



2023 年度

第 1 回 千里 LF 産学学術交流会

要旨集

コーディネーター：

審良 静男

千里ライフサイエンス振興財団 理事長

木下 タロウ

大阪大学感染症総合教育研究拠点 特任教授

日 時：2023年12月22日（金）13：30

会 場：千里ライフサイエンスセンタービル6F

千里ルーム A 研究紹介

千里ルーム B ポスター展示、懇親会

主 催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

プログラム

研究紹介 13:30～15:40 @千里ルーム A

13:30～13:35

はじめに 千里ライフサイエンス振興財団 理事長 審良 静男

13:35～13:55

演題1 中枢神経の損傷における神経回路の再編4

新潟大学 脳研究所 システム脳病態学分野 教授 上野 将紀

13:55～14:15

演題2 細胞内における自己・非自己認識機構の解明6

大阪大学 微生物病研究所 感染病態分野 准教授 笹井 美和

14:15～14:35

演題3 レム睡眠からアプローチする精神・神経疾患の理解とその克服8

東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻 教授 林 悠

14:35～14:55

演題4 人工細胞で切り拓く生命科学研究の現状と将来展望 12

理化学研究所 生命機能科学研究センター

構成的細胞生物学研究チーム チームリーダー 宮崎 牧人

14:55～15:15

演題5 高速広視野2光子顕微鏡で拓く脳の新世界 16

理化学研究所 脳神経科学研究センター

触知覚生理学研究チーム チームリーダー 村山 正宜

15:15～15:35

演題6 一本鎖モネリンを非抗体骨格タンパク質とする人工結合タンパク質の

作製基盤構築 18

岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬学系） 准教授 安井 典久

15:35～15:40

研究紹介の締め 大阪大学感染症総合教育研究拠点 特任教授 木下 タロウ

ポスター展示と懇親会 15:45～17:30 @千里ルーム B

中枢神経の損傷における神経回路の再編

上野 将紀 (うえの まさき)

新潟大学 脳研究所 システム脳病態学分野 教授

講演要旨

脳卒中や外傷で脳や脊髄を損傷すると、運動をはじめとする神経機能の低下をもたらす。壊された神経回路を再建し、機能を回復する根本的な治療法は確立されていない。一方、失われた機能は時間を経て回復、増悪するなどしばしば変容することが知られる。この機能の変化は、障害をのがれ残存した神経回路網の代償的な働きや再編により起こることがわかってきている。残存した回路網の活用は、機能回復をもたらす主要な治療標的の1つと期待される。私たちはこれまで、随意運動をになう皮質脊髄路の神経回路網を中心に、回路が再編する神経、分子機序の研究を行ってきた。脳や脊髄を損傷したげっ歯類のモデルでは、損傷後、残存した皮質脊髄路が代償的に再編し、機能の回復過程に寄与する。通常、再編の度合いは限定的だが、中枢神経の環境中に存在する軸索伸長阻害因子や神経細胞内の軸索成長シグナル、神経活動といった要因を変化させると、回路の再編を促進することができる。また皮質脊髄路は、複数の大脳皮質領野からのび、脊髄ニューロンと多様に接続する回路網と機能を持つことがわかってきた。この回路網は、損傷の位置や大きさにより異なる再編様式を示し、脊髄では固有の接続を作り直し、機能の回復に寄与することがわかってきた。このプロセスでは、神経やグリア細胞で多様な遺伝子の発現変化が起こることがわかってきた。これらの研究より、機能回復の標的とすべき回路網や再編の機序・原理を理解することを目指しており、再編と回復をうながす方法論の発展へつながると期待される。

参考文献

1. Nakamura Y, Ueno M, Niehaus JK, Lang RA, Zheng Y, Yoshida Y. Modulation of both intrinsic and extrinsic factors additively promotes rewiring of corticospinal circuits after spinal cord injury. *J Neurosci* 41: 10247-60, 2021
2. Sato T, Nakamura Y, Takeda A, Ueno M. Lesion area in the cerebral cortex determines the patterns of axon rewiring of motor and sensory corticospinal tracts after stroke. *Front Neurosci* 15: 737034, 2021
3. Ueno M, Nakamura Y, Li J, Gu Z, Niehaus J, Maezawa M, Crone SA, Goulding M, Baccetti ML, Yoshida Y. Corticospinal circuits from the sensory and motor cortices differentially regulate skilled movements through distinct spinal interneurons. *Cell Rep* 23: 1286-1300, 2018
4. Ueno M, Hayano Y, Nakagawa, H, Yamashita T. Intraspinal rewiring of the corticospinal tract requires target-derived BDNF and compensates lost function after brain injury. *Brain*. 135: 1253-67, 2012

學歷・職歷

2018 年度: 新潟大学脳研究所, テニユアトラック教授

2016 年度: 新潟大学脳研究所, 特任教授

2013 年度 - 2016 年度: 科学技術振興機構, さきがけ研究者

2012 年度 - 2016 年度: シンシナティ小児病院医療センター, 発生生物学部門, 客員研究員

2012 年度 - 2013 年度: 日本學術振興会, 海外特別研究員

2008 年度 - 2011 年度: 大阪大学大学院医学系研究科, 助教

2007 年度: 大阪大学大学院医学系研究科, 特任研究員

2007 年度: 千葉大学大学院医学系研究院, 産学官連携研究員

2006 年度: 理化学研究所脳科学総合研究センター, 研究員

学位：博士（獣医学） 東京大学

所属学会

日本神経科学学会、北米神経科学学会、日本自律神経学会

[illegible]

細胞内における自己・非自己認識機構の解明

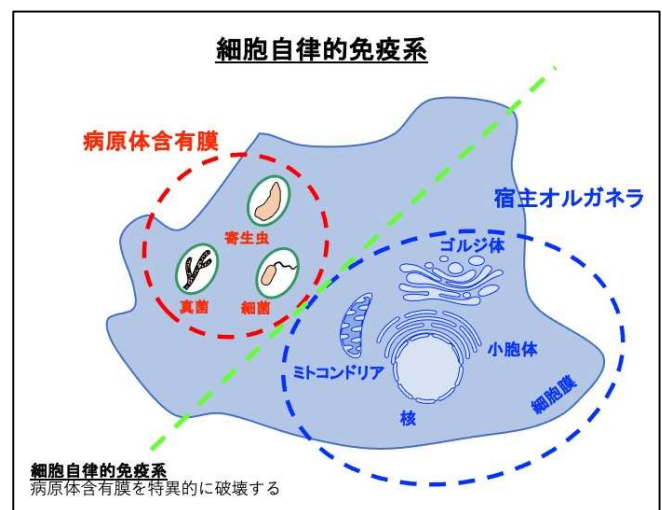
笹井 美和 （ささい みわ）

大阪大学 微生物病研究所 感染病態分野 准教授

講演要旨

病原体が体内に侵入した際、我々は宿主（自己）と病原体（非自己）を識別し排除するために免疫系を備えている。**自然免疫系**は Pathogen Associated Molecular Pattern 【PAMP】をパターン認識受容体により認識することで炎症反応を引き起こす。**獲得免疫系**は【**抗原**】を抗原受容体により認識し活性化し、抗体が産生され細胞外の病原体は除去される。さらに、**細胞自律的免疫系**（セルオートノマス免疫系）では宿主細胞中の生きた病原体を殺傷し除去して、一連の生体防御反応が完了する。自然免疫系や獲得免疫系の認識する非自己はバラバラの構成成分となった死んだ病原体の破片である一方、**細胞自律的免疫系**が【**生きた病原体**】の何を非自己として認識するのか？はよく分かっておらず、病原微生物学・感染免疫学での謎の一つである。

我々は、細胞自律的免疫系がどのようなメカニズムで細胞内の病原体、特に膜構造体内で増殖する病原体の感染を認知し、排除しているのかの解明を進めている。細胞立的免疫系に参与する宿主因子の中には、自己免疫疾患との関連が示唆されている分子群も含まれており、細胞内での自己・非自己の認識機構の破綻が疾患に繋がることは容易に想像できる。講演では我々がこれまでに明らかにした病原体含有膜の認識および破壊のメカニズムについて、その詳細な機構を報告する。



参考文献

1. Lee Y, Yamada H, Pradipta A, Ma JS, Okamoto M, Nagaoka H, Takashima E, Standley DM, Sasai M, Takei K, Yamamoto M. Initial phospholipid-dependent Irgb6 targeting to *Toxoplasma gondii* vacuoles mediates host defense. *Life Sci. Alliance*. (2019) e201900549.
2. Sasai M, Pradipta A, Yamamoto M. Host immune responses to *Toxoplasma gondii*. *Int Immunol*. (2018) 10; 30 (3): 113-119.
3. Sakaguchi N, Sasai M, Bando H, Lee Y, Pradipta A, Ma JS, Yamamoto M. Role of Gate-16 and Gabarap in Prevention of Caspase-11-Dependent Excess Inflammation and Lethal Endotoxic Shock. (2020) *Frontiers in Immunology* 11.

講師略歴：

学歴・職歴

2017 年度 – 現在 : 大阪大学, 微生物病研究所, 准教授

免疫学フロンティア研究センター, 准教授 兼任

2012 年度 – 2017 年度: 大阪大学, 微生物病研究所, 助教

免疫学フロンティア研究センター, 助教 兼任

2009 年度 – 2010 年度: 日本学術新興会 海外特別研究員

2007 年度 – 2011 年度: Yale 大学, 医学部 博士研究員

2005 年度 – 2006 年度: 日本学術新興会 特別研究員

2004 年度 – 2006 年度: 北海道大学, 医学部医学系研究科 学外実習生

2002 年度 – 2006 年度: 大阪府立成人病センター研究所, 委託研究生

2004 年度 – 2006 年度: 奈良先端科学技術大学院大学, バイオサイエンス研究科 博士課程

2002 年度 – 2003 年度: 奈良先端科学技術大学院大学, バイオサイエンス研究科 修士課程

1998 年度 – 2021 年度: 奈良女子大学, 理学部 生物科学科 学士課程

学位: 博士 (バイオサイエンス) 奈良先端科学技術大学院大学

受賞・その他

2018 年 大阪大学賞 若手研究者部門

2018 年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞

2017 年 日本免疫学会 研究奨励賞

2015 年 大阪大学 総長奨励賞

所属学会

日本免疫学会

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

進化した睡眠

～夢の意義から夢の医療へ～

林 悠 （はやし ゆう）

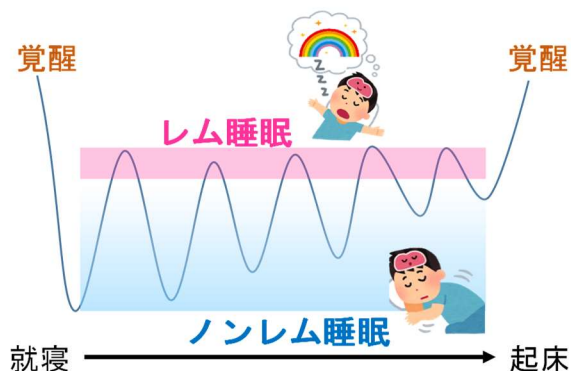
東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻 教授

講演要旨

睡眠不足に起因する経済損失は日本国内だけで年間約 15 兆円にもものぼると試算されており、スリープテックの市場は年々拡大している。科学的には、多くの人を苦しめる不眠の実体が「睡眠の量の減少」ではなく「睡眠の質の悪化」であることが分かってきた。睡眠の質とは、ヒトを含む哺乳類において複雑に進化した睡眠構築（レム睡眠とノンレム睡眠から構成されるサイクル；下図）のことである。特に、加齢や精神・神経疾患には睡眠障害がつきものだが、近年の研究から、精神・神経疾患の発症と睡眠障害は単なる一方向性の関係ではなく、睡眠の異常が疾患そのものの進行の一因となっている可能性が浮上している。本演題では、夢を生じることで知られるレム睡眠（急速眼球運動睡眠）に注目し、種々の疾患との関連について、我々の研究グループの最新の成果について取り上げる。

認知症に関する前向きコホート研究から、レム睡眠が少ないことが認知症発症のリスクであると判明し、我々によるアルツハイマー型認知症モデルマウスの研究でも、レム睡眠が早期から減少し、後の学習能力の低下と強く関連した（Maezono, Kanuka ら, eNeuro, 2020）。さらに、レム睡眠の人為的な操作が、神経変性や学習能力に影響を及ぼすことも判明した（鹿糠、柏木、Liu ら、未発表）。また、パーキンソン病ではレム睡眠行動障害（RBD）が早期バイオマーカーとして注目されているが、我々のマウス研究から、関係する神経回路とその脆弱性の原因が明らかとなりつつある（柏木、Liu ら、未発表）。

これらの神経変性疾患に加え、様々な精神疾患や発達障害がレム睡眠の異常を伴う。レム睡眠の生理的役割は長い間謎であったが、レム睡眠がノンレム睡眠中の徐波（記憶学習に重要な脳活動）を促す作用や、大脳皮質の毛細血管の血流を促すことが判明した（Hayashi ら, Science, 2015; Tsai ら, Cell Reports, 2021）。レム睡眠制御系の脆弱性を解明し、克服する方法を開発することは、精神・神経疾患の周辺症状である睡眠障害の改善にとどまらず、脳が持つ本来の回復機能を高めて、精神・神経疾患そのものの予防・治療に繋がるものと期待される。



睡眠構築は高次な脳機能が発達したヒトを含む一部の脊椎動物で進化



参考文献

1. Taizo Kawano, Mitsuaki Kashiwagi, Mika Kanuka, Chung-Kuan Chen, Shinnosuke Yasugaki, Sena Hatori, Shinichi Miyazaki, Kaeko Tanaka, Hidetoshi Fujita, Toshiro Nakajima, Masashi Yanagisawa, Yoshimi Nakagawa, Yu Hayashi. ER proteostasis regulators cell-non-autonomously control sleep. *Cell Reports* 42(3):112267 (2023).
2. Chia-Jung Tsai, Takeshi Nagata, Chih-Yao Liu, Takaya Suganuma, Takeshi Kanda, Takehiro Miyazaki, Kai Liu, Tsuyoshi Saitoh, Hiroshi Nagase, Michael Lazarus, Kaspar Vogt, Masashi Yanagisawa, Yu Hayashi. Cerebral capillary blood flow upsurge during REM sleep is mediated by A2A receptors. *Cell Reports* 17:109558 (2021).
3. Sakura Eri B. Maezono, Mika Kanuka, Chika Tatsuzawa, Miho Morita, Taizo Kawano, Mitsuaki Kashiwagi, Pimpimon Nondhalee, Masanori Sakaguchi, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Yu Hayashi. Progressive changes in sleep and its relations to amyloid- β distribution and learning in single App knock-in mice. *eNeuro* 7(2) ENEURO.0093-20.2020 1–14 (2020).
4. Mitsuaki Kashiwagi, Mika Kanuka, Chika Tatsuzawa, Hitomi Suzuki, Miho Morita, Kaeko Tanaka, Taizo Kawano, Jay W Shin, Harukazu Suzuki, Shigeyoshi Itohara, Masashi Yanagisawa, Yu Hayashi. Widely Distributed Neurotensinergic Neurons in the Brainstem Regulate NREM Sleep in Mice. *Current Biology* 30:1002 (2020).
5. Yu Hayashi, Mitsuaki Kashiwagi, Kosuke Yasuda, Reiko Ando, Mika Kanuka, Kazuya Sakai, Shigeyoshi Itohara. Cells of a common developmental origin regulate REM/non-REM sleep and wakefulness in mice. *Science* 350, 957-61 (2015).

講師略歴：

学歴・職歴

2022 年度 - 現在: 東京大学, 大学院理学系研究科, 教授

2022 年度: 京都大学, 大学院医学研究科, 特定教授

2020 年度 - 現在: 筑波大学, 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IHS), 客員教授

2020 年度: 京都大学, 大学院医学研究科, 教授

2015 年度: 筑波大学, 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IHS), 准教授

2013 年度: 筑波大学, 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IHS), 助教

2011 年度: 理化学研究所, 脳科学総合研究センター (BSI), 研究員

2008 年度: 理化学研究所, 脳科学総合研究センター (BSI), 基礎科学特別研究員

2008 年: 東京大学, 大学院理学系研究科, 博士課程修了

2005 年: 東京大学, 大学院理学系研究科, 修士課程修了

2003 年: 東京大学, 理学部卒業

学位: 博士 (理学) 東京大学

受賞・その他

2020 年 NAM (全米医学アカデミー) Catalyst Award

2019 年 第 9 回フロンティアサロン永瀬賞特別賞

2017 年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞受賞

2016 年 第 26 回つくば奨励賞(若手研究者部門)受賞

2016 年 第 21 回日本睡眠学会研究奨励賞受賞

所属学会

日本神経科学学会、日本睡眠学会、日本動物学会、日本生理学会、日本認知症学会、日本分子生物学会

委員等

2023 年 - 現在 日本睡眠学会 幹事

2023 年 - 現在 日本生理学会 評議員

2019 年 - 現在 日本睡眠学会 評議員

Handwriting practice lines consisting of 24 horizontal dashed lines.

人工細胞で切り拓く生命科学研究の現状と将来展望

宮崎 牧人 (みやざき まきと)

理化学研究所 生命機能科学研究センター

構成的細胞生物学研究チーム チームリーダー

講演要旨

細胞は「分子から秩序構造を自己組織化する動的システム」と捉えることが出来る。分子が適切なタイミングと場所で集合・離散しながら、次から次へと高次の動的秩序を生み出す現象こそが、すべての生物に共通する普遍的な特徴であり生命の本質である。個々の分子の視点に立って細胞内の世界を想像すると、細胞の中で次々と生じている、分子から細胞スケールの秩序が自己組織化する現象は自明ではないことに気付く(図1)。なぜなら分子から見た細胞内の世界は広大であるが、地図や携帯電話の発達した人間の世界と全く異なり、近接する者同士の物理的接触を通じてしか“コミュニケーション”が取れない。従って、自分自身が広大な空間のどこに居るのかを直接認識する術を持っていない。それにも関わらず、分子は“何らかの方法”を駆使して広大な空間を認識し、適時適所で、しかもほとんどミスすることなく、自身の数百倍以上もある巨大な秩序構造を組み上げているのである。この“何らかの方法”とは一体どのようなものか？換言すれば、分子間相互作用をどのように組み合わせることで、集団として広大な空間を認識し、高次の秩序を生み出しているのだろうか？この謎に迫ることで、分子という物質的基盤の上に「生命」が成立している仕組みが見えてくるに違いない。

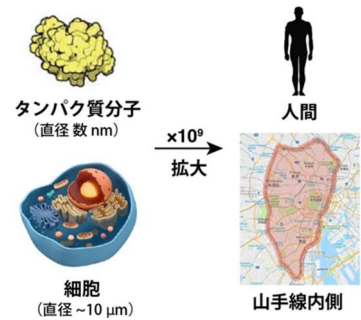


図1. 分子から見た細胞の広さ

これまでの生命科学は機能発現に関与する分子を特定し、細胞内での分子動態を観察することで発展してきた。しかし「知る・見る」ことで得られる理解は限定されてしまう。「創る・操る」ことが理解の深化には欠かせないと考え、さまざまな生命機能を司るアクチン細胞骨格に着目し、分子から細胞骨格構造や機能を再構成する研究を進めてきた(図2)。具体的には、細胞質抽出液や、細胞から単離精製した細胞骨格タンパク質を封入した人工細胞を構築し(文献1)、細胞の大きさや分子組成・濃度など、生細胞を扱った研究では操作が困難なパラメータの精密な制御を可能にした。この人工細胞の利点を

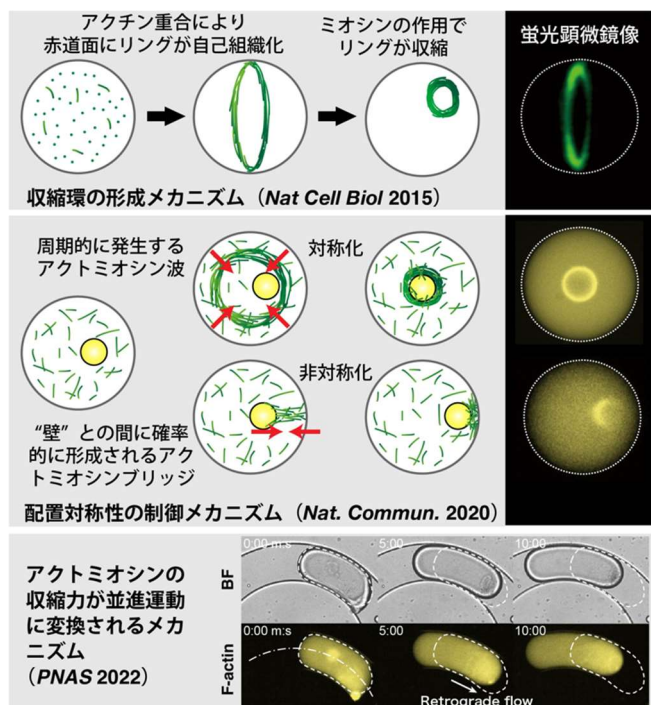


図2. 再構成による細胞骨格機能の自己組織化メカニズムの解明

活用することで、細胞質分裂を駆動する収縮環の形成機構や（文献2）、アクトミオシンの収縮力が細胞の極性を生み出し（文献3）、細胞運動に変換される新規メカニズム（文献4）を提唱してきた。本講演では、これまでの研究で明らかになってきたアクチン細胞骨格の自己組織化メカニズムについて概説し、人工細胞研究の将来展望について議論する。

参考文献

1. Chiba, M.; Miyazaki, M.; Ishiwata, S. Quantitative analysis of the lamellarity of giant liposomes prepared by the inverted emulsion method. *Biophys. J.* **2014**, *107*, 346–354.
2. Miyazaki, M.; Chiba, M.; Eguchi, H.; Ohki, T.; Ishiwata, S. Cell-sized spherical confinement induces the spontaneous formation of contractile actomyosin rings *in vitro*. *Nat. Cell Biol.* **2015**, *17*, 480–489.
3. Sakamoto, R.; Tanabe, M.; Hiraiwa, T.; Suzuki, K.; Ishiwata, S.; Maeda, Y.T.; Miyazaki, M. Tug-of-war between actomyosin-driven antagonistic forces determines the positioning symmetry in cell-sized confinement. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3063.
4. Sakamoto, R.; Izri, Z.; Shimamoto, Y.; Miyazaki, M.; Maeda, Y.T. Geometric trade-off between contractile force and viscous drag determines the actomyosin-based motility of a cell-sized droplet. *PNAS* **2022**, *119*, e2121147119.

講師略歴：

学歴・職歴

2023 年度 - 現在: 理化学研究所生命機能科学研究センター, チームリーダー

2020 年度 - 現在: 科学技術振興機構, さきがけ研究者 (兼任)

2022 年度 - 2023 年度: 京都大学, 大学院理学研究科, 特定准教授

2018 年度 - 2020 年度: キュリー研究所, Invited Researcher (兼任)

2017 年度 - 2022 年度: 京都大学, 大学院理学研究科, 連携准教授 (兼任)

2017 年度 - 2022 年度: 京都大学, 白眉センター, 特定准教授

2017 年度: 早稲田大学, 先進理工学部物理学科, 非常勤講師 (兼任)

2016 年度: 早稲田バイオサイエンスシンガポール研究所, 研究所員 (兼任)

2015 年度 - 2017 年度: 早稲田大学, 先進理工学部物理学科, 助教

2011 年度 - 2015 年度: 早稲田大学, 理工学術院, 次席研究員

2008 年度 - 2010 年度: 日本学術振興会, 特別研究員 (DC1)

2008 年度 - 2010 年度: 京都大学, 大学院理学研究科物理学・宇宙物理学専攻 博士課程

学位：博士（理学）京都大学

受賞・その他

2022 年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞

所属学会

日本生物物理学会、日本細胞生物学会、日本物理学会

委員等

2022 年 - 現在 日本生物物理学会 分野別専門委員

2021 年 - 2022 年 日本生物物理学会 邦文誌「生物物理」編集委員

Handwriting practice lines consisting of 24 horizontal dashed lines.

高速広視野 2 光子顕微鏡で拓く脳の新世界

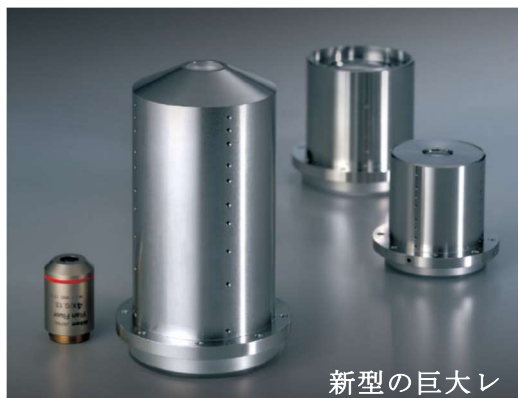
村山 正宜 (むらやま まさのり)

理化学研究所 脳神経科学研究センター

触知覚生理学研究チーム チームリーダー

講演要旨

脳は宇宙に例えられ、ヒトでは約 1000 億もの神経細胞が星々のごとく煌めき、無数の相互作用によって知覚、認知、記憶、そして意識が生まれると考えられています。近代天文学の分野では、400 年以上前にガリレオが望遠鏡を自作し、宇宙の星々を精密に観測したことから本格的な宇宙の謎解きが始まりました。脳研究においては細胞を小器官レベルまで詳細に観察する事で様々な謎が解明されてきましたが、脳から意識が生み出される仕組みなど、まだまだ謎は残されています。では、更なる謎解きはどのように行えばよいのでしょうか。近年の脳研究では、顕微鏡を用いた光学的な計測法により、数百のオーダーのマルチニューロンの活動同時記録が可能になっていますが、脳神経ネットワークの機能的構造を推定するには不十分です。今回、我々は低倍率かつ高開口数を満たす大型対物レンズ、及びこれを生かすための大口径・高感度・高出力検出器を開発することによって、これまでとは次元の異なる広い領域 (3 mm x 3 mm で従来視野の 36 倍) から数万のオーダーの神経細胞の活動を明瞭に、且つ、高い時間分解能で記録することに成功しました。我々は細胞レベルのネットワーク解析により、脳は頑健性のあるスケールフリーネットワークではなく、情報処理が効率的なスモールワールドネットワークである事を明らかにしました。また、他の 100 以上の細胞と協調的に活動する、機能的に新種なハブ細胞の存在も明らかにしました。本公演では機器開発の重要性と、広視野顕微鏡開発の今後の展望、及び今後の脳科学の新しい景色について論じます。



新型の巨大レ



ハブ細胞のネットワークトポ

参考文献

1. Fast, cell-resolution, contiguous-wide two-photon imaging to reveal functional network architectures across multi-modal cortical areas. Ota K, Oisi Y, Suzuki T, Ikeda M, Ito Y, Ito T, Uwamori H, Kobayashi K, Kobayashi M, Odagawa M, Matsubara C, Kuroiwa Y, Horikoshi M, Matsushita J, Hioki H, Ohkura M, Nakai J, Oizumi M, Miyawaki A, Aonishi T, Ode T, *Murayama M. *Neuron* 109(11):1810-1824.e9. 2021.

學歷・職歷

2018 年 - 現在 東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 神経動態医科学講座
連携教授

受賞・その他

2023 年 中谷賞奨励賞 中谷医工計測技術振興財団

日本神経科学学会、日本生理学会、北米神経科学学会

2023 年 - 現在 日本学術会議 連携会員

一本鎖モネリンを非抗体骨格タンパク質とする 人工結合タンパク質の作製基盤構築

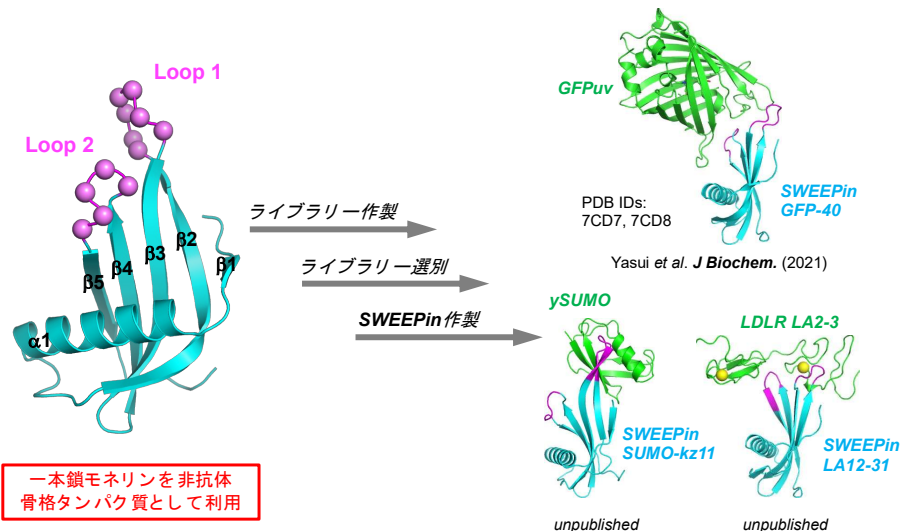
安井 典久 (やすい のりひさ)

岡山大学学術研究院医歯薬学域 (薬学系) 准教授

講演要旨

抗体は、標的分子に特異的に結合する機能を有するため、研究試薬、診断試薬および医薬品など幅広い用途に利用されている。特異的分子認識能を発揮するために、抗体は、構造的に安定な免疫グロブリンフォールドを骨格とし、標的分子への結合を担う多様なアミノ酸配列からなる複数のループを表面に提示している。したがって、この抗体の構造的特徴を付与すれば、免疫グロブリンフォールド以外のタンパク質ドメイン (非抗体骨格タンパク質) も抗体の様に特異的な分子認識能を獲得できる。非抗体骨格タンパク質を用いて作製された抗体様分子「人工結合タンパク質」は、単鎖のポリペプチド鎖から構成されること、ジスルフィド結合がないこと、大腸菌での生産が可能であること、などをはじめとする抗体の欠点を補う分子特性を持つことから、抗体とは異なる用途において有用である^{1,2}。実際に、多種類の人工結合タンパク質が、酵素の基質特異性の改変、結晶化シャペロン、細胞内シグナル伝達機構の解明など様々な研究に利用されている。

私たちは、一本鎖モネリンを非抗体骨格タンパク質とする新しい人工結合タンパク質の作製基盤の構築に取り組んできた³。一本鎖モネリンは、94 アミノ酸残基から構成され、1 本の α -ヘリックスと 5 本の β -ストランドを形成し、近接した長い 2 本のループを分子表面に提示している。私たちは、これら 2 本のループのアミノ酸配列と長さを改変した組合せライブラリーを作製し、このライブラリーの選別をファージディスプレイ法で行うことで、任意の標的分子に結合する人工結合タンパク質 (SWEEPins; sweet-tasting protein-based synthetic binding proteins) を作製できることを示した³。この SWEEPins 作製基盤は、私たちが独自に構築したものであるという利点を活かし、骨格部分である一本鎖モネリンの安定性向上、ループ長やアミノ酸組成の改変、変異導入部位の変更を実施することにより、高度化を行うこともできる。特に、分子間相互作用に適したアミノ酸組成によるライブラリー作製は、効率よく人工結合タンパク質を作製する上で有効である。講演では、



ライブラリーの高度化をはじめとする最近の進捗を含め、本研究の詳細を報告する。

参考文献

1. Sha, F.; Gencerb, E. B.; Georgeonb, S.; Koide, A.; Yasui, N.; Koide, S.*; Hantschel, O.*; Dissection of the BCR-ABL signaling network using highly specific monobody inhibitors to the SHP2 SH2 domains. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2013, 110, 14924–14929.
2. Yasui, N.; Findlay, G.M.; Gish, G.D.; Hsiung, M.S.; Huang, J.; Tucholska, M.; Taylor, L.; Smith, L.; Boldridge W.C.; Koide, A.; Pawson, T.; Koide, S.*; Directed network wiring identifies a key protein interaction in embryonic stem cell differentiation. Mol Cell 2014, 54, 1034–1041.
3. Yasui, N.*; Nakamura, K.; Yamashita, A.; A sweet protein monellin as a non-antibody scaffold for synthetic binding proteins. J Biochem. 2021, 169, 585–599.

講師略歴：

学歴・職歴

2021 年 4 月 – ：岡山大学，学術研究院，医歯薬学域（薬学系），准教授

2018 年 11 月 – 2021 年 3 月：岡山大学，大学院・医歯薬学総合研究科（薬学系），准教授

2013 年 3 月 – 2018 年 10 月：岡山大学，大学院・医歯薬学総合研究科（薬学系），助教

2010 年 4 月 – 2013 年 2 月：米国 シカゴ大学，生化学・分子生物学科，Research Professional Associate

2007 年 4 月 – 2010 年 3 月：大阪大学，蛋白質研究所，特任研究員・助教

2007 年 3 月：大阪大学，理学研究科，生物科学専攻，博士後期課程 修了

2003 年 3 月：徳島大学，工学研究科，生物工学専攻，博士前期課程 修了

2001 年 3 月：徳島大学，工学部，生物工学科 卒業

学位：博士（理学）大阪大学

受賞・その他

2009 年 第 25 回（2008 年度）井上研究奨励賞

所属学会

日本生化学会、日本蛋白質科学学会、日本分子生物学会、日本生物物理学会、日本薬学会

.....
.....
.....
.....



公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2
千里ライフサイエンスセンタービル20階
TEL:06-6873-2006 FAX:06-6873-2002
E-mail: smp-2022@senri-life.or.jp
URL: <https://www.senri-life.or.jp/>