

武庫川女子大学
バイオサイエンス研究所年報

第 24 号
(令和元年度)

Annual Report of
Institute for Biosciences

Volume 24
(2019)

Mukogawa Women's University

バイオサイエンス研究所年報 第24号

Annual Report of
Institute for Biosciences Vol. 24 2019

目次

令和元年度活動概況

所長報告

萩中 淳 (1)

研究業務報告

• 個体生命解析学部門

松浦 寿喜 (2)

吉川 紀子 (4)

義澤 克彦 (6)

• 細胞生命解析学部門

伊勢川 裕二 (8)

高 明 (10)

蓬田 健太郎 (12)

• 分子生命解析学部門

高橋 悟 (14)

西川 淳一 (16)

萩中 淳 (18)

村田 成範 (20)

• 生命化学解析学部門

土生 敏行 (22)

森山 賢治 (24)

吉田 徹 (26)

• 助 教

竹山(堀山) 志朱代 (28)

研究活動の概要

• 公開セミナー (30)

• 学会発表 (32)

• 誌上発表 (36)

• その他 (40)

バイオサイエンス研究所規程

(42)

所 長 報 告

所 長 萩 中 淳

令和元年度 活動状況

バイオサイエンス研究所は設立後 23 年を迎えました。本年度事業計画に沿って、特別経費事業（統一テーマ：ジェンダーバイオサイエンス）は、下記の部門研究員が専門領域の技術を駆使して分担課題研究を実施し、その研究成果は公開発表会（2020 年 3 月 2 日に開催予定でしたが、新型コロナウイルス感染症の予防および拡大防止のため中止し、発表用のファイルを研究所のドライブに共有）や専門学会（誌）において公表しました。また、公開セミナー事業は、櫻井 実教授（東京工業大学バイオ研究基盤支援総合センター）を講師に招き、「生体材料の乾燥保護剤として LEA ペプチドの作用メカニズムに関する物理化学的研究」について、一般の方にも分かりやすくお話いただき、終了後には活発な討論を行いました（2019 年 11 月 30 日）。さらに、継続事業として、「2016 年度私立大学等改革総合支援事業（教育・研究装置）」で採択された『去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）の薬物治療、並びにメタボローム解析による CRPC バイオマーカーの探索および予後予測マーカーの探索』および「2016 年度私立大学等教育研究活性化設備整備費補助金」で採択された『遺伝子多型と薬物代謝』の二つの事業を、本年度も実施しました。二つの事業の研究機器として設置した、超高分解能質量分析装置 1 台（ブルカー・ダルトニクス社、島津株式会社製）および RT-PCR 装置 1 台（QuantStudio™ 12K（Life Technologies 社製）は、「共同利用機器管理運営委員会」を設置し、「機器共同利用規程」に従って研究員をはじめ大学内外の研究者により利用されています。本学の研究環境の向上、共同研究の推進に寄与できることを期待しています。

本年度の研究所組織を下記に記載します。

所 長 萩中 淳教授（薬学部）

研 究 員

個体生命解析学部門 松浦寿喜教授（生活環境学部）、義澤克彦教授（生活環境学部）、
吉川紀子准教授（薬学部）

細胞生命解析学部門 伊勢川裕二教授（生活環境学部）、高 明教授（薬学部）、
蓬田健太郎教授（生活環境学部）

分子生命解析学部門 高橋 悟教授（薬学部）、西川淳一教授（薬学部）、
萩中 淳教授（薬学部）、村田成範教授（薬学部）

生命化学解析学部門 森山賢治教授（薬学部）、吉田 徹教授（生活環境学部）、
土生敏行准教授（生活環境学部）

研 究 所 助 教 竹山（堀山）志朱代助教（薬学部）

研 究 所 教 務 助 手 穂久 舞教務助手

運営委員

委 員 長 萩中 淳教授（薬学部、兼務）

委 員 木下健司教授（薬学部）、森山賢治教授（薬学部、兼務）

高橋亨子教授（生活環境学部）、松浦寿喜教授（生活環境学部、兼務）

個体生命解析学部門

性差や年齢差が食品成分の機能性および吸収性に与える影響

研究員 松 浦 寿 喜
共同研究者 中 村 衣 里

1. 研究概要

【目的】

粉末プロテイン飲料は、筋肉の保持・増強の目的で、プロのアスリートや大学等の運動クラブで利用されており、利用目的に応じてタンパク質の素材や配合が異なっている。プロテイン飲料としては、ホエイプロテインや大豆プロテイン、カゼインプロテインが主流であり、そのほかにもタンパク質素材を組み合わせたものや分岐鎖アミノ酸、糖質であるデキストリンを添加したものなどがあり、種類によって機能や利用目的が示されている。

一般的に、ホエイプロテインは吸収性が良く、運動直後の筋肉修復効果が期待でき、大豆プロテインやカゼインプロテインは、消化吸収が緩やかなため、ダイエット時や運動をしない日のタンパク質補給に適していると言われている。しかし、既に行われている試験管内試験や消化管内の窒素量を測定する動物実験では、タンパク質の消化を間接的に測定しているものであり、実際に消化吸収されたアミノ酸を直接的に測定した報告はない。したがって、現時点ではプロテイン飲料の配合理由について科学的根拠となるデータは皆無である。

そこで本研究では、ラット門脈カテーテル留置法によるタンパク質消化吸収機能評価モデルを用いて、各種プロテイン飲料の消化吸収性の差異について検討した。

【方法】

胃および門脈にカテーテルを留置したラットの試料注入用カテーテルより、9.0%ホエイプロテイン懸濁液（総窒素量：1.125g/100mL）あるいは8.3%大豆プロテイン懸濁液（総窒素量：1.125g/100mL）を15.0mL/kg単回投与した。試料投与後、15分から30分おきに180分まで門脈カテーテルより門脈血0.2mLを採取した。採取した門脈血はマイクロチューブに入れ、速やかに6000r.p.m、15分、4°Cで遠心分離を行い、血漿部分を採取し、-80°Cで冷凍保存した。血中遊離アミノ酸濃度は、LC/MS高速アミノ酸分析システム（UF-Amino Station）により測定した。

【結果および考察】

ホエイプロテイン投与群および大豆プロテイン投与群の門脈血中遊離アミノ酸濃度については、バリン、ロイシン、イソロイシンの分岐鎖アミノ酸をはじめ、メチオニン、トレオニン、リシン、アラニン、トリプトファンおよびヒスチジンにおいては、ホエイプロテイン投与群が大豆プロテイン投与群に比し有意に高値を示した。バリンおよびイソロイシンでは投与後15分から60分に、ロイシンでは投与後15分から90分に、メチオニン、トレオニン、リシンおよびアラニンでは投与後15分および30分に、トリプトファンでは投与後30分に、ヒスチジンでは投与後15分、30分および90分から150分に有意に高値を示した。一方、アスパラギン、セリン、アルギニンおよびグリシンにおいては、大豆プロ

テイン投与群がホエイプロテイン投与群に比し有意に高値を示した。アスパラギンおよびセリンでは投与後45分および60分に、アルギニンでは投与後45分以降に、グリシンでは投与後15分から120分に有意に高値を示した。フェニルアラニン、グルタミン、グルタミン酸、チロシンおよびプロリンにおいては、両群間に有意な差は認められなかった。

ホエイプロテイン投与群および大豆プロテイン投与群の血中遊離アミノ酸濃度・時間曲線下面積 (ΔAUC) は、全てのアミノ酸を合計した吸収量である総アミノ酸吸収量においては、ホエイプロテイン投与群が大豆プロテイン投与群に比し有意に高値を示した。また、必須アミノ酸、分岐鎖アミノ酸および非必須アミノ酸に分類して吸収量を比較したところ、必須アミノ酸、なかでも分岐鎖アミノ酸において、ホエイプロテイン投与群が大豆プロテイン投与群に比し有意に高値を示した。一方、非必須アミノ酸においては、両群間に有意な差は認められなかった。

ホエイプロテイン投与群および大豆プロテイン投与群の最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は、必須アミノ酸においては、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、トレオニンおよびヒスチジンでホエイプロテイン投与群は大豆プロテイン投与群に比し有意な短縮が認められた。また、非必須アミノ酸においては、アルギニン、アラニンおよびセリンでホエイプロテイン投与群は大豆プロテイン投与群に比し有意な短縮が認められた。

以上の結果より、ホエイプロテインは、筋タンパクの合成を促進する効果が認められている分岐鎖アミノ酸や必須アミノ酸を素早く消化吸収することができるため、運動直後の補給に最適であると考えられた。一方、大豆プロテインで高値に見られたグリシンやアルギニンは、クレアチンの材料となるアミノ酸であり、さらにアルギニンは成長ホルモンの分泌促進に関与し、疲労回復効果を有していることから、大豆プロテインを摂取することによりアスリートにとって重要なアミノ酸を緩やかに補給することができるものと考えられた。

本研究により、プロテイン飲料に使用されているタンパク質素材の違いにより、補給されるアミノ酸の種類および消化吸収速度に差があることを科学的に証明することができた。したがって、これらのタンパク質素材を配合することにより、利用目的に応じて必要とされるアミノ酸を有効的に補給できる最適なプロテイン飲料を開発できるものと考えられた。

個体生命解析学部門

がん抑制遺伝子 Programmed cell death 4 発現量低下により 影響を受ける遺伝子

研究員 吉川紀子

1. 研究概要

【研究の背景および目的】

がんの発症には、がん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の不活性化が深く関与している。がん抑制遺伝子である Programmed cell death 4 (Pcd4) は、その発現量が減少すると細胞のがん化・悪性化が生じることが報告されており、臨床研究において、様々な予後の悪い腫瘍で Pcd4 の発現量が減少していることが報告されている。しかし、Pcd4 が、がん化・悪性化を抑制する詳細なメカニズムは未だ明らかにされておらず、がん化・悪性化に関与している uPAR、MAP4K および AP-1 などの転写を抑制しているとの報告がある一方で、がん抑制遺伝子である p53 の翻訳を抑制しているとの報告もある。上記の背景から、筆者は Pcd4 はがん抑制遺伝子として自分自身が直接細胞のがん化を抑制するとともに、がん化により Pcd4 の発現量が低下した際には、p53 の翻訳活性化など他のがん抑制システムのスイッチを入れ、2段階で細胞のがん化に抵抗しているのではないかと仮説を立てた。そこで本研究では、Pcd4 発現量が低下した際に影響をうける遺伝子を見出し、Pcd4 のがん抑制作用を明らかにすることを目的とし、検討を行った。

【研究方法】

• Pcd4 ノックダウン細胞を用いた検討

マウスメラノーマ細胞である B16-F0 細胞、マウス胎児線維芽細胞である C57BL/6J-emb 細胞および NIH3T3 細胞を用い、リポフェクション法により細胞に siPcd4 を導入し Pcd4 ノックダウン細胞 (KD細胞) を作製した。これら KD 細胞を用いて、マイクロアレイ解析により Pcd4 発現量を低下させた際にその発現量が増加した Hjurp および発現量が減少した Skp2、Mybl1 mRNA 量をリアルタイム PCR 法を用いて検討した。

• *In vivo* 経脾肝転移モデルを用いた検討

8 週齢の雌性 C57BL/6Ncr マウスの脾臓にマウスメラノーマ細胞である B16-F0 細胞を接種し、1 週間後に原発巣である脾臓を摘出し、その 2 週間後にメラノーマ細胞の転移結節が形成された肝臓を摘出した。脾臓および肝臓からがん細胞の mRNA を抽出し、それぞれ原発巣および転移巣のサンプルとし、リアルタイム PCR 法を用いて Pcd4、Hjurp、Skp2、Mybl1 mRNA 量を定量した。

【研究結果】

Pcd4 KD NIH3T3 細胞では、コントロール細胞と比較して Hjurp mRNA 発現量は有意に増加し、Skp2 mRNA 発現量は有意に減少し、マイクロアレイ解析と同様の結果が得られた。また、Mybl1

mRNA 発現量は、有意な差は認められなかったが、減少傾向を示した。Pdc4 KD C57BL/6J-emb 細胞においても Pdc4 KD NIH3T3 細胞と同様の結果が得られ、Skp2 mRNA 発現量は有意に減少し、Mybl1 mRNA 発現量は減少傾向、Hjurp mRNA 発現量は増加傾向を示した。一方、Pdc4 KD B16-F0 細胞では、Hjurp、Skp2、Mybl1 mRNA 量のいずれも有意な変化は認められなかった。

さらに、*in vivo* 経脾肝転移モデルを用いた検討において、原発巣と比較して転移巣で Pdc4 mRNA 発現量が有意に低下していることを明らかにするとともに、Pdc4 KD 細胞を用いた検討と同様に転移巣において Skp2 が有意に減少していることを明らかにした。

【考察および展望】

マイクロアレイ解析、Pdc4 KD 細胞および *in vivo* 経脾肝転移モデルを用いた検討により、Pdc4 の発現量が低下すると Hjurp mRNA 発現量は増加し、Skp2 mRNA 発現量は減少する可能性が示唆された。

Hjurp および Skp2 は、肺がん、乳がんおよび前立腺がんなど様々ながんで過剰発現していることが報告されている (Kato T et al., *Cancer Res.*, 67 (18) : 8544-8553 (2007) , Hu Z et al., *Breast Cancer Res.*, 12 (2) (2010) , Chen YF et al., *Oncology Letters*, 18 : 6697-6703 (2019) , Wang Z et al., *Biochim. Biophys. Acta.*, 1825 (1) : 11-17 (2012) , Schuler S et al., *Int. J. Oncol.*, 38 (1) : 219-225 (2011) , Yang Y et al., *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 52 (5) (2019))。Skp2 は、SCFSkp2 ユビキチン E3 リガーゼ複合体の構成成分であり、細胞周期を負に制御している p21および p27 のプロテアソーム分解を調節していることが報告されている (Frescas D et al., *Nat. Rev. Cancer*, 8 (6) : 438-449 (2019))。Hjurp は、染色体のセントロメア形成に重要である CENP-A に特異的なヒストンシャペロンとして報告されており (Stankovic A et al., *Mol. Cell*, 65 (2) : 231-246 (2017))、さらに、非小細胞肺癌細胞において、Wnt/ β -カテニンを活性化させることにより、がん細胞の増殖、遊走および浸潤を促進していること (Wei Y et al., *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 23 (9) : 3847-3856 (2019))、肝細胞がんにおいて、上皮間葉転換を促進すること (Chen T et al., *Int. J. Biol. Sci.*, 15 (6) : 1139-1147 (2019))、神経膠芽腫の放射線に対する感受性を低下させていることも報告されている (Serafim RB et al., *Cancer Gene Ther.*, (2019))。

今後は、これら Hjurp および Skp2 と Pdc4 の関係をより詳細に検討し、新たながん治療の標的を提示したい。

個体生命解析学部門

食品由来物質による各種疾患モデルでの 予防・治療効果（雌雄差に関する検討）

研究員 義 澤 克 彦
共同研究者 竹之内 明 子

1. 研究概要

【目的】

N-methyl-*N*-nitrosourea (MNU) 誘発によるラット乳癌雌雄モデルを確立し、その特徴とメカニズムを明らかにし、このモデルを用いてキトサンオリゴ糖 (COS) による乳癌発生抑制効果について検討した。

【背景】

乳がんは、乳房のできる悪性腫瘍であり、生活環境や食べ物に存在する化学物質、放射線、ウイルスなどが乳腺細胞に遺伝子異常を引き起こすことが関連していると言われている。我々はこれまでに日常的に摂取する機会が多い食品由来物質による乳癌抑制効果を検討してきた。今回、抗酸化物質であるCOSを用いてその効果を検討した。さらに、症例が乳癌症例全体の1%未満である男性乳癌ラットモデルを用いてその生物学的特徴を明らかにした。

【方法】

実験①：キトサンオリゴ糖 (COS) によるMNU誘発雌乳癌発生抑制効果

7週齢雌SDラットに50mg/kg MNUを単回腹腔内投与した。MNU投与1週前から2%COS水を2.5週間、1%COS水を1.5週間に続いて、水道水を2か月間飲水投与した。MNU投与後11週目に全ての乳がんおよび鼠径部乳腺、血清を採取し乳がん・乳腺の病理評価を実施した。

実験②：MNU誘発雄乳癌の生物学的特徴

7週齢雄SDラットに50mg/kg MNUを単回腹腔内投与し、数か月後に発生した乳癌組織について、雌乳癌との違いについて免疫組織学的に比較した。

【結果・考察】

実験①：MNU単独群に比べて、COS水投与により乳がんの発生頻度および発生個数が減少した（図1）。乳癌組織における、細胞増殖活性（PCNA免疫染色）、アポトーシスの発生（TUNEL法）には両群で差がみられなかった。以上のことより、MNU投与による乳がん発生過程の初期、すなわち発がんイニシエーション期にCOSが作用したものと考えられた。

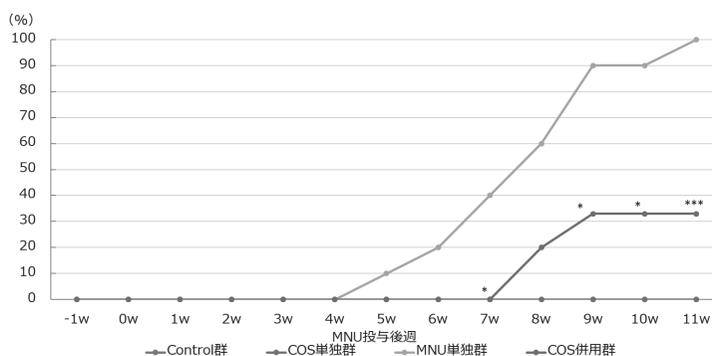


図1 乳がん発生率

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.005

実験②：MNU誘発雄ラット乳癌は雌誘発乳癌と形態学的に同様であった。雌乳癌はER・PgR陽性が主体を占めHER2陰性であることから、ホルモン依存性と考えられた（表2）。一方、雄乳癌はER・PgR・HER2・GATA3がどれも陰性が主体を占め、ホルモン非依存性であった。さらに雌雄ラット乳癌とも増殖活性は高かった。ヒト男性乳癌はER・PgR陽性率が70～80%と女性乳癌に比べて高くホルモン依存性が主体を占めるため、MNU誘発雄乳癌はヒト男性乳癌とは生物学的性状が異なるものと考えられた。

Sex	Immunohistochemical positivity (%) ^a					
	ER	PgR	HER2	AR	GATA3	PCNA
Female	100 (15 in 15 tumors)	60 (9 in 15 tumors)	0 (0 in 15 tumors)	0 (0 in 15 tumors)	53 (8 in 15 tumors)	100 (15 in 15 tumors)
Male	8 (1 in 12 tumors)	0 (0 in 12 tumors)	0 (0 in 12 tumors)	25 (3 in 12 tumors)	0 (0 in 12 tumors)	100 (12 in 12 tumors)

^a Nuclear staining for ER, PgR, and AR antigens in at least 1% of mammary tumor cells was regarded as positive (Hammond et al., 2010; Zhou et al., 2014). Membrane or cytoplasmic staining for HER2 antigen in at least 10% of tumor cells was regarded as positive (Andre et al., 2001; Aşchie et al., 2013). Nuclear staining for GATA3 PCNA in at least 25% of tumor cells was regarded as positive, respectively (Kinoshita et al., 2014; Zhao et al., 2011).

表2 ラット雌雄乳癌の免疫染色結果

【今後の展望】

日常的に摂取する機会が多い様々な食品由来物質を用いて、さらに乳癌抑制効果を検討していく予定である。

細胞生命解析学部門

フラボノイド類の抗インフルエンザ効果と女性ホルモン様作用

研究員 伊勢川 裕 二

1. 研究概要

【目的】

これまでの研究により抗インフルエンザウイルス（以下：IFV）効果を示す食品成分の候補として食品（植物）の二次代謝物であるフラボノイド類が挙げられた。一部のフラボノイド類はA/H1N1/PR/8株を感染させたMDCK細胞において、抗IFV効果が確認された。また、イソフラボンを含め、フラボノイドの中には女性ホルモン様作用が知られているものがある。よって、本研究では抗IFV効果を示すフラボノイド類の抗IFV作用機構の検討と用いられているシグナル伝達系の検討を目的とした。

【結果・考察】

(1) ダイゼインによるRNA複製・転写の阻害効果の検討

ウイルスの細胞への吸着・侵入に対するダイゼインの阻害効果は確認されないが、ウイルスRNAのコピー数はダイゼインの添加により有意な減少を示した。細胞から抽出したRNAを用いた解析において、ダイゼインはウイルスRNAの複製・転写を阻害していたことから、ウイルスのmRNAの転写の際に重要なRNAポリメラーゼやCap依存性エンドヌクレアーゼを阻害している可能性が示された (Fig.1)。しかし、ダイゼインはインフルエンザウイルスのCap依存性エンドヌクレアーゼを直接阻害するのではなく (Fig.2)、細胞のシグナル伝達を介して、細胞内のMg²⁺濃度を低下させるという、間接的な阻害によるものである可能性が示唆された。

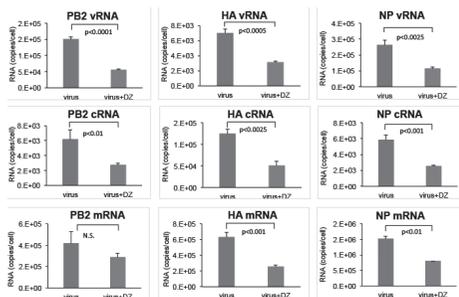


Fig. 1. ウイルスRNA発現量

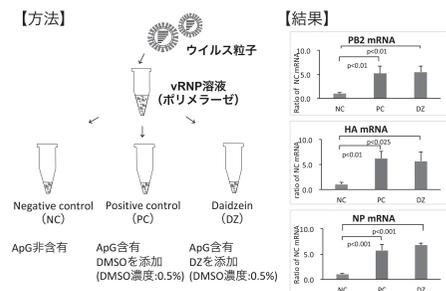


Fig. 2. ウイルスRNAポリメラーゼ活性

(2) ダイゼインによる過酸化脂質誘導による抗異ウイルス効果の検討

細胞内脂質酸化物を測定した結果、ダイゼインを添加するとウイルス感染の有無に関係なくアラキドン酸由来の脂質酸化物（5-HETE：5-hydroxyeicosatetraenoic acid）が有意に増加した。5-HETEを産生する5-LOXの阻害剤のジロートンおよび5-LOX siRNAによって、ダイゼインの抗ウイルス活性が低下した。また、5-HETEの過酸化脂質である5-HpETE（5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid）に抗ウイル

ス活性が確認された。以上のことから、ダイゼインのウイルス増殖阻害メカニズムに5-LOX生成物が関与していると考えられた (Horio, et al. (2020) JCBN, 66:36-42)。

(3) ダイゼインによるエストロゲンレセプターを介したシグナル伝達の検討

ダイゼイン、プレニルナリンゲニンがestrogen response element (ERE) を介したエストロゲン受容体の転写活性に及ぼす効果を標準細胞のMCF-7で行った (Fig.4)。

MCF-7におけるダイゼインでは10 μ M, 50 μ Mで活性上昇が観察された。ダイゼインと比較して6-プレニルナリンゲニンでは10 μ Mで活性はなく、50 μ Mで寧ろ活性は抑制された。8-プレニルナリンゲニンでは10 μ Mで、ダイゼインと比較して弱いものの活性上昇が観察されたが、50 μ Mでは活性は抑制された。また、6-プレニルナリンゲニンおよび8-プレニルナリンゲニン250 μ Mではともに顕著な細胞毒性が生じ、内部コントロールとなる*Renilla luciferas*値が顕著に低下したため、結果から除外すべきものである。

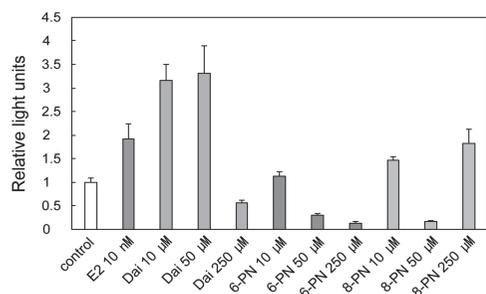


Fig. 3. MCF-7におけるERE reporter activity

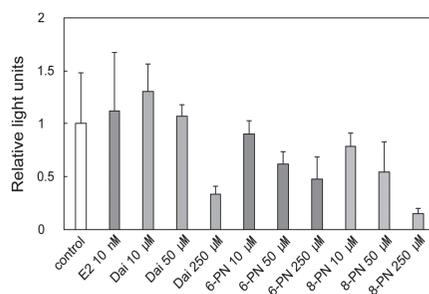


Fig. 4. H292におけるERE reporter activity

次にインフルエンザウイルス感染増殖細胞のH292において、E2の添加によるEREを介した転写活性の上昇は見られなかった。これは、ウエスタンブロットの結果と一致したものと考えられる。なお、ダイゼイン250 μ M、6-プレニルナリンゲニン250 μ M、8-プレニルナリンゲニン250 μ M添加サンプルは、リガンド添加の4時間後の回収の際に細胞が明らかに痛んでいた。6-プレニルナリンゲニン50 μ M、8-プレニルナリンゲニン50 μ M添加サンプルは少し痛んでいた。

最後に、ヒト気道上皮H292細胞におけるエストロゲン受容体 (ER) の発現について、ヒト乳がん細胞株MCF7細胞と比較検討した結果、Fig.5.に示す。MCF7細胞においては、ER α のバンドが66 kDaと61 kDaのバンドが濃く検出された。H292細胞においても両バンドが検出されたが、MCF7細胞と比較すると低いレベルであった。また、ER β についても、H292細胞において発現は認められたが、MCF7細胞より発現量は低かった。

以上の結果から、ダイゼインや8-プレニルナリンゲニンからの細胞へのシグナル伝達によるインフルエンザウイルス増殖抑制はエストロゲン受容体を用いたものではなく、他のシグナル伝達系を用いていることが示唆された。

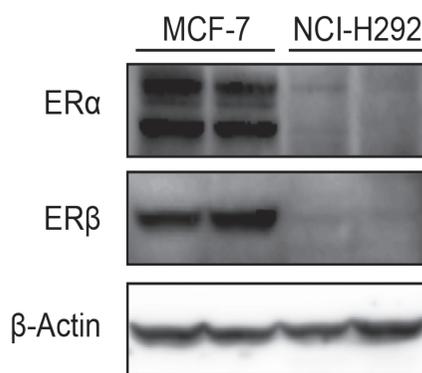


Fig. 5. ウエスタンブロットによるMDF-7とH292細胞におけるERの発現量の比較

細胞生命解析学部門

新規天然薬用植物およびその含有成分の生活習慣病に対する予防、治療効果と作用メカニズムの解明

研究員 高 明
共同研究者 工 藤 麻 耶

1. 研究概要

【目的】

脂肪肝とは肝臓に脂肪が過剰に蓄積された状態を指す。非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、アルコールやウイルス感染などの原因がないにも関わらず、肝臓の脂肪沈着、炎症、線維化が生じ、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）や肝硬変といった重篤な疾患へと進行する。NAFLD/NASHの原因には肥満や糖尿病などの生活習慣病が挙げられており、発症した場合は薬物治療を行うが、長期間服用による人体への悪影響が懸念されている。従って天然植物を用いた、NAFLD/NASHの安全な治療薬や新規治療法の開発が期待される。

本研究で使用したL-Citrulline（以下L-Cit）は、スイカなどウリ科の植物の果実に豊富に含まれる遊離アミノ酸の一種である。一酸化窒素産生に関与し抗酸化作用や、抗高血圧作用、摂食抑制を介した抗肥満効果があると言われているが、脂肪肝および線維化改善効果に関する報告はまだない。本研究では、L-Citの脂肪肝および線維化改善効果とその作用機序について検討を行った。

【研究方法】

本動物実験は動物愛護法を順守し、武庫川女子大学動物実験委員会の承認を得て実施した。実験動物には6週齢雄性的NASHモデルであるSHRSP5ラットを用いた。SHRSP5ラットは1週間の予備飼育期間後（7週齢）に高脂肪・高コレステロール食条件下で二群に分け、L-Cit群には0.5g/kg/dayのL-Cit添加の水を、Control群には同量の水を、9週間強制経口投与させた。実験期間中は、体重および摂餌量の測定を行った。実験終了後には腹部大動脈より採血した後、臓器を摘出し秤量した。また血中関連指標の測定、組織学的検討、脂質代謝・線維化関連因子の解析を行った。

【研究結果および考察】

（1）L-Citの体重、血中パラメータおよび脂肪肝、肝臓線維化におよぼす影響

体重は投与開始8週目以降、有意に増加が抑制された。臓器および組織重量は二群間で有意な差はなかった。肝機能マーカーである血中AST値およびALT値はL-Cit群で有意に低下した。肝臓内のコレステロール値および中性脂肪値は共にL-Cit群で有意に低下した。さらに肝臓のHE染色を行ったところ、L-Cit群で脂肪滴の減少が認められた。また肝臓の線維化の検討のためにAZAN染色を行ったところ、L-Cit群で線維化の進行が抑制された。

(2) L-Citの脂肪肝改善、肝臓線維化予防のメカニズムに関する検討

L-Cit投与による肝臓内における脂肪蓄積の抑制、および線維化進行抑制効果が見られたことから、次にその作用機序について検討を行った。

L-Cit投与による肝臓内脂肪量減少のメカニズムを解析するため、脂質代謝経路関連因子の発現量の検討を行った結果、肝臓における脂質代謝経路における中心的酵素であるAMPKのリン酸化の割合は、L-Cit群で有意に増加したが、AMPKの上流因子に位置するCaMKKのリン酸化の割合は二群間で差は見られなかった。しかしAMPKの別の上流因子であるLKB1はL-Cit群で有意に活性化された。さらにLKB1の上流因子であるPKAのリン酸化体の割合は二群間で変化はなかったが、LKB1の別の上流因子であるSirt1のmRNAの発現量はL-Cit群で有意に増加した。次にAMPKの下流因子について検討を行ったところ、脂肪合成促進因子であるACCの変化は認められなかったが、脂肪分解促進に関与するHSLのリン酸化の割合はL-Cit群で有意に増加した。次に肝臓組織における線維化促進経路関連因子の発現量の検討を行った結果、肝臓におけるTGF β の発現量はL-Cit群で有意に減少した。またTGF β の下流に位置するSmad2/3のリン酸化の割合もL-Cit群で顕著に減少した。

以上の結果からSHRSP5ラットにおいて、L-Citは肝臓におけるコレステロール値・中性脂肪値の減少、およびHE染色の所見より、肝臓内脂肪蓄積抑制効果を有することが示された。その作用メカニズムは脂質代謝経路における、Sirt1-LKB1-AMPK-HSL経路活性化を介して、脂肪分解を促進することで、脂肪肝を改善することが明らかとなった。さらにL-Citは脂肪肝改善により、線維化進行に関与する肝臓中のTGF β の発現量を低下させ、その下流に位置するSmad2/3のリン酸化体を減少させることで、線維化進行を阻止することが示唆された。

細胞生命解析学部門

妊娠続発性骨粗鬆症の発症原因のマウスモデル系による検討

研究員 蓬 田 健太郎
共同研究者 巽 都 香 沙

1. 研究概要

新型コロナウイルスが世界的な広がりを見せており、社会生活にも暗い影を落としている。グローバル化と情報化がもたらす恩恵を享受し、オリンピックを目前に浮かれていた我が国に、その基盤の脆弱性と危機管理の甘さが突き付けられ、公衆衛生のみならず医療体制が不完全であることが露呈したとも言える。高齢化が進行している我が国にとって、改めて健康にかかわる生命科学の担い手の育成の重要性だけでなく、その円滑な活動を保証する社会制度の必要性を考えなおすきっかけとしなければならない。生命科学分野で活躍する女性研究者の育成とともにジェンダーに関わる病態の理解を進めることを念頭に、昨年度から高齢女性に多いとされる骨粗鬆症の病態に関する研究を進めている。本年度は、その遠因としての妊娠・授乳におけるCa代謝に着目した研究を行った。

【背景】

昨年度から、閉経後骨粗鬆症モデルの問題点として、卵摘後発症までの期間が長すぎることに着目し、卵摘後の骨密度変化を経時的に追跡している。一方、妊娠・授乳期のCa制限による続発性骨粗鬆症モデルが短期間に骨粗鬆症を発症させることから、若年期のCa代謝の重要性が明らかとなった。一方、我が国の若年女性は痩せ志向が強く、摂取エネルギー不足が指摘され、Caの摂取量も推奨量の65%程度にとどまっている。ヒトの妊娠授乳期にはCa吸収率が上昇することから、この時期の栄養管理としてCaの付加は不要であるとされているが、妊娠授乳期以降も継続したCa摂取不足が骨粗鬆症と関連する可能性がある。

【目的】

本研究では、昨年度続発性骨粗鬆症を想定した妊娠授乳モデルについて、離乳後も継続してCa制限を行い、その後の骨密度の変化を追跡検討することを目的とした。また、前年度から継続観察している卵摘モデルマウスについても同様に骨密度変化を追跡した。

【方法】

マウスのCa摂取量として必要量とされているAIN93G (0.5%Ca) 標準食をコントロールとし、ヒトの妊娠期のCa摂取量の60%不足を想定したものととしてAIN93G (0.2%Ca) Ca制限食とし、妊娠1日目の雌ICRマウスを、それぞれの群に分け、妊娠授乳期から離乳後も継続して骨密度を動物用CTにて妊娠1日目の骨密度まで回復するまで追跡した。さらに、その時点でマウスを屠殺し、血中電解質ならびに骨の構成電解質を測定した。卵巣摘出モデルについては、前年度から継続して、Ca0.2%食を与えた2群に分け飼育し、摂餌量ならびに体重、骨密度を経時的に測定した。

【結果】

妊娠授乳モデルの骨密度は、離乳1週以降Ca0.5%食群に比べCa0.2%食群で有意に低下した。Ca0.5%食群は離乳後4週で妊娠1日目の海綿骨密度と同等まで回復したが、Ca0.2%食群においては離乳後12週まで海綿骨密度の回復は認められなかった。また卵巣摘出モデルでは術後40週（50週齢）時でも骨密度の低下は見られなかった。

【考察】

妊娠授乳モデルでは、コントロール群でも授乳期に急激な骨密度低下が生じたが、離乳後4週で妊娠前の骨密度まで回復した。一方、Ca制限群では、離乳後12週までかかり、回復の遅延が見られた。マウスの場合、Ca以外の栄養素の摂取量に差はなく、十分な栄養素が供給されていたと考えられるが、ヒトの場合は他の栄養素の摂取量も同等に低下しており、骨量全体として大きな影響を受ける可能性が考えられる。一方、昨年度から継続して追跡している卵摘モデルでは、50週齢となっても骨密度の低下は見られておらず、閉経自体よりも低栄養が原因である可能性が高くなった。今後、この仮説をさらに検証するために、卵巣摘除による骨密度への影響と雄マウスに対するCa制限との比較を行い、加齢とCa不足についての検討を進めていきたい。

分子生命解析学部門

認知機能の性差比較

研究員 高 橋 悟
共同研究者 金 玉

1. 研究概要

【Object & Introduction】

To investigate the gender differences of estrogens on cognitive functions, especially on Alzheimer's disease (AD), we surveyed international journals and searched related literatures. The estrogens functions mainly in neuronal apoptosis, procession of amyloid- β ($A\beta$), Tau phosphorylation and glucose uptake were summarized.

Cognitive decline is commonly occurring with age in old people over 65, and it has higher prevalence and is more serious in women than in men. People with mild cognitive impairment will forget their recent conversation and easy to lost themselves in familiar place. Then people with dementia will not deal daily life smoothly. AD makes up nearly 60-70% of dementia, and it needs about 10-15 years from deterioration to signs appearance (1), which means the progress maybe has already started after menopause, when estrogens production decreases dramatically. Although the estrogens receptors mainly mediate these reactions in brain, 5-HT_{2A} receptor and mitochondrial apoptosis were also involved in AD progress.

【Research results】

1. Neuronal apoptosis

A prominent pathological feature of AD is brain atrophy caused by neuronal loss, and $A\beta$ is considered to play a prominent role in its progression. $A\beta$ accumulation in neuron results mitochondrial dysfunction, including decline of Bcl-2 expression, altered calcium homeostasis, translocation of Bax to the mitochondria, and subsequent release of cytochrome c. The estrogens pretreatment can abolish the hippocampus neuronal cell death induced by $A\beta$ (2). A long-term, low-dose hormone replacement therapy has also been reported to prevent hippocampus atrophy greatly in postmenopausal women carrying apolipoprotein E (ApoE) gene 4 (3).

2. Procession of $A\beta$

The accumulation of $A\beta$, generally thought to be the first step in AD progression. ApoE is the principal cholesterol carrier in the brain, and also is one of the well-known risk factor of AD. ApoE binding with its receptor at neuron surface to activate MKK7-ERK1/2 pathway, then upregulates transcription of $A\beta$ precursor protein (APP) and $A\beta$ levels (4). Enhancing ER β activity could provide a greater therapeutic benefit to non-ApoE4 carriers through brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and the 5-hydroxytryptamine 2A (5-HT_{2A}) serotonin receptor and synaptic plasticity (5). Then Estrogens can also improve non-amyloidogenic pathway of APP to produce more sAPP but not $A\beta$ (6). And at last, estrogens increase $A\beta$ clearance through leptin and IGF-1 signaling pathway (7). All these prove estrogens benefit to AD with inhibition of $A\beta$ procession.

3. Tau phosphorylation

Highly phosphorylated tau aggregates into neurofibrillary tangles inside neurons, which is another prominent pathological feature of AD. Estrogen induces the association of ER α with IGF-I receptor (IGF-IR) to increase its phosphorylation, and the following PI3K-Akt activation results in inhibition of GSK3 β , which is the key point of Tau phosphorylation. At the same time, estrogen increases the associations of p85-Tau and β -catenin-Tau to further reduce Tau phosphorylation (8).

4. Glucose uptake

Insulin resistance has been shown to highly relate with A β procession and neurofibrillary tangles, and dysregulation of A β metabolism has been reported to lead serious insulin resistance in central nervous system. After menopause, brain activity is decreased obviously with estrogens downregulation, because estrogens can increase GLUT mRNA transcription to promote glucose uptake in neurons (9).

【Conclusion】

The previous studies clearly reveal the protect effects of estrogens against neuronal apoptosis, procession of amyloid- β (A β), Tau phosphorylation and glucose uptake, and all of them are key point of AD progression. After menopause of women, the protections are all disappeared with the dramatic drop of estrogens expression. From then on the progression of AD starts from the accumulation of A β until the symptoms be noticed with the increasing prevalence in women.

【References】

1) Nature. 559, 7715, S2-S3, 2018. 2) BMC Neurosci. 3, 7, 74, 2006. 3) Acta Pharmacol Sin. 28, 8, 1129-35, 2007. 4) Cell 168, 3, 427-41, 2017. 5) Alzheimers Res Ther. 9, 1, 79, 2017. 6) Acta Pharmacol Sin. 26, 2, 171-6, 2005. 7) J Neurochem. 135, 6, 1257-71, 2015. 8) J Endocrinol. 185, 1, 11-7, 2005. 9) Curr Aging Sci. 3, 2, 113-26, 2010.

分子生命解析学部門

口腔内検査を活用した歯科受診に対する行動変容の研究

研究員 西川 淳一
共同研究者 川原 淳

1. 研究概要

【目的】

近年の研究により、歯周病が糖尿病¹⁾²⁾、虚血性心疾患³⁾⁴⁾、肺炎⁵⁾などの生活習慣病と関連性があることが明らかにされている。従って、歯周病の罹患率を改善することは生活習慣病の予防という観点から重要であり、ひいては国民の医療費の削減にもつながる。しかしながら、潜在的には成人の約7割が歯周病に罹患していると言われるように、歯周病には強い自覚症状がほとんど出現しないため、治療せず放置する人も多い。そこで、本研究では、歯周病の主な原因と考えられる口腔内環境の測定を行い、その結果を提示することによって、歯科受診への行動変容が促されるかどうかを調べた。

【方法】

本研究を開始するにあたり、武庫川女子大学研究倫理委員会（承認番号No19-35）の承認を得た。

調査期間は、2019年9月1日から11月30日までとした。調査対象者は、調査実施施設（薬局）に所属する医療従事者（薬剤師、看護師、管理栄養士、理学療法士）ならびにそこを利用した20歳以上の者（地域住民）とした。口腔内測定を実施するにあたり、口腔内環境と全身疾患との関連性、注意事項等を口頭で説明し、承諾書を得た。

口腔内検査には、唾液検査用装置スポットケムST（アークレイ社）を使用した。この測定原理は、2波長反射測光法である。唾液を滴下した試験紙の色の変化を565nm、635nm、760nmの光の組み合わせの反射率で測定することにより、6種類の項目（アンモニア、タンパク質、緩衝能、白血球、酸性度、むし菌菌）を測定した。利用者は、10ccの精製水を口に含み、ゆすいだ唾液を用いて薬剤師が測定した。測定者は、利用者に対して測定結果の如何に関わらず、再度口腔内環境と全身疾患との関連性を説明した上で、歯科受診を促した。また、測定結果による診断等に関する質問がある場合は、歯科医業に抵触しない範囲で薬剤師が対応し、歯科医師に相談等をするように促した。

同意が得られた利用者には、アンケートの記載を依頼した。さらに口腔内測定実施約1ヶ月後に追加アンケートを郵送し、歯科受診状況を調査した。その際、個人情報はすべて廃棄し、さらに返送用封筒ならびにアンケート用紙は、無記名とし個人を特定できないようにした。得られたアンケート結果から受診行動に与えた影響を統計学的手法（ χ^2 乗検定）で解析した。解析ソフトウェアは、EZR ver1.27を使用し、危険率5%未満を有意差ありとした。なお、測定に従事した薬剤師は、唾液付着物等の適正な処分などの衛生管理を徹底し、廃棄物処理、個人情報保護などの関係法令を遵守して行なった。

【結果】

調査対象者は、薬局を利用する地域住民75名、医療従事者43名の計118名であった。このうち、虫

歯や歯周病の治療を受けている者は、地域住民で10.7%、医療従事者で23.3%であり、医療従事者の方が歯科受診率が高いことが分かった。また、測定前のアンケート調査において、「口の中が乾く」と答えたものは地域住民53.3%、医療従事者30.2%であり、これは口の中が乾く場合、医療従事者はドライマウスを副作用として持つ薬剤の服用を休止する等の薬学的知識が影響していることが分かった。調査対象者の口腔内測定を実施後、口腔内環境と全身疾患の関連性を説明した上で、測定結果の如何に関わらず歯科受診勧奨を行い、測定実施約1ヶ月後に、追加アンケートを郵送し、歯科受診状況を調査した。その結果、地域住民で15.0%、医療従事者で26.2%が「測定をきっかけに歯科受診を行った」と回答し、両群ともに口腔内測定が歯科受診に対する行動変容を導いたことが分かった。特に、医療従事者の方が歯科受診を積極的に行う傾向が見られたが、調査数の関係で有意差は認められなかった。また、歯科受診を行わなかった理由としては、自覚症状がないためというのが多かった。

【考察】

今回の疫学的研究によって、「薬局を利用する地域住民」と「医療従事者」の歯科受診率をアンケート調査したところ、「医療従事者」の方が歯科受診率が高い傾向が見られ、医学・薬学的知識が歯科受診率に影響していることが分かった。また、口腔内測定の結果を対象者に提示し、歯周病と全身疾患との関連性を説明したところ、両群ともに歯科受診が促された。従って、薬局において、口腔内測定を行い、地域住民を啓発することは、疾病予防に貢献できることが推察された。現在、厚生労働省が推進している健康サポート薬局において、薬剤師には住民からの健康の維持・増進に関する相談に適切に対応し、受診勧奨や紹介等を円滑に行うことが求められており、本研究で行った試みはこの方針にも合致している。

【参考文献】

- 1) Nelson RG, *et al*, *Diabetes Care.*, 13, 836-840 (1990)
- 2) Engebretson S, *et al*, *J. Periodontol.*, 84, S153-163 (2013)
- 3) Bahekarr AA, *et al*, *Am. Heart J.*, 154, 830-837 (2007)
- 4) Humpherey LL, *J. Gen. Intern. Med.*, 23, 2079-2086 (2008)
- 5) Yoneyama T, *et al*, *Lancet*, 354, 515 (2007)

分子生命解析学部門

薬物代謝における性差に関する研究：新規分析法の開発

研究員 萩 中 淳

1. 研究概要

【目的】

プロマジン誘導体 [プロマジン (PZ)、クロルプロマジン (CPZ)、メチルプロマジン (MPZ) およびブロモプロマジン (BPZ)] に対する分子インプリントポリマー (MIP) (それぞれMIP_{PZ}、MIP_{MPZ}、MIP_{CPZ} および MIP_{BPZ}) を多段階膨潤重合法により調製し、これらの MIP における PZ 誘導体の保持および分子認識機構を、LC における保持および計算化学的手法により検討する。次に、MIP_{BPZ} を前処理カラムとして用いるカラムスイッチング液体クロマトグラフィー (LC)-UV 法により、CPZ投与後のCPZおよびその代謝物の定量への応用を検討するとともに、CPZの代謝における性差について検討する。

【方法】

1) プロマジン誘導体に対するMIPの調製と評価

1-1) MIPの調製

多段階膨潤重合法により、機能性モノマーにメタクリル酸 (MAA) を用いて、MIP_{PZ}、MIP_{MPZ}、MIP_{CPZ} および MIP_{BPZ} を調製した。得られたポリマーをステンレス製カラム (10 mm × 4.6 mm ID あるいは 10 mm × 2.0 mm ID) に充填した。

1-2) 分子間相互作用エネルギーの計算

PZ 誘導体と MAA との分子間相互作用エネルギーの計算には、Gaussian 09 プログラムを用いた。構造最適化は HF/6-311G(d, p) レベルで行い、複合体の相互作用エネルギーは HF/6-311G(d, p) レベルで算出した。さらに、いくつかの異なる密度汎関数 (DFT) 法を用いて、相互作用エネルギーを 6-311G(d, p) レベルで計算した。MAA 同士の相互作用を回避するために、最初に MAA 1 分子を用いて相互作用モードおよび相互作用エネルギーを検討し、MAA 4分子まで追加して相互作用エネルギーを評価した。

1-3) MIPの評価

逆相モードでは、移動相にリン酸緩衝液とアセトニトリルの混合溶媒を、Hydrophilic interaction chromatography (HILIC) モードでは移動相にギ酸アンモニウムとアセトニトリルの混合溶媒を用いて、MIPの保持能および分子認識能をLCにより評価した。なお、MIPの分子認識能の評価には、保持係数 (k) の比で定義したインプリント係数 ($IF = k_{MIP}/k_{NIP}$) を用いた。

2) カラムスイッチング LC-UV法によるラット血清中のCPZおよびその代謝物の定量

前処理カラム (10 mm × 2.0 mm ID) として MIP_{BPZ} を、分析カラムとして Cosmosil 5C₁₈-AR-II (150 mm × 2.0 mm ID) を用いた。前処理用移動相は 10 mM ギ酸アンモニウム/アセトニトリル (50/50, v/v) を用い、流速は 0.2 mL/min とした。分析用移動相は 0.1 vol% ギ酸を含む水/アセトニトリル (70/30) を用い、流速は 0.2 mL/min とした。

【結果および考察】**1) PZ誘導体に対するMIPの評価**

PZ 誘導体と MAA との相互作用を Gaussian 09 プログラムにより、HF/6-311G (d, p) レベルで評価した結果、PZ 誘導体 1 分子と MAA 4 分子が相互作用していることが示唆された。PZ 誘導体の脂肪族アミンと MAA との相互作用およびフェノチアジン骨格の硫黄原子と MAA との相互作用は、PZ 誘導体間ではほぼ同程度の相互作用エネルギーを与えた。PZ 誘導体の芳香族アミンと MAA との相互作用エネルギーの大きさは、置換基効果により、MPZ>PZ>CPZ>BPZ の順であった。CPZ と BPZ ではハロゲン原子と MAA の相互作用によるハロゲン結合および水素結合が示唆され、PZ および MPZ では MAA と弱い C-H \cdots π 相互作用を持つことが示唆された。相互作用エネルギーの大きさは、BPZ>CPZ>MPZ>PZ の順であった。逆相モードでは、PZ 誘導体の $\log(k_{MIP} - k_{NIP})$ 値は $\log P$ および σ -hole (a.u.) と重相関し、MIP における PZ 誘導体の保持および分子認識には、形状認識とともにイオン相互作用、疎水性相互作用およびハロゲン結合が働いていることが明らかとなった。HILICモードでは、PZ 誘導体の $\log(k_{MIP} - k_{NIP})$ 値は相互作用エネルギーと相関し、MIP における PZ 誘導体の保持および分子認識には、形状認識とともに静電相互作用が働いていることが明らかとなった。

2) カラムスイッチング LC-UV法によるラット血漿中のCPZの分析

MIP_{CPZ} および MIP_{BPZ} の保持能および分子認識能を逆相 LC により評価した。MIP_{CPZ} および MIP_{BPZ} は、CPZ およびその代謝物に対して同程度の保持能および分子認識能を示したことから、カラムスイッチング LC の前処理カラムとしての MIP_{BPZ} の有用性が示唆された。FDA ガイダンスに従って分析法バリデーションを実施し、直線性、回収率、真度、精度、定量下限および安定性について評価した。得られた結果は全て FDA ガイダンスの評価基準を満たしていたことから、確立したカラムスイッチング LC-UV 法は、血漿中の CPZ およびその代謝物の分析において、十分な信頼性を有する方法であることが明らかとなった。MIP_{BPZ} を前処理カラムとして用いるカラムスイッチング LC-UV 法により、CPZ投与後のラット血漿中の CPZ およびその代謝物であるデスメチルクロルプロマジン、クロルプロマジンスルホキシド、クロルプロマジンN-オキシドおよびジデスメチルクロルプロマジンの同時定量に成功した。

【結語】

MIP における PZ のハロゲン誘導体の保持および分子認識には、形状認識とともにハロゲン結合を含む静電相互作用が働いていることが明らかとなった。前処理用カラムに MIP_{BPZ} を用いることによりカラムスイッチング LC-UV 法によるラット血漿中の CPZ およびその代謝物の定量が可能であった。

分子生命解析学部門

遺伝子変異に基づく女性特有症状・疾患を改善するための教育研究

研究員 村田 成範

1. 研究概要

【目的】

我々の研究室では10年以上前から遺伝子検査普及に向けた簡便かつ安価な遺伝子検査技術の開発を続けてきた。これまでに開発した幾つかの教育ツールを用いて、若年層への教育プログラムを実施してきているが、医療・健康のための遺伝子情報利用を一般市民に対して普及できるのは、医者でも看護師でも臨床検査技師でもなく、薬学の使命であると信じている。

昨年度から「ジェンダー・バイオサイエンス」に基づく遺伝子教育を開発することとした。所属研究室では既に女性スポーツ選手における障害と遺伝子タイプに関する研究・教育実績があるが、一般女性に向けて情報発信できる教育ツールの検討を始めた。教育効果としては、遺伝子検査を実生活に活かすための予備知識を得ることと、その過程で科学的な考察力を養い、生活の改善に向けた行動力を喚起すること、の2点があると考えた。昨年度に選出した候補遺伝子は、1番染色体のNGF遺伝子近傍(rs12030576)および2番染色体のIL-1A遺伝子近傍(rs80111889)であり、月経痛の重症度に影響する。NGFは月経痛の痛みの強さと関連している。

本年度は上記遺伝子に加えて、女性の関心が高い成人女性の肥満について、代謝関連遺伝子との関連性を対象とした。既報を元に日本人での解析実績を重視して、解析対象をUCP-1遺伝子の上流領域に存在するSNP(rs1800592)とした。

【方法】

匿名の被検者33名から採取した唾液(ヒト口腔粘膜細胞を含む)検体は、水溶紙(120MDP, 日本製紙パピリア株式会社)に塗布したのち、十分に乾燥させたものを使用した。水溶紙を直径2mmにパンチしたものを直接PCRチューブに投入し、反応液を調整した。PCR増幅産物を確認後、制限酵素処理を行い、アガロースゲル電気泳動により解析した。またアンケートを実施し、遺伝子解析との相関関係を解析した。各サンプルとアンケートは番号のみで管理し、個人情報は取り扱っていない。

【結果と考察】

1. 月経痛に関する遺伝子解析

IL-1A遺伝子近傍のSNPについてRFLP解析およびTaqmanプローブによるリアルタイムPCR解析を実施した。昨年度からの継続実験であるが、ある時期から増幅効率が悪化して解析不能となった。プライマーを設計し直したり、増幅用の酵素を新調あるいは変更することにより多少の改善は見られているが、まだ安定したデータを取れていない。今後、更なる改善点を探す作業が必要である。

2. 成人女性の肥満に関する遺伝子解析

既報よりRFLP解析用のプライマーを調製して実験を行った。

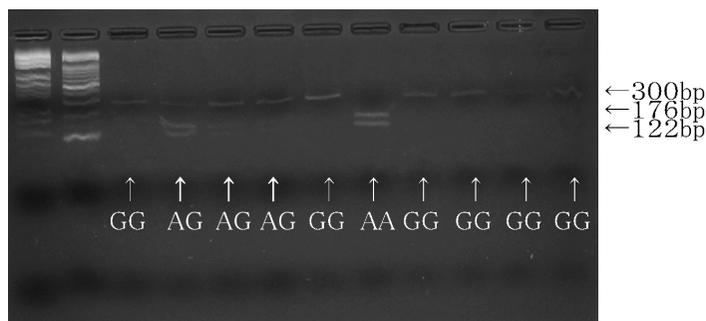


図1 IL-1A遺伝子近傍SNPのRFLP解析結果

アンケートは食事と運動の傾向のみとした。

	AA型		AG型		GG型	
	はい	いいえ	はい	いいえ	はい	いいえ
Q.1 脂質を多く含む食べ物を頻繁に摂取する	はい(1人、100%)	いいえ(0人)	はい(5人、62%)	いいえ(3人、37%)	はい(7人、77%)	いいえ(2人、22%)
Q.2 洋食派or和食派	洋食派(1人、100%)	和食派(0人)	洋食派(5人、50%)	和食派(5人、50%)	洋食派(6人、60%)	和食派(4人、40%)
Q.3 運動をしている(していた)orしていない	はい(0人)	いいえ(1人、100%)	はい(9人、90%)	いいえ(1人、10%)	はい(8人、80%)	いいえ(2人、20%)
Q.4 ダイエットをしている(していた)orしていない	はい(0人)	いいえ(1人、100%)	はい(5人、50%)	いいえ(5人、50%)	はい(4人、40%)	いいえ(6人、60%)

表1 遺伝子型と食事・運動の対応

サンプル数が明らかに少なすぎるため、アンケートと遺伝子タイプの関連性は統計的に有意にならなかった。ただし、検出された遺伝子型から算出される遺伝子頻度は、既報の日本人・韓国人のものと大きく異なり、また欧州人も異なっていた。サンプル数による偏りなのか、地域集団による特異性なのかは、今後の課題である。

これまで出前授業を実施してきた高校と、遺伝子教育に関する授業および生徒自身による実験について協議中である（年が明けてから新型コロナウイルスの関係で残念ながら中止となった）。本遺伝子検査を含めて、自身の体調管理に役立てる教育ツールとして活用していく予定である。

生命化学解析学部門

糖尿病疾患におけるエピジェネティック現象

研究員 土 生 敏 行

1. 研究概要

【目的】

昨年度Gulo欠損マウス（アスコルビン酸合成不可マウス）において、アスコルビン酸の枯渇に伴い、その肝臓のみの組織サイズが減少することを見出し、その低酸素誘導因子やオートファジーとの関連性を報告した。その解析と関連し、糖尿病モデルマウスAkitaを用いた肝臓サイズに着目した解析を行った。その結果、Akitaマウスの肝臓肥大化現象が見られることを見出した。さらにその肝臓肥大化現象が次世代に受け継がれていくことを見出し、その現象の確からしさを明らかにすることを目的とした。

【背景】

ヒトを含む霊長類等ではアスコルビン酸合成に関わる酵素Gulonolactone oxidase (Gulo) は類似した対立遺伝子の非存在下で進化的に欠落し、その代償として食物より摂取することになったと考えられている。その欠落形態より、RNAのスプライシング部位に高度に変異が入ることでRNAの成熟が不完全になりGuloタンパク質の合成を妨げていることも明らかになっている。

アスコルビン酸は、抗酸化作用を示し、コラーゲンの生合成過程におけるヒドロキシル化によるその成熟に関わっていると考えられ、それが壊血病の主要原因になっていると考えられている。近年の研究により、エピジェネティック制御に関わるヒストンやDNA脱メチル化反応における酸化された鉄分子の還元反応にアスコルビン酸が関わっており、効率的な反応維持促進に関わっていると考えられている。その他にも酸素付加酵素群で酸化される補因子である鉄分子の還元反応に重要であると考えられ、生体内におけるその必要性が注目されつつある。

アスコルビン酸合成可能なマウス個体での、Gulo酵素の発現は成体では肝臓、皮膚上皮、眼上皮で高く、gulo遺伝子破壊マウス作成によるその表現型解析より、アスコルビン酸の枯渇に応じ体重当りの肝臓重量が減少することが明らかとなった。この現象は他の臓器では確認できず、肝臓特異的な発現に伴う組織の波状であると考えている。それらが低酸素誘導因子やオートファジー関連因子と相関性を持つことを見出している。

糖尿病モデルマウス（AkitaマウスIns2 (+/C96Y)）は、2種のインスリン遺伝子のうち1種の遺伝子に変異を持ち、インスリンのタンパク質量は正常マウスと同様であるが、早期に糖尿病を示す。現在までの研究で、膵臓内ランゲルハンス島β細胞内で、高度な小胞体ストレスを示し、その結果、糖尿病の症状は示すものの、インスリンの大幅な低下は認められないことを確認してきた。このマウスにおける体重当りの肝臓重量比が野生型に比べて大幅に増加していることを発見してきた。本研究ではその肝臓重量比の増大（肝臓肥大）に関しての遺伝的解析を行ったものである。

【方法】

Akitaマウス (Ins2 (+/C96Y)) と野生型C57BL/6NCrSic (SLC社) との交配により、産まれた仔マウスを第一世代目として、PCRによるIns2遺伝子座の変異を決定後、野生型 (Ins+/+) とAkita (Ins+/-) に分けた。

このうち、雌雄に関係なく、各遺伝型マウス3匹ずつの体重、身長を測定後、肝臓、脾臓、腎臓を摘出しその重量を測定した。

次にAkita遺伝型を親にした一代目野生型 (Ins+/+) と野生型遺伝型を親に持つ野生型C57BL/6NCrSic (SLC社) を交配し、産まれた仔マウスを第二世代とした。同様に遺伝型を決定後、各重量を測定した。さらにAkita遺伝型を親にした一代目野生型 (Ins+/+) と野生型遺伝型を親に持つ野生型C57BL/6NCrSic (SLC社) を交配し、産まれた仔マウスを第三世代とした。

Akitaマウス (Ins2 (+/C96Y)) 雌の卵を使用し、野生型雄精子の体外受精を行った。これを第一世代とし、自然交配時と同様に身長を測定後、肝臓、脾臓、腎臓を摘出しその重量を測定した。

【結果および考察】

親マウスにAkitaマウスを持ち、野生型のマウスをPAマウスと呼ぶこととした。遺伝的に糖尿病を発症するモデルマウスで、肝臓サイズの増大 (肝肥大) が見られ、この肝肥大は、祖先に糖尿病を持つ遺伝的に健全な仔マウス、また孫マウス等三世代でも伝播されることを発見した (図1)。(大: 肥大化、小: 通常)

一代目から三世代目までの各種マウスの肝臓重量/体重比を右図に示す。Akitaマウスと野生型マウスの野生型仔マウス、さらにはその野生型仔マウスでも肝臓肥大がみられることを見出してきた (右図)。

本研究では、糖尿病に伴う肝臓の肥大化現象とその子孫への伝播効果がある点で、糖尿病でのエピジェネティックな変化が次世代へと受け継がれていくことを示唆する研究である。これら肝細胞のサイズ変化に関する研究は、肝臓切除に伴う肝細胞の細胞分裂活性化による数の変化であると言われているが、糖尿病による肝臓サイズの変化に関する解析報告はなされていない。またその大きさの子孫への伝播、さらにはその血糖などへの影響に関する報告はなされていない。本研究により、糖尿病予備軍の検査および予防医学に貢献できると考えている。

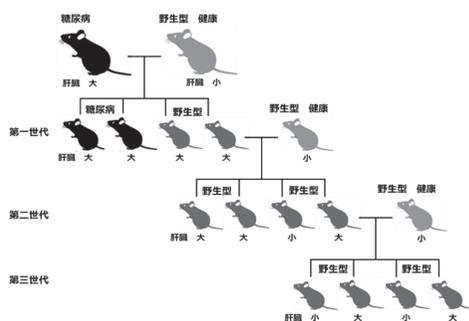
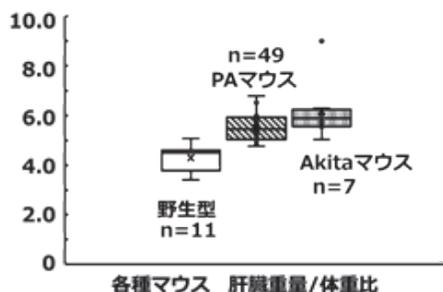


図1 糖尿病マウス由来肝臓サイズ増大の伝播現象



生命化学解析学部門

エネルギー代謝における性差の分子生物学的検討 ～脂質代謝における性差とは～

研究員 森 山 賢 治
共同研究者 二 若 久 美

1. 研究概要

【目的】

厚生労働省の平成25年国民栄養調査報告によると、高LDL-コレステロール血症の割合は、男性23.8%、女性27.3%となっており、女性の方が高率である。この傾向は、過去の調査において一貫して変化することなく推移している。この結果には、閉経後LDL-コレステロール値が上昇することが主たる要因となっている。このように、LDL-コレステロール値を代表として、脂質代謝には確実に性差が存在する。特に、ヒト有経期には男女差は顕著でないものの、閉経期以降は着実に顕在化する。この理由の一端は、エストロゲン作用の変化によるものと推察されるが、詳細な分子メカニズムは不明のままである。

女性では、LDL-コレステロール値が上昇しても動脈のプラークが形成されないことも多く、引いては心血管病変による死亡も少ない。それ故、女性のLDL-コレステロール値の治療目標も未だ性差を踏まえて設定出来ていない。男性では139 mg/dL以下が正常値であるが、女性では180 mg/dLでも予後は良好であるとする研究結果も複数ある。よって今回、鍵となるレギュレーターとして3 hydroxy - 3 - methylglutaryl - Coenzyme A reductase (HMGCoAR) と low density lipoprotein receptor (LDLR) のエストロゲンによる遺伝子発現制御について検討することにした。既に、エストロゲンによるLDLR遺伝子発現調節の可能性を示唆する論文はあるものの、それが直接的な影響下にあるのか、他のシグナル伝達を介した間接的な影響であるのか詳細なメカニズムについては報告されていない。まずは上記の2つの遺伝子に関して、特にエストロゲンの直接作用に注目して検討を開始した。

【方法】

プロモーター領域の解析のため、ヒトHMGCoAR 並びにヒトLDLRプロモーター領域をluciferase発現ベクターに組み込んだレポーターコンストラクトを構築した。序で、In vitro実験として、HMGCoARやLDLRによる転写活性を検討するため、ヒト胎児腎細胞 (HEK293由来TSA201細胞) に上記2種のレポータープラスミド、Estrogen receptors (ERs) 発現プラスミド、内在性コントロールプラスミドを遺伝子導入し、ルシフェラーゼアッセイを行った。エストロゲンとしてはestradiol (E_2) を用いた。濃度は、生理的量～薬理量である1 nM～100 nMとした。また、女性ホルモン作用をもつイソフラボン類として、漢方薬の成分の1つであるapigeninを用いてエストロゲン様作用の有無について検討した。適応濃度は、既報を参考に薬理量である1～30 μ Mとした。

【結果】

HMGC_oAR-lucならびにLDLR-lucコンストラクトを構築して導入し、これらにE₂添加により濃度依存的にHMGC_oAR並びにLDLRの転写活性を観察した。更に、apigeninを添加して同様に観察した。また、E₂とapigeninとの相加相乗効果の有無についても検討を行った。結果は、いずれも濃度依存性など、統計的な有意差や傾向などは認めなかった。

【考察】

既報では、E₂がLDLRを正に制御することは報告されている。これはin vivoで証明された結果であるため、E₂が直接LDLRの遺伝子を正に制御していない可能性が示唆された。よってE₂がERを介した複数ステップのシグナル伝達経路を介してLDLR遺伝子を正に制御している可能性がある。また、今回データとしては示していないが、肝臓ではER α が優位に発現している。それ故、シグナル伝達経路のスタートは、ER α を介したものと示唆される。これ以外に、我々はEstrogen related receptors (ERRs)を用いて検討を行ったが、何れも特徴のある傾向や有意差をもった結果を得ることが出来なかった。

研究室における先行研究では、HMGC_oARやLDLRはGHのシグナル伝達経路やGATAファミリーの下流にも存在することが示唆されている(投稿準備中)。今回のこれまでの証左を勘案すると、これらGH/GATAのシグナル伝達経路を介してE₂/ERs/ERRs何らかの影響を及ぼしている可能性も示唆される。

臨床における観察研究より、若年女性のLDL-コレステロール値は男性と比較してかなり低値を示す。閉経後は、男性を上回り男性よりかなり高い値を推移する。巷間では「善玉のコレステロール」として称されるHDL-コレステロール値は、終生、女性の方が男性と比較して高値を維持するが、閉経期以降はその較差は縮小する。同様に、トリグリセライドも若年男性では女性と比較して高値を示すものの、閉経期以降はその差は縮小するか、もしくは報告により逆転する場合も多い。以上のように、脂質代謝には確実に性差が存在する。特に、有経期には女性は良好な値を維持しつつ、男女差は顕著でないものがある。しかし、閉経期以降は着実に悪化する。LDL-コレステロール値は、コレステロールの摂取量には拠らず、飽和脂肪酸摂取で上昇し、多価不飽和脂肪酸摂取で低下する。またトランス型1価不飽和脂肪酸摂取で低下することも明らかである。今回の検討では、これら臨床の観察研究の結果を直ちに分子生物学的検討に付すことに解釈上の無理があったかも知れない。次年度以降、これらの性差をもたらすメカニズムについて、脂質代謝に影響を及ぼすホルモン等を用いてストイキオメトリーを行い更に検討を進める予定である。

生命化学解析学部門

アルテミア（雌雄）水和乾燥卵の内部水分量と ガラス化傾向の分析

研究員 吉 田 徹

1. 研究概要

【背景および目的】

自然界には、長い進化の歴史を経て、高温高圧や超低温あるいは強い電離放射線などの極限環境ストレスに対し、クリプトビオシス（休眠状態）に入ることで、著しい耐性を示す極限環境生物の存在が知られている。これらのクリプトビオシスを示す生体内部は、常温ガラス化状態にあることが示唆されており、極限環境生物がどのようにして常温ガラス化状態を導入するのか、またそのために必要な分子の同定が試みられている。一般に溶液状態にある細胞が、凍結や乾燥によって脱水されると、細胞内部に残留する溶液成分が結晶化してしまうことが多い。細胞溶液が結晶状態になると、生体分子の有機的配置を保持出来ず、細胞は大きなダメージを受ける。例えば、冷凍された食材食品が解凍によりドリップ現象や、スルメのような乾燥食品で経験する味や品質低下は、まさにこうした劣化状況を示している。一方、本研究が目指している常温ガラス化とは、いわばゴムが固まったように液体状態の分子配列を保ったままの状態を保存しており、細胞内部の微細構造を破壊させずに固化させることが原理的に可能となる。しかしながら、極限環境生物による耐性メカニズムの研究は、まだ端緒についたばかりであり、日本における研究者人口が少ない上、分子的な解明が非常に遅れている。

本研究は、このようなバイオサイエンスの先駆的分野を探索するため、アルテミアの乾燥耐久卵を段階的に水和させ、乾燥ストレスに感受性をもった一連の水和卵をモデル系として作成した。こうした水和卵を各種方法で乾燥させた後、実効孵化率と比較しながら、熱分析を行って胚内部の物質状態を判断し、持続可能な高品質の食糧資源あるいは生物資源の新しい保存方法を開拓していく。

【方法】

本研究では、まずアルテミアの乾燥耐久卵を海水で0時間から最大24時間予め水和させておき、3日間の減圧常温乾燥またはシリカゲル送風乾燥の乾燥ストレスに被曝させた後、アルテミアの実効孵化数を調べた。なお、乾燥耐久卵は直径が0.2mmであり、特注のシードスプーンの凹み部分を利用して、再現性よく220個程度を計量している。乾燥後の孵化率測定については、念のため標準孵化時間の2倍にあたる2日間後に計測を行った。アルテミア水和卵の内部水分量測定は、A&D精密水分計MS-70を用い、内部水分量が極端に小さい乾燥卵の測定は、ケット科学超微量水分計FM-300Sを用いて実施した。熱分析については、日立ハイテクの超高感度型示差走査熱量分析装置DSC-6100により、ガラス転移点付近の熱流量曲線を解析することによって行った。

【結果および考察】

アルテミアの乾燥耐久卵を0時間～3時間水和させた場合の内部水分含量は、水和1時間までに急

激な吸水が認められ、約73%（質量比）の飽和状態のまま推移した。乾燥卵を含むその後の3日間の乾燥期間後では、内部水分含量は1/10以下まで減少し、約3～6%（質量比）の水分含量が得られた。さらに、水和乾燥卵の水和時間ごとの厳密な微量水分計測を行ったところ、水和0時間および水和1時間の乾燥卵の場合、内部水分含量が約4%以下（質量比）であるのに対して、水和2時間後より約6%前後（質量比）に上昇することが分かった。従って、水和時間2時間付近を境に、水和乾燥卵内部の水の存在状態が変わり、結合水の一部が自由水に移行した可能性が考えられる。

次に、アルテミアの乾燥耐久卵を0時間～3時間水和させた後に3日間の乾燥期間を置いて、各水和乾燥卵の熱分析を行ったところ、水和0時間と水和1時間の場合に限り、ガラス転移を示す傾向が認められたが、水和2時間以降の場合については、明瞭なガラス転移が認められなかった。この知見は、既に報告している水和乾燥卵の内部トレハロース量が、水和2時間付近より急減することや、孵化瓶（開放系）を使ったアルテミアの水和乾燥卵の孵化率が水和2時間付近より速やかに減少することを考慮すれば、大変興味深い。以上のことから、アルテミアの水和乾燥卵では、水和0時間および水和1時間後に乾燥させた場合の胚内部については、ガラス化状態が保持されているものの、水和2時間を越えると、胚発生が進行して胚内部の物質の存在状態が大きく変化を起し、孵化率の急激な低下に結びついたのではないかと考えられる。

今後は、アルテミア（雌雄）の乾燥耐久卵を0時間～3時間水和させた場合の、水和卵内部の胚発生の程度について詳しく調べると共に、示差走査熱量測定による詳しい熱分析を行って、孵化率の維持と結びついた胚内部の物質状態を詳しく調べていく方針である。

研究所 助教

LC/MSを用いたアルドースレダクターゼの基質特異性の分析

竹山（堀山）志朱代

1. 研究概要

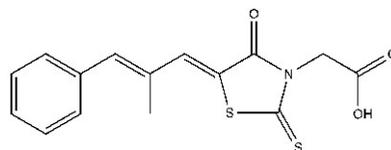
【目的】

Aldose reductase (AR) は、アルドースを還元する酵素の総称であり、糖代謝ではアルドースを糖アルコールに変換する酵素として知られている。糖尿病による抹消神経障害には、この酵素活性を阻害するエパルレストットなどが治療薬として用いられている。この酵素は、動物種などによっても異なるファミリーが発見されており、近年では、癌細胞において増加するファミリーも明らかになったことから、タンパク質配列アラインメントと同一性に基づき、多様な生物由来の150を超えるARが体系的分類されている¹⁾。

演者らは、不飽和カルボニル化合物が、細胞内の還元型グルタチオン (GSH) にマイケル付加すること、さらにアルドース還元酵素によりアルコール体に還元され、細胞外に排泄する代謝経路を明らかにした²⁾。その中で、基質となる不飽和カルボニル化合物の構造により、酵素活性が異なる可能性が示唆された。酵素の基質特異性を明らかにするとともに、酵素活性阻害剤のスクリーニングなどへの応用を目的とし、基質の合成を行い、これらの還元酵素と基質選択性について検討を行った。

【方法】

酵素にはHuman recombinant AKR1B10 (HR-1B10, Prospec), Human recombinant AKR1B1 (HR-1B1, Bio Vision), Mouse recombinant AKR1B1 (MR-1B1, Prospec) を用いた。補酵素 NADPH を用いて活性化したのち、基質と反応させた。基質には、GSH と不飽和カルボニル化合物 (croton aldehyde (CA) および methyl vinyl ketone (MVK)) を反応させて得られた生成物を用いた。生成物は、LC/MS を用いて分析し、保持時間と質量値を確認するとともに、NMR を用いて構造解析も行った。アルドース還元酵素の酵素活性阻害剤には Epalrestat (Epa, アルドース還元酵素: aldo-keto reductase 還元酵素阻害剤) を利用し、還元酵素に基質を添加する前に Epa を添加した。



Epalrestat (Epa)

LC/MS測定には、HPLC装置Alliance 2795 separations Module (Waters) を装着したMS装置Quattro Premier (Waters) を用いて、高感度で検出できるSRM測定法を利用した。NMRにはECA-500 (JEOL) を用いて、¹H-および¹³C-NMRを測定した。

【結果・考察】

同じ分子式 (C₈H₈O: Mr 70) を有するアルデヒド体のCAとケトン体のMVKをGSHにマイケル付加させて基質化合物 (GSH-CAおよびGSH-MVK) を合成した (Fig. 1)。生成物は、LC/MS補酵素 NADPHにより活性化させた還元酵素HR-1B10を用いて、基質化合物と反応させ、還元されたアルコー

ル体と未還元体のピーク面積値の比を、経時的に求めた (Fig. 2)。その結果、アルデヒド化合物のGSH-CAは還元されてアルコール体 (GSH-CA-OH) が生成し、ケトン化合物のGSH-MVKは還元されていないことから、HR-1B10は、アルデヒド体を選択的に還元することが分かった。

一方、補酵素NADPHにより活性化させた還元酵素HR-1B1は、ケト基を有する基質GSH-MVKも還元することが明らかになった。次に、酵素活性阻害効果について、Epaを用いて評価の検討を行なった。還元酵素HR-1B10の場合、GSH-CAのGSH-CA-OHへの還元率から30-40%前後の酵素活性阻害を認めただ一方、還元酵素HR-1B1では、GSH-MVKの還元体GSH-MVK-OHはほとんど生成しておらず、Epaは、HR-1B1に対し、強い酵素活性阻害を示すことがわかった。HR-1B1とMR-1B1について、GSH-MVKおよびGSH-CAを用いて還元作用を評価したところ、HR-1B1は基質GSH-MVKおよびGSH-CAに対して還元活性を示したが、MR-1B1はどちらの基質にも還元活性を示さなかった。次に、HR-1B1およびMR-1B1について、基質GSH-CAを用いて、Epaの阻害効果を評価したところ、HR-1B1においてEpaの酵素活性阻害効果を認めたが、MR-1B1に対しては、酵素活性阻害が認められないか、小さいことがわかった。GSH抱合型不飽和カルボニル化合物は、基質として、酵素活性および酵素活性阻害剤の評価に利用できる可能性が示された。

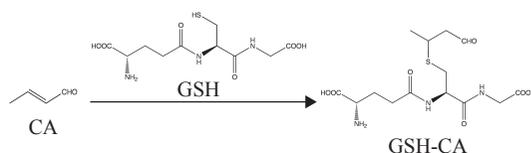


Fig.1. Synthetic process of substrate compounds

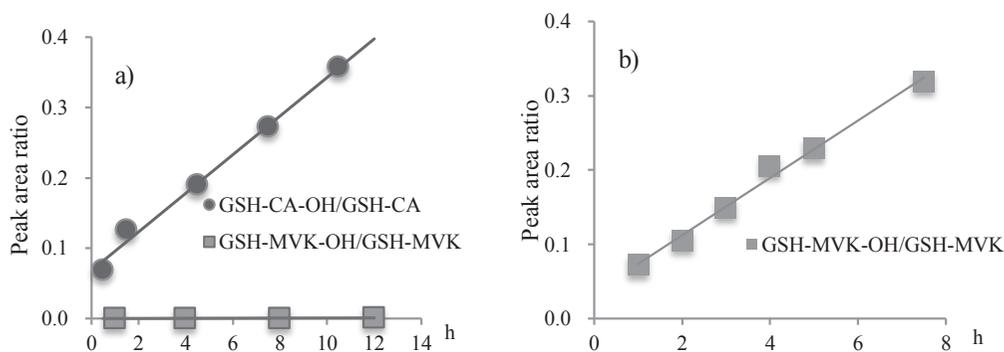


Fig.2. Reduction activity of (a) HR-1B10 against GSH-CA and GSH-MVK and (b) HR-1B1 against GSH-MVK. Peak area ratio of reduced forms (GSH-CA-OH and GSH-MVK-OH) to unreduced forms (GSH-CA and GSH-MVK).

【参考文献】

- 1) D. Rebecka *et al.*, *Human Genomics*, **3**, 362-370 (2009).
- 2) Horiyama *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **66**, 721-726 (2018).

武庫川女子大学バイオサイエンス研究所公開セミナー

参加無料
申込不要

「生体材料の乾燥保護剤として LEAペプチドの作用メカニズムに 関する物理化学的研究」



講師：櫻井 実 先生

(東京工業大学 バイオ研究基盤支援総合センター教授)

内容

乾燥耐性を有する動植物が乾燥時に多量に発現するLEA(Late Embryogenesis Abundant)タンパク質（特にグループ3に属するLEA）の作用メカニズムを解明するため、その機能部位と考えられる11-merモチーフの繰返し部分をモデル化・化学合成し、その性質を物理化学実験と計算機シミュレーションにより調べてきた。その結果、11-merモチーフを2回繰返しした短いペプチドが、天然のLEAと同様に、乾燥や熱ストレスによって起こる1)タンパク質の不可逆的凝集及び高次構造崩壊、2)酵素の不活性化、3)リポソームの凝集・融合、を抑制する能力（すなわちシャペロン様機能）をもつことが判明した。

日時

2019年
11月30日 土
13:00-14:30

武庫川女子大学 中央キャンパス 中央図書館2階
グローバル・スタジオ



お問合せ

主催：武庫川女子大学 バイオサイエンス研究所

Email : yakuz@mukogawa-u.ac.jp
TEL : 0798-45-9931 (薬学部事務室)

バイオサイエンス研究所 研究発表会

令和元年度 バイオサイエンス研究所研究発表会を下記のとおり開催いたします。
多数ご参加下さいますよう、お願い申し上げます。

- ◇ 日時：2020年 3月2日 (月) 14:00～16:40
- ◇ 場所：薬学部 総合薬学教育研究棟 1階 P5-141教室

プログラム

*発表順、発表時間 12分 (質疑応答含む)

■ 個体生命解析学部門

- 松浦 寿喜 : 性差や年齢差が食品成分の機能性および吸収性に与える影響
- 吉川 紀子 : がん抑制遺伝子 Programmed cell death 4 発現量低下により影響を受ける遺伝子
- 義澤 克彦 : 食品由来物質による各種疾患モデルでの予防・治療効果：雌雄差に関する検討

■ 細胞生命解析学部門

- 伊勢川 裕二 : フラボノイド類の抗インフルエンザ効果と女性ホルモン様作用
- 高 明 : 新規天然薬用植物及びその含有成分の生活習慣病に対する予防、治療効果と作用メカニズムの解明
- 蓬田 健太郎 : 妊娠続発性骨粗鬆症の発症原因のマウスモデル系による検討

■ 分子生命解析学部門

- 高橋 悟 : 認知機能の性差比較
- 西川 淳一 : 口腔内検査を活用した歯科受診に対する行動変容の研究
- 萩中 淳 : 薬物代謝における性差に関する研究：新規分析法の開発
- 村田 成範 : 遺伝子変異に基づく女性特有症状・疾患を改善するための教育研究

■ 生命化学解析学部門

- 土生 敏行 : 糖尿病疾患におけるエピジェネティック現象
- 森山 賢治 : エネルギー代謝における性差の分子生物学的検討：脂質代謝における性差とは
- 吉田 徹 : アルテミア (雌雄) 水和乾燥卵の内部水分量とガラス化傾向の分析

■ 総括 萩中 淳

主催：武庫川女子大学 バイオサイエンス研究所
お問い合わせ先：武庫川女子大学 薬学部事務室
ダイヤルイン：0798-45-9931 内線：72-421, 423

学 会 発 表

ラット門脈カテーテル留置法によるタンパク質 消化吸收機能評価法の開発

中村衣里, 武田瑞季, 松浦寿喜
第73回日本栄養・食糧学会大会, 静岡,
2019.5.17.

ラットにおけるホエイ, 大豆およびカゼインタ ンパク質の消化吸收の比較

武田瑞季, 中村衣里, 松浦寿喜
第73回日本栄養・食糧学会大会, 静岡,
2019.5.17.

マウス大腸がん細胞およびマウスメラノーマ細 胞の遊走能に及ぼす炎症性刺激の影響

菅野莉央, 凶子菜月, 吉川紀子, 岩田恵理子,
畑井麻友子, 籠田智美, 篠塚和正, 中村一基
第92回日本薬理学会年会, 大阪, 2019.3.14-16.

半導体レーザーによる温熱機器の開発 - 温熱療 法による大型動物の正常組織への反応

伊藤善之, 岡本芳晴, 岸本晶久, 山田啓一郎,
中村誠司, 義澤克彦
第33回東海ハイパーサーミア研究会, 名古屋,
2019.7.20.

ミード酸を用いたアセトアミノフェン誘発ラッ ト腎障害モデルでの腎障害抑制効果

竹之内明子, 金瀬茜, 三浦麻里安, 新家由実子,
平山由佳理, 平塚未夢, 行光由莉, 小山千尋,
木下勇一, 浜崎景, 義澤克彦
第46回日本毒性学会学術年会, 徳島, 2019.6.27.

アセロラ水によるN-メチル-N-ニトロソ尿素誘 発ラット網膜変性症の病態抑制効果

小山千尋, 竹之内明子, 榎本理沙, 國弘明歩,
辰田ひかり, 平岡るい, 福原由実子, 藤田菜穂,
堀川結香, 義澤克彦
第46回日本毒性学会学術年会, 徳島, 2019.6.26.

網膜色素変性症動物モデルにおけるキトサンオ リゴ糖の抑制効果

小山千尋, 竹之内明子, 金瀬茜, 行光由莉, 榎
本祐子, 野口貴子, 黒住誠司, 佐藤公彦, 岡本
芳晴, 義澤克彦
第35回日本毒性病理学会学術集会, 東京,
2019.2.1.

INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions -An Update 2019

Hayashi S, Bradley A, Goodman DG, Harada T,
Herbert R, Iwata H, Jacobsen M, Keenan CM,
Kellner R, Mahler B, Meseck E, Nolte T,
Rittinghausen S, Ruehl-Fehlert C, Vahle J,
Yoshizawa K
第35回日本毒性病理学会学術集会, 東京,
2019.2.1.

サクナに含まれる抗インフルエンザウイルス作 用を示す有効成分の検索

金澤良子, 隅谷栄伸, 伊勢川裕二
日本栄養・食糧学会近畿支部第58回大会, 京都,
2018.11.16.

大豆におけるインフルエンザウイルス侵入阻害 機構の検討

坂田菜摘, 堀尾侑加, 伊勢川裕二
日本栄養・食糧学会近畿支部第58回大会, 京都,
2018.11.16.

8-Prenylnaringeninのインフルエンザウイルス 増殖阻害段階の検討

花田あかり, 吉岡花恵, 森本亮祐, 尾形篤太郎,
伊勢川裕二
日本栄養・食糧学会近畿支部第58回大会, 京都,
2018.11.16.

ダイゼインによる抗ウイルス作用メカニズムの 解明

堀尾侑加, 七里元督, 伊勢川裕二
日本栄養・食糧学会近畿支部第58回大会, 京都,
2018.11.16.

ダイゼインの抗ウイルス効果について

堀尾侑加, 吉岡花恵, 森本亮佑, 七里元督, 伊
勢川裕二
日本栄養・食糧学会第73回大会, 静岡,
2019.5.18.

サクナの抗インフルエンザ効果

金澤良子, 伊勢川裕二
日本栄養・食糧学会第73回大会, 静岡,
2019.5.18.

L-Citrullineの脂肪肝改善効果とそのメカニズ ムに関する研究

工藤麻耶, 山岸淑恵, 勝呂栞, 田芑, 吉富久恵,
林美沙, 高明
第33回日糖尿病・肥満動物学会年次学術集会,
福岡, 2019.3.15-16.

健康食品による脂肪細胞での脂質合成阻止作用 について

林美沙, 工藤麻耶, 田芑, 呉莉莉, 洪朝陽, 趙
益通, 西垣敏明, 西原政晃, 劉銅華, 高明
第40回日本肥満学会, 東京, 2019.11.2-3.

YNGRGの脂肪肝改善効果とその作用機序に関 する研究

工藤麻耶, 林美沙, 田芑, 呉莉莉, 洪朝陽, 趙
益通, 西垣敏明, 西原政晃, 劉銅華, 高明
第69回日本薬学会関西支部総会・大会, 神戸,
2019.10.12.

L-Citrullineの脂質代謝経路を介した脂肪肝及 び線維化改善効果に関する研究

工藤麻耶, 山岸淑恵, 勝呂栞, 吉富久恵, 林美
沙, 高明

第29回日本循環薬理学会・第55回高血圧関連疾
患モデル学会合同学会, 香川, 2019.11.30.

妊孕期における続発性骨粗鬆法モデルと閉経後 骨粗鬆症モデルの比較

巽都香沙, 柳原夏実, 渡邊楓希, 蓬田健太郎
日本栄養・食糧学会第73回大会, 静岡,
2019.5.17-19.

微弱振動磁界による凍結組織標本の品質改善効 果の検討

國谷かおり, 梅内菜々子, 奥田華奈, 河内愛子,
蓬田健太郎
日本分子生物学会第42回大会, 福岡, 2019.
12.3-6.

微弱振動磁界凍結による凍結保存細胞の生存率 の改善条件の検討

梅内菜々子, 國谷かおり, 奥田華奈, 河内愛子,
蓬田健太郎
日本分子生物学会第42回大会, 福岡, 2019.
12.3-6.

続発性骨粗鬆症モデルと卵巣摘除による閉経後 骨粗鬆症モデルの比較検討

巽都香沙, 梶原みづほ, 米谷安規子, 蓬田健太郎
日本分子生物学会第42回大会, 福岡, 2019.
12.3-6.

CRIMI発現により誘導される血管内皮細胞の 増殖停止

奥田有香, 景山彩加, 平井恵利花, 山本紗綺,
高橋悟
日本薬学会第139年会, 千葉, 2019.3.20-23.

PM_{2.5}および3マイクロメートルを超える大気粒 子状物質の水溶性成分がマスト細胞株に及ぼす 影響

片岡裕美, 田鶴谷(村山)恵子, 山下沢, 西川
淳一
日本薬学会第139年会, 千葉, 2019.3.20-23.

分子インプリントポリマーを前処理カラムに用いるラット血清中のクロルプロマジンおよびその代謝物のLC分析

西村奏咲, 來海徹太郎, 岡村昇, 萩中淳
日本薬学会第139年会, 千葉, 2019.3.21.

分子認識ポリマー蛍光検出法を用いた食品中の多環芳香族炭化水素類の簡易スクリーニング法の確立

丹下優菜, 萩中淳, 穂山浩, 井之上浩一
日本薬学会第139年会, 千葉, 2019.3.21.

フェノールおよびそのハロゲン置換体に対する分子インプリントポリマーの調製と評価

神路浩美, 萩中淳
日本薬学会第139年会, 千葉, 2019.3.23.

ワルファリン誘導体に対する分子インプリントポリマーの調製と光学分割への応用

久保有沙, 萩中淳
日本薬学会第139年会, 千葉, 2019.3.23.

ワルファリンおよびそのハロゲン置換体に対する分子インプリントポリマーの調製および血清中のワルファリンの分析への応用

久保有沙, 萩中淳
第79回分析化学討論会, 北九州, 2019.5.17-18.

プロマジン誘導体に対する分子鑄型ポリマーにおける保持および分子認識機構

西村奏咲, 來海徹太郎, 稲本浄文, 小林祐輔, 竹本佳司, 萩中淳
第26回クロマトグラフィーシンポジウム, 岡山, 2019.6.5-7.

フェノールおよびその置換体に対する分子インプリントポリマーの調製と応用

神路浩美, 萩中淳
第32回バイオメディカル分析科学シンポジウム (BMAS2019), 西東京, 2019.8.23-24.

Preparation and application of molecularly imprinted polymers for warfarin and its substituted derivatives

Haginaka J
Euroanalysis XX (Euroanalysis 2019), Istanbul, Turkey, 2019.9.4. (招待講演)

Preparation of molecularly imprinted polymers for promazines and determination of chlorpromazine and its metabolites in rat plasma by column-switching LC

Haginaka J
30th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis (PBA 2019), Tel Aviv, Israel, 2019.9.16. (招待講演)

分子認識基材で医薬品を探る

萩中淳
クロマトグラフィーの未来を考える石垣セミナー2019, 石垣, 2019.10.2. (招待講演)

Retention and molecular-recognition mechanisms of molecularly imprinted polymers for promazine derivatives

Haginaka J
49th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC2019 Kyoto), 京都, 2019.12.5. (招待講演)

薬物およびその置換体に対する分子鑄型ポリマーの調製と応用

萩中淳
第30回クロマトグラフィー科学会議, 京都, 2019.12.7. (招待講演)

武庫川女子大学薬学部の地域連携活動への取り組みについて

今井美穂, 競和佳, 政田啓子, 村田成範, 木下健司
日本薬学会年会 第139年会, 千葉, 2019.3.20-22.

地域連携活動を通して考える薬学教育

競和佳, 今井美穂, 大川恭子, 村田成範, 木下健司

第69回日本薬学会関西支部総会・大会, 兵庫, 2019.10.12.

Apigenin がコレステロール代謝に及ぼす影響の基礎的検討

野村実里, 二若久美, 松下翠, 村上佳奈, 林美沙, 田上哲也, 森山賢治

日本薬学会近畿支部総会・大会第69回, 兵庫, 2019.10.12.

タバコ煙抽出物が内分泌・代謝に及ぼす影響の基礎的検討

松下翠, 二若久美, 野村実里, 村上佳奈, 林美沙, 田上哲也, 森山賢治

日本薬学会近畿支部総会・大会第69回, 兵庫, 2019.10.12.

IGF-1のエネルギー代謝に関する基礎的検討

松下翠, 二若久美, 林美沙, 村上佳奈, 主田綾佳, 根津祥子, 綿本有希子, 桑原晶子, 片岡和三郎, 田上哲也, 森山賢治

第92回日本内分泌学会学術総会, 仙台, 2019.5.7-11.

GATAファミリーによる脱共役タンパク質を介したエネルギー代謝調節の基礎的検討

松下翠, 二若久美, 林美沙, 村上佳奈, 光谷真奈, 田上哲也, 森山賢治

日本薬学会第139年会, 千葉, 2019.3.20-23.

IGF-1の抗肥満作用を標的としたシグナル伝達経路に関する基礎的検討

綿本有希子, 二若久美, 林美沙, 松下翠, 村上佳奈, 主田綾佳, 根津祥子, 桑原晶子, 片岡和三郎, 田上哲也, 森山賢治

日本薬学会第139年会, 千葉, 2019.3.20-23.

ガラス化促進剤を添加したうずら卵白ゲルの水分含量とガラス化傾向

阪上綾, 矢野めぐむ, 横路三有紀, 福尾恵介, 吉田徹

日本栄養食糧学会第73回大会, 静岡, 2019.5.17-19.

LC/MSを用いたアルドースレダクターゼの基質特異性の分析

堀山志朱代, 萩中淳

第67回質量分析総合討論会 (The 67th Annual Conference on Mass Spectrometry), つくば, 2019.5.15-17.

Effects of Jukoku koji on protein digestion in rats

Matsuura T, Nakamura E, Numasawa T, Yamazaki K, Takagaki R.

Jpn.J.Food.Chem.Safety., **26** (2), 77-83 (2019).

寿穀麹はタンパク質の消化吸収機能が低下した高齢者や筋タンパク質の合成が必要なアスリートにとって有用な健康素材として期待できる。

trans-2-Pentenal, an active compound in cigarette smoke, identified via its ability to form adducts with glutathione

Hatai M, Horiyama S, Yoshikawa N, Kinoshita E, Kagota S, Shinozuka K, Nakamura K.

Chem. Pharm. Bull., **67** (9), 1000-1005 (2019).

タバコ煙水抽出液中に含まれるグルタチオンと反応性の高い α , β -不飽和カルボニル化合物として *trans*-2-Pentenal を見出し、この化合物ががん細胞特異的に増殖を抑制する可能性を示唆した。

2019 Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues, Geneva, Switzerland. 2019.9.18-27. pp319-336.

Yoshizawa K.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, WORLD HEALTH ORGANIZATION

2018年にベルリンで開催されたFAO/WHO合同残留農薬専門家会議 (JMPR) の公式文書であり、これをもとにコーデックスでの残留農薬基準が設定される。この会議で評価された一部の農薬の毒性評価を義澤が担当・執筆した。

The Proton Pump Inhibitor Lansoprazole Has Hepatoprotective Effects in In Vitro and In Vivo Rat Models of Acute Liver Injury

Nakatake R, Hishikawa H, Kotsuka M, Ishizaki M, Matsui K, Nishizawa M, Yoshizawa K, Kaibori M, Okumura T.

Dig Dis Sci., **64**, 2854-2866 (2019).

プロトンポンプ阻害剤による急性肝障害の抑制効果について検証し、臨床応用への可能性を見出した。

眼球毒性の観察された農薬についての文献的考察

義澤克彦, 金瀬茜, 行光由莉, 新家由実子, 平塚未夢, 平山由佳理, 三浦麻里安, 榎本祐子, 小山千尋, 竹之内明子

武庫川女子大学紀要 (自然科学編)., **66**, 1-8 (2018). (2019.3印刷)

農薬による視覚障害に注目し、食品安全委員会において評価の終了した農薬評価書について眼球毒性の発現を調査し、毒性の種類、機序並びにヒトへの外挿性について考察した。

Inhibitory Effects of Chitosan Oligosaccharide Supplementation on Retinal Degeneration Models

Koyama C, Takenouchi A, Tatsuda H, Takahashi A, Yukimitsu Y, Emoto Y, Okamoto Y, Yoshizawa K.

Chitin and Chitosan Research., **26**, 1-11 (2019).

食品由来抗酸化物質であるキトサンオリゴ糖によるMNU誘発ラット網膜変性症及び遺伝性網膜変性症の病態抑制効果について検証し、臨床への応用の可能性について考察した。

Induction of a 5-lipoxygenase product by daidzein is involved in the regulation of influenza virus replication

Horio Y, Sogabe R, Shichiri M, Ishida N, Morimoto R, Ohshima A, Isegawa Y.

J Clin Biochem Nutr., **66**, 36-42 (2020).

Anti-influenza virus activity of adlay tea

components

Nagai E, Iwai M, Koketsu R, Okuno Y, Morimoto R, Sumitani H, Ohshima A, Emomoto T, Isegawa Y.
Plant Foods Hum Nutr., **74**, 538-543 (2019).

Hydrogen sulfide donating ent-kaurane and spiro lactone-type 6,7-seco-ent-kaurane derivatives: Design, synthesis and antiproliferative properties

Li H, Gao X, Huang X, Wang X, Xu S, Uchita T, Gao M, Xu J, Hua H, Li D.

European Journal of Medicinal Chemistry., **178**, 446-457 (2019).

本研究はEnt-kaurane and spiro lactone-type 6,7-seco-ent-kaurane誘導体を寄与した硫化水素をデザインし、合成した。更に細胞モデルにおいてその抗増殖作用を持つことを証明された。

Inhibition of angiogenesis and tumor growth by a novel 1,4-naphthoquinone derivative

Murota H, Shinya T, Nishiura A, Sakanaka M, Toda K, Ogata T, Hayama N, Kimachi T, Takahashi S.

Drug. Dev. Res., **80**, 395-402 (2019).

新規ナフトキノン誘導体6-TMNQの血管新生阻害作用および抗腫瘍作用を報告した。

In vitro and in vivo evaluation of 6-o- α -maltosyl- β -cyclodextrin as a potential therapeutic agent against Niemann-Pick disease type c

Yashima N, Ishitsuka Y, Fukaura M, Yamada Y, Nakahara S, Ishii A, Kondo Y, Takeo T, Nakagata N, Motoyama K, Higashi T, Okada Y, Nishikawa J, Ichikawa A, Iohara D, Hirayama F, Higaki K, Ohno K, Matsuo M, Irie T.

Int J Mol Sci., **20**, E1152 (2019).

Nimann-Pick病C型の治療薬としての6-o- α -マルトシル- β -シクロデキストリンの有効性を培養細胞とマウスの病態モデルを用いて評価した。

Preparation and evaluation of molecularly imprinted polymers for promazine and

chlorpromazine by multi-step swelling and polymerization: The application for the determination of promazine in rat serum by column-switching LC

Nishimura K, Haginaka J.

Anal. Sci., **35**, 659-664 (2019).

プロマジンおよびクロルプロマジンに対する分子インプリントポリマーを多段階膨潤重合法で調製し、ラット血漿中のプロマジンの分析への応用について検討した。

Retention and molecular-recognition mechanisms of molecularly imprinted polymers for promazine derivatives

Haginaka J, Nishimura K, Kimachi T, Inamoto K, Takemoto Y, Kobayashi Y.

Talanta., **205**, 120149 (2019).

プロマジン誘導体（プロマジン、メチルプロマジン、クロルプロマジンおよびプロモプロマジン）に対する分子インプリントポリマーの保持および分子認識機構を検討した。

Evaluation of molecularly imprinted polymers for chlorpromazine and bromopromazine prepared by multi-step swelling and polymerization method—The application for the determination of chlorpromazine and its metabolites in rat plasma by column-switching LC

Nishimura K, Okamura N, Kimachi T, Haginaka J.

J. Pharm. Biomed. Anal., **174**, 248-255 (2019).

クロルプロマジンおよびプロモプロマジンに対する分子インプリントポリマーの評価を行うとともに、クロルプロマジン投与後のラット血漿中の未変化体および代謝物の定量に適用した。

新規な遺伝子検査プロトコール開発とアルコール代謝関連遺伝子多型への応用

今井美穂, 競和佳, 坂口友唯, 山村美和子, 河井沙由梨, 村田成範, 市川厚, 木下健司

YAKUGAKU ZASSHI., **139**, 1111-1119 (2019).

PCR法を臨床研究に応用する際の障壁となる、DNA抽出・精製操作の煩雑さを解消する遺伝子検査法を新規開発し、実際に遺伝子多型の判定に応用した研究結果について報告した。

Rapid and Cost-Effective Genotyping Protocol for Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion (Ins/Del) Polymorphism from Saliva

Kisoi M, Moritsugu M, Imai M, Fukumoto K, Sakaguchi Y, Murata S, Kawai S, Ichikawa A, Kinoshita K.

Biol. Pharm. Bull., **42**, 1345-1349 (2019).

新規開発した遺伝子検査ツール及び解析プロトコルにより、生体の循環動態の制御において重要なアンジオテンシン変換酵素の遺伝子多型を、より効率的に解析することの意義について研究報告した。

Development of an Inexpensive and Rapid Operation Device for High-Throughput Real-Time Quantitative PCR-Based CYP2D6 CNV genotyping

Imai M, Kisoi M, Moritsugu M, Murata S, Ichikawa A, Kinoshita K.

Biol. Pharm. Bull., **42**, 1761-1765 (2019).

コピー数多型 (CNV) を有するCYP2D6遺伝子は多くの薬物代謝に関与するが、従来は高価で手間のかかる実験手法を用いていた。今回開発したサンプル調整法を含めた遺伝子検査法を用いてCNV解析することの臨床的意義について研究報告した。

アスコルビン酸の新たな機能探索による効果的がん抑制と放射線防護

土生敏行

広島大学原爆放射線医科学研究所報告書., (2019).

放射線応答とアスコルビン酸機能との関連性に関する報告書である。

Cigarette Smoke Extract Modulates Functions of

Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

Matsushita M, Futawaka K, Hayashi M, Murakami K, Mitsutani M, Hatai M, Watamoto Y, Yoshikawa N, Nakamura K, Tagami T, Moriyama K.

Biol Pharm Bull., **42**, 1628-1636 (2019).

喫煙の主流煙が、LDL-コレステロールの代謝に影響を及ぼしている可能性を示唆する所見を提示した。そしてそのメカニズムについて考察した。

Insulin-like growth factor-1 directly mediates expression of mitochondrial uncoupling protein 3 via forkhead box O4

Watamoto Y, Futawaka K, Hayashi M, Matsushita M, Mitsutani M, Murakami K, Song Z, Koyama R, Fukuda Y, Nushida A, Nezu S, Kuwahara A, Kataoka K, Tagami T, Moriyama K.

Growth Horm IGF Res., **46**, 24-35 (2019).

インスリン様成長因子1が直接、uncoupling protein 3に結合して遺伝子の発現制御に関与していることを示唆する所見を提示し、分子メカニズムについて考察した。

Experimental Reproduction of Dynamic Fluctuation of TSH Receptor-Binding Antibodies Between Stimulation and Inhibition

Tagami T, Hiroshima-Hamanaka K, Umakoshi H, Tsuiki-Naruse M, Kusakabe T, Satoh-Asahara N, Shimatsu A, Moriyama K.

J Endocr Soc., **23**, 2361-2373 (2019).

バセドウ病患者からの血清を用いて、甲状腺機能に直接影響している自己抗体の機能性と変動について新たな仮説を提案した。

Analytical Center, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Mukogawa Women's University

Horiyama S.

J. Mass Spectrom. Soc. Jpn., **67**, 47-51 (2019).

Letter to the Editor シリーズ：質量分析室紹介の中で、武庫川女子大学薬学部と分析センターの

成り立ちについて紹介した。特に分析センターに設置された装置の変遷について紹介し、特に設計が日本の松田久教授考案・設計による、二重収束質量分析計について、この装置で測定できるメタステーブルイオンやB/E一定およびB²/E一定リンク走査などについても説明を行った。また関西のMSに関わる女子の勉強会についても紹介した。

そ の 他

安全で楽しい食生活～健康食品やサプリメントの正しい選び方～

松浦寿喜

東近江市市民環境部 東近江市役所本庁舎

2019.3.18.

上手に付き合う健康食品（サプリメント）

松浦寿喜

桔梗が丘市民センター 桔梗が丘市民センター

2019.7.13.

安全で楽しい食生活～健康食品やサプリメントの正しい選び方～

松浦寿喜

UENO技術講習会 株式会社ウエノテクノフード

2019.7.18.

Characterization of a Kidney-Conditional, mTOR Upregulated Mice as a Model for Polycystic Kidney Disease.

Truc Linh Tran Nguyen, Satoshi Matsuda, Katsuhiko Yoshizawa, Hiroyasu Tsukaguchi.

平成30年度文科省新学術領域研究・学術研究支援基盤形成・先端モデル動物支援プラットフォーム 成果発表会, 大津, 2019.1.30.

神経毒性・感覚器毒性・運動器毒性

義澤克彦

令和元年度日本毒性学会主催講習会, 東京,

2019.8.5-7.

トキシコロジストのための毒性病理学・眼球毒性について

義澤克彦

Meiji Seika ファルマ株式会社医薬研究所講演会, 横浜, 2019.11.7.

食品の抗ウイルス効果

ーウイルス感染症の撲滅を目指してー

伊勢川裕二

京都高齢者大学校

「そうだったのか！！バイオの世界」第9回講師
長浜バイオ大学 京都キャンパス 河原町学舎内, 2020.2.21

Preparation and application of molecularly imprinted polymers

Haginaka J

School of Chemical Engineering, Universiti Sains Malaysia (Penang, Malaysia), 2019.11.27. (招待講演)

INFORMM, Universiti Sains Malaysia (Penang, Malaysia), 2019.11.28. (招待講演)

遺伝子検査

村田成範

ゲノム機能解析学研究室における、1年間の遺伝子検査概数

- ・武庫川女子大学・他大学の大学生対象・初年時アルコール健康教育 約1,500人
- ・卒業生等・一般対象、アルコール遺伝子検査 約500人

2019. 1-12.

遺伝および遺伝子教育

村田成範

出前授業 好文学園高校、尼崎市立小園小学校 小豆島町立池田小学校 (アルコールパッチテスト含む) 計約120人, 2019. 1-12.

今、生命科学が面白い

森山賢治

高校1年 MSタイム ～3限目 (10:45～11:35)、4限目 (11:45～12:35) ～

武庫川女子大学附属中学・高校

約50名×4回

2019.11.16.

2019.11.30.

**武庫川女子大学薬学部における産学連携の現状
について**

森山賢治

「産学官交流ミーティング」

神商ホール

約200名, 2019.11.1.

を回避するために～」

日本たばこ産業(株)医薬総合研究所、薬物動態研究所 山下知子氏

参加者16名, 西宮, 2019.12.7.

ホルモンから見た顔のお話

森山賢治

武庫川女子大学 甲子園会館

日本顔学会 関西支部

共催: 武庫川学院 創設80周年記念事業

約100名, 2019.7.6.

体を整える働き、～ホルモンについて～

森山賢治

「第17回 薬と健康フェア 健康を粧(よそおい)

から考える ～化粧の力～」

西宮市医師会看護専門学校・西宮医療会館

約130名, 2020.3.17.

第5回関西MSG勉強会

堀山志朱代

質量分析関係の勉強会

「プロテオミクス基礎と技術支援の運営」

理化学研究所 生命機能科学研究センター

(BDR) 中川 れい子氏

「臨床現場における業務紹介と臨床現場ならで

はの問題点(前処理法、定量方法、精度管理)」

国立研究開発法人 国立循環器病研究センター

新名主 カオリ氏

参加者14名, 神戸, 2019.3.2.

第6回関西MSG勉強会

堀山志朱代

質量分析関係の勉強会

「目的とする結果が得られなかった場合はどう

するか」

(株)三和化学研究所 三重野 園理氏

「測定結果に影響を及ぼす原因について～危険

武庫川女子大学バイオサイエンス研究所規程

(設置)

第1条 武庫川女子大学（以下「本学」という。）に武庫川女子大学バイオサイエンス研究所（以下「研究所」という。）を置く。

(目的)

第2条 研究所は、天然資源の保全、太陽と緑のエネルギーの循環再利用並びに新しい医薬品・食品等の開発、生産を計るために、動物や植物等の生命活動の仕組みを取り入れて、基礎的並びに人間生活に直接役立つ応用的な研究を行い、本学の先端科学教育の振興に寄与することを目的とする。

(所掌業務)

第3条 研究所は、前条の目的を達成するため、次の業務を行う。

- 1 生命科学分野における基礎的な研究と調査
- 2 応用的な研究による成果の公表と利用
- 3 研究及び調査の受託並びに嘱託研究員の受け入れ
- 4 その他第2条に定める目的達成のために必要な事項

(組織)

第4条 研究所は、所掌業務を達成するため、研究分野別の研究部門を置くことができる。

(所長)

第5条 研究所に所長を置く。

- 2 所長は、理事長が教授のうちから任命する。ただし、非常勤教員をもって充てることもできる。
- 3 所長の任期は2年とし、再任を妨げない。
- 4 所長は、学長の命を受け、所掌の業務を処理し所属職員を指導監督する。

(研究員)

第6条 研究所に所要の研究員を置く。

- 2 研究員は、教授、准教授又は講師をもって充てる。
- 3 研究員は、所長の指導監督の下に研究業務に従事する。

(嘱託研究員)

第7条 研究所には、嘱託研究員を置くことができる。

- 2 嘱託研究員は、必要により所長が推薦し学長が委嘱する。
- 3 嘱託研究員は、特定又は共同研究の業務に従事する。

(助手)

第8条 研究所には、所要の助教若しくは助手を置く。

- 2 助手は、研究員の命を受け、その業務を助ける。

(事務職員)

第9条 研究所に所要の事務職員を置くことができる。

2 事務職員は、事務局長の指揮監督のもと、所長の指示を受けて研究所の事務を処理する。

(運営委員会)

第10条 研究所の運営に関する具体的業務を審議するため、本学に「武庫川女子大学バイオサイエンス研究所運営委員会」(以下「運営委員会」という。)を置く。

2 運営委員は若干名とし、学長が委嘱する。

3 委員長は、所長をもって充てる。

4 委員の任期は2年とし、再任を妨げない。ただし、欠員が生じた場合の委員の任期は前任者の残任期間とする。

5 運営委員会に関する細則は別に定める。

(補則)

第11条 この規程に定めるもののほか、研究所の管理運営に関し必要な事項は、所長が別に定める。

附 則

この規程は平成8年4月1日から施行する。

武庫川女子大学バイオサイエンス研究所年報
第 24 号（令和元年度）

編 集 武庫川女子大学バイオサイエンス研究所
発 行 者 学校法人 武庫川学院
〒 663 - 8558 兵庫県西宮市池開町 6 番 46 号
PHONE 0798 - 47 - 1212（代表）
発 行 日 2020 年 3 月 31 日
印 刷 大和出版印刷株式会社