



iPS細胞由来軟骨を用いた再生治療法の開発

医学系研究科 生化学・分子生物学講座（組織生化学）

助教 **阿部 健吾**

<https://researchmap.jp/kabe1109>

特任助教 **島 伸行**

<https://researchmap.jp/maychan>

教授 **妻木 範行**

<https://researchmap.jp/cart>



研究の概要

関節軟骨は自己修復能に乏しく、損傷すると自然に治癒しないため再生治療が期待されている。iPS細胞から作製した軟骨（iPS-Cart）は、関節軟骨損傷を治療するための同種軟骨移植の有望なリソースと考えられるが、同種軟骨移植における免疫反応については不詳であった。そこで、サル膝関節軟骨欠損モデルに同種iPS-Cartを移植したところ、移植群は硝子軟骨で修復され、免疫反応を起こさず、正常関節軟骨に近似した遺伝子発現プロファイルを示した。また、移植後のiPS-Cart表面には潤滑機能を担うPRG4の発現が誘導され、関節軟骨として機能していることがわかった。iPS-Cartの軟骨疾患以外へ

の適応についても検討した結果、免疫不全ラットの椎間板変性モデルにヒトiPS-Cartを移植すると椎間板の変性が抑制され、免疫不全マウスの大腿骨重症骨欠損モデルへの移植により骨形成を認めた。

研究の意義と将来展望

iPS-Cartの移植が、軟骨損傷、椎間板変性、難治性骨欠損の再生治療に応用できる可能性が示唆された。現在、関節軟骨損傷患者を対象に、同種iPS-Cartを軟骨損傷部に移植する臨床研究を進めており、ヒト proof of concept の取得により、iPS-Cartの社会実装への道筋も具現化することが期待される。

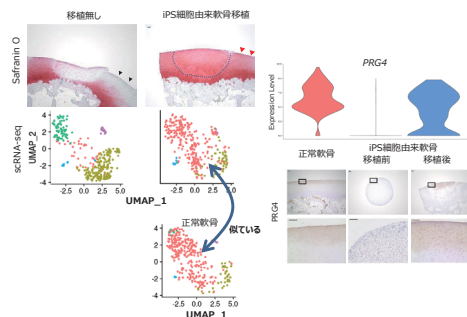


図. サル膝関節軟骨欠損への同種軟骨移植
免疫反応は惹起されず、移植物自身が生着して軟骨組織を構成した。移植をしないと欠損周辺のホスト軟骨も変性した（黒矢印）。移植群では周辺部の変性は起きなかった（赤矢印）。移植軟骨は正常軟骨に近似した遺伝子発現プロファイルを示し、軟骨表面では正常軟骨と同様に潤滑機能を担うPRG4の発現が誘導された。

特許 特許第6694215号、特許第6635505号

論文 Abe, Kengo; Yamashita, Akihiro; Morioka, Miho et al. Engraftment of allogeneic iPS cell-derived cartilage organoid in a primate model of articular cartilage defect. Nature Communications. 2023, 14, 804. doi:10.1038/s41467-023-36408-0
Kamatani, Takashi; Hagizawa, Hiroki; Yarimitsu, Seido et al. Human iPS cell-derived cartilaginous tissue spatially and functionally replaces nucleus pulposus. Biomaterials. 2022, 284, 121491. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121491
Iimori, Yuki; Morioka, Miho; Koyamatsu Saeko et al. Implantation of Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cartilage in Bone Defects of Mice. Tissue Eng Part A. 2021, 10, 20915. doi: 10.1089/ten.TEA.2020.0346

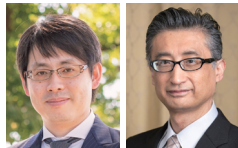
参考URL <https://tissuebiochemistry.wixsite.com/website>

キーワード 関節軟骨損傷、同種移植、椎間板変性、骨欠損、iPS細胞



パーキンソン病の発症の源流解明—ホスファチジルイノシトール3リン酸による α シヌクレイン凝集がパーキンソン病患者脳内の α シヌクレイン凝集を誘導する—

医学系研究科 神経内科学



助教 池中建介



<https://researchmap.jp/kensukeikenaka>

教授 望月秀樹



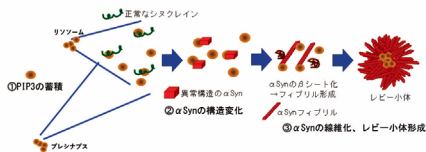
<https://researchmap.jp/read0207787>

研究の概要

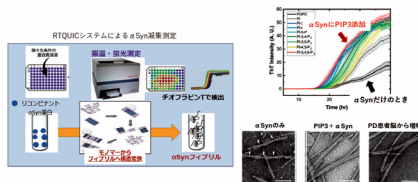
PD患者にPIP3というリン脂質が蓄積することが、PDの原因と考えられてきた α シヌクレイン(α Syn)の異常な凝集体(レビー小体)の原因となることを明らかにした。これまで、約1割程度のPD患者では、グルコシルセラミドという糖脂質が脳で蓄積して α Synが凝集することが知られていたが、それ以外のPD患者において α Synが凝集蓄積する理由は解明されていなかった。

今回、研究グループは、 α Synに結合して凝集を促進する脂質をスクリーニングし、PIP3が強く α Synに結合し、PD患者の脳内で溜まっている α Syn凝集体と形や性質が類似する凝集体を作ることを見つけた。さらに、神経細胞や線虫においてPIP3蓄積を再現すると、リソソームやシナプス終末といった、PD患者で α Synの凝集が高頻度にみられる細胞内器官に α Synが凝集することを示した。亡くなられた患者の脳組織を見てみると、病初期から α Synが蓄積する場所でPIP3の量が増えており、PIP3が、 α Synと共凝集していることを明らかにした。

が凝集を開始する上流因子を明らかにできた。将来展望として、PIP3が蓄積する原因を取り除く治療や、PIP3と α Synの結合を阻害する治療が、PDの先制治療としてこれまでにない概念の治療薬開発が見込まれる。



PIP3の蓄積が α Syn凝集の上流因子として同定された



PIP3を混ぜると、①凝集しやすくなる
②PD患者の脳内にある凝集体と似た形の凝集体ができる

研究の意義と将来展望

これまでの研究は α Syn凝集体が引き起こす神経変性の下流を解明する研究が大部分であった。本研究では、患者脳内で α Syn

特許

論文

参考URL

キーワード

Choong, Chi-Jin; Mochizuki, Hideki; Ikenaka, Kensuke et al. Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate interacts with alpha-synuclein and initiates its aggregation and formation of Parkinson's disease-related fibril polymorphism. Acta Neuropathol. 2023, 145(5), 573-595. doi: 10.1007/s00401-023-02555-3

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/neurol/myweb6/index.html>

パーキンソン病、 α シヌクレイン、蛋白質凝集、ホスファチジルイノシトール三リン酸



ミトコンドリアDNAの“動き”の制御で ミトコンドリアの機能を向上

理学研究科 生物科学専攻

教授 石原 直忠

Researchmap <https://researchmap.jp/10325516?lang=ja>

研究の概要

ミトコンドリアは酸素呼吸により体内のエネルギー生産を担う重要な細胞小器官です。ミトコンドリアは内部に自身のDNAを持っており、このミトコンドリアDNAが適切に機能発現することがこの酸素呼吸に必要です。ヒト細胞の生細胞観察を行うと、ミトコンドリアDNAが細長いミトコンドリア内で活発に移動していることが観察できますが、そのメカニズムと役割はほとんど理解されていませんでした。今回私達は、ヒト由来の培養細胞を用いて、ミトコンドリアの中のDNAが、細長い管状のミトコンドリアに沿って輸送される分子機構を世界で初めて明らかにしました。

研究の意義と将来展望

今回の研究により、ミトコンドリアDNAの輸送に働くタンパク質を世界で初めて見出しました。また、このタンパク質に注目して解析することで、ミトコンドリアDNAの輸送がミトコンドリア活性の制御に関わることも見出しました。これらの発見を応用することで、ミトコンドリアの機能低下を伴う病態の治療技術構築への貢献が期待されます。

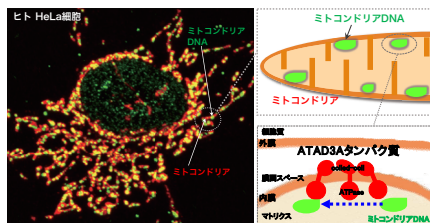


図1

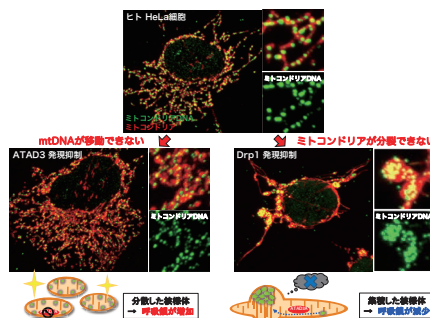


図2

特許

論文

Ishihara, Takaya et al. Mitochondrial nucleoid trafficking regulated by the inner-membrane AAA-ATPase ATAD3A modulates respiratory complex formation. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America. 2022, 119 (47): e2210730119. doi: 10.1073/pnas.2210730119

参考URL

<https://mitochondria.jp/>

キーワード

エネルギー生産、ミトコンドリア病、ミトコンドリアDNA、ミトコンドリア分裂、呼吸鎖複合体



長寿命プラズマ細胞の同定と分化経路の解明

感染症総合教育研究拠点 生体応答学チーム

教授 伊勢 涉



<https://researchmap.jp/wataruise>



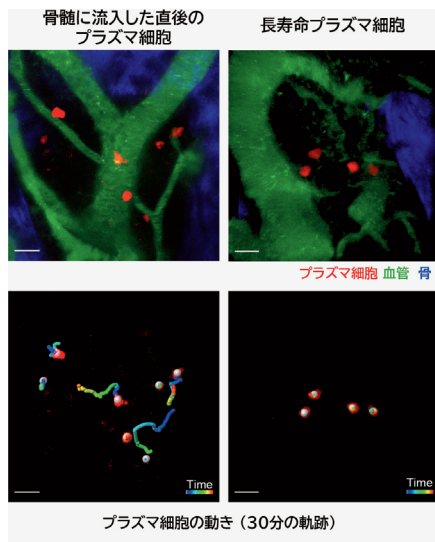
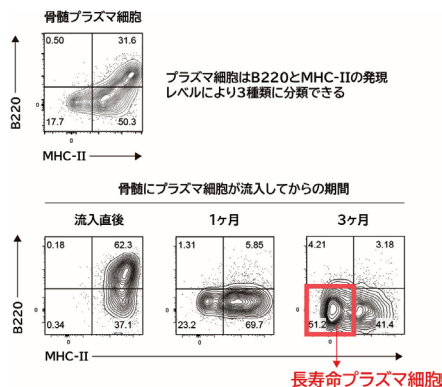
ライフサイエンス

研究の概要

ワクチンの持続効果は、中和抗体を産生するプラズマ細胞の寿命に依存していると考えられている。しかしプラズマ細胞の生存を追跡する方法がこれまで存在しなかったために、“長寿命”プラズマ細胞の実態は明らかにされていなかった。我々はマウスプラズマ細胞の生存を追跡可能な「タイムスタンプ」実験系を新たに樹立し、その生存を1年にわたって解析した。そして長寿命プラズマ細胞を識別可能なマーカー、長寿命プラズマ細胞の分化経路、生存場所を明らかにした。また長寿命プラズマ細胞は骨髄内生存ニッチで静止していることを見出した。本研究の成果により長寿命プラズマ細胞を効率よく誘導するワクチンの開発が期待される。

研究の意義と将来展望

本研究により、これまで不明であった長寿命プラズマ細胞の実態、つまりそのマーカー、分化経路、生存場所などが明らかとなり、今後その誘導メカニズムを詳細に解き明かすことが可能となった。長寿命プラズマ細胞の効率的な誘導を介して効果が持続するワクチンの開発が期待される。



特許

論文

Koike, Takuya et al. Progressive differentiation towards the long-lived plasma cell compartment in the bone marrow. Journal of Experimental Medicine. 2023, 220 (2):e20221717. doi: 10.1084/jem.20221717

参考URL

<https://sites.google.com/cider.osaka-u.ac.jp/iselab>


キーワード

抗体、ワクチン、プラズマ細胞、感染症

多機能性タンパク質に対する分解誘導薬の創製

産業科学研究所 複合分子化学研究分野

准教授 **伊藤 幸裕**

 Researchmap <https://researchmap.jp/itohy>



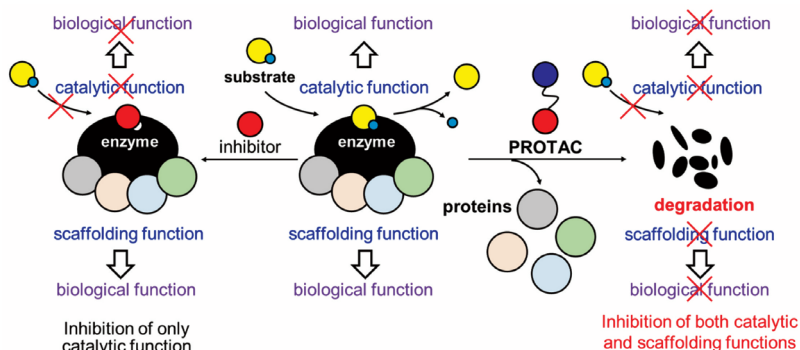
研究の概要

タンパク質分解誘導薬 (PROTAC) は、生体内のタンパク質分解機構を利用して標的タンパク質を特異的に分解する分子であり、新たな創薬モダリティとして注目されている。PROTACは、従来の創薬分子である酵素阻害薬や受容体アンタゴニストとは異なる性質を持つ。例えば、従来の創薬分子が標的タンパク質の特定の機能を抑制するのに対して、PROTACは分解によって標的タンパク質の存在量を減少させるため、そのすべての機能を抑制することができる。我々は、このような特性に興味を持ち、生体内で化学反応を触媒する酵素機能と他のタンパク質と相互作用する足場機能を持つタンパク質を標的とし、創薬を志向した PROTAC 研究を展開してきた。

た。実際に、タンパク質脱アセチル化酵素 HDAC8 などに対する PROTAC を見出すとともに、従来の阻害薬に対する PROTAC の優位性を示してきた。

研究の意義と将来展望

PROTAC は様々なタンパク質に対して適応可能で、創薬の幅を広げる分子として注目されている。これまでに様々な疾患関連タンパク質に対する PROTAC が創製され、治療薬としての応用を志向した研究が展開されている。実際に、現在、十数種類の PROTAC ががんをはじめとする疾患に対する治療薬として臨床研究が行われている。近い将来、PROTAC が医薬品として承認されることも期待されている。



特許 特願2023-143583

論文 Chotitumnavee, Jiranan; Itoh, Yukihiro; Suzuki, Takayoshi et al. Selective degradation of histone deacetylase 8 mediated by a proteolysis targeting chimera (PROTAC). Chem. Commun. 2022, 58, 4635-4638. doi: 10.1039/d2cc00272h
Tetsuya, Iida; Itoh, Yukihiro; Suzuki, Takayoshi et al. Design, synthesis, and biological evaluation of lysine demethylase 5 C degraders. ChemMedChem 2021, 16, 1609-1618. doi: 10.1002/cmdc.202000933

参考URL

キーワード 標的タンパク質分解、PROTAC、HDAC8、酵素



オキシトシンの濃度変化を生きた脳内でとらえる蛍光センサーの開発

医学系研究科 統合薬理学

特任講師（常勤）稲生 大輔

教授 日比野 浩



<https://researchmap.jp/daisukeino>



https://researchmap.jp/hiroshi_hibino



ライフサイエンス

研究の概要

オキシトシンは、幸せホルモンとも呼ばれる脳内物質であり、私たちの豊かな感情や心身の健康に重要な役割を果たしていると考えられていた。しかしながら、生きた動物の脳内において、オキシトシンを感度よく捉えることは既存手法では困難であり、オキシトシンが脳内でどのように働いているかは、謎に包まれていた。そこで我々は、オキシトシンを高感度に検出可能な蛍光センサーMTRIA_{OT}を開発し、生きた動物の脳内からオキシトシン動態を高感度に計測することを達成した。

研究の意義と将来展望

我々が開発した超高感度蛍光オキシトシンセンサー MTRIA_{OT} により、生きた動物の脳内からオキシトシン濃度変化をリアルタイムで計測することが実現可能となった。本研究では、限られた実験条件下で脳内オキシトシン動態計測を実施したが、オキシトシンと関連が示唆されている生理機能や病態はまだたくさん残されており、今後幅広い研究への応用が期待される。特にオキシトシンは、自閉スペクトラム症や統合失調症といった難治性疾患を治療するための鍵として注目されており、本ツールの活用により病因解明や治療薬開発が大きく前進することが期待される。

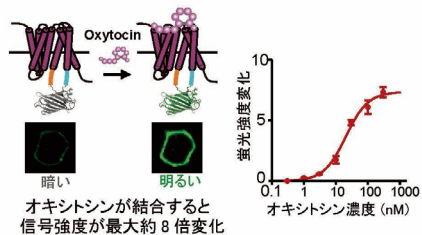


図1. 高感度オキシトシンセンサー MTRIA_{OT} の開発 MTRIA_{OT} の動作原理、オキシトシンが結合すると蛍光タンパク質の明るさが大きく変化する（左）。MTRIA_{OT} 蛍光強度変化の濃度-反応曲線（右）。

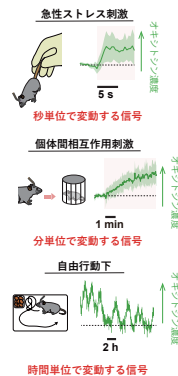


図2. MTRIA_{OT} を用いた脳内オキシトシン動態の計測 急性ストレス刺激（テールリフト：左）、個体間相互作用刺激（中央）、自由行動下（右）におけるオキシトシン濃度の経時変化を計測した。刺激条件の違いによりオキシトシン変動の時間スケールが大きく異なっている。

特 許

論 文

Ino, Daisuke; Tanaka, Yudai; Hibino, Hiroshi et al. A fluorescent sensor for real-time measurement of extracellular oxytocin dynamics in the brain. Nature Methods. 2022, 19 (10), 1286-1294. doi: 10.1038/s41592-022-01597-x

参考URL

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/pharma2/>

キーワード

オキシトシン、蛍光センサー、蛍光イメージング

人工染色体技術を用いたマラリア原虫からの薬剤耐性遺伝子同定法の開発

微生物病研究所 分子原虫学分野

教授 岩永 史朗

<https://researchmap.jp/shirohiwanaga>



研究の概要

薬剤耐性問題はマラリア対策において最大の脅威の一つである。耐性を付与する遺伝子（薬剤耐性遺伝子）の同定は耐性機構の解明のみならず、耐性拡散の監視における有用な分子マーカーとなる。本研究では独自に開発した熱帯熱マラリア原虫人工染色体技術を応用し、耐性遺伝子を機能的スクリーニングによって迅速に同定する手法を開発した。さらに実際に開発した手法を使い、タイ-ミャンマー国境地帯のマラリア患者から採取した薬剤耐性マラリア原虫から新規にメフロキン耐性遺伝子を同定することに成功した。

研究の意義と将来展望

開発した手法は現在の次世代シーケンサーを用いた手法とは原理的に全く異なり、新たな耐性遺伝子同定法である。特にその迅速性は特筆すべき点であり、耐性遺伝子同定を僅か2~3ヶ月で実施できる。また、患者由来の耐性原虫が一株あれば遺伝子同定を行うことができ、耐性が世界的に拡散する前に監視・封じ込め実施が可能となると期待される。今後、新薬の開発と共に耐性出現の監視が必須となることからマラリア対策の推進に大きく貢献すると期待される。

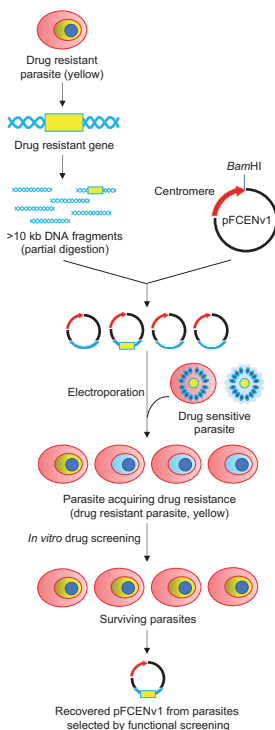


図1：熱帯熱マラリア原虫からの薬剤耐性遺伝子同定法の概略

黄色は耐性原虫、青色は薬剤感受性原虫を示す。薬剤スクリーニングにより耐性原虫（黄色）だけが生き残る。これより人工染色体を回収し、組み込まれたDNA断片を解析すれば耐性遺伝子が同定できる。

特許 特許第5773447号

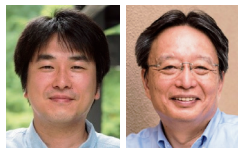
論文 Iwanaga, Shiroh; Kubota, Rie; Nishi, Tsubasa et al. Genome-wide functional screening of drug-resistance genes in *Plasmodium falciparum*. Nat Commun. 2022,13(1):6163. doi: 10.1038/s41467-022-33804-w

参考URL https://malaria.biken.osaka-u.ac.jp/research/for_public

キーワード 熱帯熱マラリア原虫、薬剤耐性遺伝子、人工染色体



50年来の謎であった抗生物質アムホテリシンBのイオンチャネル構造を解明



理学研究科 化学専攻 (現経営企画オフィス)

助教 (現特任学術政策研究員) **梅川 雄一**  https://researchmap.jp/yuichi_umegawa

理学研究科 化学専攻

教授 **村田 道雄**  <https://researchmap.jp/quay>

研究の概要

真菌感染症は、新型肺炎の合併症としてインドにおいて大過となったムコール症のように致死性が高い。カビなど真菌に対する薬物の選択毒性の作用メカニズムは、細菌とはまったく異なり、治療薬の開発を難しくしている。アムホテリシンB (AmB、図1) は重篤な全身感染症の治療に使用可能な抗生物質であり、真菌細胞膜に含まれるエルゴステロール (Erg、図1) とともに AmB が形成するイオンチャネルが殺真菌作用の本体であると推定されてきた。最初の仮説が提唱された1974年以来、このイオンチャネルの構造は不明のままであった。筆者らは、この難問を解くべく固体核磁気共鳴 (図2) に着目し、分子の数や特定の部位間の距離を測定することに成功した。その情報を基に分子動力学シミュレーションの助けを得て、イオンチャネル全容を世界に先駆けて明らかにした (図2)。

研究の意義と将来展望

本研究で明らかにしたイオンチャネルの構造によって、AmB の薬理作用や深刻な副作用を分子構造に基づき説明できるようになった。すなわち、副作用を抑えた AmB 誘導体や新規抗真菌薬の開発の足掛かりとなる可能性がある。また、本研究で用いたアプローチは、薬理活性物質の作用機構に関する残され

た難問、例えば創薬で重要な膜タンパク質の阻害剤開発に対しても重要なヒントとなる。

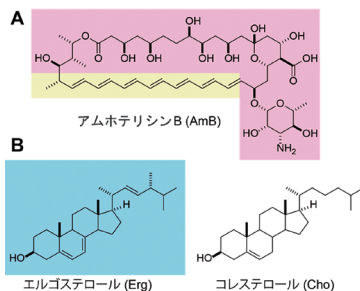


図1. AmB と Erg の化学構造。AmB 分子が Erg を含む真菌の生体膜でのみイオンチャネルを形成し、真菌類を死滅させる。一方で、AmB は人の細胞膜の Cho とも相互作用するので副作用の原因となる。

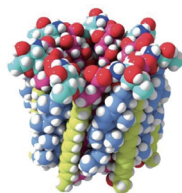


図2. 固体 NMR 装置 (左) を用いて3次元の分子配置の情報を複数取得し、それら条件を満たすよう構造を組み立てた (右)。

特許

論文

Umegawa, Yuichi; Yamamoto, Tomoya; Dixit, Mayank et al. Amphotericin B assembles into seven-molecule ion channels: An NMR and molecular dynamics study. *Science Advances* 2022, 8(24), eabo2658. doi: 10.1126/sciadv.abo2658
Yamamoto, Tomoya; Umegawa, Yuichi; Yamagami, Masaki et al. The perpendicular orientation of amphotericin B methyl ester in lipid bilayers elucidated by ²H and ¹⁹F solid-state NMR supports the barrel-stave model. *Biochemistry* 2019, 58 (17), 2282-2291. doi: 10.1021/acs.biochem.9b00180

参考URL

<https://www.jst.go.jp/report/2022/220707.html>

キーワード

抗真菌剤、脂質二重膜、固体 NMR、分子動力学計算

制御性T細胞を標的とした新たな癌免疫療法の開発

医学系研究科 基礎腫瘍免疫学共同研究講座

特任教授 大倉 永也

<https://researchmap.jp/read0007148>



研究の概要

制御性T細胞 (regulatory T cells; Treg) は、免疫恒常性維持に必須の細胞群であり、過剰な免疫反応を負に制御することにより恒常性を維持している。この特性から Treg の除去は癌免疫の強化に有効と考えられているが、同時に自己免疫疾患発症リスクも増大させる懸念がある。そこで自己免疫疾患を回避しつつも強い抗腫瘍免疫を誘導するため、腫瘍浸潤 Treg のみを選択的に除去する方法を試みた。まず腫瘍浸潤 Treg に特異的な分子標的として、ケモカインレセプター CCR8 を同定した。担癌マウスモデルにおいて CCR8 を標的とした Treg 除去を試みたところ、自己免疫疾患を回避しつつも強力な抗腫瘍免疫が認められた。さらにこれらの個体では長期の抗腫瘍免疫記憶も成立していた。これらの結果をもとに現在、ヒト型抗 CCR8 抗体を複製し、固形癌に対して臨床治験を実施中である。

解を可能とする新たな治療法となることを期待する。

CCR8は腫瘍浸潤し活性化したTregに特異的に発現する

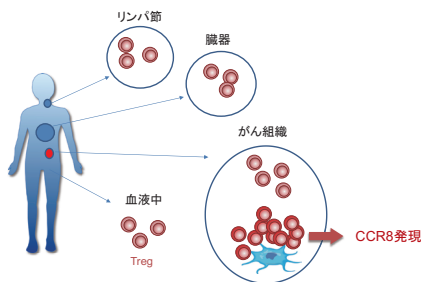


図1

抗CCR8抗体は自己免疫疾患を回避しつつも、強い抗腫瘍免疫を誘導する

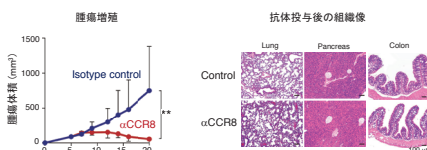


図2

研究の意義と将来展望

癌免疫療法は第4の治療法として確立されてきたが、まだ奏効率も低く、癌種により適用も限定されている。一方抗 CCR8 抗体は、担癌マウスを用いた実験では様々な固形癌に対し有効性を示し、かつ免疫チェックポイントインヒビターとの併用により相乗効果も認められている。これらの特性から、本法はより広範な癌種に対し有効性の高い治療法となると考えられる。選択的 Treg 除去が、癌寛

特許	JP6501171, US10550191, CN110573180, AU2018243020, KR10-2144658, RU2730984, JP6894086, RU2782462.
論文	Kidani, Yujiro et al. CCR8-targeted specific depletion of clonally expanded Treg cells in tumor tissues evokes potent tumor immunity with long-lasting memory. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022, 119(7), e2114282119. doi: 10.1073/pnas.2114282119
参考URL	
キーワード	制御性T細胞、CCR8、癌免疫療法、自己免疫疾患



体腔リンパ組織の形成を制御する ストローマ細胞の発見

免疫学フロンティア研究センター 恒常性免疫学

特任准教授 岡部 泰賢

Researchmap <https://researchmap.jp/7000018117>



ライフサイエンス

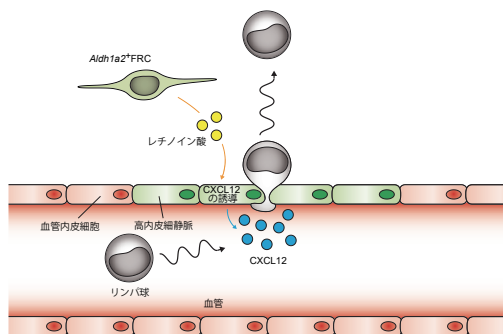
研究の概要

胃や腸管、膵臓などの所謂内臓を収める腹腔は本来、無菌的な空間です。しかし穿孔性虫垂炎、肝硬変、膵炎、腹部手術、腹膜透析などを原因として腹腔内に感染がおこり重篤化すると、細菌や毒素が全身をめぐり多臓器障害を伴う致死的な敗血症を引き起こす危険性があります。

腹腔内臓器のひとつである大網に形成されるリンパ組織『大網乳斑』は腹腔内の感染に対する免疫応答において中心的な役割を担います。しかし、大網乳斑が形成される仕組みについてはほとんど理解されていませんでした。今回、私たちは大網乳斑特異的に存在するストローマ細胞を同定し、リンパ組織形成における役割を明らかにしました。

研究の意義と将来展望

敗血症は感染症を原因とし、心臓、肺などの身体の重要な臓器の機能が障害される病気である。ショックや著しい臓器障害をきたす場合は死に至る危険性もあり、その死者数は世界で年間1100万人に上ることが推計されている。腹腔内に感染が起こると細菌や毒素が容易に全身に波及することから、腹腔内感染は敗血症の原因として2番目に多い感染部位として報告されている。大網は腹腔内の感染の波及を防ぐ役割を担う重要な組織であるが、その機能については明らかにされていない部分が多い。今回、大網に存在するリンパ組織の形成に必須の役割を担うストローマ細胞を同定した。本研究を発展させることで腹腔内感染の波及を防ぐメカニズムや敗血症の予防・治療法の発展が期待される。



ALDH1A2陽性 FRC は、高内皮細静脈と呼ばれる特殊な血管構造を介した大網乳斑へのリンパ球リクルートメントを制御する。

特許

論文

Yoshihara, Tomomi; Okabe, Yasutaka. Aldh1a2⁺ fibroblastic reticular cells regulate lymphocyte recruitment in omental milky spots. The Journal of Experimental Medicine. 2023, 220:e20221813. doi: 10.1084/jem.20221813

参考URL

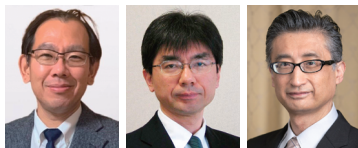
<https://kyotonewhaven.wixsite.com/mysite>

キーワード

リンパ組織、レチノイン酸、ストローマ



胸腺腫が重症筋無力症をはじめとする自己免疫性神経筋疾患を合併する機序の解明



医学系研究科 神経内科学

准教授 奥野 龍禎

<https://researchmap.jp/neuroimmunology>

医学系研究科 基礎腫瘍免疫学共同研究講座

特任教授 大倉 永也

<https://researchmap.jp/read0007148>

医学系研究科 神経内科学

教授 望月 秀樹

<https://researchmap.jp/read0207787>

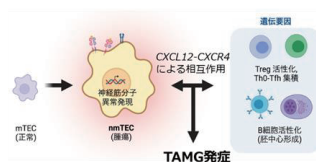
研究の概要

重症筋無力症 (MG) は神経筋接合部に存在するアセチルコリン受容体を標的とした自己抗体が出現する自己免疫疾患であるが、高率に胸腺腫を合併する。また胸腺腫にはMGだけでなく自己免疫性脳炎やステイプパーソン症候群などの自己免疫性神経疾患を合併することが知られていた。我々は、胸腺腫の公開データと病理及び臨床データを1細胞解析、トランスクリプトーム解析と組み合わせることにより、これら自己免疫性神経筋疾患が胸腺腫に合併する機序の解明を試み、神経筋抗原およびCXCL12などのケモカインを高発現して自己抗原提示やリンパ球のリクルートメントを行うことにより自己免疫反応のトリガーとなりうる細胞 neuromuscular TEC (nmTEC) を同定した。

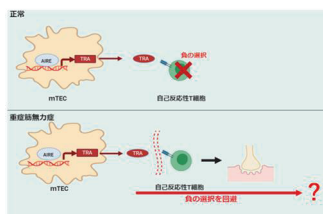
研究の意義と将来展望

我々が同定したnmTECが、MGをはじめとする胸腺腫関連自己免疫性神経筋疾患のトリガーとなっている可能性が示された。胸腺は免疫寛容誘導のために自己抗原を発現するという性質を有するが故に選択のエラーが起きるとMGなどの自己免疫性神経筋疾患が発症してしまう可能性が示唆される。nmTECについてさらに研究を進めることにより臓器特異的自己免疫疾患の発症機序に迫ると共にMG自然発症モデルの作成やこの細胞を選択的にターゲットとする治療法の開発に繋がるのが期待できる。

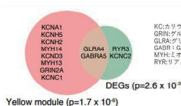
研究の概要: nmTECは神経筋抗原提示とCXCL12を介したリンパ球リクルートメントによりTAMG発症のトリガーとなる



TAMGの病態仮説: 自己反応性T細胞の過剰なリクルート



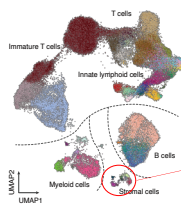
公開データ解析によるTAMG関連遺伝子の同定
TAMG発症患者の単細胞RNAシークエンシングデータ解析



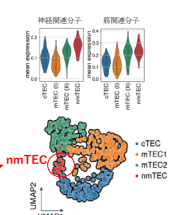
nmTECにおける神経筋抗原の発現



MG合併胸腺腫と末梢血に存在する細胞集団



nmTECの同定



特許

論文

Yasumizu, Yoshiaki; Okuno, Tatsusada; Mochizuki, Hideki et al. Myasthenia gravis-specific aberrant neuromuscular gene expression by medullary thymic epithelial cells in thymoma. Nature Communications 2022, 13(1), 4230. doi: 10.1038/s41467-022-31951-8

参考URL

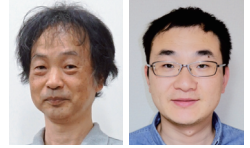
<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/neurol/myweb6/index.html>

キーワード

重症筋無力症、胸腺腫、nmTEC、自己免疫性神経筋疾患



植物の篩部が作られるしくみ



理学研究科 生物科学専攻

教授 **柿本 辰男**



<https://researchmap.jp/read0079052>

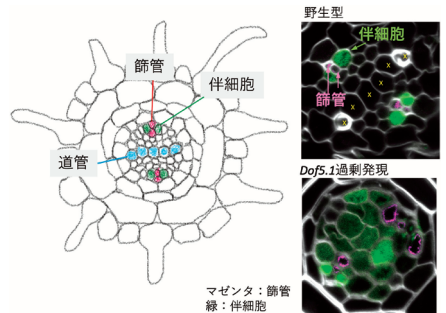
助教 **銭 平平**



<https://researchmap.jp/qianpingping2013>

研究の概要

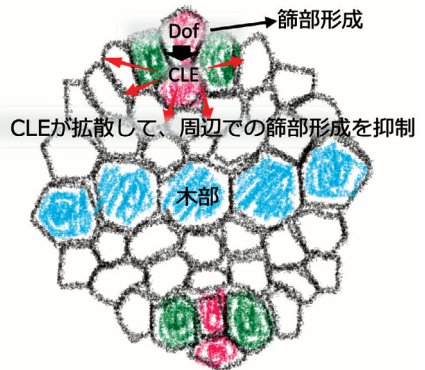
篩部は植物の光合成産物などを運ぶ植物にとって必須の組織ですが、その形成制御の仕組みはよくわかっていませんでした。篩部が形成される細胞で発現する複数の Dof タイプ転写因子 (phloem-Dof) が篩部の細胞分化を誘導するのみならず、篩部構成細胞の形成を阻害する分泌性ペプチド分子 CLE25、26、45の合成も誘導すること、CLE25、26、45は BAM 受容体-CIK 共受容体複合体によって受容されて phloem-Dof を減少させることにより本来の篩部形成位置の周りの細胞が篩部にならないようにしていることが明らかになりました。



マゼンタ：篩管
緑：伴細胞

研究の意義と将来展望

今回の発見は、phloem-Dof は篩部細胞形成制御の最上位で働くこと、転写調節と細胞間コミュニケーション分子の協調作用が正しい配置で篩部を作り出すことを示したものであり、植物の発生の仕組みの一端を明らかにしたものとと言えます。本研究において篩部形成の制御機構が明らかとなり、突然変異や遺伝子操作で篩部になる細胞を増やしたり減らしたりすることができるようになりました。将来は、篩部形成の人為制御によって作物などの栄養分の分布を制御するような技術につながる可能性があるかもしれません。



特許

論文

参考URL

キーワード

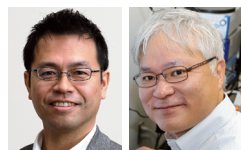
Qian, Pingping et al. A Dof-CLE circuit controls phloem organization. Nature Plants 2022, 8, 817–827. doi: 10.1038/s41477-022-01176-0

<https://kakimoto0.wixsite.com/kakimoto-lab>

篩部、Dof、転写因子、CLE、ペプチド



特定の脳細胞のスイッチを オフにしてストレスから身を守る



薬学研究科 附属創薬センター

准教授 笠井 淳司

<https://researchmap.jp/read0136710>

薬学研究科 神経薬理学分野

教授 橋本 均

<https://researchmap.jp/hitoshi-hashimoto>

研究の概要

ストレスに対する脳の反応は、安全や生存のための適切な行動選択にとっても重要です。しかし、過度なストレスや繰り返されるストレスは、不安障害やうつ病などこころの病気を引き起こす場合もあります。従って、ストレス応答のメカニズムの解明は、精神疾患発症の解明にもつながると期待できます。今回、脳の全ての細胞を観察できるFASTシステムという独自のイメージングシステムと活性化した神経細胞を蛍光蛋白質で標識するレポーターマウスとを組み合わせ、ストレスを受けた直後の脳を詳細に観察しました。この全脳活動情報を機械学習による判別分析し、これまで注目されてこなかった「前障」という大脳皮質の下にある細長く薄いシート状の脳領域の活性化がストレス脳の特徴であることを突き止めました。さらに、神経解剖学・化学遺伝学・光遺伝学の技術を駆使して、前障にある一部の細胞集団の活性化が不安様行動を惹起すること、逆にその抑制が不安やうつ様行動を防ぐことを発見しました。

研究の意義と将来展望

今回、前障にある特定の細胞集団がストレス後の不安様行動やうつ様行動の発現を制御することが明らかになりました。本成果により、ストレスが関連する精神疾患の発症メカニズムの解明や新たなメカニズムの治療法開発の可能性が拓かれました。今後、こころの

しゅくみを解き明かす研究に発展していくことが期待されます。



図1

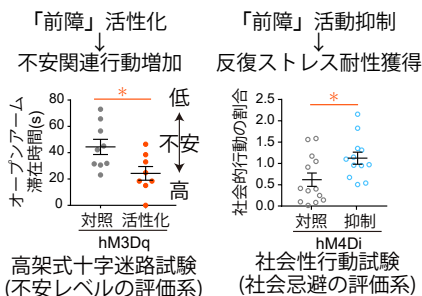


図2

特許

論文

Niu, Misaki; Kasai, Atsushi et al. Claustrum mediates bidirectional and reversible control of stress-induced anxiety responses. Science Advances. 2022, Volume 8 (No. 11), eabi6375. doi: 10.1126/sciadv.abi6375

参考URL

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2022/20220319_1

キーワード

ストレス、不安、前障、全脳イメージング



時間を考慮したシングルセルデータ比較解析 アルゴリズムの開発

医学系研究科 神経遺伝子学

准教授 加藤 有己

<https://researchmap.jp/read0207242>

研究の概要

生体組織などの細胞集団の遺伝子発現情報を1細胞単位で表すシングルセルデータを用いて、細胞動態を考慮した細胞経路解析を実施することが可能である。特に、細胞動態に分岐を含む細胞経路比較は、解析者が事前知識を使って比較すべき線形経路を選択する必要があり、コンピュータによる自動化は実現されていなかった。今回我々は、計算機科学の分野で提案されていた木のアライメント技術を応用することにより、細胞経路木に対して比較解析を行う手法CAPITALを開発した。これにより、比較すべき最適な経路がアルゴリズムにより決定され、細胞経路比較解析の精度向上を実現した。

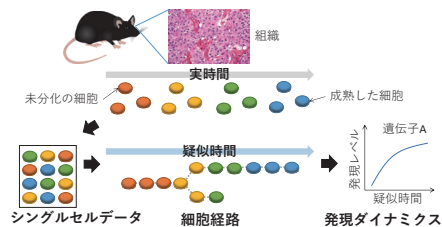


図1: シングルセルデータを用いた細胞経路解析概要

研究の意義と将来展望

本研究成果により、組織や器官における細胞動態を1細胞レベルで比較する上で、複雑な細胞経路を効率良く扱うことが可能となった。例えば、血液など複雑に分化する細胞集団を考え、一方のデータとしてある疾患患者の、他方のデータとして健康者の遺伝子発現データを取得し、CAPITALを実行することで、これまで検出できなかった疾患関連遺伝子の同定につながると考えている。現在はトランスクリプトームのみならず、エピゲノムやプロテオームなど、マルチオミクスデータを駆使して病態解明を目指す時代に入った。CAPITALの計算原理はマルチオミクスデータを扱うことが可能であり、今後医学生物学研究に貢献できることが期待される。

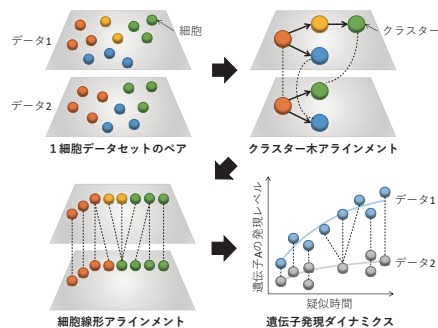


図2: 分岐を含む細胞経路比較アルゴリズム概要

特許

論文

参考URL

キーワード

Sugihara, Reiichi; Kato, Yuki et al. Alignment of single-cell trajectory trees with CAPITAL. Nature Communications. 2022, 13, 5972. doi: 10.1038/s41467-022-33681-3

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/rna/ykato/research.html>

シングルセル、遺伝子発現、経路推定、アライメント

介護予防と健康な地域づくり推進 に向けた自治体共同研究



医学系研究科 保健学専攻

教授 樺山 舞

<https://researchmap.jp/kabayama>

特任助教 李 姫姫

<https://researchmap.jp/lia>

ライフサイエンス

研究の概要

ソーシャル・キャピタルといわれる、人と人のつながりが個人や地域の健康に重要であることが明らかになる中、超高齢社会を迎えた我が国では、介護予防対策として地域における高齢者の身近な「通いの場」づくりが推進されている。

しかし、コロナ禍において、健康リスクの高い高齢者の外出は制限され、ICTを活用した対策も追いつかず、多くの高齢者の身体、社会、認知機能が低下したことが報告された。本研究では、外出自粛下における高齢者の健康課題を把握した。さらに、ICTの利用によって、80歳代高齢者の孤独感・孤立と認知機能低下の関連が緩和される関連性を明らかにした。本研究室では、自治体と共同してこれら感染症等の影響や社会情勢等も鑑みながら、効率的、効果的な介護予防対策・健康な地域づくりの推進に資するための調査や現場の事業評価を行っている。

研究の意義と将来展望

現在自治体ではDX推進を目指し、行政サービスにおけるICTの利活用が推奨されている。しかし高齢者ではその使用や普及率が高いとはいえず、利活用の実態も十分に把握されていない。また、様々な理由によりICT

を利用できない者が一定割合存在することが想定され、ICTを使用した介護予防対策が急速に発展・普及した場合、さらなる健康格差が拡大する恐れもある。本研究は、誰一人取り残されない社会の構築に向け、ICT活用を含めた効果的な介護予防対策推進を目指すものである。

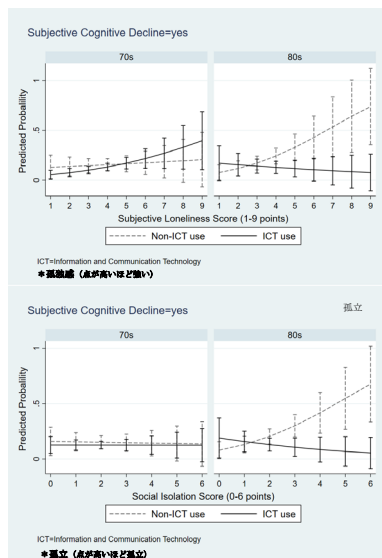


図1. ICTの利用有無と孤独感・孤立の交互作用と主観的認知機能低下の関連

特許

論文

Li, Yaya; Godai, Kayo; Kido, Michiko et al. Cognitive decline and poor social relationship in older adults during COVID-19 pandemic: can information and communications technology (ICT) use helps? BMC Geriatr. 2022, 22(1), 375. doi: 10.1186/s12877-022-03061-z
Kabayama, Mai; Mikami, Hiroshi; Kamide, Kei. Multidimensional factors associated with the loss of independence: a population-based longitudinal study. Geriatr Gerontol Int. 2018, 18, 448-445. doi: 10.1111/ggi.13209

参考URL

<https://sahswww.med.osaka-u.ac.jp/~kabayama/>

キーワード

地域在住高齢者、介護予防、ICT、孤独感、コロナ禍



腸内細菌によるクローン病増悪メカニズムの解明と治療への応用



高等共創研究院

准教授 香山 尚子

https://researchmap.jp/0425Kayama_Hisako

医学系研究科 免疫制御学

教授 竹田 潔

<https://researchmap.jp/read0118278>

研究の概要

大腸や小腸などに慢性的な炎症や潰瘍が生じる難治性疾患である炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病など）では、「腸内細菌叢の乱れ」「腸内細菌が産生する代謝産物の種類や量の変化」が発症および病態形成に深く関与すると考えられている。しかし、細菌由来の代謝産物が宿主細胞におよぼす影響とその分子メカニズムについては不明な点が多い。本研究グループは、クローン病患者では、腸内細菌叢の乱れを起因として腸管内でリゾホスファチジルセリン（LysoPS）が増加すること、LysoPS が P2Y10 受容体を介して Th1 細胞を活性化することで大腸炎を重症化させることを見出した。LysoPS-P2Y10 受容体シグナル経路により Th1 細胞では解糖系の活性化が起こり、それに伴い、細胞増殖および IFN- γ 産生の亢進が誘導されることで大腸炎の重症化につながることを明らかにした。

研究の意義と将来展望

多因子疾患であり、未だ根本的治療法は確立されていないクローン病は、症状に合わせた多様な治療法の開発が望まれている。本研究成果により、クローン病の重症化につながる宿主免疫細胞（Th1細胞）内の代謝リプログラミング機構の一部が明らかとなり、LysoPS や P2Y10 受容体シグナル経路を標的とした治療法および診断法の開発が加速することが期待される。

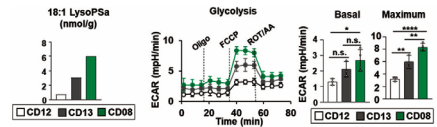


Figure 1: クローン病患者における LysoPS 依存的な T 細胞解糖系の活性化。

クローン病患者では、便中の 18:1 LysoPS 濃度と末梢血由来 effector memory CD4⁺ T 細胞における解糖系活性指標 ECAR（細胞外酸性化速度）の値が正の相関を示す。

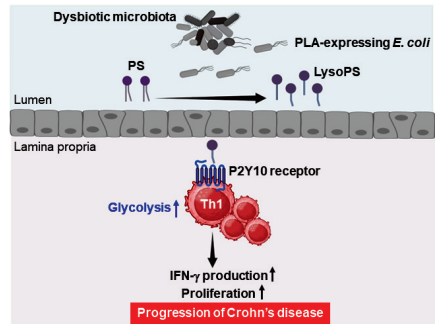


Figure 2: 腸内細菌依存的に産生され LysoPS によるクローン病の増悪。

クローン病患者の腸管内では、ホスホリパーゼ A をコードする遺伝子 ECSF_3660 遺伝子をもつ *E. coli* の定着によりリゾリン脂質 LysoPS の産生が亢進する。LysoPS は、P2Y10 受容体を介して解糖系を活性化することで過剰な Th1 応答を誘導し、クローン病を悪化させる。

特許

論文

Otake-Kasamoto, Yuriko; Kayama, Hisako; Takeda, Kiyoshi et al. Lysophosphatidylserines derived from microbiota in Crohn's disease elicit pathological Th1 response. J Exp Med. 2022, 219(7), e20211291. doi: 10.1084/jem.20211291

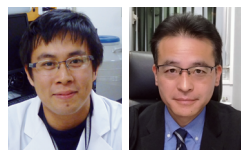
参考URL

キーワード

クローン病、P2Y10受容体、リゾホスファチジルセリン、Th1細胞、解糖系



加齢に伴う宿主と腸内細菌叢の相互作用の破綻メカニズムの解明



微生物病研究所 遺伝子生物学分野

准教授 河本 新平

https://researchmap.jp/kawamoto_shimpei

教授 原 英二

<https://researchmap.jp/read0108962>

ライフサイエンス

研究の概要

我々は、加齢に伴う腸内細菌叢の乱れの一因が、腸内細菌叢により誘導される回腸の胚中心B細胞の細胞老化にあることを証明した(図1)。腸内細菌叢の長期的な刺激が回腸の胚中心B細胞の細胞老化誘導の原因となりIgAの産生及び多様性の低下を引き起こすことで、加齢に伴う腸内細菌叢のバランスの乱れにつながることを明らかにした。さらに、グラム陰性細菌の構成成分であるリポ多糖(LPS)がB細胞の過増殖を引き起こすことでB細胞の細胞老化誘導の原因となっていることを見出した。以上より、B細胞の細胞老化を介して腸内細菌叢と宿主の間に悪循環が形成されることで腸管の老化がすすむことが明らかとなった(図2)。

研究の意義と将来展望

以前より、加齢に伴い生じる腸内細菌叢の乱れと老化の進行との関連が指摘されていたが、腸内細菌叢が乱れる原因は不明なままであった。本研究により、腸内細菌叢による長期的な刺激が宿主にとってストレスとなり腸管の老化を促進する原因となることがはじめて明らかとなった(図2)。さらに、腸内細菌叢の乱れを促進している腸内細菌が存在する可能性が示唆された。今後、同様の機構がヒトにおいても存在するのか確認すると同時に、B細胞の細胞老化誘導能を有する細菌を同定し、その人為的な制御方法を確立するこ

とで、加齢に伴う腸内細菌叢の乱れを防ぐ予防法の開発につなげていきたい。

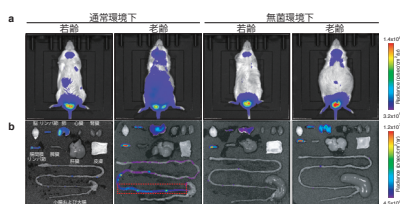


図1 腸内細菌依存的に加齢に伴って蓄積する老化細胞 (a) 通常環境下もしくは無菌環境下において飼育した老化細胞を可視化できるマウスの若齢時もしくは老齢時におけるイメージング画像。通常環境下で加齢させたマウスの腹部において老化細胞の蓄積が観察された。(b) それぞれのマウスから取り出した臓器のイメージング画像。特に腸管の回腸において顕著な老化細胞の蓄積が観察された(赤囲み)

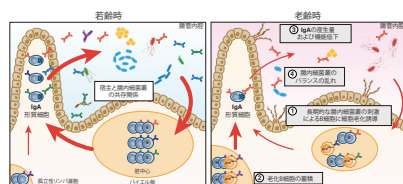


図2 加齢に伴って変化する腸内細菌叢とB細胞の相互作用

左：若齢時では腸内細菌叢の刺激により産生されたIgAが腸内細菌叢を抑制し腸内細菌叢と宿主の間に正の相互作用が形成されている。
右：老齢時では、長期的な腸内細菌叢の刺激によってB細胞に細胞老化が誘導され、腸管内に蓄積することでIgAの産生量および機能低下へとつながり、腸内細菌叢のバランスの乱れの原因となる。

特許

論文

Kawamoto, Shimpei; Uemura, Ken; Hori, Nozomi et al. Bacterial induction of B cell senescence promotes age-related changes in the gut microbiota. *Nature Cell Biology*. 2023, 25(6), 865-876. doi: 10.1038/s41556-023-01145-5

参考URL

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/achievement/research/2023/194>

キーワード

老化、腸内細菌、細胞老化、B細胞、IgA



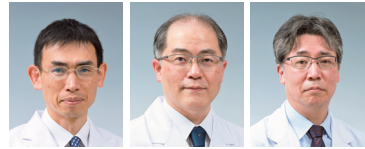
重症拡張型心筋症の原因遺伝子 同定と心筋症の精密医療開発

医学系研究科 循環器内科学

助教 木岡 秀隆

特任准教授(常勤) 朝野 仁裕

教授 坂田 泰史

<https://researchmap.jp/hkioka> <https://researchmap.jp/osaka-med-yasano> <https://researchmap.jp/C4589>

研究の概要

拡張型心筋症は、左心室の拡張と収縮能の低下を特徴とする難病である。一部の症例では重症心不全を発症し、本邦における心臓移植の原疾患として最も多い。発症原因として遺伝素因が関わることが知られているが、原因不明であり根治的な治療法は存在しない。我々は全エクソーム解析を用いた遺伝解析を行い、拡張型心筋症の新規原因遺伝子 BAG5 co-chaperone 5 (BAG5) のホモ接合型機能喪失型変異を複数同定した。分子機序の解明に取り組み、BAG5機能喪失型変異に起因したタンパク質恒常性の破綻によって、心筋細胞機能異常を来すことを明らかにした。BAG5 遺伝子変異マウスは心拡大や生存率の低下を示し、心筋特異的アデノ随伴ウイルスベクターを用いた BAG5 遺伝子の補充によって、これらの表現型を改善できることを明らかにし、欠損遺伝子の補充による遺伝子治療の有効性を示した。

研究の意義と将来展望

我々の最初の報告に引き続き他施設からも BAG5 欠損により発症する拡張型心筋症が複数例報告されたが、全例が致死的重症心不全を発症している。BAG5 遺伝子を対象とした

遺伝解析を行うことは、早期診断に対しても有用であると考えられる。今後、BAG5欠損によって重症心不全を引き起こす分子病態を更に詳細に解明するとともに、ゲノム情報を用いた心筋症に対する精密医療への臨床応用を目指す。

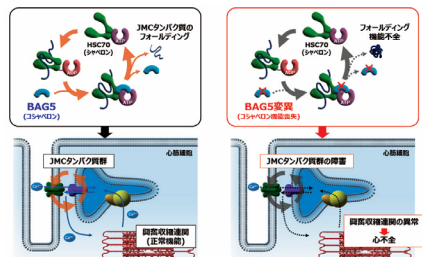


図1 コシャペロン BAG5 の遺伝子変異により JMC タンパク質群が障害され心不全が発症する。

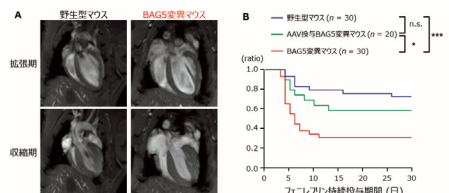


図2 A. マウス心臓 MRI。 B. フェニレプリン持続投与におけるマウスの生存率。

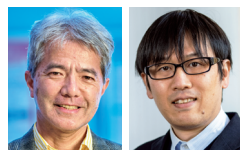
特許 PCT/JP2020/042283

論文 Hakui, Hideyuki et al. Loss-of-function mutations in the co-chaperone protein BAG5 cause dilated cardiomyopathy requiring heart transplantation. *Sci Transl Med.* 2022, 14(628):eabf3274. doi: 10.1126/scitranslmed.abf3274
Hakui, Hideyuki et al. Refractory ventricular arrhythmias in a patient with dilated cardiomyopathy caused by a nonsense mutation in BAG5. *Circ J.* 2022, 86(12):2043. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0329

参考URL <http://www.cardiology.med.osaka-u.ac.jp/>

キーワード 心筋症、遺伝子治療、精密医療、プロテオスタシス

生細胞イメージングのための汎用的なタンパク質ラベル化蛍光プローブの開発



工学研究科 応用化学専攻ケミカルバイオロジー領域

教授 **菊地 和也**

 <https://researchmap.jp/kikuchilab315>

准教授 **蓑島 維文**

 https://researchmap.jp/cbatgcm_m33

ライフサイエンス

研究の概要

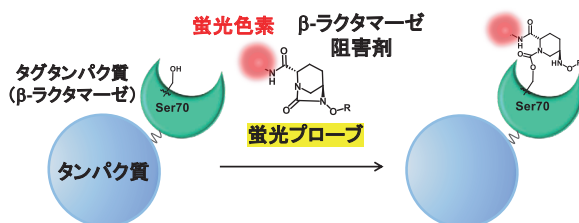
本研究ではタンパク質を化学的に蛍光ラベル化する手法を開発した。任意のタンパク質に融合発現できるタグタンパク質として、哺乳動物細胞で発現しない細菌由来の酵素、 β -ラクタマーゼを用い、その阻害剤、およびそのプロドラッグ体からなる蛍光プローブを設計・合成した。この蛍光プローブは β -ラクタマーゼと素早く反応し、共有結合形成に基づく安定な複合体を形成した。この反応を利用し、生細胞において局所に発現させたタンパク質を特異的に蛍光ラベル化し、イメージングすることができた。特にプロドラッグ体を用いることで、膜透過性が向上し、細胞内のタンパク質のラベル化に適用することができた。さらに、pH 応答性の蛍光色素を用いてタン

パク質をラベル化することで、細胞内の低 pH 環境に応答する蛍光センサーを構築した。飢餓状態においてオートファジーを誘導し、タンパク質が低 pH オルガネラであるリソソームに輸送される過程を可視化することに成功した。

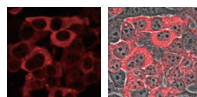
研究の意義と将来展望

タンパク質の化学的ラベル化手法は細胞内のタンパク質の動態を生きた状態で可視化できる有用なツールである。本手法は市販のラベル化法 (HaloTag、SNAP-tag) と同等の条件で利用することができ、汎用的なタンパク質動態イメージングツールとして生物学研究への応用が期待できる。

β -ラクタマーゼをタグとした汎用的なタンパク質ラベル化法



生細胞イメージング用ツールとしての応用



特許

論文

Minoshima, Masafumi; Umeno, Taro; Kadooka, Kohei et al. Development of a Versatile Protein Labeling Tool for Live-Cell Imaging Using Fluorescent β -Lactamase Inhibitors. *Angewandte Chemie International Edition*. 2023, 62, e202301704. doi: 10.1002/anie.202301704

参考 URL

<https://www.molpro-mls.eng.osaka-u.ac.jp/index.html>

キーワード

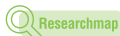
蛍光プローブ、タンパク質ラベル化、 β -ラクタマーゼ阻害剤、オートファジー



肝細胞癌のがん微小環境解析とMRI画像を用いた複合免疫療法治療効果予測

医学系研究科 消化器内科学

助教 小玉 尚宏

<https://researchmap.jp/takahirokodama>

教授 竹原 徹郎

<https://researchmap.jp/takeharatetsuo>

ライフサイエンス

研究の概要

肝細胞癌は再発率が高く予後不良ながんとして知られています。進行した肝細胞癌に対しては抗PD-L1抗体/抗VEGF抗体の複合免疫療法（アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法）を中心に様々な薬物療法が実施されますが、その効果は限定的です。そこで各薬剤の治療効果を予測できるバイオマーカーが求められています。今回、100例を超える肝細胞癌患者の切除検体を用いてマルチオミクス解析を実施し、予後や腫瘍内の免疫動態に基づいて肝細胞癌を層別化することに成功しました。さらに、がん細胞内の脂肪滴貯留という特徴を有する脂肪蓄積肝細胞癌が免疫チェックポイント阻害剤の効果を得られやすい免疫疲弊の状態にあることを見出し、MRI画像により腫瘍内脂肪蓄積を認めた患者は、複合免疫療法の効果が良好となることを示しました。

研究の意義と将来展望

複合免疫療法の治療効果を事前に予測することで、様々な薬物療法を選択肢の中からより最適な薬剤選択を行うことが可能となり、進行肝細胞癌患者の生命予後改善に寄与することが期待されます。また、MRI検査は肝細胞癌の診断目的に実施されることから、一度の検査で非侵襲的に複合免疫療法の治療効果を予測できる点で、患者に優しいバイオマーカーとなることが期待されます。さらに、

本研究から脂肪滴貯留を介した肝がんの免疫逃避機構を標的とした治療薬開発に繋がることも期待されます。

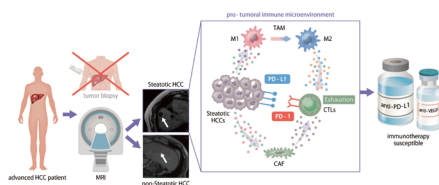


Figure 1

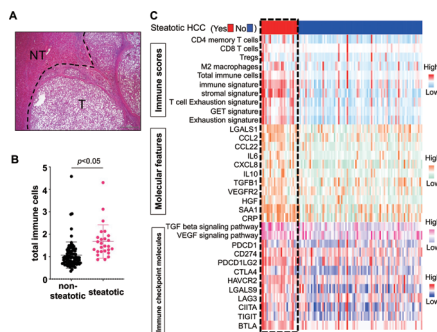


Figure 2

特 許 PCT/JP2023/016673

論 文 Murai, Hiroki; Kodama, Takahiro; Maesaka, Kazuki et al. Multiomics identifies the link between intratumor steatosis and the exhausted tumor immune microenvironment in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2023, 77(1), 77-91. doi: 10.1002/hep.32573


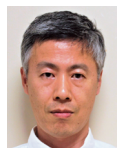
参考URL

キーワード 脂肪蓄積肝細胞癌、免疫疲弊、免疫チェックポイント阻害剤、MRI、バイオマーカー

腫瘍溶解性レオウイルスの併用による ナノ粒子製剤のがんターゲティング効率の向上

薬学研究科 分子生物学分野

准教授 櫻井 文教

 Researchmap <https://researchmap.jp/read0165081/>


研究の概要

PEG 修飾リポソームは高い腫瘍集積性を示すことから、がんに対する Drug delivery system (DDS) 製剤として期待されています。しかしながら、PEG 修飾リポソームの腫瘍集積性は、腫瘍細胞自体や細胞外基質などの物理的バリアーによって妨害されることが問題となっています。一方、我々は腫瘍溶解性ウイルスであるレオウイルスががん細胞のみならず、がん関連線維芽細胞も死滅させることを見出しています。そこで本研究では、レオウイルスを PEG 修飾リポソーム投与前に担癌マウスに投与し、腫瘍ターゲティングを妨げる種々のバリアーを取り除くことで、PEG 修飾リポソームの腫瘍集積性を向上させることを試みました。レオウイルスを担癌

マウスに前投与したところ、その後投与した PEG 修飾リポソームの腫瘍集積性は約2倍上昇し、腫瘍内部まで PEG 修飾リポソームを送達可能となりました。またレオウイルスとパクリタキセル内封 PEG 修飾リポソームの併用療法は、高い腫瘍増殖抑制効果を示しました。

研究の意義と将来展望

レオウイルスをはじめとする腫瘍溶解性ウイルスは、がん DDS 製剤と併用することで互いの抗腫瘍効果を増強することが可能になると考えられます。現在、様々ながん DDS 製剤が開発されており、今後、種々のがん DDS 製剤と併用することで更なる治療効果の向上が期待できます。

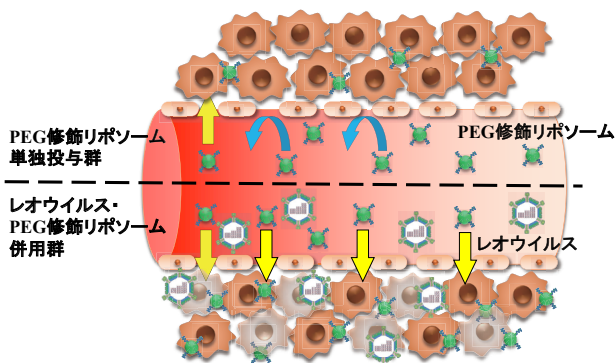


図1. 本研究の概要

特許

論文

Eguchi, Maho; Mizuguchi, Hiroyuki; Sakurai, Fuminori. Pre-treatment of oncolytic reovirus improves tumor accumulation and intratumoral distribution of PEG-liposomes. Journal of Controlled Release (2023) 354, 35-44. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.12.050

参考URL

<https://www.seika.site/>

キーワード

レオウイルス、がんターゲティング、EPR効果、PEG修飾リポソーム、Drug delivery system



位置選択的重水素化ならびに多重重水素化の開発と創薬への利用

薬学研究科 薬品製造化学分野

准教授 澤間 善成

<https://researchmap.jp/sawama>

教授 赤井 周司

https://researchmap.jp/shuji_akai

ライフサイエンス

研究の概要

重水素 (D) は、水素 (H) の放射性のない安定同位体である。重水素を有機分子に組み込んだ重水素化体の有用性が、近年注目されている。

我々は、重水素創薬に資する位置選択的に重水素を組み込んだ重アルキル化試薬を開発した (図1)。重医薬品は、医薬品の CYP 代謝部位 (主にヘテロ原子 α 位) の C-H 結合を安定な C-D 結合に置き換えたものであり、医薬品の代謝安定性が向上する。我々の試薬を用いることで、重医薬品開発の多様性が格段に拡充される。実際に、重エチル基を導入した化合物において、初めて代謝安定性を観測することに成功した。

また、分子全体に重水素を導入する多重重水素化法も開発し、重水素タグ医薬品を用いた生細胞ラマンイメージングを達成した (図2)。すなわち、 PPh_3 を重水素化し、重水素化医薬品 Mito-Q- d_{15} を調製した。ラマン分光において、サイレント領域 (生体関連物質のシグナルが出ない領域) に C-D 結合のシグナルが観測される。この特性を利用して、Mito-Q- d_{15} のミトコンドリア内への取り込みを可視化した。

るが、目的的重水素化体の入手困難性が問題である。我々は独自の手法により多様な重水素化体が合成可能である。今後、様々な分野への利用を推進していく。

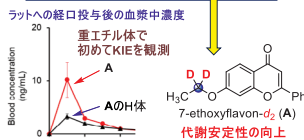
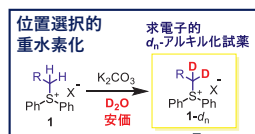
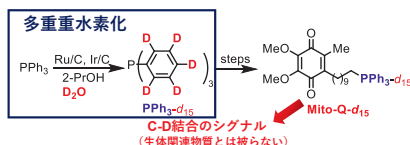


図1 多様な重アルキル基導入試薬の開発と重水素創薬研究



Green: 751 cm^{-1} Cytochrome c Red: 2298 cm^{-1} Mito-Q- d_{15} 2 μM Merge (緑+赤) (ミトコンドリアマーカー)

図2 重水素タグ医薬品を用いた生細胞ラマンイメージング

研究の意義と将来展望

重水素化体の有効性は十分に認識されてい

特許

論文

Akai, Shuji; Sawama, Yoshinari et al. Sulfonium salt reagents for introduction of deuterated alkyl groups in drug discovery. Angew. Chem. Int. Ed. 2023, e202311058.

doi: 10.1002/anie.202311058

Akai, Shuji; Sawama, Yoshinari et al. Multiple deuteration of triphenylphosphine and live-cell Raman imaging of deuterium-incorporated Mito-Q. Chem. Commun. 2023, 59, 12100-12103. doi: 10.1039/D3CC04410F

参考URL

<https://handai-seizo.jp/>
<https://deut-switch.pharm.kyoto-u.ac.jp/>

キーワード

重水素、重医薬品、有機化学、分子イメージング