

健康長寿を目指した生命工学

日本大学工学部
 生命応用化学科
 春木 満

ロハスにおける健康

ロハス (Lifestyle of Health and Sustainability)

- ・ 持続可能→汚染のない環境・食物→健康的
- ・ 化学肥料, 農薬使用しない→有機栽培作物
- ・ 人工的なものは避け, 自然なもの, 自然の力に任せる

西洋医学の医薬品による治療には否定的

- ・ 単一成分の薬により患部や病気に働きかけ病気を治す
- ・ 人をみないで病気をみる
- ・ 医薬品は副作用を伴うことが多い

漢方薬 天然成分を使用 (種々な成分を含む)

- ・ 体質やそのときの状態によって, その人に合った漢方薬が処方される
- ・ 自然治癒力を高めることが基本的考え方

健康指向食品, 予防医学, 免疫力向上

→なるべく薬に頼らずに自然の治癒力を高める

ロハスと健康長寿

健康寿命を縮める疾患

→癌, アルツハイマー病, 高血圧, 動脈硬化, 糖尿病 etc

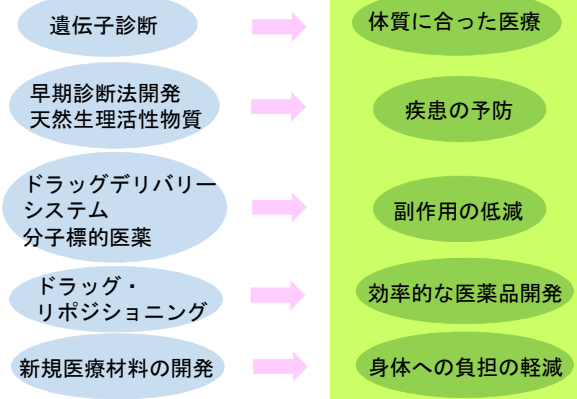
- ・ 特に癌は人口の約半分が罹患し, 影響が大きい
 - 従来の抗癌剤は身体への負担が大きく, 効果が限定的
 - 身体への負担が小さく効果的な治療法が望まれる
 - **身体の防御システムの利用や副作用の低減**

- ・ 健康寿命を伸ばすには発病を未然に防ぐ予防も効果的
 - 特にアルツハイマー病は効果的な治療法がなく予防が重要
 - 癌などについても食品などに含まれる**天然成分により予防**
 - 予防や早期の治療のために**診断も重要**
 - **健康維持により薬に頼らない生活が可能となる**



「ロハス」的

ロハス



診断法の開発

遺伝子診断・疾患診断用新規蛍光プローブの開発

担当: 齋藤義雄

SNPs(スニップス, 1塩基多形)

ALDH2 CAGGCATACACT?AAGTGAAAACCT



- ・ 病気になりやすさ, 薬の効き方, 副作用の強さなども SNPsにより知ることができる
- 個人個人にあった**テーラーメイド医療**に役立てる

- ・ 癌の遺伝子変異の種類によって効果のある抗癌剤を選択
- **プレジジョン医療**

CAGGCATACACT?AGTGAAAACCT
GTCCGTATGTGATTTCACTTTTGA

環境応型蛍光核酸塩基
オリゴDNA鎖に導入

環境応型DNAプローブ

混ぜて紫外線を当てただけ

マツチ・ミスマツチによる極性環境、微細構造の違い
蛍光の色の違いで一塩基識別
DNAの一塩基の違いを認識 (SNPs検出)

環境応型蛍光核酸塩基による標的DNA鎖や一塩基変異 (SNPs) の識別

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 7

平面構造: ICT 蛍光モード
ねじれ構造: LE 蛍光モード

ICT 蛍光

LE 蛍光

極性環境変化を検出

構造変化を検出

ミスマツチ: ねじれ構造 (LE 蛍光)

マツチ: 平面構造 (ICT 蛍光)

DNA中の一塩基の違いによる極性環境・微細構造変化を検出

SNPs検出に応用

2種類の発光モードを示す環境応型蛍光核酸とDNAプローブによる一塩基識別

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 8

マツチ・ミスマツチ構造

一本鎖構造

ターゲットDNAに応じた環境応型蛍光核酸の開発

高感度検出

標的DNA配列に応じた、より高感度、オーダーメイドな遺伝子検出ツールの開発

DNA内の局所構造やマイクロ環境変化を利用した、特定の標的DNAに応じたオーダーメイド検出プローブの開発

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 9

ラマン分光法による疾患関連分子の検出法の開発
田中裕之・沼田靖・小林厚志 (日大工・生命)

Hiroyuki TANAKA, Yasushi NUMATA, Atsushi Kobayashi

目的: 疾病関連物質の定量分析をラマン分光法で行う

アミノ酸、脂質、糖

ラマン分光法を使って定量分析

in vivoで定量分析ができる装置へ

癌などの様々な疾病
→健康時に一定に保たれている血液中のアミノ酸濃度のバランスが変化→アミノ酸インデックスによる診断

copyright © 2017 Nihon University 日本大学

ラマン分光法の特徴

- 振動分光→発色団必要ない。どんな分子でも適応可能
- 分解能よい→多成分系に応用
- 水のピーク小→生体内でもその場(in situ)測定

ラマン散乱がレーザーパワーに依存するため
定量分析には利用されていない

研究1 ラマン分光法による種々の物質の定量

ラマン強度比 = $\frac{\text{試料のラマン強度}}{\text{基準物質のラマン強度}}$ レーザーパワー変化しても一定
濃度に比例

種々のアミノ酸の定量: Analytical Letters, in press

他の脂肪酸、糖についてもうまくいっている

研究2 生体内での定量: イメージング測定へ

copyright © 2017 Nihon University

種々の濃度におけるアラニンのラマンスペクトル

アラニン1410 cm⁻¹の検量線

赤: 水のピークを基準
黒: レーザーパワーを基準

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 12

ラマン分光法による診断法の開発に向けた糖質化学的手法の新展開

担当: 小林厚志

細胞膜
細胞外マトリクス(糖鎖)
糖脂質

老化

細胞外マトリクス・糖脂質の分子的老化
細胞外マトリクス等の構造体の変化

非侵襲的な分光法による検出

モデル分子: 澱粉

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 13

澱粉の構造

澱粉の状態変化に対する添加物の影響

Figure 1 Effects of various sodium salts on the starch gel formation

copyright © 2017 Nihon University

診断: 次世代の診断法の開発

担当: 山岸賢司

⇒ バイオインフォマティクス(情報科学)

RNA-seqを用いた呼吸器疾患診断システムの開発

採 → エクソソーム抽出 → RNA発現量解析 → 診断

健康
患者A
患者B

エクソソーム内のRNAを抽出 → RNAの発現パターンによる診断

エクソソーム中のRNAの発現パターンから、呼吸器疾患を早期に診断できる次世代の診断システムの開発

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 15

予防法の開発

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 16

過活動膀胱の予防法の開発 担当: 山口 脩

最近、水素(H₂)の医療への応用が注目されている

- 水素(H₂)は生体へ影響を及ぼさない不活性ガスとされてきた
- 水素には活性酸素を除去する抗酸化作用があることが2007年に報告 (Nat Med, 2007)
- 実験動物を用いた基礎研究から、酸化ストレスが関与する多くの疾患に対し、水素の予防および治療効果が実証されている

→ 過活動膀胱の予防にも有効?

copyright © 2017 Nihon University

前立腺肥大症の臨床症状

過活動膀胱が最も辛い症状

過活動膀胱: トイレが近い(頻尿)、我慢できない強い尿意

残尿感がある

尿が出にくい

- 前立腺肥大症は中高年男性に多い疾患の一つである
- 過活動膀胱の症状が生活の質(QOL)を著しく損なう

copyright © 2017 Nihon University

前立腺肥大症で過活動膀胱が発生するわけ

—膀胱壁内に蓄積する酸化ストレスが原因—

肥大前立腺による尿道閉塞 → 膀胱血流の減少 → 酸化ストレスの蓄積
 酸化ストレス → 膀胱の知覚神経刺激物質の産生 → 過活動膀胱の発生

水素水を飲むと酸化ストレスが軽減され、過活動膀胱の発生が予防できるかについて、動物実験で検証した

copyright © 2017 Nihon University

水素水の摂取は過活動膀胱の発生を予防した

(排尿を示す)

コントロール Sham

通常の水を摂取したラット BOO + OW

水素水を摂取したラット BOO + HW

排尿回数の増加：過活動膀胱の状態

過活動膀胱の発生は抑えられている

copyright © 2017 Nihon University

翻訳後修飾による細胞機能制御機構の解明

岸 努

例えば……
 スモ1化修飾による活性化・不活性化の制御

酵母Aにスモ1●を付加して活性化

スモ1化修飾 → スモ1化酵素 → スモ1化タンパク質

酵母A 活性化なし → 酵母A 活性化あり

スモ1化：DNA損傷修復を行うタンパク質が多く見られる。しかしスモ1化されるタンパク質は一部しか明らかになっていない。

そこで……
 DNA損傷応答のメカニズム解明のためにスモ1修飾を受けるタンパク質を発見する方法論の構築

Two-hybrid システム
 遺伝子発現の抑制を解除 → LacZ → 青

改良版
 スモ1化を促進する条件下でスクリーニング
 スモ1化を促進するタンパク質のスクリーニング
 スモ1化を抑制するタンパク質のスクリーニング

新しい細胞生物学
 タンパク質の活性化変換
 活性化型タンパク質 → 不活性化型タンパク質

細胞内で合成されたタンパク質必ずしもすぐに活性を持つわけではない。活性化・不活性化の調節機構タンパク質に目印がつけられる(修飾)

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 21

スクリーニングの一例

GenBank: U00900.1 (酵母A)

GenBank: U00900.1 (酵母B)

GenBank: U00900.1 (酵母C)

GenBank: U00900.1 (酵母D)

GenBank: U00900.1 (酵母E)

GenBank: U00900.1 (酵母F)

GenBank: U00900.1 (酵母G)

GenBank: U00900.1 (酵母H)

GenBank: U00900.1 (酵母I)

GenBank: U00900.1 (酵母J)

GenBank: U00900.1 (酵母K)

GenBank: U00900.1 (酵母L)

GenBank: U00900.1 (酵母M)

GenBank: U00900.1 (酵母N)

GenBank: U00900.1 (酵母O)

GenBank: U00900.1 (酵母P)

GenBank: U00900.1 (酵母Q)

GenBank: U00900.1 (酵母R)

GenBank: U00900.1 (酵母S)

GenBank: U00900.1 (酵母T)

GenBank: U00900.1 (酵母U)

GenBank: U00900.1 (酵母V)

GenBank: U00900.1 (酵母W)

GenBank: U00900.1 (酵母X)

GenBank: U00900.1 (酵母Y)

GenBank: U00900.1 (酵母Z)

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 22

治療法の開発

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 23

抗がん剤

一般的な抗がん剤 → 盛んに分裂する細胞を選択的に殺傷する「細胞障害性抗がん剤」

→ 分裂速度の速い通常の細胞も影響を受ける

→ 副作用
 白血球減少 → 抵抗力低下 血小板減少 → 出血傾向
 毛根細胞 → 脱毛 消化管粘膜上皮細胞 → 吐き気、食欲不振

一般的な抗がん剤の例

パクリタキセル (タキソール)

シスプラチン

マイトマイシンC

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 24

副作用の低減

癌細胞を標的として抗癌剤を送達する
→ **ドラッグデリバリーシステム**

癌細胞でのみ活動している分子を阻害する化合物
→ **分子標的医薬**

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 25

ナノ粒子型医療デバイスの開発 担当:石原 務

DDS (ドラッグデリバリーシステム)
薬物治療効果をあげるために、既存の薬物に工夫(加工や修飾)を施した薬物投与形態

つまり、**新規医薬**ではなく、**付加価値を持つ新薬**医薬

- ・低リスク/低コスト/短期間で創生可能
- ・世界市場1兆2千億円(2011年)
- ・医薬品市場の16%程度

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 26

薬を疾患部位のみに運搬する

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 27

肝臓特異的に薬を運搬する

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 28

細胞内移行性バイオ医薬の開発

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 29

癌、高血圧等に対する治療薬の開発 担当:春木 満

癌の分子標的医薬のターゲット: DNA損傷修復酵素MTH1

細胞は生存維持

DNAIに変異が蓄積して細胞死

癌細胞では、酸化ストレスを受けるため酸化ヌクレオチドが増加し、それを除去するためにMTH1が増加

MTH1に結合し、その活性を阻害する分子 → 酸化ヌクレオチドを除去できずに癌細胞が死滅

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 30

既承認薬ライブラリーを用いた医薬品開発

新規化合物→動物実験での効果がヒトで示されない場合も多い
臨床試験での安全性確認に多大な時間・コストがかかる

↓

開発に成功する新薬は年々減少

↕

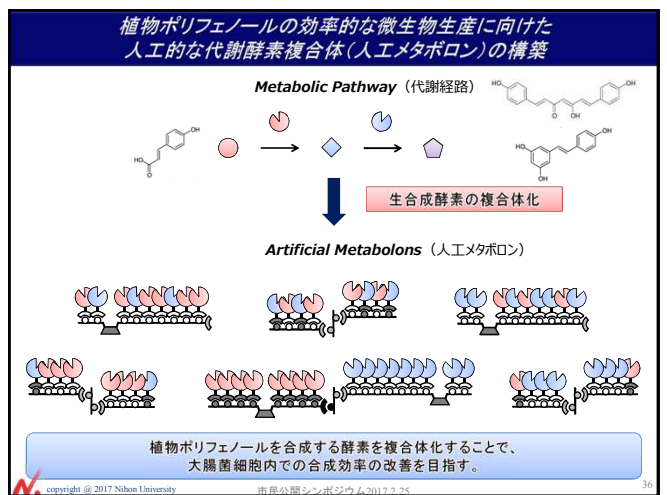
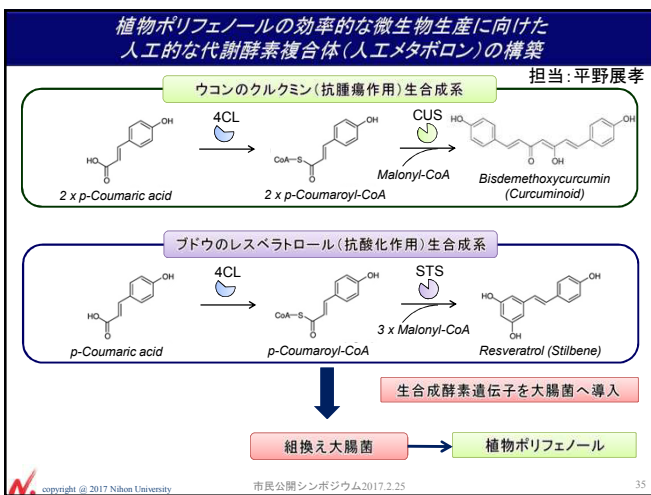
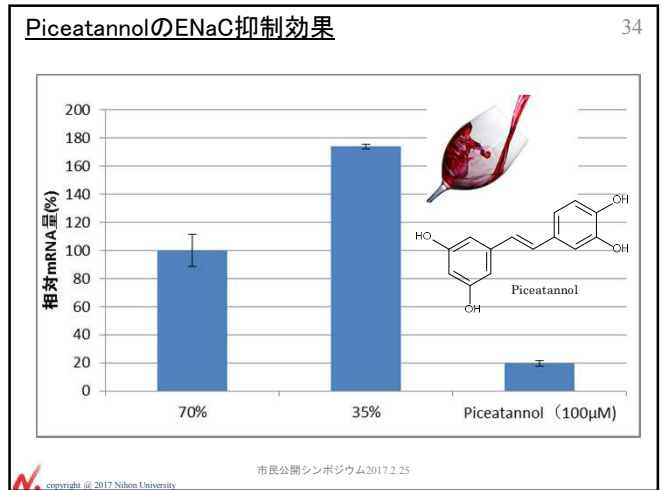
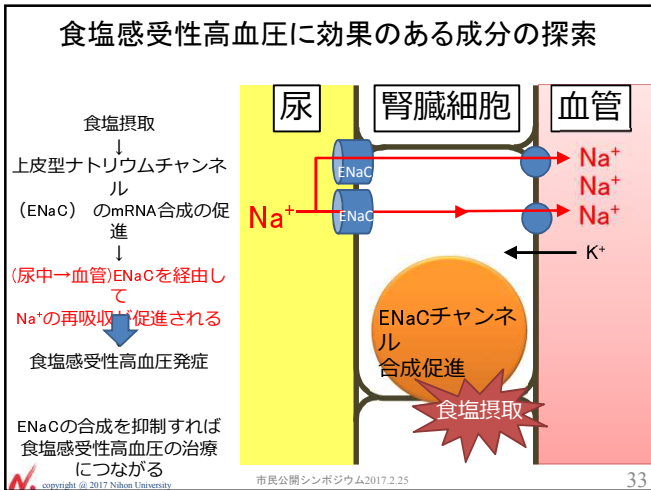
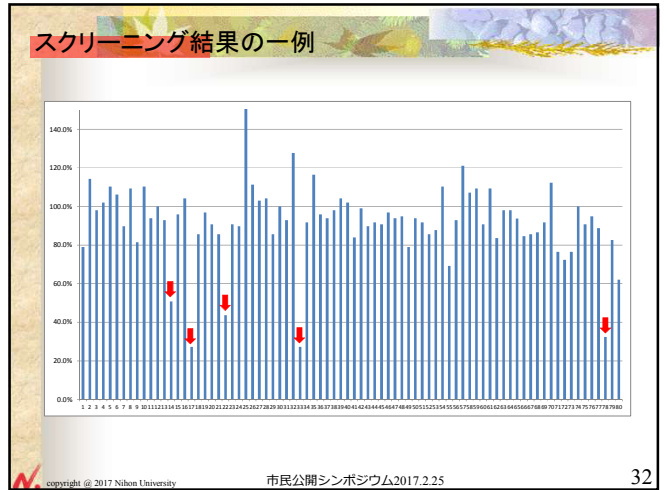
既承認薬→安全性確認済み、製造法確立済み、
各種試験省略可能、臨床データが利用できる、
開発失敗品を再利用できる

↓

開発に成功する確率高い、低コストで開発可能

一つの化合物が複数のターゲットに結合→複数種類の薬効
他の薬効を発見→**ドラッグ・リポジショニング**

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 31



植物ポリフェノールの効率的な微生物生産に向けた人工的な代謝酵素複合体(人工メタボロン)の構築

Malonyl-CoA $\xrightarrow{\text{RppA}}$ 1,3,6,8-Tetrahydroxynaphthalene (THN) $\xrightarrow{\text{MomA}}$ Flaviolin

生成酵素遺伝子を大腸菌へ導入
組換え大腸菌
+0.1 mM IPTG
+6 μg/ml Cerulenin

生成酵素の複合体化
A₆₆₀ (%)
x ~2 fold

赤色色素化合物 Flaviolin
酵素複合体

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 37

創薬:コンピュータによるドラッグデザイン 担当:山岸賢司

⇒分子シミュレーション(計算化学)

■RNAを用いた次世代の分子標的医薬の開発
■骨粗鬆症治療薬の設計

RNA アプタマー タンパク質

RNAとタンパク質との結合メカニズムの解析
ビタミンD受容体に対するドッキング構造解析

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 38

新規シリコン製カテーテル材料の開発 担当:根本修克

日本人の主な死因と治療法

死因の割合

心 (心筋梗塞など) 脳血管疾患 (脳梗塞など)

治療法

軽度の場合
・薬物治療
重度の場合
・カテーテル治療
・外科的治療

カテーテル治療は患者の負担を軽減し、患者の早期社会復帰が可能

出典:厚生労働省 平成27年人口動態統計月報年計(概数)の概況

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 39

カテーテル素材の特性

	シリコン	ポリウレタン	ポリエチレン	テフロン
生体適合性	◎	◎	○	○
非反応性	◎	◎	◎	◎
柔軟性	◎	○	×	×
ハンドリング	×	○	◎	◎
摩擦係数	○	×	○	×
抗張力	○	◎	◎	◎
コーティング	×	△	(N/A)	(N/A)

脳血管用カテーテル
→バルーンの膨張・収縮時に穿孔が生じたり、潤滑性コーティングが剥離

『適度な硬さ(耐穿刺性)』と『他材料との強い相互作用』が必要

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 40

新規シリコン製カテーテル材料の開発

特徴

- ✓ 優れた生体適合性
生体適合性が優れていることにより、アレルギー反応が減少
- ✓ 優れた柔軟性
高い柔軟性により、挿入等の操作が容易
- ✓ 優れた撥水性
撥水性が高いことから、異物の付着を抑制

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 41

平成26年度文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
「Active agingを支援するバイオメディカル工学の研究拠点 - 福島県の震災復興に貢献する医工連携研究 -」

課題3 Active agingを支援する診断治療のための新規機能分子・測定法の開発

(研究企画・総括) 春木 満
(研究分担者) 田中裕之、根本修克、沼田 靖、石原 務、岸 努、小林厚志、齋藤義雄、平野展孝、山岸賢司、山口 脩
(PD) 市川 司、花村仁嗣、木原慶彦
大学院生、学部学生

ご清聴ありがとうございました

copyright © 2017 Nihon University 市民公開シンポジウム2017.2.25 42