

# 都医学研 NEWS

Oct. 2025 No.059

## CONTENTS

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| ◆特集……………                                                                | 1  |
| ・新プロジェクトの紹介（品質管理プロジェクト）……………                                            |    |
| ◆Topics……………                                                            | 3  |
| ・ミノサイクリンで加齢による認知機能低下を予防：RP58遺伝子に着目した発見……………                             |    |
| ・学校の「居心地の良さ」が子どもの心を守る鍵に ― 大規模追跡調査から見えてきた、コロナ禍における学校環境とメンタルヘルスの関係 ―…………… |    |
| ・腫瘍増殖抑制剤の新規分子標的としての HGS 及び新規腫瘍増殖抑制剤としての HGS 構成オリゴペプチド OP12-462 の発見…………… |    |
| ・巨細胞性動脈炎に関与する新たな遺伝子群を特定し、その責任細胞である多核巨細胞の特徴を解明……………                      |    |
| ・大脳皮質一次運動野が同じ側の手の運動開始に関与することを発見 ― 体が麻痺した患者の新しい治療法に期待 ―……………             |    |
| ◆開催報告……………                                                              | 8  |
| ・第14回都医学研シンポジウム……………                                                    |    |
| ・第30回都医学研国際シンポジウム……………                                                  |    |
| ・2025年度 第1回 都医学研都民講座……………                                               |    |
| ・2025年度 第2回 都医学研都民講座……………                                               |    |
| ・Tokyo ふしぎ祭（サイ）エンス2025……………                                             |    |
| ◆編集後記……………                                                              | 12 |

## 新プロジェクトの紹介（品質管理プロジェクト）



品質管理  
プロジェクトリーダー

山野 晃史

私たちの体は、膨大な数の小さな「細胞」が集まってできています。その細胞の中では、毎日さまざまな作業が粛々と進み、健康や日々の活力を支えています。しかし、その内部でどのように働きが守られているか意識する場面はほとんどありません。もし、細胞の中にも工場のような「品質管理」のシステムがあったら、どんなふうに細胞（ひいては私たちの体全体）を守ってくれているのでしょうか。

本記事では、「品質管理プロジェクト」の最新の研究から、体の中の見えない健康維持の仕組みに迫ります。

### 細胞の中は“ミニ工場” ―オルガネラの役割

私たちを形づくる細胞の中には、“オルガネラ”と呼ばれる構造体が存在します。オルガネラはミトコンドリア、小胞体、ゴルジ体、ペルオキシソーム、リソソームなど複数の種類に分けられ、ミトコンドリアは「エネルギー工場」、

リソソームは「ごみ処理場」といった具合にそれぞれが独自の機能を持っています。たとえばミトコンドリアは呼吸と食事で得た栄養から、全身に必要なエネルギーをつくりだします。

しかし、あらゆる機械と同じで、オルガネラもしだいに傷ついたり古くなったりします。細胞全体をスムーズに働かせるためには、これらの部品を絶えずベストな状態に保つことが必要です。

### 品質管理のしくみが体を守る

工場には、不良品の検査や古い機械の入れ替えといった「品質管理」が欠かせません。細胞も同じように、常にオルガネラを監督し、壊れたものや弱ったものがあれば修理したり、分解してリサイクルする仕組みを備えています。このはたらきを「細胞内品質管理」と呼びます。

たとえば、ミトコンドリアにダメージがあると、まず修理が試みられ、それでも回復しなければ「オートファジー」と呼ばれるシステムによって分解され、新たな材料として再利用されます。こうした品質管理機構のおかげで、細胞は健全に活動し、私たちの健康を支えています。

### もし品質管理がうまく働かなかったら

細胞の品質管理システムが十分に働かなくなると、どうなるのでしょうか。不良品が工場にたまり続けると全体の作業効率が低下したり、不良品が大量に出荷されると社会全体に悪影響を与えるように、細胞の中でも機能不全の

# 新プロジェクトの紹介（品質管理プロジェクト）

オルガネラや老廃物が蓄積すると、細胞全体の働きが鈍くなっていきます。

こうした小さなトラブルが積もることで、老化が加速したり、パーキンソン病やアルツハイマー病、糖尿病などの病気が引き起こされることが明らかになってきました。体の不調やさまざまな疾患の背景には、細胞内に発生した“部品のトラブル”が隠れていることがあるのです。

## ミトコンドリアとパーキンソン病をつなぐ発見

細胞の品質管理と病気は、密接につながっています。たとえば一部のパーキンソン病ではエネルギーを生み出すミトコンドリアの“故障”が原因となっています。このミトコンドリアの品質保持の重要な選手が「PINK1」や「Parkin」という分子です。傷ついたミトコンドリアに PINK1 が真っ先に目印をつけ、その後 Parkin が「分解開始！」のサインを出す——そんな綿密な連携が明らかになってきました。

このしくみがうまく働かないと、細胞中に不良なミトコンドリアが溜まり、神経細胞が死んでしまいます。細胞の“掃除”と“修理”が確実に進行することこそが、私たちの健康維持に欠かせないのです。

## 新しい品質管理因子の発見がもたらす未来

「品質管理プロジェクト」では、これまで知られていなかった新しい分子を見出し、その作動原理を明らかにします。たとえば、「BCAS3」や「PHAF1」という分子がオートファジーに大きく関わること、そしてこれらの変異が神経発達障害の原因になることが明らかになってきました。

こうした発見は、病気の原因解明や早期診断、新しい治療法の開発に大きな希望をもたらします。細胞の中の世界を注意深く調べることで、健康や医療に役立つヒントが生まれています。

## 分子から社会へ—広がるビジョン

細胞内の品質管理研究は、分子や細胞だけでなく、組織・臓器、さらには社会全体の健康へと視野を広げています。小さな分子レベルの変化が、私たちの生活の質や健康寿命に影響をもたらします。

細胞の仕組みを深く知り、早期に細胞の異常を察知できる技術があれば、これまで難しかった疾患への新たなアプローチを実現するカギとなります。「加齢」と諦めていた

体の変化にも、違った角度から解決策が生まれる可能性が広がっています。

細胞内の働きを詳しく解析し、私たちの健康や将来について考えるきっかけとなるような技術と知見を、このプロジェクトは目指しています。

## 都民の皆様に向けたメッセージ

この度、都医学研で新たなプロジェクトを立ち上げ、品質管理の研究を推進することになりました。私たちの体を支える細胞の中で、目に見えない「品質管理」が日々、私たちの健康を守っていることをこの記事でお伝えできたいでしょうか。今後も「品質管理を担う働き手」がなぜ、どのように細胞を守っているのか、その謎を解き明かしていきます。小さな細胞から始まる大きな健康の未来を、ぜひ一緒に見守ってください。皆様の暮らしをより豊かにするため、全力を尽くして参ります。

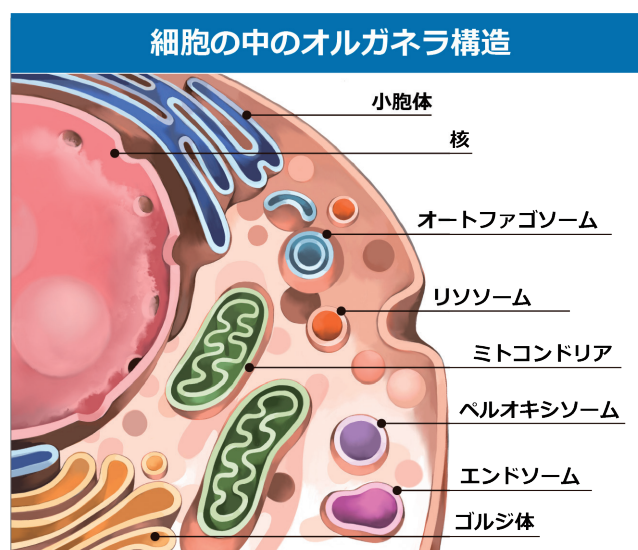


図1



## ミノサイクリンで加齢による認知機能低下を予防： RP58遺伝子に着目した発見

体内時計プロジェクト 主任研究員 田中 智子  
脳代謝制御グループ シニア研究員 岡戸 晴生

「最近、物忘れが増えた」「新しいことを覚えるのが大変になった」と感じませんか？加齢による脳機能の変化は避けられませんが、その進行を食い止める可能性が、最新の研究から見えてきました。

当研究所の田中智子、吉種光（基礎医科学研究分野：当時）、岡戸晴生、平井志伸、新保裕子（精神行動医学研究分野：当時）、遠藤堅太郎（病院等連携支援センター）、西藤泰昌（基盤技術支援センター）、堀内純二郎（学術支援室）、および奈良県立医大の眞部寛之らの研究チームは、特定の遺伝子「ZBTB18/RP58」の機能不全を持つモデルマウスの解析を通じ、加齢による認知機能低下を予防する新たな手がかりを発見しました。

本研究成果は、2024年10月12日（土曜日）に英国科学誌『Journal of Neuroinflammation』にオンライン掲載されました。

### 1. ZBTB18/RP58 遺伝子と脳機能低下

知的障害は遺伝的要因に起因することの多い神経発達障害です。今回注目された「ZBTB18/RP58」遺伝子は、その機能不全（ハプロ不全）が一部の知的障害の原因となることが知られています。ZBTB18/RP58 は、脳の発達、特に大脳皮質の形成に重要なタンパク質です。

都医学研では、この ZBTB18/RP58 のハプロ不全を再現したモデルマウス（Rp58 ヘテロ欠損マウス）を用いて、知的障害の病態解明と治療法開発を進めてきました。このマウスはヒトの知的障害に似た症状を示しますが、詳細なメカニズムは不明でした。

### 2. 加齢による認知機能低下のメカニズム解明

研究チームは、Rp58 ヘテロ欠損マウスの加齢に伴う認知機能変化に着目。このマウスが、健常なマウスに比べ「加齢による空間認知機能の低下が早期に現れる」を示すことを発見しました。これは、知的障害に伴う認知症の早期発症モデルとしても活用できる可能性を示唆しています。

認知機能低下の原因をさらに詳しく調べるため、マウスの脳、特に記憶の中枢である「海馬」の解析を実施しました。その結果が図の左側に示されています。

- ▶ DNA 損傷の蓄積：海馬の「苔状細胞」で DNA 損傷（ssDNA）が早期に蓄積。
- ▶ ミクログリアの活性化：脳内の免疫細胞であるミクログリアが過剰に活性化し、慢性炎症状態に。図の左側で、活性化したミクログリアが損傷した苔状細胞の周囲に集まる様子が描かれています。
- ▶ DNA 修復不全：DNA 損傷を修復する機能の遅延も確認。

これらの結果から、ZBTB18/RP58 ハプロ不全による加齢性の認知機能障害は、DNA 修復不全が DNA 損傷を蓄積させ、それが慢性炎症を引き起こし、神経細胞を損傷することで認知機能が低下している可能性が強く示唆されました。このメカニズムは、通常の加齢による脳の変化を加速させるものと考えられます。

### 3. ミノサイクリンによる認知機能低下の予防

上記メカニズムに基づき、研究チームは DNA 損傷と炎症を標的とした治療法を検討。「ミノサイクリン」に注目しました。ミノサイクリンは神経保護作用や抗炎症作用が報告されています。

Rp58 ヘテロ欠損マウスにミノサイクリンを慢性投与した結果、図の右側に示されるように、早期の DNA 損傷蓄積およびミクログリアの活性化が抑制され、それに伴う認知機能低下も予防できることが確認されました。これは、ミノサイクリンが ZBTB18/RP58 ハプロ不全による早期発症型の加齢性認知機能低下に対する新たな予防・治療法となる可能性を示しています。

通常、加齢に伴って DNA 損傷蓄積、ミクログリアの活性化、認知機能の低下が生じることから、この発見は、ZBTB18/RP58 ハプロ不全患者さんだけでなく、一般的な加齢による認知機能低下の予防にもつながる可能性を秘めています。実際、ZBTB18/RP58 の発現量は加齢により減少することが報告されており、ミノサイクリンが広く一般の方々の脳の健康維持に貢献する可能性もあります。

### 【論文】

Tanaka T, Hirai S, Manabe H, Endo K, Shimbo H, Nishito Y, Horiuchi J, Yoshitane H, Okado H. Minocycline prevents early age-related cognitive decline in a mouse model of intellectual disability caused by ZBTB18/RP58 haploinsufficiency. *J Neuroinflammation*. 2024 Oct 12;21(1):260. doi: 10.1186/s12974-024-03217-1

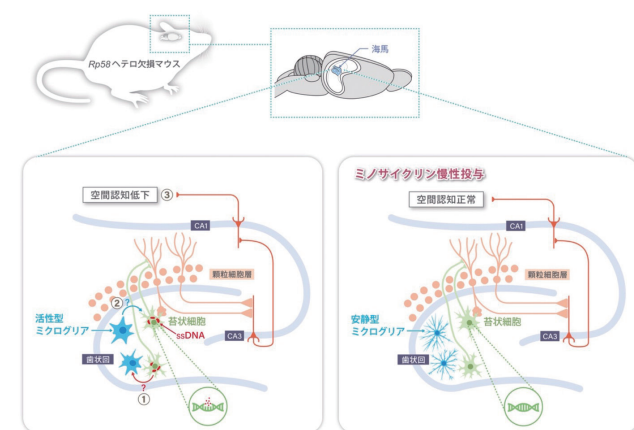


図1：Rp58ヘテロ欠損マウスの海馬歯状回の早期加齢性変化により空間認知機能が低下する

左：4～5カ月齢のRp58ヘテロ欠損マウスの海馬の歯状回では、苔状細胞（黄緑）にDNA損傷が蓄積し（ssDNA；赤）、周囲のミクログリア（青）が活性化し、老齢マウスと同様の組織像を示す。①障害された苔状細胞がミクログリアを活性化し（赤矢印）、②活性化したミクログリアが苔状細胞をさらに障害する（青矢印）（仮説）。そのため、苔状細胞から、歯状回顆粒細胞、CA3錐体細胞、CA1錐体ニューロンへのシグナルが障害され、③空間認知機能が低下する。

右：ミノサイクリンの慢性投与が、海馬歯状回の加齢性変化を防ぎ、空間認知機能の低下を防ぐ。

## 学校の「居心地の良さ」が子どもの心を守る鍵に

### — 大規模追跡調査から見てきた、コロナ禍における学校環境とメンタルヘルスの関係 —

心の健康ユニット 主任研究員 山口 智史

社会健康医学研究センターの山口智史研究員、西田淳志センター長らの研究チームは、大規模調査「東京ティーンコホート」のデータを分析し、「日頃から学校生活を居心地よく感じていた子どもたちは、コロナ禍においてもメンタルヘルスの悪化を防ぐことができていた」ことを明らかにしました。この成果は、子どもの心の健康を守るうえで、平時からの学校環境づくりが極めて重要であることを示しており、今後の教育政策や子ども支援施策を考える上で貴重なエビデンスとなります。

本研究成果は、2024年12月20日（金曜日）8時（英国標準時）に国際学術誌『Psychological Medicine』（電子版）に掲載されました。

#### 1. 研究の背景と目的

新型コロナウイルス感染症の拡大以降、世界的に子どものメンタルヘルスの悪化が問題となっています。行動制限や人との交流の減少など、社会的環境の変化がその一因とされていますが、具体的にどのような環境が影響していたのかは明らかになっていませんでした。そこで私たちは、子どもが多くの時間を過ごす「学校」という生活環境に注目し、学校生活の「居心地の良さ」がコロナ禍の子どものメンタルヘルスにどのような影響を与えていたかを検証しました。

#### 2. 都内3,000人規模のデータから検証

本研究は、都内在住の約3,000名を対象とした長期追跡調査「東京ティーンコホート」のデータを活用しています。この調査では、参加者の心や体の健康状態を10歳時点から継続的に調べています。ちょうど16歳時の調査がコロナ禍発生の前後にまたがって実施されたため、コロナ禍が子どものメンタルヘルスに与えた影響を明確に捉えることができました。その結果、「学校の居心地が良い」と感じていた子どもは、コロナ禍においてもメンタルヘルスの悪化が見られなかったということが分かりました。

#### 3. 「居心地の良さ」とは何か

本研究でいう「居心地の良さ」とは、学校生活の中で先生や他の生徒との信頼感が醸成されていて、自分の意見が尊重される雰囲気があり、学校の環境を自分たちでより良い方向に変えていける実感が持てる学校の風土を意味しています。

#### 4. 行政と連携した実装へ：

「学校の居心地向上検証プロジェクト」

東京都医学総合研究所では、この成果をもとに、都内の学校における「居心地の良さ」を高める取り組みを東京都と連携しながら進めています。「学校の居心地向上検証プロジェクト」では、子どもたち自身の声を取り入れながら、より良い学校風土をつくるための効果的な方法の開発を行っています。

#### 5. 都民の未来を支える知見として

子どもの心の健康は、東京都の未来を支える最も重要な基盤のひとつです。本研究の成果は、将来にわたって都民の暮らしを守っていくために、科学的根拠に基づいた子ども支援政策を実現するうえでの大きな一歩となります。

#### 6. コホート研究とは？

コホート研究とは、特定の集団（コホート）を長期間にわたり追跡し、心や体の健康状態の変化やその原因を調べる研究方法です。

#### 【論文】

Yamaguchi S, DeVlyder J, Yamasaki S, Ando S, Miyashita M, Hosozawa M, Baba K, Niimura J, Nakajima N, Usami S, Kasai K, Hiraiwa-Hasegawa M, Nishida A. Protective role of school climate for impacts of COVID-19 on depressive symptoms and psychotic experiences among adolescents: a population-based cohort study. *Psychol Med*. 2024 Dec 20;54(16):1-8. doi: 10.1017/S0033291724003192

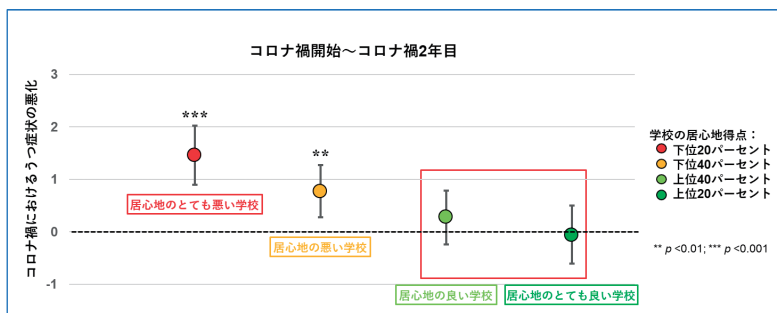


図1：コロナ禍発生前後における学校の居心地の良さとメンタルヘルスの悪化の関係

# 腫瘍増殖抑制剤の新規分子標的としての HGS 及び新規腫瘍増殖抑制剤としての HGS 構成オリゴペプチド OP12-462 の発見

細胞膜研究グループ 研究員 小倉 潔

## がん と EMT

がん細胞は、周囲の組織にじわじわと入り込む「浸潤」や、血液の流れに乗って別の場所に移動して新たな腫瘍をつくる「転移」といった特徴があります。正常細胞にはないこれらの特徴によってがんは体内のさまざまな部位に広がっていきます。ただし、浸潤や転移のような細胞の動きは、がんだけに特有のものではありません。例えば、赤ちゃんが母体の中で成長する過程や、けがをした際に傷が治る過程でも、似たような仕組みが厳密に管理されたかたちで起こっています。このように、必要な時にだけ細胞の動きを活発にする仕組みは「上皮間葉転換 (EMT)」と呼ばれています。

## HGS タンパク質 と EMT

私たちの研究グループでは、「肝細胞増殖因子調節チロシンキナーゼ基質 (HGS)」というタンパク質に注目してきました。HGS は細胞内でタンパク質の輸送に関わる働きをしており、細胞機能の維持にとって重要な役割を果たしています。これまでの研究により、細胞内の HGS が増加すると EMT が促進され、逆に HGS が減少すると EMT が抑制されることが明らかになっています。さらに、HGS の一部である「コイルドコイル領域 (HGS/C)」だけを増加させた場合、EMT の誘導を抑制できることもわかってきました。

## がんの悪性化における HGS の役割

今回の研究では、EMT に関与する HGS およびその一部である HGS/C が、がんの悪性化にどのように関与しているかを調べました。まず、HGS の量を増加させた正常細胞はがん化しました。さらに、HGS 量を増加させたがん細胞では、がんの悪性度を示す「腫瘍形成能力」が上昇しました。一方で、HGS/C だけを増加したがん細胞では、腫瘍形成能力が大きく低下しました (図 1)。これらの結果から、HGS はがん細胞の悪性度を増加させるこ

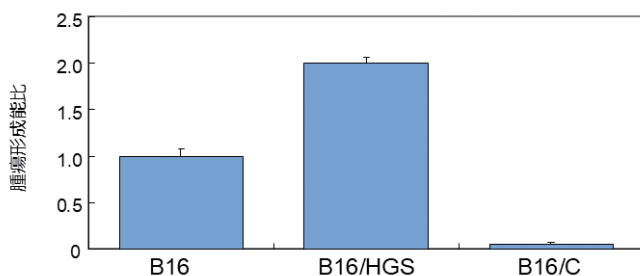


図 1: 軟寒天培地における B16 細胞、B16/HGS 細胞、B16/C 細胞の腫瘍形成能  
マウスメラノーマ由来 B16 細胞、HGS 高発現 B16 細胞 (B16/HGS)、HGS/C 高発現 B16 細胞 (B16/C) の軟寒天培地内コロニー形成数による腫瘍増殖能を比較した。B16 細胞と比較して、腫瘍増殖能は B16/HGS 細胞では 2 倍に増加し、B16/C 細胞では 1/50 に減少していた。

と、一方 HGS/C は悪性度を減少させることがわかりました。このことは HGS/C が抗腫瘍作用を持つことを示唆しています。

## HGS/C オリゴペプチドによる腫瘍の抑制

さらに研究を進め、HGS/C の配列から小さなタンパク質 (オリゴペプチド OP12-462) を選出し、マウスに注射したところ、マウスの背部にできた腫瘍の増殖を顕著に抑制しました (図 2)。この結果から、HGS/C オリゴペプチド OP12-462 には、がん細胞の腫瘍増殖を抑える抗腫瘍効果があることが示唆されました。

## 新しいタイプの抗がん剤としての可能性

HGS/C およびそのオリゴペプチド OP12-462 は、もともと体内に存在するタンパク質の一部であるため、正常な細胞やがん細胞自体に対する急性毒性が認められず、副作用の心配がほとんどない新しいタイプの抗がん剤としての開発が期待されています。

また、既存の抗がん剤とは異なる分子標的や作用メカニズムを持つため、他の治療薬との併用によって、より高い治療効果が得られる可能性があります。

## おわりに

本研究を通じて、HGS ががんに関わること、そしてそれを利用して副作用の少ない新しい抗がん剤治療の可能性があることが明らかになりました。今後さらに研究を進めることで、がん治療の選択肢を広げる新たな道が開かれることが期待されます。

## 【論文】

Ogura K, Kawashima I, Kasahara K. *HGS Promotes Tumor Growth. Whereas the Coiled-Coil Domain and Its Oligopeptide of HGS Suppress It.* *Int J Mol Sci.* 2025 Jan 17;26 (2):772. doi: 10.3390/ijms26020772

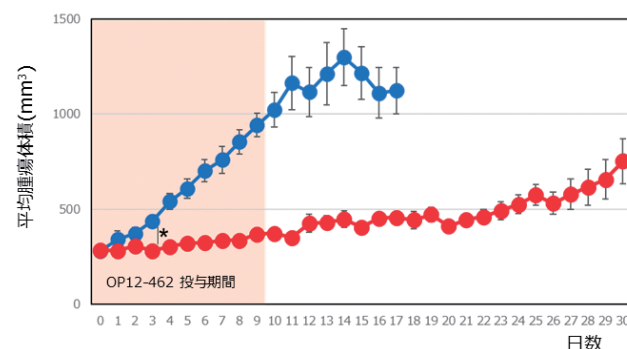


図 2: オリゴペプチド OP12-462 の尾静脈投与による COLO205 細胞の腫瘍増殖抑制  
ヒト大腸がん由来 COLO205 細胞をヌードマウス (n = 5) の側腹部に皮下接種した。腫瘍容積が 250mm³ を超えた日を 0 日目とした。オリゴペプチド OP12-462 (50mg/kg 体重) を 0.2mL PBS 溶液として 1 日 1 回、0 日目から 9 日目までの 10 日間尾静脈に投与した。vehicle (●); OP12-462 (●)。\* は投与 3 日後以降は腫瘍の大きさに統計的有意性があることを示す。オリゴペプチド OP12-462 は腫瘍増殖を顕著に抑制した。

# 巨細胞性動脈炎に關与する新たな遺伝子群を特定し、その責任細胞である多核巨細胞の特徴を解明

ゲノム医学研究センター 主任研究員 渡邊 伸昌

当研究所のゲノム医学研究センターの渡邊伸昌 主任研究員、川路英哉 センター長、東京都立病院機構 東京都立多摩北部医療センター・リウマチ膠原病科の杉原誠人 部長らの研究グループは、難治性疾患である巨細胞性動脈炎に關与する新たな遺伝子群を特定し、それらが果たす役割について新たな知見を得ることに成功しました。この成果は、巨細胞性動脈炎の発症や病態メカニズムの詳細な解明に貢献するとともに、新たな治療法や診断法の開発へ寄与することが期待されます。

この研究成果は 2025 年 1 月 22 日（水）に英国科学誌『Rheumatology (Oxford)』オンライン版に掲載されました。

「巨細胞性動脈炎（Giant Cell Arteritis, GCA）」は、主にこめかみなど頭の太い血管に炎症が起きる病気で、国の指定難病（原因不明で治療法が確立されていない希少疾患）です。激しい頭痛のほか、失明に至ることもあるため早期治療が重要です。現在の治療は免疫全体の働きを抑えるため、副作用の課題がありました。そのため、病気の発生あるいは病気の進行の原因を突き止めることにより、効果的な治療法や診断法の開発を進めることが求められています。今回、都立病院との密接な共同研究を通じ、我々はこの病気の背後にあるメカニズムの一端を解き明かす成果を上げました。

## 研究のポイント①：

病気のカギを握る「特別な遺伝子グループ」を発見

GCA 患者さんの血管組織において活性化している遺伝子を調査したところ、GCA の血管では特定の遺伝子グループが過剰に活発になっていることを突き止めました。興味深いことに、このグループには「マクロファージ（体内の異物を食べるお掃除役の免疫細胞）」や、「破骨細胞（古くなった骨を壊す細胞）」に關連する遺伝子が多く含まれていました。これらの GCA 血管の特徴をよく表す「GCA 血管シグネチャー遺伝子群」は、病気の謎を解く大きな手がかりとなりました。

## 研究のポイント②：

謎の巨大細胞「多核巨細胞」の正体に迫る

GCA の血管組織を顕微鏡で見ると、「多核巨細胞」という、核をたくさん持った巨大な細胞が見られます。巨細胞性動脈炎という疾患名の由来となった細胞ですが、これが疾患にどのように関わっているのか長らく不明でした。GCA 血管シグネチャー遺伝子群の中に含まれていた、破

骨細胞マーカーである ATP6V0D2、そして特殊なマクロファージだけが分泌する MMP12 などを中心に調べたところ、これら遺伝子はまさにこの「多核巨細胞」の中で活発に働いていることが明らかになりました。多核巨細胞が、マクロファージや破骨細胞のような性質を持ち、血管の炎症と破壊を進める中心的な役割を担っている可能性が初めて示されました。

## 研究のポイント③：他の難病との「共通点」も発見

GCA は「肉芽腫（にくげしゅ／免疫細胞が集まってできる炎症の塊）」を作ることで知られています。「GCA 血管シグネチャー遺伝子群」を更に詳しく調べると、GCA と同じく肉芽腫を作る病気、高動脈炎や結核などでも過剰に活性化していることがわかりました。この結果はこれらの病気が根底でよく似たメカニズムによって起こる可能性を示しており、GCA 以外の類似疾患の治療法の開発においても貴重な発見と考えられます。

## 今後の期待

本研究の結果から、GCA の発症あるいは進行の背景では「多核巨細胞」や「マクロファージ」、そしてそれらが発現する特定の遺伝子群が重要な役割を果たしている可能性が示されました。これらの細胞や遺伝子群は、GCA だけでなく他の類似した病気（肉芽腫性疾患）にも共通するターゲットとして、新しい治療薬の開発へと繋がるのが期待されます。また、GCA の診断においても、体の組織を採取するような負担の大きい検査に代わる新たな診断法の開発においても「分子マーカー」となる可能性があります。

今回の成果は、病気の仕組みをより深く理解し、将来の新しい診断・治療法を開発していく上で、重要な一歩となるものです。

## 【論文】

Watanabe N, Hara Y, Nishito Y, Kounoe M, Sekiyama K, Takamasu E, Kise T, Chinen N, Shimada K, Sugihara M, Kawaji H. Tissue degrading and remodelling molecules in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 May 1;64(5):3095-3103. doi: 10.1093/rheumatology/keae710

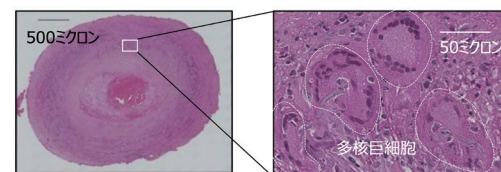


図1：巨細胞性動脈炎

上：巨細胞性動脈炎（GCA）では、側頭動脈で発症することが多く、炎症によって血管が閉塞する。  
下：GCA 血管の病理像。多核巨細胞が見られる。

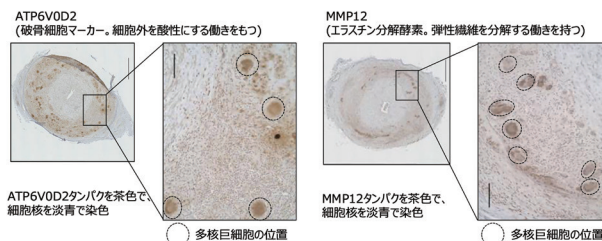


図2：多核巨細胞に発現する GCA シグネチャー遺伝子の例

# 大脳皮質一次運動野が同じ側の手の運動開始に関与することを発見 - 体が麻痺した患者の新しい治療法に期待 -

脳機能再建プロジェクトリーダー 西村 幸男  
日本大学生産工学部 助教 中山 義久

日本大学生産工学部の中山義久助教（元当研究所 脳機能再建プロジェクト 主席研究員）は当研究所 脳機能再建プロジェクトの西村幸男プロジェクトリーダーらと共同で、運動の制御に関わる大脳皮質一次運動野が、同側の手の運動の開始に関与していることを明らかにしました。

この研究成果は、2025年1月27日（月）に、国際学術誌 *Neuroscience Research* のオンライン版に掲載されました。

私たちの脳の司令塔である「大脳皮質一次運動野」は、これまで「右脳が体の左側を、左脳が体の右側を動かす」というように、主に体の反対側の動きをコントロールしていると考えられてきました。なぜなら、一次運動野から筋肉へとつながる神経の大部分が、体の反対側につながっているからです。

しかし、実は脳から同じ側の筋肉へつながる神経経路も存在することは知られていました（図1A）。ただ、この同じ側への神経経路は反対側の経路に比べて非常に少なく、その具体的な役割については、これまであまり注目されてきませんでした。

共同研究チームは、人間と体の仕組みがよく似たサルを使った実験を通じて、大脳皮質一次運動野が、「同じ側の手の動きの始まり」にも深く関わっていることを突き止めました。

## 1. 今回の発見

研究では、サルが右手または左手でボタンを押す動作をする様子を観察し、その際に一次運動野の神経細胞がどのように活動するかを、一つ一つ詳しく調べました（図1B）。

もしある神経細胞が手の運動開始に関わっているとすれば、運動が始まる前にその活動が活発になり、その活動の強さと運動を始めるまでの時間との間に特定の関係が見られるはずです（図2A）。このような方法で解析した結果、以下の重要な事実が判明しました。

- ・ 同側の手の運動開始に関わる神経細胞を発見  
例えば、左脳の一次運動野にある神経細胞が、左手（同じ側）の運動を開始する際にも活動を高めることが確認されました（図2B）。
- ・ 関わる細胞の割合と重要性  
今回調べた一次運動野の神経細胞のうち、約15%が

同側の手の運動開始に関わっていました。これは、反対側の手の運動に関わる細胞（24%）よりは少ない割合ですが、運動開始への「関与の大きさ」自体は、同側と反対側で違いがありませんでした。このことは、一次運動野が同じ側の手の運動開始に対しても、非常に重要な役割を果たしていることを強く示唆しています。

この発見は、これまであまり詳しく分かっていなかった「脳が同じ側の手をどう動かしているのか」という謎を解き明かす上で、大きな一歩となります。

## 2. 今後の展望

この研究成果は、特に脳卒中などで体の片側が麻痺してしまった（片麻痺）患者さんの回復メカニズムを理解する上で、非常に重要な手がかりとなると期待されています。

これまで、麻痺を治すために、損傷した脳の反対側の神経経路を回復させることに主に焦点が当てられてきました。しかし今回の研究は、麻痺していない側の一次運動野（つまり、麻痺した手と同側の脳）が、麻痺からの回復に関わる可能性があることを示唆しています。

これにより、将来的には、運動機能の回復を促すためのまったく新しい治療戦略やリハビリテーション方法の開発につながる可能性も出てきます。

なお、この研究で行われたサルを用いた動物実験は、東京都医学総合研究所 動物実験倫理委員会会で適切に審議・承認されており、倫理的な配慮のもとで実施されました。

## 【論文】

Nakayama Y, Yokoyama O, Hoshi E, Nishimura Y. Premovement neuronal activity in the primary motor cortex is associated with the initiation of ipsilateral hand movements in monkeys. *Neurosci Res*. 2025 Apr;213:95-109. doi: 10.1016/j.neures.2025.01.005

## 脳と同側の手に繋がる神経経路について、 そのはたらきの詳細はわかっていない

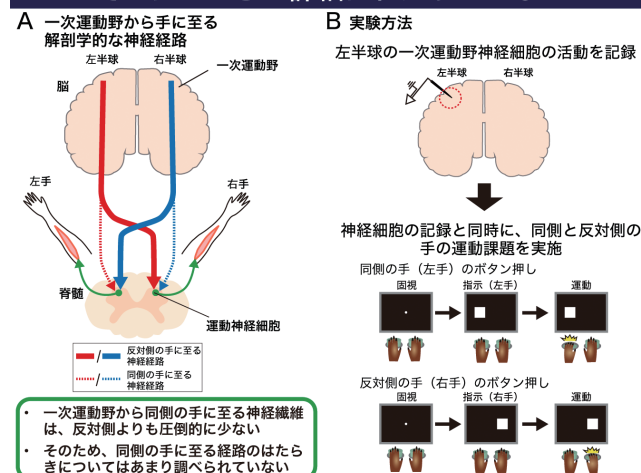


図1：一次運動野から手の筋肉に至る解剖学的経路と本実験の実験方法

## 同側の手の運動開始に関与する 一次運動野の神経細胞を発見

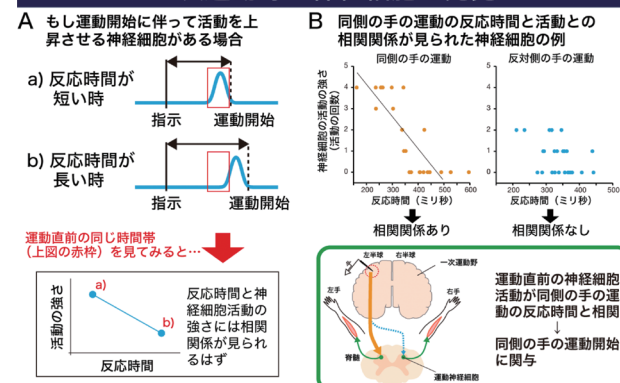


図2：同側の手の運動開始に関わる神経細胞の例

## 第14回 都医学研シンポジウム（2025年3月17日 開催） 創薬を目指したバイオエンジニアリング

がん免疫プロジェクトリーダー 丹野 秀崇

3月17日に第14回都医学研シンポジウム「創薬を目指したバイオエンジニアリング」を開催しました。近年、iPS細胞やmRNAワクチン等のアカデミア発バイオテクノロジーが創薬研究を大きく変革しています。そこで、本シンポジウムではバイオエンジニアリング分野を牽引する先生方をお招きし、最先端の成果をご紹介いただくとともに、創薬研究の展望について議論を深めました。

まず、当研究所の丹野秀崇プロジェクトリーダーからは抗体およびT cell receptor (TCR) が免疫系で重要なタンパク質であるにも関わらず、その配列解析は難しいことが説明されました。そこで、抗体・TCRの配列を高速に解析できる手法を開発し、また、それをどのように癌研究に応用しているかをお話ししました。

東京大学の小嶋良輔先生は二つのテーマについてお話しされました。一つ目は細胞表面抗原に結合した時にのみシグナルが大きく上昇する activatable 型蛍光プローブについて発表され、病気の診断等での活用が期待されました。二つ目はドラッグデリバリーシステムとして注目されている細胞外小胞についてお話しいただきました。遺伝子工学的手法により細胞外小胞の放出・運命を制御する因子を網羅的に解明されており、将来的に細胞外小胞を自在に操作できる技術基盤の確立が期待されました。

続いて東京大学の竹田誠先生からは光によるウイルス制御についてご講演いただきました。竹田先生の研究室では光応答性タンパク質を、モノネガウイルス（麻疹ウイルス

等）のゲノムに組み込むことで、光によってウイルスの増殖、遺伝子発現を制御することに成功しています。また、腫瘍溶解作用を持つ麻疹ウイルスを光によって操作し、時空間的に癌細胞を殺傷できることをお話しいただきました。

次に、立教大学の末次正幸先生がプラスミドDNAの無細胞増幅技術についてご講演されました。従来は大腸菌にプラスミドを導入し増幅・精製する手法が必須でしたが、末次先生は大腸菌の複製因子群を試験管内で再構成し、大腸菌を介さずにプラスミドを大量合成する革新的手法を確立されました。この技術を基盤に創業したオリシロジェノミクス社を、設立からわずか4年でモデルナ社に売却したサクセスストーリーについてもご紹介されました。

最後に東京大学の山東信介先生からはペプチドの細胞膜透過性に関してご講演いただきました。ペプチドはタンパク質間相互作用を選択的に阻害できるため創薬対象として有望ですが、低分子化合物と比べて細胞内に入りにくいという課題があります。山東先生の研究では、何故ペプチドが細胞内へ入りづらいのかを原子レベルで解明されており、その知見を基に自在にペプチドの細胞膜透過性を操作することをお話しいただきました。将来的に細胞内に浸透できるペプチド医薬品の創出が期待されました。

いずれの講演も極めてハイレベルで、創薬研究の新潮流を俯瞰するうえで意義深いシンポジウムとなりました。



第14回都医学研シンポジウム「創薬を目指したバイオエンジニアリング」閉会后、集合写真を撮影いたしました。



シンポジウム講演中の会場風景。聴講者は熱心に耳を傾けていました。

第30回 都医学研国際シンポジウム (2025年4月15日～16日 開催)

## 30th TMIMS International Symposium Principles of Neocortical Development and Evolution II (大脳皮質構築の原理とその進化のメカニズム II)

脳神経回路形成プロジェクトリーダー 丸山 千秋

2025年4月15日(火)から16日(水)に第30回都医学研国際シンポジウムを開催いたしました。脳科学における革新的な知見を共有し、国際的な研究交流を促進することを目的とし、国内外のトップランナー研究者をアメリカ、イギリス、フランス、スペイン、ブルガリア、台湾と様々な国より招聘しました。3月より医学研に滞在していたOxford大学のZoltán Molnár教授も当シンポジウムのオーガナイザーとして加わっていただき、活発な議論をリードしました。

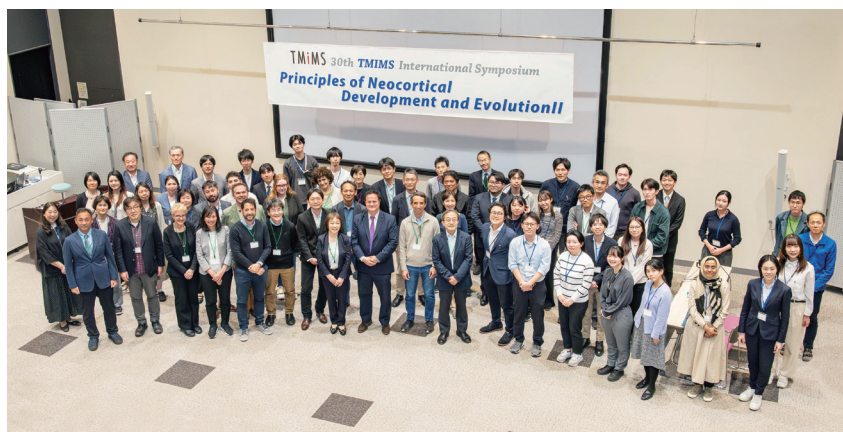
私たちの脳、特に大脳新皮質の精巧な構造とその進化メカニズムの解明は、長年の研究課題です。胎児期に神経細胞が秩序正しく配置され、神経回路が形成されるプロセスは、脳・神経疾患の理解にも不可欠です。本シンポジウムは、2019年に開催された前回に続く第2弾として、脳の発達メカニズム、進化の謎、分子レベルの洞察に焦点を当てた議論が展開されました。シンポジウムは2日間にわたり、招待講演、ショートトーク、ポスターセッションで構成され、脳科学の最前線を垣間見ることができました。

「1. 脳の進化と多様性」のセッションでは、神経発生プロセスの種差と共通性やヒト脳の特異的発達メカニズムに焦点を当てた発表がありました。ネアンデルタール人由来のGLI3遺伝子変異をマウスに導入すると、骨格・神経細胞密度に大きな影響があったという興味深い内容や、ヒト特異的Notch2NL遺伝子が脳サイズ増大に寄与し、その変異が小頭症と関連する可能性等の発表がありました。「2. 脳発生における細胞動態と大脳皮質形成」セッション

では、神経幹細胞の多様なサブタイプとそれぞれの細胞での遺伝子発現調節が皮質の拡大とシワ形成のパターンを制御することや、「3. 転写因子と神経分化」のセッションは、大脳皮質の発達における転写因子COUP-TFI、Zbtb20、NFIファミリーの役割に焦点を当て、脳領域特異性と境界形成、神経細胞分化の分子メカニズムに関する発表がありました。「4. 大脳皮質の発達における一過的な細胞の役割」のセッションではサブプレート(SP)層の進化的な拡大と遺伝子、カハールレチウス(CR)細胞の生と死のメカニズムと病態への影響、成体残存SP細胞の役割と認知障害についての知見を共有しました。最後に「5. 神経活動と外部環境因子」のセッションで脳発達の多角的な調節メカニズムに焦点を当て、脳脊髄液の役割と脳進化、神経ミクログリア相互作用の活動依存性と性差等について議論しました。

本国際シンポジウムは、脳の発生・進化に関する最先端研究の発表と、世界をリードする研究者間の密接な意見交換の場として実り多きものとなりました。参加者からは、「分野のトップランナーの研究に触れ、深く議論できた貴重な場であった」「2日間の交流を通じて国際的な共同研究の可能性が広がった」といった声が多数寄せられました。

都医学研は今後も、このような国際的な学術交流を通じて、医学研究のさらなる発展と、その成果の社会実装に貢献してまいります。ご登壇、ご参加いただいた皆様に心より感謝申し上げます。



TMIMS 30th International Symposium の閉会后、国内外の研究者が一堂に会し、集合写真を撮影いたしました。



熱心に質問する Zoltán Molnár 教授

2025年度 第1回 都医学研都民講座（2025年4月26日 開催）

## こころの病の早期発見と早期治療

依存性物質プロジェクトリーダー 池田 和隆

「2025年度第1回都医学研都民講座」は、若年層のメンタルヘルス向上を目指し、精神医療の第一線で活躍する水野雅文院長を講師に迎え、開催しました。近年、若年層における精神疾患の罹患率と自殺率の増加が社会的な課題となっており、早期発見と適切な治療の重要性が高まっています。

本講座で私は、依存症の多様な対象（インターネット、ギャンブル、買い物などの行動、アルコール、薬物、市販薬などの物質）や、その問題の深刻度（軽微なものから犯罪レベルまで）について解説しました。

また、依存症が生物の根源的な性質である「好む」という感情と深く関わっている点を説明しました。さらに、遺伝的要因が依存症リスクに影響を与えることから、遺伝子検査が早期発見に貢献する可能性について言及し、ゲノム解析の進歩により、個人の遺伝子タイプに基づいたテーラーメイド医療の実現が近づいている現状を紹介しました。

続いて水野先生からは、日本のメンタルヘルスの現状について、詳細なデータに基づいた解説がありました。驚くべきことに、現在、精神科の患者さんは全国で600万人を超え、特に10代の若年層で心の不調を訴える方が増えています。水野先生は、若年層の精神疾患は学業や社会生

活に大きな影響を及ぼすこと、そして自殺という悲しい結果につながるケースがあることを指摘されました。また、コロナ禍における女性の自殺増加など、社会情勢が心の健康に与える影響についても深く掘り下げられ、早期発見・早期治療の重要性を強く訴えられました。

講演後のアンケート結果では、「自分が若いころは精神疾患は特別な病気のように考えていましたが、同時に家族性があるとも感じていました。情報が発達し、個別化が進んでいる現在、誰でも発症リスクがあるのではと考えるようになっていますが、中でも高校生～大学生の女子で希死願望が強いというデータに不安を覚えました。親が扱うには難しい年代の子供達であること含め教育の場での協力を切に願います。」などの感想が多数寄せられ、皆様からの関心の高さが伺えました。今回の講演を通じて、心の病に対する理解が深まることを期待しています。

## 講師



### 池田 和隆

- 依存症問題は多岐にわたり、軽微なものから犯罪レベルまで様々である。
- 遺伝的要因も依存症リスクに影響することから、遺伝子検査が早期発見に貢献する可能性がある。
- 社会が依存症を偏見なく理解することも重要。



### 水野 雅文 院長 社会医療法人 あさかホスピタル 院長 / 松沢病院 前院長

- 精神科を受診する患者数は年々増加しており、特に10代の受診者が最も多い病院もある。
- 社会情勢（コロナ禍など）が心の健康に与える影響を解説。

2025年度 第2回 都医学研都民講座（2025年6月19日 開催）

## 鳥インフルエンザと私たちの暮らし：正しい知識で正しく対応

感染症医学研究センター 感染制御ユニットリーダー 安井 文彦

「2025年度第2回都医学研都民講座」は、鳥インフルエンザウイルスへの理解を深めることを目的に、北海道大学大学院獣医学研究院の迫田義博教授を講師に迎え、対面とオンラインのハイブリッド形式で開催されました。高病原性鳥インフルエンザウイルスは、鶏などに大きな被害をもたらすため、畜産業界にとって深刻な感染症の一つです。

また、1997年に中国でヒトへの感染例が初めて報告されて以来、まれではあるものの、世界中で継続的にヒトの感染が報告されています。

まず、私から「高病原性鳥インフルエンザウイルス感染に対する予防と治療の基礎研究」と題して、当ユニットで進めている研究について紹介しました。日本では、2016年度から高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染流行に備え、流行予測株を選定してプレパンデミックワクチンを備蓄しています。しかし、既存のプレパンデミックワクチンは高い安全性を持つ一方で、ワクチン作製に使用したウイルス株とは異なる変異株に対する予防効果が減弱することに課題はあります。そこで、我々は高度弱毒化ワクシニアウイルスベクターを用いた鳥インフルエンザワクチンを新規ワクチン候補として開発し、動物モデルを用いてそのワクチン効果の長期持続性と異なるウイルス株に対する幅広い有効性について報告しました。また、新規治療薬開発に関する研究では、既存のインフルエンザ治療薬とは異なる作用機序を持つ特殊環状ペプチドを開発し、ウイルス感染後の日数が経過した場合でも治療効果を示す可能性があることをお話ししました。

続いて、迫田教授から鳥インフルエンザウイルスの基

礎、疫学調査、そして応用研究に至るまで幅広い内容でご講演いただきました。鶏に感染した場合に高い致死性を示す「高病原性」鳥インフルエンザウイルスの特性、その鳥インフルエンザウイルスが渡り鳥によって運ばれて世界中に広がっており、日本では渡り鳥の飛行ルートに沿ってウイルスが持ち込まれている現状についてお話しいただきました。この環境中のウイルス量が増加することで、養鶏場内の鶏や他の動物種などに感染リスクが高まるため、養鶏場などでの衛生対策を徹底することが感染リスクを下げることに繋がるとご説明されました。また、鶏や鴨にワクチンを接種している国がある一方で、日本ではなぜ殺処分で対応しているかについて、水面下でのウイルス感染拡大リスクや市場経済上の難しさなどを例に大変分かりやすく詳細に解説していただきました。さらに、迫田教授の研究室でキタキツネから分離したウイルス株が現在のプレパンデミックワクチン株に認定された事例が紹介され、基礎研究がワクチン製造へと発展した貴重な例として示されました。最後に、絶滅が危惧されている希少鳥への対策として、抗インフルエンザ薬によるオジロワシの治療研究を紹介いただきました。

講演内容に対して複数のご質問をいただき、講演後のアンケートでも本講演が好評だったことを知り、迫田教授に講師をお引き受けいただけたことに改めて感謝しております。鳥インフルエンザは、私たちの生活に直接的・間接的な影響を与える重要な課題です。この講演が、皆様の理解を深める一助となれば幸いです。

### 講師



#### 安井 文彦

- ベクターワクチン技術を用いた次世代ワクチンの開発動向について解説。
- 既存ワクチンを上回る有効性と利便性を両立する可能性を示す。
- 新たな治療薬候補「iHA-100」の作用機序と、感染後期での効果に関する研究成果を紹介。



#### 迫田 義博 教授 北海道大学 大学院獣医学研究院院長

- 渡り鳥による世界的な拡散と感染のメカニズムを解説。
- 畜産業・野生動物・ヒトへの影響とその対策を解説。
- 最新研究結果とその応用を紹介。

### イベントの目的と全体概要

東京都は「科学技術週間」期間中、4月19日に小・中学生を対象とした科学技術イベント『Tokyo ふしぎ祭(サイ)エンス2025』を日本科学未来館で開催しました。青少年やその保護者等、都民の科学技術への更なる関心と理解を深めるとともに、科学技術の振興を図ることを目的とし、**25の団体が出展**しました。

東京都医学総合研究所は、「DNAの形を見ながら、生命の仕組みを学ぼう」と題し、3つの体験型企画を実施しました。



### 企画2: DNA 鑑定で犯人を捕まえよう!

ストーリー仕立てで、DNAの「電気泳動」という実際の分析手法を体験。

光るDNAを観察し、ミステリーを解き明かすドキドキの実習です。宮岡佑一郎プロジェクトリーダーと大学院生スタッフが丁寧に解説しました。

人のDNAをくらべてみよう



- ✓ 参加した小学生から**大きな歓声**が上がり、大いに盛り上がりました。
- ✓ 初めて使うピペットマンに苦戦しながらも、**参加者全員が実験に成功**しました。
- ✓ 「**難しかったけど、楽しかった!**」という声をたくさんいただきました。

### 企画1: ブロッコリーからDNAを取り出そう!

ブロッコリーをすり潰しDNAを抽出し、エタノールを加えるとDNAが白い沈殿として見えてくる実習です。



- ✓ DNAが見えた時のお子さん以上の**親御さんのリアクション**が印象的でした! 「DNAってこんなに簡単に見られるんだ!」という声も。
- ✓ 「このDNAを顕微鏡で見たら二重らせんに見えるのですか?」と**科学への探求心あふれる質問**も多数寄せられました。
- ✓ DNAの沈殿に触る体験も大好評! お子さんだけでなく親御さんも一緒に楽しんでいました。

### 企画3: DNAの二重らせんを作ろう!

ビーズを使ってDNAの二重らせんストラップを作成しました。科学を身近に感じるきっかけを提供しました。

- ✓ 持ち帰れる作品は、ご家族との**会話のきっかけ**にもなりました。
- ✓ 完成したストラップを見て、参加者の皆さんの笑顔が印象的でした。

### まとめ

ご参加いただいた皆様方が、今回の体験をきっかけに、少しでも科学に興味を持っていただけたら幸いです。東京都医学総合研究所は、今後もこのような体験を通じて、青少年や都民の皆様が科学の面白さや重要性を体感できる機会を積極的に提供してまいります。

### 編集後記

都医学研NEWS第59号をお読み頂きありがとうございます。今号では、まず2025年度から新しくスタートした「品質管理プロジェクト」について山野晃史リーダーから紹介して頂きました。細胞内小器官の品質管理メカニズムを解明し、病気の予防や治療法の開発に向けた基盤を築くことを目指しています。続いてトピックスとして「加齢による認知機能低下を予防」、「コロナ禍での学校生活のメンタルヘルス」、「体が麻痺した患者の新しい治療法」など、いくつかの研究成果を取り上げました。「創業を目指したバイオエンジニアリング」についての医学研シンポジウムや、「大脳皮質構築の原理とその進化メカニズム」についての国際シンポジウムが開催され、最先端の研究が発表され、新しい知見を共有しました。また、「こころの病の早期発見や早期治療」、「鳥インフルエンザと私たちの暮らし」についての都民講座も開催されました。このように医学研は、分子や細胞といったミクロの世界から、組織・臓器、疾患、社会・環境といったレベルまで、多様な生命科学の基礎研究、臨床研究、社会医学研究を行っています。引き続き、皆様の健康増進に寄与できるよう、研究活動を進めてまいります。

# 都医学研 NEWS

Oct. 2025 No.059

2025年10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・バブル配合率60%再生紙を使用