

# イノベーション研究推進体 活動状況報告書

記入日：2009年1月10日

イノベーション研究推進体名：東工大国際バイオフィォーラム
代表者氏名：広瀬茂久 所属・役職：大学院生命理工学研究科生体システム専攻・教授
構成員の人数：12名
<b>活動報告：</b>  <b>Drug Discovery (リーダー：梶原 将)</b>  <b>①</b> 2008年10月12～15日に中国・大連で開催された13th International Biotechnology Symposium2008 (IBS 2008) に出席し、Drug Discoveryに関する研究発表を行うとともに当該分野の世界の研究開発状況の調査を行なった。 <b>②</b> 台湾・台北の国立陽明大学 (National Yang-Ming University) と Drug Discovery に関わる共同研究開発を進めており、2008年10月23～25日に台北にて共同研究者と研究連携の新展開について議論するとともに、同時期に陽明大学にて開催された20th FAOBMB Taipei Conference で本共同研究に関連する研究発表を行なった。 <b>③</b> 当初予定していた2008年12月タイ・バンコク開催のタイ・マヒドン大学との Drug Discovery を含めた Biotechnology に関する合同シンポジウムは、6名の東工大生命理工関係者が参加予定であったが、その時期に現地の政治不安・空港閉鎖等が起これ、本合同シンポジウムは来年度に延期することとなった。  <b>バイオ計測 (リーダー：三原久和)</b> 本バイオ計測研究会では、平成20年度中に産学連携シンポジウムと国際シンポジウムを開催した。それぞれの日時、演題等は下記の通りである。 <b>①</b> 平成20年度第1回バイオ計測研究会「バイオイメージング最前線」 8月29日(金) 14:00～17:40 すずかけホール 第一会議室、参加者51名(学内33名、学外大学1名、企業17名) ①長野哲雄(東京大学大学院薬学研究科)「バイオイメージングは新たな生命科学を切り開くーバイオイメージングの論理的設計とその応用」、②小澤岳昌(東京大学大学院理学研究科)「生理機能を可視化するイメージング技術の原理とモデル生物への応用」、③細谷孝充(東京工業大学大学院生命理工学研究科)「PET トレーサー合成のための高速反応の開発」、④納谷昌之(富士フィルム株式会社先端コア研究所)「SPR, LPR (局在プラズモン), SERS (表面増強ラマン)のバイオセンシングへの応用」 <b>②</b> HITS バイオナノテクノロジー国際シンポジウム (HITS2009) 2009年2月5～6日開催予定。韓国 Hanyang 大学 (EK Lee 教授以下6名)、インペリアル大学 (T.Cass 教授以下5名)、東京工業大学(4名)、静岡がんセンター(1名)

の講演。参加者 100 名（予定）

### 分子神経科学グループ（リーダー：一瀬 宏）

分子神経科学グループでは、① フランス国立科学研究機構（CNRS）の研究者と共同して、Cre/loxP による遺伝子破壊システムを応用した神経機能の解析について共同研究を進めている。従来の遺伝子破壊法では、破壊された遺伝子の機能が発生段階からすべての細胞で失われている。そのため、分化発生に必須な遺伝子では胎生致死となったり、あるいは、同様な機能を担う別の遺伝子が破壊された遺伝子の機能を代償したりすることがあった。特に、脳は heterogenous な神経細胞の集合体であり、特定の神経細胞における目的遺伝子の機能を解析するためには、細胞特異的かつ時期特異的な遺伝子破壊系の利用が不可欠である。Cre/loxP システムは、バクテリオファージ由来の DNA 組換え酵素 Cre が 34 bp からなる loxP 配列を認識して組換えを起こすことを利用して、目的の遺伝子を破壊しようとするものである。現在、パーキンソン病の発症に関連すると考えられる遺伝子や、神経伝達物質であるドーパミンの生合成遺伝子を黒質ドーパミンニューロンで特異的に破壊することができるようになり、組織化学的・分子生物学的解析を進めている。② パーキンソン病の発症機序、および、遺伝性パーキンソン病の原因の解析について米国の研究者と共同研究を行うための準備を進めている。これまでに 10 以上の遺伝性パーキンソン病家系が報告され、多くのものは原因遺伝子が明らかになっている。しかし、特定の遺伝子変異がどのようにパーキンソン病発症と結びついているのかについては不明な点が多い。特に、遺伝性パーキンソン病の発症原因が特発性パーキンソン病の発症とどのように関連するのかという点について、さらに研究を進めていく必要がある。当グループが有している特異抗体やノックアウトマウスなどのリソースを有効に利用して、パーキンソン病や他の神経精神疾患の病態解明と新規診断治療法の開発に向けた研究をさらに推進する。③ これらの研究に関する最新の知見や、イメージング技術などの発展について勉強し共同研究を推進するための研究会を、学内外の研究者を交えて 3 月上旬に行う予定である。

### ゲノム情報制御グループ（リーダー：岡田 典弘）

本研究グループは、① シーラカンスのゲノム DNA 中に存在する転移因子 SINE の配列が哺乳類のゲノム DNA 中にも存在することを示した。さらに、この SINE 配列が様々な哺乳類種間で高度に保存されていることをつきとめ、マウスを用いたエンハンサー解析からこの保存配列が近傍遺伝子のエンハンサーとして機能することをつきとめた（PNAS, Sasaki et al, 2008）。この発見は、転移因子 SINE 配列が哺乳類の成り立ちに深くかかわってきたことを強く示唆する。② シクリッドの種形成機構を明らかにした論文が Nature に掲載された（Seehausen et al. 2008, ラストオーサーは Okada, article であり、表紙になった）。この論文はオプシンの一種である LWS の様々なアレルが、ビクトリア湖の湖中の光の様々な違いに適応して、体色に反映され、それが最終的に種形

成に関わるという事を証明した論文である。この論文は、2008 8年の Nature の Editors' Favorites の三つの論文の中の一つに選ばれている。

### 糖鎖工学グループ（リーダー:山下克子）

当グループでは複合糖質の生体における多様な生理機能に関する研究を行っている。その知見に基づいて感染防御及び癌診断薬の開発を東工大内外の研究者との共同研究によって精力的に取り組んでいる。来年度はこれまでの成果を対外的に積極的に発信するために東工大内外の先生方と協力してシンポジウムの開催を予定している。以下に今年度の成果を要約する。

#### ① ガレクチンの細菌感染防禦機構への関わり

ガレクチンファミリーは、動物レクチンの一種でそれぞれ糖結合特異性、発現組織が異なり、アポトーシスや生体防禦系の多様な生物学的機能を有する。その中では哺乳動物の消化器官に強く発現し、硫酸化複合糖質を認識するガレクチン-4 の感染防禦機構を解明し、創薬の手掛りを得るために線虫をモデル生物として、その機能解析を行った。アミノ酸配列の相同性から予測される線虫のガレクチン (LEC-1~11) のリコンビナント蛋白質を調製し、同時に線虫糖脂質を精製した。その結果、LEC-8 のみが糖脂質に糖鎖を介して結合していることが明らかとなった。次いで、線虫の糖脂質をレセプターとして感染することが報告されている *Bacillus thuringensis* の産生するタンパク性毒素 Cry5B を用いて、生体防禦機構に LEC-8 が関わっているか否か調べた。その結果、糖脂質に結合する LEC-8 は毒素 Cry5B によって発現誘導されると同時に、毒素と競合的に糖脂質に結合して生体防禦機構に関わっている可能性が強く示唆された (論文投稿中)。この知見を基にしてヒト消化管へのウィルスや細菌感染におけるガレクチン-4 の生体防禦機構を明らかにすると同時に創薬の可能性を探っていく予定である。

#### ② 抗 HIV 治療薬としてのポリ酸のウィルス不活性化機構の解析

ポリ酸はタングステン、バナジウム、モリブデンなどの酸化物のクラスターであり、多様な立体構造をとり得る分子量数千の無機化合物である。当研究グループで資源研の山瀬教授との共同研究で、ポリ酸がシアル酸転移酵素 ST3Gal-I の活性を阻害することを見出した。その阻害様式は non-competitive で、なおかつ、静電的な相互作用が起こっていた。さらに、ポリ酸は ST3Gal-I の C 末端部分の塩基性アミノ酸群と結合し活性を阻害することが明らかとなった。一方、HIV の gp120 は gp160 が furin の作用によって生成するが、C 末端に furin 認識サイトである塩基性アミノ酸クラスターを持つ。ST3Gal-I と同様にポリ酸はこの部位に結合し、ウィルス構造体の形成を阻害する可能性が高い。この知見に基づき、抗 HIV 治療薬の可能性を国立感染研の藤野博士との共同研究で探索中である。

#### ③ 婦人科検診を目指した子宮体癌の早期診断マーカーの開発

子宮頸癌については細胞診による婦人科検診が施行され、扁平上皮癌関連抗原 (SCC 抗原) が腫瘍マーカーとして良く用いられている。一方、子宮体癌については細胞診の

ハードルが高く非侵襲性の有効な腫瘍マーカーが切望されてきた。当グループでこれまでβ1,3-ガラクトース転移酵素-4, -5 (β3Gal-T4/T5)が卵巣癌の血清診断マーカーとして有用であることを示してきた。今回我々は慶応義塾大学婦人科学講座との共同研究により子宮体癌患者血清におけるβ3Gal-T4/T5 量をサンドイッチ ELISA 法で測定し、子宮体癌に対し高い陽性率を示すことを明らかにした。特に stage I におけるβ3Gal-T4/T5 の陽性率が約 60%であり、血清β3Gal-T4/T5 は婦人科系検診に適用可能か否か、現在幅広い評価を行っている。成果は 36th Congress of the International Society of Oncology and Biomarker で発表し、論文は印刷中である。また 2009 年 3 月に開催される The International Meeting Entitled Clinical and Translational Research on Cancer で招待講演を行う。

#### ④ 新たな間質性肺炎の診断法の開発

間質性肺炎は膠原病、放射線、薬物等の様々な要因によって引き起こされる重篤な疾患で厚労省の難病に指定されていることから、その診断や活動性を血清マーカーによって測定することが求められている。現在 KL-6 という血清診断マーカーが存在するが、肺癌、乳癌を区別出来ない等の難点がある。当研究グループは (1) KL-6 のエピトープ構造の決定及び (2) 新規な間質性肺炎診断マーカーの開発を行っている。前者についてはオランダのグループとの共同研究により NMR を駆使して構造を明らかにしつつある。また後者については山口大学呼吸器科との共同研究によりスクリーニングを行っている。新規な構造及び診断マーカーを開発した際には権利化を行う。

#### ⑤ PSA の糖鎖を応用した前立腺癌診断マーカーの改良法

前立腺癌は欧米人では発生の高い癌で、男性死亡者の約 20%でトップを占める。日本でも食生活の欧米化によって罹患率は急増しており、近い将来男性癌死亡者の上位となることが予想されている。前立腺特異抗原 (Prostate specific antigen: PSA) は前立腺癌に対する最も重要な腫瘍マーカーとして認識されている。しかし、良性疾患である前立腺肥大症患者血清において擬陽性を生じることが多く厚労省が改善を求めている。PSA は約 30 kDa の糖蛋白で、1 分子当たり 1 本の N 型糖鎖による修飾を受けている。当研究グループは北里大学医学部泌尿器科学講座と共同研究を行い、PSA 糖鎖の癌性変化を指標として PSA の腫瘍マーカーとしての精度を改善する目的で、PSA の十数種類のレクチンへの結合性を調べた。その結果、癌患者血清 PSA に特異的な糖鎖構造変化が明らかとなり、特定のレクチンへの結合率を指標として前立腺肥大症と前立腺癌を区別して診断することが、95%以上の精度で可能となり、特許申請中である。今後、実用化に向け自動分析装置を開発する。

#### Cytoskeleton Nano-biomechanics (リーダー: 猪飼 篤)

概要: 本グループでは、生化学、分子生物学と材料力学の学際領域である「Nano-biomechanics」分野の開拓に努めている。従来の Biomechanics (生体力学) 研究とナノテクノロジーを融合して、タンパク質、DNA、多糖類、脂質膜を単一分子レベ

ルで操作する技術を開発してそれらの力学物性を測定している。分子レベルの成果を基礎に、細胞レベルのナノ力学を発展させるために現在は原子間力顕微鏡，蛍光顕微鏡，走査電子顕微鏡を用いて細胞骨格の力学的性質を直接細胞骨格構造を分子レベルで操作することにより測定し，力学的性質の変化と細胞生物学の相関を調べる方向に研究を進めている。

- ① シンポジウムの開催：平成 20 年度日本生物物理学会のシンポジウムの一つとして，北海道大学川端和重教授と共同オーガナイザーを務め，「細胞協同運動における細胞内および細胞間の力学的コミュニケーション (Intra- and inter-cellular mechanical communications on collective movements of cells)」を開催した。口頭講演は次の各氏およびグループからの 4 題であった。シンポジウム企画の中でも特に多くの参会者を得て，成功裡に行われた。講演者及びグループ：1) 芳賀 永氏 (北大，院理) 氏，2) 小林 亮氏 (広大 院理)，3) 米村重信氏 (理研)，4) 猪飼 篤氏，レハナ・アフリン氏，中路雅登氏，計智郎氏，中山隆宏氏，町田真一氏 (東工大 生命理工)。参加者数：口頭発表 4 件，他に Introduction および Summary 講演 2 題。参加者約 200 名。
- ② 共同研究：1) 学内では大学院生命理工学研究科湯浅研究室，森研究室，大谷研究室，長田研究室および赤池研究室との共同研究を進めている。2) 学外では，物質・材料研究機構 (NIMS) との共同研究を行っている。
- ③ 新規共同研究体制の確立：1) 北海道大学情報科学研究科岡嶋孝治准教授との細胞運動に関する共同研究を進める準備をしている。2) 上記の物質・材料研究機構 (NIMS) との共同研究の規模を拡大する予定で交渉している。
- ④ シンポジウムの開催 (予定)：平成 21 年度には原子間力顕微鏡に関する国際シンポジウムの開催をドイツ JPK 社の後援を得て行うことを企画している。現在，JPK 社との交渉開始を準備中である。

### ケムバイオ (リーダー：半田 宏)

今年度の活動状況として，4 月 17 日に上岡准教授 (岡山大学) が「メカニカルセンサーとしての骨組織」(第 34 回ケミカルバイオロジー研究会：参加者 50 名)，7 月 31 日に竹内洋文教授 (岐阜薬科大学) 「高効率・低侵襲の薬物送達を目指した微粒子製剤設計」(第 35 回：参加者 60 名)，8 月 1 日に武藤裕室長 (理化学研究所) が「転写後修飾に関わる RNA 結合蛋白質の構造生物学的研究」(第 36 回：参加者 60 名)，9 月 2 日に川上浩一教授 (国立遺伝学研究所) が「ゼブラフィッシュにおけるトランスポゾンを用いた遺伝子トラップ・エンハンサートラップ法」(第 37 回：参加者 60 名)，9 月 9 日に斉藤英胤准教授 (慶応大学医学部) が「C 型肝炎ウイルス感染のインパクト」(第 38 回：参加者 55 名)，11 月 21 日に東工大特別シンポジウム「次世代に向けた異分野融合シンポ」と題して，最新の糖鎖研究，材料工学，イメージング技術開発，創薬研究，経済動向等の分野におけるトップランナーである成松久センター長 (産業技術総合研究所・糖鎖医工学研究センター)，後藤義夫主任研究院 (ソニー株式会社・先端マテリアル研究所)，菅野巖センター

長（放射線医学総合研究所・分子イメージングセンター）、磯野藤男所長（第一三共株式会社・探索第二研究所）、今井澁国際エコノミストに講演をして頂き、活発な討論が行われた（第39回：参加者 120名。12月5日に Holland Cheng 教授（UC Davis）「Structure Guided Design of Viral Vaccines and Nanomedicine」第40回）（参加者 65名。2009年2月下旬に、第41回の大きな規模のケムバイオのシンポジウムを行う計画である。また、共同研究に関しては、海外では UCLA, UC Davis, ユタ大学など、国内では東北大学、関西医科大学、東京大学医科学研究所、慶応大学医学部、東京医科歯科大学、国立がんセンター、放射線医学総合研究所など国の内外を問わず数多くの研究機関と行っている。

#### 再生・発生医工学（リーダー：赤池敏宏）

- ①2009年1月23日 東京工業大学すずかけホール集会室1にて  
「再生医療のブレークスルーを目指して」を開催予定、主催者：赤池敏宏
- ②2009年3月19日 中国上海にて「日中再生医療ミニシンポジウム」を開催予定、主催者：赤池敏宏

#### 予算獲得状況：

バイオフィォラム活動支援費

800万円（生命理工学研究科の間接経費から）

異分野融合型の医療バイオプロジェクト（ケムバイオグループと慶応大学医学部）

3年間で約1億円（JSTから）

#### 今後の方針：

国内外の機関（韓国 Hanyang 大学、英国 Imperial College、静岡がんセンター）との連携のもとに HITS（連携大学の頭文字）シンポジウムを定期的に開く。本年から新しくスタートした国際化加速プログラム ITP（International Training Program for Young Researchers）との関連でも本推進体の活動は重要性を増しつつある。