

2023 年度難治疾患共同研究拠点シンポジウム プログラム

2024 年 2 月 27 日 (火)

13:00 - 14:30 (オンライン開催)

- 13:00-13:05 開会の辞 仁科 博史 所長 (東京医科歯科大学)
- 13:05-13:25 小内 伸幸 先生 (金沢医科大学)
「革新的細胞系譜追跡実験システムによる顆粒球/単球の分化起源
解明」
- 13:25-13:45 阿部 洋 先生 (名古屋大学)
「PureCap 法を用いた高純度 mRNA の製造と医療応用」
- 13:45-14:05 増田 隆博 先生 (九州大学)
「脳内マクロファージを標的とした新規遺伝子操作ツールの開発と
検証」
- 14:05-14:25 西頭 英起 先生 (宮崎大学)
「小胞体品質管理システムとその破綻による脳神経疾患」
- 14:25-14:30 閉会の辞 佐々木 雄彦 副所長/部門長 (東京医科歯科大学)

13:05-13:25

革新的細胞系譜追跡実験システムによる

顆粒球/単球の分化起源解明

金沢医科大学 医学部免疫学講座 教授 小内 伸幸



顆粒球や単球は貪食能やサイトカイン産生能を持つ細胞であり、病原性微生物に対する生体防御反応や炎症反応、さらに不純物や死細胞を除去すること生体の恒常性維持に重要な役割を担う骨髄球系細胞である。これらの細胞は顆粒球/単球前駆細胞(granulocyte/monocyte progenitor: GMP)に由来すると考えられている。しかし、最新のシングルセルを用いた解析結果から、この前駆細胞(GMP)が不均一な細胞であることや、この前駆細胞中に顆粒球と単球に分化可能な共通前駆細胞が存在しない、あるいは極めて少ないという実験結果が報告されている。一方で、遺伝子発現解析結果から顆粒球分化プログラムと単球分化プログラムを同時に発現する前駆細胞が存在するという報告もあり、真の骨髄球系細胞の分化起源については議論がされている。こうした中で、我々はマウス骨髄中にCタイプレクチンであるCLEC12Aを発現する新規顆粒球/単球前駆細胞を同定した。このCLEC12A+前駆細胞はin vitro 及びin vivo において顆粒球と単球のみに分化した。また、このCLEC12Aの発現特性を活かした新規細胞系譜追跡システムを樹立した。この細胞系譜追跡システムを利用して自然造血における新規CLEC12A+前駆細胞の分化能と造血制御における重要性を検討した。この結果、好中球、好塩基球、好酸球および単球サブセットのみがレポーター遺伝子EYFP陽性となりCLEC12A+前駆細胞が顆粒球と単球の主な分化起源であることが明らかになった。

【略歴】

2000年	東京大学大学院医学系研究科博士課程修了	
2000年	東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学教室	助手
2001年	Institute for Research in Biomedicine, Switzerland Bellinzona	ポスドク
2006年	秋田大学大学院医学系研究科生体防御学講座	助手
2008年	同大学同大学院同講座	講師
2009年	東京医科歯科大学難治疾患研究所生体防御学分野	講師
2016年	金沢医科大学医学部免疫学講座	教授
	現在に至る	

PureCap 法を用いた高純度mRNA の 製造と医療応用



東海国立大学機構 名古屋大学
大学院理学研究科 理学専攻化学 生物有機化学研究室 教授
糖鎖生命コア研究所 統合生命医科学糖鎖研究センター 分子生理・動態部門 教授 阿部 洋

コロナウイルス禍において mRNA ワクチンが威力を発揮し、mRNA 医薬が注目されるようになった。しかしながら、現在の mRNA ワクチンは緊急承認された経緯があり、今後汎用していくためには解決すべき課題が複数あることが認識される。特に、①デリバリー技術、②mRNA の安定性と翻訳機能の向上、が重要な課題として挙げられる。①のデリバリー法は、RNA 干渉やアンチセンス核酸などの核酸医薬のデリバリー法として古くから開発されてきており、そのノウハウが mRNA 医薬に適用される例もある。また、多数の研究者が独自の mRNA デリバリー法を開発しつつある。一方、②の mRNA の安定性や翻訳機能に関しては、巨大分子である mRNA の製造法が生物学的手法に限られていることから、分子設計法の開発がほとんどなされてこなかった。mRNA からのタンパク質合成量はその安定性や翻訳反応効率に依存する。我々は、これまで mRNA の安定性と翻訳反応効率の両方ともを向上できる方法論として、化学修飾導入や高次構造設計を mRNA に適用することで、翻訳反応サイクルを加速できることを見出し、独自の分子設計法を提案してきた。さらに、キャップ化された mRNA を高純度で製造できる新しい手法として PureCap 法を開発した。PureCap 法を用いることでこれまで合成が難しかった Cap2 型 mRNA の製造が可能となった。Cap2 型 mRNA はコロナワクチンで用いられている Cap1 型 mRNA と比較し、高い翻訳能を有することが明らかとなり現在コロナワクチンとして評価を進めている。

【略歴】

1995.4-1996.3	北海道大学薬学部・薬品製造学研究室(橋本俊一教授)
1996.4-1998.3	北海道大学大学院薬学研究科修士課程・生物物理化学研究室(加茂直樹教授)
1998.4-2001.3	北海道大学大学院薬学研究科博士課程・薬化学研究室(松田彰教授)
2001.4-2002.3	マサチューセッツ工科大学化学科(JoAnne Stubbe 教授)
2002.4-2005.5	スタンフォード大学化学科(Eric T. Kool 教授)
2005.6-2013.8	独立行政法人理化学研究所・伊藤ナノ医工学研究室・研究員(伊藤嘉浩主任研究員)
2013.9-2015.3	北海道大学大学院薬学研究院・創薬化学研究室・准教授(周東智教授)
2015.3-現在	名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻・教授
2020.4-現在	東海国立大学機構名古屋大学糖鎖コア拠点・教授

【受賞歴】

2010.3	日本薬学会奨励賞「生細胞内遺伝子発現の解析と制御を目的とした機能性核酸分子の創製」
2020.7	日本核酸医薬学会学術賞「化学を基盤とする核酸医薬研究」

13:45-14:05

脳内マクロファージを標的とした新規遺伝子 操作ツールの開発と検証

九州大学 生体防御医学研究所 教授 増田 隆博



脳や脊髄といった中枢神経系組織に存在する主要免疫細胞として知られるミクログリアは、脳内マクロファージの一種で、中枢神経系組織の恒常性維持および中枢性疾患発症において重要な役割を果たしている。一方、髄膜や血管周囲スペース、脈絡叢といった中枢と末梢の境界領域には、脳境界マクロファージと呼ばれるミクログリアとは種類の異なる第2の脳内マクロファージが存在する。これら2種類の脳内マクロファージは、遺伝子発現プロファイルが非常に似ていることから、これまで両者を正確に分けて解析することは困難であった。一方我々は、1細胞解析技術を用いて、ミクログリアと脳境界マクロファージそれぞれの細胞種選択的に発現する遺伝子群を特定することに成功した。本共同研究では、それらの遺伝子座を標的としてミクログリアと脳境界マクロファージそれぞれを特異的に操作することが可能な細胞種特異的な機能評価するツールを開発し、脳内マクロファージの機能や細胞特性の正確な理解を目指している。こうしたツールの開発により、これまで明らかになっていなかった脳内生理現象の解明に繋がるかもしれない。

【略歴】

- 2006年 九州大学 薬学部 総合薬学科 卒業
- 2008年 九州大学大学院 薬学府 修士課程修了
- 2011年 九州大学大学院 薬学府 博士課程修了 学位取得:博士(薬学)
- 2011年 九州大学大学院 薬学研究院 学術研究員
- 2012年 九州大学大学院 薬学研究院 特任助教
- 2015年 九州大学大学院 薬学研究院 助教
- 2015年 フライブルク大学(ドイツ) 日本学術振興会海外特別研究員
- 2017年 フライブルク大学病院 ポスドク
- 2020年 九州大学大学院 薬学研究院 助教
- 2021年 九州大学大学院 薬学研究院 准教授
- 2023年 九州大学 生体防御医学研究所 教授

14:05-14:25

小胞体品質管理システムとその破綻による 脳神経疾患

宮崎大学 医学部機能生化学 教授 西頭 英起



疾患の病態分子メカニズムには、ミトコンドリアやリソソーム、オートファジーなど様々なオルガネラの機能破綻が関与することが報告されている。それらの中でも小胞体は、神経細胞の突起やシナプスの形成とその機能の維持に重要な役割を担っており、小胞体品質の破綻は脳神経機能の低下を招き、さまざまな神経変性疾患と関連することが多くの研究者によって示されている。神経変性疾患や老化脳で認められる構造異常タンパク質の蓄積はプロテアソーム活性を低下させ、小胞体からのタンパク質分解システムに負荷をかけ、結果的に小胞体ストレスを誘導する。しかし、小胞体ストレスがどのようにして神経の機能を低下させるのか、そのメカニズムについてはまだまだ不明な点が多く残されている。さらに、不良タンパク質の蓄積を抑制するケミカルシャペロンが小胞体の品質を改善し、病態脳の機能を回復することが、脊髄小脳変性症や筋萎縮性側索硬化症のモデル動物を使った研究から示されており、欧米では治療が進められている。しかし、ケミカルシャペロンがどのようにして脳機能を回復するのかについて、十分に詳細な解析が行われていない。本シンポジウムでは、小胞体の品質管理システム、特に小胞体膜近傍でのタンパク質分解系について概説し、その破綻による脳中枢神経系の形態と機能破綻、さらには化合物による脳機能の回復について報告し、将来の神経変性疾患の新たな治療法の PoC を提示したい。

【略歴】

- 1993年 東京医科歯科大学歯学部 卒業
- 1997年 東京医科歯科大学大学院歯学研究科 修了
- 1998年 ロンドン大学 MRC 研究所 博士研究員
- 2000年 東京医科歯科大学歯学部 助手
- 2004年 東京医科歯科大学 21世紀 COE 特任准教授
- 2008年 東京大学大学院薬学研究科 特任研究員
- 2012年 宮崎大学医学部機能生化学 教授