

キーワード

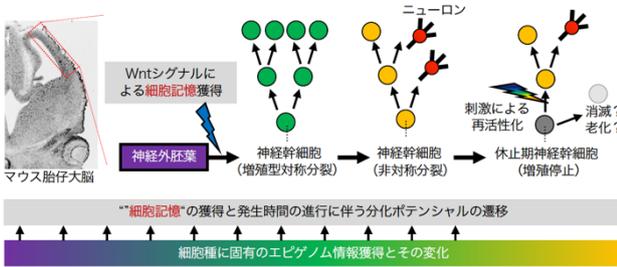
細胞分化、幹細胞、細胞記憶、がん幹細胞、モノクローナル抗体、分子標的薬、生体センサー、マイクロ流体デバイス

Differentiation, stem cell, cell memory, cancer stem cell, monoclonal antibody, molecularly-targeted agent, bio-sensor, water-in-oil droplet

研究内容

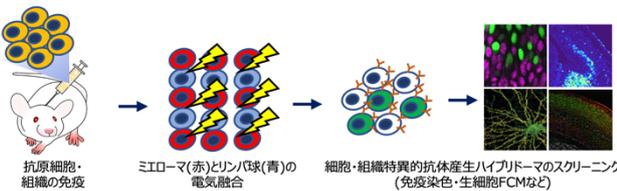
[1] 哺乳類幹細胞における細胞記憶の検出法の開発と形成メカニズムの解明

ES/iPS 細胞から各種神経組織を分化誘導させることが可能な脳オルガノイド法を用いた解析から、哺乳類大脳皮質の発生過程において、短時間の Wnt シグナルへの暴露が、未熟な神経幹細胞に“大脳皮質”としての“細胞記憶”を授けることを見出した。そこで我々は少数細胞でのクロマチン免疫沈降法やクロマチンアクセシビリティ解析法(ATAC-seq)などのエピゲノム解析法を用い、これら細胞記憶の形成を制御・維持する分子機構、またその破綻で生じるがん化を含む様々な異常の発生機構の解明を試みている。さらにこれら細胞記憶の状態をエピゲノム変化として検出する新たな手法の開発を目指す。



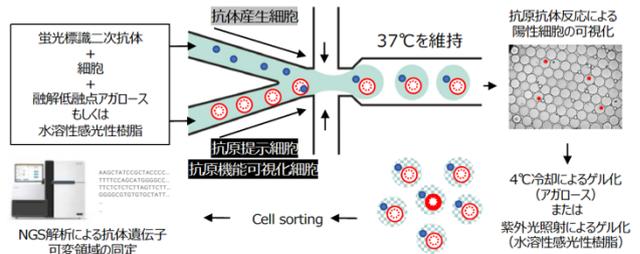
[2] 免疫ショットガン法を用いた疾患細胞認識抗体の作出とそれらを用いた分子標的薬の開発

免疫ショットガン法とは細胞・組織を直接動物に免疫することで、それらを特異的に認識する抗体の産生を惹起することが可能となる古典的な抗体作製法の1つである。我々はこのショットガンアプローチの持つポテンシャルに再着目し、これまで開発を進めてきたモノクローナル抗体作製法を組み合わせ、生体内に存在する様々な細胞およびそこから生じるがん細胞などの異常な細胞を高精度で認識する抗体の作出を試みている。さらにそれらの抗体を用いた異常細胞の検出センサー・デバイスや抗体医薬品開発への応用を目指す。



[3] 新規 DNA 免疫法の開発による高機能性抗体の作出とハイスループット化の実現

免疫チェックポイント阻害活性や抗腫瘍活性をもつ抗体、いわゆる機能性抗体の登場は創薬の世界に大きな変革をもたらしたが、その作出は難度が極めて高いことから、医療行政を圧迫する一因となっている。そこで我々は抗原をタンパク質として調整せず遺伝子発現ベクターとして生体内で発現させることで機能性抗体産生を効率的に惹起可能な新規 DNA 免疫法を開発した。さらにスクリーニングの迅速化および高精度化を実現するため、マイクロ流体デバイスを用いた water-in-oil 型微小液滴の作製を応用し、機能性抗体産生リンパ球をハイスループットで同定・単離し、1 細胞遺伝子発現解析により組換え抗体を作出する方法を開発している。



最近の業績 (抜粋)

[1] "Endfoot regeneration restricts radial glial state and prevents translocation into the outer subventricular zone in early mammalian brain development. Fujita I, Shitamukai A, Kusumoto F, Mase S, Suetsugu T, Omori A, Kato K, Abe T, Shioi G, Konno D, Matsuzaki F. Nat Cell Biol. 2020 Jan;22(1):26-37.

[2] "Dmrt factors determine the positional information of cerebral cortical progenitors via differential suppression of homeobox genes. Konno D, Kishida C, Maehara K, Ohkawa Y, Kiyonari H, Okada S, Matsuzaki F. Development. 2019 Aug 13;146(15):dev174243.

[3] STAP cells are derived from ES cells. Konno D, Kasukawa T, Hashimoto K, Itoh T, Suetsugu T, Miura I, Wakana S, Carninci P, Matsuzaki F. Nature. 2015 Sep 24;525(7570):E4-5.

■ RIKEN SPDR&FPR Poster session of Research Results Poster Award (理化学研究所 平成24年)

■ Cold Spring Harbor Asia meeting Poster Award (CSHA 平成24年)

■ 科学研究費 挑戦的研究(萌芽) (令和4-6年度-500万円)

■ 科学研究費 基盤研究(C) (平成31-令和4年度 330万円)

■ 科学研究費 新学術領域研究 (平成31-令和2年度 650万円)

■ 科学研究費 基盤研究(C) (平成27-30年度 400万円)

■ 科学研究費 新学術領域研究 (平成25-26年度 400万円)