

1-6 先端化学生命工学研究 (aCYBER) センター活動報告

aCYBER センター長 山田 康枝

所員 白石 浩平, 松鹿 昭則, 北岡 賢, 小川 智弘

1. 令和3年度活動報告

ヒト細胞株の利用を基礎とした研究 (白石)

<目的> 細胞接着を制御する高分子生体材料あるいは基板とそれらとロボティクスを融合した遺伝子, タンパク質の網羅的解析あるいは細胞操作 (回収・融合) システムの構築

(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を進めている. 基板表面処理技術を転用した事業化活動を実施している. 特にプラズマ表面処理を応用して, 広島発ベンチャー企業からプラズマ表面処理フィルムの受注があった. さらに, 販売を目的とした, 同フィルムへの温度応答性素材の固定化フィルムの調製を別企業から依頼を受け調製している. 本企業とは, 3者で特許を取得して, 事業化推進を進めている.

(研究計画) 上記の展開に関連して, プラズマ処理/ポスト重合法の技術を併用して, 医療用材料としての生分解性樹脂表面の改質, さらには, 温度応答性素材のグラフト重合等による細胞培養及び回収用の足場材としての, セルロース, ポリエステル等について並行して研究を推進する.

生医学材料の開発 (白石)

<目的> 医用材料として実用化されている素材の持続的な抗血栓性の付与を含むさらなる高機能化及び抗血栓素材の開発の知見を利用して, 実用化可能な創傷被覆材の調製

(現状と結果) 線溶活性亢進するアミノ酸由来 L-リジン材料とリン脂質系抗血栓材料の技術開発を継続しており, 水中で形成する中間水量と線溶酵素の活性亢進の点から研究を進めている.

(研究計画) 線溶機能を亢進するアミノ酸ユニットをもつリン脂質類似構造をもつ素材との学究レベルからの作用機序の追求を進めると共に, 本ポリマー鎖が形成する水和構造とタンパク質等の生体分子との相互作用との相関を走査型プローブ顕微鏡等を利用して解明を進めている.

ナノ・マイクロ微粒子配合による耐油性ニトリルゴムの滑り特性の改善 (白石)

<目的> 食品や自動車産業等の成長産業分野において, 乾燥, 水付着およびオイル付着等の全ての作業環境で, 作業効率や安全性向上を得られる高いグリップ力のある手袋の調製

(現状と結果) 開発品の工業化に必要なコスト削減のため, 新しい表面処理剤の利用により

従来の調製プロセスの約1/3を簡略化に成功した。現在、共同研究先の海外工場での実用化検討を進めている。一方、油環境でのグリップ力を向上させるために、油吸着性の鉱物粉体を配合して、油グリップ性能の改善を進めている。

(研究計画) 全環境下で優れたグリップ力を示すコーティングの完成を目指すため、油吸収性の鉱物粉体を表面の均一分散とその状態とグリップ力の関係、鉱物粉体の表面状態をX線CT観察、ゼータ電位測定、NMR緩和時間測定等で評価して、高いグリップ力を発現しうる最適な分散状態を検討する。

5G, 6G 対応アンテナ用フッ素樹脂／銅箔接合低損失基板の開発 (白石)

<目的> 次世代通信に不可欠な低損失基板への接合技術と接合機構及び低損失表面の創成を実施する。(令和元年経済産業省：中小企業経営支援等対策費補助金(戦略的基盤技術高度化支援事業)採択プロジェクト, STC(株)(島根県), APC(株)(滋賀県), 岐阜大学工学部共同研究開発)

(現状と結果) 難接合の超平滑銅箔とフッ素樹脂との接着剤レス接合に200℃以下の低温接合に成功した。また、接合の前処理として必要なプラズマ処理によるフッ素樹脂フィルムの表面官能基の化学構造や分布量を明らかにし、接合機構を提案した。さらに、長期間安定的に維持される表面性状が、表面近傍の高分子鎖の架橋構造の発達によるものであること走査型プローブ顕微鏡による弾性率測定の結果等から特定を進めている。表面自由エネルギーの低下するために、内部への官能基移動を架橋構造が抑制していると推定している。操作調製した接合体の80GHz帯の高周波域での伝送損失は、-2.86dBと世界最高レベルの接合品よりも低い誘電損失であること明らかにしている。

(研究計画) 詳細に検討を進めるフッ素樹脂側の表面構造に加えて、昨年から進めている、銅箔側の表面状態の分析を計算化学、各種表面化学構造を色素利用による分析、酸化状態を化学発光分析等で定量し、安定的な品質評価への手法を並行して検討している。また、アンテナ実装に関する裏面の別素材との接着に関する技術指導をアンテナ部品の製造メーカーにも実施している。熱ラミネート接着に関する技術支援として、ラミネート接着体の誘電損失等の及び接合体不良を低減する技術支援を引き続き実施する。

プラスチック等の配合を目的とした3Rを達成するバイオコークス製造の実証実験 (白石・小川)

<目的> 海洋流出等で難分解性のため、単なる水質汚濁物質としてのみならず生態系に様々な悪影響が知られるようになったマイクロあるいはナノプラスチックの低減も1つの目的として、緑茶あるいはコーヒー滓あるいは各種バイオマス原料に配合したバイオコークスの製造を実施して、循環型社会に不可欠な環境汚染の低減と炭酸ガス排出削減を可能とするバイオ燃料の製造を目的とする。さらに、共同研究者が保有するダイオキシン分解性の常在菌株を用いて汎用プラスチックの分解を行いバイオコークス資源としての有用性を高める。(NPO 法人広島循環型社会推進機構採択課題, (一社) 地域 QOL 研究所, (株) セン

タークリーナー共同開発，近畿大学バイオコークス研究所支援)

(現状と結果) 前年度の研究成果を活用して，素材の由来，組成が明確，バイオ成分の豊富なジーンズ廃繊維を原料とするバイオコークスの製造を実施した結果，密度 1.4g/cm³ 程度のバイオコークスの製造に成功した。

一方，土壌菌を用いて汎用樹脂ポリスチレンの室温での分解実験の結果，樹脂への官能基導入及び分子量が低減を認め，分解の可能性を認めた。また，ガラス基板上にコーティングしてポリスチレンを菌体培養液中に入れ，表面性状の変化を走査型プローブ顕微鏡，接触角，色素による水酸基等による官能基定量にも着手している。

(研究計画) 福山市の繊維メーカーや海洋プラスチック対策の高等教育機関等とも共同を拡大して，高度エネルギー素材としての合成繊維，樹脂として，バイオコークス調製，前処理，バイオコークスを用いた水蒸気発生等の一連の装置開発を支援する。繊維産業の廃素材の資源化に着手する。また，R04NPO 広島で採択された廃牡蠣筏のフレーム材としての竹，及びフロート材としてのポリスチレン等を原料とするバイオコークス化を前年度までの技術の転用と新規な調製手法の開発から実施する。

特殊なコラーゲン膜を使用した in vitro 肝構築モデルの作製 (小川)

<目的> 肝臓は，代謝，及び解毒，恒常性の維持などの機能を有する臓器である。現在，肝細胞はヒトや齧歯類から分離・培養され，薬物代謝試験などに利用されているが，肝細胞を高機能維持した状態での培養や，肝臓を模倣した三次元的培養法は確立されていない。そこで，in vitro 肝構築モデルの構築を行えば，動物実験代替法としても，将来的には医薬品評価にも利用できると考える。

(現状と結果) 現在，マウス肝臓から初代肝細胞と星細胞をそれぞれ分離し，肝細胞の機能維持に必要な培養条件の検討を行っている。これまでの結果，特殊なコラーゲン膜上で肝細胞を培養すると，従来の方法に比べ，肝細胞が機能維持した状態での培養に成功した。また，この足場材料を用いることで2週間以上の肝細胞の長期培養が可能であることもわかった。

(研究計画) 肝細胞の長期培養や機能性を維持した培養が可能かを評価するため，グルコースの取り込み量や薬物代謝機能，それらに関連した遺伝子の発現を調べる。加えて，酸素濃度の調節や添加物質の調整も検討し，高い機能性を維持した状態での肝細胞の培養を試みる。本研究はマウスの細胞を使った基礎研究であるが，将来的にヒトへの応用を考え，ヒト凍結肝臓構成細胞を使った in vitro 肝構築モデルの作製を目指す。

深共晶溶媒を活用した可溶性フタロシアニン合成法の開発 (北岡)

<目的> 深共晶溶媒を活用し，可溶性フタロシアニン合成を行う。本研究は，好環境的かつ低コストに有用な機能性材料である可溶性フタロシアニンを合成することを目的とする。

(現状と結果) 可溶性フタロシアニンは太陽電池，有機 EL などのエレクトロデバイスへ応

用される機能性材料であるが、原料(4-*tert*-ブチルフタロニトリル)の反応性が低く、合成が難しい問題を抱えている。これに対して、我々は水酸基を有するイオン液体を活用することで収率が大きく向上し、イオン液体特有のグリーン特性から高環境的合成が実現することを明らかにしてきた。しかし、イオン液体は価格が高いため、低コストでの合成法の開発が望まれる。当研究室では、その解決策として深共晶溶媒 (DES) を活用した手法が有効と考えた。DES は、天然物を混ぜる事で生成する液体である。イオン液体と同様にイオン性であり、難燃性、難揮発性などのグリーン特性を備える。また、天然物だけで構成されるので、低コストで生分解性や無毒性等の優位性を併せ持つ。更に、水酸基等のフタロシアニン合成に必要な触媒点を多く含み、反応促進効果もある。本研究では、この DES を用いて可溶性フタロシアニンを好環境的かつ低コストに合成することを目的とする。DES は、水素結合ドナー化合物 (HBD) とアクセプター化合物 (HBA) を混ぜることで共晶融点降下により液体になる。HBA として生体物質のコリンクロリド ([Ch][Cl]) や液体を導きやすい [C₄mim][Cl]を用い、HBD として尿素、チオ尿素やエチレングリコールなどと組合せた DES を合成した。これら DES は触媒点となる水酸基を複数有しており、反応溶媒と触媒の 2 つの機能を併せ持っている。これら DES を用いて可溶性フタロシアニン合成を行うと、[Ch][Cl]:urea(2:1)を用いた場合、36 %の収率で可溶性フタロシアニンが得られることが明らかとなった。これはイオン液体である [C₂-ohm₂im][Br]を用いた場合(収率 24%)と比較して、収率が非常に高く、高い反応性と好環境性、低コスト化を実現したことを意味する。

(研究計画) 本研究では、可溶性フタロシアニンの更なる効果的な触媒能を可能とする DES の構造を明らかにする。また、可溶性フタロシアニン合成は、反応物の濃度や反応時間、反応温度など反応条件に敏感である。そこで DES を活用した TPP 合成に最適な反応条件を探索する。

神経系受容体活性測定を基礎とした食品成分機能性の研究 (山田)

<目的> 食品中成分の神経系受容体への効果を検討し、受容体の機能解析とその機能性食品や医薬への応用を考える。

(現状と結果) ヒトの記憶学習に重要な働きをしている NMDA 型グルタミン酸受容体、痛みや辛みに関係しているカプサイシン受容体とワサビ受容体の機能解析と日本酒成分の効果を検討した。受容体の阻害活性や作動活性が得られた物質についてその効果を詳細に検討した。

(研究計画) 今後も引き続き、日本酒に含まれる有効成分の GABA_A 受容体、NMDA 型グルタミン酸受容体への効果を検討し、さらに辛味と痛みに関係した受容体であるヒトのカプサイシン受容体とワサビ受容体に作用する物質についても検討する予定である。結果に基づき、神経系細胞への直接効果や、動物実験(受動回避試験、高架式十字迷路試験)を行い、神経機能への効果を検証する。お茶、米などの植物由来の香気成分、生理活性物質の神経系細胞への効果を検討する。

培養細胞を用いた食品成分機能性の研究（山田）

<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，茶成分など食品中に含まれる新規生理活性物質の検索

（現状と結果）ヒト神経芽細胞腫由来株や肝ガン由来株，ヒト正常表皮角化細胞を用いて，ポリフェノール類，ピロロキノリンキノン，ピロロキノリンキノンの誘導体，糖類の効果を検討した．ヒト正常表皮角化細胞用いた研究では日本農芸化学会にて成果を発表した．石川県工業試験場によるほうじ茶の成分分析結果をもとに，ほうじ茶に特有の成分の生理活性の検討を行った．ほうじ茶の香ばしい香りのもとであるピラジン類に GABA 受容体活性化効果があること，マウスを用いた動物実験で抗不安効果があること新たに発見し，現在投稿準備中である．

（研究計画）今後もヒト神経芽細胞腫由来株や肝ガン由来株をヒト正常表皮角化細胞を用いて，細胞保護作用をもつ物質を食品中から見つけ，その作用機序を検討する予定である．ほうじ茶の成分について新規生理活性に詳細に検討予定である．

2. 共同研究（6件）

- 1) 白石 浩平
民間企業 1 件
- 2) 小川 智弘
民間企業 2 件
- 3) 小川 智弘
「マウスの放射線肝発がんに関連する肝星細胞およびマクロファージの解析」，放射線影響研究所
- 4) 北岡 賢
民間企業 1 件
- 5) 山田 康枝
独立行政法人 1 件

3. 主要な研究業績

(1) 著書（1件）

矢野 徹，白石浩平，“自動車マテリアルに向けた複合材料の開発，第 5 節 バイオプラスチックポリ乳酸の複合化による自動車部品の開発”，(2021) 技術情報協会 ISBN-978-4-86104-883-8

(2) 学術論文（2件）

- 1) Nousou T, Hirao S, Ogawa T, Shiraishi K, “Preparation of poly(acrylamide-co-acrylonitrile) grafted glass and thermal stimulated detachment of surface-attached human immortalized mesenchymal stem cells.” Journal of Applied Polymer Science, (2021), e52257, <https://doi.org/10.1002/app.52257>

- 2) Kitaoka S, Nishinaka S, Nobuoka K, "Substituent Effects on Physical Properties of Azole Based Ionic Liquids" HETEROCYCLES., 104(2), (2022), pp275-287.

(3) 学会発表 (12 件)

- 1) 平尾成隆, 松本和也, 崔 源煥, 久武信太郎, 白石浩平, 與倉三好, 永島正嗣, "平滑銅箔と低温プラズマ処理により OH 基, COOH 基導入したフッ素樹脂の直接接合体の調製" 高分子学会 第 70 回年次大会, (2021-5) オンライン
- 2) 秋田泰孝, 相良宗作, 山本高久, 白石浩平, 岡田清孝, 梶 博史 "焼結法によるヒドロキシアパタイトのチタン表面固定化と骨芽細胞分化と骨伝導性の向上" 2021 年日本化学会中国四国支部大会 高知大会 2021 年日本化学会中国四国支部 化学教育研究発表会, (2021-11)
- 3) Masataka Taga, Kengo Yoshida, Seishi Kyoizumi, Naohiro Kato, Megumi Sasatani, Keiji Suzuki, Tomohiro Ogawa, Yoichiro Kusunoki, "Cytokine expression and genomic damage analyses after in vitro X-irradiation of primary hepatic stellate cells isolated from 1-week-old mice", 日本放射線影響学会第 64 回大会, (2021-9), オンライン
- 4) 本廣真穂, 信岡かおる, 北岡 賢, "カルボン酸型深共晶溶媒中におけるテトラフェニルポルフィリン合成," 第 50 回複素環化学討論会, (2021-10) オンライン
- 5) 野添 稜, 信岡かおる, 北岡 賢, "イミダゾピリジン型イオン液体の基礎物性," 第 50 回複素環化学討論会, (2021-10) オンライン
- 6) 笠井将貴, 下田悠陽, 北岡 賢, 石川雄一, 信岡かおる, "プロリン-イミダゾリウム接合型キラルイオン液体の再利用性の検討," 第 50 回複素環化学討論会, (2021-10) オンライン
- 7) 北岡 賢, 一木里佳子, 神崎理奈, 信岡かおる, "整体イオン媒体の開発," 第 7 回デザイン生命工学研究会, (2022-3) オンライン
- 8) 堀 優香, 繁田大陽, 北岡 賢, 信岡かおる, "5-フルオロウラシルを担持したナノ炭素 DDS 製剤の開発" 日本化学会第 102 春季年会(2022), (2022-3) オンライン
- 9) 野添 稜, 信岡かおる, 北岡 賢, "イミダゾピリジン型イオン液体の合成と基礎物性" 日本化学会第 102 春季年会(2022), (2022-3) オンライン
- 10) 本廣真穂, 信岡かおる, 北岡 賢, "カルボン酸型深共晶溶媒を用いたテトラフェニルポルフィリン合成における置換基効果" 日本化学会第 102 春季年会(2022), (2022-3) オンライン
- 11) 木村駿介, 石川雄一, 北岡 賢, 信岡かおる, "チアゾリウム型イオン液体を利用した不斉マイケル付加反応における基質選択メカニズムの検討" 日本化学会第 102 春季年会(2022), (2022-3) オンライン
- 12) 山田康枝, 村井雅輝, 鋤崎夕菜, 三村桂子, 神谷尚希 "正常ヒト表皮角化細胞に対して紫外線障害への保護効果や創傷治癒効果を持つ物質の解析" 日本農芸化学会 2022 年年度大会, (2022-3)京都 オンライン

(4) 講演 (1 件)

- 1) 白石 浩平：“合成高分子含有バイオコークスの内部構造と分子運動性変化”，バイオコークス研究所・外部評価委員会(2021-03)，オンライン

(5) 特許出願 (1 件)

- ・特願 2022-068278 (発明者：白石 浩平他)

(6) その他 (2 件)

- 1) 白石 浩平：受託研究報告書 (5 件)
 - ・令和 3 年度戦略的基盤技術高度化支援事業「マイルドプラズマ処理と精密ラミネートによるフッ素樹脂と銅箔を直接接合する低損失基板製造技術の開発」成果報告書 (2021-3)
 - ・令和 3 年度研究成果報告書 (NPO 法人広島循環型社会推進機構) (2021-3) 実証 2 「廃プラスチック類を活用したバイオコークスに関する研究」
 - ・その他 (3 件)
- 2) 白石 浩平：企業等技術指導 (2 件)

4. 外部資金獲得 (3 件)

【競争的資金】

- 1) 白石 浩平：NPO 法人広島循環型社会推進機構 循環型社会形成推進技術研究開発事業 一般課題 (令和 3 年度)「廃プラスチックを活用したバイオコークスに関する研究」 (代表者：(一社) 地域 QOL 研究所 田村 眞悠)
- 2) 白石 浩平：経済産業省：令和 3 年度中小企業経営支援対策補助金 (戦略的基盤技術高度化推進事業) (PL：エステック(株) (松江市)，SL：近畿大学工学部)
- 3) 北岡 賢：科学研究費助成事業 (学術研究助成基金) 基盤研究(C)，「生体物質が切り拓くイオン液体研究のパラダイムシフト-高機能性食品へ-」，19K05622，令和 1~4 年度 (代表者)

【寄附・委託研究費】

- 1) 白石 浩平：寄附研究 (1 件)，受託研究 (5 件)
- 2) 小川 智弘：寄附研究 (1 件)

5. 学外兼務業務

- 1) 白石 浩平：
(公社) 高分子学会中国四国支部 幹事
令和 03(20)年度経済産業省戦略的技術高度化支援事業 副総括研究代表
NPO 法人広島循環型社会推進機構 理事
(国立大学法人) 広島大学デジタルものづくり教育研究センター
「ひろしまものづくりデジタルイノベーション創出プログラム」 参画メンバー
- 2) 小川 智弘：
美味技術学会 運営委員

3) 北岡 賢 :

複素環化学討論会世話人会役員

(公社) 高分子学会中国四国支部 若手研究会運営委員

(公社) 日本化学会中国四国支部 地区幹事

(公社) 日本化学会中国四国支部 代表正会員

4) 山田 康枝:

日本食品・機械研究会 理事

(公社) 日本薬理学会 評議員

(公社) 日本食品保蔵科学会 HACCP 管理者ワークショップ認定講師

(独行) 酒類総合研究所動物実験委員会 外部委員