

都医学研 NEWS

Jan. 2015 No.016

CONTENTS

- ◆ 特集 1
 - ・ 年頭所感
- ◆ 研究紹介 4
 - ・ 東京都立神経病院発の運動障害を可視化するシステムと再生医療への貢献の夢
 - ・ 加齢による記憶低下はグリア細胞の機能不全によることを発見
 - ・ ドーパミンが無くても歩けることを発見
- ◆ 開催報告 9
 - ・ 第4回・第5回都民講座
 - ・ 第8回・第9回都医学研国際シンポジウム
 - ・ 第4回都医学研シンポジウム
- ◆ 編集後記 12

年頭所感



所長 田中 啓二

謹賀新年。新年早々の話題としてあまりふさわしくないかもしれませんが、昨年末、私と同世代の人々の訃報に接し、泪しました。

とりわけ先輩・良友であり、また当研究所の研究評価委員会の委員を長い間務めて頂いた野本明夫先生が喉頭がんでご逝去されましたことは、真に「ウイルス学の巨星墜つ」の感強く痛恨の極みでありました。野本先生は、知る人ぞ知るヘビースモーカーであり、またワインをこよなく愛したわが国最高のウイルス学者でありました。ワインを片手にタバコの香りと煙をととても楽しんでおられた先生の風景を知る仲間たちには、先生が黄泉の国でも神様を相手に泰然として、紫煙を燻らせる姿が臉に浮かびます。合掌。

同世代の知己の訃報に接することが度重なりますと、自分の“生と死”の間に何を成すべきかを自問自答している自分がいて、芥川龍之介ではありませんが、造る瀬ない無常に“漠然とした不安”を感じる次第であります（と言っても実際は、忙しさに塗れて逡巡する時間は余りありませんが…）。

このような思いを馳せている最中、俳優高倉健の死去が報じられました。丁度その時、私は学会で中国廈門（Xiamen:旧名 Amoy）に赴いていました。廈門は台湾海峡に面した港湾都市であり、中国随一の景勝地との主催者の言でありましたが、確かに非難轟々の大気汚染とは無縁の群青棚引く海と空に溢れた快晴日を満喫しました。私はこれまで北京・上海・蘇州・西安など中国の主要都市を幾度か訪問し、その発展状況を具に観てきましたが、ここ廈門もその例に漏れず騎虎の勢いで発展を遂げる様子が都市を整備する植音や中国各地からの観光客の夥しさから窺われました。かつてのイギリスの租借地であった雰囲気も街中に散在している廈門は、同時に中国古来の歴史遺跡も多く保存されており、古代と近代がほどよく調和した美しい街（大都会）でした。その廈門で驚いたことに、「高倉健」死去のニュースがTVで速報され、多くのチャンネルが特別番組を連日流していました。庶民に人気の中国紙・新京報も、映画人としての高倉健の活動史を詳細に解説しながら、哀悼の意をトップニュースで報じていました。私を含め団塊の世代の（男たちの）多くは、「網走番外地」や「日本残侠传」などの任侠・やくざ映画に酔いしれた若い頃の記憶が甦ってきますが、その後の「幸せの黄色いハンカチ」などの数々の名作においても、スティックな印象の強い高倉健は「おとこの男」であり、私の憧憬の的でした。その高倉健が中国でこれほどの人気とは、とても不思議に思いましたが、偶然、中国に滞在していて、熱心温まる報道に触れた印象を申し上げれば、洋の東西を問わず偉大な人物が培ってきた文化交流には国境はないという感慨でした。

昨年を振り返りますと、科学の世界では、やはり「研究不正」という言葉が報道機関・週刊誌、そして世間を賑わせ騒がせました。

「研究不正」という言葉は流行語・新語ではなく、「研究」という世界の誕生当初から実在し、科学の発展と表裏の関係にあって、今更ながら根が深いと断じざるを得ない学術の宿命であります。

科学は、真実のみが存在し、誰もが犯すことのできない正義に守られた神聖な領域であると考えられがちですが、実際には、悪意に基づいた愚行が罷り通ってきた面が多々あったことを歴史が物語っております。愚かで浅はかと言ってしまうかもしれませんが、研究不正が常態化していると声高に批判をするのも付和雷同の感を拭えません。大部分の研究者たちは、日夜、誠実に、かつ寝食を惜しんで研究に邁進しているのです。

昨年の年明け、世間・科学界を震撼させた「世紀の大発見」が瞬く間に一転して「捏造疑惑」の汚名で糾弾されるという事態となりましたが、日本を代表する研究機関（しかも近年、最高の成果を挙げてきたとの評価で内外を問わず称讃を浴びてきた生命科学研究所）で発生したことは極めて不幸なことでした。さらに憂慮すべきは、このような研究不正が日本の最高学府と称されるトップ大学（そしてその他の多くの大学）で続発していることでもあります。

学術に拘わる問題が、TV・週刊誌を賑わすゴシップ記事として扱われたことは、真摯に反省すべきですが、その一部が過剰に喧伝された結果、多くの研究者たちがこの悪癖に染まっているかの印象を社会に広く与えたことは、同じ科学者として慚愧の念に耐えられません。報道機関の厳しい批判は、科学の世界に籍を置く当事者として甘受すべきこととは思いますが、適切な分析と事実に基づく報道という観点からするとやや冷静さを欠いたかと思われる報道が洪水のように流されたことは、残念でした。

度重なる研究不正の発生を、研究の過度な競争が招いた不幸な顛末として片づけるわけにはまいりません。重要なことは、研究成果を出すということは一方で研究者の功名心をそそのかし、そして、いわゆる一流誌への発表が（これ自体容易なことではありませんが、）出世や名声を得る道具として大きな手段・メルクマールになっているという現実を冷静に見極めつつ、研究不正を起こさない効果的な方策を講ずることでもあります。

研究不正は、「欲意に満ちた一部の研究者たちが打算かんせいの陥穽に墜ちたもの」と喧伝されますが、その本質は、奥底に潜む研究者たちの倫理感の喪失にあります。

戦後の民主主義に立ち、科学技術の振興こそが資源に乏しい日本の発展を支える基盤であるという論理で科学研究が奨励され、学術において自由な精神が謳歌されました。一方で、わが国独自の伝統や倫理観を蔑ろにし、大学及び科学者たちは「性善説」と「性悪説」の狭間で無関心を装い、手を拱こまねいてきた結果が今日の状況を招いたと言っても過言ではないと思うのであります。即ち、自由の獲得の代償に科学者たちは無関心の中で倫理観を喪失させたということ、さらに、この結果が教育・学術の関係者の不作為による所作であるということ強く認識するべきでしょう。これまで進めてきた（科学・倫理）教育の在り方を根本的に見直す必要があると強く思います。

一連の不正事件からの教訓として、研究成果の管理と成果の発表手続きに重大な欠陥があったことが挙げられます。

研究者が所属する機関が不正に対して成し得ることに、限界がありますが、研究者個人の自由に任せていた実験ノートを機関としての管理（公正な記録として日々の研究をトレースするというこの作法を学ぶこと）に改め、発表論文の事前点検などの対策を講ずることといたしました。これにより、公正な研究実施の作法を学び、かつ、その取り組みによって研究の不正防止に結びつけたいと思っております。もとより、これですべて防止できるとは考えませんが、有効な策の一つと思っております。

研究の不正防止は当事者を守り、関係する研究者たちを守り、引いては研究所を守ることに繋がります。このためには先ほどの手立てに加え、究極の手段は、倫理観の立て直しであり、構築が急務であると認識しております。

要は、厳しい倫理性に裏付けられた公正な論文を執筆すること、このことによってしか研究者としての未来はないという意識が支配する、そうした科学の世界を確立することであり、悪貨が良貨を駆逐するのではなく、良貨が悪貨を駆逐する如く、歴史の舞台で批評に堪え得る健全な論文の発表によってしか危機に瀕した生命医科学を救う有効な手段はないと確信いたします。

都医学研が（5カ年毎に研究体制を見直す）プロジェクト制度を導入してから10年、この4月から第3期プロジェクト研究が発足します。

第1期～第2期の10年間は、旧3研究所（懐かしさが漂う神経研・精神研・臨床研）の統合・再編に向けての取り組みに邁進、旧研究所の意識は名称とともに払拭し、多くの

輝かしい成果に彩られた結果、今では都医学研を呼称することに何の違和感も感じられなくなってきました。

私は第3期プロジェクトにおける成長こそが、都医学研を発展基調に乗せ、未来永劫の栄光を確保する布石として最も重要であると認識します。そのために第3期プロジェクト制の発足に向けて、多くの方々の協力を仰ぎながら大胆な組織改革などを進め、いわば背水の陣を敷いて取り組んでまいりました。百年の計といえば大袈裟かも知れませんが、十年の計としますと、その目論見はほぼ成功しつつあると、確信しています。

科学技術の進歩は永続的ではありますが、疾病の“進化”も永続的であります。そのためには研究所もまた永続的に存在することが必要であります。前二者(科学技術と疾病)は自然の法則に照合しますと無条件に存続しますが、研究所は、時代の要請に適切に対応して都民・国民の健康福

祉に貢献することができなければ、その存続は保証の限りではありません。

そのためには、組織体制を整え、基礎研究と応用研究の両面から有用な成果を輩出して国内外からの信用と名声を勝ち取るとともに、経験豊かな世代が未来を引き継ぐ若い世代の育成に全力を尽くすことが不可欠であります。不惑の年(昔は40歳でしたが、高齢化社会の今日では60歳前後でしょうか、)を遙かに越えた私にとって、現在、最大の楽しみは、若い研究者たちの成長と研究所の発展を見守ることにあります。個人と組織の調和、言い換えれば、個人の成長と組織の発展は不可分でありますので、両者の関係はウィンウィンであります。

研究所職員とともに、この関係が良好に成熟してゆくことを目指して、頑張ってまいります。一寸、長くなりましたが新年のご挨拶とさせていただきます。



田中啓二所長・山川民夫特別客員研究員(元 東京都臨床医学総合研究所長)が平成26年度文化功労者に選ばれました

田中啓二所長はプロテアソームを基軸としたタンパク質分解系に関する研究を包括的に推進し、タンパク質分解を21世紀における生命科学の最重要テーマの一つに押し上げるとともに、種々の研究分野において、病気からヒトの健康を守る研究へと発展させることに大きく貢献した功績が評価されました。

山川民夫特別客員研究員は新しい糖脂質を発見するなど、糖鎖研究の基盤となる優れた研究を展開した功績が評価されたものです。

11月4日に顕彰式が執り行われました。

文化功労者とは

学問・芸術上の業績を通じて文化の向上・発展に大きく貢献したと政府が認めた者を顕彰する制度。終身年金が支給される。文化に関し高い識見を有する委員で構成する文化審議会が文化の向上発達に関しとくに功績顕著な者のうちから、毎年15名ほどを文部科学大臣が決定し、文化の日(11月3日)に発表される。



平成26年度 文化功労者(皇居宮殿にて)
後列左端(田中所長)、前列右から二人目(山川民夫元臨床研所長)

東京都立神経病院発の運動障害を可視化するシステムと再生医療への貢献の夢

運動失調プロジェクトリーダー 笥 慎治
主席研究員 李 鍾昊

私達は、脳卒中、パーキンソン病、脊髄小脳変性症等の神経疾患における脳内の複雑な病態を全く新しい方法で分析し、神経疾患の治療やリハビリや治療を抜本的に革新するための「神経疾患治療ナビゲーター」というシステムを開発中です。このシステムは東京都立神経病院との長年の共同研究の産物であり、開発の背景と今後の発展—夢について紹介させていただきます。

再生医療の曙

たいていの方が、子供の頃に転んで膝をすりむいた経験があるでしょう。大人になっても、包丁やナイフでうっかり指先を切ることは時々あることです。これらの皮膚の傷では、傷んだ細胞が除去され、一週間もあれば新しい細胞で置き換えられてしまいます。再生です。ところが脳の障害では、こうはいきません。例えば脳卒中、パーキンソン病などの脳の病気では、脳の細胞が様々な原因で失われ、回路の動作に変調を来し、身体を動かす脳の仕組みに障害が現れます。脳卒中ではリハビリテーションにより、ある程度の回復が見込めます。パーキンソン病では薬による補充療法が有効です。しかしいずれも、失われた神経細胞が皮膚の傷のように自然修復して治癒に至ることは期待できません。残念ながら、脳は私達のからだの中で最も再生能の低い器官の一つだからです。

そんな中、テレビや新聞の報道でご存知の方も多いと思いますが、iPS細胞を利用した再生医療を難病の治療に適用する臨床研究が昨年理化学研究所で始まりました。最初に加齢黄斑変性における視機能の低下に対する治療が行われ、現在それに続く見込みなのが、パーキンソン病に対する細胞移植治療です。現状では、来たるべき最先端治療の評価は、古典的な神経学的診断法を中心に行われると予想されます。治療技術の進歩が、診断・評価の技術の進歩を完全に抜き去った状況です。本来、新しい治療法は病態評価の革新を伴うものであり、現状は理想的とは言えません。そこには突然のiPS細胞革命という特殊要因もありますが、もう一つ神経疾患の特殊な事情があります。

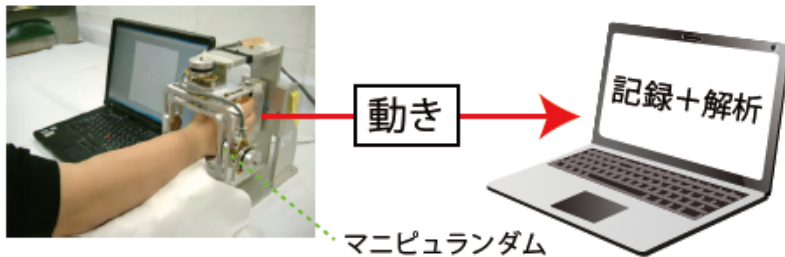
神経疾患は現時点でもその多くは根治的治療が困難です。この神経疾患の診断・評価に最も力を発揮しているのが、神経学的診断法です。これは、多くの神経学者による不

断の改良が積み重ねられてきた体系であり、その主要部分は遅くとも100年前には確立し、その後大きく変わっていません。その主な理由は：1) この診断法が歴史的な名医達の経験と思索を凝縮した極めて完成度の高い診断手技であること、2) 根治的治療が行えない状況では、診断後の患者さんに更なる負担を強いて追加の評価を行う動機に乏しかったこと、3) 脳機能の解明が遅れていること、の3つです。脳機能の研究者として3)には忸怩たるものがありますが事実ですし、仕組みが理解出来なければ修理が難しいのは仕方ありません。このような状況では、病名(障害部位)の特定に極めて有効な神経学的診断法で十分だったわけです。新たな評価方法が望まれる環境が整っていなかったと言えます。

都立神経病院との連携

今から10年ほど前に、私が東京都神経科学総合研究所(H23年度に移転改組により公益財団法人東京都医学総合研究所に統合)に着任したとき、まだヒトのiPS細胞は存在せず、ES細胞を用いた実験的再生医療が世界的に模索されていました。私自身は脳のネットワークの働きを研究するシステム神経生理学の研究者であり、再生医療も神経疾患の臨床も素人です。しかし、将来夢の治療が実現されるとき、神経疾患の病態評価が現状のままではいけないという予感がありました。そして新しい評価方法の確立に、自分の研究を役立てられないかと考えました。幸い私の問題意識は孤立したものではなく、臨床にも同じ考えの方がおられました。お隣にあった東京都立神経病院・脳神経内科部長(当時の鏡原康裕先生もそんな同志の一人でした。意気投合した私達は、新しい時代の夢の治療法出現に備えて、脳の身体を動かす機能の新しい評価方法を開発する共同研究を立ち上げました。幸い、研究所と神経病院とは数多くの共同研究の実績があり、このような共同研究が当たり前に行える土壌が出来上がっていました。さらに研究所と神経病院から「都立病院等連携研究」としてのサポートをいただき、鏡原先生、東工大から来た李鍾昊研究員、そして私の3人による共同研究が始まりました。神経病院3階の「キネシオロジー室(kinesiology:運動学)」という、患者さんの身体の動きを検査するための部屋の一角に計測機材(図1)を持ち込み、毎週水曜午後の研究が始まりました。

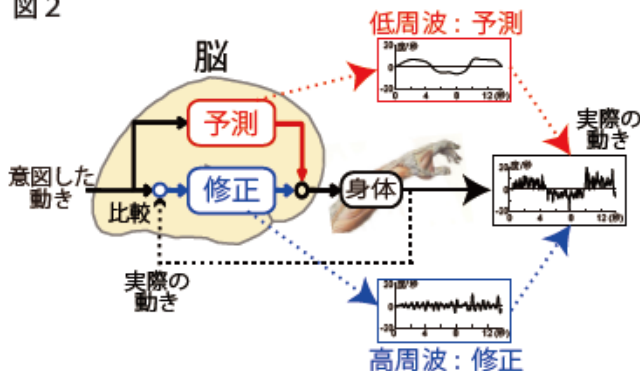
図1



計測システムの概要

被験者は、「マニピュランダム」と呼ばれる機械装置を手首で操作し、コンピュータ画面のカーソルの位置をコントロールする。マニピュランダムで計測される手首の動きを分析して、図2に示すような情報を抽出する。

図2



運動制御の予測と修正の分離

予測と修正の動きは、脳の中で別々に作られているが、身体の動きとして現れる前に足し合わされるため、単独の成分を見ることはできない。このシステムでは2つの成分を低周波と高周波に振り分けるような運動を行うため、数学的方法で分離が可能になった。

スタートの時点で、私達は目標を立てました。①脳の運動を司る部分の機能を定量的に分析出来るシステム；②痛くないシステム；③簡便で患者さんの負担が少ないシステム；この3つです。②と③は計測を反復して行うために必須です。患者さんに我慢や努力を強いような計測では、繰り返し行えないため、病態の変化を長期に追跡する目的には使えません。①は少々説明が必要です。「脳の運動を司る部分」といっても、具体的な場所が知られているわけではありません。そこで「予測」と「修正」という、人間の身体を動かす仕組みの根幹にある(その存在が確信できる)2つの成分を、患者さんの動きの中から探し出す方針を決めました。また被験者の行う運動課題は、運動障害の患者さんや高齢者を前提に、ゆっくりとした目標追跡運動を採用しましたが、このゆっくりとした動きが目標達成の鍵でした。

運動障害の見える化を目指して

その後の予測と修正の分離に至る数年間の試行錯誤を手短にまとめます。私達は、多数の患者さんと研究所のボランティアの方々のご協力のおかげで、運動制御の予測と修正の成分を抽出・評価する世界初の分析システムを開発することができました(図2)。この図は人間が意図した動きを行うときの脳の動きを模式化したものです。左端の「意図した動き」が「予測」のモジュールに入り、予測制御の運動指令が「身体」に出力されます。この予測的運動指令による「実際の動き」の感覚情報がすぐに脳に送られ、「意図した動き」と「比較」されます。意図したように動かすことができず、両者の間に食い

違いがあれば、その誤差が「修正」のモジュールに送られ、修正(フィードバック)の運動指令が「身体」に出力されます。実際の予測と修正は同時に働き、身体の動きになる前に足し合わされてしまうため、肉眼での分析は不可能です。ところがこのシステムでは、目標が非常にゆっくりと動くため、それを予測する動きも低周波になります。一方、修正の動きは素早く行われるため高周波になり、その結果2つの成分が異なる周波数に分かれます。異なる周波数の成分はフーリエ変換と呼ばれる数学的な技術で容易に分離できるため、この技術を利用するアイデアによって、それまで誰にも実現できなかった予測と修正の分離・分析が可能になりました。このシステムに関連して、これまでに国内特許2件、米国特許2件を取得することが出来ました。

次に、この分析がどのように「ナビゲーター」に結びつくのかを説明します。患者さんの動きから予測と修正の2成分を分離し、各成分の正確さ(仮に)XとYを計算すれば、その時の患者さんの脳機能を評価する2つの指標の組(X,Y)が得られます。ご存じの様にこの様な数字の組は、2次元の座標とみなせます。この座標が、患者さんの脳機能の病態を反映して動きます。検査を繰り返し行い、患者さんの「病態座標」を次々にプロットすると、患者さんの病態変化を表すグラフが得られます(図3)。疾患毎に多くの患者さんで「履歴」を蓄積し、地図上の「道」として書き込んでおけば、新しい患者さんの地図上の位置により、今後どの様な病態の変化を取る確率が高いか予測が可能になると期待されます。これが「神経疾患治療ナビゲーター」のコンセプトです。

図3



神経疾患治療ナビゲーターのイメージ

図2のシステムで得られる運動制御の2つの指標を、患者さんの病態指標として利用し、治療開始から治療目標に向かってガイドする。

「ナビゲーター」の現状は、まだまだプロトタイプ段階であり、本格的に再生医療のお役に立てる力はありません。これから脳卒中、パーキンソン病、脊髄小脳変性症等で多数の患者さんからデータを蓄積し、それぞれの「地図」となるデータベースを作成する、学問的にも実用的にも腕力を要する課題が待ち構えています。しかしこの共同研究を始めた当時は「夢」であったシステムが、実現に向けて前進してきたことも事実です。様々な神経疾患の再生医療が本格的に実用化されるには、もう少し時間がかかりそうですので、10年後

の再生医療への貢献を目指して開発を進めていきたいと思えます。幸い、東京都立神経病院長の磯崎英治先生、新井信隆・副所長、石塚典夫・病院等連携研究センター長、林雅晴・こどもの脳プロジェクトリーダーのご高配により、神経病院のグループと新しい研究課題に取り組めることになり、現在その手続きを進めております。最後に、この場をお借りして、これまで私達の研究をご支援下さった本当に多数の関係者の皆様に深く御礼申し上げます。

加齢による記憶力低下はグリア細胞の機能不全によることを発見

米国科学雑誌「Neuron (ニューロン)」に学習記憶プロジェクトの齊藤実参事研究員、堀内純二郎主席研究員らの研究成果が発表されました。

学習記憶プロジェクトリーダー 齊藤 実
主席研究員 堀内 純二郎

歳を取ると起こる記憶力の低下(加齢性記憶障害)は、ヒトだけでなく寿命が1~2ヶ月と短いショウジョウバエにも現れます。ショウジョウバエでは色々な遺伝子の変異体を使って調べることも容易です。こうした理由から我々はショウジョウバエを使い、加齢性記憶障害がどのような遺伝子の働きにより起こるのか?について調べ、記憶形成に重要なPKA(プロテインキナーゼA)の活性が、歳を取ると逆に記憶力を低下させる(PKAの活性が低下している変異体では加齢性記憶障害が抑制される)ことなどを明らかにしてきました(参考文献1, 2)。

しかし、PKAの活性は歳をとっても変わらず、何故PKAの活性を下げることで加齢性記憶障害が抑制されるのか不明でした。今回我々は加齢に伴うタンパクの発現に着目した解析を行い、加齢により発現が増加するピルビン酸カルボキシラーゼ(PC)がPKAの下流で働く原因因子であることを突き止めました。

PKAの変異体は加齢性記憶障害が抑制されていますが、寿命は野生型と変わりません。従って、加齢性記憶障害が起こる野生型とPKA変異体との間で加齢によるタンパク発現

の変化を比べれば、加齢性記憶障害に関係するタンパクの発現変化を見つけることが出来ます。加齢に伴い発現量が増加し、加齢体での発現量がPKAの変異体では野生型と比べ顕著に低いタンパクの一つとして、ショウジョウバエのPCホモログ(dPC)を同定し、dPCのヘテロ変異体dPC/+ではPKAの変異体同様加齢性記憶障害が抑制されていることをみつけました。

PCは哺乳類脳ではグリア細胞に主として発現していますが、ショウジョウバエでもdPCはグリア細胞で顕著に局在し、dPC/+のグリア細胞選択的にdPC遺伝子を発現させたところ、dPC/+で抑制されていた加齢性記憶障害が起こりました。一方、神経細胞選択的に発現させても加齢性記憶障害はdPC/+で依然として抑制されていました。こうした結果から、加齢によりdPC発現量がグリア細胞で増えると記憶障害を引き起こすことが分かりました。

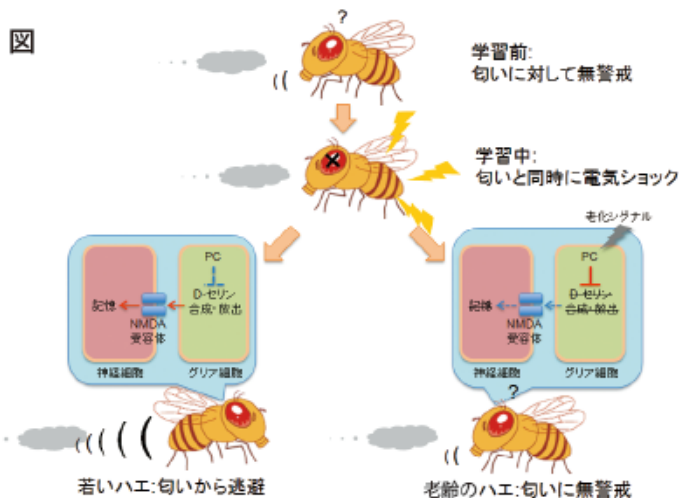
dPC/+は老化が抑制されたため一緒に加齢性記憶障害も抑制されたのでしょうか?しかし寿命を調べたところ正常でした。また、老化の主たる要因と考えられている酸化ストレスを上昇させてもdPCの発現量は変化せず、記憶も正常

でした。逆にdPCを過剰発現して記憶障害を誘導しても酸化ストレスは蓄積しませんでした。これらの結果はdPCの発現上昇は個体老化とは関係ないことを示唆しています。

では、dPCの活性が上昇すると何故記憶障害が起こるのでしょうか？dPCにより合成されるオキサロ酢酸と、オキサロ酢酸から合成されるアスパラギン酸は、NMDA受容体の共役リガンド*D-セリンの合成酵素(セリンラセマーゼ)の内因性阻害剤として働きます。加齢性記憶障害を示す加齢体ではD-セリンの脳内含量が顕著に減少していました。逆に加齢性記憶障害が抑制されているdPC+/+では老齢体となっても高いD-セリンレベルが維持され、D-セリンを摂取させると加齢性

記憶障害が改善されました。以上の結果から、加齢によりdPCレベルが増加することでD-セリンの合成が阻害されること、その結果NMDA受容体シグナリングの低下を招くことで記憶力が低下することが示唆されました(図)。

本研究から、加齢による記憶力低下は神経細胞の機能低下だけでなく、グリア細胞での代謝障害と、それに伴う(D-セリンなどを介した)神経-グリア相互作用の機能不全にも一因があることが示唆されました。dPCレベルの上昇が老化に伴う酸化ストレスの上昇に依存しないのであれば、どのような老化シグナルがdPCレベルを上昇させるのか？このような老化シグナルの同定が次の重要なステップといえます。



PCによる加齢性記憶障害の発現

若いハエではD-セリンの合成を抑制しないようにPCレベルが抑えられている。このため記憶保持に必要なD-セリンが供給され、条件付けによる匂い記憶が保持されハエは危険な匂いを避ける。加齢体では未同定の老化シグナルによりPCレベルが上昇する。結果としてD-セリン合成が低下し、神経細胞に十分なD-セリンが供給されないため、記憶障害が起こる。

本文献情報

Yamazaki D, Horiuchi J, Ueno K, Ueno T, Saeki S, Matsuno M, Naganos S, Miyashita T, Hirano Y, Nishikawa H, Taoka M, Yamauchi, Y, Isobe T, Honda Y, Kodama T, Masuda T, Saitoe M*. Glial dysfunction causes age-related memory impairment in Drosophila. Neuron 2014, 84, 753-763. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.09.039

参考文献情報

- 1 Yamazaki D, Horiuchi J, Miyashita T, Saitoe M. Acute inhibition of PKA activity at old ages ameliorates age-related memory impairment in Drosophila. J Neurosci 2010, 30, 15573-15577. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3229-10.2010.
- 2 Yamazaki D, Horiuchi J, Nakagami Y, Nagano S, Tamura T, Saitoe M. The Drosophila DCO mutation suppresses age-related memory impairment without affecting lifespan. Nat Neurosci. 2007, 10, 478-484. doi:10.1038/nn1863

* D-セリン: グリア細胞から放出されるアミノ酸。学習記憶に必要な、神経細胞にあるNMDA受容体の機能を亢進させる。

ドーパミンが無くても歩けることを発見

米国科学誌「Neuropsychopharmacology」に依存性薬物プロジェクトの池田和隆参事研究員、パーキンソン病プロジェクトの橋本款副参事研究員らの研究成果が発表されました。

依存性薬物プロジェクトリーダー 池田 和隆

ドーパミンは神経伝達物質の一つで、人格、運動、動機など、極めて重要な脳機能を担っています。パーキンソン病ではドーパミン神経細胞が脱落して運動失調を示し、ドーパミン前駆体のL-ドーパを摂取して脳内のドーパミンを補充す

ることで治療されています。一方、統合失調症では多くの場合ドーパミン量が上昇することで幻覚や妄想が現れ、ドーパミン神経伝達を抑制するハロペリドールなどの抗精神病薬によって症状が消失します。つまり、ドーパミン量が少な

ければ活動量が少なくパーキンソン病となり、ドーパミン量が多過ぎると過活動となり統合失調症の症状が現れると考えられてきました(図)。ところが、普段ほとんど動くことができないパーキンソン病患者が火事など特殊な状況下では動けるという奇異性歩行(kinesia paradoxia)や、ハロペリドールなどの抗精神病薬では治らないけれどクロザピンという抗精神病薬では治る統合失調症症状があることも、一方で知られていて、そのメカニズムはわかっていませんでした。

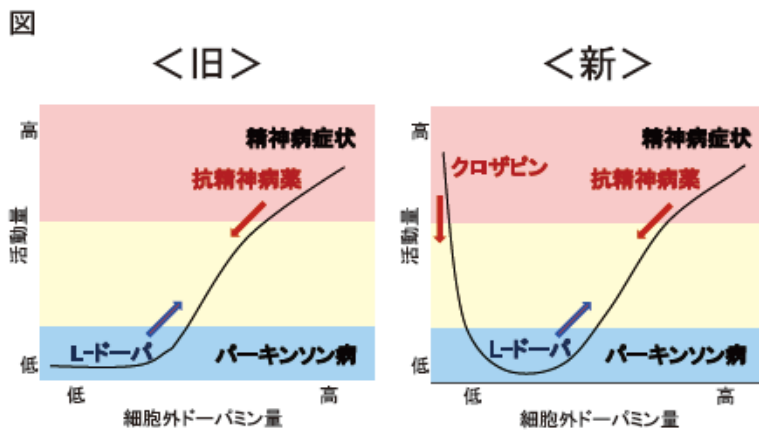
依存性薬物プロジェクトおよびパーキンソン病プロジェクトでは、福島県立医大の小林和人教授、東京大学の柳原大准教授、ノースウェスタン大学のメルツァー教授らとともに、ドーパミン欠乏マウスの解析を行い、ドーパミンが無くても歩けることを発見しました。ドーパミン欠乏マウスは最初はいち歩も動きませんが、徐々に動くようになり、数時間後には普通のマウスよりもよく動くことがわかりました。この時の歩行を詳しく分析したところ、パーキンソン病の症状に似た歩行パターンが若干現れていましたが、ほぼ正常な歩行でした。

ドーパミン欠乏マウスが示す多動に対して、ハロペリドールとクロザピンという抗精神病薬を投与したところ、ハロペ

リドールは全く効果が無く、クロザピンは多動を抑えました。ハロペリドールはドーパミン受容体を阻害する作用が主ですが、クロザピンには他にも様々な分子標的があることが知られています。そこで、選択的な薬剤を用いることでクロザピンがもつ複数の作用を1つ1つ個別に調べたところ、クロザピンが持つムスカリニックアセチルコリン受容体を作動させる作用が、ドーパミン欠乏マウスの多動を抑えることがわかりました。

ドーパミン欠乏マウスにおけるアセチルコリンシステムについて調べたところ、細胞外アセチルコリン量が低下していることとアセチルコリンの合成酵素の量が減少していることを見出しました。ドーパミンが欠乏するとアセチルコリンの量が低下して、異常な多動が現れた可能性が考えられます。

従来、細胞外ドーパミン量と活動量は相関すると考えられていましたが、今回の結果から、細胞外ドーパミン量が極端に減少すると、むしろ活動量が上昇するという常識を覆す結果が得られました。さらに、この異常な多動は、クロザピンによって抑制できることが明らかとなりました(図)。



細胞外ドーパミン量と活動量に関する新旧モデル

(旧)従来のモデル。細胞外ドーパミン量が増えると活動量が上がリ、上がり過ぎると精神病症状が現れ、抗精神病薬によって細胞外ドーパミン量を下げれば症状が抑えられ、逆に、細胞外ドーパミン量が減ると活動量が下がり、下がり過ぎるとパーキンソン病となり、ドーパミン前駆体のL-ドーパを投与すると細胞外ドーパミン量が増えて症状が抑えられると考えられていました。(新)今回の研究結果から、細胞外ドーパミン量が極端に減少するとむしろ活動量が上昇し、この異常行動は抗精神病薬の一つであるクロザピンによって抑制されることが明らかになりました。

パーキンソン病患者では、ドーパミン神経伝達を亢進させる治療が行われていますが、今回、ドーパミンが無くてもほぼ正常に歩くことができることが明らかになったので、ドーパミン神経伝達を逆に抑えることで治療効果が出る可能性も考えられます。

統合失調症は罹患率が1%程度と高く、社会的損失が大きく社会的関心も高い疾患ですが、その病態メカニズムは十分にはわかっていません。統合失調症患者の中には、通常の抗精神病薬では効果が限定的でクロザピンによって

劇的に症状が改善する例が知られています。また、ムスカリニックアセチルコリン神経伝達が統合失調症の症状と関連する可能性も近年指摘されてきています。今回、クロザピンおよびムスカリニックアセチルコリン作動薬で抑制されるドーパミン欠乏マウスの行動異常は、このような未解明の統合失調症の病態メカニズムの解明に繋がる可能性が期待できます。

本成果は2014年11月6日の日経産業新聞の記事で紹介されました。

参考文献情報

Hagino Y, Kasai S, Fujita M, Setogawa S, Yamaura H, Yanagihara D, Hashimoto M, Kobayashi K, Meltzer HY, Ikeda K. Involvement of cholinergic system in hyperactivity in dopamine-deficient mice. *Neuropsychopharmacology* 2014 Nov 4. doi: 10.1038/npp.2014.295.

■第4回都民講座（平成26年9月19日実施）
「若年性認知症を地域で支えるために」

講師：熊本大学神経精神科教授 池田 学



池田 学 先生

「若年性認知症」とは64歳までに認知症を発症する場合があります。老年期（65歳以上）発症の認知症と異なり、家計や家庭を支えている年代であること、高齢者の場合より社会的支援体制が不十分であることなど、多くの問題を抱える領域です。講師の池田学熊本大学教授は、本邦における認知症臨床医学の中心的研究者・指導者のひとりであるとともに、全国に先駆けて、熊本県において、認知症疾患医療センターを核とする認知症の医療・支援体制を構築したことで知られています。その手法は「熊本モデル」と呼ばれ、他の地域における認知症疾患医療センター整備の見本となっています。

池田先生の講演は、まず若年性認知症の診断の難しさを説明することから始まりました。老年期の認知症は発症から平均3年で専門外来を受診するのに対して、若年性認知症では平均5年を要するという調査結果が示されました。本人・家族にも、かかりつけ医にも、「まさかこの年齢で認知症とは…」という先入観があります。さらに、臨床像が高齢発症の場合と異なることがあります。まず、高齢者では過半数を

占めるアルツハイマー病の割合がやや低く、かわりに前頭側頭型認知症が多い、アルツハイマー病であっても若年性の場合、男女差がなく（高齢では女性＞男性）、記憶障害はやや軽く、一方、注意障害、視空間性障害、言語理解障害などは重い傾向があるなど病像が異なります。

適切に診断されたとしても、その後の治療や介護に難しい点があります。仕事をどうするか、それに関連して家庭の経済的問題、デイケアに通う場合でも対応可能な施設が少ないこと（居場所のなさ～大半の施設は高齢者を前提としたプログラムを提供している）などが若年性認知症の医療・介護を困難にしています。さらに行動症状が強く社会的トラブルを引き起こすことが多い前頭側頭型認知症の割合が大きいことも問題です。

このような説明の後、上述の「熊本モデル」はこのような若年性認知症の当事者・家族を支える機能も果たしていることが紹介されました。熊本大学が基幹型センターとなって人材育成につとめ、県内9ヶ所に設置した地域拠点型センター（県内全域に“乗用車で30分以内の距離”を目安に配置されている）に専門家を派遣して、そこを起点として地域包括支援センターやかかりつけ医との連携をはかることで、より専門性の高い医療・支援の提供が可能になったということでした。

（認知症・高次脳機能研究分野 秋山 治彦）

■第5回都民講座（平成26年10月17日実施）
「ウイルス感染症と戦う」

講師：ウイルス感染プロジェクトリーダー 小池 智
国立感染症研究所・エイズ研究センター・センター長 俣野 哲朗



小池 智 研究員

第5回都民講座が去る平成26年10月17日（金曜日）千駄ヶ谷の津田ホールにて行われました。今回は「ウイルス感染症と戦う」というテーマを掲げ、東京都医学総合研究所が主催し、文科省新学術領域研究班「ウイルス感染現象における宿主細胞コンピテンシーの分子基盤」の共催として行わせていただきました。本年もエボラウイルスのアフリカでの流行や我が国でのデングウイルスの流行があり、ウイルス感染症に関する関心や危機感が高まっているところです。そ

のような背景もあり、当日108名の方々が講座に参加されました。

講座はまず、筆者がウイルスの特徴、感染のメカニズム、ウイルスと宿主の戦いについて概説しました。その後私が「手足口病の重症化を探る」というタイトルで、近年アジア諸国で大きな流行を見ているエンテロウイルス71による手足口病の現状を概説し、その対策として我々が行っている都プロジェクト研究並びに新学術領域研究班としての取り組みについて説明させていただきました。続いて国立感染症研究所・エイズ研究センター・センター長の俣野哲朗先生に「エイズ克服へのチャレンジ」というタイトルで、現在の世界並びに日本にエイズの発症状況、発症のメカニズム、行政の取り組み、さらにご自身の研究であるエイズワクチン

開発について非常に分かり易い解説をしていただきました。

我が国では高校までの教育課程の中にウイルス感染症の教育はありません。従ってウイルス感染症に対する知識の浸透は非常に大切なことです。講座を通じてウイルス感染症研究の重要性と困難さをご理解いただくことができたのではないかと考えております。また、日

頃は都民の方々に直接研究成果を伝える機会はあまりないので、この機会に基礎研究から都民への還元の連続性を考えることの重要性を再認識することができた次第です。一部の方々から内容が難しいとお叱りも頂きましたことは反省点として、ご参加いただいた方々に深く感謝申し上げます。

(ゲノム医科学研究分野 小池 智)



侯野 哲郎 先生

■ 第8回国際シンポジウム (平成26年9月5日実施)

講師: 依存性薬物プロジェクトリーダー 池田 和隆
主席研究員 笠井 慎也

2014年9月5日に、「痛みの調節とオピオイド機能」をテーマにした第8回都医学研国際シンポジウムを開催いたしました。エール大学、ペンシルバニア大学、トロント大学、UCLAから計4名のエキスパートを招聘し、国内からも当該研究分野の第一線でご活躍中の100名以上の先生方にお集まりいただき、10の講演と、その後に討論会を行いました。また、本年はちょうど池田が鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会の世話人代表を務めているので、第34回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウムを9月5、6日に当研究所で本国際シンポジウムと一部同時開催いたしました。

痛みとは“実質的または潜在的な組織損傷に関連する、あるいはこのような損傷を表わす言葉で述べられる不快な感覚・情動体験”です(国際疼痛学会の定義)。痛みは怪我や火傷など組織損傷を防ぐのに必要な防御反応ですが、過剰な痛みは不快感を惹起しQOLを低下させることから、早期に、そして適切に治療することが重要です。また、鎮痛薬による

痛みの治療効果や副作用は個人で著しく異なり、効果的な疼痛治療を妨げる原因の一つに挙げられています。本国際シンポジウムでは、痛みの調節や鎮痛薬の作用に焦点を当て、分子生物学、生理学、遺伝学といった様々な分野の専門家を招いて包括的な議論を行い、将来における効果的な疼痛治療法の確立を目指しました。

当該研究分野では、従来は行動薬理学的な研究が主流でしたが、現在はゲノム解析や詳細な分子レベルの研究手法が導入されてきていることや、依存症や快・不快情動発現との関連など心の研究と融合して研究分野が広がりつつあることを実感する機会となりました。

このようなシンポジウムを企画する機会をいただき、開催に向けて多くの方々からご支援いただき、当日も多数で参加、ご協力いただきましたことに、心より感謝申し上げます。

(精神行動医学研究分野 池田 和隆)



参加者集合写真

■ 第9回 国際シンポジウム（平成26年11月20日実施）

講師：心の健康プロジェクト 主席研究員 西田 淳志

International Symposium on Promoting Recovery of Young People with Psychosis:
The iFEVR and iphYs Joint Meeting in Tokyo 2014

少子高齢化の進む先進各国において、若者の健康と活力は、地域や社会の発展の基盤であり、それらに影響を与える疾病や障害の影響を最小限する取り組みや研究が求められています。先進国において若者の健康と生活に影響を与える最大要因は、精神疾患や自殺であり、それに対する効果的な予防やリハビリ法の開発が近年国際的に大きく進展しています。

統合失調症をはじめとする精神病性疾患は、主として若年期に初回発症します。幻聴や妄想といった症状がはじめるのははっきりと出現したエピソードを「初回エピソード精神病」と呼び、そうした体験をしている若者に対してタイムリーに適切な支援を提供すること（早期支援）によって、より良い回復（リカバリー）を得られる可能性がこれまでの国際的な研究によって示唆されてきました。

第9回都医学研国際シンポジウムでは、「International Symposium on Promoting Recovery of Young People with Psychosis: The iFEVR and iphYs Joint Meeting in Tokyo 2014」というテーマのもとで、精神病性疾患を体験している若者たちの回復、特に、「就学・就労」と「身体的健康」の回復をいかに効果的に支援するか、についてこの分野の臨床研究をリードする各国の研究者、またサービス

ユーザーやその家族のメンバーが集まり、最新の臨床実践や研究動向について情報共有し、当該分野の今後の発展について活発な議論がなされました。

前半のセッションは、統合失調症など精神病性疾患を経験している若者の復学・復職の可能性を最大限に高めるための研究・臨床実践・政策を推進する国際的ネットワーク(iFEVR)の研究者、臨床家によるセッションで、各国の先進的実践、それに関する効果検証研究により統合失調症の若者の多くが競争的雇用に着くことが可能であること、また、発病後の就学継続支援がタイムリーかつ集中的に提供されることによって、その後の復学・復職可能性が大きく伸びることが報告されました。

後半のセッションは、統合失調症などの精神病性疾患を経験している若者の「身体的健康」を発病初期から保持・増進するための研究・臨床実践・政策を推進する国際寝ネットワーク(iphYs)の研究者、臨床家、サービスユーザー、家族ケアラーによるセッションで、統合失調症を経験している人たちの平均寿命が15～20年短いという身体健康格差を是正するための臨床実践や社会的取り組み、研究に関する包括的な議論が展開されました。



日本の取組の発表に対してスタンディングオベーションをする参加者

●開催報告●

■第4回 都医学研シンポジウム（平成26年11月14日実施） 「家族と当事者からみた精神科医療・精神医学」

主催：統合失調症・うつ病プロジェクトリーダー
糸川 昌成

子供のころ、目覚まし時計やラジオを分解するのが好きでした。精巧に組まれた真空管の曲線に見とれながら、遠く離れたスタジオからアナウンサーの声が届くカラクリにほれ惚れとしたものです。

だから、医学部で眼の解剖を学んだ時は、進化の過程で到達した光学機器でもかなわない精密な構造に感動しました。やがて、医者になると、臨床のかたわらで分子生物学というミクロの研究に没頭するようになります。心が脳に宿るとするならば、精神の病気は脳を解明すればわかるはずだ。かつて肺病と恐れられ偏見に苦しめられた結核も、結核菌が発見され、ストレプトマイシンで治療できるようになったら差別がなくなったではないか。つまり、脳の原因が分かれば、統合失調症も偏見がなくなると考えたのです。

ミクロを解明することが当事者の救済につながる。そう信じて、25年にわたりDNAの研究に取り組みました。ところが、どうやら部品の研究では精神の病気は解明できないのではないかと思ひ始めます。心が脳に宿るのは間違いなさそうだけれど、脳を解体しても心は分かりそうにない。統合失調症は脳の不調で生じているようだけれど、薬で部品を修理するだけで当事者は健康を回復しないらしい。健やかに治るには、文脈を生きる人としてもてなされる必要がある。そんな当たり前のことを、25年部品を研究してきて気付きました。

私が経験した曲折は、精神医学の曲折でもありました。それは、1980年代に精神医学が生物学に大きな期待を寄せ

たからです。全体は部分の集まりであるという生物学の発想から、操作的診断もマニュアル化された投薬も提案されたのです。つまり、チェックリストを使って不具合を発見し、こわれた部品は薬で修理するか交換（臓器移植）すればいい。はたして、こうした思想は当事者と家族へ、どのような世界を提供したのでしょうか。

平成26年11月14日、5人の当事者と家族が千駄ヶ谷で集まりました。当事者で家族の小児精神科医（夏苺郁子先生）、家族であるマンガ家さん（中村ユキさん）、当事者の芸人さん（松本ハウスさん）、家族である分子生物学者（糸川昌成）。それぞれが生きのびた過去と回復した現在について語り合い、互いの生き方を確かめ合いました。自分たちが経験した過去よりも、少しでも未来が良くなりますようにと祈りをこめて。



総合討議

編集後記

皆様、明けましておめでとうございます。都医学研NEWS第16号が発行されました。所長の年頭所感にありますように、2014年は、STAP細胞をはじめとする研究不正の問題、日本版NIH発足など、医学研究における激動の1年であり、都医学研でも医学研実験ノートと論文事前点検制度が導入されました。一方、研究員の研究紹介にありますように、2014年4月に発足した、病院等連携研究センターを中心に、臨床医療機関との協働が着実に進められています。他にイベント報告に加えて、加齢性記憶障害でのグリア細胞機能不全、ドーパミン欠乏マウスに関する最新研究成果も掲載されています。2015年4月よりいよいよ第3期プロジェクトが開始されます。先端研究が透明性をもって遂行されることが期待されます。 (MH)

都医学研 NEWS

Jan. 2015 No.016

平成27年1月発行

●編集発行

公益財団法人

東京都医学総合研究所

〒156-8506 東京都世田谷区上北沢2-1-6

TEL: 03-5316-3100(代)

FAX: 03-5316-3150

E-mail: toiwase@igakuken.or.jp

http://www.igakuken.or.jp/

●印刷/ヨシダ印刷株式会社

100
ANNOUNCING

VERTICAL
GAL.INK