

**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**  
**2018**

## 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	6
建物配置図	6～7
研究内容	8～11
分野別研究内容	12～41
寄附講座	42～43
附属施設等	44～46
分子脳科学研究室	47

### 薬学研究科・薬学部の目標

薬学は、疾病の治療、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。



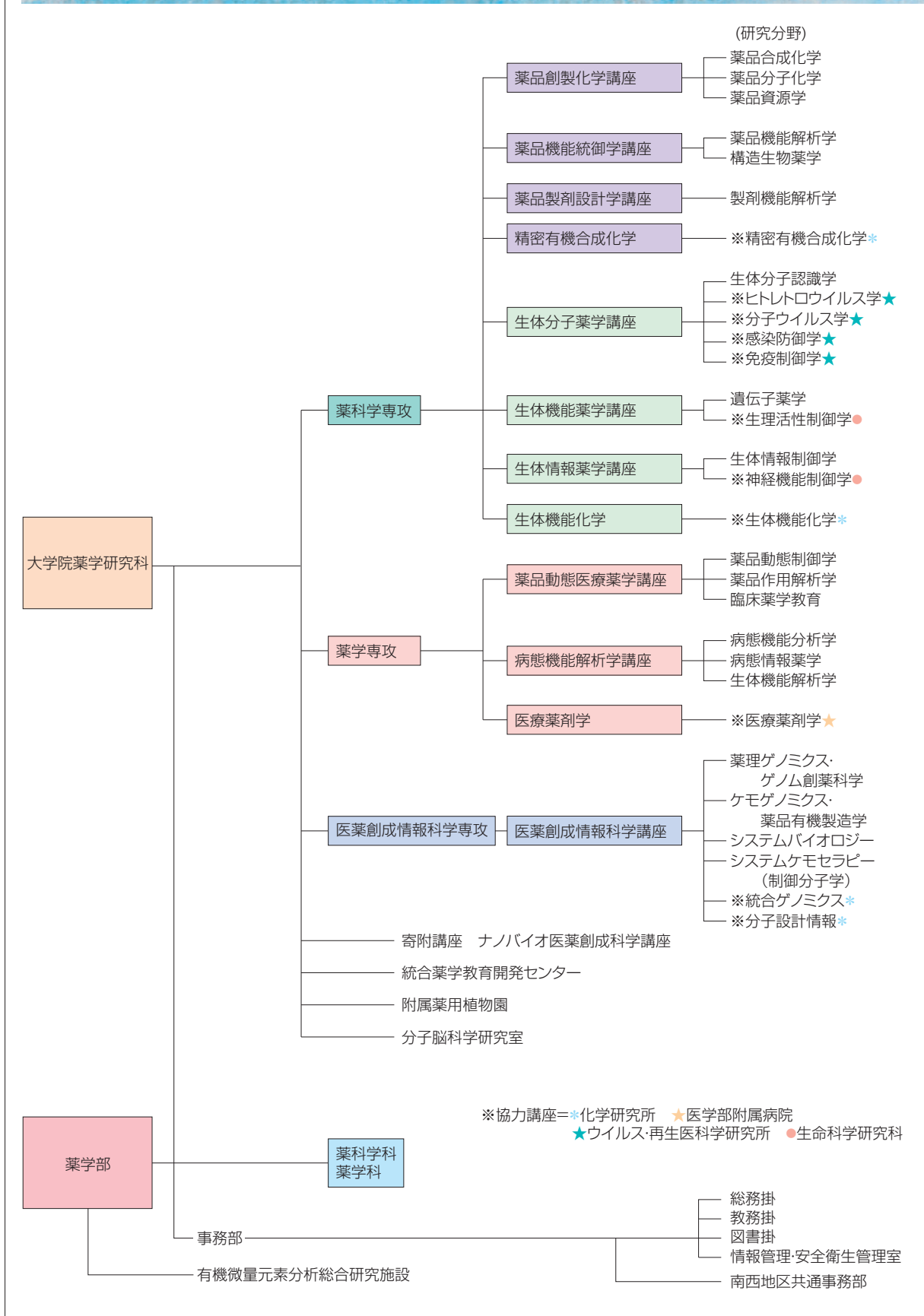
# 1. 沿革

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所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 薬学研究科附属総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	創薬科学専攻、生命薬科学専攻、医療薬科学専攻（修士課程）を薬科学専攻（修士課程）に改組 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
26年 5月	附属薬用植物園移設
29年 3月	医薬系総合研究棟新営工事竣工

# 2. 歴代学部長・研究科長

山本 俊平（昭 35.4 事務取扱）	高木 博司（昭 55.5～57.4）	中川 照眞（平 12.5～14.4）
富田 真雄（昭 35.5～39.4）	矢島 治明（昭 57.5～59.4）	橋田 充（平 14.5～18.3）
上尾庄次郎（昭 39.5～43.4）	田中 久（昭 59.5～61.4）	富岡 清（平 18.4～19.12）
掛見喜一郎（昭 43.5～45.4）	瀬崎 仁（昭 61.5～63.4）	藤井 信孝（平 20.1～20.9）
上尾庄次郎（昭 45.5～47.4）	米田 文郎（昭 63.5～平 2.4）	伊藤 信行（平 20.10～22.3）
宇野 豊三（昭 47.5～49.4）	横山 陽（平 2.5～6.4）	佐治 英郎（平 22.4～26.3）
犬伏 康夫（昭 49.5～51.4）	市川 厚（平 6.5～8.4）	高倉 喜信（平 26.4～28.3）
井上 博之（昭 51.5～53.4）	佐藤 公道（平 8.5～10.4）	中山 和久（平 28.4～）
中垣 正幸（昭 53.5～55.4）	川寄 敏祐（平 10.5～12.4）	

### 3. 組織





## 4. 職員 (平成 30.8.1 現在)

### ① 役職員

・研究科長(学部長) 中山 和久  
 ・副研究科長 竹本 佳司  
 ・副研究科長 掛谷 秀昭

・評議員 金子 周司  
 ・評議員 加藤 博章  
 ・事務長 牛田 俊夫

### 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	
12	12	7	12	43	10	4	14	57
※0	※0	※1	※0	※1				※1

※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		瀧川 紘	山岡 庸介
		薬品分子化学	竹本 佳司		塚野 千尋	小林 祐輔 南條 毅
		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	杉山 直幸		張 心儀 吉 沢 明 康
	精密有機合成化学	精密有機合成化学*	川端 猛夫			上田 善弘 森崎 一宏
	生体分子薬学	生体分子認識学	竹島 浩	柿澤 昌		市村 敦彦
		ヒトレトロウイルス学★			安永純一郎	志村 和也
		分子ウイルス学★	小柳 義夫			中野 雄介
		感染防御学★	竹内 理			三野 享史 植 畑 拓也
	生体機能薬学	免疫制御学★	生田 宏一			原 崇 裕 崔 広 為
		遺伝子薬学			三宅 歩	
	生体情報薬学	生理活性制御学●	井垣 達史	大澤 志津江		榎 本 将 人 谷 口 喜 一 郎
生体情報制御学		中山 和久	申 惠 媛		加藤 洋平	
生体機能化学	神経機能制御学●	根岸 学	加藤 裕 教			
	生体機能化学*	二木 史朗		今西 未 来	河野 健一	
薬学専攻	薬品動態医療薬学	薬品動態制御学			樋口 ゆり子	
		薬品作用解析学	久米 利明(客)			
		臨床薬学教育		米澤 淳		
	病態機能解析学	病態機能分析学	小野 正博			渡 邊 裕 之
病態情報薬学		高倉 喜信	高橋 有己			
医療薬剤学	生体機能解析学	金子 周司	白川 久志		永安 一樹	
	医療薬剤学★	松原 和夫	中川 貴之	今井 哲司	大村 友博 中川 俊作 佐藤 夕紀	
医薬創成情報科学専攻	医薬創成情報科学	薬理ゲノミクス・ゲノム創薬科学		平澤 明		
		ケモゲノミクス・薬品有機製造学	大野 浩章	大石 真也		井 貫 晋 輔
		システムバイオロジー	土居 雅夫		山口 賀 章 Jean-Michel Fustin	
		システムケモセラピー(制御分子学)	掛谷 秀昭	服部 明		倉 永 健 史
		統合ゲノミクス*	緒方 博之			Romain Blanc-Mathieu 遠 藤 寿
分子設計情報*	馬見塚 拓			Canh Hao Nguyen		
(寄附講座) ナノバイオ医薬創成科学		嶋田 裕(特) 清水一治(特) 須藤 哲央(特) 米原 伸(特)		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					
	創薬科学教育分野	中山 和久(併) 山下 富 義		津田 真 弘 RAKERS Christin	宗 可 奈 子 傳 田 将 也	
	実践臨床薬学分野					
	情報科学教育分野					
附属薬用植物園		中山 和久(併)				
分子脳科学研究室		岡村 均(特)				

(併) 併任 (客) 客員 (特) 特任

## 5. 学生 (平成30.5.1 現在)

### 薬学部

学科	年次	入学定員	1年次			入学定員	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
薬科学科 (4年制)	80		(2)		(2)	50	(0)	(1)	(1)	(2)			(1)	(1)							(3)	(2)	(5)	
			2	4	6		41	14	55	41	14	55	50	10	60								134	42
薬科学科 (6年制)			(0)		(0)	30	(0)		(0)	(0)		(0)		(0)		(0)		(0)		(0)	(0)	(0)		
			1	1	2		17	14	31	14	17	31	15	14	29	14	16	30	23	13	36	84	75	159
学科なし			(0)		(0)															(0)	(0)	(0)		
			44	34	78																44	34	78	
計			(2)	(0)	(2)		(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(2)	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(3)	(2)	(5)	
			47	39	86		58	28	86	55	31	86	65	24	89	14	16	30	23	13	36	262	151	413
研究生			4	1	5		科目等履修生			2	0	2												

### 薬学研究科

修士課程											
専攻	年次	入学定員	1年次			2年次			計		
			男	女	計	男	女	計	男	女	計
薬科学	50		(5)	(3)	(8)	(2)	(5)	(7)	(7)	(8)	(15)
			40	16	56	44	10	54	84	26	110
医薬創成情報科学	14		(1)	(0)	(1)	(2)	(2)	(1)	(2)	(3)	
			13	5	18	16	5	21	29	10	39
計			(6)	(3)	(9)	(2)	(7)	(9)	(8)	(10)	(18)
			53	21	74	60	15	75	113	36	149

研究生	男	女	計
	0	0	0

科目等履修生	男	女	計
	0	0	0

博士後期課程														
専攻	年次	入学定員	1年次			2年次			3年次		計			
			男	女	計	男	女	計	男	女	計			
薬科学	22		(5)	(1)	(6)	(1)	(1)	(2)	(2)	(5)	(7)	(8)		
			11	1	12	9	7	16	10	6	16	30	14	44
医薬創成情報科学	7		(2)		(2)	(1)	(1)	(2)			(3)	(1)		
			4	1	5	2	1	3	4	1	5	10	3	13
計			(7)	(1)	(8)	(2)	(2)	(4)	(2)	(5)	(7)	(11)		
			15	2	17	11	8	19	14	7	21	40	17	57

特別研究学生	男	女	計
	1	1	2

博士課程																	
専攻	年次	入学定員	1年次			2年次			3年次			4年次		計			
			男	女	計	男	女	計	男	女	計	男	女	計			
薬学			8	5	13	6	6	12	4	1	5	6	1	7	24	13	37
計			8	5	13	6	6	12	4	1	5	6	1	7	24	13	37

( ) 内数字は外国人留学生で内数

## 6. 卒業生・修了者

### ① 学部卒業生数

		卒業年月	人数
旧制		昭16.12~昭28. 3	402
新制	医学部薬学科	昭28. 3~昭35. 3	300
	薬学部	昭36. 3~平30. 3	4,410
合計			5,112

(平成29年度 学部卒業生：85名)

### ② 修士修了者数

修了年月	人数
昭30. 3~平30. 3	2,744

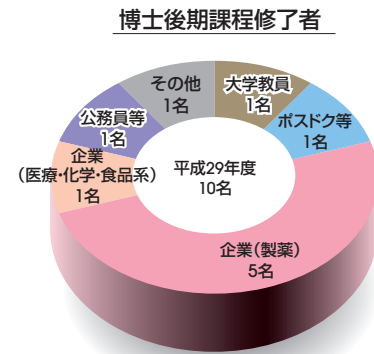
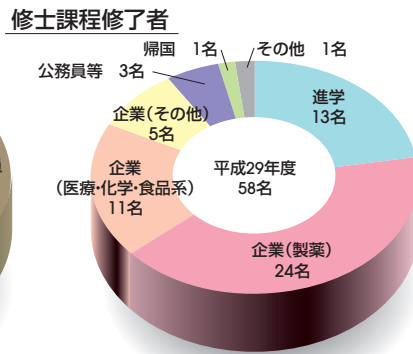
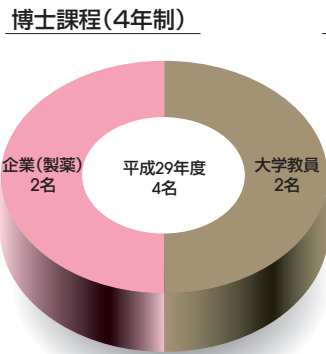
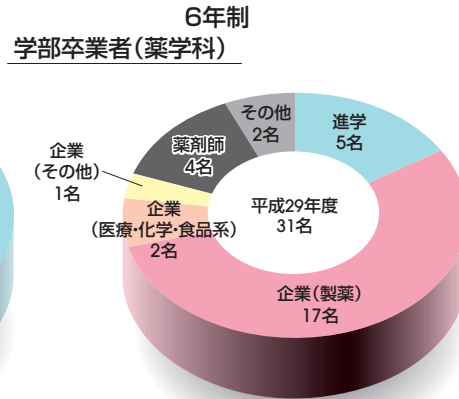
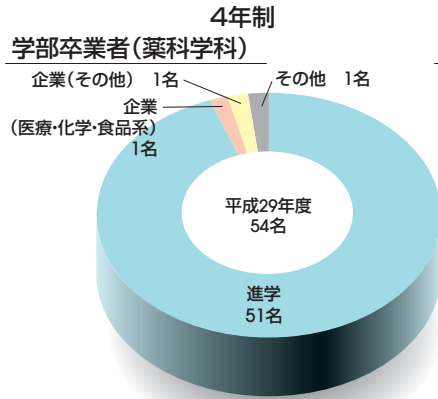
(平成29年度 修士修了者：59名)

## 7. 博士学位授与数

		授与年月	人数
旧制	(医学博士1名含)	昭18.10~昭37. 2	308
新制	課程博士	昭33. 9~平30. 3	928
	論文博士	昭36. 9~平30. 3	773
合計			2,009

(平成29年度 課程博士授与者：14名、論文博士授与者：1名)

## 8. 進路状況 (平成29年度卒業生・修了者)



## 9. 図書・雑誌 (平成30.4.1 現在)

区分	和書	洋書	計
図書所蔵冊数	12,121冊	22,169冊	34,290冊
学術雑誌所蔵種数	178種	602種	780種
電子ジャーナルのべ85,000タイトル以上(全学で利用可能)			

## 10. 経費

平成29年度決算額		平成30年度予算額又は予定額 (平成30.5.1現在)	
(単位:千円)		(単位:千円)	
運営費交付金		運営費交付金	
人件費	545,372	物件費	190,786
物件費	267,634 ※	寄附金	88,050
寄附金	103,489	科学研究費助成事業	306,156
科学研究費助成事業	278,517	厚生労働科学研究費	0
厚生労働科学研究費	0	機関経理補助金	20,655
機関経理補助金	20,990	受託研究費	167,189
受託研究費	198,350	共同研究費	29,004
共同研究費	54,077		
<b>合 計</b>	<b>1,468,429</b>	<b>合 計</b>	<b>801,840</b>

※平成29年度の特種経費を含む。  
(医薬系総合研究棟の建物新営等設備費・移転費49,500千円等)



## 11. 建物面積 (平成 30.5.1 現在)

	土地	建物
薬学部敷地	19,339 m <sup>2</sup>	
薬学部本館		9,329 m <sup>2</sup>
薬学部教育棟		1,056 m <sup>2</sup>
薬学部別館		884 m <sup>2</sup>
総合研究棟		5,615 m <sup>2</sup>
医薬系総合研究棟		11,922 m <sup>2</sup>
栽培温室		215 m <sup>2</sup>
実験排水処理施設		144 m <sup>2</sup>
危険物倉庫		40 m <sup>2</sup>
資材倉庫		27 m <sup>2</sup>
計	19,339 m <sup>2</sup>	29,232 m <sup>2</sup>

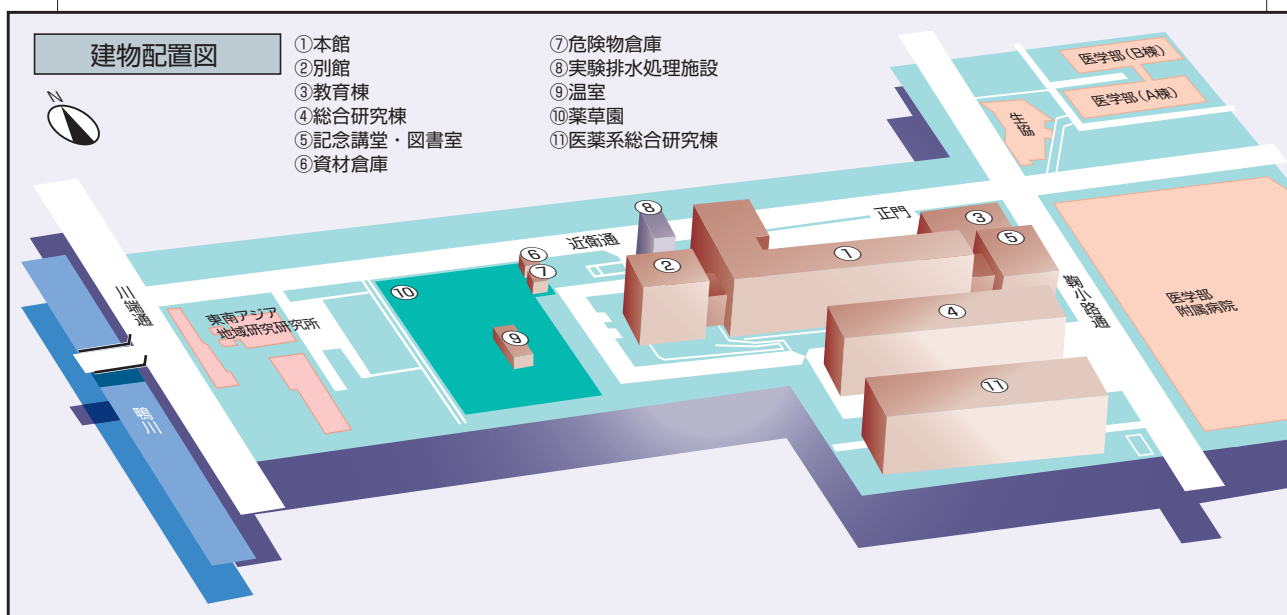
## 建物配置図 (平成 30.5.1 現在)

### 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 分子脳科学
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 講義室 記念講堂
別館2階	分子脳科学
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
別館1階	薬用植物園管理室
地 階	動物飼育室 学生実習準備室 X線解析実験室 NMR室

### 建物配置図

- ①本館
- ②別館
- ③教育棟
- ④総合研究棟
- ⑤記念講堂・図書室
- ⑥資材倉庫
- ⑦危険物倉庫
- ⑧実験排水処理施設
- ⑨温室
- ⑩薬草園
- ⑪医薬系総合研究棟



### 教育棟

2 階	講義室
1 階	マルチメディア講義室 ロッカー室
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 分光学解析室
1 階	ESR室 ESR試料調整室 生体高分子分析室 低温実験室 低温室
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

### 医薬系総合研究棟

5 階	(医学研究科)
4 階	(医学研究科)
3 階	製剤機能解析学 質量分析室 (医学研究科)
2 階	薬品資源学 臨床薬学教育 統合薬学教育開発センター 講義室
1 階	教務掛 ラーニングcommons 藤多記念ホール
地下1階	ヘリウム回収室 (医学研究科)
地下2階	(医学研究科)

## 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. 生物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. 特異機能を発現する人工低分子・集合体の設計と開発</li> <li>4. 分子変換反応の新規活性化法および不斉化手法の開拓</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拓</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. 機能性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. 糖ペプチド含有大・中分子の合成を指向した革新的合成触媒の開発</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・治療法の開拓</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. ABC (ATP Binding Cassette) トランスポーターの構造薬理学</li> <li>2. 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>3. X線自由電子レーザーを用いた新規X線構造解析手法の開拓</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. 位置選択的官能基化に向けた触媒開発</li> <li>3. 天然物全合成への位置選択的手法の導入</li> <li>4. 超分子の触媒的不斉合成</li> <li>5. 遠隔位不斉誘導の限界への挑戦</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 講師 安永純一郎	<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拓</li> <li>4. ウイルス感染症の動物モデルの開拓</li> </ol>
分子ウイルス学 教授 小柳 義夫	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ウイルスの感染メカニズムの解明</li> <li>2. レトロウイルス複製への細胞性因子関与における分子様式解析</li> <li>3. エイズウイルス感染による免疫機構破壊過程と発症メカニズムの解明</li> <li>4. 新規抗ウイルス療法の開拓</li> </ol>
感染防御学 教授 竹内 理	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. RNA を介した免疫制御に関する研究</li> <li>2. 炎症制御の分子機構に関する研究</li> <li>3. ウイルスおよび細菌感染に対する自然免疫機構の研究</li> <li>4. 自然免疫細胞による癌、代謝疾患制御の研究</li> </ol>
免疫制御学 教授 生田 宏一	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 免疫系細胞における IL-7 レセプターの分化・成熟シグナル</li> <li>2. 免疫系細胞の分化と応答における IL-7 レセプター発現の制御機構</li> <li>3. ステロイドホルモンによる免疫系細胞の体内動態と免疫機能の概日制御</li> <li>4. サイトカイン産生細胞の可視化と局所機能</li> </ol>



分野及び分野主任	研究内容
遺伝子薬学 講師 三宅 歩	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 細胞増殖因子 (FGF) の脂肪組織、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>
生理活性制御学 教授 井垣 達史	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 細胞競合の分子機構とそのがん・発生における役割</li> <li>2. がんの発生・進展機構</li> <li>3. 細胞間コミュニケーションを介した組織成長と恒常性維持機構</li> <li>4. 細胞老化と個体老化の分子機構</li> </ol>
生体情報制御学 教授 中山 和久	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 繊毛内タンパク質輸送と繊毛形成の調節機構に関する研究</li> <li>2. 生体膜の脂質非対称性の制御による細胞機能の調節機構に関する研究</li> <li>3. 細胞内タンパク質輸送の調節機構に関する研究</li> </ol>
神経機能制御学 教授 根岸 学	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 細胞形態及び細胞運動における Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質の機能の研究</li> <li>2. 細胞形態及び細胞運動における Ras ファミリー低分子量 G 蛋白質の機能の研究</li> <li>3. 神経軸索ガイダンス分子のシグナル伝達機構の研究</li> </ol>
生体機能化学 教授 二木 史朗	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 細胞機能・遺伝子を制御する生理活性蛋白質の創製</li> <li>2. ペプチドを基盤とするバイオ高分子の細胞内導入法の開発とその原理</li> <li>3. 生体膜の構造変化を誘起する蛋白質・ペプチドの機能設計</li> <li>4. 人工転写調節蛋白質の設計と遺伝子発現制御</li> <li>5. 膜蛋白質の会合制御とシグナル調節</li> </ol>
<b>薬学専攻</b>	
分野及び分野主任	研究内容
薬品動態制御学 講師 樋口ゆり子	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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</li> <li>2. ナノ製剤の物性/薬効/毒性相関の分子機構解明と評価技術の開発</li> <li>3. ドラッグデリバリーシステム技術を活用した細胞製剤化に関する研究</li> </ol>
薬品作用解析学 客員教授 久米 利明	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 神経変性疾患の病態形成機構の解明およびその予防・治療薬開発に関する研究</li> <li>2. ゼブラフィッシュを用いた脳疾患モデル動物の開発</li> <li>3. 中枢神経系におけるニコチン性アセチルコリン受容体に関する研究</li> <li>4. 食品由来化合物による神経保護に関する研究</li> <li>5. ドパミンニューロンの生存および再生に関する研究</li> </ol>
臨床薬学教育 准教授 米澤 淳	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 抗体医薬品の個別化療法を目指した臨床薬理学的研究</li> <li>2. トランスポーターを対象とした薬物動態学および薬理学研究</li> </ol>
病態機能分析学 教授 小野 正博	<ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>2. 病態の特性に基づく標的部選択的移行、選択的活性化をおこす機能性画像診断・治療薬剤の創薬研究</li> <li>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</li> </ol>
病態情報薬学 教授 高倉 喜信	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Exosome を利用したドラッグデリバリーシステムの開発</li> <li>2. 遺伝子導入技術を基盤としたサイトカイン・免疫療法の確立</li> <li>3. 核酸ナノ構造体を利用したタンパク質・核酸医薬品デリバリーシステムの開発</li> <li>4. 高機能細胞治療システムの開発</li> </ol>
生体機能解析学 教授 金子 周司	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 臨床エビデンスに基づくドラッグリポジショニングと創薬標的の発掘</li> <li>2. 中枢神経疾患の発症・増悪機構に関する研究</li> <li>3. 情動・衝動性におけるセロトニンの役割</li> </ol>
医療薬理学 教授 松原 和夫	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 痛み・しびれの発生とその慢性化機構の解明</li> <li>2. 抗がん剤による副作用の発現機序解明とその予防・治療法確立に向けたリバーストランスレーショナルリサーチ</li> <li>3. 薬物動態に基づく効果・副作用発現機構に関する基礎・臨床研究</li> <li>4. パーキンソン病発症機構の解明と新規治療法の探索</li> <li>5. 薬効・副作用の発現を予測するバイオマーカーに関する研究</li> </ol>

## 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 <i>in silico</i> 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> </ol>
ケモゲノミクス・ 薬品有機製造学 教授 大野 浩章	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 複雑な化学構造を有する天然有機化合物の合成と創薬展開</li> <li>2. 複雑な化学構造を一挙に構築するための新反応の開発</li> <li>3. 生体関連分子の合成と構造展開を基盤とする機能性分子の創製と応用</li> <li>4. ペプチド・タンパク質の化学合成技術を活かした生物活性評価法の開発と応用</li> <li>5. 化合物ライブラリーの構築と医薬品候補化合物探索</li> </ol>
システムバイオロジー 教授 土居 雅夫	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 時間医薬科学の創成を目指した先端的システムバイオロジー研究</li> <li>2. 体内時計を基盤とした老化・加齢の時間治療戦略の開発</li> <li>3. G 蛋白質共役受容体による睡眠・代謝・環境適応の脳内基盤の解明</li> <li>4. 生体リズム異常による生活習慣病の解明とヒトへの臨床応用</li> <li>5. 化合物ライブラリー網羅探索に基づく生体リズム調整薬の創出</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（がん、感染症、心疾患、神経変性疾患、免疫疾患、糖尿病など）に対する次世代化学療法の開発を志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志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 教授 緒方 博之	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ウイルスのゲノム解析</li> <li>2. 微生物群集と環境の相互作用</li> <li>3. 創薬と環境保全への応用を目指した化学・生命科学情報の統合</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
情報科学教育分野	1. 創薬データサイエンス教育システムの開発 2. 理論分子化学、分子情報科学に基づく医薬品の合理的設計

## 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 嶋田 裕	1. ナノレベル最先端技術 (DNA チップ) 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. がんの臨床検体分析から得られた結果を基にした抗体医薬創成 4. 食道がんの発生メカニズム研究
米原 伸	5. 新しい非アポトーシス細胞死の分子機構と生理機能 6. 細胞死関連因子の生理・病理機能 7. 発がん・免疫・発生と細胞死

## 分子脳科学研究室

分野及び分野主任	研究内容
分子脳科学研究室 特任教授 岡村 均	1. クロノメタボリズムによる生物の時間の解明 2. 昼行性霊長類の生物リズムの分子レベルでの解明 3. 時間研究を通じた生物と環境とのインターフェースの探索



## 薬品合成化学

教授：高須 清誠 講師：瀧川 紘 助教：山岡 庸介



## 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。

用し、酸性環境でのみDNAを切断できる刺激応答分子を創製しました（図2）。膜タンパクの機能や構造を制御しうる分子の探索、生命活動を模倣した運動をする分子集合体の開発や、生体内に関わらず特殊な環境に応答するスイッチ分子開発にも注力しています。

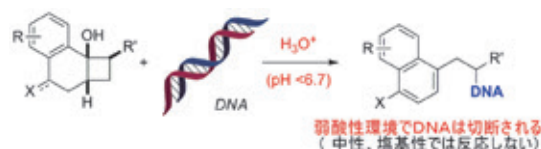


図2 pH応答型DNA切断分子



図1 薬品合成化学分野の研究の位置づけ

## 3) シクロブタン・シクロペンテンの化学

四員環炭化水素は、環ひずみに由来する独特な反応性、固有の三次元構造を示します。しかし、合成法が限定的であり、その化学的研究は十分になされていません。我々は独自に開発した実践的四員環合成法を基盤として、様々なシクロブタンに関する化学的研究を展開しています。例えば、シクロペンテンの電子環状反応を応用して、合成難度の高い多置換中員環化合物に効率よく変換する方法を明らかにするとともに分子不斉に関する興味深い現象も発見しました（図3）。また、シクロブタンを原料として、カーボンナノチューブやグラフェンなどの次世代有機材料の開発にも取り組んでいます。

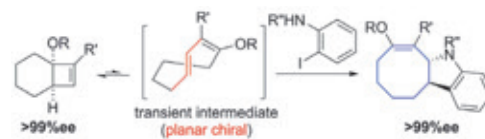


図3 四員環炭化水素の独創的反応例

## 4) 生物活性天然物の合成研究

当研究室で開発・確立した方法論を活用して、興味深い生物活性をもつ天然物や医薬品の合成研究を行っています（図4）。また、天然物の誘導体や類縁体を設計・合成し、新たな化合物の創製も目指しています。

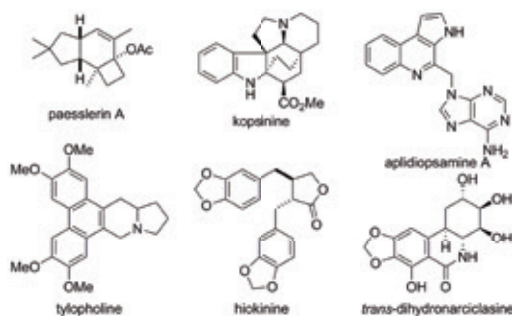


図4 全合成した生物活性天然物

## 1) 短行程高次分子変換の方法論の開拓

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を経由する合成が一般的です。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よばれる方法では、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化合物を得ることができる特徴があります。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、アニオン・カチオン・ラジカル・ペリ環状反応活性種をそれぞれ巧妙に使い分け、それらを集積することで有用な分子変換法の開発研究を行なっています。また、前例のない選択的分子変換を可能とする触媒や触媒反応の開発も検討しています。

## 2) 生体機能性人工分子の創製

生体内で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見することで、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

## 主要論文

- Ogawa, N.; Yamaoka, Y.; Takikawa, H.; Tsubaki, K.; Takasu, K. Synthesis and Properties of Tribenzocarbazoles via an Acid-Promoted Retro (2+2)-Cycloaddition of Azapropellanes. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7994-8002.
- Ogawa, N.; Yamaoka, Y.; Yamada, K.; Takasu, K. Synthesis of  $\pi$ -Extended Fluoranthenes via a KHMDS-Promoted Anion and Radical Reaction Cascade. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3327-3330.
- Kuroda, Y.; Harada, S.; Oonishi, A.; Kiyama, H.; Yamaoka, Y.; Yamada, K.; Takasu, K. Use of a Catalytic Chiral Leaving Group for Asymmetric Substitutions at  $sp^3$ -Hybridized Carbon Atoms: Kinetic Resolution of  $\beta$ -Amino Alcohols by *p*-Methoxybenzylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13137-13141.
- Arichi, N.; Yamada, K.; Yamaoka, Y.; Takasu, K. An Arylative Ring Expansion Cascade of Fused Cyclobutenes via Short-Lived Intermediates with Planar Chirality. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9579-9682.

## 薬品分子化学

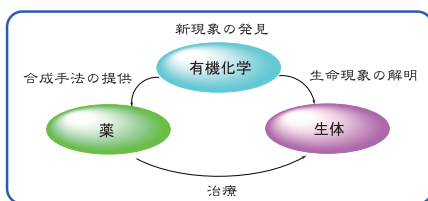
教授：竹本 佳司 講師：塚野 千尋 助教：小林 祐輔

特定助教：南條 毅

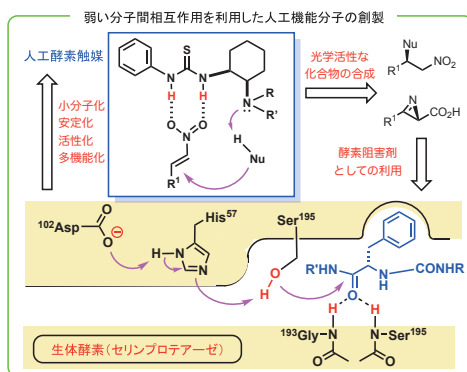


## 研究概要

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、これを自在に操ることで、これまで無かった様々な機能を発揮する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示しています。疾患の治療には、有機反応によって構成、制御されている生体反応の本質的な理解と、有機化合物である『くすり』の自在合成が不可欠です。私たちの研究室では、有機化学における新現象の発見を基盤として創薬科学に貢献すべく、くすりの創と造に関する新しい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の改変：生体内でいろいろな機能を担っている巨大な生体分子を模倣して、小型ながらも類似した機能を持つ有機小分子を作り出すことはできないだろうか？これが人工生体触媒を合成しようとした出発点でした。いろいろ検討した結果、セリンプロテアーゼという酵素をモデルとして、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、ほぼ中性条件下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。

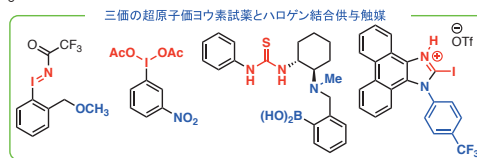


このような有機触媒は従来の金属触媒と比較して、安全性、利便性、経済性などに優れており、医薬品製造の実用的なツールとなります。我々は幾つかの医薬品の合成を完成させており、現在、より高機能な触媒の開発を目指して、糖転移酵素や非リボソームペプチド合成酵素を凌駕する人工触媒の開発を進めています。

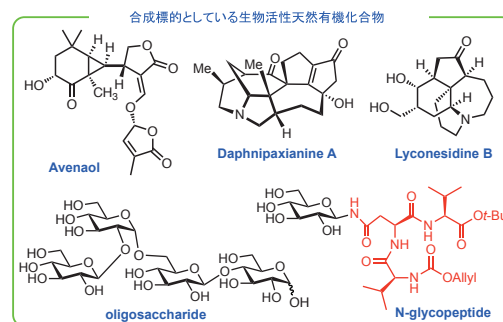
## 主要論文

- Kobayashi, Y.; Nakatsuji, Y.; Li, S.; Tsuzuki, S.; Takemoto, Y. Direct *N*-glycofunctionalization of amides with glycosyl trichloroacetimidate by thiourea/halogen bond donor co-catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3646-3650.
- Kobayashi, Y.; Masakado, S.; Takemoto, Y. Photoactivated *N*-acyliminoiodinanes applied to amination: an ortho-methoxymethyl group stabilizes reactive precursors, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 693-697.
- Yasui, M.; Ota, R.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. Total synthesis of avenaol, *Nature Communications*, 2017, *674*, 8.
- Kurose T.; Tsukano C.; Takemoto Y. Synthesis of octahydro- and decahydro-quinolines by a one-pot cascade reaction of tetrasubstituted encarbamate, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4762-4765.

2) 独自の試薬と触媒を用いた新反応の開発研究：最近の医薬品は、分子量の小さな合成医薬品や天然化合物以外に、核酸やアミノ酸からなる分子量が数万のアプタマーや抗体も使用され始め、大型化、複雑化、高価格化する傾向にあり、その合成はますます困難になっています。我々は、これまで困難であった合成反応を実現する鍵は、独自の触媒や試薬を発見し、そこから新反応を開発することで、画期的な合成技術が生み出せると考えています。すでに、3価のヨウ素原子の温和な酸化能を生かして光照射で活性化するアミノ化試薬や $\alpha$ ケト酸とアルコールの選択的なエステル化試薬などを開発しています。



3) 生物活性を有する天然有機化合物の全合成研究：自然界から見つかった天然物は、将来、薬の種になることが期待される貴重な化合物です。我々は高度に官能基化された複雑構造天然物の全合成に取り組んでいます。前人未到の構造を如何に迅速合成するか、研究者の個性が発揮される場所です。我々は周期表の真中にある遷移金属 (Pd, Ir, Fe, Cu, Rh など) に解決の糸口があると考え、金属反応を研究対象としてきました。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不斉炭素構築法や Pd や Ir 触媒を用いた様々な環形成反応の開発に成功しました。現在、avenaol と lyconesidene の全合成を効率的に行うために、Rh 触媒によるシクロプロパン化と連続エン-インメタセシス反応を検討しています。また、さらに複雑な糖タンパクの全合成にも挑戦するため、ホウ素触媒を用いた分岐オリゴ糖やハロゲン結合供与触媒を用いた *N*-グリコシルペプチドなどの合成にも取り組んでいます。このように、様々な生体機能分子の迅速かつグラムスケール合成を達成することで、生命現象の解明や医薬品シーズの発見を目指しています。





## 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続け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様作用に関する研究：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、たちあがる芳香を聞くのが作法ですが、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収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。また、沈香のほかにも香袋（匂い袋）に含まれる薫香生薬類や、ハーブ類の精油（エセンシャルオイル）類について、同様の手法を用いて検討を行っています。

2) 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あります。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、その生合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。特にシンソについては、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、また精油成分生合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合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。

3) 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。

4) 生薬・薬用植物に関するレギュラトリーサイエンス：生薬・薬用植物は漢方薬等の医薬品として用いられるほか、香辛料や健康食品素材等、食品として利用されるものも多くあります。また、生薬製剤類の輸出入に際しては、同名異物など国際取引ならではの事象が事故や深刻な副作用を引き起こす原因になることがあります。そこで生薬・生薬製剤類の安全性を確保するための正しい基原の判別方法等、行政面に活用できる手法や技術の開発研究に生薬学の専門家の立場から参画しています。



## 主要論文

- Sakura Takamatsu, Michiho Ito, Agarotetrol: a source compound for low molecular weight aromatic compounds from agarwood heating. *J. Natural Medicines*, **72** (1), 1-7 (2018).
- Yumi Fujiwara, Michiho Ito, Molecular cloning and characterization of a *Perilla frutescens* cytochrome P450 enzyme that catalyzes the later steps of perillaldehyde biosynthesis. *Phytochemistry*, **134**, 26-37 (2017).
- Kakuyou Ogawa, Michiho Ito, Appetite-enhancing effects of curry oil. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **39**, 1559-1563 (2016).



## 薬品機能解析学

教授：松崎 勝巳 准教授：星野 大 講師：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。

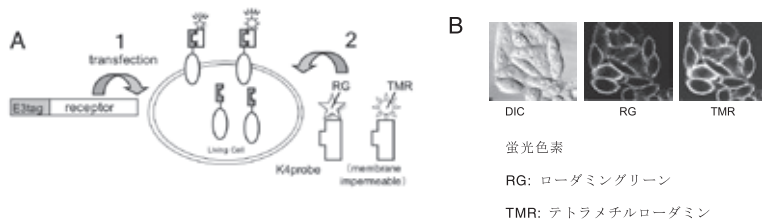
2) アルツハイマー病発症機構の解明と予防・治療法の開発：アルツハイマー病の病理学的特徴の一つにアミロイドβ蛋白質(Aβ)の凝集・沈着があり、本来可溶性のAβが凝集・不溶化し神経細胞毒性を発現することが発症に重要だと考えられていますが、凝集のメカニズムに関してはいまだ明らかではありません。一方、脳に沈着したAβは、神経細胞中に豊富に存在するスフィンゴ糖脂質であるGM1ガングリオシド(GM1)と結合していることが明らかにされており、アルツハイマー病発症機構の解明の手がかりとして非常に重要であると考えられます。我々は神経細胞中に豊富に存在するスフィンゴ糖脂質であるGM1ガングリオシド(GM1)が生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カ、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: ローダミンググリーン

TMR: テトラメチルローダミン

## 主要論文

- Ito et al. Not oligomers but amyloids are cytotoxic in the membrane-mediated amyloidogenesis by amyloid-β peptide. *ChemBioChem* **19**, 430 (2018)
- Nakamura et al. High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* **554**, 249 (2018)
- Yano et al. GXXXG-mediated parallel and antiparallel dimerization of transmembrane helices and its inhibition by cholesterol: Single-pair FRET and 2D IR studies. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **56**, 1756 (2017)

## 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

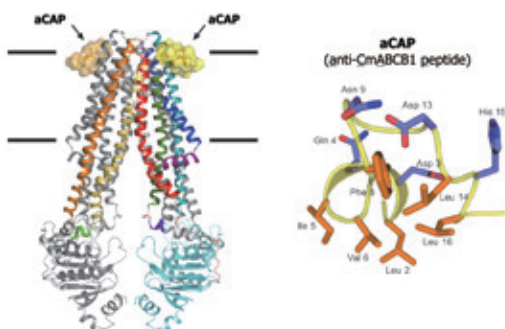
生体分子の機能を解明するためには、その立体構造を原子レベルで明らかにすることが大切です。しかし、静止した構造を決定するだけでは不十分です。なぜなら、実際に機能を発揮するときの生体分子は、立体構造を変化させることで高い性能を発揮しているからです。そこで我々は独自に確立してきた速度論的結晶学という、立体構造の時間変化を精密に捉える方法論を駆使して、以下のような生物学的に未解明な生体分子の仕組みの解明を行なっています。

**1) ATP Binding Cassette** トランスポーターの構造薬理学：ATP Binding Cassette (ABC) トランスポーターとは、遺伝子上で良く保存された構造のATP結合部位を分子内にもつ膜タンパク質であり、自らATPを加水分解してエネルギーを発生させることで、細胞の膜を介した化合物の輸送を行っています。その代表がP糖タンパク質 (P-gp) または ABCB1 あるいは MDR1 と呼ばれる多剤排出トランスポーターです。P-gp は、外部から体内へと侵入してくる多種多様な化合物 (異物) を吐き出すことで生体を防御している重要な分子です。しかし、体にとっては薬も異物であり、P-gp によって吐き出されることになることから、その機能を明らかにすることは、薬理学における最大の課題の一つです。特に、がんの化学療法においては、初回の抗がん剤治療によってわずかに生き残った癌細胞が P-gp を大量に作ることで、再発時には、これまで処方しなかった抗がん剤までもが効かない状態を作り出してしまい、治療を困難にしています。我々は、ヒトの P-gp と機能が良く似ているが、立体構造が安定で結晶化に適している CmABCB1 を好熱性の真核生物から発見し、その立体構造を決定しました。さらに、CmABCB1 に対して細胞の外側から強力に結合する新規メカニズムの阻害剤を作り出しました。さらに、解明した立体構造を基に、多剤を認識できる仕組みや ATP によって駆動される基質輸送の仕組みを解明しようとしています。

**2) X線自由電子レーザーを用いた新規 X線構造解析手法の開発**  
X線結晶構造解析法の最大の欠点は良質の結晶を必要とする点であり、その克服は構造生物学者が挑むべき最

大の課題である。その克服に向けて、発生させる X線の強度を上昇させるための試みが続けられてきた。その結果、X線自由電子レーザーと呼ばれる方法による第四世代の放射光施設が最近稼働を開始し、SPring-8 に代表される第3世代放射光の10億倍強力な X線が利用可能になってきた。この X線自由電子レーザーを用いれば、驚異的な強さの X回折強度が測定可能となることから、結晶を作らずに1つの分子を用いて立体構造を決定するという夢が実現するかもしれない。我々は、まず、結晶をマイクロメートル程度の微結晶まで小さくして立体構造を決定する可能性を追求している。特に、我が国が米国に次いで稼働させた自由電子レーザー施設 SACLA は世界で初めて短波長領域の X線を実現しており、我々はこの優位性を活用することで可能となる立体構造決定法の構築を目指している。薬物の受容体や輸送体はいずれも結晶化が困難な膜タンパク質であり、微結晶による構造解析法が実現すれば、創薬研究に革命的な進歩が得られるものと期待される。

**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きます。



CmABCB1 (Cyanidioschyzon merolae由来P-糖タンパク質) と我々が発見した特異的阻害剤との複合体の立体構造 (左側)。その阻害剤 αCAP (抗 CmABCB1 ペプチド) のみの立体構造 (右側)。

## 主要論文

- Kodan *et al.* Structural basis for gating mechanisms of a eukaryotic P-glycoprotein homolog. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 4049, 2014.
- Yamashita *et al.*, An isomorphous replacement method for efficient de novo phasing for serial femtosecond crystallography. *Sci Rep*, **5**, 14017, 2015.
- Nakatsu *et al.* Structural basis for the spectral difference in luciferase bioluminescence. *Nature*, **440**, 372, 2006.



## 製剤機能解析学

教授：石濱 泰 准教授：杉山 直幸  
 助教：張 心儀 特定助教：吉沢 明康



## 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い

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。さらに全世界で取得されたプロテオームデータを集積し、それを独自の手法で再解析し、情報学的に新しい知見を抽出することにも挑戦しています。

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。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、ヒトタンパク質のほとんどがリン酸化修飾をうけていることが分かってきました。現在はそれらの責任キナーゼやホスファターゼが何なのか、細胞内のリン酸化ネットワークは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。

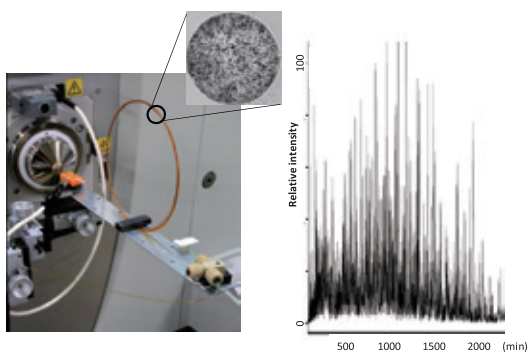


図1 NanoLC-MSによるプロテオーム一斉解析例

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

- Okuda et al., jPOSTrepo: An International Standard Data Repository for Proteomes. *Nucleic Acids Res.* **45** (D1), D1107-11, 2017.
- Tsai et al., Large-scale determination of absolute phosphorylation stoichiometries in human cells by motif-targeting quantitative proteomics. *Nat. Commun.*, **6**, 6622, 2015.
- Yamana et al., Rapid and deep profiling of human induced pluripotent stem cell proteome by one-shot nanoLC-MS/MS analysis with meter-scale monolithic silica columns. *J. Proteome Res.* **12**, 214-21, 2013.
- Imami et al., Temporal profiling of lapatinib-suppressed phosphorylation signals in EGFR/HER2 pathways. *Mol. Cell. Proteomics* **11**, 1741-57, 2012.

## 精密有機合成化学

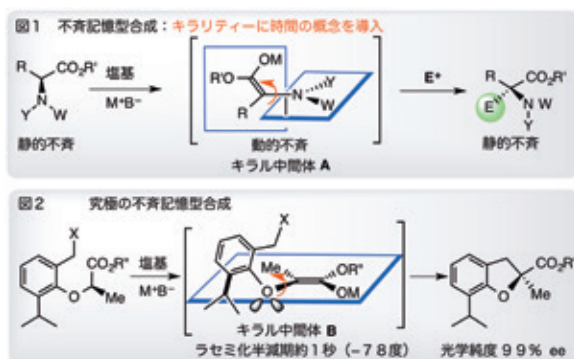
教授：川端 猛夫 助教：上田 善弘、森崎 一宏



## 研究概要

当領域では有機合成化学での未解決課題に取り組んでいます。(1) 位置選択的官能基化に向けた触媒開発、(2) 天然物全合成への位置選択的手法の導入、(3) 超分子の触媒的不斉合成、(4) 遠隔位不斉誘導の限界への挑戦、(5) 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に基づく不斉反応の開発。このように、従来法の単純な延長線上にはない有機合成の新境地を拓くことを目標としています。

## 1) 不斉記憶型合成法の開発

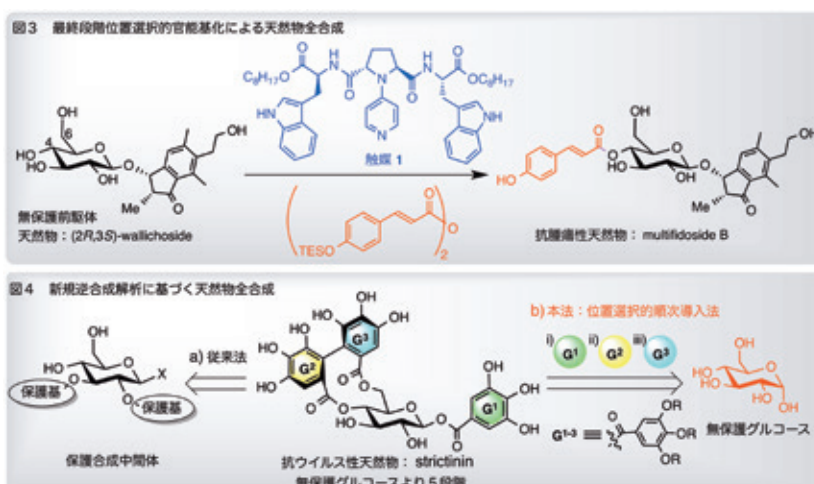


多くの不斉合成研究は効率性の追求を第一義とするのに対し、当領域では新しい不斉誘導原理の開拓をを目指した研究を行い、キラリティーに時間の概念を導入した不斉記憶型合成法を開発しました(図1)。静的な不斉因子として普遍的に存在する炭素の中心性不斉を、反応中間体Aの動的な軸性不斉(または面性不斉)に変換し、生成物の新たな炭素中心性不斉へと変換します。本法では反応中間体が不斉の寿命を持つこと、不斉触媒等の外部不斉源を必要としない点が特長です。最近では、究極の短寿命キラル中間体として、C-O軸の回転阻害のみを唯一の不斉源とする不斉反応を開発しました(図2)。

キラル中間体Bのラセミ化障壁はわずか11.5 kcal/molと推定され、反応温度の-78度でも約1秒の半減期でラセミ化を起こすにもかかわらず、本反応は99% eeの光学純度の生成物を与えます。本反応はC-O結合の回転阻害のみに基づくキラル中間体を経る世界唯一の不斉反応です。本法は従来の不斉合成法のどの範疇にもはまらない手法で、不斉合成法の新しい一分野として世界的にも認知されています。

## 2) 位置選択的置換基導入法の開発

不斉反応ではエナンチオ面の制御が主題で、2者択一の選択性制御が求められます。一方で、位置選択的反応では多者択一の概念的にも新しい制御法が求められます。位置選択的分子変換法の先駆けとして、触媒1を開発しました(図3)。触媒1は糖類の構造を精密に認識し、グルコース誘導体の4位第2級水酸基を、6位第1水酸基の反応性の高さを凌駕して、ほぼ完全な選択性でアシル化を起こします。基質が本来持つ反応性とは独立した触媒制御による選択性制御が可能になり、より自在な分子変換に道を拓くものと考えられます。本触媒を用いて、最終段階で無保護前駆体に位置選択的な官能基化を行う抗腫性配糖体天然物の全合成を達成しました(図3)。このような分子変換を可能にするのは触媒1のみで、酵素法による同変換法も知られていません。一方、糖類は有用な生物活性を持つものが多く、その合成は適切に保護された保護中間体を用い、多段階の保護-脱保護法を駆使して行うのが通常です(図4a:従来法)。これに対し、触媒1の高度な分子認識能を利用し、無保護グルコースに順次必要な置換基を位置選択的に導入していく、従来の逆合成解析に則らない天然物合成を提案しました(図4b:位置選択的順次導入法)。この方法により、天然に普遍的に存在するグルコースと没食子酸から、わずか5段階で抗ウイルス性配糖体天然物のstrictininの全合成を達成しました。この合成の全過程において、グルコースへの保護基は一切使用されていないため、従来法(11~13工程)に比べて、工程数が圧倒的に短縮されています。また最近、触媒1が不斉ハロゲン化によるビスフェノール類の遠隔位不斉非対称化有効にも作用することがわかりました。



## 主要論文

- Kawabata, T. *et. al.*, Total Synthesis of Ellagitannins via Regioselective Sequential Functionalization of Unprotected Glucose. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6177-6180.
- Kawabata, T. *et. al.*, Final-Stage Site-Selective Acylation for the Total Syntheses of Multifidosides A-C by Organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11966-11970.
- Kawabata, T. *et. al.*, Asymmetric Induction via Short-Lived Chiral Enolates with a Chiral C-O Axis. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7102-7105.
- Kawabata, T. *et. al.*, Asymmetric  $\alpha$ -Arylation of Amino Acid Derivatives by Clayden Rearrangement of Ester Enolates via Memory of Chirality. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13294-13297.



## 生体分子認識学

教授：竹島 浩 准教授：柿澤 昌 特定助教：市村 敦彦



## 研究概要

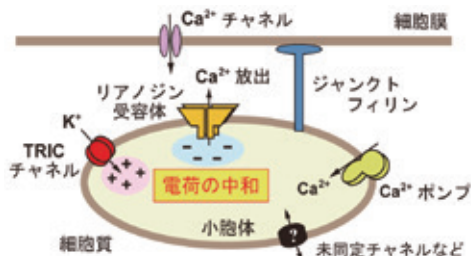
生体分子群はお互いに物理的および機能的に相互作用し、多彩な化学反応を引き起こすことにより、多様で柔軟な生命現象を構築しています。生体分子認識学分野では、基本手法として生化学・遺伝子実験法を用いることにより、その生命現象を分子レベルで明らかにする研究を遂行しています。研究活動によりもたらされる成果は、基礎生物学の発展に寄与するのみではなく、薬物開発に向けた有用な標的分子の設定や遺伝子疾患等の病態解明などへも貢献しています。以下に、現在遂行している具体的な研究課題について概説します。

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  $Ca^{2+}$  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  $Ca^{2+}$  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  $Ca^{2+}$  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  $Ca^{2+}$  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  $Ca^{2+}$  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  $Ca^{2+}$  チャン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 チャンネルが、小胞体からの  $Ca^{2+}$  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ンネルとして機能し、効率的な  $Ca^{2+}$  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  $Ca^{2+}$  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だされており、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  $Ca^{2+}$  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  $Ca^{2+}$  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  $Ca^{2+}$  ポンプなどの  $Ca^{2+}$  輸送体分子の新規制御機構を見出しました。現在、これら  $Ca^{2+}$  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、 $Ca^{2+}$  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。その解明された生理機能に基づき、新規なバイオマーカーや組み換えタンパク質医薬品の開発に向けた研究に現在発展しています。



興奮性細胞の  $Ca^{2+}$  流入による  $Ca^{2+}$  放出 (CICR) に寄与する分子群  $Ca^{2+}$  放出チャンネルであるリアノジン受容体は、細胞膜上の  $Ca^{2+}$  チャンネルと機能共役して開口し、小胞体からの  $Ca^{2+}$  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ンネルが近接することが必須となる。また、TRIC チャン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ンネルとして機能し、小胞体からの効率的な  $Ca^{2+}$  放出を維持している。さらに、生理的な小胞体  $Ca^{2+}$  放出が機能するためには、未同定のイオンチャンネルや  $Ca^{2+}$  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

- Zhao C. et al. Mice lacking the intracellular cation channel TRIC-B have compromised collagen production and impaired bone mineralization. *Sci. Signal.* 9 ra49, 2016.
- Tao S. et al. Facilitated hyperpolarization signaling in vascular smooth muscle overexpressing TRIC-A channels. *J. Biol. Chem.* 288, 15581-15589, 2013.
- Kakizawa S. et al. Nitric oxide-induced calcium release via ryanodine receptors regulates neuronal function. *EMBO J.* 31, 417-428, 2012.

## ヒトレトロウイルス学

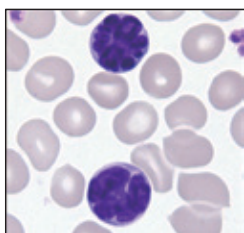
講師：安永 純一郎 助教：志村 和也



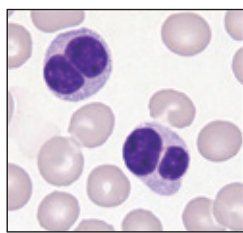
## 研究概要

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。



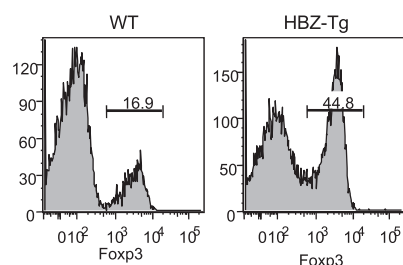
Acute ATL



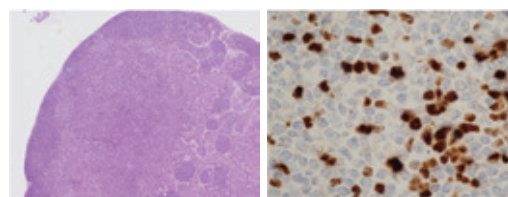
Chronic ATL

ATL細胞は過分分化した核を有する。

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HBZと結合する複数の宿主因子に関して、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-cell lymphoma (HE)

T-cell lymphoma (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患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。

## 主要論文

- Mahgoub M, Yasunaga JI, Iwami S, Nakaoka S, Koizumi Y, Shimura K, and Matsuoka M. Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018. doi: 10.1073/pnas.1715724115.
- Furuta R, Yasunaga JI, Miura M, Sugata K, Saito A, Akari H, Ueno T, Takenouchi N, Fujisawa JI, Koh KR, Higuchi Y, Mahgoub M, Shimizu M, Matsuda F, Melamed A, Bangham CR, Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type 1 infects multiple lineage hematopoietic cells in vivo. *PLoS Pathog*, 13(11):e1006722, 2017.
- Kinosada H, Yasunaga JI, Shimura K, Miyazato P, Onishi C, Iyoda T, Inaba K, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP Factor Enhances T-Cell Proliferation by Impeding the Suppressive Signaling of Co-inhibitory Receptors. *PLoS Pathog*, 13(1):e1006120, 2017.
- Sugata K, Yasunaga JI, Kinosada H, Mitobe Y, Furuta R, Mahgoub M, Onishi C, Nakashima K, Ohshima K, Matsuoka M. HTLV-1 Viral Factor HBZ Induces CCR4 to Promote T-cell Migration and Proliferation. *Cancer Res*, 76:5068-5079, 2016.



# 分子ウイルス学

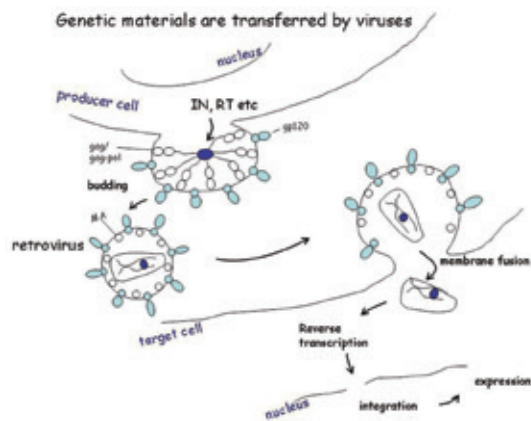
教授：小柳 義夫 助教：中野 雄介



## 研究概要

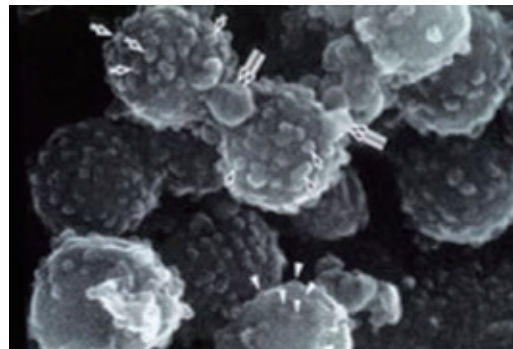
ウイルス研究から多くの生命科学に関する知見が得られ、それを基盤にした治療薬の開発という医学・薬学領域の進歩はめざましい。そこで私たちの研究室では生命そのものを理解する研究からヒトを救う研究まで幅広く研究活動を行うことを目的としている。以下のテーマについて研究を行い国際的な場で活躍できるように指導する。

1) ウイルス感染メカニズムの解明：ウイルスは細胞から細胞へと感染する。すなわち、その遺伝子を細胞から細胞へ移動させる（下図）。これは細胞間の分子運搬系でもあり、それぞれの分子がどのように関わるのか解析する。



2) レトロウイルス複製への細胞性因子関与における分子様式解析：ウイルスが増殖するには細胞が必須である。一方、細胞には種特異的にウイルス感染を抑制する因子がレトロウイルス研究から見出されてきた。それらの分子メカニズムには未だに不明な点が多い。特に免疫反応に関与する分子を中心に解析し、免疫学とウイルス学の両者からの理解を深める。

3) エイズウイルス感染による免疫機構破壊過程と発症メカニズムの解明：エイズウイルスである human immunodeficiency virus (HIV)（下図は T 細胞上の HIV 電子顕微鏡写真）はヒトを免疫不全に陥れる。そのメカニズムはいまだに不明である。このウイルスの免疫担当細胞に対する影響をヒトの細胞を用いた培養系あるいはヒト血液幹細胞を移植したマウス体内において解析し、その発症メカニズムを明らかにする。



4) 新規抗ウイルス療法の開発：抗 HIV 剤開発の進歩はめざましい。しかしながら、個体からの HIV 排除によるエイズ治癒までは至っていない。そのために、最近その進歩が著しいゲノム編集法などの新規の分子治療法の開発を目指す。

## 主要論文

- Sato K, Takeuchi SJ, Misawa N, Izumi T, Kobayashi T, Kimura Y, Iwami S, Takaori-Kondo A, Hu WS, Aihara K, Ito M, An DS, Pathak VK, and Koyanagi Y. APOBEC2 and APOBEC3 potentially promote HIV-1 diversification and evolution in humanized mice. *PLoS Pathog*, 10:e1004453, 2014.
- Ebina H, Misawa, Kanemura Y, and Koyanagi Y. Harnessing the CRISPR/Cas9 system to disrupt latent HIV-1 provirus. *Sci. Rep.* 3 : 2510, 2013.
- Sato, K, Misawa N, Iwami S, Satou Y, Matsuoka M, Ishizaka Y, Ito M, Aihara K, An DS, and Koyanagi Y. HIV-1 Vpr accelerates viral replication during acute infection by exploitation of proliferating CD4<sup>+</sup> T cells *in vivo*. *PLoS Pathog*, 9:e1003812. 2013.

## 感染防御学

教授：竹内 理 助 教：三野 享史、植畑 拓也



## 研究概要

ウイルスや細菌など病原体の感染は、Toll-like receptor (TLR) を始めとした自然免疫受容体により認識され、サイトカイン産生を誘導し、炎症を引き起こします。近年、炎症は感染症だけではなく、自己免疫疾患や癌、メタボリックシンドロームなど様々な疾患と深く関わる事が明らかとなってきています。マクロファージや樹状細胞などにより担われる自然免疫は、サイトカイン産生を介して炎症を引き起こしますが、その活性化と抑制がバランス良く調節されています。本研究分野では、炎症が生体内において制御される分子メカニズムを、特に自然免疫の観点からモデル動物を用いて解析しています。そして、これらの研究を足掛かりに、免疫システムの制御法開発を目指しています。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) RNA を介した免疫制御に関する研究

炎症性サイトカインは、感染に伴いマクロファージ内で、DNA から mRNA が転写され、次に mRNA から蛋白質が翻訳されるというステップで作られますが、mRNA は単に転写で作られるだけでなく、分解されることでその量が厳密に調節されています。我々は、このサイトカイン mRNA の量がどのように制御されているのかを研究してきました。そして、我々は、これまでの研究で、RNA 分解酵素 Regnase-1 (Zc3h12a, Mcpip1) を発見し、この分子がインターロイキン 6 (IL-6) を始めとしたサイトカイン mRNA を分解することで、サイトカイン産生の調節に重要であることを報告してきました。更に、Regnase-1 は、自然免疫細胞だけでなく、T 細胞において *c-Rel*、*OX40*、*IL-2* などの mRNA を分解することで、T 細胞の活性化を抑制する重要な RNA 分解酵素であることを明らかにしました。

また、他の研究グループにより、別の RNA 結合蛋白質 Roquin も炎症性サイトカイン mRNA 分解や自己免疫疾患発症抑制に重要であることが報告されています。しかしながら、Regnase-1 の標的 mRNA の特殊性や作用機構および Regnase-1 と Roquin の制御メカニズムの関係性は分かっていませんでした。我々は、Regnase-1 と Roquin は時空間的に異なる分子機構により共通の mRNA の分解を制御することを明らかにしました (図 1)。すなわち、Regnase-1 と Roquin が共通した mRNA を異なる分子機構により分解することにより、炎症に関連するタンパク質の発現を厳密に制御し

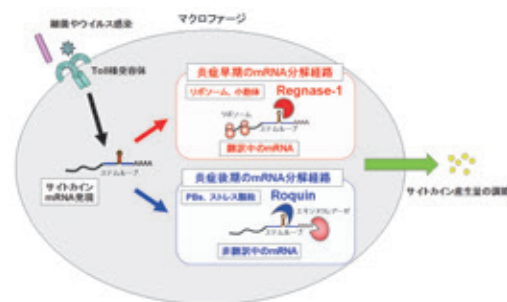


図 1. Regnase-1 と Roquin によるサイトカイン mRNA 分解機構モデル。

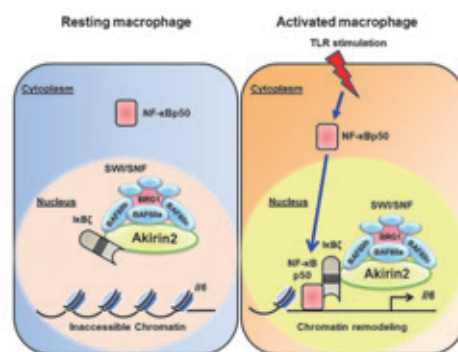
ていることが明らかになりました。

更に、Regnase-1 は免疫制御だけでなく、鉄代謝も制御していることを解明しました。Regnase-1 は *PHD3* mRNA を分解することで、鉄代謝において重要な転写因子である *HIF2 $\alpha$*  を安定化させ、腸管での鉄吸収を促進する役割があることを明らかにしました。

今後、RNA 結合タンパク質による炎症の調節メカニズムに関し、更に解析していくと共に RNA を介した炎症性疾患の制御法の開発にもつなげていきたいと考えています。

## 2) 炎症制御の分子機構に関する研究

マクロファージなどの自然免疫細胞は Toll-like receptor (TLR) をはじめとしたセンサーにより病原体の感染を検知します。病原体を感知した TLR は細胞内のシグナルカスケードを活性化させ、転写因子である NF- $\kappa$ B の核移行と標的であるインターロイキン 6 (*IL-6*) などのサイトカイン遺伝子発現を誘導します。IL-6 の発現には、SWI/SNF 複合体による遺伝子座のクロマチン構造変化が必要とされることも明らかとなっています。我々は、サイトカイン遺伝子発現がどのように制御されているか研究を進めてきました。そして、核タンパク質 Akirin2 のマクロファージにおける機能およびその炎症制御メカニズムに関し解析を行なったところ、Akirin2 は IL-6 などの遺伝子座におけるクロマチン再構成に必須の役割を果たしていることを明らかにしました。Akirin2 は SWI/SNF 複合体と結合し、さらにこれに結合する I $\kappa$ B $\zeta$  が転写因子である NF- $\kappa$ Bp50 サブユニットと結合して大きな複合体を形成することで、クロマチン再構成を制御していることを明らかにしました (図 2)。すなわち、Akirin2 は、NF- $\kappa$ B と SWI/SNF 複合体をつなぐアダプターとして機能することで炎症に関連した遺伝子発現を調節していることが明らかとなりました。また、Akirin2 は自然免疫細胞のみでなく、獲得免疫細胞である B 細胞においても、BCR、TLR、CD40 などの刺激に対する遺伝子発現を、NF- $\kappa$ B の下流で SWI/SNF 複合体を標的遺伝子プロモーターに結合させることにより調節していることを明らかにしました。今後、炎症制御の分子機構に関し、更に解析していくと共に炎症性疾患の治療法の開発にもつなげていきたいと考えています。

図 2. Akirin2 による *IL6* 遺伝子発現調節モデル。

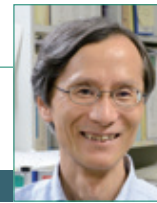
## 主要論文

- Yoshinaga, M. *et al.* (2017). Regnase-1 maintains iron homeostasis via the degradation of transferrin receptor 1 and prolyl hydroxylase domain-containing protein 3 mRNAs. **Cell Reports** 19, 1614-1630.
- Mino, T. *et al.* (2015). Regnase-1 and Roquin Regulate a Common Element in Inflammatory mRNAs by Spatiotemporally Distinct Mechanisms. **Cell** 161, 1058-1073.
- Tartey, S. *et al.* (2014). Akirin2 is critical for inducing inflammatory genes by bridging I $\kappa$ B $\zeta$  and the SWI/SNF complex. **EMBO J.** 33, 2332-2348.
- Uehata, T. *et al.* (2013). Malt1-Induced Cleavage of Regnase-1 in CD4+ Helper T Cells Regulates Immune Activation. **Cell** 153, 1036-1049.
- Matsushita, K. *et al.* (2009). Zc3h12a is an RNase essential for controlling immune responses by regulating mRNA decay. **Nature** 458, 1185-1190.



## 免疫制御学

教授：生田 宏一 助教：原 崇裕、崔 広為

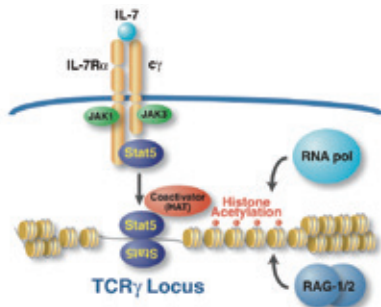


## 研究概要

免疫系は、宿主と病原微生物の激しい生存競争を経て進化した結果、私たちの想像をはるかにこえた巧妙な制御機構をそなえています。サイトカインはこの免疫系をコントロールする重要な分子の一つです。免疫制御学分野では、このサイトカインによる免疫系の生成と免疫応答の制御機構を明らかにすることを目差しています。現在、免疫システムの構築と応答の制御機構ならびに免疫疾患の病態について、インターロイキン7 (IL-7) などのサイトカインをキーワードに以下のような研究を行っています。

## 1) 免疫系細胞における IL-7 レセプター (IL-7R) の分化シグナル

IL-7R は、リンパ球の初期分化、成熟 T 細胞の維持、ならびにリンパ器官の形成に重要な働きをしています。これまで、当研究分野では、IL-7R により活性化される転写因子 STAT5 が T 細胞抗原受容体 (TCR)  $\gamma$  鎖遺伝子に結合し、ヒストン・アセチル化を誘導することで、クロマチンを開いた状態にし、TCR $\gamma$  鎖遺伝子の DNA 組換えを誘導することを明らかにしました (図 1)。さらに、IL-7R からのシグナルによって T 細胞の活性化が促進されることから、細胞内代謝調節への影響の観点から解析を行っています。

図 1 IL-7R と STAT5 による TCR $\gamma$  鎖遺伝子の DNA 組換え誘導機構

## 2) IL-7R の発現制御機構とその機能

IL-7R の発現は、リンパ球の分化段階特異的に厳密に制御されており、リンパ球の分化や免疫応答をコントロールしています。当研究分野ではこの IL-7R の発現制御機構を解析してきました。まず、IL-7R 遺伝子プロモーターの上流に高度に保存された DNA 領域が存在し、グルココルチコイド受容体 (GR) や NF- $\kappa$ B などの転写因子の結合配列があります。この領域を欠失したマウスでは、グルココルチコイドや TNF- $\alpha$  (NF- $\kappa$ B を活性化する) の刺激による IL-7R の発現上昇がみられなくなることから、この領域が当該遺伝子座のエンハンサーであることを証明しました。

一方、グルココルチコイドは抗炎症作用や免疫抑制効果で知られています。そのグルココルチコイドが、T 細胞の生存や増殖を促す IL-7R を誘導することは、大きな矛盾であります。当研究分野では、さまざまな変異マウスを用いて、体内濃度が日内変動するグルココルチコイドにより、T 細胞の IL-7R とケモカイン受容体 CXCR4 の発現量が夜間に上昇し昼間に低下すること、その日内変動が昼間に血中に留まり夜間にリンパ組織に集まる T

細胞の体内分布の日内変動を引き起こしていることを示しました。さらに、T 細胞が夜間にリンパ組織に集まることで細胞がより効率的に活性化され、強い免疫応答が引き起こされていました。以上の結果から、グルココルチコイドが、T 細胞の循環と応答の日内変動を制御することで、免疫機能を高める働きをもつことが明らかになりました (図 2)。さらに、性ステロイドホルモンが免疫系の性差をコントロールしている機構も解析しています。



図 2 グルココルチコイドによる T 細胞機能の概日制御

## 3) IL-7 および IL-15 産生細胞の可視化と局所機能

リンパ器官はリンパ球とストローマ細胞から構成されており、ストローマ細胞はリンパ球の分化・維持・応答を支持しています。IL-7 と IL-15 は近縁のサイトカインであり、さまざまなストローマ細胞が産生します。当研究分野では、IL-7 と IL-15 の産生細胞を蛍光タンパク質にて可視化したマウスを作製し、産生細胞とその局在を明らかにしました (図 3)。

さらに、IL-7 と IL-15 それぞれの細胞特異的のノックアウトマウスを用いて、それぞれの器官の各ストローマ細胞が産生するサイトカインがどのような機能を持つのかを解析しています。これまでに、胸腺上皮細胞が産生する IL-7 が胸腺内 T 細胞分化に重要であること、肝細胞が産生する IL-7 が肝臓内の NKT 細胞と T 細胞の維持に重要な働きをしていることを示しました。現在、骨髄において NK 細胞や自然リンパ球の分化を支えるストローマ細胞の解析を進めています。このように局所における機能を解析することで、サイトカインを産生する微小環境の実態を明らかにします。

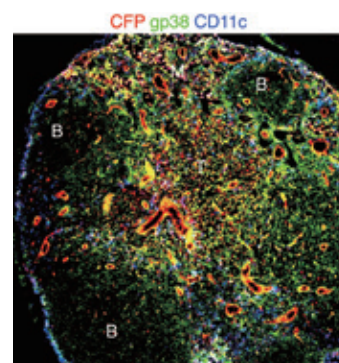


図 3 IL-15-CFP マウスのリンパ節における IL-15 産生細胞 CFP (IL-15), GP38 (ストローマ細胞), CD11C (樹状細胞), B (B 細胞領域), T (T 細胞領域), M (髄質)。

## 主要論文

- Shimba A, et al. Glucocorticoids drive diurnal oscillations in T cell distribution and responses by inducing interleukin-7 receptor and CXCR4. *Immunity*, **48**, 286-298, 2018.
- Gomes AC, et al. Hematopoietic stem cell niches produce lineage-instructive signals to control multipotent progenitor differentiation. *Immunity*, **45**, 1219-1231, 2016.
- Abe A, et al. An enhancer of the IL-7 receptor  $\alpha$ -chain locus controls IL-7 receptor expression and maintenance of peripheral T cells. *J Immunol*, **195**, 3129-3138, 2015.
- Wagatsuma K, et al. STAT5 orchestrates local epigenetic changes for chromatin accessibility and rearrangements by direct binding to the TCR $\gamma$  locus. *J Immunol*, **195**, 1804-1814, 2015.

## 遺伝子薬学

講師：三宅 歩



## 研究概要

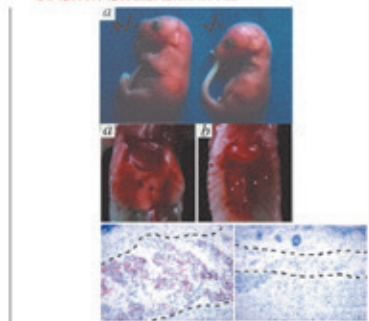
生体では、多種多様な細胞が相互に作用しあい、その結果として組織形成が進行します。この細胞間の相互作用を担うのは細胞外分泌分子です。従って、組織形成において、細胞外分泌因子は非常に重要な役割を果たしています。遺伝子薬学分野では、この細胞外分泌因子に着目し、逆遺伝学的手法により組織形成のしくみの解明を試みています。逆遺伝学では、まず機能不明な新規遺伝子を同定し、その中から組織形成に関わると予想される遺伝子を見つけます。そして、その遺伝子の機能解明を通じて組織形成のしくみを明らかにしていきます。我々の研究により得られる知見は、基礎生命科学の発展に貢献するのみではなく、再生医療などの医薬への応用も期待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

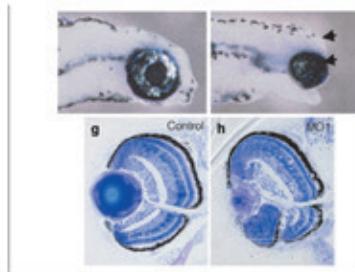
要であることを明らかにしました。また培養細胞を用い、Fgf20 がドーパミン産生神経細胞分化促進、保護活性をもつことを明らかにしました。従って、Fgf20 は、ドーパミン産生神経細胞の脱落に起因するパーキンソン病などの予防、治療への応用が期待されます。さらに、遺伝子機能抑制ゼブラフィッシュ胚の解析から、Fgf19 が前脳と眼の形成に、Fgf21 が赤血球の形成に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。特に Fgf21 は、従来造血因子として利用されているエリスロポエチンとは異なる作用機序により赤血球形成を促進していることから、創薬への応用が期待されます。現在も引き続き、遺伝子欠損マウス、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



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バスターニングの異常が観察される (下段)。

## 主要論文

- Miyake *et al.*, Brorin is required for neurogenesis, gliogenesis, and commissural axon guidance in the zebrafish forebrain. *PLoS One* **12**: e0176036, 2017
- Miyake *et al.*, Fgf16 is required for specification of GABAergic neurons and oligodendrocytes in the zebrafish forebrain. *PLoS One* **9**, e110836, 2014.
- Miyake *et al.*, Fgf22 regulated by Fgf3/Fgf8 signaling is required for zebrafish midbrain development. *Biol. Open* **2**, 515, 2013.



# 生理活性制御学

教授：井垣 達吏 准教授：大澤 志津江 助教：榎本 将人  
特定助教：谷口 喜一郎



## 研究概要

近年の分子細胞生物学の発展により、細胞の多様な振る舞いを分子レベルで説明できるようになってきたが、個々の細胞挙動がどのように相互連絡して「細胞集団としての機能」が生み出され、多細胞生命システムが構築されるのか、その仕組みはほとんど分かっていない。当研究室では、細胞同士の「競争」と「協調」という現象に着目してその分子機構を解析することで、器官発生や組織恒常性維持を支える細胞間コミュニケーションの基本原則、老化のメカニズム、さらにはその破綻によって引き起こされるがんの発生・悪性化機構の解明を目指している。

細胞間コミュニケーション機構を生体レベルで解明するために、その解析に最も効果的なショウジョウバエをモデル生物として用いている。ショウジョウバエの大きなアドバンテージである遺伝学的解析、イメージング解析、および分子細胞生物学の解析技術を駆使するとともに、ショウジョウバエで明らかになった基本原理を哺乳動物細胞系に適用して解析することで、その普遍性の解明を目指している。

1) 「細胞競争」の分子機構とその生理的役割に関する研究  
生態系で見られるような生物個体間の生存競争に類似の現象が、多細胞生物を構成する細胞間のレベルにも存在することが近年明らかとなり、「細胞競争 (cell competition)」と名付けられた。すなわち細胞競争とは、同種の細胞間で相対的に「適応度」の高い細胞 (winner) が低い細胞 (loser) を積極的に集団から排除する現象であるが、その分子メカニズムはいまだ不明な点が多い。細胞競争の役割としては、組織に生じた異常細胞の排除、幹細胞ニッチにおける優良幹細胞の選別、がん細胞による周辺組織の駆逐など様々な生命現象が示唆されているが、その生理的意義についてもいまだ不明な点が多い。私たちの研究室では、様々な細胞競争モデル系を確立し、細胞競争の分子機構とその生理的役割、さらにはがんを始めとする種々の病態における細胞競争の役割と分子機構の解析を進めている。

ヒトのがんのほとんどは上皮由来である。上皮由来がんの発生・進展には、上皮細胞の頂底軸方向の極性 (apico-basal 極性) の崩壊が深く関与すると考えられている。私たちは、極性が崩壊したがん原性細胞がその

周囲を正常細胞に囲まれると細胞競争の「loser」となって上皮組織から積極的に排除されることを見だし、そのメカニズムを解析してきた。このことは、細胞競争が細胞間コミュニケーションを介した「組織内在性のがん抑制機構」を担っていることを意味している。私たちは、極性崩壊以外にも様々な細胞変化や突然変異によって細胞競争が引き起こされることを見だし、その分子機構の解析を進めている。また、実際に細胞競争が生体内で「いつ」「どこで」「どのようなメカニズムで」引き起こされ、発生過程における器官構築や老化、がんをはじめとする種々の病態発現に貢献しているのかを解析するとともに、理論家との共同研究を通じて細胞競争数理モデルを構築し、細胞間コミュニケーションを介した動的な恒常性維持システムの普遍法則の解明を目指している。

## 2) 細胞間コミュニケーションを介したがんの発生・悪性化機構に関する研究

がんの発生・進展過程において、がん細胞を取り巻く微小環境が重要な役割を果たすことが近年分かってきた。しかし、がん微小環境の構築機構やそれによる腫瘍悪性化機構はいまだ不明な点が多い。私たちは、ショウジョウバエ腫瘍形成・悪性化モデルを確立し、細胞間コミュニケーションを介したがんの発生・悪性化機構の生体レベルでの解析を進めてきた。これまでに、がん遺伝子 Ras の活性化とミトコンドリアの機能障害を同時に起こした変異細胞が炎症性サイトカイン Upd (IL-6 ホモログ) を産生・分泌し、その周辺の良性腫瘍を Hippo 経路依存的に悪性化することを明らかにしてきた。また、この変異細胞が細胞老化を起こし、SASP を介してがん悪性化を促進することを見だし、その機構を明らかにした。さらに、がん遺伝子 Src を活性化した変異細胞が Hippo 経路を介して周辺細胞の過剰な増殖を引き起こすことも見出した。これらの解析系を利用して、細胞同士の「協調」による腫瘍悪性化の基本原則を遺伝学的に解析するとともに、異なるがん遺伝子を活性化した細胞同士の相互作用を解析するための新たなショウジョウバエモデルを構築し、その解析を進めている。さらに、ショウジョウバエで得られた知見を哺乳類培養細胞系で解析し、細胞間コミュニケーションを介した腫瘍形成・悪性化機構の普遍法則の解明を目指している。

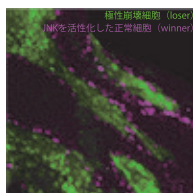


図1 上皮組織で起こる細胞競争



図2 ショウジョウバエ脳に浸潤・転移する腫瘍

## 主要論文

- Yamamoto *et al.*,  
The ligand Sas and its receptor PTP10D drive tumour-suppressive cell competition”  
*Nature*, 542, 246-250 (2017)
- Vaughn and Igaki  
Slit-Robo repulsive signaling extrudes tumorigenic cells from epithelia”  
*Developmental Cell*, 39, 683-695 (2016)
- Nakamura *et al.*,  
Mitochondrial defects trigger proliferation of neighbouring cells via a senescence-associated secretory phenotype in *Drosophila*  
*Nature Communications* 5, 5264 (2014)
- Ohsawa *et al.*,  
Mitochondrial defect drives non-autonomous tumour progression through Hippo signalling in *Drosophila*.  
*Nature*, 490, 547-551 (2012)
- Ohsawa *et al.*,  
Elimination of oncogenic neighbors by JNK-mediated engulfment in *Drosophila*.  
*Developmental Cell* 20, 315-328 (2011)

## 生体情報制御学

教授：中山 和久 准教授：申 恵媛 助教：加藤 洋平



## 研究概要

## 1) 細胞内メンブレントラフィックと繊毛内タンパク質輸送に関する研究：

約 60 兆個 (37 兆個という説もあります) の細胞からなる私たちヒトの体が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。細胞内には様々なオルガネラが存在しており (図 2)、細胞膜に加えてオルガネラは脂質二重層からなる生体膜によって仕切られて、固有の機能を担っています。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。私たちは膜で囲まれた構造体によって媒介される輸送システム (メンブレントラフィック) について研究をしています。

私たちは、一次繊毛というオルガネラ内でのタンパク質輸送機構の解明に取り組んでいます。一次繊毛には外部シグナルを受容する多くの受容体が局在していることから、「細胞のアンテナ」と呼ばれています。繊毛のタンパク質輸送が異常になると、細胞のアンテナとしての機能が果たせなくなり、「繊毛病」と総称される多様な遺伝性疾患が引き起こされます。

一次繊毛内には微小管からできた軸糸という構造があり、繊毛内タンパク質輸送複合体 (IFT 複合体) がモータータンパク質のキネシンとダイニンを使って順行輸送と逆行輸送を行っています (図 1)。IFT 複合体は 20 種類以上のサブユニットから成る非常に複雑な分子機械です。私たちは、IFT 複合体の構築様式、各サブユニットの役割分担、積み荷タンパク質の認識機構、順行輸送と逆行輸送の制御機構などの問題を解決し、繊毛病の原因解明をめざしています。

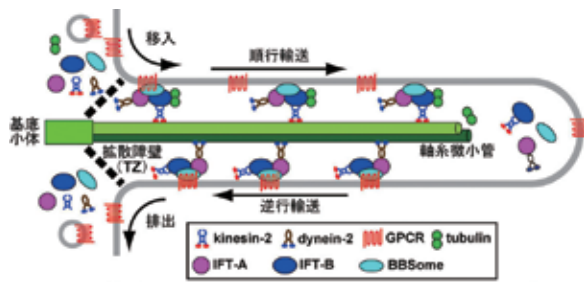


図 1 IFT 複合体による繊毛内タンパク質輸送

## 2) 生体膜の脂質動態制御による細胞機能調節に関する研究：

生体膜の脂質二重層の間では、リン脂質組成の非対称性が存在しています。例えば、細胞膜の外葉には PC や SM が多く、内葉には PS、PE、PI が豊富に存在しています (図 2)。非対称な脂質分布の動的恒常性は、リン脂質を細胞外側から細胞質側に移動させるフリッパーゼ (赤)、その反対に移動させるフロッパーゼ (青)、および両方向にかき混ぜるスクランブラーゼによって調節されています (図 2)。二重層間のリン脂質組成の時空間的变化は、血液凝固、免疫反応、アポトーシス (細胞死の一種) を起こした細胞の除去、筋細胞の融合、細胞分裂、細胞運動、精子の受精能獲得、メンブレントラフィックなどに関わることが示唆されていますが、詳細な調節機構はわかっていません。私たちは、様々な細胞機能 (メンブレントラフィック、細胞運動、細胞極性形成など) におけるフリッパーゼ (P4-ATPase) の役割の解明をめざしています。さらに、P4-ATPase の変異は遺伝性疾患などの原因になることから、脂質動態制御の観点からの疾患発症機構の解明をめざしています。

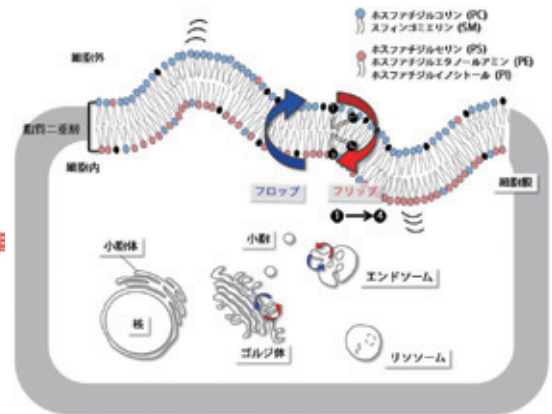


図 2 生体膜の非対称性の調節

## 主要論文

- Funabashi, T. et al., Interaction of heterotrimeric kinesin-II with IFT-B-connecting tetramer is crucial for ciliogenesis. *J. Cell Biol.*, **217**, 2867-2876, 2018
- Hamada, Y. et al., Interaction of WDR60 intermediate chain with TCTEX1D2 light chain of the dynein-2 complex is crucial for ciliary protein trafficking. *Mol. Biol. Cell*, **29**, 1628-1639, 2018
- Takahara, M. et al., Ciliopathy-associated mutations of IFT122 impair ciliary protein trafficking but not ciliogenesis. *Hum. Mol. Genet.*, **27**, 516-528, 2018
- Takada, N. et al., Phospholipid-flipping activity of P4-ATPase drives membrane curvature. *EMBO J.* **37**, e97705, 2018.
- Takatsu, H. et al., ATP11C, a phospholipid flippase, is endocytosed and downregulated by Ca<sup>2+</sup>-mediated protein kinase C (PKC) activation. *Nat. Commun.* **8**, 1423, 2017.



# 神経機能制御学

教授：根岸 学 准教授：加藤 裕教



## 研究概要

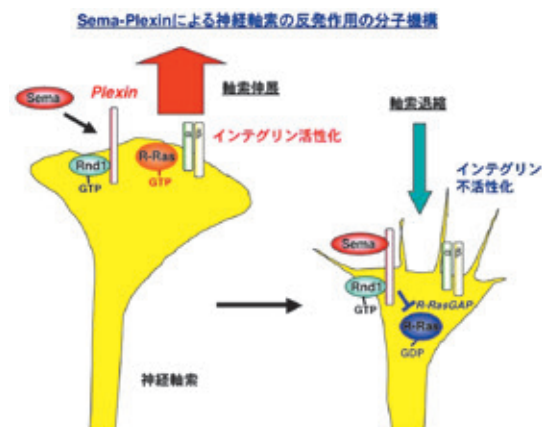
生命体は自分を取り巻く環境世界の様々な情報を知覚し、それらの情報を処理して外界環境に応答する。この生命体の情報処理機能、すなわち認知、記憶、思考、情動、運動などの高次機能に脳は中心的な役割を果たしている。神経細胞は特異な極性を持つ細胞で、その特徴的な構造である神経突起を介して互いに接着し、複雑なネットワークを形成し、高次脳機能の発現を可能にしている。神経突起形成の機構を明らかにすることは、脳機能の基本構造を知る上で極めて重要なことと考えている。私たちは、特に低分子量 G 蛋白質、Rho ファミリーや Ras ファミリーがこの神経突起形成に重要な役割を果たしていると考え、その機能を解析しています。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ます。

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、中枢神経系に主要に発現しているが、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、細胞膜の伸展を促進する 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展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展を抑制し、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 講師：今西 未来 助教：河野 健一



## 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、これらを明らかとすることによって、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。

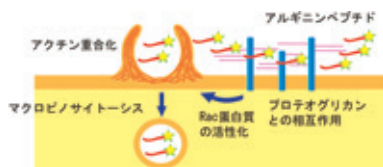
アルギニンペプチドを用いた細胞内への効率的な取り込みを説明する機序として、現在までに様々な説が提唱されてきています。私たちは、最近、アルギニンペプチドと細胞表面のプロテオグリカンの相互作用が細胞内のRac蛋白質を活性化し、アクチン蛋白質の重合化とマクロピノサイトーシスを誘導することを見いだしました。この結果は、細胞表面のプロテオグリカンとの相互作用によって「細胞表面へ濃縮されたアルギニンペプチド」が、「マクロピノサイトーシスによる細胞内への積極的な取り込みを誘導」することで、アルギニンペプチドの効率的細胞移行が行われることを示唆しています(図)。

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) 人工転写因子による概日リズムの調節：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。亜鉛フィンガーやTALEは、転写因子のDNA配列選択的な結合を担う代表的な蛋白質構造モチーフです。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やTALE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やTALE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) 人工受容体型チャンネル蛋白質の設計：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ン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面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

- Kawaguchi et al. Syndecan-4 Is a receptor for clathrin-mediated endocytosis of arginine-rich cell-penetrating peptides. *Bioconjug Chem* **27**, 1119, 2016.
- Azusa et al. Controlling leucine-zipper partner recognition in cells through modification of a-g interactions. *Chem Commun* **50**, 6364, 2014.
- Tsuji et al. Creating a TALE protein with unbiased 5'-T binding. *Biochem Biophys Res Commun* **441**, 262, 2013.



# 薬品動態制御学

講師：樋口 ゆり子



## 研究概要

薬物は、生体内において非特異的に分布するため、治療効果を高め、副作用を抑えるためには、薬物の体内動態を最適化する必要があります。このような、薬物治療の最適化を目的とした投与技術に関する概念をドラッグデリバリーシステム（DDS: Drug Delivery System）と呼びます。近年、低分子化合物、タンパク質、核酸、細胞など、治療に用いられる薬物は多様化しています。したがって、DDS 開発においては、治療に用いる薬物の物性、治療メカニズムなどの薬物側の特徴、および、対象疾患における治療標的組織の構造、細胞機能などの生体側の特徴の両側面から合理的に設計する必要があります。さらに、新しい薬物や薬物送達技術の特徴に合わせ、新しい分析技術を駆使して、体内動態、治療効果の評価法を開発する必要があります。このような背景のもと、薬品動態制御学分野では、以下のような研究に取り組んでいます。

### 1) 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

薬物を治療標的組織・細胞に送達するためのキャリアとして、脂質、合成高分子ポリマー、生体由来高分子などで構成されるナノ微粒子の利用が有効です。私たちは、薬物の構造、分子量、脂溶性・水溶性などの物性に合わせて、ナノ微粒子への薬物封入率の向上、生体内における薬物保持および放出の制御、を目的に、ナノ微粒子の構成分子の選択、薬物封入法の最適化を行っています。また、標的組織・細胞への選択的送達を実現するために、糖鎖とその認識レセプター、抗体と抗原などの特異的な生体分子の認識機構を利用して、リガンド分子として糖鎖または抗体を修飾したキャリアを開発し、治療効果の増強をこころみています。さらに、抗体医薬などの中分子医薬のための DDS 開発も行っています。

### 2) ナノ製剤の物性 / 薬効 / 毒性相関の分子機構解明と評価技術の開発

DDS 開発において、薬物およびキャリアによる副作用を軽減させる製剤設計が重要です。私たちは、これまでもナノ製剤の毒性の評価を行ってきましたが、特定

の分子に着目した毒性評価にとどまっていた。近年、LS/MS/MS による高感度で網羅的なタンパク質発現変動の検出が可能になり、私たちも、本手法を用いて、ナノ製剤の毒性マーカーの探索を行っています。とりわけ、代謝を担う臓器である肝臓に着目し、ナノ製剤を添加した培養肝細胞およびナノ製剤を投与したマウスの肝臓におけるタンパク質発現の変動ならびにリン酸化タンパク質の発現量の変動を評価し、パスウェイ解析を行い、マーカー分子を同定します。さらに、治療が長期に渡る場合を想定し、単回投与と複数回投与した場合のタンパク質発現の変動を比較し、複数回投与の場合に生じる毒性のメカニズムを分析しています。

### 3) ドラッグデリバリーシステム技術を活用した細胞製剤化に関する研究

近年、間葉系幹細胞の製剤が日本でも販売されるようになりました。細胞は、従来の低分子化合物、高分子化合物や核酸を用いた薬物とは、全く異なる性質を有していますが、従来の薬物と同様に治療標的組織へ送達する DDS の概念は有効であると考えます。私たちは、これまで培ってきた知識と技術を応用し、間葉系幹細胞の体内動態制御法を開発しています。まずは、治療標的細胞との細胞間接着を増強することを目的に、PEG 脂質にリガンド分子を結合させ、その結合体を含む培地で細胞を培養することにより、細胞膜表面にリガンド分子を修飾する方法を開発しています。さらに、生体内の環境に応答して細胞の機能を変化させることで、治療標的部位選択的に治療効果を発現する細胞の作製も行っています。

## 主要論文

- C. Chantarasrivong et al., Synthesis and functional characterization of novel sialyl LewisX mimic-decorated liposomes for E-selectin-mediated targeting to inflamed endothelial cells. *Mol Pharm.* 14(5), 1528-1537, 2017.
- T. Ohta et al., In vitro cellular gene delivery employing a novel composite material of single-walled carbon nanotubes associated with designed peptides with pegylation. *J Pharm Sci.* 106(3), 792-802, 2017.
- R. Abdalkader et al., The development of mechanically formed stable nanobubbles intended for sonoporation-mediated gene transfection. *Drug Deliv.* 24(1), 320-327, 2017



## 薬品作用解析学

客員教授：久米 利明



## 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。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。さらにドーパミンニューロンを中心に神経再生を目指した研究も進めています。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・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) 神経変性疾患の病態形成機構の解明およびその予防・治療薬開発に関する研究

アルツハイマー病の発症においてアミロイドβタンパク質 (Aβ) が重要な役割を果たしているという「アミロイド仮説」が認知されていますが、その毒性発現メカニズムについては未だ不明な点が多く残されています。本研究では、Aβの立体構造のうち神経毒性を発現しやすい「毒性コンホマー」に注目し、in vitro 実験系における神経細胞毒性ならびに酸化ストレスにおける、Aβの毒性コンホマーの役割を調べました。Aβの毒性コンホマーは Glu22 付近で「毒性ターン構造」を取ることで、Glu22 をターン形成しやすい E22P-Aβ あるいはターンを形成しにくい E22V-Aβ を用いました。これらを用いた検討により、Aβの神経細胞毒性ならびに酸化ストレス誘導において、Glu22 付近でターン構造を取る毒性コンホマーは重要な役割を果たしていることが強く示唆されました。現在、in vivo における Aβ毒性コンホマーの作用検討などアルツハイマー病の発症メカニズムの解明に向けた研究を進めています。

## 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ニコチンを長時間投与することでグルタミン酸神経毒性や Aβ 毒性に対して保護作用を発現すること、さらにドネベ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。

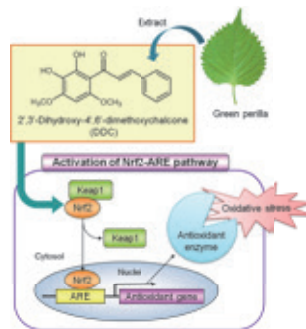
## 3) 食品由来化合物による神経保護に関する研究

神経変性疾患を克服するためには、発症の段階ではす

でニューロン死が起こっていることから、予防医学的な観点からの対応が必要です。さらに、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、薬物治療のみだけでなく神経保護効果をもつ食品を補助的に用いることにより、進行の緩徐化を図ることも重要になると考えられます。当研究室では、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った食品由来化合物を探索し、解析しています。これまでに、青ジソから新規機能性成分として DDC の単離に成功し、DDC は細胞内の抗酸化酵素を誘導することを明らかにしました。現在、青ジソを含めたいくつかの食品素材由来の化合物による神経保護作用について研究を進めています。

## 4) ドパミンニューロンの生存および再生に関する研究

中脳黒質ドーパミンニューロンが選択的に変性・脱落するパーキンソン病において、我々は、ドーパミンニューロンが不安定で自動酸化を起こすドーパミンを神経伝達物質として含有するため、他のニューロンより脆弱であることを報告しました。そこで、ドーパミンの異常な酸化を制御する化合物をドーパミン神経保護薬の候補として探索しています。また、パーキンソン病では、細胞におけるタンパク質品質管理の不全が示唆されています。細胞内のタンパク質分解に関わるプロテアソームやオートファジーがドーパミンニューロン死に与える影響を解析し、新たな神経保護メカニズムを検討しています。さらに、失われた黒質線条体ドーパミン神経投射の再生を目指した研究も進めています。ドーパミンニューロンが線条体に軸索を伸展させ神経支配するメカニズムを独自の実験手法で検討しています。本研究から得られる知見は、幹細胞から分化したドーパミンニューロンの細胞移植療法に応用できるのではないかと考えています。



青ジソ由来化合物 DDC の細胞保護作用機序の模式図

青ジソから新規機能性成分として DDC を抽出・単離した。DDC は、生体内抗酸化システムである Nrf2-

ARE 経路を活性化する。転写因子である Nrf2 は核内移行し、抗酸化遺伝子のプロモーター領域に存在する抗酸化応答配列 (ARE) に結合することで、抗酸化酵素を発現誘導する。DDC を処置した細胞に酸化ストレスに対して抵抗性を獲得する。

## 主要論文

- Izuo et al., A Toxic Conformer of Aβ42 with a Turn at 22-23 is a Novel Therapeutic Target for Alzheimer's Disease. *Sci Rep.* **7**, 11811, 2017
- Okuda et al., PE859, A Novel Curcumin Derivative, Inhibits Amyloid-β and Tau Aggregation, and Ameliorates Cognitive Dysfunction in Senescence-Accelerated Mouse Prone 8. *J Alzheimers Dis.* **59**, 313, 2017
- Izumi et al., Integrin α5β1 expression on dopaminergic neurons is involved in dopaminergic neurite outgrowth on striatal neurons. *Sci Rep.* **7**, 42111, 2017
- Murakami et al., Monoclonal antibody with conformational specificity for a toxic conformer of amyloid β42 and its application toward the Alzheimer's disease diagnosis. *Sci Rep.* **6**, 29038, 2016

## 臨床薬学教育

准教授：米澤 淳



## 研究概要

これまでに多くの医薬品が開発され、薬物治療の発展に大きく貢献してきました。他方で、日本の医療は、高齢化、医療費の高騰、疾患や医薬品の複雑化、難病・希少疾患の増加など様々な課題を抱えています。近年、遺伝子情報、生活環境やライフスタイルにおける個々人の違いを考慮して疾病予防や治療を行う“Precision Medicine”が注目されています。臨床薬学教育分野では、実臨床の薬物治療で発見される課題を解決するための科学的基盤を構築するリバース・トランスレーショナルリサーチと、基礎的研究成果に基づいて新しい薬物治療を開発するトランスレーショナルリサーチを推進し、それぞれの患者に最適な医療を実現する個別化治療の開発を目指しています（図1）。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。

## 1) 抗体医薬の個別化療法を目指した臨床薬理学的研究

薬物治療における抗体医薬の重要性が近年に高まっています。他方、抗体医薬は50種類程度しか承認・販売されていないにもかかわらず、2014年医薬品売上高TOP10の半数を占めるなど、医療経済学的な点が社会問題となっています。すなわち、臨床効果を予測するバイオマーカーを開発し、個別化医療を実現することが急務となっています。

我々は、TOF-MSを用いた抗体医薬の構造解析法を確立するとともに、Flow Cytometryや次世代Flow CytometryであるCyTOFを用いた免疫細胞活性化マーカーの革新的評価手技を用いて、薬物動態（PK）および薬力学（PD）解析による個別化療法の開発を行っています（図2）。細胞や動物実験だけでなく、京都大学医学部附属病院の診療科との共同研究より臨床研究も鋭意進めています。さらに、抗体医薬の効果を増強する医薬品を探索するにドラッグ・リポジショニングにもチャレンジしています。本研究成果は、抗体医薬の適正使用に繋がるとともに、医療費抑制やバイオ後続品等の抗体医薬の開発促進にも貢献するものと考えています。

## 2) トランスポータを対象とした薬物動態学および薬理学研究

## 2-1) 薬物の副作用発現に関わる腎有機カチオントランスポータの関与

薬物の副作用は薬力学的な要因だけでなく、薬物動態学的要因にも起因します。我々は腎臓の有機カチオントランスポータOCT2（取込型）とMATE（排出型）に着目して研究を行ってきました。その成果として、MATEファミリーに属するヒト腎特異的トランスポータMATE2-Kの同定に成功しました。また、シスプラチンの腎特異的毒性発現やメトホルミンによる乳酸アシドーシス誘発に、OCTの発現分布と基質認識特性、ならび

にMATEの機能変化が重要な因子となることを明示してきました。これらトランスポータが寄与する副作用発現のメカニズム解明は、様々な病態の患者における薬剤選択に有用な情報になるとともに、創薬における副作用回避法の立案にも繋がると考えています。

## 2-2) 新規リボフラビントランスポータRFVTの同定と希少疾患BVVLSの病態解明

我々は哺乳類で初めてのリボフラビントランスポータRFVT1（旧名称RFT1）およびRFVT2（旧名称RFT3）の同定に成功してきました。また、海外との共同研究により本遺伝子欠損により、希少疾患であるBrown-Vialetto-Van Laere syndrome (BVVLS)を発症することを見出しました。BVVLSは筋緊張低下や呼吸不全を引き起こす疾患であるが、そのメカニズムの詳細は不明でした。症例で見つかった遺伝子変異の機能解析や動物実験を実施することで、RFVT2欠損では血中リボフラビン濃度が不変、RFVT3欠損ではリボフラビン濃度低下を来し、重症度の異なるBVVLSの病態を呈することを明らかにしました。この研究成果に基づき、それぞれの遺伝子疾患がBVVLS2 (OMIM# 614707)、BVVLS1 (OMIM# 211530)として、ヒトの遺伝性疾患データベースOMIMに登録されました。現在、ノックアウトマウスを作製してBVVLSの病態解明と治療法の開発を進めています。



図1 医薬品の体内動態と薬効・毒性に関する基礎と臨床

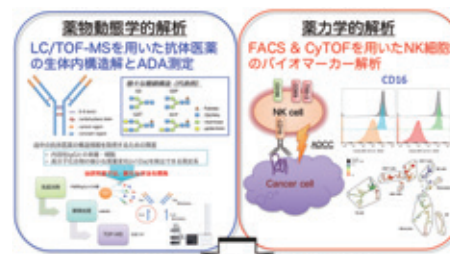


図2 個別化療法を目指した抗体医薬の臨床薬理学的研究

## 主要論文

- Yoshimatsu H, Yonezawa A, Yamanishi K, Yao Y, Sugano K, Nakagawa S, Imai S, Omura T, Nakagawa T, Yano I, Masuda S, Inui K, Matsubara K. Disruption of Slc52a3 gene causes neonatal lethality with riboflavin deficiency in mice. *Sci Rep* 6:27557, 2016
- Yonezawa A, Duft S, Chester C, Kim J, Kohrt HE. Boosting Cancer Immunotherapy with Anti-CD137 Antibody Therapy. *Clin Cancer Res* 21:3113-3120, 2015
- Yoshimura K, Yano I, Kawanishi M, Nakagawa S, Yonezawa A, Matsubara K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid in Nagase analbuminemic rats: Evaluation of protein binding effects using the modeling and simulation approach. *Drug Metab Pharmacokin* 30:441-448, 2015



## 病態機能分析学

教授：小野 正博 助 教：渡邊 裕之



## 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、光量子技術を用いることにより、生きて機能している状態の生体（インビボ）を対象として、インビボ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／病態機能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多様な反応を起こし、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、多くの分子が互いに関連して常に変化している生体の場合には、従来の解析に加え、新たにインビボでの分子反応の空間的・時間的な解析が必要です。そこで、様々な生体機能を対象として、放射線、光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、神経変性疾患、腫瘍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、アルツハイマー病で起こるβアミロイドタンパク質(Aβ)およびタウタンパク質の凝集・蓄積過程の分子イメージング(図1)、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、神経伝達物質や薬物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放射性分子プローブを開発しています。さらに、分子に光を照射した場合に発する蛍光を測定してイメージングする光イメージング用蛍光分子プローブ、特に生体内で特異的な分子との反応やある組織や細胞が置かれている特異的環境下で蛍光を発する分子プローブの開発研究も行っています。これは光の透過距離に制限があるので表面から浅い部分が対象となりますが、簡便性やリアルタイム測定に優れたイメージング法として期待されています。

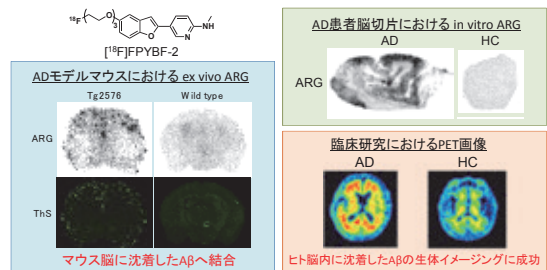


図1. アルツハイマー病脳内βアミロイドの生体分子イメージング

## 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に現代医学を変えたもののひとつとされています。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(γ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ひとつで、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組織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。その例として、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。また、放射線(β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、腫瘍の内用放射線治療薬(内部照射薬)の開発も進めています(図2)。これは、放射線を利用した診断(diagnostics)と治療(therapeutics)を融合したRadiotheranosticsという新たな概念を切り拓く研究としても注目されています。

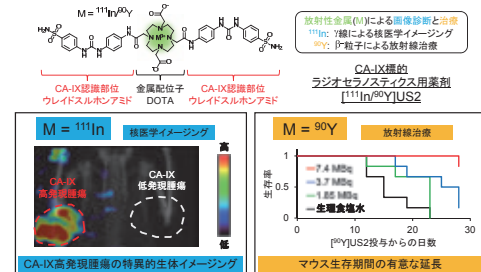


図2. がんの低酸素領域に高発現する炭酸脱水酵素IX(CA-IX)を標的としたラジオセラノスティクス用薬剤の開発

## 主要論文

- Iikuni S, et al., Cancer radiotheranostics targeting carbonic anhydrase-IX with  $^{111}\text{In}$ - and  $^{90}\text{Y}$ -labeled ureidosulfonamide scaffold for SPECT imaging and radionuclide-based therapy. *Theranostics*, **8**(11), 2992-3006 (2018).
- Watanabe H, et al., Novel benzothiazole derivatives as fluorescent probes for detection of β-amyloid and α-synuclein aggregates. *ACS Chem. Neurosci.*, **8**(8), 1656-1662 (2017).
- Ono M, et al., Radioiodination of BODIPY and Its Application to a Nuclear and Optical Dual Functional Labeling Agent for Proteins and Peptides. *Sci. Rep.*, **7**, 3337 (2017).



## 病態情報薬学

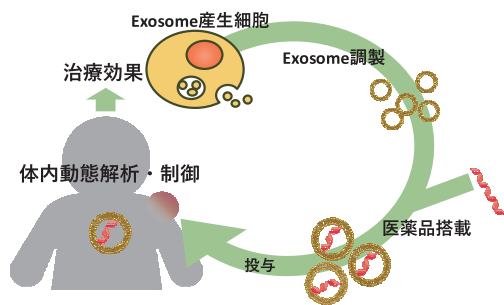
教授：高倉 喜信 准教授：高橋 有己



## 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) Exosome を利用したドラッグデリバリーシステムの開発**：Exosome（エクソソーム）は、細胞から分泌される粒子径 100 nm 前後の、脂質二重膜から形成される小胞であり、タンパク質や DNA・RNA の内因性のデリバリーキャリアです。我々は、exosome を利用したデリバリーシステムの開発を目的として、そのために必要となる exosome 産生細胞、調製方法、薬物搭載方法、体内動態制御法などの種々の課題に体系的に取り組んできました。これまでに、exosome の高感度標識法を開発し、体内での exosome の体内動態情報について明らかとしました。また、exosome の産生細胞や調製方法の違いが回収される exosome のデリバリーキャリアとしての特性に及ぼす影響について明らかにするとともに、exosome への核酸医薬の搭載法を開発しました。さらに、exosome を利用した抗原デリバリー方法についても検討を行い、exosome を利用した強力な抗腫瘍免疫の誘導法の開発にも成功しました。現在は exosome を利用したデリバリー法の開発に加えて、exosome 以外の細胞由来小胞・微粒子の利用についても検討を行っています。



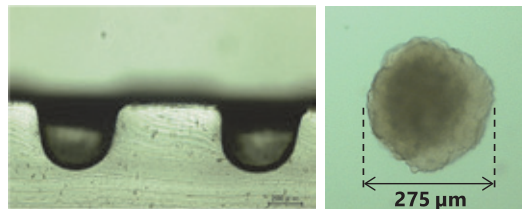
Exosome を利用したドラッグデリバリーシステムの開発

**2) 遺伝子導入技術を基盤としたサイトカイン・免疫療法の確立**：近年、免疫チェックポイント療法やキメラ T 細胞受容体療法など、体内に存在する免疫システムを利用した免疫療法が注目を集めています。免疫システムにおいては中心的な役割を果たす分子の一つとして、抗原提示分子のような膜タンパク質やサイトカインのような可溶性タンパク質が挙げられます。免疫療法の開発には免疫に関与したタンパク質の活性や動態の制御が必要

ですが、目的のタンパク質の遺伝子導入はその制御に有用です。我々は、サイトカインの一種であるインターフェロン遺伝子を利用した検討において、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・副作用軽減にも成功しました。

**3) 核酸ナノ構造体を利用したタンパク質・核酸医薬品デリバリーシステムの開発**：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多足型構造核酸 (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 モチーフの免疫活性を飛躍的に増強できることを明らかにしています。さらにこの polypodna を連結することで、DNA デンドリマーや DNA ハイドロゲルの調製、さらには金ナノ粒子を封入した DNA ハイドロゲルを利用したがん光線温熱免疫療法の開発にも成功しました。また、長鎖 DNA を利用した DNA 構造体の調製にも成功しています。現在はこれら核酸構造体を利用した薬物・免疫治療システムの開発に取り組んでいます。

**4) 高機能細胞治療システムの開発**：人工多能性幹細胞を始めとする様々な細胞を分化・培養する技術が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が近年期待されています。我々は、次世代治療に利用可能な高機能細胞治療システムの開発に向けて検討を進め、マイクロウェルを利用した細胞スフェロイド作製技術を確認しました。細胞のスフェロイド化による移植細胞機能の向上を実現し、インスリン産生細胞スフェロイドを利用した糖尿病治療の可能性や、マクロファージ細胞スフェロイドを利用したがん免疫療法の可能性について実証しました。



PDMS 製マイクロウェル断面図の顕微鏡像 (左) およびインスリン産生細胞スフェロイドの顕微鏡像 (右)

## 主要論文

- Morishita et al. Exosome-based tumor antigens-adjuvant co-delivery utilizing genetically engineered tumor cell-derived exosomes with immunostimulatory CpG DNA. *Biomaterials* **111**, 55-65, 2016.
- Yata et al. DNA nanotechnology-based composite-type gold nanoparticle-immunostimulatory DNA hydrogel for tumor photothermal immunotherapy. *Biomaterials* **146**, 136-145, 2017.
- Tanaka et al. Control of polarization and tumoricidal activity of macrophages by multicellular spheroid formation. *J Control Release* **270**, 177-183, 2017.

# 生体機能解析学

教授：金子 周司 准教授：白川 久志 助教：永安 一樹



## 研究概要

### 1) 臨床エビデンスに基づくドラッグリポジショニングと創薬標的の発掘 (金子)

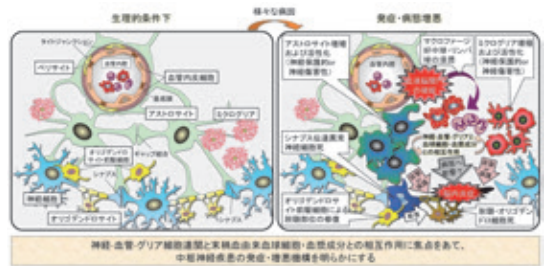
医薬品が起こす有害事象例はデータベース (米国 FAERS) として公開されています。人間で起こる有害事象は薬剤誘発性のヒト疾患モデルと見なすことができます。我々は、FAERS データで疾患と薬物の間にある未知の関係をマイニングするという独自アプローチで、薬物の有害事象を予防する併用薬の探索と、有害事象に類似した発生メカニズムの疾患に対する新しい創薬標的の発見にチャレンジしています。これまでに非定型抗精神病薬クエチアピンにより高血糖が好発することに着目し、FAERS 解析からこの高血糖を抑制する併用薬としてビタミンDを見出しました。マウスを用いて本現象の再現性を確認し、さらにインスリン受容体下流に位置する酵素 PI3K の制御サブユニット PI3KR1 の関与を実証しました。その結果、ビタミンDをクエチアピンの有害事象予防薬として応用する可能性と、インスリン抵抗性に対する新規創薬標的 PI3KR1 の提案に至りました。この手法は FAERS に留まらず、今後利用が可能になるあらゆる臨床エビデンスを活用する薬学として、新しい観点からの創薬を数多く実現します。



### 2) 中枢神経疾患の発症・増悪機構に関する研究 (白川)

認知症や脳血管疾患をはじめとする中枢神経疾患は、世界的にその患者数が著しく増加しており、また高次脳機能障害に至ることで生活の質が著しく低下することから、病態の解明が強く求められています。我々はこれまで、同疾患を念頭に置き、神経細胞やグリア細胞 (アストロサイト、ミクログリア、オリゴデンドロサイト等) の機能や役割に着目して研究してきました。最近さらには、血液脳関門が破綻した際に末梢血から脳実質に浸潤する血球細胞や血漿成分が病態に及ぼす影響について、細胞から個体レベルでその関与を解析しています (下

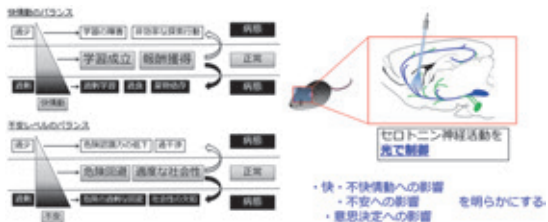
図)。その際、脳内における免疫・炎症応答が及ぼす影響について注目するとともに、様々な物理化学的要素 (pH、浸透圧、温度、酸化ストレスなど) によって開口が制御される  $Ca^{2+}$  透過性カチオンチャネルである TRP (transient receptor potential) ファミリーに焦点をあて、遺伝子改変動物も用いながら中枢神経疾患における役割を明らかにする研究を進めています。



### 3) 情動・衝動性におけるセロトニンの役割 (永安)

うつ病などの精神疾患は、特に先進国で疾患負荷の大きな割合を占める重大な社会問題です。精神疾患の多くでは、快・不快や不安といった情動機能の障害や、衝動性等の過剰な亢進あるいは過度の減弱が引き起こされていることから、情動や衝動性を適切なレベルに制御することは、生体の恒常性を維持する上で重要であると考えられています。

近年、抗うつ薬・抗不安薬の作用点であるセロトニン神経系が、情動制御のみならず、衝動性や意思決定においても重要な役割を果たしていることが示されつつあります。我々はこれまでに、脳切片培養系等を用いて、依存性薬物や抗うつ薬が、セロトニン神経系にどのような影響を与えるかを明らかにしてきました。現在は、このセロトニン神経機能を光で制御可能なウイルスベクター・動物を用いて、情動・衝動性・意思決定におけるセロトニン神経の役割を解明するべく、研究を進めています (下図)。



## 主要論文

- Nagashima et al., Prevention of antipsychotic-induced hyperglycaemia by vitamin D: a data mining prediction followed by experimental exploration of the molecular mechanism. **Sci Rep** 6:26375 (2016)
- Miyahara et al., TRPM2 channel aggravates CNS inflammation and cognitive impairment via activation of microglia in chronic cerebral hypoperfusion. **J Neurosci** 38:3520 (2018)
- Kinoshita et al., Ketamine-induced prefrontal serotonin release is mediated by cholinergic neurons in the pedunculopontine tegmental nucleus. **Int J Neuropsychopharmacol** 21:305 (2018)



## 医療薬剤学

教授：松原 和夫 准教授：中川 貴之

講師：今井 哲司 助教：大村 友博、中川 俊作 特定助教：佐藤 夕紀



## 研究概要

当研究室の目標は、効率的で安心かつ質の高い医療に貢献するため、医薬品適正使用や薬剤業務の科学的基盤を構築することにあります。我々はこれまで、薬物の体内動態は医薬品の有効性・安全性と密接に関連すると考え、薬物動態制御因子である薬物トランスポータに焦点を当てた基礎研究及び臨床研究を展開してきました(図1)。また最近では、抗がん剤による副作用発現メカニズムの解明とそれに基づく臨床応用を目指し研究を進めています。以下に、現在遂行している主な研究課題を概説します。

1) 痛み・しびれの発生とその慢性化機構の解明：痛みは本来、生体警告系として重要な感覚ですが、現在の鎮痛薬に抵抗性を示し、長期間持続する慢性痛や難治化する痛みが存在します。その多くは患者のQOLを下げる不要な痛みで、これらは積極的に治療すべきと考えられます。一方、しびれは正座の直後など誰もが経験する感覚ですが、異常知覚などを伴った病的なしびれは治療の対象となります。しかし、これらの病態には未だ不明な点が多く、治療薬も完全ではありません。我々は、痛みやしびれがどのように発生し、また、慢性化・難治化するのか、それらの機序を解明しようと試んでいます。特に、感覚神経に発現する侵害受容器(多くはTRPチャネル)による痛み・しびれの発生やその変調、中枢神経と免疫系細胞との相互作用による神経炎症応答に着目し研究を進めています。

2) 抗がん剤による副作用の発現機序解明とその予防・治療法確立に向けたリバーストランスレーショナルリサーチ：がん化学療法における抗がん剤の使用により、様々な副作用が高頻度に出現しますが、十分な対応策が確立されておらず臨床現場では切実な問題となっています。我々は、このような抗がん剤治療の用量規定因子ともなる副作用の発現機序を分子/神経レベルで研究し、予防・治療法を確立する、いわゆるリバーストランスレーショナルリサーチを目指しています(図2)。具体的には、シスプラチンによる腎毒性、EGFR阻害薬(ゲフィチニブ、エルロチニブ)による間質性肺炎、タキサン系、ビンカルカロイド系、白金製剤、プロテアソーム阻害薬による末梢神経障害、ドキシソルビンや経口分子標的薬(スニチニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ)などで認められる手足症候群について、培養細胞および動物モ

デルを用いて検討しています。

3) 薬物動態に基づく効果・副作用発現機構に関する基礎・臨床研究：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、薬物の効果・副作用発現機構に関する臨床研究および基礎研究を行っています。白金系抗がん薬シスプラチンや糖尿病治療薬メトホルミンの効果・副作用発現は有機力チオトランスポータの基質認識特性や組織分布により規定されていることを明らかにしてきました。さらに、新規リポフラビントランスポータRFVTを同定し、その変異が希少疾患の原因となることを国際共同研究で報告しました。薬物動態研究に加えて、希少疾患の発症機構や治療薬の開発にも取り組んでいます。

4) パーキンソン病発症機構の解明と新規治療法の探索：パーキンソン病は振戦、固縮、無動などの運動症状を伴う神経変性疾患です。様々な治療薬が開発されていますが、根本的な治療法が存在しません。そこで当研究室ではパーキンソン病発症機構の解明、そして新規作用機序に基づいたパーキンソン病治療薬の探索に焦点を当て研究を行っています。最近では、抗てんかん薬ゾニサミドやオキシカム系NSAIDsが、パーキンソン病モデルにおける細胞死を抑制することも見出し、現在はこれらの分子も含めて研究を行っています。

5) 薬効・副作用の発現を予測するバイオマーカーに関する研究：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ため、投与設計の難しい薬物として知られています。我々は、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、個別化免疫抑制療法の開発を進めています。このような研究により得られた成果は、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。また近年では、薬物治療に伴う腎障害発現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。

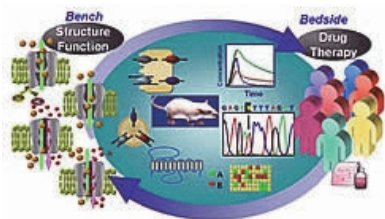


図1. 薬物トランスポータ研究～ from bench to bedside ～

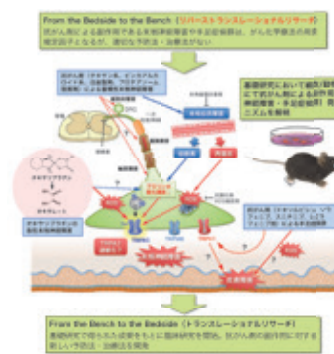


図2. 抗がん剤の副作用に関するリバーストランスレーショナルリサーチ

## 主要論文

- Imai S, Koyanagi M, Azimi Z, Nakaazato Y, Matsumoto M, Ogihara T, Yonezawa A, Omura T, Nakagawa S, Wakatsuki S, Araki T, Kaneko S, Nakagawa T, Matsubara K: Taxanes and platinum derivatives impair Schwann cells via distinct mechanisms. *Sci Rep*, **7**: 5947 (2017)
- Yoshimatsu H, Yonezawa A, Yamanishi K, Yao Y, Sugano K, Nakagawa S, Imai S, Omura T, Nakagawa T, Yano I, Masuda S, Inui K, Matsubara K: Disruption of Slc52a3 gene causes neonatal lethality with riboflavin deficiency in mice. *Sci Rep*, **6**: 27557 (2016)
- Koyama S, Omura T, Yonezawa A, Imai S, Nakagawa S, Nakagawa T, Yano Y, Matsubara K: Gefitinib and erlotinib lead to phosphorylation of eukaryotic initiation factor 2E0 independent of epidermal growth factor receptor in A549 Cells. *PLOS ONE*, **10**: e0136176 (2015)
- Nakagawa S, Omura T, Yonezawa A, Yano I, Nakagawa T, Matsubara K: Extracellular nucleotides from dying cells act as molecular signals to promote wound repair in renal tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, **307**: F1404-F1411 (2014)



## 薬理ゲノミクス・ゲノム創薬科学

准教授：平澤 明



### 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、生殖器等多岐にわたります。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のため、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(シークエンス)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・個別最適化された薬物治療 - 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、具体的には網羅的な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ルタイムに向かおうとしている状況である。



### 主要論文

- Takeuchi M, Hirasawa A, Hara T, Kimura I, Hirano T, Suzuki T, Miyata N, Awaji T, Ishiguro M, Tsujimoto G. FFA1-selective agonistic activity based on docking simulation using FFA1 and GPR120 homology models. *Br J Pharmacol.* **168**(7): 1570-1583, 2013.
- Ichimura A et al. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature.* **483**(7389): 350-354, 2012.
- Hirasawa A et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-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

教授：大野 浩章 准教授：大石 真也 助教：井貫 晋輔



## 研究概要

生命現象は、数多くの有機化合物の反応や平衡によって成り立っています。病気とは生態の恒常性（ホメオスタシス）に何らかの異常が生じている状態ですが、病気の治療に使われる医薬品もほとんどの場合有機化合物であるため、医薬品を創製したり適切に使用したりするためには有機化学を深く理解しなくてはなりません。また、比較的治療しやすい疾患に対する良いくすりはすでに開発され、治療の困難な疾患が残されています。このような現状において、既存の技術では合成しにくい化合物を創薬研究に利用したり、これまで機能調節が難しかった生体内分子の相互作用を制御することが可能になれば、新しい医薬品を開発するための糸口が得られます。ケモゲノミクス・薬品有機製造学分野では、有機化学を基盤とする創薬を目指して、以下の研究を推進しています。

**1) 複雑な化学構造を有する天然有機化合物の合成と創薬展開**：最近、簡単に合成できる低分子化合物から医薬品を創ることが難しくなっています。その理由の1つは、盛んに行われてきた網羅的化合物合成と高速スクリーニングによって、合成しやすい化合物を用いた創薬研究がやり尽くされつつあることです。当研究室では、こうした現状を打破するための取り組みとして、興味深い生物活性を有し、かつ合成が難しい構造を有する天然有機化合物の合成研究と創薬展開を行っています。最近では、複雑な環構造を有するアルカロイドや大環状ペプチドの合成研究を進めています。

**2) 複雑な化学構造を一挙に構築するための新反応の開発**：興味深い生物活性を持っている化合物であっても、構造が複雑すぎると創薬研究に用いることが困難です。これは、構造活性相関研究において関連化合物を多数合成したり、活性や物性を改善するプロセスに時間や労力がかかりすぎるからです。当研究室では、生物活性化合物に共通して存在する複雑な構造を、一度の反応で効率的に構築する新しい手法の開発を行っています。最近では、原子を無駄遣いしない反応に着目して、金やパラジウムのような遷移金属触媒を用いた最先端の反応開発研究を行っています。

**3) 生体関連分子の合成と構造展開を基盤とする機能性分子の創製と応用**：糖、脂質、ペプチド類などの生体関連分子は、様々な生理機能や病態に関わることが知られています。当研究室では、有機化学や生物有機化学を基盤とした、生体関連分子の「合成」と「構造展開」によって、生理機能・病態の制御と理解に貢献する機能性分子の創製を目指しています。こうした機能性分子の創製研究により得られた知見に基づき、生体内における標的の局在や細胞内挙動を調べるためのプローブ分子を設計し、生体機能を調節するメカニズムの解明に向けた研究を行っています。

**4) ペプチド・タンパク質の化学合成技術を活かした生物活性評価法の開発と応用**：非天然型アミノ酸や翻訳後修飾基を有するペプチド・タンパク質を合成する場合には、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が強い力を発揮します。当研究室では、さまざまな特徴的構造を有する生物活性ペプチドや機能性タンパク質の効率的合成法を開発するとともに、化学合成により得られるペプチド・タンパク質を活用した生物活性評価法の開発を進めています。最近では、天然物の鏡像異性体からなる化合物群の生物活性を仮想的に評価するための新しいアプローチの構築に取り組んでいます。

**5) 化合物ライブラリーの構築と医薬品候補化合物探索**：医薬品の候補化合物となり得る新しい生物活性化合物を探索することは、医薬品開発の重要課題のひとつです。当研究室では、長年にわたりアルカロイドをはじめとする天然有機化合物やペプチドホルモンをはじめとする生体関連分子など、多種多様な有機化合物を化学合成してきました。また、これらを合成するための中間体・前駆体を含めると数万検体及び化合物のストックを保有しています。こうした市販化合物にない特徴的な化学構造を有する収集化合物群を医薬品開発研究のリソースとして有効活用することを目的として、化合物ライブラリーを構築し、学内外の研究機関との共同研究によりさまざまなスクリーニングを行っています。

## 主要論文

- Inuki *et al.* Potent Th2 Cytokine-Bias of Natural Killer T Cell by CD1d Glycolipid Ligands Based on "Anchoring Effect" of Polar Groups in Their Lipid Component. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57**, 9655 (2018).
- Oishi *et al.* Structure-Activity Relationship Study of Cyclic Pentapeptide Ligands for Atypical Chemokine Receptor 3 (ACKR3). *J. Med. Chem.*, **61**, 3745 (2018).
- Ohno *et al.* Total Synthesis of Dictyodendrins by the Gold-Catalyzed Cascade Cyclization of Conjugated Dienes with Pyrroles. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**, 7444 (2017).
- Oishi *et al.* Synthesis of Grb2 SH2 Domain Proteins for Mirror-Image Screening Systems. *Bioconjug. Chem.* **28**, 609 (2017).
- Ohno *et al.* Formal Total Synthesis of (±)-Strictamine Based on a Gold-Catalyzed Cyclization. *Org. Lett.*, **18**, 1670 (2016).



# システムバイオロジー

教授：土居 雅夫 講師：山口 賀章  
 特定講師：Jean-Michel Fustin



## 研究概要

時間をコントロールして病気を治す。システムバイオロジー分野では、生体リズムを基盤とした時間医薬科学の創成を目指しています。時間の概念は、病気の治療薬の開発に重要です。病気の症状や薬の効き方は体内時計の時刻に応じて周期的に変動します。病気が発症しやすい時間帯や薬の効きやすい時間帯があるのです。不規則な生活習慣や加齢によって体内時計の機能が低下するとそれが原因でさまざまな疾病が発症することもわかっています。体内時計の時間を整えるという新たな発想の治療薬をつくれれば、体内時計の異常によって生じるさまざまな病気を根本的に改善する薬になる可能性があるのです。以下に研究テーマを紹介いたします。

### 1) 生体リズム中枢を標的とした生体リズム調整薬の開発

我々は、生体リズムの中枢を調節するオーファンG蛋白質共役受容体 Gpr176 を同定しました（文献：Nat Commun 2016）。G蛋白質共役受容体は薬理学上最も重要でかつ効率のよいターゲットとして知られる分子群です。化合物ライブラリーの網羅的探索によって生体リズム調整薬の開発を目指しています。

### 2) 加齢にともなう疾患の時間治療戦略

加齢性臓器連関障害の原因となる脳内サーカディアンリズム中枢の役割、および、加齢性臓器機能障害における末梢臓器時計の役割について研究を進めています。体内時計を活用した抗老化・健康維持プロトコルの作成を行うとともに、体内時計を介した老化機構の本質へ迫りたいと考えています。

### 3) 朝型 vs. 夜型

目覚まし蛋白質 RGS16 を同定しました（文献：Nat Commun 2011）。RGS16 は Gpr176 の下流に位置するG蛋白質制御因子です。RGS16 はヒトの大規模コホート研究からも「朝型」を規定する遺伝子であると分かり、

我々の研究の有効性がヒトでも確認されています。朝型 vs. 夜型の分子機構をさらに掘り下げて創薬につなげたいと考えています。

### 4) 昼寝の体温・代謝制御

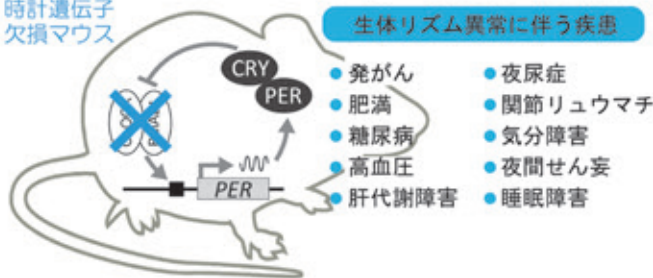
昼寝の体温を制御するG蛋白質共役受容体 Calcrl を発見しました（文献：Gene Dev 2018）。この受容体は脳内のサーカディアンリズム中枢に発現し、体温の日内変動を制御します。昼寝の生物学的メリットについては不明な点が多く、今回の知見を突破口にその謎へ迫りたいと考えています。

### 5) 生体リズムの異常によって生じる疾患の解明とヒトへの臨床応用

我々は、体内時計の異常が高血圧症を引き起こすメカニズムを明らかにしました。食塩を採りすぎると血圧が上がる、という、みなが知っているコンディジーズのうら側に体内時計の異常があることを示したのです（文献：Nat Med 2010）。現在、生体リズム異常マウスで見つけた高血圧症の原因分子をうまく利用してヒトのアルドステロン症の治療に役立てようと臨床応用研究を進めています。

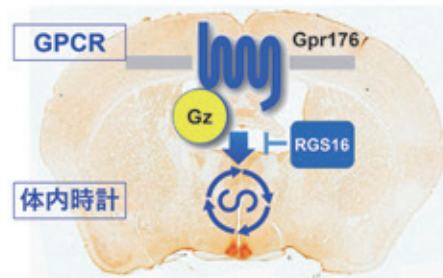
体内にながれる時間を基軸にこれまでの疾患概念や創薬の在り方をかえたい。システムバイオロジー分野では、不眠症や高血圧に代表される生活習慣病や加齢性疾患に対して時間治療を目的としたタイムメディシンの創成を目指します。生体リズムを基盤とした時間医薬科学は、時間情報を扱う生理学と数理科学が融合する学際的な学問領域です。創薬を見据えた基礎生命科学、さらには新たな病態の究明・臨床応用にもつながる基礎と応用の広範なライフサイエンス諸分野を巻き込んだ研究領域といえます。

時計遺伝子欠損マウス



生体リズム異常と疾病の関係

時計遺伝子欠損マウスを解析することによって、生体リズム異常によって生じる疾病の全体像が明らかとなった。



体内時計を制御するG蛋白質シグナル

脳底に位置する一対の神経核が体内時計の中枢。Gpr176, Gz, RGS16 が発現。

## 主要論文

- Doi *et al.* Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient *Cry*-null mice involves dysregulated adrenal *Hsd3b6*. *Nature Medicine* **16**, 67-74, 2010.
- Doi *et al.* Circadian regulation of intracellular G-protein signalling mediates intercellular synchrony and rhythmicity in the suprachiasmatic nucleus. *Nature Commun.* **2**, 327, 2011.
- Doi *et al.* Gpr176 is a Gz-linked orphan G-protein-coupled receptor that sets the pace of circadian behaviour. *Nature Commun.* **7**, 10583, 2016
- Goda, Doi *et al.* Calcitonin receptors are ancient modulators for rhythms of preferential temperature in insects and body temperature in mammals. *Genes Dev.* **32**, 140-155, 2018



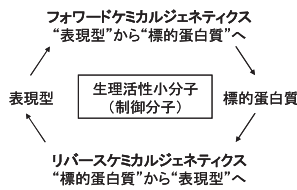
# システムケモセラピー (制御分子学)

教授：掛谷 秀昭 准教授：服部 明 助教：倉永 健史



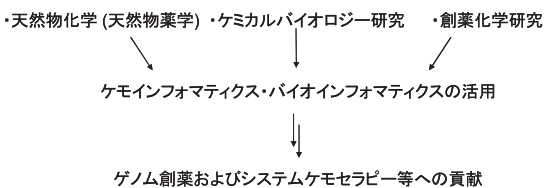
## 研究概要

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、がん、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ックのアプローチは、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ックの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。このような背景のもと、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ック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。

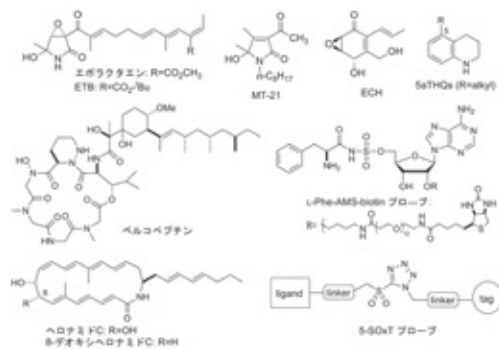
- 1) 多因子疾患(がん、心疾患、感染症、神経変性疾患、免疫疾患、糖尿病等)に対する次世代化学療法の開発を指向した先端的ケミカルバイオロジック研究
- 2) 創薬リード化合物の開拓を指向した新規生理活性物質の天然物化学(天然物薬学)・メディシナルケミストリー(創薬化学)研究
- 3) ケモインフォマティクス、バイオインフォマティクスを活用したシステムケモセラピー研究
- 4) 有用物質生産・創製のための遺伝子工学的研究(コンビナトリアル合成研究等)



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、ETBは分子シャペロンの1つであるHsp60(heat shock protein 60)阻害剤として広く使用されています。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、結合タンパク質としてDISC(death-inducing signaling complex)複合体内のprocaspase-8を同定しました。

近年、生体内の低酸素環境や細胞膜シグナルを標的とした創薬ケミカルバイオロジー研究も展開中です。低酸素誘導因子(HIF; hypoxia-inducible factor)は、低酸素環境におけるがん細胞の生存において中心的な役割を果たしており、がん化学療法の標的として注目されています。我々は、放線菌が生産するverucopeptinをHIF機能抑制物質として再発見し、絶対立体化学の解析研究、構造活性相関研究、ならびに全合成研究を行っています。また、in-house合成化合物ライブラリー等を活用し、HIF機能抑制剤のメディシナルケミストリー研究を行っています。生体膜シグナル制御物質の探索・開発研究においては、放線菌が生産するヘロナミド類や5-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines(5aTHQs)を発見しました。ヘロナミド類は飽和炭化水素鎖を持つリン脂質に結合することで抗真菌作用を示すことを明らかにしました。5aTHQsは2種類の微生物の複合培養によってのみ生産される新規化合物群で、現在、生合成機構および活性発現機構などの詳細を解析中です。

上記以外にも、小分子リガンド-受容体の迅速同定システム(5-SOxTプローブ法、TALプローブ法、ファージディスプレイ法など)の開発研究、さらには、天然資源、機能性分子プローブ、有用生合成酵素、脱ユビキチン化酵素等をキーワードにして、最先端ケミカルバイオロジー研究を展開しています。



## 主要論文

- Lu, S. *et al.* Discovery of presaccharothriolide X, a retro-Michael reaction product of saccharothriolide B, from the rare actinomycete *Saccharothrix* sp. *Org. Lett.* **20**, 4406, 2018.
- Ozawa, H. *et al.* Curcumin beta-D-glucuronide plays an important role to keep high levels of free-form curcumin in the blood. *Biol. Pharm. Bull.* **40**, 1515, 2017.
- Sugiyama, R. *et al.* Discovery and total synthesis of streptoaminals, antimicrobial (5,5)-spirohemiaminals from the combined-culture of *Streptomyces nigrescens* and *Tsukamurella pulmonis*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 10278, 2016.
- Kakeya, H. Natural products-prompted chemical biology: Phenotypic screening and a new platform for target identification. *Nat. Prod. Rep.* **33**, 648, 2016.
- Goto, Y. *et al.* UCHL1 provides diagnostic and antimetastatic strategies due to its deubiquitinating effect on HIF-1α. *Nat Commun.* **6**, 6153, 2015.
- Moriyama, A. *et al.* In vivo linking of membrane lipids and the anion transporter band 3 with thiourea-modified amphiphilic lipid probe. *Sci. Rep.* **5**, 17427, 2015.
- Sugiyama, R. *et al.* Structure and biological activity of 8-deoxyheronamide C from a marine-derived *Streptomyces* sp.: heronamides target saturated hydrocarbon chains in lipid membranes. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 5209, 2014.
- Otsuki, S. *et al.* Chemical tagging of a drug target using 5-sulfonyl tetrazole. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **23**, 1608, 2013.

# 統合ゲノミクス

教授：緒方 博之 助教：Romain Blanc-Mathieu、遠藤 寿



## 研究概要

統合ゲノミクス分野では、大規模生命データを基盤として、生物の多様性と生物機能の発現を理解し、そこから得られた知識を医療・創薬・環境保全へ応用することを目指しています。そのために、薬剤・代謝産物・ゲノム情報といった分子レベルのデータと、細胞・個体・環境レベルの知見を統合的に解析するためのバイオインフォマティクス技術を開発しています。現在は、次世代シーケンサーが産する大規模メタゲノムデータに着目し、ウイルスや微生物のゲノムの機能、薬剤・腸内細菌叢間の相互作用、微生物群集と地球環境の相互関係を対象として研究を進めています。

### 1) ウイルスのゲノム解析

様々な病気の病原体として知られるウイルスは、ゲノムも小さく、最適な自己増殖のために、極めて単純化された寄生体とみなされる傾向があります。しかし、ヘルペスウイルスや天然痘ウイルスなど比較的大きなウイルスは、おおよそ 200 個の遺伝子を保持します。さらに近年、その大きさと細胞性微生物に匹敵し、遺伝子を数百～2,500 個以上も保持する巨大なウイルスが発見されています。こうした大型なものも含め、ウイルスの世界は極めて多様で、また、様々な感染戦略により宿主の防御システムを逃れ、宿主細胞をウイルス粒子の生産に向けてリプログラミングします。当研究室では、こうした多様なウイルスの遺伝子機能を明らかにし、ウイルスの生態系での役割・進化を理解するために、ウイルスの比較ゲノム解析を行い、解析を支援するためのバイオインフォマティクス技術の開発を進めています。

### 2) 微生物群集と環境の相互作用

腸内をはじめ生体内、そして、様々な自然環境で細菌や真核微生物が重要な役割を果たしています。当研究室では、腸内細菌や海洋プランクトン（真核微生物、細菌、

ウイルス等）がいかなるコミュニティを形成し、その機能を発現しているかを探っています。種の多様性と遺伝子の多様性を特徴づけ、種間相互作用（寄生、共生、競合、捕食・被捕食関係）を理解し、微生物集団の機能、動態、そして進化が、周囲の環境といかに関連しているのかを解明することを目的としています。同時に、環境ゲノムデータをもとに、新規酵素や薬理活性を示す新規天然物を発見するための基礎研究を行っています。

### 3) 医科学と環境保全への応用を目指した化学・生命科学情報の統合

基礎生命科学と創薬・医療・環境保全への応用を推進するためのウェブリソースであるゲノムネット (<http://www.genome.jp/>) を開発し世界に配信しています。ゲノムネットでは、分子情報（医薬品の化学構造、ゲノム・メタゲノム情報）、医薬知識（副作用や薬剤のターゲットタンパク質情報）、環境情報を横断的に検索することができます。京都大学で開発されているシステム生物学データベース KEGG をはじめ、世界中の主要なデータベースにある遺伝子・タンパク質・酵素反応・代謝化合物・医薬品・天然物・疾患・副作用など、様々なコンテンツが収録され、最新のバイオインフォマティクス技術による統合的な検索が可能です。現在は、全地球規模の海洋探査によって得られた大規模な海洋微生物データの統合およびヒトをはじめとする各種生物種のプロテームプロジェクトから得られたデータの統合を進めています。同時に、抗原変異により免疫系を回避する原生物の抗原変異性の遺伝子ファミリーのデータを整理し、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 (varDB, <http://www.vardb.org/>)。こうした生命知識リソースを基盤として、多様な情報を統計的手法により解析し、例えば、医薬品の副作用を予測する手法の開発を行っています。

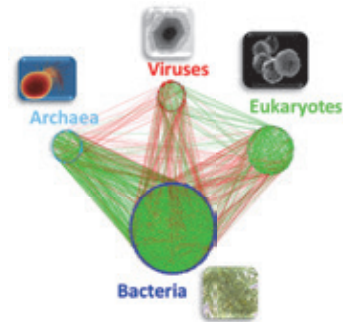


図 1. 計算機によって予測された生物間相互作用



図 2. 薬物間相互作用の予測

## 主要論文

- Blanc-Mathieu and Ogata; DNA repair genes in the *Megavirales* pangenome. *Curr. Opin. Microbiol.*, **31**, 94-100, 2016.
- Mihara *et al.*; Linking virus genomes with host taxonomy. *Viruses*, **8**, 66, 2016.
- Lescot *et al.*; Reverse transcriptase genes are highly abundant and transcriptionally active in marine plankton assemblages. *ISME J.*, **10**, 1134-1146, 2016.
- Guidi *et al.*; Plankton networks driving carbon export in the oligotrophic ocean. *Nature*, **532**, 465-470, 2016.
- Hingamp *et al.*; Exploring nucleocytoplasmic large DNA viruses in *Tara* Oceans microbial metagenomes. *ISME J.*, **7**, 1778-1695, 2013.



# 分子設計情報

教授：馬見塚 拓 助教：Canh Hao Nguyen



## 研究概要

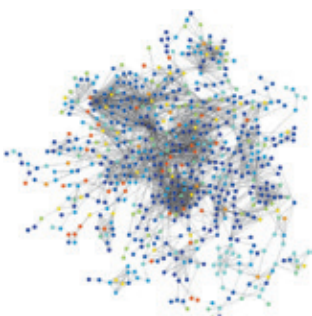
生命科学では、近年の実験技術の進歩やビッグサイエンスの潮流により様々な種類のデータが大量に生成され、それらをデータベース化し共有する体制が世界規模で整ってきました。一方、これらのデータが生命現象の解明に十二分に利用されているとは言い難い状況にあります。特に、蓄積したデータから情報処理技術によりデータを解析する「バイオインフォマティクス」が必要です。中でも、データに隠された、内在する有益な情報を計算機により自動的に獲得する技術がひときわ重要でしょう。このような技術の研究分野を計算機科学では「機械学習 (machine learning)」あるいは「データマイニング (data mining)」と呼んでいます。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.
- Takigawa and Mamitsuka. Graph Mining: Procedure, Application to Drug Discovery and Recent Advance. *Drug Discovery Today*, **18**(1-2), 50-57, 2013.
- Ding *et al.* Similarity-based Machine Learning Methods for Predicting Drug-target Interactions: A Brief Review. *Briefings in Bioinformatics*, **15**(5), 737-747, 2014.



# ナノバイオ医薬創成科学講座

客員教授：嶋田 裕、清水 一治、須藤 哲央 特定講師：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、これらを駆使すると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、創薬科学が大きく発展することが期待される。

本ナノバイオ医薬創成科学講座では、ナノバイオ技術を臨床検体に適用し医薬の創成を目指す。

### (2) 研究内容

臨床医と連携して DNA マイクロアレイ、高速シーケンサー等の先端分析技術を用いて、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、特に食道がんの早期診断、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、以下に示すような食道がんに対する抗体医薬創成を目指した研究を進めている。

#### 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してきた。

#### ② microRNA の機能解析

microRNA は、タンパク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網羅的に解析することにより、正常細胞とがん細胞を比較して悪性度に関係する microRNA の同定とその機能解析等を通じて、microRNA のターゲットから創薬候補を見出すことが可能である。具体的には、食道がんにおいてがん部、非がん部のマイクロ RNA に関しマイクロアレイの解析を行うと、miR-210 が大きく変動していることを見出した。このマイクロ RNA のターゲットとして FGFR5 に注目した。

#### ③ モノクローナル抗体作製

マイクロ RNA 解析より見出された FGFR5 について、この FGFR5 の発現が高い患者は予後が悪いという臨床結果が得られた。一方、抗 FGFR5 ポリクローナル抗体には食道がん細胞増殖抑制活性があるものがあ

る。そこで抗 FGFR5 モノクローナル抗体の作製を検討し増殖抑制活性のあるモノクローナル抗体を得た。

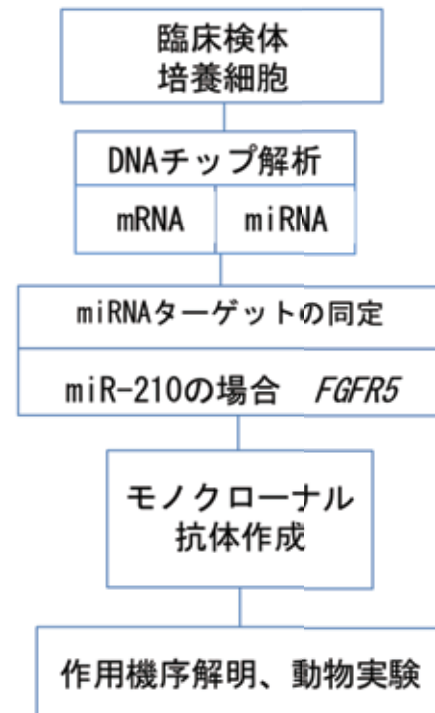
#### ④ 作用機序解明

FGFR5 ノックアウトがん細胞を作製した。今後これを用いて FGFR5 のがんへの寄与、抗 FGFR5 抗体の作用機序を解明していく。

#### ⑤ 動物実験

担がん動物に対する抗 FGFR5 抗体の作用をみる。

## DNAチップ解析から創薬標的へ 例. 食道扁平上皮癌



## 主要論文

- Y. Shimada et al. Expression analysis of fibroblast growth factor receptor-like 1 (FGFRL1) in esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus* 11 (1), 48-53, 2013
- Y. Shimada et al. Role of fibroblast growth factor receptors in esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus* 13 (1), 30-41, 2016

# ナノバイオ医薬創成科学講座

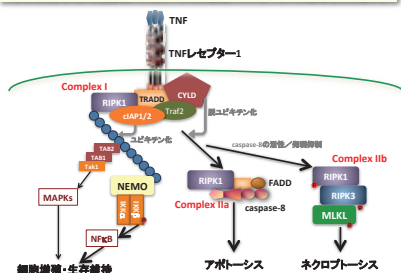
客員教授：米原 伸



## 研究概要

細胞死は個体の発生や恒常性の維持に必要な不可欠な現象であり、遺伝子の作用でプログラムされた（計画的）細胞死はアポトーシスとされてきました。しかし、アポトーシスが caspase の活性化によって引き起こされるのが分かった結果、アポトーシスではない新しいプログラム細胞死の存在が示されています。例えば、米原が発見・命名した細胞表面 Death Receptor Fas を介する外因性経路のアポトーシスでは caspase-8 の活性化が必須ですが、caspase-8 はアポトーシスの誘導だけでなく計画的ネクローシス（ネクロトーシス）の抑制にも機能します。具体的には、RIP キナーゼ（RIPK）1 は TNF 刺激や Fas 刺激などによって活性化され、活性化 RIPK1 は RIPK3 を、RIPK3 はネクローシス実行因子 MLKL をリン酸化して活性化し、活性化 MLKL が細胞膜や細胞内小器官の膜を破壊してネクローシスが誘導されます。ネクロトーシスを初めとする多様な計画的細胞死の存在が知られるようになった結果、様々な生命現象を解読し、疾患・病態の原因を解明するためには、アポトーシス実行の分子機構だけでなく、計画的ネクローシスを含む非アポトーシスの分子機構を解明し、さらにその生理的・病理的意義を解明する研究が必要と考え、我々は次のような研究を行っています。

TNF はレセプターの下流で三種類の異なるシグナル伝達複合体を形成し、それぞれが NF- $\kappa$ B の活性化、アポトーシスの誘導、ネクローシスの誘導を引き起こす

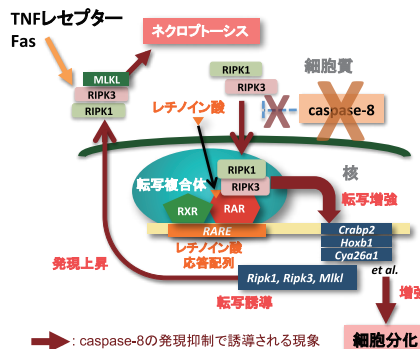


1) caspase-8 の活性阻害下にインターフェロン $\gamma$  が誘導するネクロトーシスの実体と誘導機構の研究：インターフェロン $\gamma$  がネクロトーシスを誘導することを見だし、その実行分子 MLKL の活性化に RIPK1 を必要としない系が存在すること、MLKL が膜破壊だけでなく通常は細胞膜の内側だけに存在するホスファチジルセリンを細胞膜の外側に露出させることを見だしています。従来はアポトーシスのマーカーとされ、アポトーシス細胞がマクロファージに貪食される“eat me”シグナルとされてきたホスファチジルセリンの露出がネクロトーシスの実行分子である MLKL でも引き起こされるのです。

2) ネクロトーシス誘導シグナルとレチノイン酸シグナルのクロストーク：アポトーシス誘導に関わりネクロトーシスの誘導を阻害する caspase-8 は、細胞分化を制御するレチノイン酸シグナルの過剰な増強をも抑制していることを見だしました。caspase-8 非存在下では、レチノイン酸シグナルが劇的に亢進し、その結果、MLKL や RIPK3 の発現上昇を介してネクロトーシスを亢進させます。caspase-8 非存在下では、RIPK1 と 3 が核内に移行してレチノイン酸レセプター（RAR）と会合して転写活性を増強させます。レチノイン酸の細胞分化誘導やがん化抑制活性が caspase-8 や RIPK1 によってネクロトーシスと共に制御されているのです。

## 主要論文

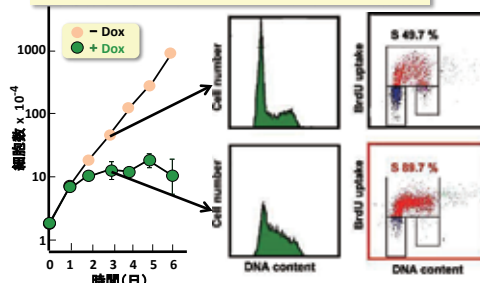
- Yonehara S, Ishii A, and Yonehara M. A cell-killing monoclonal antibody (anti-Fas) to a cell surface antigen co-downregulated with the receptor of tumor necrosis factor. *J Exp Med*, 169, 1747-1756, 1989.
- Imai Y, Kimura T, Murakami A, Yajima N, Sakamaki K, and Yonehara S. The CED-4-homologous protein FLASH is involved in Fas-mediated activation of caspase-8 during apoptosis. *Nature*, 398, 777-785, 1999.
- Kiriya M, Kobayashi Y, Saito M, Ishikawa F, and Yonehara S. Interaction of FLASH with arsenite resistance protein 2 is involved in cell cycle progression at S phase. *Mol Cell Biol*, 29, 4742-4756, 2009.
- Minamida Y, Someda M, and Shin Yonehara. FLASH/casp8ap2 is indispensable for early embryogenesis but dispensable for proliferation and differentiation of ES cells. *PLoS One*, 9(9): e108032, 2014.



→ caspase-8 の発現抑制で誘導される現象

3) FLASH のがん細胞特異的な細胞の増殖維持機能と細胞死抑制機能の研究：Fas を介するアポトーシス誘導機構に必要な分子として、caspase-8 と会合可能な FLASH という分子を同定しました。そして、我々が確立した薬剤処理によって特定遺伝子の発現抑制を誘導する系を用いて FLASH の発現抑制を誘導すると、がん細胞特異的に細胞周期 S 期進行の停止と細胞死の誘導が認められました。また、FLASH はカノニカルヒストン mRNA の切断による成熟に必要な不可欠な分子であることも分かりました。そこで、FLASH の発現抑制がカノニカルヒストンの発現抑制とノンカノニカルヒストンの発現誘導を介して細胞の増殖停止と細胞死の誘導を引き起こすと考え、具体的なヒストンバリエーションの同定と機能解析を行っています。また、がん細胞の増殖停止と細胞死を誘導する FLASH の機能阻害を創薬に結びつける研究も行っています。

## Doxycyclin (Dox) 処理で FLASH 特異的な shRNA の発現が誘導される



4) がん細胞特異的な細胞死の誘導：薬剤処理によって特定遺伝子の発現抑制を誘導する系を我々は確立し、様々な遺伝子に適用して、ヒト細胞に細胞死を誘導する系を探索してきました。その中で、がん細胞特異的に細胞死を誘導する系として、SMC2 と CAPRIN1 の発現抑制系を見だしています。コンデンシン複合体の一員である SMC2 の発現抑制では、がん細胞特異的に細胞死が誘導され、これはアポトーシスと非アポトーシス細胞死が共存しています。また、CAPRIN1 の発現抑制では、全ての細胞で細胞増殖が抑制されるが、接着性がん細胞特異的に細胞死が誘導されました。この細胞死は全く新しい非アポトーシス細胞死であり、基質から細胞が無理やり引きはがされて誘導されることから、アブラトーシス (abruptosis) と命名しました。そして、これらの新しい細胞死の分子機構と生理・病理機能の解析を進めています。

## 実践臨床薬学分野

教授：山下 富義 講師：津田 真弘 助教：宗 可奈子



### 研究概要

人口の高齢化により疾病構造が変化し、医療の高度化・複雑化がますます進んでいます。これまでに多くの医薬品が開発され医療に多大なる貢献をもたらしてきましたが、実臨床にある患者への投薬は、患者の遺伝的背景、生活環境、健康状態など大きく異なる状況下で行われるため、適正かつ公正な臨床試験を経て有効性・安全性が保証された医薬品であっても効果が限定的であったり、薬物間あるいは薬物-食品間相互作用による副作用、イディオシンクラティック（特異体質的）な副作用が予測せず発現したりすることも少なくありません。こうしたリスクを回避するためにはその原因を究明した上で、医薬品開発におけるリスク評価法を構築すること、リスク回避のための製剤技術を開発すること、臨床における投薬設計・モニタリング法を確立することが不可欠です。こうした視点から、現在私たちの研究室では、以下のよう

な研究に取り組んでいます。この際、用いる細胞の機能がヒトを反映するのが理想とされる中で、最近ヒト iPS 細胞への期待が高まっています。現在、マイクロ流体デバイスの上に細胞を播種し、2D あるいは 3D 環境で灌流培養することによって、ヒト組織での薬物動態や毒性をチップ上で評価しうるシステムの開発を行っています。

### 1) 生体分子認識を利用した組織・細胞内標的指向化システムの開発研究

生体に投与された薬物は、多くの場合非特異的な組織分布を示しますが、内因性物質の特異的な分子認識機構が利用できれば薬物を作用部位選択的に送達することが可能です。そこで、脂質や合成高分子からなる小胞を薬物のキャリア（運搬体）とし、小胞表面を受容体認識分子で修飾した標的指向化ドラッグデリバリーシステムの開発を行っています。具体的には、炎症血管に発現する E-セレクトリンを認識する糖鎖や、がん細胞に高発現するトランスフェリン受容体に結合するペプチドを使って、これらの標的細胞内に薬物を効率よく取り込ませることに成功し、さらに小胞体輸送に関わる分子認識を利用して、細胞内動態の制御および薬理効果の増強を試みています。

### 2) マイクロ流体デバイスを利用した薬物動態・毒性評価システムの開発研究

医薬品の探索研究において候補物質の体内動態特性を把握するために、培養細胞を用いたインビトロ動態試験

### 3) 副作用データベースの解析とリスク評価への応用に関する情報科学的研究

医薬品の副作用は、それが起きた患者に対して臨床的な負担をもたらす上、医療現場や製薬企業にも社会的、経済的負担を強いることとなります。市販後の安全性情報に関する大規模データを疫学的に解析することによって、副作用発現における特徴量を見出し、リスク低減・回避に向けた行動計画を立案できます。現在、肝毒性のある薬物を網羅的に探索してバイオマーカーを見出し、リスク評価に応用しようとする研究を展開しています。

### 4) 副作用発現の分子動態学的・薬理的解析と予防・治療法への展開に関する研究

医薬品による副作用は、臨床現場においてしばしば生じる問題であり、患者の QOL の低下を招くほか、治療の妨げとなっています。その発現のメカニズムを薬物動態学的・薬理的側面から明らかにすることで、副作用への対応が可能となり、その発現の予防や症状の軽減に繋げることができます。現在、抗 HIV 薬における薬物動態制御因子の探索と HIV 関連神経認知障害発症制御に向けた適切な抗 HIV 薬の選択法に関する研究および、がん化学療法時に発生する副作用である味覚障害のメカニズム解析に関する研究を展開しています。

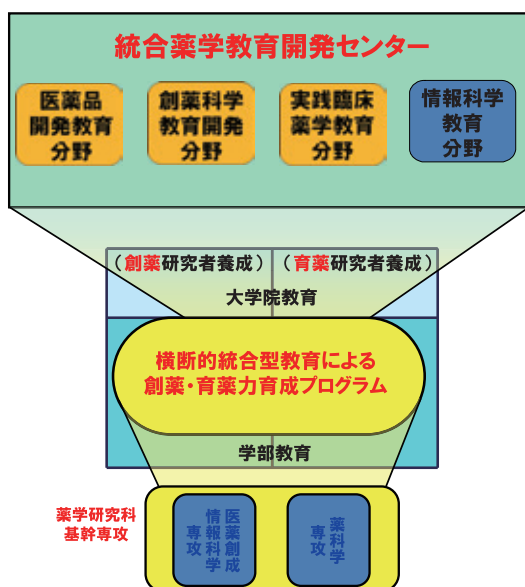
### 主要論文

- K. Matsumura et al., Urokinase injection-triggered clearance enhancement of a 4-arm PEG-conjugated <sup>64</sup>Cu-bombesin analog tetramer: A novel approach for the improvement of PET imaging contrast. *Int. J. Pharm.* 545(1-2), 206-214, 2018.
- F. Yamashita et al., An evolutionary search algorithm for covariate models in population pharmacokinetic analysis. *J. Pharm. Sci.* 106(9), 2407-2411, 2017.
- C. Chantararivong et al., Synthesis and functional characterization of novel sialyl LewisX mimic-decorated liposomes for E-selectin-mediated targeting to inflamed endothelial cells. *Mol. Pharm.* 14(5), 1528-1537, 2017.



## 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、京都大学大学院薬学研究科の附属施設として 2010 年 4 月に設置された。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る。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 名が兼任している。



### 統合薬学教育開発センターの取り組み

#### 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。

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等、分野横断的な教育を提供できる環境整備に努め、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。

本センターにおいては、これからの創薬に求められ

る能力を育成するため、これまで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、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」を構築してきた。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の構築を進めている。

#### 2. 概要

統合薬学教育開発センターでは、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 4 つの科目を実施している。

##### 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。

##### 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合同で展開している多職種連携医療体験実習へ参加し、医療倫理やチーム医療の重要性について実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 年次に行う。

##### ④ 「薬学研究 SGD 演習」

創造的な薬学研究活動を実践するためには、基礎学力のみならず、自ら目的を設定し挑戦する行動力、組織や社会と関わり情報を発信する高いコミュニケーション能力、プレゼンテーション能力、リーダーシップが求められる。1 年次に行う導入教育として、一般的な薬学の問題に関して演習やグループ討議を行い、科学的に思考し主体的に行動する基本的な能力を身につけさせる。

## 附属薬用植物園

附属薬用植物園は、文部科学省令の大学設置基準第39条に薬学部の教育研究に必要な施設（附属施設）として設置することが定められている。当園は1968年ごろに設置された後、薬学部構内にあった南園、西園と宇治地区にあった薬木園の3箇所に分れて存在していたが、2014年に医薬系総合研究棟が南園のあった場所に建設されることが決まり、南園と栽培温室をその建設用地とするために撤去し、西園を大規模改修する形で1箇所に集約し、また見学等に配慮したバリアフリー構造に設計し直した。その結果、現在の標本園面積は2724.54㎡、温室面積が215.28㎡である。

当園は薬学部の実習や講義、また全学共通教育の薬用植物学の講義など、学部教育に活用されている他、薬用植物に関する研究材料の育成や栽培研究、絶滅が危惧される薬用植物資源の種苗保存等も行っている。特に熱帯アジア地域原産の薫香生薬基原植物類についてはユニークな資源を保有している。

外部からの利用も多く、日本薬剤師研修センターの漢方薬・生薬認定薬剤師のための実習および資格認定の研修会、京都府薬剤師会の研修会、東洋医学を学ぶ

医師・医療人向けの勉強会、さらに地域の中学、高等学校の校外学習やスーパーサイエンスハイスクール特別授業なども当園で毎年実施されている。

大規模改修以降は、毎年5月頃に参加者公募型の一般公開見学会を実施しており、近隣住民や本学卒業生等を含む多くの一般見学者に薬用植物に触れてもらい、薬学教育・研究への理解を深めてもらう機会としている。しかし、当施設には専任の教員定員が無いため、園の管理や各種見学会の際の薬用植物の解説等は、すべて薬品資源学分野の教員および学生らが行っている。

教育・研究のための施設であるため、管理に際しては農薬類の使用を最低限に抑制しており、手作業での除草等の作業が必須となるが、これには非常勤の女性2名が従事している。この除草作業は、園に見本園という性格があるため多種の植物が少量ずつ植栽されており、必要な薬用植物と不必要ないわゆる雑草を区別できるようになるまでに数年の学習を要する、半ば専門的な作業である。



## 元素分析センター

「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、研究機関及び企業からの委託元素分析に応じ、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。

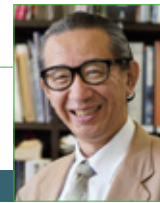
現在は主に有機化合物中の炭素・水素・窒素・酸素・硫黄・塩素・臭素・ヨウ素・フッ素・リンの10元素についての元素分析を行っており、年間の測定検体数は約2000件です。CHN分析用の装置を4台、酸素分析用装置を1台、硫黄ハロゲン分析用装置を2台、リン分析用装置を1台、合計8台を管理しています。





## 分子脳科学

特任教授：岡村 均



## 研究概要

【研究目的】生物は時間という位相の中で生きている。生物時計が紡ぎだす生体リズムは、一日という外的時間に照応して自律した内的リズムを刻む機構である。細胞では、時計遺伝子としてDNAにコードされ、24時間周期で発現する（転写クロック）。この細胞の時間は、組織、個体に張り巡らされ、全ての生命階層で時が刻まれる。長らく生物の時間は、時計遺伝子による転写クロックに支配されていると考えられていたが、さらに上位の生命階層に存在するメタボリッククロック（レドックス、アセチル化、メチル化、cAMP、カルシウムイオンなどのリズム）が発見され、生物時計研究はパラダイムシフトを迎えている。我々の研究室は、古典的転写クロックと新規メタボリッククロックのインターロック機構の解明を通して、基本代謝を動的に管理し、生命機構に根源的な時間秩序を与えている分子機構を解明する。

【研究実績】我々は哺乳動物の時計遺伝子の単離・分子機構を先導し（Nature 1997, Cell 1997, Nature 2001, Science 2001）、転写振動がリズム形成の起点であることを明らかにした。その後の検索で、時計遺伝子の転写振動だけではリズムは減衰してしまうことを発見し、転写後制御のリズム発振における必要性をいち早く指摘した（Science 2003a）。近年、mRNAの内部メチル化修飾による生体リズムの周期の調節を明らかにし（Cell 2013）、この修飾が新たなリズム周期調節キナーゼを生み、周期を変動させることを明らかにした（PNAS 2018）。24時間社会のリズム異常と疾病に関しても、我々は、高血圧（Nature Med 2010）、ジェットラグ（Science 2013）、目覚めの分子機構（Nature Com 2011, 2016）、細胞分裂のタイミング制御（Science 2003b; Nature Com 2017）など、分子レベルでの解明に成功した。

【研究項目】以下の研究項目を実行する。

## 1. 昼行性霊長類の生物リズムを分子レベルで解明する

従来、哺乳類での生物リズム研究は、マウスやラットなど齧歯類で行なわれるのみであった。しかし、夜行性の齧歯類では、昼行性のヒトと、行動様式や代謝の状態が真反対であること、さらに、睡眠様式すら、多層性対単層性と大きく異なる。さらに、ヒトでは睡眠リズム異常は、ストレスや社会行動が密に絡むが、げっ歯類では再現が非常に困難である。従って、ヒト疾患の理解には、よりヒトに近い霊長類での分子機構の検索が緊急の課題である。我々は、最近、霊長類のリズム測定が可能で、恒常環境測定室を日本で初めて設置し、小型昼行性

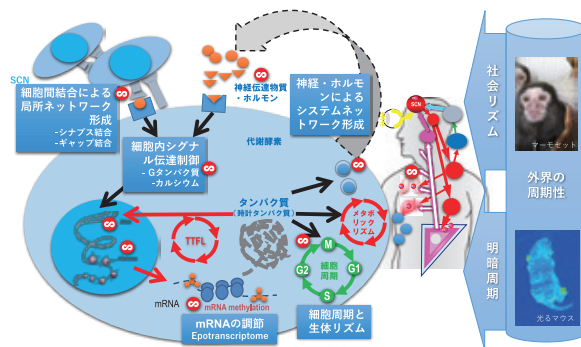
霊長類であるマーモセットが非常に強い内因性リズムを示すことを見出した。さらに、発達した新皮質が関与すると考えられる社会性シグナルによる行動リズムの同期現象を見出した。今後、この機構の分子レベルでの解明を目指す。

## 2. 時間研究を通して生物と環境とのインターフェースを探り、未来の住空間の創成を目指す

生物時計とは、自律的なリズム発振機構であるが、外的時間に照応して調律するという特質を持つ生物現象である。この外部と内部の動的な照応が、数ある生命現象の中で、ユニークなものであり、ヒトが人工的な環境で生活する未来には、ヒトにとって快適とは何かを分子レベルで知る、重要な脳機能と考えられる。

## 3. クロノメタボリズムによる生物の時間の解明

現在我々は、CREST生命動態研究の「クロノメタボリズム：時間相の生物学」の研究を主導している。この研究では、時計遺伝子とそれにリンクする細胞代謝サイクルに着目し、上述の時間ネットワーク機構が、細胞増殖や分化、老化、ストレスにどのように応答するかという長時間相の生理機構を、分子と数理によって明らかにするプロジェクトである。このプロジェクトは、黒澤元（理化学研究所数理創造プログラム・研究員：計算科学）、今西未来（京都大学化学研究所・講師：蛋白化学）、郡宏（東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授：計算科学）、富永恵子（大阪大学大学院生命機能研究科・准教授：神経科学）という多彩な研究者と共同で進めており、地球に住む生物が進化の未獲得し、細胞ひいては身体の代謝を多層的に支配している生体リズムの分子機構を明らかにし、「なぜ朝めざめ、夜眠くなるのか？」という疑問に全力で取り組んでいる。

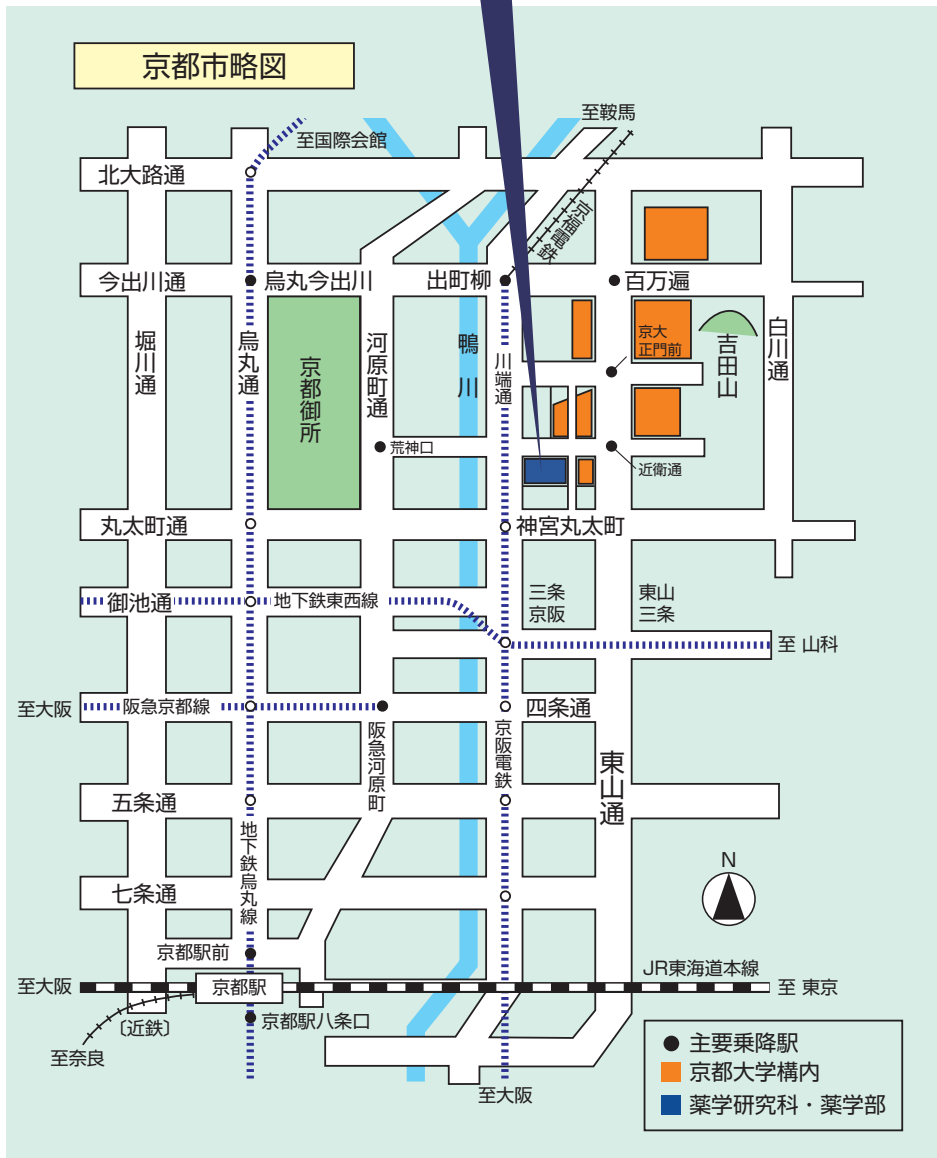


## 主要論文

- Yamaguchi Y & Okamura H, Vasopressin signal inhibition in aged mice decreases mortality under chronic jet lag. *iScience* 5: 118-122, 2018.
- Fustin, JM et al. Two Ck1δ transcripts regulated by m6A methylation code for two antagonistic kinases in the control of the circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 115:5980-5985, 2018.
- Chao H-W et al. Circadian clock regulates hepatic polyploidy by modulating Mkp1-Erk1/2 signaling pathway. *Nature Commun* 8: 2238, 2017.
- Yamaguchi Y et al. Mice genetically deficient in vasopressin V1a and V1b receptors are resistant to jet lag. *Science* 342: 85-90, 2013.
- Fustin JM et al. RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock. *Cell* 155: 793-806, 2013.
- Doi M et al. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nature Med* 16: 67-74, 2010.
- Yamaguchi S et al. Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science* 302: 1408-1412, 2003.
- Matsuo T et al. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. *Science* 302: 255-259, 2003.
- Shigeyoshi Y et al. Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript. *Cell* 91: 1043-1053, 1997.



# 薬学研究科・薬学部



## 市バス案内等

主要鉄道駅	乗車バス停	バス系統	バス経路等	下車バス停
京都駅 (JR・近鉄)	京都駅前	市バス 206系統	東山通 北大路バスターミナル 行	「近衛通」
		市バス 17系統	河原町通 錦林車庫 行	「荒神口」
		市バス 205系統	河原町通 北大路バスターミナル 行	
		京都バス 17系統	川端通 大原 行	「荒神橋」
阪急河原町	四条河原町	市バス 201系統	祇園 百万遍 行	「近衛通」
		市バス 31系統	東山通 高野・岩倉 行	
		市バス 3系統	百万遍 北白川仕伏町 行	「荒神口」
		市バス 17系統	河原町通 錦林車庫 行	
地下鉄烏丸線 今出川	烏丸今出川	市バス 201系統	百万遍 祇園 行	「近衛通」
地下鉄東西線 東山	東山三条	市バス 206系統	高野 北大路バスターミナル 行	「近衛通」
		市バス 201系統	百万遍 千本今出川 行	
		市バス 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 30 (2018) 年 9 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>