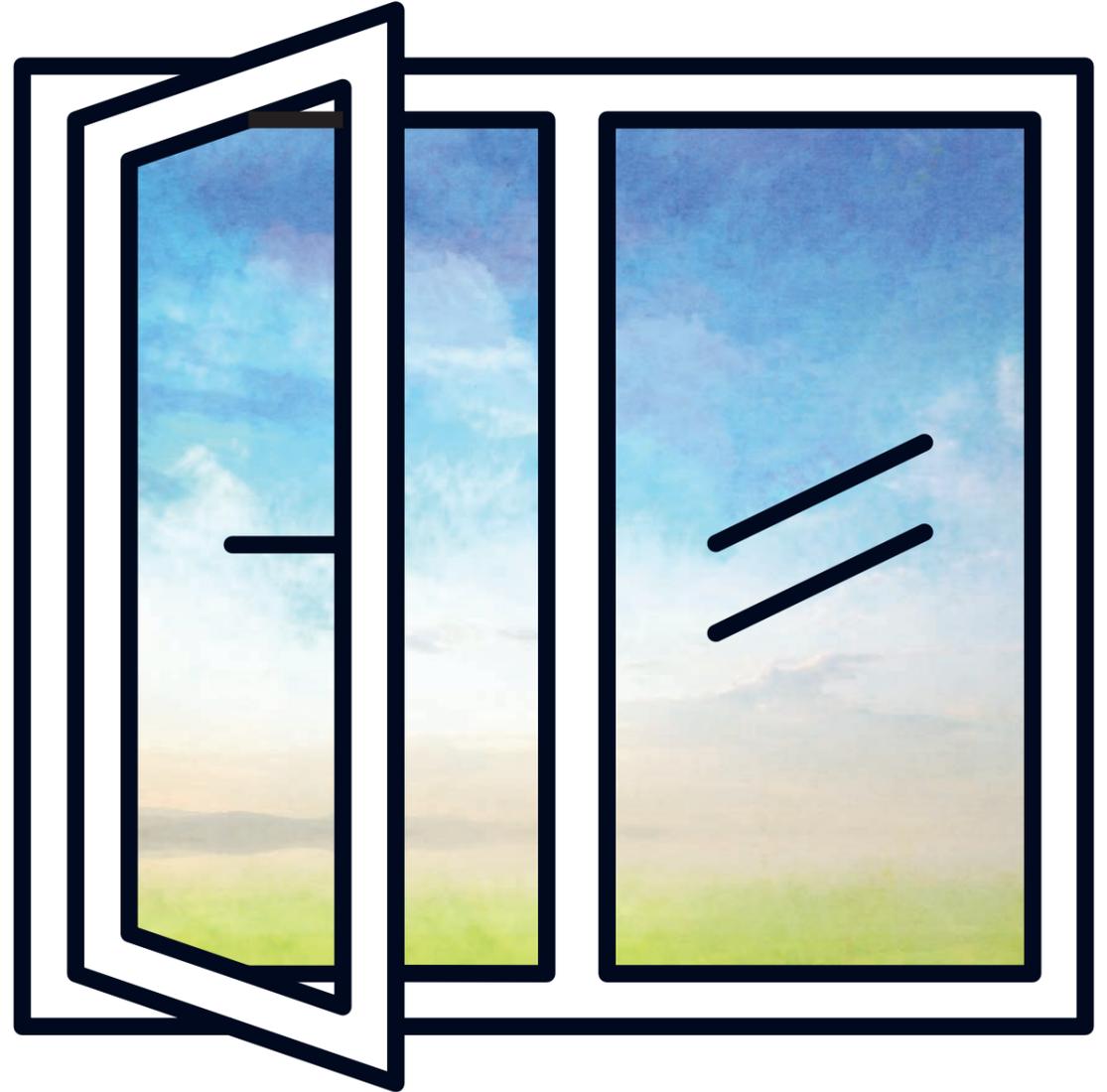




Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences Research Report

CERT

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



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: 042-676-5349

<https://www.toyaku.ac.jp/research/>

特集

ニューモダリティ・医療

ISSUE

09

SPRING

2024

特集：

ニューモダリティ・医療

ニューモダリティの活用と疾患治療の進歩

医療におけるモダリティとは、薬物治療や外科的措置などの治療手段を示すことばである。昨今では、抗体などのタンパク質やメッセンジャー RNA などの核酸、遺伝子を改変したウイルスなど、低分子化合物以外の物質を有効成分として利用したバイオ医薬品が創製されている。これらの新たな創薬モダリティを活用することで、これまで治療方法のなかった疾患に対して有効な治療薬の提供が可能になってきた。

全世界の新規医薬品開発パイプラインにおけるバイオ医薬品が占める割合は、2000年から2023年の約四半世紀で20%から45%程度まで増加している (Ian Lloyd, Citeline, Pharma R&D Annual Review 2023より引用)。近年、核酸

医薬品によって髄膜性筋萎縮症 (SMA) の治療が可能になった。SMAはSMN1遺伝子の異常により筋萎縮と運動機能喪失が進行する遺伝性の希少疾患であり、乳幼児から成人に発症し、乳幼児に発症した場合の平均余命は2歳未満であった。2017年に初のSMA治療薬としてSMNタンパクのメッセンジャーRNAに作用して患者の運動機能を大きく改善する核酸医薬品が承認されたが、年に数回の脊髄内投与が必要であった。2020年には、1回投与するだけで治療が可能なSMN1遺伝子組込アデノウイルス製剤が実用化されたが、適用は2歳未満である。そして2021年には、先の核酸医薬品と同様の作用機序を有する低分子化合物の経口投与製剤が実用化された。

この様にSMAの薬物療法は、患者様にとって大きな福音となった初の治療薬が上市された後、数年間の間に創薬モダリティの変化を伴う大きな発展を遂げている。疾患治療の標的と治療方法が妥当であるものか否かを明らかにすること (Proof of Concept, POC) は、新たな治療薬の開発において極めて重要なプロセスであり、抗体や核酸医薬品などの作用機序が明確な創薬モダリティの活用はPOCを早期に達成して治療薬を患者様に届けることを可能にする。臨床において新規モダリティによる疾患治療戦略の妥当性が確認された後には、侵襲性が低く利便性の高い治療法への転換を図る事が望まれる。低分子化合物は経口投与が可能な創薬モダリティ

であり、その経口投与製剤は利便性の観点からも薬物治療におけるゴールのひとつである。新たな治療方法の開発や利便性の高い医薬品を創製していく上で、新旧のモダリティの特徴を生かして活用することが肝要であろう。

現在、創薬モダリティとその活用に関する研究は、医学や薬学、工学、AIなどの領域を超えて学際的に拡大している。大学や企業におけるこれら様々な研究が相まって、医療におけるアンメットメディカルニーズの充足が次々と実現されることを期待している。

石原 比呂之 (薬学部 教授)

Table of Contents

02 STORY #1

水和イオン液体が広げる可能性。膜タンパク質の安定溶解から凝集体のリフォールディングまで。

藤田 恭子

薬学部 医療薬学科 病態生理学教室 講師

04 STORY #2

膜タンパク質を減らし、がん細胞の増殖を抑える。

濱田 圭佑

薬学部 医療薬物薬学科 病態生化学教室 助教

06 STORY #3

免疫細胞を制御し、多様な疾患の新規治療法を創出する。

四元 聡志

生命科学部 生命医科学科 免疫制御学研究室 助教

08 STORY #4

好中球・単球を生み出す骨髄球系造血の仕組みを解明する。

平位 秀世

生命科学部 生命医科学科 幹細胞制御学研究室 教授

10 STORY #5

脳のバリア機能モデルを活用し新しいグリオーマ治療法を開発する。

森尾 花恵

薬学部 医療薬学科 個別化薬物治療学教室 助教

12 STORY #6

動物の体内でヒトの臓器を作る。

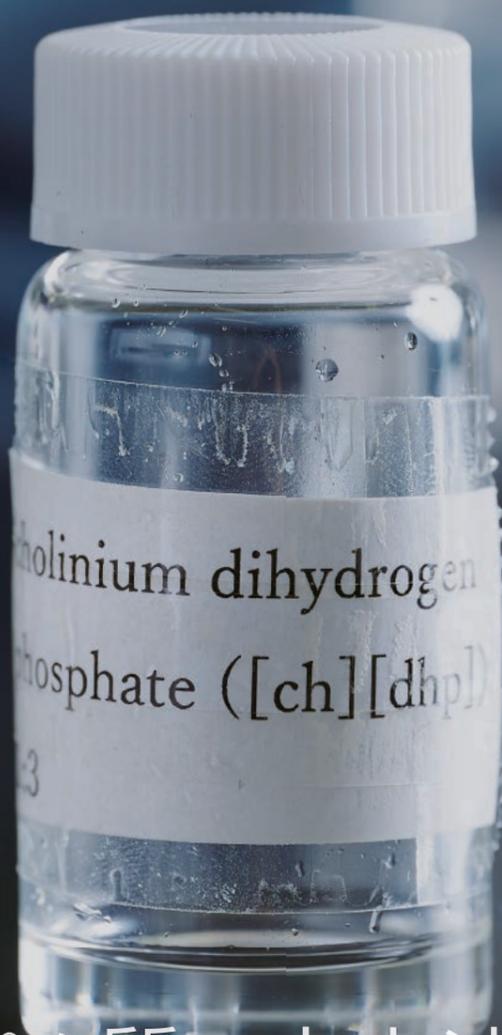
山口 智之

生命科学部 生命医科学科 再生医科学研究室 教授

14 NEWS/COLUMN

RESEARCH
STORY 01

水和イオン液体が 広げる可能性。



膜タンパク質の安定溶解から 凝集体のリフォールディングまで。

水、有機溶媒に次ぐ第3の液体 イオン液体に着目

水、有機溶媒に次ぐ「第3の液体」といわれる液体が、注目されている。その名も「イオン液体」は、陽イオン（カチオン）と陰イオン（アニオン）のみからできており、100℃以下という極めて低い融点を持つ液体の有機「塩」である。「難揮発性で難燃性、熱的安定性、高電導性といった他の溶媒にはない特徴を持っています。それに加えてイオンの種類や構造をデザインすることで、疎水性や極性といった多様な特性をチューニングできることから、工業分野をはじめ広い分野で応用が進んでいます」と、藤田恭子講師は説明する。

バイオサイエンス分野への展開に対する期待も高い。中でも増えているのが、イオン液体をバイオ系反応場や生体分子の溶解、分離、保存に用いる試みだ。「しかし一般的なイオン液体に生体分子は溶解せず、溶解したとしても、分子の高次構造が変性してしまうなど、まだまだ課題があります」と言う。

そこでイオン液体中に生体分子を溶かす画期的な方法として藤田講師が注目するのが、イオン液体にわずかに水を添加した「水和イオン液体」だ。「水和イオン液体中に存在する水は、イオンと相互作用した結合水（束縛水）で、通常の自由水とは全く性質が異なります。これなら、イオン液体の特徴を保持したまま生体分子を溶解するユニークな溶媒になり得るのではないかと考えています」

水和イオン液体を用い タンパク質の溶解に成功

藤田講師はこれまでの研究で、イオン構造や含水率を適切に制御し、水和イオン液体に高次構造を保持したままタンパク質を溶解することに成功している。

「カチオンやアニオンの組み合わせや含

水率の異なるさまざまな水和イオン液体を作り、それらの中から水溶性の電子伝達タンパク質のチトクロムc (cyt c) をはじめ、各種脱水素酵素や糖鎖認識タンパク質を直接溶解する水和イオン液体を見出しました。次に、水和イオン液体に溶解した生体分子が高次構造を保持しているかについても検証を試みた。モデルタンパク質としてcyt cを用いて調べたところ、溶解性は同じでも、水和イオン液体のイオンの構成によって溶解後のcyt cの構造が異なることが明らかになった。「構成イオンと含水率を最適化した水和イオン液体に溶解した場合は、溶解後も二次構造や構造含量、活性中心の配位状態が変化していないことを確認できました」

また水和イオン溶液に溶解すると、溶解したタンパク質の熱安定性や長期安定性が向上することも突き止めた。「リンパ球検査に用いられる糖鎖認識タンパク質のコンカナバリンA (Con A) は、緩衝液に70℃、10分間インキュベートすると、糖鎖認識能はほぼなくなります。一方水和イオン液体中では、インキュベート前と遜色ない認識能を保持していました。さらに4℃で6ヵ月間保存すると、緩衝液中では認識能は完全に消失するのに対し、水和イオン液体中では、6ヵ月後も高い認識能を保持していることを確かめました。」

さらに藤田講師は、四重鎖構造を形成する核酸や膜タンパク質も高次構造を保持した状態で水和イオン液体に溶解可能であることを報告している。「膜タンパク質は、創薬研究ターゲットとしても重要視されていますが、取り扱いの難しさと安定性の低さから、あまり研究が進んでいません。私たちの研究で、アニオントランスポーターとして働く10回膜貫通膜タンパク質のTehAや、プロトンポンプとして働く7回膜貫通型バクテリオロドプシン (bR) が、二次構造や構造含量を保持したまま水和イオン液体に溶解することを確認しました」。

加えて、水和イオン液体中に溶解した膜タンパク質は、緩衝液中に比べ、構造変性する温度が20℃以上も向上したという。さらには

水和イオン液体中でも、水溶液中と同じようにbRが機能することも共同研究により確認している。「今後は膜タンパク質を用いた創薬研究や、センサー構築、機能化材料開発などへの展開を考えています」

水和イオン液体で 凝集タンパク質をリフォールディング

藤田講師は、水和イオン液体でタンパク質を溶解することに留まらず、リフォールディングも行える可能性を見出している。

一般に凝集体のリフォールディングは、変性剤を使って凝集した鎖を解きほぐした後、変性剤をゆっくり除去しながら巻き戻すという手順で行われる。しかし実際には、簡単には巻き戻せないという。一方藤田講師は、カチオン・アニオンの構成によって疎水性や含水率を適切に調整することで、タンパク質凝集体を直接溶解し、リフォールディングできることを見出した。

「高温インキュベーションで凝集したCon Aを回収し、調整した水和イオン液体中に混合すると高濃度に溶解し、溶解後にリフォールディング挙動を示す蛍光スペクトルが確認されました。さらに糖鎖認識能が再生していることも確かめられ、タンパク質の機能を取り戻したことがわかりました」

加えて、大腸菌を用いて発現させたセルラーゼ凝集体でも、水和イオン液体に溶解・リフォールディングすることでセルラーゼ活性が再生することを確認している。「一般に目的タンパク質を大量生産する方法として、大腸菌などを宿主にするやり方が用いられていますが、高い割合で活性のない凝集体（封入体）が形成されてしまうことが課題になっています。もし凝集体を直接溶解し、リフォールディングして活性を戻すことが簡単にできれば、医薬工など幅広い分野に大きく役立つはずです」。藤田講師の研究が、水和イオン液の活用可能性を広げている。



藤田 恭子

FUJITA Kyoko

薬学部 医療薬学科 病態生理学教室
講師/博士(工学)

水和イオン液体はイオン液体と水という極シンプルな構成であるにも関わらず、チューニングすることでタンパク質や核酸といった生体分子を利用する場として興味深い結果が得られるので、ワクワクしながら研究を進めています。最近では、イオン液体の特性を利用して難溶性の医薬品有効成分を溶解したり、経皮送達に活かしたりする研究も各所で盛んに進んでいます。イオン液体を通じて様々な可能性にチャレンジをしていきたいと思っています。

膜タンパク質を減らし、 がん細胞の増殖を抑える。

膜タンパク質を減少させる 新規アプローチで研究

細胞膜表面には、さまざまなタンパク質（膜タンパク質）が存在し、細胞内に物質を運搬したり、細胞外からのシグナルを伝達したり、細胞同士の結合に関わるなど、生命活動に重要な役割を果たしている。それゆえ病気の発現にも関わることから、膜タンパク質は重要な創薬ターゲットとされている。

「これまで低分子化合物から抗体医薬、核酸医薬、ペプチドなどを用いた中分子医薬、最近では遺伝子治療薬まで、細胞表面で悪さをする膜タンパク質を制御するいくつかの方法が開発され、臨床応用されています。しかしこ

れらは、タンパク質の悪い働きを抑えたり、そもそも遺伝子レベルで発現しないようにするものです。それに対して我々は、『悪さをする膜タンパク質を化合物で直接減少させる』という新しいアプローチで研究しています」と、濱田圭佑助教は言う。最近の研究で、がん細胞の増悪に関与する膜タンパク質を効果的に分解する化合物の開発に成功し、大きなインパクトを与えた。

HER2膜タンパク質の分解を狙い 新規LYTAC分子の合成に成功

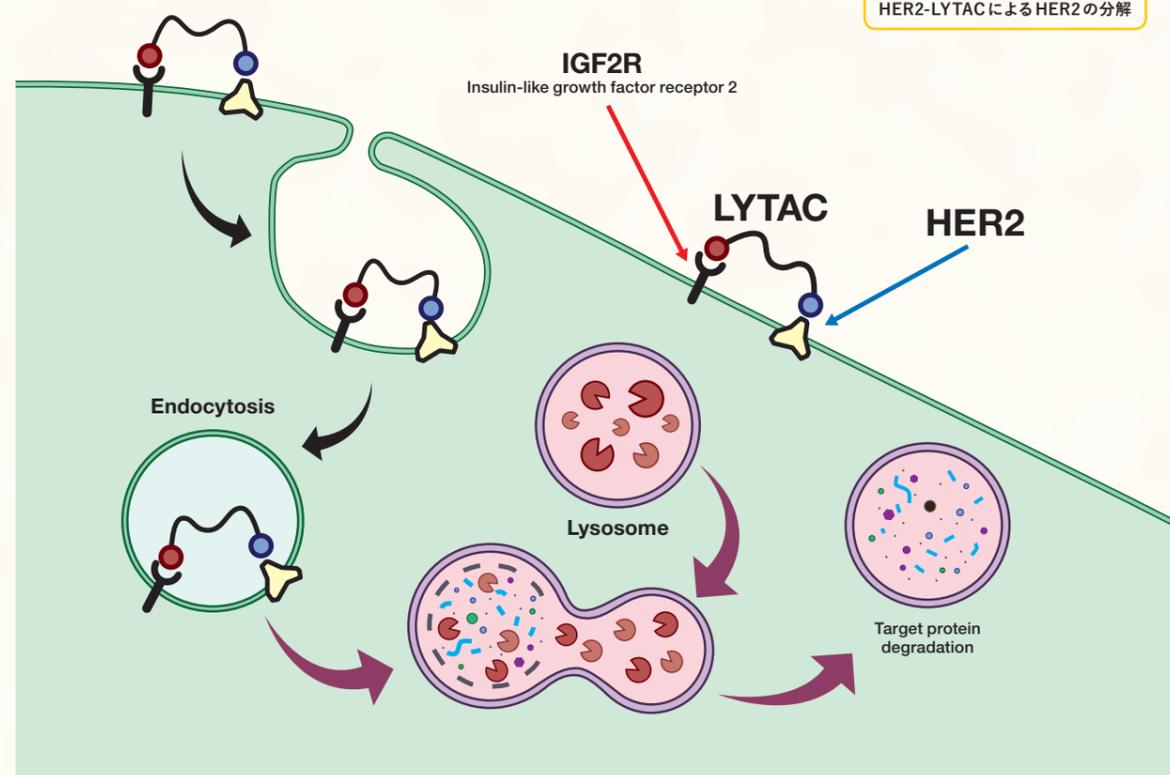
濱田助教が着目したのが、Lysosome-targeting chimera (LYTAC) という化合物だ。

LYTACは、二つの分子を架橋構造で結合させた複合体である。

「細胞表面には、IGF2Rという膜タンパク質があり、細胞外のIGF2と呼ばれるタンパク質を細胞の中に取り込み（エンドサイトーシス）、細胞内小器官リソソームへ誘導する働きをしています。リソソームは細胞内で不要な物や、細胞外から入って来た分子を分解する機能を持っています。そこで、LYTACの架橋構造を用いてIGF2Rと分解したい膜タンパク質を連結させたら、エンドサイトーシスによって標的の膜タンパク質をリソソームへと輸送し、分解に導くことができるのではないかと考えました」と戦略を説明する。

標的とする膜タンパク質に選んだのが、Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HER2-LYTACによるHER2の分解



(HER2)だ。HER2は、がん細胞の増悪に関与することが知られており、乳がんの約25%に高発現する他、胃がんや卵巣がんなどでも過剰発現することが報告されている。「これまでHER2の働きを阻害する分子標的薬の開発が盛んに行われており、トラスツマブ（ハーセプチン[®]）など、乳がん治療に用いられている抗体医薬も上市されています」。濱田助教は、既存医薬とは全く異なる新規メカニズムでHER2を阻害する抗がん剤の創製を目指し、IGF2Rと標的の膜タンパク質HER2をつなげる新しいLYTAC分子の開発を試みた。

まずIGF2RとHER2に特異的に結合するDNAアプタマーをリガンドとして用いる方法を考案。IGF2R結合性DNAアプタマー（IGF2Rap）とHER2結合性DNAアプタマー（HER2ap）を架橋でつなぎあわせたHER2標的LYTAC分子（HER2-LYTAC）を設計、合成に成功した。

HER2-LYTACの がん細胞増殖抑制効果を実証

続いて濱田助教らは、合成したHER2-LYTACが本当にHER2を分解するか、検証を行った。HER2を高発現したヒト乳がん細胞株にHER2-LYTACを処理し、ウェスタンブロットで解析したところ、未処理の細胞株と比べて、HER2膜タンパク質が約40%にまで減少することが明らかになった。HER2-LYTACの濃度を高めるほど、また暴露の時間を長くするほど、HER2の分解が進むことも確認された。一方で、HER2ap、及びIGF2Rap単体では分解は誘導されなかった。これはすなわちHER2-LYTACが、HER2膜タンパク質を選択的に分解することを示している。

次いで濱田助教は、乳がん細胞を免疫染色し、HER2-LYTACを投与して実際の挙動を観察した。「その結果、24時間で細胞膜表面のHER2膜タンパク質が明らかに減少することが見て取れました」と言う。

さらに実験を進め、HER2-LYTACが、がん細胞の増殖抑制に効果を発揮するかも検証している。「HER2-LYTACが、細胞内のHER2のシグナルの一つで、細胞の分化・増殖を誘

導することが知られているERK及びAKTの活性化を顕著に抑制することが確認できました」。つまりHER2-LYTACによって、HER2から細胞内へと伝達されるシグナルが阻害され、がん細胞の増殖が抑えられることが示唆された。がん細胞の増殖抑制効果をより確かに証明するため、HER2陽性がん細胞を用いて活性評価を行った。「HER2が高発現した乳がん細胞（SKBR3）にHER2-LYTACを混ぜると、SKBR3が約40%も減少し、がん細胞の増殖が顕著に抑えられることが見て取れました。HER2が発現していない細胞では、HER2-LYTACを投与してもがん細胞は減少しなかったことから、ここでもHER2-LYTACがHER2を発現している細胞のみに選択的に作用することが示されました」。この結果から、HER2-

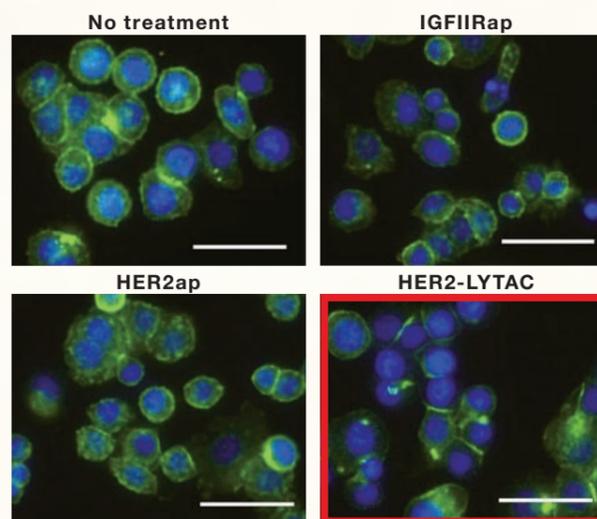
LYTACは、乳がん細胞表面に存在するHER2を、エンドサイトーシスによって細胞内に取り込んで分解へと導き、がん細胞の増殖を抑える効果があることが明確になった。

先に述べたように、HER2は乳がん以外にも胃がんや卵巣がんなど、多くのがんに高発現している。濱田助教の研究成果は、HER2-LYTACが、HER2を発現しているさまざまながんの新規治療候補化合物になり得ることを示唆している。今後は、マウスを用いた*in vivo*でも効果検証を行い、創薬に近づけていく。

それに加えて現在は、HER2以外にも標的を広げ、がんをはじめ、様々な病気の発現に関与する膜タンパク質を制御する化合物を開発するべく研究を続けている。次代の創薬モダリティの創出に大きな期待がかかる。

免疫染色

HER2...● 核...●
化合物濃度: 500nM 処理条件: 37°C, 24 h



HER2-LYTACは細胞表面のHER2を適切に分解した

濱田 圭佑

HAMADA Keisuke

薬学部 医療薬物薬学科 病態生化学教室
助教/博士(薬学)

薬を自らの手で創りたい。これが私の日々のモチベーションであり、何より私が学部3年生の研究室配属時に抱いた夢です。初めて研究の世界に触れてから早10年。ようやくその基盤となる技術・方法論に巡り合えた気がしています。「化合物を用いて膜タンパク質を分解へと導き、細胞の機能を制御する」、これが10年後、20年後に世界の創薬のスタンダードになることを信じて、これからも日々研究活動に邁進していきたいと思っています。



RESEARCH
STORY 03

免疫細胞を制御し、 多様な疾患の 新規治療法を創出する。

好中球の細胞死が誘発する 感染防御システムに着目

ヒトの身体にはさまざまな免疫細胞が存在し、外部から侵入する病原菌から身を守っている。生命維持に欠かせない細胞である一方で、働き過ぎると疾病の発症や進展につながることも明らかになっている。「免疫細胞の働きを制御できれば、多様な疾患の治療法の開発につながります」。そう語る四元聡志助教は、種々の免疫細胞の中でも好中球と単球に着目し、研究している。

「好中球は、末梢血中に最も多く存在する免疫細胞で、生体内に侵入した病原体を最初に発見し、攻撃する役割を担っています。この免疫細胞は、病原体を食べて分解除去する貪食と、もう一つ好中球細胞外トラップ (NETs) というユニークな感染防御システムを持っていることが報告されています」。四元助教によると、これには「ネトース」と呼ばれる好中球特有の細胞死が関係しているという。好中球がネトースを起こすと、細胞膜が崩壊して自身のクロマチン (DNAとヒストンの複合体) を細胞外に放出し、網状の構造物 NETs を形成する。この構造物には好中球顆粒内の抗菌成分が含まれており、侵入した病原菌を網で絡めて捕獲し、排除する仕組みだ。

「当初 NETs は、斬新な生体防御システムと考えられていましたが、最近になって生体内で NETs が過剰に形成されると、自己免疫疾患や血栓症、がん転移、さらに COVID-19 の重症化も促進する可能性が明らかになってきました」と言う。四元助教は、NET 誘導のメカニズムを解明し、ネトース・NETs を制御しようと試みている。

酸化リン脂質による ネトース誘導機構を探求

これまでの研究で四元助教は、細胞内のリン脂質の酸化がネトース誘導に関与していることを明らかにした。

ネトースを起こしたマウスの好中球に、酸化リン脂質が蓄積していることを発見。ネトースが脂質酸化依存的に誘導されることを突き止めた。さらに酸化リン脂質の生成プロセスに関与する物質を探索し、好中球に高発現しているミエロペルオキシターゼ (MPO) という酵素の存在も明らかにしている。「活性化好中球内で、過酸化水素が MPO を活性化すると、MPO と結合している好中球エラスターゼ (NE) が細胞質に放出されます。また活性化 MPO は、活性酸素の一種である次亜塩素酸を産生し、それがリン脂質を酸化します。酸化リン脂質が NE と協調的に働くことで、クロマチンの脱凝集とヒストンの分解を引き起こし、ネトース

四元 聡志

YOTSUMOTO Satoshi

生命科学部 生命医科学科 免疫制御学研究室
助教 / 博士 (薬学)

免疫制御学研究室に赴任後、多くの先生や学生とともに、無知であった好中球や単球に関する研究を進めています。好中球と単球は、がんを含むさまざまな疾患の発症や進行に関与しており、その制御メカニズムの解明を目指しています。特に、好中球細胞外トラップや腫瘍浸潤単球の役割に焦点を当て、新しい治療薬の開発に取り組んでいます。これにより、研究グループでは、将来的に疾患の治療に貢献できることを目指しています。

シス及び NETs を誘導するというわけです」とメカニズムを説明した。

また四元助教は、細胞内だけでなく細胞外の酸化リン脂質が直接好中球に作用し、ネトース・NETs を誘導することも見出している。

さらに最新の研究で、ネトースを阻害する化合物の同定にも成功している。市販されている医薬品を網羅的にスクリーニングした中から、ネトースを阻害する化合物をいくつか見出した。その一つが、白血病の治療に使われるチロシンキナーゼ阻害剤だった。四元助教は、この化合物の標的分子候補としてあるチロシンキナーゼを同定。このチロシンキナーゼ欠損細胞株が、リン脂質の酸化、およびネトース誘導を抑制することを突き止めた。マウスを使ってこのチロシンキナーゼ阻害剤の効果を調べた結果でも、肺での NET 形成が抑制されることを確かめ、新たなネトース・NET 阻害剤につながる可能性を示した。

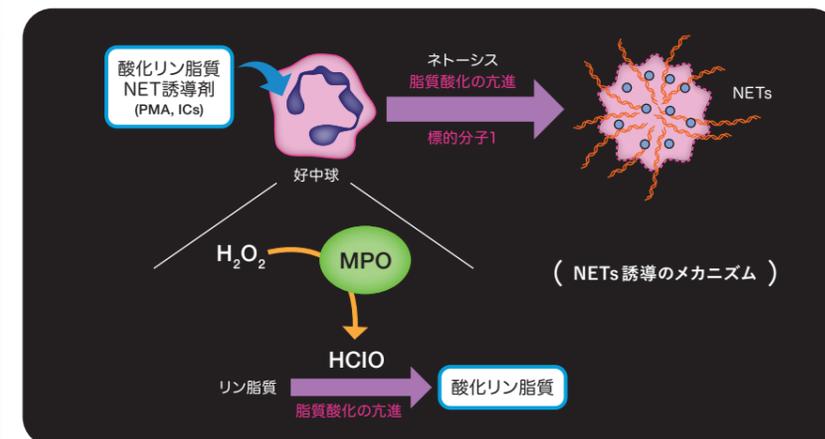
単球ががん転移を促進する メカニズムを解明

一方単球は、マクロファージや樹状細胞に分化し、貪食や抗原提示、サイトカインの産生に関与することが知られる免疫細胞である。「最近、がんの治療で引き起こされる炎症によって、がん細胞の転移性再発を促進することがわかってきました。我々はこの免疫細胞に関与しているのではないかと考え、メカニズムの解明を試みました」

マウスにリポ多糖 (LPS) を投与し、炎症を誘導すると、肺へのがん転移が著しく促進されることがわかっている。そこで四元助教は、この転移促進に関与する免疫細胞を探った。「抗体を投与して好中球を除去した場合は、がん転移に影響はありませんでしたが、単球と好中球の両方を除去すると、がん転移の抑制が見られました。つまり好中球ではなく、単球が炎症に伴うがんの転移の促進に関与していると推察できます」

次いで四元助教は、ジフテリアトキシン (DT) を投与して CD204⁺ 単球を選択的に消失した CD204-DTR マウスを作製。このマウスに LPS を投与して炎症を起こすと、肺がんの転移巣の数や肺組織のがん関連遺伝子が減少することを確認した。この結果からも、単球が炎症時のがん転移に重要であることが示唆される。

さらに四元助教は、Ym1 というタンパク分子の重要性についても言及している。LPS を投与して炎症を起こしたマウスの骨髄から Ym1 を発現している Ym1⁺Ly6C^{hi} 単球を単離し、マウスに移入すると、がん転移が顕著に促進した。一方、Ym1 を持たない Ym1⁻Ly6C^{hi} 単球を移入したマウスでは、転移の促進はほとんど観察されなかったという。「この結果は、単球の中でも Ym1 を発現している単球が、肺がんの転移の促進に関与していることを示唆しています。我々は、この単球を『制御性単球』と命名しました。今後は、制御性単球を標的として、新たながんの治療法の創出を目指していく。



臨機応変に血液細胞を生み出す 2つの経路の存在を発見

ヒトの身体は、数十兆に及ぶ細胞から成り立っている。細胞にはそれぞれ寿命があり、絶えず死と再生を繰り返すことで、組織を維持している。それを可能にしているのが、組織幹細胞だ。組織幹細胞は、多分化能と自己複製能を備え、生涯にわたって適切な細胞を身体に供給し続けることで、生命を支えている。

平位秀世教授は、組織幹細胞の中でも骨髄に存在し、赤血球や白血球、血小板などすべての血液細胞を生み出す造血幹細胞に関心を持って研究している。特に焦点を当てているのが、造血幹細胞が好中球や単球を生み出す仕組みであり、このプロセスは骨髄球系造血と呼ばれる。

「好中球や単球は、いずれも生体防御に関わる戦闘員のような細胞です。骨髄球系造血では、常時一定して細胞を生み出しているのではなく、生体の状況変化に応じ、調節しながら適切な種類と数の細胞を供給しています。これらの細胞の産生量が少なく、日々さらされている感染リスクに対応できず、多すぎてもかえって病気の原因になります。この調節のメカニズムを解き明かすことが、病気の理解や治療法の開発につながります」と語る。

造血幹細胞が臨機応変に血液細胞を供給する機構を解き明かすため、平位教授が着目し

たのが、C/EBPという転写因子ファミリーだ。この遺伝子群の研究から、骨髄球系造血による好中球と単球の産生には、二つの経路があることを突き止めた。

「C/EBP α という遺伝子のノックアウト (KO) マウスは、定常状態で好中球が欠損していることがわかっています。これは好中球の産生にC/EBP α が必須であることを示している。ところが平位教授らは、C/EBP α KOマウスに感染などで生じるサイトカイン刺激を与えると、好中球が産生されることを発見した。C/EBP α を持っていないのに、なぜ好中球が産生されるのか。平位教授らは、サイトカイン刺激を与えたC/EBP α KOマウスの骨髄細胞を調べ、そこに同じファミリーの転写因子C/EBP β の重要な役割を見出した。

そこで今度は、C/EBP β のKOマウスの定常状態の骨髄細胞を分析したところ、滞りなく好中球が産生していることが認められた。「この結果から、定常状態では、転写因子C/EBP α が好中球を一定レベルに維持するような産生に関与し、感染や傷害といったストレス存在下ではC/EBP β が重要な役割を果たしていることが推察されます」と言う。サイトカイン刺激や病原菌感染に反応し、好中球の需要が増大した際には、それに応えるためにC/EBP β への依存度が高くなる。もし何らかの原因でC/EBP α が欠損しても、うまく刺激すれば生体防御システムが機能する仕組みになっているのだ。

平位教授らの発見は、実際の疾患の治療に

も説得力を与えている。好中球造血が障害を受けている疾患に、重症先天性好中球減少症 (SCN) がある。原因遺伝子は多数あるが、そのいずれもが好中球減少という共通の病態をもたらすという。「SCNでは、C/EBP α の発現が著しく低下していることがわかっています。ところがG-CSF製剤を投与すると、ほとんどの症例で好中球の増加が認められます。SCNでは、C/EBP α はないけれど、我々が発見したC/EBP β の経路が温存されており、G-CSFはそこに作用して好中球を増加させていることが示されています」

C/EBP 転写因子の制御が 血液系疾患の治療につながる

骨髄球系造血は、生体を守る細胞を供出する一方で、白血病など血液系疾患の発生源地

でもある。C/EBP転写因子ファミリーは、こうした疾患の病態や治療においても重要なファクターになるという。平位教授によると、急性骨髄性白血病の腫瘍細胞内には、C/EBP α の発現や機能を阻害する遺伝子や、C/EBP α の分解を促進する遺伝子が存在することが明らかになっている。それに加えて、C/EBP α 自体の遺伝子変異も、白血病をもたらすことが判明している。一方慢性骨髄性白血病など骨髄増殖性腫瘍と呼ばれる疾患群には、C/EBP β が関与することもわかってきた。

さらに近年、炎症などのストレスに長期間さらされることが、骨髄球系造血に不可逆的な変化をもたらし、血液系疾患だけでなく、動脈硬化症疾患、代謝異常、がんなどさまざまな疾患のリスクとなることがわかってきた。「血液以外の疾患にも、C/EBP転写因子ファミリーが関わっている可能性があります。それを制御できれば、加齢に伴って増加する多様な病気の治療法の開発につながるのではないかと考えています」と展望する。

これまでにない機能を持つ 新規単球を発見

2020年、造血幹細胞の研究の中で平位教授らは、これまでに知られていない新しい単球 (CD135⁺単球) を発見し、驚きを与えた。

造血幹細胞と成熟した細胞の間には多様な中間段階が存在していることが予想されている。平位教授らがフローサイトメーターでマウスの骨髄細胞を解析した結果、従来から知られている単球とは異なる細胞集団が存在する

平位 秀世

HIRAI Hideyo

生命科学部 生命医科学科 幹細胞制御学研究室
教授 / 博士 (医学)

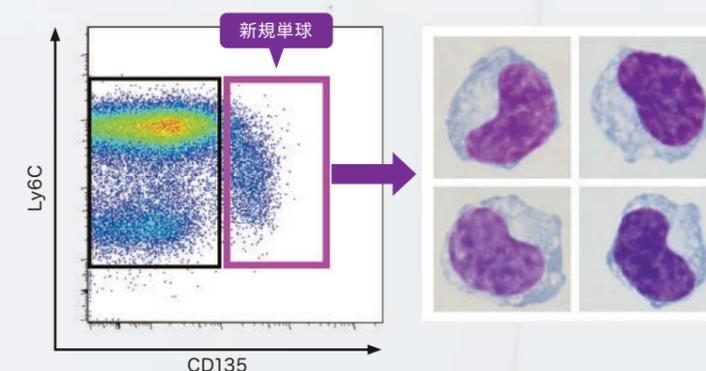


医師として白血病患者さんの診療に携わった時に、血液毒性のある抗がん剤投与を繰り返しても、あるいは他人に移植されても元通りの血液細胞を作り出すことのできる造血幹細胞の能力に大きな魅力を感じました。造血幹細胞が生涯にわたって必要な血液を生み出すことのできる仕組みや、どこまで無理がきくのか、どうなったら病的な状態に陥るのかを理解し、血液細胞が関わる様々な疾患の病態の理解・治療・予防に貢献したいと考えています。

ことを発見した。RNA-sequencing解析を行ったところ、CD135⁺単球は、樹状細胞と単球の中間細胞のような表現型であることがわかったという。

調べたところ、樹状細胞分化に必須のサイトカインであるFlt3リガンドのKOマウスでは、CD135⁺単球が著しく減少していた。このことは、従来の単球とは異なる分化経路で産生さ

れていることを示唆している。「機能的にも単球の貪食作用と樹状細胞の抗原提示機能の両方の能力を併せ持つことが明らかになりました。他にも従来の単球とは異次元の機能を持つという証拠をつかみつつあり、現在、新たな機能を追及しています」と平位教授。病態解明や疾患の治療法の創出に向け、新規CD135⁺単球の機能解明が待たれる。

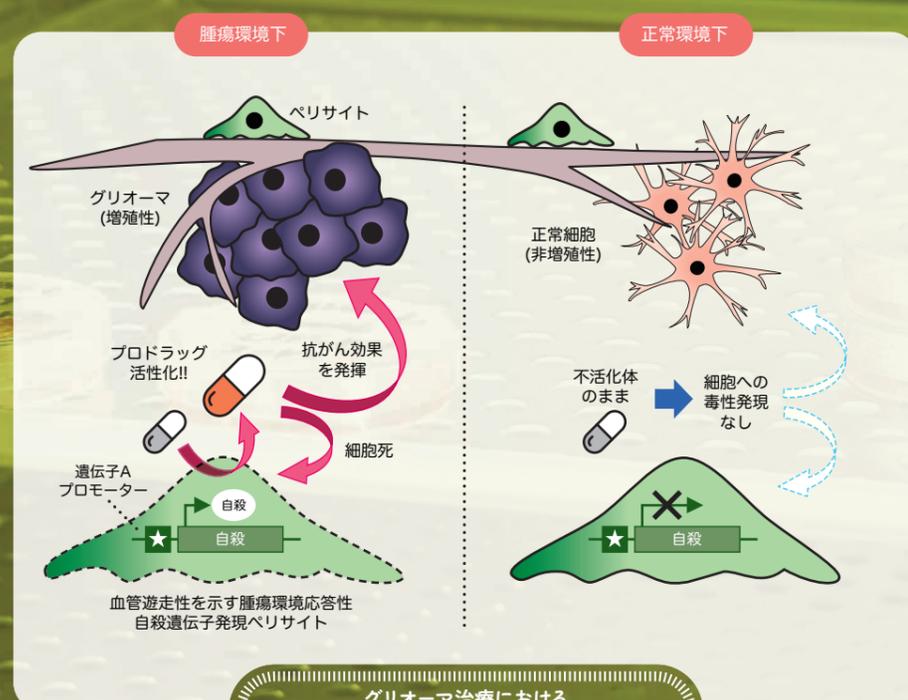


フローサイトメーターで従来型単球とは離れた集団が存在することを発見。CD135⁺単球は、樹状細胞と単球の中間細胞のような表現型であることがわかった。

好中球・単球を生み出す 骨髄球系造血の 仕組みを解明する。

RESEARCH
STORY 05

脳のバリア機能モデルを活用し 新しいグリオーマ治療法を 開発する。



グリオーマ治療における
ペリサイト×腫瘍環境応答性自殺遺伝子療法

ヒトの血液脳(腫瘍)関門を模倣した in vitroモデルの開発

神経膠腫(グリオーマ)は、脳の神経膠細胞から発生するがんであり、極めて悪性度が高い難治性がんとして知られている。増殖性・浸潤性が高いため、外科手術で完全に腫瘍を除去することは難しく、そこにさらに放射線治療と化学療法を組み合わせた治療でも、5年生存率は10%に満たない。そのため、より効果の高い新規治療法の開発が待たれている。

「こうした脳疾患の治療を困難にしている原因の一つが、血液脳関門(Blood-brain barrier, BBB)です。BBBは、脳と血流の間に存在し、脳への異物の侵入を防ぐ、生体で最も強固なバリアとされています。やっかいなのは、このBBBが異物だけでなく薬の送達をも阻むこと。この厚い障壁を突破し得る薬として、近年、従来の低分子化合物に代わり、ペプチドや抗体、細胞、ウイルスといったニューモダリティへの注目が高まっています」と森尾花恵助教。

創薬研究を進める上で欠かせないのが、薬物動態を確かめるための実験系である。森尾助教が所属する研究室では、ヒトのBBBの働きをin vitroで模倣するヒトBBBモデルの開発に成功している。

BBBは、脳毛細血管内皮細胞(BMEC)を実態として、その周囲をペリサイトとアストロサイトが覆う構造をしている。同研究室では、長期間細胞増殖を続けられる不死化細胞に着目。ヒト初代培養細胞に不死化遺伝子を導入して不死化BMECを樹立し、続けてペリサイト、アストロサイトの不死化も実現した。これを用いて、培養空間を2層に分け、BMECとペリサイト、アストロサイトを積層するように播種したトランスウェル型(2D)のBBBモデルと、アストロサイトを中心に、生体に寄せた配置で細胞塊になった階層型スフェロイド型(3D)のBBBモデルを構築した。これを使えば、薬物の脳到達に関するさまざまな研究を一気に進めることができる。

「グリオーマの脳では、BBBと比べてバリア機能は一部破綻していますが、それでも尚薬物の送達を阻んでいる、血液脳腫瘍関門(Blood-brain tumor barrier, BBTB)という腫瘍部位に近接して存在する別の関門があります」。現在森尾助教は、BBBモデル構築で得た知見を活かし、ヒトin vitro BBTBモデルの開発にも取り組んでいる。完成すれば、BBTBを突破する薬物や技術の開発に大きく寄与するものになる。

脳の腫瘍に薬剤を届ける 新しい細胞医薬の開発

森尾助教は、腫瘍部位にアクセスできる細胞の特性を活かした、新規のグリオーマ治療法の開発にも挑んでいる。

注目するのが、ペリサイトだ。「ペリサイトには、腫瘍付近に豊富に存在する血管に寄っていく性質(指向性)があることに加え、BBB透過能を持つ間葉系幹細胞とも似た性質を持っています。この性質から、治療薬を脳外から脳内の腫瘍部位への確にグリオーマへ送達する細胞医薬として、ペリサイトを活用できるのではないかと考えました」

マウスを用いた実験では、ペリサイトがグリオーマ付近にアクセスできる可能性が報告されている。森尾助教の実験でも、アストロサイ



全身の臓器のモデルを構築し 創薬の発展に貢献する

現在森尾助教は、3Dモデル階層型スフェロイドの構築技術を応用し、脳だけでなく全身の臓器の模倣モデルを開発することにも挑もうとしている。最初のターゲットに据えるのが、肝臓だ。肝臓は、肝類洞内皮細胞を主体とする類洞と呼ばれる血管構造を持っている。脳の場合と同様に、ヒト不死化肝細胞を中心にして、ヒト

不死化肝星細胞、そしてヒト不死化肝類洞内皮細胞の順に階層したスフェロイド型モデルを構築しようとしている。

「創薬の途中で中止を余儀なくされる原因として最も多いもののひとつが、肝毒性です。ヒトにおける薬物動態や毒性発現を予測できる肝臓モデルがあれば、開発の初期段階で毒性を予測し、時間・金銭的なリスクを防ぎながら効率良く創薬プロセスを進めていくことができます」と言う。肝臓を出発点に、他の臓器のモデル化も進める。「階層型スフェロイド構築技術で、日本・世界の創薬の発展を後押ししていきたい」と大きな展望を描いている。

森尾花恵

MORIO Hanae

薬学部 医療薬学科 個別化薬物治療学教室
助教/博士(医学)

東京薬科大学に赴任してから、がんの中でも特に治療が難しい脳腫瘍について研究テーマを立ち上げ、より挑戦的な研究領域へ踏み込み始めました。がんは日本人の3人に1人の死因となる疾患であり、それに対して有効な治療法を見出すことができれば、多くの患者の命を救うことができるようになります。未来のがん治療法の確立につながる発見ができるよう、これからも学生と一緒に貪欲に研究に取り組みたいと思っています。



RESEARCH
STORY 06

動物の体内で ヒトの臓器を作る。

膵臓のないマウスの体内で iPS細胞から膵臓をつくる

疾病や外傷によって臓器が機能不全に陥り、移植でしか治療する方法のない患者が世界中に数多くいる。それに対し、ドナーの数は圧倒的に不足しており、臓器を作出する新しい方法の開発が課題になってきた。その中であって、再生医療の新たな活路として有望視されているのが、どんな細胞にも分化できる人工多能性幹細胞(iPS細胞)である。世界中で研究が行われており、すでにiPS細胞から作られた網膜色素上皮シートが治療に用いられるなど、臨床応用が進みつつある。

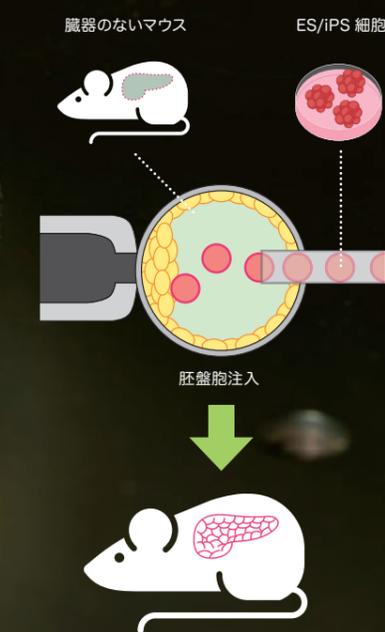
「iPS細胞から in vitroで細胞を分化する技術は著しく進化していますが、いまだ厚みのある組織を血流のない培養環境で作ることは難しく、三次元の立体構造を持ち、生体と同じ機能を発揮できる臓器を in vitroで人工的に構築できるまでには至っていません」。そう解説する山口智之教授は、in vitroではなく、動物の発生システムを利用し、動物の体内でiPS細胞から「完全な臓器」を作り出す方法を研究している。「我々が行っているのは、『胚盤胞補完法』という手法です」と山口教授。試みたのは、遺伝的に膵臓が形成されないマウスの胚盤胞に正常なiPS細胞を注入し、マウスの体内でiPS細胞由来の膵臓を形成するというものだ。

まず野生型マウスと膵臓形成のマスター遺伝子である*Pdx1*が欠損したキメラマウスを交配し、ヘテロ*Pdx1*欠損マウスを作製する。*Pdx1*は、胎生期の膵臓形成に必須の転写因子で、これが欠損すると、膵臓が形成されない。このヘテロ欠損マウス同士を交配することで、得た完全に*Pdx1*遺伝子が欠損した胚盤胞内に、正常マウスiPS細胞を注入する。胚盤胞とは、受精卵から3日ほど経過し、着床直前にまで成長したものである。これがやがて成体になり、膵臓を作れないはずの*Pdx1* KOマウスの体内に、正常マウスiPS細胞由来の膵臓を作製することに成功した。「検証の結果、マウス体内に作製された膵臓は、完全にiPS細胞由来であり、形態も機能も正常な膵臓と同じであることが確かめられました」と言う。

膵臓は、血糖値を下げる働きを持つ。血糖値が上がると、膵臓内の膵島にあるβ細胞からインスリンが分泌され、血中のグルコース濃度を下げる仕組みだ。「作製したiPS細胞由来の膵

臓からβ細胞を含む膵島を単離し、糖尿病モデルマウスに移植したところ、血糖値が正常値まで下がりました」と山口教授。移植した膵島を除去すると、再び血糖値が急激に上昇。この結果から、膵臓が確かに機能していることが明らかになった。

その後、山口教授らを追従し、世界中で胚盤胞補完法による臓器を作出する試みが行われ、現在までに腎臓や血管・血液、肺、肝臓などが作製されている。「現在も、私たちが開発したこの胚盤胞補完法が、完全な臓器を作出できる唯一の方法です」と言う。



そこで山口教授らが挑戦したのが、ラットの体内にマウスの膵臓を作ることだった。ラットとマウスは、同じネズミ科の動物だが、まったく異なる種であり、染色体数も違えば、体格もラットの方が10倍近く大きい。「先述と同様の方法で膵臓を欠損した*Pdx1* KOラットの胚盤胞にEGFPで蛍光染色した正常なマウスiPS細胞を注入し、異種間キメラを作製しました。この結果、成体にまでうまく成長する異種間キメララットが得られました」

このキメララットを調べたところ、全体がEGFPの蛍光を発した膵臓が観察され、マウスiPS由来の膵臓が形成されていることが判明した。また耐糖性も正常値を示し、膵臓としての機能を有していることも明らかになった。「キメララットの膵臓のサイズは、同週齢の野生型マウスの膵臓と比べておよそ10倍で、同週齢のラットとほぼ同じでした。これらの結果から、ラットの体内で、マウスiPS細胞がラットの発生機構を経て、正常に機能する膵臓を形成したことが確かめられました」

山口教授らの報告は、動物の体内でヒトiPS細胞からヒトの臓器を作出するという未踏の目標に近づく成果であり、世界に大きなインパクトを与えた。

動物の発生機構を利用し ヒトiPS細胞から臓器を形成

2019年7月に「動物性集合胚の取扱いに係る関係指針等」が改正され、ヒトiPS細胞を注入した動物胚を動物の子宮に移植し、ヒト-動物キメラを作出する実験が可能になった。

とはいえ「ヒト-動物キメラの作出には、まだまだ高い障壁があります」と山口教授は言う。現在、ヒトiPS細胞が動物の体内でその発生過程と協調しながら臓器を形成していく方法を探求している。世界中で臓器移植を待つ患者を救う「究極の再生医療」の実現に向け、さらに研究を推し進めていく。



山口智之

YAMAGUCHI Tomoyuki

生命科学部 生命医科学科
再生医学研究室
教授 / 医学博士

iPS細胞から分化誘導した組織による疾患治療の実用化は未だ多くの課題が残されています。特に、細胞が未成熟なために機能性が不十分なことと、高額なコストが問題です。また試験管内で臓器を作ることも困難であり、毎日多くの患者さんが移植臓器を待ちながら亡くなっているのが現状です。これを解決するために、我々は動物生体環境を利用した臓器の作製を試みています。最先端の発生工学技術、幹細胞制御技術等を導入しながらこの方法を発展させることで、将来的には動物体内で低コストかつ機能的で移植可能なヒト臓器が作製できると考えています。

NEWS

座談会 東京薬科大学 創薬エコシステム

東薬と企業が連携し、創薬につながるコンソーシアムを始動

東京薬科大学が有する広範なナレッジ、アイデア、技術を提供することで、創薬関連企業における学術的・技術的ニーズの充足に貢献し、同時に学内外における人材育成に貢献することを目的として、2023年4月、「東京薬科大学創薬エコシステム」が発足しました。代表世話人の石原比呂之教授、世話人の柳田顕郎教授、そして学外の視点でアドバイザーを務める高橋雅行客員教授が、本コンソーシアムの狙いと展望を語り合いました。

企業と東薬をつなぐプラットフォームを創る

石原 まず「東京薬科大学創薬エコシステム（以下、創薬エコシステム）」設立の経緯からお話しします。私は2021年に本学に着任するまで、長く製薬会社で研究してきました。主に製剤や原薬物性を研究し、物性探索から薬事申請にまで携わりました。本学では、ナノサイズの粒子を利用したDDSに関する研究を進めています。



代表世話人

石原 比呂之

薬学部 教授

始められたらと思い、東薬でそれらに関する研究に携わっている先生方に集ってもらいました。

柳田 私は世話人の一人として発足メンバーに加わりました。私は約10年間、酒造会社に勤めた後、大学で研究に従事してきました。一貫して新しい分析法の開発をテーマに研究しています。まさに今、最前線で研究されている製薬会社の方々と一緒に研究することになり、改めて新鮮な気持ちで臨んでいます。

高橋 私も30年以上を製薬会社で過ごし、製剤からDDS、物性、動態など幅広く研究してきました。2023年4月には起業し、現在はベンチャー企業としても創薬に関わっています。創薬エコシステム

一方で、本学で培われてきた高い研究力をもっと創薬に生かすために何かできないか、という思いがあります。これまで企業で築いてきたネットワークや、創薬に関わってきた経験を活かし、創薬研究における具体的なニーズと本学の持つナレッジや技術を繋ぎ合わせるための「土俵」を作りたいと考え、このコンソーシアムの設立を提案しました。まずは製剤やDDS、分析など、製剤化技術や分析技術といった汎用性のある分野から議論を

のアドバイザーとして参画した理由の一つは、企業の若い研究者たちに、社外で新しい研究にチャレンジするチャンスをつくってあげたいという思いがあったからです。製薬会社では、以前に比べて製薬企業間の交流や技術系企業との関わりが減っていることに課題を感じていました。創薬エコシステムに、企業の若い方々が参加し、新しいアイデアや豊富なナレッジをお持ちのアカデミアの研究者と意見を交わすことで、発展的なコミュニケーションが生まれるのではないかと期待しています。

製薬企業8社、技術系企業4社が参画し、コンソーシアムが始動

石原 2022年夏に世話人会を中心に準備を開始しました。2023年4月に本学主催コンソーシアムとして発足し、同年12月までに製薬企業8社、技術系企業4社の計12社に参画していただいています。

会員企業を中心に様々なニーズを吸い上げ、それに応えるインフラに育てていけたらと考えています。

柳田 製剤系企業や分析系企業は、会社の枠を超えて連携しやすいという印象を持っています。創薬エコシステムで有意義な連携が生まれそうで、楽しみです。

石原 創薬に直結する化合物の研究は企業間で競合しますが、製剤技術や分析技術に関しては共通のプラットフォームで知見や情報を共有しやすいのではないのでしょうか。2年目以降、さらに多くの企業に参画していただけるよう力を入れていくつもりです。

高橋 企業の立場で期待しているのは、アカデミアの研究者たち



世話人

柳田 顕郎

薬学部 教授

に、合成の難しいペプチドや誘導体、試薬など、共通の研究ツールになり得るものをつくっていただくことです。また、例えば類似したペプチド化合物で、消化管吸収される化合物とわずかな構造

の違いで吸収されなくなるといった課題を提供していただくことも一つです。それを研究材料に、皆で知恵を出し合えば、評価法やメカニズム解明等のユニークな研究に発展させられると考えています。

柳田 企業の方々が興味を持って研究したくなるような「ネタ」を提供することが、第一歩だと考えています。そのため先日開催した第1回シンポジウムでは、学会では取り上げられていないテーマを意識して用意しま

した。おかげで当日の発表では多くの質問が飛び、また事後アンケートにも多くの記述をいただくなど、大きな反響がありました。

石原 第2回は創薬ツール、第3回は、DDSや吸収をテーマにシンポジウムを開催していくことを考えています。東薬の先生方の参加者も増やしていきたいですね。若い研究者の方々にとっては、企業とのネットワークをつくるチャンスです。ぜひそうした目的意識を持って参加してもらえたらと思っています。

企業のニーズ、大学のシーズを持ち寄り、研究を広げる

柳田 今後、創薬エコシステムから製薬業界に貢献する製品などのアウトプットを出していけたら、大きなアピールになりますね。

高橋 企業で新しい試薬や評価系が開発されても、担当者の目的にそぐわなければ、「使えない」とレッテルを貼られてしまいます。

しかし十数社が集まってそれぞれ異なる観点から検討すれば、他の目的においては極めて重要な意味を持っていたり、別の用途では非常に便利なツールになることもあります。企業と大学がアイデアやツールを持ち寄り、それをみんなで検討し、データを共有すれば、効率的により多くの情報を得られます。さらに技術系企業に加わっていただければ、具体的なツールを開発することも可能になります。今後創薬エコシステム内でのコミュニケーションが活発化し、研究が広がっていくことが楽しみです。



石原 同感です。高橋さんがおっしゃるように、企業の方々もさまざまなニーズをお持ちだと思います。創薬エコシステムに持ってきていただき、一緒にアウトプットにつなげていきたいですね。

高橋 一方で、東薬からも「これは」と思うシーズを出していただくと、より発展していくと考えています。これまで企業の目に触れることなく大学に眠っているすばらしい技術や知見が数多くあるはず。お互いのニーズとシーズを出し合えたら、おもしろい研究が生まれると思います。

柳田 研究力の高さが、東薬の持ち味です。本学の研究者が多く参画することが、本学の研究の底上げにも役立つと考えています。

石原 今後、さらに企業、そして学内の研究者の参画を増やし、活気あるプラットフォームを構築していきたいですね。

東京薬科大学創薬エコシステム

会員募集要項や入会申込書など詳しい情報はこちらから



お問い合わせはこちら



COLUMN 東薬植物記 #09

モモとアンズの不思議な関係

三宅 克典

岡山県で育った私にとって桃といえば岡山なのですが、東京に移住してからは山梨と福島が主流で驚いた記憶があります。桃はとても傷みやすいため青い状態で流通しますが、本当においしいのは出荷できないくらいに熟れたものです。子供の頃、収穫期には桃の出荷のお手伝いをしていて、売り物にならない桃は食べ放題でした。今思い返してみれば贅沢な話ですね。

中国原産のモモにはいくつか種類があり、美味しい実を付けるモモの他に、花を楽しむハナモモも有名です。また、西遊記で孫悟空が食べたとされる蟠桃というモモがあります。縦につぶれて平べったい形をしており非常に味が良いので、興味のある方は是非食べてみてください。

桃の食用部分を除いた硬い殻の中には、種子に相当する、いわゆる仁が入っています。これを加工したものが生薬「桃仁」で、漢方医学では血の滞りを解消する薬として、婦人病や痔に用いる漢方薬に配合されます。

良く似たアンズも仁の部分を薬として用います。生薬名の「杏仁」はアンニンではなくキョウニンと呼びます。花だけではなく桃仁と杏仁の形状も非常に良く似ています。薬効はというと、血に効く桃仁に対して杏仁の作用はどちらかというと咳止めや解毒とされています。中華料理で食後に杏仁豆腐を食べるのは、食中毒の予防のおまじないと考えられていますね。もっとも、杏仁には甜と苦の二種類があり、薬用と杏仁豆腐では配合比が違いますし、杏仁豆腐の原料の多くはアーモンドの粉なので、期待した効果は得られないかもしれません。なぜアーモンドを?と思った方は、是非花を見てみてください。植物分類的にはアンズやモモに近い種で、特にモモにそっくりです。

これらの仁やピワの葉にはアミグダリンという成分が含まれていて、薬効成分の一つと考えられています。一方で青梅の中毒成分としても知られています。アミグダリンは酵素による分解の過程で青酸を発生し、その濃度によっては致死性の毒として作用します。

薬も過ぎれば毒となるとはまさにこの事です。桃仁などの生薬もたくさん使えば良く効くということはなく、正しく理解して適量を用いることが必要です。



蟠桃 (パントウ)

三宅 克典 薬学部 医療薬物薬学科 植物資源教育研究センター 准教授 / 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トラクタリ化 / 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、麻黄、多様性

COLUMN 若手研究者コラム #09

染色体工学の起こすマイクロな革命 MMCT法の大きな可能性

宇野 愛海

私の研究の中核を成す技術は、微小核細胞融合法 (Microcell-mediated chromosome transfer: MMCT法) です。この方法では、微小核*細胞を介して、任意の染色体を哺乳類細胞から取り出し、目標とする他の哺乳類細胞に導入することが可能です。驚くべきことに、この技術では最大100 Mbps (約1億塩基対) の遺伝情報を導入できます。これは、一般的なプラスミドや遺伝子導入用ウイルスベクターを使用した方法で導入可能な10 Kbps (約1万塩基対) と比べて、実に1万倍の情報量です。私は卒業研究を始めるにあたり、これならどんなに複雑な遺伝子改変も可能になると感じ、このMMCT法に魅了されました。

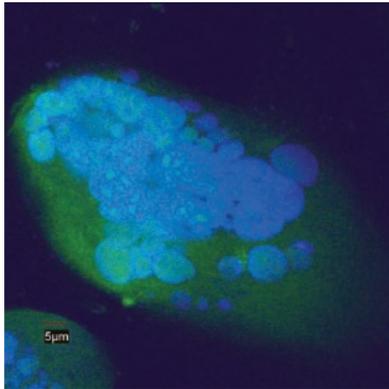
哺乳類細胞や動物の遺伝子改変では、数十Kbpsから数Mbpsに及ぶ広範囲な遺伝子制御領域がしばしば必要です。MMCT法は、このような大規模な遺伝情報を細胞に導入するのに非常に効果的です。しかし、この方法は導入効率が約0.001%と低く、実験手法も複雑です。修士課程での私の研究では、細胞を初期化する山中4因子を搭載したヒト人工染色体ベクターをマウスやヒト線維芽細胞に、MMCT法で来る日も来る日も導入し、ようやくiPS細胞の作製に成功しました。この研究には5年もの歳月が費やされ、この間に様々な研究グループからiPS細胞の新規作成法が報告されました。世界との競争の真っ只中にいるという感覚は、私にとって研究に没頭するモチベーションを与えてくれましたが、結果としては、iPS細胞作製競争に敗れました。やはりMMCT法の導入効率が低すぎたのです。

この苦い経験を踏まえ、私と私の所属研究グループはMMCT法の効率と利便性の改善に取り組みました。その結果、導入効率は当初の100倍、0.1%にまで向上し、実験所要時間も大幅に短縮されました。ヒトiPS細胞から別の細胞へと染色体を導入可能な新規手法も確立されつつあります。この技術は、ゲノム編集技術と組み合わせることで、さらに応用の幅が広がります。特に、ヒトゲノム領域保持モデル動物の作製法としては非常に有用です。

Mbpsに及ぶ染色体規模の遺伝子改変を含む研究は、今や黎明期を迎え、デザイナー染色体やデザイナー生物等を冠する、新しい生物を創造するゲノム合成研究が盛んに行われています。私は、様々な新規技術を用いてMMCT法を研鑽し、ゲノムデザインを含む独自研究領域の確立を目指します。

*哺乳類細胞は通常1つの核を持つが、特殊な培養条件に置くことで、1~数本の染色体を保持する微小な核が複数出現する。
図引用: Narumi Uno, et al., Treatment of CHO cells with Taxol and reversine improves micronucleation and microcell-mediated chromosome transfer efficiency. Molecular Therapy Nucleic Acids. 2023 Jul 15;33:391-403. doi: 10.1016/j.omtn.2023.07.002.

宇野 愛海 生命科学部 応用生命科学科 生物工学研究室 助教 / 博士(再生医科学) 研究課題: 染色体工学技術開発及び産業・医療への応用研究 キーワード: 染色体工学、染色体導入、ヒト人工染色体、再生医療、遺伝子・細胞移植治療、疾患モデル、iPS細胞



Science Communication Essay #13

センス・オブ・ワンダー

生命科学部 3年
学生サイエンスコミュニケーター

鈴木 麻心

皆さんの「好きなこと」は「得意なこと」でしょうか? 興味のある分野や好きなことは必ずしも得意なこととは限りません。私が学生サイエンスコミュニケーター活動を始めた理由は、理系科目が苦手な人にも科学の面白さを伝えたいと思ったからです。私は小学生の時から算数が得意ではなく、中学生になる頃には理系科目全体に苦手意識がありました。ところが、あるとき山で空っぽの星を見たことをきっかけに、天体や宇宙について興味を持つようになりました。星にはどんな種類があるのか、宇宙はどうやってできたのか、次々と疑問が湧いてきたので、さっそく色々な本を読んで調べてみました。しかし、今まで物語やエッセイばかり読んできた当時の私にとって、Blue Backsなどの

新書は難しく感じられました。そうしてわからない単語や慣れない表現に苦戦しているうちに、科学雑誌『Newton』に出会いました。『Newton』は、載っている写真や文字が大きく、ページ数は少なく、色使いのカラフルな雑誌でした。もともとは天体や宇宙に興味を湧いて読み始めた『Newton』でしたが、工学、数学、人体、元素などどんな内容も必ず惹かれる見出しがついており、どれもわかりやすくまとめられていました。そして気づいた頃には科学全体に面白さを感じるようになっていました。また、雑誌の初めの部分には、最新の科学ニュースやトピックスが載っていて、科学がさまざまな角度から研究され、社会へ応用されていることを知りました。私の中で物理、化学、生物、地学の四つでしか分かれていなかった科学は、想像以上にたくさんの分野があり、一つ一つをたどると分野同士が繋がって際限なく広がる宇宙のようだと感じました。私が科学に興味を持ったきっかけは遠く離れた星や宇宙でしたが、今は一番身近に存在している体の中の生命のしくみについて、もっと知りたいと考えています。なんだか宇宙と体の中は似ている気がするのです。

このような経験から科学の面白さを伝え

たいと意気込んで始めた学生サイエンスコミュニケーション活動でしたが、実際は自分がわかった気になっていたことや見過ごしていた疑問に気付かされるばかりの日々でした。科学の面白さを伝えるという目標は一見立派に見えますが、一方で漠然としていて、その効果も見えづらいものです。体験実習やイベントを通じて、一方的に伝えようとするだけではコミュニケーションは成立せず、押し付けるだけになってしまうことを学びました。試行錯誤を繰り返す中で、科学の面白さを伝えるというよりも、感想や考えを伝え合うこと、疑問について一緒に考えることが今の私にできるサイエンスコミュニケーションだと気がつきました。

私が科学に興味を持ったきっかけが「理系科目が得意だったから」ではなかったように、理系科目が苦手でも、理系分野を専門にしていなくても、科学を面白いと思うきっかけを作ることができたらいいなと思っています。

最後にタイトルの「センス・オブ・ワンダー」とは「不思議さに目を見張る感性」という意味です。これからたくさんのことを学び、不思議に感じたことやわくわくしたことに対してまっすぐ向き合い続けたいです。

SMALL TALK *about* SCIENCE

学生サイエンスコミュニケーターが今伝えたい科学にまつわるエピソード

Science Communication Essay #14

教科書っておもしろい

薬学部 2年
学生サイエンスコミュニケーター

浅野 桃花

私は教科書を読むのが好きです。調べたいことや授業で習った部分を復習するためではありません。小説を読む感覚で、「はじめに」から「索引」まで読むのです。

はじまりは中学生の時、定期試験勉強のために歴史の教科書を読んでいて、気が付いたら最後のページまで読んでいました。

高校に上がってから暇さえあれば(それは言い過ぎかもしれませんが…)教科書を読んでいました。一番ぼろぼろになるまで読んだのは化学の教科書で、薬学への興味を湧いたのもここからであると言えます。

なぜきれいなベンゼン環に水酸基が付くとオルト・メタ配向性という反応性の偏りができるのか、なぜアミラーゼはとてつもない量の物質の中からデンプンを探し出して分解できるのか…。

気になったら図説やインターネットで調べ、

先生に尋ね、すべて教科書に書き込んでいました。気が付くと2年前に買ってもらった教科書は、古代文書のように文字が溢れ、捲る度にバリバリと音を立てるようになっていました。

なぜこんなに教科書を読み漁って文字で埋め尽くすが好きなのか、それは自分の「理解」を形にするのが楽しいからです。同時に、他人の「理解」を知るのも面白いと感じています。高校までの教科書は、表現の仕方が様々で出版社ごとに特徴があり興味深いものでしたが、指導要領に沿っているため内容に大きな差はありませんでした。それでも十分に面白かったのですが、大学に入ると大量の参考書や学問書を手にし、教科書と違ってバリエーションがとても豊かで感動を覚えました。著者によって内容はもちろんのこと、説明する順番や使用している図表も異なります。どのような順番で話せば著者の理解が正しく読者に伝わるか、よく考えられています。

そこに自分の意見や理解したことなどを書き足していくことで、自分の「理解」と著者の「理解」を組み合わせることができ、もっと自分の考えが深まるのです。

これは私が参加している学生サイエンスコミュニケーターの活動にも繋がるものがあります。相手にするのは主に中学生や高校生です。体験実習中に彼ら彼女らから発せられる

独り言のようなつぶやきは、意外性があって考えさせられるものばかりです。「この物質って触ったらどうなるのかな」、「食べたら美味しいかな」などなど。そういったときは、まず自分たちはどう思うかを尋ねるようにしています。その後、自分の予想や考えを伝えます。これこそまさに、自分と他者の「理解」を共有し、深め合うことなのです。

皆さんも是非、教科書や参考書を文字で埋めつくしながら一冊読破してみてください。些細な理解が、新たな理解への入り口となることでしょう。

