

都医学研
NEWS

Apr. 2025 No.057

CONTENTS

◆特集	1
・感染症医学研究センター 感染制御ユニット／免疫制御ユニット	
◆Topics	4
・覚醒神経であるセロトニン神経が脳血流を調節するメカニズムを解明	
・統合失調症ではホモシステインが大脳白質の微細な構造異常に関連する	
・アルコール代謝産物アセトアルデヒドは、DNAを傷つける	
・ニワトリ脳発生過程で視床からの神経入力依存的に感覚入力細胞が分化する～鳥類脳発生過程の新規のメカニズムを解明～	
・体内時計の正確なカウントに重要なリン酸化修飾部位を発見	
・発生期大脳皮質で移動ニューロンは ADAMTS2 プロテアーゼを分泌して神経細胞移動を制御する ～サブプレート層の細胞外基質の役割を解明～	
◆開催報告	10
・2024年度 第4回 都医学研都民講座	
・2024年度 第5回 都医学研都民講座	
・第29回 国際シンポジウム	
・2024年度 第6回 都医学研都民講座	
・第46回 サイエンスカフェ in 上北沢	
・第47回 サイエンスカフェ in 上北沢	
◆編集後記	12

感染制御ユニット

感染症医学研究センター
感染制御ユニット
ユニットリーダー

安井 文彦

感染症医学研究センターの感染制御ユニットリーダーを拝命いたしました、安井文彦と申します。2025年4月に新しく設立されたこのセンターは、将来起こりうるウイルス感染症の世界的大流行（パンデミック）に対し、迅速かつ効果的に対応できるよう、ウイルスの感染分子機構と免疫制御機序の解明、治療薬やワクチンの開発につながる研究を通じて制御法の確立を目指します。感染制御ユニットスタッフ一同、その一翼を担えるように努めてまいります。

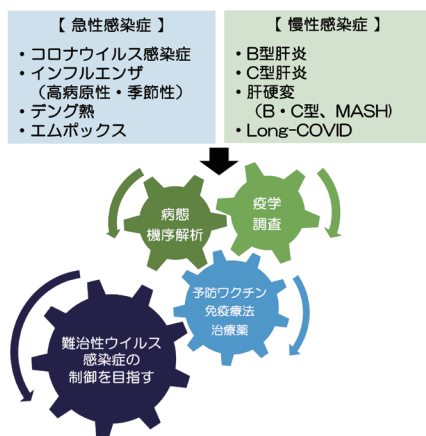
感染症とパンデミック

感染症とは、「ウイルス、細菌、真菌、寄生虫などの病原体が人や動物の体内に侵入し、増殖することで引き起こされる病気」です。その感染症が、国際的な境界を越えて広範囲に蔓延し、多くの人々に影響を与える現象をパンデミック（Pandemic）と呼んでいます。パンデミック

は、昔から何度も起こり、私たち人類に大きな影響を与えてきました。例えば、天然痘、ペスト、スペイン風邪など、歴史に残るパンデミックが複数発生しています。最近では、HIV/AIDS、2009年の新型インフルエンザ、そしてCOVID-19がパンデミックとして記憶に新しいところです。今後流行する感染症を予測することは非常に難しいですが、感染力や重症度が高く、国民の生命や健康に大きな影響を与える可能性がある感染症について、厚生労働省は「重点感染症」のリストを作成し、対策を進めています。過去のパンデミックから学び、将来に備えることがとても重要です。

感染制御ユニット

感染制御ユニットでは、まだ効果的な予防法や治療法が見つかっていないウイルス感染症を中心に研究を行っています。具体的には、ウイルスがどのような性質を持っているのか、どのように宿主と関わり、どのような免疫反応や炎症反応が起こるのかなどを詳しく調べています。そして、その研究成果をもとに、新しい予防法や治療法を開発し、感染症対策に貢献することを目指しています。これまでは、プロジェクト研究（感染制御プロジェクト）として、高病原性鳥インフルエンザ、COVID-19、デング熱、エムボックスなどの急性ウイルス感染症やB型及びC型肝炎、肝硬変などの慢性疾患について、動物モデルを用いた実験で病気が引き起こされる機序を解析し、その仕組みに基づいた治療法や予防ワクチンの開発研究を進めてきました。



図

また、COVID-19 研究では、東京都と連携し、疫学調査を実施しました。

急性ウイルス感染症に対する新たな予防ワクチンの開発研究では、人に安全で免疫を強く誘導できるワクシニアウイルスというウイルスに遺伝子組換え技術を使って、高病原性鳥インフルエンザウイルス、新型コロナウイルス、デングウイルスの遺伝子の一部を組み込んだワクチンを作製し、動物を使った実験でその効果を調べています。また、COVID-19 が流行し始めた頃は、PCR 検査で感染者数が毎日のように報道されていましたが、検査を受けていない人たちを含めた潜在的な感染者数は分かりませんでした。

そこで、都立病院等の協力を得て、2020 年から 2021 年にかけて COVID-19 とは無関係に病院を訪れた外来受診者の検査で余った検体を使って、COVID-19 の抗体を持っている人の割合を調べました。その結果、PCR 検査で陽性だった人数の約 4 倍もの人が感染していた可能性があることがわかり、日本で初めての大規模な抗体保有調査として報告しました。さらに、COVID-19 ワクチンを接種した後の抗体価を測定し、追加接種の効果を調べる研究や数理モデルを使ったワクチン効果の持続性予測を行いました。

慢性疾患については、根本的な治療法がない B 型肝炎ウイルスに対して、宿主が持っている自然免疫応答を利用した新たな治療薬の開発を目指した基礎研究を行っています。また、都立駒込病院や製薬企業と協力して肝硬変治療薬の開発研究を進めており、現在は臨床試験が実施されています。

今後は、これまでの成果をさらに発展させるとともに、COVID-19 の後遺症である Long-COVID の研究や様々なウイルスを検出できる新しい検査方法の開発も進めていきます。また、東京都の研究機関や都立病院との連携研究、医学研内での共同研究を行うことで新たな研究課題に取り組んでいきたいと考えておりますので、是非ともご指導ご鞭撻のほど、よろしくお願いいたします。

免疫制御ユニット



感染症医学研究センター
免疫制御ユニット
ユニットリーダー
山根 大典

人流の拡大や気象変動に伴い、病原ウイルスによるパンデミックのリスクが近年高まっていると言えます。2019 年末に発生した新型コロナの流行初期に求められた

のは、感染しにくい体をつくる「予防ワクチン」に加えて、感染した際にウイルスの増殖やそれに伴う炎症を抑制し、重症化を防ぐ「治療薬」の迅速な開発でした。米国ギリアド社をはじめとする製薬会社が開発に着手し、半年後の 2020 年 5 月に抗エボラウイルス薬として開発が進められていたレムデシビルが新型コロナウイルス治療薬として承認された一方、国産の抗ウイルス薬ゾコバが承認されたのは 2022 年 11 月でした。今後発生する新たなウイルス感染症に対して迅速に対応するために私たち研究者ができることは、①様々なウイルスの性状解析や抗ウイルス薬を探索するための研究プラットフォームを構築すること、②それを用いてウイルス感染の分子機構を解明すること、③多様な病原ウイルスに対して有効な抗ウイルス薬やワクチン候補を開発することが挙げられます。

ウイルス感染メカニズムの理解から 創薬ヒントを得る

免疫制御ユニットでは、これまでに進めてきた重点感染症に対する予防ワクチン開発に加えて、新型のウイルス感染症に有効性を発揮する治療薬の開発に繋がる基礎研究を推進します。ウイルスの増殖を効果的に抑え込むための創薬標的を見極めるには、ウイルスがどのように細胞に感染し、細胞機能をハイジャックすることで子孫を増やしていくのかを分子レベルで理解する必要があります。そのような研究を進めるためには、ウイルスが感染・増殖できる培養細胞や感染モデル動物が必要となることから、ウイルスの培養が困難な場合には研究を進める上で大きな障壁となります。実際、新型コロナウイルス研究ではウイルス研究に広く使用されている Vero 細胞（アフリカミドリザル由来）は感染効率が十分ではなかったため、ウイルスが侵入に使うヒト由来因子 TMPRSS2 を発現した改変 Vero 細胞が研究に多用されました。

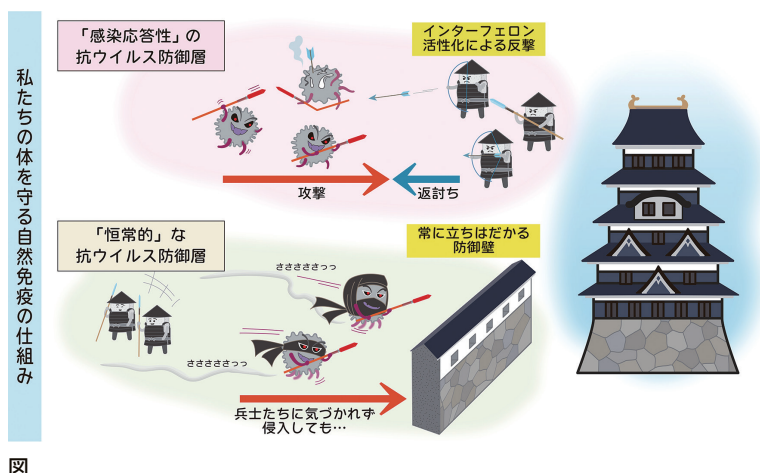
ウイルス培養に用いる細胞には、侵入因子以外にもウイルス感染効率を規定する抗ウイルス因子が多数存在します。抗ウイルスシグナル伝達機構については不明な点が多く残されていますが、私たちの体には「インターフェロン制御因子」と呼ばれる強力な抗ウイルス応答の制御スイッチがいくつも存在していることが知られています。これらを起点とするウイルス抑制機構を解明することで、効率的なウイルス培養法の開発に繋がるだけでなく、ウイルスを排除する戦略としても応用できる可能性を秘めています。このように私たちの体が生まれつき持っている感染防御の仕組みを「自然免疫」と呼びますが、この自然免疫によるウイルス抑制作用を研究し、解明することで、強力な免疫作用を模倣する治療薬の開発を目指します。

「自然免疫」が司る恒常的なウイルス感染防御層

私たちはこれまでの研究成果として、自然免疫がウイルス複製を抑制する仕組みの詳細を明らかにしてきました。ウイルス培養の障壁となる抗ウイルスシグナル伝達経路として、ウイルス感染に応答して発動する既知の「応答性シグナル」だけでは説明のつかない現象が存在することを突き止め、恒常的に機能している抑制シグナルの存在を明らかにしました。この「恒常的な防御層」は、多くの病原ウイルスに対する強力な感染抑制機能をもつことから、この機能をノックアウトすることにより、新たな研究基盤となるウイルス培養システムを構築することに成功しました。さらに、この抗ウイルス防御層が機能する仕組みから着想を得た、新規の抗ウイルス薬候補を見出しています。このように、私たちの体のもつ自然免疫の仕組みを詳細に紐解くことで、幅広い病原ウイルスに有効性を発揮する新たな治療薬の開発へと繋げていきます。（図）

手足口病ワクチンの開発

当ユニットの前身となるウイルス感染プロジェクト時代より、今後のパンデミックに備えるべき「重点感染症」に指定されている手足口病ウイルスに対する予防ワクチンの開発を進めています。当ユニットではこれまでに手足口病ウイルスの侵入受容体を同定し、それを発現するヒト化マウスを作製することで、病態解析を可能とする感染動物モデルを確立しました。私たちが確立したこのマウスモデルを用いて新規ワクチン候補の評価を行うことで、実用化を見据えた高い有効性をもつワクチンの開発を進めています。



図

覚醒神経であるセロトニン神経が脳血流を調節するメカニズムを解明

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脳皮質など脳の広域へ投射し、動物を睡眠から覚醒させる覚醒神経の一つです。我々は最近、セロトニン神経の活動が動物を覚醒させると同時に、主な投射先である脳皮質で神経とアストロサイト（グリア細胞の一種）に作用してエネルギー代謝活動を促進させることを報告しました（Natsubori et al., 2023, *iScience*）。しかし、このエネルギー代謝活動に必要な酸素やグルコースを供給する脳血流をセロトニン神経が調節するメカニズムについては、これまで明らかにされていませんでした。

脳では、神経活動が生じた領域で局所的に血流が増加する現象が知られ、これを neurovascular coupling (NVC: 神経血管連関) と呼びます。NVC は、神経活動に伴うエネルギーの需要増加に対応するために脳に備わったメカニズムと考えられています。NVC の仕組みは、神経の活動に伴い、細胞外に放出されたグルタミン酸（神経伝達物質の一つ）を近傍のアストロサイトが受容して血管調節因子を放出することで、局所の血流増加が生じると考えられています。我々はマウスを用いた実験により、縫線核セロトニン神経が脳皮質において、NVC を介した血流調節を行っていることを明らかにしました。

実験では、光遺伝学という手法を用いて、マウスの縫線核セロトニン神経を選択的に活性化させたところ、脳皮質の血流は一時的に増加した後に低下する二相性の応答を示しました。次に、セロトニン神経の活性化により、脳皮質の興奮性神経とアストロサイトの活動が増加すること

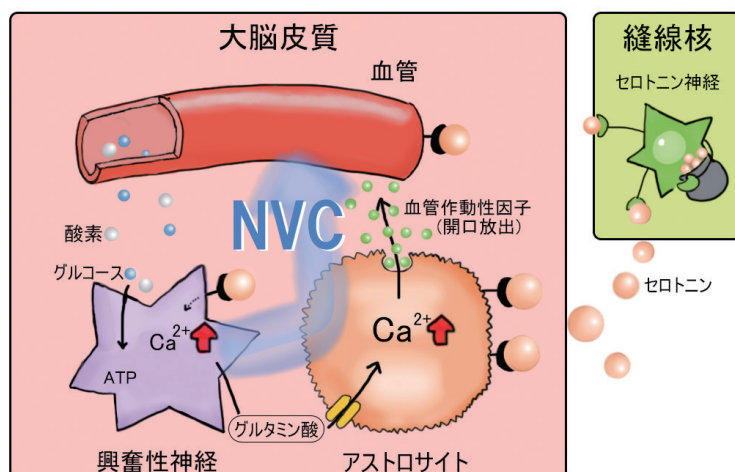
を見出しました。この脳皮質神経とアストロサイトの活動をそれぞれ薬物で抑制したところ、セロトニン神経活性化に伴う皮質血流の低下成分が強まりました。このことから、セロトニン神経は脳皮質の神経とアストロサイトを活性化させて皮質血流を増加させる作用を持つことが分かりました。

一方で、セロトニンは血管平滑筋に作用して強い血管収縮作用を持つことが知られています。このことを確認するため、血管平滑筋に主に発現するセロトニン1B受容体の阻害薬をマウスの脳皮質へ投与したところ、セロトニン神経活性化による皮質血流の低下が大きく阻害されました。このことから、縫線核セロトニン神経は皮質神経とアストロサイトの活性化を介して皮質血流増加を誘導しますが、全体としては直接的な血管収縮作用が強く、脳皮質の血流を主に低下させる作用をもつことが明らかになりました。

本研究は、気分障害や不安障害、睡眠障害などセロトニン神経が関連する精神疾患において、NVC や脳血流の調節障害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。

【論文】

Natsubori, A. et al. Serotonergic regulation of cortical neurovascular coupling and hemodynamics upon awakening from sleep in mice. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 44(9), 1591-1607, 2024. doi: 10.1177/0271678X241238843 (セロトニン神経はマウスを睡眠から覚醒させると同時に、脳皮質の神経血管連関と血流の調節に働く)



図：セロトニン神経が NVC を介して皮質血流を調節するメカニズム

統合失調症ではホモシステインが脳白質の微細な構造異常に関連する

統合失調症プロジェクト 協力研究員 田畑 光一

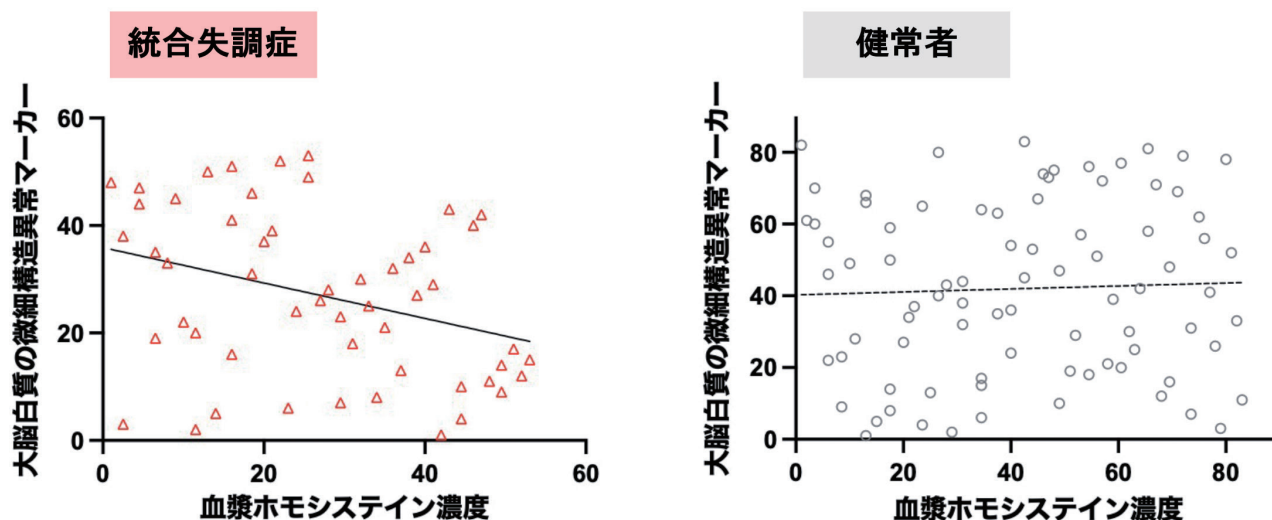
統合失調症プロジェクト プロジェクトリーダー 新井 誠

近年、血漿ホモシステイン濃度の増加が統合失調症の発症リスクや重症度に関連することが報告されています。また、動物や細胞を用いた基礎研究では、ホモシステインは酸化ストレスや炎症を促進して脳白質を障害することが分かっています。他方、MRI 拡散強調画像という水分子の動きを画像化する技術を用いた解析により、統合失調症患者における脳白質の微細な構造異常が報告されています。しかしながら、統合失調症患者の血漿ホモシステイン濃度と脳白質の微細構造の関連については分かっていませんでした。本研究では、京都大学精神科神経科と共同で、統合失調症患者 53 名、健常者 83 名を対象に研究を行いました。採血にて血漿ホモシステイン濃度を測定し、同日に MRI の撮像を行いました。MRI 拡散強調画像を用いた解析により、健常者群と比べて患者群で脳白質の微細な構造異常が認められる脳領域の探索を行いました。解析の結果、患者群では脳白質の広範囲で微細な構造異常が認められ、この結果は先行研究と一致していました。次に、患者群で認められた脳白質の微細な構造異常マーカーの平均値を算出し、この値が血漿ホモシステイン濃度と関連するかどうか解析を行いました。解析の結果、患者群では、血漿ホモシステイン濃度の増加が脳白質の微細な構造異常マーカーに有意に関連していました。一方、健常者群で

はこのような関連がみられませんでした (図)。本研究では、統合失調症患者では血漿ホモシステイン濃度の増加が脳白質の微細な構造異常に関連することを世界で初めて報告しました (Tabata *et al.*, *Schizophrenia*, 2024)。健常者ではこの関連がみられなかったことから、統合失調症ではホモシステインが脳白質の微細な構造異常に関与しており、このことが病態生理メカニズムの一つである可能性が示唆されました。高ホモシステイン血症の治療薬であるベタインが統合失調症症状を実際に改善したという報告もあり、今回の発見は、既存の向精神薬とは異なる作用機序を持つ新たな治療薬の開発に寄与すると考えています。今回の研究では、あくまで一時点での統合失調症の血漿ホモシステイン濃度と脳白質の微細構造との関連を示しました。今後は縦断的な研究を行うことにより、血漿ホモシステイン濃度の増加が脳白質の構造異常を実際に引き起こし、それが統合失調症の発症や臨床的転帰に関与するかどうか等、より詳細な検討を行う必要があります。

【論文】

Tabata, K., Arai, M. *et al.* Association of homocysteine with white matter dysconnectivity in schizophrenia. *Schizophrenia*, 10.39, 2024. doi: 10.1038/s41537-024-00458-0 (統合失調症ではホモシステインが脳白質の微細な構造異常に関連する)



図：統合失調症患者群(左)における実線は、血漿ホモシステイン濃度が高いと脳白質の微細構造異常が認められること(マーカーの値が低いこと)を示している。健常者群(右)における点線は、血漿ホモシステイン濃度と脳白質の微細構造異常は関連しないことを示している。

アルコール代謝産物アセトアルデヒドは、DNA を傷つける

ゲノム動態プロジェクト プロジェクトリーダー 笹沼 博之
ゲノム動態プロジェクト 研修生 山崎 航輔

1. 背景

飲酒したアルコールは、体内で酢酸と二酸化炭素に代謝されたのち体外に排出されます。その代謝過程でアセトアルデヒドができます。日本人は、アセトアルデヒドを分解する酵素（アセトアルデヒド脱水素酵素）の働きが弱い人が約半数います（図1）。働きが弱い人は、飲酒后に血中のアセトアルデヒド濃度が、お酒に強い人に比べて非常に高いことが知られています。アセトアルデヒドを含むアルデヒドは、化学反応性が高く細胞内に入ると生体分子（DNA、RNA、タンパク質等）の機能を阻害します。飲酒によって発生するアセトアルデヒドが、我々の持つDNAに対してどのように作用し、どのような傷をもたらすのか、またその修復過程は不明でした。

2. 研究手法・成果

今回の研究では、特に細胞の中にあるDNAに対してアセトアルデヒドがどのように作用するかを調べました。細胞には、DNA損傷の種類に応じて複数の修復経路が存在します。RAD54遺伝子は、修復経路の一つである相同組換え経路に機能することが知られています。相同組換えに関与するRAD54遺伝子の欠損細胞では、正常細胞に比べてアセトアルデヒドに対して感受性が高い（死にやすい）ことがわかりました。このことは、相同組換え修復を必要とするDNA損傷がアセトアルデヒドによって発生していることを意味していました。

さらに私たちは、約20種類のDNA修復に関わる変異細胞を使って、アセトアルデヒドに対する感受性を調べました。その結果、複数の修復経路のうち、アセトアルデヒドがさまざまな種類のDNA損傷を発生させていること（図2）、とりわけアセトアルデヒドによるDNA損傷修復

において相同組換え経路が非常に重要な役割を果たしていることがわかりました。さらにアセトアルデヒド処理をした細胞では、がん細胞でよく観察される異常な染色体構造が発生していることを見つけました（図3）。

3. 波及効果、今後の予定

身体的影響においても、アルコールの過剰摂取は肝障害、糖尿病、発がんリスクの上昇を招くことが知られています。本研究成果は、アルコール代謝により発生するアルデヒドが潜在的にDNA損傷を引き起こす物質であること、その修復には相同組換え経路が必要であることを明らかにしました。本研究成果は、NHKの健康番組にも紹介されるなど、社会的な注目を集めています。昨年度策定された東京都アルコール健康障害対策推進計画（第2期）では、「アルコール健康障害の発生予防」が主要な目標の一つとして掲げられており、取組として飲酒に関する正しい知識の普及啓発等が記載されています。本研究成果は、アルコールのDNA毒性を科学的に実証したものであり、アルコール健康障害対策、特に過剰摂取による疾病予防を検討する上で極めて重要な科学的根拠を提供するものです。この知見は、都の計画が目指す予防策の重要性をさらに裏付けるとともに、都民の健康増進に向けた具体的な施策の立案や実施に大きく貢献すると考えています。

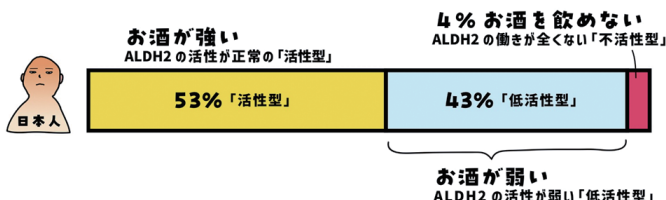
参考文献

Yamazaki, K. *et al.* Homologous recombination contributes to the repair of acetaldehyde-induced DNA damage. *Cell Cycle*, 23 (4), 369–384, 2024. doi: 10.1080/15384101.2024.2335028
(相同組換え修復は、アセトアルデヒドによるDNA損傷修復に寄与する)
イラスト作成、東京都医学研イラスト室、八木朋子、山西常美

日本人の体質と飲酒

お酒の強さは人それぞれで、お酒に強い人、弱い人、全く飲めない人がいます。これは遺伝による体質で生まれつきお酒の代謝能力が決まっているので、後天的に変わることはありません。

お酒が強い人と弱い人の差は、ALDH2型の酵素の活性遺伝子の型によります。



アルコール分解のしくみ



図1

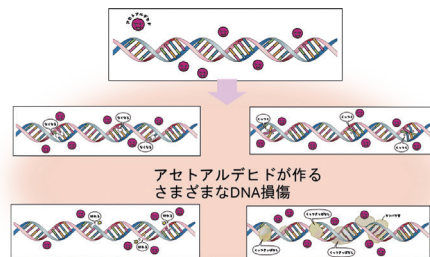


図2

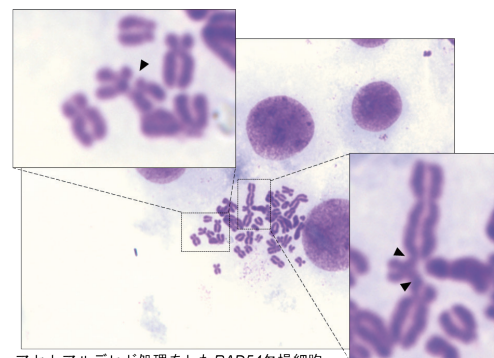


図3

ニワトリ脳発生過程で視床からの神経入力依存的に感覚入力細胞が分化する ～鳥類脳発生過程の新規のメカニズムを解明～

脳神経回路形成プロジェクト 片山 涼香

哺乳類、爬虫類、鳥類は、約3億年前に共通祖先生物から分岐した生物群です。中でも哺乳類と鳥類は大きく発達した脳を持っていますが、その内部構造は大きく異なっており、哺乳類は層構造、鳥類は神経細胞が固まって核状分布する核構造をとることがわかっています。構造が異なる一方で、哺乳類脳と鳥類脳は類似した神経回路を構築して情報処理を行うことも示されており、哺乳類と鳥類の脳が種分化後の進化の過程でどのように獲得されたのか議論されてきました。進化の過程を理解するためには、発生期に脳が作られる過程とその仕組みを理解し、比較することが重要です。しかし、鳥類の核構造の脳が形成されるメカニズムはほとんど明らかになっていませんでした。そこで我々は、ニワトリ脳において視覚情報の入力を受ける Entopallium 核という領域に着目し、そこに局在する感覚入力細胞集団の発生過程を解析しました。細胞がどのように生み出されるのかを解析するため誕生日解析、系譜解析を行うと、この細胞は神経産生最初期に、腹側の幹細胞領域から生み出されていました。この細胞産生様式は、哺乳類脳で似た機能を担っている大脳新皮質第4層の細胞とは異なっていることが分かりました。細胞の性質決定には、遺伝的プログラムによる細胞内的作用だけでなく、細胞外からの作用も影響していると考えられます。そこで、Entopallium の感覚入力細胞は、視床から投射する神経軸索によって決定されるのではないかと仮説を立てました。解析の結果、視床からの神経軸索は、Entopallium での感覚入力細胞マーカー遺伝子発現に先立ってこの領域に到達し、その直後に Entopallium の自発神経活動が

開始することが分かりました。さらに、ニワトリの視床細胞の神経活動を発生初期から阻害すると、Entopallium で感覚入力細胞マーカー遺伝子が発現しなくなることが明らかになりました。これらの結果から、ニワトリ脳の Entopallium 核の細胞は、視床からの神経活動入力依存的に、感覚入力細胞としての性質を獲得していることが明らかになりました。哺乳類の大脳新皮質第4層の細胞も、視床からの活動入力によって細胞性質が決定されます。本研究により、ニワトリ脳 Entopallium 核の感覚入力細胞は、哺乳類の入力細胞とは細胞産生メカニズムが異なっている一方、共通した細胞外的作用を受けることで類似した細胞性質を獲得したことが明らかになりました。哺乳類の層構造、鳥類の核構造脳に局在する細胞集団が、異なる起源に由来する収斂進化の産物であることが新たに示されました。

【用語解説】

感覚入力細胞：哺乳類、鳥類の脳には感覚情報入力を受ける細胞、感覚情報を大脳の外に出力する細胞、この2つを繋ぐ細胞という、3種類の細胞による神経回路が形成されている。このうち、末梢からの感覚情報入力を初めに受け取る細胞集団のことを感覚入力細胞と呼ぶ。

収斂進化：進化の過程で、系統の離れた生物種が機能や性質の似ている組織を独自に獲得すること。

【論文】

Katayama, R. *et al.* Thalamic activity-dependent specification of sensory input neurons in the developing chick entopallium. *Journal of Comparative Neurology*, 532(6), e25627, 2024. doi: 10.1002/cne.25627 (発生期ニワトリ脳 Entopallium 領域の感覚入力細胞の視床活動依存的な特異化)

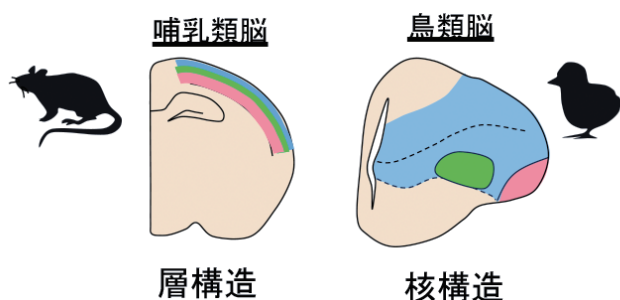


図1：哺乳類脳・鳥類脳の脳構造

脳を輪切りにした冠状断面を見ると、哺乳類（マウス）の脳背側には層構造領域が存在し、鳥類（ニワトリ）の脳腹側には核構造の領域が存在することがわかる。

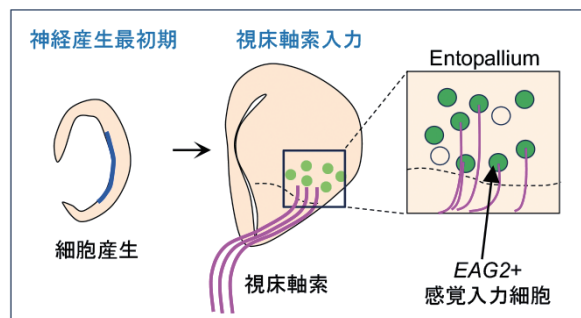


図2：ニワトリ Entopallium 領域の感覚入力細胞発生メカニズム

本研究より、Entopallium の感覚入力細胞は神経産生最初期に生まれ、視床軸索の入力を受けることで感覚入力細胞としての遺伝子発現を獲得していることを発見した。

体内時計の正確なカウントに重要なリン酸化修飾部位を発見

体内時計プロジェクト 乙部 優太

多くの生物は、地球の自転・公転によって生み出されるダイナミックな環境サイクルに適応するため、約 24 時間周期で自律振動する概日時計を獲得しました。概日時計の自律振動メカニズムは時計遺伝子の転写翻訳を介した負のフィードバック制御だと考えられています。具体的には、転写因子である CLOCK と BMAL1 が DNA シス配列 E-box に結合して *Per* や *Cry* 遺伝子の転写を促進し、翻訳された PER や CRY が核に蓄積すると CLOCK-BMAL1 の機能を阻害します。このような転写翻訳のネガティブフィードバック制御に加え、時計タンパク質は翻訳後修飾によってその機能が厳密に制御され、約 24 時間の時計振動が保持されています。我々はこれまでに、CLOCK の DNA 結合ドメインの Ser38 と Ser42 が PER 依存的な転写抑制のタイミングにリン酸化修飾され、その結果として CLOCK-BMAL1 複合体が E-box から解離することを報告しました (Yoshitane *et al.*, *MCB*, 2009)。しかしこれらリン酸化修飾の生理的意義は不明でした。近年、PER による転写抑制メカニズムの一つとして CLOCK へのリン酸化を介して CLOCK-BMAL1 複合体が DNA から乖離するというモデルが提唱されました (Cao *et al.*, *PNAS*, 2021)。しかしそのリン酸化部位はどこなのか、そしてこの抑制メカニズムの破綻が時計振動にどの程度影響があるのかは不明でした。そこで本研究では CLOCK と BMAL1 のノックアウトレスキュー実験系を構築し、概日振動におけるこれらリン酸化修飾の役割を調べました。その結果、CLOCK-S38A/S42A 変異体 (非リン酸化模倣体) では概日周期が短く、S38D/S42D 変異体 (リン酸化模倣体) では概日リズムが消失することが判明しました。同様に、BMAL1 の DNA 結合ドメインの Ser78 の Ala 変異 (非リン酸化模倣体) は概日リズムを短縮し、Glu 変異 (リン

酸化模倣体) は概日リズムを消失させました。これら 3 つの Ser 残基のリン酸化が CLOCK-BMAL1 複合体の機能的変化を介してどのように時計振動に寄与しているのかを明らかにするために、韓国 KAIST の Kim 博士らとの共同研究により、時計数理モデルによるシミュレーションを行いました。その結果、これら Ala 変異は CLOCK-BMAL1 複合体が PER 依存的に DNA から乖離するステップを阻害することを見出しました。また、CLOCK-S38/S42 と BMAL1-S78 のリン酸化レベルは、PER による転写抑制のタイミングにピークを持つことが示唆されました。さらに生化学実験により、これら 3 箇所へのリン酸化が PER 依存的な転写抑制に関与することを見出しました。これらの結果から、時刻依存的なリン酸化により正確で安定な時計振動が駆動されることがわかりました。本研究成果は、生物が細胞レベルで一日を正確にカウントする仕組みの理解に繋がり、将来、体内時計を自在に操作することが期待されます。概日リズムは我々自身の生体機能、すなわち健康と直結します。特に概日リズムの周期の変化は朝型や夜型などの「クロノタイプ」の原因となることが知られています。本研究によって明らかとなったリン酸化の状態を自在に操ることができるになれば、社会活動が困難な程のクロノタイプや、シフトワークなどによる“時差ボケ”の改善につながると期待されます。

【論文】

Otobe, Y. *et al.* Phosphorylation of DNA-binding domains of CLOCK-BMAL1 complex for PER-dependent inhibition in circadian clock of mammalian cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(23), 2024. doi: 10.1073/pnas.2316858121. (CLOCK-BMAL1 複合体の DNA 結合部位へのリン酸化はマウス概日時計における PER 依存的転写抑制を制御する)

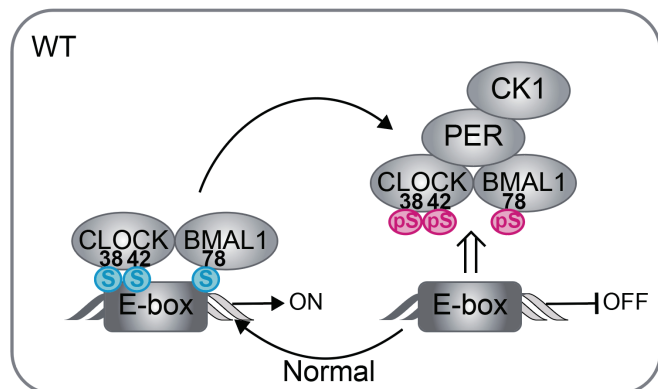


図 1

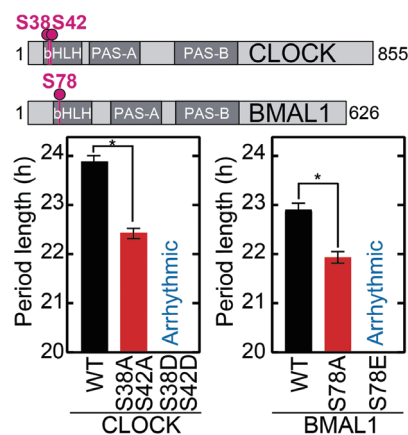


図 2 : CLOCK-S38/S42<BMAL1-S78 の変異体による概日周期長への影響

発生期大脳皮質で移動ニューロンは ADAMTS2 プロテアーゼを分泌して神経細胞移動を制御する ～サブプレート層の細胞外基質の役割を解明～

脳神経回路形成プロジェクト元研修生 金子 乃愛

脳神経回路プロジェクト プロジェクトリーダー 丸山 千秋

サブプレート (SP) 層は、大脳皮質で最初に生まれるサブプレートニューロン (SpN) と豊富な細胞外基質 (Extra Cellular Matrix: ECM) からなる、哺乳類独特のニューロン層です。SpN は神経細胞移動のモード変換を促進するほか、視床から皮質への投射を制御する役割も担っていますが、SP 層になぜ豊富な ECM が存在するのか、その役割や重要性は不明でした (図 1)。ECM はコラーゲンやヒアルロン酸、プロテオグリカンなどの成分からなり、多くのシグナル分子を含み、細胞の接着・生存・分化・移動を制御し、組織構築に重要な役割を果たしていることは知られていますが、発生期の脳の実質である SP 層になぜ豊富な ECM があるのかは謎のままでした。

ECM はあらゆる組織に存在し、細胞分化、形態形成や組織の維持などに重要な役割をしています。特に皮膚ではコラーゲンやヒアルロン酸などが豊富で皮膚の形状維持に重要なことは一般にもよく知られていますが、脳が作られる際にもこの ECM が重要な働きをしていることが分かってきます。大脳皮質はびっしりと神経細胞 (ニューロン) が 6 層に並んだ構造を取り、そのニューロン間に精密な神経回路が形成されることで精神活動等の脳機能が発揮されます。その細胞配置は胎児期に完了しますが、正確な配置の制御にはニューロンの移動制御が重要です。

これまでに我々は SpN が移動ニューロンへグルタミン酸シグナルを送ることで移動を制御するというメカニズムを発見していましたが、そこを取り巻く ECM の役割に関してはわかっていませんでした (図 1)。そこで、まず ECM を人工的に分解してみるとニューロンの形態変換と

移動度が障害され、また SP 層には特異的なプロテアーゼ活性があることもわかりました。そこで、移動ニューロン内でどのような遺伝子が上昇してくるか調べたところ、ADAMTS2 と呼ばれる細胞外で働くプロテアーゼの遺伝子発現が上昇することがわかりました。そこでこの遺伝子発現を人工的に上昇させたり、減らしたりしたところ、細胞内のアクチンの動態が乱れ、ニューロンの移動が障害されました。では ADAMTS2 はどのような基質を分解することでニューロンの移動制御に関わっているのでしょうか？我々は SP 層直下で TGF- β シグナルが実際に一過的に上昇することを、開発したモニター用のプラスミドと培養スライスを用いた発光イメージングにより世界で初めて観察しました。ADAMTS2 遺伝子発現を抑えるとそのシグナルが観察できないことから、ADAMTS2 の分解の標的が TGF- β を不活性型で保持している ECM (LTBP-1、バーシカン) で、TGF- β シグナルの活性化を促していることが明らかになりました (図 2)。

本研究により、脳発生における ECM の存在意義の一つを明らかにできました。ADAMTS2 遺伝子の変異はエーラス・ダンロス症候群という、皮膚や他の組織の脆弱性を特徴とする先天性の難病の原因となっています。患者さんの中には精神遅滞等の脳神経症状を示す場合もあり、その症状の根底には今回発見したメカニズムが関係する可能性もあるため、今後人の疾患の理解も進むことが示唆されます。

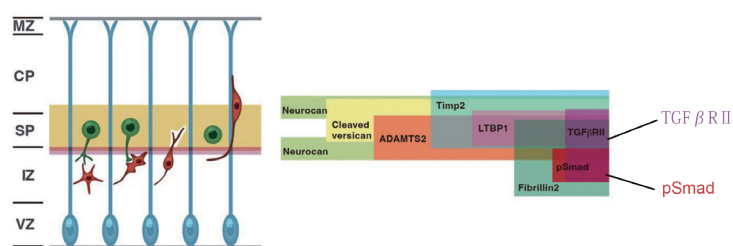


図 1：新生移動ニューロンが形態を変換する大脳皮質のサブプレート層には様々な細胞外基質 (ECM) が局在している

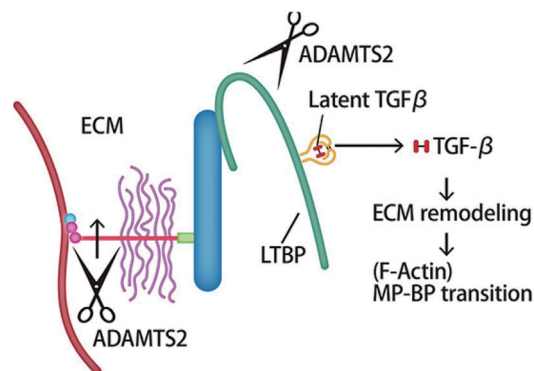


図 2：ADAMTS2 は SP 層に局在する ECM を分解して TGF- β を活性型にすることで移動ニューロン形態と移動モード変換を促進する

【論文】

Kaneko, N., Ohtaka-Maruyama, C. *et al.* ADAMTS2 promotes radial migration by activating TGF- β signaling in the developing neocortex. *EMBO Reports*, 25(7), 3090-3115, 2024. doi: 10.1038/s44319-024-00174-x.

【用語解説】

細胞外基質：Extra Cellular Matrix (ECM) の日本語。組織を裏打ちする基底膜や、細胞間隙に存在する糖とタンパク質の複合体。すべての組織や臓器に存在し、複雑で動的な 3 次元構造を持つ。ヒアルロン酸、フィブロネクチン、コラーゲンやプロテオグリカンなどが主な構成成分である。ECM は組織の形態形成や分化、恒常性維持に必要なものであるほか、細胞接着の支持体としても機能する。

ADAMTS2：ADAM Metalloproteinase with Thrombospondin Type1 Motif2 の略。タンパク質を分解する酵素で、細胞外に分泌されて ECM の構成タンパク質を分解する酵素のファミリーに属する。酵素活性に 2 価の金属イオン (主に亜鉛) を必要とするためメタロプロテアーゼと呼ばれる。

2024年度 第4回 都医学研都民講座（2024年9月6日 開催）

神経発達症 マウスが教えてくれること

依存性物質プロジェクト 主任研究員 古田島 浩子

2024年9月6日、第4回都民講座「神経発達症 マウスが教えてくれること」が開催されました。講師は医療法人社団だいたいタムスわんぱくクリニック小岩の佐藤敦志先生で、医師と研究者の双方の立場から講演を行っていただきました。神経発達症はDSM-5に記載されている疾患で、注意欠如多動症（ADHD）や自閉スペクトラム症（ASD）（以下、自閉症）を含みます。患者数の増加に伴い、ADHDやASDに対する医療関係者や保護者、教育現場からの関心も高まっています。講演では、神経発達症

の基礎的な概念から、動物モデルを用いた研究に至るまで詳しく解説していただきました。特に、自閉症を併発しやすい結節性硬化症（TSC）のモデルマウスを使った研究では、mTORシグナル系をラパマイシンで抑制すると社会性行動障害が改善するという興味深い成果が紹介されました（Sato et al., 2012, 図1）。このような動物モデルの活用は、疾患の原因解明や治療法開発に大きく貢献しています。本講演は、国際的な課題でもある神経発達症について理解を深める貴重な機会となり、会場やオンラインから積極的に質問が寄せられました。平日の午後にも関わらず参加していただいた皆様や、ご講演いただいた佐藤先生に深く感謝申し上げます。都民講座は、今後も疾患について学ぶ機会を提供するために、講師と協力しながら開催を続けていく予定です。みなさまのご参加を心よりお待ちしております。

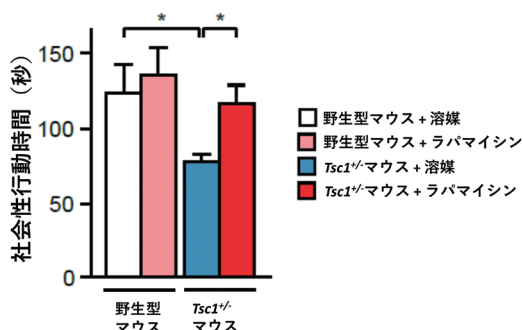


図1：社会性行動テストにおける薬剤投与の影響

結節性硬化症モデルマウスの Tsc1^{+/-} マウスは、野生型マウスに比べて社会性行動時間が減少しているが（白 vs. 青）、ラパマイシンを投与すると社会性行動時間が増加する（青 vs. 赤）。

2024年度 第5回 都医学研都民講座（2024年10月24日 開催）

遺伝子がおしえてくれること - ゲノム医療と遺伝カウンセリング

睡眠プロジェクト 副参事研究員 宮川 卓

近年、急速に進歩するゲノム研究は、病気のメカニズム解明や治療・予防法開発に大きく貢献しています。遺伝子情報に基づいた医療、いわゆるゲノム医療は、私たちの生活を大きく変えようとしています。一方で、遺伝情報を知ること、新たな悩みや不安が生じることも事実です。この状況を踏まえ、都民講座「遺伝子がおしえてくれること - ゲノム医療と遺伝カウンセリング」を開催しました。講師には、遺伝カウンセラーの育成にも携わる静岡社会健康医学大学院大学の堀内泰江教授をお迎えしました。

堀内先生は、まず「遺伝の基礎」について解説いただき、私たちの体の様々な特徴が遺伝と深く関わっていることを理解しました。次に「病気と遺伝の関係」について、次世代シーケンサーによる遺伝子解析の進歩により、多くの病気の原因となる遺伝要因が明らかになり、ゲノム医療への移行が進んでいることを説明いただきました。特に遺伝性乳がん卵巣がん症候群を例に、遺伝子変異と病気の関係、

そして最新の治療・予防法について詳しく解説されました。最後に「遺伝カウンセリング」についてお話いただきました。遺伝カウンセラーは、ゲノム医療に関する科学的根拠に基づく正確な情報を患者さんやご家族に分かりやすく伝え、理解を深めるサポート役として重要な役割を担っています。具体的な事例を交えながら、遺伝カウンセリングの重要性、どこで遺伝カウンセリングが受けられるのかなどを丁寧に説明いただきました。

ゲノム医療の急速な発展と、その医療にまつわる不安を少しでも軽減し、安心してゲノム医療を受けられるようにするためにも、遺伝カウンセリングが大切であることが理解できた有意義な都民講座であったと思います。



堀内泰江先生

第29回 国際シンポジウム (2024年11月1日 開催)

A New Era for Diagnosis and Treatment of Diabetic Neuropathy

糖尿病性神経障害プロジェクトリーダー 三五 一憲

本シンポジウムでは、糖尿病性神経障害 (diabetic neuropathy) の病態、診断、治療に関して著名な研究者 11 名 (海外 5 名、国内 6 名) をお招きしました。セッション 1 では、神経障害の病態 (ポリオール代謝、糖化、酸化ストレス等) に関する最新の研究成果が紹介され、成因に基づく治療法開発の可能性に関して有意義な議論がなされました。セッション 2 では、角膜共焦点顕微鏡 (角膜に分布する神経線維の密度などを評価する) や定量的感覚検査装置などの、診断に関する機器の有用性に関する情報・意見交換がなされました。また我が国で改訂が進められている神経障害診断基準が紹介され、その利便性や課題に関して活発な議論が展開されました。セッション 3 では、近年汎用されている血糖降下薬 (DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、SGLT2 阻害薬等) の、神経障害に対する有用性を検討した臨床研究が紹介されました。最後の総合討論では、主に国内の研究者から提案された議題 (疾患修飾

薬の開発、包括的治療、診断基準等) に関して、さまざまな視点からの提言がなされました。国内の演者や一般参加者からも多くの質問やコメントがあり、想像以上の盛会となったことに、主催した私も深い感銘を受けました。本シンポジウムの運営にご助力いただいた普及広報係をはじめとする所内の皆様、また協賛ならびに機器展示を賜りました CBC 株式会社様に、心より感謝申し上げます。



2024年度 第6回 都医学研都民講座 (2024年11月21日 開催)

楽しい世界を一生見続けるために

視覚病態プロジェクトリーダー 原田 高幸

「楽しい世界を一生見続けるために」と題して、第6回都民講座を開催しました。前半は徳島大学眼科教授の三田村佳典先生を講師にお迎えして「糖尿病黄斑浮腫の検査・治療の進歩」についてお話頂きました。糖尿病網膜症は我が国における失明原因の第3位であり、内科と眼科の両方の受診が必要です。治療法として網膜光凝固に加えて、抗 VEGF 療法という眼球内注射、そして硝子体手術についても教えて頂きました。検査法も治療も大きく進歩しており、以前のように失明する病気ではないことがよくわかるお話でした。

後半は私の方から「医学研で行われている緑内障の基礎研究」について、お話をさせて頂きました。緑内障は失明原因の第1位で、眼圧 (眼球の硬さ) を点眼薬や手術で低下させることが唯一の治療法とされていますが、それだけでは視野欠損が進行するケースも多く見られます。そこで医学研では網膜の神経細胞を保護する新しい薬の開発や、傷

んだ視神経を再生させる治療法を研究しています。こうした研究はもちろん人では行えませんので、緑内障のモデル動物を活用して効果を検討しています。特に神経栄養因子受容体の遺伝子治療ベクターを用いる方法では、マウスの緑内障の進行が抑制され、視神経外傷モデルでは視神経の再生が観察されました。こうした研究の成果は医学研のホームページにも掲載されています。ご参加された皆様から多くのご質問もいただき、深く感謝申し上げます。



三田村佳典先生



原田プロジェクトリーダー

第46回 サイエンスカフェ in 上北沢 (2024年8月24日 開催) 研究者体験をしてみよう！ DNA 抽出と遠心分離

学術支援室 主席研究員 笠原 浩二

第46回 サイエンスカフェ in 上北沢を、再生医療プロジェクトの安田有冴さん、研究技術開発室の西村友枝さんとともに開催しました。参加者の皆さんには全員白衣を着て研究者の恰好をしてもらいました。はじめにDNAが遺伝子であることを説明し、玉ねぎ切片的のDNAを酢酸オルセインで染色して、顕微鏡で核が染まることを観察しました。そしてブロッコリーからDNAを抽出し、エタノールを加えることによって白い沈殿を得ました。ぶんぶんゴマを利用した遠心分離機を作製し、遠心分離の原理を理解してもらいました。その後、本物の遠心分離機を使って、トマトジュース、乳酸菌飲料、牛乳が回転数の違いによって沈殿する様子が異なることを体験してもらいました。最後

にブロッコリーから抽出した白い沈殿を遠心分離で集め、酢酸オルセインで赤く染まることから、DNAであることを確認しました。「普段、目にしない本格的な機器の実験を体験できて貴重な時間でした。また、ぶんぶんゴマなど家でもいろいろ試せそうな実験もありが良かったです。」「子供の関心を高めるとても良いイベントでした。家庭でできるコンセプトが良かったです。」などの感想をいただきました。



第47回 サイエンスカフェ in 上北沢 (2024年12月14日 開催) 香りのサイエンス

学術支援室 主席研究員 笠原 浩二
研究技術開発室 西村 友枝

第47回 サイエンスカフェ in 上北沢「香りのサイエンス」を開催しました。香りのイントロダクションとして、砂糖とクエン酸を溶かした飲料水にフルーツの香料を加えて何ジュースが当たるクイズをおこないました。味は無くても香りだけでフルーツジュースだと判断してしまう体験をとおして香りの重要性を実感してもらいました。そして香り物質である α -メントールの工業的合成について紹介し、実際にかいでももらいました。またオレンジの皮にはリモネンという香り物質が存在し、実際にオレンジの皮を絞って風船を割ったり発泡スチロールを溶かしたりして、化学的性質を知ってもらいました。また鏡像異性体である(+)リモネンと(-)リモネンとで香りが違うことを体験してもらい、嗅覚受容体が立体構造を見分けることを理解して

もらいました。精油に様々な香り物質が混ざっていることを紹介し、物質を分離する方法としてペーパークロマトグラフィーの実験を行いました。そして、11種類の精油をかいで、好きな香りを選びアロマスプレーを作りました。「自分だけの香りを作れてうれしかったです。」との感想をいただきました。



編集後記

都医学研NEWS第57号をお読みいただきありがとうございます。季節は春となり、桜も開花し、新たな年度を迎えました。当研究所では、2025年4月から5年を単位とする研究期間である第5期プロジェクト(2025年度～2029年度)を開始しました。本号では、新たに設置した感染症医学研究センターについて紹介させていただきました。次号以降でも、新たなプロジェクト等について紹介させていただきます。また、今年度も、都民講座やサイエンスカフェなどのイベントを開催します。これらのイベントは、当研究所ホームページで随時ご案内していきますので、ぜひご参加いただければ幸いです。

都医学研 NEWS

Apr. 2025 No.057

2025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: toiwase@igakuken.or.jp
https://www.igakuken.or.jp/

●印刷/福山印刷株式会社

260
古紙・パルプ配合率60%再生紙を使用