



研究紹介

ガンの転移を阻害する発光性分子 (ルテニウム錯体)

ガンの転移を防ぐ新しい治療開発への期待

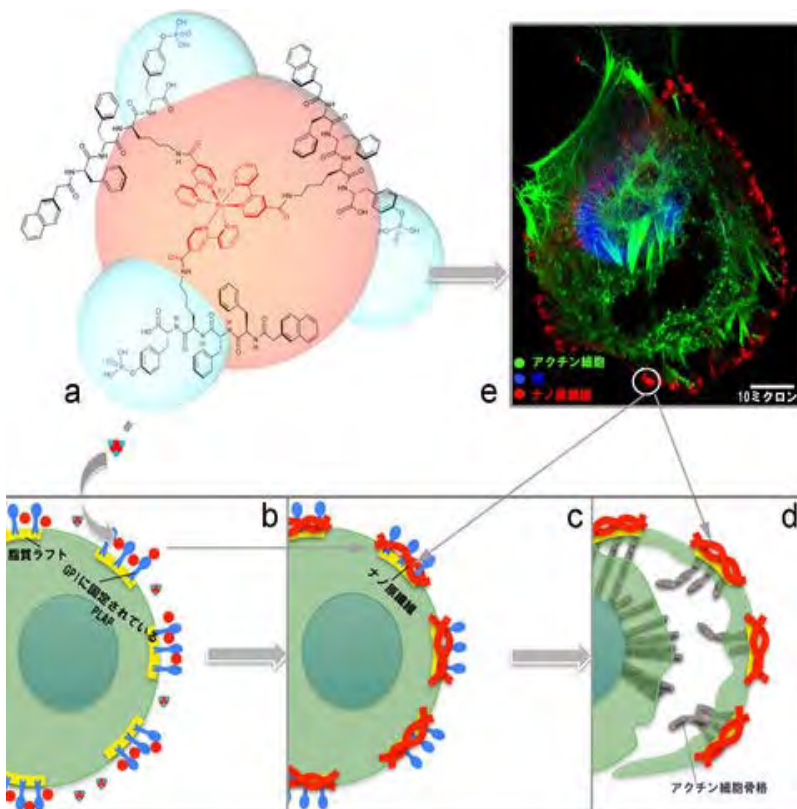
研究の背景

ガン細胞が発生した場所から移動して、遠隔部位に再び腫瘍を形成する転移は、健康上の大きな脅威です。ガン細胞の細胞遊走（細胞の移動運動）を阻害するため、ガン細胞に特異的、あるいは高発現する分子の研究が行われてきましたが、ガン治療に有効な標的分子を同定することは困難でした。

研究の内容

細胞の形態維持や細胞遊走には、細胞内の線維構造である細胞骨格が必要です。細胞骨格は細胞表面の脂質ラフトに結合しています。OISTでは、この脂質ラフトと相互作用することで、細胞遊走を阻害する発光性分子（ルテニウム錯体）を作製することに成功しました。この発光性分子は、子宮頸ガン細胞の脂質ラフト上に高発現している酵素「グリコシルフォスファチジルイノシトールアンカー胎盤性アルカリフォスファターゼ（GPI-anchored PLAP）」と選択的に結合し、自律的に集合してナノレベルの繊維（ナノ繊維）を形成します。脂質ラフト上のナノ繊維の形成によりさらに脂質ラフトが繋ぎ止められていきます。その結果、細胞と細胞外マトリックスを結合する接着斑が発達し、細胞周縁部がピン止めされたように固定されて細胞の運動が阻害されます。それに対してがん細胞は固定されている領域から逃れようとして細胞骨格を発達させますが、細胞骨格による機械的な力が最終的に細胞を破裂させます。

発光性分子の構造に改変を加えることで、異なる種類のガン細胞を標的にすることも可能です。動物の体内で、実際の腫瘍にも効果があることが分かれば、ガン治療に新しい風穴を開けることができます。（Cell Press社の「Chem」誌に掲載）



発光性分子による細胞遊走の阻害：
a) 発光性分子は、ルテニウム錯体（赤色）を中心にリン酸基（水色）のついたペプチド分子が3個結合したものの。b) 発光性分子はガン細胞の脂質ラフト上のPLAPと反応しリン酸基を失い、c) 自己集合してナノ繊維を形成し、ガン細胞の周縁部で細胞を固定する。d) ガン細胞が逃れようと細胞骨格を過剰に発達させた結果、細胞が破裂し死滅する。e) 子宮頸ガン細胞の免疫染色による細胞破裂の可視化。

応用例/今後の発展

- 動物実験による発光性分子の効果の検証
- 異なる種類のガン細胞を標的とする発光性分子の作製

共同研究・技術移転の可能性

- バイオ医薬品関連委託研究会社：発光性分子の提供

研究ユニット紹介

生体模倣ソフトマターユニット

ユニットリーダー：イエ・ジャン 准教授

自然は、ナノからマクロに近いスケールの構造を組み合わせ、階層化することで物質を設計し、多くの場合、人工物質では達成困難である、特徴のある特性の組合せを作り出しています。生体模倣ソフトマターユニットの課題は、このような素晴らしい物質の組織化の機構を理解し、天然に存在する物質や生命体の構造、特性、または、性能を模倣した、新しい人工物質を開発することです。

<関連する研究テーマ>

より効果的な光線力学療法のための光感受性物質の作製

脳腫瘍の治療に用いられる光線力学療法では、光感受性物質を含む薬剤を血中に注射した後、薬剤が集積した細胞に光を照射すると、薬剤中の光感受性物質が活性酸素を放出し、細胞を死滅させます。光線力学療法は、ガン細胞を含む領域に対して局所的に作用し、周囲の正常な細胞にダメージを与えずにすむ精密な標的療法です。

一方で、光線力学療法の更なる改善のため、より効果的な光感受性物質の研究が続けられており、生体模倣ソフトマターユニットでは、光感受性物質を構成するルテニウム錯体に天然アミノ酸であるタウリンを結合させた新しい光感受性物質の作製法の仮説を提唱しました。ガン細胞を用いた実験の結果、タウリン修飾型ルテニウム錯体は、従来の機能を維持したまま、細胞内に効率よく取り込まれ、光を照射した際に大量の活性酸素を産出することが分かりました。更に、ガン細胞の中でも特に脳腫瘍に有効であることが明らかになりました。（「イギリス王立化学会が出版する「Chemical Communications」に掲載）



研究ユニットホームページ：<https://groups.oist.jp/ja/bsmu>

標的指向型ドラッグデリバリーシステム

新しい治療法の実現に向けた薬物輸送システムの開発

研究の背景

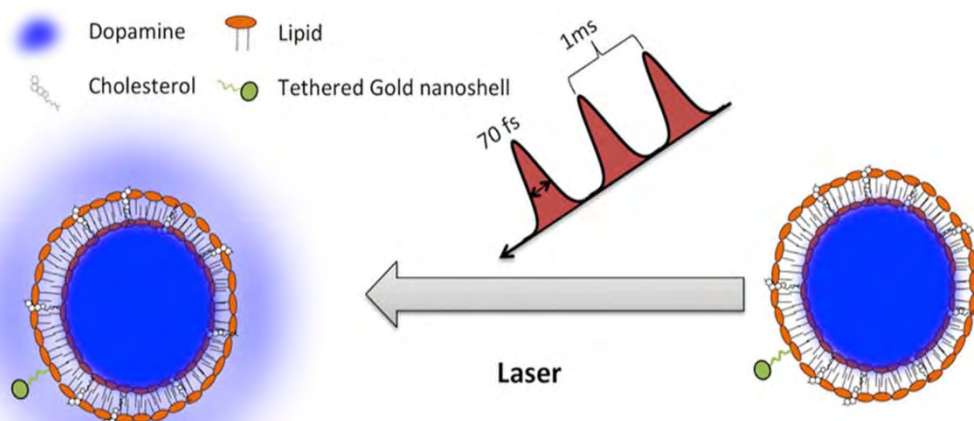
現在の医薬品投与方法では、薬が全身に運ばれるため、薬を必要としない組織や臓器にまで影響が及び、厄介な副作用が生じてしまいます。近年大きく進歩したナノテクノロジーと生物学により、医薬品や化合物を目標の組織や病原体などに特異的に作用させる標的指向型のドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System :DDS) の可能性が拓け、早期の実用化が期待されています。

研究の内容

神経変性疾患であるパーキンソン病では、神経伝達物質であるドーパミンの不足により、体の動きに障害が現れます。OISTでは、神経生物学と物理学の分野を超えた学際的研究により、レーザーを用いてドーパミンを自在に繰り返し放出する方法を発見しました。

その方法とは、まず、リポソームと呼ばれる脂質もしくは脂肪のカプセルにドーパミンを閉じ込め、金ナノ粒子を繋ぎ止めます。カプセルにフェムト秒レーザーを照射すると、レーザーのエネルギーが金ナノ粒子に吸収された後リポソームに伝達され、カプセルが開いて中のドーパミンが放出されます。レーザーの強度と照射時間を調節することにより、リポソームが開いている時間の長さ、つまりドーパミンの放出量を緻密にコントロールできます。また、レーザーによりリポソームが破壊されることがないため、内包したドーパミンを繰り返し放出するよう制御することも可能です。

今後、生体組織や動物生体を用いた実証が進み、正常な脳でドーパミンが分泌されるパターンを模倣・再現できれば、パーキンソン病の治療に大きな進展をもたらします。パーキンソン病に限らず、幅広い種類の薬や化合物、天然由来化合物を、必要な場所に、必要な量・タイミングで狙い通りに放出する技術は、医療分野の新たな可能性を広げます。(電子ジャーナル「Scientific Reports」に掲載)



(右) ドーパミンを内包し、金ナノ粒子を繋ぎ止められたリポソームのカプセル。
(左) リポソームがレーザーにより活性化され、ドーパミンを放出する。

応用例/今後の発展

- 生体組織や動物生体を用いたレーザー活性化リポソームの実証
- 他の疾患におけるDDSターゲットの同定

共同研究・技術移転の可能性

- 当技術の共同研究・ライセンスにご興味のある企業からのお問合せ受付中

特許情報

PCT/JP2014/083496 「METHOD FOR CONTROLLED RELEASE WITH FEMTOSECOND LASER PULSES」 (米国：15/103,423 欧州：14870369.7)

研究ユニット紹介

神経生物学研究ユニット

ユニットリーダー：ジェフ・ウィッケンス 教授・研究科長

神経生物学研究ユニットの目標は、脳における学習の神経メカニズムを解明することです。同ユニットは学習経験の結果、シナプスで起こる物理的な変化、またこれらの変化が、行動に関する神経的基盤として特に重要な役割を果たしているドーパミンについて研究をしています。同ユニットではさらに、パーキンソン病や注意欠陥多動性障害といった疾患に対するより良い治療法の開発を目指しています。

研究ユニットホームページ：<https://groups.oist.jp/ja/nru>

フェムト秒分光法ユニット

ユニットリーダー：ケシャヴ・ダニ 准教授

フェムト秒分光法ユニットでは、強力で超高速なレーザーパルスを用いて、物質の光学的特性を研究しています。ユニットのメンバーたちは、透明でフレキシブルな電子機器向けにグラフェンやその他の二次元物質の研究、光触媒および太陽エネルギー利用のための半導体研究、そして生物学および医薬のための超高速レーザーパルス応用の研究を行っています。

研究ユニットホームページ：<https://groups.oist.jp/ja/fsu>



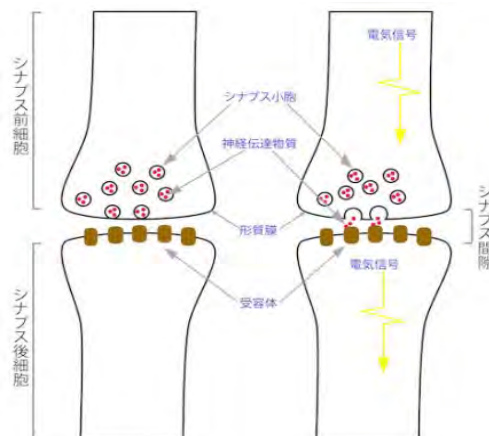
巨大シナプス培養用培地添加物

シナプス研究の進展に貢献する巨大シナプスの培養技術

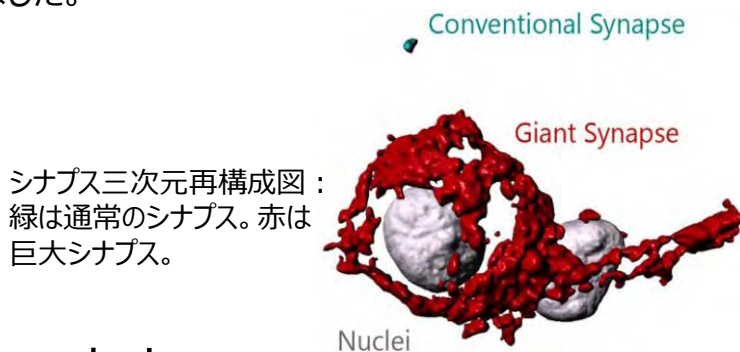
研究の背景

神経細胞間での情報伝達は、2つの神経細胞の接点であるシナプスを介して行われます。アルツハイマー病やパーキンソン病のような神経変性疾患の初期段階にシナプスの機能不全が起こることが示唆されており、シナプス機構の解明は、これらの疾患の治療薬の開発につながります。

しかし、通常のシナプスは極小であり、高性能の顕微鏡でも内部の動態を観察するのは困難です。マウスの脳切片を使用すれば、脳幹にある大型シナプス（ヘルドのカリックス/calyx of Held）を観察できますが、脳切片を実験に使用できるのは最長1日であり、また切片の細胞密度が高いため単一のシナプスを用いた実験ができないなどの制約がありました。



シナプス：電気信号が神経細胞の末端に達すると、シナプス小胞から「神経伝達物質」と呼ばれる化学物質がシナプス間隙に放出される。放出された神経伝達物質が、次の神経細胞の細胞膜にある受容体に結合し電気信号が生ずることで、神経細胞間での情報の受け渡しが行われる。



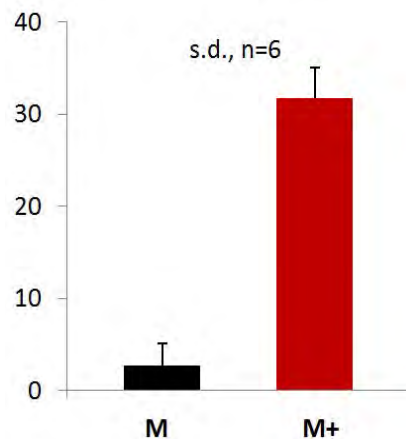
シナプス三次元再構成図：
緑は通常のシナプス。赤は
巨大シナプス。

研究の内容

OISTでは、巨大シナプスの形成に必要な特異的要素の発見により、ヘルドのカリックスに形態学的・生理学的に近い性質をもつ大型シナプスを培養できる培地添加物の開発に成功しました。

培養したシナプスは、体積比で通常のシナプスの2,000倍のサイズがあり、これまで難しかった単一シナプスを用いた高解像度イメージング実験や、神経細胞の遺伝子発現を操作しその影響を記録するような長期実験（30日程度まで可）、in-vitro試験による効率的な薬剤スクリーニングが可能となります。

巨大シナプスの培養技術は、神経回路の形成や発達におけるシナプスの働きの解明を目指す研究に新たな可能性を提供します。シナプス機能不全のメカニズムの究明が進めば、神経疾患の新規治療薬の開発が加速することが期待されます。（「Journal of Neuroscience」に掲載）



シナプス形成評価：
標準培地使用時(M)と本発明サプリメント添加時(M+)。縦軸は巨大シナプス（ヘルドのカリックス）の数/35mm培地プレート。

応用例/今後の発展

- 新規神経伝達経路特定用モデル
- アルツハイマー病やパーキンソン病等神経疾患の新規治療薬ターゲットの同定

共同研究・技術移転の可能性

- 試薬メーカー（細胞培養技術）：プレート内での体内に近い環境における巨大シナプス（中枢神経系、聴覚系、視覚系、神経近接部等）の培養
- バイオ医薬品関連委託研究会社：パーキンソン病、アルツハイマー病、注意欠陥過活動性障害等の神経系疾患の新薬の開発を目的としたin-vitro試験用シナプスの提供

特許情報

PCT/JP2012/002129 「神経細胞培養用培地及びインビボ様シナプス形成増強神経細胞モデルの製造方法」（日本：特許2014-547209 米国：14/388,340 欧州：12872506.6）

研究ユニット紹介

細胞分子シナプス機能ユニット

ユニットリーダー：高橋智幸 ディスティンクィッシュト プロフェッサー（フェロー）

細胞分子シナプス機能ユニットでは、シナプスにおける神経伝達物質の放出を制御するメカニズムを解明するため、巨大なシナプスであるがゆえにシナプス前細胞およびシナプス後細胞の電気信号を同時に測定できる、ヘルドのカリックスを研究しています。シナプス伝達に関する知見により、ニューロン間の情報伝達をより深く理解できると考えられます。



<関連する研究テーマ>

シナプス前末端内における小胞輸送のしくみの解明

神経伝達物質の放出が損なわれると、様々な神経疾患を引き起こすことが知られています。神経伝達物質はシナプス小胞により運搬されており、小胞の輸送に問題が生じている可能性があります。巨大シナプスを用いて小胞の移動軌跡を追跡することで、シナプス前末端内における小胞の動きはこれまで考えられていたような単純拡散によるランダムなものではなく、特定の目標に向かって能動的に動く可動性をもつことが分かりました。さらに小型のシナプスとの比較実験により、小胞の動きがシナプスの種類とサイズ、および小胞を形成する分子によって異なることが明らかになりました。（「eLife」に掲載）

パーキンソン病発症のメカニズムの解明

神経変性疾患であるパーキンソン病の発症には神経細胞におけるタンパク質「 α シヌクレイン」の過剰な発現が関連することが分かっています。巨大シナプスを用いた実験により、過剰な α シヌクレインが神経伝達の持続維持を損なうことを明らかにし、その毒性のメカニズムを同定しました。（北米神経科学学会が発行する「The Journal of Neuroscience」のオンライン版に掲載）

研究ユニットホームページ：<https://groups.oist.jp/ja/cmsfu>

自己免疫疾患を引き起こす悪性Th17細胞の分化のメカニズム

画期的な自己免疫疾患の治療法の開発につながる新たな分子メカニズムの発見

研究の背景

細菌やウイルスなどの病原体の侵入から身体を守る自己防御機能を「免疫」といいます。免疫システムが正常に機能しなくなると、自分の生体成分や細胞を「異物」と認識して攻撃し、関節リウマチや、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症といった自己免疫疾患を発症します。これらの疾患は先進国で特に増加傾向にあり、日本でも70～80万人の関節リウマチの患者がいるとされています。多くの自己免疫疾患は国が選定する指定難病であり、その治療法の開発は重要な課題となっています。

これまでに、免疫細胞であるヘルパーT細胞（リンパ球）の一種「Th17細胞」が、自己免疫疾患の発症に密接に関与することが明らかになっています。ただし、Th17細胞には良性和悪性があり、腸に多数存在するTh17細胞が腸の正常な働きの維持を助ける一方、悪性に分化すると極めて高い炎症誘導能力をもちます。したがって、良性のTh17細胞ではなく、悪性のTh17細胞のみをピンポイントで狙う自己免疫疾患の治療法の開発が世界中で進められています。

研究の内容

胸腺で産生されたヘルパーT細胞（ナイーブT細胞）からTh17細胞への分化は、複数のサイトカイン（TGF- β やIL-23等）により誘導されます。特に、IL-23は、ナイーブT細胞から悪性Th17細胞への分化に関わるとともに、良性のTh17細胞を悪性のTh17細胞へと分化させることで自己免疫疾患を誘発することが知られています。しかし、IL-23がどのような分子メカニズムで悪性Th17細胞の分化を促進するのかはわかっていませんでした。

OISTでは、Th17細胞に発現する283個の転写因子タンパク質を調べ、IL-23による悪性Th17細胞の分化誘導に、転写因子「JunB」が必要であることを明らかにしました。一方、マウスを使った実験で、良性Th17細胞の分化にはJunBが必要ないことも分かりました。

このことから、JunBは、有害なTh17細胞のみを狙い、且つ、良性のTh17細胞に影響を与えない、副作用の少ない新たな自己免疫疾患の治療標的となる可能性があります。自己免疫疾患に関して現在治療の中心となっているのは、免疫システム全体を抑制するものですが、この治療法では、患者の体が病気と戦う能力を低下させてしまうという問題があります。今回の研究成果は、こうした現状に新たな道をもたらすものと言えます。（英科学誌「Nature Communications」に掲載）



Th17細胞の分化と機能：
ナイーブT細胞が抗原と反応するときにサイトカインの刺激が加わることで異なる機能をもつTh17細胞の分化が誘導される。

応用例/今後の発展

- Th17細胞におけるJunBによる転写制御メカニズムの解明
- Th17細胞の多様な機能とJunBの関わりの解明

共同研究・技術移転の可能性

- 製薬企業との共同研究: JunBの活性をコントロールする薬剤の同定

研究ユニット紹介

免疫シグナルユニット

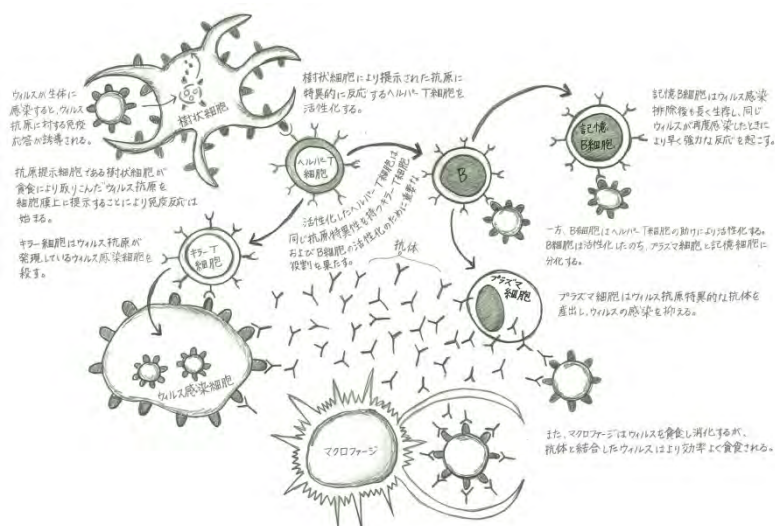
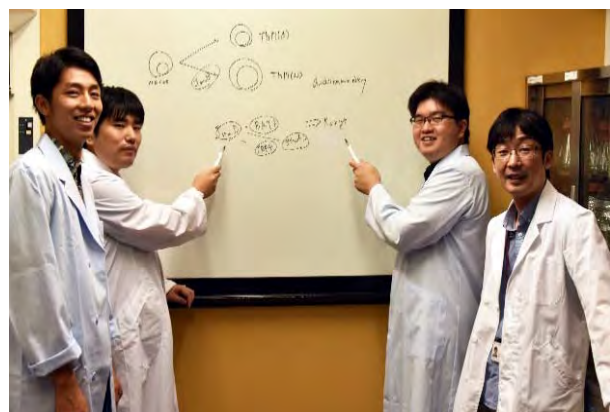
ユニットリーダー：石川裕規 准教授

全ての動植物は感染および疾病に対抗するため、自然免疫系、または非特異的免疫系を持っています。自然免疫系の細胞と異なり、獲得免疫系の細胞は1度出会った病原体を記憶します。免疫シグナルユニットでは、より効率的なワクチンの開発を目的とし、自然免疫系によって獲得免疫系の細胞が活性化され、免疫記憶が形成される仕組みを研究しています。

<関連する研究テーマ>

自然免疫系の分子的機構の解明

全ての動物・植物は、何らかの形で非特異的な自然免疫系を持っています。これは生命体にとって感染や疾病に対抗するための最初の直接的な武器と言えます。この自然免疫系は、獲得免疫系より進化的に古いと考えられています。後者の獲得免疫系は、4億5,000万年以上前に最初の有顎脊椎動物で進化したと考えられている特異的な防御システムです。最初に病原体に反応するのは必ず自然免疫系で、これが獲得免疫系を活性化させます。両者がペアとして働いて初めて、免疫系は身体を守ることができます。「STING（インターフェロン遺伝子刺激因子）」は、免疫細胞の反応を制御する重要な遺伝子であり、STINGを欠失したノックアウトマウスでは、自然免疫系全体が病原体から自らを防御する力を失い、最弱レベルの感染に対してすら、死に至るような高い感受性を示します。



免疫細胞の役割 (画: バネッサ・シパーニ)