

こんにちは



近畿大学薬学部生物情報薬学 研究室を訪ねて

〈はじめに〉

初夏の穏やかな日差しが心地よく感じる5月中旬に、掛樋一晃教授が主宰される近畿大学薬学部生物情報薬学研究室を訪ねた。ただし、「訪ねた」といっても筆者の研究室からは建屋の回廊を挟んで正面に位置しているので、ゆっくりと歩いてみわすか10秒で到着した。我々が所属する近畿大学薬学部は東大阪キャンパス内にあり大阪の二大繁華街である難波から電車で15分の距離にある近鉄長瀬駅から徒歩で15分ほどの場所に位置している。東大阪キャンパスには薬学部のほかに法学部、経済学部、経営学部、理工学部、建築学部、文芸学部、総合社会学部、短期大学部があり、掛樋先生のおられる38号館からは東に生駒山、西に通天閣があり、先生のお部屋は9階ということもあってその両方が一望できる。この時期は日本分析化学会第62年会と6月1日に控えた所属学生の卒業論文発表会の準備で忙しい最中であったが、掛樋先生をはじめ、生物情報薬学研究室の皆様が温かく迎えていただき、研究室における活動について何うとともに実際の指導風景を見せていただいた。

〈沿革〉

近畿大学薬学部の歴史は古く、1949年に近畿大学が設立されて間もない1954年に薬学部が設置され、来年は創立60周年を迎える。1980年には大学院薬学研究科を設置し、これまでに多くの優秀な研究者を輩出した。2006年には薬剤師教育が6年制に移行したため、薬学部医療薬学科を6年制に移行するとともに4年制学科の創薬科学科を新たに設置した。また翌年度の2007年に新実験棟である38号館の完成に伴い、生物情報薬学研究室も旧薬学校舎から移転された。近畿大学薬学部は研究においても多くの業績をあげているが、薬学教育に力を入れており、6年生移行後、初の薬剤師国家試験であった2012年度において、合格率99.2%（全国1位）、2回目の国家試験である2013年度において95.0%（全国第3位）と高い合格率を維持している。

〈研究室の概要〉

生物情報薬学研究室は、掛樋一晃教授、木下充弘講師、大学院生3人、学部学生（6年制14名、4年制3名）の22名で構成されている。生物情報薬学研究室は平成8年度に掛樋先生が主宰された研究室であり、「構造グライコミクスから糖鎖機能の解明」という先駆的なテーマを、研究室発足から現在まで貫かれている。掛樋先生は大阪大学薬学部をご卒業後、昭和50年大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程で学位を取得され、同年4月に本田進先生とともに近畿大学薬学部薬品分析学研究室を開設された。その後、講師、助教授を経て平成8年に生物情報薬学研究室を創設され、現在に至っている。ここからは、先生が精力的に進めている研究をご紹介します。

「グライコプロテオーム解析技術の開発」

糖鎖研究の最終目標は細胞レベルで糖鎖構造の変化を捉え、タンパク質や脂質などのキャリアー分子の機能モジュレーターとしての糖鎖の役割を明らかにし、疾患マーカーや治療標的分子として活用していくことにある。先生は糖タンパク質糖鎖を指標とする癌細胞の大規模解析を実施し、癌細胞に特徴的に発現する糖鎖を数種類発見されている。最近では、糖鎖解析技術とボトムアッププロテオミクスの方法論を組み合わせたグライコプロテオーム技術を駆使し、CEA（ヒト胎児腫瘍抗原）を指標とした癌細胞の比較グライコミクスを実施し、癌の種類や悪性度の違いなどにより発現する糖鎖が異なることを見いだされている。

「加齢マーカーとしての糖鎖の可能性の検証」

生体内の複合糖質糖鎖は、細胞の癌化や分化に伴い質的・量的に変化することが知られている。これに伴い、抗加齢医学では、加齢あるいは老化度判定に有用なマーカーとして糖鎖が注目されている。先生は加齢マーカーとしての糖鎖の可能性を検証するため、ラット血清中の糖タンパク質糖鎖を週齢ごとに解析し、加齢に伴う糖タンパク質糖鎖の変化について調査された。その結果、N-結合型糖鎖のN-アセチルノイラミン酸のO-アセチル体の存在比が加齢に伴い増加することを見いだされた。現在は、老年動物モデルや自然発症疾患モデル動物における糖鎖変動の解析に着手されており、先生の研究成果によって糖鎖を指標とする新しい加齢マーカーの開発に繋がることが期待されている。



写真1 生物情報薬学研究室の皆様



写真 2 実験を見守られる掛樋先生



写真 3 学生さんに実験を指導する木下先生

「O-結合型糖鎖の高感度・定量的解析法」

糖タンパク質糖鎖のうちO-結合型糖鎖については、従来法では糖鎖の遊離に長時間を要し、さらに高感度検出のためのラベル化ができないことが機能解析とバイオマーカー開発への展開の障壁となっていた。そこで先生はこの問題を解決するためにO-結合型糖鎖の調製を全自動で行うことが可能なAutoGlycoCutter (AGC)を開発されている。このAGCを用いて血清や培養細胞などの臨床試料におけるO-結合型糖鎖解析の可能性を評価された。その結果、AGCを利用すると、ヒト血清1 mL中に10~500 ng程度存在する糖タンパク質中のO-結合型糖鎖の解析に適用可能であることを明らかにされている。また、AGCとマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計 (MALDI-TOFMS) と自動サンプリング装置“Accuspot”を連結するためのインターフェース部分を開発され、さらにMSによる高感度化を達成するため、AGCで遊離された糖鎖の一部をフェニルヒドラジンによりラベル化し、精製操作なしに直接MSにより分析する方法が開発された。その結果、糖タンパク質10検体のO-結合型糖鎖の解析を3時間以内に完了できる方法を確立されている。

「細胞・組織加工製品の免疫原性制御法の開発」

細胞・組織加工製品の汎評価技術・製造法の開発は、高品質で安全性及び有効性の高い製品の開発・実用化を国内で推進し、わが国における再生医療早期実用化を促進する基盤となりうる。掛樋先生のグループはヒト細胞中の異種動物抗原糖鎖の検出法を開発し、iPS細胞中の



前方、掛樋一晃教授。後方左から、木下充弘講師、薬品分析学研究室より筆者ら（山本佐知雄，鈴木茂生）。

写真 4 掛樋教授室にて

異種動物抗原糖鎖の混入の有無について調査された。その結果、異種動物由来成分を含むと考えられる血清代替物、マウスフィダーレーヤー細胞を用いて培養されたiPS細胞中に、血清中の抗体との反応により炎症状態の惹起や拒絶反応を引き起こすことが知られているN-グリコシルノイラミン酸 (NeuGc) や α -ガラクトース (Gal) エピトープなどの動物抗原糖鎖が検出されたことを報告されている。また、iPS細胞への異種動物由来成分の混入を防ぐ方策としての完全ヒト化培養法の効果について糖鎖レベルで評価され、完全ヒト化培養液とフィブロネクチンを用いる培養法により、iPS細胞へのNeuGcの混入を低減できることを明らかにされた。現在は混入したNeuGcのクリーニング法あるいは混入したNeuGcを継代培養により段階的に低減するためのプロトコルについて検討されている。また、細胞総タンパク質分画中に数%検出されたNeuGcの細胞表面上での発現についても詳細に解析し、細胞移植時におけるリスクについて研究されている。

〈おわりに〉

掛樋先生は近畿大学副学長という要職を務められ、大学運営、研究ともに大変お忙しい中、「こんにちは」の訪問を快く受けていただいた。また研究室の皆さんにも温かく迎えられ、心地よく取材することができた。取材中は教員と学生さんが楽しそうに会話されており、このような温かく、明るい研究室の雰囲気の中に、掛樋教授の人柄を感じることができた。同じ近畿大学薬学部に所属しており、10年ほど同じ薬品分析学研究室で研究に勤んでいた親しい間柄ではあるが、改めて研究室を訪問することで今までとは違った一面を見ることができた。最後に、多忙を極める中、研究室の案内や研究に対する親切、丁寧な説明など、研究室訪問にご協力いただいた掛樋一晃教授、木下充弘講師、ならびに学生の皆様に心から感謝申し上げますとともに、皆様の研究面でのご活躍と研究室で培った能力を発揮できる優秀な人材の輩出に期待したいと思う。

近畿大学薬学部薬品分析学研究室
鈴木茂生・山本佐知雄