

1 細胞解析のための光応答性細胞培養表面の創成

Photoresponsive cell culture surfaces for single-cell analysis

研究分野

Department

分子システム創成化学

Synthetic Chemistry for Molecular Systems

研究者

Researcher

山口哲志

S. Yamaguchi

山平真也

S. Yamahira

キーワード

Keyword

1 細胞アレイ、細胞ソーティング、細胞間相互作用

Single-cell array, Cell sorting, Cell-cell communication

応用分野

Application

1 細胞解析、再生医療、細胞治療、がん免疫療法

Single-cell analysis, Regenerative medicine, Cell therapy, Cancer immunotherapy

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

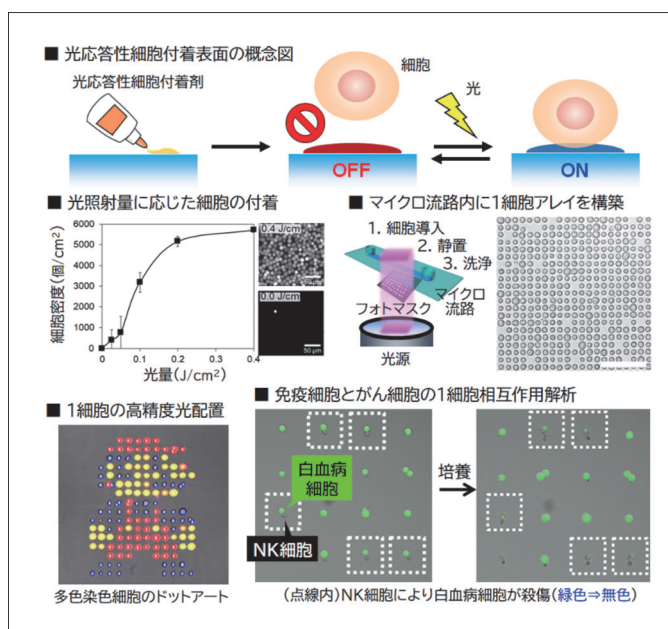
細胞の不均一性に注目が集まり、個々の細胞の特徴や性質を大規模に調べる技術が必要とされています。そこで、細胞を1つずつ並べて集積し、その単一細胞の表現型を網羅的に観察して解析する技術が盛んに研究されています。さらに、特徴的な表現型に応じて細胞を選別・回収し、遺伝子発現を調べることによって、その表現型に関連する鍵遺伝子を同定する技術が必要とされています。

概要・特徴

●細胞自身の接着性に関わらず、どんな細胞の付着も、自在に光制御できる基板表面を開発しました。●複数種類の細胞を光配置して、その相互作用を1細胞解析する技術を開発しました。

技術内容

●光照射に応じて細胞が付着しなくなる表面、逆に付着するようになる表面、光の波長や照射量で付着力が変わる表面の開発に成功してきました。●1枚のスライドガラス上に、接着性のない免疫細胞を数万個並べ、その運動性や細胞内分子局在変化を1細胞定量解析することに成功しました。●複数種類の細胞を1細胞レベルの精度で、自由自在に光配置できる基板表面を開発しました。●免疫細胞とがん細胞の1細胞のペアを並べて、免疫細胞のがん細胞傷害性を大規模に1細胞観察し、その傷害性や殺傷メカニズムを画像解析データの機械学習によって自動分類することに成功しました。



社会への影響・期待される効果

従来の技術と異なり、培養基材の表面に化学修飾するだけで、どんな細胞の付着も光制御できます。そのため、これまで大規模に観察するのが難しかった細胞の表現型を初めて1細胞解析できるようになり、細胞集団の中に隠れて識別できなかった少数のレアな細胞を見つけて、調べることができます。その結果、未知の生命システムの発見や、創薬や早期診断のための新しい標的遺伝子の同定、再生医療や細胞治療に用いる治療用細胞の品質管理や選別に貢献すると期待されます。今回焦点をあてた1細胞解析以外にも、固相表面への細胞の付着を自在に光制御できる本技術は、細胞を使ったセンサーの構築や細胞のマニピュレーション、オルガノイド作製など、幅広い応用が考えられます。

【論文 Paper】

- [1] Angew. Chem. Int. Ed. 51 (2012) 128
- [2] Lab Chip 17 (2017) 1933
- [3] Biomater. Sci. 7 (2020) 4514

- [4] J. Am. Chem. Soc. 122 (2022) 13154
- [5] J. Am. Chem. Soc. 122 (2022) 17980

特許 Patent】

- [1] 特許第6901714号
- [2] 特許第7205910号
- [3] 特許第7236126号

タンパク質や細胞を遠隔操作する 嵩高いケーシング技術の創成

Sterically bulky caging for remote-control of proteins and cells

研究分野 Department

分子システム創成化学
Synthetic Chemistry for Molecular Systems

研究者 Researcher

山口哲志
S. Yamaguchi

キーワード Keyword

ケーシング、光分解性保護基、タンパク質、細胞
Caging, Photolabile protection, Proteins, Cells

応用分野 Application

ドラッグデリバリー、バイオ医薬、細胞治療、再生医療
Drug delivery, Biopharmaceuticals, Cell therapy, Regenerative medicine

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

タンパク質や細胞の機能を刺激応答性に変換する技術は、治療用のタンパク質や細胞を局所的に活性化でき、副作用無く、安全に投与できるようにします。生体分子に光分解性の保護基を修飾して一時的に不活性化させる技術を「ケーシング」と呼びます。ケーシングされた分子は、光照射によって保護基が外れ、活性化されるため、その機能が光制御できます。これまでに様々な生体分子がケーシングされてきましたが、サイズの大きなタンパク質などを簡便かつ効果的にケーシングする技術が無く、新しい方法が求められてきました。

概要・特徴

- 遺伝子操作を用いずに、どんなタンパク質も化学的に光応答性に変換できる「嵩高いケーシング法」を開発しました。
- 嵩高い光溶解性の分子集合体で表面を覆うことで、細胞をケーシングする技術を開発しました。

技術内容

● ビオチン分子を修飾したケーシング試薬を開発し、この試薬で化学修飾することで、任意のタンパク質を光応答性に変換する「嵩高いケーシング法」を確立しました。● 細胞内で核酸を分解する酵素や細胞表面の受容体に作用するタンパク質などを、細胞内外で光活性化することに成功しました。● 立体障害の大きな光分解性の分子複合体でタンパク質表面を全体的に被覆する「嵩高いケーシング法」のコンセプトを細胞にも応用し、細胞のケーシングに世界で初めて成功しました。

社会への影響・期待される効果

従来の技術と異なり、試薬を混ぜるだけで、どんなタンパク質やどんな細胞も簡単に光応答性に変換することができます。そのため、望みの場所、タイミングでの活性化を介して、生命現象におけるタンパク質や細胞の時空間的な役割を明らかにできます。また、ケーシングを施した治療用のタンパク質や細胞を投与し、光線力学的療法と同様に、内視鏡などを用いて患部でのみ光活性化することで、活性の強いタンパク質や細胞を副作用なく治療に使用できるようになります。現在、この嵩高いケーシング法を用いて、タンパク質やプラスミド、細胞を光応答性に変換してきましたが、開発した試薬の分解性を他の刺激で分解するように変えることで、様々な刺激応答性に変換できるようになると期待されます。

論文 Paper]

- [1] Chem. Commun. 46 (2010) 2244
- [2] Chem. Commun. 49 (2013) 3013
- [3] Adv. Health. Mater 5 (2016) 1002

- [4] Bioconj. Chem. 32 (2021) 1535
- [5] Chem. Eur. J. 28 (2022) e202103941
- [6] ChemBioChem 23 (2022) e202200476

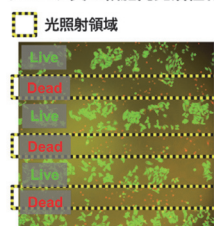
特許 Patent]

- [1] 特願2015-179135号

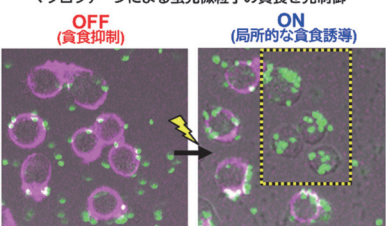
■ 嵩高いケーシング法の概念図



■ ケーシングを施した毒性タンパク質の細胞内光活性化



■ ケーシングを施したマクロファージ細胞の光制御



不斉水素借用反応の開発と天然化合物の触媒的不斉合成

Asymmetric hydrogen borrowing reaction and application for the catalytic asymmetric synthesis of natural products

研究分野

Department

総合解析センター

Comprehensive Analysis Center

研究者

Researcher

鈴木健之

T. Suzuki

キーワード

Keyword

イリジウム、不斉触媒、酸化反応

iridium, asymmetric catalyst, oxidation

応用分野

Application

ファインケミカルズ、医薬品、農薬、香料

fine chemicals, medicines, agrochemicals, perfumery

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

酸化、還元は合成化学の基盤技術であり、これらに関わる新規不斉触媒反応の開発により、環境負荷の低いグリーンプロセスの構築を目指しています。

概要・特徴

酸化や還元プロセスに関わる新規不斉触媒反応を用いて有用天然化合物の高効率触媒的不斉合成を行います。

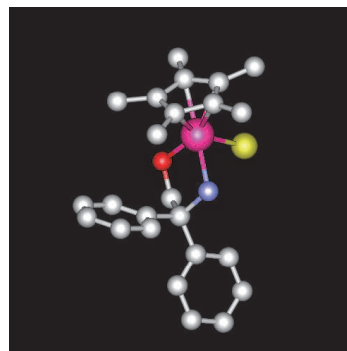
- 対称化合物の非対称化による複数のキラル中心を有する有機化合物を合成
- 高原子効率の化学変換による環境調和型触媒反応を実現

技術内容

- 不斉金属錯体の合成
- 不安定中間体の構造決定
- 光学異性体の分離、純度決定
- 有機化合物の構造決定
- 光学異性体の絶対配置決定

社会への影響・期待される効果

- 従来にないレドックスニュートラルな不斉触媒反応の実現
- 有用天然化合物の高効率合成



Cp*Ir 錯体触媒のX線構造

【論文 Paper】

- [1] Suzuki, T., Chem. Rev. 2011, 111, 1825-1845.
- [2] Suzuki, T., Desymmetrization of meso diols. In Comprehensive Chirality, Yamamoto, H.; Carreira, E. M., Eds. Elsevier 2012; Vol. 5, pp 502-533.
- [3] Ismiyarto; Kishi, N.; Adachi, Y.; Jiang, R.; Doi, T.; Zhou, D.-Y.; Asano, K.; Obora, Y.; Suzuki, T.; Sasai, H.; Suzuki, T., RSC Adv. 2021, 11, 11606-11609.
- [4] Jiang, R.; Ismiyarto; Abe, T.; Zhou, D.-Y.; Asano, K.; Suzuki, T.; Sasai, H.; Suzuki, T., J. Org. Chem. 2022, 87, 5051-5056.

超高感度ナノポアウイルスセンサ

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 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

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

2000年以降、数年に1つの割合で、新たな感染症が発生しています。新興感染症による人的・経済的被害を最小限に留めるためには、発生後、即座に検査法を開発し、感染予防を行うことが求められています。

概要・特徴

固体ナノポアとAIを用いて、1個単位でウイルスを検出・識別できます。検査対象となるウイルスに応じた検査法を即座に作るができます。

技術内容

固体ナノポアは、微細加工技術で作られたシリコン基板上の貫通孔です。ナノポアを電解質溶液で満たすと、イオン電流が流れます。

ウイルスがナノポアを通過するとき、ウイルスに固有のイオン電流一時間波形が、ナノポアから得られます。この波形を機械学習することで、ナノポアを通過しているウイルスを1個単位で高精度で識別することができます。

このウイルス検査プラットフォームをAIナノポアを言います。AIナノポアは、計測チップ、計測装置、クライアントソフト、サーバソフトから構成され、製品化されています。

患者から採取した唾液をAIナノポアで検査することで、新型コロナウイルスを5分間の検査時間で、感度95%、特異度92%で検査できます。また、新型コロナウイルスの変異型も同様に、高感度・高特異度で検査することができます。

社会への影響・期待される効果

AIナノポアは、ナノポアの直径を検出対象に応じて変えることで、ウイルスだけでなく、細菌や菌糸などの微生物や、タンパク質やDNAなどの生体分子を計測することができます。また、既存の免疫反応とAIナノポアを組み合わせることで、既存検査システムの検出限界を超えることができます。さらに、学習データの種類や、直径の異なるナノポアを用いることで、多種検査も可能になります。

【論文 Paper】

- [1] Nat. Commun. 15 (2024) 9619.
- [2] Sci. Rep. 14 (2024) 16686.
- [3] Lab Chip. 23 (2023) 4909.
- [4] J. Phys. Chem. C. 126 (2022) 12197.
- [5] Nat. Commun. 12 (2021) 3726.

【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

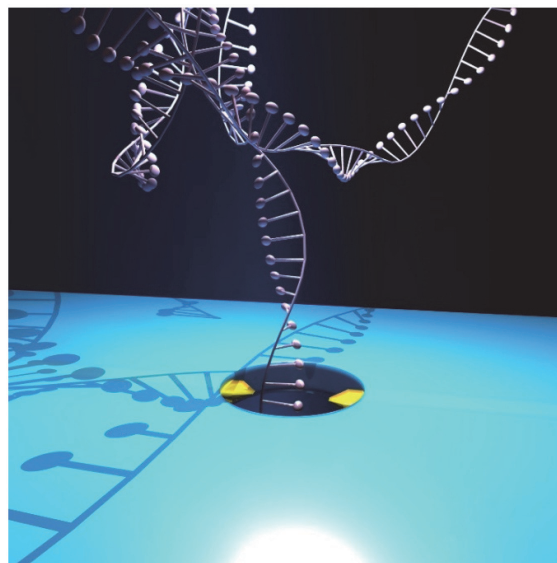
1 分子レベルでマイクロRNAの塩基配列、化学修飾、量比を同時に決定する 1 分子定量解析法を世界で初めて開発しました。

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"

生物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

生物発光タンパク質、オンサイト検査、スマートフォン

Bioluminescent protein, on-site investigation, 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、多色な生物発光タンパク質を開発してきました。

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

生物発光タンパク質とスマートフォンを組み合わせ、生体物質や環境成分を高感度で迅速に検出可能なシステムを開発しました。

技術内容

生物発光タンパク質を利用したセンサーおよび検出法①②③を開発しました[1-3]。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。

- 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。
- 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。
- ③Cu²⁺検出システム「DERK-Cu(II)」環境水や飲料水の銅イオン(Cu²⁺)を検出します。

社会への影響・期待される効果

生物発光タンパク質を利用した検出法は特別な装置を用意する必要がなく、その場で簡便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確立することで、誰もが気軽に検査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。

【論文 Paper】

- [1] ACS Sensors, 6, 889-895, 2021.
- [2] Anal. Chem., 93, 13520-13526, 2021.
- [3] Talanta, 287, 12756, 2025.

【特許 Patent】

- [1] 特許7014437「生体物質の検出方法、それに用いる化学発光指示薬」
- [2] 特許7137842「デバイス、及びそれを用いた判定システム」

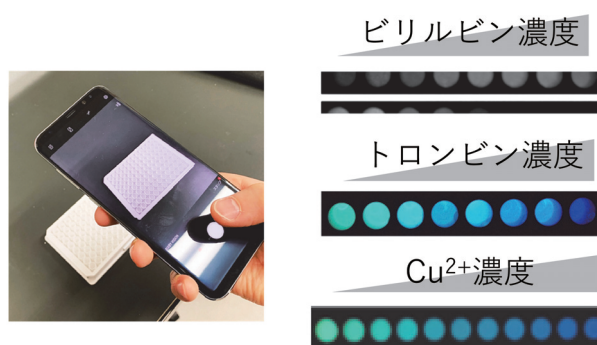


図1.生物発光タンパク質を利用した検出。スマートフォン搭載のカメラで撮影し、色成分を解析することで濃度が計算できる。①BABIによるビリルビンの検出。濃度に応じて血液を通した発光色が青から橙に変化する。②Thrombastorによるトロンビン活性の検出。活性に応じて発光色が緑から青に変化する。③DERK-Cu(II)による銅イオンの検出。濃度に応じて発光色が緑から青に変化する。

生物発光の多色展開および生物学への応用

Multicolor development of bioluminescence and biological application

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

生物発光、自発光植物、細胞観察

Bioluminescence, auto-luminescent plant, cell observation

応用分野

Application

バイオイメージング、顕微鏡、産業利用

Bioimaging, microscopy, industrial use

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

生物発光は蛍光のように光を照射することなく得ることができる観察対象に優しい光です。当研究室では自然界の生物発光システムを改良して、基礎研究さらには産業利用へと応用展開をしています。

概要・特徴

生物発光の多色化、複数の細胞の発光を同時に観察する方法、自ら発光する植物など、生物発光の様々な利用法を開発しました。

技術内容

生物発光タンパク質に蛍光タンパク質を繋げて発光色を変化させる方法を発展させることで、20色の生物発光タンパク質シリーズ「eNLEX」を開発しました[1](図1左)。スマートフォンなどに使われているカラーカメラを用いることで、ワンショットにより全ての発光色の細胞を同時に撮影することに成功しました(図1右)。

生物発光に不可欠な発光基質の合成経路を生物発光タンパク質と同時に導入することで、自ら発光する(自発光)システムを構築できます。バクテリア由来の自発光システムを基盤にして、発光色を新たに6色の「NLX」シリーズへと展開しました[2](図2左)。この生物発光タンパク質と発光基質の合成経路を導入することで、自発光植物の開発に成功しました(図2右)。

社会への影響・期待される効果

カラーカメラによる細胞観察法は簡便であり低コストで導入が可能なため、生物発光利用の裾野が広がります。個々の細胞を識別する方法は、細胞運命の追跡や薬剤応答など、細胞の個性の違いを解析する上で有益な解析手段となります。

自発光システムの生体への導入は、外部から人為的にエネルギーを投入する必要なく発光するため、植物による照明といったエコ社会の実現への貢献が期待されます。

【論文 Paper】

[1] Sci. Adv., 11, eadp4750, 2025.

[2] PNAS, 121, e2406358121, 2024.

【特許 Patent】

[1] 特許7553993「発光タンパク質」

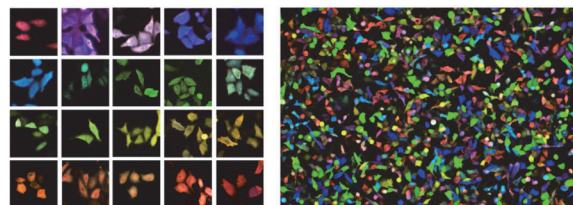


図1. 20色の生物発光タンパク質シリーズeNLEX。ヒト培養細胞にそれぞれ導入し(左)、混在した状態で同時に撮影した(右)。

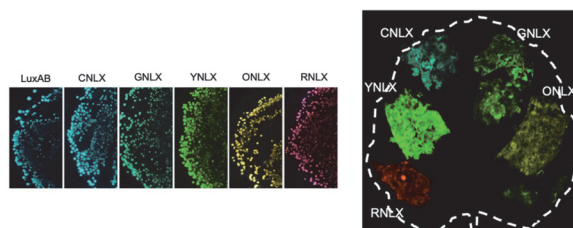


図2. バクテリア由来自発光システム。大腸菌コロニーでの6色のNLX発光像(左)。タバコ葉での発光像(右)。

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

S. Kuroda

立松健司

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

Application

AI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、化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。

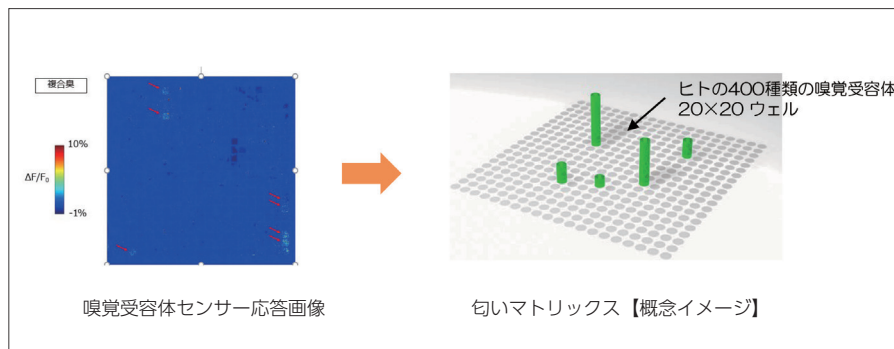
概要・特徴

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] Sensors (Basel) 23 (2023) 6164
- [2] Biosci. Biotechnol. Biochem. 86 (2022) 1562-1569
- [3] 生産と技術72 (2020) 78-80
- [4] Aroma Research 20 (2019) 38-39

【特許 Patent】

- [1] 特許出願2019-536790

RNAを標的とする低分子創成

Small molecules targeting functional RNAs

研究分野

Department

精密制御化学

Regulatory Bioorganic Chemistry

研究者

Researcher

堂野主税

C. Dohno

キーワード

Keyword

RNA、DNA、低分子、創薬

RNA, DNA, small molecule, drug development

応用分野

Application

創薬リード創出

drug lead development

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

創薬の主要な標的であったタンパク質に加えて、さまざまな機能をもったRNAが創薬標的として注目されています。創薬リード創成につながる、RNAを標的とする新しい低分子化合物の創成が求められています。

概要・特徴

- 遺標的となるRNAの部分的な配列や構造を認識するRNA結合分子の設計と合成
- RNA結合分子が標的RNAに作用することで、関連する生理機能を調節できる

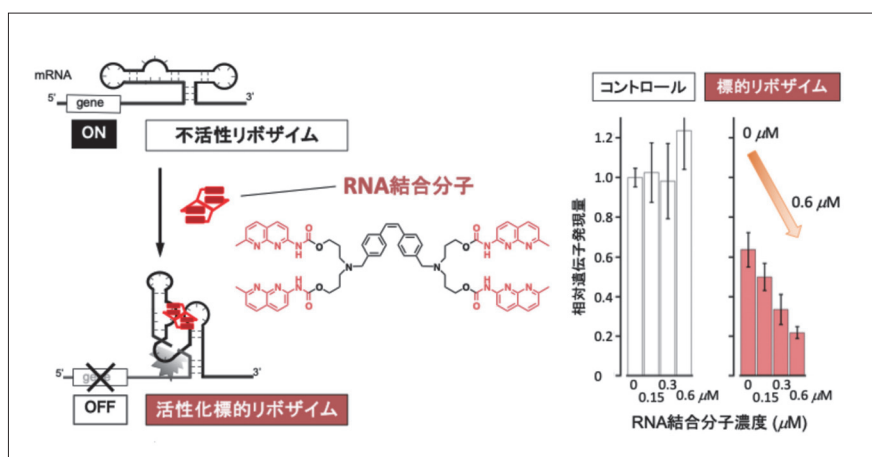
技術内容

- 標的RNAに特異的に結合する分子の創成
- RNA結合分子が標的RNAに作用するとその構造を変化させ、RNAに由来する生理機能も変化させる

- 酵素活性をもつリボザイムRNAを標的として、リボザイム活性を制御し、遺伝子発現量の調節に成功

社会への影響・期待される効果

- 標的RNAを調査する分子プローブ開発
- RNAを標的とする低分子創薬開発



【論文 Paper】

- [1] Restoration of Ribozyme Tertiary Contact and Function by Using a Molecular Glue for RNA, Dohno, C.; Kimura, M.; Nakatani, K. Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 506–510.
- [2] A synthetic riboswitch that operates using a rationally designed ligand-RNA pair, Dohno, C.; Kohyama, I.; Kimura, M.; Hagihara, M.; Nakatani, K. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 9976–9979.
- [3] Molecular glue for RNA: Regulating RNA structure and function through a synthetic RNA binding molecule, Dohno, C.; Nakatani, K. ChemBioChem 2019, 20, 2903–2910.

光による核酸機能制御

Molecular photoswitches for modulating DNA/RNA functions

研究分野

Department

精密制御化学

Regulatory Bioorganic Chemistry

研究者

Researcher

堂野主税

C. Dohno

キーワード

Keyword

photoswitch、RNA、DNA

photoswitch, RNA, DNA,

応用分野

Application

光核酸スイッチ、光薬理学

DNA/RNA photoswitch, Photopharmacology

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

光は時空間的な制御が容易であるため、生体機能を制御する外部刺激として優れています。

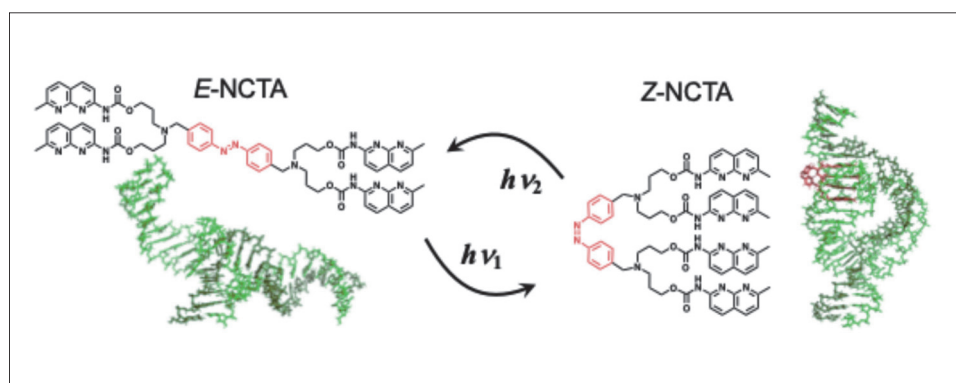
核酸のもつ様々な機能を光照射によって自在に制御することのできる分子創成を目指しています。

概要・特徴

- 光照射に応答して核酸に作用する、作用しなくなる分子の開発
- 光応答性分子の存在下、標的とする核酸機能のON/OFFを光によって時空間に制御することが可能

技術内容

- 核酸結合分子に光応答性の分子骨格を導入することで、光応答性の核酸結合分子の創成
- 光応答性核酸結合分子NCTA (図) を用いると、標的としたRNAの構造と機能を光によって制御できる
- 特定の場所、時間に限定した時空間的な制御に成功



社会への影響・期待される効果

- 任意の機能が光で制御される人工細胞系の構築
- 薬効を光で調節する光薬理学

【論文 Paper】

- [1] Photoswitchable molecular glue for RNA: reversible photocontrol of structure and function of the ribozyme, Dohno, C.; Kimura, M.; Fujiwara, Y.; Nakatani, K. *Nucleic Acids Res.* 2023, 51, 9533-9541.
- [2] Rational Design of a Photoswitchable DNA Glue Enabling High Regulatory Function and Supramolecular Chirality Transfer, Simeth, N. et al. *Chem. Sci.* 2021, 12, 9207-9220.

多剤耐性菌感染症を克服するための創薬研究

Drug Discovery to Overcome Multidrug-Resistant Bacterial Infections

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

西野美都子

M. Nishino

山崎聖司

S. Yamasaki

田口厚志

A. Taguchi

キーワード

Keyword

多剤耐性、化学療法、細菌感染症

multidrug resistance, 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

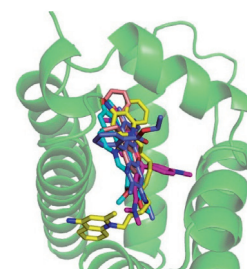
私達の研究室では、抗菌薬を効かせなくする病原細菌について、薬剤排出ポンプの機能と制御機構に着目し、細菌の適応能力を明らかにした上で、新たな感染症治療戦略の開発に取り組んでいます。

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

- 世界中で問題となっている多剤耐性菌感染症の克服
- 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] Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. 100 (2024) 57-67. Changes in the expression of mexB, mexY, and oprD in clinical Pseudomonas aeruginosa isolates.
- [2] Front. Microbiol. 14 (2023) 954304. Investigating multidrug efflux pumps associated with fatty acid salt resistance in Escherichia coli.
- [3] J. Biol. Chem. 299 (2023) 104892. Functional and structural characterization of Streptococcus pneumoniae pyruvate kinase involved in fosfomycin resistance.
- [4] Antimicrob. Agents Chemother. 66 (2022) e00672-22. Spatial Characteristics of the Efflux Pump MexB Determine Inhibitor Binding.
- [5] Front. Microbiol. 13 (2022) 839718. Identification of Bacterial Drug-Resistant Cells by the Convolutional Neural Network in Transmission Electron Microscope Images.
- [6] Antimicrob. Agents Chemother. 66 (2022) e02392-21. Proximal Binding Pocket Arg717 Substitutions in Escherichia coli AcrB Cause Clinically Relevant Divergencies in Resistance Profiles.
- [7] Front. Microbiol. 11 (2020) 581571. Identification of Genetic Variants via Bacterial Respiration Gas Analysis.
- [8] Commun. Biol. 2 (2019) 340. Phylogenetic and Functional Characterisation of the H. influenzae multidrug efflux pump AcrB.
- [9] Nature Commun. 9 (2018) 124. Multiple Entry Pathways within the Efflux Transporter AcrB Contribute to Multidrug Recognition.
- [10] Nature Commun. 4 (2013) 2078. The Crystal Structure of Multidrug-Resistance Regulator RamR with Multiple Drugs.
- [11] Nature 500 (2013) 102-106. Structural Basis for the Inhibition of Bacterial Multidrug Exporters.
- [12] Nature 480 (2011) 565-569. Structures of the Multidrug Exporter AcrB Reveal a Proximal Multisite Drug-Binding Pocket.
- [13] Mol. Microbiol. 59 (2006) 126-141. Virulence and Drug Resistance Roles of Multidrug Efflux Systems of Salmonella enterica Serovar Typhimurium.
- [14] 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。

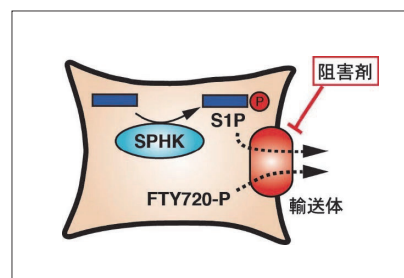
概要・特徴

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

全ての細菌とより良い共存・共生関係を構築するための新規手法の開発

Development of new methods for better coexistence and symbiotic relationships with all bacteria

研究分野 Department

生体分子応用科学
Biomolecular Science and Application

研究者 Researcher

山崎聖司
S. Yamasaki

キーワード Keyword

細菌共存学、薬剤耐性菌、腸内細菌、健康管理
Bacterial Coexistence Science, Antibiotic Resistant Bacteria, Gut Bacteria, Health Management

応用分野 Application

細菌排出ポンプ阻害剤、細菌検出ナノデバイス、スマートヘルスケア
Bacterial efflux pump inhibitors, Bacteria Detection Nanodevices, Smart Healthcare

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

近年、薬剤耐性菌および腸内細菌に関する世間の注目度は非常に高まっています。さらに、抗生物質使用による腸内フローラの乱れの問題や、腸内フローラによる病原菌感染防御機構の存在等、両者は密接に関わっていることが明らかになりつつあります。

概要・特徴

本研究分野では、ヒトに害を為す細菌・有用な細菌を含めた、全ての細菌とうまく「お互い攻撃し合うことなく共に生存していく（共存）」「共に助け合って生きていく（共生）」ために、常に両者を考慮しながら研究を進める新たな学問「細菌共存学」の開拓と発展に取り組んでいます。

技術内容

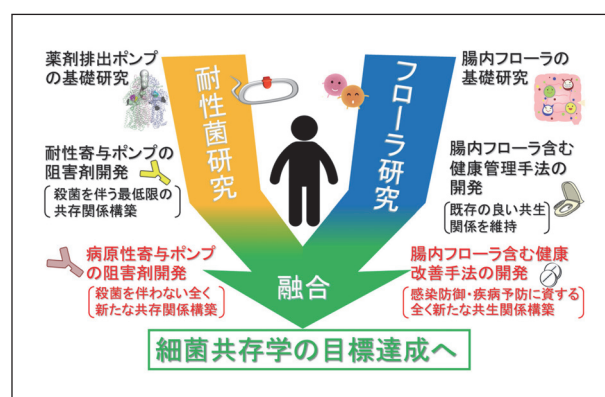
- 薬剤耐性に関わる細菌排出ポンプの機能解析技術を用いて、抗生物質との併用を想定した排出ポンプ阻害剤の開発を進めています。
- 病原性に関わる細菌排出ポンプを見出し、もはや抗生物質が不要となる全く新たな治療法の創出を目指しています。
- 大型の異分野融合・産官学連携研究の経験を活かして、腸内フローラ含む健康管理および改善手法の開発を進めています。

社会への影響・期待される効果

細菌関連の社会課題解決にとどまらず、生物に関する幅広い知識を有する薬学系の研究分野として、異分野融合型の研究を積極的に牽引・推進し、早期の社会実装を見据えた応用開発を速やかに進めていくことで、人々の健康維持・安心安全な社会の構築に大きく貢献していきます。

【論文 Paper】

- [1] Biol. Pharm. Bull. (2025) in press. Point mutation analysis of the drug efflux pump MexB in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*.
- [2] Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. 100 (2024) 57-67. Changes in the expression of mexB, mexY, and oprD in clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates.
- [3] Front. Microbiol. 14 (2023) 954304. Investigating multi-drug efflux pumps associated with fatty acid salt resistance in *Escherichia coli*.
- [4] Antimicrob. Agents Chemother. 66 (2022) e00672-22. Spatial Characteristics of the Efflux Pump MexB Determine Inhibitor Binding.
- [5] Front. Microbiol. 11 (2020) 581571. Identification of Genetic Variants via Bacterial Respiration Gas Analysis.
- [6] Nature Commun. 9 (2018) 124. Multiple Entry Pathways within the Efflux Transporter AcrB Contribute to Multidrug Recognition.
- [7] Nature 500 (2013) 102-106. Structural Basis for the Inhibition of Bacterial Multidrug Exporters.
- [8] Nature 480 (2011) 565-569. Structures of the Multidrug Exporter AcrB Reveal a Proximal Multisite Drug-Binding Pocket.



researchmap



核酸標的低分子創薬の支援、加速

Support for the Nucleic Acids-targeted Drug Discovery

研究分野
Department核酸標的低分子創薬
Department of Nucleic Acid-Targeted
Small Molecule Drug Discovery研究者
Researcher中谷和彦 Chen Qingwen
K. Nakatani Q. Chenキーワード
Keyword核酸、RNA、創薬、低分子、機械学習、Focused Library Prediction
Nucleic Acid, RNA, Drug Discovery, Small Molecule, Machine Learning, Focused Library Prediction応用分野
Application低分子創薬、核酸標的創薬
Small Molecule Drug Discovery, DNA- and RNA-targeted Drug Discovery

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

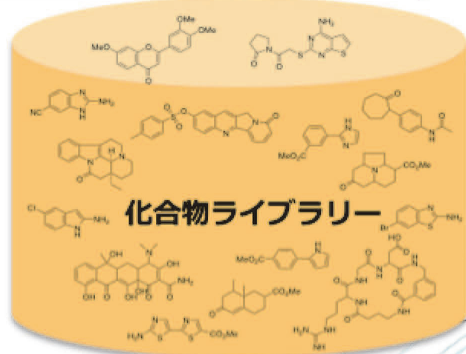
背景

医薬品モダリティが多様化するゲノム創薬の時代の中で、低分子医薬の重要性は相対的に低下する傾向にあるものの、低分子医薬は依然として医薬品モダリティの主流である。日本企業は、米国企業に次ぐ低分子医薬品の開発品目数、低分子医薬品創出の高いポテンシャルを維持してきた。AI・情報科学の進展とともに、低分子創薬の可能性の拡大が見込まれ、我が国の強みである低分子創薬力を維持・発展させていくことが引き続き重要な課題である。

概要・特徴

独自に研究開発した個別標的Focused Library Prediction技術を用いて、大規模なライブラリから、標的に結合や活性を示す化合物群をFocused Library情報として提供することで、低分子創薬を支援あるいは共同開発するスタートアップの設立を目指す。

個別標的 Focused Library Prediction 技術



化合物ライブラリ生成方法 PCT/JP2024/026484

Nakatani, K. et al.
Digital Discovery 2024, 3, 243-248.低分子創薬を
支援・加速我が国の
国際競争力を
確保・維持世界をリードする
RNA-低分子の知識

長い研究期間

我が国の創薬力低下

創薬標的RNAの顕在化



平成17年 第19回 日本IBM科学賞
平成20年 第25回 日本化学会学術賞
平成20年 第40回 市村学術賞貢献賞
平成20年 第26回 大阪科学賞
令和6年 第77回 日本化学会賞
AMED RNA標的創薬技術開発
「機能解析に基づくRNA標的創薬のための統合
DBとAIシステムの構築」プロジェクト研究代表

超高速生体高分子解析のための AI駆動型量子シーケンシング

AI-Powered Quantum Sequencing for Ultra-Fast Biomolecule Analysis

研究分野
Department

生体分子AIセンシング応用
Applied Research of AI-Driven Biomolecular Sensing

研究者
Researcher

大城敬人
T. Ohshiro

キーワード
Keyword

機能性ナノ構造デバイス、1分子センシング、深層学習による分子パターン認識
Functional Nanostructured Devices, Single-Molecule Sensing,
Deep Learning-Based Molecular Pattern Recognition

応用分野
Application

診断・医療デバイス、宇宙・極地探査、食品・環境モニタリング
Medical Diagnostics & Healthcare, Space & Extreme Environment Exploration,
Food Safety & Environmental Monitoring

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

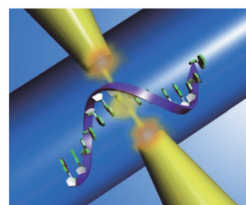
1分子レベルのセンシング技術とAIによるデータ解析の融合が、医療診断や環境モニタリングなどの分野でナノスケールの機能性構造を活用が進みつつある。特に量子センシング技術と深層学習による分子パターン認識の組み合わせは生体分子の高感度検出とリアルタイム解析を実現すると期待されている。

概要・特徴

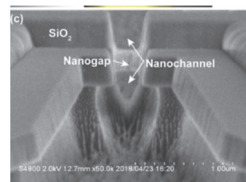
機能性ナノ構造（ナノギャップ）デバイスを用いた1分子センシングと深層学習による分子パターン認識を組み合わせること、医療診断や極限環境探査などの幅広い応用が可能。

技術内容

- ナノギャップ構造を有する機能性ナノデバイスを開発し、1分子レベルでの生体分子検出を可能にした。
- 深層学習アルゴリズムを組み込むことで、分子パターンを高精度に識別し、超微弱シグナルのリアルタイム解析を実現した。
- ナノスケール電極間で取得した分子シグナルをAI解析に適した形式に変換し、高速かつ高感度なセンシングを可能にした。
- 医療診断、宇宙・極地探査、食品・環境モニタリングへの応用を視野に入れた、汎用性の高い分子センシングプラットフォームの構築に成功した。



ナノギャップによる生体分子計測
計測原理図



デバイスナノ構造のSEM像



2024年に発表した生体分子シーク
エンサー（プロトタイプ機）

社会への影響・期待される効果

本技術により、がんや感染症の超早期診断が可能となり、個別化医療の発展や医療負担の軽減に貢献すると期待される。また、宇宙・極地探査や環境モニタリングなどの分野でも、極限環境下での生体分子検出や有害物質のリアルタイム解析が実現し、持続可能な社会の構築に寄与する。現在、JST K Programで実用化に向けた研究開発を進めている。

【論文 Paper】

- [1] Nat. Nanotech. (2014), 9,835-840
- [2] Sci.Rep., (2020), 10,11244
- [3] Sci. Rep. (2021),11,19304
- [4] Sci.Rep. (2022), 12, 6945

【特許 Patent】

- [1] 特許登録（国際）特許番号08124417
- [2] 特許登録（国際）特許番号6334118