マトリックス医学生物学センター

文科省採択プロジェクトの成果を報告
臓器線維症の診断・予防・治療法開発が進展

唯一無二の研究機関として病気のメカニズム解明へ

大学院医学研究科マトリックス医学生物学センターをプラットホームとして医学部医学科の研究者らが取り組んできたプロジェクト、文部科学省「平成27年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業『臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成』」の採択期間が昨年度で終了。このほど報告書がまとめられた。研究代表者の稲垣豊教授（同センター長・基盤診療学系先端医療科学）に5年間の成果と今後の展望を聞いた。

臓器線維症は、コラーゲンやヒアルロン酸といった細胞間物質（細胞外マトリックス）の過剰沈着により臓器が線維化して硬くなり、機能不全をきたす病態をいう。肝臓や肺、腎臓などさまざまな臓器に発症し、進展するとがんに至るケースもある。

同センターは、各臓器の線維症の病態や進展機序に多くの共通性があることに着目し、本来は細胞の発生・分化や老化などの生命現象に重要な役割を果たす細胞外マトリックスが、線維症においてどのように変化しているかを臓器横断的に研究するための拠点として、2014年度に設立。翌年度に「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」の採択を受けて研究を展開してきた＝図1。

「人と人との円滑なコミュニケーションによって健全な社会がつくられるように、細胞同士の関係も良好に保たれなければ体の成長や健康の維持はできません。細胞間をつなぎ、コミュニケーションツールとして働くのが細胞外マトリックス。その唯一無二の研究機関としてマトリックスの必要性と有害性、病気のメカニズムを解明し、治療に役立てるのが目標です」と稲垣教授は語る。

3テーマ5件の特許出願 若手育成にも高い評価

プロジェクトには、細胞の発生や免疫、酸化ストレス、遺伝子改変マウスの作製などを専門とする基礎研究者と、消化器、呼吸器、腎・代謝内科など線維症診療に携わる臨床医13人が参画。6人の特定研究員や多数の大学院生ら若手研究者の育成にも力が注がれた。

研究は3つのテーマで推進＝図2。「基盤技術部門」ではマトリックス成分の動きを目で追えるゲノム編集マウスなどの作製に成功し、「診断技術部門」では線維肝の診断マーカーとして、血液内を循環する細胞外小胞（エクソソーム）に包まれたOGFRL1を見いだした。「治療開発部門」では、線維肝の治療標的分子として、OGFRL1とTcf21を同定。3テーマについて5件の特許が出願されるなど、多くの画期的な成果が報告された。

外部評価者からは、5年間の成果について、「きわめて機能的な体制により、基礎から臨床応用につながる研究が進展した」「若手研究者が学会発表での受賞や論文発表といったさまざまな成果を上げ、独立行政法人日本学術振興会特別研究員や国内外の研究機関への派遣、学内での教員採用に至ったのは素晴らしい実績」といった講評があり、今後の展開に対する期待が寄せられている。

「大学全体の支援に感謝します」と語る稲垣教授

臨床応用に向け加速 新分野の発展目指す

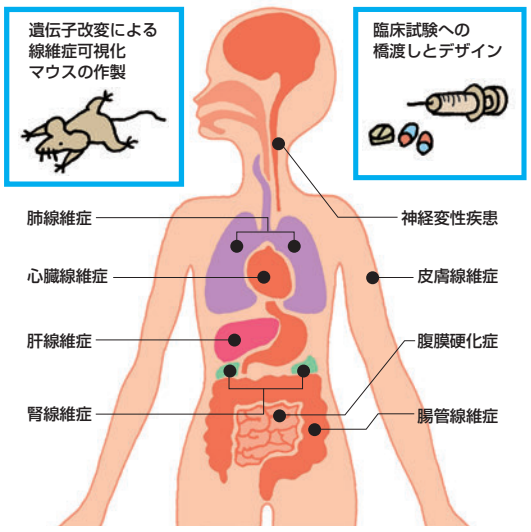
特許出願された2つの新規分子に関する研究は、いずれも国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の事業に採択されている。

同センターの研究者らが専門領域や世代をこえて連携するとともに、総合臨床研究センター、総合医学研究所、先進生命科学研究所、マイクロ・ナノ研究開発センターなど学内の研究機関や他大学、さらには企業との共同研究も推進されつつある。

「プロジェクトが順調に進められたのは、大学全体による支援があったおかげです。文科省への事業申請から施設の整備、研究者の登用など、事務系職員も全面的に力になってくれました。一丸となって協力してくれた教職員の皆さんに感謝しています」と稲垣教授は話す。

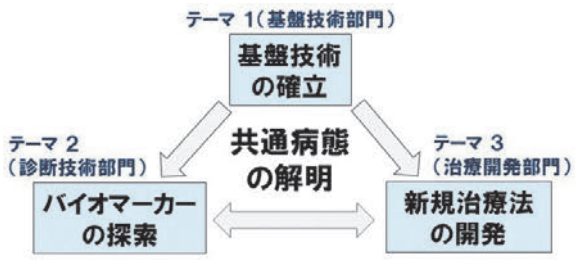
「今後の課題は、新規治療法のヒトに対する有効性や安全性を確認するための臨床試験を早期に開始し、臨床応用に向けて研究を加速させること。『マトリックス医学生物学』という新しい学問分野の発展に向けた努力も続けます」

図1：プロジェクトの概念図



加齢や感染、炎症、薬剤、代謝異常、環境汚染などによりさまざまな臓器に発症する線維症を臓器横断的に研究

図2：研究テーマ



3つのテーマで病態解明から新たな診断・予防・治療法の開発までを目指す

ZooM IN

次世代型線維肝治療の早期実現を目指す

マトリックス医学生物学センター
柳川享世 特任助教

同センター主催のシンポジウムで研究成果を発表

「マトリックス医学生物学センターに着任して感じたのは、研究領域の垣根がないこと。多様な分野の専門家と自由に意見を交わせる環境に刺激を受けました」と柳川享世特任助教（医学部医学科基盤診療学系先端医療科学）は語る。「多彩な研究者を招いたセンター主催のセミナーも、最新知識を習得し、自分の研究に関するヒントを得る貴重な機会。『必ず質問する』ことを目標に聴講し、集中力と瞬発力も身につきました」

東京工業大学生命理工学院を経て2015年度に東海大学医学部へ。翌年度から同センターの特定研究員として稲垣豊教授の研究室に所属し、エクソソーム内包タンパク質OGFRL1が肝臓の線維化の診断マーカーや治療効果の判定指標、さらには新規の治療薬開発につながる可能性を突き止めた。「生命科学統合支援センターの熟練した技術職員の協力を得て実験できたことも結果を出せた要因。多くの人に助けられています」と振り返る。

同研究は、「エクソソーム内包再生促進因子に着目した線維肝再生の新たな診断・治療法の創出」として、18年度からAMEDの肝炎等克服実用化研究事業の採択を受けて進めている。「マウスの実験で明らかにしたOGFRL1の線維肝への関与をヒトで実証するのが現在の課題。本学の消化器内科学の先生や京都大学、山口大学の研究者らとも共同研究を進めています。次世代型の肝線維症の治療法の早期実現に向けて研究を充実させたい」

医学部

神経細胞培養技術を提案
大友助教らナノシートを活用

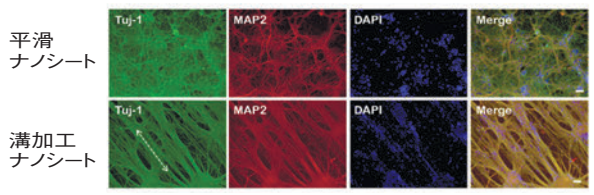
医学部医学科基礎医学系分子生命科学の大友麻子助教と中川草講師、上田真保子奨励研究員（いずれもマイクロ・ナノ研究開発センター兼務）らが、溝加工を施した高分子超薄膜を使って神経細胞を培養する新たな手法を提案。その成果をまとめた論文が、学術雑誌『Scientific Reports』印刷版に掲載された。

アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経変性疾患の患者は年々増えている一方、効果的な治療法が見つかっていないのが現状。疾病メカニズムの解明や薬剤開発には人工培養した神経細胞が用いられているが、実験ごとに細胞の状態がばらつきやすく、均一な条件を整えたり、薬剤の作用を定量的に測定したりすることが難しい場合があった。

大友助教らは、工学部の岡村陽介教授（同）らによって開発されたポリ乳酸製のナノシートに、立体的な溝加工を施したものと、加工しなかったものを細胞基材として使い、マウスの大脳新皮質由来の神経細胞を培養。細胞形態と遺伝子発現を解析した結果、溝加工を施したシートでは神経突起の進展方向が一定に制御されるだけでなく、シナプスの形成にかかわる遺伝子群の発現が早まることを明らかにした。

大友助教と上田研究員らは、「我々が開発したナノシートが、神経細胞の培養基材として優れていることが示され、実験の再現性向上にも貢献できると期待している。神経細胞は、周囲をさまざまな細胞に取り囲まれた立体的な環境で生存しています。ナノシートやマイクロデバイス技術を組み合わせて、それらの環境を再現したい」と話している。

溝加工ナノシート培養基材は神経突起の進展方向を制御する



マウス由来大脳皮質初代神経培養細胞（培養後9日目）の神経細胞の染色像。緑（Tuj-1）は神経突起、赤（MAP2）は樹状突起、青（DAPI）は核染色を示している。Mergeはそれらを重ね合わせた画像。図中の白両矢印は溝加工の方向を示している。溝加工したナノシートを用いて神経細胞を培養すると、神経突起の進展方向が一定方向に制御されていた。
Otomo and Ueda et al., Scientific Reports, in press.

News FLASH

医学科が研究報告会 14人が成果を発表

「2019年度医学部医学科研究成果報告会」が、4月24日に伊勢原校舎で開かれた。同学科では、医科学研究レベルの向上と優れた研究の重点的な支援を目的とした研究助成金制度を展開。採択された研究について、毎年成果を報告している。前半は、過去に同制度の助成を受けた研究の中から、さらに発展が期待されるテーマを支援する「医学研究基金」、将来を嘱望される研究者の主導による創造的かつ先端的な研究を支援する「プロジェクト研究」に採択されたテーマについて、各1人が発表。後半は、医学関連研究のレベル向上に寄与すると認められる優れた研究を重点的に支援する「研究助成金（重点的研究）」を受けた12人が報告した。なお当日は、新型コロナウイルスの感染防止対策が徹底された。