

疾患モデル総合研究センター ニュース

Research Center for Experimental Modeling of Human Disease
NEWS

2023.3
第2号

◆ CONTENTS ◆

- | | | | |
|--------|---|--------|---|
| ◆ 巻頭言 | 1 | ◆ 研究紹介 | 5 |
| ◆ 施設紹介 | 2 | ◆ 事業日誌 | 8 |

巻頭言 研究紹介：臨床教室の経験とバイオベンチャー

副学長(産学連携・研究(総括)担当)
がん進展制御研究所, ナノ生命科学研究所 松本 邦夫

私は理学部・理学系研究科を修了しましたので、医師ではありませんが、修了後大阪大学医学部皮膚科の助手になりました。いきなり臨床教室に入ったため、カルチャーの違いに戸惑いもありましたが、さまざまな新しいことを経験することができました。とりわけ、当時の教授から「(外来や病棟で)私の横について、皮膚の病気について勉強しなさい」とご指導いただき、病気に苦しむ方やその家族の方に間近で接する機会がありました。医学部の学生には日常につながる経験ですが、僕にとって大きく変化するきっかけでした。腫瘍を患っていた小さな男の子の様子なども深く心に残っています。わが子に何の不安もないように穏やかに話しかけるご家族の気丈な様子も。皮膚科での経験から「病気の治療につながる基礎研究をしたい」という思いができました。

皮膚科での3年半の勤務の後、九州大学理学部に転勤し、HGF(肝細胞増殖因子)の研究をすることになりました。HGFはその名前から類推されるように、肝細胞の増殖を促す生理活性タンパク質で、肝臓の再生を促す生理活性をもっています。また、HGFは腎臓の再生やニューロンの生存促進などで強い薬効をもつことがわかりました。肝臓、腎臓、神経系など、複数の組織・臓器での傷害・疾患モデルを用いた研究から、HGFタンパク質は傷害・病態に対して顕著な薬効を示すことがわかり、それらを多数の論文成果として報告しました。それらの論文から、HGFの基礎研究はやがて医薬メーカーによる応用開発に引き継がれることを期待しましたが、そうはいきませんでした。起業のことをぼちぼちと考えました。

社長の適任者はいないかな～、と思っても、容易には見つかりませんでした。そこで、2000年前後、国内でスタートアップ(ベンチャー)の起業がぼちぼちと話題になったころだったので、証券会社や投資を担うベンチャーキャピタルの方に相談することがしばしばありました。ちなみに、大学の仕事では接することのない皆さんと話をすることはとても楽しかったです。半年以上かかりましたが、社長を引き受けてくれる方につながりました。ただ、その方はすでに臨床試験を受託する小さな会社の社長をされていたので、あくまでスタート時に引き受けていただき、社長を専任できる人を数年以内に見つけましょうということでした。2001年12月21日に法務局で設立登記の手続きをして、バイオベンチャーを起業しました。

数年後、専任の社長さんが着任し、そこから本格的な活動が始まりました。このベンチャーのビジネスモデルは医薬品の製造販売。ビジネスモデルとしてはとてもわかりやすい一方、医薬開発にかかる費用と時間を考慮するとビジネスモデルとしてはエレガントではなく「愚直」という感じです。上手くいったとしても収益があがるまで、時間がかかる上に、開発には大きな資金が必要です。ベンチャーキャピタルからの資金調達には必須でした。結局、数十億円の資金をVCから調達して、HGFタンパク質の製造、非臨床・臨床開発などを進めました。倒産の危機も数回ありましたが、2019年に、脊髄損傷に対するHGFの臨床試験(double blind, placebo-controlled, randomized)から有用性が検証されました。それを機に流れが変わり、2020年12月に東証マザーズ(グロース)に上場しました。

倒産の危機に面して、支えになるもの、社員の気持ちを支えるものは病苦をもつ人の役に立ちたいという思い・理念でした。思いを共有できる人が集まると大きな力になることを経験しました。今でも、会社の皆さんと一緒に仕事をする機会がありますが、同じ思いで仕事をしている、という感覚があります。令和4年はスタートアップ元年と位置付けられ、現在、大学発スタートアップを増やすための様々な取り組みを支援する国の事業が急ピッチで準備されています。スタートアップ・ベンチャーの意義はなんですか?と問われたら、世に製品を出すこと/出せること、と思います。自身の研究をベースに製品ができて、それによって人が喜んでくれるとしたら、それは私にとってかけがえのない大きな喜びになると思います。



施設紹介

各施設が提供する研究支援サービスの概要をご紹介します。いくつかのサービスは学外からの利用も可能ですので、ご興味ある方がいらっしゃいましたら、ご一報ください。

実験動物研究施設

実験動物研究施設では、下記の研究支援を行っております。実験に興味があるが、敷居が高いと感じられている方は、一度ご相談いただければと思います。また、その他のリクエスト等ありましたら、施設長までお知らせください。

- (1) マウス, ラット, モルモット, ウサギ, フェレット, イヌ, ブタ, サルの飼育管理
- (2) マウス発生工学技術支援
凍結精子, 凍結胚の作製と生体復元や新鮮精子, 新鮮卵からの生体復元を行います。遺伝子改変マウスをお持ちの方は、不測の事態に備えて凍結保存しておくことをお勧めします。
- (3) 新規遺伝子改変マウスの作製(研究基盤支援施設と連携して行っています)
既存のマウスについてリサーチ後、どのような方法で作製するのが良いか利用者と相談します。2016年からノックアウトマウス32系統, ノックインマウス 29系統,

- トランスジェニックマウス 9系統を作製しました。
- (4) 遺伝子改変マウスの交配維持支援
 - (5) 遺伝子改変マウスの解析支援
パラフィンブロック/切片の作成
ヘマトキシリン・エオシン染色
免疫染色 (タンパク質の局在)
In situ hybridization (mRNAの局在)
ウェスタンブロット (タンパク質の発現解析) 等
 - (6) 生命工学トレーニングコースー発生工学・基礎技術コースの開催
 - (7) マウス基本的取り扱い手技講習の開催
 - (8) 実験動物研究計画書, 遺伝子組換え実験申請書, MTAなどの作成支援(施設長が担当)
 - (9) 生物資源バイオバンク構築(2023年4月からの予定)

研究基盤支援施設

研究基盤支援施設では、受託解析として、質量分析計を用いたタンパク質及び代謝物の同定、マイクロアレイ解析による遺伝子発現解析及びCGH解析、サンガー法によるシーケンス解析など現在の分子生物学や生化学に欠かすことのできない解析を請け負っております。詳細は、下記を御覧ください。

また、本施設には、共同利用機器として、DNA及びRNAのサンプルの品質管理に適した全自動電気泳動システム 2200 Tapestation (アジレント社) およびMultiNA(島津製作所)を備えており、最近では次世代シーケンス解析用のサンプルのクオリティチェックなどに利用されております。さらに、P2レベルの実験室には超遠心機Optima L-100XP(ベックマン・コールター社)を備えており、アデノ随伴ウイルスやレンチウイルス等の精製などに利用されております。

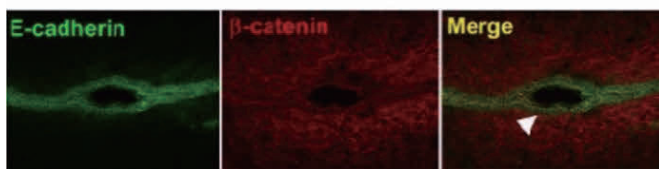
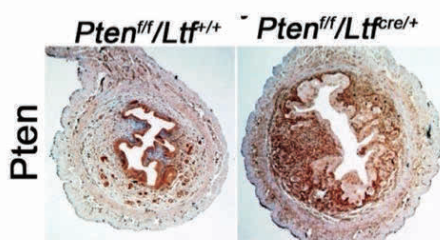
このように、本施設には現代の医学研究者・生命科学研究者のご研究にお役に立てるような機器を完備しておりますので、何か実験などでお困りのことがございましたら、お問い合わせください。

【受託解析の詳細】

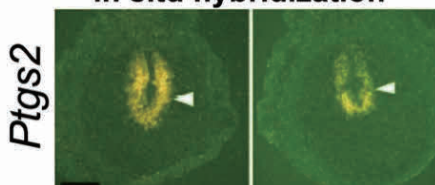
・質量分析

質量分析計LC-MS/MS (Thermo Orbitrap QE plus) 及びMALDI TOF/TOF (Sciex 4800 plus) を用いてタンパク質と代謝物の同定を行っております。例えば、免疫沈降等の実験により調整した溶液に含まれるタンパク質

免疫染色



in situ hybridization





を包括的に同定することもできますし、ゲルに含まれるタンパク質を同定することも可能です。また、細胞あるいは組織から調整されたタンパク質や代謝物について、サンプル間で包括的な比較定量解析(プロテオミクス、メタボロミクス)を行うこともできます。もし、ご興味がありましたら、先生方の分析内容等について、担当の西内までメールでご連絡ください。

担当：西内 巧(データ解析・学術的な相談)

tnish9@staff.kanazawa-u.ac.jp (内線 2772)

富樫真紀(サンプルの受け渡し、トリプシン消化・質量分析計のオペレーション)

makura@staff.kanazawa-u.ac.jp (内線 2776)

・マイクロアレイ解析

アジレント社の各種マイクロアレイ (mRNA, miRNA, CGH等)の受託解析を行っております。例えば、遺伝子発現解析を行いたい場合、利用される方には、total RNAサンプルをご準備いただければ、Agilent TapeStation 2200による品質評価、蛍光標識・ハイブリダイゼーション・スキャンニング、解析ソフト (GeneSpring) を用いたデータマイニングまで一貫して解析を行います。論文化の際には、GEOへのデータベース登録の代行作業も行っております。もし、ご興味がありましたら、先生方の解析内容等について、担当の堀家までメールでご連絡ください。

担：堀家慎一(データ解析・学術的な相談)

sihorike@staff.kanazawa-u.ac.jp (内線 2775)

・DNAシーケンス解析

Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit などで反応後、エタノール沈澱などで精製し、乾燥させたサンプルについて、ABI Prism 3130xl Genetic Analyzerを用いてシーケンス解析の受託を行っております。解析日は、毎週月曜日(サンプル数が少なくても実施)と木曜日(16サンプル以上依頼がある時)です。料金は、1サンプル;260円、1プレート;21,000円となっております。もし、ご興味がありましたら、担当の目黒までメールでご連絡ください。

担当：目黒牧子

seq-biosci.core@ml.kanazawa-u.ac.jp

(内線 2776)

アイソトープ総合研究施設

本研究施設は、ラジオアイソトープ(RI)を用いた研究の推進、放射線に関する教育及び放射線安全管理に関する指導助言や、放射線を用いる教育研究の推進及び支援を行っています。例えば、1)RIを用いた実験を行う場所の提供、2)RI利用の推進及び法令を遵守した放射線安全管理の充実、3)RI実験の基礎技術の普及、などの基礎的な実験支援、RIプローブを用いた*in vitro*実験や、*in vivo*分子イメージング実験及びRI動物実験などの共同研究・研究支援です。具体的には、遺伝子関連実験から、細胞培養実験、動物実験、イメージング実験まで、多分野にわたる多数の共同研究設備機器を導入・維持し、使用方法の説明やトラブル対応などを行っています。

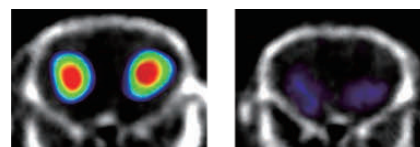
RI *in vitro* 実験は、遺伝子発現の解析(サザンブロッティング、ノーザンブロッティング)、RI標識化合物の培養細胞などへの取込実験(新規化合物の細胞への取込評価、細胞内分布評価、トランスポーターの活性や発現密度評価)、バインディングアッセイ(新規化合物の親和性・選択性評価、受容体などの発現密度評価)等が可能です。RI *in vivo* 実験は、マウス・ラットを対象とした体内分布・代謝実験、*ex vivo* オートラジオグラフィ、*in vivo* イメージング実験等が可能です。新規開発化合物の体内動態評価や、疾病モデル動物の病態メカニズムの解明に有用です。

また、疾患モデル動物の行動解析実験の支援のため、動物の活動(活発)度を調べるオープンフィールドテスト、他個体に対する関心度(社交性)を評価する社会的相互作用テスト及び不安行動を評価する高架式十字迷路テストの3つのテスト用装置も導入しました。

その他、研究者や大学院生からのRIを用いた研究に関する個々の相談に情報・技術を提供し、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」を開催し、SPECT(単一光子放射断層撮影)-CT(コンピュータ断層撮影)装置による小動物イメージングや、RI標識診断薬の局所脳内分布および体内分布の基礎検討など、題材を変えなが



SPECT-CT装置
(VECTor)/CT: MILabs



[¹²⁵I]FP-CITを用いたマウス線条体のドパミントランスポーター イメージング画像
(左: Control, 右: Inhibitor)

ら様々な研究者の要望に応えられるように工夫しています。

今後は、生命工学トレーニングなどの実習のより一層の充実に努め、小動物用SPECT-CT装置の利用拡大・推進をはかり、施設サービスを拡充するとともに施設内に設置されている多数の共同利用機器の有効利用を推し進める予定です。

アイソトープ理工系研究施設

本施設は、放射性同位元素(RI)だけではなく核燃料物質の使用承認施設となっており、これらを使用した理工系並びに薬学系領域の研究の場所と設備を提供するとともに、学外の学校や一般市民を対象とした授業・啓蒙活動への協力と機材の貸し出しも行っています。

また、施設の設備や実験機器の保守管理業務、使用されるRI・核燃料物質とその廃棄物に関わる安全管理業務に加え、本学の教職員・学生が学外施設において放射線業務従事者として従事できるように、健康診断、教育訓練を行ない、従事者証明を発行して支援しています。



施設の全景
(背後に白い排水槽が見える茶色の建物)



学生実験風景

機器分析研究施設

機器分析研究施設には13機種の大型分析機器が登録され

ており、学内研究者・学生の共同利用の促進と効率化を図ると共に、最新分析技術情報を収集して提供しています。特に直接管理する6機種の“物質に関わる情報の分析”のためのツールは施設教職員が管理しており、依頼測定と解析支援、機器利用者への技術指導を行っています。

登録されている機器の詳細については、本学の設備共同利用推進総合システムをご覧ください。今後は同システムを利用して学外利用を含めたサービスの拡充と共同利用の推進を図る予定です。以下の6台は直接管理・運用している汎用大型機器です。



元素分析装置



二重収束質量分析装置



質量分析装置 (DART&ESI)



円二色性分散計



核磁気共鳴装置 (600MHz)



核磁気共鳴装置 (400MHz)

研究紹介

有機合成化学で“機能を化学する

理工研究域物質化学系 有機化学研究室 教授 宇梶 裕
准教授 添田 貴宏
助教 菅 拓也

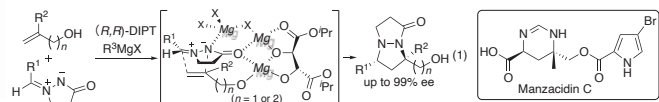
有機合成化学は、人の手により炭素炭素結合を中心に様々な結合生成を実現しながら、多種多様な有機化合物を作り上げる学問であり、衣料、炭素材、医薬品など私たちの生活の基盤を支えている。私たちの研究室では、有機合成化学に基づいて、様々な機能を制御する化学の確立、

さらには新たな機能化学を創成することを目的に研究を進めている。具体的には、新概念に基づく効率的反応場の設計を基盤とする金属触媒、有機触媒を活用する反応の開拓及び、特に生物機能解明を意識した高機能性物質の開発を行っている。

1. 1,3-双極子を活用する複素環合成の革新

(I) 不斉1,3-双極子付加環化反応

1,3-双極子は3原子化学種であり、協奏的な[3+2]付加環化は有用かつアトムエコノミカルな複素5員環合成法である。これまでに、金属協働効果が発揮される複核キラル触媒系設計により、ニトロソ(世界初)、およびアゾメチンイミンの協奏的不斉付加環化反応等を達成し(eq. 1), 光学活性Manzacidin Cの形式全合成への応用も行った¹。



(II) 段階的付加-環化反応に基づく複素環合成

1,3-双極子の新たな可能性を追求するために、1,3-双極子への求核付加反応を基盤とする分子変換反応を探索し、ニトロソへの亜鉛アセチリド、シアニドアニオンの不斉求核付加反応を実現した¹。一方、カルベンでもあるイソシアニドによるUgi反応型に着目し、ニトリリウム中間体の捕捉が鍵、という戦略のもと1,3-双極子との反応を検討した結果、多様なUgi型反応を実現した(Figure 1;左)^{1,2}。さらに、「1,3-双極子とカルベンの融合」の実現を目指した結果、硫黄イリドなどのカルベン型化学種の1,3-双極子への“形式的挿入”型反応などを見出した(Figure 1;右)^{1,3}。

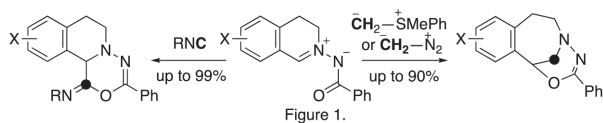


Figure 1.

2. フィトクロム型発色団の合成と機能解明

“植物の眼”フィトクロムの機能解明を目的に、ピロール類の位置選択的酸化法を開発し、立体固定型発色団を合成し、アポタンパク質との再構成実験を行っている⁴。一方、補色順化において、フィコシアノビルン(PCB)におけるプロトン脱着が機能発現の鍵という仮説を実証するために、位置選択的に¹⁵Nラベル化PCBの全合成を達成した(Figure 2)。

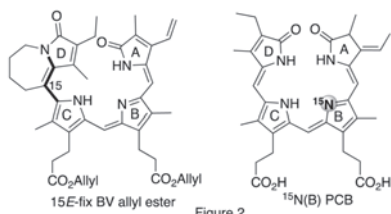


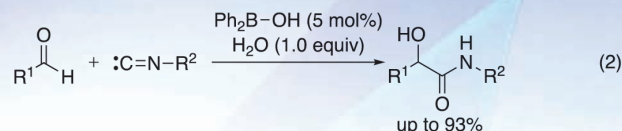
Figure 2.

3. 電子不足活性種を活用する新規合成反応

(I) イソシアニドの革新的付加-捕捉手法

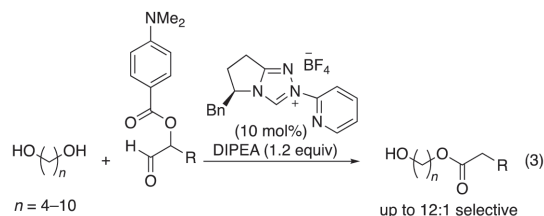
イソシアニドの付加を鍵とする多成分反応は、ニトリリウムイオン中間体の生成と捕捉にカルボン酸が必要である点で、反応系の多様性を制限してきた。そこで、同一分子内に求電子部位と求核部位を有してカルボン酸等価体として機能する化合物を用いれば、新規反応を開発できるとい

う概念を打立て探索した結果、有機ホウ素化合物が触媒として極めて有効であることを見出した(eq. 2)⁵。



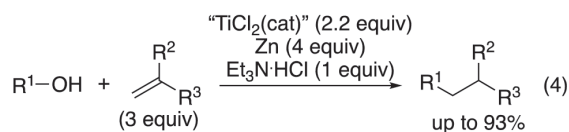
(II) 新規NHC触媒の開発と不斉反応への展開

NHC触媒とアルデヒドより生成するBreslow中間体の立体化学を固定するために、Lewis塩基としてピリジン環を導入したキラルトリアゾリデン配位子を開発し、触媒の不斉ベンゾイン縮合及び分子内Stetter反応を実現した⁶。また、1,n-ジオールの化学選択的モノアシル化反応も達成することができた(eq. 3)⁷。一方、ピリジン環を金属認識部位として組込んだイミダゾリデンを新規多点認識型NHC配位子も設計し、銅触媒と有機亜鉛試薬を用いた触媒的不斉アルキル化反応も実現した⁶。



4. 低原子価チタンを用いたアルコールのC-O結合ホモリシス

C-O結合は熱力学的に安定な共有結合であるが³, ホモリシスに対してはほとんど不活性である。TiCl₂(cat) (cat = catecholate)から発生させた低原子価チタン反応剤が³, 不活性な第三級、二級さらには一級アルコールのC-O結合をホモリティックに切断することを見出し、種々の炭素-炭素結合生成反応へ展開することができた(eq. 4)⁸。



参考文献

- 宇梶, 添田, 有機合成化学協会誌 2015, 73, 65. T. M. T. Tong, T. Soeta, T. Suga, K. Kawamoto, Y. Hayashi, Y. Ukaji, *J. Org. Chem.* 2017, 82, 1969.
- T. Soeta, K. Tamura, Y. Ukaji, *Org. Lett.* 2012, 14, 1226.
- M. Hasegawa, T. Suga, T. Soeta, Y. Ukaji, *J. Org. Chem.* 2020, 85, 11258.
- T. Soeta, N. Ohashi, T. Kobayashi, Y. Sakata, T. Suga, Y. Ukaji, *J. Org. Chem.* 2018, 83, 10743.
- T. Soeta, Y. Kojima, Y. Ukaji, K. Inomata, *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 2557.
- 添田, 宇梶, 有機合成化学協会誌 2020, 78, 338.
- T. Soeta, K. Kaneta, Y. Hatanaka, T. Ida, Y. Ukaji, *Org. Lett.* 2021, 23, 8138.
- T. Suga, Y. Takahashi, C. Miki, Y. Ukaji, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2022, 61, e202112533.

研究紹介

新たな考古分子生物学研究の推進 ～パレオゲノミクスからパレオプロテオミクスへ～

古代文明・文化資源学研究所 覺張 隆史

遺跡から出土する人骨や動物骨など古い生物遺体を対象としたゲノム研究を「Paleogenomics(パレオゲノミクス)」とよぶ。現生生物試料とは異なる実験技術が必要になる新たな分子生物学の研究領域として、世界中で研究が盛んに進められている。これまでの生物学では、現代の生物試料のみを対象とした「限られたデータ」を用いた研究であったが、1984年からはじまったこの研究領域によって、今日では生物学・人類学・考古学・進化学に大きな影響を及ぼしつつある。昨年のノーベル生理学・医学賞は、遺跡から出土した古人骨のゲノム解析手法の開発と、旧人であるネアンデルタール人とホモサピエンスの交雑を実証した、マックス・プランク研究所・人類進化研究所のスバンテ・ペーボ氏が受賞した。彼は1984年にエジプトのミイラからDNAを抽出し、翌年にDNA配列の一部を決定したことを公表した¹。その後のPCR法によるDNA配列決定が簡易化され、次世代シーケンサーによる大規模ゲノムデータの取得が容易になったが、今でも古い生物遺体からの分析は、現生試料とは違った難しさがある。生物が遺跡や洞穴に埋没した後に、周囲環境に存在するバクテリア由来のDNAや土壌由来の分子・原子が試料に汚染するため、現生試料と同じ分析手法を適用してもDNA配列が全く決定できないばかりか、そもそもDNA抽出すらできないことも多い。

我々の研究チームは、これまで不可能であると考えられていた温暖・湿潤地域の遺跡出土人骨のゲノム解析に関する手法の技術開発と、応用研究を行ってきた(図1)。スバンテ・ペーボ氏が対象としたネアンデルタール人は主に洞穴で生活し、死後も洞穴に埋葬する文化を持っていたため、比較的低温に維持されている環境下の生物遺体を対象とした分析技術が開発されてきた。一方で、温暖・湿潤な開地遺跡(洞穴ではない一般的な遺跡)は、土壌内のバクテリア由来のDNA量が非常に多く、また洞穴よりも高温に晒され、雨水による生体分子の流出などがあり、彼らが開発した分析手法では全ゲノムデータの取得が不可能な状況であった。2018年に新たな手法を開発・応用し、日本の先住民である縄文時代の遺跡出土人骨から全ゲノムデータを世界で初めて公開し、温暖・湿潤地域の生物遺体のゲノム研究がようやく端緒についた²。

次の研究として、我々は温暖・湿潤地域における遺跡出土生物遺体からのプロテオーム解析の方法論の開発を進めている。現在、疾患モデル総合研究センターと共同研究を進め、高感度質量分析計のOrbitrap-LC/MS/MSを用いた生物遺体のプロテオーム解析を実践している。考古学にお

いて遺跡から出土する人骨や動物骨は断片化している場合が多く、比較解剖学的な形態情報のみでは動物種の識別ができないことも多い。そこで、我々は石川県の能登半島の先にある舳倉島の遺跡から出土した動物骨の種判別を目的として、形態的にはウシと判断されていた資料の再評価を試みた(図2)。骨から抽出したコラーゲンからCOL1A1及びCOL1A2を対象にアミノ酸配列を決定した結果、この骨が海獣類であることが判明した。これまで古代の舳倉島でウシの葬送儀礼の存在が考古学で議論されてきたが、その仮説が否定された形となった。また、現在では遺跡出土人骨の歯に付着した歯石に含まれるタンパク質を同定し、古代人の食生活や衛生状態の復元の研究も進めている。これまで蓄積されてきた膨大な考古学の仮説について、分子生物学の技術を応用することで、新たな発見が生まれてくると期待される。今後、分子生物学と考古学を融合させた次世代の考古学研究を金沢大学から発信していきたいと考えている。

参考文献

1. Pääbo, S. Über den Nachweis von DNA in altägyptischen Mumien. *Altertum* 30, 213-218 (1984).
2. McColl, H. et al. The prehistoric peopling of Southeast Asia. *Science* 361, 88-92 (2018).



図1. 遺跡出土人骨のサンプリング
愛知県田原市の縄文時代遺跡である伊川津貝塚から出土した人骨。2018年に世界で初めて縄文人のドラフトゲノム配列を決定した。



図2. シラスナ遺跡(舳倉島)から出土した動物骨

研究紹介

がんや感染症の疾患特異的な診断を目的とした分子プローブの開発

医薬保健研究域 薬学系 臨床分析科学 淵上 剛志

分子イメージングは、特定の生体分子を標的とした分子プローブを用いることで、その分子に関わる生命活動の情報を非侵襲的に可視化できる手法である。特にPETやSPECTによる核医学イメージングは、臨床の現場で全身のあらゆる病態関連因子の機能イメージングを可能とするため、それら疾患における病態の本質を捉える強力な診断手法として期待される。我々はこれまでに、がんや感染症などに関連した病態因子を特異的に捉えるための分子プローブの開発を行ってきたので以下で紹介したい。

1. がん領域における分子プローブ開発

がん組織の不均一性は、がんの適切な診断や治療効果を妨げる要因となりうる。そこで、全身におけるがんの精密・個別化診断を可能とする様々ながん関連タンパク質を標的とした分子プローブは、がん医療の発展への大きな貢献が期待される。これまでに、ほとんどのがん細胞に高発現しているsurvivinというタンパク質に注目し、新たながん診断薬としての応用を目指したSPECTプローブの開発を行い、その有用性を見出してきた。また、survivinのこれまで全く報告例のなかった部位に結合性を有する新しいタイプのペプチド誘導体の開発に成功し、がん選択的の高い診断薬や治療薬としての可能性が示された¹。その他、がん細胞に豊富に含まれるリン脂質へ結合する分子プローブ²やlegumainなどのがん組織で高発現している酵素の活性に応じて集積する活性応答型分子プローブなどの開発も行っており、今後の様々なアプリケーションへの応用が期待される。

2. 感染症領域における分子プローブ開発

プリオン病は、感染分子あるいは遺伝的要因により、異常型プリオンタンパク質凝集体 (PrP^{Sc}) と呼ばれる不溶性のアミロイドが脳内に蓄積して発症すると考えられている致死性の神経変性疾患である。これまでに、プリオン病の早期診断や治療薬開発への貢献を期待してPrP^{Sc}へ高親和性を示す様々な化学構造のSPECTプローブの開発を行っ

てきた。特にフラボノイド類縁体の^[123I]SC-OMeは、マウス馴化BSE感染マウス脳内のPrP^{Sc}存在部位にのみを可視化できることが見出された³。その後更なる改良を行い、脳移行性やアミロイド選択性が改良された新たな誘導体の開発にも成功し、今後の展開が期待される⁴。PET用核種の⁶⁸Gaは、⁶⁸Ge/⁶⁸Gaジェネレータより溶出させ、PET薬剤を用時調製できるため、汎用性に優れている。これまでに、炎症組織に集まるクエン酸ガリウムの⁶⁸Ga標識体 (⁶⁸Ga-クエン酸) をダイレクトに製造できる独自のジェネレータを開発し、感染分子により激しい炎症を起こす新興・再興感染症の分子イメージングへの応用を行った。その結果、⁶⁸Ga-クエン酸を用いたPETにより、重症熱性血小板減少症候群などの感染症マウスモデルにおける炎症部位を明瞭に可視化できることを見出した⁵。本ジェネレーターシステムは様々な⁶⁸Ga標識薬剤への応用が可能で、汎用性の高い臨床PET診断のための新たなツールとしてさらなる展開が期待される。

3. 今後の研究の展望

主にかん領域を中心に、治療と診断を同時に行うセラノスティクスが注目されている。また、 α 線放出核種を導入した放射性薬剤は、全身に効果を示す強力な抗がん治療を可能とする次世代の医療として期待されている。そこで、これまでの研究をさらに発展させて、²¹¹Atなどの α 線放出核種を導入したセラノスティクス薬剤の開発を中心に現在研究を行っている(図)。将来的には、これらの薬剤を様々な難治性疾患へ適応できる画期的な医療技術へと繋げていくことを目指していきたい。

参考文献

1. Nozaki, I. et al. *Bioconjug Chem*, 33, 2149-60 (2022).
2. Fuchigami, T. et al. *Cancers*, 13, 2388 (2021).
3. Fuchigami, T. et al. *Sci Rep*, 5, 18440 (2015).
4. Nakaie, M. et al. *ACS Infect Dis*, 8, 1869-82 (2022).
5. Fuchigami, T. et al. *ACS Omega*, 2, 1400-7 (2017)

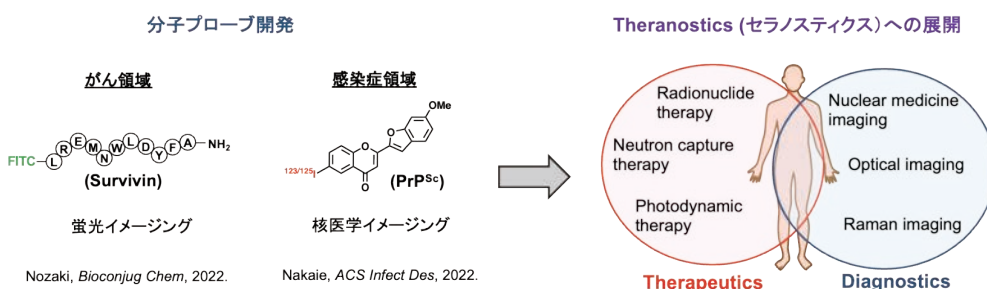


図. これまでの分子プローブ開発とセラノスティクスへの展開

2022年事業日誌

令和4年 1月25日(火) ～1月28日(金)	疾患モデル総合研究センター研究高度化部門教員会議(書面附議)	9月14日(水) ～9月16日(金)	2022年度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」
2月17日(木)	疾患モデル総合研究センター研究高度化部門教員会議・実験支援部門教員会議(2月)	10月28日(金)	疾患モデル総合研究センター研究高度化部門教員会議・実験支援部門教員会議(10月)
3月17日(木)	疾患モデル総合研究センター研究高度化部門教員会議・実験支援部門教員会議(3月)	10月28日(金)	疾患モデル総合研究センター審査委員会
5月17日(火) ～5月19日(木)	疾患モデル総合研究センター運営会議(書面附議)	11月 9日(水) ～11月11日(金)	2022年度生命工学トレーニングコース 「発生工学・基礎技術コース」
5月30日(月)	疾患モデル総合研究センター審査委員会	11月17日(木)	疾患モデル総合研究センター研究高度化部門教員会議・実験支援部門教員会議(11月)
6月16日(木)	疾患モデル総合研究センター研究高度化部門教員会議・実験支援部門教員会議(6月)	12月1日(木)	疾患モデル総合研究センター審査委員会
7月 4日(月)	疾患モデル総合研究センター審査委員会	12月13日(火) ～12月15日(木)	2022年度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」

編集後記

日頃より、当センターをご利用いただき誠にありがとうございます。私達、疾患モデル総合研究センターは、この春で発足して丸二年になります。皆様には、何かとご不便をおかけしてきたかと思いますが、大黒センター長を中心に、これまで以上に、学内外の研究活動の支援に取り組み、本学の研究活動の推進に貢献していきたいと考えております。巻頭言の松本副学長のお言葉にもあるように、同じ思いを共有できる人が集まるととても大きな力になると思います。昨今のコ

ロナ禍で、同じ大学内にいるにも関わらず、直接お会いする機会が持てなかった方々も大勢いらっしゃると思います。コロナ禍の終息が見えつつある今こそ、今一度、様々な分野の研究者との交流を深め、同じ思いを持って研究活動に取り組んでいけたら、その思いは大きな力となり金沢大学の新たな強みに発展していくと思います。その際に、当センターは、皆様の交流を繋ぎ止めるアンカーとして機能できるように発展させていけたらと考えております。(S.H)

疾患モデル総合研究センターニュース

Research Center for Experimental Modeling
of Human Disease NEWS

第2号

編集/疾患モデル総合研究センター広報委員会

発行日/2023年3月

E-mail/recemhd@kiea.m.kanazawa-u.ac.jp

URL/https://asrc.w3.kanazawa-u.ac.jp/