

**京都大学**  
**大学院薬学研究科**  
**薬学部**



**Graduate School of Pharmaceutical Sciences**  
**Faculty of Pharmaceutical Sciences**  
**Kyoto University**

**2012**

## 目 次

1. 沿革	1
2. 歴代学部長・研究科長	1
3. 組織	2
4. 職員	3
5. 学生	4
6. 卒業生・修了者	4
7. 博士学位授与数	4
8. 進路状況	5
9. 図書・雑誌	5
10. 経費	5
11. 建物面積	5
建物配置図	6～7
研究内容	8～11
分野別研究内容	12～38
寄附講座	39～41
附属施設等	42～45

### 薬学研究科・薬学部の目標

薬学は、疾病の治癒、健康の増進をもたらす「医薬品」の創製、生産、適正な使用を目標とする総合科学であり、生命と物質（医薬品）のインターフェイス構築を介して創薬と薬物使用適正化を基盤とした最適化薬物治療を実践し人類社会に貢献することを期待されると共に、医療において重要な役割を担う薬剤師の育成も社会から付託されている。

本薬学研究科は、諸学問領域の統合と演繹を通じて世界に例を見ない創造的な薬学の“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社会の発展に大きく貢献することを目標とする。教育においては、生命倫理を基盤に独創的な創薬研究を遂行しうる資質、能力を有する研究者と、高度な専門的知識・技能を有し職能の指導者となる薬剤師の育成を目指す。また、薬学部においては、薬学の基礎となる自然科学の諸学問と薬学固有の学問に関する基礎知識と技術を教育し、薬学研究に対する知的好奇心と創造性および薬剤師職能の基礎となる医療薬学知識、職業倫理の醸成を通じて、研究者、医療人として求められる基本的素養の涵養を図る。

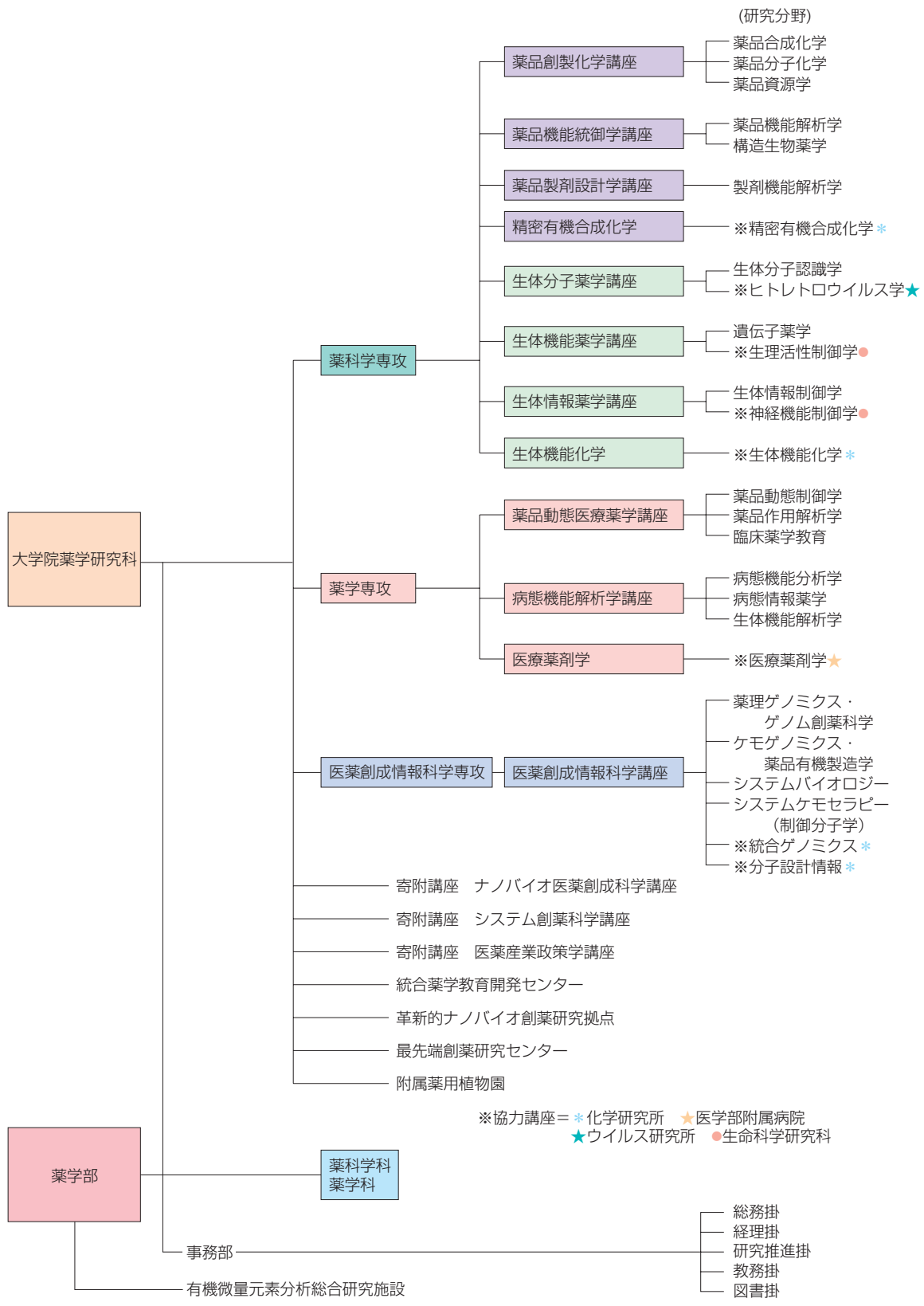
# 1. 沿革

- 昭和14年 3月 医学部薬品分析化学講座、薬品製造学講座新設
- 医学部薬学科新設
- 15年 6月 有機薬化学講座新設
- 15年12月 無機薬化学講座新設
- 16年 4月 生薬学講座新設
- 16年12月 学位の称号に薬学博士が加わる
- 医学部薬学科第1回卒業式挙行
- 24年 5月 新制京都大学設置
- 26年 4月 薬剤学講座新設
- 27年 4月 生物薬品化学講座新設
- 28年 4月 京都大学大学院薬学研究科薬学専攻設置
- 29年 4月 医学部有機微量元素分析総合研究施設設置
- 35年 4月 薬学部（薬学科）設置、薬品分析学、薬品製造学、有機薬化学、無機薬化学、生薬学、  
                  薬剤学、生物薬品化学の各講座新設（医学部同講座の廃止）  
                  有機微量元素分析総合研究施設を薬学部に附置
- 36年 4月 製薬化学科、薬用植物化学講座新設
- 37年 4月 薬品作用学講座、薬品工学講座新設
- 38年 4月 薬品物理化学講座、衛生化学講座新設
- 39年 4月 放射性薬品化学講座新設
- 40年 4月 薬学研究科製薬化学専攻設置
- 41年 4月 薬品作用学講座を薬理学講座に、生物薬品化学講座を生物化学講座に改称
- 48年 4月 薬学部附属薬用植物園設置
- 62年 5月 薬品工学講座を微生物薬品学講座に改称
- 平成 5年 4月 薬学研究科に情報薬学講座（薬学科無機薬化学講座振替）、分子作用制御学講座（新設）、  
                  遺伝子薬品学講座（新設）を基幹講座とし、病態機能分析学、動態制御システム薬剤学、  
                  生物有機化学（化学研究所）、生体機能化学（化学研究所）、医療薬剤学（医学部附属病院）の各  
                  講座を協力講座とする薬品作用制御システム専攻（独立専攻）修士課程設置
- 7年 4月 薬学研究科薬品作用制御システム専攻（独立専攻）博士後期課程設置
- 9年 4月 大学院重点化により、薬学専攻、製薬化学専攻、薬品作用制御システム専攻を創薬科学専攻、生命  
                  薬科学専攻、医療薬科学専攻の3専攻8大講座に改組
- 10年 4月 薬学部薬学科、製薬化学科を総合薬学科の1学科に改組
- 11年 4月 薬学部附属薬用植物園を大学院薬学研究科の附属に移行
- 11年 4月 大学院生命科学研究科発足に伴い協力講座生理活性制御学分野、神経機能制御学分野設置
- 14年 4月 薬品製剤設計学講座薬品分子構造学分野を同講座ゲノム創薬科学分野に改称
- 薬品機能統御学講座に構造生物薬学分野を新設
- 14年10月 薬学研究科総合研究棟新営工事竣工
- 15年 4月 寄附講座「創薬神経科学講座」新設
- 薬学研究科附属創薬・医療連携薬学コア部門新設
- 15年 8月 寄附講座「医薬品理論設計学講座」新設
- 15年 9月 21世紀COEプログラム採択に伴い協力講座生命知識システム学分野設置（設置期間：21世紀  
                  COEプログラム実施期間）
- 16年 4月 国立大学法人京都大学設立
- 18年 4月 薬学部の総合薬学科を薬科学科、薬学科に改組
- 薬学研究科附属統合薬学フロンティア教育センター新設（附属創薬・医療連携薬学コア部門の廃止）
- 薬品動態医療薬学講座に臨床薬学教育分野を新設
- 19年 3月 薬学研究科本館改修工事竣工
- 19年 4月 薬学研究科医薬創成情報科学専攻設置
- 19年 5月 寄附講座「ナノバイオ医薬創成科学講座」新設
- 20年10月 寄附講座「システム創薬科学講座」新設
- 21年 4月 革新的ナノバイオ創薬研究拠点新設
- 22年 4月 最先端創薬研究センター新設
- 統合薬学教育開発センター新設
- 24年 4月 創薬科学専攻、生命薬科学専攻、医療薬科学専攻（博士後期課程）を薬科学専攻（博士後期課  
                  程）に改組
- 薬学専攻（博士課程）新設
- 寄附講座「医薬産業政策学講座」を新設

# 2. 歴代学部長・研究科長

山本 俊平（昭35.4 事務取扱）	中垣 正幸（昭53.5～55.4）	佐藤 公道（平 8.5～ 10.4）
富田 真雄（昭35.5～39.4）	高木 博司（昭55.5～57.4）	川寄 敏祐（平10.5～ 12.4）
上尾庄次郎（昭39.5～43.4）	矢島 治明（昭57.5～59.4）	中川 照眞（平12.5～ 14.4）
掛見喜一郎（昭43.5～45.4）	田中 久（昭59.5～61.4）	橋田 充（平14.5～ 18.3）
上尾庄次郎（昭45.5～47.4）	瀬崎 仁（昭61.5～63.4）	富岡 清（平18.4～ 19.12）
宇野 豊三（昭47.5～49.4）	米田 文郎（昭63.5～平2.4）	藤井 信孝（平20.1～ 20.9）
犬伏 康夫（昭49.5～51.4）	横山 陽（平 2.5～ 6.4）	伊藤 信行（平20.10～22.3）
井上 博之（昭51.5～53.4）	市川 厚（平 6.5～ 8.4）	佐治 英郎（平22.4～ ）

### 3. 組織



## 4. 職員 (平成24.7.1 現在)

### ① 役職員

・研究科長(学部長) 佐治 英郎	・評 議 員 高倉 喜信
・副 研 究 科 長 中山 和久	・評 議 員 竹本 佳司
・副 研 究 科 長 金子 周司	・事 務 長 柏原 明

### ② 職員数

教育職員 (基幹講座)					その他職員			合計
教授	准教授	講師	助教	小計	事務系	技術系	小計	
14 ※3	16 ※1	3 ※0	14 ※3	47 ※7	13	3	16	63 ※7

※は寄附講座教員

### ③ 分野別教員一覧 (基幹講座・寄附講座・協力講座)

専攻	講座	研究分野	教授	准教授	講師	助教
薬科学専攻	薬品創製化学	薬品合成化学	高須清誠	山田健一		
		薬品分子化学	竹本佳司			塚野千尋
		薬品資源学		伊藤美千穂		
	薬品機能統御学	薬品機能解析学	松崎勝巳	星野大		矢野義明
		構造生物薬学	加藤博章	中津亨		山口知宏
	薬品製剤設計学	製剤機能解析学	石濱泰			若林真樹
	精密有機合成化学	精密有機合成化学*	川端猛夫	古田巧		吉村智之
		生体分子認識学	竹島浩	柿澤昌		山本伸一郎
	生体分子薬学	ヒトレトロウイルス学★	松岡雅雄		安永純一郎	志村和也
		生体機能薬学	遺伝子薬学	伊藤信行		三宅歩
薬学専攻	薬品動態医療薬学	生理活性制御学●		竹松弘		内藤裕子
		生体情報制御学	中山和久	申惠媛		加藤洋平
		神経機能制御学●	根岸学	加藤裕教		生沼泉
	生体機能化学	生体機能化学*	二木史朗			今西未来
		薬品動態制御学	橋田充	山下富義	川上茂	中瀬生彦
	病態機能解析学	薬品作用解析学	赤池昭紀(客)	久米利明		泉安彦
		臨床薬学教育		矢野育子		
		病態機能分析学	佐治英郎	小野正博		天満敬
医療薬剤学	病態情報薬学	高倉喜信	西川元也		高橋有己	
	生体機能解析学	金子周司	中川貴之		白川久志	
医薬創成情報科学専攻	医薬創成情報科学	医療薬剤学★	松原和夫	桂敏也	増田智先	福土将秀
		薬理ゲノミクス・ゲノム創薬科学		平澤明		木村郁夫
		ケモゲノミクス・薬品有機製造学		大野浩章	大石真也	
		システムバイオロジー	岡村均	土居雅夫		山口賀章
		システムケモセラピー(制御分子学)	掛谷秀昭	服部明		西村慎一
		統合ゲノミクス*		五斗進		時松敏明
	分子設計情報*	馬見塚拓			小寺正明	
	(寄附講座) ナノバイオ医薬創成科学		清水一治(客)			HANCOCK Timothy Peter
	(寄附講座) システム創薬科学		奥野恭史	瀬木(西田)恵理		鳥山昌幸
	(寄附講座) 医薬産業政策学		柿原浩明			武井義則
統合薬学教育開発センター	医薬品開発教育分野	柴田敏之			馬欣欣	
	創薬科学教育分野	高倉喜信(兼)			角山香織	
	実践臨床薬学分野					
革新的ナノバイオ創薬研究拠点	連携支援ユニット(SCU)				樋口ゆり子	
	先進ナノバイオ研究ユニット(NBU)	藤井信孝			清水一憲	
	薬物送達研究班(DSG)	橋田充(兼)	山下富義(兼)			高橋清大
		高倉喜信(兼)	西川元也(兼)			小林祐輔
	薬物送達研究班(DSG)	牧川方昭	野方誠			
医薬創出研究班(SHG)	掛谷秀昭(兼)	服部明(兼)				
最先端創薬研究センター	がん研究グループ	松岡雅雄(兼)	佐藤賢文			
	がん研究グループ	小柳義夫				
	アルツハイマー研究グループ	清水一治(兼)			寺澤和哉	
附属薬用植物園(園長:併)	がん研究グループ	田中耕一(客)			原貴史	
	アルツハイマー研究グループ				中山憲司	
グローバルリーダー養成ユニット		佐治英郎			津元裕樹	
			荒木通啓			

(兼)兼任 (客)客員

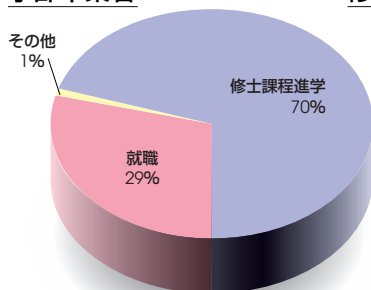
## 5. 学生 (平成24.4.1 現在)

### 薬学部

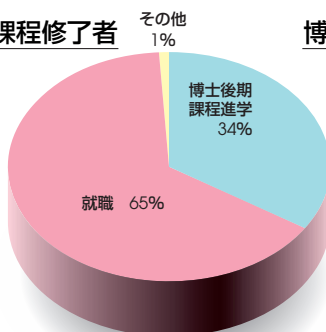
学科	年次	入学定員	1年次			2年次			3年次			4年次			5年次			6年次			計			
			男	女	計	男	女	計	男	女	計	男	女	計	男	女	計	男	女	計	男	女	計	
総合薬学		80										2		2							2		2	
薬科学科 (4年制)		50	40	12	52	36	18	54	42	10	52	47	12	59								165	52	217
薬学科 (6年制)		30	17	14	31	11	19	30	12	18	30	8	23	31	12	18	30	21	13	34	81	105	186	
計			57	26	83	47	37	84	54	28	82	57	35	92	12	18	30	21	13	34	248	157	405	
			男	女	計							男	女	計										
研究生			1	1	2							0	0	0										

## 8. 進路状況 (平成23年度卒業生・修了者)

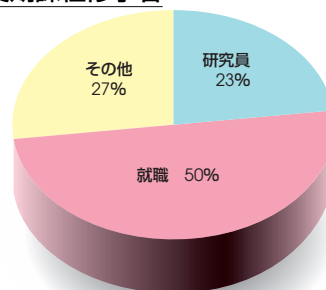
### 学部卒業生



### 修士課程修了者



### 博士後期課程修了者



#### 就職先

- 1) 製薬会社 .....30%
- 2) 薬剤師 .....40%
- 3) 化学工業会社 .....9%
- 4) 公務員 .....4%
- 5) その他 .....17%

#### 就職先

- 1) 製薬会社 .....65%
- 2) 教職員 .....4%
- 3) 薬剤師 .....5%
- 4) 化学工業 .....14%
- 5) その他 .....12%

## 9. 図書・雑誌 (平成24.5.1 現在)

区分	和書	洋書	計
図書所蔵冊数	11,639冊	25,540冊	37,179冊
学術雑誌所蔵種数	170種	227種	397種
電子ジャーナル のべ60,000タイトル以上 (全学で利用可能)			

## 10. 経費

	平成23年度決算額	平成24年度予算又は予定額 (平成24.5.1現在)
運営費交付金		
人件費	643,152千円	
物件費	304,680千円	315,715千円
受託研究費等 (共同研究費含む)	532,210千円	221,949千円
寄付金	241,400千円	131,100千円
科学研究費補助金	344,197千円	409,641千円
厚生労働科学研究費補助金	104,867千円	52,800円
科学技術人材育成費補助金*	16,687千円	未定
国際化拠点事業費補助金	2,840千円	未定
先端研究助成基金助成金 (最先端研究開発支援PG)	267,599千円	288,849千円
先端研究助成基金助成金 (最先端・次世代研究開発支援PG)	186,925千円	254,193千円
研究開発施設共用等促進費補助金	49,000千円	25,000千円
最先端研究開発戦略的強化費補助金 (最先端研究基盤事業)	33,999千円	61,400千円
京都発革新的医療技術研究開発助成事業	1,300千円	0千円
計	2,728,856千円	

\* 1 科学技術人材育成補助金は平成22年度においては予算科目名「科学技術総合推進費補助金」

## 11. 建物面積 (平成24.5.1 現在)

	土地	建物
薬学部敷地	19,106㎡	
薬学部本館		9,329㎡
薬学部教育棟		1,056㎡
薬学部別館		884㎡
総合研究棟		5,615㎡
医療薬学教育棟		268㎡
栽培温室		163㎡
実験排水処理施設		144㎡
危険物倉庫		40㎡
計	19,106㎡	17,499㎡



本館・南北棟

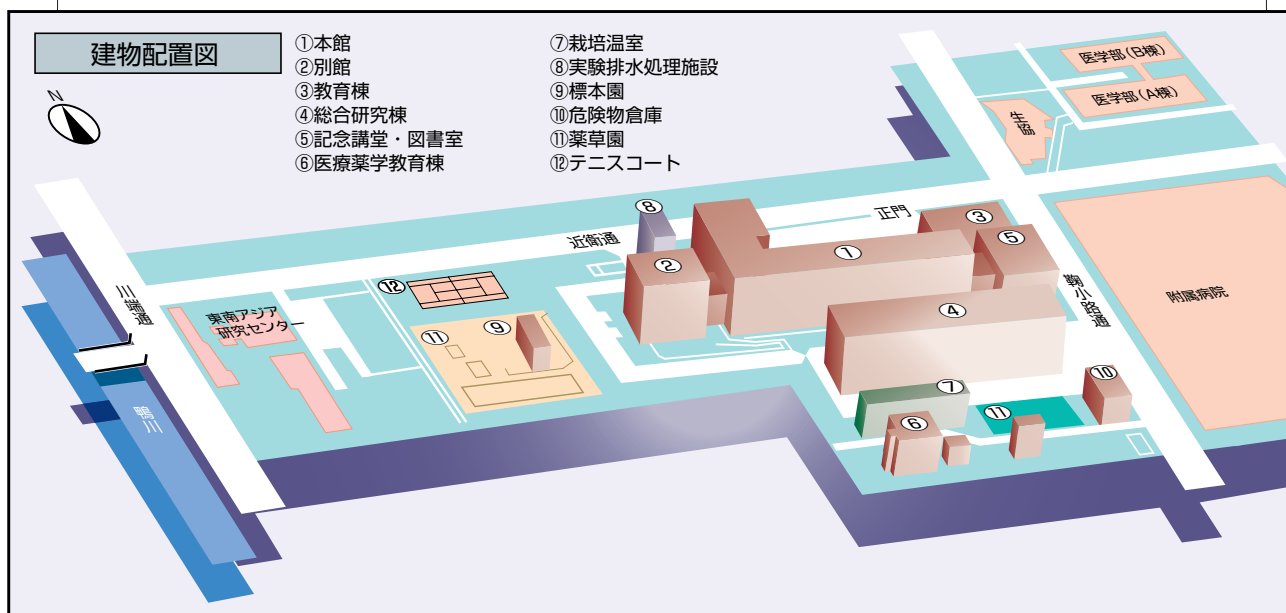
## 建物配置図 (平成24.5.1 現在)

### 本館・別館

5 階	溶媒抽出室 終夜実験室
4 階	薬品合成化学 薬品分子化学 アイソトープ薬学研究施設
別館4階	システムバイオロジー
3 階	構造生物薬学 製剤機能解析学 生理活性制御学 ナノバイオ医薬創成科学講座 セミナー室
別館3階	システムバイオロジー
2 階	生体分子認識学 遺伝子薬学 生体機能解析学 情報処理室 講義室 記念講堂
別館2階	システム創薬科学講座
1 階	薬品作用解析学 図書室 研究科長室 事務長室 事務室 会議室 管理室 講義室 革新的ナノバイオ創薬研究拠点 ロッカー室
別館1階	薬用植物園管理室 薬品資源学
地 階	動物飼育室 ネットワーク室 学生実習準備室

### 教育棟

2 階	講義室
1 階	情報処理演習室 マルチメディア講義室
地 階	実習室





### 総合研究棟

5 階	ケモゲノミクス・薬品有機製造学 クロマト測定室 ペプチド分析室 システムケモセラピー
4 階	生体情報制御学 病態機能分析学 細胞化学実験室 画像解析室 暗室
3 階	薬品機能解析学 薬理ゲノミクス・ゲノム創薬科学 分光光学測定室 光学実験室
2 階	病態情報薬学 薬品動態制御学 細胞培養室 分光光学解析室
1 階	臨床薬学教育 最先端創薬研究センター X線解析室 ESR室 ESR試料調整室 生体高分子分析室 低温実験室 組織化学実験室 低温室 先端技術グローバルリーダー養成ユニット 医薬産業政策学 情報管理・安全衛生管理室
地 階	有機微量元素分析総合研究施設 NMR測定室 質量分析室 顕微鏡室

### 医療薬学教育棟

1 階	統合薬学教育開発センター
-----	--------------



## 研究内容

### 薬科学専攻

分野及び分野主任	研究内容
薬品合成化学 教授 高須 清誠	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 生理活性天然化合物の合成</li> <li>2. 高次分子変換のための実践的方法論の開拓</li> <li>3. 活性種の特性を活かした高官能基選択的な変換反応の開拓</li> <li>4. 生体内で特異機能を発現する人工低分子の設計と開発</li> <li>5. 分子変換反応の新規活性化法および不斉手法の開拓</li> </ol>
薬品分子化学 教授 竹本 佳司	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. プロセス合成を指向した環境調和型有機合成反応の開発</li> <li>2. 金属の特性を利用した新規分子変換法の開拓</li> <li>3. 生物活性天然有機化合物及びその類縁体の全合成研究</li> <li>4. 機能的複素環化合物の創製とバイオプローブ分子への展開</li> <li>5. 多点分子間相互作用するホスト分子の設計と生体機能の構築</li> </ol>
薬品資源学 准教授 伊藤美千穂	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 二次代謝機能発現に関する研究、特にテルペノイドの生合成機構の解明</li> <li>2. 生薬ならびに薬用植物に含まれる生理活性成分の研究</li> <li>3. 薬用植物の実態と多様性に関する調査研究</li> <li>4. 吸入投与による精油の生薬薬理学的研究</li> </ol>
薬品機能解析学 教授 松崎 勝巳	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 抗菌性ペプチドの作用機構の解明と創薬への展開</li> <li>2. アルツハイマー病発症機構の解明と予防・治療法の開発</li> <li>3. 膜タンパク質の構造形成原理の解明</li> <li>4. 受容体の機能解析と創薬</li> <li>5. NMRによる生体分子の構造解析</li> </ol>
構造生物薬学 教授 加藤 博章	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. X線結晶構造に基づいたABCトランスポーターの構造生理学</li> <li>2. ペルオキシソーム膜タンパク質の膜局在化メカニズムの構造生物学</li> <li>3. 精密立体構造に基づく酵素の触媒作用の構造的起源の解明</li> <li>4. X線結晶構造解析による生物時計の構造と機能の解明</li> </ol>
製剤機能解析学 教授 石濱 泰	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. プロテオミクス新規計測技術の開発</li> <li>2. ヒトプロテオーム一斉定量分析に基づく細胞機能解析</li> <li>3. 細胞内リン酸化ネットワークの解明</li> <li>4. 微量組織試料の大規模定量解析と臨床プロテオミクスへの展開</li> <li>5. プロテオミクス技術を用いた分子標的創薬に関する研究</li> </ol>
精密有機合成化学 教授 川端 猛夫	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 動的不斉制御の方法論と不斉反応への利用</li> <li>2. 有機触媒による精密反応制御</li> <li>3. 分子のキラリティーに基づく高次構造の構築</li> <li>4. 分子認識および超分子化学に関する研究</li> <li>5. 生物活性化合物の創出を指向した新規合成法の開発</li> </ol>
生体分子認識学 教授 竹島 浩	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 小胞体Ca<sup>2+</sup>シグナリングに関する研究</li> <li>2. 中枢系の新規情報伝達に関する研究</li> <li>3. 筋細胞の膜構築と機能に関する研究</li> </ol>
ヒトレトロウイルス学 教授 松岡 雅雄	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ヒトレトロウイルス（ヒトT細胞白血病ウイルス1型、エイズウイルス）感染症の分子病態研究</li> <li>2. ヒトレトロウイルスの複製機構に関する研究</li> <li>3. ヒトレトロウイルスに対する治療法の開発</li> <li>4. ウイルス感染症の動物モデルの開発</li> </ol>
遺伝子薬学 教授 伊藤 信行	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 細胞増殖因子（FGF）の脂肪組織、骨・軟骨、脳形成などにおける役割の解明</li> <li>2. 遺伝子探索法による新規細胞増殖・分化因子遺伝子の探索と構造解析</li> <li>3. 遺伝子機能抑制小型魚類の作成による新規遺伝子の個体レベルでの機能解析</li> <li>4. 遺伝子欠損マウスの作成による新規遺伝子の機能解析とその分子機構の解明</li> <li>5. 組織形成、組織修復の分子機構の解明と再生医学への応用</li> </ol>

分野及び分野主任

研究内容

生理活性制御学  
准教授  
竹松 弘

1. スフィンゴ脂質、スフィンゴ糖脂質の細胞内シグナル伝達における機能の解明
2. シアル酸分子種を見分ける糖鎖認識機構とその機能に関する研究
3. トランスクリプトーム解析を利用した定量的な表現型—遺伝型相関解析
4. 活性化リンパ球における糖鎖の免疫制御機能の解析
5. 糖鎖生成経路分岐点における制御機構の解明

生体情報制御学  
教授  
中山 和久

1. 低分子量GTPaseによる細胞内タンパク質輸送の調節に関する研究
2. 多様なエンドサイトーシス経路の調節に関する研究
3. メンブレントラフィックによる細胞分裂の調節に関する研究
4. メンブレントラフィックとタンパク質分解の共役に関する研究
5. 生体膜の非対称性の制御による細胞機能調節に関する研究

神経機能制御学  
教授  
根岸 学

1. 神経回路形成におけるG蛋白質の機能の研究
2. 神経軸索ガイダンス分子の情報伝達機構の研究
3. シナプス形成におけるG蛋白質の機能の研究

生体機能化学  
教授  
二木 史朗

1. 細胞機能・遺伝子を制御する生理活性蛋白質の創製
2. 細胞膜透過ペプチドベクターの開発とメカニズム
3. 亜鉛フィンガー型転写因子のDNA認識と機能解析
4. 細胞内ターゲティング（核・ミトコンドリアなど）の化学と分子設計
5. 環境応答型機能性ペプチドのデザイン

薬学専攻

分野及び分野主任

研究内容

薬品動態制御学  
教授  
橋田 充

1. 情報科学的アプローチによる薬物動態の予測
2. 治療の最適化を目的とする薬物の体内動態制御法、製剤設計法の開発
3. 遺伝子治療および細胞治療を目的とするドラッグデリバリーシステムの開発

薬品作用解析学  
准教授  
久米 利明  
客員教授  
赤池 昭紀

1. 中枢神経作用薬の薬理学を主要研究課題とする
2. アルツハイマー病、パーキンソン病、脳虚血の治療薬の薬理作用の解析
3. 中枢神経系ニコチン性アセチルコリン系の機能の解析
4. 胎仔血清に由来する神経保護化合物セロフェンド酸の作用機序の解析
5. ニューロン生存と神経再生を制御する低分子量化合物の探索

臨床薬学教育  
准教授  
矢野 育子

1. 医薬品の適正使用に関する教育・研究
2. 薬物動態と薬効の速度論的解析に基づく個別化投与設計に関する研究

病態機能分析学  
教授  
佐治 英郎

1. 脳疾患、心疾患、がん、糖尿病などでの生体機能変化をインビボ解析する分子イメージング法の開発とそれによる病態及び薬物作用の解明に関する研究
2. 病態の特性に基づく標的部位選択的移行、選択的活性化をおこなう機能性画像診断・治療薬剤の創薬研究
3. 生理活性金属化合物の生体作用の解明と治療への応用に関する研究

病態情報薬学  
教授  
高倉 喜信

1. 遺伝子治療・DNAワクチン療法の最適化を目指した核酸医薬品開発
2. 核酸ナノデバイス・ハイドロゲルの開発
3. RNA干渉を利用した疾患治療システムの開発
4. 多機能細胞治療剤の開発

生体機能解析学  
教授  
金子 周司

1. TRPチャネルなどの膜輸送タンパク質を対象とする生理機能解析、病因論、分子機構、薬効解析、リガンド探索、ゲノム科学に関する研究
2. 神経・グリア・免疫細胞連関の病態および薬効への寄与に関する研究
3. 痛みの発生制御基盤および鎮痛薬の作用機序に関する研究
4. 薬物有害事象や薬物依存の分子および細胞メカニズムに関する研究

医療薬剤学  
教授  
松原 和夫

1. 医薬品の体内動態と薬効・毒性に関する基礎と臨床
2. 薬物トランスポータの分子・細胞生物学的解析と臨床応用に関する研究
3. 病態時の薬物動態・薬効の変動要因解析と患者個別投与設計に関する研究
4. 薬物トランスポータ・代謝酵素の遺伝的多型とテーラーメイド医療
5. 神経変性疾患の病態と治療薬に関する研究

## 医薬創成情報科学専攻

分野及び分野主任	研究内容
薬理ゲノミクス・ ゲノム創薬科学 准教授 平澤 明	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ゲノム包括的解析による新規創薬標的の発見とターゲットバリデーション</li> <li>2. バイオインフォマティクスによるin silico創薬研究</li> <li>3. 生体内オーファンG蛋白質共役型受容体のリガンド探索</li> <li>4. 遺伝子改変動物、病態動物を用いた遺伝子の個体レベルの機能解析</li> <li>5. 患者個人の遺伝子多型情報に基づいた至適臨床薬物療法の実現</li> </ol>
ケモゲノミクス・ 薬品有機製造学 准教授 大野 浩章	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ゲノム／プロテオーム情報収斂型創薬研究</li> <li>2. 新規複素環骨格構築法の開発と創薬テンプレートへの応用</li> <li>3. 新規フラグメント合成法の開発と長鎖ペプチド合成への応用</li> <li>4. ペプチド・ペプチド類似体をプローブとするケミカルバイオロジー研究</li> <li>5. 抗癌剤・抗ウイルス剤の分子設計・合成研究</li> </ol>
システムバイオロジー 教授 岡村 均	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 再生、老化における分子時計の細胞内時間ネットワーク機構を解明する。</li> <li>2. 分子時計の異常による慢性疾患（高血圧、発癌、神経変性疾患）の発症機構を解明し、時間を基にした新しい病気の理解、その治療法を開発する。</li> <li>3. 哺乳類生体リズムにおける時間の生成と調律の仕組みを、細胞、組織、生体という多層レベルで解明する。</li> <li>4. リガンド、受容体の解析による時間を調律する創薬研究</li> </ol>
システムケモセラピー (制御分子学) 教授 掛谷 秀昭	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 多因子疾患（癌、心疾患、感染症、神経変性疾患、免疫疾患、糖尿病等）に対する次世代化学療法の開発を指向した先端的ケミカルバイオロジー研究</li> <li>2. 創薬リード化合物の開拓を指向した新規生理活性物質の天然物化学・天然物薬学</li> <li>3. ケモインフォマティクス、バイオインフォマティクスを活用したメディシナルケミストリー研究およびシステムケモセラピー研究</li> <li>4. 有用物質生産・創製のための遺伝子工学的研究（コンビナトリアル生合成研究等）</li> </ol>
統合ゲノミクス 准教授 五斗 進	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. バイオ情報を統合するバイオインフォマティクス技術の開発研究</li> <li>2. 薬物・化学物質と生体システムとの相互作用予測</li> <li>3. 薬物・化学物質の生分解・生合成予測</li> <li>4. 創薬・医療のための統合データベース開発</li> </ol>
分子設計情報 教授 馬見塚 拓	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. バイオインフォマティクス：ゲノムワイドなデータからの情報処理技術による知識発見</li> <li>2. 先端情報科学技術の創出による生命情報解析・創薬技術の高度化</li> <li>3. 薬物投与データからの生体分子間ネットワーク推定による創薬インフォマティクス</li> <li>4. 生体分子の生命機構の理解に向けた情報抽出技術の高精度化</li> <li>5. システムズバイオロジー：計算機による模倣からの生命現象の解析・理解</li> </ol>

## 統合薬学教育開発センター

分野及び分野主任	研究内容
医薬品開発教育分野	1. 横断的統合型教育システムの開発 2. ナビゲーションシステムを利用した医薬開発教育システムの開発
創薬科学教育分野	1. 参加型・体験型教育システムの開発 2. ナビゲーションシステムを利用した創薬科学教育システムの開発
実践臨床薬学分野	1. 医療倫理教育システムの開発 2. 副作用情報に基づく医薬品の適正使用

## 革新的ナノバイオ創薬研究拠点

分野及び分野主任	研究内容
連携支援ユニット 先進ナノバイオ研究 ユニット 薬物送達研究班 医薬創出研究班	1. 癌治療に焦点を当てた新規化合物の合成および評価 2. 抗癌剤候補化合物のin vivo評価を実施するための癌疾患モデル作成 3. 分子イメージング法を利用した医薬品の体内動態解析および得られた結果に基づく薬物送達システムの開発 4. マイクロ体内ロボット、ナノマシンシステム等との融合による薬物送達DDSシステムの開発 5. 癌治療を目的とした標的分子の構造学的解析および機能評価

## 最先端創薬研究センター

分野及び分野主任	研究内容
客員教授 田中 耕一 清水 一治	1. 最先端研究開発支援プログラム（FIRST）における、(株)島津製作所の田中耕一フェローを中心研究者とする「次世代質量分析システム開発と創薬、診断への貢献」プロジェクトの推進
がん研究グループ	2. (株)島津製作所において世界最高性能の次世代高感度質量分析システム（従来に較べて感度1000倍）を開発
アルツハイマー研究 グループ	3. 京都大学において上記次世代分析システムを用いたプロテオーム解析による臨床バイオマーカーの取得と活用 4. 新規マーカーによる診断法の創出と新規タンパク質を標的とする分子標的薬の創薬 5. 新規マーカーによる軽度認知機能障害からアルツハイマー病にまたがる診断方法の開発

## 寄附講座

分野及び分野主任	研究内容
ナノバイオ医薬創成科学 客員教授 清水 一治	1. ナノレベル最先端技術（DNAチップ、次世代質量分析器）とバイオ技術を融合 2. がんの臨床検体分析による分子標的薬のターゲット探索、薬理ゲノミクス研究 3. 最先端研究開発（田中プロジェクト）の中で超高感度タンパク質質量分析 4. 病態関連遺伝子やタンパク質情報を活用したテーラーメイド医療
システム創薬科学 教授 奥野 恭史	1. 病態発症プロセスや薬理作用プロセスにおけるゲノム発現解析による病態メカニズム、薬理メカニズムの系統的解析 2. 病態発症プロセスや薬理作用プロセスのシステムシミュレーションによる病態原因遺伝子、薬物標的遺伝子の同定 3. ケミカルゲノミクス情報、遺伝子発現データ、副作用情報などのデータ統合による多重標的薬理作用のシミュレーションモデルの開発 4. 多重標的薬理作用モデルに基づく薬理効果促進と安全性向上を志向した合理的薬物探索手法の開発とドラッグデザイン理論の構築
医薬産業政策学 教授 柿原 浩明	1. 新薬・先発薬とジェネリック薬がそれぞれ果たすべき役割の追究 2. 新薬開発の経済効果 3. 日本における創薬振興策

# 薬品合成化学

教授：高須 清誠 准教授：山田 健一



## 研究概要

医薬品や医用材料の多くは有機分子であり、新しい医薬品や材料の開発には新規化合物の創製が必須です。化学反応を駆使して分子を自在に組み立てられることは有機合成化学者の特権です。その特権を最大限に活かすためには、「どのような物質を創るかを考える発想力」、「どのような方法で合成するかを考える論理力」、「どのように使えば効果的かを考える解析力」の醸成が大変重要となります(図1)。薬品合成化学分野では、生命科学に貢献する新しい反応及び分子構造の発見と発明を目指し、日々研究を行なっています。以下に、当分野で展開している研究テーマについて概説します。



図1 薬品合成化学分野の研究の位置づけ

### 1) 短行程での高次分子変換反応および方法論の開拓

複雑な分子構造をもつ化合物を構築するためには多段階合成という方法が一般的です。即ち、ひとつの結合を形成するために一段階の作業を要し、それを多段階にわたって積み重ねます。一方、連続反応や多成分反応と呼ばれる方法では、複数の官能基に対して連続的に電子が移動して複数の結合が一挙に形成されます。そのため、反応・精製過程が短縮でき、経済的かつ省資源的に目的の化合物を得ることができるという特徴があります。しかし、それを高選択的かつ高収率に行なうことはしばしば困難となります。我々は生理活性物質の短行程合成を目指して、ワンポット反応、ドミノ反応、マイクロフロー反応などを利用した有用分子変換法の開発研究を行なっています。特に、一度の反応操作において触媒が複数の異なる素反応を連続的に活性化する次世代型連続反応

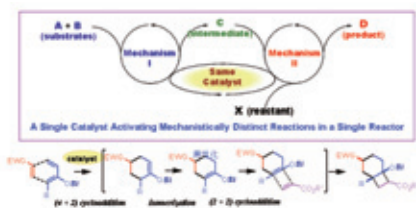


図2 触媒の連続/多成分反応による単行程高次構造構築

(図2)に焦点をあて、超短行程で複雑な分子構造を構築する方法論の開拓に取り組んでいます。独自に開発した反応を利用し、抗腫瘍活性天然物や抗原虫活性化合物の合成に成功しました。

### 2) 生体機能性人工低分子の創製

生体内で低分子を機能させるためには、生体高分子と低分子の特異的な相互作用を精密に理解する必要があります。我々は、有機化合物の動的構造変化や物性を精査し、生体内環境での化学反応性を予測することで、天然物には見られない新たな機能を有する人工機能性低分子の開発に挑戦しています。我々の強みである有機合成力を活用し、刺激応答型機能分子の創製を検討しています。

### 3) (-)-Lycorineの不斉合成研究

アリールリチウムのビス不飽和エステルへの不斉連続共役付加反応による3連続不斉点の立体選択的構築法を開発しました。本反応を基盤として、京都大学薬学部所縁の彼岸花アルカロイドである(-)-Lycorineとその誘導体の不斉全合成を達成しました(図3)。

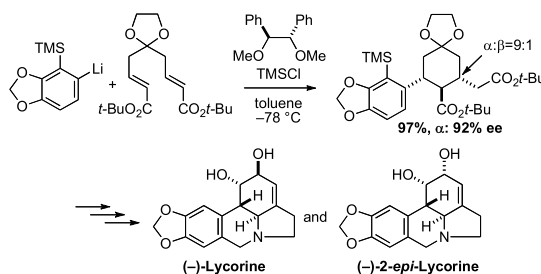


図3 (-)-Lycorineと(-)-2-epi-Lycorineの不斉全合成

### 4) アシロキシメチルラジカルの付加反応

穏和な反応条件下でのラジカル反応の開発にも取り組んでいます。ジメチル亜鉛やトリエチルホウ素は室温で容易に酸素と反応し、高い反応性を持つ第1級アルキルラジカルを発生させます。この発生法はエーテル酸素α位C-H結合からの水素引き抜きや、ヨウ化アルキルからのヨウ素引き抜きによるラジカル発生に効果的です。有害なスズ化合物を使うことなく第1級アルキルラジカルを生成できる点も利点の一つです。近年、α位が酸素官能基化された炭素求核剤であるアシロキシメチルラジカルのイミンへの付加反応を達成しました(図4)。

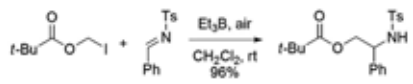


図4 Et<sub>3</sub>Bをラジカル開始剤とするイミンのアシロキシメチル化反応

## 主要論文

- Takasu, K. et al. Acid-Catalyzed [2 + 2] Cycloaddition at Room-Temperature with Suppression of Side Reactions by Using a Flow Microreactor System. *ChemSusChem* **2012**, 5, 270.
- Takasu, K. et al. Catalyst-Controlled Torquoselectivity Switch in the 4π Ring-Opening Reaction of 2-Amino-2-azetines Giving β-Substituted α,β-Unsaturated Amidines. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8470.
- Yamada, K. et al. High Performance of N-Alkoxy carbonyl-Imines in Triethylborane-Mediated Tin-Free Radical Addition. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1547.
- Yamada, K. et al. Chemoselective Conversion of α-Unbranched Aldehyde to Amide, Ester, and Carboxylic Acid by NHC-Catalysis. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 145.

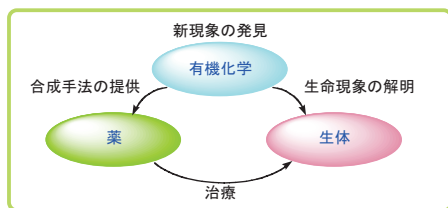
## 薬品分子化学

教授：竹本 佳司 助教：塚野 千尋、小林 祐輔

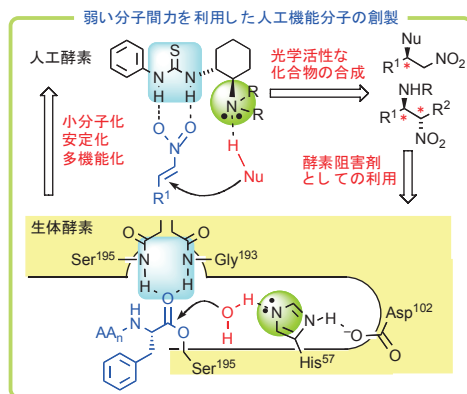


## 研究概要

有機化学とは有機分子の物性、構造そして反応性を理解し、これを自在に制御することで新しい有機分子を創製する学問です。このことは、まさに薬学における有機化学の役割と重要性を明確に示しています。すなわち、疾患の治療には有機反応によって構成されている生体反応の本質的な理解と、有機分子である薬の自在な合成が不可欠であるからです。私たちの分野では、有機化学における新現象の発見を基盤として創薬化学に貢献すべく、薬を作る技術の開発と生命現象の解明に取り組んでいます。



1) 人工生体機能分子の創製と機能開拓：有機小分子を用いて、生体巨大分子を模倣し、その能力を改良しつつ有機合成に応用することはできないだろうか？これが人工生体機能分子創製の出発点でした。いろいろ検討した結果、セリンプロテアーゼをモデルとして、分子内にアミノ基を有するチオウレア触媒の開発に成功しました。この触媒は適切な三次元空間に、求電子剤を活性化するチオウレア部位と、求核剤を活性化するアミノ基を有するため、ほぼ中性条件でさまざまな反応を立体選択的に進行させることができます。

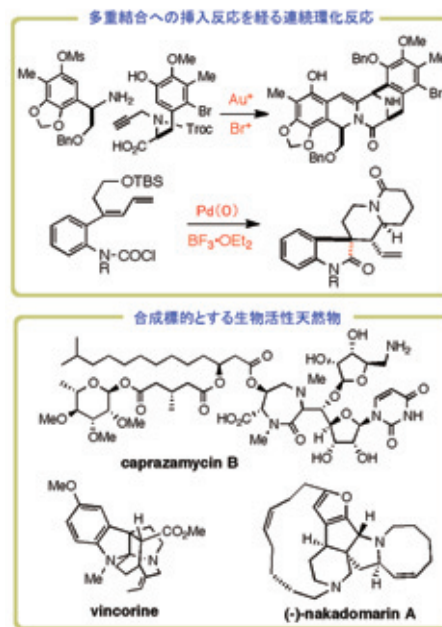


このような有機触媒は従来の金属触媒と比較して、安全性、利便性、経済性などに優れており、医薬品製造の実用的なツールとなりうるものです。実際に我々は幾つかの医薬品の合成を完成させており、現在、より高機能な触媒の開発を目指して研究を進めています。

また、医薬品候補となる化合物を迅速に供給する方法の開発は非常に重要です。従来の有機合成では、ひとつの化学結合を形成または切断するために一段階の反応行程を要する 경우가ほとんどでした。我々は、ちょうどドミノ倒しのように、連続的に化学反応が進行するような有機触媒の開発にも興味をもっております。このような反応は連続反応や多成分反応とよばれ、複雑な構造をした有機分子ですら、非常に短い段階で作出すことができます。

これらの我々が見出した独自の触媒や合成技術を用いて、様々な生体機能分子の小分子化やそれら機能性小分子を利用した生命現象の解明、または医薬品候補化合物の創製にも取り組んでいます。

2) 生物活性有機化合物の迅速な合成を指向した新規金属触媒反応の開発：当分野では、Pd, Ir, In, Fe, Cu, Ru, Rhなどの遷移金属を研究対象として、高度に官能基化された生物活性化合物の迅速な合成法の開発に取り組んでいます。これまでに、ジエン鉄カルボニル錯体の可動性を利用した連続的な立体制御反応や、Pd触媒とInを用いたアリル化反応などの開発に成功し、現在、Pd, Ni, Cu触媒を用いるアミド形成反応や、Pt, Au, Biなどの触媒を用いるカスケード型の付加環化反応などの開発に取り組んでいます。さらに、これらの新反応を基盤として、医薬品や診断薬として期待される生物活性天然物や分子プローブの合成研究を進めております。



## 主要論文

- Tsukano, C.; Okuno, M.; Takemoto, Y. "Palladium-Catalyzed Amidation by Chemoselective C(sp<sup>3</sup>)H Activation: Concise Route to Oxindoles Using a Carbamoyl Chloride Precursor" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2763-2766.
- Uno, T.; Inokuma, T.; Takemoto, Y. "NHC-catalyzed thioesterification of aldehydes by external redox activation" *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1901-1903.
- Inokuma, T.; Furukawa, M.; Uno, T.; Suzuki, Y.; Yoshida, K.; Yano, Y.; Matsuzaki, K.; Takemoto, Y. "Bifunctional Hydrogen-Bond Donors That Bear a Quinazoline or Benzothiadiazine Skeleton for Asymmetric Organocatalysis" *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 10470-10477.

## 薬品資源学

准教授：伊藤 美千穂



## 研究概要

人類は長い歴史の中で傷病の治療のためにさまざまな植物や動物、鉱物などを利用し、その経験の中から薬となるものを選び出してきました。現代でもなお利用されているその天然の薬が生薬であり、また多くの近代医薬品が、天然の薬効成分をモデルとして開発されました。薬品資源学分野では、この天然の薬をめぐる、今なお解明されていない事象について、またさらなる新たな薬のタネを探求しつつ、フィールドワークとラボワークを組み合わせたユニークなスタイルの研究を行っています。

1) 薫香生薬のアロマセラピー作用に関する研究：日本ならではの奥ゆかしい伝統に「香道」があります。上等の沈香（伽羅、伽南香、などいろいろな種類があります）を穏やかに暖め、たちあがる芳香をいただくのが作法ですが、最近、この沈香の芳香成分には強い鎮静作用があることがわかってきました。そこでマウスを使った経鼻吸入モデルを用いてこれを実験的に再現し、活性成分の詳細な検討や応用の可能性について研究をすすめています。これまでに特徴的なセスキテルペン成分が活性の一部を担うことを明らかにしていますが、沈香には非常に多種多様な芳香成分が含まれており、さらなる検討が必要とされています。沈香のほかにも、香袋（匂い袋）に含まれる薫香生薬類について、同様の手法を用いて検討を行っています。

2) 伝統薬・民間薬に含まれる生理活性成分の研究：草根木皮から創薬のシーズを探索する天然物化学的研究として、もっともオーソドックスなスタイルの研究といえますが、用いるサンプルはすべて我々のフィールドワークで得られたものです。現地調査の際に情報とセットで収集した薬草類からエキスを製してスクリーニングに供し、抗がん活性や抗トリパノソーマ活性等を有する化合物の探索、構造決定を行います。さらに、化合物の構造と活性発現の相関を探る研究や、活性発現のメカニズムを探る研究へと発展します。これまでに、トルコやシルクロード沿道の国々、ウズベキスタン、カザフスタンなどの民間伝承薬、またベトナムの民間薬などから、興味深い活性成分を見つけ出しています。

3) 薬用植物の二次代謝機能発現に関する研究：植物に含まれる薬効成分の非常に多くは二次代謝成分と言われるもので、全ての生物に共通な一次代謝成分と異なり、植物に固有のもので、我々はこの二次代謝成分の中でも特に精油や樹脂に多く含まれる芳香成分について、成分研究と、その生成酵素や酵素の発現機構についての研究を行っています。特にシソについては、交配実験を主体とした遺伝学、精油成分に注目した化学分類、また精油成分生成酵素遺伝子のクローニングや機能発現などの分子生物学的研究、野生種・栽培種の現地調査、またこれらを組み合わせて考察する栽培種の起源探索など、幅広く研究を展開中です。前述の1) できりあげている沈香についても、芳香成分、すなわち生理活性成分の生成酵素発現や樹脂蓄積のメカニズムについて、温室栽培の木と培養細胞系の両方を用いて検討を行っています。

4) フィールドワーク：生薬に含まれる薬効成分も、薫香生薬に含まれる芳香成分も、植物が生産する化合物です。生命現象のひとつとして営まれる二次代謝を理解するためには、研究者自身がその植物を知り、向き合うことが肝要であると我々は考えます。ですから、研究対象の植物がどのような環境で生育し、どうやって子孫を残すのか、可能な限り調査します。それが現地調査（フィールドワーク）であったり附属薬用植物園（フィールド＝畑）での栽培（ワーク＝作業）であったりするわけです。実験用サンプルの収集もフィールドワークの大切な作業のひとつですが、そうやって対象に触れながら、いろいろなことを観て、感じることで、また新たな発想が生まれてくるのです。伝統薬物を対象とした現地調査では、文字情報として残されることが少ない民間伝承薬を主なターゲットとして聞き取り調査と標本収集を行います。実験科学らしからぬ、ヒトとの対話が主役となる聞き取り調査の現場では、信頼関係をいかに築くかが最も重要なポイントとなります。近年は、沈香やシソを追ってインドシナ地域（ベトナム、ラオス、タイなど）に通っています。



## 主要論文

- Yukie Kumeta, Michiho Ito, Characterization of  $\delta$ -guaiene synthases from cultured cells of *Aquilaria*, responsible for the formation of the sesquiterpenes in agarwood. *Plant Physiology*, **154** (4) 1998-2007 (2010).
- Naoko Masumoto, Miyuki Korin, Michiho Ito, Geraniol and linalool synthases from wild species of perilla. *Phytochemistry*, **71**, 1068-1075 (2010).



## 薬品機能解析学

教授：松崎 勝巳 准教授：星野 大 助教：矢野 義明



## 研究概要

生体膜は受容体やイオンチャンネルなどの機能性タンパク質と多種の脂質からなり、これに糖鎖修飾が加わった、いわば「超分子複合体」で、これらが動的に相互作用しあって様々な機能を実現しています。したがって、生体膜の構造と機能を解明するには、タンパク質と脂質との相互作用を理解することが不可欠です。具体的には以下のようなテーマについて研究を行っています。

1) 抗菌性ペプチドの作用機構の解明と創薬への展開：抗菌性ペプチドの産生が、ヒトを含むあらゆる生物に共通の先天性免疫機構であることが、この20年間の研究で明らかとなっています。我々はアフリカツメガエル由来のマガイニン2、カプトガニ由来のタキプレシン1などの抗菌性ペプチドの作用機構の解明に早くから着手しました。これらのペプチドが細菌選択的に結合し、細胞膜に「ペプチド-脂質超分子複合体ポア」という孔をあけて、細胞内容物（イオンなど）を漏出させると同時に、膜脂質内外の非対称性を消失させ、さらにペプチド自身が細胞内に侵入することを世界にさきがけて明らかにしてきました。現在、創薬に向けてハイブリッドペプチドや高分子修飾ペプチドの創製を進めています。

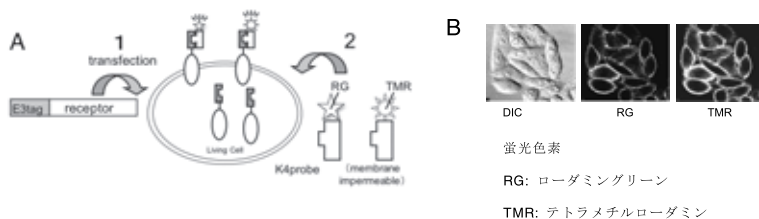
2) アルツハイマー病発症機構の解明と予防・治療法の開発：アルツハイマー病の病理学的特徴の一つにアミロイドβ蛋白質（Aβ）の凝集・沈着があり、本来可溶性のAβが凝集・不溶化し神経細胞毒性を発現することが発症に重要だと考えられていますが、凝集のメカニズムに関してはいまだ明らかではありません。一方、脳に沈着したAβは、神経細胞中に豊富に存在するスフィンゴ糖脂質であるGM1ガングリオシド（GM1）と結合していることが明らかにされており、アルツハイマー病発症機構の解明の手がかりとして非常に重要であると考えられます。我々は神経細胞中に豊富に存在するスフィンゴ糖脂質であるGM1ガングリオシド（GM1）が生体膜中でスフィンゴミエリン、コレステロールなど共に脂質ラフトと呼ばれるマイクロドメインを形成していることに着目し、脂質ラフトの組成変化がGM1のAβとの結合およびAβの凝集に関与することを明らかにしてきました。また、生細胞に対してAβがどのような挙動を示

すのかを可視化することにも成功しています。

3) 膜タンパク質の構造形成原理の解明：受容体などの膜タンパク質の構造形成原理は水溶性タンパク質のそれと大きく異なると考えられていますが、難溶性である膜タンパク質の単離や精製は一般に難しく研究が遅れています。我々は、多くの膜タンパク質の最小構成単位である膜貫通ヘリックス構造を持つモデルペプチドを用いて、膜タンパク質フォールディング一般に適用可能な、膜環境でのヘリックス-脂質間、ヘリックス-ヘリックス間相互作用に寄与する力（ファンデルワールス力、水素結合、イオン結合など）の熱力学量を測定できるユニークな実験系を構築しています。

4) Gタンパク質共役型受容体の機能制御法の開発：創薬の大きなターゲットであるGPCRの生細胞中での機能を解析・制御する手法の開発を行っています。現在汎用されている蛍光タンパク質を用いた標識法の欠点を補う新手法として、任意の蛍光色素を生細胞膜の特定のGPCR特異的だけに迅速に標識できる「コイルドコイルタグプローブラベル法」（下図）を開発し、GPCRの活性化に伴う内在化を高感度・簡便に検出することを可能にしました。この技術を駆使して、複雑で不明な点の多いGPCRの生体膜での挙動の解明・制御を目指した研究を行っています。

5) NMRによる蛋白質の動的立体構造解析：溶液高分解能NMRは、水溶液中での蛋白質や核酸などの生体高分子の立体構造を精度良く決定するための唯一の手法として、今日の構造生物学において重要な役割を果たしています。また、蛋白質のフォールディング反応や、リガンドの結合に伴う立体構造変化をアミノ酸残基ごとに追跡する手法として用いられています。このような高い分解能を誇る溶液高分解能NMRを用いて、水溶性蛋白質やモデルペプチドのフォールディング反応を詳細に解析しようと試みています。また、自己会合性が高いために溶液NMRによる解析ができないような蛋白質についても、測定・解析を可能にする新規の手法の開発も試みています。



## コイルドコイルラベル法

(A) ラベル原理 (B) E3タグ-β2アドレナリン受容体発現細胞にRG-K4およびTMR-K4プローブ（各10nM）を混合投与5分後の共焦点顕微鏡像。

蛍光色素

RG: ローダミングリーン

TMR: テトラメチルローダミン

## 主要論文

- Takeda *et al.* High-throughput analysis of ligand-induced internalization of β2- adrenoceptors using the coiled-coil tag-probe method. *Anal. Chem.* **84**, 1754, 2012.
- Yano *et al.* Coiled-coil tag-probe labeling methods for live-cell imaging of membrane receptors. *Methods Enzymol.* **504**, 355, 2012.
- Ikeda *et al.* Mechanism of amyloid β-protein aggregation mediated by GM1 ganglioside clusters. *Biochemistry* **50**, 6433, 2011.

## 構造生物薬学

教授：加藤 博章 准教授：中津 亨 助教：山口 知宏



## 研究概要

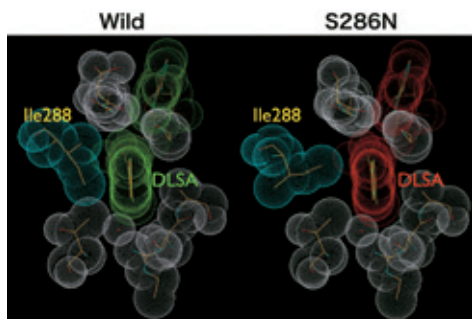
生体分子の機能を解明するためには、その立体構造を原子レベルで明らかにすることが大切です。しかし、静止した構造を決定するだけでは不十分です。なぜなら、実際に機能を発揮するときの生体分子は、立体構造を変化させることで高い性能を発揮しているからです。そこで我々は独自に確立してきた速度論的結晶学という、立体構造の時間変化を精密に捉える方法論を駆使して、以下のような生物学的に未解明な生体分子の仕組みの解明を行なっています。

1) トランスポーター、チャネルなど膜タンパク質機能の構造要因の解明：ABC (ATP Binding Cassette) タンパク質とは、分子内によく保存されたATP結合部位を2つ有する膜タンパク質の総称です。予想される2次構造は非常に良く似ているにも関わらず、トランスポーター、レセプター、チャネルといった多様な生理機能を示し、生命維持に必須な役割を果たしています。そしてこの様々な機能を発揮するためにこれらのタンパク質はATPの加水分解反応のエネルギーを利用しています。そこでABCタンパク質の立体構造を高い分解能で決定することは機能の違いを明らかにするためには非常に重要です。まず第1にガンの多剤耐性の原因になっているP糖タンパク質 (MDR1) をターゲットとして選び、どのようにして多剤を細胞外へと排出し、薬物耐性を発揮することができるのかを構造生物学的な観点から研究しています。第2に膜タンパク質をきちんとフォールディングした状態で大量に発現させることは非常に困難なことです。そこで、この問題の克服に取り組んでいます。最終的に我々は、様々なABCトランスポーターの大量発現、精製、結晶化を試み、立体構造と生理機能 (作動原理) の関係解明を目指しています。

2) 膜タンパク質局在化に関わるシステムの構造生物学：ペルオキシソームは、単一の膜構造を有するオルガネラです。ペルオキシソーム特異的膜タンパク質 (PMP) の輸送には、ペルオキシシン (Pex) と呼ばれるペルオキシソーム形成因子タンパク質が複数関与しているとされています。我々はPMPがどのようにしてペルオキシソームへ輸送されているのか、その仕組みの解明

を目指しています。細胞質で新しく合成された多様なPMPはペルオキシシンの1つ、Pex19pと結合します。そしてPMPはPex19pによって細胞質からペルオキシソーム膜へ運ばれ、Pex3pなどの助けを借りながら膜へと挿入されます。Pex19pがどのようにして多様なPMPを認識しているのかということは輸送の過程の中で最も重要なイベントの1つです。しかし、Pex19pが認識に用いるであろうPMPにおける共通のシグナル配列や構造的なモチーフなどは全くわかっていません。我々は、この認識機構を明らかにできれば、人工的に作った膜挿入機能とin vitroタンパク質合成系を組み合わせることにより、目的とする膜タンパク質を大量発現させる系を構築できると考え、認識機構の解明を行なっています。

3) 酵素の触媒作用の構造的起源の解明：酵素は、化学反応を驚異的なスピードへと加速することができるタンパク質です。そこで、その機能の仕組み (からくり) を担う「構造基盤」を、X線結晶構造解析を用いて明らかにすることを目的に、ホタルの発光酵素ルシフェラーゼの立体構造解析を行っています。ホタルルシフェラーゼは黄緑色の発光反応を触媒します。我々はルシフェラーゼ-DLSA複合体の構造解析を行うことで動的X線結晶構造解析に成功し、発光反応の際、ルシフェラーゼの構造変化を捕らえることに成功しました。DLSAは我々自身で合成した化合物で、発光反応におけるルシフェリルAMP中間体を模倣した化合物です。野生型ルシフェラーゼのIle288はDLSAのオキシルシフェリン部分に近づいていましたが、赤色に光るS286N変異体ではIle288の動きは観測されませんでした。このことからルシフェラーゼはIle288を使って発光色を制御していることを明らかにしました。現在は発光の量子収率がなぜ90%と高いのかを明らかにしようとしています。一方、リパーゼという脂質分解酵素の立体構造から受容体へと進化を遂げたのが、植物ホルモン、ジベレリンの受容体タンパク質です。我々は、決定したその立体構造を基に、そのジベレリン受容の仕組みから、分子進化の過程を解明しています。



## ゲンジボタルルシフェラーゼの発光色制御機構

ゲンジボタルルシフェラーゼは通常黄緑色の光を発するが、わずか1アミノ酸残基変異したS286N変異体は赤色発光することが知られている。そこで野生型とS286N変異体のルシフェラーゼ-DLSA複合体の結晶構造を決定した。野生型ではIle288がDLSAに近づいているが、S286N変異体ではそのような動きはなかった。したがって、Ile288の動きにより励起状態のオキシルシフェリンがどの程度しっかりと固定されているかということが、発光のエネルギーのロスを最小限にすること。そして、発光反応の発光色を決定するために重要であることが明らかとなった。

## 主要論文

- Shimada *et al.* Structural basis for gibberellin recognition by its receptor GID1. *Nature*, **456**, 520, 2008.
- Nakatsu *et al.* Structural basis for the spectral difference in luciferase bioluminescence. *Nature*, **440**, 372, 2006.
- Sato *et al.* Structural basis for docking of peroxisomal membrane protein carrier Pex19p onto its receptor Pex3p. *EMBO J.* **29**, 4083, 2010.

## 製剤機能解析学

教授：石濱 泰 助教：若林 真樹



## 研究概要

製剤機能解析学分野は、分析科学を基軸とし、生体構成分子の計測を通じて細胞や分子の機能を解明することを標榜しています。中でも、質量分析、微量分離分析、計算科学や細胞生物学等を駆使したプロテオーム解析の方法論開発やそれに基づく細胞機能解析や医薬品開発への応用などに挑戦しています。具体的には、以下の5つの項目について研究を行っています。

- 1) プロテオミクス新規計測技術の開発
- 2) ヒトプロテオーム一斉定量分析に基づく細胞機能解析
- 3) 細胞内リン酸化ネットワークの解明
- 4) 微量組織試料の大規模定量解析と臨床プロテオミクスへの展開
- 5) プロテオミクス技術を用いた分子標的創薬に関する研究

プロテオーム研究は、ゲノムや遺伝子研究とは違い、いまだに計測技術がボトルネックとなっており、細胞内で発現しているタンパク質のすべてをまとめて計測することができていません。また、プロテオーム研究の対象となる(1)タンパク質の発現、(2)タンパク質の局在、(3)タンパク質間相互作用、(4)タンパク質の翻訳後修飾・プロセッシング・スプライシングといったことについても、計測技術的な課題がバリアとなり、十分に研究が進んでいません。私達は、これらの計測技術的な課題に取り組むとともに、新技術開発で拓かれた分野につ

ては生物学的な展開までやりきることを目標にしています。

新規計測技術として、複雑でダイナミックレンジの広い試料を究極の分離分析法でオンライン分離しながら質量分析計で測定し、独自のデータ処理システムで解析するシステムの開発に取り組んでいます。具体的には、ガスクロマトグラフィーで用いるようなメートル長のキャピラリーカラム(理論段数1,000,000段を超える世界最高性能の液体クロマトグラフィー用カラム)を研究室内で作製し、この超高分離能システムを用いて細胞内で発現している全タンパク質の一斉分析を行っています(図1)。すでに大腸菌などの生物では発現している全タンパク質の一斉分析が可能になっており、ヒトなどの高等生物のプロテオーム解析への展開も進んでいます。また定量解析や高感度化のための技術開発も行っています。

さて、細胞内シグナル伝達ネットワークにおいて、キナーゼやホスファターゼによる可逆的リン酸化修飾反応は中心的な役割を果たしています。リン酸化を受けるタンパク質は全ヒトタンパク質の30%程度であると推測されていました。私達は、独自のリン酸化ペプチド濃縮法を開発し、リン酸化プロテオーム解析に応用してきました。その結果、当研究室での成果が、公共データベースUniProt中に集積されている世界中の研究成果の合計よりも2倍以上優れており、ヒトタンパク質の70%以上がリン酸化修飾をうけていることが分かってきました。ところがそれらの責任キナーゼやホスファターゼのほとんどは不明です。細胞内のリン酸化ネットワークがどのように構成されているかを実験的および計算科学的手法を用いて解明することが次の課題となっています。

細胞内シグナル異常に基づく様々な疾病のうち、特にがんは我が国の死亡率第1位を占めています。私達が開発したリン酸化プロテオミクスシステムをがん分子標的薬の*in vivo*プロファイリングに応用し創薬支援ツールとして開発するとともに、様々な疾病におけるリン酸化異常をスクリーニングするシステムとしての応用研究も展開中です。さらに、新規に見つかった機能未知のリン酸化タンパク質のシグナル伝達ネットワーク解析も行っています。また、リン酸化修飾に加え、他の翻訳後修飾プロテオミクスについてもその測定システムを開発中です。

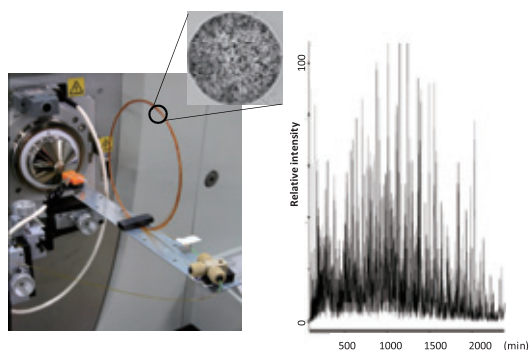


図1 NanoLC-MS/MSによるプロテオーム一斉解析例

左：3.5メートル長の自作カラムを用いたNanoLC-MSシステム。

右：大腸菌タンパク質一斉解析におけるトータルイオンカレントクロマトグラム。マイクロアレイ規模でのタンパク質同定が可能となった。

## 主要論文

- Iwasaki et al., One-dimensional capillary liquid chromatographic separation coupled with tandem mass spectrometry unveils the *Escherichia coli* proteome on a microarray scale. *Anal. Chem.*, **82**, 2616-20, 2010.
- Imamura et al., Towards the systematic discovery of signal transduction networks using phosphorylation dynamics data. *BMC Bioinformatics* **11(1)**, 232, 2010.
- Sugiyama et al., Phosphopeptide enrichment by aliphatic hydroxy acid-modified metal oxide chromatography for nano-LC-MS/MS in proteomics applications. *Mol. Cell. Proteomics* **6**, 1103-9, 2007.
- Ishihama et al., Quantitative mouse brain proteomics using culture-derived isotope tags as internal standards. *Nat. Biotechnol.* **23**, 617-21, 2005.

## 精密有機合成化学

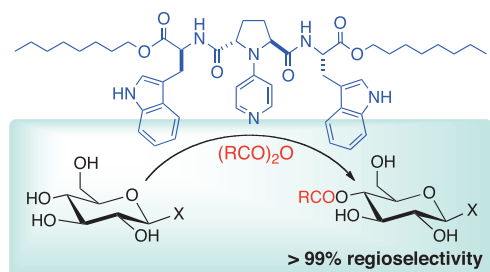
教授：川端 猛夫 准教授：古田 巧 助教：吉村 智之



## 研究概要

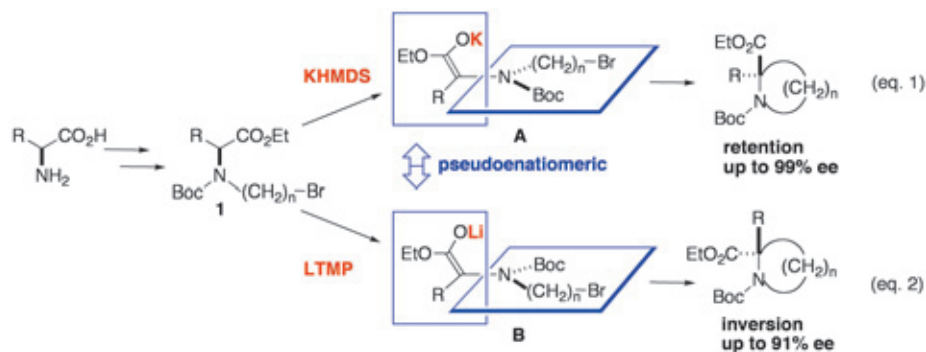
当領域ではキラリティーに主体をおいた研究を行っています。(1) 単位時間内にキラル分子として存在するエノラートの化学とこれを利用する不斉反応の開発。(2) 遠隔不斉誘導を基盤とする高活性、高選択的有機触媒の開発。(3) 動的分子認識に立脚した位置選択的反応の開発。(4) キラルユニットの集積効果：D、L-型オリゴエステル、ペプチドの高次構造と機能特性。(5) 水素結合を介した軸性不斉化合物の創製と不斉反応への利用。(6) 配糖体天然物の位置選択的全合成。以下に最近のトピックスについて述べます。

1) 有機触媒を用いる糖類の位置選択的官能基化：多官能基性化合物への位置選択的な置換基導入は次世代の合成目標のひとつです。例えば糖類への位置選択的な官能基導入は多糖類の合成や天然物の全合成、コンビナトリアルライブラリー構築の鍵となるステップで、通常は保護-脱保護の操作を駆使して行なわれますが、このような分子変換を一段階で行なう方法はこれまで存在しませんでした。今回、当分野ではこの方法論開拓のチャレンジを行い、1位をアセタール保護した糖に位置選択的アシル化を起こす有機触媒の開発に成功しました。先ず、糖の認識部位として2つのL-トリプトファン誘導体を側鎖に持つC<sub>2</sub>-対称不斉有機触媒を設計、合成しました。グルコース誘導体のアシル化を1mol%の触媒、1.1当量のイソ酪酸無水物、1.5等量の2, 4, 6-コリジンをを用いて行なうと、4-アシル化体が98%収率、99%の選択性



(1%は3位アシル化体)で得られました。この時、通常の反応では主生成物となる一級水酸基(6位)のアシル化体や2位アシル化体、またジアシル化体は全く得られませんでした。一方、本反応を通常のアシル化触媒である4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)を用いて行なうと、6-, 4-, 3-, 2-アシル化体が30 : 18 : 30 : 1 : 21の比率(計47収率)で得られ22%のジアシル化体と10%の原料回収を伴うというランダムな生成物を与え、反応性を全く制御できませんでした。このことから触媒の2つのL-トリプトファン側鎖が、基質糖の4つの水酸基を識別してアシル化を起こす動的分子認識過程に重要な働きをしていることがわかりました。

2) アミノ酸から4置換炭素を持つ環状アミノ酸への enantiodivergent な不斉分子変換：通常キラリティーを持たないと考えられる有機分子や反応中間体も単位時間内にはキラルな分子種として存在する場合があります(動的不斉)。エノレート構造の持つ動的不斉を利用すると従来にはない不斉記憶型の不斉誘導が可能になります。当分野で独自に開発したこの手法を用いて新しい骨格をもつアミノ酸や含窒素複素環の合成を行っています。例えばL-アミノ酸から得られる**1**をDMF中、塩基カリウムヘキサメチルジシラジド(KHMDS)で処理すると軸性不斉エノレート**A**が生成し、分子内アルキル化により4置換炭素を持つ環状アミノ酸が最高99%の光学純度で得られます。この時の立体化学は保持で、元々のアミノ酸のキラリティーがエノレート生成-分子内アルキル化の過程を通じて高度に保存されます(不斉記憶)。一方、**1**をTHF中、塩基リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジド(LTMP)で処理すると環化体が最高91%の光学純度で立体反転を伴って得られます。これはLTMP的作用により**A**とは逆の絶対配置を持つキラルエノレート**B**が生成するためです。このようにして、安価に入手容易なL-α-アミノ酸を任意の立体化学を持つ4置換炭素含有環状アミノ酸に変換することが初めて可能になりました。



## 主要論文

- Kawabata *et al.* Axially Chiral Binaphthyl Surrogates with an Inner N-H-N Hydrogen Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 54-55.
- Kawabata *et al.* Powdered KOH in DMSO: An Efficient Base for Asymmetric Cyclization via Memory of Chirality at Ambient Temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4153-4157.
- Kawabata *et al.* A Catalytic One-Step Process for the Chemo- and Regioselective Acylation of Monosaccharide. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890-12895.

## 生体分子認識学

教授：竹島 浩 准教授：柿澤 昌 助教：山本 伸一郎



## 研究概要

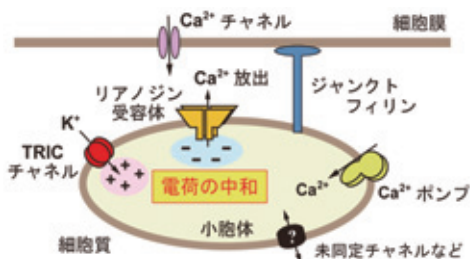
生体分子群はお互いに物理的および機能的に相互作用し、多彩な化学反応を引き起こすことにより、多様で柔軟な生命現象を構築しています。生体分子認識学分野では、基本手法として生化学・遺伝子実験法を用いることにより、その生命現象を分子レベルで明らかにする研究を遂行しています。研究活動によりもたらされる成果は、基礎生物学の発展に寄与するのみではなく、薬物開発に向けた有用な標的分子の設定や遺伝子疾患等の病態解明などへも貢献しています。以下に、現在遂行している具体的な研究課題について概説します。

1) 小胞体カルシウムシグナリングに関する研究：小胞体からの $\text{Ca}^{2+}$ 放出は、筋収縮、伝達物質放出、膜電位調節など多彩な細胞機能に関与しています。細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ ストアとして働く小胞体は、様々なタンパク質によりその機能が構築・制御されていますが、その分子実体については不明な点が多く残されています。興奮性細胞における小胞体の構成タンパク質の役割を1つ1つ明らかにすることにより、小胞体 $\text{Ca}^{2+}$ 放出の分子基盤を解明することを目指しています。特に、リアノジン受容体による $\text{Ca}^{2+}$ 放出の生理機能、リアノジン受容体機能に対するジャンクトフィリンの貢献、その他の小胞体 $\text{Ca}^{2+}$ 放出に必須な分子の検索などについて研究を進めています。近年、細胞膜 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルとリアノジン受容体の機能的共役に必要な結合膜構造の形成に、ジャンクトフィリンが重要な役割を果たしていることを示しました。また、TRICチャネルが、小胞体からの $\text{Ca}^{2+}$ 放出に伴って発生する小胞体内腔の負電荷を中和するカウンターイオンチャネルとして機能し、効率的な $\text{Ca}^{2+}$ 放出を制御していることを明らかにしました。下図では、我々の研究において分子同定された小胞体 $\text{Ca}^{2+}$ シグナリング関連タンパク質の主要分子群を示しています。心筋細胞においてこれらの分子群の欠損は心不全による個体致死性を引き起こし、点変異挿入はヒト心筋症や不整脈などの原因となります。さらに、その中の幾つかのものは降圧薬や抗不整脈薬の標的分子となっています。

2) 中枢系情報伝達に関する研究：近年の急速な生物学の発展においても、中枢神経系における情報処理を分子レベルで理解するための知識を現在の人類は十分に持

ち合わせておりません。現在でも中枢系からは機能不明なタンパク質群が多く見出されており、未同定な情報伝達系の存在が示唆されています。従って、それらタンパク質の脳構築や神経機能への寄与を検討し、生理機能を明らかにする研究は重要であると考えられます。また、中枢神経系においても小胞体 $\text{Ca}^{2+}$ シグナル系の制御機構や機能的役割については未だに多くの点が不明であります。近年、我々は小胞体 $\text{Ca}^{2+}$ シグナル系において重要な役割を担うリアノジン受容体や小胞体型 $\text{Ca}^{2+}$ ポンプなどの $\text{Ca}^{2+}$ 輸送体分子の新規制御機構を見出しました。現在、これら $\text{Ca}^{2+}$ 輸送体分子の制御機構が破綻するとニューロンやシナプスの機能、さらには運動学習などの脳機能にも異常が現れることを示す結果が得られつつあり、 $\text{Ca}^{2+}$ 輸送体分子の機能破綻に起因する疾患の解明や分子診断法の確立、さらには創薬へと研究が発展することが期待されます。

3) 筋細胞の膜構築と機能に関する研究：組織学や細胞生物学の教科書を紐解きますと、心筋や骨格筋細胞には実に不思議な細胞膜や小胞体膜の形態学的構造があることに驚かされます。例えば、横管系 (transverse tubule)、三つ組 (triad junction)、小胞体終末部 (junctional sarcoplasmic reticulum) と横行部 (longitudinal region)、Z-tubule (Z線と小胞体の近接結合) などです。筋分化の過程でこれらの構造は正確に再現されますので、遺伝子産物により規定されていることに間違いはないのですが、その分子機序はまったく不明と言っても過言ではない現状です。これらの膜構造に不可欠な分子群を同定し、それらの機能の解明を目指した研究を遂行しています。現在では、ミツグミン23, 29, 53と命名した分子に注目した実験に取り組んでいます。ミツグミン29は、横管膜の微細構造を規定するとともに、筋細胞の老化にも深く関与する膜タンパク質であることが最近の成果で示されました。また、ミツグミン53は、壊れた筋細胞の膜修復に関与していることを明らかにしました。その生理機能からミツグミン53は、全身の筋肉が衰える筋ジストロフィーの原因遺伝子ではないかと考えられています。

興奮性細胞の $\text{Ca}^{2+}$ 流入による $\text{Ca}^{2+}$ 放出 (CICR) に寄与する分子群

$\text{Ca}^{2+}$ 放出チャネルであるリアノジン受容体は、細胞膜上の $\text{Ca}^{2+}$ チャネルと機能共役して開口し、小胞体からの $\text{Ca}^{2+}$ 放出を司る。このCICR機構と呼ばれる情報伝達では、ジャンクトフィリンが形成する結合膜構造中に両チャネルが近接することが必須となる。また、TRICチャネルが小胞体内腔の負電荷を中和するカウンターイオンチャネルとして機能し、小胞体からの効率的な $\text{Ca}^{2+}$ 放出を維持している。さらに、生理的な小胞体 $\text{Ca}^{2+}$ 放出が機能するためには、未同定のイオンチャネルや $\text{Ca}^{2+}$ 結合タンパク質も不可欠であると推定される。従って、それらの分子同定や機能解明を目指す研究は、基礎生物学の発展のみならず、医療系応用に向けた基盤整備においても重要な成果が期待される。

## 主要論文

- Kakizawa S. et al. Nitric oxide-induced calcium release via ryanodine receptors regulates neuronal function. *EMBO J.* 31, 417-428, 2012.
- Yamazaki D. et al. TRIC-A channels in vascular smooth muscle contribute to blood pressure maintenance. *Cell Metab.* 14, 231-241, 2011.
- Venturi E. et al. Mitsugumin 23 forms massive bowl-shaped assembly and cation-selective channel. *Biochemistry* 50, 2623-2632, 2011.

## ヒトレトロウイルス学

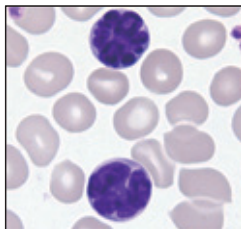
教授：松岡 雅雄 講師：安永 純一郎 助教：志村 和也、佐藤 賢文



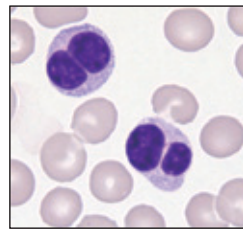
## 研究概要

ヒトT細胞白血病ウイルス1型（human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1）とヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）は、共にヒトに病原性を有するレトロウイルスであるが、HTLV-1がCD4陽性Tリンパ球を増やし白血病を起こすのに対して、HIVはCD4陽性Tリンパ球を破壊して免疫不全を起こす。

日本では約100万人がHTLV-1に感染していると推定されており、全世界では1000—2000万人の感染者が存在する。HTLV-1は、一部の感染者に成人T細胞白血病（adult T-cell leukemia: ATL）やHTLV-1関連脊髄症等の炎症性疾患を引き起こす。我々はHTLV-1のマイナス鎖にコードされるHBZが全てのATL細胞で発現し、Tリンパ球の増殖を促進することを見出した。HBZトランスジェニックマウス（HBZ-Tg）がTリンパ腫や全身性炎症性疾患を発症することから、HBZはHTLV-1の病原性責任分子であると考えている。



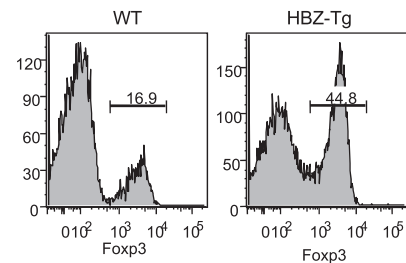
Acute ATL



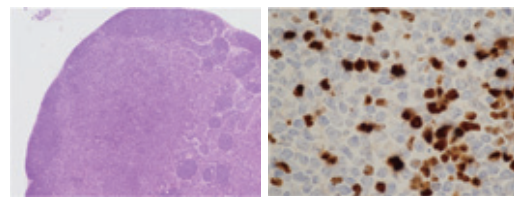
Chronic ATL

ATL細胞は過分葉化した核を有する。

HBZは機能的に異常な制御性T細胞の数を増やすことで腫瘍や炎症性疾患を誘導している可能性が示唆されている。HBZはNF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 、NFATなど様々なシグナル経路を修飾することが明らかとなってきた。HBZが宿主細胞のシグナル経路を複雑に攪乱し、最終的に発がんにつながると思われる。さらに複数のHBZと結合する宿主因子に関して、発がんにおける意義を解析中である。



HBZトランスジェニックマウス（HBZ-Tg）では制御性Tリンパ球が増加する。



Tリンパ腫 (HE)

Tリンパ腫 (Foxp3)

HBZ-TgはTリンパ腫を発症し、腫瘍細胞はFoxp3を発現する。

HIV感染症は、CD4陽性Tリンパ球を減少させ、後天性免疫不全症候群（AIDS）を引き起こす。以前はAIDS感染者の大多数が死亡するというまさしく死の病であった。しかし、様々な抗HIV薬の開発による抗HIV療法の確立は、HIV感染症が「制御可能な慢性ウイルス感染症」であるという疾患概念の変化をもたらした。しかし、現在の抗HIV療法では体内からのウイルス完全排除は不可能であり、AIDS発症を未然に防ぐためには終生にわたる抗HIV薬の服用が不可欠である。これは同時に、薬剤耐性HIVの出現頻度を高める要因となっている。我々は、HIV感染症に対する新規治療薬の開発ならびにHIV薬剤耐性機構の解明に焦点を当て、より効果的な抗HIV/AIDS療法の確立を目指している。

HIV感染症に対する新規治療薬の開発では、HIVと宿主細胞との膜融合反応を標的とする融合阻害薬や、ウイルスゲノムを宿主染色体に組み込む反応を標的としたインテグラーゼ阻害薬などに関する研究をこれまで行ってきた。現在は、既存の抗HIV薬とは全く異なる作用機序を有する新規抗HIV薬に関する開発研究を進めている。本化合物はHIV以外のウイルスにも活性を示すことから、多様な用途が期待される。

## 主要論文

- Satou Y, Yasunaga J, Zhao T, Yoshida M, Miyazato P, Takai K, Shimizu K, Ohshima K, Green PL, Ohkura N, Yamaguchi T, Ono M, Sakaguchi S, Matsuoka M. *HTLV-1 bZIP factor induces T-cell lymphoma and systemic inflammation in vivo.* **PLoS Pathog** 7: e1001274, 2011.
- Shimura K, Kodama E, Sakagami Y, Matsuzaki Y, Watanabe W, Yamataka K, Watanabe Y, Ohata Y, Doi S, Sato M, Kano M, Ikeda S, and Matsuoka M. Broad Anti-Retroviral Activity and Resistance Profile of a Novel Human Immunodeficiency Virus Integrase Inhibitor, Elvitegravir (JTK-303/GS-9137). **J Virol**. 82: 764-774, 2008.
- Matsuoka M and Kuan-Teh Jeang. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. **Nat Rev Cancer** 7: 270-80, 2007.

# 遺伝子薬学

教授：伊藤 信行 講師：三宅 歩



## 研究概要

生体では、多種多様な細胞が相互に作用しあい、その結果として組織形成が進行します。この細胞間の相互作用を担うのは細胞外分泌分子です。従って、組織形成において、細胞外分泌因子は非常に重要な役割を果たしています。遺伝子薬学分野では、この細胞外分泌因子に着目し、逆遺伝学的手法により組織形成のしくみの解明を試みています。逆遺伝学では、まず機能不明な新規遺伝子を同定し、その中から組織形成に関わると予想される遺伝子を見つけます。そして、その遺伝子の機能解明を通じて組織形成のしくみを明らかにしていきます。我々の研究により得られる知見は、基礎生命科学の発展に貢献するのみではなく、再生医療などの医薬への応用も期待されます。以下に、これまでの成果と現在行っている研究について概説します。

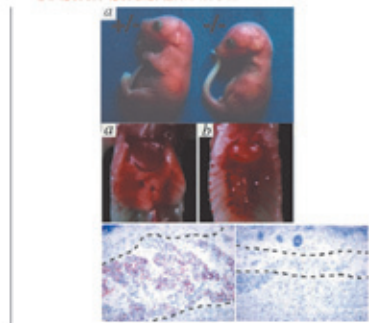
**1) 新規なFgf遺伝子の探索と形態形成における役割の解明：**Fgf (Fibroblast growth factor; 繊維芽細胞増殖因子) は、最初、繊維芽細胞に対する増殖因子として牛の脳より同定されました。その後、様々な実験の過程で見つかった因子のいくつかは、構造上の類似性から、Fgfと命名されました。我々が研究を開始する以前にはFgf1~9の、9種類のFgfが同定されていました。これらのFgfのほとんどは細胞外に分泌され、細胞増殖、細胞分化など様々な生物活性を有します。また、生理的な役割として、血管形成、創傷治癒などに加え、様々な組織の形成に重要であることが明らかにされてきました。我々は、この組織形成因子としてのFgfの重要性に着目しました。そして、9種類のFgf以外に、組織形成に重要なFgfが存在することを期待し、Fgf間の構造上の類似性を指標に、新規なFgfの同定を試みました。その結果、新たに9種類のFgf (Fgf10、16、17、18、19、20、21、22、23) を同定しました。さらに、我々が同定したFgfについて、組織形成における役割の解明を進めました。遺伝子欠損マウスの作成、解析から、Fgf10が四肢、肺、脂肪組織の形成に、Fgf18が骨・軟骨形成、肺形成に重

要であることを明らかにしました。また培養細胞を用い、Fgf20がドーパミン産生神経細胞分化促進、保護活性をもつことを明らかにしました。従って、Fgf20は、ドーパミン産生神経細胞の脱落に起因するパーキンソン病などの予防、治療への応用が期待されます。さらに、遺伝子機能抑制ゼブラフィッシュ胚の解析から、Fgf19が前脳と眼の形成に、Fgf21が赤血球の形成に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。特にFgf21は、従来造血因子として利用されているエリスロポエチンとは異なる作用機序により赤血球形成を促進していることから、創薬への応用が期待されます。現在も引き続き、遺伝子欠損マウス、遺伝子機能抑制ゼブラフィッシュ胚の作出、解析などを通じ、Fgfが調節する組織形成、その詳細な分子機序の解明を行っております。

**2) Fgf以外の新規な分泌因子遺伝子の探索と形態形成における役割の解明：**近年、遺伝子データベースの拡充、整備が進み、機能不明な遺伝子が多数公開されています。その中には、細胞外分泌因子の遺伝子も多く含まれているものと期待されます。我々は、データベース上に存在する遺伝子配列の中から、独自の手法により分泌因子と予測される因子を探索しました。さらに、それらの発現部位、発現時期などの解析を行い、胎児期の組織形成への関与が期待される新規分泌因子を複数同定しました。例えば、その内の一つのEctodinは、分泌因子BMPのアンタゴニストとして機能し、生物種に固有の歯の本数、形状の決定に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。また、側板中胚葉に発現しているfibinはレチノイン酸シグナルとWntシグナルの下流因子として機能し、ゼブラフィッシュの胸びれ形成において必須の役割を果たしていることを明らかにしました。その他、脳形成に関与することが期待される因子等を複数同定しており、現在、機能解析とその作用機序の解析を進めています。

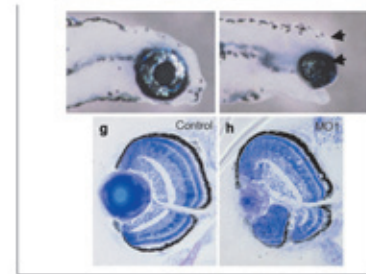
**Fgf10遺伝子欠損マウス**

→四肢欠損、肺欠損、脂肪組織形成不全



**Fgf19遺伝子機能抑制ゼブラフィッシュ胚**

→脳、眼形成不全



**Fgf10遺伝子欠損マウス及び**

**Fgf19遺伝子機能抑制ゼブラフィッシュ胚**

Fgf10遺伝子欠損マウス (各図右) では四肢、肺の欠損 (それぞれ上段、中段) 及び白色脂肪組織の形成不全 (下段) が観察される。

またFgf19遺伝子機能抑制ゼブラフィッシュ胚 (各図右) では野生型ゼブラフィッシュ胚 (左) に比較して、矢印で示すように脳と眼の形成不全が観察される (上段)。また、眼について切片化して観察した所、レンズの形成不全と網膜のパターニングの異常が観察される (下段)。

## 主要論文

- Miyake *et al.*, Neucrin, a novel secreted antagonist of canonical Wnt signaling, plays roles in developing neural tissues in zebrafish. *Mech. Dev.* **128**, 577, 2012.
- Itoh & Ornitz, Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. *J. Biochem.* **149**, 121, 2011.
- Itoh, Hormone-like (endocrine) Fgfs: Their evolutionary history and roles in development, metabolism, and disease. *Cell Tissue Res.* **342**, 1, 2010.

# 生理活性制御学

准教授：竹松 弘 助 教：内藤 裕子



## 研究概要

生体を構成する細胞の表面は脂質二重膜により構成されているが、モデル膜とは違い、実際には非常に多くの構成成分を持つ。細胞表面生体分子群はお互いに物理的および機能的に相互作用し、多様で柔軟な生命現象をひきおこす。生理活性制御学分野では、基本手法として生化学・遺伝学・免疫学・細胞生物学といった実験法を組み合わせることにより、膜に存在する糖鎖やスフィンゴ脂質の生命現象に占める機能を分子レベルで明らかにする研究を遂行しており、以下に、現在遂行している具体的な研究課題について概説する。

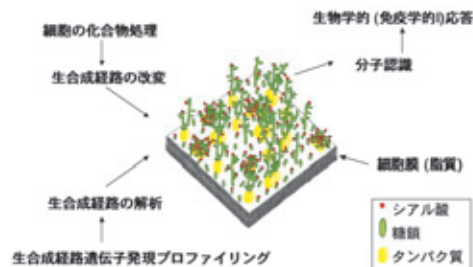


図 細胞膜の糖鎖、脂質の機能解析

### 1) シアル酸分子種の免疫系活性化に及ぼす影響に関する研究

細胞の表面は実際には糖鎖で覆われていると言っても過言ではない。シアル酸は細胞表面を占める糖鎖の末端、すなわち、細胞の一番外側を占めている酸性糖である。このトポロジーと酸性電荷の関係から、シアル酸は細胞間および生体分子間の認識に関わる分子としてその機能に注目が集まっている。シアル酸は実際には非常にたくさんの種類の分子種を持ち、その結合様式およびシアル酸分子自身の修飾に関して非常に多様性を持つ分子ファミリーを形成する。このシアル酸の多様性の違いを区別するシアル酸含有糖鎖の受容体の発現の違いを介して、細胞は適切な細胞との細胞接着等の細胞間認識を行う事が可能になっている。免疫系の細胞は非常に多くの細胞と出会い、その中から非自己であるターゲットを特異的に認識するための機構を持っている。このような活性を持つ一群の分子の一つとして、Siglecファミリーに属する膜型のレクチンが存在する。本研究室では、ノックアウトマウスの系を用いて、シアル酸分子種特異的に発現を変化させた糖鎖改変マウスを作成し、免疫系の中でもBリンパ球におけるSiglecの機能の変化に焦点を当てて研究をしている。

### 2) 糖鎖関連遺伝子DNAマイクロアレイを用いた糖鎖発現制御に関する研究

糖鎖、スフィンゴ脂質関連遺伝子のDNAマイクロアレイを作成し、共同利用するプロジェクトを進めている。糖鎖、スフィンゴ脂質は生体超分子を形成する分子で、これら分子の変化が超分子を形成する他の分子の発現にどのように影響を与えるかを解析するために、DNAマイクロアレイは重要な手段である。マイクロアレイの作成、利用技術の確立には本研究室がイニシャチブをとっているが、このマイクロアレイは日本での糖鎖科学研究促進のための共同利用可能なリソース・高度技術とする目的をもつものである。一般に、このような新しい技術を用いて行う研究においては、これまでにない研究手法

を確立することで、その価値がいっそう強まることが考えられるが、本研究室では、多サンプル比較することで表現形の差異と遺伝子発現のプロファイルとを相関解析する方法を確立した。この方法を用いて細胞表面での糖鎖の発現とその合成に関する糖転移酵素の発現が高い相関を示すことを明らかにし、この方法を研究系に組み込んでいる。

### 3) スフィンゴ脂質を介した細胞内シグナル伝達に関する研究

スフィンゴ脂質は細胞膜の構成要素であると共に、細胞内でシグナル伝達にも関わることが分かってきている。免疫抑制剤として冬虫夏草菌から単離されたISP-1が、スフィンゴ脂質合成阻害作用を有することは本研究室の研究によって既に明らかにされている。その機構はスフィンゴ脂質合成の最初の反応を触媒するセリンパルミトイルトランスフェラーゼを阻害することによるものである。本研究室では、スフィンゴ脂質の細胞内シグナルに関わる機構を解明するために真核細胞に対して遺伝学的とケミカルバイオロジーを組み合わせ手法として、このISP-1および、スフィンゴシアナログ化合物に対する耐性遺伝子を酵母から単離し、これまで報告してきている。そのうちSLI6/MSS4と名付けた遺伝子はイノシトールリン脂質のうちPIP<sub>2</sub>を生合成することで細胞内シグナル伝達に関わる酵素をコード遺伝子であった。生化学、細胞生物学的な詳細な解析の結果、Sli6/Mss4はスフィンゴ脂質の正常な発現により制御され、その下流にシグナルを伝えることが出来ることが明らかとなった。このことは、今まで別個のものとして解析されてきたスフィンゴ脂質およびイノシトールリン脂質の制御がクロストークしていることを示唆し、スフィンゴ脂質シグナルの制御機構解明に有用な情報を与えるものである。

本研究室ではこのような問題にチャレンジする、やる気あふれる学生を求めています。

## 主要論文

- Takematsu et al. Quantitative transcriptomic profiling of branching in a glycosphingolipid biosynthetic pathway *J Biol Chem*, 286 (31): 27214-27224 (2011)
- Shimobayashi et al. Identification of Ypk1 as a novel selective substrate for nitrogen starvation-triggered proteolysis requiring autophagy system and ESCRT machinery components. *J Biol Chem*, 285, 36984-94(2010)
- Yamamoto et al. Sphingosylphosphorylcholine and lysosulfatide have inverse regulatory functions in monocytic cell differentiation into macrophages. *Arch Biochem Biophys*, 506, 83-91(2010)



## 生体情報制御学

教授：中山 和久 准教授：申 惠媛 助教：加藤 洋平



## 研究概要

## 1) 低分子量GTPaseによる細胞内タンパク質輸送の調節に関する研究：

約60兆個の細胞から成る私たちヒトのからだは正しく機能するためには、各細胞が正しく機能しなければなりません。細胞内にはさまざまなオルガネラが存在しており、そこには固有のタンパク質が局在します。そして、細胞が正しく機能するためには、各タンパク質が合成された場所から機能すべき正しいオルガネラや細胞膜へと輸送されなければなりません。

小胞体、ゴルジ体、エンドソーム、リソソームなどの分泌系オルガネラの間やこれらのオルガネラと細胞膜との間のタンパク質の輸送は、輸送小胞をはじめとする膜構造体により仲介され、メンブレントラフィックと総称されます(図1)。輸送小胞は、Arfファミリーの低分子量GTPase(図2赤)の制御下で積み荷タンパク質が集積し、そこにさまざまなコートタンパク質(緑)が集積することにより形成されます。そして、この輸送小胞が受容オルガネラの膜と融合して積み荷タンパク質を受け渡します。この融合過程には、Rabファミリーの低分子量GTPase(青)が関与します。

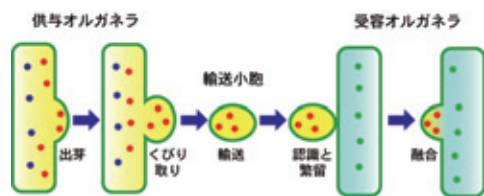


図1 小胞輸送の流れ

ゴルジ体のトランス側に位置するトランスゴルジ網(TGN)、エンドソーム、そして細胞膜との間のタンパク質輸送は極めて複雑です(図2)。ヒトの場合にはArfファミリーのメンバーは約20種類、Rabファミリーのメンバーは約60種類存在することから、メンブレントラフィックの過程は、これらの低分子量GTPaseおよびコートタンパク質をはじめとするさまざまなエフェクタータンパク質による複雑な調節をうけると考えられます。生体情報制御学分野では、細胞機能の根幹をなす細胞内のメンブレントラフィックに関して、Arf、Rab、コートタンパク質などによる調節の観点から解明をめざします。

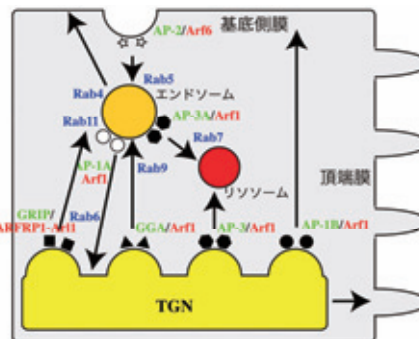


図2 TGNからのタンパク質の選別輸送の概念図

## 2) メンブレントラフィックによる細胞分裂の調節に関する研究：

細胞分裂の際には、オルガネラは崩壊したり、再形成されたり、ダイナミックに局在を変化させたりすることにより、二つの娘細胞に均等に分配されます(図3)。このような過程には膜の供給や除去が必要であり、特定のタンパク質が特定の部位に供給されなければならないので、細胞分裂時のオルガネラの形態変化はメンブレントラフィックによる調節をうけます。

ArfファミリーやRabファミリーのタンパク質や、それらのエフェクタータンパク質のなかには、細胞分裂時のゴルジ体やリサイクリングエンドソーム、中央紡錘体やミッドボディーなどに局在するものがあります。これらの局在は、時間的・空間的にダイナミックに変化します。生体情報制御学分野では、細胞分裂を含むさまざまな細胞機能の調節におけるメンブレントラフィックの役割について、時間的な観点と空間的な観点の両方からの解明をめざします。

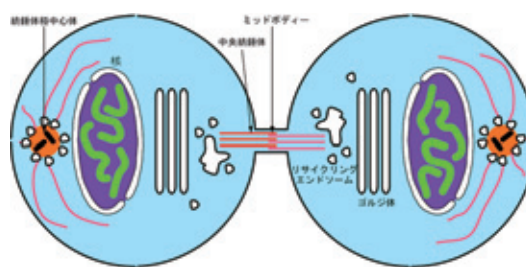


図3 細胞分裂時のオルガネラの局在

## 主要論文

- Makyio, H. et al., Structural basis for Arf6-MKLP1 complex formation on the Flemming body responsible for cytokinesis. *EMBO J.*, **31**, 2590-2603, 2012.
- Takatsu, H. et al., ATP9B, a P4-ATPase (a putative aminophospholipid translocase), localizes to the *trans*-Golgi network in a CDC50-independent manner. *J. Biol. Chem.*, **286**, 38159-38167, 2011.
- Man, Z. et al., Arfaptins are localized to the *trans*-Golgi by interaction with Arf1, but not Arfs. *J. Biol. Chem.*, **286**, 11569-11578, 2011.
- Yamamoto, H. et al., Functional crosstalk between Rab14 and Rab4 through a dual effector, RUFY1/Rabip4. *Mol. Biol. Cell*, **21**, 2746-2755, 2010.
- Saitoh, A. et al, Three homologous ArfGAPs participate in coat protein I-mediated transport. *J. Biol. Chem.*, **284**, 13948-13957, 2009.

## 神経機能制御学

教授：根岸 学 准教授：加藤 裕教 助教：生沼 泉



## 研究概要

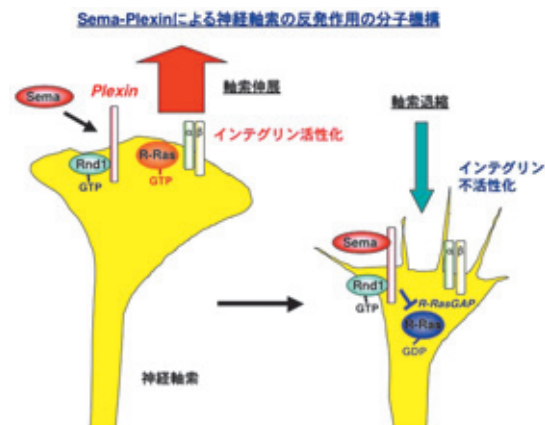
生命体は自分を取り巻く環境世界の様々な情報を知覚し、それらの情報を処理して外界環境に应答する。この生命体の情報処理機能、すなわち認知、記憶、思考、情動、運動などの高次機能に脳は中心的な役割を果たしている。神経細胞は特異な極性を持つ細胞で、その特徴的な構造である神経突起を介して互いに接着し、複雑なネットワークを形成し、高次脳機能の発現を可能にしている。神経突起形成の機構を明らかにすることは、脳機能の基本構造を知る上で極めて重要なことと考えている。私たちは、特に低分子量G蛋白質、RhoファミリーやRasファミリーがこの神経突起形成に重要な役割を果たしていると考え、その機能を解析しています。それは、精神遅滞などの原因遺伝子として様々なRhoファミリーの活性制御分子が同定されたことから、Rhoファミリーが神経回路形成に必要であると推定されるからである。私たちは、個々の神経伝達経路の解析というソフトとしての脳機能研究より、脳組織の基本構造というハードとしての脳の研究を通して神経機能を支える分子基盤がわかればと思っている。

神経回路形成に、Rhoファミリーが重要な役割を果たしており、Rhoファミリーの中で、Rhoは神経突起の退縮を、Rac、Cdc42が突起の伸長を制御していることが知られている。我々は、Rhoによる神経突起退縮作用はRhoの特異的なエフェクター、Rhoキナーゼを介して引き起こされることを明らかにした。Rhoファミリーの中で、Rho、Rac、Cdc42の機能は比較的良好に研究されているが、それ以外のRhoファミリーの機能についてはほとんど不明であった。我々はRhoGがRacとCdc42を活性化して神経突起を伸長することを見いだした。さらに、RhoGの特異的なエフェクターとしてElmoを同定し、RhoGがElmo-Dock180を介してRacを活性化し、神経突起伸長を引き起こすことを見いだし、Rhoファミリー間でのネットワークの重要性を示した。

Rhoファミリーの中で、中枢神経系に主に発現しているが、その神経機能が不明であったRnd (Rnd1、Rnd2、Rnd3) というサブファミリーが存在する。Rnd1はRhoの活性を抑制することが知られているが、Rnd2に関しては全く不明であった。我々は、Rndの神経機能の分子機構を明らかにするため、Rndに結合する分子を酵母のtwo-hybrid法を用いてスクリーニングした。その結果、Rnd2に特異的に結合する新規のエフェ

クター分子をクローニングし、Pragminと名付けた。PragminはRnd2が結合することにより、Rhoを活性化し、神経突起の退縮を引き起こすことがわかり、Rnd2とRnd1はRhoの活性を正と負に制御していることがわかった。

一方、Rnd1に結合する分子をスクリーニングした結果、Rnd1は神経軸索ガイダンス分子、Sema4Dの受容体、Plexin-B1の細胞内領域に結合することがわかった。我々は、Plexinファミリーで共通によく保存されているPlexin-B1の細胞内領域がR-Ras GAPであり、細胞膜の伸長を促進するR-Rasの活性を直接抑制することにより、神経軸索の成長円錐の退縮を引き起こすことを見いだし、Plexin-B1という受容体が低分子量G蛋白質のGAPであるという今までに報告のない全く新しい情報伝達機構であることを発見した。また、R-Ras GAP活性発現には、Rnd1のPlexin-B1への結合が必須であった。また、Sema4D-Plexin-B1と共によく研究されているSema3A-Plexin-Aによる成長円錐の退縮にもR-Rasの活性低下が必要であることを示し、R-Ras GAP活性がPlexinファミリーに共通の重要な機能であることを示唆した。さらに、R-Rasは細胞の細胞外マトリックスへの結合により活性化され、活性化されたR-Rasはインテグリンを活性化して細胞膜の伸長を引き起こすことを明らかにした。そして、Plexin-B1はR-Rasの活性を抑制し、R-Rasによるインテグリンの活性化を阻害して細胞膜の伸長を抑制し、軸索の反発作用が発揮されることがわかった。



## 主要論文

- Tanaka *et al.* Pragmin, a novel effector of Rnd2 GTPase, stimulates RhoA activity. *J. Biol. Chem.* **281**, 10355, 2006.
- Oinuma *et al.* Semaphorin 4D/Plexin-B1-mediated R-Ras GAP activity inhibits cell migration by regulating  $\beta$ 1 integrin activity. *J. Cell Biol.*, **173**, 601, 2006.
- Ito *et al.* Sema4D/plexin-B1 activates GSK-3 $\beta$  through R-Ras GAP activity, inducing growth cone collapse. *EMBO reports*, **7**, 704, 2006.
- Oinuma *et al.* R-Ras controls axon specification upstream of GSK-3 $\beta$  through integrin-linked kinase. *J. Biol. Chem.* **282**, 303, 2007.
- Saito *et al.*, Plexin-B1 is a GTPase activating protein for M-Ras, remodeling dendrite morphology. *EMBO reports*, **10**, 614(2009)
- Hiramoto-Yamaki *et al.* Ephexin 4 and EphA2 mediate cell migration through a RhoG-dependent mechanism. *J. Cell Biol.* **190**, 461(2010)

## 生体機能化学

教授：二木 史朗 助教：今西 未来、中瀬 生彦



## 研究概要

私たちの体は、様々な生体分子の巧妙な相互作用によって成り立っています。私たちの研究室は化学の目からの生体分子の相互作用の理解、細胞機能・遺伝子を制御する生理活性蛋白質の創出、さらには新しい薬物の治療概念の樹立を目指し、分子生物学、細胞生物学、ペプチド・蛋白質化学的手法等を用いて、以下のような研究に取り組んでいます。

**1) 細胞膜透過ペプチドベクターの開発と機序**：私たちの研究室では塩基性アミノ酸「アルギニン」を多く含むペプチドの細胞膜透過に興味を持ち、研究を進めています。アルギニンペプチドをベクターとして、従来、細胞膜を透過するのが困難であった様々な分子を細胞内に導入できることが明らかとなってきました。この方法は、新しい細胞機能制御法、あるいは薬物の細胞内送達法としても注目されています。私たちの興味の一つは、「なぜこのような塩基性ペプチドが効率よく細胞内に移行できるのか」ということです。このようなペプチドの細胞膜透過様式は今まで知られていない新しいものであると考えられ、これらを明らかにすることにより、細胞内への物質導入に関する新しい概念が生まれるのではないかと考えています。また、これらを明らかにすることによって、さらに効率的で選択的なベクターの開発が可能になるのではないかと期待しています。

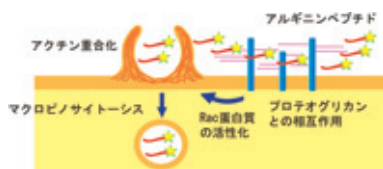
アルギニンペプチドを用いた細胞内への効率的な取り込みを説明する機序として、現在までに様々な説が提唱されてきています。私たちは、最近、アルギニンペプチドと細胞表層のプロテオグリカンの相互作用が細胞内のRac蛋白質を活性化し、アクチン蛋白質の重合化とマクロピノサイトーシスとよばれる特殊なエンドサイトーシスを誘導することを見いだしました。この結果は、細胞表層のプロテオグリカンとの相互作用によって「細胞表層へ濃縮されたアルギニンペプチド」が、「マクロピノサイトーシスによる細胞内への積極的な取り込みを誘導」することで、アルギニンペプチドの効率的細胞移行が行われることを示唆しています(図)。

ペプチドベクターを用いた細胞内物質導入法は、医療や薬物治療のみならず、細胞を志向する化学やナノ細胞技術など様々な分野に応用可能であり、関連領域の科学技術の発展に大きなインパクトを与え得る研究と考えられます。克服すべき問題点も多いですが、積極的に研究

を進めることにより、新しい細胞内物質導入の概念が生まれることを期待しています。

**2) 亜鉛フィンガー型人工転写因子の創製と応用**：遺伝子の発現は、遺伝子の中の特定のDNA領域(プロモーター、エンハンサーなど)に「転写因子」と呼ばれる蛋白質が結合することによって調節されています。亜鉛フィンガーは、転写因子のDNAの認識と結合を担う領域の代表的な蛋白質構造モチーフの一つです。このデザインにより、さまざまなDNA配列を認識可能な亜鉛フィンガー蛋白質が作製でき、さらに、これを基に、従来にはない機能を有する人工転写因子の創出が期待出来ます。このような人工転写因子は生命現象の解明や遺伝子治療のツールとして大変有用です。私たちは、亜鉛フィンガー蛋白質のDNA結合様式の理解を深め、人工転写因子設計に向けての知見を得るとともに、創出した亜鉛フィンガー型人工転写因子を用いて、生命現象の解明への応用に取り組んでいます。特に現在は、「なぜ生物は24時間のリズムを刻むのか?」という、生物にとっての基本現象に対する分子レベルでの理解を目指しています。

**3) 人工受容体型チャネル蛋白質の設計**：遺伝子工学を用いた蛋白質の改変では生体内に存在する20種類の天然型のアミノ酸しか用いることは出来ませんが、化学合成したペプチドを用いれば様々な非天然アミノ酸や官能基を導入した分子の調製が可能です。これらを利用して、天然の蛋白質ではできない機能を持ったペプチドや蛋白質を創出することを目指しています。たとえば、受容体蛋白質はそのリガンドと特異的に結合し、構造変化することにより、細胞内部にその情報を伝えます。この機能を短いペプチドで実現することが出来れば、その原理に基づく「新しい情報伝達素子」の創製が期待出来ます。また、ペプチドで発現する機能と蛋白質のそれとを比較することにより、従来とは異なる角度からの蛋白質の構造と機能の理解が深まることも期待されます。私たちは最近、膜外構造変化が膜電流の増加を誘起する人工受容体型チャネルの創製に初めて成功しました。研究室では今、この概念に基づく新しいセンサー系の開発や天然の膜蛋白質の構造と機能の解明を目指し、研究を進めています。



アルギニンペプチドと細胞表層のプロテオグリカンとの相互作用により、アクチン重合とマクロピノサイトーシスという特殊なエンドサイトーシスが誘導され、細胞内への取り込みが促進される。

## 主要論文

- Imanishi et al. Metal-stimulated regulation of transcription by an artificial zinc-finger protein. *Chem Chem* **11**, 1653, 2010.
- Noshiro et al. Metal-assisted channel stabilization: disposition of a single histidine on the N-terminus of alamethicin yields channels with extraordinarily long lifetimes. *Biophys J.* **98**, 1801, 2010.
- Inomata et al. High-resolution multi-dimensional NMR spectroscopy of proteins in human cells. *Nature* **458**, 106, 2009.

# 薬品動態制御学

教授：橋田 充 准教授：山下 富義 講師：川上 茂



## 研究概要

ドラッグデリバリーシステム (DDS) は、薬物の体内動態を精密に制御することによって薬物治療の最適化を図る投与技術の新しい概念で、バイオ医薬品や遺伝子医薬品に代表される将来の薬物治療を支える基盤技術として、現在、創薬科学の重要分野のひとつとされています。薬品動態制御学分野では、高分子特性を利用したターゲティングシステムや、遺伝子デリバリーシステムの開発に成果を挙げ、現在は情報科学的手法に基づく動態制御や動態予測法の開発も進めています。以下、現在遂行している具体的な研究課題について概説します。

### 1) 遺伝子医薬品の細胞特異的ターゲティング法開発

治療に応用可能な生理活性タンパク質をコードしたプラスミドDNAや病因遺伝子発現を阻害するオリゴヌクレオチドで治療を行う治療法が、癌やエイズなどの難治性疾患や種々の先天性疾患などの画期的治療法として期待されています。こうした遺伝子レベルでの治療を実現するためには、遺伝子医薬品を標的細胞の核や細胞質など特定の細胞内部位に効率よく送り込むことが必要です。しかしながら、遺伝子・核酸医薬品は核酸分解酵素による分解を受けやすく、負電荷を持つ水溶性高分子であり細胞内に取り込まれにくいいためそのまま投与しても十分な効果が期待できません。こうした問題を解決するため、我々は標的細胞に存在するレセプターにより特異的認識を受け効率的に取り込まれるリガンドでカチオン性リポソームやポリマーを修飾した新規キャリアを開発しました。また、本ターゲティングシステムを用い、癌や炎症性疾患に対する遺伝子治療法の開発を行っています。

### 2) タンパク質医薬品の体内動態制御法開発

種々の生理活性タンパク質が医薬品の候補として注目されていますが、生体内において生理活性タンパク質は、タンパク分解酵素の働きや産生された抗体との相互作用によって失われ、さらに尿中排泄や肝臓など細網内皮組織による取り込みによって消失するため、循環血液中における滞留時間はしばしば極めて短くなっています。また、標的作用部位への移行性に関しても、十分な特異性を示す例は多くありません。そこで動態制御のみならずこうした多くの問題点を同時に解決する手段として、化学修飾によるタンパク質の機能改善が期待されています。我々はスーパーオキシドディスムターゼやカタラー

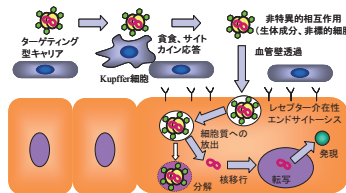
ゼといった活性酸素消去酵素を種々の方法で化学修飾することにより、その体内動態を厳密に制御し、血中滞留型、肝細胞表面吸着型、肝実質細胞集積型、肝非実質細胞集積型などの動態特性を付与することに成功しました。また、これら活性酸素消去酵素誘導体を用いて、活性酸素が関与する癌転移に対する新規治療法の開発を行っています。

### 3) ナノテクノロジーによる新規DDSキャリア開発

我々は、細胞選択性など高度な機能を付与した高分子コンジュゲート、エマルジョン、リポソームなどのターゲティング型DDSの開発を推進してきました。しかしながら、これらDDSキャリアは依然サイズや構造の不均一性などの問題点を有し、さらにナノテクノロジーなどの新しい方法論を用いたDDSキャリアの開発が望まれています。近年、規則的で高度に分岐した分子鎖構造を持つナノメートルスケールの大きさの球状分子、デンドリマーが開発され、構造や物理化学的性質等を分子レベルで厳密に制御することができることから注目を集めています。我々は安全性に優れたデンドリマーを開発するため、アミノ酸のみで構成され、また、優れた薬物担持能や癌特異的集積性を示すよう分子設計された新規アミノ酸デンドリマーを開発し、現在、癌診断・治療などへの応用を目指して研究を進めています。

### 4) 情報科学的アプローチによる薬物動態解析

近年、医薬品探索研究において、ロボットを用いた化合物合成および薬理スクリーニングが主流となり、多くの候補物質が見つかってきます。しかしながら、その化合物を投与しても、体内に吸収されないなど不適切な薬物動態を示すものがほとんどであり、結果として医薬品につながりません。コンピュータによるスクリーニングにより有効と思われる化合物だけを合成することができれば、非常に効率的かつ効果的な医薬品探索研究が遂行できるようになります。そこで、テキストマイニング技術により薬物の体内動態に関する情報を膨大な情報を収集する技術を開発するとともに、化合物の化学構造と薬物動態特性との関係を解析したり、得られた大規模情報を可視化するインターフェースを開発することによってデータマイニングを行う研究を行っており、創薬支援のための基礎技術開発および情報提供を目指しています。



遺伝子医薬品の細胞特異的ターゲティング法開発

遺伝子医薬品を標的となる細胞において効率的に発現させるためには、非特異的相互作用の回避、血管壁透過改善、標的細胞における認識、エンドソームから細胞質への放出、核移行、転写などの各過程の制御が必要である。また、マクロファージへの遺伝子医薬品の取り込みに基づくサイトカイン応答により副作用が引き起こされる可能性がある。従って、これら問題を解決できる多機能型遺伝子導入キャリアの開発は、難治性疾患に対する遺伝子治療を実現する上で期待されている。

## 主要論文

- Automated information extraction and structure-activity relationship analysis of cytochrome P450 substrates. Yamashita F, Feng C, Yoshida S, Itoh T, Hashida M. J Chem Inf Modeling **51** (2):378-85, 2011.
- PAMAM dendrimer conjugated quantum dots for efficient labeling of MSCs. Higuchi Y, Wu C, Chang KL, Irie K, Kawakami S, Yamashita F, Hashida M. Biomaterials **32** (28):6676-6682, 2011.
- Efficient suppression of ICAM-1 using ultrasound-responsive and mannose-modified lipoplexes inhibits acute hepatic inflammation. Un K, Kawakami S, Yoshida M, Higuchi Y, Suzuki R, Maruyama K, Yamashita F, Hashida M. Hepatology, **56** (1):259-269, 2012.

## 薬品作用解析学

准教授：久米 利明 助 教：泉 安彦

客員教授：赤池 昭紀

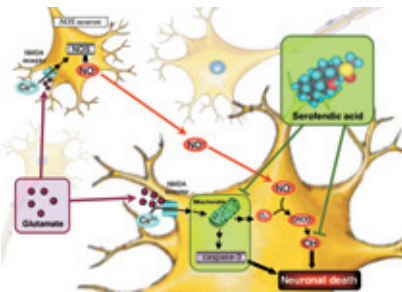


## 研究概要

アルツハイマー病、パーキンソン病などの難治性神経疾患および脳虚血による高次脳機能障害の疾患は、脳内の特定の部位のニューロン群がアポトーシスおよびネクロトーシスの過程により細胞死を起こし、ニューロン数が著明に減少することに特徴があります。神経変性疾患、脳虚血に伴うニューロン死の重要な危険因子の一つとしてグルタミン酸が挙げられます。薬品作用解析学分野では、脳疾患モデル動物を用いたin vivo実験系、初代培養ニューロンをはじめとするin vitro実験系などの手法を用いて、神経変性疾患、脳虚血に伴うニューロン死の機序の解明およびニューロン死を制御する動植物由来低分子量化合物の探索研究を遂行しています。これらの研究により、神経変性疾患の予防・治療を目的とした薬物の創製に寄与するだけでなく、高齢化社会におけるクオリティー・オブ・ライフの改善を目的とした医療に大きく貢献することが期待されます。以下に、現在遂行している具体的な研究課題について概説します。

## 1) セロフェンド酸の生理・薬理作用の解析

セロフェンド酸は、当研究室においてウシ胎仔血清から発見した分子量382のユニークな構造をもつ環状ジテルペノイドです。これまでに初代培養ニューロン系を用いた研究により、グルタミン酸、活性酸素、一酸化窒素(NO)により誘発されるニューロン死を抑制することを見出しています。また、セロフェンド酸はグルタミン酸受容体機能およびNOラジカルには直接影響を与えず、ヒドロキシラジカル消去作用を持つこと、および、グルタミン酸により誘発されるミトコンドリア膜の脱分極を抑制することが明らかになりました(下図参照)。しかし、セロフェンド酸の直接のターゲット分子は明らかになっておりません。そこで、セロフェンド酸の生理・薬理作用を明らかにするために、ミトコンドリア障害を抑制するメカニズムの解明とともにセロフェンド酸のターゲット分子の探索を進めています。さらに、臨床機関と共同研究により、脳疾患のみならず、虚血性心疾患、腎疾患、内耳障害などの種々の疾患に対する予防・治療薬としての探索研究を進めています。



セロフェンド酸の神経保護作用機序の模式図

グルタミン酸はニューロンの膜上にある受容体のNMDA受容体に結合し、細胞内へ多量のカルシウムを流入させる。細胞内カルシウム濃度が上昇すると一酸化窒素合成酵素(NOS)を持ったニューロンは一酸化窒素を合成する。その他のニューロンにおいても細胞内カルシウム濃度上昇によりミトコンドリアの機能障害が引き起こされ、細胞質へラジカルが遊離される。これらのラジカルの相互作用により、最終的にヒドロキシラジカルが産生されることによりニューロン死が惹起される。また、比較的低濃度のグルタミン酸による毒性はミトコンドリア障害により駆動するカスパーゼを介したアポトーシス経路の活性化が示唆されている。セロフェンド酸はヒドロキシラジカルの産生を抑制するとともに、ミトコンドリア機能障害を保護することにより、神経保護作用を発現すると考えられる。

## 2) ニコチン性アセチルコリン受容体に関する研究

大脳皮質ニューロンにおけるニコチンへの長時間曝露がグルタミン酸神経毒性やアミロイドβタンパクの毒性に対して保護作用を発現すること、およびドネペジルをはじめとする中枢作用型のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬がニコチン受容体刺激を介してグルタミン酸神経毒性を顕著に抑制することを明らかにしてきました。そこで、ニコチン受容体刺激によるニューロン保護効果の詳細な機序についての検討を行っています。特に、グルタミン酸神経毒性の発現に重要な細胞内カルシウム濃度制御とグリア細胞におけるニコチン受容体の発現と機能について検討を進めています。

## 3) 食品由来化合物による神経保護に関する研究

神経変性疾患は、前述のように特定のニューロン群がニューロン死を引き起こすことに特徴があります。これらの神経変性疾患におけるニューロン死の要因としては、種々の内在性物質が提唱されており、これらの要因によるニューロン死を抑制する神経保護薬の開発が進められています。しかし、現状では、対症療法を目的とした薬物が治療薬として用いられているに留まっており、疾患の根本原因であるニューロン死を阻止する薬物は未だに開発されていません。さらに、これらの神経変性疾患は数年以上の長い期間にわたって症状が徐々に進行することから、薬物治療のみで本疾患を克服することは極めて困難であると考えられます。このような背景から、予防医学的な観点からの対応の重要性が認識されるようになってきており、認知症などの高齢化リスクへの対応として、神経保護、再生などの作用により脳機能を保護する効果をもつ食品を補助的に用いることにより、疾患予防と進行の緩徐化を図ることが重要になると考えられます。これらの機能をもった食品由来化合物を探索するために、現在、食品素材由来の化合物による神経保護作用について検討を行っています。具体的にはブロッコリーやわさびなどの辛味成分であるイソチオシアネート化合物に注目し検討を進めています。

## 主要論文

- Izumi *et al.* Isolation, identification, and biological evaluation of Nrf2-ARE activator from the leaves of green perilla (*Perilla frutescens* var. *crispa* f. *viridis*), *Free Radic Biol Med*, in press
- Osakada *et al.* Toward the generation of rod and cone photoreceptors from mouse, monkey and human embryonic stem cells. *Nature Biotechnol.* **26**, 215, 2008
- Fujimoto *et al.* Plasminogen potentiates thrombin cytotoxicity and contributes to pathology of intracerebral hemorrhage in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **28**, 506, 2008

## 臨床薬学教育

准教授：矢野 育子



## 研究概要

社会のニーズに応じた資質の高い薬剤師を養成するため、平成18年4月に新しい教育制度である薬学部6年制がスタートしました。この教育改革を契機に京都大学大学院薬学研究科では、実務実習教育や医療薬学教育研究を担うことを目的に臨床薬学教育分野が平成18年4月に新設されました。京都大学薬学部学生の病院実務実習は、京都大学医学部附属病院で全て行なわれることを踏まえ、担当准教授は医学部附属病院副薬剤部長を併任し、薬剤部における業務に従事するとともに、医療薬学分野（京都大学医学部附属病院薬剤部）と共同で、医薬品適正使用に関する教育研究に携わっています。

6年制の薬学科学生に対しては、薬学教育モデル・コアカリキュラムに沿った1年次の早期体験学習（京都大学医学部附属病院薬剤部や保険薬局等）、SGD（small group discussion）やPBL（problem-based learning）を取り入れた新しい医療薬学教育が行われています。さらに、共用試験（CBT: computer-based test及びOSCE: objective structured clinical examination）合格後の5年次には、11週間ずつの病院実習並びに薬局実習が行われ、薬物治療に関する理解を深めるとともに、医療の中での薬学・薬剤師の果たす役割を感じるとともに役立っています。

臨床薬学教育分野では、医療薬学は常に臨床に発し、臨床に返るとの考えのもと、薬剤業務の科学的基盤の確立を目指した研究展開を行っています。

## 1) 医薬品の適正使用と薬剤使用評価

医薬品の適正使用とは、薬剤が安全かつ有効に、そして経済的に使用されることです。そのため、該当薬剤が投与された患者集団を対象に、有効性や副作用に関するモニタリングを行い、遺伝子情報を含む患者情報との関連解析を行っています。得られた成果をもとに、投与法や薬剤選択の最適化・個別化を目指しています。

## 2) 薬物血中濃度モニタリングと個別化投与設計

薬物動態の個体差が大きく、かつ治療域の狭い薬剤については、特定薬剤治療管理料として薬物血中濃度モニタリングに基づく処方設計が診療報酬上認められています。しかし、こうしたルーチン業務で得られる薬物血中濃度は、1人当たり1点といった断片的データであるため、母集団薬物動態解析等の統計学的手法を駆使して、患者集団における薬物動態特性とその変動因子について

解析し、処方設計に生かすことを目指しています。

## 3) 疾患時における薬物動態と薬効解析

臨床開発における薬物動態試験は、多くの場合健康ボランティアを対象に、併用薬剤の制限された条件下で行なわれているため、市販後に薬物動態・薬効の変動因子として、薬物間相互作用や疾患の影響を考慮する必要があります。そこで、臨床で経験した新規薬物相互作用や疾患時の薬物動態・薬効変動について、その機構を基礎的に解明し、薬物治療に反映させることが重要になってきます。

このように、臨床薬学教育分野は臨床現場の立場から、京都大学における医療薬学教育研究プロジェクトを推進することが使命です。その結果として、京都大学薬学部を卒業した学生が、医療現場のリーダーとして活躍するとともに、創薬研究・開発や薬学教育研究、レギュラトリーサイエンスなど幅広い分野で活躍してくれることを期待しています。



## 主要論文

- Shibata *et al.* Detection of 22 antiepileptic drugs by ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry applicable to routine therapeutic drug monitoring. *Biomed. Chromatogr.* in press, 2012
- Yano *et al.* Significance of trough monitoring for tacrolimus blood concentration and calcineurin activity in adult patients undergoing primary living-donor liver transplantation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **68**, 259, 2012
- Yano. Pharmacodynamic monitoring of calcineurin phosphatase activity in transplant patients treated with calcineurin inhibitors. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **23**, 150, 2008

## 病態機能分析学

教授：佐治 英郎 准教授：小野 正博 助教：天満 敬

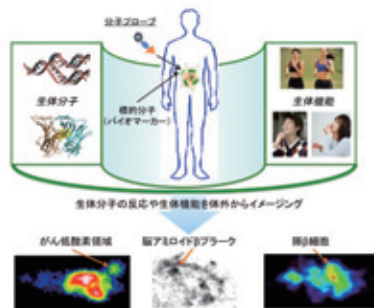


## 研究概要

生体は多くの分子が相互作用することによって、多様な機能を営んでいます。したがって、生体の機能を解明するためには分子レベルでの相互作用の解析が必要です。病態機能分析学分野では、量子技術を用いることにより、生きて機能している状態（インビボ）の生体を対象として、その中で起こっている分子の相互作用を空間的・時間的に分子レベルで体外からリアルタイムで可視化して捉える生体機能解析法（分子イメージング法）を開発し、それを基盤として生体機能や病因を解明し、病態の特性に基づく臨床診断・治療薬を開発する研究を行っています。この研究活動によりもたらされる成果は、ゲノム情報と生体機能情報を結びつけて総合的に生体を解明するために寄与するとともに、現代医療の主要なテーマである脳疾患、心疾患、癌などの身体の機能変化に基づく内因性疾患の解明と診断・治療薬開発にも貢献しています。以下、現在遂行している具体的な研究課題について概説します。

## 1) 生体機能、病態の仕組み、薬物作用機序を分子レベルでインビボ解析するための分子イメージング法の開発

生体内では常に分子が相互作用しているいろいろな反応を起こし、動的に変化しています。生体機能を解明するために、従来は対象分子の反応を試験管や細胞を用いて解析してきましたが、生体という、多くの分子反応が互いに関連して常に変化している場合には、従来の解析に加え、新たにインビボでの分子反応の時間的・空間的な解析が必要です。そこで、循環・代謝機能、微小組織環境、神経伝達機能などの生体機能を対象として、放射線をはじめとする光量子技術を用いて、分子反応をインビボで定量解析するための新規生体機能解析法、分子イメージング法の開発を行っています。具体的には、新しい高感度・高解像力の生体イメージング装置の開発、脳、心筋、腫瘍、膵臓（糖尿病）などを対象とした高感度機能分析試薬である分子プローブの設計・開発、生体機能のインビボ定量解析法の開発に関する研究を進めています。例えば、複数の神経伝達機能のインビボ相互作用の分子イメージング、アルツハイマー病で起こる $\beta$ -アミロイド蛋白およびタウ蛋白の凝集・蓄積過程の分子イメージング、薬物による変化と治療効果の定量評価に関する研究を行っています。また、構造-活性-分布相関の解析に基づき、神経伝達物質のトランスポーターやレセプターの分子イメージングに有効な分子プローブを開発しており、例えば、ニコチン様アセチルコリンレセプターについてはヒト脳でのイメージング、受容体密度の定量解析にも成功しています。また、糖尿病の病態解明、早期発



見などを目的として、膵臓 $\beta$ 細胞の変化を評価できる分子プローブの開発研究も行っています。

さらに、生理活性に関与する部位と放射線などの検出シグナル放出部位とを一つの分子内に具備する機能ユニットカップリング型化合物という分子設計概念の基に、生理活性ペプチドやタンパク質を母体化合物とする分子プローブの開発に関する研究も進めています。

## 2) 病態の特性に基づく機能性画像診断薬および放射性治療薬の創製

臨床画像診断は抗生物質の利用などととも現代医学を変えたもののひとつといわれています。この画像診断には種々の手法が用いられていますが、放射線（ $\gamma$ 線）の高い物質透過性を利用して、放射性化合物を体内に投与し、そこから放出される放射線を検出して画像とする核医学はその一つで、臓器や組織の機能診断に優れた方法として用いられています。核医学画像診断に用いられる放射性化合物は放射性医薬品と呼ばれ、これには疾患を特異的に高感度で精度高く診断できる性質を有することが求められています。そこで、脳や心筋の疾患、腫瘍等に特異的な微小環境の変化や発現タンパク質を標的とした、病態の特性に基づく機能性放射性医薬品の創製とその臨床利用に関する研究を行っています。これは分子イメージング研究の成果を臨床診断に展開する研究です。例えば、脳梗塞や心筋梗塞の主な原因である動脈硬化不安定プラークの診断のために、不安定プラークの特徴であるマクロファージがグルコースをエネルギー源とすることに注目して、 $^{18}\text{F}$ 標識グルコース誘導体プローブを用いることの有効性を基礎的な検討から明らかにしました。また、薬物療法や放射線治療に対する抵抗性を示す腫瘍の低酸素領域をイメージングできる分子プローブの開発研究も行っています。さらに、核医学診断に対して優れた放射線の性質を有する $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を用いる放射性医薬品の開発に関する研究も行っています。すなわち、遷移金属であるTcの錯体生成および形成する錯体の化学構造と体内動態との関係を系統的に検討し、その成果に基づいて、目的とする機能を有する $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の機能性放射性医薬品の開発を進めています。また、放射線（ $\beta$ 線）の細胞障害性を利用して、診断薬の開発で得られた化合物の部位特異的集積性に関する研究成果に基づいて、細胞障害性の高い放射性核種を構成元素として含有する、腫瘍や骨疼痛の内用放射線治療薬（内部照射薬）の開発も進めています。これは手術や化学療法の適応が難しい腫瘍や骨疼痛緩和の治療への応用性が期待されています。

## 3) 微量金属元素の生体作用の解明およびそれを基礎とする生理活性金属錯化合物の創製

生体内には微量金属元素が存在し、それらは生体維持や様々な生理機能に必須であり、また病態にも関わっているとされています。例えば、脳虚血、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病などに亜鉛、銅、鉄などの金属元素が関与している可能性が示唆されていますが、その実体や機序についてはほとんど不明です。そこで、亜鉛を中心として、その生理機能とのかかわりや機序を検討すると共に、生体内での金属イオンやキレート化合物の体内動態の化学的制御に関する基礎的検討を行い、金属元素の持つ生理作用を治療薬の開発に結びつける研究を進めています。これらの研究は、医薬品開発に新しい領域を開くことが期待されています。

## 主要論文

- Temma et al., Tissue factor detection for selectively discriminating unstable plaques in an atherosclerotic rabbit model. *Journal of Nuclear Medicine*, **51**, 1979-1986 (2010).
- Ueda et al., Evaluation of [ $^{125}\text{I}$ ] IPOS as a molecular imaging probe for hypoxia-inducible factor-1-active regions in a tumor: comparison among single-photon emission computed tomography/X-ray computed tomography imaging, autoradiography, and immunohistochemistry. *Cancer Science*, **102**, 2090-2096 (2011).
- Ono et al., Novel  $^{18}\text{F}$ -labeled benzofuran derivatives with improved properties for positron emission tomography (PET) imaging of  $\beta$ -amyloid plaques in Alzheimer's brains. *Journal of Medicinal Chemistry*, **54**, 2971-2979 (2011).

## 病態情報薬学

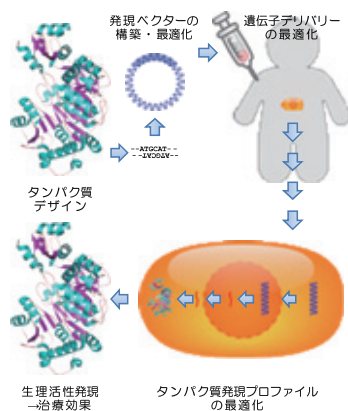
教授：高倉 喜信 准教授：西川 元也 助教：高橋 有己



## 研究概要

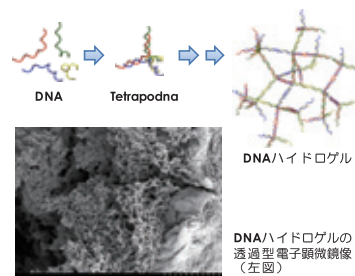
疾病治療のために生体に投与される「モノ」としての「くすり」と、投与される側の「ヒト」との関わりを、生物薬剤学・薬物動態学・ドラッグデリバリーシステムなどの学問的バックグラウンドに基づき探究し、「薬物投与」の最適化を目標に研究活動を行っています。以下に現在行っている研究課題について概説します。

1) 遺伝子治療・DNAワクチン療法の最適化を目指した核酸医薬品開発：遺伝子治療やDNAワクチン療法の実現には、遺伝子産物であるタンパク質の体内動態制御が必要です。インターフェロン遺伝子を利用した検討では、長期発現が可能なプラスミドの開発に成功し、これが癌やアトピー性皮膚炎治療に有効であることを実証しました。また、構造改変型タンパク質を設計し、遺伝子導入・発現後のタンパク質体内動態制御による治療効果増強・副作用軽減にも取り組んでいます。抗原提示細胞に効率よく取り込まれることで細胞を活性化する熱ショックタンパク質を基盤とする抗腫瘍免疫治療システムの開発では、膜透過ペプチドを利用した動態制御技術により、抗原を用いずに抗原特異的な抗腫瘍免疫の誘導に成功しました。



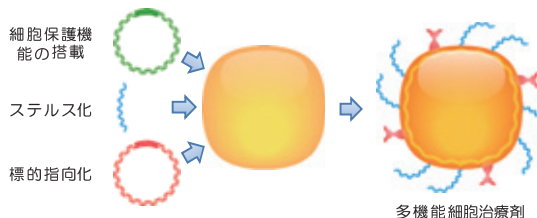
2) 核酸ナノデバイス・ハイドロゲルの開発：CpGモチーフを含むDNAは、TLR9を介してサイトカイン産生を誘導することから、癌や自己免疫疾患、アレルギー疾患などに対する治療薬としての応用が期待されます。我々は、相補鎖と2重鎖を形成する核酸の機能を巧みに利用することで、天然には存在しないユニークな構造を有するDNA構造体 (polypodna) を構築することに成功しました。これは、中心から複数の足 (pod) が突き出る形の分岐型DNAであり、このような構造体とすることでCpGモチーフによる免疫活性化が増強されることを明らかにしています。さらにこのpolypodnaを酵素を用いて連結することで、 dendritic-type DNAや

DNAハイドロゲルの調製に成功しました。DNAハイドロゲルは内包した薬物を徐放できることから、現在、薬物・免疫治療システムとしての開発に取り組んでいます。



3) RNA干渉を利用した疾患治療システムの開発：塩基配列特異的にmRNAを分解するRNA干渉は、遺伝子発現抑制活性の高さからウイルス感染や癌などに対する画期的治療法として期待されています。これを治療に用いるには活性本体であるsmall interfering RNA (siRNA) またはヘアピン型RNAを効率良く標的細胞内にデリバリーする必要があります。我々は、in vivo でRNA干渉を誘導することによる疾患治療の実現に取り組んでいます。レポーター遺伝子導入癌細胞を用いた定量的なRNA干渉効果の解析法を確立するとともに、細胞増殖や血管新生を促進するHIF-1 $\alpha$ をノックダウンすることで高い抗腫瘍効果を得ています。

4) 多機能細胞治療剤の開発：近年、胚性幹細胞や人工多能性幹細胞を始め、様々な細胞を調製・培養する技術が飛躍的に進歩したことを受け、細胞を投与することによる疾患治療に大きな期待が寄せられています。しかしながら、細胞を利用した治療の有効性は、投与する細胞の機能性に加えて、生体内運命に依存します。我々は、次世代治療に利用可能な多機能細胞治療剤の開発に向けて検討を進めています。投与細胞の生体内での残存性向上を目的とした検討においては、合成小分子細胞接着分子を利用することで、移植細胞の生存期間を延長し、皮膚損傷の治癒促進に成功しました。今後、細胞に必要な種々の機能を付与することで、細胞治療に利用可能な細胞治療剤の開発に取り組みます。



## 主要論文

- Nishikawa *et al.* Biodegradable CpG DNA hydrogels for sustained delivery of doxorubicin and immunostimulatory signals in tumor-bearing mice. *Biomaterials* **32**, 488-494, 2011.
- Hattori *et al.* Sustained exogenous expression of therapeutic levels of IFN-gamma ameliorates atopic dermatitis in NC/Nga mice via Th1 polarization. *J Immunol* **184**, 2729-2735, 2010.
- Nishikawa *et al.* Induction of tumor-specific immune response by gene transfer of Hsp70-cell-penetrating peptide fusion protein to tumors in mice. *Mol Ther* **18**, 421-428, 2010.



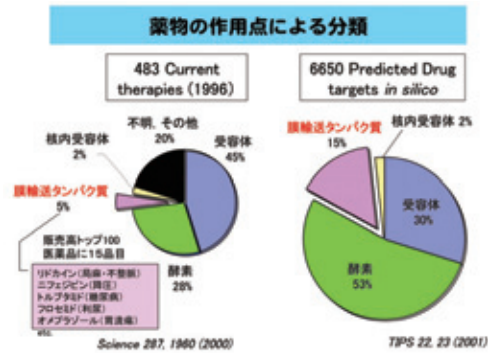
# 生体機能解析学

教授：金子周司 准教授：中川貴之 助教：白川久志



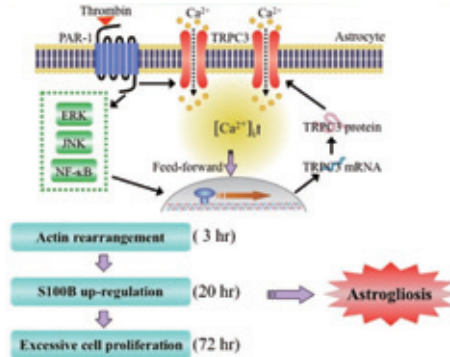
## 研究概要

現在使用されている「薬」は、受容体（45%）をターゲットとしているものが最も多く、続いて酵素（28%）となっており、イオンチャネル・トランスポータなどの膜輸送タンパク質に作用する薬は全体の5%と割合こそ低いものの、作用が強力で切れが良く実際によく使われている薬が多いことが特徴です。一方、ヒトゲノムの中に薬の作用点となりうるタンパク質はある推計によると6650種類、その内訳は受容体が3割、酵素が5割、そして膜輸送タンパク質は15%もあり（下図）、これは膜輸送タンパク質が創薬標的として大いに開拓の余地が残されている生体分子であることを示しています。そこで生体機能解析学分野では「膜輸送タンパク質」をキーワードに、特に中枢神経系に存在するイオンチャネル・トランスポータに焦点をあて、様々な研究を展開しています。



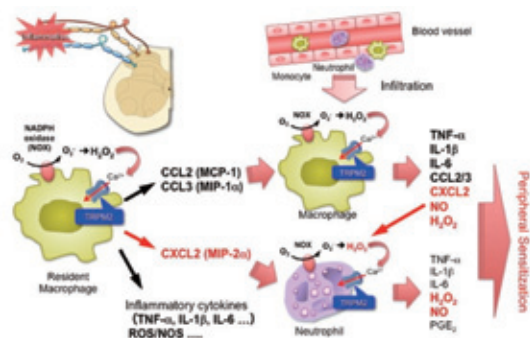
### 1) 脳卒中の増悪に関するTRPチャンネルに関する研究

脳梗塞や脳出血は、過剰な神経伝達物質の遊離に引き続くラジカルの発生や炎症性応答によって神経細胞死や異常なグリア細胞の活性化が引き起こされる病態です。一方、TRP (transient receptor potential) チャンネルは感覚神経で最初に見いだされた非特異的のカチオンチャンネルファミリーで、近年ではグリア細胞などの非興奮性細胞において重要な役割を担っていると想定されています。そこで本分野では、脳卒中の慢性的な病態形成に関するグリア細胞の異常活性化に着目し、アストロサイトのトロンピンによる活性化におけるTRPC3の役割（右図）や、ミクログリアの活性化におけるTRPM2およびTRPV4の役割について、遺伝子改変動物も用いながら研究を進めています。



### 2) 慢性疼痛に関するTRPチャンネルおよびトランスポータに関する研究

感覚神経の傷害や周辺の炎症性病変によって惹起される慢性疼痛は、従来の鎮痛薬が奏功しない例も多く、その成立や維持機構に関しては不明な点が多く残されています。本分野では、特にグリア細胞や免疫系細胞とニューロンとの間にかかる相互連関に着目して研究を進めており、アストロサイトのグルタミン酸トランスポータGLT-1の役割や、単球/マクロファージおよびミクログリアに発現するTRPM2の役割（下図）について研究しています。また、オキサリプラチンなどの抗がん剤の重大な副作用のひとつである末梢神経障害におけるTRPチャンネルの関与について解析を進めています。



### 3) 抗うつ薬・依存性薬物の作用メカニズムに関する研究

覚せい剤、麻薬性鎮痛薬、MDMAなどの新型麻薬などの依存性薬物、あるいはSSRI、SNRI、三環系抗うつ薬といった抗うつ薬の慢性的作用機構に関して、中脳皮質辺縁脳切片共培養系および縫線核含有中脳切片培養系を用いて、それらの長期処置によりドパミン神経およびセロトニン神経の活動亢進が生じることをin vitroで明らかにできるモデルを確立し、その詳細なメカニズムの解明を進めています。

## 主要論文

- Haraguchi et al. TRPM2 Contributes to Inflammatory and Neuropathic Pain through the Aggravation of Pronociceptive Inflammatory Responses in Mice. *J. Neurosci.* 32, 3931-3941 (2012)
- Konno et al. Stimulation of TRPV4 channel suppresses abnormal activation of microglia induced by lipopolysaccharide. *Glia* 60, 761-770 (2012)
- Shirakawa et al. TRPC3 Mediates thrombin-induced astrocyte activation and upregulates its own expression in rat cortical astrocytes. *J. Neurosci.* 30, 13116-13129 (2010)

## 医療薬剤学

教授：松原 和夫 准教授：桂 敏也 講師：増田 智先

助教：福土 将秀、米澤 淳



## 研究概要

医薬品の薬効・毒性発現は、その体内動態と密接に関連していることが知られており、近年、薬物動態を左右する生体側因子の重要性がクローズアップされています。医療薬剤学分野では、この薬物動態制御因子のうち、特に薬物の膜輸送を媒介している薬物トランスポータに焦点を当て、*in vitro*解析及び遺伝子改変動物からその臨床応用に至るまで、多面的かつ系統的な研究を展開しています。これらの研究成果は、薬物療法の科学的基盤や新たな個別化薬物療法の確立に結びついています。以下に、現在遂行している主な研究課題を概説します。

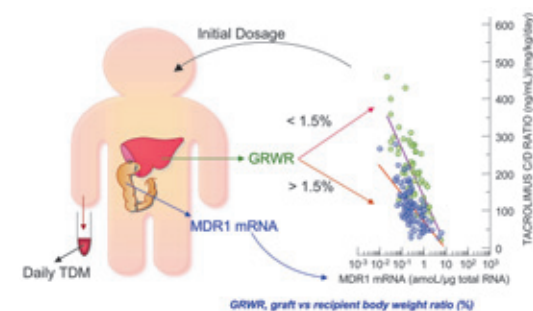
1) 薬物トランスポータの構造・機能に関する研究：薬物の体内動態は、吸収・分布・代謝・排泄の4つの過程からなり、薬物トランスポータや薬物代謝酵素などの薬物動態関連因子によって制御されています。我々はこれまで、新規遺伝子7種類を含む10種類のトランスポータ遺伝子を同定し、薬物の腸管吸収及び腎排泄に関する種々薬物トランスポータ（ペプチドトランスポータ（PEPT）、有機アニオントランスポータ（OAT）、有機カチオントランスポータ（OCT）、H<sup>+</sup>/有機カチオンアンチポータ（MATE））の構造・臓器分布・機能特性などを明らかにしてきました。特にMATEは、2006年に単離した新しい薬物トランスポータであり、これまで不明であったカチオン性薬物の尿細管分泌機構が、側底膜側のOCTと刷子縁膜側のMATEによる機能的連関によって方向選択的に営まれていることが明らかになりました。いずれの薬物トランスポータも12回膜貫通型タンパクであり、臓器分布や膜局在は各薬物トランスポータの機能特性と密接にリンクしていることが判りました。また、これら薬物トランスポータの安定発現細胞を構築し、各トランスポータの薬物輸送特性を解明するのみならず、薬物送達への応用や薬物相互作用の*in vitro*予測系・評価系としても活用しています。さらに、遺伝子工学やコンピューターシミュレーションなどの手法を用いて、トランスポータの輸送機序に関する分子的解析にも取り組んでいます。

2) 病態時における薬物動態・薬効の変動要因に関する研究：病態時における薬物の体内動態は健常時と異なる場合があります。医薬品の適正使用を推進するためには、その変動機構や要因を究明することが必須であります。我々はこれまで、種々病態モデル動物（急性・慢性腎不全、甲状腺疾患、高尿酸血症、小腸移植モデルなど）を用い、小腸や腎薬物トランスポータ群の機能的変動が及ぼす薬物体内動態の変化について調べてきました。特に5/6腎摘出ラットを用いた慢性腎不全の解析では、個々の薬物トランスポータが薬物腎動態の変動要因として大きく関与していることを明らかにしました。本研究を発

展させる形で、マイクロアレイによる網羅的な解析にも着手し、薬物トランスポータの発現変動を惹起するシグナルパスウェイの同定、さらには腎不全時の薬物腎動態を予測できるバイオマーカーの探索にも注力しています。また、各薬物トランスポータの転写制御機構の解明にも取り組み、基礎発現、臓器特異的な発現、性差や絶食時における発現変動に関する転写因子の同定にも成功しています。

3) 薬物トランスポータ・代謝酵素の遺伝多型と発現量のテーラーメイド薬物療法への応用：臨床各科の協力のもと、腎疾患患者の生検検体や摘出術を施された種々腫瘍及び正常組織における薬物トランスポータ群の発現について検討を行い、腎臓、消化管、肝臓における薬物トランスポータ群の発現プロファイルを作成しました。また、腎生検を用いた解析では、各薬物トランスポータの発現量と、感染症予防のために投与される抗生物質の腎排泄速度との関連から、有機アニオントランスポータOAT3が、アニオン性抗生物質の分泌に大きく寄与していることを明らかにしました。

移植医療に必須の免疫抑制剤タクロリムスやシクロスポリンは、個体間・個体内変動が大きいと、投与设计の難しい薬物として知られています。そこで、これら免疫抑制剤の薬効・薬物動態関連因子の遺伝子解析、生化学的解析、母集団薬物動態解析を通して、個別化免疫抑制剤の開発を試みました。その結果、小腸においてタクロリムスの吸収障壁として機能すると考えられるP-糖タンパク質/MDR1の発現量や代謝酵素CYP3A5の遺伝子多型は、術後のタクロリムス投与设计のための有用な指標になることを実証しました。また、免疫抑制剤の標的分子であるカルシニューリン活性を測定することの臨床的意義を見いだしました。これらの情報は、現在生体肝移植後のタクロリムス免疫抑制療法に活用されています。



小腸MDR1発現レベルに基づくタクロリムスの初期投与量設定のスキーム  
タクロリムスの初期投与量設定には、小腸MDR1 mRNA発現量とGRWRを考慮して、右グラフの関係式から算出している。

## 主要論文

- Masuda and Inui. An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. *Pharmacol Ther.* **112**, 184, 2006.
- Tsuda *et al.* Targeted disruption of the multidrug and toxin extrusion 1 (*Mate1*) gene in mice reduces renal secretion of metformine. *Mol. Pharmacol.* **75**, 1280, 2009.
- Toyama *et al.* Heterozygous variants of multidrug and toxin extrusions (*MATE1* and *MATE2-K*) have little influence on the disposition of metformin in diabetic patients. *Pharmacogenet. Genomics* **20**, 135, 2010.

# 薬理ゲノミクス・ゲノム創薬科学

准教授：平澤 明 助 教：木村 郁夫



## 研究概要

ゲノム創薬はゲノム情報を利用して新しい薬やより効果が高く副作用の少ない薬を開発する分野です。私たちは、細胞膜に存在して生体反応で重要な役割を果たしているG蛋白共役型受容体（GPCR）や、網羅的な遺伝子解析手法として脚光を浴びているマイクロアレイ技術、そしてゲノム情報などの情報を解析するバイオインフォマティクスを中心として研究を行っています。

**GPCR** ゲノム創薬において最も実績があり多くの研究者・企業が取り組んでいる標的分子ファミリーがG蛋白共役型受容体（GPCR）を代表とする薬物受容体です。ホルモンなどの生理活性物質の多くは、受容体に結合することにより細胞内に情報を伝達しています。中でもG蛋白質と共役して情報伝達する受容体群がGPCRです。GPCRは細胞膜を7回繰り返して貫通するという特徴的な共通構造をもっています。これまでは作用する物質（リガンド）が先に見つかっていて、次に対応するGPCRが同定されてきました。最近この特徴的な構造を手掛かりにゲノムDNAやcDNAの配列解析から直接GPCR遺伝子をin silicoで見出すことが可能になってきています。しかしこれらの多くはリガンドが未知であり「オーファン受容体」と呼ばれています。GPCRが関与している生理現象の大部分が未開拓の領域といえます。一方、GPCRは疾患と関連している場合も多いので、医薬品の開発のための主要な標的の一つでした。市販の医薬品で受容体を標的とする薬物は非常に多く、その対象疾患の領域は中枢神経系、内分泌系、循環器、呼吸器、泌尿器、消化器、生殖器など多岐にわたります。受容体分子の細胞内移行に着目したスクリーニングシステムを用いて、新規受容体GPR120の天然リガンドとして脂肪酸を同定しました。さらにGPR120が食事性の脂肪酸刺激によりGLP-1等のペプチドホルモンの分泌を促進し、これを介してインスリン分泌、食欲の制御を行うことを示しました。この結果は、GPR120が肥満、糖尿病、摂食異常等の疾患に対して効果的な予防と治療の標的であることを示すとともに、当研究室のアプローチが、創薬標的分子の迅速な同定と解析に有効であることを示しています。

**マイクロアレイ（DNAチップ）** ゲノム創薬において最も重要なことの一つは、創薬ターゲットとする分子の決定です。マイクロアレイ（DNAチップ）は種々の病態に特異的な遺伝子発現パターン（プロファイル）を同定し、医薬品開発のターゲットを迅速に発見することを可能にします。たとえばゲノムワイドな遺伝子発現プロファイル解析法であるマイクロアレイDNAチップを用いると、各種疾患動物モデルや細胞生物学現象における体系的かつ網羅的な遺伝子発現解析を行うことができます。また、生理、生化学、細胞生物学データを遺伝子変動と関連して有効に活用できるデータベースの構築を行い、生物学的検証を加えて疾患・治療関連遺伝子群を絞り込み、これら候補遺伝子群の細胞生物学的機能解析、それらを標的とする低分子化合物の選択ができるようになります。当研究室では遺伝子発現プロファイル・データベースの構築ため、遺伝子情報がまだ充実していない動物モデルの各臓器別標準ライブラリーcDNAチップを作製し、数種の疾患動物モデル動物における病態遺伝子発現の解析と生理、生化学、組織学変化などの相関より、変動する発現遺伝子群を絞り込む手法を用いて研究を行

っています。  
**ファーマコゲノミクス** ヒトゲノムの構造が明らかとなり、その弾みを受けて現在、世界の研究者の関心は構造（塩基配列）からゲノムに記されている情報（遺伝子の機能）の読解（機能ゲノム科学functional genomics）へと既にポスト・ゲノム（シーケンス）時代へ突入しつつある。このヒトゲノム計画の影響を最も受けるものは、ヒトの病気の原因解明、診断、治療といった医療分野である。ヒトゲノム計画の成果により、診断から使用する薬の製造までのすべての過程は大きく影響を受け、近い将来には“ありふれた病気”に対しても個々の患者の遺伝的体質に合わせた処方、治療計画がなされる、いわゆるテーラーメイド医療が提供されるであろう。このゲノム情報、技術を基に患者各人に個別に最適化されたテーラーメイド医療を現実化するため、薬理ゲノミクス（Pharmacogenomics）という新しいコンセプトが登場した。また、このテーラーメイド医療・個別最適化した薬物治療-を実用的にするには、遺伝子情報に合わせた薬の品揃えが必要となるが、いわゆるゲノム情報から薬を理論的に創る『ゲノム創薬』の戦略が、やはりヒトゲノム情報解読により多くの製薬企業でますます加速化されつつある。このように、ヒトゲノム構造解読の波及効果として、ゲノム情報、ゲノムテクノロジーの進展は大きなうねりとして基礎、臨床研究、更には医療を変貌しつつある。当講座では薬理ゲノミクスを実践するべく、具体的には網羅的遺伝子発現解析に基づく治療の個別最適化を志向している。

最近遺伝子発現解析により細胞の種々の状態における動的な遺伝子の働きを解析し、発現変化と病態、薬物応答性を関連づけて解析することにより遺伝子機能を推測し、創薬標的遺伝子の探索、薬物作用機構の解析、更には作用、副作用を予測しようとする試みがなされつつある。高密度マイクロチップおよびマイクロアレイでは数千の遺伝子の発現パターンを同時に探索出来るため、遺伝子解析をパラレル（同時並行）に行うことができる。このパラレル遺伝子解析により、正常および異常な遺伝子発現パターンを明らかにでき、これまで不可能であった各種の複雑な生命現象（例えば、発生、分化の過程、病態分子機構、ヒト病態動物モデルの評価、薬剤の効能、特異性、毒性等）の相互ネットワーク解析に有用である。この技術により、膨大な量のデータ（情報）が生成され、この膨大な量のデータを包括的に考察し、意味のある物を抽出する。その経済性、網羅性の点からマイクロアレイ法は現在飛躍的にその普及性をのばしており、その応用はヒト及びマウス等のゲノムプロジェクトより得られたつつある遺伝子情報と相まって、今後遺伝子機能解析の最有力な技術となることが期待されている。我が国においても本格的にトランスクリプトーム解析がリアリティーに向かおうとしている現況である。



## 主要論文

- Ichimura A et al. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature*. **483**(7389): 350-354, 2012.
- Kimura I et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via GPR41. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **108**: 8030-8035, 2011.
- Koshimizu TA et al. V1a vasopressin receptors maintain normal blood pressure by regulating circulating blood volume and baroreflex sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **103**:7807-7812, 2006.
- Hirasawa A et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagons-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat. Med.* **11**: 90-94, 2005.

## ケモゲノミクス・薬品有機製造学

准教授：大野 浩章 講師：大石 真也

特別教授：藤井 信孝



### 研究概要

ゲノム情報を集約して見出される創薬標的に対して有効性の高い医薬品を開発するためには、対象となる生命現象を細分化し一つの素反応として理解することが必要です。薬品有機製造学分野では「生命現象の本質を精密に可視化できる顕微鏡は化学である」という認識のもとに、有機合成化学・有機金属化学・ペプチド化学を用いて“ゲノム情報収斂型創薬研究”を展開しています。

1) 有機金属化学を活用したペプチドの高活性非ペプチド化のための精密有機合成法の開発：生体内で容易に加水分解を受けるペプチドの非ペプチド化は、生物学的安定性や生物活性の向上を目的として古くから盛んに行われ、非天然型骨格を有する誘導体が天然のペプチドより強い薬理活性を有することが見出されています。その中でもcis/trans異性化を起こさないアルケン型ジペプチドイソスターは、生物活性ペプチドの構造機能解析に有用なケミカルプローブとして注目を集めています。現在、新規骨格を有するペプチドイソスターの創製、及び、機能評価へと展開しています。

2) 含窒素複素環化合物の合成を指向したタンデム型反応の開発：カルバゾールやインドールをはじめとする含窒素複素環化合物は生理活性天然物中に広く見出される基本骨格であり、抗腫瘍活性や抗炎症作用など様々な生理活性作用を有しています。本研究ではこのような多環式化合物の環境調和型効率的合成法の開発を目指し、パラジウム触媒によるタンデム型N-アリール化/炭素-水素結合活性化反応による原子効率の高いカルバゾール誘導体の合成法をはじめ、副生成物として水しか出さない銅触媒による多成分カップリングによるインドール骨格の合成法、さらに多成分カップリングに続いて炭素-水素結合活性化を行うことによるone-pot多環式インドール骨格の合成法などを開発しています。本手法は天然物が容易に合成できるだけでなく、様々な官能基を有する誘導体合成が可能であり化合物ライブラリー構築において有用な合成法の一つであります。現在、多環式複素環構築反応への展開、新規反応の開拓に従事しています。

3) GPR54受容体リガンドの創製：がん転移抑制遺伝子KISS-1の遺伝子産物であるキスペプチンは、腫瘍転移の抑制や性ホルモンの分泌調節に関わるペプチドホルモンです。その受容体はGタンパク共役型受容体GPR54であり、受容体の活性化を介して性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)の分泌を促すことから、ホルモン分泌調節剤としての応用が期待されています。当研究室では、受容体活性化を促す最小ペプチド配列として報告されたキスペプチン-10をリードとする構造活性相関研究を展開し、N末端に適当な修飾を施したペプチドがキスペプチンとほぼ同等の活性を示すことを明らかにしました。現在、リガンドを利用したキスペプチン-GPR54系の生体機能の解明に取り組んでいます。

4) 新規フラグメント合成法の開発と展開：遺伝子組み換え技術の発展により、目的のペプチドやタンパクを大量に合成することが容易になりました。一方で、非天然アミノ酸により構成されるペプチドの合成や、生物活性ペプチドの構造活性相関研究においては、アミノ酸を順次縮合してペプチド鎖を構築する化学合成法が強い力を発揮します。当研究室では、非天然型アミノ酸や環状構造を有する生物活性ペプチドの効率的合成法の開発を目的として、全く新しいフラグメント縮合法の開発を行っています。環状ペプチドや難溶性ペプチドの合成だけでなく、ペプチドイソスターや配座固定型ペプチドの開発も視野に入れて研究を展開しています。

5) ケミカルライブラリーの構築：医薬品の候補化合物となり得る新規生物活性化合物を見出すことは、医薬品開発の重要課題のひとつです。大学研究機関では多種多様な化合物が合成・同定されていますが、それらを医薬品開発に結びつける仕組みが欠如していました。広いケミカル空間を占める収集化合物群を利用して、ケミカル空間とバイオ空間の関係を包括的かつ系統的に理解することは、医薬品開発を効率的に行う上で非常に重要であると考えられます。上記の目的を達成するために、市販化合物にない特徴的な化学構造をもつ化合物からなるライブラリーの構築を行っています。

### 主要論文

- Fujii *et al.* Structure-based Design of Novel Potent CK2 Inhibitors with Phenyl-azole Scaffolds. *J. Med. Chem.* **55**, 2899, 2012.
- Fujii *et al.* Structure-Activity Relationship Study of a CXCR4 Antagonist FC131 Using a Series of Alkene-Type Dipeptide Isosteres. *J. Med. Chem.*, **55**, 2746, 2012.
- Ohno *et al.* Gold(I)-Catalyzed Regioselective Inter/Intramolecular Addition Cascade of Di- and Triynes for Direct Construction of Substituted Naphthalenes. *J. Org. Chem.* (Featured Article), **77**, 4907, 2012.
- Oishi *et al.* Structure-Activity Relationships of Carboline and Carbazole Derivatives as a Novel Class of ATPcompetitive Kinesin Spindle Protein Inhibitors. *J. Med. Chem.* **54**, 4839, 2011.

# システムバイオロジー

教授：岡村 均 准教授：土居 雅夫 助教：山口 賀章



## 研究概要

従来のライフサイエンスの手法で多くの要素が解明されてきましたが、それがどのようにして有機的な結合をしてシステムを構成しているのかは、ほとんど解明されていません。我々が取り上げるのは、遺伝子から細胞、個体に至るまで、実にさまざまな階層に驚くべき正確さで反映される、約24時間周期のサーカディアン振動系です。ここでは時は、時計遺伝子、時計細胞、体内時計、全身の細胞時計、というように多段階で伝達され、遺伝子情報をもとにして、生体が如何に正確にダイナミックなシステムを形成しているのかを解明するには、実に優れた系です。我々は、この多層にわたる分子ネットワークシステムの作動原理の解明を通じて、時間を調律する手法や薬剤を開発します。

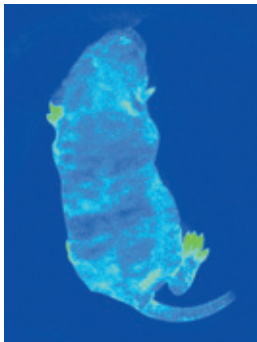
### 1) 時の遺伝子フィードバックループの解明

サーカディアン振動系を考えるに当たり、まず最初の鍵になるのは時計遺伝子です。1997-1999年に哺乳類の時計遺伝子が次々発見され、我々はその研究を先導したグループの一つです。

時計遺伝子よりできる時計蛋白質は数個あり、これらは、自分自身の転写制御するというオートフィードバックループを形成し、これがリズムを形成するコア・ループです。哺乳類では、発振の中心となる振動子は、Per1とPer2の2つの遺伝子です。これに、ポジティブCLOCKとBMAL1、ネガティブなCRYが転写を制御します。我々は、このループの存在を、線維芽細胞由来の細胞系で証明し、時計遺伝子の振動が普遍的に起こっている現象であることを明らかにしました。我々はこの安定したリズムを引き起こすコア・ループという転写および転写修飾システムの全貌を明らかにします。

### 2) 細胞内での時の伝達システムの解明

コア・ループは細胞内の時計と言え、何万という蛋白質に時間の情報を与えます。事実、細胞の機能にとって重要な、幾千もの物質の遺伝子の転写振動を引き起こすと考えられています。たとえば、細胞が分裂増殖するためのセルサイクルを構成する主要制御蛋白質にも、直接



### 時計遺伝子プロモーターが活性化するとホタルLUCIFERASEが発現し光るマウス

生体リズムは、35億年前地球上に現れた生物が、地球の自転により起こる太陽エネルギーの昼夜変化に適応するため獲得した基本形質であり、広くヒトを含む哺乳類にも認められる。この生体リズムは遺伝子振動が行動（睡眠覚醒など）や生体機能（ホルモン分泌など）にまで反映する極めてユニークな系である。我々は時計遺伝子のクローニングからリズム生成の分子レベルの解明まで常に常にこの分野の先頭を走ってきた。最近では、世界で初めて行動中野動物の時計遺伝子転写を追跡したり、細胞時計の様子を観察することに成功した。時計が細胞周期や代謝など、多くの細胞の基本的な現象の調節に関与していることも明らかにした。今後、分子時計のシグナルが、細胞から個体レベルの如何なる機能に関与していくのか、その全貌を解明し、時を制御する薬剤を開発する。

時間の情報を送っていることを明らかにしました。この機能以外にも、我々は、遺伝子や、その制御因子を同定し、細胞内での時の伝達を明らかにします。

### 3) 体内時計における時計細胞同士の時の調律

上に上げた遺伝子レベル・細胞レベルの時の生成は、数十兆にも及ぶ全身のほとんどの細胞で起こっています。しかし、このうち、脳の視交叉上核の時計は特別で、ここで形成された時間は、全身に伝達されるのです。ここでは、時は約1万個の時計細胞で形成されます。細胞時計が、ばらばらでなく調和の取れた強力なリズムを形成するのはきわめて不思議な現象で、ほとんど解明されていません。我々は、強大で、安定したリズムを生み出す細胞相互機構を解明します。特に、神経特異的なシグナル伝達に関する受容体および細胞内シグナル伝達機構に着目いたします。また、細胞伝達の数理的なシステムの理論化を行います。

### 4) 全身の細胞の時の調律

では、視交叉上核の時間シグナルがどのように全身の細胞時計に伝達されるのでしょうか？視交叉上核のシグナルは、周辺に有る自律神経、内分泌、睡眠覚醒・体温など、体内のホメオスタシスの中枢に時間情報を送り、これをコントロールします。さらに、交感神経、副交感神経に時間情報は流れ、全身に伝達されます。この経路以外に、最近我々は、交感神経系シグナルが副腎に至り、副腎皮質ステロイドという内分泌情報に転換されることを見つめました。この全身における、巧妙な時間伝達システムを解明いたします。

最近、増加しつつある、睡眠異常、うつ病、メタボリックシンドローム、発癌、高血圧症、骨粗鬆症などは、すべてリズムと関係しています。時計システムの分子レベルの解明を通じて創薬を行い、生命のリズムに沿った21世紀の快適な生活の科学を提唱したいと考えています。

## 主要論文

- Matsuo *et al.* Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division. *Science* **302**, 255, 2003.
- Yamaguchi *et al.* Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science*, **302**, 1408, 2003.
- Ishida *et al.* Light activates the adrenal gland: Timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metabolism*, **2**, 297, 2005.
- Doi *et al.* Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient *Cry*-null mice involves dysregulated adrenal *Hsd3b6*. *Nature Medicine*, **16**, 67, 2010.
- Doi *et al.* Circadian regulation of intracellular G-protein signaling mediates intercellular synchrony and rhythmicity in the suprachiasmatic nucleus. *Nature Commun.* **2**, 327, 2011.

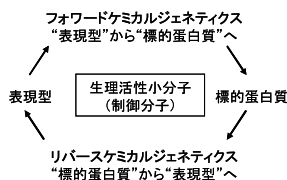
# システムケモセラピー（制御分子学）

教授：掛谷 秀昭 准教授：服部 明 助教：西村 慎一



## 研究概要

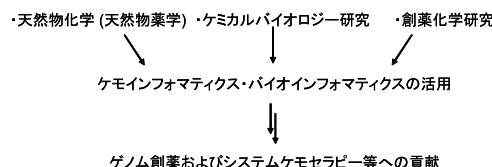
真核細胞の一生は、1個の受精卵から始まり様々な増殖・分化・細胞死決定因子による厳密な制御のもとに「生・死・分化」が決定されています。この厳密な調節機構に異常が生じると、癌、心疾患、感染症、神経変性疾患、免疫疾患、糖尿病などをはじめとした様々な多因子疾患につながると考えられています。細胞の「生・死・分化」の調節機構の全貌を解明することは、生命科学にとって究極の課題とも考えられます。そのためのアプローチとして、生理活性小分子（制御分子）を利用したケミカルバイオロジー的アプローチは、分子遺伝学的アプローチと相補的に、非常に強力かつ有意義なアプローチです。ケミカルバイオロジー的アプローチの成功は、標的蛋白質に作用する生理活性小分子の開拓に大きく依存しています。システムケモセラピー（制御分子学）分野においては、天然物化学（天然物薬学）・メディシナルケミストリー（創薬化学）を機軸として、フォワードケミカルジェネティクスおよびリバースケミカルジェネティクスの双方向からの新規生理活性小分子の開拓研究を行い、それらを利用して細胞の「生・死・分化」の調節機構の解明研究に取組み、独創性の高い先端的ケミカルバイオロジー研究を展開しています。これまでに、我々の研究成果を基盤として、複数の新規生理活性小分子が生化学試薬として市販され、創薬基盤研究に貢献しています。



現在進行中の研究課題は下記の通りです。

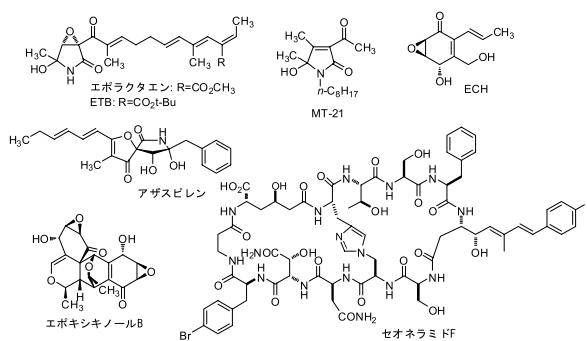
- 1) 多因子疾患（癌、心疾患、感染症、神経変性疾患、免疫疾患、糖尿病等）に対する次世代化学療法の開発を指向した先端的ケミカルバイオロジー研究
- 2) 創薬リード化合物の開拓を指向した新規生理活性物質の天然物化学（天然物薬学）・メディシナルケミストリー（創薬化学）研究
- 3) ケモインフォマティクス、バイオインフォマティクスを活用したシステムケモセラピー研究
- 4) 有用物質生産・創製のための遺伝子工学的研究（コンビナトリアル合成研究等）

これまでに、細胞死（アポトーシス）誘導剤として、ETB, MT-21等の開発に成功しています。ETBおよびMT-



21は、糸状菌が生産する新規生理活性物質エポラクタエンをリード化合物として開発されました。現在、MT-21は細胞レベルでチトクロームCの遊離を誘導するANT (adenine nucleotide translocase) 阻害剤として広く使用されています。また、ケミカルバイオロジー的手法を用いて、ETBの細胞内受容体の1つとして分子シャペロンHsp60を同定し、ETBはHsp60とCys<sup>442</sup>を介して共有結合しシャペロン活性を阻害することを明らかにしました。Hsp60のCys<sup>442</sup>は、大腸菌GroELとのホモロジーモデリングの結果、ATP結合部位近傍に位置することが示唆され、ETBがHsp60のATPase活性および多量体化にも影響を与えることが示唆されました。今後、ETBが分子シャペロンHsp60の機能研究に貢献することが期待されます。一方、細胞死（アポトーシス）抑制剤として、糸状菌が生産するECHを見出し、ケミカルバイオロジー的手法を用いてECHの細胞内受容体としてDISC (death-inducing signaling complex) 複合体内のprocaspase-8を同定し、ECHがデスレセプター依存的細胞死を選択的に抑制することを明らかにしました。現在、ECHの詳細な構造活性相関研究を基盤に、新しい細胞死制御分子の開発研究を展開しています。

さらに、糸状菌が生産する新規血管新生阻害剤アザスピレン、エポキシキノールB等の標的蛋白質の同定・探索研究、合成研究、海綿由来の抗真菌化合物セオネラミド類の薬理活性評価等を展開しています。



## 主要論文

- Lindqvist, L. *et al.* Inhibition of translation by cytotrienin A—a member of the ansamycin family. *RNA*, **16**, 2404, 2010.
- Nishimura, S. *et al.* Marine antifungal theonellamides target 3β-hydroxysterol to activate Rho1 signaling. *Nat. Chem. Biol.* **6**, 519, 2010.
- Kato, N. *et al.* Identification of cytochrome P450s required for fumitremorgen biosynthesis in *Aspergillus fumigatus*. *ChemBioChem.*, **10**, 920, 2009.
- Asami, Y. *et al.* Azaspiroline, a fungal product, inhibits angiogenesis by blocking Raf-1 activation. *Cancer Sci.* **99**, 1853, 2008.
- Nagumo, Y. *et al.* Epilactaene binds human Hsp60 Cys442 resulting in the inhibition of chaperone activity. *Biochem. J.* **387**, 835, 2005.
- Asami, Y. *et al.* RK-805, an endothelial-cell-growth inhibitor produced by *Neosartorya* sp., and a docking model with methionine aminopeptidase-2. *Tetrahedron*, **60**, 7085, 2004.
- Miyake, Y. *et al.* Epoxyquinolone inhibits Fas-mediated apoptosis by blocking activation of procaspase-8 in the death-inducing signaling complex. *J. Biol. Chem.* **278**, 11213, 2003.

# 統合ゲノミクス

准教授：五斗 進 助 教：時松 敏明、小寺 正明



## 研究概要

本研究室では、分子レベルの大量かつ多様なデータと細胞・個体レベルの知識を統合するバイオインフォマティクス技術の開発研究と情報インフラの整備、生命系を分子間相互作用・反応のシステムとして理解する基礎研究、そしてそれらを創薬科学に用いる応用研究を行っています。

1) 生命情報統合データベースサービスGenomeNet：ゲノムネット(<http://www.genome.jp/>)は、ゲノム情報を基盤とした新しい生命科学研究と創薬・医療・環境保全への応用を推進するために、京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンターが提供するインターネットサービスです。ゲノムと生命システムをつなぐリソースとして本研究室で開発してきた生命システム情報統合データベースKEGG (<http://www.kegg.jp/>)を核に、世界中のライフサイエンスデータベースを統合した環境を提供しています。たとえばゲノムネットの根幹となるDBGET/LinkDBシステムでは、KEGGをはじめ、世界中に存在するデータベース上の遺伝子・タンパク質・酵素反応・代謝化合物・医薬品・天然物などのコンテンツが統合的に検索できます。また、単なるキーワード検索だけでなく、ゲノム情報や化合物構造・酵素反応情報を用いて生体機能を解析するためのウェブツールを開発し、世界中の研究者さらには一般社会へつながるインターネットリソースを統合した環境を提供しています(図1)。

2) 抗原変異性遺伝子ファミリーデータベース varDB：病原体の中には、自ら抗原変異を繰り返しヒトの免疫系を回避するものがあります。ゲノムネットが提供

するデータベースのひとつである varDB (<http://www.vardb.org/>)では、抗原変異性の遺伝子ファミリーに特化した配列データの整備を行い、そのメカニズムの解明を通じて臨床への応用を目指しています。

3) 統合的な情報に基づいた医薬品のターゲットや相互作用予測：医薬品の副作用情報、化学構造、ターゲットタンパク質のアミノ酸配列などの多様な情報が様々なデータベースで提供されています。それらを統合的な枠組みで解析し、医薬品のターゲットを予測する研究(図2)や、さらにそこから副作用を予測する研究を行っています。また、データベースとして用語の整理された情報だけでなく、医薬品の添付文書やFDAの自発的副作用報告データベースAERSに登録された用語の統一されていない未整理の情報を解析して、医薬品相互作用や医薬品ターゲットの予測へと応用する研究も行っています。

4) 代謝ネットワークや遺伝子ネットワーク予測：薬理活性を示す天然物を植物が生合成する経路を予測する方法の開発や、遺伝子発現プロファイルやゲノム構造などのデータから遺伝子ネットワークを予測する方法の開発を行っています。多数の化合物から共通部分構造を抽出する方法などの化合物解析ツールも開発しています。

5) 様々な遺伝子ファミリーの系統解析：多彩な生理活性を有する脂質分子やポリケチド化合物の合成酵素やレセプタータンパク質など多様性の大きい遺伝子ファミリーの系統解析を行っています。

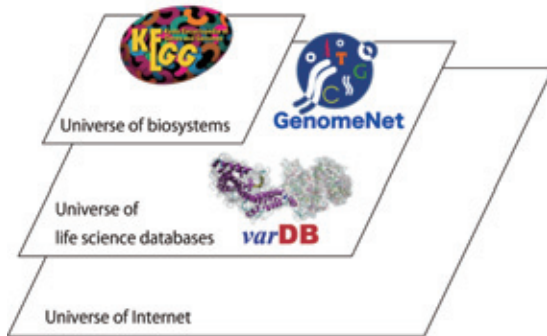


図1. ゲノムネットの位置づけ

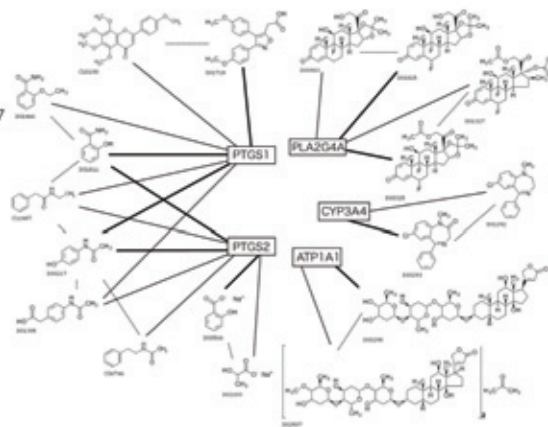


図2. 医薬品ターゲット予測の例 (Yamanishi et al. 2010)

## 主要論文

- Kotera et al.; GENIES: gene network inference engine based on supervised analysis. *Nucleic Acids Res.* 40: W162-W167 (2012).
- Kotera et al.; MUCHA: multiple chemical alignment algorithm to obtain building block substructures of orphan metabolites. *BMC Bioinformatics* 12:S1 (2011).
- Takarabe et al.; Network-based analysis and characterization of adverse drug-drug interactions. *J. Chem. Inf. Model.* 51, 2977-2985 (2011).
- Diez et al.; varDB: a database of antigenic variant sequences -- current status and future prospects. *Acta Trop.* 14, 144-151 (2010).
- Moriya et al.; PathPred: an enzyme-catalyzed metabolic pathway prediction server. *Nucleic Acids Res.* 38:W138-W143 (2010).
- Yamanishi et al.; Drug-target interaction prediction from chemical, genomic and pharmacological data in an integrated framework. *Bioinformatics* 26, i246-i254 (2010).

## 分子設計情報

教授：馬見塚 拓 助教：Timothy Peter Hancock、烏山 昌幸



### 研究概要

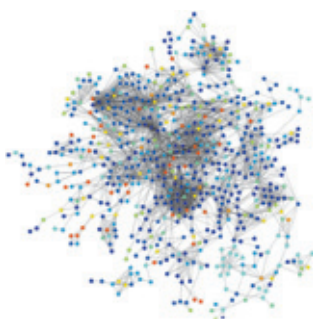
生命科学では、近年の実験技術の進歩やビッグサイエンスの潮流により様々な種類のデータが大量に生成され、それらをデータベース化し共有する体制が世界規模で整ってきました。一方、これらのデータが生命現象の解明に十二分に利用されているとは言い難い状況にあります。特に、蓄積したデータから情報処理技術によりデータを解析する「バイオインフォマティクス」が必要です。中でも、データに隠された、内在する有益な情報を計算機により自動的に獲得する技術がひととき重要でしょう。このような技術の研究分野を計算機科学では「機械学習 (machine learning)」あるいは「データマイニング (data mining)」と呼んでいます。機械学習とは計算機がデータの特徴 (すなわち、データに内在する規則、パターン、仮説等) を自動的に学習することを指し、データマイニングとは鉱山から貴重な宝石を掘るといふ mining (採掘する) という言葉になぞらえて、データの山から有益な情報を得ることを指します。いずれも統計科学と密接に関係します。さて、従来、これらの分野で扱うデータは、構造化データと呼ばれるいわゆる表 (各事例を行、事例の各属性を列) データで、これに対する解析技術はあまたと提案されてきました。一方、生命科学で近年蓄積されるデータは多様で必ずしも表データではありません。例えば、ゲノム配列、化合物の化学構造式、信号伝達経路等、表で与えられないものが数多くあります。このような非構造化データを表に変換しようとするれば、生命科学にとって重要な情報が欠落する可能性があります。そこで、非構造化データをそのまま扱う機械学習およびデータマイニング技術の構築が非常に重要です。このようなアプローチは生命現象の解明に有益であるだけでなく、計算機科学においても新しい貢献となる研究課題です。当分野では、上記のように、機械学習・データマイニングを中心とした計算機科学 (および統計科学) 技術の新展開による生命科学および創薬科学の発展への貢献を目指し研究遂行中です。以下、具体的な研究課題の中から3つほどを取り上げ簡単に概説します。

#### 1) 構造化データと非構造化データの統合データマイ

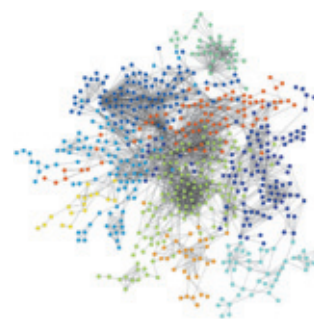
ニング：近年蓄積された遺伝子をはじめとする生体分子相互の性質はグラフで表現されることがままあります。例として、遺伝子相互作用ネットワーク、タンパク質相互作用ネットワーク、代謝パスウェイなどが挙げられます。一般的な言い方をすれば、これらは事例間の関係性をグラフで表現しています。このような非構造化データ (グラフ) と構造化データを組み合わせ、両データの性質を反映して事例をクラスタリングする (同じ性質毎にまとめる) 手法を開発しています。具体的には、遺伝子間の関係性を表現したグラフ (非構造化データ) と発現による遺伝子の類似性を捉えることが可能な cDNA マイクロアレイ (構造化データ) により遺伝子のクラスタリングを行い、遺伝子機能等をより正確に予測する手法です。一例を下図に例示します。現在、グラフのモジュール性の高い場合に有効な手法を開発していますが、今後はグラフの様々な性質を考慮した手法を開発することにより、生体分子の様々な関係性を示す各グラフに適した、生体分子のクラスタリングが可能になるでしょう。

2) 木構造データからの学習：非構造化データはグラフばかりではなく、糖鎖の二次元表現など木もあります。木に対する新しい効率的な機械学習手法を考案し、実適用から糖鎖の各クラスのパターン発見と複数糖鎖のアライメントを実現し、今後は自動分類を目指しています。

3) 生命科学文献データからの学習：近年大規模に蓄積されている非構造化データの一つには、医学論文等の文献データも挙げられます。これら文献データから有効な知識を効率的に獲得する手法を開発しています。一例は、大規模な文献データの中で、与えられた文章 (例えば、「狂牛病の遺伝子の機能は何か?」) に最も関係する文献を探索する情報検索と呼ばれる分野の手法です。他にも、同一文献内に同時に出現する生体分子の共起データから未知の関係性を発見する手法を構築しています。実際、この手法は特定の癌に関係する未知の低分子化合物や遺伝子を高い確度で提示することが示してきました。さらに、大量の文献をその内容により自動的にクラスタリングすることも文献データ処理の上で非常に重要であり、実際頑健で効率的な手法を構築してきました。



左：構造化データのみからの遺伝子クラスタリング  
右：非構造化データをも加味したクラスタリング  
(各色は遺伝子の異なる機能を表現している。右図の色がよりまとまっており、非構造化データの使用が有効であることを示唆している。)



### 主要論文

- Takigawa *et al.* Mining Significant Substructure Pairs for Interpreting Polypharmacology in Drug-Target Network. *PLoS One*, **6**(2), e16999, 2011.
- Hancock *et al.* Mining Metabolic Pathways through Gene Expression. *Bioinformatics*, **26**(17), 2128-2135, 2010.
- Mamitsuka. Informatic Innovations in Glycobiology: Relevance to Drug Discovery. *Drug Discovery Today* **13**(3/4), 118-123, 2008.



# ナノバイオ医薬創成科学講座

教授：清水一治 助教：武井義則



## 研究概要

### 1) 背景と目的

最近の工学技術、特にナノテクノロジー・材料技術や分析技術の発展により、ゲノムやタンパク質の特に分子レベルの莫大な情報が獲得される。これらの情報を基に、システムバイオロジーなどの新たなアプローチによる解析を加える事により、創薬科学は著しく発展する。

本ナノバイオ医薬創成科学講座では、生体機能ならびに病態の本質解明を目指して、バイオテクノロジーとナノデバイス・システム研究の融合という分野融合的科学技術の教育、研究を行い、さらに最先端ナノバイオテクノロジーを活用して新たな診断、医療、医薬の創成を図る。

### 2) 研究内容

DNAマイクロアレイ、高感度質量分析システム等の先端分析技術を基盤とし、オミクス統合解析により従来は得られなかった新たな情報を獲得する。医学研究科との連携を中心に、質の高い臨床検体と高いレベルの臨床情報を解析対象とすることにより、各種がんの診断、テーラーメイド医療、分子標的医薬の創成を目指す。具体的には、以下に示すような研究活動を展開する。

#### ① mRNA発現解析

現今の遺伝子診断は、単一遺伝子の発現、変異をマーカーとして診断していくものが殆どであるが、本講座では、食道がん、腎がん等のがん種において、多数の遺伝子のmRNA発現のパターンを総合して、がん患者の治療選択の指標としての、予後、化学・放射線療法感受性、遠隔転移を予測する方法を探索する。

#### ② microRNAの機能解析

microRNAは、蛋白情報を持たない小分子RNAで、遺伝子転写後の発現制御を行っている。

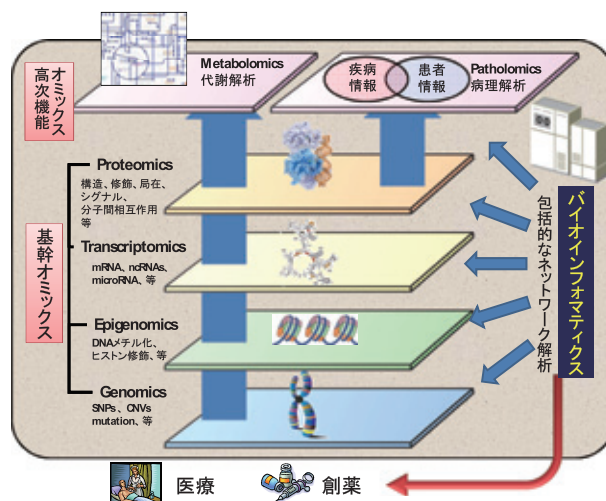
microRNAの発現パターンをマイクロアレイ技術で、正確に網羅的に解析して、正常細胞における細胞分化と免疫機構、がん細胞における悪性度に関するmicroRNAの同定とその機能解析より、microRNAの臨床応用、創薬へつなげる。

#### ③ 次世代高速シーケンサーによる解析

DNAマイクロアレイ以外のゲノム・トランスクリプトーム解析手法として次世代高速シーケンサーを活用する。これとDNAマイクロアレイから得られる情報を統合して、創薬ターゲット候補を探索する。

#### ④ 次世代質量分析システムによる解析

(株)島津製作所の田中耕一フェローを中心研究者とする最先端研究開発支援プログラム「次世代質量分析システム開発と創薬・診断への貢献」プロジェクトの中で、(株)島津製作所が開発した世界最高性能(従来比1000倍の感度を有する)の「次世代超高感度質量分析システム」を用いて、乳がん、前立腺がん、食道がんについて臨床検体を分析する。従来検出されなかったような微量疾患関連タンパク質を検出し、新規分子標的薬ターゲット、診断マーカーの発見を目指す。



## 主要論文

- S.Tsuchiya et al. MicroRNA-210 regulates cancer cell proliferation through targeting fibroblast growth factor receptor-like 1 (FGFRL1). J Biol Chem. 286,420-428,2011
- F.Sato et al. MicroRNA Profile Predicts Recurrence After Resection in Patients with Hepatocellular Carcinoma within the Milan Criteria. PLoS One, vol 6, Issue 1, e16435. 2011.

## システム創薬科学講座

教授：奥野 恭史 准教授：瀬木（西田） 恵里 助教：新島 聡



## 研究概要

ヒトゲノム解読完了を受けて、生命科学の研究対象は、個々の遺伝子の機能解明から、多数の因子の相互作用が生み出す複雑なシステムとしての挙動を明らかにすることに移行しつつあります。このことは、ゲノミクスを出発点として、機能ゲノミクス、ケミカルバイオロジー、システムバイオロジーといった新しい研究分野「システム生命科学 (Systems Bioscience)」の創出をもたらしました。一方、今日の創薬科学では、特定の疾患原因タンパク質を特定し、その単一標的分子の機能制御を指向した「分子標的創薬」が主流となっています。しかしながら、医薬品開発における重要課題である副作用発現が、薬物と予期せぬ生体分子との作用に起因することからも分かるように、薬物と直接作用する単一のタンパク質の機能変化から、その薬理活性の全てを語り尽くし、創薬へと繋げることは事実上不可能であり、ブレークスルーとなる革新的創薬が待ち望まれています。このような背景から、本講座では、システム生命科学の研究技術を創薬研究の実践的問題に適用し、創薬に特化したシステム生命科学の研究開発を行うことにより、新たな創薬科学理論「システム創薬科学」の創成を目指しています。

### 1) 病態発症プロセスや薬理作用プロセスのシステムシミュレーションによる病態原因遺伝子、薬物標的遺伝子の探索とメカニズムの解明

莫大な化合物群とタンパク質群との相互作用情報であるケミカルゲノミクス情報と、遺伝子発現データ、副作用情報などのデータ統合により、薬物-標的タンパク質-疾患関連タンパク質-疾患へと繋ぐ薬物-疾患統合ネットワークを構築し、それに基づくネットワーク創薬シミュレータの研究開発を行います。また、ネットワーク創薬シミュレータを用いて、薬物活性アッセイデータおよび遺伝子発現データから、疾患特異的・薬物特異的な分子ネットワークを推定し、生体システムの挙動制御に最適な疾患原因タンパク質や薬物標的タンパク質の探

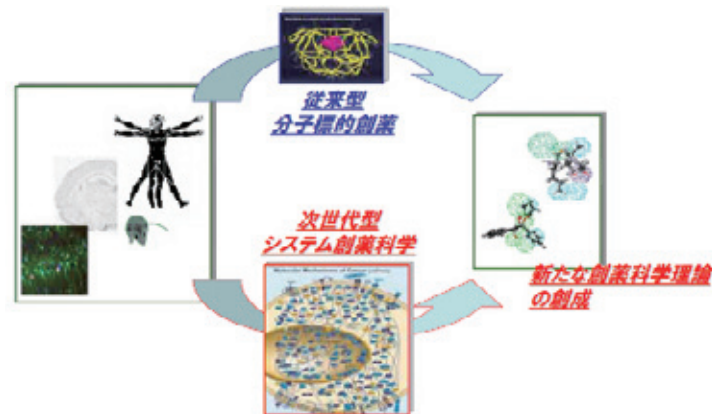
索を行うとともに、病態プロセスや薬理作用・毒性発現メカニズムをシステムティックに明らかにします。

### 2) 薬理効果促進と安全性向上を志向した合理的薬物探索手法の開発と、多重標的薬理作用に基づくドラッグデザイン理論の構築

情報科学技術の一つである機械学習に基づいて、ケミカルゲノミクス情報として集積された大量の相互作用情報から化合物-タンパク質の相互作用ルールを抽出することにより、合理的な化合物探索を実現し、さらには相互作用要因となる化学構造を創出します。また、定量性情報の導入による化学構造-標的タンパク質-活性値の多次元構造活性相関モデルの構築と、薬理活性構造の抽出、そして多重標的薬理作用（特に標的選択性）に基づくドラッグデザイン理論の構築を行います。これにより、効果的かつ安全性の高い医薬品の創製が加速化されることが期待されます。

### 3) うつ病モデルや抗うつ治療モデルによる脳部位特異的遺伝子ネットワークの解析と炎症性メディエーターの関与についてのシステムの解析

うつ病の発症機序や抗うつ治療の作用機序については未だ不明な点が多いのが現状です。うつ病の発症メカニズムの一つとして「モノアミン仮説」（シナプス間隙におけるセロトニン・アドレナリン濃度の減少）が提唱されていますが、うつ病態ではこれら神経伝達物質の濃度が減少するのみならず、神経が可塑的に変化すると考えられています。そこで、脳内の細胞・分子レベルでどのような変化が起きているかを明らかにするために、マウス・ラットを用いて、うつ病病態モデルや抗うつ治療モデルを作成し、その脳内変化を分子生物学的、組織学的に解析します。具体的には、脳切片から特定の脳部位を切り出し、遺伝子発現変化を網羅的に解析し、うつ病の発症や治療にともなう細胞の変化を遺伝子発現ネットワークとして捉え、うつ病態に共通してみられる機能の変化を明らかにします。



## 主要論文

- Yabuuchi *et al.*, Analysis of multiple compound-protein interactions reveals novel bioactive molecules. *Mol. Syst. Biol.* **7**, 472, 2011.
- Segi-Nishida *et al.*, Electroconvulsive seizure and VEGF increase the proliferation of neural stem-like cells in rat hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **105**, 11352, 2008.

# 医薬産業政策学講座

教授：柿原 浩明 准教授：井深 陽子 助教：馬 欣欣



## 研究概要

当教室は日本製薬工業会の寄付により2012年4月より発足しました。

教授 柿原浩明、准教授 井深陽子、助教 馬欣欣、博士研究員 瓜生原葉子の4名のスタッフで運営されています。

柿原は静岡薬科大学中退後、京都府立医科大学、同大学院、京都大学経済学研究科を経て立命館大学経済学部教授を経て着任いたしました。消化器内視鏡学会専門医でもあります。井深は慶応大学を経てラトガース大学で経済学のPhD取得し一橋大学を経て着任いたしました。馬は中国医科大学（旧満州医大）を卒業後中国で内科医をした後来日し、慶応大学で商学博士号取得し着任いたしました。瓜生原は静岡薬科大学卒業後、外資系製薬企業勤務を経て神戸大学にて経営学博士号取得し着任いたしました。このように、バラエティに富んだ優秀なメンバーが着任していただいたことを誇りに思っております。

講座の特徴：2011年度国家予算において、国債償還、地方交付税交付金以外の一般歳出において社会保障関係費が初めて半分を超えた。高齢者の増加が著しいため、一人当たりでは高福祉とはいえないが、総額では国家予算を圧迫する額になってしまふ。今後も高齢化は進展し、社会保障予算は増大するが、その割合ではGDPが増加しないため、歳出削減圧力がかなり増加していくことが予想される。そこで医療費・薬剤費の合理的なあり方を医療提供者側は提言していく必要がある。

日本においては医療費抑制策が長年続き、ジェネリック推進もその一環であり、その原因は何かを考えてみる必要がある。

1981年「増税なき財政再建」がスローガンの行政改革が行われ、臨時行政調査会・土光敏夫会長は国民負担率をピークでも50%以下に抑えるという、経済学的にあまり根拠のない目標を設定したことにあつた。また1982年7月にまとめた「行政改革に関する第三次答申—基本答申」の中で、「社会保障」の「医療費適正化と医療保険制度の合理化等」の項の「医療供給の合理化」の2番目に「医療従事者について、将来の需給バランスを見通しつつ、適切な養成に努める。特に、医師については過剰を招かないよう合理的な医師養成計画を樹立する」と提言した。現在医師不足となっているのは、これを受けて同年9月に、医師数抑制が閣議決定され、1984年5月に「将来の医師需給検討委員会」が設置され、国立大学を中心に医学部定員を減少させ、新設を認めてこなかったからである。これらはすべて医療費抑制政策の結果である。

めざしの土光さんと国民に親しまれた、人格高邁な人物であり、電電公社、国鉄等の民営化も行い、それらは成功例として評価されている。しかしながら国民負担率に関して経済学的な考察があまりなされないうまま、少子高齢化社会の先頭を走るようになり社会構造が一変したにもかかわらず、金科玉条のごとく死守してきたのが、日本の低医療費の最大の原因であると思われる。

それに加えて、行政改革に関する答申の医療版のような、当時の厚生省保険局長吉村仁による医療費亡国論が

1983年に発表されたことなどが、日本が小さな政府を選択し、その結果として医療費を抑制してきた原因である。

医療費亡国論が医療費を抑制してきたのではなく、あくまで政府による臨時行政調査会の行った答申が出发点であり、また医療費亡国論もその答申に沿った論文である。厚生省の局長も政府・官僚組織の一構成員であり、その個人的意見に政府が従ったというのは逆であり、政府の方針に沿った医療版の論文を発表したと考える方が自然であり、また内容的にもそうである。

しかしながら吉村自身は慢性肝炎の病身にあり、身を賭して改革に当たり、当時としては誤りとはいえない面があったと思われる。何が間違っていたかといえば、時代や社会が変化すれば、それに応じて最適解は変化するという当たり前のことが、その後に考え直されず、いつまでも金科玉条のごとく硬直的に考えられてきたということだと思われる。

以上が日本の医療費抑制策が続いた原因の考察とその対策であるが、それを踏まえて、以下の問題について考えてみたい。

近年ジェネリック推進が国策のようになっているが、付加価値生産性を踏まえた経済全体に与える影響を検討する必要があると思われる。日本においても、ジェネリック業界ではイスラエルのテバ系列が最大になり、インドの企業の傘下に入ったジェネリックメーカーや第一三共もジェネリックではインドのランバクシーを買収した。インドでもできることを行うということは、日本の付加価値生産性がインドに近づいていくということであり、ということは従業員の給料もインドに近づいていくということである。このことを経済学では「要素価格均等化の定理」また「ストルパー＝サミュエルソンの定理」ともいう。従業員の給与がインドに近づいていった場合、それをよしとするのかどうか。多くの人は耐え難いと思うであろう。また現状の賃金格差のままでは経済を維持できないのは明白で、より高付加価値生産性の分野に進出していくしかなく、その有望分野の一つが新薬の製薬業である。

近未来では、インドや中国で新薬が開発され、信頼できる臨床試験が行われる可能性は低く、液晶や自動車に比べ比較優位は保たれており、日本の進む道ではないかと思われる。また産業政策・産業育成は一般に思われているほど効果はなく、日本の強い分野であるゲームやアニメも産業育成されたわけではない。しかし製薬業については、安全性のための社会的規制が多く、できる限りの審査迅速化など、それをうまく運用することで産業育成できる可能性がある。以上のことを基本的方針として研究に当たっていくのがこの講座の特徴であると考えられる。

具体的な研究テーマとして、

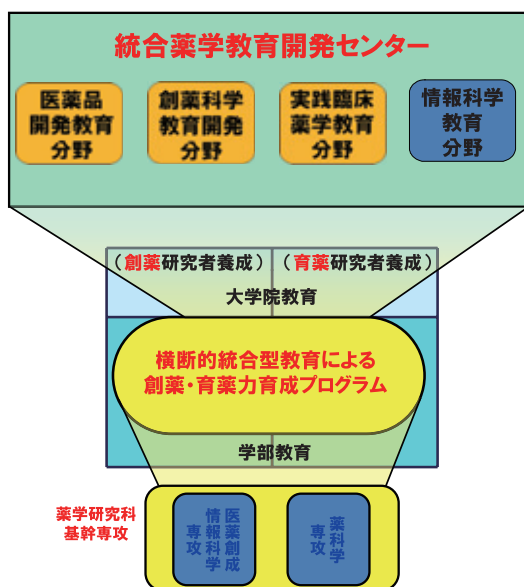
日本で創薬を盛んにして、外資系製薬企業も日本に研究拠点をもちたくなるような政策

先発薬と後発薬はどう棲み分けていくべきであるのか？

これらからスタートしていきたいと考えております。

## 統合薬学教育開発センター

統合薬学教育開発センターは、文部科学省により選定された「横断的統合型教育による創薬・育薬力育成プログラム」(平成22-26年度)を実施するため、京都大学薬学学術研究科の附属施設として2010年4月に設置されました。本センターには、医薬品開発教育分野、創薬科学教育分野、実践臨床薬学教育分野の3専任分野が設置されています。別途、情報関係の教育を担当する情報科学教育分野も並置し、医薬創成情報科学専攻の教員2名が兼任しています。



### 「創薬・育薬力育成プログラム」

#### 1. 目的

医薬品開発は、創薬ターゲット探索、リード化合物の創成・最適化、有効性・安全性評価、臨床研究等、多岐に渡る一連のプロセスからなる。近年、従来の流れに沿って各プロセスを個別に進めるだけでは開発が困難な対象化合物が多く、新たにプロセス全体を俯瞰した開発が求められている。従ってこれからの創薬科学者には、個別の専門領域のスペシャリストの資質のみならず、医薬品開発プロセス全体を視野に分野横断的な知識、技能、態度を兼ね備えていることが不可欠となる。

現在、京都大学薬学部・薬学研究科では、薬学における“創”と“療”の拠点形成を教育・研究の基本的理念として掲げ、大学設置基準に基づき、学部教育においては、平成18年度に導入された高度な薬剤師教育を目指す6年制教育制度と、創薬研究者を初めとする多様な人材の養成を目的とする4年制教育制度を並置し、各領域でのスペシャリスト養成を目指して教育を進めている。各制度の学生が他方の制度のカリキュラムを履修して相互に科目を取り合うことができるよう

配慮し、お互いに断片的には各領域に関する学習が可能な状況ではあるが、分野横断的な教育を提供できる環境には程遠いのが現状である。

このような背景のもと、今回の取組みは、これからの創薬に求められる能力を育成するため、現在の個別の専門領域のスペシャリストの資質育成教育に加え、医薬品開発を俯瞰的に捉え患者に良質の薬物治療を提供するという薬学の本質に関わり、統一的に必要なとされる薬学総合基礎教育を新規に展開することを目的として、新薬学教育制度下での各学科の枠を超えて、医薬品研究現場への参加・体験型学習及びモデル医薬品開発・医療応用事業への参加を想定した問題解決型の演習・実習を中心とした新たな教育カリキュラム「創薬・育薬力育成プログラム」を構築する。さらに、その成果を高学年、大学院教育で進展させることによって分野横断的な創薬・育薬力を持った先導的創薬研究リーダーを育成するための横断的統合型教育のプラットフォームを築き、学士力を総合的に高める教育システムを構築する。

#### 2. 概要

本プログラムでは、横断的統合型教育により創薬・育薬力を持った創薬・育薬研究リーダーを育成するため以下の3つの新設科目を実施する。

##### ① 「医薬品開発プロジェクト演習I」および「医薬品開発プロジェクト演習II」

製薬企業において実際に開発に成功した代表的な医薬品を選定し、学生自らがその医薬品の仮想開発プロジェクトチームのメンバーとなって、探索研究から開発研究に至るまでのプロセスを展開していく、少人数グループ討論形式の演習を3～4年次に段階的に実施する。また、他学部、他大学教員や学外の専門家等による経営やマネジメント等に関する講義、演習を実施する。さらに、e-ラーニングシステムや薬学ナビゲーションシステムを活用し語学・IT教育も推進する。

##### ② 「統合型薬学演習」

創薬から医療まで網羅した4専攻設置という特徴を活用し、早期体験学習として1年次に各研究室の教員、大学院生の指導のもと、合宿研修を実施し、研究に対するモチベーションの向上及び目的意識の明確化を目指す。また、3年次に各分野における先端研究の現状を網羅的に紹介する特別説明会および製薬企業の見学を実施し、分野配属前に創薬・開発を意識した先端的な知識、態度を修得させる。

##### ③ 「医療倫理実習」

1年次に本学医学部との連携により展開している医療ボランティア活動へ参加し、医療倫理やチーム医療の重要性を体験を通して学習する。また、医師、看護師、薬剤師の共通の医療上のテーマである医療過誤等についての理解を深めるため、それらについて講義と演習形式で学習する医療安全学を4年次に導入する。

# 革新的ナノバイオ創薬研究拠点

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革新的創薬研究の推進を目的として、2009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、癌などの多因子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・教育体制の確立に取り組むと共に、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を目指します。

これまで、京都大学大学院薬学研究科では、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てきました。具体的には、例えば癌治療を標的として新規医薬品のリード化合物を創出し、また、画期的な遺伝子治療を目指す臓器特異的DDS（ドラッグデリバリーシステム）研究でも先導的な研究を推進しています。一方、京都大学ウイルス研究所は、これまでウイルス発癌や肝癌治療薬開発において優れた研究成果を挙げ、また、ヒト化マウスや霊長類などの疾患モデル動物に代表されるように、充実した研究基盤が整備されています。これに対し、立命館大学理工学部では微細材料加工技術やナノテクノロジーの応用分野において、医療への応用が可能な先端的研究を展開してきました。本拠点ではこれらを背景として、新たな研究融合の基盤である薬-工連携に基づき、先端的な創薬要素技術に生命科学やナノテクノロジーなどによる相乗効果を付与して、従来克服困難であった癌などの難治性多因子疾患の治療に対する革新的なナノバイオ創薬技術の開発を推進します。

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。“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ジメント、知財管理、技術移転、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、パートナー企業の参画により医薬品・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成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。

本プロジェクトでは、①癌治療に焦点を当てた新規化合物の合成および評価、②抗癌剤候補化合物のin vivo評価を実施するための癌疾患モデル作成、③分子イメージング法を利用した医薬品の体内動態解析および得られた結果に基づく薬物送達システムの開発、④マイクロ体内ロボット、ナノマシンシステム等との融合による薬物送達DDSシステムの開発、⑤癌治療を目的とした標的分子の構造学的解析および機能評価、を目標として研究を推進すると同時に、研究成果の公表や、特許や技術の企業への移転を通じた産学連携を推進します。

一方、革新的創薬研究の推進と並んで本拠点の重要な目標である薬工連携を基盤とした人材育成に関しても、薬工融合研究の推進を担う研究者や薬事エキスパートの育成に向けた共通教育のカリキュラムの構築などに取り組む予定です。医薬品や医療機器の開発においては、特許出願や産業界への技術移転などが重要なプロセスとなることから多岐に及ぶ業務を理解しコーディネートできる人材の育成を目指して、企業の研究・開発経験者が参画した産・学連携体制を構築し、医薬品・医療機器の開発の経験をシニアから若手創薬研究者に伝える、“知と匠”の伝承も本拠点の独創的な機能であると考えています。

## 先進ナノバイオ研究ユニット (NBU)

教授：藤井 信孝

助教：高橋 清大、小林 祐輔

## 連携支援ユニット (SCU)

助教：樋口 ゆり子、清水 一憲

## 薬物送達研究班 (DSG)

教授：橋田 充 准教授：山下 富義

教授：高倉 喜信 准教授：西川 元也

連携教授：牧川 方昭、小西 聡

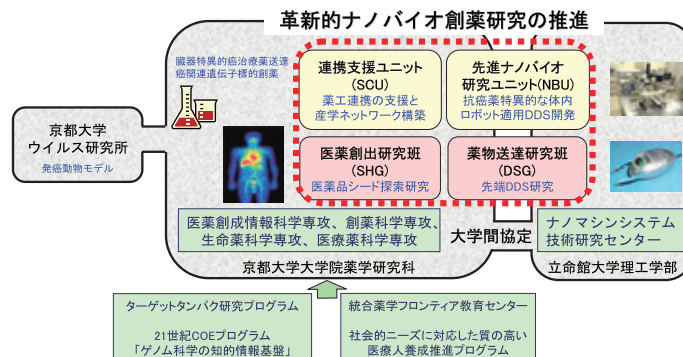
連携准教授：野方 誠

## 医薬創出研究班 (SHG)

教授：掛谷 秀昭 准教授：服部 明

教授：松岡 雅雄、小柳 義夫 准教授：佐藤 賢文

## 革新的ナノバイオ創薬研究拠点の組織



# 最先端創薬研究センター

客員教授：田中 耕一、清水 一治

## 1) 背景と目的

最先端研究開発支援プログラム（FIRST）において、（株）島津製作所の田中耕一フェローを中心とする「次世代質量分析システム開発と創薬、診断への貢献」プロジェクトが採択され、平成22年3月からスタートした。このプロジェクトでは、（株）島津製作所において田中フェローを中心として、世界最高性能の質量分析システム（従来に較べて感度1000倍）を開発し、京都大学において当該システムを用いて、産学連携、医薬工連携により、がん（乳がん、食道がん）、アルツハイマー病の新たな診断法、医薬の開発に資するバイオマーカーを見出すことを目的としている。

このため、薬学研究科の中にがん研究グループとアルツハイマー病研究グループの2つのグループよりなる最先端創薬研究センターが設置され、医学研究科等と協力しながら研究を遂行する。

また、4月1日から田中フェローが客員教授として「質量分析システム学」の教育指導にあたっている。

## 2) 研究内容

### ①がん研究

本研究では、最先端の次世代超高感度質量分析システムを用いたプロテオーム解析によって、臨床バイオマーカーの取得と活用のための学術データを集積することを目的としている。最終目標は新規マーカーによる診断法の創出と新規タンパク質を標的とする分子標的薬の創薬である。このバイオマーカー探索の過程で、開発された次世代質量分析システムを実際に使い、そこで得られたユーザー情報を開発側にフィードバックして、より使い易いシステムの開発を目指す。

具体的には、乳がん・食道がん・前立腺がんを対象疾患とし、最新のMALDI-TOF質量分析システムにより、

がん組織・血清・尿サンプルのプロテオーム解析を行う。がん組織の病理標本の検体では、病変中心部位（壊死巣で放射線治療抵抗部位など）と周辺部位（正常組織への浸潤部位など）の部位得意的なタンパク質発現の分析などを、MALDI-TOF質量分析システムのもつ特徴を十分に活かして研究を進める。実際の外科手術後の病理組織の他、抗がん剤評価に使われている培養がん細胞の分析も行い、実地医療で得られた標本と研究用標本の間の発現タンパク質（臨床バイオマーカー候補）の整合性も検討する。

### ②アルツハイマー病研究

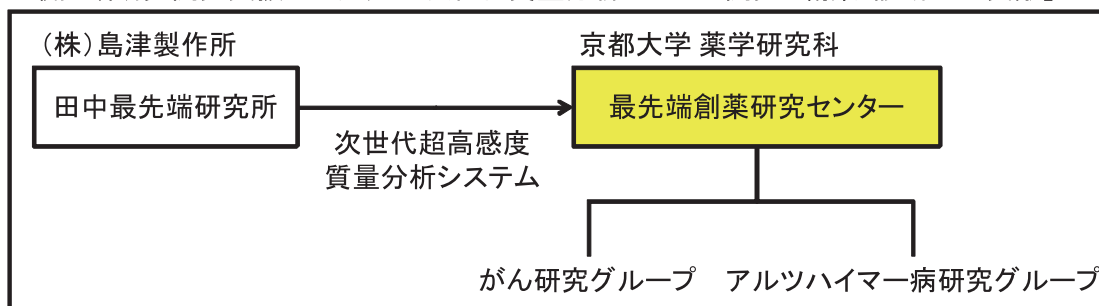
本研究では、軽度認知機能障害からアルツハイマー病にまたがる診断方法の開発を目的としている。

具体的には、新規血液バイオマーカーの探索を分子量1万ダルトン以上の候補たんぱく質に対する精密な電気泳動分離を用いた病態群と正常群との比較解析と、分子量1万ダルトン以下の候補タンパク質・ペプチドに対する質量分析システムを用いた解析により行う。

ヒト血液サンプルからの軽度認知機能障害およびアルツハイマー病の診断に必要なバイオマーカーの探索は成功した事例はないが次世代質量分析システムを使用することにより微量検出できるメリットや糖鎖やリン酸化といったタンパク質翻訳後修飾などの質的に異なるものも検出できるメリットを生かしてバイオマーカーを探索する。

アルツハイマー病の前駆症状とも言われている軽度認知機能障害をも含めた診断方法に成功すれば、アルツハイマー病の根本治療薬の治験において薬効を反映できるマーカーにもつながり治療薬開発に大きく貢献する。

## 最先端研究開発支援プログラム「次世代質量分析システム開発と創薬・診断への貢献」



## 附属薬用植物園

薬用植物は、従来から伝統薬として、また重要な医薬品の原料として利用されてきました。近年、わが国では漢方治療が見直されて定着し、一方では、新規薬物開発などの視点から、植物が生産する様々な機能性を持った化合物に注目が集まるようになってきました。

植物は、新規薬物開発のための多様かつ巨大な化合物プールであるとの認識をもとに、野生植物もまた潜在的有用資源であるとの認識が広まり、諸外国からの植物遺伝子資源の導入はますます困難となってきています。

本学の薬用植物園は3,042㎡の面積を有しており、標本園、温室、栽培圃場、樹木園などから構成されています。この園内では、局方収載漢方薬原料植物などの重要薬用植物のほか、海外学術調査などで収集した貴重な薬用植物を栽培・管理し、学生の教育のみならず創薬科学の研究のために増殖・利用を図ってきました。

1) 標本園・樹木園：標本園は局方生薬原料植物、民間薬原料植物、ハーブ類を中心に、また樹木園はキハダ、ニッケイ、サンシュユ、クチナシなど温帯性の薬用樹木を、管理栽培しています。これらは、薬用植物学の講義や創薬科学実習に利用されるとともに、日

本生薬学会と（財）薬剤師研修センターの共催による「漢方薬・生薬認定薬剤師研修」の実習にも活用されています。

2) 温室：熱帯産の重要薬用植物各種のほか、海外学術調査等で収集した、貴重な遺伝資源植物、例えば桂皮原植物（*Cinnamomum sp.*）、乳香樹（*Boswellia sp.*）、インド長胡椒（*Piper longum*）、ウコン類（*Curcuma sp.*）、などの系統保存を行なっています。

3) 栽培圃場：1980年代から、圃場を利用してシソ・エゴマに関する遺伝・育種学、遺伝生化学、系統分類学的研究が行われてきました。これらによって固定・育種された系統のほか、国内はもとより国外の調査研究で収集された系統もあり、現在ではその数は5,700を越え国内最大規模のコレクションとなっています。

4) さく葉標本・生薬標本：中近東、中央アジア、東南アジアなどにおける海外学術調査で収集した、薬用植物のさく葉標本はおよそ5,000点、生薬標本は1,100点あり、研究・教育に活用されています。



## 京都大学有機微量元素分析総合研究施設

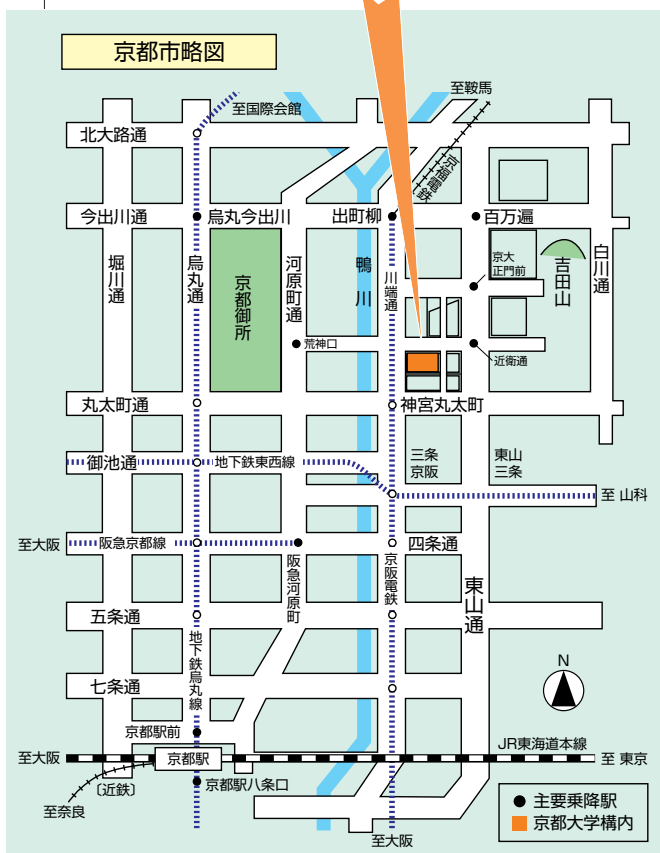
「有機微量元素分析総合研究施設（元素分析センター）」は元素分析の奨励および分析業務を広く一般に提供することを目的として、1954年（昭和29年）4月に薬学部のもと設立されました。設立以来、本学学部・大学院・研究所だけでなく、他大学、民間研究機関及び企業からの委託元素分析に応じ、各種電子機器を駆使して新物質の合成・化学構造解析に必要なデータを提供する分析センターとして研究支援業務を行っています。

現在は有機化合物中の炭素・水素・窒素・酸素・硫黄・塩素・臭素・ヨウ素・フッ素・リンの10元素についての元素分析を行っており、年間の測定検体数は約3000件です。依頼の80%をしめる炭素・水素・窒素の分析にはジェイ・サイエンス・ラボJM-10S、ヤナコCHNコーダMT-3、同MT-5、同MT-6、計4台の分析装置を使って職員3名で運営しています。





**薬学研究科・薬学部**



市バス案内等

主要鉄道駅	乗車バス停	市バス系統	市バス経路等	下車バス停
京都駅 (JR・近鉄)	京都駅前	206系統	東山通 北大路ターミナル 行	「近衛通」
		17系統	河原町通 銀閣寺錦林車庫 行	「荒神口」
阪急河原町	四条河原町	201系統	祇園 百万遍 行	「近衛通」
		31系統	東山通 高野・岩倉 行	「近衛通」
		3系統	百万遍 北白川仕伏町 行	「荒神口」
		17系統	河原町通 銀閣寺錦林車庫 行	「荒神口」
地下鉄烏丸線 今出川	烏丸今出川	201系統	百万遍 祇園 行	「近衛通」
地下鉄東西線 東山	東山三条	206系統	東山通 北大路ターミナル 行	「近衛通」
		201系統	百万遍 千本今出川 行	
		31系統	東山通 高野・岩倉 行	
京阪 神宮丸太町	出町柳方面出口から北東へ徒歩約10分			







## 京都大学大学院薬学研究科・薬学部概要

平成24(2012)年 7月

編集・発行 京都大学大学院薬学研究科・薬学部

〒606-8501

京都市左京区吉田下阿達町46-29

TEL (075) 753-4510 (ダイヤルイン)

FAX (075) 753-4502

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp>