

# 加齢研ニュース

令和3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

令和3年度に入りました。本号がでるころには、新型コロナの話題は過去のものになっていると思っていたのですが、残念なことに翻弄され続けています。同窓会の皆さま方におかれましては、仕事や生活において大きな影響が出ていないことを祈るばかりです。

本学でも、県内の感染者数増加に伴い、また学内の感染者も微増していることから、行動基準レベルが、4月1日より引き上げられました。加齢研では、在宅勤務を併用するなどして感染拡大防止に留意しつつも、個々の研究活動のスピードは緩めることなく全力で前進させております。基礎系分野では、新型コロナ感染症対策に直結する研究も着実に進んできています。一日も早く、社会が正常化するよう、このまま努力を続けていきたいと思っています。

まずは、うれしい話題です。令和3年度概算要求政策課題分(全国共同利用・共同実施分)「環境ストレス老化研究センター構築事業～環境変化に対する応答機構解明とその介入による老化制御～」が無事に採択されました。令和3年度から6年間、全国共同利用・共同研究拠点のプロジェクトとして活動を行います。昨年度までは「革新的医療機器開発の迅速化に貢献する非臨床試験環境の国際標準化確立事業」が同様にプロジェクトとして走っておりました。本学財務部の全面協力のもと背水の陣を引き、文科省とも交渉を重ねてきました。切れ目なく予算獲得ができたこと大変うれしく思っております。今回、万一、取りこぼした場合は、本学の事務機構長と私が坊主になるしかないとも公言していましたので、ほっとしております。

プロジェクトでは、生物学的ストレスに対する免疫機能、酸化ストレスなど化学的ストレスに対する抗酸化・抗炎症作用やゲノム安定性維持機構、物理的ストレスに対する代謝応答など

## 加齢研ニュース 第75号 目次

所長室便り	(川島 隆太)	1
分野紹介	(臨床加齢医学研究分野)	3
随想	(荒井 啓行)	4
	(木田 泰之)	6
	(佐竹 正延)	8
研究会便り	(竹内 光)	12
所内人事消息		14
研究会同窓会広報	(山家 智之)	16
編集後記		17

様々な環境ストレスに対する応答制御機構に加齢医学研究所の専門性を活かして挑みます。また、様々なモデルマウスを用いた研究成果を応用展開し、加齢関連疾患の予防や軽減の方策を提案し、心身の健康寿命を全うするスマート・エイジングの実現につなげていきます。さらに、パンデミックをもたらす新興感染症はまさに生物学的環境ストレスであり、加齢のプロセスに対する影響の検討は重要な課題であることに鑑み、病原微生物の動態とそれに対する生体応答の評価のために、ヒトとげっ歯類を対象に呼吸生検システムを構築します。

本プロジェクトを通して、加齢制御部門の基礎研究を大きく発展させ、名実ともに加齢研究の世界的拠点としての立場を確固たるものとしたいと思っております。

次は、若干、きな臭い話題です。これまでも皆さまと何度も共有してきたように、附置研の教員人件費の削減が独法化以降、他大学院などと比較して、明らかに大きく削られています。昨年度の教員人件費は、独法化前の8割になってしまっています。このままでは、組織が瓦解してしまいますので、継続的に本部と交渉を重ね、善処をお願いしてきていました。

そうした中、昨年末に大野総長より直接コンタクトがあり、「附置研の研究指標等が、他研究科と比較してずば抜けて高いわけではないことから、既得権益のある他研究科等を説得するのは容易ではない。現在、国が、いわゆる大学ファンドを準備しており、その受け皿になることができれば、そのファンドを利用して教員人件費問題など一気に解決できるかもしれない。ついては、附置研の研究機能を飛躍的に伸ばし世界レベルとするため、全附置研を束ねる学内機構を創設し、ガバナンス改革を行い、大学ファンドの受け皿として準備を行いたい。」との話がありました。

それをうけ、年明けから、6附置研所長、小谷研究担当理事の間で、継続的に議論を行っていましたが、見えてきたのは、大学ファンド自体の情報が錯そうしており、大学ファンドは令和3年度に創設されたものの、たとえ運よく本学がファンドの受け皿になったとしても、新設する機構で使えるかどうかわからないこと。新設する機構のガバナンス改革では、各研究所の所長や新任教授の選考に当たり、各研究所の教授会には最終決定権がなくなること。新しい機能のもと、どのようにして各附置研の機能強化をはかるのかは、白紙の状態、自分たちで考えなくてはいけないこと。そして、機構ができたとしても、そこに大学本部より人的、金銭的支援があるとは確約できないこと、などが次々と明らかになってきました。こうして文字列にしてみると「毒饅頭」としか思えません。

さらに昨年度末に、本学の第4期中期計画中期目標の第一次案が示されました。文科省の方針変更もあり、第4期は中期計画中期目標の構造も大きく変化するのですが、驚いたことに、第3期までは書かれていた「研究所等」に関する目標が記載されていませんでした。共同利用・共同研究拠点の活動については例年通り記述がありました。もちろん他附置研・センターに声掛けをして、それぞれから本部に意見を上申してあります。譲れない一線として、部局長連絡会議などでも、大きな声を出し続けるつもりですが、どう決着するのか、大いに不安があります。

プロボストや研究担当理事は、機構の話など総長の附置研愛によるものだと言っていますが、もっとも悲観的な見方は、近親憎悪の結果、附置研潰しにきているようにも感じます。他附置研所長の中には、楽観視するむきもあるのですが、個人的には、今年度早々から、関ヶ原の戦いが続きそうな予感がしております。次号では、顛末を報告できるかと思います。明るい話

題を提供できるよう、最大限の努力を続けます。

最後に昨年度末の研究所の主な動静です。老年医学分野の荒井啓行教授が定年退職となりました。荒井教授は、本学医学部卒業（1980年）、本学大学院医学系研究科修了（1986年）後、米国ミシガン州立大学、同ペンシルベニア大学での留学を経て、本学大学院医学系研究科先進治療医学講座教授（2003年）、同老年病態学分野教授（2006年）を歴任され、2008年1月より加齢医学研究所老年医学分野教授として赴任されました。脳脊髄液タウ蛋白測定を行ない、アルツハイマー病のバイオマーカーとしての有用性を示されたほか、アルツハイマー病に蓄積するアミロイドβ蛋白の生体画像化の成功、神経原線維変化の主要構成成分である異常タウ蓄積の生体画像化開発研究など、多くの先進的な研究成果をあげてこられました。近年では、アルツハイマー病疾患修飾薬としてのGT863の産学共同開発にも従事されておりました。退職後は、加齢研に認知症治療医薬開発寄附研究部門を創設され、主にアルツハイマー病治療薬の開発研究を継続していただくことになっております。

呼吸器外科学分野の桜田晃准教授が令和3年3月に退職されました。ご退職後は、みやぎ県南中核病院で科長として地域医療に携わっております。今後のご活躍を心から祈念いたします。

## 【分野紹介】

### 臨床加齢医学研究分野

臨床加齢医学研究分野は、2021年度、これまでの機能画像医学研究分野と老年医学分野が統合し、新たな分野として誕生し、瀧 靖之が教授として研究室を主宰している。機能画像医学研究分野は、1967年に抗酸菌病研究所放射

線医学部門として設置され、初代教授には内科学部門より菅野巖先生が就任した。これが機能画像医学研究分野の前身である。その後、1973年に松澤大樹先生が第二代教授に就任し、「癌の制圧」と「老化の予防臨床医学」を研究の目標として掲げ、1977年に東北地区としては2番目の全身用X線CTを導入し、1982年には国立大学としては初めてのPETをサイクロトロラジオアイソトープセンターに設置した。この立ち上げやその後の癌診断や脳機能等の研究には当分野が大きく関与し、その後の東北大学に於けるPET研究の礎となった。1983年に、MRIの国立大学第1号機を当時の抗酸菌病研究所に設置し、癌や脳の加齢を研究するスタイルが確立・発展させた。1990年に、第三代教授として福田寛教授が就任し、それまでの教室の研究方針を継承しつつ、脳研究に重点を移した。大規模脳画像データベースの構築により、世界に先駆けた画像疫学研究が遂行された。2013年に瀧 靖之が第四代教授として就任し、脳研究を更に認知症予防研究に重きを置き、更に発達、加齢研究を広げていった。

老年医学分野は1987年、東北大学医学部附属病院に診療科としての老人科設置が認められ、旧第一内科講師の佐々木英忠氏が初代教授に選任され、東北の地で初めての老年医療（Geriatric Medicine）の幕開けとなった。院内呼称は第4内科であった。1998年には、大学院大学への移行に伴い、内科病態学講座 老年・呼吸器病態学分野と改まった。2006年6月には内科病態学講座・老年病態学分野となった。2008年には学内措置により東北大学附置研究所である加齢医学研究所の新規臨床医学分野となり、荒井啓行教授が選任され、現在の脳科学研究部門・老年医学分野に至っている。老年医学分野を核として立ち上がった寄付講座としては、2003年「先進漢方治療医学講座（荒井啓行教授）」、2008年「先進感染症予防学寄附講

座（山谷睦雄教授）]、2011年「高齢者薬物治療開発寄附部門（大類孝教授、沖永壯治准教授）」、2014年「ニューロイメージング寄附研究部門（工藤幸司教授、岡村信行准教授）」がある。

また、当研究分野は大学病院に診療科である加齢・老年病科を有している。日本の高齢化率（65歳以上の人口割合）は、2016年には実に27%を超え、世界一の高齢先進国である。加齢を背景（危険因子）として、認知症やがん、肺炎、動脈硬化、骨粗鬆症などの有病率が高まるが、加齢・老年病科は、これからも続く超高齢社会において老年病に正面から向き合うため、加齢研診療科である老年科と加齢核医学科を統合して、2017年4月から東北大学病院に新たに設置された合同診療科である。前科長の荒井啓行教授（老年医学分野）の退官に伴い、2021年4月より臨床加齢医学分野が運営を担当し、武藤達士病院特命教授が診療科長を担っている。当科は、加齢研の重要なミッションである「認知症ゼロ社会の実現」にむけた、加齢医学研究の臨床面における重要な窓口としての役割を担っている。当科の特徴は、客観的な診断に基づいた精度の高い診断に加え、認知症に関連する高齢者の生活習慣病や多臓器疾患への包括的治療が可能であることである。特に新規専門外来として開設した「加齢画像外来」は、長年にわたり加齢研で蓄積された画像診断のノウハウをベースとしている。主な対象は、認知症の鑑別診断と骨粗鬆症・フレイルの総合的アセスメントである。脳MRIや核医学、X線骨密度測定（DXA法）、3次元歩行分析計などの高精細な医療機器を駆使した診療を遂行している。本外来の功績は院内でも評価され、2017年度東北大学病院賞を受賞し、合同診療科のアピールにもつなげることが出来た。学術面では、アルツハイマー病を可視化するための脳画像解析（MRI-PADREを用いたアミロイドイメージ

ング）や新規血液マーカー（毒性凝集体アミロスフェロイド）を用いた早期診断法に関する共同研究（熊本大、神戸先端医療研究センター）、新規治療法開発に向けた各種臨床治験（超音波治療、アミロイドβ抗体BAN2401）や全国登録研究（J-TRC）など、近未来におけるアルツハイマー病の克服に向けた最先端の研究を進めている。その他、老年病・フレイル研究の最新トピックでもある、臓器連関（骨・口腔―脳など）についても医用画像を中心とした疾患データベースを用いた研究を行っている。

現在、当研究分野はスマート・エイジング学際重点研究センターの中核も担っており、約40名の教員、学生、スタッフが在籍している。そのバックグラウンドも非常に多様で、医師、様々な理学学部および文系学部出身研究者が在籍し、更には計6か国の外国人研究者も在籍し、脳の発達、加齢、認知症およびその予防に関する学際的、多様な最先端の研究を遂行している。  
(文責：瀧 靖之)

## 【随 想】

### 退職の挨拶

#### —加齢研との出会いと偶然始まった認知症研究—

老年医学分野  
荒 井 啓 行

私は1974年（昭和49年）本学医学部に入学しました。当時、仙台市には市電が走っていました。ゴトン・ゴトンと音を立てゆっくりと走る市電が気に入って、仙台市の街並みの概略を掴むために、市電に乗って八幡町（はちまんまち）から長町（ながまち）や原町（はらのまち）方面へよく行きました。翌年の昭和50年には3年に一度の「医学祭」が催されると聞き、せっかく医学部に入学したのだから“ガンの勉強をやってみようかな”と思い立ち、星陵キャンパ

ス西側の北6番丁角あたりにあったガンパートの居室を訪ねました。すると、パートチーフの医学部6年生の先輩から「君は教養部生で臨床のことはわからないだろうから、ガンの基礎研究の見学に行ってはどうか」と示唆をいただいて訪ねて行ったのが、加齢医学研究所の前身である抗酸菌病研究所でした。現在、北4番丁の仙台厚生病院の立体駐車場になっている場所にありました。立木蔚教授の生化学教室にお邪魔し、田村真理先生や菊池九二三先生のご指導の下、我が人生において初めて「研究」というものに接することになりました。立木研究室ではラットの腹水肝がん細胞を用いて「脱分化」の研究を行っていました。その時、率直に「研究って、何となく面白そう」と感じたことを覚えています。この経験が後に研究者の道を歩むことのきっかけになったことは確かだと思います。

医学部卒業後はニューロサイエンス領域に進み、ガン研究に携わることはありませんでしたが、今度は福田所長時代の2008年（平成20年）遺伝子・呼吸器内科学分野（加齢研内科）との入れ替わり学内措置として老年医学分野（老年科）を率いて、加齢研の臨床系分野となるというご縁を頂き、以来約13年間に亘り加齢研プロジェクト棟の住人として大過なく過ごすことができ、また今年度を以って無事定年退職を迎えることはまさに万感の思いであります。第59回日本東洋医学会学術総会会頭（2008年）、第28回日本認知症学会学術集會会長（2009年）、第6回日本認知症予防学会学術集會会長（2016年）、第61回日本老年医学会学術集會会長（2019年）など全国規模の学会を仙台市で開催しました。2014年には研究チームに米国核医学会・分子イメージング学会からThe Image of the Year Awardが授与されました。2016年及び2017年には、老年医学分野の若い研究員が加齢研研究奨励賞を受賞し、我々の認知症研究は

加齢研でも高い評価を頂いたと受け止めています。

では、なぜ私が認知症研究に携わるようになったのかをお話しせねばなりません。私が医学部を卒業したのは1980年ですが、21世紀の本邦は超高齢社会を迎えることは誰の目にも明らかであり、この年の11月、日本学術会議は、国立老化・老年病センター（現在の国立長寿医療研究センター）の設立を提言しました。従って「これからは老化研究が重要となるのではないか」という漠然とした認識は持っていたように思います。大学院時代にお世話になった群馬大学の中野稔先生（故人）は「ヒトの老化を血液分析で正確にかつ定量的に判定する指標はないものだろうか」というようなアイデアを話していました。その中野稔先生のピッツバーグ留学時代の友人の米国人から「2~3年米国に来て研究を手伝ってくれる日本人を紹介してほしい」との打診があり、1987年8月、米国中西部にあるミシガン州立大学生化学部門に留学することになりました。ミシガン州立大学では、ラット肝細胞初代培養系を用いリン酸基の膜輸送の研究を始めました。ところが、翌1988年の1月、ボスから「1988年秋からDr. Araiを雇用するグラントの申請が採択されなかった。日本へ帰るか米国内で次の職場を探してほしい」と伝えられ、まさに青天の霹靂でした。米国に来てまだ半年足らずで日本に戻れば、周囲から何と云って笑われるのか！ 迷うことなく後者の次なる職場を探そうと決意しました。夕方から夜間にかけてミシガン州立大学図書館に足を運び、ネイチャーやサイエンスなどの雑誌のアドバタイズメント（広告欄）で求人案内をセッセと探すことになりました。調べていく中で、認知症やアルツハイマー病研究に興味のある博士研究員（ポスドク）や助教の募集が意外に多いことに気が付きました。日本ではちょっと想像できないことでした。そこで、どのようなア

アルツハイマー病研究が現在進行形であるかを実際の文献に当たって調べることにしました。すると、1984年にGlennerらが、アルツハイマー病脳の髄膜血管からその後A $\beta$ 蛋白またはA4蛋白と呼ばれる新規ペプチドを抽出しそのアミノ酸配列を決定したことなど、1980年代はまさに本格的なアルツハイマー病研究に向けていま開花期を迎えていると思えたのです。肝臓などから目的とする酵素を抽出し、その性質を調べる研究はこれまでも経験があったので、「自分もアルツハイマー病研究に手が届くのではないか」と大胆にも考えるようになり、アルツハイマー病研究で論文を出している全米20の大学あるいは研究所をピックアップし、雇用願い(Application Form)を郵送することになりました。今日のようにインターネットや電子メールのある時代ではなく、1つ1つ中古のタイプライターでパチパチと音を立てながらアルファベットを打つという地道な作業の繰り返しでした。ペンシルベニア大学、ミシガン大学およびケースウェスタンリザーブ大学から面接に来てほしいとの返信をいただき、最終的にペンシルベニア大学に移動することになりました。Ford社製の大衆車であるEscortを運転し、女房とともに丸2日かけてアパラチア山脈を越え、ペンシルベニア大学のあるフィラデルフィア市に到着したのです。ボスはJohn Trojanowski(ポーランド系アメリカ人)とVirginia Lee(中国系アメリカ人)のHusband and Wifeチームでした。Trojanowski教授は病理学者、Lee教授は生化学者で、私はこのラボで作成されたオリジナルなモノクローナル抗体を用いてアルツハイマー病剖検脳を用いた免疫組織化学研究を数多く手掛けることになり、また帰国後はアルツハイマー病バイオマーカー研究を新規開拓することになりました。

最後になりましたが、令和3年度以降、加齢研に寄附研究部門「認知症治療医薬開発寄附研

究部門: Department of New Therapeutics Innovation for Alzheimer's and Dementia」を設置し、もうしばらくの間、認知症治療に向けた研究活動を継続したいと思っています。川島所長はじめ加齢研教授の皆様にはこれまで大変お世話になりました。そして、これからもどうぞよろしくお願いします。

### 雲丹にまつわる嘸

産業技術総合研究所細胞分子工学研究部門  
ステムセルバイオテクノロジー研究  
グループ・研究グループ長  
大阪大学・産総研先端フォトンクス・  
バイオセンシング オープンラボラトリー  
イノベーションラボ・領域連携研究員  
筑波大学グローバル教育院・教授  
(協働大学院)  
木田 泰之

加齢医学研究所の皆様には、ますますご隆盛のこととお喜び申し上げます。また、先般の災害で被災された皆様に心よりお見舞い申し上げますとともに、一日も早い復興をお祈り申し上げます。

この度、歴史ある加齢研ニュースの随想を書くにあたり、まずは神経機能情報分野小椋利彦教授ならびに教室の皆様、加齢研の皆様へ御礼申し上げます。私が在籍しておりましたのは2004年から2008年であり、ちょうど東北楽天ゴールデンイーグルスが創立された頃になります。球団のない、また、海のない奈良県から赴任してきた私にとって、球団設立で活気ある仙台、そして、新鮮な魚介類が豊富な宮城は大きな魅力があると感じたのを覚えています。早朝から海辺で釣りを楽しんだのも良い思い出です。

ところで、皆さんは美味しい雲丹を食したことはありますか。板ウニ(箱ウニや折ウニとも言われる高級な雲丹)が寿司屋のカウンターに

並んでいて、驚掴みで食べたらどんな味がするのだろうか、と思ったこともあるかもしれませんが。海辺で殻付きの活きたウニをスプーンですくったこともあるかもしれませんが。ここでは、私が各地で様々な雲丹を食べた経験から、最も美味しい雲丹(私心)の嚙をしたいと思います。

Pacific Hwy から Frontage Rd に入り、W Washington St を東に進む。アメリカではめったにお目にかかれない踏切を、一時停止無しで突破し、I-5 を一度くぐってから I-5 North に合流する。「ハイウェイへの合流には勇気が必要だ」と小椋教授に習ったのを思い出し、アクセルをベタ踏みして、滑走路のように広い4-5車線の最右端に滑り込む。このまま順調に行けば10分もしないうちに23A Exitが見えてくるだろう。少し調子に乗って中央により、速めの車線に移ったことを反省しながら、そそくさと最右端に戻って Mission Bay Dr へと降りる。左手に見える入り江のような De Anza Cove と浜沿いの優雅な景色を覗きながら、もうそろそろだとキョロキョロし始めることが必要だ。同時に、De Anza Cove を含むこの Mission Bay の中央にシャチのショウ(Shamu)で有名だったシーワールドがあることも思い出す必要があるだろう。ハロウィーンに行けば、溢れんばかりのキャンディーやチョコレートが無限に詰め込まれたバケツを抱えながら、こぼすことなく家まで持ち帰らなければならない。子どもたちの1年間の糧とするために。

懐旧はそれぐらいにして、雲丹の嚙に戻そう。Mission Bay Dr から逸脱しないように気をつけながら北に進むと、まず左手に Rubio's というタコスのチェーン店が見えるはずだ。予算によってはこちらのメキシカンも絶品であるが、今回目指しているのは雲丹であることを脳に再認識させながら、徐行して右手のショッピングエリアに入る。右手に Mossy Toyota, 左手に Mossy Ford が見えると行き過ぎた証拠である。その

場合は、再度、勇気を振り絞って、先の Garnet Ave で U ターンする。そしてもう一度どこかで U ターンしなければならない。なぜなら、アメリカにおける多くの場合において、対向車線からショッピングに侵入すること(日本で言うところの右折入場)が難しいからだ。

さて、無事にショッピングエリアに到着しても安心できない。大概にして駐車場は満車である。裏手にある第2駐車場を目指して、Bunker Hill St に出てから、3秒で建物横の駐車場に入り、お決まりの前向き駐車場で車を停める。私が学生であった頃、奈良先端科学技術大学院大学では数台の前向き駐車が目撃されていて、その一台は小椋教授か奥様の恵子さんであったことを思い出す。若輩の我々は、それがアメリカ生活のサイドエフェクトだと考えていたが、今の小姓にもあるようだ時々認識することがある。

話が長くなってしまったが、目指していたのは Sushi Ota (太田鮎 <https://sushiota.com/>) である。San Diego では超有名な寿司屋であり、Japanese Community においては、何かの折りには Sushi Ota に集まることが多い。無論、予約は必須だ。そうでないと、昼食が夕食に変わる。私はここで食べた雲丹が忘れられない。特に、軍艦巻きは至福である。アメリカ人には少なめであろうシャリの上に、日本では考えられないような芳醇で柔らかな雲丹が、海苔に囲まれながらふわふわとのせられている。口に放り込むと、その力学的な無抵抗性により、一瞬、雲丹を見失う。だが、乾燥した海苔とは対照的な歯ごたえによって雲丹を再認識することができる。噛み進めるうちにしっかりとした弾力の米粒と混ざり合い、究極の TKG (卵かけご飯) を連想させるふわとろが広がる。値段相応ではあるが、訪れた誰もが忘れられない思い出となるに違いない。

実は San Diego の雲丹はどの店でも美味しい。日本行きの直行便フライトは1日1便であり、

ちょうどお昼頃であった。したがって、チェックインや手荷物検査などを考えると昼食を空港の外で取るのは困難である。しかし、“San Diego の雲丹” 情報について旅の最後に聞いてしまった偉い先生から雲丹を所望され、空港から最も近い寿司屋に行ったことがあった。私もその便で日本に帰る事になっていたが、“雲丹” を確かめる必要も感じられた。そこで、空港正面の N Harbor Dr を西へ5分ほど行き、橋を渡ってすぐ右手にある Ototo Sushi を選択した。11時から開店している空港そばの寿司屋はここが唯一であった。

“へい、いらっしゃい” からはじまり、店内が完全日本の Sushi Ota とは異なり、唐突な How many? によって導かれ、付き出しにレンゲを添えた味噌スープが出てくる店が Ototo Sushi である。しかし、握りの上ののった雲丹は、またしても芳醇で柔らかであり、Sushi Ota にも劣らない絶品であった。私は San Diego の雲丹が世界で最も美味しいことを自覚して空港に急いだことを思い出す。カウンターでは目の笑っていない係員が、一方でにこやかに接してくれたことを思い出す。

安倍元総理はオバマ大統領と会談する際に、銀座久兵衛を利用したことがあった。小野薬品工業株式会社の創業 300 年記念式典に参加した折、ビュッフェスタイルでの食事に銀座久兵衛の屋台があった。足繁く、その屋台に並んだことは言うまでもない。一節によると、軍艦巻きを開発したのは銀座久兵衛である。確かに、銀座本店の店内にはその事が書かれていた。

雲丹といえば軍艦巻きを想起する。一方で、San Diego の雲丹はとても素晴らしく、握りでも十分に楽しめた。ただ、私はやはり軍艦巻の雲丹が至福であると思われる。銀座で開発された手法を用いて、最高の素材を用いる San Diego の軍艦巻きをもう一度食したいと思う。

世界はコロナ禍であり、感染拡大が進む中で、

ご尽力される医療従事者の皆様には心から感謝するとともに、深く敬意を評します。この随時によって、自由に旅行を楽しめた頃を思い出し、また旅ができることを願うための糧になることを期待して、筆を置きたいと思います。一日、一刻でも早い新型コロナウイルス感染症の終息と、皆様のご健康とご多幸をお祈り申し上げます。

## 解説：N501Y 変異って、なに？

佐竹正延

### 【前置き】

2020年初頭に新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が我が国に上陸して以降、その感染症（COVID-19）が流行・蔓延して、現在も極めて深刻な問題となっています。4月の流行第1波、8月の第2波の頃は、1日当たりの新規感染者数の最大値は、全国で720人（4月11日）、1,605人（8月7日）であり、欧米に比べれば非常に少ない人数で済んでいました。日本人にはファクター X が備わっているため、COVID-19 に「抵抗性」「耐性」なのではないか、といった推論が流布し、臨床医家も新しい感染症の経験を積むゆえ、対処方策は万全になるだろうと期待されていました。筆者も、そう信じておりました。

ところが事態はその後、悪化の一途をたどっているのは、ご承知の通りです。2021年に入って流行の第3波では、1日当たりの新規感染者数の最大値は7,957人（1月8日）。本稿を執筆している5月1日現在は、第4波の最中にあり、5,984人に上ります。1年前の5~10倍です。第4波の特徴は、感染者数の爆発的増加という、量的側面ばかりではありません。重症化するまでの日数が短縮し、あっという間に重症化する。基礎疾患を有さず健康な、高齢でない青年・成人（は以前、無症状〜軽症で済むといわれていた）でも、重症化する。結果的に重症者数も



増加しています。

こうした悪化の理由の1つがウイルス変異株の出現であると、メディアでは報道されています。医療崩壊の寸前にある大阪府では、新規感染の8割が変異株、東京でも6割を占めています。変異株が従来型を駆逐し、置き換わったと言ってもいい状況です。我が国で検出されている変異株は、WHOの定義するVOC (variants of concern, 懸念される変異株)の1つ、英国型 (VOC202012/01, B.1.1.7)が大部分です。英国型の登場に伴い、その特徴である「N501Y変異」なる用語も、マスコミに頻出するようになりました。N501Y変異により、ウイルスは感染力を増した、という解説です。

さて筆者が新聞記事を読み、テレビ報道を聞き、ネットを検索して、不思議に思うのは、「N501Y変異により、ウイルスは感染力を増した」のが、事実だとしても、なぜ、変異が感染力を増大させたのか、市民向けの説明がないことです。もちろん、研究者の間では、そして加齢研の先生方の間では、とうに分かっていることなのでしょうが、筆者のような一般人には分からない。仕方がなく、自分でちょっと勉強し、その内容を解説記事に仕立てることにしました。恥は承知の上なのですが。なお、世上では英国型変異株は、感染力を増しているばかりか、より重症化をきたしやすいようにも言われていますが、本稿では感染力に限って、ウイルス学の立場からお話します。

#### 【細胞内でのウイルス粒子の形成と、細胞外への粒子放出】

ウイルスの全体像の中にN501Y変異を位置付けて述べた方が理解しやすいので、遠回りになりますが、ウイルスのライフサイクルから話を始めます。細胞がウイルスに感染する、感染が成立するとは、何をもちてそう言うのでしょうか？ ウイルス・ゲノムが、細胞内に送り込

まれば、感染が成立します。SARS-CoV-2のゲノムは、約3万塩基長の1本鎖RNAであり、これが細胞の核内に到達します。RNAはメッセンジャー・センス (プラス鎖とも言います)なので、プラス鎖から先ずマイナス鎖を複製し、マイナス鎖を鋳型にして、プラス鎖を複製したり、mRNA鎖を合成します。複製は、ウイルス・ゲノムにコードされるRNAポリメラーゼが担っていますが、複製に伴うエラー (が、変異の原因になります。変異自体は確率的事象です)は、同じくゲノムにコードされるエキソヌクレアーゼによって校正されるので、ゲノムが非分節であることと併せて、コロナウイルスの変異頻度は実は高くはないと言われています。

mRNAは小胞体上のリボソームに運ばれて、ウイルス・タンパク質が合成されます。ウイルス粒子を構成する主要なタンパク質は、4つ。E (エンヴェロープ) タンパク質、M (膜) タンパク質、S (スパイク) タンパク質、N (ヌクレオカプシド) タンパク質です。この中でSタンパク質は、小胞体で合成された後、ゴルジ体に運ばれ、糖鎖を付加されます (主にN型糖鎖ですが、O型糖鎖もあります)。以上の素材が合成されたところで、次に粒子を形成するステップに進みますが、その場所が、トランスゴルジネットワーク (TGN) です。Eタンパク質・Mタンパク質がTGNの膜に埋め込まれると、膜の曲率に変化が生じ、膜はどんどん丸く膨らみます。最後には球形粒子としてちぎれ、TGN内腔へと出芽します。したがってSARS-CoV-2は、TGNに由来する脂質二重層、エンヴェロープ (外殻) で包まれたウイルスなのです。一方、この時、TGN膜の細胞質側には、Nタンパク質とゲノムであるプラス鎖RNAが集合合体して、カプシド (内殻) としてウイルス粒子に取り込まれます。こうしてTGNの内腔には、ウイルス粒子が蓄積されることとなりますが、TGNからは細胞内小胞輸送の一環と

して、エンドソームが形成されて出芽。エンドソームが細胞表面膜まで輸送され融合すれば、エンドソーム内のウイルス粒子は細胞外へと放出されます。

さて、本稿の主題である S タンパク質は、ウイルス粒子の細胞への吸着と侵入を担うタンパク質ですが、実は粒子形成の段階で既に、次の新たな感染のための準備を行っています。それを示したのが、図の中段にある、S1/S2 開裂部位です。S タンパク質は本来、1,273 個のアミノ酸 (aa) 残基からなりますが、その主要なモチーフ・ドメインを列挙しますと、N 末端から、シグナル・ペプチド、レセプター結合ドメイン (RBD)、S1/S2 開裂部位、S2' 開裂部位、膜貫通ドメイン、細胞質ドメインとなります。S タンパク質はいずれ開裂を受け、N 端由来の S1 サブユニットと、C 端由来の S2 サブユニットに分かれます。そして RBD は、S1 サブユニット内に位置します。さて新たに合成された完全長の S タンパク質は、そのシグナル・ペプチドに導かれて、TGN の膜を貫通し、N 末端が TGN 内腔に飛び出し、膜貫通ドメインを除いたタンパク質の大部分 (aa13~1,208) が TGN 内腔に突出した、3 量体として存在します。aa1~1,208 の合成断片を用いた構造解析によれば、3 つの RBD は、「アップ」と「ダウン」と呼ばれる 2 つの状態を行ったり来たりしているらしい。「アップ」では、3 つのうち 1 つの RBD が open, 「ダウン」では、3 つの RBD 全てが closed の状態となります。この平衡状態と、S1/S2 開裂の関係がはっきりしないのは残念ですが、TGN に局在する S タンパク質は、SARS-CoV-2 特有の変異ゆえに、S1/S2 部位で開裂を受けることとなります。つまり、SARS-CoV-2 の S 遺伝子には、SARS-CoV (2002 年に流行した SARS ウイルスのこと) にはない 12 塩基の挿入があり、塩基は 4 アミノ酸残基 (図中に下線で示した 681PRRA) に翻訳され、

結果として 682RXXX という (図中の太字)、フリン酵素のコンセンサス配列が生じ、フリン酵素により、685R の C 端側で切断されるのです。こうして S タンパク質は、膜にアンカーしたままの S2 サブユニットと、切り離された S1 サブユニットに分かれますが、S1 は遊離せず、非共有結合で S2 と共存したまま粒子上に残ります (3 量体の全てが、開裂を受けると思われます。そして開裂の結果、RBD がより露出され、受容体と結合しやすくなると期待されます)。フリン酵素は、TGN に局在する分子として、小胞輸送の研究分野で繁用されるマーカーです。なお、696T の C 端側は、ライソゾームの酵素であるカテプシンによって切断される部位ですが、その意義は不明です (SARS-CoV の S タンパク質は、696T 相当部位で切断されます。まとめますと S タンパク質は、aa685-686 間で第 1 段階の切断を受け、S1/S2 複合体の状態を保ちつつ、ウイルス粒子は細胞の外へと放出されます。

図 S タンパク質のアミノ酸配列

RBD	レセプター結合ドメイン
481	NGVEGFNCYF
491	PLQSYGFQPT
501	NGVGYQPYRV
S1/S2	フリンによる開裂部位
671	CASYQTQTNS
681	<u>PRRAR</u> /SVASQ
691	SIAYTMSLG
S2'	TMPRSS2 による開裂部位
811	KPSKR/ <u>SFIED</u>
821	LLFNK <u>VT</u> LAD

#### 【ウイルス粒子の細胞への吸着と侵入】

S タンパク質 3 量体中の、3 つの RBD の「アップ」「ダウン」状態が、S1/S2 複合体にも当てはまるのかどうかは、不明です。いずれにしても、3 量体中の 1 つの S1 サブユニット・1 つ

の RBD が、ヒト細胞（肺胞上皮細胞などの標的細胞）の細胞膜上に発現している ACE2（アンギオテンシン変換酵素 2）に結合するのが、ウイルス粒子の細胞受容体への吸着の本態です。RBD は S タンパク質の aa328~533 の領域に相当しますが、図中上段に太字で示した 9 個のアミノ酸残基が、ACE2 との結合を担っています。SARS-CoV-2 の英国型 S タンパク質においては、変異が 9 か所も見つかっています。そのうちの 1 つは、501 番目の N（アルギニン残基）が、Y（チロシン残基）に置換するもので（N501Y と表記します）、これは太字、即ち ACE2 受容体と接触する残基ゆえに、変異の影響が注目されているわけです。aa319~541 の合成断片（RBD）と ACE2 を用いて、表面プラズモン共鳴法で解離定数を測定すると、従来型が 5 nM であったのに対し、N501Y 変異を有する RBD のそれは 0.5 nM であったといえます。つまり、N501Y 変異は従来型の 10 倍、受容体への親和性が高かったのです。従来型の 501N は、ACE2 の 41Y と水素結合しているだけなのに対し、英国型の 501Y は、ACE2 の 41Y とベンゼン環同士が重なり合って引き合い、しかも ACE2 の 353K と水素結合すると推測されています。そもそも SARS-CoV-2 の RBD は、SARS-CoV の RBD に比べて、7 倍ほど ACE2 への親和性が高まっていたのですから、SARS-CoV を基準にすれば、N501Y 変異は  $x7 \times 10 = x70$  倍も親和性が上昇したことになります。英国での疫学調査によれば、英国型変異株の感染力は、従来型に比べ、1.5 倍ほど上昇したと報告されています。理由の少なくとも 1 つは、N501Y 変異を有する RBD の、ACE2 への親和性増大に帰してもよさそうに思われます。

さて、RBD が ACE2 に結合すると、何が起こるのでしょうか？ 先に、S タンパク質中の S1/S2 開裂部位を示しましたが、そのもう少し C 端側にもう 1 つ、S2' と呼ばれる開裂部位が

あります。815R の C 端側で切断されるのですが、この切断は、ウイルス粒子 RBD が ACE2 に結合して細胞膜に近接した瞬間？に、細胞膜上に局在する TMPRSS2 という、プロテアーゼによって実行されます。814KR（太字）という 2 つの塩基性アミノ酸残基の連続が、TMPRSS2 にコンセンサス配列を提供しているのです。普遍的に存在するフリン酵素に対し、TMPRSS2 の発現は限定的で、例えば肺胞上皮細胞などにしか発現していません。したがって SARS-CoV-2 の標的細胞は、ACE2 (+) TMPRSS2 (+) の細胞に限られるわけで、その意味で、受容体 and 開裂酵素の有無がウイルスの標的指向性（トロピズム）を決めていると言えます。戻りますと、RBD-ACE2 の結合により、S2' が露出するような構造変化が起こり、TMPRSS2 が作用可能になるのです。

それで、S2' に切断が入ると、最後に何が起こるのでしょうか？ それまで S1/S2 複合体として存在していた S1 は遊離し、放り出されてしまいます。そして、S2' の断端がむき出しになります（S2 サブユニットの 3 量体全てがそうなるという、明確な記載は見つけられませんでした）。S2' の配列では、下線を施したアミノ酸残基に注目してください。816XFIXLLFX XVXLA と、極めて疎水性に富んでいます（F フェニルアラニン、I イソロイシン、L ロイシン、V ヴァリン、A アラニン）。S2' の N 末断端はその疎水性のために、細胞膜に陥入していくと思われれます。S2 サブユニットの C 末端は膜貫通ドメインでもって、ウイルスのエンヴェロープにアンカーしていますから、S2 サブユニットは今や、細胞膜とウイルス・エンヴェロープとを架橋する形となり、最終的に膜（標的細胞の表面膜）と膜（もともとは細胞の TGN 膜に由来する）との融合を果たすのでしょうか。これでようやく、粒子内のゲノム RNA が細胞内に送り込まれ、細胞への感染が成立して、ウイル

スの物語は一巡したことになります。

### 【追記】

書き終えて、ウイルス学におけるタンパク質分解と活性化の話題は、古くて、新しいものと感じます。昔々、筆者の医学生時代、恩師である本間守男先生は、センダイウイルスのF（融合）タンパク質。筆者が博士研究員時代にお世話になった Luftig 博士は、レトロウイルスのプロテアーゼ。筆者自身も国立アレルギー感染症研究所で（Chanock 博士）、RS ウイルスのG（吸着）・F（融合）タンパク質遺伝子。すべて、タンパク質分解がらみの研究でした。

### 【研究員会便り】

研究員会委員長 竹内 光

令和3年2月から休暇に入られた領家梨恵先生の代理で委員長を務めております認知機能発達寄附研究部門の竹内光です。研究員会は、加齢研の若手研究者を中心として、研究所内外の人的交流を促し、研究を活発化する環境づくりや活動や催しを行っています。

歴代の委員長や委員会が培ってこられた活動を紡いで推し進めていこうと考えています。私は加齢研に大学院生として2007年にきてから、14年位になります。各種の所内の会議やミーティングも新型コロナウイルス感染症拡大防止のため、しばらくオンラインで行われていましたが、宮城県での感染拡大をうけて私の方は日々の研究も在宅で主に行っています。副委員長であった1月までの時と違い、様々ななれない仕事や環境に戸惑っていますが研究員会について、お気軽に、皆さまからご要望・ご指摘をいただきましたら幸いです。引き続き、ご協力を賜りますようお願い致します。

研究員会活動内容（R2.12～R3.5 まで）

#### 1. 令和2年度研究所若手アンサンブルプロジェクトについて

2月に完全オンライン形式での第6回、研究所若手アンサンブルワークショップおよびアンサンブルグラント審査会が行われ、多数のポスター発表、グラント審査を兼ねた口頭発表が行われました。

80人が参加し、チャットやZoomでの積極的な議論が交わされました。また参加者投票により、アンサンブルグラント2021年度継続課題2件が採択されました。令和3年度も部局間共同研究を支援する「2021年度東北大学若手研究者アンサンブルグラント」(Ensemble Grants for Early Career Researchers 2021)の公募が行われますので奮ってご参加ください。

令和2年度研究所若手アンサンブルプロジェクトWG加齢研委員 林 陽平

アンサンブルプロジェクトHP：<http://web.tohoku.ac.jp/aric/projects/>

#### 2. 第155回集談会（R3.1.29）での研究員会第38回発表コンテスト

令和3年1月29日（金）午後1時から開催されました第155回集談会での第38回研究員会発表コンテストの受賞者は第1位北村大志先生（遺伝子発現制御分野）、第2位は中村能久先生（生体代謝制御学分野）に決まりました。

#### 3. 研究員会主催新年会

例年、集談会終了後に開催しております研究員会主催新年会は新型コロナウイルス感染症拡大防止の為、中止になりました。

#### 4. 令和2年度（令和元年度）加齢研交流セミナー

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、開催を延期いたしました。)

担当：人間脳科学研究分野

日時：令和3年2月24日（水）16時30分から17時

Web開催

演題：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・研究会事務局  
齋藤 内線：8576

5. 加齢医学研究所研究会主催 荒井啓行教授退職記念講演

IDAC Seminar to commemorate the retirement of Professor Arai

日時：令和3年3月9日（火）16時～17時  
Tuesday, 9 March 2021, 16:00～17:00  
オンライン開催（Zoom）

講師：荒井啓行 Hiroyuki Arai

所属：東北大学加齢医学研究所 脳科学研究部門 老年医学分野

Department of Geriatrics & Gerontology,  
Division of Brain Science, Institute of  
Development, Aging and Cancer, Tohoku  
University

演題：アルツハイマー病の理解と克服に向けた脳科学研究

For better understanding of Alzheimer's  
disease and development of disease-  
modifying therapy

連絡先：富田尚希（所属 老年医学分野・内線7182）

Naoki Tomita (Department of Geriatrics & Gerontology, ext7182)

6. 第154回集談会の第37回コンテストと第155回集談会の第38回コンテスト受賞者の表彰式について

竹内光研究会委員長、山田昭博副委員長の同席で表彰式を行ないました。

竹内委員長より受賞者に賞状と賞金が授与されました。

受賞者は以下になります。

日時：令和3年3月12日（金）14時から

場所：SA国際会議室

第154回集談会（第37回集談会コンテスト）

1位 モドミクス医学分野 小川亜希子先生

2位 機能画像医学研究分野 松平 泉先生

第155回集談会（第38回集談会コンテスト）

1位 遺伝子発現制御分野 北村大志先生

2位 生体代謝制御学分野 中村能久先生

（海外勤務の為、谷貝先生が代理で出席）

7. 令和2年度加齢研若手共同研究促進助成金について

メール審議により審査が行われ、以下の課題が採択されました。

■ 新型コロナウイルス感染症に伴う血栓形成における血小板接着分子の機能解析  
生体防御学分野 伊藤甲雄先生

■ 婦人科がんの新規HRD因子の同定とメカニズムの解明、PARP阻害剤の適応拡大  
分子腫瘍学研究分野 宇井彩子先生

■ 肺がん手術検体を用いた難治性がん微小環境の解明  
呼吸器外科学分野 早坂一希先生

■ 物性学的視点から挑む癌悪性化制御機構の解明  
分子腫瘍学研究分野 池田真教先生

■ 高齢者と青年における自らの「死」の思考の神経基盤の解明

災害認知科学研究分野 平野香南先生

8. 平成元年度加齢研若手共同研究促進助成金  
成果報告会について

令和元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3年度新人研修会  
の後に行う予定です。

9. 加齢研 80 周年記念式典における若手主催  
イベントについて

令和3年度に開催予定の加齢研創立 80 周年  
記念事業において若手の自由な発想で面白いイ  
ベントを 2 時間程度で企画して欲しいと川島所  
長より研究員会に依頼があり、令和 2 年 1 月よ  
り企画検討を開始しました。当初令和 3 年 5 月  
頃の開催で予定していた記念事業がコロナ禍で  
先送りとなり企画検討も中断しましたが、令和  
3 年 12 月の実施が決定し、令和 2 年 11 月の  
Web 定例会議より企画検討を再開しました。「若  
手研究者による研究成果の社会還元」をテーマ  
としたイベントを開催する方向で進めています。

今後の予定

加齢研新人研修会

日時：令和 3 年 6 月 2 日（水）午後 1 時 30 分  
から Web 開催。

研究員会総会

日時：加齢研新人研修会終了後、午後 5 時 30  
分から、メール開催

司会：竹内光研究員会委員長

1. 議長選出
2. 出席者・委任状の確認
3. 令和 2 年度度の決算報告
4. 令和 3 年予算（案）
5. その他

新入会員歓迎会 中止

第 156 回集談会（R3.7.16）での研究員会第 39  
回発表コンテスト

【研究会同窓会広報】

庶務幹事 山家智之

庶務報告

1. 研究会同窓会会員の確認（令和 3 年 5 月現  
在）

会員数 2,098 名

（所内在籍者 210 名、所外 732 名（過去 5 年  
間の会費未納者は、239 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 543  
名、物故者 317 名、住所不明 203 名）

賛助会員 24 施設

購読会員 17 件

物故会員（令和 2 年 12 月～令和 3 年 5 月ま  
での間に事務局に連絡がありました。）

永井 一徳先生 令和 2 年 11 月 17 日  
抗研病理

庄司 眞先生 令和 2 年 12 月 12 日  
抗研内科

安達 けい先生 令和 2 年 12 月 24 日  
抗研内科

浦江 忠彦先生 令和 3 年 1 月 8 日  
抗研外科

中川 潤先生 令和 3 年 2 月 8 日  
抗研内科

森 益子先生 令和 3 年 3 月 14 日  
加齢研呼吸器腫瘍、病態臓  
器構築

2. 第 155 回集談会

コロナウイルス感染拡大防止の為、Web 開催。

日時：令和 3 年 1 月 29 日（金）午後 1 時か  
ら

一般口演 8 題

第 28 回加齢医学研究所研究奨励賞・受賞記

念講演

28th IDAC Young Investigator Award Lecture  
 “Ramokines” as emerging endogenous signaling molecules derived from RNA catabolism  
 Department of Modomics Biology and Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University  
 Akiko Ogawa  
 東北大学加齢医学研究所 モドミクス医学分野 小川亜希子

### 3. 同窓会名簿発行

2020年版同窓会名簿発行 令和2年12月

### 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

今後の予定

### 1. 第156回集談会

日時：令和3年7月16日（金）午後1時から 開催形式 未定

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 一般口演

### 2. 令和3年度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3年7月16日（金）

総会 集談会終了後 未定

懇親会（園遊会） 未定

### 3. 加齢医学研究所創立80周年記念事業

開催日、会場の予定

令和3年12月17日（金）仙台国際ホテル

令和3年12月18日（土）加齢研SA棟国際会議室

### 4. 第157回集談会

日時：令和4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

加齢研ニュース発行

76号 令和3年12月

77号 令和4年6月

[編集後記]

学生教育では、感染防止と教育の意味との板挟みでギャンブルを続けています。加齢研割り当ての基礎ゼミ（全学1年生対象講義）を脳MRIセンターで担当していますが、講義やグループディスカッションをどこまでリアル対面でどこからオンラインで行うか、常に煩悶します。夢膨らませて大学に入った学生がオンラインばかりでは気の毒でなりません（同じ年頃の子供もいるので一層他人事に思えません）。かといって、対面を強行して運悪くクラスターを発生させてしまった日には目も当てられません。後半年もすれば…と願いながら日々を送っています。

(杉浦元亮)