

学際科学実験センター ニュース

Advanced Science Research Center
NEWS

2014.1
第11号

◆ CONTENTS ◆

◆ 巻頭言 1	◆ 研究紹介 5
◆ ニュース 2	◆ 事業日誌 8

巻頭言 薬物動態研究と学際科学実験センター

創薬科学類長 玉井 郁巳

「RI」、「動物舎」、後に開設された「遺伝子」、それぞれ現在の「アイトープ総合研究施設」、「実験動物研究施設」、ならびに「遺伝子研究施設」に相当するが、これらは筆者が専門とする薬物動態研究を開始した頃から慣れ親しんだ研究支援施設である。実験に専念した当時を振り返ると、薬学内の自分自身の研究室内よりも滞在時間が長く、研究の進展は施設の充実化とともにあったと言える。薬物動態研究は、体内・細胞内の薬物濃度を測定することを基盤とした定量的アプローチからなる。実験作業の6割以上の時間を濃度測定とその解析に要し、優れた濃度測定手法の有無が研究推進のカギになる。放射性同位体標識化合物を用いた定量は生体中濃度測定に威力を発揮し研究推進に極めて有用であるが、本学では自由度の高い「RI」実験環境を継続的に与えていただいていることに感謝したい。現在の本研究分野における定量法は、LC-MS/MSが必須となっている。医薬品分子の作用が強くなるとともに体内濃度は低くなり、従来からのHPLCでは達し得ない検出感度が必要になっていること、ならびに標識化合物の入手が限られているためであり、定量用のLC-MS/MSの充実化が今後の研究を左右する。一方、過去20年程度の間の薬物動態研究の進展は、薬物動態を規定する生体側因子として薬物代謝酵素と薬物トランスポーターの重要性を示すに至った。これらタンパク質機能の解析無しには安全な医薬品の創出と医療はなしえない状況にある。したがって遺伝子改変動物あるいは改変細胞を用いることが研究推進には必須になり、「動物舎」と「遺伝子」は設備・機器を提供する施設としてはもちろん、関連技術の教育や情報提供にも大変有用である。しかし、酵素とトランスポータータンパク質分子という薬物動態決定因子の同定は、新たに薬物動態の種差を明確にした。即ち、動物試験で得られた情報を単純にはヒトへの定量的外挿に利用できないことが明らかになった。酵素とトランスポーターはミカエリスメンテン型の反応であるため非線形現象の原因となり、相互作用や用量依存性、あるいは生成する代謝物についての定量的・定性的な種差が問題になる。その結果2000年代にはヒトでの動態解析が必要となり、マイクロドーズ試験や分子イメージングなどが利用されるに至った。前者は放射性同位体標識化合物、加速器質量分析、LC-MS/MSなどの利用によりヒトに作用を示さない低投与量での薬物動態を感度良く解析してヒトでの安全性を予測するものである。一方、医薬品作用は局所臓器で働く場合が多く、たとえば中枢作用薬では脳組織移行性評価が必須となる。威力を発揮するのはPETやSPECTなどの分子イメージング技術である。種差があるからといって動物試験無しでいきなりヒト試験の実施はできない。幸いにも動物用SPECT装置が本学にも導入されることになった。分子イメージングの利点は体内局所での作用や動態をダイナミックに解析できる点にある。感度の高い装置は視野の広さが不十分になるし、その逆もある。研究目的に応じたスペックを持つ装置の導入を期待する。いずれにしても動物での全身動態の分子イメージング解析はヒトへの応用ステップとして必須であり、本学の強みとなる研究展開が期待される。

以上、筆者の薬物動態研究における学際科学実験センターの重要性を述べた。本学の関連施設は技術・設備機器の提供はもちろん具体的研究内容も支援いただける素晴らしい研究施設である。各センター内の研究進展は利用者の研究進展にも直結する。ハードとソフトの充実化により施設側と利用者側相互の研究が展開し、Win-Winの関係をステップアップできることを期待する。

ニュース

第44回北陸実験動物研究会

北陸3県の実験動物研究者、技術者、実験動物取り扱い企業の情報交換の場として年2～3回開催している北陸実験動物研究会の年次総会及び研究会が、金沢大学十全医学会の後援の下、4月20日に開催された。「高等哺乳類を用いた脳機能研究の最先端」をテーマとして2題の特別講演が予定されていたが、基礎生物学研究所の山森哲雄先生による霊長類大脳皮質領野特異的発現遺伝子に関する講演が都合により取りやめとなったものの、医学系の脳細胞遺伝子学講座に東田陽博先生の後任として赴任された河崎洋志先生による特別講演「フェレットを用いた脳神経系の遺伝学的解析」と本センター・堀家慎一准教授による講演「ヒト脳特異的な遺伝子発現制御解明におけるヒト染色体工学の応用」があり、学内外の50名近い聴衆を交えて活発な討論が行われた。河崎先生の講演では、高等哺乳類に特徴的な脳回や発達した視覚神経系などの神経構築の分子生物学的解析については、これらの神経構築の未発達なマウスでは解析不可能であることから、フェレットを用いた研究の有用性について話題を提供して頂いた。



第12回北陸地域アイソトープ研究フォーラム

平成25年5月13日(月)、十全講堂において、第12回北陸地域アイソトープ研究フォーラム(金沢大学主催)を開催しました。本フォーラムは、「アイソトープ研究・教育・安全管理に携わっている、北陸地域の大学・自治体・民間企業の研究者・学生・技術者等に、科学技術・研究開発の推進と安全の両面について幅広い視点から理解を深めてもらい、北陸地域における科学技術・学術研究の円滑かつ安全な推進及び産業の振興に資すること」を目的としたものです。

今回のフォーラムでは、小島 正美(毎日新聞社 生活報道部編集委員)氏による「メディア情報からの正しい読み解き方

—放射能から健康情報まで—と題した特別講演が行われ、放射線による健康影響や食品の安全、環境問題等に関する謝った報道がどのように起こるのか、またそれを防ぐための各分野の専門家(研究者)の役割や必要性について、報道する側から、わかりやすく解説して頂いた。

学内外から約300名の参加者があり、メディア情報を正しく読み解く方法や正しく理解する上での注意点等について知る絶好の機会となった。



平成25年度小学生・中学生の放射線教室

—ふるさと科学者実験セミナー「おもしろ放射線教室」—



平成25年6月29日(土)に(財)金沢子ども科学財団 実験室(金沢大学サテライトプラザ)で、金沢市の小学生や中学生を対象に、ふるさと科学者実験セミナー「おもしろ放射線教室」が開催された。

時間は午前9時30分～14時20分の4時間50分(昼食休憩をはさむ)であった。内容は1)石川県出身の飯盛里安博士の障害と業績について。2)岩石や鉱石の放射能測定、霧箱の観察、ウランガラスの蛍光の観察。3)放射線の性質を調べる。4)バスでいろいろな場所を走って放射線を計ってみよう。の4部構成で行った。 α 線を計る放射線測定器を使って、ラドンの

半減期を調べる実験や放射線が距離やいろいろなしゃへい体によって、どうなるのか調べる実験で、放射線の種類や性質について、知って貰う良い機会となったと思われた。また、岩石、鉱石、肥料や機械部品などを「はかるくん」を使って測定したり、バスに乗り、市内にある橋やトンネル等の屋外のいろいろな場所を測定したりすることで、いろんなものから放射線が出ていることに驚いていた。子供達が放射線について正しく興味を持ってもらうための良い機会になったと思われた。

第5回金沢大学学際科学実験センターシンポジウム

学際科学実験センターでは、実験動物研究施設、遺伝子研究施設、アイソトープ総合研究施設の3つの施設が持ち回りで隔年に一度シンポジウムを開催しております。今回は、遺伝子研究施設の企画により、国内外の最前線で活躍されている研究者を交えて、エピジェネティクスに関する諸問題について議論を進めました。本年のシンポジウムのテーマは、「深遠なる疾患エピジェネティクス」とし、セッションIでは「ヒストンの化学修飾を介したゲノム機能調節」のテーマ、セッションIIでは「環境因子がもたらすエピゲノム異常と疾患」のテーマ、セッションIIIでは「先天性疾患におけるエピジェネティクス」のテーマで、海外から1名と国内から6名の招待講演を含む9つの講演を行いました。

後援: 金沢大学十全医学会

開催日: 2013年7月5日(金)13:00-18:00

場所: 金沢大学附属医学図書館 十全記念スタジオ

参加者 83名

プログラム「深遠なる疾患エピジェネティクス」

開会の挨拶 浅野 雅秀 教授

(金沢大学 学際科学実験センター長)

- 講演1 「エピジェネティクスの基盤構造:ヌクレオソームの動的構造によるクロマチン機能制御」
胡桃坂 仁志 教授(早稲田大学・先進理工学部)
- 講演2 「生殖細胞におけるヒストン修飾因子の役割」
成瀬 智恵 助教(金沢大学 学際科学実験センター)
- 講演3 「ヒストン脱メチル化酵素 肥満・メタボリックシンドローム」
酒井 寿朗 教授(東京大学・先端科学技術研究センター)
- 講演4 「ヒト肝細胞キメラマウスを用いた肝炎ウイルス感染後のDNAメチル化誘導機構の解明」
近藤 豊 部長(愛知県がんセンター研究所・ゲノム制御研究部)
- 講演5 「精神疾患とエピジェネティクス—脳神経系ゲノムの配列と修飾の多様性とその破綻」
岩本 和也 特任准教授(東京大学・医学部)
- 講演6 「ヒト染色体工学技術を用いたゲノムインプリンティング発現制御機構の解明」
日黒 牧子 博士研究員(金沢大学 学際科学実験センター)

講演7 「ヒト生殖異常・発生異常のエピゲノム解析」

秦 健一郎 部長

(国立成育医療研究センター研究所・周産期病態研究部)

講演8 「インプリンティング疾患Beckwith-Wiedemann症候群と類縁疾患におけるエピゲノム・ゲノム異常」

副島 英伸 教授(佐賀大学・医学部)

講演9 「Long non-coding RNAs at the heart of Prader-Willi and Angelman syndromes」

Janine M. LaSalle 教授(カリフォルニア大学デービス校)



第23回生命工学トレーニングコース (遺伝子工学基コース)

7月16日~7月19日

参加者 20名 学内17名 学外3名(内、企業1名)

今回の生命工学トレーニングコースでは、遺伝子及びタンパク質の発現解析を中心に講義と実習と行いました。実習では、組織からのRNA抽出、cDNA合成、プライマーの設計、スタンダードを用いた発現量の算出法、タンパク質の抽出、SDS-PAGE、セミドライ法によるPVDF膜へのプロットング、ブロッキング・ハイブリ・洗浄、シグナル検出を行い、mRNAとタンパク質の発現解析に必要な工程を学びました。実習に先立って、実験の概要と技術上のポイントについての講義を行い、プライマーの設計、耐熱性DNAポリメラーゼの選択、PCR反応条件の検討等についての講義を行いました。また、リアルタイムPCRを用いた遺伝子発現定量について、アジレント社によるセミナーと製品紹介を行いました。ウェスタンプロットングの検出では、Bio-rad社によるセミナーと製品紹介を行いました。



平成25年度実験動物慰霊祭

学際科学実験センターおよび医薬保健研究域、がん進展制御研究所共催にて、9月18日に実験動物慰霊祭が執り行われた。会場である学際科学実験センター実験動物研究施設横、「実験動物の碑」の前では、次期学長の山崎研究国際担当理事を始めとする教職員や大学院生、学類生を合わせて約230名が参列し、動物実験に使用された実験動物へ黙祷を捧げると共に、参列者全員が献花を行い、教育・研究に供された実験動物への感謝の意を表した。浅野実験動物研究施設長からの挨拶では、ウサギやイヌ、ブタ等の中大動物用飼育装置が国際基準に適合したサイズに改修されること、小動物用イメージング装置が導入されること等、「動物の愛護及び管理に関する法律」の改正法が9月1日に施行され、実験動物の福祉向上がますます重要になる中で精度の高い高品質の実験環境が整備されつつあることの紹介があった。



第24回生命工学トレーニングコース 生命科学・RI利用技術基礎コース



第24回生命工学トレーニングコース(RI利用基礎技術)(定員6名)が平成25年9月19日(木)~20日(金)の2日間にわたり学際科学実験センター・アイソトープ総合研究施設で開催された。参加者は学内から7名であった。最初にRI講習とトリチウム、 ^{14}C 、 ^{125}I 等を用いた標識化合物の標識法についての基礎

の講義、実習は脳神経受容体リガンド(IBZM)の放射性ヨウ素(^{125}I)標識法、HPLCによる分離・精製法および放射化学的解析法、マウス体内分布実験、薬物阻害実験および解析法等を行った。1日目の ^{125}I -標識実験では効率的な標識試薬の導入やHPLCを用いた標識体の分離精製及び放射化学的純度検定、また、動物実験利用を考慮した溶媒置換や濃縮等を行った。2日目は ^{125}I IBZM注射液の調製、マウス尾静脈からのRI投与、脳の各部位の摘出及び重量測定、ガンマカウンタによる放射能測定、脳内各部位の放射能分布解析等を行った。

第25回生命工学トレーニングコース 発生工学・基礎技術

発生工学基礎技術コースとしては9回目となる技術研修が、11月20日から3日間にわたり学内6名学外2名の参加により実験動物研究施設を主会場に開催された。遺伝子改変マウス作出の基礎技術であるマウス胚の基本操作の習得を目的とした本研修では、受精卵の採卵・凍結などの基本操作に加えて、一昨年度と昨年度に引き続き、ノックアウトマウス作製の基本技術となるES細胞と8細胞期胚との集合キメラ胚の作製とキメラ胚の子宮内移植を行った。当施設でGFP遺伝子導入マウスから自作したC57BL/6系統由来のES細胞を用い、8名全員がGFP陽性のキメラ胚を作製できた。学内公開されたセミナーでは、京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設の金子武人先生を招いて「最新ゲノム編集技術を用いた遺伝子改変動物作製法とフリーズドライによる新規精子保存法の開発」と題した講演があった。講演ではZFN, TALEN, CRISPR-Casといったゲノム編集技術の発達が紹介され、これらの普及で今後の爆発的な系統数増加が予想される中、危惧される災害によるインフラ破綻に伴う系統途絶に対応することも可能な系統保存の新技术として、精子の凍結乾燥法の開発状況について紹介された。



左図:移植手術風景、右図(上段=蛍光、下段=明視野):キメラ胚移植による産仔(中央の1匹で全身に蛍光を発している)