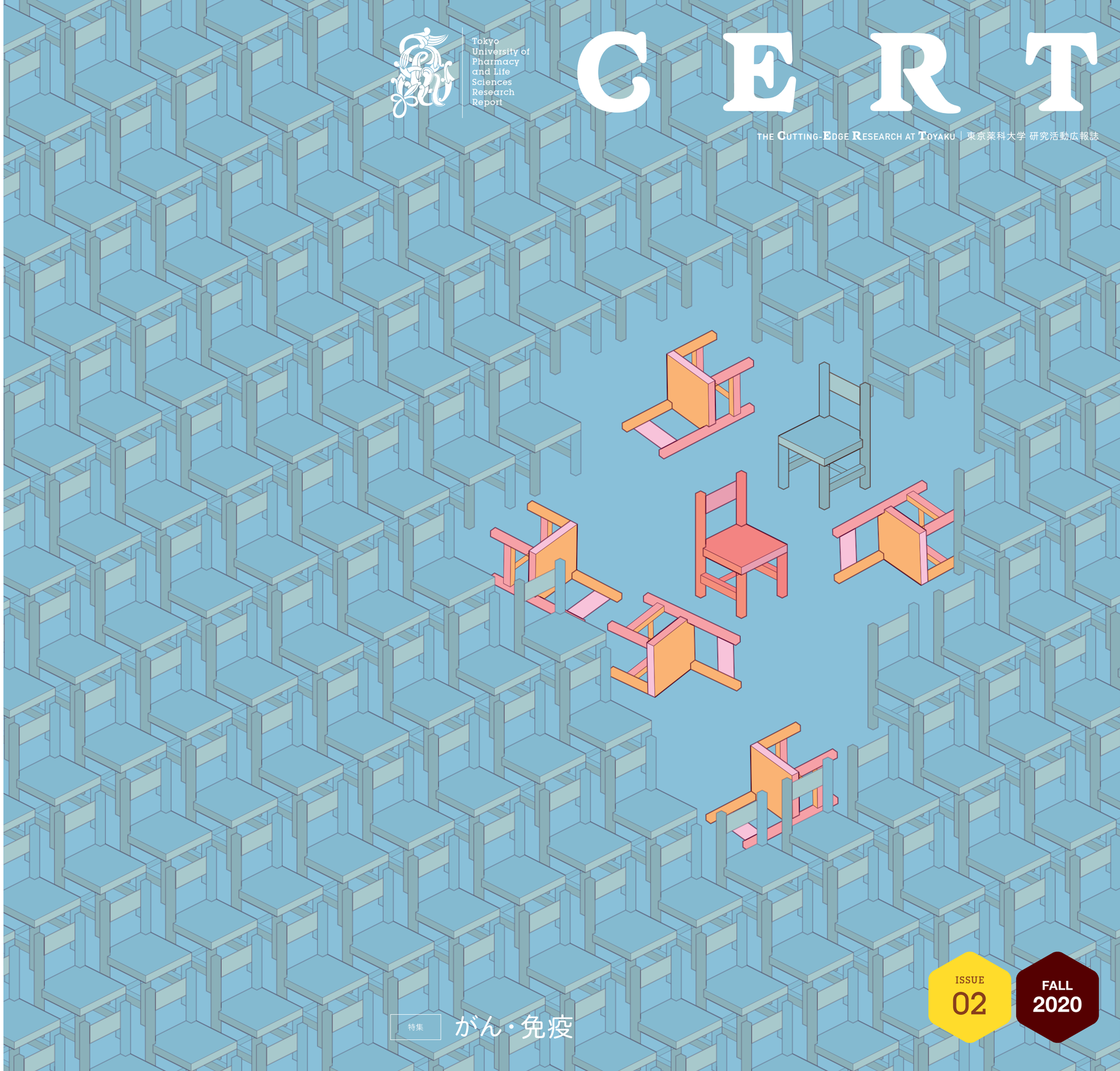
Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences Research Report

CERT

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



特集 がん・免疫

ISSUE 02

FALL 2020

東京薬科大学
Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences
東京薬科大学 イノベーション推進センター
〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1 TEL：042-676-7306
https://www.toyaku.ac.jp/research/

東京薬科大学 研究活動広報誌 CERT
Issue 2 Fall 2020

特集：がん・免疫

Table of Contents

02 STORY #1
死細胞のゴミ掃除屋マクロファージの
免疫制御機構を解き明かす
田中 正人（生命科学部 生命医科学科 免疫制御学研究室 教授）

04 STORY #2
感染症やアレルギーの根治治療の
カギを握る免疫反応を追究する
安達 禎之（薬学部 医療衛生薬学科 免疫学教室 准教授）

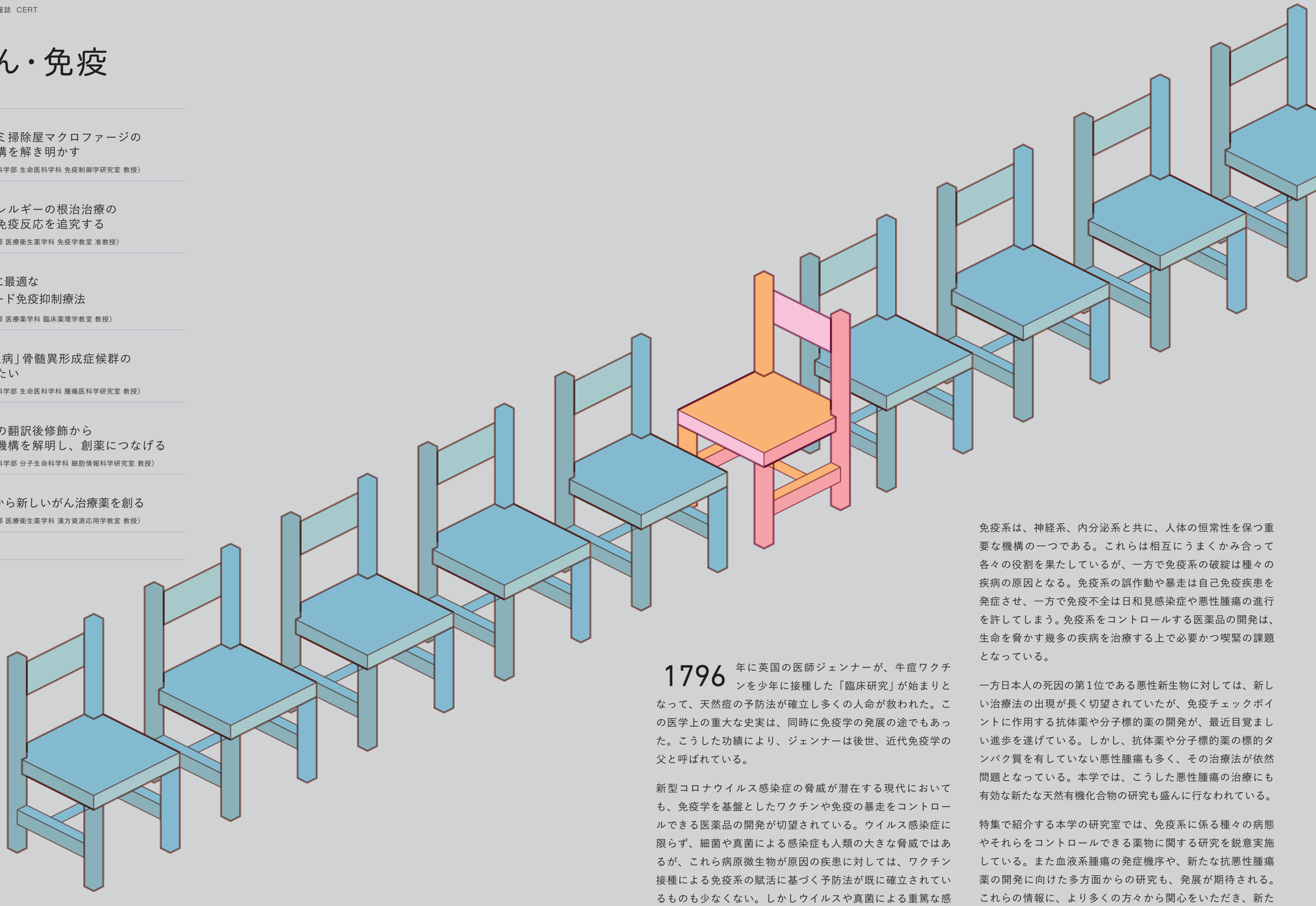
06 STORY #3
一人ひとりに最適な
テーラーメード免疫抑制療法
平野 俊彦（薬学部 医療薬学科 臨床薬理学教室 教授）

08 STORY #4
「第二の白血病」骨髄異形成症候群の
患者を治したい
原田 浩徳（生命科学部 生命医科学科 腫瘍医科学研究室 教授）

10 STORY #5
タンパク質の翻訳後修飾から
生命の調節機構を解明し、創薬につなげる
伊藤 昭博（生命科学部 分子生命科学科 細胞情報科学研究室 教授）

12 STORY #6
観賞用植物から新しいがん治療薬を創る
三巻 祥浩（薬学部 医療衛生薬学科 漢方資源応用学教室 教授）

14 NEWS/COLUMN



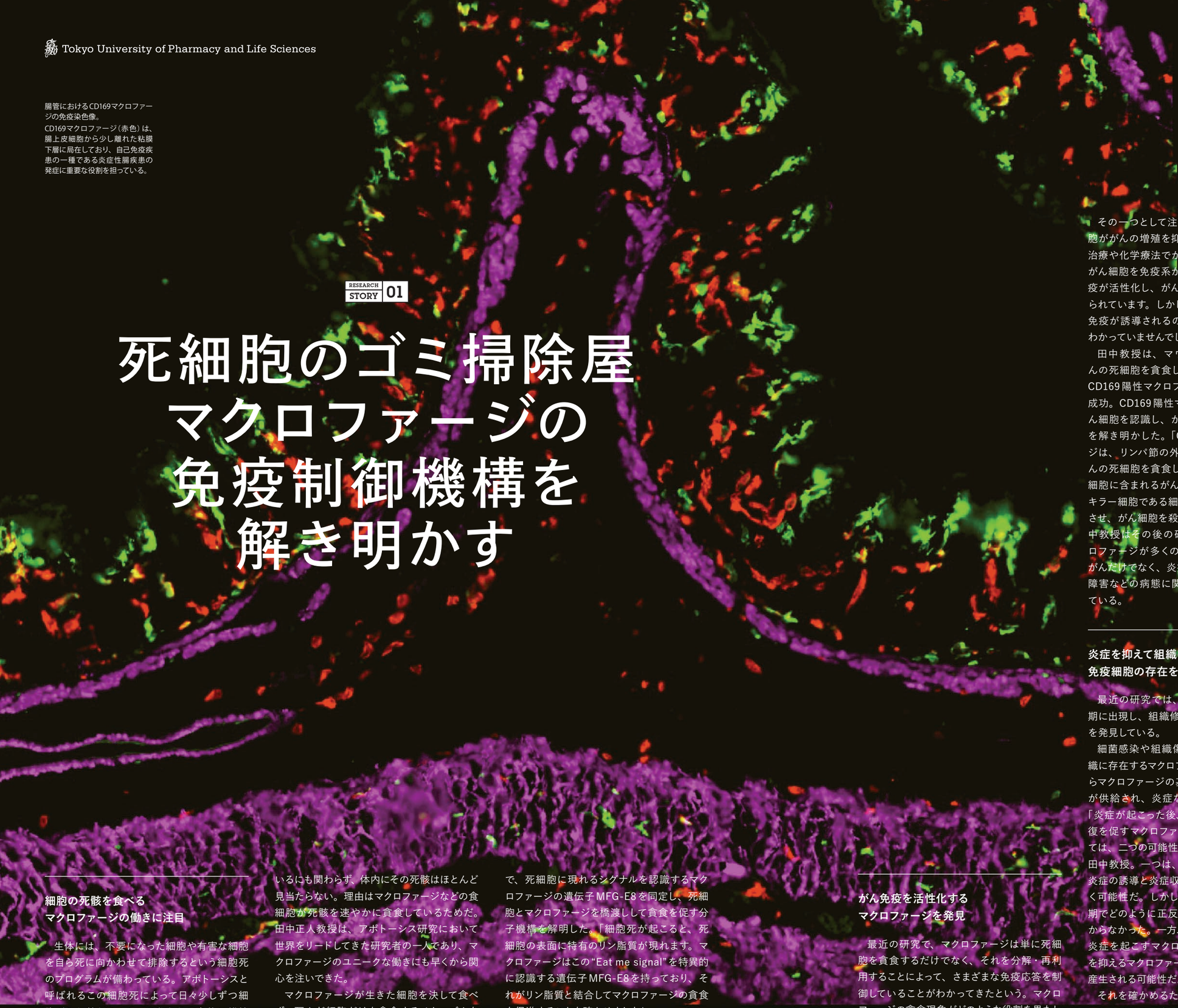
1796年に英国の医師ジェンナーが、牛痘ワクチンを少年に接種した「臨床研究」が始まりとなって、天然痘の予防法が確立し多くの人命が救われた。この医学上の重大な史実は、同時に免疫学の発展の途でもあった。こうした功績により、ジェンナーは後世、近代免疫学の父と呼ばれている。

新型コロナウイルス感染症の脅威が潜在する現代においても、免疫学を基盤としたワクチンや免疫の暴走をコントロールできる医薬品の開発が切望されている。ウイルス感染症に限らず、細菌や真菌による感染症も人類の大きな脅威ではあるが、これら病原微生物が原因の疾患に対しては、ワクチン接種による免疫系の賦活に基づく予防法が既に確立されているものも少なくない。しかしウイルスや真菌による重篤な感染症の予防法は今なお十分ではなく、今後さらに開発が望まれている。

免疫系は、神経系、内分泌系と共に、人体の恒常性を保つ重要な機構の一つである。これらは相互にうまくかみ合って各々の役割を果たしているが、一方で免疫系の破綻は種々の疾病の原因となる。免疫系の誤作動や暴走は自己免疫疾患を発症させ、一方で免疫不全は日和見感染症や悪性腫瘍の進行を許してしまう。免疫系をコントロールする医薬品の開発は、生命を脅かす幾多の疾病を治療する上で必要かつ喫緊の課題となっている。

一方日本人の死因の第1位である悪性新生物に対しては、新しい治療法の出現が長く切望されていたが、免疫チェックポイントに作用する抗体薬や分子標的薬の開発が、最近目覚ましい進歩を遂げている。しかし、抗体薬や分子標的薬の標的タンパク質を有していない悪性腫瘍も多く、その治療法が依然問題となっている。本学では、こうした悪性腫瘍の治療にも有効な新たな天然有機化合物の研究も盛んに行なわれている。

特集で紹介する本学の研究室では、免疫系に係る種々の病態やそれらをコントロールできる薬物に関する研究を鋭意実施している。また血液系腫瘍の発症機序や、新たな抗悪性腫瘍薬の開発に向けた多方面からの研究も、発展が期待される。これらの情報に、より多くの方々から関心をいただき、新たな難治疾患治療法や治療薬の開発に向けた共同研究へと結びついていくことを願う。



腸管におけるCD169マクロファージの免疫染色像。
CD169マクロファージ（赤色）は、腸上皮細胞から少し離れた粘膜下層に局在しており、自己免疫疾患の一種である炎症性腸疾患の発症に重要な役割を担っている。

RESEARCH STORY 01

死細胞のゴミ掃除屋 マクロファージの免疫制御機構を解き明かす

細胞の死骸を食べる マクロファージの働きに注目

生体には、不要になった細胞や有害な細胞を自ら死に向かわせて排除するという細胞死のプログラムが備わっている。アポトーシスと呼ばれるこの細胞死によって日々少しずつ細胞が入れ替わることで、私たちの身体は維持されているのだ。

しかし毎日約3000億個もの細胞が死んでいるにも関わらず、体内にその死骸はほとんど見当たらない。理由はマクロファージなどの食細胞が死骸を速やかに貪食しているためだ。田中正人教授は、アポトーシス研究において世界をリードしてきた研究者の一人であり、マクロファージのユニークな働きにも早くから関心を注いできた。

マクロファージが生きた細胞を決して食べず、死んだ細胞だけを貪食するメカニズムを明らかにしたのも、研究成果の一つだ。田中教授は大阪大学の長田重一教授の研究室で、死細胞に現れるシグナルを認識するマクロファージの遺伝子MFG-E8を同定し、死細胞とマクロファージを橋渡しして貪食を促す分子機構を解明した。「細胞死が起こると、死細胞の表面に特有のリン脂質が現れます。マクロファージはこの“Eat me signal”を特異的に認識する遺伝子MFG-E8を持っており、それがリン脂質と結合してマクロファージの貪食を促進することを確かめました」。

がん免疫を活性化する マクロファージを発見

最近の研究で、マクロファージは単に死細胞を貪食するだけでなく、それを分解・再利用することによって、さまざまな免疫応答を制御していることがわかってきたという。マクロファージの貪食現象がどのような役割を果たしているのか、田中教授は明らかにしようとしている。

その一つとして注目するのが、がんの死細胞ががんの増殖を抑制する現象だ。「放射線治療や化学療法でがん細胞を殺すと、死んだがん細胞を免疫系が認識してがんに対する免疫が活性化し、がんの増殖を抑えることが知られています。しかしどのような仕組みでがん免疫が誘導されるのか、詳しいメカニズムはわかっていませんでした」。

田中教授は、マウスを使った実験で、がんの死細胞を貪食してがん免疫を活性化するCD169陽性マクロファージを同定することに成功。CD169陽性マクロファージが死んだがん細胞を認識し、がん細胞を殺すメカニズムを解き明かした。「CD169陽性マクロファージは、リンパ節の外側で待ち構えていて、がんの死細胞を貪食します。その際、食べた死細胞に含まれるがん抗原を提示して、がんのキラー細胞である細胞傷害性T細胞を活性化させ、がん細胞を殺すという仕組みです」。田中教授はその後の研究で、CD169陽性マクロファージが多くの組織で免疫制御を司り、がんだけでなく、炎症性腸疾患や虚血性臓器障害などの病態に関与していることも確かめている。

炎症を抑えて組織の修復を促す 免疫細胞の存在を初めて実証

最近の研究では、炎症や組織傷害の回復期に出現し、組織修復を促す新しい免疫細胞を発見している。

細菌感染や組織傷害を負うと、もともと組織に存在するマクロファージに加えて、骨髄からマクロファージの基になる血球細胞（単球）が供給され、炎症などの免疫応答を起こす。「炎症が起こった後、炎症を抑えて組織の修復を促すマクロファージや単球の由来については、二つの可能性が指摘されてきました」と田中教授。一つは、同一のマクロファージが炎症の誘導と炎症収束・組織修復の両方に働く可能性だ。しかし同じ細胞が急性期と回復期でどのように正反対の働きをするのかはわからなかった。一方、田中教授が考えたのは、炎症を起こすマクロファージとは別に、炎症を抑えるマクロファージの基（単球）が骨髄で産生される可能性だ。

それを確かめるために田中教授が着目したのは、Ym1というタンパク分子だった。Ym1は炎症収束や組織修復を担うマクロファージに発現することが報告されているため、これをマーカーとして利用しようと考えたのだ。そこでYm1を発現する細胞（Ym1陽性単球）を蛍光標識したマウスを作製し、追跡を試みた。

「全身炎症を引き起こすLPSというリポ多糖を投与したマウスのYm1陽性単球の動態を解析すると、LPSを投与してから炎症がピークを迎えるまでの2～24時間は、Ym1陽性単球数にほとんど変化はありませんでした。ところが炎症が収まり、回復していく48時間後、Ym1陽性単球の数が爆発的に増えたのです」。この細胞数の増加は、単球が産生される骨髄でも見られたことから、Ym1陽性単球は、炎症の回復期に骨髄で増産されたものだとわかる。このような組織を修復する単球の存在を証明したのは、田中教授の研究が初めてだった。つまり同じマクロファージが働きを変えるのではなく、急性期と回復期で骨髄から異なる細胞が産生されるという田中教授の仮説が裏づけられたわけだ。さらに教授は、大腸炎の腸管局所炎症モデルを用いた実験でも、Ym1陽性単球が同様の機能を果たすことを示す結果を得ている。

Ym1陽性単球を効率よく増やすことができれば、傷害を受けた臓器の修復を促進する治療薬を開発できるかもしれない。また反対に、がんなどの悪性腫瘍の組織修復プロセスを妨げられる可能性も出てくる。田中教授はこうしたさまざまな免疫制御機構を解明し、がんや自己免疫疾患の治療に役立つ創薬につなげようとしている。

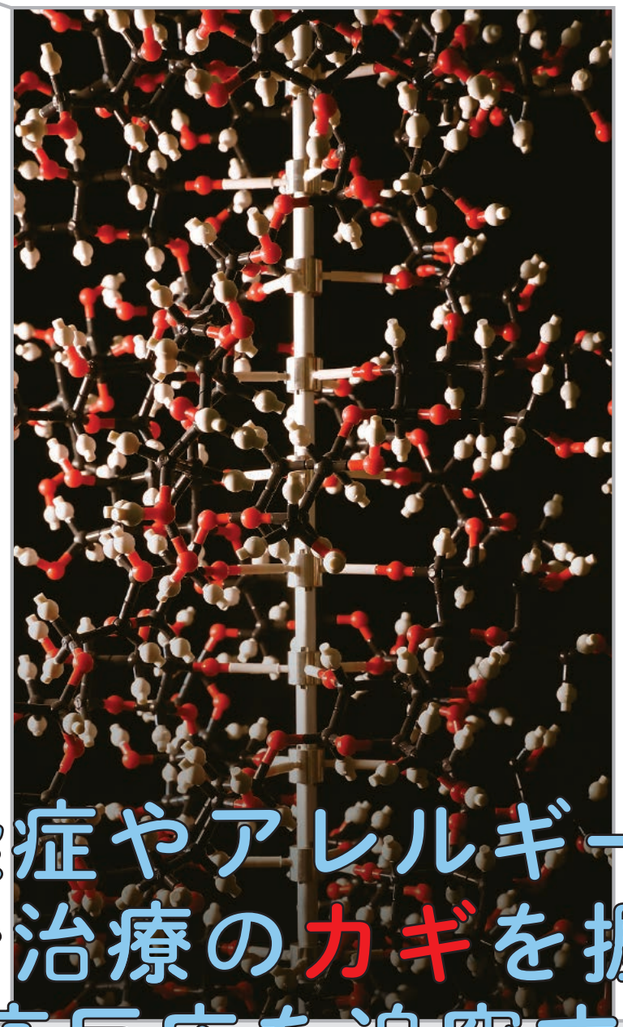
田中 正人 TANAKA Masato

生命科学部 生命医科学科
免疫制御学研究室
教授 / 博士（医学）

研究テーマ　自然免疫制御を基盤とした自己免疫疾患およびがんの新規治療法の開発

キーワード　マクロファージ 、細胞死

RESEARCH STORY 02



感染症やアレルギーの根治治療のカギを握る免疫反応を追究する

(1,3)-β-D-グルカンの分子模型

免疫力向上に関わる β-グルカンの働きを研究

細菌やウイルスが体内に侵入すると、免疫細胞が反応してこれらの外敵を退治する。ヒトが多くの有害な微生物に触れながらも健康を維持できるのは、こうした生体防御システムを備えているからだ。このシステムが正常に機能しないと、細菌やウイルスに感染したり、過剰な免疫応答によって花粉症などのアレルギー症状が引き起こされる。

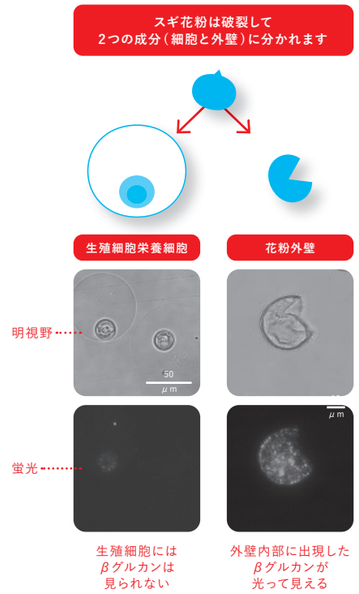
安達禎之准教授は、さまざまな病原体に対する自然免疫の反応機構を分子レベルで解析し、感染症やアレルギーの治療法や治療薬の創製に生かそうとしている。中でも主眼に置いているのが、真菌や植物の細胞壁を構成するβ-グルカンの働きだ。

β-グルカンは、グルコース（ブドウ糖）がたくさんつながった多糖の一つで、好中球やマクロファージ、樹状細胞といった自然免疫を担う細胞の活性化に関わっている。「免疫細胞は生体外の分子を特異的に認識する受容体（レセプター）を持っており、これで侵入してきた異物を感知して排除します」と自然免疫の仕組みを解説した安達准教授。β-グルカンの受容体としてはデクチン（Dectin）-1が知られている。免疫細胞表面に発現したデクチン-1がβ-グルカンと結合して真菌を認識すると、免疫細胞が活性化し、真菌の貪食が促進される。このメカニズムを詳らかにしたのが安達准教授だ。デクチン-1遺伝子を欠損させたKOマウスと野生型マウスに真菌を感染させる実験で、デクチン-1KOマウスの方が有意に菌数が増加することを突き止めた。この結果は、β-グルカンを認識するデクチン-1なしには真菌を殺菌できないことを示している。これにより真菌の感染防御においてデクチン-1が極めて重要な役割を果たしていることが実証された。

スギ花粉症を根治する 新たな治療法の可能性を見出す

「また最近、スギ花粉の中にも真菌などと同じβ-グルカンが存在することがわかってきました」と安達准教授。スギ花粉によって起こるアレルギーとしてスギ花粉症がよく知られている。スギ花粉症は、花粉に含まれるアレルゲンに対してIgE抗体が産生されることによって発症するが、そのメカニズムには不明なところがあった。最近の研究で安達准教授は、スギ花粉内のβ-グルカンを追跡し、そのメカニズムを明らかにした。

「スギ花粉は水に触れると破裂し、栄養細胞・生殖細胞と、花粉の殻である外壁に分離します。それまでβ-グルカンは細胞内に存在すると考えられていましたが、調べた結果、花粉外壁の内部にもあることがわかりました」。すなわち花粉が破裂して初めて殻の中に潜んでいたβ-グルカンが露出するというわけだ。この現象が免疫系にどのような影響を及ぼすのか、デクチン-1KOマウスを使って樹状細胞の活性を検討した結果、デクチン-1がないと樹状細胞が活性化されず、花粉アレルゲンに特異的に反応するサイトカインやIgE抗体の産生がほとんど誘導されないことを見出した。実際にデクチン-1KOマウスにスギ花粉を経鼻投与した実験でも、くしゃみの回数は著しく少なく、花粉症の症状が見られないことを確かめている。この研究から、花粉症の発症にはデクチン-1を介した樹状細胞の活性化がカギを握っていることが明らかになった。



「デクチン-1の働きをコントロールできれば、免疫反応を制御し、スギ花粉症を根本から治す薬を開発することも可能になります」と安達准教授。いまだ抗ヒスタミン薬などの対処療法に頼っているスギ花粉症に根本的な治療法を見出せる可能性が出てきたという。それを目指し、デクチン-1とβ-グルカンの結合を阻害する分子を探索している。

真菌症の診断薬創製につながる β-グルカンの働きを解明

さらに最近、大きな反響を呼んだのが、β-グルカンの働きを真菌症の診断に生かそうという新たな研究だ。深在性真菌症は、カンジダ菌やアスペルギルス菌などの真菌が肺や肝臓、脳など体の深部に入り込むことで起こる感染症で、臓器移植やがんの薬物治療中、糖尿病などの生活習慣病など免疫機能が低下している人がかかりやすいといわれている。「深在性真菌症は早期に治療しなければ重症化しやすく、致死率が高くなります。そのため一刻も早く抗真菌剤を投与する必要がありますが、病原体の特定が難しいことが、迅速で正確な診断の障壁になっています」と安達准教授は説明する。

現在主に診断に用いられているのが、深在性真菌症患者の血中のβ-グルカンを検出する方法である。しかしその量は極めて微量で、検出するのは容易ではない。現在はカブトガニの血中にあるβ-グルカン結合タンパク質を用いてβ-グルカンを検出する分子プローブが作られているが、安達准教授はより良い方法を探ってきた。「私たちは昆虫の体内にもβ-グルカンと特異的に結合するタンパク質（BGRP）があることを発見。このβ-グルカン認識タンパク質を遺伝子改変し、厳しい環境条件でも高感度に安定してβ-グルカンを測定する方法を開発しました（特許出願中）」。現在産学連携で深在性真菌症のより正確、高感度に診断できる新しい血清診断薬の創出に挑戦している。

いまだ根治治療法の見つかっていない感染症やアレルギーは少なくない。β-グルカンに着目する安達准教授の研究成果が待たれる。

安達 禎之 ADACHI Yoshiyuki

薬学部 医療衛生薬学科
免疫学教室
准教授 / 薬学博士

研究テーマ β-D-グルカンの免疫作用に関する研究
キーワード 免疫薬理学

RESEARCH STORY 03

一人ひとりに最適な テーラーメード免疫抑制療法

リンパ球の薬物感受性から一人ひとりに合った薬を導き出す

体のつくりや体質が一人ひとり違うように、病気のかかりやすさや薬の効き方にも個人差がある。近年、従来の画一的な投薬や治療ではなく、個人差を考慮し、それぞれにとってより効果が高く、かつ副作用の少ない薬や治療を提供する「テーラーメード医療（個別医療）」の重要性が論じられるようになっている。

平野俊彦教授は、このテーラーメード医療に早くから着目し、30年以上にわたって研究を続けてきた。「特に私がターゲットとする自己免疫疾患や臓器移植患者の治療に広く用いられている免疫抑制薬は、他の薬物と比べて薬効に極めて大きな個人差があります。こうした病気で薬の効果が得られないと、死に直結することも少なくありません」と平野教授は個人に適した薬の必要性を説く。

数ある免疫抑制薬の中から患者にとって最適な薬や投与量を調べるための指標とするのが、免疫系細胞であるリンパ球の薬物感受性だ。東京医科大学の5つの診療科と共同研究で、実際に患者から採取した末梢血リンパ球を種々の免疫抑制薬存在下に培養して応答性を調べ、その結果に基づいて最適な薬物や投与量を選択する試みを続けている。これまでに腎臓移植患者の他、関節リウマチ患者、乾癬患者、気管支ぜんそく患者、ネフローゼ患者、潰瘍性大腸炎患者、重症筋無力症患者などでその効果を実証してきた。

既存薬の中から10倍の効果を発揮するステロイド薬を見出す

薬を投与するにあたって個人差を考慮することがいかに重要か、平野教授は、副腎皮質ステロイドホルモン（ステロイド薬）の効果を検証した研究で示している。「ステロイド薬として臨床現場で多く使われているプレドニゾロンの免疫抑制効果は、患者によって1000倍以上も差があることを突き止めました」と平野教授。つまり患者によってはプレドニゾロンの血中濃度がわずか1ng/mLで有意な免疫抑制効果が得られる一方で、血中濃度1000ng/mLでも効果が得られない患者がいるということだ。

「ステロイド薬は、炎症や感染症を鎮めたり、臓器移植による拒絶反応を抑えたり、自己免疫疾患の病態を緩和する働きがあり、幅広い疾患に使われています。劇的な効果を発揮する反面、副作用が強いことでも知られています。薬効に対する個人差は、すなわち副作用の問題にもつながってしまいます」と平野教授は説明する。

また、腎移植患者の末梢血リンパ球のプレドニゾロンに対する感受性の高さと、腎移植後の急性拒絶反応の発症率や移植腎生着率との間に有意な関係があることを実証。テーラーメード免疫抑制療法を行うにあたって、ステロイド感受性試験が有効であることを確かめている。

さらにさまざまなステロイド薬の効果を検討する中で、現在臨床現場で多用されているプレドニゾロンよりもはるかにリンパ球抑制効果の高いメチルプレドニゾロンという薬を見出したことも、意義深い成果の一つだ。「腎移植を必要とする慢性腎不全の患者約130名から採取したリンパ球を用い、その効果を比較した結果、メチルプレドニゾロンにはプレドニゾロンの10 倍以上の末梢血単核細胞抑制効果が認められました」と平野教授。加えて過去にさかのぼって患者の病態を調べ、メチルプレドニゾロンを投与した患者群の方が、移植腎生着率が高いことも明らかにした。

この研究結果に基づき、東京医科大学八王子医療センターで腎移植に使われるステロイド剤はすべてメチルプレドニゾロンに変更され、今日まで移植におけるステロイド薬物療法に大きく貢献している。「こうした研究から、患者一人ひとりの免疫細胞の薬物応答性を知ることは、治療の成否にとって極めて重要であることがわかります」と力を込める。

免疫細胞の薬物耐性機序を解明しテーラーメード薬物療法に生かす

さらに平野教授は、末梢血リンパ球が免疫抑制薬に応答せず、薬の効かない患者にも着目する。なぜ薬が効かないのか、患者の免疫細胞の分子背景を解明することで、テーラーメード薬物療法による治療が可能になるかもしれないというのだ。

「免疫抑制薬が効かない原因の一つとして考えられるのが、末梢血T細胞の異常が関わっている可能性です」と平野教授。さまざまな免疫細胞の中でも、免疫系の司令塔として免疫反応を統率する役割を担っているのが、T細胞だ。さらにT細胞の中には、免疫反応の活性化を促すエフェクターT細胞と、逆に過剰な免疫反応を抑制する制御性T細胞がある。このアクセルとブレーキがバランスを保つことでうまく免疫機能が働き、健康を維持できるが、アクセルが強すぎてブレーキがきかなくなると、免疫細胞が過剰に活性して自らの身体を攻撃し、自己免疫疾患を引き起こす。一方ブレーキがききすぎて免疫機能が弱まると、感染症や悪性腫瘍が発生してしまう。「患者のリンパ球においてアクセルの役割を果たすT細胞とブレーキ役の制御性T細胞の割合を調べれば、どちらのT細胞を活性化させればいいか、治療方針を立てられます。こうしたT細胞サブセットに特異的な薬物の研究も併せて行っています」と平野教授。また、末梢血T細胞だけでなく、薬物受容体やその遺伝子の発現状況なども、分子レベル、遺伝子レベルで検討し、免疫抑制薬耐性機序の解明を進める。いずれテーラーメード免疫抑制薬物治療法が保険適用され、だれもが自分にとって最適な医療を受けられるようになることを目指し、平野教授の研究は続く。

平野 俊彦 HIRANO Toshihiko

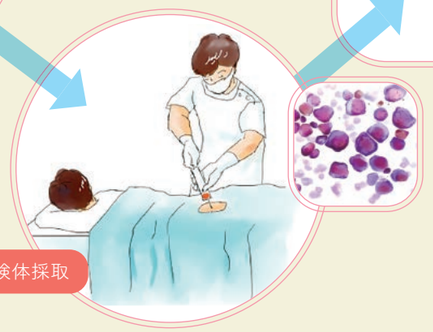
薬学部 医療薬学科
臨床薬理学教室
教授 / 薬学博士

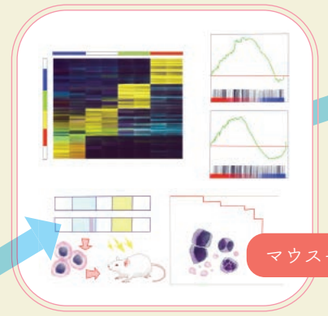
研究テーマ　患者由来細胞を用いた難治疾患の個別薬物療法の構築

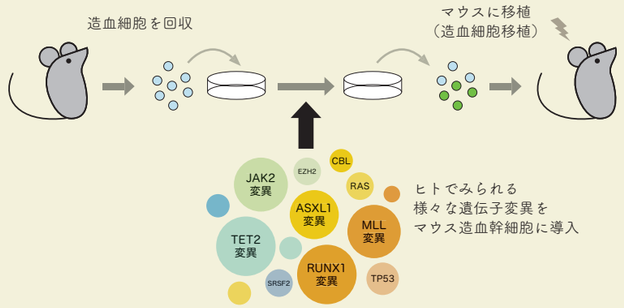
キーワード　薬力学 、臨床薬理学 、免疫薬理学

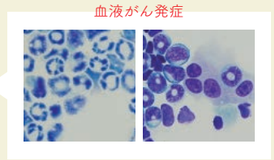
RESEARCH STORY 04

「第二の白血病」骨髄異形成症候群の患者を治したい









血液がん・全身でおこる
様々な合併症の
発症メカニズム解析

新規治療標的の探索

新規治療薬の薬効評価

60歳以上に好発する骨髄異形成症候群 世界に先駆け責任遺伝子を発見

骨髄異形成症候群は、難治性の血液疾患で、「第二の白血病」ともいわれている。特徴的なのは、若い世代にはほとんどみられないが、高齢になると急激に増えることだ。60歳以上で最も高頻度に発症する血液がんであり、高齢化が進む現代社会において見過ごすことのできない疾患となっている。

「骨髄異形成症候群は、骨髄中の造血幹細胞に異常を来し、血液細胞が正常に造られなくなることで起こります。赤血球や白血球、血小板を造る能力が低下することに加えて、大きな問題は、高い確率で急性骨髄性白血病に移行することです」と説明するのは、骨髄異形成症候群の先駆的な研究者の一人である原田浩徳教授だ。骨髄異形成症候群から移行する急性白血病は、若年者にもみられる一般的な急性白血病とは病因が異なっており、病気の存在は長い間わからないままだった。

世界に先駆けてこの疾患の責任遺伝子としてRUNX1遺伝子変異を発見したのが原田教授である。教授は遺伝子解析によって、染色体の21番に位置する転写因子RUNX1遺伝子に変異（傷）が見られることを見出した。「骨髄異形成症候群は、造血幹細胞においてRUNX1遺伝子の変異が生じ、血液細胞の分化や増殖に影響を及ぼし発症すると考えられます」。

染色体にある膨大な数の遺伝子のうちのたった1個の塩基の置換によって、骨髄異形成症候群が引き起こされるという驚くべき発見に、当初は多くの異論が巻き起こったという。原田教授は、マウスを用いた実験によってこの説が正しいことを実証した。さらに臨床検体を解析し、RUNX1変異が骨髄異形成症候群やそれが移行した急性骨髄性白血病で高頻度に認められることを明らかにしている。

発症メカニズムの解明と 治療法・治療薬の創製を目指す

原田教授が重視するのは、学術的な成果よりも、それをいかに治療に役立てるかである。その背景には、臨床医として経験を重ねる中で、根本的な治療法のない病を患う患者を前に、診断を下すことはできても治療できないジレンマに苦悶し、研究の道へと進んだ経緯がある。そのためRUNX1遺伝子変異の同定以降は、いまだ不明点の多い骨髄異形成症候群の発症メカニズムの全貌解明を目指すとともに、治療法や治療薬を探究し続けている。

「RUNX1遺伝子異常単独では骨髄異形成症候群などの血液がんは発症しません。これまでの研究で、RUNX1にいくつかの遺伝子異常が組み合わさることで骨髄異形成症候群を発症することがわかってきました」と原田教授。もしRUNX1と協調する遺伝子異常を制御できれば、発症を抑えることが可能になる。

教授は、骨髄異形成症候群の発症に関与すると考えられる遺伝子異常を探索し、試験管や動物実験でその機能を解析。その遺伝子異常を抑える候補化合物を見つけ出した。マウスによる実験でも効果を確かめており、新しい治療薬の開発に近づいている。

先天的な骨髄異形成症候群を いかに治療するか、新たな挑戦

「加齢や放射線などによってRUNX1遺伝子変異は起こりますが、近年、それ以外に生まれながらにRUNX1遺伝子に傷を持つ家系の存在が明らかになってきました」と原田教授は続ける。教授はこの家族性の骨髄異形成症候群の家系を対象に、発症までのプロセスを解析し、疾患の発症に関与する新たな付加的遺伝子異常を発見した。

家族性骨髄異形成症候群の家系でまだ発症していない人の血液から採った末梢血リンパ球を使ってiPS細胞を樹立し、造血機能がどのように破綻を来すのか、そのメカニズムを明らかにした。「先天的な遺伝子異常の患者とどのように向き合い、どのように治療するのか。新しいチャレンジだと考えています」。

また急性骨髄性白血病をはじめ、骨髄造血腫瘍の発症や進行には、周辺環境である骨髄微小環境の関与が少なくないことも指摘されている。骨髄微小環境は、造血細胞の生存や増殖に寄与する細胞外のマトリックスやネットワークを指す。原田教授は、その一つである骨髄線維化について発症メカニズムを解き明かした。現在はモデルマウスを作製して線維化を抑制する物質を探索している。

「一遺伝子、一細胞の異常ではなく、病気を患っている患者さん（個体）を見ることがん研究において何より重要」との信念を持つ原田教授。臨床現場に接して実際の患者の遺伝子異常を見出し、その病態に基づいて発症メカニズムに迫っていく。臨床と基礎研究をつなぎ、どんな時も「患者の病気を治す」ことを主眼に今も研究に全力を注ぐ。

原田 浩徳 HARADA Hironori

生命科学部 生命医科学科 腫瘍医科学研究室
教授 / 博士（医学）

研究テーマ　血液がんの分子発症機序の解明

キーワード　血液がん、骨髄異形成症候群、白血病、網羅的遺伝子解析、疾患モデルマウス、発症機序、創薬

RESEARCH STORY 05

タンパク質の翻訳後修飾から生命の調節機構を解明し、創薬につなげる

伊藤 昭博 ITO Akihiro

生命科学部 分子生命科学科
細胞情報科学研究室
教授 / 博士（薬学）

研究テーマ　タンパク質リジン翻訳後修飾の理解から生命現象の解明とその人為的制御による疾患治療薬の開発

キーワード　翻訳後修飾、創薬、がん、化合物スクリーニング

タンパク質の翻訳後修飾が遺伝子の発現パターンを決定づける

ヒトの身体は37兆個もの細胞でできているが、もとはたった一個の受精卵から分化したため、37兆個の細胞のDNAの塩基配列はすべて同じである。にもかかわらず、胃や肝臓など別々の形や機能を持った組織ができるのは、各細胞で必要な遺伝子だけが発現するからだ。細胞にどの遺伝子を発現するかは、遺伝子の配列を見ただけでは分からない。

「細胞内のDNAは、ヒストンというタンパク質に巻きついて核の中に存在しています。ヒストンタンパク質は、遺伝子の塩基配列が翻訳された後に修飾を受け、メチル化、アセチル化といった、いわば『目印』をつけられます。この目印が遺伝子の発現パターンを調節し、どのような細胞になるかを決定づけているのです」と説明するのは、伊藤昭博教授。教授によると、この翻訳後修飾が正常に行われないと、さまざまな疾患の原因になるという。代表的なのが、がんだ。伊藤教授は、タンパク質の翻訳後修飾を標的として、新しい生命機能調節機構を解明するとともに、疾患との関係を明らかにし、創薬へとつなげようとしている。「タンパク質の翻訳後修飾は、酵素によって制御されています。遺伝子変異を正常にするのは容易ではないが、酵素の活性を調節して遺伝子の発現パターンを正常に戻すことなら可能です」として、翻訳後修飾に作用する酵素を突き止め、その活性を調節する化合物を探索している。

遺伝子の発現パターンを操作して鎌状赤血球症の治療薬を作る

成人のヘモグロビンはα鎖とβ鎖を2本ずつ持つが、鎌状赤血球症は、β鎖が変異して酸素との結合親和性が低下し、重篤な貧血になる遺伝性の疾患だ。日本ではほとんど患者がいないが、世界を見ると毎年30-40万人の新生児が鎌状赤血球症を発症しており、新しい治療薬の登場が強く望まれている疾患である。ヘモグロビンは、胎児の時はα鎖とγ鎖から成っているが、生まれた後成人型に変わっていく。βグロビン遺伝子の変異を元に戻すことは難しいが、成人で眠っている胎児型ヘモグロビン遺伝子を再び呼び起こす（発現させる）ことができれば、酸素と結合できるようになる。そのような化合物は、鎌状赤血球症の治療薬になりうる。伊藤教授はそのようなアイデアのもと、胎児型ヘモグロビン遺伝子の発現を誘導する化合物として、ヒストンメチル化酵素阻害剤を見つけてきた。現在、創薬を目指して研究を進めるとともに、そのメカニズムの究明に取り組んでいる。

コータクチンのアセチル化がガン転移を抑える機構を解明

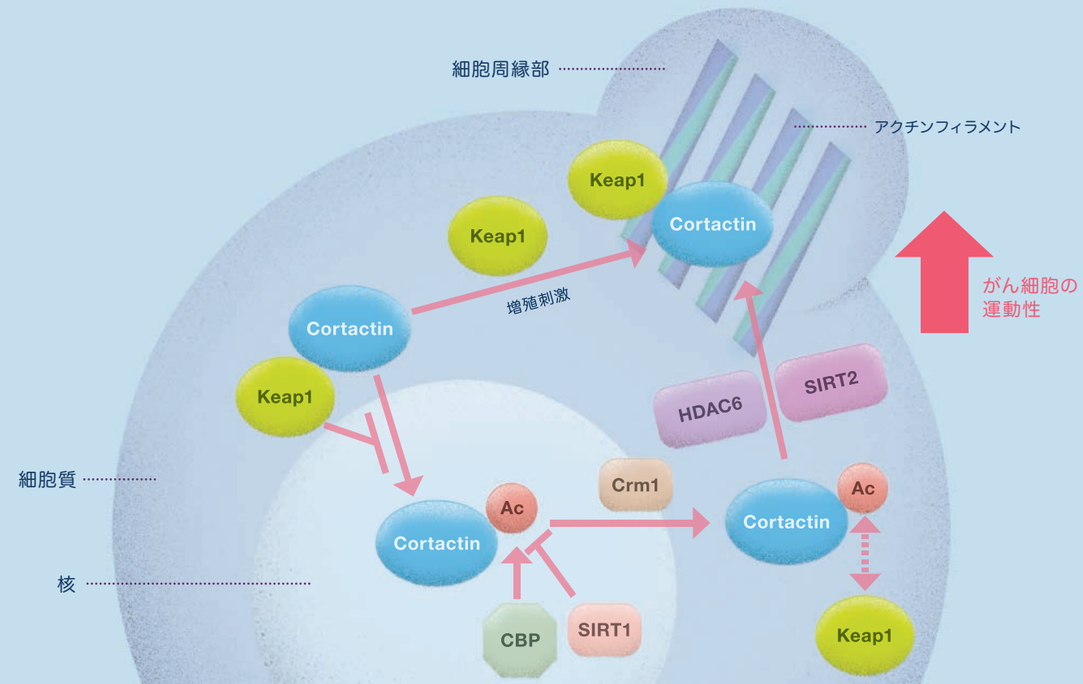
がんは、無限に増殖するだけでなく、他の組織に浸潤したり、転移することで増大していく。この転移を抑えられれば、がん治療も大きく進展するに違いないが、残念ながらそのような治療薬はまだない。そこに一石を投じるのが、伊藤教授の研究である。教授は、コータクチンというタンパク質に注目し、がん細胞の運動を制御する機構を発見するという画期的な成果を報告している。

「コータクチンは、アクチン結合タンパク質の一つで、浸潤や転移といったがん細胞の運動に関わる重要な因子であることが知られています」と伊藤教授。教授によると、コータクチンは細胞内で辺縁部に移動し、そこでアクチン重合を促進してがん細胞の運動を促す。ところがコータクチンのリジン残基が翻訳後修飾によってアセチル化されると、がん細胞の運動が抑えられ、浸潤や転移は起こらないという。いったいどうしてなのか？

その謎を解くためにまず伊藤教授は、コータクチンのアセチル化酵素を探し、CBPを見出した。またその過程で、コータクチンが核と細胞質を行き来するシャトルタンパク質であることも突き止めている。

次にコータクチンの結合タンパクを探索し、見つけたのが、それまで知られていなかったKeap1（Kelch-like ECH-associated protein 1）というタンパク質だった。Keap1は、従来酸化ストレス応答の制御因子とされてきたが、伊藤教授は、それとは別にKeap1がコータクチンを細胞の辺縁部に移動させ、細胞の運動を増進する機能を持っていることを発見した。「コータクチンがアセチル化されるとKeap1との結合が弱くなる。するとコータクチンは辺縁部に移動できず、がん細胞の運動性が著しく低下するのです」と伊藤教授。それまで誰も気づかなかったKeap1の新たな機能を発見したことで、がん細胞運動性を制御するメカニズムが明らかになった。

この成果は、新しいがん転移治療薬の開発にも光明をもたらす。「コータクチン自身は酵素ではないので、コータクチンを直接阻害する化合物を見つけるのは難しい。しかし、コータクチンの機能を調節するアセチル化を制御する酵素なら阻害剤を作ることが出来ます。もしコータクチンのアセチル化を妨げる脱アセチル化酵素を阻害する化合物を見つけられれば、がん転移を防ぐ薬になる可能性があります」。伊藤教授は、コータクチンの脱アセチル化酵素の一つであるSIRT2をターゲットに絞り、SIRT2を阻害する化合物を探索。有望な候補物質を同定し、現在、最適化研究を進めている。



細胞をがん化させる代謝物候補を発見

生体内には合成化合物のように、タンパク質の機能を調節する内因性代謝物が存在する。その中には、細胞をがん化させるような生体にとって危険な代謝物質もある。伊藤教授が着目したのは、HIF-1αという転写因子だった。HIF-1αは低酸素誘導因子で、酸素が十分ある状態では水酸化酵素（PHD）によって分解されるためほとんど存在しないが、酸素濃度が下がると活性化する。

伊藤教授は、通常の酸素濃度でもHIF-1αを活性化する代謝物を発見した。作用機序解析の過程で、この代謝物はPHDを阻害するだけでなく、PHDと同じα-ケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼであるヒストン脱メチル化酵素とDNA脱メチル化酵素を阻害することを見出した。「我々が発見した代謝物と同じ活性をもつ有名な代謝物が知られています。それは、細胞のがん化を誘導するオンコメタボライトである2-ヒドロキシグルタル酸です。したがって、我々が発見した代謝物もオンコメタボライトである可能性があります。2-ヒドロキシグルタル酸を産生する変異型イソクエン酸脱水素酵素の阻害剤は抗がん剤として現在臨床の場で使用されています。もし我々が発見した代謝物もオンコメタボライトであれば、その代謝物の生合成酵素を標的としたがん治療薬を作ることが出来るかもしれません」と語る。こうした研究成果から、将来、革新的な新薬が生まれることが期待される。

RESEARCH STORY 06

観賞用植物から新しいがん治療薬を創る

天然物から新しいがん治療薬の候補物質を探索

晩秋から春先まで、日本では花の少ない寒い季節に美しい花を咲かせるクリスマスローズ。真っ白や深いピンク、紫の斑点模様など多彩な色、形で人々の目を楽しませる人気の花だ。実はこのクリスマスローズの一種であるヘレボルス・フェチダスやヘレボルス・リビダスには、強い抗腫瘍活性を持つ成分が含まれている。それを明らかにしたのが、三巻祥浩教授だ。

三巻教授は、これらの植物から強力な腫瘍細胞毒性を示す新しいブファジエノライド誘導体を十数種類も単離・同定することに成功した。「ブファジエノライド類は、細胞内のイオンを交換するポンプの働きを阻害することで心臓の収縮力を高める強心配糖体として知られており、腫瘍細胞毒性にも同じメカニズムが関与していると考えられていました」と三巻教授。ところが教授が単離したブファジエノライド誘導体は、イオン交換ポンプの阻害作用とはまったく別のメカニズムで白血病細胞のHL-60細胞と肺がん細胞のA549細胞を退治することが示されたという。

このように三巻教授は、天然物から新規のがん治療薬の候補となり得る化合物を探索している。ユニークなのは、観賞用植物などの身近な植物を研究対象にしていることだ。「観賞用植物は栽培方法が確立されており、安定して入手できます。容易に有機合成できない複雑な構造の化合物が標的となった場合は、これが大きなメリットになります」と三巻教授は語る。天然化合物は、合成化合物にはない複雑な化学構造を持ち、多様な生物活性を示すものが少なくない。とりわけがん治療薬には天然由来の化合物やそれらの誘導体がシーズになっているものが多いという。そこに可能性を見出し、三巻教授はこれまで天然物から数千種類に及ぶ物質を分離し、生物活性を調べてきた。

従来とは異なるメカニズムの抗がん物質を観賞用植物から発見

三巻教授は主に観賞用として用いられているユリ科、リュウゼツラン科、キンポウゲ科の植物から腫瘍細胞毒性のある物質を探索し、多くのステロイド配糖体を単離・同定してきた。中でも強い腫瘍細胞毒性を見出したのが、リュウゼツラン科のアガベ・ユタエンシスというサボテンの一種だ。三巻教授は、この植物の全草からHL-60細胞を細胞死に誘導する5β-スピロスタノール配糖体（AU-1）を同定した。「一般的にステロイド配糖体による細胞死は、細胞膜が破壊されることで細胞が壊死するネクローシスとされてきました。ところがAU-1は、カスパーゼ3を活性化し、HL-60細胞にアポトーシスを誘導することを突き止めました」。つまり従来とは異なる新しい作用機序のステロイド配糖体系の腫瘍細胞毒性物質を発見したといえる。

また同じリュウゼツラン科の観賞用植物であるユッカ・グランカの根の部分からもHL-60細胞に毒性を示すYG-1とYG-16という化合物を単離した。「この二つはステロイド骨格の一部が異なるだけでほとんど同じ構造を持っており、HL-60細胞に対する毒性もほとんど同じレベルです。ただYG-1は6時間で細胞死を誘導するのに対し、YG-16は細胞死までに16時間かかることがわかりました」と三巻教授。こうした違いを生み出す作用機序の解明を進めている。

観賞用のユリ科植物から強力な抗がん作用を発見

三巻教授がこれまで精力的に研究してきた植物群の1つが、生薬として用いられるものも多いユリ科植物である。世界に大きなインパクトを与えた研究成果が、観賞用のユリ科植物の球根から極めて強力な腫瘍細胞毒性を発見したことである。三巻教授が南アフリカ原産のユリ科植物オーニソガラム・サンデルシーの球根から見出したアシル化コレスタン配糖体OSW-1は、現在臨床現場で使われているビンクリスチンやパクリタキセルなどの主要な抗がん剤より10倍から100倍も強いがん細胞毒性を示したという。「しかも既存の抗がん剤では効かないがん細胞にも有効であることを確かめました。一方で、正常な細胞に対する毒性は弱く、抗がん剤候補として極めて有望であるといえます」と三巻教授。加えて動物実験においても、白血病マウスにわずか0.01mg／kgを1回投与しただけで、59%も有意に延命効果が認められたという。（財）がん研究会のヒトがん細胞パネルによるスクリーニングでは、データベース内のどの抗がん剤や抗腫瘍活性物質とも相関が認められず、新しい作用メカニズムを持つ抗腫瘍活性物質だと考えられた。

この驚くべき成果に世界中の研究者が注目。現在も世界中でOSW-1の全合成や作用機序の解明が進められている。

一方、三巻教授は最近、オーニソガラム・サンデルシーから新たなコレスタン配合体OScr-1を単離・同定した。「OSW-1には及ばないものの、OScr-1も既存の抗がん剤のエトポシドと同程度の腫瘍細胞毒性を示しました」。さらに「既存の抗がん剤のHL-60細胞に対する作用を調べたところ、いずれもミトコンドリアを経由して細胞死を誘導することがわかりました。一方OSW-1、OScr-1はHL-60細胞に対して、ミトコンドリアを経由せずに細胞死を誘導している可能性があります」と三巻教授。ここでも既存の化学療法薬とは異なる作用メカニズムを持つ新しいがん治療薬の開発に期待が高まる。

分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬など有望ながん治療薬が開発されているとはいえ、がんがいまだ治療の難しい疾患であることに変わりはない。三巻教授の見出した天然物由来の化合物が、今後、新しいがん治療薬開発の活路を開くかもしれない。

三巻 祥浩 MIMAKI Yoshihiro

薬学部 医療衛生薬学科
漢方資源応用学教室
教授 / 薬学博士

研究テーマ　植物などの天然物から多くの医薬品が創られてきました。科学技術が発達した現代ですが、植物成分をヒントに悪性腫瘍（がん）などの難治性疾患に有効な新薬を開発する研究に挑戦しています。

キーワード　植物薬品学

左ページ：クリスマスローズ
右ページ：オーニソガラム・サンデルシー

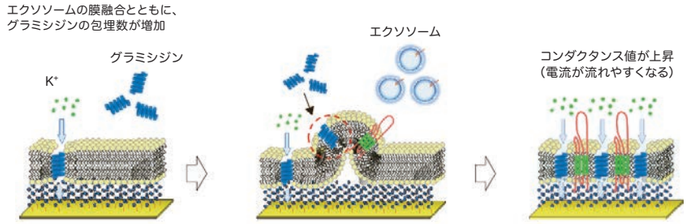
NEWS

プレスリリース　薬学部　東海林 敦 准教授

世界発!! 人工細胞膜とエクソソームの膜融合の観察に成功

全ての細胞から放出されるエクソソームは、直径が 50-200 nm 程度の細胞外小胞であり、選択的に特定の細胞によって取り込まれます。この細胞内への取り込みのメカニズムが盛んに議論されています。そのメカニズムの一つとして考えられている細胞とエクソソームが膜融合する現象は、たった一か所の機関の研究グループでしか観察されていません。

私たちの研究グループでは、人工細胞膜とエクソソームの膜融合をチップ上で再現し、融合過程をリアルタイムで観察できるアッセイ法の構築に成功しました。この方法は、人工細胞膜にエクソソームが膜融合すると、ペプチドチャネルのグラミシジン（一価の陽イオンチャネル）における“見かけ上のチャネル活性”が増強される現象を利用しています（図）。これは、私たちの研究グループが世界で初めて発見した現象です。



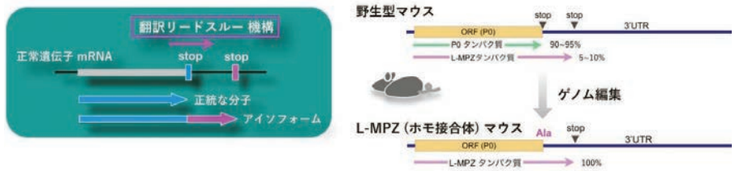
エクソソーム膜融合によるグラミシジンのチャネル活性増強現象

構築したアッセイ法により，細胞膜とエクソソームの膜融合は、非特異的ではなく、選択性を有していることが示唆される知見を得ることができました。本アッセイ法は、これまでに十分に議論されていない、エクソソーム膜融合メカニズムを解明する一助となるものと期待されます。エクソソームを介した細胞間コミュニケーションの理解は、がんの転移を初めとして様々な疾患に必須です。これら疾患の発症メカニズムの解明のみならず、エクソソームをターゲットとした治療薬の開発や、診断・治療技術の発展に貢献できるものと期待されます。

プレスリリース　薬学部　馬場広子 教授、山口宜秀 准教授

シャルコー・マリー・トゥース病の新たなマウスモデルの作製に成功
～神経系指定難病の病態解明に期待～

本学薬学部機能形態学教室の山口宜秀准教授、馬場広子教授、大谷嘉典研究員［現在は島根大学医学部医学科解剖学講座（神経科学）助教］、崔晶晶研究員、自治医科大学医学部解剖学講座組織学部門、生理学研究所超微形態研究部門（客員研究部門）の大野伸彦教授らによる共同研究グループは、翻訳リードスルーにより産生されるL-MPZタンパク質の過剰な増加がマウスの末梢有髄神経に異常を引き起こし、運動機能障害を示すことから、このマウスが神経難病であるシャルコー・マリー・トゥース病の新たなモデル動物となることを明らかにしました。



L-MPZマウスは、神経伝導異常による運動障害や筋萎縮などシャルコー・マリー・トゥース病の症状を示す

【ポイント】

- 末梢神経ミエリン（髄鞘）を構成するミエリンタンパク質ゼロ（P0, MPZ）の翻訳リードスルーアイソフォームであるラージ・ミエリンタンパク質ゼロ（L-MPZ）を過剰に増加させたマウス（L-MPZマウス）に運動機能障害が生じることを明らかにしました。
- L-MPZマウスの進行性の運動障害、形態的や電気生理学的な異常からヒトのシャルコー・マリー・トゥース病モデルとなることが明らかとなりました。
- 今後このL-MPZマウスの発症メカニズムや病態の詳細を解析することにより、神経難病の発症機序ならびに病態の解明につながると期待されます。

本研究は2020年3月13日にNature Research グループのオープンアクセス・ジャーナルである「Communications Biology」に掲載されました。詳細はこちらをご覧ください。

www.toyaku.ac.jp/pharmacy/newstopics/pdf/2020_L-MPZ_.pdf

TOPICS

AMED「次世代がん医療創生研究事業」
生命科学部・田中正人教授および佐藤礼子講師が採択されました

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）は、令和2年度「次世代がん医療創生研究事業」に係る公募（一次公募 研究領域A～E）の研究開発課題について採択課題を発表し、本学生命科学部・田中正人教授、および佐藤礼子講師がそれぞれ研究代表者となる研究課題が採択されました。私立大学では本学を含め、わずか3校のみが採択された中、本学生命科学部より2件の採択となりました。

研究領域	研究領域C（免疫機能制御）	研究領域A（治療ターゲット）
課題名	制御性単球を標的とした がんの進展・転移に対する 治療法の開発	がん治療における薬剤耐性阻害を目指した 転写因子ZIC5標的 ヘテロ二本鎖核酸（HDO）の開発
研究開発代表者	生命科学部 生命医科学科 免疫制御学研究室 田中 正人 教授	生命科学部 生命医科学科 ゲノム病態医科学研究室 佐藤 礼子 講師

TOPICS

「オガサワラグワ里親計画」初の里親大学として、
日本固有の絶滅危惧種『オガサワラグワ』を東京薬科大学で保存・展示開始

学校法人東京薬科大学は、日本固有の樹木「オガサワラグワ」の里親として、1月8日、森林研究・整備機構 森林総合研究所林木育種センターから苗木の受渡式を行いました。教育研究機関および大学としての里親は本学が初となります。

環境変動や、地球温暖化に端を発する種の絶滅の危機が取り沙汰される昨今、SDGsにより森林の持続や絶滅危惧種の保護の重要性が高まっています。オガサワラグワは、過剰伐採・移入種との交雑・帰化植物の繁茂という背景から絶滅の危機に瀕している植物です。「日本の生物多様性の保全に貢献したい」その思いのもと、東京薬科大学　薬用植物園の三宅 克典 講師が「オガサワラグワ里親計画」の里親として手を上げました。里親としてオガサワラグワを保存・展示することを通じ、教育研究者や学生のみならず、

東京薬科大学を訪れる多くの方々が自然環境に対する課題を身近なものとして注目し、理解を深めてもらうことを目指しています。

「教育研究機関である東京薬科大学が、大学として初の里親となったことは非常に意味があります。オガサワラグワの保存・展示を通じ、一般の方々や学生諸君が生物多様性や地球の行方を担う環境問題に注目し取り組むことによって、持続可能な地球社会の維持発展に貢献する。それこそが、教育研究機関たる本学の使命でもあると考えております。」と、東京薬科大学の平塚学長は語りました。

『Science』Vol 367, Issue 6484　20 March 2020 に掲載　　生命科学部 生命医科学科 分子生化学研究室 長島 駿 助教

ゴルジ体由来小胞がミトコンドリアの分裂を制御する

ミトコンドリアは細胞内のエネルギー産生を担う細胞小器官であり、ミトコンドリアとがん、神経変性疾患、心疾患、老化などとの関連が注目を集めています。ミトコンドリアは動的であり、細胞の状態によりその形態を変化させることが知られています。細胞に過度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（マトリックス）に局在するチトクロムCがミトコンドリアの外（細胞質）に放出され、細胞死を誘導するアポトソームが活性化され細胞死が起きます。また、機能不全に陥った不良ミトコンドリアは活性酸素を過剰に産生し、細胞に障害を与えます。この不良ミトコンドリアの分解にもミトコンドリアの分裂が関与することが報告されています。このようにミトコンドリアの分裂は細胞死や不良ミトコンドリアの除去に関与し、ミトコンドリアの機能維持、細胞内の恒常性を保つために重要な働きを担っています。

ミトコンドリアの分裂に小胞体や後期エンドソームといった他の細胞小器官、アクチンといった細胞骨格が関与することが知られています。まず、小胞体がミトコンドリアを巻き込むように接触します。この部位にダイナミン様GTPase Dynamin-related protein-1（Drp1）がミトコンドリアをリング状に囲い、ミトコンドリアを収縮させ、その後、ミトコンドリアの分裂が引き起こることが知られています。

長島らは、Drp1によるミトコンドリアの収縮後にゴルジ体由来の小胞がミトコンドリアの分裂を制御することを見出しました。イノシトールリン脂質であるphosphatidylinositol-4-phosphate（PI（4）P）が膜のリモデリングに関与することから、ゴルジ体由来小胞上に局在するsmall GTPase ADP-ribosylation factor 1（Arf1）、PI（4）P合成酵素であるphosphatidylinositol 4-kinase-III-β（PI4K3B）により産生されたPI（4）Pがミトコンドリアの最終分裂を引き起こすと考えられます。

ミトコンドリア分裂の分子メカニズムは複雑です。本研究により、小胞体や後期エンドソームに加えてゴルジ体由来の小胞がミトコンドリアの分裂を制御することが明らかとなりました。今後の課題として、分裂部位のPI（4）Pがミトコンドリア分裂を引き起こす分子メカニズムの解明を目指しています。

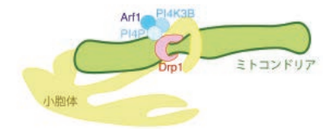
ミトコンドリア分裂はミトコンドリアの品質管理に重要であり、ミトコンドリア分裂障害はミトコンドリア由来の活性酸素の増大や細胞死を引き起こし、疾患や老化の原因となると考えられています。ミトコンドリアと他の細胞小器官との接着の制御機構や役割の解明はミトコンドリア異常が起因となる疾患の病態解明や治療法の確立へ貢献が期待されます。

本研究はCambridge大学，Julien Prudent博士の指導のもと行われ、本研究成果は米国科学振興協会（AAAS）の公式刊行物『Science』に掲載されました。

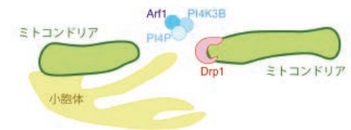
❶ミトコンドリア分裂部位に小胞体が接着

❷Drp1 によるミトコンドリア分裂部位の収縮

❸分裂部位に PI4P 陽性のゴルジ体由来小胞が接着



❹ミトコンドリアの分裂



長島　駿　生命科学部 生命医科学科 分子生化学研究室　助教／博士（生命科学）　研究課題：ミトコンドリア動態と疾患の関連解明　　キーワード：神経変性疾患 、ミトコンドリア

COLUMN 東薬植物記 #02

世界一高価なスパイス サフラン

三宅 克典

薬食同源という言葉をご存じですか？ 食べ物と薬の境界は極めて曖昧です。そして、スパイスは食べ物なのか薬なのかと問われると困ってしまいます。シナモンと生薬の桂皮は一部を除きほぼ同じものですし、カレーなどに用いるクローブと生薬の丁子は同一です。ターメリックと鬱金、フェンネルと茴香（小茴香）など枚挙に暇がありません。今回の題材のサフランも、スパイスだけではなく薬としても利用されるものです。

サフランとは一般にはアヤメ科の植物のサフラン（*Crocus sativus* L.）の柱頭のことを指します。属名の*Crocus*が示す通りクロッカスの仲間で、一般的なクロッカスが春に開花するのに対し、サフランは秋に開花します。いわゆる球根の薬用植物であり、ちょうど東薬祭のころに開花するので、来園者へのお土産にしばしば採用されます。

生薬としては、サフランあるいは番紅花と呼ばれ、単味あるいは芍薬・川芎などの生薬と配合して用いられます。通経作用を有し、専ら婦人病の薬として扱われています。

サフランのスパイスとしての利用法で真っ先に思いつくのはパエリアではないでしょうか。現在、1gあたり1000円程度で流通しており、世界で最も高価なスパイスの一つです。ただ、雌しべを一本一本摘むことを考えると、高価なのも納得できますね。

サフランはその価格ゆえ、粗悪品や偽物が多く流通しています。主要な産地であるイランにほど近いウズベキスタンで、バザールの野菜や生薬を調査していると、必ずと言ってよいほど「サフランを買わないか」と声をかけられます。それらのほとんどはサフランではなくサフラワー、すなわちベニバナの花です。もちろん、サフランは雌しべなのに対し、サフラワーは頭花なので、簡単に偽物だとわかり購入することはないのですが、言葉に騙されず、モノを見る力が必要だと感じされられます。

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 #02

本学での研究活動について

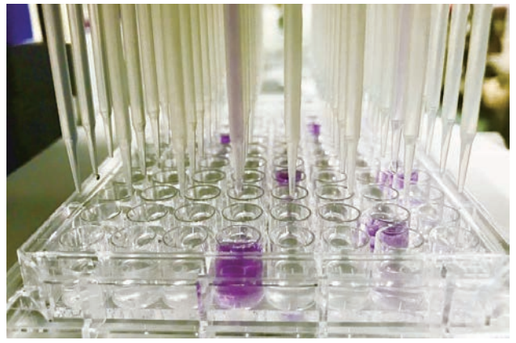
佐藤 礼子

本学を初めてグーグルマップで調べたとき、「こんな山の中に通勤できない！」そう思いました。しかし、東京薬科大学に着任してはや9年、地図でみるととても通勤できないように思えた本学も、駅からバスで10分程度で着きますし、バスのない日は30分程度ハイキング気分で歩くことで辿り着きます（本学裏にある平山城址公園周辺にはハイキングコースが整備されています）。歩くことでポイントが加算されるようなゲームアプリをスマホにいれておくと一石二鳥です。健康にも良いので一石三鳥くらいかも。

このように自然に囲まれている本学ですが、研究環境としてもとても良いと思います。都心のような遊びの誘惑が少ないので落ち着いて研究に集中できる。薬学部、生命科学部共に割と近い分野の研究室が集まっているので共同機器が充実している。毎年多くの学生さんと研究を行いますが、皆やる気があり一生懸命研究に取り組んでくれます。

研究室で学生さんと実験をしていると、自分では絶対にやらないような実験（良い結果はでないだろうと自分が思う実験）を学生さんが進めてくれて、思わぬ良い結果を出してくれることがしばしばあります。基本的な技術を教えたら、後はある程度自由に実験を任せて、学生が出してくれる意外な結果を楽しむ、そんな感じで研究を進めてきました。

我々は現在、がん細胞が治療薬に対して耐性をもってしまう「薬剤耐性」に関わる分子機構を解析し、がん細胞の「薬剤耐性」を阻害するための治療標的を同定し、治療薬を開発することを試みています。学生達と共に進めた研究により、がんに特異的な治療標的タンパク質を同定したことから、その研究成果がみとめられ、学会における奨励賞を2つ受賞することができました。また、今後の治療薬の開発にはいくつかのベンチャー企業が参画してくれ、日本医療研究開発機構（AMED）の研究予算も獲得することができました。よい薬が開発できるようこれからも研究に邁進していきたいと思います。



佐藤 礼子　生命科学部 生命医科学科 ゲノム病態医科学研究室 講師／博士（理学）　研究課題：がん細胞における薬剤耐性機構の解明と創薬シーズの探索　キーワード：がん、薬剤耐性、治療標的、スクリーニング

REPORT COVID-19

クルーズ船におけるCOVID-19への対応と薬剤師活動について

平田 尚人 ｜ 薬学部 医療衛生薬学科 臨床薬剤学教室 准教授

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は現在でも猛威をふるっています。ここでは、まだWHOがパンデミックを宣言していなかった頃、横浜港のクルーズ船に対応した薬剤師たちの知られざる活躍についてご紹介します。

私の前職は長野赤十字病院の薬剤師で、災害派遣医療チーム（DMAT）隊員としても勤務していました。本学に赴任してからも、週1回は大学病院で臨床実務を行いながら、DMATの隊員登録を継続し、学内では主に循環器・救急領域の薬物治療と災害医療に関する教育および研究に取り組んでおります。

後にCOVID-19と命名されるウイルス感染症は、令和元年の年末、中国国内における局地的な流行に端を発し、その後、中国全土から海外での発生例が報告されるようになり、各国が感染の封じ込めに警戒を強めていました。

日本国内では、COVID-19を指定感染症とする方針が決定し、2月の初めには、横浜港に入港したクルーズ船（ダイアモンド・プリンセス号）の乗客からPCR陽性者が見つかりました。乗客乗員3,711名は2週間の船内待機が指示され、船外には出られません。もともと、乗客は定年後の高齢者が中心で、持病を抱える方も多く、体調不良者の救急診療と重症患者の搬送が必要で、派遣要請に応じた医療チームが参集しました。自衛隊や厚労省職員、DMAT等は、船内での診療活動や搬送患者のふるい分け（トリアージ）を実施し、県庁内には、医療チームの配置や患者の搬送先を調整する現地対策本部が設置されました。

ちょうどこの頃、船内から、持病の常用薬が不足するという乗客のメッセージがマスコミなどを通して次々と伝えられます。本来、乗客は帰宅するはずでしたので、持病を抱える乗客の多くは、常用薬の予備をそれほど持っておらず、ニュース映像をご覧になって心配された方も多いと思います。実はこのとき、隔離状態にある乗客に医薬品を届けるべく、厚労省の薬務官やDMAT隊員の薬剤師たちが水面下で活動していました。それが、活動拠点に医薬品を持ち込み、ニーズを集約したうえで、必要な医薬品を提供する薬剤管理部門（薬剤師チーム）です。

まず、乗客や医療チームが必要な医薬品を請求書（リクエストフォーム；RF）に記載します。次に、監査デスクでRFの内容を精査し、船内対応が可能な場合は、そのまま調剤となります。船内で対応できない場合、当初は少し離れた横浜検疫所で薬剤師会から派遣された薬剤師が調剤していましたが、その後は船に隣接するターミナル内に設置された臨時の薬局（通称、カマボコ薬局）で調剤され、船内に持ち込む体制が構築されました。この仕組みは効率的に運用され、最終的には2,000名を超える乗客に対し、ほぼニーズにマッチした医薬品が行き渡りました。

私が現地対策本部に派遣されたのは、この体制が出来た後のことです（写真）。実はこの頃、帰還後に自宅待機となってしまう状況から、新たな派遣を見合わせる医療機関が相次ぎ、DMAT隊員が極めて不足する事態に発展していました。

私は対策本部で、船内外の薬剤師DMAT隊員やカマボコ薬局、厚労省の薬務官等と連絡を取りつつ、体制の維持や突発事態への対応にあたりました。一方で必要なDMAT隊員の確保には難渋し、事態が長期化した場合、人員の枯渇と体制の縮小を見据えた新たな仕組みが必要と考え、RFを“船外処方”にスイッチし、保険薬局で応需する体制を計画しました。

結果的に、乗員を含め全員を下船させる方針が固まったことから、この方式は実施することなく収束したわけですが、初期の混乱した状況下で、常に感染のリスクを背負いながらも医薬品の供給を続けた50名以上におよぶ薬剤師DMAT隊員、厚労省の薬務官、速やかな調剤で現場対応した延べ150名以上の薬剤師会の先生方には心から敬意を表します。

COVID-19は、未だ予断を許さない状況ではありますが、実践的な薬学教育を担う実務系教員として、今後も臨床、教育、研究の両立を意識しつつ、自己研鑽していく所存です。

神奈川県庁内に設置された
DMAT事務局現地対策本部

東薬とコロナと私

今野　翔 ｜ 薬学部 医療衛生薬学科 薬品化学教室 助教

新型コロナウイルスが発生してから早8ヶ月が過ぎ、世界中で感染者は1500万人を超えた。新しい生活様式に戸惑いを感じつつ、慣れから生じる第二波やウイルスとの出口の見えない戦いに社会全体が疲弊してきているように感じる。ワクチンや特効薬の開発は決して楽観視できるような状況になく、感染者が増え続ける日々に多くの人が憂慮していることと思う。

私は薬学部6年制の一期生として東京薬科大学に入学し、薬品化学教室の門を叩いた。卒論研究では林良雄教授の指導のもと、2002年に発生した重症急性呼吸器症候群（SARS）の治療薬開発に携わった。当時、東薬において同テーマは立ち上げる段階だった。その分苦労も多かったが、一から研究に関わったため思い入れ深いテーマである。その後、他大学の大学院に進学したので本研究に関わったのは3年間のみだったが、有望な治療候補化合物をいくつか見出すことができた。しかし、SARSはすでに制圧宣言が出されていたことや10年近く再興しなかったことから、過去の感染症とみなされる風潮が強く、社会の関心の減少と共に研究も収束してしまった。その後コロナウイルスが引き起こす中等呼吸器症候群（MERS）が発生したが、感染者が多くないためそれほど問題視はされなかった。今思えば、「コロナウイルス感染症は再興する」という布石は十分にあったのだろう。

一方、博士号を取得した私は、カリフォルニア大学サンディエゴ校でポスドクをしていた。全く違う研究をしていたが、昨年10月に林先生から声をかけて頂き、教員として東薬に戻ることを決めた。帰国準備をしていた矢先、新型コロナウイルスが発生し、世界的なパンデミックへと発展した。結果的に現在は、過去に自分で開発した化合物を基に新型コロナウイルス感染症に対する医薬品開発に尽力している。Fateかdestinyか、二度目のコロナウイルス研究の立ち上げである。

今回の新型コロナウイルスはSARS-CoVとゲノム相同性が高いことから、SARS-CoV-2と名づけられた。世界中が凄まじい勢いで繰り広げている新型コロナウイルスの基礎研究が進むに連れ、前回より明らかにパワーアップしていることがわかってきている。敵は予想以上に精巧に進化しており、かなり手強いだろう。しかし、私自身卒業後8年の時を経て、研究者として知識・技術共にパワーアップしてきた。しかも今回は現実に直面している喫緊の課題であり、学部時代以上のモチベーションで研究に臨んでいる。東薬でのコロナと私の第二ラウンド、知恵と体力を絞り絶対に打ち克ちたい。