

BioTech RC News

第2期ハイテク・
リサーチ・センター スタート!

Teikyo University of Science & Technology
BioTechnology Research Center

March 2005 No.

3



バイオテクノロジー研究センター棟

帝京科学大学大学院バイオテクノロジー研究センター

バイオサイエンス・バイオテクノロジーへの大学の貢献

学長 冲永 荘八



学長 冲永 荘八

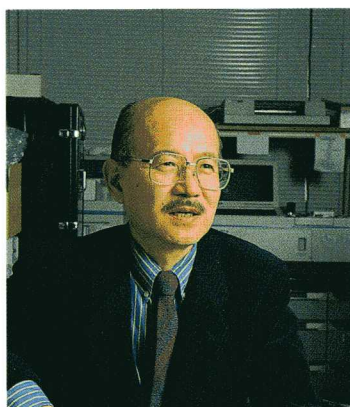
現在の社会の激しい変化とともに、大学もまた急速に変化し多様化していることは周知のことと思います。「ヒト・生命」を研究対象とするバイオサイエンス、さらに「豊かさ」と「産業」をもたらすバイオテクノロジーもめざましく発展しています。これらの学問領域に寄与し、社会に対して責任を負える大学像の一つは、外界からの刺激に常に敏感であり発想豊かな研究を展開できる場であること、必要とされる情報を発信すること、そして、研究プロジェクトの遂行を通して将来を担う人材を育成し輩出することと考えます。

「帝京科学大学大学院バイオテクノロジー研究センター(TUST-BioTech RC)」が本学の研究の充実に関わるのみならず、地域や日本全体のバイオテクノロジー研究に貢献するための活動拠点となることを切望します。

BioTech RCは、バイオテクノロジーの研究拠点として、さらに飛躍します。

キーワードは「バイオホメオスタシス」

センター長 実吉 峯郎

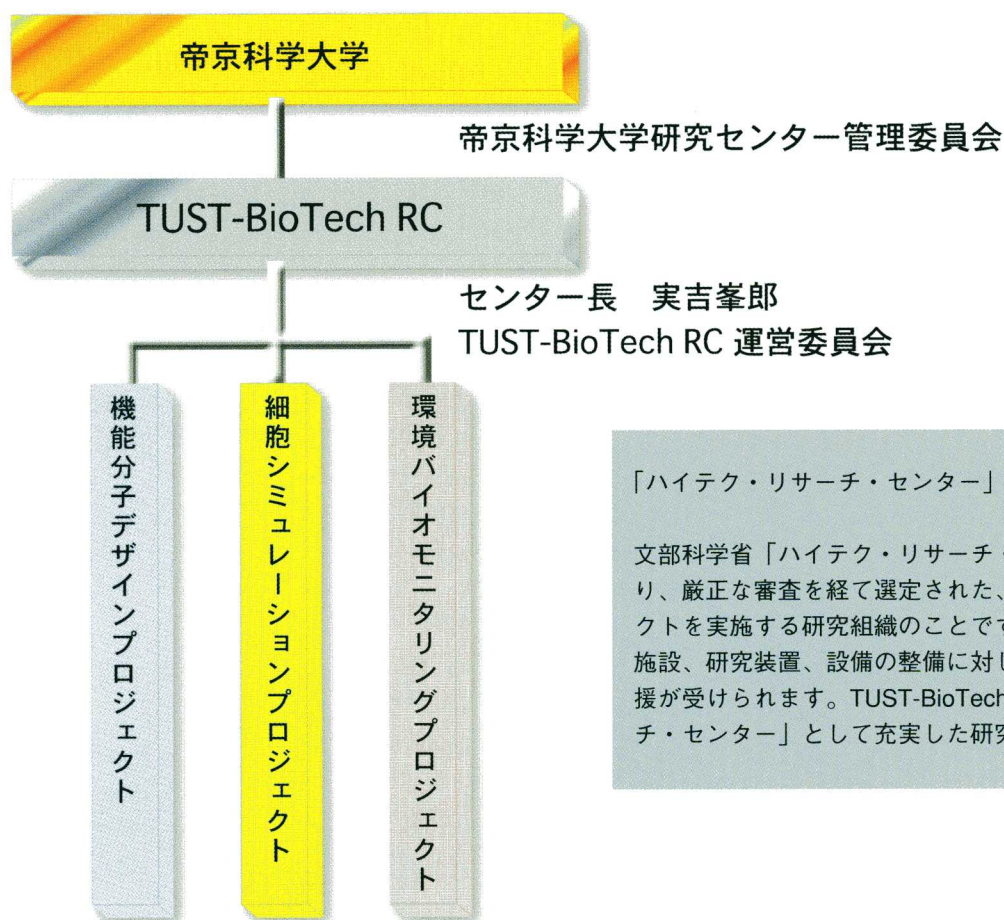


センター長 実吉 峯郎

平成11年に発足したバイオテクノロジー研究センターは最初の4年間に「遺伝子」をキーワードとするどちらかといえば基礎的な研究を行いましたが、平成15～19年度の第2期では、その成果を踏まえた上で応用へのアプローチを視野に入れて研究が行われることになりました。そのキーワードは「バイオホメオスタシス」です。「バイオホメオスタシス」には「生物恒常性」という訳語があてられていますが、「生物が個体レベルで生理学的に外部環境に対して定常状態を保つ」という生物現象を普遍的にとらえる大切な概念の1つとなってきました。しかし、最近、この概念が『個体レベル』から「分子レベル」まで拡張されて考えられるようになり、バイオテクノロジー研究センターの第2期計画では、!分子、”細胞、#生物個体の3つのレベルで「バイオホメオスタシス」の研究を行うことになり、バイオサイエンス学科を主体にバックグラウンドの異なる研究者による3つのグループが設定されました。

この「TUST-BioTech RC News No.3」において各プロジェクトの概要を紹介いたします。本事業の目的を達成するために私達は邁進いたします。

TUST-BioTech RC の概要



「ハイテク・リサーチ・センター」とは

文部科学省「ハイテク・リサーチ・センター整備事業」により、厳正な審査を経て選定された、先端の研究開発プロジェクトを実施する研究組織のことです。研究開発に必要な研究施設、研究装置、設備の整備に対し、重点的かつ総合的な支援が受けられます。TUST-BioTech RC は「ハイテク・リサーチ・センター」として充実した研究環境を実現しています。

TUST-BioTech RC の研究組織の構成メンバー

第1 プロジェクト

機能分子デザインプロジェクト

● 分子レベルのホメオスタシス ●

研究員

山口十四文 実吉峯郎 高橋英司
岩瀬礼子

第2 プロジェクト

細胞シミュレーションプロジェクト

● 細胞レベルのホメオスタシス ●

研究員

松岡浩 長谷川宏幸 矢尾板仁
大黒一哉 武田俊哉

第3 プロジェクト

環境バイオモニタリングプロジェクト

● 個体レベルのホメオスタシス ●

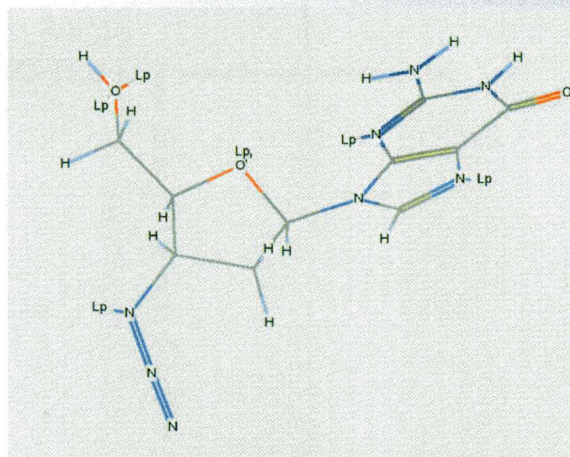
研究員

引馬基彦 熊倉稔 別府敏夫
平井俊朗

機能分子デザインプロジェクト

ヒトの腫瘍やウイルスは単独で生存・増殖できないため、ホスト（ヒト）の生命活動を巧みに利用し、自らのためのホメオスタシスをホストの中に作ります。当然、ホストのホメオスタシスは大きな影響を受けます。お互いのホメオスタシスがあまり干渉しあわなければ共存できるでしょうが、がんや病原ウイルスの場合にはホストのホメオスタシスを狂わせ、ホストを病的状態に陥れます。逆に、がんや病原ウイルスのホメオスタシスを乱す物質（化合物）ができれば、それらの生存・増殖を抑制することができると考えられます。また、ホストのホメオスタシスに影響が少ない物質であればそれだけ選択性が高い（副作用の少ない）化合物といえます。本プロジェクトではこの観点から抗がん剤や抗ウイルス剤の分子設計と評価、作用機構の解明、がんやウイルスの実験研究のために有用な試薬の開発をめざしています。

がんやウイルスの増殖抑制のために、（１）テロメラーゼとDNAポリメラーゼ群の阻害剤の分子設計、（２）ウイルスエンベロープ糖鎖合成の阻害剤の分子設計、（３）アンチセンスオリゴヌクレオチドの分子設計を行います。得られた化合物が有効かどうかを、（４）がん細胞におけるテロメア伸長阻害能を検定、（５）ヒト培養がん細胞の増殖を阻害するかどうか、（６）イヌやウシのヘルペスウイルス、ネコのエイズウイルス、C型肝炎モデルとしてのウシ伝染性下痢症ウイルスなどに対する効果を検定します。以上の具体的なテーマを設定しています。



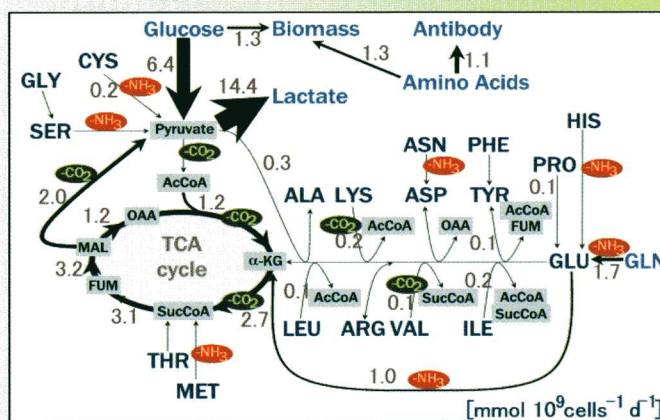
AZddG（上図）は培養細胞のテロメアを短くする性質を持つことが見出され、がん細胞に対する効果に興味を持たれます。

細胞シミュレーションプロジェクト

細胞のホメオスタシスは、多くの酵素、基質、代謝産物などを要素として、動的に形成されている複雑系の現象です。遺伝子組み換えなどによる細胞の改変、培養環境の変化など人為的な操作による細胞系への影響を正確に予測するには、変異の無い状態でのホメオスタシス機構についての把握が必要となります。細胞系においては、多くのパラメータが複雑に絡み合っていますので、ホメオスタシス評価のためには、部分としてではなく全体としてのパラメータ評価が必要です。「細胞シミュレーショングループ」では、この総体的把握のためのコンピュータシミュレーション技術の開発を行うことを最終的な目標とします。そのためには、ホメオスタシスに関わる代謝系を、センシングすることから始まり、モニタリング技術の開発、さらにその結果に応じたモデリング、最終的には実際の系へのアプリケーション技術、妥当なモデルに到達するまでのフィードバック機構、までの一連の作業が必要となってきます。本グループでは、下に示す3テーマが設定されています。

1. 動物細胞のエネルギー代謝シミュレーション

培養細胞による物質生産系を対象として、細胞内代謝ネットワークの動的な変化をコンピュータシミュレーション技術を用いて解析し、培養系の制御へ適用します。



ハイブリドーマ4-8Hにおけるグルコースとアミノ酸の代謝過程のシミュレーション

図中の数字は細胞あたりの代謝量を示しています。

2. 植物細胞における分化シミュレーション

植物細胞における培養環境による代謝速度のバランスの変化を解析します。その結果をもとに植物細胞の分化に伴う代謝構造の遷移について、シミュレーションを行うことを目標としています。

3. セロトニン類の細胞内動態シミュレーション

血管循環ホメオスタシスにかかわる生理活性物質テトラヒドロビオプテリンは動物の細胞内で補酵素として働いています。テトラヒドロビオプテリンは、それぞれの細胞内で必要量化学合成され、過不足のない状態を保っています。しかし、その補充メカニズムはよくわかっていません。テトラヒドロビオプテリンの動態をモニタリングし、その動態シミュレーションモデルを作成することをめざします。

環境バイオモニタリングプロジェクト

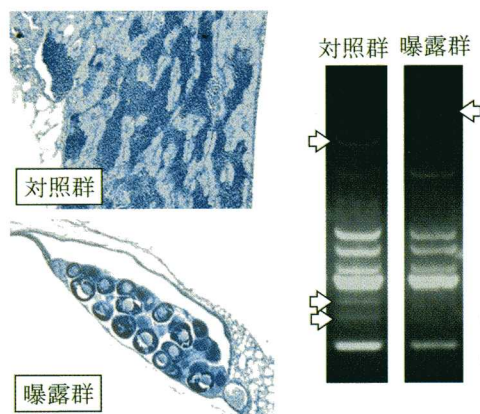
環境汚染物質に対するホメオスタシス機構の応答を調べ、ホメオスタシスの破綻を個体から分子に至るレベルで究明します。そこから得られる知見をもとに生物個体への環境汚染物質の影響を予測する新たな評価システムを検討し、生物機能を利用した汚染対策システムなどへの展開をめざします。

1. 微生物の汚染物質耐性を利用したセンサーの開発

微生物を電極と組み合わせて構成した新規な毒物センサーを開発します。一般的に微生物の呼吸活性は毒物によって阻害されますが、ある毒物濃度以下では逆に活性化します。毒物耐性遺伝子の発現や毒物排出のエネルギーを供給するため呼吸が活発化すると考えられます。この現象に着目して毒物の検出などに適用できる微生物素材を探索します。

2. 魚類内分泌攪乱モデルを用いた汚染評価系の開発

これまで行ってきた魚類の精子、卵子形成に関する研究をもとに、昨今問題となっている環境ホルモンによる生殖障害について個体から分子レベルまでの研究を進めています。すでに環境ホルモン曝露により変動する遺伝子を単離しており、今後これらを指標とした影響評価系の開発へ展開します。



遺伝的にすべて雄(XY)の魚だけからなるコイ稚魚に環境ホルモンを添加した餌を与え、生殖腺の組織観察(左図)と遺伝子発現(右図)を観察しました。通常の餌を与えた群(対照群)では正常に精巣が形成され、精巣内に精子(点状に濃く染まっている部分)が充満しているのに対して、環境ホルモンを与えた群(曝露群)では卵(濃く染まっている大型の細胞)が形成されます。両者の生殖腺における遺伝子の発現を網羅的に調べると、環境ホルモン曝露によって矢印で示した遺伝子で挙動が変化することがわかります。

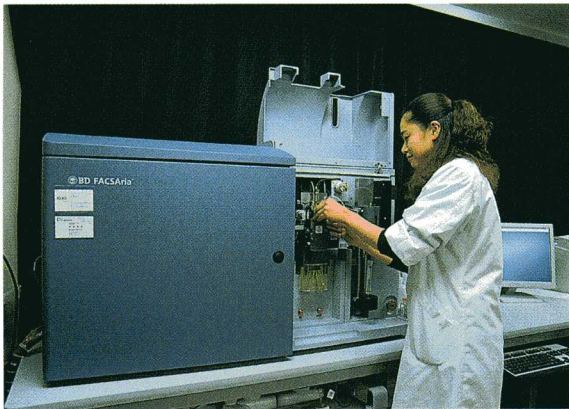
3. ウキクサの花性誘導を指標とした汚染評価系の開発

ウキクサに病害抵抗性誘起農薬類(Sas)を投与し花成誘導への有効性を探索します。また安息香酸によって複数のCa²⁺依存性タンパク質キナーゼ(CDPK)が発現されますが、花成と最も相関がよいCDPKを同定します。次に、花成誘導へ有効性を示したSasがCDPKを誘導するか否かを調べます。

4. 植物を利用した水質浄化技術の開発

植物の水耕栽培によりこれまで研究されていない有機物性の染料、有機塩素化合物などの環境汚染物質の生体消化について植物生理代謝における生体ホメオスタシス機能の観点から研究するとともに水質浄化技術に応用する研究を行います。現在、クレソンなどの水性植物が酸性染料を取り込み消化することが分かりました。

TUST-BioTech RC 新鋭機器



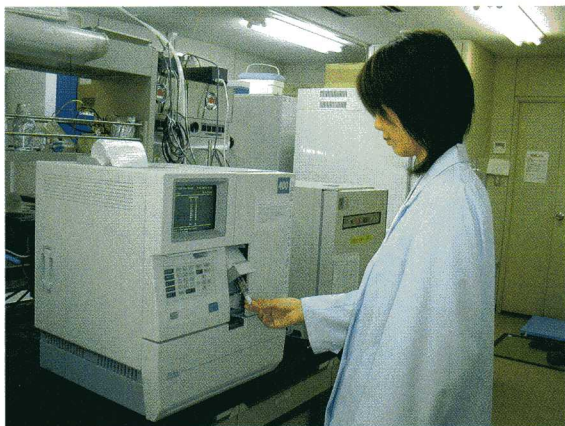
細胞分析分取装置（セルソーター）

ベクトン・ディッキンソン社、BD FACS Aria
レーザーを照射して、細胞の大きさや蛍光強度などを調べ、細胞集団の中に特定の性質を持った細胞がどの程度存在するかを評価することのできる分析装置です。個々の細胞を微小な液滴に閉じ込めて落下させながら、必要に応じて、瞬時に高電圧の電場をかけて落下方向を変化させ、目的の性質を持った細胞を収集することもできます。

自動動物細胞培養装置

able 社、特注品

動物細胞を効率的に培養するためには、その培養状態を適切に保ったうえでの培養が欠かせません。本装置は、pH、溶存酸素濃度、培養温度という培養の基本パラメータのコントロールを自動化し、基質の添加をコントロールできる高精度の培養装置です。本システムにより、動物細胞を再現性よく大量培養することができます。



細胞機能分析装置

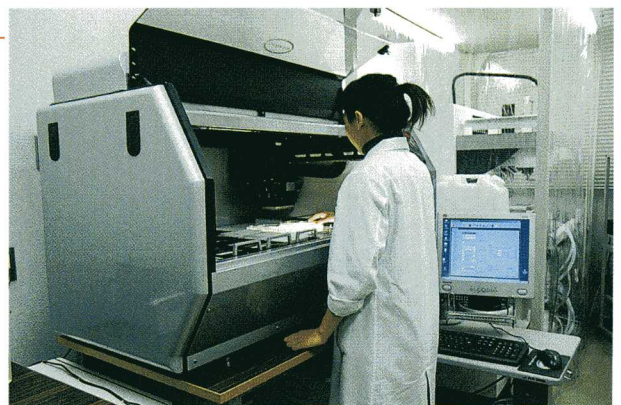
NOVA バイオメディカル社、BP400

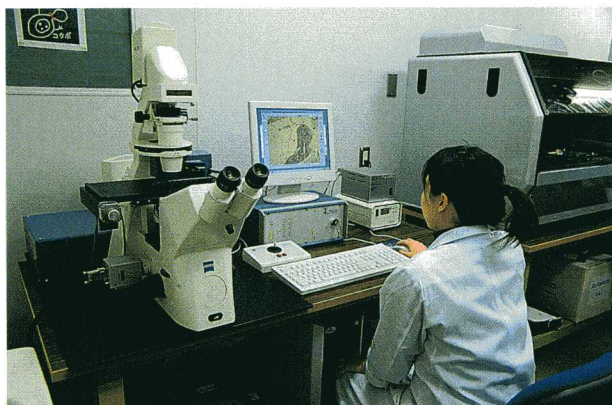
細胞培養においてその代謝の状態をモニタリングするために必要となる基本成分であるグルコース、乳酸、アンモニア、グルタミン、グルタミン酸塩の5成分濃度、ならびに、pH、浸透圧を同時に定量測定することのできる分析装置です。本分析装置により多数のサンプルを簡便迅速に分析することができます。

自動微生物クローン単離装置（コロニーピッカー）

GENETIX 社、Qpix 2

この装置は培地上に形成されたコロニー（一個体の微生物が増殖してできる塊）をビデオカメラにより認識し、金属製のピンによって拾い上げる装置です。この装置の導入により、微生物クローン単離操作の作業効率が大幅に向上し、一度の実験で大量の遺伝子を扱うことが可能になり、生体内で働いている遺伝子を網羅的に調べることができます。





微小组織・細胞回収装置（レーザーマイクロダ イセクション装置）

PALM 社、PALMマイクロレーザーシステム

多細胞生物を構成する様々な細胞の働きを理解するためには、細胞内で働いている遺伝子を細胞の種類毎に分けて調べる必要があります。この装置は厚さ数十マイクロメートルにスライスした生物の組織から、顕微鏡像をもとに特定の部分（細胞）だけをレーザーにより切りだし、回収することができます。例えば組織中の癌化細胞だけを回収して調べることができます。

バイオハザード型自動サンプル調製システム

TECAN 社、ジェネシスワークステーション 100/8

この装置は試薬溶液の分注操作を自動的に行うロボットで、8連の分注装置と分注容器を運搬するアームが自在に動くため、試薬溶液を用いる様々な実験操作を自動化することができます。本プロジェクトで実施する遺伝子の網羅的解析など、試料処理の作業効率が成否のポイントとなる研究には重要な装置です。



円二色性分散計

日本分光、J-805

タンパク質、核酸、糖類や脂質などの生体成分や薬の分子の多くは立体的に非対称な形をしているため、不斉という性質を示します。この装置を用いて、不斉な性質をもった物質が光を吸収するとき左円偏光と右円偏光のどちらを吸収しやすいか（円二色性スペクトル）を分析することによって、分子の立体構造に関する情報を得ることができます。

レーザーイオン化飛行時間型質量分析装置

島津製作所、AXIMA-CFR plus

糖や脂質などの低分子量物質や、タンパク質や核酸などの高分子量物質の質量（分子量）を測るための、いわば「精密な天秤」です。試料にレーザーを照射しイオン化させ、電圧をかけ加速後、そのイオンが検出器に到達するのにかかる時間から質量を求めます。ノーベル賞受賞者である田中耕一博士はこの装置の開発と普及に大いに貢献しました。

