

分子から個体へ、個体から環境へ！
生命医科学分野が更に充実！
最高水準の教授陣・設備・研究環境！

東京薬科大学大学院
生命科学研究科案内
2020 年度



目 次

1. 研究科概要	1
2. 三つの方針	1
3. 研究科の特徴	4
4. 教育の特徴	5
5. 院生援助制度	6
6. 学費	7
7. 就職	7
8. 研究室研究内容紹介	10

1. 研究科概要

東京薬科大学では平成 10 年に生命科学研究科博士前期課程、平成 12 年に博士後期課程を設置しました。生命科学研究科分野ではトップクラスの研究業績を上げ、生命科学研究科学会や企業からも高い評価を受けています。多彩な教員を揃え、充実した研究設備を持つなど、研究環境が非常に優れている点は特筆すべき特徴です。

定員：博士前期(修士)課程 65 名、博士後期(博士)課程 10 名

年度別学位授与者数

	13 年度	14 年度	15 年度	16 年度	17 年度	18 年度	19 年度	20 年度	21 年度
修士	53 名	50 名	55 名	56 名	52 名	56 名	57 名	57 名	51 名
博士	-	9 名	12 名	9 名	15 名	10 名	7 名	5 名	3 名
	22 年度	23 年度	24 年度	25 年度	26 年度	27 年度	28 年度	29 年度	30 年度
	55 名	63 名	62 名	81 名	79 名	69 名	77 名	62 名	66 名
	3 名	6 名	5 名	6 名	4 名	1 名	7 名	14 名	2 名

2. 三つの方針

【大学院 生命科学研究科の入学受入方針（アドミッション・ポリシー）】

生命科学研究科博士（前期）課程

生命科学研究科博士（前期）では最先端の研究活動を通じて、薬学・生命科学領域における広範囲な基礎的・先進的知識と技能を修得し、自ら問題点の抽出と問題解決を進めていくことが実践できる人材を育成するために、学士の称号あるいはそれと同等と見なすことのできる学位を持ち、以下の能力を身につけている人材を求めます。

生命科学研究科が求める学生像

- 1) 生命科学研究科分野で研究者・技術者として社会に貢献したいという強い意志を持っている。
- 2) 豊かな人間性を養うために積極的な自己研鑽に励むことができる。
- 3) 相互理解のための表現力・コミュニケーション能力に優れている。
- 4) 基礎学力があり、高い勉学意欲を持っている。
- 5) 国際的な視点と倫理性と高い教養を持っている。
- 6) 自ら果敢に新たな分野の開拓等に挑戦することができる。

生命科学研究科博士（後期）課程

生命科学研究科博士（後期）では最先端の研究活動を通じて、専門性の高い研究を行い、柔軟かつ高度な「課題発見・探求能力」を持つ人材を育成するために、修士(生命科学)の称号あるいはそれと同等と見なすことのできる学位を持ち、以下の能力を持つ人材を求めます。

生命科学研究科が求める学生像

- 1) 生命科学分野で研究者・技術者として社会に貢献したいという強い意志を持っている。
- 2) 豊かな人間性を養うために積極的な自己研鑽に励むことができる。
- 3) 相互理解のための表現力・コミュニケーション能力に優れている。
- 4) 基礎学力があり、高い勉学意欲を持っている。
- 5) 国際的な視点と倫理性と高い教養を持っている。
- 6) 自ら果敢に新たな分野の開拓等に挑戦することができる。

【大学院 生命科学研究科の教育課程編成・実施の方針（カリキュラムポリシー）】

生命科学研究科博士（前期）

生命科学研究科では、最先端の研究活動を通じて、生命科学領域における広範囲な基礎的・先進的知識と技能を修得させ、さまざまな課題に対して柔軟な「課題探求能力」を持つ人材を育成します。文章作成力と自主性を養うために、年度ごとに研究計画書を作成し、プレゼンテーション能力や論理的思考力等を培うために、研究成果発表を推奨します。

さらに、博士（前期）課程では国際的にも活躍できる人材の育成を目指し、英語（English for Advanced Studies）を必修科目としています。各科目における学修成果は到達度により評価します。また、各学生に一人以上の副指導教員を配置して、幅広い専門領域の修得を図ります。なお、副指導教員は対象学生の所属する教室（研究室）とは別の研究科委員が担当し、各々評価を行います（副指導教員制度）。

生命科学研究科博士（後期）課程

博士（後期）課程では、博士(前期)課程で行った方針をさらに進めて、専門性の高い研究を行い、柔軟かつ高度な「課題発見・探求能力」を持つ人材を育成します。各学生に二人以上の副指導教員を配置し、コース制により専門領域の高度な修得を図ります。

なお、副指導教員は対象学生の所属する教室（研究室）とは別の研究科委員が担当し、各々評価を行います（副指導教員制度）。

【大学院 生命科学研究科の学位授与の方針（ディプロマポリシー）】

学位：修士（生命科学）、博士（生命科学）

生命科学研究科博士（前期）

研究科博士（前期）課程では、生命科学分野における深い学識と研究能力を持ち、豊かな人間性と倫理性、社会における解決すべき課題に対し、柔軟に対応し解決する能力を持つ大学院学生を育てます。

学位授与判定基準

研究科の基本理念・目標に沿った指導を定める期間に受け、所定の単位を取得し、かつ、所定年限内に行われる論文審査及び試験に合格した大学院学生には卒業を認定し、学位（修士（生命科学））を授与します。学位授与の基準は下記のとおりです。

- 1) 科学的内容に関する英語での意思疎通ができること（国際力）。
- 2) 生命科学に関する広い学識を身に付けていること（広い学識）。
- 3) 生命科学講究で豊かな人間性と倫理性を養っていること（人間性、倫理性）。
- 4) 研究を遂行して協働的に解決できること（協働力、課題解決力）。
- 5) 専門的知識を文書および口頭で伝え議論できること（発表力、質疑応答力）。

＜参考＞修士学位に関する審査方針

修士の学位は以下の基準に基づいて審査される。

- 1) 修士（生命科学）学位論文は、生命科学における学術的意義および新規性・独創性を希求しているものであること
- 2) 修士（生命科学）学位論文は論理的明確性を備えていること
- 3) 修士（生命科学）の学位を授与される者は、関連研究分野における十分な学識を有し、その研究分野における課題を解決する能力を備えていること
- 4) 修士（生命科学）の学位を授与される者は、豊かな人間性と倫理性を基盤として行動する意思を有していること

生命科学研究科博士（後期）課程

研究科博士（後期）課程では、生命科学分野における深い学識と高度の研究能力と豊かな人間性と倫理性を持ち、社会における解決すべき課題に対し、柔軟に対応し解決する「課題発見・探求能力」を持つ大学院学生を育てます。

学位授与判定基準

研究科の基本理念・目標に沿った指導を定める期間に受け、所定の単位を取得し、かつ、所定年限内に行われる論文審査及び試験に合格した大学院学生には卒業を認定し、学位（博士（生命科学））を授与します。学位授与の基準は下記のとおりです。なお、博士の学位は、本学に博士論文を提出してその審査に合格し、かつ、博士後期課程を修了した者と同等以上の学力を有する事を確認した者にも授与します。

- 1) 国際学会で発表できる程度の十分な英語の能力を持っていること（国際力）。
- 2) 当該分野の他の専門家として十分な専門的知識を持っていること（専門学識）。
- 3) 研究倫理を含む高い人間性と倫理性を持っていること（人間性、倫理性）。
- 4) 研究における課題を発見し、研究を遂行して協働的に解決できること（課題発見、協働力、解決力）。
- 5) 専門的知識を文書および口頭で伝え最先端のレベルで議論できること（発表力、質疑応答力）。

<参考> 【大学院 生命科学研究科における博士学位申請および学位審査の基準】

博士の学位は以下の基準に基づいて審査する。

『博士学位申請基準』

1. 学位申請日までに学位論文を構成する内容の少なくとも一部が、学位申請者を主著者(first author)として、査読付き学術論文誌(英文)に掲載されている、又は受理(accept)されていること。また、学位論文を構成する内容の残りの部分も、学位取得後1年以内に査読付き学術論文誌(英文)に掲載される見込みであること。

『博士学位審査基準』

2. 博士後期課程科目「研究推進実践探究Ⅰ」「研究推進実践探究Ⅱ」「生命科学講究」の単位を修得し、以下の博士のディプロマ・ポリシー(学位授与の方針)をすべて満たしていると判断されること。
 - ・国際学会で発表できる程度の十分な英語力を持つこと。
 - ・協働的に研究を遂行できる能力を持つこと。
3. 博士論文発表会及び最終試験において、主査・副査により以下の博士のディプロマ・ポリシー(学位授与の方針)をすべて満たしていると判断されること。
 - ・博士の学位を授与するに値する新規かつ独自の学術論文であること。
 - ・学位論文の内容が博士の学位を授与するに値する十分な学術的意義を持つこと。
 - ・博士の学位を授与するに値する学識と課題発見、探求能力を持つこと。
 - ・博士の学位を授与するに値する人間性と倫理性を備え、創造性への意思を持つこと。

3. 研究科の特徴

①連携大学院

生命科学部以外に本学薬学部、国立精神神経センター神経研究所で指導を受けることができます。

②飛び入学制度と修業年限の短縮

大学3年次までに優秀な成績を修めた学生は、**3年次修了時に大学院への飛び入学**が可能です。また、研究能力が十分身に付けば**定められた期間(修士2年、博士3年)を短縮して学位を取得**できます。過去に博士前期(修士)課程で1名、博士後期(博士)課程で6名の院生が期間短縮で学位を取得しています。

③副指導教員制度

一人の大学院生に対して、主指導教員に加えて、博士前期(修士)課程では1~2人、博士後期(博士)課程では2~3人の副指導教員から研究指導を受けられます。副指導教員に他分野の教員を据えることで、専門領域以外の教員からも指導を受けることが可能となります。

④社会人入学(博士後期課程)

企業や他大学などに所属しながら、大学院生となることができますが、以下の点に留意ください。

- 1) 定期的に本学内において研究指導を受けてください。
- 2) 主指導教員の指導の下、夏期休暇等を利用して、一定期間集中して研究を行うことで、博士学位取得に必要な能力を身につけることが求められます。

4. 教育の特徴

①英語力を重視

学部教育と同様に英語を重視した教育を行っており、修士 1 年次には英語の講義が必修科目となっています。

②学部時の大学院講義の受講

学部 4 年次に大学院講義の一部を受講することができます。

③多様な講義科目

生物化学：蛋白質化学、生体高分子学特論、進化生化学特論、分子進化学特論、構造生物学特論

分子生物学：病態生化学特論、微生物学特論 I、II

細胞生物学：細胞生物学特論 I、II、生体膜特論

神経科学：神経生物学、神経化学、神経科学特論、細胞神経生理学特論

免疫学：免疫分子論、免疫病理学

生理・生態学：ストレス生理学特論 I、II、植物生理学特論、

環境科学：環境計測学特論、環境生命科学特論 I、II

化学：生物有機化学特論、天然物化学特論、生体分析化学

物理・情報学：生命物理特論、生物情報科学特論

英語：English for Advanced Studies (必修)、英語学特講

その他：生命医科学特論、生命科学特論、生命科学と社会

研究室での履修科目：生命科学輪講 (必修)、生命科学専修実験 (必修)

④研究指導の強化

- * **リサーチプロポーザルの作成**—研究計画を年度初めに提出します。それにより、研究の背景を理解し、研究に対し自主性を養います。
- * **研究成果の presentation**—公衆の前で論理的に話す能力を養います。それにより、就職活動にも役立ちます。修士 1 年次及び博士 2 年次に行います。
- * **オープンセミナーの開設**—所属ラボ以外のラボセミナーに自由参加することができます。広い視野を持つ積極的、かつ柔軟な思考を養います。

⑤3年間を通しての履修(博士後期課程)

博士後期課程では、平成 28 年度より、研究者・技術者として活躍するためのより実践的な知識・能力を修得するために、従来からの「生命科学講究」に加えて新たに 2 つの科目を新設しました。新設された科目の履修期間は 3 年間となっており、段階的に学習を重ねながら、知識の度合いに応じた授業を組み合わせることで、専門知識をより深く確実に定着させます。

5. 院生援助制度

①奨学金制度

*学校法人東京薬科大学特別奨学金

博士前期入試（推薦、一般入試）の成績上位者は大学院特別奨学生となり、奨学金（後期学費より30万円減免）を2年間受けられます。

*独立行政法人日本学生支援機構からの貸与奨学金

博士前期第一種（無利子、月額5万円、8.8万円より選択）、第二種（有利子、月額5万～15万円）
博士後期第一種（無利子、月額8万円、12.2万円より選択）、第二種（有利子、月額5万～15万円）

[重要] 独立行政法人日本学生支援機構の第一種奨学金の貸与を受けた場合、研究意欲が高く、在籍中特に優れた業績を上げた学生は、奨学金返還免除を申請することができます。大学は奨学生委員会で順位付・推薦者を決定し、日本学生支援機構に推薦します。

*東京薬科大学一般奨学金（無利子）：年額55万円

②学会および研修会参加助成制度

国内の学会や研修会には一人当たり年間8万円、国外での国際学会への参加には年間10万円まで旅費が支給されます。

③永井國太郎記念奨学金

国際学会で発表を行う場合には、②の支給とは別に本制度による支給もあります。選考がありますが、②よりも高額が支給されます。

④TA（ティーチングアシスタント）、RA（リサーチアシスタント）、研究支援者

修士院生はTA（ティーチングアシスタント）として、教育的配慮の下に学部生の実験、演習等における教員の補助者として従事することで、将来教員・研究者となるための学習の機会を得ることができます。

博士院生はRA（リサーチアシスタント）として、教育的配慮の下に教員の研究活動補助者として従事することで、将来教員・研究者となるための研究遂行能力の向上を図ります。

また、一部の博士院生については、科学研究費の研究支援者としても雇用されています。

⑤日本学術振興会特別研究員

日本学術振興会が研究能力の高い博士後期課程の院生に対して奨学金（月額約20万円）と研究費を支給するという制度です。新規採用率は20%前後と難関ですが、今まで20名以上の博士院生が採用されています。

6. 学費

博士前期(修士)課程

	入学金	施設費	授業料	計
前期納付金	150,000 円	100,000 円 (*本学出身者は免除)	460,000 円	710,000 円 (*610,000) (*本学出身者)
後期納付金	-	100,000 円 (*本学出身者は免除)	460,000 円	560,000 円 (*460,000) (*本学出身者)

博士後期(博士)課程

	入学金※1	施設費※2	授業料	計
前期納付金	150,000 円	100,000 円	220,000 円	470,000 円
後期納付金	-	100,000 円	220,000 円	320,000 円

※1, 2 本学大学院博士前期(修士)課程修了後直ちに進学する者は、入学金と施設費を免除する。

※2 本学大学院・学部出身者は施設費を免除する

7. 就職

博士前期(修士)及び博士後期(博士)課程修了者は、どちらも、毎年**高い就職率**を維持しています。就職は所属研究室の教員以外に、大学のキャリアセンターがキャリア講座や進路相談、模擬面接など実施しています。本学の学生と同様のサポートを受けることができます。

<修士及び博士課程就職決定率> (※30年度は31年3月23日現在)

修士就職決定率(過去5年分)

	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度
男子	97.4%	100%	100%	100%	96.8%
女子	100%	100%	100%	100%	100%

博士就職決定率(過去5年分)

26年度	27年度	28年度	29年度	30年度
100%	100%	80%	100%	100%

<修士の主な就職先企業一覧(平成26年～平成30年度)>

製薬

アストラゼネカ(株)、アステラス製薬(株)、アヅヴィ(同)、大塚製薬(株)、小野薬品工業(株)、キッセイ薬品工業(株)、協和発酵キリン(株)、クラシエ製薬(株)、グラクソ・スミスクライン(株)、興和(株)、佐藤製薬(株)、(株)サティス製薬、三生医薬(株)、白鳥製薬(株)、全薬工業(株)、第一三共(株)、武田薬品工業(株)、テバ製薬(株)、東和薬品(株)、日医工(株)、日本ケミファ(株)、日本ジェネリック(株)、日本臓器製薬(株)、ノバルティスファーマ(株)、久光製薬(株)、富士カプセル(株)、フジタ製薬(株)、富士フィルムメディカル(株)、武州製薬(株)、 Bristol・マイヤーズスクイブ(株)、マイラン製薬(株)、マルホ(株)、Meiji Seika ファルマ(株)、わかもと製薬(株) など

CRO・SMO

IQVIA サービシーズジャパン(株)、(株)アイコン・ジャパン、(株)アスクレップ、イーピーエス(株)、(株)イーピーメイト、(株)E P S アソシエイト、(株)EP 総合、エイツーヘルスケア(株)、AC メディカル(株)、(株)エシック、(株)M I C メディカル、クリニカルサポート(株)、サイトサポート・インスティテュート(株)、(株)CAC クロア、シミック(株)、(株)新日本科学 PPD、パレクセル・インターナショナル(株)、(株)メディクロス、(株)メディサイエンスプラニング、メビックス(株)、(株)リニカル など

化学・医療機器

オリンパス(株)、花王(株)、関東化学(株)、東ソー(株)、東京化成工業(株)、ニチバン(株)、(株)ニッペコ、日本メドトロニック(株)、富士フィルム和光純薬(株)、フナコシ(株)、ラサ工業(株) など

化粧品

アサヌマコーポレーション(株)、(株)アルビオン、(株)コーセー、(株)シーボン、(株)資生堂、(株)伊勢半、(株)日本色材工業研究所、(株)ピカソ美化学研究所 など

食品・飲料

テーブルマーク(株)、(株)中村屋、ニッセーデリカ(株)、(株)ピクルス・コーポレーション、(株)日出味噌醸造元(株)、フジパン(株)、フジフーズ(株)、マルハニチロ(株)、丸美屋食品工業(株)、(株)Mizkan J plus holdings、森永乳業(株)、ヤマキ(株)、(株)雪国まいたけ、(株)ユニカフェ、(株)ロッテ など

環境・検査分析

(株)アース環境サービス、(株)クリタス、クリタ分析センター(株)、JFE 環境(株)、高俊興業(株)、(株)医学生物学研究所、イカリ消毒(株)、(株)LSI メディエンス、ロシュ・ダイアグノスティックス(株) など

情報サービス

(株)アグレックス、アジレント・テクノロジー(株)、(株)インテック、SCSK(株)、NEC フィールドディング(株)、J R A システムサービス(株)、新日鉄住金ソリューションズ(株)、(株)DTS、TIS ソリューションリンク、東芝デベロップメントエンジニアリング(株)、日本アイ・ビー・エム・テクニカルソリューション(株)、P・S・P(株)、(株)菱友システムズ、フューチャーアーキテクト(株)、フォワード・インテグレーション・システム・サービス(株)、(株)ミツエーリンクス(株)EVER RISE など

その他の企業

アドバンテック(株)、イチカワ(株)、(株)インテリジェンス、応用地質(株)、(株)科学飼料研究所、北山ラベス(株)、(株)嵯峨野、(株)三商、(株)サンプラネット、(株)JMS、(株)静環検査センター、(株)ジャムコ、(株)テクノプロ・テクノプロ R&D、東ソー・テクノシステム(株)、西川計測(株)、ニチラク機械(株)、

日本非破壊検査(株)、日本マクドナルド(株)、(株)ノバレーゼ、野村マイクロ・サイエンス(株)、
(株)ハイテック、(株)ハピネット、(株)PEO、富双合成(株)、(株)三田ホールディング、(株)メディネット、
山万(株)、ライカ・マイクロシステムズ(株)、(株)リラク など

財団法人等・教育

国立大学法人総合研究大学院大学、国立研究開発法人日本原子力研究開発機構、
(一財)材料科学技術振興財団、(一財)化学物質評価研究機構、(一財)日本食品検査、
(一財)日本食品分析センター、東邦音楽大学、東京都教育委員会、東京薬科大学大学院、
東京医科歯科大学大学院、東京工業大学大学院、東京大学大学院、明海大学歯学部 など

公務員

東京都、東京都特別区、神奈川県、秦野市役所 など

<博士の主な就職先企業一覧(平成26年～平成30年度)>

企業

(株)旬采デリ、タカラバイオ(株)、(株)トライアングル、
ノバルティス ファーマ(株)、(株)バイオクロマト、北海道システム・サイエンス(株)
(株)ワールドインテック など

法人

(独)宇宙航空研究開発機構 など

教育

東京薬科大学、東京大学医科学研究所、富山県立大学大学院、北海道大学、群馬大学 など

東京薬科大学 生命科学研究科 研究室一覧

	研究室名 / ページ数	
分子生命科学分野	分子神経科学	11
	生物有機化学	12
	生命物理科学	13
	分子生物化学	14
	生物情報科学	15
	細胞情報科学	16
	言語科学	17
	生命分析化学	18
応用生命科学分野	生物工程学	19
	食品科学	20
	環境応用動物学	21
	環境応用植物学	22
	生命エネルギー工学	23
	応用生態学	24
生命医科学分野	分子細胞生物学	25
	分子生化学	26
	ゲノム病態医科学	27
	細胞制御医科学	28
	心血管医科学	29
	免疫制御学	30
	腫瘍医科学	31

	研究室名 / ページ数	
薬学部兼担教室	免疫学 ※1	
	病態生化学	32
	機能形態学 ※1	
	薬品化学	33
	病態生理学	34
	薬品製造学	35
連携研究所	株式会社 ヤクルト本社 中央研究所 ※1	
	(独)国立精神・神経医療 研究センター神経研究所	36

【重要】2020年度 大学院生の募集に関する注意

※1 免疫学教室、機能形態学教室、ヤクルト本社中央研究所は、大学院生の募集を行わないので、注意してください。

幹細胞からの神経発生と再生のメカニズムの解明と創薬を目指す

キーワード：神経細胞、グリア細胞、幹細胞、遺伝子改変、髄鞘（ミエリン）、神経変性、神経障害

教授：山内淳司（理学博士）

講師：井上雅司（獣医学博士）

准教授：森本高子（理学博士）

助教：関 洋一（理学博士）

研究内容

私たちの神経系は、脳や脊髄からなる中枢神経系と感覚神経などの末梢神経系に大別される。しかし、今もなお、これらがどのように形成され、維持され、破綻するのか、その根本の分子メカニズムは不明である。当研究室では、神経系の発生に関するメカニズムを幹細胞、組織、マウスなどの個体レベルを用いて解明することを目的とし研究を進めている。また、そのメカニズムを解明し理解することで、神経変性や神経障害を克服するための再生メカニズムに関する研究も進めている。

（1）中枢神経組織と末梢神経組織を再現し、その形成メカニズムの解明を目指す：中枢神経組織は神経細胞と複数種のグリア細胞から構成される複雑な組織である。当研究室で、世界で唯一、幹細胞から神経細胞とグリア細胞に分化させ、それを共培養することで「人工的な神経組織」を完成させることに成功している（図1）。これは試験管内で生体内の発生をほぼ完全に模倣していることも明らかになっている。このシステムと当研究室独自の遺伝子改変マウス作成技術を融合し、インビトロとインビボの両面から神経発生や維持に関するメカニズムを研究している。

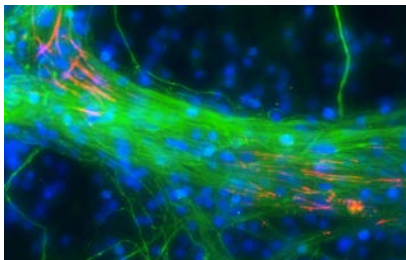
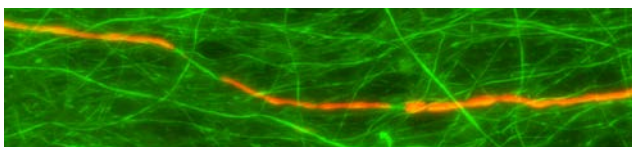


図1：幹細胞から人工的に作成した成熟した中枢神経組織。緑色の神経軸索上に、しっかり赤色の髄鞘（ミエリン）がある。

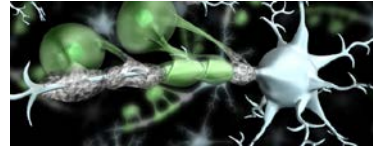
また、末梢神経系を再現することにも成功（図2）しており、インビトロとインビボの両面から末梢神経系の神経発生メカニズムを研究している。

図2：幹細胞から人工的に作成した成熟した末梢神経組織。



（2）神経組織を再生することで、神経変性や障害の改善を目指す：新たに明らかにされた神経発生メカニズムが、神経変性や障害の改善を促す組織の再生や創薬に応用可能か研究を進めている。具体的には RNA シークエンシングなどの遺伝

子技術から獲得されたデータをもとに、再生や創薬の標的となる分子のインビトロおよびインビボゲノム編集を用い、組織および時期特異的遺伝子改変マウスを作成することで標的



の是非を評価している。

図3：神経細胞が変性し脱落していく模式図

（3）マウスやラットの海馬などの神経回路網における非シナプ的相互作用の役割に関して：海馬などの神経回路網における非シナプ的相互作用の役割を電気生理学的手法、カルシウムイメージング法や電位イメージング法を用いて構成細胞の活動を解析している。また、ベイズ統計、主成分解析、独立成分解析などの技法を応用し、データ解析に用いている。さらに、理論解析及び数値シミュレーションを行って実験結果の解釈及び情報処理上の意義を検討している。

（4）ショウジョウバエの微小脳における出力決定機序と行動および感覚認知が決定されるしくみの解明：とくに注目している感覚・行動系は、視覚であり、物体の動く方向を検知し、示す行動（視運動反応）と物体色の認知（色覚）である。一方、「心」の異常である精神疾患にも着目し、精神疾患関連タンパク質の機能解析を、個体および幼虫の神経・筋シナプスを用いて行っている。さらに、数理モデルによる行動決定原理の解析を実施し、実験・理論両面からのアプローチにより、基本原理の解明を目指している。

企業や国研との産官学連携

研究を社会ニーズに反映させるため、当研究室では、とくに民間製薬企業や国公立研究機関との連携（産官学連携）を重視し、研究を進めている。

代表的な論文

2004～2006年 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 計5報*

2006年 Science（サイエンス誌）

2012年 Science Signaling（サイエンス姉妹誌）*

2013年 Science Signaling（サイエンス姉妹誌）*

2016年 Nature Communications（ネイチャー姉妹誌）*

2018年 Science Advances（サイエンス姉妹誌）*

* 当該研究室が責任著者

機能性有機分子の創製

生理活性物質 不斉触媒 蛍光試薬 全合成 炭素-炭素結合形成有機反応

教授：伊藤 久央（薬学博士）

准教授：小林 豊晴（理学博士）

助教：川本 諭一郎（薬学博士）

研究内容

ある機能を持った有機化合物を機能性有機分子と言います。世の中には様々な機能性有機分子が存在し、人間の生活に役立っています。人間が開発した機能性分子の中で、生体に作用する機能性分子として最も代表的なもの一つは医薬品でしょう。他にも様々なところで機能性有機分子が活躍しています。生命科学の領域では、医薬品はもとより、特定の組織に対する生理活性を持った分子、生体内の分子と結合して蛍光を発する分子など小さな機能性有機分子が生命現象解明のためのツールとして活躍しています。このような機能を持った有機分子は、生命科学の発展に大いに寄与してきました。私たちの研究室では、新たな機能性分子の創製と、生理活性が期待される興味深い分子の探索と効率的な人工的合成法の開発をめざし、以下に示すテーマについて研究を行っています。

- 1) 生理活性が期待される天然有機化合物の全合成法の開発：生体が作り上げた興味深い構造を有する天然有機化合物を人工的に効率的に作り上げ、天然物や類縁体の生理活性検定を行う。
- 2) 不斉触媒の開発：鏡像異性体の作り分けを可能とし、さらに触媒効率の高い不斉触媒をデザインし開発する。
- 3) 新規炭素-炭素結合形成反応の開発：従来の方法より格段に効率的な化合物の合成を可能とするような新しい反応の開発を行う。
- 4) 機能性蛍光分子の開発：生体内の分子との相互作用により、蛍光強度、波長が変化する蛍光分子の開発を行い生体機能の解明を目指す。

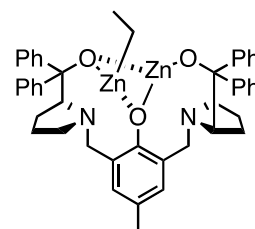
上記の1と4については本学内の研究室と共同研究を行っている。

指導方針

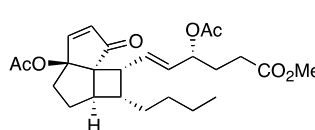
院生には有機化学領域の基本的な力を身につけるとともに、常によく考えて実験するように指導し、問題解決能力の育成に努めている。研究成果が得られていなくても、学問の基本的な力、思考力、問題解決能力がついていれば就職難を恐れることはない。



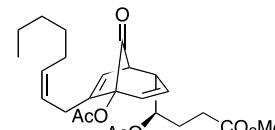
当研究室で開発した蛍光分子



アルドール反応のための不斉触媒



当研究室で発見し、さらに全合成した海産天然物



現在の院生数

M2：5名、M1：5名

大学院修了者の就職先（研究職）の例

味の素（女）、あすか製薬（男）、アデカ（旭電化）（2名、男）、出光興産（5名、男）、大塚化学（男）、花王（女）、コーセー（2名、男女）、興和（2名、男）、佐藤製薬（女）、ジーエルサイエンス（2名、男女）、JT（男）、セントラル硝子（男）、高砂香料（2名、男）、大正製薬（男）、武田薬品工業（女）、日清オイリオ（男）、富士フィルムファインケミカル（男）、有機合成薬品（2名、男）など。

最近報告した原著論文の例

- 1) Abe, H.; Horii, Y.; Hagiwara M.; Kobayashi, T.; Ito, H. Stereoselective synthesis of a highly oxygenated decahydrocyclopenta[g]chromene derivative: the common tricyclic framework of leucosceptrine and leucosesterterpenone, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 6108-6110.
- 2) Abe, H.; Itaya, S.; Sasaki, K.; Kobayashi, T.; Ito, H. Total synthesis of the proposed structure of a polyketide from *Phialomyces macrosporus*, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3586-3589.
- 3) Kobayashi, T.; Kon Y.; Abe, H.; Ito, H. Concise Total Synthesis of Alabaflavone utilizing Sequential Intramolecular Aldol Condensation: Determination of Absolute Configuration, *Org. Lett.* **2014**, 16, 6397-6399.

生命物理科学研究室 電話：042-676-8918 E-mail: takasu@toyaku.ac.jp または takasu@jc4.so-net.ne.jp	
生体分子・生命現象・ソフトマターのシミュレーション	
キーワード：生体分子、タンパク質、医学、バクテリア、ゲル、ソフトマター、シミュレーション	
教授：高須昌子（理学博士） 講師：森河良太（理学博士）	助教：宮川毅（理学博士）（情報教育研究センター）

2019年度の当研究室の構成は、教員3名、博士課程1名、修士課程5名、4年生8名である。教員と博士課程の大学院生を加えると4名になり、修士課程の大学院生にとって指導者に恵まれた環境である。

1 研究内容

コンピュータ・シミュレーションを用いて、次の研究を行っている。

(1) タンパク質やペプチドのシミュレーション

a) がん原遺伝子 Ras 遺伝子がコードしている Ras タンパク質を分子動力学法を用いて研究している。シミュレーションにおける水分子の軌道を用いて、水分子の役割を調べている。

b) 筋疾患に関係したタンパク質のシミュレーションを行っている。筋疾患の重篤度とタンパク質の揺らぎの関係 n に着目している。本研究は、東京医科大学林教授との共同研究である。

c) 糖尿病の抑制に関係したタンパク質とペプチドのシミュレーションを行っている。本学部心血管医科学研究室との共同研究である。

(2) コロイドを内包した膜小胞の変形シミュレーション

閉じたリン脂質二重膜である膜小胞（ベシクル）は、柔軟な分子機械として生体機能の維持に重要な役割を果たしている。膜小胞は温度や浸透圧、そして周囲の化学物質の変化によってその形状を多彩に変えるが、このことは生体における細胞やオルガネラの機能と密接に関わっていると考えられている。同様に膜小胞に内封されたコロイド分子の運動や相互作用も、膜小胞の変形に大きな影響を与えると考えられる。このようなコロイドを内封する膜小胞の変形に関する特徴を、膜の曲げ弾性モデルに基づき、モンテカルロ法を用いて解析を行っている。

(3) 微生物の運動シミュレーション

a) バクテリアコロニーにおける微視的挙動の理論的研究
バクテリアが寒天培地上で作る様々なコロニーのパターンについて、個体レベルから解析できるモデルを考案し、計算機シミュレーションによるコロニー形成過程の研究を行っている。

b) バクテリア個体の走化性運動モデルに関する研究

緑膿菌や高度好熱菌などのバクテリアが線毛を用いて行う運動は Twitching 運動と呼ばれている。この運動には

這って前進する移動、急速に旋回する移動、直立歩行など、様々な移動様式が実験的に知られている。またバクテリアは周囲の化学物質等の存在を感知して、合目的性をもって運動しているようにみえる（走化性）。これらの個性的な運動を、ストークス動力学モデルと走化性モデルを用いた計算機シミュレーションによって理論的に解析している。

(4) ソフトマターのシミュレーション

ソフトマター材料の中でも、ゲルは、人工軟骨、コンタクトレンズ、眼の手術の材料などに使われており、生命に役立つ重要な材料である。東京大学工学部の実験グループと共同で、ゲルの材料のシミュレーションを行っている。

特に正四面体型ゲルに関して、構造やダイナミクスの解析を行い、基板上のゲル形成に関しても研究している。またゲルの伸長や破壊のシミュレーションを行っている。

2 教育の方針と就職先

研究を進めると同時に、毎週のセミナーを通じて発表能力、表現能力を高める。研究成果がまとまったら、学会や研究会で発表を行う。また英語能力の向上にも力を入れている。研究成果が出て国内学会での発表を行った者には次のステップとして、国際会議で堂々と英語で話せる力を養成する。

当研究室ではコンピュータが研究の重要な道具であり、UNIX や C 言語の習得ができる。修士課程に進学すると、シミュレーションのプログラムを C 言語などで自由を作る能力を育成する。IT パスポート、基本情報技術者などの情報系資格の取得を奨励している。C++、Perl、VBA などの言語の取得も可能である。

当研究室の修士課程の学生は、生命科学とコンピュータの2つの分野で就職先を探ことができ、就職活動において強みを発揮している。これまでの修士課程修了者の進路は、富士フィルムメディカル、インテック、NEC ソフト、日立東日本ソリューションズ、NTT データテクノロジー、SCSK 株式会社、DTS、日本メドトロニック、富双合成、中外製薬、博士課程などである。

博士課程進学者の進路は、統計数理研究所研究員、富士通株式会社などである。

化学と分子生物学で生命の仕組みと健康にアプローチする

キーワード：ケミカルバイオロジー イメージング 天然物化学 老化 レドックス 酸化ストレス

教授：井上 英史（薬学博士）

助教：尹 永淑（薬学博士）

助教：藤川 雄太（博士（薬学））

天然物化学・有機合成化学・反応化学・生化学・分子生物学・遺伝学的手法を用い、生命現象のメカニズムを分子や化学のレベルで明らかにし、健康維持や疾病予防・治療に有効な化合物や、生命科学研究のツールとして有用な化合物を探索・開発する。主なテーマは次のとおりである。

- 老化・寿命の制御機構と、抗老化活性を示す化合物の作用機構の研究
- 老化関連疾患（タンパク質変性疾患、糖尿病）や老化を制御する植物由来天然化合物の探索
- 発がんマーカーとして知られるグルタチオン S-トランスフェラーゼ（GST）サブタイプの特異的蛍光基質（プローブ）の開発と、GSTの新規機能（タンパク質間相互作用によるシグナル制御）に関する可視解析を用いた研究
- 生細胞や生物個体中のレドックスの可視化（ライブイメージング）とレドックスシグナルに関する研究
- 生細胞や生物個体中の活性酸素の可視化（ライブイメージング）と酸化ストレスに関する研究
- タンパク質分解やユビキチンシステムに関与する因子の生物学的機能とメカニズムの研究

◆ 老化・寿命の制御機構と、抗老化活性を示す化合物の作用機構の研究

C. elegans は、老化研究が最も進んでいるモデル生物である。*C. elegans* の寿命や老化における感覚神経の役割、特に味覚神経と嗅覚神経の役割に着目している。

◆ 老化や老化関連疾患（タンパク質変性疾患、糖尿病）を制御する植物由来天然化合物や食品成分の探索

培養細胞によるレポーターアッセイ系と疾患モデル生物を用い、生物活性を指標に植物由来天然物の単離・精製を行う。例えば、アポトーシス誘導に関与するとされる因子の活性を制御する化合物の探索し、その作用機構を検証する。また、*C. elegans* を用いた個体レベルのアッセイにより、抗老化などの作用をもつ化合物の探索と作用機構の解析を行う。

◆ GSTのサブタイプ特異的蛍光プローブの開発と、新規な機能に関する可視解析を用いた研究（右図）

GSTは薬物代謝を担う酵素ファミリーとして知られているが、様々なサブタイプがあり、その役割は薬物代謝に留まらず、タンパク質間相互作用を介してシグナル制御においても重要な役割を果たしていることが考えられる。GSTのサブタイプπは発がんマーカーとして知られているが、がんとの機能的な関連性は不明である。GSTのサブタイプに特異的な蛍光プローブ

や阻害剤を開発し、それらを用いることによりGSTの新たな機能を明らかにする。また、がん細胞の検出に応用する。

◆ 生細胞や生物個体中のレドックスの可視化とレドックスシグナルに関する研究

生細胞や生きた個体中のレドックスの状態を可視化するプローブを用いて、ストレスや老化、薬物投与による変動を解析し、それらとレドックス変動との関連を明らかにし、ストレス応答や老化などを制御する化合物の開発へと展開する。

◆ 生細胞や生物個体中の活性酸素の可視化（ライブイメージング）と酸化ストレスに関する研究

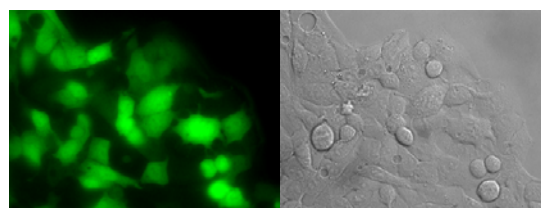
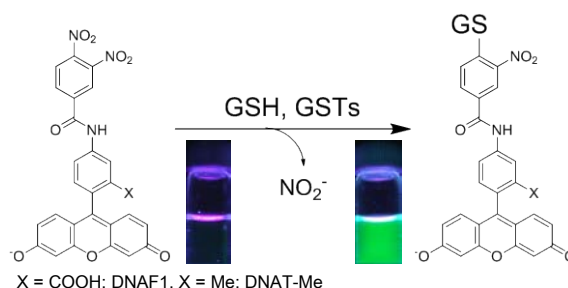
生細胞や生きた個体中で局所的に発生する活性酸素を可視解析する方法を開発する。このことにより、酸化ストレスの分子機構を明らかにし、また、酸化ストレスが関連する疾患を抑える化合物の開発へと展開する。

◆ タンパク質分解やユビキチンシステムに関与する因子の生物学的機能とメカニズムの研究

タンパク質分解酵素やユビキチン系が関与する生命現象とメカニズムについて、モデル生物 *C. elegans* を用いて明らかにする。例えば、TGF-βシグナル経路における脱ユビキチン化酵素による制御機構、および、がん細胞の悪性化との関連等について検証を行なっている。

（発表論文等は、<http://www.toyaku.ac.jp/~bsci/> を参照）

図 GST 蛍光基質の開発と腫瘍細胞における酵素活性の可視化



タンパク質のかたちから生命活動の根源に迫る

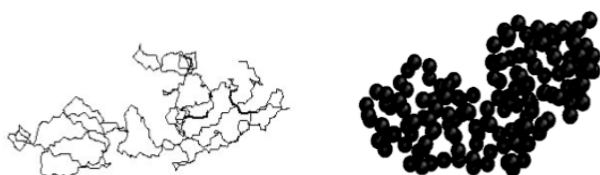
キーワード : 構造生物学、X線溶液散乱、NMR、分子モデリング

教授 小島 正樹

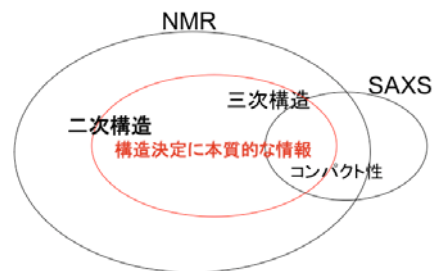
タンパク質をはじめとする生体高分子の特徴は、固有の生理機能を有する点にあります。この機能は分子の立体構造と深く結び付いています。ゲノムに含まれる情報も最終的には、遺伝子がコードするタンパク質の立体構造として具現化されて、生命活動に参画することになります。生体高分子の立体構造と機能との関係を追究する学問分野は構造生物学と呼ばれますが、ポストゲノム時代を代表する世界規模のプロジェクトにより、近年多くの生体高分子の立体構造が続々と解明されています。当研究室では、これらタンパク質分子が示す特異的な立体構造とその相互作用認識が、生命活動を担う固有の情報とそのやり取りととらえ、分子の構造学的な側面から、生命活動を追究することを目指しています。

現在、タンパク質の立体構造は、X線結晶構造解析あるいはNMR（核磁気共鳴）分光法により決定されていますが、これらの方法の指導原理は、対象分子を構成する原子数に見合うだけの独立した情報を、回折像またはスペクトルから収集し、これを3次元の構造空間に数学的方法を用いて変換する、というものです。一方、タンパク質の変性や折れ畳みに関する研究から、タンパク質分子の立体構造は、そのアミノ酸配列と物理化学的な要請によってほぼ規定されることが明らかにされていますが、具体的にアミノ酸配列から立体構造を完全に予測するまでには至っていません。私たちは、タンパク質の立体構造の本質的な部分は、現在よりも少ない情報で規定され得ると考え、その情報はどのようなものであるかを構造解析の立場から研究しています。

具体的にはX線溶液散乱（SAXS）という方法を用いますが、この手法は対象が溶液であることを除き、X線結晶構造解析と同一の測定原理に立脚しています。溶液を対象とするため、得られる情報は空間的、時間的に平均化されたものとなり、分子の形状や大きさといった分子全体のグローバルな構造情報が得られるのが特徴です。但し、近年 *ab initio* モデリングと呼ばれる手法が開発され、SAXS データのみから、粗視化レベルで分子の形状をかなりの精度で構築できるようになりました。下図は同一タンパク質に対するNMR構造（左）とSAXSモデル（右）ですが、両者を比較すると、



SAXS モデルが分子の細かな形状をよく復元していることがわかります。1次元のSAXS情報から3次元の立体構造が何故再現できるのか、というのは大きな謎ですが、このことはとりも直さず、タンパク質の立体構造を実質的に規定するのは、現在よりもはるかに少ない情報で十分であることを示しています。私たちは、SAXSによる分子全体にわたるグローバルな拘束以外に、二次構造、三次構造といったNMRによる内部構造の拘束を、取捨選択してかけることにより、タンパク質の立体構造を規定するにはどの種の情報がどの程度必要か解析しています。そして現時点においては、下図のようなイメージを描いており、その検証と追加情報の探求、具体的な構造解析法の確立を試みています。



当研究室では、上記のタンパク質の立体構造構築に関する知見に基づき、これを個々のタンパク質の関わる課題に適用することも行っています。特に、薬科大学の中の生命科学部という特徴を生かし、薬や病気に関連するタンパク質、生命活動に関わる重要なタンパク質をその対象としています。具体的には、 α -synuclein、HIVプロテアーゼ、F1-ATPase、チトクロームP450や今後の創薬の標的として注目されているGPCR(Gタンパク質共役型受容体)を対象としています。これらのタンパク質の関わる生理現象を、分子の構造学的な側面から明らかにするため、SAXS、NMR、分子モデリングといった手法を駆使して、その解明にあたっています。

参考文献

1. 森本康幹、中川隆司、小島正樹、SAXS法によるタンパク質立体構造の計算科学的解析、生物物理 51 (2) 88-91 (2011)
2. 小島正樹、X線溶液散乱法によるタンパク質の立体構造解析、生化学 78 (9) 871-874 (2006)
3. 研究室ホームページ (<http://www.ls.toyaku.ac.jp/~bioinfo>) では、研究室で開発したオリジナル・ソフトも公開しています。

タンパク質翻訳後修飾による生命現象制御の解明と創薬

キーワード： 翻訳後修飾 がん 創薬 阻害剤スクリーニング ケミカルバイオロジー

教授： 伊藤 昭博 (博士(薬学))

助教： 前本 佑樹 (博士(農学))

生命の設計図である DNA の情報はタンパク質へと翻訳される。すなわち、タンパク質の機能はゲノム DNA 中にコードされているアミノ酸配列により決定される。一方で、タンパク質は翻訳後に様々な修飾を受けることによってその機能が制御されていることが知られている。翻訳後修飾は、タンパク質の安定化、局在、活性、タンパク質間相互作用などを変化させ、タンパク質を介した細胞内シグナルに重要な働きをしている。また、これら修飾の異常はがんなどの疾患の発症原因になることが知られており、タンパク質の翻訳後修飾を調節する酵素は重要な創薬分子標的であると認識されている。タンパク質翻訳後修飾には様々な種類が存在するが、当研究室ではリジン残基上で起こるアセチル化等の修飾に注目し研究を行っている。

1. タンパク質アセチル化/アシル化に関する研究

近年の質量分析装置の発達などにより、ヒトの細胞内には1,000種類以上のアセチル化されるタンパク質の存在が示唆されているが、アセチル化の機能が明らかになったのはごく一部である。我々は、がん抑制遺伝子産物である p53 など、主にがんに関与するタンパク質のアセチル化について研究を行い、アセチル化によるそれらタンパク質の機能変換とがんとの関係について明らかにしてきた。加えて、タンパク質のリジン残基上ではミリスチル化、パルミトイル化などの長鎖脂質修飾を受けることが分かってきたが、これらの長鎖脂質修飾が細胞内でどのような役割を担っているのかはほとんど分かっていない。リジン長鎖脂質修飾を受けるタンパク質を網羅的に探索し、長鎖脂質修飾の生理的意義とがんなどの疾患との関与について解析している。

2. NAD⁺依存性的リジン脱アセチル化酵素サーチュインに関する研究

我々は、NAD⁺依存性的リジン脱アセチル化酵素であるサーチュインファミリーのメンバーである SIRT2 が、がんの転移、浸潤に重要なアクチン結合タンパク質であるコウタクチンの脱アセチル化酵素として機能することを明らかにし、SIRT2 が創薬分子標的になることを示した。そこで、SIRT2 の脱アセチル化酵素活性を阻害する化合物を探索し、選択的な阻害剤の取得に成功した。得られた阻害剤と SIRT2 複合体の X 線共結晶構造から、

SIRT2 の基質結合部位の奥に疎水的な空間が存在することを見出し、化合物はその疎水的空間に結合することを突き止めた。最近、SIRT2 を含む複数のサーチュインがミリスチル化リジンなどの脂質修飾に対する脱アシル化酵素活性を有することが分かってきたが、化合物が結合する疎水的な空間は、ミリスチル基やパルミトイル基などの長鎖アシル基が結合するために必要な空間であることを明らかにした。一方で、SIRT2 などのサーチュインの脱長鎖アシル化酵素の生理的意義はほとんど分かっていない。分子生物学、生化学の手法に加えて、化合物を用いて生命現象を明らかにするケミカルバイオロジーの手法を用いて、SIRT2 のリジン脱アシル化酵素の細胞内での役割の解明を目指す。

3. リジン翻訳後修飾を標的とした化合物探索研究

がんの原因は、遺伝子の変異だけでなく、エピジェネティックな遺伝子の発現の異常も関与することが明らかになってきた。エピジェネティックな遺伝子発現を制御する分子基盤は、ヒストンのリジン残基上で起こるアセチル化、メチル化などの化学修飾である。これらの化学修飾は修飾酵素によって可逆的に制御されており、このバランスがくずれると発がんにつながる考えられている。また、修飾部位と結合するリーダータンパク質によって、修飾の情報が認識されることが知られており、これら修飾酵素あるいは、リーダータンパク質は創薬分子標的として有望である。我々は、SIRT2 が膵臓がん細胞の生存に重要であることを明らかにし、SIRT2 が創薬分子標的になることを示した。SIRT2 などのがんと密接に関わることが示された修飾酵素あるいは、リーダータンパク質を標的とした化合物探索研究を行い、薬の種となる化合物の取得を目指している。

代表的な発表論文・総説

- 1) Kudo et al. Philos. Trans. B, in press
- 2) Yoshida et al. Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. 93, 297-321, 2017
- 3) Takemoto et al. J. Med Chem. 59, 3650-3660, 2016
- 4) Ito et al. Sci. Signal. 8, ra120, 2015
- 5) Hirohama et al. ACS Chem. Biol. 8, 2635-2642, 2014
- 6) Fukuda et al. Chem. Biol. 16, 133-140, 2009
- 7) Ito et al. EMBO J. 21, 6236-6245, 2002
- 8) Ito et al. EMBO J. 20, 331-340, 2001

言語・言語習得を科学する

キーワード：応用言語学, 第二言語習得 (SLA)、コーパス言語学, 社会言語学, 語用論

教授：星野 裕子 准教授：萩原 明子 (Ph.D)

研究内容

人間は他の動物とは違い、複雑な言語体系を持っており、それは、古来より絶え間なく続いてきた言語獲得能力の発達と、高度に発達した社会におけるコミュニケーションの必要性を反映したものである。言語を体系的に研究する言語学は、言語そのものを対象に研究する場合もあるが、人間が言語をどのように処理しているかの認知のレベルでの研究も近年盛んに行われてきている。しかし、言語の習得、脳内での処理、ジェスチャーやアイコンタクトなどの非言語的コミュニケーションの要素との関わりなど、まだ十分に解明されていない部分が多い。とりわけ、既に母語を習得している状態で新しい言語を習得する第2言語習得に関する研究は、過去30年ほどの間少しずつ進んできているとはいえ、まだ研究の緒に就いたばかりである。当研究室においては、主に外国語としての英語の習得を研究の対象とし、特に生命科学の分野で使用される共通語としての英語(English as a *lingua franca*)を分析している。実際の研究の場において英語がどのように使用され、生命科学を研究する学生や研究者がいかにして習得しているかを、実証的な方法論を用いて研究している。

科学者のコミュニケーションにおいて重要な位置を占めるものは、研究論文に代表されるように書き言葉であり、研究者にとっては、世界で発表される最先端の研究について読み、自らも研究成果を論文として発表することが重要であることは言うまでもない。日本で研究を行っている日本人研究者にとっても、第2言語である英語の運用能力を高め、論文を正確に読み、書くことが必須の能力であると考えられる。しかし一方で、研究者を志す大学生の英語運用能力は必ずしも高くない上に、自然科学の研究をしていく上で、英語習得に十分な時間がかけられないのも事実である。生命科学者を志す大学生、大学院生の英語習得をより円滑に行うためには、ニーズに合った英語教育のプログラムが必要である。

特定の学術分野によって使用される語彙に特徴がある(Nation, 2001)というのは広く知られた事実であるが、近年著しく発達してきた学際的分野である生命科学において頻繁に使用される語彙や言語表現についての系統だった研究は、まだ十分に行われていない。当研究室においては、過去数年間に数百万語レベルのコーパスを編纂し、頻出語彙を統計的手法で抽出してきた。更に、それらの専門語彙、学習者の既習語彙、一般的にもよく使用される語彙のリストを作成し、任意のテキスト中の語彙の組成を分析するプロファイラーを作成(Hagiwara and Naito, 2009)し、英語教育に応用している。

科学の研究現場においては、話し言葉による情報交換も非常に重要なものとされる。学会発表で最も多く使用される言語は英語であり、研究者にとっては、英語で行う口頭でのコミュニケーションを通して様々な情報を収集することもまた必須のスキルであると言ってよい。生命科学分野における話し言葉に

関する研究は、現在ほとんど例がない。同様に、大学や研究所の研究室においては、様々な国籍の研究者が在籍していることが珍しいことではないが、研究室内でどのようなコミュニケーションが実際行われているかは、今まで研究対象とされることが少なかった。今後の研究課題は、第2言語習得理論の枠組みで、学会における研究発表、セミナー、研究室内でやり取りされる言語、非言語情報を分析することである。

これらの目的を達成するために、本研究室では、コーパス構築、音声や画像、統計を用いた各種アセスメントなどの手法により、生命科学における英語の使用を多角的に調査している。

以下が代表的な研究テーマである。

- (1) コーパスを構築した上で、生命科学で使用される語彙や連語を数量的に分析し、英語教育に利用する方法を探る。
- (2) 学習者の語彙サイズを調査し、習得プロセスを分析することにより、英語教育に応用する。
- (3) 研究室内の言語または非言語によるコミュニケーションを、語用論的、認知言語学的に分析を加える。
- (4) 言語景観

参考文献

- 庄司博史、Pバックハウス、Eクルマス。2009『日本の言語景観』、三元社
- Hagiwara, A. and Naito, M. 2009. "Developing a profiling tool for English language texts on life sciences: compilation of a bioscience corpus and its application." 東京薬科大学研究紀要, v. 12, pp. 11-17.
- Hagiwara, A. 2009. "Comprehending utterances in Japanese as a foreign language: Formulaicity and literality." In Naoko Taguchi ed., *Pragmatic Competence*, Mouton Pragmatic Series, pp. 227-248.
- 萩原明子、宮川峰郎。2008。「語彙テストを使用した学生の英語語彙習得に関する研究」 東京薬科大学研究紀要、v. 11、pp. 1-7.
- 萩原明子、岡崎友香、槌屋智子。2007。「生命科学コーパスの作成とその応用：生命科学部学生に必要な語彙とは」 東京薬科大学研究紀要、v. 10、pp. 1-7.
- Long, M. H. 1996. The role of the linguistic environment in second language acquisition. In W. C. Ritchie and T. K. Bhatia (Eds.), *Handbook of second language acquisition* (pp. 413-468). San Diego, CA: Academic Press.
- Meara, P. 1996. The dimensions of lexical competence. In G. Brown, K. Malmkjaer and J. Williams (Eds.), *Performance and Competence in Second Language Acquisition* (pp. 35-53). New York: Cambridge University Press.
- Nation, I. S. P. 2001. *Learning Vocabulary in Another Language*. Cambridge: Cambridge University Press.

新たな化学計測・センシング技術で生命と環境を読み解く

キーワード：早期診断、網羅解析、一細胞分析、生体分子間相互作用、ナノテクノロジー、センサー、環境影響予測

教授：梅村知也（博士（工学））	講師：熊田英峰（博士（農学））
准教授：内田達也（博士（理学））	助教：青木元秀（博士（生命科学））

生命体はさまざまな分子で構成されており、そのなかで起こる生命現象も多様な分子によって司られている。生命体をとりにくく外的環境に目を転じれば、その変動もまた、化学物質の動態として記述することができる。生命分析化学研究室では、生命現象や環境汚染・変動を理解するための手段として、網羅的解析（オミックス研究）に取り組んでいる。また、生命の環境応答機構を分子レベルで解明するために、化学物質と細胞との相互作用を実測したり、直接観察するための新技術の開発にも取り組んでいる。

1. 低侵襲・非侵襲な試料採取法および疾病の超早期診断技術の開発

超高齢社会において健康寿命の延伸が強く望まれている。本研究室では、血液一滴、あるいは尿や呼吸などの苦痛を伴わずに採取できる試料を用いて、体調のわずかな変化や疾病を察知することができる超早期診断技術の開発を目指している。そこで重要となるのは、生体内における代謝反応の結果生み出される親水性の化合物群を精密に測定する技術であり、そのための固相誘導体化ーガスクロマトグラフ質量分析法の開発に取り組んでいる。

2. 網羅的な化学分析を通して生物の仕組みや環境汚染状況を解読

生物には、生育環境やストレスに対応し生体成分を調節することで適応する生存戦略が備わっている。本研究室では、生体物質の網羅的な分析技術（リポミクス、プロテオミクス、メタボロミクス等）やイメージング技術の開発に取り組み、これらを駆使して化学物質の暴露によって引き起こされる細胞内代謝の変動を調査するとともに、多変量統計解析によりバイオマーカー等の有用な情報の抽出を図っている。また、生物の化学物質応答を利用した医薬品の安全性試験や有害化学物質の環境影響診断への応用を検討している。

3. ナノ・マイクロバイオデバイスの創製と応用

ナノ構造体を用いた細胞培養足場および分離・検出デバイスを新規に構築し、これまで不可能であった生体分子の一斉分析を目指している。また、マイクロ流体デバイスを応用した単一細胞分析法の開発に取り組んでおり、平均的な観測・計測手法では知ることができない、個々の細胞における生命活動の詳細を検討している。これらの研究を通して、健康と環境に配慮した社会の実現に貢献する。

1. 低侵襲・非侵襲な生体 サンプルング & 疾病の超 早期診断



図1. 呼吸凝縮液の分析による早期診断法の開発

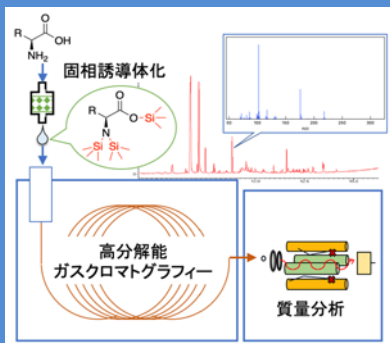


図2. 固相誘導体化ーガスクロマトグラフ質量分析法による親水性代謝産物の精密分析

2. 網羅的な化学分析 & 多変量解析

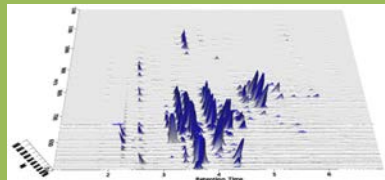


図3. ヒト皮膚セラミドのLC-MS/MSによる網羅的検出

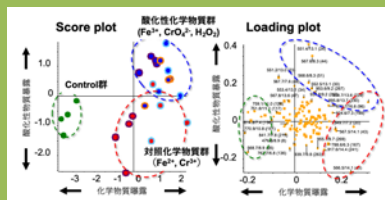


図4. 多変量統計解析(主成分分析)によるバイオマーカーの探索

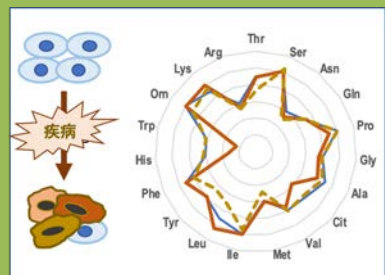


図5. メタボローム(親水性代謝産物)の組成変化で疾病を早期検出

3. ナノ・マイクロ バイオデバイス

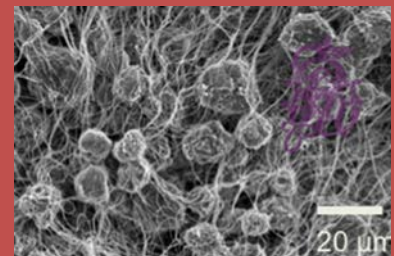


図6. ヒアルロン酸ナノ繊維シートによる細胞の未分化維持培養

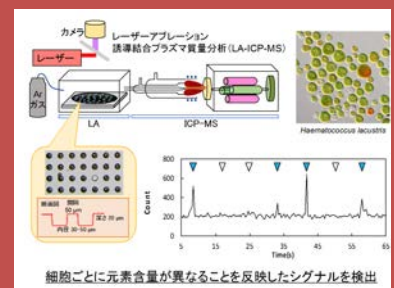


図7. マイクロ流体デバイスとレーザーアブレーション誘導結合プラズマ質量分析計を融合した単一細胞分析法の開発

生命に学び、生命をデザインする

キーワード：ゲノム工学 染色体ベクター 再生医療 バイオ医薬 分子進化 アストロバイオロジー 生命の起源

教授：冨塚一磨（博士（生命科学））

講師：横堀伸一（博士（理学））

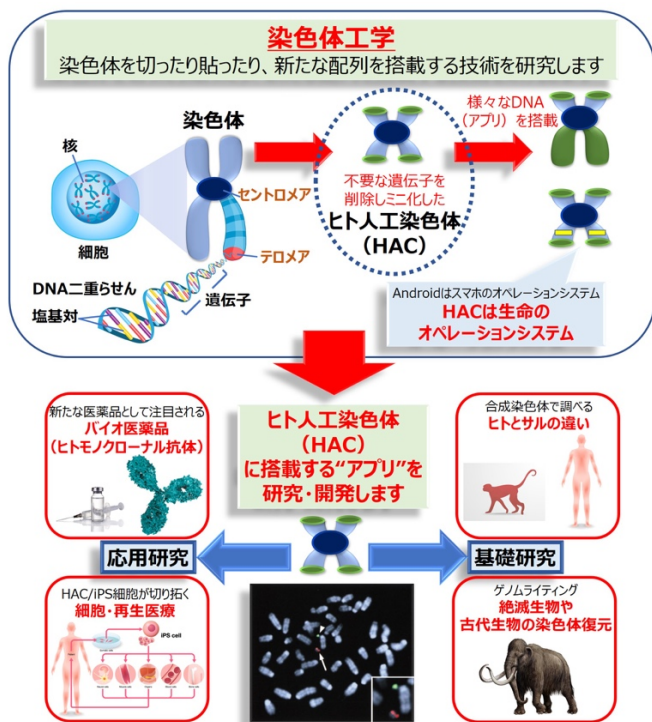
助教：宇野愛海（博士（再生医科学））

生命の精巧なデザインとその設計原理を理解するため、巨大遺伝子を操作できるヒト人工染色体（Human artificial chromosome : HAC）の設計・構築や、生命初期進化や宇宙空間での生命存在可能性などを探求する研究を行っています。さらにそこで得られる知識を活用し、新規バイオ医薬品創出や再生医療の発展に貢献する新技術の開発を目指しています。

教育においては、長年にわたる企業での研究・開発の経験にもとづき、知識や発見を応用に繋げるための思考法を身につけたり、発見や発明を通して社会に貢献することの素晴らしさを体感できる機会を提供し、学生の皆さんが社会人として活躍するための土台を築けるようサポートしていきます。

私たちの研究の内容は下記の通り①ゲノム・染色体工学、②生命初期進化という2つの分野に大別されます。

① ゲノム・染色体工学



(図) 『生命のオペレーションシステム』ヒト人工染色体 (HAC)

HAC はヒト染色体の安定維持・分配に必要なセントロメアやテロメアという配列のみを含むよう操作・改変されたミニ染色体です。HACには、従来の遺伝子工学技術（～十萬塩基対が対象）では扱うことが難しかった、百万～一千万塩基対の巨大な DNA 断片（アプリケーション）が搭載可能であり、ヒト細胞やマウス個体に様々な機能を付与することができます。

◆再生医療用ヒト人工染色体ベクター開発

再生医療は、難治性疾患に対する画期的な治療法になると期待されていますが、細胞に望みの性質を付与するための遺伝子改変用ベクターには、ウイルスなどゲノム挿入型以外の選択肢が少なく、宿主ゲノムに傷をつけることや発現の安定

性という点が課題となっています。私たちはこれまで鳥取大学と共同で開発してきたHACを再生医療において活用することを目指しています。正常染色体同様に単一コピーが宿主ゲノムと独立して維持され、導入遺伝子のサイズに制約がないHACを使えば、複数の遺伝子を適切な制御のもと発現させることも可能になります。具体的には、組織再生因子を多く産生する細胞を構築したり、望みの細胞種に効率よく分化させたりという研究を行っています。

◆ゲノム合成

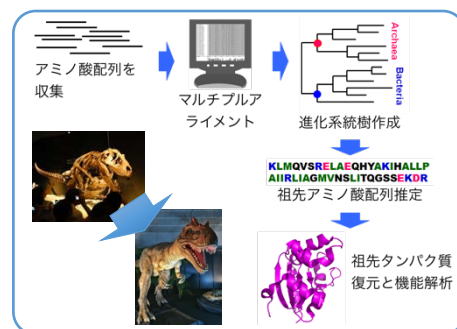
ゲノム研究はいよいよ塩基配列を読む時代から、それを書く時代が変わろうとしています。設計・合成されたDNA配列が実際に細胞の中でどのような機能を発揮するかを解析することは、ゲノムサイズが小さな微生物以外では困難でしたが、これをヒト細胞で可能にするという目的においてもHACは威力を発揮すると期待されています。私たちはHACを活用して、ヒト染色体が正常に機能するために必要な最小領域の特定（ミニマル化）や、他の動物種との比較による、ヒトをヒトたらしめている配列を特定する研究を進めています。

◆次世代バイオ医薬創成のための人工進化システム

無限ともいえる病原体の攻撃から身を守る多様な抗体を作り出す免疫系は、まさに有能な分子進化システムと言えるものですが、この分子進化を人工的に再現し、バイオ医薬品として期待される次世代抗体医薬の候補品を効率的に取得する技術の開発に取り組んでいます。

② 生命初期進化

◆古代生物のタンパク質の復元：翻訳系はどのように誕生したのでしょうか。40億年前の生命はどんな生物だったのでしょうか。誕生途中の翻訳系酵素の遺伝子や40億年前の祖先生物の遺伝子を推定してタンパク質を復元し、その性質を調べています。これらの「祖先」遺伝子やタンパク質のはたらく祖先生物の性質を持った「細胞」の作製に取り組みます。



(図) 祖先タンパク質復元の概略

◆分子進化：微生物や無脊椎動物の分子進化を調べています。真核生物の起源や多細胞動物の適応放散（カンブリア爆発）の様子を解明することが目的です。

◆宇宙における生命：地球以外にも生命は存在するのでしょうか？生命は地球から他の惑星へ移動したかもしれません。そこで、国際宇宙ステーションで微生物を宇宙曝露する実験を実施し、そのサンプルの分析を進めています。

食品素材の機能改質と食資源・環境の分子メカニズム研究

キーワード：食品タンパク質 酵素 DNA 修復 ミジンコ 環境応答 シグナル伝達 甲殻類 発生 形態進化

教授：熊澤義之（博士（水産学））

助教：志賀靖弘（博士（農学））

准教授：時下進一（博士（農学））

1. 食品素材の酵素修飾による機能改質

食品タンパク質はゲル形成性、乳化性、保水性、溶解性等様々な機能を有しており、それらの性質に応じて様々な食品加工に用いられている。本研究室では、それらの機能特性の酵素修飾による改質を試み、新たな性質を有する素材創出や改質機構の解明を目指している。

(1) ポリフェノールオキシダーゼ類 (PO) による改質

PO は、フェノール類の合成、分解をはじめ様々な酸化反応を触媒する酵素である。PO として高度好熱菌や天然物由来のラッカーゼ、チロシナーゼを用い、食品タンパク質の修飾（架橋高分子化）を解析、評価を行う。また、好熱菌由来酵素は、高い温度安定性を有することから、固定化によりバイオリアクターとして改質素材の連続生産等への用途探索を検討する。

(2) トランスグルタミナーゼ (TG) に関する研究

TG はタンパク質の架橋酵素として、魚肉すり身のゲル化や畜肉製品の物性改質に用いられている。食品加工においては、低温下でのオペレーションのために反応効率は必ずしも高くない。低温下で棲息する極限微生物を用い低温下で高い酵素活性を有する TG の創出を試みる。また、魚卵などの食品素材にもともと存在する TG の性状を解析し、魚卵加工と内在性 TG の関係について解析を試みる。

2. 自然酵母菌の探索と発酵食品への応用

東京薬科大学キャンパス内の植物の花や実から自然酵母菌（「東葉酵母」）を集積培養により多数単離する。これらを DNA レベルで分類し、各系統の生化学的性質（糖資化性、発酵性、生成有機酸組成など）を詳細に解析する。最終的には研究室発の新規発酵食品の開発を目指す。

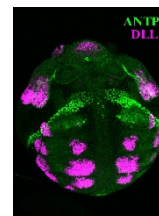
3. 甲殻類生物の形の進化を形づくり遺伝子から探る

現生の甲殻類生物（エビ、カニ、ミジンコ等）は非常に様々な形をした動物群で構成されている。このような「形態多様性」が進化の過程でどのように成立してきたのかを明らかにすることを目的として研究を行う。微小甲殻類（主にミジンコ）の胚発生時における形態形成遺伝子群の時期および組織特異的な発現に関して *in situ* hybridization、免疫染色を用いて遺伝子やタンパク質のレベルで解析を進めている。また、RNA 干渉法による形態形成遺伝子の機能解析を行っている。

4. 環境シグナルによる遺伝子発現調節

ミジンコのヘモグロビン (Hb) 遺伝子は複数の環境変化に応答して発現が変化する。複合的な環境変化による Hb 遺伝子の発現変化を解析する。また Hb クラスター内に存在する非コード RNA 遺伝子の Hb 発現への影響をその遺伝子欠損ミジンコを用いて解析する。これらの結果より、Hb を生

物指標として環境評価に応用することを目指す。



図の説明

(左) 魚卵（ボラ）加工品

(中) 「東葉酵母」の単離。酵母の増殖により培地が濁っている。

(右) ミジンコ胚における ANTP タンパク質（緑色）および DLL タンパク質（紫色）の発現パターン

最近の発表論文（下線は大学院生）

1. Tokishita S, Shibuya H, Kobayashi T, Sakamoto M, Ha JY, Yokobori SI, Yamagata H, Hanazato T, Diversification of mitochondrial genome of *Daphnia galeata* (Cladocera, Crustacea): Comparison with phylogenetic consideration of the complete sequences of clones isolated from five lakes in Japan. **Gene**, 611, 38-46 (2017)
2. Heil A, Ohsam J, Genugten B, Diez O, Yokoyama K, Kumazawa Y, Pasternack R, Hills M, Microbial transglutaminase used in bread preparation at standard bakery concentrations does not increase immunodetectable amounts of deamidated gliadin. *J. Agric. Food Chem.*, 65, 6982-6990 (2017).
3. Wang Xu, Sato H, Xiong Y, Kumazawa Y, Controlled cross-linking with glucose oxidase for the enhancement of gelling potential of pork myofibrillar protein. *J. Agric. Food Chem.*, 64, 9523-9531 (2016).
4. Morita S, Shiga Y, Tokishita S, and Ohta T, Analysis of spatiotemporal expression and function of the single-minded homolog in the branchiopod crustacean *Daphnia magna*. **Gene**, 555, 335-345 (2015)
5. Mahato S, Morita S, Tucker AE, Liang X., Jackowska M, Friedrich M, Shiga Y₁ and Zelhof AC, Common Transcriptional Mechanisms for Visual Photoreceptor Cell Differentiation among Pancrustaceans. **PLoS Genet.** Jul; 10(7): e1004484 (2014).
6. The *Daphnia* Genomics Consortium, The Ecoresponsive Genome of *Daphnia pulex*, **Science**, 331, 555-561 (2011)

詳細は研究室ホームページをご覧ください

<http://logos.ls.toyaku.ac.jp/~lomb-5/>

動物のストレス応答機構を解明し、健康と環境保全に応用する

キーワード：動物 ストレス応答 遺伝子発現調節 内分泌かく乱作用 軟体動物 細胞分化 形態形成

教授：高橋勇二（農学博士）

准教授：高橋 滋（博士（学術））

講師：梅村真理子（博士（農学））

助教：中野 春男（博士（学術））

研究室では、以下の「研究の3本柱」を設けている。

- 1, ストレス応答の分子メカニズムに関する研究
- 2, 細胞分化に及ぼすストレス応答因子に関する研究
- 3, 軟体動物の環境応答と性ホルモン系に関する研究

1, ストレス応答の分子メカニズムに関する研究

動物細胞にストレスが負荷されると、構造的に発現する多くの遺伝子は発現の抑制を受ける。しかし、ストレス応答性遺伝子の発現は活性化される。ストレス応答性遺伝子として、熱ショックタンパク質が有名である。環境ストレス生理学研究室では、酸素の過剰や不足、重金属暴露、栄養素欠乏、高浸透圧などのストレス環境下で活性化される新規遺伝子を探索し、CREB/ATFファミリーに分類される因子を見出した。CREB/ATF因子は、重金属暴露やアミノ酸欠乏状態で、ストレス負荷に応答した翻訳スピードの上昇とmRNAの安定化がおこる。そして、これらの変化には、mRNAの5'上流非翻訳領域が重要な働きを果たすことを明らかにした。現在、このユニークな分子メカニズムの詳細を明らかにしつつある。また、ATF5の機能について解析を進めている。

2, 細胞分化に及ぼすストレス応答因子に関する研究

神経、筋肉、そして、消化管は、多種多様な細胞群から構成されている。多様な細胞は幹細胞から分裂し分化をたどり、成熟細胞となる。このような細胞種の分化は、組織がさらされる環境因子の影響を受けることが知られている。しかし、組織環境の変化は組織や細胞にストレスを与え、ストレス応答性の因子群が下流因子を制御し細胞の分化を調節していると考えられているが、その詳細な機構は不明である。

研究室では、脳や嗅覚器の神経細胞、筋肉細胞、小腸上皮細胞を対象に、ストレス応答因子が細胞の分化を調節する機構を解明する試みを進めている。また、自律神経の中核である視床下部神経に注目し、ストレス応答を介した食欲調節機構についても解析を進めている。

3, 軟体動物の環境応答と性ホルモン系に関する研究

軟体動物は多様性に富んでおり、軟体動物の属する種の数には節足動物に次いで多い。軟体動物は、多様な食性を示し、また、水生動物や鳥類のエサになるなど、生態系で重要な位置を占めている。


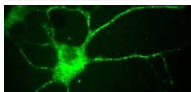
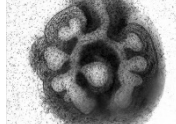

近年、有機スズ化合物が軟体動物の生殖異常を引き起こすことが示され、有機スズ化合物は典型的な内分泌かく乱化学物質

であることが明らかとなった。また、エストロゲン作用を有する内分泌かく乱化学物質が軟体動物の生殖機能を阻害することが明らかとなっている。研究室では、軟体動物のステロイドホルモン系を制御する分子メカニズムの解明を目標としている。これまでに、軟体動物に、脊椎動物と同一のステロイドホルモンが存在することを明らかにした。また、脊椎動物のエストロゲン受容体のオルソログ遺伝子を軟体動物からクローニングしその機能を解析したところ、エストラジオールに応答して、抗アポトーシス作用を示すことを明らかにした。このことから、軟体動物に脊椎動物と類似するステロイドホルモン系の存在が示唆される。


また、研究室では、有機スズによる生殖器の形成異常や組織再生の機序に関する研究を進めている。軟体動物は人を含めた脊椎動物の「見張り番」の役割を果たす動物である可能性もあり、今後詳しい分子メカニズムの解明を行っていく予定である。

4, 研究室の目指すもの

環境ストレスへの応答は動物が環境変化に対応して生命を維持する上で、基本的で必須の機能です。研究室では、この基本メカニズムを遺伝子発現という面から掘り下げて研究しています。得られる研究成果は、今後、人の健康増進、および、生態系に与える影響を予防的に評価する系の開発につながると思っています。

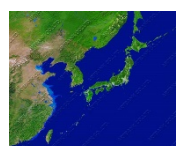







環境応用動物
学研究室



ミクロを学ぶ
マクロを学ぶ
生命と地球を学ぶ

病気と環境問題の解決を探る

研究室では「DNAから地球環境へ」を合い言葉に、研究成果を積み上げている。

光合成微生物の環境応答とその利用開発

キーワード：光合成 微細藻類 シアノバクテリア 環境適応 遺伝子操作 バイオマス生産技術 温暖化対策

教授：藤原 祥子（理学博士）

助教：岡田 克彦（理学博士）

准教授：佐藤 典裕（理学博士）

ほとんどすべての生物は、その生命活動を植物の光合成に依存している。本研究室では、下等な光合成生物である微細藻類やシアノバクテリアを用いて、その生理学的な特徴を遺伝子、タンパク質の視点で解析し、水界環境との関わりを深く理解することを目指している。海や湖沼における植物プランクトンはこの生物群で、エネルギー循環の生産者として、水界生態系で重要な役割を担っている。この微小生物と環境との関わりを明らかにすることは、環境汚染や環境修復の重要な基礎知識となろう。また、微細藻類は多様な光合成生物群を構成していることから、光合成生物の進化を理解する上でも重要である。さらに、こうして得られた知見を元にして、社会に直接役立つ技術の開発につながることを目指して研究を続けている。本研究室で現在進めている主なテーマは以下の通りである。

1. 微細藻類に及ぼす環境要因の影響：光や大気中 CO_2 濃度、温度、ヒ素等の環境化学物質がシアノバクテリアや微細藻類にどのような影響を及ぼすのかについて、情報伝達の分子機構やその結果生じる遺伝子発現などから研究を進めている。本研究から、ヒ素による生育阻害はリン酸輸送体の活性が特に重要であることが明らかになってきた。また、シアノバクテリアのグルコース利用に光合成反応には利用されない光が関与しており、そのシグナル伝達系が明らかになってきた。さらに、栄養や脱水のストレスが貯蔵物質の蓄積に関与することを明らかにしてきている（項目4と関連）。
2. 生体膜における脂質の生理機能関与：生体膜はタンパク質と脂質で構成され、重要な生理機能の場となっている。その働きの中心はタンパク質であるが、脂質がそこに関与していることを明らかにしてきた。具体的には、光合成を行うチラコイド膜は中性糖脂質を主成分として少量の酸性脂質をもつ。その酸性脂質の一つであるスルフォキノボシルジアシルグリセロール (SQDG) が、光合成関連タンパク質複合体の一つである光化学系 (PS) II の活性発現の維持に働いていることを示した。シアノバクテリアの進化の途中で、PSII と SQDG の関わりが成立したと考えられる。また、別の酸性脂質フォスファチジルグリセロールが PSI の安定化に機能していることも明らかにした。
3. ハプト藻の円石形成（石灰化）機構：ハプト

藻の多くは細胞表面に円石とよばれる炭酸カルシウムの殻をもつ。この円石形成は細胞内で形成した後、細胞表面に放出し付着させる特殊な石灰化機構である。そのため、光合成と石灰化の二つの炭素固定系を同時に進める生物として、生理学的に興味深いとともに、石灰岩形成などの方面から地質学的にも注目されている。この円石に含まれる酸性多糖類が少しずつ明らかになり、円石形成機構を遺伝子レベルで解析する素地ができつつある。それと併行して、生育の時に発現している遺伝子すべてを網羅的に調べる EST 解析も進めている。

4. 貯蔵物質の解析とその代謝機構：高等植物はデンプンを蓄積し、動物はグリコーゲンを蓄積する。バクテリアも一般にグリコーゲンを貯めるが、下等な光合成生物の貯蔵多糖類は多様である。秋田県立大との共同研究で、原始紅藻類の進化の過程で、貯蔵多糖が大きく変化していたことが明らかになった。また、貯蔵脂質であるトリアシルグリセロール (TG) の蓄積機構解析も進めている（図1）。

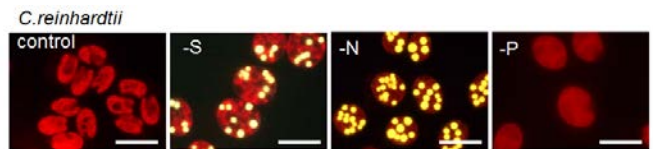


図1 緑藻クラミドモナスにおける油脂(TG)の蓄積

5. 光合成を利用した CO_2 固定化技術の開発：大気中 CO_2 濃度削減と自然エネルギー利用の実用化を目指し、微細藻類やシアノバクテリアを用いるシステム開発を試みている。

なお、成果は *Algal Res.* **28**, 100 (2017), *Sci. Rep.* **6**, 25825 (2016), *Plant Cell Physiol.* **57**, e6 (2016), *Planta* **241**, 1453 (2015), *PLOS ONE* **8**(11), e79630 (2013), *BMC Res. Notes* **5**, 98 (2012), *Plant Cell Physiol.* **53**, 1720 (2012), *Planta* **236**, 1395 (2012), *Plant Sci.* **180**, 238 (2011), *New Phytol.* **185**, 676 (2010), *Mar. Biotechnol.* **12**, 42 (2010), *Plant Cell Physiol.* **51**, 682 (2010) などで報告している。

ホームページ: <http://logos.l.s.toyaku.ac.jp>

人類の持続的発展を支える生命科学

キーワード：電気化学活性菌、微生物燃料電池、電気制御発酵、代謝工学

教授：渡邊一哉（理学博士）

助教：高妻篤史（農学博士）

20世紀は石油の時代と言われていました。農林水産業、工業（金属、化学、食品、製薬など）、商業、など、あらゆる産業が石油に依存して発展しました。しかし、その結果として環境汚染や地球温暖化などの問題が発生し、人類の未来に影響を落としています。また、石油をはじめとする化石燃料は近い将来に枯渇すると予想されており、21世紀中には新しいエネルギーが必要になると言われています。

これらの問題を解決し、人類が持続的に発展する方法を確立することは、現在の科学技術の最重要課題と言われています。このためにはあらゆる科学技術が総力をあげて取り組まなければなりません。なかでも、地表に存在する炭素資源の大部分がバイオマスであることを考えると、バイオマスを原料やエネルギー源として扱うバイオテクノロジー（人類の持続的発展を支える生命科学）の重要性が増してくると考えられます。またこのような社会情勢を背景に、現在、様々な産業が生命科学の知識や技術をもつ人材を求るようになっています。

このようなバイオテクノロジーの研究開発において近年最も注目されているのが、電極などと電子のやりとりができる微生物“電気化学活性菌”です。電気化学活性菌を利用すると、廃棄物バイオマスから電気エネルギーや水素ガスが作れたり、廃水・下水処理を省エネ化できたり、今まで発酵により生産できなかった化合物が生産できるようになったりすると言われています。そこで当研究室では、電気化学活性菌微生物がもつ代謝機能の解明、ゲノム情報や代謝工学を利用した育種、応用プロセスの開発などに関する研究を行っています。また、研究成果を世の中で役立てるために、様々な企業と共同研究を行っていることが特徴です。

以下、当研究室が取り組む主な研究を紹介します。

1. 電気化学活性菌の代謝機能の解明

電気化学活性菌は、他の生物はもたない細胞外電子伝達系と呼ばれるタンパク質複合体を持っています。これが細胞内外での電子のやり取りを可能にしており（右図）、その結果、細胞内の代謝で発生する電子を細胞外の電極に流して発電したり、細胞外の電極から電子を受けとって細胞内の代謝に利用したりすることができます。細胞外電子伝達系の構造はシュワネラ菌などいくつかの電気化学活性菌を用いた研究で明らかになってきましたが、その発現制御機構などについては未だに分からないことがたくさんあります。そこで当研究室では、シュワネラ菌の細胞外電子伝達系や異化代謝系の発現制御機構の解明を目指した研究を行っています。例えば最近、電極電位を感

知する遺伝子発現制御機構を発見し、微生物が電極電位を認識できることを世界で初めて示しました（Hirose et al. 2018 Nature Commun. 9:1083）。また、細胞内の情報伝達物質であるcAMPやc-di-GMPが関与する遺伝子発現制御機構の解明も進めています。これらの知見は、電気化学活性菌をエネルギーや有用物質の生産に利用する際に必要となります。

2. 電気化学活性菌を用いた発電

電気化学活性菌を用いた発電装置は微生物燃料電池と呼ばれ、バイオマス廃棄物発電や省エネ型廃水処理への応用が期待されています。現在廃水・下水処理に用いられている活性汚泥法は電力を多量に消費する（国内電力の0.7%が使用されている）ため、これに替わる方法の開発が急務と言われています。そこで本研究室では、廃水処理に適したカセット電極微生物燃料電池を開発しました。この装置は国家プロジェクトに採用され、現在は企業による大型化・実用化が図られています。

2. 電気化学活性菌を用いた有用物質生産

微生物の発酵によりアルコールや乳酸などの食品原料が生産されていますが、発酵により生産できる化合物はこれらに限られています。これは、細胞内の酸化還元バランスがとれる化合物しか発酵生産できないからです。つまり、余剰の電子を細胞から抜いたり、不足する電子を細胞外から補うことができれば、自在に物質生産ができるようになると考えられます。そこで我々の研究室では、電気化学活性菌を使い、電極により細胞内の電子を出し入れするバイオプロセス（電気制御発酵）を構築し、代謝工学と組み合わせることで、今まで発酵により生産できなかった化合物を微生物生産します。これにより、バイオマスを原料とした化学・食品工業に新たな可能性を示していきたいと考えています。

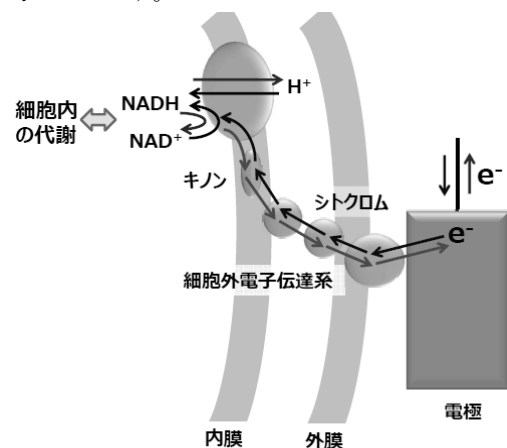


図. 電気化学活性菌の細胞外電子伝達系

陸上植物の環境応答機構とその生態学的な意義を明らかにする

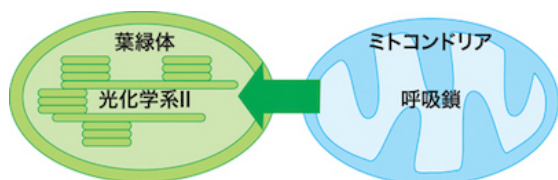
キーワード：陸上植物 環境応答 呼吸 光合成 ミトコンドリア 葉緑体 代謝系の相互作用

教授：野口 航 (博士 (理学))

陸上植物は動き回ることができないため、環境変化に対して、柔軟でかつ適切な応答をしています。当研究室では、陸上植物の成長や生存に関係する呼吸系や光合成系が、環境変化にどのように応答し、どのような生態学的な意義があるかを解明するために、モデル植物のシロイヌナズナや野外の植物を使って研究を進めています。

1. 光合成系と呼吸系との相互作用の解析

昼間に光を受けて光合成をしている葉では、葉緑体でおきる光合成とミトコンドリアでおきる呼吸との相互作用が重要であると考えられています。これまでに、シロイヌナズナの葉のミトコンドリア呼吸鎖を阻害した条件では、強光条件下で光合成の光化学系 II の活性や電子伝達系全体の活性が低下することを明らかにしていきました。現在、それらの低下要因を葉の分光学的測定や生化学的な実験を組み合わせることで明らかにしようとしています。今後は、光が当たっている葉でミトコンドリア呼吸鎖がもつ役割の生理学的機構の詳細を明らかにすることや、植物種による相互作用の多様性を明らかにしていきたいと考えています。



2. シロイヌナズナの葉の光合成系や呼吸系のエコタイプ間差の解析

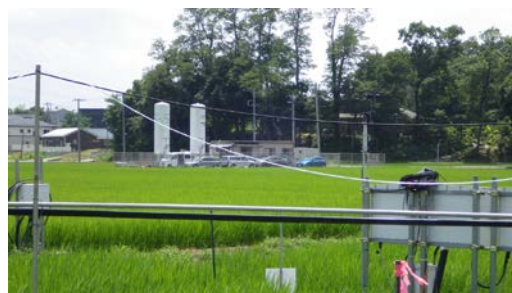
モデル植物のシロイヌナズナには、さまざまな温度環境や光環境に適応して分化したエコタイプ (生態型) が見られます。現在、葉の光合成速度や呼吸速度に注目し、エコタイプ間で見られるそれらの速度の違いがどのような生理学的な要因によるのか、その違いの生態学的な意義は何かを明らかにするために、生理学的な実験を進めています。



同一環境条件で栽培したシロイヌナズナのさまざまなエコタイプ

3. 光化学系 I の頑健性の維持機構の解明

光合成電子伝達系の光化学系 I は、ストレス下で活性酸素の生成する場であることが知られていますが、さまざまな保護機構がはたらいて、その活性が維持されています。そのような頑健性がもたらされる機構や環境変化に対する応答機構に注目しています。保護機構の 1 つである光呼吸活性が低下する高 CO₂環境下のイネの葉を用いて、光化学系 I の頑健性の維持機構や品種による違いを調べています。



茨城県つくばみらい市にある大気 CO₂濃度を上昇させている田圃

4. 葉の光合成系の季節変化をもたらすしくみの解明

東京薬科大学キャンパス内に広がる落葉樹林は春から秋に葉をつけます。そのため、林床では夏季はうす暗く、冬季から春先まで明るいという季節変化が見られ、林床の草本植物種はその季節変化に適応していると考えられています。キャンパス内には、そのような植物種に、絶滅危惧 II 類のタマノカンアオイが見られます。タマノカンアオイの葉は春に展開し、翌年の春に落葉します。1年の間に光強度や温度が大きく季節変動する環境で、タマノカンアオイの葉の光合成系がどのように変化するか、冬季の低温・強光というストレス環境ではどのような耐性機構をもっているのかに注目し、研究を進めています。



他の研究も進めています。詳しくは研究室ホームページを見てください。

<http://www.ls.toyaku.ac.jp/~ecology/>

細胞内における膜融合とオルガネラ接触機構

キーワード：小胞輸送 小胞体 ミトコンドリア ゴルジ体 レジオネラ菌 エンドサイトーシス

教授：多賀谷光男（理学博士）

講師：井上 弘樹（工学博士）

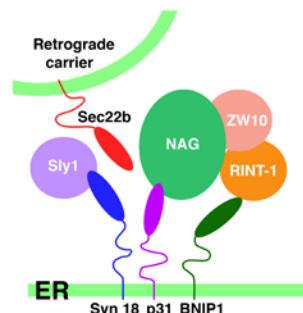
准教授：新崎 恒平（生命科学博士）

助教：若菜 裕一（生命科学博士）

研究内容

真核細胞内には様々なオルガネラが存在し、互いにコミュニケーションを図りながら、細胞の生存、増殖、分化を支えている。コミュニケーションには2つの方法があり、一つは小胞を介した輸送（小胞輸送）、もう一つは膜接触を介した連携である。小胞輸送においては、粗面小胞体上のリボソームで合成された分泌系タンパク質は輸送小胞に取り込まれて目的のオルガネラへと輸送される。一方、膜接触を介した連携においては、主に脂質やカルシウムが輸送される。

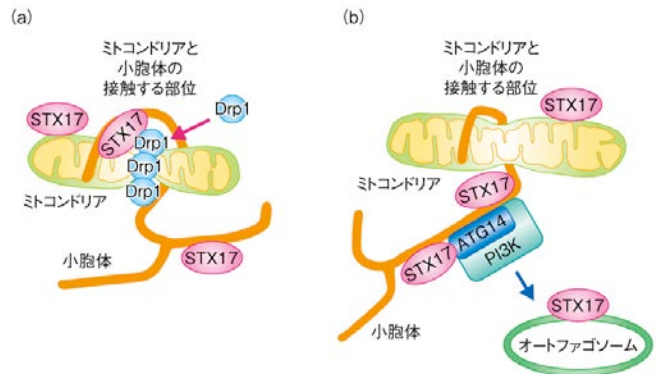
小胞輸送の最終ステップは輸送小胞とターゲット膜の融合であり、これにはSNAREと呼ばれる膜タンパク質が関与する。Syntaxin (STX) はSNAREの一種であるが、当研究室では哺乳動物細胞の小胞体に存在するSTX18を発見し(1)、STX18複合体(右図)が小胞体膜融合以外にも、細胞内の多様な機能を司ることを明らかにしてきた(2-5)。



現在は、小胞体に存在するもう一つのSTX分子種(STX17)について解析を進めており、STX17が小胞体とミトコンドリアの接触領域に存在し、Drp1によるミトコンドリアの分裂を促進していることを明らかにした(6,7)。栄養状態に応じてSTX17は、その結合タンパク質パートナーをミトコンドリアの分裂因子(Drp1)からオートファゴソーム形成因子(ATG14)に変える(右段上の図a 栄養状態、図b 飢餓状態:「ライフサイエンス新着論文レビュー」サイトより転載(<http://first.lifesciencedb.jp/archives/9828#more-9828>))。その結果、栄養飢餓時にはミトコンドリアの分裂は抑制され、ミトコンドリアは伸長してオートファジーによる分解から逃れることができる。STX17は小胞輸送とオルガネラ膜接触の両方を司る多機能SNAREである。

ごく最近、重篤な肺炎を引き起こす病原体であるレジオネラ菌が感染に伴ってSTX17を分解することを見出した。レジオネラ菌は細胞内に侵入するとエフェクターと呼ばれるタンパク質を宿主内に放出し、感染防御機構であるオートファジーを抑制し、また細胞死を阻害して細胞を自らの増殖に有利な環境へと転換させる。STX17がレジオネラのエフェクターで分解されると、オートファジーと細胞死(アポトーシス)が抑制される。この発見によって、レジオネラ菌の持つ巧妙な生存戦略の仕組みが明らかとなった(8)。

小胞体はミトコンドリア以外にも様々なオルガネラと接触している(9)。小胞輸送においては、小胞体からの輸送小胞はシスゴルジ層へと運ばれるが、接触しているのはシスとは反対側のトランスゴルジ層である。トランス側のゴルジ体からは細胞膜へ向かって小胞



が輸送されるが(10,11)、この輸送小胞の形成において小胞体-トランスゴルジの接触が重要な役割を果たしている(12)。

教育の成果と就職先

当研究室は院生に最先端の研究テーマを与え、きめ細かい指導を行っている。研究成果を出すことと院生の能力向上の両立を目指している。当研究室で教育・指導を受けた博士および修士院生のうち数名が大学教員(北大医、京都府立医大、金城学院大薬、松本歯科大、東京薬大)となっている。企業の就職先としては、製薬(旭化成、塩野義製薬、大正製薬、イーライリリー、ヤンセン協和など)、CRO(クインタイルズ・アジアインク、イーピーエス等)、食品(SB食品等)、化粧品(ちふれ化粧品等)である。

求められる院生

地道に努力し、向上心をもつ者なら誰でも歓迎する。

研究室HP http://pathos.ls.toyaku.ac.jp/?page_id=121

文献

- 1) Hatsuzawa et al. (2000) *J. Biol. Chem.* **275**, 13713
- 2) Hirose et al. (2004) *EMBO J.* **23**, 1267
- 3) Nakajima et al. (2004) *EMBO J.* **23**, 3216
- 4) Aoki et al. (2009) *Mol. Biol. Cell* **20**, 2639
- 5) Arasaki et al. (2013) *Mol. Biol. Cell* **24**, 2907
- 6) Arasaki et al. (2013) *Dev. Cell* **32**, 304
- 7) 多賀谷ら (2015) *実験医学* **33**, 2553
- 8) Arasaki et al. (2017) *Nat. Commun.* in press
- 9) 多賀谷(2015) *実験医学* **33**, 2546
- 10) Wakana et al. (2012) *EMBO J.* **31**, 3976
- 11) Wakana et al. (2013) *J. Cell Biol.* **202**, 241
- 12) Wakana et al. (2015) *Mol. Biol. Cell* **26**, 4686

未踏分野の覇者となれ！医学研究の最前線とシグナル伝達

キーワード：神経回路形成 酸化ストレス応答 ミトコンドリア 障害 DNA の修復機構

教授：柳 茂（博士（医学））

准教授：松下暢子（博士（医学））

講師：福田敏史（博士（医学））

助教：長島駿（博士（生命科学））

神経回路形成のシグナル伝達機構

神経軸索の反発因子であるセマフォリンのシグナル伝達に関与する分子として CRMP の機能が注目された。私たちは CRMP に結合する新規シグナル分子として GRAM を発見し (J. Biol. Chem. 2000)、GRAM が成長円錐の形成に必須であること並びにセマフォリン応答を負に制御することを報告した (Mol. Biol. Cell 2005)。また、GRAM に結合するチロシンキナーゼ Fes/Fps を同定し、Fes/Fps がセマフォリンを介するシグナル伝達に関与することおよび微小管動態を調節していることを見出した (EMBO J. 2002, J. Biol. Chem. 2003)。さらに、GRAM に結合する新規 GTP 結合蛋白質 CRAG を同定し (J. Cell Biol. 2006)、CRAG が神経細胞の生存に重要な役割をしていることを示した (J. Biol. Chem. 2011)。今後さらなる神経回路形成の分子情報伝達システムを解明したい。

神経変性疾患に関する研究

ポリグルタミン病は原因遺伝子の翻訳領域内にあるポリグルタミンをコードする CAG リピートが、患者において特異的に伸張することにより発症する疾患群である。私たちは CRAG がポリグルタミン変性蛋白質の分解を誘導することを細胞レベルで示した (J. Cell Biol. 2006)。その後、ポリグルタミン病態モデルマウスを用いて小脳に CRAG 遺伝子を導入することにより、小脳失調症状が劇的に改善することを報告した (EMBO R. 2008)。これらの研究により CRAG がポリグルタミン病の遺伝子治療に応用できる可能性を示した。今後、CRAG 遺伝子を用いてポリグルタミン病のみならず、筋萎縮性側索硬化症など様々な神経変性疾患への遺伝子治療に向けての分子基盤をつくりたい。

ミトコンドリア生物学に関する研究

私たちはミトコンドリア外膜を 4 回貫通する新規の膜型ユビキチンリガーゼ MITOL を発見し、MITOL がミトコンドリアの分裂因子である DRP1 を基質にすることにより、ミトコンドリアの融合と分裂を制御することを報告した (EMBO J. 2006)。その後、MITOL がミトコンドリアにおいて、筋萎縮性側索硬化症や脊髄小脳変性症の原因遺伝子産物である変性タンパク質を効率よく分解することを見出し、MITOL がミトコンドリアの品質管理機構に関与していることを報告した (Mol. Biol. Cell 2009, Mitochondrion 2010)。また、MITOL が MAP1B-LC1 を介して微小管の安定性を制御し、一酸化窒素による酸化ストレス応答に関与していることを示した (PNAS 2012)。さらに、MITOL が mitofusin2 を介して小胞体とミトコンドリアの接着機構を制御していることを示した (Mol Cell 2013)。今後、MITOL の機能解析を通して、ミトコンドリアダイナミクスの分子メカニズムとミトコンドリア機能の破綻による疾患との関連性を明らかにしたい。

炎症によってもたらされるエピゲノムの変化による発癌メカニズムの解明

炎症が一過性の反応として終わることなく慢性化することによって、癌をはじめとする多くの疾患をひきおこすことが明らかになっている。癌は、外因性、あるいは内因性の様々な要因による遺伝子変異の蓄積といったゲノミックな異常や、遺伝子変異を伴わない DNA メチル化やヒストン修飾などの遺伝子発現量の変化であるエピゲノミックな異常の蓄積によって発生すると考えられているが、慢性化した炎症によって遺伝子変異の増加や、前癌細胞の増殖を促す癌微小環境の形成がおこることが報告されている。また慢性炎症反応のプロセスに関わる免疫細胞が癌化に関与していることも明らかになってきている。その一方で、発癌の要因であるとされている遺伝子の損傷や変異の蓄積が炎症を持続的に引き起こし、慢性化させていることも報告されており、炎症の慢性化と発癌には双方向性の働きが関与していることが示唆されている。これまで DNA 損傷修復機構破綻によって引き起こされる疾患である染色体不安定性症候群の解析をおこなってきたが (Mol Cell, 2005)、これらの疾患においては DNA 損傷によって引き起こされるエピゲノムの変化により TNF- α を始めとするサイトカインなどの炎症性蛋白質の増加がみられることを明らかにし、その活性を抑制することによって炎症を制御していることを見出した (PLoS ONE, 2011)。その結果、DNA 損傷修復経路と炎症制御機構を結ぶ新たな分子群の存在を明らかにした。さらに、持続的な炎症反応による遺伝子の変異を引き起こすエピゲノムの変化を網羅的に探索しており、ゲノムの安定性の維持経路と炎症制御システム間にあるネットワーク解明と、その破綻によって引き起こされる慢性炎症と発癌のメカニズムの解明を目指している。

発達障害の分子基盤に関する研究

自閉症やアスペルガー症候群、注意欠陥・多動性障害 (ADHD) などといった発達障害は、3 歳までに発症し、脳の障害に起因すると考えられている。発達障害の合併症として、うつや社会不安などがあり、「大人の発達障害」としても近年注目を集めている。対処療法としての治療薬は存在するものの、根本的な治療法は存在しない。私たちは、統合失調症関連蛋白質である DISC1 に結合する蛋白質として、新規蛋白質 CAMDI を発見した (J. Biol. Chem. 2010)。CAMDI は胎児期における大脳皮質形成に重要な役割を担っていることを明らかにした。CAMDI ノックアウトマウスを作成したところ、発達障害でよく観察される表現系を示すことが明らかとなりつつある。CAMDI の解析を進めることで発達障害の分子メカニズムを明らかにし、治療に向けた新たなコンセプトを提唱したい。

増殖・分化制御機構から癌などの難治性疾患の治療を探究する

キーワード：リン脂質代謝 増殖・分化機構 皮膚恒常性 癌細胞の悪性化機構 上皮間葉形質転換

教授：深見希代子（医学博士）

講師：米田敦子（理学博士）

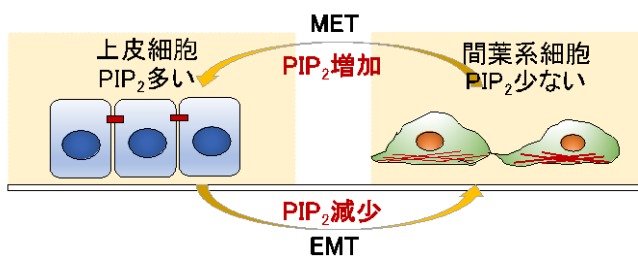
講師：佐藤礼子（理学博士）

個体の発生分化や組織の再生において、組織幹細胞の増殖・分化制御は非常に重要なテーマである。またこうした分化制御の異常が様々な疾患と関連している。イノシトールリン脂質代謝は細胞の増殖、分化制御に関わる細胞内情報伝達系の1つであり、個体発生や形態形成、癌化に重要な役割を担っている。そこで我々は、リン脂質代謝のトリガーを引く脂質であるホスファチジルイノシトール 4,5 ニリン酸(PIP₂)が細胞内カルシウムの制御のみならず、PIP₂ 自体が細胞生物学的な重要性を持っていることに着目し、上皮細胞の維持におけるPIP₂の新たな役割を解析している。またPIP₂は細胞膜内葉に存在すると考えられているが、細胞膜外葉に存在することが判明し、新たな生理機能を解析している。

さらに、上皮間葉形質転換(EMT)や細胞接着の変化による癌細胞の悪性化に着目し、転移・がん幹細胞性質の獲得機構の解明を通じて創薬ターゲットの同定と創薬シーズ探しのためのスクリーニングを行い、癌治療への貢献を目指している。

1. イノシトールリン脂質 PIP₂ の新たな生理機能の解析

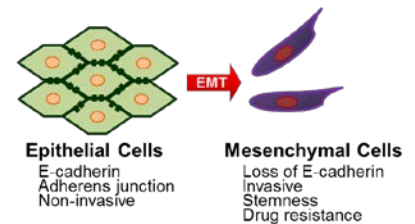
最近PIP₂が上皮細胞に多いこと、逆に間葉系細胞でPIP₂が少ないことを見出している。人為的にPIP₂の量の増減を行った時には、上皮間葉の性質が変化することも判明しつつあり、リン脂質 PIP₂ による上皮細胞の性質維持の役割を解析する。



また PIP₂ は細胞膜内葉に存在すると考えられているが、抗 PIP₂ 抗体や PIP₂ と結合するプローブを用いた解析から、PIP₂ が細胞膜外葉に存在することが判明してきている。細胞膜外葉の PIP₂ が細胞接着や細胞移動に関与することも明らかになってきており、がん細胞の悪性化との関連性などを解明する。

2. 上皮間葉形質転換 (Epithelial-Mesenchymal Transitions : EMT) を介した癌細胞の悪性化 (浸潤転移能・薬剤耐性) 機構の解明

EMT は、癌細胞に転移能をもたらすだけでなく、幹細胞様の性質を誘導し、自己増殖能と薬剤耐性を促進する。カドヘリンの発現を指標とした EMT 関連因子の探索と EMT 機構の解明により、がん悪性化の抑制を目指す。



3. がん微小環境形成等における細胞外マトリクスと細胞および細胞間相互作用の分子機構解明とその改変

細胞外マトリクスは、創傷治癒やがん細胞の環境形成等様々な生理機能に重要な役割を果たす。リン脂質によるインテグリン活性化制御機構等がん細胞の細胞接着に着目する。

特徴・希望 etc

- * 実験は分子生物学、細胞生物学などを駆使し、様々な技術を学ぶことができる。
- * 実験の好きな学生を歓迎。精神的にも肉体的にもタフな学生ならより歓迎。

代表的な論文

1. Cell surface CD63 increased by up-regulated poly-lactosamine modification sensitizes human melanoma cells to the BRAF inhibitor PLX4032. Kudo, K. et al. *FASEB J.* 33, 3851-3869. (2019)
2. Phospholipase Cδ1 regulates p38 MAPK activity and skin barrier integrity. Kanemaru K. et al. *Cell Death & Differentiation* 24, 1079-1090 (2017)
3. ZIC5 drives melanoma aggressiveness by PDGFR-mediated activation of FAK and STAT3. Satow R. et al. *Cancer Res.* 77, 366-377 (2017)
4. Phospholipase C delta 1 induces E-cadherin expression and suppresses malignancy in colorectal cancer cells. Satow R. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 111:13505 (2014)
5. Simultaneous loss of phospholipase Cδ1 and phospholipase Cδ3 causes cardiomyocyte apoptosis and cardiomyopathy. Nakamura, Y. et al. *Cell Death & Disease* 5, e1215 doi:10.1038/cddis.2014.181(2014)
6. Identification of novel small compounds that restore E-cadherin expression and inhibit tumor cell motility and invasiveness. Hirano T. et al. *Biochem. Pharmacol.* 86, 1419-29. (2013)
7. Epidermal phospholipase Cδ1 regulates granulocyte counts and systemic interleukin-17 levels in mice. Kanemaru K. et al. *Nat. Commun.* 3, 1963 (2012)

細胞は遺伝情報をどのように正しく継承していくのかを探る

キーワード：細胞増殖 癌 細胞周期 細胞質分裂 DNA 複製 DNA 修復 染色体 ユビキチン

教授：田中弘文（歯学博士）

助教：橋本吉民（博士（理学））

人間はたった一つの受精卵が正常に分裂し増える事から始まり、次世代に生命をつなぐ際にもたった1個の細胞に戻っていきます。その長い一生の間に多種多様な細胞の増殖と分化が起こっています。この過程の中でも、細胞はどのようにしてDNAを正確に複製し、二倍となった染色体を正確に二分して娘細胞に受継いで行くのか、それらの制御機構の解明を目指して研究を行っています。すなわち、細胞は遺伝情報をどのように正しく継承して行くのかを研究しています。

実際の主な研究課題の一つは、DNA損傷があるとDNAの複製が停止したり間違っ複製したりして染色体の不安定化が起こりますが、それを克服して正確にDNA複製させる機構の解明を目指しています。もう一つは、「分裂期」がどのように制御されているかを明らかにしていく事です。分裂期は細胞周期の中で最もダイナミックな時期、即ち染色体の凝縮・配列・分離が起こると同時に細胞内の多くの構造が崩壊し二分された後に再構築される時期です。しかも細胞は正確に遺伝情報を保持し続けなければなりません。このドラマティックな過程を分子生物学・細胞生物学の手法を駆使して解明するための研究を行っています。

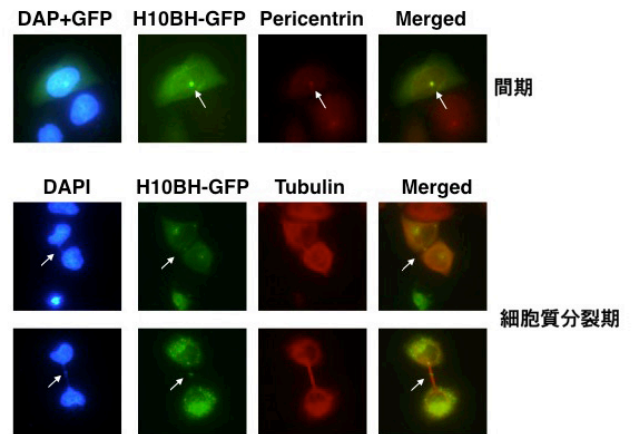
1) DNA損傷応答系による染色体不安定化の抑制機構の解析

染色体DNAは、紫外線や放射線などの外的要因や酸素呼吸の過程で生じる活性酸素などの内的要因により様々な形の損傷を受けています。複製中の染色体にこのようなDNA損傷部位が存在すると複製フォークの進行が阻害され、場合によってはフォークが崩壊することもあります。このとき損傷の種類に応じて様々なDNA修復系が動員されて損傷部位を修復すると同時に、停止あるいは崩壊した複製フォークを回復して複製再開へと導くという仕組みが存在します。この複製と修復の連携機構が破綻することにより、細胞癌化の原因となる染色体異常に繋がると考えられています。例えば、乳がん家系で高頻度に変異しているBRCA2はDNA組換え修復因子Rad51の働きをコントロールしていますが、BRCA2を欠損した細胞ではDNA複製中に染色体異常を蓄積していきます。当研究室では、特にDNA損傷によって崩壊した複製フォークが組換え修復によって再生される仕組みについて分子レベルで明らかにしようと試みています。研究材料として、

真核生物の染色体DNA複製を試験管内で再現できる唯一の系であるアフリカツメガエル卵抽出液による無細胞複製系を用いているのが特徴です。

2) ユビキチン系による分裂期進行の制御機構の解明

分裂期に特異的に機能するタンパク質の多くはユビキチン/プロテアソーム系により分解されます。私たちは分裂期特異的に機能するユビキチン運搬酵素(E2)であるUbcH10と相互作用する新たな因子H10BHを見だし、これがユビキチンリガーゼ(E3)である可能性を報告しました。現在H10BHと相互作用する分子を同定し、その機能の解析を進めています。



H10BH-GFPの過剰発現による染色体分離の異常

H10BH-GFPを発現したHeLa細胞をDAPIと抗pericentrin(中心体蛋白質)抗体あるいは抗tubulin抗体で免疫染色して観察した。間期にはH10BHは細胞質と中心体に局在する。細胞質分裂期では、それ以外にmidbodyに存在するとともに、DNAの一部が糸状に娘核の間に観察される。

その一つがC6orf62です。C6orf62は機能等が全く未知のタンパク質で、既知のドメイン構造もありません。しかし、アミノ酸配列が脊椎動物で非常に高度に保存されているとともに、cdkによりリン酸化されるとされる配列と細胞周期進行に重要なE3であるAPC/Cにより認識されるdestruction box配列をもつことから、細胞周期の進行に重要なタンパク質であると考えて、解析を進めています。

ペプチドサイエンスを駆使した血管病の治療戦略の構築

キーワード：心血管作動性ペプチド、動脈硬化、生活習慣病、血管新生、トランスレーショナルリサーチ

教授：渡部 琢也（博士（医学））

助教：佐藤 健吾（博士（保健学））

准教授：伊東 史子（博士（医学））

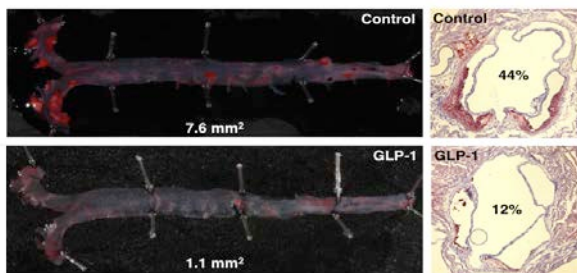
http://logos.ls.toyaku.ac.jp/~cardiovasc/

本邦の死因は、第1位が悪性新生物(28%)、第2位が虚血性心疾患(15%)、第4位が脳血管疾患(8%)と、生活習慣病が上位を独占し(2017年、厚生省「人口動態統計」)、なかでも血管病(虚血性心疾患+脳血管疾患)の占める割合は第1位の悪性新生物に匹敵する。悪性新生物(がん)の進展や転移には血管新生(癌性血管新生)が必ず伴う。私共は上記の血管にまつわる大病の早期診断及び有効な予防・治療法の開発が強く望まれる時代の要請に応えるべく、**動脈硬化**や**血管新生**を制御する血管作動性ペプチドの研究を行っている。

ヒトの体内で、血管の走行距離は約10万km(地球2周半)と凄まじく長い。この血管は、血管作動性物質、増殖因子、サイトカイン等を産生・分泌していることから、最大の分泌臓器としてとらえることができる。血管の病気の代表として高血圧、動脈硬化、糖尿病性網膜症、癌性血管新生があるが、多種類の血管作動性ペプチドが関与している。

1. 血管作動性ペプチドの動脈硬化制御作用

動脈硬化モデルのアポE欠損マウスにアンジオテンシンII、ウロテンシンII、キスペプチン10、カルディオトロピン1、フェチュインAを投与すると動脈硬化病変は進展した。一方、ウロコルチン1、TSG-6、オメンチン1、カテスタチン、オスモチン、インクレチン(GLP-1)を投与



オイルレッドOで赤く染色された部分が動脈硬化病変を示す。

すると動脈硬化病変の進展を顕著に抑制できた(下図)。このように血管作動性物質には動脈硬化に対して悪玉と善玉的作用を示す2種類がある。前者の受容体拮抗剤や中和抗体が、後者の低分子量アナログ(ミメティック)が動脈硬化の治療に役立つと考え、**創薬**を目指している。

2. 新規配列ペプチドの可能性

北里大学医学部内科の七里教授らが合成した数十種類の新規配列ペプチドの生理活性を探索している。最近、我々はマクロファージ泡沫化を促進するものを発見した。動脈硬化性疾患との関連など新たな展開が期待される。

3. 血管作動性ペプチドの動脈硬化性疾患との関連

前記全ての血管作動性ペプチドのヒト動脈硬化病変における発現や血中濃度を測定し、動脈硬化病変の進展度との相関を検討している。これにより動脈硬化の病勢を反映する**バイオマーカー**を検索している。昭和大学医学部内科や国立循環器病センターとの共同研究により臨床サンプルでの検討を行っている。

4. 血管新生

TGF-βやBMPの細胞内シグナル伝達分子であるSmadファミリーが、がんの進展/転移に必須な血管・リンパ管新生を功名に制御していることをノックアウトマウスの組合せによって解析を進めている。世界初のSmad制御によるがん及び網膜症の治療戦略の再構築に挑戦している。

特徴・希望 etc

- * 研究は、バイオインフォマティクス、遺伝子改変、分子細胞生物学、病理組織学的解析を駆使し、**トランスレーショナルリサーチ(基礎 ⇄ 臨床)**を行っている。**将来の臨床応用を夢見る学生は大歓迎**。知的好奇心をかきたてる**学術研究が豊富**。**ピカピカの新しいラボで一緒に夢をつかもう**。
- * 特許出願複数あり。

代表的な論文

1. Sato Y, Sato K, Watanabe T, et al. *Clin Sci* 2018;132:2493-507.
2. Takahashi Y, Sato K, Watanabe T, et al. *Metabolism* 2018;83:128-38.
3. Shirai R, Sato K, Watanabe T, et al. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007359.
4. Kojima M, Sato K, Watanabe T, et al. *Thromb Haemost* 2018;118:182-94.
5. Sato K, Watanabe T, et al. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005790.
6. Watanabe T, et al. *Compr Physiol* 2017;7:765-81.
7. Watanabe R, Sato K, Watanabe T, et al. *JACC Basic Transl Sci* 2016;1:494-509.
8. Watanabe K, Sato K, Watanabe T, et al. *Cardiovasc Res* 2016;110:118-28.
9. Naito C, Watanabe T, et al. *Atherosclerosis* 2016;246:344-51.
10. Furuta C, Watanabe T, Itoh F, et al. *Cancer Sci* 2015;106:1524-33.
11. Takayama K, Itoh F, et al. *J Med Chem* 2015;58:1544-9.
12. Konii H, Sato K, Itoh F, Watanabe T, et al. *Hypertension* 2013;62:942-50.
13. Itoh F, Watanabe T, et al. *Blood* 2012;119:5320-8.

自然免疫細胞による免疫制御機構の解明

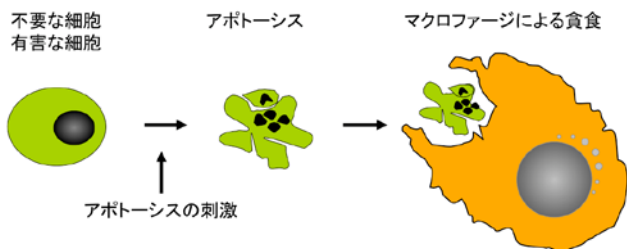
キーワード：細胞死 貪食 マクロファージ 免疫寛容 癌

教授：田中 正人 (医学博士)
准教授：浅野 謙一 (医学博士)

助教：四元 聡志 (薬学博士)

ヒトは数十兆個の多種多様な細胞で成り立っているが、その発生の過程で不要となった細胞は、細胞死により排除される。この細胞死はアポトーシスと呼ばれ、細胞内に在る自殺プログラムの実行により起こる。また体内で癌化した細胞やウイルスに感染した細胞も、その初期の段階でアポトーシスにより積極的に排除されている。

このように、体内では毎日多くの細胞がアポトーシスにより排除されているにもかかわらず、生体を注意深く観察しても細胞の死骸を見つけることは難しい。これはアポトーシスを起こした細胞の死骸が、マクロファージや樹状細胞といった食細胞により速やかに貪食され処理されるためである。このマクロファージによる死細胞の貪食は、アポトーシスそれ自体と同様に、生体の恒常性の維持に重要な役割を果たしていると考えられている。



1. 死細胞貪食による免疫制御機構

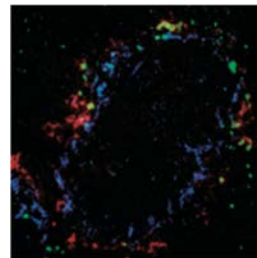
生体内における死細胞貪食は、細胞死後に極めて早期に起こるが、この現象の生理的、病理的意義は何であろうか。当研究室では、死細胞貪食に異常が見られるマウスが、加齢に伴って血清中の抗核抗体や抗DNA抗体が陽性となり、自己免疫性の糸球体腎炎を発症することを明らかにした。また、リンパ節のCD169マクロファージによるがん死細胞の貪食が、がん免疫の活性化につながることも明らかにした。これらの知見より死細胞の貪食は、免疫応答の制御に重要な役割を担っていることが分かった。現在、このマクロファージによる免疫制御の分子機構についてさらに研究を進めている。

2. 組織傷害におけるマクロファージの形質転換機構

組織傷害が起こると、炎症が誘導される。一方で、組織傷害の原因が排除されると、速やかに炎症が収束し、組織の修復・再生が起こる。マクロファージは、この急性期の炎症の誘導と、回復期の炎症収束・組織修復の両方に働く免疫細胞であると考えられているが、急性期と回復期で正反対の役割を担うメカニズムは不明である。我々は、このマクロファージの形質転換機構の解明を進め、炎症や組織傷害の回復期に出現する新しい単球細胞を発見した。現在、この細胞の機能と役割の解明を進めている。

3. 好中球細胞外トラップの形成機構

好中球は、感染時に自身のクロマチンを細胞外に放出して、網状の構造物を形成することが知られている。この特殊な構造物は、好中球細胞外トラップ (NET) と呼ばれ、病原体を物理的に捕獲して排除する役割を有する。一方で、糖尿病や自己免疫疾患等でも NET が過剰に形成され、これが、血流傷害や自己免疫応答を誘導することによって、疾患の増悪に関与していることが報告されている。最近、我々はこの NET 形成にリン脂質の酸化が関与していることを明らかにした。現在、酸化リン脂質による NET 形成の分子機構の解明を目指して研究を進めている。



死細胞 (green) を貪食する
脾臓の marginal zone macrophage
(red)

特徴・希望 etc

- * 多様で複雑な免疫現象を解明するためには、分子細胞生物学、免疫学、病理学等の広範な知識や技術を総動員して解析を行う必要があります。免疫学に興味があり、かつ労力を惜しまず、研究に専念できる学生を歓迎します。

代表的な論文

1. Emergence of immunoregulatory Ym1⁺Ly6C^{hi} monocytes during recovery phase of tissue injury Ikeda N, *et al. Science Immunology* 3, eaat0207 (2018).
2. Macrophages switch their phenotype by regulating Maf expression during different phases of inflammation Kikuchi K, *et al. J Immunol* 201, 635-51 (2018).
3. Hyperoxidation of ether-linked phospholipids accelerates neutrophil extracellular trap formation Yotsumoto S, *et al. Sci Rep* 7,16026 (2017).
4. Intestinal CD169⁺ macrophages initiate mucosal inflammation by secreting CCL8 that recruits inflammatory monocytes Asano K. *et al. Nature Communications* 6, 7802 (2015).
5. Vascular-resident CD169-positive monocytes and macrophages control neutrophil accumulation in the kidney with ischemia-reperfusion injury. Karasawa K. *et al. J. Am. Soc. Nephrol* 26, 896-906 (2015).
6. CD169-positive macrophages dominate antitumor immunity by crosspresenting dead cell-associated antigens. Asano K. *et al. Immunity* 34, 85-95 (2011).

がん研究におけるトランスレーショナルリサーチの実践

キーワード：がん 骨髄異形成症候群 白血病 造血器腫瘍 *RUNX1* モデルマウス

教授：原田 浩徳 (医学博士)

講師：林 嘉宏 (医学博士)

准教授：

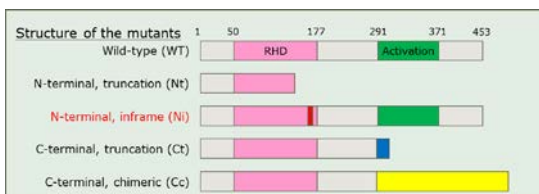
助教：

造血器腫瘍の分子病態の解明

血液がんの一つである**骨髄異形成症候群 (MDS)** は第二の白血病と呼ばれている難治性の血液疾患である。60歳以上の造血器腫瘍(血液がん)の中で最も高頻度で、高齢化社会のわが国においてその発症の増加が問題となっている。ゲノム解析の結果から、若年者にみられる白血病とは異なっており、むしろ固形がんと同様な発症機序であることが分かってきた。MDSを主とした造血器腫瘍患者の臨床検体を用いたゲノム異常・遺伝子発現を次世代シーケンズ技術で網羅的に解析し、得られた結果をヒト・マウス造血幹細胞やモデルマウスを使って検証するという手法により、その発症機序解明と新たな治療薬の開発を目指している。単に基礎研究を行うのではなく、患者さんの臨床検体(ベットサイド)から得られる膨大な情報を解析し、基礎研究(ベンチ)を行い、結果を臨床に役立てる橋渡し研究を実践している。

1. *RUNX1* 変異による MDS 発症機序の解明

造血細胞の発生に不可欠な**転写因子 *RUNX1*** の遺伝子変異が MDS で高頻度であることを見出し、*RUNX1* 変異とエピジェネティック因子の付加的異常により MDS が発症することを明らかにしてきた(図1)。*RUNX1* 変異と付加的遺伝子異常を導入したモデルマウスを用いて分子発症機序を明らかにし、新規分子標的薬の開発を目指す。

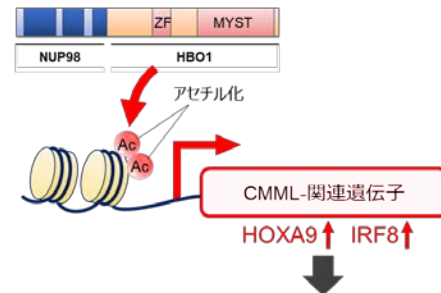
図1 *RUNX1* 変異の分類2. 家族性骨髄異形成症候群家系の発症プロセスの解明

遺伝性疾患である「*RUNX1* 変異による家族性骨髄異形成症候群 (MDS)」家系から発症までの過程を解析し、MDS 発症にかかわる付加的遺伝子異常を同定した。また、患者から作製した iPS 細胞を用いて造血機能破綻機構を明らかにしてきた。さらに、*RUNX1* 変異以外の遺伝子異常を有する家族性 MDS 家系についても、臨床検体を用いて網羅的な遺伝子解析により責任遺伝子を同定する。

3. 慢性骨髄単球性白血病 (CMML) 発症機序の解明

CMML 患者症例から新規キメラ遺伝子を同定し、さらにモデルマウスを作成した(図2)。新たなエピジェネティック異常による発症機序を解明し創薬を目指す。

NUP98-HBO1



世界初の慢性骨髄単球性白血病モデルマウス樹立

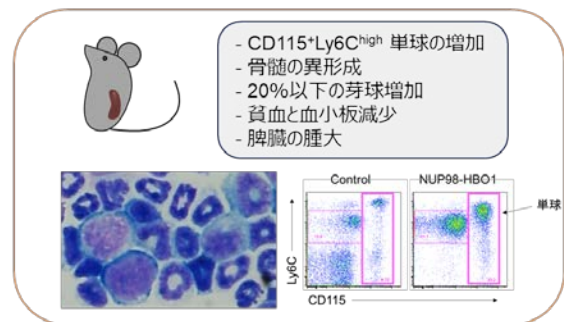


図2 マウス骨髄移植モデル

4. 骨髄微小環境制御異常による造血器腫瘍発症機序の解明

造血器腫瘍と骨髄微小環境の相互作用を明らかにするために、MDS 患者における骨髄間葉系細胞の特性を明らかにする。また、MDS に合併する骨髄線維化の発症機序の解明し、治療法の開発とともに骨髄線維化診断のための新たなバイオマーカーを探索する。

5. 免疫担当細胞による腫瘍随伴症候群の発症機序の解明

造血器腫瘍は悪液質、非感染性肺浸潤、膠原病様症状、骨髄線維化、腎障害などの腫瘍随伴症状を呈し、直接死因に繋がる。血液がん研究においてこれまで着目されていなかった単球・マクロファージに焦点をあて、病態解明を行う。

代表論文

1. Hayashi Y, et al. Cancer Sci 2019 (in press).
2. Hayashi Y, et al. Blood Adv 2019 (in press).
3. Shingai N, et al. Int J Hematol 108(6): 598-606, 2018.
4. Hayashi Y, et al. Cancer Discov 8(11): 1438-1457, 2018.
5. Sakurai H, et al. Blood Adv 1(18):1382-1386, 2017.
6. Harada H, Harada Y. Cancer Sci 106(4): 329-336, 2015.
7. Harada Y, et al. Blood 121(17): 3434-3446, 2013.

細胞接着分子から創薬をめざして

キーワード：細胞外マトリックス, 基底膜, ラミニン, 再生医療, 組織工学, ペプチド, 細胞接着

教授：野水基義（薬学博士）

助教：濱田圭佑（博士（薬学））

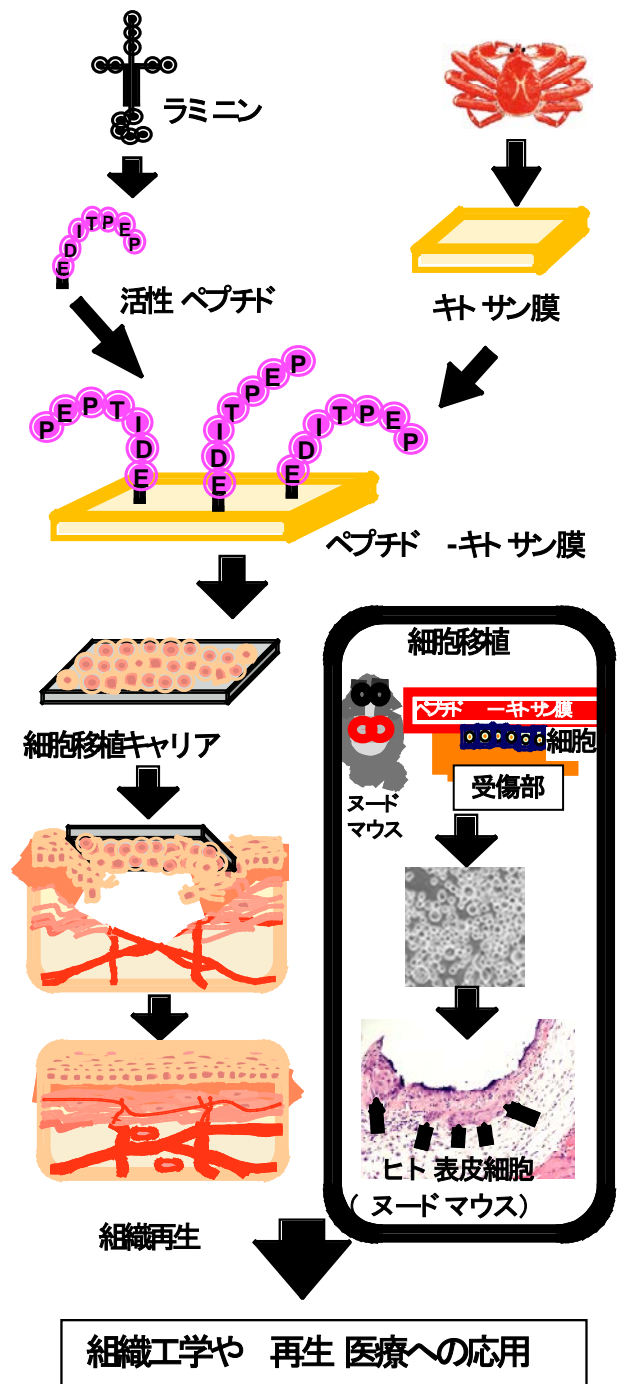
准教授：吉川大和（博士（理学））

助教：山田雄二（博士（薬学））

基底膜は、皮膚の表皮と真皮の間など組織と組織の間に存在するマジックテープのような細胞外マトリックスである。基底膜は器官・組織を保つための支持体として働くだけでなく、細胞接着、個体の発生や分化、血管新生、創傷治癒促進などの生命現象に深く関わっている。最近では、皮膚の「基底膜」ケアが注目され基底膜中のタンパクを活用した基礎化粧品が多く開発されるなど、様々な分野で基底膜の機能とその重要性が認識されつつある。基底膜は4型コラーゲン、プロテオグリカン、ラミニンなどの巨大分子からなる三次元メッシュ構造をしている。中でもラミニンは細胞の活動に密に関わり、基底膜のほぼすべての機能を有している主役的なタンパクとして注目されている。ラミニンは現在までに15種類のアイソフォーム（ラミニン1-15）が報告されており、例えばラミニン1は主に発生の初期、ラミニン2は筋肉に多く発現するといったように、組織特異的、あるいは発生段階特異的に発現している。我々は多様な機能を有するラミニンに注目し、これまでに様々な組み換えタンパクとアミノ酸配列を網羅する約2000種類の合成ペプチドを用いたシステムティックなスクリーニングからラミニンの生物活性部位を数多く同定してきた。これらのペプチドの中には、インテグリンやシンデカン（膜貫通型プロテオグリカン）をレセプターとするものや、血管新生や神経突起伸長を促進するものが存在し、細胞特異的な活性をもつこともわかってきた。このようにペプチドを用いて分子解剖することによって複雑な生物活性をもったラミニンの機能の解明を行っている。

また、ペプチドは全合成可能で活性がクリアなため、目的に応じて様々な疾患に利用できる可能性がある。そこで我々はラミニン由来の活性ペプチドを用いて、基底膜様の作用を有する再生医学の分野に応用可能な人工基底膜の創製を目指して研究を行ってきた。例えば、高分子多糖類であるキトサンの膜にペプチドを結合させるアプローチを行っている（右図）。細胞に対してサイレントな膜に様々なラミニン由来の活性ペプチドを固定化させたペプチド-キトサン膜を作成して、その生物活性の評価を行った。その結果、膜に固定化することでペプチドの活性は増強され、細胞の分化も促進できることが明らかになった。さらに、目的細胞あるいは組織に合わせて、インテグリンとシンデカンに結合する2種類のペプチドを組み合わせることでキトサン膜に固定化させることにより、細胞接着のみならず細胞の分化をコントロールすることができる可能性を示すことができた。さらに、現在開発したペプチド-キトサン膜を実際の動物実験に展開している。皮膚組織の再生のために必要な表皮細胞の移植をターゲットにしてペプチド-キトサン膜が表皮細胞のキャリアとして応用可能かどうか実験した。ペプチド-キトサン膜上にヒト由来表皮細胞を播種し、2時間インキュ

ベートしたところペプチド-キトサン膜に細胞がびっしりと接着していることが確認された。その細胞つき膜をヌードマウスの背中に移植し、1週間後に組織を分析したところ、マウス腹膜上にヒト由来表皮細胞が確認された。さらに確認された表皮細胞は、基底細胞から扁平に分化して表皮細胞に分化していることが明らかになった。



組織工学や 再生医療への応用

薬品化学教室

電話: 042-676-3275(教授室)
研究室:042-676-3279(研究室)

E-mail : yhayashi@toyaku.ac.jp(林)
E-mail : ktaka@toyaku.ac.jp (高山)

創薬化学(メディシナルケミストリー)研究

ー 有機化学・生体機能分子(ペプチド・アミノ酸など)を基盤とした難病治療薬の創製研究 ー

キーワード: ペプチド化学, メディシナルケミストリー(創薬化学), 有機合成化学, ケミカルバイオロジー, 化学薬剤学, 抗がん剤・遺伝病治療薬・合成抗生物質・抗ウイルス剤(SARS 酵素阻害剤) 創製, 構造活性相関, **Mighty mouse peptide**

教授: 林 良雄(薬学博士)
講師: 谷口 敦彦(博士(薬学))

講師: 高山健太郎(薬学博士)
助教: 田口 晃弘(博士(薬学))

薬品化学教室の第一のミッションは「創薬」です。ペプチドなどの生体分子を基に創薬化学(Medicinal Chemistry)研究を展開しています。標的は、ガン・遺伝病・ウイルス・細菌感染症等の難治性疾患で、治療薬開発が究極のゴールです。私達の創薬研究では、患者数の少ない疾患や、新しい分子標的など、製薬会社等がテーマにしづらい、しかし社会に貢献できる重要な意義を持った研究を遂行しています。

第二のミッションは生命の神秘を解き明かす「ケミカルバイオロジー」研究です。自分達が創薬の過程で創造した分子を利用し、どんな機構で作用を発現するのか、分子レベルで解明します。この研究は、生命現象の理解のみならず、創造した薬の有効性向上や副作用機構の発見にも繋がります。

第三のミッションは、タンパク質・ペプチドの合成研究です。ペプチドの新しい合成手法の開発、ピオチン化試薬などケミカルバイオロジーで用いられる新しい試薬の開発を行っています。

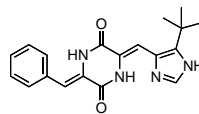
このような研究を遂行する為に有機合成化学に加え、複数の生物活性評価を実施しています。酵素阻害活性、生化学的解析、培養細胞での評価等です。広範な生命科学の知識と技術を基本に、総合科学である創薬化学の専門家、企業等で医薬品開発に携わる人材を育てたいと思っています。Aコース学生はこれらの創薬研究に参加します。Bコース学生は創薬に関する調査研究をします。

《創薬研究》

【抗チューブリン抗がん薬創製】

最近面白い結果ができました。

微生物から単離された微小管重合阻害環状ジペプチド「フェニラヒスチン」を基に、腫瘍血管障害剤(VDA)の開発を進めている。開発した高活性誘導体「プリナブリン(Plinabulin, NPI-2358)」は、米国を含む世界4カ国でPhase II 臨床試験中である。本研究室では、より活性な誘導体開発やプロドラッグの研究開発を続行している。また、同じ環状ジペプチド骨格を有するトリプロスタチンという抗腫瘍天然物の合成・構造活性相関による創薬研究を行っています。

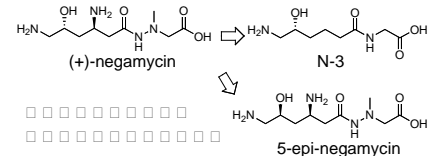


Plinabulin, NPI- 2358
Phase II □□□□□

【遺伝病治療薬の創製研究】最近面白い結果ができました。

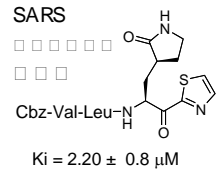
デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、ジストロフィン遺伝子の突然変異による重篤な進行性筋変性疾患です。原因はジストロフィン構造遺伝子への不必要な終止コドン挿入による、当該蛋白質の欠落です。最近この終止コドンを読み飛ばし、完全長の蛋白を産生する機能が、ジペプチド抗生物質(+)-ネガマイシンにあることが解り、不治の病であるこの遺伝病に対する初の化学療法剤開発の可能性が示唆されました。我々は、ネガマイシンを基により有効な化合物の創製を研究しています。現状、独自開発したネガマイシン合成法で誘導体合成を進め、抗菌と終

止コドン読み飛ばし活性の薬効分離に成功し化合物 N3 や 5-epi-ネガマイシンなどを得ています。



【SARSウイルスプロテアーゼ阻害剤の開発】

重症急性呼吸器症候群(SARS)は新種のコロナウイルス(SARS-CoV)により起る重篤な感染疾患です。このウイルスのプロテアーゼ(SARS-CoV 3CL^{pro})阻害剤の開発を行っています。この酵素はシステイン残基を活性中心に有するシステインプロテアーゼですが、この活性中心のSH基と反応する高電子吸引性のカルボニル基を有する阻害剤のデザイン・合成を行っています。



【天然物化学を基盤とする新世代抗菌剤合成研究】

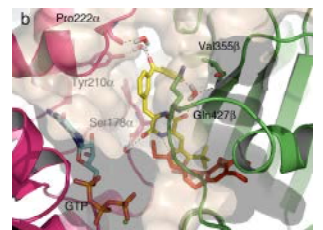
ハイブリッド型天然物の強力な生理活性に着目した新世代抗菌剤合成研究、新興再興感染症を標的とした創薬研究です。構造的に興味深いホロチンとRNAポリメラーゼ阻害剤とのハイブリッド型新規化合物をデザイン・化学合成し、医薬品候補となる機能分子を探索します。



合成ハイブリッド型分子の設計

《ケミカルバイオロジー研究》

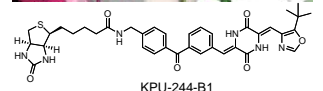
抗がん剤プリナブリンの分子レベルのメカニズムを調べる研究、プリナブリンから、標的蛋白質を標識できる光反応性ケミカルプローブをデザイン・合成し、蛋白質上の結合部位解明を行っている。分子レベルでの薬物機能解明研究であり、このような小分子が何故巨大なチューブリンを脱重合させるのか解明したい。



標的結合部位のモデリングとケミカルプローブ

《バイオツールとしての固相担持型ピオチン化試薬の合成研究》

ケミカルバイオロジーで有用な「ピオチン化」の手法として、精製無しにSH基を選択的にピオチン化できる新しい試薬の開発に成功。



標的結合部位のモデリングとケミカルプローブ

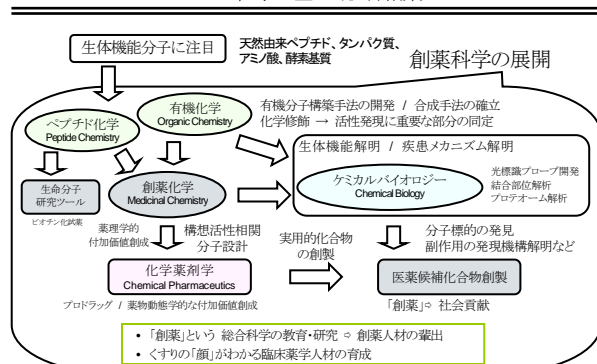
《ペプチド医薬創薬研究:マイオスタチン阻害ペプチドの創製》

生命科学部 伊東史子先生との共同研究 最近面白い結果ができました。立体構造を制御した合成ペプチドから筋肉強化薬を開発する研究です。筋肉の成長を抑制するマイオスタチンの機能を阻害するペプチドで、α-ヘリックスペプチドを基にデザインしています。合成したペプチドはCD(円二色性)にて空間構造解析も行ないます。Mighty Mouseを生み出す凄いやペプチドを開発します。臨床適用は筋ジストロフィーです。

当研究室の研究では、有機合成化学のみならず、化合物の免疫・生化学的解析、細胞等を用いた生物評価(殺細胞活性、リードスルー活性評価など)を行なっています。

興味のある方は研究室のドアをノックして、教員のみならず、各テーマを担当している学生に自由にインタビューしてください。

ペプチド化学に基づく統合創薬



当研究室で行なっている研究の流れの概略

腎トランスポーター研究及び代謝異常疾患の病態生理

キーワード : 腎疾患 トランスポーター 高尿酸血症 低尿酸血症 安定同位体 GC-MS 体内動態

教授 市田 公美 (医学博士)
講師 長谷川 弘 (薬学博士)

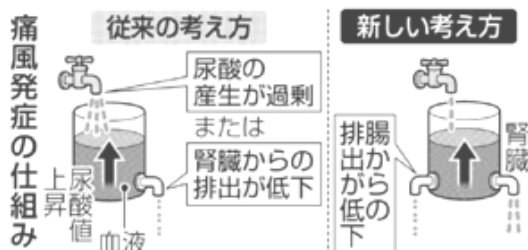
講師 藤田 恭子 (工学博士)
助教 三輪 裕幸 (薬学博士)

本研究室では、現在高尿酸血症・痛風を中心とした疾患の病態の解明を、尿酸トランスポーターと尿酸代謝の両面から行っています。また、トランスポーターの異常により引き起こされる他の疾患の解明や安定同位体レーザー法を用いた生体物質の代謝異常の解析などの研究も行っています。これらの研究が病態の評価や治療法の開発に役立つことを期待して取り組んでいます。

1) 尿酸代謝及び腎臓における尿酸動態に関する研究

・高尿酸血症の病態の解析及び遺伝子解析

本研究室では、尿酸動態及び代謝に関係する遺伝子の高尿酸血症発症への関与を検討しています。最近その成果として ABC トランスポーターである ABCG2 が高尿酸血症発症に関与していることを明らかにし、小腸からの尿酸排泄能が低下した高尿酸血症モデルを新たに提唱しました。20 代以下で発症した痛風患者の約 9 割に ABCG2 の遺伝子変異が見られることから ABCG2 遺伝子解析が痛風発症リスクの高い人の早期発見に重要だと明らかにしました。本研究室では、腸管における尿酸動態の解析を行っています。また、現在は慢性腎臓病における ABCG2 の SNPs の関連性についても研究を進めています。



・産生過剰型高尿酸血症の病態解明

Lesch-Nyhan 症候群は、HPRT の欠損により産生過剰型高尿酸血症及び重度の神経症状を呈します。2016 年度からは、患者由来の iPS 細胞を樹立し解析することで本疾患の病態の解明を目指しています。

・尿酸トランスポーターの機能解析

尿酸トランスポーター及びそれらが関与する尿酸輸送機構について、本研究室で開発された組換えタンパクを用いて、評価・解析を行っています。

2) 尿細管性蛋白尿の病因解析と治療法開発

尿酸降下薬として知られるアロプリノールなどの薬剤が蛋白尿の抑制効果があると報告されていますが、その真偽と機序はまだ分かっていません。本研究室では、蛋白尿マウスモデルを使って、尿酸降下薬の蛋白尿抑制効果を検証します。

3) 生体内メチル化反応の破綻に起因する疾患に関する研究

ホモシステインは必須アミノ酸であるメチオニンの代謝産物であり、その血中濃度が上昇すると心血管疾患の発症率が増加します。本研究室では、高ホモシステイン血症患者における代謝異常部位を特定し、その成因機構を解明する研究を行っています。また、メチオニン-ホモシステイン代謝系と密接な関わりがある生体内メチル基転移反応と疾病との関連性を検討しています。

4) D-アミノ酸の病態生理学的意義に関する研究

従来、ヒトなどを構成するアミノ酸はL型のみと言われてきましたが、最近になって一部のD型アミノ酸が哺乳類の体内から発見され、その生理作用も明らかにされつつあります。D-セリンによる腎障害発症機序や、脾臓に分布する役割不明なD型アミノ酸の生理的意義について検討しています。

最新の研究成果などは、研究室のホームページ <http://www.ps.toyaku.ac.jp/wp/byotaiseiri/> にアップしていますので、そちらも参考にしてください！

新しい有機反応の開発と生物活性天然物, 含フッ素化合物の合成

キーワード：有機反応の開発, 生物活性天然物の全合成, 有機フッ素化学, 有機分子触媒の開発

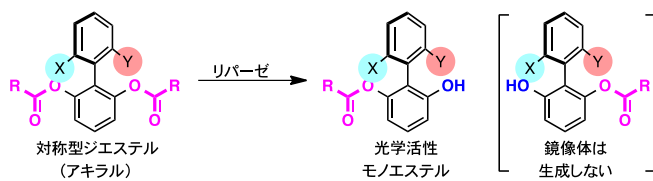
教授：松本 隆司 (理学博士)
准教授：矢内 光 (薬学博士)

助教：藤本 裕貴 (薬学博士)
助手：山口 悟 (理学修士)

特定の機能をもった新しい化合物を作りだすことは、有機化学者にしかできない特権であり、最大の楽しみでもある。例えば、医薬品開発では、まったく新しいリード化合物の創出や、医薬品そのものや候補化合物の効率的な合成などにおいて有機化学の占める役割はきわめて大きい。また、有機化学的知見を踏まえた生物活性分子の設計なども可能になりつつある。当教室では、有用な新しい有機反応の開発と、それを生物活性の期待される天然物や有機フッ素化合物の合成に応用する研究を行っている。こういった研究を通じて、有機化学を究めたいと願っている。

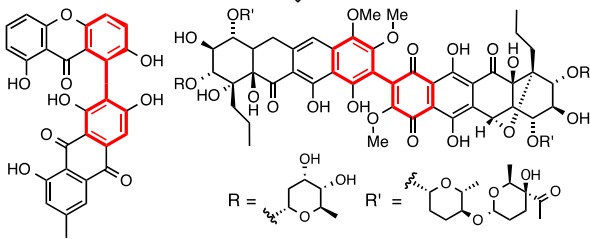
1. 生体触媒をもちいる不斉合成反応の開発と生理活性天然物合成への展開

2つの芳香環が直交した分子

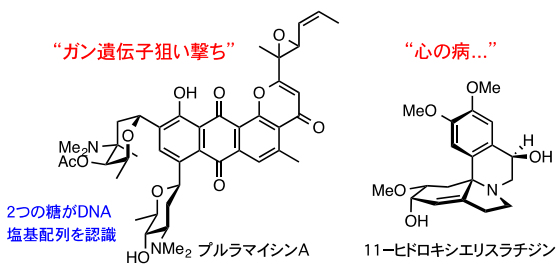


一見まったく同じ環境にある2つのエステル基を、酵素が見分ける
“生命力”を使った化学合成

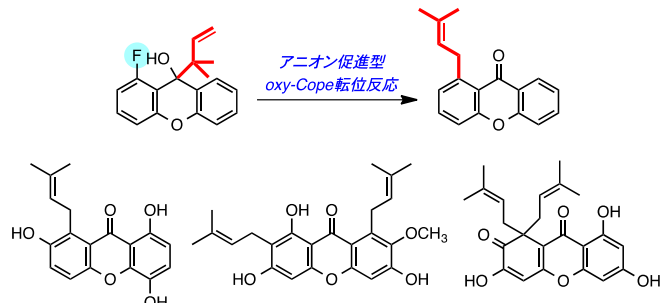
↓ 生理活性天然物の合成への展開



2. 抗がん抗生物質, 植物アルカロイドの全合成

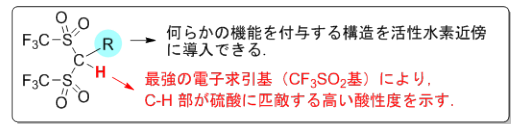


3. 新しい転位反応の開発とプレニル修飾キサントン類の全合成

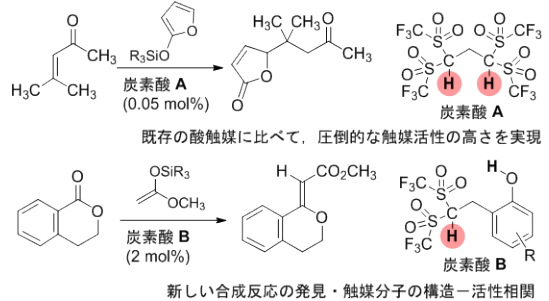


4. 新しい有機酸触媒の開発

トリフルオロメチルスルホニル基の特性を利用する超強酸性炭素酸の化学合成手法の開発と、合成した化合物の物理化学的特性の解明、機能（有機酸触媒、不安定化学種の安定化など）の探究。

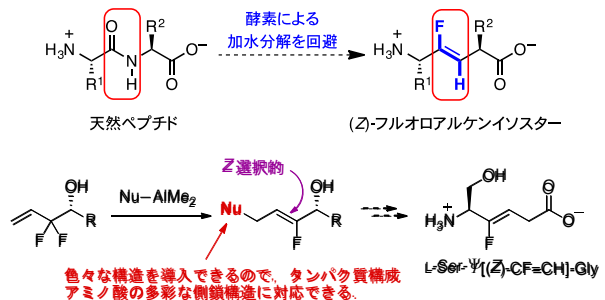


⇒ このような炭素酸の合成法の開拓と、機能を探究する。



5. 含フッ素生物活性物質の開発を志向した反応開発と応用

ペプチド医薬の問題点を解決するための、フルオロアルケンイソスターの合成。



国立精神・神経医療研究センター神経研究所 和田客員教授研究室

電話：042-341-2712, ext. 5141 E-mail: wada@ncnp.go.jp URL: http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r4/index.html

脳とこころの健康に関する生命科学研究

キーワード：神経科学 脳機能発達 環境要因 遺伝要因 情動 こころ 神経回路 神経変性

教授：和田圭司（医学博士）

和田以下、関口、株田の2名の室長、流動研究員、外来研究員、研究生などが在籍する。

私たちの教室（独立行政法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部）では、脳機能の発達とその維持、障害について、特に「正常と異常」、「脳と環境」の観点から研究を行っています。我が国は少子高齢社会になりましたが、認知症、うつ、自閉症といった患者さんの数は増加の一途です。単純な人口推移では説明できない疾患の増加は、遺伝要因だけでなく環境など非遺伝性の要因が多大に関与していることを示しています。このことを踏まえ、私たちは、神経細胞の内在的な機序だけでなく、脳と環境との関わり合いについて精力的に研究を進めています。研究室の雰囲気は対話重視型で、学生さんに対しては技術や知識を教えるだけでなく、「考え、解決する」力を養い、社会に出て役立つような教育を行っています。オリジナリティとは何か、創造とは何かを考える雰囲気をあなたも経験してください。そして、在籍して良かったと思える経験をしてください。

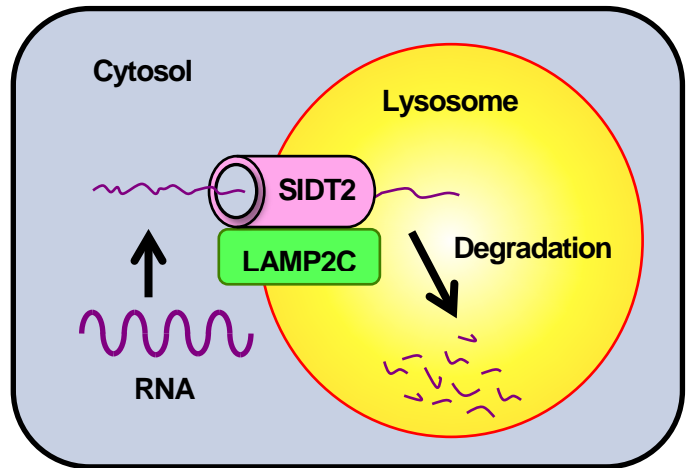
現在の主な研究テーマは以下の通りです。

1) 脳とこころの健康に関する研究：

脳に関わる疾患の研究では、脳の中だけを研究するのではなく、体全体の生体情報にもとづいた幅広い考え方で統合的に研究することが重要です。そのため私たちは、脳・臓器間ネットワークと環境に着目した研究を展開しています。遺伝子、蛋白質を中心にした研究から神経回路、行動といった個体の研究まで行っています。最近の大きな成果としては、母体の高脂肪食摂取が海馬シナプスの構造変化を誘導し子の脳機能発達に影響することを齧歯類で示しました。また、睡眠の中途覚醒がアルツハイマー病の病態を悪化させることを齧歯類で示しました。これらの研究は、脳とこころが関わる病気の予防を実現するための大事な研究です。

2) 神経変性疾患の病態解明と治療法開発に関する研究：

認知症、パーキンソン病、ポリグルタミン病などの発症メカニズム解明と予防・治療法開発をめざして研究を行っています。これらの疾患では RNA の重要性が話題になってきていますが、私たちは核酸の分解に関して最近新しい生命現象を見だし、RNautophagy と名付けました。世界初の発見で今後の進展が国内外から注目されています。その他にも、マーモセット、マウスからショウジョウバエに到る豊富な動物種を用いて、多彩多様な研究が進行中です。



RNautophagy による RNA 分解の仕組み：リソソームの表面にあるタンパク質 LAMP2C が RNA の受け取り手となり、続いて SIDT2 が機能し RNA がリソソーム内に取り込まれて分解される。

最近の業績の一例

- Minakawa, E.N., Miyazaki, K., Maruo, K., Yagihara, H., Fujita, H., Wada, K., Nagai, Y. Chronic sleep fragmentation exacerbates amyloid β deposition in Alzheimer's disease model mice. **Neurosci. Lett.**, 653, 362-369, 2017.
- Yamada, D., Koppensteiner, P., Odagiri, S., Eguchi, M., Yamaguchi, S., Yamada, T., Katagiri, H., Wada, K., Sekiguchi, M. Common hepatic branch of vagus nerve-dependent expression of immediate early genes in the mouse brain by intraportal L-arginine: comparison with cholecystokinin-8. **Front Neurosci.** 2017. 6., 366, 2017.
- Hatanaka, Y., Wada, K., Kabuta, T. Maternal high-fat diet leads to persistent synaptic instability in mouse offspring via oxidative stress during lactation. **Neurochem. Int.**, 97, 99-108, 2016.
- Takeuchi, T., Fujikake, N., Suzuki, M., Popiel, A.H., Kikuchi, H., Futaki, S., Wada, K., Nagai, Y. Intercellular chaperone transmission via exosomes contributes to maintenance of protein homeostasis at the organismal level. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 112, E2497-2506, 2015.
- Yamada, D., Takeo, J., Koppensteiner, P., Wada, K., Sekiguchi, M. Modulation of fear memory by dietary polyunsaturated fatty acids via cannabinoid receptors. **Neuropsychopharmacol.** 39, 1852-1860, 2014.