

# 加水分解酵素を活用する 次世代型ものづくり化学

薬学研究科 薬品製造化学

教授 赤井 周司



## ▶ 特徴・独自性

我々は20年余り、脂質の加水分解酵素リパーゼを用いて、医薬品などの光学活性(キラル)な有機化合物をフラスコ内で効率的に合成する方法を開発してきた。従来、有機合成反応への酵素の利用は限定的であったが、独自に作成した遷移金属触媒と酵素を混合して利用することで、この限界を打破することに成功した。本法は動的速度論的光学分割法と呼ばれ、合成容易なラセミ体のアルコールや軸不斉化合物を片方の鏡像異性体に100%で変換できる(図1)。さらに、この方法は、多段階の反応を一つのフラスコ内で連続進行させるワンポット合成法や、上記混合触媒を充填した反応管を用いるフロー合成法にも応用できることを実証した。これらの手法は、廃棄物の削減、高い原子利用効率、安全で簡便な化学物質変換を可能にする。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

有機合成化学は、医薬品や機能性材料など様々な有用物質を生み出し、今日の豊かな生活の基盤を築いてきた。昨今では、持続可能な社会構築に資する、環境にやさしい化学合成法(図2)の創生が求められている。常温常圧で極めて高い選択性と触媒効率を示し、発酵で生産され、分解されて自然に帰る再生可能な酵素と、多彩な機能を創出できる人工の金属触媒という異質な領域の融合によって、社会の要請に応える「次世代型ものづくり化学」の世界が広がる。

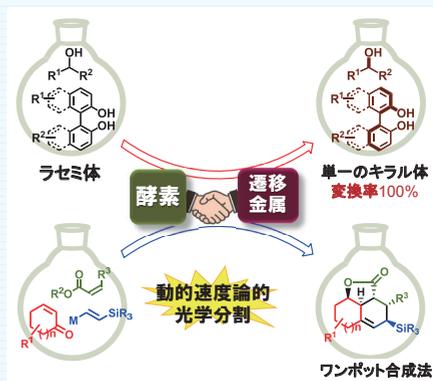


図1. 酵素と金属触媒が協働する動的速度論的光学分割法



図2. 環境にやさしい化学合成法 (Clark, J. H. Green Chem. 1999を一部改変)



特許 特許第5801137号、特許第5641582号、特許第6245707号

論文 Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 3654; Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 10278; Chem. Commun. 2020, 56, 2885; 他多数

参考URL <https://handai-seizo.jp/>

キーワード ▶ 加水分解酵素、光学活性(キラル)化合物、環境低負荷、有機合成化学

# 徐脈・失神に対する心拍数増加効果を持つ First-in-class薬剤の開発

医学系研究科 循環器内科学

講師 朝野 仁裕



## ▶ 特徴・独自性

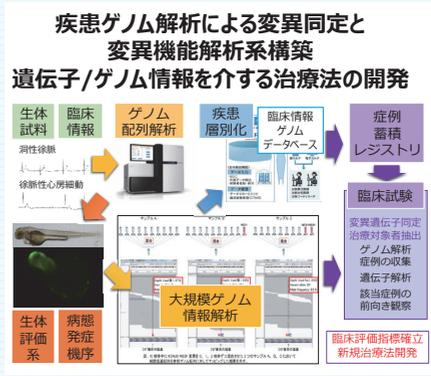
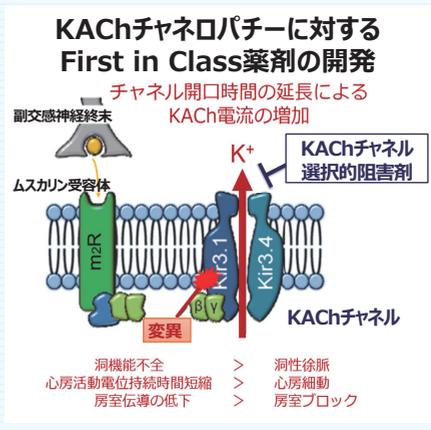
遺伝性徐脈性不整脈の家系ゲノム解析から、副交感神経刺激応答性の徐脈形成を担う $I_{KACH}$ チャンネルをコードする $KCNJ3$ 遺伝子の機能獲得型バリエーションが原因であると同定した。海外からも類縁遺伝子に原因バリエーションを持つ遺伝性不整脈家系が同定されつつある。本学が中心となり全国の施設から症例レジストリ登録を進め、洞性徐脈から房室ブロック、そして心房細動に進展する若年発症型の難治性不整脈の疾患レジストリを構築した。

遺伝性徐脈性不整脈(KACHチャンネルopathy)としての疾患自然歴を明確にするとともに、KACHチャンネル阻害剤を開発する企業共同研究を行い本疾患治療薬として、医師主導治験(第二相)現在実施している。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

KACHチャンネルopathyははじめとする徐脈疾患に対して心拍増加効果を持つ根本的治療薬剤はなく、若年期より高侵襲デバイス治療であるペースメーカー植え込みなど対症的治療を受忍せざるを得ない。我々が開発中のKACHチャンネル高選択性高親和性阻害剤は、チャンネルの異常活性化を病因とするKACHチャンネルopathyに対して有効なFirst-in-class治療薬となり得ると期待されている。

医師主導治験の実施と企業導出を目指し開発を進めるとともに、遺伝子診断に基づき疾患を層別化し、新たなゲノム医療の可能性を追求するPrecision Medicineの実現と基礎成果の臨床への還元を目指す。



- 特許** 特許複数出願済
- 論文** Yamada N, Asano Y, et al. Circulation. 2019;139(18):2157-2169. 山田憲明, ほか. 特集:心臓病に挑むゲノム医療:心臓病における創薬開発. 新たな治療介入で疾患を克服する. 心臓. 日本医学出版. 2019年12月 朝野仁裕. 遺伝性心血管疾患のすべて:遺伝性徐脈性不整脈におけるゲノム医療へのアプローチ. 医学のあゆみ. 268巻, 9号, 頁775-780. 2019年3月. 医歯薬出版株式会社
- 参考URL** [http://www.cardiology.med.osaka-u.ac.jp/?page\\_id=56](http://www.cardiology.med.osaka-u.ac.jp/?page_id=56)

**キーワード**▶ 遺伝性徐脈性不整脈(KACHチャンネルopathy)、ゲノム医療、創薬開発(心拍増加薬剤)、医師主導治験

**研究分野以外の関心分野・テーマ** 情報通信システム(リモートモニタリング)、創薬開発、倫理(ヒトゲノム・個人情報保護)

# 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 附属感染動物実験施設

教授 伊川 正人

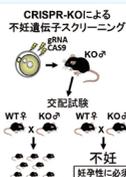


## ▶ 特徴・独自性

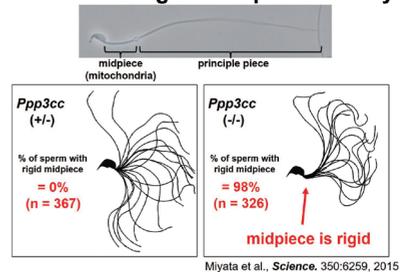
我々の研究室では、不妊原因の究明と避妊薬開発を目指して研究を進めています。具体的には、最新のゲノム編集技術を用いて遺伝子改変マウスを作製し、表現型を解析します。2015年には、精子特異的に存在するカルシニューリンが精子の運動能力獲得に必須であること、さらにその阻害剤が一時的な雄性不妊を誘導できることを示しました。2020年には、精巣で作られたNELL2因子が、管腔を通じて隣の組織（精子成熟を司る精巣上体）の分化を制御し、雄の妊娠性獲得に必要であることを示しました。そのほかにも、精子形成や精子機能に必要な50以上の因子を見つけており、ヒト不妊症との関連を調べています。また、避妊薬の開発を目指し、米国ペ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しています。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

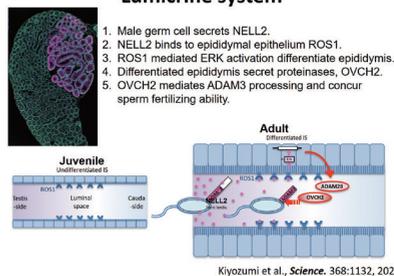
日本を含む先進諸国では6組に1組のカップルが不妊に悩み、2018年に日本では15人に1人が体外受精で生まれています。一方、米国の2011年の統計では、6.1百万妊娠の内、45%が望まれない妊娠であったと報告されています。生殖医療・避妊薬の開発は人口問題・家族計画などを含め男女共通の問題でもあり、最善の解決策を提供することでよりよい社会の実現を目指します。



## Calcineurin regulates sperm motility



## Lumicrine system



特許

論文

NELL2-mediated lumicrine signaling through OVCH2 is required for male fertility  
*Science* 368, 1132-1135 (2020)  
Sperm calcineurin inhibition prevents mouse fertility with implications for male contraceptive  
*Science* 350, 442-445 (2015)

参考URL

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/achievement/research/2020/142>  
<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

# 光を用いてすぐにがんの診断ができる 「光診断技術」

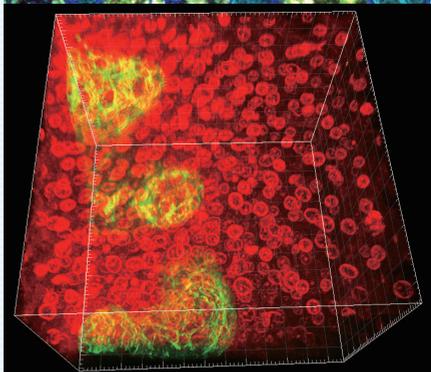
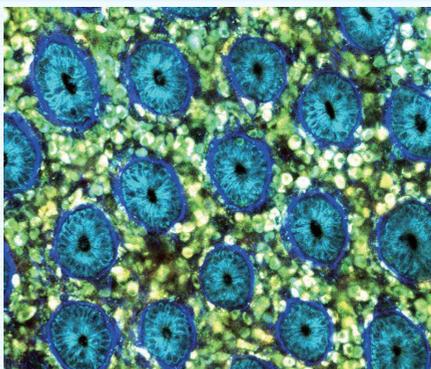
医学系研究科 免疫細胞生物学  
教授 石井 優

医学系研究科 病態病理学  
助教 松井 崇浩



## ▶ 特徴・独自性

現在の医療体系では、がんの最終診断には、病気が疑われる部位から組織を切り取って、ガラス標本を作製し、病理医が顕微鏡で観察・診断する“病理診断”が必須です。しかしこの方法は、①体を傷つける(=侵襲的な)処置が避けられない、②診断が確定するまでに時間がかかる、③専門的な人的資源の影響が大きい、などいくつかの問題があります。そこで我々は、これまで生命科学の実験分野で用いられてきた、近赤外線による最新の生体イメージング技術を改良し、組織を切り取らずにヒトの生きた組織の深部まで立体的に観察できる方法を開発しました。光を当てるだけですぐに病気を診断できるこの「光診断技術」は、これまでに子宮頸がん(関連論文1)や大腸がん(関連論文2)で、その科学的な有用性が示されています。



切らない「光診断技術」によるヒト生体組織画像。大腸粘膜(上)や子宮頸部が組織(下)を、切り出さなくても固定・未染色で観察できる。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

この技術を応用した医療機器を開発することで、従来の方法よりも低侵襲・迅速・定量的ながん組織診断の実現が期待されます。また、この方法はデジタル画像データが迅速に入手できるため、AIを介した診断にも適しています。さらには、海外でも発展途上国など病理医を含む医療専門職が少ない地域にもIoTを介したがん組織診断が提供でき、全世界の人々を対象に、がん診断を展開できると考えられます。



**特許** PCT/JP2018/037387, その他特許複数出願済

**論文** 1) Matsui T, Tamoto R, Iwasa A, Mimura M, Taniguchi S, Hasegawa T, Sudo T, Mizuno H, Kikuta J, Onoyama I, Okugawa K, Shiomi M, Matsuzaki S, Morii E, Kimura T, Kato K, Kiyota Y, Ishii M. Nonlinear Optics with Near-Infrared Excitation Enable Real-Time Quantitative Diagnosis of Human Cervical Cancers. *Cancer Res.* 80(17):3745-3754, 2020. (PMID: 32718995)  
2) Matsui T, Mizuno H, Sudo T, Kikuta J, Haraguchi N, Ikeda JI, Mizushima T, Yamamoto H, Morii E, Mori M, Ishii M. Non-labeling multiphoton excitation microscopy as a novel diagnostic tool for discriminating normal tissue and colorectal cancer lesions. *Sci Rep.* 7(1):6959, 2017. (PMID: 28761050)

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

**キーワード** ▶ 光診断、生体イメージング、がん

# 疾患・老化の予防回復技術の創出を目指した小型魚類の特性を活かした未知の生体防御機構の解明とそれを基盤とした疾患・老化予防技術の創出

微生物病研究所 生体統御分野

教授 石谷 太

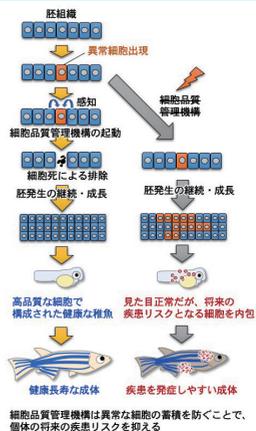


## ▶ 特徴・独自性

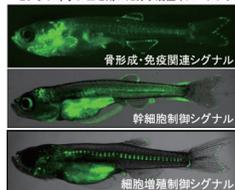
小型魚類ゼブラフィッシュとターコイズキリフィッシュ（略称キリフィッシュ）の特長を活かし、未知の生体防御機構の探索を行っている。最近では、イメージング解析に適したゼブラフィッシュを用いた解析により「個体発生を支える細胞品質管理機構」を発見した。この機構は、動物の発生過程で“場”に不適合な異常細胞”が出現した際に起動し、周辺細胞が異常細胞を感知して細胞死を促して排除する。この機構が破綻すると、異常細胞が蓄積し、疾患（腫瘍形成など）を発症しやすくなる。現在、この新たな生体防御機構とヒト疾患との関連を解析している。また、孵化後3ヶ月で急速成長・老化して死に至る特性を持つキリフィッシュを用いて老化メカニズムを解析しており、“若さの維持に関与する酵素や血中代謝物”の候補を見出しつつある。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

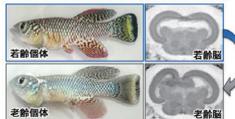
病気の起こりを防ぐ細胞品質管理機構に注目し、先天性疾患のみならずがんなどの成人疾患の予防法を確立したい。また、キリフィッシュを用いて全身全細胞における加齢による遺伝子発現・代謝などの変化を網羅的に解明し、その意義を動物で検証するとともに、ヒト老化に関する情報と照会することで「老化リスク因子カタログ」を作成したい。さらにそれを基盤として異分野連携により「革新的老化予防・回復技術」を確立し、全ての人の健康向上に貢献したい。



ゼブラフィッシュを用いた分子活性イメージング



キリフィッシュはたったの数ヶ月で急速老化する



特許

論文

参考URL

Akieda Y, Ogamino S, Furuie H, Ishitani S, Akiyoshi R, Nogami J, Masuda T, Shimizu N, Ohkawa Y, \*Ishitani, T. Cell competition corrects noisy Wnt/ $\beta$ -catenin morphogen gradients to achieve robust patterning in the zebrafish embryo. Nature Communications 10: 4710, 2019  
月刊「細胞」2020年 10月号 特集 モデル生物による老化研究(石谷 太 編集/執筆)

[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20191017\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20191017_1)

キーワード ▶ 疾患防御、老化予防、健康寿命延伸、短期間で評価可能なヒト疾患・老化モデル

# 遺伝情報の継承、維持、発現の仕組みを分子レベルで解き明かす —DNA損傷の修復メカニズム解明—

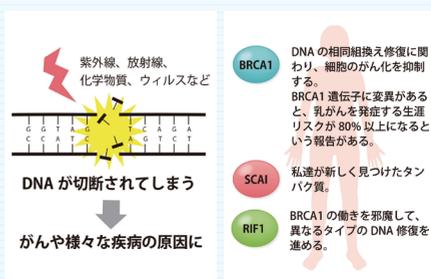
理学研究科 生物科学専攻

特任助教 **磯部 真也** 教授 **小布施 力史**



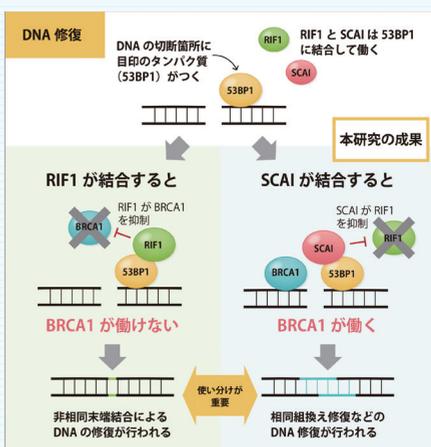
## ▶ 特徴・独自性

生物の設計図であるDNAは、紫外線や放射線、化学物質、ウイルスなどにより絶えず傷や切断といった損傷を受けている。損傷したDNAが適切に修復されずに変異として蓄積すると、がんや老化を引き起こす。家族性乳がんの原因遺伝子として有名なBRCA1が適切に働かないと、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る。BRCA1はDNA修復に関わることが知られているが、その制御メカニズムは未解明であった。我々は、DNA修復を担う新規タンパク質SCAIをプロテオミクスにより発見した。SCAIは、BRCA1の働きを阻害するRIF1の働きを抑制することで、BRCA1の働きを助けていることを明らかにした。このように、我々は、遺伝情報の継承、維持、発現に関与するタンパク質を発見し、その仕組みを分子レベルで解き明かすことを目的としている。



## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

BRCA1の働きに関する知見は、乳がん・卵巣がんの発症前診断や抗がん剤の開発に利用されている。一方で、BRCA1変異と同様の症状や性質を示すがんでも変異遺伝子がわからない例が報告されており、SCAI変異がその原因になっていることも想定される。我々が発見したSCAIの知見が、がんの診断や治療法の開発につながる事が期待される。



### 特 許

### 論 文

Inhibition of RIF1 by SCAI Allows BRCA1-Mediated Repair. Cell Reports 20:297-307, 2017  
BRCA1 directs the repair pathway to homologous recombination by promoting 53BP1 dephosphorylation. Cell Reports 18:520-532, 2017

### 参考URL

[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2017/20170712\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2017/20170712_1)

キーワード▶▶▶ がん、DNA損傷修復、分子生物学、BRCA1、抗がん剤

# 細胞内自己組織化現象の 1分子イメージング解析

生命機能研究科 1分子生物学研究室

教授 上田 昌宏 助教 松岡 里実



## ▶ 特徴・独自性

細胞には環境からの刺激によらずに機能を生み出す「自発性」があります。例えば、細胞はランダムな自発運動により(図1)、ゆらぎを利用した環境探索を実現します。細胞の自発性を生み出す自己組織化現象の解明は、生命の機能発現の基本的な理解につながります。このため、我々は、分子・分子反応ネットワーク・細胞などの多階層にわたる顕微鏡イメージング解析法、計測によって取得される時系列データの統計解析法、1分子から1細胞へと階層間をつなぐ自己組織化現象の数理モデル化・シミュレーション法などの基盤的技術の開発を進めています(図2)。これまでに、人工知能を採り入れた細胞内1分子自動観察システムAiSISを開発し、細胞内1分子解析の完全自動化を実現しました。細胞内での1個1個の分子の反応と動きの精密計測、分子と分子の間で起こる相互作用の定量的な理解を通して、細胞の自発性を生み出す自己組織化のメカニズムの一端を解明しました。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

こうした研究は、細胞の運動機能に限らず様々な機能の発現に働く生物らしい自己組織化現象の原理解明につながります。また、1分子粒度での細胞動態シミュレーションの実現により、細胞機能の操作技術への応用や、1分子レベルでの定量分析に基づいた創薬スクリーニング技術への発展につながると期待されます。

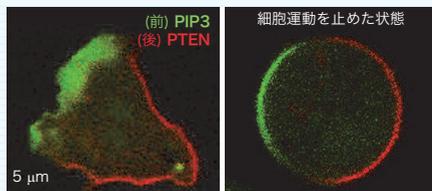
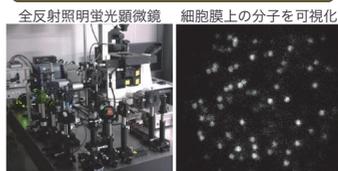


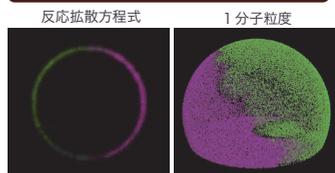
図1

### 細胞内1分子イメージング計測



1個1個の分子の反応速度定数・拡散係数・分子数を生細胞内で計測

### 数理モデル・シミュレーション



1細胞内の自己組織化ダイナミクスを分子1個1個の反応と拡散から計算機内で再現

図2



**特許** 特願2014-113244、特願2018-024408 など

**論文** Matsuoka, S. and Ueda, M. (2018). Mutual inhibition between PTEN and PIP3 generates bistability for polarity in motile cells. *Nature Communications*, 9: 4481.  
Yasui M., Hiroshima M., Kozuka J., Sako Y. and Ueda M. (2018). Automated single-molecule imaging in living cells. *Nature Communications*, 9: 3061.

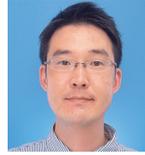
**参考URL** [https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/ja/research\\_group/detail/2](https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/ja/research_group/detail/2)  
<https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/ueda/>

**キーワード** ▶▶▶ 細胞内自己組織化、自発性、1分子イメージング、細胞運動、シミュレーション

# 大腸がんの新たな代謝経路を標的とした治療法開発

医学系研究科 病態病理学

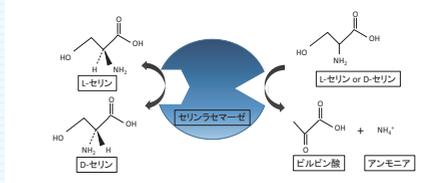
助教 **大島 健司** 教授 **森井 英一**



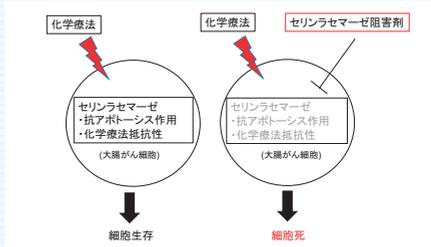
## ▶ 特徴・独自性

大腸がんは日本人において罹患率、死亡率ともに上位に入るがんである。切除不能進行・再発大腸がんの治療法として従来の抗がん剤の組み合わせや分子標的薬が開発されているが根治は難しい。

がん細胞は、自身の生存に有利になるように、正常組織とは全く異なる代謝動態を獲得していることが知られており、がん特異的な代謝経路の同定とそれを標的とした治療法の開発が近年試みられている。我々は中枢神経系でのみ機能が明らかにされていたセリンラセマーゼという代謝酵素が、大腸がんにおいてL-セリンからピルビン酸を産生する新たながん代謝経路を担い、がん細胞の増殖を促進することを明らかにした。具体的には、セリンラセマーゼがヒストンアセチル化、ミトコンドリアの量・質の維持、アポトーシス抵抗性、化学療法抵抗性に寄与することを明らかにした。そして、セリンラセマーゼ阻害剤が大腸がん細胞の増殖を抑制し、さらには従来の抗がん剤である5-フルオロウラシルとの併用で大腸がん細胞の増殖を顕著に抑制することを明らかにした。



セリンラセマーゼはピロリドキサル・5-リン酸依存性の代謝酵素であり、L-セリン、D-セリンの異性化及びL-セリン、D-セリンからピルビン酸とアンモニアを産生する反応の両方を触媒する。



セリンラセマーゼが寄与する抗アポトーシス作用、化学療法抵抗性がセリンラセマーゼ阻害剤により抑制され化学療法の効果を増強する。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

セリンラセマーゼは、大腸がんの代謝経路を標的とするという新たなコンセプトの創薬ターゲットになることが期待される。より特異的にセリンラセマーゼを阻害する低分子化合物や抗体薬品の開発が望まれる。



### 特許

### 論文

### 参考URL

Ohshima, K. et al. Serine racemase enhances growth of colorectal cancer by producing pyruvate from serine. *Nature Metabolism* 2, 81-96, (2020).

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molpath/>

キーワード ▶ 大腸がん、がん代謝、セリンラセマーゼ、治療法開発

研究分野以外の関心分野・テーマ 酵素工学、液-液相分離

# 心不全患者における肝臓エラストグラフィ法による前負荷および臓器障害評価法の開発

医学系研究科 循環器内科学

講師 大谷 朋仁 教授 坂田 泰史

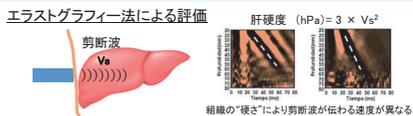


## ▶ 特徴・独自性

超高齢化社会を迎え、心筋梗塞や弁膜症などのあらゆる心臓疾患の最終的な表現型の1つである心不全は増加の一途をたどっている。心不全は他臓器への影響も大きく肝臓、腎臓などへ傷害をきたす。我々は心臓と肝臓との関係に注目し、剪断波を用いたエラストグラフィ法で評価される肝臓の硬さ(肝硬度)が心不全の重要な因子である前負荷の変化で生じる肝うっ血を反映することから、肝硬度が右房圧と相関することを見出し、非侵襲的に右房圧を定量的に簡便に評価できることを明らかにした。また、肝硬度の上昇が心不全患者のその後の予後不良と関連することや、心不全患者に多い低栄養を反映するリンパ球数の低下や栄養指標の悪化とも関連することを報告し、現在、多施設前向き臨床試験により本指標の有用性を検証中である。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

心不全管理の要である中心静脈圧(前負荷指標)の評価は、これまで非侵襲的な定性評価法か侵襲的な定量評価法であったが、本評価法は誰でも簡便に再現性をもって非侵襲的な定量評価を可能とする。また、右房圧との相関から外れる肝硬度を示す症例では、器質的な肝線維化などの変化が生じており、侵襲的な肝生検を行わずに非侵襲的に心不全の臓器障害を評価できる可能性がある。将来的には本評価法のガイド下での治療が心不全診療の成績を向上させることが期待される。



# 酵素タンパク質の真の構造と動きの解析



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

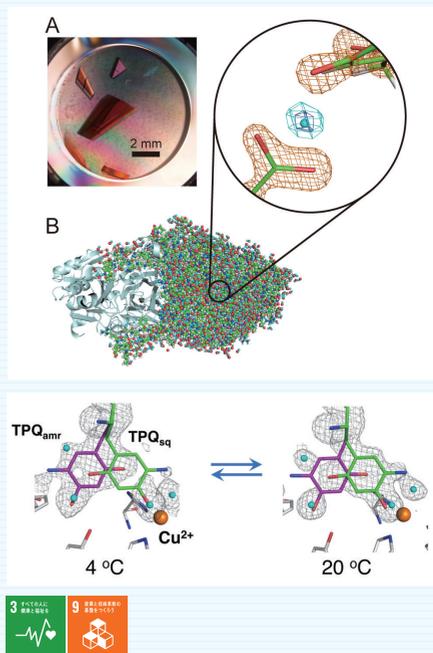
## 特徴・独自性

タンパク質からなる酵素は生命現象を実質的に支える分子マシンであり、化学反応を常温常圧で高効率に触媒し、生物に必要な分子の代謝と生合成反応を行なっています。その作用機構を理解するためには、構造と動きを原子レベルで理解することが必須です。我々は様々な構造解析手法を用いて、酵素の真の姿に明らかにすることを目指しています。最も軽い原子である水素原子は、タンパク質原子数の約半分を占めていますが、通常のX線結晶構造解析ではみることが困難です。我々は、中性子結晶構造解析によって、大型酵素タンパク質の全水素原子の可視化に成功し、「宙に浮いた」かのように見える特異な水素原子（プロトン）が酵素反応に寄与することを見出しています。また、非凍結タンパク質結晶を常温で安定に保ってX線結晶構造解析を行うことにも成功し、天然に近い結晶状態での酵素の動きを明らかにしました。精密な温度制御によって、結晶中で酵素反応に必要な動きの熱力学解析に世界で初めて成功しました。

## 研究の先に見据えるビジョン

酵素タンパク質の機能・構造特性を本質的に理解する手段をもつことは、様々な機能性・応用性もつ

酵素を設計し、創り出すことに結びつくと考えています。構造解析を基盤として、特定の有害物質を分解したり、あるいは薬となる化合物を作り出すような様々な有用酵素の開発を目指しています。



特許

論文

In crystallo thermodynamic analysis of conformational change of the topaquinone cofactor in bacterial copper amine oxidase  
T. Murakawa, S. Baba, Y. Kawano, H. Hayashi, T. Yano, T. Kumasaka, M. Yamamoto, K. Tanizawa, T. Okajima  
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2019, 116(1), 135-140.

Neutron crystallography of copper amine oxidase reveals keto/enolate interconversion of the quinone cofactor and unusual proton sharing.  
T. Murakawa, K. Kurihara, M. Shoji, C. Shibazaki, T. Sunami, T. Tamada, N. Yano, T. Yamada, K. Kusaka, M. Suzuki, Y. Shigetani, R. Kuroki, H. Hayashi, T. Yano, K. Tanizawa, M. Adachi, T. Okajima  
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2020, 117 (20), 10818-10824

参考URL

[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20181220\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20181220_1)  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200428\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200428_1)  
<https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/smb/>

キーワード

酵素、X線結晶構造解析、中性子結晶構造解析、水素原子、構造変化

# 生命ビッグデータをもとに細胞ごとの個性的な振る舞いを予測し再現する

蛋白質研究所 蛋白質ネットワーク生物学研究部門 細胞システム研究室

教授 岡田 眞里子

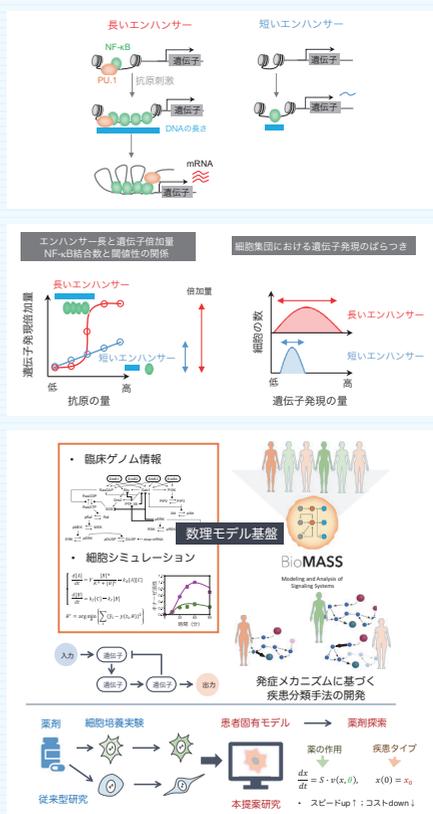


## ▶ 特徴・独自性

生物学は切手収集と同じと揶揄されることがあります。これは、生物学研究が体系だてていないという考え方に基づいたものです。私もはじめて研究の世界に入った時、なぜこの特定の分子を研究しなければいけないのかという生意気な疑問を持ちました。この疑問が、現在まで続く「細胞システム」研究の原動力になっています。生命の最小単位である細胞では分子同士の反応が常に繰り返されています。このことは生命の恒常性維持の機構として考えられていますが、細胞はある分子が支配的な力を持つというシステムではなく、いっどこで何が何をどうするかといった分子間の協力のバランスから成り立っています。私達はこのような分子のネットワークを生命のビッグデータから計算であぶり出し、その振る舞いを解析することで制御の仕組みを明らかにし、細胞制御に役立てようとしています。最近では、遺伝子に関する何百万の情報の中から、環境変化に対して急峻な免疫応答を起こすのに必要な分子や量を同定し、数理モデルで定式化し、そのメカニズムを明らかにしています。このデータと数理モデルを組み合わせた研究手法は様々な生命の成り立ちやがんなどの疾患の理解に普遍的に利用できると考えています。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

近年、生命データはそれまでのアナログ情報からデジタル情報として変換され、公共性の高いものになりました。このようなビッグデータをもとに、疾患発症のメカニズムの規則性を見出し、数理モデルを用いた薬剤探索ができればと考えています。



### 特許

### 論文

Michida H, Imoto H, Shinohara H, Yumoto N, Seki M, Umeda M, Hayashi T, Nikaïdo I, Kasukawa T, Suzuki Y, Okada-Hatakeyama M. The Number of Transcription Factors at an Enhancer Determines Switch-like Gene Expression. *Cell Reports* 31 (9):107724, 2020.  
 Imoto H, Zhang S, Okada M. A Computational Framework for Prediction and Analysis of Cancer Signaling Dynamics from RNA Sequencing Data—Application to the ErbB Receptor Signaling Pathway. *Cancers* 12 (10), 2878, 2020.

### 参考URL

[http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell\\_systems/index\\_ja.html](http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell_systems/index_ja.html)

キーワード ▶ シグナル伝達、転写制御、免疫応答、数理モデル、予測

# 腸内細菌叢メタゲノムに基づく疾患発症予測

医学系研究科 遺伝統計学

教授 岡田 随象

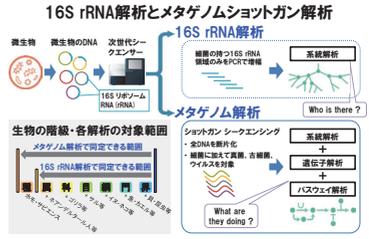


## ▶ 特徴・独自性

微生物叢は、宿主であるヒトや動物と共生関係にある多種多様な微生物の集まりであり、宿主と様々な相互作用を持ちことから、「第二の臓器」と呼ばれています。微生物叢の個人差は多くの病気の病態に関与していることが知られています。私たちの教室では主に腸内細菌叢を対象に、次世代シーケンサー技術を用いて、微生物叢に含まれる微生物のゲノム情報を網羅的に解読するメタゲノムショットガンシーケンシング解析を実施しています。関節リウマチや多発性硬化症などの自己免疫疾患に関与する腸内細菌種の同定に成功しています。メタゲノムショットガンシーケンシングの情報解析技術は一般的に確立されていない側面があります。当教室では菌種系統解析だけでなく、代謝遺伝子産物解析やパスウェイ解析まで網羅した、独自の情報解析パイプラインを構築していることが特徴になります。

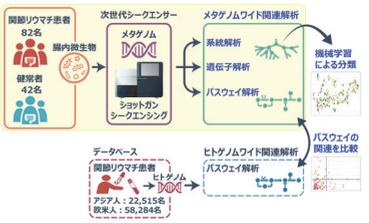
## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

個人の腸内細菌叢データを取得し、ゲノム情報など多彩なオミクス情報と統合することで、健康状態や将来発症する可能性のある病気を予測し、健康長寿の実現に活用する時代が来ると予想しています。私たちの研究は、その社会実装に役立つものを期待しています。

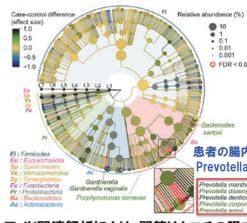


・環境に含まれる全微生物のゲノム情報の集合に対する網羅的な解析。従来の16S rRNA解析に代わる新しい手法。

## メタゲノムワイド関連解析の実施 関節リウマチ検体へのメタゲノムショットガンシーケンシング



## メタゲノムワイド関連解析 (菌種系統解析)



・メタゲノムワイド関連解析により、関節リウマチの腸内細菌叢に特異的な菌種・代謝物・パスウェイを同定。

- 特許** 複数特許出願済
- 論文** Kishikawa T et al. (2020) A metagenome-wide association study of gut microbiome revealed novel etiology of rheumatoid arthritis in the Japanese population. Ann Rheum Dis 79:103-111. Kishikawa T et al. Metagenome-Wide Association Study of Gut Microbiome in Patients With Multiple Sclerosis Revealed Novel Disease Pathology. Front. Cell. Infect. Microbiol. 10:585973. doi:10.3389/fcimb.2020.585973
- 参考URL** <http://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2019year/okada-kishikawa2019-11>

**キーワード** ▶ 医療・ヘルスケア、腸内細菌叢、メタゲノム、個別化医療

# 代謝の“流れ”を見る技術の開発

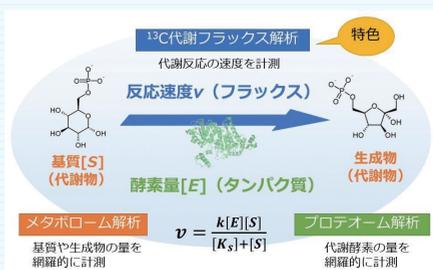
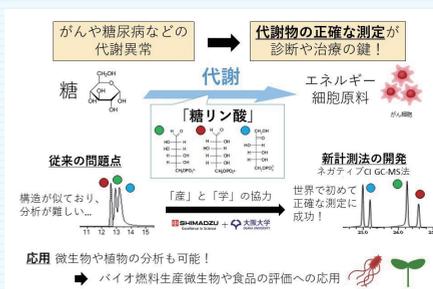
情報科学研究科 バイオ情報計測学講座

准教授 岡橋 伸幸 教授 松田 史生



## ▶ 特徴・独自性

代謝は糖を分解して、細胞材料やエネルギーを獲得する全生物に共通の重要な活動である。近年、がんなどの疾患細胞は、正常細胞とは異なる代謝を行うことが示唆され、創薬ターゲットや診断マーカーの探索に代謝計測のニーズが高まっている。代謝反応は直接計測することができないため、従来は代謝産物や代謝酵素の量から間接的に代謝状態が推定されてきた。一方、我々は代謝をより直接的に計測するために、炭素の安定同位体<sup>13</sup>Cで標識した糖を細胞に取り込ませ、それらの細胞内物質中の分布を質量分析装置で計測することで、物質が変換される“流れ”を定量する<sup>13</sup>C代謝フラックス解析法の開発に取り組んできた。特に、非常に構造の似通った糖リン酸化化合物を完全分離する分析法を島津製作所と共同で開発し、それらの中に分布する<sup>13</sup>C標識を精密計測することで、がん細胞の増殖に必要な核酸前駆体を生合成する代謝の流れをとらえることに成功した。



## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

代謝を流れとしてとらえることで、疾患細胞に特異的な代謝の発見やそれらを正常化するような治療戦略の立案が期待できる。また、代謝はすべての生物に共通であることから、微生物や植物などの代謝計測に応用することも可能である。有用物質生産微生物の生産性診断や、植物の生育評価などにも本技術は有効であると期待される。



特許

論文

Sugar phosphate analysis with baseline separation and soft ionization by gas chromatography-negative chemical ionization-mass spectrometry improves flux estimation of bidirectional reactions in cancer cells *Metabolic Engineering* 51 (2019) 43-49

参考URL

<http://www-symbio.ist.osaka-u.ac.jp/>

キーワード ▶▶▶ 代謝、質量分析、<sup>13</sup>C代謝フラックス解析、がん

# 超音波を用いた蛋白質の凝集反応の研究と神経変性疾患診断装置の開発



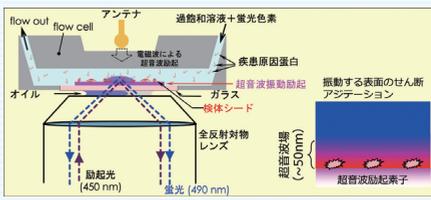
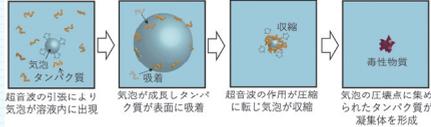
工学研究科 物理学系専攻  
教授 荻 博次

## ▶ 特徴・独自性

アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患においては、それぞれ原因となる蛋白質が特定されており、それらの凝集体が神経毒性を発することにより、発症することが知られています。こういった蛋白質の凝集反応には共通の特徴があります。単分子状態から安定な凝集核が生成される際の反応のエネルギーバリアが非常に高く、この生成に長時間を要するが、ひとたびこういった鑄型となる凝集核が生成されると、これを起点として凝集反応が急速に進行する、という点です。この鑄型の生成の制御こそが凝集反応の制御につながり、また、診断や創薬への応用を可能とします。私たちは、超音波による力学的刺激によりこの凝集反応を加速することに成功しました。超音波がもたらすいくつかの物理現象により、通常では生成の難しい凝集核の鑄型の高効率生成を可能としました。例えば、超音波が溶液中に作るマイクロバブルの表面に単分子を吸着させ、超音波によりバブルを圧壊させることにより、局所的な濃縮を起こし、高いエネルギーバリアを有する核生成反応を高効率に発生させることができます(右図上)。また、こういった局所濃縮現象が、溶液中に溶解している塩の析出と融解によっても引き起こされることを見出しました。さらに、顕微鏡観察の下、チップ上のわずか数十nmという領域に超音波刺激を与えながら、この凝集反応を促進させるシステムを独自に開発しました(右図下)。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

神経変性疾患に関わる蛋白質の凝集反応には未解明な部分が多く、これら独自の計測手法を用いることにより、凝集メカニズムの本質に迫ることができると期待されます。さらには、各疾患の原因となる蛋白質の凝集反応が加速あるいは制御される条件を見いだしたり、検体内の凝集核の存在やその凝集能力を迅速に評価することによる疾患発症リスクの評価を行ったりすることが可能となります。



### 特 評

### 論 文

K. Nakajima, T. Yamazaki, Y. Kimura, M. So, Y. Goto, and H. Ogi, "Time-Resolved Observation of Amyloid- $\beta$  Oligomer with Temporary Salt Crystals", *J. Phys. Chem. Lett.* 11, 6176-6184 (2020).  
 K. Nakajima, H. Ogi, K. Adachi, K. Noi, M. Hirao, H. Yagi, and Y. Goto: "Nucleus factory on cavitation bubble for amyloid  $\beta$  fibril", *Sci. Rep.* 6, 22015 (2016).  
 H. Ogi, M. Fukukushima, H. Hamada, K. Noi, M. Hirao, H. Yagi, and Y. Goto "Ultrafast propagation of  $\beta$ -amyloid fibrils in oligomeric cloud", *Sci. Rep.* 4, 6960 (2014).

### 参考URL

<http://www-qm.prec.eng.osaka-u.ac.jp>

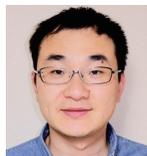
### キーワード

蛋白質凝集、超音波、顕微鏡

# 細胞間シグナル分子と細胞タイプ決定転写因子の相互制御による植物組織構築の制御

理学研究科 生物科学専攻

教授 柿本 辰男 助教 Pingping Qian

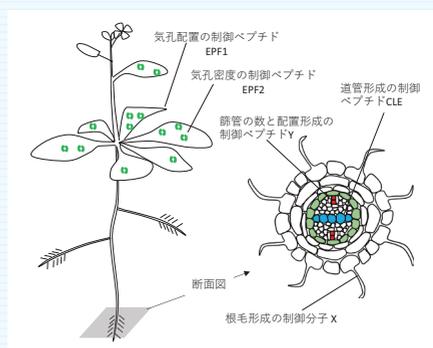


## ▶ 特徴・独自性

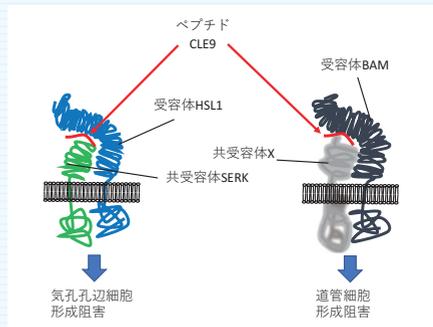
植物の体を構成する細胞は、正しい配置で適切な数が作られる必要がある。維管束系は、地中から取り込んだ水とミネラルを地上部へと運ぶ道管と、光合成産物を含む物質を必要とところに運ぶ篩部から成り立っている。私たちは、この篩部と道管を作る際の数と配置を制御する分泌ペプチドそれぞれを発見している（一部未発表）。根の表皮の一部の細胞は長い根毛と呼ばれる突起を伸ばして効率的に水を吸収し、気孔から水を蒸散させるが、根毛を作ることを指示するシグナル分子（未発表）や気孔の配置を制御するペプチドEPF1、気孔の数を制御するペプチドEPF2なども私たちが見出したものである。一方、各細胞種の運命はそれぞれ少数の転写因子が支配していることが多い。そのような鍵転写因子を見出し、細胞間シグナル分子との相互制御による組織のパターニング機構を明らかにしようとしている。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

私たちはその制御を担う細胞間コミュニケーション分子を探索し、多くの種類の分泌ペプチドが鍵となっていることを見出している。この研究を通じて、多くの種類の細胞が協調して植物の体を作り上げる仕組みの全体像を明らかにしようと考えている。野生の植物はその環境で繁栄するように進化してきたが、その特徴は人が作物に求めるものとは必ずしも一致しない。調節因子をコードする遺伝子の改変などによって作物の最適化にも利用できる可能性がある。



植物では、多くの種類のペプチド性シグナル分子によって様々な種類の細胞が正しく配置されることがわかってきた。この図の例は、私たちの研究対象。



ペプチド性シグナル分子は細胞膜貫通受容体で受容される。CLE9/10 ペプチドは、2種類の違った受容体で受容され、別の機能を発揮する。



特許

再表2010/125620, 特開2008-187958, 特開2007-306937, 特開2007-197355

論文

Qian P, Song W, Yokoo T, Minobe A, Wang G, Ishida T, Sawa S, Chai J, Kakimoto T. (2018) The CLE9/10 secretory peptide regulates stomatal and vascular development through distinct receptors. Nat Plants. 4:1071-1081. doi: 10.1038/s41477-018-0317-4

参考URL

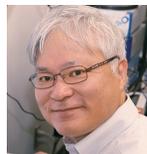
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20181217\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20181217_1)  
[http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio\\_web/lab\\_page/cell\\_physiol/sitepg/Kakimoto\\_Lab/yan\\_jiu\\_nei\\_rong.html](http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/cell_physiol/sitepg/Kakimoto_Lab/yan_jiu_nei_rong.html)

キーワード ▶ 植物、発生、シグナル分子

# 脳全体を高速・高精細に観察できる イメージング装置の開発

薬学研究科 神経薬理学

准教授 笠井 淳司 教授 橋本 均



## ▶ 特徴・独自性

脳は、多数（マウス脳は約1億個、ヒト脳では約1000億個）の細胞（神経細胞やグリア細胞と呼ばれる細胞）で構成され、領域や神経回路毎に異なる機能が担われています。笠井准教授らは近年、脳全体を細胞レベルで捉えるための高速・高精細全脳イメージング装置FAST(block-face serial microscopy tomography)を開発しました。このFASTを用いると、全脳から個々の細胞を識別して、その空間位置情報を取得でき、脳の三次元構造や疾患モデル動物における構造変化、神経細胞の活動状態を全ての脳領域から網羅的に検出することが可能になりました。また、精細性を維持したまま、高速化したことで、マーマセットのような非ヒト霊長類の脳を、マウス脳と同じ高精細さで撮影することが可能になりました。

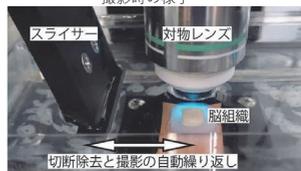
## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

本技術を駆使して、疾患モデル動物や非ヒト霊長類脳、死後脳などの脳構造・機能変化を明らかにすることで、ヒトと動物の脳のしくみの違いや、私たちの感情や思考を制御する仕組み、脳疾患の病態を理解することにつながると期待されます。また、治療薬による細胞レベルの活動変化を脳全体から捉えることにより薬効発現の神経メカニズムの解明につながることが期待されます。

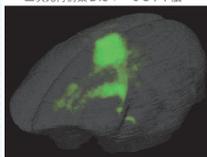
開発したイメージング装置



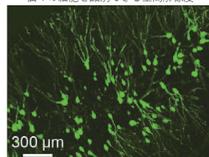
撮影時の様子



三次元再構築したマーマセット脳



個々の細胞を識別できる空間解像度



特 許

論 文

Whole-brain block-face serial microscopy tomography at subcellular resolution using FAST. NATURE PROTOCOLS, VOL 14, MAY 2019, 1509-1529  
High-Speed and Scalable Whole-Brain Imaging in Rodents and Primates. NEURON, VOL 94, JUN 2017, 1085-1100

参考URL

<http://molpharm.umin.jp/>

キーワード

脳、イメージング、精神疾患、創薬

## 糖タンパク質の精密合成と創薬への応用

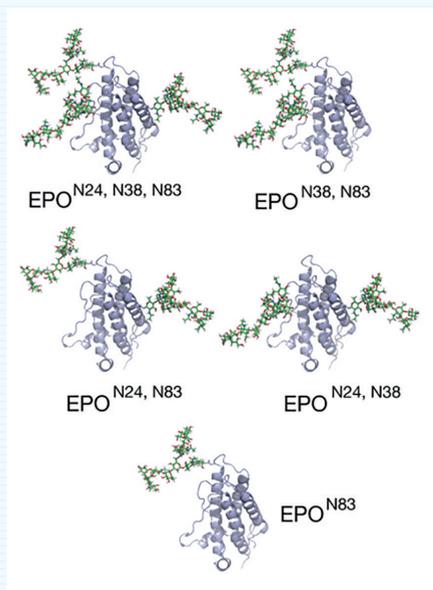
理学研究科 化学専攻

教授 梶原 康宏



## ▶ 特徴・独自性

ヒトの体内のタンパク質の多くは右のような糖鎖が結合した糖タンパク質である。糖鎖は、タンパク質の3次元構造、細胞内輸送、抗原性、血中安定性を制御している。そこで、この糖タンパク質を有機化学的手法を用いて合成し、その糖鎖機能を詳細に調べる研究を行っている。この方法では、糖鎖とペプチドがつながった糖ペプチドを合成し、それらを連結していくことで目的とする糖タンパク質のポリペプチド鎖を合成する。そして、タンパク質に特異的な3次元構造を形成させることで合成が完了する。我々は2008年に世界で初めてこのような分子が化学的に精密に作れることを示した。そして、それ以降、糖タンパク質の生理活性を評価し、糖鎖構造とタンパク質の機能発現の関係を調べている。この手法を使うことで動物細胞で作る糖タンパク質よりもはるかに高純度な糖タンパク質製剤の開発が可能となる。



## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

我々の技術、知見は、既に世界的にもユニークな糖鎖を基盤とする化学系会社（株 糖鎖工学研究所 京都）で活用されている。現在ヒト型糖鎖が数千プログラムスケールで調製できるため、多くの製薬会社でも利用され始めている。



特許 特願2018-226094

論文

Tatsuo Kiuchi, Masayuki Izumi, Yuki Mukogawa, Arisa Shimada, Ryo Okamoto, Akira Seko, Masafumi Sakono, Yoichi Takeda, Yukishige Ito, Yasuhiro Kajihara, Monitoring of glycoprotein quality control system with a series of chemically synthesized homogeneous native and misfolded glycoproteins. *J. Am. Chem. Soc.* 2018, 140, 17499-17507, DOI: 10.1021/jacs.8c08653.  
 M. Murakami, T. Kiuchi, M. Nishihara, K. Tezuka, R. Okamoto, M. Izumi Y. Kajihara, Chemical synthesis of erythropoietin glycoforms for insights into the relationship between glycosylation pattern and bioactivity. *Science Advances*. 2016, DOI: 10.1126/sciadv.1500678.  
 Maki, Yuta; Okamoto, Ryo; Izumi, Masayuki; Kajihara, Yasuhiro, Chemical Synthesis of an Erythropoietin Glycoform Having a Triantennary N-Glycan: Addition of Small Molecular Weight Trisaccharide Changed Significant Biological Activity of Glycoprotein. *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142, 20671-20679, DOI: 10.1021/jacs.0c08719

参考URL

<http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/kajihara/index.html>

キーワード▶ 糖鎖、糖タンパク質

# 電位センサー分子を基軸とする医学研究

医学系研究科 統合生理学

助教 河合 喬文 教授 岡村 康司



## ▶ 特徴・独自性

電位依存性チャンネルは、高血圧治療薬、不整脈治療薬、てんかん治療薬、鎮痛薬など創薬の重要なターゲットである。電位センサードメインの直下に細胞質領域をもつVoltage sensing phosphatase(VSP)はがん抑制遺伝子の酵素であるPTENと類似する酵素を有し膜電位の脱分極によりホスホイノシチドの脱リン酸化活性が変化する。その動作原理は国内外で研究されてきたが、生理的役割は不明であった。最近我々はVSPをノックアウトした精子は、同じ場所を旋回して前進しにくく受精能が低下し、VSPが膜電位シグナルが精子の運動を調節する仕組みの要であることを明らかにした(文献1、図1)。電位依存性プロトンチャンネルVSOP/Hv1は電位センサードメインが膜電位感知とプロトン選択的透過の両方を担うユニークな性質をもち、哺乳類ゲノム中でコードされる最小のカチオンチャンネルである。VSOP/Hv1は免疫系細胞に幅広く発現し、最近ノックアウトマウスで糖新生が亢進しており、肝臓でのKupffer細胞のVSOP/Hv1がROS産生の調節を介して糖新生を調節することを明らかにした(文献2)。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

VSPは酵素をもつ唯一の電位感受性たんぱく質であり、VSPの電位センサードメインはポータビリティーが高く、他の酵素とのキメラを創製することで新規のシグナル伝達を操作できる可能性がある。蛍光分子との融合により有効な膜電位レポーターが開発され

経ネットワークの解析などに使われてきたが更に戦略的に分子動作原理の知見を反映させることで、細胞内膜など従来は「見えなかった」膜電位シグナルの可視化、更には創薬スクリーニング系のための可視化技術に繋がる。また精子や免疫系細胞での役割を切り口に、生殖や代謝に関連した創薬研究が期待される。

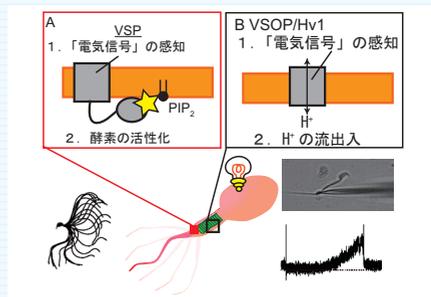


図1

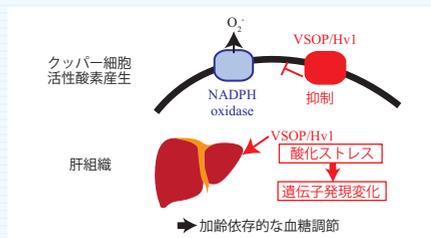


図2



特 許

論 文

1. Kawai T, Miyata H, Nakanishi H, Sakata S, Morioka S, Sasaki J, Watanabe M, Sakimura K, Fujimoto T, Sasaki T, Ikawa M, Okamura Y. (2019) Polarized PtdIns(4,5)P2 distribution mediated by a voltage-sensing phosphatase (VSP) regulates sperm motility. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 116(51), 26020-26028  
 2. Kawai T, Kayama K, Tatsumi S, Akter S, Miyawaki N, Okochi Y, Abe M, Sakimura K, Yamamoto H, Kihara S, Okamura Y (2020) Regulation of hepatic oxidative stress by voltage-gated proton channels (Hv1/VSOP) in Kupffer cells and its potential relationship with glucose metabolism. FASEB J. doi: 10.1096/fj.202001056RRR. in press

参考URL

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/phys2/okamura/research.html>

キーワード ▶ 膜電位、イオンチャンネル、受精、糖代謝

# Wntシグナルネットワークの異常にもとづく 発がん機構の解明と抗がん剤開発

医学系研究科 分子病態生化学

教授 菊池 章 助教 松本 真司

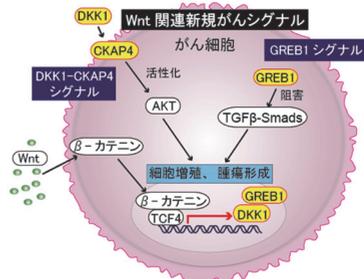


## ▶ 特徴・独自性

Wntシグナルは動物の発生に必須なシステムであり、出生後に異常があるとヒトではがんや骨疾患が生じる。2000年以降、Wntシグナル経路を構成する分子であるDvl,  $\beta$ -カテニン, Axin, TCF4等を標的として抗がん剤開発が行われてきたが、未だに成功例はない。そこで、私共は視点を変え、Wntシグナルが活性化する新規がんシグナル経路を同定し、その構成分子であるCKAP4とGREB1に着目して、抗がん剤開発を行っている。CKAP4はWntシグナルが発現誘導する分泌タンパク質Dickkopf1 (DKK1) (発がん因子として働く) の新規細胞膜受容体であり、ヒト化抗CKAP4抗体の開発を行っている。GREB1はWntシグナルが直接発現誘導するタンパク質である。GREB1はTGF $\beta$ シグナルを阻害することによりがん化を促進するので、GREB1の機能を阻害する人工核酸医薬品の開発を行っている。このように、CKAP4とGREB1は、私共が新規のWntシグナル関連分子として見出したものであり、本課題はそれらを創薬標的とすることが特徴であり、独自性が高い。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

がんが死因の第一位であることから、がん研究の推進が社会的に求められるが、がん研究の進展は、生命科学や生物学の発展にも大きく貢献する。CKAP4とGREB1を介するがんシグナルを研究することにより、新たな細胞分化や上皮形態形成機構等の理解に貢献することを目指している。



特許

特許第6316498号、US10,618,954 B2、特願2019-097051、その他特許複数出願済

論文

Matsumoto et al. GREB1 induced by Wnt signaling promotes development of hepatoblastoma by suppressing TGF $\beta$  signaling. Nat. Commun. 2019;10(1): 3882.  
Kimura et al. CKAP4, a DKK1 receptor, is a biomarker in exosomes derived from pancreatic cancer and a molecular target for therapy. Clin. Cancer Res., January 4 2019 doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-2124.

参考URL

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbioc/index.html>

キーワード

がん、抗がん剤、分子標的、Wntシグナル

# MRI画像から、悪性脳腫瘍の遺伝子プロファイルを予測する

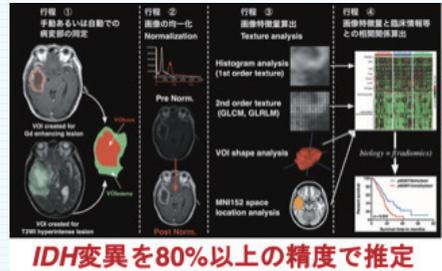
医学系研究科 脳神経外科

教授 貴島 晴彦 講師 木下 学



## ▶ 特徴・独自性

神経膠腫(グリオーマ)は脳に原発する腫瘍で、希少な腫瘍です。大部分が低悪性度のグレードIIから最悪性のグレードIVに分類されます。グレードIVでは発症からの平均余命は集学的治療を行なっても1年半程度と未だ極めて不良です。しかし最近では腫瘍切片を解析することではじめてわかる腫瘍の遺伝子プロファイルを基にした病型分類が確立されつつあります。この新しい分類によって、腫瘍の化学療法への感受性や、予後予測ができるようになってきました。我々は本邦でのグリオーマの遺伝子プロファイルを解析し、その特徴が欧米のものとは異なることを報告しました。現状では、遺伝子プロファイルを知るためには、外科手術による腫瘍切片を解析する必要があります。人工知能を用いて術前のMRIを読み取り、グリオーマの遺伝子プロファイルを高い精度で予測する技術の開発に成功しました(図1)。



**IDH変異を80%以上の精度で推定**

図1

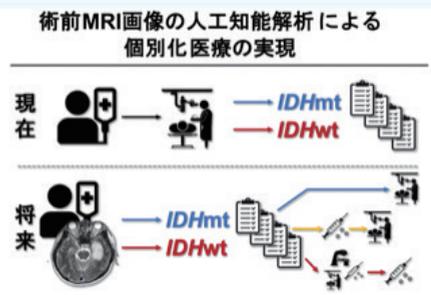


図2

将来は人工知能がMRIから脳腫瘍の遺伝子プロファイルを予測し、適切な治療が選択できる。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

神経膠腫の診断には外科手術による腫瘍の切除切片が必須でしたが、高齢者の腫瘍も増加しており、手術は必ずしも安全であるとは限りません。今回報告したように画像診断から様々な脳腫瘍の遺伝子診断が正確にできるようになれば、外科治療を含めた早期の集学的治療に大きく貢献するものと考えています(図2)。



特許

論文

Prediction of IDH and TERT promoter mutations in low-grade glioma from magnetic resonance images using a convolutional neural network. Scientific reports 9(1) 20311-. 2019  
 Distribution differences in prognostic copy number alteration profiles in IDH-wild-type glioblastoma cause survival discrepancies across cohorts. Acta neuropathologica communication 7(1) 99-9. 2019

参考URL

[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20190723\\_2](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20190723_2)  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200106\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200106_1)

キーワード

脳腫瘍、人工知能、遺伝子診断

# アディポネクチンを医療に役立てる

医学系研究科 肥満脂肪病態学寄附講座 医学系研究科 内分泌・代謝内科学  
寄附講座講師 **喜多 俊文** 教授 **下村 伊一郎**



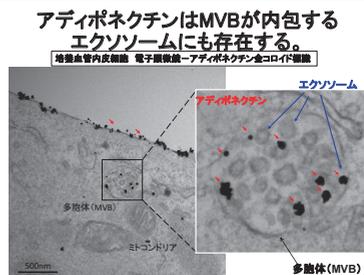
## ▶ 特徴・独自性

アディポネクチンは脂肪細胞が産生する血中に豊富に含まれる善玉タンパクで、約25年前、ヒトの脂肪組織から発見しました。以来、世界中で2万報を超える研究報告がなされています。私たちは最近、アディポネクチンが、細胞が出すエクソソームという小胞を増やすことを見いだしました。エクソソームは近年、“生命を守る伝達物質”として注目されています。エクソソームは中に細胞の老廃物を取り込んで細胞外へ排出したり、細胞・組織保護に関わる情報因子を他の細胞に伝達する働きを持っています。アディポネクチンはそのような“生命を守る伝達物質”エクソソームの産生を増やすことで、私たちの体を保護・丈夫にしていることがわかってきました。このような作用は他の分泌タンパクにはなく、とてもユニークなものです。幹細胞医療にも応用でき、これまでの幹細胞医療の治療効果を飛躍的に高める(図)こともわかってきました。

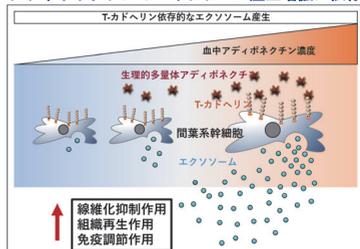
## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

私たちが目指すところは、このアディポネクチンというタンパクが働くメカニズムの向こう側です。一粒飲む(あるいは塗る)ことで、このメカニズムをもっと強く、また普段は働いていない組織や臓器で

も機能させることが出来たら、健康を維持することや、病気を治すことに利用できると考えています。



## 間葉系幹細胞 (MSC) 治療効果はアディポネクチンのエクソソーム産生増強に依存



Nakamura, Kita, et al. Mol Therapy 2020



### 特許

エクソソーム産生促進剤、特許第6618079号、幹細胞治療増強方法、特願2019-234288。

### 論文

Kita S, Shimomura I. J Biochem. 2020 Sep 26;mvaa1105. doi: 10.1093/jb/mvaa1105.  
Nakamura Y, et al. Mol Ther. 2020 Oct 7;28(10):2203-19. doi: 10.1016/j.yjthe.2020.06.026.  
Kita S, et al. Elife. 2019 Oct 24;8:e48675. doi: 10.7554/eLife.48675.  
Kita S, et al. J Clin Invest. 2019 Oct 1;129(10):4041-4049. doi: 10.1172/JCI129193.  
Tanaka Y, et al. Sci Rep. 2019 Jan 9;9(1):16. doi: 10.1038/s41598-018-37115-3.  
Obata Y, et al. JCI Insight. 2018 Apr 19;3(8):e99680. doi: 10.1172/jci.insight.99680.  
Fukuda S, et al. J Biol Chem. 2017 May 12;292(19):7840-49. doi: 10.1074/jbc.M117.780734.

### 参考URL

[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20180419\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20180419_1)  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20191004\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20191004_1)  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200711\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200711_1)  
<https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20180604.html>

キーワード ▶ アディポネクチン、エクソソーム、幹細胞医療

# GPIアンカー型タンパク質の生物学と医学

微生物病研究所 麩本難病説明寄附研究部門

寄附研究部門教授 **木下 タロウ** 寄附研究部門教授 **村上 良子**

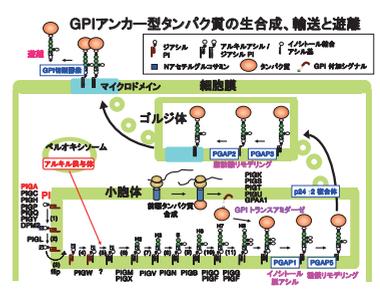
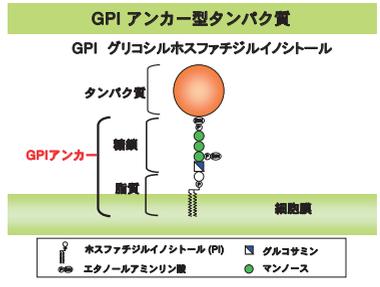


## ▶ 特徴・独自性

すべての真核生物の細胞表面にGPIアンカー型タンパク質という一群の膜タンパク質があり、ヒトでは様々な機能を持つ150種以上のタンパク質が含まれる。GPIアンカー型タンパク質の構造の特徴は、タンパク質本体が膜に挿入しているのではなく、C末端に結合したGPI(グリコシルホスファチジルイノシトールの英名を略してGPIと記す)と呼ばれる糖脂質の脂質部分で細胞膜に係留されていることである。この構造により、GPIアンカー型タンパク質は脂質マイクロドメインに局在しており、また糖脂質部分を切断する酵素の働きによって細胞表面から遊離するといった特有の性質がある。私たちは、GPIアンカー型タンパク質が細胞内で生合成され、細胞表面に輸送され、そして膜から遊離する過程に働く遺伝子群の多くを世界に先駆けて発見し、各遺伝子の働きを明らかにして過程全体を詳細に議論できるレベルまで解明しつつある。また、それら遺伝子の変異によって引き起こされる疾患群の分子病態を明らかにしてきた。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

ヒトだけでなく、広く脊椎動物、無脊椎動物、高等植物、真菌、原生動物においてGPIアンカー型タンパク質が関与する様々な生命現象のより深い理解とGPIアンカー型タンパク質に関連する様々な疾患のより良い制御法開発への展望が開ける。



特許  
論文

Kinoshita, T. 2020. Biosynthesis and biology of mammalian GPI-anchored proteins. *Open Biol.*, 10: 190290. (Review)  
Wang, Y., Y. Maeda, Y.-S. Liu, Y. Takada, A. Ninomiya, T. Hirata, M. Fujita, Y. Murakami, and T. Kinoshita. 2020. Cross-talks of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis with glycosphingolipid biosynthesis and ER-associated degradation. *Nat. Commun.*, 11:860.

参考URL <http://yabumoto.biken.osaka-u.ac.jp/>

キーワード ▶ 膜タンパク質、糖脂質、翻訳後修飾、遺伝子疾患、指定難病

研究分野以外の関心分野・テーマ AI, 材料

# ヨウ素反応剤を活用する 有機窒素化合物の合成

工学研究科 応用化学専攻

助教 清川 謙介



## ▶ 特徴・独自性

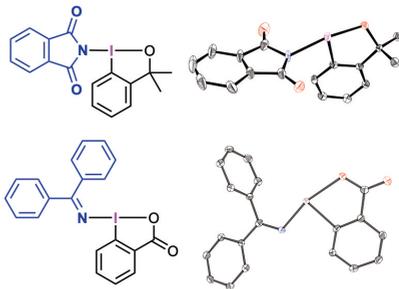
有機窒素化合物は天然物や医薬品などに広く見られ、合成化学や農薬学など幅広い分野で利用されている重要な化合物である。これまでに有機窒素化合物の合成法は活発に開発されているが、未だに希少金属反応剤を用いることに起因する環境負荷などが大きな課題となっている。

ヨウ素反応剤は毒性が低く、環境調和の観点からも注目されている。我々は、ヨウ素のユニークな反応性を活用した有機窒素化合物の合成法(アミノ化)の開発を推進している。その中で、新たなアミノ化を開拓するために、ヨウ素の「超原子価特性」に着目し、窒素官能基を有する独自の超原子価ヨウ素反応剤の開発に成功した。実際にこれらの反応剤を活用することで、医薬品合成の中間体としても有用な非天然型 $\alpha$ -アミノ酸誘導体をはじめとする種々の有機窒素化合物を金属反応剤を用いることなく、極めて簡便に合成することに成功した。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

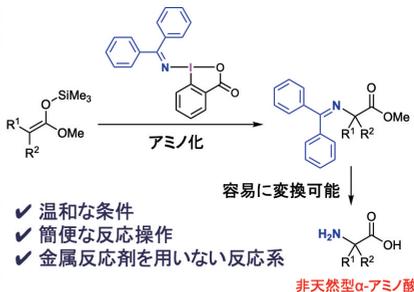
本技術は、様々な有機窒素化合物を遷移金属反応剤を用いることなく合成可能となる点において、医薬品合成分野の発展に大きく貢献できると考えている。なぜなら、極微量でも遷移金属が残存すれば、医薬品に及ぼす毒性ならびに物性に大きな支障をきたすためである。さらに、反応工程の削減に伴うエネルギーも減少し、環境・資源問題の解決、ひいては持続可能な社会の実現に貢献できると期待している。

### 独自に開発した超原子価ヨウ素反応剤



- ✓ 調製容易
- ✓ 大気中でも安定かつ取り扱い容易

### ヨウ素反応剤を活用したアミノ化の例



- ✓ 温和な条件
- ✓ 簡便な反応操作
- ✓ 金属反応剤を用いない反応系



特許

論文

Synthesis of Hypervalent Iodine(III) Reagents Containing a Transferable (Diarylmethylene)amino Group and Their Use in the Oxidative Amination of Silyl Ketene Acetals  
 Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 8907–8911. DOI:10.1002/anie.201904971  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/anie.201904971>

参考URL

<http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~minakata-lab/>

キーワード ▶ 有機合成化学、創薬、有機窒素化合物、ヨウ素、アミノ化



# X線、NMRと電子顕微鏡を併用した巨大タンパク質複合体の分子モデル構築と機能改変

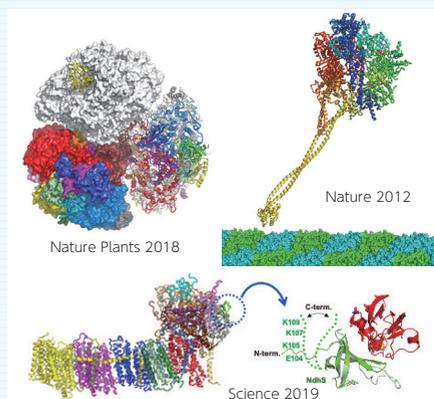
蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門

教授 栗栖 源嗣



## ▶ 特徴・独自性

機能分子であるタンパク質は、細胞内でネットワークを形成しながら機能を発揮しています。我々は、X線結晶学やクライオ電子顕微鏡を用いた単粒子構造解析の手法で複合体状態の動いているタンパク質を可視化し、その動作原理を理解しようと研究しています。研究室では、生体エネルギー変換反応に着目して、藻類の光合成エネルギー変換とダイニン分子モーターに着目しています。特に膜タンパク質と可溶性タンパク質との相互作用解析や、巨大分子の構造解析、金属酵素の精密解析を得意としていますが、我々が持つ解析技術は対象を選びません。人工モデル藻類のアミノ酸レベルでの機能最適化や、工業的に用いられている酵素タンパク質の改変の実績もあります。蛋白質研究所で運用しているSPRING-8の専用ビームラインや、超高磁場NMR装置(950MHz)、そして最新鋭のクライオ電子顕微鏡群を活用して、高難度構造解析を遂行することができます。



解析した構造の例

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

現在の創薬研究が標的タンパク質の構造情報を必要としているように、原子レベルの立体構造は基盤となる情報です。分子科学の原理を適用し理詰め分子設計により、機能改変や阻害剤のデザイン、試料の安定性向上などが可能となるでしょう。“見る科学”の力を最大限に活かすことを目指します。



管理運営している蛋白質構造データベース (<https://pdbj.org>)



### 特許

### 論文

J.M. Schuller, et al., Science, 363, 257-260 (2019)  
H.Kubota-Kawai, et al., Nature Plants, 4, 218-224 (2018)  
A. K. Hochmal, et al., Nature Commun., 7, 11847 (2016)  
T.Kon, et al., Nature, 484, 345-350 (2012)

### 参考URL

[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20181221\\_2](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20181221_2)  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20180403\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20180403_1)  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2016/20160614\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2016/20160614_1)  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2012/20120302\\_2](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2012/20120302_2)  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200310\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200310_1)  
<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/crystallography/LabHP/RESEARCH.html>

キーワード ▶ 構造生物学、X線結晶解析、クライオ電子顕微鏡、NMR、MicroED

# 超音波を用いたアミロイド凝集誘導 検出装置HANABIの開発と応用

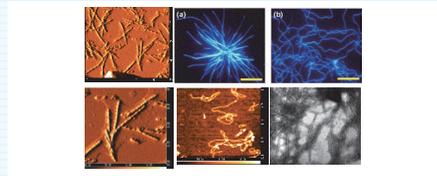


国際医工情報センター 蛋白質凝集制御デバイス寄附研究部門

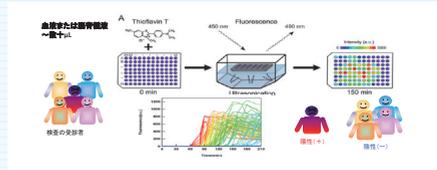
特任教授 後藤 祐児

## ▶ 特徴・独自性

現在、高齢化に伴う疾患の多くに蛋白質凝集の関与することが、明らかになっている。中でも、アミロイド線維は変性蛋白質が重合して形成する針状の沈着物であり、アルツハイマー病やパーキンソン病、透析アミロイドーシスをはじめとするさまざまなアミロイドーシスの原因となる。超音波の刺激によって蛋白質の過飽和を強制的に解消してアミロイド線維を迅速に形成する装置HANABI (HAndai Amyloid Burst Inducer)を研究開発した。HANABIを用いて、アミロイド線維の形成機構を研究すると共に、アミロイドシードの早期検出、アミロイド線維を作りやすくする生体環境の変化を短時間で検出することを目指している。



さまざまなアミロイド線維の画像



HANABIの原理 (図) と効果

- ・ 先制医療の確立：潜在的なアミロイド凝集能、発症リスクを評価することにより、早期診断に基づく先制医療を達成する。
- ・ 客観的なバイオマーカーの確立：アミロイド関連疾患の全く新たなバイオマーカーの発見を目指す

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

氷の形成や、溶質 (例えば塩や蛋白質) の結晶生成は、過飽和 (あるいは過冷却) が解消して起こる。過飽和は結晶の析出に必須の極めて一般的な自然現象である。本研究は、アミロイド線維の形成も、同様の原理によって起きることを明らかにすると共に、アミロイドーシスの予防や治療にも貢献する。さらに、過飽和は広く生命現象を支配する重要な原理であることを明らかにして、過飽和生命科学を開拓する。また、HANABIはさまざまな溶質の結晶析出の促進装置としても活用できる。



HANABI2000の概要図



**特許** 名称:アミロイドアッセイ装置およびアミロイドアッセイ方法、特許5841945号、出願番号2012-527633、出願日:2010年6月10日、登録日:2015年11月20日、発明者:後藤祐児他、特許権者:後藤祐児、エレクトロニクス、コロナ電気、名称:超音波発生部材、超音波照射装置および超音波変性観察装置、出願番号 JP 2017-127224、出願日:2017年6月29日、発明者:後藤祐児、荻博次、望月秀樹 他、特許権者:大阪大学、コロナ電気、国際出願日:2018年4月19日:ULTRASONIC GENERATION MEMBER, ULTRASOUND EMISSION DEVICE, AND ULTRASOUND DENATURATION OBSERVATION DEVICE 出願国:アメリカ、出願番号16/627086

**論文** Zhang, C., et al. Possible mechanisms of polyphosphate-induced amyloid fibril formation of  $\beta$ -microglobulin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 116 (26), 12833-12838 (2019)  
Kakuda, K., et al. Ultrasonication-based rapid amplification of  $\alpha$ -synuclein aggregates in cerebrospinal fluid. Scientific Reports 9(1), 6001 (2019)

**参考URL** <https://mei.osaka-u.ac.jp/>  
<https://supersaturation.sakura.ne.jp/>

**キーワード** ▶ 蛋白質凝集、アミロイドーシス、パーキンソン病、透析アミロイドーシス、過飽和、超音波

# 運動による抗うつ効果の機序解明と うつ病治療薬開発への応用

医学系研究科 神経細胞生物学

准教授 近藤 誠



## ▶ 特徴・独自性

うつ病はQOLの低下をもたらし、死亡リスクを高める。しかし現在、うつ病治療には選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) を主とする抗うつ薬が用いられているが、既存薬抵抗性の患者は多く、深刻な社会問題となっている。我々は新たな創薬シーズ探索のため、運動の抗うつ効果に着眼し、マウスを用いた解析により、運動による海馬神経新生増加や抗うつ効果にセロトニン3型 (5HT3) 受容体が必須であることを明らかにした。さらに、海馬歯状回において5HT3受容体発現細胞は神経栄養因子IGF1を産生しており、アゴニストで5HT3受容体を刺激するとIGF1の放出が促されて海馬神経新生が増加し、既存薬SSRIと異なる機序で抗うつ効果が得られることを見出した。さらに、5HT3受容体アゴニストはSSRIとの併用により相加的な抗うつ効果が得られることを示し、5HT3受容体を介する運動の抗うつ機序は、既存薬と異なる新たな治療メカニズムであることを明らかにした。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

うつ病に対する新たな治療薬が望まれている。我々は、5HT3受容体が運動の抗うつ機序に基づく新規創薬ターゲットとなることを明らかにした。今後は、本研究成果を基盤とし、既存薬と作用機序が異なる新たな治療薬開発を目指す。将来、多くのうつ病患者の治療、人々の心の健康に貢献できると期待される。



5HT3受容体を介する運動の抗うつ機序は、既存薬SSRIと異なる新たなうつ病治療メカニズム

特許 特許出願済

論文

Kondo M et al. The 5-HT3 receptor is essential for exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects. *Molecular Psychiatry*, 20: 1428-1437, 2015.  
Kondo M et al. A novel 5HT3 receptor-IGF1 mechanism distinct from SSRI-induced antidepressant effects. *Molecular Psychiatry*, 23: 833-842, 2018.

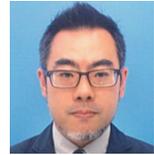
参考URL

<https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/feature/2018/trayhr>

キーワード ▶ 運動、抗うつ効果、うつ病治療薬、セロトニン受容体



# 難治性アレルギー疾患の病態解明と治療法の開発



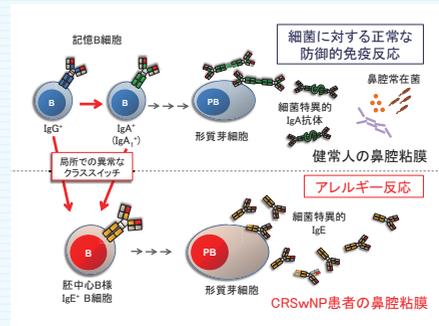
免疫学フロンティア研究センター 免疫機能統御

寄附研究部門准教授 榊原 修平

## ▶ 特徴・独自性

好酸球性副鼻腔炎 (CRSwNP) は、慢性的な好酸球浸潤による鼻ポリープ (鼻茸) 形成を特徴とするアレルギー疾患である。CRSwNPの原因となるアレルゲンは同定されておらず、その病態発症も不明である。我々は、アレルゲンを同定する目的で、鼻ポリープに存在するIgE産生細胞から、リコンビナントモノクローナル抗体を作製し、それらの抗原反応性を調べた。すると、得られたモノクローナル抗体の約20%が連鎖球菌やインフルエンザ桿菌などの鼻腔常在細菌を特異的に認識することが分かった。さらに、BCRレパトア解析などから鼻ポリープ局所でIgGおよびIgA1陽性メモリーB細胞がIgE産生細胞へ分化していることを突き止めた。これらのことから、CRSwNPでは、従来のメカニズムとは異なり、常在細菌に対する防御的免疫反応が、鼻腔粘膜局所においてアレルギー反応に転換されている、という新しいアレルギー発症の概念を提唱した。

おける病原性リンパ球の同定・性状解析を行い、その制御について明らかにしたい。



## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

今回の研究で、細菌がCRSwNPのアレルゲンであることが分かり、細菌を標的とすることで、新たな治療・予防法の開発が期待される。近年、研究ツールの発展に伴い、ヒト免疫細胞の抗原特異性とクローン分布、サブセット構成や活性化状態を網羅的に調べることが可能になってきた。今後は、それらの手法を駆使し、CRSwNPやその他のアレルギー疾患に



特 評

論 文

K Takeda et al., Allergic conversion of protective mucosal immunity against nasal bacteria in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.07.006>

参考URL

[http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/laboratory/hitoshi\\_kikutani/](http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/laboratory/hitoshi_kikutani/)

キーワード ▶▶ 好酸球性副鼻腔炎、アレルギー

研究分野以外の関心分野・テーマ 情報通信

# グリーンケミストリー志向型不斉反応の開発と 光学活性複素環化合物合成への応用

産業科学研究所 機能物質化学研究分野 産業科学研究所 産業科学AIセンター

教授 笹井 宏明

准教授 滝澤 忍



## ▶ 特徴・独自性

我々は、光学活性有機化合物の合成において、不安定な中間体の単離を必要とせず、精製時の溶媒・試薬類、並びに労働力や労働時間を軽減する省エネルギー不斉合成プロセスの開発研究を行っている。立体・化学選択性の優れた多機能触媒（バナジウム不斉触媒・酸塩基型不斉有機触媒等）を開発し適用することで、液晶や医薬業等の原料となる複雑な構造を有する光学活性有機材料を高原子効率にて合成することに成功している。我々の開発した多機能触媒の特徴である反応基質の多点活性化と高次配向制御機能により、既存触媒では制御が困難な不斉反応の促進が可能となっている。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

『機械学習を活用するデータ駆動型精密有機合成』と『有機電解不斉合成・フロー不斉合成』とを融合し、原子効率・エネルギー効率の高い骨格形成反応を基盤とするSDGs志向型不斉合成反応プロセスの開発研究を推進し、エネルギー大量消費・マンパワー依存型合成からの脱却と、データ駆動型有機合成の推進による生産性向上・省人化・働き方改革への貢献を目指す。

効率的な条件探索  
最少実験数 × 機械学習  
フロー反応装置  
micro mixer  
反応基質  
光学活性化合物  
機械学習(ML)と精密フロー合成の融合研究  
廃棄物ゼロ・化学反応時間30秒で有用な複素環式化合物を供給可能に!

不斉バナジウム触媒  
オキサヘリセン

不斉連続(ドミノ)反応による光学活性螺旋化合物オキサヘリセンの合成



特許

論文

Efficient Enantioselective Synthesis of Oxahelicenes Using Redox/Acid Cooperative Catalysts  
J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 11481-11484  
Phosphine-Catalyzed Dual Umpolung Domino Michael Reaction: Facile Synthesis of Hydroindole- and Hydrobenzofuran-2- Carboxylates  
ACS Catal. 2018, 8, 5228-5232  
Exploration of Flow Reaction Conditions Using Machine-learning for Enantioselective Organocatalyzed Rauhut-Currier and [3+2] Annulation Sequence  
Chem. Commun. 2020, 56, 1259-1262

参考URL

<https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/soc/socmain.html>

キーワード ▶ SDGs志向型不斉合成、多機能不斉触媒、機械学習

# 多能性細胞形成時の品質管理機構の研究

生命機能研究科 初期胚発生研究室

教授 佐々木 洋



## ▶ 特徴・独自性

ヒトやマウスなどの哺乳類の体は、着床前胚（後期胚盤胞）に存在するエピプラストという多能性細胞の組織から作られる。エピプラストは約10個の細胞しかなく、少数の細胞が体全体を作るため、全ての細胞が高い品質を持つことが重要と考えられる。我々は最近、エピプラストが前駆細胞（内部細胞塊）から作られる過程では、一時的に様々な分化状態（遺伝子発現レベル）の細胞が作られるが、細胞競合という細胞同士の相互作用により、分化が不完全で多能性遺伝子の発現が低い細胞を細胞死で排除する品質管理機構が働くことで、高品質な細胞のみからなるエピプラストが作られることを見出した。

本研究の特徴は、我々が見出した、胚が有する多能性細胞形成時の品質管理能力に注目し、その仕組みを明らかにする点にある。

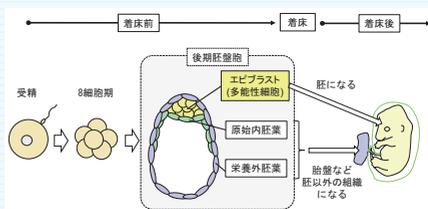


図1. 着床前マウス胚（後期胚盤胞）の形と組織

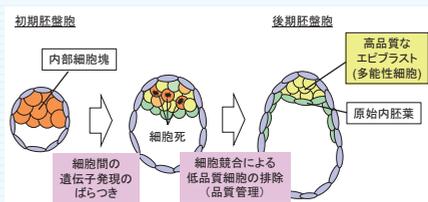


図2. 着床前胚が高品質な多能性細胞（エピプラスト）を作るしくみ

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

着床前胚に作られるエピプラストは、胚性幹細胞（ES細胞）の起源であり、ES細胞や誘導多能性幹細胞（iPS細胞）と同様の多能性を持つ。ES細胞やiPS細胞の品質にばらつきが生じやすく、その品質管理に多くの労力を割いている。胚が発生過程で使用している細胞競合による品質管理の仕組みを解明できれば、その仕組みを活性化させる薬剤の開発などを通して、ES/iPS細胞形成時に細胞自身に品質管理を行わせることで、高品質な細胞を簡便に選別することが可能になると考えられる。



特許

論文

Hashimoto M, Sasaki H. (2019) Epiblast Formation by TEAD-YAP-Dependent Expression of Pluripotency Factors and Competitive Elimination of Unspecified Cells. *Dev Cell* 50:139-154.e5. doi: 10.1016/j.devcel.2019.05.024.

参考URL

[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20190614\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20190614_1)  
<https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/sasaki/>

キーワード ▶▶▶ 着床前マウス胚、多能性細胞、細胞競合

研究分野以外の関心分野・テーマ ナノテクノロジー、材料

# 光による微生物の代謝フラックス制御法の開発

情報科学研究科 代謝情報工学講座

教授 清水 浩 准教授 戸谷 吉博

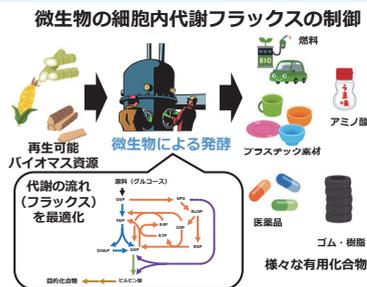


## ▶ 特徴・独自性

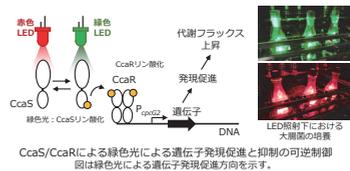
私達の研究室では、微生物の代謝反応を利用して有用物質生産を行う代謝工学を研究している。目的の物質生産のために代謝経路の遺伝子発現を人為的に制御することで増殖や生産活性を最適化してきた。従来、大腸菌では遺伝子発現制御にイソプロピル-β-チオガラクトピラノシド (IPTG) などの薬剤による調節が行われてきたが、培地中に一旦薬剤を入れてしまうと除くことは難しい。本研究では光合成生物 *Synechocystis* が光にตอบสนองして発現制御を行う仕組みを利用して、光で可逆的に代謝を制御できる大腸菌を構築した。*Synechocystis* の CcaS/ CcaR システムは、センサの CcaS が緑色光を受けて応答し、CcaR が *cpcG2* のプロモータ領域に結合して転写を促進する。一方、赤色光を吸収すると転写は抑制される。私たちは、大腸菌に最適化されたシステムを利用し、糖を分解する経路 (解糖系) や乳酸、ピルビン酸などに繋がる経路の代謝フラックスを光で制御することに成功した。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

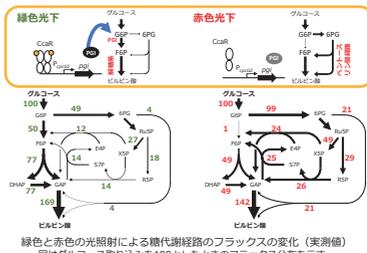
石油資源枯渇や二酸化炭素問題の解決の方法として微生物を用いた化成品や燃料などの生産が目目されている。糖を分解する炭素代謝経路は様々な有用化成品の前駆体合成経路であり、光による代謝フラックス制御は多くの有用物質生産への道を拓くものと考えている。



## 光に可逆的に応答する発現制御システム



## 糖を分解する代謝経路のフラックス制御



特許

論文

Sebastian Tommi Tandar, Sachie Senoo, Yoshihiro Toya, and Hiroshi Shimizu, Optogenetic switch for controlling the central metabolic flux of *Escherichia coli*, *Metabolic Engineering*, 55, 68-75 (2019)  
Sachie Senoo, Sebastian Tommi Tandar, Sayaka Kitamura, Yoshihiro Toya, and Hiroshi Shimizu, Light-inducible flux control of triosephosphate isomerase on glycolysis in *Escherichia coli*, *Biotechnology and Bioengineering*, 116, 3292-3300 (2019)

参考URL

<http://www.shimizu.ist.osaka-u.ac.jp/hp/index.html>

キーワード ▶ オプトジェネティクス、代謝フラックス、可逆制御

# 難治性がん治療に向けた核酸医薬の開発

薬学研究科 生物有機化学分野

特任准教授 下條 正仁 教授 小比賀 聡



## ▶ 特徴・独自性

難治性がんに分類される小細胞肺がん発症に関与するタンパク質SRRM4 (Serine/Arginine repetitive matrix protein 4) を標的としたアンチセンス核酸を利用し、がん細胞死を特異的に誘導する分子標的治療薬を開発中である。核酸医薬は従来の医薬品とは異なり、疾患関連遺伝子発現を特異的に抑制し、導入する核酸等を最適化することで治療効果が高く、副作用が少ない治療薬として注目されている。現在、独自に開発した架橋型人工修飾核酸をアンチセンス核酸に導入し、安全性を重視した実用化可能な核酸医薬として最適化を進めている。さらに、SRRM4発現に関与する血液中の疾患特異的miRNA (miR-4516) を発見し、コンパニオン診断薬として利用する個別化医療実現へ向けた研究を進めている。

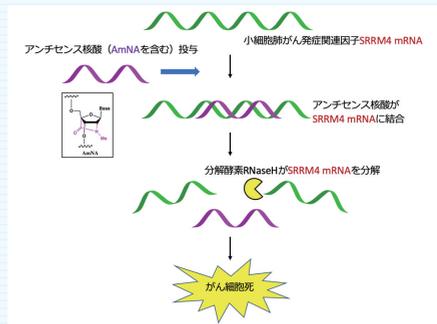


図1 アンチセンス核酸の作用機序

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

疾患特異的アンチセンス核酸治療薬と患者を層別化する血液中miRNAを解析する低侵襲性コンパニオン診断薬を組み合わせた個別化医療が実現できると考える。阪大発ベンチャーであるルクサナバイオテック株式会社とともに治療効果と安全性の高い核酸医薬開発を進め、小細胞肺がん及び類似した治療抵抗性前立腺がん・乳がんを対象に難治性がん治療の実現へ向けた医薬開発を目指している。

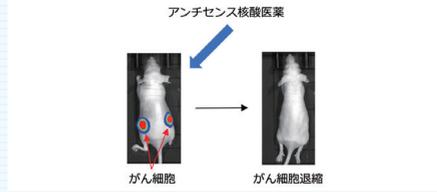


図2 マウスにおけるアンチセンス核酸の抗腫瘍効果

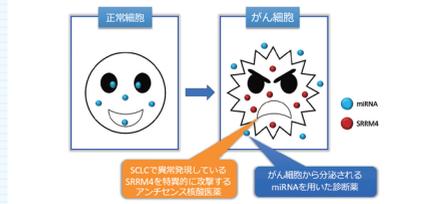


図3 個別化医療の概略



**特許** 「小細胞肺癌の診断薬及び治療薬」特許第6467580号 (2019/01/25) その他特許出願済

**論文** A gapmer antisense oligonucleotide targeting SRRM4 is a novel therapeutic medicine for lung cancer Scientific Reports, (2019) 9:7618 ; <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43100-1>

**参考URL** <http://www.phs.osaka-u.ac.jp/homepage/b007/>

**キーワード** ▶ 難治性がん、アンチセンス核酸、核酸医薬、個別化医療

# 4D-CTA・4D-MRA医療画像に基づく壁微小運動の数理解析とAI技術の融合 ～先制医療のための数理データ科学統合シミュレーション～

情報科学研究科 応用解析学講座

教授 杉山 由恵



## ▶ 特徴・独自性

### 【応用数学/医数連携研究】

医学や医療工学、物理学、数値解析学、人工知能などの諸分野の研究者らと連携し、医療機器開発とその社会実装を目指しています。このために、実現象を定性的・定量的に記述する数理モデルの構築と、生体性状パラメータ予測を行っています。

### 【脳動脈瘤の肥厚・菲薄部位予測研究】

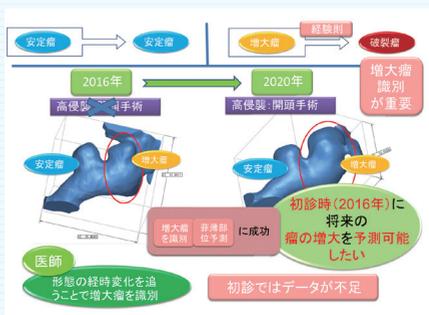
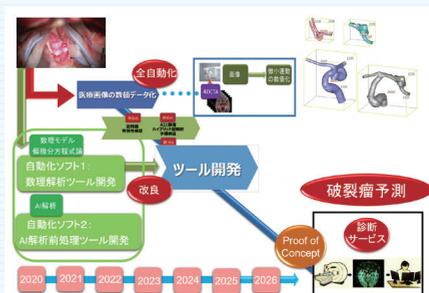
数理解析は支配法則を有する現象に効力を発揮します。一見、単純に見える数式が重要な物理量の算出を可能にします。例えば、医学研究者がこれまで考えもよらなかった手法で、生体壁性状予測を可能にするなど、社会実装に繋がる新しい指標を創出することが出来ます。

実例としては、脳血管疾患であるくも膜下出血があります。治療手法は外科的手術に限られているため、医療介入により患者は後遺症状の不安を免れられません。当講座では、外科的手術を施すこと無しに数理解析によって造影X線CTを用いた画像のみから、脳動脈瘤の菲薄部位及び脆弱部位の予測を行っています。

## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

現在は、開発した技術のPOCを目指して研究を続けています。我々の技術が普及することによって、過度な医療介入を抑制し、不要な開頭手術症例が無くなる時代がくるかもしれません。汎用性のある同

手法は、全身の血管壁性状への応用が可能であることから、高齢者に患者数の多い心臓疾患への研究展開を既に開始しています。更に、多様な疾患原因となる動脈硬化など生活習慣病への適用可能性を探索しています。



### 特許

出願番号:PCT/JP2020/006394 発明者:杉山由恵 発明の名称:血管壁厚み推定方法、血管壁厚み推定装置及び血管壁厚み推定システム 出願人:国立大学法人大阪大学 《PCT国際出願》出願日:2020年2月19日  
出願番号:特願2020-102028 発明者:杉山由恵 発明の名称:血管壁厚み推定方法、血管壁厚み推定装置及び血管壁厚み推定システム 出願人:国立大学法人大阪大学 《国内出願》出願日:2020年6月12日 《PCT国際出願》出願日:2021年5月予定

### 論文

Kozono H, Miura M, Sugiyama Y. Time global existence and finite time blow-up criterion for solutions to the Keller-Segel system coupled with the Navier-Stokes fluid. Journal of Differential Equations, 2019 Oct;267(9):5410-5492.doi.org/10.1016/j.jde.2019.05.035

### 参考URL

[http://math.ist.osaka-u.ac.jp/course/course\\_sugiyamayoshi/](http://math.ist.osaka-u.ac.jp/course/course_sugiyamayoshi/)

### キーワード

数理解析とAI解析との融合・脳動脈瘤・菲薄部位予測・壁運動解析

# 新規ゲノム編集技術を用いた難治性遺伝病に対する根治療法の開発

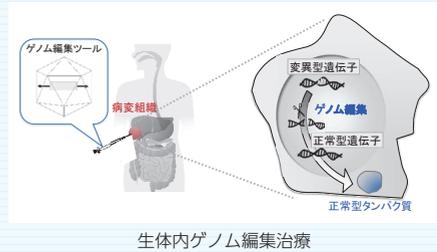
高等共創研究院/基礎工学研究科 物質創成専攻

教授 鈴木 啓一郎



## 特徴・独自性

突然変異が原因となり次世代に引き継がれる遺伝子疾患は10,000種以上存在すると推測されているが、現状での有効な治療法は少なく、対症療法のみである。当研究室では難治性遺伝病に対する根治療法の基盤技術開発を目指し、ゲノム中の標的遺伝子のみを特異的に狙い自由に書き換える「ゲノム編集技術」を独自改良することで、既存の方法では困難であった神経や筋肉などの生体内非分裂細胞でも遺伝子改変可能となる「HITI法」及び「SATI法」を開発した。当該技術を用いることで、遺伝性疾患である網膜色素変性症モデルラットの視覚機能障害の治療効果や、優性突然変異を有する早老症モデルマウスで見られる早期老化現象の緩和及び短縮した寿命の延長効果が得られた。つまり生体内の病変組織で直接病因変異を修復し疾病の原因を根本から取り除くことができる革新的な「ゲノム編集治療法」の開発に成功した。

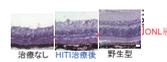


生体内ゲノム編集治療

### A 網膜下でのゲノム編集



### B 網膜層構造の回復



網膜色素変性症モデルラット

治療なし HITI治療後 野生型

Homology-independent targeted integration (HITI法)

Nature 2016, 540, 144-149.

従来法では困難である神経など非分裂細胞での自由な遺伝子改変技術の開発。  
網膜疾患モデル動物の網膜で病因変異を修復する新規治療法の開発に成功。

### C 全身性ゲノム編集

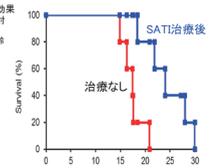


### D 100日後のマウス体長



野生型 早老症モデルマウス

### E 早老症モデルマウスの寿命



intracellular linearized single homology Avm donor mediated intron-targeting integration (SATI法)  
Cell Res 2019, 29, 804-819.

・優性突然変異など様々な変異を修復可能。  
・早老症モデルマウスで全身性の変異修復治療に成功。

新規ゲノム編集治療法の開発

## 研究の先に見据えるビジョン

本技術を基盤として安全且つ高性能な技術に改良することで、網膜色素変性症・筋萎縮性側索硬化症・脊髄性筋萎縮症・家族性パーキンソン病・ハンチントン病・筋ジストロフィーなど、生体内の様々な組織や臓器に症状を示す数多くの難治性遺伝病の根治を目的とした唯一無二の治療法を提供できると考えている。



特許 PCT/US2019/052266, PCT/US2017/042151

論文 Suzuki, K., Tsunekawa, Y., Hernandez-Benitez, R., et al. In vivo genome editing via CRISPR-Cas9 mediated homology-independent targeted integration. Nature, 540, 144-149, (2016).  
Suzuki, K., Yamamoto, M., Hernandez-Benitez, R., et al. Precise in vivo genome editing via single homology arm donor mediated intron-targeting gene integration for genetic disease correction. Cell Res 29, 804-819, (2019).

参考URL [https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20190826\\_2](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20190826_2)  
[https://www.riken.jp/press/2016/20161117\\_1/](https://www.riken.jp/press/2016/20161117_1/)

キーワード▶▶▶ 難治性遺伝病、ゲノム編集、HITI、SATI

研究分野以外の関心分野・テーマ AI、材料、エネルギー、食糧

# エピジェネティクスの化学的制御に基づいた難治性疾患治療薬の創製

産業科学研究所 複合分子化学研究分野

教授 鈴木 孝禎



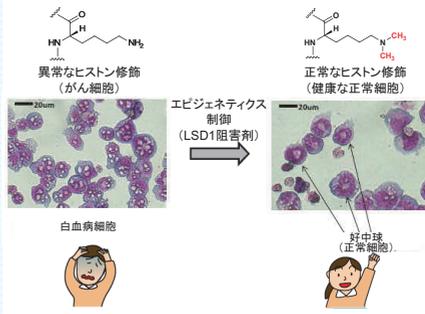
## ▶ 特徴・独自性

DNAの塩基配列の変化に依存しないで遺伝子の発現を制御する機構は、「エピジェネティクス」と呼ばれている。エピジェネティクスの異常は、がんや中枢神経系疾患などの疾病を引き起こす。「エピジェネティクスの異常状態を正常状態に戻すことにより、病気の細胞は健康な正常細胞に変わり、疾患が治癒される」という仮説を基に、エピジェネティクス制御化合物の創製研究を行ってきた。具体的には、エピジェネティクスの異常を引き起こす標的タンパク質自身に阻害剤を合成させる、独自の「標的誘導型合成」により、エピジェネティクス制御化合物の創製研究を世界に先駆けて行ってきた。創出したピジェネティクス制御化合物が病気の細胞を健康な正常細胞に変える機能を有することを見出し、抗がん剤、抗認知症薬、抗うつ薬などの治療薬として応用可能であることを示してきた。

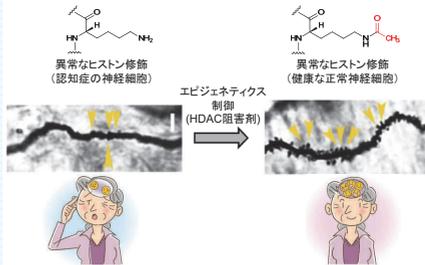
## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

日本は、世界屈指の長寿命国である(男性の平均寿命 80.21歳、女性の平均寿命 86.61歳 (2018年))。一方、自立した生活が送れる「健康寿命」と平均寿命には、約10年の開きがあり、寝たきり期間が長いことが問題となっている(男性の健康寿命 71.19歳、女性の平均寿命 74.21歳 (2018年))。本研究を医療に応用することにより、健康なまま寿命を全うする時代の到来を期待している。

### エピジェネティクス制御による治療の可能性 (1)



### エピジェネティクス制御による治療の可能性 (2)



**特 許** 特許第6238908号「リシン構造を有するLSD1選択的阻害薬」

**論 文** Ogasawara, D. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 8620-8624.  
Sugino, N. et al. *Leukemia* 2017, 31, 2303-2314.  
Miyake, Y. et al. *ACS Catal.* 2020, 10, 5383-5392.

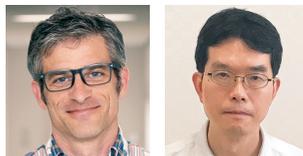
**参考URL** <https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/cmc/research/>

キーワード ▶ エピジェネティクス、阻害剤、創薬

# 多重配列アラインメント計算手法の開発およびタンパク質立体構造情報の利用

微生物病研究所 ゲノム情報解析分野

教授 Daron M. Standley 准教授 加藤 和貴



## ▶ 特徴・独自性

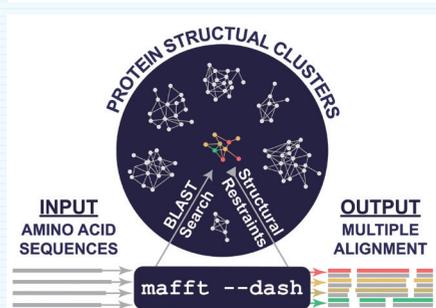
DNA塩基配列決定技術の進歩により、利用可能な配列情報の量は増加し続けている。配列アラインメントは配列解析の基盤的技術であり、加藤准教授は多重配列アラインメントプログラムMAFFTを2002年頃から継続的に開発している。MAFFTプログラムは、生物多様性に関する解析や医学的応用などいろいろな目的のために使われてきた。例えば、海底の熱水噴出口から発見された古細菌のグループの系統解析 (Zaremba-Niedzwiedzka et al. 2017, Imachi et al 2020)、新型コロナウイルスがヒトに感染する前の宿主の特定 (Zhou et al 2020, Xiao et al 2020) などである。その他多くの研究に利用された結果、MAFFTプログラムの最新版を記述した論文 (Katoh et al 2019) はWeb of ScienceにおいてHot Paper (被引用回数上位0.1%) にランクされた。また、Standley教授と協力して、タンパク質立体構造を考慮した多重アラインメント計算サービスMAFFT-DASHを開始した (Rozewicki et al 2019)。

ため、十数年を経て現実の問題への対応に直接貢献できた。このことは、基礎研究がどのように役立つか簡単には見えないことを示している。現在はMAFFTプログラムの継続的开发とユーザ支援を優先的に行っているが、並行して、後年何かの役に立つかもしれない脊椎動物DNAポリメラーゼの分子進化に関する研究も進めている。



## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

MAFFTプログラムが新型コロナウイルスの起源を探るために活用されたことは、当初の想定を超えていた。すなわち、本来の目的はアミノ酸配列の系統解析でありウイルスゲノムを対象としていなかったが、Katoh et al (2002) で提案したアルゴリズムが潜在的に長い塩基配列の処理に効果的であった



### 特 許

### 論 文

Katoh K, Rozewicki J, Yamada K (2019) Briefings in Bioinformatics 20:1160-1166  
Rozewicki J, Li S, Amada KM, Standley DM, Katoh K (2019) Nucleic Acids Res 47:W5-W10

### 参考URL

<https://mafft.cbrc.jp/alignment/server/>  
<https://sysimm.org/dash/>

キーワード ▶ バイオインフォマティクス、配列解析、構造解析、アラインメント

研究分野以外の関心分野・テーマ 進化、情報通信、AI

# 極薄膜・超軽量の生体計測システムの研究開発と医療機器への展開

産業科学研究所 先進電子デバイス研究分野

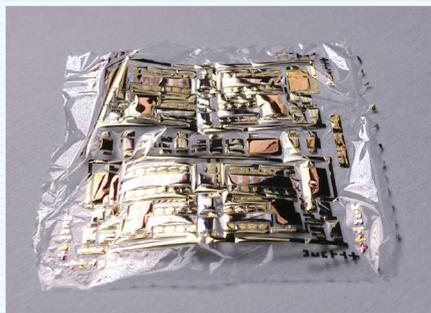
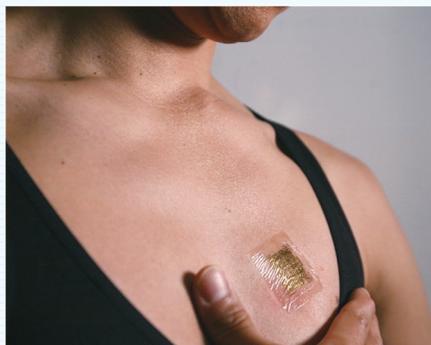
教授 関谷 毅 特任准教授 植村 隆文

助教 荒木 徹平



## ▶ 特徴・独自性

ナノサイズの機能性分子材料を柔らかい基材上に高度かつ精緻に構造制御する独自のナノプロセス技術により、極薄・超軽量のフレキシブルエレクトロニクスを実現してきました。この技術を活用することで、細胞活動に伴う生体電位（脳波、筋電、心電など）を低ノイズ・高増幅率で計測できる世界初の超薄膜フレキシブルセンサシステムの開発に成功いたしました。装着感・違和感なく皮膚に貼り付けることができることから、自然な日常生活の中で、脳波を含む様々な生体活動電位をワイヤレスで計測することができます。



## ▶ 研究の先に見据えるビジョン

デジタル技術を活用した新しい常態が日常生活へ急速に進展する中で、ヘルスケア・医療・介護においても新しい取り組みが加速しています。例えば、自宅にしながら、高度なヘルスケアデバイスにより日常の健康情報（Personal Health Record：PHR）を取得するなど、次世代のヘルスケア・医療には高度でありながら、手軽な生体計測センサが欠かせません。私共の研究開発は、生体情報を正確に可視化する“生体デジタルトランスフォーメーション（DX）”の端緒となり、次代に求められる遠隔医療・ヘルスケアに貢献してまいります。



**特 許** 特許第6629887号:生体信号計測装置

**論 文** An ultraflexible organic differential amplifier for recording electrocardiogram

Nature Electronics 2, 351-360 (2019).

Wireless Monitoring Using a Stretchable and Transparent Sensor Sheet Containing Metal Nanowires

Advanced Materials, 32, 1902684 (2020).

**参考URL** <https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/aed/>  
<https://www.sekitani-lab.com/>

**キーワード** ▶ フレキシブルエレクトロニクス、生体デジタルトランスフォーメーション(DX)、デジタル医療・ヘルスケア