

第25回「バイオ技術シーズ公開会」

創薬、高分子材料、バイオマス、医療機器、ライフサイエンス技術

公開バイオ技術シーズ（順不同） -

1. 「リポカリン蛋白質を用いた難水溶性薬剤に対する新規DDS」

大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 准教授 乾 隆

【発表内容の概要】

生体内の疎水性低分子運搬タンパク質であるリポカリンを用い、難水溶性薬剤をリポカリンタンパク質で包み込んで可溶化し、疾患部位に運搬するという新規DDSを開発した。これにより難水溶性化合物の開発が可能になる。

【従来技術との比較】

生体内キャリア・タンパク質を利用するので低抗原性であり、薬剤複合体のサイズが非常に小さく血管壁通過による深部への到達が期待できる。また、タンパク質工学により運搬する薬剤に応じたリポカリンの設計が可能。

【本技術の特徴】

リポカリン型プロスタグランジンD合成酵素の運搬タンパク質としての機能に着目し、難水溶性薬剤に対するDDSへの応用を目指した。リポソーム製剤やエマルジョン製剤等、これまでの薬物運搬体にはない優れた特性を有する

【想定される用途】

薬剤開発期間の短縮をはじめ、難水溶性のため製薬企業で開発中止になった多くの難水溶性薬剤を復活させることができる。このリポカリンタンパク質に適切なプローブを付ければ細胞や組織へのターゲティングも可能。

2. 「植物油中の有害脂肪成分を効率的に除去できる吸着剤の開発」

大阪大学大学院 工学研究科 准教授 木田 敏之

【発表内容の概要】

植物油を加工・精製・調理する際に生成するトランス型の不飽和脂肪酸（トランス脂肪酸）が人の健康に深刻な影響を及ぼすことが世界規模で問題になっている。本発表では、環状オリゴ糖「シクロデキストリン（CD）」を吸着剤として利用し、有機溶媒や植物油中のトランス脂肪酸を選択的に吸着除去する方法について紹介する。

【従来技術または競合技術との比較】

活性炭やゼオライト等の従来の吸着剤と比較して、選択性が高く、吸着剤の再利用が可能である（有機溶媒による洗浄操作だけで、吸着されたトランス脂肪酸を簡便にかつ効率良く回収できる）。

【本技術の特徴】

CD の空洞内にトランス脂肪酸あるいはその誘導体を選択的に取り込む(シス型とトランス型の構造的な違いからシクロデキストリンへの吸着が異なる) ことにより、有害なトランス脂肪酸を植物油中から除去できる。

【想定される用途】

食用油からのトランス脂肪酸の除去、使用済み調理油の精製と再利用。トランス脂肪酸の他、調理中に発生したグリシドール誘導体、過酸化物質などの有害脂肪酸の除去にも適用可能である。植物油を利用する食品関連企業等と、共同研究開発を通じて実用化することを希望。

3 . 「機能性ペプチドの分画法・装置」

京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 教授 佐藤 健司

【発表内容の概要】

水槽をアガロース膜で12のコンパートメントに仕切る。

両端にリン酸およびNaOHを加え電極液とする。他にはペプチド水溶液を加え、通電するとサンプル中のペプチドが等電点に移動しペプチドの分画が生じる。

【従来技術又は競合技術との比較】

従来のクロマトグラフィーに比べ容易にスケールアップができ、極めて安価、かつ、有害な試薬を用いることなくペプチドの分画が可能である。

【本技術の特徴】

従来の分離技術はペプチドの構造解析のための精製には適するが、大量分画には向かない。本シーズは、実際に経口摂取で効果を確認するための動物実験・ヒト試験のための分画を可能とするものである。

【想定される用途】

動物実験によるペプチドの機能の評価のための分画法、液体食品の官能検査のための分画法、機能性食品素材の製造のための分画法に利用可能である。

4 . 「免疫細胞のムチン結合分子を背景とする免疫制御剤の開発」

京都産業大学 総合生命科学部 教授 中田 博

【発表内容の概要】

上皮性癌細胞の産生するムチンが免疫細胞上の受容体(レクチンなど)と結合し、免疫抑制作用をもたらすことを明らかにしてきた。また、癌を炎症性疾患の一つとしてとらえ、関節炎リュウマチにも応用可能であることを示した。

【従来技術または競合技術との比較】

免疫作用のコントロールを視点にした研究にムチンを対象としたものはない。

【本技術の特徴】

従来、腫瘍マ-カ-として研究されてきたムチンが機能分子として作用することを基盤とした技術開発であり新規性に富む。

【想定される用途】

免疫作用の制御は、免疫力の低下および亢進のいずれにも応用できる可能性をもつ。すなわち、従来の腫瘍免疫療法や化学療法の補強や免疫亢進の制御に繋がることが期待される。

5. 「リポソーム製剤の製造法」

神戸大学大学院 工学研究科 教授 鈴木 洋

【発表内容の概略】

本研究では大きな流体力を乱れなしに与えることが可能なマイクロ流路を用いることによってリン脂質膜に与えられる流体力は一様となり、均一なサイズをもつリポソームの生成に成功した。

【従来技術または競合技術との比較】

従来法では要求されたサイズのリポソームを得るために、選別・調整工程が必要だが、本手法では必要でない。よって、省プロセスかつ省エネルギー化が実現可能である。

【本技術の特徴】

この方法は容易にスケールアップができ、大量に均一なりポソームの生成が可能である。また選別等の工程が不要であることと、装置が簡便であり安価であることから、大幅なコスト削減が期待される。

【想定される用途】

ドラッグデリバリーシステム、生体に関わる様々な製品（化粧品等）への応用が期待される。

6. 「再生医療研究に有用な TRECK-Tg マウス」

奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 教授 河野 憲二

【発表内容の概略】

TRECK-Tg マウスは、毒素を投与することで標的細胞のみを任意の時期に簡便に除去することができるマウスで、様々なヒト疾患モデルマウスが作製されているだけでなく、幹細胞移植再生研究の良いツールとなる。

【従来技術または競合技術との比較】

新しい方法であり従来法の欠点をほぼすべてにわたり克服している。脳の神経細胞にも応用可能。

【本技術の特徴】

疾患モデルマウスでは毒素投与により一斉に疾患症状を作り出せる。また移植したドナー細胞とレシピエント由来細胞とを毒素感受性の差異により in vivo でも簡便に区別できる。

【想定される用途】

各種疾患モデルマウス（糖尿病、アトピー性皮膚炎、劇症肝炎など）、種々の体性幹細胞の探索、脊髄損傷による神経幹細胞移植研究やその移植再生促進薬の探索、膵細胞や肝細胞の再生研究など。

7. 「新たな癌マーカーと次世代蛍光センサーによる自動癌診断装置の開発」

奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 教授 塩坂 貞夫

【発表内容の概略】

この装置は新規の細胞活動および癌マーカーとしての Kallikrein-related peptidase (KLK) 活性蛍光測定法と次世代センサー素子の開発が融合され可能となるものである。前者によって各種の癌が含有および分泌する活性 KLK のパターンを測定することによって簡便に卵巣癌、子宮頸癌をはじめとする癌のタイプを特定することができ、後者の方法によってこれまでの方法では達成されなかったリアルタイム測定が可能となる。したがって、この装置の開発目標は簡易型のリアルタイム診断装置および内視鏡等に装着した形態での体内リアルタイム診断装置である。

【従来技術または競合技術との比較】

これまでの診断法ではすべて遺伝子発現および組織液のElisa法による測定によるものであり、リアル

タイム測定を目指したものは存在しない。そのため診断結果は数時間から数日後でないとは明らかとはならなかった。リアルタイム測定が可能となれば、単に組織液を取り出して定量するということにとどまらず、内視鏡検査時のリアルタイム診断に応用できる。

【本技術の特徴】

この装置の開発目標は簡易型のリアルタイム診断装置および内視鏡等に装着した形態での体内リアルタイム診断装置である。

【想定される用途】

本研究で開発した装置は特に子宮頸癌・卵巣癌などの初期診断装置として有効と考えられ、その他、各種皮膚癌、皮膚疾患、日焼けや皮膚の健康状態の検査など、様々な用途への応用が期待される。

8 .「次世代抗体医薬：立体構造規制ペプチド・ライブラリーによる

分子標的ペプチド（マイクロ抗体）の開発」

大阪府立大学大学院 理学系研究科 教授 藤井 郁雄

【発表内容の概要】

従来の抗体医薬の問題点を解決するために、低分子性の抗体様ペプチド（マイクロ抗体）を開発した。独自の細胞表面提示ペプチド・ライブラリーを作製し、疾患関連タンパク質に対して「マイクロ抗体」をスクリーニングする。

【従来技術または競合技術との比較】

抗体医薬が注目されているが、その一方で多くの問題点（抗原性、生産コスト、細胞膜透過性がない）が指摘されている。本技術では、抗体の機能を小さなペプチドで再現する。小さな分子にすることで従来の抗体医薬の問題点を解決する。

【本技術の特徴】

本シーズのペプチド・ライブラリーのペプチドは、タンパク質のような強固な立体構造を持っているため、血中プロテアーゼに対しても安定であり、高い結合活性と特異性をもち、さらに細胞膜透過性をもつ。

【想定される用途】

- 1) 次世代抗体医薬
- 2) 診断薬
- 3) タンパク質精製アフィニティー担体

9 .「ヘルペスウイルス治療薬の新たな標的分子」

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 微生物病研究所 教授 荒瀬 尚

【発表内容の概略】

単純ヘルペスウイルス(HSV)は口唇ヘルペスや性器ヘルペス等の感染症を引き起こす。我々はウイルスエンベロープ分子 gB と PILR との相互作用を阻害する新たな HSV の感染阻害法を発見した。

【従来技術または競合技術との比較】

HSV の治療にはアシクロビルが用いられるが、アシクロビルは感染細胞に殺傷的に働く。一方、本感染阻害法は、HSV の感染を阻害するため、アシクロビルとは異なる作用機序を持つ抗ウイルス剤として有用である。

【本技術の特徴】

アシクロビルは感染細胞に殺傷的に働くため、感染そのものを阻害することはできない。従って、脳など再性能が無い細胞での感染では、感染の広がりを迅速に阻害する本法が予後を良くする上で有用である。

【想定される用途】

抗 PILR 抗体および可溶性 PILR、さらに、新たに PILR 阻害分子を開発し、それらの分子を感染局所に投与、または全身投与することにより単純ヘルペスウイルス感染症の治療・予防が可能になると考えられる。

10. 「microRNA を用いた血管新生のあたらしい制御法」

大阪大学 微生物病研究所 教授 高倉 伸幸

【発表内容の概要】

現在、血管新生を抑制する治療法の開発が、がん治療の一つとして進められている。今回、血管内皮細胞の管腔形成や維持に必須な VE-cadherin の発現を抑制する microRNA を探索し、miR125b がその活性を有することを見いだした。

【従来技術または競合技術との比較】

がんの血管新生を阻害する従来治療法の一つに、VEGF 受容体経路のシグナルの抑制方法があるが、本治療法では、がん幹細胞の生態学的適所となっている成熟血管まで破綻させることは困難である。miR125b はそれを克服する新規治療法を提供する。

【本技術の特徴】

VE-cadherin の発現を抑制する microRNA については知られていない。miR125b は腫瘍血管のみならず、現在増加傾向にある、加齢黄斑変成症の網膜異常血管形成を抑制する効果もあり、miR125b は血管新生を抑制する新規の核酸医薬として十分に期待できる。

【想定される用途】

製薬企業等。腫瘍の増殖のみならず、糖尿病性網膜症、動脈硬化症、関節リウマチ等の血管新生が原因となる疾患に対する治療薬。

11. 「がん幹細胞の局在様式の解明とその制御」

大阪大学 微生物病研究所 教授 高倉 伸幸

【発表内容の概要】

ほぼ全てのがん細胞株に発現している SLD5 の遺伝子座に LacZ を挿入した ES 細胞をマウスに移植して得られる奇形腫において、SLD5 の発現により、奇形腫幹細胞を単離する方法を開発した。

【従来技術又は競合技術との比較】

がん細胞からの単離はサンプルの細胞数等の問題より非常に困難であり、単離した細胞が本当にがん幹細胞かを調べる解析法すら確立はされていないのが現状である。今回、「正常」な細胞からのがん幹細胞の作成が可能となり、さらに単離方法も確立できたことから、従来技術による治療薬の開発と比較して格段に効率的に進められることが期待できる。

【本技術の特徴】

本技術により、スクリーニング等に対応できる十分量のがん幹細胞を得ることができる。さらに、ES 細胞より作成されたモデル動物を用いることにより、*in vivo* でのがん幹細胞治療法の開発が可能となる。

【想定される用途】

製薬企業等。細胞およびモデル動物を用いることによる、がん幹細胞をターゲットとした医薬品の開発。