

超高感度ナノポアウイルスセンサー

Ultra-sensitive nanopore virus sensor

研究分野
Departmentバイオナノテクノロジー
Bio-Nanotechnology研究者
Researcher谷口正輝 筒井真楠 田中裕行 小本祐貴
M. Taniguchi M. Tsutsui H. Tanaka Y. Komotoキーワード
Keywordウイルス、ナノポア
virus, nanopore応用分野
Applicationウイルスセンサー
virus sensor

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

従来、インフルエンザの型判定は、イムノクロマト検査キットに現れるマーカーの有無を、熟練者が目視で判断する形式で行われており、ウイルス数が少ない感染初期の段階では判定が難しいだけでなく、その的中率は個人の能力にも依存していました。

概要・特徴

極薄窒化シリコン膜中に開けられたナノ細孔(ナノポア)を通るイオン電流を計測するナノポア法を用いて、インフルエンザウイルスを1個レベルで検出しました。

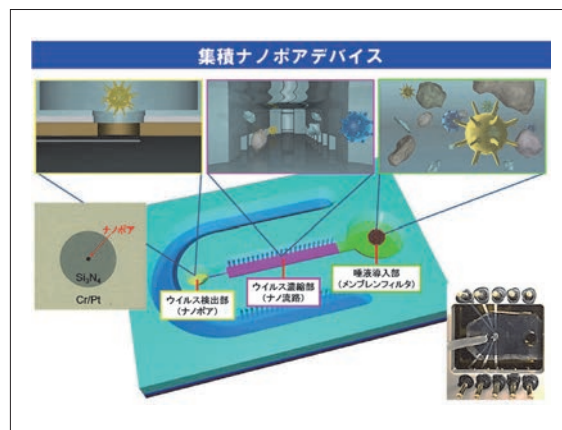
技術内容

我々は、ナノポアセンシングの単一粒子検出能という究極の感度を用いて、インフルエンザウイルスの検出を行いました。さらにそのシグナル解析では、従来利用されてきた波形の高さや幅だけではなく、シグナルの立ち上がり角度や尖り具合(尖度)などの特徴量を利用しました。この高次元解析を、AI技術を用いることにより、人間の目ではもはや判別不可能なシグナルのわずかな違いも判別できるようになり、今回の成果へと繋がりました。

インフルエンザウイルス粒子1個で72%,20個以上の検出で95%以上の精度で型判定が可能であることを実証しました。これにより、検査者の能力に依存しない、感染初期でのインフルエンザウイルス型判定の実現が期待されます。

社会への影響・期待される効果

本研究成果により、判定する人の能力に依存しない、感染初期でのインフルエンザの型判定が可能になり、患者の負担軽減やウイルス感染の拡大抑止が期待されます。また、本手法はインフルエンザのみならず、あらゆるウイルス種への応用が可能な原理を有しており、従来の1種類のウイルス同定のみに限定されている現状の検査キットの性能を大きく超える、多項目ウイルス検査の実現が期待されます。



【論文 Paper】

- [1] Sci. Rep. 7 (2017) 17371.
- [2] ACS Nano, 10 (2016) 803.
- [3] Appl. Phys. Lett., 104 (2014) 163112.
- [4] Sci. Rep. 3 (2013) 01855.
- [5] Appl. Phys. Lett., 103 (2013) 013108.
- [6] "Scientific Reports" on Friday, November 2. (2018.).

【特許 Patent】

- [1] 特願2012-017325
- [2] 特願2012-286115
- [3] 特願2013-047373

1 分子量子シーケンサー

Single molecule DNA sequencer

研究分野
Departmentバイオナノテクノロジー
Bio-Nanotechnology研究者
Researcher

谷口正輝 M. Taniguchi 筒井真楠 M. Tsutsui 田中裕行 H. Tanaka 小本祐貴 Y. Komoto

キーワード
KeywordマイクロRNA、がん診断、1分子技術
microRNA, cancer diagnosis, single molecular technologies応用分野
Application次々世代DNAシーケンサー
next generation DNA sequencer

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

これまで、マイクロRNAによるがん診断は、乳がんや肺がんなどの早期診断を可能にすることが知られていました。マイクロRNAによるがん診断を行うためには、数種類のマイクロRNAの塩基配列とその量比を同時に決定する定量解析が必要ですが、これまでの解析方法では定量解析が不可能でした。

概要・特徴

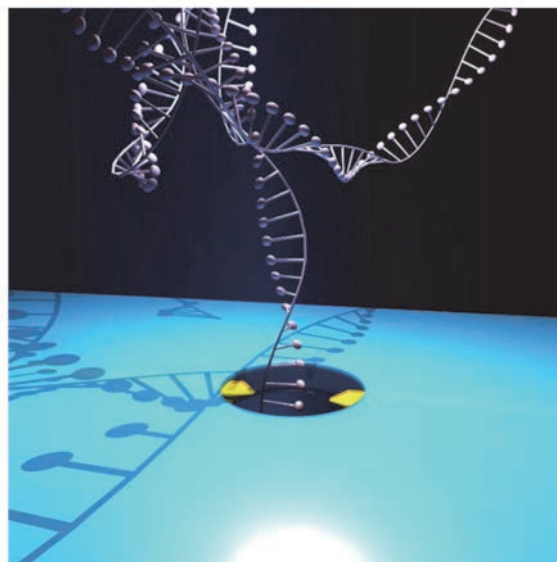
1分子レベルでマイクロRNAの塩基配列、化学修飾、量比を同時に決定する1分子定量解析法を世界で初めて開発しました。

技術内容

1分子量子シーケンシング法は、1塩基分子の電気抵抗の違いをトンネル電流で読み出す方法であり、DNAやマイクロRNAの塩基配列、ペプチドのアミノ酸配列、および化学修飾された塩基分子とアミノ酸分子を直接解読できる方法です。さらに、特定の塩基配列・アミノ酸配列や化学修飾塩基分子・アミノ酸をマーカーにすることで、計測分子数を決定できます。今回、当研究グループは、1分子量子シーケンシング法により、がんの診断マーカーであるマイクロRNAの塩基配列、化学修飾、および量比を同時に決定する1分子定量解析に成功しました。これにより、マイクロRNAを利用した乳がんや肺がんなどの早期診断が期待されます。

社会への影響・期待される効果

本研究成果により、マイクロRNAによる乳がんや肺がんなどの早期診断が期待されます。また、本1分子量子シーケンシング法は、マイクロRNAをそのまま1分子レベルで定量解析でき、マイクロRNAをDNAに逆転写してDNAを増幅する操作が不要となるため、低コストかつ迅速ながん診断が期待されます。



【論文 Paper】

[1] "Scientific Reports" (online) on September 29, 2021. "Single-molecule RNAsequencing for simultaneous detection of m6A and 5mC"

化学発光タンパク質を利用したオンサイト検出法の開発

Development on-site investigation system by chemiluminescent proteins

研究分野
Department生体分子機能科学
Biomolecular Science and Engineering研究者
Researcher永井健治
T. Nagaiキーワード
Keyword化学発光タンパク質、オンサイト診断、スマートフォン
chemiluminescent protein, on-site diagnosis, smart devices応用分野
Application医療、環境調査
clinical use, environmental investigation

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

我々の研究室では、肉眼でみえるほど明るく、多色な化学発光タンパク質を開発してきました[1]。
この明るさを利用して、様々な検出技術への応用を展開しています。

概要・特徴

化学発光タンパク質とスマートフォンを組み合わせ、血液成分を高感度・迅速・オンサイトで検出可能なシステムを開発しました。

技術内容

化学発光タンパク質を利用したバイオセンサー①②を開発しました[2][3]。対象となる分子の濃度を発光波長の変化、つまり色の変化により計測します。これらのセンサーは非常に明るい発光を示すため、その色変化をスマートフォンなどのカメラを用いて検出することができます。

極微量の血液から高感度に検査対象を測定することが可能です。

- ①ビリルビンバイオセンサー「BABI」新生児黄疸の原因分子であるビリルビンを検出します(図1右上)。
- ②トロンビンバイオセンサー「Thrombastor」血栓症の原因となりうる血液凝固因子トロンビンの活性を検出します(図1右下)。

社会への影響・期待される効果

化学発光タンパク質を利用したセンサーは特別な装置を用意する必要がなく、その場で簡便に、迅速にシグナルを得ることができるため、オンサイト検出の実現に適したツールです。

スマートフォンなどの汎用的な機器を用いた検査方法を確立することで、誰もが気軽に健康診断ができる社会が実現されます。また、通信機能と組み合わせることで、検査結果を医療機関へ送り診断を仰ぐ、といった在宅医療の新しい形が期待されます。

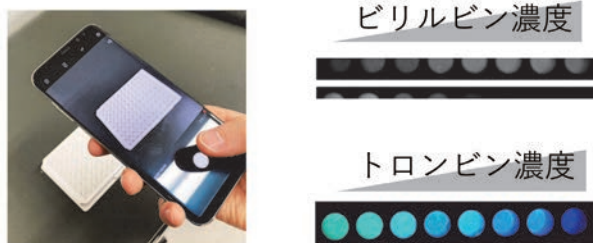


図1. 化学発光タンパク質を利用したバイオセンサーによる血中成分の検出。右上. BABIによるビリルビンの検出。ビリルビンの濃度に応じて、血液を通した発光色が青から橙に変化する。スマートフォン搭載のカメラで撮影し、色成分を解析することで濃度が計算できる。右下. Thrombastorによるトロンビンの検出。トロンビンの濃度に応じて、発光色が緑から青に変化する。

【論文 Paper】

- [1] Nat. commun., 7, 13718, 2016
- [2] ACS Sensors, 6, 889-895, 2021.
- [3] Anal. Chem., 93, 13520-13526, 2021.

【特許 Patent】

- [1] 特願2017-013463「生体物質の検出方法、それに用いる化学発光指示薬」
- [2] 特願2018-565519「デバイス、及びそれを用いた判定システム」

蛍光タンパク質を用いた生理機能破壊ツールの開発

Fluorescence protein based inactivation tool for physiological function

研究分野
Department

生体分子機能科学
Biomolecular Science and Engineering

研究者
Researcher

永井健治
T. Nagai

キーワード
Keyword

蛍光タンパク質、生理機能操作、光増感色素
Fluorescent protein, Biomanipulation Photosensitizer

応用分野
Application

オプトジェネティクス、バイオイメーシング、顕微鏡
Optogenetics, Bioimaging, Microscopy

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

光増感色素は、光照射により活性酸素を産生し近傍の分子の機能を破壊することのできる分子です。当研究室では遺伝子工学技術を利用して光増感能を持つ蛍光タンパク質を開発し、細胞機能操作へ応用展開しています。

概要・特徴

光照射により活性酸素を産生する光増感蛍光タンパク質を開発し、生きている細胞内での光照射による自在な生理機能破壊への応用展開を進めています。

技術内容

- クラゲ由来の赤色蛍光タンパク質を遺伝子改変して、橙色光照射により活性酸素を産生する単量体型光増感赤色蛍光タンパク質SuperNova Red (SNR) を開発しました[1]。
- SNRに対してさらにアミノ酸変異を導入して、青色光照射により活性酸素を産生する波長変異体の単量体型光増感緑色蛍光タンパク質SuperNovaGreen (SNG) を開発しました[2]。
- 光照射によりSNR、SNGを融合させたタンパク質の機能の破壊や、シグナル配列の融合によりこれらをミトコンドリア局在させた細胞への細胞死の誘導に成功しました。
- 照射する光の波長を切り替えることによって、SNRとSNGによる蛋白質機能破壊、細胞死誘導を異なるタイミングで起こすことに成功しました[2]。

社会への影響・期待される効果

光増感蛍光タンパク質は遺伝子でコードされているため、機能破壊の標的となるタンパク質との融合タンパク質として発現させてやれば様々なタンパク質分子の機能破壊に応用することができます。最近ではこの技術を発展させることによって、光照射によりマウスの記憶を消去する実験にも成功しており[2]、医薬研究等への貢献が期待されます。

【論文 Paper】

- [1] Takemoto K. et al. Sci. Rep., 3, 2629, 2013
[2] Riani Y. D. et al., BMC Biol., 16, 50, 2018
[3] Goto A. et al., Science, 374, 857, 2021

【特許 Patent】

- [1] 特願2010-22603「光増感蛍光タンパク質」

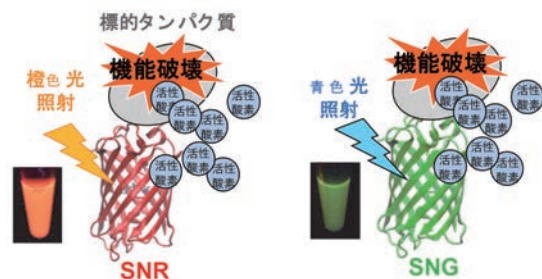


図1. SuperNova タンパク質機能破壊の概念図

HeLa細胞 共培養

緑色: SuperNova Green 発現細胞
マゼンタ: SuperNova Red 発現細胞

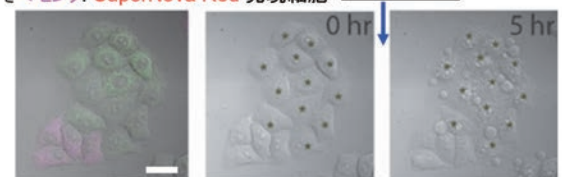


図2. SNG/SNR 発現HeLa細胞共培養系に対する青色光照射によるSNG発現細胞特異的な細胞死誘導。

ヒト嗅覚システムを再現した匂いセンサーの開発

Development of odor sensor mimicking human olfactory system

研究分野
Department生体分子反応科学
Biomolecular Science and Reaction研究者
Researcher黒田俊一 立松健司
S. Kuroda K. Tatematsuキーワード
Keyword匂いの数値化、ヒト嗅覚受容体、嗅覚受容体アンタゴニスト
smelldigitization, human olfactory receptor, odorant-receptor antagonist応用分野
ApplicationAI調香師、消臭剤、仮想現実
AI perfumer, deodorizer, virtual reality

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

食品、香粧品等の広範な製品開発において匂いの官能試験は非常に重要ですが、試験士の資質に大きく依存するため、再現性やスループット性が低く、しかも他者との情報共有が困難でした。一方、化学系匂いセンサーは特定の匂いしか検出できず、官能試験との連携は不可能でした。

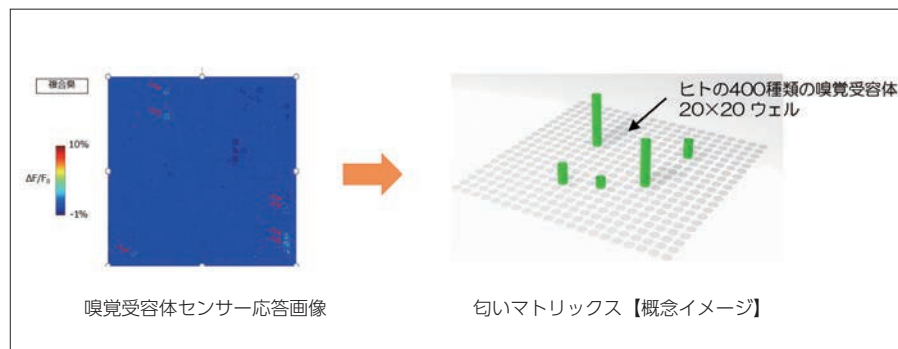
概要・特徴

ヒト嗅覚受容体全て（約400種類）を用いた嗅覚受容体センサーを作製し、ヒトの感じる匂い全てを定量することに成功しました。

技術内容

人間の視覚や聴覚の情報はデジタル化され「情報の正確な記録と再現」が可能となっており、映像作品や音楽として商業的に活用されています。一方で、嗅覚情報は「匂いの基準」となるものが存在せず、匂いを正確に表現することが困難でした。

私たちはヒトの約400種類の嗅覚受容体を発現する細胞からなる嗅覚受容体センサーを開発しました(特許技術、図左)。この匂いセンサーはヒトの嗅覚受容体を網羅的に発現させたものであり、ヒトが匂いを感じる仕組みをアレイ上で再現したものです。各嗅覚受容体の応答は細胞内カルシウムイオンの濃度変化を蛍光強度に変換し、約400種類の嗅覚受容体の応答を一括測定することができます。これにより、約400種類の嗅覚受容体の応答をまとめた匂いの基準「匂いマトリックス」の作成、すなわち嗅覚情報のデジタル化が実現されます(図右)。



社会への影響・期待される効果

これまで匂いのデジタル化そのものが困難であったため、当技術の市場展開が匂い関連製品にパラダイムシフトを起こす可能性があります。具体的には、遠隔地への匂い情報の転送と再構成（匂いが伝わるテレビや映画）、嗅覚受容体応答情報の医療への応用（アロマセラピーの発展型等）が想定されます。

【論文 Paper】

- [1] Biosci. Biotechnol. Biochem. 86 (2022) 1562–1569
- [2] 生産と技術 72 (2020) 78–80
- [3] Aroma Research 20 (2019) 38–39
- [4] Scientific Reports. 6 (2016) 19934

【特許 Patent】

- [1] 特許出願2019-536790

多剤耐性細菌に有効な情報伝達阻害型薬剤の開発

Development of antibiotics targeting signal transduction of multi-drug resistant pathogens

研究分野
Department生体分子反応科学
Biomolecular Science and Reaction研究者
Researcher岡島俊英 内海龍太郎
T. Okajima R. Utsumiキーワード
Keyword多剤耐性菌、二成分情報伝達系、ヒスチジンキナーゼ
multi-drug resistant bacteria, two-component signal transduction system, histidine kinase応用分野
Application多剤耐性菌感染症治療薬、新規抗生物質
drug for infection of multi-drug resistant bacteria, novel antibiotics

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

既存の複数抗生物質が効かない多剤耐性菌の院内感染あるいは市中での蔓延は、公衆衛生上の大きな問題となっています。これまでの抗生物質が改良されても、新たな耐性菌が直ちに出現する状況にあり、新しいコンセプトによる抗生物質の開発が望まれています。

概要・特徴

細菌の情報伝達系を阻害することによってMRSAやVREなどの多剤耐性菌にも抗菌作用を示す新規な薬剤を開発することに成功しました。

技術内容

細菌の主要な環境応答システムである二成分情報伝達系(TCS)は、細胞膜に存在するヒスチジンキナーゼ(HK)と転写因子レスポンスレギュレーター(RR)から構成されています。HKは環境シグナルにตอบสนองして、自己のHis残基をリン酸化し、そのリン酸基をRRへ転移します。リン酸化RRは遺伝子発現を制御し、各種の重要な生理過程に関与します。TCSはヒト細胞に存在せず、動植物病原菌の病原性、増殖、薬剤耐性等にも関与するため、抗菌薬の新規かつ重要な標的と考えられています。これまでに我々はHKに特異的に作用する阻害剤を放線菌から発見し、特許化している。そのひとつwaldiomycinは、HKの自己リン酸化部位周辺の保存領域に対して特異的に結合します。その結果、MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)やVRE(バンコマイシン耐性腸球菌)等の多剤耐性菌の情報伝達を阻害して、抗菌作用を示します。

社会への影響・期待される効果

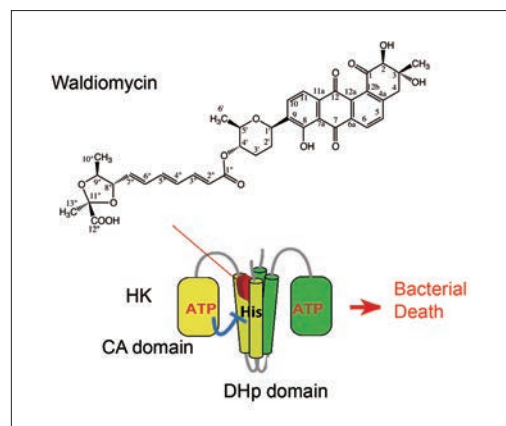
Waldiomycinは広範なTCSを同時に阻害するため、抗菌特性を示すばかりでなく、同時に薬剤耐性や病原性も抑え込むマルチな機能性をもつ次世代型抗菌薬のシーズとなり得ます。

【論文 Paper】

- [1] Biomolecules 12 (2022) 1321-1321
- [2] Anal. Biochem. 600 (2020) 113765-113765
- [3] 化学と生物 57 (2019) 416-427
- [4] J. Antibiot. (Tokyo) 70 (2017) 251-258
- [5] J. Gen. Appl. Microbiol. 63 (2017) 212-221
- [6] J. Antibiot. (Tokyo). 66 (2013) 459-64

【特許 Patent】

- [1] 特許第5686981号



遺伝子の迅速検査技術

Development of rapid, accurate, and cost effective technology for gene analysis

研究分野
Department精密制御化学
Regulatory Bioorganic Chemistry研究者
Researcher中谷和彦
K. Nakataniキーワード
Keyword遺伝子、ウイルス、診断
genome, virus, diagnosis応用分野
Application遺伝子検査キット
diagnosis kit for genetic analysis

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

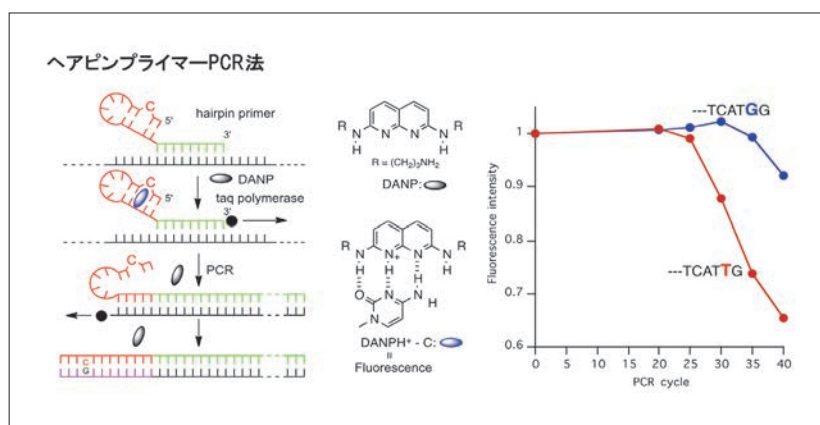
背景

実用的な迅速且つ高精度なウイルス検出を目指し、簡便な遺伝子検出法の開発を行います。

概要・特徴

DNAのシトシンバルジに特異的に結合し蛍光を発する低分子リガンド (DANP) を化学修飾したプライマーを用い、特徴的な蛍光強度変化から遺伝子検査を行うヘアピンプライマーPCR法を開発しました。

- 遺伝子を迅速、簡便、安価に検査、検出する技術
- 基本はポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を用いる
- ウイルスの迅速な確定検査技術としての実用化を検討中



技術内容

PCRのプライマー3'側にシトシンバルジをもつプライマーを使います。低分子リガンドDANPはシトシンバルジに結合すると蛍光を発します。PCR前はプライマーが大量に有るため、DANPの結合により蛍光強度が高い。PCRが進行するとプライマーのヘアピン構造が解消し、DANPが結合することができず蛍光強度が低下します。PCR前と後の蛍光強度により、PCRの進行(プライマーの消費)度合い、即ち、検査する遺伝子の量や存在の有無が判ります。

社会への影響・期待される効果

- コスト従来比1/10
- 従来技術に比べて圧倒的な簡便性
- ウイルス増殖を待つ必要の無い、初期感染時期での検査が可能

【論文 Paper】

- [1] Secondary Structure-Inducible Ligand Fluorescence Coupled with PCR, Takei, F.; Igarashi, M.; Hagihara, M.; Oka, Y.; Soya, Y.; Nakatani, K. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 7822-7824.
- [2] Competitive Allele-specific Hairpin Primer PCR for Extremely High Allele Discrimination. Takei, F.; Igarashi, M.; Oka, Y.; Koga, Y.; Nakatani, K. ChemBioChem 2012, 13, 1409-1412.

【特許 Patent】

- [1] 特開2008-125425
- [2] 特願2010-054658号
- [3] 特願2012-51551号

核酸標的低分子創薬基盤技術開発

Development of research tools and molecules accelerating research toward small-molecule drugs targeting nucleic acids

研究分野
Department精密制御化学
Regulatory Bioorganic Chemistry研究者
Researcher中谷和彦
K. Nakataniキーワード
Keyword低分子、核酸、DNA、RNA、創薬
small molecule, nucleic acids, DNA, RNA, drug development応用分野
Application創薬リード創出、スクリーニング技術
drug lead development, screening technology

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

ヒトゲノムの3/4を占める非翻訳RNAなど、機能を有する核酸を標的とした低分子創薬に大きな期待が寄せられています。欧米の研究速度に負けない、創薬研究の加速を支援します。

概要・特徴

- 標的を標識せずに、化合物ライブラリーを混ぜるだけの簡便な「蛍光ディスプレイメントアッセイ」。
- 既に創薬企業2社が採用。
- 表面プラズモン共鳴 (SPR) を使った、標的DNA・RNA結合分子の探索技術
- 世界で唯一無二のハンチントン病 (CAGリピート)、脆弱X症候群 (CGGリピート) 結合分子開発実績

技術内容

- 1) HTS対応蛍光ディスプレイメントアッセイ
- 2) 疾病関連DNA、RNA結合分子探索・開発技術
- 3) 創薬候補低分子に結合するRNAの探索

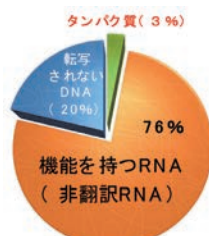
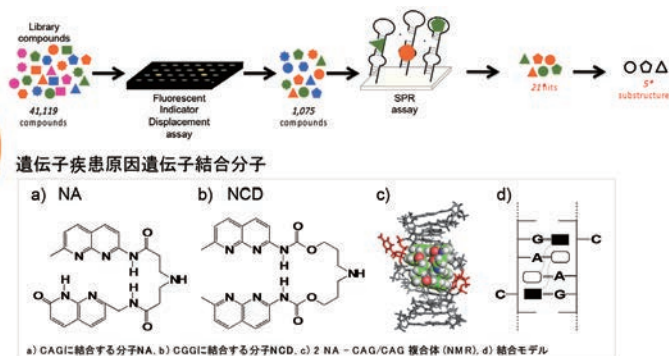


図1 ヒトゲノム30億塩基対の行方

蛍光ディスプレイメントアッセイ (HTS)



社会への影響・期待される効果

- 核酸を標的とした低分子創薬開発
- 企業における核酸標的低分子創薬の加速、参入障壁低減

【論文 Paper】

- [1] Scanning of guanine-guanine mismatches in DNA by synthetic ligands using surface plasmon resonance assay, Nakatani, K.; Sando, S.; Saito, I. Nat. Biotechnol. 2001, 19, 51-55.
- [2] Small-molecule ligand induces nucleotide flipping in (CAG)_n trinucleotide repeats, Nakatani, K.; Hagihara, S.; Goto, Y.; Kobori, A.; Hagihara, M.; Hayashi, G.; Kyo, M.; Nomura, M.; Mishima, M.; Kojima, C. Nature Chemical Biology 2005, 1, 39-43.

【特許 Patent】

- [1] PCT/IB2017/054932 (平成29年8月12日) 他

エピジェネティクスの化学的制御に基づいた 医薬品創製

Development of therapeutic agents based on epigenetics

研究分野
Department

複合分子化学
Complex molecular chemistry

研究者
Researcher

鈴木孝禎
T. Suzuki

キーワード
Keyword

エピジェネティクス、阻害剤
epigenetics, inhibitor

応用分野
Application

医薬品、生物試験用試薬
therapeutic agents, reagents for biological studies

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

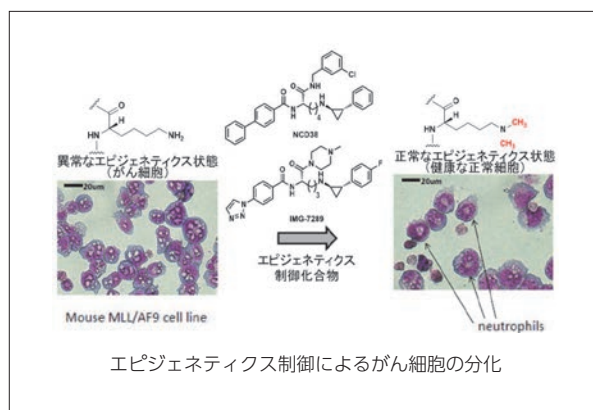
DNAの塩基配列に依存しないで遺伝子の発現を制御する機構「エピジェネティクス」の異常は、がんなどの疾病に関与する。エピジェネティクスをコントロールする化合物は、抗がん剤などの治療薬として応用することが期待できます。

概要・特徴

疾患に関与するエピジェネティックタンパク質の阻害剤を創製し、それらの阻害剤が疾患細胞を正常細胞に変化させることを示しました。

技術内容

- 標的誘導型合成やフォーカスライブラリーのスクリーニングなどの独自の創薬手法を用いて、エピジェネティック阻害剤を創製しました。
- エピジェネティック阻害剤は、疾患細胞中の異常なエピジェネティクス状態を正常なエピジェネティクス状態に変えることで、疾患細胞を正常細胞に分化させる作用(例：白血球細胞を好中球などの正常細胞に分化させる作用)を示しました。
- 動物実験(マウスがんモデル、マウスうつ病モデル)においても、エピジェネティック阻害剤は、少ない副作用で、高い治療効果を示しました。



社会への影響・期待される効果

がんは、1981年以降死因の第1位であり、最近では、総死亡数の約3割を占めています。また、認知症の患者数は約500万人ですが、その数は増加の一途をたどり、2025年には730万人に達すると予測されています。さらに、うつ病などの精神疾患の患者数も約500万人であり、精神疾患による自殺者の増加は著しく、それに伴う損失額は年間2.7兆円と推定されています。これらの疾患治療は、喫緊の課題です。

これらの疾患には、エピジェネティクスの異常が関与していることが分かっており、エピジェネティック阻害剤は、これらの疾患の根本治療に役立つと期待されます。

【論文 Paper】

- [1] ACS Med. Chem. Lett. 13 (2022) 1568-1573
- [2] ACS Catal. 10 (2020) 5383-5392
- [3] J. Am. Chem. Soc. 142 (2020) 21-26
- [4] J. Med. Chem. 62 (2019) 5844-5862
- [5] Chem. Sci. 7 (2017) 6400-6408

【特許 Patent】

- [1] 特許第6238908号
- [2] 特願2018-08464「ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤」
- [3] 特願2019-106166「KDM5C阻害剤及び抗うつ剤」

標的タンパク質分解誘導剤の創製

Development of targeted protein degraders

研究分野
Department複合分子化学
Complex molecular chemistry研究者
Researcher伊藤幸裕
Y. Itoh鈴木孝禎
T. Suzukiキーワード
Keywordプロテインノックダウン、分解誘導剤、ユビキチン
protein knockdown, degraders, ubiquitin応用分野
Application医薬品、生物試験用試薬
therapeutic agents, reagents for biological studies

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

プロテインノックダウン法は、標的タンパク質を分解する新しい技術として注目を集めています。プロテインノックダウン法で用いるタンパク質分解誘導剤は、抗がん剤をはじめとする様々な医薬品として期待されています。

概要・特徴

標的タンパク質を特異的に分解する技術を確立し、疾患に関連するタンパク質を標的とする種々の分解誘導剤を創製しました。

技術内容

- 生体内のタンパク質分解機構であるユビキチン-プロテアソームシステムをハイジャックし、狙ったタンパク質を特異的に分解する技術を確立しました。
- 本技術が様々なタンパク質に適応できることを明らかにしました。
- 神経芽細胞腫や前立腺がんの生育に関与するタンパク質など、種々のタンパク質を分解する分解誘導剤を創製しました。
- タンパク質分解誘導剤は、酵素阻害薬などの従来のタンパク質制御化合物とは異なる作用を示します。

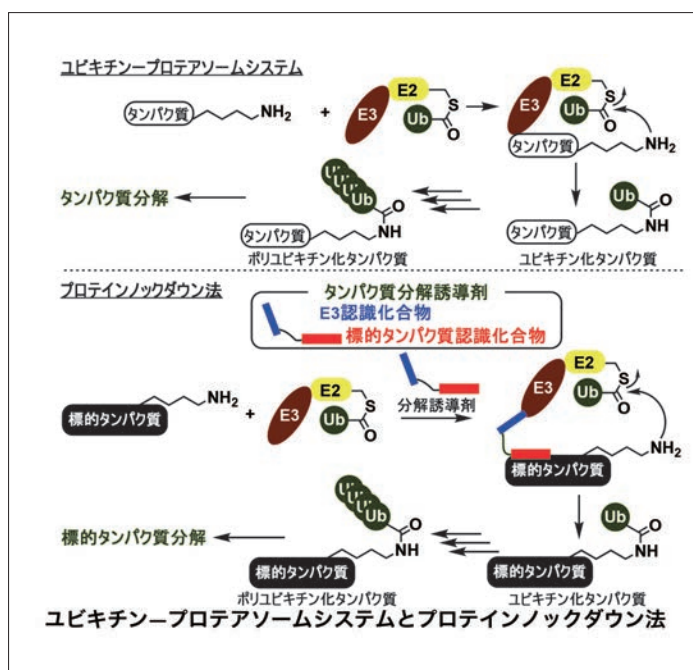
社会への影響・期待される効果

プロテインノックダウン法で用いるタンパク質分解誘導剤は、狙ったタンパク質を特異的に分解し、その細胞内存在量を減らすことができます。病原性タンパク質を標的とする従来の医薬品の多くは、受容体アンタゴニストや酵素阻害薬であり、それらはタンパク質の特定の機能を阻害します。一方、タンパク質分解誘導剤は、標的タンパク質のみを分解するため、特定の機能のみならず、そのタンパク質が持つあらゆる機能を阻害できます。このように、タンパク質分解誘導剤は、これまでの医薬品とは異なる新たな創薬モダリティとして期待できます。実際、本技術ならびに分解誘導剤は世界中の創薬研究で利用されており、その中には臨床研究に進んでいるものがあります。

【論文 Paper】

- [1] Chem. Commun. 58 (2022) 4635–4638.
[2] ChemMedChem 16 (2021) 1609–1618.

- [3] Chem. Rec. 18 (2018) 1681–1700.
[4] J. Am. Chem. Soc. 132 (2010) 5280–5286.



細菌薬剤排出ポンプの機能と制御に関する研究

Regulation and Function of Bacterial Drug Efflux Pumps

研究分野
Department生体分子制御科学
Biomolecular Science and Regulation研究者
Researcher

西野邦彦 K. Nishino	山崎聖司 S. Yamasaki
西野美都子 M. Nishino	田口厚志 A. Taguchi

キーワード
Keyword発現制御、トランスポーター、化学療法、細菌感染症
regulation, transporter, chemotherapy, bacterial infection応用分野
Application感染症治療
treatment of infection

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

世界中で抗菌薬で治療することができない薬剤耐性菌による感染症が問題となっている。薬剤排出ポンプは抗菌薬を細菌の中から外へ排出することで、細菌多剤耐性化に関係しています。

概要・特徴

私達の研究室では、抗菌薬を効かせなくする病原細菌について、薬剤排出ポンプの機能と制御機構に着目し、細菌の適応能力を明らかにした上で、新たな感染症治療戦略の開発に取り組んでいます。

技術内容

ポストゲノム解析を駆使して、これまでに細菌ゲノムに潜む数多くの薬剤排出ポンプと、その制御ネットワークを同定してきました。これらの同定された因子は、多剤耐性を克服する新たな薬のターゲットとして期待されています。さらには、病原性発現と多剤耐性の両方に関与する制御因子の構造を明らかにしました。薬剤排出ポンプや制御因子に対する阻害剤を用いることによって病原性を軽減させながら、細菌の多剤耐性化を抑制する新たな感染症治療が可能になります。

社会への影響・期待される効果

- 新規薬剤排出ポンプ制御機構の解明
- 感染症新規治療戦略の確立



薬剤排出ポンプ制御因子による抗菌薬認識

【論文 Paper】

- [1] Antimicrob. Agents Chemother. 66 (2022) e00672-22. Spatial Characteristics of the Efflux Pump MexB Determine Inhibitor Binding.
- [2] Front. Microbiol. 13 (2022) 839718. Identification of Bacterial Drug-Resistant Cells by the Convolutional Neural Network in Transmission Electron Microscope Images.
- [3] Antimicrob. Agents Chemother. 66 (2022) e02392-21. Proximal Binding Pocket Arg717 Substitutions in Escherichia coli AcrB Cause Clinically Relevant Divergences in Resistance Profiles.
- [4] Microbiol. Immunol. 64 (2020) 182-188. An efflux inhibitor of the MacAB pump in Salmonella enterica serovar Typhimurium.
- [5] Front. Microbiol. 11 (2020) 581571. Identification of Genetic Variants via Bacterial Respiration Gas Analysis.
- [6] Commun. Biol. 2 (2019) 340. Phylogenetic and Functional Characterisation of the H. influenzae multidrug efflux pump AcrB.
- [7] Nature Commun. 9 (2018) 124. Multiple Entry Pathways within the Efflux Transporter AcrB Contribute to Multidrug Recognition.
- [8] Nature Commun. 4 (2013) 2078. The Crystal Structure of Multidrug-Resistance Regulator RamR with Multiple Drugs.
- [9] Nature 500 (2013) 102-106. Structural Basis for the Inhibition of Bacterial Multidrug Exporters.
- [10] Nature 480 (2011) 565-569. Structures of the Multidrug Exporter AcrB Reveal a Proximal Multisite Drug-Binding Pocket.
- [11] J. Biol. Chem. 283 (2008) 24245-24253. AcrAB Multidrug Efflux Pump Regulation in Salmonella enterica Serovar Typhimurium by RamA in Response to Environmental Signals.
- [12] Mol. Microbiol. 59 (2006) 126-141. Virulence and Drug Resistance Roles of Multidrug Efflux Systems of Salmonella enterica Serovar Typhimurium.
- [13] Science 307 (2005) 864. Bacterial Multidrug Exporters: Insights into Acquisition of MDR.

脂溶性生理活性物質の輸送体の同定と 輸送体を標的とした創薬

Discovery of a drug that is targeting a novel lipid mediator transporter

研究分野 Department

生体分子制御科学
Biomolecular Science and Regulation

研究者 Researcher

西 毅
T. Nishi

キーワード Keyword

免疫抑制剤、リンパ球、輸送体、阻害剤、脂質メディエーター
immunosuppressant drug, lymphocyte, transporter, inhibitor, lipid mediators

応用分野 Application

自己免疫疾患治療、がん転移抑制、感染症治療
treatment of autoimmune diseases, suppression of tumor cells metastasis, treatment of infection

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

脂溶性の生理活性物質（脂質メディエーター、ステロイドホルモン、ビタミン等）の細胞内外での輸送機構が様々な細胞機能に必須であることがわかってきました。

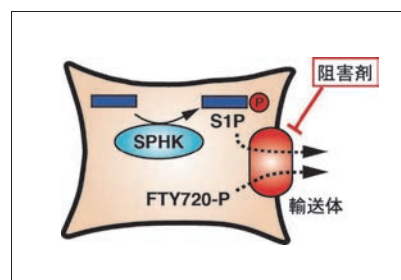
概要・特徴

我々は生理活性脂質であるスフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) をモデルとして、細胞外への放出輸送体 SPNS2 や MFSD2B を同定し、これら輸送体の活性を測定する細胞系を開発しました。S1P 輸送体の阻害剤はこれまでに無い新しい作用機序で副作用の少ない免疫抑制剤や抗がん剤のターゲットとして有効であると考えられます。

S1P を細胞内に蓄積する細胞を構築し、そこに輸送体を発現させることで輸送活性を測定できる系を確立しており、この系を用いて阻害剤のスクリーニングが可能です。またこの系は、新しい輸送体や異なる生理活性脂質の輸送系の探索にも応用可能です。

技術内容

S1P はヒトでは免疫細胞の血管移行に中心的な役割を果たします。そのため S1P 受容体は免疫抑制剤の開発の標的となり、FTY720 などの薬が開発されました。しかし、受容体の多様性などから依然として副作用が存在し、S1P 受容体の欠損マウスは胎生致死となります。我々は S1P の細胞外への供給に関わる輸送体を同定し、この輸送体の欠損マウスでは他に顕著な異常を示すことなく、血液中へのリンパ球の移行のみが特異的に抑制されることを見いだしました。このことからこの輸送体の阻害剤がこれまでに無い新しい作用機序で副作用の少ない免疫抑制剤や阻害剤のターゲットになります。測定系が確立しており阻害剤の探索はすぐにでも開始できます。



社会への影響・期待される効果

- 副作用の少ない免疫抑制剤の実現
- トランスポーターオリエンティッドな新しい作用機序を持つ創薬の実現

【論文 Paper】

- [1] Science 323, 524-527 (2009)
- [2] J Biol Chem. 286, 1758-1766 (2011)
- [3] PLoS ONE 7(6): e38941 (2012)
- [4] J Lipid Res 57: 2088-2094 (2017)
- [5] Sci.Rep. 8 (1), 1-11(2018)

【特許 Patent】

- [1] 特許第5373346号スフィンゴシン 1-リン酸の新規トランスポーター分子