

## vol.4 日本医科大学

### 先端医学研究所

細胞代謝をテーマに、分子レベルの研究を展開

### 老人病研究所として出発 現在は7つの部門で構成される

日本医科大学先端医学研究所は、1954年、緒方洪庵の孫・緒方知三郎氏（東京医科大学初代学長。文化勲章受章者）が設立した「一般社団法人老人病研究会」の附置研究所「老人病研究所」として出発し、1968年に日本医科大学に移管されました。当初は、発生から老化までの加齢科学の研究が中心でしたが、その後、多様な病態が細胞・分子レベルで解析されるようになり、生命科学の研究へと発展したことから、2015年4月、先端医学研究所に改組されました。同時に、基本テーマを「細胞代謝（Cellular Metabolism）」に設定。現在、「分子細胞構造学-病態解析学」「細胞生物学」「遺伝子制御学」「生体機能制御学」「分子生物学」「ゲノム医学」「タンパク質間相互作用学」の7つの部門で構成されています。

### 各部門とも特色ある研究を実施 連携によって高い成果をあげる事例も

次に、いくつかの部門について、具体的な研究の内容と成果を紹介します。

分子細胞構造学-病態解析学部門は、血管に着目した研究を進めています。血管は体内の全細胞に酸素や栄養を供給し、老廃物や二酸化炭素を回収する「生命維持に必須のライフライン」です。また、ホルモンなどを輸送することで、生体の恒常性維持にも寄与しています。そのため、血管の機能異常は、多様な疾患の発症や進行と密接に関係しています。そこで、同部門では「血管はいかに形作られ、機能しているのか」「血管機能の破綻がどのように影響して病気を発症するのか」といった疑問を、分子レベルで解明。血管に関わる疾患の予防法・治療法開発をめざしています。

特色は、ゼブラフィッシュ（インド原産の小型の魚）を用いた研究の推進です。ゼブラフィッシュは、臓器の発生や構造がヒトと類似した脊椎動物で、ヒト疾患のモデル動物として注目されています。胚が透明なため、生きたまま組織・細胞を観察できますし、遺伝子操作も簡便なため、研究に必要な遺伝子改変ゼブラフィッシュを容易に作るができます。こうした利点を生かして、分子活性や細胞機能を可視化するタンパク質（蛍光バイオセンサー）を発現するゼブラフィッシュを作り、蛍光生体イメージング解析を行い、生体内で起こる生命現象や、疾患の分子機能などを研究しています。

細胞生物学部門は、同部門の岩井佳子教授が、ノーベル賞受賞者の本庶佑氏に師事し、「ニボルマブ」の開発に携わった経

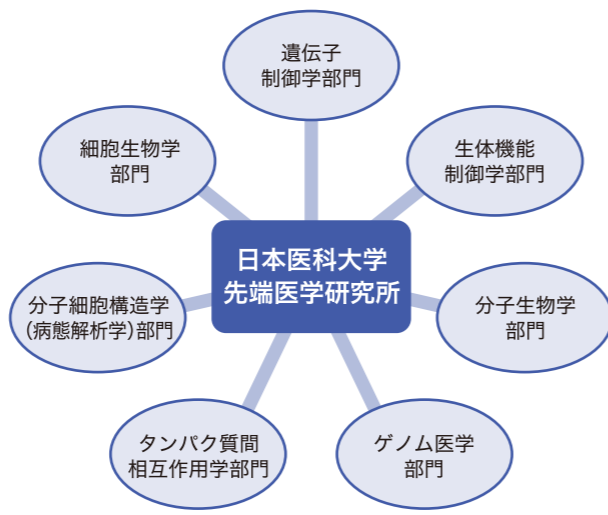
験を生かした研究が進行中です。「ニボルマブ」とは、ガン治療に革命を起こした免疫チェックポイント阻害剤です。ガン免疫療法の開発のほか、感染症、アレルギー、自己免疫疾患、生活習慣病などにも関与している免疫システムの解明に力を入れています。

遺伝子制御学部門では、生体の防御機構に着目した研究を行っています。通常、細胞の増殖は厳密に制御されていますが、染色体遺伝子の変異によって、ガン遺伝子が活性化されると、異常な増殖シグナルが細胞内に伝えられ、制御系の一部が破綻します。ガン遺伝子1つが活性化した細胞が、そのみでガン細胞になることはありませんが、遺伝子の変異が重なると、将来的にガン細胞に変わりやすくなります。そのため、そうした細胞を排除することが、ガン抑制のために非常に重要になると考えられます。そして、正常な増殖（細胞周期）の制御が破綻した細胞は、アポトーシス（細胞死）によって排除されることが分かってきました。そこで、同部門では、アポトーシスや細胞周期制御など、もともと生体に備わっているガン抑制機構を、分子レベルで明らかにしようとしています。

生体機能制御学部門では、生体のホメオスタシス（恒常性）を維持するための制御機構を、ホルモン、サイトカインと呼ばれる生理活性物質が、どのような機序によって調節しているのか、細胞から個体レベルまでの実験を実施し、解明しています。

タンパク質間相互作用学部門は、2018年4月1日から2021年3月31日までの3年間の期限つきで設置されています。炎症反応の分子メカニズムの解明と、炎症性疾患の新しい治療法の開発をめざしています。

なお、同研究所では、複数の部門が連携する研究も活発です。2019年4月には、病態解析学部門と細胞生物学部門、および金沢大学、京都大学、国立循環器病研究センターなどとの共同研究で、生涯にわたって血球細胞を産生する造血幹細胞が作り出される新たな仕組みを発見。米科学誌で発表されました。iPS細胞から造血幹細胞を誘導する技術の開発への貢献が期待されています。



■日本医科大学先端医学研究所の7つの部門



# 医師をめざす受験生が理解しておくべき 医系用語



この連載コーナーでは、医療に関するテーマを取り上げます。面接試験で質問されたり、小論文のテーマにもなります。また、志望動機書や自己推薦文の作成時に参考になります。

## 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)

### 中国武漢からまたたく間に世界へ

中国内陸部の湖北省武漢で2019年12月以降、原因となる病原体が特定されていない肺炎患者が確認された。その後も武漢を中心として肺炎患者は増え続け、WHO（世界保健機関）は2020年1月14日、新型コロナウイルスが検出されたことを確認したと明らかにした。日本では、同月16日に初の感染者を確認。その後も増加の一途をたどり、4月7日に東京、神奈川、埼玉、千葉、大阪、兵庫、福岡の7都府県に「緊急事態宣言」を発令。同月16日には対象が全国に拡大された。

### 新型コロナウイルス感染症とは

WHOは2月11日、新型コロナウイルス感染症を「COVID-19」と命名。新型コロナウイルスは、①人の細胞表面のレセプターを通して細胞内に侵入、②ウイルス自身の酵素（RNAポリメラーゼ）を用いて複製、③タンパク質や酵素をつくらせて増殖、④細胞外に出て他の正常な細胞に広く拡大、を繰り返して体内で増殖する。

新型コロナウイルスに感染すると、発熱、喉の痛み、せき、痰などの風邪のような症状が現れるが、小児や若年層の中には、感染してもほとんど症状が現れない者も多いとされる。一方、「サイトカインストーム」（Cytokine storm）と呼ばれる過剰な免疫反応を起こしたり、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）という重度の呼吸不全を起こしたりすることもある。これらの重症化は、高齢者や基礎疾患（心血管疾患、糖尿病、悪性腫瘍、慢性呼吸器疾患など）を有する者に多く見られる。

新型コロナウイルス感染症とインフルエンザを比較すると、前者は後者よりはるかに死亡リスクが高い、という報告もあるが、感染者数のカウントの仕方など一律の条件ではないことなどから、現時点では明らかではない\*。ただし、新型コロナウイルス感染症では、発症してから数日で容体が急変して集中治療室での治療や人工呼吸器、エクモ（ECMO〈体外式膜型人工肺〉）が必要となり、数日以内に亡くなるケースもある。

\*厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策本部「新型コロナウイルス感染症対策の基本的対処方針」（2020年5月25日改正、以下「基本的対処方針」）によると、日本における報告（同年4月30日公表）では、重症化の割合7.7%、致死率2.5%。一方、季節性インフルエンザの致死率は0.00016%〜0.001%程度と報告されている。

### 新型コロナウイルスに今後どう対応するか

「基本的対処方針」では、新型コロナウイルスの主な感染経路は、飛沫感染及び接触感染であるが、近距離で多くの人と会話するなどの密閉空間では、せきやくしゃみなどの症状がなくても感染を拡大させるリスクがあるとされる。

集団感染（クラスター）が発生した場の共通点を見ると、①換気の悪い密閉空間、②多くの人々が密集する場所、③互いに手を伸ばしたら届く距離での会話や発声が行われる密接場面、という3つの条件（「三つの密」）のある場では、感染を拡大させるリスクが高いことがわかった。

厚生労働省では、新型コロナウイルス感染症専門家会議の提言（2020年5月4日）を踏まえ、新型コロナウイルスを想定した「新しい生活様式」を示しているが、6月中旬以降、主に大都市及びその周辺自治体において、20代〜30代を中心として感染者は増加に転じており、再び警戒が必要な時期に入ったと考えられる。

感染が急速に広がると、医療資源（医師、看護師、薬剤師、技師など医療従事者の人数と能力、薬や医療機器など）の需要が供給を上回り、いわゆる「医療崩壊」を招く。人手不足や設備不足で迅速な診断や的確な治療が行われないために、相当数の感染者が市中に存在し、新

たな感染者を生むという悪循環が生じる。また、院内感染の予防を目的として一般診療まで縮小せざるを得ない医療機関も出てきて、医療体制の脆弱化が加速することも懸念されている。中でも救急医療の崩壊は深刻である。厚生労働省は、感染のピーク時に必要となる都道府県別の病床数の目安を示しているが、埼玉県25%、兵庫県28%、京都府45%など、5割にも満たない自治体もあり、再び感染の波に襲われたときには、たちまち医療が崩壊する危険性がある。政府や自治体の要請を待つことなく、国民一人ひとりが冷静に、かつ適切な感染防止対策をすることが望まれる。

## KEYWORD

### ■PCR検査、抗原検査（定量／定性）

PCRはPolymerase Chain Reaction（ポリメラーゼ連鎖反応）の略で、ウイルスの遺伝子を増幅して検出する方法。ウイルスの量が少なくても検出できるというメリットはあるものの、当初は検査の実施件数が少ないことが指摘されていた。そこで、①PCR検査に医療保険を適用し、民間検査機関等を活用した検査を可能とする、②保健所（相談センター）への相談を必要としない、地域医師会等が運営する「地域外来・検査センター（PCRセンター）」ルートの拡充、③事前の抗原検査を導入して、PCR検査の省略を可能とする、といった改善策が取られている。また、PCR検査では、主に「鼻咽頭ぬぐい液」を用いていたが、発症から9日以内であれば、唾液によるPCR検査も可能とした。

一方、抗原検査は、インフルエンザの迅速診断キットなどにも使われていて、検査キットに鼻咽頭ぬぐい液などの検体を入れ、新型コロナウイルスに特徴的なたんぱく質が含まれていると反応が現れる。特別な検査機器や試薬は必要ないため、検体を採取してその場で検査ができ、結果は30分程度で判別できる。こうした抗原検査の特徴を踏まえ、PCR検査と組み合わせ活用し、重症者について速やかに判定し医療につなげられること、判定に急を要する救急搬送の患者に使用すること、症状のある医療従事者や入院患者の判定を速やかに行うことなど、さまざまな場面での活用により、効果的な検査の実施が期待される。

### ■新型コロナウイルスの治療薬とワクチン

新型コロナウイルスの治療薬については、これまでにアメリカの製薬会社が開発したレムデシビルが「特例承認」の制度で承認され、重症の患者などに限定して使用されることになっている。また、既存の治療薬で、ウイルスの侵入、複製、増殖、拡散の過程をターゲットとした薬や、新型コロナウイルス感染症の症状（サイトカインストームなど）への効果が期待できる薬を新型コロナウイルスの治療薬として実用化するため、その治療効果や安全性を検証する試験や臨床研究が進んでおり、一部には承認されたものもある。

一般に、ワクチンの開発までには、有効性・安全性の確認や、大量生産が可能かどうかの確認などを行う必要があり、開発には年単位の期間がかかる。政府は、2020年度の第2次補正予算（2020年6月成立）において、①ワクチン・治療薬の開発などの加速化（600億円）、②ワクチンを可能な限り迅速に生産し、速やかに接種を可能とするための体制整備（1,455億円）、といった予算を盛り込み、本格的に取り組んでいる。