

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4年度活動報告

ヒト細胞株の利用, 菌体, 生体物質を基礎とした研究 (白石・松鹿)

<目的> 細胞接着あるいは吸着を制御する高分子生体材料あるいは基板等とそれらとロポティクスを融合した遺伝子, タンパク質の細胞・菌体操作 (回収・融合) システムの構築

(現状と結果) 過去の細胞マイクロアレイの研究の知見を基礎として, 磁性ナノ粒子を用いたヒト細胞株, 菌体, あるいは COVID-19 等の生体関連物質の分離・濃縮技術の確立と量産化を企業と一体で実施している.

(研究計画) 上記の展開に関連して, ①特殊にコーティングを施した磁性ナノ粒子の量産化技術の開発, ②磁性ナノ粒子による生体関連物質の分離・濃縮, ③磁性ナノ粒子表面に温度応答性素材のグラフト重合等による温度刺激回収等の実験を実施している.

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, 材料表面の水和構造のみならずとくに医用材料としての使用を視野に入れて上記 L-リジン材料を固相化した基板を調製して, 走査型プローブ顕微鏡 (SPM) 等の吸着力測定等から, 生体内環境での相互作用と線溶機能の亢進する化学構造最適化を進めている.

(研究計画) 線溶機能を亢進する L-リジン材料にもつリン脂質類似構造もつ素材 (MPC) ユニットを最適化導入して, 血漿線溶因子の特異吸着のみならず因子間の反応による線溶タンパク質プラスミンの発生促進を検討している. 本ポリマー鎖をガラスあるいはシリコン基板上に固定化し, 表面に形成する水和構造を SPM 等によって解析を試みている. さらに, SPM カンチレバー上に線溶因子を固定化して, 基板との吸着力測定から, 線溶機能を亢進の機序の解明と最適な化学構造及び L-リジン材料と MPC の量比等の決定を試みている.

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) 従前の研究から, 乾燥環境あるいは水環境でのグリップ力を向上する配合品

の特定と機能がほぼ確定できている。一方、油環境でのグリップ力の向上が限定的で、油吸収性の市販鉍物粉体を利用して、とくに油環境のグリップ力向上を目指す。

(研究計画) 油環境でのグリップ力を高める鉍物粉体の形状及び表面の親・疎水性を変えて、鉍物粉体のマトリックスゴム内での分散性を制御して、油吸着とグリップ力を両立する表面構造の調製を進めている。SEM-EDX 測定や 3D レーザー顕微鏡の測定等により分布や表面凹凸形状の評価を実施して最適化を進めている。

5G, 6G 対応アンテナ用フッ素樹脂／銅箔接合低損失基板及び印刷・メッキ回路開発 (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)と本技術を基礎としての新規な回路基板作製技術への応用

(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を 200℃以下の低温接合しており、量産化を技術での課題解決を実施している。技術の概要をプレスリリースして、販売展開への支援を続けている。さらに、上記技術で認めたフッ素樹脂と銅箔等の接合機序を基礎としてプリント及びメッキによる電子回路形成技術への開発に着手する。

(研究計画) フッ素樹脂と銅箔接合の量産化技術ではフッ素樹脂の表面処理が不十分であったり、銅箔表面が接着に十分な性状に改質されていないことを明らかにした。本課題を解決する量産機での処理法の改変を実施する。さらに、フッ素樹脂表面のプラズマ表面処理フィルムをレーザープリンター等の光技術と併用して、印刷・メッキ回路形成の技術・開発に着手する。

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> マイクロ・ナノプラスチック等の海洋ゴム削減を目的としたとくにリサイクル不能となったプラスチックの利用促進とカーボンニュートラルを目指したバイオマス利用の高エネルギー固体燃料の開発 (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) 牡蠣養殖業で問題が深刻化している牡蠣筏の廃材である廃竹、廃プラ(ポリエチレン, ポリスチレン)のバイオコークス化に成功した。また、廃プラ含有品は廃竹よりも高エネルギーを発生できることを認めた。さらにバイオマス資源としての牡蠣殻が廃棄物として利用が限定的となっているバイオコークスへの配合で、密度あるいは硬度等の性質改変の改変が可能となった。

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。菌体培養の条件(温度, pH さらには明暗環境)の変更によって表面への親水性官能基の付与をさらに改善を認めている。

(研究計画) 廃牡蠣殻の原材料としたバイオコークスの調製における量産開発に着手しており、粉体化及びバイオコークス調製でのスループット向上を進める。さらにバイオマスを炭化させて高度エネルギー素材として、さらにバイオコークス化する技術開発を新規な少量接着剤の添加による達成を試みている。調製時の水分含量、温度、圧力等を制御して、石炭コークス代替となるカーボンニュートラル性の高いバイオコークス調製に着手している。

環境ストレスに対して優れた耐性を示す酵母の分子育種技術の開発 (松鹿)

<目的> 木質系バイオマスから有用物質を生産する発酵工程において、酵母に負荷される低 pH や塩などの環境ストレスに対して優れた耐性を示す酵母の分子育種技術を開発する

(現状と結果) マルチストレス耐性酵母 *Pichia kudriavzevii* から低 pH 耐性・塩耐性に関わる遺伝子を単離・同定している。この遺伝子を出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* において高発現した酵母株を用いて、発酵阻害物質(酸、フラン化合物、フェノール類など)を添加した最少合成培地においてスポットアッセイ等によりストレス耐性評価を行った。その結果、この酵母株は有機酸(乳酸など)や無機酸(硫酸、塩酸など)に対して優れた耐性を示すことを確認した。さらに、乳酸存在下での発酵試験を行った結果、エタノール生産性を劇的に改善できることもわかった。

(研究計画) *P. kudriavzevii* が低 pH や塩などの環境ストレスに対して、どのように応答して耐性を獲得しているのかを分子レベルで解明するため、まずは低 pH 耐性・塩耐性に関わる遺伝子の破壊株を構築し、作製した株を用いて低 pH や塩に加えて、フラン化合物やフェノール類など他の発酵阻害物質に対して感受性を示すか評価する。

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、我々は反応の触媒点となる水酸基を複数有する深共晶溶媒(DES)を活用することで収率が大きく向上し、DES 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。前年度までに[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している。構成成分である尿素は高温で分解することがわかっており、本年度は、尿素を含まない DES を用いて高いフタロシアニン生成能を有する DES を探索した。その結果、ベタイン(bet)とグリセロール(gol)を組み合わせた bet:gol(1:3)中で 46%とこれまでで最も高いフタロシアニン生成能を示した。また、[Ch][Cl]とソルビトール(sol)を組み合わせた[Ch][Cl]:sol(1:2)中でも 40%と高い収率で可溶性フタロシアニンが生成することが明らかとなった。これら DES は反応の触媒点となる水酸基を複数有するため、反応が効率化したと考えられる。

(研究計画) これまでに、可溶性フタロシアニンの効果的な合成を可能とする DES の構造を明らかにしてきた。DES 構成成分は天然に豊富に存在する天然物質を使用しており、経済的であるが、再利用できたほうがより好環境的といえる。そこで、反応後に、生成した可溶性フタロシアニンとの分離が効果的に行なえ、かつ効果的再利用が可能な DES の探索を行う。また、効果的な分離と再利用を実現可能な反応条件を探索する。

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することができると思う

(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、本条件において星細胞の影響も関与していることが示唆されたため、星細胞の培養条件の検討を行い、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。

2. 共同研究 (5 件)

1) 白石 浩平

民間企業 1 件

2) 松鹿 昭則

国立研究開発法人 1 件

3) 小川 智弘

民間企業 2 件

4) 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

3. 主要な研究業績

(1) 著書 (0 件)

(2) 学術論文 (3 件)

- 1) Kikuo Komori, Ryo Ihara, Seiryu Hirao, Minghao Liu, Yuki Toyota, Mitsutoshi Nakata, Yuta Tani, Kohei Shiraishi “Development of near-infrared light responsive cup-stacked carbon nanofiber/ITO electrodes modified with poly(N-isopropyl-acrylamide)” *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 922, (2022) pp16704
- 2) Kobayashi S, Kato J, Wada K, Takemura K, Kato S, Fujii T, Iwasaki Y, Aoi Y, Morita T, Matsushika A, Murakami K, Nakashimada Y. “Reversible hydrogenase activity confers flexibility to balance intracellular redox in *Moorella thermoacetica*.” *Frontiers in Microbiology*, 13, 897066 (2022).
- 3) Kitaoka S, Motohiro M, Nobuoka K, “Optimal structure of acidic ionic liquids for synthesis of tetraphenylporphyrins” *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 26(12), (2022), pp837-843

(3) 学会発表 (18 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 “低温プラズマ処理による含酸素官能基導入フッ素樹脂と平滑銅箔の直接接合体の調製” 第 71 回高分子討論会 (2022-9)
- 2) 岸本崇勢, 鶴飼友哉, 笹井美佳, 白石浩平, 中谷都志美, 大下浄治, 井田民男 “PET 配合茶葉バイオコークスの構造と熱的性質” 第 71 回高分子討論会 (2022-9)
- 3) 岸本崇勢, 大西芽衣, 小川智弘, 白石浩平 “ポリスチレンの土壤真菌による表面性状の変化” 第 71 回高分子討論会 (2022-9)
- 4) 秋田泰孝, 渡邊真理子, 倉谷慧, 相良宗作, 山本高久, 白石浩平, 岡田清孝, 梶博史 “新規バインダーを用いる (フルオロ) ヒドロキシアパタイト固定化 Ti 基板の調製と骨芽細胞の増殖活性” 第 71 回高分子討論会 (2022-9)
- 5) 平尾成隆, 崔源煥, 久武信太郎, 白石浩平, 與倉三好, 永島正嗣 “超平滑銅箔/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接合体の調製と接合機構, 第 37 回中国四国地区高分子若手研究会(2022-11)
- 6) 岸本崇勢, 大西芽衣, 笹井美佳, 鶴飼友哉, 小川智弘, 白石浩平 “ダイオキシン類分解性土壌菌を用いた汎用プラスチックの表面処理, 第 37 回中国四国地区高分子若手研究会(2022-11)
- 7) 余島司, 伊藤稜晃, 白石浩平” 吸水吸油性素材配合によるニトリルゴムの滑り性の改善と機構解明, 第 37 回中国四国地区高分子若手研究会(2022-11)
- 8) 沖勇斗, 中後朋也, 白石浩平, L-リジン残基を側鎖にもつアクリルアミドと各種共重合体の調製及び線溶活性への影響, 第 37 回中国四国地区高分子若手研究会(2022-11)
- 9) 加藤淳也, 小林駿介, 和田圭介, 竹村海生, 加藤節, 藤井達也, 岩崎祐樹, 青井謙輝, 森田友岳, 松鹿昭則, 村上克治, 中島田豊, “好熱性ホモ酢酸菌 *Moorella thermoacetica* の代謝改変エタノール生産において可逆性ヒドロゲナーゼ活性が細胞内酸化還元バランスを補正する” 第 74 回日本生物工学会大会, (2022-10) オンライン
- 10) 北岡賢, 本廣真穂, 信岡かおる, “深共晶溶媒を活用したテトラフェニルポルフィリン合成法の開発” 第 71 回高分子討論会, (2022-9) 北海道大学
- 11) 河野勇希, 石川雄一, 西口宏泰, 北岡賢, 信岡かおる, “イオン液体中におけるアミノ

ベンゾピラノキサテン系色素の熱，光安定性” 第 51 回複素環化学討論会 (2022-9)
大阪大学コンベンションセンター

- 12) 本廣真穂，信岡かおる，北岡賢，“安息香酸型深共晶溶媒を反応溶媒としたテトラフェニルポルフィン合成” 第 51 回複素環化学討論会 (2022-9) 大阪大学コンベンションセンター
- 13) 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蛍光特性” 第 32 回基礎有機化学討論会 (2022-9)，京都パルスプラザ
- 14) 賀屋辰哉，木曾光貴，信岡かおる，北岡賢，“深共晶溶媒を活用したフタロシアニンの高効率合成” 第 32 回基礎有機化学討論会 (2022-9)，京都パルスプラザ
- 15) 酒井悠楽，石川雄一，北岡賢，西口宏泰，信岡かおる “生体イオン液体を用いた DDS キャリアの開発” 日本化学会第 103 春季年会(2023)，(2023-3)東京理科大学野田キャンパス
- 16) 河野勇希，石川雄一，西口宏泰，北岡賢，信岡かおる，“ローダミン系色素の光安定性に与えるフッ素イオン液体の溶媒効果” 日本化学会第 103 春季年会(2023)，(2023-3)東京理科大学野田キャンパス
- 17) 賀屋辰哉，兼崎真暢，信岡かおる，北岡賢，“フタロシアニン合成に適した深共晶溶媒構造の探索” 日本化学会第 103 春季年会(2023)，(2023-3)東京理科大学野田キャンパス
- 18) 小川智弘，大畠虎太郎，杉山祐介，“スポーツ能力の優れた生徒に対する生物教材の作成と授業実践による評価” 日本生物教育学会第 107 回全国大会，(2022-3)，高崎健康福祉大学 (群馬)

(4) 講演 (1 件)

- 1) 松鹿 昭則：“生物触媒を用いたバイオプロセスに係る基盤技術開発”，近畿大学工学部 研究公開フォーラム 2022 (2022-10)，オンライン

(5) 特許出願 (1 件)

- ・特願 2022-031806 (発明者：松鹿 昭則 他)

(6) その他 (8 件)

- 1) 白石 浩平：受託研究報告書 (4 件)
 - ・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)
- 3) 白石 浩平：兵庫県赤穂市教育委員会教員研修会 2022.8.4, 「近畿大学工学部 (理系) におけるオンライン・対面授業の特徴と課題
- 4) 小川 智弘：兵庫県赤穂市教育委員会教員研修会 2022.8.4, 兵庫県赤穂市立有年中学校教育連携理科授業「葉っぱはなぜ、緑色か調べてみよう」, 「PCR 検査の検出方法を体験してみよう！」 2022.8.5

4. 外部資金獲得 (11 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 4 年度)「廃プラスチック類を活用したバイオコークスの利用に関する研究」(代表者：(一社) 地域 QOL 研究所 田村 眞悠)
- 2) 松鹿 昭則：科学研究費助成事業 (学術研究助成基金) 基盤研究(C), 「酵母由来 Gas1 タンパク質を介した低 pH・塩ストレス耐性の分子機構の解明」, 22K04848, 令和 4～6 年度 (代表者)
- 3) 松鹿 昭則：飯島藤十郎記念食品科学振興財団 2022 年度学術研究助成, 「食品変敗微生物のゲノム DNA ライブラリーの構築と有用遺伝子のスクリーニング」(代表者)
- 4) 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 (4 件)
- 2) 松鹿 昭則：寄附研究 (1 件)
- 3) 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(21)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
(公社) 高分子学会第 72 回高分子討論会運営委員
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
NPO 法人広島循環型社会推進機構 R04(22)年度一般 13 研究課題「建築系廃プラスチック類のリサイクルに関する研究」(代表：佐藤相互建設(株)) アドバイザー
- 2) 松鹿 昭則：
(公社) 日本生物工学会 代議員
(公社) 日本農芸化学会 参与
(国研) 産業技術総合研究所 微生物実験安全委員会委員
- 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 代表正会員
- 4) 小川 智弘：
美味技術学会 運営委員

6. その他

- 1) 白石 浩平：プレスリリース(2023.3.27) 世界初※ フッ素フィルムを用いたアンテナ一体型高周波伝送路開発に成功 5G 対応 IT デバイス向けに実用化の見込み
<https://newscast.jp/news/1548520>
- 2) 鵜飼友哉，岸本崇勢，白石浩平，井田民男 “緑茶と PET の混合バイオコークスの構造分析及び熱的性質” 超異分野学会香川フォーラム 2022(2022.12.03)
【発表者：鵜飼友哉 HOXIN 賞授賞 (HOXIN(株))】
<https://hic.lne.st/2022/12/20759/>