

## 1. 機能性核酸分子(アプタマー)の新規探索方法の提案

神戸大学 工学研究科 准教授 荻野千秋

### 【発表内容の概要】

機能性核酸分子は抗体に変わる分子として着目されており、創薬に向けた新しいアプローチとして注目を集めている。我々は原子間力顕微鏡に着目し、機能性核酸分子とターゲットタンパク質の相互作用を解析する事で、新しいDNA アプタマーの探索を提案する。

### 【従来技術との比較及び特徴】

これまでの選抜法では、競合溶出などによって選抜する方法が一般的であり、結果的に選抜されたDNA アプタマーの解離定数は抗体と比べると性能が低い結果であった。原子間力顕微鏡では、直接の解離を見ているので、強い結合を有する候補を比較的安易に探索できる利点がある。

### 【想定される用途】

機能性核酸分子は、次世代の創薬候補として期待されており、医薬分野への展開は可能である。特に、細胞表面のオーファン受容体に対する評価を積極的に行う予定である。また、AFM を用いた簡易センサー開発などの、分析機器としての発展も想定している。

## 2. 発現差のある遺伝子上流の表示法 (5'RDD)

京都産業大学 理学部物理学科 教授 別所親房

### 【発表内容の概要】

遺伝子発現(転写) ディファレンシャルディスプレイ(DD)法の概要、従来法の問題点と改良、5'RDD の発明と概様、ACP DEG 法、痙攣剤投与マウスの海馬での遺伝子発現の両法の比較検討、5'RDD 法の可能性と改良

### 【従来技術との比較及び特徴】

従来の手法は、mRNA の3'領域側を増幅するため翻訳領域の遺伝子を特定しにくく、また擬陽性も多い手法でした。5'RDD 法は、mRNA の翻訳領域(5'領域)側の遺伝子を簡便に検出することが可能です。

### 【想定される用途】

試薬や医薬分野、様々な要因(老化、記憶障害など)の原因となる遺伝子のスクリーニング法などに応用できます。試薬メーカーや製薬会社との共同研究を望んでいます。

## 3. 新形質米(アミロモチ)を用いた生活習慣病予防食品の研究開発

大阪府立大学 生命環境科学研究所 北村進一

### 【発表内容の概要】

新形質米であるアミロモチはデンプンの生合成にかかわる二つの酵素であるGBSSIとBE11bの活性がなく難消化性デンプンを胚乳に蓄積する。また、機能性成分(ビタミンEやオリザノール)を通常米に比較して多量に含む。動物実験の結果、この米の摂取により、血糖値や血中の中性脂肪の上昇抑制、さらに内臓脂肪の蓄積抑制効果が認められた。ヒト介入試験で得られた予備的結果についても紹介する。

### 【従来技術との比較及び特徴】

難消化性デンプンを含み、機能性成分(ビタミンEやオリザノール)を通常米に比較して多量に含む。加熱加工することにより独特のよい香り(きなこ臭)が得られる。

### 【想定される用途】

炊飯米に一定量加える、米粉(パン、パスタ、うどんの原材料) 機能性食品(シリアル、パフ、シリアルバー、きな粉・小麦粉・そば粉にアレルギーのあるヒトへの代替品) 米発酵食品原料など食品分野への広い用途が期

待される。

#### 4．チロシンキナーゼ阻害活性を有する環状ペプチドの開発

神戸学院大学 薬学部 教授 赤穂榮一

##### 【発表内容の概要】

たんぱく質チロシンキナーゼは、チロシン残基を特異的にリン酸化するもので、細胞増殖・分化、癌化等のシグナル伝達経路において重要な役割を果たしている。我々は、独自の理論に基づいて、環状ペプチドを合成したところ、たんぱく質チロシンキナーゼ阻害活性が、nM から  $\mu$ M オーダーのもの 23 種類を得た。

##### 【従来技術との比較及び特徴】

環状ペプチドに制癌作用があるという論文は相当数存在する。しかしながら、その阻害活性が nM レベルのものは少ない。また、特許に関しては、血管新生阻害剤との併用に関するものはあるが、単独療法に関するものはなくその点において我々の技術は優れている。

##### 【想定される用途】

制癌剤、その他チロシンキナーゼを阻害することによって、疾病の治療に繋がる領域が利用分野である。事業化の可能性としては、速やかにこれら環状ペプチドの in vivo 有効性、安全性を検証し、臨床試験に持ち込み、制癌剤等の医薬品として開発することである。

#### 5．RNAi による新規治療法及び治療剤

大阪市立大学大学院 医学研究科 教授 森田隆

##### 【発表内容の概要】

がん細胞の放射線や抗がん剤に対する感受性に関与する相同組換え遺伝子 Rad51 の機能を RNAi 法で抑制し、放射線や抗がん剤に対する感受性を増すことにより治療効果の改善を行う。

##### 【従来技術との比較および特徴】

DNA 修復遺伝子 Rad51 遺伝子の作用を抑制する方法には、抗体やアンチセンス DNA などがあるが、RNAi 法は効果的であることが明らかになった。

##### 【想定される用途】

RNAi 法で DNA 修復遺伝子を抑制することにより、低線量、低濃度での放射線治療や抗がん剤治療が可能になると考えられる。

#### 6．菌の鋳型を有するポリマー膜および金ナノ粒子被覆磁性樹脂ビーズの開発

大阪府立大学 工学研究科 教授 長岡勉

##### 【発表内容の概要】

1．細菌を担持したポリマー膜の合成に成功した。この膜を酸化処理することにより菌体の鋳型を作製することが可能となった。

2．磁性樹脂マイクロビーズ表面を金ナノ粒子により被覆した。この金表面に自己組織化反応を用いて抗体などのリガンド修飾を可能とした。

##### 【従来技術との比較及び特徴】

1．導電性ポリマーと菌体を混合し電解酸化するだけで、菌担持膜が簡単に得られる。この膜をさらに酸化すると菌が脱離し、細菌 k の鋳型孔が得られる新技術。

2. 従来の無電解金メッキでは樹脂表面をまずニッケルなどでメッキすることが必要である。本手法では金のメッキ層を樹脂上に直接形成することが可能であり、遠心分離などのストレスに強い。

【想定される用途】

1. 菌体の保持材料、フィルター類、菌体センサーなど。
2. 磁性を利用する分離・濃縮材料（医療分析、バイオ分析など）

7. インターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) を制御する分子医薬の開発

立命館大学 総合理工学院 薬学部薬学科 教授 木村 富紀

【発表内容の概要】

IFN- $\gamma$  mRNA を安定化するアンチセンス転写産物 (IFN- $\gamma$  AS) を発見した。この AS 及び IFN- $\gamma$  mRNA に由来するリボオリゴ/オリゴヌクレオチドは、AS を介して mRNA 発現量を調節する。

【従来法との比較及び特徴】

RNA 干渉法等、核酸を用いた従来の遺伝子発現制御方法はその発現抑制を可能にしたが、内在性のアンチセンス転写産物を利用する我々の方法は、IFN- $\gamma$  遺伝子の発現抑制のみならず、増強をも可能にする。

【想定される用途】

ウイルス感染症、例えばインフルエンザに対し、有効で持続的な IFN- $\gamma$  応答を誘導する予防と治療手段や、IFN- $\gamma$  の産生異常が原因の自己免疫疾患、例えば SLE や皮膚筋炎に対する治療手段の提供が考えられる。

8. 体細胞核初期化因子

近畿大学 農学部バイオサイエンス学科 教授 角田幸雄

【研究内容の概要】

プロテオーム解析の結果、M期牛卵細胞質中に消長が体細胞核の初期化誘導能の有無と一致する蛋白 pTCTP が存在することが判明した。ペプチド導入体細胞を用いた核移植で、正常な子牛作出率が上昇した。

【従来技術との比較及び特徴】

牛体細胞核移植卵移植後の受胎率、流産率、3ヶ月以内の子牛死亡率は、従来法で31%、50%、50%、新技術で47%、13%、14%であり、流産率ならびに子牛の死亡率が低下した。

【想定される用途】

本体細胞初期化因子を用いると核の初期化調整が可能となり、正常な体細胞クローン個体の作成効率が向上する。

9. ライブセルイメージングを用いた新たな小核試験法の開発

大阪府立大学 生命科学研究科 教授 杉本憲治

【発表内容の概要】

変異原性試験の一つとして小核試験が用いられている。核型の安定したマウスとヒト由来の細胞株を可視化し、ライブセルイメージング技術を用いた小核試験を試みた。長時間観察を行う事で小核のできる過程を追った。

【従来技術との比較及び特徴】

可視化細胞を用いるため、細胞を固定、染色する必要がなく簡便である。ライブセルイメージングにより小核のできる過程を把握する事ができる。動原体をも可視化することで、小核中に動原体が存在するかも瞬時にわかる。

【想定される用途】

可視化細胞を用いた薬の評価、細胞毒性試験、変異原性の試験、小核試験。

## 10．不活化ウイルス粒子を基にした新規癌治療薬の開発

大阪大学大学院 医学系研究科 遺伝子治療学 教授 金田安史

### 【発表内容の概要】

不活性化した Sendai virus 粒子が多彩な腫瘍免疫の活性化能（キラーT細胞の活性化と制御性T細胞抑制能）を有し、また腫瘍特異的な細胞死誘導を起こすことができる。臨床用製剤も開発され、臨床応用に入っている。

### 【従来技術との比較及び特徴】

キラーT細胞の活性化と制御性T細胞抑制能を有する免疫治療剤であること、不活化ウイルス粒子自体が癌細胞選択的な細胞死誘導が可能なこと。治療分子の封入によるベクターとして活用でき治療効果増強が可能なこと。

### 【想定される用途】

前立腺癌、乳癌、皮膚癌、脳腫瘍、悪性中皮腫など、難治性癌に対する治療薬（局所および全身投与型）、結核などの感染症に対する予防及び治療薬。点鼻や吸入によるアトピー治療薬。ワクチンのためのアジュバント。

## 11．きのこの発酵能による機能性食品の開発

武庫川女子大学 生活環境学部 食物栄養学科 教授 松井徳光

### 【発表内容の概要】

きのこの発酵能を利用したアルコール飲料や発酵大豆、発酵豆乳、発酵梅の製造法を確立した。得られた発酵食品には血栓症予防に効果を示す抗酸化活性などの生理活性が新たに付加されるばかりでなく、独特な風味を呈する。

### 【従来技術との比較及び特徴】

きのこの発酵能を用いた製造で、従来のアルコール飲料とは風味のみならず、機能性においても十分に差別化できる。他の発酵食品も独特の風味を呈し、新たな機能性を持つことから、従来技術とは全く異なる利点がある。

### 【想定される用途】

新規な機能性食品、新規な機能性を有するサプリメントや薬品、新素材などの化学製品、農業廃棄物からの有用物質の製造（農業廃棄物等に新たな付加価値をつけ、社会のニーズに適した商品への応用）などである。

## 12．ゲル中へのタンパク質固定化技術の開発と固定化酵素への応用

大阪大学大学院 工学研究科 教授 宇山浩

### 【発表内容の概要】

酵素触媒によるフェノール基間の酸化カップリングを利用してゲル中にタンパク質を固定化した。この技術を用いた固定化酵素は繰り返し使用における酵素活性の低下が抑制され、高温での安定性が向上した。

### 【従来技術との比較及び特徴】

包括法などの既存技術にはゲル中への固定時におけるタンパク質の遺漏、化学結合を介する固定化時にはタンパク質の変性といった欠点があるが、本技術ではこのような問題は見られず、幅広いタンパク質に適用できる。

### 【想定される用途】

固定化酵素（医薬中間体の製造、バイオマスの変換など）、バイオセンサー（環境モニター、医療検査など）、ドラッグデリバリー。