

1-4 先端化学生命工学研究センター活動報告

先端化学生命工学研究センター長
(旧バイオ工学研究センター)

白石 浩平

山田 康枝, 渡邊 義之, 小川 智弘

1. 平成 23 年度活動報告

ヒト細胞株の利用を基礎とした研究(白石, 山田)

<目的>細胞接着能をもつ高分子生体材料を用いた遺伝子, タンパク質の網羅的解析システムの構築(白石, 山田)

(現状と結果)細胞マイクロアレイの研究において, 細胞を用いたハイスループットな機能解析のための基材開発, 温度応答性ポリマーの開発, 金あるいはガラススポットへの選択的な細胞の接着が可能な細胞アレイの調製, 細胞接着領域, 非接着領域の構築, 細胞接着後の細胞機能の検討などすべて, 順調に進んでいる. さらに, レーザーにより不要な細胞を除くシステムおよび装置を開発した.

(研究計画)さらに効率よく細胞分別が出来る条件を検討し, 廉価で, 購入しやすいマイクロアレイを構築中である.

<目的>細胞を用いた医薬品, 保健機能食品への開発を目指した, 酒含有成分, ペプチド類, ビタミン, 漢方成分など生理活性物質の検索

(現状と結果)脳内受容体(NMDA 型グルタミン酸受容体)に対するジペプチドの効果について結果が得られている. アメリカ神経科学会にて結果を発表. 脳内受容体(GABA 受容体)に対する日本酒成分の効果を得られており, 新たに受容体に作用する物質を発見し, 現在特許申請準備中. 焼酎に含まれる香気成分に新たな作用を発見した.

(研究計画)ジペプチドの神経細胞への効果を検討し薬, サプリメントへの応用を検討する. 日本酒成分の中の有効成分の構造決定を行い, サプリメント, 医薬への応用を検討する.

バイオプラスチックを用いるカーボンニュートラル産業用素材の開発(白石, 山田)

<目的>植物由来素材ポリ乳酸(PLA)あるいは天然ゴム(NR)を主成分とした高植物度な産業用樹脂あるいはゴム素材の開発 (白石)と素材からの揮発性有機化合物(VOCs)の生体影響評価(山田)

(現状と結果)PLA と NR を主成分とし, 最大 97wt%の高植物度素材によって自動車部品として多用されるポリプロピレン(PP)樹脂の耐熱性および耐衝撃性を超える物性を, 素材の配合および添加剤の調整から達成した. PLA 樹脂の問題点である耐加水分解性をポリカル

ボジイミド(PCDI)の配合によって、実用化レベルに向上させた。NR に石油由来のカーボンブラック代替としてのセルロースナノファイバー(CNF)等の配合によって、自動車用ウエザーストリップとして必要なゴム物性を達成した。得られた樹脂およびゴム素材からの揮発性有機化合物(VOCs)の細胞等を用いる新しい評価法を開発し、PLA 主成分からのVOCs の一部が生体に対する安全性が高いことを認めた。

(研究計画)ユーザーの要求にあった仕様に最適な配合を行い、低価格、安全、易加工性の実用化素材を開発する。樹脂、ゴム成分からの VOCs の生体影響を引き続き評価する。

生物資源の食品素材としての効果的な利用を基礎とした研究(渡邊)

<目的> 地域で特産される農水産物、特に未利用な生物資源の食品素材としての機能の付加、向上および改変を実現するための生物化学工学的プロセスの構築

(現状と結果)柑橘果皮を用いたアルコール飲料製造における糖化および発酵プロセスの効率化を図り、試作品を作製した。また果皮に含まれるフレーバー成分の乳化系利用における安定性と冷凍および解凍の影響について検討した。さらに果実の保存性改善方法の開発に取り組み、その実効性を化学的および物理的手法を用いて検証した。

(研究計画)柑橘果実の品質安定性の向上と高付加価値化を兼ねた保蔵プロセスの確立と、含有される有用成分の高効率な利用法(エマルジョンおよびサスペンション系)の構築に取り組む。また、アルコール飲料製品の三次機能を評価し生体への有効性について検討する。

肝臓病態の作用機序の解明と肝臓に対する抗酸化物質の作用に関する研究(小川)

<目的>あらゆる肝臓病の作用機序を明らかにするとともに、医薬品や食品に含まれる成分の安全性の検討および新たな生理活性物質の発見(小川)

(現状と結果)マウス肝臓病態モデルを作製し、抗酸化作用を持つ物質を投与することによる肝臓病態への影響を調べている。また、肝臓細胞に医薬品や食品などに含まれる成分を添加することによる細胞の増殖やタンパク質の発現を調べている。

(研究計画)引き続き上記の実験を行い、肝臓の脂肪化や炎症、線維化、酸化ストレスの状態は各種染色法や分子生物学的手法を用いて評価する。

2. 共同研究

※独立行政法人産業技術総合研究所 平成 23 年度

「バイオマス系原料の樹脂およびゴムへの複合材料化技術に関する研究」

3. 主要な研究業績

(1) 論文(18)

(1)Grafting Biocompatible Polymers on DLC Thin Films by Plasma Irradiation-Post

- Polymerization Technique for Application of Biomedical Devices and Cell Microarrays. Hamawaki R, Ishihara T, Tominaga A, Shiraishi K, Sugiyama K, Nitta Y, Nakatani T, Okamoto K, *Journal Photopolymer Science and Technology*, 24(4), 447-452 (2011).
- (2)防汚フィルム用含フッ素ポリマーナノ粒子の調製とフィルムの作製, 杉山一男, 中村豪希, 白石浩平, 久永直克, 近畿大学次世代基盤技術研究所報告, 2, 37-44(2011).
- (3)Blood Compatibility of Amphiphilic Poly(N- α -acrylamide-L-lysine-b-dimethylsiloxane) Block Copolymers, Sugiyama K, Tanigawa N, Shiraishi K, *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 2, 337-346(2011).
- (4)L-リジン骨格を含むポリ(メタ)アクリルアミドの調製と線溶活性への影響, 白石浩平, 脇坂真伍, 里崎順二, 杉山一男, *高分子論文集* 69(1), 39-46(2012).
- (5)ポリ L-乳酸/天然ゴム複合バイオプラスチックの物性の及ぼす加水分解抑制剤ポリカルボジイミドの分子量の影響, 白石浩平, 原田大, 杉山一男, 矢野徹, 近畿大学次世代基盤技術研究所報告, 2, 53-59(2011).
- (6)神経系細胞における化学物質の毒性評価, 大谷航平, 白石浩平, 杉山一男, 山田康枝, 近畿大学工学部研究報告, 45, 1-6(2011).
- (7)Lipase-catalyzed synthesis of edible surfactants in microaqueous organic solvents. Watanabe Y, Adachi S, *In Organic Solvents: Properties, Toxicity, and Industrial Effects* (Eds., Carter R E, Nova Science Publishers), 35-55 (2011).
- (8) Effect of impregnation using sucrose solution on stability of anthocyanin in strawberry jam. Watanabe Y, Yoshimoto K, Okada Y, Nomura M, *LWT - Food Science and Technology*, 44(4), 891-895 (2011).
- (9)Chemical constituents of YUZU and LIME essential oils and their antioxidative activities. Tachibana S, Tanimoto S, Murai Y, Watanabe Y, Okada Y, Nomura M, 近畿大学次世代基盤技術研究所報告, 2, 45-51 (2011).
- (10) 食品素材の品質劣化に関する速度論的解析とその抑制, 渡邊義之, *日本食品工学会誌*, 12(4), 123-130 (2011).
- (11) Effect of ascorbic acid or acyl ascorbate on the stability of catechin in oil-in-water emulsion. Watanabe Y, Suzuki T, Nakanishi H, Sakuragochi A, Adachi S, *Journal of American Oil Chemists' Society*, 89(2), 269-274 (2012).
- (12)Antimicrobial activity of monoacyl hexose coexistent with lysozyme against Gram-positive *Bacilli*. Watanabe Y, Shirai Y, Miyake M, Kitano J, Adachi S, *International Journal of Food Properties* (2012) in press.
- (13)microRNA-221/222 up-regulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis. Ogawa T, Enomoto M, Fujii H, Sekiya Y, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N, *Gut* (2012) in press.
- (14)Suppression of hepatic stellate cell activation by microRNA-29b. Sekiya Y, Ogawa T, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 412(1),74-79 (2011).
- (15)Effect of risedronate on osteoblast differentiation, expression of receptor activator of NF- κ B ligand and apoptosis in mesenchymal stem cells. Fujita H, Kurokawa K,

Ogino T, Ono M, Yamamoto M, Oka T, Nakanishi T, Kobayashi N, Tanaka N, Ogawa T, Suzuki E, Utsumi K, Sasaki J, Basic and clinical pharmacology and toxicology, 109(2),78-84(2011).

(16)Down-regulation of cyclin E1 expression by microrna-195 accounts for interferon- β -induced inhibition of hepatic stellate cell proliferation. Sekiya Y, Ogawa T, Iizuka M, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N, Journal of cellular physiology, 226(10),2535-2542(2011).

(17)Promotion of liver and lung tumorigenesis in DEN-treated cytoglobin-deficient mice. Thuy le TT, Morita T, Yoshida K, Wakasa K, Iizuka M, Ogawa T, Mori M, Sekiya Y, Momen S, Motoyama H, Ikeda K, Yoshizato K, Kawada N, The American journal of pathology, 179(2),1050-1060(2011).

(18)Close correlation of liver stiffness with collagen deposition and presence of myofibroblasts in non-alcoholic fatty liver disease. Mori M, Fujii H, Ogawa T, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Enomoto M, Tamori A, Sawada A, Takeda S, Kawada N, Hepatology research, 41(9),897-903 (2011).

(2) 学会発表 (29)

(1)抗体結合 MPC ポリマーを表面修飾した基材の調製と細胞の選択的接着性の評価, 富永明裕, 今城明典, 山崎啓太, 山田康枝, 白石浩平, 杉山一男, 第 60 回高分子学会年次大会, 2012.

(2)可視光レーザーによる細胞診断/回収用基材としての PMPC と温度応答性ポリマーを修飾した細胞マイクロアレイの調製, 石原達也, 小林良太, 朝井麻奈人, 山田康枝, 白石浩平, 杉山一男, 河津博文, 中谷達行, 岡本圭司, 第 60 回高分子学会年次大会, 2012.

(3)細胞マイクロアレイへの可視光レーザー照射による細胞診断と目的外細胞の除去システムの開発, 石原達也, 小林良太, 朝井麻奈人, 山田康枝, 白石浩平, 杉山一男, 河津博文, 中谷達行, 岡本圭司, 新田祐樹, 第 60 回高分子討論会, 2012.

(4)抗体担持 MPC ポリマーを表面修飾した基材の調製と細胞の選択的接着性の評価, 富永明裕, 今城明典, 山崎啓太, 山田康枝, 白石浩平, 杉山一男, 第 60 回高分子討論会, 2012.

(5)細胞診断と細胞回収のための温度応答性ポリマー固定化マイクロアレイの調製, 今城明典, 山田康枝, 白石浩平, 杉山一男, 河津博文, 中谷達行, 岡本圭司, 新田祐樹, 第 60 回高分子討論会, 2012.

(6)日本酒成分の GABA_A 受容体に対する効果 重森健介, 江口将也, 伊豆英恵, 須藤茂俊, 山田康枝 日本農芸化学会 2011 年大会 講演要旨集 p 59, 2011.

(7)酸化ストレスに対するヒト肝ガン由来細胞株 HepG2 への日本酒成分の効果 中西慧, 井上桜 伊豆英恵, 須藤茂俊, 山田康枝 日本農芸化学会 2011 年大会 講演要旨集 p 223

(8)香気成分の NMDA 型グルタミン酸受容体に対する効果 増田修一, 青島均, 伊豆英恵, 須藤茂俊, 山田康枝 日本農芸化学会 2011 年大会 講演要旨集 p 236, 2011.

(9)ヒト神経芽細胞腫 SK-N-SH 細胞の神経細胞への分化 富重将二, 立溝博也, 山田康枝 日本農芸化学会 2011 年大会 講演要旨集 p296, 2011.

(10)NMDA 型グルタミン酸に対する神経ペプチド NAAG と NAA の効果 則包 潔人,

- 立溝博也, 山田康枝 2011年 5月 第52回 日本生化学会 中国・四国支部例会 講演要旨集 p13, 2011.
- (11)ヒト神経芽細胞腫 SK-N-SH 細胞の神経細胞への分化とその応用 大谷 航平, 富重将二, 立溝博也, 山田康枝 2011年 5月 第52回 日本生化学会 中国・四国支部例会 講演要旨集 p13, 2011.
- (12)日本酒成分の GABA_A 受容体に対する効果 重森健介, 伊豆英恵, 江口将也, 須藤茂俊, 山田康枝 2011年 9月 第84回 日本生化学会大会
- (13)酸化ストレスに対するヒト肝ガン由来細胞株 HepG2 への日本酒に含まれる成分の効果 中西慧, 伊豆英恵, 井上桜, 須藤茂俊, 山田康枝 2011年 9月 第84回 日本生化学会大会, 2011.
- (14)NMDA 型グルタミン酸受容体に対する香気成分の効果 増田修一, 青島均, 伊豆英恵, 須藤茂俊, 山田康枝 2011年 9月 第84回 日本生化学会大会, 2011.
- (15)Yasue Yamada, Hiroya Tatemizo, Masatugu Tomishige, and Kiyoto Norikane Effects of dipeptides on GluN1/GluN2A-and GluN1/GluN2B-subtype NMDA receptors. Neuroscience 2011 Washington DC November 11-16, 2011.
- (16)Antioxidative properties of acyl ascorbates in O/W emulsion, Watanabe Y, Adachi S, The 11th International Congress of Engineering and Food, Athens, Greece, 22th-26th May, 2011.
- (17)レモン果皮を用いたエタノール製造のための酵素糖化に及ぼす反応条件の影響, 高橋紀博, 渡邊義之, 山本泰平, 野村正人, 日本農芸化学会 2012年度大会, 2012.
- (18)凍結・融解を経たりモノネン含有 O/W 型エマルジョンの安定性, 河野祐輔, 日野原知行, 渡邊義之, 野村正人, 日本農芸化学会 2012年度大会, 2012.
- (19)マイクロ RNA の肝線維化診断マーカーとしての有用性とその機能, 小川智弘, 榎本大, 藤井英樹, 吉里勝利, 池田一雄, 河田則文, Kansai Liver Club 2012, 2012.
- (20)慢性肝疾患における肝線維化バイオマーカーとしてのマイクロ RNA の有用性, 飯塚昌司, 小川智弘, 榎本大, 吉里勝利, 池田一雄, 河田則文, 第23回肝臓洞壁細胞研究会学術集会, 2011.
- (21)慢性肝疾患における肝線維化バイオマーカーとしてのマイクロ RNA の有用性, 榎本大, 小川智弘, 河田則文, 第39回日本肝臓学会西部会, 2011.
- (22)Indication of the Activation of Stellate Cells and the Progression of Liver Fibrosis by MicroRNA-222, 榎本大, 小川智弘, 飯塚昌司, 藤井英樹, 田守昭博, 吉里勝利, 池田一雄, 河田則文, 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2011.
- (23)Changes in Sequences of Core Region, ISDR and IRRDR of the HCV Genotype 1 during and after Interferon Alpha and Ribavirin Therapy, and Efficacy of Retreatment, 小塚立蔵, 榎本大, 小川智弘, 中屋美香, 萩原淳司, 藤井英樹, 小林佐和子, 岩井秀司, 森川浩安, 田守昭博, 河田則文, 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2011.

(24)慢性肝疾患における肝線維化バイオマーカーとしての miR-222 の有用性, 飯塚昌司, 榎本大, 小川智弘, 藤井英樹, 小林佐和子, 岩井秀司, 森川浩安, 田守昭博, 河田則文, 第 15 回日本肝臓学会大会, 2011.

(25)肝線維化と星細胞活性化に関与するマイクロ RNA の解析, 飯塚昌司, 小川智弘, 関谷由美子, 榎本大, 吉里勝利, 池田一雄, 河田則文, 第 15 回日本肝臓学会大会, 2011.

(26)肝線維化と星細胞活性化に関与するマイクロ RNA の解析, 飯塚昌司, 榎本大, 吉里勝利, 小川智弘, 池田一雄, 河田則文, 第 18 回肝細胞研究会, 2011.

(27)miR-195 の肝星細胞増殖における役割についての検討, 関谷由美子, 小川智弘, 飯塚昌司, 吉里勝利, 池田一雄, 河田則文, 第 47 回日本肝臓学会総会, 2011.

(28)B 型慢性肝疾患におけるエンテカビル投与中の耐性変異の出現とその検出法の検討, 小塚立蔵, 榎本大, 小川智弘, 萩原淳司, 藤井英樹, 小林佐和子, 岩井秀司, 森川浩安, 田守昭博, 河田則文, 第 47 回日本肝臓学会総会, 2011.

(29)C 型慢性肝炎患者における肝線維化診断マーカーとしてのマイクロ RNA の有用性, 小川智弘, 榎本大, 河田則文, 第 97 回日本消化器病学会総会, 2011.

(3) 講演(3)

(1)白石浩平, 自動車軽量化に答える環境調和型バイオプラスチックの可能性と活用のための新技術, 平成 23 年度第 1 回次世代自動車技術研究会, 平成 23 年 9 月 14 日

(2)白石浩平, 細胞診断と細胞回収のための温度応答性ポリマー固定化マイクロアレイの調製, 第 60 回高分子討論会依頼講演, 平成 23 年 9 月 29 日

(3)渡邊義之, 食品素材の品質劣化に関する速度論的解析とその抑制, 2010 年度日本食品工学会奨励賞受賞講演, 平成 23 年 8 月 5 日

(4) 特許(2)

※出願 2 件(白石)

(5) その他

※企業技術指導 8 件(白石), 2 件(渡邊)

※報告書:

(1)平成 23 年度科学研究費補助金報告書(白石・山田)

(2)平成 23 年度経済産業省地域イノベーション創出研究開発事業成果報告書(白石・山田)

(3)平成 23 年度ちゅうごく産業創造センター新産業創出研究会研究成果報告書(渡邊)

(4)平成 23 年度(財)旗影会助成研究実績報告書(渡邊)

(5)平成 23 年度科学研究費補助金報告書(小川)

4. 外部資金獲得

【競争的資金】

(1)科学研究費補助金(基盤研究(C))平成 21 年～平成 23 年度

「診断/制御と分取デバイスとしての細胞マイクロアレイの開発」, 研究者: 白石, 山田

(2)経済産業省平成 22 年度地域イノベーション開発事業(地域資源活用型)平成 22 年～平成

23年度「安心安全な再生医療を実現する細胞回収自動化システムの開発」研究者：白石、山田

(3)ちゅうごく産業創造センター新産業創出研究会 平成23年度

「レモン果皮の糖化発酵による高地域性アルコール飲料の開発」, 研究者：渡邊, 野村

(4)(財)旗影会研究助成(一般助成) 平成23年度

「フレーバーエマルジョンの低温保存下での乳化および酸化安定性に関する研究」, 研究者：渡邊

(5)山田養蜂場みつばち研究助成基金 平成23年～平成24年度

「非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)におけるミツバチ製品の効果」, 研究者：小川

【委託研究費】

白石4件, 山田1件, 渡邊2件

【寄附研究費】

白石2件, 渡邊4件

5. 学外兼務業務

※(社)高分子学会中国四国支部幹事(白石)

※(社)高分子学会第60回高分子討論会運営委員(白石)

※日本食品工学会評議員(渡邊)

※International evaluator for “COOPERATION 2011 -Partnerships of Production and Research Institutions in Focused Research and Technology Sectors” of GSRT, Ministry of Education, Hellenic Republic(渡邊)

6. その他

※第10回国際バイオEXPO 出展(主催：リードエグジビションジャパン(株))

(白石・山田)

日時：平成23年 6月29日(水)10:00～18:00

6月30日(木)10:00～18:00

7月1日(金)10:00～17:00

場所：国際会議場(東京ビッグサイト)西展示棟 小間番郷10-15

※プレス発表(白石・山田, 渡邊)

(1)広島テレビ・平成23年6月21日・16:00台報道(平成23年6月21日)(白石・山田)

(2)中国新聞・平成23年6月22日・朝刊26面(社会)(平成23年6月22日)(白石・山田)

(3)日本経済新聞・平成23年6月22日・朝刊12面(広島経済)(平成23年6月22日)(白石・山田)

(4)読売新聞・平成23年6月22日・朝刊31面(地域)(平成23年6月22日)(白石・山田)

(5)電気新聞・平成23年6月23日・朝刊9面(電力・地域)(平成23年6月23日)(白石・山田)

(6)日経産業新聞・平成23年6月23日・朝刊12面(医療バイオ)(平成23年6月23日)(白石・山田)

(7)日刊工業新聞・平成23年6月24日・朝刊27面(大学産学連携)(平成23年6月24日)(白石・山田)

(8)中国新聞・平成23年6月29日・朝刊7面(中国経済)(平成23年6月29日)(渡邊)

※Kansai Liver Club 2012 における「マイクロ RNA の肝線維化診断マーカーとしての有用性とその機能」の発表に対し優秀賞を受賞(小川).

※開発商品

「すてき茶研 コラーゲン&抹茶・カテキン」, 共栄製茶(株)(平成 24 年 1 月)