

# 3. 科研費からの成果展開事例

## 植物自然免疫反応に関する研究

奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・教授 島本 功

### 科学研究費補助金(科研費)

プロテオミクスを基盤とした植物分子育種  
(学術創成研究費 2001~2005)

Rac GTPaseを介した植物免疫の分子機構の解明  
(基盤研究(S) 2007~)

(独)農業生物資源研究所

●イネ・ゲノムの重要形質関連遺伝子の機能解明  
「イネにおける耐病性シグナリングの解明」  
(2003~2007)

(独)農業生物資源研究所(農林水産省再委託)

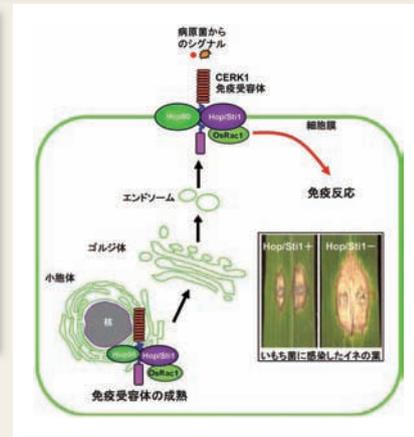
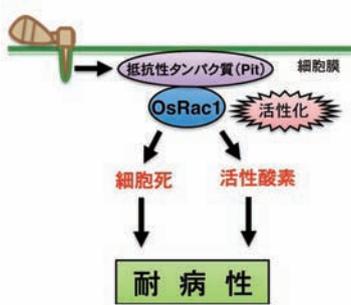
●イネと微生物の遺伝子ネットワークの解明  
「耐病性シグナル伝達に関わるタンパク質複合体の機能解明」  
(2008~2012)

高等植物を病原体の感染から守る機構として知られる、活性酸素の産生などによる自然免疫系を制御する主要遺伝子群およびタンパク質複合体を解明し、細菌からウイルスまで広範な病原体に対する防御機構を解明。  
(Plant Cell, 2007a, 2007b, 2008, Cell Host Microbe 2010a)

さらに、これらの中で鍵となるタンパク質を組換えDNA技術より高発現させると、イネのいもち病抵抗性が顕著に増すことを実証。(Cell Host Microbe, 2010b)

いもち病に強いイネを開発。  
農薬の使用量削減や、食糧増産に役立てられる可能性。  
バイオ燃料の安定供給に向けたバイオマス植物開発の基盤技術としての応用も期待。

いもち病菌



## 再生医療・組織工学をめざす細胞マトリクス材料の設計・開発

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授 赤池 敏宏

### 科学研究費補助金(科研費)

肝細胞特異的な材料設計と遺伝子導入法を利用したスーパーバイオ人工肝臓の開発  
(基盤研究(A) 1994~1996)

ナノ制御された細胞認識素子の設計と生体計測・組織工学への展開  
(基盤研究(S) 2003~2006)

遺伝子組換え法による表面固定型キメラタンパク質の設計と再生医療用ES細胞の増殖制御  
(萌芽研究 2005~2006)

人工臓器開発をめざして肝細胞の培養基盤を開発。

ガラクトースを側鎖に持つ高分子をシャーレに塗布するだけで肝細胞を容易に培養できることを提示、商品化へ。

最近ではレセプター/リガンド(タンパク質)をシャーレ上に固定化し、ES細胞の培養にも展開。

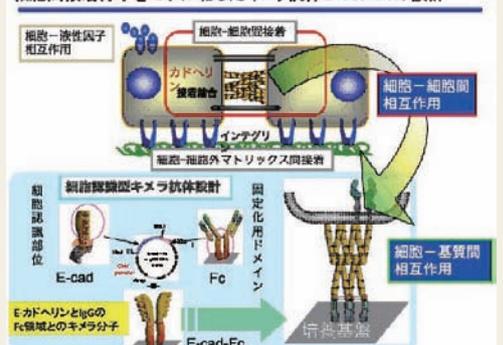
文部科学省再生医療実現化プロジェクト  
「E-カドヘリンキメラタンパク質を接着マトリクスとしたES/iPS細胞の新しい単細胞培養システムの開発」(2008~2012)

マトリクス工学の視点からE-カドヘリン融合タンパク質を接着基質としたマウスES細胞の単一細胞での未分化維持培養系を確立。  
組成可変な高機能化した接着マトリクスの設計と単一細胞レベルでの必要不可欠な分子生物学的な解析により、マウスiPS細胞、サル・ヒトES/iPS細胞のフィーダーレス培養条件の最適化を目指す。

細胞認識型マトリクス工学を支える両親媒性高分子/タンパク質の設計

親和性分子	細胞因子	用途	備考
Fc融合型キメラ分子	E-カドヘリン	ES/iPS細胞の未分化維持培養、肝細胞などの上皮系細胞の選択培養	PLoS One, 2006 J Biol Chem, 2008 J Cell Biochem, 2008
	N-カドヘリン	心筋細胞や神経系細胞の選択培養	Biomaterials, 2010
	VE-カドヘリン	血管系細胞の選択培養	作製中
	ガラクトース	肝細胞の選択培養	Methods Enzymol, 2004
	N-アセチルグルコサミン	肝臓系、骨髄系、神経系細胞の選択培養	Glycobiology, 2010 Biomaterials, 2009
親和性分子	細胞因子	用途	備考
Fc融合型キメラ分子	EGF	上皮細胞の増殖	Biomaterials, 2006
	HGF	肝細胞への分化誘導	Biomaterials, 2010
	KGF	ヒトES細胞の未分化維持	作製中
	FGF	ヒトES細胞の未分化維持	計画中
	ILF	マウスES細胞の未分化維持	J Biol Chem, 2008
	BMP	心筋細胞への分化誘導	計画中
	アクチニン	中胚葉への分化誘導	計画中
	IGFBP4	心筋細胞への分化誘導	作製中
	エラスチン様ペプチド結合型 (EGVDF) 基礎免疫性をもつ固定化ペプチド		

細胞間接着分子をモデル化したキメラ抗体E-cad-Fcの設計



# 心疾患・代謝疾患に関する研究

東京大学・大学院医学系研究科・教授 永井 良三

## 科学研究費補助金(科研費)

臓器リモデリングの分子機構：間葉系細胞における遺伝子転写制御と細胞間相互作用  
(基盤研究(S) 2002~2006)

循環代謝免疫コンティニウムによる負荷応答と組織再構築の基盤的分子機構の解明  
(基盤研究(A) 2007~2009)

マクロファージニッチによる心血管代謝疾患発症機構の解明と治療法開発  
(萌芽研究 2008)

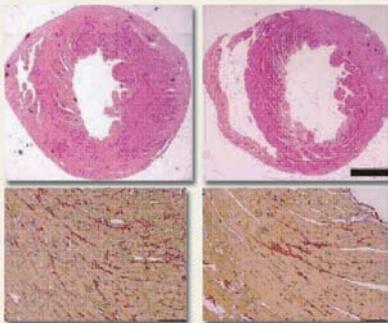
(独)日本学術振興会  
21世紀COEプログラム  
「環境・遺伝素因相互作用に起因する疾患研究」  
(2003~2007)

- 病気を生命システムの破綻と考え、疾患研究にアプローチ。
- さまざまな病気の原因として、臓器を構成する主要な細胞の隙間にある、血管や免疫細胞や線維芽細胞に注目して、解析。
- 血管病、生活習慣病などに対する複数の新しい治療薬の開発。

- 心臓の肥大に間質の線維芽細胞の活性化が重要であることを証明。
- 心臓肥大や動脈硬化を起す転写因子KLF5は、骨格筋では脂肪酸の燃焼を抑えるように作用していることを示す。
- 合成レチノイドはKLF5を抑えて、心臓血管障害を抑制、PPAR $\delta$ の刺激薬は骨格筋のKLF5を抑えて、脂肪酸の燃焼を促進すること、すなわち食べても太りにくいことを示す。
- メタボリックシンドロームの原因となる内臓脂肪の炎症が起きる仕組みを解明。
- 免疫細胞の一つであるTリンパ球がこの炎症を誘発していることを、マウス実験で検証。

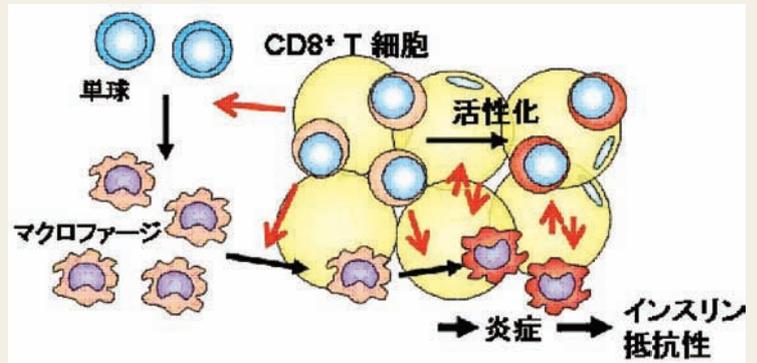
心臓血管病やメタボリックシンドロームの治療薬開発につながる可能性。

【受賞業績】 2009 紫綬褒章受賞



◀ 心臓の間質細胞の活性化を抑えたマウス(右)では、圧負荷を与えると、コントロール(左)に比べて、肥大や線維化が抑えられる。

▶ 肥満した脂肪組織ではCD8陽性T細胞がまず浸潤して、慢性炎症を引き起こし、これがインスリン抵抗性の原因となる。



## (参考) 競争的資金の役割と協調的な成果展開

