ナノサイズ細孔を持つ固体触媒を活用する『ものづくり化学』




薬学研究科　薬品製造化学分野
教授 **赤井 周司**　Researchmap https://researchmap.jp/shuji_akai
助教 **鹿又 喬平**　Researchmap https://researchmap.jp/kyohei_kanomata

研究の概要

我々は多孔質無機素材メソポーラスシリカの細孔（内径4 nm）の内表面にオキソバナジウムを共有結合で固定化した固体触媒V-MPS4（図１）を独自に設計・作成した。これらを用いて、種々の高選択的な触媒的化学変換（動的速度論的光学分割、芳香環の連結反応、アルコールの直接的求核置換）を実現した（図２）。

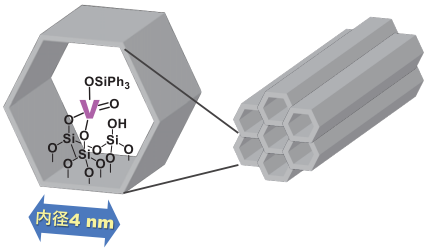


図１　バナジウム担持メソポーラスシリカ触媒V-MPS4

研究の意義と将来展望

有機溶媒に不溶な固体触媒は触媒活性、選択性などの点で有機溶媒に可溶な均一系触媒に劣ることが多い。一方、我々が創製した固体触媒V-MPS4ではナノサイズの細孔空間内で反応が進行し、その環境特性によって均一系触媒を凌駕する高い触媒活性と官能基選択性を発現することに成功した。また、固体触媒の利点を活かし、触媒の回収再利用や、反応管に触媒を充填したフロー合成にも応用できることを確認している。

本法で合成できる有機化合物は多様であり、本法は医薬品、農薬、高機能性化学物質などの合成中間体の生産に利用できる。本法は廃棄物が少なく、変換率、原子利用効率や化学選択性・エナンチオ選択性に優れている。さらに、操作が安全かつ簡便で、スケールアップも容易であるため、今後、産業化への展開が期待できる。

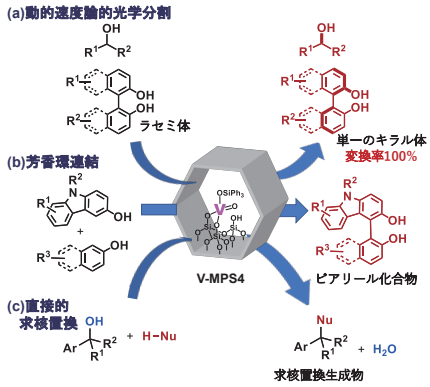


図２　V-MPS4を用いる多様な反応例

特　　許	特許5801137号 , 特願2019-239305
論　　文	Angew. Chem. Int. Ed. 2013; 52, 3654-3658; Org. Lett. 2019; 21, 2978−2982; Chem. Commun. 2020; 56, 2885-2888; Eur. J. Org. Chem. 2020; 1961-1967; RSC Adv. 2021; 11, 35342-35350; Eur. J. Org. Chem. 2021; 4417-4422; Synlett 2021; 32, 822-828; Angew. Chem. Int. Ed. 2018; 57, 10278 -10282.
参考 URL	https://handai-seizo.jp/
キーワード	固体触媒、ナノサイズ多孔質無機素材、光学活性（キラル）化合物、有機合成化学、環境低負荷

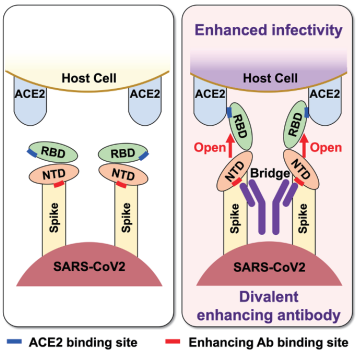
新型コロナウイルス感染症の重症化機構を標的にした治療法、予防法の開発

免疫学フロンティア研究センター　免疫化学研究室・微生物病研究所　免疫化学分野・感染症総合教育研究拠点
教授 荒瀬 尚
Researchmap https://researchmap.jp/read0187233



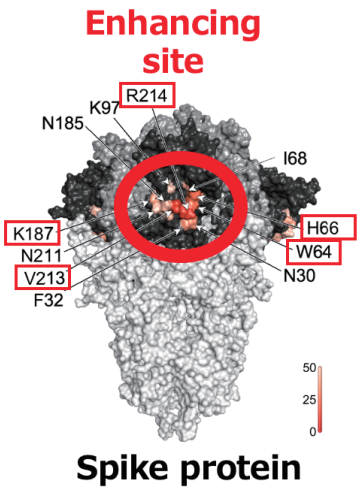
研究の概要

新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の受容体結合部位 (RBD) に対する抗体は、ヒトの受容体である ACE2との結合を阻害することにより、新型コロナウイルスの感染を抑える中和抗体として重要な機能を担っている。ところが、本研究によって、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質の特定の部位に抗体が結合するとスパイクタンパク質の構造が変化して ACE2との結合性が高まり、新型コロナウイルスの感染性が高まることが判明した。このような感染性を高める感染増強抗体は、重症患者に認められる他、非感染者の一部にも認められることが判明した。これらのことから、感染増強抗体は、新型コロナウイルス感染症の重症化に関与している可能性が考えられる。



研究の意義と将来展望

本研究により、ウイルスに対する抗体の中には感染を増悪する可能性のある抗体も存在することが明らかになった。感染増強抗体は新型コロナウイルスの感染性や重症化に関与している可能性が考えられる。したがって、感染増強抗体価の測定は、新型コロナウイルス感染による重症化の予測に有用である可能性がある。また、今後の変異株の動向によっては、感染増強抗体の認識部位を取り除いた感染増強抗体の産生を誘導しないワクチンの開発が重要になる可能性も考えられる。



特　許	特願2020-202318
論　文	Liu, Yafei; Soh, Wai Tuck; Kishikawa, Jun-ichi et al. An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. Cell 2021; 184: 3452-3466. DOI:10.1016/j.cell.2021.05.032
参考 URL	http://immchem.biken.osaka-u.ac.jp
キーワード	新型コロナウイルス、感染増強抗体、スパイクタンパク質、ワクチン、抗体依存性感染増強

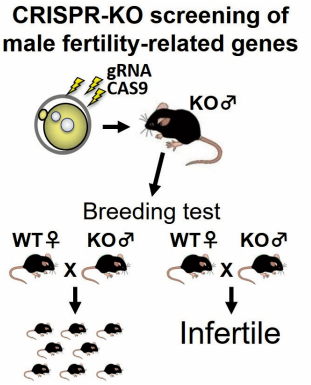
不妊治療・避妊薬開発をめざす不妊モデルマウス開発と標的因子探索

微生物病研究所　遺伝情報実験センター　遺伝子機能解析分野
教授 伊川 正人
Researchmap https://researchmap.jp/read0054910



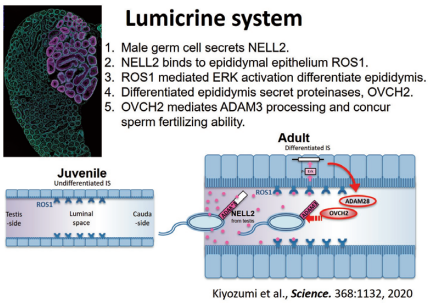
研究の概要

我々の研究室では、雄性不妊原因の究明と男性避妊薬開発を目指して研究を進めています。具体的には、最新のゲノム編集技術を用いて精巣特異的に発現する遺伝子群を標的に遺伝子破壊 (KO) マウスを作製し、表現型を解析します。雄性不妊が認められた場合には、その分子メカニズムを解明するとともに、臨床研究者と協力し、ヒト不妊症との関連を調べています。また、精子形成・精子機能を司る因子に対しては、米国ベイラー医科大学と共同して、DNA エンコード小分子をスクリーニングすることにより、非ホルモン男性避妊薬の開発を目指しています。



研究の意義と将来展望

家族計画には女性だけでなく男性の協力も必要ですが、現在、上市されている避妊薬は女性を対象としたものしかありません。また、約6組に1組が不妊に悩む一方、妊娠の約4割は予期せぬ妊娠であったと言われます。安全・安心な生殖の制御を通じて、ジェンダー平等、すべての人に健康と福祉を提供する社会に繋げたいと考えています。また、畜産動物の効率的繁殖などへの応用は飢餓のない社会に貢献し、希少動物の保全にも役立つことが期待されます。



Kiyozumi et al., *Science*. 368:1132, 2020

特　　許	
論　　文	Kiyozumi, D et al. NELL2-mediated lumicrine signaling through OVCH2 is required for male fertility. Science. 2020; 368(6495): 1132-1135. doi: 10.1126/science. aay5134 Shimada, K et al. ARMC12 regulates spatiotemporal mitochondrial dynamics during spermiogenesis and is required for male fertility. PNAS. 2021; 118(6): e2018355118. doi: 10.1073/pnas.2018355118 Miyata, H et al. SPATA33 localizes calcineurin to the mitochondria and regulates sperm motility in mice. PNAS. 2021; 118(35): e2106673118. doi: 10.1073/pnas.2106673118
参考 URL	https://egr.biken.osaka-u.ac.jp/
キーワード	ゲノム編集、生殖医療、家族計画

オートファジー研究に基づいた糖尿病性腎臓病の治療戦略




医学系研究科　腎臓内科学

教授 猪阪 善隆　Researchmap https://researchmap.jp/isaka-handai3857

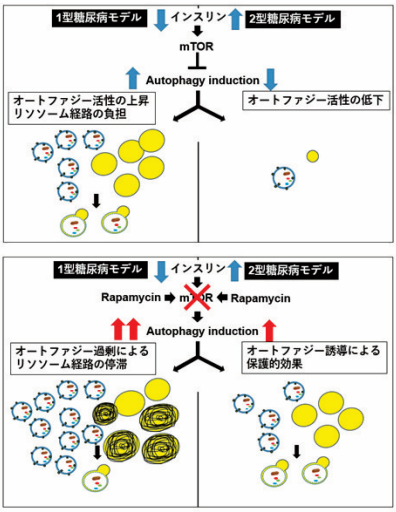
医員 山本 毅士　Researchmap https://researchmap.jp/tyamamoto-handai3857

研究の概要

オートファジーは細胞質成分の品質管理やエネルギー状態の最適化を介して細胞の恒常性を維持しています。オートファジーを臨床に応用するためには、生体における活性を正しく把握することが必要です。本研究では1型および2型糖尿病性腎症のオートファジー活性を解析しました。その結果、1型糖尿病は高血糖・低インスリン血症によりオートファジーを亢進させて腎臓を保護しようとしますが、このようなオートファジーが亢進した状態が続くと、リソソームの負担となり、オートファジーが停滞してしまいます。一方、2型糖尿病は高インスリン血症により細胞がストレスにさらされても、オートファジーが抑制されているために障害がおこりやすいことが判明しました。糖尿病性腎臓病の予防と治療においては、オートファジーの状態を考慮して、その調節を行うことが重要であると考えられました。

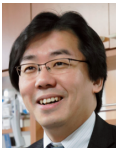
研究の意義と将来展望

様々な腎疾患では、オートファジーを亢進させて腎臓を保護しようとするものの、オートファジーの調整がうまく作用せず、病態進行に悪影響を与えていること、また単なるオートファジーを亢進させるような薬剤だけでは解決しないこともわかってきました。しかし各腎疾患におけるオートファジーの状態を深く理解することにより、オートファジー研究がひとの腎疾患治療に応用でき、ひいては透析を必要とする末期腎不全を抑制できる日が来るものと確信しております。



特　　許	特許複数あり
論　　文	Sakai, Shinsuke; Yamamoto, Takeshi; Isaka, Yoshitaka et al. Proximal Tubule Autophagy Differs in Type 1 and 2 Diabetes. J Am Soc Nephrol. 2019; 30(6): 929-945. doi: 10.1681/ASN.2018100983
参考 URL	https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/kid/kid/index.html
キーワード	糖尿病性腎症（糖尿病性腎臓病）、オートファジー活性、オートファジー停滞、インスリン、リソソーム

抗がん剤後の骨髄回復を促すメカニズムの解明




医学系研究科・生命機能研究科　免疫細胞生物学
教授 **石井 優**　Researchmap https://researchmap.jp/read0076684
医学系研究科　血液・腫瘍内科学
助教 **数藤 孝雄**　Researchmap https://researchmap.jp/kik?lang=ja

研究の概要

抗がん剤治療の副作用として白血球などの血球細胞は減少する。骨髄内では生き残った造血幹・前駆細胞が盛んに分裂し、血球回復を促す機構が存在しているが、その詳しいメカニズムは分かっていなかった。本研究において、骨髄に存在する免疫細胞の一種である2型自然リンパ球（ILC2）が増殖因子 GM-CSF を分泌することによって、抗がん剤投与後の骨髄回復に寄与していることを示した。ILC2は、細胞死によって放出される IL-33刺激を感知し、下流の MyD88分子を介して活性化された。GM-CSF ノックアウトマウスは抗がん剤5-FU 投与で致死となる。しかし野生型由来 ILC2を移植することにより、血球回復が促進され、致死性が回避された。これらの結果から ILC2は、骨髄傷害を感知して反応し、骨髄再生を促進していることが明らかとなった。このように、本研究は骨髄傷害後の血球回復メカニズムを同定した。

研究の意義と将来展望

生体は元々、抗がん剤で傷ついた骨髄を再生させる能力があるが、その回復スイッチがどのような機序で発動するのかはよくわかっていなかった。本研究はその再生メカニズムの一つを明らかにした。更に ILC2の細胞医薬としての可能性を示した。本研究成果は、造血幹細胞を体外で増やす方法の開発や、抗がん剤治療後の白血球減少症の治療法開発に役立つと考えられる。

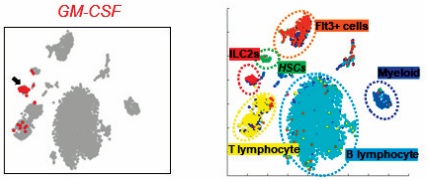


図1：マウス骨髄細胞をシングルセル RNA-seq 法を用いて解析することによって、ILC2が GM-CSF を発現する細胞集団であることを同定した。

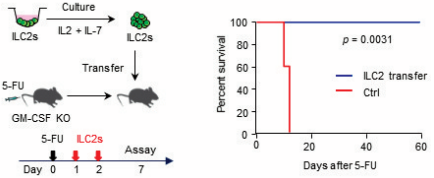


図2：GM-CSF ノックアウトマウスは化学療法薬5-FU投与により致死となるが、体外増幅した ILC2を移植すると生存させることができた。

特　　許	
論　　文	Sudo, T; Ishii, M et al. Group 2 innate lymphoid cells support hematopoietic recovery under stress conditions. J Exp Med. 2021; 218(5): e20200817. doi: 10.1084/jem.20200817.
参考 URL	http://www.icb.med.osaka-u.ac.jp/index.html
キーワード	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、2型自然リンパ球、生体イメージング

ミトコンドリアが細胞内エネルギー環境を検知して抗ウイルス免疫応答の強度を調節する仕組みの解明



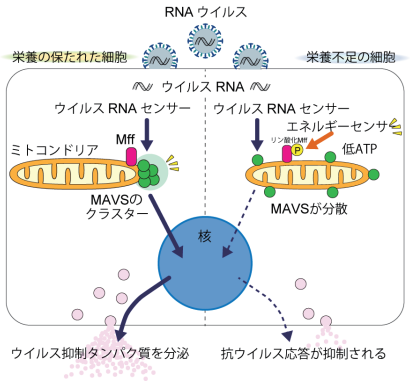
理学研究科　生物科学専攻
教授 **石原 直忠**
Researchmap https://researchmap.jp/10325516?lang=ja

研究の概要

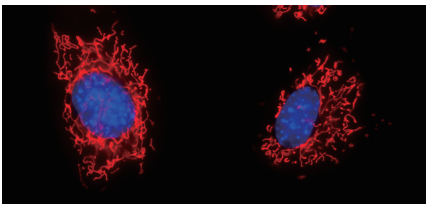
細胞内の構造体であるミトコンドリアの上には、感染したRNAウイルスを検知するシステム（MAVSタンパク質）が存在しています。しかし、酸素呼吸によりエネルギーを作る役割を持つミトコンドリアが、なぜウイルス応答に関わるのか、その理由は知られていませんでした。今回、ミトコンドリアの分裂に働くミトコンドリア上のMffタンパク質を解析したところ、MAVSタンパク質を調整しウイルス感染を制御する重要な役割を果たしていることを見出しました。さらに、このMffタンパク質は、ミトコンドリアのエネルギー生産が低下すると、ミトコンドリア上でそれを検知し、ウイルスに対する応答を弱めることがわかりました。栄養不足やミトコンドリア機能低下などのエネルギー低下時において、感染直後に起きる過剰な炎症反応を抑える代わりに長期的な免疫応答を維持できるようになると考えられます。ミトコンドリア上にウイルス感染を検知するシステムが存在する理由の一端を理解することができました。

研究の意義と将来展望

ウイルスに対する感染応答に栄養・代謝状態が関わっていることが明らかとなりました。ミトコンドリアを標的とした、ウイルス感染に対する重症化予防などの治療法開発につながることが期待されます。



RNAウイルスに対する応答は、ミトコンドリアのMffタンパク質によってエネルギー依存的に制御される。緑の丸はMAVSタンパク質を、ピンクの長丸はMffタンパク質を、また黄色いPはMffのAMPKによるリン酸化を表している。



マウス胎児線維芽細胞のミトコンドリアを赤く、核を青く染色した蛍光顕微鏡像。この視野に2つの細胞が映っている。ミトコンドリアは細長いネットワークとして細胞内に広く分布している。

特許	
論文	Hanada, Yuki; Ishihara, Naotada et al. MAVS is energized by Mff which senses mitochondrial metabolism via AMPK for acute antiviral immunity. Nature Communications. 2020; 11(1): 5711. doi: 10.1038/s41467-020-19287-7
参考URL	https://mitochondria.jp/
キーワード	ミトコンドリア、細胞小器官、生体膜、細胞応答

DNA 二本鎖切断修復方法の選択メカニズムの解明

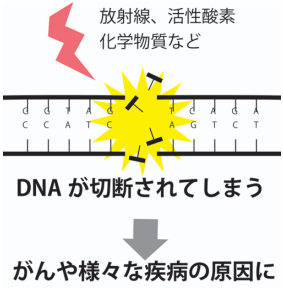



理学研究科　生物科学専攻
助教 **磯部 真也** Researchmap https://researchmap.jp/IsobeSYreserchmap
教授 **小布施 力史** Researchmap https://researchmap.jp/obuse

研究の概要

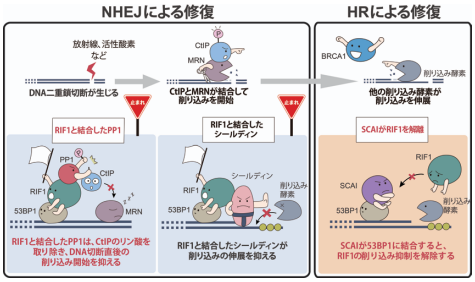
DNA 二本鎖切断は重篤な DNA 損傷であり、その修復機構の破綻はある種のがんなど、疾患の原因になることが知られています。切断された DNA は、切断末端をそのままつなぐ「非相同末端結合」あるいは「相同組換え」の主に2つの経路で修復されることが知られており、どちらの経路を選択するかは細胞周期により制御されていると考えられてきました。

私たちは、新規タンパク質 SCAI を見出し、DNA 二重鎖切断の修復の経路選択に重要な役割を果たす53BP1と結合することを突き止めました。この SCAI と53BP1との相互作用を手掛かりに解析を進めたところ、細胞周期にかかわらず「非相同末端結合」および「相同組換え」両方の修復経路が試みられること、脱リン酸化酵素 PP1が損傷部位に特異的に集積し修復経路の選択に関与することなど、これまで知られていなかった修復経路の選択における制御機構を示すことができました。



研究の意義と将来展望

二本鎖切断の相同組換えによる修復に関わる BRCA1が十分機能しないと、乳がん・卵巣がんを発症する生涯リスクが80% 以上になることが報告されています。私たちが見出した SCAI や PP1の機能により、BRCA1の働きを促進あるいは抑制することがわかりました。将来的に私たちが見出した知見が、BRCA1が関与する乳がん・卵巣がんの診断や治療方針に貢献できる可能性があります。



特　　許	
論　　文	Isobe SY. et al. Protein phosphatase 1 acts as a RIF1 effector to suppress DSB resection prior to Shieldin action. Cell Reports. 2021; 36(2): 109383. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109383 Isobe SY. et al. Inhibition of RIF1 by SCAI Allows BRCA1-Mediated Repair. Cell Reports. 2017; 20(2): 297-307. doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.056 Isono M. et al. BRCA1 Directs the Repair Pathway to Homologous Recombination by Promoting 53BP1 Dephosphorylation. Cell Reports. 2017; 18(2): 520-532. doi: 10.1016/j.celrep.2016.12.042
参考 URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2017/20170712_1 https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210714_1 https://www.eurekalert.org/news-releases/478166 https://www.eurekalert.org/news-releases/514955
キーワード	がん、DNA 損傷応答、分子生物学、BRCA1

内臓を左右非対称な形にする細胞核の新たな機能を発見




理学研究科　生物科学専攻
講師 稲木 美紀子　Researchmap https://researchmap.jp/mikikoinaki
教授 松野 健治　Researchmap https://researchmap.jp/chirality

研究の概要

ヒトを含む多くの高等動物では、外形は左右対称ですが、内臓器官の多くに左右非対称な形態が見られます。内臓器官の左右非対称な形態は、その機能に重要であり、遺伝的に厳密に決められています。本研究グループは、生きたショウジョウバエの胚で細胞の核の移動を計測する映像解析技術を開発することにより、消化管が左右非対称な形になる際に、消化管を取り囲む筋肉細胞の核が、密集し、前後軸方向に整列することを明らかにしました。さらに、消化管の左右非対称性がランダム化する突然変異体を用いた研究によって、細胞核の整列が、消化管を左右非対称な形にするために必要であることを示しました。これらの研究によって、細胞核の機能は遺伝子の貯蔵だけではなく、その物理的な強度を利用して内臓の形態変化を制御していることを解明しました。

研究の意義と将来展望

核には、遺伝子であるDNA（デオキシリボ核酸）が存在します。このため、これまで、遺伝子の貯蔵が核の役割であると考えられてきました。我々の研究によって、細胞核の機能は遺伝子の貯蔵だけではなく、物理的な強度を利用して内臓の形態変化を制御していることが初めて明らかになりました。この結果は、オルガノイドなどを用いて臓器を再生する際に、再生器官の形態を制御する技術として応用できることが期待されます。

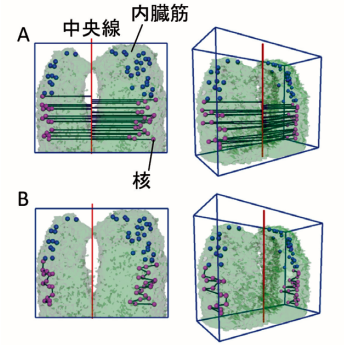


図1　内臓筋の核の移動度（A）および整列度（B）を経時的に3次元で計測する映像解析技術を開発しました。

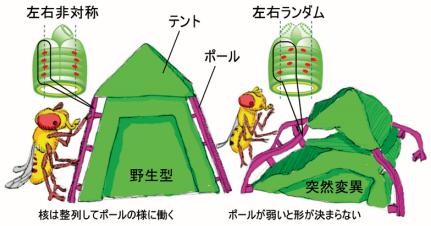


図2　核は物理的な強度が高いため、整列すると支柱の様に働きます。この支柱は、消化管の構造を支え、左右非対称な形の変化を助けます。

特許	
論文	Shin, Dongsun; Inaki, Mikiko; Matsuno, Kenji et al. Collective nuclear behavior shapes bilateral nuclear symmetry for subsequent left right asymmetric morphogenesis in Drosophila. Development. 2021; 148 (18): dev198507. doi: 10.1242/dev.198507
参考URL	
キーワード	細胞核、左右非対称性、内臓筋、消化管、ショウジョウバエ

ワクチン開発に資する免疫記憶成立メカニズムの解明

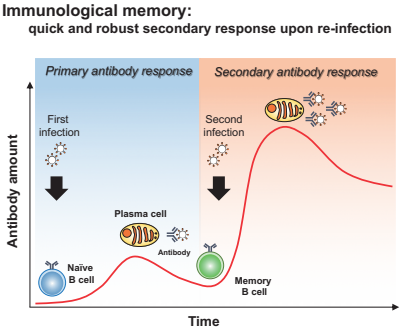
免疫学フロンティア研究センター　分化制御
特任准教授 **井上 毅**
Researchmap https://researchmap.jp/tak-inoue

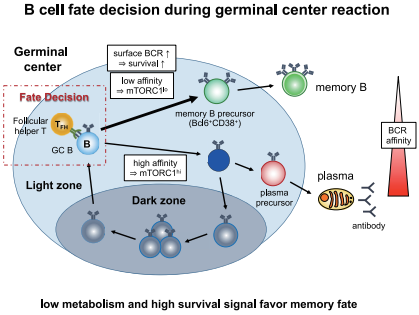


研究の概要

新型コロナウイルスやインフルエンザウイルス感染に対する生体防御メカニズムの解明は社会的にも重要かつ喫緊の課題である。ワクチン開発はこれら感染症予防に必須の戦略であるが、ワクチン療法の基本原理である免疫記憶の中心を担う記憶Ｂ細胞が産生されるメカニズムは不明な点が多く残されている。

我々は、免疫応答時にＢ細胞分化・選択の場としてはたらく2次リンパ組織中の胚中心に着目し、胚中心において記憶Ｂ細胞への分化運命決定がなされてすぐの記憶Ｂ前駆細胞を同定した。この前駆細胞の性質・機能を解析したところ、より代謝活性の低く、かつＢ細胞受容体からの生存シグナルをより多く獲得した細胞群が記憶Ｂ細胞に効率的に分化することを明らかにした。





研究の意義と将来展望

HIV やインフルエンザウイルス感染においては、胚中心Ｂ細胞が抗体遺伝子に再度変異を獲得し、適切な抗原親和性を持つ抗体を発現する能力を記憶Ｂ細胞として保持していくことで変異ウイルスに対する生体防御能が発揮されると考えられている。我々の研究による記憶Ｂ細胞分化メカニズムの解明は、例えば現行のインフルエンザワクチンではなぜ変異ウイルスに対する有効な記憶Ｂ細胞を誘導できず、毎年のワクチン接種が強いられるのか、といった問いに答え、革新的なワクチン開発のための基盤的データを提供するものと期待される。

特　　許	
論　　文	Inoue, Takeshi; Shinnakasu, Ryo; Kawai, Chie et al. Exit from germinal center to become quiescent memory B cells depends on metabolic reprograming and provision of a survival signal. J Exp Med, 2021; 218(1):e2020866. doi: 10.1084/jem.20200866.
参考 URL	http://lymph.ifrec.osaka-u.ac.jp/index.html https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/story/2019/icfbo5
キーワード	Ｂ細胞、抗体、ワクチン、免疫記憶

医療・ヘルスケア、バイオイメージング、材料分析

ピコリットル液体を活用する質量分析イメージング技術の研究とヒト疾患組織への適用



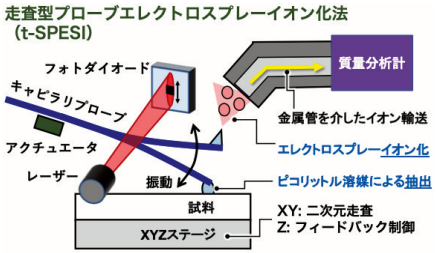
理学研究科　物理学専攻
准教授 **大塚 洋一**
Researchmap https://researchmap.jp/yoichiotsuka

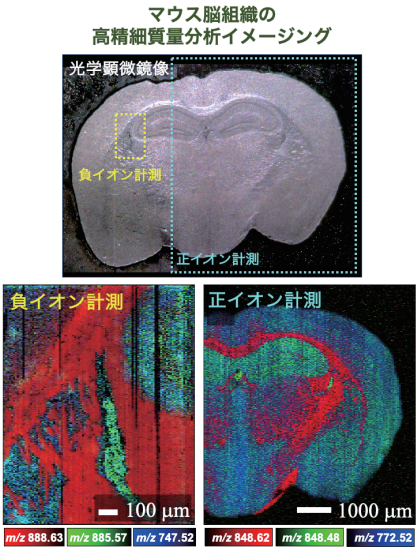
研究の概要

試料に含まれる多様な成分を抽出・イオン化し、質量分析を行う質量分析イメージングは、試料内の複数の化学成分の分布を一度の計測で可視化することができる。生体組織中の化学成分群のイメージングはバイオメディカル分野への応用が期待されている。私たちはこれまでに、振動キャピラリプローブとピコリットル液体を用いる独自の抽出イオン化法「タッピングモード走査型プローブエレクトロスプレーイオン化法（t-SPESI）」を開発してきた。表面が平坦ではない実試料の計測を安定化するために、プローブの振動計測技術とフィードバック制御技術を開発し、高精細の質量分析イメージングと表面形状イメージングの同時計測を実現した。大阪大学医工理連携共同研究を推進し、ヒト心臓疾患組織中の脂質成分群の多様な分布形態の可視化にも成功した。

研究の意義と将来展望

生体組織切片に前処理を施すことなく、高空間分解能でイメージングする本技術は、疾患組織の多彩な化学情報の可視化に有効である。今後はヒト疾患組織を対象として、多次元化学分布情報計測と特徴量の抽出法の研究を進めることで、病態解明への貢献や診断技術への応用が期待される。





特　　許	
論　　文	Otsuka, Yoichi; Kamihoriuchi, Bui; Takeuchi, Aya et al. High spatial resolution multi-modal imaging by tapping-mode scanning probe electrospray ionization with feedback control, Anal. Chem. 2021; 93: 2263-2272. doi: 10.1021/acs.analchem.0c04144 Otsuka, Yoichi; Satoh, Shuya; Naito, Junpei et al. Visualization of cancer-related chemical components in mouse pancreas tissue by tapping-mode scanning probe electrospray ionization mass spectrometry, J. Mass Spectrom. 2015; 50; 1157-1162. doi: 10.1002/jms.3634
参考 URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210114_1
キーワード	質量分析、生体情報、イメージング、抽出イオン化、多次元情報

新規機能性ペプチドの酵素的合成につながる翻訳後修飾酵素の構造と反応機構



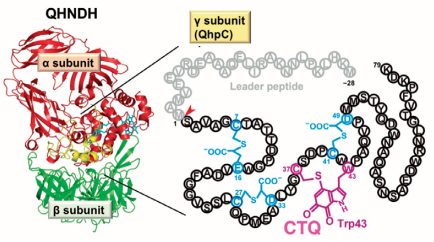
産業科学研究所　生体分子反応科学研究分野
准教授 **岡島 俊英**
Researchmap https://researchmap.jp/read0068652

研究の概要

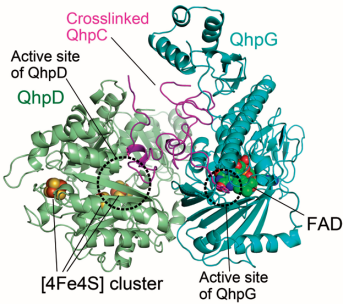
遺伝子から翻訳されたタンパク質やペプチドの多くは、特異的な酵素による化学修飾を通じて機能の発現とその制御が可能となります。我々はこのようなタンパク質の翻訳後修飾反応に注目し、その修飾酵素の反応機構を生化学的・構造生物学的な手法を組み合わせて解明しています。タンパク質・ペプチドの修飾酵素は、ペプチドの環状化やキノン形成などを特異的に行うことが可能であり、我々は新しい創薬の基盤や機能性ペプチドを作り出すためのツールとして応用することを目指しています。

研究の意義と将来展望

近年、環状化ペプチドをベースとした中分子サイズの化合物は、高い親和性を維持しつつ、低分子化合物の扱いやすさと膜透過性をあわせもつ次世代型創薬の基盤として注目されています。本研究で示されるようなタンパク質・ペプチドの翻訳後修飾酵素は、新しい創薬の基盤や機能性ペプチドを作り出すためのツールとして活用されることが期待されます。また、このような酵素反応をベースとした化合物合成は、基本的に常温常圧で実行可能であり、有機溶媒を必要とせず、環境負荷の少ないグリーンケミストリーのコンセプトにも合致しています。



キノヘムプロテインアミン脱水素酵素の結晶構造とQhpC の翻訳後修飾構造



ラジカル酵素 QhpD およびフラビン酵素 QhpG と結合する基質ペプチド QhpC の3者複合体モデル

特　　許	
論　　文	Oozeki, Toshinori; Nakai, Tadashi; Okajima, Toshihide et al. Functional and structural characterization of a flavoprotein monooxygenase essential for biogenesis of tryptophylquinone cofactor. Nature Communications. 2021; 12(1): 933. doi: 10.1038/s41467-021-21200-9 Nakai, Tadashi; Tanizawa, Katsuyuki; Okajima, Toshihide et al. The radical S -adenosyl- L-methionine enzyme QhpD catalyzes sequential formation of intra-protein sulfur-to-methylene carbon thioether bonds. J. Biol. Chem. 2015; 290(17): 11144-11166. doi: 10.1074/jbc.M115.638320
参考 URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210210_2
キーワード	翻訳後修飾、環状化ペプチド、補酵素、チオエーテル結合

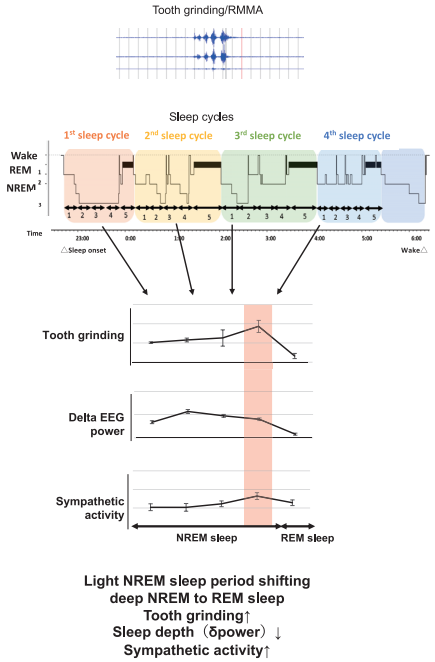
子どもの眠りを解析して歯ぎしりの原因を探る

歯学研究科　口腔生理学教室
教授 **加藤 隆史**
Researchmap https://researchmap.jp/read0111598_hrfc15



研究の概要

子どもの歯ぎしりは睡眠時ブラキシズムと呼ばれ、約20%の子どもで発生します。睡眠や発達の障害などが原因であると考えられていますが、歯ぎしりが睡眠中にどのようにして発生するのか不明でした。そこで、明らかな睡眠の病気がない6歳から15歳の子どもに睡眠検査を実施し、一晩の睡眠の深さや自律神経系活動の変化を数値化したところ、歯ぎしりをする子どもでは、レム睡眠に向けてノンレム睡眠が浅くなり交感神経系活動が高まる間に歯ぎしりが集中して発生し、睡眠周期ごとの歯ぎしりの増減があることがわかりました。また、歯ぎしりに伴って寝返りや一時的な脳波の変化が起こることを明らかになりました。以上から、睡眠時ブラキシズムの子どもでは、歯ぎしりが睡眠周期に合わせて繰り返し増減することを初めて明らかにしました。



Light NREM sleep period shifting deep NREM to REM sleep
Tooth grinding↑
Sleep depth（δpower）↓
Sympathetic activity↑

研究の意義と将来展望

子どもの歯ぎしりの発生には、睡眠周期にともなう脳機能の変化が伴っていることが明らかとなり、診断方法や治療法に向けた新たな研究への発展が期待できます。また、健康な子どもに睡眠検査のゴールドスタンダードであるポリソムノグラフィー検査を実施できる体制を整えたことで、今後は子どもの睡眠障害や発達に関する研究へ発展する可能性があります。

特　　許	
論　　文	Shiraishi, Y; Tachibana, M; Shirota, A et al. Relationships between cortical, cardiac, and arousal-motor activities in the genesis of rhythmic masticatory muscle activity across sleep cycles in primary sleep bruxism children. Sleep. 2021; 44(11): zsab156. doi: 10.1093/sleep/zsab156
参考 URL	
キーワード	睡眠、ブラキシズム、発達、脳波、小児

三重項ー三重項エネルギー移動速度の1分子測定による1分子分析・診断



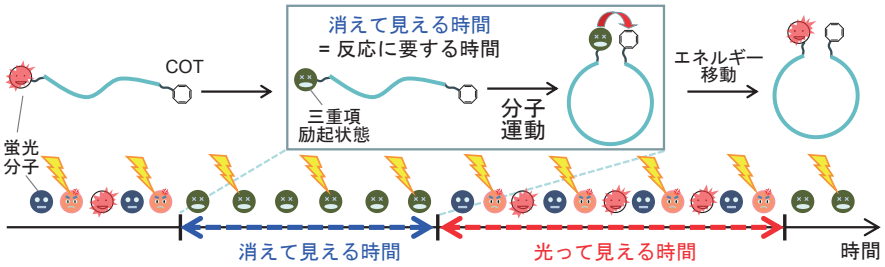

産業科学研究所　励起材料化学研究分野
准教授 川井 清彦　Researchmap https://researchmap.jp/read0191237
教授 藤塚 守　Researchmap https://researchmap.jp/read0118564

研究の概要

我々は、1分子から放たれる光が点滅して観測される現象（＝蛍光 blinking）を利用して、化学反応速度を蛍光 blinking において消えて見える時間の長さとして1分子測定する手法を開発してきました（Kinetic Analysis based on the Control of fluorescence Blinking: KACB 法）。今回、三重項励起状態の生成により蛍光 blinking が起こるように操り、光による分子の分解を防ぐことが知られている「1,4,5,8-cyclooctatetraene（COT）」を、安定化剤、兼、エネルギーアクセプターとして用いることにより、三重項ー三重項エネルギー移動速度の1分子測定に成功しました。

研究の意義と将来展望

FRET として広く知られている一重項ー一重項エネルギー移動と異なり、ドナーとアクセプター間の衝突が三重項ー三重項エネルギー移動に必須となるため、FRET では得られなかったユニークな情報を得ることができます。これまでは分析原理とはならなかった、100分の1秒程度までの時間領域で起こる、例えば核酸やタンパク質の分子運動などの現象を1分子測定することが可能となり、これら分子運動に影響を与える様々な分子・因子を1分子レベルで分析・診断可能になると期待されます。



蛍光blinking観測による三重項ー三重項エネルギー移動速度の測定

特　許
論　文　Xu, Jie; Fujitsuka, Mamoru; Kawai, Kiyohiko et al. Control of Triplet Blinking Using Cyclooctatetraene to Access the Dynamics of Biomolecules at the Single-Molecule Level. Angewandte Chemie, International Edition. 2021; 60(23): 12941-12948. doi: 10.1002/anie.202101606
参考 URL　https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/mec/kawairesearch.pdf
キーワード　1分子診断、バイオマーカー、蛍光分子、三重項励起状態

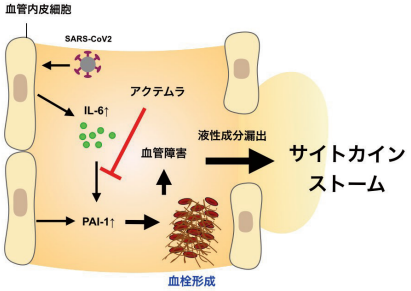
新型コロナウイルス感染性肺炎の重症化抑制の仕組みを解明
―IL-6を抑えて血管障害因子の産生を抑制する―




免疫学フロンティア研究センター　免疫機能統御学
寄附研究部門准教授 **姜 秀辰**　Researchmap https://researchmap.jp/sujinkang
特任教授 **岸本 忠三**　Researchmap https://researchmap.jp/read0013669

研究の概要

感染または外傷による過剰炎症反応は、生命を脅かす状態のサイトカイン放出症候群（CRS）を引き起こす可能性があります。新型コロナウイスル感染症（COVID-19）による肺炎の重症化には炎症性サイトカインであるIL-6が深く関与する一方、その機構を解明するのは重要と考えられます。当研究室は、IL-6シグナル伝達が敗血症、重症外傷や急性呼吸促迫症候群の病態に関与する血液凝固を促進する分子 Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) の発現を誘発し、呼吸困難と多臓器不全を引き起こすことを発見しました。これらは重度の COVID-19患者でも観察されます。ヒトモノクローナル抗体を使用したIL-6シグナル伝達の遮断は、PAI-1レベルを低下させ、重症 COVID-19患者の疾患の臨床症状を軽減しました。



図．抗IL-6受容体抗体が炎症を抑える仕組み
COVID-19によって生じた血中の IL-6が PAI-1を介して血栓形成を促進する。これがサイトカインストームの引き金となる。抗IL-6受容体抗体は、IL-6を抑えることでサイトカインストームによる肺炎重症化を防ぐことができる。
＊アクテムラ：IL-6の働きをブロックする抗体医薬品
アクテムラ©（一般名：トシリズマブ）

研究の意義と将来展望

本研究成果により、抗IL-6受容体抗体の投与により、サイトカインストームの症状が激減される結果から、新型コロナウイスル感染症の治療法としてWHOより推奨され、現在、世界的に多くのCOVID-19患者治療に使われております。今後、同じCRSに属する急性呼吸促迫症候群や敗血症などの急性炎症疾患に対するIL-6受容体をターゲットとした治療効果が期待されます。

特　許	
論　文	Kang, S; Tanaka, T; Inoue, H et al. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 2020; 117(36): 22351-22356. doi: 10.1073/pnas.2010229117
参考 URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200824_1
キーワード	IL-6、トシリズマブ、血管内皮細胞、サイトカイン放出症候群、COVID-19

骨組織内腔における骨溶解を検出するための pH応答性蛍光プローブ



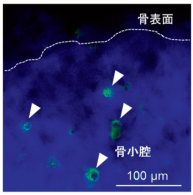

工学研究科　応用化学専攻
教授 **菊地 和也**　Researchmap https://researchmap.jp/kikuchilab315
助教 **蓑島 維文**　Researchmap https://researchmap.jp/cbatgcm_m33

研究の概要

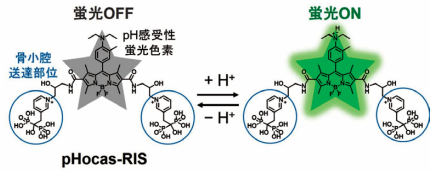
生命機能の理解に向けて、生体分子の空間的な局在とその時間的な変化、量的・質的な変化を生きた状態で調べることが求められている。われわれは化学プローブをデザイン・合成し、生体分子を時間と空間を制御して可視化する手法の開発に取り組んできた。本研究では、骨組織における細胞機能を生きた状態で探る化学プローブ開発について述べる。骨組織では骨を溶かす細胞が酸を放出することで、局所の pH が低下することが知られている。特に、骨組織内部（骨小腔）における骨の溶解については知見が少なく、これまで十分な理解がされていなかった。そこで pH 感受性の蛍光プローブを骨組織内部に送達できるようにデザインし、骨を溶かす際に生じる低 pH 領域の形成を生きたマウスにおいて可視化することに成功した。

研究の意義と将来展望

今回得られた成果は、これまで明らかとされていなかった骨組織内部小腔の低 pH 領域を生きた状態ではじめて観察したものであり、骨代謝の機構解明に重要な知見を与えるものである。今回得られた蛍光画像は定常状態の骨小腔の pH を可視化したものであり、今後は pH を定量化し、骨溶解が促進するといわれる授乳期のマウスを用いての検証を進める。また、送達部位を変えることで、さまざまな生体組織の pH 計測に応用できることが期待できる。







特　　許
論　　文
Hashimoto, Ryu; Minoshima, Masafumi; Kikuta, Junichi et al. An Acid Activatable Fluorescence Probe for Imaging Osteocytic Bone Resorption Activity in Deep Bone Cavities. Angew. Chem. Int. Ed. 2020; 59, 20996-21000. doi: 10.1002/anie.202006388.
Kowada, Toshiyuki; Kikuta, Junichi; Kubo, Atsuko et al. In Vivo Fluorescence Imaging of Bone-resorbing Osteoclasts. J. Am. Chem. Soc. 2011; 133 (44), 17772-17776. doi: 10.1021/ja2064582.
Sano, Hiroshige; Kikuta, Junichi; Furuya, Masayuki et al. Intravital Bone Imaging by Two-photon Excitation Microscopy to Identify Osteocytic Osteolysis In Vivo, Bone, 2015; 74, 134-139. doi: 10.1016/j.bone.2015.01.013.
Maeda, Hiroki; Kowada, Toshiyuki; Kikuta, Junichi et al. Real-time Intravital Imaging of pH Variation Associated with Osteoclast Activity Nat. Chem. Biol. 2016; 12, 597-585. doi: 10.1038/nchembio.2096.
参考 URL
キーワード　蛍光プローブ、骨細胞、生体イメージング、骨吸収、pH

同一遺伝子背景をもつ疾患 iPS 細胞パネルをもちいたダウン症候群におけるアストロサイト異常増殖の責任遺伝子同定



医学部附属病院　総合周産期母子医療センター
准教授 **北畠 康司**
Researchmap https://researchmap.jp/kyasuji

研究の概要

ダウン症候群では知的発達障害が必発である。21番染色体のトリソミーによる遺伝子量の増加が原因であるが、そのメカニズムは不明である。本研究では、ダウン症特異的ヒト iPS 細胞とゲノム編集技術を組み合わせ、染色体を不活化させることのできる XIST 遺伝子をテトラサイクリン発現誘導システム制御下で作用させることで、正確なダウン症の病態モデル細胞パネルを樹立した。これらの細胞株をアストロサイトへと分化誘導し、遺伝子量と細胞増殖速度との関連性について詳細に検討を行った。その結果、ダウン症アストロサイトはたしかに増殖作用が異常亢進しており、それらは21番染色体のダウン症重要領域に位置する *DYRK1A* と *PIGP* の遺伝子量に強く依存していることから、これらがダウン症アストロサイト異常増殖の原因遺伝子であることが分った。

研究の意義と将来展望

ダウン症者の脳では神経細胞に比べてアストロサイトの数が著しく多く、その異常増殖のメカニズムを知ることは中枢神経障害の病態解明につながると考えられる。今回、アストロサイト異常増殖の原因遺伝子として同定した *DYRK1A*, *PIGP* の作用について解析を進めることで、ダウン症候群における多様な神経病態の解明が進み治療法開発に役立てることができるだろう。

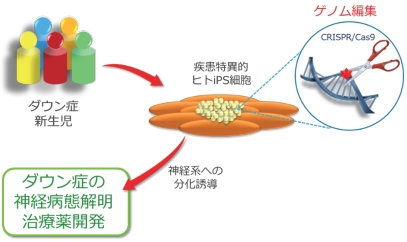


図1　ダウン症 iPS 細胞をもちいたダウン症候群の病態解析
ダウン症新生児から採取した臍帯血を用いてダウン症特異的 iPS 細胞を作成。この iPS 細胞にゲノム編集を施すことで、多様な遺伝子改変が可能となる。これらを神経細胞やアストロサイトへと分化誘導することで、ダウン症における中枢神経系の病態解析が可能となる。

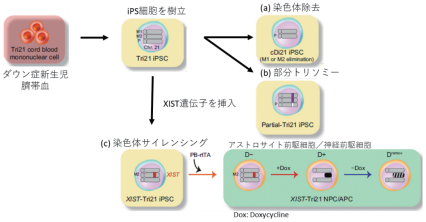


図2　iPS 細胞とゲノム編集によるダウン症候群の疾患モデル iPS 細胞
(a) 21番染色体を1本除去することで（染色体除去）、ダイソミー細胞を樹立
(b) ダウン症重要領域と呼ばれる 4 Mb 領域を欠失し、部分トリソミー iPS 細胞を樹立
(c) ダウン症 iPS 細胞に、染色体不活化を引き起こす *XIST* 遺伝子を挿入。これにドキシサイクリン（Doxycycline）を加えることで、自由に染色体不活化をもたらすことが可能

特　許
論　文　Kawatani, Keiji; Nambara, Toshihiko; Kitabatake Yasuji et al. A human isogenic iPSC-derived cell line panel identifies major regulators of aberrant astrocyte proliferation in Down syndrome. Commun Biol. 2021; 4(1): 730. doi: 10.1038/s42003-021-02242-7
参考 URL　https://www.nature.com/articles/s42003-021-02242-7
キーワード　ダウン症候群、iPS 細胞、ゲノム編集技術、アストロサイト

細胞内極性輸送の分子メカニズムの解明と医療への応用




医学系研究科　細胞生物学
助教 **國井 政孝**　Researchmap https://researchmap.jp/kunimasa
教授 **原田 彰宏**　Researchmap https://researchmap.jp/aharada

研究の概要

動物の組織を構成する細胞は「極性」と呼ばれる方向性を持っており、細胞内での方向性を持った蛋白質輸送（極性輸送）が極性形成や生理機能に重要である。しかし、極性輸送関連分子の生体での機能については不明な点が多い。近年、我々は上皮細胞の頂端面への極性輸送に関わるSNAP23という蛋白質の組織特異的ノックアウトマウスの解析から、SNAP23が膵臓において腺房細胞からの消化酵素分泌を促進するが、β細胞からのインスリン分泌には抑制的に働いていることを見出した。更に、SNAP23阻害化合物であるMF286を同定し、MF286を投与したマウスではインスリン分泌が促進されることを発見した。また、発生中の脳においてはSNAP23が神経前駆細胞の極性形成を通して大脳皮質や小脳の正常な発生に重要な役割を持つことを見出した。

研究の意義と将来展望

SNAP23ノックアウトマウスの解析から、組織形成や生理機能における極性輸送機構の役割の一端が明らかとなった。SNAP23阻害化合物であるMF286がマウスでインスリン分泌促進の効果を示したことは、SNAP23が糖尿病治療の新しい標的分子となる可能性を示唆している。また、中枢神経系においても、大脳皮質の形態異常が生じる水頭症や二分脊椎、小脳の欠損が生じるダンディー・ウォーカー症候群などの疾患との関連も考えられ、将来的にこれらの疾患の診断や治療法開発へつながる可能性がある。

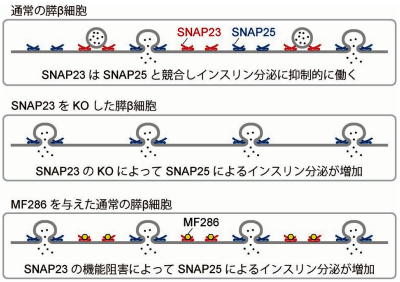


図1 インスリン分泌におけるSNAP23の機能

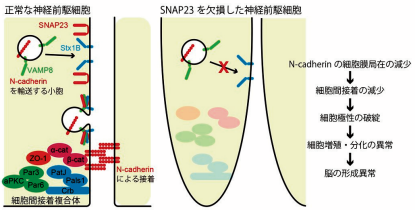


図2 神経前駆細胞の極性形成におけるSNAP23の機能

特　　許	特願 2017-068871, 特開 2018-168132
論　　文	Kunii, Masataka; Ohara-Imaizumi, Mica; Takahashi, Noriko et al. Opposing roles for SNAP23 in secretion in exocrine and endocrine pancreatic cells. J Cell Biol. 2016 Oct 10;215(1):121-138. doi: 10.1083/jcb.201604030. Kunii, Masataka; Noguchi, Yuria; Yoshimura, Shin-ichiro et al. SNAP23 deficiency causes severe brain dysplasia through the loss of radial glial cell polarity. J Cell Biol. 2021 Jan 4;220(1):e201910080. doi: 10.1083/jcb.201910080.
参考 URL	https://www.harada-lab.online/
キーワード	細胞極性、極性輸送、SNAP23、インスリン分泌、神経発生

肝細胞癌に対する薬物療法治療効果予測バイオマーカー探索




医学系研究科　消化器内科学
助教 小玉 尚宏　Researchmap https://researchmap.jp/takahirokodama
教授 竹原 徹郎　Researchmap https://researchmap.jp/takeharatetsuo

研究の概要

慢性肝疾患の患者さんは病気の進行に伴い肝がんを併発することが知られており、その発症は生命予後に大きな影響を与えます。特に悪性度の高い肝がんは早期発見が極めて重要ですが、現在用いられている腫瘍マーカーの感度は十分ではありません。また、現在進行肝がんに対して用いられる様々な分子標的治療薬はいずれもその治療効果は30%以下ですが、薬剤の治療効果を予測し薬剤選択の指標となる有用なバイオマーカーはありません。肝がんは、その原因となる遺伝子異常などが患者さんごとに様々異なっていることが知られています。一方で、この腫瘍間不均一性が薬物療法の治療効果に与える影響はよくわかっていません。我々は、このがん遺伝子の腫瘍間不均一性が生体内で再現されたマウススクリーニングモデルを開発し、FGF19遺伝子を高発現する肝がんが悪性度が高い一方、肝がんで用いられる分子標的治療薬レンバチニブに高感受性となることを発見しました。また、FGF19遺伝子により制御されるST6GAL1の血清濃度が予後不良なFGF19高発現肝がんの検出並びにレンバチニブ高感受性肝がんの同定に有用であることを同定しました。

研究の意義と将来展望

本研究により同定されたバイオマーカーST6GAL1の臨床応用が進むことで、慢性肝疾患患者における高悪性度肝がんの発見や、進行肝がん患者における薬物療法のより最適・最良な薬剤選択が可能となり、生命予後の改善に寄与することが期待されます。

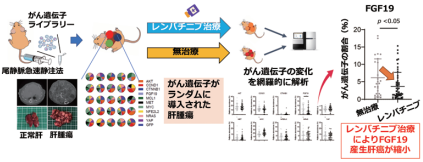


図1. がん遺伝子の腫瘍間不均一性が再現されたマウスモデルを用いてFGF19遺伝子が肝癌のレンバチニブ感受性に関わることを発見

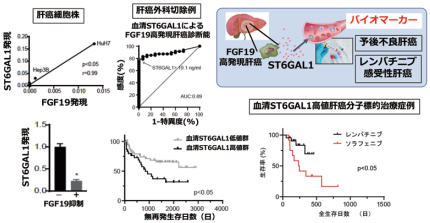


図2. 血清ST6GAL1は肝癌の予後予測・薬物療法効果予測バイオマーカーとして有用

特　許	特願2020-165604号
論　文	Myojin, Y; Kodama, T; Maesaka, K et al. ST6GAL1 is a Novel Serum Biomarker for Lenvatinib-susceptible FGF19-driven Hepatocellular Carcinoma. Clin Cancer Res. 2021 Feb 15; 27(4): 1150-1161. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3382.
参考 URL	https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2020year/2020myojin-kodama https://www.amed.go.jp/news/release_20201208-01.html
キーワード	肝がん、マウスモデル、FGF19、ST6GAL1、分子標的治療薬

ヒトロタウイルスのリバースジェネティクス系

微生物病研究所　ウイルス免疫分野
教授 **小林 剛**
Researchmap https://researchmap.jp/virology



研究の概要

ロタウイルスは乳幼児に重篤な下痢症を引き起こすウイルスで、医療の発展が遅れている開発途上国を中心にロタウイルス感染によって年間約20万人が死亡しているとされている。ロタウイルスについては、ウイルス遺伝子を人工的に改変できるリバースジェネティクス系の開発が遅れていたことから、ロタウイルスの研究を進める上で大きな障壁となっていた。本研究では、ヒトロタウイルスの増殖機構を理解するため、ヒトロタウイルスのリバースジェネティクス系の開発を行った。

研究の意義と将来展望

ロタウイルス研究では培養細胞で増殖性の高いサルロタウイルスが一般的に解析モデルとして使用されている。しかし、サルロタウイルスとヒトロタウイルスの間ではウイルス学的性状が異なる点も知られており、ヒトロタウイルスの研究を進める上でヒトロタウイルスのリバースジェネティクス系の開発は重要な研究課題である。本研究で開発に成功したヒトロタウイルスのリバースジェネティクス系により、ヒトロタウイルス遺伝子内に任意の変異を導入することが可能となり、ヒトロタウイルスの増殖機構の解明や、ヒトロタウイルスをベースにした新規ロタウイルスワクチンの開発研究などが飛躍的に進展すると期待される。

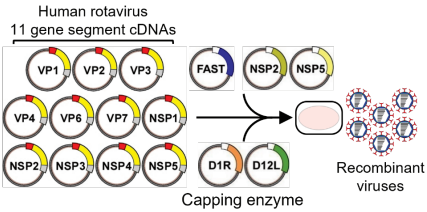


Figure 1. Human rotavirus reverse genetics system

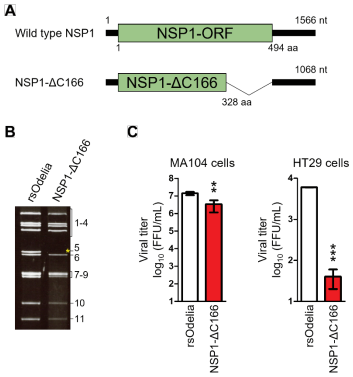


Figure 2. Generation of recombinant viruses lacking C-terminal region of NSP1. (A) Schematic presentation of the plasmid encoding the NSP1 gene used for recovery of recombinant virus. (B) Electropherotype of rsOdelia-NSP1- Δ 166. (C) Viral replication of NSP1 mutant in MA104 cells and HT29 cells.

特　　許	特許第6762070号、第6944213号
論　　文	Kawagishi, Takahiro et al. Reverse genetics system for a human group A rotavirus. J Virol. 2020 Jan 6; 94(2): e00963-19. doi: 10.1128/JVI.00963-19. Kanai, Yuta et al. Entirely plasmid-based reverse genetics system for rotaviruses. Proc Natl Acad Sci USA. 2017 Feb 28; 114(9): 2349-2354. doi: 10.1073/pnas.1618424114.
参考 URL	
キーワード	ロタウイルス、ワクチン、人工合成

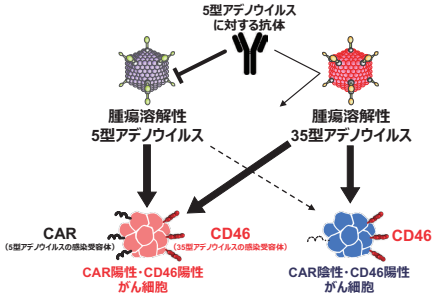
従来の腫瘍溶解性アデノウイルスの問題点を克服可能な新規腫瘍溶解性アデノウイルスの開発



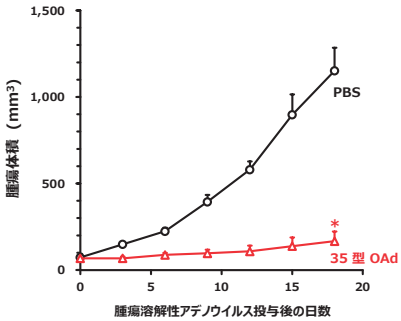

薬学研究科　分子生物学分野
准教授 **櫻井 文教**　Researchmap https://researchmap.jp/read0165081
教授 **水口 裕之**　Researchmap https://researchmap.jp/read0165079

研究の概要

がん細胞特異的に感染し、がん細胞を死滅させる腫瘍溶解性ウイルスが、新たな抗がん剤として大きな注目を集めています。特にアデノウイルス（Ad）を基盤とした腫瘍溶解性ウイルスは、その優れた抗腫瘍効果から活発に臨床開発が進められています。従来の腫瘍溶解性 Ad は、70を超えるヒト Ad のなかで、C 群に属する5型 Ad を基本骨格としております。しかし成人の多くは、5型 Ad に対する抗体を既に保有しているため、既存抗体により治療効果が減弱する可能性があります。また、5型 Ad の感染受容体は、悪性度の高いがん細胞では発現が低く、5型 Ad はそれらの細胞に効率よく感染できません。そこで我々は、抗体を保有している人の割合が低く、多くのがん細胞で高発現している CD46を感染受容体として感染する35型 Ad（B 群に属する）を基本骨格とした新しい腫瘍溶解性 Ad を開発しました。腫瘍溶解性35型 Ad は、従来の腫瘍溶解性5型 Ad と比較し、各種がん細胞に対し同等以上の殺細胞効果を示しました。さらに、抗5型 Ad 抗体による阻害を受けませんでした。



腫瘍溶解性35型アデノウイルスの特長



腫瘍溶解性35型 Ad を担癌マウスに腫瘍内投与した後の腫瘍体積

研究の意義と将来展望

腫瘍溶解性35型 Ad は、従来の腫瘍溶解性 Ad では高い治療効果が期待できなかったがんに対しても高い治療効果を示すことから、新たな抗がん剤として期待されます。

特　　許	PCT/JP2020/006383
論　　文	Ono, Ryosuke; Sakurai, Fuminori; Mizuguchi, Hiroyuki et al. Efficient antitumor effects of a novel oncolytic adenovirus fully composed of species B adenovirus serotype 35. Mol. Ther. Oncolytics. 2021; 20: 399-409. doi: 10.1016/j.omto.2021.01.015.
参考 URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210217_2
キーワード	腫瘍溶解性ウイルス、アデノウイルス、がん、中和抗体

大脳新皮質神経回路形成機構の解明を基盤とした自閉スペクトラム症の病態理解へ




連合小児発達学研究科・医学系研究科　神経機能形態学
教授 佐藤 真　Researchmap https://researchmap.jp/read0185568
講師 岡 雄一郎　Researchmap https://researchmap.jp/okay

研究の概要

大脳新皮質は機能によって異なるさまざまな機能領野で構成される。各領野の間は直接の神経回路（連合回路）で連絡されている。特に同側の異なる頭葉にある領野の間を結ぶ長距離の回路を長連合回路と言い、異なる感覚の統合や、随意運動の制御といった新皮質の高次機能に重要と考えられている。しかし、長連合回路の細胞レベルでの構造や回路形成の過程は未解明だった。我々は、マウス大脳新皮質の頭頂葉の1次体性感覚野から前頭葉の1次運動野に投射する長連合回路を選択的に可視化する系を確立し、生後の発達段階での軸索の様子を単一ニューロンレベルで解析した。1次体性感覚野の長連合ニューロンは運動野への軸索に加え、左右の大脳半球をつなぐ脳梁を通る軸索も持つ dual-projection ニューロンであり（図1）、初めに脳梁への軸索を伸ばした後、生後3日目に大脳皮質内で出芽する軸索側枝のうち1番長いものが1次運動野に伸びることが明らかになった（図2）。

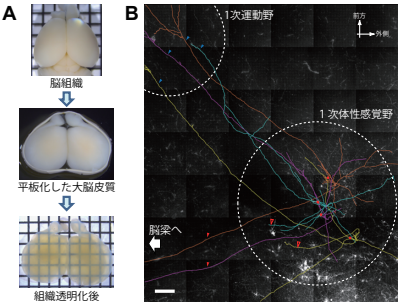


図1　A. 摘出した脳組織から大脳皮質を剥離後に平板化・透明化し、共焦点顕微鏡観察に用いた。B. GFP を発現する dual-projection ニューロンの例。

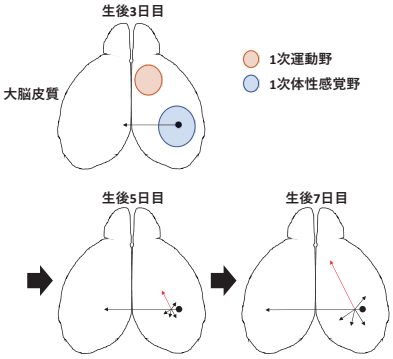


図2 領野間の長連合回路は先に伸びる対側への軸索から発芽した軸索側枝のうち1番長いもの（赤矢印）として形成される。

研究の意義と将来展望

近年の fMRI 研究によると、生後半年時点での大脳皮質領野間の機能的結合パターンは自閉スペクトラム症の様々な症状を精度良く予測する。従って、種々の自閉スペクトラム症モデルマウスで、我々が開発した回路可視化法を用いて幼少期の回路構造とその異常を分類することで、症状ごとの病態解明と個別の治療法開発への道が開けると期待される。

特　　許	特願2019-072782
論　　文	Oka, Yuichiro; Doi, Miyuki; Taniguchi, Manabu et al. Interstitial Axon Collaterals of Callosal Neurons Form Association Projections from the Primary Somatosensory to Motor Cortex in Mice. Cerebral Cortex. 2021; 31(11): 5225-5238. doi: 10.1093/cercor/bhab153
参考 URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210713_2
キーワード	神経科学、神経回路形成、大脳新皮質、神経発達症、協調運動障がい

卵巣がん患者大網由来のエクソソームを用いた新規核酸医薬の開発と臨床応用の可能性の検討



医学系研究科　産科学婦人科学教室
講師 **澤田 健二郎**
Researchmap https://researchmap.jp/gyne-3354

研究の概要

進行卵巣がんのような難治性がんの治療のために核酸医薬を病巣まで届けるには、体液中のヌクレアーゼによる分解、網内系による取り込みから回避しなければならない。そこで患者細胞由来のエクソソームをそのキャリアとして用いる研究を計画した。エクソソームの供給源として、卵巣癌手術の際に摘出する大網に着目した。摘出大網より、線維芽細胞を分離初代培養し、その細胞上清よりエクソソームを抽出し、それに腫瘍抑制 miRNA である miR-199a-3p を導入し、治療用エクソソーム（M199-exosome）を作成した。続いて作成した M199-exosome の治療効果を検討した。In vitro で培養している卵巣癌細胞株に添加したところ、miRNA の良好な取り込みがみられ、癌細胞の浸潤能、増殖能が抑制された。卵巣癌モデルマウスに M199-exosome を腹腔内投与、治療効果を判定した。M199-exosome は腫瘍に選択性高く取り込まれ、卵巣癌細胞の腹膜播種を有意に抑制した。以上、卵巣癌患者大網由来のエクソソームを核酸試薬のキャリアとして用いた場合、高い治療効果が期待できることを証明し、新規核酸治療への応用の可能性を提示した。

研究の意義と将来展望

がん患者大網より採取したエクソソームを核酸試薬の DDS のキャリアとして用いた場合、卵巣がん細胞への選択性と効率の高い核酸の取り込みが期待でき、腹膜播種に対する高い治療効果が期待できることを証明した。腹膜播種は腹膜癌や婦人科癌に留まらず、胃癌や大腸癌などの消化器癌においても、極めて難治で、治癒はほぼ不可能である。今回の研究成果は、消化器癌などにおける腹膜播種形成にも応用できると考えている。

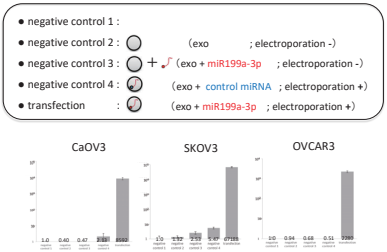


図1　miRNA RT-PCR エクソソームに封入された miR-199a-3p は効率的に卵巣癌細胞に取り込まれる

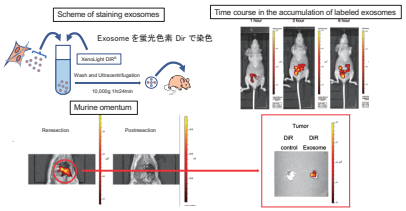


図2　治療用エクソソームは腹腔内腫瘍に選択的に取り込まれる

特　許	
論　文	Kobayashi, Masaki; Sawada, Kenjiro; Miyamoto, Mayuko et al. Exploring the potential of engineered exosomes as delivery systems for tumor-suppressor microRNA replacement therapy in ovarian cancer Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020; 527(1): 153-161. doi:10.1016/j.bbrc.2020.04.076
参考 URL	
キーワード	エクソソーム、卵巣がん、腹膜播種、マイクロ RNA

神経疾患の原因となるリピートRNAを標的とする低分子によるRNA毒性緩和




産業科学研究所　精密制御化学研究分野

助教 **柴田 知範**　Researchmap https://researchmap.jp/7000010597

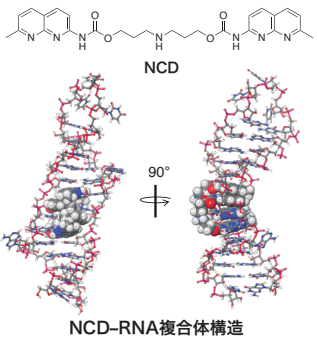
教授 **中谷 和彦**　Researchmap https://researchmap.jp/read0042668

研究の概要

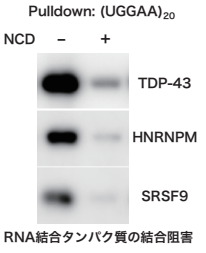
ヒトゲノムには多種類のリピート配列が存在しており、異常に伸長したリピートは、リピート病と呼ばれる遺伝性の神経筋疾患を引き起こす。リピート病の発症機構の一つとして異常伸長リピートの転写産物であるリピートRNAが毒性を示すRNAの機能獲得機構が提唱されている。毒性リピートRNAの構造・機能を制御する低分子の創製は、リピート病の発症予防、症状緩和、進行抑制などの治療法開発につながると期待されている。我々は、これまでに核酸を標的とする低分子の開発を行ってきた。我々が開発した独自の核酸標的低分子を含む化合物ライブラリから脊髄小脳失調症31型(SCA31)の原因となるUGGAAリピートに結合する低分子を見出した。このリピート結合低分子が、リピートRNAとタンパク質の相互作用やUGGAAリピートのRNA凝集体の形成を阻害し、SCA31モデルショウジョウバエにおいてUGGAAリピートによって引き起こされるRNA毒性を緩和することを実証した。

研究の意義と将来展望

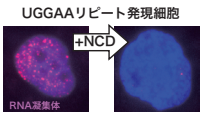
RNAは、これまでundruggableな標的と考えられていたが、近年創薬標的として注目されている。疾患の原因となるRNAを標的とする低分子は、従来のタンパク質標的創薬では標的疾患と成り得なかった難治性疾患に対する新たな治療戦略を切り開く可能性を秘めている。リピートRNA標的低分子の創製研究及びそれらの作用機序解明により、未だ治療法が確立されていないリピート病の治療法開発が期待される。



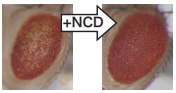
NCD–RNA複合体構造



RNA結合タンパク質の結合阻害



RNA凝集体の消失



複眼変性の緩和

特　　許	特願2019-182767号
論　　文	Shibata, T et al. Small molecule targeting r(UGGAA)$_n$ disrupts RNA foci and alleviates disease phenotype in *Drosophila* model. Nat. Commun. 2021; (12): 236. doi: 10.1038/s41467-020-20487-4.
参考URL	https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/rbc/index.html https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/hot_topics/topics_20210108/
キーワード	RNA、リピート伸長病、RNA標的低分子、脊髄小脳変性症、創薬

強光に耐性を持つシアノバクテリア細胞工場の創製




情報科学研究科
教授 **清水 浩** Researchmap https://researchmap.jp/hiroshi_shimizu/
准教授 **戸谷 吉博** Researchmap https://researchmap.jp/ytoya/

研究の概要

地球規模の CO_2問題が叫ばれる中、微生物による化学物質や燃料の環境調和型生産の重要性が注目されている。光合成生物は光エネルギーを利用して CO_2を固定する能力を有しているが、強すぎる光を浴びると光合成系が障害を受け細胞が増殖できなくなる光阻害と呼ばれる現象を引き起こすことが知られている。本研究では、進化工学により強光ストレス環境下において成長するシアノバクテリアを取得し、そのゲノム解析を行うことで強光に耐性を持つメカニズムを明らかにした。

研究の意義と将来展望

光合成微生物の一種であるシアノバクテリアを用いた物質生産は CO_2から直接目的物質に変換できること、植物に比較して圧倒的に増殖速度が大きいこと、農業用施設などを利用する必要がなく水圏での培養が可能なこと、食糧資源と競合しないこと、など多くの利点を有することから未来の細胞工場として大きな期待が寄せられている。今回見つかった強光耐性を付与する遺伝子を用いることにより、真夏の屋外でも生育可能なシアノバクテリアの育種を可能とし、将来の細胞工場の創製の基礎を築くことができた。

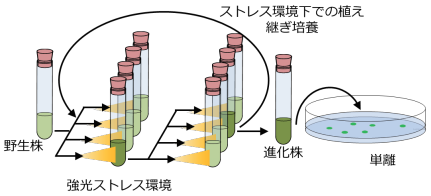


図1　植え継ぎ培養による進化工学

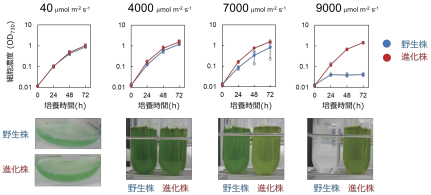


図2　強光耐性株の増殖挙動

特　　許	
論　　文	Yoshikawa, Katsunori; Ogawa, Ken-ichi; Toya, Yoshihiro et al. Mutations in *hik26* and *slr1916* lead to high-light stress tolerance in *Synechocystis* sp. PCC6803. Communications Biology. 2021; 4(1): 343. doi: 10.1038/s42003-021-01875-y
参考 URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210316_1
キーワード	光合成、進化工学、ゲノム解析、強光耐性、細胞工場

免疫チェックポイント阻害薬を受ける肺癌患者におけるサルコペニアの影響




医学系研究科　呼吸器・免疫内科学

助教 **白山 敬之**　Researchmap https://researchmap.jp/shiroyama_t

教授 **熊ノ郷 淳**　Researchmap https://researchmap.jp/read0051725

研究の概要

肺癌において、免疫チェックポイント阻害薬（抗 PD-1抗体など）は日常臨床で用いられており、投与している患者さんの中には、かなり長期にわたり効果が持続するケースも見受けられます。現在、治療効果の予測因子に関する研究が世界中で進められていますが、現在のところ、高い治療効果を認める患者さんを事前に予測することは困難な状況です。近年、筋肉は運動器官としてだけでなく、内分泌器官としての機能も注目されており、筋肉から分泌されるマイオカインは抗腫瘍効果をもつことが報告されています。しかしながら、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果と患者さんの筋肉量の関係については、これまで明らかになっていませんでした。

今回、我々の研究グループは、肺癌における抗 PD-1抗体の治療効果と患者さんの筋肉量の関係を調査し（図）、両者に相関があることを見出しました。治療開始時点で筋肉量の低下を認めるグループでは、筋肉量低下を認めないグループと比較して、病勢進行のリスクが2.83倍となることが示されました。これにより、抗 PD-1治療における効果予測において、治療開始時点の筋肉量は重要な因子となる可能性が示唆されました。

研究の意義と将来展望

今後、患者さんの筋肉量を維持あるいは増加させるための取り組みが、治療成績の向上に貢献し得る可能性が期待され、肺癌のみならず癌免疫療法を受ける全て癌種に応用し得る可能性が考えられます。

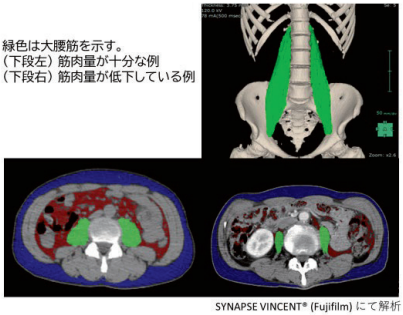


図1. 腹部 CT を用いた筋肉量評価

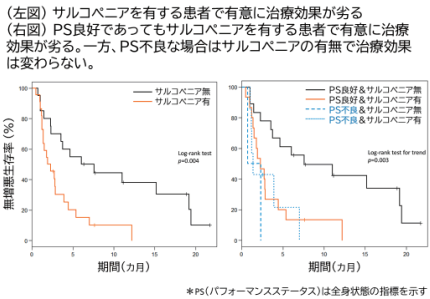


図2. 肺癌患者における免疫チェックポイント阻害薬の効果

特　許	
論　文	Shiroyama, T; Nagatomo, I; Koyama, S et al. Impact of sarcopenia in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors: A preliminary retrospective study. Sci Rep. 2019; 9(1): 2447. doi: 10.1038/s41598-019-39120-6.
参考 URL	
キーワード	サルコペニア、筋肉量、免疫チェックポイント阻害薬、肺癌

miRNA を標的とした癌治療薬剤の開発




薬学研究科　細胞生理学分野
特任講師 **神宮司 健太郎**　Researchmap https://researchmap.jp/_kj
教授 **辻川 和丈**　Researchmap https://researchmap.jp/read0014359

研究の概要

micro RNA (miRNA) は21-25塩基からなる小分子 RNA であり、標的となる遺伝子の翻訳抑制を介して、様々な生命現象を制御している。我々は、miR-130 family (miR-130b、miR-301a、miR-301b) が非小細胞肺癌や膀胱癌で高発現しており、PI3K/Akt 経路を標的として癌促進作用を有していることを明らかにした。また、miR-130 family を標的とした架橋型人工核酸 (LNA) が強力な腫瘍抑制効果を示すことをマウス膀胱癌同所性モデルにて明らかにした。

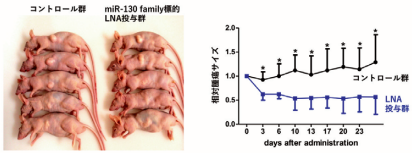
研究の意義と将来展望

現在臨床試験段階にある膀胱癌治療薬は PI3K/Akt 並びに mTOR シグナルを標的とする低分子化合物が多く、miR-130 family を標的とした架橋型人工核酸が同シグナルを抑制できる点は好ましい。浸潤性膀胱癌の治療においては、単一分子あるいはシグナル伝達経路を標的とするのではなく、複数のシグナルを同時に標的とする治療戦略の有効性が蓄積されつつある。これは多様な標的遺伝子あるいはシグナル伝達経路を制御できる miRNA の特徴と合致するものであり、膀胱癌治療標的としての miR-130 family の優位性に繋がると考える。

miR-130 familyに共通シード配列を標的とした架橋型人工核酸LNAの作成



miR-130 familyを標的とする架橋型人工核酸は抗腫瘍作用を発揮する



特　　許	特願 2013-165600、PCT/JP2014/070811
論　　文	Monoe, Y; Jingushi, K; Kawase, A et al. Pharmacological inhibition of miR-130 family suppresses bladder tumor growth by targeting various oncogenic pathways via PTPN1. Int J Mol Sci. 2021; 9: 4751. doi: 10.3390/ijms22094751. Hirono, T; Jingushi, K; Nagata, T et al. MicroRNA-130b functions as an oncomiRNA in non-small cell lung cancer by targeting tissue inhibitor of metalloproteinase-2. Sci Rep. 2019; 1: 6956. doi: 10.1038/s41598-019-43355-8. Egawa, H; Jingushi, K; Hirono, T et al. The miR-130 family promotes cell migration and invasion in bladder cancer through FAK and Akt phosphorylation by regulating PTEN. Sci Rep. 2016; 6: 20574. doi: 10.1038/srep20574. Egawa, H; Jingushi, K; Hirono, T et al. Pharmacological regulation of bladder cancer by miR-130 family seed-targeting LNA. Integr Mol Med. 2015; 1: 457-463. doi: 10.15761/IMM.1000187.
参考 URL	
キーワード	架橋型人工核酸、miRNA、膀胱癌、非小細胞肺癌

脳の生後発達におけるゲノム安定性維持メカニズムの解明

生命機能研究科
特任准教授 菅生 紀之
Researchmap https://researchmap.jp/norisugo?lang=ja



研究の概要

発達障害や自閉症といった精神神経疾患は、脳神経細胞のゲノムDNAに生じた突然変異に起因することが明らかとなってきました。しかし、いつ・どこで・どのようにしてゲノム不安定化が生じるかに関してはほとんど明らかになっていません。遺伝子改変マウスを作製して調べた結果、生後初期に学習・記憶を司る海馬神経細胞の分化においてDNA修復酵素の一つであるDNAポリメラーゼβ（Pol β）によるゲノム安定性維持が必要であることがわかりました。Pol βは遺伝子発現調節の一つでゲノムDNA中のメチル化シトシンを除去する過程（能動的DNA脱メチル化）で必要とされ、それが失われると重篤なゲノム不安定化である2本鎖切断が蓄積して遺伝子発現さらには樹状突起の形態に異常を示しました。さらにマウスの行動を調べると、空間学習・記憶や不安様行動の異常が認められました。以上のことから、Pol β依存的なDNA修復は生後初期の脳発達に不可欠であり、高次脳機能を担う神経回路の構築に貢献していることが初めて明らかになりました。

研究の意義と将来展望

今回の研究成果は、DNA修復酵素が脳の機能構築において胎生期に加えて生後発達においても分化の基盤として貢献していることを示す重要な結果です。脳形成のみならず精神神経疾患の起因となる突然変異の発生原理の理解、その予防方法の開発に繋がることが期待されます。

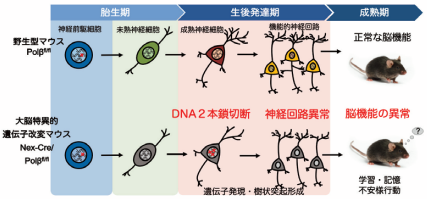


図1　生後発達期の神経細胞におけるPol β欠損が脳形成・機能に与える影響

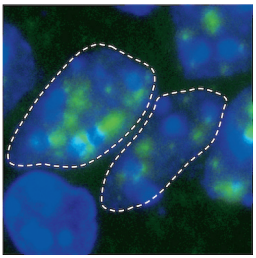


図2　生後15日目のPol β欠損海馬神経細胞に観察されるDNA2本鎖切断

特　　許	
論　　文	Uyeda, A; Onishi, K; Hirayama, T et al. Suppression of DNA Double-Strand Break Formation by DNA Polymerase β in Active DNA Demethylation is Required for Development of Hippocampal Pyramidal Neurons. J Neurosci. 2020; 40: 9102-9027. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0319-20.2020 Onishi, K; Uyeda, A; Shida, M et al. Genome Stability by DNA polymerase β in Neural Progenitors Contributes to Neuronal Differentiation in Cortical Development. J Neurosci. 2017; 37:8 444-8458. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0665-17.2017
参考URL	https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/ja/research_results/papers/detail/1008
キーワード	神経科学、DNA修復、エピジェネティクス、学習・記憶、精神神経疾患

がん原因遺伝子 ELF3 の新たな機能の解明と新規薬剤の開発




医学系研究科　がんゲノム情報学
助教 **鈴木 雅美** Researchmap https://researchmap.jp/msuzukicgi
教授 **谷内田 真一** Researchmap https://researchmap.jp/read0210591

研究の概要

ELF3(E74 Like ETS transcription Factor 3) は、正常な上皮組織の維持に重要な役割を担う転写因子である。我々はこれまでに、十二指腸乳頭部がんを用いたゲノム解析からELF3 の不活化変異を見出し、ELF3は新たな“がん抑制遺伝子”であることを報告した。さらにゲノム編集技術によりELF3の発現を調節した胆管上皮細胞株を用いて、ELF3が直接的にその発現を制御する遺伝子として、がんの転移に関与する転写因子や細胞接着分子、免疫細胞を調節する蛋白などを特定し、ELF3の機能低下は細胞の転移 / 浸潤を増大させることを明らかにした（図1）。

研究の意義と将来展望

ELF3の遺伝子異常は、日本人に多い胆道系のがんに多く見られる。新たな“がん抑制遺伝子”として見出したELF3は、最近では難治性がんにおいて遺伝子増幅を起こしており、スーパーエンハンサーを形成してがんの進展を促していることも明らかにされつつある。近年、がん原因遺伝子の異常に基づく最適な治療薬の提供、いわゆる「がんゲノム医療」が実現している。がん原因遺伝子は出尽くした様に思われていた矢先に、ELF3は新規ドライバー遺伝子として同定された。

ELF3のがん進展に関わる機能を明らかにすることで、複雑で多様な難治性がんの本態を解明し、がんゲノム医療を見据えた新規薬剤の開発に繋げたいと考えている。

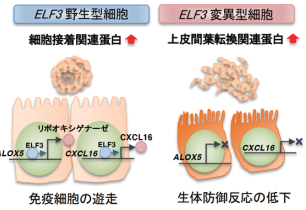


図1.ELF3 に依存したがんの進展機構
正常な上皮細胞においてELF3は、細胞同士の接着を制御している。ELF3が不活化した細胞では、上皮系から間葉系へと形態を変化させ、転移しやすい形質になっていることや、免疫細胞を呼び寄せるシグナル（リボオキシゲナーゼ、CXCL16）が欠如していることを明らかにした。

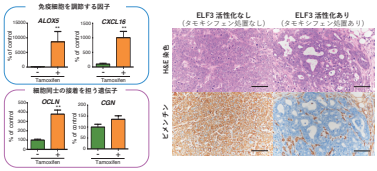


図2 ELF3 を人工的に活性化させた細胞をマウスの皮下に移植したがん組織の解析
（左）関連遺伝子の遺伝子発現の変化：ELF3を薬剤（タモキシフェン）の処置により活性化した細胞を移植したがん組織では、免疫細胞を調節する遺伝子や細胞接着を担う遺伝子の発現が増加していた。
（右）がん組織の病理画像：ELF3の活性化したがん組織では明瞭な管腔構造が多数局在したのに対し、ELF3活性のないがん組織では、間葉系細胞のマーカーであるVimentinの発現が高く、管腔構造がほとんど認められなかった。

特　許
論　文 Suzuki, Masami; Saito-Adachi, Mihoko; Arai, Yasuhito et al. E74-like factor is a key regulator of epithelial integrity and immune response genes in biliary tract cancer. Cancer Research. 2021; 82(2): 489-500. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2988
Yachida, Shinichi; D, Wood, Laura; Suzuki, Masami et al. Genomic Sequencing identifies ELF3 as a driver of ampullary carcinoma. Cancer Cell. 2016; 29(2): 229-240. doi: 10.1016/j.ccell.2015.12.012
参考 URL http://www.cgi.med.osaka-u.ac.jp/index.html
キーワード ELF3、転写因子、がん

新開発のナノ量子センサーで細胞内の熱伝導を測る

蛋白質研究所　蛋白質化学研究部門
講師 **鈴木 団**
Researchmap https://researchmap.jp/read0097299

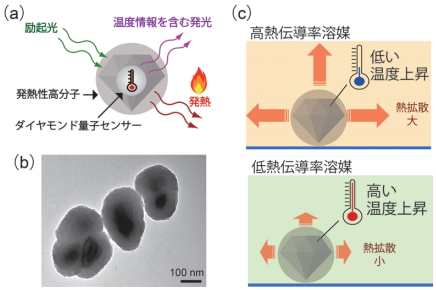


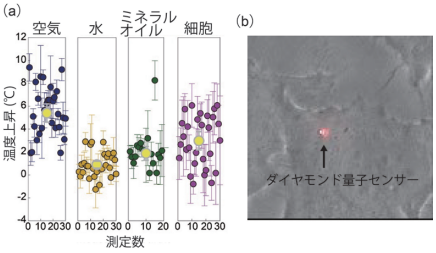
研究の概要

哺乳類や鳥類、さらに昆虫や植物に至るまで、多くの生物は熱産生します。そこで熱を産生する仕組みの理解は、生物学や生理学における重要な研究課題の一つです。ところが熱産生の現場である細胞の中において、熱源から放出された熱がどのように拡散するのか、といったごく基本的なことは、ほとんどわかっていません。細胞はとても小さく、熱の伝わり方を精密に調べる方法が、これまでに無かったためです。そこで私たちは、ナノ量子センサー、と呼ばれる新しい微粒子を利用して、熱の伝わり方を決めるパラメータ（熱伝導率）を微小空間で計測できる手法を開発しました。そして細胞への応用に成功しました。

研究の意義と将来展望

熱に関するパラメータの精密な計測は、熱産生を細胞のスケールから理解する第一歩として、重要な成果です。例えば細胞内で熱伝導の低い場所があれば、他の場所に比べて高温が維持され、転写や ATP 合成といった重要な酵素活性の速度を局所的に上げるほか、脂質二重膜の動態にも大きな影響を与えるでしょう。あるいは特定の細胞だけ熱伝導率が低ければ、同じ代謝活動でも、その細胞だけが高温になります。私たちの研究成果は、細胞の熱産生が関わるあらゆる基礎的な生物・医学研究に幅広く影響する点で重要であるだけでなく、肥満の解決や微小熱源を用いた新しい治療法の開発といった応用面への波及効果も期待されます。





特　　許	特許第6919923、特開 WO2017-073728
論　　文	Sotoma, S. et al. *In situ* measurements of intracellular thermal conductivity using heater-thermometer hybrid diamond nanosensors. Science Advances. 2021; 7(3), eabd7888. doi: 10.1126/sciadv.abd7888 Suzuki, M; Plakhotnik, T. Opportunities for hybrid diamond nanosensors targeting photothermal applicatoins in biological systems. Applied Physics Letters. 2021; 119: 190502. doi: 10.1063/5.0063089 Plakhotnik, T; Suzuki, M. Backstage of rising body temperature: Advances in research on intracellular heat diffusion. Temperature. 2021; 8(4): 303-305. doi: 10.1080/23328940.2021.1982363
参考 URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210116_1 https://www.scientificamerican.com/article/mysterious-heat-spikes-inside-cells-are-probed-with-tiny-diamonds/ https://physicsworld.com/a/nanodiamonds-measure-thermal-conductivity-in-living-cells/
キーワード	温度、熱、蛍光プローブ、蛍光顕微鏡、イメージング

インフルエンザに合併する細菌性肺炎の重症化機構の解明 ~新規感染制御法の開発に向けて~




歯学研究科　口腔細菌学教室
講師 住友 倫子　Researchmap https://researchmap.jp/tomoko_sumitomo
教授 川端 重忠　Researchmap https://researchmap.jp/read0185239

研究の概要

高齢者はインフルエンザなどのウイルス感染症に罹患した後、口腔や鼻咽腔に常在する細菌による細菌性肺炎を合併し、重症化の転帰をたどることが多い。私たちの研究グループは、インフルエンザウイルスに感染した気道上皮細胞では、小胞体局在性の分子シャペロンであるGP96がインテグリンとともに表在化し、肺炎球菌の肺組織への伝播と定着を亢進させることを明らかにした。興味深いことに、GP96のシャペロン機能を標的とする阻害剤の経気道投与により、重複感染マウスにおける肺炎の発症や病態形成は抑制された。すなわち、GP96は肺炎の増悪因子であるとともに、有効な治療標的であることが証明された。さらに、ウイルス感染気道上皮では、細菌の定着が亢進されるだけでなく、細胞間接着分子群の発現抑制を担うSnail1の活性化により、上皮バリアの機能が破綻し、肺炎が重症化することも明らかになった。

研究の意義と将来展望

超高齢社会が進行する日本において、肺炎により死亡する高齢者の増加が社会的問題になっている。私たちの研究成果により、インフルエンザウイルス感染に伴い誘導されるGP96が肺炎の有望な治療標的であることが証明された。GP96の創薬への応用により、薬剤耐性が問題である既存の抗ウイルス薬や抗菌薬に代わる新たな治療法の開発が期待される。

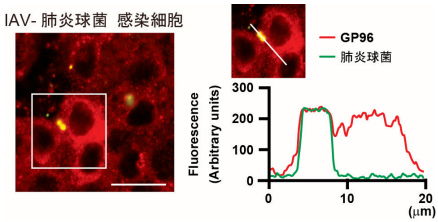


図1.　肺炎球菌（緑色）はウイルス感染により表在化したGP96（赤色）を介して気道上皮に定着する。

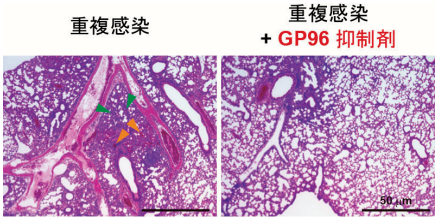


図2.　重複感染マウスの肺組織では、過剰な炎症応答（緑色の矢尻）や出血（オレンジ色の矢尻）が観察されたが、GP96抑制剤の経気道投与により肺炎の病態が改善した。

特　許
論　文　Sumitomo, Tomoko; Nakata, Masanobu; Kawabata Shigetada et al. GP96 drives exacerbation of secondary bacterial pneumonia following influenza A virus infection. Mbio, 2021; 12(3): e0326920. doi: 10.1128/mBio.03269-20
参考URL　https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2021/20210604_1
https://web.dent.osaka-u.ac.jp/mcrbio/index.html
キーワード　インフルエンザ、肺炎球菌、肺炎