平成21年度
革新的ナノバイオ創薬研究拠点
活動報告書

革新的ナノバイオ創薬研究の推進
―国立 - 私立大学間　薬工連携プロジェクト―

京都大学大学院薬学研究科／ウイルス研究所・立命館大学理工学部

目　　次

平成 21 年度

革新的ナノバイオ創薬研究拠点
活動報告書

は　じ　め　に

革新的ナノバイオ創薬研究拠点は、京都大学-立命館大学の国立私立大学連携や薬工連携によるバイオテクノロジーとナノテクノロジーの融合などを基盤とした革新的創薬研究の推進を目的とし、立命館大学理工学部と京都大学ウイルス研究所の協力を得て平成 21 年４月に京都大学大学院薬学研究科の附属施設として設置されました。

本拠点では、癌などの難治性疾患の克服を可能とする治療薬、治療システムの開発を目指して、学際融合的研究の推進と最先端創薬科学の研究・教育体制を確立すると共に、近未来の薬物療法を担う医薬品や医療機器の開発さらに次世代ナノバイオ研究を牽引する優れた人材の養成に取り組んでおります。研究領域としましては、①新規抗癌剤候補化合物の探索研究、②GPR54, HIF1-α, ケモカイン受容体 CXCR4 等を標的とする活性評価研究、③抗癌医薬品シードの最適化のための研究、④PET-イメージング法などを活用した抗癌剤候補薬物の薬物動態の解析研究、⑤抗癌剤候補薬物の動態の精密制御を目的とする DDS 研究、など抗癌剤の開発を目指した研究を中心とし、将来的には、⑥微生物感染症や神経疾患等各種多因子疾患を標的とした創薬研究を構想しています。

研究活動は、本拠点に所属する京都大学薬学研究科、ウイルス研究所、立命館大学理工学部の３機関の研究者によって推進され、さらに薬学研究科においては拠点研究推進のために若手研究者を対象としたプロジェクトを選定して、革新的なナノバイオ創薬技術の開発に取り組みました。また、研究活動と平行して、拠点主催の「ナノバイオ創薬研究シンポジウム」を平成２１年１２月に開催し、本研究領域の最新動向を広く社会に情報発信いたしました。

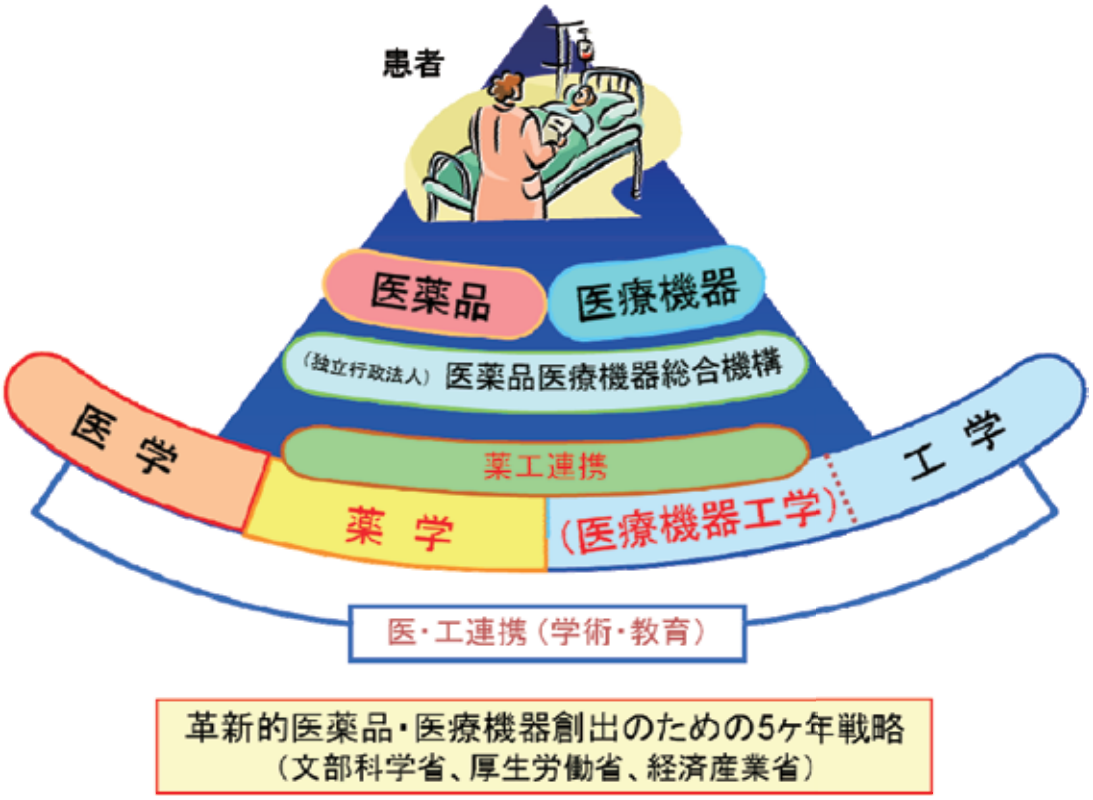
京都大学大学院薬学研究科は、諸学問領域の統合と演繹を通じて創造的な薬学の“創”と“療”の拠点を構築し、 先端的創薬科学・医療薬学研究を遂行して人類の健康と社会の発展に貢献することをミッションとし、その一環として、本拠点は革新的なナノバイオ創薬技術の開発を推進し、わが国の創薬研究に大きく貢献するものと考えております。

ここに、本拠点の平成 21 年度の活動状況と研究業績をまとめました。本拠点事業の運営に際し、お世話になりましたご関係の皆様に厚くお礼を申し上げますと共に、今後とも本拠点の発展にご支援を賜りますようお願い申し上げます。

革新的ナノバイオ創薬研究拠点　拠点長　　佐治　英郎
（京都大学大学院薬学研究科長）

組織の構成

拠点の組織体制は大きく、薬工連携の推進を担当する教員と連携を側面より支援するシニアー・リサーチ・フェローから構成される “連携支援ユニット”、新進気鋭の研究者を集め革新的な癌化学療法の確立などを目指して遺伝子改変、有機合成化学、体内ロボット、ナノ素材などを駆使した創薬研究を推進する“先進ナノバイオ研究ユニット”、さらにそれぞれの連携機関の既設分野の教員が兼任で参加する “薬物送達研究班”と“医薬創出研究班”とから構成されます。



ユニット・研究班の役割

“連携支援ユニット”は、共同研究の推進とともに、戦略的な事業推進に向けて、大学間共同研究のマネージメント、産学連携、 次世代ナノバイオ研究者の育成、革新的医薬品・医療機器の開発を担うグローバルリーダー養成教育などを担当します。 また、拠点における研究成果を、企業参画により医薬品・医療機器の創出に迅速に展開する機能も担います。

“薬物送達研究班”と“医薬創出研究班”はそれぞれ主要課題として、立命館大学との連携による DDS 技術開発、 また、ウイルス研究所や薬学研究科医薬創生情報科学専攻との連携による動物モデル評価系の構築や新規抗癌リード薬物の検索を担当します。

運営体制

拠点長

伊藤信行 （京都大学薬学研究科）（平成 21 年 4 月～平成 22 年 3 月）
佐治英郎 （京都大学薬学研究科）（平成 22 年 4 月～）

連携支援ユニット

土居孝行　（京都大学大学院薬学研究科）
樋口ゆり子　（京都大学大学院薬学研究科）
清水一憲　（京都大学大学院薬学研究科）

先進ナノバイオ研究ユニット

高橋清大　（京都大学大学院薬学研究科）
林　豊　（京都大学大学院薬学研究科）
松尾雅博　（京都大学大学院薬学研究科）
木村寛之　（京都大学大学院薬学研究科）
武井義則　（京都大学大学院薬学研究科）
MIYAZATO Pola （京都大学大学院薬学研究科）

薬物送達研究班

橋田　充　（京都大学大学院薬学研究科）
山下富義　（京都大学大学院薬学研究科）
高倉喜信　（京都大学大学院薬学研究科）
西川元也　（京都大学大学院薬学研究科）
牧川方昭　（立命館大学理工学部）
小西　聡　（立命館大学理工学部）
野方　誠　（立命館大学理工学部）

医薬創出研究班

掛谷秀昭　（京都大学大学院薬学研究科）
服部　明　（京都大学大学院薬学研究科）
松岡雅雄　（京都大学ウイルス研究所）
佐藤賢文　（京都大学ウイルス研究所）
小柳義夫　（京都大学ウイルス研究所）

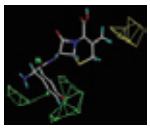
京都大学と立命館大学との連携協力

京都を代表する国私2校による協力融合・相互連携により、2校の学術交流を促進し、研究・教育内容の充実と学術・文化の発展および科学技術の高度化を追求する

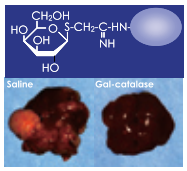
薬工連携によるバイオテクノロジーとナノテクノロジーの融合

京都大学薬学研究科の保有するBT（バイオテクノロジー）

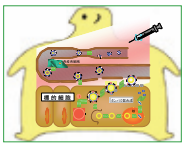
薬物体内動態の精密制御（DDS）



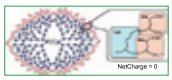
体内動態制御を目指した分子設計



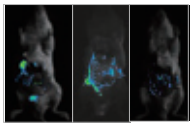
細胞特異的送達によるがん転移抑制



DDSを利用した遺伝子治療



アミノ酸デンドリマー型キャリア

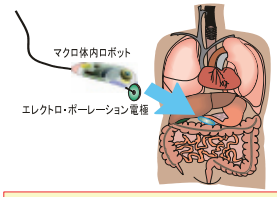


細胞特異的量子ドットによる癌イメージング

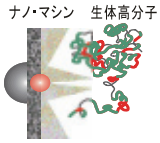
薬工連携

成果

近未来



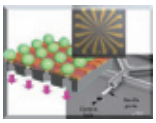
マイクロ体内ロボットが高分子薬物を直接細胞内に送り込む（マイクロ体内ロボットによるDDS）



ナノ・マシンによって，生体高分子を直接ナノ・オペレーションする（生体高分子のナノ・オペレーション）

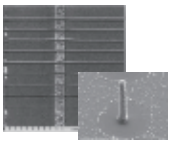
立命館大学の保有するNT（ナノテクノロジー）

マイクロ体内ロボット本体（30*15*7mm）



細胞インターフェース

医療用吸盤デバイスに設置したDDSデバイス



カーボンの各種微細構造の形成

ナノマシンシステム技術研究センター

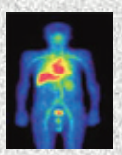
SRセンター

革新的ナノバイオ創薬研究拠点の組織と活動

革新的ナノバイオ創薬研究の推進

京都大学
ウイルス研究所
発癌動物モデル

臓器特異的癌治療薬送達
癌関連遺伝子標的創薬



連携支援ユニット（SCU）
薬工連携の支援と産学ネットワーク構築

先進ナノバイオ研究ユニット(NBU)
抗癌薬特異的な体内ロボット適用DDS開発

医薬創出研究班（SHG）
医薬品シード探索研究

薬物送達研究班（DSG）
先端DDS研究

医薬創成情報科学専攻、創薬科学専攻、生命薬科学専攻、医療薬科学専攻

京都大学大学院薬学研究科

大学間協定

ナノマシンシステム技術研究センター

立命館大学理工学部

ターゲットタンパク研究プログラム

21世紀COEプログラム「ゲノム科学の知的情報基盤」

統合薬学フロンティア教育センター

社会的ニーズに対応した質の高い医療人養成推進プログラム

また、本拠点の概要および成果などの公開を目的に、本拠点の webpage を立ち上げ、関連する組織にトップページをリンクさせている。具体的には、シンポジウムの案内や、業績の公開などを行っている。

1.　連携支援ユニット

京都大学大学院薬学研究科　土居孝行
京都大学大学院薬学研究科　樋口ゆり子
京都大学大学院薬学研究科　清水一憲

2.　先進ナノバイオ研究ユニット

京都大学大学院薬学研究科　高橋清大
京都大学大学院薬学研究科　林　豊
京都大学大学院薬学研究科　松尾雅博
京都大学大学院薬学研究科　木村寛之
京都大学大学院薬学研究科　武井義則

3.　薬物送達研究班

京都大学大学院薬学研究科　橋田　充
京都大学大学院薬学研究科　高倉喜信
立命館大学総合理工学研究機構　牧川方昭
立命館大学理工学部　小西　聡
立命館大学理工学部　野方　誠
拠点研究推進（京都大学大学院薬学研究科　加藤洋平、久米利明、
中川貴之、西川元也、三宅　歩、矢野義明）

4.　医薬創出研究班

京都大学大学院薬学研究科　掛谷秀昭
京都大学ウイルス研究所　松岡雅雄
京都大学ウイルス研究所　小柳義夫
拠点研究推進（京都大学大学院薬学研究科　伊藤美千穂、高須清誠、
中野　実、平澤　明、山口知宏、山田健一）

平成 21 年度　革新的ナノバイオ創薬研究拠点における活動報告

京都大学大学院薬学研究科　革新的ナノバイオ創薬研究拠点
シニア･リサーチ･フェロー　土居孝行

H21.10.1.に本職に就任してから H22.3.31 までの半年間の成果について報告する。

革新的ナノバイオ創薬研究拠点のミッションはバイオテクノロジーとナノテクノロジーの融合による難治性疾患治療薬、治療システムの開発と次世代ナノバイオの研究者育成・教育体制の確立を掲げている。これらの、目的のために以下のような活動を行った。

12 月 5 日に開催された第 1 回ナノバイオ創薬研究シンポジウムに本プロジェクトの参画研究者が一堂に会した機会を生かし各ユニットの研究内容の情報収集を行い、本プロジェクトが目指すバイオテクノジーとナノテクノロジーの融合による創薬における革新的なテクノロジーの確立について現状の把握に努めた。産業界への技術移転・特許業務や研究成果を可及的速やかに学会発表しの科学的価の確保の優先と知財権確保の優先について研究者との意見交換を行った。

本プロジェクトのもう一つの目的である「次世代ナノバイオの研究者育成・教育体制の確立」に関連して、長年にわたる企業での医薬開発研究の実務経験を生すべく、薬理学関連分野の教室セミナーに参加しコメントやアドバイスを行い、学部学生向けの生理学関連の講義を一部担当するなどの教育活動を行った。

京都大学大学院薬学研究科　教育棟

マクロファージ選択的なオリゴヌクレオチド送達法の開発および骨破壊抑制

京都大学大学院薬学研究科　革新的ナノバイオ創薬研究拠点
特定助教　樋口ゆり子

siRNA、デコイ核酸やアンチセンス DNA などのオリゴヌクレオチドは、配列依存的に標的分子の発現を抑制することが可能であり、治療への応用が期待されている。しかしながら、これらのオリゴヌクレオチドは、細胞膜上の表面電荷との静電的な反発や細胞膜の透過が困難であることが障害になり、単独では十分な細胞取り込みが得られない。

リウマチにおける骨破壊の進行において、マクロファージなどから産生される炎症性サイトカインが関与していることが知られている。そこで、活性化 NFκB との結合より過剰な NFκB の転写活性を抑制し、種々のサイトカイン産生を同時に抑制が可能な二本鎖 DNA のオリゴヌクレオチドである NFκB デコイのマクロファージ選択的な送達による骨破壊抑制を目的に、マクロファージ選択的な核酸医薬品のキャリアであるマンノース修飾カチオン性リポソーム（Man リポソーム）を作成した。Man リポソーム/NFκB デコイ複合体によるサイトカイン産生抑制効果を評価するために LPS により活性化させたマクロファージに Man リポソーム/NFκB デコイ複合体または NFκB デコイ単独を投与し、破骨細胞への分化において重要な炎症性サイトカイン、TNF-α、IL-6、IL-12 の産生量を評価した。いずれのサイトカインも NFκB デコイ単独投与では有意な抑制効果が得られなかったのに対し、Man リポソーム/NFκB デコイ複合体投与により有意なサイトカイン産生抑制効果が得られた。また、NFκB 認識配列を有しない random デコイと Man リポソームとの複合体を投与した場合は、サイトカイン産生抑制効果は認められなかった。従って、NFκB デコイによるサイトカイン産生抑制効果はデコイの配列依存的であることが確認された。Man リポソーム/NFκB デコイ複合体による TNF-α産生抑制効果は過剰量の mannan により抑制され、複合体の取り込み特性の結果とよく一致した。さらに、LPS により活性化させたマクロファージへ Man リポソーム/NFκB デコイ複合体、Man リポソーム/random デコイ複合体または NFκB デコイ単独を投与後、細胞の核内 NFκB 量をゲルシフトアッセイ法により評価したところ、Man リポソーム/NFκB デコイ複合体による核内 NFκB 量増加抑制が認められたが、Man リポソーム/random デコイ複合体または NFκB デコイ単独では抑制効果はほとんど認められず、サイトカイン抑制効果の結果とよく一致した。従って、Man リポソーム/NFκB デコイ複合体によるサイトカイン産生抑制効果は NFκB 活性化抑制によるものであることが確認された。さらに、LPS により活性化されたマクロファージの培養培地を用いてマウスより採取した骨髄細胞を培養すると、破骨細胞への分化が認められたが、Man リポソーム/NFκB デコイ複合体を投与した活性化マクロファージの培養培地を用いて骨髄細胞を培養しても破骨細胞への分化はほとんど認められなかった。

以上、NFκB デコイのマクロファージへの送達により、マクロファージからの炎症性サイトカインを抑制し、破骨細胞への分化を抑制することが示唆された。

1. Mannosylated semiconductor quantum dots for the labeling of macrophages. Higuchi Y, Oka M, Kawakami S, Hashida M. J Control Release. 125(2):131-6. (2008)
2. Strategies for In Vivo Delivery of siRNAs. Higuchi Y, Kawakami S, Hashida M BioDrugs 24(3) 195-205 (2010)

MEMS 技術を利用した遺伝子・細胞治療に関する研究

京都大学大学院薬学研究科　革新的ナノバイオ創薬研究拠点
特定助教　清水一憲

Gene therapy（遺伝子治療）や Cell therapy（細胞移植治療）、さらにそれらを組み合わせた Cell-based gene therapy は次世代医療の一端を担うことが期待されている。本拠点において私は MEMS（Micro Electro Mechanical Systems）技術を利用し、それらの治療法の実現に向けた革新的な技術の開発を目指している。MEMS とは、立体的な微細加工技術（マイクロマシニング）や半導体プロセス技術などを用いて、小型メカニカルデバイスや構造体を製作する技術である。MEMS 技術を用いることで、生体内（in vivo）や生体外（in vitro, ex vivo）で駆動し、様々なスケールの対象物（臓器、組織、細胞、タンパク質、核酸など）に直接アプローチし、それらをハンドリング、加工することが出来る多機能なマイクロマシンの作製が可能である。

本拠点の 1 年目である2009年度は、主に次に挙げる 2 つを中心に研究を進めた。①遺伝子治療の実現に向けた in vivo 組織押圧核酸導入のためのマイクロマシンの開発、②Cell-based gene therapy のための光制御による細胞への物質導入用マイクロデバイスの開発。以下にそれぞれの概要を報告する。

＜①について＞

組織押圧核酸導入法（押圧法）とは、“押す”という物理的な刺激を用いた簡便な in vivo 核酸導入法である。すなわち核酸水溶液を静注後、迅速に目的の組織や臓器を押圧すると、効率よく naked 核酸を導入することができる（1）。我々は、体内埋込型のポリジメチルシロキサン製押圧法用マイクロマシンを開発した。これにより、これまで困難であった体の深部にあるマウス腎臓を長期的に繰り返し押圧することが可能となった（2）。今後は作製したマイクロマシンを利用し、更なる核酸導入の高効率化や長期的な核酸導入の検討、押圧法のメカニズム解明に向けて研究を進める予定である。

＜②について＞

MEMS 技術を利用し、光を利用した細胞への物質導入法の開発を行った。すなわち MEMS 技術で作製したシリコン製の微少孔アレイチップと光増感剤による可逆的な細胞膜穿孔技術を融合することで、アレイ状に吸引固定した単一細胞への物質導入を行った。本手法では、光の ON/OFF により、ターゲットの単一細胞に対して物質導入を行う／行わないという厳密な制御が可能であった。今後は、この技術を発展させ、多機能な細胞製剤の開発を試みる予定である。

またその他にも、動物代替創薬技術として、生体を模倣した in vitro 細胞培養マイクロデバイスの研究開発なども合わせて進めている。本拠点の 2 年目となる 2010 年度は、上述した課題を進展させるとともに、さらに新たな課題にも着手したいと考えている。

1. Mukai H, Kawakami S, Hashida M. Renal press-mediated transfection method for plasmid DNA and siRNA to the kidney. Biochem. Biophys. Res. Comm., 372:383-387, 2008
2. Shimizu K, Yamasaki T, Shunori A, Takahashi H, Kawakami S, Hashida M, Konishi S. PDMS-pneumatic balloons for drug delivery to target tissues. 5th Asia-Pacific Conference on Transducers and Micro-Nano Technology (APCOT), 2010. 発表採択済み

ウイルスセンサータンパク質 RIG-I の機能解明

京都大学大学院薬学研究科　革新的ナノバイオ創薬研究拠点
特定助教　高橋清大

我々の体はウイルスや細菌の感染時、免疫機構を用いてこれら異物の排除を行う。自然免疫は幅広い種が生まれながらにして持つ免疫機構であり、異物の大まかな構成成分を認識することで誘導される。自然免疫において、I 型インターフェロン(IFN)はウイルス感染に際して誘導されるサイトカインの一種であり、様々な抗ウイルス作用を誘導する働きを持つ。RIG-I (Retinoic acid-inducible gene-I)は当研究室において同定されたタンパク質である。RIG-I は細胞質に局在しており、ウイルス感染に際しウイルス RNA を認識することで、I 型 IFN を誘導する。よってウイルス感染に対する宿主応答において重要な因子の一つである。また、異なるウイルス種を認識するホモログとして、MDA5, LGP2 が知られており総じて RLR (RIG-I like receptor)として知られている。

RIG-I は N 末端から二つの CARD (caspase recruitment domain)、ヘリカーゼドメイン、C 末端ドメイン(C-terminal domain : CTD)のドメインから構成されている)。これらドメインは、それぞれシグナル伝達、構造変化を介した活性化、ウイルス RNA の結合を担う。RIG-I は通常はドメイン同士が結合した自己阻害状態にあり、ウイルス RNA を CTD で結合することで、タンパク質全体の構造変化が起き、下流の IPS-1 などの因子と相互作用しシグナル伝達を行う。

我々はこの分子について分子生物学的手法を用い機能解明を行ってきた。近年の発見の一つに RIG-I CTD の同定と機能解明がある。我々はこのドメインがウイルス RNA のみを特異的に結合する新規の RNA 結合ドメインであることを明らかにした。また、RIG-I、MDA5、LGP2 全てにおいて NMR を用いた溶液構造の決定を行い、RNA 結合のメカニズムを解明した(1,2)。

2009 年度は、得られた構造を元にし、RIG-I に機能的と思われる部位の様々な変異体を作製し、その機能解析を行った。この結果、恒常的に活性を持つ RIG-I 変異体を見出した。現在は、この変異体について、細胞を用いた様々な解析を行っている。また大腸菌を用いてリコンビナントタンパク質の作製を行い、同様に解析を行っている。

同時に RIG-I、MDA5、LGP2 においての構造解析に向けたリコンビナントタンパク質の発現精製を行った。この研究においては、RLR における RNA 結合型と非結合型の構造解明を目的としている。現在は結晶化に向けた、大量調整、更なる精製条件の検討を行っている。

(1) Takahasi, K., et al., (2009) Solution structures of cytosolic RNA sensor MDA5 and LGP2 C-terminal domains: identification of the RNA recognition loop in RIG-I-like receptors, *J. Biol. Chem. 284*, 17465-17474.

(2) Takahasi, K., et al., (2008) Nonself RNA-sensing mechanism of RIG-I helicase and activation of antiviral immune responses, *Mol. Cell 29*, 428-440.

コンビナトリアル生合成を用いた新規創薬リード化合物の創製研究

京都大学大学院薬学研究科　革新的ナノバイオ創薬研究拠点
特定助教　林　豊

微生物が生産する天然物は、医薬品をはじめとする有用物質の探索源、供給源として最も有望視されている天然資源の１つであり、抗生物質、抗がん剤、酵素阻害物質など様々な生理活性物質として利用されている。これら天然生理活性物質の生合成酵素群を利用した有用物質の生産や、酵素遺伝子を組み合わせたコンビナトリアル生合成による新たな生理活性を有する化合物の創製研究は、学術面、応用面でも大変意義深い分野である。

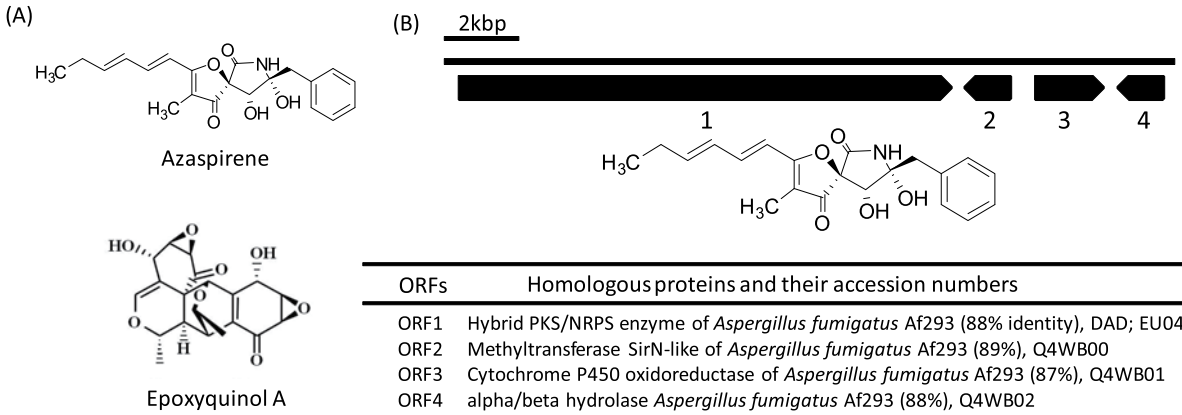
そこで、本研究では、微生物（糸状菌、放線菌）が生産する新しい血管新生阻害化合物（Azaspirene, Epoxyquinol A 等）の生合成機構の解明を起点とし、コンビナトリアル生合成的手法を用いて新規骨格を有する抗がん剤等のリード化合物の効率的創製法の確立を目的としている。

コンビナトリアル生合成研究基盤の確立に向けて、先ず始めに、（図１-A）に示した化合物等の生合成遺伝子群を取得する必要がある。

Azaspirene は *Aspergillus fumigatus* Af293 株が生産する Pseurotin A の生合成中間体と推定されている [Maiya, S. et al. ChemBioChem. 8, 1736 (2007)]。

しかし、*A. fumigatus* Af293 株はアスペルギルス症を引き起こす病原菌であり、扱い難いことから、Azaspirene を生産する非病原性糸状菌 *Neosartorya* sp.株から Azaspirene 生合成遺伝子群の取得を試みた。現在、ゲノム配列が明らかになっている *A. fumigatus* Af293 株の遺伝情報を基にプライマーを設計し、PCR を行い、Azaspirene の生合成に関与すると考えられる PKS(polyketide synthase) / NRPS (non-ribosomal peptide synthetase) 遺伝子断片を取得した。次いで、この遺伝子断片をプローブに用いてコロニーハイブリダイゼーションを行い、先程の PKS/NRPS 遺伝子断片及び周辺領域を含むコスミドライブラリーを取得し塩基配列解析を行った。その結果、PKS/NRPS 遺伝子近傍にはエポキシ化に関与すると推定される P450 遺伝子が存在し、周辺領域には Azaspirene の生合成に関与すると考えられる遺伝子群が存在した（図１-B）。

今後は、異種宿主での発現や遺伝子破壊を行うことで生合成遺伝子群であるか否かを明らかにし、本研究を発展させる予定である。



ORFs	Homologous proteins and their accession numbers
ORF1	Hybrid PKS/NRPS enzyme of *Aspergillus fumigatus* Af293 (88% identity), DAD; EU045308-1
ORF2	Methyltransferase SirN-like of *Aspergillus fumigatus* Af293 (89%), Q4WB00
ORF3	Cytochrome P450 oxidoreductase of *Aspergillus fumigatus* Af293 (87%), Q4WB01
ORF4	alpha/beta hydrolase *Aspergillus fumigatus* Af293 (88%), Q4WB02

視交叉上核における、概日リズム調節因子解明による創薬ターゲットの同定

京都大学大学院薬学研究科　革新的ナノバイオ創薬研究拠点
特定助教　松尾雅博

体内時計の異常で生じる概日リズム睡眠障害は、社会のグローバル化・24 時間化に伴い増大しており、交通事故･原子力事故の原因となるなど社会的損失が大きい。さらに最近では概日リズム睡眠障害は、生活習慣病やうつ病などとの関連も明らかにされており、その病態解明･治療法開発は急務である。

生体時計の中心は視床下部の視交叉上核に存在しており、全身を調律している。視交叉上核は数千個の神経細胞で構成されており、その全細胞内に時計遺伝子群が構成する約 24 時間周期の転写・翻訳のフィードバックループ(コアループ)が存在すると言われている。

このコアループは刺激反応性を有しており、目から得られた光情報により一部の時計遺伝子発現が誘導される。これによりコアループの位相が変更され、時差などの光環境の変化に体内時計が適応する機構となっている。

さらに、コアループの時計遺伝子により転写が調律される一群の遺伝子が存在している。これらの遺伝子が体内時計の出力遺伝子として機能し、細胞生理機能が調節されると考えられている。

このように、コアループの遺伝子転写を中心とする細胞内イベントの解明は進んでいるが、残念ながら視交叉上核を構成する数千個の神経細胞個々の時計がどのように同期されるかは分かっていない。視交叉上核細胞個々の同調は視交叉上核がリズムセンターとして全身を制御するために必須である。どのような機構で神経細胞が視交叉上核内で連絡を取り合い同期し、強力なリズムを発振するのであろうか？どのような因子が視交叉上核から出て、全身のリズムを統合するのであろうか？睡眠障害の病理・治療法を確立するには、この機構の解明を避けて通ることはできない。

以上のことを解明し、これらの分子機能に基づいた同調をするため、我々は現在様々なレベルで視交叉上核の機能解析を行っている。以下にその一端を紹介する。

ナノ技術を用いた研究とこれまでの成果

コアループを中心とした解析から、細胞生理機能調節・細胞間連絡など細胞レベル・組織レベルへと展開するためには、数千個に及ぶ視交叉上核細胞個々の細胞生理機能の可視化や、神経間連絡状況の記録など、ナノスケールでの機能解析が必要となる。

現在、我々は概日リズム睡眠障害治療薬の標的分子となり得る分子として、視交叉上核に存在する複数の細胞生理制御分子を新たに同定した。

これら分子の機能検索のため、視交叉上核での遺伝子発現状況プロファイリングや、電気生理学的な細胞生理機能の調査といった実験に加え、微細ミセル化技術を用いた視交叉上核急性スライスへの蛍光色素投与を行った。ミセル化蛍光色素投与により、細胞内セカンドメッセンジャーの持続計測が可能となり、生体時計と細胞生理機能調節機構の関係が明らかにできると考えられた。

実際、同定した分子の欠損により視交叉上核神経細胞内でセカンドメッセンジャー量に影響が出ることが確認できた。

今後、これらの分子がセカンドメッセンジャー制御を介して、どのように生体時計制御に関わるのか、あるいは制御されているのか、その機序について研究を進めていく。

核医学イメージング装置を用いたDDS評価系の確立

京都大学大学院薬学研究科　革新的ナノバイオ創薬研究拠点
特定助教　木村寛之

ナノテクノロジー領域から創出されたナノ材料を、DDS の分野に応用する試みが広く展開されている。すなわち、ナノ材料を薬物の徐放化・長寿命化・吸収促進・ターゲティングなどに活用し、薬物の機能や動態を精密に制御することを目的とした DDS 製剤の開発が精力的に行われている。この動態制御は特にがん治療の領域で大きく注目されており、薬物を効率的にがんに送達するための手段の構築が非常に重要な研究テーマである。海外では、幾つかの DDS 製剤が認可され、さらにわが国でも高分子ミセル製剤の臨床試験が開始されるなど、DDS 製剤に対する期待が益々高まっている。

一方、分子イメージング技術は組織/細胞レベルにおいて生化学的・分子生物学的なプロセスの可視化を可能とし、基礎研究・臨床研究・創薬研究などへの応用が期待されている。その中でも陽電子断層撮像法（PET）は、生体内の標的分子に特異的に結合する化合物を陽電子放出核種（PET 核種）にて標識し、これを生体に投与後、撮像する非侵襲的分子イメージング技術である。PET の特長として高い定量性を有するため、目的の部位に到達した薬物量を *in vivo* にて評価できる。すなわち、DDS 製剤に PET 核種を導入し、その体内動態を *in vivo* で追跡、定量化することにより、開発のより初期段階における簡便な評価が可能となる。これは DDS 研究において PET が候補化合物の探索やリード化合物の最適化に非常に有益な情報を提供しうることを意味するものである。このように、分子イメージング技術と DDS 技術の融合が今後の医薬品開発において非常に有用であると考えられる。

今年度は、^{18}F、^{11}C および ^{68}Ga などの PET 用放射性核種を用いた効率的標識法の基礎検討を行った。基本的に放射性物質を扱う反応では、用いる溶液量が微量であることから通常のバッチ合成法では限界があると考え、近年その進展が著しいナノ・マイクロ加工技術に着目し、マイクロリアクターを利用した合成反応とナノデバイスの構築を検討した。反応を検討するためのモデル化合物として、蛋白質、高分子などの ^{18}F 標識試薬として広く用いられている [^{18}F]SFB（N-succinimidyl 4-[^{18}F]fluorobenzoate）を選択した。[^{18}F]SFB の従来の合成法だと、合成時間に 1～1.5 時間と長時間を必要とし、かつ操作が煩雑であった。しかし、マイクロリアクターを用いた one-flow 合成法では、合成時間 15 分、放射化学的収率約 60％で目的の [^{18}F]SFB が得られ、短時間・高収率の合成が可能であることが明らかとなった。マイクロリアクターを用いた本技術が、PET 合成に非常に有用であることが示された。

また、新しいイメージング装置の開発も積極的に進めており、本学大学院理学研究科（谷森教授・株木研究員）と共同で電子飛跡検出コンプトンカメラ（ETCC）[1] の開発を行っている。ETCC とは、①広い視野を持つ、②計測できる核種のエネルギーに制限が無い、③複数核種を同時に可視化できるなどの特徴を有しており、全く新しい概念の次世代の装置として期待されている。本装置を用いた、金ナノ粒子、架橋型ボロン含有ナノ粒子の動態研究も進めている。

References

1. Kabuki S, Kimura H, et al.
Nuclear Instruments and Methods in Physics Research:A (NIMA). in press

腎炎治療分指標的医薬の開発

京都大学大学院薬学研究科　革新的ナノバイオ創薬拠点
特定助教　武井義則

我が国における腎疾患患者は、透析導入以前の約 25 万人と透析患者の 23 万人からなり、毎年約 3 万 4 千人が透析治療へ新規導入されています。腎炎は積極的な早期治療により腎不全への進展を遅延または抑止できることから、その早期発見・早期治療が最も重要ですが、現在腎炎の薬物治療は免疫抑制剤による姑息的炎症抑制が主であり、未だ有効な治療法を欠いています。また、QOL(Quality of Life)や、現在 1 兆円を超える医療財政という観点からも効果的な腎炎治療法の開発が望まれていました。

我々は以前、動物病態モデルの発現プロファイル解析に基づく多因子疾患の病態・治療関連遺伝子解析の手法を腎炎の創薬、新規治療法開発に応用し、腎炎治療標的分子である蛋白質リン酸化酵素 CK2(カゼインキナーゼ 2)を見いだしました。CK2 は腎炎発症時に腎臓（特に糸球体）で著しくその発現量が増大し、その発現の増加は糸球体傷害に密接に関連しています。腎炎モデルラットは天然物由来の CK2 阻害薬の投与により著明に腎機能、腎臓障害が改善を示したことから、CK2 は腎炎の病態、治療標的として重要な分子であると考えられました。しかし、既存の天然物由来の CK2 阻害剤はいずれも動物実験において腎炎を抑制する一方、CK2 活性阻害に共通すると考えられる副作用発現（精巣アポトーシス反応増強）が観察されています。医薬品としての更なる開発はその副作用を回避することがまず優先されます。

CK2 活性サブユニットにはα、α'二種のアイソザイムが存在し、腎糸球体ではα型が、また精巣での精子形成における毒性発現には α'型が関与していることを明らかにしました。精巣毒性の回避を目的として、2 種のアイソザイムの構造生物情報に基づき in silico で低分子化合物の分子設計、ドッキング実験、フォーカスライブラリー合成、HTS 活性評価系によるスクリーニングを行い、候補化合物の選択を行ってきました。しかしその一方で、CK2α と CK2α'は活性部位の 2 アミノ酸しか異なっていないため、α型選択的阻害剤をデザインに困難も予想されています。

α型選択的阻害剤の開発と平行して、近年新たに開発された RNA 干渉を利用した方法も検討しています。RNA 干渉は、目的蛋白質をコードする mRNA に相補的な短鎖の RNA を細胞に導入して、目的蛋白質の翻訳を阻害する方法です。極めて特異性が高く、今回のような良く似た二つの蛋白質を見分ける事が可能です。我々は、α、α'二種のアイソザイムそれぞれに特異的に RNA 干渉を引き起こす短鎖 RNA を設計し、その RNA 干渉能を細胞レベルで検証しました。そして、α、α'二種のアイソザイムそれぞれに特異的な RNA 干渉を引き起こす事に成功しています。現在、その短鎖 RNA をラット動物病態モデルに導入し、その影響を解析しようとしています。

これらの取り組みから、副作用の無い腎炎治療薬候補が近い将来開発できると期待しています。

Yamada M, Katsuma S, Adachi T, Hirasawa A, Shiojima S, Kadowaki T, Okuno Y, Koshimizu TA, Fujii S, Sekiya Y, Miyamoto Y, Tamura M, Yumura W, Nihei H, Kobayashi M, Tsujimoto G. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 102: 7736-41, 2005

薬工連携に基づく新規薬物および遺伝子デリバリーシステムの構築

京都大学大学院薬学研究科　薬品動態制御学分野
教授　橋田　充

薬物治療の最適化を目的として、物質動態の視点より生体をシステムととらえ、その特性解析を通じて薬物体内動態の精密制御を図る薬物投与技術を DDS（ドラッグデリバリーシステム）という。DDS はゲノム創薬に代表される新しい創薬手法、あるいは遺伝子治療、再生医療など将来の医療技術を支える基盤技術である。近年、治療タンパク質を発現する遺伝子、プラスミド DNA または、疾患の原因となる分子の発現を抑制可能な siRNA、デコイ核酸、アンチセンス DNA などのオリゴヌクレオチドなどの核酸医薬品の治療への応用が期待されている。

我々は、体内へ投与後、特定の細胞へ選択的に核酸医薬品を送達できるように合理的に設計された、リガンドを修飾したカチオン性リポソームやデンドリマーなどのキャリアを開発し、炎症やがんなどの疾患モデルマウスを用いた検討により治療効果が得られることを明らかにしてきた。しかしながら、腎臓などのように複雑な構造を有する組織に対しては、物理刺激を利用するなどのシンプルかつ高効率な遺伝子導入法の開発が期待される。そこで、マウスの静脈内にプラスミドを投与後、腎臓を軽く押圧し、物理的な刺激を与えることにより、高効率に遺伝子を取り込ませ、高い遺伝子発現を得ることができた。同様の方法で、肝臓、脾臓にも押圧による遺伝子導入が可能であることが明らかとなった。さらに、この遺伝子発現の増大には、組織押圧による細胞への取り込み亢進や、AP-1、NFκB などの一部の転写調節因子の活性化が関与することが示唆された。さらに、予めレポーター遺伝子としてルシフェラーゼを発現させたマウスに対して、組織押圧法により siRNA を細胞へ導入させたところ、ルシフェラーゼの発現が有意に抑制された。従って、組織押圧法は、siRNA などのオリゴヌクレオチドの導入にも有効であることが示唆された。

そこで、組織押圧力を定量的にコントロールし、精密に行うことを目的に、本研究拠点の連携教授である、立命館大学　小西教授と共同研究を開始した。小西研との共同開発により作成された押圧力制御が可能なデバイスを用いて、マウスやラットへ投与したプラスミド DNA による遺伝子発現の定量的な評価を行った。組織押圧力および、組織押圧のタイミング、長さなどの最適化を行った。得られたデータをフィードバックすることにより、より効率よく遺伝子導入可能なデバイスの開発を進めている。また、組織押圧だけでなく種々の機会刺激や物理刺激を応用した新規遺伝子導入法の開発を開始した。今後は、本方法による遺伝子導入による治療への応用、疾患モデル動物作成への応用展開を進める予定である。

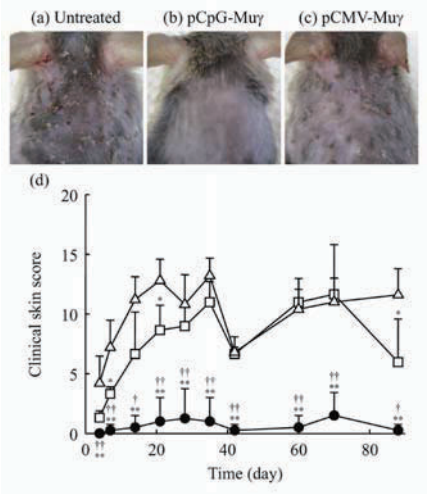
1. Wijagkanalan W, Kawakami S, Higuchi Y, Yamashita F, Hashida M. Intratracheally instilled mannosylated cationic liposome/NFκB decoy complexes for effective prevention of LPS-induced lung inflammation. J Control Release. 2010 in press.
2. Pressure-mediated transfection of murine spleen and liver. Mukai H, Kawakami S, Kamiya Y, Ma F, Takahashi H, Satake K, Terao K, Kotera H, Yamashita F, Hashida M. Hum Gene Ther. 2009 Oct;20(10):1157-67

インターフェロン遺伝子治療を目指したナノメディシンの設計及びデリバリー戦略の確立

京都大学大学院薬学研究科　病態情報薬学分野
教授　高倉喜信

遺伝子組換えおよび構造修飾技術の発展により、優れた体内動態特性を示す生理活性タンパク質誘導体が数多く開発され、ヒトの疾患に対して広く用いられるようになってきた。抗腫瘍作用や抗ウイルス作用を持つインターフェロン（IFN）もタンパク質製剤が臨床の場で用いられており、特に PEG で修飾した血中滞留型 IFN-α誘導体の有用性が示されている。しかしながら、タンパク質製剤は、生産コストの高さに加えて、精製や保存に関する問題点が依然として残されているのが実情である。IFN 遺伝子治療は、これらタンパク質製剤の問題を解決する優れた治療法と考えられるが、遺伝子発現が非常に短期間であることが判明している（1）。プラスミドDNA 中に多数存在するCpGモチーフの削減が、発現持続化に有用と考えられることから（2）、プラスミドベクター構造の最適化により更なる IFN 遺伝子発現の持続化が可能との仮説に基づき、これによる疾患治療効果増強を試みた。

従来のプラスミドベクターには、遺伝子発現効率に優れるCMVプロモータが用いられていたが、これが一過性発現の原因ではないかと考え、これに代えてヒト EF-1 プロモータを用いることとした。cDNA 部分以外には CpG モチーフを含まず、EF-1 プロモータにドライブされたマウス IFN-γ発現プラスミド（pCpG-Muγ）を構築し、マウスにハイドロダイナミクス法を用いて静脈内投与したところ、非常に持続的な血清中 IFN-γ濃度が得られた（3）。そこで、このプラスミドに含まれる EF-1 プロモータ及び CMV エンハンサを種々のものに置換したプラスミドを構築し、遺伝子発現期間を指標に各要素の影響を評価したところ、持続的発現にはヒト ROSA26 プロモータが有用であることが明



らかとなった。一方、CMV エンハンサが含まれる場合には、発現効率が増大するものの、発現が一過性になることも示された。

そこで、持続的な IFN-γ発現による疾患治療効果について、ヒトのアトピー性皮膚炎モデル NC/Nga マウスを用いて評価した。NC/Nga マウスに持続発現型 pCpG-Muγまたは短期発現型 pCMV-Muγを投与したところ、持続発現型プラスミドの場合のみ、皮膚炎の発症が劇的に抑制可能であり（4、上図）、IFN 遺伝子デリバリーの最適化による治療効果増強が実証された。

References

1. Kobayashi N, Kuramoto T, Chen S, Watanabe Y, Takakura Y. Mol Ther. 6(6):737-44, 2002.
2. Kawano H, Nishikawa M, Mitsui M, Takahashi Y, Kako K, Yamaoka K, Watanabe Y, Takakura Y. Int J Cancer 121(2):401-6, 2007.
3. Mitsui M, Nishikawa M, Zang L, Ando M, Hattori K, Takahashi Y, Watanabe Y, Takakura Y. J Gene Med. 11(5):435-43, 2009.
4. Hattori K, Nishikawa M, Watcharanurak K, Ikoma A, Kabashima K, Toyota H, Takahashi Y, Takahashi R, Watanabe Y, Takakura Y. J Immunol. 184(5):2729-35, 2010.

生体内埋め込み型 DDS ロボットの開発研究
ー(1) 経皮電力供給と経皮ディジタル通信技術の開発ー

立命館大学　理工学部ロボティクス学科
教授　牧川方昭

本研究の最終目標は，強い効能効果と副作用を持つ薬剤を患部に直接搬送する，あるいは高分子薬剤を細胞に強制導入させる DDS システムの開発である．図 1 に示すように，このような，DDS システムの実動のためには，体内に長期にわたって留まり，患部の状態をモニタするインテリジェントが必要である，との観点から，まずは体内インテリジェントのための経皮電力供給と経皮ディジタル通信技術の開発研究を実施した．

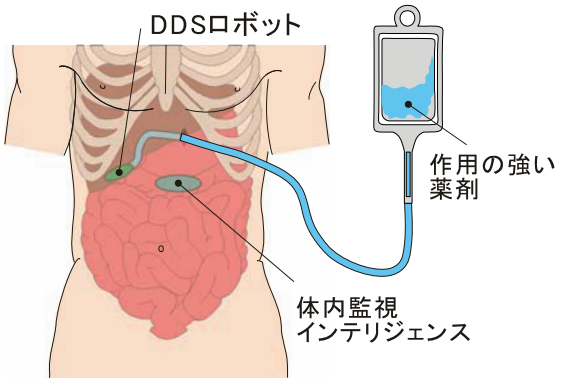
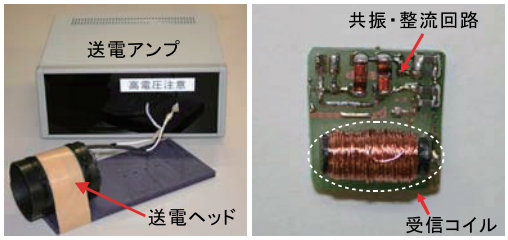


図 1．DDS ロボットシステムの概要

図 2 に開発した経皮電力供給システムの概観を示す．体内側の受電モジュール 14*14mm の大きさであり，基板上に受電コイル，整流回路を搭載している．送電システムはスリーブコア 7 個を俵型に組み合わせ，更に俵を縦に 3 組つなぎ，コアの表面積を大きくした．伝送周波数は 200.4kHz である．



送電モジュール　　受電モジュール

図 2．経皮電力供給システム．

図 3 に，実験室環境下で求めた受電ならびに送電モジュール間の距離，平行ズレ，回転ズレに対する電力供給効率を示す．

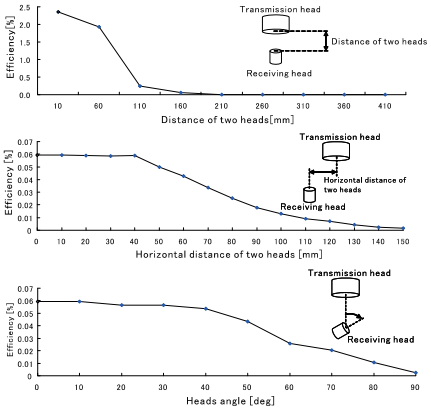


図 3．送/受電モジュールのズレと電力効率．

結果は，電力伝送の最大効率はおよそ 2.35%であった．

経皮ディジタル通信に関しては，パソコンで最もポピュラーな Bluetooth 通信を試みた．この通信規格では，搬送波として 2.45MHz を使用するが，この周波数は水に吸収されやすく，経皮通信が難しいのではと危惧された．図 4 に，厚さ 5，10，15，20mm の 4 通りの水の壁を通したビット落ちの結果を示す．結果は，20cm の水深に対しても，1.5m 離れた位置からでも通信が可能であることが示された．

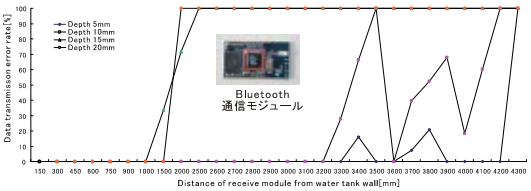


図 4．Bluetooth による通信実験結果．

以上の結果は，体内監視用の完全埋め込み DDS システムが十分可能であることを示している．引き続き DDS ロボットシステムの実現を目指したい．

１．坂上友介，小田俊輔，藤田雅彦，青木義和，山中健吾，平井叡一，塩澤成弘，牧川方昭：全体内埋め込み型生体信号モニタリング装置のための経皮デジタル通信と経皮電力供給システム，生体医工学，４７(2)，pp.222-230，2009.04

薬学・工学連携を通したマイクロマシン・MEMS の DDS 応用

立命館大学　理工学部マイクロ機械システム工学科
教授　小西　聡

我々は革新的ナノバイオ創薬研究拠点において、京都大学・立命館大学双方の特徴を活かした薬工連携を通して革新的な創薬研究を推進することを目指している。

科学技術が扱う課題が複雑になり高度化するとともに、学際的なアプローチへの期待も高まっている。医工連携では、医学と工学のコラボレーションによる高度医療技術の研究開発が進んでおり、手術ロボットはその代表的な例としてしばしば話題に上っている。我々が専門とするマイクロマシン・MEMS 分野も、学際的なアプローチに関して、その可能性が期待されているものの一つである。マイクロマシンは文字通り小さな機械のことであるが、特に MEMS は LSI 製造技術である半導体プロセスを援用して形成する微細な構造を用いたセンサやアクチュエータ、それらのシステムを指す。

立命館大学の我々の研究グループでは、立命館大学グローバルイノベーション研究機構（R-GIRO）により選定されたプロジェクト“MEMS と BME のマルチスケールフュージョン研究”を推進し、マイクロマシン・MEMS が扱うことが期待されている様々なサイズのバイオメディカル分野の課題に対して取り組んできている。例えば、細胞操作解析チップ、血球分離用チップや手術用ツールのためのマイクロマニピュレータ DDS 用のマイクロ吸盤デバイス等を研究開発してきている。

本拠点における薬工連携では、R-GIRO プロジェクトの研究活動をベースに、大きく二つの研究テーマを選定し、共同研究を開始している。

マルチスケールの観点からは大きめのサイズとなるものとして、遺伝子治療の実現に向けた in vivo 組織押圧核酸導入のためのマイクロデバイスの研究開発を進めている。当該研究では、我々が長年研究を進めてきた小さく、柔らかく、安全なマイクロバルーンアクチュエータ技術を利用している。生体組織のアダプティブな把持、保持に有効であった手法を組織押圧に適用し、体内に埋め込んだマイクロデバイスにより長期的に制御することが可能となった。

小さいサイズにおける取り組みとしては、細胞製剤技術研究の一環となる細胞への物質導入用チップの研究開発を開始している。当該研究では、我々が実績をもつ細胞操作解析チップ技術が生かされている。MEMS 技術による微小孔アレイチップで細胞膜穿孔を実施することにより、ハイスループット化を目指している。

初年度設定した研究テーマを足掛かりに、その研究推進と新たな薬工連携の展開を目標に、今後も精力的に研究を推進していく。

1. S. Konishi, T. Kobayashi, H. Maeda, S. Asajima and M. Makikawa : “Cuff Actuator for Adaptive Holding Condition around Nerves”, *Sensors and Actuators A: Physical*, Vol. 83/1-3, pp. 60-66 (2002).
2. Shimizu K, Yamasaki T, Shunori A, Takahashi H, Kawakami S, Hashida M, Konishi S. PDMS-pneumatic balloons for drug delivery to target tissues. 5th Asia-Pacific Conference on Transducers and Micro-Nano Technology (APCOT), 2010. 発表採択済み
3. K. Iso, T.K. Saito, H. Muguruma, H. Tabata and S. Konishi : “Photodynamic Perforation of Cell Membrane on Micro Channel Array toward Intracellular Technology”, *Proc. of 20th IEEE International Conference on MEMS*, pp. 445-448, Kobe, Japan (2007.1).

診断治療用体内移動ロボットの DDS 応用

立命館大学　理工学部ロボティクス学科
准教授　野方　誠

臓器の硬さを計測する方法として,体内移動ロボットと測定対象である臓器を質点振動系でモデル化し，体内移動ロボットを外部磁場で強制振動させた時の共振周波数から,硬さを求める研究を行っている（図１）[1][2]．革新的ナノバイオ創薬研究拠点において，この振動で臓器を周期加圧し遺伝子導入する DDS に適用することを研究目的とした．圧力を介した遺伝子導入法では薬を静脈に投与した後，臓器に約 1[N]の指圧を周期的に加えることで遺伝子導入を実現させている[3]．本報では，指圧を模した振動加圧装置の開発について報告する．

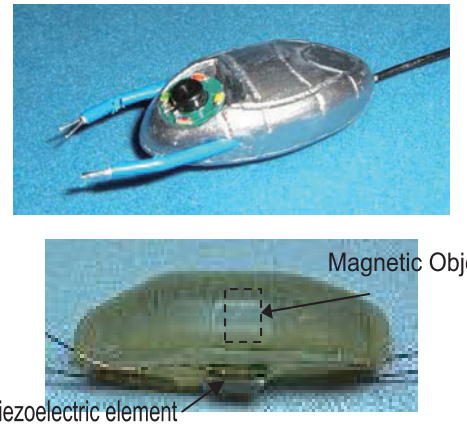


図１　診断治療用体内移動ロボット
（上：マニピュレータモデル，下：臓器硬さ計測モデル）

現行のマイクロ体内ロボットの移動原理は，コイルに電流を流すことで生じる磁場により磁性体に磁気力を発生させ，移動力としている．同様に本研究は磁場の発生方向を垂直にすることで加圧動作を行う．また，周期的な動作を行うため，電流は任意の正弦波で入力を行う．

ここで，磁性体での目標値 1[N]の発生を確認するために，ロードセルを使用して，発生力の計測を行った．ロードセルは磁場の影響を受けないように，離れた位置から計測を行った．このときの実験装置の概要は次の通りである．磁性体は SS400 の 10[mm]×10[mm]×10[mm]を使用した．コイルに流す電流値は 0.0-93.0[A]，電圧値は 0.0-16.0[V]となっている．また，コイルから磁性体の端面までの距離は 48[mm]となっている．

以下の図 2 に測定結果を示す．なお，測定結果はノイズ軽減のために平滑化を行っている．本研究の目標である 1[N]前後の周期的な力の発生を確認することができた．現時点で，コイルからの距離や磁場の変化によって変化する発生力の理論導出が不十分であるため，より正確な予測値の導出が必要となる．

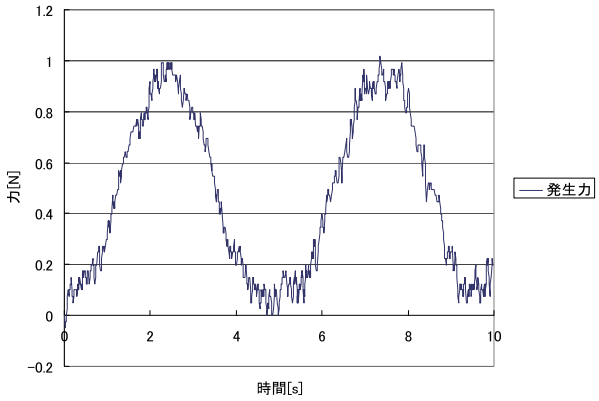


図 2 磁性体による発生力

[1] M.Nokata et al, Capsule Type Medical Robot with Magnetic Drive in Abdominal Cavity, The 2nd Biennial IEEE/RAS-EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics, 348-353, 2008.
[2] 市原健志，野方　誠，腹腔留置型診断治療マイクロロボットによる臓器の硬さ計測に関する研究，日本機械学会第 22 回バイオエンジニアリング講演会，317, 2010.
[3] Hidefumi Mukai, Shigeru Kawakami, Mitsuru Hashida. Renal press-mediated transfection method for plasmid DNA and siRNA to the kidney. BBRC.372　(2008)　383-387.

メンブレントラフィックによる細胞分裂制御機構の解明
新しい細胞分裂阻害剤の開発を目指して

京都大学大学院薬学研究科　生体情報制御学分野 加藤洋平

細胞分裂時のオルガネラ膜の形態変化はメンブレントラフィックによって調節されている。私たちの研究室ではリサイクリングエンドソーム由来の小胞が細胞分裂時にクラスター構造を形成することを発見し、この構造のことを CREScent と名付けた。私は CRESCent の構成タンパク質を網羅的に同定することで、その機能を解明することを目指している。

本年度は EGFP とタンデムアフィニティタグを融合させたトランスフェリン受容体のキメラ遺伝子(MEF-TfnR-EGFP)を作製し、レンチウイルスベクターによって HeLa 細胞に導入し安定発現株を樹立した。この HeLa/MEF-TfnR-EGFP は野生型の TfnR と同様に細胞分裂時に CRESCent に局在することを確認した。今後は MEF タグによる 2 段階精製によって TfnR が局在している CREScent の単離を試みる予定である。

局所虚血障害に対する神経保護活性物質セロフェンド酸の有効性の検討

京都大学大学院薬学研究科　薬品作用解析学分野　久米利明

セロフェンド酸はウシ胎仔血清より単離した新規神経保護物質であり、これまでに in vitro および in vivo 実験系において神経保護作用を発現することを明らかにしてきた。しかしながら、全身投与での脳虚血障害に対する作用については明らかになっていない。本研究ではラット中大脳動脈閉塞モデルを用いて、虚血-再灌流障害に対するセロフェンド酸静脈内投与の作用を検討した。中大脳動脈閉塞モデルは、90 分間の虚血に引き続く再灌流 48 時間後に評価を行った。セロフェンド酸を虚血 30 分前、虚血直後、再灌流直前のそれぞれの時点で合計 3 回投与し、梗塞巣体積を評価したところ、セロフェンド酸処置群は vehicle 処置群に対して梗塞巣体積が有意に減少し、神経症状においても有意な改善が認められた。セロフェンド酸は全身投与においても脳虚血障害に対する有効性が明らかとなり、虚血性脳疾患治療薬としての可能性が示唆された。

癌細胞に高発現するトランスポーターの新規機能解析法の開発と発現トランスポーターの同定

京都大学大学院薬学研究科　生体機能解析学分野　中川貴之

固相化細胞膜を用い、起電性のトランスポーター電流応答をリアルタイムに測定できる Surfe2r One を用いたトランスポーター機能解析法の最適化を行うため、本年度は、Na+/K+-ATPase、グルタミン酸トランスポーターEAAT2、尿酸を基質とすることが最近報告されたグルコーストランスポーターGLUT9 に対して検討を行った。まず、Caco2 細胞から種々の細胞膜調整法を検討し、最適な条件下で電極に固定した結果、ATP の適用により native に発現する Na+/K+-ATPase の電流応答が確認でき、阻害薬の orthovanadate で抑制された。同様に、EAAT2 を安定発現させた MDCK 細胞、および GLUT9 を安定発現させた CHO 細胞から調整した固相化細胞膜において、それぞれの基質であるグルタミ酸あるいは尿酸の適用により濃度依存的な電流応答を観察することができ、それぞれの阻害薬である TBOA あるいは benzbromarone の適用により消失することを確認した。

拠点研究推進

DNA ナノ粒子を基盤とする薬物・タンパク質・細胞デリバリーシステムの開発

京都大学大学院薬学研究科　病態情報薬学分野　西川元也

本プロジェクトでは、一部が相補的な複数の DNA を用いて形成される Y 型や X 型構造の DNA ナノ粒子を設計・構築し、これを薬物やタンパク質、さらには細胞をデリバリーするための DDS としての開発を目指す。Toll-like receptor (TLR)-9 のリガンドである CpG モチーフを含む DNA 鎖を用いて DNA ナノ粒子を作製したところ、用いる DNA 鎖数の増加に伴い PAGE 上での泳動度が小さくなったことから、設計通りの多足型構造を形成する DNA が形成されたものと推察された。そこで、TLR9 を発現する RAW264.7 細胞に各種 CpG DNA を添加したところ、CpG モチーフにより惹起される細胞からのサイトカイン産生量は DNA のナノ粒子化により有意に増大した。また、CpG DNA ナノ粒子で作製したハイドロゲルに、抗癌剤ドキソルビシン（DXR）をインターカレートさせた製剤は、DXR を徐放可能であり、担癌マウスにおいて高い抗腫瘍効果を示した。

GABA 及びドパミン作動性ニューロンの発生機構における Fgf シグナルの役割の解明と神経変性疾患治療への応用

京都大学大学院薬学研究科　遺伝子薬学分野　三宅　歩

22 種類存在する Fgf リガンドは、各々4 種類の Fgfr に対してそれぞれ異なる親和性をもつことが知られている。そこで、脳形成過程において Fgf19 が介する Fgfr を同定するため、脳形成過程における Fgfr の発現及び機能について検討した。その結果、受精後 18 時間のゼブラフィッシュ胚の終脳においては Fgfr1 と Fgfr2 が発現していた。さらに、それぞれの遺伝子の機能阻害胚を解析した結果、Fgfr1、Fgfr2 共に終脳の形成に必須であることが示され、Fgf19 の機能は Fgfr1 あるいは Fgfr2 を介して発揮していると考えられる。また、受精後 18 時間の間脳においては Fgfr1、Fgfr2、Fgfr4 の 3 種類の受容体が発現しており、それぞれの遺伝子の機能阻害胚を解析した結果と総合的に判断すると、間脳の形成過程における Fgf19 の機能は Fgfr1、Fgfr2 あるいは Fgfr4 を介して発揮していると考えられる。

抗菌性ペプチドを用いた抗がん剤ターゲティング

京都大学大学院薬学研究科　薬品機能解析学分野　矢野義明

抗がん剤は有効濃度と毒性濃度がほぼ同じであるため、副作用が大きな問題となっており、DDS によって治療係数を増加させることが強く望まれている。本研究では、がん細胞ターゲッティング素子として抗菌性ペプチドを用い、これを抗がん剤と架橋する事により、選択毒性の改善を目指す。本年度は抗菌性ペプチド X に抗がん剤 Y を架橋した化合物の合成を行った。この架橋体は加水分解するため、細胞内で抗がん剤を解離させることが可能である。PBS 中で 2 時間程度の半減期で抗がん剤が解離することを確認した。また 0.1N 塩酸中で安定に保存可能なこともわかった。がん細胞（PANC-1）に対しては抗がん剤単独と同様の細胞毒性が見られたのに対し、正常細胞（ACBRI515）に対しては細胞毒性が減少したことから、細胞選択性を改善させる可能性が示唆された。

タンパク質－タンパク質相互作用を標的とした創薬リード化合物探索系の開発

京都大学大学院薬学研究科　システムケモセラピー・制御分子学分野
教授　掛谷秀昭

がんや免疫疾患などの難治性疾患の克服には、様々な種類の化学療法を組み合わせた多次元的化学療法（システムケモセラピー）の確立が必要である。そのためには標的分子あるいは作用メカニズムに関して多様性に富んだ創薬リード化合物の創出が不可欠である。

生体内におけるタンパク質の時空間的な機能制御には、タンパク質－タンパク質間などにおける相互作用を介した複合体形成が重要な役割を果たしており、これら相互作用の遮断を目的とした薬剤を開発することで、病態改善に対する多角的なアプローチすることが可能となる。そこで本研究では、タンパク質－タンパク質間の相互作用を制御する薬剤リード化合物の探索系の開発を目指した基礎的検討を行った。

低酸素誘導因子（Hypoxia-inducible factor: HIF）-1 は、低酸素環境下に曝されている細胞において発現が誘導される転写因子であり、血管内皮細胞増殖因子などの遺伝子発現亢進作用を介してがんの悪性化に深く関与している。HIF-1 はαおよびβ鎖からなるヘテロ二量体から構成されており、両者は各分子内に存在する PAS (Per ARNT Sim) ドメインを介して結合している。そこで、PAS ドメインにおける α、β 両分子の結合を定量的かつハイスループットに測定可能な生細胞評価系の確立を行った（図1）。HIF-1α およびβの各 PAS ドメインとレポータータンパク質である緑色蛍光タンパク質 (GFP) の N 末端断片あるいは C 末端断片との配向性および組み合わせについて種々の検討を行った結果、特定の融合タンパク質を用いた時のみ PAS ドメインにおける相互作用依存的な蛍光が観察されることを見出した。

今後、測定系のバックグラウンド低減やスクリーニング用細胞株の樹立などの検討を進める予定である。

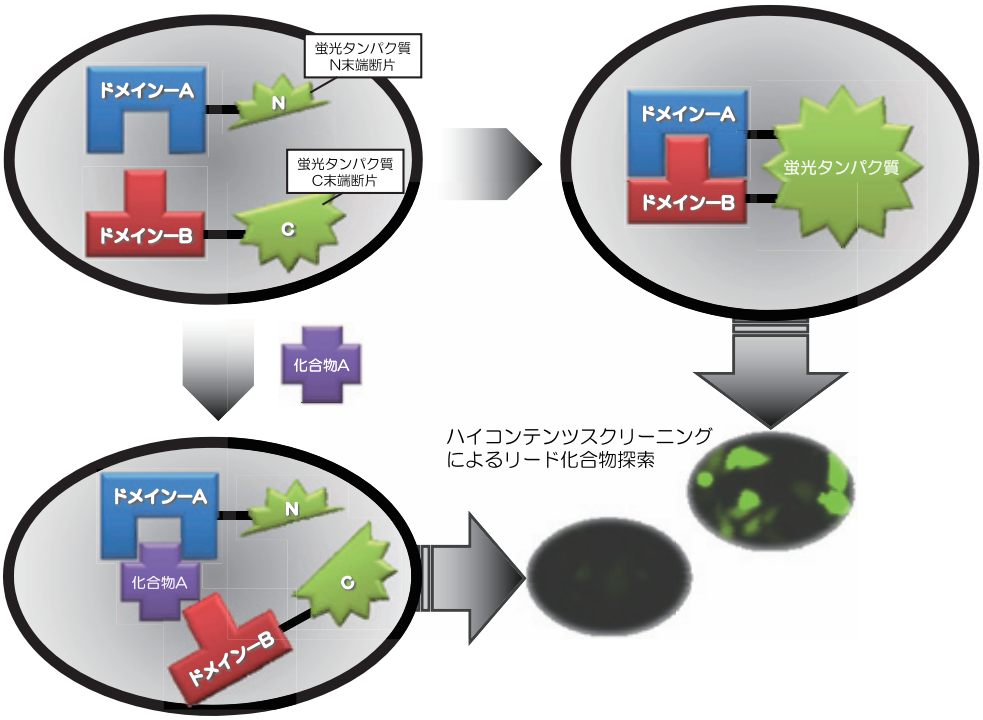


図１　蛍光タンパク質を利用したタンパク質－タンパク質相互作用測定系

ヒトレトロウイルスに対する治療戦略

京都大学ウイルス研究所附属エイズ研究施設
教授　松岡雅雄

かつて死の病と恐れられたヒト免疫不全ウイルス 1 型（human immunodeficiency type 1: HIV-1）感染症は、抗ウイルス剤を複数組み合わせた多剤併用療法（highly active anti-retroviral therapy: HAART）の導入によりコントロール可能な感染症へと変貌している。しかし、HAART によっても HIV-1 の根絶は不可能であり、長期に渡る薬剤の服用は副作用、耐性ウイルスの出現という問題を引き起こしている。このような問題に対処するには、新規薬剤の開発が必要不可欠である。HIV-1 の融合過程は重要な標的であり、これまで gp41 C 末に由来する T-20 が開発され臨床現場で使用されてきた。しかし、T-20 に対しても耐性ウイルスの出現が報告されている。我々は HIV-1 の融合阻害活性を有するペプチドの開発を行ってきた。T-20 耐性 HIV で見られた耐性関連 2 次変異 S138A を T-20 アミノ酸配列に導入する（T-20 T-20$_{S138A}$）と耐性 HIV に対しても活性を有することを見出した。また、ペプチド最小化するための検討を行い、C34 から 5 アミノ酸小分子化した C29 の抗 HIV-1 活性は C34 と比較して減弱しており、T-20 耐性 HIV-1 に対しても効果を示さなかった。一方 SC29EK は HIV-1$_{WT}$ や T-20 耐性 HIV-1 に対して SC34EK と同等の抗 HIV-1 活性を示した。さらに 7 残基小分子化した SC22EK の活性は HIV-1$_{WT}$ に対して T-20 より弱く、さらに T-20 耐性 HIV-1 に対して活性を示さなかった。この解析から抗 HIV-1 活性には少なくとも 4 個の XEEXXKK モチーフが T-20 耐性ウイルスの融合を阻害するために必要であることが明らかとなった。

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）は感染後に長い約 60 年という潜伏期間を経て一部の感染者に成人 T 細胞白血病（ATL）を発症させる。我々は ATL 細胞のプロウイルスを解析し、ATL 症例では HTLV-1 bZIP factor（HBZ）遺伝子のみが発現が保たれていることを明らかにした。また HBZ 遺伝子は ATL 細胞の増殖を促進していた。このような作用に加えて HBZ はタンパク質として様々な細胞内シグナルに影響を与えていることを見いだしている。HTLV-1 の調節遺伝子産物である Tax は NF-κB 経路を活性化するが、HBZ は NF-κB の活性化を抑制することを見いだした。その機序として HBZ は p65 に直接、結合し、その DNA 結合を阻害していた。加えて、HBZ は p65 の E3 ユビキチンリガーゼである PDLIM2 の発現を上昇させ p65 のユビキチン化を亢進し分解を促進していた。このように HBZ は異なる 2 つの機序によって古典的 NF-κB 経路を選択的に抑制していた。このような選択的抑制は他のウイルスでも報告されており、古典的 NF-κB 経路抑制は自然免疫系の抑制に作用しウイルスの免疫系からの逃避に重要であることが示唆された。

References

1. Izumi K, Kodama E, Shimura K, Sakagami Y, Watanabe K, Ito S, Watabe T, Terakawa Y, Nishikawa H, Sarafianos SG, Kitaura K, Oishi S, Fujii N, Matsuoka M. **J Biol Chem** 53: 1013-1018, 2009.
2. Zhao T, Yasunaga J-I, Satou Y, Nakao M, Takahashi M, Fujii M, Matsuoka M. **Blood** 113: 2755-2764, 2009.
3. Naito T, Izumi K, Kodama E, Sakagami Y, Kajiwara K, Nishikawa H, Watanabe K, Sarafianos SG, Oishi S, Fujii N, Matsuoka M. **Antimicrob Agents Chemother** 53:1013-1018, 2009.

HIV 抑制蛋白 Bst-2 と HIV-1 Vpu の相互作用機序の解明

京都大学ウイルス研究所　ウイルス病態研究領域
教授　小柳義夫

Bst-2（別名 tetherin）は N 末側に膜貫通領域と C 末端に GPI アンカーをもつ膜蛋白であり、その HIV-1 粒子放出抑制活性、ならびに、その活性が HIV-1 Vpu により拮抗されることが最近見出され、注目されている。本研究では、Vpu と Bst-2 の分子間相互作用の定量系を確立し、種々の Bst-2 ならびに Vpu 変異体の結合能を検討し、その相互作用に関与する機能ドメインの解明研究を行った。蛋白相互作用を検出するために、BiFC（bi-molecular fluorescent complementation）法を用いた。BiFC 法とはN端とC端に分割した蛍光蛋白 Kusabira-Green（KGN と KGC）ペプチドタグを相互作用の解析を行うそれぞれの蛋白に付加し、その結合作用により Kusabira-Green（KG）蛋白の立体構造が再構築され、蛍光シグナルが検出されるという原理に基づく。HEK293 細胞に共発現させた細胞内 Vpu-Bst-2 複合体を各種細胞小器官マーカーと共染色し、その細胞内局在を共焦点顕微鏡により解析した。また、Bst-2 ならびに Vpu の結合ドメインを明らかにするために、膜貫通領域をアラニン置換した KGC タグ付加 Bst-2 変異体および膜貫通領域にランダム変異置換を導入した KGN タグ付加 Vpu を、それぞれ KGN-Vpu あるいは、KGC-Bst-2 恒常発現 HEK293 細胞にトランスフェクションし、フローサイトメーターにより蛍光シグナルを測定した。

共焦点顕微鏡による Vpu-Bst-2 複合体の局在解析の結果、それらは主に LAMP1、CD63 およびトランスフェリン陽性分画と共局在した。すなわち、Vpu と Bst-2 の複合体はリソソーム、後期エンドソームそしてリサイクリングエンドソームに分布することが分かった。次に、種々の変異体を使った相互作用活性の測定実験の結果、Bst-2 と Vpu の相互作用に必須のドメインはそれぞれの細胞膜貫通領域内のヘリックス片側面のアミノ酸部位に集積することがわかった。これらの結果から、Vpu と Bst-2 はこれまで考えられていたゴルジ体以外にも、エンドソームにおいて相互作用すること、そして、Bst-2 と Vpu のそれぞれの細胞膜貫通領域が細胞膜内において特定のドメインを介して結合することが明らかになった。結合アミノ酸部位の特定により、Bst-2 と Vpu 蛋白のαヘリックス間の分子間相互作用がどのように生じているのか、分子シュミレーションモデル実験を行っている。さらに、本研究にて開発した Vpu-Bst-2 相互作用測定系を用いて、これらの結合を阻害する小化合物の探索スクリーニング実験を行う予定である。

References

1) Sato K, Yamamoto SP, Misawa N, Yoshida T, Miyazawa T, Koyanagi Y. Retrovirology, 6: 53, 2009

2) Yoshida T, Ebina H, Koyanagi. Microbiol. Immunol 53(11):629-635, 2009

3) Nie C, Sato K, Misawa N, Kitayama H, Fujino H, Hiramatsu H, Heike T, Nakahata T, Tanaka Y, Ito M, Koyanagi Y. Virology 394(1):64-72, 2009

共同研究者　小林朋子

拠点研究推進

生物有機科学を基盤とした新規抗癌剤候補化合物の探索研究

京都大学大学院薬学研究科　薬品資源学分野　伊藤美千穂

(1) シソおよびその構成成分の生物活性と構造活性相関研究：シソ（*Perilla frutescens*）、レモンエゴマ（*P. citriodora*）、冠唇花（*Microtoena patchoulii*）、藿香（*Pogostemon cablin*）、甘松香（*Nardostachis chinensis*）の蒸留により得られた精油画分について、マウスを用いた吸入投与による生物活性試験を行った。複数のエキスまたそれらを分画して得られた成分について強い鎮静活性が見出され、構造活性相関研究では C_{10} 未満の化合物中、二重結合やケトン基が活性に大きく寄与することが判明した。(2) シソ由来テルペノイド水酸化酵素のクローニングと機能解析およびその応用研究：シソ純系の新鮮葉由来 cDNA を用いてライブラリーを構築し、二次代謝関連酵素遺伝子の探索を行った。精油成分生合成関連遺伝子であるゲラニオール、リナロール、シトラール各合成酵素をクローニングし、大腸菌による機能解析を行い、さらに水酸化酵素と予測される P450 を複数得た。

小員環の特性を活用する抗腫瘍活性化合物の探索とプロドラッグの創製

京都大学大学院薬学研究科　薬品分子化学分野　高須清誠

天然物イルジン類はシクロプロパン環を持ち、これがＤＮＡの特異配列を選択的にアルキル化することで抗癌活性が発現する。しかし、シクロプロパン部位が高反応性であるため非選択的なアルキル化に由来する副作用が問題であった。我々は、独自に見出した縮環シクロブタノールがスピロシクロプロパンに環縮小転位する珍奇な反応を活用し、生体内で活性型シクロプロパン体に変換するようなプロドラッグ型シクロブタン化合物の開発を検討した。

エンドソーム内での活性化を想定して、酸性条件にて転位が進行するトリガー部位の探索を行った。モデル基質では、水酸基をホスファートもしくはアミダートに変換すればよいことがわかった。また、シクロプロパン環上の側鎖構造が、アルキル化の選択性に大きく影響することもモデルにおいて明らかとなった。予試験的に、vitro系でプラスミドＤＮＡの選択的切断活性を示す合成化合物を見出した。

脂質ナノディスクの構造と物質輸送機能の解明

京都大学大学院薬学研究科　製剤機能解析学分野　中野　実

アポリポタンパク質 A-I（apoA-I）と脂質からなるディスク状複合体（脂質ナノディスク）は、高い生体適合性を有し、薬物の輸送体としての応用が可能である。ApoA-I および 18 残基のモデルペプチド 18A を用いて脂質ナノディスクを調製し、粒子の構造と動的特性を蛍光法により評価した。ApoA-I ディスク間でのリン脂質の交換がリポソーム間での交換よりも約 20 倍速いことを既に報告しているが、18A ディスクでは粒子間の脂質の混合がさらに促進され、これが、粒子の融合-解離のプロセスによって起こることを明らかにした。また、脂質／ペプチド比を減少させると、18A ディスクの粒子径は小さくなるものの、apoA-I ディスクのような平面から鞍状曲面への構造転移は起こらなかった。このように、脂質二重層を取り囲むヘリックスの種類（タンパク or ペプチド）によってナノディスクの構造や動的挙動が大きく変化することが明らかとなった。

GPCR のリガンド-受容体相互作用・受容体構造変化の解析方法の開発

京都大学大学院薬学研究科　ゲノム創薬科学分野　平澤　明

細胞膜型脂肪酸受容体ファミリーをモデルとし、蛍光プローブ作成、蛍光可視化・検出手法を確立し、受容体とリガンドの相互作用・機能解析をすることを目的とした。脂肪酸のアルキル鎖中に蛍光発色団として BODIPY を挿入した構造の化合物から蛍光プローブとして機能するものをスクリーニングした。また、受容体の N 末端に FLAG タグを結合させた脂肪酸受容体発現細胞を可溶化し、抗 FLAG 抗体及び protein G 修飾されたビーズを用いてビーズ脂肪酸受容体複合体を得た。これに上記の蛍光プローブを添加し、受容体に結合したプローブからの蛍光を検出することで、リガンドに対して低親和性の受容体に対する相互作用の解析手法を確立した。既に見出している脂肪酸受容体に対する選択的を有する化合物及び蛍光プローブの受容体との相互作用に関して、新規相互作用解析手法及び、立体構造モデルに対するドッキング計算により検証を行った。

紅藻由来 P 糖タンパク質ホモログ C16 の X 線結晶構造解析

京都大学大学院薬学研究科　構造生物薬学分野　山口知宏

本研究の目的は、X 線結晶学に基づいて、好熱性紅藻 *Cyanidioschyzon merolae* 由来の P 糖タンパク質ホモログ C16 の立体構造を基質との複合体で明らかにし、P 糖タンパク質が有する多様な基質を認識する分子メカニズムへの理解を深めることである。これまでにリガンドが結合していない C16 から 5 Å 分解能の結晶が得られていた。結晶の分解能向上を目指し、DNA コンストラクトの改変、ファーメンタを用いた高密度培養による発現系の適用、及び精製条件の改良を行った。その結果、従来よりも安定性の高い精製 C16 の結晶化試料を大量かつ安定的に供給できるようになった。ATP アナログである AMPPNP との複合体の結晶化条件の探索を行い、得られた結晶を用いて SPring-8 で X 線回折実験を行ったところ、約 3.5 Å 分解能の回折が観測され、分解能の向上が果たせた。

有機スズを用いないラジカル反応による有用複素環形成反応の開発

京都大学大学院薬学研究科　薬品合成化学分野　山田健一

当研究室ではジメチル亜鉛を開始剤とするラジカル反応開発を行なっている。有害で除去困難な有機スズ化合物を用いる必要がないので創薬への応用が比較的容易であると期待している。本研究拠点の目的である「新規抗癌剤候補化合物の探索」および「抗癌医薬品シードの最適化」に貢献するべく、抗癌剤を始めとする多くの生理活性化合物に見いだされる部分構造である複素環を構築する新反応の開発を行なった。残念ながら目的とする環化反応の効率は現時点では低く、今後も検討を続ける必要がある。一方でアセタールラジカルの発生および付加反応の効率を著しく向上させる添加剤を見いだすことができた。すなわち、0.1 当量の塩化鉄と 2 当量の *tert*-butyl hydroperoxide を加えて DMSO 中で反応を行なったところ、従来法では 200 当量以上必要であった 4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキソランを 10 当量にまで低減することに成功した。

第一回　ナノバイオ創薬研究シンポジウム

第一回　ナノバイオ創薬研究シンポジウム

プ ロ グ ラ ム

2009 年 12 月 5 日（土）
京都大学薬学部記念講堂

ご挨拶
13:00~13:10　伊藤信行（京都大学大学院薬学研究科　研究科長）

講　演　座長　掛谷秀昭（京都大学大学院薬学研究科・教授）
13:10~13:50　**核酸をベースにしたナノメディシンの設計及びデリバリー戦略の構築**
高倉喜信（京都大学大学院薬学研究科　教授）
13:50~14:30　**ヒトレトロウイルスの病原性発現機構と治療戦略**
松岡雅雄（京都大学ウイルス研究所　教授）
14:30~15:10　**マイクロマシン・ＭＥＭＳのＤＤＳ応用**
小西聡（立命館大学理工学部　教授）

15:10~15:20　休憩

研究報告　座長　橋田　充（京都大学大学院薬学研究科・教授）
15:20~15:40　**幹細胞の体内挙動可視化を目的とした細胞の蛍光標識法の開発**
樋口ゆり子（革新的ナノバイオ創薬研究拠点　特定助教）
15:40~16:00　**骨格筋細胞を動力源とするマイクロマシンの開発**
清水一憲（革新的ナノバイオ創薬研究拠点　特定助教）
16:00~16:20　**自然免疫の構造生物学-IRF-3 の活性化機構の解明-**
高橋清大（革新的ナノバイオ創薬研究拠点　特定助教）

16:20~16:30　休憩

特別講演　座長　高倉喜信（京都大学大学院薬学研究科・教授）
16:30~17:30　“Polymeric Nanomedicines and Combination Therapy for treating Resistant Prostate Cancer”
Ram I Mahato
(Professor, University of Tennessee Health Science Center, USA)

懇親会 17:30 ~ 19:00　（京都大学薬学研究科　オープンカンファレンス）

主催：　京都大学大学院薬学研究科　革新的ナノバイオ創薬研究拠点
協賛：　立命館大学　立命館グローバル・イノベーション研究機構

第一回　ナノバイオ創薬研究シンポジウム

2009 年 12 月 5 日、京都大学大学院薬学研究科記念講堂にて、「第 1 回　ナノバイオ創薬研究シンポジウム」を開催した。このシンポジウムは、2009 年 4 月、京都大学大学院薬学研究科の附属施設として新設された「革新的ナノバイオ創薬研究拠点」により主催された第一回のシンポジウムである。本拠点は、京都大学-立命館大学の学術交流に関する包括協定の柱となる、薬工連携を基盤として、京都大学大学院薬学研究科がもつバイオテクノロジーや体内動態制御技術（DDS）と、立命館大学理工学部が持つマイクロマシン、ナノテクノロジー技術などの融合による新しい概念に基づくナノバイオ医療技術の開発を目標としている。さらに京都大学ウイルス研究所との連携により、がん等の難治性多因子疾患克服のための革新的創薬研究事業の展開を目指している。

拠点長　伊藤信行　教授

高倉喜信　教授

松岡雅雄　教授

本シンポジウムは、まず、本拠点の拠点長である伊藤信行教授（京都大学大学院薬学研究科研究科長）より、本拠点設立の背景や研究目標をまじえたご挨拶から始まった。本拠点を構成する京都大学、立命館大学より代表して、3名の教授による講演が行われた。高倉喜信教授（京都大学大学院薬学研究科）からは、「核酸をベースにしたナノメディシンの設計及びデリバリー戦略の構築」と題して、アトピー性皮膚炎やがんなどの難治性疾患に対する遺伝子治療法の開発を目的とした、長期持続型プラスミドベクターや多機能性 DNA ワクチンの開発、および新規短鎖 DNA ナノメディシンの設計について紹介された。松岡雅雄教授（京都大学ウイルス研究所）からは、「ヒトレトロウイルスの病原性発現機構と治療戦略」と題して、抗 HIV-1 薬開発に関して、全ての ATL 症例、キャリアで発現し、有効な治療標的となり得る HTLV-1 bZIP factor の発見や、HIV-1 複製の抑制を目的としたインテグラーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤および融合阻害ペプチドの開発について紹介された。また、小西聡教授（立命館大学理工学部）からは、

「マイクロマシン・MEMS の DDS 応用」と題し、近年、バイオメディカル分野への応用に対する関心の高まっている MEMS の応用研究の中から、血球分離用チップ、手術用スールのためのマイクロマニピュレーターや、マイクロ吸盤デバイスなどの開発について紹介された。また、本拠点所属の若手研究者 3 名により、「幹細胞の体内挙動可視化を目的として細胞の蛍光標識法の開発」（樋口ゆり子助教）、「骨格筋細胞を動力源とするマイクロマシンの開発」（清水一憲助教）、「自然免疫の構造生物学-IRF-3 の活性化機構の解明-」（高橋清大助教）、と題したそれぞれの研究報告が行われた。最後に、特別講演として Ram I Mahato 教授（University of Tennessee Health Science Center）が招待され「Polymeric Nanomedicines and Conbination Therapy for treating Resistant Prostate Cancer」と題して、Mahato 教授の研究室で合成された種々の生分解能を有する機能性ポリマーを用いた XIAP 阻害剤や tubulin 重合阻害剤 SMART のがん組織へのデリバリーや、化学療法抵抗性の進行前立腺がんに対する併用療法に関する講演が行われた。講演会の参加者は 100 名を超え、活発なディスカッションが行われた。引き続き行われた懇親会も参加者で会場がほぼ一杯となり、盛会のうちに終了した。

小西　聡　教授

Professor Ram I Mahato

会場での質疑応答の様子

〒606−8501
京都大学大学院薬学研究科
革新的ナノバイオ創薬研究拠点
京都市左京区吉田下阿達町 46−29
Tel: 075−753−9568

http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/innovative_nanobio/index.html