

都医学研
NEWS

Jul. 2024 No.054

CONTENTS

- ◆特集…………… 1
 - ・東京都と公益財団法人東京都医学総合研究所との「学校の居心地向上検証プロジェクト」実施に関する協定締結について
- ◆Topics…………… 4
 - ・本当に困っている子どもに「困ったら相談しましょう」という呼びかけは有効か？
 - ・グルクロン酸はペントシジンの新たな前駆物質であり、統合失調症に関連する
 - ・中脳皮質系の準備活動は意欲が高まった状況での反応開始ではなく力の強さに関連する
 - ・がん細胞と間葉系幹細胞の融合細胞はPD-L1発現を増加させ、免疫系からの攻撃を回避することができる
 - ・ヒトiPS細胞からマクロファージへの分化誘導方法を開発
 - ・グリア細胞による感覚情報の伝達と入力制御機構の発見
- ◆開催報告…………… 10
 - ・2023年度 第7回 都医学研都民講座
 - ・2023年度 第8回 都医学研都民講座
 - ・第45回 サイエンスカフェ in 上北沢
- ◆編集後記…………… 12

東京都と公益財団法人東京都医学総合研究所との「学校の居心地向上検証プロジェクト」実施に関する協定締結について

社会健康医学研究センター長
西田 淳志

東京都医学総合研究所（以下「医学研」という。）と東京都は、令和6年1月17日に「学校の居心地向上検証プロジェクト」に係る協定を締結しました。この協定に基づき、医学研と東京都が相互に連携しながら、学校の「居心地」を良くするための取り組みを実施し、その効果を科学的に検証していきます。



協定締結式の様子

(左) 東京都医学総合研究所副理事長、
(右) 東京都子供政策連携室長

なぜ「学校の居心地」に着目するのか？

わが国では、学校でのいじめや不登校、メンタルヘルスに関する問題が増加しています。学校現場では、すでに様々な対応がなされていますが、その多くは子どもたちが「困難を抱えた後」の「事後的対応」が中心と言わざるを得ません。そうした事後的対応にあたるスクールカウンセラーやスクールソーシャルワーカーなどの専門人材の数は限られているため、対応が追い付かない状況も各地で見られます。こうした中で、いじめや不登校、メンタルヘルス問題を「未然に防げる学校」をつくるための取り組み、特に「学校の居心地」を改善する科学的取り組みが世界的に注目されています。「学校の居心地」とは、「学校の組織文化」や「学校風土」とも呼ばれ、英語では School Climate と表現されます。後で詳しく述べますが、この「学校の居心地」を改善することで、いじめやメンタルヘルス問題を予防できることが近年の研究でわかってきました。困難を抱えた子どもたちへの相談・支援体制をしっかりと構築するとともに、子どもたちが困難を抱えずに済む居心地の良い学校環境をつくることが求められています。

「学校の居心地向上プログラム」の代表的なエビデンス

2018年に世界5大医学誌の一つであるランセット誌に「学校の居心地を改善するプログラム」の効果が発表され、

世界的に話題となりました。この論文は、ハーバード大学医学部の Vikram Patel 教授らのグループがインドで実施した大規模クラスターランダム化比較試験の結果を報告したものです。この介入研究の結果、学校の居心地を向上させる取り組みを実施した学校では、いじめが90%減少し、メンタルヘルスも大幅に改善したことなどが明らかとなりました。個々の子どもを介入対象とするのではなく、学校の居心地（School Climate）という「学校環境」を介入対象とした取り組みによって、いじめやメンタルヘルス問題などが大幅に減少することが明らかとなりました。

「居心地のよい学校」とはどのような学校か？

「学校の居心地」を把握するためには、それを測定する「指標」が必要となります。医学研・社会健康医学研究センターでは、先ほど紹介したインドでの介入研究においても使用された「学校の居心地尺度（School Climate Scale）」の日本語版を開発しました。各学校でこの尺度を含むアンケートを定期的実施することで、「学校の居心地」の現状やその推移を把握することが可能となっています。この尺度では、「学校の居心地」を4つの要素（①生徒と教員との信頼関係、②生徒同士の信頼関係、③学校の運営に関与できている感覚、④勉強に前向きに取り組んでいる感覚）でとらえています。「学校の居心地」の基盤となるこれら4つの要素を改善する取り組みを、教員だけでなく、生徒も参画して全校的に展開することが重要です。特に、③「学校の運営に関与できている感覚」を多くの子どもたちが持てるように学校運営を工夫することがポイントとなります。各学校において「学校の居心地」を構成するこれら4つの要素の現状を把握し、それらをさらに改善するための方策を生徒や教員が知恵を出し合い、協力して進めていくこと、このサイクルを継続的にまわしていくことが「学校の居心地」を改善することに有効と言われています。また、こうした校内活動を効果的に進めるために、教員と生徒の間に入って、様々な活動を調整する人材がいることが望ましいとされています。教員の方々は、すでに授業を含め、多くの仕事を抱え、多忙を極めていますので、教員以外のスタッフがこうした取り組みの要となるのが成功の秘訣となります。

都内モデル校でのパイロットプロジェクト開始



ヴィクラム パテル氏

ハーバード大学医学大学院
教授（研究：精神医学、子供から青少年の発達と健康等）
ガードナー国際保健賞受賞他

令和6年3月には、医学研と東京都教育庁ならびに子供政策連携室とが連携し、ハーバード大学の Vikram Patel 教授を招聘したシンポジウムを開催しました。このシンポジウムには、都立高校の校長先生方をはじめ多くの教育関係者が参加され、インドや日本といった国の違いを超えて、学校の居心地を向上させるための共通課題や共通戦略について話し合われました。この機会を通し、多くの学校関係者のみなさまと学校における居心地向上の取り組みの重要性を共有できました。



東京都教育庁との
連携シンポジウムの様子



パテル教授を含めたモデル校での
準備会議の様子

令和6年4月より東京都教育庁と連携し、モデル校（都立学校）にて「学校の居心地向上検証プロジェクト」の試行を開始しています。今年度のモデル校での実践と成果を踏まえ、次年度以降、より多くの学校と連携してこの取り組みを広げ、効果の科学的検証も進めていきたいと考えています。また、今年度からハーバード大学と医学研との連携により、学校の居心地向上の取り組みを推進する人材育成プログラム（東京版）を開発し、今後の普及に向けた基盤を整えていく予定です。

【参考文献】

Shinde S, Weiss HA, Varghese B, Khandeparkar P, Pereira B, Sharma A, Gupta R, Ross DA, Patton G, Patel V. Promoting school climate and health outcomes with the SEHER multi-component secondary school intervention in Bihar, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 392(10163):2465-2477. 2018

第26回都医学研国際シンポジウム(2024年3月15日開催)

「Social Determinants of Mental Health, 2024」

社会健康医学研究センター長 西田 淳志

3月15日(金曜日)、当研究所は、「Social Determinants of Mental Health (メンタルヘルスの社会的決定要因)」と題して、第26回都医学研国際シンポジウムを開催しました。国際シンポジウムは、国内、国外の研究者を招聘し、医学に関連する最先端の研究成果について活発に討議することを目的としています。今回は、英国と米国から5人の研究者をお招きし、人々のメンタルヘルスに与える社会的環境要因とそれらに着目した予防戦略に関する最新の研究成果をご発表いただきました。

近年の多くの先行研究によって、統合失調症やうつ病などの精神疾患の発症には、社会的環境要因が大きく影響を与えていることが明らかとなっています。特に、人間の精神的発達に重要な意味を持つ乳幼児期から小児期、そして思春期といった人生早期のライフステージの社会的環境は、その後のメンタルヘルスや生活に長期的な影響を及ぼすことがわかっています。ロンドン大学のマーカス・リチャーズ教授は、約5,000人の新生児を70年以上追跡した英国出生コホート研究の成果を紹介し、小児期・思春期の教育環境や教育機会が、人間のメンタルヘルスを長期的に支え、また認知症の予防にも寄与する可能性を示されました。ハーバード大学のビクラム・パテル教授は、ご自身の研究を含め世界で行われている介入研究の最新知見を紹介し、胎生期から思春期にかけての社会的環境に働きかけることで、多くの人々のメンタルヘルスを長期的に増進しうる可能性を示されました。特に小児期の貧困や虐待な

どを予防する社会政策やサービス開発の重要性を指摘されました。社会健康医学研究センターからは、センターが運営しているTokyo Teen Cohort Studyのデータに基づいて、いじめとその後遺症がもたらす長期的な影響と、それを予防するための学校風土(school climate)の改善プロジェクトの重要性が示されました。医学研が東京都と連携して進めている「学校の居心地向上検証プロジェクト」についても紹介しました。

世界中で行われてきた大規模疫学研究によって、幻聴や幻視といった幻覚体験は、統合失調症など精神疾患を経験している人たちのみならず、一般の多くの人々が経験していることが明らかとなっています。スタンフォード大学のターニャ・ラーマン教授は、世界の様々な地域で文化人類学的な研究を行い、その結果、国や地域の文化差によって、幻聴の内容が異なる可能性を示しました。また、王立ロンドン大学のステファニ・ハッチ教授やニューヨーク市立大学のディドリ・アングリン准教授らは、社会システムの中でマイノリティの立場に置かれている人々のメンタルヘルスが脅かされていること、多様性を尊重する社会システムに転換することの重要性を示されました。

精神疾患やメンタルヘルス問題は、社会環境の影響を受け発生していること、ゆえに、生物学的研究だけでなく、社会医学研究を推進し、エビデンスに基づいて社会システムに働きかける方策を見出していくことの重要性をあらためて認識する機会となりました。



本当に困っている子どもに「困ったら相談しましょう」という呼びかけは有効か？

心の健康ユニット 副参事研究員 宮下 光弘

「困ったら相談しましょう」という呼びかけは、学校や職場でよく耳にします。しかし、本当に困ったときに相談することは難しいと思いませんか？なぜなら、本当に困った時には相談したい気持ちが弱くなってしまうことが直感的にイメージされるからです。ところが、当たり前に考えるこのイメージが正しいかどうか、これまで科学的に厳密な方法で検証されたことはありませんでした。そこで私たちは、大規模思春期コホート研究¹⁾で、「気分が落ち込む」、「何をしても楽しくない」といったうつ症状が悪くなると、相談したい気持ちが弱くなるのか、という仮説を検証しました。今回私たちは、思春期の子どものうつ症状と相談したい気持ちを、2年おきに4回調査しました(10歳、12歳、14歳、16歳)。このデータをランダム切片交差遅延パネルモデル²⁾と呼ばれる最新の統計手法により解析した結果、全ての調査時期の間(10歳→12歳、12歳→14歳、14歳→16歳)で、「うつ症状が悪くなると、相談したい気持ちが弱くなること」を明らかにしました(図参照)。

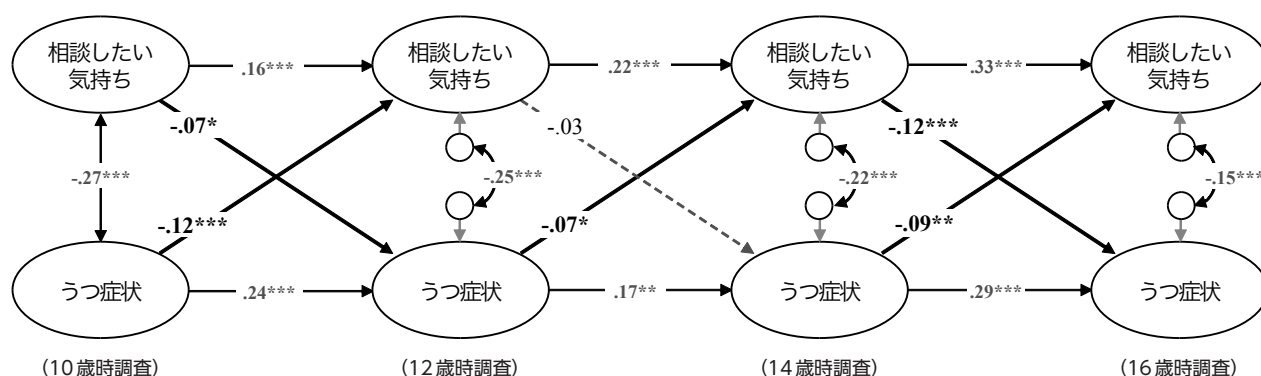
本研究は、「うつ症状が悪くなると、相談したい気持ちが弱くなる」という誰もが直感的にイメージすることを、世界で初めて科学的に立証しました。学校現場では、子どもに対して「困ったら相談すること」という教育指針が示

されています。しかし、今回の研究結果は、「困ったときには、相談したい気持ちが弱くなってしまい、相談できない可能性が高くなること」を示しています。したがって、本当に困っていて相談したい気持ちが弱くなっているときのSOSの出し方として、「困ったら相談しましょう」という教育指針は望ましくありません。このように困り果てた後に難しい対応を教えようとするのではなく、子どもが困る前に、あるいは困りごとが小さいときからの対策が必要です。そのためには、普段から周囲の大人が子どもと積極的にコミュニケーションをとり、大人が「自然と」子どもの不調に気づき、子どもも「自然と」大人に相談したくなるような信頼関係を積極的に築く努力をすることがとても重要です。

【用語解説】

1) **コホート研究**：ある集団を複数時点にわたって追跡調査する方法。本研究では、思春期の子どものうつ症状と相談したい気持ちを4時点にわたって追跡調査したデータを用いた。コホート研究では複数時点にわたって調査を行うため、適切な統計手法を用いることで、思春期の子どものうつ症状と相談したい気持ちの因果関係(どちらが原因でどちらが結果なのか)を推測することができる。

2) **ランダム切片交差遅延パネルモデル**：従来の手法(交差遅延パネルモデル)よりも正確に因果関係を明らかにするための統計手法。



図：子どものうつ症状と相談したい気持ちとの関係(ランダム切片交差遅延パネルモデルによる解析)
斜めの太い矢印は統計的に有意な関連があったことを意味しています。全ての調査時点の間(10歳→12歳、12歳→14歳、14歳→16歳)で、先行する「うつ症状の悪化」とその後の「相談したい気持ちの低下」に有意な関連がありました。

グルクロン酸はペントシジンの新たな前駆物質であり、統合失調症に関連する

統合失調症プロジェクト 主席研究員 鳥海 和也

我々はこれまで、一部の統合失調症患者において、血中にペントシジンとよばれるタンパク質の糖化修飾体が蓄積していることを報告してきました。このペントシジンは糖尿病などでも蓄積が認められ、グルコースやペントースなどの糖から合成されると考えられてきました。しかし、ペントシジン蓄積を示す統合失調症患者においては糖尿病患者とは異なり、血中でこれらの糖が高い値を示さないため、蓄積したペントシジンが一体どのように産生されているのかが分かっていませんでした。

そこで本研究では、ペントシジンの由来を明らかにするため、ペントシジンが高い人の血液と正常範囲内の人の血液を採取し、含まれる代謝産物を網羅的に測定することで比較検討を行いました。その結果、ペントシジンの高い人の血液には、「グルクロン酸」と呼ばれる物質が多く含まれることが分かりました。このグルクロン酸をタンパク質と混ぜて生理的条件下で温めたり、またモルモットに投与したりすると、ペントシジンが合成されることが明らかとなり、グルクロン酸がペントシジンの新たな前駆物質であ

ることが分かりました。さらに、統合失調症患者の血中ではグルクロン酸が高い値を示しますが、その原因のひとつとして、統合失調症患者ではグルクロン酸を分解するアルド・ケトレダクターゼという酵素の活性が有意に減少していることを明らかにしました。

本研究の成果から、「アルド・ケトレダクターゼの活性低下によるグルクロン酸の蓄積が、ペントシジンの蓄積につながる」という統合失調症に関連した新たなペントシジン合成経路を同定することができました。今回の発見を利用することで、実際の統合失調症患者の病態を再現した細胞及びマウスモデルを作製することが可能となり、統合失調症におけるペントシジン蓄積の病態生理の理解、創薬研究に貢献できると考えています。また、このグルクロン酸による新規ペントシジン合成経路は、糖尿病などの代謝性疾患にも関与していると考えられますので、精神疾患以外の領域においてもペントシジン蓄積のもたらす病態の理解、及び創薬にも結びつく可能性を秘めています。



中脳皮質系の準備活動は意欲が高まった状況での反応開始ではなく力の強さに関連する

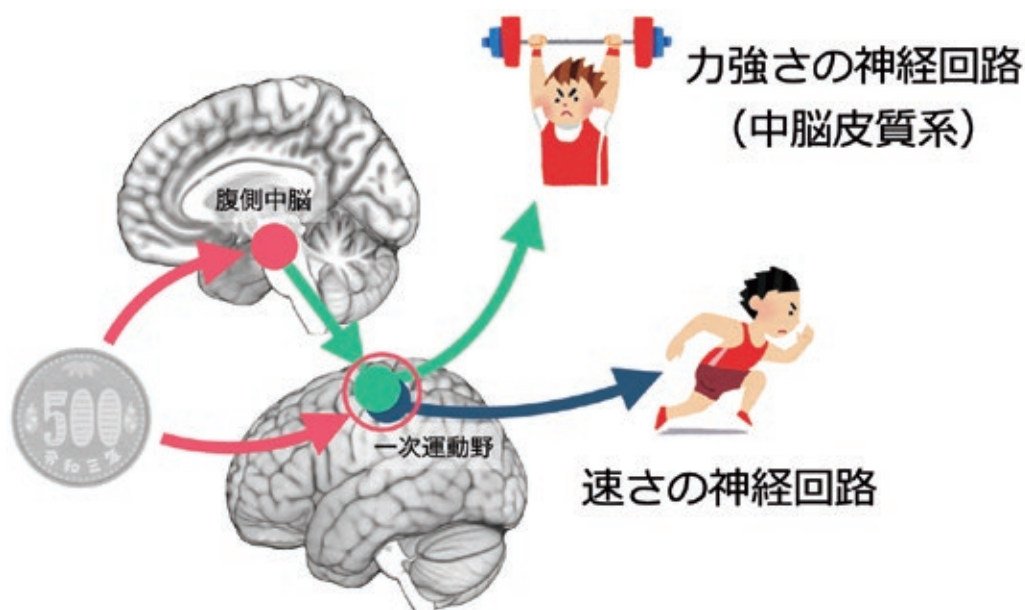
脳機能再建プロジェクト 主席研究員 菅原 翔

意欲に応じて運動パフォーマンスが高まることはよく知られています。例えば、賞金がもらえると期待する場面では意欲が高まり、より素早く反応することができるようになります。そのため、反応の速さは意欲の指標として多くの研究で用いられてきました。意欲はドーパミン細胞の集まる腹側中脳の活動と関連することが、多くの動物実験とヒト脳機能イメージング実験によって示唆されています。この2つの別々の事実から、ドーパミン細胞の活動が素早く反応できるようにさせるのではないかと考えられてきました。しかし、意欲と関連する腹側中脳の活動が運動パフォーマンスとどのような関係にあるのかは明らかにされていません。

そこで、短距離走を模し「よーい・ドン」で素早く握り計を握る行動課題を作成し、意欲と運動パフォーマンスを繋ぐ脳領域を調べる研究を、ヒトを対象として実施しました。これまでの研究で示されてきた通り、期待する賞金額が大きいほど反応時間は速くなりました。一方で、素早く握ることしか求めてないにも関わらず、賞金と関係ない握る強さも、賞金額が大きいほど強くなりました。つまり、意欲水準は反応の速さだけでなく、発揮する力の強さにも影響することがわかりました。しかし、必ずしも反応が早い時に、強い力が出るというわけではなく、独立した神経機構が反応の速さと力を出す度合いを制御することが示唆

されました。

このような意欲に影響を受ける運動パフォーマンスの神経機構を明らかにするために、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いて脳活動を計測しました。「よーい」のタイミングでの意欲を司る腹側中脳と運動の実行を司る一次運動野などの運動関連領域の活動は、期待する賞金額が大きいほど強くなっており、中脳と皮質を繋ぐ中脳皮質系の活動は意欲水準を反映していることがわかりました。さらに、運動を実行する前の運動準備状態での一次運動野の活動は反応の速さと力の強さの両方と関連する一方、腹側中脳は力の強さとだけ関係することもわかりました。これまで、意欲と腹側中脳活動が素早い反応ができるようにさせていると考えられていました。しかし本研究から、反応の速さは意欲水準と関連はするけれども、反応の速さは腹側中脳の活動とは関係しないことが明らかになりました。一方で、腹側中脳と一次運動野を結ぶ中脳皮質系の活動は意欲水準とは直接関係ない力の強さと密接に関係することを初めて明らかにしました。この結果は、運動を実行する際に、中脳皮質系が心の有り様によって、意図せずに力を発揮する度合いを制御していることを示しており、「火事場の馬鹿力」の神経経路の一端を明らかにするものと考えられます。



がん細胞と間葉系幹細胞の融合細胞はPD-L1発現を増加させ、免疫系からの攻撃を回避することができる

ゲノム動態プロジェクト 主任研究員 田島 陽一

がん組織は、がん細胞だけでなく、血管系、間質系、免疫系など多様な細胞集団で構成されています。がん細胞の性質や能力は、遺伝子変異や増幅、欠失などの変化だけではなく、それら周囲の様々な細胞によって影響を受けています。さらに患者の体質や生活習慣、治療などの違いが加わることで、がん細胞の生物学的特性はより複雑化しています。

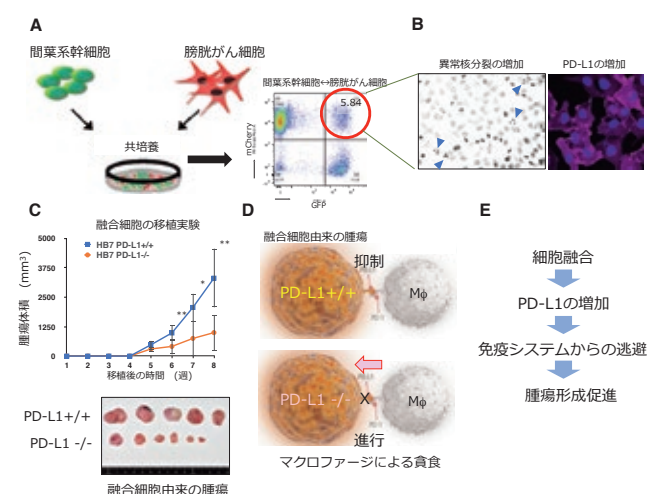
私たちの体は免疫細胞（特にT細胞）によって遺伝子に傷の入ったがん細胞を排除しています。しかし、多様な特性を獲得したがん細胞の中には、免疫が本来もっている免疫ブレーキ機能（免疫チェックポイント）をうまく利用して、免疫のはたらきを抑制し、免疫やがん治療による攻撃から逃避して成長を続けます。このように免疫チェックポイント分子の発現を獲得したがん細胞の中に細胞融合が関与している可能性について我々は研究しました。

異性間骨髄移植を受けた女性患者がその数年後に膀胱癌を発症したケースでは、その生検内にY染色体を含む男性由来の核を持つ腫瘍細胞が多く検出されたという報告があります。このように腫瘍組織内ではがん細胞と間葉系幹細胞をはじめとする間質系細胞との細胞融合が起きていることが示唆されています。しかし、腫瘍組織で起きる細胞融合が、がんの性質に影響するかについては明確ではありませんでした。

我々は、腫瘍組織内で起きる細胞融合が、がんの特徴である腫瘍の不均一性、浸潤・転移、抗がん剤耐性などの悪性化に重要であるという仮説を立てました。我々は膀胱がん細胞（UMUC-3）と間葉系幹細胞（BM-MSC）の共生培養を行い、約5%の細胞が細胞融合することを見出しました（図A）。融合細胞では有糸分裂異常が頻繁に起こり（図B）、その結果ゲノム不安定性を示しました。さらに融合細胞では免疫チェックポイント分子の一つであるPD-L1の発現が顕著に増加していました（図B）。異種移植実験において、融合細胞は休眠期間を経て、元の膀胱がん細胞（UMUC-3）と同様に効率よく腫瘍を発生させました。人為的にPD-L1をノックアウトした（PD-L1^{-/-}）融合細胞はPD-L1^{+/+}の融合細胞よりも腫瘍形成が減弱することを見出しました（図C）。PD-L1^{-/-}の腫瘍組織内ではPD-1を発現するマクロファージが多数浸潤し、がん組織の壊死が観察されましたが、PD-L1^{+/+}の腫瘍組織内ではほとんど見られませんでした。PD-L1^{+/+}の融合細胞はマクロファージのPD-1と結合するとマクロファージの

貪食を抑制すると考えられます。一方、PD-L1^{-/-}融合細胞はマクロファージの貪食が進行し腫瘍が退縮すると考えられます（図D）。以上をまとめると、がん細胞と間葉系幹細胞が細胞融合を起こすと融合細胞はPD-L1を増加させ、PD-1を発現するマクロファージなどの免疫細胞の攻撃を無効化することで、腫瘍形成を促進すると考えられます。また、がん細胞は体細胞と細胞融合を行うことで免疫細胞からの攻撃を保護していると考えられます（図E）。

今回の研究成果により、腫瘍組織では稀にがん細胞と体細胞の細胞融合が起き、そのことががんの悪性化につながることを示しました。がん細胞と間葉系幹細胞との相互作用については不明な点が多かったのですが、細胞融合が免疫細胞の攻撃から保護し、腫瘍形成を促進させる役割を持つことが明らかになりました。臨床的には免疫チェックポイント阻害薬が適用できないPD-L1陰性の腫瘍を間葉系幹細胞と細胞融合させることでPD-L1陽性に変化させ、免疫チェックポイント阻害薬が効率的な腫瘍に改変することが期待されます。さらに、細胞融合を阻害する方法が開発できれば新たな癌治療に繋がるのが期待されます。



図の説明

- A: 細胞融合のストラテジー。膀胱がん細胞（UMUC-3）と間葉系幹細胞（BM-MSC）とを共培養した。共培養した細胞をフローサイトメトリーで解析、赤で囲んだ部分が融合細胞分画。
- B: (左) 融合細胞の分裂期の染色体像。➤は3極分裂した染色体像。(右) 融合細胞の anti-PD-L1 抗体を用いた免疫染色。PD-L1 の局在はマゼンタ（赤紫色）で示されている。
- C: PD-L1^{+/+}の融合細胞とPD-L1^{-/-}融合細胞を免疫不全マウスであるヌードマウスの皮下に移植した異種間移植実験。
上: 腫瘍の体積を経時的に測定。下: 摘出した腫瘍
- D: PD-L1^{+/+}融合細胞およびPD-L1^{-/-}融合細胞のマクロファージによる貪食: PD-L1 ↔ PD-1 相互作用の影響。
- E: 今回の論文の要約。

ヒトiPS細胞からマクロファージへの分化誘導方法を開発

幹細胞プロジェクト 主席研究員 北島 健二

京都大学の山中先生らにより開発されたヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）は、試験管内で無限に増やすことができます。さらに、iPS 細胞は特殊な培養条件で培養すると様々な細胞に分化することができ、様々な難治疾患に対する細胞移植療法への利用が期待されています。中でも、ヒト iPS 細胞から作り出された免疫細胞はがんや感染症の治療に有効であることが証明されつつあります。

免疫細胞の一種であるマクロファージは、病原体や死細胞を貪食する能力や、刺激に応答して他の免疫細胞を呼び寄せたり、活性化したりすることができる能力を持つ細胞です。このマクロファージにがん細胞特異的に発現する細胞表面抗原と結合するキメラ抗原受容体（Chimeric Antigen Receptor ; CAR）を発現させると、がん細胞特異的な貪食能を獲得します。この知見を基に、CAR を発現するマクロファージをヒト iPS 細胞から大量に作り出してがん治療に利用することが考えられています。そのためには、ヒト iPS 細胞から効率よくマクロファージを作り出せる培養方法の開発が急務です。

2022 年、私たちはサイトカイン FLT3L の受容体 FLT3 により、ヒト iPS 細胞から大量にミエロイド造血前駆細胞を作り出すことに成功しました。¹ ミエロイド造血前駆細胞はマクロファージに分化する能力を持つ細胞です。そこで、ヒト iPS 細胞からマクロファージへの効率的な分化誘

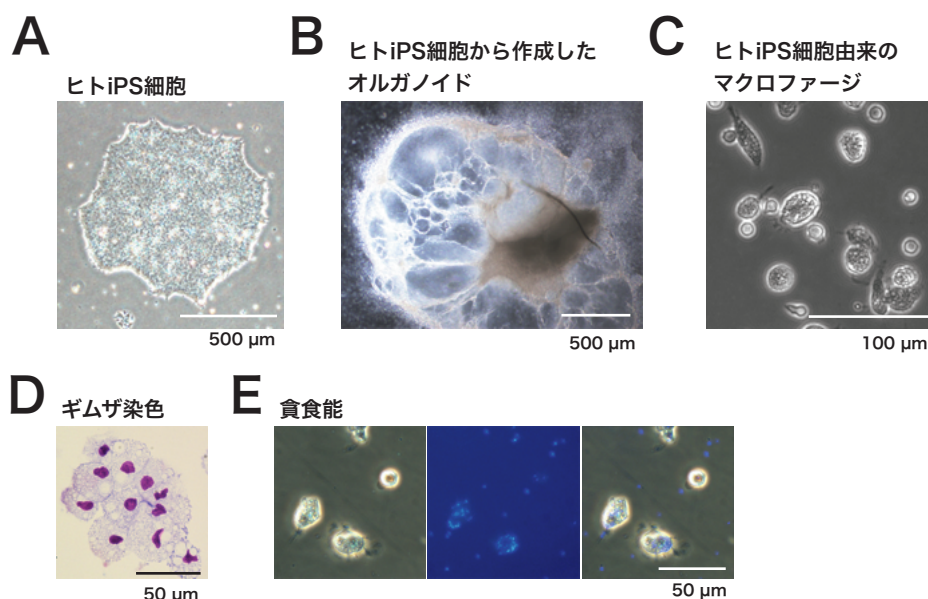
導に FLT3 が利用できるのではないかと考えて調べたところ、FLT3 を発現させたヒト iPS 細胞は、FLT3L の添加によって大量のマクロファージに分化することが判明しました。² このマクロファージの遺伝子発現、サイトカイン産生能、貪食能に大きな異常は認められませんでした。² したがって、FLT3 を利用することによってヒト iPS 細胞から機能的なマクロファージを大量に作り出せることが分かりました（図 1）。今回の研究成果は、ヒト iPS 細胞を用いたがん免疫療法の開発に大きく貢献するものと思われます。今後は、得られた知見をさらに発展させて、ヒト iPS 細胞から CAR を発現させたマクロファージをより大量に作り出す方法を開発すると共に、マクロファージのがん細胞に対する貪食活性をより高めるための CAR を開発する予定です。

参考文献

1. Kitajima K, Shingai M, Ando H, Hamasaki M, Hara T. An Interferon- γ /FLT3 Axis Positively Regulates Hematopoietic Progenitor Cell Expansion from Human Pluripotent Stem Cells. Stem Cells 2022, 40:906-918. doi: 10.1093/stmcls/sxsc052
2. Kitajima K, Shingai M, Ando H, Hara T. FLT3 signaling augments macrophage production from human pluripotent stem cells. Int Immunol. 2024, 36:99-110. doi: 10.1093/intimm/dxad047

図 1：ヒト iPS 細胞からマクロファージへの分化誘導

- A：ヒト iPS 細胞の顕微鏡写真。
 B：ヒト iPS 細胞から作成したオルガノイド。FLT3 発現ヒト iPS 細胞からオルガノイドを作成し、サイトカイン M-CSF、IL-6、FLT3L を添加して培養すると大量のマクロファージが得られる。
 C：オルガノイド培養で得られた iPS 由来マクロファージ。細胞質内に多数の顆粒が認められる。
 D：iPS 由来マクロファージのギムザ染色像。細胞核が小さく、細胞質には多数の空胞が認められ、典型的なマクロファージの形態を示している。
 E：iPS 由来マクロファージの貪食能。青色の蛍光を発するラテックスビーズを用いた。



グリア細胞による感覚情報の伝達と入力制御機構の発見

副所長 齊藤 実

グリア細胞は神経細胞とともに脳を構成する主要細胞であり、グリア細胞には神経細胞による情報伝達の維持管理と調節修飾といった二つの重要な役割が知られています。今回我々はこれら二つに加えて、グリア細胞が神経細胞と同様、情報伝達の本体として働き、嫌悪学習の成立に必要な嫌悪感覚情報を伝達することをショウジョウバエで明らかにしました。

匂いと電気ショックなどの嫌悪刺激を組み合わせた連合学習をショウジョウバエで行うと、匂いの情報とショックの情報がキノコ体という脳の記憶中枢に入力され、匂いを嫌いな匂いとして記憶します。従来の学習モデルでは、嫌悪感覚の情報はドーパミン神経細胞から放出されるドーパミンによりキノコ体に伝達されると考えられていました。しかし我々はこれがドーパミン神経細胞ではなく、キノコ体を取り囲むグリア細胞（図1）から放出されるグルタミン酸によることを発見しました。さらに嫌悪感覚情報の入力には全てのキノコ体神経細胞に起こるわけではなく、匂いに対して応答したキノコ体神経細胞に対して選択的に起こること、またグリア細胞が放出するグルタミン酸がドーパミン神経細胞にも嫌悪感覚情報を伝えることで、ドーパミン放出が起こることも分かりました（図2）。これはいままでも神経細胞が行うと考えられていた情報伝達をグリア細胞も行うことを示した初めての発見です。

現在、各種精神神経疾患とグリア細胞の機能障害との関

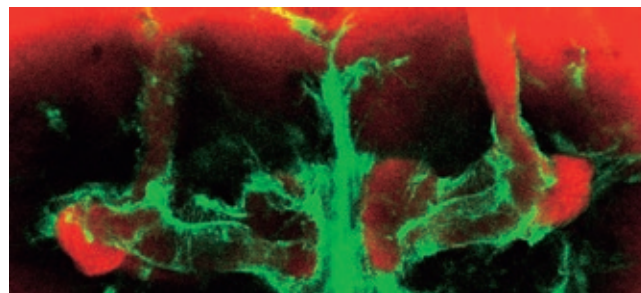


図1：キノコ体（赤）を取り囲むグリア細胞（緑）

わりが示唆されています。本研究を契機としてグリア細胞による情報伝達の仕組みがさらに解明されることで、精神神経疾患とグリア細胞との新たな関わりが明らかになり、診断・治療の開発へと繋がるのが期待されます。本研究はこれまでの単離脳のイメージング解析の結果とNMDA受容体の免疫染色の結果から、キノコ体への嫌悪情報入力がドーパミンではなく、グルタミン酸作動性であることが示唆されたことに始まります。最初のデータとして新規の小胞グルタミン酸輸送体がクローニングされ、論文として出版されるまで、5年以上の地道な研究が続きました。これが可能であったのも、性急な成果で妥協せずに研究が継続できる研究所だったからだと思います。我々は先端的・革新的な研究成果を上げることで医療福祉のみならず、学術・文化都市として東京都の世界に向けてのプレゼンス向上にも貢献することを目指しています。

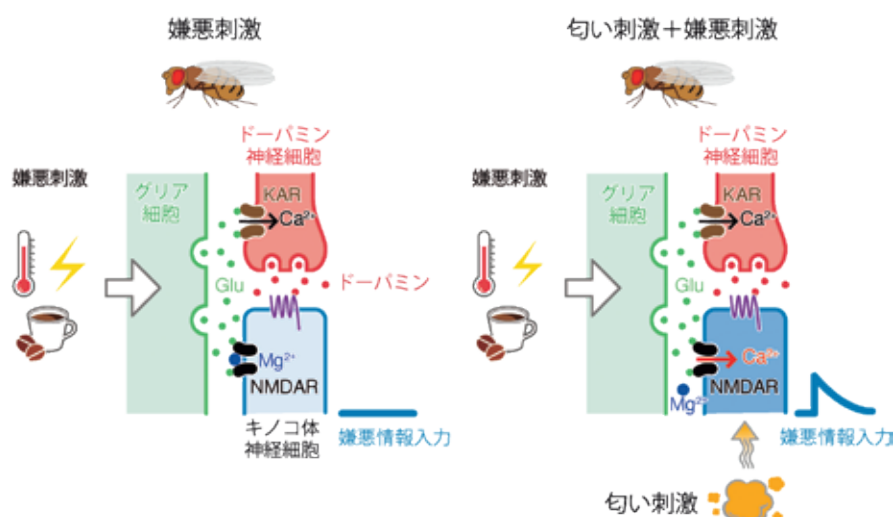


図2：グリア細胞による嫌悪情報伝達と連合学習
キノコ体を取り囲むグリア細胞から放出されたグルタミン酸（Glu）はドーパミン神経細胞のカイニン酸受容体とキノコ体神経細胞のNMDA受容体に結合するが、NMDA受容体を介した Ca^{2+} 流入は匂い刺激で興奮した右側のキノコ体神経細胞でしか起こらない。

2023年度 第7回 都医学研都民講座(2024年1月20開催)

「がん遺伝子パネル検査の最新の動向」

がん免疫プロジェクトリーダー 丹野 秀崇



池上 政周 先生

1月20日に都立駒込病院・骨軟部腫瘍科・医長の池上政周（いけがみ まさちか）先生をお招きし、都民講座「がん遺伝子パネル検査の最新の動向」を開催しました。まず私から、がんは遺伝子の変異によって発生することをご説明しました。池上先生の講演ではがん治療における遺伝子検査の重要性や課題についてお話しされました。例えば、肺がんの遺伝子変異や、その変異に良く効く薬剤は開発が進んでおり、治療前に患者さんのがんが持つ遺伝子変異を調べることによって適切な治療薬を選択出来ます。これをコンパニオン診断と言います。コンパニオン診断では少数

の遺伝子について検査をするのみでしたが、2019年からはがんが持つ多数の遺伝子変異を網羅的に調べて、適切な治療薬を探すがん遺伝子パネル検査が始まっています。がんの遺伝子変異を広範に調べることから有効に思えますが、現時点ではまだまだ課題が多いそうです。例えば、パネル検査で遺伝子変異が見つかったとしても、それに対応する薬剤がまだ存在しなかったり、その変異のがん悪性度における寄与が分からなかったりします。そこで、パネル検査の有効性を向上させるための様々な取り組みがなされています。例えば、がんゲノム情報管理センターは患者さんの診療情報・がん遺伝子情報を集積している機関であり、患者さんのプライバシーを保護しつつ、これらの情報を研究機関や製薬企業に提供することで、日本における新規がん治療薬の開発に大きく貢献していることをご紹介いただきました。また、池上先生らのグループでは様々な遺伝子変異と治療薬感受性の対応関係を高速に調べる手法を開発されており、この手法により治療薬が有効な遺伝子変異を見出すことが出来ることをご紹介いただきました。その他にも様々な取り組みをご紹介いただき、医師・研究者らががんを撲滅するために日々努力していることが伝わってきました。

講演終了後は「最新の研究成果をわかりやすく発表していただき、とても興味深く、理解できた。ありがとうございます。」等の御意見をいただきました。

2023年度 第8回 都医学研都民講座(2024年2月2日開催)

「歯科医療が未来を変える～今から始めるオーラルフレイル対策～」

難病ケア看護ユニット 中山 優季・松田 千春



戸原 玄 先生

第8回都民講座では、東京医科歯科大学教授の戸原玄(とらは はるか)先生を講師にお迎えし、オーラルフレイル対策について、ご講演いただきました。

高齢化の進展に伴い、肺炎で亡くなる方が増えています。高齢者が肺炎になるきっかけとして多いのは、筋力が弱り飲み込む力が衰え、食べ物が気管に入ってしまうことです。飲み込む力が弱くなっている場合は、ひどく痩せている、目が覚めていない、声が出にくい、痰が異常に多い、口が非常に汚い、口が異常に乾燥している、呼吸が安定してい

ない、首の部分の筋肉が硬い、ひどい猫背である、ことが多いです。一見、口腔と結びつかない点からも、その危険は潜んでおり、食事時のテーブルが高すぎないか、足底が安定しているか、椅子からずり下がっていないかなど、姿勢の大切さについて、ご講演いただきました。また、口の中を汚いままにしておいて細菌が繁殖すると、虫歯や歯周病になるだけでなく、歯肉の近くには血管が通っているため細菌が血管に入り込んで心臓に届いた結果、細菌性心内膜炎を起こすことになります。血管の場合には動脈硬化、肺の場合には誤嚥性肺炎を引き起こします。細菌を増やさないためには、歯磨き、検診、治療が必要です。まさに、「口は、生きるの一丁目一番地」であることを教えて頂きました。

さらに、特別ゲストとして、戸原先生チームの歯科往診を受けている筋萎縮性側索硬化症療養者である岡部宏生(おかべ ひろき)さんにもコメントを頂き、舌を噛まないようにするためのマウスピースの工夫など、口から食べることがなくても、口腔内環境を整えることの大切さをご紹介頂きました。

講演後のアンケートでは、「勤務先でも十分取り入れられる内容なので、他のスタッフにも情報共有が出来ればと思います。」「大変参考になりました。歯科衛生的見解にとどまらず、姿勢や筋力に着目されていたのは新鮮でした。」といった感想をいただき、ご講演後には、先生への質問の列が途切れることなく続きました。

第45回 サイエンスカフェ in 上北沢(2024年3月20日 開催)

「電気で動く身体を見てみよう！」

脳機能再建プロジェクトリーダー 西村 幸男



今回のサイエンスカフェでは、私たち人間の体から発生している電気がどれくらいなのか確認してもらうとともに、私たちの体が電気で動いていることを

実感してもらうために、何ボルトで身体が動くのか調べていただくことを目的に開催しました。小学生の低学年から高学年まで 24 名が参加しました。

私たちの身近にあるもので電気を発生するものと言えば乾電池が挙げられますが、この電気の強さは 1.5 ボルトです。乾電池の + 極と - 極を手で挟むと、体の中に 1.5 ボルトの電気が流れますが、実際には感じることはありません。

また、アマゾン川に住んでいる電気ウナギは 300 ボルトから 800 ボルト、つまり、乾電池 200 本分から 533 本分の電気に相当しますが、これを発生して獲物を痺れさせることで捕まえます。

さらに、電気ウナギと家庭用の電源を比較すると、家庭用電源は 100 ボルトのため、電気ウナギの方が高いことをお話ししました。

それでは問題です。

問題 1 私たち人間の体から発生している電気の強さは、乾電池で何本分でしょうか？

問題 2 私たち人間の体は、乾電池何本分で動くのでしょうか？

問題の答えを導き出すために、参加者には二つの実験を体験していただきました。

問題 1 に答えるために、電圧を測ることができるオシロスコープを使って、腕の筋肉は何ボルトを出しているかを計測する筋肉電圧計測実験を行いました。得られた計測結果から、筋肉は乾電池何本分の電気を出しているかを計算して求めてもらいました。参加者のみなさんの回答は乾電池 1 本分に満たない、0.01 本から 0.02 本程度というものでした。

問題 2 に答えるために、電気を発生する市販の低周波治療器を使って腕の筋肉に電気刺激をして、何ボルトの電気が流れると筋肉が動くのか測定する筋肉電気刺激実験を行いました。低周波治療器の電圧を上げていくと、はじめビリビリと感じ始め、更に電圧を上げるとビリビリと強く感じ始め筋肉がビクビク、手の指がギュッと曲がりました。筋肉が動き始めた時の電圧を計測し、乾電池が何本あったら筋肉を動かせるかを計算して求めてもらいました。その結果、乾電池 5 本から 8 本分で刺激すると筋肉が動くという答えでした。研究所の研究員がサポートしながらではありましたが、参加者の皆さんそれぞれが、実験装置を操作し、電圧の測定、電気刺激を実体験しました。また、高学年の参加者が、低学年の参加者の計算を助けてあげたりして、問題を解く手助けをしてあげていました。

今回の実験で、私達人間の身体から電気が出ていることと、電気で身体が動いていることを実体験として学びました。ヒトの身体からは電気が出ているけれど、乾電池 1 本分に満たない電圧しか出していないので、お友達やお母さん、お父さんと手を繋いでもビリビリしません。安心して、手を繋いで仲良くできますね。

編集後記

7月の京都は、何て暑かったんだろう！私が京都から東京に赴任してきた時に最初の夏に感じたことです。京都の人は、そんな暑さなどお構いなしに祇園祭の準備に勤しみます。祇園祭といえば、祭りの熱気が頂点に達する宵山、翌日の山鉾巡行が有名で、たくさんの家族連れやカップルが訪れます。私の祇園祭の楽しみ方は、7月上旬から京都市内各地で行われる山鉾のくみ上げ（山鉾建て）を見ることです。34基ある山鉾建ての組みあげの仕方は、山鉾によって異なり、すべて釘を一切使わない伝統技法で組み立てられます。残念ながらコロナ感染拡大により数年間中止された祇園祭でしたが、技術継承を目的として山鉾建ては行われていました。私はそのくみ上げされる山鉾をじっと眺め、千年もの間、その伝統を守り抜いた先人へ畏敬の念、そして我々日本人の素晴らしさを感じるのです。さて、7月号の都医学研 NEWS は、京都の夏の暑さに負けず劣らずホットな内容で、祇園祭の山鉾数に似た医学研研究の多様性が見て取れると思います。いよいよ夏本番、体調管理に気をつけて、暑さに負けないように頑張りましょう。

都医学研 NEWS

Jul. 2024 No.054

2024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

