

都医学研 NEWS

July. 2021 No.042

CONTENTS

◆特集	1
・新プロジェクト紹介 (がん免疫プロジェクト)	
・「がんゲノム医療」の拡充へ向けた都医学研の取り組み	
◆Topics	6
・H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスの新しい感染の仕組み	
・神経細胞の形は人それぞれであり、脳の場所でも違うことを発見	
・哺乳類のオートファジー経路に関わる新規因子：BCAS3-C16orf70複合体の発見	
・Febrile infection related epilepsy syndrome に対するデキサメサゾン髄腔内注射療法	
◆開催報告	10
・2020年度 第4回 都医学研都民講座	
・2020年度 第5回 都医学研都民講座	
・2021年度 第1回 都医学研都民講座	
・第36回サイエンスカフェ in 上北沢	
◆編集後記	12

新プロジェクト紹介 (がん免疫プロジェクト)



がん免疫
プロジェクトリーダー
丹野 秀崇

2021年4月1日よりがん免疫プロジェクトを立ち上げました丹野秀崇と申します。本プロジェクトでは人間の免疫システムを理解し、それを制御、操作することによってがんの新規治療法を開発していきます。

遺伝子とがん

「遺伝子」という単語は今や誰もが知るところですが、遺伝子が一体何を定義しているのかを正確に答えられる方はそう多くないのではと思います。実際に私も大学で生物学を専攻する前は、親から

受け継がれ生物の性質を決定するもの、程度の認識でした。分子生物学において狭義には「タンパク質をコードしているDNA配列」となっていますが、こちら最初聞いたときはやはりイメージが出来ませんでした。今回このような機会を頂きましたので、遺伝子やタンパク質が一体何を指しているのか、またこれらの研究を行うことが何故がんや感染症の克服に役立つのかを説明させていただきます。

タンパク質と聞くと普通は筋肉をイメージすると思いますが、実は私達の体の中には筋肉だけではなく様々な種類のタンパク質が存在しています。あるタンパク質は光を感じたり、別のタンパク質は食物を分解したりと、その機能は多岐にわたります。人間の体にはおよそ2万種類ものタンパク質が存在しており、これらが協調的に働くことによって生命活動が行われています。

遺伝子というのはタンパク質を作る設計図のことであり、具体的にはデオキシリボ核酸 (DNA) の配列を指します。DNAはアデニン、チミン、グアニン、シトシンと呼ばれる物質から構成され、

これらが連結し配列を形成することによってタンパク質をコードする設計図となっています。異なるタンパク質はそれぞれ異なる DNA 配列の設計図を持っているというわけです。

それでは遺伝子やタンパク質がどのようにがんに関わっているのでしょうか。タンパク質の中には細胞の増殖を促したり、あるいは抑制したりするものが存在します。健康な場合はこれらのタンパク質が適切に働き、体全体の細胞数が一定に保たれています。しかし、加齢、環境要因などによって遺伝子に傷が入ってしまうと、細胞を過度に増殖させてしまう異常なタンパク質が発生したり、本来細胞増殖を抑制するはずのタンパク質が機能しなくなってしまうことがあります。このような場合、細胞が異常に増殖してがんとなってしまいます。

免疫システムとがん

このように我々は常に遺伝子の傷、それに続く異常タンパク質の発生、細胞のがん化という危険にさらされていますが、私達の体にはがん化を防ぐ仕組みも備わっています。その一つが免疫システムです。細胞内ではタンパク質が細かい断片まで分解され、HLA*と呼ばれるタンパク質と結合

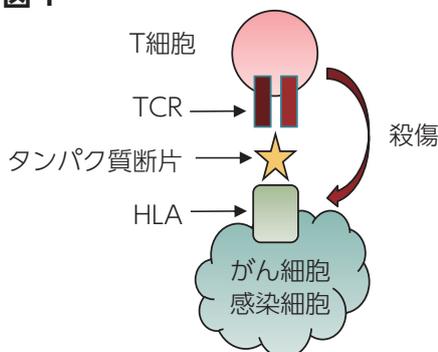
し細胞表面に提示されています。免疫細胞の一つである T 細胞は細胞表面の T 細胞受容体 (TCR) を介してこのタンパク質断片-HLA 複合体を常に監視しており、正常なタンパク質断片が提示されている場合は何もませんが、異常なタンパク質断片を発見するとそれを提示している細胞を殺傷します (図 1)。このようにしてがん細胞を体内から排除しているのです。この仕組みは細胞が病原体に感染したときにも起こり、ウイルスや病原菌が体内で増殖することを防いでいます。

ところで、がん細胞や感染細胞由来の異常タンパク質の種類は無限とも思えますが、一体どのようにして T 細胞は様々な異常タンパク質に対応しているのでしょうか。T 細胞は一つ一つが異なる TCR を持っており、それぞれが別のタンパク質断片を認識します。体内には 1 億種類以上の TCR が存在すると考えられており、この多様性によって、いくつかの TCR はがん細胞や感染細胞由来の異常タンパク質断片を認識出来るのです。

用語解説

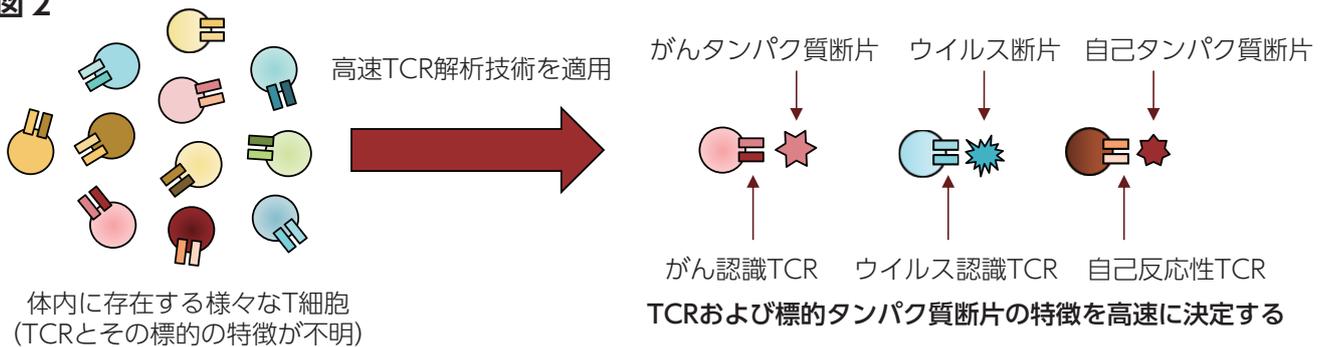
※ HLA(Human leukocyte antigen): 細胞の状態を T 細胞に伝えるタンパク質。自己免疫疾患や臓器移植における拒絶反応にも深く関わるため、活発に研究がされている。

図 1



T 細胞は TCR を介し、がん細胞や感染細胞が HLA 上に提示しているタンパク質断片を認識し、病原細胞を殺傷する。

図 2



がん免疫プロジェクト

近年、この T 細胞の仕組みをがん治療に応用した臨床試験が目覚ましい成果を挙げています。これらの臨床試験ではがん患者さんから T 細胞を取り出し、そこのがんを特異的に認識する TCR を導入し、体内に戻します。メラノーマや多発性骨髄腫の治療において効果を示したことから、現在世界中で同様の臨床試験が実施されています。このように本遺伝子治療法は極めて有望ですが、未だに一般化することが困難です。その理由の一つが既存の技術ではがん殺傷効果の高い TCR の単離が困難なことです。前述した通り T 細胞は一つ一つが異なる TCR を発現しているため、その配列を決定するには 1 細胞ずつ単離して解析しなければなりません。しかし、この作業は労力、コストがかかるため、多くの T 細胞を解析することや、がん殺傷効果の高い TCR を発見することは困難でした。

一方で私達はこれまでに TCR を 1 細胞レベルで高速解析出来る技術を開発してきました。[Tanno ら *Science Advances* 2020; Tanno ら *PNAS* 2020]。そこでがん免疫プロジェクトでは、本技術を駆使することによってがん殺傷効果の高い TCR を高速に同定し (図 2)、得られた TCR を活用することによって誰でも受けられる安全かつ効果的な遺伝子治療法の確立を試みます。

本プロジェクトでは TCR の解析を進めていきますが、得られる成果はがん治療だけでなく様々な分野に応用が可能です。例えば新型コロナウイルスに感染している細胞を効果的に殺傷出来る TCR やその標的ウイルス断片を見出すことが出来れば、より予防効果の高いワクチンの開発を加速出来ると期待されます。また、1 型糖尿病等の自己免疫疾患では自己反応性 T 細胞が正常な細胞を攻撃してしまい病気を引き起こしますが、これらの自己反応性 T 細胞および標的タンパク質断片の特徴は完全に明らかにはなっていません。私達の技術を使い、これらの特徴を明らかに出来れば新規治療薬や診断薬の開発に繋がれると考えています。

まだ始まったばかりの新規プロジェクトですが、当研究所の研究者達と一丸となり医学研究に取り組み、都民の皆様の健康増進に寄与出来るよう努力してまいります。ご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。



「がんゲノム医療」の拡充へ向けた都医学研の取り組み

ゲノム医学研究センター（駒込分室）副参事研究員 大保木 啓介

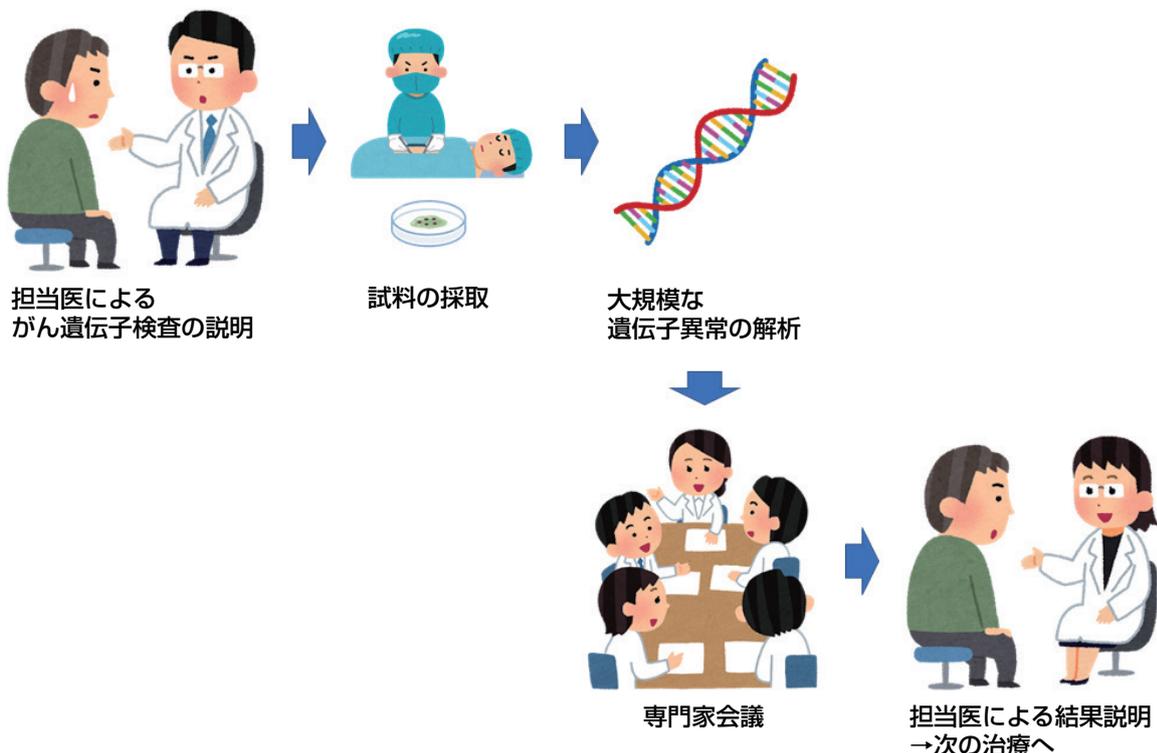
最近「がんゲノム医療」という言葉が使われるようになりました。これは「がん細胞のゲノム（DNA）を調べて、患者さんのがん治療に役立つ仕組み」と言い換えられると思います（図1参照）。がんは「DNAの病気」とも言われていて、DNAの重要な部分に傷が付くこと（変異）によって、正常な細胞ががん細胞になってしまいます。近年、DNAを一度に素早く、たくさん解読できる技術（図2参照）が進んだおかげで、患者さんひとりひとりのがん細胞のDNAの傷（遺伝子異常）を、素早く解読できるようになりました。

1年間にがんと診断されるのは日本国内で約100万人、東京都だけでも約10万人と推定されます。東京都のがん診療の要を担う2つの病院（東京都

がん診療連携拠点病院）のうちの1つ「がん・感染症センター都立駒込病院」の中に、弊所の分室があります。ここで私は遺伝子解析の専門家として、病院と力を合わせ、がんゲノムに注目した臨床研究を進めています。がん細胞のゲノムに「変異」が見つかったら、そのがん細胞に専用の薬（分子標的薬）で治療することが可能になったり、より適切な治療法が見つかったりする場合がありますことから、一部の遺伝子検査は保険収載されるようになりました。しかしながら、保険でカバーされる範囲はまだ少なく、より広範囲の検査が期待されています。

現在進めている臨床研究では、血液のがんである「白血病」の遺伝子解読を行っています。白血

図1 がんゲノム医療



病のうち、骨髄系腫瘍（AML など）の遺伝子異常を対象に、病院と医学研とで独自に開発した検査は、既に 300 件以上の実施実績があり、実際の診断や治療に役立てられています。このほかにも、リンパ系腫瘍（悪性リンパ腫）用の遺伝子検査も独自に開発中で、効果的ながんゲノム医療の拡充へ尽力しています。また、こうして得られた遺伝子検査データを元に、がんの診断や予後に関連する遺伝子異常のパターンを探索する研究も実施しています。これらの研究活動を通じて、患者さんにとってより良い治療につながる、“より精密な”診断法開発を目指していきたいと考えています。

新型コロナウイルス感染症の蔓延により、「感染症センター」でもある駒込病院は、大型クルーズ客船患者の受入れ以来、現在も数多の入院治療を担当しています。がんゲノム解析共同研究チームの病院側スタッフは、院内の新型コロナウイルス PCR 検査や変異株 PCR 検査も担当するなど、私達にとっても困難な日々が続いています。しかし、このコロナ禍を乗り越えて、“全てのがんを治療可能にする”ことを目標に、最新の知識や技術を病院と共有し、今後も病院との連携と研究を着実に進め、患者さんへ成果を届けていきたいと考えています。

図 2 一度に素早くたくさんの DNA を解読する機器（次世代シーケンサー）



H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスの新しい感染の仕組み ～膜透過性ペプチドを用いた細胞侵入経路の解明～

分子医療プロジェクトの梶原直樹主任研究員（現ウイルス感染プロジェクト）、芝崎太参事研究員（現病院等連携支援センター 客員研究員）らは「H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスの膜透過性ペプチドによる細胞侵入機構」について英国科学誌 Scientific Reports に発表しました。

ウイルス感染プロジェクト 主任研究員 梶原 直樹

研究の背景

インフルエンザウイルス*¹は、自然界に広く分布しており、ヒト以外にも鳥などの様々な動物で検出されます。1997年、H5N1 垂型の高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染が香港で報告されました。2003年以降には、アジア、中東、アフリカなどでも感染が確認され、感染者の半数以上が死亡しています。H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスの世界的な大流行が危惧されていますが、鳥のインフルエンザウイルスがヒトへ感染する仕組みは、ほとんどわかっていませんでした。

研究の概要

H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスは、感染に重要なウイルス表面タンパク質であるヘマグルチニン（HA）の開裂部位に塩基性アミノ酸の連続配列を有しています。私たちは、HAの314から346番目のアミノ酸配列（HA314-46）が細胞膜を透過することを明らかにしました。また、塩基性アミノ酸の連続配列に加えて、システイン残基が細胞膜の透過性に重要であることを突き止めました。さらに、HA314-46は細胞表面のプロテオグリカンに結合し、エンドサイトーシス*²（主にマクロピノサイトーシス）によって細胞内に移行することを見出しました（図）。そして、小原特別客員研究員のグループおよび北海道大学の迫田教授、喜田教授と共同で、HA314-46の配列を持つインフルエンザウイルスは、既知の感染経路

であるシアル酸を欠失した細胞にも感染可能であり、HA314-46の配列を持たないウイルスより感染効率が高いことを証明しました。

今後の展望

本研究の成果により、高病原性鳥インフルエンザウイルスの感染機序に関する研究がさらに進展することが期待されます。感染に寄与する新規受容体の同定など、分子レベルの解明が進めば感染阻害薬の開発につながり、高病原性鳥インフルエンザウイルスの感染対策に貢献することが見込まれます。

用語解説

*1 インフルエンザウイルス

インフルエンザウイルスはA型、B型、C型に大きく分類されますが、ヒトで大きな流行を引き起こすのはA型とB型です。A型インフルエンザウイルスはさらに、ウイルス表面の二種類のタンパク質（ヘマグルチニンとノイラミニダーゼ）の組み合わせによって、H5N1などの垂型に分類されます。現在知られている高病原性鳥インフルエンザウイルスは、すべてH5とH7の垂型です。人類は高病原性鳥インフルエンザウイルスに対して免疫を持たないため、急速かつ大規模に感染が拡大し、重大な健康被害をもたらすおそれがあります。

*2 エンドサイトーシス

極性（電気的な偏り）を持ち、大きな分子は細胞膜を通り抜けることができないため、エンドサイトーシスによって細胞内に輸送される。取り込む物質の種類やその機構の違いから、ファゴサイトーシスとピノサイトーシスに分けられる。ファゴサイトーシスは免疫細胞が異物を取り込み、分解・排除する機構であるのに対して、ピノサイトーシスは、全ての細胞で行われている生理的な物質取り込み機構であり、クラスリン介在性エンドサイトーシス、カベオラ介在性エンドサイトーシス、マクロピノサイトーシスが知られている。

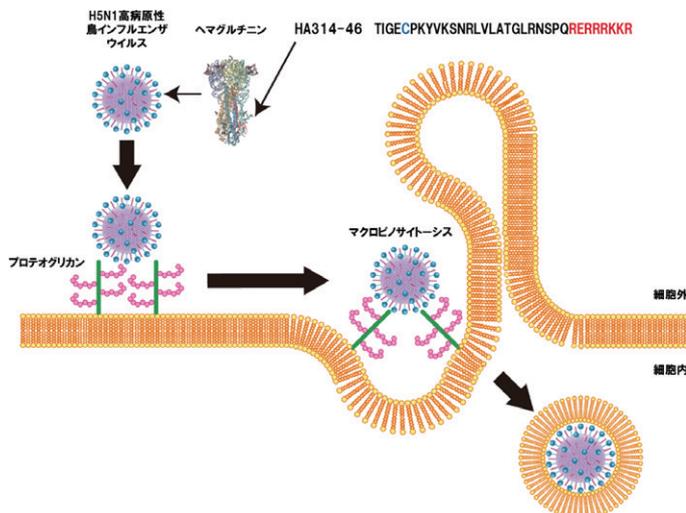


図 H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスの HA314-46(アミノ酸配列; TIGCEPKYVKSRLVLTGLRNSPQRERRRKKR)は細胞膜を透過する性質を示す。HA314-46はプロテオグリカンと結合し、マクロピノサイトーシスによって細胞内に移行する。

神経細胞の形は人それぞれであり、脳の場所でも違うことを発見 ～ 誰もが実は少数者～

糸川昌成副所長らは「神経細胞の形は人それぞれであり、脳の場所でも違うことを発見」について英文誌 Translational Psychiatry に発表しました。

副所長 糸川 昌成

私たちが誰かを「親切な人だ」と言うとき、それはその人のどこかに「親切」な何かが存在するからではなく、親切なふるまいが繰り返されるからそう判断します。相手の都合を顧みることなく自分の事情を優先させる行いが繰り返されれば、利己的な人物と評価されます。私たちが人を了解する営みのなかで、親切とか利己的といった言葉はふるまいの記憶の積み重ねに名付けられた符合のようなもので、身体を隅々まで調べたからといって親切なたんぱく質や利己的な結晶体が発見されるわけはありません。

このように、ふるまい自体は形もなければ触れることもできないのに、形あるものの見え方を映えさせることができます。たとえば、古代ローマの英雄ユリウス・カエサルを虜にした絶世の美女クレオパトラですが、『プルターク英雄伝』の作者プルタルコスによると「彼女の美貌そのものはけっして比類なきものではなく、見るものをはっとさせるものでもない」（『アントニウス伝』）と言います¹⁾。しかし、彼女は豊かな教養の持ち主だったようで、エチオピア人、ヘブライ人、アラビア人などギリシア語を話さない人々と、通訳を介さずに話せたのだそうです。奇想天外な思いつきも得意だったらしく、大きな布で自分を包ませ、まるで荷物のように紐で縛って王宮へ届けさせ、まんまと敵の目を欺いてカエサルの前に現れました。大胆な奇策で小包から登場したクレオパトラに、カエサルは一目で虜になりました。目鼻立ちや背格好ではなく、彼女の非凡な個性によって人々は魅了され、絶世の美女との評判がたったのです。

個性がその人らしいふるまいの積み重ねだとすれば、親切な人が相手の気持ちを察したり、利己的な人が損得を判断する、そんな察したり判断を行う脳に個性のゆかりが見当たらないだろうか。今回の私たちの研究から、そんな疑問にヒントを与えるような成果が得られました。

私たちは、東海大学の水谷隆太教授、名古屋大学の尾崎紀夫教授、米国アルゴンヌ国立研究所との共同研究で、亡くなったヒトの脳を用いて神経細胞の立体構造を1万分の1ミリ^{脚注}レベルまで精密に解析しました。神経にはひも状の突起がいくつも伸びていて、その



クレオパトラ7世
(アルテス博物館所蔵：ベルリン)²⁾

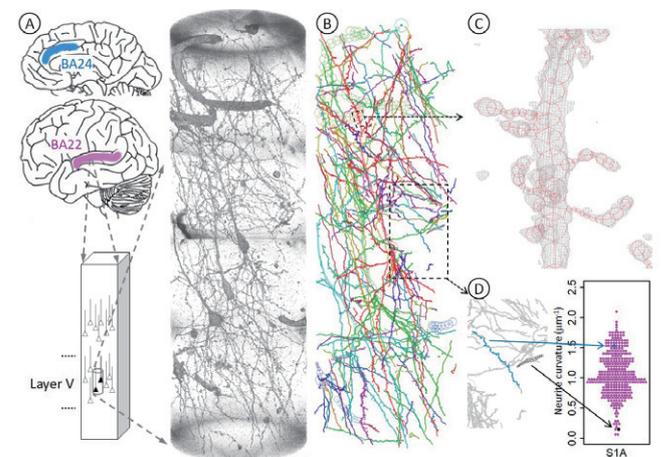
突起を介して他の神経と情報のやり取りをしています。脳の定められた場所を2か所決めて8名の方で比べてみると、突起の伸び方（曲がり加減や太さ）が人によって違っていることが明らかになりました。神経は、突起に微弱な電気を流すことで情報を送信していますので、突起の曲がり具合や太さの違いは電気の流れ方にも影響します。察したり判断するときの電気の流れ方が、人それぞれで異なっているかもしれません。統合失調症を経験された4人は、経験されたことのない4人と比べて曲がり加減が大きく、病気や服薬との関連が示唆されました。

多数派と少数派があったとき、とかく私たちは数の多い方を標準と見ながちで、ときとして少数者が蔑視や排除の対象にされることすらあります。しかし、ひとりひとりが神経細胞のレベルから異なった形をしているという事実は、「誰一人多数者はいない、実は誰もが少数者なのだ³⁾」ということを示していないでしょうか。

脚注：1 万分の1 とはなかなかイメージしづらいと思います。たとえば、山手線の半径の1 万分の1 がだいたいマンホール（約60センチ）くらいの大きさです。

文献

1. クリスティアン・ジョルジュ・シュエンツェ（著）、北野徹（訳） クレオパトラ 白水社 2007
2. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cleopatra_VII_dalla_via_appia_tra_ariccia_e_genzano_40-30_ac_ca_01.JPG
3. 兼本浩祐 発達障害の内側から見た世界 名指すことと分かること 講談社選書メチエ 2020



脳組織のナノCT法による三次元解析。A：解析した脳の場所（上側頭回 BA22 と前帯状回 BA24）の奥まった部分（内錐体細胞層：Layer V）をナノCT法で立体的に見えた様子。B：その構造をコンピューターに写し取って三次元的に再現した様子。C：縦に走る神経突起や、そこから横に突き出ている棘突起を計算できるように変換した様子。D：青で示した神経突起は蛇行しており、縦軸に曲がり方の度合いを示したグラフでも高い曲率の位置に示された。黒い突起は比較的まっすぐで、グラフでも低い値を示す。

哺乳類のオートファジー経路に関わる新規因子： BCAS3-C16orf70 複合体の発見

ユビキチンプロジェクトの小島和華外部支援研究員、山野晃史主席研究員、松田憲之参事研究員らは「哺乳類のオートファジー経路に関わる新規因子：BCAS3-C16orf70 複合体の発見」について米国科学雑誌 *Autophagy* に発表しました。

ユビキチンプロジェクト 外部支援研究員 小島 和華

私たちの体を構成する細胞は、その中に存在する核やミトコンドリアなどの細胞小器官や、様々なタンパク質が機能することで、生命活動を行っています。細胞には、例えばタンパク質の材料となるアミノ酸が足りなくなった時に、既にある別のタンパク質を分解してアミノ酸を捻出したり、ミトコンドリアが故障した時にそれを分解して除去するような「オートファジー」というシステムが備わっています。今回私たちは、哺乳類細胞を用いて効率的なオートファジー関連因子のスクリーニングを実現し、これまでオートファジーに関わることが知られていなかった2つのタンパク質：BCAS3とC16orf70を、新規オートファジー因子として同定しました。

オートファジーでは、隔離膜という脂質二重膜が分解の標的を取り囲みます。膜は伸長し、閉じてリソソームという細

胞小器官と融合し、分解の標的はリソソーム内部に含まれる酵素によって分解されます（図1）。本研究では、タンパク質間相互作用を調べる実験や顕微鏡観察によって、BCAS3とC16orf70が複合体を形成し、隔離膜上に集積することを示しました（図2）。さらに、BCAS3タンパク質の立体構造のモデリングを行い、変異体を用いた解析を組み合わせることで、隔離膜を構成する特定の脂質との結合部位を明らかにしました。

オートファジーは細胞の健康を維持するための重要なシステムです。本研究のように、そこでどのようなタンパク質が機能しているかを明らかにすることは、どのような場合にシステムが破綻してしまうかを知り、病気の発症を事前に抑えるという医学的応用にもつながると期待されます。

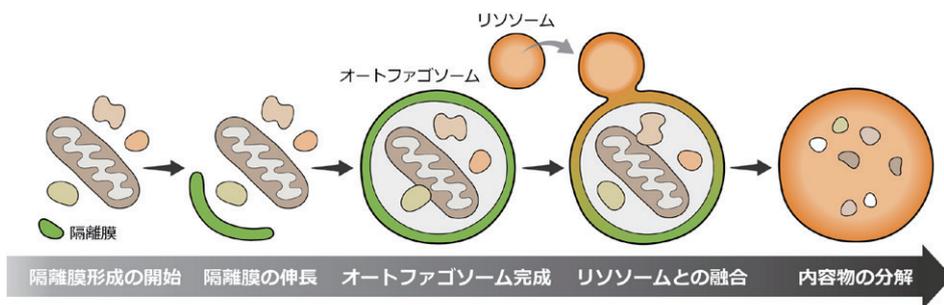


図1 オートファジーシステムでは、標的を隔離膜という脂質膜が取り囲み（隔離膜が伸長して閉じたものをオートファゴソームといいます）、リソソームと融合して分解酵素により分解します。

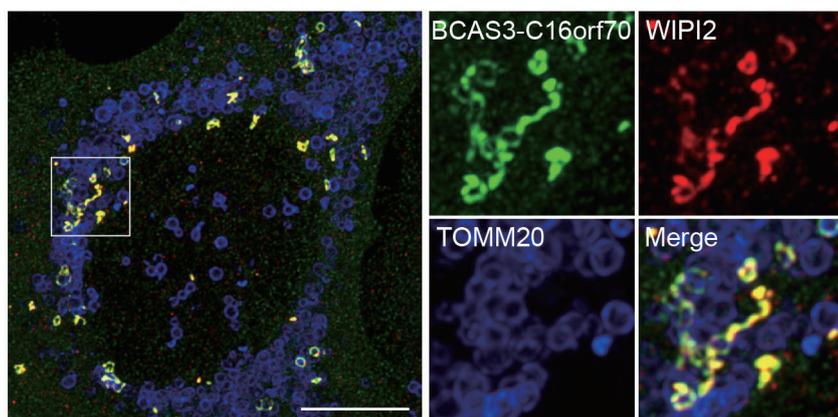


図2 細胞内でダメージを受けたミトコンドリア（ミトコンドリアタンパク質 TOMM20：青）の周りに集積する BCAS3-C16orf70（緑）。隔離膜上に局在することが既にわかっている既知のオートファジータンパク質 WIPI2（赤）のシグナルとよく重なります（Merge）。

Febrile infection related epilepsy syndrome に対する デキサメサゾン髄腔内注射療法

こどもの脳プロジェクトの佐久間啓プロジェクトリーダーらは「Febrile infection related epilepsy syndrome に対するデキサメサゾン髄腔内注射療法」について *Annals of Clinical and Translational Neurology* に発表しました。

こどもの脳プロジェクトリーダー 佐久間 啓

てんかんとは脳の神経細胞に激しい電氣的な乱れ（過剰な放電）が生じることによって、けいれんなどのてんかん発作を引き起こす病気です。その患者数は日本全国で約 100 万人と推定されています。てんかんの原因は様々で、脳の生まれつきの異常によるもの、脳梗塞などの病気により二次的に起こるもの、原因不明のものなどがあります。

私たちはてんかんの一種である febrile infection related epilepsy syndrome (FIRES)（日本語では難治頻回部分発作重積型急性脳炎と呼ばれています）という病気について研究を行っています。FIRES は大変まれな病気ですが、発症するとてんかん発作を一日何百回も繰り返し、集中治療室での治療が必要となる非常に重い病気です。また回復してもてんかん発作は一生続き、重い脳の障害を残すことが多いおそろしい病気です。

これまで FIRES の原因は不明でしたが、私たちはこの病気では脳の中で強い炎症が起こっていることを初めて明らかにしました。この発見をきっかけに脳の炎症を抑えることで FIRES を治療しようという試みが世界各地で始まり、最近では抗サイトカイン製剤と呼ばれる新しい薬剤が有効かもしれないという証拠が得られ始めています。しかしこれらの薬剤は時に重い副作用を引き起こすため、さらなる治療方法の開発が求められていました。

私たちは FIRES における炎症は主に脳の中で生じていることから、炎症を抑える薬剤を脳に直接届けるのが有効ではない

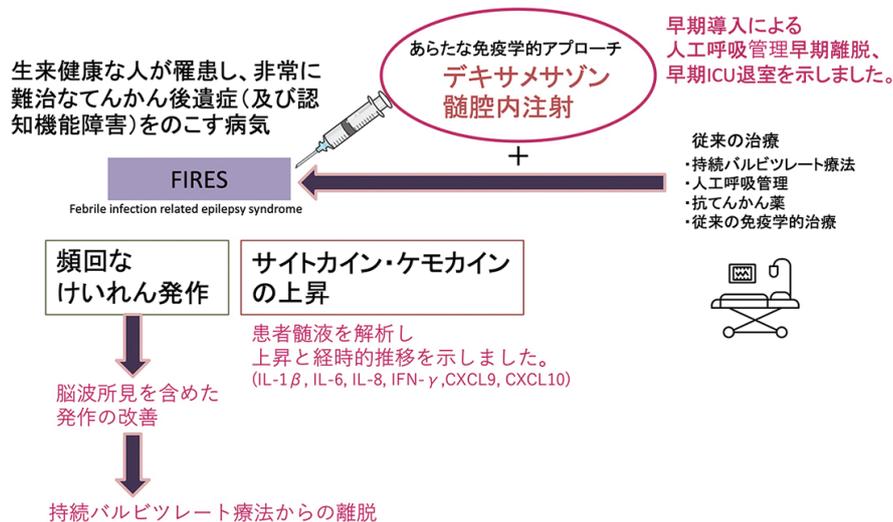
かと考えました。そこで大阪市立総合医療センターの九鬼一郎 医長、堀野朝子 医師らとの共同研究により、他の治療が無効な 6 人の FIRES の患者さんに対して、デキサメサゾンというステロイド剤を髄腔内* に投与して、その効果を検証しました。これらの患者さんはてんかん発作を抑えるために静脈麻酔薬を用いた強い治療が必要でしたが、デキサメサゾンの投与により全員が静脈麻酔薬から離脱することができました。さらに脳の炎症について調べたところ、炎症性サイトカインという物質は治療により確かに減少していましたが、それでも正常の値よりは高く、デキサメサゾンは炎症性サイトカインを抑える以外の役割も果たしていると推測されました。この治療による重大な副作用の発生はなく比較的 safely 使用できることから、FIRES に対する有望な治療法の一つになると考えられます。

用語解説

* 髄腔内：脳脊髄液という体液が流れている脳周囲のスペースで、背骨の隙間から針を刺すことにより（腰椎穿刺）髄腔内に薬剤を注入することができます。

【参考文献】

Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, Takahashi Y, Shiomi M, Hayashi M. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:820-2. doi: 10.1136/jnnp-2014-309388.



開催報告

2020年度第4回 都医学研都民講座 (2021年1月27日開催)

「認知症：早く見つけて予防しよう」

認知症プロジェクトリーダー 長谷川 成人

筑波大学 医学医療系臨床医学域精神医学 教授の新井哲明先生を講師にお招きし、「認知症：早く見つけて予防しよう」と題して、第4回 都医学研 都民講座をオンライン方式で開催しました。

まず、アルツハイマー病等の認知症性疾患では、早い人で40～50代から脳の老化、つまり特定のタンパク質が神経細胞内に蓄積することによる働きの障害が始まり、20～30年後に発症するとご説明いただきました。蓄積するタンパク質の種類と脳内の部位により疾患に違いがあり、アルツハイマー病の場合は、主に脳の後方部に変化が起こり、記憶や空間の認識が低下することが特徴とのことです。また、軽い物忘れといった認知機能障害はあるものの、日常生活を送るには支障がない状態を軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) と呼び、この状態から一定の割合で認知症に移行することから、認知症の前駆状態として注目されているそうです。新井先生が

勤務されている筑波大学附属病院 精神神経科では、認知力アップケアとして、MCI から認知症への進行予防を目的とした多彩なプログラムを行っており、科学的な根拠に基づいた運動療法や芸術活動等の認知トレーニングについても動画を交えてご紹介いただきました。



長谷川プロジェクトリーダー

2020年度第5回 都医学研都民講座 (2021年2月12日開催)

「がんを『治す』への挑戦：悪いタンパク質を狙って壊す新戦略」

蛋白質代謝プロジェクトリーダー 佐伯 泰

2月12日(金)、「がんを『治す』への挑戦：悪いタンパク質を狙って壊す新戦略」と題して、第5回都医学研都民講座をオンライン方式で開催しました。今回は、東京大学大学院薬学系研究科 タンパク質分解創薬社会連携講座 特任教授の内藤幹彦先生を講師にお迎えしました。

まず、私から「タンパク質を狙って壊す細胞内のしくみ」と題してお話ししました。細胞の中のタンパク質は、数分から数ヶ月といったように、その寿命は様々で常に入れ替わっています。この入れ替えにおいては、タンパク質を作るばかりではなく、古くなったり、壊れたり、あるいは痛んだりしたタンパク質を見つけ出して分解するシステムが働いています。さらに、タンパク質の新陳代謝が乱れると異常なタンパク質が生じてしまい、アルツハイマー病等の神経変性疾患やがんといった様々な病気を引き起こすことがわかってきました。

続いて、内藤先生から、「がん細胞のタンパク質を壊す薬の開発」と題してお話しいただきました。がん細胞には正常な細胞とは異なるタンパク質が数多くあり、これらのタンパク質の働きにより、細胞を悪性化することがわかっているそうです。このため、がんが増殖するメカニズムの中心となっている悪いタンパク質を狙って治療する新しい薬の開発が進んでいるとの

ことでした。先生たちが開発しているスナイパーという薬剤は、標的となるタンパク質の分解を誘導する薬剤です。これまでの分子標的薬の場合、時間が経過して濃度が低下すると薬効が低下しますが、スナイパーの場合は、標的となるタンパク質を分解するため、新しく生合成されるまでは悪いタンパク質は機能が回復しないという特徴があるとお話しいただきました。

講演後のアンケートでは「本日の講座をきっかけに癌についてさらに知りたいと言う興味が湧いてきました。」といった御意見を多く頂きました。



佐伯プロジェクトリーダー

2021年度第1回 都医学研都民講座 (2021年4月30日開催) 「ゲノム研究がもたらす新しいがん医療」

所長・ゲノム動態プロジェクトリーダー 正井 久雄

本年度4月30日の都民講座は、九州大学の藤田雅俊先生をお迎えして、オンラインにて開催しました。テーマは「ゲノム研究がもたらす新しいがん医療」です。

はじめに正井から「ゲノムと私たちの生活」と題して、ゲノム情報の解読は私たちの生活に大きな影響を与えていること、特に、ゲノムの変化が原因で引き起こされるがんは、細胞が増殖する過程で起こるゲノム複製の失敗が積み重なって生じることをわかりやすく説明いたしました。ゲノム動態プロジェクト 笹沼博之副参事研究員からは、近年のがん研究は、生物学と情報学を融合した新しい学問になりつつあることを、アメリカやヨーロッパ、日本で解読された大量の癌ゲノム情報から明らかになったがんの特徴に基づいて、わかりやすく説明しました。さらに乳がんを例に、がんの特徴(変異)が多くの場合DNA損傷修復の異常によって起こることを解説しました。

続いて講演された藤田先生から、細胞外から細胞内へのシグナル伝達の異常が、がんの特徴である無限増殖の大きな原因の一つになっていることを、がん関連遺伝子であるRASやEGFRを例に解説いただきました。現在、基礎研究によってRASの阻害剤が開発されており、将来RAS変異を持つがんを選択的に殺傷する分子標的治療薬が登場するであろうとのことでした。また最近のPD-L1などのがん免疫療法やCAR-T療法にも触れ、がんゲノム医療の進歩により患者の治療選択肢が増えることは望ましいことであるが、治療費の高騰は避けられず、今後、医療とコストをめぐる議論は避けて通れないであろうという言葉で締めくくりました。



正井所長



笹沼研究員



九州大学 藤田先生



第36回サイエンスカフェ in 上北沢 (2021年3月20日開催) 「小児科医が教える人の体のしくみ」

こどもの脳プロジェクトリーダー 佐久間 啓

3月20日(土)、第36回サイエンスカフェ in 上北沢をオンラインで開催いたしました。私はこどもの脳の病気を研究しているわけですが、立場上医療従事者への講演を行う機会が多く、生涯教育への関わりは次第に深くなっています。また二児の父親として、小学生に人の体についてどのように教えていくかということも真剣に考えるようになりました。そこで今回のサイエンスカフェでは、こどもたちをターゲットとした教育的な内容を企画しました。

第1部では脳、神経と筋肉について、第2部では循環、血液と免疫について、小中学校で学ぶ事柄をベースに説明しました。受験用の参考書などを見ていると「小中学校でここまで教えるのか」と驚く部分もある反面、例えば身近な病気が体のどのような仕組みの異常によって生じるのか、といった点については、もう少し教えてもよいのではないかと感じていました。そこで第1部では筋ジストロフィー、第2部では白血病という病気を取り上げ、ちょっとした臨床医学入門という感じの内容にしてみました。体のしくみについての解説が中心でしたが、例えば筋ジストロフィーの患者さんはどのようなことで困っているか、など身近にいる病気を持つこどもたちへの理解が深まるような工夫も合わせて行ったつもりです。

幸い私の予想を上回る小・中学生の参加を得ることができ、いろいろな病気に興味を持つきっかけになった、という感想もいただくことができました。このような機会を通じて、将来のライフサイエンスや臨床医学を担う若い才能が芽生えてくれればと願います。



佐久間プロジェクトリーダー



編集後記

都医学研には様々なプロジェクト研究があり、都民の皆様の多様なニーズに応えるべく、研究に励んでおります。昨年度は全ての都立・公社病院にご協力いただき、新型コロナウイルスの抗体検査を10か月間にわたって調査しました。ワクチンや滞留人口モニタリングに関する研究も注目を集めており、東京都の施策に貢献しています。またホームページでは新型コロナウイルス関連サイトを新設し、最新の情報提供に努めています。今年度からはがん免疫・体内時計に関する新プロジェクトを加え、さらなる進化を目指します。

これまではこうした研究成果を都民講座などで直接都民の皆様にご紹介してきましたが、現在でもWEB形式ながら、積極的な情報発信を継続しております。今年度も従来と同程度の回数を予定しておりますので、是非ご参加いただけると幸いです。

都医学研はコロナ禍でも状況に適切に対応しつつ、都民に役立つ研究成果を提供し続けて参ります。

都医学研 NEWS

July. 2021 No.042

2021年7月発行

●編集発行

公益財団法人
TMiMS 東京都医学総合研究所
Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
〒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
https://www.igakuken.or.jp/

●印刷/有限会社雄久社

