



西日本支部

岡山大学工学部生物機能工学科 細胞機能設計学研究室の紹介

金山 直樹

岡山は、「晴れの国おかやま」のキャッチフレーズのとおり降水量1 mm未満の日数が全国第1位で、その温暖な気候で栽培されるマスクットや白桃がよく知られています。また、日本三大名園の1つである後楽園や倉敷美観地区などの観光スポットが多い県でもあります。一方、岡山市は、古くより交通の要衝として栄えてきた城下町であり、現在は、中四国地方の広域交通網のクロスポイントとしての地の利を生かして多様な産業が集積しており、平成21年度から政令指定都市に移行します。

岡山大学工学部生物機能工学科は、JR岡山駅から車で10分足らずの距離にある津島キャンパスに位置し、生物応用工学科（昭和62年設置）と生物機能応用工学科（平成2年設置）の統合により平成8年に発足しました。現在は、平成17年の大学院重点化に伴う改組により、大学院自然科学研究科機能分子化学専攻の所属となっています。本学科は、生体機能設計学講座（酵素機能設計学研究室、細胞機能設計学研究室、生物反応機能設計学研究室、遺伝子機能設計学研究室）と医用生命工学講座（精密有機反応制御学研究室、医用複合材料設計学研究室、蛋白質機能設計学研究室、生体機能情報設計学研究室、ナノバイオシステム分子設計学研究室）の2つの大講座、9つの研究室から構成され、化学を重視した工学部生物系学科としての基礎教育に立脚して、様々な先端的なバイオテクノロジー研究が活発に行われています。本年度で創設22年目となり、西日本のバイオテクノロジーの研究教育拠点の1つとして、工学、医学、薬学、農学、理学といった学問の境界領域における新領域の創造と人材の育成に力を注いでいます。

細胞機能設計学研究室は当初、細胞機能開発化学の名称で発足し、平成17年に現在の名称に変更されました。高等動物細胞の機能をバイオテクノロジーへ応用する研究を展開すべく、大森斉教授、高井俊行現東北大学教授、疋田正喜現京都大学准教授によって研究室の基盤が整備され、現在、3名の教員（大森教授、金山直樹准教授、曲正樹助教）と20数名の学生で活動しています。研究テーマは少しずつ変遷していますが、一貫して、免疫細胞の機能解明とその人工的制御による各種免疫疾患の治療

薬、治療法の開発を目指しています。特に、抗体を産生するB細胞の機能および高親和性抗体の産生機構に焦点をあて、動物個体、初代培養細胞、細胞株を用いて研究を行っています。現在の主な研究テーマを紹介します。

(1) 高親和性抗体の産生機構に関する研究

動物が病原体に感作すると、特異的反応性を示す抗体価の増加に伴って抗原に対する親和性も増大してきます。この親和性成熟と呼ばれる現象は、リンパ組織内の微小環境で抗体可変部遺伝子への体細胞高頻度突然変異の導入と、変異により高親和性を獲得したB細胞クローンが選択されることにより起こりますが、変異の誘導および高親和性クローンの選択において決定的な役割を担う細胞およびその機能は明らかになっていません。最近、我々は親和性成熟に関与が想定されるマウスリンパ節細胞の株化に成功し、この細胞株を用いた*in vitro*培養系を用いてリンパ組織内の細胞間相互作用を再構築することが、親和性成熟の解析に有効であることを示しました。現在、この培養系を用いて、抗体遺伝子のみを導入される体細胞高頻度突然変異の誘導機構や、高親和性を獲得した抗体産生B細胞の選択機構を解明すべく研究を進めています。これらの分子機構を明らかにすることによって、抗体産生能力の賦活方法の開発や抗体が関わる免疫疾患の発症機構の手がかりが得られることを期待しています。また、こうした生命科学の基礎研究が、以下に述べるような応用研究のアイデアに結びつくと考えています。

(2) 細胞株を用いた *in vitro* 抗体作製システムの構築に関する研究

生体内の親和性成熟を再構築する*in vitro*培養系は、抗体の親和性成熟の解明にとって重要なツールとなりますが、一方、見方を変えるとそれは新規な*in vitro*培養系を利用した抗体作製システムとなりえます。我々は、抗体遺伝子への自発的変異能力を備えたニワトリB細胞株DT40に注目し、生体内での親和性成熟のプロセスを*in vitro*培養系で模倣した抗体作製システムの構築に取り組んでいます。生体内の免疫システムは、免疫寛容によって自己抗原あるいは自己抗原に類似した抗原に対して不応答であり、それが抗体作製の際の問題になっていますが、この*in vitro*システムにより動物への免疫では取得が困難な抗体の作製も可能であることが示され、有用な抗体を効率的に取得できる系の確立に向けて研究を進めています。また、DT40では、外から導入した抗体以外の遺伝子へも変異導入されることを見いだしており、タンパク質の機能改変への応用に向けて研究を始めています。複雑な免疫システムの謎の一端を解き明かし、その機能を工学的に操作することによって役に立つものを作り出し、その過程でさらに未知の機能を見いだす、そのような理想のサイクルを達成すべく、研究室員は日夜、マウスや細胞と格闘しながら頑張っております。