

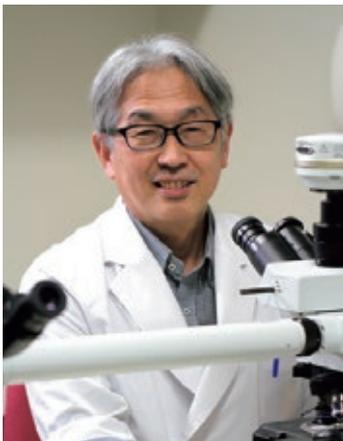
都医学研 NEWS

Jul. 2023 No.050

CONTENTS

◆特集	1
・分子病理・ヒストロジー解析室について	
◆Topics	3
・緑内障モデルにおいて病態の進行を予防し、視神経を再生する、新しい遺伝子治療法の開発	
・マクロファージAGE-RAGEシグナルの亢進が糖尿病性神経障害の発症・増悪に関与する	
・意図している運動を増強できる最適な脊髄電気刺激条件を発見	
・新型コロナウイルスワクチンの3回目および4回目接種による抗体応答の評価	
・覚醒神経であるセロトニン神経が脳のエネルギー代謝調節機能を持つことを発見	
◆開催報告	8
・第42回 サイエンスカフェ in 上北沢	
・2022年度 第7回 都医学研都民講座	
・第12回 都医学研シンポジウム	
・2022年度 第8回 都医学研都民講座	
◆編集後記	12

分子病理・ヒストロジー解析室について



室長
長谷川 成人

主な業務は以下の4つに分かれます。

1. 分子病理解析

神経変性疾患等で剖検になった患者脳などの組織学、生化学解析、電子顕微鏡による超微細形態解析、発現解析等を行い、疾患の分子メカニズムの解明に取り組みます。都立松沢病院、都立神経病院等と連携し、患者組織の神経病理診断の支援を行うと共に、疾患の発症や進行機構の解明について研究を行います。

2. ヒストロジー解析支援

組織病理標本の作製支援、標本作製技術の指導、電子顕微鏡解析、抗体作製、解析技術や手法の開発などを通して、都医学研のプロジェクト研究や病院等連携研究の支援を行います。プロジェクト研究で必要とされる標本作製、免疫組織染色の支援や技術指導、超微細形態の観察やヒト組織の観察など、種々のご相談に応じて対応します。

3. 脳神経病理標本ライブラリ

病理標本室に保管する標本、パラフィンブロックおよび研究資料（都立病院など東京都の施設と連携して登録された約5,000例）は国内外最大級のライブラリで、その管理、運用を行います。これらを維持管理すると共に、さらに発展させるよう都立病院と連携して、質を向上し標本数を増やし、プロジェクト研究や教育活動などに活用していきます。

4. 脳神経病理データベース

脳神経病理標本ライブラリの人脳病理標本をバーチャルスライドシステム機器にてデジタル化しデータベースを構築しています。このデジタル化した標本をWEB上で公開

都医学研では、以前から組織化学的な解析を支援するため、ヒトを対象とした神経病理解析室と実験動物を対象としたヒストロジー支援室が設置されていました。しかし、研究の発展に伴う実験動物の多様化（小さなショウジョウバエから大型の動物まで）に伴い、組織標本作製するニーズに対応するために2022年12月にこれら2つを統合し、細胞からヒトまでを組織化学的に解析できる「分子病理・ヒストロジー解析室」として研究支援力の強化を図りました。

分子病理・ヒストロジー解析室では、都医学研のプロジェクト研究、病院等連携研究の病理、組織化学、生化学的な解析等の支援を行っており、光学顕微鏡と電子顕微鏡の組織標本作製、技術指導、そして機器利用サービスを提供しています。

し、病院の医師や医学部の学生が神経病理を学ぶ場として活用していきます。

分子病理・ヒストロジー解析室に求められるものは、都医学研のプロジェクト研究が必要とする組織学全般の支援であると同時に、時代と共に進化していく解析技術を取り入れ、病態解明の研究に取り組んでいく研究活動でもあります。また都立病院と連携し、病気の診断や分類、バイオマーカーの探索などを通じて都民の医療や福祉に少しでも貢献していくことと思います。医学研究を行う上で、形態的な変化や機能的な変化を読み取ることができる組織標本は重要です。そして、顕微鏡を用いて細胞や組織の微細な構造や分子の局在を観察するには適切な標本の作製が不可欠です。時代とともに研究解析技術は大きく発展、変化し

ていく中、過去の染色法や解析技術が次第に使われなくなることありますが、古い方法でも重要なものは継承しつつ、新しい技術の習得にも取り組んでいきます。ヒトから実験動物まで幅広いサンプルを観察するためにはそれぞれ最適な条件で作業を進めていかなければなりません。

病理、病理学という言葉調べると、病気の原因や発症機序を組織学、解剖学的に解明する学問とあります。原因不明の変性疾患も原因遺伝子や原因タンパク質が明らかになり、その構造までもが解かれる時代となりました。このような研究をより推進していくと共に、プロジェクト研究を積極的に支え、また都立病院等との連携研究を支援していきます。所内で免疫組織染色等でお困りの方、都立病院等で細胞組織、神経病理学的な支援を必要とされる方はお気軽にご相談頂ければと思います。



マルチディスカッション顕微鏡



透過型電子顕微鏡

緑内障モデルにおいて病態の進行を予防し、視神経を再生する、新しい遺伝子治療法の開発

視覚病態プロジェクトリーダー 原田 高幸

緑内障は日本では第1位、世界でも第2位の失明原因です。現在のところ緑内障の治療は眼圧を下げる目薬や手術によって行われていますが、それでも進行してしまう方も多く、新たな治療法の開発が求められています。そこで視覚病態プロジェクトでは緑内障モデル動物を用いて、遺伝子治療によって緑内障を抑制できないか検討しました。

当プロジェクトでは以前から、神経栄養因子に注目した研究を行ってきました。例えば脳由来神経栄養因子(BDNF)の眼球内投与は網膜の神経保護に有用ですが、有効期間が短いのが難点です。それを解決するには、BDNFの受容体であるTrkBを用いた遺伝子治療が考えられますが、TrkBの分子量が大きいため、遺伝子治療用ベクターとして活用されるアデノ随伴ウイルス(AAV)に組み込んでも、高発現させることが困難でした。そこで本研究ではTrkBの活性部位のみを切り出し、人工的に細胞膜に結合させることによって、常に活性型となるTrkB分子を開発しました(図1)。この方法では分子量が小さくなるために全長TrkBよりも高発現が得られ、しかもBDNFが無くても、常にTrkBシグナルを活性化させることが可能になります。

この活性型TrkBを組み込んだ遺伝子治療ベクターを眼球内に投与すると、高眼圧緑内障と正常眼圧緑内障の両方のモデルマウスにおいて、緑内障の進行が抑制されました。また視神経損傷モデルマウスに対して同様の遺伝子治療を行うと、多くの再生線維が脳の視交叉という部分まで伸長しました(図2)。さらに上位の視覚中枢である上丘において視覚経路を切断したマウスへの遺伝子治療群では、再生

線維が切断部位を超えて上丘内に到達し、一部の視機能が改善しました。

緑内障においては現在のところ眼圧を降下させる以外の治療法がなく、また緑内障や外傷によって傷んだ視神経は再生できないと考えられてきました。今回の結果は、生き残っている網膜の神経細胞に対して遺伝子治療を行うと、緑内障の進行を抑制できたり、変性した視神経を再生できる可能性を示しています。今後は遺伝子治療や細胞移植を含めた総合的な治療法の確立を目指して、さらに研究を継続していきたいと考えています。

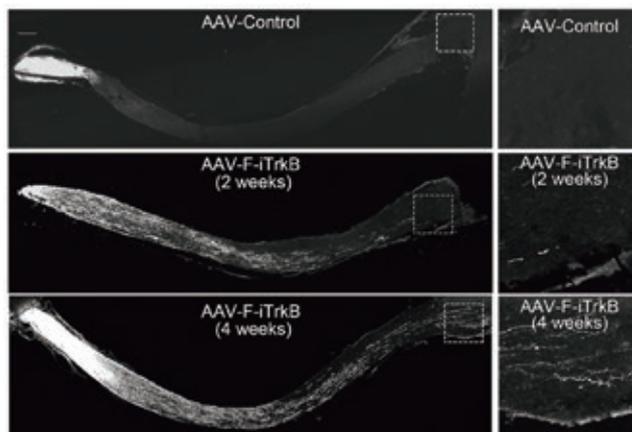


図2：視神経損傷モデルに対する遺伝子治療の視神経再生効果
(左) 無治療(上段)、遺伝子治療の2週間後(中段)と4週間後(下段)における再生した視神経軸索の観察。
(右) 左図中の四角部分(視交叉付近)の拡大図。遺伝子治療の4週間後には、多くの再生軸索が視交叉に到達していることが確認できる。

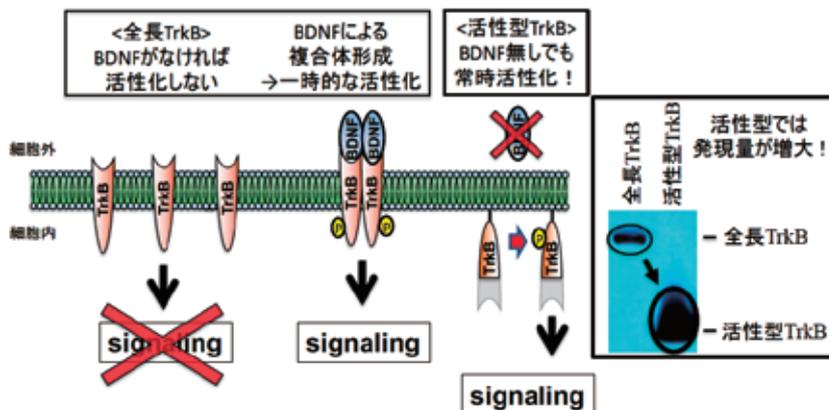


図1：常時活性化型 TrkB の構造と発現レベルの増大

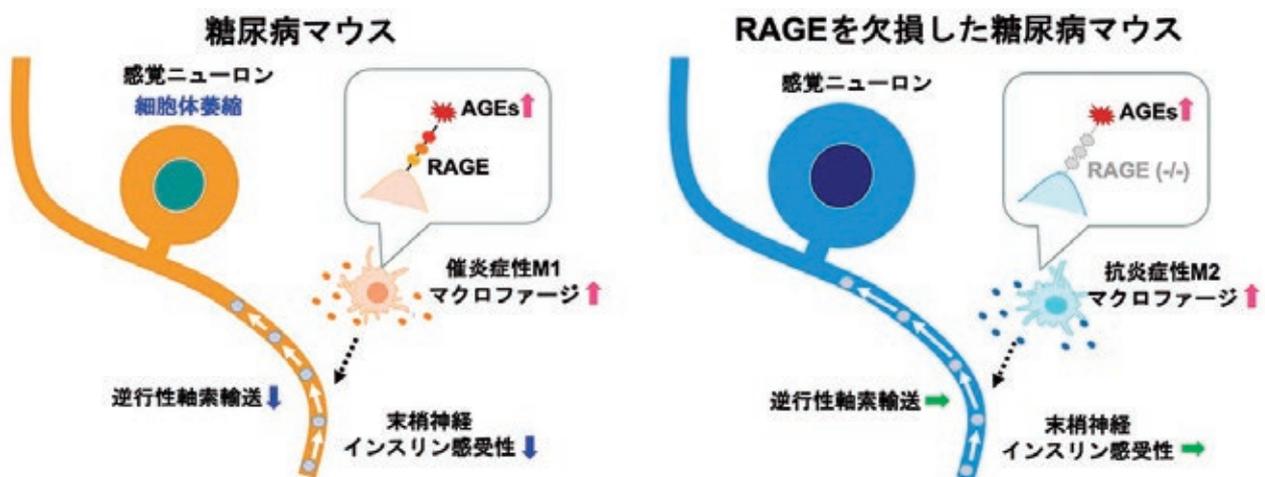
マクロファージAGE-RAGEシグナルの亢進が糖尿病性神経障害の発症・増悪に関する

糖尿病性神経障害プロジェクトリーダー 三五 一憲
糖尿病性神経障害プロジェクト 研究員 高久 静香

末梢神経障害は、糖尿病の慢性合併症の中で最も早期に出現します。足先の痛みやしびれは難治性で不眠や抑うつの原因ともなり、進行すれば逆に感覚が低下し、足のケガや火傷に気付かず壊疽（えそ）などを引き起こします。成因の一つとして、高血糖状態で多量に産生される最終糖化産物（Advanced Glycation Endproducts (AGEs)）が末梢神経細胞（ニューロン）に作用し毒性を発揮することが報告されています。しかしながらその詳しいメカニズムは不明で、AGEs を標的とした治療法も開発されていません。我々は血中や組織において炎症反応に関与する「マクロファージ」という細胞に注目し、弘前大学の水上浩哉教授、遅野井祥助教授等との共同研究を進めました。糖尿病モデルマウスでは正常マウスに比べ体内の AGEs が増加しており、マクロファージ上の AGE 受容体 (Receptor for AGE (RAGE)) と結合することにより、炎症を引き起こす形質の「M1 マクロファージ」が優位となります。M1 マクロファージは末梢神経に集まり炎症性物質を放出して、神経機能の維持に重要なインスリンシグナルを低下させます。するとニューロンの軸索末端から細胞体への物質の輸送（逆行性軸索輸送*）速度が低下し、細胞体の萎縮や変性が誘導

されます。ところが全身もしくはマクロファージの RAGE が欠損した糖尿病マウスでは、炎症を抑制する形質の「M2 マクロファージ」が優位となり、インスリンシグナルや逆行性軸索輸送速度は保たれ、細胞体の萎縮も起こりません（図）。さらには培養した感覚ニューロンを生きのまま経時的に観察する「ライブイメージング」という技術を用いて、逆行性軸索輸送を検討しました。AGEs により M1 形質へと誘導したマクロファージをニューロンと共培養すると、ニューロンの突起から細胞体への物質輸送速度が低下する様子が観察されました。本研究により、糖尿病で亢進したマクロファージ AGE-RAGE シグナルが末梢神経障害の発症・増悪に関与することが明らかとなり、新たな治療標的となる可能性が示唆されました。

* 軸索輸送：ニューロンの軸索突起は興奮を伝搬だけでなく、細胞質の成分を細胞体から軸索末端へ（順行性）、あるいは軸索末端から取り込まれた物質などを細胞体へ（逆行性）輸送する機能を持っています。ニューロンの機能維持に重要なタンパク質などは、逆行性軸索輸送によって細胞体に供給されます。



図：(左) 糖尿病マウスの体内で増加した AGEs が、マクロファージ上の受容体 RAGE と結合します。マクロファージは炎症誘導性形質 (M1 優位) となり、末梢神経のインスリン感受性を低下させ、逆行性軸索輸送を障害します。その結果として感覚ニューロンの細胞体が萎縮し、神経機能が低下します。(右) RAGE を欠損した糖尿病マウスのマクロファージでは AGE-RAGE シグナルが作動しないので抗炎症性の形質 (M2 優位) となり、末梢神経のインスリン感受性は維持され、逆行性軸索輸送も保たれます。感覚ニューロンの細胞体萎縮や神経機能低下は起こりません。

意図している運動を増強できる最適な脊髄電気刺激条件を発見

脳機能再建プロジェクトリーダー 西村 幸男

研究の背景

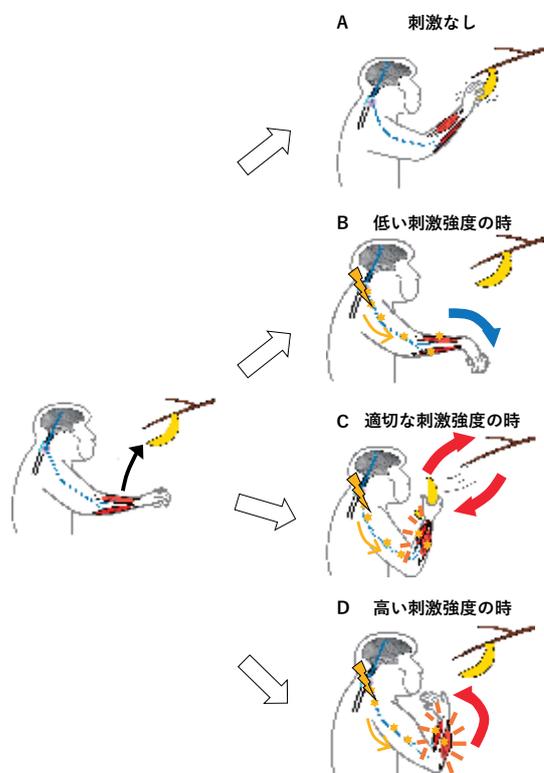
脊髄への電気刺激は、脊髄損傷や脳卒中のような脳から脊髄へ繋がる神経経路が傷害され運動障害を抱える方の運動機能を回復するための技術として期待されています。脊髄損傷や脳卒中患者の中には、脳から脊髄への神経経路が部分的に残っており、わずかながら筋活動を出すことができる方も多くいらっしゃいます。しかしながら、運動中の脊髄刺激が、自身の意図した運動を増強するのか、妨害するのかといった詳細は、体系的に調査されていませんでした。そこで我々はサルが運動制御課題を実施している最中に、頸髄を電気刺激し誘発される上肢の筋反応と手首関節トルクについて調査しました。

研究成果

2頭のサルが手首の関節トルクを用いた運動制御課題を実施している最中に、脊髄 C6-T2 領域に埋め込まれた刺激電極の1つを用いて頸髄を電気刺激したところ、150-1350 μA の刺激強度は、多くの筋へ同時に筋活動を増す促進効果または筋活動を減らす抑制効果を誘発しました。これらの誘発された筋反応の大きさは、サルが筋活動を出せば出すほど、大きくなりました。更に、サルが自身の手首を使ってトルクを出す方向と同じ方向へ刺激によりトルクが生成されました。すなわち、適切な強度に設定された脊髄電気刺激は、多くの筋を協調させ筋活動およびトルクを増強させることがわかりました。一方で、弱い刺激強度 (<150 μA) では、サルが意図的に出すトルクの方とは反対の方向へトルクが生成され、高い刺激強度 ($\geq 1350 \mu A$) では、サルが出すトルクの方に関わらず、決まった方向へ刺激によるトルクが生成されました。つまり、これらの強度はサルの意図的な運動を妨害しました。以上のことから、適切な強度 (150-1350 μA) に設定された脊髄電気刺激が、サルの意図的な運動を促進できることが明らかになりました。

この研究成果が社会に与える影響

本研究は、150-1350 μA の脊髄刺激は、霊長類の筋活動とトルクを増強し、意図している運動を促進することを明らかにしました。健常動物で明らかにされた本研究成果は、脳から脊髄への神経回路が部分的に保存された不完全脊髄損傷や脳卒中患者の運動機能を増強させるために、脊髄電気刺激が有効であることを示唆しています。



適切な脊髄刺激 (150-1350 μA) によって増強される筋活動とトルク

- (A) 刺激なしでは、意図した運動を達成するために大きな力が必要とされる。
- (B) 弱い刺激強度 (<150 μA) では、物へ手を伸ばそうとする時、意図した運動の方向とは反対に運動が誘発され、自身の運動が抑制される。
- (C) 適切な刺激強度 (150-1350 μA) では、物へ手を伸ばそうとする時、自身の筋活動とトルクが増強され、意図した運動を少ない力で簡単に行うことができる。
- (D) 高い刺激強度 ($\geq 1350 \mu A$) では、物へ手を伸ばそうとする時、多くの筋が強く活性化されるが、意図した運動とは無関係の屈曲が強い決まった運動が誘発される。

新型コロナウイルスワクチンの3回目および4回目接種による抗体応答の評価

感染制御プロジェクト 主任研究員 真田 崇弘

新型コロナウイルスに対するワクチンは日本をはじめ、世界中で接種されています。日本では、これまでに80%以上の方がワクチンを2回接種していますが、2回目接種以降、時間の経過とともにワクチンの効果が減少していくことが明らかとなっています。そのため、3回以上のワクチン接種が勧められていますが、追加接種による抗体応答の長期的な評価はあまり行われていませんでした。

本研究では、東京都内の医療関係者を対象に、ファイザー社の新型コロナウイルスワクチン接種後の抗体応答の推移について解析しました。調査は3回にわたって行われ、ワクチン2回目接種7ヵ月後にあたる第1回調査には1,138人、ワクチン3回目接種4ヵ月後にあたる第2回調査には701人、ワクチン3回目接種7ヵ月後にあたる第3回調査には417人（ワクチン4回目接種40人を含む）が参加しました。

ワクチンの3回目接種により、抗体価の上昇がみられ、接種7ヵ月後においても、2回目接種の同時期よりも抗

体価が高く維持されていました（図1）。また2回目接種後では年齢が高いほど抗体価が低くなる傾向がみられましたが、3回目接種後では年齢による差は認められませんでした。さらにワクチンの4回目接種により抗体価がさらに高くなることもわかりました（図2）。

本研究により、新型コロナウイルスワクチンを3回接種することで、2回目接種後よりも抗体価が高く、長期にわたって維持されていることがわかりました。これらの結果は、新型コロナウイルスワクチンのブースト接種の効果解明に有用であると考えられ、ワクチンの接種間隔の最適化につながることを期待されます。

【論文】

Sanada T, Honda T, Higa M, Yamaji K, Yasui F, Kohara M. Antibody response to third and fourth BNT162b2 mRNA booster vaccinations in healthcare workers in Tokyo, Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2023. 29(3):339-346. DOI: 10.1016/j.jiac.2022.12.012

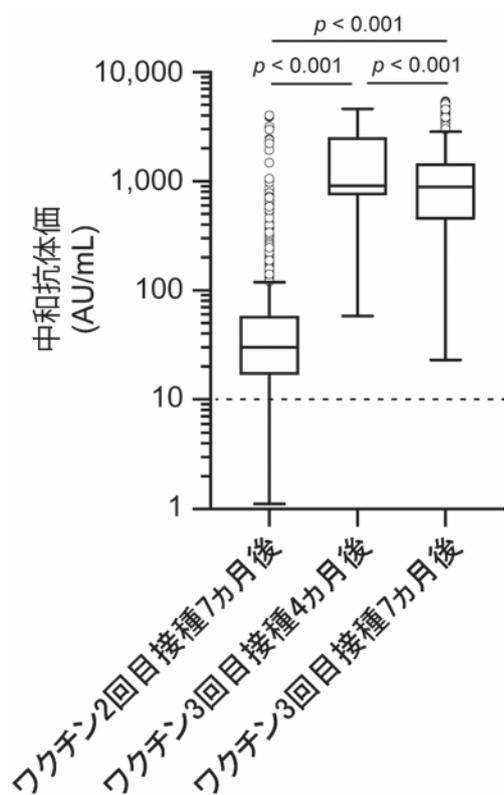


図1：新型コロナウイルスワクチン接種後の中和抗体価

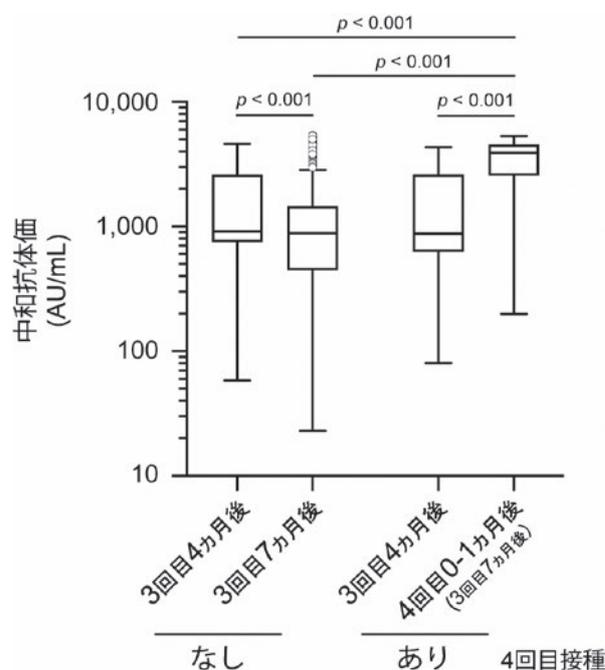


図2：ワクチン4回目接種後の中和抗体価

覚醒神経であるセロトニン神経が脳のエネルギー代謝調節機能を持つことを発見

睡眠プロジェクト 主席研究員 夏堀 晃世

脳の縫線核に発現するセロトニン神経はほぼ全ての脳領域へ投射し、投射先の神経活動を広く調節することで気分や情動、記憶の調節に関与するほか、動物を睡眠から覚醒させる覚醒神経としての役割を持ちます。動物の覚醒時には脳全体で多くの神経が活性化し、それに伴い神経活動に用いるためのエネルギーの需要が増加すると考えられます。しかし動物覚醒時の神経のエネルギー需要増加に対応するために脳のエネルギー代謝活動がどのように調節されているか、これまで明らかになっていませんでした。これに対して我々は、覚醒神経の一つであるセロトニン神経が動物を覚醒させると同時に、広い投射先神経においてエネルギー分子である ATP (アデノシン三リン酸) (*1) の合成活動を促進させる機能を持つのではないかと考え、マウスを用いた実験によりこれを検証しました。

一連の実験の結果、セロトニン神経は主な投射先である大脳皮質において、グリア細胞(*2) の一種であるアストロサイトを活性化させ、アストロサイトから近傍の神経への乳酸(エネルギー中間体)の供給活動を促進させることで神経の ATP 合成活動を促進させ、神経細胞内の ATP 濃度を増加させる脳内エネルギー代謝調節機能を持つことが

分かりました。本研究は、睡眠障害や気分障害、不安障害などのセロトニン神経が関連する精神疾患において、脳のエネルギー代謝活動の異常やアストロサイトの機能異常が背後に存在する可能性を示し、新たな診断・治療法開発の礎となることが期待されます。

用語解説

*1)ATP (アデノシン三リン酸) : グルコース (一部は乳酸) を基に細胞内で生成されるエネルギー分子。全ての真核生物が ATP をエネルギー源として利用することから「生体のエネルギー通貨」と呼ばれる。

*2) グリア細胞 :

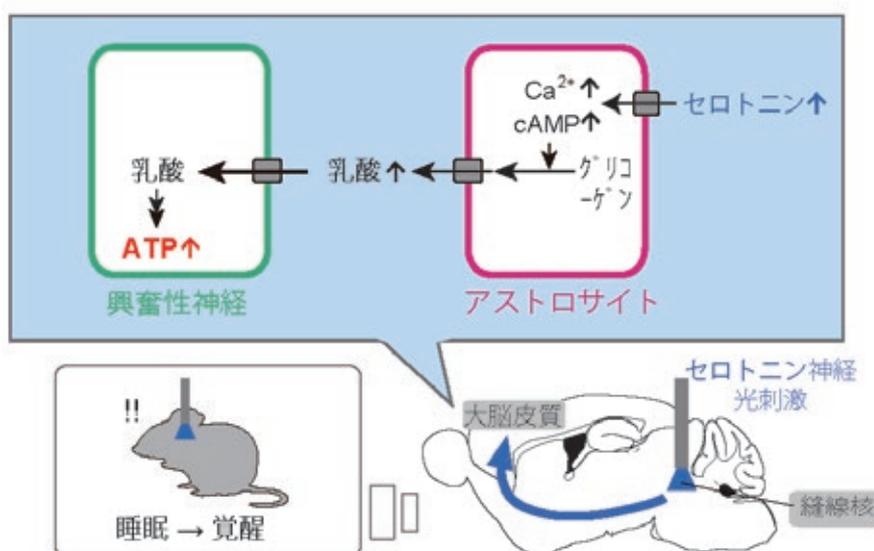
脳を構成する細胞のうち神経以外の細胞の総称。神経の形や機能をサポートする役割を持つ。形態と機能によりアストロサイト・ミクログリア・オリゴデンドロサイト・上衣細胞の 4 種類に分類される。

参考文献

Natsubori, A., Hirai, S., Kwon, S., Ono, D., Deng, F., Wan, J., Miyazawa, M., Kojima, T., Okado, H., Karashima, A., Li, Y., Tanaka, K.F., Honda, M.

Serotonergic neurons control cortical neuronal intracellular energy dynamics by modulating astrocyte-neuron lactate shuttle. *iScience*, 26(1):105830, 2023.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105830>



図：セロトニン神経による脳内エネルギー代謝調節のメカニズム

セロトニン神経の光刺激により、マウスが睡眠から覚醒すると同時に、大脳皮質のアストロサイトの活性化(細胞内 Ca^{2+} と cAMP シグナル増加)が生じてアストロサイトから神経への乳酸の供給活動が促進し、この乳酸を用いた合成活動により神経の細胞内 ATP 濃度が増加しました。

開催報告

第42回 サイエンスカフェ in 上北沢(2023年3月4日 開催)
「心って、どこまで脳なのかな？」

副所長 糸川 昌成

開催日時 2023.3/4 (土) 14:00~15:00
参加費 無料
場所 オンライン(Zoom)
対象 小学校高学年以上
定員 500名(先着順)
話題提供者 糸川 昌成
東京都医学総合研究所 副所長

第42回 サイエンスカフェ in 上北沢

心って、どこまで脳なのかな？

明恵上人の心

心に脳が深くかかわること。それは、現代人にとって当たり前すぎることではないでしょうか。たとえば、脳トレで認知症を予防する。サーモンはオメガ3脂肪酸が精神を安定させるブレインフードだとか。心は脳次第といった情報が、マスメディアにはあふれているではありませんか。実は、こんなふうに心が頭蓋骨の内側だけにあるイメージするようになったのは、ごく最近一せいぜい150年前のことなのです。それ以前の心は、他人へ自由に出入りもしたし、物にも宿りました。たとえば、天竺(インド)修行をめざした鎌倉時代初期の名僧に、明恵上人がいます。建仁3年(1203年)1月26日、伯父の湯浅宗光の妻に春日明神が乗り移り天竺行きに反対した様子が、紀州の伽藍建立に際して明恵が著した『秘密勸進帳』の中で述べられています¹⁾。明恵の弟子、義林房喜海の記した『明恵上人神現伝記』によれば同年2月、明恵は春日大社を参詣したとき、中御門付近で鹿が30頭ほど膝を屈してひれ伏す不思議な光景と出会いました。参詣を終えた明恵が紀州に帰ると伯母に春日明神が再び憑依し、鹿たちがひれ伏し



明恵上人樹上座禅像(部分) 高山寺所蔵

ていたのは春日明神が明恵を出迎えていたからだと述べたそうです。その後、同年11月19日に旅先で泊まった宿の主人の夢にまで、春日明神が現れました(夢記:高山寺所蔵)。明恵自身の夢にも春日明神がたびたび現れるようになり、渡天竺をくじで占えば「渡るべからず」と出て、

しかもくじの結果が前の晩に見た夢の通りだったと『高山寺明恵上人行状』に喜海が記しています。春日明神の大反対に折れた明恵は、1203年ついに渡天竺をあきらめました。奇しくもこの年はイスラム教徒がインドを席卷し、仏教教学の中心だったヴィクラマシラー寺院を破壊しインドの仏教が絶えた年だったのです¹⁾。明恵上人の記録を見ると、当時の人の心が人から人へと自由に出入りできるものだったことがわかります。明恵の伯母と旅先の宿主、そして明恵の心は、春日明神によって容易につながっているではありませんか。

贈与の心

貨幣経済が発達する前の人間社会では、贈り物が共同体の重要な儀礼であり人間関係の重要な局面を動かしました²⁾。たとえば北米の先住民族には、ポトラッチと呼ばれる大量の贈り物を交わし合う贈与の祭りがいまでも残っています。古代社会では贈り物が人と人との間を移動するとき、モノに込められた意味や感情がモノを媒介して相手に伝わりました。マオリの原住民たちは「ハウ」と呼ばれる生命的な力が、贈与によってモノと一緒に移動して社会をまとめる重要な機能を担うと言います。このように、贈与を中心に組織化された社会では、どんなモノにも所有者の人格の一部が付着していました。貨幣経済の発明によって商品というモノを誕生させるためには、市場がまず聖地の近くに作られました。なぜなら、神仏の支配する空間でモノは結びついた人格を削り取られ、いったん神仏の所有物となるからです。人格性をはぎ取られたモノは、貨幣価値に換算可能な商品として一贈与から交換へと一変貌を遂げることができました。ちなみに、信長が行った楽市楽座は市場を寺社の管理から開放する政策でしたが、市場でとられた税が莫大な富として神社や寺に集中するのを防ぐのが目的でした²⁾。

モノに人格的な何かがあるという古代人の感覚は、実は現代人にもひそかに生き残っています。たとえば、家庭ではお父さんのお茶碗、お母さんのお箸とか、職場では係長と新人さんの湯呑茶碗のように、個人ごとに専用の食器を分ける習慣はそのひとつです。昭和の時代、駅弁を食べたあと使った割りばしを折ってから捨てる人がいたのは、

使っているうちに箸に乗り移った人格的な何かを他人に悪用されないためでした³⁾。

共時性とたましい

奈良大学の精神科医、新宮一成はある女性患者を治療中に経験した不思議なできごとを精神医学専門誌に発表しました⁴⁾。その患者の治療期間中に出席した学会の懇親会で、新宮はマグロを食べに寿司のブースを訪ねたところ既に食べ尽くされた後でした。翌日、患者のところにいくと、彼女は昨夜の夢でマグロのお寿司をお腹いっぱい食べたといいます。こうした意味ある偶然のことを共時性といい、臨床心理の現場ではしばしば経験されることです。

現代科学では脳こそが心を生み出すのだという研究成果に満ちています。だからこそ、脳をもたないイチョウの木や石灯籠に心はないと確信できるのです。いっぽうでペットに喜怒哀楽を感じるのには、イヌやネコにも小さな脳があるから不自然なこととは思いません。

ところが、尊厳という蛋白質は脳のどこを探しても見つからないのです。自尊心という化学反応も発見できていません。なぜなら、尊厳とは目の前の人をかけがえのない相手として大切に接した時、接した自分と接してもらった相手との間に生じる共鳴現象のようなものだからです（古茶大樹先生の私信より）。丹精込める、心を寄せる、気持ちを汲むといった心を、脳だけの働きで説明することは困難なのです。

どうやら、心には脳の部分と脳以外の部分がありそうなのがわかります。たとえば、脳以外の心には尊厳のような人間同士の共鳴現象や共時性もある。明恵上人のように伯母や旅先の宿主を行き来する心もある。贈り物やお箸に宿り、新宮医師と患者の夢を行き来するものもある。故人の思いを感じる心、以心伝心、虫の知らせ。おそらく、こうした自由に行き交い宿る心のことを、かつてはたましいと呼んでいたはずでした。心はどこまで脳なのだろうか。サイエンスカフェでは、こんなお話しの一部を御紹介いたしました。

文献：

1. 河合隼雄 明恵 夢を生きる 講談社α文庫 1995
2. 中沢新一 愛と経済のロゴス 講談社選書メチエ 2003
3. 高取正男 高取正男著作集〈3〉 民俗のこころ 法蔵館 1983
4. 新宮一成 それはなぜラカンによらなければ説明できないのか？—神経症と精神病—臨床精神医学 45：1383-1389, 2016

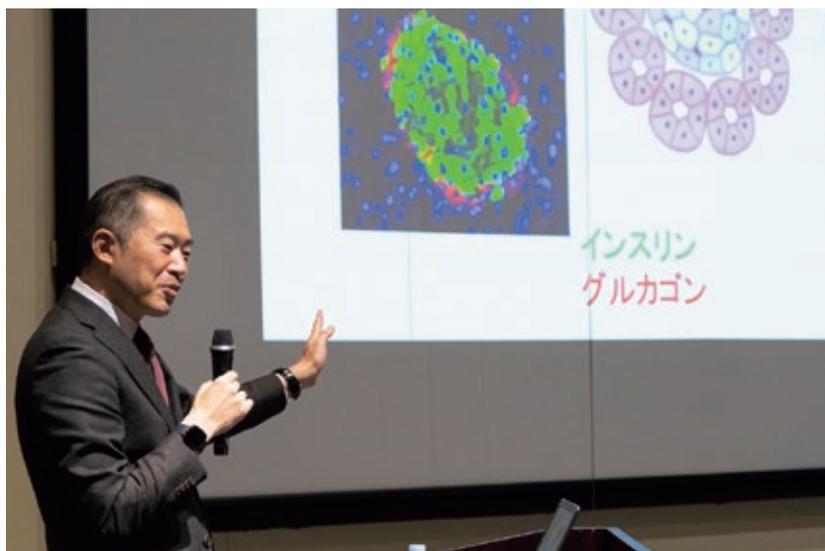
2022年度 第7回 都医学研都民講座 (2023年1月18日開催)

「1型糖尿病への理解を深めよう」

糖尿病性神経障害プロジェクトリーダー 三五 一憲

今回の都民講座では1型糖尿病をテーマに、東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科講座主任教授の西村理明先生にご講演を賜りました。我が国の糖尿病患者さんの90%以上は2型糖尿病で、過食・運動不足・ストレスなどの生活習慣が発症に深く関与します。インスリンの分泌量が減ったり、はたらきが悪くなったりする（インスリン抵抗性）ために血糖値が上昇するので、食事療法、運動療法、薬物療法（おもに飲み薬）によるインスリン分泌維持や抵抗性改善が治療の基本となります。これに対し1型糖尿病は、免疫系の異常やウイルス感染などによりインスリンを産生する膵臓ランゲルハンス島β細胞が壊れてしまう疾患です。インスリンが体内で合成できなくなるので、毎日インスリンを注射で補っていく必要があり、それが一生続きます。ご講演では血糖調節の仕組みや1型糖尿病の病態と治療に関して、分かりやすく解説いただきました。1921年のインスリン発見により1型糖尿病が救命する疾患となったことを、インスリン投与後に劇的な改善がみられた患者さんの写真付きで紹介くださいました。ま

た血糖コントロール指標のヘモグロビンA1cだけでなく、血糖変動幅（Time in Range）にも注目すべきことをご教示いただきました。この変動幅をできるだけ小さくすることが、高血糖あるいは低血糖による意識障害や慢性合併症の予防に有効です。西村先生ご自身が開発に携わられた持続血糖モニタリング（continuous glucose monitoring (CGM)）機器は、Time in Rangeをより正確に把握でき、血糖値の上昇に見合うインスリン量の投与が可能になりました。さらにCGM機器とインスリンポンプ（インスリン製剤を皮下から持続的に注入する装置）を連携させることにより、患者さんの負担を減らし、より効率的な血糖コントロールを達成できるようになりました。最後に機器の小型化・自動化やインスリン投与法の改良など、今後の展望に関するご紹介くださいました。会場には1型糖尿病患者さんも数名お越しいただき、ご講演後に多くの質問を頂戴しました。西村先生のご講演や質問に対するご回答を拝聴し、私自身も1型糖尿病への理解を深めることができました。



西村理明先生

第12回 都医学研シンポジウム(2023年3月8日 開催)

「時間タンパク質学とパラメトリク翻訳の融合」

体内時計プロジェクトリーダー 吉種 光

2023年3月8日(水曜日)、当研究所では、第12回都医学研シンポジウムを開催しました。今回のテーマは「時間タンパク質学とパラメトリク翻訳の融合」で、領域代表を務める学術変革領域B「時間タンパク質学」と、土居雅夫教授(京都大学 薬学部)が領域代表を務める学術変革領域B「パラメトリク翻訳」との2つの研究領域の合同領域会議として開催されました。今回はハイブリッド方式で開催されましたが、会場の関係者とオンライン参加者を合わせて179名の参加をいただき、活発な議論で盛り上がりました。

学術変革領域B「時間タンパク質学」では、約24時間周期の概日リズムや季節応答など様々な時間スケールの生命現象が存在しますが、このような現象を直接的に駆動する、つまり「時」を生み出すような仕組みを理解することを目指しています。本シンポジウムでは、領域代表の吉種に加えて、領域メンバーから、京都府立医科大学の八木田和弘先生、分子科学研究所の向山厚先生、名古屋大学の松尾拓哉先生、筑波大学の戸田浩史先生にご登壇いただきました。例えば、原核生物であるシアノバクテリアは、KaiA、KaiB、KaiCという3つのタンパク質を持っていますが、この3つのタンパク質とATPを試験管で混合するだけで、約24時間周期の概日リズムが観察されます。

また真核生物においても、全長5-10cmの巨大単細胞生物であるカサノリは、除核をしても、つまり転写リズムがない条件でも、約24時間周期の光合成リズムが観察されます。このように転写に依らずタンパク質レベルで「時」が生み出される分子メカニズムについて最新の研究成果をご紹介します。

学術変革領域B「パラメトリク翻訳」では、生命のしなやかさの背後にある連続的でゆるやかに変化する「パラメトリク」な適応機構の理解を目指し、特にRNA量に応じてタンパク質を一定量製造するだけと考えられがちな「翻訳」は、実は細胞内外の状況に応じて自在に翻訳速度を変える可変装置である、と考えて研究を推進しています。本シンポジウムでは、領域代表の土居先生に加えて、領域メンバーから、大阪大学の原田慶恵先生、理化学研究所の岩崎信太郎先生、京都大学の三宅崇仁先生にご登壇いただきました。例えば、概日時計は連続的でゆるやかに変化する体温リズムに同調しますが、この時、時計遺伝子PER2が新しい翻訳制御を受けることを発見された、という最新の研究成果をご発表いただきました。2つの領域分野が融合したからこそ見えてきた新しい研究ビジョンについて会場は大いに盛り上がりました。



2022年度 第8回 都医学研都民講座(2023年2月4日開催)

「愛情ホルモン・オキシトシンは炎症も抑えてくれる」

統合失調症プロジェクトリーダー 新井 誠

2月4日(土曜日)、当研究所では、「愛情ホルモン・オキシトシンは炎症も抑えてくれる」と題して、第8回都医学研都民講座をハイブリッド方式で開催しました。本講演では、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血管分子生物学教授の山本靖彦先生を講師にお迎えしました。山本先生は、2021年4月より日本メイラード学会の学会長として糖化研究を牽引されております。従来、糖化研究は食品科学の領域にて発展を遂げてきましたが、近年では疾患生物学領域でも注目をされるようになっております。山本先生は、「糖化反応の理解が老化研究と愛情研究を切り拓く」ということを掲げ、哺乳類のみが持つ終末糖化産物受容体(RAGE)が社会性行動に重要なホルモンのひとつである「オキシトシン」の機能と深く関わっていることを明らかにされました。

私たちの体の中には100種類を超えるホルモンがあるとされており、それぞれのホルモンが異なる働きを持ち、その機能として睡眠、脳機能、消化吸収、循環、呼吸、免疫、代謝などの身体の調節作用を発揮しています。いわば身体の機能がスムーズに働くためのスイッチとなっているものです。ホルモンはそれぞれに特徴的な働きを持つため、必要な時に分泌され、恒常性が保たれるように身体の中では微妙な調節が行われています。脳の下垂体から分泌されたオキシトシンによって子宮筋が収縮し、分娩を促進させる作用があることや、膵臓のインスリンの分泌の促進、肝臓の糖代謝の改善、抗肥満作用とも関わりがあること、ま

た、オキシトシンが視床下部の神経細胞で合成された後に下垂体で貯蔵され、刺激に応じて放出されたり、血管内の結合タンパク質と一緒に機能したり、短時間で分解酵素によって調節されるといった現象を最先端の知見を交えながらわかりやすくご紹介いただきました。本講演では、「愛情ホルモン」や「幸せホルモン」と呼ばれるオキシトシンの魅力だけでなく、オキシトシンの機能を司るメカニズムの理解を通して、育児放棄や虐待などの深刻化する社会問題の解決にもつなげていきたいと語られました。講演後のアンケートでは、「オキシトシンは幸せホルモンとして漠然ととらえていましたが、ホルモンの分泌、分解、受容体結合等の仕組みを、専門的な研究の説明をお聞きして大変勉強になりました。」といった御意見を多く頂きました。



山本靖彦先生

編集後記

都医学研NEWSをお読みいただき有難うございます。

本年5月8日、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の感染症法上の位置づけが5類感染症に移行となりました。都医学研では、2020年5月に新型コロナウイルス対策特別チームを発足し、新型コロナウイルス対策に関する取組を行ってきました。この取組については、都医学研ホームページ(<https://www.igakuken.or.jp/r-info/covid19antibody.html>)に掲載しておりますので、ご覧ください。本号でも、新型コロナウイルスワクチンの接種による抗体応答について紹介しております。COVID-19は依然として油断はできませんが、このまま収束に向かうことを心から願っております。

今後も、都医学研では、都民講座やセミナーなどの各種イベントを都民・研究者の方向けに開催して参ります。皆様の御参加をお待ちしております。

都医学研 NEWS

Jul. 2023 No.050

2023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: toiawase@igakuken.or.jp
<https://www.igakuken.or.jp/>

●印刷/株式会社アトミ

