

都医学研 NEWS

Jan. 2026 No.060

CONTENTS

◆特集	1
・年頭所感	
◆Topics	4
・思春期に男女のメンタルヘルス格差が拡大 ー日英両国の出生コホート研究から明らかにー	
・肝臓の中性脂肪代謝の恒常性維持に関するアポリポタンパク質の新たな仕組みを発見	
・閉経が早い女性は認知機能の低下が進む可能性がある イングランド高齢者コホートのデータ解析から	
・肢帯型筋ジストロフィー R1 責任遺伝子産物カルパイン 3 のプロテアーゼ活性の役割を解明	
・薬の副作用メカニズムに関わる新たなゲノム制御領域を発見 ーヒト肝細胞における薬剤誘導性エンハンサーを網羅的に解析ー	
◆開催報告	9
・2025年度 第3回 都医学研都民講座	
・2025年度 第4回 都医学研都民講座	
・2025年度 第49回 サイエンスカフェ in 上北沢	
・2025年度 都医学研夏のセミナー「基礎・技術コース」開催報告	
・2025年度 都医学研夏のセミナー「難病の地域ケアコース」開催報告	
◆編集後記	12

年頭所感



所長
正井 久雄

あけましておめでとうございます。

猛暑続きだった昨年の夏も、いつの間にか過ぎ去り、短かった秋を経て、一年が、驚くべき早さで過ぎてゆくのを多くの方が感じておられるのではないのでしょうか。矢のように過ぎた昨年を振り返り、新しい年を展望したいと思います。

2025 年を振り返って

2025 年の研究所は 3 月に成田友代先生を理事長に迎え、新たな体制でスタートしました。また、第 5 期プロジェクト研究が開始し、81 件の応募の中から選定した、品質管理プロジェクト（山野晃史リーダー）、心不全プロジェク

ト（中山幸輝リーダー）、幹細胞制御プロジェクト（指田吾郎リーダー）の 3 つのプロジェクトが新たに加わりました。

新たな研究体制で開始した昨年も重要な論文が多く発表されました。視覚病態プロジェクト（原田高幸リーダー）は、視神経再生を促進する分子として、細胞質分裂に関する Augmin 複合体の構成因子の一つ HAUS7 を同定し、Science Advances 誌に発表しました。成果は緑内障や視神経外傷に対する効果的な視機能回復法の開発に繋がります。ゲノム医学研究センター（川路英哉センター長）は、ヒト肝細胞における薬剤誘導性エンハンサーを網羅的に解析することにより、薬の副作用メカニズムに関わる新たなゲノム制御領域を発見し Nature Communications 誌 に発表しました。成果は、医薬品による治療効果や副作用の個人差を正確に把握する上での手掛かりとなり、個別化医療の高度化へ向けた基盤となります。体内時計プロジェクト（吉種光リーダー）は、最先端の質量分析技術を駆使し、約 1.9 万個のマウスタンパク質の概日変化のデータベースを構築し、Molecular Cell 誌に発表しました。この成果は、概日リズムのメカニズムと、その異常が私たちの健康に及ぼす影響を解明するために、極めて重要な情報を提供します。他の多くの研究成果は研究所 HP のトピックス欄をご覧ください。普及事業では、都民講演会、

年頭所感

サイエンスカフェ、シンポジウムなどに多くの方が来ていただきました。また、HPでは、60本近くの医学、生命科学に関する最新の世界の研究成果の紹介記事を掲載し、都民の皆様の健康と医療に関する有用な情報を広く発信、普及することに努めました。

2026年を展望して

東京は人口・経済規模のいずれにおいても一国に匹敵する世界有数の都市であり、このような大都市では、新興感染症や大規模災害といった急性の危機から、高齢化社会に付随する疾患や精神健康問題まで、都民の健康を脅かすさまざまな課題が想定されます。東京都医学総合研究所（都医学研）は、東京都における医学研究の拠点として、こうした多様な医学上の課題に関する研究を行い、都民の医療・健康・福祉を将来にわたり支え、その成果を社会に還元することを使命としています。

中長期的視野に立ち、多様な先端的・複合的な生命・医学研究を強力に推進することにより、将来にわたり都民・国民の医療や健康に大きな変革をもたらす革新的な発見を行い、その成果を広く発信・普及させることで、臨床応用や早期実用化を加速させ、その社会実装を目指します。これにより、都医学研は国内外に広く認知される研究所となり、科学技術都市としての東京のプレゼンスを向上させると共に、未来の生命・医学研究を担う人材を惹きつけ・育成することにもつながります。

2026年は、新プロジェクトもすべて揃い、第5期プロジェクトをさらに加速させる重要な年となります。当研究所の強みは、分子・細胞・動物レベルの基礎研究から、疾患研究、さらには社会と人間の健康を考える社会医学研究まで、多様な専門性を持つ研究者が集まっていることです。これらの知見を融合させ、「シナジー（相乗効果）」を最大限に発揮し、研究所の特性を最大限にいかし、多層的・総合的な視点から生命と疾患の謎に挑んでいきたいと考えています。そのために、研究者同士が研究室や手法の垣根を越えて自由に議論し、新たな研究が次々と生まれるような、開放的な環境作りを一層推進します。研究所に在籍するメ

ンバー全員が、日々、研究やそれぞれの業務において創造性の高い仕事をできるような、そして、研究所に毎日来るのが楽しみと思えるような研究所を目指します。

年頭に思うこと

昨年も日本人研究者のノーベル賞受賞という喜ばしいニュースがありました。私たちの関係する分野では免疫の暴走にブレーキをかける制御性T細胞の発見で大阪大の坂口志文特任教授が受賞されました。坂口先生は、自分への攻撃を抑えるブレーキ役のT細胞が存在するのでは、というアイデアを検証するために大学院の途中から、アイデアのきっかけとなった論文を発表した愛知県がんセンター研究所に移って実験に没頭されたということです。自説がなかなか受け入れられない時期もあったようですが、自分の発見を信じ研究を継続し、画期的な発見に至りました。坂口先生は1995年から4年間、東京都老人総合研究所の免疫病理部門長も務められました。

その成果が今、関節リウマチなどの自己免疫疾患やアレルギー、がん治療といった、多くの人々が苦しむ病の治療法開発に繋がっています。一つの発見の謎を解明しようという探究心に支えられた研究が、やがて人類の福祉に大きく貢献していく。これこそが、私たち研究者が目指すべき一つの理想の姿でしょう。

ノーベル賞受賞者が口を揃えて『自由な発想に基づいた基礎研究の重要性』を言われます。医学研がそのプレゼンスを示すためには、東京都が提供する最新の研究設備と、当研究所の特徴である多様な研究の切り口にに基づき、個々の研究者が、自分のアイデアを基盤とした生命現象、疾患発生の基盤原理の解明を進め、インパクトのある研究成果を発表する、ということこそが、最も重要であると考えています。それに必要な研究環境を提供してくださっている東京都に感謝すると共に、そのサポートに応え、研究所として、世界に誇るユニークな成果を発信し続けることが、研究所の国際的ステータスを高め、都民の健康と福祉に究極的に成果を還元するための最善の道のりです。

私は、修士の一年の時に、米国のカリフォルニア州の研

究所(DNAX 研究所)に留学する機会を得ました。遠くの、異国からやってきて、右も左もわからない若い学生を米国の人々は温かく迎えてくれました。外国人だからといって特別扱いするわけでもなく、全く他の人と同じように対応し受け入れてくれることが、私の初めての異国での滞在を心地の良いものにしてくれました。アメリカには、その国際的で開かれた研究文化への感謝と敬意を示すとともに、今後も、国や文化の違いを越えて人を温かく迎え入れる、そのような姿勢が世界の科学研究の場で保たれていくことを願っています。

私自身、研究生活の最初の9年間に米国で得た知見や経験は、科学者としての世界観を形作る大きな糧となりました。かつて私が異国の地で成長の機会を得たように、当研究所で研究する外国人研究者にとっても、ここでの経験が将来の大いなる成長の糧となることを願っています。

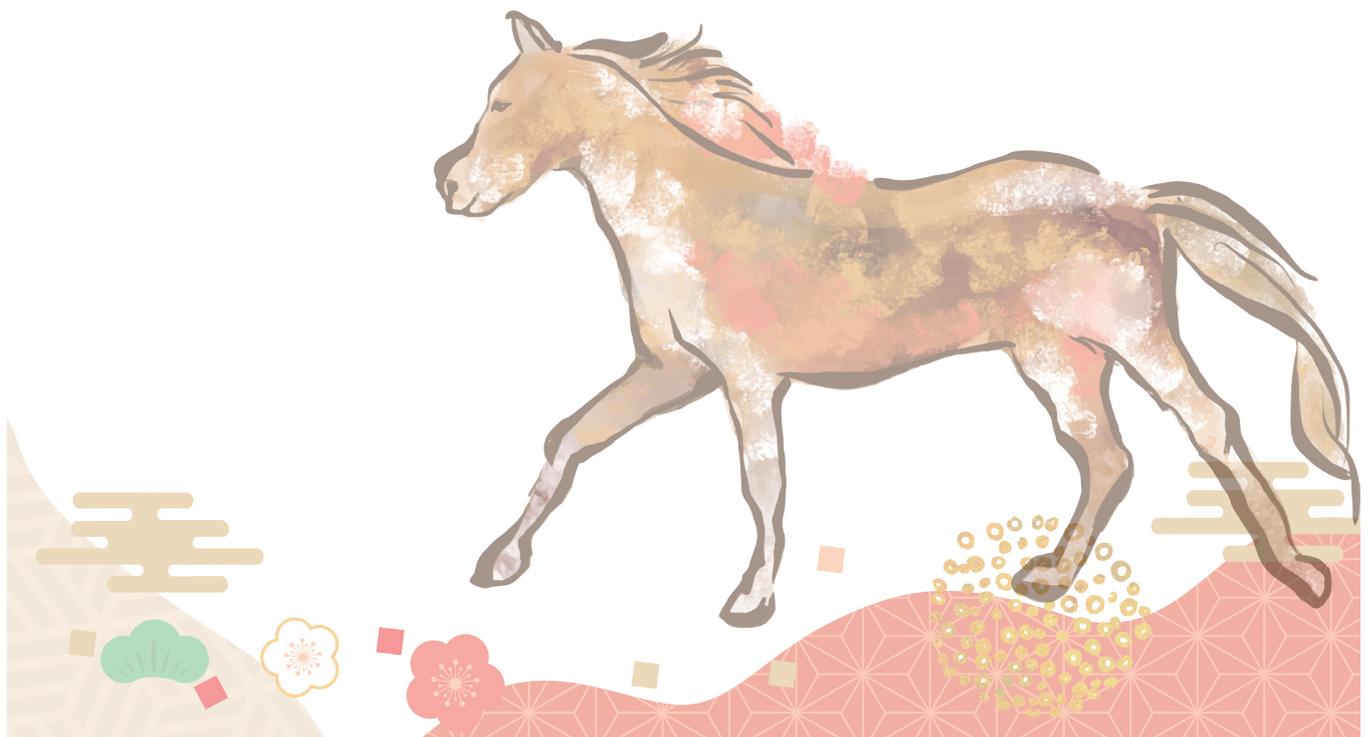
米国の科学研究の隆盛には、多様な背景を持つ研究者の貢献が大きかったと思われます。当研究所においても外国人研究者が増加する中、私はダイバーシティ(多様性)を尊重し、包摂性を推進することが、研究所、ひいては社会の発展に大きく貢献すると考えます。

2026年の干支は「丙午(ひのえうま)」

本年(2026年・令和8年)の干支は「丙午(ひのえうま)」です。「丙」は十干の3番目で、太陽の光がさんさんと降り注ぎ、万物が明らかになる様を表します。「午」は十二支の7番目で、物事の転換点や頂点を意味します。この二つが合わさった「丙午」は、これまでの努力が太陽の光に照らされて大きな成果として実を結び、エネルギーに満ち溢れて次のステージへと飛躍する力強い年であるという解釈もできます。第5期プロジェクトが2年目に入り、本格的な発展期を迎える当研究所にとって、まさに研究が大きく花開き、飛躍を遂げる一年となることを期待させる、誠に幸先の良い干支と言えるでしょう。

地球上のさまざまな課題が山積みする現代において、世界中の人々が互いの違いを乗り越え、英知を結集し、各々の立場の違いはあっても、共に手を取り合えるようなレジリエンスの高い社会を作ってゆくことの重要性を感じています。私たちは、医学・生命科学の研究を行い、疾患の予防、治療法の開発などを通じ、世界の人々の健康の増進に貢献すべく、引き続き全力を尽くしていく覚悟です。

皆様一人ひとりにとって、健康で実り多い幸多き1年となることを祈念して、私の年頭のメッセージとさせていただきます。



思春期に男女のメンタルヘルス格差が拡大 —日英両国の出生コホート研究から明らかに—

社会健康医学研究センター 副参事研究員 山崎 修造

社会健康医学研究センターの山崎修造副参事研究員、東京大学の笠井清登教授らは、英国ロンドン大学キングスカレッジのジェンマ・ノウルズ講師と共同で「思春期に男女のメンタルヘルス格差が拡大—日英両国の出生コホート研究から明らかに—」について発表しました。

この成果は、国際学術誌 Lancet Child and Adolesc Health（電子版）に日本時間 2025 年 3 月 19 日に掲載されました。

当研究所 社会健康医学研究センターの山崎修造副参事研究員、西田淳志センター長、国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科精神医学分野の笠井清登教授（東京大学国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構（WPI-IRCN）主任研究者）らは、英国ロンドン大学キングスカレッジのジェンマ・ノウルズ講師と共同で、日英両国の若者におけるメンタルヘルスの男女格差について国際比較研究を実施しました。

思春期に生じる心の男女差

思春期は、心と体が大きく変化し、さまざまな課題に直面する時期です。この時期に、気分の落ち込みや不安といった「心の健康」に男女差が生まれ、年齢とともに広がっていくことが、世界的に注目されています。私たちの研究チームは、この男女差が社会や文化によってどのように異なるのかを明らかにするため、日本とイギリスの若者を対象に国際比較研究を行いました。

東京とロンドンの若者を追跡調査

研究では、東京の約 3,000 人とロンドンの約 4,300 人の子どもたちを、12 歳・14 歳・16 歳の 3 回にわたって追跡しました。どちらの国でも同じ基準で抑うつ症状を測定できるよう慎重に確認し、成長に伴う変化の速さを比較しました。また、調査に参加した若者自身が研究者と協働する「コ・プロダクション（共同創造）」の形式で研究を進めた点も特徴です。

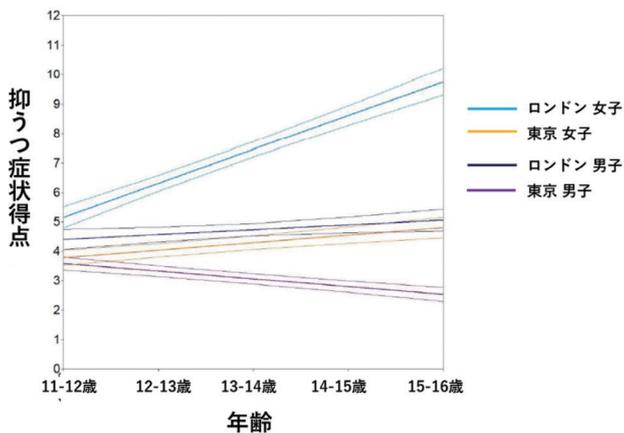


図1：ロンドンと東京の若者の抑うつ症状の軌跡

男女差は両国で拡大、ロンドンではより急速に

分析の結果、東京でもロンドンでも、年齢が上がるにつれて女子の方が男子よりも気分の落ち込みを感じやすくなり、男女の差が広がっていました。さらに、その広がり方はロンドンの方が急速で、ロンドンの女子は東京の女子に比べて約 4 倍の速さで抑うつ症状が進んでいました。

若者とともに「なぜ」を考える

「ジェンダー平等が進んでいるはずのロンドンで、なぜこのような結果が生じたのか」。研究チームはこの問いを、調査に参加した若者たちと一緒に考えました。話し合いの中から、ロンドンの若者は東京の若者よりも、若いころから大人としての役割や責任を担う機会が多く、社会の中で男女間の格差をより早い年齢から経験している可能性が示唆されました。

このように、若者とともに結果を解釈していくことも、コ・プロダクション研究の重要な意義です。

社会全体で若者の心を支えるために

今回の研究は、思春期のメンタルヘルスの問題が、個人の心の弱さではなく、社会の構造や文化と深く関係していることを示しています。すべての若者が健やかに成長できるようにするためには、学校や家庭だけでなく、社会全体で若者を取り巻く環境を見直していくことが大切です。都医学研では、こうした国際的な知見をもとに、学校や地域社会で若者の心の健康を支える実践研究を今後も進めていきます。

【用語説明】

- 1) コホート研究：特定の集団を長期間追跡し、時間による変化を調べる方法。
- 2) コ・プロダクション（共同創造）：研究者だけでなく、調査の当事者（ここでは若者）が対等な立場で研究に参加する取り組み。

【論文】

Knowles G, Stanyon D, Yamasaki S, Miyashita M, Gayer-Anderson C, Endo K, Usami S, Niimura J, Nakajima N, Baba K, Richards TS, Kitisu J, Hashi A, Clement-Gbede KS, Tettey N, Davis S, Lewis K, Buckley V, Moreno-Agostino D, Putzgruber E, Crudgington H, Woodhead C, Priestley K, Keyes KM, Dyer J, Ando S, Kasai K, Hiraiwa-Hasegawa M, Morgan C, Nishida A; Tokyo Teen Cohort Young Persons Advisory Group. Trajectories of depressive symptoms among young people in London, UK, and Tokyo, Japan: a longitudinal cross-cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2025 Apr; 9 (4):224-233. doi: 10.1016/S2352-4642 (25) 00059-8

肝臓の中性脂肪代謝の恒常性維持に關与するアポリポタンパク質の新たな仕組みを発見

感染症医学研究センター 免疫制御ユニットリーダー 山根 大典
研修生 篠崎 ことみ

当研究所免疫制御ユニットの篠崎ことみ研修生、山根大典ユニットリーダーらの研究グループはお茶の水女子大学・市育代教授らのグループとの共同研究により、肝細胞におけるアポリポタンパク質を介した新たな脂質代謝制御システムの存在を明らかにしました。

研究成果は、2025年4月1日に米国科学誌 Journal of Lipid Research オンライン版に掲載されました。

肝臓の中性脂肪を管理する仕組み：ApoEがApoBを助ける「バックアップ機能」とは

私たちの体にとって大切な「脂肪」は、肝臓で形を変え、必要に応じて全身に運ばれています。この「脂肪の運搬」がうまくはたらかないと脂肪肝の原因となりますが、肝臓の外へ脂肪を送り出す際に欠かせないのが、「アポリポタンパク質B (ApoB)」というタンパク質です。ApoBは、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質 (MTP) の助けを得て脂肪 (中性脂肪) を積み込み、血液中に送り出します。

ApoB以外にも「アポリポタンパク質E (ApoE)」というタンパク質が存在します。ApoEは、肝炎ウイルスやインフルエンザウイルスが私たちの細胞に感染する効率にも影響を与えるなど、様々な役割を持つことが分かっています。最近の研究では、ApoEの遺伝子型が「脂肪肝」のなりやすさに関係することも明らかになりました。

では、もしApoBのはたらきが弱まって、脂肪がうまく運べなくなったとき、ApoEはどのような役割を果たすのでしょうか。この疑問に焦点を当てたのが、今回の研究です。

研究でわかったこと

1. ApoBがはたらかないとApoEが増える
ApoBのはたらきを阻害すると、ApoEの遺伝子の量が増え、細胞内でApoEを作るのはたらきが活発になることがわかりました。これは、ApoBによる脂肪の運搬が滞ると、ApoEがピンチヒッターのように応答して増えることを強く示唆しています。
2. ApoEが脂肪を「排出」する手助けをする
ApoEがスムーズに分泌されるためには、特定の脂

肪 (中性脂肪) が肝臓で作られることが必要です。特に「DGAT1」と「DGAT2」という二つの酵素が中性脂肪を作ること、ApoEが肝臓の外へ出ていく準備が整うことがわかりました。

さらに、ApoBのはたらきだけを阻害しても、肝臓内に脂肪が異常にたまることはほとんどありませんでした。しかし、ApoBもApoEもはたらかない状態では、脂肪が増えてしまいました。このことから、ApoBのはたらきが弱まった時に、ApoEが「バックアップ」として機能し、脂肪を肝臓の外に排出することで、肝臓に脂肪がたまるのを防いでいる可能性が明らかになりました。

3. ApoEには特別な「コーティング」も

上記の発見は、研究でよく使われる肝がん由来の培養細胞で見つかった現象ですが、ヒトの正常な肝細胞では、ApoBのはたらきが弱まった際に、ApoEに「シアル化」という特別な修飾 (いわば「コーティング」) が加わることが明らかになりました。この修飾は、ApoEを含むリポタンパク質の血液中での安定性に影響する可能性があると考えられます。

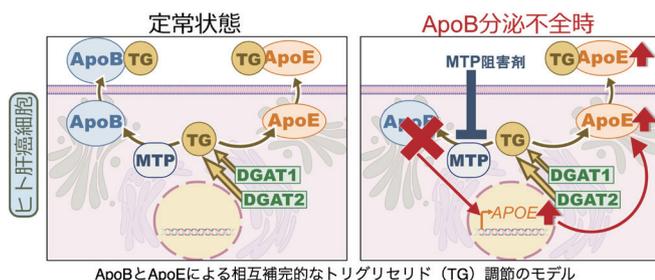
今後の展望

今回の研究は、ApoEがApoBの「代わり」を務めることで、肝臓が中性脂肪を適切に管理する仕組みを明らかにしました。

この発見は、C型肝炎やB型肝炎ウイルスが、アポリポタンパク質をまとめて細胞の外に出て行く仕組みとも関連していると考えられます。さらに、ApoEの遺伝子型は、脂肪肝だけでなく、アルツハイマー病の発症リスクとも深く関連していることが知られています。今回の成果は、これらの病気の原因解明や、将来的な治療法の開発につながる重要な手がかりとなることが期待されます。

【論文】

Shinozaki K, Honda T, Yamaji K, Nishijima E, Ichi I, Yamane D. Impaired ApoB secretion triggers enhanced secretion of ApoE to maintain triglyceride homeostasis in hepatocellular cells. *J Lipid Res.* 2025 May;66(5):100795. doi: 10.1016/j.jlr.2025.100795. Epub 2025 Apr 1



ApoBとApoEによる相互補完的なトリグリセリド (TG) 調節のモデル

図1

閉経が早い女性は認知機能の低下が進む可能性がある イングランド高齢者コホートのデータ解析から

心の健康ユニット・東北大学大学院医学系研究科精神看護学分野 中西 三春
社会健康医学研究センター長 西田 淳志

心の健康ユニット・東北大学大学院医学系研究科精神看護学分野の中西三春准教授および当研究所 社会健康医学研究センターの西田淳志センター長らの研究グループは、イングランド高齢者コホート研究 ELSA のデータを基に、閉経の年齢と認知機能との関連を調査しました。

本研究結果は、2025年4月15日(火)午後8時(日本時間)に認知症とアルツハイマー病に関する専門誌、Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association にオンライン掲載されました。

今回は、女性の皆さんに深く関わる「閉経」の時期と、私たちの脳の働きである「認知機能」の関係について、最新の研究結果をわかりやすくお伝えします。

に重要な役割を担っているかもしれない、という貴重な報告です。

なぜ、この研究が注目されるのでしょうか？

一般的に、女性は男性と比べて認知症になるリスクが高いことが分かっています。この男女差は単に長生きというだけでは説明がつかず、閉経に伴う「女性ホルモンの減少」がその一因ではないかと注目されてきました。これまでの研究では、閉経が早かった女性は認知症と診断されるリスクが高いという報告がありましたが、認知機能が加齢と共にどう変化するのか、また認知症のリスク要因であり閉経年齢とも関係する「うつ症状」がどう影響するのかは、まだ不明でした。

今後の展望と私たちの未来

今回の研究では、ホルモン補充療法と認知機能の維持との直接的な関連を示す結果はありませんでした。これは、治療で補充される女性ホルモンと体内にある女性ホルモンとでは認知機能との関係が異なるのかもしれませんが、有効な対応策を確立するためには、今後、女性ホルモンが認知機能の老化にどのように影響するのか、その詳しいメカニズムが解明される必要があることを示しています。

【論文】

Nakanishi M, Yamasaki S, Stanyon D, Miyashita M, Nakashima T, Miyamoto Y, Ogawa A, Ando S, Nishida A. Associations among age at menopause, depressive symptoms, and cognitive function. *Alzheimers Dement*. 2025 Apr;21(4):e70063. doi: 10.1002/alz.70063

今回の研究で何が明らかになったの？

東北大学と東京都医学総合研究所の研究グループは、英国の大規模な調査データ（イングランド高齢者コホート研究 ELSA）を用いて、男性4,286人、女性4,726人を対象に、閉経の年齢と性別の違いによって、2年間での認知機能の変化に違いがあるかを検証しました。解析にあたっては、うつ症状の重さや、婚姻状況、学歴、孤独感、身体活動レベル、喫煙、飲酒、肥満、高血圧、糖尿病、脳卒中、悪性腫瘍といった、他の認知症リスク要因の影響も網羅的に調整（考慮して分析）しました。認知機能の評価には、見当識（時間や場所の把握）、直後再生・遅延再生（記憶力）、言語流暢性（言葉の想起能力）といった指標が用いられました。

1. 閉経が早かった女性は、認知機能の低下がより進む
具体的には、50歳以上で閉経した女性と比べ、40歳未満で閉経した女性は、2年間のうちに記憶力や言葉の流暢さといった認知機能が、より大きく低下していることがわかりました。
2. 男性も、特定の女性群と比べると認知機能が低下していた
男性は、50歳以上で閉経した女性と比べると、うつ症状が軽いにもかかわらず、2年後の認知機能がより低下していました。

これらの結果は、うつ症状などの影響を調整してもなお、「女性ホルモンの減少や欠乏が、認知機能の低下に関わっている可能性が高い」ことを強く示唆しています。つまり、女性ホルモンが脳の健康維持

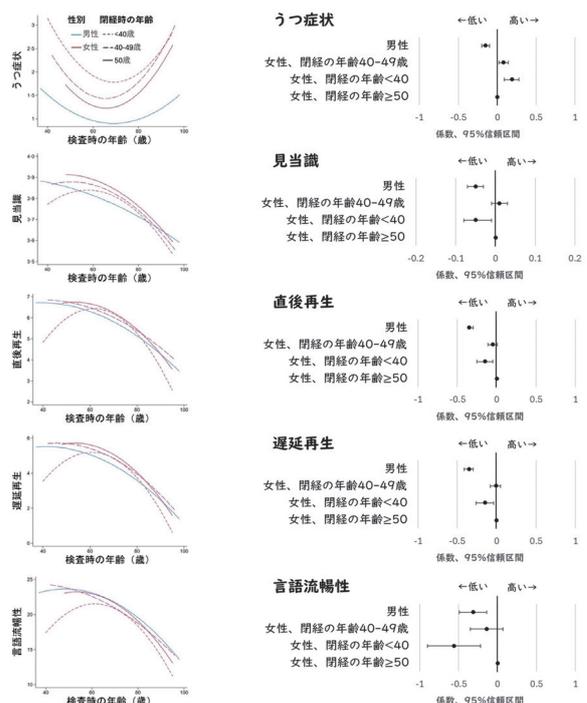


図1 加齢に伴ううつ症状・図2 性別・閉経年齢によるうつ症状・認知機能の2年後の変化

肢帯型筋ジストロフィー R1 責任遺伝子産物カルパイン3の プロテアーゼ活性の役割を解明

カルパイングループ 主席研究員 久恒 智博
カルパインプロジェクトリーダー（当時） 小野 弥子

当研究所カルパイングループの久恒智博主席研究員、小野弥子プロジェクトリーダー（当時）らは、肢帯型筋ジストロフィー R1 (LGMDR1) の責任遺伝子産物「カルパイン3」の筋細胞における動態の解明とその基質の同定に成功しました。本研究成果は、4月23日付け発行の米国科学雑誌「Journal of Biological Chemistry」のオンライン版に掲載されました。

なぜこの研究が重要なのでしょうか？

「肢帯型筋ジストロフィー R1」は、およそ10万人に約2人という割合で発症する希少な病気です。患者さんの多くは思春期以降に筋肉の力が徐々に低下し、30歳前後で車椅子が必要になることもあります。現在のところ、根本的な治療法は見つかっていません。

この病気の原因は、「カルパイン3」というタンパク質がうまく働かないことだと分かっていました。カルパイン3は、他のタンパク質を分解する「プロテアーゼ」という酵素の一種です。しかし、このカルパイン3が「筋肉の中でいつ、どこで、どのように活性化し、一体何を分解しているのか」という肝心の部分が、これまで詳しく分かっていませんでした。この「いつ、どこで、何を」という謎を解くことが、病気のメカニズム解明の鍵だったのです。

今回の研究で何がわかったのでしょうか？

研究グループは、カルパイン3が活性化するとき起こる「自己消化」という現象に注目しました。

1. 「動いているカルパイン3」を見つける新兵器を開発！
カルパイン3が活性化して自己消化を起こすと、その形が少しだけ変化します。研究チームは、この「変化したカルパイン3」だけを特異的に見つけ出す新しい抗体（AIS1抗体）の開発に世界で初めて成功しました。これにより、今まで難しかったカルパイン3が筋肉の細胞の中で「いつ、どこで、活性化しているのか」を直接観察できるようになったのです。
2. カルパイン3は、場所を移動して働く「現場監督」だった！
この新しい抗体を使って調べた結果、普段、筋細胞の特定の場所（サルコメアのMバンドという筋収縮で重要な役割を果たす部位）にいるカルパイン3が、ごくわずかなカルシウム濃度の変化が引き金となって活性化し、そこから細胞内全体（細胞質）へ移動することが分かりました。そして、カルパイン3の「自己消化」がこの局在変化に欠かせないことも判明しました。
3. カルパイン3が分解する「重要なタンパク質」を特定！
さらに研究を進めた結果、活性化したカルパイン3が細胞質に移動した後、「スペクトリン」と「タリン」という2つのタンパク質を分解していることを突き止めました。これらは筋肉の形を保つ「細胞の骨組み（細胞骨格）」に関わる重要なタンパク質です。つまり、カルパイン3が正常に働かないと、これらの骨組みの分解・再構築が適切に始まらず、筋肉の機能に異常が生じると考えられます。

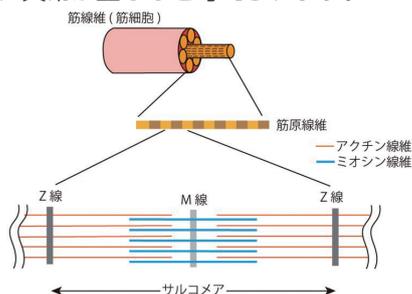


図1 筋細胞、筋原繊維とサルコメアのモデル図

今後の展望と期待

今回の研究で、カルパイン3が筋肉の中でどのように活性化し、どこに移動して、何を分解するのかという、これまで不明だった「動き」と「役割」が具体的に明らかになりました。カルパイン3の活性化には微少かつ継続的なカルシウム濃度の増加が必要であり、このようなカルシウム動態は筋収縮とも密接に関連しています。また、「スペクトリン」や「タリン」の不適切な分解が、この病気 (LGMDR1) の発症メカニズムの一部となっている可能性が強く示唆されました。

これらの発見は、「肢帯型筋ジストロフィー R1」の根本的な原因を理解する上で非常に重要な手がかりとなります。今後は、今回明らかになったカルパイン3の活性化の仕組みや、分解する相手（基質）に関する知見をさらに深めることで、病気の進行を止める、あるいは筋機能を回復させるような新しい治療法や薬剤の開発につながると期待されます。

【論文】

Hisatsune C, Shinkai-Ouchi F, Hata S, Ono Y. In situ detection of activation of CAPN3, a responsible gene product for LGMDR1, in mouse skeletal myotubes. *J Biol Chem*. 2025 Jun;301(6):108536. doi: 10.1016/j.jbc.2025.108536. Epub 2025 Apr 23.

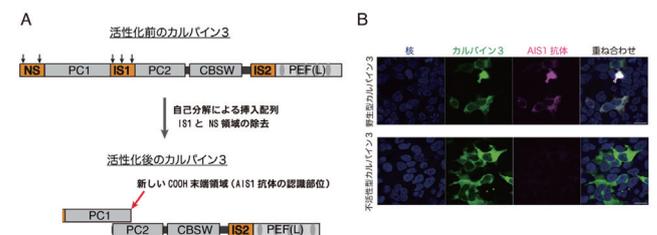


図2 活性化型カルパイン3を特異的に認識する抗体の作製

- (A) カルパイン3の自己消化による活性化の模式図。
(B) 活性化型カルパイン3を認識する抗体 (AIS1) による野生型と不活性化型カルパイン3の免疫染色

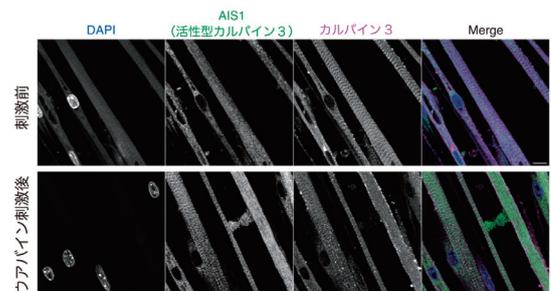


図3 カルパイン3の活性化依存的な細胞内局在変化

刺激前、Mバンドに局在するカルパイン3は、縞々に見えるが刺激後は細胞質に均一に分布する。

また、刺激前後で細胞質のAIS1のシグナル強度が増強する。

薬の副作用メカニズムに関わる新たなゲノム制御領域を発見 — ヒト肝細胞における薬剤誘導性エンハンサーを網羅的に解析 —

ゲノム医学研究センター 主任研究員 齊藤 紗希
センター長 川路 英哉

ゲノム医学研究センターの齊藤紗希 主任研究員、川路英哉 センター長らの研究グループは、ヒト肝細胞を用いて、薬の副作用メカニズムに関連する新たなエンハンサーを同定し、その機能を明らかにしました。この研究成果は、2025年4月29日(火) 18時(日本時間)に科学誌 Nature Communications オンライン版に掲載されました。

薬の効果や副作用の発現における個人差には遺伝要因が深く関与しており、これまでタンパク質をコードする領域の遺伝子多型と薬剤応答性の関係に着目した研究が実施されてきました。しかし近年、体質や疾患に関わる一塩基多型の多くが、タンパク質をコードしない遺伝子発現制御領域(シス制御エレメント)に集積していることが明らかになり、遺伝子発現のオン・オフを行うスイッチとして働くエンハンサーに大きな注目が集まっています。肝臓では、薬剤応答性転写因子 PXR がシス制御エレメントに結合し、薬物代謝酵素などの遺伝子発現を調節することが知られているもの(図1)、ゲノム全体の中で PXR が認識する部位の全体像は不明でした。今回、我々は PXR が制御する新しいエンハンサーの同定を通じて、薬の効果や副作用の発現に関わる分子メカニズムの一端を明らかにしました。

研究のポイント①:

ビタミンD代謝に関わる分子ネットワークの一端を解明

ヒト肝細胞モデルに転写活性の網羅的定量法を適用し、薬剤によって誘導されるシス制御エレメント候補を網羅的に同定しました。同定されたエレメントには、生体内ビタミンD濃度に関する表現型と相関する一塩基多型が顕著に集積しており(図2)、特に活性型ビタミンDの不活性化酵素である *CYP24A1* 遺伝子の近傍にある機能不明な領域が含まれていました。機能解析の結果、この領域が *CYP24A1* 遺伝子のエンハンサーとして機能し、その発現を左右する一塩基多型がこの中に含まれることを特定しました。さらに、これまでビタミンD代謝の研究において全く着目されていなかった *TSKU* 遺伝子が、ビタミンD代謝に関連する遺伝子群の発現に影響を与えること、および *TSKU* 遺伝子の発現を薬剤誘導的に増加させる新規エンハンサーの存在も明らかにしました。一部の薬剤では副作用としてビタミンD欠乏症が報告されていますが、本研究の結果はその分子的機序を初めて示唆する知見となります。

研究のポイント②:

抗がん剤の代謝に関与する酵素遺伝子の新たなエンハンサーを発見

UGT1A1 遺伝子はイリノテカンなどの抗がん剤の代謝に関与し、それらの副作用と密接に関連することが知られています。本研究で同定した薬剤誘導性のシス制御エレメント中から、*UGT1A1* 遺伝子の発現を増加させる2カ所の新規エンハンサーを突き止めました。さらに、これらの

エンハンサー内に *UGT1A1* 遺伝子の発現を左右する一塩基多型が存在することを明らかにしました。この研究結果は、特定の抗がん剤の副作用リスクの予測や、患者ごとに最適化された抗がん剤治療の実現に寄与するものと期待されます。

今後の期待

本研究により、薬剤応答性に関わるシス制御エレメントと、薬の副作用発現に関わる分子メカニズムの一端が明らかになりました。薬の効果や副作用発現の個人差を予見し、適切に制御することは、最適な治療計画を立てる上で極めて重要です。本成果は、このような個人差を分子レベルで正確に把握するための手掛かりを提供し、個別化医療の高度化へ向けた基盤となることが期待されます。また、ヒトゲノムの98~99%を占める非コード領域の役割は、未だ十分に解明されていません。今回の研究で確立した方法論を適用することで、この非コード領域を含めたヒトゲノム全体の機能的理解が一層進むことが期待されます。

【用語解説】

- 1) タンパク質をコードする領域: DNAの中で、タンパク質(体の重要な成分)を作る情報が書かれた部分。
- 2) 一塩基多型(いちえんきたけい): DNAの塩基配列で、1つの塩基が別の塩基に置き換わる遺伝的変異。
- 3) 遺伝子発現制御領域: DNAの中で、どの遺伝子を、いつ、どれくらいの量で作るかを制御する部分(遺伝子の「スイッチ」)。
- 4) エンハンサー: 遺伝子の働きを「オン」にして強めるDNA領域。離れた遺伝子にも影響。
- 5) シス制御エレメント(しすせいぎょえれめんと): 遺伝子発現制御領域の一種で、特定の遺伝子の近くにあり、その働きを直接制御するDNA配列。
- 6) 薬剤応答性転写因子 PXR: 薬や毒素の分解・排出酵素を作る遺伝子のスイッチを入れるタンパク質。薬の代謝に重要。

【論文】

Gotoh-Saito S, Wada R, Nishimura T, Kawaji H. Drug-induced cis-regulatory elements in human hepatocytes affect molecular phenotypes associated with adverse reactions. *Nat Commun*. 2025 Apr 29;16(1):3851. doi: 10.1038/s41467-025-59132-3.

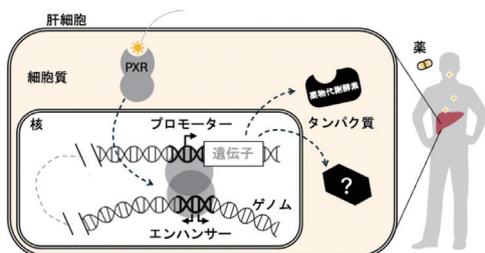


図1

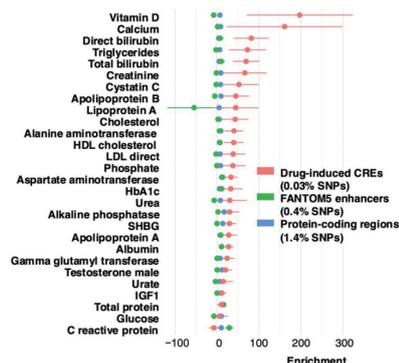


図2

開催報告

2025年度 第3回 都医学研都民講座 (2025年8月1日 (金) 開催) 光るタンパク質で科学を、社会を激変する！

体内時計プロジェクト プロジェクトリーダー 吉種 光

先日開催いたしました2025年度第3回都民講座にてまず私、吉種からは「時をカウントする体内時計の仕組み」と題し、私たちの体に備わる「体内時計」についてお話しさせていただきました。この体内時計は、単に朝起きて夜眠るリズムだけでなく、食事の消化、運動能力、学習の効率、さらにはお薬の効果にまで深く関わっています。専門的な「ゲノムDNA」という言葉は、まるで「料理本の全体」のように、そしてその中にある「遺伝子」は「一つの料理のレシピ」のように、私たちの体の設計図が書かれていると例えて、皆様に体内時計の仕組みを解説しました。体内時計のリズムに合わせて生活する「時間治療」の考え方を取り入れることで、健康的なダイエットや学習効果の向上、そして病気の予防にもつながることをご紹介し、参加者の皆様が熱心に耳を傾けてくださったことが印象的でした。

講師の永井先生は、ホタルが持つ「発光タンパク質」やオワンクラゲが持つ「蛍光タンパク質（ある色の光を当てると別の色に光る不思議な物質）」の研究を長年続けてこられました。そして、この生物が放つ微弱な光の仕組みを研究することで、「ナノランタン」という電気を使わずに非常に明るく光る物質を開発されました。このように永井先生は次々と生物が持つ力を利用して新しい技術を開発してきましたが、最近では植物の光合成のエネルギーを使って植物自体が光る「LEP (Light Emitting Plant)」を生み出すことに成功したという、お話をさせていただきました。

この「光る植物」は将来的には室内の照明として利用可能であり、街灯を設置しなくても自ら光る街路樹が並ぶ美しい通りができるかもしれません。電力消費を抑え、地球温暖化問題の解決に貢献できる可能性を秘めています。大阪万博のヘルスケアパビリオンで展示した際は、「未来の

わびさび」をコンセプトに、電源なしで光る植物が日本の伝統的な空間を彩る様子を披露し、多くの来場者の方々に感動を与えました。遺伝子組み換え生物を扱う上での法規制や、太陽光パネルと比較した環境への影響についても触れ、私たち研究者が社会と向き合いながら、より良い未来を築いていきたいという熱い思いを共有されていました。

今回の講座を通して、お伝えしたかったポイントは以下の3点です。

1. 体内時計を味方につけて、毎日を健康に、そして豊かに！
私たちの体は、時間によって最適な活動が異なります。食事の摂り方や運動のタイミングなど、体内時計を意識した生活を送ることで、体の調子を整え、健康寿命を延ばすことができると信じています。ぜひ、ご自身の体内時計のリズムを見つけて、日々の生活に役立ててみてください。
2. 光る植物が創る、持続可能で美しい未来の明かり！
永井先生たちが開発している「光る植物」は、電気を使わずに自ら光り、夜の街や室内を照らすことができます。これは、地球温暖化の原因となる電力消費を減らし、環境に優しい社会を実現するための大きな一歩です。科学の力で、持続可能な社会への貢献を目指しています。
3. 科学技術は、地球と共生する未来への扉を開く！
遺伝子組み換え技術には様々な議論がありますが、光る植物の技術は、地球環境に優しく、人々の暮らしを豊かにするイノベーションへと繋がると考えられます。科学は常に進化し、地球や社会が抱える課題を解決するための希望の光となることを、今回の講座で感じていただけたなら幸いです。



体内時計プロジェクト
吉種 光



大阪大学 産業科学研究所
永井 健治 教授



自ら光るタバコについて、紹介する永井教授。
多くの参加者が熱心に耳を傾けています。

開催報告

2025年度 第4回 都医学研都民講座（2025年9月19日（金）開催） 認知症の新しい取り組み2025

副所長・認知症研究プロジェクト 長谷川 成人

2025年9月19日（金）、社会医療法人崇徳会 田宮病院顧問で長岡崇徳大学特任教授の森啓先生を講師にお招きし、第4回都民講座「認知症の新しい取り組み 2025」が開催されました。今回は、2024年に施行された「共生社会の実現を推進するための認知症基本法（通称・認知症基本法）」の理念と意義を中心に、法律の成立はゴールではなく、魂を吹き込むのは国民一人ひとりの理解と行動であることの重要性についてお話していただきました。

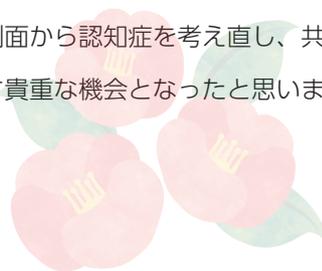
講演では、アルツハイマー病の基礎的理解と最新の医療研究について紹介され、脳内のアミロイドβの蓄積が発症の20年以上前から始まり、脳が徐々に萎縮して進行する病気であること、2024年にはアミロイドβを減らす新薬レカネマブやドナネマブが承認されたこと、病気の進行を遅らせる効果が認められた一方で、副作用や高額な医療費などの課題についてもお話されました。

続いて、認知症基本法成立の経緯に話が移りました。これまで国の施策は省庁主導のプランにとどまり、法的裏付けがなかったところに、認知症の人と家族を社会全体で支える仕組みの必要性を痛感し、議員や厚労省関係者への働きかけを重ねたことなど、森先生しか知らないようなお話

をしていただきました。過去の痛ましい出来事を例に挙げ、「家族だけに介護の責任を押し付けるのではなく、社会全体で支え合う」という考え方が、いかにしてこの法律に結びついたかを熱く語っていただきました。これは、国民の願いが込められた、大変意味深い法律だと感じます。成立の陰には、政治的な功名を求めず、地道に調整を続けた議員や官僚たちの努力があったことを付け加えられました。

法律の理念として掲げられるのは「新しい認知症観」で、認知症になっても、その人の個性と尊厳を尊重し、地域のつながりの中で自分らしく生き続けられる社会を目指すという考え方が重要であると強調し、社会全体で支え合う共生の仕組みが不可欠だと訴えられました。

最後に、講師は「私たちが日本に生まれてよかったと思える社会はまだ遠いが、この法律を理解し努力することで必ず実現できる」と話を結びました。本講演は、医療・法律・倫理の各側面から認知症を考え直し、共に生きる社会への一步を促す貴重な機会となったと思います。



副所長・認知症研究プロジェクト
長谷川 成人



社会医療法人崇徳会田宮病院 顧問
学校法人悠久崇徳学園 長岡崇徳大学
森 啓 特任教授



神経細胞（ニューロン）の構造とネットワークの画像を基に、
脳機能のメカニズムについて説明される森特任教授

2025年度 第49回 サイエンスカフェ in 上北沢 (2025年7月26日開催) 香りの科学

質量分析室 西村 友枝

学術支援室 主席研究員 笠原 浩二

香りの科学を体験!

クレオパトラのバラ風呂、精油の水蒸気蒸留法を紹介。ライム・オレンジ・シナモン・バニラ精油でコーラ風の香りを作る実験や、オレンジの皮の香り成分である「リモネン」が風船を割る化学的性質に驚きの声があがりました。



鼻が分子の形を見分ける? 鏡像異性体

形の違いで香りが変わる「鏡像異性体」を体験。同じリモネンでも香りが異なることを通し、鼻が分子の立体構造を識別する巧妙なメカニズムをお伝えしました。



メディアも注目!

「サイエンスカフェ in 上北沢」は、次回で記念すべき第50回を迎えることもあり、その認知度が高まっているようです。今回は初めて、時事通信社の子どもニュースから取材を受け、「身近なテーマで科学しよう 夏の自由研究」というコーナーで、小学生の夏休み自由研究の参考になるイベントとして紹介されました。

東京都医学総合研究所では、これからも皆さんの身近な「なぜ?」を科学で解き明かす楽しいイベントを企画していきます。ぜひご期待ください!



世界で一つのアロマスプレー作り!

精油のアロマセラピー以外の用途(虫よけ、抗菌、消臭など)を紹介。11種の精油から好きな香りを選び、オリジナルアロマスプレーを制作しました。

参加者の声

- 自分好みの香りを作れて楽しかった!
- 学校の宿題に使える!
- 科学者になった気分でテンション上がった!
- 脳と香りの関係が分かり、これからの人生にプラス



協力学生スタッフ

- 有賀伸行 (脳代謝制御グループ)
- 佐藤香光乃 (脳神経回路形成プロジェクト)
- 佐野愛美 (ゲノム動態プロジェクト)
- 篠崎ことみ (免疫制御ユニット)
- 畠山珠衣 (再生医療プロジェクト)



開催報告

2025年度 都医学研夏のセミナー「基礎・技術コース」(2025年7月30日～8月1日実施) 神経細胞を可視化し大脳新皮質の層構造の成り立ちを探る

脳神経回路形成プロジェクトリーダー 丸山 千秋

2025年7月30日(水)から8月1日(金)にかけて、「神経細胞を可視化し大脳新皮質の層構造の成り立ちを探る」をテーマに、意欲ある高校生6名を対象とした集中セミナーを実施しました。

本コースでは、複雑な思考を司る哺乳類(マウス)の大脳新皮質の6層構造に注目し、進化的な比較対象として鳥類(ニワトリ)の脳を併せて検証しました。参加者は、研究員の直接指導のもと、学校ではまず体験できない最新の方法で神経細胞を染色し、各層における細胞の特徴を自分の目で確かめる本格的な実習に取り組みました。

さらに、高度な発生学研究的技術である「子宮内・卵内エレクトロポレーション」の実験を見学し、研究の最前線を間近で知る機会となりました。

実習後は、得られたデータを基に、「神経細胞が『いつ生まれて』『どこに移動したのか』」という発生の根幹に関する謎について、研究室メンバーと熱のこもった発表と議

論を行い、深い考察を重ねました。

参加者からは、2024年度と同様、「普段は交流できない最前線の研究者の方から直接指導を受けられてとても貴重な経験でした」との声が寄せられました。都医学研は、今後も科学や脳の持つ奥深さと面白さを伝えるため、未来の研究者を志す皆さんが本物の体験と発見を得られる場を提供してまいります。来年度の開催にもぜひご期待ください。



2025年度 都医学研夏のセミナー「難病の地域ケアコース」(2025年7月1日～9月19日実施) “難病”の方々を支え、地域を創る！“災害”の備えをすすめる！

社会健康医学研究センター 難病ケアユニット 小倉 朗子

“難病”って何?! 日々の生活はどうなるの?... 「発病の機構が明らかでなく、希少な疾患で、治療法未確立!」これが“難病”です。国が指定する“難病”は現在348疾患。全国で約112万人。都内でも11万人の患者さんがいらっしゃいます。

“難病”でも、私らしく尊厳のある生活。そのためには保健、医療、介護、福祉など様々な支えが必要です。そして私たちの住むこの地域で、それらを適切に、効果的に利用できることが大切であり、それらの仕組みの総称が“地域ケアシステム”です。

行政職である保健所等の保健師の皆さんは、関連する法制度に基づき、患者さまやご家族を支援し、またそれぞれが担う各地域の難病の地域ケアシステムをよりよいものとするために、関係機関・自治体のみなさまとともに日々活動しています。

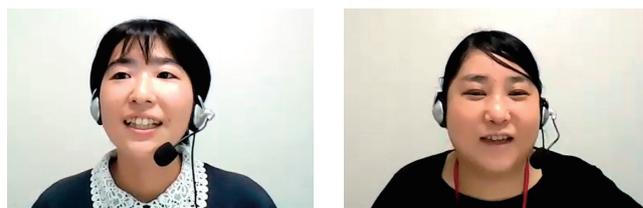
本セミナーの目的は、難病の地域ケアシステムの課題を研究室作成のツールを共通に用いて浮き彫りにし、また各地の活動の取組を共有し、その対策を検討するもので、難病保健活動の推進、そしてそれらを通じて全国各地のケアシステムの向上に寄与することです。

今年度は東京都を含む全国73自治体、総勢265名の

保健師のみなさんに、セミナーにご参加いただき、“個々の患者さまを支える保健師の役割”や“災害対策”について考えました。多くの外部講師のみなさま、そしてご参加保健師のみなさまの日々のご活動に心より感謝を申し上げます。

そして稿を終えるにあたり、患者さまお1人お1人の様々な状況における、お心持、ご努力を思い出すとき、私達自身が勇気や力をいただき、感謝の思いを強く持ちます。

これからも、研究の立場から、“難病”のみなさま、支援のみなさまとともに歩みます。



東京都保健師市川日菜さん(左)と中島由紀子さん(右)
難病のみなさんを支えるご活動についてお話をいただきました。

編集後記

2026年最初の都医学研NEWSをお読みいただき、誠にありがとうございます。

今号では、所長の年頭所感を通じて、医学研が掲げる使命と、第5期プロジェクト研究がはいよいよ加速する本年への力強い抱負をお伝えしました。Topicsでは、当研究所の多様な専門性の広がり象徴する研究成果をご紹介します。都民の皆様のご健康と生活に深く関わる知見が数多く生まれています。

研究現場は日々、挑戦の連続です。しかしその先には、人々の暮らしをより良い方向へと変えていく確かな希望があります。本年も、都民の皆様と共に歩みながら、研究の成果の一つひとつ確かな価値へと昇華させてまいります。

寒さ厳しき折ではございますが、皆様のご健康とご多幸を心よりお祈り申し上げます。

今後とも都医学研をどうぞよろしくお祈りいたします。

都医学研 NEWS

Jan. 2026 No.060

2026年1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



古紙・リサイクル紙の活用を推進