

# 都医学研 NEWS

Apr. 2016 No.021

## CONTENTS

- ◆ 特集 ..... 1
  - ・ iPS細胞のゲノム編集による疾患の治療法の開発
- ◆ 研究紹介 ..... 4
  - ・ 皮膚の健康と病気を調節する脂質の新しい役割の発見
  - ・ 右巻き、左巻き？2重、3重、4重らせん？一形を変えるDNAの重要性の発見
  - ・ パーキンソン病のレヴィー病変のひろがりの背景にある秩序
  - ・ タウの異常構造の違いによる認知症の生化学分類
  - ・ ヒトの『進化の記憶』を鳥の脳から解き明かす
- ◆ 開催報告 ..... 9
  - ・ 第6回・第7回・第8回都民講座
  - ・ 第20回・第21回サイエンスカフェ
- ◆ 編集後記 ..... 12

## iPS細胞のゲノム編集による疾患の治療法の開発



再生医療プロジェクトリーダー  
宮岡 佑一郎

### iPS細胞が広げる再生医療の可能性

私達の身体をつくる多種多様な細胞は、たった一つの受精卵が分裂を繰り返して生み出されます。ある細胞が特定の細胞種に変化していくことを分化といい、どんな細胞種にも分化できる能力を分化多能性といいます。分化多能性は、受精卵から生み出された細胞が分化し、それぞれの個性と機能を獲得するにつれて失われていきます。しかし、その常識を覆したのが山中伸弥先生らのiPS細胞(induced pluripotent stem cell、人工多能性幹細胞)です。iPS細胞技術は、遺伝子の力を借りて一度分化してしまった細胞を、分化多能性を持つ細胞へと戻します。したがって、皮膚の細胞からiPS細胞を作製し、さらにそのiPS細胞を心臓の細胞へ分化させるといったことも可能になりました。iPS細胞を使うことで、患者さん自身の細胞を使った移植治療や、疾患を培養皿中で再現することによる創薬など、再生医療の可能性は大きく広がりました(図1)。

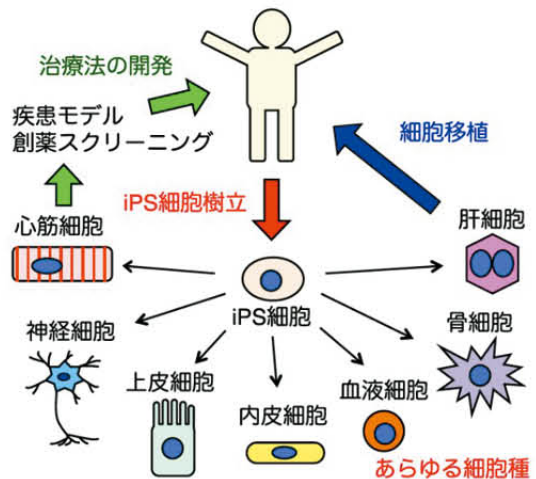


図1. iPS細胞が広げる再生医療の可能性

### iPS細胞の遺伝情報を操作できれば...

2014年には理化学研究所などのグループが、世界初となるiPS細胞由来の細胞の移植手術を行い、細胞移植治療の可能性は高まっています。しかし、遺伝病の場合はその原因となる変異が患者さんの遺伝情報の中に最初から含まれているため、患者さんから作製したiPS細胞も同じ変異を持ちます。したがって、この細胞を移植してもまた同じ問題が起きてしまうと考えられます。

また、iPS細胞を使って培養皿中で病気を再現する研究も盛んに進められています。遺伝病研究ではこれまで、変異を持つ患者さん由来のiPS細胞と、変異を持たない健康な人由来のiPS細胞を比較してきました。しかし、人はたとえ親子でも持っている遺伝情報が異なります。みなさんは

小学校で「対照実験」を習ったのを覚えているでしょうか。ある条件の差（この場合は変異の有無）によってもたらされる結果の差（この場合は細胞が病気ようになるか）を比較し、もともとの条件の差が持つ効果を調べる実験です。ある変異の効果を調べたいときは、その変異の有無以外は全く同じ条件の細胞を比較すべきですが、人はそれぞれ持つ遺伝情報が異なるため、そのような iPS 細胞を得ることはできませんでした。つまり、小学校で習う対照実験を、私達本職の研究者でも厳密には行えなかったのです（図2）。

こうした問題は、iPS 細胞の遺伝情報を操作できれば解決するのですが、そのような技術はなかなか実現しませんでした。

### ゲノム編集技術の発展

iPS 細胞は生命科学における革命でした。それは、2006 年の発表からわずか 6 年後の 2012 年に山中先生がノーベル賞を受賞されたことから明らかです。奇しくもこの 2012 年に、生命科学にもう一つの革命が起こりました。ゲノム編集技術の発展です。ゲノム編集技術は、私達の細胞の中にある遺伝情報の好きな部分を選んで操作できる技術です。この技術は瞬間に世界中に広がり、iPS 細胞と同様に数年の間のノーベル賞が確実視されています。この技術こそが私達が待ち望んだ、iPS 細胞の遺伝情報の操作を可能にするものでした（図2）。

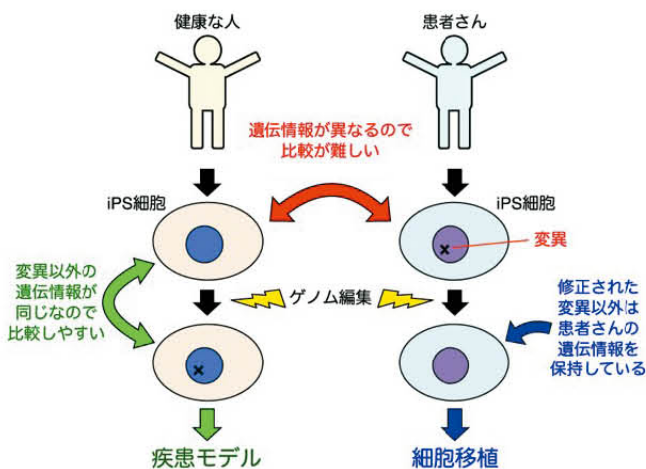


図2. iPS細胞のゲノム編集による研究

### 30億塩基の中の1塩基だけを交換する

遺伝情報は細胞の中のDNAという物質にあります。DNAはアデニン(A),チミン(T),グアニン(G),シトシン(C),という4種類の塩基が紐のように一列に繋がった構造をしています。この4種類の塩基がどのような順番で並ぶかで、遺伝情報を細胞に伝えます。いわば、4種類の文字を使って、暗号のように細胞の設計図が作製されているようなものです。人の全ての遺伝情報(ゲノムといいます)はこの塩基が30億個集まって構成されています。多くの病気は、この30億個のうちたった1つが、例えばCからAに代わってしまうことで起こります。しかし、上述のゲノム編集技術を使っても、30億個もある塩基中のたった1つの塩基の交換を行うのは非常に困難でした。私達は、ゲノム編集技術に加えて、デジタルPCR※と呼ばれる最新の技術などを駆使することで、この難問を解決し30億塩基の中のねらった1塩基だけの交換を可能にしました（図3）。

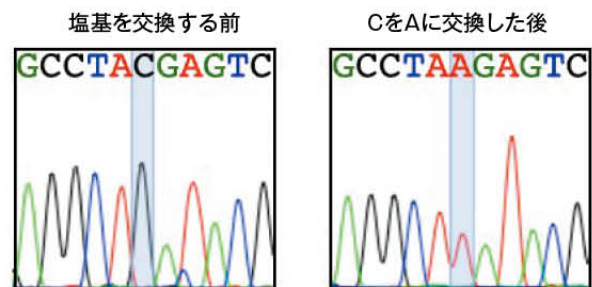


図3. iPS細胞のCからAの1塩基交換による疾患モデル細胞の作製

### 肝臓病の細胞移植治療法を開発する

再生医療プロジェクトでは、私達の開発した技術によって、患者さん由来の iPS 細胞の変異を修正し移植に用いる治療法を開発を目指しています。そのために肝臓の遺伝病であるウィルソン病を標的として研究を進めています。ウィルソン病では、肝臓の細胞から不要な銅を排出するポンプの役割を果たす ATP7B という遺伝子に変異が起き、体内に銅が蓄積してしまいます。私達は、ATP7B に 1 塩基の交換が起きてしまっている iPS 細胞の変異を元の配列に戻すための最も正確で効率のよい方法を開発しています。

## 心臓病の発症の仕組みを解明する

再生医療プロジェクトではさらに、健康な人由来の iPS 細胞に、心臓病の原因となる 1 塩基の交換を導入することで、病気の心臓で起きていることを培養皿の中で再現し、治療法の開発につなげる研究も進めています。例えば、RBM20 という遺伝子の変異を iPS 細胞に導入し、心臓の筋肉の細胞に分化させると、患者さんで起きているのと同じ細胞の異常が観察されました(図4)。したがって、この細胞を解析すれば心臓病発症の仕組みを分子レベルで解明することができ、患者さんから細胞を提供してもらう必要もなくなります。

再生医療プロジェクトではこのように、iPS 細胞とゲノム編集技術を組み合わせることによって、疾患の新たな治療法の開発を目指しています。

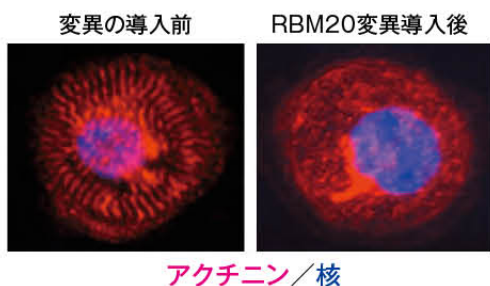


図4. RBM20の変異を導入したiPS細胞由来の心臓の筋肉の細胞筋肉の収縮のために必要な縞状のサルコメアという構造をアクチニン(赤色)というたんぱく質と細胞の核(青色)を可視化することで観察した。変異を導入した細胞ではサルコメアが正しく形成されなかった。

## 人とのつながりを活かに

私は 2011 年から 2015 年まで米国サンフランシスコにあるグラッドストーン研究所の Conklin 博士の研究室で博士の薫陶を受けました。山中伸弥先生も、同研究所に留学され、現在は研究室を運営されています。そのため、Conklin 博士と山中先生は昔からの友人で、Conklin 博士を介して私も山中先生から直接多くのことを学ぶ機会をいただきました。また山中先生とともに iPS 細胞を開発した高橋和利博士や、米国の山中先生の研究室を立ち上げた友田紀一郎博士とも知り合うことができました。

とても貴重な経験になったと感謝しています。英語は敬語もありませんので、留学中は「シヤ」と山中先生の名前を呼び捨てにしていたのですが、日本では姿勢を改めなくてはと、襟を正しているところです。

上述の 2012 年のゲノム編集技術の革命は、アメリカから発信されました。その研究の進展の勢いたるや、凄まじいものがあります。大きく分けてアメリカ西海岸のグループと東海岸のグループが激しい競争をしながら研究が進んでいるというのも一つの理由だと思います。どちらが特許を取得するのか、ノーベル賞は…デッドヒートはまだまだ続いています。私は両グループの研究者を間近で見たり話したりする機会を得て、大きな刺激を受けました。私も、1 塩基を交換する手法で研究の発展に多少は貢献できたことを嬉しく思いますし、今後もさらに独自の研究成果を発信すると心に誓っています。

再生医療プロジェクトは、2016 年 1 月より始まりました。このような貴重な機会を与えてくださったみなさんに感謝し、都民の方々に研究成果を還元できるように研究に邁進してまいります。

### 【用語解説】

※デジタル PCR: 1 つ 1 つの DNA 分子の複製を繰り返し、数を増やすことで詳細にその塩基の並びを調べる方法。



## 皮膚の健康と病気を調節する脂質の新しい役割の発見

米国科学誌「Journal of Experimental Medicine (ジャーナル・オブ・エクスペリメンタル・メディシン)」に脂質代謝プロジェクトの山本圭研究員、村上誠プロジェクトリーダーらの研究成果が発表されました。

脂質代謝プロジェクト 研究員 **山本 圭**  
プロジェクトリーダー **村上 誠**

### 1 研究の背景

私たちは生命応答における脂質の役割を解明すべく、リン脂質分解酵素ホスホリパーゼA<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>)群の研究を進めています。この過程で、表皮に特異的に発現しているPLA<sub>2</sub>によって産生されるユニークな脂質が皮膚疾患に関わることを発見しました。

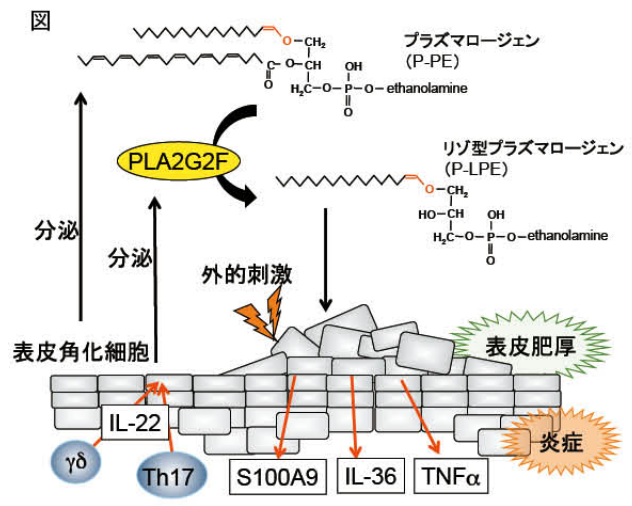
### 2 研究成果の概要

皮膚異常を発症するモデルマウスの中全遺伝子の発現を比較すると、これまで機能が不明であったリン脂質分解酵素(PLA2G2F:分泌性PLA<sub>2</sub>のひとつ)が表皮に強く発現していることを発見しました。また、ヒト乾癬患者の肥厚した表皮ではこの酵素の発現が増加していました。PLA2G2Fを過剰に発現させたマウスを作成すると、乾癬に似た皮膚疾患の症状を示しました。一方、PLA2G2Fを欠損させたマウスに乾癬やかぶれを引き起こすと、表皮の肥厚と活性化が抑えられ、病態が改善しました。さらにこれらのマウス皮膚の脂質の全解析を行った結果、PLA2G2Fは表皮のエーテル型リン脂質(プラズマローゲン、P-PE)をリゾリン脂質(P-LPE)に変換し、乾癬やかぶれを悪化させることが明らかになりました。(図参照)。

### 3 発見の意義

本研究は、皮膚に発現している脂質代謝酵素PLA2G2Fにより作り出されたリゾリン脂質が生命応答の調節に関わることを初めて示したものです。本酵素やリゾリン脂質

を標的とした創薬は、難治性皮膚疾患の新規創薬につながることを期待されます。



脂質代謝酵素PLA2G2Fはリゾリン脂質P-LPEを産生して乾癬を増悪する。

#### 参考文献

Yamamoto K, Miki Y, Sato M, Taketomi Y, Nishito Y, Taya C, Muramatsu K, Ikeda K, Nakanishi H, Taguchi R, Kambe N, Kabashima K, Lambeau G, Gelb MH, Murakami M. The role of group IIF-secreted phospholipase A<sub>2</sub> in epidermal homeostasis and hyperplasia. Journal of Experimental Medicine 2015 Oct 19; 212:1901-1919. doi: 10.1084/jem.20141904

## 右巻き、左巻き？ 2重、3重、4重らせん？ 一形を変えるDNAの重要性の発見

米国科学誌「Nature Structural and Molecular Biology (ネイチャーストラクチャーモレキュラーバイオロジー)」にゲノム動態プロジェクトの正井久雄副所長／プロジェクトリーダー、加納豊主席研究員らの研究成果が発表されました。

副所長／ゲノム動態プロジェクト プロジェクトリーダー **正井 久雄**  
主席研究員 **加納 豊**

### 1 研究の背景

DNAは、右巻き2重らせん。Watson博士とCrick博士によって1953年に発見されたこのDNAの基本的な構造は、

B型DNAと呼ばれ、今では小学校の教科書にも書いてあります。しかし、1979年にRich博士により左巻きのDNAが発

見されると大騒ぎになりました。その後3重鎖DNAが発見され、さらに4重鎖DNAが発見されるに至り、DNAは、その配列の特徴や、とりまく塩の種類やpHにより、右巻き2重らせん構造以外の多くの構造を取り得ることが分かってきました(図1)。この「取り得る」ということが重要な分かれ目になります。たしかに試験管の中ではそのような構造を取ることができるのですが、本当に細胞の中でそんな構造ができているのか?これは簡単なようで、とても難しい問題であることが分かってきました。実際、これらの構造が発見されてから30年以上経過した現在でもその存在が誰もが疑いなく示されているとはいえない状況です。そうこうしているうちに、これらのいわゆる非B型DNAは生物学の表舞台からなんとなくフェードアウトする状況になりつつありました。しかしこの間もDNAの構造の観点から、あるいはこれらの構造を特異的に認識する有機化合物の開発など、地道な研究は着々と進んできました。

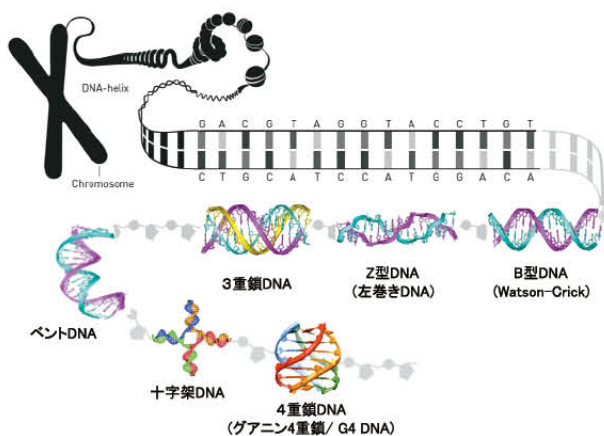


図1 DNAはいろいろな形を取り得る(宮崎大学 徐岩先生による図)

なかでもグアニン4重鎖(G4)は、GGあるいはGGGなどが4回繰り返されると形成できる構造で、ゲノム上に極めて数多く存在すると想像されていました(ヒトゲノムでは37万カ所以上)。ここ数年の間に、G4構造が転写の制御領域に存在する、あるいは複製起点の近傍に存在する、などの知見が報告され、急に脚光を浴びるようになってきました。さらに最近G4に似た特殊DNA構造を形成し得る、GGGGCCの繰り返し配列の増幅が筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子として同定されました。これが転写されて形成されるRNAが特殊核酸構造を有するRNA fociを形成し、それが神経変性疾患の原因となる可能性も示唆されました。

## 2 研究成果の概要

そんな中私たちは、ゲノム複製がどのように時間的空間

的に制御されるかを解析する過程で、Rif1という進化的に保存された核因子が、この過程に重要な役割を果たしていることを発見しました。Rif1の染色体上の結合部位を決定するためにChIP-seq(クロマチン免疫沈降-次世代シーケンス)という方法を用いました。材料としては、そのゲノムがヒト細胞に似た性質を有する分裂酵母という生物を用いました。その結果、12.5 Mb(1,250万塩基対)のゲノム上に35個の結合部位を同定しました。それらの配列を詳細に解析したところ、GGGGG(G)というGの連続配列を有する保存配列を発見し、実際にその配列が細胞の中でRif1が染色体に結合するのに必要であることを証明しました。では、Rif1は何を認識するのか?簡単に分かるだろうと思っていたのですが、精製したRif1タンパク質をこの配列をもつ二本鎖DNAと混ぜても全く特異的な結合が観察されず、混迷状態になりかけていました。ある日、この配列を1本鎖にしてみたらどうだろうと思いつき、DNAを熱処理してから温度を低下させ解析すると電気泳動上で遅く移動するDNAを生じることを見つけました。さらにRif1はこのDNA種に特異的に結合しました。そして詳細な解析により、保存配列のGの連続配列に依存して熱処理や転写によってG4構造が形成されることを見つめました。生化学的な解析から、Rif1は、その多量体形成能・複数DNA結合能により、遺伝子間領域にあるG4構造を認識・結合してこれらを束ね、複製や転写を制御する機能ドメインを形成します(図2)。

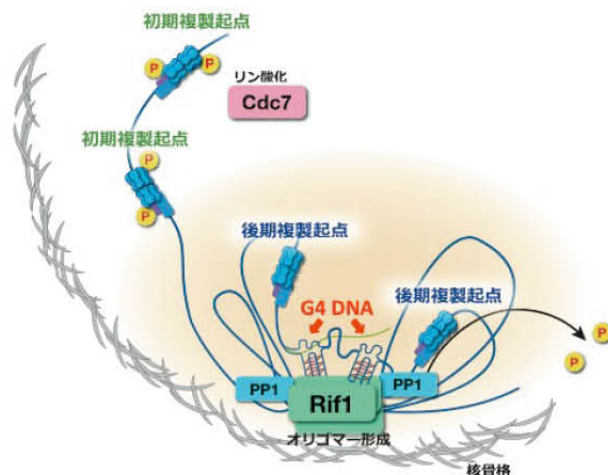


図2 Rif1による染色体ドメインの形成のモデル:Rif1は多量体を形成して複数のG4構造を有するDNAに結合し、染色体ループ形成をうながす。これにより複製や転写の制御ドメインの形成を促進する可能性がある。

## 3 発見の意義

これらの研究成果は、G4構造の普遍的な機能解明に重要な一石を投じました。G4構造が実際にゲノム上に存在し、染色体が働く上で基本的な役割を果たしていることが明

らかになりました。

最初に言いましたように、B型DNAとは異なるDNA(及びRNA)構造は、G4以外にも多く存在することから、これらの構造が細胞の中でも実際に存在し、染色体が働く上で未知の重要な役割を果たすことが想定されます。また同時に、このような構造が不適切に形成されると、ゲノムの不安定性や疾患の原因になる可能性もあります。今後、有機化学、核酸

化学的アプローチと連動して新しい技術を開発し、ゲノム制御の新しい原理の発見を目指したいと思います。

#### 参考文献

Kanoh Y, Matsumoto S, Fukatsu R, Kakusho N, Kono N, Renard-Guillet C, Masuda K, Iida K, Nagasawa K, Shirahige K, and Masai H. Rif1 binds to G quadruplexes and suppresses replication over long distances. Nat. Struct. Mol. Biol. 2015 Nov;22(11):889-97. doi: 10.1038/nsmb.3102

## パーキンソン病のレヴィー病変のひろがりの背景にある秩序

国際科学雑誌「Acta Neuropathologica (アクタ・ニューロパソロジーカ)」1月号に脳病理形態研究室の内原俊記副参事研究員らの論文が発表されました。

脳病理形態研究室 副参事研究員 内原 俊記

### 1 研究の背景

パーキンソン病では動作緩慢、ふるえ・筋強剛・歩行障害等の運動症状があります。その原因は脳の深部にある黒質の病変で、正常脳にも存在する $\alpha$ シヌクレイン( $\alpha$ S)というタンパクが凝集して悪玉 $\alpha$ Sとなってレヴィー小体という病変をつくり、細胞を障害すると考えられています。さらに、 $\alpha$ S病変は黒質に出現してパーキンソン病を起こすだけでなく、大脳に出現すればレヴィー小体型認知症を、引き起こし自律神経系に出現すれば低血圧や便秘などの多彩な非運動症状にも関連することが知られるようになってきました。

### 2 研究成果の概要

正常脳にある $\alpha$ Sがどのような仕組みで凝集して悪玉 $\alpha$ S病変をつくるかという仕組みは不明ですが、一旦凝集した悪玉 $\alpha$ Sに接した正常 $\alpha$ Sは、悪玉 $\alpha$ Sに変化することが試験管内で示されています。いわば「朱に交われば赤くなる」というわけです。

では、脳内に形成された $\alpha$ S病変は際限なく広がってしまうのでしょうか?パーキンソン病脳の $\alpha$ S病変は、脳の下にある延髄から上へ向かって大脳まで連続的に広がるという仮説がこれまで提唱されてきました(図1中抜き矢印)。

$\alpha$ S病変が出現しやすい部位は黒質の他に、青斑核(気分、睡眠等に関係)、迷走神経背側核(自律神経)、マイネルト基底核や大脳(認知機能) 等ある程度決まっています。もし脳の下から上へ向かって病変が広がるとすれば、対応する症状の起こる順序は一定のはずです。しかし、実際の患者さんでは多彩な症状が様々な順序で起こることが最近注目されています。また、これらの部位を互いに結びつける病変や経路はヒト脳では明確ではありません(図1破線)。

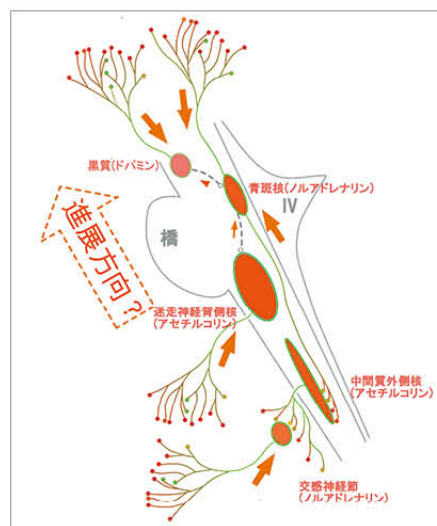


図1 レヴィー( $\alpha$ S)病変の脳内分布

では、 $\alpha$ S病変はどこにでも出現するのでしょうか?  $\alpha$ S病変のできやすい神経細胞は、信号を送る軸索という突起が細く長く豊富に分岐している点で共通することに我々は注目しました(図2)。ヒト黒質神経細胞では、一本の軸索が豊富に分岐し100万個以上の神経細胞へ連絡します。分岐が多ければ多いほど突起の先は障害されやすくなるのは自明です。さらに $\alpha$ Sはこの軸索末端のシナプスに豊富で、こうした障害にともなって軸索末端から沈着する様に見えます。軸索の分岐が多ければ多い程 $\alpha$ S沈着の始まる部位も多く、それが構造的な鋳型となって $\alpha$ Sの沈着・凝集、軸索の変性をさらに促進しているのがレヴィー小体の形成過程と理解できます。病変をつくるのは確かに $\alpha$ Sですが、その場となる細胞の構造が病変の形成や進行を促進する様子は「水は方円の器に従う」と譬えることができるでしょう。

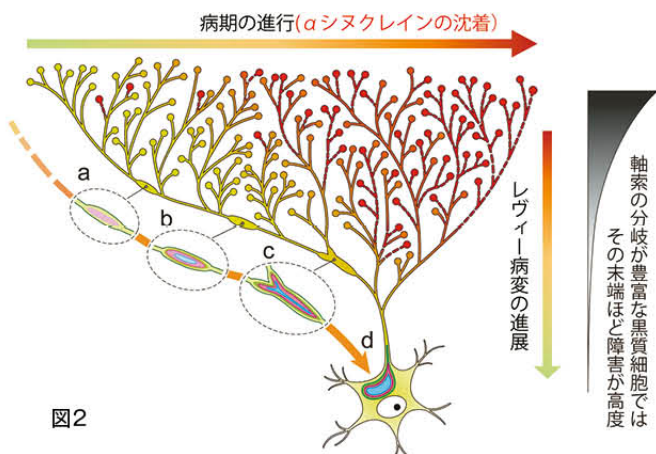


図2

参考文献

Uchihara T, Giasson BI. Propagation of alpha-synuclein pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta Neuropathologica*. 2016 Jan;131(1):49-73. doi: 10.1007/s00401-015-1485-1

### 3 発見の意義

一定の方向に病変が広がるという仮説は魅力的ですが、実際の臨床像の進展を説明できない点に問題がありました。αS病変の起こる部位は限定されていますが、互いに連続性は乏しく、起こる順序も一定しないという我々の新たな視点は、実際の臨床症状と病態をよりよく結びつけることができます。今後パーキンソン病やレヴィー小体病の基本的病態として、より正確な診断法や治療法を構築する上で基本的な考え方となることが期待されます。

## タウの異常構造の違いによる認知症の生化学分類

国際科学雑誌「Acta Neuropathologica (アクタ・ニューロパソロジーカ)」に認知症プロジェクトの長谷川成人プロジェクトリーダーらの研究成果が発表されました。

認知症プロジェクトリーダー 長谷川 成人

### 1 研究の背景

アルツハイマー病(AD)をはじめ、ピック病(PiD)※<sup>1</sup>、皮質基底核変性症(CBD)※<sup>2</sup>や進行性核上性麻痺(PSP)※<sup>3</sup>など、タウの異常が原因と考えられる認知症が多数あります。タウは本来、神経細胞の形態維持や物質輸送に働くタンパク質ですが、患者脳では異常な線維構造をとり蓄積し、それが神経細胞に障害を与えることで症状が現われると考えられます。大人の脳では6種類のタウが発現し、配列の違いから3Rタウと4Rタウに大別されますが、不思議なことに、ADでは3Rタウと4Rタウの両方が、PiDでは3Rタウが、CBDやPSPでは4Rタウが蓄積します。このように疾患の種類ごとに特徴的なタウ病変が出現し、疾患分類の基盤になっていますが、なぜ様々なタウ病変が出現するのか、それは何に起因するのかなどは明らかではありませんでした。

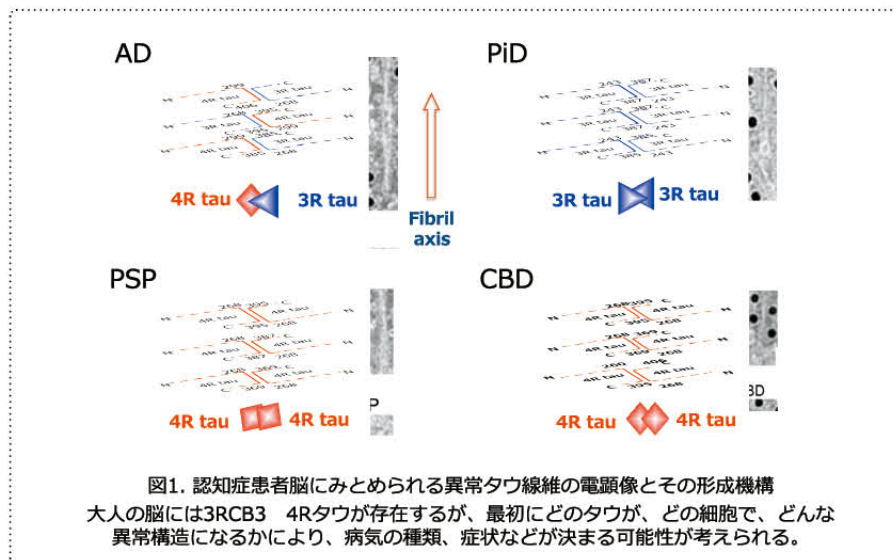
### 2 研究成果の概要

私達は、AD、PiD、PSP、CBDなどの剖検脳から異常型タウを分離し、生化学・免疫電顕などの詳細な解析を行いま

した。また、トリプシンに耐性を示すタウの領域についても質量分析などの解析を行いました。その結果、疾患ごとにタウの自己重合に関わっている領域が微妙に異なること、その違いは重合したタウ線維の形と関係していることが示されました(図1)。本研究結果は、様々な認知症疾患に出現するタウ病変の多様性と規則性が、最初に形成されるタウの異常構造の違いによって決まる可能性を示唆します。

### 3 発見の意義

今回の解析から、実際の患者脳における異常型タウの構造の違いが明らかとなり、タウオパチーの生化学分類に使えます。また、タウの異常構造の違いを区別する化合物や抗体のデザイン、診断薬や疾患特異的なPETプローブの開発、さらには治療薬や治療法の開発に役立つことが期待されます。



- 〈\*用語解説〉
- ※1 **ピック病**…若年性認知症の中核的な疾患で、主に前頭葉の神経細胞が変性することにより、性格変化や自己抑制がきかなくなるような症状を特徴とする認知症。
  - ※2 **皮質基底核変性症**…手が思うように使えないなどの大脳基底核の異常に伴う症状や、筋肉の硬さ、動作緩慢、歩行障害などのパーキンソニズムが同時にみられる病気。
  - ※3 **進行性核上性麻痺**…後ろ向きに転倒し易い、上を見ることができないなどの症状やパーキンソニズム、認知症を伴う病気。

参考文献  
 Taniguchi-Watanabe S, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Tarutani A, Murayama S, Saito Y, Arima K, Yoshida M, Akiyama H, Robinson A, Mann DM, Iwatsubo T, Hasegawa M. Biochemical classification of tauopathies by immunoblot, protein sequence and mass spectrometric analyses of sarkosyl-insoluble and trypsin-resistant tau. Acta Neuropathologica. 2016 Feb;131(2):267-80. doi: 10.1007/s00401-015-1503-3.

## ヒトの『進化の記憶』を鳥の脳から解き明かす

英国科学雑誌「Development」に神経回路形成プロジェクトの丸山千秋副参事研究員らの論文が発表されました。

神経回路形成プロジェクト 副参事研究員 **丸山 千秋**

### 1 研究の背景

ヒトを含む哺乳類の大脳皮質は、脳の中でも最も主要な部分として、感情情報を統合し、記憶や認知機能を司る中枢ですが、哺乳類の進化の過程でどのようにして獲得されたかは謎に包まれていました。

### 2 研究成果の概要

これまでの研究は哺乳類の脳の発生過程だけに注目し、他の動物の脳へ発生過程を比較した研究はほとんど報告されていませんでした。本研究では、羊膜類の中でも哺乳類と同様に大きな脳へ発達する鳥類の大脳の発生過程を解析しました。電気穿孔法<sup>せんこう</sup>という簡便かつ多量に外来遺伝子を生体組織に導入できる方法によって神経細胞が産生されるメカニズムを解析し、哺乳類と鳥類に共通した発生プログラムや、鳥類独自の発生プログラムを解明しました。

まず哺乳類では、基底膜側の神経前駆細胞はTbr2と呼ばれる転写因子を発現して分裂をしますが、トリではTbr2陽性細胞は分裂能力を失っていることがわかりました(図1)。次に細胞分裂面の特徴を調べるために、電気穿孔法でGFP遺伝子を導入後、脳スライス培養技術を用いて、トリ脳の神経前駆細胞の動きを世界で初めてライブイメージングで観察したところ、トリの基底膜側の神経前駆細胞は、脳室面に水平方向に分裂する細胞が多く、これは哺乳類、特に霊長類の大脳皮質に多く存在する神経前駆細胞と同様の特徴であることがわかりました。すなわち、哺乳類脳がより大きな脳を獲得するために、霊長類になって特に発達したと考えられている特徴を持つ神経前駆細胞が、鳥類にも存在することが明らかになったわけです(図1)。本研究結果から、進



化の過程で哺乳類と鳥類は、2億年以上前に共通の祖先から分かれて独自に進化を遂げてはきたものの、共通したメカニズムによって神経細胞の飛躍的な増加を可能にし、大きな脳を獲得したことが推測されました(図2)。鳥類は哺乳類と同様に社会性や高度な知性を持っていることが明らかとなっており、本研究は哺乳類の知性の基盤となる脳の進化起源に迫る手がかりとして、今後、哺乳類独特の脳皮質の発生に伴う様々な疾患の解明にも貢献することが期待されます。

図1 哺乳類、鳥類脳における神経細胞の産生様式の比較。哺乳類では、脳室側の前駆細胞(A)が増殖し、基底膜側の前駆細胞(B)を産生する。基底膜側の前駆細胞の一部はTbr2と呼ばれる転写因子を発現している。一方、鳥類にも哺乳類と同様な基底膜側の前駆細胞が存在しているが、鳥類ではTbr2を発現する細胞は分裂能力を失っている。

参考文献

Nomura T, Ohtaka-Maruyama C, Yamashita W, Wakamatsu Y, Murakami Y, Calegari F, Suzuki K, Gotoh H, Ono K. The evolution of basal progenitors in the developing non-mammalian brain. *Development*. 2016 Jan 1;143(1):66-74. doi: 10.1242/dev.127100

### 3 発見の意義

本研究成果は、他の動物の細胞との比較検証により、哺乳類脳皮質の進化的起源に迫る手がかりとなるもので、今後は小頭症やその他の先天性脳神経疾患などの原因究明へと進展していくことが期待されます。

本研究は、京都府立医科大学、東京都医学総合研究所、愛媛大学、東北大学、日本大学、ドレスデン再生治療センターと共同で行ったものです。

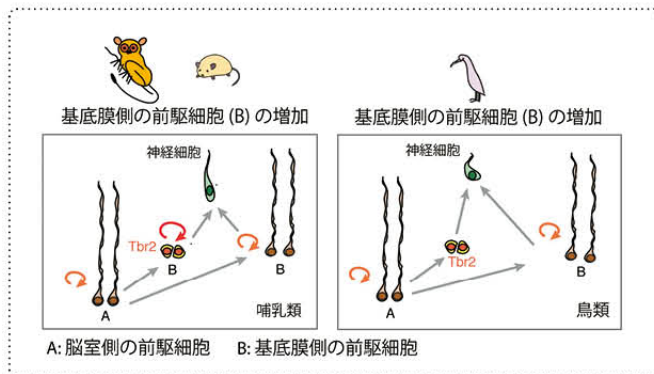
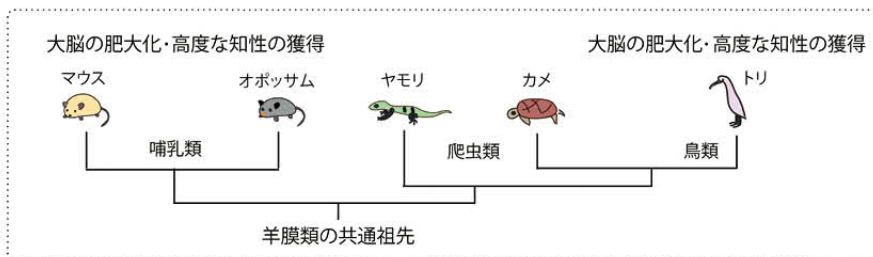


図2 哺乳類、爬虫類、鳥類の系統関係。



## 開催報告

### 第6回都医学研都民講座（平成27年12月16日実施） 「脂の質がもたらすヘルスサイエンス」

講師：東京都医学総合研究所 脂質代謝プロジェクトリーダー 村上 誠  
講師：京都大学大学院医学研究科 皮膚科学教室 教授 梶島 健治



村上 誠 研究員

12月16日、一橋講堂において「脂の質がもたらすヘルスサイエンス」と題し、第6回都民講座を開催しました。

今回の講演では、まず筆者である村上が、「脂質とはどういうものか」について概説しました。脂質の定義は「核酸、タンパク質、糖質と並ぶ生体構成成分であり、水に難

溶で、有機溶媒(油)に溶け、炭化水素鎖を持つ生物由来の

分子」です。脂質はエネルギー源、細胞膜構成成分、そしてシグナル分子としての機能を持ちます。まず脂質の物性について簡単に説明した後、脂質の関わる疾患としてメタボリックシンドロームを例に取り上げ、発症メカニズムに関する説明を行いました。本来脂肪を蓄える場所ではない臓器に脂肪が蓄積するとインスリンが効かなくなり、メタボリックシンドロームになります。近年、日本人は魚に多く含まれるω(オメガ)3脂肪酸よりも肉などに多いω(オメガ)6脂肪酸を摂る機会が増し、メタボリックシンドロームや糖尿病、動脈硬化症の人が増えつつあること、脂質の乱れはメタボ



梶島先生

リックシンドロームだけではなく免疫疾患や癌など様々な疾患と密接に関連していることを紹介しました。

続いて、京都大学大学院皮膚科の梶島健治教授から皮膚の役割についての講演がありました。皮膚は重要な免疫臓器であり、時には「かぶれ」や「アトピー性皮膚炎」としてアレルギー反応が表出します。「かぶれ」では真皮の血管周囲で免疫反応が誘導されることを最新のムービー画像を用いて説明されました。さらに、なぜ「アトピー性皮膚炎」が喘息や鼻炎等の他のア

レルギー疾患と関連するのか、なぜ痒いのか、そこで脂質は何をやっているのかなどについて、臨床医の視点から分かり易くお話いただき、聴講者も熱心に耳を傾けていました。

講演後は時間制限を過ぎても質疑が続くなど、充実した講演会となりました。アンケートも好評で、脂質の重要性や疾患における役割に関する一般参加者の理解が深まったものと確信しています。

(生体分子先端研究分野 村上 誠)

## ■ 第7回都医学研都民講座 (平成28年1月21日実施) 「パーキンソン病を理解しようー臨床と病態評価の最前線」

講師：東京都医学総合研究所 運動障害プロジェクトリーダー 笥 慎治  
講師：公立学校共済組合関東中央病院 神経内科 部長 織茂 智之

1月21日、関東中央病院神経内科部長の織茂智之先生を講師にお迎えし、筆者である笥とともに、「パーキンソン病を理解しようー臨床と病態評価の最前線ー」というテーマで第7回都民講座を一橋講堂で開催しました。

今回の都民講座では、最初に「自宅でパーキンソン病の病態を測るシステムの開発」と題し、笥から研究紹介を行いました。身体の動きを低周波、中間、高周波という3つの機能的に異なる成分に分離して評価すると、パーキンソン病の患者さんでは神経系に由来するノイズと考えられる高周波成分が増加することがわかりました。この動きの成分分析を患者さんご自身が自宅で手軽に行い医師のアドバイスを受けられるように、手の動きを安価な機器で記録し、クラウドで分析した結果がすぐに見られる開発中のシステムを紹介しました。

次に、「パーキンソン病を理解しよう」というテーマで、織茂先生からパーキンソン病の原因・症状・治療について丁寧に分かりやすく説明していただきました。パーキンソン病は全身疾患であり、振戦・無動・固縮などの運動症状と自律神経障害などの非運動症状があります。診断の基本は患者さんの話をよく聞き、特徴的な症状の有無と程度を総合的に評価することで、織茂先生が世界に先駆けて確立された心筋シンチグラフィで心臓の自律神経を評価する診断法なども併用されます。パーキンソン病の原因は未解明ですが、遺伝的要因に環境的要因が複合することにより発症すると考えられています。治療の基本は薬物治療とリハビリテーションであり、再生医療によるドーパミン補充治療

も開発中です。薬物治療では服用量や服用のタイミングに加え、個人差等が薬の吸収に影響し、治療効果を左右するため、医師から指示された服薬の量と時間を守ることの重要性についてご説明いただきました。最後に、患者さんは病気について正しく理解し、薬を正しく服用するとともに、リハビリをしっかり行い、水分不足にならないようにすることなどの、日常生活を送る上でのアドバイスがありました。

講演後の質疑応答の時間には、患者さんご自身やご家族からパーキンソン病に関する切実な質問が多数寄せられました。時間の関係で全てにお答えできなかったことは非常に残念でした。講演後のアンケートでは「内容が非常にわかりやすかった」「パーキンソン病についての理解が深まった」等の声が大多数を占め、大変有意義な講演会となりました。(運動・感覚システム研究分野 笥 慎治)



笥 研究員

織茂先生

## ■ 第8回都医学研都民講座（平成28年2月5日実施）

### 「神経変性疾患とは」

講師：東京都医学総合研究所 ユビキチンプロジェクトリーダー

松田 憲之

講師：順天堂大学 医学研究科 脳神経内科 准教授

佐藤 栄人

講師：福島県立医科大学 医学部 神経内科学講座 助手

井口 正寛

2月5日に一橋講堂において、順天堂大学准教授の佐藤栄人先生、福島県立医科大学助手の井口正寛先生を講師にお迎えし、「神経変性疾患とは」という題で第8回都民講座を開催いたしました。

今回の講演では、最初に筆者である松田がアルツハイマー病やパーキンソン病、ALS(筋萎縮性側索硬化症)などを含めた神経変性疾患一般について簡単な紹介をするともに、パーキンソン病の発症機構について「ミトコンドリア品質管理の異常に由来する」という最新の仮説・研究結果を中心に説明を行いました。これは我々の研究紹介であると同時に、佐藤先生・井口先生の講演のイントロも兼ねたものです。

次に、佐藤先生から「神経変性疾患の原因と治療」というタイトルで、パーキンソン病やパーキンソニズムを引き起こす神経変性疾患のご説明があり、次に活性酸素やミトコンドリア異常などのパーキンソン病の原因についての紹介がありました。その後も投薬治療の歴史や脳深部刺激療法(脳の電気刺激で症状の改善を図る治療法)の説明、さらに将来的な治療法としてのiPS細胞を用いたパーキンソン病治療の現状についてご解説をいただきました。

最後に、井口先生から「音楽家を悩ませた神経疾患」というタイトルで、著名な音楽家であるシューマン、ワーグナー、ラヴェルの事象を引用したご説明がありました。主に、シューマンはジストニア(筋

肉が収縮したり固くなったりする難治性の疾患)に悩まされてピアニストを断念して作曲家となったという歴史の秘話や、ワーグナーは作曲もできないような片頭痛に20代から悩まされていたこと、ラヴェルは50歳を過ぎてうまく字を書けなくなり、60歳を越えると自分の書いた本も読めなくなったというエピソードから、「進行性失語症を患っていた可能性が考えられること」などが紹介され、神経疾患は時に作曲家を苦しめ、創作活動に大きな影響を与えてきたということをお話いただきました。

講演終了後も佐藤先生と井口先生には「パーキンソン病を主とする神経変性疾患」や「芸術と疾患の関係」に関する質問が相次ぎ、会場の使用予定時間を超過してしまうために、最後は質問を制限せざるを得ないほどでした。晴天にも恵まれ、充実した講演会になったと思っております。

(生体分子先端研究分野 松田 憲之)



松田 研究員



佐藤 先生



井口 先生

## ■ 第20回サイエンスカフェ（平成27年12月20日実施）

### 「血糖調節の仕組みとその異常」

東京都医学総合研究所 糖尿病性神経障害プロジェクトリーダー 三五 一憲

今回のサイエンスカフェでは、血糖値が一定の範囲内に維持される仕組みや、その仕組みの異常によって高血糖となってしまう糖尿病の病態について、簡単な実験を交えながら解説しました。健常者では食事を摂った30分後には血糖値が急速に上昇しますが、インスリンが分泌されることによって2時間以内にほぼ食前のレベルに戻ります。その実証のため、糖尿病診断に用いられる「75g経口ブドウ糖負荷試験」をスタッフ2名に受けてもらいました。また別のスタッフ2名には、それぞれ唐揚げとざるそばを食べてもらい、

30分後の血糖値を測定しました。食材のカロリー数はほぼ同じでしたが、ざるそばを食べた人の方が血糖値の上昇がより顕著でした。唐揚げには糖質が少なくタンパク質と脂質が多く含まれているのに対し、ざるそばに含まれる栄養素の大部分は糖質です。食後の血糖上昇が糖質に依存していることを、参加者に理解して頂けたのではないかと思います。

次にスタッフ指導のもと、参加者にブドウ糖とアミノ酸の溶液を混合してもらい、約20分間加熱して溶液が褐色に着

色する「メイラード反応」を体験してもらいました。待ち時間には、スタッフによるホットケーキ作成の実演(砂糖や卵を加えないとメイラード反応が進まず、白いホットケーキができる)があり、人集りができるほどの盛況でした。このメイラード反応が糖尿病患者の体内で進行すると、終末糖化産物(AGE)が生成されて臓器・組織の機能を低下させ、神経障害、腎症、網膜症などの慢性合併症が起こる原因の一つになると考えられています。

最後に、神経障害の診断に有用なアキレス腱反射と神経伝導検査について、三五医院の三五美和医師に解説してもらいました。

今回は参加者の約3割が10代の中学生、高校生で、「生物

の授業の予習や復習になって良かった」、「医学に興味があるので面白かった」という感想がありました。また「身近な話題を分かりやすく説明してくれた」、「スタッフの方々がとても親切だった」というコメントが多く、企画した者として嬉しく思いました。事前準備、被験者、参加者への説明等々に奔走して頂いたスタッフの皆様へ、心より感謝申し上げます。



## ■第21回サイエンスカフェ(平成28年3月6日実施)

東京都医学総合研究所 統合失調症プロジェクトリーダー 新井 誠

3月6日(日)、東京都医学総合研究所において、「サイエンスカフェin上北沢 こころのサイエンス」を開催しました。

第21回目のサイエンスカフェとなる今回は、「こころ」について、新井が話題を提供しました。

第1幕は、脳の構造と機能から、こころの不思議に迫るといふ説明をしました。ヒトの脳はどのようにして形成されてくるのか、また、脳のネットワーク、記憶の分類と関連する脳部位などについてお話しをしました。

休憩を挟んで第2幕は、脳と心の病気の研究についてお話しをしました。脳の病気が判る主な検査法として、X線で内部構造の異常を探るCT、三次元的な情報を多く得られるMRIなど様々な手段があること、様々な疾患を克服するために動物が使われていることなど専門的な分野を説明しました。最後に、統合失調症について、発症の要因、カルボニルストレス(糖化現象)性の統合失調症の治療・予防に向けてのお話しをしました。

第3幕は、参加者の希望を募り、ピアノ演奏が流れるなか、研究室見学・ヨガの体験・ポスター紹介に分かれて、それぞれ興味のある企画を体験していただきました。特に研究

所見学の人気が高く、参加者は普段見ることのできない研究室の中を見学して嬉々とされていました。

第4幕は、実際に自分の「こころ」の様子を知っていただくため、性格検査の体験をしていただきました。いま、こころの「こころ」の様子を知ろうと、皆さん熱心に参加されました。

工夫をこらした内容に、参加者からは「研究員の説明が分かり易く内容もとても面白かったです」「研究者の方々の雰囲気良かった」「バラエティーに富んだ内容、工夫に感謝します」「ピアノ演奏が素晴らしかった」といった声が多数寄せられました。多くの方にご参加頂き、心より感謝申し上げます。



### 編集後記

春めいてきた今日この頃、都医学研NEWS第21号が発行されました。冒頭特集では、2016年1月から開始された再生医療プロジェクトの概要が宮岡プロジェクトリーダーにより紹介されています。同プロジェクトが扱うゲノム編集技術は、研究所の全ての研究の推進に欠かせないものですので、同プロジェクトの今後の発展が大いに期待されます。さらに都民講座、サイエンスカフェなどのイベント報告に加えて、難治性皮膚疾患における脂質研究、DNA高次機能を介したゲノム機能制御、パーキンソン病の $\alpha$ シヌクレイン病変などに関する最新の研究成果(原著、ならびに総説)も掲載されています。

ところで都医学研NEWSでは、以前から分かりやすい表現に努めてまいりましたが、さらに分かりやすくかみ砕いた内容にしていきたいと思っております。記述面に関して皆様のご意見を頂戴できれば幸いです。(M.H.)

# 都医学研 NEWS

Apr. 2016 No.021

平成28年4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

