

# 都医学研 NEWS

Apr. 2024 No.053

## CONTENTS

◆特集	1
・新年度挨拶	
◆Topics	4
・尿中エクソソーム含有miRNAは精神病様体験の持続を予測する	
・恒常的にウイルス感染を抑制する自然免疫の仕組みを発見	
・ゲノム編集iPS細胞の移植による治療分子の生体内供給	
・DOCK3の活性化を誘導する新規低分子化合物の探索と神経保護・視神経再生効果	
◆開催報告	8
・第25回 都医学研国際シンポジウム	
・2023年度 第5回 都医学研都民講座	
・第13回 都医学研シンポジウム	
・2023年度 第6回 都医学研都民講座	
・第44回 サイエンスカフェ in 上北沢	
◆編集後記	12

## 新年度挨拶



理事長  
田中 啓二

本年度は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）から決別できる記念の年になることを強く期待したいと思います。COVID-19は2020年初頭からパンデミックとして世界中で猛威を奮い、筆舌し難い禍害を人類に与えてきました。実際、我が国でも約3年余の長期に亘って、大小8波の流行が発生し、様々な活動の制限が余儀なくされてきました。しかし、その後COVID-19は収束に向かい、昨年5月8日には、感染症法上の位置づけが季節性インフルエンザと同等の5類となりました。その結果、長らく封印されていた経済活動や社会活動等が大々的に復活し、実際、日本各地で人的活動を中心に賑わいを取り戻しつつあります。このような我が国の動向は、多かれ少なかれ国外においても同じような傾向を辿りつつあります。学術の世界でも数年間、国内外の会議はZOOMなどのオンライン会議が主流で実施されてきましたが、昨年中中期頃から対面

での会議が頻繁に開催され、また国際交流も活発に行われるようになりました。実際、都内の電車内でのマスクの着用率は50%以下に減少してきました。しかしマスク着用が完全に不必要になるまでにはまだ暫く時間を要すると思われます。このように人々が日常を回復しつつあることは幸便であります。COVID-19は完全に終息した訳ではありませんので、当面、その対策に留意する必要があります。実際、実数は不明ですが、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の新たな変異株によるCOVID-19感染者数は増加の傾向にあるようです。

また、不思議なことにCOVID-19蔓延中には、インフルエンザ感染症の流行は殆どみられませんでした。昨年夏頃から流行の兆しが出始め、今日に至るまで持続的に流行が続いています。インフルエンザは冬期に流行するのがこれまでの傾向でしたので、夏季の流行は異例のことであったように思われます。このインフルエンザウイルス感染者数の増大は、COVID-19の収束に伴って、多くの人々がマスク着用や手洗い・うがいなど日常的な感染防止対策を疎かにしたことに起因しているのかもしれませんが、さらにインフルエンザの拡大に併せて他の感染症も増大していることは、懸念する必要があります。長い歴史を俯瞰してみると、人類の歴史は感染症との戦いの連続でもあり、現在、人類はインフルエンザウイルスや新型コロナウイルス等を含めて様々な感染症からの脅威を完全に克服することはできていません。従って、個々人が日常的に感染防止を心がけることが非常に重要と思われま

科学技術の発展が人々の利便性や国力を拡大することは、国内外を問わず周知の事実であります。この科学技術の基盤となるのが研究であります。近年、研究の有り様が鋭く問われています。研究はしばしば、基礎研究と応用研究に二分化されて議論されてきましたが、社会が多様化してきますと、研究の類別の議論が複雑化してきて、基礎研究と応用研究を峻別することが難しくなっています。基礎研究が発展して応用研究に至る道筋が最も分かりやすい構図ですが、近年、当初から狙いを定めた応用研究が重要視される傾向も見受けられます。例えば、応用研究を積極的に推進するために「選択と集中」という概念が提唱され、幅広く普及してきました。即ち、テーマを定めて大型の研究資金を投入し、短期間に効果的な成果を得ようとする方針です。このように特定の研究分野に研究資源を集中する手段は効果的であり、企業における研究戦略の要諦かも知れません。しかし応用研究の重要性が過度に強調されすぎますと、好奇心を発想の原点とした基礎研究の自由度が喪失しかねません。他方、もう一つの研究の見方ですが、研究には「役に立つ研究」と「(当面)役に立たない研究」に類別することも論争を招いてきた歴史があります。前者の重要性は説明に事欠くことはありませんが、後者は中々に存在意義を見出せないこともあって説明に苦慮します。しかしこの議論を思考する観点において格好の書があります。それは、米国プリンストン高等研究所の創立者(ロベルト・ダイクラーフ)と現所長(エイブラハム・フレクスナー)が執筆したエッセイであります。そのタイトルは、「役に立たない」科学が役に立つ(The Usefulness of Useless Knowledge、原題:東京大学出版会2020)です。本書は、明日の世界(ダイクラーフ執筆)と役に立たない知識の有用性(フレクスナー執筆)の二部構成となっており、成果が顕在化しやすい応用研究に世の中の関心が集まることに警鐘を鳴らし、すぐには役に立ちそえない科学の重要性を強調しています。

さて上記の議論は、生命科学研究や医学研究にも当て嵌まるように思われます。殆ど全ての病気は生命システムの破綻が原因で発症すると考えられます。生命は気の遠くなるような長い時間をかけた試行錯誤を経て、誕生・進化してきました。しかしながら人類はまだ生命システムの完璧な理解には程遠い状態です。従って、未知な生命システムの全貌解明に迫ることは、基礎研究の範疇に当て嵌まりますが、病気の原因を突き止めて治療薬や予防薬の開発に迫

るためには不可欠であるように思われます。生命システムと言いますと、漠然としていますが、その作用の中心は、遺伝子のそしてその翻訳産物としてのタンパク質の働きです。事実、遺伝子の異常が多くの疾病を引き起こすことはよく知られていますので、遺伝子に刻印されたゲノム情報の働きを解明することは、基盤的に重要であると思われま。一方、ガンや感染症等のように研究の成果が疾病の発症機構解明や予防法の確立に直結している有用な基礎研究も多々あります。しかし歴史を振り返りますと、前述の書のように当初「役に立つことを目指した訳」ではない基礎研究の成果が、その後有用性を獲得し「役に立つ研究」に変貌することは、生物研究においても科学史を紐解けば随所に見られます。従って「基礎研究」とか「応用研究」とかに類別することなく、分子から個体に至る生命システムの未知に迫ることが、不可欠ではないかと思われま。実際、基礎研究の成果が後日役に立った例は、枚挙に暇がありません。例えば、最近の話題では新型コロナに対するmRNA ワクチンの開発が挙げられます。昨年度、ノーベル生理学・医学賞を受賞したカタリン・カリコ博士(ドリュース・ワイスマン博士と共同受賞)は、数十年前(1985年頃)からmRNAの薬剤への応用という基礎研究に長い間取り組んできた結果、mRNA ワクチンの開拓に成功しました。細胞内で分解され易いmRNAを安定化し炎症反応などを阻止する安全な技術を開発したのです。誰もが予期していなかった基礎研究が、COVID-19パンデミック感染症から人類を救うという輝かしい成果に結実しました。この研究の成功は、科学の醍醐味を象徴していると思います。

近年、計算機科学/情報科学(CS: computer science)の一分野である人工知能(AI: artificial intelligence)の未曾有の発展には、瞠目されます。旧世代の人間はこのAI社会に適応し難く、ただ驚きの眼差しで見守るばかりです。黎明期の1950年代から、その後急速に発展したAIは、2012年以降ディープラーニング(深層学習)技術が開発されたことによって、その有効性が加速されることになりました。例えば、AIはチェス、将棋、囲碁などの競技会で世界の強者を軒並み打ち倒して各ゲームを席卷し世界的に認知されるようになり、技術開発に拍車が掛かりました。実際、2015年にGoogleのDeepMind社が開発した「AlphaGo」プログラムが囲碁のトッププレイヤーに勝利し、その後、次々とプロ棋士を圧倒し注目を浴びました。

コンピュータが囲碁棋士に勝つことは困難と言われていましたので、AIが勝利したことは驚きを持って迎えられ、世界的なAIブームを巻き起こしました。

生物学・生命科学の世界へのAI技術の登場、即ち2021年、DeepMind社が開発した「AlphaFold2」の登場は、衝撃的でした。この人工知能プログラムはタンパク質の立体構造（折り畳み構造）を予測することを目指して開発された人工知能プログラム（深層学習システム）であります。タンパク質は遺伝情報（アミノ酸配列）に基づいて翻訳された産物（アミノ酸が繋がった一次構造）が立体構造を形成することによって機能します。従って、タンパク質の立体構造を知ることは、生化学・分子生物学の基盤であり、半世紀以上も前からX線結晶構造解析を中心とした「構造生物学」が誕生し様々な技術革新を伴い発展してきました。

しかし、この方法はタンパク質の結晶化が必須であり、結晶化が困難な膜タンパク質などの構造解析は至難でした。そこでタンパク質を構成するアミノ酸配列からその安定な立体構造を計算科学によって予測することは、タンパク質科学者にとって大きな夢であり、多くの研究が行われてきました。この領域で、革命的な技術が開発されました。AlphaFold2であります。このAIプログラムは瞬時に立体構造を極めて高い精度で予測できることを示しました。そして開発の翌年の2021年、無償で一般に使用可能となり、多くの研究者が恩恵を被ると共に生命科学研究に計り知れない影響を与えました。勿論、最終的にはX線結晶構造解析などによる構造解析が必要ではありますが、その予測の高精度から多くのヒントが得られることが判明し、AlphaFold2の有用性は瞬く間に生物学の世界に浸透してゆきました。

一般社会へのAIの突然の登場は、ごく最近のことではありますが、大きな話題となっています。とくに生成（ジェネレーティブ）AIは、学習能力があるAIです。従来のAIは予測が主目的でしたが生成AIは創造できることのようにです。2022年末頃に開発された対話型AI「ChatGPT」は、恰も人間の文章が理解できるかのように的確に応答でき、その有用性は世界的なブームとなっています。このような生成AIの知的な情報処理システムは、特に人類固有の特質と信じられてきた「言語」についての概念にも変容が迫られていると言えるかも知れません。コンピュータが言語を理解できるようになると、人間の知的活動とは何か、ということについても新たな解釈が必要な時

代が到来するかもしれません。またAIは数学や物理学などの基礎科学領域のみならず、最近では、生物学や医学の世界にも深く浸透しつつあります。勿論、AIは産業のみならず教育の現場やその他様々な分野で幅広く活用されており、その有用性は自明です。他方、そのメリット・デメリットについては激しい議論を巻き起こしています。いずれにせよ、今世紀はAI抜きでは、人類の活動を物語ることができないようになるのかも知れません。

さて生物学・医学の研究者にとっては、改良を重ねつつある生成AIが生命の謎にどこまで迫れるのか、そして疾病の発症機構の解明に辿り着けるのか等、興味が尽きませんが、これらが一挙に解決すること、即ちAIが生命を理解することは、それほど容易では無いと思われます。しかし、これらの技術が医療の現場や生命医学研究に大きく貢献することには疑いの余地はないように思われます。科学技術の進展が人類の発展に及ぼしてきた大きさは、歴史を垣間見ると明瞭であります。AIは今世紀が産んだ“化け物”とも言うべき最先端技術かも知れませんが、その有効性を正しく理解し適切に活用することが重要なように思われます。

本年の元日に発生した令和6年「能登半島地震」の被害の深刻さには、言葉もありません。日本は、紛れもなく地震列島です。未曾有の災害を引き起こした阪神・淡路大震災（1995年）や東日本大震災（2011年）のような巨大地震を含めて大小あわせると、日本における地震の発生件数は、年間数千に上るとのことです。また火山噴火や豪雨水害などの自然災害も相次いでいます。これらの大規模な災害は地球的規模で起こっており、さらに世界の随所で発生している戦争の惨禍にも心を痛めます。2024年が安全で平和な年になることを祈らざるを得ません。

## 尿中エクソソーム含有miRNAは精神病様体験の持続を予測する

統合失調症プロジェクト 研修生（東京大学大学院 新領域創成科学研究科） 富田 康文  
 統合失調症プロジェクトリーダー 新井 誠

思春期の6人に1人がPLEs<sup>1)</sup>を経験しますが、ほとんどは成長とともに無くなるのが報告されています (Linscott et al. *Psychol Med.* 2013)。一方で、思春期後半になってもPLEsが持続する場合にはその後精神疾患を発症する可能性が高いことが知られています (Dominguez et al. *Schizophr Bull.* 2011)。思春期においてPLEsが、一過性で無くなるのか、その後も持続するのかをより早い段階で予測することが重要です。しかし、そのようなバイオマーカーを探索する研究がこれまで十分になされていませんでした。

本研究は、東京ティーンコホート事業と連携し、345名の思春期児童を対象に研究を行いました。研究開始時(13歳時)と1年後(14歳時)の2時点で、アンケートによる調査と精神科医による面接を行い、PLEsの有無や程度を評価しました。345名の児童のうち、2時点ともPLEsの評価ができた児童は282名でした。そのうち、PLEsが研究開始時にはあったが1年後には無くなった児童(PLEs消退群)は62名、研究開始時から1年後まで持続した児童(PLEs持続群)は15名でした。

次に、PLEs持続群15名と年齢・性別を合わせたPLEs消退群15名において尿中エクソソーム含有miRNA<sup>2)</sup>の発現量を比較しました。その結果、PLEs持続群では6種類のmiRNA発現量が有意に低いことがわかりました。さ

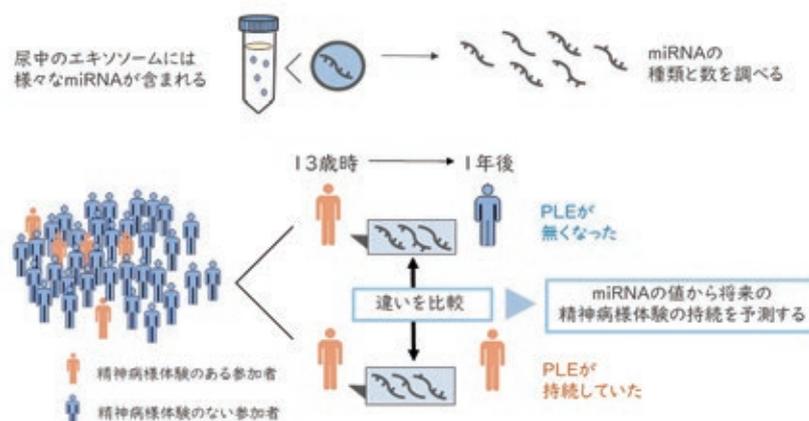
らに、6種類のmiRNA発現量を用いて1年後もPLEsが持続するかどうかについて検討したところ、PLEs持続を高い精度で予測することができ、尿中エクソソームが精神疾患の発症リスクの高さを予測できる可能性が示されました(図)。思春期にPLEsが持続する場合には、早い段階からの適切な支援が大切ですが、これまでそのような状態を予測することは容易ではありませんでした。今回の研究で、尿を用いることにより、精神疾患を発症するリスクの高さを早期に発見できる可能性がわかりました。将来、6種類のmiRNAの機能を詳細に検討することによって精神疾患の発症メカニズムが明らかとなり、より適切な支援や予防に役立つ情報を得ることが期待されます。

### 【論文】

Tomita Y, Suzuki K, Yamasaki S, Toriumi K, Miyashita M, Ando S, Endo K, Yoshikawa A, Tabata K, Usami S, Hiraiwa-Hasegawa M, Itokawa M, Kawaji H, Kasai K, Nishida A, Arai M. Urinary exosomal microRNAs as predictive biomarkers for persistent psychotic-like experiences. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2023 Mar 11;9 (1) :14. doi: 10.1038/s41537-023-00340-5.

### 【用語解説】

- 1) **精神病様体験 (PLEs)**:主に、現実に存在しないものを感じる(幻覚)や事実ではないことを勘ぐってしまうこと(妄想)を指し、思春期では6人に1人が経験している。
- 2) **エクソソーム含有miRNA (miRNA)**:血や尿といった体液中には、細胞から放出された小さな小胞(エクソソーム)が存在する。エクソソームの中には体内の細胞の内容物が含まれており、その中にはmiRNAと呼ばれる遺伝子の発現を制御する分子も含まれている。



尿中のマイクロRNAを活用した精神疾患の早期予防・介入法の開発

# 恒常的にウイルス感染を抑制する自然免疫の仕組みを発見

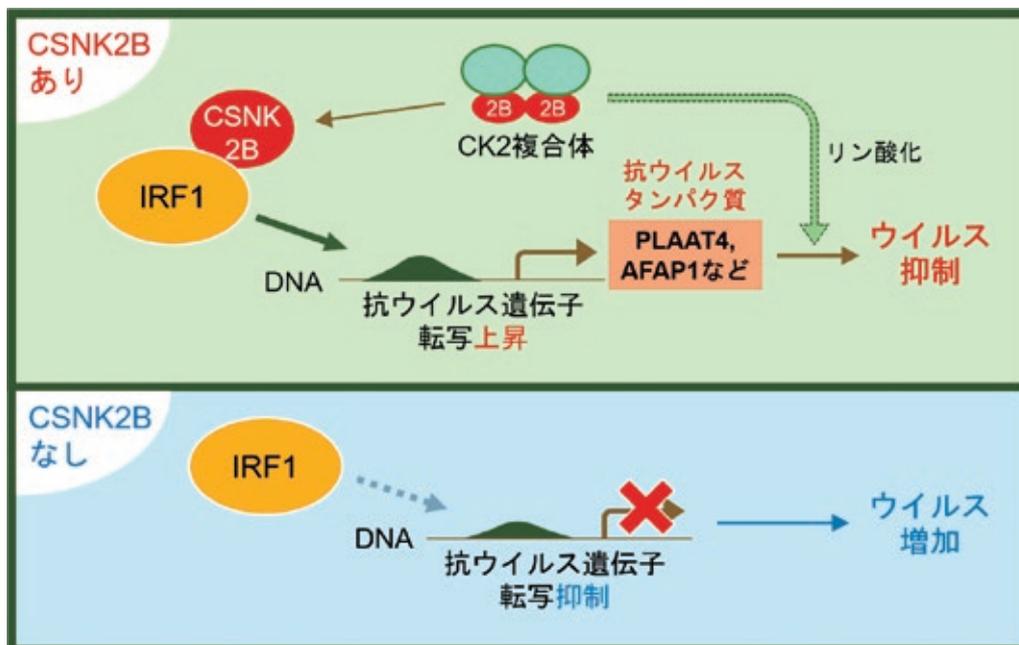
感染制御プロジェクト 主席研究員 山根 大典

ウイルスが感染の標的とする宿主細胞は、ウイルスの侵入を感知して活性化する「応答性」のシグナル伝達に加えて、「恒常的」にウイルス感染を抑制する2つの防御層によって感染を防いでいます。我々はこれまで、体内の細胞に普遍的に存在する転写因子であるインターフェロン制御因子1（IRF1）が、恒常的に細胞内の抗ウイルス遺伝子の発現を維持することで、肝炎ウイルスやデングウイルスを含む広範なウイルスの増殖を抑制することを報告してきましたが、IRF1の転写機能がどのような細胞内因子によって制御されているかは不明でした。

IRF1に直接結合し、転写機能を促進する細胞内タンパク質を探索したところ、タンパク質をリン酸化する酵素であるカゼインキナーゼ2（CK2）複合体の構成因子として知られているCSNK2Bを見出しました。CSNK2Bを欠損した細胞においては、IRF1によって転写される抗ウイルス遺伝子群の発現が低減し、肝炎ウイルスの複製量が顕

著に上昇することが判明しました。さらに全ゲノム解析によってIRF1とCSNK2Bが制御する遺伝子を網羅的に解析したところ、アクチン結合タンパク質であるAFAP1がIRF1とCK2を介して活性化され、デングウイルス等の熱帯病ウイルスを抑制する機能をもつことを新たに発見しました。デングウイルスは複製の場の形成のために細胞のアクチン骨格を利用することが知られていますが、AFAP1は細胞骨格機能を担うアクチン繊維に強固に結合することで、ウイルス複製を阻害していると考えられます。

本研究成果により、恒常的な抗ウイルス防御層を維持するしくみの一端が明らかになりましたが、今後さらにIRF1以外の転写因子の関与についても明らかにする必要があります。IRF1やCSNK2Bがウイルスを抑制する細胞側のしくみをさらに解明することで、そのしくみを模倣した新たな抗ウイルス薬の開発につながることを期待されます。



図上段：  
通常の細胞内においては、CSNK2BがIRF1に結合することで、IRF1による抗ウイルス遺伝子の発現が上昇する。また、CSNK2Bを構成要素とするCK2複合体によるリン酸化を介して抗ウイルスタンパク質のウイルス抑制機能を活性化し、ウイルス感染を抑制する。

図下段：  
CSNK2Bを欠損した細胞内においては、IRF1による恒常的な抗ウイルス遺伝子の発現が低減し、ウイルスが増殖しやすい環境となる。

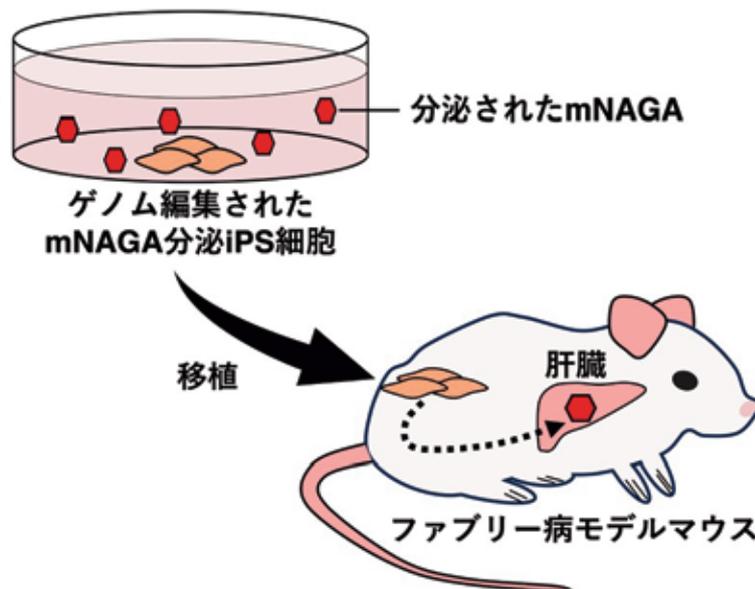
## ゲノム編集iPS細胞の移植による治療分子の生体内供給

再生医療プロジェクトリーダー 宮岡 佑一郎

iPS細胞を用いた移植治療には大きな期待が寄せられ、iPS細胞由来の網膜細胞移植や神経細胞移植など、いくつかの細胞種で治験が進められています。これまでの移植には、全て健康な人由来のiPS細胞が用いられていますが、将来的にはゲノム編集という、細胞の遺伝情報の改変を可能にする手法により、治療効果を高めたiPS細胞の移植治療も期待されます。そこで私達はその先がけとして、糖脂質の分解に必要な $\alpha$ -ガラクトシダーゼ (GLA) のはたらきが失われてしまうことにより発症するファブリー病の、ゲノム編集iPS細胞を用いた細胞治療を目指して実験を行いました。私達は以前の研究で、GLAの代わりに機能する改変型 $\alpha$ -N-アセチルグルコサミニターゼ (mNAGA) という、治療に適した分子を開発していたため、まずmNAGAを産生して細胞外へと分泌するiPS細胞をゲノム編集により作製しました。次に、作製したmNAGA産生iPS細胞と、GLAの働きを喪失させたファブリー病モデルiPS細胞を同一の容器中で培養したところ、mNAGA産生iPS細胞からファブリー病モデルiPS細胞へとmNAGAが提供され、GLAのはたらきが

回復することを確認しました。さらに、このmNAGA産生iPS細胞を、GLAのはたらきを喪失させたファブリー病モデルマウスに移植したところ、移植したiPS細胞からmNAGAが生体内で提供され、マウスの肝臓においてGLAのはたらきが回復することが確認できました。一方で、肝臓における糖脂質の蓄積量については、治療として十分な減少を認めることができませんでしたので、iPS細胞から提供されるmNAGAの量を増加させるための遺伝子改変などを、今後の課題として見出すこともできました (Nakajima, Cell Transplantation 32:9636897231173734, 2023)。

本研究は、中島一徹研修生、小野輝美研修生 (当時) と私が、遺伝子改変動物室の設楽浩志室長と明治薬科大学の櫻庭均教授、兎川忠靖教授の協力のもと実施しました。本研究により、ゲノム編集iPS細胞移植による治療因子の生体内供給の可能性が示されました。本研究ではファブリー病に着目しましたが、本研究の成果は他の疾患にも応用が期待されます。



# DOCK3の活性化を誘導する新規低分子化合物の探索と 神経保護・視神経再生効果

視覚病態プロジェクト 副参事研究員 行方 和彦  
視覚病態プロジェクトリーダー 原田 高幸

緑内障は、日本における中途失明原因第一位の疾患です。緑内障の治療として、眼圧を低下させる様々な点眼薬や手術法が開発されていますが、それでも進行してしまう方が多いことが世界的にも明らかになっています。また、日本人の緑内障患者の約7割は眼圧上昇が見られない「正常眼圧緑内障」であるため、眼圧以外の新たな治療標的の探索が課題となっています。

緑内障では網膜神経節細胞やその軸索である視神経が変性することにより、視野障害が進行します。ということは、網膜神経節細胞を保護したり、傷んだ視神経を再生することができれば、より直接的な予防法や治療法になると考えられます。

これに関して視覚病態プロジェクトでは、約20年前からグアニンヌクレオチド交換因子のひとつであるDOCK3という分子に注目しています。私はこれまでに、DOCK3を通常よりも多く網膜神経節細胞に発現させることによって、緑内障マウスの進行抑制や視神経の再生が可能になることを発表してきました。しかしこのような遺伝子治療を人で行うにはまだ時間を要するため、DOCK3を活性化させる化合物の探索を製薬会社と共同で進めてきました。

研究チームではDOCK3が活性化する際に結合する分子であるElmo1に注目して、DOCK3とElmo1の結合を促進する化合物のスクリーニングを行いました。約46万個の化合物の中から最も有力な化合物を絞り込み、さらに、それに類似した化合物を4種類作製しました。これらの化合物を培養した神経細胞に投与すると、神経軸索が伸長することが確認できました。そこで次に、視神経外傷マウスの眼球内にこれらの化合物を注射すると、このうち2種類の化合物では網膜の神経細胞が保護され、また視神経軸索も一部再生することがわかりました(図)。

今回の結果は、眼圧降下以外の方法で緑内障の進行を抑制して、視神経再生も誘導できる化合物の存在を示しています。今後はこのような効果を持つ、新たな治療薬の開発を進めるとともに、より安全で効率の高い遺伝子治療研究についても検討を進める予定です。視覚病態プロジェクトではこうした研究を通して、緑内障をはじめとする失明の原因となる疾患の治療法開発を継続していきたいと考えています。

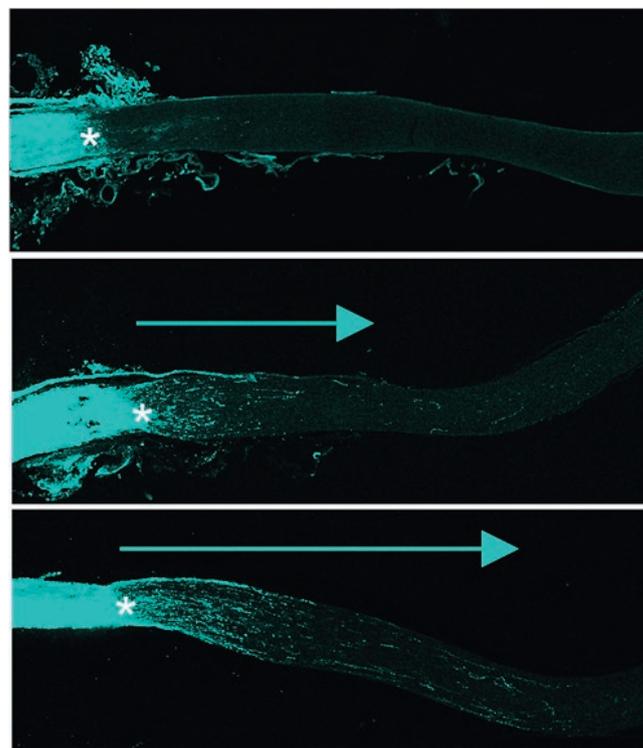


図 新規化合物による視神経再生効果

DOCK3を活性化させる2種類の化合物をマウスの眼球内に投与すると、視神経の損傷部位(\*)から、切断された神経軸索が再生した(中段および下段)。化合物を投与しない場合には、視神経は再生しない(上段)。

## 第25回 都医学研国際シンポジウム (2023年10月16日 開催) [on Cells and Chromosomes]

ゲノム動態プロジェクトリーダー 笹沼 博之

去る 2023 年 10 月 16 日、国際シンポジウムが開催されました。本シンポジウムは、先だっで行われた島根県松江市で開かれたコールドスプリングハーバーアジア主催の「Yeast and Life Sciences」ミーティングに来日した著名な研究者を招待する形で行われました。国際シンポジウムでは、酵母研究からヒト、個体研究とまるで進化の系譜を辿るかのような非常に興味深い研究成果の発表が続きました。

Remus 教授 (Sloan Kettering 研究所) は、DNA 複製フォークがその進行の障害となる DNA 構造をどのように認識して乗り越えるかを生化学的に解析した結果を発表しました。Qing Li 教授 (北京大学) は、細胞増殖に伴って合成される DNA 分子に巻き付いているヒストン分子の分配に関わる研究を報告しました。Remus 教授と Li 教授は、PI になってまだ 10 年ほどの新進気鋭の研究者であり、すでに教科書に記載される可能性のある発見を発表しており、このシンポジウムを通して議論できたことは大変な収穫でした。また Foiani 教授 (イタリア IFOM 研究所前所長) の発表は印象的でした。Foiani 教授は、細胞の物理的なストレスの応答に関する研究でした。癌細胞は、密に存在する正常細胞を押し除けながら (物理的ストレスを受けながら)、固形腫瘍を形成しています。Foiani 教授の発



表では、物理的なストレスを感じながら増殖する細胞には、DNA 損傷が発生していること、また、がん形質をより獲得しやすいことを示していました。

シンポジウム中に活発な議論が展開されている様子を見ると、コロナ禍で断絶されていた対面での研究者間の交流活動が再開されたことを実感できました。特に医学研外の研究者の参加も多く、異なる分野の方々との交流ができたことは、新たな発見や刺激を受けることができ、非常に有意義な時間でした。シンポジウム終了後に開催された懇親会では、招待講演者だけでなく学生さんも加わり、ざっくばらんな雰囲気の中で交流を深めることができました。

## 2023年度 第5回 都医学研都民講座(2023年10月10日 開催) 「「聴こえ」と健康な未来社会」

難聴プロジェクトリーダー 吉川 欣亮

難聴は最も患者数が多い感覚器疾患であります。難聴の発症には遺伝的素因が深く関係することが知られていましたが、今後はスマートフォンなどパーソナルオーディオ機器の長時間使用による聴覚組織・細胞へのダメージの蓄積、高齢者人口の増加によって、患者が増加し、世界保健機関(WHO)の予測では、2050年には世界の約25億の人が聴覚に何らかの障害を持つことになると予測しています。そこで今回の都民講座は、難聴治療の現状と、未来に向けた難聴治療への取り組みをテーマに、大阪大学大学院医学研究科の日比野浩先生をお迎えして開催しました。

日比野先生は今回の講演において、音の聴こえの仕組みと難聴の原因について最初に紹介され、難聴の診断、予防および治療の現状と未来を中心についてお話されました。特に、特効薬がない難聴にとって重要な治療機器である補聴器と人工内耳の利点と、問題点について詳しくお話され、補聴器と人工内耳の実装における個人差や、操作性の難しさ、今後の改善点など、生理学者、耳鼻科医でありながら工学知識が豊富な日比野先生ならではの知識とメッセージが込められたお話に、講演後に参加者から多くのご質問を頂き、今回の都民講座はとても有意義なものとなったと私は感じております。

講演の中でもお話されましたが、私たちのプロジェクトは、日比野先生のグループ、大阪大学大学院基礎工学研究科の川野先生のグループ、東京理科大学理学部の由井先生



のグループと医工連携チームを組み、加齢性難聴を治療標的とした新たな内耳の病態診断システム、遺伝子治療法、次世代人工内耳の開発に取り組んでおります。本年度の難聴治療のビックニュースは、難聴患者における遺伝子治療の成功であり<sup>1)</sup>、多くの先天性難聴患者に希望を与えました。私たちが日比野グループとともに新たな遺伝子治療法の開発に挑戦しており、その研究成果も含めた難聴治療における最新情報を都民、国民の皆さまに発信していきたいと考えております。

1. Lv J et al. AAV1-hOTOF gene therapy for autosomal recessive deafness 9: a single-arm trial. Lancet. 2024, S0140-6736 (23) 02874-X. doi: 10.1016/S0140-6736 (23) 02874-X.

第13回 都医学研シンポジウム (2023年10月28日 開催)

## 「From bench-to-bed sideの新たな展開～ALS診療ガイドライン2023を踏まえて～」

難病ケア看護ユニットリーダー 中山 優季

私たち難病ケア看護ユニットは、日ごろより難病当事者やその支援者の方々と一緒にしながら、多くのお声を伺います。その声の中で一番大きいのは、やはり、「治りたい」です。筋萎縮性側索硬化症 ALS は、19世紀にシャルコーによって発見されて以来、150年余にわたり、なすすべない状態が続いています。しかし、近年「治りたい」の声に、呼応するように、着実な成果がみられています。それを届けたいという思いでこの企画に取り組みました。上梓されたばかりの日本神経学会「ALS診療ガイドライン2023」のガイドライン作成委員会をご一緒しながら、ALSの研究、治療の最前線に触れることができたことにより、委員の先生方にご登壇をお願いできたことは望外の喜びです。

また実は、都医学研には、「治る」ための第一歩として、原因タンパクである TDP-43 を発見された長谷川 成人先生がおられます。今回、TDP-43 の構造解析に成功された病態研究の最前線をご紹介します。次に、東北大学の青木 正志先生から、家族性 ALS に対する患者 iPS 由来の細胞モデルによる治療薬の研究の実際を、続いて、滋賀医科大学の漆谷 真先生から、TDP-43 を凝集する病的モデルと TDP-43 を特異的に認識する抗体を作製した免疫療法の最前線、そして、愛知医科大学の熱田 直樹先生から、JaCALS (Japanese Consortium for ALS Research) というレジストリを用いた研究をご紹介します。



後半では、徳島大学の和泉 唯信先生から、ALS の臨床研究と新たな介入・治療法、次いで、東邦大学の狩野 修先生から、予後延長効果のみられた多職種ケアの実際、それから、都立神経病院の清水 俊夫先生から ALS における栄養療法、最後に中山からケアからわかった知見としての非運動症状についてご紹介しました。対面、オンラインをあわせ 183名の申し込みを得て実施することができ、基礎研究から臨床研究へ、そして臨床研究から基礎研究へのつながりをしっかりと感じることができ、ご登壇くださった先生方、ご参加くださったすべての方に感謝申し上げます。

## 2023年度 第6回 都医学研都民講座(2023年11月17日 開催) 「人生100年時代の認知症予防のために」

認知症プロジェクトリーダー 長谷川 成人



山田 正仁 先生

11月17日(金曜日)、九段坂病院 院長の山田 正仁先生を講師にお迎えし、「人生100年時代の認知症予防のために」と題して開催しました。

社会の超高齢化に伴い、認知症の人やその前段階である軽度認知障害の人は急増しています。認知機能は急激に衰えることはなく、徐々に、物忘れが目立ち始めるものの日常生活を送る上では支障がない軽度認知障害と呼ばれる状態から、さらに悪化すると、出来事自体を忘れてしまい、日常生活に支障が生じるようになってしまう認知症へとつながっていきます。認知症として、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、脳血管性認知症が知られています。このうち、レビー小体型認知症は、記憶や判断の障害等の認知機能障害が見られ、また、認知機能が日によって変動し、

他にも、運動が障害され動きがゆっくりになるパーキンソン症状や幻視等が見られます。血管性認知症は、脳梗塞や脳出血等の脳の血管の病気により神経細胞が障害されると起こるもので、脳の病気が再発するたびに認知症が悪化していきます。アルツハイマー病は、記憶を司る脳の海馬が委縮し、その機能が衰えることが特徴です。症状の進行は、日付が思い出せないこと等から日常生活に支障を来たすことから始まり、そのうち、場所もわからなくなり、徘徊等の問題行動が現れて介護が必要になり、重度になると、人物もわからなくなり、施設への入所が必要になったり、あるいは、寝たきりの状態になってしまいます。また、アルツハイマー病へのかかりやすさの要因として、遺伝的要因、加齢の他に、高血圧・糖尿病等の生活習慣病や、これにつながる生活習慣、うつ病、頭部外傷が挙げられます。一方、かかりにくくさせる要因には、運動、知的活動・社会的活動、教育や、食事習慣として野菜・果物・魚・カロリー控えめの食事が挙げられるとお話いただきました。

講演後のアンケートでは、「医療者や地域のサービス提供者だけでは、関わっている方を何とかするのに精いっぱい、もっと理解が深まり認知症の方も地域で暮らしやすい環境になるといいと思っています。そのためにこのような講座を開いていただくことはとても意味のあることだと思います。これからも認知症のことを取り上げていただければと思います。」「都民講座と聞いて一般的な簡単なものかと思いきや専門的かつわかりやすく、しかも先端を行くような内容で非常に興味深く面白かった。認知症に興味が無かったが初めて面白いと思った。」といった御意見を多く頂きました。

## 第44回 サイエンスカフェ in 上北沢(2023年12月2日 開催)

### 「微生物から光る色素を抽出しよう！フィコシアニンとクロロフィルの蛍光観察」

学術支援室 主席研究員 笠原 浩二

第44回 サイエンスカフェ in 上北沢を、話題提供者の幹細胞プロジェクト所属東京都立大学の大学院生の長谷部愛佳さん、江川優花さん、船田淳太さん、およびリサーチアシスタントを務めた6名の大学院生とともに当研究所の講堂にて対面式で開催しました。「蛍光ペンは、なぜ明るく見えるのか？」を例に蛍光とは何かについてお話しし、水中に生息するワカメなど藻類の仲間であるスピルリナが、フィコシアニンとクロロフィルと呼ばれる二種類の蛍光色素を持っていることを紹介しました。その後の実習で、スピルリナから青色のフィコシアニンを水で抽出し、また緑色のクロロフィルをエタノールで抽出しました。それを紫外線で照らすと、それぞれピンク色と赤色の蛍光で光ることを紫外線防護メガネをかけて観察しました。そしてブロッコリー、ピーマンやサニーレタスなどの野菜に紫外線を当ててもクロロフィルの蛍光によって赤く光ることを確認しました。また身近なものとしてビタミンB2、部屋干し用液体洗剤、使用済ハガキ、蛍光灯、蛍光インクが蛍光で明るく光ることを観察した時は、参加して下さった30名の小学生の皆さんから歓声が上がっていました。最後に再生医療プロジェクト所属東京医科歯科大学の大学院生の安田有芽さんが、フィコシアニンとクロロフィルが太陽光からエネルギーを吸収し、そのエネルギーで光合成が可能となり水と二酸化炭素から糖と酸素が作られること、

部屋干し用洗剤が蛍光増白剤によって衣類の黄ばみを抑えるしくみ、ハガキが蛍光インクのバーコードによって住所の仕分けが自動化されていることを解説しました。当日は開催時間前と休憩&ティータイムに正井所長によるピアノの生演奏もあり、終了後には「白衣着用により科学者の姿を体験できるコーナー」を設け、始終和やかな雰囲気の中で進められました。「実験がとっても楽しかったです。先生、一人ひとりの説明がとても分かりやすかったです。また来たいです。」「子どもが飽きないように休憩やおやつをご用意して下さい、飽きずに参加できました。リサーチアシスタントのみなさんが優しく接して下さったので楽しく、取り組みました。ピアノ生演奏に癒されました。ありがとうございました。」「保護者、幼児も一緒に参加させていただいたのでとても楽しめました。」などの感想をいただきました。



#### 編集後記

2024年1月1日に発生した能登半島地震は、甚大な被害をもたらしました。関係する皆様にお見舞い申し上げます。都医学研では5年間のプロジェクト制を採用しており、本年3月末で第4期プロジェクトの4年目が終了となります。本号のTOPICSでは、プロジェクト研究の成果として発表した4本の論文の内容を紹介しています。昨年は、精神疾患や感染症等の予防や治療に役立つ新しい学術的発見がありました。一方、都医学研は都民の皆様を対象とした科学普及活動にも力を入れており、本号では昨年12月に開催したサイエンスカフェの様子も報告しました。今回の企画は、連携大学院生が考案したものです。近隣の小学生が多数参加して下さり、色鮮やかな実験の世界を体験しました。このイベントは年に3回開催しておりますので、興味のある方は、次回以降の参加をぜひご検討ください。

## 都医学研 NEWS

Apr. 2024 No.053

2024年4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

