

武庫川女子大学
バイオサイエンス研究所年報

第 27 号
(令和4年度)

Annual Report of
Institute for Biosciences

Volume 27
(2022)

Mukogawa Women's University

バイオサイエンス研究所年報 第27号

Annual Report of
Institute for Biosciences Vol. 27 2022

目 次

令和4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

籠 田 智 美 (2)

義 澤 克 彦 (4)

• 細胞生命解析学部門

奥 尚 枝 (6)

鈴 木 靖 志 (8)

蓬 田 健太郎 (10)

• 分子生命解析学部門

中 瀬 朋 夏 (12)

森 山 賢 治 (14)

• 生命化学解析学部門

仁 木 洋 子 (16)

土 生 敏 行 (18)

吉 田 徹 (20)

研究活動の概要

• 公 開 セ ミ ナ ー (22)

• 研 究 成 果 発 表 会 (23)

• 学 会 発 表 (24)

• 誌 上 発 表 (30)

• そ の 他 (34)

バイオサイエンス研究所規程 (35)

所 長 報 告

所 長 萩 中 淳

令和四年度 活動状況

バイオサイエンス研究所は設立 26 年を迎えました。本年度は新型コロナの第 7～8 波があったものの、事業はコロナ以前に近い状況で進めることができました。ひとつめの特別経費事業は、昨年度より統一テーマとして、「食物栄養科学・薬学を基盤とするバイオサイエンス研究の新潮流」を掲げ、下記の部門研究員は、研究計画に沿って研究を進めました。専門領域の技術を駆使して分担課題研究を実施し、その研究成果を公開発表会（2023 年 3 月 16 日に、対面で開催）、学術雑誌、専門学会において公表しました。また、公開セミナー事業は、関西医科大学の堀良愛郎名誉教授および関西医科大学乳癌外科前教授・現 星光病院理事長の山本大悟先生を講師としてお迎えし、「乳癌の基礎—その実験的制御」および「乳がんの臨床」と題して、対面でご講演をいただきました。さらに、もう一つの特別経費事業として、「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』事業を、本年度も実施しました。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（ブルカー・ダルトニクス社、島津株式会社製）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。バイオサイエンス研究所の研究活動が、本学の研究力の向上、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 淳特任教授

研 究 員

個体生命解析学部門 籠田智美教授（薬学部、兼務）、義澤克彦教授（食物栄養科学部、兼務）

細胞生命解析学部門 奥 尚枝教授（薬学部、兼務）、鈴木靖志教授（食物栄養科学部、兼務）、
蓬田健太郎教授（食物栄養科学部、兼務）

分子生命解析学部門 中瀬朋夏教授（薬学部、兼務）、森山賢治教授（薬学部、兼務）、

生命化学解析学部門 吉田 徹教授（食物栄養科学部、兼務）、仁木洋子准教授（薬学部、兼務）、
土生敏行准教授（食物栄養科学部、兼務）

研 究 所 教 員 本田千恵助教、稲久 舞教務助手

運営委員

委 員 長 萩中 淳特任教授

委 員 鈴木靖志教授、野坂和人教授、森山賢治教授、義澤克彦教授

個体生命解析学部門

腎動脈周囲の脂肪組織による動脈抵抗調節能とその制御

研究員 籠 田 智 美
共同研究者 麓（丸山）加菜

1. 研究概要

【研究の背景と目的】

血管周囲脂肪組織（Perivascular adipose tissue; PVAT）は、動脈抵抗性を調節しており、血管のホメオスタシスに寄与している。これまでに、肥満マウスや自然発症高血圧ラットの胸部大動脈PVATは収縮抑制効果があるが、その効果は加齢に伴い減弱する¹⁾、食事性肥満モデル動物の冠動脈PVATは収縮抑制効果が減弱している²⁾、ヒト心臓周囲脂肪組織は冠動脈攣縮に関与する³⁾等が報告されている。我々はこれまでに、メタボリックシンドローム（MetS）モデルSHRSPZ-*Lepr^{fa}*/IzmDmcr（SPZF）ラットを用いて、腹部周囲脂肪である腸間膜動脈PVATは、一酸化窒素（NO）に対する弛緩反応性を増大することで代償的に動脈拡張能を補完しているが、MetSの曝露期間が長くなるとその効果が消失する^{4,5)}、雌性では雄性よりPVATの効果が持続する⁶⁾、PVAT効果発現にアペリン（血管拡張作用を持つAdipokine⁷⁾）が関与する⁶⁾、PVAT中レニン-アンジオテンシン系（RAS）の亢進が効果減弱に関与する⁶⁾ことを明らかにしてきた。

MetSは、内臓脂肪型肥満を基盤として糖や脂質代謝の異常、血圧高値が併発する病態であり、我が国の男性2人に1人、女性5人に1人が該当する。非MetSに比べ心血管死のリスクが2~3倍高く⁸⁾、体脂肪量の増加は心血管疾患による死亡リスクを1.67倍高める⁹⁾。この原因として、血管機能に及ぼすMetSの諸症状の影響とともに内臓脂肪の影響が注目されている。一方、成人8人に1人とされる慢性腎臓病の発症や進展はMetSと関連が深いとされており、MetSでは非MetSに比べ慢性腎臓病の発症リスクが約2倍高い^{10,11)}。腎臓は、ある一定のレベルまで悪くなると、自然に治ることがないため、腎機能障害の発症や進行を適切に予防・治療する必要がある。そこで本年度は、MetSにおける腎動脈PVATによる動脈拡張代償効果の消失が腎機能障害の発症を誘発するのではないかと仮説を立て、検証した。

【方法】

実験には、MetSの程度の異なる2種のモデル動物、SPZFおよびSHR/NDmcr-cp（CP）ラットを用いた（SHR等疾患モデル共同研究会、日本SLC）。23週齢雄性及び雌性SPZFおよびCPラット（各9匹）の体重および腹部周囲と体長を測定した後、麻酔下に腎動脈を摘出しリング状のPVAT剥離標本及び剥離しない標本作製した。フェニレフリンを添加して収縮させた標本に、血管内皮細胞NO産生を介して弛緩作用を誘発するアセチルコリンを累積的に添加し、生じる反応をオルガンバス法により測定した。PVAT中のAngiotensin II type 1 receptor（AT1R）、AT1R活性を抑制的に制御するAT1R-associated protein（ATRAP）¹²⁾及びアペリンのmRNA量をReal-time PCR法により測定した。血糖およびインスリン量を既存のキットを用いて測定した。血中クレアチニン値の測定は、オリエンタル酵母に外注した。また、尿タンパクをウロペーパー[®]により検出した。実験は、武庫川女子大学動物実験

委員会の承認を得た後（承認番号P-12-2022-01-A）、動物愛護法を遵守し、「武庫川女子大学動物実験規定」に基づいて実施した。

【結果】

CPラットはSPZFラットに比べ、腹部周囲径／体長比に差はないが体重は重く、収縮期血圧は低く、血糖値は差がないがインスリン値は低かった。HOMA-IRを算出したところ、雌性CPラットで有意に低かった。腎障害の指標である血中クレアチニンから算出した推算糸球体濾過量は、雌性CPラットのみ正常を維持しており、尿蛋白も雌性CPラットが最も低かった。一方、腎動脈のアセチルコリンによるNO依存性弛緩反応は、いずれの系統においても雄性に比べ雌性ラットで減弱していた。CPラットでは、雌雄ともに、アセチルコリンによる弛緩反応はPVAT存在下では非存在下に比べ有意に増大する、すなわちPVATによる動脈弛緩増強効果が観察された。しかしSPZFラットでは、雌雄ともにPVAT効果は観察されなかった。PVAT中RAS活性（AT1R/ATRAP比）はSPZFラットに比べCPラットで有意に低く、AT1R/ATRAP比はアセチルコリン弛緩反応増強程度に負に相関した。また、PVAT中アペリンmRNA量は雌性CPラットで有意に高値を示し、アペリンmRNA量はアセチルコリン弛緩反応増強程度に正に相関した。

【考察と展望】

血圧とインスリン抵抗性の重症度が低い雌性CPラットでは、他のラットに比べ腎動脈PVATの高いアペリンmRNA量、低いRAS活性、動脈抵抗性調節機能が観察された¹³⁾。腎障害の指標も他のラットに比べ低いことから、腎動脈PVATによる動脈抵抗性調節が腎障害の発症防止に寄与する可能性がある。最近、慢性腎症の発症には糖尿病より高血圧症の影響が強いと報告された¹⁴⁾。今後はPVAT機能変化とMetSの程度との関連性を検証することで、MetSにおける腎障害発症の予防に対する新知見を提供したい。

【参考文献】

- 1) Kong LR., *et al.*, Front Physiol., 2018, **9**, 400.
- 2) Owen MK., *et al.*, Circulation, 2013, **128**, 9.
- 3) Lian X., *et al.*, Curr Hypertens Rep., 2016, **18**, 82.
- 4) Kagota S., *et al.*, Metab Syndr Relat Disord., 2017, **15**, 233.
- 5) Kagota S., *et al.*, Int J Mol Sci., 2019, **20**, 106.
- 6) Kagota S., *et al.*, J Vasc Res., 2022, **59**, 209.
- 7) Mughal A., *et al.*, Pharmacol Ther., 2018, **190**, 139.
- 8) Takeuchi H., *et al.*, Hypertens Res., 2005 **28**, 203.
- 9) Wilson PWF., *et al.*, Circulation, 2005, **112**, 3066.
- 10) Kurella M., *et al.*, J Am Soc Nephrol., 2005, **16**: 2134.
- 11) Ninomiya T., *et al.*, Am J Kidney Dis., 2006, **48**: 383.
- 12) Tamura K., *et al.*, Hypertens Res., 2022, **45**, 32.
- 13) Kagota S., *et al.*, Biomolecules. 2022, **12**, 870.
- 14) Kaneyama K., *et al.*, Hypertens Res., 2023, **46**, 311.

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－緑茶抽出物誘発急性肝障害ラットモデルにおけるアセロラの病態抑制効果

研究員 義 澤 克 彦
共同研究者 竹之内 明 子

1. 研究概要

【目的】

食品由来抗酸化物質であるキトサンオリゴ糖、酒粕由来プロファイン、ミード酸は、緑茶抽出物（Green tea extract : GTE）誘発ラット急性肝障害モデルにおいて、病態抑制効果を示すことが先行研究により明らかとされている。しかし、これらの物質と同様に抗酸化作用を有するアセロラの高濃度投与では、ビタミンCの副作用を受けて下痢を伴う病態の悪化傾向を示した。そこで私たちは、アセロラの濃度を下げて同モデルにおける病態抑制効果について検証した。

【方法】

7週齢雄SDラットに200 mg/kg GTEを単回腹腔内投与し、GTE誘発ラット急性肝障害モデルを作成した。GTE投与1週間前から2%あるいは4%アセロラ水（AW）を飲水投与した。GTE投与後24及び48時間後に解剖を行い、血清及び肝臓を採取した。一般状態の観察に加え、体重・摂餌量・摂水量測定、血液生化学的検査（AST、ALT、T-BIL）、肝臓の病理組織学的検査（HE染色）、各種免疫組織学的検査を実施し、病態を群間比較した。

【結果】

GTEを投与した全群で、AW投与の有無に関わらず、GTE投与前と比較して体重増加量の減少がみられた。GTE+4%AW48時間解剖群では、GTE48時間解剖群と比較して体重増加量の抑制が軽減された。GTE群では、対照群と比較してAST、ALT、T-BILが高値を示した。一方、GTE+2% AW 24時間解剖群とGTE+4%AW 48時間解剖群では、GTE群に比べて各検査値が低値を示した。GTE群では、病理組織学的に小葉中心性の肝細胞障害が観察されたが、AW投与によりその程度が軽減し（図1）、免疫組織学的検査においてアポトーシスの指標であるTUNEL反応陽性細胞の発現が（図2）、加えて酸化ストレスの指標となるThymidine glycol陽性細胞の発現がAWにより軽減した。

【考察】

以上の結果より、本研究では、GTE誘発ラット急性肝障害モデルにおいて、AW飲水による病態抑制効果が示唆された。その抑制効果は、AWによる肝臓での酸化ストレス軽減が関与すると推察される。AWによる病態抑制効果は、適切な投与量を用いることが重要であると考えられ、さらなる詳細な検討が必要とされる。

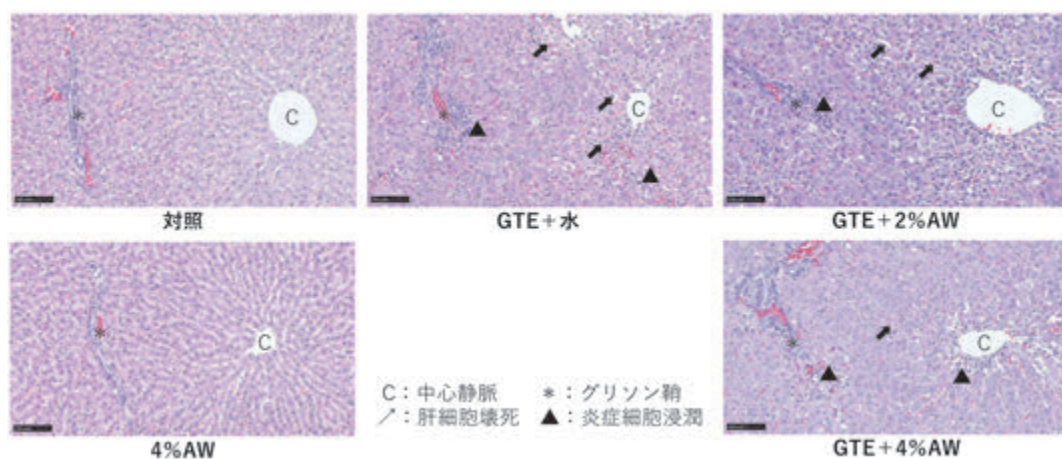


図1：GTE投与48時間後の肝臓の病理組織学的変化

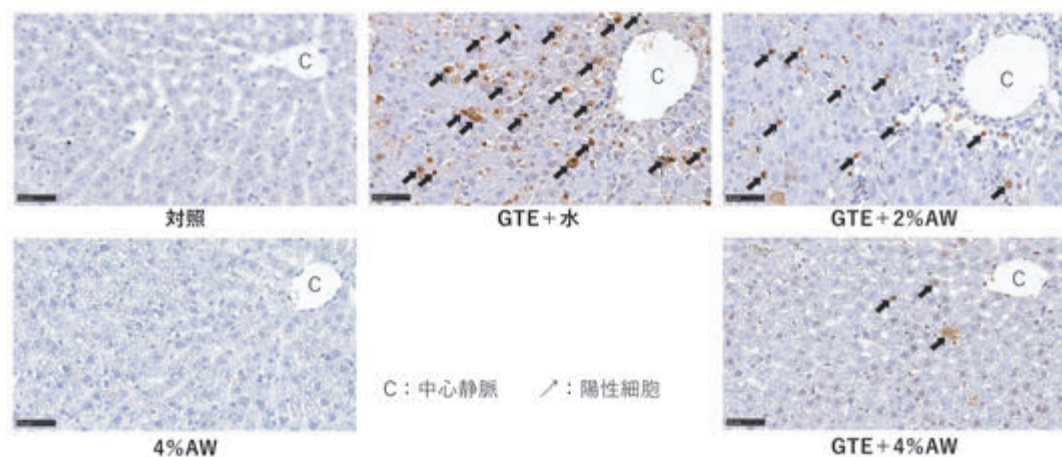


図2：GTE投与48時間後の肝臓のTUNEL染色結果

細胞生命解析学部門

ヤハズソウ (*Kummerowia striata*) 地上部の 末梢血液循環障害改善効果

研究員 奥 尚 枝

1. 研究概要

【背景・目的】

漢方における重要な理論の一つに「瘀血（おけつ）」という病態がある。末梢血液循環障害（血の滞り）や炎症などが関与する重要な病態であり、更年期障害、月経痛、冷え、肩こりなどの原因の一つとされる。また、近年ではアトピー性皮膚炎や生活習慣病などとの関連も指摘され、瘀血を改善する物質（駆瘀血薬）の探索は、これらの疾患の予防やQOLの改善につながると考えられる。

当研究室では、先に、瘀血に類似した末梢血液循環障害モデルマウスを独自に確立し、駆瘀血薬の探索を目的とした *in vivo* アッセイ法を開発している。¹⁾ 本法は、卵白リゾチーム（HEL）で感作したマウスの尾部の静脈微小循環系の血流量（BF）が血圧の関与なしに、徐々に緩やかに低下する現象を応用したもので、その血流量低下にはCOX、PGL₂、TXA₂、顆粒球エラスターゼ、iNOSおよびNOなどによる炎症性の血液凝固、血小板凝集および血液粘度の上昇が関与することを明らかにしている^{2,3)}。さらに、このBF低下は、臨床で瘀血の治療に汎用される漢方処方（加味逍遙散、当帰芍薬散、桂枝茯苓丸、桃核承気湯）や生薬（桃仁、牡丹皮、当帰）により有意に改善されることも証明されている¹⁾。

今回は、薬用資源の新機能探索の一環として、ヤハズソウ (*Kummerowia striata*) の地上部について、上記アッセイ法を用いて末梢血液循環障害改善効果を評価した。本植物はマメ科ハギ属に属し、中国生薬では全草を「鶏眼草（けいがんそう）」として、清熱、解毒、感冒発熱、打撲浮腫等の治療に使用されており、含有成分としてはフラボノイド類が報告^{4,5)} されているが、駆瘀血薬としての伝承記録はない。

【方法】

単離：ヤハズソウの地上部（fresh, 2 kg）から35%エタノールエキス（KSと仮称）152.2 gを得た。活性を指標に各種カラムクロマトグラフィーおよびHPLCによる分取を繰り返し、KSの酢酸エチル画分から化合物 **1**～**4** および **6**～**11**を、また、*n*-ブタノール画分から**12**～**15**を得た。活性試験：前報¹⁾と同様に、ddY系マウスにHELを投与後、尾部皮下の静脈微小循環系血流量を無麻酔下でレーザー血流量計を用いてモニターし、コントロールとする。これに対し、エキス（200 mg/kg）または化合物（20 μmol/kg）を0（HEL投与の1時間前）、3および6日目に経口投与した場合を比較した。陽性対照として、本血流量低下に対する改善効果を先に報告⁴⁾ している **1** を用いた。

【結果】

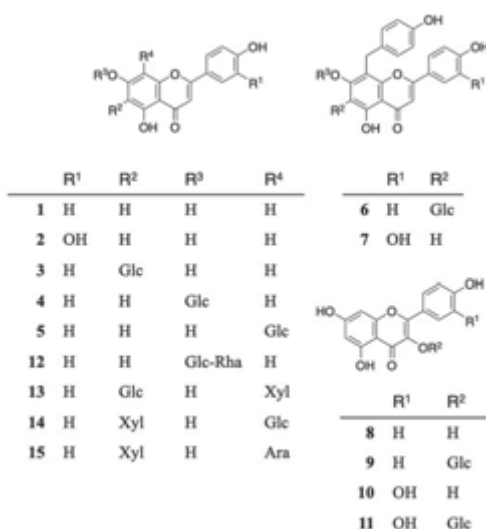
コントロール群のBF低下に対し、KS投与群ではBF低下を3日目以降から有意に抑制した。単離した化合物は標品および文献値との各種物理およびスペクトルデータの比較により、フラボノイド類と

同定した。十分な量が得られた**3**、**12**、**14**、および本研究室に既存の**5**について活性試験を行った結果、**5** **12** および **14** が **1** よりも有効な改善効果を示した。一方、**5** の異性体である **3** には効果が見られなかったことから、apigeninのC-配糖体の場合は8位のグルコースが活性発現に寄与することが示唆された。フラボノイド類の吸収機構に関しては、近年多くの報告がされているが、細菌や腸管粘膜酵素による分解の有無、トランスポーターの存在など、明確な結論は得られていないことから⁵⁻¹⁰⁾ 今回のC-配糖体の知見も興味深いものとする。また、KSの主成分である**1** および **2** については、本末梢血循環障害における有意な改善効果と詳細な活性メカニズムをすでに報告しているが¹¹⁾、**5**、**12** および **14** の末梢血液循環障害改善効果については今回が初めての報告であり、それらの活性メカニズムについても引き続き検討中である。

以上より、ヤハズソウ地上部の駆瘀血薬としての新機能を明らかにし、駆瘀血物質探索のためのシーズとなることを示した。

【引用文献】

- 1) Iwaoka E, Oku H, Ishiguro K., *J. Trad. Med.*, **26**, 97-103 (2009).
- 2) Ishiguro K, Oku H, Ueda Y, Iwaoka E, Kunitomo M., *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 1490-1495 (2005).
- 3) Oku H, Ogawa Y, Iwaoka E, Kunitomo M, et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 1324-1328 (2007).
- 4) Li W, Chen YF, Wang L, Lu P, Chen LJ, Yang XX., *Zhongguo Shi Yan Fangjixue Zazhi.*, **20**, 91-94 (2014).
- 5) Kikuchi M, Kazuhito I, Yuka T., *Tohoku Coll. Pharm.*, **36**, 111-116 (1989).
- 6) Murota K., *Bitamin*, **93**, 394-400 (2019) .
- 7) Munoz-Reyes D, Morales A I, Prieto M., *Antioxidants*, **10**, 909 (2021).
- 8) Zhao K, Yao M, Zhang X, Xu F, Shao X, Wei Y, Wang H., *J. Sci. Food Agric.*, **102**, 1311-1318 (2022).
- 9) Miron A, Aprotosoiaie A C, Trifan A, Xiao J., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1398**, 152-167 (2017).
- 10) Hahm T H, Tanaka M, Matsui T., *J. Agric. Food Chem.*, **70**, 2501-2509 (2022).
- 11) Iwaoka E, Oku H, Iinuma M, Ishiguro K., *Biol. Pharm. Bull.*, **33**, 714-716 (2010).



細胞生命解析学部門

植物由来エクソソーム様小胞の特性解析

研究員 鈴木 靖 志

1. 研究概要

【背景と目的】

エクソソームは細胞外小胞の一種で、細胞外から分泌される直径50～200nmの顆粒状の物質である。その内部には核酸やたんぱく質など細胞内の物質が含まれている。近年、がん診断や治療、ドラッグデリバリーシステムなど医療分野でのエクソソーム応用研究が盛んに行われている¹⁾。食用植物由来のエクソソーム様小胞 (Exosome like nanovesicles; ELN) に関する研究はこの数年で急激に増えており、関心の高さが伺える²⁾。そこで、本研究では、いくつかの食用植物からELNの抽出、分離、調製を行い、得られたELNの特性解析を行った。

本研究の目的は、食用植物からELNを経済適合性のある手法で調製した場合に、食品業界や化粧品業界における実用化に繋がる有効性を見出しうるかを評価することとしたが、実用化へのステップでは食用植物の未利用部位に焦点を当てていくことも視野に入れている。

【方法】

6種類の食用植物およびその加工品（キウイ、オレンジ、トマト、味噌、醤油、緑茶）を粉砕し、約10倍量の蒸留水で攪拌抽出した後、10,000×g、10分の遠心分離で3回、上清を回収し、超遠心分離（100,000×g、1時間）で2回沈殿物を回収してELNを得た。これらのELN試料について、BCA法によるタンパク質濃度の測定、走査型電子顕微鏡（SEM）による粒子の観察、動的光散乱法（DLS）による粒度分布の測定、DPPHラジカル消去能の評価、コラーゲン糖化に伴う蛍光AGEs産生量の抑制効果、ヒト皮膚線維芽細胞におけるマトリックス関連遺伝子発現に及ぼす影響の評価（定量PCR）を行った。

【結果】

味噌、醤油以外の試料からはELNを回収することができた。DLS法による粒度分布測定では、ELNを回収できた試料の平均粒径は128 μm～168 μmの範囲であり、SEMによる観察から球状の粒子が認められた試料について計測した粒径は50 nm～400 nmの範囲であった。DPPHラジカル消去能はELN濃度0.5%（タンパク量として）でもラジカルを50%まで捕捉する活性も認められなかったが、蛍光AGEs産生に対してはELN濃度0.001%で最小20%まで低減する効果が見られた。皮膚線維芽細胞における遺伝子発現に及ぼす影響の評価では、オレンジ、キウイから調製したELNが膠原繊維、弾性繊維、ヒアルロン酸合成酵素など、皮膚のマトリックスを構成する重要な成分に関連する遺伝子発現の増進効果を示した。

【考察】

抗糖化効果は、今回用いた植物由来ELN全般に強い活性が認められたことから、ELNの物理化学的

な特性に特異的な抗糖化の作用機序が介在している可能性が考えられる。具体的には、ELN粒子と被糖化成分であるコラーゲンの直接的な親和性や粒子の電荷傾向などに基づく相互作用がコラーゲンと糖質との接触を物理的に阻害しているというような可能性を検証する必要があると思われる。いずれにしても、植物由来ELNに共通する性質や内包されている共通の成分に糖化抑制の作用機序が依存している可能性が高いと考えられる。

遺伝子への作用はELNに内包されるmiRNAに依存すると推察される。今回用いた各種植物由来ELNの中で、キウイ由来ELN中のmiRNAには皮膚線維芽細胞におけるコラーゲン、エラスチン、ヒアルロン酸産生に関連する遺伝子発現を促進する作用があると考えられる。

今後、これらの可能性を詳細に検討し、植物由来ELNの作用機序の一端を解明することが課題である。

本研究を手掛け始めた動機の一つとして、食用植物の有効成分を特定するための分離精製過程で比活性が顕著に低下する現象にしばしば遭遇してきたことがあげられる。その理由の一つとして、分離精製工程中に活性画分を損なっていることが考えられる。ELNはその不思議に一つの答えを与える可能性があるのではないかと期待される。

【まとめ】

エクソソームは医療分野以外にも様々な活用方法があると考えられる。本研究により食用植物由来ELNの効率的な調製方法や、機能発現の作用機構を掘り下げて研究することを通じて食品や化粧品分野の技術革新につなげられる可能性が示された。

【参考文献】

- 1) Gurunathan S, Kang MH, Kim JH, *Int J Nanomedicine*. 16:1281-1312, 2021
- 2) Rome S. *Food Funct*. 10: 529-538, 2019

細胞生命解析学部門

細胞毒性の懸念のある凍結保護剤を用いない 新規細胞凍結保存技術の検討

研究員 蓬 田 健太郎

共同研究者 奥 田 華 奈、河 内 愛 子、國 谷 かおり

1. 研究概要

【背景】

凍結保存法は、食品や細胞・組織・生理活性物質などの長期保存に広く利用されているが、凍結時に生じる氷晶による組織の構造破壊や生体分子の構造を支える結合水が失われることによる変性などが問題とされてきた。当研究室では、ABI社が開発した急速凍結時に振動磁界を付加するCAS凍結法の最適化とその効果のメカニズムの解明を進めてきており、昨年度マウス筋組織の凍結標本中でのその氷晶形成抑制作用を直接証明し、さらに組織内のタンパク質の構造や機能が維持されていることから結合水の安定化によるものであることを示唆する結果が得られたことを報告した。

【目的】

これまでに精子や受精卵などの凍結保存にはガラス化法などが確立されているが、培養細胞の凍結保存では広く凍結保護剤が用いられてきた。一方、再生医療技術の進歩により、樹立されたiPS細胞やMUSE細胞並びにそれらの細胞から分化誘導された組織などの長期保存技術として安全な凍結保存法の確立が必要とされている。しかし、これまでに確立されてきた細胞保護剤には毒性があるものが多く、細胞毒性のない新たな凍結保護剤やより効果的な凍結方法の模索が行われている。そこで、本研究では、新たな細胞保護剤の検討を行うとともに、CAS凍結法のメカニズムの解明をさらに進めることを目的とした。

【方法】

培養細胞としてHEK293細胞を各種凍結保護液に対し、細胞濃度を $1.0 \sim 2.0 \times 10^7/\text{mL}$ となるように懸濁し、 $500 \mu\text{L}$ ずつクライオチューブに分注し、各種凍結方法で凍結した。各種温度で一定期間凍結保存後、 37°C の振盪高温槽で 160rpm で1分20秒振盪解凍し、PI染色後、Flow Cytometry解析により生存率を比較した。また、得られた最適条件でPC12細胞を凍結保存後、解凍し6時間通常培養したのち、分化誘導培地で24時間培養し、その分化度を比較した。

【結果と考察】

- ① 保存温度による細胞内解凍の可能性について：一般に、細胞を凍結保存する場合、自由水の多い細胞保存液が先に凍結するが、細胞内液は多くの分子が溶け込んでおり、凝固点降下により凍結温度がかなり低下していると予想される。このため、保存温度が細胞内液の凍結温度以下でないと、保存中に細胞内液の解凍がおこり、細胞が死滅する可能性がある。そこで、一般に用いられる凍結

保護液セルリザーワンで緩慢凍結し、各種保存温度で保存したところ、 -80°C ～ -40°C で細胞内液の解凍が起こる可能性が示唆され、細胞の長期保存には -80°C 以下することが望ましいことが示された。

- ② 代替保護剤としての二糖類の凍結保護効果と新たな凍結法の検討：200mMのグルコース、フルクトース、ガラクトース、トレハロースをそれぞれ凍結保護剤として添加し、緩慢凍結法 (-80°C)、急速凍結法 (-80°C)、2段階凍結法 (0°C 5分、 -30°C 10分、 -80°C) での生存率を比較したところ、トレハロースが最も生存率が高く、2段階凍結法が効果的であることが示された。さらに添加するトレハロース濃度を検討したところ300mMとすることで生存率が80%近くまで改善することが明らかとなった。トレハロースは細胞内に取り込まれず、細胞膜の安定化をするとともに細胞内脱水により凍結保護効果を示すと考えられる。
- ③ 二段階凍結におけるプレ凍結温度の検討：二段階凍結法は、細胞外液の凍結温度が細胞内液凍結温度よりも高いことから、初めに細胞外液の凍結を行い、そのご一気に細胞内液の凍結を行うことで、細胞内の構造の維持を期待するものである。そこで、プレ凍結温度を -50°C 、 -30°C 、 -20°C で比較したところ、細胞内凍結が起こると予想される -40°C 以下よりもその手前の -30°C での生存率が最も効果的であることが確認された。
- ④ CAS付加による保護物質の低減化効果の検討：CASの効果は、結合水の安定化と予想されており、トレハロースの添加により細胞内自由水が脱水により減少した状態では予想通り見られなかった。そこで、次に細胞外液に新規の高分子水和分子の添加を試みた。高分子水和分子の添加により、過冷却効果が大きくなり、細胞外液の凍結時間の短縮が見られた。ここに各種のCAS強度の付加したところ、一定強度において、トレハロース濃度を100mMまで低減化することが出来た。
- ⑤ CASの細胞機能保護作用の検討：CASの効果が結合水の安定化であるとするれば、細胞内分子の構造が凍結中も保たれており、解凍後の細胞機能が保護される可能性が考えられる。そこで、同条件でPC12細胞を凍結保存し、解凍後の分化能を比較したところ、CAS凍結により細胞分化能が高くなることが示唆される結果が得られた。

【今後の計画】

本研究の結果から、CASの効果が結合水の安定化である可能性がさらに高まった。現在、細胞外液への高分子水和物の添加のみにおける細胞生存率の改善効果を比較することによりその検証を進めている。さらに細胞保存からspheroidとした細胞塊の凍結保存や組織レベルでの凍結保存の最適化の検討にも着手しており、より効果的な細胞・組織の凍結保存法の確立を進めていく予定である。

分子生命解析学部門

トランスポーターから迫る 乳がん悪性化の機序解明と制御戦略

研究員 中 瀬 朋 夏

1. 研究概要

【目的】

現在、日本人女性が生涯で乳がん罹患する確率は9人に1人であり、乳がん罹患数と死亡数はひたすら増加している¹⁾。とりわけ、全体の約20%を占め、若い女性に多いトリプルネガティブ乳がん(TNBC)は、女性ホルモン受容体およびHuman epidermal growth factor receptor type2 (HER2)を発現していないため、有効なホルモン療法や分子標的治療法がなく、生命予後は極めて悪い^{1,2)}。そのため、TNBCの新たな治療標的の同定とそれに基づく制御・治療戦略の創出は喫緊の課題である。

近年、乳がんは均一な細胞集団ではなく、固形がんの部位によって、環境も性質も異なる、多様な細胞の集合体であることが分かってきた³⁾。特に、血管から離れた固形腫瘍の内部に形成される低酸素環境は、浸潤・転移や薬剤耐性などの悪性化プロセスに大きく寄与し、難治化の要因となっている^{4,5)}。

細胞内外のイオン環境は、がん細胞の動態やがん治療効果に影響を与える⁶⁾。そのイオン環境整備には、細胞膜に発現するNa⁺/H⁺交換輸送体1 (NHE1) が重要な役割を果たし、様々な疾患の発症や進行までも制御していることが明らかになってきた⁷⁾。TNBCの低酸素環境においても、通常の高酸素濃度の環境とは異なるイオン環境の変動を伴うため、NHE1の低酸素環境適応に対する関与が予測される。しかし、TNBC細胞のイオン環境制御機構とNHE1の役割ならびにNHE1の機能と低酸素環境適応性との関係については未だ不明な点が多い。

本研究では、TNBCの新たな治療戦略を開発するため、固形腫瘍の内部に形成される低酸素環境に焦点を当て、TNBCの特性とNHE1の役割を解析した。さらに、TNBCの低酸素環境適応性を標的とする既存の薬物を探索した。

【方法】

アネロパック（三菱ガス化学）を用いた *in vitro* 低酸素環境モデルを作製し、ヒトTNBCモデル細胞MDA-MB-231の細胞運動性について、Transwell chamber を用いたMigration assay、細胞形態の観察およびアクチン骨格の染色から評価した。NHE1の機能解析のため、蛍光性pH指示薬BCECF-AMを用いて細胞内pHを測定し、NHE1特異的阻害剤とNHE1に対するRNA干渉法を検討した。上皮-間葉転換(Epithelial-mesenchymal transition; EMT) 関連分子の遺伝子発現量の比較には、Reverse transcription-PCR (RT-PCR) 法を用いた。

【結果・考察】

MDA-MB-231 は、低酸素環境下において、EMTを誘導することで、より運動性の高い表現型を獲得し、その制御にはNHE1が重要な役割を果たしていることを明らかにした⁸⁾。これまで、低酸素適

答性には、HIF-1が中心的な役割を果たしていることが報告され、HIF-1の活性化は、NHE1の発現を誘導することが示されている^{9,10)}。本低酸素モデルにおいても、HIF-1が増加することを、先行研究で明らかにしており、低酸素におけるNHE1の発現増加にHIF-1が関与している可能性が考えられる。NHE1発現増加による遊走能の促進については、NHE1の局在がF-actinの密集するラメディポディアが形成される部位と一致したことから、NHE1とアクチン骨格の相互作用が影響し、その制御をRhoファミリーの低分子量G蛋白質が担っている可能性が考えられる。

さらに、MDA-MB-231のNHE1を介した低酸素環境適応性を標的とする既存の薬物を探索した。その結果、PPAR γ の強力なアゴニストであるCiglitazoneは、低酸素環境で増加したNHE1の遺伝子発現量と遊走能を著しく抑制し、Ciglitazoneの遊走能抑制効果は、アンタゴニストであるGW9662で消失した⁸⁾。PPAR γ の活性化は、低酸素環境で著しく増加するNHE1を減少させ、NHE1が司る細胞運動性を抑制できることを明らかにした。Ciglitazoneは、臨床では用いられていないが、Ciglitazoneを原型として開発された類縁体は糖尿病治療薬として汎用されており、本研究で明らかにされた新たな抗がん活性作用は、TNBC治療応用への展開につながることを期待される¹¹⁾。以上より、NHE1は、TNBC治療の分子標的として有望であり、見出した既存薬を用いる戦略は、新視点からのドラッグリポジショニングへの展開の可能性を示している。

【参考文献】

- 1) がん研究振興財団, *がんの統計2022* (2022)
- 2) Welch HG. et al., *N. Engl. J. Med.*, **373**, 1685-1687 (2015)
- 3) Alizadeh AA. et al., *Nat. Med.*, **21**, 846 (2015)
- 4) Gilkes DM. et al., *Nat. Rev. Cancer*, **14**, 430-439 (2014)
- 5) Rankin EB. et al., *Science*, **352**, 175-180 (2016)
- 6) Toft NJ. et al., *eLife*, **10**, e68447 (2021)
- 7) Deng X. et al., *Cell Death Dis.*, **10**, 370 (2019)
- 8) Takatani-Nakase T. et al., *Exp. Cell Res.*, **412**, 113006 (2022)
- 9) Piccolo S. et al., *Cancer Res.*, **73**, 4978-81 (2013)
- 10) Chen X. et al., *Nature*, **508**, 103-7 (2014)
- 11) Wright MB. et al., *Mol. Endocrinol.*, **28**, 1756-1768 (2014)

分子生命解析学部門

身長制御のメカニズム

～女子の身長が低い訳～

研究員 森 山 賢 治
共同研究者 光 谷 真 奈

1. 研究概要

【目的】

甲状腺ホルモン（TH）は、身体のあらゆる組織、細胞の代謝に影響を及ぼしている。新陳代謝を促進させることで、脈拍数や体温を上昇させる。また、自律神経などの働きを調節し、エネルギーの消費を一定に保っている。これ以外に小児期の成長や成人の中枢神経の機能を維持するためにも重要な役割を担っている。女性においては、THの過不足により不妊や流産、早産を引き起こす場合もある。THの絶対的な不足により生後に発症するのがクレチン病である。クレチン病の症状は多種多様であるが、身長の伸びが乏しい等の症状が発生する¹⁾。

甲状腺から分泌されたTHは、不活型のホルモン（T4）として血流を介して末梢に到達する。末梢に到達すると組織環境における細胞の代謝状況により、必要に応じて活性型のホルモン（T3）に変換されるように代謝を受ける。この代謝を担う酵素が、脱ヨード化酵素（deiodinase, Dio）である。この酵素には、アイソフォームが3種類存在し、発現領域と機能に応じて特性が異なっている。Dio1は、T4からT3に、T3から不活性型（rT3, T2）に変換する。Dio2は、T4からT3へ、Dio3はT3からrT3やT2へ変換する。組織や細胞におけるT3量は、Dio2とDio3の酵素量と酵素活性により制御されていると推察されるが、その詳細は明らかにされていない。

骨の伸長に直接関係するのは成長板軟骨である。成長期の成長板軟骨では、Dio2の発現が確認され、機能を発揮していることが知られている²⁾。このDio2によりTHが活性化されることで成長を促している。一方、先述したクレチン病ではTHの絶対的な不足により低身長を呈し、TH補充により身長の伸びはキャッチアップすることも知られている。以上のように、成長を含む代謝は局所の細胞におけるT3とそれ以外の不活性型ホルモンの量比によりコントロールされている。今回、これらDio2, 3の転写量に及ぼす各種ホルモンの影響を評価するという観点から検討を行った。特に、エストロゲンに注目して解析を行ったので報告する。

【方法】

結合実験とプロモーター領域の解析のため、ヒトDio2、Dio3のプロモーター領域をそれぞれ 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（移譲されたもの）を使用した。ヒトエストロゲン受容体（ER） α 、 β の発現プラスミドも移譲されたものを使用した。リガンドはエストラジオール（E2）をヒトの有経期の濃度を参考に添加した。アッセイは、デュアルルシフェラーゼアッセイにて解析を行った。細胞実験では、ATDC5を分化誘導して用いた。マウスはC57BL/6J 雌性マウスの8週齢を、馴化期間1週間を経て卵巣摘除（ovx）処置した。3週間の観察期間をおいた後、

sacrificeし各組織を採材して解析に供した。以上は、ガイドラインを遵守に基づき実施した（実験動物委員会許可番号P-15-2022-03-A2）。

【結果】

レポーターアッセイでは、ER α , β の何れにおいてもE2の添加濃度の勾配によりDio2の転写量は抑制された。一方、Dio3では転写量は濃度依存性に増加した。ERの結合配列（ERE）を探索するためにカットコンストラクトを作成したところ、Dio2のEREは転写開始部位上流の-722付近に、同じくDio3では-1487付近に存在することが推定された。

ATDC5細胞にE2を添加してDioのmRNAとタンパク発現量を比較検討したところ、Dio3のみ統計的に有意に転写量、タンパク量とも増加した。

動物実験では、ovx後、vehicleもしくはE2を連日尾静脈投与したところ、Sham手術をコントロールした場合と比較して、脛骨骨端でのDio2の発現はvehicleとE2では転写増加量に相違は無かった。一方、Dio3では、E2により転写量が増加した。

【考察】

これまでに得られた結果より、E2は転写調節を介してDiosを制御している可能性が示唆された。現時点では、ER β は骨組織での発現が寡少であることから、これらの作用は主としてER α を介した作用であると示唆された。今回の結果では、レポーターアッセイや培養細胞の結果とin vivoの結果が相似ではない。これは、DiosにはE2をはじめとして様々な生体のサイトカインが影響を及ぼしている可能性がある³⁾。特に成長ホルモンが影響している可能性がある。また今回はin vivoにおいてDiosのmRNA／タンパク発現量で評価したが、組織中のTHもしくはDio2/Dio3のストイキオメトリーにより評価すべきところであるが、方法論のリミテーションとして解析するには至っていない。今回、身長をアウトカムとして、それに関わる因子をTHの代謝に関連して探索した。Dioには遺伝子変異による疾患が知られている。このDioを自由自在に薬剤により制御可能であれば、クレチン病やバセドウ病から高コレステロール血症などの代謝疾患に対しても直接、間接的な治療効果をもたらす。また昨今、身長治療として手術による観血的な医療も実施されているが、内因／外因性に由来する物質で制御が可能であれば、応用範囲はかなり広いと示唆された。今後、TH代謝のメカニズムを通じて病態に関わる分子基盤を解明したいと考えている。

【参考文献】

- 1) 甲状腺疾患診断マニュアル各論編（改訂第3版）
- 2) J Bone Miner Res. 2002 17 (3) :443-54.
- 3) Endocr Rev. 2004 25 (5) :693-721.

生命化学解析学部門

チロシナーゼのパルミトイル化によるメラニン生成制御

研究員 仁 木 洋 子

1. 研究概要

【背景と目的】

翻訳後脂質修飾の1種であるS-パルミトイル化（以下、パルミトイル化）は、タンパク質中の特定のシステイン残基に炭素数16のパルミチン酸が付加される修飾である。パルミトイル化は、パルミトイル化酵素Asp-His-His-Cys (DHHC) を介して行われる。パルミトイル化により修飾されたタンパク質の疎水性は上昇し、細胞内局在、構造、活性、安定性などが変化する。

メラニン色素は、色素細胞で生合成されるヒトの皮膚色を決定する主たる生体色素である。本研究では、メラニン生成鍵酵素であるチロシナーゼに対するパルミトイル化によるメラニン生成に対する影響を検討した。

【方法】

パルミトイル化チロシナーゼは、acyl-RAC法によって検出した¹⁾。チロシナーゼ特異的なDHHCのスクリーニングは、Fukata等の方法によって行った²⁾。

【結果と考察】

acyl-RAC法によって、チロシナーゼはパルミトイル化を受けることが示され、その部位は500番目のシステイン残基（C500）であった。パルミトイル化阻害剤の 2-bromopalmitate (2-BP) を正常ヒト色素細胞に添加培養したところ、パルミトイル化されているチロシナーゼの割合は低下したが、総チロシナーゼタンパク質量は増加し、メラニン生成が促進された。これは、2-BP添加細胞中でのチロシナーゼタンパク質の分解が阻害されることが原因であると示された。また、C500をアラニンに変異させたパルミトイル化を受けないC500Aチロシナーゼでも色素細胞内での分解が抑制されることが示された。これらの結果から、パルミトイル化は、チロシナーゼの分解速度を制御することが示唆された。また、この制御には、チロシナーゼのユビキチン化が関与する可能性が明らかになっている。

DHHCファミリーのスクリーニングにより、DHHC2、3、7、および15がチロシナーゼのパルミトイル化に関与していることが示唆された。これらDHHCsの過剰発現及びsiRNA処理によるノックダウン細胞を用いた検討から、特にDHHC2、3、および15がピックアップされた。これら3種類のDHHCsの細胞内局在を免疫染色法で調べたところ、DHHC3は小胞体とゴルジ体に、DHHC15は主にゴルジ体に局在していた。DHHC2は、小胞体、ゴルジ体に加えて、今回検討した中では唯一メラニン生成を行う細胞内小器官であるメラノソームにも局在していた。

以上の結果からまとめたパルミトイル化を介したチロシナーゼ分解によるメラニン合成の制御モデルを図1に示す。DHHC2、3、15による、小胞体、ゴルジ体、及びメラノソームにおけるC500でのチロシナーゼのパルミトイル化は、ユビキチン-プロテアソーム系による分解制御を介してチロシナーゼタンパク質レベルを調節することによりメラニン形成を調節する可能性が示された。

【今後の展望】

一般的に、メラニン生成は紫外線による刺激によって表皮細胞から分泌される種々の色素細胞活性化因子によって調整されると理解されており、これらの刺激とパルミトイル化の関係は不明である。今後は、紫外線刺激がチロシナーゼのパルミトイル化に及ぼす影響を検討する予定である。

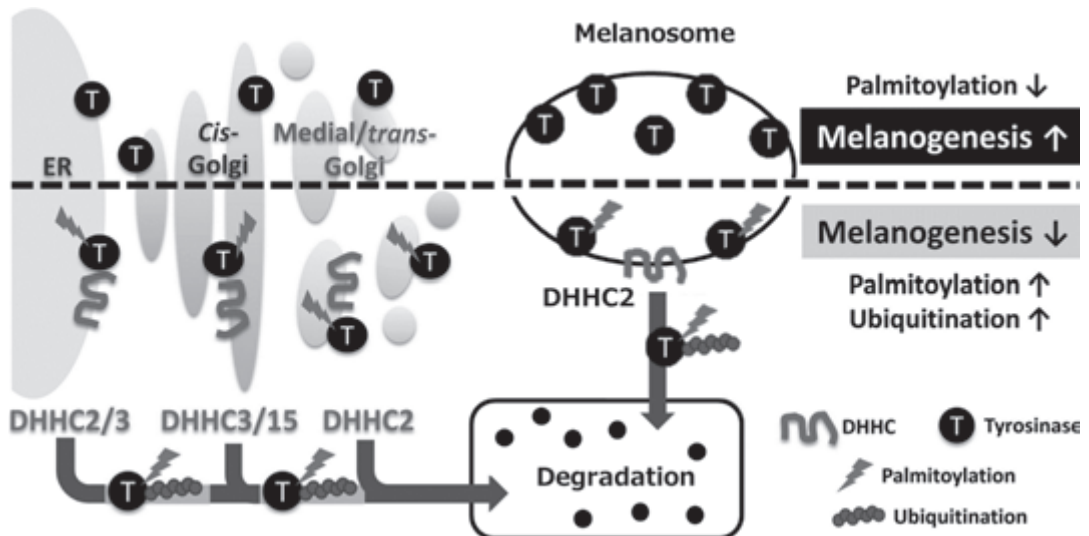


図1 パルミトイル化を介したチロシナーゼ分解によるメラニン合成の制御モデル

【参考文献】

- 1) M.T. Forrester, D.T. Hess, J.W. Thompson, *et al.* J Lipid Res, **52**, 393-398 (2011)
- 2) Y. Fukata, T Iwanaga, M Fukata, *Methods*, **40**, 177-182 (2006)

生命化学解析学部門

遺伝子座Guloの安全な遺伝子挿入部位としての利用

研究員 土 生 敏 行

1. 研究概要

【目的】

遺伝子導入時に生じるランダムに起こる遺伝子挿入は、導入細胞への悪影響や挿入遺伝子の安定的な発現への悪影響などを与えていると言われている。このランダムな遺伝子挿入を回避するためにsafe harbor遺伝子座の有用性が見出されており、マウスRosa26遺伝子が安定な遺伝子発現を可能にする遺伝子挿入部位とされ、またヒト細胞ではアデノ随伴ウイルス（AAV）が組込まれる遺伝子領域が顕著な悪影響をもたらさないことからAAVS1領域が遺伝子挿入部位として利用されている。近年では、実験動物に限らず多くの動物種でのsafe harbor遺伝子座の必要性が言われている。本研究では、マウスにおける新規safe harbor遺伝子座としてGulo遺伝子座を提唱し、その有用利用を目指している。

【方法】

GULO遺伝子座はL-gulono- γ -lactone oxidaseをコードする遺伝子座で、アスコルビン酸合成に関与する酵素をコードしている。この遺伝子に変異が入り、偽遺伝子化したことで、ヒトを含む数種の動物ではアスコルビン酸を合成できない。一方マウスを含めた多くの生物は遺伝子機能が正常なため、アスコルビン酸を合成可能である。

ヒトなどの霊長類で変異により偽遺伝子化され機能していないL-gulono- γ -lactone oxidase（以降GULO）遺伝子座に着目し、ヒトやマウス細胞やマウス個体で遺伝子を改変・破壊したり、挿入したりすることが可能であると考え、マウス個体、細胞及びヒト細胞での破壊及びレポーター遺伝子の挿入を行い、細胞毒性や個体の成長維持などの変化を観察することで、Gulo遺伝子座の有用性を評価した。

【結果】

特徴としては、培養細胞では、通常の血清や培地成分使用で細胞の生存には全く影響が見られないこと、レポーター遺伝子の発現やテトラサイクリンオペレーターを用いた発現制御実験でも、その発現に影響を与えることはなかった。またマウス個体で通常の餌を使用すれば悪影響を回避することが可能であり、逆にアスコルビン酸を制限下に置くと個体維持に影響がでることも観察された。

【考察】

GULO遺伝子座は、ヒトで偽遺伝子化していることから遺伝子座そのもののつまり遺伝子発現への影響はないものと考えられ、培地成分や餌へのアスコルビン酸の添加で細胞、個体への影響はなくなることから、遺伝子を挿入できる場所として提案した。実験的にもその毒性等への影響はないことを本研究により明らかにした。

鳥類や哺乳動物で完全に保存されており、これらの生物での遺伝子挿入遺伝子座として利用できる

点が特徴です。例えば、CHO細胞での抗体医薬の産生のためのヒトIgG遺伝子のGulo遺伝子座への挿入、遺伝子治療で利用されるブタ細胞への遺伝子挿入などにも利用できる期待できる遺伝子座であると思われます。

この遺伝子座は、既存のAAVS1遺伝子座やRosa26遺伝子座との併用も可能で、核酸医薬の評価系の構築や標的配列の探索系の構築などにも有用なツールであると考えられる。

生命化学解析学部門

食品組織モデルにおけるガラス化条件の熱分析的検討

研究員 吉 田 徹

1. 研究概要

【背景及び目的】

地球上の資源は無尽蔵に存在しないため、食糧を含めた様々な天然資源を持続可能な形で利用していくことは、極めて重要であると考えられる。特に、増加する世界人口に見合った食糧の確保は、今後の人類にとって喫緊の課題である。こうした状況の中で、世界の主な食料生産の場と食料消費の場は、必ずしも均質な分布ではなく、食料過多で飽食肥満の地域もあれば、食料不足で栄養不良に悩まされている地域が存在し、現代世界は貧富の大きな差を抱えたまま分断されている。特に問題視されることが、食品ロスの問題であり、世界の食料生産量の実に1/3にあたる量が廃棄され、まだ食べられるにも関わらず捨てられている多くの食品があることは、決して見過ごすことができないだろう。当研究室では、従前より持続可能な社会を構築するためのサイエンスを進めており、食品ロスを軽減できる高品質な食品保存技術の開発を最終的に目指している。

従来の食品保存法には、冷蔵、冷凍、乾燥、塩蔵、糖蔵、燻製など様々な方法があるが、これらはいずれも生の食品素材に対する問題を抱えている。即ち、細胞組織を著しく破壊してしまい、味や栄養素の損失だけでなく、長期保存法としては自ずと限界があるという点である。本研究では、自然界に存在する極限環境生物が実現しているクリプトビオシスという生命現象に注目し、どのような物理化学的条件によってガラス化状態に至るかを解明し、新しい保存原理に基づいた保存方法を見出すことを目的としている。食品の品質を保持したままの状態でも長期間保存できることは、生産された食品の保存や流通の在庫調整などの局面において、非常に重要であると考えられる。また、ここから得られる常温ガラス化保存技術は、細胞や組織をガラスマトリックスの形でありのままを保全するため、昨今、話題となっている生物資源保存の分野のみならず、再生医学の分野においても注目されているところである。

そこで、以上の目的を達成するため、常温ガラス化条件を探索していく研究をいくつかのフェーズに分けて検討している。まずは過年度において、トレハロースなどの様々な糖質を添加したアガロースゲルモデルや、小型節足動物甲殻類であるアルテミア乾燥卵をモデルとしたガラス化条件の初歩的な検討を行った。これらの研究から、多くの糖質の中で、トレハロースがガラス化形成に重要な役割を持つことを明らかにした。本年度は、アルテミア卵モデルを用いて、常温ガラス化到達条件をさらに詳細に検討した。具体的には、一定のトレハロースを含んだアルテミア乾燥卵及び水和卵に含まれる水分量を厳密にコントロールすることによって、ガラス化に必要なトレハロース量と水分量についての知見を得たので報告する。

【方法】

アルテミアの乾燥耐久卵は、シードスプーンにより220個程度の卵を計量し、0時間の乾燥卵と6時間水和卵を飽和塩法で厳密な相対湿度環境下に静置させ、一定の飽和平衡に達した様々な水分量の

アルテミア卵を得た。内部水分量は、ケット科学FM-300Sによって超微量水分測定を行うとともに、日立高感度型DSC-6100によって熱分析を行い、ガラス転移温度を求めた。また、山電クリープメータRE2-3305Bにより、乾燥卵と水和卵のテクスチャー評価を行った。生体組織のダメージ評価方法は、アルテミアの孵化率によって正確なバイオアッセイが可能であることを既に報告しており¹⁾、内在性のトレハロース量は、HPLCによって過去に報告済みである²⁾。得られたデータは、それぞれSPSS (IBM SPSS Statistics) およびPRISM8 (GraphPad Software) によって統計処理を行った。

【結果及び考察】

飽和塩法により作出された様々な平衡含水量に達したアルテミア乾燥卵及び6時間水和卵のガラス転移温度は、乾燥卵では、比較的広い0～40%の相対湿度環境下においてガラス転移が認められたが、6時間水和卵では、非常に乾燥した0～20%の相対湿度環境下においても、ガラス転移が認められなかった。アルテミア乾燥卵における平衡含水量とガラス転移温度の関係性においては、平衡含水量の低下に伴い、ガラス転移温度が明確に低下する強い相関関係が認められ、水の可塑的作用が明らかとなった。アルテミア乾燥卵及び6時間水和卵を対象とした5%歪み率に要する塑性変形エネルギーは、乾燥卵で非常に大きく、ガラス化状態によってアルテミアの卵組織の硬度が極めて高くなっていることも確認できた。次に、ガラス化による卵組織のダメージを正確に評価するため、一定の相対湿度環境下に置いた後にシリカゲル乾燥させた乾燥卵と6時間水和卵を孵化率及び生存率を調べたところ、15倍以上の差があり、乾燥卵は6時間水和卵と比べ著しく高く、生体組織の高度な保全作用が認められた。先行研究より、6時間水和卵の内在性トレハロース量は乾燥卵と比べて急減していることを突き止めているが³⁾、乾燥卵に含まれるトレハロースのガラス化促進作用をあらためて確認した。また、相対湿度環境下での様々な平衡含水量を持ったアルテミア卵のガラス転移の有無から、可塑作用の示す水分子の詳細条件が明らかとなった。今後は発生段階の異なる水和卵を使ったガラス化条件を検討するとともに、一般食品の常温ガラス化保存技術の応用開発へと繋げていきたい。

参考文献

- 1) 吉田徹 アルテミアのストレス耐性とバイオアッセイ法 冷凍92, 16-20 (2017) .
- 2) Toru Yoshida et.al., High hatching rates after cryopreservation of hydrated cysts of the brine shrimp *A. franciscana*. CryoLetters 32, 206-215.
- 3) 吉田徹ら アルテミア水和凍結胚の孵化率を指標とした凍害評価法 低温生物工学会誌58, 195-199.

参加無料
申込不要

武庫川女子大学 バイオサイエンス研究所公開セミナー

日時 2022年
11月 12日 (土) 13:00-16:00

会場 武庫川女子大学 中央キャンパス
日下記念マルチメディア館1階 メディアホール

現在のところ対面開催を予定していますが、今後の新型コロナウイルス感染状況によってはハイブリッドあるいはWEB開催に変更する場合があります。バイオサイエンス研究所ホームページでご確認下さい。

URL : <https://www.mukogawa-u.ac.jp/~bsk/>

QRコード :



演題
講師

「乳癌の基礎—その実験的制御」

螺良 愛郎 先生 (関西医科大学名誉教授)

演題
講師

「乳がんの臨床」

山本 大悟 先生 (関西医科大学乳癌外科前教授)
(現 星光病院理事長)

車両運行のご案内

往路:薬学部発 12:30

復路:中央キャンパス発 終了後

多数でのご利用の場合は、下記まで
ご連絡ください。



主催：武庫川女子大学 バイオサイエンス研究所

お問合せ

Email : ib10@mwu.jp
ダイヤルイン : 0798-45-9941
内線 : 72-444、449 (本田)

バイオサイエンス研究所 研究成果発表会

令和 4 年度 バイオサイエンス研究所 研究成果発表会を下記のとおり開催いたします。
多数ご参加くださいますよう、お願い申し上げます。

日時：2023 年 3 月 16 日 (木) 13:30～16:30

場所：公江記念館 地階 大講義室 (KM109)

プログラム

発表順、発表時間 8 分、質疑応答時間 5 分

座長：義澤 克彦

■ 生命化学解析学部門

仁木 洋子：チロシナーゼのパルミトイル化によるメラニン生成制御

土生 敏行：遺伝子座 Gulo の安全な遺伝子挿入部位としての利用

吉田 徹：食品組織モデルにおけるガラス化条件の熱分析学的検討

座長：森山 賢治

■ 個体生命解析学部門

籠田 智美：腎動脈周囲の脂肪組織による動脈抵抗調節能とその制御

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-緑茶抽出物誘発
急性肝障害ラットモデルにおけるアセロラの病態抑制効果-

座長：籠田 智美

■ 細胞生命解析学部門

奥 尚枝：ヤハズソウ (*Kummerowia striata*) 地上部の末梢血液循環障害改善効果

鈴木 靖志：植物由来エクソソーム様小胞の特性解析

蓬田 健太郎：細胞毒性の懸念のある凍結保護剤を用いない新規細胞凍結保存技術の
検討

座長：鈴木 靖志

■ 分子生命解析学部門

中瀬 朋夏：トランスポーターから迫る乳がん悪性化の機序解明と制御戦略

森山 賢治：身長制御のメカニズム ～女子の身長が低い訳～

■ 総括 萩中 淳

*学外の方で参加を希望される方は、事前に本田 (ib10@mwu.jp) までお知らせください。

主催：武庫川女子大学 バイオサイエンス研究所

お問合せ先：武庫川女子大学 バイオサイエンス研究所

ダイヤルイン：0798-45-9941 内線：72-444、449

学 会 発 表

メタボリックシンドロームにおける血管周囲脂肪組織による動脈拡張調節機能の雌雄差

籠田智美, 麓加菜, 懷理紗, 森川花菜, 篠塚和正
第95回日本薬理学会年会, 福岡, 2022.3.7-9.

メタボリックシンドロームラットによる血管周囲脂肪組織による動脈緊張調節の加齢に伴う変化

懷理紗, 麓加菜, 森川花菜, 篠塚和正, 籠田智美
第95回日本薬理学会年会, 福岡, 2022.3.7-9.

ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系薬による動脈拡張作用のメカニズム

籠田智美, 森川花菜, 麓加菜, 懷理紗, 地本純子, 山田静雄, 篠塚和正
日本薬学会第142年会, 名古屋 (オンライン), 2022.3.25-28.

タバコ煙成分のエチルビニルケトンががん細胞の遊走能及び増殖能に及ぼす影響

西風香那, 吉川紀子, 生嶋千菜美, 籠田智美, 篠塚和正, 中村一基
日本薬学会第142年会, 名古屋 (オンライン), 2022.3.25-28.

ダカルバジン耐性マウスメラノーマ細胞における抗がん剤耐性獲得機構の解明

生嶋千菜美, 吉川紀子, 岩田恵理子, 西風香那, 籠田智美, 篠塚和正, 中村一基
日本薬学会第142年会, 名古屋 (オンライン), 2022.3.25-28.

血小板がマウスメラノーマ細胞の悪性化に及ぼす影響

田中菜々子, 吉川紀子, 生嶋千菜美, 西風香那, 籠田智美, 篠塚和正, 中村一基
日本薬学会第142年会, 名古屋 (オンライン), 2022.3.25-28.

マウスメラノーマ細胞に対するサルボグレラートのがん転移抑制効果の検討

小林真由子, 吉川紀子, 西風香那, 生嶋千菜美, 籠田智美, 篠塚和正, 中村一基
日本薬学会第142年会, 名古屋 (オンライン), 2022.3.25-28.

薬剤のムスカリン性受容体結合活性に基づく日本版抗コリン負荷スコアの開発

山田静雄, 地本純子, 望月正栄, 黄倉崇, 籠田智美, 篠塚和正, 海野由里子, 鈴木真由美, 速水慎介
第6回日本老年薬学会学術大会, 名古屋, 2022.5.14-15.

高齢者における抗コリン性有害事象発現予測のための日本版抗コリン負荷スコアの開発

山田静雄, 地本純子, 望月正栄, 黄倉崇, 籠田智美, 篠塚和正
第64回日本老年医学会学術集会, 大阪, 2022.6.2-4.

ムスカリン性受容体結合活性を示した薬剤の回腸及び膀胱平滑筋収縮抑制作用

懷理紗, 籠田智美, 地本純子, 望月正栄, 山田静雄, 篠塚和正
第29回日本排尿機能学会, 札幌, 2022.9.1-3.

血小板がマウスメラノーマ細胞の増殖能に及ぼす影響

田中菜々子, 吉川紀子, 生嶋千菜美, 矢部小百合, 籠田智美, 篠塚和正, 中村一基
第72回日本薬学会関西支部総会・大会, 大阪, 2022.10.8.

セロトニン5-HT₂受容体拮抗薬サルボグレラートのがん転移に及ぼす影響

小林真由子, 吉川紀子, 矢部小百合, 生嶋千菜美, 籠田智美, 篠塚和正, 中村一基

第72回日本薬学会関西支部総会・大会, 大阪, 2022.10.8.

Arterial sites and sex differences in enhancing vasorelaxation response by perivascular adipose tissue in metabolic syndrome rats

Kagota S, Futokoro R, Maruyama-Fumoto K, Shinozuka K.

ISH 2022, Kyoto, 2022.10.12-16.

マウスメラノーマ細胞の抗がん剤耐性獲得機序の改名

生島千菜美, 吉川紀子, 岩田恵理子, 矢部小百合, 籠田智美, 篠塚和正, 中村一基

日本薬理学会第142回近畿部会, 大阪, 2022.11.12.

メタボリックシンドロームにおけるプロテアーゼ活性化型受容体2を介した血管弛緩反応の雌雄差及び動脈部位差における検討

麓(丸山)加菜, 懷理紗, John J. McGuire, 篠塚和正, 籠田智美

第96回日本薬理学会年会, 横浜, 2022.11.30-12.3.

メタボリックシンドロームにおける血管周囲脂肪組織による血管弛緩反応の増強作用消失のメカニズム

籠田智美, 懷理紗, 麓(丸山)加菜, 篠塚和正

第96回日本薬理学会年会, 横浜, 2022.11.30-12.3.

N-メチル-N-ニトロソ尿素 (MNU) 誘発白内障モデルにおけるプロファイン®の病態抑制効果
茶谷桃花, 梅田梨花, 土谷英莉子, 弓削奈津美, 井口隆文, 山下和彦, 岡本芳晴, 義澤克彦
第18回ファンクショナルフード学会学術集会 (東京) 2022.1.8.

Internationalization of Board Certification System for Diplomate of JSTP, Symposium2: The Current status and future plans for the globalization of JSTP's certification system, for toxicologic Pathology

Katsuhiko Yoshizawa (Chair, Board Certification Committee of JSTP)

The 38th annual meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

The 1st Meeting of Asian Union of Toxicologic Pathology (Kobe) 2022.1.27.

INHAND: International harmonization of nomenclature and diagnostic criteria for lesions - An Update - 2022

S Hayashi, CM Keenan, Bradley A, Goodman DG, T Harada, Herbert R, Hijiri Iwata, Jacobsen M, Kellner R, Mahler B, Meseck E, Nolte T, S Rittinghausen, Vahle J, K Yoshizawa.

The 38th annual meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

The 1st Meeting of Asian Union of Toxicologic Pathology (Kobe) 2022.1.27.

Exercise Performance Up-regulatory Effect of R- α -Lipoic Acid with γ -Cyclodextrin.

Yuki Hashimoto, Katsuhiko Yoshizawa, Yuka Kaido, Akiko Takenouchi, Keiji Terao, Hiroyuki Yasui and Yutaka Yoshikawa

第31回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (SRM2022) (京都) 2022.6.18.

Mechanisms of Cystogenesis by Cd79 α -Driven, Conditional mTOR Activation in Mouse Developing Nephron

Truc Linh Tran Nguyen, Satoshi Matsuda, Akiko Takenouchi, Huong Quynh Tran Thuy, Tatsuhiko Miyazaki, Hiroaki Kanda, Katsuhiko Yoshizawa, Hiroyasu Tsukaguchi

American Society of Nephrology Kidney Week 2022 (Orange County Convention Center, Orlando, FL, USA) 2022.11.1-6.

プロトカドヘリン9の欠損は恐怖情動を亢進させる

上村正人, 古瀬民生, 山田郁子, 串田知子, 阿

部高也, 今井圭子, 永雄総一, 工藤もゑこ, 義澤克彦, 田村 勝, 清成 寛, 若菜茂晴
第45回日本分子生物学会年会(幕張) 2022.11.30-12.2.

ヤハズソウ (*Kummerowia striata*) 地上部の末梢血液循環障害改善物質

奥尚枝, 青木朱衣, 井上尚樹, 本田千恵
日本生薬学会第68回年会, 愛媛, 2022. 9.10-11.

花色変化のメカニズムに関する研究 (第6報) -スイフヨウ-

清水理沙, 北川史夏, 石黒京子, 奥尚枝
日本薬学会第142年会, 名古屋, 2022. 3.25-28.

オリゴ糖シロップのグリセミックインデックスと砂糖代替甘味料としての利用可能性の検討

廣田栞, 吉田智, 鈴木靖志
日本機能性食品医学会 第20回総会, 京都2023. 12.3-4.

CAS付加急速冷凍のクルマエビ (*Marsupenaeus japonicus*) の長期保存における品質維持効果の検討

國谷かおり, 奥田華奈, 河内愛子, 石井美憂, 蓬田健太郎
日本栄養・食糧学会第76回大会, 西宮, 2022. 6.10-12

マウス臓器の微弱振動磁界付加急速凍結法における組織中の細胞の生存率の改善効果の検討

西村絢菜, 中條佳那, 中江華希, 國谷かおり, 奥田華奈, 蓬田健太郎
日本生化学会第95回大会, 名古屋, 2022. 11.9-11.

細胞毒性の懸念のある凍結保護剤を用いない新規細胞凍結保存技術の検討

久保千夏, 大西葵穂, 國谷かおり, 奥田華奈, 蓬田健太郎
日本生化学会第95回大会, 名古屋, 2022. 11.9-11.

エストロゲン受容体陽性乳がんの抗がん活性制御における亜鉛と亜鉛トランスポーターの役割
崎谷愛未, 松井千紘, 中瀬生彦, 中瀬朋夏
第95回日本生化学会, 名古屋, 2022.11.9-11.

機能性ペプチド修飾型エクソソームを利用したBNCT技術開発

中瀬生彦, 平瀬詩織, 青木絢子, 野口公輔, 森本健太, 藤井郁雄, 中瀬朋夏, 二木史朗, 服部能英, 切畑光統
第18回日本中性子捕捉療法学会学術大会, 茨城県, 2022.10.29-30.

Development of a safe novel therapeutic strategy using zinc for estrogen receptor-positive breast cancer (優秀発表賞受賞)

Manami Sakitani, Tomoka Takatani-Nakase
第16回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム, 和歌山県, 2022.10.29-30.

Role of zinc and its transporters in regulation of human breast cancer stem-like cell functions

Manami Sakitani, Chihiro Matsui, Ikuhiko Nakase, Tomoka Takatani-Nakase
第16回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム, 和歌山県, 2022.10.29-30.

Arginine-rich peptide-modified microvesicles for macropinocytosis-induced intracellular delivery

森本健太, 野口公輔, 中瀬朋夏, 二木史朗, 金田雅充, 中瀬生彦
第16回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム, 和歌山県, 2022.10.29-30.

アルギニンペプチド修飾型マイクロベジクルのマクロピノサイトーシス誘導と細胞内移行促進

森本健太, 野口公輔, 中瀬朋夏, 二木史朗, 金田雅充, 中瀬生彦
第9回細胞外小胞学会学術集会, 東京, 2022.10.24-25.

**アルギニンペプチド修飾型マイクロベジクルの
マクロピノサイトーシス誘導と薬物送達応用**

森本健太, 野口公輔, 中瀬朋夏, 二木史朗, 金田雅充, 中瀬生彦

第72回日本薬学会 関西支部総会・大会, 大阪府, 2022.10.8.

**既存薬による鉄依存性細胞死フェロトーシスの
制御を介した難治性トリプルネガティブ乳がん
の新治療法の開発 (優秀発表賞受賞)**

松井千紘, 崎谷愛未, 湯谷玲子, 中瀬生彦, 中瀬朋夏

第33回日本微量元素学会学術集会, 兵庫県, 2022.9.8-10.

**亜鉛と亜鉛トランスポーターに制御されるエスト
ロゲン受容体陽性乳がんの抗がん剤治療効果**

崎谷愛未, 松井千紘, 中瀬生彦, 中瀬朋夏

第33回日本微量元素学会学術集会, 兵庫県, 2022.9.8-10.

**亜鉛と亜鉛トランスポーターによる乳がん幹細胞
様細胞の機能制御**

中瀬朋夏, 崎谷愛未, 中瀬生彦, 松井千紘

第33回日本微量元素学会学術集会, 兵庫県, 2022.9.8-10.

**エストロゲン受容体陽性乳がんの抗がん治療効果
を制御する亜鉛と亜鉛トランスポーター
ZIP6**

崎谷愛未, 松井千紘, 片居木文那, 関根由梨佳, 田中杏, 中瀬友梨香, 中西優奈, 錦見佳苗, 藤原知里, 巻野七海, 松本薫, 三好陽香, 湯谷玲子, 中瀬生彦, 中瀬朋夏

日本薬剤学会第37年会, オンライン開催, 2022.5.26.

**Na⁺/H⁺交換輸送体NHE1を介した低酸素環境に
おけるトリプルネガティブ乳がんの細胞運動性
制御と新治療戦略の開発**

松井千紘, 崎谷愛未, 大村美香, 中瀬生彦, 中

瀬朋夏

日本薬剤学会第37年会, オンライン開催, 2022.5.26.

**乳がんの低酸素環境適応応答に重要な亜鉛と亜
鉛トランスポーター**

崎谷愛未, 松井千紘, 湯谷玲子, 中瀬生彦, 中瀬朋夏

日本薬学会第142年会, オンライン開催, 2022.3.27.

**亜鉛を利用したエストロゲン受容体陽性乳がん
に対する薬物治療効果の増強**

崎谷愛未, 松井千紘, 片居木文那, 関根由梨佳, 田中杏, 中瀬友梨香, 中西優奈, 錦見佳苗, 藤原知里, 巻野七海, 松本薫, 三好陽香, 中瀬生彦, 中瀬朋夏

日本薬学会第142年会, オンライン開催, 2022.3.27.

**亜鉛トランスポーターZIP6の発現減少を起点
とする乳がん悪性化**

松井千紘, 崎谷愛未, 中瀬生彦, 中瀬朋夏

日本薬学会第142年会, オンライン開催, 2022.3.27.

**エストロゲン受容体陽性乳がんの薬剤感受性を
制御する亜鉛と亜鉛トランスポーター (優秀演
題賞受賞)**

崎谷愛未, 松井千紘, 片居木文那, 関根由梨佳, 田中杏, 中瀬友梨香, 中西優奈, 錦見佳苗, 藤原知里, 巻野七海, 松本薫, 三好陽香, 湯谷玲子, 中瀬生彦, 中瀬朋夏

第23回日本亜鉛栄養治療研究会学術集会, オンライン開催, 2022.2.5.

**サボリン毒素の細胞膜透過配列の探索と薬物送
達への応用**

小吹桃子, 片山未来, 荒木優里奈, 野口公輔, Stefania Zuppone, 山名真由, 中瀬朋夏, 上田真史, Riccardo Vago, 二木史朗, Arwyn T.

Jones, 中瀬生彦

第9回大阪府立大学バイオ・メディカル・フォーラム, 第11回大阪市立大学「バイオインターフェース先端マテリアルの創生」シンポジウム, オンライン開催, 2022.1.31.

UCP遺伝子とGATAの相互作用についての検討

横山明似, 光谷真奈, 松下翠, 増田奈菜子, 梶谷美佳, 二若久美, 田上哲也, 森山賢治
日本薬学会年会142年会, 名古屋, 2022.3.25-28.

成長ホルモン下流のシグナル伝達経路におけるSTATを介した転写因子GATAsの発現調節

増田奈菜子, 光谷真奈, 松下翠, 梶谷美佳, 横山明似, 二若久美, 田上哲也, 森山賢治
日本薬学会年会142年会, 名古屋, 2022.3.25-28.

成長ホルモン製剤と甲状腺ホルモンの同時投与治療における作用メカニズムについて

光谷真奈, 松下翠, 増田奈菜子, 梶谷美佳, 横山明似, 二若久美, 田上哲也, 森山賢治
日本薬学会年会142年会, 名古屋, 2022.3.25-28.

GATAによるエネルギー代謝作用に関する検討

横山明似, 光谷真奈, 松下翠, 増田奈菜子, 梶谷美佳, 二若久美, 田上哲也, 森山賢治
第95回日本内分泌学会学術総会, 大分, 2022.6.2-4.

成長ホルモンのGATAsへの影響

増田奈菜子, 光谷真奈, 松下翠, 梶谷美佳, 横山明似, 二若久美, 田上哲也, 森山賢治
第95回日本内分泌学会学術総会, 大分, 2022.6.2-4.

エイジングがエネルギー代謝に及ぼす影響について

光谷真奈, 松下翠, 増田奈菜子, 梶谷美佳, 横山明似, 二若久美, 田上哲也, 森山賢治
第95回日本内分泌学会学術総会, 大分, 2022.6.2-4.

成長ホルモンによるGATAの発現調節機構についての検討

光谷真奈, 松下翠, 増田奈菜子, 横山明似, 寺脇聖乃, 野網万那, 二若久美, 田上哲也, 森山賢治
第72回日本薬学会関西支部大会, 大阪, 2022.10.8.

成長ホルモンの間接的な作用によるUCP遺伝子の発現調節

横山明似, 光谷真奈, 松下翠, 増田奈菜子, 寺脇聖乃, 野網万那, 梶野宏美, 二若久美, 田上哲也, 森山賢治
第72回日本薬学会関西支部大会, 大阪, 2022.10.8.

炎症性疾患とUCP1発現調節についての検討

寺脇聖乃, 光谷真奈, 松下翠, 増田奈菜子, 横山明似, 野網万那, 梶野宏美, 二若久美, 田上哲也, 森山賢治
第72回日本薬学会関西支部大会, 大阪, 2022.10.8.

炎症性疾患とUCP3発現調節についての検討

野網万那, 光谷真奈, 松下翠, 増田奈菜子, 横山明似, 寺脇聖乃, 二若久美, 田上哲也, 森山賢治
第72回日本薬学会関西支部大会, 大阪, 2022.10.8.

角層アミノペプチダーゼ活性を阻害する外部要因

川崎朝未, 山本明日香, 吉田萌生, 仁木洋子, 平尾哲二
日本薬学会142年会, 名古屋, 2022.3.25-28.

紫外線B波による毛髪タンパク質のカルボニル化に対するγ-ドコサラクトンの抑制効果

前菌詩織, 吉田萌生, 小寺啓貴, 勝間田祐貴, 仁木洋子
日本薬学会142年会, 名古屋, 2022.3.25-28.

チロシナーゼのパルミトイル化修飾によるメラニン合成制御機構

仁木洋子, ○足立直子, 深田正紀, 深田優子, 錦織千佳子, 齋藤尚亮, 上山健彦
第141回日本薬理学会近畿部会, オンライン開催, 2022.7.1

**熱処理による毛髪タンパク質のカルボニル化に
対する γ -ドコサラクトンの抑制効果**

佐藤帆ノ香, 吉田萌生, 小寺啓貴, 勝間田祐貴,
仁木洋子

第72回日本薬学会関西支部会, 大阪, 2022.10.8.

チロシナーゼの翻訳後修飾とメラニン生成の制御

仁木洋子

第31回日本色素細胞学会, 東京, 2022.11.12-13.

(招待講演)

**新規Safe harbor locusとしてのGulo遺伝子座と
その応用性 (Gulo gene locus, a new safe harbor
locus for mammalian cells)**

○土生敏行, 金知永, 日本核酸医薬学会第7回
年会, 東京, 2022.8.

**Withコロナ社会における食品ロス削減対策手
段の検討**

諸井美樹, 宮本利率, 足田覚, 青木美紗, 本宮
暢子, 吉田徹

第76回日本栄養食糧学会, 神戸, 2022.6.10-12.

***A.franciscana*乾燥卵のガラス化状態に及ぼす平
衡水分含量の検討**

佐古つかさ, 諸井美樹, 吉田徹

第45回日本分子生物学会年会, 千葉,
2022.11.30-12.02.

分子鋳型ポリマーのバイオアナリシスへの応用

萩中淳

第13回JBFシンポジウム, 姫路, 2022.2.28-3.2.

(招待講演)

**ヒト血清中のアピラテロンおよびその代謝物の
分析における未知代謝物の解析**

堀山志朱代, 葉山登, 米山弘樹, 宇佐美吉英,
萩中淳

第34回バイオメディカル分析化学シンポジウム,
千葉, 2022.9.2-3.

Perivascular adipose tissue compensation for endothelial dysfunction in the superior mesenteric artery of female SHRSP.Z-Lepr^{fa}/IzmDmcr Rats.

Kagota S, Futokoro R, Maruyama-Fumoto K, McGuire JJ, Shinozuka K.

J Vasc Res., **59**, 209–220 (2022)

DOI: 10.1159/000524187

SHRSP.ZFラットにおける腸間膜動脈周囲の脂肪組織による動脈抵抗性調節は、雄性よりも雌性の方が長期に維持されることを見出した。

Modulation of vasomotor function by perivascular adipose tissue of renal artery depends on severity of arterial dysfunction to nitric oxide and severity of metabolic parameters.

Kagota S, Futokoro R, McGuire JJ, Maruyama-Fumoto K, Shinozuka K.

Biomolecules, **12**, 870 (2022)

<https://doi.org/10.3390/biom12070870>

腎動脈周囲脂肪組織の動脈抵抗性調整機能の低下はRAS系活性化により生じること、生活習慣病症状が重症であるほど生じることを見出した。

各種αリポ酸ならびにγシクロデキストリン包接体の抗酸化能

橋本優希, 義澤克彦, 乙坂彩海, 竹之内明子, 寺尾啓二, 吉川豊

体力・栄養・免疫学雑誌 **32** (1), 11-19 (2022)

αリポ酸 (ALA) をγシクロデキストリン (γCD) で包接することにより、抗酸化能へ影響を与えるか否かを評価するため、各種ALAのγCD包接体・未包接体についてラジカル消去活性を測定した。

酒粕由来プロファイน์®を用いたラット急性肝障害モデルにおける病態抑制効果

竹之内明子, 榎本理沙, 堀川結香, 小山千尋,

吉岡正浩, 井口隆文, 山下和彦, 岡本芳晴, 義澤克彦

Functional Food Research **17**, 166-176 (2022) .

四塩化炭素および緑茶抽出物誘発急性肝障害モデルを用いて、プロファイน์の病態抑制効果を検証した。病態抑制効果には、PF摂取による低酸素状態の軽減、酸化ストレスの軽減およびアポトーシスの肝細胞の発現抑制が関与していた。

キトサンオリゴ糖を用いたin vivo 及び in vitro 乳癌モデルにおける効果

吉岡正浩, 又間梨央, 三好真由, 茶谷桃花, 竹之内明子, 橋本優希, 木下勇一, 岡本芳晴, 義澤克彦

乳癌基礎研究 **29**, 39-45 (2022) .

我々はMNU誘発ラット乳癌モデルを用いて、イニシエーション期でのキトサンオリゴ糖 (COS) 投与による乳癌の発生抑制効果を報告している。今回はプロモーション期でのCOSの乳癌抑制効果を検証した。

Deficiency of protocadherin 9 leads to reduction in positive emotional behavior.

Masato Uemura, Tamio Furuse, Ikuko Yamada, Tomoko Kushida, Takaya Abe, Keiko Okano-Imai, Soichi Nagao, Moeko Kudoh, Katsuhiko Yoshizawa, Masaru Tamura, Hiroshi Kiyonari, Shigeharu Wakana, Shinji Hirano.

Scientific Reports **2022**, **12**, 121193.

Protocadherin 9 (Pcdh9) is a member of the cadherin superfamily and is uniquely expressed in the vestibular and limbic systems; however, its physiological role remains unclear. Here, we studied the expression of Pcdh9 in the limbic system and phenotypes of Pcdh9-knock-out mice (Pcdh9 KO mice) .

高たんぱく食を給餌して高強度の運動負荷を与えたマウスの運動パフォーマンスへの影響

橋本優希, 義澤克彦, 井原希, 中田大介, 寺尾啓二, 竹之内明子, 内藤行喜, 安井裕之, 吉川豊

Functional Food Research 18 (2022) .

<https://doi.org/10.32153/ffr.ffr22-0705>

運動は強度が高くなると過剰な活性酸素の産生による酸化ストレスの増加, 体内のミネラルの欠乏等の生体内への悪影響があることも報告されている。運動を行う際の高たんぱく食の影響についてマウスモデルを用いて検討した。

Effect of Dietary Supplementation and Intranasal Administration of Soybean Extract on Resistance to Influenza Virus Infection in Mice.

Miyu Nakayama, Emiko Nagai, Kae Yoshioka, Yuka Horio, Ryosuke Morimoto, Ritsuko Koketsu, Yoshinobu Okuno, Toshiki Enomoto, Hiroshi Inui, Katsuhiko Yoshizawa, Yuji Isegawa.

Food & Nutrition Journal 6, 55 (2022)

Soybean extract is known to have an anti-influenza virus effect on cultured cells. We examined anti-influenza virus effect of soybean both in the form of diet and hot water extract in vivo in mice. Balb/c mice were fed either CE-2 (containing soybean components) or AIN-76 (containing no soybean component) diet for 1 week.

プロバイオティクスと感染症

鈴木靖志

感染と消毒 29, 28-32 (2022)

腸内細菌叢の働きにも注目しつつ, 感染症に対するプロバイオティクスの有効性についての最近の研究動向を紐解き, 解説した。

L17ER4: A cell-permeable attenuated cationic amphiphilic lytic peptide

Shinga K, Iwata T, Murata K, Daitoku Y, Michibata J, Arafiles JVV, Sakamoto K, Akishiba M, Takatani-Nakase T, Mizuno S, Sugiyama F, Imanishi M, Futaki S.

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 61, 116728

(2022)

DOI: doi.org/10.1016/j.bmc.2022.116728

従来の膜透過性ペプチドに比べ, 機能性タンパク質の細胞内移行性を著しく高めるペプチドL17ER4を開発した。L17ER4はin vivoにおいても応用可能で, 治療への実用化が期待できる。

Exosomes: breast cancer-derived extracellular vesicles; recent key findings and technologies in disease progression, diagnostics, and cancer targeting

Nakase I, Takatani-Nakase T.

Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 42, 100435 (2022)

DOI: [10.1016/j.dmpk.2021.100435](https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2021.100435)

乳がんの悪性化機構における細胞外小胞エクソソームの役割を概説し, エクソソームを利用した乳がん標的治療戦略開発の可能性について迫った。

Hypoxia enhances motility and EMT through the Na⁺/H⁺ exchanger NHE-1 in MDA-MB-231 breast cancer cells

Takatani-Nakase T, Matsui C, Hosotani M, Takahashi K, Nakase I.

Experimental Cell Research, 412, 113006 (2022)

DOI: [10.1016/j.yexcr.2021.113006](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.113006)

トリプルネガティブ乳がん細胞の低酸素環境での高い転移能は, ナトリウム・プロトン交換輸送体NHE1によって制御されることを明らかにした。

ZIP6-centered zinc regulatory and malignant characteristics of breast cancer cells

Takatani-Nakase T, Matsui C, Sakitani M, Nakase I.

Metallomics Research, 2, rev29-39 (2022)

DOI: doi.org/10.11299/metallomicsresearch.MR202113
亜鉛トランスポーターZIP6を中心とする乳がんの悪性化機構と抗がん治療への応用の可能性に関する最新の知見について, 概説した。

Dodecaborate-encapsulated extracellular vesicles with modification of cell-penetrating peptides for enhancing macropinocytotic cellular uptake and biological activity in boron neutron capture therapy

Hirase S, Aoki A, Hattori Y, Morimoto K, Noguchi K, Fujii I, Takatani-Nakase T, Futaki S, Kirihata M, Nakase I.

Molecular Pharmaceutics, 19, 1135-1145 (2022)

DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00882

細胞透過性ペプチドを修飾したDodecaborate内包細胞外小胞を用いたホウ素中性子捕捉療法は、マクロピノサイトシスを促進して、抗がん活性を著しく向上することに成功した。

エストロゲン受容体陽性乳がんの薬剤感受性を制御する亜鉛と亜鉛トランスポーター

崎谷愛未, 中瀬朋夏

亜鉛栄養治療, 12, 105-112 (2022)

エストロゲン受容体陽性乳がんに発現する亜鉛トランスポーターは、抗がん治療の感受性を制御できることを概説した。

亜鉛と亜鉛トランスポーターの制御による乳がん悪性化の機序解明

中瀬朋夏, 崎谷愛未

アグリバイオ, 14, 1354-1357 (2022)

乳がんの悪性化進展には、亜鉛トランスポーターによって輸送される亜鉛イオンが重要な役割を果たすことを概説した。

Characterization of apparently paradoxical thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins with neutral bioactivity

Tagami T, Moriyama K.

J Endocr Soc., 25, 6 (7) (2022)

DOI: 10.1210/jendso/bvac070.

ヒト血液中に可変的な機能を発揮する抗体を見だし病態形成における意義を考察した。

S-palmitoylation of Tyrosinase at Cysteine500

Regulates Melanogenesis

Niki Y, Adachi N, Fukata M, Fukata Y, Oku S, Makino-Okamura C, Takeushi S, Qakamatsu K, Ito S, Declercq L, Tarosh DB, Mammone T, Nishigori C, Saito N, Ueyama T

J Invest Dermatol., **143**(2), 317-327 (2022)

DOI: 10.1016/j.jid.2022.08.040.

メラニン生成鍵酵素チロシナーゼに対する翻訳後修飾の1種であるS-パルミトイル化によるメラニン生成制御の可能性を示した。

カミソリ剃毛の皮膚バリア機能に及ぼす影響

萩原穂香, 木部龍太, 原和暢, 小林甫, 塩谷俊介, 仁木洋子, 平尾哲二

日本化粧品学会誌, 64 (4) , 341-346 (2022)

カミソリ処理が皮膚に及ぼす影響を評価することを目的とし、カミソリ処理による皮膚ダメージ評価などを行った。

Protocol for combining immunological procedures with cell cycle stage synchronization to detect cell-cycle-specific complexes.

Habu T & Kim J *STAR Protocols*

4 (1) 102063-102063 (2023)

DOI: 10.1016/j.xpro.2023.102063

細胞周期解析方法に関する報告を行った。

Gulo gene locus, a new Gene Editing locus for mammalian cells

Habu T, Ishikawa T, and Kim J *Biotechnology Journal*, Jul;17 (7) :e2100493 (2022)

DOI: 10.1002/biot.202100493

新規Safe harbor locus-Gulo locus-を用いた遺伝子挿入への利用を報告した。

Suppression of RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease, inhibits endoplasmic reticulum stress through SEL1L upregulation
Haginaka J.

Ahmeda S, Habu T, Kim J, Okuda H, Oikawa S, Murata M, Koizumi A, Kobayashi H; *Biochemical*

and Biophysical Research Communications,
6;609:62-68 (2022)

DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.04.007.

RNF213機能が小胞体ストレス制御に影響していることを報告した。

The Role of Lysine 63 linked Ubiquitination in Health and Disease

Habu T & Kim J *Advances in Health and Disease*,
Volume 60 Chapter 4.

Nova Science Publishers, Inc.

ISBN: 979-8-88697-281-8

ユビキチンリガーゼによるLys63鎖型ユビキチン化反応に関して、最近のトピックも含めた総説である。

Progress in chiral stationary phases based on proteins and glycoproteins

Haginaka J.

タンパク質および糖タンパク質を固定化したキラル固定相の進歩に関して、総説した。

Chem. Pharm. Bull., **70**, 458–468 (2022)

DOI: 10.1248/cpb.c22-00269

Chromatographic separations and analysis: Protein and glycoprotein stationary phases

Haginaka J.

In Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering, Carreira E, Yamamoto H, Cossy J, Eds; Elsevier: Amsterdam, 2022

DOI: 10.1016/B978-0-32-390644-9.00003-2

タンパク質および糖タンパク質を固定化した充填剤による光学異性体の分離と分析に関して、解説した。

そ の 他

身近な薬用植物 ―薬膳素材―

奥尚枝

兵庫県阪神シニアカレッジ, 2022. 6. 2.

夏の薬用植物

奥尚枝

兵庫県阪神シニアカレッジ, 2022. 6. 9.

自然が生み出す薬 ―薬用植物のちから―

奥尚枝

鳴尾大学, 2022.12.15.

ウイルス感染症とワクチン〜コロナ禍を考える

〜, 蓬田健太郎, 生涯学習鳴尾大学, 鳴尾会館,
2022. 6. 2.

第95回日本生化学会大会 シンポジウム「生体膜を舞台にした分子夾雑挙動応答と可視化」における依頼講演

亜鉛イオン-トランスポーターが関わる乳がん悪性化の機序解明

中瀬朋夏

第95回日本生化学会大会, 名古屋, 2022.11.11.

出前授業

森山賢治

薬学の学びと薬剤師の職能について。

- ・和歌山県立日高高等学校 7人 2022.6.16.
- ・親和女子高等学校 34人 2022.6.7.
- ・育英西高等学校 12人 2022.9.17.
- ・阪南大学附属高等学校 13人 2022.12.13.
- ・梅花高等学校 6人 2022.11.22.

市民対象講座インターカレッジ西宮

仁木洋子

「化粧品学レクチャー (2回)」

講義 一般市民約50名

2022.6.15, 6.22.

科学交流研修会

仁木洋子, 久保瑞季

「市販美白化粧品のメラニン生成抑制効果」

実験授業 高校生8名

2022.7.22.

親子向け実験イベント

仁木洋子, 吉田萌生, 久保瑞季, 化粧品科学研究室学生有志

「太陽の光で色が変わる不思議なスライム作り」

実験イベント 幼稚園児〜中学生の親子 59組

2022.8.9.

出張授業 (キャリア教育)

仁木洋子

「化粧品にかかわる仕事を知ろう！」

授業 西宮市立学文中学校 1年生約70名

2022.10.24.

中高SSH高大連携授業

仁木洋子

「皮膚の老化はなぜ起こる？」

実験授業 武庫川女子大学附属高校 約40人

2022.10.31.

実験授業

仁木洋子, 久保瑞季

「市販美白化粧品のメラニン生成抑制効果」

実験授業 追手門高校 1年生 15人

2022.12.26.

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 27 号（令和 4 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	2023 年 3 月 31 日
印 刷	大和出版印刷株式会社