東京薬科大学
Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences
東京薬科大学 産学官共同研究推進センター
〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1 TEL：042-676-7306
https://www.toyaku.ac.jp/research/

Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences Research Report

# CERT

THE CUTTING-EDGE RESEARCH AT TOYAKU | 東京薬科大学 研究活動広報誌

特集 大学と研究

ISSUE 01
SPRING 2020

東京薬科大学 研究活動広報誌 CERT
Issue 1 Spring 2020

# 特集：大学と研究

Table of Contents

02 STORY #1
難治性疾患を克服する薬を作りたい。
アカデミア発創薬への挑戦。
林 良雄（薬学部 医療衛生薬学科 薬品化学教室 教授）

04 STORY #2
死なない細胞と生体模倣で
ヒト脳のバリア機能を再現！
ヒトに投与せずとも薬が脳まで
届くかわかる未来、さらにその先へ。
降幡 知巳（薬学部 医療薬学科 個別化薬物治療学教室 教授）

06 STORY #3
中枢・末梢神経の人工組織作成から広がる
神経疾患の治療薬創製の可能性。
山内 淳司（生命科学部 分子生命科学科 分子神経科学研究室 教授）

08 STORY #4
“こんな薬があったらいいのに”を
“形”にする。
高島 由季（薬学部 医療薬物薬学科 製剤設計学教室 准教授）

10 STORY #5
発電する微生物が生み出す
次代のクリーンエネルギー
微生物燃料電池を開発する。
渡邉 一哉（生命科学部 応用生命科学科 生命エネルギー工学研究室 教授）

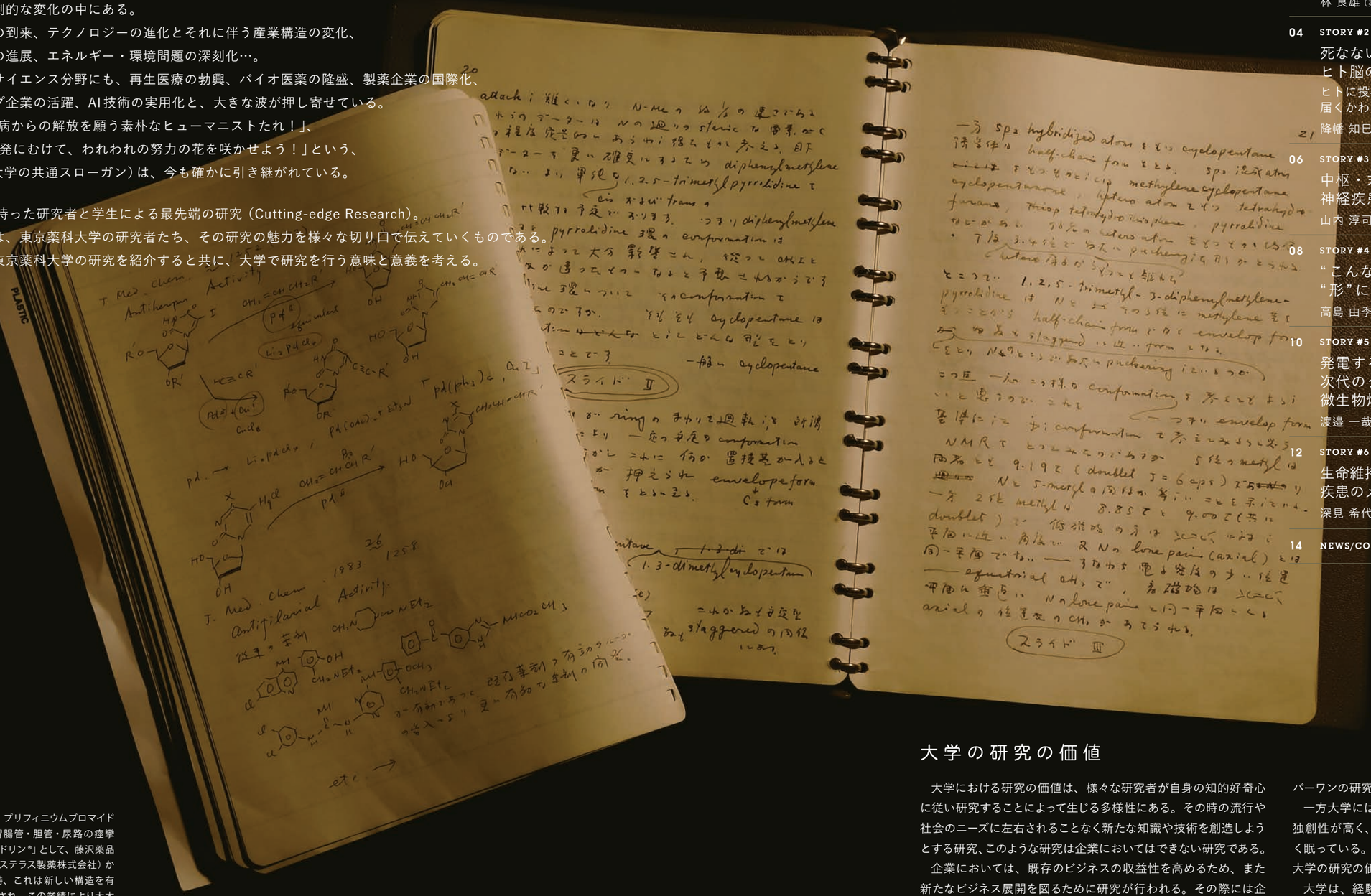
12 STORY #6
生命維持に関わるリン脂質代謝にフォーカスし
疾患のメカニズムを解き明かす。
深見 希代子（生命科学部 生命医科学科 ゲノム病態医科学研究室 教授）

14 NEWS/COLUMN

1880年、東京薬科大学の前身である東京薬舗学校が、日本最初の私立薬学教育機関として、
藤田正方（文部省属官旧丸岡藩士）により本所区亀沢町（現墨田区）に開校された。
それ以来、140年にわたり、新制大学への移行を挟み、東京薬科大学は薬剤師養成を行うと共に、創薬研究に取り組んできた。
1994年には、日本で初めての生命科学部を設置すると、難病・がん等のメカニズムの解明、
分子生物学を基盤とした創薬研究、資源・環境・エネルギー・食料に関するバイオテクノロジーの研究開発にも取り組み、
大学の理念に掲げる「人類の福祉と世界の平和に貢献」している。

現在、世界は劇的な変化の中にある。
少子高齢社会の到来、テクノロジーの進化とそれに伴う産業構造の変化、
グローバル化の進展、エネルギー・環境問題の深刻化…。
また、ライフサイエンス分野にも、再生医療の勃興、バイオ医薬の隆盛、製薬企業の国際化、
スタートアップ企業の活躍、AI技術の実用化と、大きな波が押し寄せている。
その中でも、「病からの解放を願う素朴なヒューマニストたれ！」、
「優れた薬の開発にむけて、われわれの努力の花を咲かせよう！」という、
先達の思い（大学の共通スローガン）は、今も確かに引き継がれている。

“夢と情熱”を持った研究者と学生による最先端の研究（Cutting-edge Research）。
本研究広報誌は、東京薬科大学の研究者たち、その研究の魅力を様々な切り口で伝えていくものである。
創刊号では、東京薬科大学の研究を紹介すると共に、大学で研究を行う意味と意義を考える。



大木貞雄元学長は、ブリフィニウムブロマイドを新たに合成し、胃腸管・胆管・尿路の痙攣に有効な鎮痙剤「パドリン®」として、藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）から市販された。当時、これは新しい構造を有する新薬として注目され、この業績により大木元学長は日本薬学会学術賞（1978年）を受賞した。これは、大木元学長が残したノートであり、本学の創薬研究を象徴するものとして、東京薬科大学資料館で展示されている。（写真：東京薬科大学資料館所蔵大木元学長ノート）

## 大学の研究の価値

大学における研究の価値は、様々な研究者が自身の知的好奇心に従い研究することによって生じる多様性にある。その時の流行や社会のニーズに左右されることなく新たな知識や技術を創造しようとする研究、このような研究は企業においてはできない研究である。

企業においては、既存のビジネスの収益性を高めるため、また新たなビジネス展開を図るために研究が行われる。その際には企業にとって新たな知識や技術が必要になると思われるが、それらは必ず大学の多様な研究の中にある。そこで企業の研究者は大学を訪問して情報収集を行い、必要に応じて技術移転や共同研究が開始される。ただし、このような時に企業研究者が訪問するのは、オンリーワンの研究を行っている研究室、または該当分野でナンバーワンの研究を行っている研究室である。

一方大学には、特許や論文として公表されるに至らなかったが、独創性が高く、あと一歩で産学連携等のシーズとなる研究が数多く眠っている。これらを掘り起し、社会に公開する新たな手段は、大学の研究の価値を大きく高めるかもしれない。

大学は、経験豊かな教授たちと、研究に関しての経験は少ないが柔軟な発想力をもった学生たちが一緒に切磋琢磨する、とてもユニークな研究の場である。お互いが刺激しあうことで、新たなオンリーワン研究が生まれると期待される。流行に流されることなく、独自の研究を行うことで大学の価値が高められていくと思われる。

林教授が創製した抗がん剤プリナプリンの結晶。非小細胞肺がんの治療薬として、さらにがん化学療法の副作用である好中球減少症の治療薬として、米国、中国で最終段階（Phase Ⅲ）の臨床試験が進められている。

## 抗がん剤の開発につながる新たな分子の合成に成功

新薬の開発は年々難しくなっている。基礎研究で見出した新薬候補化合物から医薬品を創製できる確率は、いまや数万分の一ともいわれる。厳しい開発環境の下で製薬会社が創薬に手を出せない治療の難しい疾患や患者数の少ない疾患に焦点を当て、大学にいながら創薬に挑んでいるのが林 良雄教授だ。

林教授の研究室では、生体や天然由来のペプチド様分子をもとに、がんや遺伝病、感染症などの難治性疾患を克服する創薬の研究に取り組んでいる。中でも現在、アメリカと中国で臨床試験の最終段階を迎え、新薬完成の目前まで迫っているのが、林教授が合成したプリナプリンを使った抗がん剤だ。

プリナプリンは、ペプチド様天然物フェニラヒスチン（PLH）から林教授が創製したもの。PLHはアミノ酸2個が環化した環状ジペプチドだが、この化学構造を改変して強い抗がん作用を持たせた誘導体がプリナプリンだ。「組織にできた固形がんは、既存血管から新生する血管を手繰り寄せ、そこから酸素や栄養を得て細胞分裂し、成長していきます。プリナプリンには、微小管という細胞分裂に重要な役割を果たすタンパク質に作用し、がん細胞を自然死（アポトーシス）に導く作用とともに、この新生血管を壊す働きがあります」と林教授。直接がん細胞を攻撃しながら、栄養を供給する血管を遮断することでがん細胞を兵糧攻めにし、餓死させるのがその仕組みだ。最近の研究で、林教授はプリナプリンの化学構造をさらに改変して血液遮断効果を30～40倍に高めるとともに、高い水溶性を付与するなど、薬としての有効性を高めることにも成功している。「創薬で難しいのは、薬効以外の『薬に必要なさまざまな機能』をたった一つの分子で表現することです。そんな分子構造の創造に研究者の力量が問われます」と語る。

現在、米国の製薬企業で進められている臨床試験では、プリナプリンとタキサン化合物を組み合わせる新たながん治療法も検討されている。「ドセタキセルなどのタキサン化合物は、がん治療において最も広く使われている化学療法の薬です。しかしタキサン化合物には、血液中の免疫細胞（好中球）を減少させ、深刻な感染症を引き起こす副作用があります」。ヒトでの臨床試験を続ける中で、プリナプリンにこの好中球減少症を抑える作用が発見された。副作用を抑える既存のバイオ医薬品薬よりも安価に供給できるのがプリナプリンの強み。近い将来、タキサンとプリナプリンを組み合わせた化学療法が、副作用軽減に用いる高価なバイオ医薬品に取って代わるかもしれない。林教授は言う。「どんながん治療薬も万能ではありません。より高効果で副作用が少なく患者への負担が少ない、さらに安価で使いやすい薬を創製していくことが私たちの使命だと考えています」。

## 特異な遺伝性疾患を治療するリードスルー薬の創製に取り組む

林教授はまた、ナンセンス変異型遺伝性疾患に対する新たな治療法として注目されているリードスルー薬の創製にも着手している。

遺伝子の塩基配列からタンパク質が合成される際、遺伝子配列の終了を示す終止コドンが配列途中に挿入され、正しい機能を持ったタンパク質が合成できないナンセンス突然変異が起こることがある。林教授によると、ゲノム研究の進展によって近年、どんな遺伝性疾患でも、その5～20%がナンセンス突然変異に起因することが明らかになってきたという。デュシェンヌ型筋ジストロフィーや嚢胞性線維症はその代表例だ。こうしたナンセンス変異型遺伝性疾患に対し、リードスルー化合物は、遺伝子配列の翻訳過程でmRNA上に異常に形成された中途終始コドンを読み飛ばして（リードスルー）完全なタンパク質を発現させる作用を持つ。中でも教授が着目するのが、ネガマイシンという微生物由来のジペプチド型抗生物質である。林教授はこのネガマイシンにターゲットを絞ってリードスルー薬の研究に取り組んだ。これまでネガマイシンが医薬品として活用された例はなく、林教授の研究が成功すれば初めての例となる。

教授らはネガマイシンの分子構造を種々改変しては活性を確かめることで、強いリードスルー活性を持ち、かつ安全性の高い新規ネガマイシン誘導体を創製した。すでに医学部や企業との共同研究で特殊なナンセンス変異型遺伝性疾患の治療薬開発が始まっている。

さらに林教授は、創薬研究に留まらず、自らが創製した有機分子を用い、生体分子との相互作用を生化学的に解析し、それまでわからなかった生命のメカニズムを解明する「ケミカルバイオロジー」研究にも力を入れて取り組んでいる。すなわち創造の化学から発見の科学への転換である。

## ブランディング事業で挑む製薬企業にできない創薬と人材育成

新薬を開発するのに莫大な開発費がかかる現代、製薬会社でも基礎研究から創薬／臨床開発まですべてを自社で行うのが難しくなっている。東京薬科大学では、そうした現状の一助となるべく大学のリソースを活用してアカデミア創薬を目指す私立大学研究ブランディング事業を展開している。「東京薬科大学は日本最大の薬科大学です。薬学に関する広範かつ最先端の専門性を持った研究集団（研究室）が存在しています。これらを有機的に結びつけることで、医薬品候補分子の探索から創薬までのすべてのプロセスを担えるスケールメリットがあります。この高度で柔軟な機能を活かすことで、患者本位の難治性疾患治療薬の創製を、もちろん製薬企業と共創しながら実現したい」と林教授。

加えて、人材育成にも意欲を燃やす。「最先端の研究に携わり、世界と競える研究環境が、グローバルに活躍する意欲と見識を持った研究者を育てます。私たちの研究室からペプチド科学の領域で世界を舞台に活躍する研究者をたくさん輩出したい」と熱く語る。将来、世界を変える医薬品の創製と人材の育成に期待がかかる。

**林 良雄** HAYASHI Yoshio

薬学部 医療衛生薬学科
薬品化学教室
教授 / 薬学博士


研究テーマ　ペプチドの化学研究と難病治療薬をめざしたペプチド創薬

キーワード　創薬化学

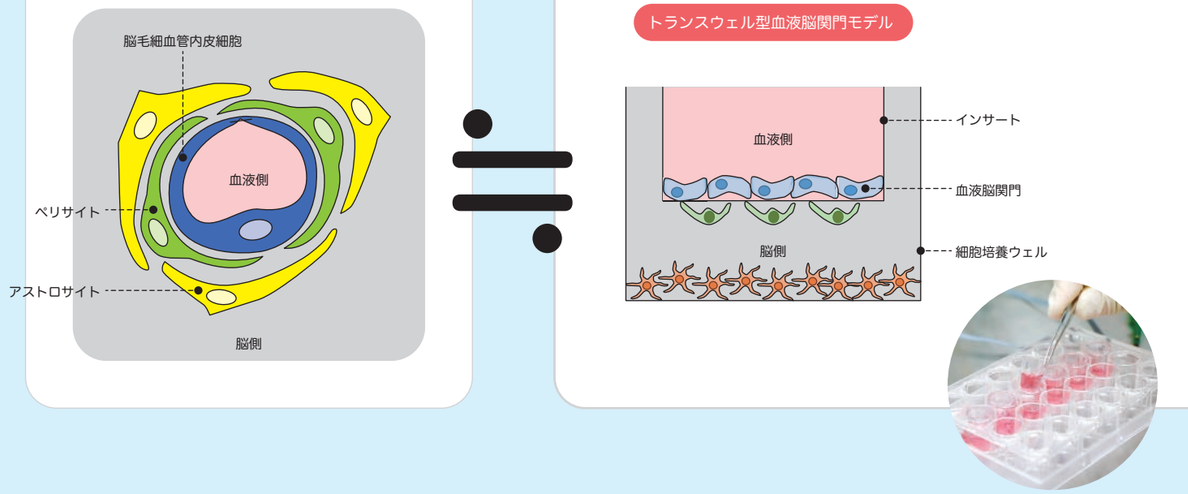
RESEARCH STORY 01

# 難治性疾患を克服する薬を作りたい。アカデミア発創薬への挑戦。

RESEARCH STORY 02

# 死なない細胞と生体模倣でヒト脳のバリア機能を再現！

## ヒトに投与せずとも薬が脳まで届くかわかる未来、さらにその先へ。



**降幡 知巳** FURIHATA Tomomi

薬学部 医療薬学科　個別化薬物治療学教室
教授 / 博士（薬学）

研究テーマ　脳疾患に対する新たな薬と治療法を創るヒト脳モデル

キーワード　血液脳関門創薬、Microphysiological System、脳疾患の個別化治療、がん

### ヒトの「死なない」血液脳関門細胞を開発

生命にとって最も重要な器官である脳は、その高度な機能を守るため、血液脳関門（blood-brain barrier, BBB）などの強固なバリア機能を備えている。しかしこの防御壁は、異物の侵入を防ぐだけでなく、脳に薬を送り届けるのも阻むため、これまで脳疾患の治療薬の開発は難しいとされてきた。この課題の解決に役立つ革新的な成果として、降幡知巳教授は、BBBの働きを再現するミクロサイズのヒト脳を開発し、世界に大きな驚きを与えている。

「血液脳関門（BBB）は、脳毛細血管内皮細胞からなり、その周りをペリサイトとアストロサイトが覆う独特の構造を持っています。これまで初代培養細胞を使ったBBBモデルが構築された例はありますが、ヒトのBBB機能を反映し、かつ創薬で使えるほど簡便で大量に構築することができるモデルはありませんでした」と降幡教授は解説する。

一般に試験管（*in vitro*）での実験試料には生体機能を最も保持している初代培養細胞が使われるが、動物とは種差の問題があり、ヒト初代培養細胞は希少で実験のために大量に確保するのは難しい。そこで降幡教授が着目したのが、可逆的不死化細胞だ。不死化細胞とは、文字通り「死なない」細胞で、由来細胞の機能を保持しながら長期間にわたって細胞分裂を繰り返し、無限に増殖する。

しかしヒト不死化細胞を作るのは簡単ではない。動物の場合は、不死化遺伝子を導入したマウスなどから不死化細胞を樹立できるが、ヒトには動物と異なる細胞老化機構が備わっていて、不死化しにくいため、この方法を適用できないからだ。

降幡教授は、ヒト初代培養細胞に不死化遺伝子を導入し、BBBの実体であるヒト不死化脳毛細血管内皮細胞を樹立する独自の手法を開発。同様にヒトペリサイト、ヒトアストロサイトの不死化も実現した。ここで着目したいのが不死化の可逆性だ。「一般に、分裂している細胞と、十分な大きさ・形に成熟した細胞の機能は異なります。つまり不死化細胞は増殖しているうちは、由来細胞の本来の機能を十分に発揮できないわけです。そこで私たちは、温度をトリガーとして不死化シグナルを解除する不死化遺伝子を初代培養細胞に導入しました。これにより樹立したヒト可逆的不死化細胞は、通常は絶えず増殖し続けますが、ある温度条件を与えると不死化シグナルが解除されて細胞分裂を止め、元に戻って細胞本来の機能を発現します。この温度を用いる方法は私達オリジナルの技術ではありません。しかし、単なる不死化細胞ではなく、高機能な可逆的ヒト不死化細胞を作成できるところに、私達の強みがあります」。降幡教授は、世界最高水準のヒト不死化細胞を作成できる世界でも一握りの研究者なのだ。

### ヒトの脳に薬が届くかを調べられるヒト血液脳関門モデルを開発

降幡教授は、ヒト可逆的不死化脳毛細血管内皮細胞、ヒト可逆的不死化ペリサイト、ヒト可逆的不死化アストロサイトを樹立し、三つをヒトのBBBと同じ順序で配置して培養することでヒトBBBの再構築に成功。ヒト可逆的不死化細胞を用いることで、従来のモデルにはない圧倒的な汎用性（誰でも簡単に使える）と優れた機能の両方を実現するモデルを作り出した。実証実験によって、モデルが細胞間結合や薬物排出トランスポーターの発現と機能といった、ヒトBBBの特徴を有していることも確かめている。

さらに教授らは、アルツハイマー病治療薬のメマンチンや市販の睡眠導入剤として用いられるジフェンヒドラミンといった薬物をこのBBBモデルに導入し、BBBを突破するかどうかを判定する試験を実施。これらの薬物が脳に移行しやすいという結果を得た。加えて次世代の治療を担う高分子医薬に関する成果も得ている。「これにより、薬がヒト脳に届くか否か、すなわちヒトで効くかどうかを、ヒトに投与することなく、実験室レベルで評価できることが明らかになりました。このBBBモデルは際限なく作ることが可能なので、大量の候補薬の中から脳に到達できる薬物を探し出すスクリーニングや、試行錯誤を要する実験も可能になります」と降幡教授。世界でも類を見ないヒトBBBモデルは大きな注目を集め、国内外の研究機関や企業から問い合わせが相次いでいるという。

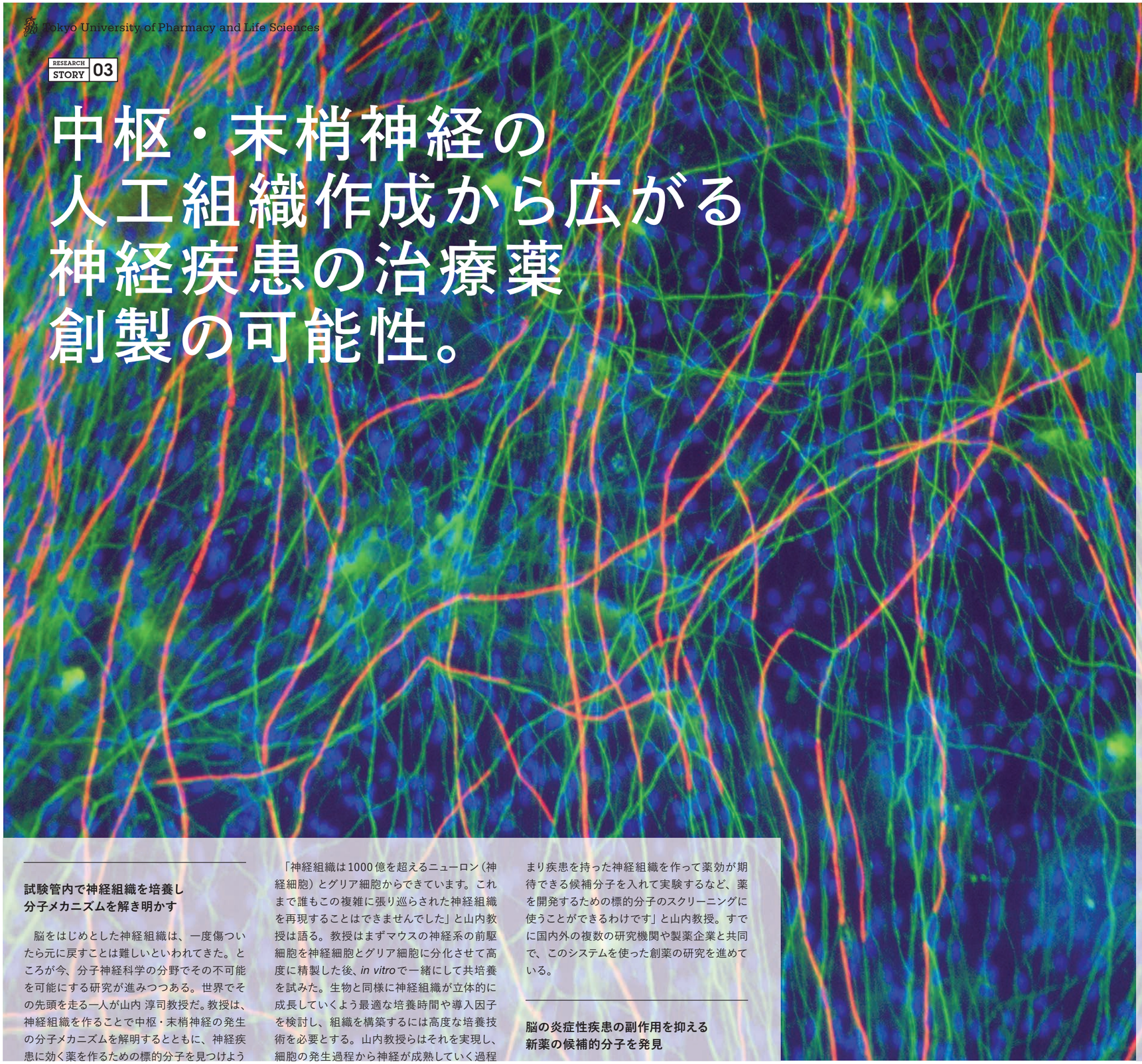
### 治療法のなかった脳疾患を治すそんな未来を創る研究に挑む

また降幡教授は、このヒトBBBモデルを活用し、BBBを標的とした創薬に挑戦したいと考えている。治療薬はもちろん、脳に効果的に薬剤を届けるドラッグデリバリーシステムや新たな診断法の開発もその視野にある。これまでに無かったものを生み出したことで、これまで治療法の見つからなかった脳疾患を治せる革新的な新薬創出への希望が膨らむ。さらには患者に投与することなく実験室で薬が脳で効くかを予測することで、脳疾患に対する究極の個別化治療が実現する可能性も見えてくる。次代の新しい治療領域を拓くことにもつながるかもしれない。

その一方で、「有用な機能や新しい機構を見つけることに留まらず、それを一般化し、創薬や治療の新たな体系へとつなげていく。それが、アカデミアだからこその役割だと私は考えています」と降幡教授は言う。「生命科学・薬学に特化して資源を集中し、多岐にわたる領域で先進的な研究が進められるのが東京薬科大学の強み。本学発の新しい創薬や治療体系を構築し、研究・教育の発展に貢献したい」と未来を展望した。

RESEARCH STORY 03

# 中枢・末梢神経の人工組織作成から広がる神経疾患の治療薬創製の可能性。



山内 淳司 YAMAUCHI Junji

生命科学部 分子生命科学科
分子神経科学研究室
教授 / 博士（理学）

研究テーマ　中枢および末梢神経系の髄鞘（ミエリン）発生の分子メカニズムに関する研究、中枢および末梢神経系の髄鞘（ミエリン）変性疾患の病態解明と創薬標的分子ハンティング

キーワード　末梢神経、中枢神経、ミエリン、脱ミエリン、シグナル伝達、包括脳ネットワーク

## 試験管内で神経組織を培養し分子メカニズムを解き明かす

脳をはじめとした神経組織は、一度傷ついたら元に戻すことは難しいといわれてきた。ところが今、分子神経科学の分野でその不可能を可能にする研究が進みつつある。世界でその先頭を走る一人が山内 淳司教授だ。教授は、神経組織を作ることで中枢・末梢神経の発生の分子メカニズムを解明するとともに、神経疾患に効く薬を作るための標的分子を見つけようとしている。世界にインパクトを与えた山内教授の研究成果の一つが、試験管内（*in vitro*）で、人工的に中枢神経組織と末梢神経組織の構築に成功したことである。

「神経組織は1000億を超えるニューロン（神経細胞）とグリア細胞からできています。これまで誰もこの複雑に張り巡らされた神経組織を再現することはできませんでした」と山内教授は語る。教授はまずマウスの神経系の前駆細胞を神経細胞とグリア細胞に分化させて高度に精製した後、*in vitro*で一緒にして共培養を試みた。生物と同様に神経組織が立体的に成長していくよう最適な培養時間や導入因子を検討し、組織を構築するには高度な培養技術を必要とする。山内教授らはそれを実現し、細胞の発生過程から神経が成熟していく過程を生物と同じ時間軸で再現する培養システムを確立した。

「試験管内で神経組織を再現できれば、神経障がいや破綻のプロセスも再現できます。つまり疾患を持った神経組織を作って薬効が期待できる候補分子を入れて実験するなど、薬を開発するための標的分子のスクリーニングに使うことができるわけです」と山内教授。すでに国内外の複数の研究機関や製薬企業と共同で、このシステムを使った創薬の研究を進めている。

## 脳の炎症性疾患の副作用を抑える新薬の候補的分子を発見

また新たな標的分子を発見した最近の成果として、多発性硬化症の抗体薬ナタリツマブの副作用を改善する分子の同定が挙げられる。

「ナタリツマブは脳の炎症性疾患である多発性硬化症の抗体薬です。脳内で炎症細胞と血管細胞の相互作用を阻害することで過剰な免疫反応を抑えるのがその仕組み。しかし炎症を抑える一方で、病態を悪化させる強い副作用があることでも知られています」と山内教授は解説する。教授の研究グループは、ナタリツマブの標的を構成する分子の中に免疫反応を抑えるだけでなく、神経細胞とグリア細胞の一つであるオリゴデンドロサイトの相互作用を阻害する分子があることを発見。これによって神経組織が成熟できずに壊死することで病態が悪化することを突き止めた。続けて神経組織を成熟させる分子CD69を保護することで副作用が改善されることも明らかにした。「マウスを使った実験で、ナタリツマブとCD69を保護する分子を併用すると、約70％のマウスで副作用が解消されました。将来、ナタリツマブの副作用を抑える新たな併用薬の開発につなげられたらと考えています」と意欲を見せる。

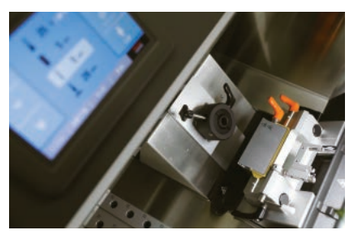
さらに最新の研究で、末梢神経組織の形成を司る新規分子を発見したことも報告している。「末梢神経が形成される過程で、グリア細胞の一種であるシュワン細胞の細胞膜が何重にも巻き付いてミエリン（髄鞘）を形成します。ミエリンは、神経の軸索を覆って神経伝達速度を高める役割を果たす重要な組織です。私たちは、ミエリン形成の際、その材料となるタンパク質や脂質が届けられるプロセスに関わるBIG1とArf1という新規分子を見出しました」と山内教授。ミエリンの発生と再生を司る分子が明らかになったことで、その活性を阻害する分子を探索できるようになる。見つけられればミエリンが消失する神経疾患を治療したり、末梢神経組織の再生を促進することも可能になる。

*in vitro*で再現された感覚神経組織。国内外の複数の研究機関や製薬企業と共同で、この培養システムを使った創薬の研究が進められている。

## 遺伝性の神経疾患で苦しむ子どもを救いたい

試験管内で神経発生に関わる分子を同定できれば、次に遺伝子改変マウスでその効果を検証することになる。いずれヒトの神経細胞やその周りの細胞の再生を可能にする再生創薬にも活路を開くことになるだろう。山内教授はこうした研究成果を先天性の小児神経疾患の治療に役立てたいと語る。「神経疾患を持って生まれてきた子どもの多くは、長く生きられなかったり、成長しても痛みや痙攣などの神経障がいに苦しめられます。しかし患者数が少ないこともあって創薬に乗り出す製薬会社は多くありません。そうした希少疾患の創薬にこそ私たちアカデミアが貢献すべきだと考えています」と研究意義を語る。もちろんアルツハイマー病や糖尿病が原因の神経疾患など多くの現代社会が直面する疾病にも生かせることは間違いない。

また山内教授は、現在東京薬科大学が取り組む私立大学研究ブランディング事業でもけん引役を担っている。「創薬の標的分子の探索からスクリーニング、実際に化合物を合成し、その効果を評価したり、シミュレーションを行い、最終的に医薬品候補薬に磨き上げるところまで、創薬に関わるあらゆるプロセスを大学内に有しているのが、本学の強みです」と山内教授。特に分子神経科学分野の先進国であるアメリカに肩を並べる次代の研究者の育成に力を注ぐ。「薬学分野から将来、創薬研究に携わる博士を養成することが私たちの役割だと任じています」と決意を語った。



## 薬の効果を最大限に発揮させるための製剤設計研究

医薬品開発の創薬段階において、数多くある候補分子の中から有効な化合物が創出される。一般に原薬単独で身体に投与されることはほとんどなく、医薬品として完成させるには、最適な形に製剤するプロセスが不可欠である。如何にして体のバリア機能を突破し必要量の薬を体内の適所に届けることができるか、どのような投与形態がベストであるかを考え形にするのが製剤設計である。薬効を損なわないことはもちろん、有効成分を患部に届けるシステムを構築したり、副作用を少なくする工夫も必要である。さらには精神的・身体的な苦痛を伴わず（低侵襲性）、服用しやすいことも望まれる。高島由季准教授は、そうした創薬のための製剤設計やDDS（Drug Delivery System）を研究している。とりわけがんや免疫疾患、難治性眼科疾患、感染症、脳神経系疾患など、いまだに有効な治療法が確立されていないアンメットメディカルニーズに応える創薬に貢献するのが目標である。

「創薬の現場では今、溶けにくく、体に吸収されにくい難溶性・難吸収性の薬物が増えており、その製剤設計が課題になっています」。そう現状を語る高島准教授の研究グループは、特に薬物をナノサイズに微小化するナノ粒子化の技術に優れ、数々の新規機能性ナノ粒子の調製に成功してきた。

## 点眼で薬を網膜にまで届ける画期的な製剤の開発に向けて

高島准教授の近年の画期的な成果の一つに、網膜に薬成分を届ける点眼技術の開発がある。「眼は外界と接しているため、外から異物が侵入したり、体内の成分が眼内に流入しないよう高度なバリア機能を備えています。ところが薬を送り込む上ではこの防御機構が大きな障壁になります」と高島准教授は解説する。

網膜は、我々がモノの形や色、明暗を認識するための大切な器官であり、眼球内に異物や血液成分が流入すると視力低下につながる。このため、前眼部には角膜バリアと脈絡膜血管から血漿成分や高分子量の親水性物質が眼内に漏れ出るのを防ぐ血液房水関門（BAB）があり、その奥の後眼部に全身血流から物質が流出するのを防ぐ血液網膜関門（BRB）が存在する。「点眼薬ではこれらの関門を突破して網膜にまで薬を届けることができないため、眼球に注射針を挿入して直接薬を注入するか、レーザー照射や手術を施すしかありません。こうした方法は患者にとって精神的、身体的、経済的負担が極めて大きいため、より低侵襲で簡便な治療薬の開発が待たれています」と高島准教授は解説する。そこで高島准教授らが開発を進めているのが、治療薬の核酸をリポソーム等の脂質ナノ粒子に封入し、低侵襲的な点眼で網膜に届ける新しいDDS製剤である。

リポソームは、細胞膜や生体膜を構成するリン脂質からなる人工の微小カプセルで、生体適合性が高いことから体内で薬を送達するキャリア（輸送体）としてよく用いられる。高島准教授らは、この微小リポソームのカプセルに網膜疾患の原因となる血管の新生を抑える核酸を封入。カプセルの表面には、網膜にある受容体と結合するトランスフェリンや網膜色素上皮層（RPE）に結合して内在化するモノクローナル抗体を修飾し、標的である網膜に留まりやすいよう工夫を施した。また、カプセルは直径約70nm以下に微小化。網膜と周囲の血管の間にある直径約80nmの小孔を通り抜けられるサイズにするためだ。「実証実験で作製した脂質ナノ粒子をラットに点眼したところ、後眼部の網膜にしっかり留まることを確かめました」。

超高齢化社会に突入し眼疾患の罹患率は増加傾向にある。日本でも加齢黄斑変性症や糖尿病網膜症、網膜色素変性症といった中途失明に至る網膜関連の疾患が増えている。高島准教授らの研究成果はこうした網膜疾患の新たな治療薬の開発につながることが期待される。

## 全身のがん細胞へ、脳へ、困難な製剤設計を可能にする

高島准教授らは、リポソームと並んで有用なDDSキャリアとして知られる高分子ミセルと研究室で独自開発した多機能性ペプチドを組み合わせたナノキャリアを設計し、体の適所に薬物を届けることも可能にしている。高分子ミセルは、生体親和性や生分解性、血中での安定性に優れていることに加え、粒子サイズを調整しやすいといった特長がある。網膜と同じく、高度なバリア機能として知られる血液脳関門の存在は脳への薬物送達を困難にする。このナノキャリアは低侵襲的な経鼻投与のルートで脳へ薬物を送り届けることができ、脳神経疾患治療への応用も期待される。

准教授が現在企業や他大学との共同研究で開発を進めているのが、がんや関節リウマチなど治療薬に用いるDDSキャリアだ。「理想的な形は、低侵襲的な投与形態であること、血中などの体内では安定に滞留すること、正常組織や細胞には届かず、がん細胞や炎症を起こしている標的の組織や細胞に選択的に到達すること、標的部位で治療効果が発揮されるようにすることです。DDSキャリアは体内では異物として認識されるため、標的組織へ薬を届けるためには、細網内皮系による食作用や細胞内での分解作用など体内の様々なバリア機能による排除を回避する必要があります。高分子ミセルは血流での安定性が高く異物として排除されることを防ぐことができます。また、核酸は細胞質内で効果を発揮するため、標的部位に到達した後に細胞膜を突破させる必要があります。私たちは、細胞膜を透過する機能を持ち静電的相互作用により核酸と複合体ナノ粒子を形成するアルギニンや細胞内に取り込まれた後に分解に寄与するエンドソームからの遊離を促すヒスチジンなどの塩基性アミノ酸に加え、血流内では薬である核酸をしっかり保持し、細胞内の酸性環境下に入るとうまく解列する働きをするシステインから成る多機能ペプチドを合成しました。この多機能性ペプチドを高分子ミセルに組み込むことで、体内動態に加え細胞内動態もコントロール可能なDDSキャリアとなり、核酸薬治療への応用が期待できます」と高島准教授。共同研究チームではキャリアの組成から調製プロセスについても検討し、病気の原因となる新生血管や炎症性サイトカインなどの産生を遺伝子レベルで抑える核酸を薬として有効に腫瘍や関節リウマチの炎症部位に作用させることに成功している。このキャリアは、核酸を混合するだけで投与できる簡便な形に設計しているため、疾患に応じて様々な核酸が搭載可能である。

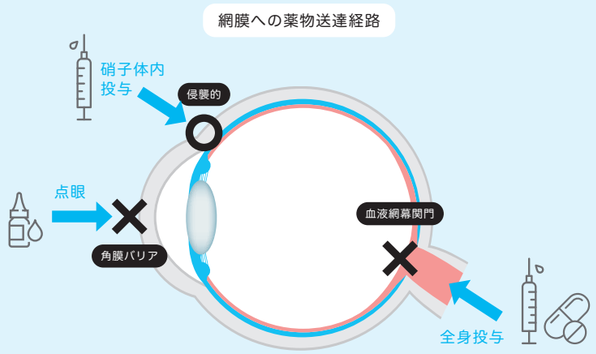
「これまで製剤学は女性研究者が少ない分野でしたが、最近は徐々に増えつつあります」と近年の傾向を語った高島准教授。中でも東京薬科大学で学び、研究者を志す若い女性たちにとって、高島准教授はロールモデルであり、さまざまなことを相談できる良きメンターでもある。そうした後進に向け、高島准教授はこう締めくくった。「核酸医薬品は世界で未だ十数品目しかなく、抗体医薬品に続き、今後、多くの核酸医薬品が創出されると思います。従来の低分子医薬品とは異なる幅広い知識や技術が新たに必要となります。希少疾患を含む様々な疾患を克服するための製剤化研究や、最適なDDSキャリアの構築とその作用メカニズムの解明など、アカデミアでしかできない研究に取り組めるのが、やりがいです。自分自身の興味をとことん追求できる。そんな研究の魅力を若い人たちに伝えていきたいと考えています」。

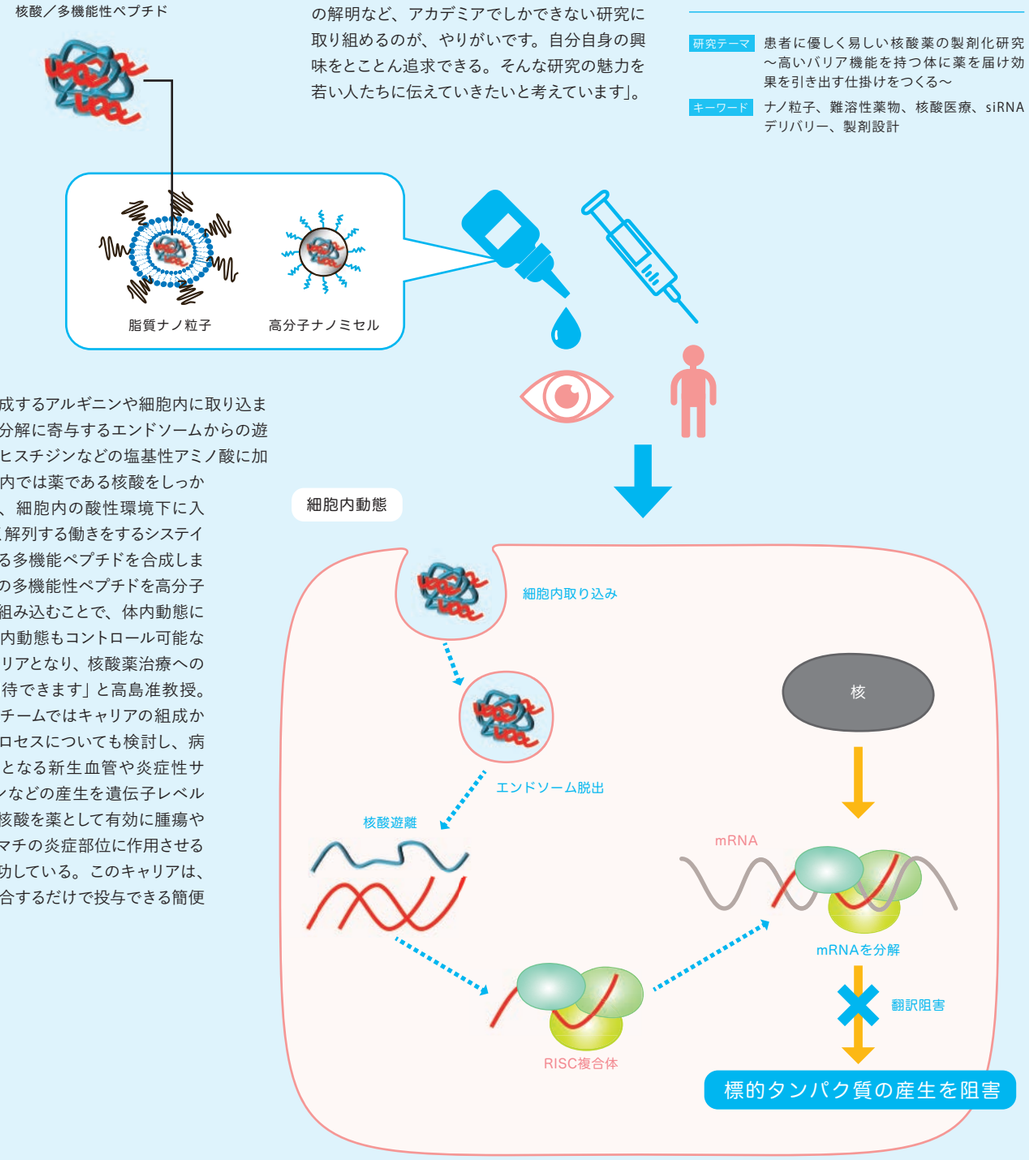
高島 由季 TAKASHIMA Yuuki

薬学部 医療薬物薬学科
製剤設計学教室
准教授 / 博士（薬学）


研究テーマ　患者に優しく易しい核酸薬の製剤化研究 ～高いバリア機能を持つ体に薬を届け効果を引き出す仕掛けをつくる～

キーワード　ナノ粒子、難溶性薬物、核酸医薬、siRNA デリバリー、製剤設計




RESEARCH STORY 04

# “こんな薬があったらいいのに”を“形”にする。

渡邉 一哉 Watanabe Kazuya

生命科学部 応用生命科学科
生命エネルギー工学研究室
教授 / 博士（理学）

研究テーマ 微生物を用いた発電と有用物質生産
キーワード メタン発酵、微生物電気合成、微生物燃料電池、発酵、メタン菌、発電菌

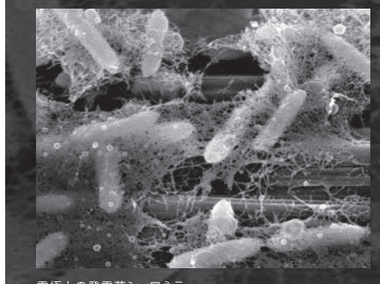
RESEARCH STORY 05

# 発電する微生物が生み出す次代のクリーンエネルギー 微生物燃料電池を開発する。

## 発電する微生物で燃料電池を開発

地球規模で環境・エネルギー問題が深刻化する現代、石油や石炭などの化石燃料や原子力に代わるクリーンなエネルギーとして、太陽光や風力、バイオマスなどの新たなエネルギー資源の活用が進んでいる。その中で近年関心が高まっているのが、バイオマスを燃料とする微生物燃料電池である。

微生物燃料電池は、微生物の代謝を利用して有機物を電気エネルギーに変換する装置のことだ。「発電する微生物の存在はおよそ100年前から知られていましたが、2000年代初め、シュワネラ菌に代表されるように、有機物を分解して発電する発電菌と呼ばれる微生物が発見されたことで、一気に研究が加速しました」。そう語る渡邉一哉教授は、いち早くこの微生物の活性に着目し、微生物燃料電池の研究で世界をけん引している。



電極上の発電菌シュワネラ

通常微生物は、有機物を酸化分解する際に電子を発生し、それを外界から取り入れた酸素に渡すことでエネルギーを得る（酸素呼吸）。酸素がなければ、当然電子を渡すことができず、エネルギーを取り出すことはできない。ところが発電菌は、有機物を分解する際に発生する電子を体外へ放出する機能を持っており、酸素がなくても有機物からエネルギーを取り出すことができる。渡邉教授はこの発電菌を利用した微生物燃料電池の開発に取り組んでいる。その用途として最も実用化に近づいているのが、生活排水や工業廃水などの汚水処理への適用だという。

## 省エネ汚水処理において実用化が迫る

「現在、下水処理場での汚水処理には、微生物を使った活性汚泥法が広く用いられています。この方法で使われる微生物は、汚水中の有機物を分解する際に酸素を必要とするため、処理には水中に酸素を送り込む曝気が必要です。この曝気は大量の電力を必要とする上に、電力供給が止まると処理できなくなるという問題を抱えています。発電菌を用いた微生物燃料電池なら、これらの課題を解決できます」と渡邉教授は語る。

教授らは、絶縁膜を挟んで負極と正極を一本化したカセット電極を作成し、汚水処理に適した微生物燃料電池を開発した。汚水の入った反応槽にカセットを挿入し、発電菌によって汚濁廃水の有機物を分解するとともに、微生物から放出された電子を負極で回収し、カセットを通じて正極に伝えて発電する仕組みだ。曝気に必要な電力量を削減できるだけでなく、発生したエネルギーを電気として取り出してしまうため微生物の増加も抑えられ、余剰汚泥の量も削減できる。

実験室では、活性汚泥法と同等の有機物の処理速度を確認しており、現在は、実用化に向け、企業でスケールアップの技術開発が進められている。早ければ数年以内に実用化される可能性もあるという。「全国の下水処理場で使われる電力量は、日本の総電力使用量の約1%にのぼるといわれています。私たちの開発した微生物燃料電池が取って代われば、社会にとってもインパクトのある省エネ効果を生み出せます」と渡邉教授は言う。

一方で微生物燃料電池は、発電装置としての活用も期待される。渡邉教授の実験室では、すでにバイオマス廃棄物を用いて1㎡あたり150 Wの発電効率を実現しており、今後は小型化や高効率化に向けた技術開発が必要になる。開発が進めば、生ごみや畜産廃棄物の処理と発電などへの利用が可能になる。

世界を見渡しても、いまだ微生物燃料電池が実用化された例はない。「日本では古くから発酵などに微生物が利用されてきました。微生物燃料電池研究の先進国はアメリカですが、私たちの研究が進めば、世界に先駆けて日本独自の微生物燃料電池を生み出すことも不可能ではありません」と渡邉教授は自信を見せる。

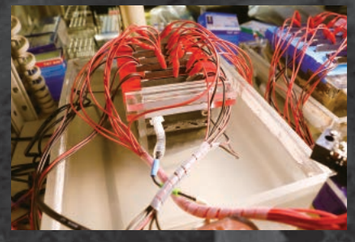
## 次世代の水素エネルギーを創る新たな微生物燃料電池を研究

さらに渡邉教授らの研究チームは、発電菌を応用し、水素をつくる研究を進めている。

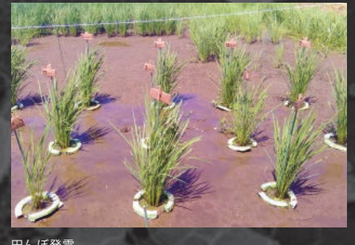
「発電菌が有機物を分解して発生させる電子を負極で回収し、正極でその電子と水素イオンを反応させて水素ガスを発生させる仕組みを構築しました」と渡邉教授。次世代エネルギーとして燃料電池自動車などへの水素の活用が期待される中、電極の材料や構造に検討を重ね、従来の装置に比べて約10倍の効率で水素を作れる装置の開発に成功している。

渡邉教授の研究室では、発電菌をはじめメタン発酵を行う微生物のゲノム解析を行い、その機能を解明することにも力を注いでいる。メカニズムが明らかになってこそ環境保全やエネルギー生産への応用展開にも新たな可能性が見えてくる。工業展開のベースとなる基礎研究も大学の役割だと考えているからだ。

有用な微生物の探索も継続している。千葉県野田市にある実験用の圃場では、稲の根圏土壌と水中に電極を指し、「田んぼ発電」を行い、未知の電流生成菌を発見しようとしている。「私たちの身近な土壌にも、まだ知られていないユニークな活性を持った微生物が数多くいると考えられています。新しい微生物が見つかる可能性は無限にあります」と渡邉教授。人類が目指す循環型社会の実現に貢献する研究成果に期待したい。



カセット電極



田んぼ発電

RESEARCH STORY 06

# 生命維持に関わる リン脂質代謝にフォーカスし 疾患のメカニズムを解き明かす。

## 生命の根幹を司る リン脂質代謝を研究

「多くの生物はたくさんの細胞で構成され、1つ1つの細胞が、細胞外からの『細胞を増殖する』『分化する』『ホルモンを分泌する』などのさまざまな指令を細胞内に伝えることで、協調して生命を維持しています。そうしたシグナル伝達系の一つにイノシトールリン脂質代謝があります。この代謝系は、細胞膜を構成するリン脂質を分解して細胞内のカルシウム濃度を制御することから、細胞の増殖・分化、受精や神経機能など生命の基本的な現象に深く関与しています。いわば生命の根幹を司る代謝系です」。そう説明するのは、イノシトールリン脂質をターゲットとして研究する深見希代子教授だ。教授は特に増殖や分化が盛んな皮膚や消化管などの上皮系組織に照準を絞るとともに、細胞増殖・分化の制御不全によって起こる上皮性がんの発生メカニズムも解明しようとしている。

「イノシトールリン脂質代謝では、ホスフォリパーゼ（PLC）という酵素がリン脂質の分解を促し、細胞内のカルシウム放出を制御しています」と深見教授。教授は、さまざまなタイプのPLCの遺伝子をマウスで操作することで、生理的作用を検証し、酵素の不全がもたらす疾患を明らかにしてきた。その一つにカルシウム動態が重要な役割を果たす受精に着目した研究がある。

受精は、精子の先体から放出されたプロテアーゼという酵素によって卵の透明帯が分解され、精子が通過する（精子先体反応）ことで可能になる。この時、卵ではカルシウムオシレーションと呼ばれるカルシウムの周期的な上昇が見られることが知られている。深見教授はPLCδ4の遺伝子を欠損させた（KO）マウスを作製し、検証を試みた。その結果、PLCδ4のKOマウスの精子はカルシウムオシレーションの異常により先体反応不全を起こし、雄性不妊になったことから、PLCδ4がカルシウム動態を制御することで受精に関与していることを突き止めた。

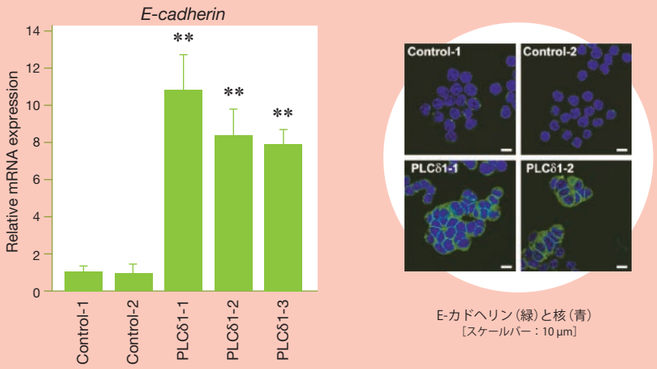
## 炎症性皮膚疾患の治療に 有望な新たな因子を発見

続いて深見教授は、PLCδ1が毛の形成に重要な役割を果たしていることも明らかにした。

「皮膚は毛、表皮、脂腺などで構成され、外部から細菌が入って感染するのを防いだり、体液を保持するといったバリアとして働く重要な組織です。幹細胞からの増殖と分化をひんぱんに繰り返すことで組織は常に新しく生まれ変わっています」と深見教授。PLCδ1が欠損したKOマウスを作製したところ、毛のないヌードマウスになったことから、PLCδ1が毛の形成に関わっていることを実証した。

さらに乾癬やアトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患にもPCLδ1が関与していることを確かめている。通常皮膚は、上皮細胞同士が強固に接着することでバリア機能を発揮しているが、乾癬やアトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患は、このバリア機能が失われることが原因の1つである。深見教授らは、表皮特異的にPLCδ1を欠損したKOマウスを作製。このマウスはバリア機能が失われ、ヒト尋常性乾癬に似た表現型を示すことを見出した。実際、尋常性乾癬患者の表皮でもPLCδ1が減少していることを確かめ、PLCδ1がヒトの尋常性乾癬の発症や悪化に関与していることを実証した。

深見教授の目標はこうした知見を乾癬やアトピー性皮膚炎に対する創薬に結びつけることだ。そのために薬の候補として有望な因子を見つけるだけでなく、その作用機序や分子メカニズムを解き明かすことも重視している。







E-カドヘリン（緑）と核（青）
［スケールバー：10μm］

**図1**：PLCδ1によってE-カドヘリンの発現が誘導される
PLCδ1遺伝子を人為的に導入すると、E-カドヘリンの発現が増加する（左図）。
細胞と細胞をつなぐ部分にもE-カドヘリンが増えている（右図）。

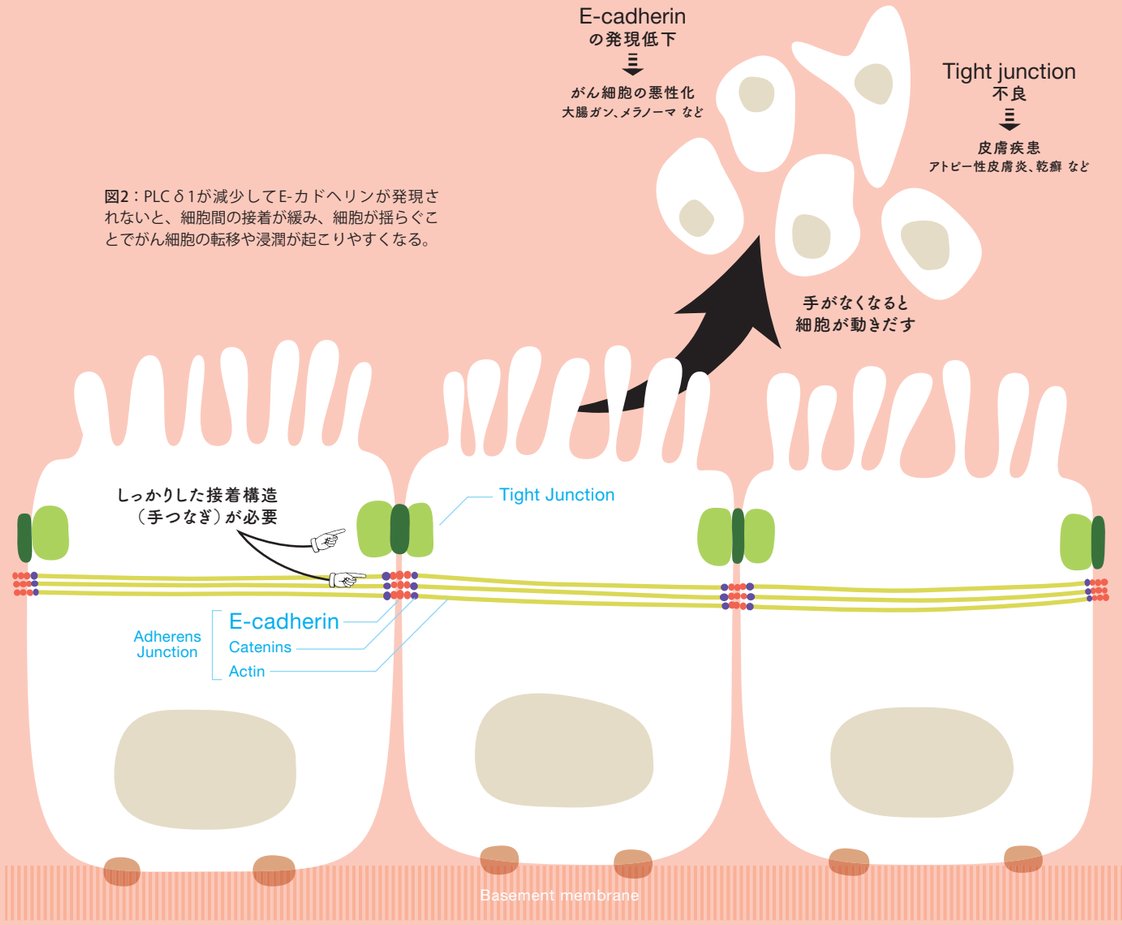



**図2**：PLCδ1が減少してE-カドヘリンが発現されないと、細胞間の接着が緩み、細胞が揺らぐことでがん細胞の転移や浸潤が起こりやすくなる。

## 大腸がん、メラノーマに関与する 因子を探索

一方、深見教授は、表皮と同じ上皮系組織の疾患である大腸がんでもPLCδ1の発現が低下していることに注目。PLCδ1が、細胞間接着に関係するE-カドヘリンというタンパク質の発現に関与していることを報告している。「E-カドヘリンは上皮細胞同士をつなげる接着剤の役割を果たしています。ところがPLCδ1が減少してE-カドヘリンが発現されないと細胞間の接着が緩み、細胞が揺らぐことでがん細胞の転移や浸潤が起こりやすくなります。このことからPLCδ1が、がん抑制遺伝子としても機能することを明らかにしました」と説明している。［図1・2］

最新の研究でも細胞間接着に焦点を当て、メラノーマなどの難治性がんの発生や悪性化、薬剤耐性に関わる新たな因子を見つけることに成功している。

「メラノーマの悪性化を促進する遺伝子をスクリーニングする中で見出したのが、ZIC5という遺伝子です。実験によってZIC5はヒト由来のメラノーマ組織で高発現することが判明。ZIC5がメラノーマ細胞の増殖や生存、移動、さらに薬物耐性を亢進させることを確かめました」と深見教授。「がん悪性化因子であるZIC5を見つけたことで、今後はこれをターゲットにしてZIC5の発現を抑える候補分子を探索し、新たな抗がん剤や抗体薬の開発につなげたい」と展望する。すでに製薬会社との共同開発が始まっているという。

深見 希代子 FUKAMI Kiyoko

生命科学部 生命医科学科
ゲノム病態医科学研究室
教授 / 医学博士

研究テーマ　細胞膜リン脂質の生理機能解析とその破綻に起因する疾患発症メカニズムの解明

キーワード　細胞の増殖・分化制御、創薬開発

# NEWS

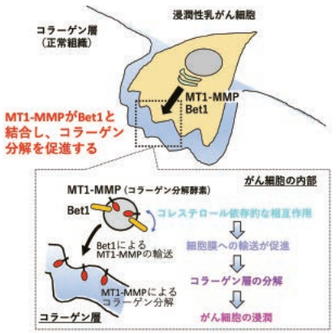
プレスリリース　生命科学部 井上弘樹講師

## がん細胞の浸潤・転移に働く仕組みの一端を解明～がん転移の新たな診断・治療法の開発に期待～

がんによる死因の90%は、がん細胞の浸潤・転移が関係しています。乳がんにおいても、転移の無い場合の5年生存率は99%ですが、転移すると27%に低下します。がん細胞の組織内の移動（浸潤）において中心的役割を果たすのはMT1-MMPとよばれる細胞膜に存在する酵素で、コラーゲンを分解して浸潤を助けます。細胞の中で作られたMT1-MMPが、どのようにして細胞膜まで輸送されるかはよく分かっていませんでした。

本学生命科学部分子細胞生物学研究室の井上弘樹講師の研究グループは、MT1-MMPがBet1とよばれる細胞内輸送に関わるタンパク質を利用して効率的に細胞膜まで運ばれていることを発見しました。Bet1は、通常、細胞膜への輸送に関わっていませんが、MT1-MMPと相互作用することで、細胞膜への輸送を仲介するようになります。つまり、MT1-MMPはBet1の機能をハイジャックして自らの輸送に役立てているのです。本研究をさらに進めることで、がん転移の診断・治療法の開発につながることが期待されます。

本研究は公益財団法人佐々木研究所の山口英樹博士との共同研究で、この成果は2019年9月13日発行の米国科学誌「Journal of Cell Biology」に掲載されました。




プレスリリース　生命科学部 柳茂教授

## 異常タンパク質の蓄積が引き起こす細胞死をミトコンドリアが抑制する機構を解明：ミトコンドリアを標的にした新たな加齢性疾患の治療戦略を提唱

小胞体で異常なタンパク質が蓄積することによって引き起こされる現象は、小胞体ストレスと呼ばれ、アルツハイマー病等の神経変性疾患、炎症や癌等の加齢性疾患に関与することが報告されています。生命科学部の武田啓佑研究員、柳茂教授らのグループは、小胞体ストレスにおいて、ミトコンドリアと小胞体の連携的なシグナル調節が細胞の生と死を決定することを解明しました。小胞体でのタンパク質合成に異常が生じると、細胞はそのストレスを解消しようと試みますが、あるポイントを境に、自発的な細胞死を選択します。老化はこのストレス感受性を高めてしまうので、小胞体ストレスによる細胞死が高頻度で発生し、老化関連疾患の発症へ至ると考えられます。これまでに、小胞体ストレス時の細胞死スイッチが小胞体センサー分子であるIRE1αによって行われることは知られていましたが、そのメカニズムは不明でした。本研究では、IRE1αに、制御シグナルであるユビキチン鎖を付加することでその細胞死スイッチを回避していること、さらにユビキチン鎖が直接ストレスを受けている小胞体ではなく、ミトコンドリアを介して発信されることを明らかにしました。その中心的な役割を担うのがミトコンドリア膜上の酵素MITOLです。MITOLはミトコンドリアと小胞体の膜接触を足場として、IRE1αと結合し、細胞死スイッチを抑制するユビキチン鎖シグナルを付加します。そのため、小胞体が急なストレス状態に転じても、細胞死は起こりません。しかしながら、ストレスが慢性化すると、MITOLによるIRE1αの抑制がはずれて、細胞死へと移行してしまいます。今回発見されたこの仕組みは、神経変性疾患をはじめとした老化疾患において、ミトコンドリア活性化を基盤とした新しい治療戦略につながる大きな発見です。

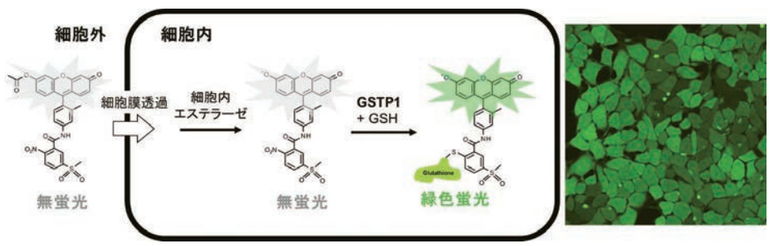
本研究成果は欧州科学誌「EMBO Journal」に掲載されました。

TOPICS

## 2019年9月、藤川雄太助教（生命科学部分子生物化学研究室）の研究成果に基づき、フナコシ株式会社より「GSTP1 Green」が販売開始されました

GSTP1 Greenは、がん細胞で発現が亢進している酵素の一つPi-class Glutathione S-Transferase（GSTP1）の酵素活性を生きた細胞で観察できる蛍光プローブです。GSTP1は解毒作用をもつGlutathione S-Transferase（GST）ファミリーのメンバーのひとつであり、抗がん剤などの薬剤耐性の主たる原因因子として注目されています。そのためGSTP1特異的な酵素活性測定方法が期待されていました。

GSTP1 Greenは広範なGSTファミリーのうちGSTP1特異性があり，反応を受けることで強い緑色蛍光を発する分子となります。これによってGSTP1を捉えることができます。特に細胞を分子レベルで可視化することのできる蛍光イメージングにおいて、蛍光強度からGSTP1活性を相対定量できます。GSTP1はがん化プロセスや薬剤耐性と密接な関係が報告されることから、その機能解析や阻害剤探索などに有用です。










## 2019年度 科学研究助成事業採択状況

文部科学省科学研究助成事業（科研費）は、基礎から応用までのあらゆる独創的・先駆的な「学術研究」（研究者の自由な発想に基づく研究）を対象とした研究活動における主たる競争的研究資金です。本学の今年度の交付内定件数は90件でした（5月30日現在）。配分額（直接経費のみ）は2億円超となり、薬学・生命科学の2学部からなる私立大学としては高額の配分と言えます。朝日新聞出版「大学ランキング2020」によると、教員1人当たりの配分金額（2018年度）は約203万円となり、国公私立大学中32位、私立大学中3位と私立大学で有数の研究力を誇ります。また、その他省庁の競争的研究資金等の採択状況は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構等から、約9千万円超（間接経費含む）の補助金が内定しています（5月30日現在）。

外部資金獲得は研究者としての基本的資質の評価に繋がるので、毎年、各研究室の研究者は、これらの競争的研究資金等の獲得に多大な努力を払っております。採択数および金額は、研究者個人のみならず、大学・学部－学科および各研究室の「研究力」の指標になります。

| | | 応募件数※1 | 新規案件採択件数 | 採択率※2 | 採択総数（件）※3 | 教員数※4 | 教員1人当たりの応募件数（件） | 教員1人当たりの採択件数（件）※5 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 薬学部 | 2015年度 | 57 | 18 | 31.6% | 43 | 146 | 0.39 | 0.29 |
| | 2016年度 | 62 | 17 | 27.4% | 50 | 145 | 0.43 | 0.34 |
| | 2017年度 | 67 | 15 | 22.4% | 52 | 146 | 0.46 | 0.36 |
| | 2018年度 | 60 | 20 | 33.3% | 52 | 140 | 0.43 | 0.37 |
| | 2019年度 | 53 | 18 | 34.0% | 49 | 136 | 0.39 | 0.36 |
| 生命科学部 | 2015年度 | 47 | 23 | 48.9% | 48 | 65 | 0.72 | 0.74 |
| | 2016年度 | 50 | 13 | 26.0% | 40 | 64 | 0.78 | 0.63 |
| | 2017年度 | 58 | 16 | 27.6% | 39 | 63 | 0.92 | 0.62 |
| | 2018年度 | 49 | 13 | 26.5% | 42 | 62 | 0.79 | 0.68 |
| | 2019年度 | 43 | 12 | 27.9% | 42 | 63 | 0.68 | 0.67 |

※1 以下の種目を含む：新学術領域研究、基礎研究、特定領域研究、挑戦的萌芽研究、若手研究、特別研究員奨励費。 継続案件については未算入。 ※25年間の平均採択率：薬学部29.4%、生命科学部31.2% ※3 総採択数＝新規採択＋継続分 ※4 嘱託職員は除く ※5 教員一人当たりの採択数＝採択総数÷教員数

私立大学研究ブランディング事業　取り組みのご紹介

## 「健康社会の実現に向けた創薬科学の展開と人材育成」

本学は、私立大学研究ブランディング事業 世界展開型に採択されております。本事業は、大学の特色ある研究を基軸として、全学的な独自色を大きく打ち出す取組を行う私立大学・私立短期大学に対し、文部科学省が重点的に支援するものです。

### 医薬品開発におけるアカデミア創薬の意義

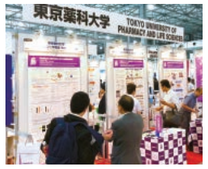
医薬品開発は人々の健康に貢献することに加えて、産業として、わが国の経済に大きく貢献をしています。しかし、近年、新薬開発の難易度は高くなっており、国際的な競争が激化しています。新薬の開発には多額の投資が必要であり、そのことが製薬企業による開発対象疾病の選択に影響しています。また、限られた資金の効率的利用のために創薬基礎研究からの撤退、開発研究へのシフトを余儀なくさせられており、一つの企業が、新薬を基礎研究の段階から創り上げていくことが難しくなっています。一方、社会では新たな治療薬の開発を必要とする疾病は数多く、切望する患者が大勢おります。そこで、基礎研究を得意とする大学などのアカデミアが企業の医薬品開発に応えられる新薬の原石を発見し、医薬品候補化合物まで磨き上げることが必要になってきました。これは、これからの21世紀の日本の医薬開発を支え発展させる上で本当に重要なことであり、この分野で東京薬科大学が果たせる役割は大きいと考えています。

＊詳細はこちらをご覧ください。https://toyaku-branding.jp/

展示会出展報告

### 創薬・製剤研究を支援するための研究機器・試薬・設備・サービスに特化した展示会「ファーマラボ EXPO 医薬品 研究開発展」に出展

7月3日～5日、東京ビックサイト青海展示棟において「ファーマラボ EXPO－［医薬品］研究開発展」（主催：リード エグジビション ジャパン株式会社）が開催されました。本学からは3名の研究者が出展し、林良雄教授「筋肉疾患および遺伝性疾患に対する治療薬創製研究」、佐藤隆教授「皮膚バリア機能と光老化機構の解明と新規医薬品・化粧品の開発基礎研究」、吉川大和准教授「基底膜分子・ラミニンの機能解明からバイオマテリアルの創製へ」の研究成果を紹介しました。




### 持続可能な社会の実現に向けて「エコプロ2019」に出展

12月5日～7日、東京ビックサイトにおいて「エコプロ2019 第21回」（主催：一般社団法人 産業環境管理協会、日本経済新聞社）が開催されました。本学からは、生命科学部 応用生命科学科の3研究室が参加し、「土の中に住む微生物の発電」、「植物の二酸化炭素吸収量測定」、「微細藻類の再生可能エネルギーへの利用」について研究内容をポスターで紹介しました。ほかにも、微生物によるパケツ稲での発電実験や、食用可能な藻類イシクラゲ等の展示を行いました。

### アジア最大級のバイオイベント「Bio Japan」に出展

10月9日～11日、パシフィコ横浜において「BioJapan 2019」が開催されました。本学からは、伊藤昭博教授「創薬研究から見出されたリジン長鎖アシル化修飾の新規機能と新たな創薬研究の展開」の研究成果を紹介。プレゼンテーションのほか、ブースでのシーズ紹介を行いました。

### 農林水産・食品分野などの最新の研究成果を展示「アグリビジネス創出フェア2019」に出展

11月20日～22日、東京ビックサイトにおいて「アグリビジネス創出フェア2019」（主催：農林水産省）が開催されました。本学からは、小谷明准教授「日本酒のアミノ酸度を手軽に測れるセンサの開発」の研究成果を紹介しました。

COLUMN 東薬植物記 #01

# 美しいトリカブト 毒と薬

三宅 克典

美しい花には棘がある、よく知られたことわざですが、実際には棘にとどまらず毒があるものも多くあります。毒薬変じて薬となるとはよく言ったもので、毒は生理活性が高く、利用法によっては薬になるものが多くあります。今回の題材である美しい花のトリカブトはまさに典型例です。

トリカブトという名前の植物は存在せず、一般的にはキンポウゲ科トリカブト属の植物のことを指します。本属の植物の多くに見られる特徴として、地下部のいわゆる親芋に相当する塊根（母根）から新たな塊根（子根）ができ、それが次の年の母根になるというサイクルの擬似一年草であることがあげられます。

一方、トリカブトといえば毒草という印象があるかもしれませんが、事実、非常に毒性が高いアコニチンなどのアコニチン系アルカロイドを植物全体に含有しています。その塊根（子根）は附子（ブシ）とよばれる生薬にされますが、そのままでは作用が強すぎるため、一般には、安全に用いるために加工を施します。古くは木灰や石灰をまぶしたり塩漬けにしたりしていましたが、現在は高圧釜で加圧加熱をするのが普通です。この加熱によりアコニチンなどは毒性の低い化合物に変換されます。附子にはこれら有毒成分の含量の上限が規定されているため、過度の心配は無用です。

附子は鎮痛・強心・新陳代謝機能亢進・利尿などの薬効で知られる生薬で、八味地黄丸・真武湯などの漢方薬に配合されます。また、体を温める作用が強く、冷えを伴う症状を対象にした漢方薬に用いられます。

ただし、減毒されているといえ作用の強い生薬ですから、附子を含む漢方薬は専門家の指導の下で安全に利用するのが良いでしょう。また、附子にはドーピング規制物質のヒゲナミンという化合物が含まれていますので、アスリートの方は附子を含有する漢方薬にご注意ください。

**三宅 克典**　薬学部 医療薬物薬学科 薬用植物園　講師 / 博士（薬学）　研究課題：薬用植物園における植物の展示法／日本の植物のエキスライブラリ化／生薬麻黄の原料のマオウ属植物の栽培　キーワード：薬物資源、分類学、栽培、熱帯林植物産天然物、エフェドリン、塩基配列、Ephedra、抗がん剤候、麻黄、多様性



COLUMN 若手研究者コラム #01

# 研究の「楽しい」を じっくり紐解いてみる

藤川 雄太

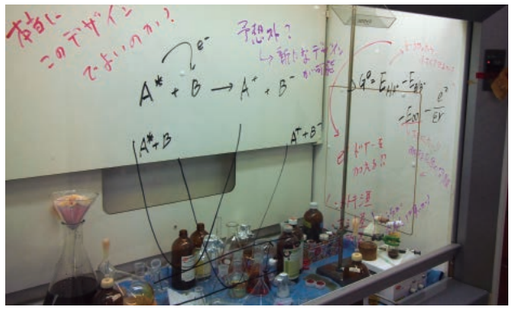
コラムの依頼を受けて、はてどのようなことを書こうかと思い悩むが、良い機会だと思い、助教という職位は気にせずに、日頃考えていることを綴ろうと考えた。

僕は東京薬科大学に着任して7年になるが、これまで生きた細胞で蛍光観察を行うための道具となる分子「蛍光プローブ」の開発をメインに進めてきた。着任当初から紆余曲折を経ながらも、つい先日念願叶って市販化に至った（18ページ参照）。この研究を行う過程で学ぶことはただただ多かった。例えば分子のデザイン1つとっても、僕自身が思っていた化合物が機能せず、一緒に研究を行ってくれる学生が、（裏実験＊をこっそり行っており）僕の想定を超えた実験にトライしてくれたことが大きなブレイクスルーとなった。恐らくこの学生さんは、「先生や上の立場の人が言うことが絶対ではないこと」と、「自分自身が疑問に思ったことを（上司の意向に反してでも）確かめようとすることの大切さ」を学んだに違いない。僕自身はある面から考えると指導教員としては頼りないのかもしれないが、学生さんが生きていく上で重要な点の学びに貢献できたと考えれば、幸いである。世の中、教師か反面教師しかいない。僕の母の言葉である。

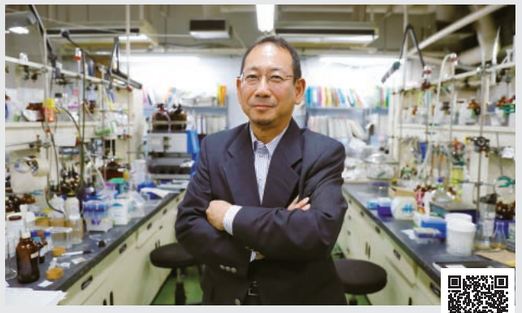
研究を生業としていない友人などから、なぜ研究をやっているのか？と聞かれることがある。これまではただ「新しいことにチャレンジできることが楽しい」と答えていたが、この「楽しい」という言葉の定義をじっくり紐解いてみた。これは「予想外が多くあるから楽しい」ということではないかと思う。すなわち、学生さん自身が伝えてくれる考えであっても、研究の過程で起こる現象であっても、共通なのは僕自身だけでは思いつきもしないことが世界にはたくさんあるという実感である。それは、自分が考えている世界がいかに自分の思い込みやバイアスに満ちたものかを知ることとと同義であるようにも思う。このような経験を通して、自分自身もっと謙虚にならなければと思う。

正解のない議論を学生さんたちとよくするが、そのときに「なぜ勉強するのか?」といったことが話題になる。僕自身の考える見解は、「いくら勉強しても知らないことがたくさんある。」という、ソクラテスの「無知の知」のようなものを実感するためではないかと考えている。そう考えると学生の学びをサポートする立場の教員といいつつ、最も学びの機会を与えられているのは教員自身ではないかということに気づくのである。

＊裏実験：指導教員に黙ってこっそり行う実験のこと。学生の自立の一歩と捉え、気づいていても気づかないふりをすることが多い。



**藤川 雄太**　生命科学部 分子生命科学科 分子生物化学研究室　助教 / 博士（薬学）　研究課題：細胞内レドックス関連因子検出法の開発およびその応用　キーワード：レドックス、スクリーニング、バイオイメージング、蛍光イメージング



**林 良雄** HAYASHI Yoshio

薬学部 医療衛生薬学科 薬品化学教室　教授 / 薬学博士

1983年に東京薬科大学・薬学部を卒業後、京都大学大学院薬学研究科修士課程（薬品製造学）に進学し、博士後期課程を中退。1986年よりカルピス工業（株）にて勤務。その後、新日本製鐵（株）先端技術研究所、1999年より京都薬科大学・薬学部の講師、及び同助教授を経て、2007年より現職。

**山内 淳司** YAMAUCHI Junji

生命科学部 分子生命科学科 分子神経科学研究室　教授 / 博士（理学）

1997年 東京工業大学大学院生命理工学研究科修了
2001年 奈良先端科学技術大学院大学助手
2003年 スタンフォード大学医学部客員助教授
2005年 国立成育医療研究センター研究所室長
2016年より現職

**深見 希代子** FUKAMI Kiyoko

生命科学部 生命医科学科 ゲノム病態医科学研究室　教授 / 医学博士

1978年 岐阜薬科大学薬学部卒業後、慶応大学医学部薬局試験研究室
1985年 東京都老人総合研究所助手
1992年 東京大学医科学研究所助手、講師を経て2002年より同助教授
2003年 猿橋賞受賞
2003年より現職

**高島 由季** TAKASHIMA Yuuki

薬学部 医療薬物薬学科 製剤設計学教室　准教授 / 博士（薬学）

東京薬科大学卒業。2002年に博士（薬学）学位を取得。
2008-2009年 ヘルシンキ大学客員研究員。
東京薬科大学薬学部の助手、講師を経て2009年より准教授。現在に至る。

**降幡 知巳** FURIHATA Tomomi

薬学部 医療薬学科 個別化薬物治療学教室　教授 / 博士（薬学）

2001年 千葉大学薬学部卒業 2005年千葉大学医学薬学府博士課程修了
2005年 千葉大学薬学部助手を経て2007年より同助教
2015年 日本薬物動態学会奨励賞を受賞
2016年 千葉大学医学部助教を経て2017年より同講師
2019年より現職

**渡邉 一哉** Watanabe Kazuya

生命科学部 応用生命科学科 生命エネルギー工学研究室　教授 / 博士（理学）

東京工業大学卒業後、海洋バイオテクノロジー研究所、東京大学先端研究所を経て2011年より現職

編集後記

本号は東京薬科大学研究広報誌の創刊号です。2020年度からは、年2回の発刊を予定しています。高校生以上に読んでいただけること、研究の意義を社会との接続から発信するというコンセプトの元に、編集を行いました。東京薬科大学には、多くの独創的な研究が存在しています。これらの研究を社会に向けて発信することが本広報誌の役割です。本号は「大学と研究」という、大きなテーマとなりましたが、次号からは、個別のテーマを設けて、発刊していきます。是非、次号も手に取ってお読みください。