

**研究タイトル：**
**変異蛋白質と合成分子を融合した解析ツールの開発**


<b>氏名：</b>	高嶋 一平 / TAKASHIMA, Ippei	<b>E-mail：</b>	takashim@hakodate-ct.ac.jp
<b>職名：</b>	准教授	<b>学位：</b>	博士(薬学)
<b>所属学会・協会：</b>	日本化学会・日本薬学会・生体関連化学部会・ケミカルバイオロジー学会		
<b>キーワード：</b>	有機合成化学・蛋白質工学(遺伝子工学)・ケミカルバイオロジー		
<b>技術相談 提供可能技術：</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有機合成分子の設計と開発 (特に蛍光プローブの合成経験)</li> <li>・スクリーニング評価による有用分子の探索</li> <li>・分子軌道計算・X線結晶構造解析などを併用した分子機能の解明</li> <li>・化合物の生体内機能における作用機序の解明 (標的分子の抽出/シグナル経路同定)</li> </ul>		

**研究内容： 2026年時点での高嶋研究室の研究課題**
**1. シグナル増強型検出手法の開発研究**

環境中の有毒化学種や血液中の疾患マーカーなど、極微量物質の検出は、環境分析および医療診断において極めて重要です。これを可能にする概念の一つが「シグナル増強」です。例えば、COVID-19の検出では、RT-PCRによりウイルス由来核酸を増幅することで、本来検出困難な微量成分の検出を実現しています。

しかし、従来のシグナル増強法は主に核酸やタンパク質の検出に限定されており、高価な酵素や複数の試薬を必要とするなど、操作の煩雑さやコストの面で課題がありました。本研究室では、これらの課題を克服するために、以下の2つのアプローチによる新規シグナル増強システムの開発を進めています。

- ① 合成分子のみで構築されるシグナル増強システム
- ② 変異酵素と合成基質を組み合わせたシグナル増強システム

①では、これまでに亜鉛、銅、および硫化水素に対するシグナル増強系の開発に成功しています[I. Takashima, *Chem. Commun.* 2020]。②では、マンガンを対象としたシグナル増強システムを構築し、現在論文発表に向けて準備を進めています。現在は、①の手法を応用し、疾患マーカー(蛋白質)の高感度検出を可能とする機能性分子の開発を進めるとともに、②ではマンガン検出系の応用展開を検討しています。これら研究により、安価で簡便、高感度な分析技術を実現し、医療診断のみならず環境分析など幅広い分野において利用されることで、社会に変革をもたらすと考えています。

**2. 細胞治療を指向した創薬研究**

山中教授により報告されたiPS細胞は、細胞治療の新たなソースとして注目されています[S. Yamanaka, *Cell*, 2009]。細胞治療は、①初期化(iPS細胞の樹立)、②増殖、③機能性細胞への分化、④未分化細胞の除去、⑤生体移植、の5つのステップで成ります。このうち移植段階では、低酸素などの過酷な環境により、多くの移植細胞が定着(生着)せずに細胞死に至る問題がありました。私はこれまでに、京都大学上杉研究室において、細胞表面分子に結合して自己集合する化合物を介して機能性分子を導入する技術を開発しています。本技術により、実験用モデル細胞ではあるものの、マウス移植後の細胞生着効率は向上しました[I. Takashima, *ACS Chem. Biol.* 2019]。しかし、本技術をiPS細胞由来心筋細胞のラット心不全モデルへの移植に適用したところ、既存のマトリゲル(マウス腫瘍由来のゲル状基材であり、感染症リスクなどから臨床応用には課題がある)と比較して生着効率は低い結果でした。

現在は、従来の細胞外で機能する分子でなく、細胞内シグナルを制御する化合物の開発を検討しています。この技術開発が成功すれば、細胞外と細胞内から別々の経路で細胞活性化することができるはずです。細胞内シグナルは多様な経路があり、現在の標的は細胞組織間接触と呼ばれる現象をコントロールすることであり、組織間接触を適度に制御することで細胞活性化する技術開発を目指して、日々、多様な分子を設計・合成しています。

**提供可能な設備・機器：**

名称・型番(メーカー)	
解析用HPLC (日本分光: FL・吸光)	クーラー付き恒温振盪培養装置(Waken B-tech, Stackshake C)
分取用HPLCシステム (島津製・日立製)	サーマルサイクラー (Biorad, T-100)
超低温反応装置 (EYELA, PSL-2500A)	超微量吸光分光測定装置 (Eppendorf, Biospectrometer basic)
蛍光分光測定装置 (Perkin Elmer LS55)	超音波破碎装置 (Qsonica, Q55)
他、エヴァポ2台、真空乾燥装置(超低温トラップ付き) など	電気泳動装置 3台 (ATTO/Biorad, 蛋白質用2台、遺伝子用1台)