希少疾患が標的 患者救う成果期待

東海大学総合医学研究所（総医研、神奈川県伊勢原市）は1980年に設立された同大学の付置研究所で、これまでゲノム、再生医療、創薬の三本柱で最先端の研究開発を進めてきた。今回の座談会では、安藤潔所長を中心に「大学発の創薬」に焦点を当てた。創薬となると、大手製薬会社を中心に、生活習慣病やがんといった大きな医療領域での創薬が当然注目されることになる。ただ一方で、希少疾患と言われる1万人に数人というような発生頻度の低い難病に対する薬の開発も切望されている。最近では、ヒトゲノムプロジェクトを利用した創薬が生まれ、また最先端の科学技術であるゲノム編集などにより、大学でも希少疾患をターゲットにした創薬が期待されるようになってきた。東海大学でも臨床試験にまで結びつくような創薬が出始めている。今回は、大きな研究成果を生み出している、あるいは今後成果が期待されている領域の先生方に結集してもらい、最近注目の話題について議論していただいた。それに加え、山田清志学長の総医研に対する期待を掲載。総医研の5つの研究部門で実践している14氏の研究も併せて紹介する。

東海大学総合医学研究所

平山令明氏

安藤潔氏

出　席　者

安藤潔教授（総合医学研究所所長）
平山令明客員教授
稲垣豊教授（先端医療科学）
幸谷愛教授（先端医療科学）
酒井大輔准教授（整形外科学）

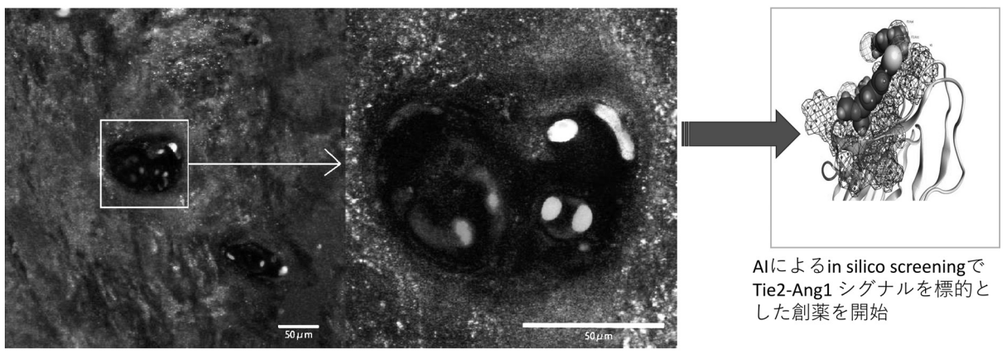
椎間板再生 Tie2分子の効果検証

安藤（司会）　総合医学研究所は1980年に設立されて以降、最近20年は、「ゲノム」、「創薬」、「再生医療」の三本柱を方針として研究を進めてきました。今回は「創薬」に焦点を当てた座談会です。なぜ創薬なのか。大手の製薬メーカーは生活習慣病やがんといった市場の大きな領域の創薬を目指すことになりますが、一方で、希少疾患というような頻度の低い病気に対しても薬が望まれています。ここ20年ぐらいでしょうか、大学で創薬ができるようになってきました。そこには2000年のヒトゲノムプロジェクトの完了があり、ゲノムと創薬の融合により研究が進められてきたことが大きいと思います。

そこで、今後の大学発の創薬としてどんな課題があるのかを探る意味で、最初に整形外科の酒井先生、よろしくお願いします。

酒井　現在、腰痛の主因である椎間板を再生するプロジェクトを進めております。椎間板が変性していく過程のメカニズムを解明する中で、椎間板の中に幹細胞、前駆細胞があり、これらが発現する表面マーカーをもとに前駆細胞の状態や環境の状況を判断し、再生する治療法の開発を行ってきました。その表面マーカーの一つがTie2（血管にあるタンパク受容体）分子です。この分子を発現した髄核細胞の減衰が椎間板変性進行のプロセスに相関していることがわかりました。Tie2陽性細胞をいかに生き長らえさせるか、発現を維持させるかを治療の標的とし、その際、Tie2陽性細胞を外から補充する方法を再生医療では検討してきました。同時に、内在性の細胞にいかに発現を維持させられるか、その分子的制御ができるか、あるいは外から入れる細胞にTie2を人為的に発現させられるか、幹細胞やiPS細胞技術を用いて研究を行ってきました。

その中で、Tie2とレセプター・リガンド関係にあるタンパク質Angiopoietin-1（Ang-1）を添加するとTie2陽性細胞が維持され、アポトーシスなどのプログラム細胞死が抑制されることがin vitroのデータで明らかとなりました。そこでTie2のリガンドであるAng-1による創薬が成り立つのではないかと、先進生命科学研究所の平山先生に相談し、Ang-1のアゴニスト（作用薬）の開発を探索する共同研究につながりました。平山先生には、既存のライブラリーの中からいくつかの候補をin silicoで計算して順位づけをしていただき、ピックアップした化合物の有効性を評価してきました。現在は、椎間板のみならず、Tie2-Ang-1系の働きが重要な要素を含むモデル、皮膚の創傷治癒といったところでも使えないかという検証を進めています。



Sakai D et al. Nat Comm. 2012より改変転載

安藤　現在まで腰痛の薬は湿布剤を含めた鎮痛剤が主流で、整形外科の先生が処方されるのも痛み止めだと思います。根治療法としての椎間板の再生を目指しているだけに、うまくいけばブロックバスターの夢につながりますね。

平山　アゴニストをつくるのがやはり難しかった。今はまだ活性が弱いので、さらに高くなるようにしていくことが必要です。何といってもシーズが見つかったという意味ではすばらしい。

安藤　アゴニストというと、やはりサイトカインですよね。TPOという血小板を増やすサイトカインのアゴニストは実際にもう市場でもよく使われています。in silicoで薬剤分子をモデリングされるときに、あらかじめアゴニストを狙うことはできるのですか。

平山　まず、アゴニストとして働くタンパク質とレセプター・タンパク質の精密な立体構造があることが条件です。この立体構造を参照しながら、アゴニストになるタンパク質が結合した時と同じようにレセプターに結合できる低分子を見いだすことが必要です。レセプターに強く結合しても、レセプターの構造に必要以上の影響を与えてしまう低分子はアンタゴニスト（阻害薬）になってしまう。微妙な結合性の差を意識して、低分子を探索することがポイントです。

稲垣　Tie2分子は、ほかの組織や臓器に存在する幹細胞の中で、どのぐらい普遍性といいますか、共通性がある分子なのでしょうか。

酒井　Tie2自体は、劇的に細胞増殖を促したり、タンパクを分泌したりするようなことはなく、どちらかというと細胞の恒常性維持に傾けるように調整する、そういう因子と考えています。特に血管内皮細胞や造血幹細胞といったTie2-Ang-1シグナル機構の研究がかなり進んでいる領域では、Ang-1、Ang-2の相補的な発現をコントロールすることが全体的な安定に寄与します。例えばメタボリズムの中で、バランスが崩れてしまっているような病態では、Tie2-Ang-1系の効果を実感できるかもしれません。そのような病態を狙って薬での効果を、いま検証しているところです。

安藤　血管内皮前駆細胞や造血幹細胞がTie2を発現していることは知られていましたが、椎間板の幹細胞でも発現しているとは予想しませんでした。ミステリアスなタンパク質ですね。

酒井　椎間板は人体最大の無血管臓器で、血管のないところでTie2が発現して何をしているのか、そこに焦点を絞っていったところ、前駆細胞のメンテナンスや維持という非常に重要な機能があって、Tie2の陽性率と、椎間板の細胞が主としている細胞外マトリックス生産にも深く相関していることを示しています。

安藤　血管内皮前駆細胞や造血幹細胞がTie2を発現していることは知られていましたが、椎間板の幹細胞でも発現しているとは予想しませんでした。ミステリアスなタンパク質ですね。

酒井　椎間板は人体最大の無血管臓器で、血管のないところでTie2が発現して何をしているのか、そこに焦点を絞っていったところ、前駆細胞のメンテナンスや維持という非常に重要な機能があって、Tie2の陽性率と、椎間板の細胞が主としている細胞外マトリックス生産にも深く相関していることを示しています。

肝線維症治療「Tcf21で新しい道」

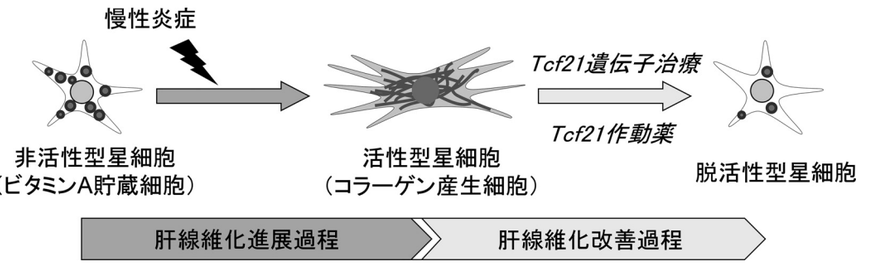
安藤　それでは次に移ります。稲垣先生はマトリックス研究の第一人者で、肝臓を中心に線維化を抑制する創薬の研究をやっておられます。そのあたりを紹介いただけますか。

稲垣　臓器線維症は、コラーゲンをはじめとする細胞外マトリックスが過剰沈着することで、肝臓以外にも、肺、心臓、膵臓など、いろいろな臓器に機能不全を起こします。私どもが2015年度から文科省の私立大学戦略的研究基盤形成支援事業のもとで臓器線維症研究を展開する中で、肝臓の領域においても複数の新しいシーズが見つかりました。その一つがTcf21です。肝臓の線維化の責任細胞である星細胞は、もともとはビタミンAを貯蔵していますが、慢性炎症の刺激を受けるとコラーゲン産生細胞へと活性化します。従来の創薬は、その活性化の抑制、あるいは、活性化した星細胞によるコラーゲン産生の阻止という視点で行われてきましたが、いまだに抗線維化薬として使えるものがない。そこで、私どもは全く新しい視点で、一度活性化した星細胞をもとのおとなしい細胞に戻せないか、そのような脱活性化因子を探索する中でTcf21を見いだしました。

すでに動物実験では、アデノ随伴ウイルスを使ってTcf21を発現誘導することで、確かにもとのおとなしい星細胞の形質に戻ること、それに伴って線維化が改善することや線維肝の再生が促進することを明らかにしています。これを薬とする場合にどういうアプローチができるかという時に、in silico創薬の世界的権威である平山先生と一緒に研究することで新しい道が開けました。

平山先生独自のホモロジー・モデリング法を用いて、類縁のタンパク質との相同性から、転写因子であるTcf21が標的DNAと結合する、あるいは、その際に相補因子と三位一体の立体構造をつくるために重要な、Tcf21分子内の機能性ペプチド配列を見いだすことに成功したことで、Tcf21作動薬の開発へと進みました。

平山　in silicoで薬を見つけるためには、標的とする分子系がどのように働くかを、原子レベルでできるだけ正確に知る必要があります。研究開始時には、Tcf21の立体構造が不明であっただけでなく、Tcf21、相補因子およびDNAの立体的相互作用も不明でした。この相互作用様式を理解することが最も重要です。そこでTcf21の立体構造さらにTcf21／相補因子／DNA三元複合体の立体構造モデルを、可能な限り正確に予測することに挑戦しました。幸いにも、実験結果はこの予測相互作用モデルの妥当性を証明し、研究は低分子探索の段階に進むことができました。



Ｔｃｆ21を標的とする肝線維症の治療戦略

安藤　転写因子に働きかける薬剤というのは成功しているものが少ないですよね。そうとう難易度が高いと思いますが、どのような工夫をされたのでしょうか。

稲垣　実は、Tcf21創薬もアゴニストなんです。製薬会社に話を持っていくと、まず「転写因子ですか」と言われ、次に「アゴニストですか」と言われます。モダリティを考えた場合、遺伝子治療は最近ハードルが下がってきたとはいえ、やはり悪性疾患や先天的な代謝異常が対象で、慢性疾患に対して繰り返し行うことが現実的でない中では、低分子に活路を見いださなくてはいけない。Tcf21は細胞質から核内に移行するタイプの転写因子ではなく、常に核内に存在するものですから、投与した低分子が核内までたどり着いてくれないと十分な作用が発揮できないという、ハードルの高さはあります。

安藤　もう一つの観点として、薬は細胞質に入るまでいろんなチャネルを通ったりしますが、核内に薬が入るかどうかという研究はされているのでしょうか。

稲垣　脂溶性であれば細胞質の中に入っていきますから、一定の比率で核内に移行するということはあると思います。さらに核移行シグナルがつけば別ですが、普通の低分子として入れた場合に何％ぐらい利用されているかというのはなかなか予測できないと思います。

安藤　次に線維化について伺います。肺、腎臓、皮膚など、あらゆる臓器で線維化が起こります。多くの場合、炎症であれば、まず炎症を止めるのが線維化を止める第一歩ですが、線維化には二つの病態があるということでしょうか。

稲垣　いいえ、線維化の起点はやはり慢性炎症です。例えばケモカインの受容体を阻害するといった開発が肝臓の領域を含めてかなり行われてきましたが、うまくいっていない。第2相の臨床試験までは期待できるものの、いざ第3相になると思ったほどの効果がない。あるいは、副作用で頓挫してしまう。炎症を抑えるアプローチだけではなく、炎症の結果として起こった線維化を改善させたい。しかも、星細胞自体の形質を変えたいという新しい視点のもと、AMED（日本医療研究開発機構）の支援を受けて創薬研究を行っています。

安藤　そこは本当に新しい視点ですよね。

幸谷　ビタミンAを貯蔵するという特徴が肝臓の星細胞にあるということですが、星細胞と名前がつくものは膵臓にもあります。眼科でも重要と言われています。全ての星細胞、要は線維芽細胞になると思うのですが。

稲垣　人間の場合、ビタミンAの90％が肝臓、しかも星細胞にありますが、ヤツメウナギのような下等生物には、腸管とか膵臓など、ビタミンAの貯蔵細胞が全身にあります。皮膚の線維芽細胞に対して、いわゆる内臓型の線維芽細胞という捉え方が提唱されています。その内臓型の線維芽細胞の成熟あるいは発生・分化に必須の共通因子がTcf21です。したがって、治療応用の観点でも、肝臓に対して効果があれば、肺や膵臓の線維症に対しても同じ機序で働くのではないか、臓器横断的に線維化治療を考える上でもおもしろい分子だと思っています。

↗

インシリコ手法 発展と挑戦の途上

座談会「大学発の創薬」

酒井大輔氏

幸谷愛氏

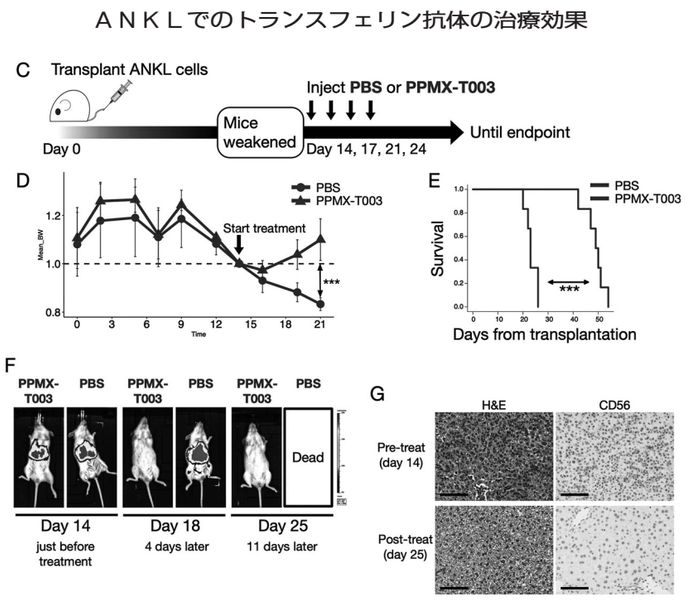
稲垣豊氏

そこで、ヒト化マウスを使ったリンパ腫の研究ということで、Epstein－Barrウイルス（EBウイルス）が引き起こすリンパ増殖疾患を研究テーマとしました。このEBウイルスは、世界の人口の90％以上が感染し、ごく一部にがんを引き起こしますが、なぜがんの発症率は東アジアで高く、欧米は低いのです。ただ、EBウイルスに感染したがんは、非感染例と比較して非常に予後が悪い。リンパ腫の中で一番多いタイプの病気であるDLBCLでEBウイルスの陽性例と陰性例を比較した研究が行われていますが、陰性例では治療成績が70％を超えるのに対し、陽性例では5年生存率が20％に下がってしまう。にもかかわらず両者は同じ治療がされているという現状があります。治療薬を開発するためにも、EBウイルスが引き起こすリンパ増殖疾患の研究を始めようと考えたわけです。

安藤　その辺を掘り下げてください。

幸谷　リンパ腫モデルも1年以内にできるようになりましたし、ヒトの検体も、EBウイルスの感染例はリンパ腫全体の10％程度で決して多くはないのですが、豊富な症例をいただいて、そこから当たりをつけ、実験仮説を立て、NOGマウスを使ってマウスモデルで検証し、その研究成果をまたヒトの検体に戻って検証してみるといった流れが確立できました。

東海大にはリンパ腫検討会が年2回ありました。血液腫瘍内科、病理診断科、基礎研究、画像診断科、さらには神出鬼没のリンパ腫が比較的診療する機会がある消化器内科、皮膚科など、診療科横断的にリンパ腫を勉強する会でしたが、そこで血液腫瘍内科から、超々希少疾患でEBウイルス感染がんである劇症型NK白血病（ANKL）の提示がありました。劇症型NK白血病は希少疾患であること、また激しい進行と予後の悪さなどを考慮して、この症例をターゲットに研究を進めたいと思いました。東海大では、ヒト化マウスのほかにPDXマウスの作製ノウハウもあり、豊富な臨床検体からNOGマウスにヒトのがん細胞を打つことにより、全部ではないものの、生着したときには非常にヒトによく似た病理を示すことがわかっていましたので、このANKLに対してもPDXマウスができないかと考えました。患者をはじめ主治医の先生が協力的で、毎日毎日採血させていただくことができ、ANKLのPDXマウスの第1例が作製できました。これをきっかけに全国の血液内科の先生方の協力を得て10例をご供与いただき、そのうち、3年で6例作製することに成功しました。6例できますと、「この疾患共通の病態だ」、「この疾患共通の治療標的だ」と言えるようになります。



そこで、このANKLの病態解明と治療標的同定というプロジェクトをスタートしました。白血病と名前がついていますので、従来は骨髄で増殖する疾患だと考えられていましたが、マウスを用いて詳細な解析を行ったところ、増殖の場は骨髄ではなく肝臓、それも特殊な血管である類洞だということがわかりました。これは従来の概念を覆す一つの大きな発見だったと思います。

ANKLも、治療抵抗性で標準治療はありませんが、非常に特徴的な微小環境である肝臓の類洞の環境を少し変えてやれば、何かしら治療標的が見つかるのではないかと考えまして、腫瘍はヒト、微小環境はマウスという種差を利用した異種インターアクトーム解析により、腫瘍側因子と微小環境側因子を分け、それらがカップリングするものをin silicoで見つけてきました。その中の一つが、来年臨床治験をする予定になっているトランスフェリン／トランスフェリンレセプターというカップルです。

安藤　それに目をつけた理由はどんなことでしたか。

幸谷　もちろんin silicoの

低分子の体内作用の影響把握が課題

安藤　3人の先生方からアカデミア発の創薬の成功例をお話しいただきました。最後に平山先生から、今後の展望、あるいはアカデミアでの創薬の問題点、そのあたりを含めてお話しいただければと思います。

平山　in silico創薬科学は、様々な創薬目的を遂行しながら発展してきました。従って、in silico創薬科学の進歩には、創薬に熱い思いのある共同研究者たちとのチームワークが必須です。現在では、標的分子の正確な立体構造が分かっていれば、かなりの成功確率で少なくともヒット化合物を見いだすことはできるようになりました。ただ、ここで考えなければいけないのは、最終的に求める理想的なお薬は、よく効いて、かつ毒性が全くないものです。しかし、すべての毒性を事前に予測することはとても難しいのが現状です。従って、製薬会社においてせっかく創製された医薬分子が、治験段階で毒性のために実用化に進めないことが少なくありません。既に述べたように、現状のin silico創薬科学を駆使すれば、関連する分子間の相互作用を精密に見積もることで、特定の標的分子に強く結合する低分子をかなり正確に見つけることができるようになってきました。ところが、体の中にその分子が入ると一般に複数の様々な分子との相互作用が起こります。実は、それら全ての相互作用が同時に起こったときに、その総体的な結果が患者にとって有益かどうかということを判断しなければいけません。残念ながら現在のin silico創薬科学はそこまでを十分に行えるレベルに達していません。なぜなら、標的分子以外で、問題の低分子が相互作用する可能性のあるタンパク質（オフターゲット）には一体どのようなものがあり、それらとの相互作用が生体にどのように影響するかを私たちはまだよく知らないので、シミュレーションできないからです。今後のin silico創薬科学は、一対一の相互作用解析から発展して、一対多の相互作用解析とそれらの効果の総合的な影響、すなわちホリスティックな影響をどうシミュレーションするかの問題に挑戦していく必要があります。この問題解決にAI技術は少なからず貢献するだろうと思います。

最後に、ロシアとウクライナの戦争が創薬研究にどのような影響を及ぼしているかに簡単に触れます。創薬研究の初期段階では、たくさんの低分子化合物を評価実験に用いる必要があります。現在、これら低分子化合物の80％以上はロシアとウクライナでつくられていますが、ウクライナ戦争の影響で、そのサプライチェーンに深刻な影響が出ています。自社でそれなりに化学合成が行える製薬会社での創薬研究を除けば、多くの創薬研究に遅滞が生じています。特に、合成化学部隊を持たないアカデミアでの創薬研究は大きな影響を受けています。今後、日本が安定的に創薬研究を行っていくためには、研究資源を外国に全面的に頼るのではなく、国内でも自給していく道をつくらなければいけないと思います。ウクライナ戦争だけでなく、新型コロナウイルス・パンデミックなど、今後も外部環境の大きな変化は起こり得ます。どんな環境下でも、安定的に研究活動を継続できる体制を国内に構築することは、創薬に限らず、多くの研究分野で必須ではないでしょうか。

稲垣　平山先生と一緒に創薬研究を行う中で一番困難を感じるのは、やはり低分子化合物の合成です。いくらin silicoで候補化合物を選定いただいても、国内では効率的な合成ができない。しかも、今般の戦争の影響で、海外に発注しても時間がかかり金額も跳ね上がっている状況では、なかなか前に進まない。そういう観点からすると、製薬企業は莫大なライブラリーを持っていて、彼らが腰を上げてくれれば、あっという間にスクリーニングできるはずなのですが、今の仕組みはそうなっていないということです。幸谷先生が成功した一つの理由は、伴走してくれるベンチャーがあることがすごく大きくて、それがやはり欧米のシステムとの違いかなという気がします。

安藤　大きな問題提起をいただきました。そこは今後の問題として日本全体で考えてほしいところですね。先生方、本日は座談会にご協力いただきましてありがとうございました。

劇症型NK白血病駆逐へ画期的成果

安藤　それでは3番目のトピックに移りたいと思います。分子標的薬にはこれまでのお二人の先生が開発されたような低分子薬の他に抗体薬があります。劇症型NK細胞白血病、これは日本で年間20例程度しか発症しない超希少疾患です。企業としては当然食指が動くわけがありませんが、幸谷先生がその領域の効果的な薬剤を開発されたことは、まさに大学でないとできない画期的な成果です。どんな研究手法から、なぜこういう薬に結びついたのか、お話しいただけますか。

幸谷　多くの幸運が重なった印象を強く持っています。まず、東海大着任時、今から10年前、何か新しいことを始めようと思い、東海大の優位性を考えました。東海大には免疫不全マウス（NOGマウス）が開発された経緯があり、それを用いて造血幹細胞を移植し、造血ヒト化マウスの開発を長らくされてきて多くの研究ノウハウが詰まっています。さらに、東海大はリンパ腫の症例数が日本のトップ3に挙げられるほど多く、希少疾患とはいえ、ヒトの検体が比較的容易に手に入り、そこから研究の当たりをつけることができました。

総医研に寄せる期待　東海大学学長　山田清志

東海大学は、多様な学部・学科を擁する総合大学として、その専門分野の多様性とスケールメリットを生かし、人々の暮らしや社会のQOL（Quality of Life）向上のための研究プロジェクトを推進しています。

付置研究所のひとつである総合医学研究所は、医科学先端研究の中核拠点として、基礎系・臨床系の研究室を横断し有機的連携を図るトランスレーショナルリサーチを推進しており、ゲノム・再生医療・創薬で特筆すべき研究成果を上げております。

今回の座談会では、「創薬」をテーマとして取り扱っております。日頃何気なく飲んでいる日常薬でも、その開発・製造には多くの時間・人手・資金が必要になります。一概に薬といっても日々、生活習慣病のために摂取するものから、がんや希少疾患のために開発されたものまで様々です。最近では、研究者の多大な努力により、大学の研究成果が創薬に結びつくようになってきました。

一般的なイメージでは、試験管や動物を使って薬を創る姿が思い浮かびますが、近年はコンピューターシミュレーションを駆使したin silico創薬科学が発展し、本学でも他大学等に先駆けて平山教授を中心として実績を上げてこられています。一方で、これまでのin silico創薬科学の課題も見えてきているようですが、研究者同士のつながりやAI技術を駆使してこの課題を乗り越え、さらなる大学発の「創薬」が発展することを期待しております。

本学は研究活動を通じた「知」の成果の社会還元を重視してまいりました。総合医学研究所による様々な「東海ブランド」「東海大学発」の成果が、より一層、社会に貢献することを心から期待します。

課題乗り越え さらなる発展期待

東海大学発の成果を世界に発信　熱い思いで各種疾患の病態解明・治療法開発に邁進　５部門14氏

肝臓・腎臓病学研究部門

■松阪泰二（基礎医学系　生体構造機能学　教授）
「たこ足細胞（ボドサイト）の傷害に起因する腎不全」
腎臓は、体内の余剰物を尿に排泄して、体の中の状態を一定に保つ働きをしている。腎臓の中のタコ足細胞という名の細胞が壊れると、腎臓全体の働きがなくなる。私たちは、タコ足細胞の傷害がどのように広がっていくのか、それを防止するのはどのようにすればよいのかを、マウスのモデルやオルガノイドを用いて研究している。これらの腎臓病の新しい治療方法を開発することを目指している。

■駒場大峰（内科学系　腎・代謝内科学　准教授）
「骨組織Klothoが関与する新たなFGF23分泌調節機構の解明」
生体のカルシウム、リン代謝の恒常性は、腎臓、副甲状腺、骨を中心とする精緻な制御機構によって維持されている。近年、この系に骨細胞が産生する線維芽細胞増殖因子23（FGF23）が重要な役割を担っていることが明らかとなった。しかし、その制御機構の詳細は明らかではない。われわれは骨組織特異的にKlothoを過剰発現するマウスを作製し、FGF23分泌調節におけるKlothoの役割を解明することを目指す。

■後藤信哉（内科学系　循環器内科学　教授）
「流体下血小板細胞接着評価システムの開発と特異的阻害薬の開発」
心筋梗塞などの発症には血小板が寄与する。アスピリンなどの抗血小板薬にて発症予防できるが、頭蓋内出血などの重篤な出血イベントが増える問題がある。本研究では、血管壁に接着した血小板は血流の効果に着目する。血管壁に接着した血小板は血流による剥離力を受ける。剥離力に抗しての血栓形成に寄与できる。流体下の血小板接着・剥離動態は個別血小板ごとに異なる。接着を支える分子の受ける外力に落とし込み、外力下に一過性に出現する蛋白構造を標的とした革新的創薬を目指す。個別血小板に注目した革新的評価法を確立する。

■秦野伸一（基礎医学系　分子生命科学　教授）
「神経変性疾患の発症機序および治療法・治療薬開発に関する研究」
筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、上位および下位運動ニューロンの選択的変性を特徴とする進行性の神経変性疾患である。アスピリンなどの抗血小板薬にて発症予防できるが、頭蓋内出血などの重篤な出血イベントが増える問題がある。血管壁に接着した血小板は血流の効果に着目する。血管壁に接着した血小板は血流による剥離力を受ける。剥離力に抗しての血栓形成に寄与できる。流体下の血小板接着・剥離動態は個別血小板ごとに異なる。接着を支える分子の受ける外力に落とし込み、外力下に一過性に出現する蛋白構造を標的とした革新的創薬を目指す。個別血小板に注目した革新的評価法を確立する。

■福田篤（分子生命科学　講師）
「ヒトES／iPS細胞を用いた性差・個体差が及ぼす分化能の影響解明」
ヒトiPS／ES細胞を用いて、〝性差〟という観点から神経などの細胞を作製することで、細胞株がどのような遺伝子／エピジェネティックな状態に起因しているかを明らかにする。再生医療や創薬、ALSの発症機序は不明であり、根本的な治療法がない。われわれは、種々の遺伝子改変マウスおよびALS患者iPS細胞由来のALS細胞モデルを用いた総合的解析により、疾患の発症分子機構について解析を行っている。それらの成果を基に、新規の脳・神経疾患治療法および治療薬の開発を目指す。

■長谷川政徳（外科学系　泌尿器科学　講師）
「ヒトES／iPS細胞を用いた性差・個体差が及ぼす分化能の影響解明」
ヒトiPS／ES細胞を用いて、〝性差〟という観点から神経などの細胞を作製することで、細胞株がどのような遺伝子／エピジェネティックな状態に起因しているかを明らかにする。再生医療や創薬、ALSの発症機序は不明であり、根本的な治療法がない。われわれは、種々の遺伝子改変マウスおよびALS患者iPS細胞由来のALS細胞モデルを用いた総合的解析により、疾患の発症分子機構について解析を行っている。それらの成果を基に、新規の脳・神経疾患治療法および治療薬の開発を目指す。

■今井仁（総合診療学系　健康管理学　助教）
「クローン病における病原性共生菌と免疫応答の解明と臨床応用」
炎症性腸疾患とは特に若年世代を中心に発症する難病指定疾患であり、現在日本を含む世界で大幅に患者数が増加している。発症要因として遺伝や西欧食などの環境因子、そして腸内細菌叢の乱れが背景に存在することが知られているが詳細はまだ理解されていない。その中で私は、炎症性腸疾患特有の腸内細菌叢の乱れがどのような宿主細菌免疫応答で、疾患病勢に影響を与えているのかを臨床および基礎研究の両方で行っている。

創薬・病態解析研究部門

■後藤信哉（内科学系　循環器内科学　教授）
「流体下血小板細胞接着評価システムの開発と特異的阻害薬の開発」
心筋梗塞などの発症には血小板が寄与する。アスピリンなどの抗血小板薬にて発症予防できるが、頭蓋内出血などの重篤な出血イベントが増える問題がある。血管壁に接着した血小板は血流の効果に着目する。血管壁に接着した血小板は血流による剥離力を受ける。剥離力に抗しての血栓形成に寄与できる。流体下の血小板接着・剥離動態は個別血小板ごとに異なる。接着を支える分子の受ける外力に落とし込み、外力下に一過性に出現する蛋白構造を標的とした革新的創薬を目指す。個別血小板に注目した革新的評価法を確立する。

■秦野伸一（基礎医学系　分子生命科学　教授）
「神経変性疾患の発症機序および治療法・治療薬開発に関する研究」
筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、上位および下位運動ニューロンの選択的変性を特徴とする進行性の神経変性疾患である。アスピリンなどの抗血小板薬にて発症予防できるが、頭蓋内出血などの重篤な出血イベントが増える問題がある。本研究では、血管壁に接着した血小板は血流の効果に着目する。血管壁に接着した血小板は血流による剥離力を受ける。剥離力に抗しての血栓形成に寄与できる。流体下の血小板接着・剥離動態は個別血小板ごとに異なる。接着を支える分子の受ける外力に落とし込み、外力下に一過性に出現する蛋白構造を標的とした革新的創薬を目指す。個別血小板に注目した革新的評価法を確立する。

■福田篤（分子生命科学　講師）
「ヒトES／iPS細胞を用いた性差・個体差が及ぼす分化能の影響解明」
ヒトiPS／ES細胞を用いて、〝性差〟という観点から神経などの細胞を作製することで、細胞株がどのような遺伝子／エピジェネティックな状態に起因しているかを明らかにする。再生医療や創薬、ALSの発症機序は不明であり、根本的な治療法がない。われわれは、種々の遺伝子改変マウスおよびALS患者iPS細胞由来のALS細胞モデルを用いた総合的解析により、疾患の発症分子機構について解析を行っている。それらの成果を基に、新規の脳・神経疾患治療法および治療薬の開発を目指す。

■長谷川政徳（外科学系　泌尿器科学　講師）
「ヒトES／iPS細胞を用いた性差・個体差が及ぼす分化能の影響解明」
ヒトiPS／ES細胞を用いて、〝性差〟という観点から神経などの細胞を作製することで、細胞株がどのような遺伝子／エピジェネティックな状態に起因しているかを明らかにする。再生医療や創薬、ALSの発症機序は不明であり、根本的な治療法がない。われわれは、種々の遺伝子改変マウスおよびALS患者iPS細胞由来のALS細胞モデルを用いた総合的解析により、疾患の発症分子機構について解析を行っている。それらの成果を基に、新規の脳・神経疾患治療法および治療薬の開発を目指す。

血液腫瘍学研究部門

■細川裕之（基礎医学系　生体防御学　准教授）
「転写因子ネットワークによる免疫細胞の運命決定と血液腫瘍制御」
われわれの最近の研究成果から、発生段階によって発現量の変化しない転写因子が、発生段階特異的なタンパク質複合体形成とゲノム領域への結合を介して、免疫細胞の運命決定を制御していることがわかってきた。そこでわれわれは、免疫細胞の発生を制御する転写因子群の作用機序を明らかにするとともに、その破綻により誘導される血液腫瘍の発生メカニズムに基づいた新規治療戦略の創出を目指す。

■大塚正人（基礎医学系　分子生命科学　教授）
「ゲノム編集法のモデル動物作製と遺伝子治療等への応用を目指した研究」
本研究では、ゲノムを自由自在に改変できる究極の技術として期待されているCRISPRゲノム編集技術について、独自の方法をさらに改良すること、また、それを用いたモデル動物作製と遺伝子治療への応用を目指している。その成果を学会や論文等で広く公表すること、および技術の普及を目的とした講習会等を開催することで、東海大発の技術を世界に発信し、当該分野の研究をリードしていきたい。

再生医療学研究部門

■永田栄一郎（内科学系　脳神経内科学　教授）
「生体内におけるイノシトールポリリン酸の役割」
生体内に広く存在しているイノシトールリン酸の中でも、イノシトール6リン酸（IP6）や7リン酸（IP7）に関してはその役割は不明である。中でもIP6をIP7にリン酸化するIP6キナーゼ（IP6K）は、中枢神経系に多く存在し、ハンチントン病や筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患の神経細胞死に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。生体内においてのより詳細なメカニズム解明と疾患との関わりや創薬の開発を探求していく。

ゲノム解析研究部門

■中川草（分子生命科学　准教授）
「統合トランスポゾンデータベースを活用した癌トランスクリプトーム解析」
トランスポゾンは宿主ゲノムに寄生するジャンクDNAだと考えられてきたが、近年、がん、神経性疾患、ウイルス感染防御など様々な疾患に関与することが分かってきた。われわれはヒトゲノムを対象にトランスポゾンのウイルス様の配列を網羅的に同定したgEVEデータベースを構築した。本研究ではgEVEデータベースを活用し、急性骨髄性白血病（AML）患者の大規模転写配列データを合わせて解析し、トランスポゾンとAMLの関連を明らかにし、その病態解明を目指す。

■岡晃（分子生命科学　講師）
「疾患原因変異の機能解析」
Common diseaseは1疾患当たり原因変異数が非常に多く、1つの変異が疾患に寄与する割合（リスク）が極端に低く、生物学的な機能解析ができない。しかしながら、リスクの強い変異も存在することから、課題を克服しつつこれを遺伝学的に検出し、さらにその変異の機能を解析することで、今までにない疾患の新たな理解を目指している。

■今西規（分子生命科学　教授）
「生命情報学を活用した疾患リスク予測とゲノム診断技術の開発」
将来的にゲノムの個人差に応じた予防医療を実現するため、ゲノム情報から疾患リスクを予測する情報技術の開発を進める。特に、各種疾患との関連が明らかにされたゲノム変異の網羅的なデータベースを構築・公開し、その活用のための基礎研究を進める。また、感染症の迅速なゲノム診断技術の確立を目指し、短時間での配列決定が可能な一分子DNAシークエンサーを使った独自の解析システムの開発とその臨床応用を行う。