

加齢研ニュース

令和2年6月1日
東北大学加齢医学研究所
研究会同窓会発行

【所長室便り】

川 島 隆 太

新年度を迎えました。加齢研所長として第三期、7年目になります。運営がマンネリ化しないよう、国立大学法人改革の大波にもまれ舵を失い漂流しないよう、全力で頑張る所存です。同窓会の皆様方のお力添えを是非ともよろしくお願いいたします。

同窓会の皆様におかれましては、例年より開花が早まった桜をゆっくり愛でる余裕がありましたでしょうか？ 新型コロナウイルス感染症が、皆さま方のお仕事や生活に重篤な悪影響を及ぼせていないことを心から祈っております。

令和2年4月1日現在、本学の新型コロナ対策では、教職員に対しては、全ての国を対象とした海外出張のみならず、東京およびその周辺地域への上張や私用による旅行まで、強い自粛勧告が出ています。それらの地域からの招へいや来客も、延長や自粛を求めるよう指示がま

した。学生の授業再開も大幅に遅れ、再開後も対面型の授業ではなく、インターネット活用による遠隔授業が中心となります。医学部学生達の部活動も全面的に禁止されてしまいました。これまでに経験のない、非常事態になっています。もっとも個人的には、東京での会議や来客が全てキャンセルとなったため、怖いくらい静かな日々を過ごしています。

本研究所においても、県知事や市長から外出自粛・自宅待機要請が出たとき、教職員学生から感染者が出たとき、それぞれの対応策を策定しました。研究活動にブレーキがかかることは致し方ないとして、実験動物達の世話をどうするかなど、頭の痛い問題がいくつかあります。そのような事態にならないことを願うのみです。

4月8日には、本学の行動レベルが引き上げられ、現在進行中の実験・研究を継続するために必要最小限の研究室関係者のみの立ち入りが許可。それ以外の研究室関係者は自宅での作業

加齢研ニュース 第73号 目次

所長室便り	(川島 隆太)	1
分野紹介	(生体代謝制御分野)	3
随想	(下村 英雄)	5
	(佐竹 正延)	7
研究会便り	(領家 梨恵)	10
所内人事消息		13
研究会同窓会広報	(高井 俊行)	15
編集後記		17

となりました。翌日より加齢研でも、臨床系分野で大学病院の診療にあたる教職員を除き、同様の行動レベルとしました。我々の出張制限だけでなく、海外からの留学生や研究者の受け入れも、秋まで停止となっています。附置研の命である研究活動に大きなブレーキがかかっています。再スタートをいつ切ることができるのか予測できないことが大きな不安になっています。

4月5日と7日に、本学の学生それぞれ1名が新型コロナウイルスに感染していることが判明しました。その後、学内では感染は広がっていませんが、学生と濃厚接触をした教育関係者が発症したことが判明するなど予断を許さない状況になってきました。本学学生、3次、4次感染してしまった方々の一日も早い快復を祈るのみです。

4月10日に、文部科学省から、新型コロナ感染症対策の研究費が補正予算として付く予定である旨の連絡がありました。全国の附置研2部会を中心に予算措置がとられるとのこと。予算が確定した際には、本研究所の関連分野の研究者の行動レベルを引き下げ研究に注力できる体制を構築する予定です。健康で安寧な社会を取り戻すため、本研究所の総力をあげて頑張る所存です。

医療人の端くれとして疑問なのは、今回の新型コロナウイルス感染は、欧米では感染拡大のスピードも速く、重症化する患者の割合も多い「非常に怖い疾患」に見えるのですが、我が国では感染拡大のスピードは遅く、重症化する率もそんなに高くはない「ちょっと質の悪い風邪」くらいに思えることです。テレビでは専門家と称する様々な人たちが自説を披露していますが、どの説明もいま一つ腑に落ちません。首都圏のラッシュの電車では感染広がらないのに、仙台のバーでちょっと会話ただけで感染してしまう。いったい何なのでしょう？

BCGが予防に効くのではないかといった話も海外からは聞こえてきたりします。もし事実だとすると、我が国では大きく感染が広がる心配はないといった明るいニュースになるのにと夢想します。こんな時に抗研内科の先生方が所内にいてくれたら、信頼できる専門家の意見を近くで聞くことができ、どんなに心強かったかと思う日々です。PCR検査をしなければ、ただの風邪だと強がっていた自分を猛省しています。

加齢研ニュースが皆様のお手元に届くころには、新型コロナが過去の話題になっていることを祈念しています。

今年度、本研究所は、国立大学共同利用・共同研究拠点協議会の会長校となりました。同協議会は、協議会は、全国共同利用・共同研究拠点到認定された国立大学法人の附置研究所・センターによって結成され、2020年4月現在では、79拠点（94機関）から構成されています。それぞれの拠点は、個々の大学の枠を越えて内外の研究者と共同して研究を行なう体制を整備し、我が国の学術研究の基盤強化と新たな学術研究の展開を先導することを使命としています。

拠点協議会としての今年度の大きな課題は、第3期中期目標期間中の活動に対する期末評価、それと連動する第4期中期目標期間における拠点再認定に関してです。現在、文科省に設置された作業部会で、具体的な評価方法の議論が行われており、そこに対して全拠点を代表して意見を上申しなくてははいけません。しかし、各拠点の思惑は当然のごとく交錯し、全ての拠点がハッピーになる意見集約など可能なはずもなく、非常に難しい舵取りになります。楽しくない一年間になりそうです。

昨年度、私が発案・主導して行った改革では、これまで社会への説明責任を果たすため東京地区にて行っていた知の拠点セミナーを廃止、代

わりに各拠点が作成した動画シリーズ（ずぐわかアカデミア）を配信することとしました。本研究所からは、瀧教授による「すぐにわかる脳の発達と加齢～脳画像を用いた加齢研究～」が配信されます（令和2年4月17日より）。中高生でも楽しく学べることを目標に作成してあります。よろしければホームページ（<http://www.kyoten.org/seminar/>）を訪問ください。

さて、とてもおめでたい話題です。何度かこの所長だよりも書かせていただきましたが、附属非臨床試験推進センターでは、国際的な医療機器の非臨床試験実施の安全性信頼性確保の基準であるGLP（Good Laboratory Practice）、および非臨床試験に供する動物実験実施認証基準（AAALAC）を同時に満たす非臨床試験環境を設置するため、ここ数年間努力を続けてきました。

その第一弾として、2020年1月31日にAAALACのFull Accreditationを得ることができました。国内の大学等研究機関では、北海道大学獣医学部、鹿児島大学獣医学部、山口大学動物実験施設、沖縄科学技術大学院大学に続く5番目の認証になります。もちろん我が国の国公私立大学医学系教育・研究施設として、初めての認証取得となる大きな快挙であり、医学系の動物実験の国際標準化に大きく寄与すると期待しています。このAAALAC認証を得るため、同センターの山家教授、白石准教授、獣医師の佐々木助教らが、大変な努力と犠牲をはらってきました。先生方のご努力に、所長として感謝いたします。

前回の所長室だよりもでも書かせていただきましたが、来年、令和3年は、加齢研創立80周年の記念周年とします。来年5月か6月には、記念行事を開催する予定で、山家教授を中心に実行委員会が準備を進めています。次号で詳細について紹介できると思います。

最後に昨年度末の研究所の主な動静です。老

年医学分野の沖永壯治准教授が退職されました。新年度からは、東北福祉大学に赴任し、健康科学部医療経営管理学科教授となりました。新年度早々、新型コロナ対策で大変な状況かと思いますが、今後のご活躍を心から祈念いたします。

【分野紹介】

生体代謝制御分野

〈沿革〉

生体代謝制御分野は、2019年（平成31年）1月に発足しました。分野長の准教授・中村能久は、2013年より米国オハイオ州・シンシナティ小児病院にて主任研究員としてラボを主宰し研究を行なっています。生体代謝制御分野の発足にあたり、東北大学の国際クロスアポイントメント制度を利用し、シンシナティ小児病院での研究と並行して、加齢研にて加齢の代謝制御への影響を研究する分野として始動しました。当初は、分野長が加齢研に滞在する時間が限られていることもあり、活動内容は限定されておりました。2019年10月より、米国National Institute of Health（NIH）留学から帰国した谷貝知樹博士を助教として迎え、分野の研究を本格化する体制を整えています。分野長と谷貝助教は、テレビ会議システムを利用して毎週研究活動のディスカッションを行ない、また、遺伝子発現制御分野の本橋ほづみ教授に研究室運営や研究活動のご助言とご支援をいただきながら、生体代謝制御分野の研究を進めています。

〈研究紹介〉

生体代謝制御分野では、生活習慣病の分子基盤解析を炎症反応に注目して研究を進めています。現在、日本を含む多くの国では、肥満や2型糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎など、食物・栄養摂取量の増加と関連する代謝性疾患（メタ

ボリックシンドローム)の罹患率が、若年層を中心に増加しています。これらの病態は、老化現象を亢進することが示唆され、また、アルツハイマー病などの加齢に伴う老化性疾患の危険因子です。近年、過栄養・肥満な状態では、肝臓や脂肪組織などのエネルギー代謝臓器や脳において慢性的な炎症が誘導され、代謝性疾患や老化性疾患の発症・亢進の一因になることが示されています。私たちは、これらの慢性炎症反応の誘導機構を研究することにより、代謝性・老化性疾患に対する新しい治療戦略を立て、新規の予防・治療法の開発に貢献するとを目指しています。

1. 私たちは、microRNA (miRNA) などの二重鎖 RNA 経路の制御に関わるタンパク質が、過栄養状態や肥満において炎症反応を誘導することを見出してきました。細胞内には、二重鎖 RNA に結合し炎症反応を誘導するタンパク質が存在しています。従来、細胞内には内在性の二重鎖 RNA が存在せず、これらの二重鎖 RNA 結合タンパク質は、ウイルス由来などの外来性 dsRNA を特異的に認識し、炎症性反応を誘導するものと考えられていました。しかしながら、近年の miRNA 経路の発見からも明らかのように、細胞内に多種多様な二重鎖 RNA が存在することがわかっています。私たちは、過栄養状態や肥満などの代謝性ストレス下において、細胞内の内在性二重鎖 RNA と二重鎖 RNA 結合タンパク質のネットワーク変化が炎症性反応を誘導するのではと考え、炎症性二重鎖 RNA 結合タンパク質である PKR キナーゼが肥満での炎症性反応の誘導に重要な役割を果たすことを見出しました。肥満マウスモデルにおいて、遺伝学的に、または薬剤を使って PKR キナーゼを不活化すると、肥満での炎症反応が抑えられ、糖・脂質代謝が改善することから、PKR キナーゼが代謝性疾患の治療標的になりうると考えら

れます。また、PKR キナーゼの不活化が、アルツハイマー症マウスの脳の機能を改善することも報告されており、PKR キナーゼが、炎症性老化性疾患の治療標的になる可能性も示されています。私たちは、PKR キナーゼが炎症反応を誘導する際、多様な二重鎖 RNA 結合タンパク質と結合することを見出しており、炎症時に二重鎖 RNA ネットワークの動的変化が炎症反応を誘導する一因になると考えています。現在は、これらの二重鎖 RNA ネットワークの機能解析を通して、より精度の高い治療戦略の構築に向けた研究を行なっています。

2. エクソソームなどの細胞外小胞 (Extracellular vesicles: EV) は、EV 分泌細胞内の核酸、タンパク質、脂質といった構成因子を選び、EV 受容細胞内の機能を修飾する作用があると考えられています。特に、EV 内の RNA 積荷が、EV 受容細胞の制御に重要な役割を果たすことが明らかになっています。私たちは、ヒト、及びモデルマウスの解析から、肥満や摂食状態により、血清中のエクソソームの量、及び RNA 積荷の構成が変化し、エクソソームの炎症性活性に影響を与えることを見出しました。これらの知見を基に、栄養状態の変化に伴うエクソソームによる炎症性活性の分子基盤を解明し、老化・代謝性疾患の発症におけるエクソソームの役割を同定することを目指しています。特に、エクソソーム内の RNA 積荷の機能に注目し、栄養状態の変化に伴うエクソソーム分泌細胞の RNA ネットワークの変化が、エクソソーム RNA の構成、エクソソームの炎症性活性、及びエクソソームを受容する細胞の機能に与える影響を精査しています。肥満時には、多くのエクソソームがマクロファージによって取り込まれ炎症反応を誘導するのですが、この炎症反応の誘導にも、マクロファージ内の二重鎖 RNA 結合タンパク質が重要な役割を果たすことがわ

かってきました。免疫細胞のEV応答機構を研究することにより、慢性炎症疾患への新しい治療戦略の確立を目指しています。

3. 谷貝助教は、東京大学・宮島篤教授の下で肝臓の慢性炎症と繊維化の関連について博士研究を行ない、またNIH留学先のFrank Gonzalez研究室では、抗炎症作用を持つ核内受容体PPAR α の機能に焦点を当て、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の研究を行なっていました。PPAR α は肝細胞に豊富に発現しており、脂肪酸リガンドと結合することで活性化し、糖・脂質代謝関連遺伝子の転写を制御するのですが、抗炎症作用に関する分子基盤は不明です。PPAR α がエクソソーム産生やエクソソームに内包される脂質を制御することにより抗炎症作用を発揮する可能性に着眼し、PPAR α -エクソソーム経路がNASHや糖尿病といった炎症性疾患を改善する分子基盤を明らかにし、その臨床的有用性を検証するトランスレーショナル解析を進めています。

私たちの研究分野の特色であるシンシナティチームとの交流・共同研究を通して、国境を越えて生命科学研究を構築していきたいと思っております。私たちの研究に興味を持ってくださった方は、是非、分野長・中村、そして助教・谷貝にお知らせ下さい。アイデア・研究と一緒に昇華させていきましょう。最後になりますが、国際クロスアポイントメント制度による研究分野の設立に多大なご支援をいただきました川島隆太所長、小笠原康悦教授、そして、研究室運営のサポートをしてくださっている本橋みずほ先生、本橋研究室の方々に心よりお礼申し上げます。

(文責：中村能久)

【随 想】

コロナショックとボードゲーム

厚生仙台クリニック

下村 英雄

この度、加齢研ニュース随想の執筆依頼を頂き、参考としてバックナンバーを拝見しました。2011年以降は3.11大震災の内容が多く、やはり今はコロナショックについて触れないわけにはいかないと思っております。

しかし、私は現在、専ら癌検診としてのPETと他院依頼の癌患者のPETを診ているだけで、感染症に関わらない業務ですので、医学的な内容から離れて述べます。

2月上旬、中国人6人から当院のPET検診を受けたいと申し込みがありました。通常であれば大変ありがたい話なのですが、新型コロナが注目され始めた頃で、院内でも意見が割れました。「確率は低いから日本人と同等に対応すべき」「感染リスクがゼロではない。他の検診者と時間的空間的に分けるべき」「もしCTで肺炎が見つかった場合は？」など。協議の結果、「あくまでも通常」と方針が定まりましたが、日に日に感染状況が深刻化し、「中国に帰る飛行機の便が無くなりそうなのでキャンセル」となりました。今思えば当時はまだ国内感染者も少なく、中国渡航歴のみ警戒され、危機感がほとんど無かったと思ひ返されます。

3月、国内でも徐々に感染が広がり、著名人の感染、死亡などの報道もあり、当院の検診者は例年の2~3割減少となりました。この文章を書いている今現在4月上旬ですが、非常事態宣言も発動され受診者は半減しています。

今後感染状況や経済、社会がどのように変化していくのか不明ではありますが、少なくとも全員の意識の中に今回のコロナショックは残るでしょう。そして働き方の改革やさらなるオンライン化が進み、外食、娯楽、観光業は一部淘

汰されると推測します。

いろいろ思うところはあるのですが、無責任なことも申し上げにくいので、ここからは内容を大きく変えます。

現在我が家には6歳の息子と4歳になったばかりの娘がいます。今回の非常事態のために友達とも遊ばず、幼稚園、小学校にも行けず、楽しみにしていたイベントも中止となり、毎日引き籠ってストレスな生活を強いられています。

そこで自宅で楽しく過ごせるようにとボードゲームを購入しました。いくつか紹介します。

『マラケシュ』…商人を模したコマの進行方向を決めてからさいころを振り、その目の分移動して隣接したマスに絨毯を模した2マスの布切れを置きます。移動した先が自分以外の絨毯であればその繋がった絨毯の大きさ分のコインを支払います。支払うのが嫌だからと逃げればかりでは有効な絨毯を置けません。あえて敵陣に突っ込んで自分の絨毯に置き換えたりもします。なかなか頭を使うゲームです。プレイ時間、20分前後。

『ゴブレットゴブラーズ』…基本的に三目並べなのですが、大中小のコマを使います。大きなコマで小さなコマを被せて隠すことが出来ます。勝てる！と思っても隠れたり復活したりするために逆転負けすることがしばしばあります。プレイ時間、数分。

『カタン』…さいころ2個の目の和が自分の領土の数字と一致していれば、その資源を手に入れ、その資源を材料にしてまた新たな領土を増やしていくというゲームです。プレイヤー同士で交渉して資源の交換もできます。なぜ相手がその資源を欲しがっているのかと相手の作戦も推測する必要があります。確率を常に意識しながら戦略も必要なゲームです。世界で2,000万個売れただけあって中毒性が高いです。プレ

イ時間、約1時間。

『ハゲタカの餌食』…数字(1~15)が書かれたカードを手札にし、場には1~10点のカードがランダムに出されます。手札から一枚出し、一番大きな数字を出したプレイヤーが場のカード(点数)を獲得します(マイナス1点~5点もあり、一番小さい数字のプレイヤーが取る)。10点であれば15を出したくなりますが、2名以上が同じ数字を出すと次に大きな数字を出したプレイヤーが獲得してしまいます。ですから9点、8点のためにあえて15を温存したり、一番小さい数字を処分(マイナスを回避)したりします。同じ思考のプレイヤーがいると足を引っ張りあってしまいます。プレイ時間、10分。

妻と6歳の息子の3人でこれらのボードゲームを遊んでいました。息子は負けるたびに泣き出していたのですが、それでも何度もプレイし、ゲームには勝敗があること、負けたくなければ考えること、さいころの運もあることを学んだようです。

それを見ていた4歳の娘もゲームに参加しがります。しかし上述のゲームはいずれも8歳以上推奨でありルールや数字を理解できないと難しいです。そこで「幼児でも遊べる」「みんなで協力」というキーワードで新たなボードゲームを購入しました。

『ダブル Dobble』…複数の動物やキャラクターなどの絵が描かれたカードを使用します。どの2枚のカードも必ず同じ絵が一組だけ含まれています。出題のカードと手札のカードの中から共通の絵を早く見つけ、名称を言いながらカードを出し、そのカードが新たな出題カードとなります。刻一刻と問題が変わっていくゲームです。絵の名称が言えれば遊べるので幼い子でもプレイ可能です。プレイ時間、数分。

『果樹園ゲーム Obstgarten』…さいころの目

が果実とカラスとバスケットで、4種類の果物から出た目の果実を1つ採取します。バスケットの目の時は任意の果実を2つ選びます。カラスの目が規定回数出ると負け、その前に果物を全種類採取出来れば勝ちです。ほとんど運ですが、全員で協力しますから争いが起きません。プレイ時間、10分。

『Viva Topo! ねことねずみの大レース』…さいころの目の数の分だけねずみを移動させチーズを集めるゲームです。より遠くのチーズは大きいのですがさいころでねこの目が出ると徐々に追い駆けられ捕食されてしまいます。確実にチーズを集めるか、リスクを冒して大きなチーズを狙うか、チキンレースの要素があります。プレイ時間、20分。

『スティッキー』…3色の棒が複数あり、全てを一個のリングに通しねじってバランスをとって立てます。3色の目のさいころを振り、出た目の色の棒を一本ずつ抜いていきます。崩れてしまったら負けになるジェンガのようなルールです。プレイ時間、数分。

4歳の娘でもこれらのゲームなら楽しそうにプレイできました。

今では私が帰宅すると6歳の息子と4歳の娘がそれぞれやりたいゲームを提案してきます。少しはストレスが軽減できているかと期待しています。

「毎晩必ず家族全員で一時間はボードゲームをする」これがコロナショックによって出来た新しい家訓です。

連日感染拡大のニュースもあり、先行きも不透明で不安な日々ですが、お子様のおられる御家庭に少しでも笑顔が増えればと思い、紹介させて頂きました。

一日も早い事態の収束と、皆さまのご健康を

お祈りします。

解説；新型コロナウイルスのゲノム情報について

仙台赤門短期大学 学長
佐竹正延

【前置き】

2020年に入って以降の最大の問題、国内のみならず、全世界の大問題が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）であることは、いまさら言うまでもないことです。そこで、冠詞的形容詞である「新型」についてですが、感染症としての疫学像、臨床像、そして病理像のいずれもが、これまでには見られなかった、極めてユニークな疾患の多彩な側面を反映していることから、「新型感染症」と理解して差し支えないと思われれます。そして巷、すなわち、テレビ・新聞・ネット上に開陳される解説記事のほぼ全てが、「新型感染症」についてであることもまた、当然といえましょう。とここまで書いておいて、ひっくり返すのもなんですが、「新型感染症」がなぜに「新型」であるのかは、その病原体が新型であることに根本原因が求められます。つまり「新型コロナウイルス」が「新型感染症」を引き起こしているのです。ところが、「コロナウイルス」そのものが何者なのかよくわからない所に、さらに「新型ウイルス」と言われても、どこが新型なのか、なぜ新型なのか、さっぱり分からない。少なくとも、目に触れるメディアに、その辺の事情を読み解いてくれる記事は見当たらないのが実情です。もちろん、研究者の世界ではとうに分かっていることなのでしょうが、一般市民には分からない。そこで、加齢研の先生方には笑われそうですが、本編では「新型コロナウイルス」について簡単な解説、といっても他人の論文を紹介するだけなのですが、を試みてみます。

【ヒト SARS-CoV-2 と、コウモリ SARS ウイルス】

最初の2つの文献(1, 2)は、2020年2月3日に発表されました。それぞれ中国の、武漢ウイルス研究所と復旦大学の研究者からの報告です。前者では武漢の5人の患者、後者では1人の患者の検体(気管支肺胞洗浄液)から、RNAウイルスの遺伝子を検出し、次世代シーケンサーにより、コロナウイルスの全ゲノム配列を決定しています。武漢ウイルス研究所で決定した5つは29,891塩基長、99.9%、同一の配列であり、同じウイルス由来であるといっただけでよいでしょう。2つの論文ではこのウイルスは、暫定的に2019-nCoVと呼ばれておりましたが後に、SARS-CoV-2の名称が定着したようです。というのは、塩基配列の決定により、種々のコロナウイルスとの配列比較が可能になり、SARS-CoV-2はSARS-CoV、すなわちSARSコロナウイルスに近縁のウイルスであることが判明したからです。つまり、2番目のSARSコロナウイルスというわけです。

ここで、ちょっと、コロナウイルスについて説明しておきます。ヒトに感染するコロナウイルスには従来、6種類が知られていました。229EとNL63はアルファコロナウイルス属、HKU1・OC43・SARS-CoV・MERS-CoVはベータコロナウイルス属に分類され、これらの中でSARS-CoVとMERS-CoVは、重症の肺疾患を引き起こしますが、他の4種は風邪程度で済みます。いずれも、プラス鎖(メッセンジャー・センス)の1本鎖RNAをゲノムとして有しています(対して、マイナスの1本鎖RNAゲノムを有するのが、インフルエンザウイルスです)。

それでSARS-CoV-2に戻りますと、6種類のヒト・コロナウイルスのゲノム配列との系統比較を行いますと、SARS-CoV-2はコロナウイルスの中でも、ベータコロナウイルス属SARS-

CoVに近縁であることが判明したのです。といってもゲノム全長で見て、SARS-CoV-2とSARS-CoVの相同性は、79.6%。似ているのは似ていますが、著しく似ているというほどではありません。

SARS-CoVは元来、コウモリのコロナウイルスにその起源があったと理解されています。そこで、ヒト以外、なかんずくコウモリから分離された多数のコロナウイルスとの比較がなされました。その結果は驚くべきもので、RaTG13というコウモリ・コロナウイルスのゲノム配列と、SARS-CoV-2のそれとが、なんと96.2%もの相同性を示すことが判明したのです。つまり、ヒトのSARS-CoV-2は、RaTG13のものではないにしても、それに極めて近いコウモリ・コロナウイルスに由来することが強く示唆されたわけです。

【ヒト SARS-CoV-2 と、センザンコウ SARS ウイルス】

SARS-CoV-2とRaTG13のゲノム配列が、96.2%の相同性を示すと書きましたが、実は仔細に見ると、全長にわたって同レベルの相同性ではないことに気が付きます。特にS遺伝子、この遺伝子はウイルスの吸着タンパク質をコードするのですが、その領域に限っては相同性が90%ほどに低下しています。SARS-CoVの吸着タンパク質については、ヒト肺胞上皮細胞の膜上に存在する、アンジオテンシン変換酵素ACE2の受容体に結合することが判明しています。ウイルスが細胞に感染できるか否かを決定する(ウイルスの宿主依存性、または宿主指向性ともいいます)、重要な第1段階に作用するのが、ウイルス側の吸着タンパク質であり、細胞側の受容体なのです。そんな大事な吸着タンパク質が、相同性が低いのはどうしたことか、はなはだ疑問なわけです。

3月に入りまして今度は、香港大学の研究

ループから報告がありました（文献3。3月26日発表）。東南アジアに生息する哺乳類の1種（コウモリも哺乳類です）、センザンコウから、SARS-CoV-2様のウイルスゲノムが検出され、配列が決定されたのです。6種類のゲノムの全てがヒトSARS-CoV-2の近縁種であり、ゲノム相同性は85.5%~92.4%を示しました。最も相同性の高かった92.4%という数字は、SARS-CoV-2とRaTG13との96.2%より小さい数字ですから、ヒトSARS-CoV-2の起源はセンザンコウSARS-CoV-2より、コウモリRaTG13に求めるのが自然と思われます。驚きだったのは、センザンコウSARS-CoV-2の吸着タンパク質（S遺伝子）の配列でありました。

【ヒトSARS-CoV-2のS遺伝子に見られた変異, 1】

SARS-CoVの吸着タンパク質と細胞のACE2受容体の複合体は結晶化され、その立体構造が解かれています。そして、吸着タンパク質のなかで受容体に結合するドメイン（RBDと略します）、そのドメイン中の離れた6個のアミノ酸が、受容体との接点であることまで、判明しています。そこでRBDのアミノ酸配列に着目しますと、ヒトSARS-CoV-2とセンザンコウSARS-CoV-2の相同性は97.4%であり、ヒトSARS-CoV-2とコウモリRaTG13の相同性89.2%より、ずっと高いのです。しかも先ほどの6アミノ酸についても、ヒトSARS-CoV-2とセンザンコウSARS-CoV-2は対応する6個全てが同一、一方、ヒトSARS-CoV-2とコウモリRaTG13とは6個の内、1個だけしか一致していないのです。

であれば、直ちに想像されるのは、ヒトSARS-CoV-2のゲノムの内、S遺伝子部分はセンザンコウSARS-CoV-2由来ではないのか？ヒトSARS-CoV-2とセンザンコウSARS-CoV-2との間で、組み換えが起こったのではないの

か？ 実際、コロナウイルスでは時々、組み換えが起こることが知られています。しかし現実のシナリオは、想像とは違うようです。というのは、RBDの中でアミノ酸は同じだが塩基変異の生じている部位（同義置換といいますが）を抜き出して比較すると、系統としてヒトSARS-CoV-2に近いのは、センザンコウSARS-CoV-2ではなく、コウモリRaTG13なのです。

そうしますと、RBD全体としてはヒトSARS-CoV-2とセンザンコウSARS-CoV-2が類縁の様に見えるのは、両者が同様な選択圧にさらされた結果、類似の表現型（アミノ酸配列）をとるに至ったからではなかろうか（収斂進化といいますが）。四つ足哺乳動物のクジラが、海中遊泳という選択圧にあつて、魚みtainな姿格好になったイメージです。他人の空似とでもいいましようか。ヒトSARS-CoV-2の吸着タンパク質がACE2受容体に結合することは、実験的に示されています。しかし、ヒトSARS-CoV-2の吸着タンパク質の立体構造をコンピューター予測すると、実は結合に最適の構造とは言えないらしい。ややこしいことばかり言うようですが、つまりはヒトSARS-CoV-2、センザンコウSARS-CoV-2、コウモリRaTG13のRBDいずれも、いまだ進化の途上？にあり完成形ではない。途上でたまたま、ヒトSARS-CoV-2とセンザンコウSARS-CoV-2のS遺伝子が、似た様相を帯びた、ということのようです。

【ヒトSARS-CoV-2のS遺伝子に見られた変異, 2】

ヒトSARS-CoV-2のS遺伝子にはもう一つ、ヒトSARS-CoV、センザンコウSARS-CoV-2、コウモリRaTG13の、いずれにも見られない、独特な変異が見つかっています。それは吸着タンパク質の開裂に関与するアミノ酸配列です。ウイルスでは、合成されたタンパク質が、細胞由来のタンパク質分解酵素の作用を受けて、開

裂し、初めて何らかの生物活性を示す例は、昔から知られています。例えば、マウスに肺炎を起こすセンダイウイルスのFタンパク質、ヒトの乳幼児に肺炎を起こすRSウイルスのFタンパク質、インフルエンザウイルスのHAタンパク質などです。開裂したF・HAタンパク質が、細胞膜の融合を引き起こし、それが感染成立につながるのです。

ところでヒトSARS-CoV、センザンコウSARS-CoV-2とコウモリRaTG13の吸着タンパク質では、(推定)開裂部位に塩基性アミノ酸アルギニン(R)がたった1個しかありません。それに対し、ヒトSARS-CoV-2の吸着タンパク質の推定開裂部位には、Rの前に4アミノ酸が挿入される変異が生じ、その結果、PRRAR配列となるのです。即ち、プロリン(P)が先行して、Rが3個、続く。Pの挿入によりタンパク質は屈曲し、そのあとに強いプラス荷電状態が続く。開裂部位の隣には、セリン(S)スレオニン(T)も位置していて、これらにはO型糖鎖が結合し、ムチン(粘液タンパク質)様にもなりうる。どういう活性の変化がもたらされているのかは、今後、解明されるとして、とてつもなく大きな変異であろうことは間違いないのです。

【ヒトSARS-CoV-2に見られた変異の由来】

ヒトSARS-CoV-2のS遺伝子には、そのRBD部位と、開裂部位に変異が生じていることを見てきました。大問題は、(S遺伝子に限らず、ヒトSARS-CoV-2に見られる)変異が、いつ生じたのであろうか(文献4,5)? 宿主であるコウモリの中で感染を繰り返しているうちに、RaTG13がさらにヒトSARS-CoV-2に近くなり、それがヒトへのジャンプのきっかけになったのであろうか。あるいは、ヒトからヒトへと感染している間に、変異を獲得したのであろうか。我々人間はこの地球上でこれからも、

動物と付き合っていかなければならないことは明白であり、明白である以上、感染防御の見地から、どのように付き合っていけばよいのか。変異の正確な由来と、変異のもたらす結果を明瞭に理解することが重要であり、解明が待たれる所以です。

【追記】

筆者の恩師、石田名香雄先生がセンダイウイルスを発見したのが1953年。筆者がNIAIDの感染症研究室にて、RSウイルスの遺伝子クローニングに従事したのが1983年でした。当時は誰一人として、ただの風邪ウイルス、コロナウイルスを研究したいとは思いませんでした。

【文献】

- (1) Nature 579, 265-269, 2020
- (2) Nature 579, 270-273, 2020
- (3) Nature 2020 <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>
- (4) Nat. Med. 26, 450-455, 2020
- (5) Cell 181, 223-227, 2020

【研究会便り】

研究会委員長 領家梨恵

令和2年1月から委員長を務めております、応用脳科学研究分野の領家梨恵です。研究会は、加齢研の若手研究者を主体として、研究所内外の垣根を越えた人的交流を促し、研究を活発化する環境づくりを行っています。

私は加齢研に着任してから6年が経ちます。歴代の委員長が培ってこられた横の交流の活発さを引継ぎ、縦の交流もさらに推し進めていこうと考えています。近年は、新たな分野の加入が続いており、より活発な新しい交流が期待できるでしょう。研究会について、お気軽に、皆さまからご要望・ご指摘をいただけましたら幸いです。歴代委員長同様に、研究環境づくり

を進めて参ります。引き続き、ご協力を賜りますようお願い致します。

研究会活動内容 (R1.12 ~ R2.5 まで)

1. 研究会委員長副委員長選挙について

委員長 領家梨恵先生(応用脳科学研究分野)
副委員長 竹内光先生(認知機能発達(公文教育研究会)寄附研究部門)

に決まりました。任期は令和2年1月~令和3年12月です。

2. 令和元年度研究所若手アンサンブルプロジェクトについて

東北大学研究所若手アンサンブルプロジェクト5年間の活動を振り返り総括するイベントとして、「アンサンブルプロジェクトリコレクション シンポジウム」が開催されました。加齢研からもアンサンブルグラント歴代採択者による発表が多数行われました。

日時: 2019年12月18日(水)~19日(木)

場所: 東北大学加齢医学研究所スマートエイジング棟国際会議室

概要: <http://web.tohoku.ac.jp/aric/news/events/20191120.html>

3. 第153回集談会(R2.1.31)での研究会第36回発表コンテスト

令和2年1月31日(金)午後1時から開催されました第153回集談会での第36回研究会発表コンテストの受賞者は第1位は谷貝知樹先生(生体代謝制御学分野)、第2位は久保純先生(神経機能情報研究分野)に決まりました。

表彰式は令和2年1月31日(金)午後6時からの研究会主催新年会で行われました。

4. 研究会主催新年会

日時: 令和2年1月31日(金)第153回集談

会終了後

ポットラック形式で行いました。

みなさまご協力いただきましてありがとうございました。

5. 加齢研かるた大会について

日時: 令和2年1月21日(火)午後5時~

場所: スマートエイジング棟2階セミナー室

加齢研をテーマとしたオリジナルのカルタで、参加者同士は取り札の数を競い合いました。今年度はお茶とお茶菓子が振る舞われ、なごやかな雰囲気の大会となりました。結果、榎浩平先生(応用脳科学研究分野)が優勝され、賞品の松川だるまが授与されました。

6. 平成元年度加齢研若手共同研究促進助成金について

第6回加齢研リトリートで審査が行われ、以下の課題が採択されました。

■早老症マウス作製を軸とする加齢研究の基盤整備とそれを利用したMkl KOマウスの解析

神経機能情報研究分野 久保純先生

■骨髄由来抑制性細胞上に発現するLILRB4の腫瘍免疫制御機構の解明と、その肺癌進展における臨床的意義の検討

呼吸器外科学分野 熊田早希子先生

■電気刺激による遺伝子発言を指標とする骨格筋繊維タイプ変換の機序解明

心臓病電子医学研究分野 佐原玄太先生

■細胞周期を通じた翻訳後修飾O-GlcNAc修飾の修飾・脱修飾制御機構の解明

遺伝子発現制御分野 関根弘樹先生

7. 平成元年度加齢研若手共同研究促進助成金(平成30年度)成果報告会について

平成30年度加齢研若手共同研究促進助成金採択者による成果報告会を令和2年5月に行う

予定です。

8. 加齢研研究会セミナー

http://www.idac.tohoku.ac.jp/site_ja/news-events/

<http://www.idac.tohoku.ac.jp/site/news-events/>

日時：令和2年2月19日（水）午後4時30分～

場所：加齢研実験研究棟7階 セミナー室（1）

講師：鵜木元香

所属：九州大学 生体防御医学研究所

演題：染色体の安定性はどのように維持されているのか？

～ICF症候群の原因遺伝子の機能解析から見えてきたこと～

担当：宇井彩子（所属 分子腫瘍学研究分野・内線8469）

9. 令和元年度加齢研交流セミナー

第3回加齢研交流セミナー

担当：生体防御学分野，分子腫瘍学研究分野

日時：令和元年12月19日（木）午後5時から6時10分

会場：加齢研実験研究棟7Fセミナー室1

1. 細胞外マトリックスタンパク質を介した炎症性疾患誘導と恒常性維持

講師：生体防御学分野 伊藤甲雄 先生

2. 染色体分配関連遺伝子 CHAMP1 欠損マウスを用いた行動及び発生生物学的解析

講師：分子腫瘍学研究分野 永井正義先生

連絡先：加齢医学研究所・研究員会事務局 齋藤 内線：8576

第4回加齢研交流セミナー

（新型コロナウイルス感染拡大防止の為，次年度に開催を延期）

担当：神経機能情報研究分野，人間脳科学研究分野

日時：令和2年3月5日（木）午後4時から5時10分

会場：加齢研実験研究棟7Fセミナー室1

1. Mechano-responsive factor で運動と代謝を架橋する

講師：神経機能情報研究分野 宮坂恒太先生

2. 実は高齢者のほうが『意欲的』かも？

—中高齢者向け意欲評価質問紙の開発—

講師：人間脳科学研究分野 石橋遼先生

連絡先：加齢医学研究所・研究員会事務局 齋藤 内線：8576

今後の予定

加齢研新人研修会

日時：令和2年6月8日（月）午後1時15分から

場所：加齢研スマートエイジング棟国際会議室

研究員会総会（メール開催）

日時：加齢研新人研修会終了後，午後5時30分から

司会：領家梨恵研究員会委員長

1. 議長選出
2. 出席者・委任状の確認
3. 令和元年度度の決算報告
4. 研究員会委員長副委員長選挙規定の一部改定について
5. 令和2年予算（案）
6. その他

例年，新人研修会後に開催しておりました新入会員歓迎会は新型コロナの影響を考慮し，中止になりました。

第154回集談会（R2.7.17）での研究員会第37回発表コンテスト

表彰式は令和2年7月17日(金)午後5時30分からの園遊会で行う予定です。

【研究会同窓会広報】

庶務幹事 高井俊行

庶務報告

- 研究会同窓会会員の確認(令和2年5月現在)

会員数 2,064名

(所内在籍者222名, 所外774名(過去5年間の会費未納者は, 275名で加齢研ニュースは送付しておりません。) 海外93名, 退会者500名, 物故者297名, 住所不明178名)

賛助会員 25施設

購読会員 17件

物故会員(平成30年12月~令和元年5月までの間に事務局に連絡がありました。)

佐藤 進先生 令和元年10月11日
抗研外科

大泉耕太郎先生 令和元年11月1日
抗研内科

石川 哲子先生 令和元年12月25日
抗研内科

蒲生真紀夫先生 令和2年1月15日
加齢研癌化学療法

菅間 敬治先生 令和2年4月26日
抗研外科

- 第153回集談会

日時: 令和2年1月31日(金)午後1時から

場所: 加齢医学研究所 スマート・エイジング研究棟 国際会議室

一般口演11題

第27回加齢医学研究所研究奨励賞授与式・受賞記念講演

27th IDAC Young Investigator Award Ceremony and Lecture

Functional analysis of BRCA1: centrosome regulation and DNA repair activity

Department of Cancer Biology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

Yuki Yoshino

東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野
吉野優樹

新任教授特別講演

Special lecture by new professor

RNA modomics in human physiology and diseases

Department of Modomics Biology and Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

Prof. Fan-Yan Wei

東北大学加齢医学研究所 モドミクス医学分野 魏 范研

- 加齢研セミナー(令和元年12月~令和2年5月の間に開催されました。)

令和2年1月6日(月)15:00~16:00

スマート・エイジング研究棟4階機能画像医学セミナー室

講師: 米田哲也

所属: 熊本大学大学院生命科学研究部 医療技術科学分野

演題: MRI位相情報を用いたAD研究の進捗と展望

担当: 機能画像医学研究分野 瀧 靖之

令和2年1月14日(火)14:00~

加齢研プロジェクト棟1階中会議室

講師: Dr. Andrew Narracott

所属: The University of Sheffield

演題: Impact of medical physics in personalised care for heart

担当: 心臓病電子医学分野 山家智之

令和2年1月22日(水) 14:00～
 加齢医学研究所スマートエイジング棟1階
 国際会議室
 講師: 廣井 昇
 所属: テキサス医科大学サンアントニオ校
 演題: disease patients
 担当: 応用脳科学研究分野 川島隆太

令和2年1月29日(水) 13:30～14:30
 加齢研実験研究棟7階セミナー室1
 講師: Mia Lindskog
 所属: カロリンスカ研究所
 演題: Increasing resilience with a balanced
 neuron — astrocyte interaction
 担当: 遺伝子発現制御分野 本橋ほづみ

令和2年2月7日(金) 17:00～18:30 (キャ
 ノンメディカルシステムズ ARL 共催セミ
 ナー)
 加齢研実験研究棟7階セミナー室1
 講師: 島村徹平
 所属: 名古屋大学大学院医学系研究科
 演題: 数値モデリングによる生命現象の理
 解と制御
 担当: 遺伝子発現制御分野 本橋ほづみ

令和2年2月18日(火) 17:00～18:30
 加齢研実験研究棟7階セミナー室1
 講師: 江藤浩之
 所属: 京都大学 iPS 細胞研究所/千葉大学
 医学研究院
 演題: Lesson from ex vivo bioengineering
 platelet pharming
 担当: 遺伝子発現制御分野 本橋ほづみ

4. 加齢研ニュース発行
 72号 令和元年12月
 73号 令和2年6月

今後の予定

1. 第154回集談会
 日時: 令和2年7月17日(金) 午後1時
 から
 場所: 加齢医学研究所 スマート・エイジ
 ング研究棟 国際会議室
 一般口演
2. 令和2年加齢医学研究所研究会同窓会総
 会, 懇親会(園遊会)
 日時: 令和2年7月17日(金)
 総会 集談会終了後
 懇親会(園遊会) 加齢医学研究所 スマ
 ート・エイジング研究棟1階ホール 午後5
 時30分から
3. 第155回集談会
 日時: 令和3年1月頃予定。
 場所: 加齢医学研究所 スマート・エイジ
 ング研究棟 国際会議室
4. 加齢研ニュース発行
 74号 令和2年12月
 75号 令和3年6月

[編集後記]

感染症が歴史を動かすとはこういうことか。
 多くのデスクワーカーと企業が、テレワークの
 方が効率が良いことを知ってしまった。ワクチ
 ン開発まで数年かかるだろうから、制限と解除
 を繰り返すうちに多くの企業でテレワークは定
 着し、効率化のため都会のオフィスは縮小され、
 テレワークは常態化するだろう(その波は当然
 大学にも押し寄せるに違いない)。インターネッ
 トの発達を産業革命と比較する見方がある。人
 は工業化で都市に集められ、IT化によって好
 きなところに住めるようになる。多分その変化
 を今回のコロナパンデミックが決定づけた。
 2030年の日本はどんな形になっているのだら
 う。

(杉浦元亮)