

加納研究室「細胞デザイン」技術による創薬プロセスの革新

1.0 はじめに：次世代創薬における課題と「細胞デザイン」という解決策

現代の創薬研究は、有効な標的分子の同定困難、複雑な作用機序（MoA）の未解明、そして候補化合物の予期せぬ毒性や薬効不足による高い失敗率といった根深い課題に直面しています。これらの課題の多くは、疾患や生命現象を単一遺伝子・単一標的の視点で捉える、過度に単純化されたアプローチに起因しています。

この状況を打開するパラダイムシフトとして、私たちは**「細胞デザイン」(Cell Design)**という独自の戦略を提唱します。これは、疾患の多因子的な複雑性を正面から捉え、先進的な細胞工学とデータサイエンスを融合させるアプローチです。細胞の「設計・編集」(Design/Edit)と、その結果を深く理解する「評価」(Evaluate)のサイクルを高速で循環させることにより、研究に最適な細胞モデルを創出し、細胞の状態を精密に制御することを目指します。

本資料では、「細胞デザイン」戦略を実現する2つのコア技術、すなわち高精度なモデル細胞を創出する「リシール細胞技術」と、その細胞応答をシステムレベルで解読する「PLOM-CON解析」を紹介します。これらの技術が製薬企業のR&Dプロセスをいかに加速し、革新できるかを具体的な事例と共に示します。

2.0 コア技術①「リシール細胞技術」：高精度な病態モデル細胞の迅速な創出

創薬研究の成否は、その基盤となる疾患モデルの質に大きく依存します。しかし、患者組織から直接採取した細胞は増殖能力が低い、あるいは細胞集団が不均一であるなど、安定した研究ツールとして用いるには多くの困難が伴います。

加納研究室の「リシール細胞技術」は、これらの問題を克服し、「設計・編集」エンジンとして再現性の高い病態モデル細胞を迅速かつ簡便に樹立するための革新的なプラットフォームです。

2.1 技術概要

本技術の基盤となるのは**「セミインタクト細胞リシール法」(Semi-intact Cell Resealing Method)**です。これは、細胞の機能を最大限に維持したまま、細胞内外の環境を自在に操作する独自の手法です。

- 一時的な細胞膜穿孔: レンサ球菌毒素（ストレプトリジンOなど）を利用して、細胞膜に一時的に微細な孔を開け、細胞の基本構造を破壊することなく内部へのアクセスを可能にします。
- 多様な分子の導入: この孔を通じて、タンパク質や核酸といった高分子から、通常は細胞膜を透過できない低分子化合物まで、多種多様な分子を細胞内に直接導入できます。
- 独自の「細胞質交換」: 本技術の最大の特徴は、細胞の核や骨格構造を維持したまま、内在性の細胞質を排出し、代わりに他の細胞（例：疾患組織由来）から抽出した細胞質と丸ごと交換できる点にあります。
- 培養・増殖能の維持: 分子導入や細胞質交換の後に孔を閉じさせた「リシール細胞」は、その後の培養や継代が可能であり、分裂・増殖する能力を維持します。これにより、一度樹立したモデル細胞を安定的に利用できます。

2.2 創薬研究への応用価値

このリシール細胞技術は、創薬研究における様々なボトルネックを解消する強力なソリューションを提供します。

創薬研究における課題 リシール細胞技術による解決策

再現性の高い病態モデルの欠如 糖尿病モデル動物の細胞質を導入し、インスリン抵抗性を示す再現性の高いモデル細胞を樹立。

創薬スクリーニング・安全性試験の効率化 様々な分化・病態進行状態の細胞を実験室レベルで容易に創出し、

ハイスループット評価系に応用。

複雑な疾患メカニズムの解析 単一遺伝子改変では再現不能な、多因子が絡む「病態環境」そのものを細胞に付与し、複雑な薬剤応答を解析。

このようにして創出された優れたモデル細胞の価値を最大限に引き出すためには、その内部で起きている微細な変化を多角的に捉える評価技術が不可欠です。次に、そのための「評価」エンジンとなる解析技術をご紹介します。

3.0 コア技術②「共変動ネットワーク解析 (PLOM-CON解析)」：薬剤作用の多面的かつ定量的な評価

薬剤の真の作用を理解するためには、単一の標的分子の変化を追うだけでは不十分です。細胞はタンパク質が無秩序に浮かぶ「スプーの袋」ではなく、工場（ミトコンドリア）、物流網（小胞輸送）、情報網が緻密に連携する、高度に構造化された「社会」や「都市」に例えられます。薬剤はこの社会システム全体に影響を及ぼすため、その全体像を捉えることが薬効の最大化や副作用の予測に繋がります。

PLOM-CON解析は、細胞社会の動的な関係性を描き出す「評価」エンジンとして、薬剤が引き起こす応答をシステムレベルで評価する次世代のアプローチです。

3.1 技術概要と優位性

PLOM-CON (Protein Localization and Modification-based Covariation Network) 解析は、薬剤などの刺激によって引き起こされる細胞内のタンパク質状態の変化を、時間的な相関関係に基づきネットワークとして可視化する、当研究室オリジナルの解析手法です。

1. 画像情報ベース (Image-based): 蛍光抗体染色した細胞の「画像」を情報源とします。細胞を破壊してタンパク質量を測定する従来法（例：質量分析法）とは異なり、細胞の構造を維持したまま解析するため、タンパク質が「どこで」「どのように」機能しているかという、極めて重要な空間情報が保持されます。これは革命的な優位性です。
2. 多次元データ取得 (Multi-dimensional Data Acquisition): 画像解析により、タンパク質の**「量」（蛍光強度）だけでなく、リン酸化などの翻訳後修飾（「質」）や、細胞内での移動（「局在」**）といった、機能に直結する質の異なる情報を同時に、かつ定量的に抽出します。
3. ネットワーク可視化 (Network Visualization): 抽出した多次元データから、各タンパク質状態の時間的な同調性（共変動）を算出し、タンパク質間の動的な関係性を直感的なネットワークとして描き出します。これにより、薬剤投与の有無といった異なる条件下での細胞状態の違いを一目で比較・把握することが可能になります。

3.2 創薬研究への応用価値

PLOM-CON解析は、創薬プロセスの重要なステップにおいて、従来法では得られなかった深い洞察を提供します。

- 標的分子の同定と作用機序解明 (Target Identification and MoA Elucidation): 薬剤投与の有無でネットワークを比較することで、最も大きく変化するタンパク質（直接の標的候補）を特定します。さらに、その下流で連動して変化するタンパク質群を明らかにすることで、細胞社会全体に広がる影響を捉え、詳細な作用機序の解明に繋がります。
- バイオマーカー探索 (Biomarker Discovery): タンパク質の量だけでなく、局在や修飾といった微細な変化を感度良く検出できるため、疾患の進行や薬剤への応答を示す潜在的なバイオマーカーを効率的に探索することが可能です。
- 併用療法の体系的な探索 (Systematic Discovery of Combination Therapies): ネットワーク解析は、薬剤の主作用だけでなく、それに対して細胞が示す防御応答や抵抗性獲得のメカニズムをも可視化します。この

「抗う」動きを抑える分子を合理的に特定することで、薬効を増強したり副作用を軽減したりする、相乗効果の高い併用薬の標的を体系的に探索できます。

「細胞デザイン」コンセプトの真価は、「リシール細胞技術」によるモデル創出（Design/Edit）と、「PLOM-CON解析」による多次元評価（Evaluate）のサイクルを高速に回すことで最大限に発揮されます。次のセクションでは、その具体的な成功事例をご紹介します。

4.0 応用事例：がん治療薬開発におけるPLOM-CON解析の活用

本セクションでは、PLOM-CON解析が実際の創薬シナリオにおいていかに強力なツールとなり得るかを、新規フェロトシス誘導性抗がん剤化合物の研究事例を通して具体的に示します。

4.1 研究概要

本研究の目的は、新規化合物AX-53802が誘導する鉄依存性の細胞死「フェロトシス」の作用メカニズムを解明し、さらにその効果を増強する併用療法を探索することにあります。この研究成果は、2025年に科学誌 *Communications Biology* に掲載され、本解析法の有効性を学術的に証明するものです。

4.2 PLOM-CON解析による成果

PLOM-CON解析を適用することで、標的同定から合理的な併用薬探索まで、創薬プロセスを劇的に加速させる一連の重要な知見が得られました。

1. 直接的な標的分子の特定 (Identification of Direct Target): AX-53802を投与した細胞とそうでない細胞のネットワークを比較した結果、フェロトシスの主要な抑制因子であるGPX4が最も顕著な変化を示すタンパク質として特定されました。その後の検証実験により、GPX4がAX-53802の直接の標的分子であることが証明されました。
2. 詳細な作用機序の解明 (Elucidation of Detailed MoA): 解析は標的同定に留まらず、薬剤投与後にGPX4がTfR1やF-アクチンと会合して防御的な凝集体を形成するという、これまで知られていなかった下流の細胞応答イベントを明らかにしました。
3. 併用薬標的の合理的探索 (Rational Search for Combination Drug Targets): ネットワーク情報から、細胞がAX-53802に対して示す防御応答に関わる経路を体系的に探索した結果、FAK経路が相乗効果をもたらす最も有望な併用療法の標的として抽出されました。
4. 相乗効果の実証 (Demonstration of Synergistic Effect): 最終的な検証実験により、GPX4をAX-53802で阻害し、同時にFAK経路を別の阻害剤で抑えることで、がん細胞死が著しく促進されることが確認されました。

この事例は、PLOM-CON解析が、単一の化合物の作用機序解明から、より効果的な治療戦略である併用療法の合理的デザインまでを一気通貫で支援できる強力なプラットフォームであることを明確に示しています。

5.0 将来展望と連携可能性

加納研究室が構築した「細胞デザイン」の基盤技術は、特定の疾患や薬剤に限定されるものではなく、より複雑な生命現象の解明や次世代医療の創出に向けた大きなポテンシャルを秘めています。私たちは、産業界の皆様との連携を通じて、これらの技術をさらに発展させ、社会実装を目指しています。

- 細胞医薬・再生医療への応用: リシール細胞技術は、次世代治療法の核となる可能性があります。例えば、患者自身の血液細胞に治療用分子を搭載して体内に戻す新しい**DDS（ドラッグデリバリーシステム）**としての応用です。これにより、免疫系による排除を回避しながら、標的部位に薬剤を届ける細胞医薬が実現可能となり、再生医療分野にも革新をもたらします。

- 複雑な細胞システムへの展開: PLOM-CON解析を生体内環境に近いオルガノイドや、神経細胞とグリア細胞などの共培養系に応用することで、細胞間のコミュニケーションに対する薬剤の影響を捉える研究を進めています。これにより、より複雑な組織レベルでの薬効評価が可能になります。
- AI・機械学習との融合: 画像解析にAI・機械学習を導入し、細胞種や病態の進行度を自動で識別・分類する技術を開発しています。これにより、特定の細胞群や病態ステージにのみ特異的に作用する薬剤の効果を検出するなど、より高度な評価系の構築が期待されます。

私たちは、本技術プラットフォームを共有し、創薬の常識を覆すような次世代の治療法を共に創造するパートナーを求めています。貴社の開発パイプラインと我々の細胞デザイン技術を融合させ、新たな価値を創出しませんか。

6.0 研究室紹介

所属: 東京科学大学 (Institute of Science Tokyo) 総合研究院 細胞制御工学研究センター

概要: 加納研究室は、細胞工学的な実験手法と数理解析・生物情報学を融合させ、生命現象をシステムとして理解し、自在に操作することを目指す**「細胞編集工学」**の創成に取り組んでいます。

産学官連携実績: 当研究室は、基礎研究から応用展開までを視野に入れ、国内外の研究機関や企業と積極的に連携しています。

- 主要な共同研究機関・企業（順不同）: 東京大学、株式会社ニコン、株式会社FRONTEO、富士フイルム株式会社など、多数のパートナーとの共同研究を通じて、技術の社会実装を推進しています。

お問い合わせ: 本資料でご紹介した技術や共同研究に関するご質問、ご相談は、下記までお気軽にご連絡ください。

東京科学大学 (Institute of Science Tokyo) 総合研究院 教授 加納 ふみ (Fumi Kano) E-mail: kanou.f.f7f1@m.isct.ac.jp