

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
2018年度(平成30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

	12年度	13年度	14年度	15年度	16年度	17年度	18年度	19年度	20年度
修士	50名	53名	50名	55名	56名	52名	56名	57名	57名
博士	-	-	9名	12名	9名	15名	10名	7名	5名
	21年度	22年度	23年度	24年度	25年度	26年度	27年度	28年度	
	51名	55名	63名	62名	81名	79名	69名	77名	
	3名	3名	6名	5名	6名	4名	1名	7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にひけをとらない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水準で議論できること（発表力、質疑応答力）。

＜参考＞博士学位に関する審査方針

博士論文審査は、予備審査と本審査からなる。予備審査は、博士論文の受理の可否を審査するもので、研究科委員会の審議を経て免除されることがある。

「課程博士学位論文の予備審査免除の基準」

- ・博士後期課程を3年で修了する場合：審査のある論文誌に2報発表している場合、またはインパクトファクター4以上の論文を1報以上出している場合
- ・博士後期課程を2年で修了する場合：論文を2報以上発表し、かつ、論文のインパクトファクターの合計が提出時7以上の場合。ただし、論文2報においては第1著者でなければならない。

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、東京医科大学、国立精神神経センター神経研究所、ヤクルト本社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

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エントリーシート の書き方、面接指導などきめ細やかな相談にのってくれます。本学学部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>

修士就職決定率(過去5年分)

	24年度	25年度	26年度	27年度	28年度
男子	91.7%	100%	97.4%	100%	100%
女子	100%	100%	100%	100%	100%

博士就職決定率(過去5年分)

	24年度	25年度	26年度	27年度	28年度
	100%	80%	100%	100%	80%

<修士の主な就職先企業一覧(平成24年～平成28年度)>

製薬

アステラス製薬(株)、アヅヴィ(同)、MSD(株)、大塚製薬(株)、小野薬品工業(株)、北里第一三共ワクチン(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)、塩野義製薬(株)、第一三共(株)、大正製薬(株)、大鵬薬品工業(株)、武田薬品工業(株)、テバ製薬(株)、鳥居薬品(株)、久光製薬(株)、富士フイルム RI ファーマ(株)、武州製薬(株)、Meiji Seika ファルマ(株) など

CRO・SMO

(株)アスクレップ、イーピーエス(株)、エイツーヘルスケア(株)、ACメディカル(株)、(株)エシック、クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン(株)、(株)CAC エクシケア、シミック(株)、パレクセル・インターナショナル(株) など

化学・医療機器

出光興産(株)、オリンパス(株)、(株)カイノス、花王(株)、セントラル硝子(株)、タカラバイオ(株)、東ソー(株)、日油(株)、富士フイルムメディカル(株)、ロシュ・ダイアグノステックス(株)、和光純薬工業(株) など

化粧品

(株)アルビオン、(株)コスモビューティー、(株)コーセー、(株)シーボン、(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

ケンコーマヨネーズ(株)、テーブルマーク(株)、日本製粉(株)、(株)ピックルス・コーポレーション、マルハニチロ(株)、森永乳業(株)、ヤマキ(株)、六甲バター(株)、(株)ロッテ など

環境・検査分析

(株)クリタス、クリタ分析センター(株)、イカリ消毒(株)、(株)エスアールエル、(株)LSI メディエンス など

情報サービス

(株)インテック、SCSK(株)、NEC ソフト(株)、新日鉄住金ソリューションズ(株)、(株)電算、日本アイ・ビー・エム・テクニカルソリューション(株)、農中情報システム(株)、(株)菱友システムズ、フォワード・インテグレーション・システム・サービス(株) など

その他の企業

(株)オリエンタル技研工業、(株)嵯峨野、島津テクノリサーチ(株)、(株)ジャムコ、(株)ニデック、日本電子(株)、ヤマト科学、ライカ・マイクロシステムズ(株)、らでいっしゅぼーや(株) 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)化学物質評価研究機構、(一財)材料科学技術振興財団、(一財)日本食品分析センター、東京都教育委員会 など

公務員

東京都、東京都特別区、神奈川県 など

<博士の主な就職先企業一覧(平成24年～平成28年度)>

企業

積水メディカル(株)、第一三共(株)、タカラバイオ(株)、(株)バイオクロマト、北海道システム・サイエンス(株)、(株)リバネス など

法人

(独)宇宙航空研究開発機構、(独)日本学術振興会 など

教育

東京薬科大学、富山県立大学大学院、北海道大学大学院、University of Paris-SudXI、コロンビア大学など

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
	言語科学	16
	生命分析化学	17
	細胞情報医科学※1	
応用生命科学分野	極限環境生物学	18
	応用微生物学	19
	環境応用動物学	20
	環境応用植物学	21
	生命エネルギー工学	22
	応用生態学	23
生命医科学分野	分子細胞生物学	24
	分子生化学	25
	ゲノム病態医科学	26
	細胞制御医科学	27
	心血管医科学	28
	免疫制御学	29
	腫瘍医科学	30

	研究室名 / ページ数	
薬学部兼担教室	免疫学	31
	病態生化学	32
	機能形態学	33
	薬品化学	34
	病態生理学	35
	薬品製造学	36
	一般用医薬品学※2	
連携研究所・大学	株式会社 ヤクルト本社 中央研究所	37
	(独)国立精神・神経医療 研究センター神経研究所	38
	東京医科大学※2	

【重要】平成30年度 大学院生の募集に関する注意

※1 細胞情報医科学研究室の紹介ページはありませんが、大学院生の募集は行う予定です。

研究内容等につきましては、後日配布する募集要項に掲載予定です。

※2 一般用医薬品学教室、東京医科大学(持田教授)は大学院生の募集を行わないので、注意してください。

新技術を利用して、幹細胞からの神経形成機構の解明と創薬を目指す

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

教授: 山内淳司 (理学博士)

准教授: 森本高子 (理学博士)

講師: 井上雅司 (獣医学博士)

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。

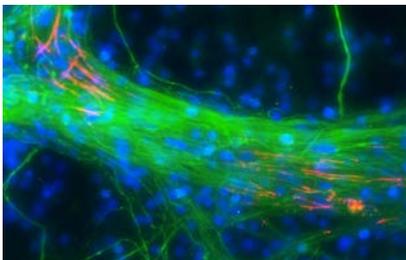
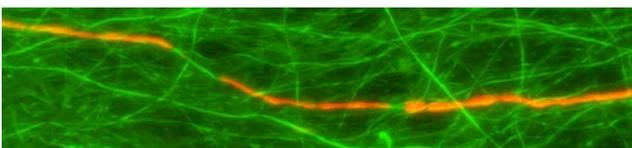


図1: 幹細胞から人工的に作成した成熟した中枢神経組織。緑色の神経軸索上に、しっかり赤色の髄鞘(ミエリン)がある。

同様に、末梢神経系を再現することにも成功しており(図2) 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の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的是非を評価している。

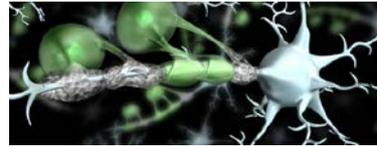


図3: 神経細胞が変性し脱落していく模式図

(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スの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スの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。

民間企業との連携

当研究室では、民間製薬企業などとの連携(産官学連携)を重視して研究を進めている。これは将来、学生が進路を決定する上においても重要な意味合いをもっている。

代表的な論文

- 2012年 Science Signaling (サイエンス姉妹紙)
- 2013年 Science Signaling (サイエンス姉妹紙)
- 2016年 Nature Communications (ネイチャー姉妹紙)

代表的な新聞への掲載

- 2012年 毎日新聞社会面、朝日新聞科学面
- 2013年 朝日新聞科学面
- 2015年 読売新聞社会面

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：

助教：小林 豊晴（理学博士）

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。

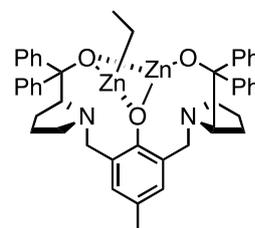
上記の1と4については本学内の研究室と共同研究を行っている。

指導方針

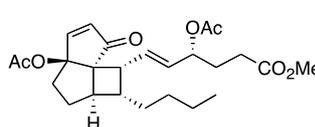
院生には有機化学領域の基本的な力を身につけるとともに、常によく考えて実験するように指導し、問題解決能力の育成に努めている。研究成果が得られていなくても、学問の基本的な力、思考力、問題解決能力がついていれば就職難を恐れることはない。



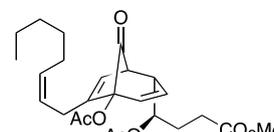
当研究室で開発した蛍光分子



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）

2017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4名、4年生6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) タンパク質の繊維化や電極との相互作用に関する計算を行っている。特に、タンパク質の外側にどのような変異がある場合に性質が変わるかを研究している。

c) 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を知らることができる。

(2) 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する研究を行っている。またゲルの破壊のシミュレーションを行っている。

(3) 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たと考えられる。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。

(4) 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見える（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。

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 言語で自由に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++ や Perl などの言語の習得も可能である。

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、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、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、統計学の分野で日本トップの研究所のポスドク研究員（内定）、富士通株式会社などである。

当研究室では、外部の研究機関の見学を年に何回か行っている。2016年度は早稲田大学所沢キャンパス赤沼研究室および東京大学理学部物理学科長谷川研究室を見学させていただき、見聞を広めた。

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
- 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
- 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 の新規機能に関する可視化解析を用いた研究。
- 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
- 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。

◆ 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化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。

◆ 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化解析を用いた研究（右図）

GST は薬物代謝を担う酵素タンパク質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

に留まらないと考えられる。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。

◆ 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

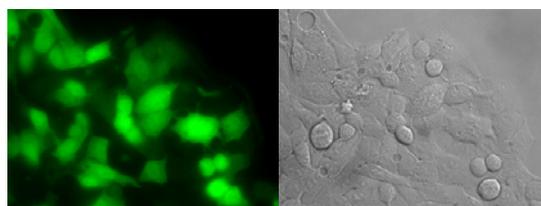
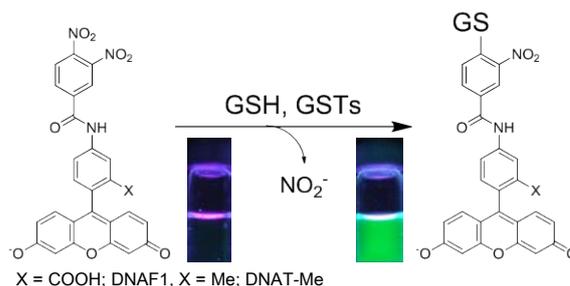
培養細胞によるレポーターアッセイ系と疾患モデル生物を用い、生物活性を指標に植物由来天然物の単離・精製を行う。例えば、アポトーシス誘導に関与するとされる因子の活性を制御する化合物の探索し、培養細胞やショウジョウバエなどのモデル生物を用いて、その作用機構を検証する。また、*C. elegans* を用いた個体レベルのアッセイにより、老化抑制などの作用をもつ化合物の探索と作用機構の解析を行う。

◆ 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に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、感覚応答におけるユビキチンあるいはユビキチン様タンパク質とそれらに対し特異性をもつイソペプチダーゼの役割に着目している。

（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

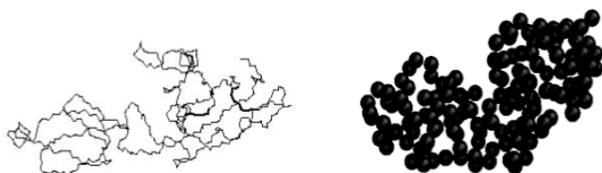
キーワード : 構造生物学、X線溶液散乱、NMR、分子モデリング

教授 小島 正樹

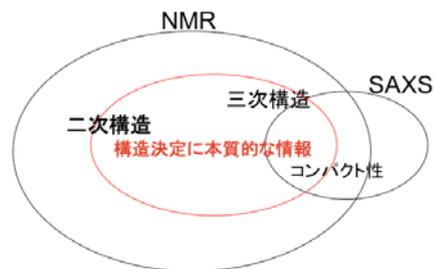
タンパク質をはじめとする生体高分子の特徴は、固有の生理機能を有する点にあります。この機能は分子の立体構造と深く結び付いています。ゲノムに含まれる情報も最終的には、遺伝子がコードするタンパク質の立体構造として具現化されて、生命活動に参画することになります。生体高分子の立体構造と機能との関係を追究する学問分野は構造生物学と呼ばれますが、ポストゲノム時代を代表する世界規模のプロジェクトにより、近年多くの生体高分子の立体構造が続々と解明されています。当研究室では、これらタンパク質分子が示す特異的な立体構造とその相互作用認識が、生命活動を担う固有の情報とそのやり取りととらえ、分子の構造学的な側面から、生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

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ん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関する系統だった研究は、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。

参考文献

- 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、植屋智子. 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、環境影響予測、生体分子間相互作用、ナノテク、センサ、AFM

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。生命体を取りま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. 化学物質を通して環境を解読 **環境化学** **オミックス**

環境中の化学物質や生物の代謝産物を監視し、その変動を詳しく調査することにより、環境の化学状態の変化やそれに対する生態系の応答を読み取ることができる。本研究室では、そのような環境影響評価に用いることのできる新規のマーカー物質の探索に取り組んでいる。また、生体外環境だけでなく生体内の化学状態変化の診断への応用を視野に入れ、代謝産物の網羅的な分析技術の構築に取り組んでいる。

2. 細胞の有害化学物質応答機構 **オミックス** **ナノバイオ**

生物には、生育環境やストレスに対応して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。一方で、多くの有害化学物質に対して生物は多様な応答を示す。本研究室では、有害有機化合物や重金属イオンの暴露が細胞の生体物質組成に与える影響について、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、メタボミクス等）やイメージング技術を駆使して解析に取り組むとともに、生物の有害物質応答を利用した環境診断への応用を検討している。

3. 分子素子や生物素子の動的挙動の観察 **ナノバイオ** **環境化学**

光学顕微鏡は大きな細胞や組織を観察するための強力なツールであるが、遺伝子やタンパク質のような生体分子やオルガネラを観察して、その動的挙動を知ることは困難である。本研究室では、これらを可能とする水晶振動子マイクロバランス測定システムの開発を独自に展開している。また、液中で動作可能な原子間力顕微鏡（AFM）を併用し、生命素子と化学物質との相互作用を実測し、化学物質が生命に与える影響を分子レベルで解明することに取り組んでいる。

環境化学計測

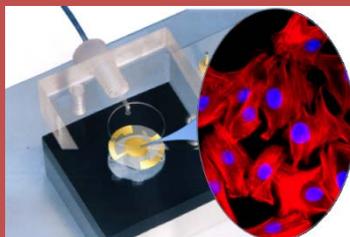


大気汚染の簡易モニタリング（上）と水質調査風景（下）



機器分析測定

ナノバイオ分析



バイオセンサー表面の細胞

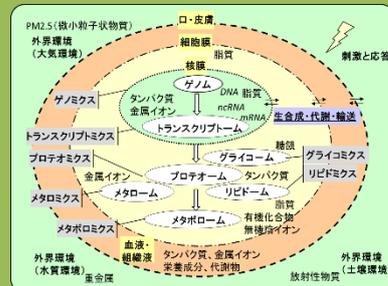


企業と共同開発した生体分子間相互作用測定装置

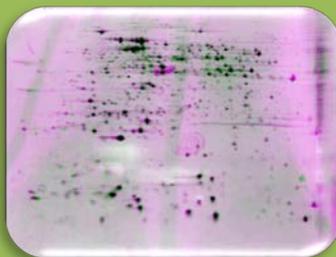


原子間力顕微鏡による液中分子の観察（図は免疫グロブリンG）

オミックス研究



細胞・生命システムの概念図



二次元ゲル電気泳動法によるタンパク質の分離分析（タンパク質の発現・翻訳量の比較解析）

タンパク質工学でコンピュータ、宇宙での生命の起源

キーワード：ナノブロック タンパク質工学 宇宙 アストロバイオロジー 好熱菌 古細菌 真核生物 分子進化

准教授：玉腰雅忠（工学博士）

講師：横堀伸一（理学博士）

助教：河口優子（博士生命科学）

本研究室では大きく分けて、タンパク質工学、生命初期進化、それに宇宙の極限の3つの分野の研究を行っている。

タンパク質工学の研究

タンパク質工学の究極的目標は、目的のタンパク質を自由にデザインできるようになることである。たとえばコンピュータのチップ（記憶素子、計算素子）をタンパク質で作るのが夢の一つ。そのために以下の研究に取り組んでいる。

タンパク質工学の研究1：金属に結合するタンパク質を作成している。糖尿病センサーや燃料電池等では、酵素が電極に結合して使われている。酵素をうまく電極に固定できれば、効率が上がるはずである。酵素を金属に結合する方法を開発している。

タンパク質工学の研究2：酵素は高性能なタンパク質触媒と考えることもできる。その工業利用をめざして、低温で酵素の活性を上昇させる方法や基質特異性変換などに取り組んでいる。熱に強い好熱菌酵素を材料として、進化分子工学という手法で行っている。耐熱性を保持したまま活性を上昇させることに成功している。バイオエタノール生産にも酵素がつかえるかもしれない。

タンパク質工学の研究3：好熱菌線毛やファージを調べることから、超分子複合体構造解明をめざしている。線毛やファージは、天然のナノ構造体である。その構造や動く機構が分かればナノテクノロジーに応用可能である。

タンパク質工学の研究4：政府が選んだ21世紀の4つの科学研究課題の一つがナノテクノロジーである。好熱菌のタンパク質は大変強いので、これをナノテクノロジーに使わない手はない。好熱菌のタンパク質を利用してタンパク質ナノブロックを作っている。究極的にナノマシン、ナノエレクトロニクスをめざす。

生命初期進化の研究

進化の研究1：いまから40億年前の祖先生物の遺伝子を推定して、祖先生物の遺伝子を作っている。40億年前の生命はどんな生物だったのだろうか。翻訳系はどのように誕生したのだろうか。誕生途中の翻訳系酵素を復元している。

進化の研究2：生命誕生から20億年ほどして、真核生物の元となった生物にミトコンドリアが共生して真核生物が誕生した。真核生物細胞の祖先を明らかにしようとしている。

進化の研究3：微生物や無脊椎動物の分子進化を調べている。化石の残らない生物の進化は未知の部分が多い。ミトコンドリアゲノムの解析から無脊椎動物進化を解明する。カンブリア初期の動物門の適応放散の様子を明らかにしたい。

宇宙の極限

生命の極限は宇宙にある。

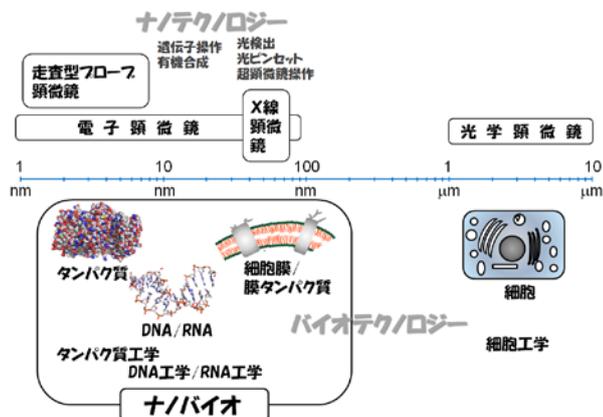
宇宙の極限：大気球を使って、成層圏の微生物を採集している。生物は、地球から他の惑星へ移動したかもしれない。国際宇宙ステーションで、微生物を宇宙曝露する実験を実施している。サンプルが地上に帰還し分析中である。火星での生命探査を準備している。

参考文献

Akanuma et al. *Proc. Natl. Acad. Scie. USA* 110, 11067-11072 (2013)

山岸明彦：細胞の起源「化学進化・細胞進化」石川統編、P. 9-54 岩波書店 2004,

山岸明彦編：アストロバイオロジー、化学同人、2013
最近の論文等はホームページ [「極限環境生物学」](#) で検索



バイオテクノロジーとナノテクノロジーを融合させた技術であるナノバイオテクノロジー



国際宇宙ステーション：日本実験棟曝露部で微生物曝露実験を実施している。

生命環境への適応ネットワーク機構の分子メカニズム

キーワード : 微生物 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

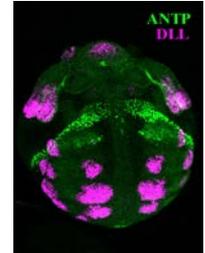
教授 :

助教 : 志賀靖弘 (博士 (農学))

講師 : 時下進一 (博士 (農学))

1. 高度好熱菌の酸化ストレス防御システムの解明

高度好熱菌 *Thermus thermophilus* は至適生育温度 70~75°C の好気性真正細菌である。高温環境下では呼吸等による活性酸素の生成が増加するため、DNA 塩基、脂質、タンパク質の酸化が高頻度で生じている。したがって、高度好熱菌には中温菌よりも様々な酸化ストレスに対する効率的な防御システムが存在していると考えられる。Mn カタラーゼを含む様々な抗酸化酵素、その制御遺伝子を破壊した変異株を作製し、酸化ストレスに対する感受性や酸化ストレスにตอบสนองした遺伝子の発現制御について解析している。また、これらの遺伝子産物を用いたバイオセンサーの開発も進めている。



図の説明

- (左) 高度好熱菌 *T. thermophilus* 菌の野生株 (青色コロニー) と β -glucosidase 欠損変異株 (黄色コロニー)
- (中) 酵母 Two-hybrid 法によるタンパク質の相互作用の解析
- (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

2. 環境シグナルによる遺伝子発現調節

(1) non-coding RNA 遺伝子の発現制御の解析

微小甲殻類である *Daphnia magna* のヘモグロビン遺伝子クラスター内に存在する non-coding RNA (ncRNA) の機能を明らかにする。そのために ncRNA の発現パターンやその制御に関わる因子の探索を行なっている。ncRNA がプロセスされた後の RNA の単離も進めている。また、RNA 干渉法による機能解析も行なっている。

(2) 単為生殖における生殖細胞の分化増殖機構の解析

単為生殖のミジンコが環境悪化シグナルをどのように受容して、有性生殖への移行を行うのかを解析する。生殖細胞に発現する RNA 結合因子について *in situ* hybridization, real-time PCR、抗体染色等の技術を用いてその発現様式の解析を進めている。また RNA 結合因子と相互作用する因子を探索している。

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。

最近の発表論文 (下線は大学院生)

1. Tokishita SI, 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. 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)
3. Mahato S, Morita S, Tucker AE, Liang X, Jackowska M, Friedrich M, Shiga Y, and Zelhof AC, Common Transcriptional Mechanisms for Visual Photoreceptor Cell Differentiation among Pancrustaceans. **PLoS Genet. Jul**; 10(7): e1004484 (2014).
4. The *Daphnia* Genomics Consortium, The Ecoresponsive Genome of *Daphnia pulex*, **Science**, 331, 555-561 (2011)
5. Kato Y, Shiga Y, Kobayashi K, Tokishita S, Yamagata H, Iguchi T, Watanabe H, Development of an RNA interference method in the cladoceran crustacean *Daphnia magna*. **Dev. Genes Evol.**, 220, 337-345 (2011)
6. Onodera T, Morino K, Tokishita S, Morita R, Masui R, Kuramitsu S, and Ohta T, Role of alkyltransferase-like (ATL) protein in repair of methylated DNA lesions in *Thermus thermophilus*. **Mutagenesis**, 26, 303-308 (2011)

詳細は研究室ホームページをご覧ください

<http://www.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 肺細胞分化 形態形成

教授：高橋勇二（農学博士）

准教授：高橋 滋（博士（学術））

助教：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, 肺細胞分化と肺形態形成に関する研究
- 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検索し、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, 肺細胞分化と肺形態形成に関する研究

肺は大気汚染物質の標的臓器である。大気汚染物質によって肺細胞が傷害を受けると、周囲に存在し分化的に未熟な細胞が分裂し、成熟細胞へと分化して、やがて、傷害が修復される。肺傷害の修復過程で、肺神経内分泌細胞が肺上皮に増加することから、肺神経内分泌細胞が肺傷害の修復に重要な役割を果たすと考えられてきた。

研究室では、ヒトの胎児肺上皮から分離した細胞を、低密度でかつ低酸素環境下で培養すると、肺神経内分泌細胞に分化することを見出した。この過程で、SHH因子やNotch因子が細胞分化を制御することを明らかにした。この研究は、肺傷害の治療や肺再生、また、大気汚染物質の生体影響評価の開発につながるものと期待されている。

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、有機ズ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、有機ズズ化合物は典型的な内分泌かく乱化学物質

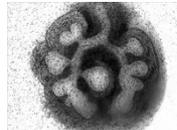
であることが明らかとなった。また、エストロゲン作用を有する内分泌かく乱化学物質が軟体動物の生殖機能を阻害することが明らかとなっている。研究室では、軟体動物のステロイドホルモン系を制御する分子メカニズムの解明を目標としている。これまでに、軟体動物に、脊椎動物と同一のステロイドホルモンが存在することを明らかにした。また、脊椎動物のエストロゲン受容体のオルソログ遺伝子を軟体動物からクローニングしその機能を解析したところ、エストラジオールに反応して、抗アポトーシス作用を示すことを明らかにした。このことから、軟体動物に脊椎動物と類似するステロイドホルモン系の存在が示唆される。

また、研究室では、有機ズ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)

講師： 佐藤 典裕 (理学博士)

ほとんどのすべての生物は、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 CO₂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出来上がりつつある。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)。

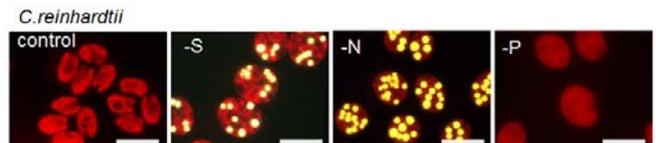


図1 緑藻クラミドモナスにおける油脂 (TG) の蓄積

5. 光合成を利用した CO₂固定化技術の開発： 大気中 CO₂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 *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.ls.toyaku.ac.jp>

微生物の新たな可能性を探求する生命科学

キーワード：メタン発酵 微生物燃料電池 環境浄化 有用物質生産、メタゲノム

教授： 渡邊一哉

助教： 高妻篤史

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、人類の未来に影を落としています。また、石油をはじめとする化石燃料が枯渇し、21世紀中に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していくためには、人間社会全体のパラダイムシフトが必要と考えられています。

このように全人類規模の大きな問題を解決するためには、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、バイオマスを扱う技術としてのバイオテクノロジー（応用生命科学）の重要性が増すと予想されます。

我々の研究室では、環境中の多様な微生物に着目し、それらがつ未知の有用機能の探索、分子・ゲノム育種、応用に関する研究を行っています。研究成果を世の中で役立てるために、企業との共同研究や国家プロジェクトへの参加を積極的に行っていることが特徴です。以下、当研究室が取り組む研究を紹介いたします。

1. 微生物燃料電池の開発

微生物燃料電池とは、有機物を分解して発生する電子を細胞外に排出する細菌を利用して、有機物のエネルギーを電気エネルギーに変換する装置です。持続可能なバイオマスエネルギープロセスとして近年注目されています。廃棄物バイオマスのエネルギー利用に新たな可能性を提供するものとして期待されていますが、実用化には発電効率の上昇などの技術課題の克服が必要です。我々は、高効率リアクターの作製や、ナノテクノロジーを利用した電極の開発などの工学的研究を行い、世界最高出力の微生物燃料電池を開発しました。また、電気生産菌の細胞外電子伝達の分子機構や発電条件における遺伝子

発現変動に関する基礎研究も行っています。

実用化研究においては、微生物燃料電池を用いた省エネ型廃水処理プロセスの開発に関する国家プロジェクトを企業と共同で行っています。このプロジェクトにおいて本研究室は、微生物学の専門家として、発電微生物の制御技術の開発を行っています。

2. 微生物による有用物質生産

微生物は、発酵食品や医薬品化合物など、さまざまな有用物質の生産に使われています。さらに、化学工業原料などの大量生産を目的とした微生物プロセスの開発も行われています。このような微生物プロセスの課題は、今までは合成できなかった化合物の合成、および生産効率の上昇です。我々は、微生物燃料電池の研究を通して獲得した電極技術を用い、有用物質生産プロセス内の微生物の新しい制御法の開発を行っています。

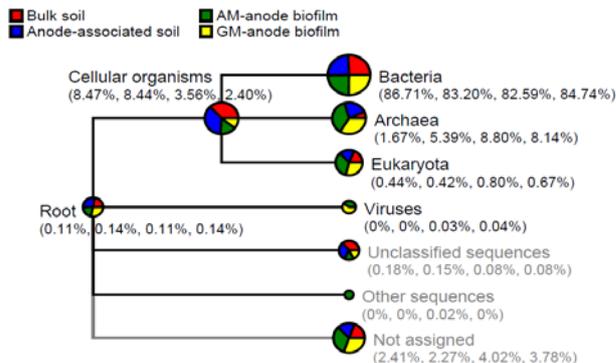
3. メタゲノム解析

環境中の微生物のほとんどは、培養が難しい、または培養ができない微生物です。このような未知微生物の機能を理解し、そのなかの有用遺伝子にアクセスする方法として、近年メタゲノム解析（多数の生物のゲノムの混合物をそのまま解析する方法）が注目を集めています。我々の研究室では、独自に開発した高効率メタゲノムスクリーニング法（Uchiyama et al. Nature Biotechnol. 2005）などを用いて、新しい活性をもつ有用酵素のスクリーニングを行います。

また、微生物群集内の共生的代謝メカニズムを解明するために、次世代シーケンサーを用いたメタゲノム解析を行っています。この方法では、高速シーケンサーから得られるギガベースオーダーの大量遺伝子配列情報から微生物群集の機能を予測します。これにより、未知の生態系機能が次々と発見されています。



廃水処理用微生物燃料電池の実験装置



田んぼ発電の電極に付着した微生物のメタゲノム解析の一例。全遺伝子レベルで微生物の分布がわかります。

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

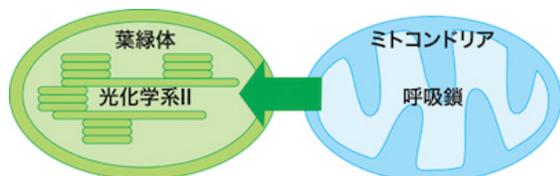
キーワード：陸上植物 環境応答 呼吸 光合成 ミトコンドリア 葉緑体 代謝系の相互作用

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：新崎 恒平（生命科学博士）

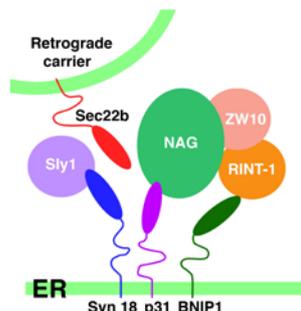
講師：井上 弘樹（工学博士）

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。

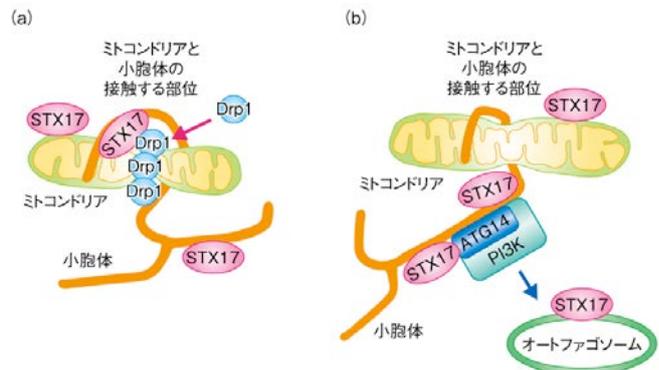
小胞輸送の最終ステップは輸送小胞とターゲット膜の融合であり、これにはSNAREと呼ばれる膜タンパク質が関与する。Syntaxin (STX) はSNAREの一種であるが、当研究室では哺乳動物細胞の小胞体に存在するSTX18を発見し(1)、STX18複合体(右図)が小胞体膜融合以外にも、細胞内の多様な機能を司ることを明らかにしてきた(2-5)。



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ตอบสนองして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い出した。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 CRAM を発見し (J. Biol. Chem. 2000)、CRAM 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、CRAM 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、CRAM 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・分化制御機構から皮膚疾患や癌などの難治性疾患の治療を探求する

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：中村由和（薬学博士）

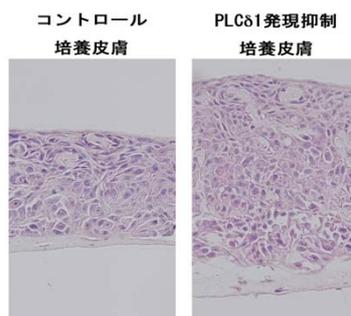
助教：米田敦子（理学博士）

助教：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。我々は、リン脂質代謝の要の酵素であるホスホリパーゼC (PLC)に焦点を当て、これらの遺伝子欠損(KO)マウスや患者さんの組織、疾患モデル細胞等を用いて、皮膚等における増殖と分化の制御機構を解析している。また上皮間葉形質転換(EMT)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癌治療への貢献を目指している。更に癌細胞と周辺細胞との相互作用に着目し、癌細胞の悪性化に関与する細胞外マトリックス、免疫細胞の役割の解明を行い治療ターゲットの同定を目指す。

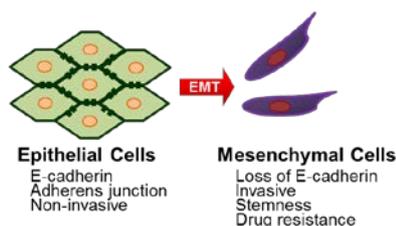
1. 皮膚バリア形成におけるリン脂質代謝の役割解明：

皮膚は外界と体内を隔てる物理的、免疫学的バリアとして働いており、このバリア機能は表皮ケラチノサイトの増殖と分化の絶妙なバランスにより維持されている。最近の研究によりリン脂質代謝がケラチノサイトの増殖分化のバランス維持に重要であり、リン脂質代謝の異常がアトピー性皮膚炎をはじめとした皮膚バリア機能低下を伴う疾患に深く関与する事が明らかになってきている。遺伝子改変マウス、ヒト3D人工皮膚モデル、ヒト皮膚疾患臨床検体を用い、これらの皮膚疾患に対するリン脂質代謝の関与を詳細に解明し、治療法開発への基盤形成を目指す。



ヒト3D培養皮膚モデルにおいてリン脂質代謝酵素(PLCδ1)の発現抑制を行うと増殖、分化のバランスが乱れ、表皮が厚くなる。

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ッ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：細胞外マトリックスは、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フォーカスする。またリン脂質自体による新規な細胞機能への関わりを探索する。

特徴・希望 etc

- * 実験は分子生物学、細胞生物学、生化学、組織学、生理学的手法を駆使し、分子から、細胞、組織、個体まで広く網羅しているので、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。
- * 博士大学院生対象の日本学術振興会特別研究員(奨学金)獲得実績率は極めて高い。

代表的な論文

1. Phospholipase Cδ1 regulates p38 MAPK activity and skin barrier integrity. Kanemaru K. et al. *Cell Death & Differentiation* in press
2. ZIC5 drives melanoma aggressiveness by PDGFR-mediated activation of FAK and STAT3. Satow R. et al. *Cancer Res.* 77, 366-377 (2017)
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. Epidermal phospholipase Cδ1 regulates granulocyte counts and systemic interleukin-17 levels in mice. Kanemaru K. et al. *Nat. Commun.* 3, 1963 (2012)
7. Phosphoinositide 3-kinase signaling mediated by p110α regulates invadopodia formation. Yamaguchi H. et al. *J. Cell Biol.* 193, 1275-88 (2011)

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。

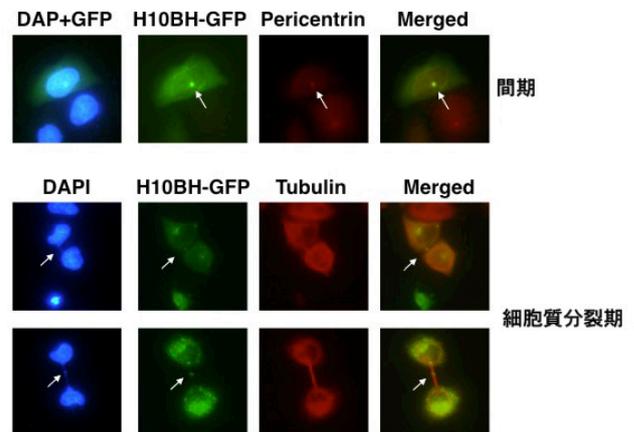
1) DNA損傷応答系による染色体不安定化の抑制機構の解析

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/

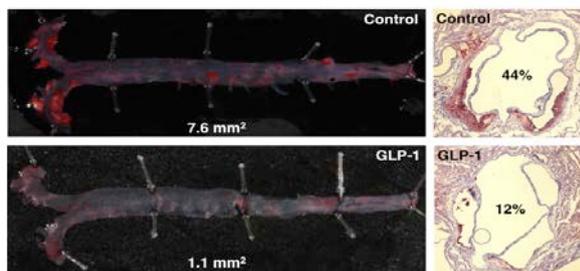
本邦の死因は、第1位が悪性新生物(29%)、第2位が虚血性心疾患(15%)、第4位が脳血管疾患(9%)と、生活習慣病が上位を独占し(2015年、厚生省「人口動態統計」)、なかでも血管病(虚血性心疾患+脳血管疾患)の占める割合は第1位の悪性新生物に匹敵する。悪性新生物(がん)の進展や転移には血管新生(癌性血管新生)が必ず伴う。私共は上記の血管にまつわる大病の早期診断及び有効な予防・治療法の開発が強く望まれる時代の要請に応えるべく、**動脈硬化**や**血管新生**を制御する血管作動性ペプチドの研究を行っている。

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、サリューシンβ、キスペプチン10、カルディオトロピン1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、サリューシンα、ネオプテリン、TSG-6、オメンチン1、カテストチン、ヘレグリンβ1、インクレチン(GLP-1)を投与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



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。

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. Shirai R, Sato K, Watanabe T, et al. *JACC Basic Transl Sci* 2017, in press.
2. Sato K, Shirai R, Watanabe T, et al. *J Am Heart Assoc* 2017, in press.
3. Watanabe T, et al. *Compr Physiol* 2017, in press.
4. Watanabe R, Sato K, Watanabe T, et al. *JACC Basic Transl Sci* 2016;1:494-509.
5. Watanabe K, Sato K, Watanabe T, et al. *Cardiovasc Res* 2016;110:118-28.
6. Naito C, Watanabe T, et al. *Atherosclerosis* 2016;246:344-51.
7. Hiromura M, Sato K, Watanabe T, et al. *Circ J* 2016;80:1988-97.
8. Furuta C, Watanabe T, Itoh F, et al. *Cancer Sci* 2015;106:1524-33.
9. Konii H, Sato K, Itoh F, Watanabe T, et al. *Hypertension* 2013;62: 942-50.
10. Itoh F, Watanabe T, et al. *Blood* 2012;119:5320-8.

死細胞貪食による免疫制御機構の解明

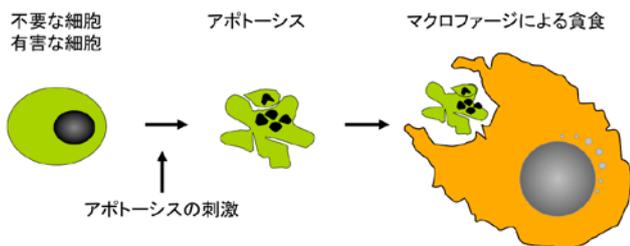
キーワード：細胞死 貪食 マクロファージ 免疫寛容 癌

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、細胞に内在す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、生体内をどんなに注意深く観察しても、その死骸を見つけることは極めて難しい。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、処理されているためである。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. 死細胞貪食の分子機構

マクロファージ等の食細胞は死細胞を速やかに貪食するが、生きて細胞は決して貪食しない。このことから食細胞は生細胞上にはなく、死細胞表面上にのみ存在する分子を特異的に認識する機構を有していると考えられる。我々は、以前にこの現象に関与する分子として、Milk Fat Globule EGF Factor 8 (MFG-E8) と呼ばれる分子を同定した。MFG-E8 はアポトーシス細胞上に出現するフォスファチジルセリンに特異的に結合し、さらに RGD 配列依存的に食細胞表面の $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに結合する。MFG-E8 はアポトーシス細胞と食細胞を橋渡し、死細胞の貪食を促進する機能を有することが分かった。

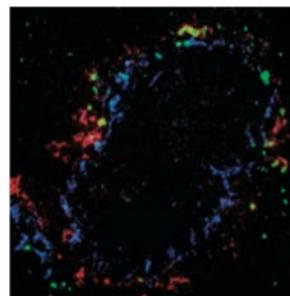
2. 死細胞貪食の生理的意義

生体内における死細胞貪食は、死細胞の出現後極めて迅速に起こるが、この現象の生理的、病理的意義は何であろうか。MFG-E8 欠損マウスでは脾臓やリンパ節の胚中心での死細胞の貪食に異常が見られるが、加齢に伴って高率に血清中の抗核抗体や抗 DNA 抗体が陽性となり、腎臓の糸球体における免疫グロブリンの沈着や蛋白尿といった糸球体腎炎の所見を呈する。また死細胞貪食を抑制する作用を持つ変異 MFG-E8 タンパクをマウスに繰り返し静注すると、やはり血清中に抗リン脂質抗体や抗核抗体が出現する。これらの知見より死細胞の貪食は自己に対する免疫寛容状態を維持するのに重要な役割を果たしており、死

細胞貪食の異常が自己免疫疾患発症の一因である可能性が示された。

3. 死細胞貪食による免疫制御法の開発

マクロファージ等の食細胞は、貪食した死細胞を有効活用することにより、積極的に免疫寛容や活性化を誘導することが明らかになってきた。我々はこの機構を応用し、死細胞を用いた自己免疫疾患や癌の治療法の開発に成功した。さらに、この死細胞投与による免疫制御に関与する特殊なマクロファージを同定し、その機能解析を行っている。



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没頭できる学生を歓迎します。

代表的な論文

- Intestinal CD169(+) macrophages initiate mucosal inflammation by secreting CCL8 that recruits inflammatory monocytes
Asano K. *et al. Nature Communications* 6, 7802 (2015).
- 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 (4), 896-906 (2015).
- CD169-positive macrophages dominate antitumor immunity by crosspresenting dead cell-associated antigens.
Asano K. *et al. Immunity* 34, 85-95 (2011).
- xCT deficiency accelerates chemically induced tumorigenesis. Nabeyama A *et al. Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 6436-41 (2010).
- Critical role of macrophages in the marginal zone in the suppression of immune responses to apoptotic cell-associated antigens.
Miyake, Y. *et al. J Clin Invest* 117, 2268-2278 (2007).
- Masking of phosphatidylserine inhibits apoptotic cell engulfment and induces autoantibody production in mice.
Asano, K. *et al. J Exp Med* 200, 459-467 (2004).

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:鍵山 侑希 (生命科学博士)

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ス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 (ベツトサイド) 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 (図1、2)、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。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。

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. 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。

4. 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。新たなエピジェネティック異常による発症機序として解明を目指している。

5. MonoMac 症候群/Emberger 症候群の発症機序の解明

転写因子 GATA2 の遺伝子変異によって生じる免疫異常症やリンパ浮腫を来す MonoMac 症候群/Emberger 症候群は、さらに MDS や白血病へ進展する。GATA2 変異と付加的遺伝子異常による発症機序を解明し、免疫細胞の分化制御機構、リンパ浮腫、MDS 進展機序を明らかにする。

図1 骨髄性腫瘍患者の RUNX1 点突然変異

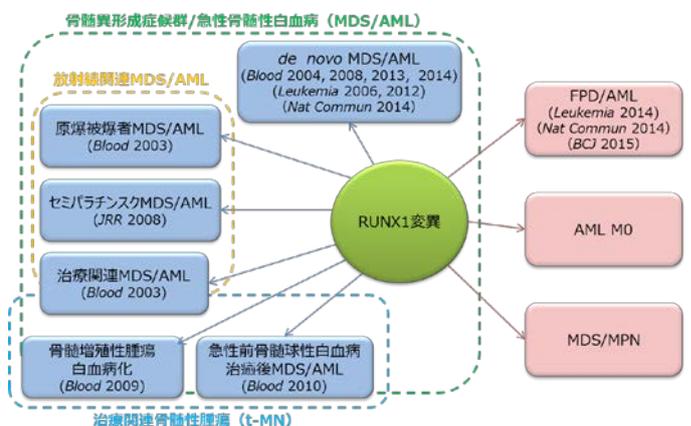
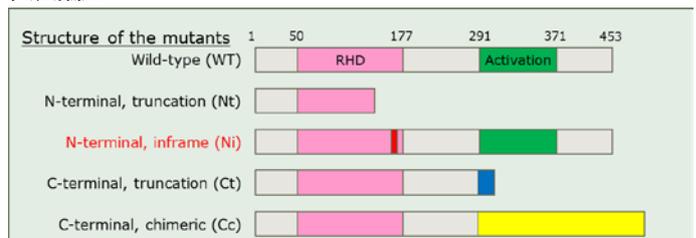


図2 RUNX1 変異の分類

代表論文



- Sashida G, et al. The loss of Ezh2 drives the pathogenesis of myelofibrosis and sensitizes tumor-initiating cells to bromodomain inhibition. J Exp Med 213(8): 1459-77, 2016.
- Harada H, Harada Y. Recent advances in myelodysplastic syndromes: molecular pathogenesis and its implications for targeted therapies. Cancer Sci 106(4): 329-336, 2015.
- Sashida G, et al. Ezh2 loss promotes development of myelodysplastic syndrome but attenuates its predisposition to leukaemic transformation. Nat Commun 5: 4177, 2014.
- Harada Y, et al. RUNX1/AML1 mutant collaborates with BMI1 overexpression in the development of human and murine myelodysplastic syndromes. Blood 121(17): 3434-3446, 2013.

免疫調節の理想をめざして

キーワード：微生物と共に生きる，微生物に対する免疫応答，微生物成分を利用した免疫調節，食品の免疫機能，疾患モデルからヒトの病気を探る，重症感染症，自己免疫疾患，悪性腫瘍

教授：大野尚仁（薬学博士）

准教授：安達禎之（薬学博士）

講師：石橋健一（博士（薬学））

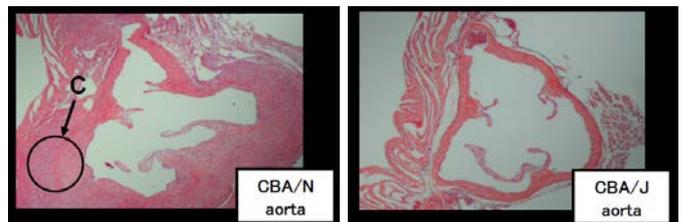
助教：山中大輔（博士（薬学））

生体の恒常性は神経系、内分泌系、免疫系の3つの柱がバランスよく機能して維持されています。ヒトの寿命は80年を超え、その間、一時も休まずに、恒常性を維持し続けることは大変な仕事です。ヒトは誕生とともにすぐに身の回りに存在する様々な微生物に接します。必ずしも病原菌ではありませんが、これらの菌はすぐにヒトを好み住み着きます。その後、80年以上にわたって、様々な外敵と戦いつつ身を護ることは容易な事ではないはず。外敵とは病原微生物だけを指し示すわけではありません。環境中には多数の化学的・物理的ストレスもあるので、これらに対しても対抗する必要があります。生体内でも細胞の分裂・分化に伴って異常細胞、癌細胞があるのでこれらとも戦っていることとなります。免疫系が尖兵となって戦うのですが、その力は神経・内分泌・免疫の相互作用によって調節されることとなります。科学技術の進歩にもなって、様々な治療薬や治療法が開発されてきましたが、各々はまだまだ「断片」を捕らえているに過ぎないのではないのでしょうか。

免疫学教室は2001年、今世紀の誕生とともに発足しました。私たちは、微生物とヒトとのつながりを通じて、免疫調節について深く考察し、理想の免疫調節手法の開発を目指しています。以下に最近の研究の一端を紹介いたします。

1) 真核微生物成分による免疫修飾：微生物は多様ですが、その一群には真核細胞を基本とする微生物があります。いわゆるカビ、酵母ですが、キノコもこの仲間です。微生物というにはあまりにも巨大な生物といえます。目に見える子実体も大きいものですが、地中に存在する菌糸は野山を東西南北に走り回っています。この真菌の代表的細胞壁成分がβグルカン（BG）です。BGは免疫系を刺激することがよく知られており、医薬品としても用いられています。我々は、BGによる免疫系の活性化を分子レベルで解析しています。菌によってBGの構造は異なりますが、免疫系の修飾作用も異なります。2000年代に入り、TLRをはじめとする自然免疫に関する様々な分子が注目を集めており、BG受容体とシグナル伝達に関する研究も急速に広がっています。BG受容体であるDectin-1KOマウスの開発もその流れに拍車をかけています。また、ヒトや動物はBGを抗原として認識し、抗体をつくっています。各種の病気で、抗体価は変動することがわかってきました。BGが真菌感染症における病原因子として、宿主免疫系に対して、どのように作用するのか、またBGが免疫機能を強化する医薬品や食品として、どのように活用できるのか、Dectin-1のBG認識の分子メカニズムはどのようにになっているのか、さらに研究を推進していきます。

2) 冠動脈炎・心筋炎モデルの開発と応用：血管はからだ中に酸素・栄養素を運び、老廃物を処理する大切な器官です。免疫担当細胞も輸送します。様々な太さのものが様々な機能を発揮しています。血管が老化し、動脈硬化を起こすと、様々な疾病が誘発されます。超高齢化社会にあつて、様々な病気が血管の異常に関連しています。血管病変の発症メカニズムの解析と治療は最も注目されている分野の一つです。我々は、病原性真菌 *Candida albicans* の菌体外多糖であるCAWSがマウスに冠動脈炎を惹起すること（写真）、これが致死的心筋炎を起こすことを見出し、解析しています。これまでに、遺伝的背景と疾患の関連、サイトカイン産生（IL-10）と疾患の関連、遺伝子欠損と疾患の関連（CCR2）、構造要求性、受容体（Dectin-2）などについていくつかの見解が得られてきました。また、分子標的薬による血管炎治療も試みています。現在、治療薬開発のためのモデルとするため種々の角度から解析しています。



（CAWSを投与したマウスの大動脈と冠動脈。左は血管壁が炎症を起こし、著しく肥厚している。マウスはやがて死亡する。右は抵抗性の系統で、血管炎ができない）

二つの例を紹介しましたが、その他に、敗血症ショックモデル、癌モデル、大腸炎モデル、アレルギーモデルなどを用いて、免疫調節の仕組みを解析し、治療法の開発を目指しています。大学のWebから教室にLinkしているので、詳細はそちらをご覧ください。

Dectin-1KOマウス：Nature Immunol., 8:39-46, 2007.

Dectin-2KOマウス：Immunity 32:1-11, 2010.

BG結合タンパク質の結晶解析：JBC, 286, 29158-, 2011.

CAWS血管炎のCCR2依存性：BMC Immunol. 14:44, 2013

抗BG抗体と川崎病：Clin Exp Immunol. 2014.

BGによる免疫増強システムの分子メカニズム（総説）

(International Immunopharmacology, 2008;8:556-66)

CAWSによって惹起される致死的心筋炎モデル（総説）

(医学のあゆみ第一土曜特集 214巻1号)

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）

講師：保住建太郎（博士（地球環境））

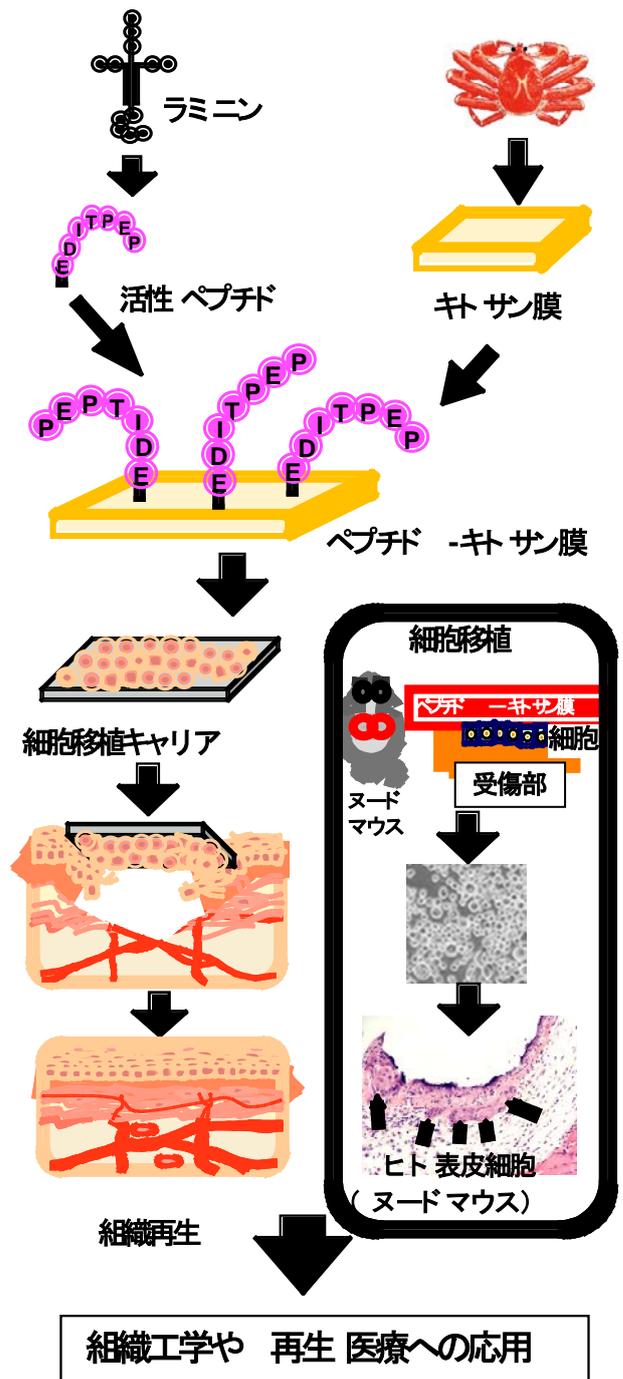
准教授：吉川大和（博士（理学））

助教：片桐文彦（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。



グリアから脳機能や神経難病の病態にせまる

キーワード：ニューロン グリア 脳神経系 神経回路 イオンチャネル 脱髄 神経難病

教授：馬場広子（医学博士）

准教授：山口宜秀（理学博士）

講師：林 明子（医学博士）

助教：石橋智子（博士（理学））

神経系の複雑な機能は神経回路の中での情報処理によって行われている。ヒトあるいは動物において様々な白質異常に伴う高次脳機能障害が見られることから、シナプスにおける情報の入力と共に迅速かつ正確な出力が神経回路の機能上重要と考えられる。近年、この神経回路網の形成および機能の発現にグリアが重要な役割を果たすことが明らかになってきた。しかし、その詳細なメカニズムに関しては、まだ不明な点が多い。本研究室では、特にこの神経系の出力系である軸索機能に対するグリアの役割に着目して研究を進めている。

高等動物の中枢および末梢神経系の神経線維の多くはミエリンで覆われ、迅速で効率的な神経伝導を行っている。ミエリンはこれまで絶縁膜としてのみ注目されてきた。しかし、神経系が形成される過程で、ミエリンが軸索周囲を取り巻き、中枢神経系ではアストロサイトやNG2陽性グリアの突起、末梢神経系ではシュワン細胞の微絨毛がランビエ絞輪周辺を覆うことによって、軸索自体の形態には大きな変化が起こる。たとえばミエリン形成がきっかけになって、軸索の骨格系タンパク質がリン酸化され、軸索径は明らかに増大する。それと共に、活動電位発生に関わる軸索上のイオンチャネルはランビエ絞輪周辺部に特徴的に集積するようになる（図参照）。また、ミエリンの完成に伴ってイオンチャネルの特定のサブユニットが軸索側に発現し、活動電位そのものも成熟型へと転換する。これらの発達に伴った変化はミエリンに異常がある場合には見られないことから、明らかにグリア-軸索間のコミュニケーションの結果生じるものである。つまりミエリンからの何らかのシグナルに反応し、軸索側の局所的なタンパク質修飾あるいは神経細胞体における転写の制御を介して起きると考えられる。興味深いことに、このような発達段階および部位特異的な特定のイオンチャネルの配置は、シナプス前膜・後膜においても見られ、膜電位変化を情報処理および伝導・伝達的手段とする神経細胞において、最も基本的な現象と考えられる。さらに、本研究室では、この細胞間相互作用の障害によって二次性に軸索障害を生じることを見出している。しかし、これらの機序や軸索機能に対する意義に関してはまだ不明な点が多い。

一方、ミエリン形成も軸索や他のグリアによってその時期・ミエリンの厚さなどが厳密にコントロールされている。たとえば、ミエリン形成開始は、個々の軸索径がある程度以上に太くなるのに応じて順次開始される。また、最終的なミエリンの厚さも軸索径に依存して決定される。軸索径とミエリン・軸索全体径の比率は、すべての軸索において理論的理想値0.6にきわめて近い値となる。これら軸索側およびグリア

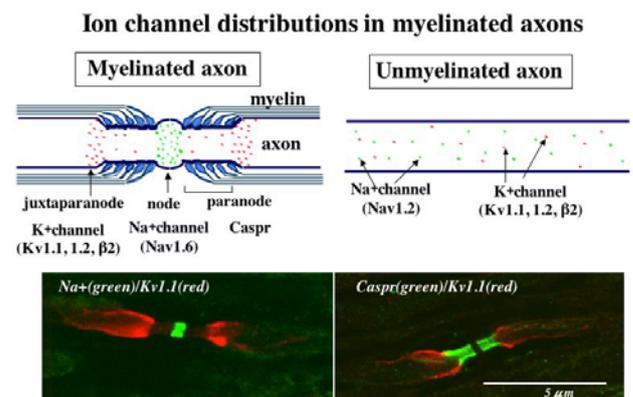
側すべての変化が正常な興奮伝導に大きく関与する。

また、当研究室では、末梢神経脱髄性疾患の患者血清中の自己抗体を調べる過程で、ある種のエリトリンタンパク質がストップコドンリードスルーによって産生されることを明らかにした。リードスルーはウイルスなどにおいて限られたゲノムから多様なタンパク質を生み出すための一つの手段と考えられてきたが、ヒトを含む哺乳類でもこの機序が働くことを示した。現在、正常組織中でリードスルーを生じる機序、この分子の機能、脱髄病態との関連性に関して調べている。

以上、当研究室では様々な動物モデルや培養系を用いて神経細胞・グリア間相互作用を分子レベルで明らかにしようとしている。これによって正常な神経機能を理解すると共に、多発性硬化症やギラン・バレー症候群などの神経難病の病態の理解や治療法の開発につなげることが最終目標である。

関連した研究テーマは下記の4つに分けられる。

- 1) 神経細胞-グリア間相互認識による神経軸索上の機能分子の調節および髄鞘形成機構の解析
- 2) ストップコドンリードスルーによる髄鞘タンパク質の産生機構と脱髄病態への関与の解析
- 3) 脱髄保護分子の探索および2次性軸索障害の病態解明
- 4) 発達期の脳におけるミクログリアの機能解析



GlcNAc6ST-1 regulates sulfation of N-glycans and myelination in the peripheral nervous system. *Sci Rep.* 7:42257 (2017). Knockdown of Unconventional Myosin 1D Expression Induced Morphological Change in Oligodendrocytes. *ASN Neuro.* 8(5)(2016). Microglial phospholipase D4 deficiency influences myelination during brain development. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 92:237-254 (2016). Disruption of paranodal axo-glial interaction and/or absence of sulfatide causes irregular type I inositol 1,4,5-trisphosphate receptor deposition in cerebellar Purkinje neuron axons. *J Neurosci Res.* 93:19-27 (2015). Unconventional myosin 1D is expressed in myelinating oligodendrocytes. *J Neurosci Res.* 92:1286-1294 (2014). Sulfatide decrease in myelin influences formation of the paranodal axo-glial junction and conduction velocity in the sciatic nerve. *Glia.* 61:466-474 (2013). MRI characterization of paranodal junction failure and related spinal cord changes in mice. *PLoS One.* 7:e52904 (2012). L-MPZ, a novel isoform of myelin P0, is produced by stop codon readthrough. *J Biol Chem.* 287:17765-17776 (2012).

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))

助教: 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。

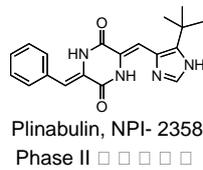
このような研究を遂行する為に有機合成化学に加え、複数の生物活性評価を実施しています。酵素阻害活性、生化学的解析、培養細胞での評価等です。広範な生命科学の知識と技術を基本に、総合科学である創薬化学の専門家、企業等で医薬品開発に携わる人材を育てたいと思っています。Aコース学生はこれらの創薬研究に参加します。Bコース学生は創薬に関する調査研究をします。

《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。



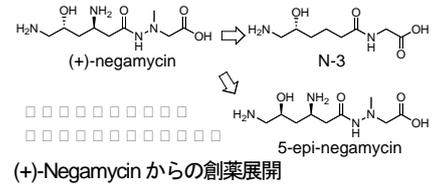
【遺伝病治療薬の創製研究】最近面白い結果ができました。

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

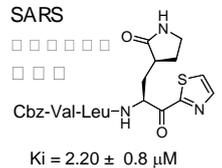
止コドン読み飛ばし活性の薬効分離に成功し化合物 N3 や 5-epi-ネガマイシンなどを得ています。

【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】

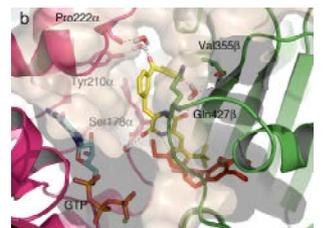
ハイブリッド型天然物の強力な生理活性に着目した新世代抗菌剤合成研究、新興再興感染症を標的とした創薬研究です。構造的に興味深いホロチンとRNAポリメラーゼ阻害剤とのハイブリッド型新規化合物をデザイン・化学合成し、医薬品候補となる機能分子を探索します。



《ケミカルバイオロジー研究》

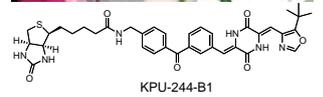
抗がん剤プリナブリンの分子レベルのメカニズムを調べる研究、プリナブリンから、標的蛋白質を標識できる光反応性ケミカルプローブをデザイン・合成し、蛋白質上の結合部位解明を行っている。分子レベルでの薬物機能解明研究であり、このような小分子が何故巨大なチューブリンを脱重させるのか解明したい。

合成ハイブリッド型分子の設計



《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

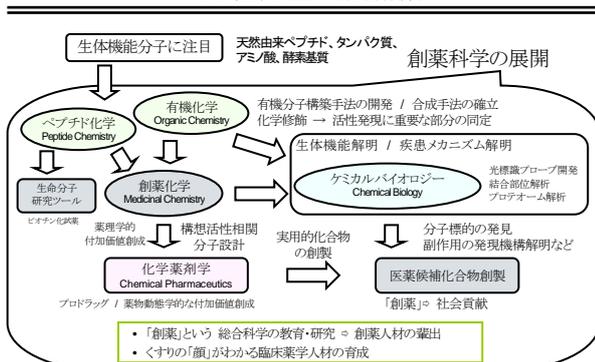
《ペプチド医薬創薬研究:マイオスタチン阻害ペプチドの創製》

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)

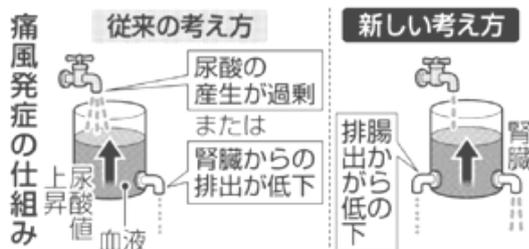
講師 藤田 恭子 (工学博士)
助教 三輪 裕幸 (薬学博士)

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

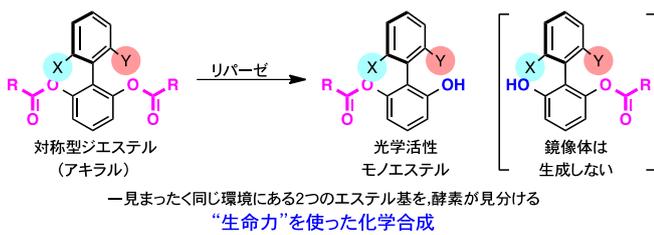
教授：松本 隆司 (理学博士)
准教授：矢内 光 (薬学博士)

助教：藤本 裕貴 (薬学博士)
助手：山口 悟 (理学修士)

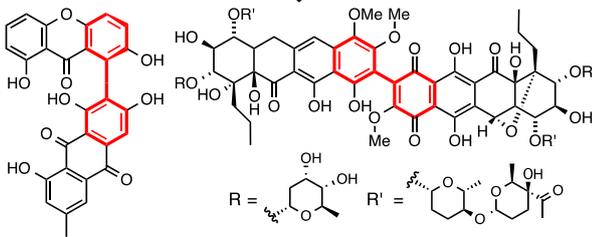
特定の機能をもった新しい化合物を作りだすことは、有機化学者にしかできない特権であり、最大の楽しみでもある。例えば、医薬品開発では、まったく新しいリード化合物の創出や、医薬品そのものや候補化合物の効率的な合成などにおいて有機化学の占める役割はきわめて大きい。また、有機化学的知見を踏まえた生物活性分子の設計なども可能になりつつある。当教室では、有用な新しい有機反応の開発と、それを生物活性の期待される天然物や有機フッ素化合物の合成に応用する研究を行っている。こういった研究を通じて、有機化学を究めたいと願っている。

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

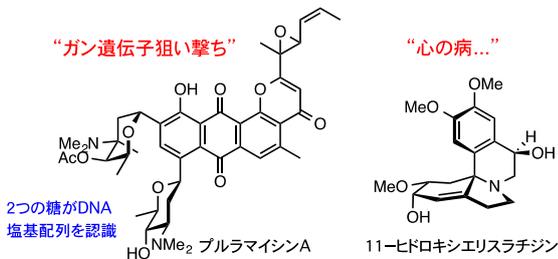
2つの芳香環が直交した分子



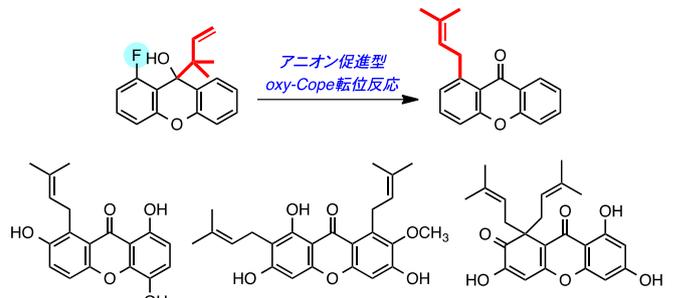
生理活性天然物の合成への展開



2. 抗がん抗生物質, 植物アルカロイドの全合成

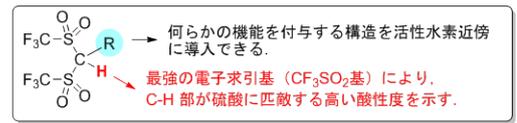


3. 新しい転位反応の開発とプレニル修飾キサントン類の全合成

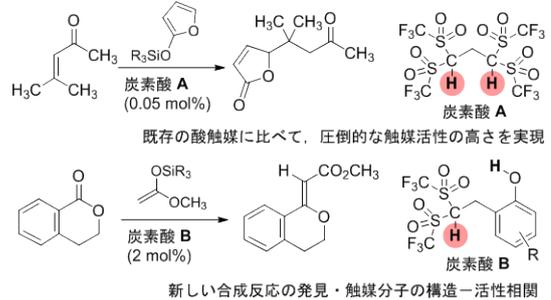


4. 新しい有機酸触媒の開発

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。

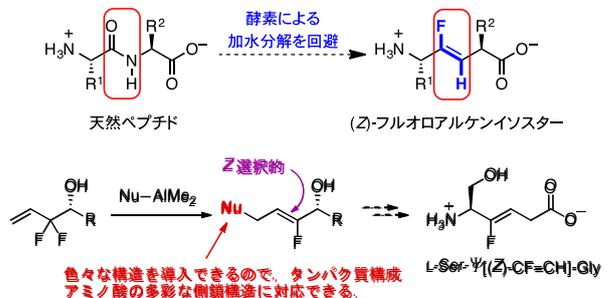


⇒ このような炭素酸の合成法の開拓と、機能を探究する。



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。



腸内細菌との共生をベースにした恒常性維持機構の解明

キーワード：腸内細菌 プロバイオティクス 免疫調節 腸疾患

客員教授：南野 昌信 (博士[医学])

食品研究所 室長：志田 寛 (博士[農学])

基盤研究所 所長：松本 敏 (博士[獣医学])

基盤研究所 室長：松木 隆広 (博士[農学])

腸管は食物の消化と吸収を担う器官であり、生命活動に必須である。成人の腸管は長さが7mで、腸管の表面を覆う一層の上皮細胞を広げるとテニスコート一面の面積 (~240m²) に匹敵すると言われている。腸管の表面が広大であることは、腸管からの栄養素の吸収効率を高める反面、病原微生物、毒素、アレルゲンなどの外来の有害因子と接する機会を増すことにもなる。そこで、腸管には、栄養素と有害な異物を識別し、前者に対しては免疫応答を誘導せず、後者には免疫応答を誘導して速やかに排除する防御機構が備わっている。

腸管に分布する免疫担当細胞は、全身性リンパ組織の免疫担当細胞と構成や機能が異なっている。たとえば、腸管粘膜に存在する抗体はIgAが主体であり、腸管粘膜や上皮細胞間には、活性化ヘルパーT細胞や制御性T細胞に加え、機能が未解明で末梢のリンパ球と異なる表面形質を保持する細胞が存在する。腸管全体のリンパ球は、全身に存在するリンパ球の60~70%に相当すると見積もられ、腸管は体内最大級のリンパ組織と言える。

ヒトの腸管には1000種、総数で100兆個の腸内細菌が存在する。腸内細菌と宿主は共利共生の関係を築いている。たとえば、①腸内細菌は食物由来の難消化性多糖を分解して短鎖脂肪酸を産生し腸上皮細胞にエネルギー源として供給する、②腸管リンパ組織は腸内細菌の刺激を受けて発達し、腸管の恒常性維持に重要な役割を果たす、③腸管粘膜マクロファージは強力な貪食活性を保持するが、腸炎の発症を誘導するサイトカインは産生しない、④腸管に多量に分泌されるIgAは腸内細菌と結合して炎症を抑える作用があり、腸管のT細胞は細胞傷害活性を保持し病原微生物の侵入や癌化した上皮細胞の排除に働く、などが挙げられる。

このような特性を有する腸管免疫機能の発達機構を明らかにすることは、腸管粘膜での生体防御機構の理解に重要である。われわれは、無菌マウスや種々のミュータントマウスを用いて、腸内細菌や食物抗原が腸管上皮細胞間T細胞の分化成熟を促進することや、炎症性腸疾患モデルマウスを用いて、腸管 $\gamma\delta$ -T細胞の過剰な活性化により腸炎が増悪することを見出した。さらに、腸管にIgAが分泌されないミュータントマウスを作製し、IgA分泌が阻止されると腸管上皮間に活性化T細胞が動員され恒常性が維持されることを提示した。

これらの研究を通じて、腸管免疫機能の生理的役割解明を目指している。

近年になって、腸内細菌と健康の関係がクローズアップされている。すなわち、腸内菌叢のバランスが破綻することによりさまざまな疾患が発症することが実証されてきた。したがって、腸内菌叢の安定化によりさまざまな疾患を予防・治療することが期待され、日本でも健康人の糞便移植が医療現場で実施されている。われわれは、腸内菌叢を回復・維持する食品を開発し、人々の健康に貢献したいと願っている。プロバイオティクスは、“生体に有益な生きた微生物”と定義されている。人類はチーズ、ヨーグルト、漬物などの発酵食品を作り出し摂取してきたことを考えると、プロバイオティクスという概念は経験的に会得していた知恵であると言える。ヤクルト研究所では、細胞培養系や動物・ヒトを対象にした試験で、プロバイオティクスの有益な効果と作用機序の解明を進めている。プロバイオティクスは、腸管や全身の生理機能を調節し、感染防御作用、発癌抑制作用、アレルギー予防作用などのさまざまな保健効果を有することが示されてきた。今後は、プロバイオティクスがどのような機序でこれらの保健効果を発揮するかを解明し、その意義を科学的に実証したいと考えている。

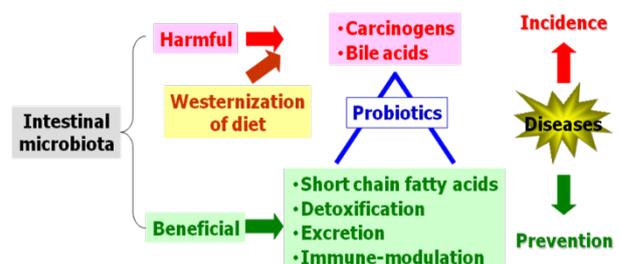


図1. 腸内細菌のさまざまな作用と疾患の関係

参考文献

1. Matsumoto S. et al., J. Immunol. 184:1543-1551, 2010.
2. Matsuki T. et al., PLoS ONE 8:e63053, 2013.
3. Kato-Nagaoka N. et al., Immunology 146:59-69, 2015.
4. Shida K. et al., Eur. J. Nutr. 29 Sep, 2015.

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。

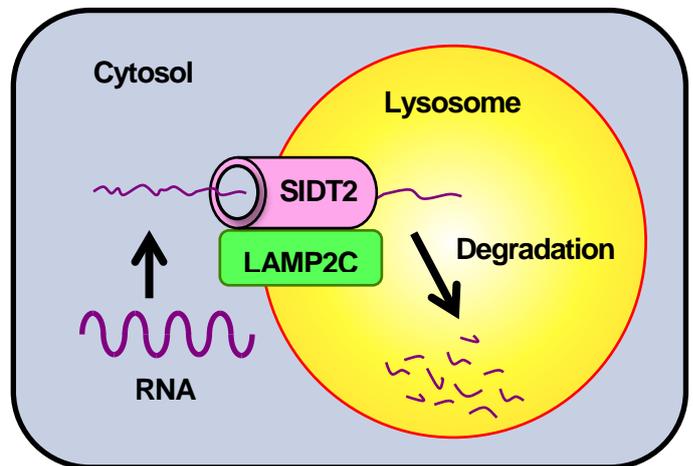
現在の主な研究テーマは以下の通りです。

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。霊長類でも脳機能の発達と維持に関わる研究を進めています。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、ケミカルバイオロジーによる前臨床研究が進行中です。



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

- 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.**, in press
- 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.
- Kabuta, T., Mitsui, T., Takahashi, M., Fujiwara, Y., Kabuta, C., Konya, C., Tsuchiya, Y., Hatanaka, Y., Uchida, K., Hohjoh, H., Wada, K. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) act as a novel potentiator of cyclin-dependent kinases to enhance cell proliferation, independent of its hydrolase activity. **J. Biol. Chem.**, 288, 12615-12626, 2013.
- Fujiwara, Y., Furuta, K., Kikuchi, H., Aizawa, S., Hatanaka, Y., Konya, C., Uchida, K., Yoshimura, A., Tamai, Y., Wada, K., Kabuta, T. Discovery of a novel type of autophagy targeting RNA. **Autophagy**, 9, 403-409, 2013.