



多重らせん高分子の コンホメーション変化の動力学

理学研究科 高分子科学専攻

教授 寺尾 憲

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

研究の概要

塩水溶液中で剛直な二重らせん構造を持つザンサンという多糖は、その剛直さゆえに少量で安定した粘性を水溶液に付与することができるため、増粘剤として食品に広く用いられている。このザンサン-塩化ナトリウム水溶液について、急激な温度変化に伴う二重らせん構造の融解および再形成過程を小角X線散乱 (SAXS)、円二色性 (CD) 測定によって調べた。温度上昇に伴い、CD で観測される側鎖の構造変化が迅速であるのに対し、SAXS より観測される主鎖の融解はゆっくりであることがわかった。これに対し、温度低下に伴う構造変化では、主鎖の二重らせん構造形成が先行し、側鎖の構造形成には1日以上時間を要することも明らかになった。

研究の意義と将来展望

多重らせん構造の融解や再形成には、おもに CD などの分光法を用いて調べられることが一般的であるが、高分子自体の形の変化をより直接的にとらえる SAXS 法を併用することにより、中間体の存在が明らかになった。多重らせん高分子はその再形成の際に、1本鎖からなるヘアピン構造や多数鎖からなる多岐構造など特殊な構造を形成することが知られており、それらは異なる機能性をもつことが期待される。中間体構造を含め分子形態変化の動力学を明らかにすることは、得られる再形成多重らせん鎖の構造を調節し、機能性を付与するうえで有用な知見を与える。

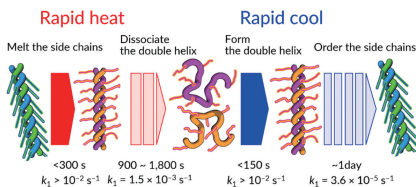


図1. 急加熱、急冷に伴うザンサン分子のコンホメーション変化の模式図とその時定数

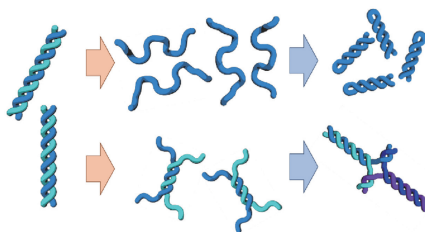


図2. 温度変化によって生じるザンサンのコンホメーション

特 許

論 文

Tomofuji, Yu; Matsuo, Koichi; Terao, Ken. Kinetics of denaturation and renaturation processes of double-stranded helical polysaccharide, xanthan in aqueous sodium chloride. Carbohydr. Polym., 275, 118681. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118681

参考URL

<https://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/terao/>

キーワード

多重らせん高分子、多糖、分子形態、食品添加物



COVID-19感染者における抗体産生およびB細胞エピトープ解析

医学系研究科 健康発達医学

寄附講座教授 中神 啓徳

<https://researchmap.jp/hironorinakagami>



ライフサイエンス

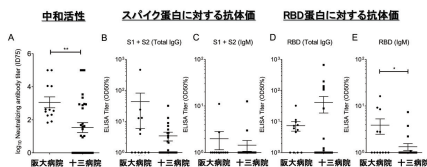
研究の概要

本研究の目的は、コロナウイルス感染症2019 (COVID-19) 患者のB細胞エピトープおよび抗体産生の解析を通じて、SARS-CoV-2に対する液性免疫を理解することである。我々は2020年の第1波で医療現場が混乱している中で、43人のCOVID-19患者から血清を入手した。多くの検体はSARS-CoV-2に対する中和活性を示し、SARS-CoV-2のスパイク糖蛋白 (S蛋白) あるいは受容体結合ドメイン (RBD) に対する抗体産生が認められたが、個人差がかなり大きかった。また、COVID-19患者の中和抗体価とIgG抗体価の相関性も認められた。

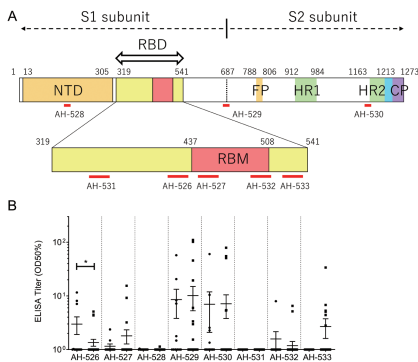
研究の意義と将来展望

COVID-19に対する免疫反応を理解するためには、ウイルス特異的CD4+およびCD8+ T細胞の解析が必要である。特に液性免疫の観点では、Sタンパク質に対するCD4+ T細胞応答は抗SARS-CoV-2 IgGおよびIgA抗体価の大きさと相関することが報告されており、Sタンパク質の受容体結合ドメイン (RBD) に対する抗体価は、スパイク特異的CD4+ T細胞応答の増加とよく相関することも知られていた。そこで、大阪大学医学部附属病院集中治療室 (n=12) および大阪市立十三病院入院中 (n=31) の回復期患者の血清を入手し、S蛋白に対する抗体産生および中和能を測定したところ、SARS-CoV-2のS蛋白あるいはRBDに対する抗体

産生の個人差が大きいことが明らかとなった。また、B細胞エピトープの解析では患者血清中にS蛋白のRBDだけでなくN末端ドメインにも多くの抗体産生が観察された。



COVID19感染患者の抗体価・中和活性
(大阪大学医学部附属病院 12名・
十三市民病院 31名)



B cell エピトープ解析

ウイルスとスパイク蛋白が結合するRBD領域には強く結合するlinear B cell エピトープ (連続するアミノ酸配列に対する抗体) は認めなかった。

一方、S2蛋白領域に強く結合するlinear B cell エピトープ (連続するアミノ酸配列に対する抗体) を認めた。

特 許	
論 文	
参考URL	
キーワード	

Yoshida, Shota; Ono, Chikako; Nakagami, Hironori et al. SARS-CoV-2-induced humoral immunity through B cell epitope analysis in COVID-19 infected individuals. Sci Rep. 2021, 11(1), p.5934. doi: 10.1038/s41598-021-85202-9

新型コロナウイルス、抗体、エピトープ



骨髄における造血幹細胞と造血、骨代謝の司令塔細胞 (CAR 細胞) に関する研究

生命機能研究科／医学系研究科／免疫学フロンティア研究センター

栄誉教授 長澤 丘司

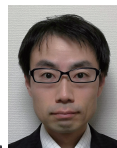


<https://researchmap.jp/read0094728>

准教授 尾松 芳樹



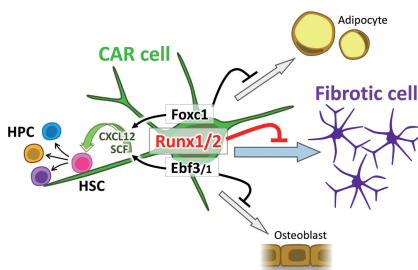
<https://researchmap.jp/yskomt>



ライフサイエンス

研究の概要

ほぼ全ての血液細胞の起源となる造血幹細胞は、骨髄でニッチと呼ばれる微小環境によって維持されています。私たちは、骨髄特有の間葉系幹細胞である CAR 細胞が、造血幹細胞の維持に必須のサイトカイン (CXCL12、SCF)、造血幹細胞ニッチの形成と維持に必須の転写因子 (Foxc1、Ebf1、Ebf3) を特異的に発現することを見出し、最近、転写因子 Runx1 と Runx2 が CAR 細胞の線維化を抑制し、造血幹細胞ニッチを維持していることを明らかにしました。



研究の意義と将来展望

CAR 細胞は、造血幹細胞や造血の維持に必須である他、形質細胞などの免疫記憶細胞、白血病幹細胞の維持や骨転移した癌細胞の維持にも関与する可能性がある重要な細胞です。したがって、その機能の制御分子は、白血病やがんの治療、ワクチンの有効性の亢進など、様々な医療における薬剤標的となる可能性があります。

特許

論文

Omatsu, Yoshiki; Aiba, Shota; Nagasawa, Takashi et al. Runx1 and Runx2 inhibit fibrotic conversion of cellular niches for hematopoietic stem cells. Nat Commun. 2022; 13(1), p2654, doi: 10.1038/s41467-022-30266-y
Seike, Masanari; Omatsu, Yoshiki; Nagasawa, Takashi et al. Stem cell niche-specific Ebf3 maintains the bone marrow cavity. Genes Dev. 2018, 32(5-6), p359-372, doi: 10.1101/gad.311068.117
Omatsu, Yoshiki; Seike, Masanari; Nagasawa, Takashi et al. Foxc1 is a critical regulator of haematopoietic stem/progenitor cell niche formation. Nature 2014, 508, p536-540, doi: 10.1038/nature13071
Omatsu, Yoshiki; Sugiyama, Tatsuki; Nagasawa, Takashi et al. The essential functions of adipogenic progenitors as the hematopoietic stem and progenitor cell niche. Immunity 2010, 33, p387-399, doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.017
Sugiyama, Tatsuki; Kohara, Hiroshi; Nagasawa, Takashi et al. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. Immunity 2006, 25, p977-988, doi: 10.1016/j.immuni.2006.10.016

参考URL

キーワード

造血幹細胞、ニッチ、骨髄



フリッパーゼとスクランブラーゼ

免疫学フロンティア研究センター

特任教授 **長田 重一**

<https://researchmap.jp/Nagata0306>



ライフサイエンス

研究の概要

真核細胞の細胞膜は2層のリン脂質から成り立っているが、リン脂質は2層間で非対称的に分布している。すなわち、フォスファチジルセリン (PtdSer) やフォスファチジルエタノールアミン (PtdEtn) は全てがフリッパーゼと呼ばれる酵素により内層に局在するのに対し、スフィンゴミエリン (SM) やフォスファチジルコリン (PtdCho) は大部分が外層に存在する。このリン脂質の非対称的な局在は様々な生物現象でスクランブラーゼの作用により崩壊する。例えば、細胞がアポトーシスに陥ると PtdSer が暴露され、マクロファージへの“eat me”シグナルとして作用する。一方、活性化血小板に暴露された PtdSer は血液凝固因子に結合、それを活性化する。今回、てんかん発作、発達障害を示す患者のフリッパーゼが点変異により PtdSer ばかりでなく PtdCho をも細胞膜外層から内層へ移動させることを示すとともに、XKR8スクランブラーゼの三次構造を決定した。

また、P4-ATPase の変異はさまざまな疾患の原因となることが知られている。今回の私たちの結果はこれら疾患の病因を探るうえで大いに役立つであろう。

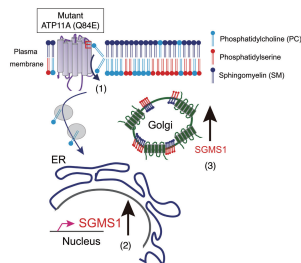


Figure 1. ATP11A フリッパーゼにおける点変異 (Q84E) による PtdCho(PC) の細胞内への移送 (1)、SM 合成酵素遺伝子 (SGMS1) の発現誘導 (2) と SM の合成 (3)。

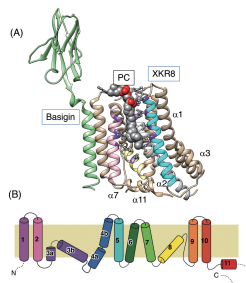


Figure 2. ヒト XKR8-Basigin 複合体の三次構造 (A) と膜貫通領域 (B)。分子の上部には Ptd-Cho(PC) を含有した溝。

研究の意義と将来展望

リン脂質は親水性の頭部と疎水性の脂肪酸からなる両媒性の分子であり、この分子がスクランブラーゼの作用により如何に細胞表面に曝露されるか大きな謎であった。今回の成果はこの疑問に答える大きな成果である。

特 許 特許第6525212号

論 文

Segawa, Katsumori; Kikuchi, Atsuo; Noji, Tomoyasu et al. A sublethal ATP11A mutation associated with neurological deterioration causes aberrant phosphatidylcholine flipping in plasma membranes. J. Clin. Invest. 2021, 131, e148005, doi: 10.1172/jci148005
Sakuragi, Takaharu; Kanai, Ryuta; Tsutsumi, Akihisa et al. The tertiary structure of the human Xkr8-Basigin complex that scrambles phospholipids at plasma membranes. Nat. Struct. Mol. Biol. 2021, 28, 825-834, doi: 10.1038/s41594-021-00665-8

参考URL <http://biochemi.ifrec.osaka-u.ac.jp>

キーワード フリッパーゼ、スクランブラーゼ、リン脂質、フォスファチジルセリン



RNA を標的とした低分子創薬の推進

産業科学研究所 精密制御化学研究分野

教授 中谷 和彦

 Researchmap <https://researchmap.jp/read0042668>

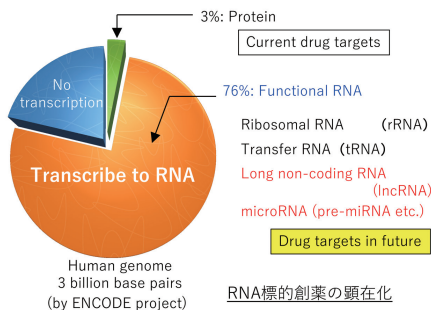

研究の概要

近年、RNA を標的とした創薬研究が加速している。一昨年、低分子 Evrysdi[™]（化合物名 リスジプラム）が、脊髄性筋萎縮症（Spinal Muscular Atrophy、SMA）患者の運動機能および生存の改善と維持を示す初の経口薬として、米国 FDA において、そして我が国においても承認された。Evrysdi[™]の機能は、先に開発されている核酸医薬スピナラザ[®]と同様に、Survival Motor Neuron 2（SMN2）遺伝子の pre-mRNA のスプライシングを改善する。ヒトゲノムの解析終了後の ENCODE プロジェクトの結果、ヒトゲノムの大半は non-coding RNA として、我々の生命維持に関わっていることがわかっていく。Evrysdi[™]で示される mRNA を標的とした創薬研究に加え、non-coding RNA を対象とした創薬研究が進めば、細胞内にあふれる多様な機能性 RNA の発現調節や機能調節が可能となり、これまでのタンパク質の発現と機能調節とは異なる治療戦略が視野に入る。今回、RNA に結合する低分子化合物のスクリーニング法の一つである蛍光色素ディスプレイメントアッセイに用いる、RNA 結合蛍光色素 ANP77 を開発し、アッセイに使用可能な RNA モチーフを選別した。

研究の意義と将来展望

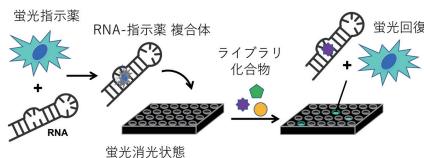
mRNA に加えて non-coding RNA を創薬標的とする、従来の蛋白標的創薬に加えて、標的タンパク質が存在しないケースについて

も、創薬が可能となる。ヒトゲノムの75%は non-coding RNA として何らかの機能を持つことが想定されており、従来では想定されなかった創薬研究が進む可能性が極めて高い。RNA 結合タンパク質を吸着する機能を獲得した毒性 RNA に結合し、吸着されたタンパク質を遊離させる低分子化合物などの開発が進められており、これまで考えられていなかった疾患治療が近未来に実現することが期待されている。



RNA標的創薬の顕在化

RNA 標的創薬の顕在化



蛍光指示薬を用いた RNA 結合低分子のスクリーニング

特許

論文

Das, Bimolendu; Murata, Asako; Nakatani, Kazuhiko. A small-molecule fluorescence probe ANP77 for sensing RNA internal loop of C, U, and A/CC motifs and their binding molecules. Nucleic Acids Res. 2021;49, 8462-8470. doi: 10.1093/nar/gkab650

参考URL

<https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/rbc/index.html>

キーワード

RNA、低分子、創薬、スクリーニング



癌の違いを問わない新しい標的治療としての、 癌新生血管をターゲットとした研究と治療開発

医学部附属病院 手術部

講師 野田 剛広



<https://researchmap.jp/t-noda>

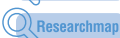
医学系研究科 消化器外科学

准教授 小林 省吾



<https://researchmap.jp/30452436>

教授 江口 英利



<https://researchmap.jp/abcdabcdabcd>



研究の概要

腫瘍血管（癌新生血管）は、癌細胞からの各種サイトカインに曝露されており、相対的に低酸素・低栄養で、構造的には不規則に拡張し、脆弱な血管壁を持つ。これらの腫瘍血管の異常機能・異常構造を正常化することで癌の増殖・転移を抑制する「腫瘍血管正常化」という概念が提唱された。今回の研究では、腫瘍血管に富む肝細胞癌を対象とし、癌から血管への作用解明と、腫瘍血管の特性からみた治療開発を行った。その結果、癌から血管へ作用する分子の特定に至り、また腫瘍血管における代謝機能を調整することで、血管の正常化と癌増殖抑制を誘導することが可能であった。肝細胞癌は腫瘍内多様性に富む癌と知られているが、腫瘍血管における代謝を治療標的にすることで、単一分子を対象とした効果的な治療に繋がる可能性がある。

正常血管が共通の性質を持つことから、「腫瘍血管正常化」に着目した治療開発は、より効果的であると考えている。腫瘍に誘導されたGeneticな変異を伴わない異常細胞をターゲットとした治療は、血管以外の間質、免疫細胞でも同様な検討が可能であり、よりシンプルで効果的な治療につながる可能性がある。

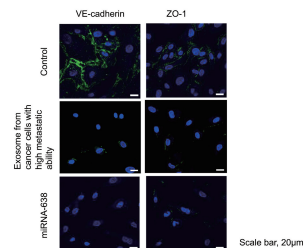


Figure 1

研究の意義と将来展望

全ゲノム解析の技術の進歩に伴い、癌自身の特性を捉えた精密医療が提唱された一方で、共通の遺伝子変異は少なく、癌の変異はあまりにも多様で、それぞれの分子と標的とした治療薬開発はあまりにも効率が悪い。また、癌各部における多様性や、転移などに伴う進化系統には対応できていない。一方で、腫瘍血管は正常血管から癌が誘導し、もともとの

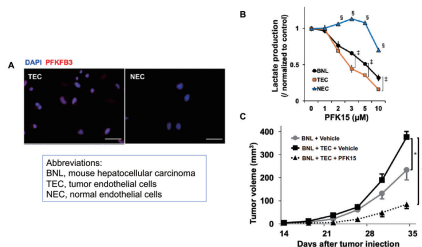


Figure 2

特 許	
論 文	
参考URL	
キーワード	

Matsumoto, Kenichi; Noda, Takehiro; Kobayashi, Shogo et al. Inhibition of glycolytic activator PFKFB3 suppresses tumor growth and induces tumor vessel normalization in hepatocellular carcinoma Cancer Lett. 2021, 500, p. 29-40. doi: 10.1016/j.canlet.2020.12.011
Yokota, Yuki; Noda, Takehiro; Okumura, Yuichiro; Kobayashi, Shogo et al. Serum exosomal miR-638 is a prognostic marker of HCC via downregulation of VE-cadherin and ZO-1 of endothelial cells Cancer Sci. 2021, 112(3), p. 1275-1288. doi: 10.1111/cas.14807

肝癌、腫瘍血管、エクソソーム、マイクロRNA

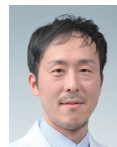


Deep-learning image reconstruction を用いた胸部 CT における縦隔条件の画質向上の検討

医学系研究科 放射線医学

助教 秦 明典

<https://researchmap.jp/hataakinori>

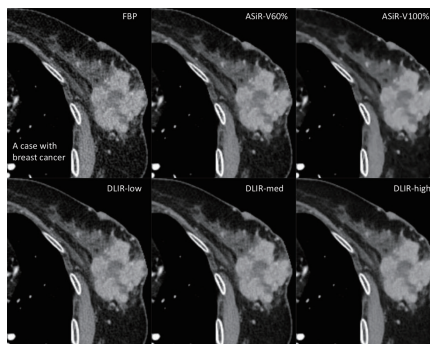
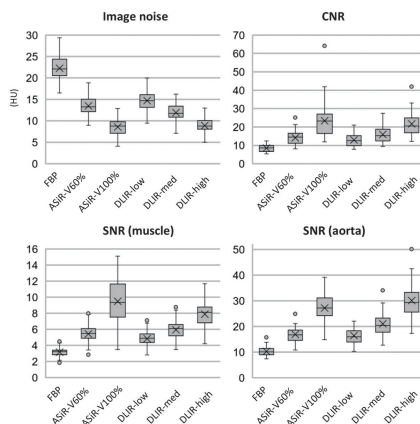


研究の概要

本研究では CT の画像再構成法である deep-learning image reconstruction (DLIR) について、胸部 CT の縦隔の評価における画質を評価した。DLIR は Deep learning の技術を用いて CT ベンダーが開発した新しい再構成法である。評価は比較的新しい画像再構成法の一つである逐次近似法 (ASiR-V) と比較して行った。DLIR は ASiR-V と比較して細かなノイズの質感を維持しながら、画質向上が得られた。ただし、今回用いた DLIR は軟部組織用として設計されており、小血管など高分解能が求められる領域では不向きであることが示唆された。

研究の意義と将来展望

新しい画像再構成法である DLIR は、軟部組織条件の画像として画質向上が得られており、臨床上有用である可能性が示された。今後の展望として、具体的な疾患（食道癌、胸腺腫瘍など）について診断能を評価することが考えられる。さらに、extracellular volume、ラジオミクスなどの解析への応用についても検証が必要である。また、CT では放射線量を低減すると画質劣化が問題となるが、DLIR の画質改善効果を利用して線量低減の検証も検討している。



特 許

論 文

Hata, Akinori; Yanagawa, Masahiro; Yshida Yuriko et al. The image quality of deep-learning image reconstruction of chest CT images on a mediastinal window setting. Clin Radiol. 2021, 76(2), 155.e15-155.e23, doi: 10.1016/j.crad.2020.10.011

参考URL

キーワード

CT、画像再構成、Deep learning



がん微小環境に着目した 肝がん進展機序の解明と臨床応用

医学系研究科 消化器内科学

講師 足田 隼人

<https://researchmap.jp/hikitahayato>

教授 竹原 徹郎

<https://researchmap.jp/takeharatetsuo>



研究の概要

がん組織にはがん細胞だけでなく、免疫細胞・線維芽細胞・血管内皮細胞など様々な間質の細胞が存在します。これらの細胞は、がん細胞と相互作用することで、がんの進展に有利な環境を形成しており、このような環境をがん微小環境と呼びます。我々は、がん微小環境における肝がん進展分子機序の解明に取り組んでいます。これまで、肝がん微小環境において、GDF15（論文3）、IL-6ファミリーサイトカイン（論文1）、CTGF（論文1、4）が肝がん細胞と間質の細胞との相互作用に重要な分子であることを見出し、報告してきました。

一方、将来の肝発がんリスクが高い患者と低い患者を層別化する新しいバイオマーカー

の開発にも取り組んでいます。肝がん微小環境で発見したGDF15は、慢性肝疾患患者の血液中で上昇していることを見出しました。血液中のGDF15が高い患者は、C型肝炎ウイルスを除去しても肝がんに進展しやすいことを発見し、GDF15は肝発がんリスクを層別化する新しいバイオマーカーになることを報告しました（論文2）。

研究の意義と将来展望

肝がん患者に対して、がん微小環境を治療標的とした新たな治療法の開発が期待されます。慢性肝疾患患者に対して、肝発がん高リスク患者絞り込みの新規バイオマーカーの確立が期待され、効率的な肝がん早期発見スクリーニング法の確立が期待されます。

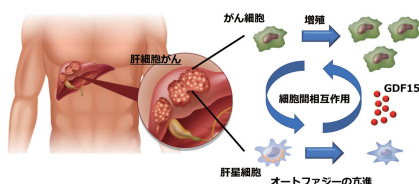


図1：肝がん微小環境における肝星細胞の肝がん細胞との相互作用

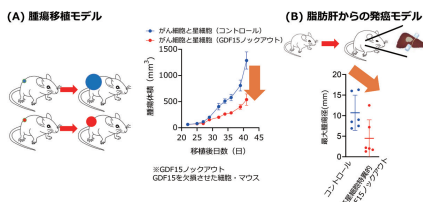


図2：星細胞のGDF15を抑制すると腫瘍増殖が抑制される

特 許	特願2021-12187、特願2022-106996
論 文	1) Makino, Yuki; Hikita, Hayato; Kato, Seiya et al. STAT3 is activated by CTGF-mediated tumor-stroma cross talk to promote HCC progression. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2022, in press, doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.09.006 2) Myojin, Yuta; Hikita, Hayato; Tahata, Yuki et al. Serum growth differentiation factor 15 predicts hepatocellular carcinoma occurrence after hepatitis C virus elimination. Aliment Pharmacol Ther. 2022, 55(4): 422-433. doi: 10.1111/apt.16691 3) Myojin, Yuta; Hikita, Hayato; Sugiyama, Masaya et al. Hepatic Stellate Cells in Hepatocellular Carcinoma Promote Tumor Growth Via Growth Differentiation Factor 15 Production. Gastroenterology. 2021, 160(5): 1741-1754. e16. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.015 4) Makino, Yuki; Hikita, Hayato; Kodama, Takahiro et al. CTGF Mediates Tumor-Stroma Interactions between Hepatoma Cells and Hepatic Stellate Cells to Accelerate HCC Progression. Cancer Res. 2018, 78(17): 4902-4914. doi: 10.1158/0008-5472
参考URL	https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20201224_2
キーワード	肝がん、がん微小環境、慢性肝炎、GDF15、CTGF



量子化学計算による抗体認識メカニズムの解明

薬学研究科 量子生命情報薬学分野

教授 福澤 薫

 <https://researchmap.jp/kaori.fukuzawa>


ライフサイエンス

研究の概要

ウイルス感染症やがんの治療に役立つ抗体医薬品の設計のためには、抗原と抗体の相互作用を理解することが重要です。我々は、フラグメント分子軌道 (FMO) 法という日本発の量子化学計算手法の創薬応用を目指して、産学官連携の「FMO 創薬コンソーシアム」を運営しており、抗体設計は重要テーマの1つです。FMO 法では、タンパク質複合体の立体構造に基づいて、アミノ酸残基単位の定量的な相互作用エネルギーを評価し、重要残基を特定することで創薬への糸口を掴むことができます。例えば新型コロナウイルスに関して、スパイクタンパク質と抗体との複合体構造について、12種の抗体との相互作用解析を行ったところ、実験的な活性値 (IC_{50}) と良好な相関が得られるとともに、抗体認識部位としてエピトープになり得る9残基の特定に成功しました (図1)。

です。従来型の低分子創薬のみならず、核酸医薬品や脂質ナノ粒子の設計にも有効な論理的・効率的な分子設計の新領域を切り拓いています。

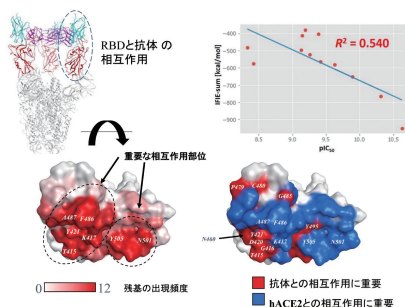


図1. スパイクタンパク質と抗体の相互作用

研究の意義と将来展望

現在では、創薬開発に要する膨大な費用と時間を短縮するために、計算科学やAIが随所に活用され始めています。我々の研究は、量子論に基づく精密計算によって疾患に関係する抗体の分子認識メカニズムを解明し、改善抗体の効率的な設計に役立つことが期待されます。また同一の手法をさまざまな創薬モダリティに展開可能であることも大きな特徴

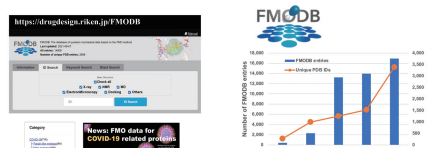


図2. FMO データベース (FMODB) のトップページ (左) と登録構造数の推移 (右)

特 許	
論 文	Watanabe, Kazuki; Watanabe, Chiduru; Honma, Teruki et al. Intermolecular Interaction Analyses on SARS-CoV-2 Spike Protein Receptor Binding Domain and Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor-Blocking Antibody/Peptide Using Fragment Molecular Orbital Calculation. J. Phys. Chem. Lett., 2021, 12, 4059–4066. doi: 10.1021/acs.jpclett.1c00663 Fukuzawa, Kaori; Kato, Koichiro; Watanabe, Chiduru et al. Special Feature of COVID-19 in FMODB: Fragment Molecular Orbital Calculations and Interaction Energy Analysis of SARS-CoV-2 Related Proteins. J. Chem. Info. Model. 2021, 61, 4594-4612. doi: 10.1021/acs.jcim.1c00694 Fukuzawa, Kaori; Tanaka, Shigenori. Fragment Molecular Orbital Calculations for Biomolecules. Curr. Opin. Struct. Biol. 2022, 72, 127-134. doi: 10.1016/j.sbi.2021.08.010
参考URL	https://fmodd.jp/ https://drugdesign.riken.jp/FMODB/
キーワード	インシリコ創薬、抗体設計、計算構造生命科学、フラグメント分子軌道 (FMO) 法、スーパーコンピュータ「富岳」



膜蛋白質の化学合成と 細胞膜貫入機構解明への応用

蛋白質研究所

教授 北條 裕信

Researchmap <https://researchmap.jp/read0014254>



ライフサイエンス

研究の概要

細胞膜上には種々の膜蛋白質が存在し、細胞内外での情報や物質のやり取りをしています。多くは創薬ターゲットとして期待されており、それらの迅速な機能解明が待ち望まれます。しかし、膜蛋白質は極めて疎水性が高く、組換え DNA 法でも調製は容易ではありません。また、糖鎖等の翻訳後修飾を持つことが多く、構造が不均一となり、解析に必要な高純度試料を得ることが困難です。

我々は蛋白質の化学合成を行っています。化学合成法では、糖鎖やリン酸化等の種々の翻訳後修飾を任意の場所に導入可能であり、それらの機能を正確に解析することができます。本研究では、カベオラと呼ばれる細胞膜上のくぼみを起点として細胞内へ物質が取り込まれる、カベオラエンドサイトーシスの機構を解明するため、カベオラを構成する膜蛋白質、カベオリンを化学合成する方法を確立しました。その結果、合成カベオリンも天然物同様の立体構造を持つことが証明されました。

研究の意義と将来展望

膜蛋白質は、疎水性が高いため、化学合成も困難です。本研究では、合成途上はペプチド鎖の溶解性を向上させる官能基（可溶化タグ）を付加しておき、最終段階で可溶化タグを除去

して膜に埋め込む手法により、膜蛋白質であるカベオリンの化学合成に成功しました。この方法は、他の膜蛋白質の合成にも応用可能であるため、今後、膜蛋白質の機能解明に大きく貢献できると考えています。

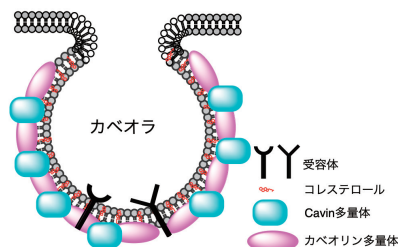


図1 カベオラの構造. カベオリンの多量体がカベオラの形成に重要

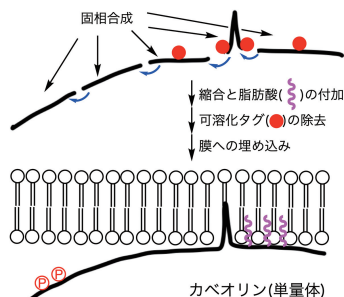


図2 カベオリンの化学合成. (P) はリン酸化部位を表す

特許	
論文	Hojo, Hironobu; Takei, Toshiki; Asahina, Yuya et al. Total Synthesis and Structural Characterization of Caveolin-1 Angew. Chem. Int. Ed. 2021, 60, p.13900–13905, doi: 10.1002/anie.202100826 Asahina, Yuya; Komiya, Shinobu; Ohagi, Ami et al. Chemical Synthesis of O-Glycosylated Human Interleukin-2 by the Reverse Polarity Protection Strategy Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, p.8226–8230, doi: 10.1002/anie.201501847
参考URL	
キーワード	カベオリン、膜蛋白質、化学合成、可溶化タグ、翻訳後修飾



蛋白質の翻訳後変化により形成されるがん特異的抗原を標的としたCAR T細胞療法の開発

医学系研究科 血液・腫瘍内科学

教授 保仙 直毅

<https://researchmap.jp/hnaoki>



ライフサイエンス

研究の概要

我々は、広汎に発現する蛋白質であるCD98hcを認識するにもかかわらず、多発性骨髄腫（以下、“骨髄腫”と言う）に特異的な結合を示す抗体を新たに単離し、それを用いた治療の可能性を示しました。骨髄腫は代表的な血液がんの一つで、治療の進歩には著しいものがあります。中でも抗体医薬は現在骨髄腫治療の要となっており、さらに最近ではCAR-T細胞など抗体を応用した様々な治療の開発が極めて盛んです。しかしながら、未だに骨髄腫の治療は困難であり、更なる標的抗原の同定が望まれています。本研究グループは、自作した10,000クローン以上の抗骨髄腫モノクローナル抗体の中から、広汎に発現する蛋白質であるCD98hcを認識するにもかかわらず、多発性骨髄腫に発現するCD98hcのみに結合する抗体R8H283を同定し、それを用いた骨髄腫特異的な抗体療法が可能であることを明らかにしました。さらに、骨髄腫細胞と正常血液細胞に発現するCD98hcの糖鎖修飾の違いがその骨髄腫特異性の原因である可能性を示唆しました。

研究の意義と将来展望

これらの結果は、CD98hc中に存在する多発性骨髄腫特異的抗原構造を認識するR8H283を、骨髄腫に対する新たな抗体治

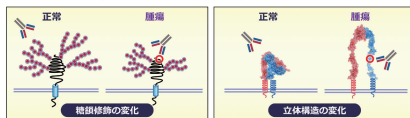
療あるいはそれを応用したCAR-T細胞治療などへ用いることが可能であることをしめています。

タンパク質翻訳後変化により生じる骨髄腫特異的抗原の同定

トランスクリプトーム(NGS)/プロテオーム解析などの網羅的解析法を用いた多発性骨髄腫特異的遺伝子/タンパク質の探索

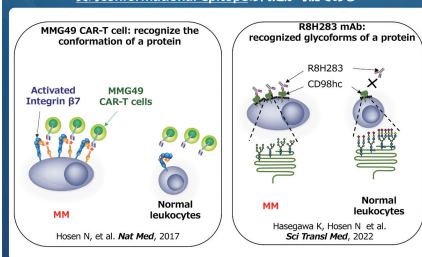
世界中ですでに大規模に行われ、もはや未知のものはないと考えられる

翻訳後変化により形成される骨髄腫特異的抗原 見逃されている可能性がある



まず骨髄腫特異的モノクローナル抗体をできる限り多く単離し、その後それらからどのような抗原を認識しているのかを丹念に解析

患者由来がん細胞を用いてモノクローナル抗体ライブラリーをスクリーニングすることにより、通常行われているトランスクリプトーム解析やプロテオーム解析では同定不可能な、がん特異的でない蛋白質中に存在するがん特異的conformational epitopesの同定が可能である



特許

論文

Hasegawa, Kana; Ikeda, Shunya; Yaga, Moto et al. Selective targeting of multiple myeloma cells with a monoclonal antibody recognizing the ubiquitous protein CD98 heavy chain. *Sci Transl Med* 14:eaax7706, 2022. doi: 10.1126/scitranslmed.aax7706
Hosen, Naoki; Matsunaga, Yukiko; Hasegawa, Kana et al. The activated conformation of integrin beta7 is a novel multiple myeloma-specific target for CAR T cell therapy. *Nat Med* 23:1436-1443, 2017. doi: 10.1038/nm.4431

参考URL

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/bldon/>
http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/en/laboratory/naoki_hosen/

キーワード

がん、多発性骨髄腫、CAR-T細胞



開口型血液脳関門ネットワークモデルの開発

工学研究科 応用化学専攻

教授 松崎 典弥

 Researchmap <https://researchmap.jp/read0093431>

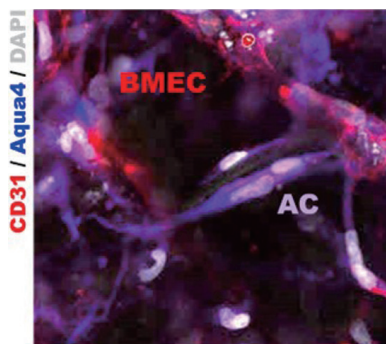
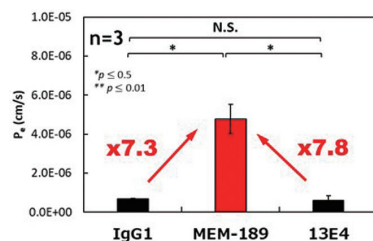
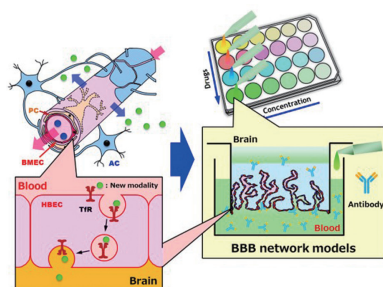

ライフサイエンス

研究の概要

我々は、底面開口型血液脳関門（BBB）チューブネットワークをマイクロウェルに作製した。本BBBモデルは分子量に依存して物質の透過を制御でき、受容体介在細胞輸送が評価可能な新しいヒトBBBモデルとして期待される。

研究の意義と将来展望

我々は、これまで報告してきた開口型毛細血管チューブネットワークの作製方法を改良することで、底面開口型血液脳関門（BBB）チューブネットワークを24ウェルインサート内部に作製した。インサート下部の培地に蛍光標識デキストランを添加すると、入り口から内部のネットワークに拡散の様子が共焦点レーザー顕微鏡（CLSM）観察より確認された。また、低分子量体（4.4 kDa）のデキストランを用いると一部透過の様子が観察されたが、高分子量体（500 kDa）のデキストランではそのような漏れは観察されなかった。つまり、分子量に依存して物質の透過を制御できることが明らかになった。本開口型BBBチューブネットワークは、RMTを評価可能な新しいヒトBBBモデルとして期待される。



特 許	特願2019-061326, PCT/JP2020/013477
論 文	Piantino, Marie; Kang, Dong-Hee; Furihata, Tomomi et al. Development of a three-dimensional blood-brain barrier network with opening capillary structures for drug transport assays. Mater. Today Bio 15, 100324 (2022). doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100324
参考URL	
キーワード	血液脳関門モデル、受容体介在性細胞輸送、組織工学、ニューモダリティ



合成糖鎖を用いた グリココードの解読

理学研究科 化学専攻



助教 真鍋 良幸

https://researchmap.jp/researchmap_manabe

教授 深瀬 浩一

<https://researchmap.jp/read0076573>

研究の概要

糖鎖は、核酸、タンパク質に続く第3の生命鎖と呼ばれ、多くの生命現象に関与する。特に、糖鎖は細胞を覆うように存在することから、外界とのファーストコンタクトの場を提供し、感染症、免疫応答、細胞間コミュニケーションなど、自己・非自己の認識に重要である。しかし、糖鎖は、非典型的に数百の酵素を介して生合成されるため、多様かつ不均一な構造を持ち、分子レベルでの機能解析・制御はほとんど進んでおらず、医薬等への応用も限られている。そこで我々の研究グループは、合成生物学的アプローチで、細胞表面の糖鎖情報（グリココード）を読み解き、利用する研究を進めている（図1）。特に、代表的な翻訳後修飾糖鎖である *N*-グリカンを対象とし、その実践的な合成法を確立し（図2）、合成 *N*-グリカンを用いた分子レベルでの機能解析に着手している。

研究の意義と将来展望

糖鎖は、多くの疾病と深くかかわっている。例えば、多くの疾患は恒常性の乱れが原因となっており、糖鎖はその維持に重要な役割を果たす。そのため、糖鎖は、診断のバイオマーカーとして汎用されている。グリココードの分子レベルでの理解が進めば、がんや免疫疾患、神経疾患などの疾患における恒常性の乱れを正常な状態へと戻すアプローチが可能になる。このように糖鎖に着目することで、新

たな概念に基づく革新的な医薬品開発につながるかと期待している。

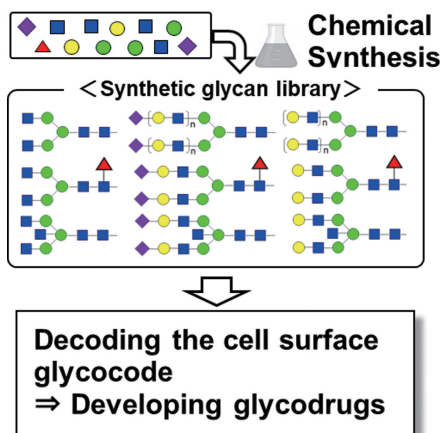


図1

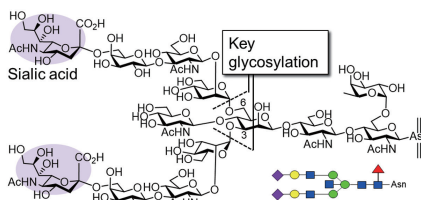


図2

特	許
論	文
参考URL	
キーワード	グリココード、糖鎖合成、糖鎖、 <i>N</i> -グリカン、免疫

Shirakawa, A; Manabe, Y; Fukase, K et al. Chemical Synthesis of Sialyl *N*-Glycans and Analysis of Their Recognition by Neuraminidase. Angew. Chem. Int. Ed. 2021, 60, 24686-24693. doi: 10.1002/anie.202111035



細菌べん毛蛋白質輸送装置が膜電位依存的に活性化されるしくみの解明

生命機能研究科

准教授 南野 徹

https://researchmap.jp/tohru_minamino

ライフサイエンス

研究の概要

急性胃腸炎を引き起こす病原細菌であるサルモネラ菌はべん毛と呼ばれる運動器官を使って人体の腸管上皮細胞まで移動し、III型分泌装置と呼ばれる注射器にそっくりな毒針を使って腸管上皮細胞から感染します。毒針の根元に存在する分泌装置はべん毛を作るために必要なタンパク質輸送装置と機能的にも構造的にもそっくりです。私たちはIII型分泌装置のモデルとしてべん毛タンパク質輸送装置の研究を進めてきました。べん毛輸送装置が細胞膜内外に形成される膜電位を利用してべん毛構成タンパク質を細胞外へ輸送することは知られていましたが、そのメカニズムは未解明のままでした。そこで本研究では、5種類の膜タンパク質からなる輸送ゲート複合体の膜電位依存性を解析した結果、輸送ゲート複合体には膜電位センサーが搭載されており、膜電位がある閾値を超えると自律的に活性化されるしくみを発見しました。

研究の意義と将来展望

長い間謎であったべん毛タンパク質輸送における膜電位の使われ方を明らかにするとともに、世界で初めて、イオンチャネル以外にも膜電位依存的に動作するタンパク質のしくみとして、タンパク質輸送ゲートを開閉できるしくみを発見しました。これらの発見により、べん毛タンパク質輸送装置と機能的にも構造的にも同じしくみを持つ病原細菌のIII型

分泌装置を、直接ターゲットにした感染症治療のための創薬スクリーニングが可能になると期待されます。

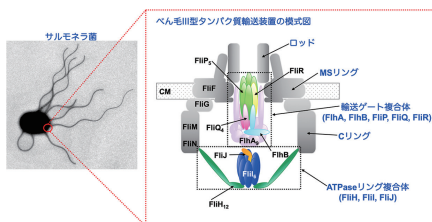


図1：サルモネラ菌の電子顕微鏡写真とべん毛の根元に存在するIII型タンパク質輸送装置の模式図

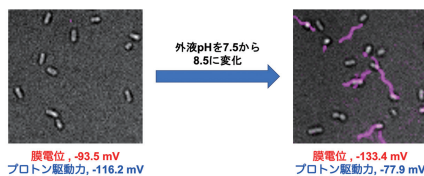


図2：FliI ATPaseが働くことができないサルモネラ菌変異株のべん毛形成能

特 許

論 文

Minamino, Tohru; Morimoto, Yusuke; Kinoshita, Miki et al. Membrane voltage-dependent activation mechanism of the bacterial flagellar protein export apparatus. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2021, 118 (22), e2026587118, doi: 10.1073/pnas.2026587118

参考URL

https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/ja/research_results/papers/detail/1022

キーワード

細菌べん毛、III型分泌装置、膜電位、細菌感染症



下肢閉塞性動脈硬化症に対する細胞再生治療の有効性改善のための新規投与手法の開発

医学系研究科 心臓血管外科

特任助教 三宅 啓介

<https://researchmap.jp/k-miyake>

教授 宮川 繁

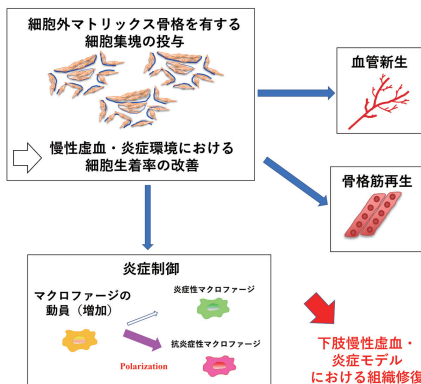
<https://researchmap.jp/s-miyagawa3154>

ライフサイエンス

研究の概要

閉塞性動脈硬化症は、虚血の進行・慢性炎症に伴う下肢の痛み、潰瘍・壊疽形成、最終的には下肢切断に繋がる深刻な疾患であり、患者数は世界中で増加傾向にある。標準治療は血行再建であるが、近年、標準治療では治療困難な症例が増加しており、新たな治療法が求められており、細胞治療・遺伝子治療といった再生医療にその役割が求められてきた。一方で、高度の虚血・炎症性疾患においては、虚血筋肉内に投与した物質が速やかに消失してしまうことにより再生治療効果が得られず、これまでの様々な再生治療はいずれも十分な治療効果を示すことができず、現行の治療ガイドラインにおいて再生治療は非推奨の治療となっている。本研究では、投与する細胞同士を細胞外マトリックスで連結する手法を開発することで、細胞を集塊を形成した状態で筋肉内へ投与することが可能となった。細胞集塊は虚血炎症環境においても優れた生着率を示すことにより、組織修復効果を示すことに成功した。

治療が十分に効果を示すことができていない、様々な炎症性疾患・虚血性疾患に対しても、本手法を用いることにより再生治療は効果をもたらしうる可能性が考えられる。



細胞集塊の投与による慢性下肢虚血の組織再生効果

研究の意義と将来展望

本研究により、細胞を細胞外マトリックスを含んだ集塊として投与する手法は、細胞の生着率を改善し細胞治療のポテンシャルを発揮することで、炎症を制御し組織修復を促進しうる事が明らかとなった。現状細胞再生

特許 特許 JP2019-203477, WO2021090945A1

論文 Miyake, Keisuke; Miyagawa, Shigeru; Sawa, Yoshiki et al. Engineered clustered myoblast cell injection augments angiogenesis and muscle regeneration in peripheral artery disease. Mol Ther. 2022, 30 (3), p. 1239-1251, doi: 10.1016/j.ymthe.2022.01.008

参考URL

キーワード 細胞治療、末梢動脈疾患、血管新生、慢性炎症



大腸がんにおける STAG3 遺伝子の働きと化学療法耐性に関わるメカニズムの解明

医学系研究科 消化器外科学

助教 三吉 範克



<https://researchmap.jp/nor>

教授 江口 英利



<https://researchmap.jp/abcdabdcabcd>

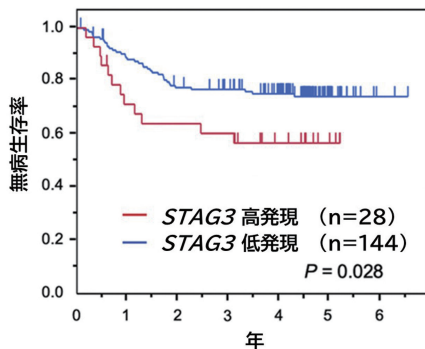
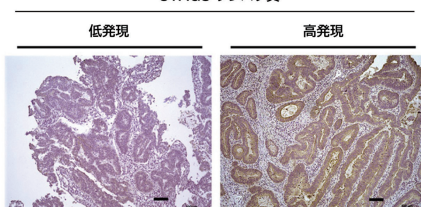


研究の概要

大腸がんの化学療法として様々な抗がん剤の開発が進められてきていますが、治療が奏功する症例もあれば抵抗性を示し増悪を認める症例もあります。本研究では染色体分裂に関連する STAG3 という遺伝子の働きに着目し、がんの部分での遺伝子発現の程度や核酸やタンパク量を評価しました。大腸がんに対して外科切除を行った172例を対象として、STAG3 遺伝子を調べたところ、この遺伝子の発現が高い大腸がんでは術後の再発率が高く、全生存率が低いという結果が示されました。また STAG3 遺伝子の発現の程度は大腸がんの血清腫瘍マーカーの数値や病理組織学的進行度と比較しても、独立した予後不良因子であるということが示されました。さらに大腸がん細胞株を用いてこの遺伝子の発現を抑制すると、がん細胞の移動能が抑制され、抗がん剤の添加により細胞死が有意に誘導されたことから、大腸がんに対する化学療法の感受性が高まるということが示されました。この遺伝子の働きについて分子メカニズムの解析を行ったところ、MEK/ERK シグナルパスウェイに関わることを示唆されました。

らかとなりました。この遺伝子が働くメカニズムは既存の分子標的治療薬のパスウェイに関連することから、従来の治療に抵抗性を示すような大腸がんについて新たな治療ターゲットとなることが期待されます。

STAG3 タンパク質



研究の意義と将来展望

本研究成果から、大腸がんの化学療法の治療抵抗性に関わる STAG3 遺伝子の働きが明

特 許

論 文

Sasaki, Masaru; Miyoshi, Norikatsu; Fujino, Shiki et al. The meiosis-specific component stromal antigen 3 promotes cell migration and chemotherapeutic resistance in colorectal cancer. *Cancer Letters*. 2021, 28; 497: 112-122. doi: 10.1016/j.canlet.2020.10.006

参考 URL

キーワード

大腸がん、STAG3、化学療法、再発、予後



全ゲノム解析による消化器神経内分泌がんの病態解明

医学系研究科 がんゲノム情報学

教授 谷内田 真一

 <https://researchmap.jp/read0210591>



研究の概要

神経内分泌がんは増殖速度が速く悪性度の高いがんである。さらに、診断時には手術適応となるものが極めて少ないため、研究試料の入手が難しく、これまでそのゲノム異常はほとんど未解明であった。神経内分泌がんは臓器横断的に発生するが、本研究では特に発症頻度の高い消化器の神経内分泌がんを研究対象とし、日米欧のサンプルを用いて全ゲノム解析等の最先端の解析を行い、消化器神経内分泌がんの発症メカニズムを解明した。

消化器神経内分泌がんの大きな特徴として、神経内分泌系への分化をつかさどる転写因子であるSOX2やASCL1が高発現していた。さらに、消化器神経内分泌がんにおけるこれらの転写因子の過剰発現は、各遺伝子のプロモーター領域のメチル化に起因していることを明らかにした。一般的にはプロモーター領域の脱メチル化により遺伝子の発現が増加することが知られているが、それとは逆の機構であることを解明した。

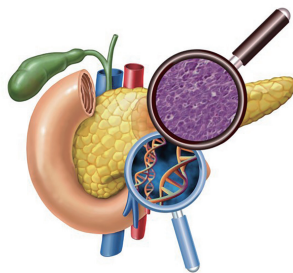
膵臓由来の消化器神経内分泌がんと胃や大腸などの非膵臓消化器由来の消化器神経内分泌がんの病理組織像は類似しているが、本研究の解析からゲノム異常は類似している点と異なる点があることが明らかとなった。加えて新たに、膵臓由来の神経内分泌がんはそのゲノム異常の違いから「Ductal-type (腺管型)」と「Acinar-type (腺房型)」に分類でき

ることを発見した。これは膵臓の神経内分泌がんの起源となる細胞には複数のものが存在する可能性を示唆している。

さらに消化管の神経内分泌がんの発がん要因の一つに、ウイルス感染が関係していることが明らかとなった。

研究の意義と将来展望

本研究成果により、希少かつ難治がんである消化器神経内分泌がんの発症・進展メカニズムが全ゲノムレベルで明らかとなった。神経内分泌がんは同じ臓器由来の通常型のがん（腺癌や扁平上皮癌）とは異なるゲノム異常を有し、既存の分子標的薬等の薬剤ターゲットとなる遺伝子異常が少なく、現状では難治性のがんであることも明らかとなった。しかし、複雑で多様な病態を詳細に解析し、発症メカニズムに基づいて新たなサブグループを定義づけることで、開発中の分子標的薬のドラッグ・リポジショニングや新規創薬が期待される。



特 許

論 文

Yachida, Shinichi; Totoki, Yasushi; Noë, Michaël et al. Comprehensive genomic profiling of neuroendocrine carcinomas of the gastrointestinal system. Cancer Discovery. 2022, 12(3), p. 692-711, doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0669

参考URL

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2021year/yachida2021-12-9>

キーワード

難治がん、希少がん、全ゲノム解析