

## 加納ふみ研究室の研究戦略と主要技術に関するブリーフィング

### エグゼクティブサマリー

本ブリーフィングは、東京科学大学 総合研究院 細胞制御工学研究センターを率いる加納ふみ教授の研究室における、中核的な研究ビジョン、基盤技術、および近年の主要な成果を統合的にまとめたものである。

加納研究室は、「細胞をデザインする」という革新的なコンセプトを掲げ、細胞工学と数理解析を融合させた「細胞編集工学」の創成を目指している。このビジョンを実現するため、研究室は2つの独創的な基盤技術を開発・駆使している。第一に、細胞膜に一時的な穴を開け細胞質を交換する「リシール細胞技術」であり、これにより疾患状態を模した「病態モデル細胞」を実験室レベルで創出することが可能となる。第二に、細胞の画像情報からタンパク質の量・質・局在の変化をネットワークとして可視化する「共変動ネットワーク解析技術（PLOM-CON）」であり、薬剤の作用機序解明や新たな治療標的の探索に強力なツールとなっている。

直近の成果として、PLOM-CON解析を用いて、がん治療の新たな戦略として注目される鉄依存性細胞死（フェロトーシス）を誘導する新規化合物の作用機序を解明し、その効果を増強する併用薬の標的（FAK経路）を体系的に同定することに成功した。この成果は学術誌『Communications Biology』に掲載され、同研究室の技術が創薬プロセスを加速させるポテンシャルを持つことを実証した。

研究室は、産業界（富士フイルム、ニコン、FRONTEO等）や学術機関（東京大学等）との積極的な共同研究を通じて、基礎研究の成果を社会実装へと繋げている。現在、研究プロジェクトを共同で推進する助教の公募を行っており、研究体制のさらなる強化を図っている。加納研究室は、これらの先進的な技術を基盤に、創薬、細胞医薬、さらには再生医療分野におけるブレークスルーを創出する拠点として、その活動を拡大している。

### 1. 加納研究室のビジョン：細胞デザインによる生命科学の革新

加納研究室の根幹をなすビジョンは、「細胞をデザインする」ことにある。これは、細胞の設計、編集、評価のプロセスを高速で循環させ、データサイエンスと実験を融合させることで、新たな機能を持つ細胞を創成したり、疾患状態の細胞を健常な状態へと改善したりすることを目指す研究戦略である。

従来の遺伝子改変を中心としたアプローチとは異なり、加納研究室はタンパク質の振る舞いや細胞内環境といった、より複雑で動的な要素に着目する。細胞は、単なる化学物質の集合体ではなく、細胞小器官（オルガネラ）などの構造体が密に配置された、高度に組織化された「社会」や「街」に喩えられる。タンパク質の機能は、その量だけでなく、細胞内のどの場所に存在し（局在）、どのような分子と相互作用するかに大きく依存する。この「場所」と「環境」の重要性を踏まえ、細胞全体の機能を改変・制御する新しいコンセプトと技術の創出を追求している。

最終的な目標は、研究室で開発した技術を基礎生命科学の進展に寄与させるだけでなく、創薬や細胞医薬開発を支援する基盤技術として広く社会実装することにある。

### 2. 基盤技術 (1): 細胞編集を可能にする「リシール細胞技術」

「リシール細胞技術」は、細胞の内容物を自在に入れ替えることを可能にする、加納研究室が開発した独自性の高い細胞編集技術である。

#### 2.1. 技術の原理と特徴

本技術は、レンサ球菌が産生する毒素「ストレプトリジンO (SLO)」などを利用して、細胞膜に一時的にナノスケールの穴（孔）を開けることから始まる。この状態を「セミインタクト細胞」と呼ぶ。

- 分子導入の多様性: この孔を通じて、タンパク質、核酸、人工合成された分子、膜不透過性の化合物など、通常では細胞内に導入困難な様々な分子を細胞内に送り込むことができる。
- 細胞質交換: 元の細胞質を流出させ、他の細胞や組織から調製した細胞質と交換することが可能である。これにより、細胞の内部環境を意図的に改変できる。
- 細胞の生存と培養: 導入後、カルシウムイオンの存在下で細胞膜上の孔は再封入（リシール）される。驚くべきことに、「リシール細胞」は生存可能であり、そのまま培養・継代し、分裂・増殖させることができる。

## 2.2. 主要な応用：病態モデル細胞の創出

本技術の最も強力な応用例の一つが、「病態モデル細胞」の作製である。

- 具体例: 糖尿病モデルマウスの組織から細胞質を抽出し、培養細胞（例：ヒトやマウスの膵β細胞、肝臓由来細胞）に導入する。これにより、培養細胞はインスリン抵抗性など、糖尿病に類似した表現型（フェノタイプ）を示すようになる。
- 利点: ヒトの病態組織から直接分離した細胞は、増殖能力が乏しく不均一であるため研究に用いることが困難であった。本技術を用いれば、均一で増殖可能な病態モデル細胞を実験室レベルで安定的に創出できる。
- 研究への貢献: 作製した病態モデル細胞は、疾患発症メカニズムの解明、治療薬候補のスクリーニング、薬剤の安全性試験などに活用でき、創薬研究を大幅に加速させることが期待される。

## 3. 基盤技術 (2): 細胞状態を可視化する「共変動ネットワーク解析技術 (PLOM-CON)」

「共変動ネットワーク解析技術」は、細胞内のタンパク質の動的な関係性を可視化し、細胞の状態を多角的に評価するための、もう一つの強力な基盤技術である。特に、2021年に開発された「PLOM-CON解析法」がその中核を担う。

### 3.1. PLOM-CON解析法の概要

PLOM-CON (Protein Localization and Modification-based Covariation Network) 解析法は、細胞の蛍光抗体染色画像をもとに、タンパク質間の関係性をネットワークとして描き出す手法である。

- 情報源: 細胞を薬剤などで刺激した後、複数の時点で細胞を固定し、多種類の抗体を用いて蛍光染色する。得られた大量の顕微鏡画像が解析のインプットとなる。
- 3つの特徴量: 従来の解析が主にタンパク質の「量」のみに着目していたのに対し、PLOM-CONは画像情報から以下の3つの情報を定量的に抽出する。
  1. 量 (Quantity): 蛍光強度からタンパク質の発現量を測定。
  2. 質 (Quality): リン酸化などの翻訳後修飾を特異的な抗体で検出し、タンパク質の活性状態を評価。
  3. 局在 (Localization): 細胞核、細胞質、特定の構造体など、タンパク質が細胞内のどこに存在するかを特定。
- ネットワーク構築: 抽出された各特徴量の時間的な変化を追跡し、その変動パターンが同調している（相関が高い）タンパク質同士を線（エッジ）で結び、「共変動ネットワーク」を構築する。

### 3.2. 技術の利点と応用

- 高感度な状態検出: タンパク質の量・質・局在という多面的な情報を統合するため、分化段階、細胞周期、病態進行といった細胞の微妙な状態変化を鋭敏に捉えることができる。
- 作用機序の解明: 薬剤を投与した際としない際のネットワークを比較することで、薬剤が細胞内のどのタンパク質や経路に影響を与えているかを視覚的に把握し、作用機序の解明に繋がる手がかりを得られる。
- バイオマーカー探索: 特定の病態で特徴的なネットワークパターンを特定することで、新たな診断バイオマーカーの候補を見出すことができる。

#### 4. 研究成果と応用展開：創薬と併用療法への貢献

加納研究室は、PLOM-CON解析法を駆使して、がん治療薬の開発において具体的な成果を上げている。2025年3月31日に『Communications Biology』誌で発表された研究はその代表例である。

##### 4.1. 新規フェロトーシス誘導剤の作用機序解明

- 研究対象: がん治療の新戦略として注目される鉄依存性の細胞死「フェロトーシス」を誘導する新規化合物 AX-53802。
- 解析手法: フェロトーシスに関連する35種類のタンパク質を対象にPLOM-CON解析を実施。薬剤添加の有無でネットワークを比較した。
- 成果:
  1. 標的分子の同定: ネットワーク上で最も大きな変化を示したタンパク質としてGPX4を特定。その後の検証実験により、AX-53802がGPX4の活性を直接阻害する標的分子であることを突き止めた。
  2. 細胞応答の解明: 薬剤添加後、GPX4がトランスフェリン受容体（TfR1）やアクチン線維と会合して凝集体を形成することを発見。これは薬剤に対する細胞の防御応答である可能性が示唆された。

##### 4.2. 併用薬ターゲットの体系的な探索

- 研究アプローチ: PLOM-CON解析で得られたネットワーク情報と、公共のタンパク質間相互作用データベースを組み合わせ、より網羅的に併用薬候補を探索した。
- 成果:
  1. 相乗効果の発見: GPX4阻害とFAK（Focal Adhesion Kinase）経路の阻害剤を組み合わせることで、がん細胞死が著しく促進されることを見出した。
  2. 拮抗作用の発見: 一方で、MDM2阻害剤などはフェロトーシスを抑制することも明らかになり、避けるべき併用パターンも特定できた。
- 社会的インパクト: この研究は、PLOM-CON解析が薬剤の作用機序解明だけでなく、効果を増強し副作用を軽減する併用療法の開発にも極めて有用であることを示した。このアプローチは、がん治療のみならず、神経変性疾患など他の疾患に対する創薬戦略にも応用可能であり、創薬プロセス全体の加速化に貢献することが期待される。

#### 5. 研究室の体制と展望

##### 5.1. 人材と組織

加納研究室は、多様なバックグラウンドを持つ研究者で構成されている。

- 國重莉奈 助教: 2025年4月1日に助教に就任。PLOM-CON解析を用いた研究を主導し、筆頭著者として『Communications Biology』の論文を発表。複数の企業との産学連携における貢献が評価され、「東京科学大学優秀オープンイノベーション功労賞」など、学会での受賞歴も多数ある。
- 中津大貴 助教: 2025年1月1日付で近畿大学へ異動するまで、研究室の中核メンバーとして活躍。アルツハイマー病患者由来iPS細胞の研究などで成果を上げた。

## 5.2. 産学官連携

研究成果の社会実装を視野に、国内外の企業や研究機関と緊密な連携体制を構築している。

- 主要な連携先: 富士フイルム株式会社、株式会社ニコン、株式会社FRONTEO、セルシュートセラピューティクス株式会社、Axcelead Drug Discovery Partners株式会社、東京大学大学院総合文化研究科・村田昌之研究室など。
- 細胞デザイン拠点(CBDL): 東京大学・村田研究室と連携し、細胞医薬の基盤技術創出を目指す拠点を形成している。

## 5.3. 人材募集：助教公募

研究活動をさらに加速させるため、現在、助教1名を公募している。これは、研究室が新たな展開期にあることを示唆している。

項目 詳細

職名 助教

所属 総合研究院 細胞制御工学研究センター

研究分野 ライフサイエンス - 細胞生物学

業務内容 ・細胞編集・評価技術開発に関する研究を加納ふみ教授と共同で行う。

- ・生命理工学院の学部・大学院での研究指導、教育、実験を担当。
- ・研究室運営および関連業務。

応募資格 博士の学位を有する、もしくは着任までに取得見込みの方

雇用形態 正職員・正社員（任期有り：5年以内、再任1回: 5年以内）

待遇 年俸制（年収 400万円～600万円）、博士修了直後の標準年俸は500万円

勤務地 東京科学大学 すずかけ台キャンパス（神奈川県横浜市）

募集期間 2024年12月17日～2025年01月19日 必着

着任時期 2025年04月01日

## 5.4. 将来展望

今後の研究展開として、より生体内に近い複雑な系への技術応用を目指している。

- 対象の拡大: オルガノイドや、神経細胞とグリア細胞の共培養系など、複数の細胞種が存在する環境での薬剤応答解析を進める。PLOM-CON解析は、直接相互作用しない細胞間のコミュニケーション変化も捉えることが可能である。
- AI・機械学習の導入: 細胞染色画像から、AIを用いて細胞種や病態段階を自動で識別し、特定の細胞集団に特異的な共変動ネットワークを描く技術開発を進める。
- 究極の目標: 「画像」を基にした新しい創薬・細胞医薬の戦略を確立し、細胞を改変して体内に戻すことで治療を行うといった、未来の医療技術の実現に貢献することを目指す。

## 6. 主要人物

加納 ふみ (Fumi Kano) 教授

- 現職: 東京科学大学 総合研究院 細胞制御工学研究センター 教授
- 専門分野: 細胞生物学、細胞工学、創薬、画像解析
- 学歴:
  - 1997年 京都大学 理学部 卒業
  - 2002年 京都大学 大学院理学研究科 博士後期課程 修了（理学博士）

- 経歴:
  - 2003年 - 2016年: 東京大学 大学院総合文化研究科 助教
  - 2007年 - 2014年: JSTさきがけ研究員（兼任）
  - 2016年 - 2024年3月: 東京工業大学 科学技術創成研究院 准教授
  - 2024年4月 - 現在: 教授（東京工業大学、2024年10月より東京科学大学）
- 所属学会: 細胞生物学会、分子生物学会、生物物理学会