

ナノメディシン分子科学



文部科学省科学研究費補助金
新学術領域研究（研究領域提案型）
領域番号：2306
領域略称名：ナノメディシン
領域代表者：石原 一彦

「ナノメディシン分子科学」のさらなる領域拡大に向けて

2011年8月に正式に発足、スタートしました新学術領域「ナノメディシン分子科学」は、ちょうど3年が経過し、本年度4月より新しい公募研究班も加え、新しいステップに進みました。発足当初から計画研究班メンバーの努力と、適切な公募研究班の採択、配置によりこれまでにない化学、物理、医学さらにはこれらを統合したサイエンスへと研究が進展してきております。ナノスコピックな技術を駆使した分子イメージングを基軸とした医療診断の精度アップや、細胞内反応の追跡と反応機構の解明など、マクロにミクロにその研究対象は幅が広がり、さらにこれに関わる研究班メンバーの理解の統一もなされてきました。また、その中で多くの共同研究を進めるきっかけとなってきました。研究成果の社会還元も学術論文や学会発表のみならず、企業とタイアップしたセミナーや臨床医師とのシンポジウムなどを開催し、研究領域の目指す細胞内分子情報の産業利用や臨床応用なども視野に入れた活動もできるようになりました。もちろん、この研究領域を担う次世代の研究者の育成も進めてきています。

研究領域の後半を迎え、研究メンバー全員の協力のもと、さらなる研究者間や他の学術分野研究者との共同研究を活発に遂行し、また、研究成果の社会還元を強く進めるとともに、当初の目的とした「ナノメディシン分子科学」の学術分野の確立に邁進していきます。



文部科学省科学研究費補助金

新学術領域研究 ナノメディシン分子科学

領域代表 石 原 一 彦

東京大学 大学院工学系研究科 教授

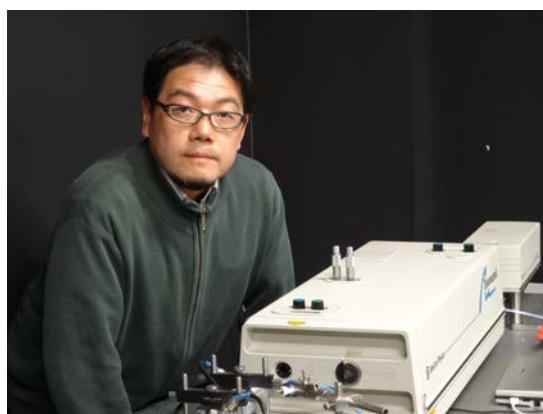
平成 26～平成 27 年度

公募研究班のご紹介

蛍光寿命を用いた細胞内の物質の状態や イオン濃度の定量測定

蛍光寿命と機能性色素分子とを組み合わせることによって、細胞内の様々な物質の状態やイオン濃度の高感度定量測定を目指します。

蛍光のパラメーターの一つである“蛍光寿命”の定量性を用いて、細胞内における様々な物質の状態やイオン濃度の定量測定を行うことを目的とします。特に、細胞内環境に対して鋭敏な応答を示す機能性色素と組み合わせることによって、高感度測定を行うことを目指します。細胞試料には、光合成を示す高度好塩菌や正常細胞とがん細胞の比較などを行います。pHおよび塩素イオンなどの細胞内イオン濃度の動的変化などについて、蛍光寿命イメージングを用いた画像測定、正常細胞およびがん細胞における細胞内の各種イオン濃度の違いなどについて測定を行います。機能性色素については、細胞内イオン濃度に対して蛍光寿命が鋭敏な応答を示す蛍光寿命用イオンインディケーターの探索を行います。細胞内の分子反応を定量的に理解・考察することができ、将来的には蛍光生体イメージング技術を飛躍的に発展させることができると考えています。



研究代表者：中林 孝和

Principle Investigator: Takakazu Nakabayashi
東北大学 教授 大学院薬学系研究科



H26～H27年度 公募研究班

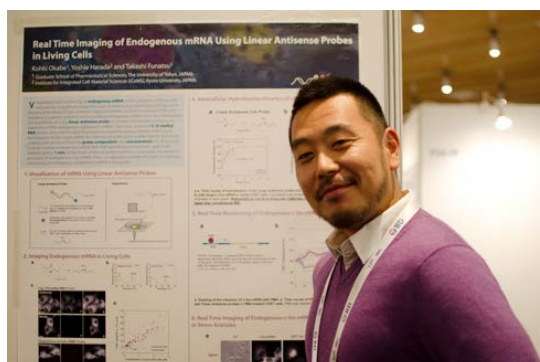
細胞内mRNA調節の高感度可視化

細胞内において重要な働きを担うmRNA代謝を直接かつ詳細に観察する方法を開発することにより、mRNAを標的とした次世代治療法の開発に貢献します。

生命の根源である遺伝子のはたらきにおいて、伝令RNA (mRNA) は中心的な役割を果たしています。しかし、生体内においてmRNAがいつ、どのように働いているかは知られていません。この問題は、現在応用が期待されている遺伝子治療の開発において障壁となっています。

私は、これまで光学顕微鏡を用いて生きた細胞内のmRNAを観察する方法を開発してきました。本研究では、細胞内の標的mRNAを画像解析することによりmRNAの量や動きを詳しく調べます。

特に、mRNAはタンパク質合成の設計図であるので、mRNAが減少すると、生命機能を担うタンパク質の働きが不活化するため、mRNA量の変動は生命の鍵となる現象です。本研究では、その中でもとりわけ重要な細胞内のmRNA分解過程の詳細なメカニズム解明を行います。これにより、遺伝子制御の根幹となるmRNAを動作標的とした新規治療法に関する革新的な知見が得られるよう取り組みます。



研究代表者：岡部 弘基

Principle Investigator: Kohki Okabe

東京大学 助教 大学院薬学系研究科



H26~H27年度 公募研究班

軸索パターンの構築において空間情報伝達と構造的安定化を司る分子反応の解明

神経軸索の複雑なパターンを構築・維持する仕組みを、細胞内の空間的位置に依存した分子反応という視点から理解することを目指します。

神経細胞の軸索パターンはどの細胞に信号を送るかを決定し、我々の情報処理に重要な要素です。軸索は分岐の形成や退縮を伴いながらその形態を構築した後、長期間維持されます。これら一連の過程の理解は軸索変性疾患の治療や軸索再生の手法の確立において極めて重要な課題ですが、その現象の複雑さ故、分子反応として十分に説明できない点が多く残されています。

ここでは、個々の神経細胞が自律的に複雑に分岐した軸索パターンを調節するシステムについて、細胞内の分子反応に着目し、軸索内の局所領域における分子反応と構造的変化を計測し数理的に解析します。複雑なシステムを介した揺らぎの大きい現象を分子反応に回帰するため、長時間の多点計測や高空間解像度の多次元的計測を併用します。これにより軸索内で空間依存的に情報が伝搬し、領域に依存した伸長・退縮の違いをもたらすまでの分子機序を明らかにします。



研究代表者：小西 慶幸

Principle Investigator: Yoshiyuki Konishi

福井大学 准教授 大学院工学研究科

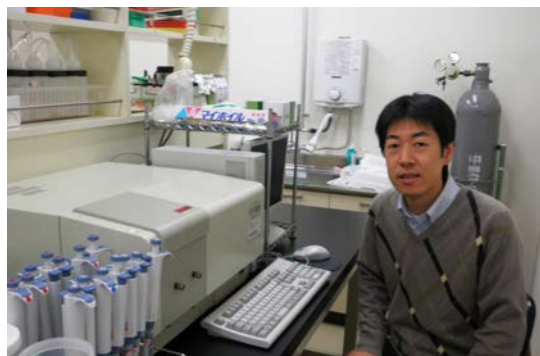


H26~H27年度 公募研究班

光応答コンジュゲートの作用機構解明と 設計指針確立

**光に応答して細胞質内に拡がる分子
(光応答コンジュゲート) の作用機
構を解明し、設計指針を確立する。**

狙った細胞内に薬を運び込む戦略の1つとして、**光を当てた細胞に運び込む方法**が考えられます。筆者らは、そのような方法において用いる**光応答コンジュゲート**を創っています。光応答コンジュゲートとは、**光増感剤と細胞内侵入性ペプチドと薬になりうる機能分子**とを結合させた分子で、細胞に投与するとエンドソーム内にトラップされますが、光を当てるとエンドソームを脱出し細胞質内に拡がります。ただし、その仕組みは明らかにはなっていません。そこで、本研究では、この光応答コンジュゲートのエンドソーム脱出機構の解明に取り組みます。また、本研究では蛋白質やペプチドの末端に光増感剤を付加した光応答コンジュゲートの設計指針を確立することを目的として、光増感剤を付加する蛋白質・ペプチド上の位置や近傍配列はどのようなものが良いかについて調べます。



研究代表者：大槻 高史

Principle Investigator: Takashi Ohtsuki
岡山大学 教授 大学院自然科学研究科



H26~H27年度 公募研究班

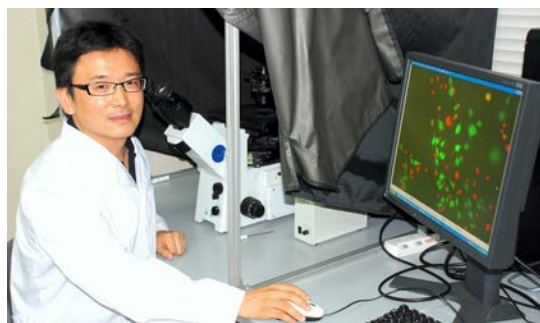
細胞死を1細胞レベルで解明することを目指して

**細胞死に関わる生体分子を1細胞かつ1
分子レベルで定量する技術確立し、細
胞死を引き起こす原点の究明に迫る。**

細胞アポトーシスすなわちプログラムされた細胞死に関わる生体分子の計測は、癌または免疫疾患や神経変性疾患などの疾患メカニズム解明や治療法の開発への応用に繋がる。

現状では、アポトーシスの研究において、細胞集団レベルでのアポトーシスに関わる平均的な生体分子情報が利用されている。しかし、細胞集団のアポトーシスは細胞集団を構成する個々の細胞のアポトーシス進行および相互作用などによる結果であり、アポトーシスの誘発メカニズムや疾患との関連性などを精密に明らかにするためには、アポトーシスを1細胞かつ1分子レベルで定量的に理解しなければならない。

本研究では、個々の細胞のアポトーシス挙動がどのように細胞集団のアポトーシスをもたらすかに関して、実験で明らかにするための精密でかつ定量的な計測手法とデバイスを、我々がこれまで育てきたナノチャンネル技術を用いて開発する。



研究代表者：許 岩

Principle Investigator: Yan Xu
大阪府立大学 テニユア・トラック講師
ナノ科学・材料研究センター

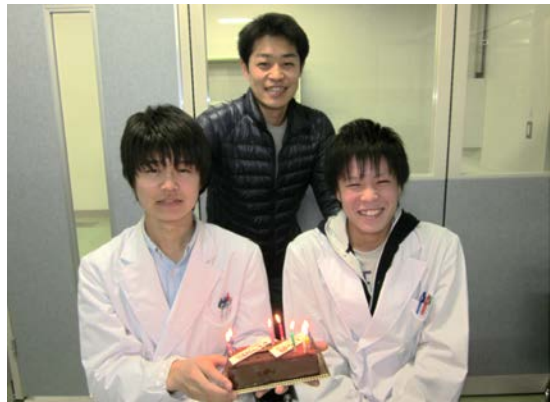


H26~H27年度 公募研究班

浮遊細胞を超薄膜でラッピング固定し可視化する

浮遊して存在する細胞に注目し、自然の状態のままラッピング固定する技術を開発します。
この技術を利用して浮遊細胞の刺激前後の反応をライブで可視化し、その機能解明に挑戦します。

細胞は接着細胞と浮遊細胞に大別されます。後者は血液中の細胞に代表され、自然の状態（未活性の状態）では浮遊して存在するため、顕微鏡で観察しようとすると揺らいでぶれてしまいます。
最近我々は、ナノ寸法（ナノメートルは10億分の1メートル）の厚みに制御した超薄膜の開発に成功し、ナノ厚特有の高い接着性が発現することを見出しております。
そこで本研究では、浮遊細胞を未活性の状態でラッピングして固定化できる「超薄膜」を開発し、細胞の刺激反応をぶれずにライブで可視化する技術に応用します。これを利用して浮遊細胞の環境を理解し、その機能解明に挑戦します。



研究代表者：岡村 陽介

Principle Investigator: Yosuke Okamura
東海大学 講師 創造科学技術研究機構



H26～H27年度 公募研究班

細胞の中の環境を点で測れる 小さくて明るいセンサー作り

時々刻々とめまぐるしく変化する濃厚な細胞内環境を正しく測ることは、生命反応の正確な理解につながる技術となります。

細胞内では多数の異なる物質、構造体がひしめき合い、薄い溶液系とはまるで異なる特殊な細胞内環境を作り出しています。さらに細胞内・間の情報伝達や細胞運動といった活動により、このような細胞内環境は空間的にも時間的にもめまぐるしく変動します。細胞生物学はもちろん、細胞を治療や診断の対象にしようとする革新的な医療技術や新しい産業技術においては、このように変化する細胞内環境を計測すること、細胞内分子や器官の働きを連続して捉えること、の2つが同時に求められます。
ここでは、細胞内環境に感受性を持ち、環境を記述するのに十分な空間分解能とリアルタイムで計測が可能な時間分解能とを併せ持つ新しいプローブ、またこれらプローブに適した計測技術をセットで開発することを目指します。この新しい方法を用いれば、細胞内の局所で、カルシウム濃度を初めとした細胞内環境の変化と分子や器官の位置の変化とを、これまでにはない精度で測ることが可能となります。



写真は研究所の集合写真。左端（黄色矢印）が鈴木。

研究代表者：鈴木 団

Principle Investigator: Madoka Suzuki
早稲田大学 主任研究員/研究院准教授
重点領域研究機構、早稲田バイオセンシング・ナノ研究



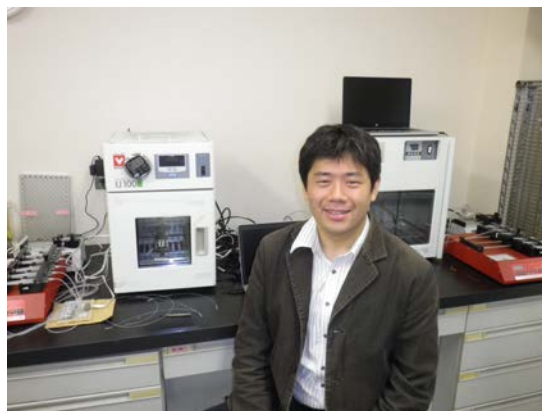
H26～H27年度 公募研究班

細胞膜近傍イオン微小環境の分子科学

細胞・機能性界面・センサーを融合させ、細胞膜近傍微小環境での生体分子活性化機構を非侵襲・リアルタイム・高感度・高精度に評価します。

健常組織と病巣での細胞微小環境の違いはレセプターの発現といった分子生物学的な事象にとどまらず、イオン・温度・pHといった物理化学的变化に及び、酵素の活性化や分子認識反応の速度論変化と密接に関連しています。

本研究では、細胞膜を模倣したバイオミメティックス界面とバイオセンシングの融合を通して、細胞膜微小環境をセンサー上に再構築します。そして、細胞膜近傍イオン動態の高感度・高精度な測定を通して、細胞膜リン脂質と結合する炎症関連タンパク質の病巣部位選択的な活性化機構や分子認識反応を司る物理化学パラメータを明らかにします。上記の技術を用いて、遺伝子送達キャリアなどのナノ材料の細胞膜通過機構や治療効果・細胞膜障害性を定量的に解析する新しい方法を開発することにより、ナノ先進治療の治療効果や安全性に関する分子科学を構築します。



研究代表者： 合田 達郎

Principle Investigator: Tatsuro Goda
東京医科歯科大学 助教 生体材料工学研究所



H26～H27年度 公募研究班

細胞内で機能する核酸検出材料の開発

細胞内における核酸の局在化を検出する蛍光プローブを開発し、細胞内核酸イメージングに応用する。

細胞は多数の小器官が存在している極めて不均一な環境です。近年、タンパク質や核酸の局在化が細胞分裂や分化において極めて重要な役割を担っていることが明らかになってきました。このような細胞内における分子の局在性を明らかにすることが出来れば、将来の再生医療や医薬開発において極めて重要な知見を得ることが出来ます。

ここでは、核酸に着目し細胞内における核酸のイメージング技術の開発を目指します。具体的にはターゲットとなる核酸が存在しない状態ではほとんど発光しないのに対し、ターゲット存在下では強く発光する超高感度な核酸プローブを開発します。また、非天然骨格を持った人工核酸を利用することにより、細胞内での非特異的分解を抑制します。更に、開発した高感度核酸プローブを利用することにより、従来の核酸プローブでは困難であった、核酸の生細胞内における濃度や分布を定量的に解析することを目指します。



研究代表者： 榎田 啓

Principle Investigator: Hiromu Kashida
名古屋大学 准教授 大学院工学研究科

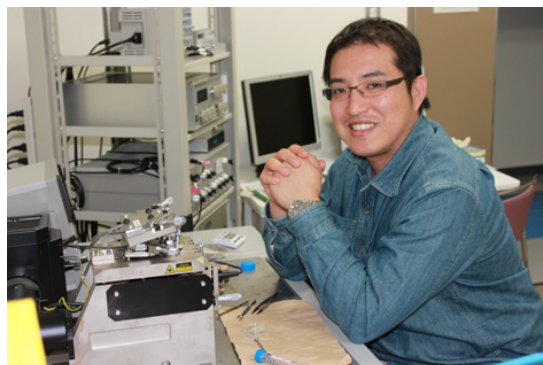


H26～H27年度 公募研究班

自己集合型ナノキャリアの創製

これまでに開発した自己集合型蛍光ナノプローブを応用し、薬剤を内包した蛍光ナノキャリアを構築し、その細胞内動態と薬物放出性能について、蛍光変化を指標として評価します。

ドラッグデリバリーシステムにおいて、外部刺激応答性担体の開発は、薬剤送達の時空間的な制御をおこなう目的で非常に有用です。中でも酵素反応をトリガーとしたナノキャリアからの薬剤放出制御は、疾患特異的な酵素を標的とすることで、患部選択的な薬物送達を可能とするため非常に有用です。しかし、その細胞内での挙動に関してはいくつかの報告例はありますが、より多くの知見を得ることでより合理的な設計が可能となると期待されます。本研究では、これまでの本領域の成果である自己集合型ナノプローブの開発過程で得られた知見を発展させ、ナノキャリアとして応用します。このナノキャリアは蛍光色素が基本骨格であることから、その細胞内挙動を蛍光スペクトルの変化として直接的に評価することが可能です。そのため、ナノキャリアの設計に関する有益な知見が得られます。



研究代表者：中田 栄司

Principle Investigator: Eiji Nakata
京都大学 エネルギー理工学研究所



H26～H27年度 公募研究班

電気による細胞内輸送亢進をDDSに展開する

弱い電流による細胞への物質取り込みと細胞内輸送の亢進機構を薬物送達システム（DDS）に利用できれば革新的な薬物治療が可能になります。

薬を聞かせるためには、目的の細胞の中にまで効率よく薬を運ばなければなりません。そのために盛んに薬物送達システム（DDS）が研究されています。私たちは、弱い電流が細胞や組織の生理状態を変化させ、細胞による物質の取り込みや細胞内での輸送が亢進されることを、これまでに発見しています。なぜ、そのようなことが起こるのかが明らかになれば、その仕組みをDDSに利用することで、革新的な薬物治療が可能になると考えてきます。ここでは、弱い電流で刺激した時の、細胞の変化と物質取り込みや細胞内の輸送との関係を明らかにすることで、この現象のメカニズムを理解し、その原因となっている因子を見つけ出すことを目的としています。さらに、その因子をナノサイズの粒子に搭載することで、これまでにないDDSを開発したいと思っています。



研究代表者：小暮 健太郎

Principle Investigator: Kentaro Kogure
京都薬科大学 教授 薬品物理化学分野



H26～H27年度 公募研究班

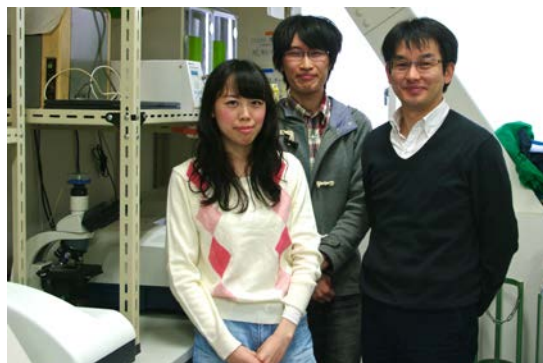
動物細胞の糖鎖を利用した バイオ輸送システムの構築

糖鎖は生体のあらゆる分子認識機構を担っています。細胞由来の糖鎖を組み込んだマテリアルは、薬物輸送や病気の診断に有効な技術となります。

細胞の表面を覆っている糖鎖は複数種の単糖が連なった多様性に富む構造をもち、受容体機能、情報交換機能、接着機能など細胞のあらゆる生物機能を担っています。天然の糖鎖を模倣することにより、高度な生物機能を備えたバイオマテリアルを獲得できると考えられますが、化学的な合成手法によって天然の糖鎖を忠実に再現することは依然として困難であります。

そこで本研究では、動物細胞の糖鎖をそのまま組み込んだ新たなマテリアルの開発に挑戦します。これにより、極めて選択性の高い薬物担体や、特定の分子のみと相互作用するセンシング基板の創製を可能とし、医薬、診断の分野に有効な技術を提供できると考えています。

また、糖鎖の生合成過程をイメージングするための新規なプローブの合成を試み、このプローブを使用して複雑かつ混み合った細胞内環境が生物反応におよぼす影響を明らかにします。



研究代表者：岩崎 泰彦

Principle Investigator: Yasuhiko Iwasaki
関西大学 教授 化学生命工学部



H26~H27年度 公募研究班

細胞内の環境を試験管内に再現し 機能性分子を創造に利用する

細胞内の分子状態を、天然の浸透圧調節分子や化学的に合成した高分子を用いて再現し、細胞内でしっかりと働く機能分子の設計に役立てます。

細胞内でのバイオ分子の物性は、生命現象の解明だけではなく、医薬品開発にも必要な知見です。しかし、これまでに多くの実験が行われてきた試験管内と、実際にバイオ分子が存在する細胞内の環境は全く異なります。試験管内実験で一般的に使用されるバイオ分子の濃度は、1 g/L以下です。一方、細胞内のバイオ分子の濃度は400 g/Lにもなります。すなわち、細胞内はバイオ分子で埋め尽くされた、「分子クラウディング」状態にあります。本研究では、細胞内に存在する分子と化学合成された高分子を用いて分子クラウディングを生み出し、細胞内環境を化学的に再現します。

この細胞環境を化学模倣した実験系を用いて、細胞内におけるRNAの物性を解明し、さらに、細胞のがん化に重要なRNAの発現（配列）とその高次構造を細胞内で同時に検出できるシステムを開発することを目指します。



研究代表者：三好 大輔

Principle Investigator: Daisuke Miyoshi
甲南大学 教授 フロンティアサイエンス学部



H26~H27年度 公募研究班

実験的に抽出された分子反応パラメータを導入した マラリア感染赤血球モデルの開発

マラリアの新しい予測・診断・治療法を創出するための基礎として、マラリア感染赤血球の挙動を再現できるシミュレーション技術を開発します。

マラリアとは、世界で数億人の罹患者がいる重大な感染症の一つです。通常の赤血球は非常に柔らかい細胞で自身よりも細い微小血管を変形しながら通過しています。しかしながらマラリア原虫が寄生した赤血球は、細胞骨格の変化によって硬くなり、さらに接着タンパクの発現によって、周囲の細胞と接着するようになります。そして、このような変化は最終的に大規模な微小循環障害を引き起こします。ここでは、マラリア感染によって微小循環障害に至る過程を力学的に解明するため、計算機上でこれを再現するシミュレーション技術を開発します。具体的には赤血球膜の固体力学、血漿・細胞質の流体力学および接着タンパクの結合をモデル化し、最先端の高速計算技術であるGPU計算を用いて解析します。



研究代表者：今井 陽介

Principle Investigator: Yosuke Imai
東北大学 特任准教授 大学院工学研究科



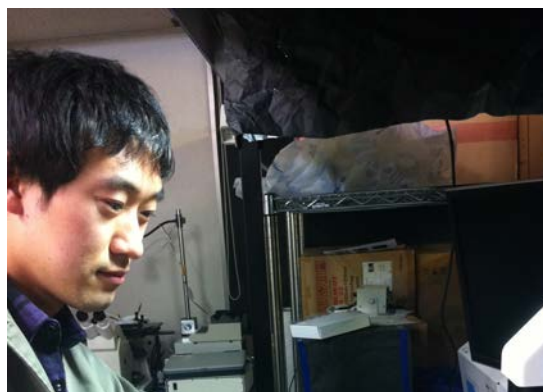
H26～H27年度 公募研究班

ヒトの生老病死に関与するエクソソームの解析

ヒトの生老病死に関与するエクソソームを解析する技術は、複雑な生命現象や疾患の診断・治療、創薬につながる大切な技術となります。

エクソソームは、その内部に生命の微調整役として機能するmicroRNA等の核酸が、その表面には様々な膜タンパク質が存在しています。特に、ヒトの生老病死という一連の生物学的な生命現象においては、
「1.生命の誕生：母乳中エクソソームの受け渡し」
「2.老化：加齢に伴うエクソソーム放出量の減少」
「3.疾患：エクソソームを媒介とするウィルス増殖」「4.死：がん細胞由来エクソソームによる生体内免疫システムの低下」へのエクソソームの関与が報告されています。

ここでは、細胞間や個体間、生体システム全体の伝搬物質として機能していることが明らかになっているエクソソームを定量的に解析するためのナノデバイスを創製します。エクソソームを定量的に解析することで得た情報を利用することで、エクソソームに基づいた診断・治療法の開発や、エクソソーム創薬による新産業の創出等、新産業技術・革新医療技術の創出に貢献します。



研究代表者：安井 隆雄

Principle Investigator: Takao Yasui
名古屋大学 助教 大学院工学研究科

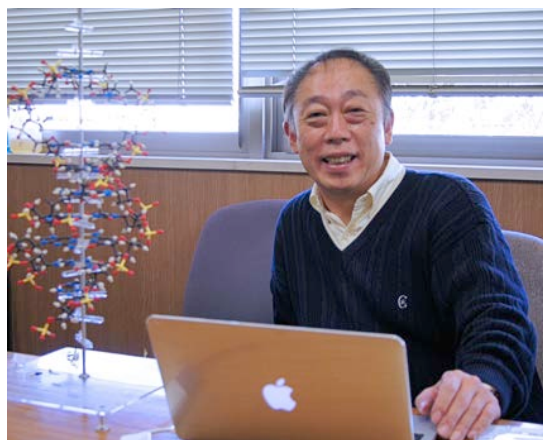


H26～H27年度 公募研究班

生体反応を解明かす有機化学の力

ヒトをはじめとする生命体は有機物質によって構成されています。また生体内で起こるほとんどすべての生体反応は、有機物質によって引き起こされています。有機化学は、その有機物質を生み出す力であり、ひいては生命現象を解明かす力になります。

私たちが日常口にする薬の殆どは、分子量の小さな有機化合物です。しかし最近、タンパク質（抗体）や核酸（DNAやRNA）のような生体高分子が次世代型医薬品として期待されはじめています。さて私の研究の主役であるRNAは、これまでDNAからタンパク質の単なる橋渡し物質として考えられてきました。しかし最近になって実に多くの機能を持っていることが明らかになってきました。この研究で対象としている小さな二本鎖RNA（siRNA）もその一つであり、今まで有効な治療薬が無かった疾患に対する次世代医薬品として期待されています。しかしそれを実現するためには、より高い効果と副作用を抑えることが必要です。これらの問題点を有機化学の力によって解明し、克服することが私たちの目標で、様々な疾患に対する治療薬開発に繋がると考えています。



研究代表者：南川 典昭

Principle Investigator: Noriaki Minakawa
徳島大学 教授 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部



H26～H27年度 公募研究班

生体深部で効果的な治療効果を示す ナノカプセルの構築

細胞質へ到達したことを認識して崩壊するナノカプセルと生体深部まで透過できる超音波を組み合わせた低侵襲治療につながる技術となります。

薬物は、必要な時に、必要な量を、必要な部位に到達させることが重要であり、これを実現する薬物送達システム（DDS）の開発は、理想的な薬物治療につながる技術です。

ここでは、理想的なDDS技術の開発を目指して、細胞に取り込まれ細胞質に到達したことを認識して崩壊するナノカプセルを構築します。このナノカプセルに音増感剤と呼ばれる超音波照射によって殺細胞効果を誘導する化合物を内封させることによって、細胞質でのみ選択的にナノカプセルから音増感剤をリリースさせることが可能になります。適切なタイミングで超音波を照射すると、照射された部位選択的に治療効果を発揮させることができます。超音波は生体深部まで到達できるので、外科手術が困難な生体深部疾患に対して有効な治療法の開発につながると考えられます。



研究代表者：原田 敦史

Principle Investigator: Atsushi Harada
大阪府立大学 准教授 大学院工学研究科



H26～H27年度 公募研究班

シンポジウム・イベントのお知らせ

ナノバイオメディシン部会研究会【共催】

2014 年 9 月 27 日 (土)

岡崎コンファレンスセンター (東岡崎)

第 16 回 NMMS セミナー【主催】

2014 年 9 月 19 日 (金)

名古屋大学工学部 1 号館 144 講義室

川井清彦 (大阪大学) : 蛍光の blinking から核酸構造を読む

丸山 厚 (東京工業大学) : イオン性高分子を利用した生体高分子の構造・機能操作 : 核酸、ペプチドから脂質膜まで

第 15 回 NMMS セミナー【主催】

2014 年 9 月 19 日 (金)

京都薬科大学愛学館 愛学ホール

山吉麻子 (京都工芸繊維大学) : 生命現象を支配する『小さな RNA』を狙い撃つ機能性分子の開発

南川典昭 (徳島大学) : 4'-チオ核酸を用いる核酸創薬研究の展望



www.tmd.ac.jp/nanomedicine

ナノメディシン分子科学研究領域事務局
〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2-3-10
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所内
nanomedicine.ibb@tmd.ac.jp

*無断で複写転写することを禁止致します。

Copyright 2014 Nanomedicine Molecular Science. All Rights Reserved.