

東京薬科大学 大学院 生命科学研究科 入学案内

Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences
Graduate school of Life Sciences Guide Book 2022

あなたのチャレンジを応援し
生命科学分野の産業、研究分野に貢献
できる人材を育成します！

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。生命科学分野ではトップクラスの研究業績を上げ、生命科学関連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 (※課程外博士含)

	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23
修士	55 名	56 名	52 名	56 名	57 名	57 名	51 名	55 名	63 名
博士	12 名	9 名	15 名	10 名	7 名	5 名	3 名	3 名	6 名
	H24	H25	H26	H27	H28	H29	H30	R1	R2
	62 名	81 名	79 名	69 名	77 名	62 名	66 名	71 名	65 名
	5 名	6 名	4 名	1 名	7 名	14 名	2 名	8 名	4 名

2. 三つの方針

【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（修士）課程

生命科学研究科博士（前期）課程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) 生命科学分野で研究者・技術者・起業家等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前期（修士）課程における修士学位審査の基準

修士の学位は、以下の基準に基づいて審査される。

- 1) 生命科学研究科で定めた所定の単位を修得し、所定の能力を備え、学位審査に合格した大学院学生には修了を認定し、学位を授与する。
- 2) 修士学位論文発表では、主査1名、副査1名以上をおき、修士学位論文発表および口頭試問に合格すること。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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（博士）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。

◆生命科学研究科博士後期（博士）課程における博士学位審査の基準

博士の学位は、以下の基準に基づいて審査される。

- 1) 生命科学研究科で定めた所定の単位を修得し、所定の能力を備え、学位審査に合格した大学院学生には修了を認定し、学位を授与する。
- 2) 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。
- 3) 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。

4) 博士学位論文発表では、主査1名、副査3名以上をおき、博士論文発表会及び最終試験（口頭試問）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。

【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（修士）課程

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（博士）課程

（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）。

【生命科学研究科の修了認定・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（修士）課程

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修了を認定し、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）。

◆生命科学研究科博士後期（博士）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修了を認定し、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) 国際学会等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）。

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、国立感染症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(博士)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

- 1) 研究計画を年度初めに提出し、それにより研究の背景を理解し、研究に対しての自主性を養います。
- 2) 研究課題への理解を深め、考えを論理的に記述する能力を高めます。

* 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

所属研究室以外の研究室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(博士)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(修士)課程入試(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(修士)課程：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5万円、8万円、10万円、13万円、15万円より選択)

博士後期(博士)課程：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5万円、8万円、10万円、13万円、15万円より選択)

[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（※就職希望者に対する就職率） >

博士前期（修士）課程就職決定率(過去3年分)

	2018 年度	2019 年度	2020 年度
男子	96.8%	100.0%	97.2%
女子	100.0%	100.0%	100.0%

博士後期（博士）課程就職決定率(過去3年分)

	2018 年度	2019 年度	2020 年度
男子	96.8%	100.0%	100.0%
女子	100.0%	-	-

< 博士前期（修士）課程修了者の主な就職先企業一覧(2018 年～2020 年度) >

製薬

アース製薬(株)、旭化成(株)、エーザイ(株)、小野薬品工業(株)、協和キリン(株)、佐藤製薬(株)、(株)サティス製薬
三協化成(株)、(株)三和化学研究所、三生医薬(株)、シミックCMO(株)、シミックファーマサイエンス(株)
全薬工業(株)、大鵬薬品工業(株)、第一三共RDノバーレ(株)、第一三共ケミカルファーマ(株)
第一三共バイオテック(株)、ダイト(株)、日本臓器製薬(株)、ノバルティスファーマ(株)、富士フイルムメディカル(株)
富士フイルム和光純薬(株)、武州製薬(株)、湧永製薬(株) など

CRO・SMO

IQVIA サービスーズ ジャパン(株)、(株)アールピーエム、イーピーエス(株)、(株)EPSアソシエイト
(株)EP総合、EPクルーズ(株)、(株)インテリム、インテージヘルスケア(株)、エイツーヘルスケア(株)
(株)エスアールディ、(株)MICメディカル※1、(株)オルトメディコ、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)、PRAヘルスサイエンス(株)、(株)マイクロン
(株)メディサイエンスプランニング、メビックス(株) など

※1 2021 年6月1日合併予定

化学

アイオン(株)、(株)ADEKA、(株)アリミノ、(株)伊勢半、王子マネジメントオフィス(株)、紀伊産業(株)
東京化成工業(株)、東ソー(株)、東洋ドライブルーブ(株)、日油(株)、(株)ニッペコ、みどり化学(株)
メタウォーター(株)、ライオン(株)、ラサ工業(株)、ユニ・チャーム(株) など

医療機器・医薬品

タカラバイオ(株)、テルモ(株)、(株)松風、ロシュ・ダイアグノスティックス(株) など

化粧品

アサマコーポレーション(株)、(株)アルビオン、(株)資生堂、高田香料(株)、ナリス化粧品(株)、(株)pd
フィグラ(株)、(株)ホワイトトリリー、ワミレスコスメティックス(株) など

食品・飲料

安曇野食品工房(株)、エスビー食品(株)、かどや製油(株)、協同乳業(株)、関東日本フード(株)、合同酒精(株)
サントリーホールディングス(株)、タマノイ酢(株)、デリカエース(株)、(株)ピックルスコーポレーション
(株)日出味噌醸造元、富士食品工業(株)、フジパン(株)、日本ルナ(株)、マルハニチロ(株)、(株)丸善
(株)Mizkan J plus holdings、(株)ロックフィールド、山崎製パン(株) など

環境・検査分析

JFE 環境(株)

(株)LSI メディエンス、シミックファーマサイエンス(株)、ロシュ・ダイアグノスティックス(株) など

情報

(株)IST ソフトウェア、(株)インタートレード、(株)EVERRISE、NTT データ先端技術(株)
キヤノン ITソリューションズ(株)、(株)クリーブウェア、ココデ・グローバル(株)、サイオステクノロジー(株)
(株)シーエーシー、(株)システム設計事務所、システムロード(株)、JRAシステムサービス(株)
日本アイ・ビー・エム、日本トータル・システム、日経情報システム(株)
日本タタ・コンサルタンシー・サービスズ(株)、TISソリューションリンク、(株)フィックスポイント
フューチャー(株)、富士ソフト(株)、(株)ヘッドウォータース、森永エンジニアリング(株) など

その他業界

アドバンテック東洋(株)、(株)アウトソーシングテクノロジー、アドバンテック(株)
(株)アークレイファクトリー、(株)エンテックス、オリエンタル技研工業(株)、北山ラベス(株)
SOMPOケア(株)、(株)サンプラネット、(株)新生銀行、J & T環境(株)、(株)スタッフサービス
スカパー JAST(株)、(株)すかいらくホールディングス、WDB(株) エウレカ社、(株)テクノプロ
西川計測(株)、ニチラク機械(株)、日本アルコン(株)、日研トータルソーシング(株)、日本マクドナルド(株)
(株)PEO、(株)ファミリーマート、(株)三田ホールディング、メディカルレビュー社
(株)ワールドインテック など

財団法人等・教育

(一財)材料科学技術振興財団、(財)日本食品分析センター、東邦音楽大学、東京薬科大学 など

公務員

東京都庁、秦野市役所 など

<博士後期（博士）課程修了者の主な就職先企業一覧(2018 年～2020 年度)>

企業

ホーユー(株)、(株)CAC クロノア、(株)旬采デリ、三菱製紙(株)、(株)ビズリーチ
(合)フォトシンテック・ラボ、(株)ワールドインテック など

教育

(国)熊本大学、(学)東京慈恵会医科大学 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
	再生医科学	26
	ゲノム病態医科学	27
	細胞制御医科学	28
	幹細胞制御学	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	32
	病態生化学	33
	機能形態学 ※1	
	薬品化学	34
	病態生理学	35
	薬品製造学	36
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 ※1	

【重要】2022 年度 大学院生の募集に関する注意

※1 機能形態学教室、ヤクルト本社中央研究所、
(独) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所は、
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）

助教：関 洋一（理学博士）

准教授：森本高子（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。

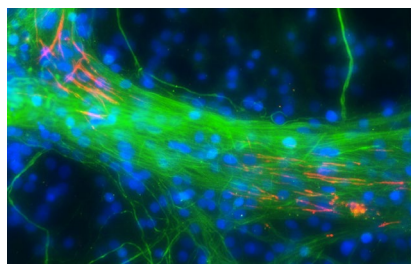


図１：幹細胞から人工的に作成した成熟した中枢神経組織。緑色の神経軸索上に、しっかり赤色の髄鞘（ミエリン）がある。

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。

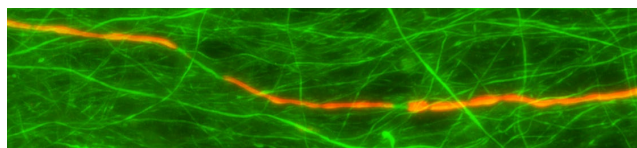


図２：幹細胞から人工的に作成した成熟した末梢神経組織。

（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 シーケ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。

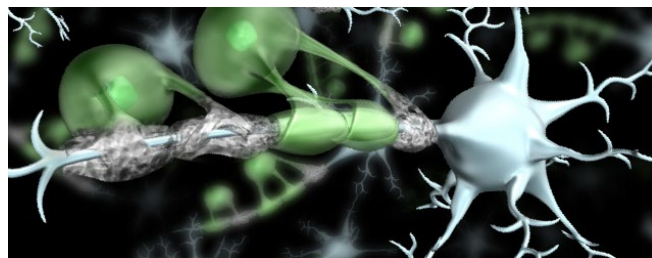


図３：神経細胞が変性し脱落していく模式図。

（３）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

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

生物有機化学研究室	電話：042-676-5473	E-mail: itohisa@toyaku.ac.jp
機能性有機分子の創製		
生理活性物質 天然物の全合成 医薬品開発 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。

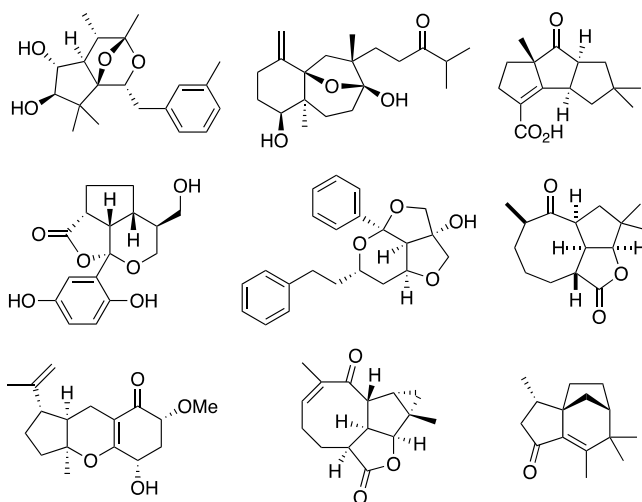
2) 医薬品の開発：Pin1阻害剤や新規保護作用薬の開発を目指し、学内外の共同研究者と医薬品の開発を進める。

3) 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。

4) 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。

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。



最近当研究室で全合成を達成した天然有機化合物の一例

現在の院生数（2021年度）

D3：1名、D2：1名、M2：5名、M1：5名

大学院修了者の就職先（研究職）の例

あすか製薬、ADEKA、出光興産、大塚化学、花王、コーセー、寿製薬、三協化成、三和化学研究所、スペラファーマ、セントラル硝子、第一三共ケミカルファーマ、大鵬薬品工業、高田香料、武田薬品工業、東京化成工業、日油、富士フィルムファインケミカルス、みどり化学、有機合成薬品、ライオンなど。

最近報告した原著論文の例

- 1) Kawamoto, Y.; Karube, F.; Kobayashi, T.; Ito, H. Enantioselective Total Synthesis of Mollebenzyanol A, *Org. Lett.* **2020**, 22, 7609-7612.
- 2) Kobayashi, T.; Tomita, Y.; Kawamoto, Y.; Ito, H. Highly Stereocontrolled Total Synthesis of Secodolastane Diterpenoid Isolinearol, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 7316-7320.
- 3) Kawamoto, Y.; Ozone, D.; Kobayashi, T.; Ito, H. Enantioselective Total Synthesis of Chondrosterins I and J via Catalytic Asymmetric Intramolecular Aldol Reaction using Chiral Diamine Catalyst, *Euro. J. Org. Chem.* **2020**, 4050-4058.
- 4) Uchida, K.; Kawamoto, Y.; Kobayashi, T.; Ito, H. Total Synthesis of Applanatumol B, *Org. Lett.* **2019**, 21, 6199-6201.

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、バクテリア、ソフトマター、シミュレーション、機械学習	
教授： 高須昌子（理学博士） 准教授： 森河良太（博士（理学））（情報教育研究センター）	助教 野口瑤（博士（生命科学））

2020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6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

生命物理科学研究室では、シミュレーションやデータサイエンスの手法を用いて、次の研究を行っている。

(1) タンパク質のシミュレーション

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關係に着目している。本研究は、東京医科大学林教授との共同研究である。また、環境応用植物学研究室と共同で、耐熱化タンパク質の全原子および粗視化モデルのシミュレーションによる研究を行っている。薬学部漢方資源応用学教室と共同で、生薬から単離された化合物と相互作用するタンパク質のシミュレーションを用いた研究を行っている。

(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、分子動力学法、モンテカルロ法、DPD法など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。

また磁気に応答する走性（走磁性）を持つ細菌の運動モデルについても研究している。

(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。我々は粗視化モデルを用いて、ゲルの伸長や破壊のシミュレーションを行っている。

(5) 数値モデルを用いた化学構造の探索

化学構造のSMILES文字列を自然言語として扱い、確率的自然言語モデル構築する。また、既存の実験、計算データを用いて構造から物性値を予測する機械学習モデルを構築する。これらのモデルと遺伝アルゴリズムや免疫アルゴリズムのような進化的アルゴリズムを組み合わせ、目的の物性値を持つ化学構造の探索を行う予定である。

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。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、Python、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すことができ、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、日本トータル・システム、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、大学助教、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）に関する可視化解析を用いた研究
- 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化解析を用いた研究（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

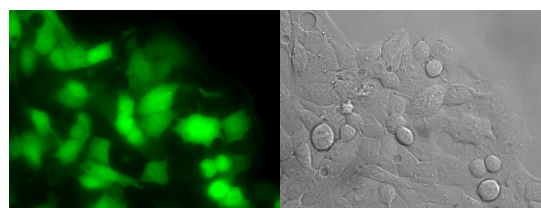
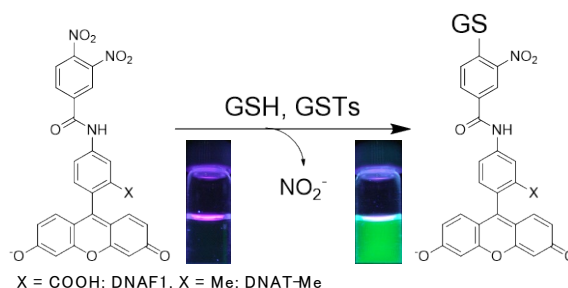
生細胞や生きた個体中で局所的に発生する活性酸素を可視化解析する方法を開発する。このことにより、酸化ストレスの分子機構を明らかにし、また、酸化ストレスが関連する疾患を抑える化合物の開発へと展開する。

◆ 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と薬・病気

キーワード：バイオインフォマティクス、データサイエンス、AI（人工知能）、*in silico*創薬

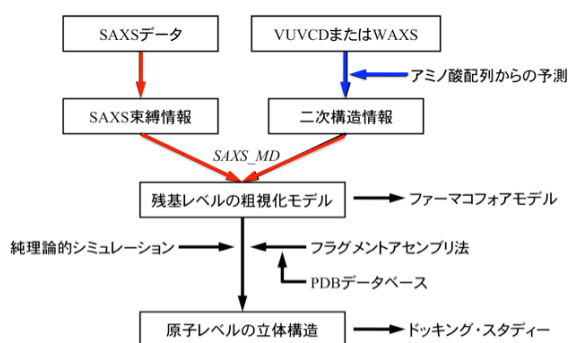
教 授 小島 正樹

当研究室では、**バイオインフォマティクス**（生物情報科学）、**計算科学**、物理化学の手法を用いて、生体分子のフォーリディングと立体構造予測、疾患や薬理の分子構造論的探求、***in silico*創薬**に関する研究を進めています。

1. 疾患に関連するタンパク質の立体構造解析

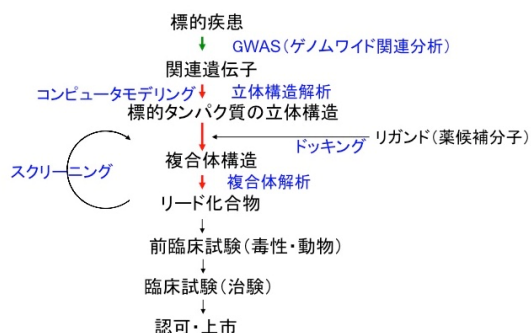
X線溶液散乱（SAXS）などの物理化学的手法と、**束縛条件付きMD（分子動力学）法**などの計算科学的手法を組み合わせ、通常の方法（X線結晶解析、NMR、電子顕微鏡）では解析困難なタンパク質の立体構造を、迅速かつ簡便に解析する方法を開発し、実際に応用しています。

SAXS データは、高エネルギー加速器研究機構（つくば）の放射光実験施設（Photon Factory）で測定します。

2. *in silico*創薬

分子モデリング、分子動力学（MD）シミュレーション、**定量的構造活性相関（QSAR）**などの既存の確立された手法を、高速の汎用計算機（GPGPU ワークステーション）で行うことにより、有用な医薬品分子をデザインします。

分子モデリング、QSAR には MOE と SYBYL を、MD シミュレーションには AMBER と Desmond を、**ドッキングシミュレーション**・複合体予測には AutoDock、ZDOCK を、**ホモロジーモデリング**には Modeller を、***de novo* デザイン**には Rosetta と I-TASSER を使用しています。低分子化合物の計算には、Gaussian と HyperChem も併用します。



3. VOLTES プロジェクト

Protein Data Bank に登録されている膨大な立体構造データを、バイオインフォマティクス、数学（**位相幾何学**）、**機械学習**や**AI（人工知能）**の手法を併用して**マイニング**を行い、タンパク質の立体構造に関する新しい知見を得るとともに、構造解析、構造予測に応用する **VOLTES（Virtual Optimization of Local Tertiary Structures）** プロジェクトを進めています。

大学院生に対する研究指導

当研究室では、最低2つ、できれば3つ以上のプログラミング言語の習得を勧めています。単にプログラミング書法だけでなく、数値計算の基礎（桁落ちや丸め誤差）、メモリやレジスタ（ポインタの扱い）、プロセスとスレッド（並列計算への応用）、データ抽象化など、その背景になる計算機科学の原理や言語理論についても指導しています。

さらに大学院生は、プログラミング言語 Python に基づく AI プログラム学習キットを使用して、**ニューラルネットワーク**や**深層学習（deep learning）**などの概念や手法を学習し、バイオに強い AI 技術者としての素養を身に付けていきます。

最近のトピックから

当研究室の寺林は、幾何学に基づく新しいタンパク質構造解析プログラム VOLTES1 を開発しました。当プログラムは、データの次元が系の自由度と等しく、かつデータ構造自体で分子の**トポロジー**情報を表すために、二面角座標を**グラフ理論**の「木」構造に整形したフォーマットを使用します。また探索対象である連続的な構造空間を離散化する手法を取り入れています。また当研究室の中村（2018 年度修士修了）は、タンパク質の構造設計における改変部位の予測に VOLTES1 を適用し、その有効性を検証しました。以上の成果は、2019 年 9 月に開催された第 57 回日本生物物理学会で発表しました。研究室では現在データマイニングの手法と組み合わせて、酵素の活性部位の予測に VOLTES1 の適用を試みています。

参考文献

- Shojima et al., *Scientific Reports* **8** 2014 (2018)
- Koizumi et al., *Scientific Reports* **5** 12947 (2015)
- Nishii et al., *Nature Chemical Biology* **11** 46-51 (2015)
- Merz, Ringe, Reynolds 編（田之倉・小島監訳）「ドラッグデザイン・構造とリガンドに基づくアプローチ」東京化学同人（2014）

細胞情報科学研究室		電話：042-676-6905	E-mail: aito@toyaku.ac.jp
タンパク質翻訳後修飾による生命現象制御と創薬			
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標的である。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お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アシル化修飾を受けることが分かってきたが、これらの長鎖アシル化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。リジン長鎖アシル化修飾を受けるタンパク質を網羅的に探索し、長鎖アシル化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⁺依存の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⁺依存の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長鎖アシル化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リジン脱長鎖アシル化酵素の生理的意義はほとんど不明である。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. リジン化学修飾を標的とした化合物探索研究

がんなどの疾患の原因は、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がんなどの疾患の発症に繋がると考えられている。また、これら化学修飾と特異的に結合するリーダータンパク質によって、修飾の情報が読み取ら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標的として有望である。がんなどの疾患に密接に関わることが示されている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、得られたヒット化合物を基にした創薬研究を展開している。

代表的な発表論文・総説

- 1) Kudo et al. Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci. 373, pii: 20170070, 2018
- 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

言語科学研究室		電話：042-676-7041/7051	E-mail: yhosh / hagiwara@toyaku.ac.jp
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) 研究室で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、F.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. 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。

1. 低侵襲・非侵襲な生体
サンプリング & 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

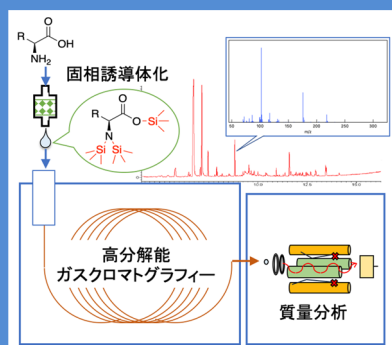


図 2. 固相誘導体化ーガスクロマトグラフ質量分析法による親水性代謝産物の精密分析

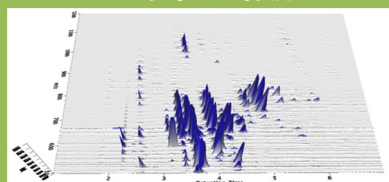
2. 網羅的な化学分析
& 多変量解析

図 3. ヒト皮膚セラミドの LC-MS/MS による網羅的検出

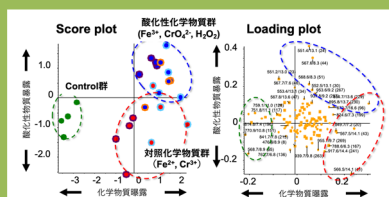


図 4. 多変量統計解析(主成分分析)によるバイオマーカーの探索

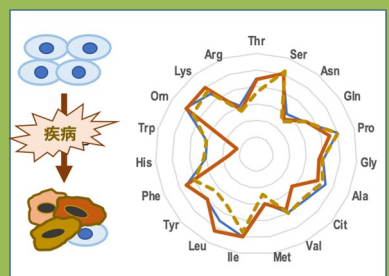


図 5. メタボローム(親水性代謝産物)の組成変化で疾病を早期検出

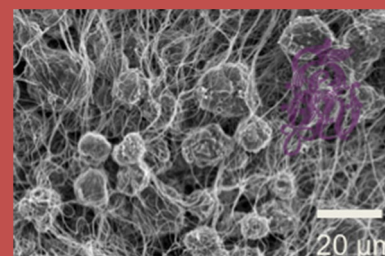
3. ナノ・マイクロ
バイオデバイス

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

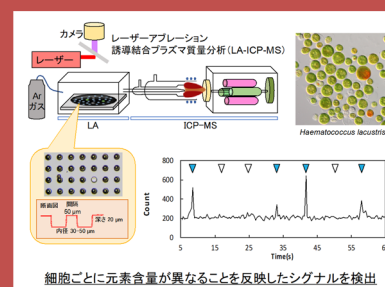


図 7. マイクロ流体デバイスとレーザーアブレーション誘導結合プラズマ質量分析計を融合した単一細胞分析法の開発

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。

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））

准教授：横堀伸一（博士（理学））

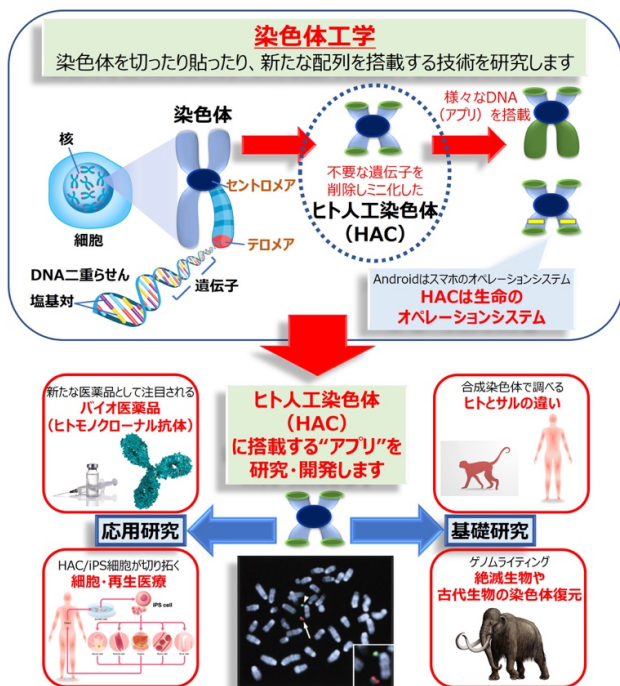
助 教：宇野愛海（博士（再生医科学））

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)『生命のオペレーティングシステム』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では難しかった、百万塩基対を越える巨大な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が課題となっています。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を再生医療において活用できれば、複数遺伝子を適切な制御のもと

発現させることも可能です。HAC導入iPS細胞から誘導されるCAR-T細胞を用いたがん治療用細胞医薬の開発や、組織再生因子を高産生する細胞医薬の開発等に取り組んでいます。

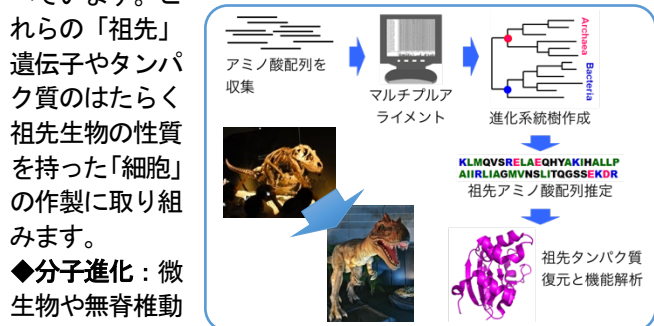
◆ゲノム合成：ゲノム研究は塩基配列を読む時代から、書く時代が変わろうとしています。設計・合成されたDNA配列が実際に細胞の中でどのように機能するかを解析することは、ゲノムサイズが小さな微生物以外では困難でしたが、これをヒト細胞で可能にするという目的においてもHACは威力を発揮します。私たちはHACを活用して、ヒト染色体が正常に機能するために必要な最小領域の特定や、他の動物種との比較による、ヒトに特有の配列を特定する研究を進めています。

◆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。この分子進化を人工的に再現し、次世代抗体医薬の候補品を効率的に取得する技術開発に取り組んでいます。

◆バイオ医薬を望みの組織に送達する新技術の開発：脳、筋肉組織移行性抗体と生理活性分子（抗体、増殖因子・サイトカイン、核酸等）の組み合わせにより、生理活性分子単体では達成し得なかった薬効、動態を実現し、多発性硬化症、炎症性腸疾患、Duchenne型筋ジストロフィー等に対して画期的な治療効果をもたらす次世代複合バイオ医薬品を創出する研究を進めています。

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

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。

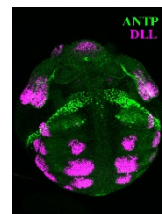
3. 甲殻類生物の形の進化を形づくり遺伝子から探る

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ตอบสนอง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 Y, 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/~lamb-5/>

環境応用動物学研究室		電話：042-676-7015 E-mail: yuji@ls.toyaku.ac.jp	
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、構成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。

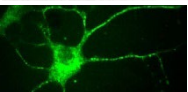
近年、有機スズ化合物が軟体動物の生殖異常を引き起こすことが示され、有機スズ化合物は典型的な内分泌かく乱化学物質

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指している。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。その働きの中核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トランスクリプトーム解析も進めている。

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）。

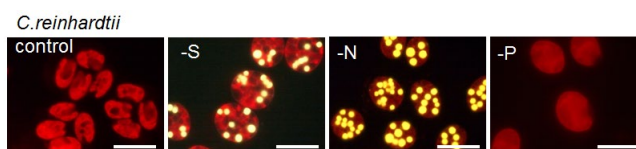


図1 緑藻クラミドモナスにおける油脂(TG)の蓄積

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.* **46**, 101814 (2020), *Sci. Rep.* **9**, 19944 (2019), *Bioresour. Technol.* **289**, 121686 (2019), *Mar. Biotechnol.* **21**, 406-415 (2019), *Algal Res.* **38**, 101410 (2019), *Mar. Biotechnol.* **20**, 304-312 (2018), *Algal Res.* **28**, 100 (2017), *Mar. Biotechnol.* **19**, 430-440 (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)などで報告している。

ホームページ： <https://www.ls.toyaku.ac.jp/~plant/>

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思えます。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きます。

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思えます。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。

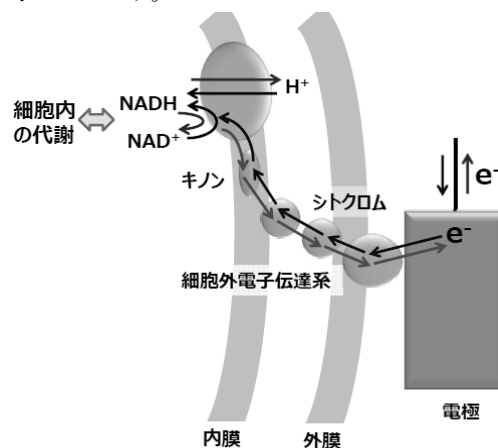


図. 電気化学活性菌の細胞外電子伝達系

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 光合成 気孔 呼吸 葉緑体 ミトコンドリア 代謝系の相互作用

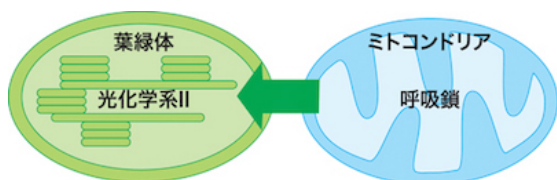
教授：野口 航（博士（理学））

嘱託助教：溝上 祐介（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、葉緑体における光合成とミトコンドリアにおけ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

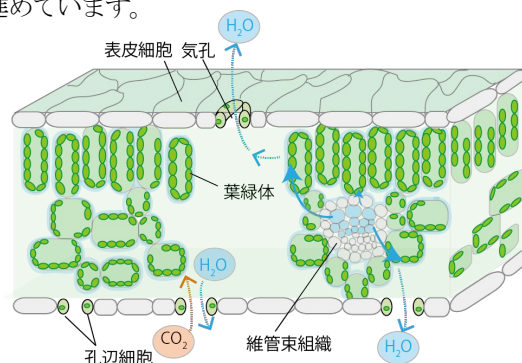
モデル植物のシロイヌナズナには、さまざまな温度環境や光環境に適応して分化したエコタイプ（生態型）が見られます。現在、葉の光合成速度や呼吸速度に注目し、エコタイプ間で見られるそれらの速度の違いがどのような生理学的な要因によるのか、その違いの生態学的な意義は何かを明らかにするために、生理学的な実験を進めています。



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. CO₂吸収とH₂O損失のバランスを制御する仕組みの解明

陸上植物は光合成の基質であるCO₂を葉の表面にある気孔から取り込みますが、同時に蒸散により多くのH₂Oを失います。環境の変化がCO₂の取り込みとH₂Oの損失のバランスを変えますが、成長を続けるために適切に制御されています。どのような制御機構があるのかを明らかにするために、気孔の制御、CO₂取り込み能力、葉への水供給能力などを中心に研究を進めています。

葉の断面図：1分子のCO₂固定に400分子のH₂Oを失う

4. 葉の光合成系の季節変化をもたらししくみの解明

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 膜接触 レジオネラ がん細胞の浸潤

教 授：多賀谷光男（理学博士）

准教授：新崎 恒平（生命科学博士）

講 師：井上 弘樹（工学博士）

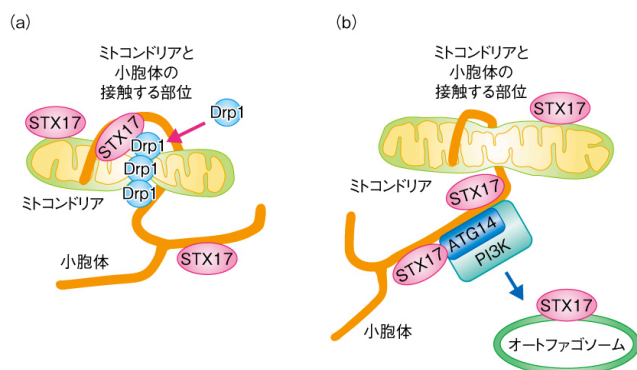
助 教：若菜 裕一（生命科学博士）

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(2-4)。

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(5,6)。栄養状態に応答して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（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であり、その機能はMAP1B-LC1によって調節されている(7)。またStx17はマイトファジー(8)や脂肪滴形成(9)にも関与する。

レジオネラは重篤な肺炎を引き起こす病原体であるが、感染に伴ってSTX17は分解される。レジオネラ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、レジオネラは細胞内で増殖できる。この発見によって、レジオネラの持つ巧妙な生存戦略の仕組みが明らかとなった(10)。

小胞体はミトコンドリア以外にも、ゴルジ体の細胞膜側に位置するトランスゴルジネットワークと接触している。この領域からは細胞膜へ向かう小胞が輸送されるが、この輸送小胞の形成においては小胞体-トランスゴルジネットワークの接触が重要な役割を果たしている(11)。SCAPは、コレステロール飢餓時に転写因子SREBPを小胞体からゴルジ体へと小胞輸送して活性化させる因子として知られていたが、コレステロールが十分に存在する時にはSCAPは小胞体-ゴルジ体接触部位において小胞体からゴルジ体へのコレステロール輸送に関与していることをごく最近明らかにした(12)。

がん細胞の浸潤機構に関しては、細胞外マトリックス分解酵素であるMT1-MMPの細胞内輸送にSNAREの一種であるBet1が関与していることを明らかにした(13)。Bet1は、通常、小胞体-ゴルジ体輸送に関与するが、この場合はエンドソーム-細胞膜輸送を仲介している。

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、東京歯科大、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、キューピー等）、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 <https://www.ls.toyaku.ac.jp/~lmcb-6/>

- 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. (2015) *Dev. Cell* **32**, 304
- 6) Tagaya and Arasaki (2017) *Adv. Exp. Med. Biol.* **997**, 33
- 7) Arasaki et al. (2018) *EMBO Rep.* **19**, e45584
- 8) Sugo et al. (2018) *EMBO J.* **37**, e98899
- 9) Kimura et al. (2018) *J. Lipid Res.* **59**, 805
- 10) Arasaki et al. (2017) *Nat. Commun.* **8**, 15406
- 11) Wakana et al. (2015) *Mol. Biol. Cell* **26**, 4686
- 12) Wakana et al. (2021) *J. Cell Biol.* **220**, e202002150
- 13) Miyagawa et al. (2019) *J. Cell Biol.* **218**, 3355

臓器創出を実現し、究極の再生医療をめざす！

キーワード：再生医学 臓器創出 精神疾患 ミトコンドリア疾患 加齢性疾患

教 授：山口智之（博士（医学））

講 師：福田敏史（博士（医学））

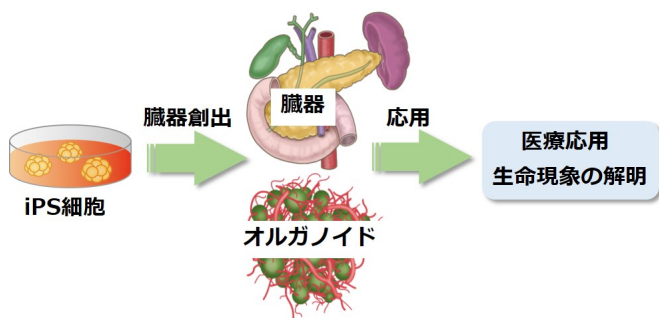
助 教：長島駿（博士（生命科学））

iPS細胞から臓器を創出し、医学、生命科学の発展に貢献する

臓器移植におけるドナー不足は非常に深刻であり、日本臓器移植ネットワークの昨年度の統計では、14505名の移植希望者に対して、移植が行われたのはわずか78名である。このような現状を打開するには、臓器創出の技術開発が急務である。この臓器創出の為のソースとして期待されるのがiPS細胞（人工多能性幹細胞）であり、iPS細胞が開発されて以来、疾患治療用の細胞を*in vitro*で分化誘導する手法の開発は目覚しく進展し、今や自分の病気を自分の細胞で治療するという究極の再生医療が実現しようとしている。一方で、これらの*in vitro*分化誘導法では臓器を創出することは困難である。なぜなら臓器を形作るには発生過程における非常に複雑な細胞間相互作用が必要であり、それらを*in vitro*で再現するのは現状困難であるからである。

iPS細胞から完全な臓器をつくることのできる唯一の方法は、動物の生体内環境を利用する方法である。この方法は胚盤胞補完法と呼ばれ、臓器欠損動物の着床前胚に iPS 細胞を注入してキメラ動物を作出し、キメラ動物体内に iPS 細胞由来の臓器をつくる手法である（Cell, 2010）。これまでにこの手法を利用してラット体内に、異種動物であるマウスの膵臓をつくることに成功し、この膵臓を使って糖尿病マウスの治療にも成功している（Nature, 2017）。現在は、この動物の体内環境を利用した臓器再生法をさらに進化させ、ヒト iPS 細胞からの臓器創出を目指して研究を進めている。また、臓器の機能や形態が発生過程でどのように制御され、規定されているか、なぜ種間で臓器の大きさや機能が異なるのか、という生物学の古典的大命題についても、異種間の胚盤胞補完法を利用して解明することを目指している。

さらに、iPS 細胞由来の臓器やオルガノイド（ミニ臓器）をつかった精神疾患の分子基盤に関する研究やミトコンドリア生物学に関する研究など生命現象の解明に関する研究を行っている。

精神疾患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）などといった精神疾患は、3歳までに発症し、その基盤は脳の障害に起因すると考えられている。遺伝の影響があると考えられているものの、母胎内や成長する環境による影響も大きいことが示されている。精神疾患の合併症として、うつや社会不安などがあり、「大人の発達障害」として社会的な問題となっている。これらの精神疾患において対処療

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 に結合する分子として新規蛋白質 CAMD1 を発見し、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（J. Biol. Chem., 2010）。CAMD1 ノックアウトマウスを作製して解析したところ、自閉症で認められる多動・うつ・社会性の低下などの行動を示すこと、さらにそれらの行動を胎生期の薬剤治療により改善できることを明らかにした（EMBO Rep., 2016）。また、CAMD1 はヒトにおいて記憶形成に関与することが知られているタンパク質と結合すること、CAMD1 ノックアウトマウスは記憶・学習能力や認知機能が低下していることを明らかにした（PLoS ONE, 2019）。現在は、部位特異的 CAMD1 ノックアウトマウスを用いた解析や母胎内環境が子に与える影響、新規の神経細胞移動の機構に関する解析を中心に研究を行なっている。CAMD1 の解析を進めることで精神疾患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と考えている。これらの研究は脳の機能解明や精神疾患の治療に繋がるだけでなく、「ヒト」を「ヒト」たらしめている「こころ」の存在を明確にすることに繋がる。より普遍的な原理・原則を見出すことで「こころ」の成り立ちを理解することを目指している。

ミトコンドリア生物学に関する研究

ミトコンドリアは細胞内のエネルギー産生を担う重要な細胞内小器官である。多くの研究により、ミトコンドリアの異常が老化、加齢性疾患、神経変性疾患、がんなど様々な疾患と関係があることが知られている。ミトコンドリアは分裂と融合を繰り返す動的なオルガネラであり、細胞死が起きる様なストレスがかかると、ミトコンドリアは分裂しミトコンドリアの中から細胞死のシグナルが出る。このようにミトコンドリアは細胞の状態によって変化し、細胞内のシグナル伝達を担う重要な細胞小器官である。ミトコンドリアの分裂は分裂因子 Drp1 によって引き起こされる。

近年の研究では小胞体やリソソームなどの他の細胞小器官がミトコンドリアの分裂に関与することが報告されている。我々はミトコンドリアの分裂にゴルジ体由来の小胞とイノシトールリン脂質 PI4P が関与することを明らかにした（Science, 2020）。さらにミトコンドリアの異常が脳に与える影響を明らかにするために、ミトコンドリアの形態制御に関わるミトコンドリア膜局在型のユビキチンリガーゼ MITOL を欠損したマウスを作成、解析を行った。MITOL 欠損マウスは脳のミトコンドリアサイズの減少、脳内炎症の亢進、行動異常を示すことを報告し（Life Sci Alliance, 2019）、ミトコンドリアの形態制御機構が脳内の状態を正常に保つことに重要であることを示した。

今後は記憶や思考能力に障害をきたすアルツハイマー病、脂肪を燃焼し熱を作り出す褐色脂肪細胞、皮膚バリア機能を担う表皮に着目し、これらの細胞におけるミトコンドリアの形態制御の役割の解明を目指す。

増殖・分化制御機構から癌などの難治性疾患の治療を探索する

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

代行教授：原田浩徳

講師：佐藤礼子（理学博士）

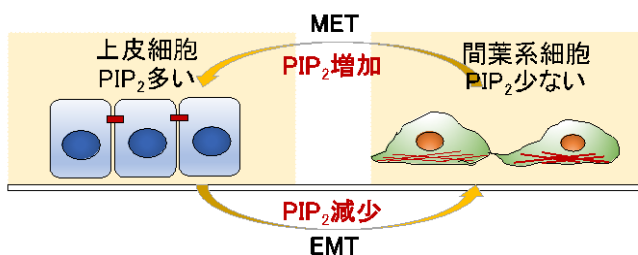
講師：米田敦子（理学博士）

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。

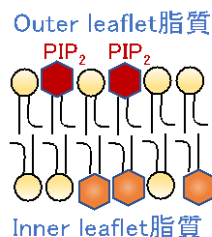
さらに、上皮間葉形質転換(EMT)や細胞接着の変化による癌細胞の悪性化に着目し、転移・がん幹細胞性質の獲得機構の解明を通じて創薬ターゲットの同定と創薬シーズ探しのためのスクリーニングを行い、癌治療への貢献を目指している。

1. イノシトールリン脂質 PIP₂ の新たな生理機能の解析

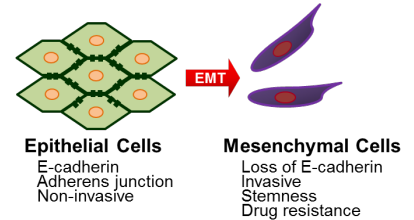
最近 PIP₂ が上皮細胞に多いこと、逆に間葉系細胞で PIP₂ が少ないことを見出している。人為的に PIP₂ の量の増減を行った時には、上皮間葉の性質が変化することも判明しつつあり、リン脂質 PIP₂ による上皮細胞の性質維持の役割を解析する。



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。

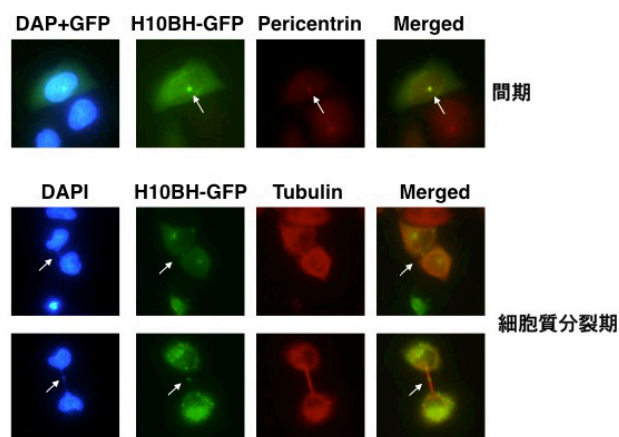
1) DNA損傷応答系による染色体不安定化の抑制機構の解析

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。

幹細胞と循環系の理解から迫る生命の基本原理とその応用

キーワード:造血幹細胞 分化 血管 がん 再生医療・細胞療法 C/EBP β TGF- β

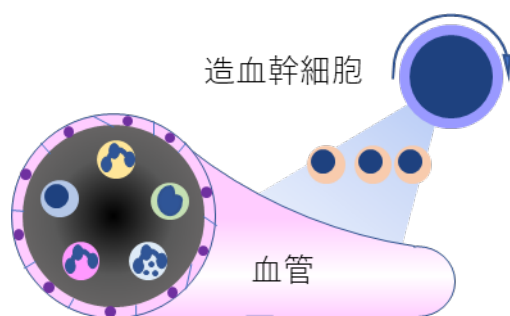
教授:平位 秀世 (Ph.D., M.D.)

助 教:横田 明日美 (Ph.D.)

准教授:伊東 史子 (Ph.D.)

人体は数十兆もの細胞から構成されており、それらが互いに協調しあう事で一個の生命体として活動している。さまざまな組織に存在する幹細胞は、自己複製能と多分化能を併せ持ち、生涯にわたり臨機応変に必要な細胞を供給することによって、生体の恒常性を維持している。全身に張り巡らされている血管は、細胞成分や液性成分をすみやかに循環させて、個体としての統合性を保ちながら、あらゆる組織・臓器の構築・維持・機能に寄与する。

当研究室では、造血幹細胞を中心とした幹細胞と、循環系の要である血管の研究を通して、生命の基本原理の探求のみならず、これらが破綻をきたした状態としての疾患や、がん・感染症・炎症性疾患など血液細胞や血管に関わる様々な疾患の病態解明とそれらの制御・予防法の確立とともに、新たな再生医療・細胞療法の開発を目指している。



1) ストレス負荷時の造血幹細胞制御機構

造血幹細胞からの血液細胞産生は、定常状態では一定レベルの血球数を維持するように制御されている。ところが感染や出血など生体に危機が迫った時には、需要の変化に応じて適切な血液細胞を供給できるように造血制御が切り替わる。このようなストレス造血への切替えに作用する分子として転写因子 C/EBP β を同定している。現在 C/EBP β の発現制御や機能の解析を通して、造血幹細胞の巧妙な制御機構の解明に取り組んでいる。

2) 造血幹細胞の制御異常による疾患の病態解明

白血病や骨髄異形成症候群は、造血幹細胞の異常に起因する造血器悪性腫瘍の代表である。このような疾患の発生素地の形成や病態の維持・進展には、慢性炎症を背景としたストレス造血の制御機構が関与していることが明らかとなりつつある。このメカニズムを明らかにすることによって、造血器腫瘍の病態解明と新規治療法・予防法の確立を目指す。

3) 幹細胞分化制御と細胞療法・再生医療の開発

造血幹細胞に由来する好中球・単球やそれらの前駆細胞は、生体防御における重要な働きに加えて、骨髄内の造血環境因子としての役割や、がんの進展にも関わるなど新しい機能的側面が明らかとなってきた。当研究室では、新たな治療標的の探索や細胞療法の開発を目的としてこれら細胞の分化制御機構や様々な疾患の病態における機能解明に挑戦している。

4) 難治性血管疾患解析 (TGF- β シグナル系分子遺伝子改変マウス)

TGF- β シグナルの異常は、出血性毛細血管拡張症や肺動脈性肺高血圧症などの難治性血管疾患の原因となることが知られている。当研究室が所有する内皮細胞特異的な TGF- β シグナル欠損マウスはこれら疾患のモデルマウスとなることがわかっている。これらマウスの解析により、疾患の発症メカニズムと治療法の開発を目指している。

5) 腫瘍血行性・リンパ行性転移における TGF- β ファミリーシグナルの役割

日本人の死亡原因第一位は悪性新生物（がん）である。がんの原発巣が原因となって患者が死亡することは少なく、転移が患者の予後不良と強く相関している。そこでがん転移を抑制することを目指し、がん細胞が血行性・リンパ行性転移する分子メカニズムを明らかにし、腫瘍転移抑制を標的とした治療法の開発を目指している。

【当研究室では、上記に掲げた研究テーマに関する技術や知識の習得にとどまらず、幅広い視野からそれらを生かして応用・発展させる力を身につけることを目標としている。】

代表的な論文

- Sato A, Yokota A, Hirai H et al. *Blood Adv*, 4(14):3343-56, 2020
Kiyasu Y, Kawada K, Hirai H et al. *Cancer Letter*, 2020
Yokota A, Hirai H et al. *Blood Adv*, 3(3):476-88, 2019
Tamura A, Yokota A, Hirai H et al. *Blood*, 130(16):1809-18, 2017
Hayashi Y, Hirai H et al. *Leukemia*, 27(3): 619-28, 2013.
Satake S, Hirai H et al. *J Immunol*, 189(9): 4546-55, 2012.
Hirai H, Tenen DG et al. *Nat Immunol*, 7(7): 732-9, 2006.
Ojima C, Itoh F et al. *Cancer Science*, 111(8): 2954-64, 2020
Nagata A, Itoh F et al. *J Biol Chem*, 295(27): 9105-20, 2020
Itoh F and Itoh S et al. *Blood*, 119(22):5320-8, 2012

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

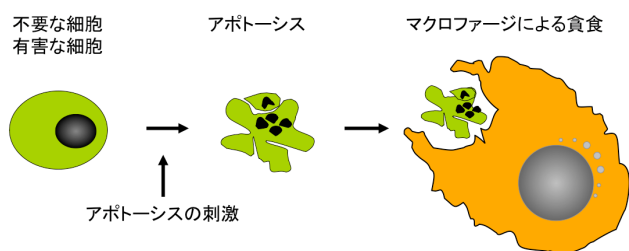
教授：田中 正人（医学博士）

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

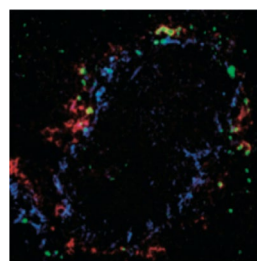
生体内における死細胞貪食は、細胞死後に極めて早期に起こるが、この現象の生理的、病理的意義は何であろうか。当研究室では、死細胞貪食に異常が見られるマウスが、加齢に伴って血清中の抗核抗体や抗DNA抗体が陽性となり、自己免疫性の糸球体腎炎を発症することを明らかにした。また、リンパ節のCD169マクロファージによるがん死細胞の貪食が、がん免疫の活性化につながることも明らかにした。これらの知見より死細胞の貪食は、免疫応答の制御に重要な役割を担っていることが分かった。現在、このマクロファージによる免疫制御の分子機構についてさらに研究を進めている。

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：

准教授：林 嘉宏（医学博士）

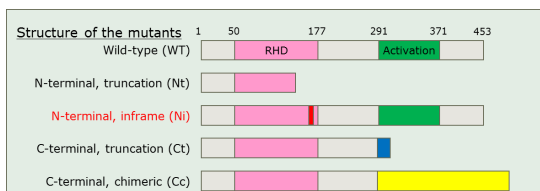
助教：小林大貴（理学博士）

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

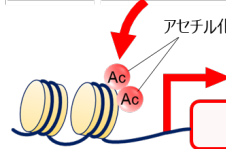
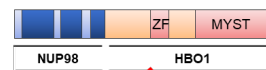
2. 家族性骨髄異形成症候群家系の発症プロセスの解明

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）。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



CMML-関連遺伝子

HOXA9↑ IRF8↑

世界初の慢性骨髄単球性白血病モデルマウス樹立

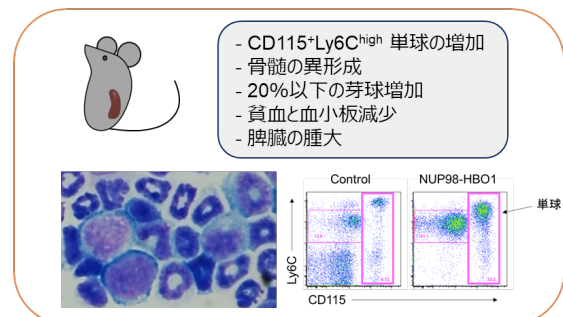


図2 マウス骨髄移植モデル

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. Harada Y, et al. Cancer Sci 111(5):1851-1855, 2020.
2. Hayashi Y, et al. Cancer Sci 110(5):1510-1517, 2019.
3. Hayashi Y, et al. Blood Adv 3(7):1047-1060, 2019.
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.

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、微生物成分の検出と診断への応用、真菌症、アレルギー、花粉症、自己免疫疾患、腫瘍免疫、機能性食品材料の探索、食品の免疫調節機能

教授：安達禎之（薬学博士）

助教：山中 大輔（博士（薬学））

嘱託助教：菅野 峻史（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免疫系は自然免疫と獲得免疫の働きによって、私たちの体を防衛しています。さまざまな病原体の侵入に対して、自然免疫が第一線で働き、さらに獲得免疫のシステムが作動することで、より強力に、ピンポイントに病原体を排除し、そして記憶し、次々現れる病原体に対して速やかに対応します。このような働きは、絶妙なバランスによって調和し、私たちの健康を維持しているのです。しかし、その免疫システムの何かが不足したり、過剰に反応したりして免疫のバランスが崩れることで感染症にかかったり、アレルギーになったりするのです。

薬学や生命科学を学ぶ私たちは、その免疫の異常を化学的にとらえ、不足するもの過剰なものを分子レベルで補い制御する。そのようなセンスで様々な疾患に立ち向かうことが必要だと考えています。その免疫調節の理想を目指して以下のような研究に取り組んでいます。

1) 深在性真菌症の迅速診断法の開発研究

深在性真菌症は内臓真菌症ともよばれ、真菌（カビなど）が消化器や呼吸器の臓器などに感染する疾患で、免疫低下に伴って起こることから、治療が難しい感染症の一つです。原因真菌に適合した抗菌薬を早期に用いることが最も重要です。早期診断を実現するために、私たちは真菌の代表的細胞壁成分βグルカン（BG）を迅速かつ特異的に検出する診断法の開発をしています。BGと結合する自然免疫系受容体タンパク質を応用して迅速かつ高感度、さらに低コストで医療費にやさしい診断薬ができないか、研究を進めています。

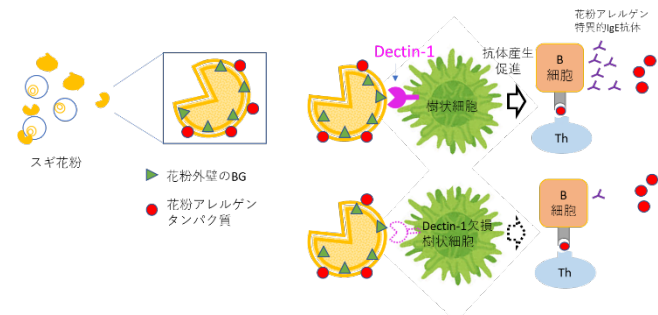
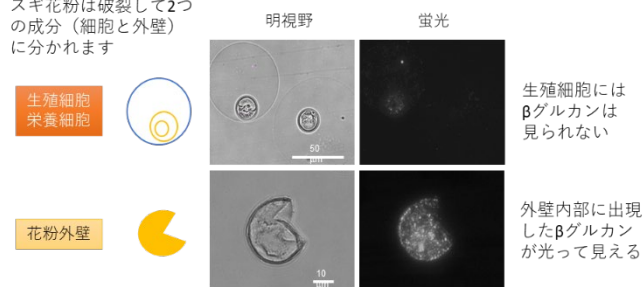
2) アレルギー疾患（花粉症）の発症機構の解析

アレルギー増悪反応の機序についてはまだまだ未知の領域が多いですが、自然免疫機構の活性化が発症のキッカケになる可能性もあります。私たちは、スギ花粉症の発症機序に自然免疫系受容体が関与するかどうかノックアウトマウスを使った動物モデルで研究しています。これまでの研究成果から、自然免疫機構の活性制御で花粉症を予防できる可能性が示されました。将来、新しい花粉症治療薬が開発されることを夢見て研究を進めています。

3) 機能性食品による免疫調節作用の解析とその応用研究

最近、食品による免疫調整機構が次々と明らかになっています。特に機能性食品による腸内細菌のコントロールが免疫系にどう影響するか高い関心を集めています。我々は遺伝子工学技術を応用し、食品に含まれるBGや高分子量ポリフェノールの免疫調節メカニズムを分子レベルで解析してきました。さらに各種モデルマウスを使い、食品由来機能性分子の免疫薬理作用を明らかにしてきました。現在は、これらの分子を用いて、感染症予防のための新規ワクチン開発や、アレルギー治療のための新規キャリアの開発を目指しています。

スギ花粉は破裂して2つの成分（細胞と外壁）に分かれます



（樹状細胞のDectin-1はBGの受容体として働き、スギ花粉内に潜在するBGに結合して花粉症発症に関与します。）

3つの例を紹介しましたが、大学のWebにも、紹介がありますので、詳細はそちらをご覧ください。

(<http://www.ps.toyaku.ac.jp/wp/menekigaku/>)

【発表論文】

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.

1,6-BG 結合性新規タンパク質の解析：JBC, 295, 5362-2020

スギ花粉 BG の免疫作用：Allergol Int, 70,105-113, 2021.

真菌 BG の新規検出法の開発：Int J Mol Sci, 22,1576-, 2021

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：山田雄二（博士（薬学））

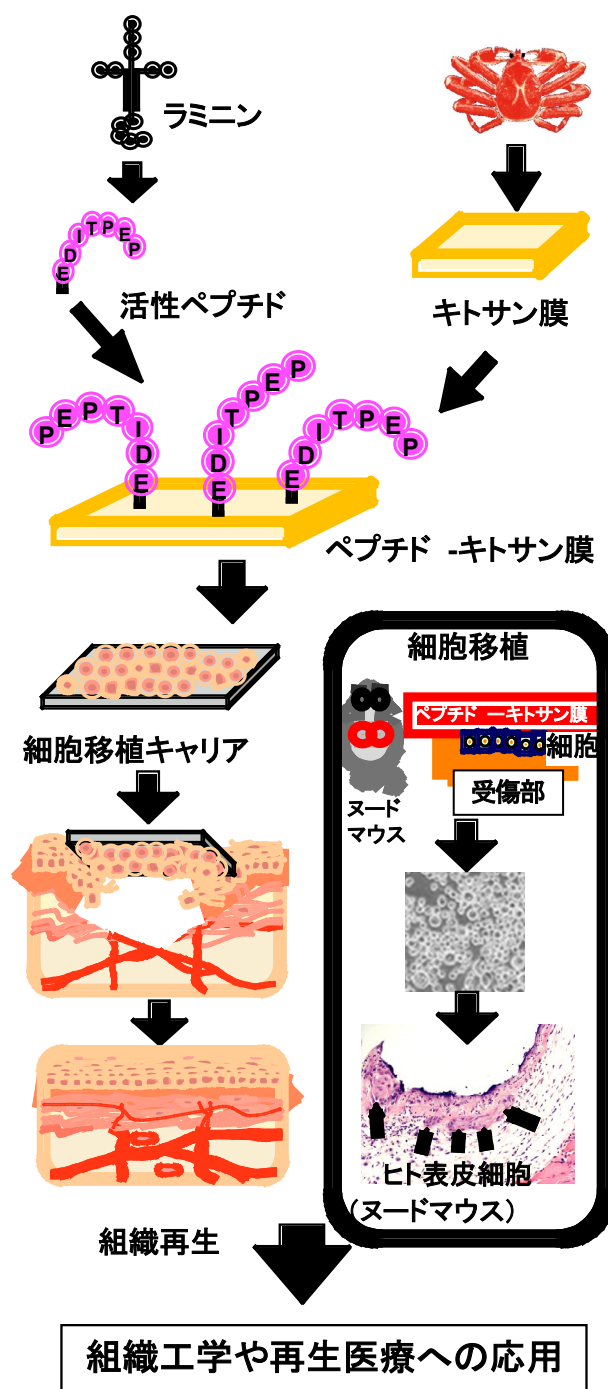
准教授：吉川大和（博士（理学））

助教：濱田圭佑（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。



薬品化学教室

電話：042-676-3275（教授室）

E-mail: yhayashi@toyaku.ac.jp

ペプチド創薬化学とペプチド合成化学研究・ペプチドケミカルバイオロジー研究

－ 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など －

キーワード：ペプチド、メディシナルケミストリー、ケミカルバイオロジー、有機合成化学、構造活性相関、タンパク質

教授：林 良雄（薬学博士）

准教授：谷口 敦彦（博士（薬学）） atani@toyaku.ac.jp

講師：田口 晃弘（博士（薬学）） ataguchi@toyaku.ac.jp

助教：今野 翔（博士（薬学）） skonno@toyaku.ac.jp

【目標1】：医薬候補化合物の創製（創薬化学研究）合成と活性評価

【目標2】：ケミカルバイオロジー研究による生命現象の解明

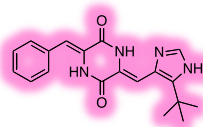
【目標3】：タンパク質・ペプチド合成の新規方法論の開拓

《創薬化学研究（目標1）》

腫瘍血管遮断剤（VDA）

チューブリン重合阻害作用により抗癌活性を発揮する臨床第III相治験薬「Plinabulin（プリナブリン）」を基に、骨格の異なる新規高活性誘導体の創出、プロドラッグ化研究、腫瘍標的化研究を進めています。抗体Fc領域に特異的に結合するペプチドを用いたADC検討等に注力しています。（谷口：D3；福田：B6；遠藤：大澤；B5：水谷、高橋）

共同研究先：鹿児島大、筑波大、病態生化学教室、生命：心分子生物化学研究室

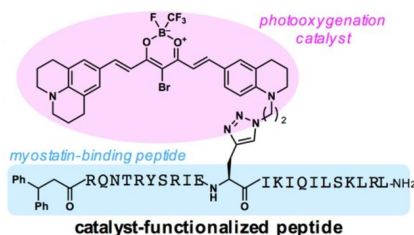


筋肉増強剤（決して怪しいものではありません）

筋量を負に制御している因子「マイオスタチン」を強力に阻害し、萎縮した筋肉を増やすペプチドを生み出す中分子ペプチド創薬研究です。最近、ペプチドに光酸化触媒を付与することで、マイオスタチンを選

択的に不活化することに成功しました。このような光酸化触媒を用いたペプチドの高機能化を基盤としたプロテインノックダウンにも力を入れています。また最近、CDP-リビトールに着目した研究も始めました。共同研究を重ねて筋ジストロフィーやサルコペニア、がん悪液質などの筋萎縮性疾患への適用を目指します。（谷口、高山：D2；岡本：B6；大房、勝山、古屋：B5；岡、山内、村野）

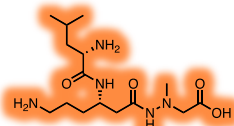
共同研究先：京都薬科大学（高山）、神戸大、川崎医科大、藤田保健衛生大、徳島大学、本学薬学部薬物送達学・生命科学部心血管医学研究室



リードスルー薬

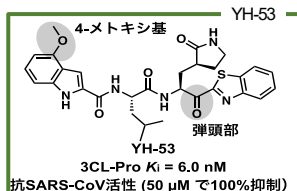
ナンセンス変異により遺伝子中に挿入された未熟終止コドン（PTC）を読み飛ばす「リードスルー」とよばれる現象が知られています。このリードスルー作用をもつジペプチド型抗生物質「ネガマイシン」を基にした構造活性相関研究、プロドラッグ化研究を展開し、ナンセンス変異を主因とする遺伝病に対する化学療法剤の創製を目指しています。主な対象疾患は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）などです。（田口：D2；大村：B6；澤田：B5；水島、上山）

共同研究先：筑波大・医、北海道大、カナダ British Columbia大



新型コロナウイルス（SARS-CoV2）プロテアーゼ阻害剤の開発

全世界で大問題となっている新型コロナウイルス（SARS-CoV2）に対する新薬開発のプロジェクトです。当研究室は、SARSウイルスの再興に備え、実はそのプロテアーゼ（SARS-CoV 3CL^{pro}）阻害剤（右図）の創製研究を既に過去から行ってきました。



YH-53はその代表的な阻害剤です。この研究では新型コロナウイルスに対する抗ウイルス効果（群馬大学医学部で実施）を検証するとともに、多数の共同研究により、新たな阻害剤のデザイン・合成を行います（今野：B5；山内、坂東、藤村）

共同研究先：群馬大学、岐阜大学、金沢大学、本学生物情報科学研究室、ドイツ Bonn大、ノルウェー Stavanger大、高エネルギー加速器研究機構（KEK）

環状デブシペプチド創薬

タイトジャンクション（TJ）形成に関わるクローデインに結合活性を示す *Pseudomonas* sp. RtlB026由来環状デブシペプチド「MA026」を基盤とした構造活性相関研究を行っています。より有用なタイトジャンクション開口活性を示す誘導体の開発を目指しています。この研究は、皮膚を介したDDSを指向した研究でもあります。（今野：D3；福田：B6；倉持：B5；柴田）

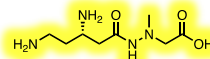
共同研究先：筑波大、微化研

《ケミカルバイオロジー研究（目標2）》

リードスルー薬の作用機構解明

リードスルー薬の作用標的や詳細な作用メカニズムは、未だ明らかになっていません。一つは、リボソームのどの部位に作用しているかを同定する研究です。もう一つは、リードスルーによって挿入されるアミノ酸残基の同定を目指す研究です。これらは光反応性基などを導入したケミカルプローブの合成を通して、あるいは既存の活性化化合物を用いて研究を進めていきます。（田口：D2；大村：B6；澤田）

共同研究先：筑波大・生命環境学群

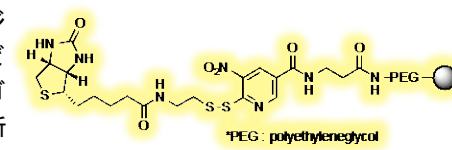


《タンパク質・ペプチド合成研究（目標3）》

非対称ジスルフィド形成試薬を用いたペプチド・タンパク質の新規化学合成手法の開発

ケミカルバイオロジー研究で有用な「ビオチン化」、「オリゴアルギニン化」の手法として、標的分子中のSH基を特異的に修飾可能な固相担持型樹脂の開発を報告しました。混ぜて反応させた後、精製なしで目的物を取り出せる画期的な修飾試薬です。この非対称ジスルフィド形成試薬の概念を応用し、ジスルフィド結合を持つペプチドやタンパク質を効率的に化学合成する新規方法論を確立する研究を進めています。この過程で、ジスルフィド架橋がより選択的に進行し、かつ副反応が起こりにくい有用な化合物の創製にも成功しています。この化合物は、ジスルフィド形成試薬として市販されています。また、機能性ペプチドのハイブリッド化に関する研究も進めています。（田口：D；崔：D1；志田：M2；坂田）

共同研究先：国産化学（株）、本学病態生化学教室、分析化学教室



薬品化学教室は、講師の高山健太郎先生が京都薬科大学の准教授に昇任され、2020年4月より、新たにUCSDから今野翔先生を助教に迎えています。生命科学部からの大学院薬学研究科修士課程学生として、坂田さん（M2）、常田君（M1）を迎えています。

★ 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、薬品化学の学生さん（各テーマに担当記載）に自由にインタビューしてください。★

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 博士（医学）
講師：長谷川 弘 博士（薬学）

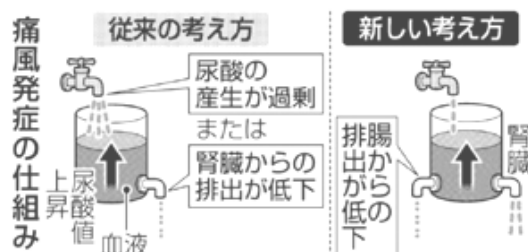
講師：藤田 恭子 博士（工学）
助教：関根 舞 博士（農学）

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サ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 ABCG2 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

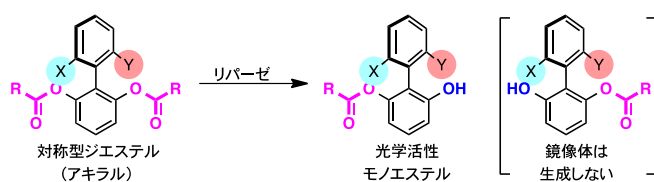
教授：松本 隆司（理学博士）
准教授：矢内 光（薬学博士）

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。

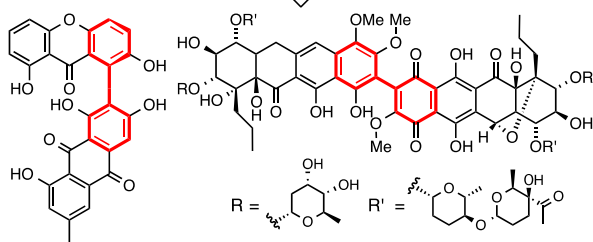
1. 生体触媒をもちいる不斉合成反応の開発と生理活性天然物合成への展開

2つの芳香環が直交した分子



“生命力”を使った化学合成

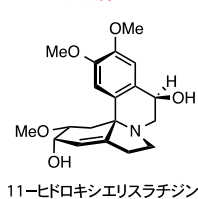
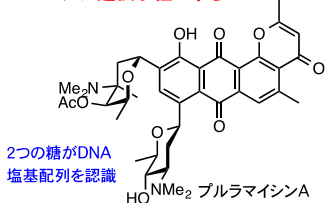
生理活性天然物の合成への展開



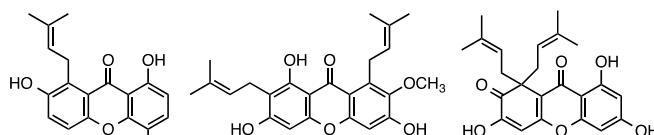
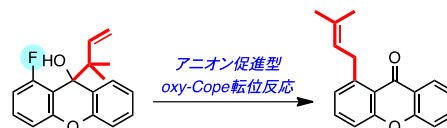
2. 抗がん抗生物質，植物アルカロイドの全合成

“ガン遺伝子狙い撃ち”

“心の病...”

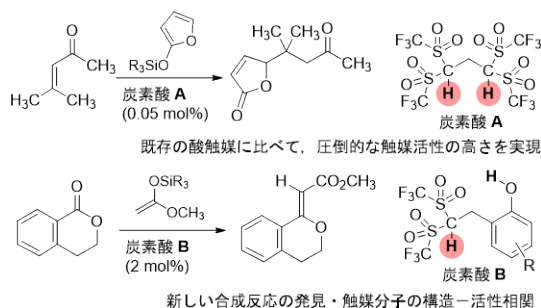
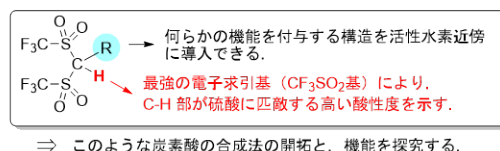
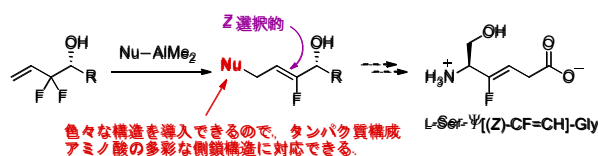
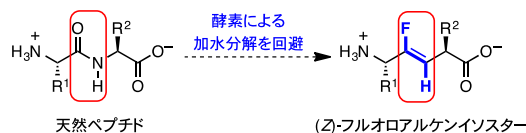


3. 新しい転位反応の開発とプレニル修飾キサントン類の全合成



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性質の解明、機能（有機酸触媒、不安定化学種の安定化など）の探究。

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、フルオロアルケインイソスターの合成。

東京薬科大学 大学院 生命科学研究科



【問合せ先】

〒192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1
東京薬科大学 教育研究推進部 生命科学事務課
TEL:042-676-8792