



東京薬科大学 大学院 生命科学研究所 入学案内

Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences
Graduate School of Life Sciences Guidebook 2024

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	H24
修士	55 名	56 名	52 名	56 名	57 名	57 名	51 名	55 名	63 名	62 名
博士	12 名	9 名	15 名	10 名	7 名	5 名	3 名	3 名	6 名	5 名
	H25	H26	H27	H28	H29	H30	R1	R2	R3	R4
	81 名	79 名	69 名	77 名	62 名	66 名	71 名	65 名	68 名	73 名
	6 名	4 名	1 名	7 名	14 名	2 名	8 名	4 名	4 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）。

◆生命科学研究所博士後期（博士）課程

研究所博士（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>

研究所の基本理念・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. 研究所の特徴

①連携大学院

生命科学部以外に本学薬学部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)

	2020年度	2021年度	2022年度
男子	97.2%	100.0%	100.0%
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)

	2020年度	2021年度	2022年度
男子	100.0%	100.0%	100.0%
女子	-	-	-

< 博士前期（修士）課程修了者の主な就職先企業一覧(2020年～2022年度) >

製薬

アース製薬(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、大鵬薬品工業(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)、湧永製薬(株)、クラシエ製薬(株)、(株)サンプラネット、新新薬品工業(株)、大正製薬(株)、日医工(株)、日本イーライリリー(株)、日本全薬工業(株)、ファイザー(株)、富士製薬工業(株)、富士フィルム和光純薬(株)、(株)陽進堂、アステラス製薬(株)、(株)大塚製薬工場、(株)カイノス、キッセイ薬品工業(株)、JCRファーマ(株)、全薬工業(株)、高田製薬(株)、(株)中外医科学研究所、東和薬品(株)、わかもと製薬(株)

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)EP総合、インテージヘルスケア(株)、(株)エスアールディ、(株)オルトメディコ、パレクセル・インターナショナル(株)、(株)マイクロン、(株)メディサイエンスプランニング、IQVIA サービスーズ ジャパン(株)、(株)アイロム、(株)EPクロア、(株)インテージヘルスケア、(株)シーポック、(株)新日本科学、(株)新日本科学PPD、(株)医療システム研究所、エイツヘルスケア(株) (伊藤忠グループ)、シミックヘルスケア・インスティテュート(株)、トライアドジャパン(株)、PRAヘルスサイエンス(株)

化学

(株)ADEKA、王子マネジメントオフィス(株)、みどり化学(株)、メタウォーター(株)、アイオン(株)、天野エンザイム(株)、昭和電工マテリアルズ(株)、信越ポリマー(株)、タカラバイオ(株)、東レ(株)、フナコシ(株)、アジレント・テクノロジー(株)、栗田工業(株)、(株)JSP、住化農業資材(株)、セントラル硝子(株)、(株)トップ精工、長岡香料(株)、浜松ホトニクス(株)、富士紡ホールディングス(株)

医療機器・医薬品

アジレント・テクノロジー(株)、キヤノンメディカルシステムズ(株)、(株)松風、タカラバイオ(株)、テルモ(株)、ベックマン・コールター(株)、朝日インテック(株)、(株)ニコン、(株)島津製作所

検査・分析・環境

H. U. グループホールディングス(株)、(株)LSIメディエンス、(株)昭和メディカルサイエンス、(株)生活品質科学研究所、(株)シノテスト

化粧品

(株)伊勢半、ちふれホールディングス(株)、(株)ドクターシーラボ、ナリス化粧品(株)、フィグラ(株)、(株)ホワイトリリー、(株)リツビ

情報

(株)アイヴィス、(株)インタートレード、(株)EVERRISE、(株)クリーブウェア、サイオテクノロジー(株)、JRAシステムサービス(株)、(株)ジェイエスピー、(株)ソフトウェア・サービス、TISソリューションリンク(株)、日本アイ・ビー・エム(株)、日本トータル・システム(株)、(株)フィックスポイント、フューチャー(株)、(株)ヘッドウォーターズ、森永エンジニアリング(株)

食品・飲料

(株)伊藤園、かどや製油(株)、関東日本フード(株)、タマノイ酢(株)、日本ルナ(株)、(株)丸善、万田発酵(株)、ヤマサ醤油(株)、(株)ロックフィールド、味の素冷凍食品(株)、(株)虎昭産業、マリンフーズ(株)、(株)明治

その他業界

アドバンテック(株)、アドバンテック東洋(株)、アマゾンジャパン合同会社、(株)J&T環境(株)、(株)新生銀行、スカパーJAST(株)、(株)スタッフサービス、SOMPOケア(株)、WDB(株) エウレカ社、東和耐火工業(株)、パーソルテンプスタッフ(株)、(株)ヒラノ、(株)ファミリーマート、まいばすけっと(株)、メディカルレビュー社、(株)ワールドインテック、(株)エスネットワークス、クボタ環境エンジニアリング(株)、(株)テクノプロ R&D社、日産車体(株)、(株)リクルートR&Dスタッフィング など

財団法人等・教育

(一財)日本食品分析センター、(一財)材料科学技術振興財団、(学)東京薬科大学、茨城県教育委員会、(学)武蔵野学院 武蔵野中学高等学校

公務員

東京都庁、秦野市役所

<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)>

製薬

キッセイ薬品工業(株)、科研製薬(株)

食品・飲料

(株)旬采デリ

その他業界

(株)熊谷組、(合)フォトシンテック・ラボ、ワールドインテック(株)

財団法人等・教育

(学)学習院、(大)熊本大学、(独)日本学術振興会

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
	創薬化学	14
	生物情報科学	15
	細胞情報科学	16
	言語科学	17
	生命分析化学	18
応用生命科学分野	生物工程学	19
	食品科学	20
	環境生物学	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
	ゲノム情報医科学	27
	幹細胞制御学	28
	免疫制御学	29
	腫瘍医科学	30
	生命科学実習センター	31

	研究室名 / ページ数	
薬学部兼担	免疫学	32
	薬品製造学	33

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）

准教授：森本高子（理学博士）

助教：関 洋一（理学博士）

嘱託助教：白井玲美奈（生命科学博士）

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、神経変性或神経障害を克服するための再生メカニズムに関する研究も進めている。

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

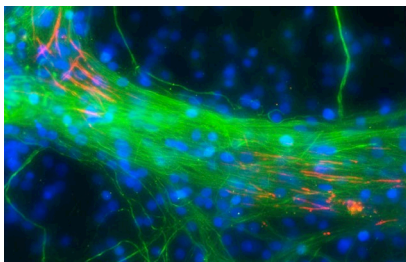


図1：幹細胞から人工的に作成した成熟した中枢神経組織。緑色の神経軸索上に、しっかり赤色の髄鞘（ミエリン）がある。

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

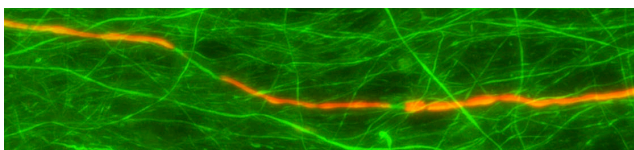


図2：幹細胞から人工的に作成した成熟した末梢神経組織。

（2）神経組織を再生することで、神経変性或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、神経変性或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の是非を評価している。

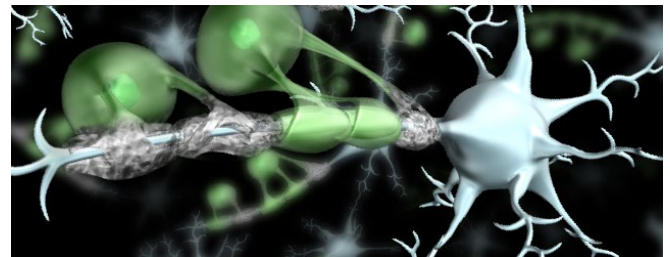


図3：神経細胞が変性し脱落していく模式図。

（3）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立研究機関との連携（産官学連携）を重視して研究を進めている。

代表的な論文

2006年 Science

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）*

2022年 Science Signaling（サイエンス姉妹誌）*

* 当該研究室が責任著者

機能性有機分子の創製

生理活性物質 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。

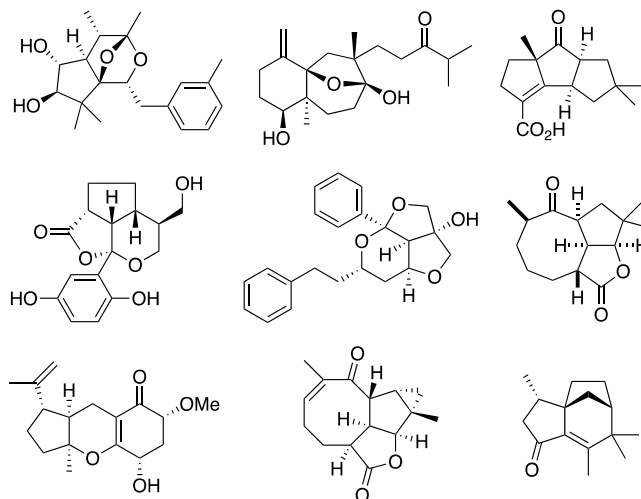
2) 医薬品の開発：Pin1阻害剤や神経保護作用薬の開発を目指し、学内外の共同研究者と医薬品の開発を進める。

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 (2023年度)

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 Mollebenzylanol 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））

2023年度の当研究室の構成は、教員3名、博士課程1名、修士課程5名、4年生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

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

タンパク質の機能は構造に関係しているため、MDシミュレーションによる構造と動的性質の解析を行なっている。現在、本研究室では主に3つのタンパク質に焦点を当てている。1つ目は筋疾患に関係したタンパク質であり、筋疾患の重篤度とタンパク質の揺らぎの関係について解析している。東京医科大学林教授との共同研究である。2つ目は環境応用植物学研究室と共同で、酵素の耐熱化を目的に変異による構造変化について解析している。3つ目は、生薬由来の低分子化合物が結合したタンパク質において、結合が構造に与える影響について研究を行っている。本研究は、薬学部漢方資源応用学教室との共同研究である。この他にも学生が主体となり提案したタンパク質についても研究を行っている。

(2) 細胞を模倣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。同様に膜小胞で生産され、内封された生体分子の運動や膜への相互作用（融合）も、膜小胞の変形に大きな影響を与えると考えられる。このような生体分子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) 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、合目的性をもつ

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。

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、ゲル化のシミュレーションを行っている。

(5) 機械学習を用いた分子構造の探索

既存データより分子構造から物性値を予測する構造物性相関の予測モデル、分子構造を表すSMILES記法を自然言語として見做し仮想分子構造を生成する確率的自然言語モデルを作成する。この2つのモデルを利用して任意の物性値を有する分子構造の探索を行う。また計算機シミュレーションとの併用を元に予測の外挿性獲得を目指す。

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++、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。

世界に一つの薬を創る！

キーワード：ペプチド ケミカルバイオロジー 蛍光プローブ レドックス 天然物化学

教授：林 良雄（薬学博士）

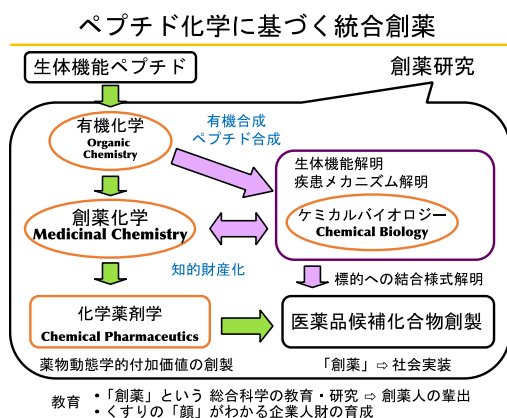
准教授：藤川 雄太（博士（薬学））

助教：尹 永淑（博士（薬学））

ペプチド化学・有機化学・天然物化学・生化学・分子生物学を基盤として、主にペプチド創薬・ケミカルバイオロジー研究を行っている。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、生命科学のツールとして有用な化合物を探索・開発する。

◆ ペプチド化学を基盤とした創薬・ケミカルバイオロジー研究

標的分子と特異的に反応することによって蛍光特性が変化ペプチドは生命機能の維持発現に必須な生体分子で強力な情報伝達物質として働きます。したがって、ペプチドを起点とする新規機能分子の創生は医薬品創出につながります。本研究では微生物や生体由来ペプチドに医薬品に必要な特性を付与し、ペプチドミメティックと呼ばれる医薬品の創製研究を実施します。対象疾患は、癌・遺伝病・感染症など難治性疾患です。「夢の薬」の創造に挑戦し、社会貢献となる有意義な研究をめざします。研究は、林が別途主宰する薬学部薬品化学教室と共同で実施します。具体例的なテーマとして、筋肉を増強するペプチドの開発などが上げられます。また、天然ペプチド基盤の新規 α -ヘリックスモチーフの創製や新規ペプチド型架橋分子の合成法開発も実施します。



最近の代表的な論文：1) Takayama K., Hayashi Y. et al. ACS Med. Chem. Lett. 2022, 13, 492-498. 2) Konno S, Hayashi Y. et al. J. Med. Chem. 2021, 65, 2926-2939. 3) Uchiyama C., Hayashi Y. et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2021, 60, 8792-8797.

◆ 生体内の現象を可視化するための蛍光プローブの開発と生物応用

標的分子と特異的に反応することによって蛍光特性が変化する化合物を「蛍光プローブ」という。当研究室では酵素を標的とした蛍光プローブの開発を行っている。特に薬物代謝

を担う酵素 GST ファミリーのうち、発がんマーカーとして知られている GST サブタイプ (GSTP1) は、がんの悪性化と関わりがあることが明らかとなっているが、その機能的な関連性は不明である。そこで 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って 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。

◆ 酸化ストレスおよびエピジェネティクス摂動系の開発とその生物応用

生体内の現象のメカニズムを明らかにする上で、人為的に摂動を与えその影響を評価することは有用なアプローチである。局所的に活性酸素を発生させ、その影響を評価することで、レドックスシグナリングおよび酸化ストレスの分子機構を明らかにする。また、エピジェネティクスに重要な因子を人工的に摂動させ、細胞および個体レベルでその応答を評価する。

最近の代表的な論文：1) Fujikawa et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2023, 80, 129109. 2) Watanabe et al. Talanta 2023, 251, 123796. 3) Fujikawa et al. ChemBiochem 2022, 23 (21), e202200443.

◆ 植物由来の医薬シーズや生物活性物質の探索

薬は薬用植物の使用から始まり、植物起源の医薬品が数多く開発されてきた。自然が作る化学構造の新規性は医薬品の開発において特異性や選択性を与えることから重要である。また、天然物は農薬や化粧品の開発でも使われている。

① がんの発症や悪性化に関連するタンパク質を標的とした天然化合物の探索

がんに関連するタンパク質には、エピジェネティックな調節機構に関与するものが知られている。例えば、ヒストンとその修飾を認識するタンパク質との相互作用の異常が発がん関与することが報告されている。そのようなタンパク質の発現や相互作用を阻害する化合物を植物抽出物ライブラリーから単離し、抗がん薬のリード化合物を見出す。

② うつ病様症状を改善する天然化合物の探索

うつ病患者において脳由来神経栄養因子 (BDNF) が減少することが見出され、うつ病の治療標的として注目されている。神経細胞やグリア細胞の一つであるアストロサイトにおいて BDNF 発現を増加する天然化合物を探索し、うつ病様症状の改善を目指す。

最近の代表的な論文：1) Takase S, Yun YS., et al. J. Nat. Med., 2023, 77 (1) 180-187. 2) Yun YS., et al. Molecules 2022, 27, 2909. 3) Yun YS et al. Molecules, 2021, 26, 2422.

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

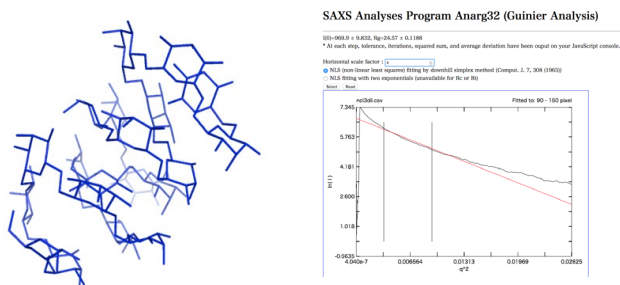
教授 小島 正樹

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。

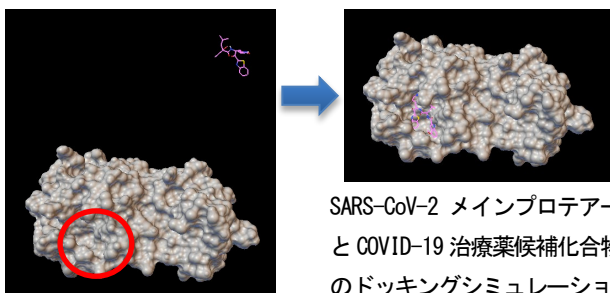
SAXS データは、高エネルギー加速器研究機構 (つくば) の放射光実験施設 (Photon Factory) で測定します。また当研究室で独自に開発した解析・計算プログラムは、ホームページで利用者に公開しています。



(左図) 当研究室が開発した **SAXS_MD** プログラムによるアガリクス由来βグルカンのらせん構造。(右図) 当研究室が開発した SAXS データ解析用の Web アプリケーション。

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、高速の汎用計算機で行うことにより、有用な医薬品分子をデザインします。さらに**薬物有害反応 (ADR)** を検出するため、独自の **Inverse Virtual Screening** システムを構築しています。

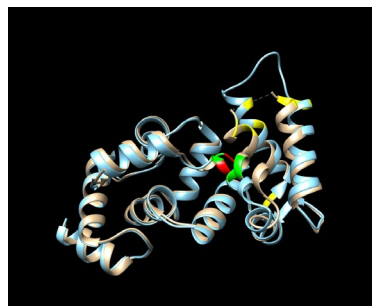


SARS-CoV-2 メインプロテアーゼと COVID-19 治療薬候補化合物とのドッキングシミュレーション

また**データサイエンス**と**機械学習**の手法を用いて、*in silico*で**薬物動態 (ADME)**や**毒性**を考慮した医薬品の設計を行います。特にウイルス感染症に対しては、結合ポケットの可変性を考慮した**ドッキングシミュレーション**を行うことにより、**変異ウイルス**の標的とも結合できるリガンド分子の設計に取り組んでいます。

3. VOLTES プロジェクト

Protein Data Bank に登録されている立体構造に関する**ビッグデータ**を、**位相幾何学**、**進化計算**、**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、分子の論理的構造設計などに応用する **VOLTES (Virtual Optimization of Local Tertiary Structures)** プロジェクトを進めています。現在 VOLTES1、VOLTES-MCS、VOLTES2 が完成し、タンパク質の**トポロジー解析**や**リバースエンジニアリング**に活用しています。



構造 gold から構造 cyan への論理的な設計方針を計算します

大学院生に対する研究指導

当研究室では、**Python** をメインに、できれば複数のプログラミング言語の習得を勧めています。また**プログラミング**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)、手続きやデータの抽象化など、その背景になる計算機科学の原理や言語理論 (構文解析や計算可能性) についても指導しています。

さらに大学院生は、**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。

参考文献

1. Kouchi & Kojima, *Scientific Reports* **12** 4325 (2022)
2. Konno *et al.*, *J. Med. Chem.* **65** 2926-2939 (2022)
3. Hoshi *et al.*, *bioimages* **29** 11-21 (2021)
4. Akiyama *et al.*, *Kidney International* **97** 702-712 (2020)

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。

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トイ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、ミリストイ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。

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トイル化、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⁺依存性的リジン脱アセチル化酵素サーチュインに関する研究

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

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・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：萩原 明子 (ph.D)

准教授：

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は多い。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) 研究室内の言語または非言語によるコミュニケーションを、語用論的、認知言語学的に分析を加える。
- (4) 言語景観

参考文献

- 庄司博史、P.バックハウス、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。生命体をとりにくく外的環境に目を転じれば、その変動もまた、化学物質の動態として記述することができる。生命分析化学研究室では、生命現象や環境汚染・変動を理解するための手段として、網羅的解析（オミックス研究）に取り組んでいる。また、生命の環境応答機構を分子レベルで解明するために、化学物質と細胞との相互作用を実測したり、直接観察するための新技術の開発にも取り組んでいる。

1. 低侵襲・非侵襲な試料採取法および疾病の超早期診断技術の開発

超高齢社会において健康寿命の延伸が強く望まれている。本研究室では、血液一滴、あるいは尿や呼気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説

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、メタボミクス等）やイメージング技術の開発に取り組み、これらを駆使して化学物質の暴露によって引き起こされる細胞内代謝の変動を調査するとともに、多変量統計解析によりバイオマーカー等の有用な情報の抽出を図っている。また、生物の化学物質応答を利用した医薬品の安全性試験や有害化学物質の環境影響診断への応用を検討している。

3. ナノ・マイクロバイオデバイスの創製と応用

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

1. 低侵襲・非侵襲な生体 サンプルング & 疾病の超早期診断



図1. 呼吸凝縮液の分析による早期診断法の開発

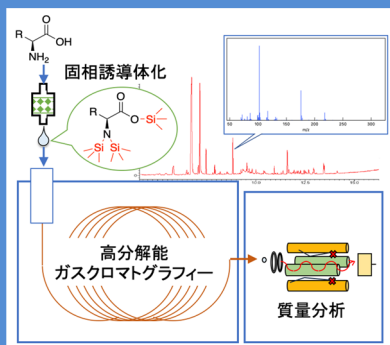


図2. 固相誘導体化ーガスクロマトグラフ質量分析法による親水性代謝産物の精密分析

2. 網羅的な化学分析 & 多変量解析

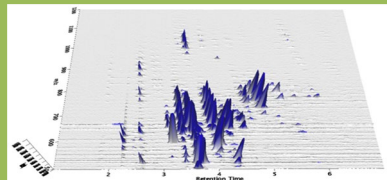


図3. ヒト皮膚セラミドのLC-MS/MSによる網羅的検出

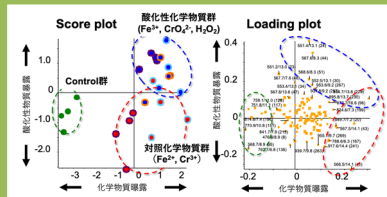


図4. 多変量統計解析(主成分分析)によるバイオマーカーの探索

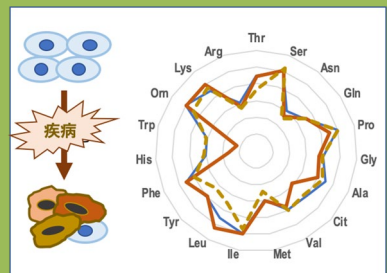


図5. メタボローム(親水性代謝産物)の組成変化で疾病を早期検出

3. ナノ・マイクロバイオデバイス

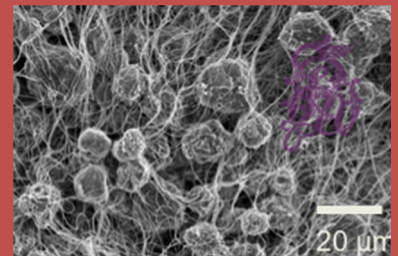


図6. ヒアルロン酸ナノ繊維シートによる細胞の未分化維持培養

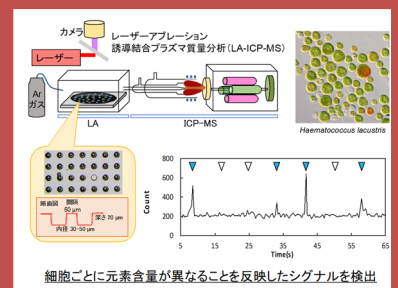


図7. マイクロ流体デバイスとレーザーアブレーション誘導結合プラズマ質量分析計を融合した単一細胞分析法の開発

生命に学び、生命をデザインする

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

教授：冨塚一磨（博士（生命科学））

准教授：横堀伸一（博士（理学））

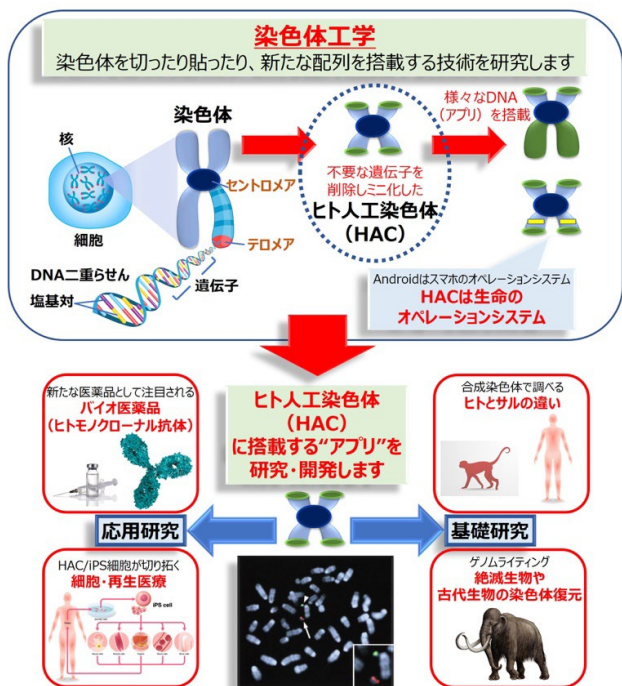
助教：宇野愛海（博士（再生医科学））

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。

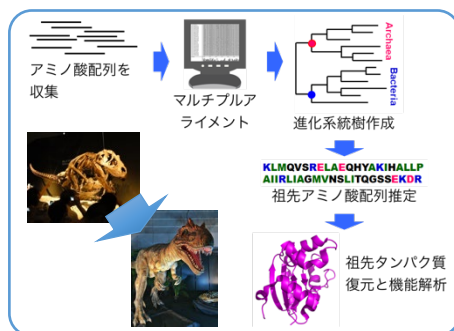
◆ゲノム合成：ゲノム研究は塩基配列を読む時代から、書く時代が変わろうとしています。設計・合成されたDNA配列が実際に細胞の中でどのように機能するかを解析することは、ゲノムサイズが小さな微生物以外では困難でしたが、これをヒト細胞で可能にするという目的においてもHACは威力を発揮します。私たちはHACを活用して、ヒト染色体が正常に機能するために必要な最小領域の特定や、他の動物種との比較による、ヒトに特有の配列を特定する研究を進めています。

◆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、腸、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

◆分子進化：微生物や無脊椎動物の分子進化を調べています。真核

生物の起源や多細胞動物の適応放散（カンブリア爆発）の様子を解明することが目的です。

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

食品素材の機能改質と食資源・環境の分子メカニズム研究

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

教授：熊澤義之（博士（水産学））

助教：志賀靖弘（博士（農学））

准教授：時下進一（博士（農学））

1. 食品素材の酵素修飾による機能改質

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

(1) ポリフェノールオキシダーゼ類 (PO) による改質

PO は、フェノール類の合成、分解をはじめ様々な酸化反応を触媒する酵素である。PO として高度好熱菌、好冷性放線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。好熱菌由来酵素は、高い温度安定性を有するため、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

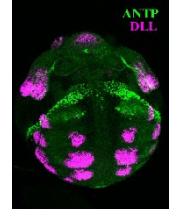
東京薬科大学キャンパス内の植物の花や実から自然酵母菌（「東葉酵母」）を集積培養により多数単離する。これらを DNA レベルで分類し、各系統の生化学的性質（糖資化性、発酵性、生成有機酸組成など）を詳細に解析する。最終的には研究室発の新規発酵食品の開発を目指す。

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反応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/~lemb-5/>

環境ストレスに対する応答・防御システムを探る

キーワード：生体防御 超硫黄分子 ストレス応答 遺伝子発現調節 細胞分化 形態形成

教授：新開 泰弘（博士（医学））

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））

【研究室の目ざすもの】

環境ストレスに対する応答・防御システムは生物が環境変化に適応して生存する上で、基本的かつ必須の機能です。当研究室では、この基本的な生命のシステムを分子レベルで明らかにすることを目標に研究しています。得られる研究成果は、今後、ヒトの健康の維持・増進や、生態系に与える影響を予防的に評価する系の開発、地球環境保全に結びつく化学の発展などに繋がるのが考えられます。

研究室では、大まかに以下の4つの研究テーマを設けています。

1. 超硫黄を介した生体の毒性防御の分子機構の解明
2. ストレス応答の分子メカニズムに関する研究
3. 脳や神経細胞におけるストレス応答因子の機能解析
4. 嗅覚器と腸管の細胞分化に及ぼすストレス応答因子の研究

1. 超硫黄を介した生体の毒性防御の分子機構の解明

カドミウムやメチル水銀などの親電子物質は環境中にユビキタスに存在し、ヒトの健康を障害するリスク因子であることが理解されており、それらに対する生体防御機構の理解は重要な課題である。近年、グルタチオンなどのチオール基に更にサルフェン硫黄と呼ばれるS原子が付加した、グルタチオンパースルフィドやポリスルフィドなどの超硫黄分子（硫黄が直鎖状に連なった硫黄カテナーションを有する分子を超硫黄分子と呼ぶ）が生体内に存在することが明らかとなり、注目を浴びている。その理由として、超硫黄分子はチオール基と比較して非常に高い求核性と抗酸化性を有しているからである。実際、メチル水銀やカドミウムなどの親電子物質が超硫黄分子と反応して無毒なイオウ付加体に変換されることを我々は世界に先駆けて明らかにして報告している(Shinkai Y and Kumagai Y. *Toxicol Sci* 2019 など)。

現在は、生体内においてサルフェン硫黄が結合しているタンパク（超硫黄タンパク質）を同定し、当該タンパク質の環境中親電子物質に対する防御の役割を明らかにすることを目的として研究を行っている。親電子ストレス防御を担うタンパク質とその分子機構の解明を通じて、ヒトの健康の維持・増進への学術的貢献を目指している。

2. 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。研究室では、酸素の過剰や不足、重金属暴露、栄養素欠乏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ファミリー因子であるATF5を見出した。ATF5は、重金属暴露やアミノ酸欠乏などで、ストレス負荷に応答したmRNA翻訳スピードの上昇とmRNAの安定化が起こる。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。最近、ATF5タンパク質の安定性がストレスにより上昇すること。そして、この上昇はATF5のN末端アミノ酸配列に依存していることを見出している。現在、N末端依存的なストレス応答の分子メカニズムの詳細を明らかにしつつある。また、ATF5がストレスに応答して細胞の分化やメタボリックシンドロームに与える影響についても解析を進めている。

3. 脳や神経細胞におけるストレス応答因子の機能解析

胎性期の脳発達において、神経幹細胞は分裂・増殖し、神経細胞へと分化しながら適切な位置に移動する。その後、神経細胞は、他の神経細胞や組織と連絡し、脳の形成と成熟が起こる。近年、ストレス応答因子が、正常な脳の発達において重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。そこで、ストレス応答因子の脳発達や神経細胞の分化・成熟における機能を明らかにすることを試みている。

4. 嗅覚器と腸管の細胞分化に及ぼすストレス応答因子の研究

嗅覚器と腸管は、一生のあいだ細胞が更新される代表的な器官であり、組織の幹細胞が分裂して細胞分化し、やがて専門化した機能を持った成熟細胞となる。このような細胞分化に転写因子が作用し、細胞運命の決定や専門化した細胞機能の獲得を調節している。本研究は、嗅覚器の神経細胞や小腸の上皮細胞を対象に、ストレス応答性の転写因子ATF5が細胞分化を調節する機構を解明する研究を進めている。

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る。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）。

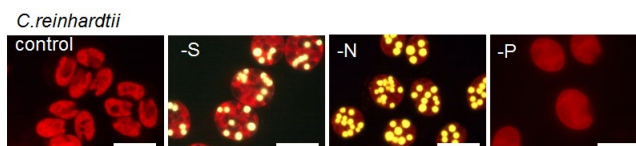


図1 緑藻クラミドモナスにおける油脂(TG)の蓄積

5. 光合成を利用した 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 *Commun. Biol.* **5**, 19 (2022), *Algal Res.* **58**, 102394 (2021), *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)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考えられます。またこのような社会情勢を背景に、現在、様々な産業が生命科学の知識や技術をもつ人材を求るようになっています。

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

以下、当研究室が取り組む主な研究を紹介します。

1. 電気化学活性菌の代謝機能の解明

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

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

2. 電気化学活性菌を用いた発電

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

2. 電気化学活性菌を用いた有用物質生産

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

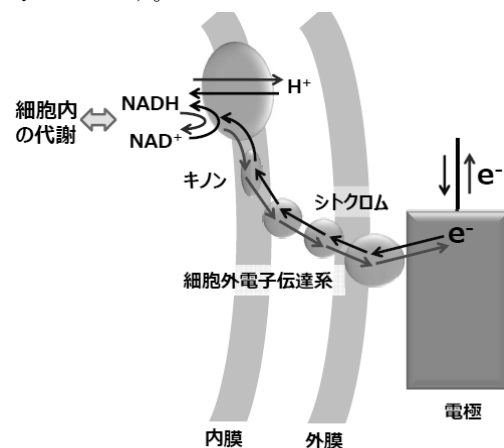


図. 電気化学活性菌の細胞外電子伝達系

陸上植物の環境応答機構とその生態学的な意義を明らかにする

キーワード：陸上植物 環境応答 光合成 気孔 呼吸 代謝系の相互作用 薬用植物 水生植物

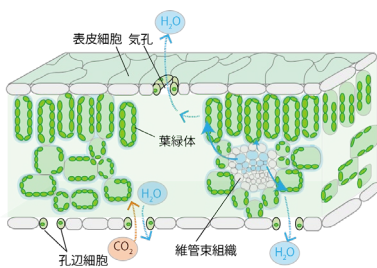
教授：野口 航（博士（理学））

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光合成系や呼吸系、気孔調節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フラベリア、薬用植物、野外の植物を使って研究しています。

1. 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、同時に蒸散によって多くの 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。植物種として、シロイヌナズナの気孔応答性変異体や C₃/C₄ 型のさまざまな光合成を行うフラベリア属を扱っています。また、イチゴやその他の多くの植物種を用いて気孔以外の水の出口である水孔からの溢液（いつえき）現象にも注目して研究しています。



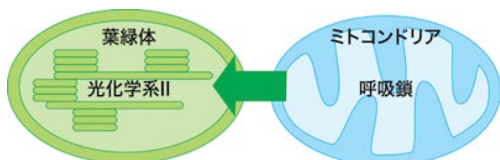
葉の断面図
1 分子の CO₂ 固定のために 400 分子の H₂O を失う



イチゴの溢液現象
鋳菌の先端に多く存在する水孔から排水される

2. 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だ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て解析しています。今後はその生理学的機構の詳細や、植物種による相互作用の多様性やその意義を明らかにしていきたいと考えています。



3. 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の林床では、夏は薄暗く、冬から初春まで明るい季節変化があり、林床の草本植物種はそのような環境に適応しています。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あります。1 年の間に光強度や温度が大きく季節変動する環境で、タマノカンアオイは新しい葉を春に展開し、翌年の春に落葉する常緑草本種です。これまでに、タマノカンアオイの葉の光合成系は薄暗い夏に光合成系が抑制されていること、冬季の低温・強光というストレス環境下では、光合成速度が上がるともに光合成系を保護するような色素が誘導されることなどを明らかにしました。

落葉樹林の林床にはタマノカンアオイ以外にも、林床が明るい春にだけ葉や花をつけるセツブンソウやキクザキイチゲのような春植物、春に葉を展開し、薄暗い夏までに葉を落とすウバユリのような夏植物、遅い秋に葉を展開し、冬を越して翌年の春に葉を落とすユキワリイチゲのような越冬性の葉をつける植物種など、葉をつける季節性（フェノロジー）が多様な草本植物種が見られます。異なるフェノロジーの植物種における光合成系の制御機構の違いを今後明らかにしていきたいと考えています。



常緑草本種タマノカンアオイ（左） 春植物セツブンソウ（右）
タマノカンアオイでは実際には花弁のない花が見られる。

4. その他の研究

葉が退化し、茎で光合成をする薬用植物のインテルメディアアマオウの光合成特性や、スイレンやアサザのような浮葉をもつ水生植物の換気機能の研究なども行なっています。詳しくは研究室ホームページをご覧ください。



インテルメディアアマオウのポット栽培

病原体の細胞内発症機構・オルガネラ接触・がん浸潤機構の解明

キーワード：レジオネラ Rab タンパク質 膜輸送 小胞体 膜接触 ゴルジ体 がん細胞の浸潤

教授：

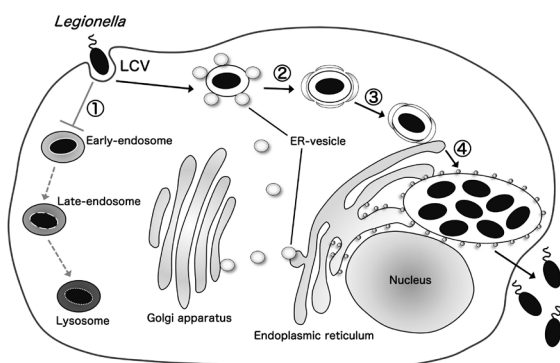
准教授：新崎 恒平（生命科学博士）

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

レジオネラは重篤な肺炎を引き起こす病原体であり、宿主細胞に備わっている種々の生理機能をハイジャックすることが知られている。そして、その一つが細胞内小胞輸送である。宿主細胞に侵入したレジオネラは、*Legionella*-containing vacuole (LCV) とよばれる膜構造体を形成する。その後、LCV はリソソーム（細胞内分解を司るオルガネラ）への輸送を遮断すると同時に（図①）、宿主細胞の小胞体より出芽した輸送小胞（ER 小胞）を取り込むことで LCV 膜の構造変換を引き起こす（図②）。この構造変換によって LCV は宿主細胞の小胞体へと移行することが可能となり（図③）、最終的にレジオネラは宿主細胞の小胞体で増殖する（図④）。なお、これら一連の感染経路にはレジオネラが宿主細胞に対して分泌する「レジオネラエフェクター」が必要不可欠である。本研究室では、LCV への ER 小胞の取り込みにおいて、レジオネラエフェクターの DrrA が宿主因子の Rab1 及び Exocyst 複合体の機能をハイジャックしていることを明らかにした (1)。また、LCV の小胞体への移行では宿主因子の Rab6 及び Rab33B を利用していることも見いだしている (2)。



図：レジオネラの細胞内感染経路

本研究室では、syntaxin 17 (Stx17) とよばれるタンパク質の機能解析も積極的に行っており、Stx17 が小胞体とミトコンドリアの接触する部位に存在し、ミトコンドリア分裂・オートファジー・マイトファジー・脂肪滴形成など多岐の生理機能に関わることを報告している (3-6)。更に、生物種間における Stx17 の機能の違いを明らかにしている (7)。そして、レジオネラが Stx17 を分解することを発見した。宿主細胞は侵入した病原体の排除にオートファジーやアポトーシスといった防御機構で対抗するが、レジオネラは Stx17 を分解することによりオートファジーやアポトーシスを抑制することで自らの増殖に有利な環境へと変換させている (8)。また、Stx17 の分解に関わるレジオネラエフェクターがリン脂質の一つであるホスファチジン酸と結合することで、Stx17 の局在部位である小胞体—ミトコンドリア接触部位を認識していることも見いだした (9)

なお、小胞体を起点としたオルガネラ接触の生理的意義の解明やがん細胞の浸潤機構の研究も行なっている。

小胞体は様々なオルガネラと物理的に接触し、その接触場において重要な生理機能を有していることが分かりつつあり、その一つとして小胞体と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の接触が知られている。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 (10)。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近明らかにした (11)。

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 の細胞内輸送に膜融合装置である SNARE の一種である Bet1 が関与していることを明らかにした (12)。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。

- 1) Arasaki et al. (2018) *J. Cell Biol.* **217**, 3863
- 2) Kawabata et al. (2021) *PLoS Pathogens.* e1009437
- 3) Arasaki et al. (2015) *Dev. Cell* **32**, 304
- 4) Arasaki et al. (2018) *EMBO Rep.* **19**, e45584
- 5) Sugo et al. (2018) *EMBO J.* **37**, e98899
- 6) Kimura et al. (2018) *J. Lipid Res.* **59**, 805
- 7) Kato et al. (2022) *J. Cell Sci.* **134**, e258699
- 8) Arasaki et al. (2017) *Nat. Commun.* **8**, e15406
- 9) Murata et al. (2022) *J. Cell Sci.* **135**, e259583
- 10) Wakana et al. (2015) *Mol. Biol. Cell* **26**, 4686
- 11) Wakana et al. (2021) *J. Cell Biol.* **220**, e202002150
- 12) Miyagawa et al. (2019) *J. Cell Biol.* **218**, 3355

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、キュービー等）、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、向上心を持ち、実験を楽しめる方。

研究室 HP <https://www.ls.toyaku.ac.jp/~lmcb-6/>

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 生活習慣病

教授：山口智之（博士（医学））

講師：福田敏史（博士（医学））

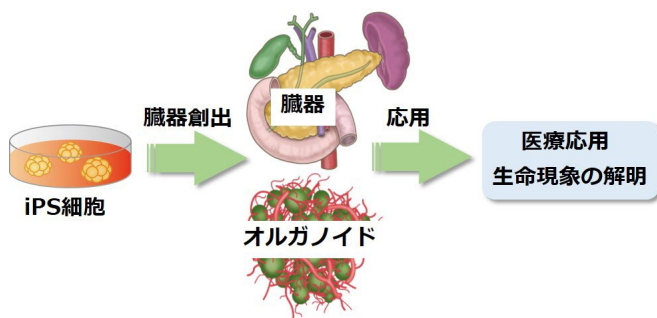
助教：長島駿（博士（生命科学））

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、15183名の移植希望者に対して、移植が行われたのはわずか142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CAMDI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, J. Biol. Chem., 2021）。CAMDI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、CAMDI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、CAMDI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CAMDIノックアウトマウスを用いた解析や母胎内環境が仔に与える影響、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。CAMDI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。また、ミトコンドリアの形態制御は、ミトコンドリアの品質管理に寄与しており、ミトコンドリア動態が個体発生やさまざまな疾患と関連することが明らかである。

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。

今後は老化のメカニズムの解明や、生活習慣病の改善する創薬研究を目指し、ヒトiPS細胞由来のオルガノイドを用いて、臓器におけるミトコンドリアの形態制御の新たな役割の解明を行う。

ゲノム情報とデータサイエンスで医療を変える

キーワード：ゲノム医療 個別化医療 NGS バイオインフォマティクス オミックス解析 固形癌

教授：細道一善 博士(畜産学)

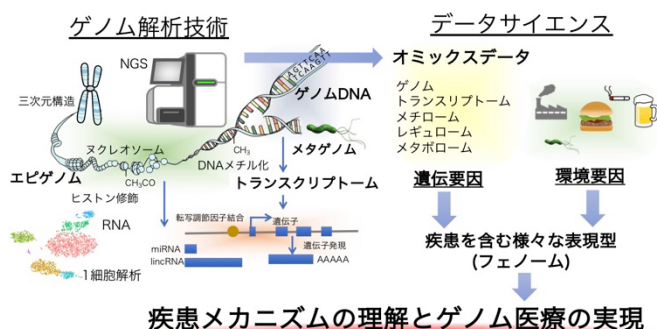
講師：佐藤礼子 博士(理学)

准教授：土方敦司 博士(理学)

講師：米田敦子 博士(理学)

ゲノムデータの医学・医療への応用

近年、次世代シーケンサー(NGS)を始めとしたゲノム解析技術は急速な進歩を遂げ、ヒトの個人の全ゲノム情報はわずか数日間で決定することが可能となった。それに伴い医学、医療も大きな変化を遂げている。Precision Medicine という概念が周知され、個人のゲノム情報に基づく、個々人の体質や病状に適したより効果的・効率的な診断・治療・予防の実現が期待されている。このような背景の中、本研究室ではゲノム医科学分野におけるデータサイエンス研究を進め、データ解析および機能解析を通じてがんなどの疾患の発症メカニズムを解明や臨床応用を目指している。ゲノム DNA 配列や網羅的転写産物などの生体情報を対象とする上で重要となる臨床情報、臨床サンプルについては臨床現場と連携した体制で進めている。また、研究成果を社会に還元するための実用化、事業化のため企業との産学連携研究を実施している。



1) 遺伝的要因と環境要因の統合解析によるヒト疾患の理解と予防医学への応用

複雑な疾患メカニズムの解明には、ゲノム配列だけでなく遺伝子を含む全ての転写産物とそれらを制御する領域ならびに因子をネットワークとして理解する必要があるため、DNA や RNA などの生体情報や腸内細菌叢、ライフスタイル、臨床情報などを統合した解析(オミックス解析)が重要となる。情報解析から遺伝性疾患、多因子疾患、がん、感染症など様々な疾患を理解し、将来の発症リスクの予測や予防を実現する研究を進めている。

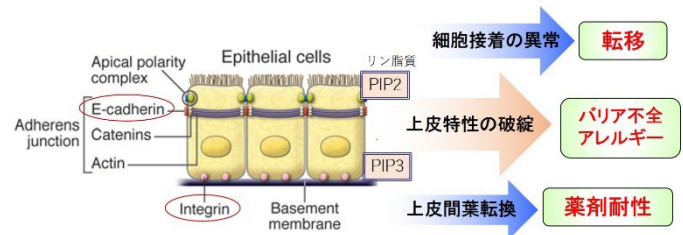
2) 機械学習によるヒト遺伝子疾患メカニズム予測と治療薬探索

生命現象は、タンパク質など生体高分子の綿密な相互作用によって発現しており、その破綻は疾患に直結する。よっ

て、生体内高分子どうしの相互作用とその生体機能との関係を分子レベルで理解することが、未知の疾患発症メカニズムの理解や新たな治療薬開発には不可欠である。我々は、タンパク質超分子複合体および分子ネットワーク情報に着目したゲノムデータ解析を通して、ヒト遺伝子疾患の分子メカニズムの予測や、新規の疾患の治療薬ターゲット分子の探索を行うための基盤整備と機械学習手法の開発を行なっている。

3) 癌の薬剤耐性、アトピー性皮膚炎の分子機構解明と新たな分子標的薬の開発

薬剤耐性メラノーマや膵臓癌などの難治性がんや、アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患の悪性化機構の解明と、新たな治療標的の同定、治療薬の開発を進めている。



4) 固形癌悪性化に関わる細胞接着・遊走・共食いに共通する新規分子機構の解明と標的分子の同定

固形癌の癌細胞は悪性化に伴い、細胞外基質への接着能、遊走能が亢進する。また固形癌の癌細胞が生きたまま隣の癌細胞に取り込まれる共食い現象は、悪性化、予後不良と相関する。最近、接着・遊走・共食いに共通した新規分子機構の一端を見出した。乳癌、大腸癌、皮膚癌細胞を用い、タンパク質相互作用解析、遺伝子発現解析、脂質解析などを駆使し、機構の全貌解明と標的分子の同定を進めている。

代表的な論文

1. Genetic and phenotypic landscape of the major histocompatibility complex region in the Japanese population. *Nat Genet.* 51, 470-480 (2019)
2. Decoding disease-causing mechanisms of missense mutations from supramolecular structures. *Sci Rep.* 7, 8541 (2017)
3. ZIC5 drives melanoma aggressiveness by PDGFD-mediated activation of FAK and STAT3. *Cancer Res.* 77, 366-377 (2017)
4. Cell surface CD63 increased by up-regulated polylectosamine modification sensitizes human melanoma cells to the BRAF inhibitor PLX4032. *FASEB J.* 33,3851-3869 (2019).

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 血液 血管 リンパ管 がん 細胞療法 C/EBP β TGF- β

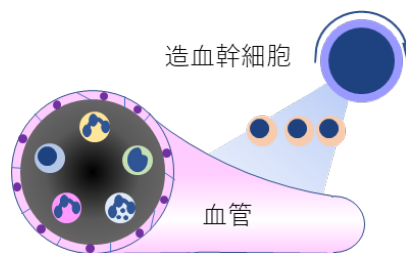
教授: 平位 秀世 (Ph.D., M.D.)

准教授: 伊東 史子 (Faculty of Medicine)

助教: 横田 明日美 (Ph.D.)

人体を構成する数十兆もの細胞のほとんどは限られた寿命しかない。さまざまな組織に存在する幹細胞は、自らを複製する能力と様々な細胞へ分化する能力を併せ持ち、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、生命を支えている。全身に張り巡らされている血管・リンパ管は、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、造血幹細胞を含む血液細胞、循環系の要である血管やリンパ管の研究を通して、生命の基本原理の探求のみならず、これらが破綻した状態としての疾患や、がん・感染症・炎症性疾患など様々な疾患の病態解明と治療や予防法の確立を目指している。



1) 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数を維持し、感染や出血など生体に危機が迫ったストレス負荷時にも、需要の変化に応じた細胞を供給する。当研究室では、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 を同定した。現在 C/EBP β の発現制御や機能の解析を通して、造血幹細胞がいかに巧妙に生体防御に関わる白血球を「ちょうどよく」産生して生命を支えているかというメカニズムの解明に取り組んでいる。

2) 造血制御異常と疾患の病態解明

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、炎症などストレス負荷時の造血幹細胞の反応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事によって、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している。

3) 新規単球の分化制御機構と機能の解明

当研究室では、白血球の一つである単球という細胞の中にこれまでに知られていない分画がある事を世界に先駆けて発見した。この新規単球が造血幹細胞からどのようにして分

化するのか、生理的状态では何をしているのか、疾患とどのようなかわりがあるのかなど未解明の点が多く、新しい分野を切り開くべく日々実験を積み重ねている。

4) 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、生体防御のみならず、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ている。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。

5) 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 シグナル系分子遺伝子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。

6) 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標に、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。

代表的な論文

- Kamio N, Yokota A, Hirai H et al. *J Immunol*, 2022
 Sato A, Yokota A, Hirai H et al. *Blood Adv*, 4(14):3343-56, 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.
 Fukasawa K, Itoh F et al. *Inflamm Regen*. 41(1):35, 2021
 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)

我々の体内には、たくさんの種類の免疫細胞がいて、体内に侵入した病原体を素早く感知し、これをできるだけ早く排除しようとしています。この免疫細胞のおかげで、我々は健康を保つことができます。しかし、この免疫細胞が働きすぎて、炎症が強くなってしまったり、それが自分自身の組織、細胞を傷つけることがあります。アンバランスな免疫応答は、がん、肝炎、自己免疫疾患や、感染症など様々な病気を悪化させることがあります。免疫細胞の動きを適切にコントロールする方法を見つけることができれば、難病と言われる様々な病気の画期的な治療法の開発につながります。免疫制御学研究室では、単球、マクロファージや、好中球と呼ばれる免疫細胞を自在にコントロールする方法を発見すべく、日夜研究を進めています。

1. 制御性単球を標的としたがん治療法の開発

我々は、炎症を誘導する一般的な単球とは異なる、炎症を抑える力をもつ新しい単球細胞を発見しました。この細胞は、健康な時や、炎症の急性期にはほとんど存在しませんが、炎症の終わりごろになると骨髄で盛んに作られ、血液中に送りだされます。炎症を抑え、傷ついた組織の修復を助けることにちなんで、我々は、この細胞を「制御性単球」と名づけました。最近、我々は、この制御性単球が、がん原発巣やがん転移巣に存在して、がんの再発に寄与する可能性を突き止めました。我々は、この制御性単球の分化や機能を抑制したり、制御性単球を除去したりすることで、がんの増殖を抑制できる治療法の開発を行っています。

2. 非アルコール性脂肪肝炎の進行に関わるマクロファージの研究

過度の飲酒は肝臓病の原因として有名です。しかし、お酒をあまり飲まない方の脂肪肝でも、アルコール性脂肪肝と同じように、肝炎さらには肝硬変に進行することがあります。最近、その病態の悪化に、マクロファージと呼ばれる免疫細胞が深く関わる事が分かってきました。悪さをするマクロファージの働きを抑えさえすれば、肝臓の病気が良くなりそうなものですが、厄介なことに、肝臓には役割のちがう数種類のマクロファージが混在しており、これまでのところ悪玉だけを狙い撃ちする方法がみつかりません。我々は、病態の悪化に関わる悪玉マクロファージの産生を止める、あるいは、その働きを抑えることで、肝臓病の悪化を食い止める方法を開発することを目指しています。

3. 好中球細胞外トラップとその制御に関する研究

免疫細胞の一種である好中球は、2つの感染防御システムを有しています。1つは細菌などを食べて消化分解する貪食

であり、もう1つは好中球細胞外トラップ (NETs) です。NETsは自身のクロマチンを細胞外に放出して形成される網状の構造物です。NETsは、好中球内顆粒に含まれる様々な抗菌物質から構成され、病原体の捕獲殺菌に寄与することが報告されています。一方で、NET形成が自己免疫疾患の発症や悪化、血栓症、がん転移の促進に加え、最近では、新型コロナウイルス感染症の重症化にも関与する可能性が指摘されています。我々の研究室では、NETsがどのようなメカニズムで誘導されるのか研究を行うと共に、NET形成を阻害できる薬剤の開発を通して疾患の治療を行うことを目標としています。

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. The early neutrophil-committed progenitors aberrantly differentiate into immunoregulatory monocytes during emergency myelopoiesis. Ikeda N, *et al. Cell Rep.* 42(3):112165 (2023).
2. Oxidized Phospholipids and Neutrophil Elastase Coordinately Play Critical Roles in NET Formation. *Front Cell Dev Biol.* 9:718586 (2021)
3. Immunoregulatory Monocyte Subset Promotes Metastasis Associated With Therapeutic Intervention for Primary Tumor. *Front Immunol.* 12:663115 (2021).
4. Emergence of immunoregulatory Ym1⁺Ly6C^{hi} monocytes during recovery phase of tissue injury. Ikeda N, *et al. Science Immunology* 3, eaat0207 (2018).
5. Macrophages switch their phenotype by regulating Maf expression during different phases of inflammation. Kikuchi K, *et al. J Immunol* 201, 635-51 (2018).
6. Hyperoxidation of ether-linked phospholipids accelerates neutrophil extracellular trap formation. Yotsumoto S, *et al. Sci Rep* 7,16026 (2017).
7. Intestinal CD169⁺ macrophages initiate mucosal inflammation by secreting CCL8 that recruits inflammatory monocytes. Asano K. *et al. Nature Communications* 6, 7802 (2015).
8. 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).

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 造血器腫瘍 RUNX1 悪液質 モデルマウス

教授：原田 浩徳（医学博士）

准教授：

講師：

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し、さらに作製したモデルを試験管レベルに落とし込むことで、治療薬候補スクリーニング系を構築し、ケミカルバイオロジーを駆使した創薬開発を行っている。単に基礎研究を行うのではなく、患者さんの臨床検体（ベットのサイド）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。私たちは世界に先駆けミトコンドリアの過剰な断片化が MDS の主病態を引き起こすことを見出した（図1）。この発見の契機となった MDS モデルマウスと臨床検体を用いて MDS の病態解明と創薬開発を行う。

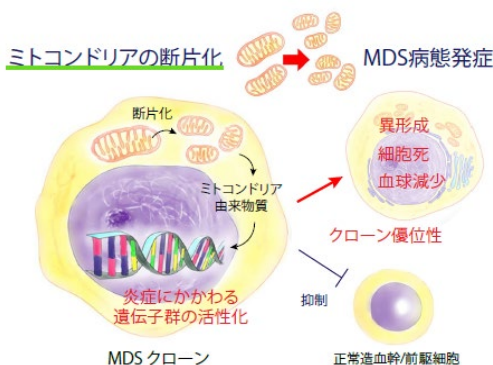


図1 ミトコンドリアの断片化による MDS の発症機序

2. がん悪液質の分子病態の解明

がん悪液質とはがん患者に共通して生じる「やせ細る」症状で、骨格筋量の持続的な減少により進行性機能障害を生じる症候群である。がんの死因の2割を占めるが、その病態は未だ明

らかでなく根本的な治療薬もない。新規悪液質モデルマウスおよび患者検体を用いて、病態解明と治療法の開発を行う（図2）。

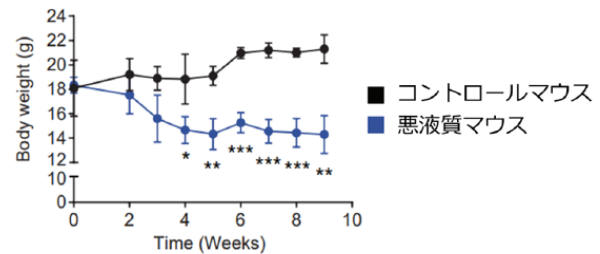
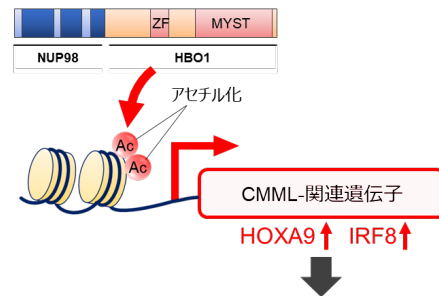


図2 新規悪液質モデルマウス

3. NUP98 融合遺伝子による造血器腫瘍の分子病態の解明と治療薬開発

難治性の NUP98 融合遺伝子陽性造血器腫瘍に対する発症機序に基づいた分子標的療法の開発を目指す（図3）。

NUP98-HBO1



世界初の慢性骨髄単球性白血病モデルマウス樹立

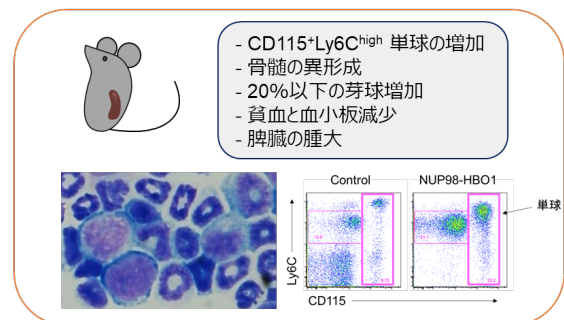


図3 NUP98 陽性造血器腫瘍モデルマウス

代表論文

1. Hayashi Y, et al. *Leukemia* 36(5):1203-1214, 2022.
2. Hayashi Y, et al. *Cancer Discov* 12(1):250-269, 2022.
3. Harada Y, et al. *Cancer Sci* 111(5):1851-1855, 2020.
4. Hayashi Y, et al. *Cancer Sci* 110(5):1510-1517, 2019.
5. Hayashi Y, et al. *Blood Adv* 3(7):1047-1060, 2019.
6. Hayashi Y, et al. *Cancer Discov* 8(11): 1438-1457, 2018.

「DNA 複製ストレス応答機構」と「極限環境生物の利用」

キーワード:細胞周期 DNA 複製 ゲノム安定性 高度好熱菌 バクテリオファージ 進化分子工学

准教授 玉腰 雅忠(博士(工学))

助教 橋本 吉民(博士(理学))

【概要】 DNA 複製は最も重要な生命現象の一つですが、様々な環境要因(複製ストレス)によって阻害されます。我々は、複製ストレス状況下で、がん化の素地となるゲノム不安定化が如何に抑えられているのか研究しています。これに加え、高度好熱菌などの極限環境生物やそのウイルスのゲノムを改変し、それらを用いて、より安定性の高いタンパク質の創出を目指した研究なども行っています。

1. ゲノム安定性を保証する複製ストレス応答機構の解明

DNA 損傷やスクレオチドの枯渇など DNA 複製の正常な進行を妨げる種々の内的・外的要因を総称して、複製ストレスと呼びます。一般的に、複製ストレスが存在すると、チェックポイント経路が活性化して細胞周期の分裂期への進行が抑制されると共に、停止した複製フォークは再開に備えて安定化されます。フォーク安定化機構に異常があると、新生鎖 DNA が分解されてフォーク崩壊が起こり、複製再開が不可能となります。崩壊が起きた場所では染色体が切断されやすく、欠失や転座などより大規模なゲノム異常が生じる原因となります。

BRCA1 や BRCA2 は、機能喪失により乳がん・卵巣がんの発症リスクを増加させるがん抑制遺伝子ですが、フォーク安定化に重要な役割を果たすことが分かっています。実習センター研究室では、BRCA1/2 やその関連因子によるフォーク安定化を中心に、複製ストレスによる攻撃からゲノムを守る仕組みの解明を目指して研究に取り組んでいます。これらの研究は、がん細胞において何故ゲノム異常が蓄積するのかについての理解に繋がり、新たな創薬標的を設定する上でも重要な情報をもたらすことが期待できます。

アフリカツメガエル未受精卵から得られる抽出液(卵無細胞系)を用いることにより、半保存的な DNA 複製や複製ストレス応答を試験管内で再現することができます。脊椎動物であるカエルには、BRCA1/2 を始めヒトに存在する DNA 複製・複製ストレス応答因子はほぼ全て保存されており、遺伝子破壊の困難な生存必須遺伝子でも生化学的解析が可能であることから、当研究室ではモデル系として卵無細胞系を利用しています。

代表的な論文

Hashimoto & Tanaka, Life Sci Alliance 5: e202101249 (2022)

Hashimoto & Tanaka, J Biol Chem 296: 100033 (2021)

Hashimoto & Tanaka, Biochem Biophys Res Commun 506:

108-113 (2018)

Hahsimoto et al, Nat Struct Mol Biol 19: 17-24 (2012)

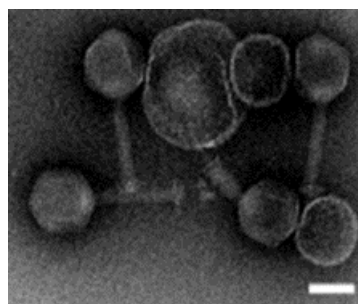
Hahsimoto et al, Nat Struct Mol Biol 17: 1305-1311 (2010)

2. 高度好熱菌の宿主ベクター系の開発とその利用

至適生育温度が 75°C 付近の高度好熱菌を宿主として、そのゲノムに任意の遺伝子を効率よく挿入または欠失する技術とベクターを開発してきました(Tamakoshi *et al.*, 1999, 他)。そして、その基盤技術を用いて、以下のような研究を行ってきました。

- ① 好熱菌内での酵素の進化工学的耐熱化(Tamakoshi *et al.* 2001, 他)
- ② 好熱菌の高温適応に関わる tRNA の解析(Shigi *et al.* 2002)
- ③ V₀V₁型 ATP 合成酵素の機能・構造解析(Yokoyama *et al.* 2003, Nakanishi *et al.* 2018, 他)
- ④ 好熱菌特異的なポリアミン合成経路の発見とその合成酵素の機能・構造解析(Ohnuma *et al.* 2005, Sakamoto *et al.* 2022, 他)

これらの研究に加えて、泉源温度が 100°C 近い温泉水から新規のバクテリオファージを数多く単離してきました(Tamakoshi *et al.* 2011, 下図参照)。それらのゲノム解読の結果、8 割程度の遺伝子は機能を予測することができないことから、常温ファージとは異なるライフサイクルをもつか、または常温ファージとは異なる構造のタンパク質を用いて増殖すると予想しています。



bar: 100 nm

さらには、これら新規のファージを用いて、高温環境で機能的な耐熱性タンパク質を選択するためのファージディスプレイ法の開発も行っています。

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、自然免疫系受容体、真菌多糖結合性タンパク質解析、アレルギー、花粉症、食品の免疫機能

教授：安達禎之（薬学博士）

講師：山中 大輔（博士（薬学））

准教授：多田壘（博士（薬学））

助教：菅野 峻史（博士（薬学））

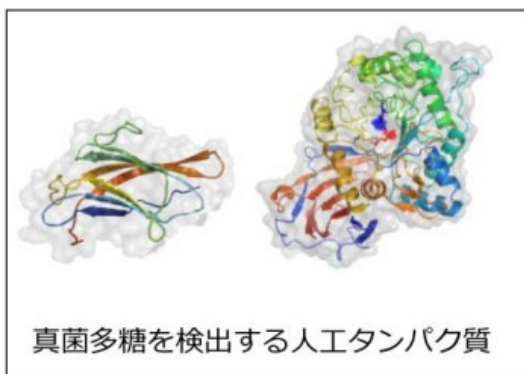
自然免疫と獲得免疫に関わる様々な細胞が絶妙なバランスによって調和し、私たちの健康が維持されています。しかし、そのバランスが崩れると感染症やアレルギー、自己免疫疾患などが発症します。私たちは、免疫系の異常について理解し、不足するもの過剰なものを分子レベルで調節し、人々を健康な状態へ導くことが出来ると考えています。このような免疫調節の理想を目指して、当教室では主に真菌や植物の細胞壁を構成している **多糖（ポリサッカライド）** を中心に、以下のような研究を展開しています。

1. 遺伝子工学技術を用いた糖質研究ツールの開発

多糖認識に関わる **自然免疫受容体** を発現させた細胞株や、アミノ酸配列を改変した人工タンパク質を作製し、多糖結合性の研究ツールとして応用しています。独自のツールを基盤として、病原性真菌に対する免疫応答の解析や、きのこや酵母など食品の免疫調節機能の研究に役立てています。

2. 深在性真菌症の迅速診断法の開発研究

真菌細胞壁の多糖と特異的に結合する人工タンパク質 (**多糖受容体** や **機能改変酵素**) を応用して、真菌症患者血中の真菌抗原を高感度に検出するための技術を開発しています。さらに、国内診断薬メーカーや大学病院との産学共同研究として展開し、実用化を目指して研究開発を進めています。

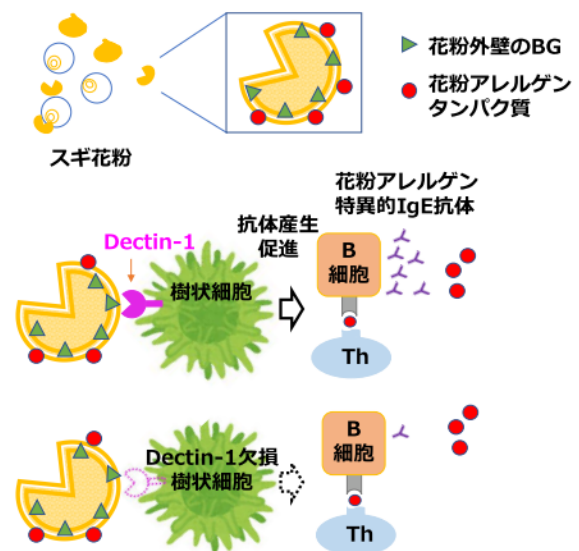


複数の関連特許を出願中です。

- ① PCT/JP2022/038419
- ② PCT/JP2021/032154
- ③ PCT/JP2020/021820
- ④ PCT/JP2020/043393
- ④ PCT/JP2018/018346

3. 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はまだまだ未知の機序が多い領域です。私たちは、真菌と花粉との構造の共通性に着目し、**スギ花粉症**の発症機序に自然免疫系受容体が関与することを明らかにしました。この発見は、自然免疫機構の活性制御で花粉症を予防できる可能性を示しています。製薬会社との共同研究を通じて、新しい花粉症治療薬の開発を目指して研究を進めています。



自然免疫受容体 Dectin-1 が花粉症発症に関与することを明らかにしました。

4. 食品による免疫調節作用の解析とその応用研究

酵母やきのこなどの食用真菌に含まれる多糖は食物繊維としても知られていますが、病原性真菌同様に、ヒトには存在しない糖鎖構造を持つため、免疫系が反応します。これを利用して、傾いた免疫系のバランスを調節し、健康な状態へと導くことが **食品免疫学** の理想です。当教室で開発した人工タンパク質や各種細胞株を用いて、きのこなどの食用真菌を中心に食品の機能を評価し、各種疾患モデルに対する効果を検証しています。

論文報告

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

BG 結合性タンパク質の作出 : *JBC*, 295(16):5362-, 2020

スギ花粉症メカニズム : *Allergol Int.* 70(1):105-113., 2020

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

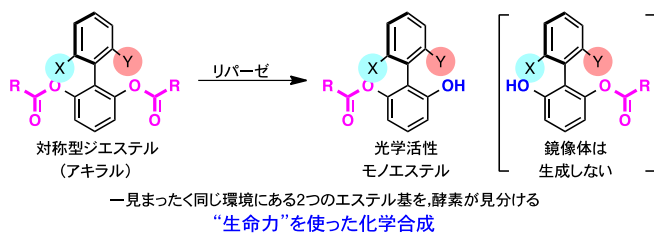
教授：松本 隆司 (理学博士)
准教授：矢内 光 (薬学博士)

助教：重田 雅之 (理学博士)
助手：山口 悟 (理学修士)

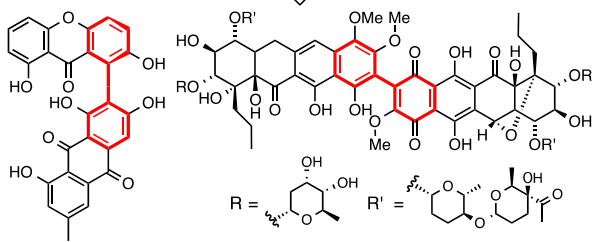
特定の機能をもった新しい化合物を作りだすことは、有機化学者にしかできない特権であり、最大の楽しみでもある。例えば、医薬品開発では、まったく新しいリード化合物の創出や、医薬品そのものや候補化合物の効率的な合成などにおいて有機化学の占める役割はきわめて大きい。また、有機化学的知見を踏まえた生物活性分子の設計なども可能になりつつある。当教室では、有用な新しい有機反応の開発と、それを生物活性の期待される天然物や有機フッ素化合物の合成に応用する研究を行っている。こういった研究を通じて、有機化学を究めたいと願っている。

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

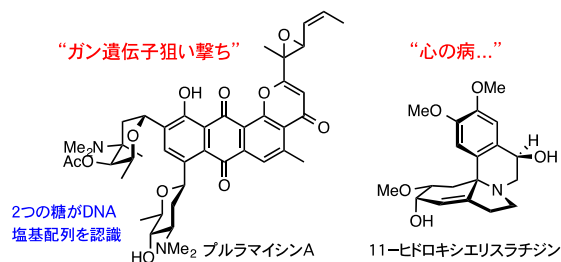
2つの芳香環が直交した分子



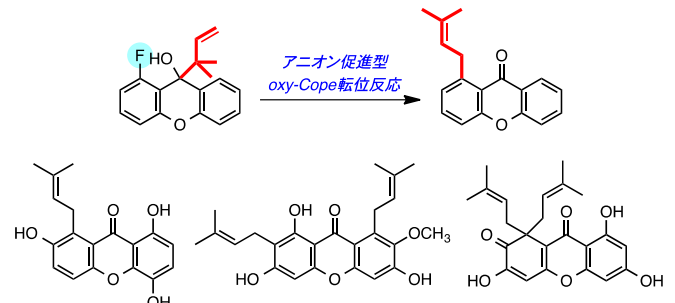
↓ 生理活性天然物の合成への展開



2. 抗がん抗生物質, 植物アルカロイドの全合成

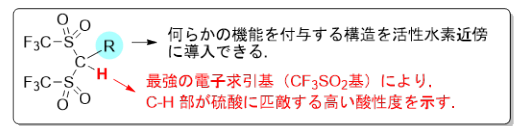


3. 新しい転位反応の開発とプレニル修飾キサントン類の全合成

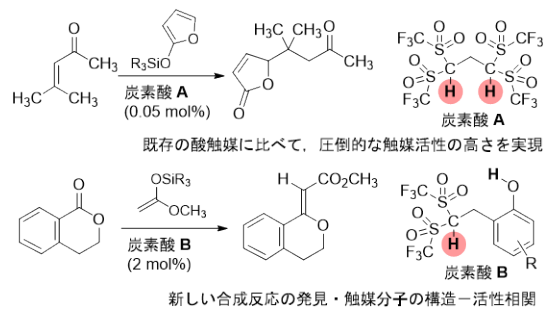


4. 新しい有機酸触媒の開発

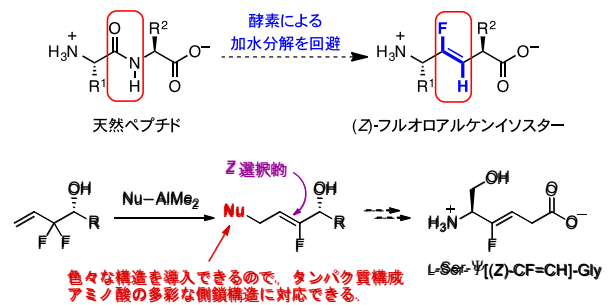
トリフルオロメチルスルホニル基の特性を利用する超強酸性炭素酸の化学合成手法の開発と、合成した化合物の物理化学的特性の解明、機能（有機酸触媒、不安定化学種の安定化など）の探究。



⇒ 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