

「明日の医歯工連携を教導する生体材料工学の最前線」

2012 年 5 月 22 日（火）15:00～18:00

東京医科歯科大学 歯学部特別講堂[歯科外来事務棟 4F] 東京都文京区湯島 1-5-45

総合司会：玉村 啓和（医歯学総合研究科・医薬品化学・教授） セミナー当日プログラムのレジュメを配布します。

開会の辞 田上 順次 研究科長

Seminar 01 「未来を開拓する生体材料工学研究所の新しい研究分野」

塙 隆夫（医歯学総合研究科・金属材料学・教授/生体材料工学研究所・所長）

Seminar 02 「生体材料工学研究所の目指すもの」

岸田 晶夫（医歯学総合研究科・物質医工学・教授）

Seminar 03 「ケミカルバイオロジーを基盤とした医歯理工連携」

影近 弘之（医歯学総合研究科・薬化学・教授）

座長 玉村 啓和（医歯学総合研究科・医薬品化学・教授）

Seminar 04 「動的インターフェイス構築による生体制御への挑戦」

由井 伸彦（医歯学総合研究科・有機材料学・教授）

Seminar 05 「半導体とバイオ・医療の接点を探る」

宮原 裕二（医歯学総合研究科・バイオエレクトロニクス・教授）

座長 岸田 晶夫（医歯学総合研究科・物質医工学・教授）

Seminar 06 「生命科学研究に役立つ有機化学的手法の開発」

細谷 孝充（医歯学総合研究科・生命有機化学・教授）

Seminar 07 「医薬研究のためのタンパク質特異的認識プローブの創製」

玉村 啓和（医歯学総合研究科・医薬品化学・教授）

座長 影近 弘之（医歯学総合研究科・薬化学・教授）

閉会の辞 湯浅 保仁 副研究科長

Part 32

Tokyo Medical and Dental University
Graduate School Seminar

第 32 回 大学院医歯学総合研究科 大学院セミナー

医歯学系専攻科目「医歯学総合特論」【8601】

生命理工学系専攻科目「生命理工学先端研究特論」【6200】

医歯理工学専攻科目「医歯理工学先端研究特論」【3003】

明日の医歯工連携を教導する生体材料工学の最前線

要 旨 集



日 時：2012 年 5 月 22 日（火）15：00～18：00

場 所：東京医科歯科大学 歯学部特別講堂
[歯科外来事務棟 4F]

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

問い合わせ先：教務課大学院室 TEL:03-5803-4679・4676 FAX:03-5803-0182 <http://www.tmd.ac.jp>

PROGRAM

15 : 00

開会の辞 田上 順次 研究科長

Opening remarks: Junji Tagami, Dean

総合司会 玉村 啓和 (医歯学総合研究科・医薬品化学・教授)

General Chair Hirokazu Tamamura, Professor, Dept. of Medicinal Chemistry

【第1部】座長 玉村 啓和 (医歯学総合研究科・医薬品化学・教授)

[Section 1] Chair: Hirokazu Tamamura, Professor, Dept. of Medicinal Chemistry

15 : 10

1. 塙 隆夫 (医歯学総合研究科・金属材料学・教授/生体材料工学研究所・所長) 3

「未来を開拓する生体材料工学研究所の新しい研究分野」

Takao Hanawa, Professor, Dept. of Metals

“New research fields for future development of the Institute of Biomaterials and Bioengineering”

15 : 30

2. 岸田 晶夫 (医歯学総合研究科・物質医工学・教授) 5

「生体材料工学研究所の目指すもの」

Akio Kishida, Professor, Dept. of Material-Based Medical Engineering

“The target and direction of the research in the Institute of Biomaterials and Bioengineering”

15 : 50

3. 影近 弘之 (医歯学総合研究科・副研究科長 / 薬化学・教授) 7

「ケミカルバイオロジーを基盤とした医歯理工連携」

Hiroyuki Kagechika, Vice Dean/Professor, Dept. of Organic and Medicinal Chemistry

“Cooperation among medicine, dentistry and engineering based on chemical biological approach”

【第2部】座長 岸田 晶夫（医歯学総合研究科・物質医工学・教授）

[Section 2] Chair: Akio Kishida, Professor, Dept. of Material-Based Medical Engineering

16:10

4. 由井 伸彦（医歯学総合研究科・有機材料学・教授） 9

「動的インターフェイス構築による生体制御への挑戦」

Nobuhiko Yui, Professor, Dept. of Organic Biomaterials

“Challenge to biological defense through designing dynamic interfaces”

16:35

5. 宮原 裕二（医歯学総合研究科・バイオエレクトロニクス・教授） 11

「半導体とバイオ・医療の接点を探る」

Yuji Miyahara, Professor, Dept. of Bioelectronics

“Exploring fusion between semiconductors and biomedicine”

休憩 Break 17:00-17:10

【第3部】座長 影近 弘之（医歯学総合研究科・副研究科長 / 薬化学・教授）

[Section 3] Chair: Hiroyuki Kagechika, Vice Dean/Professor, Dept. of Organic and Medicinal Chemistry

17:10

6. 細谷 孝充（医歯学総合研究科・生命有機化学・教授） 13

「生命科学研究に役立つ有機化学的手法の開発」

Takamitsu Hosoya, Professor, Dept. of Chemical Bioscience

“Chemical methods useful in bioscientific researches”

17:35

7. 玉村 啓和（医歯学総合研究科・医薬品化学・教授） 15

「医薬研究のためのタンパク質特異的認識プローブの創製」

Hirokazu Tamamura, Professor, Dept. of Medicinal Chemistry

“Development of recognition probes specific to target proteins for medical research”

17:55-18:00

閉会の辞 湯浅 保仁 副研究科長

Closing remarks: Yasuhito Yuasa, Vice Dean

未来を開拓する生体材料工学研究所の新しい研究分野

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
金属材料学分野
教授 塙 隆夫

東京医科歯科大学生体材料工学研究所は、本年4月1日に改組した。改組による新組織が目指すものは、下記のとおりである。

基礎研究から臨床応用にわたる生体材料工学の研究領域に関して、各専門に特化しつつ総合的研究ができる国内唯一かつ世界有数の研究所であり、将来に亘って医工学を先導し先端研究を推進すること。

医療・歯科医療に係る材料・機器・デバイス・システムの基礎研究から実用化までを行える国内唯一の研究所であること。

医療・歯科医療に関わる研究成果を臨床応用に結びつけることのできる「ものづくり」の研究拠点であり、臨床研究分野との連携及び産学連携拠点として機能すること。

生体材料工学研究の推進によって、学術の創成と継承に務め、それを通じて次世代の人材を育成し、社会に貢献すること。

以上を実現させるために、今回の改組では、これまでの研究部門のみではなく、新たに「医歯工連携実用化施設」を設置した。本施設は、研究部門及び学内共同研究の成果を速やかに実用化に移行させるために、実用化研究の推進、機器・デバイスへの組み上げ、規格に従った評価、承認申請、前臨床試験などを支援する。また、機能性分子のスクリーニング、構造・機能解析、情報処理を行い、さらに、医歯学系教員・研究者と本研究所の教職員とが、共同研究、共同事業を推進するためのプラットフォームとして機能することを目指すものである。

新組織では、体内埋入部材（インプラント）、診断・治療システムに使用される素材、生物研究に使用される材料に関する現在遂行中の研究の更なる発展及び生体材料研究における新分野開拓、ライフサイエンスとの連携による生体材料工学の更なる展開、及び物質・材料・システムの総合的な研究、ナノ・マイクロ技術と医療・生命科学の融合による、生体分子、細胞/組織、個体を対象とした、疾病と関係する生体プロセスの検出とそのメカニズムの解明、その臨床検査・診断・解析デバイスへの展開、有機化学を基盤として生体に適用する機能性分子についての研究を発展させ、高次生命機能の解明のための有用化合物やその制御法の創出による疾患の予防法及び治療薬・診断薬の開発、を研究課題として扱う。

今回の改組により、次の成果を挙げることが期待できる。

- (1) 医療現場のニーズをさらに反映した研究開発
- (2) 先端医療への基盤技術の提供と医療へのさらなる貢献
- (3) 医歯工連携・産学連携のための国内拠点の形成
- (4) 医歯工連携での国際的イニシアチブの確保

< メモ >

[略歴]

昭和 5 6 年 3 月	北海道大学工学部卒業
昭和 5 6 年 4 月	北海道大学歯学部歯科理工学講座 助手
平成 5 年 1 2 月	徳島大学歯学部歯科理工学講座 助教授
平成 1 0 年 4 月	科学技術庁金属材料技術研究所生体材料研究チーム リーダー
平成 1 3 年 1 0 月	独立行政法人物質・材料研究機構生体材料研究センター副センター長
平成 1 6 年 7 月	東京医科歯科大学生体材料工学研究所金属材料分野 教授
平成 2 1 年 4 月	東京大学大学院工学研究科マテリアル工学専攻 教授（併任）
平成 2 3 年 4 月	東京医科歯科大学生体材料工学研究所 所長
平成 2 4 年 4 月	改組により東京医科歯科大学生体材料工学研究所金属生体材料学分野 教授

生体材料工学研究所の目指すもの

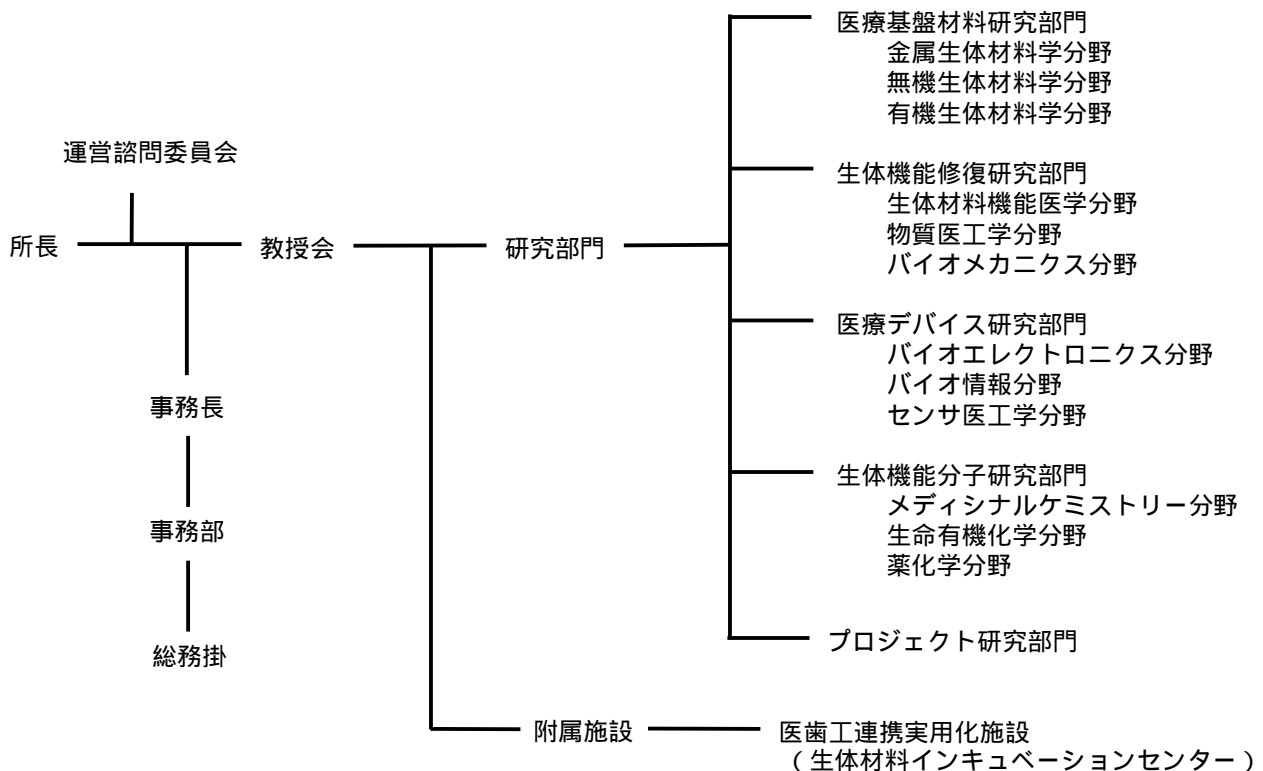
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

物質医工学分野

教授 岸田 晶夫

生体材料工学研究所には、様々な理工学の分野があり、それぞれが最先端の研究を行っている。今回の改組に伴い、各研究分野の特性を生かした部門構成とし、医学部・歯学部・難治疾患研究所等の他部局間のみならず、研究所内での一層の共同研究の実施を推進する。新しい生体材料工学研究所は下記のように5研究部門と医歯工連携実用化施設からなり、研究部門に計12の分野が設置されている。内容は素材、医工学、センシング、生体機能分子の研究分野とそれらの応用を補助・推進するための施設であり、これらが有機的に連携することで、新しい医療技術の開発を加速することが期待されている。また、医歯工連携実用化施設は、医学部、歯学部における研究と生体材料工学研究所の研究を連携する機能も有しており、基礎医歯学および臨床医歯学からの要請に迅速に対応できる。

本講演では、研究所の各分野および医歯工連携施設の具体的な研究内容について紹介する。



< メモ >

[略歴]

専門：再生医療、バイオマテリアル、表面改質、ドラッグデリバリーシステム

昭和58年 3月 京都大学工学部卒業

昭和63年 3月 京都大学大学院工学研究科博士課程単位取得退学 工学博士（平成元年9月）

昭和63年 4月 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 流動研究員（国立衛生試験所）

平成 元年 4月 京都大学医用高分子研究センタ - 研修員

平成 2年 4月 国立循環器病センタ - 研究所 生体工学部 室員

平成 4年 4月 鹿児島大学 工学部 助手

平成 6年 4月 鹿児島大学 工学部 助教授

平成11年10月 国立循環器病センタ - 研究所 生体工学部 部長

平成16年 7月 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授（分子制御分野）

平成24年 4月 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授（物質医工学分野）

ケミカルバイオロジーを基盤とした医歯理工連携

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

薬化学分野

教授 影近 弘之

ケミカルバイオロジーは、生命現象を化学の知識と技術を用いて解明しようという分野であり、化合物や化合物ライブラリーを基盤とした生命科学研究として、化学、生物学、医学、薬学などの異分野が融合して新たな研究領域を構築している。ケミカルバイオロジー研究は、基礎学問と捉えることもできる一方で、研究の過程で明らかとなったタンパク質の機能や疾患との関わり、また、それを制御したり、機能解析する化合物の同定といった成果が、創薬開発へと応用展開しうる。近年、我が国でもケミカルバイオロジー研究の重要性が認識され、大規模な化合物ライブラリーとハイスループットスクリーニング技術などを組み合わせた新たな機能性分子の探索や、それらを用いた応用研究の体制作りが進んでいる。

本学では、2006年に疾患生命科学研究部、生体材料工学研究所、難治疾患研究所が共同してケミカルバイオロジースクリーニングセンターを設立し、主に本学におけるケミカルバイオロジー研究の支援として、本学独自の化合物群を含む化合物ライブラリーの整備と提供、効率的なスクリーニングをサポートする環境の整備、センター保有化合物閲覧システム TMDU Chemical Biology Database (CBDB, <http://bsmdb.tmd.ac.jp/>) の運用による化合物情報交流の推進などを行ってきました。2012年の本学大学院と生体材料工学研究所の改組に伴い、本センターは、生体材料工学研究所医歯工連携実用化施設内の医療機能分子開発室として新たに生まれ変わりました。組織変更を契機に、より一層のケミカルバイオロジー研究の支援を行い、異分野研究者間の交流の場となるべく、化合物ライブラリーや機器、情報の提供だけでなく、化合物に関する相談、共同研究推進の窓口としての体制を整えました。

本講演では、演者らのケミカルバイオロジー研究やケミカルバイオロジースクリーニングセンターでの実績などを紹介するとともに、本学におけるケミカルバイオロジー研究推進の現状と将来展望について概説する。

< メモ >

[略歴]

昭和 60 年 東京大学 大学院 薬学系研究科 修士課程 修了
昭和 60 年 東京大学 薬学部 教務職員
昭和 61 年 東京大学 薬学部 助手
平成 11 年 東京大学 大学院 薬学系研究科 助教授
平成 16 年 東京医科歯科大学 大学院 疾患生命科学研究部 教授
平成 22 年 同 大学院 疾患生命科学研究部長、生命情報科学教育部長
平成 24 年 同 生体材料工学研究所 教授、大学院 医歯学総合研究科副研究科長
(改組による)

動的インターフェイス構築による生体制御への挑戦

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

有機材料学分野

教授 由井 伸彦

生体内埋込型の医療デバイスには、生体防御を担当する炎症細胞群や液性因子が出現する環境下で生体と共存するインターフェイスの構築が不可欠である。生体には血液凝固反応や炎症反応などがあり、更に液性因子の誘導による細胞分化・増殖過程などを経て正常に戻る恒常機能が備わっている為、医療デバイスを生体内へ埋込すると、こうした一連の生体防御系が発動して最終的に拒絶へ至る異物反応が生起する。このことから、相界面を単一的に物理化学から取り扱う従来からの材料インターフェイス構築・創製技術が生体とのインターフェイスにおいては無力であることがわかる。すなわち、生体応答を制御するインターフェイスについて全篇に亘るシナリオを描く設計概念が欠如しており、このことがナノバイオ機能設計を推進する研究者に戸惑いを与える結果となっていた。一方、細胞における情報伝達系は高度に階層的かつ相補的な素過程が巧妙に仕組まれていて、構成成分間に働いている分子間力の自在な調節機構と直結している。このように細胞そのものが非共有結合を巧みに活かした構造の動的特性をもとにして機能発現を調節していることから、非共有結合からなる超分子集合体が潜在的に有している動的特性は生体とのインターフェイス構築の上で重要な鍵になると考えた。

そこで、生体の動的特性に対応できるポテンシャルを有する動的バイオマテリアルの設計を 1993 年に開始し、以降 20 年近くに亘ってポリロタキサンに代表される高分子系超分子集合体の動的特性に基づいたバイオマテリアル機能の創成を研究してきた。ポリロタキサンの特徴は、線状高分子鎖が多数の環状分子空洞部を貫通しているインターロクト構造（機械的連結）にある。環状分子と線状高分子鎖とのあいだに分子間力が働かなければ、環状分子は線状高分子鎖に沿って自由に回転・スライドなどの運動が可能である。既に、可動性あるポリロタキサン骨格がタンパク質レセプターとの多価相互作用亢進に効果的であることを見出した。一方、ポリロタキサン末端のストッパーが外れれば、環状分子が線状高分子鎖から脱離してインターロクト構造そのものが消失するので、これを利用して細胞内分解に伴って遺伝子を安全かつ効果的に核内送達するキャリアー設計の有効性も実証してきた。

現在、ナノメートルオーダーの分子間力に基づいて分子運動を任意に操作することにより、生体分子や細胞を取り巻く水分子・細胞情報伝達を制御するリガンド分子・細胞膜タンパク質・周囲組織に配慮し、生体とのインターフェイスにおける自然治癒過程を理想的に誘導することを目指している。こうした分子運動に着目したインターフェイス構築は未踏な課題であり、従来のバイオマテリアルに関する学問の missing part として新しいインターフェイス構築指針を実証するものと考えている

【参考文献】

1. N. Yui (ed), *Supramolecular Design for Biological Applications*, CRC Press, Boca Raton USA, 2002.
2. N. Yui, K. Ishihara, A. Kishida, T. Yamaoka (eds.), *Nanobio-Interfaces in Relation to Molecular Mobility*, JAIST Press, Ishikawa, 2010.
3. T. Ooya, M. Eguchi, N. Yui, *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 13016 (2003).
4. T. Ooya, H. S. Choi, A. Yamashita, N. Yui, Y. Sugaya, A. Kano, A. Maruyama, H. Akita, K. Kogure, H. Harashima, *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 3852 (2006).
5. A. Yamashita, N. Yui, T. Ooya, A. Kano, A. Maruyama, H. Akita, K. Kogure, H. Harashima, *Nature Protocol* **1**, 2861 (2006).
6. N. Yui, T. Ooya, *Chem. Eur. J.* **12**, 6730 (2006).

7. N. Yui, R. Katoono, A. Yamashita, *Adv. Polym. Sci.* **222**, 55 (2009).
8. Y. Yamada, T. Nomura, H. Harashima, A. Yamashita, R. Katoono, N. Yui, *Bio. Pharm. Bull.* **33**, 1218 (2010).
9. H. Hyun, N. Yui, *Macromol. Rapid Commun.* **32**, 326 (2011).
10. H. Hyun, N. Yui, *Macromol. Biosci.* **11**, 765 (2011).
11. Y. Inoue, L. Ye, K. Ishihara, N. Yui, *Colloid Surf. B: Biointerface* **89**, 223 (2012)
12. Y. Yamada, M. Hashida, T. Nomura, H. Harashima, Y. Yamasaki, K. Kataoka, A. Yamashita, R. Katoono, N. Yui, *ChemPhysChem* **13**, in press (2012).
13. Y. Yamada, T. Nomura, H. Harashima, A. Yamashita, N. Yui, *Biomaterials* **33**, in press (2012).
14. J. H. Seo, S. Kakinoki, Y. Inoue, T. Yamaoka, K. Ishihara, N. Yui, *Soft Matter* **8**, in press (2012).

< メモ >

「略歴」

1985	上智大学大学院 理工学研究科応用化学専攻博士後期課程修了 工学博士
1985-1993	東京女子医科大学 医用工学研究施設 助手
1988-1989	オランダ王国・トゥエンテ大学 化学工学科 博士研究員
1993-1998	北陸先端科学技術大学院大学 材料科学研究科 助教授
1998-2010	北陸先端科学技術大学院大学 材料科学研究科 (マテリアルサイエンス研究科) 教授
2011-現在	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科有機材料学分野 教授 北陸先端科学技術大学院大学 名誉教授

半導体とバイオ・医療の接点を探る

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

バイオエレクトロニクス分野

教授 宮原 裕二

1980 年代に入り遺伝子解析に代表されるように、生物学で取り扱う情報量が爆発的に増大し、超並列解析による高速化を目指してマイクロエレクトロニクス技術が医療、生命科学の分野に積極的に応用されてきた。生物情報を高速に処理するインフォーマティクス及び、超並列解析を可能にする半導体デバイス技術が車の両輪として生命科学の新しい進展を支え、新たな学問領域および産業分野が形成されつつある。2000 年以降、ナノメートルサイズ、分子レベルを扱うことができる新たな技術の動きが急速に展開しつつあり、既存の学問分野の枠を超えて科学技術の融合が加速されている。ナノバイオテクノロジーの成果を医療分野に応用することにより、疾病の分子メカニズム、疾病マーカーなどが明らかになり、さらには新たな臨床検査機器や臨床検査形態の実現が期待される。本講演では半導体 / バイオ融合分野の最近の動きについて、講演者らの研究を中心に紹介する。

DNA、たんぱく質、細胞など生体を構成する要素の機能と、半導体材料・デバイス機能との相互作用を利用し、生体分子とその機能を検出するバイオトランジスタの研究を行っている。その具体例として、トランジスタのゲート上で DNA を一塩基ずつ合成し、その合成反応に基づく電荷変化を検出することにより DNA の塩基配列を電氣的に解析する技術について、原理、信号変換のメカニズムなどを説明する。従来、DNA とトランジスタはまったく異なる分野で扱われてきたが、今ではそれらが融合し、本原理に基づく DNA シーケンサがすでに製品化されている。バイオトランジスタは DNA だけではなく、他の生体分子の検出も可能である。第 2 の例として、細胞表面のシアル酸の検出と糖尿病、がん転移解析への応用について紹介する。

上記の半導体 / バイオ融合分野の研究を深めることにより、個別化医療や在宅医療の進展、さらには国内医療産業の活性化などが図られ、より安心して暮らせる高齢社会が実現できると期待される。

< メモ >

[略歴]

1985年3月	東京工業大学大学院 理工学研究科博士課程修了 工学博士
1985年4月	(株)日立製作所 中央研究所入社
1988年 1989年	スイス連邦工科大学 (ETH) 客員研究員
1998年 4月	日立製作所 中央研究所 バイオシステム研究センター 副センター長
2002年	物質・材料研究機構 生体材料研究センター バイオエレクトロニクスグループ ディレクター
2008年4月 2010年8月	物質・材料研究機構 生体材料研究センター センター長 同 国際ナノアーキテクトゥクス研究拠点主任研究者兼務
2010年9月 現在	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授

生命科学研究に役立つ有機化学的手法の開発

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
生命有機化学分野
教授 細谷 孝充

新しい薬剤、とくに低分子医薬の効率的な開発には、生物・医学分野の進歩とともに有機化学分野の進歩が不可欠である。知的財産価値の高い新しい分子骨格の創出はもちろんのこと、いわゆる低分子プローブの開発によって、生命現象の分子レベルでの機構解明に寄与することで、創薬開発に大きく貢献できる。演者らは、有機化学者として、とくに、

- (1) 新しい化学反応の開発による多様性に富んだ独自低分子ケミカルライブラリーの構築
- (2) 独自分子設計にもとづくヒット化合物の構造展開、最適化
- (3) 作用機序が不明である生物活性化合物の標的タンパク質同定技術の開発
- (4) タンパク質等の生体分子の化学修飾法の開発
- (5) 生物発光あるいは陽電子放射断層画像法 (PET 法) による生体分子イメージングのためのプローブ合成および反応開発

などの課題を中心に、生命科学研究や低分子創薬の推進に重要と考えられる、ヒット化合物の取得、標的の同定と作用機序解明、構造最適化、体内動態解析、それぞれのステージにおいて既存の方法では不十分な技術の革新を目指して研究を行っている。

本講演では、上記に関する成果を中心に最近のトピックスをいくつか紹介したい。

< メモ >

[略歴]

平成 2 年 3 月 慶応義塾大学 理工学部 化学科 卒業
平成 4 年 3 月 同 大学院理工学研究科 化学専攻 前期博士課程 修了
平成 4 年 4 月 日本学術振興会 特別研究員 D C
平成 7 年 3 月 慶応義塾大学大学院理工学研究科 化学専攻 後期博士課程 修了、
博士（理学）取得
平成 7 年 4 月 岐阜大学 工学部 生命工学科 助手
平成 14 年 4 月 同 大学院医学研究科 再生医科学専攻 助手
平成 17 年 4 月 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 生命情報専攻 助教授
平成 19 年 4 月 同 准教授（職名変更）
平成 21 年 4 月 東京医科歯科大学 大学院疾患生命科学研究部
ケミカルバイオロジー分野 教授
平成 24 年 4 月 同 生体材料工学研究所 教授

医薬研究のためのタンパク質特異的認識プローブの創製

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

医薬品化学分野

教授 玉村 啓和

生命現象は、複雑な生体分子の相互作用によって成り立っており、特にタンパク質の挙動解明は、タンパク質の機能や発現機構を知るために重要である。詳細な解析には発現状態や細胞内局在、活性化・不活性化がダイナミックに変化するタンパク質動態をリアルタイムに観察することが重要である。このタンパク質の解析にはターゲットを特異的に認識するプローブが有用である。これには標的タンパク質にタグとなるタンパク質・ペプチドを付加し、タグと特異的に会合する蛍光性プローブを細胞へ導入して蛍光ラベル化するシステムが有効なアプローチとなる。これまでに汎用されている Green Fluorescent Protein (GFP) などの蛍光タンパク質によるラベル化では比較的大きなサイズが与えるタンパク質機能への影響も懸念される。そこで、我々は 3 本鎖ロイシンジッパー構造を基に設計した ZIP タグ - プローブペアを開発している。環境応答性蛍光基を持つプローブがタグ配列と会合した場合にロイシンジッパー構造内部に疎水性ポケットが形成され、蛍光強度が増大する。これによってプローブ単独で示す微弱な蛍光と区別が可能になるため、余剰プローブの洗浄操作が不要となる。これにより、生細胞上での膜タンパク質のイメージング、および細胞内タンパク質の挙動解明に成功している。^{1,2)}

また我々は、生細胞上の膜タンパク質の中でも創薬研究で重要なウェイトを占める G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の二量体構造もターゲットとしている。近年、多くの GPCR において多量体化が報告されており、分子生物学及び構造生物学において非常に注目されている。このような状況下、その多量体構造や機能について興味を持たれている GPCR の一つとしてケモカイン受容体 CXCR4 が知られている。CXCR4 の二量体化はシグナル伝達やがん転移など様々な生体機能に関連していることが示唆されている。そこで、分子メジャー機能を有する二価型 CXCR4 リガンドを設計、合成し、それらを用いて CXCR4 二量体構造の解析研究を行った。さらに、CXCR4 がある種のがん細胞に高発現していること、および二量体化ががん転移に関わっていること、の二点に着目し、CXCR4 二価型リガンドをがん細胞選択的なイメージングプローブとして応用した。³⁾

本講演では上述のように、標的タンパク質を特異的に認識するプローブシステムの開発と、それを用いたイメージングに関する最近の知見について述べたい。

1) Tsutsumi, H., Nomura, W., *et al.* (2009) *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 9164-9166.

2) Nomura, W., *et al.* (2010) *Biopolymers: Peptide Science*, **94**, 843-852.

3) Tanaka, T., Nomura, W., *et al.* (2010) *J. Am. Chem. Soc. (Commun.)*, **132**, 15899-15901

< メモ >

「略歴」

1988 年 3 月 京都大学薬学部 卒業
1988 年 4 月 京都大学大学院薬学研究科修士課程 入学
1989 年 5 月 同上 修士課程 中退
1989 年 5 月 京都大学薬学部 助手
1995 年 5 月 京都大学博士(薬学)
1997 年 9 月 京都大学大学院薬学研究科 講師
1999 年 1 月 米国国立癌研究所(National Cancer Institute/NIH) 客員研究員 ～2000 年 5 月
2005 年 3 月 京都大学大学院薬学研究科 助教授
2005 年 4 月 東京医科歯科大学学生体材料工学研究所 教授
現在に至る