

1-4 先端化学生命工学研究(aCYBER)センター活動報告

先端化学生命工学研究センター長 白石 浩平
所員 山田 康枝, 渡邊 義之, 小川 智弘

1. 平成 24 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, 下限臨界共溶温度型, 上限臨界共溶温度型温度応答性ポリマーの開発, 金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, ヒト人工染色体(HAC)ベクターを導入する細胞融合用基板とパルスレーザー光細胞融合, CW レーザー光ピンセット, CW レーザー光加温などすべて, 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あるいは有用細胞のみを非侵襲的にはく離回収するシステムおよび装置を開発している.

(研究計画) さらに効率よく細胞検出・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. また操作の自動化を視野に入れたバイオチャンバーを含むロボットの作製も進めている. エステック株式会社, 鳥取大学医学部ととっとりバイオフロンティアのラボでユーザー情報を取り入れながら開発を進める.

<目的> 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.

(山田)

(現状と結果) 日本酒成分の分画とメタボローム解析を行い, ヒトの睡眠や抗不安効果に重要な働きをしている GABA_A 受容体活性に対する日本酒成分の効果を検討する. 受容体の阻害活性や作動活性が得られた物質について, 同時に, マウスを用いた行動実験も行い抗不安効果を検討した.

12 成分の標品 200 μM を用いて活性測定を行い, キナ酸をはじめとして, いずれにも GABA_A 受容体活性があることを確認した. そのうちの 2 成分についてマウスを用いた動物実験抗不安効果が見られた. これまで, 鎮静・催眠薬, 抗痙攣薬や抗不安薬は化学物質であったが, 今回見つけた物質は古来ヒトが摂取してきた日本酒に含まれる天然成分であり, 生体内にも普遍的に存在するものが多いため, 薬としても安全性が高く, また機能性食品への応用も可能である. 同様の活性のある物質はこれまで, 見つかっておらず特許を申請した.

(研究計画) 今年度も引き続き, 日本酒に含まれる有効成分の神経系受容体 (GABA_A 受容

体, NMDA 型グルタミン酸受容体) への効果を検討する. また, その他にも, 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.

<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 (山田)

(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

(現状と結果) 新規な結晶化促進剤としての無機材料等の選定と配合技術により, 安価でかつ少量添加で PLA の物性改善した. 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. 生分解性機能を利用した新規なユーザー開拓を進めている. 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

(現状と結果) マウスの肝臓病態モデルを作製し, そのマウスに強い抗酸化作用を持つプロポリスを投与することで肝臓の脂肪化や炎症, 線維化への影響を遺伝子およびタンパク質レベルでの解析を行った。また, 肝臓細胞(肝がん細胞や星細胞)にプロポリス成分を添加することによる細胞の増殖や遺伝子およびタンパク質の発現を調べた。結果として, プロポリス投与によってマウス肝臓の脂肪化や線維化が抑制された。また, 肝がん細胞に対する強い抗酸化作用も示され, 星細胞の増殖やコラーゲン産生も抑制した。

(研究計画) 引き続き上記の詳細な実験を行い, プロポリスの肝臓の脂肪化や炎症, 線維化, 酸化ストレスへの影響を調べる。

2. 共同研究

1) 白石浩平:平成 24 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」独立行政法人産業技術総合研究所との共同研究

2) 山田康枝:平成 24 年度

「グルタミン酸受容体及び GABA 受容体に作用する酒成分に関する研究」独立行政法人酒類総合研究所との共同研究

3. 主要な研究業績

(1) 論文(9 件)

- 1) 白石浩平, “ポリ乳酸射出成形による自動車内装用モジュール部品の新規開発”, 機能材料, 印刷中。
- 2) 川上達也, 藤原寛志, 白石浩平, 杉山一男, 久永直克, “生医学材料としてのポリエーテルウレタン尿素の合成と特性に関する研究”, 近畿大学工学部研究報告, 46, (2012), pp.15-23.
- 3) 杉山一男, 光井 翔, 白石浩平, 久永直克, “生医学材料としての含フッ素ポリマーナノ粒子の調製”, 近畿大学次世代基盤技術研究所報告, 3, (2012), pp.39-46.
- 4) 白石浩平, 脇坂真伍, 里崎順二, 杉山一男, “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”, 高分子論文集, 69(1), (2012), pp.39-46.
- 5) 山田康枝, 大谷航平, 白石浩平, “揮発性化学物質の神経系細胞への効果”, 近畿大学工学部研究報告, 46, (2012), pp.1-5.
- 6) Iizuka M, Ogawa T, Enomoto M, Motoyama H, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N. “Induction of microRNA-214-5p in human and rodent liver fibrosis.” *Fibrogenesis*

Tissue Repair.2012; 5(1): pp.12.

- 7) Kozuka R, Enomoto M, Hai H, Ogawa T, Nakaya M, Hagihara A, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Tamori A, Kawada N. “Changes in sequences of core region, interferon sensitivity-determining region and interferon and ribavirin resistance-determining region of hepatitis C virus genotype 1 during interferon-alpha and ribavirin therapy, and efficacy of retreatment.” *Hepatology Res.* 2012; 42(12): pp.1157- 1167.
- 8) Ogawa T, Enomoto M, Fujii H, Sekiya Y, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N. “MicroRNA-221/222 upregulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis.” *Gut.* 2012; 61(11): pp.1600-1609.
- 9) 池田一雄, 小川智弘, 河田則文, “肝線維化とマイクロ RNA”, *肝胆膵*, 2012; 65(2): 203-209.

(2) 学会発表(16件)

- 1) 今城明典, 山田康枝, 白石浩平, 杉山一男, 中谷達行, “抗体担持 MPC ポリマー修飾マイクロアレイ上での HAC をもつ微小核細胞と血球系細胞の融合”, 第 61 回高分子討論会, (2012) 名古屋
- 2) 朝井麻奈人, 伊藤大時, 山田康枝, 白石浩平, 杉山一男, 河津博文, 中谷達行, “UCST 型あるいは LCST 型温度応答性ポリマーを表面修飾した基板の調製と熱・レーザー光照射による細胞はく離の評価”, 第 61 回高分子討論会, (2012) 名古屋
- 3) 今城明典, 富永明裕, 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, “ProteinA/G 担持 MPC ポリマーを修飾したマイクロアレイの調製と選択的細胞接着性評価”, 第 61 回高分子学会年次大会, (2012) 横浜
- 4) 伊藤大時, 朝井麻奈人, 石原達也, 山田康枝, 白石浩平, 杉山一男, 河津博文, 中谷達行, “細胞診断と回収を目的として UCST あるいは LCST 系温度応答性ポリマーを表面修飾した基板の調製と細胞の接着とはく離”, 第 61 回高分子学会年次大会, (2012) 横浜
- 5) 伊豆英恵, 重森健介, 江口将也, 川根秀平, 松丸克己, 山田康枝, “GABA_A 受容体に対する日本酒成分の効果”, 平成 24 度日本醸造学会大会, (2012-9) 東京
- 6) 山田康枝, 曾我部直哉, 村上勇貴, 則包潔人, 黒沢 幹, 伊豆英恵, 松丸克己, “NMDA 型グルタミン酸受容体に対する日本酒成分の効果”, 日本醸造学会大会, (2012-9) 東京
- 7) Y. Yamada, K. Masuda, H. Izu, K. Matsumaru, H. Aoshima., “Effects of various fragrant compounds on GluN1/GluN2A and GluN1/GluN2B subtypes of NMDA receptor.” *Neuroscience* (2012-10) New Orleans, pp.12-17
- 8) 大谷航平, 増田修一, 伊豆英恵, 松丸克己, 白石浩平, 青島 均, 山田康枝, “揮発性化学物質の神経系細胞への効果”, 第 85 回日本生化学会大会, (2012-12) 福岡
- 9) 則包潔人, 伊豆英恵, 松丸克己, 山田康枝, “NMDA 型グルタミン酸受容体に対する日本酒に含まれるアミン類の効果”, 第 85 回日本生化学会大会, (2012-12) 福岡
- 10) 山田康枝, 増田修一, 伊豆英恵, 松丸克己, 青島 均, “香気成分の NMDA 型グルタミン酸受容体および不安に対する効果”, 日本農芸化学会 2013 年度大会, (2013-3) 仙台

- 11)小川智弘, “iPad2 を使用した地学の模擬授業の取り組み”, 日本理科教育学会 第 26 回全国大会, (2012)
- 12)小川智弘, “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”, 第 4 回「山田養蜂場 みつばち研究助成基金」成果発表会, (2012)
- 13)河田則文, 小川智弘, 榎本大, 吉里勝利, 池田一雄, “慢性肝疾患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”, 第 48 回日本肝臓学会総会, (2012)
- 14)Thuy Thi Thanh Le, 若狭研一, 飯塚昌司, 小川智弘, 河田則文, “Role of CYGB in human HCC and in animal model of carcinogenesis”, 第 48 回日本肝臓学会総会, (2012)
- 15)Ikeda K, Ogawa T, Sekiya Y, Kawada N, “MICRO RNA PROFILING IN ACTIVATED HEPATIC STELLATE CELLS”, The 16th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA2012), (2012)
- 16)Enomoto M, Ogawa T, Iizuka M, Motoyama H, Fujii H, Tamori A, Sekiya Y, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N, “Induction of MicroRNA-221/222 in the Progression of Liver Fibrosis Caused by Chronic Hepatitis C Virus Infection”, The 10th JSH Single Topic Conference, “Hepatitis C: Best Practice Based on Science”, (2012)

(3) 講演(5 件)

- 1) 白石浩平, “ちゅうごく産業創造センター平成 24 年度ビジネスマッチング交流会「iPS 等の有用細胞を分離回収する高性能 細胞回収装置の開発」”, 2013.1.28, (広島: 広島ガーデンパレス)
- 2) 白石浩平, “中国経済産業局平成 24 年度第 3 回インテレクチャルカフェ広島「細胞に番号を付ける!? 新しい細胞操作のプラットフォーム創製を目指して」”, 2013.1.23, (広島: ひろしまハイビル 21)
- 3) 白石浩平, “産総研本格研究 WS「環境対応型新素材・新加工技術の研究ーバイオマテリアル材料の開発ー」”, 2012.11.26, (広島: メルパルク広島)
- 4) 白石浩平, “第 68 回インターモールド・テクニカル・セミナー『バイオプラスチックの産業用途はどこまで進んだか』「ポリ乳酸射出成型による自動車内装用モジュール部品の新規開発」”, 2012.9.6, (東京: TKP 東京駅ビジネスセンター1 号館)
- 5) 白石浩平, “文部科学省私立大学戦略研基盤形成支援事業プロジェクト公開セミナー「セルロースナノファイバー分散バイオエラストマー複合材料の創製と有機性揮発成分 (VOCs) の生体影響」”, 2012.8.28, (広島: 近畿大学工学部)

(4) 特許出願(5 件)

- 1) 白石浩平, 山田康枝: 3 件
- 2) 白石浩平: 1 件
- 3) 山田康枝: 1 件

(5) その他 (8件)

- 1) 白石浩平：企業等技術指導 30件
- 2) 白石浩平：平成24年度経済産業省戦略的基盤技術高度化支援事業報告書
3-7)委託研究費報告書(4報)
- 8) 小川智弘：平成23～24年度山田養蜂場 みつばち研究助成基金報告書

4. 外部資金獲得 (12件)

【競争的資金】

- 1) 白石浩平, 山田康枝：経済産業省 戦略的基盤技術高度化支援事業平成24～平成26年度「レーザー光と高速可動ステージの精密制御による高効率細胞融合・回収自動化装置の開発」(研究副代表者)

【委託研究費】

- 1) 白石浩平：代表者(4件)
- 2) 山田康枝：代表者(1件)
- 3) 渡邊義之：分担者(1件)

【寄附研究費】

- 1) 白石浩平：代表者(3件)
- 2) 小川智弘：代表者(2件)
 - 研究助成金 山田養蜂場 みつばち研究助成基金「非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)などの肝障害に対するプロポリス成分の効果」
 - 研究助成金 サタケ技術振興財団「肝臓細胞間相互作用におけるマイクロRNAの役割」

5. 学外兼務業務

- 1) 白石浩平：
 - (社)高分子学会中国四国支部幹事
 - (社)高分子学会 2013 高分子夏季大学運営委員
 - (社)高分子学会中国四国支部若手研究会幹事
- 2) 山田康枝：
 - 日本食品・機械研究会理事
 - (社)日本薬理学会 評議員
- 3) 小川智弘：
 - (公立大学法人)大阪市立大学 客員研究員

6. その他

- 1) 白石浩平：
 - 山陰中央新報「遺伝子治療研究の新装置 鳥取・近畿両大学と開発iPS細胞応用視野」
平成24年10月2日・朝刊22面(経済)

※共同教育研究連携

2) 白石浩平：広島大学大学院特別研究学生制度

(固体高分解能核磁気共鳴吸収装置の測定法と応用について)

3) 白石浩平，小川智弘：第47回兵庫県理科教育研究大会西播磨大会（平成24年10月12日，赤穂市立赤穂中学校）学習指導案作成指導（セシウムイオン（非放射性）を回収しよう）

※留学

4) 渡邊義之：ドイツ国 アーヘン工科大学（平成24年8月～平成25年7月）

以上