

# 都医学研 NEWS

Jul. 2020 No.038

## CONTENTS

◆特集	1
・新プロジェクトリーダー紹介	
◆Topics	4
・日本人に多い「正常眼圧緑内障」を発症する、ヒトに近い緑内障モデルを発見	
・皮膚バリア形成に必須な結合型セラミドを作るメカニズム	
・52歳時のウェルビーイングが69歳時の認知機能に影響することを解明	
・不要なタンパク質が分解を受ける前に解きほぐされる仕組み	
・がん細胞のアキレス腱：がん細胞特異的な複製停止に対する細胞応答メカニズムの発見	
・神経解剖・病理の包括的eラーニングシステム(英語版)が本格稼働	
◆開催報告	10
・第9回 都医学研シンポジウム	
・2019年度 第8回 都医学研都民講座	
◆新型コロナに科学で立ち向かう都医学研	12
◆編集後記	12

## タンパク質分解の仕組みを理解し制御する



蛋白質代謝  
プロジェクトリーダー  
佐伯 泰

2020年度4月より蛋白質代謝プロジェクトリーダーを拝命しました。タンパク質の新陳代謝(リサイクル)は私たちの身体を維持するために必須であり、ちょっとした機能の綻びが様々な病気を引き起こします。本プロジェクトでは、タンパク質分解に中心的な役割を果たす“ユビキチン・プロテアソーム系”について、その分子機構の詳細と各種疾患・老化との関連性を解明し、さらに創薬応用を見据えた制御剤開発を進めます。

私たちの身体の37兆個の細胞の中ではタンパク質が作られては壊されて常に入れ替わっています。細胞の恒常性を保ち、個体の健康を維持するためには、不要なタンパク

質を迅速、適切に分解する必要があります。つまり分解ファーストです。タンパク質代謝が適切に行われないと、細胞の中はいわゆる「3密」の状態になり、細胞の恒常性が失われ、細胞死や細胞がん化が誘導されます。

細胞内のタンパク質分解は、主にユビキチン・プロテアソーム系とオートファジー・リソソーム系が担っており、両分解系ともこの数十年で急速に研究が拡大・発展してきました。特に日本人研究者の寄与は大きく、これは、近代オートファジー研究の祖としてノーベル生理学・医学賞を受賞した大隅良典博士(東京工業大学栄誉教授)、そしてプロテアソームの命名者である田中啓二博士(都医学研理事長)の長年のご尽力によるものです。私は、田中啓二先生の下、プロテアソームの最後の構成部品の決定や、プロテアソーム制御粒子の形成メカニズム解明に携わってきました。後者は約10年前にCell誌に掲載され、この論文が私の実質的な世界デビューとなりました。

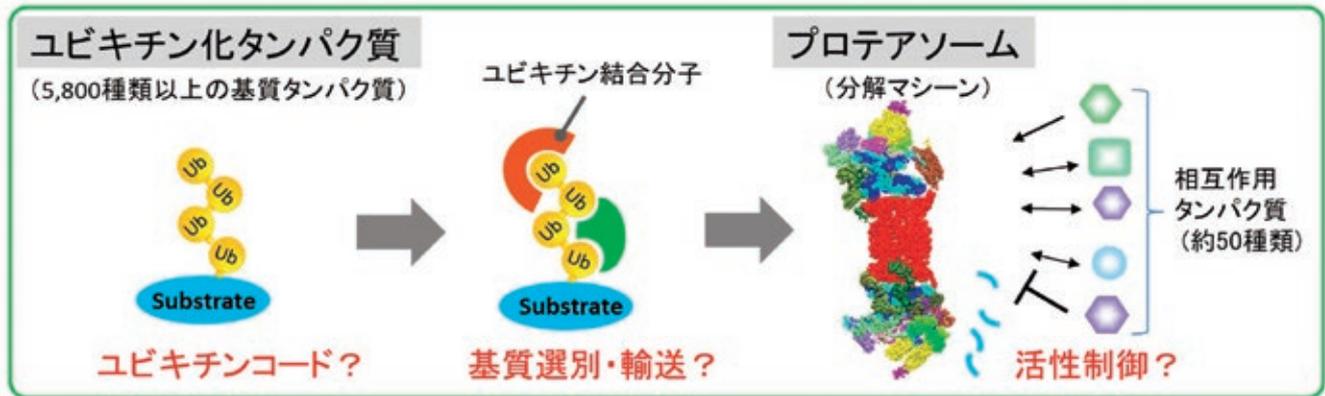
また、岩井一宏先生(京都大学)が領域代表を務められた新学術領域研究ユビキチンネオバイオロジーに参画し、質量分析を駆使したユビキチン研究を進めてきました。ユビキチンは標的となるタンパク質に共有結合することで、プロテアソームによる分解の目印となりますが、最近では、シグナル伝達や膜タンパク質のエンドサイトーシス、オートファジー誘導などの分解以外の機能をもつことがわかっ

てきました。ユビキチンは数珠状に繋がり鎖として機能しますが、異なる繋がり方のユビキチン鎖は異なる機能をもつことが分かってきており、ユビキチンコードと呼ばれるに至っております。私たちは、プロテアソーム依存的なタンパク質分解経路においてAAA型ATPaseのp97やシャトル分子のRAD23がプロテアソーム基質を選別するユビキチンデコーダー（情報解読分子）であることを見出しました。これは土屋光主任研究員が中心となって行った研究ですが、最近、p97の補助因子NPL4によるユビキチン鎖認識の構造解析についても報告しております。また、大竹

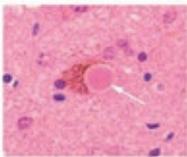
史明研究員（現・星薬科大学准教授）が中心となり、新しいユビキチンコードである分岐型ユビキチン鎖などを発見し報告してきました。

最近、Nature誌にプロテアソームによるタンパク質分解の新しいモードを報告しました。細胞の中は非常に込み合った環境ですので、プロテアソームがどうやって不要なタンパク質を見つけ出すのか常々不思議に思っておりましたが、安田さや香研究員による定量イメージング解析により、ストレス下ではユビキチン化タンパク質とプロテアソームが液-液相分離して分解のための液滴を形成する

## ユビキチン・プロテアソーム系と関連疾患



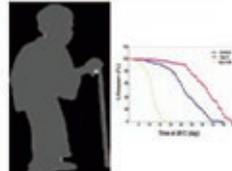
神経変性疾患



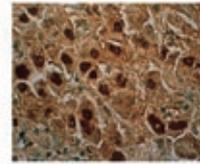
発達障害・自閉症



老化・寿命



がん



プロテアソーム阻害剤



研究室メンバー



最近の研究成果

- Yasuda, Tsuchiya, Kaiho, et al. *Nature* 2020  
プロテアソームの液-液相分離の発見
- Sato, Tsuchiya, et al. *Nat Commun* 2019  
p97のユビキチン鎖認識機構の解明
- Tsuchiya, Burana, et al. *Nat Commun* 2018  
ユビキチン鎖の長さもコードである
- Ohtake et al. *PNAS* 2018  
分岐型ユビキチン鎖による分解誘導
- Tsuchiya et al. *Mol Cell* 2017  
プロテアソーム基質選別機構の解明

ことを発見しました。この相分離はユビキチンデコーダー RAD23 に依存しており、生じた液滴には p97 やユビキチンリガーゼ UBE3A など様々な分子が集積し、ストレスにより生じたリボソームのオーファンタンパク質を迅速に分解します。リボソームとプロテアソームというタンパク質の生と死を司る分子同士の相互調節という点でも興味深い論文となりました。

さて、これまでは細胞レベルの分子研究を中心に進めて参りましたが、本プロジェクト研究では、動物モデルやケミカルバイオロジーを用いた新しい研究に挑戦したいと考えております。まず、個体レベルでのプロテアソーム研究です。2017年、ドイツの病院連携研究グループにより発達障害の小児患者10例からプロテアソーム遺伝子の *de novo* 変異が同定されました。プロテアソームは全ての細胞の生存に必須なので、ノックアウトマウス等を用いた解析は困難でしたが、当研究所の動物実験開発室のご協力の下、患者由来の変異をもつプロテアソーム変異マウスの作出に成功しました。これは世界初となる全身性のプロテアソーム機能低下マウスであり、今後、プロテアソームが関与する様々な疾患の発症機構解明に貢献できると期待しております。

2つ目は、最先端プロテオミクスの導入です。ユビキチン・プロテアソーム系で分解されるタンパク質は約6,000種類（ヒトプロテオームの約30%）と見積もられており、これまで網羅的な解析が困難でした。そのため、p97 や RAD23、UBE3A などは、いずれも疾患関連因子にも関わらず基質特異性などについて不明な点が多く残されています。そこで、私が領域代表を務める新学術領域研究ケモユビキチンで最新鋭の質量分析計を研究所に設置させていただきました。遠藤彬則研究員が高深度比較プロテオーム解析法を開発し、現在、最大16サンプルから8,000種類以上のタンパク質を網羅的に同定定量することが可能となっております。本方法は非常に有用ですので、プロテアソーム制御分子の機能解析を進めるとともに、所内でも共同研究を進めることで研究所に貢献したいと考えております。

3つ目は、ケミカルバイオロジーを用いたユビキチン・プロテアソーム研究です。プロテアソーム阻害剤は血液が

んである多発性骨髄腫の治療薬として大きな成功を収め、現在、選択的タンパク質分解誘導剤 PROTAC (Proteolysis Targeting Chimera) を筆頭に、ユビキチン創薬が世界中で進展しております。私たちも、p97 補助因子やプロテアソーム制御分子の阻害剤開発を進めており、これらは基礎研究に有用なだけでなく、将来的に創薬シーズとなる可能性があります。

最後になりますが、ユビキチン・プロテアソーム系は広範な細胞機能を制御しているため、都医学研で実施されている多くの研究とも密接に関係しております。先生方のご研究でタンパク質分解が鍵を担っているようなことが御座いましたら、いつでもお声がけください。また、本プロジェクトでは、タンパク質分解研究を深化させるべく、常に新しいことに挑戦しております。特に、門前の小僧として開始した個体レベルでのプロテアソーム研究は不得手で御座いますので、是非、ご指導ご鞭撻の程よろしく願いいたします。

## 日本人に多い「正常眼圧緑内障」を発症する、ヒトに近い緑内障モデルを発見

視覚病態プロジェクトの野呂隆彦研究員、原田高幸センター長らは「正常眼圧緑内障を発症する老齢マーモセット」について、英国科学誌「Scientific Reports」に発表しました。

病院等連携支援センター長 原田 高幸

### 1. 研究の背景

緑内障<sup>\*1</sup>では高眼圧になる（眼球が固くなる）ことが一般的ですが、日本人では約7割の患者さんが、眼圧が正常範囲のまま緑内障が進行する「正常眼圧緑内障」であることが知られています。

緑内障は我が国で最大の失明原因であることから様々な研究が行われていますが、マウスなどの小動物では眼球や視神経の構造がヒトとは大きく異なる一方で、マカクザルなどの大動物では緑内障の発症がほとんど確認されていないため、適切なモデルが見つかっていませんでした。そのため、病態解明や根治的な治療の研究開発に限界がありました。

### 2. 研究の概要

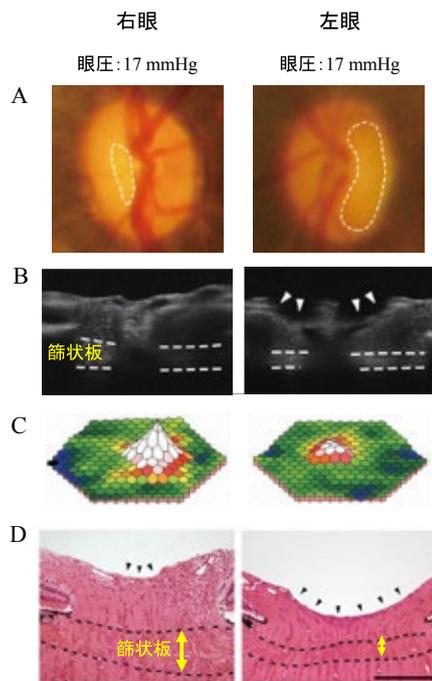
そこで小型のサルであるマーモセット<sup>\*2</sup>に注目して、当研究所及び実験動物中央研究所が協力し、老齢マーモセットを調べることにしました。そして眼底写真、眼圧、光干渉断層計、網膜電図などを測定したところ、老齢マーモセットの約10%に正常眼圧緑内障が発症していることを発見しました（図）。

また頭部MRIを撮影して脳の視覚中枢を調べたところ、一次視覚野も萎縮していました。しかしヒトで緑内障に関係すると考えられている遺伝子の変異は見られませんでした。

さらに検査を進めたところ、緑内障マーモセットでは脳脊髄圧の低下、脳脊髄液中の神経栄養因子の濃度低下、網膜における酸化ストレスマーカーの上昇など、緑内障患者との共通点が多数見つかりました。

### 3. 今後の展望

高齢化社会の到来とともに緑内障患者数はさらに増加することが予想されています。そこで適切な緑内障疾患モデルを活用した薬剤や治療法の研究が、今後ますます求められる状況です。今回の成果はこうした治療法の発見等に大きく寄与することが期待されます。



図：左眼だけ緑内障を発症したマーモセットの1例  
両眼とも正常範囲の眼圧だが、左眼では大きな視神経乳頭陥凹（Aの点線、BとDの矢頭）と薄くなった篩状板<sup>\*3</sup>（BとDの点線）が観察された。また視機能の低下も確認された（C）。  
A: 眼底写真、B: 光干渉断層計、C: 網膜電図、D: 組織学的な検討結果。

#### 用語解説

##### \* 1：緑内障

目に入ってきた情報を脳に伝達する視神経が障害されて、視野（見える範囲）が狭くなる病気で、40歳以上の約5%の人に発症します。代表的な治療法として眼圧を下げる点眼薬や手術がありますが、それだけでは抑制が難しい患者さんも多いことから、眼圧以外を対象とした薬剤や治療法の開発などが求められています。

##### \* 2：マーモセット

ヒトに近縁な真猿類で体長20cmと小型で取り扱いやすく、繁殖しやすいことから、マウスよりも人間に近い実験動物として利用されています。マーモセットは脳の構造や機能の面でもヒトとの類似点が多いことから、特に神経疾患研究の領域では世界的な注目を集めています。

##### \* 3：篩状板

眼球から視神経が出たすぐの場所にある網目状のコラーゲン組織で、視神経を支えるための構造と考えられています。しかし高眼圧などで篩状板が変形すると、逆にその部分で視神経が障害されて、緑内障が進行する可能性もあることから、研究上非常に重要な部位です。したがって篩状板があり、かつ緑内障を発症するマーモセットは大変有用な疾患モデルと言えます。

# 皮膚バリア形成に必須な結合型セラミドを作るメカニズム

細胞膜研究室の平林哲也主席研究員は、名古屋大学の秋山真志教授らの研究グループ、Vanderbilt 大学の Alan R. Brash 教授らの研究グループとの共同研究で「皮膚バリア形成に必須な結合型セラミドを作るメカニズム」について、米国科学誌「The Journal of Clinical Investigation」に発表しました。

細胞膜研究室 主席研究員 平林 哲也

皮膚の最外層である角質層は、外界からの異物侵入や体内水分の喪失を防ぐバリア機能を備えており、この機能が障害されると先天性魚鱗癬<sup>\*1</sup>やアトピー性皮膚炎などの原因となります。角質層は、①高度に架橋された周辺帯タンパク質に包まれた「角質細胞」と、②「角質細胞間脂質」<sup>\*2</sup>から構成されますが(図 A)、両者はそれぞれタンパク質と脂質という異質な成分であり、これらがバラバラのままではバリアとして十分に機能できません。そこで、両者を強固に繋ぎ止めるために、脂質の中でも特殊な構造を持つアシルセラミド<sup>\*3</sup>(図 B)を原料として、結合型セラミドを主成分とする角質細胞脂質エンベロープ(corneocyte lipid envelope: CLE)を作り、皮膚バリアを完成させているのです(図 A)。しかしながら、結合型セラミドの化学構造や形成メカニズムの詳細は不明でした。

本研究では、SDR9C7 遺伝子に変異を持つ先天性魚鱗癬患者と Sdr9c7 遺伝子欠損マウスにおいて CLE が形成されないことを発見し、SDR9C7 の酵素活性によって作り出される機能性脂質を同定することで、CLE 形成の仕組みを提唱しました。これまでの研究で、CLE が作られる過程において、12R-LOX と eLOX3 という 2 つの酵素によってアシルセラミドのリノール酸部分が修飾され、エポキシアルコール型が生じることが分かっていました(図 C)。ところが、Sdr9c7 欠損マウスではエポキシアルコー

ル型がむしろ増加しており、これまで注目されていなかったエポキシケトン型がほぼ完全に消失していました。さらに、野生型 SDR9C7 酵素はエポキシアルコール型の水酸基をケトン基に変換する脱水素反応を触媒するのにに対し(図 C)、先天性魚鱗癬患者で見られる変異型 SDR9C7 酵素はこの活性を失っていることを突き止めました。SDR9C7 によって産生されるエポキシケトン型アシルセラミドの官能基は反応性が非常に高いため、非酵素的に周辺帯タンパク質と架橋すると予想されます。

本研究成果により皮膚バリア形成機構の理解が一層進むことで、難病である先天性魚鱗癬や、バリア機能の低下が原因となるアレルギー疾患の病態解明や新規治療法の開発に貢献することが期待されます。

## 用語解説

### \* 1: 先天性魚鱗癬

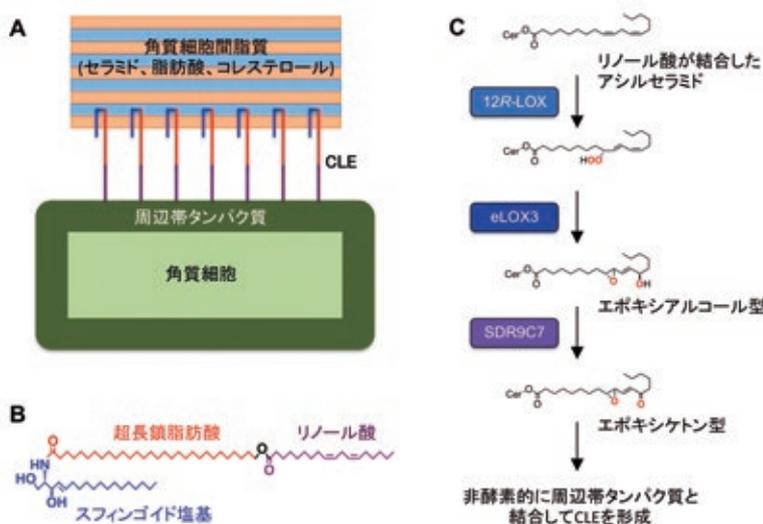
生まれつき皮膚バリア機能が障害され、角質層が分厚く硬くなる稀な遺伝性皮膚疾患。厚生労働省の指定難病に指定されている。

### \* 2: 角質細胞間脂質

セメントのように角質細胞同士の間を埋める脂質成分。主にセラミド、脂肪酸、コレステロールで構成される。

### \* 3: アシルセラミド

表皮に存在する特殊な化学構造のセラミド。炭素数 30 ~ 38 程度の超長鎖脂肪酸の  $\omega$  末端に、必須脂肪酸のリノール酸がエステル結合する。



図：皮膚バリアとアシルセラミド代謝経路

(A) 皮膚バリア機能に不可欠な角質層の主要構成要素の模式図。  
(B) アシルセラミドの基本骨格構造。  
(C) アシルセラミドから CLE 形成に至る代謝経路。セラミド (Cer) に結合したリノール酸部分が、12R-LOX と eLOX3 による修飾反応を経て、エポキシアルコール型となる。さらに SDR9C7 による水酸基の脱水素反応でエポキシケトン型に変換される。この官能基は反応性が高く、非酵素的にシステイン残基、ヒスチジン残基、リジン残基などと共有結合できる。

## 52歳時のウェルビーイングが 69歳時の認知機能に影響することを解明

心の健康ユニットの中西三春主席研究員らは「中高年期の心理的ウェルビーイングが老年期の認知機能に与える影響：英国コホート調査の女性データを用いた観察研究」について、米国科学雑誌「Journal of Alzheimer's Disease」に発表しました。

心の健康ユニット 主席研究員 中西 三春

人々がより長生きになったことで、認知症を有する人口は増加しています。2017年に英国医学誌ランセットは認知症予防・介入・ケアに関する国際委員会の報告を発表しました。同報告で認知症の人の35%は9つの制御可能なリスク要因に対処することで予防可能とされています。中高年期のリスク要因には難聴・高血圧・肥満など身体的健康に関するものがあげられています。中高年期は一般に、仕事や家庭での役割転換に直面し、心理的な危機を迎える時期とされています。しかし、中高年期の心理的ウェルビーイングが、老年期の認知症発症に果たす役割はよくわかっていません。

私たちは、1946全英国家出生コホート研究の女性のデータを用いて、52歳時の心理的ウェルビーイングが69歳時の認知機能に影響することを明らかにしました。これまでの研究から、高齢者の「ネガティブ感情」、「ポジティブ感情」や「人生における目的」といったウェルビーイングの要素が認知機能と関連することが分かっています。今回、私たちはコホート研究のデータを用いることで、

52歳時の「人格的成長」の度合いが高い女性は、69歳時の認知機能のレベルが高く保たれていることを明らかにしました。一方で52歳時に「自己受容」の度合いが高いことは、69歳時の認知機能のレベルと負の関連を示しました。こうしたウェルビーイングと認知機能の関係は、幼少時の認知機能レベルや身体的活動、その他の上記リスク要因に該当する変数の影響を調整した後も残りました。「自己受容」と認知機能の関連の方向は一見不可解にも思えますが、中高年期の女性が親世代の介護を担ったり、そうした介護の役割が仕事のキャリアに影響したりすることが、交絡\*しているのかもしれない。今後、家族介護者の経験を有することと認知症の発症リスクとの関係について、より精査することが望まれます。

本成果はランセットが示す9つのリスク要因に加え、中高年期の心理的ウェルビーイングに着目することの意義を示唆しており、今後の認知症予防の戦略に貢献することが期待されます。



### 用語解説

\*：交絡（因子）

1) アウトカムに影響する、2) 要因と関連する、3) 要因とアウトカムの中間因子でない、という3つの条件を満たすものを「交絡因子」と呼びます。本論文では、中高年期の女性が介護を担うため他の何かを諦めざるを得ない状況に置かれることが、1) 69歳時の認知機能に影響する、2) 52歳時の「自己受容」と関連する（女だから仕方ないと諦める）、3) ただし自己受容が高い→介護役割を担う→認知機能という機序ではない、と推察しています。

# 不要なタンパク質が分解を受ける前に解きほぐされる仕組み ～ユビキチン関連疾患の正確な理解につながることを期待～

英国科学誌「Nature Communications」に蛋白質代謝プロジェクトの土屋光主任研究員らが「不要なタンパク質が分解を受ける前に解きほぐされる仕組み」について発表しました。

蛋白質代謝プロジェクト 主任研究員 土屋 光

## 1. 研究の背景

ユビキチンは高度に保存されたタンパク質で、標的タンパク質に目印として付加される事でタンパク質の運命を決定します。多くの場合、ユビキチンが数珠つながりになってユビキチン鎖<sup>\*1</sup>を形成します。ユビキチン鎖はユビキチンのC末端のグリシン残基と、別のユビキチンのN末端アミノ基、もしくはリジン(Lys)側鎖のアミノ基が共有結合を形成し合成されますが、結合に使われる残基によって異なる機能を持ちます。細胞内で最も多く存在するLys48鎖は、プロテアソーム<sup>\*2</sup>により分解・除去される目印として働きます。プロテアソームはしっかりとした構造のタンパク質を分解することが苦手なため、多くの場合前準備として、Lys48鎖で標識されたタンパク質はCdc48によって解きほぐす必要があります(図1)。Cdc48は2つの補因子、Ufd1とNpl4とともに働きますが、Ufd1は複合体の安定化、Npl4がLys48鎖を特異的に認識する機能を持ちます。しかしながら、Ufd1とNpl4がどのように結合しているのかは不明でした。また、Npl4がどのようにLys48鎖を認識しているのかも不明でした。

## 2. 研究の概要

私たちは、東京大学定量生命科学研究所の深井周也准教授と共同で、Lys48鎖二量体とNpl4の共結晶を作製し立体構造を決定しました(図2、左)。2つのユビキチンのうち、別のユビキチンに結合している方を遠位のユビキチン、結合されている方を近位のユビキチンと呼びます。Npl4は遠位、近位のユビキチンを同時に認識していましたが、変異体解析により遠位のユビキチンが特に結合に重要である事が明らかになりました。一方、近位のユビキチンはNpl4のLys48鎖特異性に関わる事がわかりました。また、Ufd1とNpl4とが結合した状態の結晶についても立体構造を決定しました(図2、右)。今回構造決定に用いたUfd1はアミノ酸20残基に満たない非常に短い領域でしたが、Npl4表面の溝にはまり込むように強く結合していました。

## 3. 社会的意義と今後の展望

プロテアソームの機能低下はがんや神経変性疾患と密接に関わっており、プロテアソームの阻害剤は抗がん剤として用いられています。プロテアソームの上流で機能するCdc48もまた、有用な抗がん剤の標的となると注目されています。Cdc48の補因子であるUfd1とNpl4との結合を阻害することでCdc48の機能を阻害できるため、本研究で得られた複合体の立体構造は、将来的に抗がん剤開発の基盤となることを期待されます。

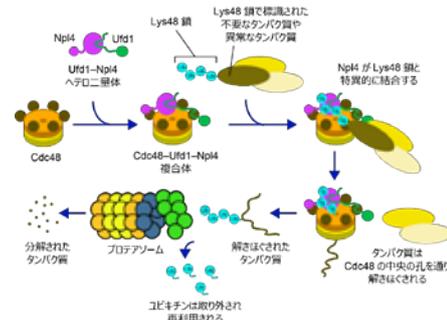


図1 プロテアソームによるタンパク質分解におけるCdc48のはたらき

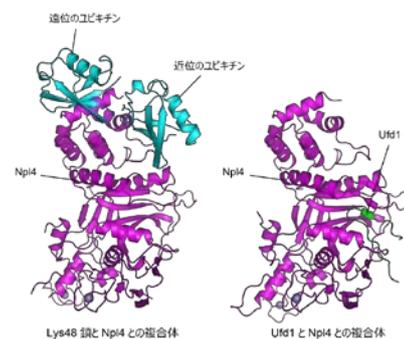


図2 Lys48鎖とNpl4との複合体、およびUfd1とNpl4との複合体の結晶構造

### 用語解説

#### \*1: ユビキチン鎖

ユビキチンは、基本的に標的タンパク質の特定のリジン残基に共有結合を介して付加される。ユビキチン自身も標的タンパク質の一つであるため、ユビキチン同士が結合して数珠つなぎになったユビキチン鎖を形成する。

#### \*2: プロテアソーム

細胞質や核内の不要なタンパク質を分解する、筒状の巨大な酵素複合体。ユビキチン鎖により標識されたタンパク質を選択的に分解することで様々な生命現象を制御する。

## がん細胞のアキレス腱： がん細胞特異的な複製停止に対する細胞応答メカニズムの発見

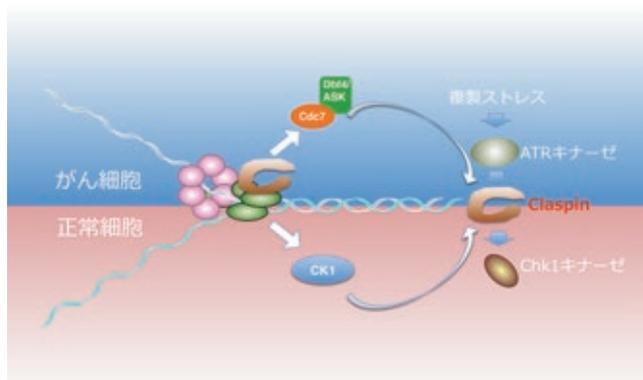
ゲノム動態プロジェクトの Yang Chi-Chun 研究員、正井久雄所長らは「Cdc7 はヒト細胞において Claspin の Chk1 結合ドメインをリン酸化することにより複製ストレスチェックポイントを活性化する」について米国科学雑誌「eLife」に発表しました。

ゲノム動態プロジェクト 研究員 Yang Chi-Chun

ヒト細胞のゲノム 30 億文字すべてをコピーするには、6 時間から 8 時間かかります。この過程が中断されると、ゲノムに傷がつき、遺伝子が増える可能性があります。これを防ぐために、細胞は、DNA 複製前、複製中、複製後にゲノムの健康状態を調べ、次の段階に進む準備ができていることを確認します。細胞が DNA を複製しているときに問題を検出すると、チェックポイントキナーゼと呼ばれるタンパク質を活性化して応答します（チェックポイント反応）。これにより、問題が解決するまで細胞の DNA 複製を一時停止します。これらのチェックポイントキナーゼの 1 つは Chk1 と呼ばれるタンパク質で、DNA のコピー作業が途中で止まるとスイッチがオンになります。この過程が正しく作動しないと、細胞のゲノムに沢山の傷がつき、時には細胞が死んでしまいます。

Chk1 のスイッチをオンにするには、まず細胞が Claspin というタンパク質を活性化する必要があります。Claspin を活性化するには、Claspin タンパク質の一部にリン酸基を付加する必要があります。この仕事を行うタンパク質の正体については議論がありました。最近の研究ではカゼインキナーゼ 1(CK1) と呼ばれるタンパク質がこの役割を果たす可能性が指摘されていました。しかし、私たちは Cdc7 キナーゼという別のタンパク質が関与している可能性を想定し、検証しました。

私たちはゲノム編集技術を用いて、ヒト癌細胞における Cdc7 の発現レベルを低下させました。その結果、細胞は通常の条件下で DNA をコピーすることができなくなりましたが、DNA 複製が停止すると Chk1 を活性化できませんでした。さらに、Cdc7 がないと、Claspin は必要なリン酸基を十分受けとれないことを明らかにしました。意外なことに、正常な細胞では、Cdc7 を低下させても Chk1 の活性化はあまり影響を受けませんでした。一方、正常細胞では、もう 1 つの候補タンパク質である CK1 を阻害すると Chk1 の活性化が大きく低下しました。このように、がん細胞は



**図：がん細胞と正常細胞の DNA 複製停止に対する細胞応答の違い**  
複製が予期せず停止すると細胞は、図の右側に記載される複製チェックポイント反応を誘導する。Claspin はこの反応経路で、複製停止の信号を伝えるために重要な役割を果たす。今回、がん細胞と正常細胞は、異なるタンパク質を用いてこの経路を活性化することを発見した。すなわちがん細胞は Cdc7 キナーゼを用いるが、正常細胞では主に CK1 キナーゼに依存する。この違いを用いて、Cdc7 を標的としてがん細胞のみを選択的に除去する治療戦略が可能となる。実際に Cdc7 は制がん剤の標的として開発が進んでいる。

Cdc7、正常細胞は CK1 を主に用いて、複製が停止したときの Chk1 の活性化をもたらしていることが明らかになりました。

副作用のない制がん剤は、正常細胞を傷つけず、がん細胞のみを選択的に排除する事が期待されます。しかし、正常な細胞のゲノムが変化して生じるがん細胞のみを標的とする薬を開発することは容易ではありません。従って、がん細胞のみに見られる性質を発見し、それを標的とする治療薬の開発が進んでいます。DNA 複製を阻害するとゲノムに傷がつきやすくなり、時には傷を修復できずに細胞が死んでしまいます。今回の研究から DNA 複製阻害に対する細胞の防御システムが、がん細胞と正常細胞で異なっている事が明らかになりました。がん細胞では、タンパク質にリン酸基を共通結合で付加する Cdc7 と呼ばれる酵素がこの防御システムに重要な役割を果たします。一方正常細胞では、別のタンパク質がこの役割を担います。この発見から、Cdc7 を標的とすることにより、がん細胞特異的に複製阻害に対して感受性を高め、がん細胞死を誘導し除去できる可能性が示されました。

# 神経解剖・病理の包括的eラーニングシステム(英語版)が本格稼働

神経病理解析室が作成している神経病理 eラーニング Essential Brain Anatomy & Neuropathology が Digital Pathology Association、The International Academy of Pathology 等で紹介されました。

神経病理解析室長 新井 信隆

光学顕微鏡がないとガラス標本中の正常像や病変を観察することができない時代は終わり、最近 10 年の間に、バーチャルスライドスキャナーでデジタル化した病理画像をモニターで観察し、診断や研究を行うデジタルパソロジー(DP)時代に突入しています。さらに、アメリカ食品医薬品局(FDA)が2018年に、バーチャルスライドスキャナーを医療機器として承認したことにより、全世界的にDPが脚光を浴びています。

神経病理解析室は、このような新しいDP時代を牽引すべく、様々な神経疾患のガラス標本をデジタル化したデータを加工して専用ウェブサイトサーバに搭載し、インターネットでユビキタスかつグローバルに閲覧できるシステムを作成・運用しており、平成28年度には、「世界をリードする脳神経病理データベースの構築」という職務発明に対して知事表彰、福祉保健局長賞をいただきました。

神経疾患の画像データの種類や数は極めて豊富であり、特に、海外向けの英語版DPコンテンツである Essential Brain Anatomy & Neuropathology ([https://pathologycenter.jp/english/en\\_index.html](https://pathologycenter.jp/english/en_index.html)) は極めて

充実しており、DPを勢力的にリードしている国際学術団体の Digital Pathology Association のウェブサイトにおいて、優秀な Whole Slide Image Repository として、紹介されました。また、各国病理学会の上部組織である国際病理アカデミー(The International Academy of Pathology) や、国際神経病理学会(The International Society of Neuropathology) のウェブサイトや Facebook などにおいても、トピックスとして取り上げられました。現在、世界中の国や地域のドクターや研究者から、約300件のアカウント発行申請があり、月間約70,000のページビューがあります。

作成スタッフは、ニューロヒストテクノロジー(関絵里香、小島利香、江口弘美)、デジタルパソロジーコーディネータ(ウェブコーディング・植木信子、デジタル加工・八木朋子)、メディカルイラストレーター(山西常美)、データコンバージョン(赤松敬子)です。それぞれプロフェッショナルなスキルを結集して取り組んでいます。



作：神経病理解析室 八木朋子

第9回 都医学研シンポジウム (2020年2月10日 開催)

## 「グリア細胞機能の新展開から脳機能のさらなる理解へ」

学習記憶プロジェクト 主席研究員 宮下 知之

2020年2月10日に、東京都医学総合研究所において第9回都医学研シンポジウム「グリア細胞機能の新展開から脳機能のさらなる理解へ」を開催しました。

グリア細胞とは神経細胞とともに脳を構成する細胞で、形態や機能の違いからアストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリア等に分類されています。近年、脳の研究は、新しい研究手法の開発によって大きく変化しようとしています。その中で、これまであまり注目されていなかったグリア細胞の新しい機能が、次々と明らかになってきています。すなわち、神経細胞の機能や回路だけでは説明できなかった脳内の情報処理や行動の発現が、グリア細胞の機能を明らかにしたことで説明できるようになってきています。

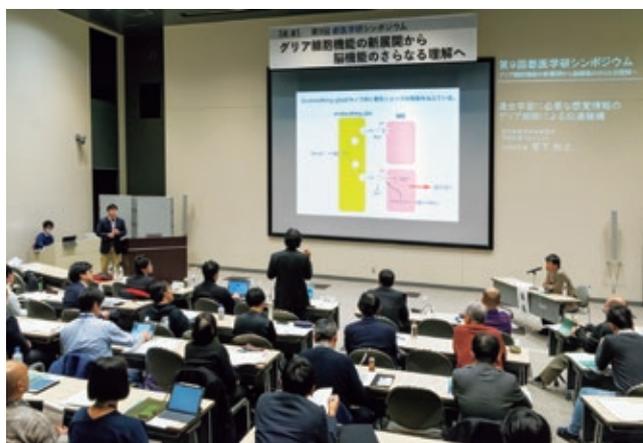
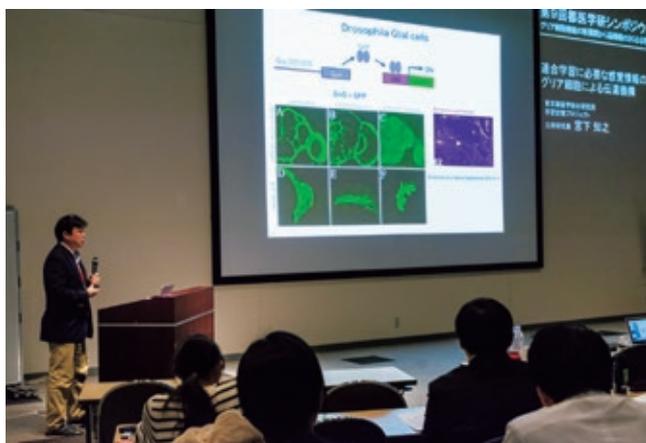
このような中、国内でグリア細胞研究をリードしている4名の研究者に講演をお願いしましたが、コロナウイルスの感染拡大が懸念され始め、コペンハーゲン大学に移られたばかりの平瀬先生は帰国できず、直前でしたが共同研究者の理化学研究所の大江先生に講演をお願いしました。

シンポジウム前半では、都医学研の宮下が、匂い嫌悪連合学習における嫌悪情報を、グリア細胞が記憶中枢に伝え

ていることを報告しました。次に大江先生にアストロサイトの細胞内シグナルの可視化と、記憶の定着への関与について、更に名古屋大学の和氣先生に、最新の顕微鏡を使用した、ミクログリアのシナプスの監視や、神経活動のコントロールについてお話をいただきました。

後半では、山梨大学の小泉先生に神経障害性疼痛の発症メカニズムにアストロサイトが強く関与していること、次に九州大学の津田先生から、脊髄のアストロサイトが異痛症の発症に関与していること、更にその治療に向けた薬の開発についてお話をいただきました。

シンポジウムを通して、これまで脳を理解するためには神経細胞同士のコミュニケーションが重要視されてきましたが、今後は神経細胞-グリア細胞間、さらにグリア細胞-グリア細胞間のコミュニケーションを明らかにしなければ、真の脳機能の理解には到達できないこと、さらにこれらのコミュニケーション異常によっておきる病気の原因究明と治療法の開発にはたどりつけない事がわかり、大変勉強になったシンポジウムでした。



2019年度 第8回 都医学研都民講座 (2020年2月12日 開催)

## 「思春期の心の発達を理解する -生きる力を引き出すために-」

社会健康医学研究センター長 西田 淳志

2月12日(水)、一橋講堂において、「思春期の心の発達を理解する -生きる力を引き出すために-」と題して、第8回都医学研都民講座を開催しました。今回は、東京大学医学部附属病院精神神経科教授の笠井清登先生を講師にお迎えしました。

まず、私が、「思春期の経験と環境がその後の人生に与える影響」と題してお話ししました。今日、我が国では100歳を超えてもなお元気な高齢者の方々は決して珍しくなく、「100歳時代の到来」などといった言葉も巷ではよく聞かれるようになってきました。最近の研究では、人がその長期的人生を振り返るとき、思春期の経験とその記憶が、特に鮮明に思い出されることが明らかになっています。思春期には、テストステロンなどの二次性徴ホルモンが体内に分泌され、それが情動をつかさどる脳領域を活性化し、喜怒哀楽といった感情の起伏をさらに強めることがわかっています。この強い感情体験とつながった思春期の記憶は、長く保持されやすいと言われています。思春期には、その後の人生の土台となる様々な経験を重ねます。その際の挫折体験や成功体験などが強い感情と共に記憶され、人の価値意識の形成に大きな影響を与えられていると考えられています。人生という長期的生活行動を人はどのように選択するのか、その際の動因(モチベーション)となる「主

体価値」は、思春期にどのように形成されていくのか。こうした課題を解明すべく、現在、たくさんのお子さんの思春期の発達状況を調査しています。私たちが東京大学の笠井先生らと共同で行っている大規模思春期コホート研究(東京ティーンコホート)では、都内3つの自治体に居住する3,000名を超える10代の子どもの対象に長期的な追跡を継続し、思春期の心の発達を支える要因の解明を進めていることを紹介させていただきました。

続いて、笠井先生に、「思春期: どう生きるかをなやみ、ためず時期」と題して、ご講演いただきました。思春期というライフステージは、霊長類と比べてヒトで際立って長く、大脳新皮質の成熟の最終段階であり、同時に、児童期までの親子関係から、仲間とのより多様な経験で結ばれた社会関係へと発展する決定的な時期であるとのお話がありました。東京都医学総合研究所との共同研究である東京ティーンコホートから、思春期に親以外の多くの大人や年上の仲間と接し、ロールモデル(自分もこうなりたいと思う理想像)を獲得・更新していくことが、主体価値形成においてとても重要とのお話もありました。講演後のアンケートでは、「現在、思春期にある自分の子どもと接するにあたり、大変参考になった。」といった御意見を多く頂きました。



# 新型コロナに科学で立ち向かう都医学研

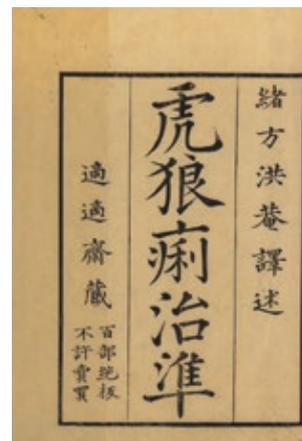
副所長（新型コロナ対策特別チーム 統括責任者） 糸川 昌成

ある日、突然たくさんの住民が高熱を出した。震えがきて、咳がさかんに出る。たちまち村中に不思議な病は広がり、住民たちはおびえた。が、村人たちの心配をよそに、病はあっという間に去っていった。（ヒポクラテス、リヴィ紀元前 412 年）<sup>1)</sup>

ギリシャ・ローマ時代の歴史書「プルターク英雄伝」にも、紀元前 430 年にアテナイでパルテノン神殿が完成し兵士を狭い城内に招集したところ疫病が流行したとの記述があります。ここでは、いわゆる「三密」が感染拡大を引き起こしたことにまで触れられているのです<sup>2)</sup>。わが国でも天然痘がたびたび流行し、用明天皇（聖徳太子の父）も 587 年に天然痘で崩御しました。天平 7 年（735 年）の天然痘の大流行では、推定死亡者数が当時の総人口の 3 割（100～150 万人）にも上りました<sup>3)</sup>。洋の東西を問わず疫病の記録は枚挙に暇がありませんが、私たちはただ伝染病の流行に手をこまねいていただけではありません。嘉永 2 年（1849 年）、佐賀藩医の榎林宗建がバタビア（現在のジャカルタ）から牛痘の痘苗（カサブタ）を取り寄せ種痘に成功すると、その痘苗を入手した緒方洪庵は大阪に除痘館（種痘所）を開設しました<sup>4)</sup>。洪庵は、当時流行していたコレラの治療法を不眠不休でまとめ、『虎狼痢治準』（治療ガイドライン）を発行して治療にあたりました<sup>5)</sup>。幕末には蘭学を通じて西洋医学と近代科学が輸入されたからこそ、感染症に科学的な対応がとれたのです。

わたしたち都医学研も、新型コロナウイルスに立ち向か

うべく「新型コロナ対策特別チーム」を 5 月 20 日に設置しました。この特別チームは、開発研究グループ（ワクチン開発班、抗体検査班、関連研究班）、対外連絡調整グループ（契約班、都立病院等連絡調整班、都庁等連絡班）、研究支援・広報グループ（研究支援班、機器調整班、普及広報班）から編成され、東京都の各部署と連携をとりながら新型コロナウイルスの研究開発を進めています。幕末に蘭学者たちが疫病と戦ったように、都医学研もサイエンスを武器にこの難局の打開をめざしているのです。



『虎狼痢治準』  
（京都大学附属図書館蔵）を改変

## 文献

1. 根路銘 国昭 ウイルスが嗙っている — 薬より効き眠くならないカゼの話 ベストセラーズ 1994
2. 磯田道史 世界一の「衛生観念」の源流 文芸春秋：7、110-117、2020
3. Farris, William Wayne, Population, Disease, and Land in Early Japan, 645-900 (Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1985)
4. 新戸雅章 江戸の科学者 平凡社新書 2018
5. 梅溪 昇 緒方洪庵と適塾 大阪大学出版会 1996

## 編集後記

編集後記を記すにあたり、はじめに、新型コロナウイルス感染症により亡くなられた皆さんに哀悼の意を表します。また、闘病されている皆さんの一日も早い回復を祈念するとともに、人々の命を守るために医療現場等で絶え間なく働いてくださっている皆さんに心より感謝をいたします。

都医学研においても、当該感染症の対策の一環として抗体検査の取り組みが開始されました。これは東京大学や都立病院・公社病院との連携により実施されるものであり、都医学研としても、感染制御プロジェクトの研究員を中心に、所長・副所長をはじめとした多くの職員が関わり、所をあげて取り組んでいます。また、新型コロナウイルスに関連し、ワクチンの開発研究が開始されているほか、複数の新たな研究も実施されることとなっています。

これらの取り組みに直接には関わらない職員も含め、すべての職員がこの感染症に対応すべく工夫を凝らして研究や業務にあたっています。このことは、近い将来、新たな研究成果や事業につながり、都民の皆さんの健康の増進と科学の発展にこれまでにない貢献ができるようになると確信しています。

# 都医学研 NEWS

Jul. 2020 No.038

2020年7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: toiawase@igakuken.or.jp

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

●印刷/株式会社アトミ