京都大学
KYOTO UNIVERSITY

KATSURA INT'TECH CENTER
ADVANCED ENGINEERING RESEARCH CENTER
GRADUATE SCHOOL OF ENGINEERING

京都大学大学院 工学研究科　高等研究院

医用生体工学研究部門

研究部門代表：　近藤　輝幸　（物質エネルギー化学専攻）

本研究部門の目的と主要構成員

京都大学・キャノン協働研究プロジェクト（H18～27年度）において得られた「生体情報解析技術」,「分子プローブ合成技術」,「デバイス開発技術」,「生命メカニズム解明」,「ケミカルバイオロジー」,「生体材料開発」に関する研究成果を，新たに開始した「酸素生物学」，および「生体イメージングプローブ開発」プロジェクトにシームレスに継承し，飛躍的に発展させる．これにより，生体機能・代謝の情報解析，および生体分子の情報を *in　vivo*　で計測・画像化するための革新的医用生体工学研究・開発，および教育を行い，その結果得られる科学技術イノベーションの成果を，社会に還元することを目的とする．

機械理工学専攻	中部 主敬	高分子化学専攻	秋吉 一成
材料化学専攻	大塚 浩二	合成・生物化学専攻	森 泰生
物質エネルギー化学専攻	大江 浩一	合成・生物化学専攻	浜地 格
物質エネルギー化学専攻	近藤 輝幸	合成・生物化学専攻	跡見 晴幸
分子工学専攻	白川 昌宏	合成・生物化学専攻	原 雄二
高分子化学専攻	田中 一生	化学工学専攻	大嶋 正裕

進捗状況

　細胞内・生体内の機能や代謝の情報解析を，医化学的見地から探求する生体機能医化学の研究，医療画像撮影用の分子プローブ合成から　DDS，再生医療に至る生体・医用機能材料の開発研究を行った．特に，細胞内の標的タンパク質を高速に化学修飾できる技術，新規医用材料候補としてのゲル材料，疾患特異的に造影可能なMRI　プローブ，細胞が放出する細胞外小胞（エクソソーム）の表面糖鎖解析およびエクソソーム分離技術の開発を実施した．加えて，大学院工学研究科・融合工学コース「総合医療工学分野」，および「生命・医工融合分野」における教育（講義＋実習）の一翼を担った．

外部資金獲得状況

ERATO「ニューロ分子技術」，AMED-京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター橋渡し研究戦略的推進プログラム・異分野融合型研究シーズ等

令和2年度までの研究活動及び主な成果

特定のオルガネラにあるリン脂質 (ホスファチジルコリン:PC) を選択的に蛍光標識する技術の開発

研究背景

PC は主に小胞体やゴルジ体で生合成された後，他のオルガネラに輸送される．こうした PC 輸送は細胞の機能や生存に重要だが，これまで直接観察する方法が無かったため，理解が不十分であった．

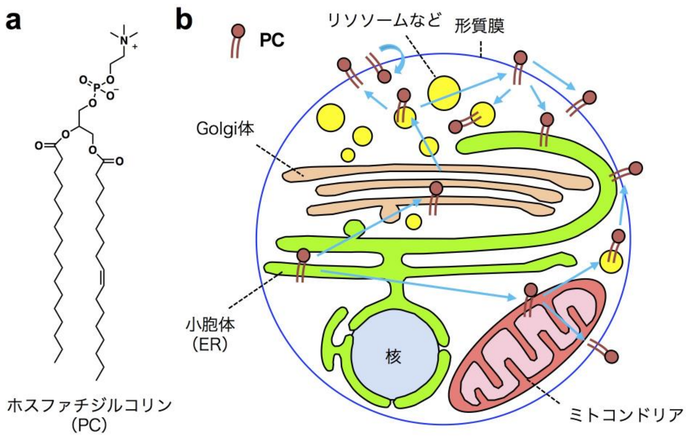


図 (a) ホスファチジルコリン(PC)の分子構造．
(b) PC は ER や Golgi 体で生合成された後，他のオルガネラに輸送される．

研究戦略と結果

「オルガネラに局在する反応性試薬」と「PC の代謝的アジド化法」を組み合わせた独自のアイデアで，特定のオルガネラにある PC を選択的に蛍光標識することに成功．オルガネラ間 PC 輸送の可視化を世界で初めて実現．

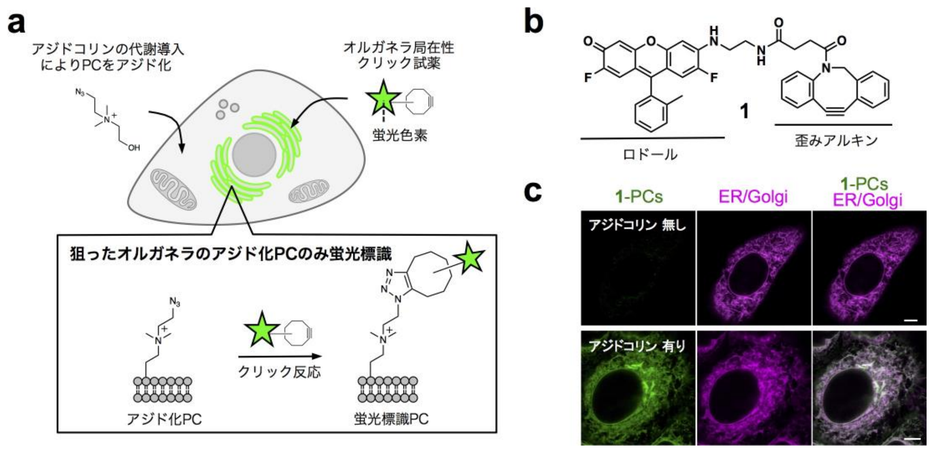


図 (a) オルガネラ脂質選択的標識の反応スキーム．
(b) OCR1 の分子構造．(c) 1-標識 PC(1-PC)の細胞内局在
その局在は ER/Golgi マーカーと一致した．

オートファジーの際に出現する膜の起源解明に本手法を適用し，小胞体膜がオートファーゴソームにPCを供給する様子を生細胞内で直接観察することに初めて成功．

T. Tamura *et al.*, *Nat. Chem. Biol.* 16, 1361–1367 (2020).

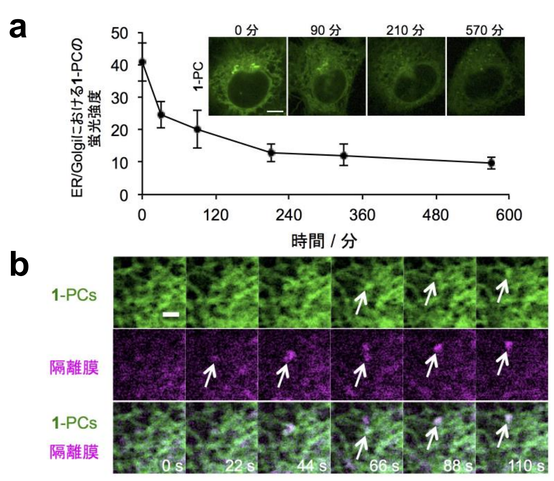
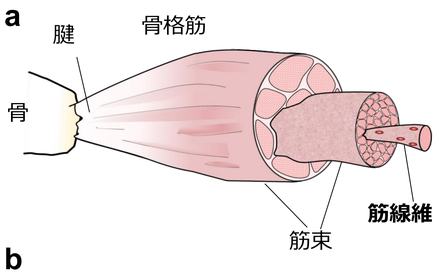


図 (a) ER/Golgi からの1-標識 PC 流出過程の測定結果．
(b) 1-標識 PC のオートファゴソーム前駆体 (隔離膜)への移行．

メカノバイオロジーを基軸とした骨格筋線維の再生機構の解明，および筋疾患治療法の開発

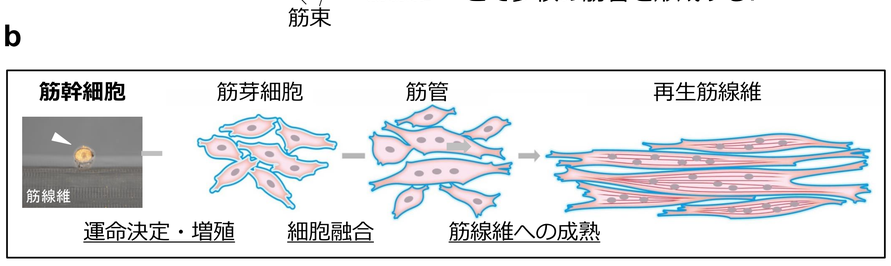
研究背景

骨格筋は筋収縮・弛緩により絶えずダメージを受けている．骨格筋を構成する基本単位である筋線維は，筋幹細胞（筋衛星細胞）を有しており，　ダメージに応じて筋幹細胞は活性化され，筋線維を再生するが，その分子機構の全容は未だ明らかでない．



(a) 骨格筋の模式図：骨格筋は数多くの筋線維が寄り集まることで運動器官として機能する．

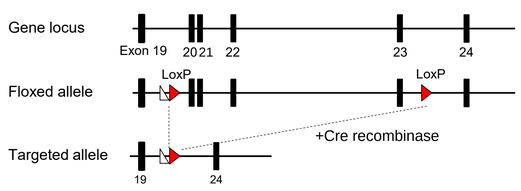
(b) 筋線維の再生過程：筋線維に付随する筋幹細胞（筋衛星細胞）から派生した筋芽細胞は，互いに融合しあうことで多核の筋管を形成する．



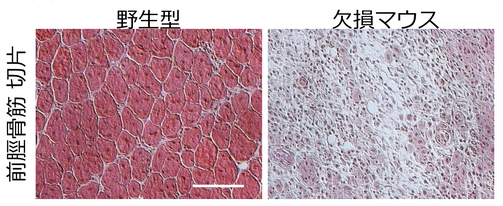
研究戦略と結果

本研究では，筋線維に掛かる物理的な力がいかに筋再生に関わるか解明を試みた．特に筋再生の根幹をなす筋幹細胞にて発現し，膜張力を感知する「機械受容イオンチャネル」の機能解明を目指した．

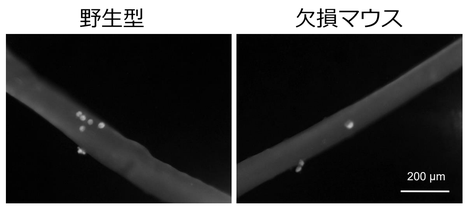
(c) 機械受容イオンチャネル欠損マウスの作出



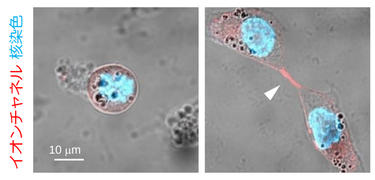
(d) 欠損マウスにおける，筋再生不全



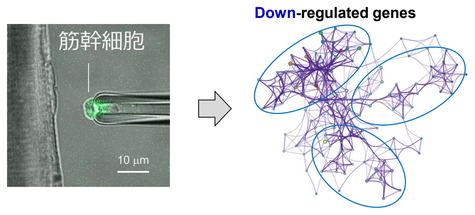
(e) 欠損マウスにおける幹細胞の増殖能低下



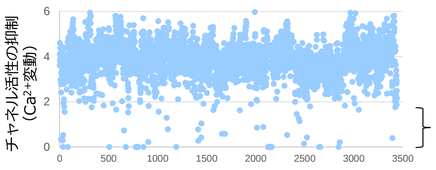
(f) 幹細胞分裂における，イオンチャネルの分裂溝への集積



(g) 筋幹細胞の 1 細胞 RNA-seq 解析



(h) 機械受容イオンチャネル制御化合物の探索



機械受容イオンチャネルの下流経路探索とともに，新規制御化合物の探索等を通じ，筋再生促進を介した筋疾患治療戦略の構築を目指している．

AMEDメカノバイオロジー，橋渡し研究戦略的推進プログラム・異分野融合型研究シーズによる成果

近藤　輝幸　　京都大学大学院工学研究科 物質エネルギー化学専攻　教授

E-mail: teruyuki@scl.kyoto-u.ac.jp

〒615-8530　京都市西京区京都大学桂
TEL：075-383-7505　FAX：075-383-2504
HP: https://www.abe.ehcc.kyoto-u.ac.jp/