

学際科学実験センター ニュース

Advanced Science Research Center
NEWS

2015.2
第12号

◆ CONTENTS ◆

◆ 巻頭言	1	◆ 研究紹介	5
◆ ニュース	2	◆ 事業日誌	8

巻頭言 国際的研究拠点の形成と学際科学実験センター

がん進展制御研究所 大島 正伸

学際科学実験センターを取り巻く環境は、設置当初に較べて年々変化して来ていると思いますが、まずは今日の大学がおかれている状況を背景として少し述べたいと思います。平成25年度から始まった3年間の国立大学加速化期は、もうすぐ3分の2が過ぎようとしています。この間に、全国の国立大学では大学機能強化に向けた組織改革や人事制度改革などが進められ、平成28年度からの第3期中期計画スタートに向けた準備が進められています。金沢大学では研究大学としてのプレゼンスを揺るぎないものとし、その発展を目指して、多くの挑戦的な取り組みが同時に進行しているのは、多くの皆さんがご存知の通りだと思います。その中でも、分野融合型の研究推進を目指す新学術創成研究機構(仮称)の設立や、世界トップ100位に入る研究拠点形成を目指した超然プロジェクトの推進は、金沢大学における研究力の強化や先鋭化の実現に向けた取組みとして大きく期待しています。私は、このような大学が進める研究機能強化の取り組みの中で、学際科学実験センターこそがとても重要な役割を担っていると感じています。私が主宰する小さな研究チームでも、がん研究を目的として宝町と角間の双方のキャンパスにあるSPF動物施設を毎日の様に利用し、動物実験施設が提供する凍結胚からのマウス個体作製、遺伝子改変動物作製などの支援サービスを受け、さらに施設に設置されるイメージング装置も最大限利用しています。当センターの整備された体制なしには研究は進められません。SPF動物を用いたライフサイエンス研究はこれからもさらに技術革新がすすみ、その需要は伸び続けるでしょう。また、世界的にゲノム解析が進められる中、当センターが提供する最新の遺伝子発現解析支援も、本学の研究推進に大きく貢献しています。これらの研究技術は日進月歩で進化し、新しい技術を手にすることが研究領域において先陣を切って進むために益々重要になっています。シドニー・ブレナーが言っているように、まず先に実験技術のイノベーションがあり、それによって初めて明らかにされる生命現象を観察することで、仮説が生まれる。すなわち、新発見にはなによりも研究の技術革新が重要という側面もあるということだと思います。そのような観点からも、学際科学実験センターには、学内の多くの研究者から熱い視線が注がれています。センター内はもちろん、センターを中心に学内の様々な研究グループとの支援を越えた連携による共同研究がこれまで以上に推進されることにより、それぞれの研究領域における新たな発見がもたらされると確信しています。このような連携の積み重ねが、本学における国際的研究拠点の形成につながって行くことを期待しています。

ニュース

平成26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26年5月10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～15時00分の5時間(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生涯と業績について。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。放射線の強さと距離の関係やしゃへい体の種類によって、放射線の強さがどうなるのか調べる実験を行い、放射線の種類や性質について学んだ。また、いろいろな岩石、鉱石、肥料や機械部品などを放射線測定器「はかるくん」を使って測定したり、市内にある橋やトンネル等の屋外のいろいろな場所をバスに乗りながら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を学んだ。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13回北陸地域アイソトープ研究フォーラム

5月13日(火)、十全講堂において、第13回北陸地域アイソトープ研究フォーラム(金沢大学主催)が開催された。

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あるが、今回は、金沢大学の学際科学実験センター・アイソトープ総合研究施設の改修工事に関する説明が行われた。

講演は「アイソトープ総合研究施設の耐震改修工事の概要及び施設としての対応」という演題で学際科学実験センター・アイソトープ総合研究施設長の柴 和弘氏により行われた。アイソトープ総合研究施設の耐震改修工事の概算要求が通るまでの経緯や改修工事概要並びに改修工事に伴う変更申請手続き等について、また、利用者に対して利用時期や利用制限等について説明があった。

約300名の参加者があり、RI施設の改修工事にともなう手続きや改修工事の内容等について、また、改修工事中のRIの利用に関する注意点等について知る良い機会となった。



第47回北陸実験動物研究会

北陸実験動物研究会は北陸3県の大学関係者、実験動物関連業者により構成されており、年一回の総会と数回の講演会を開催している。6月7日(土)に本学宝町団地のG棟第四講義室を会場として、本センター遺伝子改変動物分野が世話役となり、金沢大学十全医学会の後援の下に平成26年度総会と講演会が開催された。総会に続き本学がん進展制御研究所の2名の教授による特別講演が行われた。腫瘍分子生物学研究分野の高橋智聡教授からは、「がん研究における種横断的視点」と題し、線虫の変異体を用いたRBとRas遺伝子の研究から、マウス遺伝学を用いてRBの新機能の解析に至る事例が紹介された。分子病態研究分野の後藤典子教授からは、「増殖因子による乳がん幹細胞制御の分子機構と臨床応用の可能性」と題し、乳がん患者から抽出した検体のスフェア(球状浮遊細胞塊)形成能の解析から、がん幹細胞での増殖因子のリガンド-受容体システムの機能について解説していただいた。



第26回生命工学トレーニングコース (遺伝子工学基礎)

開催日 7月15日～7月18日

参加者 16名 学内15名 学外1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を行いました。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、セムドライ法による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、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。ウェスタンブロットングの検出では、ライフテクノロジー社によるセミナーと製品紹介を行いました。



平成26年度実験動物慰霊祭

9月25日に、実験動物慰霊祭が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」前にて執り行われた。これは学際科学実験センター、医学保健研究域及びがん進展制御研究所の共催により、毎年動物愛護週間(9月20日～26日)の頃に行っている。学際科学実験センター長・柴 和弘教授の実験動物への感謝の言葉に続き、あいにくの雨模様にも係わらず、今年も教職員や大学院生、学類生を合わせて約240名が参列し、動物実験に使用された実験動物への黙祷を捧げるとともに献花を行った。



第27回生命工学トレーニングコース 発生工学・基礎技術コース

10月22日から3日間に渡り、遺伝子改変マウスの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生命工学トレーニングコース(発生工学・基礎技術)が学内9名、学外1名の参加により、学際科学実験センター・実験動物研究施設を会場に開催された。10回目の節目となる本研修では、マウス胚取扱いの基本となるキャピラリー操作の練習に始まり、卵管からの2細胞期胚の採取と胚の液体窒素での凍結と基本技術を実習した。さらに、ノックアウトマウス作成の基本技術となる、ES細胞と8細胞期胚の集合キメラの作製と子宮内移植を行った。基礎技術とはいえ初心者にとっては決して容易な操作ではなかったが、10名中1名の受講生がキメラマウスの作製に成功した。



研究紹介

陸棲ラン藻(イシクラゲ)の極限的な環境耐性のメカニズム

自然システム学系 助教 **和田 直樹** 自然システム学系 准教授 **坂本 敏夫**
 自然システム学系 教授 **松郷 誠一**

陸棲ラン藻 *Nostoc commune* (イシクラゲ) は、光合成を営む原核生物であり、極寒の南極大陸や中国の砂漠地帯などコスモポリタンとして地球上に広く分布している。駐車場や芝生の中など、私たちの身近な場所で見られる。陸上に生育するため極限的な乾燥耐性を示すことが知られており、乾燥して無代謝状態となり休眠し、吸水することによって生命活動を再開する。乾燥状態で100年以上の長期にわたり保存されていた標本を培養液に浸すと細胞増殖を再開したという報告例がある。無水生活様式 (anhydrobiosis) として古くから知られている生命現象である。当研究室ではイシクラゲを研究材料に用いて、無水生活様式のメカニズムを研究してきた。これまでに、本生物が示す無水環境下における生命維持機構には、細胞外多糖、トレハロース、紫外線吸収物質および抗酸化物質が深く関わっていることを見いだした。現在、これらの機能性分子の役割を物質レベルで解明することを目指して研究に取り組んでいる。

1. イシクラゲは新規のMAA配糖体をもつ

イシクラゲがもつ機能性分子の一つにマイコスポリン様アミノ酸(MAA)がある。MAAは、330 nm 付近の紫外線(UV-B)を吸収する紫外線吸収色素であり、動植物を含む多くの生物において、およそ20種類が報告されている。ポルフィラ-334は、分子量346、既知の代表的なMAAの一つである。

イシクラゲは、形態的には区別できないが、4種類の遺伝子型に大別されることを発見した [1]。MAAの解析の過程で、遺伝子型ごとに含まれているMAAに違いがあることが分かった。

遺伝子型Aからは、ポルフィラ-334にアラビノースが結合している「ポルフィラ-334配糖体」が見つかった [2, 3]。この新規のMAAは、イシクラゲの藻体中に乾燥重量あたり0.1%程度含まれており、遺伝子型Aの主要なMAAである。

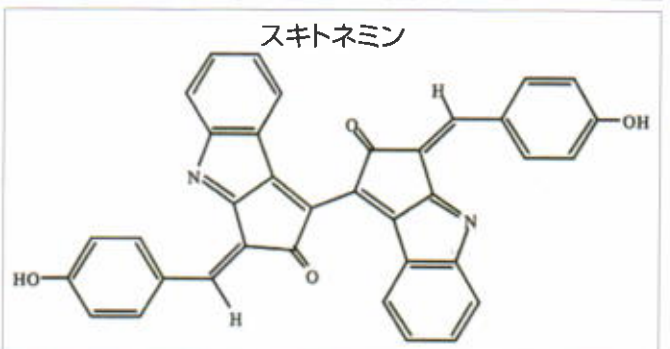
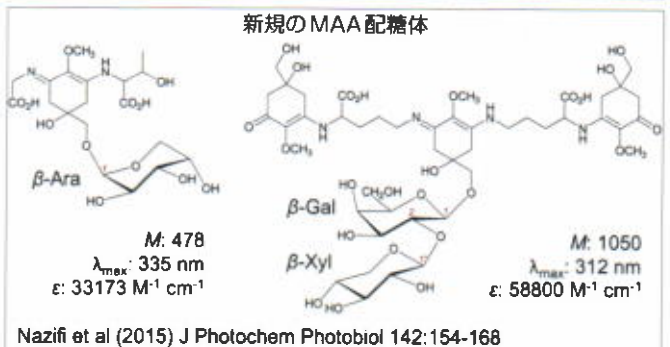
遺伝子型Bから抽出・精製したMAAは、分子量1050と通常のMAAよりもかなり大きく、3-aminocyclohexen-1-oneと1,3-diaminocyclohexenの2種類の環構造をもち、さらにガラクトースとキシロースを結合しており、他に類を見ないユニークな化学構造をもつ新規のMAAであった [2,3]。このハイブリッド型MAA配糖体の発見は、重要な研究成果の一つである。

2. イシクラゲがもつ紫外線吸収色素は抗酸化活性を示す

ポルフィラ-334は抗酸化活性を示さないが、イシクラゲがもつポルフィラ-334配糖体は抗酸化活性を示すことを明らかとし

た [2, 3]。配糖体化することにより、ポルフィラ-334に抗酸化活性が付与されたことを示す。

また、イシクラゲは、もう一つの紫外線吸収物質として380 nm 付近の紫外線(UV-A)を吸収するスキトネミンをもつ。スキトネミンも抗酸化活性を示すことを明らかにした [4]。これらの紫外線吸収色素は、細胞外マトリクスに局在すると考えられている。紫外線を遮断することに加えて、ラジカルを消去する活性を合わせもつ多機能性分子として、イシクラゲが示す極限的な環境耐性の分子機構に深く関わると考えられる [5]。陸上環境への適応に重要な役割を果たしていると考えられ、現在、生理機能の詳細を研究している。



[1] Arima et al. (2012) FEMS Microbiol. Ecol.79:34-45.

[2] Matsui et al. (2011) J. Photochem. Photobiol. B 105:81-89.

[3] Nazifi et al. (2015) J. Photochem. Photobiol. B 142:154-168.

[4] Matsui et al. (2012) J. Gen. App. Microbiol. 58:137-144.

[5] Wada et al. (2013) Metabolites 3:463-483.

研究紹介 α 線を出すアイソトープを利用したがん治療法のR&D

医薬保健研究域保健学系 助教 鷺山 幸信

アイソトープ(RI)の医学利用といえば、 ^{99m}Tc 標識薬剤等を用いた核医学診断や ^{125}I の密封小線源等を用いた放射線治療が挙げられます。近年、 β^- 線(電子)を放出する Na^{24}I を利用した甲状腺機能亢進症や甲状腺癌の治療、 ^{125}I 標識MIBGを使用した小児の神経芽細胞腫治療、 $^{89}\text{SrCl}_2$ を利用した転移性骨腫瘍の疼痛緩和、 ^{90}Y 標識抗体を用いたB細胞リンパ腫の治療が国内で進められ、非密封のRIを利用した核医学治療(アイソトープ治療、内用療法)ががん治療の手段の一つとして認知されつつあります。

アイソトープ治療では体内で放射線を標的腫瘍に直接照射し、放射線と物質の相互作用に基づく細胞死を利用します。治療に利用できる放射線には β^- 線の他に α 線が知られております。 α 線の正体はヘリウムの原子核(He^{2+})であり、組織中で30-100 μm (細胞数にして5-10個)の短い飛程を持ちます(β^- 線は0.05-12mm)。線エネルギー付与(LET)は当初60-80 keV/ μm ですがブラッグピークでは240 keV/ μm に達します(β^- 線は距離に依存せず常に約0.2 keV/ μm です)。このように α 線は短い距離の中で直進しながら周囲の原子と相互作用し、高いエネルギーを与えることにより多数の電離や励起を誘導するため、DNA二重鎖を切断しやすく細胞毒性が高くなり、しかもX線や γ 線に比べて酸素効果を受けにくくなります。以上の特徴から、治療の対象には α 線の飛程より大きな腫瘍は適当ではなく、微小転移や白血病などの血液の癌、外科処置後の残存腫瘍または骨転移等が治療の対象と考えられています。

我々は、国内での α 放射体の製造を検討するため、加速器で製造可能な ^{211}At やトリウム-226(^{226}Th)の製造に関する研究を行ってきました。その過程において、これらのRIは国内での製造は十分に可能であり、 α 線内用療法の基本研究や臨床研究の推進に貢献できることが分かりました。¹⁾

欧米では既に転移性骨腫瘍患者の延命のために臨床で使用されている α 放射体に ^{223}Ra があります。我々はさらに ^{223}Ra の親核種トリウム-227(^{227}Th)に着目し、骨親和性を有するキレートEDTMPを標識した ^{227}Th -EDTMPを合成し、動物実験において骨特異的集積性を確認してきました。 ^{227}Th -EDTMPは $^{223}\text{RaCl}_2$ よりも体内クリアランスが早いため、臨床応用では正常組織の被ばく低減が期待されます。また壊変後に生成する娘核種の ^{223}Ra はそのまま骨に保持されるため持続的な放射線照射が可能です。予備的な治療効果の検討では、疼痛緩和効果に加えて抗腫瘍効果が示されました。さらに吸収線量計算では $^{223}\text{RaCl}_2$ と同等の線量を照射できることが示されました。²⁾

臨床応用されている転移性骨腫瘍治療薬の ^{223}Ra は早期に骨に取り込まれ、その娘核種は骨内に留まるため、長期間に亘って高い線量を骨腫瘍に対して照射可能となります。しかし一方で ^{223}Ra を患者に投与した初期の状態では、薬剤バイアル中に存在していた放射平衡状態の娘核種達は ^{213}Pb と関係なく体内を駆けめぐります。特に比較的半減期の長い ^{213}Pb (36.1分)は投与直後から腎臓に集積し不要な被曝をもたらします。 ^{213}Pb の腎臓への集積を減らし、且つ骨への集積を増加させることを目的として我々は骨親和性キレート剤DOTMPを ^{223}Ra と混合して用いたところ、DOTMPを混合した ^{223}Ra では ^{213}Pb の腎臓への集積を減らすことができました。³⁾

このように治療効果が期待されている α 放射体を用いた内用療法を、我々は今後も精力的に取り組んでゆきたいと思います。

文献

- 1) Maeda, E., Yokoyama, A., Taniguchi, T., et al. (2015) J. Radioanal. Nucl. Chem. In press.
- 2) Washiyama, K., Amano, R., Sasaki, J., et al. (2004) Nucl. Med. Biol. 44, 41-45.
- 3) Washiyama, K., Ogawa, D., Amano, R., et al. (2005) J. Nucl. Med. 46 (suppl. 2): 225P.

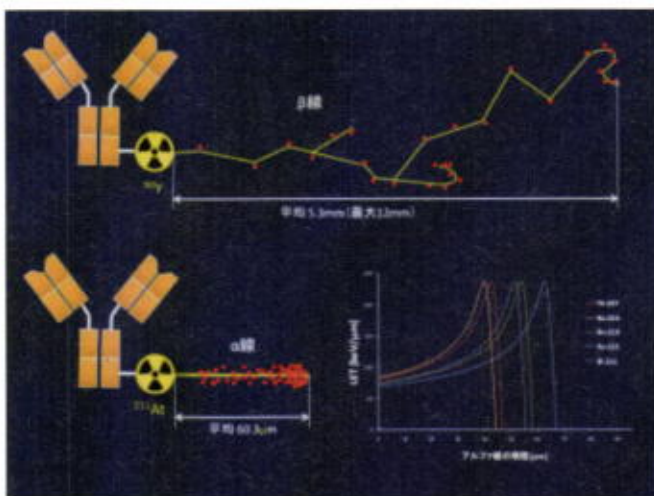


図 1 α 線と β^- 線の違い

理工研究域物質化学系高分子合成 准教授 前田 勝浩

核酸(DNA)やタンパク質等に代表される生体高分子の多くは、二重らせんや α -ヘリックスといった一方向巻きのらせん構造を形成しています。このような生体高分子の美しいらせん構造に魅了され、類似の構造を有するらせん高分子を構築しようとする研究が古くから行われています。また、一方向巻きのらせん構造を有するらせん高分子には、らせんキラリティ(「右巻き」と「左巻き」)に起因する特異な機能の発現が期待されるので、学術的な興味に加え、機能性材料としての応用を目指した研究が活発に展開されています。本稿では、動的な性質を有するらせん高分子の特徴を活用したキラル識別材料への応用に関する我々の最近の研究の一端を紹介いたします。

エナンチオマー(鏡像異性体)の分離・分析や分取に対して優れた方法であるキラル固定相からなるキラルカラムを用いる高速液体クロマトグラフィー(HPLC)では、「高純度の光学活性化合物の取得」や「キラル化合物の微量分析」の観点から、エナンチオマーの溶出順序が非常に重要になります。通常、分離能を変化させることなくエナンチオマーの溶出順序のみを逆転するためには、逆のキラリティを有するキラル固定相からなるカラムが必要になります。我々は最近、新規に設計・合成したポリアセチレン誘導体(poly-1)に、光学活性アルコール(2)との非共有結合相互作用を介して一方向巻きのらせん構造が誘起され、一旦誘起されたらせん構造は、2を完全に除去した後も記憶として保持される興味深い現象を見出しました(図1)。さらに、溶液中だけでなく固体状態のpoly-1を光学活性な2に浸漬するだけで、一方向巻きのらせん構造が誘起・記憶され、逆のキラリティの2を用いることによって、らせんの巻き方向を固体状態でも自在にスイッチングできることが分かりました(図1)。我々は、poly-1が示すこのような「固体状態でのらせん構造の誘起・記憶・反転」現象を巧みに利用することによって、分離能を変化させることなくエナンチオマーの溶出順序のみを逆転することができるHPLC用キラル固定相の開発に初めて成功しました²⁾。

Poly-1を担持したシリカゲルを充填したカラム内を(R)-2溶液で満たしてpoly-1に一方巻きのらせん構造を誘起し、メタノールを通液して(R)-2を除去した後、ラセミ化合物(3)の光学分割を行ったところ、ほぼ完全に光学分割され、(+)-体が先に溶出しました(図2A)。続いて、逆の絶対配置の(S)-2を用いて同様の処理をした後、3の光学分割を行ったところ、溶出順序のみが反転し、(-)-体が先に溶出しました(図2B)。この結果は、カラム内においてpoly-1のらせんの巻き方向が反転し、固定相のキラリティが完全に逆になったことを示しています。さらに、ら

せん高分子特有の協同効果に基づく不斉増幅現象により、光学純度の低い2を使用しても、光学的に純粋な2を使用した場合と同じようにpoly-1のらせんの巻き方向を制御できることは、特筆すべき点です。実際、50% ee ((R)-2 : (S)-2 = 75 : 25) の2による前処理を行ったカラムを用いて、3の光学分割を行ったところ、光学的に純粋な(R)-2を使用した場合とほぼ同じ結果が得られました。

今回紹介した、らせんの巻き方向の反転によるキラリティのスイッチングや不斉増幅現象などは、らせん高分子に特有の現象ですが、その特性を十分に活かした機能性材料としての応用例はまだ限られています。今後もらせん高分子に焦点をあて、新規な機能を有するキラルマテリアルの創製を目指して研究を展開していきたいと思っております。

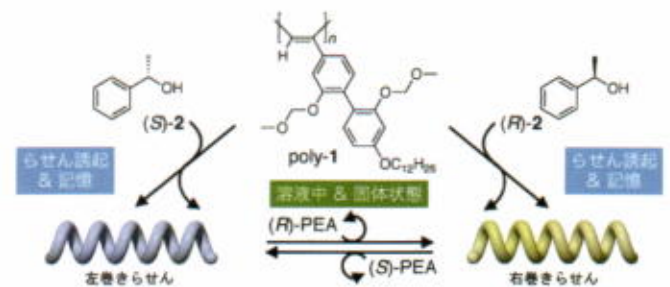


図1 ポリアセチレン (poly-1) への「らせん誘起と記憶」の模式図

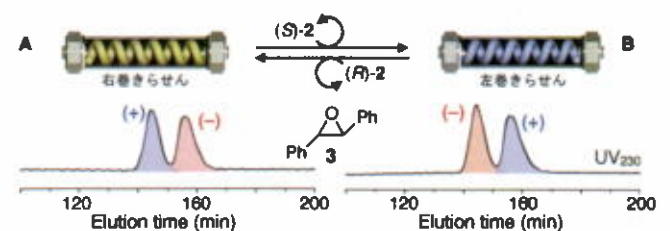


図2 溶出順序のスイッチングが可能なキラル固定相

参考文献

- 1) E. Yashima, K. Maeda, H. Iida, Y. Furusho, and K. Nagai, Chem. Rev., 109, 6102 (2009)
- 2) K. Shimomura, T. Ikai, S. Kanoh, E. Yashima, and K. Maeda, Nat. Chem., 6, 429 (2014)

平成26年事業日誌

平成26年 1月27日(月)	第140回学際科学実験センター教員会議
3月24日(月)	第141回学際科学実験センター教員会議
4月28日(月)	第142回学際科学実験センター教員会議 予算・点検評価専門委員会
5月 8日(水)	第1回将来計画検討委員会
5月13日(火)	第13回北陸地域アイソトープ研究フォーラム
5月19日(月)	第143回学際科学実験センター教員会議
6月 7日(土)	第47回北陸実験動物研究会
6月16日(月)	第144回学際科学実験センター教員会議

7月15日(火) ～18日(金)	第26回生命工学トレーニングコース 「遺伝子工学・基礎技術コース」
7月23日(水)	第145回学際科学実験センター教員会議 予算・点検評価専門委員会
9月17日(水)	第146回学際科学実験センター教員会議
9月25日(木)	平成26年度実験動物慰霊祭
10月20日(水)	第147回学際科学実験センター教員会議 予算・点検評価専門委員会
10月22日(水) ～24日(金)	第27回生命工学トレーニングコース 「発生工学・基礎技術コース」
11月17日(月)	第148回学際科学実験センター教員会議
12月15日(月)	第149回学際科学実験センター教員会議 予算・点検評価専門委員会

※青字はニュースの項目として記載

編集後記

秋より本格的に始まったアイソトープ総合研究施設の改修工事が、初夏の再稼働に向けて現在急ピッチで進んでいます。すぐ隣の実験動物研究施設は、先の改修から12年が経過しようとしており、既に綻びがここかしこに出始めています。当時の研究対象の動向に合わせ、マウスの飼育室を大幅に拡充したものの、その後も右肩上がりに増え続けたため、減少傾向にあったラット飼育室を転用してきました。そのケージ数は10年前に3,000程度だったものが、現在では7,000ケージ近くまで増え、ほぼ飽和状態になっています。その間には、がん進展制御研究所の角間移転に伴い、1,300ケージを角間分室に移し、さらに現在では2,100ケージを軽く越えていますから、合わせると10年

前の約3倍ということになります。アイソトープ総合研究施設ではイメージング技術による医科学研究の推進を目指していますが、これを支えるための他施設との連携は未だ道半ばといったところでは。大学全体をみれば、スピード感ある改革を掲げた新体制が始まっています。3年間の時限付で当センターに設置された設備共同利用推進室は昨年、先端科学・イノベーション推進機構に移管され現在も続いています。本学での生命科学を研究を支えるためには、絶対的に不足している実験動物のための施設の拡充とそれを支える人員の確保、施設間の連携を見据えた既存施設群の設備保全と拡充が急務となっています。各施設をご利用頂いている皆様のご理解とご支援をお願い申し上げます。

(N.H.)