

第14回都医学研シンポジウム

創薬を目指した
バイオエンジニアリング

2025年 3月17日(月) 13:00~17:00

会 場

東京都医学総合研究所 2階講堂

定 員

先着100名

獲得免疫の高速解析と癌研究への応用

東京都医学総合研究所 丹野 秀 崇

小分子・タンパク質・細胞の改変を基盤とした次世代医療に資するものづくり
～新規抗原イメージング手法の開発からバーコード化細胞外小胞の活用まで～

東京大学 小嶋 良 輔

光制御型モノネガウイルスの原理と応用

東京大学 竹 田 誠

セルフリー長鎖環状DNA合成技術とそのアプリケーション

立教大学 末 次 正 幸

中分子化合物の合成と機能のデザイン

東京大学 山 東 信 介

※都医学研シンポジウムは研究者や医療従事者等を対象としており、講演は専門的な内容になります。

事前申込制

【申込締切日】2025年3月10日(月)

<https://www.igakuken.or.jp/public/sympo/sympo14.html>

詳しくはこちら

問合せ先

〒156-8506 東京都世田谷区上北沢2-1-6

TEL: 03-5316-3109(平日9:00~17:00)

(公財) 東京都医学総合研究所 都医学研シンポジウム事務局

E-mail: koho@igakuken.or.jp

次 第

- 13:00 開会挨拶
正井 久雄（東京都医学総合研究所 所長）
- 13:05 獲得免疫の高速解析と癌研究への応用
丹野 秀崇（東京都医学総合研究所 がん免疫プロジェクトリーダー）
- 13:30 小分子・タンパク質・細胞の改変を基盤とした
次世代医療に資するものづくり
～新規抗原イメージング手法の開発から
バーコード化細胞外小胞の活用まで～
小嶋 良輔（東京大学大学院 医学系研究科 准教授）
- 14:15 光制御型モノネガウイルスの原理と応用
竹田 誠（東京大学大学院 医学系研究科微生物学 教授）
- 15:00 休憩(10 分間)
- 15:10 セルフリー長鎖環状 DNA 合成技術とそのアプリケーション
末次 正幸（立教大学 理学部 教授）
- 15:55 中分子化合物の合成と機能のデザイン
山東 信介（東京大学大学院 工学系研究科 教授）
- 16:40 閉会挨拶
丹野 秀崇（東京都医学総合研究所 がん免疫プロジェクトリーダー）

創薬を目指したバイオエンジニアリング

獲得免疫の高速解析と癌研究への応用

丹野 秀崇

東京都医学総合研究所 がん免疫プロジェクトリーダー

我々の体は日々様々なウイルスや病原菌に曝されたり、体内では癌細胞が発生しているが、免疫システムがこれらの病原体を排除することによって健康を保っている。免疫システムの中でも病原体排除に重要な役割を果たすのが、B 細胞、T 細胞に代表される獲得免疫系である。B 細胞は抗体を放出し病原体を補足し、T 細胞は T cell receptor (TCR) を介することによって癌細胞やウイルス感染細胞を認識し殺傷する。

近年、抗体や TCR を活用した医薬品が目覚ましい成果を挙げている。一方で、抗体や TCR の解析はこれまで困難だった。抗体、TCR はそれぞれ抗体重鎖・軽鎖、TCR α 鎖・TCR β 鎖から構成されている。更にそれぞれの鎖は遺伝子再構成によって生じているため、一つ一つの細胞がそれぞれ異なる抗体配列、TCR 配列を発現している。従って、機能的な抗体重鎖・軽鎖、TCR α 鎖・ β 鎖の組み合わせを調べるには 1 細胞単離後に、これらの配列を解析する必要があり、網羅的な解析が困難だった。

講演者の留学先である The University of Texas at Austin では Flow-focusing device を用いた抗体重鎖・軽鎖の網羅的解析手法が開発されていた。講演者は本技術を TCR α 鎖・ β 鎖の網羅的解析に応用し、6 組の一卵性双生児を含む 15 名の健康者由来 T 細胞に適用した。その結果、96 万種類の 1 細胞レベル TCR α ・ β 配列の取得に成功している。本講演の前半では Flow-focusing device の仕組みや本研究の成果について紹介する。

また、講演者は細胞ライセートに耐性を持つ新規ポリメラーゼ RTX を用いることによって Flow-focusing device 等の複雑な機器を使用せずに抗体重鎖・軽鎖、TCR α 鎖・ β 鎖の網羅的解析に成功している。本講演の後半では本技術の概要と今後の応用展開について述べる。

創薬を目指したバイオエンジニアリング

小分子・タンパク質・細胞の改変を基盤とした 次世代医療に資するものづくり ～新規抗原イメージング手法の開発から バーコード化細胞外小胞の活用まで～

小嶋 良輔

東京大学大学院 医学系研究科 准教授

講演者である小嶋は、これまでに、機能性小分子を基盤としたケミカルバイオロジー研究から、機能性の核酸やタンパク質を活用して細胞に望みの機能を持たせるように改造する合成生物学研究まで、幅広い研究に取り組んできた(<https://researchmap.jp/rkojima>)。現在は、このバックグラウンドを生かして、小分子、タンパク質、細胞、細胞外小胞などをモダリティにこだわらず「いじり倒して」次世代医療や生命科学研究に役立つものづくりをすべく日々研究に取り組んでいる。比較的長い時間を頂いた本講演では、以下の異なる2つのトピックを紹介する予定である。

① がん表面抗原を標的とした新規がんイメージング手法の開発

がん表面に発現する表面抗原に結合するだけでシグナルが大きく上昇する” activatable” な蛍光プローブが開発できれば、様々ながんの低バックグラウンドかつ高感度なイメージングが可能になると期待される。一方、タンパク質に結合するだけで蛍光特性が変化するような蛍光プローブは、その設計の難しさから極めて数が限られ、また報告されているプローブに関しても、十分な activation を示さないものが多い。我々は、抗原認識タンパク質と機能性蛍光色素をうまく組み合わせた hybrid sensor によってこの課題を克服すべく研究を進め、抗原を切れ味よく検出する新規 activatable 型蛍光プローブの開発に成功した。本発表ではその詳細を紹介する。

② 核酸バーコードを活用した細胞外小胞の科学

細胞外小胞(EV)は、表面に提示された分子や、内包されたタンパク質、RNA 等を通じて、種々の細胞間コミュニケーションを媒介する重要な役割を果たしている。また、このような基礎生物学的な知見と同時に、EV は、その高い生体適合性などから、天然由来のドラッグデリバリーシステムのキャリアとしても注目されている。このような背景から、EV の特性を理解/操作可能とする諸技術は、基礎・応用の両面の観点から重要である。我々は、EV 内に、EV 産生細胞の形質をコードする核酸バーコードを封入し、このバーコードの行方を次世代シーケンサーで一斉解析することで、EV の放出や、その運命を制御する因子を一斉解析する新手法を開発しており、本発表では、この詳細について紹介する。

創薬を目指したバイオエンジニアリング

光制御型モノネガウイルスの原理と応用

竹田 誠

東京大学大学院 医学系研究科微生物学 教授

光遺伝学の最先端科学や医学への応用が進展している。また、遺伝子改変を施したウイルスを利用したがん治療や再生医療への応用、さらにはワクチンとしての利用など、ウイルスの活用範囲は多岐にわたっている。

私たちは長年にわたり、非分節型マイナス鎖 RNA をゲノムに持つモノネガウイルスの研究を行ってきた。麻疹ウイルス、狂犬病ウイルス、RS ウイルス、エボラウイルスなど、多くの医学的に重要なウイルスがモノネガウイルスに分類される。

この中でも麻疹ウイルスは、がん治療用ベクター、多価ワクチンベクター、再生医療用ベクターなどとして多方面で利用されており、とりわけがん治療用ベクターとして、海外で多くの臨床試験が進められている。

私たちは、これらモノネガウイルスのポリメラーゼに光応答性タンパク質（Magnet）を組み込むことで、光によってウイルスの遺伝子発現や増殖を自在に制御できるウイルスベクターを開発した（Tahara et al. 2019 PNAS）。

この技術は既に麻疹ウイルス、狂犬病ウイルス、パラインフルエンザウイルスなどに導入することに成功しており、現在、主にがん治療用ベクターとしての応用を目指した研究を推進している。光制御によってウイルスの増殖性を時空間的に制御することで、標的細胞に対する強い細胞障害性を発揮させつつ、完全な安全性を確保するという、相反する性質をもたせることに成功した。

具体的には、光制御機能を持つ麻疹ウイルスの非分節型ゲノムを 2 本に分節化することで、外来性遺伝子の挿入耐性を向上させるとともに、ウイルスの増殖性を向上させた。さらに、受容体特異性を広範ながん細胞に感染できるよう改変し、同時に従来の免疫細胞指向性を排除した上で、ウイルスの細胞障害活性（細胞溶解活性）を高める性能を付与した。

作製したウイルスは、暗所では全く増殖せず、光照射時に強い増殖性と細胞障害性を発揮した。これにより、ヌードマウスの舌上に担がん化させたヒト舌癌細胞を効果的に縮小、または消失させることに成功した。

創薬を目指したバイオエンジニアリング

セルフリー長鎖環状 DNA 合成技術とそのアプリケーション

末次 正幸

立教大学 理学部 教授

創薬の主戦場は低分子化合物からバイオ医薬へ大きくシフトしてきている。パンデミックにいち早く対応できた mRNA ワクチンもバイオ医薬品モダリティの一つである。このような創薬のシーズは主にアカデミアの基礎研究から生まれており、世界的にアカデミア発のスタートアップ企業の存在感が増してきている。演者は、大学基礎研究から生まれた DNA 技術をもとにオリシロジェノミクスというスタートアップを創業し、そこから 4 年でモデルナへの会社売却に至った。

私自身の研究のモチベーションは、「生命とは何か？」を理解したいということである。そのために「生命を作る」ことを目指した合成生物学的な研究を行っている。生命といっても原始的な非常にシンプルな生化学システムを想定しており、「自己複製と進化」するシステムを目指している。細胞が自己複製して増えていくためには、まず自身の設計図であるゲノム DNA を複製する必要がある。そこで大腸菌をモデルにしてゲノム複製を試験管内に再構成する研究を進め、全部で 26 種類の精製タンパク質（酵素）を組み合わせることによって、ゲノム複製の開始から終結までの「複製サイクル」を再構成することに成功した。この複製サイクル再構成系（RCR と呼ぶ）の画期的なポイントは複製終結後、次の複製開始が引き続き起こることである。つまり複製サイクルが自律的に繰り返すので、鋳型となる環状 DNA 分子の指数的な増幅が達成される。これは、従来の PCR に変わる新しい DNA 増幅法として注目され、技術の社会実装を進めるに至った。

我々が開発した RCR は細胞宿主を使わないセルフリー（無細胞）での環状 DNA 増幅技術を提供する。細胞を使わないため、製造工程と時間の短縮や、従来クローニングの難しかった DNA 配列も増幅可能などの利点がある。短い DNA 断片同士を繋ぎ合わせて長鎖環状 DNA とする連結反応も開発し、連結と増幅の 2 ステップでデザインされた環状 DNA を合成するセルフリークローニングキットを販売した。セルフリークローニングは創薬の分野において、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療薬製造とともに、コロナ禍で注目されはじめた mRNA ワクチン製造にも需要があった。mRNA 医薬品は鋳型となる DNA が必要であり、従来、大腸菌クローニングによって鋳型環状 DNA が製造されていたからである。本講演では、基礎的な DNA 複製研究をいかに創薬へと展開したかについてお話しさせていただく。

創薬を目指したバイオエンジニアリング

中分子化合物の合成と機能のデザイン

山東 信介

東京大学大学院 工学系研究科 教授

細胞内のタンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interaction: PPI) を標的とする阻害剤として、ペプチド医薬品が注目されている。mRNA Display や Phage Display、さらには Computer Design の進歩により、タンパク質に非常に強く結合するペプチドの取得が可能になっている。しかし、ペプチドは多数のアミド結合を有し、一般的には受動的膜透過に適さない化合物である。よって、受動的膜透過能を持つペプチド医薬品のデザインが大きな研究トピックになっている。

近年、天然に存在する大環状ペプチドである Cyclosporine A の機能研究に注目が集まっている。Cyclosporine A は 11 残基と比較的大きな大環状ペプチドでありながら、受動的膜透過性を示す。この Cyclosporine A の構造を参考に、分子の脂溶性に着目した膜透過ペプチドが開発され、新たなペプチド創薬に対する期待が膨らんでいる。

しかし、これらペプチドの受動的膜透過性メカニズムについては、未だ完全に理解されていない。当研究室では、独自の脂質 2 分子膜透過アッセイシステム Horizon-LBA (horizontal lipid bilayer permeability assay) を構築し^[1]、これらペプチドの受動的膜透過性を定量評価している。特に、Cyclosporine A の主鎖、側鎖の影響について詳細な検討を行い、膜透過メカニズムの理解につなげている。加えて、膜透過能を高めるデブシペプチド法^[2]、高い膜透過能を持つペプチド類縁体^[3,4]の提案に至っている。さらに近年、多数のペプチドの受動的膜透過性を高速アッセイする系を構築し、データ駆動型研究にも取り組んでいる。

本発表では、代表的な中分子であるペプチドにフォーカスをあて、受動的細胞膜透過性の解析とデザインに関する最先端の研究成果について発表する。また時間が許せば、ペプチド体内動態の in vivo 直接計測に向けた研究成果^[5]についても報告したい。

Reference:

[1] *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 345–349. [2] *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 1416. [3] *Chem. Sci.*, **2024**, *15*, 7051–7060. [4] *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202200119. [5] *Sci. Adv.* **2022**, *8*, eabj2667.

第14回都医学研シンポジウム 抄録

編集・発行 公益財団法人 東京都医学総合研究所
事務局 研究推進課 普及広報係
都医学研シンポジウム事務局
〒156-8506
東京都世田谷区上北沢 2-1-6
電話:03-5316-3109
<https://www.igakuken.or.jp>

