

学際科学実験センター ニュース

Advanced Science Research Center
NEWS

2003.12
創刊号

● C O N T E N T S ●

● 巻頭言 学長挨拶	1	● 記念講演	5
● センター長挨拶	2	● 研究分野紹介	6
● トピックス・ニュース	3	● 事業日誌	10

巻頭言 学際科学実験センター開設にあたって

金沢大学長 林 勇二郎

金沢大学学際科学実験センターがこの4月に設置され、9月には文部科学省、石川県・金沢市、並びに学内外の関係者の参加のもとで開設記念の式典とフォーラムが開催されました。設置に至るまで関係各位には大変なご尽力とご協力をいただきましたこと、この場をお借りしてお礼を申し上げます。なお、今後とも引き続き、いろいろな形でご指導ご支援をお願い申し上げる次第です。

学際科学実験センターは、これまで学内にあったアイソトープ総合センター、理工系アイソトープ実験施設、遺伝子実験施設、比較的新しい機器分析センター、それに医学系研究科の動物実験施設を再編統合してできた大型の研究センターです。本学は今、国立大学の法人化を来年の4月に控え、我が国の基幹大学として更に大きく発展するために、有為な人材の育成と卓越した知を創造する「教育を重視した研究大学」の位置づけのもとで、積極的に改革に取り組んでいます。大学院の社会環境科学、自然科学及び医学系の研究科においては、区分制あるいは部局化を進めることで先端分野や学際分野に知の創造を求め、新しい学問領域の開拓と産業を創出する研究大学となることを標榜しています。また、共同利用センターについては、教育、研究、社会貢献など、それぞれの責務に応える機能の強化を目指しているところです。

このような時期に、最先端の分野をあずかる学際科学実験センターができたことは非常に心強い限りです。遺伝子改変動物、ゲノム機能解析、トレーサー情報解析、機器分析の4つの分野で構成される本センターは、いわゆる生命科学、物質科学、そしてそれらに情報といったものを組み込んだ研究を全学的に先導かつ支援していくうえで、拠点的な役割を担うことになります。

教育重視という観点からも、本センターの役割は重要です。次代を担う研究者の養成には、学際科学に係る先端的な分野を教育に取り込んでいくことが必要ですし、そのための環境整備も計画されています。また新しい科学を推進する場合の常でもありますが、安全あるいは倫理といった問題が問われることになります。そういった意味でこのセンターは、安全・倫理についての教育の場でもあるということを是非付言しておきたいと存じます。

金沢大学はこれから、この宝町と角間のキャンパスを二極として、研究、教育、そして社会貢献の活動を展開していくことになります。その際、宝町キャンパスは教育・診療を含めた医科学研究の場であり、角間の方は広い意味での生命科学を預かる自然科学研究と人文・社会科学の研究の場にならうかと存じます。学際科学実験センターの建物は角間に建設を予定しておりますが、宝町にある関連施設との有機的な連携を持つことで、大学さらには地域のセンターとして大きく発展することになりましょう。

学際科学実験センターが、21世紀におけるこれからの金沢大学の新しい拠点となって発展するよう祈念し、また大いに期待いたしましてご挨拶とさせていただきます。

金沢大学の発展のために

— 学際科学実験センター発足にあたって —

学際科学実験センター長 山口 和男

金沢大学学際科学実験センターは、これまでの医学系研究科附属動物実験施設と、学内共同教育研究施設であるアイソトープ総合センター、遺伝子実験施設、機器分析センター、アイソトープ理工系実験施設が統合、新たに教官3名の増員も得て再編されたものです。図にもありますように、研究組織として4研究分野、施設として5研究施設から構成され、主として医学・自然科学系の研究支援・促進を担う総合センターです。

このような研究分野、実験技術の異なるセンター・施設が一つの組織を作り、これまで以上にお互いの連携を深めることは、これからの研究領域の多様化・ボーダーレス化に対応するためにぜひとも必要であり、本学の研究・教育の更なる向上と社会貢献の充実にとって極めて重要です。

本センターの活動は主として3つあります。

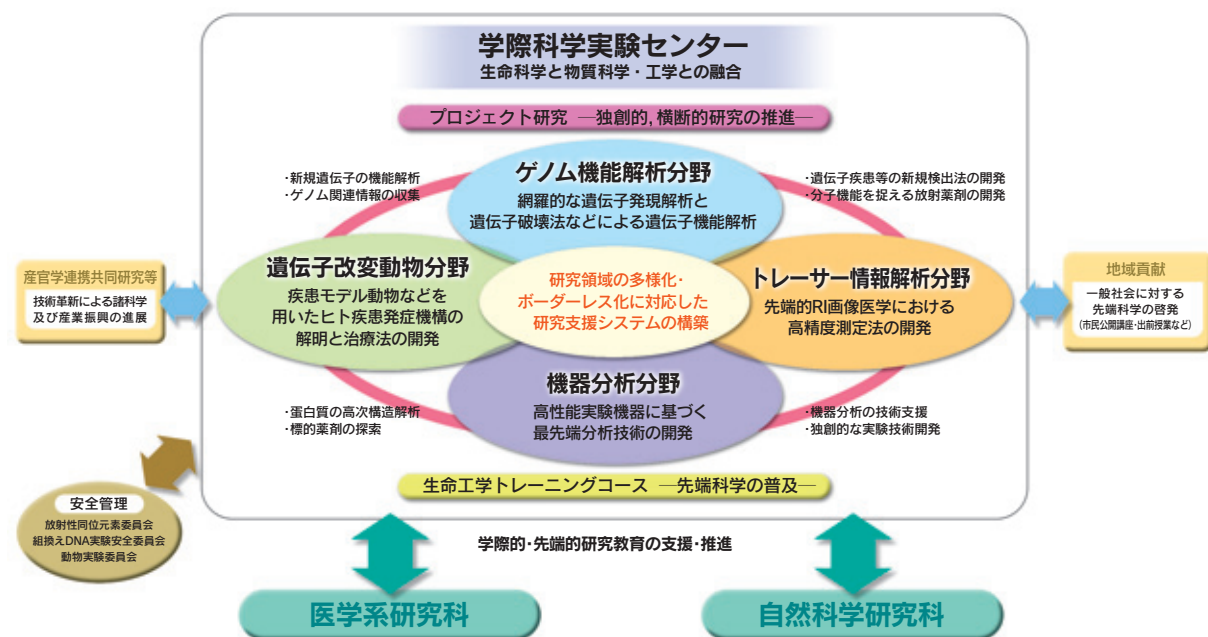
第一は本学における研究・教育並びに、社会に対する様々な形の支援活動が挙げられます。これまで各施設がおこなってきた研究・教育支援に加え、センター各研究分野が連携を深めることにより、境界領域への対応がこれまで以上に強化されます。従来、特定の施設が実施してきた技術講習会一つをとってみても、今後はより幅広い内容のものに充実されていくでしょう。

第二はセンター独自の研究活動です。これまでの各分野の研究に異なる分野の知識・技術が加わることにより、新し

い研究領域の開拓を目指すプロジェクト研究が始まります。すでにセンター内での研究交流会も始まり、具体的な研究テーマの設定へと進んでいます。これらの研究成果は当然、研究支援活動にも生かされるでしょう。

第三は、本学での実験に伴う様々な安全管理との関わりです。学際科学実験センターでは主にアイソトープ・核燃料物質使用実験、動物実験、組換えDNA実験など先端的研究の遂行に不可欠な実験技術に関わっています。本センターの設置により学内におけるこれら安全管理の一元化を進めることができ、同時にこれらの安全教育に主導的な役割を果たしていくことになります。

このように本センターは、研究支援と研究開発を両輪とした金沢大学における学際的・先端的研究の総合センターです。今後、金沢大学が角間と宝町の2キャンパスを軸として発展していく中で、アイソトープ理工系研究施設しかない角間キャンパスにおける幅広い自然科学の研究支援・促進を進めるためには、その中核となるセンター建物を建設することがぜひとも必要です。本センターは学内外での研究・教育を支援する立場にありますが、それを実効性のあるものにするためにも、学内外多くの皆様のご理解が必要です。学際科学実験センター発足にあたって、今後ともよろしくご支援、ご鞭撻のほどをお願い申し上げます。



学際科学実験センター設置フォーラム

本年4月に設置した学際科学実験センターの活動に対する学内外の理解を深めようと、9月24日(木)に設置記念フォーラムが開催された。設置記念フォーラムは第一部が記念式典、第二部が記念講演から構成され、医学部記念館において約130名の出席により開催された。フォーラムの後に、薬学部講堂において記念祝賀会が行われた。

第一部 記念式典

林勇二郎学長の挨拶に引き続き山口和男センター長の挨拶が行われた。来賓祝辞として、文部科学省研究振興局学術機関課の小山晴己課長補佐、石川県商工労働部産業政策課の菊川人吾課長(知事代理)、金沢市都市政策部の山形紘一郎長(市長代理)、(財)先端医薬学研究センターの久田欣一理事長(本学名誉教授)の4氏から、センター設置のお祝いの言葉とともに、「今後の関係者の積極的な取り組みにより、金沢大学における研究教育の重要な基盤センターとして、また北陸地域を含む日本海地域の拠点センターとしての今後の活躍を大いに期待する」との祝辞が述べられた。センター紹介では、今後の活動計画、すなわち組織統合を活用した幅広い研究支援、独創的・横断的プロジェクト研究の実施、シンポジウム開催、地域貢献などについて紹介があった後に、5施設長より各施設の概要及び研究活動について報告があった。



挨拶する林勇二郎学長



記念式典の出席者

第二部 記念講演

講演1では、(株)日立製作所基礎研究所の小泉英明主管研究長による「非侵襲脳機能イメージングの現状と将来展望」と題して次のような内容の講演が行われた。光トポグラ



講演する小泉英明氏

フィー装置(近赤外線を外側からあてることで、脳の血流量の変化を画像化できる)を世界に先駆けて開発し、イタリア国際先端研究所などとの共同研究にて、「生後2～5日の赤ちゃんが、すでに母国語を他の音と区別して認識していること」を世界で初めて確認した。人がいつごろから言語音を区別できるかが分かると、脳機能障害の早期発見や、脳の発達過程にあった子供の育成方法に役立てられる。

講演2では、かずさDNA研究所の大石道夫所長による「ゲノム研究の最近の進歩と今後の展望」と題して次のような内容の講演が行われた。ゲノム研究における多くの新しい技術の展開、ゲノム創薬などの新しい研究分野の創出が始まっており、その背景のもとにかずさDNA研究所では世界で見つけられた4kb以上のcDNAの約半数以上を発見し、新しい医薬品開発を目指している。また、さまざまな植物のゲノムの解読を完了し、肥料のいらぬ農作物の創出という人類の夢に向かって研究を展開している。



講演する大石道夫氏

記念祝賀会

山口センター長の開会の挨拶、福井大学総合実験研究支援センター長(前福井医科大学医学部附属動物実験施設長)のお祝いの挨拶、副学長の中村信一教授の乾杯の音頭で祝賀会が始まった。祝賀会では花岡美代次名誉教授(前副学長)、医学系研究科長・医学部長の福田龍二教授、工学部長の岡島厚教授から、それぞれセンターへの大きな期待と



挨拶する山口和男センター長

要望がよせられた。最後に薬学部長の辻彰教授の閉会の挨拶で祝賀会を終了した。

ニュース

第3回北陸地域アイソトープ研究フォーラム

本フォーラムは科学技術・研究開発の推進と安全の両面について幅広い視点から理解してもらい、北陸地域における科学技術・学術研究の円滑かつ安全な推進及び産業の振興に資することを目的に金沢大学主催で毎年5月に開催している。今回は東北大学理学研究科の鈴木厚人科長が5月16日に「ニュートリノで素粒子、宇宙、地球を探る」と題して金沢大学医学部十全講堂で講演し、約420名が出席した。鈴木教授は、神岡鉱山の地下空洞に1千トンの石油製品を使い、カミオカンデやスーパーカミオカンデで測れないニュートリノを高感度で観測できる第3世代施設のカムランドを建設し、原子炉、地球内部、太陽からでるニュートリノを観測・解析した結果を基に、素粒子、宇宙、地球を探るのにニュートリノ研究がいかに重要かを力説した。なお、この研究で鈴木教授に2003年度の仁科記念賞が授与されている。



十全講堂で講演される東北大学理学研究科の鈴木教授

第17回遺伝子工学トレーニングコース“基礎技術コース”

ゲノム機能解析分野(遺伝子研究施設)では遺伝子操作技術に関する基礎技術と高等技術の講習会を各々年1回開催している。本年は、基礎技術コースとして、7月28日(月)～8月2日(土)に学内16名、学外4名(内民間企業研究者3名)計20名の講習生が参加して行われた。講習内容は、プラスミドDNAの単離、制限酵素処理、アガロースゲル電気泳動、コロニーPCR法、サザンハイブリダイゼーション法、RNA抽出とRT-PCR法等で、学外講師として招待された胡桃坂仁志博士(早大、理工)(ヒトDNA組換え修復酵素の解

析：構造研究と機能研究の接点)、駒嶺 穆博士(進化生物学研)(地球生命圏の危機を救う遺伝子組換え作物—その一例としての耐塩性イネの作出)、金子周一博士(金沢大、医)(DNAチップはHE染色に勝てるか?)による公開セミナーも行われた。



講習生による実習の様子

平成15年度動物慰霊祭

動物愛護週間期間中の9月25日に、この1年間に医学・薬学研究に供された実験動物に感謝するための動物慰霊祭が、実験動物研究施設前の動物慰霊碑の前で開催された。今年度から実験動物研究施設は学際科学実験センターの所属となり、まずはじめに山口センター長から実験動物に対する感謝の言葉が述べられ、続いて教職員・学生約180名が献花を行った。最後に浅野施設長が、学際科学実験センターとして新しくスタートをして決意を新たに教育・研究並びに研究支援に取り組んでいること、昨年度にほぼ1年間かけて行った施設棟の改修工事も無事終了し、新しい設備と快適な飼育環境のもとで動物実験を再開できたことなどの説明を行った。



献花された慰霊碑(実験動物研究施設前)

記念講演

ゲノム研究の最近の進歩と今後の展望

かずさDNA研究所 所長 大石 道夫

ゲノム解析が本格的に始まってから既に10年近くが経過し、この間にゲノムが解読された生物は、ヒトを含めて100を越えているが、このほとんどは微生物である。さて、この様な最近におけるゲノム解析など包括的手法を中核とする新しいバイオサイエンスの潮流は、きわめて顕著なものがある。このインパクトがまず顕著に及ぶと思われるのは、医学及び薬学の分野であろう。そこにおいては新しい医薬学の一分野、すなわちゲノム創薬(pharmacogenomics)という新分野が創出されつつある。ゲノム創薬においては、相互に密接に関連する2つの新しい分野がまず現れて来ている。第1は、従来その多因子性の故、解決困難であった多くの成人病(生活習慣病)の原因となる遺伝子の同定とその遺伝情報を基礎とした新しい医薬の創出である。多因子疾患に関する遺伝子の同定に関しては、今なお困難な問題もあるが、SNP解析を含むいくつかの方法論が提示されており、主要な多因子性疾患遺伝子の同定の日は思ったより早く到来すると考えられる。現に、既に一ヶ月に数遺伝子の割合で、疾患関連遺伝子が見つかる。ゲノム創薬の第2のポイントは、当然のことながら上記の成果を踏まえた個々の患者をゲノム(DNA)レベルで診断し、それに合わせたいわゆるtailor-madeの医療又は医薬品の実現であるが、これに関してもその基礎となる新しいDNA診断法含む多くの新しい技術の展開が始まっている。

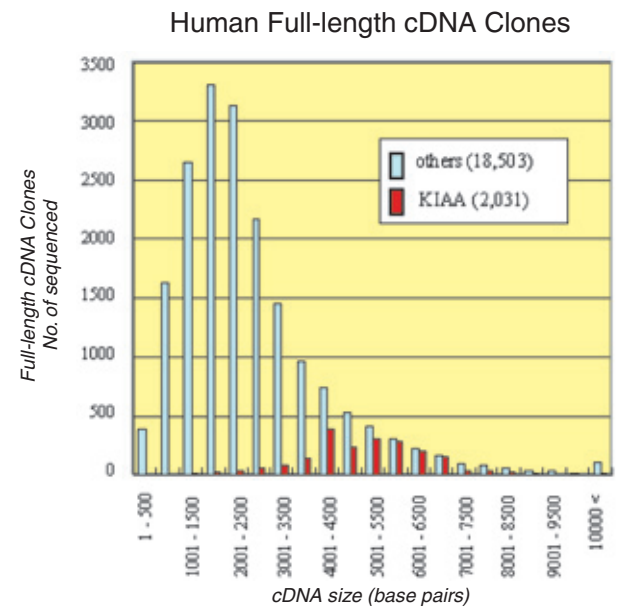


図1
現在まで見いだされたfull-length cDNAとかずさDNA研究所で見いだされたもの(赤)

この様なことを背景に、我々のかずさDNA研究所では、数年前よりヒトの遺伝子産物(cDNA)の配列の解析を行っている。ヒトの遺伝子は、現在、約3万個あるといわれているが、現在、想定されているように、もし、ヒトのタンパク質の数が10万を超え、ひとつの遺伝子から2つ以上のcDNAがsplicing variantなどの形で出来るとすると、cDNA数はこれよりはるかに多いことになる。我々は、このcDNAの中で特に新しい医薬品開発の手がかりとなる可能性が高い大きなcDNA(塩基数4kb以上)の発見と解析に集中してきたが、既に約2,000個の新しいcDNAを発見している(図1)。これは世界で見つけられた4kb以上のcDNAの約半数以上を占めており、この中から既に20以上のヒト疾患関連遺伝子が同定されている(図2)。

医薬学と並んで最近のゲノム・バイオテクノロジーの農業に対する影響も予想以上に大きなものになるであろう。その背景には地球上の人口増加による将来の食糧危機に対処するための切り札として、植物ゲノム情報を基にした遺伝子組み換え(GM)作物創出があることは言うまでもない。これは耐乾性、耐病害虫性農作物など、様々な開発ターゲットが想定される。又、植物自体を有用物質の工場として使う「植物工場」の概念も現実化しつつある。我々の研究所では、既に1996年にラン藻の全ゲノムの解読を完成させたが、その後、モデル植物であるシロイヌナズナの全ゲノム(1億2,500万塩基対)を国際協力の下に完成させた。現在、我々は室素固定を行う根粒バクテリアとその宿主であるマメ科植物のゲノムの解読を行っており、その一部は既に完了している。現在、マメ科植物に限られている室素固定をすべての農作物に応用出来れば、(室素)肥料の要らない農作物の創出という人類の夢が叶えられることになる。

KIAA番号	遺伝子名	染色体位置	OMIMでの病名	OMIM番号および遺伝子名
KIAA0096	ABR22P6	3p26	neural crest-derived melanocyte-specific type 46	(OMIM:105577) RAC1-like2 guanine exchange factor (GRF) 6
KIAA0052	NEP214	9q34.1	leukemia acute myeloid	(OMIM:114590) nucleophosin 21-ALD (C/ANP)
KIAA0207	GRB10	7p12-p11.2	ラッセルシ症候群-症候群	(OMIM:605253) growth factor receptor-bound protein 10
KIAA0241	TSC1	9q34	結節性硬化症	(OMIM:605244) tuberous sclerosis 1 (hamantin)
KIAA0347	PER2	6	睡眠相前後症候群	(OMIM:603426) period (Chronophila) homolog 2
KIAA0082	ABR22P12	11q23.1	急性骨髄性白血病	(OMIM:606700) Rho guanine exchange factor 12
KIAA0067	OFAI1	3q28-q29	視神経萎縮症	(OMIM:605250) optic atrophy 1 (autosomal dominant)
KIAA0062	GRAP	5q11	若年性白血病	(OMIM:605577) GTPase regulator associated with FAK
KIAA0070	SACS/ARSAC	S13p12	leukemia juvenile myelomonocytic included	(OMIM:604490) sporadic ataxia of Charlevoix-Saguenay (sacsin)
KIAA0057		5q31	急性骨髄性白血病	(OMIM:604490) sporadic ataxia of Charlevoix-Saguenay (sacsin)
KIAA0485	NEFH	22q12.2	神経性不全性眼瞼硬化症	(OMIM:604413) long fatty acyl-CoA synthetase 2 gene
KIAA0069	CYLD	16q12-q13	cylindromatosis familial	(OMIM:162250) neurofibromin; heavy polypeptide (NFHR2)
KIAA0098	MUL	17q22-q23	眼瞼腫小児症	(OMIM:253250) Mulberry nanism
KIAA0091	MSF	17q25	leukemia acute myeloid therapy-related	(OMIM:604061) MLL1, septin-like fusion
KIAA0071	MTMR2	11q23	チャーターフォートマートコース症	(OMIM:604490) MLL1, septin-like fusion
KIAA0383	SPG4	2q24-q21	先天性脊髄神経	(OMIM:604277) spastic paraplegia 4 (autosomal dominant) spastic paraplegia 4
KIAA1347	ATP2C1	3q21-q24	自覚性家族性天疱瘡	(OMIM:604384) ATPase, Ca++ transporting, type 2C, member 1
KIAA1385			モリブデン補因子欠損症	(OMIM:603930) gophytia
KIAA1774	CHD21	10p21-q22	アッシュヤー症候群	Usher syndrome type 1D
KIAA1788	ALX4	11p11.2	眼瞼腫小児症	(OMIM:604490) MLL1, septin-like fusion
KIAA1585	CAPN30	2q37.3	インスリン非依存性糖尿病	(OMIM:605266) calpain 30

図2
かずさDNA研究所で見いだされたcDNAから同定されたヒト遺伝子疾患の原因遺伝子

研究分野
紹介

遺伝子改変動物分野

分野長・教授 浅野 雅秀, 助教授 橋本 憲佳, 助手 成瀬 智恵

遺伝子改変動物分野では、遺伝子改変マウスの手法を用いて高次の生命機能の解析やヒト疾患モデルマウスの開発を行っている。現在は、教官3名の他に、ポスドク1名、博士課程大学院生1名、修士課程大学院生4名の総勢9名が以下の研究を行っている。また、学内外と遺伝子改変マウスの作製と解析の共同研究を精力的に進めると共に、技官の人たちによるマウス受精卵の凍結保存や受精卵移植、体外受精などの研究支援を行っている。

1. 糖転移酵素遺伝子ノックアウト(KO)マウスを用いた生体内での糖鎖機能の解析

様々な糖転移酵素遺伝子のノックアウト(KO)マウスを作製することにより生体内の糖鎖をリモデリングして、細胞表面の糖鎖が細胞の増殖や分化、移動などに果たす役割を研究している。 β -1,4-ガラクトース転移酵素-I(β 4GalT-I) KOマウスから得られた最近の成果としては、1) β 4GalT-Iが白血球と血管内皮細胞の接着を制御しているセレクトインのリガンド糖鎖の生合成を担っていることと同定と β 4GalT-I KOマウスにおける炎症反応の抑制(Asano *et al.*, *Blood*, 2003), 2) 損傷部位へのセレクトインを介した炎症性細胞の浸潤低下による β 4GalT-I KOマウスにおける損傷治癒過程の遅延(Mori *et al.*, submitted), 3) ヒトの確定診断基準に合致する糖鎖異常によるまったく新しいIgA腎症モデルマウスの開発(図1, KUTLOより特許出願)などである。糖鎖は核酸やタンパク質に並ぶ生体情報高分子であるが、糖鎖が担うグライココードは遺伝暗号では一義的に決まらないので、糖鎖生物学はポストゲノム研究において重要な分野である。

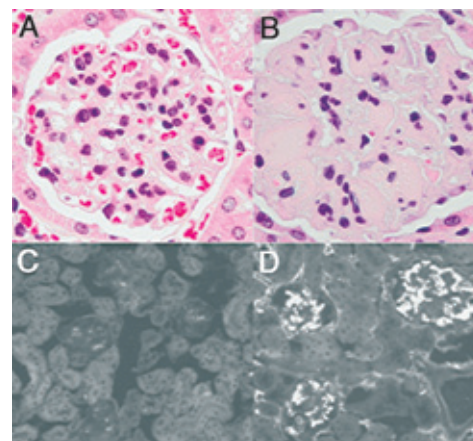


図1 β 4GalT-I KOマウスの糸球体組織像
 β 4GalT-I KOマウスの糸球体は、メサンギウム基質の増生と係蹄の消失(B)及びIgAの沈着(D)が観察された。A,B: HE染色, C,D: IgA蛍光染色, A,C: +/-マウス, B,D: -/-マウス

2. 遺伝子トラップ法を用いた新規発生制御遺伝子の単離と機能解析

哺乳類の発生過程において最も重要な、原腸陥入・中胚葉誘導を制御している転写因子によって発現が調節されている遺伝子群を、ES細胞でトラップする新しい遺伝子トラップ法を開発した(図2)。この方法により発生に関して新規の遺伝子を単離すると共に、ES細胞からその変異マウスを作製して、発生過程における機能解析を行っている。

3. その他の遺伝子改変マウスの解析

DNA複製開始点認識複合体(ORC)のサブユニットの一つであるOrc4遺伝子の変異マウスを遺伝子トラップ法で作製した(KUTLOより特許出願)。このマウスは予想どおり発生の非常に早い時期に致死となり、酵母だけでなく哺乳類でも必須の遺伝子であることが分かった。このマウスを用いてDNA複製や細胞周期におけるORCの機能解析を行っている。

アスパラギンエンドペプチダーゼ(AEP) KOマウスを京大理学研究科の西村先生らと共同で作製した(Shirahama *et al.* *J. Biol. Chem.*, 2003)。AEPは外来抗原や自己抗原のプロセッシングとその後のMHCクラスII分子による抗原提示に重要であることが示唆されているので、獲得免疫の成立と免疫寛容の破綻のメカニズムの解析を行っている。

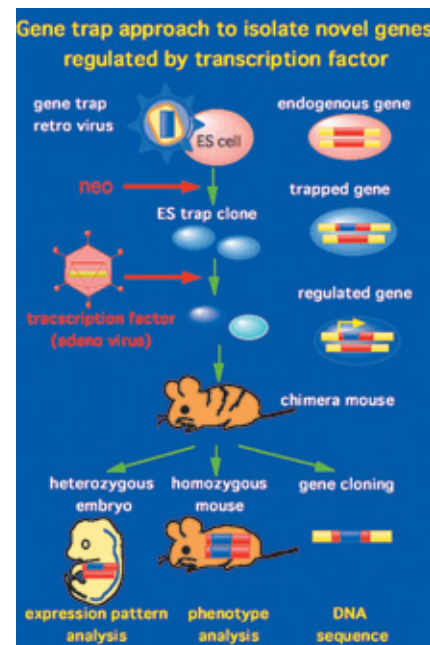


図2 転写因子によって発現制御を受ける遺伝子をトラップする新しい遺伝子トラップ法
ES細胞にレトロウイルストラップベクターを感染させ、ランダムに遺伝子がトラップされたクローンの中から、アデノウイルスベクターの感染で導入された転写因子によって発現が制御される遺伝子だけを選別する新しい遺伝子トラップ法を開発した。

研究分野
紹介

ゲノム機能解析分野

分野長・教授 山口 和男, 助教授 岩見 雅史, 助手 西内 巧

ゲノム機能解析分野では、シロイヌナズナ、タバコやイネなどの高等植物を材料に、転写因子などの重要な役割を担う遺伝子の構造と機能を明らかにすることで、葉緑体形成機構や病傷害応答機構の分子機構の解析を進めている。また、昆虫変態の分子機構や変態ホルモンの分子生物学的研究を行っている。現在は、山口和男教授、岩見雅史助教授、西内巧助手の教官3名に加え、博士後期課程大学院生1名、修士課程大学院生4名、学部生4名、テクニカルスタッフ2名の総勢14名が研究を行っている。

1. 防御応答や形態形成に関わるシロイヌナズナの転写因子の機能解析

麦類赤カビ病菌のフザリウム属など産生し、植物への感染過程で病原性因子をして働くトリコセセンのファイトトキシンとしての作用機構について解析を行っている。トリコセセンは多様な分子種が存在するセスキテルペノイドであるが、中でも毒性の高いT-2toxinによって、シロイヌナズナの5つの異なるタイプの転写因子が顕著な発現誘導を示すことを見出し、これらの転写因子について逆遺伝学的な解析を行った。ヒトの転写因子NF-X1のホモログであるAtNF-X1遺伝子のT-DNA挿入変異株がT-2toxinに対して、高感受性になることを明らかにし、マイクロアレイによる野生株との比較解析の結果、AtNF-X1が防御応答に関わる遺伝子のリプレッサーとして機能していることが示唆された。また、bZIPファミリーに属する転写因子の過剰発現株が、著しい矮化を示すことが明らかとなり(図1)、植物の成長制御に関わることを示唆された。



図1 シロイヌナズナの転写因子の機能解析
左: 野生株
右: bZIPfamilyに属する転写因子の過剰発現株

2. 植物における迅速な全身的な傷応答シグナル伝達機構の解明

タバコエチレン応答性転写因子(ERF)は、防御遺伝子のプロモーター領域に高度に保存されているGCC boxを介して転写調節を行っている。ERF遺伝子の発現は、葉に傷をつけると、防御遺伝子の発現誘導に先立って、迅速で全身的な発現応答を示し、その発現誘導が主に転写レベルで制御を受けていることを見いだした。また、ERF遺伝子のこのような全身的な傷応答は、葉から根へ、根から葉へも起こることから、器官間の傷応答シグナル伝達機構について解析を行っている。具体的にはタバコ幼植物体から作成した完全長cDNA約2000クローンを搭載したマイクロアレイ(産業技術総合研究所鈴木馨主任研究員、千葉大学児玉浩明助教授との共同研究)による解析(図2)やシロイヌナズナでの分子遺伝学的な手法を用いて研究を進めている。

3. 葉緑体形成機構

— 核・葉緑体両ゲノム間のクロストーク

- シロイヌナズナにおける未知遺伝子の機能解析
- 他の研究グループとの共同研究によるオルガネラ、細菌ゲノム解析
- 昆虫インスリン様ホルモン、ボンビキシンの分子生物学的研究
- 昆虫変態の分子機構

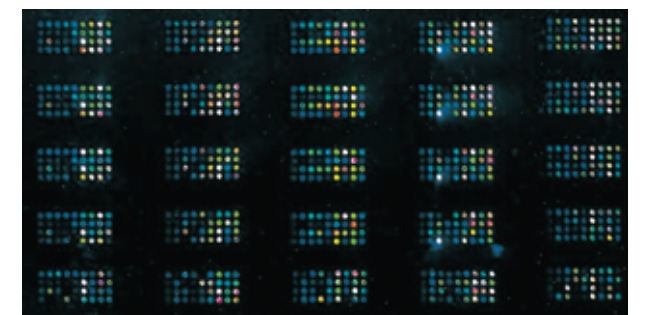


図2 タバコ完全長cDNAアレイ

研究分野
紹介

トレーサー情報解析分野

分野長・教授 森 厚文, 教授(理学部) 中西 孝, 助教授 柴 和弘

トレーサー情報解析分野では、アイソトープトレーサー法を用いた脳、腫瘍、心臓などの種々疾患の病態解明及び先端医学画像診断のための放射性医薬品の開発研究の他、環境放射能をトレーサーとする物質動態の研究を行っている。また、放射線安全管理のための研究として、放射線による被曝及び放射性環境汚染の軽減化に関する研究も行っている。

1. 脳機能解析用の脳内分子イメージング剤の開発

痴呆を含む精神・神経疾患における脳内生化学現象の複合解析に基づく脳機能解明、それらの疾患の客観的な診断を目的とした画像診断用放射性医薬品の開発を目指しており、特に、アルツハイマー病の機能変化に基づく早期画像診断法の開発に力を入れている。アルツハイマー病では、記銘・記憶・学習等に深く関係しているコリン作動性神経系に著しい変化が見られると言われていることから、コリン作動性神経系の酵素・トランスポーター・受容体等に特異的に結合する放射性医薬品の合成研究に取り組んでいる。以下に最近の研究成果を紹介する。

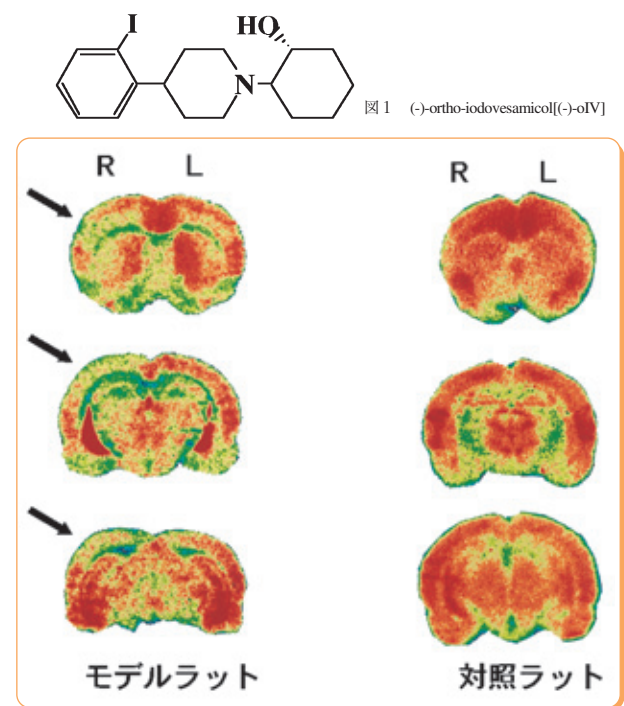


図2 一側性(R側)前脳底部破壊によるコリン作動性神経支配除去手術ラットを用いた放射性標識(-)-oIVのラット脳内集積分布。破壊(R)側の脳皮質の(-)-oIVの集積が健側(L)に比べて、減少しているのがわかる(矢印部)。

アセチルコリントランスポーター(AChT)マッピング剤として、種々放射性ヨウ素標識vesamicol類似体を合成し、アルツハイマー病モデルラットを用いた実験の結果、放射性ヨウ素標識(-)-o-iodovesamicol[(-)-oIV]がアルツハイマー病の画像診断用放射性医薬品として有望であることがわかった(図1, 2)。また、アセチルコリン合成酵素(ChAT)はアルツハイマー病の早期の段階で最も著しく減少しているものの一つであることから、ChATイメージング剤の開発が望まれている。そこで、新しいChAT親和性物質の探索するためのスクリーニング法として、 $[^3\text{H}]\text{acetyl-CoA}$ を用いたマイクロプレート法を開発した。現在、共同研究により多くの試料を調べ、ChAT活性を増強または阻害する物質の探索を行っており、世界初のアルツハイマー病診断用のChATマッピング剤の開発を目指しているところである。

2. 海洋環境におけるプルトニウムの動態

原子力利用に伴って人工元素プルトニウム(Pu)の長半減期同位体の取扱量が増加していることに鑑み、放出されたPuによる海水の汚染が浄化される仕組みの解明研究を行っている。最近の成果(図3)では、Puが沈降粒子に担われて伊豆・小笠原海溝などの海溝域の海底へと集まりつつあることが分かってきた。

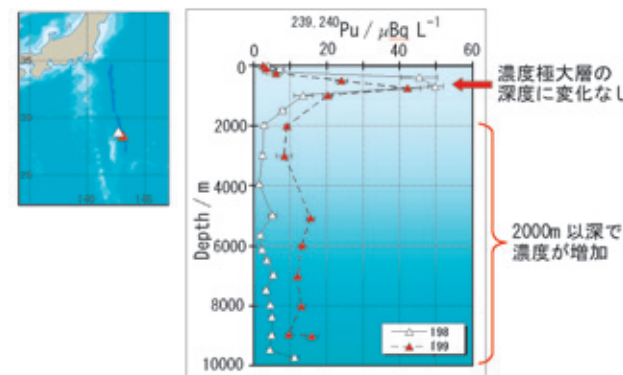


図3 伊豆・小笠原海溝における海水中Pu-239, 240濃度の深度分布：1984年と1994年の比較

研究分野
紹介

機器分析分野

分野長・教授(薬学部) 太田 富久, 助教授 大場 正志

機器分析分野では天然資源からの抗腫瘍物質の探索や薬物代謝阻害活性を指標とした生薬・食品成分の探索など、医薬品のリード化合物となるような生物活性物質を探索するとともに、それらの構造を有機合成化学的手法と最先端分析機器を駆使して解明することを目的として研究を行っている。

1. 天然資源から生物活性物質の探索研究

最近、現代西洋医学の治療範囲に納まりきらない疾患に対して、伝統医療を始めとする補完・代替医療による治療が施され、効果が認められるようになってきた。補完・代替医療とは、現代西洋医学を補う相補的な治療法で、近年、アメリカを始めとして世界各地で注目されている。補完・代替医療で用いられる治療法には、伝統医療、アロマテラピー、鍼、灸、指圧、整体などさまざまなものが知られているが、私たちは、機能性食品、ハーブ、生薬、漢方薬などに含まれる天然の機能性物質に着目し、健康増進に役立つ成分を見だし、それらの機能を明らかにすることを目指している。具体的な研究として、ヒト血球を用いた免疫増強活性や担癌マウスに対する抗腫瘍活性などの試験を行いながら、補完・代替医療に役立つような化合物を天然から探している。また一方では、キノコや海洋生物から、医薬品のリード化合物となるような生物活性物質の探索を行っている。



図1 ケロウジというキノコから神経成長因子の産生促進物質を見出した。この物質は低分子で血液脳関門を通過しやすいと考えられるので、脳機能を高める医薬品の開発に役立つと考えられる。現在、この物質の機能解明のための共同研究が進行中である。他のキノコからも類縁物質が得られているが、キノコからは他にもいろいろな生物活性物質が得られており、薬のリード化合物の探索資源として魅力のある生物である。

2. 生物活性天然物の合成研究

天然資源からの医薬品素材の探索研究により新規構造を有する多くの生物活性天然物が見いだされている。それらをリード化合物とし、化学修飾を施し、より優れた医薬品を創製することは有機合成化学の果たす役割の一端であ

る。私たちは天然微量生物活性物質の多段階全合成を効率よく行い、天然物の構造上の未解明な問題点を有機合成化学的手段で解決することを目指としている。また、そのために必要となる基礎研究を行い、その過程で得た新知見を精査するという手法で研究に取り組んでいる。以下に最近の研究成果を紹介する。

植物や海洋生物に由来する生物活性物質やその関連化合物としてこれまでに、融合キノリジン環系アルカロイド、サイトカニン活性を有する植物生長促進ホルモン、海綿代謝産物であるアデニンジテルペン類(agelasimine-Aなど)、ヒトデから単離された含硫アルカロイドimbricatinの誘導体、およびモノテルペンアルカロイド類を合成し、このうち数種の天然物の構造と絶対配置を決定した。また、オキサゾール類の分子内ヘテロDiels-Alder反応を利用して容易に合成できる二環性ピリジン化合物や海綿由来の抗腫瘍性物質に関連する三環性プリン化合物などの新規含窒素複素環化合物を合成した。

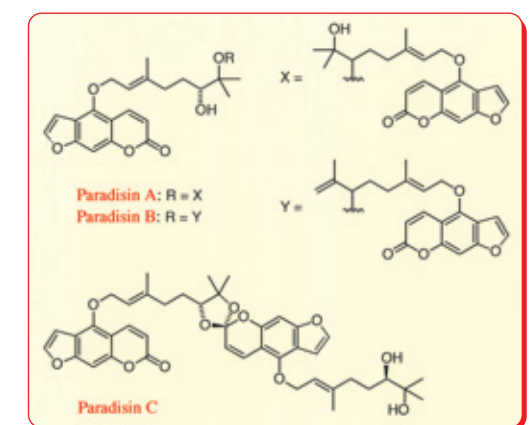


図2 薬を服用する時にグレープフルーツジュースを同時に飲むと、薬効が増強されるということが広く知られていたが、私たちは薬物代謝酵素CYP3A4の阻害活性を指標としてグレープフルーツジュースから代謝酵素の働きを阻害する物質を単離し構造を決定した。さらに構造変換を行い、安定で活性の強い物質に誘導することに成功した。

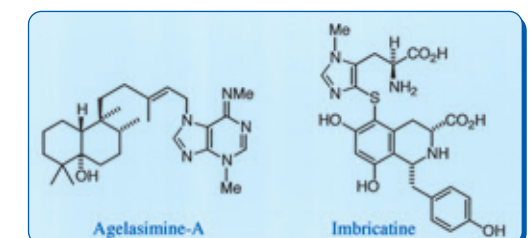


図3 Agelasimine-Aは海綿から、imbricatinはヒトデから単離されたアルカロイドであり、共に抗腫瘍活性を有している。

事業日誌

平成15年 1月17日(金)	第1回学際科学実験センター設置準備委員会	7月15日(火)	第5回学際科学実験センター教官会議
1月29日(水)	第2回学際科学実験センター設置準備委員会	7月18日(金)	広報専門委員会
2月12日(水)	第3回学際科学実験センター設置準備委員会	7月22日(火)	学際科学実験センター人事に関する教官会議、学際科学実験センター審査委員会 (遺伝子改変動物分野)
3月6日(木)	第4回学際科学実験センター設置準備委員会	7月25日(金)	教育研究推進専門委員会
3月11日(火)	学際科学実験センター審査委員会 (ゲノム機能解析分野)	7月28日(月)	遺伝子工学トレーニングコース(基礎技術)開催 (8月2日まで)
4月1日(火)	学際科学実験センター設立	7月29日(火)	第2回アイソトープ理工系研究施設運営委員会
4月8日(火)	第1回学際科学実験センター教官会議	7月30日(水)	第2回機器分析研究施設運営委員会
4月17日(木)	第1回機器分析研究施設運営委員会 第1回アイソトープ理工系研究施設運営委員会	8月5日(火)	第1回アイソトープ総合研究施設運営委員会
4月23日(水)	学際科学実験センターの人事に関する教官会議、 学際科学実験センター審査委員会 (遺伝子改変動物分野、トレーサー情報解析分野)	8月6日(水)	第6回学際科学実験センター教官会議(書面付議)、 教育研究推進専門委員会
5月6日(火)	広報専門委員会	8月9日(土)	第20回北陸実験動物研究会
5月8日(木)	看板上掲式	9月1日(月)	第1回実験動物研究施設運営委員会
5月9日(金)	第2回バイオサイエンスシンポジウム	9月3日(水)	第1回遺伝子研究施設運営委員会
5月16日(金)	第3回北陸地域アイソトープ研究フォーラム	9月4日(木)	学際科学実験センター審査委員会、学際科学実験 センター人事に関する教官会議 (遺伝子改変動物分野)
5月23日(金)	第2回学際科学実験センター教官会議	9月16日(火)	第7回学際科学実験センター教官会議、広報専門 委員会
5月29日(木)	教育研究推進専門委員会	9月24日(水)	学際科学実験センター設置記念フォーラム (記念式典、記念講演)
6月2日(月)	第3回学際科学実験センター教官会議 (書面付議)	9月25日(木)	実験動物慰霊祭
6月17日(火)	第4回学際科学実験センター教官会議	10月9日(木)	予算専門委員会
6月23日(月)	学際科学実験センター審査委員会、学際科学実験 センターの人事に関する教官会議 (遺伝子改変動物分野)	10月21日(火)	第8回学際科学実験センター教官会議
7月1日(火)	学際科学実験センター審査委員会、学際科学実験 センターの人事に関する教官会議 (トレーサー情報解析分野)	11月25日(火)	センター研究交流会 第2回アイソトープ総合研究施設運営委員会 (書面付議)
7月9日(水)	教育研究推進専門委員会	11月28日(金)	第3回バイオサイエンスシンポジウム
7月11日(金)	予算専門委員会		

編集後記

学際科学実験センターが設立されてからすでに7月余り経過しました。事業日誌を見てわかるように各種委員会を開催し、センターの運営・管理に関して軌道に乗ってきました。4分野が共同した研究教育活動については、9月24日開催のセンター設置フォーラムを契機として本格的な検討を開始しております。たとえば、プロジェクト研究の1つである「ヒト疾患モデルマウスを用いた発症機構の解明」について検討を始めており、2～3年後には目に見える成果を得られることが期待されます。

本センターは4研究分野、5施設から構成されており、各施設は統合再編

前と同様に教育研究支援や全学的な安全管理施設として重要な役割があります。一方、研究分野は研究センターとしての役割があり、「先端科学研究センター」として飛躍することを目指して、本センターの英語名称は「Advanced Science Research Center」となっています。

センターニュースは広報専門委員会が編集しましたが、広報としてはセンターニュースとホームページ以外にセンター年報発行を予定しており、平成15年度年報は平成16年5月に発行することになっています。(H. M.)

金沢大学学際科学実験センターニュース
Advanced Science Research Center NEWS
創刊号

編集／学際科学実験センター広報専門委員会
発行日／平成15年12月15日
E-mail／asrc-info@kiea.m.kanazawa-u.ac.jp
U R L／http://web.kanazawa-u.ac.jp/~asrc/