

国立研究開発法人
国立国際医療研究センター研究所
2024





Contents

所長ごあいさつ 2

研究所の変革と将来展望 4

研究所の構成 5

座談会

 ❶ 新興・再興感染症との戦いの過去・現在・未来 6

 ❷ 若手研究者に魅力のあるNCGM研究所/国立健康危機管理研究機構(JIHS)の将来像とは? 14

研究部紹介

 ■ 肝炎・免疫研究センター 22

 ■ 糖尿病研究センター 23

 ■ メディカルゲノムセンター 24

 ■ 国際ウイルス感染症研究センター 25

 ● 難治性ウイルス感染症研究部 26

 ● 熱帯医学・マラリア研究部 28

 ● 感染症制御研究部 30

 ● 細胞組織再生医学研究部 32

 ● 難治性疾患研究部 34

 ● 疾患ゲノム研究部 36

 ● 肝疾患研究部 38

 ● 免疫病理研究部 40

 ● 免疫制御研究部 42

 ● 分子糖尿病医学研究部 44

 ● 分子代謝制御研究部 46

 ● 臓器障害研究部 48

 ● 遺伝子診断治療開発研究部 50

 ● 呼吸器系ウイルス感染症研究部 52

 ● ウイルス感染動態研究部 54

 ● ゲノム医科学プロジェクト(戸山) 56

 ● ゲノム医科学プロジェクト(国府台) 58

 ● 生体恒常性プロジェクト 60

 ● 脾臓移植企業連携プロジェクト 62

 ● 脂質生命科学研究部 64

 ● ウイルス構造機能研究部 66

 ● 感染病態研究部 68

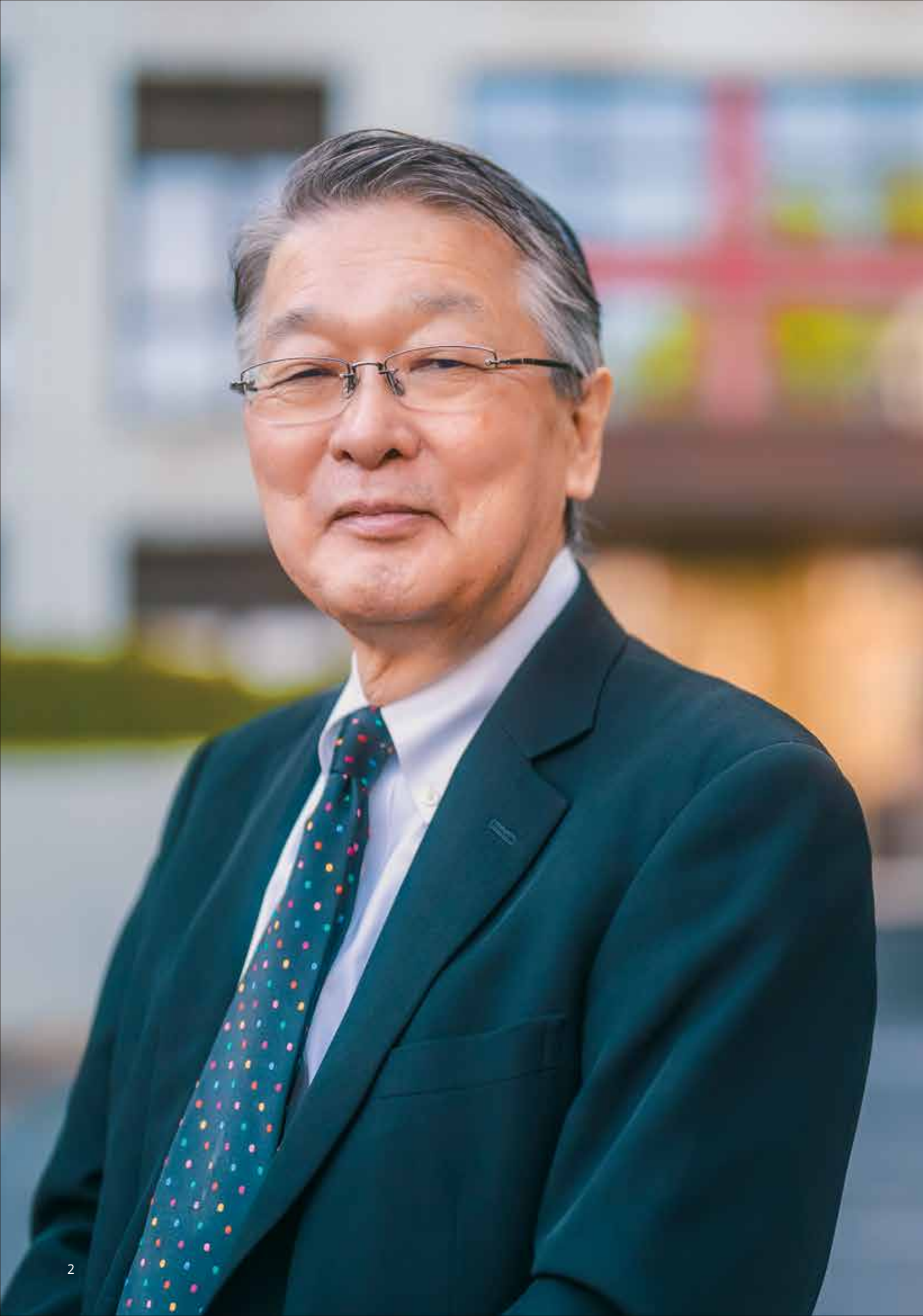
 ● 動物実験施設 70

 ● 共通実験室 72

 ● 臨床連携研究室 73

 ● 肝炎情報センター 74

NCGMと研究所の30年の歩み 75



所長ごあいさつ

国立国際医療研究センター研究所 (NCGMRI) は1993年、前身の国立病院医療センターと国立療養所中野病院との統合で発足した国立国際医療研究センター (NCGM) 内に設置されました。私達の研究所は、医療分野における国際貢献の拠点となる研究部門の中核として位置付けられ、国際協力を必要とする医療分野での研究推進を使命とします。私達は特に感染症、糖尿病・代謝性疾患、肝炎・免疫疾患等の発症機序の解明と先進的な診断・治療法の開発を目指しながら基礎研究、橋渡し研究ならびに臨床研究を進め、国際協力、国際貢献に寄与します。

2019年末の新型コロナウイルス感染症のアウトブレイクでは、私達の研究所はNCGMセンター・国府台病院との緊密な連携の中で新たな基礎・臨床研究を緊急スタート、感染症研究の機動性と高い専門性を改めて国内外に示しました。私達は、2025年4月から国立健康危機管理研究機構 (JIHS) へと姿を変えますが、センター・国府台病院との連携を更に深めつつ、将来大流行を起こすことになる「未知・新型」のウイルスなどの病原体に効果を発揮する治療薬とワクチンの開発とその準備と強化を併せて進めながら、健康・衛生の向上と国際貢献、そして人材育成に取り組んで参ります。

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター
研究所 所長 満屋 裕明

研究所の変革と将来展望

黎明期での2つの制度変化

国立国際医療研究センター研究所 (NCGMRI) は、誕生してから30年の若い組織ですが、2度の変革を経て組織と研究領域を拡大してきました。設立は国立病院医療センターと国立療養所中野病院が統合された1993年で、4番目の国立高度専門医療センター(ナショナルセンター)として設置された国立国際医療センター(International Medical Center of Japan, IMCJ)に附設された研究所として誕生しました。開所当初は、5研究部、常勤研究員10名でしたが、現在では、24研究グループ、75名の常勤研究員、総勢260名余を擁します。研究所の活動理念は、「医療における国際協力に貢献するための研究」を行うことで、竹田美文初代研究所長のリーダーシップのもと、当初は全ての研究グループが感染症関連の研究に従事していました。その後、独立行政法人化(2010年)と国立研究開発法人化(2015年)の2つの制度変化を経て、研究領域が拡大し、特に2008年、肝炎ウイルス感染者の救済を旨とする組織として国府台キャンパスに肝炎・免疫研究センターが設置され、2010年には開発途上国の欧米化に伴う生活習慣病等の課題に対応するため、戸山キャンパスに糖尿病研究センターが設置され、ミッションが大きく広がりました。更には2016年にはゲノム医療の推進組織としてメディカルゲノムセンターが設置され、COVID-19パンデミック下の2021年には満屋裕明現所長のもと国際ウイルス感染症研究センターが設置され稼働を開始しました。

歴代研究所長とリーダーシップによる研究領域の広がり

これまで、NCGMRIでは8人が研究所長としてその任に当たってこられ、研究所の将来を見据え、様々な形でリーダーシップが発揮されてきました。独立法人化を迎えた2010年、笹月健彦先生は、NCGMRIのミッションとして、病態理解と先駆的治療法開発の重要性を示されるとともに研究支援体制の整備の重要性を挙げられ、ゲノム医科学センター、ゲノム解析センター、発生工学センター、幹細胞培養センターなどの必要性を指摘されました。全ての施設が完備された訳ではありませんが、現在関連した複数の研究プロジェクトが進行しているのはNCGMRIの誇りであります。人員体制の改善を断行されたのは桐野高明先生で、独法化とともに「上級研究員」の人員枠を確保されました。各研究グループに1名の上級研究員ポストが加えられ、研究推進の大きな原動力となり、上級研究員ポストから次のprincipal investigators (PI) が生まれています。春日雅人先生が糖尿病研究の礎を築かれ、その研究領域が大きく発展しているのは特筆に値します。清水孝雄前所長は、最先端の脂質研究を導入されるとともに若手研究者を支援することで、研究所の活性化に尽力されました。研究所の将来を考える上で、次世代のPI育成は殊更重要です。現職の満屋裕明所長は、新たなキャリアパスとしてテニュアトラック制度を導入され、2022年度から3名の新進気鋭の若手PIが研究をスタートしています。

4つの研究センターと2つの研究部門

現在、研究所には肝炎・免疫研究センター、糖尿病研究センター、メディカルゲノムセンター、国際ウイルス感染症研究センターの4つの研究センターが設置されています(次頁「研究所の構成」)。また、国際感染症と先進医療開発の2つの研究部門が各々緩く連携しながら、研究を進めています。その他に、ゲノム医科学プロジェクト(戸山・国府台)、脾島移植企業連携プロジェクトと生体恒常性プロジェクトが進行中です。プロジェクト研究は、独法化後に設けられ、一定期間、研究費と研究員を支援することで、顕著な研究成果を挙げてきました。本パンフレットをご覧くださいことで、多様に富むNCGMRIの現状をご理解戴けるものと思います。

次の30年に向けて

NCGMRIはNCGM病院と協力しながら、新規のエイズ治療・予防薬開発、マラリアに対する迅速・高感度診断システム開発、閉塞性動脈硬化症に対する細胞療法開発などで大きな成果を挙げてきました。これらの成果は、開所当時に掲げられた活動理念である「医療における国際協力に貢献するための研究」が結実した成果です。研究テーマは時代とともに変移しますが、先駆的な診断・治療・予防法開発とそれらの臨床実装はNCGMRIの主要なミッションとして引き継がれ、次の30年においても、輝かしい研究成果が挙げられるものと期待されます。

研究所 副所長 石坂 幸人
(NCGMと研究所の30年の歩み:75ページ参照)

研究所の構成

(2024年4月1日現在)





座談会 1

新興・再興感染症との戦いの過去・現在・未来

開催：2024年4月8日(月)

満屋 裕明 司会

Hiroaki Mitsuya

国立国際医療研究センター
研究所 所長

潟永 博之

Hiroyuki Gatanaga

国立国際医療研究センター
エイズ治療・
研究開発センター
センター長

岩元 典子

Noriko Iwamoto

国立国際医療研究センター
国際感染症センター
国際感染症センター医師
総合感染症科医師

池袋 真

Singh Ikebukuro

パーソナルヘルスクリニック
ジェンダー外来
産婦人科医
GI(性別不合)学会認定医

國土 典宏 ゲスト

Norihiro Kokudo

国立国際医療研究センター
理事長

(発言順)

過去：エイズとの戦いからCOVID-19との戦いへ

満屋 本座談会は「新興・再興感染症との戦いの過去・現在・未来」と題して、2019 年末より私たちの生活と社会、経済・政治に大きな影響を与え、多くの人々の心身に大きな爪痕を残し、今も人類の福祉と健康上の大きな懸念であり続けている「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）」についての経験を振り返りながら、新興・再興感染症の過去、現在と未来について考えてみたいと思います。

黒死病がヨーロッパを襲った 17 世紀中期、さまざまな理由で都市部から避難することが出来ず、疎開先ももたず都市部に居続けなければならなかった人々にとって、最も有効

で確実な手段は外出自粛の徹底による感染機会の最小化、すなわち「Stay home, keep distance」でした¹⁾。抗生物質のない 17 世紀、身を守るための外出自粛徹底は当時の科学が提供した最新の知識、疫学と科学的観察に基づくものでしたが、奇しくもわれわれが COVID-19 の初期に取らざるをえなかった唯一の手段「Stay home, keep distance」は、17 世紀のヨーロッパと同じだったのです。COVID-19 による全世界の累計公式死亡者数は 694 万人（2023 年 6 月 1 日統計）。恐ろしいほどの犠牲者数です。

満屋 私は AIDS の世界的大流行がはじまる 1982 年にワシントン DC の郊外にある米国国立衛生研究所（NIH）

に留学し、結果的に AIDS 治療薬の開発にかかわることになったのですが、帰国するとエイズの診療・研究に携わる日本の医師・研究者は皆一様に「他の人たちがやらないのなら自分がやる」と決意して HIV 感染症との闘いに身を投じておられました。

しかし残念なことに、現在の日本の感染症の専門医数はあまりにも少ないのが実情です。たとえば日本消化器病学会の認定専門医数は約 21,000 名（2023 年 3 月時点）であるのに対し、日本感染症学会の認定専門医数は 1,800 名余（2024 年 4 月）にとどまっています。感染症内科を専門として開業するには集患や経営の面で先が見通せず、リスクが高く開業する意義を見出しづらいとされています。

潟永先生はどのような経緯で HIV 感染症に携わられたのでしょうか。

潟永 私は 1992 年に大学を卒業しました。大学病院で内科研修医になったころに薬害エイズの問題が世間で取り上げられるようになりました。当時は多くの病院で血友病患者を含む HIV 感染者に対しての診療拒否が起こっており、大学病院でも血友病患者の検査入院に拒否反応を示す医師が少なくない状況でした。私は「HIV に感染していても針刺しさえしなければ問題ないだろう」と平然としていたために血友病患者の受けもちとなったのですが、検査で HIV に感染していないことが判明した後でさえ周りの医師から「大丈夫か」と声を掛けられたほどでした。医師の多くが患者を嫌がっている光景をみて、医療によって被害を受けた方たちが医療を受けられないのはおかしいと感じ、「皆がこれほど嫌がるなら自分がやろう」と考え、HIV を専門とするようになりました。その後、当時薬害エイズの被害患者を多く診ていた東京大学医科学研究所に勤務しました。

満屋 私は血液内科医としての訓練を受けましたが、白血病の治療では重症感染症が大きな課題となります。同時に原発性免疫不全も専門としていたため、やはり感染症は重要な問題でした。ライフワークとして免疫不全と感染症の研究に 50 年近くも取り組めていることは私自身本当に幸せな事だと感じています。岩元先生はどのような経緯で感染症の道に進まれたのでしょうか。

岩元 私は父親の仕事の都合で幼少期をインドで過ごしましたが、車中から手足がないストリートチルドレンの姿を見て驚き、しかもその様な子供達のなかには同情を得るために親に手足を切断されることもあるという衝撃的な事実を聞かされました。この子供たちの未来を変えるために何かできないかと思ったのが医師を志したきっかけです。自治医科大学を卒業後、地域の小児医療を通じて、国内にも未だ課題が山積されていることを目の当たりにしました。小児では感染症罹患が非常に多く対象疾患も幅広いこと、適切な診断・治療ができないと時に取り返しがつかない結果になることを痛感しました。一方で感染症は適切なマネジメントで予後を大きく変えることができる領域であり、感染症の診断・治療、予防に取り組むべく感染症診療の道に進みました。

満屋 COVID-19 が出現したばかりの 2020 年 1 月、私は NIH の研究室で COVID-19 の病原ウイルスがもつ酵素（システイン プロテアーゼ）の構造を解析して治療薬開発に取りかかったところで、日本で売り切れになると思われた PCR キットや N95 マスクを買いに走っていました。帰国して国立国際医療研究センター（NCGM）に戻ってすぐの 2 月 3 日、ダイヤモンド・プリンセス号が横浜港に入港し、乗客・乗員 3,700 名超のうち 712 名が COVID-19 に感染、13 名が死亡する事態となり、そこから NCGM も COVID-19 対応に



積極的に取り組んできました。

池袋先生は産婦人科医としてジェンダー外来で HIV 感染症や COVID-19 の患者の診療をすすめられていまして、また潟永先生の下で大学院生として研究にも従事されておられますが、LGBTQ の方々を対象とした診療で何かお気づきになることはありますか。

池袋 私がジェンダーの勉強をはじめたのは約 10 年前でした。医学部4年生の時、性自認について悩んでいた友人から、「トランスジェンダーの診療を行う医師が少ないから、抽選やくじ引きで当選した人しか専門病院を受診できないんだよ」と聞いたことがきっかけでした。困っている人がいるのに、専門の医師がいない。誰もやらないなら、私がジェンダー専門の医師になりたい！と思ったのです。各地の中学校や高校・行政での LGBTQ+ 講演活動を開始し啓発活動を行いながら、様々な場所で勉強を重ね、2021 年にトランスジェンダー外来を開設しました。割り当てられた性別と性自認が異なる人たちをトランスジェンダーといいます。この2年間で約 3,000 名のトランスジェンダーの方を診療しました。

トランスジェンダーの方の約8割が医療機関を受診した際に困難を経験しており、その影響で、その約4割がその後病院に行かなくなったとの報告もあります²⁾。受診困難が続けば生活習慣病や感染症の検査ができず、疾患が悪化してから見つかるケースもよく見られます。



トランスジェンダー女性は一般成人集団よりも HIV 感染率が 66 倍高く、トランスジェンダー男性では約7倍高いことが報告されています³⁾。トランスジェンダーで HIV を含む性感染症リスクが高い背景には、スティグマの関与やコマーシャルセックスワーカー（CSW）が多いこと、コンドームなしのセックスが多いことなどが挙げられます。

CSW は COVID-19 と診断されると休業から失業に追い込まれかねず、また感染時に隔離される場合、隔離部屋の性別がどちらになるかという不安もあるため、COVID-19 の検査を避ける傾向があります。

トランスジェンダーの中でも HIV 感染ハイリスク者にとって、HIV 感染予防のための曝露前予防内服（PrEP）が重要となります。しかし、PrEP によってホルモン療法の効果が減弱するのではないかという誤った懸念から、PrEP を希望しない人が少なくありません。感染症対策においてトランスジェンダーへの啓発・医療的介入は必須と考えています。

満屋 貧困や教育レベルと感染症が関連すること、今おかれている環境そのものが感染症の蔓延につながっていることを実感しますね。

現在:COVID-19流行下でNCGMが果たした役割

満屋 本日の座談会には、NCGM 理事長の國土典宏先生をお招きしております。COVID-19 がようやく一段落し、日本も世界も一息ついたところですが、國土先生はパンデミックへの対応で優れたリーダーシップを発揮してこられました。私たちの研究所でも所員を感染から守りながら COVID-19 と戦わねばなりませんでした。國土先生は NCGM 全体の統括責任者として一言では言い表せないことが多々あったかと存じます。今、振り返ってみられていかがでしょうか。

國土 ご存じのように NCGM は感染症を主任務の1つとするナショナルセンターであり、全国に 10 床ある特定感染症病床のうちの4床が NCGM にあります。さらに感染症発生時の対応訓練を年2回以上行うなど準備体制を整えており、職員の意識や責任感も高く、特に初動時の活躍は素晴らしかったと身内ながら思います。NCGM では武漢からの帰国者や横浜のダイ

ヤモンド・プリンセス号での検疫・クラスター対応にはじまり、新宿区の PCR スポット開設や軽症者ホテルの運営、研究開発では満屋先生のリーダーシップのもと診断法としての抗体・抗原検査や重症化予測法の開発を進めてきました（図1）。さらに治療法としては低分子の治療薬の開発に即座に着手し、回復者血漿療法やワクチンについても全国に先駆けて取り組むほか、COVID-19 に対応する総合病院として中等症・重症患者の治療とワクチン接種を行いました。

私自身は外科が専門で、感染症の専門ではありませんが、100 年に一度のパンデミックであることを 2020 年2月初旬に直感し、NCGM が組織を挙げて即座に情報を集めて集約して支援する仕組みを作るために「COVID-19 学術支援委員会」を立ち上げました。本委員会を2週に1回開催し、COVID-19 が下火になってからは1ヵ月に1回の開催とし、2024 年4月時点で計 75 回以上開催しました。研究を推進し、論文発表を支援するという役割を十分に果たし、NCGM から 500 編以上の論文を発表しています。

満屋 おっしゃる通り、感染症との戦いは感染症科だけで完結するものではありません。NCGM のように総合病院として診療が続けられる機関でなければ適切な対応は不可能です。NCGM の感染症部門と他の臨床部門が連携して成果を上げたことは大きな意義があると存じます。

現在:COVID-19と社会的スティグマ

満屋 さて、忘れてならないのは、COVID-19 のパンデミックが市民社会に恐怖・差別・スティグマ化をもたらしたことです。とくに経済弱者といわれる方々を圧迫し、感染の犯人探しや自粛警察などが横行したことが思い出されます。対象となったのは屋形船にはじまってタクシー運転手、パチンコ屋、いわゆる「夜の街」など、枚挙にいとまがありません。また医療従事者とその家族に対しても、「感染を拡大する」という偏見から嫌がらせ・脅迫がありました。1980 年代の AIDS 禍の初期、sexual orientation の違い、すなわち LGBTQ の方々に対する頑迷・偏見と HIV、AIDS に対する無知・誤解が恐怖と差別を市民社会にもたらし、感染弱者を圧迫し、排除を図った歴史と共通しています。

満屋 ペストが席卷した欧州も、科学の力がなかなかお



よぶことがない時代でしたが、やはり恐るべき排斥が行われています。今後の感染症との戦いも、臨床・基礎医学領域での戦いであると同時に、mis-information（自然発生的な誤った考えと意図的に流される誤報）および pseudoscience（疑似科学）との戦いになると思います。それらに屈せず正しながら、科学的な知見に基づく方策をいち早く実行に移していくことがわれわれの戦いに殊更重要と思われます。

潟永先生は AIDS や COVID-19 の診療を進める際に mis-information や pseudoscience に遭遇されたご経験はありますか。

潟永 COVID-19 の流行初期に韓国の男性同性間性的接触者（men who have sex with men: MSM）間で流行が起これ、本邦でも MSM への非常に強い偏見がみられました。とくに新宿二丁目などでは、自分たちのコミュニティが差別・疎外されないように注意を払い、営業を自主的に閉鎖するなど活動を自粛する動きさえありました。後に抗体を調査した結果、MSM の COVID-19 感染率は一般と同等ないしより低いレベルであることが判明しています。われわれは差別を助長するためではなく、正しい対策を立てるために感染率などのデータを収集します。今後も冷静かつ科学的に情報を収集し、対策に用いるようにしたいと考えております。

満屋 COVID-19 が世界を席卷した際、ニューヨークやワシントン DC でも、やはりアジア人、とくに中国人に対する差別および暴力行為がありました。このとき暴力を振るった側は実はマイノリティーといわれる人々が多く、社会において

mis-information, pseudo-science が、科学のないところで人の心を蝕むことは記憶に留めておくべきかと思います。

岩元先生は今回のパンデミックで多くの COVID-19 患者の方々の診療に携わってこられました³⁾、mis-information, pseudoscience で困ったことはございますか。

岩元 とくに流行当初はまだエビデンスが不十分のなか、いろんな新薬や既存の薬が有効であると報道され、臨床試験では効果は否定されているにもかかわらず、患者さんから「どうしてもその薬を使ってほしい」と恫喝されたようなこともあります。残念なことに、こういう患者さんは mis-information を信じきっていて認識を正してもらうことが難しいということです。また、COVID-19 におけるワクチンの効果は科学的にも証明されておりますが、同僚のなかにはワクチンを推奨するコメントを発信したところ、誹謗中傷の手紙や SNS への書き込みがあったということもありました。正しい情報を発信する専門家が無闇に傷つくのは辛いことです。加速する情報化社会のなかでこのような誹謗中傷は問題視されるべきで、われわれもより正確な情報を発信し続ける立場を維持したいと思います。

満屋 トランスジェンダー外来を進めておられる池袋先生は mis-information や pseudoscience に関わる問題を経験されることもあったのではないのでしょうか。

池袋 本邦ではあまり見受けられませんでした⁴⁾が、海外ではトランスジェンダーが COVID-19 のハイリスク者として差別を受けることもあり⁵⁾ました。トランスジェンダーは喫煙率が非常に高く、米国では約 50% 程度、当院の患者でも約 30% 程度が喫煙者です。日本の成人喫煙率（男女合計）は 20% 弱であるため、日本のトランスジェンダー喫煙率は大きく上回っています。またトランスジェンダーの方は前述の理由から病院を受診しない方が多いため、若くても 5 名に 1 名が喘息や生活習慣病などの基礎疾患を併存するという報告もあります。トランスジェンダーであるから COVID-19 に罹患しやすいわけではなく、罹患しても病院に行けないことによる健康格差、CSW という就業形態、教育を受ける機会の損失、それに伴う mis-information や pseudoscience を背景に、重症化してからの治療になることが多かったのだと感じています。



岩元 典宏

未来: 次のパンデミックに立ち向かうために

1. NCGM と国立感染症研究所の統合

満屋 COVID-19 に対するワクチン開発では米欧が外交・軍事上の重大事として先行し、いち早く研究開発に乗り出しました。米国政府は 2020 年 5 月に「ワープ・スピード作戦」を掲げ、約 1 兆円を投じました。日本も同年 3 月にワクチンの研究開発費を補正予算に計上しましたが、額は米国の 100 分の 1 で、その後積み増したものの予算が配分されたのは 7 月頃でした。当時すでに米国ではワクチンの臨床試験に進んでおり、2020 年末には海外において高齢者へのワクチン接種が開始されるなど、埋めようのない差がついていました。

NCGM は 2025 年 4 月に国立感染症研究所と統合され「国立健康危機管理研究機構」として再出発しますが、國土先生はどのような発展が望めるとお考えですか。

國土 COVID-19 の対応において本邦は人口あたりの死亡率が低く、世界からは比較的高い評価を受けました。しかしワクチンの遅れや社会的な課題は山積しており、今後発生し得るパンデミックでは COVID-19 よりも適切な対応がとれる体制を作るために、NCGM と国立感染症研究所との統合が決まったと理解しています。われわれに求められていることは、病院機関としての治療および研究機関としての研究開発ですが、研究開発においては国の疫学データ、全国から収集されるデータに直接アクセス可能になることがこれまでと大きく異なります。さらに、全国の感染症研究に関する病院ネットワークのハブとして機能し、本邦の「感染症総合サイエンスセンター」として全

国からエビデンスを収集し、本機構が中心となって、パンデミックの予兆があれば即座に研究開発に取り掛かれるような体制を構築していきたいと考えています。また、先ほど mis-information についてのお話があったように、risk communication（有事の際の広報）の観点から正しい情報提供も重視しており、政府の内閣感染症危機管理統括庁とともにワンボイスで国民に必要な情報を届ける広報の役割にも期待しています。

2. 検体と記録を保存し未来につなげる

満屋 次のパンデミックを起こすウイルスは、AIDS がそうであったように、ワクチンが無効かもしれません。COVID-19 による全世界の累計公式死亡者数は 694 万人と申し上げましたが、ワクチンが効かない HIV 感染症による累計死亡者数は 4,040 万人を超えています⁴⁾。われわれを将来襲うと思われるパンデミックの病原体はウイルスと考えられますが、COVID-19 のようにワクチンが有効であるとは限らず、治療薬の開発は欠かせません。

NCGM で AIDS と COVID-19 診療に関わった各部門は、すでに次のパンデミックへの対応の準備を進めています。潟永先生、エイズ治療・研究開発センター（ACC）では約 6,000 名の HIV 感染者・HIV 陰性で Sexual Health 外来受診者の末梢血リンパ球や血清などを保存されておりますが、これらは次のパンデミックへの対応に大きな力を発揮する可能性がありますね。



岩元 典子

潟永 1997 年に ACC が NCGM 内に設立されて以来、HIV 患者の血液を経時的に保存してきました。また、ACC は HIV に感染していない MSM を対象とした Sexual Health 外来を開設し、性感染症の予防活動とともに検体を定期的に保存しています。通常、病院に行くのは感染症などを発症した後であるため、受診後の経過しか追うことができませんが、検体を定期的に保存することで一人の患者の発症前にさかのぼって発症後と比較することが可能になります。さらに潜伏期が長い感染症でも保存した血液から感染時期を把握でき、感染後のサイトカインや免疫の動きを調べられるわけです。

満屋 NCGM の国際感染症センターでも、現在ヒトの病気を引き起こすことが知られていない病原体によって深刻な国際的流行が引き起こされる可能性がある Disease X への対応が進んでいます。私もその一員として加えていただいておりますが、緊急かつ科学的に正しいかたちでの臨床試験の実施の準備を進めている国際感染症センターの取り組みについて、岩元先生にご紹介いただきたいと思います。

岩元 Disease X 発生時には COVID-19 パンデミック時と同様に、診断薬、治療薬、ワクチンの開発が必要になると想定されており、それぞれに対する臨床試験の実施が求められます。加えて重症化因子の解明や感染対策に還元できるような知見を創出する必要があり、政府と連携した迅速な対応が求められるかと思えます。COVID-19 で経験したように、変異株の出現によって対応を柔軟に変えていくことも必要となります。

COVID-19 のパンデミックを経験したわれわれは、平時より多施設からなる感染症の研究ネットワーク体制を構築し、治験審査委員会（IRB）の審査を迅速に承認されるようなマスタープロトコルを準備するほか、感染症の流行初期の患者情報および臨床検体を保存し、利活用者が速やかにアクセスできるスキームの準備を進めることで有事に備えています。また新興・再興感染症の管理対応が必要な事象は世界中で常に起こっており、信頼できる機関から正しい情報を提供できるように、日々情報を収集してデータベース化する取り組みも開始しました。

Disease X は明日にでも起こり得ることで

ので、各研究機関と連携をとり、一体となって対策を講じなければならないと考えております。

満屋 日本では、COVID-19 流行初期に実施された臨床試験はすべて非盲検で単群の観察研究でした。ただ、NCGM ではアビガンやイベルメクチン、HIV プロテアーゼ阻害薬などの臨床試験をあえて実施しなかったことは強調しておきたいと思います。結果的にコストや労力を割くことになりますから、研究では「やらない」という選択・決定も非常に重要になります。今後とも正しいかたちで臨床試験を推進していくことが殊更重要と思われるます。

國土 満屋先生の研究室に信頼性の高い試験管内でのデータがあり、"repurposing" で当時期待されていた複数の薬剤の臨床試験は行いませんでした。当時われわれが選択を誤らずに済んだのは満屋先生のおかげだと思っています。

岩元 NCGM でレムデシビルを本邦で第1例目に投与する際、満屋先生の研究室で単離された COVID-19 ウイルスに対して、複数の薬剤の毒性やウイルス変性を比較していただき、レムデシビルの試験管内での効果の結果を目の前で教えていただきました。安心して使用に踏み切ることができました。体外式膜型人工肺（ECMO）導入を必要とした重症例であったものの、回復し後遺症なく退院されており、



臨床と基礎との連携の重要性を強く実感しました。

満屋 先生方からそう言っていただけると私も嬉しく思います。COVID-19 のような新しい感染症が出現した際に臨床部門と研究部門がタッグを組んで迅速に対応できたのは、NCGM という環境があつてこそだと思います。今後とも、この連携体制のより一層の強化が求められます。

池袋先生、sexual orientation が異なることで、AIDS や COVID-19 での罹患率や予後が変わるというデータが多くみられます。ジェンダー外来を進められるなかで、次のパンデミックに向けた準備で重要なのはどのようなことでしょうか。

池袋 本邦の人口のうちトランスジェンダーは約 0.7%といわれています。トランスジェンダーは 1980 年代のエイズと同様、感染症の流行が起きたときに医療機関から門前払いとなったり、市民社会から排斥されたりといった対応に晒される可能性が高い人たちです。医療従事者への正しい知識・教育の啓発はきわめて重要ですが、日本 GI（性別不合）学会の認定医は現在 39 名しかいません。トランスジェンダーに理解がある医師や医療機関を増やすことは喫緊の課題と考えます。今の日本には、医療従事者がジェンダー医療について学びたくても学ぶ環境がありません。私も米国、オーストラリア、欧州、タイで勉強してきた経緯があります。患者教育はもちろん、医学教育においてもトランスジェンダーの医療について学ぶ機会、医療機関で情報をシェアする機会を今後増やしていくことが重要と考えています。

満屋 私自身、今回の COVID-19 パンデミックの初期は感染への不安に駆られ、遠い過去に読んだダニエル・デフォーの『ペスト』やカミュの『ペスト』などを精神の安定を得るかのよう読み直しました。ダニエル・デフォーの『ペスト』はペストが流行し、人が次から次へと死んでいくさまを観察録と死亡週報などで記録していく体裁をとっています。当時の恐怖を実感し、医学書でなくとも記録することがいかに重要かを思い知りました。NCGM では國土先生のリーダーシップのもと、次のパンデミックに備える一環として COVID-19 診療の記録集が複数回発行されました。國土先生、今後われわれが進むべき道の1つとしてご提示いただけま

すでしょうか。

國土 NCGM には 100 年前のスペイン風邪（インフルエンザおよびそれに伴う肺炎）流行時の男性兵士 470 名が入院し、うち8名が死亡したというカルテが残っています。旧陸軍病院であった NCGM には 156 年の歴史がありますが、第二次大戦終結時の混乱などで残っている資料はこの 470 名のカルテだけです。医史的に第1級の1次資料として高く評価されていますが、当時のカルテから医師や看護師が何を思い、何を感じて一人ひとりの患者を診療したかを窺い知ることはできません。

COVID-19 が 100 年に1度のパンデミックだと確信したとき、私は 100 年後の後輩たち、NCGM の職員たちに伝える記録を残さなくてはならないと強く思いました。そこで広報委員会に提案し、皆さんの賛同を得て、74 件の投稿をいただき、その記録を集めて 2021 年4月に「新型コロナウイルス感染症 NCGM 職員の経験と証言」という本にまとめました。100 年後の NCGM の職員に読ませる目的で作ったものですが、必要と思われる各所に配布しています。その後、2022 年3月に 83 名の投稿をまとめた第2集を発行しました。そのほか、何度か小冊子をまとめ、英語版も作成しています。

結論から言えば、いかに記録や論文が重要であるかということです。満屋先生が指摘されたように、COVID-19 のパンデミック下で NCGM がどのように活動したかを記録として残していくことは私たちの重要な責務と考えています。国立健康危機管理研究機構という新機構が設立され、不幸にも次のパンデミックに立ち向かうことになったとき、しっかりと準備を進めておくことが必要だと考えます。

満屋 かつて「死の感染症」と呼ばれた AIDS は、現在では治療さえ受ければ2次感染は完全にブロックされ、HIV に感染していてもほぼ天寿を全うでき、感染母体から生まれた子にも垂直感染が起らず、感染者も家庭を形成して社会の一員として普通に生活できるようになりました。AIDS 治療薬開発に従事した身として、本当に嬉しく思っています。しかし、もし今も私たちの手に治療薬がなければ AIDS による犠牲者は増え続け、その魔の手から逃げ惑うだけに終始していたはずで。COVID-19 のパンデミックから私たちが脱出できたのは、mRNA ワクチンと治療薬のおかげであることを強調しておきたいと思います。AIDS と COVID-19 という2つの感染症が克服されつつあるのは、一義的にサイエンスの力があつてのことだといえるでしょう。

満屋 COVID-19 との戦いにおいて、本邦の医学生物学は残念ながら米欧の技術に大敗したと言わざるを得ません。既に述べましたが、米欧はいち早くワクチンと治療薬の研究開発に多くの国家予算を投じました。サイエンスへの投資なくして国の前進は望めません。

満屋 本日の座談会で何度も触れられましたが、NCGM は 2025 年4月に現在の国立感染症研究所と統合され、「国立健康危機管理研究機構」として再出発します。将来われわれを襲う次のパンデミックとの戦いにおいて、この新しい機構が本邦と世界の健康と福祉に大きく貢献することを切に期待して、本座談会を終了したいと思います。本日はありがとうございました。

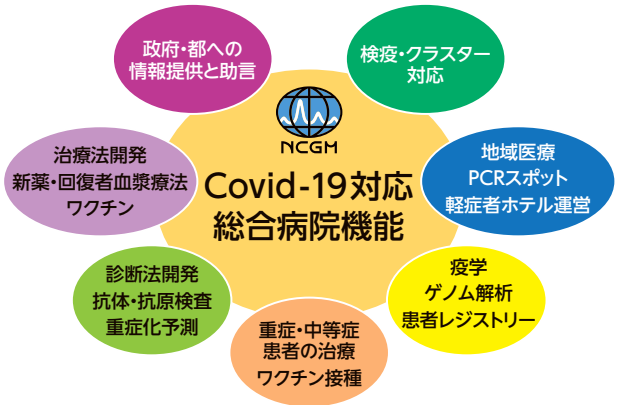


図1 NCGM における COVID-19 対応（提供：國土典宏）

【References】

- 1) Annalee Newitz. What Social Distancing Looked Like in 1666 -Humanity has been surviving plagues for thousands of years, and we have managed to learn a lot along the way. Linocut by Sophy Hollington. 2020. New York Times, New York.
<https://www.nytimes.com/2020/03/29/opinion/covid-plague-samuel-pepys.html>
- 2) 認定 NPO 法人 ReBit. LGBTQ 医療福祉調査 2023.
<https://prtmes.jp/main/html/rd/p/000000045.000047512.html>
- 3) Stutterheim SE, van Dijk M, Wang H, et al. The worldwide burden of HIV in transgender individuals: An updated systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021; 16: e0260063.
- 4) World Health Organization. THE GLOBAL HEALTH OBSERVATORY. Data on the size of the HIV epidemic.
<https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids/data-on-the-size-of-the-hiv-aids-epidemic>



座談会 2

若手研究者に魅力のある NCGM 研究所 / 国立健康危機管理研究機構 (JIHS) の将来像とは？

開催：2024年4月8日(月)

石坂 幸人 司会

Yukihito Ishizaka

国立国際医療研究センター
研究所 副所長

富所 大輝

Daiki Tomidokoro

国立国際医療研究センター
研究所 遺伝子診断治療
開発研究部上級研究員
循環器内科医師

美野 正彰

Masaaki Mino

国立国際医療研究センター
国府台病院
消化器・肝臓内科フェロー

町田 晋一

Shinichi Machida

国立国際医療研究センター
研究所
ウイルス構造機能研究部
テニュアトラック部長

大山 節子

Setsuko Oyama

国立国際医療研究センター
病院
膠原病科 レジデント

(発言順)

はじめに

石坂 国立国際医療研究センター研究所 (NCGMRI) は、1993 年に前身である国立病院医療センターのナショナルセンター化と同時に設立され、以来 30 年が経過しました。2010 年に独立行政法人化されると企業との共同研究も一気に広がり、研究領域も感染症に加えて糖尿病、膠原病、免疫学まで、多様性に富む研究者集団に成長しています。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のアウトブレイ

クの反省を踏まえ、NCGM と国立感染症研究所が統合されて新たな組織「国立健康危機管理研究機構」(JIHS) が 2025 年度に発足することになりました。JIHS の詳細は明らかになっていませんが、厚生労働省から提示された 3 つの柱の 1 つに「研究開発を促進する基盤強化」が設定されています。

2025 年度以降、新たなミッションを担う一員としての活動がはじまるわけですが、研究所に求められる重要な要素は、病態理解・先駆的治療法に資する研究成果を挙げること、

そのために研究するスタッフが存分に力を発揮できる環境を整えること、新しい可能性に挑戦する若手研究者を育成することの 3 点だと私は考えています。

石坂 本座談会では、4 名の NCGMRI で研究を開始されて間もない先生と今後研究を開始する予定の先生にお集まりいただきました。NCGMRI の魅力や課題について議論いただき、若手医師が研究に参画しやすい魅力ある JIHS の将来像について、ともに考える機会にしたいと思います。

若手医師にとっての基礎研究の魅力

石坂 先生方が NCGM で研究をするに至った経緯について、自己紹介を兼ねてお一人ずつご説明をお願いします。

富所 私は、NCGM に入職してから 6 年目を迎えました。最初の 2 年間は病院の初期研修医として勤務し、多岐にわたる診療科でのローテーションを経験しました。そのなかでも、循環器内科の学問的な魅力とともに、職場としての雰囲気惹かれ、NCGM 病院の循環器内科に留まって専門研修を受けることにしました。現在 (2024 年 4 月) は 3 年間の内科専門研修プログラムを修了したところで、研究所の遺伝子診断治療開発研究部で主に研究に従事しながら、病院でも循環器内科医師として診療を続けています。研究に

ついては、上司 (メディカルゲノムセンター長) との縁もあり、初期研修の後半から臨床の合間に研究に携わる機会をいただいていた。研究所の所属になったので、これまで以上に本腰を入れて研究に取り組めるようになりました。

石坂 ありがとうございます。続いて、美野先生にお伺いします。

美野 私はもともと他大学の農学部出身で、植物にかかわる研究に取り組むなかで、人間に対して直接的に貢献できる仕事に就きたいという思いが高まり、福祉系のベンチャー企業に就職しました。そこで発達障害のある児童に対する新規事業の責任者として事業展開に携わったことで、より医学的なサポートへの関心を深め医学部の受験を決意し、地元の広島大学医学部に入学しました。

在学中に肝臓分野に興味をもつようになり、研究室に所属して研究活動を行ってきました。将来的には研究と臨床の両立を目指しており、初期研修を受けていた際に参加した研究会で、NCGMRI 肝炎・免疫研究センター長の考藤達哉先生とお会いしたことを契機に、2021 年に国府台病院の後期研修医として勤務を開始しております。

2021 年 9 月からは臨床業務のかたわら広島大学の社会人大学院に籍をおき、肝炎・免疫研究センターでも研究をはじめています。2024 年 4 月より国府台病院 消化器・肝臓内科のフェローとして引き続き臨床と研究を両立しているところです。



富所 大輝

町田 私は早稲田大学理工学部で修士・博士課程を修了し、助教として染色体の生化学および構造生物学研究に携わってきました。学問の道を進むなかで染色体研究から一転して別分野であるウイルスに興味をもち、世界でもトップレベルとされる南フランスのモンペリエにある Institut de Génétique Humaine (ヒト遺伝学研究所, CNSR) でクロマチンによる HIV の病原性発現機構の解析に取り組み、ウイルス学の知見を深め、これらを組み合わせた感染症研究ができるポジションを探すことになりました。

国外でのキャリアも検討しましたが、これまでの知識と経験をもとに感染症病態の解明や治療法の開発を通じて、より身近な人への貢献がしたいと思いました。そこで NCGMRI での

principal investigator (PI) ポジションの募集を拝見し、運よく獲得することができ、現在に至っています。

大山 私は2020年に東京大学医学部を卒業後、立川市にある国立病院機構災害医療センターで1年間研修を受けました。同センターの膠原病科の先生がNCGM病院のご出身だったご縁で当院をご紹介いただき、膠原病科に勤めることになりました。当科診療科長の金子礼志先生から、石坂先生の研究室でCOVID-19と膠原病の関連性についての研究が開始されるとうかがい、初期研修医3年目の1年間を石坂先生の研究室でお世話になっています。

石坂 ありがとうございます。新卒者の基礎研究離れが進み、MDの研究者が少なくなっていると聞きますが、お二人の先生は初期研修を終えて基礎研究の道に進まれると伺い、少し安心いたしました。

実は、私はもともと基礎研究の道に進むつもりはなかったのですが、静岡県立こども病院で2年間研修を受けた際、治療法のない重症児が多く、基礎研究の必要性を痛感して大学院に進んだ経緯があります。美野先生、富所先生はどのようなお考えで基礎研究の道に進まれたのでしょうか。

美野 私は基礎研究が身近な農学部を卒業したというバックグラウンドがありましたが、医学とは無縁なまま社会人を経て医学の道に進みました。医学部に入るまで、ほとんどの疾患が治療可能もしくは研究でも多くのことがわかってきている状況と誤認していました。臨床でのクリニカルクエストも難しいものではないと思っていたのですが、いざ医学部に入ってみると「基礎研究を進めない限りは臨床で直面している課題を解決できない」と思いを新たにし、医学部時代から研究活動に取り組んできた次第です。

富所 美野先生がご指摘された点に加えて、私は「なぜこの患者さんがその特定の疾患になってしまったのだろうか?」といった点に興味を抱きました。教科書では、2型糖尿病や高血圧といった病気は主に生活習慣が原因であると学びましたが、実際の臨床では必ずしもそうでないことが印象的でした。健康意識が高いにもかかわらず若くして生活習慣病を発症してしまう患者さんがいらっしゃる一方で、長いこと不摂生をしてきたのに、検査上は全く異常がない年配の方も見受けられました。他にも、例えば投薬への反応性について患者間で大きな個人差があり、「体質」の一言で片付けられています。このような個人差の本質をより深

く理解したいという知的好奇心から、臨床ゲノム情報学の研究の道に進んだ経緯があります。

石坂 臨床ゲノムは、今後さらに発展する領域ですね。実際に研究を始めてみて、研究の印象は変わりましたでしょうか?

富所 非常に手間と時間がかかることが印象的です。電子カルテから抽出した医療情報のみを解析する臨床研究は、臨床医でも業務の隙間時間を利用して少しずつ進めることができるかもしれません。しかし、私が現在取り組んでいる研究のように、一定の時間集中して作業し続けなければならない場合、実験が失敗に終わるリスクがあります。研究所で行われる基礎研究の大多数は、多かれ少なかれそのような性質をもっていると思います。とくに、病態が刻一刻と変化する可能性がある入院患者の診療に従事しながら研究を両立することはかなり困難であると、改めて実感しています。

美野 現実と理想のギャップは大きく、まだまだ努力する必要がありますと感じています。基礎研究では著しいスピードで論文が投稿され、新たな知見や技術が登場していますし、臨床においても疾患概念や治療が日々変化しています。そのため、学会などに積極的に参加して新たな情報のキャッチアップをし、これからの時代の流れを把握しなければなりません。

これまでは上司と相談して研究テーマを決定することが多く、成果が出たとき、患者にどういうメリットがあるのかを常に考えていました。最近では自分で試行錯誤する機会も増え、アイデアを徐々に出せるようになってきました。今後はより主体的に研究テーマを設定し取り組むことを検討しています。また、上司の助言もあり、特定の疾患に限定せず、疾患横断的なテーマの追求を考慮しています。私が現在研究しているウイルス性肝炎についても、疾患を限定して研究を行うと、根治的治療法が確立された場合、研究の臨床応用が困難になります。しかし、アミノ酸などの代謝といった疾患横断的なテーマにすることで、さまざまな疾患への取り組みに応用できる柔軟な研究方向性を確立したいと思っています。

石坂 私たちの研究成果が、果たして本当に患者さんの為になるのかどうかを考えることは重要ですね。

石坂 大山先生は現在臨床研修中ですが、臨床現場を経験されてどのような印象でしょうか。

大山 膠原病科では分類基準に当てはまらないグレーゾーンの患者さんが多いため、臨床経験に基づいて手探りで治療するほかありません。それでうまくいかない場合もあり、日々基礎研究の必要性を感じています。

石坂 町田先生が構造生物学の道に進まれ、その後メディカルサイエンスにかかわる研究をはじめられた理由は何でしょうか。

町田 私は細胞内で起こっている反応を可視化する構造生物学研究に魅了され、研究の世界に入りました。フランスでは構造生物学的な解析は行っていないですが、ウイルス感染症、とくにHIVおよびB型肝炎ウイルスの構造解析をやりたいと思ったのが今の研究部を立ち上げる契機になったと思います。ウイルスの構造を解析することで、感染メカニズムの理解や病態の解明、さらには治療薬開発につながる基礎情報が提供できます。クライオ電顕の先端技術を使ってウイルスの構造解析を行い、世界中の患者さんのためになる研究をしたいと考えています。

NCGMRIで利用可能なキャリアパス

石坂 これからNCGMに興味をもたれる若い医師・研究者のために、NCGMが用意しているキャリアパスについてご紹介したいと思います。

NCGMでは連携大学院、臨床研究医コース、いわゆる論文博士号（乙博士）取得の3種類のキャリアパスを選択できますが、まず臨床研究医コースについて富所先生にお伺いします。

富所 私は臨床研究医コースの第1期生になります。本邦では臨床研究医の不足が課題となっていますが、その理由として、臨床研究医を育成するシステムの欠如が挙げられます。専攻医が研究に意欲的でも臨床業務の負担が重く、多くの研修施設では研究に十分な時間を割くことが困難でした。このような背景を踏まえ、本コースに選抜された専攻医については、専門医機構が研究活動を業務の一部として正式に認めるかたちで制度化されました。

研究と臨床研修をバランスよく両立させ、修了時までには



博士号と専門医資格の両方を取得することを目標としています。しかし、制度設計に課題が指摘されており、一部の変更が生じています。例えば、研修期間は設立当初7年間（専門研修2年間、研究・臨床5年間）でしたが、2024年度以降は5年間（専門研修1年間、研究・臨床4年間）に緩和されました（図1）。

石坂 大山先生、東京大学は全国に先駆けてMD-PhDコースを設置しましたが、同学年でこのコースを選択した方、また同学年で基礎研究の道に進みはじめている方はいらっしゃいますか。

大山 同期に1人いますが、臨床には戻らずそのまま研究を続け、今後は留学を考えていると聞きました。キャリアパスとしては、初期研修を終え、後期研修を開始してから1年後に大学院に入って研究と臨床を並行する人が多いパターンなのではと思います。

石坂 そのキャリアパスでは、専門医はどのように取得されるのですか。

富所 内科専門医は最短で3年間の専門研修を終えた時点で取得可能です。専門医取得の前後で大学院に入学するパターンが一般的ですが、若手のうちに臨床経験を積むことが重要とされているため、早期の入学は一般的ではありません。また、臨床医として雇用されている場合、社会人大学院生であっても研究に時間を割くことは、ある種の贅沢と捉えられてしまうのかもしれません。

私は臨床研究医コース生として、研究に専念するための



大山 節子

特別な時間を割り当てられました。しかし、診療科の先生方が快く送り出してくださったとはいえ、私だけが忙しい病棟から席を外すことに対して内心後ろめたい思いがあったのも事実です。臨床と研究を両立するためのモデルコースとして制度化することには一定の意義がありますが、このような勤務形態が一般的になっていない現状では、心理的なハードルを含め、まだ多くの障害が存在すると考えられます。

大山 私は膠原病科に所属しているので、膠原病専門医を取得するとなると先ほどのキャリアパスでは取得時期が明確にならず、そういった部分に懸念を感じることはあります。

石坂 なかなか専門医取得と基礎研究の両立が難しい状況ではあるのですね。実際、NCGM には連携大学院として筑波大学、東京大学、慶應義塾大学、長崎大学、熊本大学などがあり、順天堂大学の高度専門医療研究コースに各学年3〜4名が在籍していますが、臨床が多忙で研究がなかなか進まず、家庭の事情などで退学される方も少なくようです。美野先生は研究で実績も上げられていますが、臨床と研究をどのように両立されていますか。

美野 私は国府台病院に研修医として採用される際に研究活動を希望することを伝えていたため、最初の約半年間は臨床業務に集中しておりましたが、その後並行して研究を開始すると同時に社会人大学院に入学しました。社会人大学院は日中に働くことを前提にカリキュラムが組まれているため、講義は常に夕方からスタートし、課題もオンライン

提出が基本となります。また、コロナ禍であったために講義も全てオンラインで行われ、単位を取得できたという背景があります。

研究に関しては富所先生と同様に臨床業務のなかで自分だけが抜ける状況でしたが、周囲の先生のご理解もあり、報告・連絡を徹底し、何とか調整することができています。ただ、国府台病院では臨床業務と終業後のメリハリがしっかりしており、病院と研究センターとの距離も非常に近いため、その点では研究と臨床を両立しやすい環境と考えています。

石坂 町田先生は NCGM を含む6つのナショナルセンターのなかで初めて設けられたテニュアトラック制度^{*}の第1期生として着任されました。キャリアパスにおいてそのインパクトはどう感じておられますか。

町田 構造生物学と生化学を主体とした研究はこれまで NCGMRI で行われてこなかったもので、皆さんの基礎研究のさらに基礎をなす研究であるため、この異質な研究をよく受け入れていただけたなと思っています。

NCGMRI に所属して1年半が経過しましたが、すでに他の研究部との共同研究に積極的に取り組み、論文を発表することができています。テニュアトラック制度と異質な研究分野の研究者を柔軟に取り入れ、連携する体制がすでにできていると感じています。また、海外との共同研究も積極的に行っており、最先端かつ独自の研究が展開できているのではないかと思います。一方で病院との連携については少々希薄で、より臨床に近い内容の共同研究ができるよう模索していくことは今後の課題と感じています。

テニュアトラック制度はポジションを確保するためのプレッシャーを感じる側面もありますが、若手研究者が PI で研究できるチャンスですので、若手研究者育成の有効な制度として定着するよう尽力していきたいと思います。

富所 研究メインで取り組んでこられた基礎研究の先生方の研究内容を拝見すると、非常に高度な実験手法で研究されていると感じます。臨床の比重を下げないと臨床医が同じレベルの研究成果を出すことは難しいかもしれません。

石坂 おっしゃる通りですが、私は、MD 研究者が PhD と同様の研究を行う必要はなく、それぞれの持ち味を活かすことが重要だと考えています。

NCGMで研究する意義とこれからの研究の展望

石坂 研究を通して、NCGM ならではの研究アプローチや研究テーマはありましたでしょうか。

美野 私が今取り組んでいるテーマは肝疾患代謝で、とくに脂肪肝とアミノ酸代謝を中心に研究しています。本研究はマウスやヒト検体を用いたトランスレーショナルリサーチが中心で、研究成果が患者への貢献としてみえやすいため、成果がでるたびに充実感や達成感を感じています。嘉数英二肝疾患医療情報室長、考藤達哉肝炎・免疫研究センター長のご指導を受け、この2年で国内外の学会で10回以上発表する機会を得ており、NCGM の箱根山奨励賞や国内学会でも奨励賞を受賞することができました。そのほか、他大学との共同研究や厚生労働省の班会議での発表など、将来の糧になるような貴重な場と機会を与えていただきました。研究室の雰囲気も非常によく、由雄祥代肝疾患先端治療研究室長をはじめ研究室の先生方には日々感謝しており、NCGM ならではの研究環境や人とのつながりを実感しています。

富所 現代の医療現場では根拠に基づく医療（evidence based medicine；EBM）が重要視されており、臨床現場では最新の診療ガイドラインの内容を把握し、それに基づいた診断と治療を提供することが求められます。一方で、



美野 正彰

研究分野では、新規性や独創性のある報告が高く評価されるため、臨床とは大きく異なる要求があります。臨床と研究の両方で、これまでに蓄積された知識の理解は共通して重要ですが、研究の本質は既知の知見を超えて新しい発見を目指すことにあります。この探求の過程で感じる高揚感こそが、研究の醍醐味であると私は思います。

大山 私は2025年度より東京大学大学院で研究をはじめの予定です。臨床で膠原病の診療を行うなかで、若年発症で多彩な症状を呈する全身性エリテマトーデス（SLE）に興味をもち、臨床で抱いた「なぜこの人は重症化しないのに、この人は治療効果が低いんだろう」という疑問を研究していきたいと考えています。

石坂 町田先生、本邦とフランスでの研究環境や研究の進め方に違いはありますか。

町田 私が留学していたのはフランスですが、世界のトップレベルの研究室はどこも同じように独創的なアイデアと技術をもっているのはもちろんのこと、さらに、実験の試行回数多さ、条件の多さ、そのスピードも共通しており、革新的な発見や技術の開発につながっていると思います。私はこれらが研究の質や競争力を担保していると考えておりますので、NCGMRI でも共通機器（ファシリティー）の支援体制の拡充・強化をぜひお願いしたいと思います。海外では新しいアイデアを思いつけば即座に実験に移ることができる支援体制が整備されています。NCGMRI も共通機器室にさまざまな設備が整っていますので、技術支援体制を構築・強化し、仮説と検証のサイクルを加速させることが研究の質を高める鍵になってくるのではと思います。また、フランスでは機器の管理担当者とは別に各研究室が機器のスペシャリストを配置し、機器の扱いなどについてスーパーバイズしていました。

石坂 私も米国留学時代、ファンリティー部門が充実していることに驚きました。美野先生はどのようにされていますか。

美野 そうですね。基本的には使用方法を知っている先生に相談したうえで実験を行っています。しかしながら、それでもわからないことは自

分で調べて解析を行うこともあります。得られた結果を別の方法で深めたいと思った場合は、他の研究室の先生に技術を伺うこともあります。今携わっている研究の一つで、肝臓のリピドミクスについて NCGMRI 脂質生命科学研究部の進藤英雄先生に解析いただきました。その道の専門家に解析をお願いできる環境があるのは大変有難いことです。

石坂 NCGMRI は研究部間の壁は低いので、必要とする解析フローが他の研究部で動いている場合には、ぜひ積極的に聞きに行っていたきたいと思います。

富所 NCGM はインハウス研究費が充実していると伺ったのですが、若手にも門戸は開かれているのでしょうか。

石坂 インハウス研究費は若手の申請を歓迎しています。若手の研究だからという理由で優先されるわけではありませんが、与えられる機会は平等です。インハウス研究費には若手支援研究費も用意されていますので、ご活用戴ければと思います。

新機構の始動に向けた期待

石坂 2025 年度の国立感染症研究所との統合で生まれる JIHS では、国内外の感染状況の収集・評価機能の強化、研究開発を促進する基盤、臨床試験ネットワークを3本柱に、感染症に対する Research and Development が強化されるものと思われます。

そうした活動を実践するためには、研究基盤が重要で、町田先生からご指摘があったように、近年の解析技術の急速な進歩を如何にリアルタイムで導入するのかは重要な課題です。例えば、ゲノム情報や RNA 発現様式に関するビッグデータを用いてシグナルパスウェイを検索するといったことは今や汎用される研究アプローチですが、実際には、必要に迫られた際にガイドブックを参考に見よう見まねで解析しています。解析のスペシャリストがノウハウを教え、手助けしてくれるシステムがあれば確かに研究のスピードと質は格段に向上するでしょう。

町田 とくにビッグデータを扱う場合、素人のわれわれでは



誤った解釈をしてしまう可能性があり、バリデーションなどを含めて考えると統計学の専門家の介入は必須だと考えています。私もビッグデータを解析するときは、すべてのデータを共同研究者の統計学の専門家に解析してもらっています。得られたデータの解釈などが単独の研究機関では難しい場合、横断的な解析基盤を構築し、ナショナルセンターで連携することが必要かもしれません。さらに、海外の先端技術を有する研究室とも連携基盤を築くことが重要となりますが、これは留学することで土台形成が可能なので、留学で得られる1つのメリットかと思います。

石坂 現在、6つのナショナルセンターの資源・情報を集約する国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部（JH）が設立され、さまざまな基盤技術をサポートしています。ビッグデータの解析や構造解析などの基盤技術はどこか1施設があれば共有が可能です。そういった連携体制の確立は今後の研究の質、スピード向上のための手段として考えられますね。

美野先生、臨床研究の観点から、新機構の始動に向けて期待や要望はありますか。

美野 クリニカルクエストが基礎研究の先生方に伝わるような機会や場があるとよいのですが、現状では疾患や治療の問題を共有する方法がなく残念に思います。基礎研究の先生方にとっても臨床の課題点を踏まえた研究に舵

を切れるという意味でクリニカルクエストの共有は意味のあるものだと思いますし、本邦発のエビデンスを構築するという視点からも臨床の問題を基礎と臨床の研究者が連携して解決していくという軸は重要かもしれません。

富所 現状では病院と研究所との間に壁があると感じています。診療に直結した取り組みやすいクリニカルクエストをきっかけに、病院と研究所の距離を縮め、連携の基盤を徐々に築いていくことが重要だと思います。研究所が併設されているナショナルセンターという立場は貴重ですので、これを強みとして活かすことを意識していきたいですね。

石坂 私が副所長になりたての頃、まさにそのことを痛感しまして、毎月1回、病院—研究所連絡会を開催していました。そのなかで動物実験施設の岡村匡史室長が、シスチノーシスのモデル動物を紹介したことが契機になり、小児科、眼科、腎臓内科、リハビリテーション科、耳鼻科の協力のもと、総合病院としての NCGM の強みを生かすことで、シスチノーシス患者さんの QOL（Quality of life）の改善や診療ガイドライン作成に発展しました（図2）。このように病院と研究所間の情報交換は重要ですが、定期的に情報交換会をセットアップすることは大変です。

私の研究部は、大山先生が所属されている膠原病科と以前から共同研究を進めており、COVID-19 の後遺症（long-COVID）症例が多数、集積されています。国府台病院と NCGM 病院の膠原病科の間でも共同研究が行われ、論文も投稿されており、研究所と病院の先生方間に個別のコミュニケーションがあることは事実ですが、連携の様子が、全体に周知されていないという課題があります。

富所 確かに、他の診療科の連携事例を知る機会があると嬉しいですね。膠原病科の long-COVID のご研究も初めて伺いましたし、NCGM の広報誌などでそのような事例が紹介されていれば、他科の医師にも連携のアイデアが思い浮かぶきっかけになるかもしれません。

町田 私はフィールドが基礎研究で病院とのつながりもないわけですから、臨床の先生方は私がつもっている技術を知る機会自体が少ないということになりますね。たとえば、疾患に関連する病因バリエーションを生化学的および構造生物学的手法を用いて解析する、その技術の活用方法を研究内容とともにアピールしていく必要性を感じました。

石坂 組織が大きくなることによって、情報共有が希薄になることは避けなくてはならないと思います。現在、研究所では、夏と冬にリトリートを開催していますが、このような機会を発展的に活用することも重要だと思います。

石坂 本日は長時間にわたって、貴重なご意見をいただきました。

皆様の研究が発展することを祈念しますとともに、JIHS で研究を目指す若手医師が気兼ねなく、存分に力を発揮できるシステムが構築されていくことを期待したいと思います。本日はありがとうございました。

テニユアトラック制度^{*} 実験スペース、研究費、室員2名（上級研究員と研究員）を5年間支援し、優れた研究成果を挙げた者に研究部長への応募資格を与える制度。

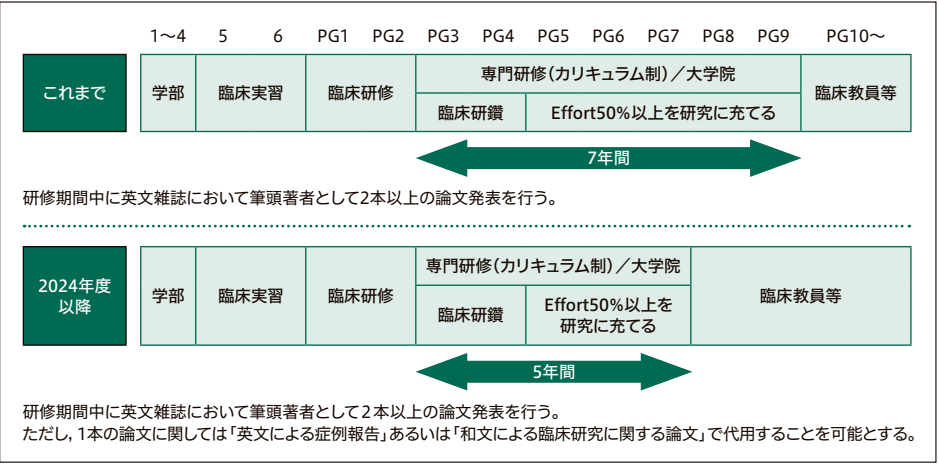


図1 臨床研究医コースの条件緩和（作成：富所大輝）



図2

肝炎・免疫研究センター



考藤 達哉 センター長

肝疾患・免疫疾患・感染症の研究と肝炎総合対策の推進

肝炎・免疫研究センターとは

3 研究部（肝疾患研究部、免疫病理研究部、免疫制御研究部）、1 特別プロジェクト（研究所）（ゲノム医科学プロジェクト国府台）、1 テニユア・トラック研究部（研究所）（感染病態研究部）、肝炎情報センターで構成されています。肝疾患、免疫疾患、B型肝炎、COVID-19等に関する基礎研究、臨床研究、肝炎政策研究と拠点病院関連事業を行っています。

肝疾患研究部

ウイルス肝炎、脂肪性肝疾患、うっ血性肝疾患、肝硬変、肝がんに対する新規診断法、治療法の開発を目指して研究を行っています。いずれの研究課題においても、国府台病院との連携以外に、全国の共同研究施設から検体の提供を受けて実施しています。

免疫病理研究部

自己免疫疾患、慢性皮膚炎症といった免疫関連疾患を対象として、細胞生物学的解析および遺伝子改変マウスを用いた個体レベルでの免疫応答や炎症応答の解析を行うことにより疾患の病因病態の解明を行い、これに基づいた先駆的な予防、診断、治療法の開発に貢献することを目標としています。

免疫制御研究部

免疫応答の異常により生じる自己免疫やアレルギー疾患及び免疫不全症の病態形成機構を解析し、制御・修復法の開発を目指しています。自己免疫疾患関連遺伝子と病態形成機構、免疫応答制御に関わる細胞群の分化及び維持活性化機構を解明する研究を行い、炎症性疾患の新たな治療標的を同定します。

ゲノム医科学プロジェクト

感染病原体及び宿主の遺伝子情報を組み合わせ、病態関連因子の同定を行っています。糖鎖の生物学的機能を解析し、新規診断法の開発と創薬を目指しています。

感染病態研究部

ウイルス肝炎やCOVID-19に対する基礎研究や治療法の開発を進めています。センター内の診療科、全国多施設と共同研究を展開し、患者データに基づいた基礎、応用研究を行うことで臨床への還元を目指しています。

肝炎情報センター

全国72の肝疾患診療連携拠点病院と連携し、日本の肝疾患診療の均てん化に

資する情報発信、医療従事者・肝疾患相談員への研修提供を行っています。2016年度から開始された肝炎対策地域ブロック戦略合同会議（全国6ブロック）では、厚労省、拠点病院、自治体肝炎対策部署担当者とface-to-faceでの討論を行うことで連携を図っています。肝がん・肝硬変の移行率減少、ウイルス性肝炎陽性者を受検・受診・受療・フォローに結び付けるため、構成員が肝炎等克服政策研究事業の研究代表者となり、政策提言のための指標作成・拡充・問題点の抽出や介入方法立案の研究に取り組んでいます。その成果は厚労省が推進する肝炎対策、要綱改正・事業立案に生かされています。



糖尿病研究センター



植木 浩二郎 センター長

1000万通りの個別化医療を目指して

基礎と臨床のシームレスな統合

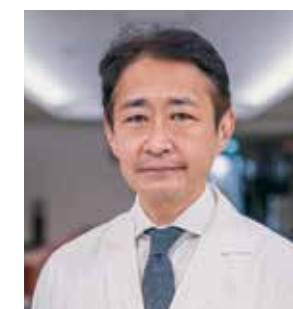
糖尿病研究センターの組織構成

糖尿病研究センターは、分子糖尿病医学研究部、分子代謝制御研究部、臓器障害研究部の3つの研究部と、糖尿病情報センターからなっており、病院の脾胃移植センターや糖尿病・内分泌代謝科とも連携して、糖尿病やその合併症の病態解明とそれに基づく新たな治療法の開発を目指した研究やその成果も含めた

糖尿病治療の正しい知識の社会への普及・還元を行っています。3つの研究部では、糖脂質代謝や合併症に関与する分子の遺伝子改変マウスを用いた研究や、ヒト検体の解析を行い、その結果をディスカッションしながら成果の最大化を図っています。一方、糖尿病情報センターでは、医療従事者や患者さんに対して、糖尿病とその治療法に関する最新且つ正

確な情報提供を行うとともに、患者さんに対する様々な教育用ツールも公開しています。また、日本糖尿病学会との協働事業である10万人以上の糖尿病患者の詳細な臨床情報が登録された大規模疾患レジストリ J-DREAMS の構築と解析を通じて、診療ガイドラインに資する疫学研究や政策提言も行っています。

糖尿病情報センター



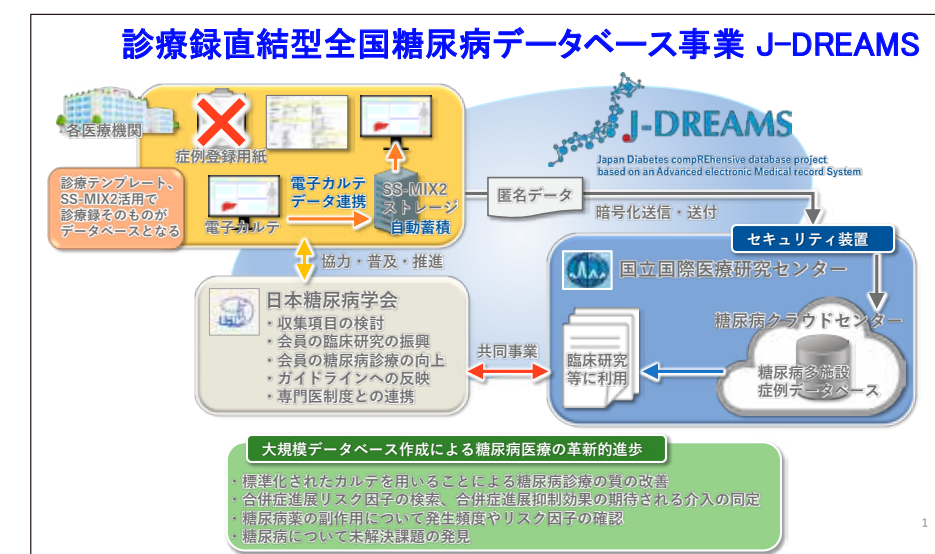
大杉 満

糖尿病情報センター長

糖尿病専門医

内分泌代謝専門医・指導医

米国内分泌代謝糖尿病専門医



全国糖尿病データベース事業 J-DREAMS

2024年3月末時点で、72施設から100000例以上が登録されている。

4つのミッションを持ちます。

1. ホームページ等を通じた糖尿病に関する情報発信。
2. 医療従事者向けの研修講座の開催。
3. 診療録直結型全国糖尿病データベース事業 (J-DREAMS) 等を通じて、臨床情報の登録・データ分析。
4. 糖尿病に関連する統計・臨床情報の解析を行い、国民や医療従事者、行政、関連団体等から情報収集も行って糖尿病に関する医療政策研究を行い、厚生労働省・他省庁・地方自治体と情報共有をします。

メディカルゲノムセンター



加藤 規弘 センター長

広がるゲノム医療 — 研究から臨床応用へ

新たな医療の開発と臨床応用に向けた多面的取り組み

NCGMにおけるゲノム医療

ゲノム医療とは、「ゲノム情報—遺伝的な情報全体—を網羅的に調べて、その結果をもとに、より効率的・効果的に病気の診断・治療などを行う」ことを意味します。先進諸国を中心に、社会の高齢化が進むなかで、予防医療の重要性が年々高まりゲノム医療実用化の動きが加速しつつあります。このゲノム医療推進に係る多様な課題に対して、戦略的かつスピード感をもって取り組む必要性が高まり、国立国際医療研究センターにおいては、2015年4月に個別化医療実現のための“臨床現場”としてセンター病院に「臨床ゲノム科」が設置されました。更に、翌2016年4月に、ゲノム医療開発・推進組織としてメディカルゲノムセンター (Medical Genomics Center : MGC) が発足しました。

MGCの目標： ゲノム・オミックス情報の 医療導入

次世代シーケンサーやバイオインフォマティクス(生命情報学)の進歩に伴い、ゲノム医療の主軸アプローチは、単一遺伝子疾患の遺伝子検査 (genetic testing)

からゲノム検査 (genomic testing) へと移行しつつあります。ゲノム検査は、先行する知識に頼らず、ゲノムを対象にして、注目する疾患に関わるバリエーション(群)を網羅的に探索するものです。当面、次世代シーケンサーで同定された多くの遺伝子変異への対応は臨床研究として実施され、段階的に発展・成熟していく見通しです。そして将来的には、新たな診断・健康指導ツールの一つとしてゲノム・オミックス情報が電子カルテ等に導入されると期待されており、関連分野において、様々な企業等が参入し始めています。

ゲノム情報を医療／ヘルスケアに導入する際には、その機微情報という性質、偶発的所見への対処(遺伝カウンセリングを含む)、莫大かつ高い精度が求められる全ゲノムシーケンシングデータの情報処理・品質管理、そして臨床的及び遺伝医学的観点からみた有用性の解釈、分かり易く誤解のない形での患者・被験者への説明方法、など検討・改良すべき課題が多くあります。これらの課題に取り組むべく、MGCには、遺伝子診断治療開発研究部、ゲノム臨床応用部、ゲノム医療支援部を擁して、新たな医療の開発と臨床応用に取り組んでいます。



ゲノム医療を支えるハイスループット解析やバイオインフォマティクスの技術。シーケンサー(左上)やマイクロアレイ(左下)を用いてゲノム・オミックス情報を収集し、最新のバイオインフォマティクスを駆使して、病因解明、遺伝子診断を行う(右)。

国際ウイルス感染症研究センター



河岡 義裕 センター長

Save the World! — ウイルス感染症の征圧を使命に —

ウイルス感染症の流行、殊に世界を席卷する大流行(パンデミック)がひとたび発生すれば、甚大な人的被害と経済損失が世界の国々と地域にもたらされます。20世紀以降、私たち人類はインフルエンザウイルスによる4度のパンデミック(1918年のスペイン風邪、1957年のアジア風邪、1968年の香港風邪、2009年のパンデミック)と新型コロナウイルスによるパンデミックを経験しています。この歴史が示すように、ウイルス感染症のパンデミックは繰り返し発生します。パンデミック出現時における被害を最小限にとどめるためには、原因ウイルスの性状を明らかにし、そのウイルス感染症に対する効果的な予防法や治療法を確立することが重要となります。

国際ウイルス感染症研究センターは、「インフルエンザ、COVID-19(新型コロナウイルス感染症)、エボラ出血熱など国・地域を超えて流行するウイルス感染症から人々を守り、それを征圧すること」をミッションとして掲げ、2021年に呼吸器系ウイルス感染症研究部とウイルス感染動態研究部の2部体制で設置されました。呼吸器系ウイルス感染症

研究部は、インフルエンザウイルス、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など呼吸器系ウイルスの征圧をめざすために、動物モデルを用いたウイルスの病原性・増殖性・伝播性の解析、ウイルス感染に対する生体応答の解析、ウイルスに対する新規薬剤およびワクチンの開発に関する研究を主に実施しています。一方、ウイルス感染動態研究部は、国境を越えた流行を起こすウイルスの征圧をめざすために、細胞レベルでの増殖メカニズムの解析、ヒトでの流行によるウイルスの適応変化の解析、ヒトでの感染やワクチンにより誘導される抗体応答の解析に関する研究を主に実施しています。

当研究センターは、“Save the



World!”のスローガンのもと、両部が協働し、さらに国内外の大学、研究機関、企業と連携して、ウイルス感染症の征圧に向けた研究開発を推進しています。



難治性ウイルス感染症研究部



満屋 裕明 部長

キラーウイルスの魔手から人々を救う

ウイルスのアキレス腱を狙った治療薬を開発

手強いウイルス感染症の治療法開発に焦点

「死の病気」だったAIDSは治療薬の発展で今や天寿を全うできる慢性感染症となりました。ウイルス感染症への対応には強力な治療薬が欠かせません。しかし、ウイルスの攻略はre-purposing等の「行き当たりばったり」の方策ではうまく行きません。私達はウイルスのアキレス腱となるウイルス酵素等の構造解析等を通じ

て、治療薬候補をデザイン・合成して臨床開発を目指します。

イスラトラビル(ISL)の国際共同第三相臨床試験がNCGM病院等で開始、順調に推移

満屋グループが開発した新規のAIDS治療薬候補、ISLはフッ素を配した化学的に安定で強力な活性を有する核酸誘導体で、米国メルク社に導出しました。ISLの国際共同第三相臨床

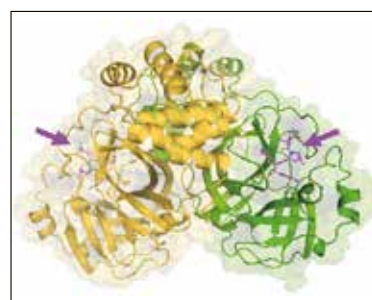
試験が、他剤と併用した週1度という長期作用型経口剤として日・米・英・仏などで進行中。NCGMのエイズ治療・研究開発センターは国内で最大数の治験症例を担当、旗艦としての役割を果たしています。ISLはHIV治療と感染予防で「first-in-class」の抗HIV-1治療薬として「game-changer・paradigm shift」となると期待されており、日本でもイノベティブな創薬・開発が可能である事を示しています。



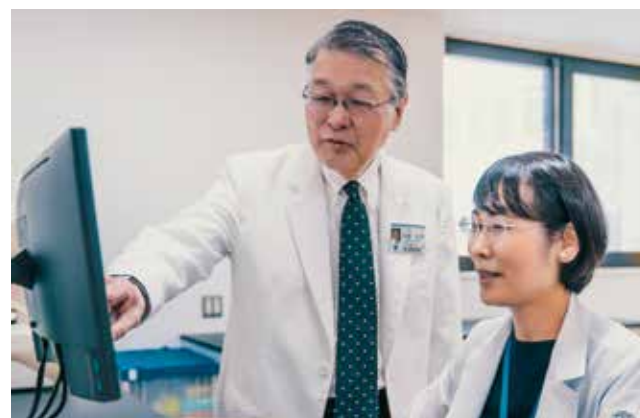
満屋部長らが開発に成功した世界初のAIDS治療薬アジドチミジン(AZT)。



(左) 薬剤耐性HIVにも強力な活性を発揮するダルナビル。(右) HIVの増殖に必須のウイルス蛋白分解酵素(青と赤のリボンで示す)の活性部位に結合して酵素の働きをブロックするダルナビル(中央の白いsticksで示す)。



COVID-19の病原ウイルスSARS-CoV-2の増殖に必須のウイルス酵素に結合、極めて強力な活性を示すTKB272(紫の矢印)のX線結晶解析図。



前列左から：満屋裕明、服部京子、加藤麻里子、藤原あすか、鎌田伸好 後列左から：助永義和、服部真一郎、高松悠樹

B型肝炎ウイルスを追詰める

C型肝炎ウイルスは抗ウイルス剤の開発で治癒がもたらされるようになりましたが、B型肝炎ウイルスの治療は現在も達成されていません。それでもB型肝炎の活動性の沈静化の治療は核酸アナログ製剤の開発で著しく進んでいます。しかし、治療は終生の継続が必要なうえ、耐性ウイルスの発現やコンプライアンスなど課題が残されています。私達の研究部は既存の治療薬に比べてより強力な長時間作用型の核酸アナログで週1度の内服が可能なE-CFDPをデザイン・

合成して、臨床開発を目指しています。

COVID-19パンデミックに対応、治療薬開発を目指す

私達の研究部は2020年1月、COVID-19緊急対応へとシフト、発熱患者のSARS-CoV-2感染の迅速診断や症例からウイルスを分離する等してNCGMの病院機能をサポートしました。同時に抗SARS-CoV-2活性定量系を確立、X線結晶解析・質量分析・有機フッ素化学などを駆使して、SARS-CoV-2の主要プロテアーゼを分子標的とする強力な小分子化合物をデザ

イン、合成しました。そして極めて強力な抗SARS-CoV-2活性を発揮する経口投与可能な化合物TKB 272等を発見、臨床開発を進めています。

次のパンデミックに備え、その前線に立つ

次のパンデミックを起こすウイルスにはAIDSでそうであった様にワクチンは無効かもしれません。治療薬が欠かせません。私達の研究部はNCGMでの臨床と研究の進展をサポートしながら、緊急時への即応機能を維持・強化して次の戦いに備えます。

難治性ウイルス感染症研究部紹介

満屋 裕明

【医師・博士(医学)・血液疾患・膠原病・感染症・免疫不全・HIV/AIDS】

1985年に世界初の3種のAIDS治療薬(アジドチミジン、ジダノシン、ザルシタビン)、2003年にダルナビルの開発に成功した満屋部長率いる本研究部は2014年に新設され、今はHIV、B型肝炎ウイルス、SARS-CoV-2、Mpoxウイルス等の感染症の病理発生解析や新規治療薬の開発を進めています。本研究部の精鋭達は「難治性ウイルス感染症について学ぶだけでなく、如何にしてキラーウイルスの魔手から人々を救うか」という布陣で新しい道を開拓しながら進みます。



熱帯医学・マラリア研究部



狩野 繁之 部長

マラリア学／熱帯医学の研究成果でグローバルヘルスに貢献する

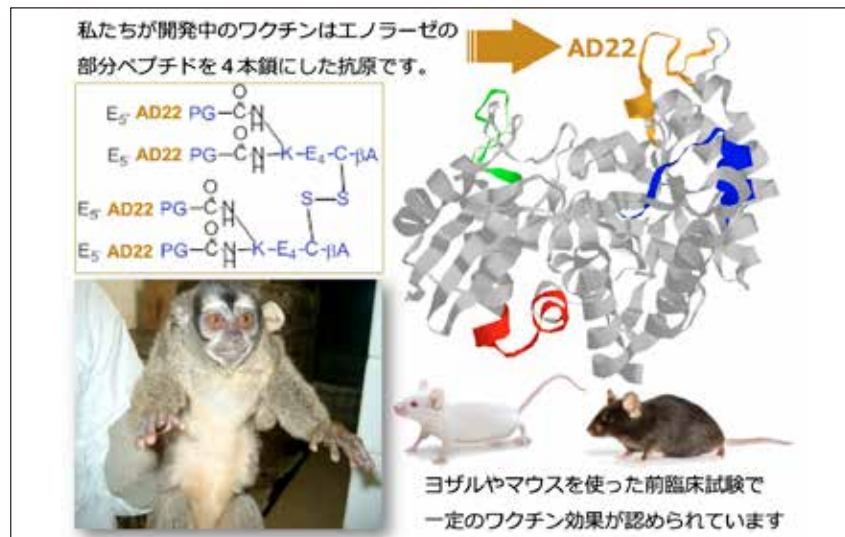
容認しがたい健康格差を解消する

熱帯地を中心とする開発途上国では、特有の気候や風土に支えられた疾病が分布しています。生まれた地域や国が違っただけで、住民は必要な医療が享受できない不公平・不公正な保健事情が存在します。

特にマラリアや“顧みられない感染症 (Neglected Tropical Diseases)”は、貧困や差別に裏打ちされた流行を示し、基盤的な自然科学技術の応用だけでは対策が困難で、社会科学技術の開発と移転が必要です。

私たち研究部は、熱帯地のすべての人々が、適切な健康増進、予防、治療等に関する基礎的な保健医療サービスを、負担可能な費用で受けられるための国際保健医療研究を行っています。

さらには、世界保健機関 (WHO)、



グローバルファンドなどの国際機関と連携し、米国 NIH やパスツール研究所ネットワークとも協働しながら、世界の熱帯医学に関わるアカデミアの一員として、科学研究の成果を疾病対応の鍵となる脆弱な集団に届けられるように努力しています。

ラオス海外研究拠点研究

ラオス SATREPS プロジェクト (JICA/AMED) 「革新的技術を活用したマラリア及び顧みられない寄生虫症の制圧と排除に関する研究開発 (研究代表者: 石上盛敏・熱帯医学研究室長)」が採択されました。

本プロジェクトは、狩野部長が国立



ラオス・サバナケット マラリア野外調査風景



IPL/NCGM ラボの研究員メンバー (右端: 石上盛敏 室長)



左から: 大濱直美、矢野和彦、安田 (駒木) 加奈子、狩野繁之、Bunchom Naruemon、中津雅美、飯塚真理子、高橋 (松本) エミリー

国際医療研究センター (NCGM) の海外臨床研究拠点「ラオス・パスツール研究所 (IPL)」で先行した SATREPS (2013-2019) の後継プロジェクトで、新たにラオスと日本の若手研究者が、マラリアをはじめとする医学的に重要な寄生虫症 (タイ肝吸虫症、メコン住血吸虫症) の研究、対策、並びに人材育成を実施する 5 年間 (2023-2028) の大型プロジェクトです。

マラリアの新規診断法開発研究

新規マラリア診断法である「フロー

サイトメトリー法 (XN-31 法): シスメックス」と「核酸増幅法 (LAMP 法): 栄研化学」の臨床性能試験及び WHO 事前認証取得活動を、NCGM とタイ・マヒドン大学熱帯医学部のマラリア患者検体を用いて行なっています。

我が国のイノベーションが、広く世界で活用されて、2030 年の「ゼロマラリア」達成に向けたゲームチェンジャーとなる可能性があります。

マラリアのワクチン開発研究

狩野部長らが開発してきたマラリ

アワクチン抗原は、熱帯熱マラリア原虫の解糖系酵素エノラーゼの部分ペプチドを合成した多価性抗原で、GMP 基準に則した製造方法を確立し、日本、米国、インドの特許を 2020 年に取得しました。AMED の支援を受け、原薬としての前臨床安全性・安定性試験もパスし、残る課題としては、臨床試験で応用されているアジュバントとの新しい組み合わせで、強いワクチン効果を証明する概念の実証を取得することです。製薬会社への導出が期待されます。

熱帯医学・マラリア研究部紹介

狩野 繁之 [博士 (医学)、名誉博士号 (熱帯医学) タイ王立マヒドン大学]

マラリアは世界で年間 2 億 4900 万人の感染者数と 60 万 8000 人の死者数を出します。その死者の 8 割がアフリカのサハラ砂漠以南に居住する 5 歳未満の子どもたちで、彼らには予防に有効な蚊帳や、必要な診断・治療薬などが届いていません。さらには、“顧みられない熱帯病 (Neglected Tropical Diseases: NTDs)”に苦しめられている開発途上国の住民への対策支援も大きな課題です。私たち研究部では、科学研究の成果をもって、これらの地球規模課題の克服に貢献します。



感染症制御研究部



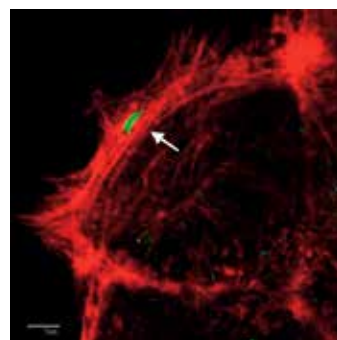
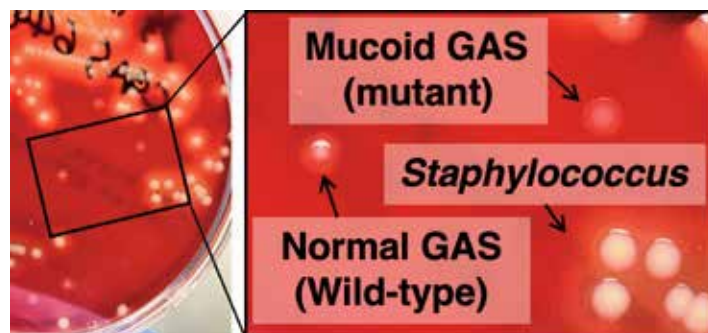
濱端 崇 特任室長

国際的な感染症の基礎研究から予防・診断・治療法の開発を目指して

感染症制御研究部は「国際的に問題となる感染症」を対象とし、国内外の研究・医療機関と連携し、病原体の病原性や宿主との相互作用の解析などの基礎研究から、新規予防・治療・診断法の開発といった応用研究などを行ってきました。またセンター病院や国際医療協力局とも連携し、病原微生物のゲノム解析を中心に、本研究や臨床研究にも携わっております。

病原菌の環境適応と感染症発症機序の解析

細菌は好適環境下では増殖が可能ですが、人体の組織内部では免疫によって無菌に保たれています。侵襲性感染症はこのような通常無菌である組織で細菌が増殖や毒素産生をしている状態です。つまり侵襲性感染症の原因菌は、免疫がある環境に適応したものと考えられます。我々はこ



▲患者検体を血液寒天培地に画線培養したコロニー（細菌集落）。ブドウ球菌（Staphylococcus）およびA群レンサ球菌（GAS）の変異型株と（mutant）と野生型株（Wild-type）が検体中に存在していることがわかる。

◀腸管上皮細胞内に侵入した腸管毒素原性大腸菌（緑、矢印）。赤は重合したアクチン繊維。

のような環境適応機構の観点から侵襲性感染症の発症メカニズムの解明を目指し、国際感染症センター（DCC）や病院検査部と共同で研究を進めています。

病原菌の薬剤耐性化機構の解析

ヒトや動物で人種や系統などの遺伝的背景の異なる集団が存在するよう、1種類の細菌（種）の中にも複数の系統が存在しており、それらは



左から：島田佳世、アイビエケ・アラファテ、竹本訓彦、濱端崇 他に北条いづみ

ゲノム配列の比較により分類が可能です。菌の薬剤耐性化は、集団内に変異株が発生し、薬剤存在下で優位に生存・増殖することで集団内での優占種となる、という2段階の繰り返りで起こります。したがって地域や病院などの集団で検出された薬剤耐性菌のゲノム配列比較を行うことで、薬剤耐性化の原因の特定や今後出現する薬剤耐性化機構の推定などが可能です。我々はDCCと連携し、ベ

トナムで問題となっている多剤耐性菌の分子疫学・系統解析を実施しております。

病原菌の流行・付着機構の解明

熱帯途上国に蔓延する細菌性下痢症は、雨季に流行し乾季に収まるというサイクルを繰り返します。乾季には細菌は環境中で増殖せず休眠しています。それがどのように目覚めまた増殖可能になるのか、我々はこれを実

験的に再現し、細菌が目覚める際の遺伝子機構の解析を通して、感染症の季節的・散発的流行メカニズムの解明を目指しています。また病原細菌は組織に定着や侵入する際、付着因子というタンパク質を使います。付着因子は菌種・菌株により様々です。我々は途上国の流行菌に特徴的な付着因子に着目し、その付着機構の解析を通じて、下痢症の予防・治療法のシーズを探索しております。

感染症制御研究部紹介

濱端 崇 [博士(理学)]

当研究部は1993年のセンター発足と同時に設置され、研究所創設時の「医療における国際協力に貢献できる基礎研究を行う」という理念に基づき、「新興・再興感染症」の研究を行うことが所掌事務でした。その後対象を「国際的な感染症」に広げ、現在は細菌感染研究室、病原微生物学研究室、ヒト型動物開発研究室（岡村匡史室長）から構成されております。



細胞組織再生医学研究部



大河内 仁志 部長

幹細胞研究の成果を再生医療への応用を目指して

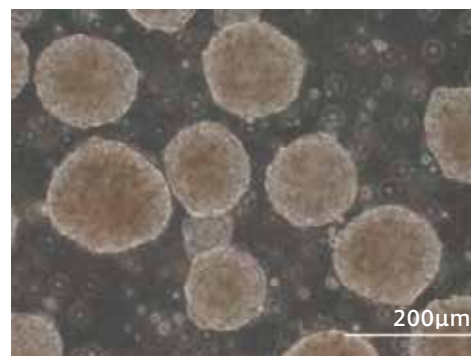
ヒトiPS細胞から膵島細胞への分化誘導研究

1型糖尿病患者さんは毎日インスリンの注射が必要ですが、血糖値のコントロールが難しい方には他人の膵臓から膵島を単離して、膵島移植が行われています。ドナー不足を解決するために、私たちはヒトiPS細胞から膵島細胞を誘導して臨床応用することを目指しています。具体的にはヒトiPS細胞を凝集させてspheroid状にして浮遊培養法を行い、機能的膵島細胞を作製します。実際に臨床グレードのヒトiPS細胞から誘導した膵

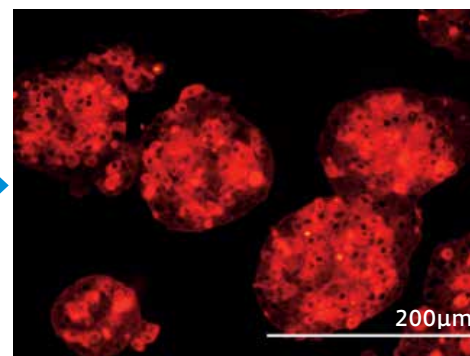
島細胞を糖尿病モデルマウスに移植すると、マウスの血糖値を正常化させることに成功しています。また遺伝性糖尿病(MODY)患者由来のiPS細胞を樹立して、糖尿病の発症機序を解明する研究も行なっています。さ

らにヒト膵島細胞をアルギン酸ゲルに封入するとin vitroで半年以上の長期培養が可能になることを見出して、膵臓β細胞の性状解析も行なっています。

ヒトiPS細胞から膵臓β細胞の誘導



ヒトiPS細胞をspheroid状にして3次元の浮遊攪拌培養を行い、膵臓の発生過程を模倣した培養条件にするために6ステージに分けて、31日間分化させた。



分化培養31日後の免疫染色像
抗インスリン抗体を用いて、インスリン産生細胞(膵臓β細胞)を赤く染めた。



前列左から:田中稔、大河内仁志、鐘ヶ江佳寿子、武田富志枝 後列左から:王路遥、矢部茂治、木島真理恵、福田沙月

肝硬変の発症機序と肝前駆細胞 / 幹細胞研究

肝臓が線維化して肝硬変になると、難治性であるのみならず、肝臓癌が発生しやすくなると言われています。そこで私たちは肝硬変の病態を明らかにするために、肝臓の線維化に関わる複数の因子についてそれらの線維化機序を検討しています。同時に肝幹細胞 / 肝前駆細胞を介した肝再生機構の研究を進めております。また、ヒトiPS細胞から肝細胞と胆管上皮

細胞を分化させることに成功しており、分化機序の解明だけでなく、in vitroで薬物の胆汁への排出モデルを構築して薬物代謝のアクセシ系の確立を目指しています。

感染症研究に貢献する肺や気道上皮の細胞誘導研究

Covid-19のパンデミックの際に、SARS-CoV-2に対するヒト細胞を用いた抗ウイルス薬のスクリーニング系がないことが問題となりました。そ

こで私たちは発生学的に肺の細胞は膵臓と同じ内胚葉由来の細胞であることから、膵島細胞の誘導法を応用し、2型肺胞上皮細胞などを誘導する研究を開始しました。実際にSARS-CoV-2が感染する細胞を誘導することに成功しました。今後は気道上皮や肺の細胞を誘導してSARS-CoV-2だけでなく、インフルエンザウイルスの感染モデルを作製すると共に治療薬のスクリーニングに用いることを目指しています。

細胞組織再生医学研究部紹介

大河内 仁志 [博士(医学)、再生医療認定医]

細胞組織再生医学研究部はその名の通り、組織の幹細胞を用いた再生医学研究を推進して再生医療に役立てることを目的に研究を進めています。当初は皮膚の幹細胞を使用して色々な細胞への分化研究を行っていましたが、最近ではヒトiPS細胞を用いた研究に重点を置いて、膵島の誘導や肝細胞と胆管細胞の誘導に成功しており、臨床応用に繋げることと病態解明並びに薬剤スクリーニングを含めた創薬研究に結びつけたいと思っています。



難治性疾患研究部

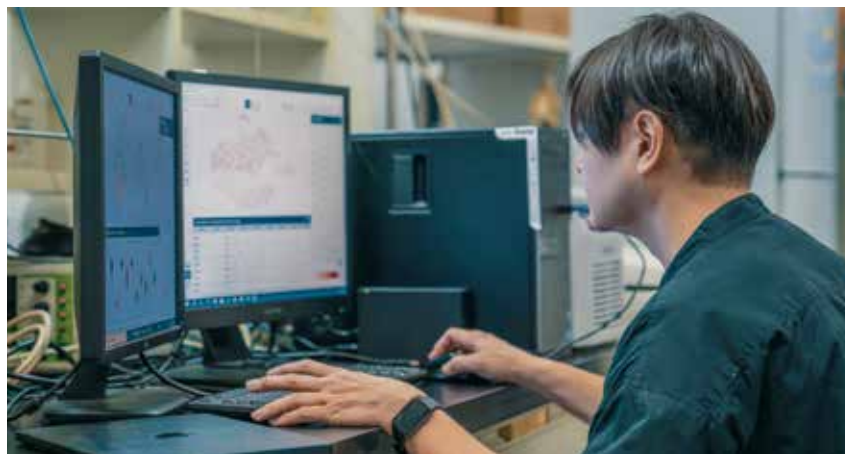


石坂 幸人 部長

HIV-1研究とその解析から得られたシーズを用いた新規治療法開発

HIV-1ウイルス蛋白質の検出システム開発と病態理解

有効な抗エイズ療法が開発され、HIV-1感染者の予後は劇的に改善しましたが、心血管障害や認知機能障害、エイズ非関連悪性腫瘍といった病態が、非感染者と比較して高頻度に出現することが分かってきました。その誘因の一つとして、潜伏感染細胞で産生され、血中に出現するHIV-1蛋白質の関与が提唱されていますが、これらの分子を再現性良く検出するためのシステムが無かったため、病態との関連性は評価できませんでした。当研究部は、Vpr (viral protein R) と呼ばれるHIV-1蛋白質の検出系を開発し、感染者血液検体を用いて解析しました。その結果、抗エイズ療法によって体内のウイルス産生が良好にコントロールされている症例でも、約40%の頻度でVprが



人工転写因子作用で誘導される細胞内シグナルをパスイ解析で把握し、次の標的遺伝子を決定します。

検出されるとともに、Vprと悪性腫瘍発症との関連性が認められました。今後、Vprと他の病態との関連性を調べるとともに、異なるウイルス蛋白質の検出系を構築する予定です。

現在、エイズ完治に向けた治療法開発が世界中で進められていますが、このような検出系は、病態改善だけ

で無く、完治療法の有効性を評価するための有力なツールになるものと思われます。

Vpr研究から展開した新しい細胞加工技術開発

Vprは、細胞の培養液に添加されると細胞膜・核膜を超えて、ゲノム



厳密に管理された実験室での臨床検体解析



シミュレーションによる構造変化と機能性評価



左から：平塚志津江、上野美華子、松永章弘、高品智記、石坂幸人、寺竹洋一、井上純子

DNAにまで到達する大変ユニークな機能を持っています。私達は、その機序の解析から、同様の機能を持つペプチドを同定し、NTP (nuclear trafficking peptide) と命名しました。

近年、再生医学研究の進展によって、私達が望む細胞を自在に作る事が可能になり、特にiPS細胞(induced pluripotent stem cell)に由来する心筋細胞やインスリン産生細胞を用

いた臨床研究が進められています。一方、ヒト線維芽細胞からダイレクトリプログラミングと呼ばれる方法で、多能性幹細胞を経ること無く、成熟した肝細胞や心筋細胞を作製することも試みられていますが、その多くは遺伝子発現ベクターが使用され、安全性の面から臨床応用が難しい状況です。そこで、当研究部では、NTPとゲノム編集技術で開発されたDNA結合分子と転写因子の三要素からな

る人工転写因子システムを確立しました。

ヒト線維芽細胞からベクターフリーで目的の細胞を作製する

このシステムで、肝臓細胞の幹細胞や膵前駆細胞の作製が可能になりました。今後、患者さんの細胞から必要な細胞を作製し、肝硬変症や1型糖尿病の病態改善に貢献できる再生医療を開発します。

難治性疾患研究部紹介

石坂 幸人【博士(医学)】

HIV-1やSARS-CoV-2感染によって発症する病態の理解や先駆的治療法開発を目標としています。特に治療法開発では、既存のシステムではなく、独自性の高いシステム構築を目指しています。人工転写因子システムで作製したヒト線維芽細胞由来肝幹細胞は高い自己複製能を持つため、自家移植だけでなく他家移植用の細胞としても利用できる可能性が得られています。是非、この可能性を証明し、新しい治療法に昇華させたいと考えています。



疾患ゲノム研究部



三宅 紀子 部長

単一遺伝子疾患の新規疾患遺伝子同定と病態解明をめざして

単一遺伝子疾患とは

ヒトの病気は、遺伝要因と環境要因の両方が様々な割合で寄与して発症しています。遺伝要因がほぼ100%で発症するものを単一遺伝子疾患(メンデル遺伝病)といい、環境要因や複数の弱い影響を持つ遺伝要因により発症するものを多因子疾患と呼びます。2024年3月時点において国際的なメンデル遺伝病のカatalogであるOMIMには10,000以上のメンデル遺伝病が登録されていますが、現在でも3000以上の疾患の原因遺伝子は未同定です。中でも、頻度の少ない疾患では、患者数も少なく研究が進みにくいため、診断法や治療法が確立していない場合も多いです。

新規疾患遺伝子の同定

私たちの研究部では、主に先天性もしくは小児期発症の単一遺伝子疾患のうち、原因遺伝子が未同定の希少単一遺伝子疾患の患者様を対象に、国内外の共同研究者と一緒にゲノム(遺伝子)解析を行っています。現在は、ゲノム全体のうち遺伝子の部分だけを集中的に解読するエクソーム解析や、ゲノムをすべて解読する全ゲノム解析という手法を用いて、患者様とご家族を解析して、病気の原因となる遺伝子を探す研究を行っています。候補となる遺伝子が同定されたら、その遺伝子を元にして産生されるタンパク質の性質を考慮して色々な機能的な解析を行い、その遺伝子の変化で本当に病気が起こる

のかどうかを検証します。その遺伝子が病気の原因と証明できた場合には、どのようなメカニズムで病気が起こるのかを研究しています。今までに自身のグループで同定した新規の疾患遺伝子は共同研究も含めると70を超えます。主な成果として、先天性斜視の一つであるDuane眼球後退症候群の*CHN1* (2008, Science), コフィン・サイリス症候群および類縁疾患の*SMARCA2*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCE1*, *ARID1A*, *ARID1B*, *SOX11* (Nat Genet, 2012; Nat Commun, 2014), ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の*NUP107*, *NUP133* (2015, Am J Hum Genet; 2018 Ann Neurol), 小児期早期発症神経変性脳症の



左から:人見祐基、前田優子、三宅紀子、大久保真理子、田上順子、中尾佳奈子

TBCD (2016, Am J Hum Genet), *CEBALID* 症候群の*MN1* (2020, Am J Hum Genet) などがあります。

医学・医療への貢献

ゲノム解析の技術は時代とともに

発展し、多様化しています。私たちは、国内外の共同研究者とともに、最適な方法で解析を進め、疾患遺伝子を同定し、病態解明を行っています。医療は時代とともに変化してきました。これからは遺伝子の情報を医療に活

かすゲノム医療が推進されるようになると思います。世界に数人しかない希な病気の人も含め、すべての人が安心して最適な医療を受けられるよう、ゲノム・遺伝子研究を推進していきます。

疾患ゲノム研究部紹介

三宅 紀子 [博士(医学)、小児科専門医、臨床遺伝専門医、臨床細胞遺伝学認定士]

疾患ゲノム研究部のミッションは、まだ遺伝要因が同定されていないヒトの単一遺伝子疾患の責任遺伝子を同定し、その発症メカニズムを明らかにすることです。これまでに、国内外の共同研究を通じて新規疾患遺伝子を世界に先駆けて同定してきました。これからも患者さんが少ない単一遺伝子疾患の研究を行い、一つでも多くの病気の原因を明らかにし、新しい診断法・治療法の開発につながる研究を行い、医療に貢献していくことを目指します。



肝疾患研究部



考藤 達哉 部長

多面的アプローチによる慢性肝疾患の病態解明を治療へ繋ぐ

肝疾患の現状

C型慢性肝炎は抗ウイルス治療の進歩により完治できる時代になりましたが、B型慢性肝炎や代謝異常関連脂肪性肝疾患(MASLD)など多くの課題が残されています。また、若年者で肝硬変・肝がんを発症する希少疾患や肝硬変の合併症も存在します。肝疾患研究部では、アンメット・メディカル・ニーズの研究を展開しています。

MASLD病態解明

飽食の時代を背景に、metabolic dysfunction associated steatotic liver disease(MASLD)は世界中で増加しておりその一部が、肝硬変・肝がんに行進するためその対策は喫緊の課題です。



マスマイトメトリーによる免疫細胞の網羅的解析

当研究部では「アミノ酸代謝」に着目したMASLD病態研究を行っており、①一般成人・慢性肝疾患患者の大規模アミノ酸データベース②アミノ酸改変特殊食餌マウス実験③血漿アミノ酸環境反映培地を用いた細胞実験による「患者・動物・細胞」の切れ目のないトランスレーショナル研究を展開しています。また、肝がん患者手術検体を用いた遺伝子解析(single cell sequence, spatial genomics)を通じて病態の解明やバイオマーカー探索を行なっています。

Fontan術後肝障害(FALD)の病態解明

FALDは先天性心疾患に対するFontan術後の慢性的な肝うっ血状

態が背景に存在し、若年者で肝硬変・肝がんを発症する症例が存在し予後不良であることからその病態解明は喫緊の課題です。肝疾患研究部では多施設共同研究により実際のFALD患者の臨床検体による解析を進めるとともに、うっ血肝マウスモデルを樹立しその病態解明を目指しています。アミノ酸代謝や空間的遺伝子発現解析に加えて発癌症例ではwhole genome sequenceを用いて病態解明やバイオマーカー探索を行っています。

肝性脳症の病態解明

肝性脳症は肝硬変患者に出現する合併症でQOLを著しく低下させるため重要な研究課題です。近年の研究で、肝炎患者の多くは潜在的な認知機能低下があり(不顕性肝性脳症)、これが患者の事故や死亡リスクとなっている事が明らかになりました。しかしその病態が明らかでないことから、診断・治療法は限られています。

当研究室ではマウスモデルや患者検体を用いた研究により、肝炎に伴う代謝免疫異常が、認知機能低下を引き起こす分子機構を解明しています。本研究により肝性脳症を早期に発見し予防するバイオマーカーや治療標的の開発が期待できます。



前列左から:波多野祐子、由雄祥代、谷川ひろみ、大石奉美、野老千津、永井宏子
後列左から:考藤達哉、森泰三、松田道隆、嘉数英二、南波宏征、近藤伸二、山添太士

免疫を軸とした病態解析とバイオマーカー探索

慢性肝疾患は慢性炎症を基盤に、肝硬変・肝がんを発症する進行性の疾患ですが、どの局面においても免疫は重要な因子であると考えています。アンメットメディカルニーズであるウイルス肝炎感染制御、慢性肝疾患進展制御および予後改善、非侵襲的肝

線維化マーカーおよび切除不能肝癌治療効果予測バイオマーカーの開発に重点を置き、全国の肝疾患診療を行う拠点病院、エイズ研究開発センターなどの臨床医とウイルス・免疫基礎研究者との共同研究を行い、臨床検体とマウスモデルを用いて免疫学的な解析を進めています。



リンパ球(PBMC)の採取

肝疾患研究部紹介

考藤 達哉 [博士(医学)、消化器病学会専門医・指導医、肝臓学会専門医・指導医、慶應義塾大学客員教授、広島大学客員教授]

ウイルス肝炎、代謝異常脂肪性肝疾患(MASLD)、うっ血性肝疾患(Fontan術後肝障害/FALD)などの肝疾患の病態を免疫、代謝、遺伝子など様々な切り口から解明し、新規診断・治療法を開発することを目標としています。モデルマウスと臨床検体の双方向性の解析によって、臨床現場へ貢献できる研究成果の創出を目指しています。未だ根治薬のないB型肝炎に対する経口型免疫作動薬の医師主導治験の開始に向けて奮闘中です



免疫病理研究部



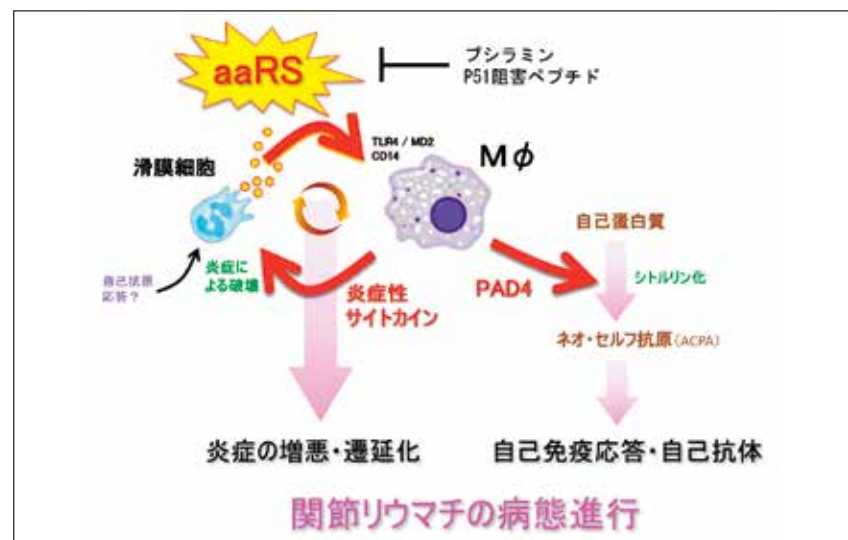
鈴木 春巳 部長

炎症が増悪、慢性化するメカニズムの解明を目指します

炎症は免疫応答によって起こる生体現象であり、その制御は医療における最重要課題です。炎症は微生物感染だけでなく、細胞の損壊等によるアラミンの細胞外放出によっても惹起されます。

新規アラミンとしてのアミノアシルtRNA合成酵素

アミノアシルtRNA合成酵素(aaRS)はアミノ酸を対応するtRNAに結合させる酵素群であり、20種全てのaaRSがin vitroで強力なアラミンとしてマクロファージを活性化して炎症性サイトカインを産生させるという意外な事実を我々は発見しました。このアラミン活性は既存のHMGB1等のアラミンに比べて桁違いに強く、活性化が長時間持続することから、数あるアラミンの中でも本命のアラミンであると考えられます。

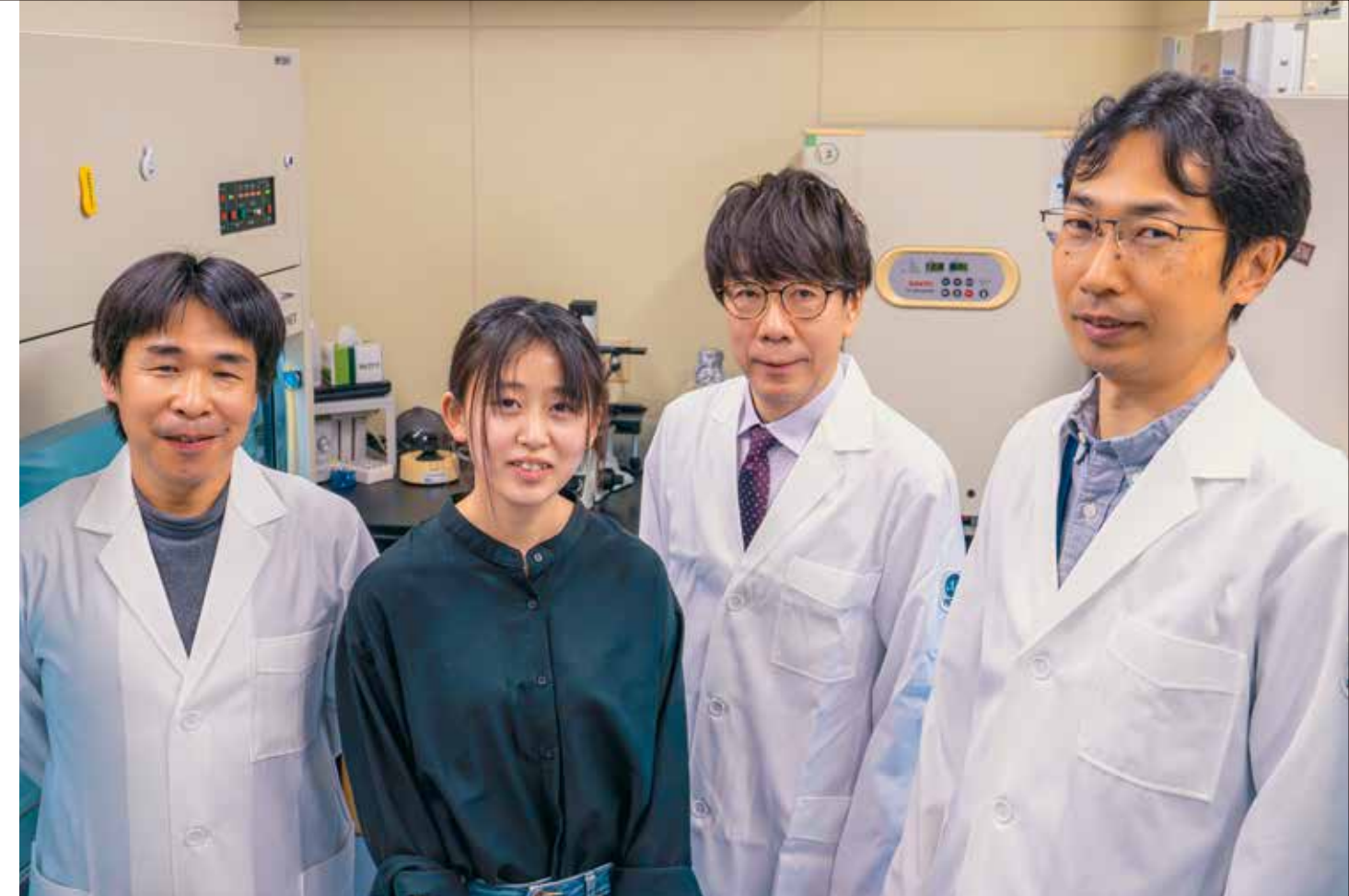


関節リウマチの病態形成におけるaaRSの関与

aaRSのアラミン活性はTLR4、MD2およびCD14に依存するが受容体との結合様式などの詳細な分子メカニズムはまだ分かっていません。さらに興味深いことに、aaRSはシトルリン化酵素PAD4をマクロファージから放出させることもわかり、自己蛋白

をシトルリン化してネオ抗原を創出することにより、自己抗体(抗シトルリン化蛋白抗体: ACPA)の産生誘導にも関わっていることが予想されました。

以上のように、細胞内ではtRNA合成に必須な分子であるaaRSがひとたび細胞外にされ放出されると、強



左から:木村彰宏、江藤璃来、鈴木春巳、北島雅之

力でユニークなスーパーアラミンとして炎症や自己抗体産生の誘導に関与していることが示されました。

関節リウマチなどの自己免疫疾患の病態形成におけるaaRSの関与

我々は関節リウマチ治療薬であるピラリミンにaaRSが結合することを見出しました。そこで、細胞外aaRSが関節リウマチの病態形成に重要な働きをしている可能性を考えて研究を行いました。関節リウマチ患者の血清および関節液中に多種類

のaaRSが漏出していることがわかり、さらに病態進行度とaaRS血中濃度の間には相関がみられました。関節リウマチモデル実験マウスにおいて、リコンビナントaaRSを投与すると病状が悪化し、aaRS阻害ペプチドpY51を投与すると病状が軽減しました。

さらに、aaRS阻害ペプチド投与により血中PAD4濃度も正常化しました。以上のことから、関節リウマチの病態進行に細胞外aaRSが積極的に関与していることが明らかとなりました。

アラミンという新しい視点から炎症を紐解いてゆく

また、関節リウマチだけでなく、SLEや血管炎(特にANKA型血管炎)患者においても血清中に高濃度のaaRSが検出されており、これらの疾患の病態形成にもaaRSが関与している可能性が考えられました。さらに、COVID-19患者においても重症化に伴い血中aaRS濃度が上昇していることがわかり、微生物感染を契機とした炎症誘導においてもaaRSが関与している可能性が示唆されています。

免疫病理研究部紹介

鈴木 春巳 [博士(農学)、日本免疫学会評議員]

当研究部では自己免疫疾患、アレルギー、慢性皮膚炎といった免疫関連疾患、慢性炎症疾患を対象として、リンパ球の分化、活性化機構および炎症の増悪、遷延化に着目し、細胞生物学的解析および遺伝子改変マウスを用いた臓器、個体レベルでの解析により疾患の病因、病態の解明に取り組んでいます。



免疫制御研究部



高木 智 部長

免疫作動機構解析から新しい治療標的の同定を目指します

炎症や感染に限らず予想外の所で免疫系が関わる病態が次々に解明されてきています。免疫系の作動メカニズム、生体恒常性維持及び病態への関与機構について、遺伝子改変動物や疾患モデル動物を用いて個体レベルから分子レベルにわたる解析を進め、新しい抗体製剤の開発、薬剤の標的同定を目指しています。

自己免疫性疾患関連遺伝子の作用機構解明と慢性炎症制御

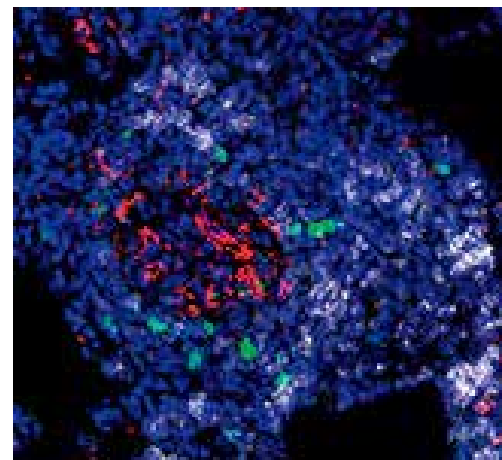
細胞内アダプター蛋白質Lnk/SH2B3は、サイトカインシグナルの抑制性制御分子として機能します。骨髓増殖性疾患群で遺伝子変異が見つかり、多血症や血小板増多症等への病態形成関与が考えられています。一方、1型糖尿病やセリアック病等の自己免疫疾患群、心筋梗塞や高血圧症等の心血管障害に共通する疾患関連遺伝

子でもあり注目されています。分子機構を明らかにし新しい治療標的の同定を目指してモデル動物を用いた解析を進めています。これまでに腸管絨毛萎縮が自然発症するというセリアック病の病態に繋がる分子機構を明らかにしました。糖尿病や糖代謝制御への関与機構の解明を進めています。免疫細胞の過剰な活性化による脂肪組織炎症を抑制

する、膵島の炎症波及を抑制する等、Lnk依存性の新規制御機構を明らかにして新しい抗体製剤の開発、薬剤の標的同定を目指しています。

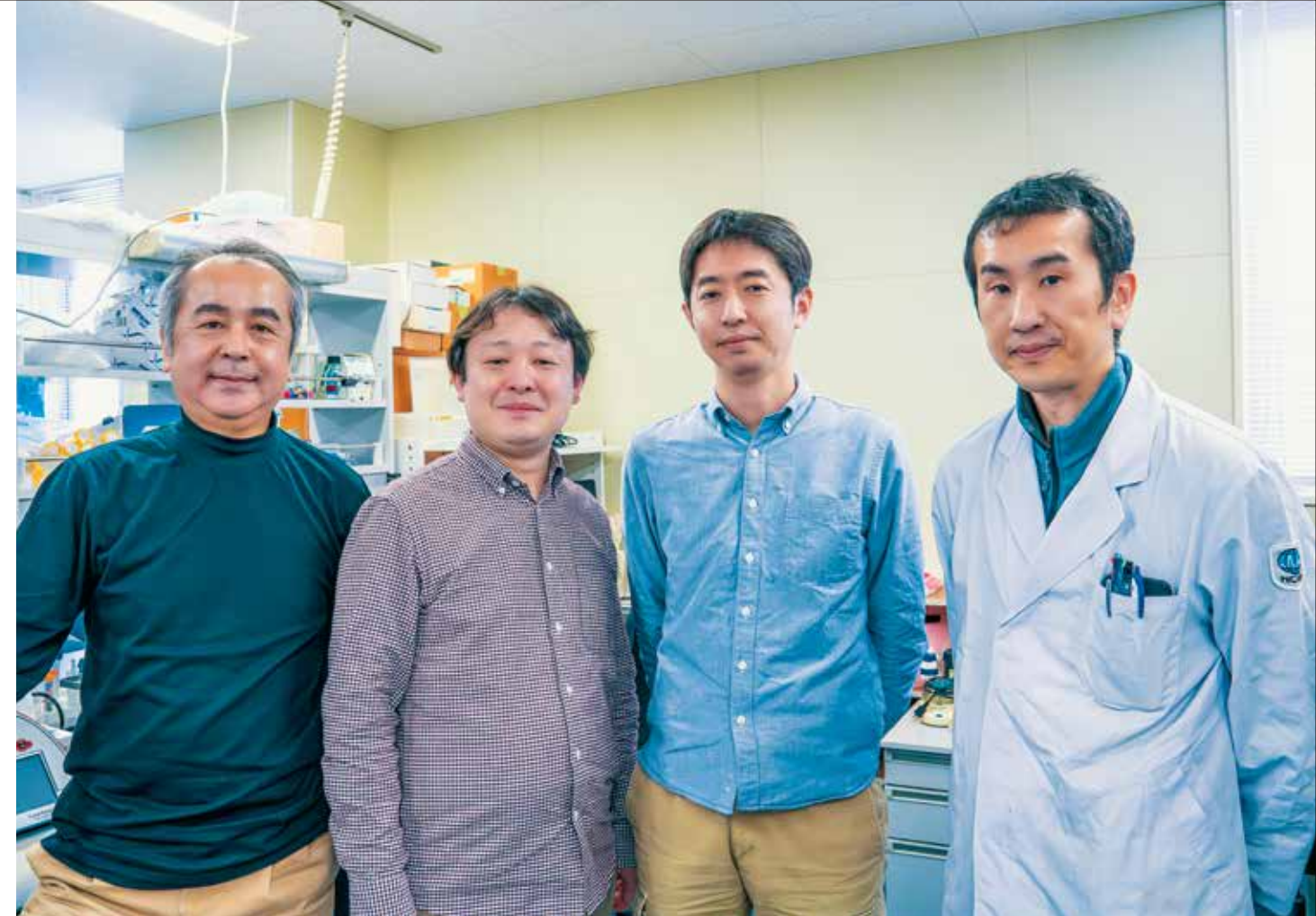
サイトカイン産生細胞及び好酸球を介する炎症制御法開発

インターロイキン(IL)-5とその受容



肺炎症巣に集積するIL-5産生細胞(緑)と好酸球(白) [青:細胞核, 赤:平滑筋]

体系の機能解明に世界に先駆けて貢献してきました。IL-5はアレルギー性炎症、好酸球が関与する難治性炎症疾患群へ関与しています。つい数年前からはIL-5やその受容体に対する抗体製剤の使用が始まり、難治性炎症の克服に役立ち始めています。しかし、まだ全容解明は遠く、生理機能



左から:高木智、飛弾野真也、松村和典、関谷高史

及び炎症制御機構の解明を目指しています。IL-5遺伝子座に蛍光タンパク質遺伝子を挿入したマウスを作出し、T細胞以外にもIL-5を産生する細胞群が肺に常在し、活性化により好酸球増多を惹起すること、免疫抑制剤がT細胞と共にT細胞以外のIL-5産生細胞も抑制しアレルギー炎症を抑えること、NK細胞由来のIFN- γ がIL-5産生を抑制すること等を明らか

にしています。好酸球を介する新規炎症制御機構の解析及び制御標的探索を推進しています。

核内受容体によるT細胞分化制御機構の解析と免疫応答制御

Nr4aファミリー核内受容体が制御性T細胞の分化誘導において必須の役割を担っていることを明らかにしています。さらに展開して、Nr4a1

遺伝子発現の特徴を生かし抗原受容体刺激を受けつつあるT細胞群及びその刺激の強弱を検出できる新規レポーターマウスを樹立しています。活性化前のナイーブT細胞には存在する組織によって不均一性があることを見出し、不均一性が形成されるメカニズムや生理意義を追求して各種病態形成への関与機構解明及び制御法への応用を検討しています。

免疫制御研究部紹介

高木 智 [博士(医学)、東北大学大学院歯学研究科客員教授、日本免疫学会評議員]

免疫応答の異常により生じる自己免疫やアレルギー疾患及び免疫不全症の病態形成機構を解析し、制御・修復法の開発を目指しています。自己免疫疾患関連遺伝子と病態形成機構、免疫応答制御に関わる細胞群の分化及び維持活性化機構を解明する研究を行い、炎症性疾患の新たな治療標的を同定します。新知見の発信を目指し日々楽しみながら奮闘中です。



分子糖尿病医学研究部

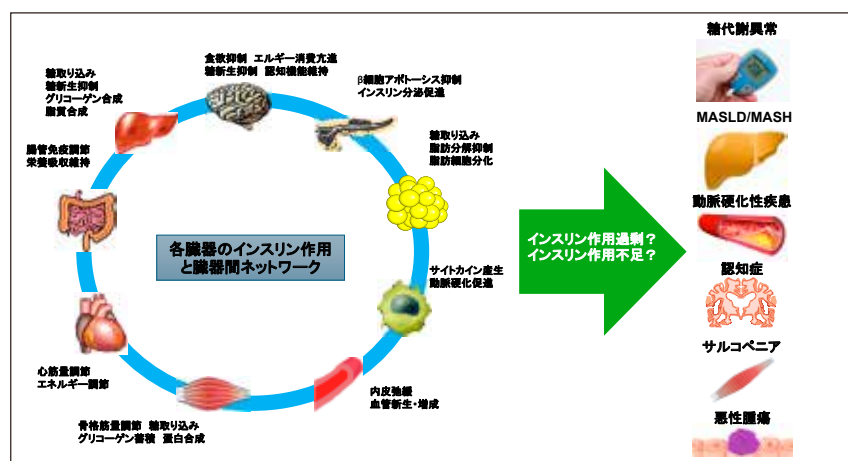


植木 浩二郎 部長

「糖尿病」のない世界を目指して

インスリン作用の全容解明～糖尿病とは何かを問い直す～

糖尿病は、インスリンの糖代謝作用が低下した状態ですが、インスリン受容体は、ほとんどすべての臓器に発現していて、インスリンは糖代謝以外にも様々な作用を持っていることが分かってきました。糖尿病では、高血糖による臓器障害に加えて糖代謝以外の様々な作用が低下して合併症や併存疾患が生じている可能性があります。また、肥満がある場合には糖代謝障害の代償として起きる高インスリン血症のために、いくつかのインスリン作用はむしろ亢進して特定の疾患の発症につながっている可能性もあります。さらに、興味深いことに、インスリン作用の低下によって健康が障害され寿命が短くなるヒトをはじめとする哺乳類と異なり、線虫やハエではインスリンシグナルの抑制によって寿



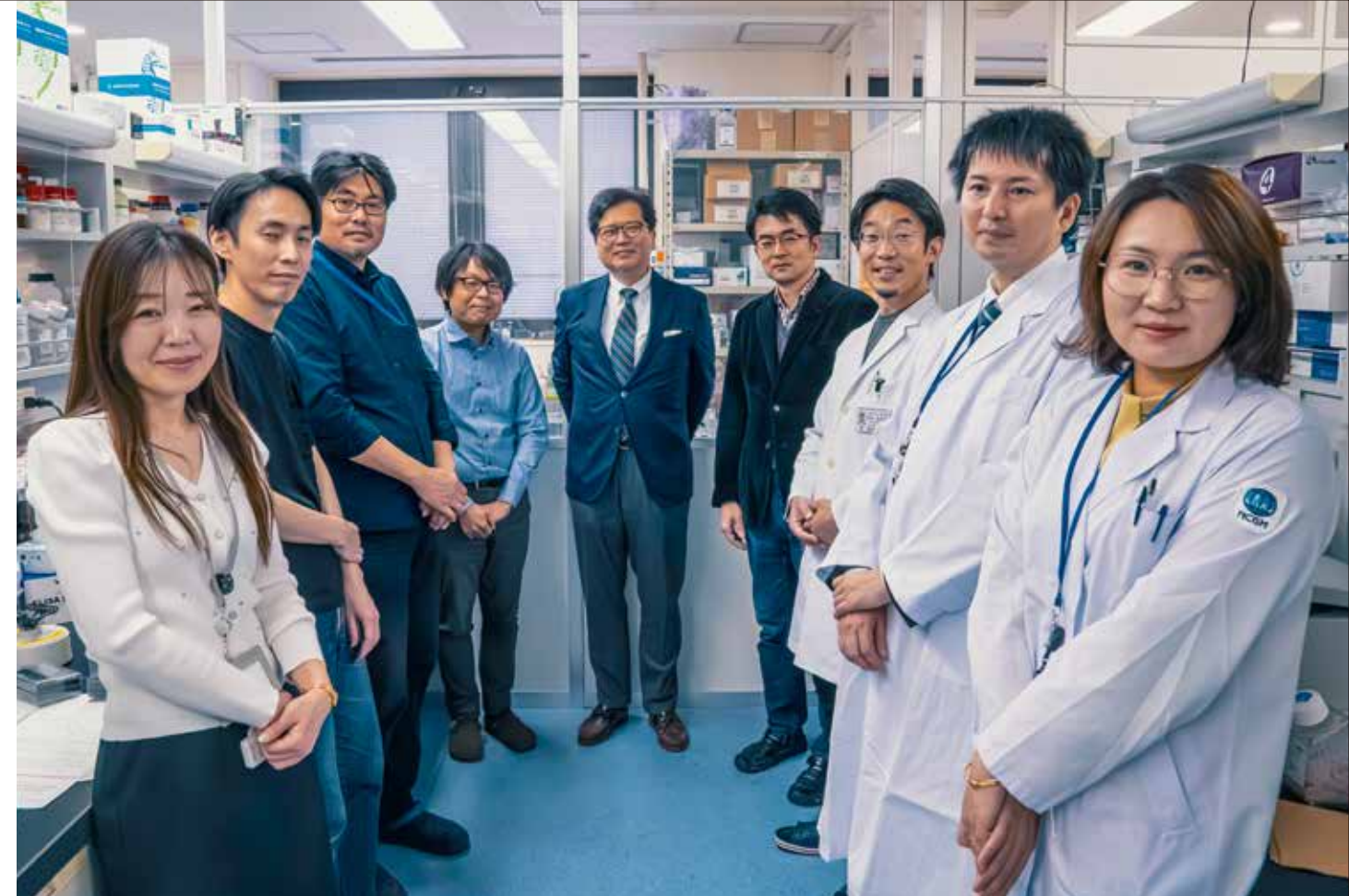
各臓器におけるインスリン作用とその障害による疾病

命が延伸すること知られています。私たちは、糖尿病やその合併症・併存疾患の病因を明らかにして、これを克服するためには哺乳類の各臓器でのインスリン作用を明らかにし、その障害でどのような疾患が起き、またそれが個体全体として老化や寿命に影響を及ぼすのかを理解する必要があります。そこで、当研究部では様々

な臓器のインスリンシグナル伝達分子のノックアウトマウスの解析を通じて、未知のインスリン作用とその障害による疾患発症メカニズムを解明し続けています。

画期的な抗糖尿病薬の開発

2型糖尿病は、インスリン分泌不全とインスリンの代謝作用不全(インス



左から: 田村香織、高橋文弥、小林直樹、粟澤元晴、植木浩二郎、添田光太郎、坊内良太郎、霍田裕明、Yangli Ye

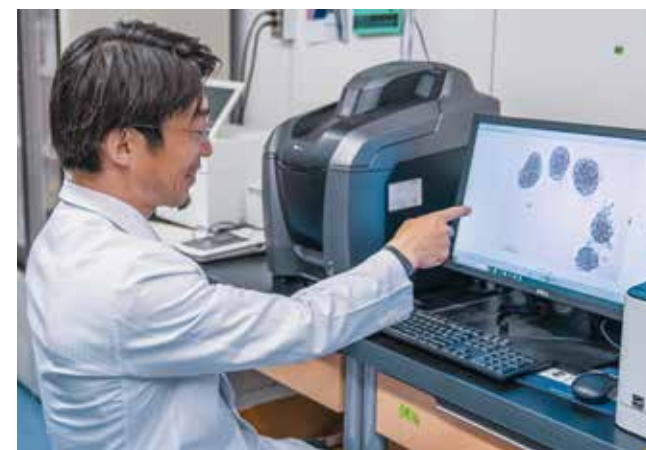
リン抵抗性)の2つの病態が個々の患者さんで様々な程度に混在していますが、現在この2つの病態を一挙に改善できる薬はありません。我々は、軽度肥満の状態から発現上昇するアディポカインによって抑制されるヘパトカインが、血糖依存性のインスリン分泌亢進作用、インスリン感受性亢進作用、肝糖新生抑制作用を持っており、この分子の作用増強によって、1つの薬剤で糖尿病の病態を一挙に改善できる可能性があることを見いだしています。

そこで現在、当該アディポカインの抗体医薬、ヘパトカインアナログの作成と効果検証を通じて、画期的な抗糖尿病薬の開発を目指しています。

糖尿病患者バイオバンクとレジストリを用いた統合解析

当部では、診療科と連携して糖尿病患者の血液・糞便サンプルを収集してバイオバンクMISSION-DM-ENDOを構築しており、そのマルチオミクス解析によって、糖尿病合併

症の病態規定因子を同定することで新たな治療薬のシーズの検索やバイオマーカーの開発を行っています。また、糖尿病情報センターと協働で、全国70施設以上から10万人以上の患者情報を電子カルテデータから直接収集する糖尿病患者レジストリJ-DREAMSの運営・解析を行い、我が国の糖尿病診療の有効性や安全性の検証、合併症リスク因子の解析や、動物モデルで得られたデータの妥当性の検証も行っています。



分子糖尿病医学研究部紹介

植木 浩二郎 [博士(医学)、糖尿病専門医・指導医、内分泌代謝専門医・指導医、東京大学大学院医学系研究科分子糖尿病学連携教授]

当研究部では、生体の恒常性維持に不可欠であり下等動物とヒトでその意義が大きく異なっているインスリンの作用について、その全容を明らかにし糖尿病の画期的な治療法を開発することをミッションとしています。この目的のため、様々な遺伝子改変マウスを駆使し、また診療科と協働で構築している糖尿病患者バイオバンクやレジストリのデータも活用して、研究を進めています。



分子代謝制御研究部



松本 道宏 部長

2型糖尿病の分子病態の解明と新たな治療標的の発見を目指して

肥満に伴い発症し糖尿病の大部分を占める2型糖尿病では、血糖値を低下させるホルモン、インスリンの作用が不足し、慢性の高血糖状態や脂質代謝異常を来します。そのため腎、網膜、神経の血管合併症、動脈硬化性疾患、代謝機能障害に伴う脂肪性肝疾患(MASLD)が引き起こされます。肝臓は代謝調節に中心的な役割を果たし、その障害により2型糖尿病、MASLDが惹起されるため、分子病態の解明はこれらの疾患を克服する鍵となると考えられます。

肝臓のブドウ糖産生を標的にした新たな糖尿病治療法の開発

糖尿病の特徴である高血糖には、肝臓におけるブドウ糖産生の増加が大きく寄与しています。これはグルカゴンというホルモンの作用の強まりを受けて、肝臓におけるブドウ糖の合

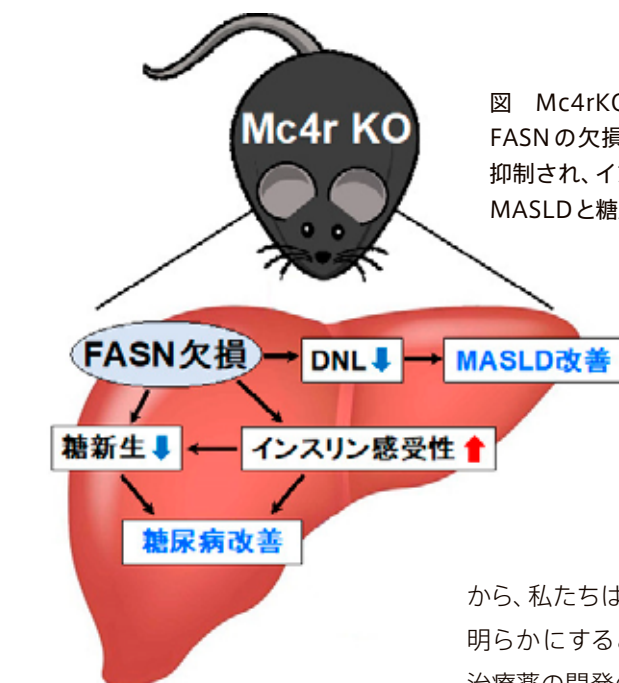


図 Mc4rKOマウスの肝臓におけるFASNの欠損によりDNLと糖産生が抑制され、インスリン感受性が改善しMASLDと糖尿病が改善する

から、私たちはその分子メカニズムを明らかにすると共に、新たな糖尿病治療薬の開発のための標的分子の探索を行っています。

これまでの研究から、ブドウ糖産生を担う酵素の遺伝子転写を制御する多くの分子を見だし、これらの分子が複合体を構成して精緻に転写を調

成を担う酵素の量が遺伝子転写の活性化を通じて増加することに起因しています。こうした酵素の遺伝子転写の抑制により高血糖が改善すること



タンパク解析



細胞培養実験



左から:松本道宏、満島勝、石原利乃、長沼孝雄

節すること、これらの分子・複合体が糖尿病の治療標的となることが明らかとなりました。また、この複合体の機能を調節する分子を見だし、その作用機序の解明も進めています。今後、同定した創薬標的を糖尿病治療薬の開発に繋がたいと考えています。

肝臓の脂肪酸合成を標的にした2型糖尿病・MASLDの治療法の開発

肥満者で認められる糖質の過剰摂

取と高インスリン血症により、肝臓における脂肪酸の新規合成(DNL)が増強し、これは様々な脂質の蓄積を促しMASLDの発症に寄与しています。また蓄積した脂質はインスリンの作用を障害し、ブドウ糖の産生を増やして高血糖を引き起こします。肝DNLの促進はMASLDと2型糖尿病の両者の病因となっている可能性があります。そこで私たちは、肥満モデルマウスの肝臓においてDNLを担う脂肪

酸合成酵素(FASN)を欠損させ、この可能性を検証しました。肝臓におけるFASNの欠損により、メラノコルチン4型受容体欠損(Mc4rKO)マウスのMASLDと糖尿病は著明に改善しました。その機序として、DNLの抑制、肝糖産生の抑制、肝臓のインスリンの感受性の改善も明らかになりました(図)。ヒトにおける検証とFASNの活性制御機構の解明が今後の課題と考えられます。

分子代謝制御研究部紹介

松本 道宏【博士(医学)、糖尿病専門医】

肥満を背景に発症する2型糖尿病や脂肪性肝疾患などの生活習慣病の発症・病態の分子メカニズムを解明し、新たな治療法の開発へ繋げることを目指しています。生活習慣病をホルモンなどの液性因子の作用や栄養素の代謝の障害と捉え、細胞レベル・個体レベルの解析を通じてそのメカニズムを解き明かし、治療標的の同定を進めています。



臓器障害研究部



鍋木 康志 部長

糖尿病による腎障害の早期発見法を創出し、慢性腎臓病を予防できる社会をめざす

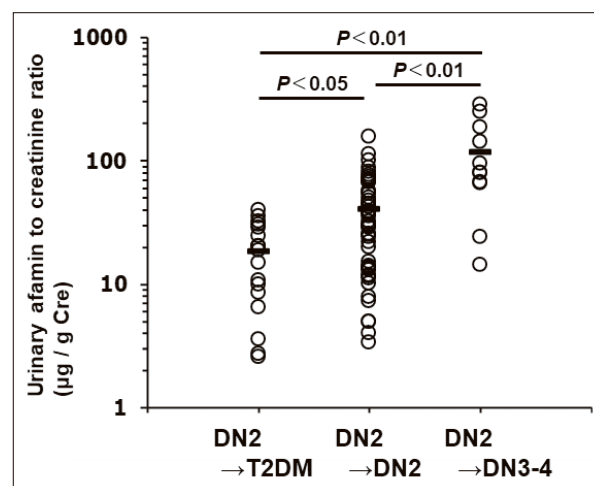
糖尿病による腎障害(糖尿病性腎症や糖尿病関連腎臓病と呼ぶこともあります)は糖尿病がある方の慢性合併症のひとつです。糖尿病による腎障害が進行するとむくみ(浮腫)や貧血などの症状が現れますが発症初期ではほとんど自覚症状がないため、この病気と診断され治療を開始する頃には既に慢性腎臓病が進行していることがあります。そこで私たちの研究部では、糖尿病による腎障害を早期に発見し慢性腎臓病の発症や進行を防ぐ方法を研究しています。

2型糖尿病患者を対象とした施設共同観察研究

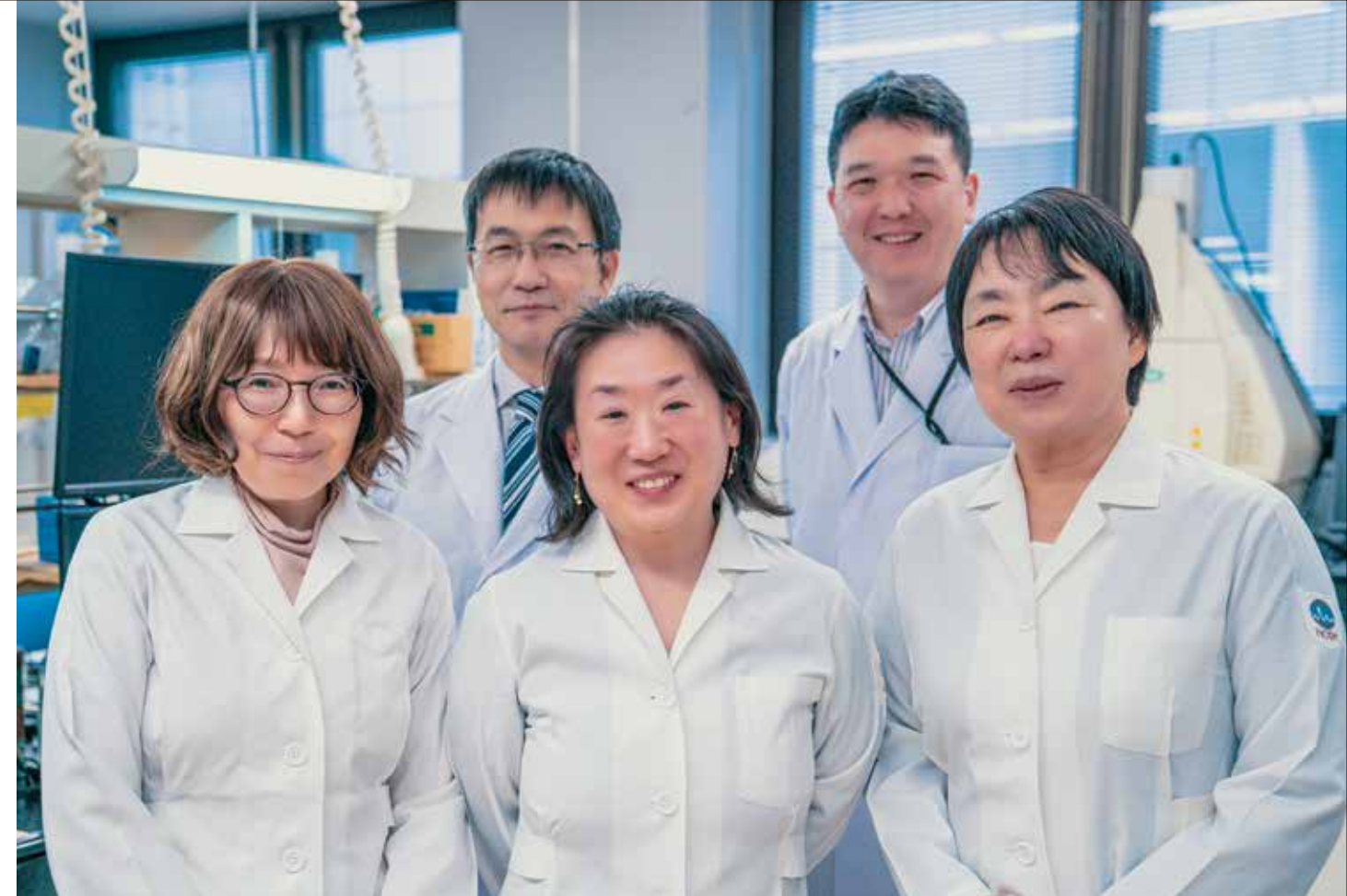
糖尿病による腎障害を早期に発見するうえで役立つ物質を調べるために、私たちの研究では2型糖尿病患者さんから血液や尿サンプルなどを集め、これらを分析しています。分析ではプロテオーム解析と呼ばれる

手法で患者さんのサンプル中に含まれるタンパク質を網羅的に探索しています。腎機能の評価は一般的に推算糸球体濾過量(eGFR)や尿中アルブミン・クレアチニン比(ACR)を検査することで行いますが、糖尿病患者さんの将来の腎機能推移を精度高く予測することは困難です。一方、私たちがプロテオーム解析で発見したアフ

ミンタンパク質はその尿中濃度がACRと相関するだけでなく、ACR変動に先行する指標でもあることを見出しました(上図参照)。しかしこの知見を臨床応用可能とするためには幾つかの検証研究を経なければならず、アフミンタンパク質をはじめとするいくつかの候補分子について検討を進めています。



観察開始時に尿中アフミンレベルが高いグループ(DN2→DN3-4)では、その他のグループ(DN2→T2DM、DN2→DN2)よりも糖尿病による腎障害が進行した糖尿病患者さんが多く観察されました。



前列左から: 耕納かほる、保坂奈美、伊藤恵実 後列左から: 鍋木康志、久保田浩之

遺伝子改変マウスモデルを用いた慢性腎臓病の病態解明研究

肥満の人は糖尿病や高血圧症を合併していることが多いことが知られていますが、慢性腎臓病が引き起こされたり、既存の慢性腎臓病が悪化する危険性もあります。そこで私たちは、肥満や糖尿病に関係する因子と考えられていたmTORC1という分子に注目し腎臓における役割を解析しました。腎臓の糸球体上皮細胞と呼ばれる部位でmTORC1活性が過剰亢進するノック

アウトマウスを作製したところ、作製したノックアウトマウスでは生後3週齢頃より尿中にアルブミンが漏れ出すようになり、10週齢を迎えるまでには腎不全により全てのノックアウトマウスが死亡してしまいました。また、このノックアウトマウスの腎臓では巣状分節性糸球体硬化と呼ばれる病変が観察され、糸球体肥大もしばしば観察されました。このような病理像は肥満関連腎臓病患者さんの腎臓で観察されることが多いことから、私たちはmTORC1が

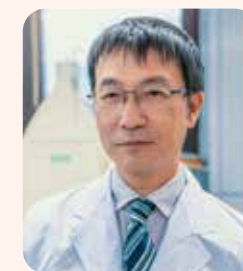
肥満関連腎臓病の原因となっているのではないかと考えています。

さらに私たちは、先ほどご紹介した糖尿病患者さんを対象とした観察研究から発見した物質について、これらが慢性腎臓病の発症や進行にどのように関与しているのかを遺伝子改変マウスモデルや培養細胞などを用いて研究しています。このような研究をとおして慢性腎臓病の予防や治療が可能となる社会が実現することをめざしています。

臓器障害研究部紹介

鍋木 康志【糖尿病内科専門医、総合内科専門医】

透析導入原因疾患の1位である糖尿病性腎臓病の診断には尿中アルブミン濃度が用いられてきましたが、近年尿中アルブミン濃度が上昇しないにも関わらず、腎機能が低下する症例の存在が報告されてきました。このため、我々は多くの糖尿病患者さんから臨床検体(尿、血液)、臨床情報を収集させていただき、糖尿病性腎臓病にて腎機能低下を予測するバイオマーカー開発を目指しています。これらの研究により、糖尿病性腎臓病による腎機能低下の早期治療および腎不全進行防止が可能となることを期待しています。



遺伝子診断治療開発研究部



加藤 規弘 部長

生活習慣病の診断・治療・予防の至適化、精密化に向けたオミックス解析

生活習慣病のゲノム医学研究

ゲノム医学の進歩に伴い、生活習慣病などの多因子疾患には相当な数(ときに1000以上)の疾患感受性遺伝子が存在し、遺伝子各々の効果は総じて小さいことが明らかとなってきました。生活習慣病の遺伝率(疾患の原因を遺伝要因と非遺伝要因に分けた場合の、遺伝要因の比率)は概ね20%から50%程度と推測されています。しかし、遺伝情報を関連する医療・健康情報と組み合わせることで高リスク群を推定でき、効率的な治療・予防戦略の策定に役立つと期待されています。

生活習慣病の病因・病態(“氏か育ち”)の探究

生物の形質(体の形や特徴)は一

般に質的形質と量的形質に大別されます。質的形質はABO血液型や毛髪の色などの“プラス・マイナス”で表すことのできるデジタル的形質であり、量的形質は連続的な変数あるいは変量で表される形質です。量的形質遺伝子座(quantitative trait locus: QTL)とは、量的形質の“表現”に影響する染色体上のDNA領域のことです。主に多因子疾患やその関連形質のQTLが疾患感受性遺伝子座と呼ばれ、その解析・マッピングの一手法としてゲノムワイド関連解析(genome-wide association study: GWAS)が行われます。

私たちは、生活習慣病のなかでも、特にメタボリックシンドローム(MetS)に注目して、その病因・病

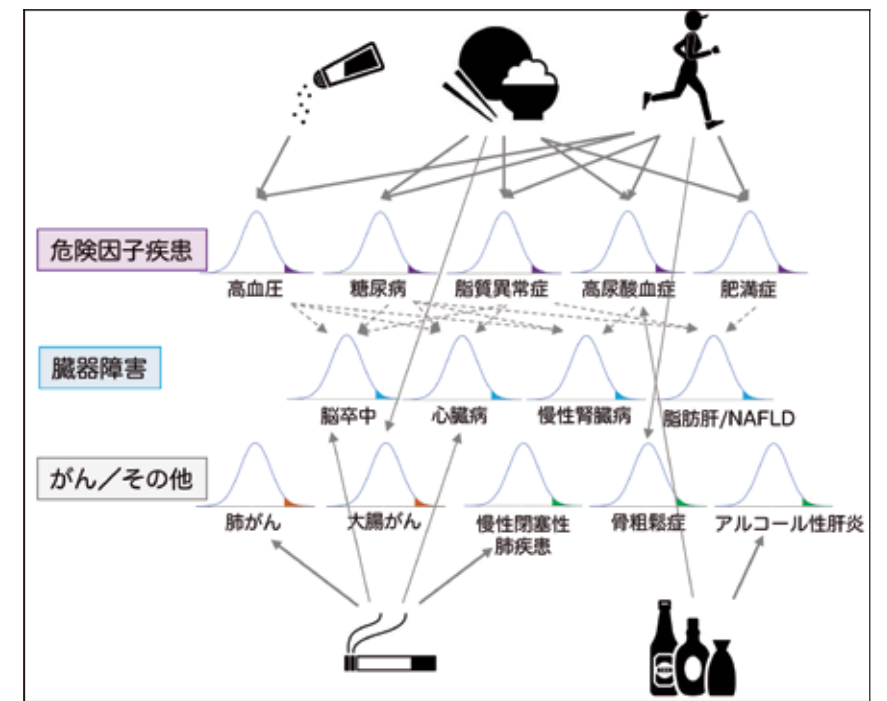
態解明に向けたモデル動物およびヒトでの多様な研究に取り組んできました。たとえば、ヒトMetSのモデルとして知られる遺伝的高血圧ラット(spontaneously hypertensive rat)を用いて、高血圧や耐糖能異常の責任遺伝子座の同定と機序の解明を進めています。一方、ヒトでは、日本人とスリランカ人でのコホート研究を独自に立ち上げてGWASを行い、MetS関連形質の遺伝的構造の解明(“氏”の探究)に取り組んでいます。更に、環境暴露の影響を反映するエピゲノム情報なども含めた疾患のリスク評価(“育ち”の探究)も行っています。



基盤的研究から臨床応用へ

生活習慣病という疾患概念は、もともと成因に基づく体系的分類ではないため、患者の異質性が高く、特定の生活習慣への応答性(例えば食塩摂取で血圧が上昇し易いかなど)にも個人差があると推察されています(イラスト参照)。

臨床的に意味のあるレベルのリスク評価を行おうとする場合、ゲノム情報だけでは十分でなく、環境要因との組み合わせ(遺伝-環境相互作用)の情報や他のオミックス情報も組み入れて、より精度の高い予測アルゴリズムを開発し、その適切な活用が必要と考えています。



生活習慣病における遺伝的リスクと生活習慣の組み合わせ。ゲノム情報等をもとに、同組み合わせの中から、介入すべき生活習慣を個別に明らかにする。
(加藤規弘・日医雑誌2018年より抜粋)



写真左・手前から:高野梢、森幸太郎、磯野正人、関徳代 写真右・手前から:富所大輝、梁一強、荒川玲子、加藤規弘

遺伝子診断治療開発研究部紹介

加藤 規弘 [Ph.D、臨床遺伝専門医、循環器専門医、東京大学大学院医学系研究科連携教授]

当研究部ではゲノム情報などを活用した個別化/精密医療の開発とその臨床応用を目指した研究を進めています。私たちは、特に動脈硬化危険因子の集積する病態—メタボリックシンドローム—toに注目して、病因・病態の解明と克服に向けた多面的な研究(マルチオミックス解析や、モデル動物を用いた遺伝子解析・遺伝子改変など)に取り組んでいます。



呼吸器系ウイルス感染症研究部



今井 正樹 部長

多種多様なイメージング技術を用いて、感染動物の体内で起きている様々な宿主応答を可視化する！

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症(COVID-19)やインフルエンザに罹患した患者は、なぜ肺炎を呈し、時に重症化して死に至るのか、また、傷害された組織がどのように修復されていくのか、それらのメカニズムは明らかにされていません。COVID-19やインフルエンザなど急性呼吸器感染症の病態の全体像を理解するためには、生きた個体の体内で起きている免疫反応をはじめとした様々な生体応答を視る必要があります。

感染個体を分子から個体レベルで観察できるイメージングシステム

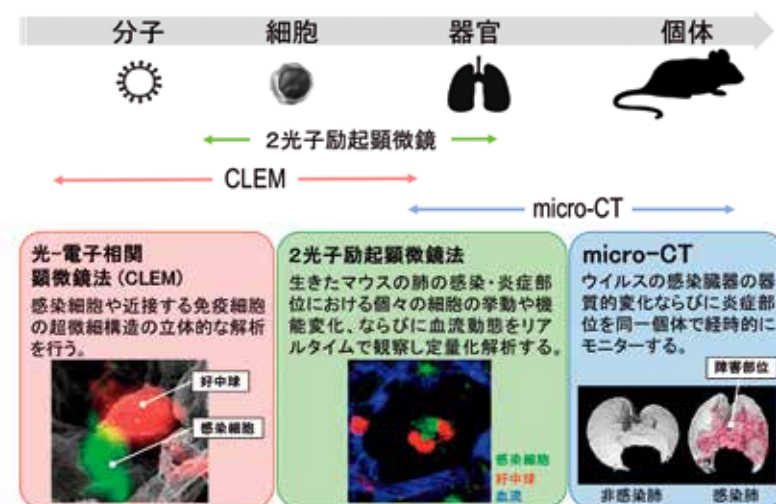
国際ウイルス感染症研究センターは、micro-CT (Computed Tomography)、2光子励起顕微鏡、ならびに光子・電子相関顕微鏡(CLEM)などのイメージング機器を組み合わせ、感染個体を分子から個体レベルで観察が可能な網羅的イメージングシステムを構築しています。micro-CTは、生きた感染動物における炎症部位を同定し、その広がりをもつ個体で経時的に観察することができます。2光子励起顕微鏡は、感染・炎症部位における個々の細胞の挙動や機能変化、ならびに血流動態を生きたままリアルタイムで観察することができます。一方、CLEM法は、生きた動物を観察することはできませんが、光

学顕微鏡像と電子顕微鏡像を関連付けることで、光学顕微鏡レベルでは観察できない機能に関連した細胞の微細な構造変化を観察することができます。これら多彩なイメージング手法を駆使することで、分子レベルから個体レベルに至るまで、感染個体の体内で起きている様々な生理学的事象を可視化して解析することができます。

COVID-19とインフルエンザ重症化メカニズムの解明に向けて

呼吸器系ウイルス感染症研究部は、COVID-19とインフルエンザの重症化メカニズム並びに重症化後の回復メカニズムを解明することを目的として、SARS-CoV-2あるいはインフルエンザウイルスを感染させた動物の肺における免疫応答を解析しています。

本研究部は、これまでにmicro-CTを用いて、感染肺における炎症部位を明らかにするとともに、2光子励起顕微鏡とCLEM法を用いて、肺で感染した細胞種を同定しました。現在、感染部位に動員された免疫細胞が病態形成にどのような役割を果たしているのかを明らかにするために、2光子励起顕微鏡を用いて、免疫細胞の挙動と形態変化、免疫細胞と感染細胞(あるいは正常細胞)との相互作用を解析しています。また、CLEM法を用いて、免疫細胞と感染細胞の超微形態変化も調べています。このような多種多様なイメージング技術を用いて、ウイルス感染個体で起きている免疫応答を視ることで、急性呼吸器感染症病態の全体像の理解が深まると考えています。



ウイルス粒子やウイルスに感染した動物の観察が可能なイメージングシステム



左から：植木紘史、川上千春、今井正樹



呼吸器系ウイルス感染症研究部紹介

今井 正樹【博士(獣医学)】

COVID-19のパンデミック発生以来、その原因ウイルスであるSARS-CoV-2は、少しずつ変異しながら、流行を繰り返しています。呼吸器系ウイルス感染症研究部は、変異した流行株の公衆衛生上のリスクを評価するために、ウイルス感染動態研究部と協働して、患者から分離した様々な変異株の病原性と増殖性を解析するとともに、変異株に対するCOVID-19治療薬の効果を調べています。



ウイルス感染動態研究部



山吉 誠也 部長

ウイルス感染症を多面的に理解することを目指して

ウイルス感染症の世界的大流行は健康被害のみならず、社会・経済活動に大きな悪影響を及ぼします。私たちの研究部はウイルス感染症による悪影響を最小限にコントロールすることを目指して、インフルエンザや、新型コロナウイルス感染症などのウイルス感染症を研究対象として、その原因ウイルスの性状解析を行うことで、ウイルス感染症の理解を深めようとしています。また、ウイルス感染症の流行やそれによる影響を最小限に抑制するためにワクチン開発や治療薬の耐性化機構等を分子レベルからコミュニティレベルで解析し、ウイルス感染症制御に向けた研究を行っています。

薬剤耐性ウイルスの性状解析

現在市販されている新型コロナウイルス感染症に対する治療薬は、ウイルスのスパイク蛋白質を標的とする抗体薬、ウイルスのRNAポリメラーゼを阻害する薬およびウイルスのプロテアーゼを阻害する薬の3種類に大別されます。ウイルスのプロテアーゼである3CLpro (nsp5) を阻害するニルマトレルビルに対する感受性を低下させるアミノ酸変異(L50F/E166VまたはL50F/E166A/L167F)を持つウイルスを作出し、培養細胞および動物モデルにおけるウイルスの性状解析を行いました。作出した2種類の変

異ウイルスの培養細胞における増殖性は、野生型ウイルスよりも低下していました。また、ハムスターにおける病原性や増殖性も低下していました。さらにハムスター間の伝播試験により、両変異ウイルスは5ペア中3ペアまたは4ペアでのみ伝播しており(図)、伝播効率も低下していました(Kiso et al. Nat. Commun. 2023a)。

私たちの部では、エンシトレルビルに対する感受性が低下した変異ウイルスの解析も行い(Kiso et al. Nat. Commun. 2023b)、これらの変異ウイルスが市中で流行する可能性を評価しました。

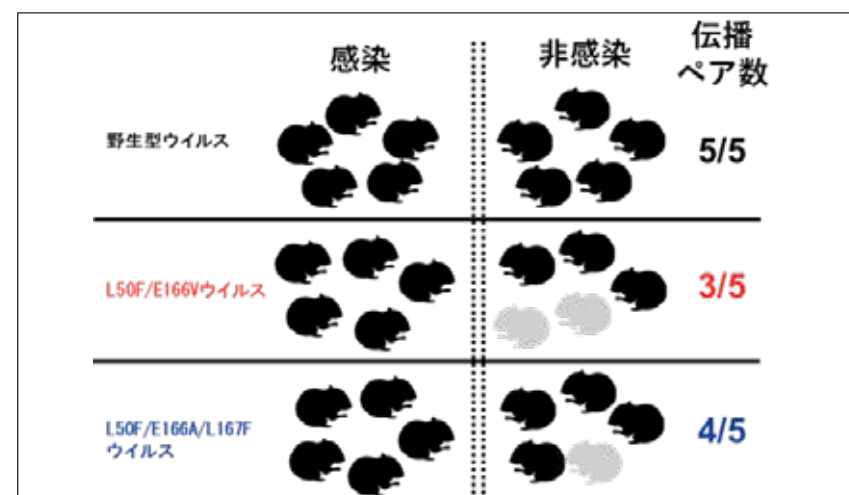
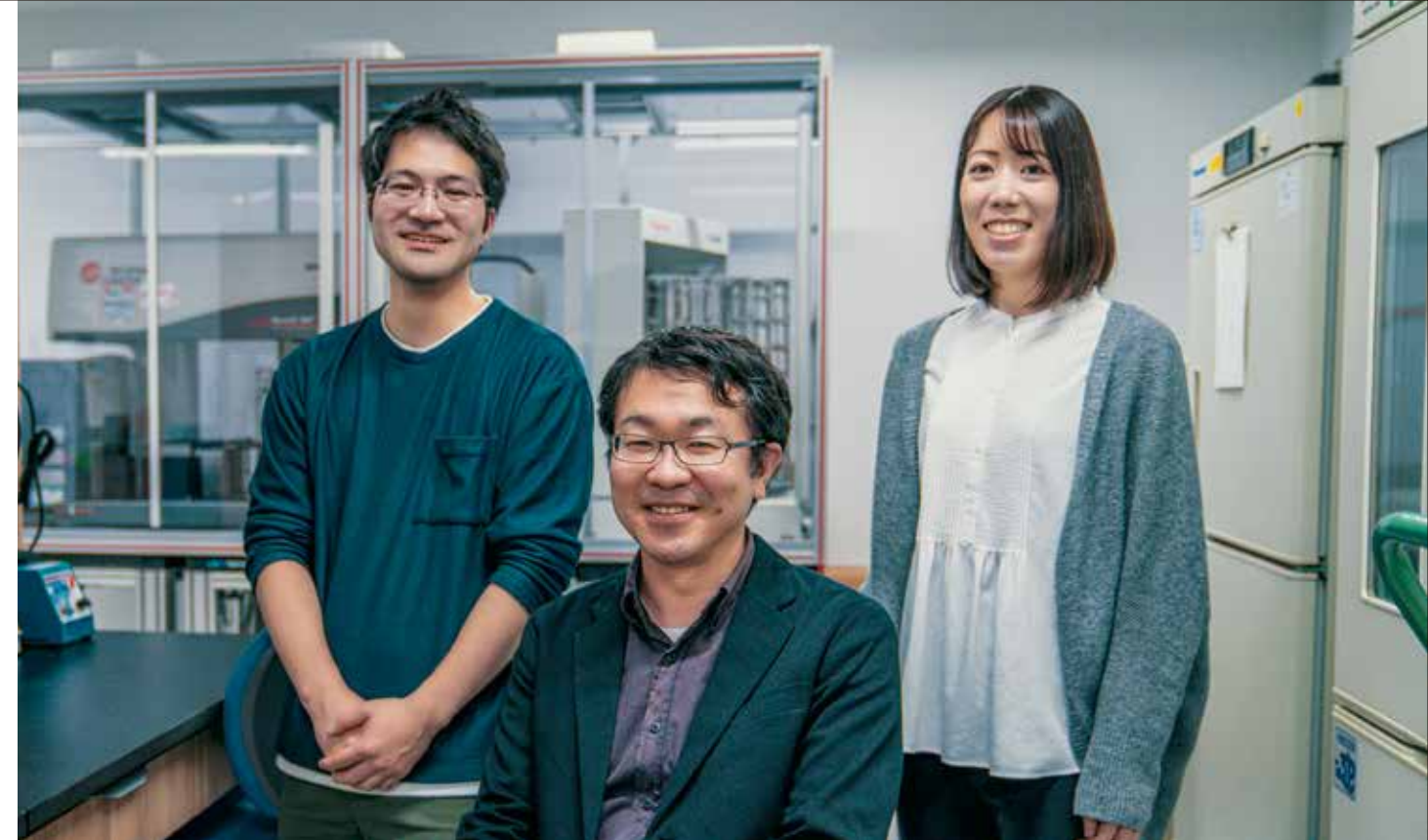


図 2種類のニルマトレルビル耐性ウイルスのハムスターにおける伝播能
各ウイルスをハムスターに感染させ、感染1日後にメッシュで区切られた隣のケージに非感染ハムスターを入れた。同居3日後のハムスターの肺および鼻甲介におけるウイルスカ価を測定し、ウイルス伝播が起きたかを検討した。各ウイルス5ペアの試験を行った。ニルマトレルビル耐性ウイルスの伝播能は、野生型ウイルスよりも若干低下しているものの、完全には失われていませんでした。

A型およびB型インフルエンザウイルスのNA蛋白質を認識するモノクローナル抗体の性状解析

インフルエンザウイルスによるパンデミックに備えて、幅広いインフルエンザウイルスに対して予防効果を発揮するユニバーサルワクチンの開発が求められています。これまでのインフルエンザワクチンの研究・開発は、ヘマグルチニン(HA)蛋白質を標的として行われてきました。一方で、もう一つの主要な防御抗原であるノイラミニダーゼ(NA)蛋白質を標的としたワクチンの開発は進んでいませんでした。



左から：浦木隆太、山吉誠也、古澤夢梨

私たちは、A型およびB型インフルエンザウイルスのNA蛋白質に交叉反応性を示すヒトモノクローナル抗体(抗体名:3E17)を見出すことに成功しました。この抗体は、NA蛋白質

のシアリダーゼ活性部位を認識し、培養細胞およびマウスにおいて幅広い型のインフルエンザウイルスの感染に対して防御効果を示しました(Yasuhara et al. Nat. Commun.

2023)。これらの知見により、本抗体の治療応用が見込まれるのみならず、本抗体のエピトープ情報は、NA蛋白質によるユニバーサルワクチン開発に有用な情報をもたらしました。



ウイルス感染動態研究部紹介

山吉 誠也【博士(医学)】

ヒトで流行を続けるウイルスには、それを可能にする巧妙な仕掛けが隠されています。その一端を明らかにすることで、ウイルスの増殖メカニズムを分子レベル・細胞レベル・個体レベル・コミュニティレベルで理解し、ウイルス感染症を制御可能なものにすることを目指しています。それに向けて、インフルエンザウイルスや新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)、エンテロウイルス、ジカウイルス、アデノ随伴ウイルス(AAV)などを研究対象として、研究部のメンバーがそれぞれ研究を進めています。



ゲノム医科学プロジェクト(戸山)



徳永 勝士 プロジェクト長

ゲノム解析技術を駆使した遺伝性疾患の研究

病気の発症や予後には、私たちの生活する環境(環境要因)と生まれながらにもつ遺伝的背景(遺伝要因)の両方が影響しています。ゲノム解析技術の普及により遺伝要因を直接調べることができるようになりました。私たちはゲノム解析技術を駆使して遺伝性疾患の遺伝的要因を明らかにし、疾患発症のメカニズムの解明や予防・治療法に役立てる研究を行っています。遺伝性疾患には多数の遺伝子の作用が影響する多因子性疾患と、特定の遺伝子の違いによって発症を説明できる単一遺伝性疾患があります。私たちは国内外の様々な疾患研究を行っている医師・研究者と協力して主に、多因子性疾患のゲノム解析研究に取り組んできました。これらの研究ではゲノムワイド関連解析(GWAS)とよばれるゲノム上の多型(個人間の塩基配列の違い)を網羅的に探索する手法により、疾患発症

に関与する遺伝子を同定してきました。さらにロングリードシーケンスといった新しい技術を積極的に取り入れ、ヒト白血球抗原(HLA)などの免疫関連遺伝子の解析手法や全ゲノムシーケンス解析のデータ解析における基礎技術の開発にも取り組んでいます。また私たちのプロジェクトは難病や感染症の政府が推進する事業にもゲノム解析で貢献しています。

感染症(肝炎・結核・COVID-19)

感染症への罹患のしやすさ、重症化の転帰には個人差があり、遺伝要因の関与が示唆されています。私たちはこれまでに肝炎、結核、COVID-19などの疾患を対象に、GWASのみならず、宿主と病原体双方のゲノム情



近年のゲノム解析では膨大な量のデータが生成され、その解析には大きな計算リソースが必要です。私たちは独自に解析用のサーバーを管理しています。

報を組み合わせ、新たな知見を得ています。これまでにB型・C型肝炎ウイルス感染に伴う慢性化や治療応答性、肝発癌に関わる遺伝要因、並びにCOVID-19や結核の発症や重症化に関わる遺伝要因などを報告しています。さらに国際共同研究にも積



前列左から:徳永 ひかり、徳永 勝士、河合 洋介、後藤 雄一 後列左から:小野 彰、古田 真吾、植野 和子、佐川 有斗、中山 真紀子、島貴 秀之、大前 陽輔、Saeideh Ashouri、北野 由子、堀越 理子、魏 冉、浦田 政世、小松崎 のぞみ、高瀬 明乃

極的に参加し、メタGWASなどを行うことで、新たな遺伝要因の同定にも貢献しています。

自己免疫性疾患

遺伝性疾患の中には、免疫系が自己の組織を攻撃してしまう自己免疫性疾患があります。私たちはHLAタイピングやゲノム解析によって原発性胆汁性胆管炎、小児ネフローゼ症候群、炎症性腸症候群などの感受性遺伝子の解析を行い、多数の疾患感受性遺伝子の同定に成功しています。

精神疾患

精神疾患の診断は患者の自他覚的な精神症状に依拠し病態に基づいていません。そのため病態に基づく診断法や治療薬の開発への糸口を見出すのが困難です。自閉スペクトラム症(ASD)と統合失調症(SCZ)は、ともに有病率が約1%で、遺伝率80-90%と遺伝要因の寄与が高い病気です。診断の遅れによる予後の悪化に加え、ASD/SCZともに現状の治療法では十分な効果が得られない患者も多いため、私たちは分子病態を解明

し、病態に基づく診断法・治療薬の開発を目指して、全ゲノムシーケンス解析などの研究を進めています。

データシェアリングの推進

ゲノム研究で得られたデータは他の研究で再利用することにより新たな発見がもたらされることが期待されます。私たちはゲノムデータのデータシェアリングに関する研究開発を行い、疾患研究で見い出された疾患関連バリエーションのデータベースを公開しています。

ゲノム医科学プロジェクト(戸山)紹介

徳永 勝士 [博士(理学)]

いま、一人ひとりのゲノムの特徴を考慮した医療(ゲノム医療)が少しずつ実現しています。私達はゲノムの個人差を網羅的に解析することによって、さまざまな多因子性疾患(複合疾患)・単一遺伝性疾患の発症や薬の効果・副作用などに関わるゲノム多型・変異を探索してきました。またこれらのゲノム医科学研究の成果がより広く活用されるために、公的データベースを構築し整備する活動にも参加しています。このような研究活動を通してゲノム医療の発展に貢献します。



ゲノム医科学プロジェクト(国府台)



溝上 雅史 プロジェクト長

第三の生命鎖である糖鎖の生物学的機能を解析し、
糖鎖を使用する診断法の開発と、それらを標的とする創薬を目指しています

第三の生命鎖 糖鎖に注目

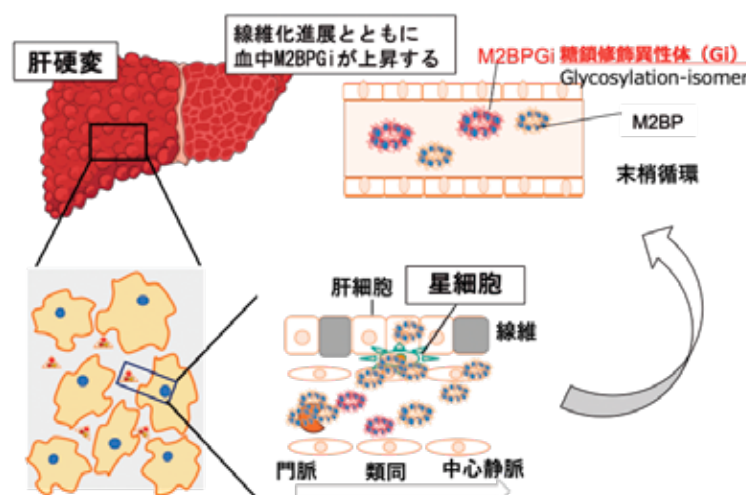
本ゲノム医科学プロジェクト部は2016年に創設されました。背景には、1953年Dr. Watson & Dr. Clickの遺伝の本質はDNAであり、DNAは二重らせん構造になっていることを明らかにしたことから始まり、1958年には、Dr. ClickはDNA⇒RNA⇒タンパク質の“Central dogma”を明らかにしました。このことは、ヒトの約31億対のDNAを解析すれば、ヒトの生命現象を解明できる可能性を示しました。そこで、1990年全ヒトゲノム解読計画が始まり、2003年にdraftですが全ヒトゲノムの解読に成功しました。種々明らかになりましたが、反対に全ヒトゲノム解読だけでは説明できないことも各種見つかりました。その一つに、Central dogmaでは最終産物であるタンパク質だけでは生体機能は示さず、各種の糖鎖

がタンパク質に修飾されることで初めてタンパク質本来の各種の生体機能が発揮されることでした。そのため、現在は遺伝子(DNA・RNA)を第1の生命鎖、タンパク質を第2の生命鎖、糖鎖を第3の生命鎖と呼び、現在糖鎖研究が大いに注目されています。特にある種の糖鎖が付加されたタンパク質は各種のガンで血中に逸脱す

ることから血液で各種ガンの早期発見に応用できると考えられます。

糖鎖を利用したマーカーの同定と臨床応用(肝がんの早期発見を目指して)

1975年以降本邦では肝臓がんが急増し、その原因ウイルスとして1989年C型肝炎ウイルス(HCV)が



左から:伊達朋子、溝上雅史、魚嶋晴紀

発見され、HCV検査試薬も開発され感染の予報や診断は容易になりました。また、HCVに対する各種薬剤が開発され、2015年には最低95%はHCVを体内から排除可能になりましたが、排除後も肝がんが出現する例が報告されました。そこで、その原因を明らかにし、対策を講じることが当プロジェクトの目的です。肝がんは肝繊維化の進展に密に関与していることが明らかになっていますが、その繊維

化の診断は従来肝生検で判定していましたが、肝臓に針を刺すという侵襲性が大きな問題でした。超音波検査等の体外診断機器が各種開発されましたが、一長一短でした。そこで、我々は産業総合研究所糖鎖医工学研究センター(糖鎖チーム)と共同して血中肝線維化マーカーの開発を行いました。方法は、肝生検と各種機器で線維化を診断した血清を糖鎖チームで解析し、当方の検体で臨床的にそ

の妥当性を検証し、国内15カ所から集めた約3,000検体でValidation行いました。その結果、Mac-2 Binding Protein Glycoisomer (M2BPGi)を見出しました。(イラスト)これは2015年に保険採用され、海外へも輸出されています。さらに、M2BPGiの定量系も開発し、その定量系を利用して、M2BPGiには、「線維化」「肝がん」「炎症」の3つのsubtypeが存在する可能性を見出しました。

ゲノム医科学プロジェクト(国府台)紹介

溝上 雅史 [博士(医学)]

当プロジェクトでは、各種肝炎ウイルスの遺伝子情報に、宿主の遺伝情報を組み合わせることで、病態の進展に関連する肝炎ウイルス因子や宿主因子の同定を行っています。ヒトゲノムとウイルスゲノムの双方の情報から統合解析を行ない、疾患の理解と新規治療の開発を目標としています。



生体恒常性プロジェクト

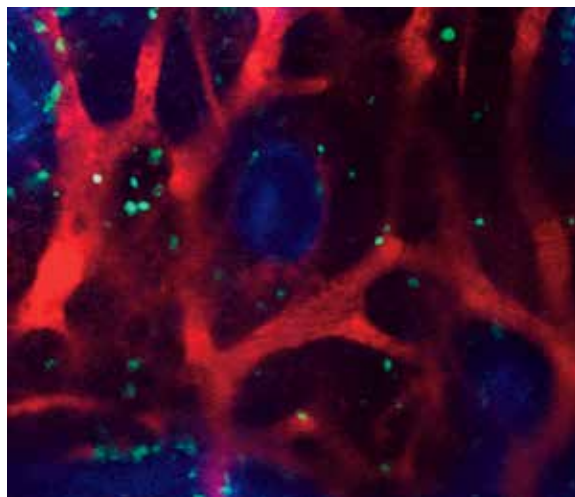


田久保 圭誉 プロジェクト長

血液細胞の生理と病態を理解して再生・細胞医療、遺伝子治療に活かす

造血を支える幹細胞ニッチ

私たちの身体を構成する細胞のうち、およそ3分の2は血液細胞が占めています。血液細胞は赤血球や白血球、血小板に大別されて酸素の運搬、免疫、止血などの不可欠な機能を担い、感染症や血液・免疫疾患のみならず、全身の様々な病態、老化に関わることが知られています。この大量かつ多種類の血液細胞は、日夜私たちの骨の中にある骨髓で作られています。骨髓には造血幹細胞と呼ばれる最も未分化な血液細胞が存在し、近隣の微小環境(ニッチと呼ばれます)からシグナルを受け取って、自分自身を作り出す「自己複製」と、様々な血液細胞を作り出す「分化」とをバランスよく行っています。医療において造血幹細胞は、血液のがんである白血病などの根治的療法である造血幹細胞移植に用いられています。近年で



骨髓の生体イメージング: 多光子レーザー顕微鏡によって生きたマウスの骨髓内の造血幹細胞(緑色)の時空間動態の観察と病態における変化の解析が可能になりました。青色と赤色のシグナルはそれぞれ骨および骨髓血管。

造血幹細胞異常に由来する疾患の治療のために、造血幹細胞に対して遺伝子導入・編集を施す遺伝子治療が行われるようになりました。しかし、社会の少子高齢化の進展などから、造血幹細胞移植に利用可能な移植細胞ソースを増やし、造血幹細胞を活用した再生・細胞医療を改善する必要があります。また、造血幹細胞の遺

伝子治療のための技術開発も不可欠です。さらに近年、加齢に伴って造血幹細胞の自己複製と分化のバランスに異常が生じて造血器腫瘍や免疫不全をはじめとする疾患の発症につながる事が知られるようになりました。こうした問題を科学的に解決するためには、研究を進めて造血幹細胞とニッチの生理と病理とを深く理解した



左から:玉置親平、田久保圭誉、原口美帆、城下郊平、森川隆之、綿貫慎太郎、反町優理子、藤田進也

うえで幹細胞の操作技術や関連疾患の治療法を開発する必要があります。

造血幹細胞とニッチを先端技術で解明し知見を活かす

私たち生体恒常性プロジェクトは、造血幹細胞にはじまる血液細胞社会が、全身の恒常性の維持と、疾患における破綻とに不可欠であると捉えて研究を進めてきました。これまでに造血幹細胞とニッチで作動している

分子機構と、それらの疾患・加齢に伴う変化の新たなメカニズムを見出しました。特に、ニッチによる代謝制御が、幹細胞の性質や動態を規定することを発見し、その知識に基づいて幹細胞増幅や遺伝子編集技術の開発を行っています。最近では例えば造血幹細胞がストレスを受けた際にいかに応答する機構の発見や、新たなニッチ細胞や環境因子の同定、ニッチ細胞の老化やがん化の制御、幹細胞の性質を保ったまま遺伝子編集する方法などを報告しています。また、こうした発見を可能にするイメージング技術、単一細胞解析、培養法などの先端的な技術開発にも注力しています。これら国内外の研究機関にまたがる研究開発に加えて、様々な大学から大学院生や学部生を受け入れることで、次世代の研究医や医学・生命科学研究者の育成にも力を入れています。

生体恒常性プロジェクト紹介

田久保 圭誉 [博士(医学)、東北大学大学院医学系研究科 幹細胞医学分野 教授(クロスアポイントメント)]

私たちの研究室は、造血幹細胞を中心に血液細胞社会の発生・恒常性維持・老化・病態におけるダイナミズムを明らかにするべく日夜研究を進めています。プロジェクト長のほか血液学や生化学、生体イメージング学などを専門にする計7名の研究員・ラボマネージャーから構成されており、併任先の東北大学に加えて、東京医科歯科大学や早稲田大学を含む他大学の研究室とも連携したオープンな環境で密にディスカッションしつつ研究しています。



膵島移植企業連携プロジェクト



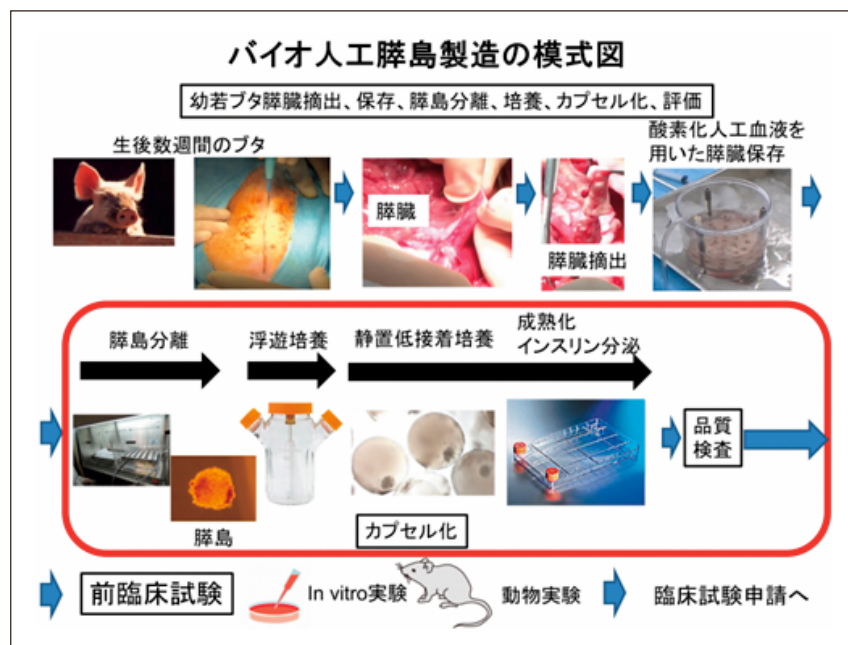
霜田 雅之 プロジェクト長

糖尿病に対する次世代膵島移植治療開発

次世代型膵島移植であるバイオ人工膵島の開発

インスリン産生細胞を補う「脳死・心停止ドナーからのヒト膵島同種移植」は、血糖コントロールの不安定な1型糖尿病に対する治療として2020年度から保険診療となりました。光明ですが、ヒト膵島同種移植はドナー不足の課題があり、広く実施することができません。そこで、ヒトの脳死ドナーからの膵臓以外から入手できるインスリン分泌細胞を用いるバイオ人工膵島移植の研究が進んでいます。特に特定病原体を排除した医療用ブタを用いる「ブタ膵島異種移植」が期待されています。当プロジェクトでは、日本で初めてとなるブタ膵島移植の臨床試験を目指しています。

また移植医療のもう一つの課題である、生涯にわたる免疫抑制剤の解消のため、免疫隔離カプセルにブタ



医療用ブタを用いたカプセル化ブタ膵島移植の概要

膵島を封入して移植する方法を開発しています。カプセルが免疫細胞や抗体をブロックするため、免疫抑制剤が不要になる可能性があります。

さまざまな新規糖尿病治療法の開発と臨床研究

さらに、膵島自己免疫への介入を目指し、1型糖尿病患者および膵島



前列左から:平井さやか、霜田雅之、土田みゆき 後列左から:篠原孝也、平川泰子、高橋章子

移植レシピエントの抗原特異的T細胞の免疫モニタリングに関する研究、iPS細胞由来膵島の研究、人工転写因子による膵β細胞作成、内部の膵島細胞をホストの免疫反応から保護する免疫隔離能をもつ移植デバイス/カプセルの研究、新規膵島純化法などについて研究しています。これらは将来の臨床研究や臨床応用を目指し

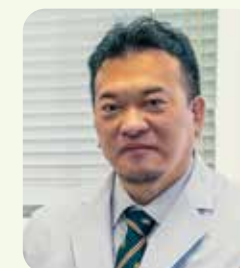
ていて、実際の医療に役立つことが可能な研究をすることが本プロジェクトの特徴です。臨床研究に進んだ研究については、病院の各診療科と連携して実施しています。iPS細胞由来膵島の研究の一環として非臨床試験に有用な小型霊長類であるマーマセットの糖尿病モデルを開発しました。多能性幹細胞由来膵島移植やブタを

用いた異種移植は、世界中で開発競争が起きているホットな分野であり、面白く意義のある研究が可能です。

膵島移植企業連携プロジェクト紹介

霜田 雅之〔博士(医学)・日本外科学会認定登録医、日本移植学会認定医、日本組織移植学会認定医、日本再生医療学会認定医〕

膵島移植とは、糖尿病患者さんに臓器提供者(ドナー)より提供された膵臓から膵島細胞のみを分離して移植する治療法です。膵島を、局所麻酔下で肝臓の血管(門脈)に点滴の要領で注入移植します。大きな外科手術が不要で、患者さんの負担が軽いことが特徴です。しかしヒトドナーの数は少なく、移植できる患者数は限られます。そこで、ブタ膵島やヒトiPS細胞由来膵島細胞を移植する次世代型膵島移植治療の開発を行っています。



脂質生命科学研究部



進藤 英雄 テニュアトラック部長

細胞膜リン脂質コントロールによる新たな治療法を目指して！

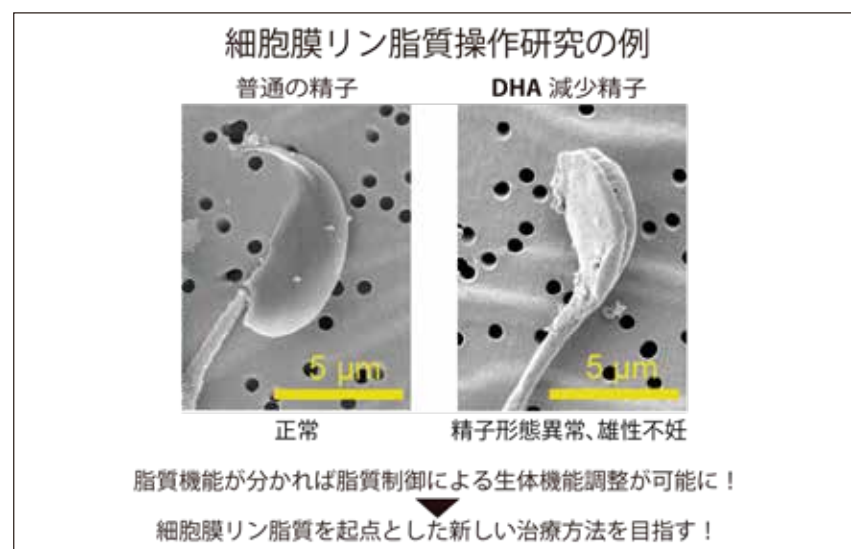
私たちは細胞膜リン脂質を操作することによって病気を治す方法を探索しています！

多様性に富む細胞膜

私たちの体を構成する細胞は細胞膜で覆われています。その主成分であるリン脂質は1500種類程度存在し、それぞれが生体機能に影響しています。リン脂質の一部分である脂肪酸にはオメガ3脂肪酸であるドコサヘキサエン酸(DHA)やオメガ6脂肪酸であるアラキドン酸などがあります。これらが体の中で何をしているのか？実はよく分かっていません。

日本がリードする脂質研究

多様なリン脂質はリゾリン脂質アシル転移酵素(LPLAT)が作ります。現在14種類のLPLATが知られており、私

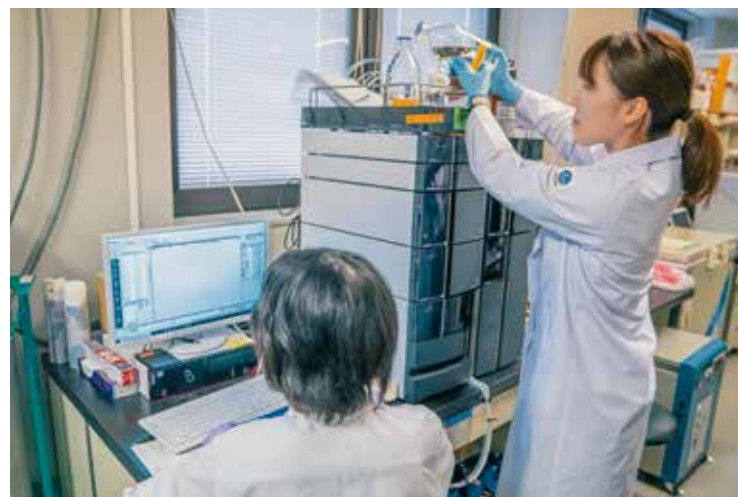


たちはそのうち9種類の遺伝子を同定しています。世界的に見ても脂質研究は日本がリードしている研究領域であり、私たちも全14種LPLATをターゲットとして包括的にリン脂質の多様性研究を進めています。このLPLATの遺伝子改変マウスは細胞膜リン脂質操

作マウスです。これらの解析から少しずつリン脂質機能がわかってきました。

細胞リン脂質操作研究例

DHA(オメガ3脂肪酸)を含むリン脂質が減少するマウスでは視細胞の形成異常による視覚機能不全と精子



前列左から:于錦薇、張欣睿、進藤英雄、橋立智美、柳田圭介、長田克之
後列左から:山田実緒、寺村侑、尾上美保、古本知佳、李楠、山本美由紀、鈴木知之 他に渡辺すみ子、杉本由樹子、劉楊

形態異常による雄性生殖不妊でした。DHAが視覚や生殖に良いとされる理由の一つがわかりました。他にも、リン脂質シグナル遮断による神経障害性疼痛に対する新しい鎮痛薬提案をしています。

以上、他にもありますので研究室Webをご覧ください。これらの解析から分子レベルで脂質の機能解析ができます。

そこから新たに創薬への発展が期待できます。細胞膜リン脂質を操作す

るという新たな視点による疾患克服を目指しています。

包括的脂質分析技術

私たちは、マウスやヒト検体の脂質分析(リピドミクス)を行ない、ヒト疾患脂質代謝物ライブラリー構築を目指しています。疾患に関する代謝物情報は遺伝子情報と並んで重要ですが、あまり進んでいません。新興感染症発生時に対応できる脂質分析体制としても重要と考えています。



清水孝雄 NCGMシニアフェロー

脂質生命科学研究部紹介

進藤 英雄【博士(医学)、東京大学大学院医学系研究科連携教授】

私たちは脂質の生体機能を分子レベルで明らかにして、細胞膜リン脂質機能の視点から新たな疾患治療方法開発を目指しています。細胞膜リン脂質を操作できる14種類のマウスを中心に解析し、ヒト疾患脂質分析も行っています。同時に、保有する脂質分析力を活かして疾患代謝物ライブラリー構築を試みており、新興感染症発生時に対応できる分析力維持としても重要と考えています。私たちの体の生体機能獲得には細胞膜リン脂質の多様性も一助となっています。細胞膜リン脂質研究から広く健康に貢献したいと思っています。



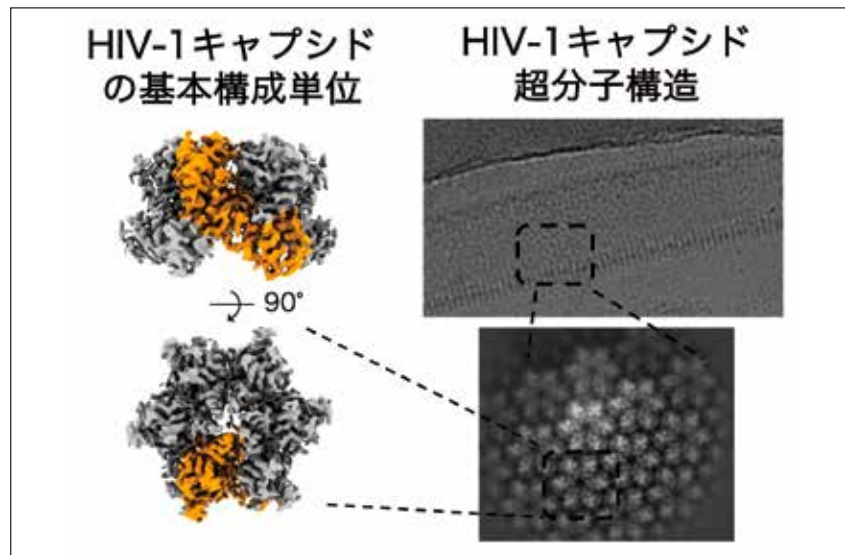
ウイルス構造機能研究部



町田 晋一 テニュアトラック部長

構造生物学的手法を駆使したウイルス複製メカニズムの解明

私たちの世界は常に様々なウイルスの脅威に直面しています。特に難治性ウイルス感染症として知られる、ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus : HIV)、B型肝炎ウイルス (Hepatitis B Virus : HBV) は、これまでの研究によりその感染制御が可能となりました。しかし、これらの病気の根治に至ることは依然として困難であり、患者さんは一生にわたる治療を必要としています。そして最近では、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2)、サル痘ウイルス (Monkeypox : Mpox) などの新興感染症が世界的に流行し、人類にとって重大な健康リスクをもたらしています。このような状況の中で、ウイルス構造機能研究部は「ウイルスの構造と機能の解明による抗ウイルス療法開発基盤の構築」というミッションを掲げ、感染症治療の道を切り



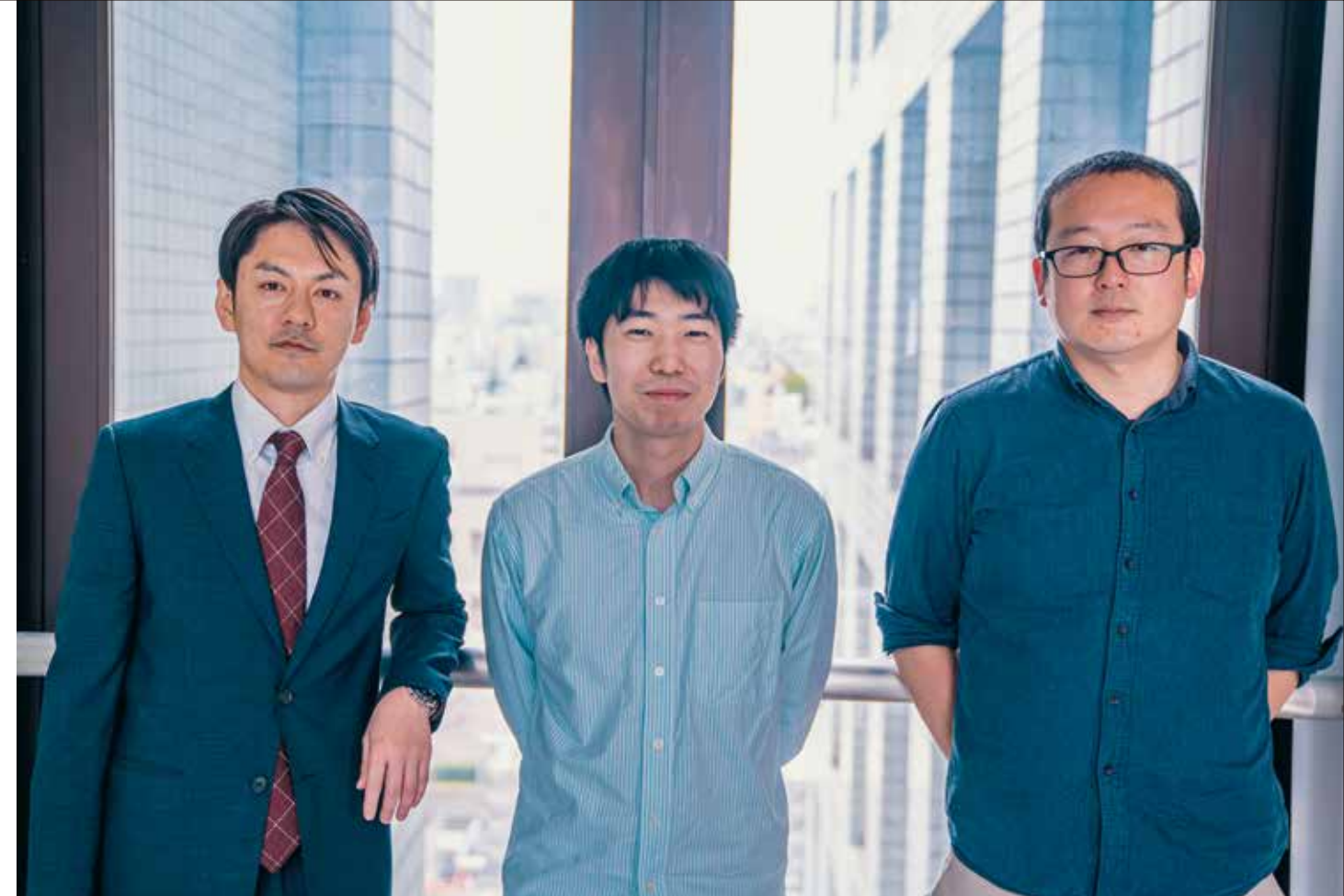
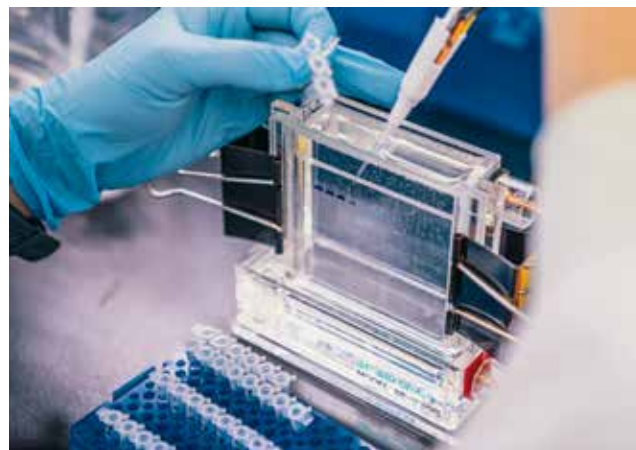
Cryo-EM解析によるHIV-1キャプシドタンパク質複合体の基本単位と超分子構造の解析

拓くための研究を展開しています。

クライオ電子顕微鏡を駆使したウイルスの構造と機能の解析

クライオ電子顕微鏡 (Cryo-EM) は、非常に高い解像度で細胞やウイルス

などの微小な構造を観察できる技術です。この技術を用いることで、ウイルスがヒトの細胞にどのように感染し、増殖するかというメカニズムを理解することが可能になり、さらに得られた情報は新しい治療薬の開発に役立ちます。



左から：町田晋一、田中大貴、市川雄一

特に、我々の研究部では、ウイルスタンパク質とヒト由来タンパク質との相互作用に注目し、その構造機能の解析を行っています。ウイルスが感染を成立させるためには、ヒトの細胞システムを乗っ取る必要があるため、ウイルスタンパク質とヒト由来タンパク質の相互作用は、新たな創薬ターゲットとして非常に重要です。私たちはCryo-EM技術を駆使して、これら相互作用の詳細な構造情報を解析し、

ウイルス感染のメカニズムを分子レベルで解明しています。

ヒトのエピジェネティクスを利用したウイルス複製メカニズムの解析

エピジェネティクスは、遺伝子の発現を制御する一連のメカニズムで、DNA配列そのものには変化を加えずに遺伝子のON/OFFを調節する役割を担っています。この調節の仕組みとして、ヒストン修飾やDNAメ

チル化などが知られています。HIV-1やHBVといったウイルスは、このヒトのエピジェネティクスを利用して感染を確立し、ウイルス遺伝子の発現をコントロールすることが知られていますが、その詳細なメカニズムはまだ充分には解明されていません。本研究部では、ウイルスがどのように宿主のエピジェネティクスを利用し、複製や潜伏を実現しているか、そのメカニズムを明らかにしています。

ウイルス構造機能研究部紹介

町田 晋一 [博士(理学)]

当研究部では、HIV-1やB型肝炎ウイルスをはじめとしたウイルス及び疾患の原因タンパク質の構造と機能を構造生物学・生化学的アプローチによって解明しています。特に、クライオ電子顕微鏡技術を用いた構造解析研究を中心に研究を展開しています。研究を通じて、ウイルス感染や疾患の発症メカニズムを明らかにすることで、新しい治療法の開発を行い、医療に貢献していきます。



感染病態研究部



杉山 真也 テニュアトラック部長

感染症の病態の理解とそれに基づいた治療法の開発

私達の研究室では、当センターの病院の各診療科をはじめとして、全国の大学や病院施設との共同研究を進めることで、患者（診療情報、検体解析）から得られるデータに基づいた感染症の病態理解とその治療開発を進めています。

B型肝炎の病態解明と治療法の開発

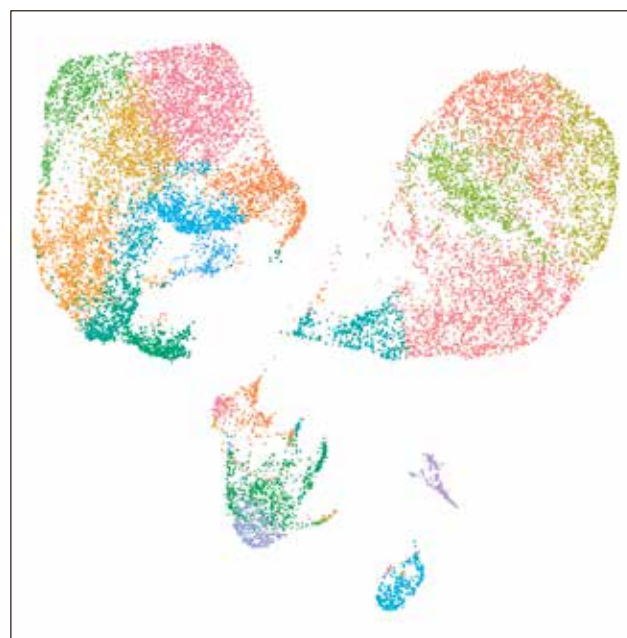
B型肝炎は、B型肝炎ウイルスの感染によって引き起こされる慢性疾患です。世界には3億人程度の患者がいるとされています。古くから研究がされていますが、未だに根治に至る治療法は開発されていません。

私達は、ウイルス複製の過程を詳細に解析することと、肝炎の病態が進む機

序の解明をすることの両面から新しい治療標的の同定と創薬を進めています。

肝線維化に対する治療開発

肝線維化とそれに続く肝がんには、有効な治療法がありません。私達は、B型、C型、非B非C型肝炎由来の患者肝組織を解析することで、それぞれの特徴を明らかとすることで、病態の理解と最適な治療標的の探索を進めています。



「1細胞単位での全遺伝子発現解析」

肝がんの外科的切除片を用いた解析で、肝がんを構成する細胞の種類を色分けして表示しています。ドット1つが1つの細胞を表します。遺伝子の発現パターンで分類するため、新規の細胞集団を確認することもできます。



左から：杉山真也、酒井愛子、香山佳苗、吾妻礼恵、佐藤祥子、濱田樹理、今西実里、石川美由紀、中山綾子

原因不明小児急性肝炎の実態把握と病態解明

小児の急性肝炎・肝不全に至る原因は、感染性、代謝性、薬剤性、自己免疫性等ありますが、多くは原因不明で、重篤な場合は肝移植が必要となります。2022年コロナ禍での欧米の原因不明小児急性肝炎の急増を受けて、関係施設や学会と研究班を組織し、全国から症例を集積して疫学調査、病原体検索、免疫機序解明を進めています。

COVID-19重症化機序の解明

COVID-19が流行した初期には重症化する患者への対応が問題となりました。私達は、その重症化の機序を解析する過程で、感染初期に将来の重症化を予測可能な検査マーカーを複数同定し、実用化（保険収載）しました。近い将来に再び類似した呼吸器感染症が発生すると想定されているため、患者検体を解析することで、その重症化機序の解明を進めています。

COVID-19後遺症の機序と治療法の開発

COVID-19の罹患によって、一部の患者では各種の後遺症が残ることが知られています。私達は、患者アンケートと検体（血液、ゲノム）の解析を行うことで、各種後遺症の発症の原因や機序の解明を進めています。この後遺症には有効な治療法が確立されていないため、発症機序に基づいた治療薬の開発や選択ができるように研究を進めています。

感染病態研究部紹介

杉山 真也【博士(医学)】

当研究部では、主に肝炎ウイルス、新型コロナウイルス感染症に関わる病態の解明を進めています。解析技術としては、全ゲノム、RNA-seq、シングルセルなど、最新の解析手法を取り入れて、多層的なデータ解析をすることで、病態の分子機序に迫っていきます。患者検体から得られるデータを重要視し、早期に臨床へ還元できる研究成果を目標に研究開発を進めています。



動物実験施設



岡村 匡史 施設長

動物実験の推進と動物福祉の両立を目指して

研究を加速するゲノム編集技術を駆使したモデル動物の開発

ゲノム編集は生物の設計図である遺伝子を、自由自在に書き換える(遺伝子を壊す、他種の遺伝子を導入する、修復する)ことができる画期的な技術です。マウス、ラットおよびヒトの遺伝子は約2万あるといわれており、その機能も多くが重複していることから、実験動物の遺伝子の機能を解明することで、ヒト疾患への理解が促進されます。私たちはこの技術を用いて、これまでに400系統以上(年間平均約40系統)の遺伝子改変マウスおよびラットを作製し、医学研究に役立つ疾患モデル動物の開発をしています。

科学の発展と共に歩む動物福祉

再現性のない無駄な動物実験が繰り返されないよう、私たちの動物実験施設では、温度及び湿度などの飼育環境を常に一定に保ち、飼育スタッフ(戸山12名、国府台4名)と2名の獣医師を含む私たち職員が、全ての実験動物の健康状態をチェックしています。実験動物が受ける痛みや苦しみを最小限にし、身体的にも精神的にも健康な状態を維持するために、小動物用高解像度超音波診断装置やマイクロCT装置等を用いた非侵襲的解析の推進、さらには環境エンリッチ

メントおよび新しい麻酔薬・鎮痛薬の導入を積極的に行っています。これらの取り組みは、第三者機関により高く評価されており(JAPIC 22-077,22-078)、今後も、研究の推進と動物福祉の両立を目指し日々取り組んでいます。

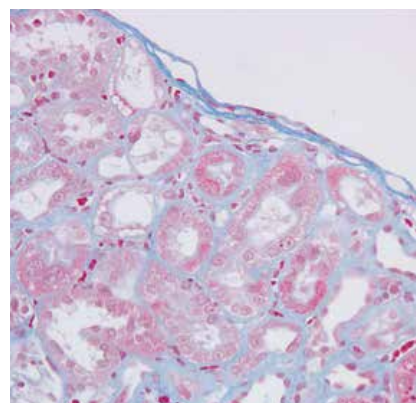
自然発症モデル動物～新たな発見の宝庫～

研究しやすい環境を整備するには、自分たちも研究者の立場で考える必要があるため、上級研究員を中心に精力的に研究を行っています。

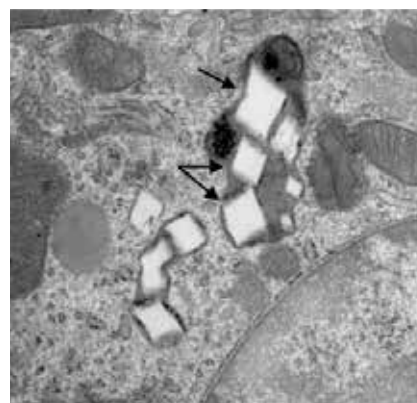
私たちは糖尿病を発症するマウスを偶然見つけました。このマウスを *ihs* マウスと名付け、遺伝解析により原因遺伝子を同定しました。ゲノム編集技術で原因遺伝子を壊すと、糖尿病だけでなく腎臓および心臓の異常、

さらには繁殖障害になり、これらの症状は予想外でしたが、動物実験により新しい発見ができました。将来的にはこの遺伝子の機能を解明し、これらの病気の発症機序の解明や治療薬の開発に繋がっていきたいと考えています。

さらに、私たちは希少疾患であるシスチノーシス(シスチン症)の原因遺伝子変異を有するラットを偶然発見しました。このラットを用いて質量分析装置を用いたシスチン測定法を確立し、わが国におけるシスチノーシス患者の確定診断体制を整えました。今後も診断に貢献すると共に、まだまだ未解明なこの疾患への理解が深まるよう、医学に貢献してくれる実験動物に感謝の気持ちをもって日々研究を行っています。



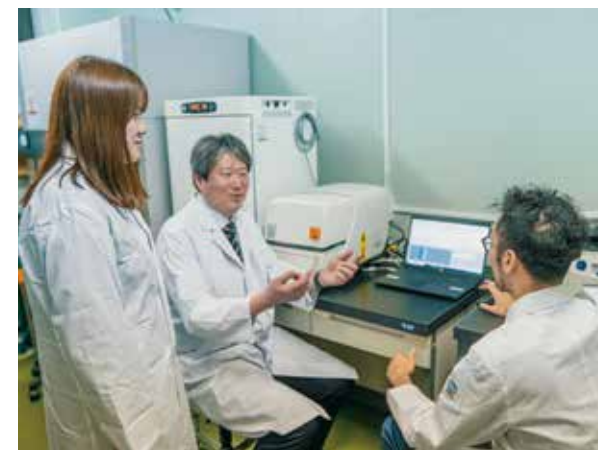
シスチノーシスモデルラット腎臓。尿細管上皮細胞が脱落し(左図)、細胞内にはシスチン結晶(矢印)が観察される(右図)。



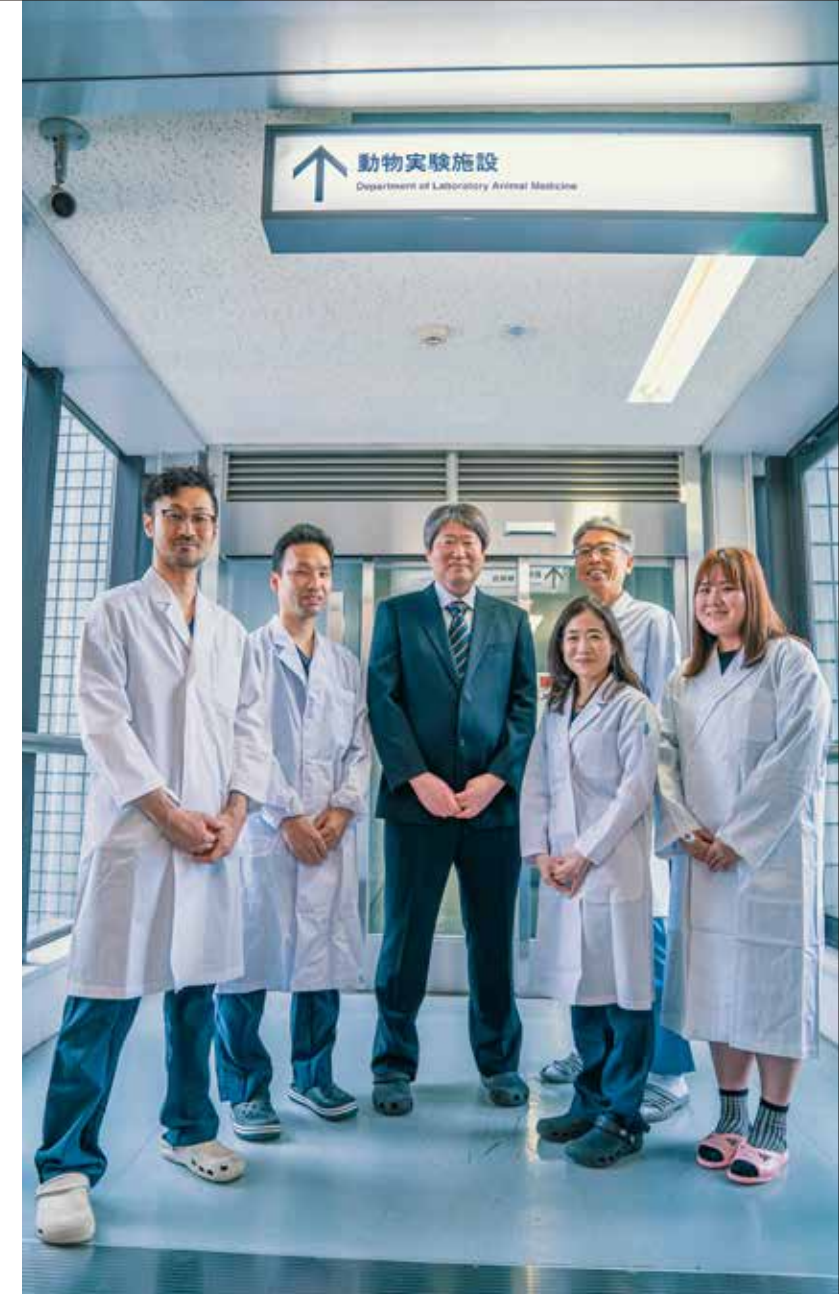
私たちの研究所で行われる動物実験は、実験動物の専門家がサポートしています。



マウス受精卵のゲノム編集(マイクロインジェクション法)



リアルタイムPCRによる遺伝子発現解析



左から:中野堅太、新井哲也、岡村匡史、清水有紀子、高橋秀幸、伝恵里奈

動物実験施設紹介

岡村 匡史【博士(医学)、獣医師、実験動物医学専門医】

私たちの研究所では実験動物を用いた研究が行われており、毎年多くの研究成果が発表されています。それらの研究を支援するため、私たち動物実験施設のメンバーは最先端の技術を習得し研究に活用できるよう、日々研鑽を積んでいます。実験動物だけでなく、ヒトの医療にも貢献するために、病院との連携も積極的に行っています。

清水有紀子【博士(医学)】

中野 堅太【博士(獣医学)、獣医師、実験動物医学専門医】

高橋 秀幸【実験動物技術指導員】

新井 哲也【実験動物一級技術者】

伝 恵理奈【実験動物二級技術者】



共通実験室



共通性の高い機器を集中管理し、ハイレベルな研究支援体制を構築

ハード・ソフトの両面で研究環境を整備

ハイクオリティなイメージングや各種分析・解析には、高度な実験機材が不可欠ですが、それらは一般的に導入・維持に高額なコストを必要とするため、個々の研究部が所有するには敷居が高くなりがちです。

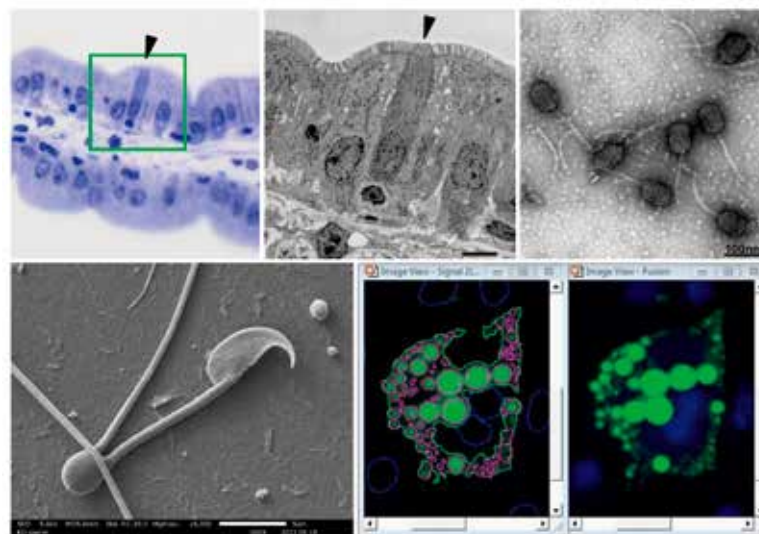
共通実験室は、共通性の高い分析機器を導入・集中管理し、センター病院と研究所の皆様の円滑な相互利用を促進するよう、2013年に戸山研究所内にて運営を開始しました。充実したハードウェア面で、様々なニーズに合わせた効率的な研究環境をご提供しています。

さらに、専門の技術支援を行うスタッフを配置し、ソフト面からも研究支援を行っています。具体的には、各種機器の維持管理と使用法説明をはじめ、専門性の高い技術を必要とする透過型・走査型電子顕微鏡の試料

作成と観察支援、パラフィン・凍結組織切片作成支援を行っています。研究にたずさわるNCGMの皆様の身近で、細やかなご要望をお気軽にお打ち合わせいただける利便性を活かし、それぞれのターゲットに最適化したノウハウと技術で、国際的にハイレベルな研究をバックアップいたします。

主要な共通機器

透過型電子顕微鏡・走査型電子顕微鏡・イメージングサイトメーター・高分解能共焦点レーザー顕微鏡・マルチアングルライトシート顕微鏡・レーザーマイクロダイセクション・質量分析装置・フローサイトメーター・セルソーター・DNAシーケンサー、他



上段左～中：光学切片を再包埋して作成した小腸タフト細胞の透過型電顕像
上段右：バクテリオファージのネガティブ染色像 下段左：マウス精子の走査型電顕像 下段中～右：イメージングサイトメーターによる脂肪滴解析

共通実験室紹介

濱端 崇【博士(理学)】

共通実験室では、「ここが観たい」というニーズを「観えた!」という感動に変えていくために、イメージング機器を重点的に設置しています。特に電子顕微鏡のご活用には、従来の手法より効率的に観察できる新しいプロトコルの考案に取り組んでいます。ミクロな世界を可視化する技術で、医学・薬学研究の発展に貢献していきます。

中野(田村)美和【博士(理学)、電顕担当】
尾山 千夏【組織標本作成・分析機器担当】



臨床連携研究室



河村 由紀 室長

基礎医学研究と臨床現場を繋ぐ

センター病院との多彩な共同研究

臨床連携研究室は、基礎医学研究と臨床現場を繋ぐというミッションを達成するために、臨床医が現場で直面する課題を共有し、その問題解決に向けて基礎医学の手法で貢献することを目指しています。現在は、食道癌に対する術前化学療法の効果患者由来培養癌細胞を用いて個別に事前予測する手法の開発、各種組織に潜在する細菌叢やCOVID-19感染歴が、組織恒常性維持機構や将来的な疾患の発症・遷延化に及ぼす影響について、病院の様々な臨床科と共同研究を行っています。これらの共同研究に参加する研修医や若手医師に広く基礎医学生物学の修練の場を提供すると共に、順天堂大学大学院医学研究科の連携大学院としてPhysician-scientistsの育成を行い、また博士号取得後も基礎医学研究と臨床現場を繋ぐネクストリーダー



左から：河村由紀、中村真衣、中田一彰、萩原輝記

として活躍できるよう、長期支援に努めています。

新規診断・予防・治療法探索を目指した基盤研究

我々は、現代人の不規則な食事リズム(絶食時間の減少)や食事内容の変化が及ぼす影響に着目しています。これまでに一時的絶食が引き起こす腸内環境の変化が腸管上皮細胞回転の停止・亢進をもたらすことを明らか

にし、発癌に影響を及ぼす可能性を報告しています。また、絶食により経口ワクチンの効果が消失する仕組みを明らかにしており、国際支援においては食事介入等により低栄養状態を改善することの重要性を報告しています。現在は、栄養過多な食事が引き起こす影響について、特に食事の脂質成分に着目して研究を進めています。

臨床連携研究室紹介

河村 由紀【博士(医学)、順天堂大学大学院医学研究科客員教授】

当研究室では、摂食応答、感染・炎症、飲酒・喫煙などの環境要因が疾患の発症・遷延化に及ぼす影響について研究を行っています。特に、現代における栄養過多な食事や、適切な絶食期間の消失に着目しています。様々な臨床科との共同研究によりこれらの課題に取り組むと共に、将来的に基礎医学研究と臨床現場を繋ぐ人材の育成を行うことで、センターが目指すPrecision Medicine提供への貢献を目指しています。



肝炎情報センター



考藤 達哉 センター長

肝炎総合対策とセンター設立

国は、肝炎総合対策を推進するために、2009年に肝炎対策基本法、2011年に肝炎対策基本指針を策定し、2016年、2022年に指針を改正しました。WHOの掲げる2030年までの肝炎撲滅という目標を踏まえ、「肝炎の完全な克服」に向けた方向性を定めています。肝炎情報センターは、「肝炎診療の均てん化・医療水準の向上を全国的に推進する」「定期的に肝疾患に関する情報をアップデートし、正確な情報を広く発信する」ことを目標に、2008年11月に国府台病院敷地内の古い建物内に設置されました(2012年6月に4階建ての肝炎・免疫研究センターが完成し、現在はその1階にあります)。

センターの使命と活動内容

当センターの果たすべき目標は、①インターネット等による最新情報提供、②全国72カ所の肝疾患診療連携拠点病院(以下、拠点病院)間での情報共有、③拠点病院医療従事者研修会の開催等であり、わが国の肝疾患診療体制の推進において一定の役割

を担っております。当センターのホームページは助成制度をはじめとした医療・福祉制度のサービスに係る情報や肝疾患情報等のコンテンツを掲載しており、月間アクセス数は約10万件以上にのぼっています。

更に、拠点病院間の連携を図るべく協議会を年2回開催、近年はweb併用ハイブリッド開催を実施することで約200名が参加しています。また、地方公共団体と連携を図るべく、毎年6カ所の地域に出向き情報共有をしております(肝炎対策地域ブロック戦略合同会議)。

このように、当センターは、拠点病院と密接に連携しながら地域全体の肝疾患診療ネットワークの強化、拠点病院の活動状況を踏まえた肝炎対策に関する提言に向けて取り組んでいます。また、当センター長の考藤、室長の是永は肝炎等克服研究政策事業の代表として、肝炎対策の評価や受検・受診促進の調査・研究を行い、国際学会誌に積極的に投稿することで(2020年~13篇)、わが国の優れた肝炎対策・センターの存在を世界に向けて発信しています。



前列左から: 是永匡紹、考藤達哉、竹内泰江、河津慶美
後列左から: 魚住綾子、小山美津枝、山添太士、中上博人、新国大将

肝炎情報センター紹介

考藤 達哉 [博士(医学)、消化器病学会専門医・指導医、肝臓学会専門医・指導医、慶應義塾大学客員教授、広島大学客員教授]

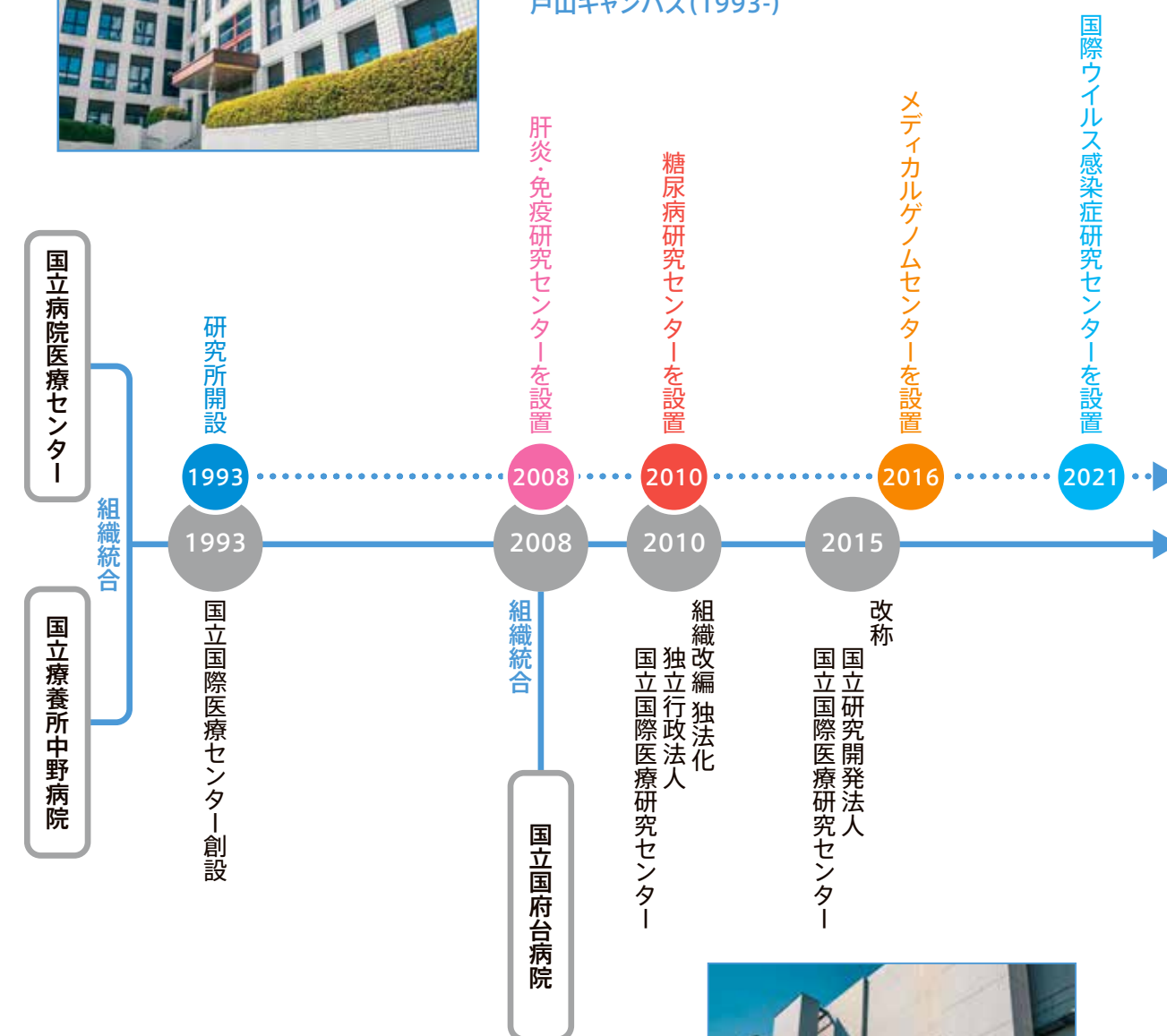
ウイルス肝炎のEliminationを目指して、厚生労働省、肝疾患診療連携拠点病院、自治体と連携し、日本の肝炎総合対策の推進に取り組んでいます。肝炎医療指標、自治体事業指標などを用いて経年的に全国調査を行うことで、都道府県単位、全国単位で肝炎医療の均てん化と肝炎総合対策の推進状況の把握が可能となりました。日本の優れた医療と政策を海外に向けて積極的に発信し、世界保健の向上に貢献したいと願っています。



NCGMと研究所の30年の歩み



NCGMRI
戸山キャンパス(1993-)



NCGMRI
国府台キャンパス(2008-)



国立研究開発法人
国立国際医療研究センター研究所

2024年6月20日 発行

発行者 満屋 裕明

編集委員 石坂 幸人(委員長)
加藤 規弘(副委員長)
高木 智
三宅 紀子
町田 晋一

編集事務局 服部 京子
亀川 菜央
古澤 菜々子

写真 T.A HOMIEZ FACTORY
大澤 雅司

座談会編集 株式会社メディカルレビュー社

印刷・デザイン 株式会社アトミ

