

都医学研 NEWS

Jul. 2025 No.058

CONTENTS

◆特集.....	1
・新理事長就任の挨拶	
・新プロジェクトリーダーの紹介 (認知症研究プロジェクト・睡眠プロジェクト)	
◆Topics	6
・糖タンパク質の新規ユビキチン化機構の発見～糖を介した転写因子のユビキチン化～	
・多系統萎縮症とレビー小体型認知症におけるα-シヌクレインフィラメントの翻訳後修飾の解析と比較	
・視野内で注目すべき部分を予測し、素早い反応を支える脳の仕組みを解明	
・セロトニン神経の軸索分枝形成を調節するメカニズムを通じた、うつ・不安状態の誘発	
◆開催報告.....	10
・2024年度 第7回 都医学研都民講座	
・2024年度 第8回 都医学研都民講座	
・2024年度 第48回 サイエンスカフェ in 上北沢	
◆編集後記.....	12

新理事長就任の挨拶



東京都医学総合研究所
理事長

成田 友代

この度、3月28日付で東京都医学総合研究所理事長に就任いたしました成田でございます。このような大役を拝命し、身の引き締まる思いであるとともに、当研究所のさらなる発展に貢献できることを大変光栄に感じております。

当研究所は、設立以来、都民の医療と福祉の向上に寄与するため、基礎医学・臨床医学・社会医学の幅広い研究分野において、着実に成果を積み重ねてまいりました。これもひとえに、歴代の理事長をはじめ、全ての職員のたゆまぬ研鑽、そして長年にわたりご支援くださった関係者の皆様の多大なるご協力とご厚情の賜物であり、深く御礼申し上げます。

東京都では、65歳以上の高齢化率が2024年時点で過去最高の23.5%に達しており、特に75歳以上の後期高齢者の人口は、2045年にかけて増加すると予測されています。

それに伴い、認知症、がん、心疾患などの患者も今後さらに増加する見通しです。また、現代のストレス社会では精神疾患の増加が懸念されているほか、新型コロナウイルス感染症の影響により、感染症対策の重要性が改めて認識されています。当研究所では、都民のニーズに応えるため、神経疾患、精神疾患、がん、感染症などの多様な疾患の克服に向けて、最先端の研究に取り組んでいます。得られた成果を都民・社会に還元することで、都民の健康寿命延伸とQOL（クオリティ・オブ・ライフ：生活の質）向上に貢献していきます。

2025年度から始まった第5期プロジェクトにおいても、5年間の期間を定めて効果的・効率的に実施する「プロジェクト研究」と、研究所内外への専門的な支援や、東京都の施策に直接貢献する「研究センター」における研究を推進していきます。また、東京都の研究所としてこれまで築いてきた都立病院や大学等との連携を、臨床応用の共同研究や研究人材の受入れ等を通じて、さらに発展させてまいります。これらの取組により、新たな予防法や治療法の開発につながる研究を進め、東京から世界へ向けて優れた研究成果を発信し、都民や社会に希望を届けられるよう努めてまいります。

職員一同、全力を挙げて取り組んでいく所存ですので、今後とも、皆様の温かいご支援とご指導を賜りますよう、心よりお願い申し上げます。

都民の未来を守る認知症研究の最前線



認知症研究
プロジェクトリーダー

野中 隆

はじめに

国民の3人に1人が65歳以上となる超高齢社会に近づきつつあるなか、認知症は患者さんご本人のみならず、ご家族や地域社会全体に大きな影響を与える深刻な課題です。中でも「変性性認知症」（アルツハイマー病、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症など）は、発症の原因や進行メカニズムが未だ十分に解明されておらず、有効な治療薬の開発が切望されています。

認知症研究プロジェクトでは、こうした難題に長年にわたり挑戦し、研究を推進してきました。この度、2025年度より新たな体制のもと、今までの知見を活かしながら、研究のさらなる加速を目指しています。

変性性認知症とは？

——鍵は異常タンパク質の蓄積

変性性認知症は、脳の神経細胞が徐々に変性して死に至り、記憶や思考・判断力などの障害を引き起こす進行性の病気です。その多くは細胞内に「異常タンパク質」が蓄積することが共通点となっており、タンパク質凝集体と呼ばれています。それらの凝集体を構成するタンパク質は病気によって異なり、アルツハイマー病では「タウ」、レビー小体型認知症やパーキンソン病では「 α シヌクレイン」、前頭側頭葉変性症や筋萎縮性側索硬化症（ALS）では「TDP-43」といったタンパク質が、異常な線維状の構造をとって細胞内で蓄積・凝集します。その異常タンパク質の凝集が引き金となり細胞が変性して、最終的に細胞死が誘導されると考えられています。

異常タンパク質は細胞から細胞へと広がる ——伝播のメカニズム

研究が進む中で、細胞内に蓄積する凝集体は「最初に凝集した場所以外」にも、ドミノ倒しのように連鎖的に脳内を広がっていくことが分かってきました。つまり、最初のごく一部の細胞で凝集体が出現しますが、それが「種」として周囲の正常タンパク質に作用し、連鎖的に異常型（凝集体）へと変化させます。それらは、さらに神経細胞ネットワークを通じて、他の部位や細胞に伝播し、脳全体へと拡大することが分かってきました。この仕組みにより、従来の「老化による局所的な変化」だけでは説明できなかった症状の拡がりなどがより理解できるようになりました。

タンパク質の「構造」と「毒性」の違い ——研究が明かす新たな事実

我々の研究プロジェクトの中核テーマは、「異常タンパク質凝集体はなぜ、どのように強い毒性や伝播性を持つのか？」という点です。その解明の鍵は、凝集体の構造にあることが最新の研究結果より明らかになってきました。クライオ電子顕微鏡（図1）と呼ばれる最新鋭の解析装置を用いて、患者脳で蓄積するタンパク質凝集体の構造が次々と明らかにされています。例えば、アルツハイマー病の患者さんの脳ではタウタンパク質からなる凝集体が出現しますが、その構造はアルツハイマー病の患者さんならどなたでも同じ構造をしています。日本の患者さんでも海外の患者さんでも、同じ構造の凝集体が脳内に出現します。一方で、タウが脳内に蓄積する疾患は他にもあり、進行性核上性麻痺や基底核変性症という病気が知られていますが、こ



クライオ電子顕微鏡で撮影したタンパク質凝集体：このような写真を数千枚から1万枚撮影して、分子構造を決定する。

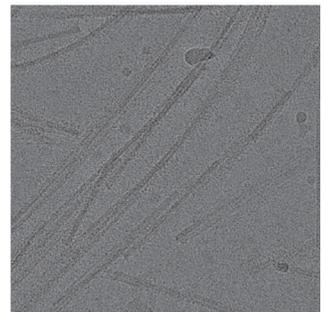


図1：クライオ電子顕微鏡

これらの疾患の患者さんの脳に出現するタウ凝集体は、アルツハイマー病の患者さんの凝集体の構造と異なることが明らかになりました。つまり、脳内に出現する凝集体は病気ごとに構造が異なることが分かってきました。このような凝集体の分子構造単位での違いが、「同じタンパク質が凝集するのに、なぜ異なる疾患や病態が生じるのか？」を解き明かす手がかりとなりつつあり、世界中で研究が盛んに行われています。

治療法・予防法開発への挑戦

本プロジェクトでは、異常タンパク質凝集体の形成機構や伝播メカニズムの解明を試み、さらにその機構に基づき以下のような治療法・予防法の基盤構築に挑んでいます。

1. 異常型凝集体の“種”の検出や、これを分解・無力化する新薬候補の探索
2. 伝播阻害剤など、新しい分子ターゲット薬の開発
3. 凝集体が出現する細胞や動物モデルの作製およびそのモデルを用いた薬効評価
4. 病気の進行度や発症リスクを早期に検出するバイオ

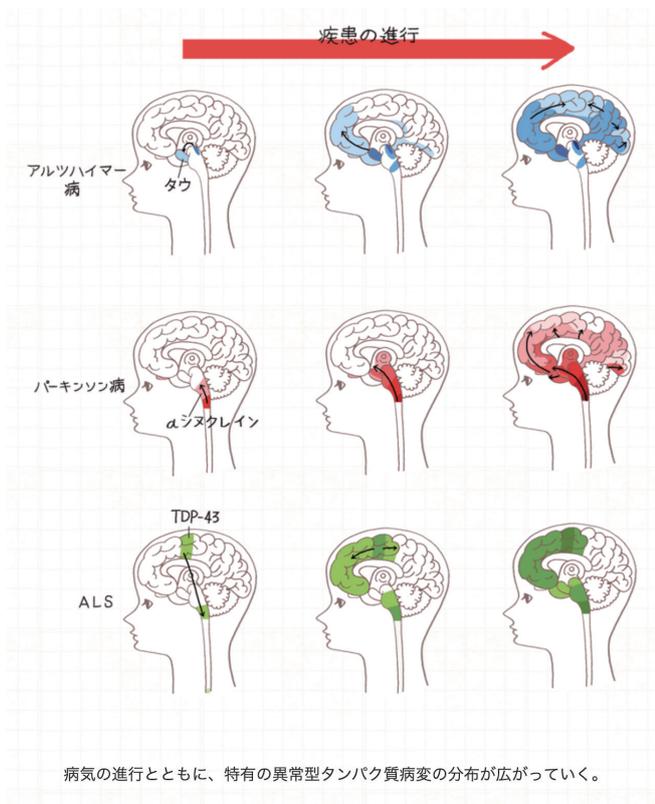


図2：病気ごとの異常タンパク質分布

この図では、異常タンパク質が脳内のどの部位に蓄積し、どのように症状が進行するかを視覚的に示しています。たとえばアルツハイマー病では記憶障害から始まり、徐々に認知機能全体へと影響が広がります。

マーカーの開発

臨床応用にはもうしばらく時間はかかりますが、基礎と応用をつなぐ研究を新体制のもとで活発に進めています。

認知症以外の難病・神経変性疾患研究への波及

さらに、タンパク質凝集体の性質や伝播メカニズムの研究は、ALSやパーキンソン病、多系統萎縮症など他の難病にも応用できます。早期異常タンパク質の検出や伝播遮断という発想は、多様な神経変性疾患の制圧にも役立つと期待され、今後さらに連携研究が広がっていく見通しです。

おわりに ～都民の皆さまへ～

認知症は決して「特別な誰か」だけの問題ではありません。将来、ご自身やご家族など大切な方が直面するかもしれない身近な課題です。私たちの研究チームは、認知症の原因や進行のしくみを分子や細胞レベルから根本的に解明し、誰もが安心して年を重ね、自分らしく暮らせる社会を目指して日々研究を続けています。この研究はとてもの時間のかかる挑戦ですが、一步一步積み重ねていくことで、未来の希望につながると信じています。都民の皆さまにも、ぜひ認知症を「自分ごと」として関心を持ち、研究の歩みを見守り、応援していただけると幸いです。今後も社会に還元できる成果を目指して、努力してまいります。

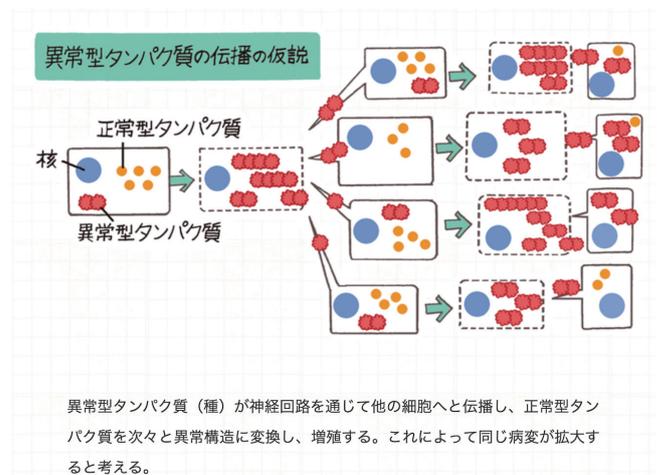


図3：異常タンパク質の伝播イメージ図

睡眠障害を科学する 解明に向けた新たなアプローチ



睡眠
プロジェクトリーダー

宮川 卓

はじめに

私たちの生活において、十分な睡眠がとれない、日中に急に眠気が襲う、あるいは決まった時間に眠ったり起きたりできない状態が続くと、集中力や判断力が低下し、仕事や学校に支障が出るだけでなく、交通事故や労働災害の原因にもなりかねません。

中でも「過眠症」と呼ばれる、日中に強い眠気に襲われる病気は、診断が難しく、社会的な認知もまだ十分とはいえません。代表的な過眠症としては「ナルコレプシー」や「特発性過眠症」が知られています。原因や仕組みも十分に解明されておらず、現在のところ、根本的な治療法はなく、症状を和らげる薬による対処が中心です。

このような睡眠障害の原因を明らかにし、患者さん一人ひとりに合った治療法を見つけていくことは、現代社会が直面する重要な課題のひとつです。

これまでの研究で明らかにしたこと

私たちはゲノム解析により、次に紹介する過眠症に関連する新たな遺伝子や、その作用の仕組みを明らかにしてきました。これらの成果は、過眠症が「怠け」などと誤解されがちな社会的課題の是正にもつながると考えています。

私たちが長年取り組んできた研究によって、*CPT1B*（カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1B）遺伝子にある一塩基多型（SNP、個体間においてゲノムDNA上の1塩基が異なる現象）がナルコレプシーの発症と関わることを明らかにしてきました。私たち人間は、エネルギーを得るために脂肪酸を燃やして使っています。中でも、炭素の数が長い長鎖脂肪酸と呼ばれるタイプは、細胞内のエネ

ルギー工場であるミトコンドリアに入るために、*CPT1B* という酵素の働きが欠かせません（図1）。具体的には、*CPT1B* により長鎖脂肪酸が長鎖アシルカルニチンになると、ミトコンドリアに入ることができるのです（これをカルニチンシャトルと言います）。ナルコレプシーを発症しやすいSNPのタイプでは、*CPT1B* の遺伝子発現量が低くなることを見つけました。そこで、実際に血液中のアシルカルニチンの濃度を測定したところ、ナルコレプシー群ではアシルカルニチンの濃度が、健常者群に比べて低下していることがわかりました。さらに、ナルコレプシー患者さんと健常者の血液中の mRNA を抽出し、網羅的な遺伝子の発現量を測定する解析を行いました。その結果、カルニチンシャトルに関わる遺伝子である *SLC25A20* 遺伝子と *CPT2* 遺伝子の発現量が、ナルコレプシー群において低く、検出された1万個以上の遺伝子の中で、それぞれ2番目と5番目に統計的に有意な差があることがわかりました。睡眠と関係していなさそうな脂肪酸の代謝がナルコレプシーの病態に関連していることがわかってきました。このような血液中での変化が、脳の睡眠中枢にどのように影響を与えているかを解明することが今後の課題となります。

私たちは特発性過眠症の原因を探る研究も行っており、具体的には稀な変異を対象とした研究を実施しました。その結果、覚醒維持に重要な働きをするオレキシン遺伝子上のアミノ酸置換を伴う変異（68番目のリシンがアルギニンに置き換わる）の頻度が、特発性過眠症群で有意に高く、この変異により発症リスクが5倍程度高くなることを明らかにしました。さらにこの変異により、オレキシンの働きが弱まることを示す結果も得られました。詳細は図2に示します。オレキシンシグナリングの異常はナルコレプシーに特有とされてきましたが、特発性過眠症の一部でもオレキシンシグナリングの異常が関与することを明らかにしました。現在、複数の製薬会社で開発が進められているオレキシン作動薬が、こうした特発性過眠症患者さんにも有効となる可能性があり、将来の個別化医療に寄与する成果です。

今後のアプローチ

これまで私はゲノム解析を中心に研究を進めてきました。私たち睡眠プロジェクトでは、睡眠医学や動物睡眠研

究の研究者が在籍しています。睡眠医学の研究に関しては、私たちは世界最大規模の睡眠検査データを保有しています。その膨大なデータを解析することで、眠気の新たな特徴を同定し、その土台となる要因を明らかにしようとしています。これにより正確な眠気の評価法が確立されれば、過眠症などの睡眠障害のタイプを正しく判別し、睡眠障害の早期発見や治療につながる新しい分類方法の確立が期待されます。動物睡眠研究に関しては、脳の神経活動やエネルギー代謝に加え、ストレスが睡眠に与える影響も動物実験で調べます。これにより、睡眠障害の仕組みを明らかにし、より正確な診断や新たな治療法の開発を目指しています。もちろん、ゲノム解析により、過眠症の原因を同定する研究も、これまで同様に継続します。

おわりに ～都民の皆さまへ～

睡眠障害は、単なる疲労や気分の問題ではなく、遺伝的な素因や体内の分子メカニズムとも関わる「病気」として注目されています。私たちのチームは、最新のゲノム研究や動物モデルを用いて、その本質的な原因の解明に取り組んでいます。そして、こうした基礎研究から得られた知見をもとに、これまででない診断や治療の選択肢を社会に還元することを目指しています。睡眠障害は、生活の質（QOL）や生産性にも深く関わる、非常に重要な課題です。私たちは、一人ひとりがより良い睡眠を得て、安心して暮らせる社会の実現に貢献できるよう、これからも研究を進めてまいります。

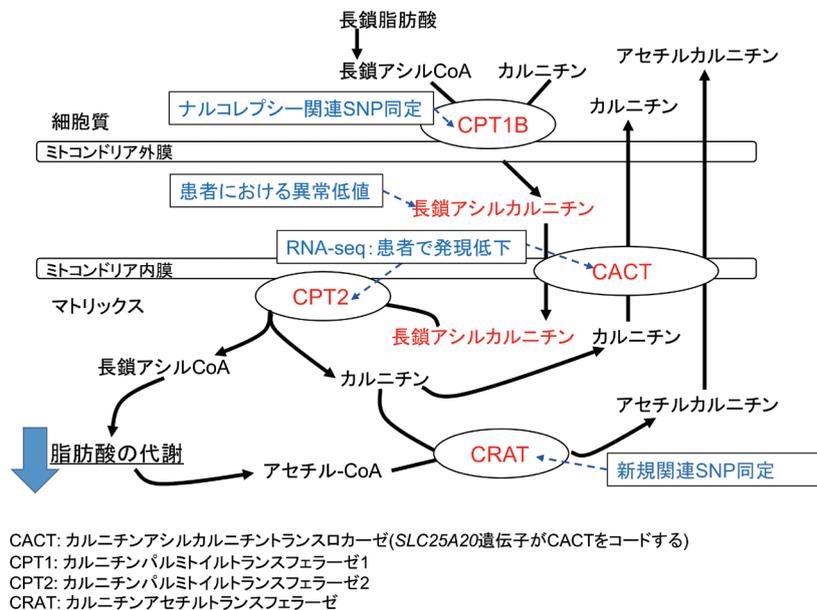


図1：ナルコレプシーにおける脂肪酸代謝とカルニチンシャトルの機能低下

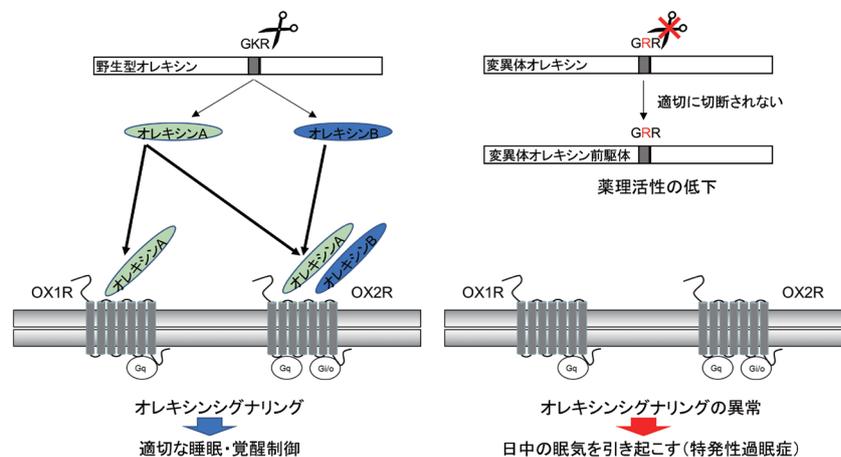


図2：同定したオレキシン遺伝子上の変異の機能的影響に関する概要図

糖タンパク質の新規ユビキチン化機構の発見 ～糖を介した転写因子のユビキチン化～

蛋白質代謝研究室 吉田 雪子

私たちの身体を構成する細胞内のタンパク質には、それぞれ固有の寿命があります。プロテアソームは、タンパク質の寿命を制御するとともに、損傷を受けたタンパク質や合成に失敗した異常タンパク質を分解するタンパク質分解装置です。異常タンパク質が蓄積すると、アルツハイマー病やパーキンソン病など、加齢に伴って発症する神経変性疾患を引き起こすことが知られています。そのため、プロテアソーム活性が正常に保たれることは非常に重要です。ユビキチンという小さなタンパク質が、標的タンパク質のリジン残基に鎖状に連なる「ユビキチン鎖」を形成し、これがプロテアソームによる分解の目印となるという機序の発見に、ノーベル化学賞が授与されています。

プロテアソーム活性が低下すると、Nrf1 という糖鎖を持つタンパク質の働きによって新たなプロテアソームが合成されるようになります。Nrf1 はプロテアソーム活性が正常な時はプロテアソームによって分解されるため細胞にはほとんど存在しません。プロテアソーム活性が低下した時にだけ、分解されずに核に移動してプロテアソームの合成を促す「転写因子」として働きます (図1)。転写因子として働くためには NGLY1 という糖鎖除去酵素が Nrf1 の糖鎖を取り除く必要があることが、NGLY1 遺伝子に変異を持つ希少疾患「NGLY1 欠損症」の研究を通じてわかりました。

今回私たちは、NGLY1 が無い細胞ではユビキチン鎖がついた Nrf1 が、プロテアソームに分解されずに細胞の中に溜まってしまふこと、さらに、この Nrf1 はプロテアソームを合成できないどころか、プロテアソームにダメージを与えてしまうことに気づきました。これが NGLY1 欠損症の原因であるのではないかと考え、Nrf1 についてのユビキチン鎖の性質を明らかにすべく研究を進めました。その結果、このユビキチン鎖は通常のリジンにではなく、糖鎖の近くのセリンやスレオニンというアミノ酸や N アセチルグルコサミンという糖に結合している新たなタイプのユビキチン鎖であることがわかりました。ユビキチン化は通常1つの E3 ユビキチンリガーゼという酵素によって行われますが、この反応では Nrf1 の糖鎖を掴む E3 とそれに結合する別の E3 の2つの酵素がおこなっていることがわかりました。この特殊なユビキチン鎖がついた Nrf1 はプロテアソームによる分解を受けずに、しかし、ユビキチン鎖が核へ行くのを妨げるため、プロテアソーム活性を回復させられないことが疾患発症をひきおこすと考えられます (図2)。このユビキチン化を行う E3 を阻害する化合物は疾患の治療法の開発につながるものと期待されます。

【論文】

Yoshida Y et al. Sugar-mediated non-canonical ubiquitination impairs Nrf1/NFE2L1 activation. *Molecular Cell*, 2024, 84 (16), 3115-3127, doi: 10.1016/j.molcel.2024.07.013 (糖を介した非典型ユビキチン化は Nrf1/NFE2L1 の活性化を阻害する)

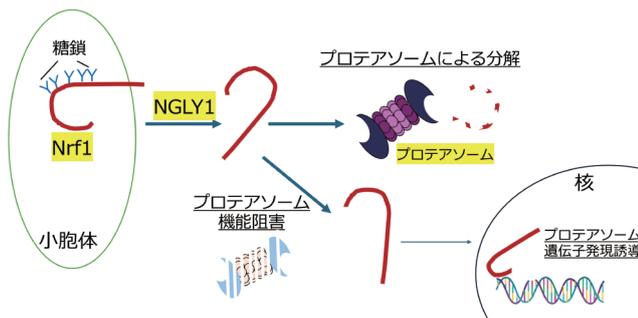


図1: 転写因子 Nrf1によるプロテアソーム遺伝子発現誘導機構

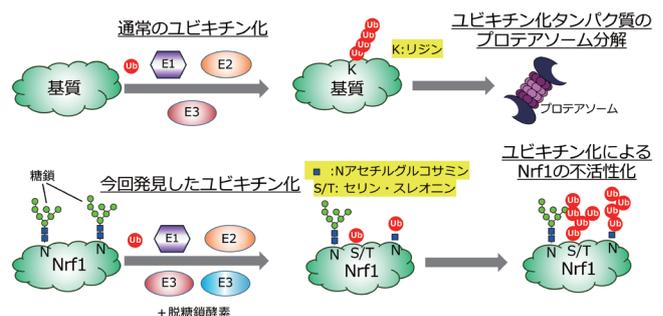


図2: 通常のユビキチン化と Nrf1のユビキチン化

多系統萎縮症とレビー小体型認知症における α-シヌクレインフィラメントの翻訳後修飾の解析と比較

認知症研究プロジェクト 亀谷 富由樹

パーキンソン病 (Parkinson disease: PD)、レヴィー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies ; DLB) および多系統萎縮症 (Multiple system atrophy: MSA) はα-シヌクレインと呼ばれるタンパク質が脳内に蓄積する代表的な疾患で、PD および DLB では患者脳の神経細胞内にレヴィー小体 (Lewy body)、MSA では患者脳のオリゴデンドログリア細胞内に嗜銀性封入体 (Glial cytoplasmic inclusion: GCI) と呼ばれる構造物が形成蓄積し、それぞれがα-シヌクレインから形成された線維が構成成分であることが確認されています。

我々はこれまでに極低温電子顕微鏡 (cryoEM) 解析により、PD/DLB および MSA と診断された患者脳に蓄積するα-シヌクレイン線維のコア構造が異なることを示してきました (Nature 585, 464-469 (2020); Nature 610, 791-795 (2022))。

この研究では、DLB および MSA 患者脳に蓄積したこれらのα-シヌクレイン線維をサルコシル界面活性剤を用いて抽出し、線維を形成していたα-シヌクレインに存在している翻訳後修飾 (Post translational modification: PTM) を解析し、cryoEM から得られたα-シヌクレイン線維コア構造や病理学的特徴との関係を検討しました。さらに、α-シヌクレイン遺伝子に7アミノ酸残基の挿入変異を持つ若年発症シヌクレイン症 (Juvenile-onset synucleinopathy: JOS) 患者脳にはレヴィー小体が多量に蓄積する。このα-シヌクレイン線維におけるPTMも解析し、DLB および MSA α-シヌクレイン線維との違い、線維コア構造等との関係についても検討しました。

MSA、DLB および JOS において同定されたα-シヌクレイン線維のPTMは下の図1に示したようになりました。MSA、JOS、およびDLBのPTMを比べてみると、N末

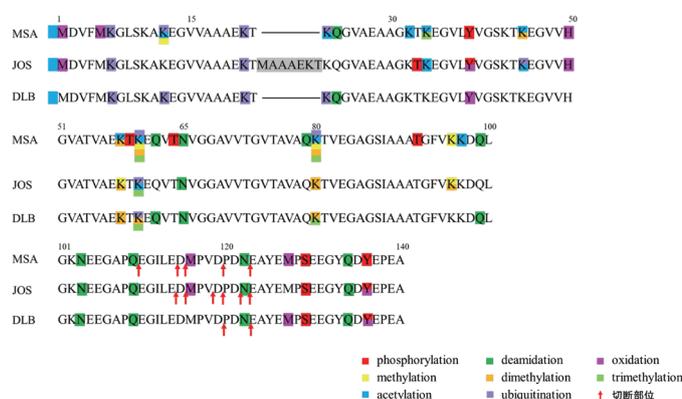


図1: α-シヌクレイン線維に同定されたPTM。いくつかのリジン残基 (K)、例えば60番目のK等、には複数のPTMが同定された。

側0-30残基およびC末側100-140残基の領域では切断部位以外のユビキチン化、脱アミド化、酸化、リン酸化等は類似していることが判明しました。しかし、30-100領域 (この領域は図2に示したように、cryoEMでの解析から、α-シヌクレイン線維コア構造を形成しています) においては、MSA線維でアセチル化、メチル化、酸化、リン酸化が頻繁に検出されましたが、DLB線維ではほとんど検出されませんでした。この領域のPTMの違いは図2に示してあるように、α-シヌクレイン線維コア構造の違いを反映していると考えられました。JOS線維におけるPTMの検出パターンはMSA線維に類似していました。このことは図2に示したようにJOS線維コア領域の一部がMSA線維コア構造に類似していることによると考えられました。

また、DLB線維では、α-シヌクレインの切断が119番目アスパラギン酸残基 (D) および122番目アスパラギン残基 (N) のC末端側で発生していましたが、MSA線維の場合は、109~123番目アミノ酸間の複数部位で発生し、JOS線維では114~123番目アミノ酸間の複数部位で発生しており、切断パターンもJOSとMSAでは類似していました。この切断部位の変動も線維構造の違いを反映していると考えられました。

我々は以前、脳内にタウタンパク質が線維形成蓄積する疾患のタウ線維におけるPTMパターンがタウ線維コア構造に依存することを報告してきました (Front Neurosci. 2020, 14:581936)。今回の解析でも、α-シヌクレイン線維でのPTMパターンは線維コア構造に依存することが示されました。

【論文】

Kametani F et al. Analysis and comparison of post-translational modifications of α-synuclein filaments in multiple system atrophy and dementia with Lewy bodies. Scientific Reports, 2024, 14(1), 22892: doi: 10.1038/s41598-024-74130-z. (系統萎縮症とレビー小体型認知症におけるα-シヌクレインフィラメントの翻訳後修飾の解析と比較)

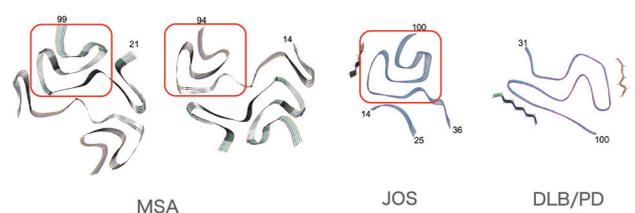


図2: CryoEMによって明らかにされたα-シヌクレイン線維のコア構造。MSAとJOSには共通する構造があるが (赤色で囲んだ部分)、DLBには共通する構造がない。

視野内で注目すべき部分を予測し、素早い反応を支える脳の仕組みを解明

脳機能再建プロジェクト 主任研究員 横山 修

自動車の運転中、注意が散漫になっていて、突然道路にボールが飛び出してきて「ハッ」とした経験はありませんか？一方で、集中して運転しているときには、進行方向に目を向けながらも、交差点や歩道、合流する路地など、歩行者や自転車が飛び出してくる可能性の高い部分を気にかけることができます。つまり、次に何か重要なものが現れる可能性のあるエリアを予測しておくことで、不要なものに気を取られず、そのエリア内に何かが見れたときに素早く対応できます。このような、視野の中で注目すべきエリアを予測して次の行動を準備するはたらきは、脳のどこで、どのように行われているのでしょうか。その仕組みはこれまでよく分かっていませんでした。

私たちは、行動中のサルの脳を調べることで、脳の前頭葉の真ん中あたりにある「補足視野（ほそくがんや）」という領域の神経細胞（ニューロン）の働きから、視野の中で注目すべき部分を予測することによってその中に現れたものに正しく視線を向けることのできる仕組みを発見しました。この領域にあるニューロンは、それぞれが視野内の異なる位置の情報処理を担当します（図1）。サルに注目すべきエリアを指示したとき、そのエリアの中を担当するニューロン群が、実際に何かが見れる前から活動を上昇さ

せて準備していることを発見しました。この準備のおかげで、実際にそのエリア内に何かが見れたときに活動がより高まり、情報処理が促進されることがわかりました（図2）。さらに、準備すべきタイミングで補足視野に弱い電気刺激を与えてニューロンの活動を乱すと、注目すべきエリアとは別の場所に現れたものに視線を向けてしまう間違いが増えました。これは、補足視野ニューロンが「どこを注目すべきか」を事前に予測し準備する役割を担っている証拠です。

この研究成果は、これまで明らかにされていなかった「広い範囲に注意を向ける脳の仕組み」に関連するものです。運転やスポーツなど、視野を広く保ち行動を素早く起こす必要がある場面でのパフォーマンス向上に役立つ新しいトレーニング法の開発につながる可能性があります。さらに、加齢や疲労によってこうした認知機能が低下する現象を生理学的に理解し、それを改善するための訓練法の開発にもつながることが期待されます。

【論文】

Yokoyama O et al. Preselection of potential target spaces based on partial information by the supplementary eye field. Communications Biology, 2024, 7.1, 1215. doi: 10.1038/s42003-024-06906-z.

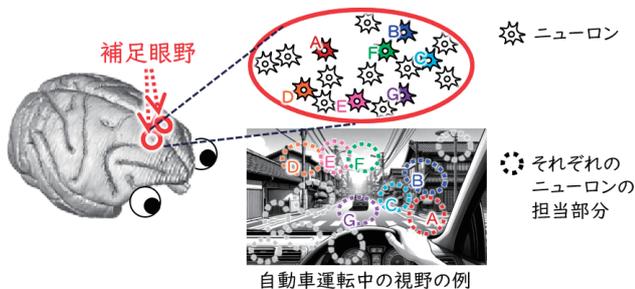


図1：補足視野にあるニューロンはそれぞれ、異なる視野内位置の情報を処理している。

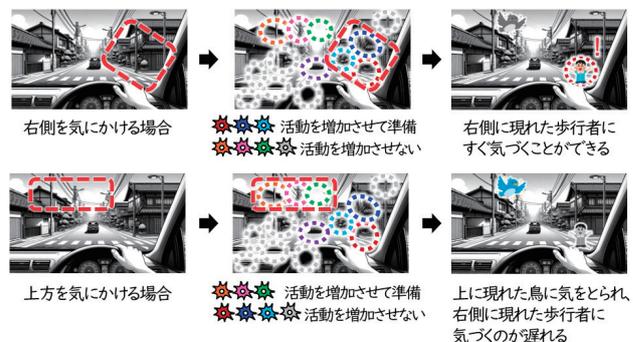


図2：注目すべきエリアを担当するニューロンが活動を増加させることによって準備する。

セロトニン神経の軸索分枝形成を調節するメカニズムを通じた、うつ・不安状態の誘発

こどもの脳プロジェクト 主席研究員 島田 忠之

慢性的なストレスは、うつ・不安状態を引き起こすことが良く知られています。慢性ストレスは、神経細胞の様々な部位の形態変化を引き起こすため、このことが神経細胞間の情報伝達効率の異常につながり、うつ・不安状態の誘発の一因となると考えられています。しかしながら、ストレスと神経細胞の形態変化を結びつける具体的なメカニズムについてはよくわかっていません。これまでに我々は Neuritin タンパク質が神経細胞の軸索分枝形成を促進することを明らかにしています。そこで本研究ではうつ・不安と深く関連することが知られているセロトニン神経について、その軸索形態や Neuritin との関係の解析を試みました。

培養セロトニン神経を用いた実験では、培地中の Neuritin 量に応じて軸索分枝の数が増減していました。さらに、マウス脳を用いてセロトニン神経が軸索を投射する脳の領野である、前頭前野、扁桃体におけるセロトニン神経の軸索を観察したところ、Neuritin を持たないノックアウトマウスでは軸索の分枝形成頻度が低下していました(図1上)。続いてノックアウトマウスの行動試験を行ったところ、ノックアウトマウスではうつ・不安様の行動が観察されました。以上の結果から、Neuritin によるセロトニン神経軸索分枝形成の制御が、うつ・不安状態の誘発に関与していることが示唆されました。

そこで、慢性ストレスと Neuritin との関連を解析しました。すると、慢性ストレス負荷条件下では、脳内の

Neuritin タンパク質の量が減り、脳の前頭前野、扁桃体において、セロトニン神経の軸索の分枝形成頻度と体積の割合が低下していました(図1下)。次に、人為的に Neuritin タンパク質の量を補い、ストレス負荷条件でも Neuritin が減少しないマウスの行動を観察したところ、ストレス負荷によるセロトニン神経の軸索分枝形成頻度の低下や、うつ・不安様行動が観察されなくなりました。すなわち、ストレス負荷により Neuritin タンパク質の量が減少し、その結果セロトニン神経の軸索分枝形成が低下し、うつ・不安状態の誘発が引き起こされるというモデルが考えられました。

最後に、Neuritin がどのようにセロトニン神経の軸索分枝形成を引き起こすのか、そのメカニズムの解明を試みました。培養セロトニン神経を用いた実験から FGF シグナルによる軸索分枝形成に Neuritin が必要であることが示されました。そこでマウスに FGF シグナルの阻害薬を長期投与しました。すると、セロトニン神経の軸索分枝形成頻度が低下し、うつ・不安様行動が観察されるようになりました。すなわち、Neuritin が減少することで FGF シグナルが抑えられ、その結果としてセロトニン神経の軸索分枝形成が減少し、うつ・不安状態の誘発につながる可能性が考えられました(図2)。

【論文】

Shimada T et al. *Neuritin Controls Axonal Branching in Serotonin Neurons: A Possible Mediator Involved in the Regulation of Depressive and Anxiety Behaviors via FGF Signaling.* Journal of Neuroscience, 2024, 44(41). doi: 10.1523/JNEUROSCI.0129-23.2024.

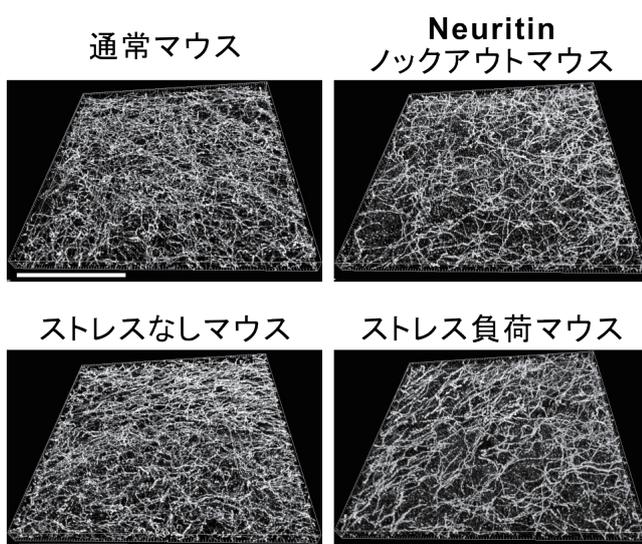


図1：扁桃体におけるセロトニン神経軸索。通常マウスと Neuritin ノックアウトマウスの比較。Neuritin ノックアウトマウスでは、セロトニン神経の軸索分枝形成頻度、体積の割合が下がる(上)。通常マウスとストレス負荷マウスの比較。ストレス負荷マウスではセロトニン神経の軸索分枝形成頻度、体積の割合が下がる(下)。

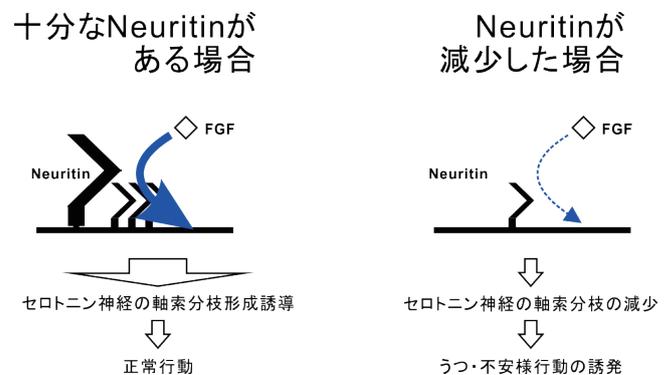


図2：今回の研究により明らかになった成果の概要

通常時では十分な Neuritin が存在するため、FGF シグナルによりセロトニン神経の軸索分枝形成が誘導され、異常な行動は見られない(左)。ストレス負荷などにより Neuritin の量が減少すると FGF シグナルが不十分となりセロトニン神経の軸索分枝が減少し、うつ・不安様行動が誘発される(右)。

2024年度 第7回 都医学研都民講座 (2025年1月25日 開催)

立体構造情報を用いた創薬研究への人工知能 (AI) 導入の取り組み

幹細胞プロジェクトリーダー 原 孝彦

2024年度の第7回都民講座を、中央大学理工学部生命科学科の岩館満雄准教授をゲスト講師にお迎えして、対面+オンラインのハイブリッド形式にて開催しました。近年、コンピューターが特定のアルゴリズムを用いて過去の膨大な公開情報を収集し、それらを統合して新たな著書、楽曲、機器等を産み出す技術=人工知能 Artificial intelligence (AI) に注目が集まっています。過去の都民講座受講者のアンケートにも、「AIに関する講演を聴きたい」との要望が多数寄せられていました。そこで、今回の都民講座では、薬の開発にAIを活用しようと試みている研究者に、現在の状況を教えて頂くことにしました。

まず初めに、私が取り組んでいる急性Tリンパ芽球性白血病 (T-ALL) に対する治療薬の開発研究について紹介しました。T-ALLは特効薬がまだ開発されていない悪性のがんです。私の研究室では9年前にT-ALL細胞を特異的に死滅させる天然化合物を発見し、有機化学合成によって、

より薬効に優れた類縁化合物の創出に成功しました。しかし、これを薬として実用化していくためには、標的タンパク質との結合親和性を究極まで高める必要があります(図)。そのための有力な方法論が、AIによる最適化です。

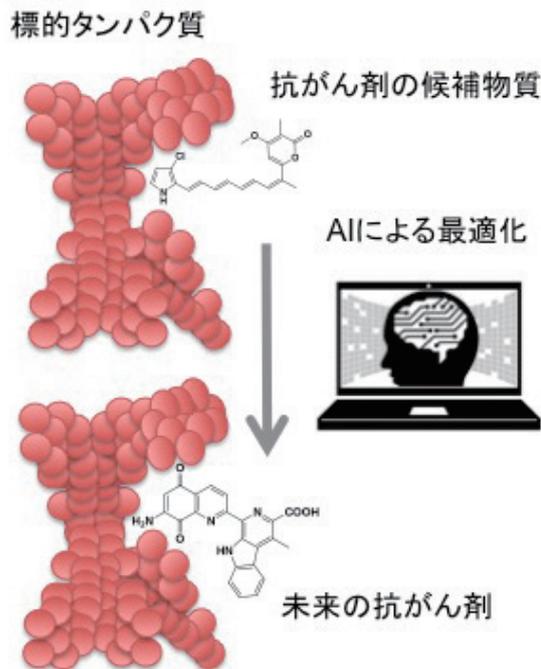
続いて、岩館准教授からAIによる創薬の基礎と具体的なプロセスを解説して頂きました。創薬はAIの活用により新たな段階を迎えています。岩館博士が開発された「chooseLD」というAIソフトウェアは、化合物の活性と標的タンパク質との結合親和性を高精度に予測することで、創薬の初期段階から有望な候補化合物を迅速に特定することができます。今回の講演では、chooseLDの技術的な詳細、実際の創薬への応用事例、そして今後の展望について紹介して頂きました。岩館研究室には、タンパク質の立体構造に基づいた薬の開発に興味を持つ優秀な大学院生が在籍しており、専門用語は難解だったものの、AIソフトウェアの開発によって時代を変えていこうという意欲が十分に伝わるご講演でした。今回参加して下さった都民の皆様とともに、AI創薬の方向性を学べた1時間であったと思います。



中央大学理工学部生命科学科 岩館満雄准教授



幹細胞プロジェクトリーダー 原 孝彦



図

2024年度 第8回 都医学研都民講座（2025年2月22日 開催）

脳はどのようにして生まれ、進化してきたのか？ ～ヒト脳への進化の道のりと病～

脳神経回路形成プロジェクトリーダー 丸山 千秋

2月22日（土）の午後、2024年度 第8回 都医学研都民講座を開催いたしました。今回のテーマは、「脳はどのようにして生まれ、進化してきたのか？～ヒト脳への進化の道のりと病～」です。私たちの脳はどのようにできるのか？どのように進化してきたのか？また進化した故に生まれた病とは？といったテーマに沿って2名の講師が解説いたしました。参加者は134名（オンライン105名、対面29名）、年齢層も10代から80代まで幅広い方々にご参加いただきました。はじめに、私から脳研究の歴史や基本的な脳形成メカニズムについて解説いたしました。脳研究の歴史を紐解くと、古代では「人の心は心臓にある」という常識があり、脳の存在には注意が向けられていませんでした。その後脳に注意が向けられても、脳脊髄液で満たされている脳室こそが精神が宿る場所である、と約1500年間という長い間信じられてきました。16世紀になって脳の解剖が進んで来るとようやく脳が注目されるようになり、そして20世紀になってからようやくニューロンから成る脳こそが精神の源であることが広く一般にも知られるようになりました。その後、さまざまな動物の脳の特徴や哺乳類のみが持つ大脳新皮質構造の特徴とその形成メカニズムについて解説し、高等哺乳類では神経前駆細胞を増やすことでより多くのニューロンを生み出すことに成功し、特にヒトでは固有遺伝子の獲得により高次脳機能を

獲得したことに触れて鈴木先生の講演につなぎました。東京大学の鈴木郁夫先生は、「“知恵の実”の遺伝子が導いたヒトの進化と病」というタイトルでお話くださいました。ヒトは大きく発達した脳を持つことで高等な知性を手に入れました。しかしそれは同時に、「がん（脳腫瘍）になりやすい」という危険性も背負うことになりました。まず鈴木先生は化石人類の脳容積の解析研究を紹介し、170万年前に脳容積や構造が大きく変わり現代人型になったこと、ヒトは脳のニューロン数を増やす特別な仕組みを持っていることについて説明されました。その特別な仕組みとは、神経を産み出す幹細胞をコントロールし、より多くのニューロンを産み出せるようになったことでした。それが実現するために、NOTCH2NLという、ご自身で発見された遺伝子の遺伝子重複によって獲得されたこと、またその遺伝子のコピー数の異常が脳腫瘍や脳のサイズの異常等の疾患にも関与することを説明されました。したがって人類はNOTCH2NLという“知恵の実”を食べたおかげで知恵を獲得できたと同時に、そのトレードオフとして脳腫瘍や脳形成異常等の脳疾患のリスクを背負ってしまったというお話で締め括られました。参加者からは難しい話をわかりやすく噛み砕いて説明されていてとても興味深かった等、多数の好意的なご意見をいただきました。



脳神経回路形成プロジェクトリーダー 丸山 千秋



東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻 鈴木 郁夫准教授

開催報告

2024年度 第48回 サイエンスカフェ in 上北沢 (2025年2月15日 開催)

健康の謎を解く。クイズと実験で科学の世界をのぞいてみよう！

幹細胞プロジェクトリーダー 原孝彦

通算 48 回目のサイエンスカフェを、首都圏在住の 30 名の小中学生と保護者の皆様を医学研講堂にお迎えして開催しました (図 1)。今回は、細胞・DNA・がん・健康維持に関係する 2 択あるいは 3 択のクイズを全部で 15 問出題し、答えを予想してもらいながら進めていきました。まず初めにヒトのがん細胞株の培養を例にして、何時間で 2 倍になるか、細胞一個に含まれている DNA の長さを予想してもらいました。大半が小学校低学年ゆえ難問だったと思いますが、保護者の知恵を拝借しながら、生徒さんたちは楽しそうに〇をつけていました。次に、私たちの体では一日当たり何個のがん細胞が発生しているか、そしてがん細胞では細胞当たりの DNA 量や染色体数が増えているかどうかを考えてもらいました。がんは怖い病気ですが、私たちの体には病原体やがん細胞を見つけて退治してくれる強力な免疫細胞部隊が備わっていますので、心配は要りません。安心してもらうために、免疫の仕組みを簡潔に説明しました。その上で、HeLa 細胞という有名なヒトがん細胞株を用いて、細胞から DNA を抽出する様子を生徒さんの前で実演しました。この実習パートでは、4 名のリサーチアシスタントさんたちが同時進行で実験をおこ

なって下さいました。生きているがん細胞を顕微鏡下で観察し、取り出した DNA にオレンジ色や緑色の蛍光色素を加えて光らせましたので、医学の実験を身近に感じてもらったのではないかと思います。

後半は、マウス受精卵の卵割の様子を撮影した動画を視聴してもらい、胚性幹細胞や iPS 細胞に関する研究の歴史を解説しました。iPS の発明は 18 年前の話ですが、生命科学と医学の歴史上、最も重要な出来事のひとつであったと思います。続いて、年をとると活性酸素によって DNA やタンパク質が傷みやすくなること、それを防ぐにはレモン、緑茶、ピンクサーモンといった抗酸化物質を多く含む食品を摂るのが良い (図 2) ということをお話ししました。さらに、私たちの脳では刺激あふれる環境で暮らせばより多くの神経細胞が誕生すること、人間の限界寿命が 120 歳であることの根拠、そして健康長寿の 8 条件をわかりやすく解説して講義を終了しました。最後にクイズの正解数を集計したところ、3 人の生徒さんが 15 問中 12 問の正解を達成しましたので、優秀賞として記念品を贈呈しました。生徒さん・保護者・スタッフが一体となって楽しめた 2 時間だったのではないかと思います。



図 1



図 2

編集後記

生成 AI は膨大なデータを学習し、人間のような文章や画像を生成できる革新的な技術であることは皆さんご存じだと思います。生成 AI が大きな話題となった 2022 年 11 月から 2 年半で超速の進化を遂げています。医学研でも、昨年 10 月から生成 AI のサービスを試験的に導入しています。この生成 AI サービスにより、文書作成の時間短縮・アイデア創出の支援・会議録などの文字起こし・データ分析の迅速化などが可能となっています。なお、このサービスでの入出力データは学習には利用されないことも導入の際の大きなポイントでした。

まだ、医学研の業務において十分な活用をするためには不足している部分もありますし、医学研究に直接的に活用できるわけではありませんが、既に活用を始めている人たちは、それぞれに工夫をして自らの業務の効率化を実現しています。

まだ活用していない皆さんは、自分の業務や興味を示した上で、自分に適した使い方を生成 AI に聞いて、足りないなどと思った部分は追加で何回も聞いていただくとよいと思います。相手は生成 AI なので、いくらでも付き合ってくれます!!

《この原稿の案も生成 AI に作成してもらいました。》

都医学研 NEWS

Jul. 2025 No.058

2025 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/福山印刷株式会社

