



Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences Research Report

CERT

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



東京薬科大学

Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

東京薬科大学 イノベーション推進センター

〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1 TEL: 042-676-7306

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

特集

創薬基盤技術

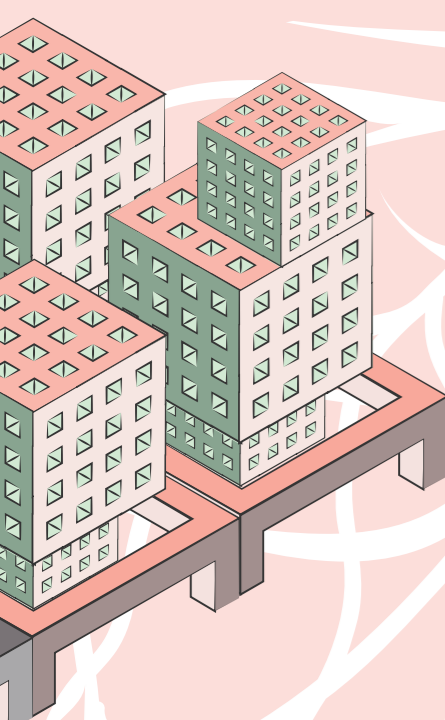
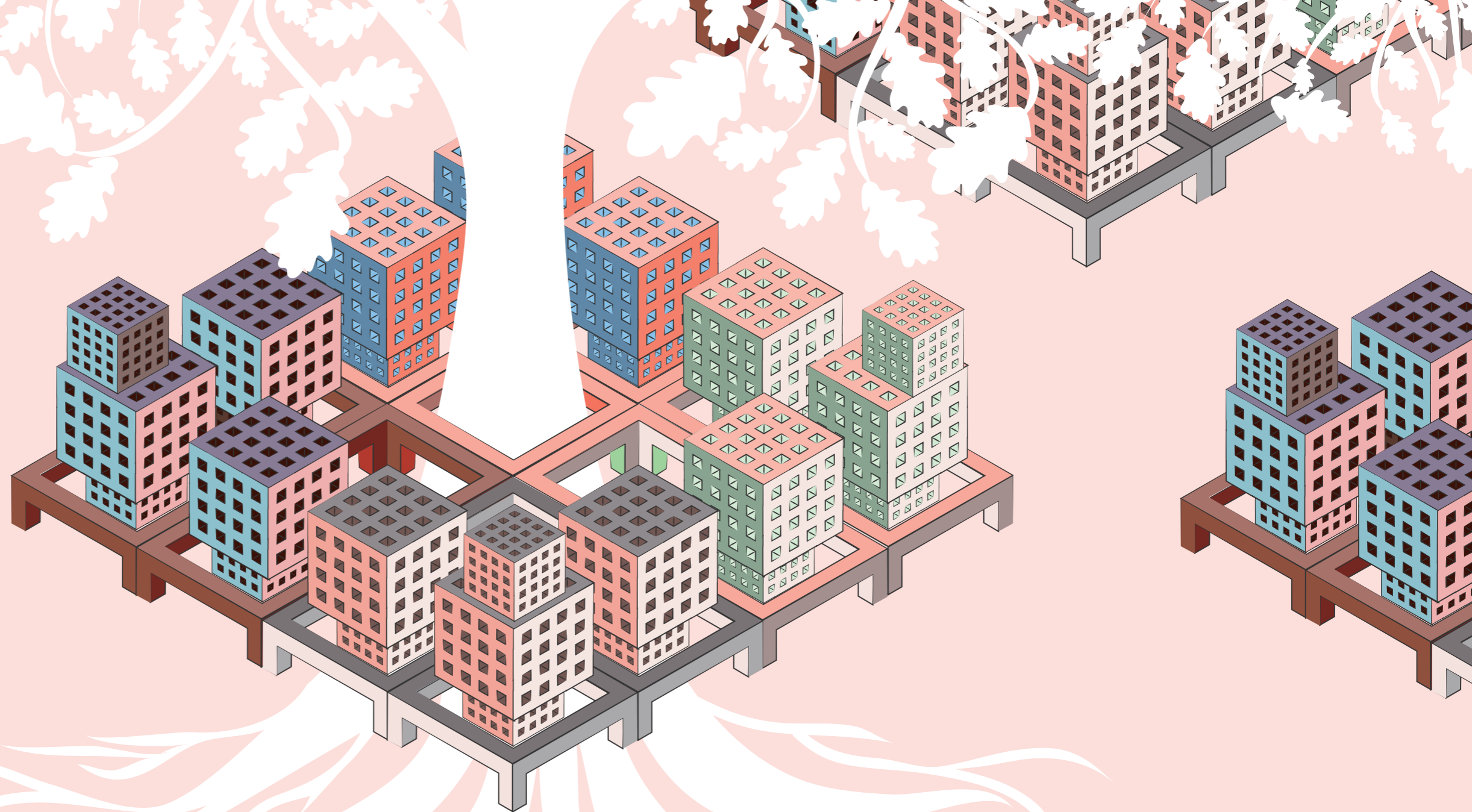
ISSUE
03

SPRING
2021

特集：創薬基盤技術

Table of Contents

- 02 **STORY #1**
泡の粒子で薬を届ける
根岸 洋一 (薬学部 医療衛生薬学科 薬物送達学教室 教授)
- 04 **STORY #2**
ヒト人工染色体が拓く
「生命をデザインする」未来
富塚 一磨 (生命科学部 応用生命科学科 生物工学研究室 教授)
- 06 **STORY #3**
未知の物質・物性を明らかにする
新しい分析方法を開発
東海林 敦 (薬学部 医療薬物薬学科 生体分析化学教室 准教授)
- 08 **STORY #4**
コンピュータで分子構造を解き明かし
「薬」となる分子をデザインする
小島 正樹 (生命科学部 分子生命科学科 生物情報科学研究室 教授)
- 10 **STORY #5**
脳梗塞による神経細胞死を食い止める
高木 教夫 (薬学部 医療薬物薬学科 応用生化学教室 教授)
- 12 **STORY #6**
基底膜分子・ラミニンの機能解明から
次世代医薬やバイオマテリアルの創製へ
吉川 大和 (薬学部 医療薬物薬学科 病態生化学教室 准教授)
- 14 **NEWS/COLUMN**



1860年、ジャン＝ジョゼフ・ルノアールが世界初の実用化エンジンを発表。その後、数々の技術革新を経て、今やガソリンではなく電気や水素を使って走る（飛ぶ!?）車の時代になろうとしている。1967年、ARPANETプロジェクト開始。これを起源とするインターネットは今や第4次産業革命を起こし、社会に大革新をもたらそうとしている。

技術は時代を創ってきた。薬の世界もそうだ。金属パラジウムを用いた触媒技術（2010年ノーベル賞）は、ロサルタンやイマチニブなど数多くの薬の製造に用いられている。DNAの塩基配列を解読するサンガー法（1980年ノーベル賞）は、今やヒトの全ゲノム情報を1日で解読するまでに進化し、ゲノム医療推進の原動力となっている。まだ記

憶に新しい2020年のノーベル賞、CRISPR-Cas9により、我々はゲノム情報を自在に編集できるようになり、従来不可能と考えられていた遺伝性疾患の根治への道を切り拓こうとしている。

技術は未来を描く。未来の薬はどんな姿をしているだろう？ 未来の治療は何を使っているだろう？ その未来にどれだけの笑顔があるだろう？ そんな未来の薬や生命科学の世界を生み出す基盤技術が今まさに芽吹こうとしている。

神経細胞死を食い止める脳梗塞治療法、超音波と泡による薬物送達技術、人工細胞膜によるエキソソーム分析法、独自プログラムによる薬のコンピューターデザイン、基底膜をベースとした医療マテリアルの創製、生命をデザインす

る人工染色体 — あんなこといいな出来たらいいなに正面から向き合うこれら研究の先には、かつて夢と思われていた創薬・薬物治療が現実のものとして見えてくる。

基盤技術そのものは世界を変える研究の礎となるだろう。一方、かの本田宗一郎氏は次のような言葉を残している。

「思想さえしっかりしていれば技術開発そのものはそう難しいものではない。技術はあくまでも末端のことであり、思想こそが技術を生む母体だ」

本特集では、東薬研究者の研究に対する熱い想いにも是非触れていただきたい。

(文/薬学部教授 降幡知巳)

RESEARCH
STORY 01

泡の粒子で薬を届ける

治療用超音波

超音波応答性
ナノバブルを用いた
セラノスティクスシステム

粒径200～300nmの泡(ナノバブル)に核酸や遺伝子の治療分子を搭載して血管に注入。血流に乗って運ばれたナノバブルに体外から超音波を照射すると、バブルが破裂して薬が疾患部に導入される。

超音波イメージング

泡の粒子を「運び屋」にした ドラッグデリバリーシステムを開発

ゲノム編集技術の目覚ましい進展に伴い、遺伝子治療の進歩も加速している。しかしこれらの治療技術は、遺伝子治療薬や核酸医薬が疾患部に届いて初めてその真価を発揮できる。遺伝子治療の成否は、薬を標的となる細胞に届ける「運び屋」(キャリア)やドラッグデリバリーシステム(DDS)の開発にかかっていると言っても過言ではないのだ。その中で、「泡」の粒子を「運び屋」とし、超音波を利用して薬を届ける革新的なDDSを開発したのが、根岸洋一教授である。

「まずキャリアとして細胞膜の類似成分であるリン脂質を用いて、粒径200～300nmの泡状のナノバブルを作製。この泡の粒子に核酸や遺伝子の治療分子を搭載して血管に注入すると、血流に乗って疾患部の細胞に運ばれます。

そこで体外から超音波を照射すれば、バブルが破裂し、衝撃で生まれたマイクロジェット流によって薬が細胞内に導入されるという仕組みです」と説明した根岸教授。超音波は組織へのダメージが少なく低侵襲であることから、これまでもDDSへの応用が検討されてきたものの、既存のキャリアは粒径が4～6μmと大きいことが課題だったという。根岸教授がナノサイズのキャリアの作製に成功したことにより、とうとう遺伝子治療への応用が可能になった。

また根岸教授は、バブルに抗体やペプチドといったアンテナ分子を修飾することで、標的指向性を持ったナノバブルも実現した。「標的

細胞に集まったバブルの粒子に微弱な超音波が当たると、音波を跳ね返します。これを利用すれば、超音波造影剤として体外から疾患部を特定する診断イメージングにも活用できます」と言う。さらにナノバブルにアンテナ分子と治療薬を搭載すれば、超音波で患部を特定し、ピンポイントで薬を送り込む、診断と治療を一度に行える革新的なDDSを実現できる。

治療(Therapeutics)と診断(Diagnostics)を組み合わせた「セラノスティクス(Theranostics)」は、患者の負担を軽減し、病気の早期治療を可能にする新しい医療技術として注目されている。ナノサイズでそれを可能にした根岸教授のDDSは世界に大きなインパクトを与えた。

超音波でピンポイントに薬を送達 筋ジストロフィーの治療に光明

ナノサイズのDDSによって、血管が少ない、

あるいは特殊な構造で薬を運びにくい場所にも薬を届けられるようになる。そうすれば脊髄や筋肉の難病など難治性疾患の治療にも光が見えてくる。その一つが全身の筋肉が衰える難病「筋ジストロフィー」への応用だ。

根岸教授によると、世界で最も患者数が多いとされるデュシェンヌ型筋ジストロフィーは、筋肉の細胞骨格を維持するタンパク質のジストロフィンが欠損し、筋肉の細胞が形を維持できなくなることで発生する遺伝子疾患である。長くステロイドによる対処療法しかなかったが、数年前、画期的な核酸医薬が開発された。しかし治療費が年間約4,000万円にもなるため、多くの人にとっては手の届かない治療である。「治療が高額になる理由は、薬剤を投与してもその99%が尿中に排出されてしまい、患部に届かないためです。もし薬剤を100%筋肉に運べたら、コストは100分の1で済む。より多くの患者を治療できるようになります」と語った根岸教授は、この核酸医薬の運搬に超音波DDSを使えることを動物モデルで実証した。

アンチセンス核酸と呼ばれる短い合成核酸を封入したナノバブルをジストロフィン遺伝

子に変異を有するデュシェンヌ型筋ジストロフィーモデルマウスの足に注射して超音波を照射。これにより、タンパク質の生成を妨げている遺伝子の異常箇所を切り取ることができるアンチセンス核酸を筋細胞内に効率的に送達導入することに成功した。「その結果、正常なジストロフィンタンパク質が10%まで回復しました。これを数回繰り返し、タンパク質量が30%に達すれば、十分治療効果を見込めます」と根岸教授。この成果により、難病の進行に歯止めをかけられる可能性が見えてきた。

また脳への薬の送達でも驚くべき成果を挙げている。脳は血液脳関門(BBB)と呼ばれる強固な壁で守られており、薬を脳内に届けるのは至難の業だ。根岸教授は、ナノバブルを血中に投与し、頭蓋外から超音波を照射して強固なBBBを一時的に開口させることに成功した。

「今後、とりわけ難治性疾患の治療において、物理的エネルギーと薬物療法の一体化が重要

になる」と予見した根岸教授。現在ナノバブルによるDDS研究開発を加速させることで、これまで治療が難しかった遺伝子疾患や難治性疾患に対する革新的な根本治療法開発にも挑戦している。教授のDDSの果たす役割は、ますます大きなものになる。

現在、脳選択的なDDSの開発を進めている。将来、BBB開口システムによって核酸医薬や抗体医薬を脳内に送達し、脳腫瘍や脳梗塞、アルツハイマー病、パーキンソン病などの中枢神経系疾患を治せる日が来るかもしれない。

「今後、とりわけ難治性疾患の治療において、物理的エネルギーと薬物療法の一体化が重要

になる」と予見した根岸教授。現在ナノバブルによるDDS研究開発を加速させることで、これまで治療が難しかった遺伝子疾患や難治性疾患に対する革新的な根本治療法開発にも挑戦している。教授のDDSの果たす役割は、ますます大きなものになる。

現在、脳選択的なDDSの開発を進めている。将来、BBB開口システムによって核酸医薬や抗体医薬を脳内に送達し、脳腫瘍や脳梗塞、アルツハイマー病、パーキンソン病などの中枢神経系疾患を治せる日が来るかもしれない。

「今後、とりわけ難治性疾患の治療において、物理的エネルギーと薬物療法の一体化が重要

になる」と予見した根岸教授。現在ナノバブルによるDDS研究開発を加速させることで、これまで治療が難しかった遺伝子疾患や難治性疾患に対する革新的な根本治療法開発にも挑戦している。教授のDDSの果たす役割は、ますます大きなものになる。

現在、脳選択的なDDSの開発を進めている。将来、BBB開口システムによって核酸医薬や抗体医薬を脳内に送達し、脳腫瘍や脳梗塞、アルツハイマー病、パーキンソン病などの中枢神経系疾患を治せる日が来るかもしれない。

「今後、とりわけ難治性疾患の治療において、物理的エネルギーと薬物療法の一体化が重要

になる」と予見した根岸教授。現在ナノバブルによるDDS研究開発を加速させることで、これまで治療が難しかった遺伝子疾患や難治性疾患に対する革新的な根本治療法開発にも挑戦している。教授のDDSの果たす役割は、ますます大きなものになる。

現在、脳選択的なDDSの開発を進めている。将来、BBB開口システムによって核酸医薬や抗体医薬を脳内に送達し、脳腫瘍や脳梗塞、アルツハイマー病、パーキンソン病などの中枢神経系疾患を治せる日が来るかもしれない。

「今後、とりわけ難治性疾患の治療において、物理的エネルギーと薬物療法の一体化が重要

になる」と予見した根岸教授。現在ナノバブルによるDDS研究開発を加速させることで、これまで治療が難しかった遺伝子疾患や難治性疾患に対する革新的な根本治療法開発にも挑戦している。教授のDDSの果たす役割は、ますます大きなものになる。

現在、脳選択的なDDSの開発を進めている。将来、BBB開口システムによって核酸医薬や抗体医薬を脳内に送達し、脳腫瘍や脳梗塞、アルツハイマー病、パーキンソン病などの中枢神経系疾患を治せる日が来るかもしれない。

「今後、とりわけ難治性疾患の治療において、物理的エネルギーと薬物療法の一体化が重要



根岸 洋一 NEGISHI Yoichi

薬学部 医療衛生薬学科
薬物送達学教室
教授 / 博士(薬学)

研究テーマ 難病治療のための次世代ドラッグデリバリーシステムの開発 ～新規DDS創製による未来型ナノ医療の提供～

キーワード ゲノム編集、超音波、セラノスティクス、光音響、ナノバブル、癌、循環器疾患、脳、筋ジストロフィー、ドラッグデリバリーシステム、核酸、ナノ粒子、遺伝子治療、リボソーム

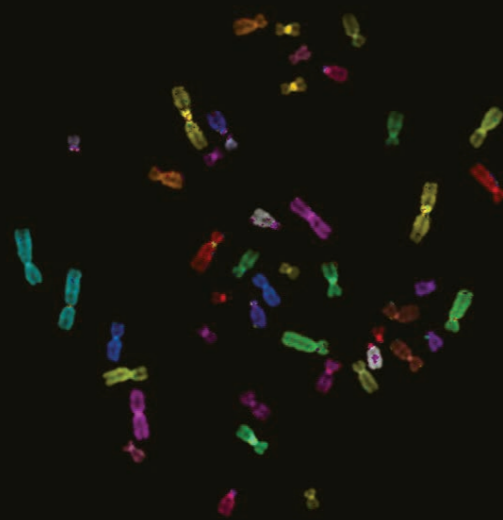
超音波造影ガス

核酸・遺伝子を
搭載したナノバブル治療分子
pDNA, miRNA, PMO, etc

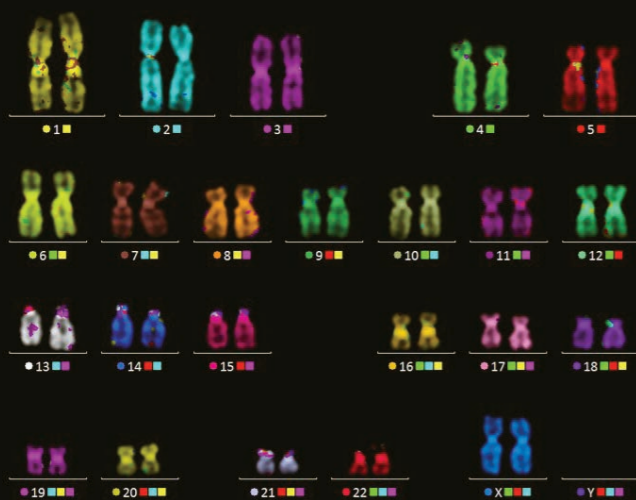
PEG

標的リガンド

超音波を使った ドラッグデリバリー システム



ヒト人工染色体が拓く 「生命をデザインする」未来



世界初・ヒト人工染色体が バイオ医薬の可能性を広げる

ゲノム編集技術の飛躍的な進歩は、ゲノム塩基配列を書き換え、生命の設計図を変更することを可能にした。とはいえ現状の技術で編集できる塩基配列は、数万塩基対程度の小さな部分に限られている。ヒトのゲノムは、30億もの塩基対からなるが、ゲノム情報を医薬品開発などに生かしていくためには、より大きなゲノムサイズを扱う技術が求められる。この課題に革新的な解を提示したのが、冨塚一磨教授が鳥取大学との共同研究によって開発したヒト人工染色体(HAC: Human Artificial Chromosome)だ。

細胞核の中では、コンパクトに折り畳まれたゲノムDNAが染色体に収納されている。その構成要素の中でも染色体の安定維持や細胞分裂の際の分配になくてはならないのが、染色体の長腕と短腕が交差する部位にあるセントロメアと、染色体末端を保護しているテロメアだ。冨塚教授らは、ヒトの21番染色体からすべての遺伝子を取り除き、セントロメアとテロメアの基本構造だけを持つHACを作製する技術を開発した。「HACは、例えるならさまざまな機能・性質を持つ遺伝子=アプリケーションを搭載できるオペレーティングシステム(OS)のようなものです。このOSの特長は、圧倒的な容量の大きさ。HACは従来の遺伝子工学技術では扱うことが難しかった100万~1000万塩基対の巨大な遺伝子を一気に搭載することを可能にしました」と冨塚教授は解説する。

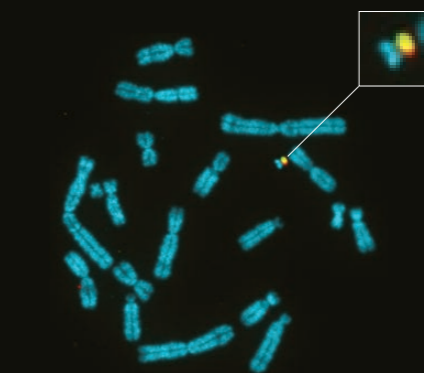
HACは、抗体医薬をはじめとした次世代のバイオ医薬品創製の可能性を大きく広げる。冨塚教授によると、マウス抗体やマウス抗体とヒト抗体を繋げたキメラ抗体などの抗体医薬は、ヒトに投与すると拒絶反応を起こしたり、効果が弱まったりすることがある。いっぽうヒトの抗体遺伝子の長さは数百万塩基対にも及ぶため、遺伝子工学技術では扱うことはできなかった。冨塚教授らは、ヒト免疫グロブリン(抗体)遺伝子を組み込んだHACをマウスに導入することで、世界で初めて完全なヒト抗体を発現するマウス(TCマウス)の作製に成功。このTCマウスを使うことによって、より安全で効果の高い抗体医薬品の開発が可能になった。すでにTCマウスを用いたヒト抗体医薬品が開発され、日欧米で承認されているという。

冨塚教授は、30年近く製薬企業で医薬品の研究開発に従事する中で、ゲノム情報を創薬に活用する取り組みが思うように進まない

ことにジレンマを感じてきた。東京薬科大学で研究する道に転じた背景には、創薬を担う企業のニーズとその基盤となる基礎研究を担う大学や研究機関の両者を橋渡しし、新たな医薬品創製に貢献したいという強い思いがある。

HACを再生医療に応用 がん治療用細胞医薬の開発に挑む

現在冨塚教授は、HACの再生医療への応用にも力を注いでいる。iPS細胞は、ヒトから採取した体細胞に特定の遺伝子を導入して作られる。この遺伝子を細胞に入れる「運び屋(ベクター)」としてHACを活用しようというのだ。「従来のウイルスベクターなどとは異なり、HACならゲノムを傷つける心配がない上に、搭載する遺伝子のサイズに制約が



チャイニーズハムスター細胞中のヒト人工染色体

ないので、さまざまな性質を持った遺伝子を導入し、付加価値の高いiPS細胞を作ることが可能になります」と冨塚教授は語る。その一環として、2020年10月、HACを導入したiPS細胞からCAR-T(カーティ)細胞を誘導し、がん治療用の細胞医薬を開発するプロジェクトを始動させた。

2020年3月に承認された白血病の最新治療「CAR-T細胞療法」は、国内で初めて遺伝子改変技術を利用したがん免疫療法として大きな話題を呼んでいる。患者自身の免疫細胞(キラーT細胞)を取り出して、がん細胞の表面に発現する抗原を認識して攻撃するよう設計されたキメラ抗原受容体=CARを作るCAR-T細胞に改変し、患者の体内に戻すという治療法だ。その高い治療効果に期待が集まるが、個別に遺伝子改変が必要のために莫大な費用がかかるという問題がある。

冨塚教授と共同研究を行うグループがiPS

細胞からキラーT細胞を作製する技術を開発。冨塚教授らは、CAR遺伝子を搭載したHACをそのiPS細胞に導入し、汎用的にCAR-T細胞を作製する技術の開発を目指すという。成功すれば、より多くの患者が「CAR-T細胞療法」を受け、がんを治療できるようになる。

「ゲノムを書く=生命をデザインする」 未来にHACが貢献する

「いまやゲノムを読んだり、書き換えたりする時代から、『ゲノムを書く=生命をデザインする』時代を迎えようとしています」と語った冨塚教授。2016年からアメリカの研究者を中心に、「ゲノムを書く」ことを目標に掲げたプロジェクトが始まっているという。「すでにコンピュータで約100万塩基対のゲノムを設計し(書き)、細胞の増殖まで成功した例が報告されています。最初は試行錯誤になるでしょうが、ゲノムを設計、構築し、試験して知見を蓄積するサイクルを繰り返すことで、ゲノム設計に関するテキストブックが充実していくことでしょうか」と予見するとともに、「合成されたDNAの塩基配列が実際に細胞や個体でどのように機能するか、試験する技術の開発にHACが活用できる」と意欲を見せる。今後の冨塚教授らの研究が「生命をデザインする」未来へ、大きな貢献を果たすことになる。



冨塚 一磨 TOMIZUKA Kazuma

生命科学部 応用生命科学科
生物学研究室

教授/博士(生命科学)

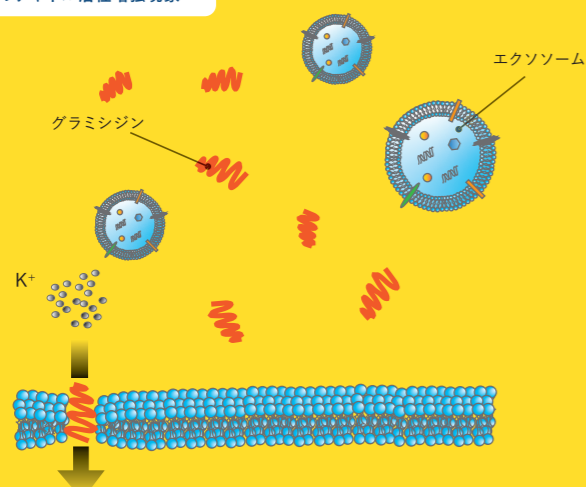
研究テーマ 巨大遺伝子を操作できるヒト人工染色体を利用した、バイオ医薬品創出や再生医療に貢献する新技術の開発

キーワード ヒトゲノム、ヒト人工染色体、バイオ医薬、ゲノム編集、モノクローナル抗体、再生医療、iPS細胞、合成生物学

RESEARCH
STORY 03

未知の物質・物性を明らかにする 新しい分析方法を開発

エクソソーム膜融合による
グラミシジンのチャンネル活性増強現象



エクソソームと人工細胞膜の 膜融合を観察する方法を開発

無数の物質の中からまだ知られていない新規の物質や物性を探索することが、創薬研究の第一歩である。しかしどんな物質・物性もそれを捉える術(すべ)がなければ、薬に応用することもできない。「未知の物質や物性、作用を明らかにする新しい分析方法を作り出すことで、創薬の扉を開きたい」。そう語る東海林 敦准教授は、特にヒトの体の仕組みに着目して既存にない分析方法を自ら考案し、未知のデータを掘り取ろうとしている。中でも画期的な成果の一つが2020年、世界で初めてエクソソームと細胞膜の「膜融合」を観察する方法を開発したことだ。

エクソソームは、あらゆる細胞から放出される直径50-200nmほどの粒状の細胞外小胞で、近年生体内での機能解明の研究が進んでいる。「細胞から放出されたエクソソームが特定の細胞に取り込まれると、細胞の機能が変化します。このことからエクソソームは、細胞から細胞へと情報を伝達するツールとして機能していると考えられています」と東海林准教授は解説する。

准教授によると、エクソソームが細胞内に取り込まれる経路には、エンドサイトーシスや膜融合が関連していることがわかっている。エン

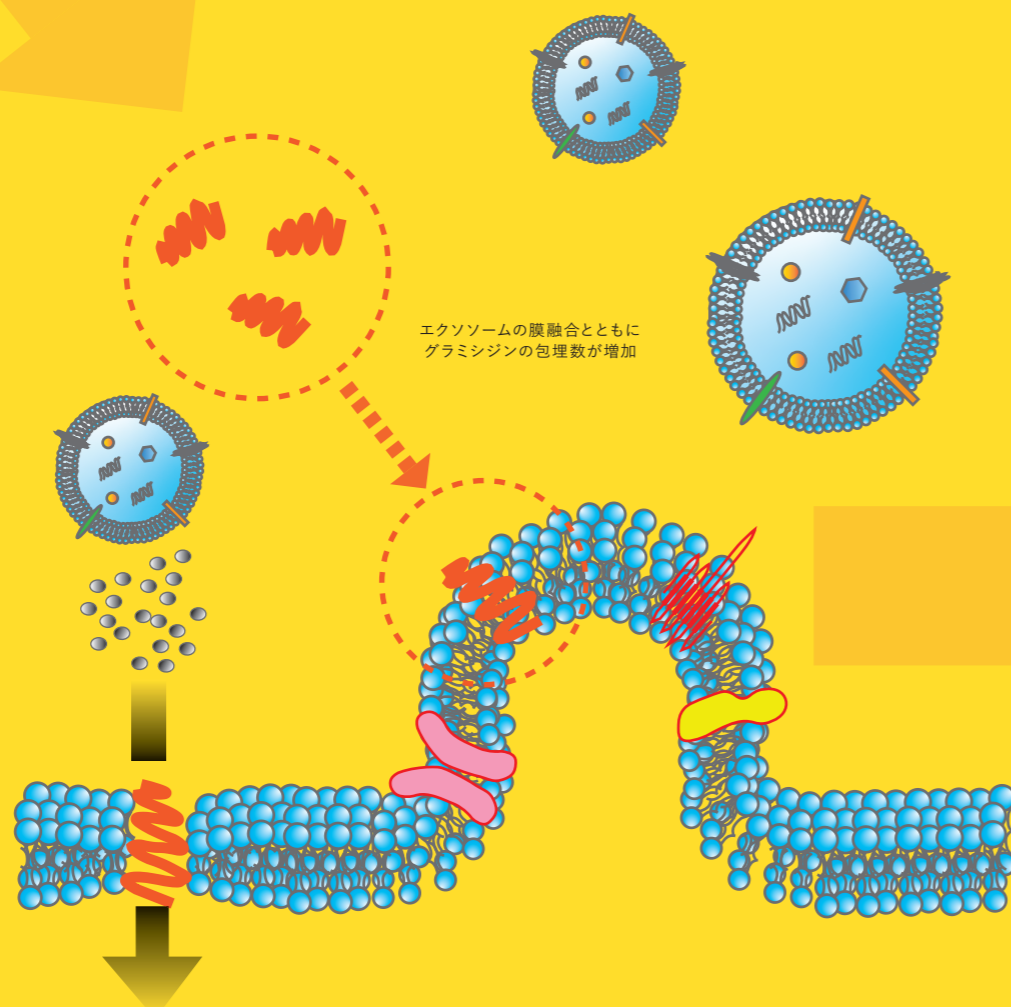
ドサイトーシスの研究が活発に行われている一方で、エクソソームと細胞膜との膜融合による情報伝達メカニズムに関する研究は、その関心の高まりに比べてあまり進んでいないという。大きな理由の一つが、その現象を捉える

方法がなかったことだ。「それまで細胞とウイルス、または細胞同士の膜融合を観察した知見はありましたが、エクソソームと細胞膜の膜融合を実際に確かめた人は誰もいませんでした」。その中で東海林准教授は、イオンチャンネルとして機能するグラミシジンを用い、電気化学的にエクソソームの膜融合を評価できる革新的な方法を構築した。

グラミシジンを活用し リアルタイムでの観察に成功

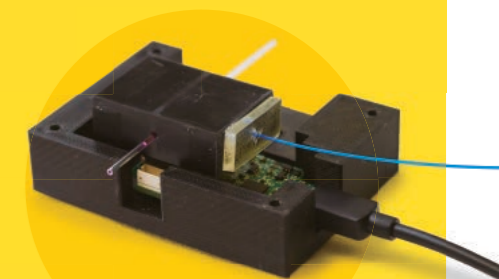
グラミシジンはペプチドの一種で、細胞膜で一価の陽イオンを透過させ、細胞の膜電位を

エクソソームの膜融合とともに
グラミシジンの包埋数が増加

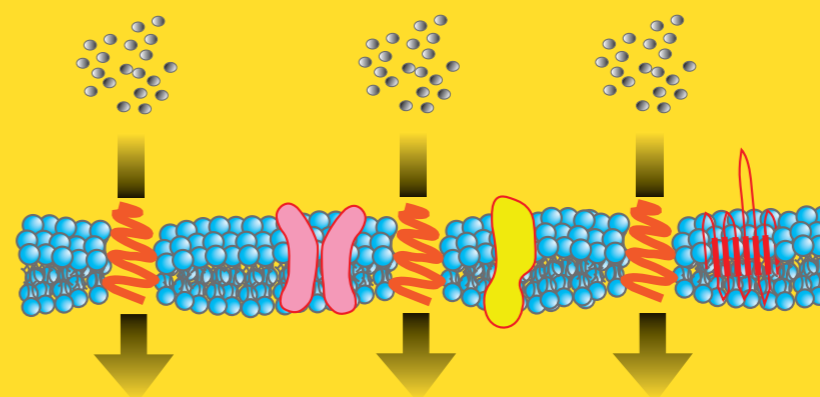


変動させるイオンチャンネルとして働く。東海林准教授はそれまでの研究で、人工細胞膜と膜融合するエクソソームの数が増えると、見かけ上グラミシジンのチャンネル活性が上昇する現象を発見している。「人工細胞膜とエクソソームが膜融合する際、グラミシジンが取り込まれて

「構築したアッセイ法を用いた分析から、エクソソームと人工細胞膜の膜融合は、細胞の種類やpH環境によって大きく異なることがわかってきました」と東海林准教授。例えば、腫瘍細胞由来のエクソソームと膜融合する人工細胞膜を作製し、膜融合とpHの関連を調べ



蛍光キャピラリーダー
キャピラリーを試料セルとして用いる
蛍光測定装置



コンダクタンス値が上昇
(電流が流れやすくなる)

イオンが人工細胞膜を透過し、膜電位が上昇します。膜融合するエクソソームの数が増えるとグラミシジンが人工細胞膜に包埋されやすくなり、チャンネル活性が上昇。イオンの透過量が増えることを実験で確かめました。この現象を利用して、人工細胞膜とエクソソームの膜融合を簡単な手順で評価できるアッセイ法を構築しました」と言う。

まず細胞膜のモデルとして支持脂質二分子膜を作製し、グラミシジンとエクソソームを順次添加する。エクソソームの膜融合が増えれば、人工細胞膜内のグラミシジンによるイオンチャンネル数が増え、電流が流れやすくなる仕組み。これによってエクソソームと人工細胞膜の膜融合をリアルタイムに、かつノンラベルで観察することが可能になった。細胞間の膜融合を観察するには、それまで蛍光標識した脂質分子を使うしかなかったが、今回の成果によって余計な影響を排し、より高精度に現象を捉えられるようになるという。

たところ、pHが低いほどエクソソームと人工細胞膜は膜融合しやすいことが明らかになった。「細胞膜とエクソソームが無作為ではなく選択的に膜融合することを示唆しているところが興味深い。今後、エクソソーム膜融合のメカニズムを解明し、細胞間情報伝達の仕組みを理解する一助になり得ると考えています」と東海林准教授は期待を寄せる。

エクソソームの動態を捉える 新たな計測装置を開発

エクソソームはナノサイズと微小な上に、既存の分子測定装置では検出が難しい。その物性や機能を解明するには、分析方法の開発も不可欠だと東海林准教授は言う。その一つとして現在、エクソソームが細胞から放出される現象を捉えるアッセイ法及び計測装置の開発を進めている。それが、「光ファイバー表面ブ

ラズモン共鳴センサー」である。光ファイバーのコアの表面に真空蒸着で膜厚50nmの金属ナノ薄膜を形成し、表面プラズモン共鳴を誘起させることでエクソソームを測定するというものだ。今後は、この計測装置を使って神経細胞から放出されたエクソソーム量の測定を進めていく予定だ。

近年、エクソソームについては、特にがんとの関連が注目されている。エクソソームを介した細胞間コミュニケーションを理解することが、がんの転移をはじめとしたさまざまな疾患の発症メカニズムの解明や、治療薬・診断技術の開発につながっていく。東海林准教授の創り出す新しい分析技術が、それを支えている。



東海林 敦 SHOJI Atsushi

薬学部 医療薬物薬学科
生体分析化学教室
准教授 / 博士(薬学)

研究テーマ 生体模倣システムに基づくバイオセンシング法の開発、膜融合による生体膜デザイン

キーワード 分析化学、生体計測センサー、人工細胞膜

コンピュータで 分子構造を解き明かし 「薬」となる分子を デザインする

物理化学と計算科学の手法を併用し タンパク質の立体構造を解析する

生物が持っている膨大で複雑な情報をコンピュータで解析することが可能になった現代、生物学と情報科学を融合した「バイオインフォマティクス(生物情報科学)」が急速に発展している。小島正樹教授は、従来の物理化学の手法とともにバイオインフォマティクスや計算科学を駆使し、タンパク質をはじめとした生体の分子構造を論理的に解明し、in silico(コンピュータ上)で病態解明や新薬創製につなげようとしている。

研究の柱の一つが、疾患に関わるタンパク質の立体構造を解析することである。タンパク質の構造解析には、一般にX線結晶解析やNMR(核磁気共鳴)法、電子顕微鏡による観察などさまざまな手法があるが、小島教授は物理化学の解析手法に計算科学の手法を組み合わせた新しい解析法を開発し、従来の方法では解析の難しかったタンパク質の立体構造の解明を可能にした。



小島 正樹 KOJIMA Masaki

生命科学部 分子生命科学科
生物情報科学研究室
教授 / 博士(理学)

研究テーマ 疾患に関連するタンパク質の立体構造解析、in silico 創薬

キーワード バイオインフォマティクス、X線溶液散乱

小島教授が物理化学的手法として活用するのが、大学共同利用機関法人高エネルギー加速器研究機構の有する「X線溶液散乱(SAXS)」だ。「SAXは試料にX線を照射し、散乱するX線強度の角度分布から構造情報を得る手法です。立体構造のモデルを与えると、散乱理論に基づいて散乱データを正確に計算できるのというメリットがあります」と小島教授。教授は、実測した散乱強度とモデルから計算した散乱強度のずれを束縛条件とし、束縛条件下での各原子の動きから実測データを満たす立体構造を導き出すアルゴリズムを構築。SAXSとこの「束縛条件付きMD(分子動力学)法」を併用し、迅速かつ簡便にタンパク質の立体構造を解析する方法を開発した。

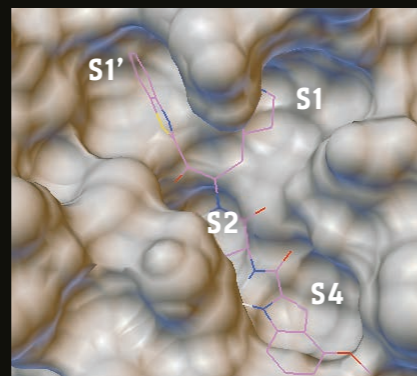
現在は国内屈指の大学や研究機関からも依頼され、タンパク質の解析を請負っている。「タンパク質の機能は、アミノ酸のフォールディングによってできる立体構造によって決定されます。そのため立体構造を解明して初めて病気の原因分子を突き止め、治療法を見出すことも可能になります」と構造解析の意義を語る小島教授。アガリクスというキノコに含まれるβ-グルカンの立体構造を明らかにしたのも成果の一つだ。β-グルカンには抗腫瘍活性があることが知られている。立体構造の解明が、新たな抗がん剤の開発につながるかもしれない。

医薬品候補の分子構造を コンピュータで設計する

研究の二つ目の柱が、「in silico創薬」である。高速の汎用計算機(GPGPUワークステーション)を使い、MDシミュレーションなどの計算手法によって、有用な医薬品候補分子の構造を設計するという。最近大きなインパクトを与えたのが、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する新規治療薬の創製につながる研究である。

「共同研究を行う本学薬学部 林 良雄教授は、2002年に流行したSARS(重症急性呼吸

器症候群)の原因ウイルスSARS-CoVについて研究し、ウイルス増殖に関与する3CLプロテアーゼの働きを阻害するSARS-CoVのメインプロテアーゼ阻害剤YH-53を創製していま



SARS-CoV-2とリガンドのドッキング部位。リガンドには、あらかじめデータサイエンスにより薬物動態・毒性を評価した候補化合物を使用する。

す。COVID-19の原因ウイルスであるSARS-CoV-2は、SARS-CoVと極めて高い相同性があることが報告されており、私たちはYH-53がSARS-CoV-2にも効果を発揮するのではないかと考えました」と小島教授は研究の発端を語る。

しかし薬効が見つかったからといってすぐに薬を作れるわけではない。実際にヒトの体内で効力を発揮する化合物にし、一方で害を与える毒性を排除するなど、創薬までには多くのハードルを乗り越える必要がある。小島教授の研究グループは、ドッキングシミュレーションを用いてSARS-CoV-2プロテアーゼ阻害剤として最適化するべくin silicoで分子構造を設計。さらにケモインフォマティクスと機械学習の手法を用いて細胞毒性や薬物動態を予測し、データサイエンスの視点から医薬品としての適性を評価・確認した。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究

開発機構(AMED)の事業に採択され、新型コロナウイルス感染症の治療薬開発につながると大きな期待を集めている。

「候補分子から新薬開発が成功する確率は、数万分の一、開発期間は平均15年以上に及ぶといわれています。有効成分を見つけることができても、『死の谷』といわれる臨床試験を乗り越え、上市まで至るのは、ほんの一握りです。in silicoで立体構造の理論的構築とビッグデータに基づく薬物動態・毒性特性の予測を行うことで、創薬の飛躍的な迅速化と高精度化が可能になります」と小島教授は言う。

未知の分子動態を予測する 独自プログラムを開発

さらに三つ目の研究が、「VOLTES (Virtual Optimization of Local Tertiary Structures)」

プロジェクトだ。「VOLTES」は、小島教授らが開発した独自プログラムのこと。「タンパク質の立体構造データベース『Protein Data Bank』に登録されているビッグデータを、バイオインフォマティクス、位相幾何学、機械学習の手法を使ってマイニングし、タンパク質の構造解析や構造変化予測を行います」と語る。

プログラムの特徴は、タンパク質の立体構造とトポロジー情報を二面角の「木」で表現するとともに、二面角の数値を六進数で表現するところにある。「VOLTES」で解析することで、実験では捉えることのできない分子の構造変化を迅速かつ正確に求めることが可能になる。「『VOLTES』でタンパク質の未知の構造を明らかにし、in silico創薬への応用を目指します」と未来を見据える。

独自開発したVOLTESプログラムによる構造設計の例。位相幾何学に基づきタンパク質の構造変化部位を迅速かつ正確に予測する。

脳梗塞後の神経細胞障害を防ぐ可能性をサリドマイドに発見

脳梗塞による脳神経細胞の損傷は、死に直結する重大な機能障害を引き起こす。たとえ一命をとりとめても寝たきりや半身まひ、言語障害、血管性認知症など深刻な後遺症を残すことが少なくない。しかしまだ脳梗塞に対する効果的な治療薬はほとんどないのが現状だ。

高木 教夫教授は、動物病態モデルや培養細胞を用いて脳梗塞が起きた時の脳内を観察し、病気のメカニズムを解明するとともに、神経細胞死を食い止める遺伝子やタンパク質を探索している。最近の共同研究で、既存薬のサリドマイドから脳梗塞後の神経細胞障害を防ぐ可能性を発見し、大きな反響を呼んだ。

高木教授によると、サリドマイドはかつて販売が中止された薬剤だが、近年、多発性骨髄腫などの治療薬として脚光を浴び、条件付き

で使用が再承認されるようになっている。「脳虚血モデルを使った実験で、サリドマイドには神経細胞を保護する可能性が報告されています」と着目した理由を語った高木教授。しかしこれだけではサリドマイドが脳梗塞の薬として有効であるとみなすことはできない。薬としての可能性を探るべく、高木教授らは神経細胞保護の詳細な分子メカニズムの解明を試みた。

療薬としての可能性を明らかにしている。今回の研究成果も近い将来、脳梗塞の新薬創製につながるかもしれない。

脳内の幹細胞が神経障害を軽減する可能性を追求

高木教授は、脳の神経幹細胞の可能性も追

求している。「最近、成人の脳にも自己増殖能と多分化能を持つ幹細胞が存在することが証明されました。これは成人の脳でも神経細胞が生まれ変わる、つまり損傷した脳を修復できるかもしれないということを意味します」と説明する。教授は、神経幹細胞の働きで脳梗塞による障害を本当に回復させられるか、モデル動物を使って検証を行った。

「緑色蛍光タンパク (GFP) が導入された神経前駆細胞を作って、多発梗塞を模倣した脳塞

栓モデルラットに注入し、神経前駆細胞の動態を追跡しました。すると神経前駆細胞は障害領域へ遊走し、そこで未分化な状態のまま留まるか、神経細胞やグリア細胞の一つであるアストロサイトに分化することを確認しました」と言う。さらに驚くべきことに、脳塞栓後の組織の脱落は顕著に改善されないものの、空間記憶学習障害やうつ様症状が改善することが確認されたという。脳梗塞後の組織障害を完全に修復せずとも、脳機能障害が軽減さ

RESEARCH STORY 05

脳梗塞による神経細胞死を食い止める

サリドマイドによる神経細胞保護の分子メカニズムを解明

最初に高木教授は、脳梗塞モデルラットを使って脳虚血にサリドマイドが有効であるかを検証した。「ラットの中大脳動脈を閉塞して脳梗塞モデルを作製し、その腹腔内にサリドマイドを投与したところ、梗塞領域が減少し、神経欠損症状も軽減されることを確かめました」とその有効性を実証した。

次いで神経細胞保護の分子メカニズムを解明するにあたって高木教授らが注目したのが、サリドマイドの結合タンパクであるセレブロンと、セレブロンに直接結合するタンパク質のAMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK) で

ある。セレブロンは精神遅滞原因遺伝子産物でもあり、抗酸化ストレス機能や細胞保護機能を持つことが明らかにされている。一方のAMPKは、細胞内のエネルギー源であるATPを維持するためのエネルギーセンサーとして働いている。脳虚血状態ではAMPKのリン酸化 (活性化) が促進されるという報告があり、以前からAMPKの脱リン酸化 (活性抑制) が脳神経の保護に関与していると考えられていたという。

まず高木教授は、AMPKの他、ERK1 / 2、AKTといった神経保護シグナルに対するサリドマイド投与の影響を調べ、AMPKの活性だけがサリドマイドによって抑制されることを観察。AMPKが神経細胞保護に働く細胞内シグナルの役割を果たしているとの示唆を得た。さらに、

サリドマイドによって脳虚血モデル細胞に神経保護作用が起こる際のAMPKとセレブロンの相互作用を検証した。「その結果、サリドマイドの投与によってAMPKとセレブロンが結合し、AMPKのリン酸化が抑制されることが示唆されました」と高木教授。以上を総合すると、サリドマイドがセレブロンを介してエネルギーセンサーであるAMPKの活性を調節し、神経細胞死を抑制している可能性が見えてくる。こうしてサリドマイドの脳梗塞に対する薬効メカニズムの一つが解明された。

既存薬のメリットは、安全性や体内動態が確認されているため、薬効を特定できれば新薬開発のスピードを飛躍的に高められることにある。高木教授らは、他の適応症に対する既存薬でも新たなメカニズムを有する脳梗塞治

れる可能性が示されたのだ。

その要因を探るべく、高木教授は、神経細胞の成長を調整する脳由来神経栄養因子 (BDNF) に着目した。BDNFは中枢神経系に豊富に存在し、空間記憶学習能を発揮する上で重要な役割を担っていると考えられている。そのBDNF量が脳梗塞によって顕著に減少し、神経前駆細胞を注入するとその減少が抑制されることを動物実験によって確かめた。「組織学的な観察によると、BDNFが神経前駆細胞内やその近傍に局在していることも確認しました。これらの結果は、移植された神経前駆細胞が局所でBDNFの合成・放出を行い、周囲の細胞になんらかの影響を及ぼし障害改善に寄与していることを示唆しています」と障害改善メカニズムの一端を明らかにした。現在、脳

梗塞後の神経新生の意義と詳細な分子メカニズムの解明を試みている。

その他、糖尿病を合併した脳梗塞病態の研究も進行中だ。「遺伝子改変マウスを使って臨床上多く観察される糖尿病合併症脳梗塞の

病態を明らかにし、その進行抑制や再発防止につなげたい」と高木教授。脳梗塞の後遺症で苦しむ人が、社会復帰できる未来を目指し、研究を続けていく。

高木 教夫 TAKAGI Norio

薬学部 医療薬物薬学科 応用生化学教室
教授 / 博士 (薬学)

研究テーマ 脳神経疾患の病態解析と新たな治療法・治療薬の開発

キーワード 神経化学・神経薬理学、脳虚血、Brain ischemia



RESEARCH
STORY 06

基底膜分子・ラミニンの

基底膜の主成分であるラミニン-511を 世界で初めて同定

体表面や臓器は皮膚や粘膜などの上皮に覆われている。より詳細に見ると、上皮細胞と間充織の間には、細胞外マトリックスからなる基底膜と呼ばれる巨大なタンパク質の膜がある。基底膜は、厚さ50nmほどの薄膜状の構造体で、組織を安定させ、組織の形態を保つ役割を果たしている。この基底膜の主要な構成分子の一つ・ラミニン-511を世界で初めて同定したのが、吉川大和准教授である。

「ラミニンは α 、 β 、 γ の3つの遺伝子の鎖からなるヘテロ三量体で、分子量が50～90万にもなる巨大な分子です。独特の十字架のような構造を持っているのが特徴で、 α 鎖、 β 鎖、 γ 鎖はそれぞれ5種類、3種類、3種類あり、その組み合わせによって19種類のラミニンファミリーが存在します」。そう解説した吉川准教授は、ラミニンに、他

Laminin-511

の細胞外マトリックスには見られない強力な細胞接着活性と、それに相反する運動促進活性があることを明らかにし、このユニークなタンパク質に注目が集まるきっかけを作った。しかし受容体結合や基底膜形成のメカニズムなど、いまだ不明な部分は少なくない。吉川准教授は、ラミニンの機能や受容体、基底膜の形成、それに関わる病態のメカニズムを解明し、創薬や再生医療などへの応用可能性を探っている。

ラミニンや受容体の機能を解明し 抗体医薬の創製につなげる

これまでに肝臓におけるラミニンの役割に関して画期的な研究成果を挙げてきた。肝臓が欠損した際、残った部分が増殖して元に戻る肝再生や、胎児の肝臓の胆管形成にラミニンが関与していることを見出したのもその一つだ。またヒトの肝細胞がんの組織も検討し、ラミニン α 5鎖、 β 1鎖、 γ 1鎖からなるラミニン-511が細胞接着と伸展を促進することで、

肝細胞内への浸潤に関与していることを突き止めた。さらにラミニン α 5鎖に特異的に結合する受容体・ルテランの結合部位の同定にも成功。肝細胞がんにおいて、ラミニン-511がルテランと結合して細胞接着を抑制する様子を観察し、ラミニン-511が細胞運動を制御するメカニズムを明らかにした。

がんの転移や浸潤におけるラミニンや受容体の役割の解明は、抗体医薬の開発につながる

マウス抗ルテラン抗体が細胞に内在化され、ジフテリア毒素によってがん細胞の増殖を抑制することを見出した。「この結果をもとに、抗原とともに細胞に内在化され、がん細胞増殖抑制剤として有望な新規のヒト由来の抗ルテラン組換え抗体を作製しました」。乳がんに対する新たな抗体医薬の創製につながる大きな成果となった。

基底膜関連疾患の解明や 培養基質の開発に応用

現在は、基底膜に関わる疾患の一つである先天性ネフローゼ症候群に着目し、ラミニンの役割やそのメカニズムの解明に力を注いでいる。ネフローゼ症候群は、尿にタンパクが多量に漏れ出ることによって血液中のタンパク濃度が低下し、むくみ(浮腫)が起こる疾患である。「腎臓には毛細血管が集まった糸球体があり、その中の基底膜に含まれるラミニン β 2鎖が血液をろ過するフィルターとして働いています。このラミニン β 2鎖が欠損し、ろ過機能が破綻するのがネフローゼの一つピアソン症候群です」と吉川准教授。ピアソン症候群の腎臓の細胞にラミニン β 2鎖を投与し、若干だが病態が改善することを確かめている。その分子メカニズムを解明できれば、いずれネフローゼ症候群の治療薬を開発することも可能になるかもしれない。

次世代医薬や

加えて「ラミニンには、バイオマテリアルとしての可能性もあります」と語った吉川准教授は、ラミニンの培養基質への応用を進めている。「幹細胞の培養では一般的に細胞を分化・増殖を補助するフィーダー細胞が用いられます

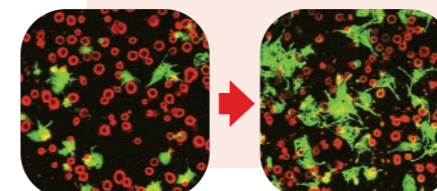
機能解明から

る。抗体医薬は、がん細胞などの抗原にピンポイントで送達されるため、高い治療効果が期待されている次世代の医薬品だ。吉川准教授は、ヒト型組換え抗体の利点を生かし、細胞障害活性のある薬物を結合させた、抗体-薬物結合体の作製に取り組んでいる。最近の研究で、抗ルテラン・ヒト型組換え抗体にジフテリア毒素や抗がん剤を結合させ、抗がん作用を付加することに成功した。

「抗体は細胞表面にある抗原と結合しますが、抗がん剤の多くは細胞内で障害作用を示します。そのため抗体-薬物結合体のがん細胞に届くだけでは薬効を発揮できないのが難点です。そのため細胞内に内在化する抗原を見つける必要があります」と吉川准教授。まず細胞表面分子であるルテランが、ヒト乳がん組織や乳がん細胞株で強く発現することを観察。一方で、ジフテリア毒素を結合させた

バイオマテリアルの創製へ

Hepatocytes (赤、肝細胞);
Sinusoidal endothelial cells (緑、類同内皮細胞)



正常肝

再生肝

が、その場合、作業工程が多くなるという課題があります。しかし培養基質にラミニン-511を使うと、フィーダー細胞を用いなくても細胞を安定して継代培養できます」と言う。吉川准教授が世界に先駆けて精製したラミニン-511は、iPS細胞のスタンダードな培養基質の開発につながったことでも知られている。現在はラミニン-511に関する豊富な知見をもとに、人工基底膜や3D scaffold (細胞培養基質)などの組織形成に用いる培養基質の開発を進めている。いずれ製品化し、再生医療の進展に寄与することを目指している。

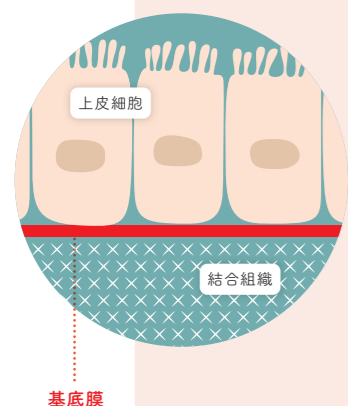


吉川 大和 KIKKAWA Yamato

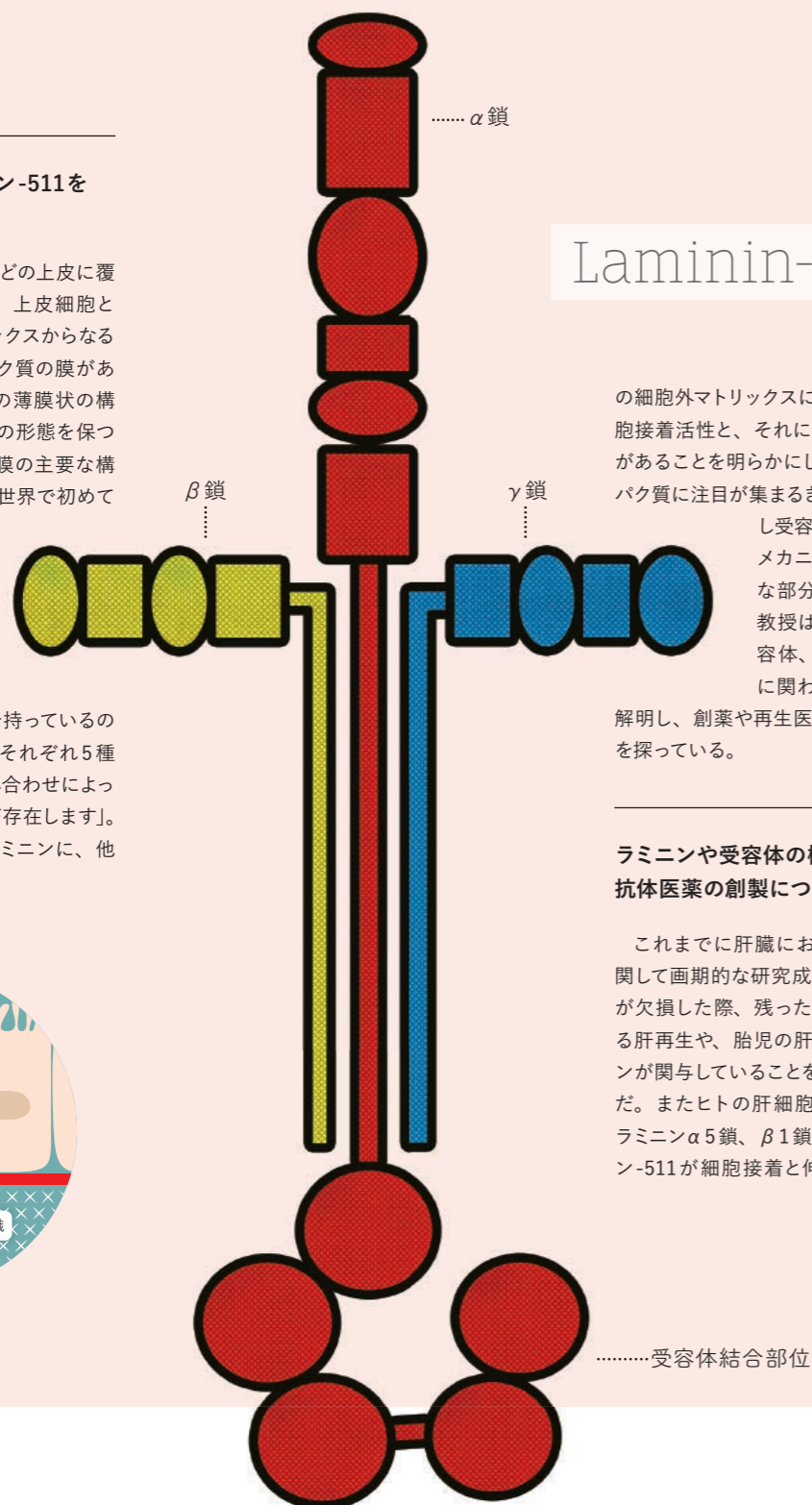
薬学部 医療薬物薬学科
病態生化学教室
准教授 / 博士 (理学)

研究テーマ 細胞外マトリックス: その機能解明による創薬と再生医療へのアプローチ

キーワード ラミニン、基底膜、細胞外マトリックス、細胞接着、インテグリン、ルテラン、バイオマテリアル、生体機能材料、肝細胞癌、転移・浸潤、肝細胞、幹細胞、ペプチドマトリックス



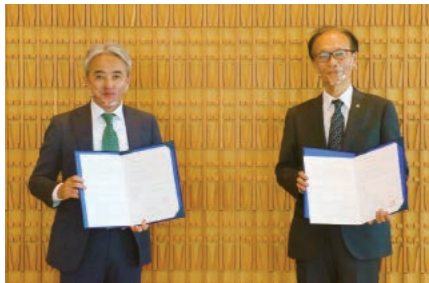
基底膜



NEWS

プレスリリース

武田薬品工業と教育・研究に関する協定を締結 ～将来の地域医療を支える人材の育成を目指す～



地域医療のイノベーション実現を目指した教育・研究に関する協定締結式：東京薬科大学 学長 平塚明 氏(右)と武田薬品取締役ジャパン ファーマビジネス ユニットプレジデント 岩崎真人 氏(左)

学校法人東京薬科大学（所在地：東京都八王子市、以下「東京薬科大学」）は、このたび武田薬品工業株式会社（本社：大阪市中央区、以下「武田薬品」）と、「地域医療のイノベーション実現を目指した教育・研究に関する協定」を締結しましたので、お知らせします。

今回の取り組みは、教育機関と製薬企業という業界の垣根を超えながら連携し、それぞれが蓄積してきた経験や知見を活用することで、地域医療への貢献を目指すものです。

東京薬科大学は武田薬品とともに、地域医療の現状を踏まえた薬剤師への期待や役割、そして医療環境変化や医療の未来やデジタルの進歩など、多岐にわたるテーマに関する教育・研究プログラムに取り組んでいくことを通じ、地域医療の課題解決を目指し、また地域医療を支える人材の育成にもつなげていきます。

近年の医療教育・研究に期待される役割は幅広く、地域完結型の医療を目指す現在の流れの中においても、その重要性はさらに増えています。薬剤師等には、それぞれの都道府県や自治体が進める地域包括ケアシステム構築への積極的な参画が求められ、医療を取り巻く日本の社会制度や政策に関してもより深い理解を持つことが

必要となっています。地域の中心として機能する病院で勤務する薬剤師も、患者さんの多様なニーズに応えるため、幅広い疾患への理解や、デジタルツールを用いた治療の進展など、より広範な分野への知見が求められています。

東京薬科大学は、武田薬品との双方向のやり取りを通じ、これからの地域医療が抱える課題解決に先進的に取り組み、ともに持続的な医療環境の整備を目指します。

東京薬科大学 学長 平塚 明は、「地域医療への貢献を目標に、これからの薬剤師や医療関係者が取り組むべき最新の情報や課題を、武田薬品と協働で学生教育や研究に活かしていただけることを大変嬉しく思います。この新たな産学連携を活用し、地域医療を支える薬剤師等の育成・研究に関する日本のトップランナーの東薬として、頑張っていきたいと思っております。」と述べています。

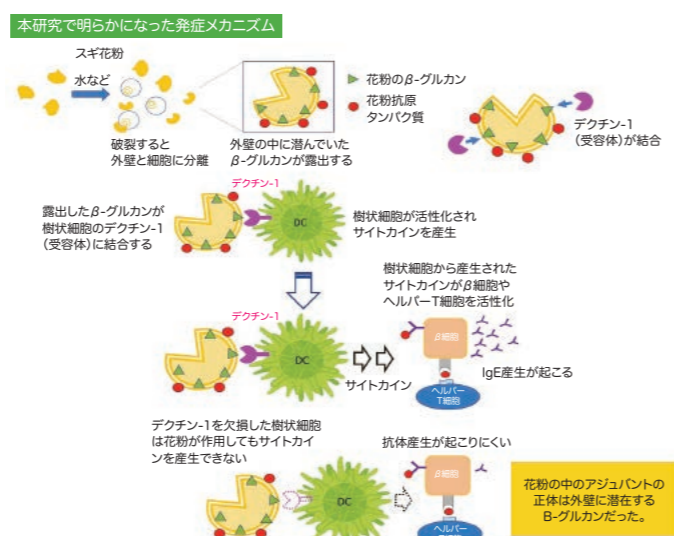
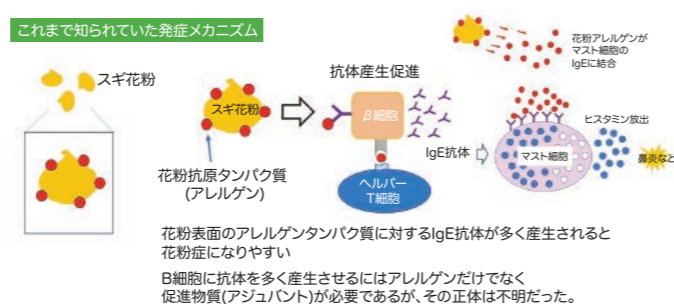
プレスリリース 薬学部 安達禎之 准教授、菅野峻史 助教

スギ花粉症の発症に関わる花粉内アジュバントと受容体の解明 ～スギ花粉症の新たな治療法の開発に期待～

スギ花粉症は日本人の4人に1人が発症する言わば国民病でもあり、その治療は依然として抗ヒスタミン薬などの対処療法に頼っている割合が高く、毎年の治療費負担等が社会的な問題にもなっています。スギ花粉症では花粉に含まれるタンパク質性アレルゲンに対するIgE抗体産生が発症の主な原因となることが知られていますが、抗体産生を促進させるアレルゲン以外の免疫促進物質（アジュバント）については、あまり明確ではありませんでした。

今回、東京薬科大学薬学部免疫学教室の安達禎之 准教授、菅野峻史 助教、東京慈恵会医科大学自然科学教室生物学研究室 平塚理恵 准教授らの共同研究グループは、スギ花粉粒に含まれる(1,3)-β-グルカンが免疫細胞の一種「樹状細胞」を活性化し、スギ花粉のアレルゲンに対する抗体産生などの免疫反応を促進することを発見しました。まず、培養細胞を使った実験で、スギ花粉による樹状細胞の活性化には、(1,3)-β-グルカンと結合する受容体「デクチン-1」が関わるということが分かりました。また、マウスを使った動物実験では、普通のマウスではスギ花粉を長期間鼻に接種するとスギ花粉アレルゲン特異的なIgE抗体が産生されるのに対し、デクチン-1の遺伝子欠損マウスは、そのIgE抗体が殆ど産生されませんでした。くしゃみの回数もデクチン-1欠損マウスは少なく、アレルゲンに反応してリンパ球から産生されるサイトカイン（インターロイキン-13）も普通のマウスに比べ、デクチン-1欠損マウスは著しく低下しました。これらの結果からアレルゲンに対する抗体産生やサイトカイン産生にはデクチン-1が強く関わるということが明らかになりました。さらに、スギ花粉の(1,3)-β-グルカンは水溶性のもの、花粉粒の外壁及び生殖細胞表面に固定されているものがあることが電子顕微鏡での観察から判明し、特に外壁の(1,3)-β-グルカンがデクチン-1と結合し、樹状細胞を活性化することが分かりました。

本研究により、スギ花粉に対するアレルギー反応には、デクチン-1を介した樹状細胞の活性化が重要な鍵を握っていること、花粉粒に内在する(1,3)-β-グルカンがアジュバントとしてデクチン-1に作用してアレルゲン特異的な抗体産生を促進させることが明らかになりました。これらの発症メカニズムをさらに解析し適切な対処法が開発されればスギ花粉症の新しい治療法となることが期待されます。



本研究は、日本アレルギー学会 英文雑誌 Allergology International に掲載され、JSA/WAO Joint Congress 2020 (第69回日本アレルギー学会学術大会・国際アレルギー学会合同会議、9月17日-10月20日オンライン開催) で発表されました。

<https://doi.org/10.1016/j.allit.2020.08.004>

プレスリリース 薬学部 林良雄 教授、今野翔 助教

SARSコロナウイルスプロテアーゼ阻害剤 YH-53 の新型コロナウイルスに対する抗ウイルス作用を確認

本学薬学部・林良雄教授および今野翔助教らのグループ（薬品化学教室）は、群馬大学医学部・神谷亘教授との共同研究により、2013年に開発した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（SARS-CoV）の3CLプロテアーゼに対する阻害剤 YH-53 が新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の増殖を強く抑制することを確認しました。

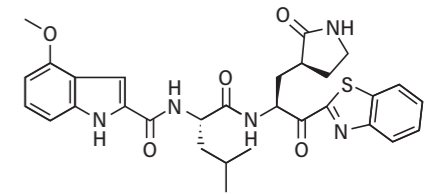
2019年末に発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、多くの国でパンデミックを引き起こし、現時点（2021年1月12日）で世界の感染者数は約8900万人、死者数は約193万人と甚大な災禍をもたらし、さらに感染が拡大しています。その克服には、SARS-CoV-2を標的とした治療薬の開発が不可欠かつ急務であります。

ウイルスプロテアーゼ阻害剤は、AIDSやC型肝炎の特効薬として知られています。SARS-CoV-2もメインプロテアーゼ（M-Pro）とも呼ばれる3CLプロテアーゼ（3CL-Pro）を独自に有しております。感染細胞内でのウイルス増殖に必須なため、当該酵素を標的とする選択的阻害剤は明確な作用メカニズムに基づく代表的なCOVID-19治療薬の候補と考えられます。また、ウイルスの増殖抑制によりCOVID-19の重症化を軽減できる可能性もあります。

林教授らのグループは、世界におけるSARS-CoV 3CL-Pro阻害剤の数少ない研究グループの一つです。2002年のSARS発生を機に、長

期に渡りSARS-CoV 3CL-Pro阻害剤の創製研究を行ってきました。最近、他機関からSARS-CoVとSARS-CoV-2における3CL-Proの相同性が極めて高い（99%）ことが報告され、SARS-CoV-2に対する彼らの酵素阻害剤の奏効が期待されていましたが、今般、神谷教授によるSARS-CoV-2に対する抗ウイルス試験から、YH-53を筆頭に複数の阻害剤が良好な抗ウイルス効果を示すことを確認できました。これらの結果は、なるべく早い段階で学術論文として発表する予定です。

本SARS-CoV-2 3CL-Pro阻害剤研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の令和2年度新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する治療薬開発」に係る公募（2次公募）における採択課題「肺炎細胞増殖および重症化抑制を目指した超多重ゲノムRNA発現ゲノム編集アデノベクターとプロテアーゼ阻害剤の併用による抗COVID-19療法の戦略的開発」において（7月30日群馬大学より報道機関へ発表済）、代表機関である群馬大学（研究開発代表者：神谷亘教授）の下、分担研究課題として実施されています。東京薬科大学では、薬学部・林教授ならびに生命科学部・小島正樹教授（コンピュータ分子設計）が分担研究者として参画しており、当該分担研究で



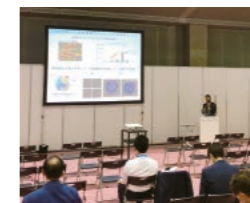
SARS CoV-2 3CL-Protease 阻害剤 YH-53

は、YH-53を基盤としてSARS-CoV-2 3CL-Proの選択的新規阻害剤のさらなる創製研究を進めてまいります。YH-53については、良好な抗SARS-CoV-2活性が確認されたことから、今後、動物での感染抑制試験などを実施し、医薬品としての有効性・安全性を追求してまいります。また、本件に関しては、共同研究を行っていただける研究機関を求めています。さらにYH-53の化学合成法（供給）を確立していることから、東京薬科大学では希望する研究グループへのYH-53の提供を計画しています。量に限りはございますが、YH-53を用いたSARS-CoV-2の病態や機能解明研究、3CL-Proの構造生物学研究、さらにCOVID-19に対するプロテアーゼ阻害剤戦略の有効性検証に役立てていただきたいと思います。これらによりCOVID-19治療薬の研究開発が加速することを願っています。

展示会出展報告

バイオビジネスにおけるアジア最大級のパートナーングイベント「BioJapan」に出展

10月14日～16日、パシフィック横浜において「BioJapan 2020」が開催されました。本学からは、降幡知巳教授「中枢神経系疾患治療薬開発の加速に向けた条件的不死化細胞によるヒト血液脳関門モデル」の研究成果を紹介しました。プレゼンテーションのほか、ブースでのシーズ紹介を行いました。



「科学と社会をつなぐ」広場オンライン開催「サイエンスアゴラ2020」に出展

11月15日～22日、オンラインで「サイエンスアゴラ2020」が開催されました。本学からは、渡邊一哉教授が「サステイナブル・バイオテクノロジー」をzoomミーティング形式で開催し、全国の中学生から社会人までが参加して活発な意見交換を行いました。セッションの様子は、以下に限定公開しています。

<https://youtu.be/wSGmKnQ0I7U>



医薬品研究に特化した専門技術展

「ファーマラボ EXPO 医薬品研究開発展」に出展

11月25日～27日、幕張メッセにおいて「ファーマラボ EXPO 医薬品研究開発展」（主催：リードエグゼクティブジャパン株式会社）が開催されました。本学からは、林良雄教授「SARSコロナウイルス 3CLプロテアーゼ阻害剤の創薬研究」、藤田恭子講師「水とイオン液体を場とした生体分子の安定溶解」、藤川雄大助教「がん細胞検出を目指したGSTP1活性検出蛍光プローブの創製」の研究成果を紹介しました。



農林水産・食品分野などの最新の研究成果を展示

オンライン技術交流展示会「アグリビジネス創出フェア2020」に出展

11月11日～13日、オンラインで「アグリビジネス創出フェア2020」（主催：農林水産省）がオンラインで開催されました。本学からは、森岡和助教「現場での簡便・迅速検査を可能にする小型分析装置の開発」の研究成果を紹介しました。



COLUMN 東薬植物記 #03

世界中で愛される トウガラシ

三宅 克典



ネパールでの調査を振り返ると、美味しいじゃがいもと唐辛子が思い浮かびます。ネパールの田舎では食事に肉が出てくるのは稀で、ご飯と豆スープと少しのおかずという質素な食事でした。そんな中で食べたジャガイモは、口当たり・風味共に素晴らしく深く脳裏に刻まれています。一方で、物足りないと思っている時にホテルの主人が出してくれたのが青唐辛子。とても良い香りそのまま食べられます。私がかじりながら米をかきこむと主人が嬉しそうな顔をするので、調子に乗って唐辛子を食べ過ぎてしまい、次の日が大変だったのは良い思い出です。

唐辛子は、ナス科のトウガラシ属 (*Capsicum*) 植物の食用にされるものの総称です。辛い「鷹の爪」や辛くない「ししとう」・「ピーマン」などが有名ですが、これらは熱帯アメリカ原産のトウガラシ (*Capsicum annuum*) の園芸品種です。一方で、沖縄の島唐辛子はキダチトウガラシ (*Capsicum frutescens*) の園芸品種、とても辛いハバネロはカプシム・キネンセ (*Capsicum chinense*) の園芸品種といったように、トウガラシと異なる種も利用されています。

唐辛子の辛さの指標として1912年にアメリカで開発されたスコヴィル値が有名です。代表的な唐辛子のスコヴィル値をあげると、ハバネロは200,000、鷹の爪が50,000、タバスコソースで5000程度です。ちなみに、写真のキャロライナリーパーは1,600,000で、2017年にHottest chilli pepperとしてギネスレコード認定されています。純粋なカプサイシンのスコヴィル値は16,000,000ですが、世の中にはさらに上がっているもので、トウダイグサ科のハッカクキリンが含有するレシニフェラトキシンは16,000,000,000というスコヴィル値を誇ります。辛みや痛みを通り越して神経が不活化されるため、局所鎮痛薬等への応用が期待されています。

トウガラシの果実は蕃椒という名の生薬で、食欲増進、唾液分泌などの目的に用いられます。ただし、食べ過ぎや胃の弱い人ではかえって胃を痛めてしまうため注意が必要です。近年、真っ赤に染まるまで唐辛子を加えた料理を見かけますが、胃の弱い私はあまり食べたいと思いません。体に合う食事を摂るのが一番です。

三宅 克典 薬学部 医療薬物薬学科 薬用植物園 講師 / 博士(薬学) 研究課題：薬用植物園における植物の展示法 / 日本の植物のエキスライブラリ化 / 生薬麻黄の原料のマオウ属植物の栽培 キーワード：薬物資源、分類学、栽培、熱帯林植物産天然物、エフェドリン、塩基配列、Ephedra、抗がん剤候、麻黄、多様性

COLUMN 若手研究者コラム #03

研究・学生・自分を育てること

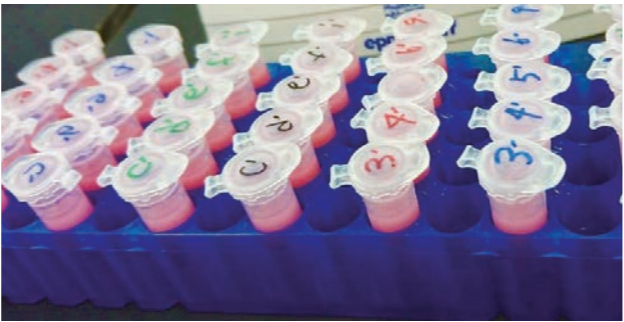
茨木 ひさ子

「東京薬科大学」。大学受験の頃、東北の田舎出身の筆者にとっての本学のイメージは「私立薬学部で日本一の歴史と学生・卒業生数」「研究活動が盛ん」「高層ビル群に囲まれたキャンパス」というものでした。薬学部受験で初めて本学を訪れた筆者は、「あまりにも自然豊かなキャンパス」に大変驚いたことが昨日のこのように思い起こされます。それから12年経った今、自然いっぱいののびのびとした恵まれた環境で研究生生活が送れることが如何に幸せかを実感している毎日です。

薬学部では、4年時の研究室配属後、CBT・OSCE対策や実務実習等のため、卒論研究時間が非常に限られています。その中でも、昼夜問わず実験に没頭し膨大な実験量をこなす学生さんのやる気に感心することもあれば、逆に目標が見つからずに苦心する学生さんの指導に悩むこともありました。実験が楽しい！研究を続けたい！と言ってくれたり、良い結果が出たときには一緒に喜び同じ時間を共有できることは代えがたい幸せで、教員である筆者の方が学生さんから学ぶことの方が多いかもしれません。

また、研究のタネや仕事のきっかけはどこにでも転がっていると感じています。しかし、それを掴み実践することがどれだけ大変か。そのためには努力を怠らないこと、何でもとりあえず挑戦してみることに、ちょっと視点を変えてみることを心掛けて、しっかり根を張り太い幹を作るように自分を育てていけるように努めています。

筆者は今、次世代の医薬品として注目を集める核酸医薬のドラッグデリバリーシステム (DDS) について研究しています。皮膚やがんなどの送達困難な組織を標的として、様々な投与経路による核酸医薬の組織内浸透性に優れる脂質ナノ粒子の特性探索を行い、核酸内封脂質ナノ粒子を新たに設計することで、組織内浸透性向上と難治性皮膚疾患やがん治療効果を実証してきました。この研究成果が認められ、学会の発表賞を3件受賞し、10報以上の原著論文を学術誌へ掲載してきました。患者さんと医療へ貢献できるDDSの実用化を目指す日々ですが、受賞や助成金の獲得、論文掲載は間違いなくモチベーションアップに繋がっています。研究者としても大学教員としてもまだまだ若輩者ですが、患者さんに本当に必要とされるDDS研究が実現できるよう、これから益々精進して参りたいです。



茨木 ひさ子 薬学部 医療薬物薬学科 製剤設計学教室 助手/博士(薬学) 研究課題：核酸医薬の組織内浸透型ドラッグデリバリーシステムの開発 キーワード：核酸医薬、ドラッグデリバリーシステム、ナノ粒子



REPORT アストロバイオロジー

微生物は紫外線下で長期間生存可能 国際宇宙ステーション曝露実験

東京薬科大学・JAXA 山岸 明彦 (名誉教授)

国際宇宙ステーションで2015年から実施された「たんぼぼ計画」で微生物を宇宙空間で紫外線照射下で3年間暴露した微生物の生存が測定され、微生物が火星と地球を移動する最短時間、生存可能であることが示された。この結果はパンスペルミア仮説を支持している。最初の生命はRNA生物であるという実験的証拠が集まっているが、生命の起原に関しては未知の部分が多い。地球で生命が誕生したのかどうかも分かっていない。生命が惑星間を移動可能であるならば、地球上の生命は火星で誕生した可能性もある。今後、火星探査により化石あるいは現存する生命が発見されるなら、多くの情報が得られることになる。

概要

「パンスペルミア」という仮説は、宇宙空間を生命が移動するのではないかという仮説である。この仮説を検証するため、国際宇宙ステーション曝露部で放射線耐性微生物 *Deinococcus radiodurans* (デイノコッカス・ラジオデュランス) を宇宙空間に3年間曝露する実験を「たんぼぼ計画」として実施した。本論文では、3年間暴露した微生物の生存の時間経過を測定することから、紫外線が当たった条件で数年、紫外線が当たっていない環境では数十年、微生物が生存可能であることを初めて検証した。自然現象での火星と地球の行き来には平均すると数千万年かかるが、移動する軌道によっては数ヶ月から数年で火星と地球の間を移動する場合がある。したがって、惑星間移動の他の過程(惑星からの脱出、移動の確率、他の惑星への着陸、他の惑星での増殖)の可能性を含めて考える必要があるものの、最短の移動時間を考えるなら、今回の微生物宇宙曝露実験で得られた結果は、火星と地球の間の移動の間、微生物が生存可能であることを示した。

論文公表時間 2020年8月26日13:00 (日本時間) 06:00AM (スイス時間)

研究の経過

「たんぼぼ計画」は2007年国際宇宙ステーション (ISS) 曝露部第二期利用計画共用ポート利用実験として採択された。その後、様々な検討の後 JAXA (宇宙航空研究開発機構) と東京薬科大学の共同研究として2015年より26研究機関の参加を得て実施された (研究代表：山岸明彦)。本論文はISSで3年間実施された微生物曝露実験の結果を報告するものである。研究の背景：微生物が宇宙空間を移動するのではないかという仮説が100年以上前に提案され「パンスペルミア」とよばれている。これを検証するため、欧州とロシアの研究者によってISSで微生物の胞子を宇宙空間に曝露する実験が行われてきた。その結果、紫外線を遮断すれば胞子は長期間宇宙空間で生存できることが示された。その結果から、「リソパンスペルミア (リソは岩石の意)」が提唱された。

今回の成果

本研究では放射線耐性菌デイノコッカスの菌体を塊として太陽紫外線の当たる宇宙空間に暴露し生存を調べた。その結果、この微生物が紫外線があった状態で数年、あたらない状態では数十年生存できることを明らかにした。火星と地球の間の移動は平均すると数千万年かかるが、最短で移動した場合には数ヶ月から数年で移動可能である。今回の結果は、微生物が紫外線に当たる条件でも火星と地球を移動する時間、生存可能であることをしめした。この過程は、マサパンスペルミア (マサは塊の意味) と呼んでいる。



宇宙曝露実験装置 (たんぼぼチーム)



国際宇宙ステーション (JAXA / NASA)

研究の次段階

今回の実験は地球周回低軌道 (400km 上空) で実施されたが、パンアレン帯の下であるので、放射線は防御されている。放射線耐性菌は放射線に対する強い耐性を持っているが、今後パンアレン帯の外側で微生物曝露実験を行えば、パンスペルミア仮説のより良い検証が可能ならずである。

研究の意義

生命の起源は科学的最大の謎である。最近の研究からRNAワールドという考え方が提案されている。RNAワールドとは自然界で合成されたRNAが遺伝情報の複製を開始した、つまり最初の生命がRNAでできたという考え方である。沢山の不明点が残されているが、とりわけどの程度の頻度で生命が誕生するかについて科学者で大きな相違がある。生命は宇宙でただ一回誕生したという考えと、生命の誕生は容易で適度な環境があれば必ず生命が誕生するという考えの両方がある。もし、パンスペルミアが可能ならば宇宙での生命存在確率はどちらにしてもはるかに高い事になる。

研究の発展方向

火星やその他の太陽系天体での生命探査が非常に大きな発展方向となる。もし地球外生命が発見されたなら、その生命がDNAを持っているか、もし持っているならAGCTを持っているかを調べる。また、その生命がタンパク質を持っているか、もし持っているなら20種のアミノ酸をつかっているかを確かめる。これらを調べることから、生命の誕生が容易かどうかの情報を得ることができる。その結果、太陽系外での生命探査、知的生命探査の容易さ困難さの情報をえることができる。

[論文情報]

https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.02050/abstract
表題：DNA damage and survival time course of deinococcal cell pellets during three years of exposure to outer space
掲載雑誌：Frontiers in Microbiology
DOI: 10.3389/fmicb.2020.02050