

武庫川女子大学
バイオサイエンス研究所年報
第 28 号
(令和 5 年度)

Annual Report of
Institute for Biosciences

Volume 28
(2023)

Mukogawa Women's University

バイオサイエンス研究所年報 第28号
Annual Report of Institute for Biosciences Vol. 28 2023

目 次

令和5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)

閉所記念講演会 (23)

学会発表 (24)

誌上発表 (29)

その他 (31)

バイオサイエンス研究所規程 (32)

所 長 報 告

所長 萩 中 淳

令和五年度 活動状況

本研究所は1996年（平成8年）4月1日に、武庫川女子大学に於いて最初の自然科学系の研究所として設立されましたが、2023年（令和5年）度末をもって閉所されます。今後は、新たに設立される健康科学総合研究所のバイオサイエンス部門として活動していく予定です。

ひとつめの特別経費事業は、一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、その研究成果を本研究所 閉所記念講演会（2024年3月15日に開催）、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、2024年1月27日に静岡県立大学大学院薬学研究院の山田静雄先生を講師としてお迎えし、「統合医療と機能性食品」と題して、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、健康科学総合研究所に引き継がれ、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）、
土生敏行教授（食物栄養科学部、兼務）

研究所教員 本田千恵助教、穂久 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

メタボリックシンドロームにおける腎動脈周囲脂肪組織と 腎機能の関係 ～研究員としての4年間のまとめ～

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】

我が国の男性2人に1人、女性5人に1人が該当するメタボリックシンドローム (MetS) は、内臓脂肪型肥満に、血圧高値、高血糖、脂質異常のいずれか2つ以上を併せもった病態で、心血管死のリスクが2~3倍高い¹⁾ことで知られる。一方、MetSは非MetSに比べ慢性腎臓病の発症リスクが約2倍高く^{2,3)}、BMIの増加は腎疾患発症と関連している (オッズ比1.23)⁴⁾、糖尿病発症前のヒトでは腎洞脂肪と微量アルブミン尿に関連性が認められる⁵⁾などの報告がある。さらに、2型糖尿病患者では、腎臓周囲の脂肪組織の厚みと腎機能低下が正に相関する⁶⁾、内臓脂肪や皮下脂肪に比べ腎臓周囲脂肪は慢性腎疾患の発症を予測する因子である⁷⁾と報告されており、腎周囲脂肪と腎機能低下との関連が注目されている。

血管周囲脂肪組織 (Perivascular adipose tissue; PVAT) は血管のホメオスタシスに寄与している。中でもPVATによる動脈抵抗性調節に関して、食事性肥満モデル動物の冠動脈PVATは動脈収縮抑制効果が減弱している⁸⁾、ヒト心臓周囲脂肪組織は冠動脈攣縮に関与する⁹⁾等の報告がある。我々はこれまでに、ヒトMetSモデルであるSHRSP.Z-*Lepr^{fa}/IzmDmcr* (SPZF) ラットを用いて、腹部周囲脂肪の代表である腸間膜動脈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^{10,11)}ことを見いだした。また、腸間膜動脈PVATの動脈拡張能補完効果には雌雄差がある¹²⁾こと (2020年度報告)、PVAT効果発現には血管拡張作用を持つAdipokinであるアペリンが関与しており、PVATのレニン-アンジオテンシン (RAS) シグナルの亢進がPVAT効果の消失に関与する¹²⁾こと (2021年度報告) を明らかにしてきた。

以上の知見から、MetSにおける腎動脈PVATにおいても腸間膜動脈で見られた動脈拡張代償効果が存在しており、その機能消失が血管抵抗性の上昇を招き、腎機能障害を誘発するのではないかとの仮説を立てた。昨年は、腎動脈PVATからのアペリンがPVAT動脈拡張能補完効果に関与すること、PVATのRAS系が活性化されるとPVAT効果が消失する¹³⁾ことをみいだした (2022年度報告)。そこで本年度は、腎動脈PVATのアペリンと腎機能変化との関連性を検証した。

【方法】

SHR等疾患モデル共同研究会が開発したSPZFおよびSHR/NDmcr-cp (CP)ラットを日本SLC (株) より購入して用いた。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及びP-12-2023-01-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。

23週齢雄性及び雌性SPZFおよびCPラット (各9匹) から麻酔下に腎動脈を摘出しリング状のPVAT剥離標本及び

剥離しない標本を作製した。PVAT 動脈拡張能補完効果は、PVAT 剥離及び剥離しない標本によるアセチルコリン誘発内皮細胞 NO 依存性弛緩反応の最大反応の差として算出した。PVAT 中のアペリン mRNA 量は、定量的 RT-PCR 法により測定した。血清中の糖、インスリン、総コレステロール、中性脂肪 (TG) 値を既存のキットを用いて測定した。糖化アルブミン及びクレアチニン値の測定はオリエンタル酵母に外注した。血清クレアチニン値より推算糸球体濾過量 (eGFR)、血糖及びインスリン値より HOMA-IR を算出した。また、尿糖及び尿タンパクはウロペーパー[®]により検出した。

【結果】

総コレステロールは SPZF に比べ CP で低く、TG は CP で高い傾向が見られた。一方、糖化アルブミンに差はなかったが、HOMA-IR は雌性 CP ラットで最も低かった。尿糖及び尿蛋白は雌性 CP ラットで最も低く、eGFR は雌性 CP ラットで最も高かった。一方、腎動脈 PVAT による動脈弛緩増強効果は、SPZF ラットに比べ CP ラットで大きい傾向が認められ、PVAT 中アペリン mRNA 量と正に相関した。アペリン mRNA 量は、eGFR と正の相関が、尿蛋白及び HOMA-IR とは負の相関が認められたが、血圧や血中総コレステロール及び TG との間に相関は認められなかった。

【考察と展望】

腎動脈 PVAT におけるアペリン mRNA 量は、腎動脈 PVAT の動脈弛緩増強効果や、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR、腎障害の指標である eGFR 及び尿蛋白との関連性が認められた。一方、アペリンと血圧、血中脂質との間の関連性は低いことから、アペリンは MetS の指標である血圧や血中脂質とは独立した腎機能に影響する因子であると考えられた。近年、アペリンはアンジオテンシン II の内因性制御因子として働いている¹⁴⁾、腎機能障害における治療ターゲットとなりうる¹⁵⁾、治療戦略としてのアペリンアナログや受容体アゴニストの可能性^{16,17)}について議論が高まっている。腎臓はある一定のレベルまで機能が低下すると、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。本研究の成果は、腎動脈 PVAT 中のアペリン量の変化が MetS における腎機能低下を予測する指標となりうることを示している¹⁸⁾。

【参考文献】

- | | |
|--|--|
| 1) Takeuchi H., <i>et al.</i> , Hypertens Res., 2005 28 , 203. | 10) Kagota S., <i>et al.</i> , Metab Syndr Relat Disord., 2017, 15 , 233. |
| 2) Kurella M., <i>et al.</i> , J Am Soc Nephrol., 2005, 16 , 2134. | 11) Kagota S., <i>et al.</i> , Int J Mol Sci., 2019, 20 , 106. |
| 3) Ninomiya T., <i>et al.</i> , Am J Kidney Dis., 2006, 48 , 383. | 12) Kagota S., <i>et al.</i> , J Vasc Res., 2022, 59 , 209. |
| 4) Fox CS., <i>et al.</i> , JAMA, 2004, 291 , 844. | 13) Kagota S., <i>et al.</i> , Biomolecules, 2022, 12 , 870. |
| 5) Wagner R., <i>et al.</i> , Diabetologia, 2012, 55 , 2054. | 14) Yang P., <i>et al.</i> , Front Neurosci., 2017, 11 , 92. |
| 6) Lamacchia O., <i>et al.</i> , Nephrol Dial Transplant, 2011, 26 , 892. | 15) Chapman FA., <i>et al.</i> , Nat Rev Nephrol., 2021, 17 , 840. |
| 7) Chen X., <i>et al.</i> , Diabetes, 2021, 70 , 2322. | 16) de Oliveria AA., <i>et al.</i> , Peptides, 2022, 147 , 170697. |
| 8) Owen MK., <i>et al.</i> , Circulation, 2013, 128 , 9. | 17) Chapman FA., <i>et al.</i> , Cardiovasc Res., 2023, 119 , 2683. |
| 9) Lian X., <i>et al.</i> , Curr Hypertens Rep., 2016, 18 , 82. | 18) Kagota S., <i>et al.</i> , Int J Mol Sci., <i>in press</i> . |

個 体 生 命 解 析 学 部 門

MNU 誘発ラット乳がんモデルにおけるクロノケア®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】

乳がんは乳房にできる悪性の腫瘍で、酸化ストレスが乳がんのリスク要因に関与していることが報告されている。*N*-メチル-*N*-ニトロソ尿素（MNU）誘発ラット乳がんは、ホルモン受容体陽性で再現性が高いヒト乳癌モデルである。今回、このモデルを用いて黒大豆由来の抗酸化物質であるクロノケア®の乳腺発がん抑制効果について検証した。

【方法】

雌 SD ラットに 6 週齢から 1.5%クロノケア水、3%クロノケア®水、または水道水を飲水投与した。7 週齢時に 50 mg/kg MNU もしくは生理食塩水を単回腹腔内投与した。週 1 回体重・摂餌量・飲水量・触診を実施した。MNU 投与開始から 12 週後にイソフルラン吸入麻酔下で腹部大静脈より採血し、全身解剖の後、全ての乳がんおよび鼠径部乳腺を採取した。採取した組織は HE 標本作製、種々の免疫染色を実施した（PCNA：増殖活性マーカー、 γ -H2A.X：アポトーシスマーカー、Cyclin D1：細胞周期マーカー、CD3：T 細胞マーカー）。

【結果】

クロノケア併用群は水道水群と比較して、腫瘍体積、腫瘍重量、腫瘍個数（1000 mg 以上）の値が低値であった。クロノケア併用群は水道水群と比較して、PCNA 陽性細胞数並びに Cyclin D1 が有意に低値を示した。一方、クロノケア併用群と水道水群の両群において、 γ -H2A.X 陽性細胞数に差はみられなかった。また、クロノケア併用群は水道水群と比較して、乳癌組織の炎症細胞浸潤の程度が増加し、その主体は T 細胞と好酸球であった。

【考察】

クロノケア水は乳がん発生を抑制することが明らかとなった。そのメカニズムは乳癌細胞の増殖を抑制することに加えて、腫瘍細胞免疫が関与しているのかもしれない。今後、クロノケア水が乳がん細胞に及ぼす影響をより詳細に検証する必要がある。

細胞生命解析学部門

水耕栽培ポトス (*Epipremnum aureum*) から 溶出される水の変質抑制物質

研究員 奥 尚 枝

1. 研究概要

【背景・目的】

ポトス (黄金葛 : *Epipremnum aureum*) はつる性の常緑多年植物で、水挿しで容易に増殖する。また、水耕栽培中の水が濁りにくく、枯れにくいとされているが、詳細は不明である。そこで、ポトスの水の変質抑制物活性に関する検討を行った。

【方法】

水の変質抑制効果：対照植物にラベンダー (*Lavandula angustifolia*) を用い、栽培液の濁度を吸光度法 (660nm) で測定した。また、栽培液で増殖する一般細菌数をコンパクトドライTMTC (島津ダイアグノスティクス) で測定した。

生育中のポトスによる効果：蒸留水にポトスのみ、対照植物のラベンダーのみ、ポトスとラベンダーの両方を挿して、栽培した。

ポトスから溶出された成分による効果：ポトスを4週間水耕栽培した後にポトスをとり除いた液をポトス水とする。ポトス水または蒸留水にラベンダーを挿して栽培した。

抑制物質の解析：活性炭またはアンバーライト XAD4 を吸着剤として、ポトス水中の化合物群を吸着および非吸着画分に分離した後、各画分を蒸留水で再溶解し、水の変質抑制効果を評価した。また、別に、ポトス水をポリアミド C-200 を充填したカラムに吸着させた後、蒸留水、蒸留水：エタノール (1:1)、エタノールで順次溶出し、3種の溶出画分を得た後、蒸留水で再溶解し、各溶出画分の水の変質抑制活性を評価した。次に、活性のあった溶出画分について HPLC および LC-MS 分析を行い、活性物質の特定を試みた。

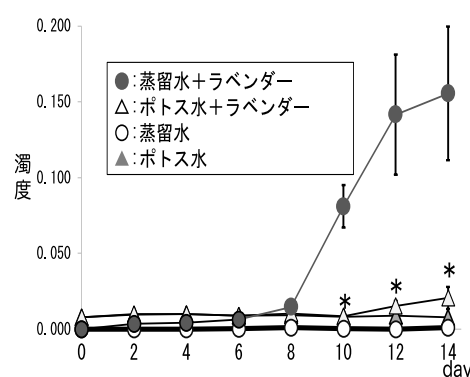


図1 ポトス水による濁度抑制効果

* P<0.05 Dunnett's test with Bonferroni (n=3)

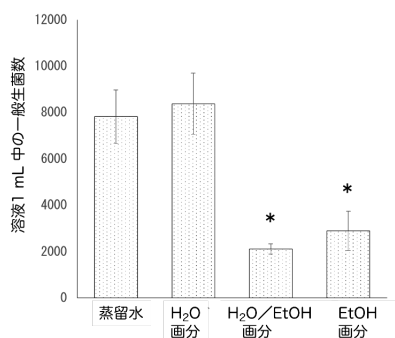


図2 ポトス水による抑制効果

* P<0.05 Dunnett's test (n=3)

【結果・考察】

生育中のポトスによる効果：ラベンダーの栽培液では日数経過と共に濁度および細菌数が上昇したが、ポトスの栽培液では上昇が見られなかったことから、ポトスが水の変質を抑制していることを明らかにした。

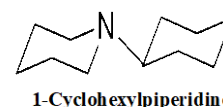
ポトスから溶出された成分による効果：蒸留水にラベンダーを挿した栽培液は日数経過と共に濁度が上昇し、2週間後の一般細菌数も有意に増加したが、ポトス液では濁度の上昇が抑制されたことから、ポトスが水質抑制物質を培養液中に溶出していることが明らかとなった（図1）。

抑制物質の解析：活性炭およびアンバーライト XAD4 を吸着剤として得た吸着および非吸着画分について水の変質抑制効果を評価したところ、いずれも非吸着画分に活性が見られたことから、両樹脂では活性化合物が捕集でき

ないことが明らかとなった。一方、吸着剤にポリアミド C-200 を用いて得た3種の溶出画分のうち、蒸留水：エタノール（1：1）およびエタノール溶出画分がラベンダーによる培養液の濁度上昇を有意に抑制し、さらに14日目の栽培液中の一般細菌数増加を有意に抑制した。従って、活性物質がポリアミド C-200 カラムの蒸留水：エタノール（1：1）およびエタノール溶出画分に存在することが示唆された。

そこで、まず、水：エタノール（1：1）溶出画分について、HPLC および LC-MS を用いて解析した。その結果、 m/z 166 [M-H]⁻に脱プロトン分子を示す成分ピーク A が増加し、 m/z 558 [M-H]⁻に脱プロトン分子を示す成分ピーク B が新たに生成していることを見出した。A および B は分子量から、いずれも含窒素化合物であると推定されたが、ポトスの地上部からすでに単離報告²⁾されている含窒素化合物とは一致せず、根で特異的に生合成・溶出される物質であることも示唆された。また、A はデータベースから先にミナトアカザの抗菌物質として報告²⁾されている cyclohexyl piperidine 類と推定し、1-cyclohexylpiperidine と比較したが一致しなかった。現在、A および B の構造解析を目的とした単離実験を継続中である。

以上、水耕栽培中のポトスが水の変質抑制物質を溶出していることを示した。今後は抑制物質の特定および根からの溶出メカニズムの解明を行う予定である。



【引用文献】

- 1) Mesfram A., et al., *Intl J. Pharma.Sci. Res.*, **6**, 337-339 (2015)
- 2) Arafa R. F., *Egyptian J. Biomed. Sci.*, **18**, 62-66 (2005)

細胞生命解析学部門

海苔からの各種抽出画分の機能性評価

研究員 鈴木 靖 志

1. 研究概要

【背景と目的】

海苔はタンパク質含量が40%を超える食品資源であるが、堅固な細胞壁が抽出効率や消化吸収効率を阻害するため、タンパク質の利用効率は高いとは言えない^{1,2)}。海苔は食物繊維も多量に含んでいる。海苔に特徴的に存在するポルフィランは硫酸ガラクトース系多糖類で海苔乾燥重量の30%程度を占め、人の消化酵素では消化できない水溶性食物繊維である¹⁾。ポルフィランには抗酸化作用、抗炎症作用、免疫調節作用、抗がん作用、抗老化作用、血圧降下作用、脂質代謝改善作用といった生理活性作用が報告されている³⁾。一方、海苔の製造工程では、多量に端材が発生するため、これを有効に活用することができれば未利用資源の有効利用につながると考えられる。そこで、現状の海苔生産工程では廃棄されている海苔端材を原材料とし、熱水抽出、アルカリ抽出、酵素処理抽出の3種類の方法で海苔由来成分の抽出を行い、可溶性タンパク質の回収量を指標として海苔端材の利用価値を高める条件を見出すことを目的として検討を行った。

【方法】

海苔懸濁液のpHの変化あるいは酵素の添加によって抽出されるタンパク質の量を定量し、抽出液の機能性については抗糖化効果を指標として評価をおこなった。酵素としてはセルラーゼ・ヘミセルラーゼから3種類、もしくはエンド型のプロテアーゼから2種類を用い、セルラーゼ・ヘミセルラーゼとプロテアーゼの組み合わせ効果についても検討した。組み合わせの際のプロテアーゼ処理はセルラーゼ・ヘミセルラーゼ処理後の沈殿物に対して行った。また、異なる工程で得られた海苔抽出液の機能性指標の一つとして、リシン-グルコース系における糖化反応の阻害効果についても評価を行い、海苔タンパク質の抽出効率と海苔抽出物の機能性の両面から最適な酵素処理方法について考察した。

【結果・考察】

実験1では、pHをアルカリ性から中性もしくは酸性にすることで、pH処理を行っていない懸濁液と比較して同じpHでも1.4倍程度までタンパク質抽出量が増加した。水中のタンパク質が極端な酸性またはアルカリ性に調整し、それぞれ正または負の電荷を帯びさせ、タンパク質を可溶化させる方法が報告されている⁴⁾。懸濁液のpHを強アルカリにすることによって中性では不溶性であったタンパク質が可溶化されたと考えられる。しかしpH14で抽出されたタンパク質のうち20%程度はpHを中性に戻すことによって沈殿した。この結果から、pH14で可溶性画分に抽出されたタンパク質の少なくとも80%はpHシフトによって細胞壁が可溶化されて、細胞質内の水溶性タンパク質が溶出されたと考えられる。

実験2では、3種類のセルラーゼ・ヘミセルラーゼを海苔懸濁液に作用させることによって、タンパク質抽出量の増加が見られたことから、細胞壁が破壊されタンパク質が抽出できたと考えた。しかし、1種類のセルラーゼ・ヘミセルラーゼを添加した時も2種類のセルラーゼ・ヘミセルラーゼを添加した時もタンパク質抽出量に大きな差は見られなかったことから、セルラーゼ・ヘミセルラーゼで抽出できるタンパク質抽出量には上限があると考えた。セルラーゼやヘミセルラーゼの添加は細胞壁を破壊し、細胞内容物の漏出を促進してタンパク質の回収率を高めたと考えられる。

実験3では、セルラーゼ・ヘミセルラーゼに加えてセルラーゼ処理後の沈殿にプロテアーゼを添加することでタンパク質抽出量が大幅に増加した。プロテアーゼの添加は不溶性のタンパク質を低分子化して可溶化することで水溶性のタンパク質として抽出されたと考えられる。プロテアーゼを作用させたのは、セルラーゼもしくはヘミセルラーゼで抽出されたタンパク質を1回目の遠心分離の上清画分として回収した後であり、2回目の遠心分離の上清で回収されたタンパク質はセルラーゼもしくはヘミセルラーゼでは回収できなかったタンパク質が抽出できたと考えることができる。プロテアーゼによって3000 Da未満の低ペプチドやアミノ酸に分解されたものはBCA法で検出できないため、回収率としては低く見積もられている可能性が残されている。

実験4では、熱水抽出物と酵素処理後の可溶性画分の蛍光性終末糖化産物産生量を比較すると、酵素処理後の可溶性画分が熱水抽出物より低値を示したことから、酵素処理によって抽出できた成分が糖化を抑制していると考えられた。酵素処理によって得られるタンパク質の組成的な特徴（サイズ、アミノ酸組成、ペプチド配列など）は、酵素の種類や組み合わせによって異なると想定され、タンパク質以外の抽出液中の内容成分なども抽出時の細かい手順の差によって異なってくることから、抽出方法が海苔由来抽出物の機能性に影響したと考えられる。

特にプロテアーゼ処理によって新たに生じるペプチドは新たなペプチドは異なる生理活性を持つ可能性があると考えられ、今後、様々な細胞培養系を用いて、海苔由来ペプチドの機能性を評価していくことが課題がある。

【参考文献】

- 1) 二羽恭介:ノリの科学,朝倉書店,p.173-174,(2020)
- 2) 七訂食品成分表 2020,女子栄養大学出版部,(2020)
- 3) Xueliang Wang, Juqin Dong, Wei Liang. et.al. Porphyrin From *Porphyra haitanensis* Alleviates Obesity by Reducing Lipid Accumulation and Modulating gut Microbiota Homeostasis, 13:942143, (2022)
- 4) Jenny Veide Vilg, Ingrid Undeland : pH-driven solubilization and isoelectric precipitation of proteins from the brown seaweed *Saccharina latissima*—effects of osmotic shock, water volume and temperature, 29:585–593(2017)

細胞生命解析学部門

微弱振動磁界付加凍結による組織凍結保存法の検討

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】

2004 年にバイオサイエンス研究所のメンバーとして参加した当初は、再生医学・医療への応用を念頭に生殖幹細胞をモデル系とした組織幹細胞の特性の解明を目指していたが、2006 年の山中教授による iPS 細胞の樹立法が発表され、多能性幹細胞を使った臨床応用の扉が開かれた。この時点で、多機能幹細胞や分化誘導組織の凍結保存法の確立が必要になるという考えが漠然と脳裏をよぎった覚えがある。このようなときに 2010 年 ABI 社の CAS 凍結法と出会い、食品の凍結保存条件の検討の傍ら、細胞や組織の安全で効率的な凍結保存法の模索を続けてきた。CAS 凍結法は、急速凍結時に微弱振動磁界を付加するもので、生鮮食品を高品質で長期保存するものとして注目されていたが、そのメカニズムや使用方法については不明のままであった。以来、14 年間にわたり、昨年までに凍結時に結合水の安定化により凍結時の氷晶成長を抑制することを突き止め、培養細胞の凍結保存における毒性のある凍結保護剤 DMSO の低減化を可能とした。

【目的】

iPS 細胞をはじめとする多能性幹細胞を再生医療で用いる場合には、分化誘導により再構成された組織レベルの移植を目指すことになる。しかし、組織レベルでの凍結保存では、細胞間質を満たす組織液に対する配慮が必要となる。細胞内液は、溶質濃度が高く水分子の多くが結合水として存在しているが、細胞外液では自由水の比率が高くなると予想される。そこで、本年度はすでに DMSO の低減化に成功している HEK293 細胞から誘導した Spheroid をモデル系として、微弱振動磁界付加凍結による組織の構造と細胞の生存率の高い安全な凍結条件の検索を目的とした。

【方法】

サブコンフルエントとなった HEK293 細胞を 6well または 96well プレートに播種し Spheroid を調製した。調製した Spheroid を回収後、各凍結保存液で攪拌し、1.5ml チューブに分注した。サンプルは緩慢凍結と微弱振動磁界付加凍結で凍結後、液体窒素内で約 1 週間保管した。サンプルを 37℃恒温槽で解凍後、蛍光二重染色により生細胞と死細胞を判別した。また、Accumax で細胞解離後、トリパンブルー染色し、生存率と回収率を求めた。さらに、解凍後の spheroid を樹脂包埋し、HE 染色と TUNEL 染色で組織構造解析した。

【結果】

(1) 比較的小さな Spheroid (直径 700 μ m 以下) での凍結温度の検討

6 well プレートでは、比較的容易に Spheroid を調製できるが、その直径は 700 μ m 以下の小さなものが多く形成される。この Spheroid を用いて DMSO の添加量を 10%、5%、3%、1 % とし、微弱振動磁界を付加せずに、急速凍結温度のみについて、生細胞の回収率を指標に比較検討したところ、凍結温度により生存率が左右され、DMSO 濃度を 1 % としても半数以上の細胞が生細胞として回収できる凍結温度条件を同定することが出来た。

(2) 比較的大きな Spheroid (直径 1 mm 程度) での微弱振動磁界付加効果の検討

(1) で同定された凍結温度による細胞回収率への効果を直径 1 mm 程度の Spheroid に対しても同様の結果が得られることを確認したのち、微弱振動磁界付加の効果について蛍光二重染色で評価したところ、微弱振動磁界付加により Spheroid の形状もよく保たれ、構成細胞の生存率も高くなることが確認された。通常の緩慢凍結法でも細胞の生存率が低いにも関わらず形状が保たれる Spheroid がわずかに認められるため、TUNEL 染色を行ったところ、これらの Spheroid における細胞死はアポトーシスによるものであることが示唆された。

【考察】

Spheroid をモデル系とした組織凍結保存における微弱振動磁界付加により、培養細胞の凍結保存と同様に細胞毒性が危惧される DMSO のような凍結保護剤の大幅な低減化が可能となることが明らかとなった。現在、凍結保存中の Spheroid を凍結置換法に固定することで、細胞内外の氷晶局在の検討を進めている。また、細胞小器官の形態や機能の評価の準備を進めているところである。

一方、細胞分化した細胞の機能維持の評価を行う必要があり、ヒト肝がん由来細胞株 HepG2 細胞での Spheroid での検討準備を進めているだけでなく、マウス精巣の凍結保存後の生殖幹細胞の移植による機能評価についても現在取り組んでいる。

分子生命解析学部門

トランスポーターから迫る 難治性乳がん悪性化の機序解明と新治療戦略の展開

研究員 中瀬 朋夏

1. 研究概要

【目的】

現在、日本において、AYA 世代後期 (20~39 歳) のがん患者の約 80% は女性である¹⁾。そのがん種は乳がんが最も多く、中でも手術不能な症例やトリプルネガティブ乳がん (Triple-negative breast cancer; TNBC) が、他の世代に比べて著しく多い。TNBC は、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体およびヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (HER2) の発現が陰性であり、乳がんの標準治療に用いられている分子標的薬は適さない。さらに、転移や再発を起こしやすく、生命予後は極めて悪い。そのため、TNBC 治療のための分子標的の同定と、それに基づいた有効な新治療戦略の開発は、早急に強く求められている²⁾。

近年、がん細胞が持つ酸化ストレス抵抗性は、がん難治化や治療耐性につながることで分子レベルで分かってきた。シスチントランスポーター SLC7A11 (xCT) は、悪性度の高い難治性がんでは高発現し、抗酸化作用を持つグルタチオンの合成に必要なシスチンを細胞内へ輸送することで、酸化ストレス抵抗性を制御している³⁾。さらに、xCT の高い発現は、脂質過酸化を介した鉄依存性細胞死 (フェロトーシス) を回避し、腫瘍形成の促進や治療耐性に密接に関与することが報告されている⁴⁾。そのため、xCT を介した酸化ストレス機構を標的としたがん治療戦略は有望である³⁻⁵⁾。とりわけ、現在臨床で関節リウマチ疾患や潰瘍性大腸炎の治療に用いられている Sulfasalazine (SASP) は、xCT が高発現するがん細胞に対して、xCT を特異的に阻害し、酸化ストレス抵抗性の減弱とともに抗がん活性を示すため、ドラッグディポジショニングの展開が期待されている⁶⁾。現在、手術不能かつ既存治療不応の進行・再発固形がん患者を対象として臨床試験が進められている。当研究室においても、これまでに、ヒト TNBC モデル細胞としてよく用いられる MDA-MB-231 に対する SASP の処置は、効率よく細胞を死滅できることを確認している。SASP の厳密な細胞死制御は、がん治療応用を考える上で重要な課題であるが、TNBC 細胞における SASP の細胞死制御機構については、未だ不明な点が多い。

本研究では、SASP を用い、xCT を介した TNBC の酸化ストレス耐性の解除を狙って、TNBC の生死を特異的に効率よく制御できる新治療戦略の開発を目的とした。

【方法】

SASP の抗がん活性を解析するため、数種のヒト TNBC 細胞を用いて、細胞死のタイプと酸化ストレスとの関係を生化学的および統計学的に評価し、動物モデルで検証した。

【結果・考察】

ヒト TNBC 細胞は、通常の乳がん細胞に比べて、酸化ストレスに対する抵抗性とシスチントランスポーターの発現量ともに、著しく高いことを明らかにした。次に、SASP を TNBC 細胞に処置した結果、TNBC 細胞の細胞生存数は顕著

に減少した。SASP は、TNBC のモデル細胞として一般的に用いられている MDA-MB-231 において、グルタチオンレベルの低下を介して酸化ストレス抵抗性を有意に減弱させ、顕著な鉄依存性フェロトーシス細胞死を誘導した。さらに、SASP によるフェロトーシスを、細胞死の初期段階で効率良く引き起こすには、オートファジーが必要であった。現在、エストロゲン受容体陽性乳がんの内分泌療法で臨床使用され、オフターゲット作用としてオートファジーを誘導できるタモキシフェンを前処置した後に SASP を処置すると、フェロトーシスによる細胞死が劇的に増大し、細胞は死滅した。SASP によるフェロトーシス型細胞死におけるオートファジーの調節因子として、タモキシフェンは、有益なツールになりうることを明らかにした。担がん TNBC モデルマウスにおいても、SASP は、原発巣における総グルタチオン量とフェロトーシス抑制分子 GPx4 の著しい減少を介して、腫瘍の成長と転移の進行を抑制し、副作用なく、TNBC に対する高い抗がん活性を示した。SASP の投与量に関しては、炎症性腸疾患で使用される約 2~4 倍の投与量を使用しているが、関節リウマチ疾患の患者において、一過的に最高血中濃度が 0.5 mM まで上昇しても悪影響のないことが報告されている^{7,8)}。マウスに 28 日間投与した結果からは、使用量に関して大きな健康被害はないが、安全性が担保できるか否か、今後長期的な観点と剤形や投与ルートからの検討は必要である。投与量を減らすには、SASP とフェロトーシスを機序とする抗がん剤の併用が有用であることをすでに検証しており、現在、臨床応用に向けて、補完機序制御機構の解析を進めている。

本研究では、SASP が TNBC 細胞に対し、オートファジーと連関してフェロトーシスを効率的に誘導できることを明らかにした。SASP による細胞死制御メカニズムの解明は、ドラッグリポジショニングの観点からも、重要な方向性を示し、SASP を用いた新たな TNBC 治療法の創出は、早期実用化が期待される⁹⁾。

【参考文献】

- 1) 国立がん研究センター 小児・AYA世代がん集計
- 2) Takatani-Nakase T, et al. *Exp. Cell Res.*, **412**, 113006, 2022.
- 3) Liu, J. et al. : *Mol. Therapy*, **28**:2358-2366, 2020.
- 4) Stockwell, BR. et al. : *Cell*, **171**: 273-285, 2017.
- 5) Li, J. et al. : *Cell Death & Disease*, **11**: 88, 2020.
- 6) Ishimoto, T. et al. : *Cancer Cell*, **19**: 387-400, 2011.
- 7) Narang, VS. et. al. : *Chemotherapy*, **53**: 210-217, 2007.
- 8) Sehm, T. et al. : *Oncotarget*, **7**: 36021-36033, 2016.
- 9) Takatani-Nakase T, et al. *Life Sci.*, **339**, 122411, 2024.

分子生命解析学部門

糖質コルチコイドで太る訳

～UCP に着目したエネルギー代謝制御の基盤解明～

研究員 森 山 賢 治

共同研究者 光 谷 真 奈

1. 研究概要

【目的】

Mitochondria uncoupling proteins (UCPs)は、ミトコンドリアでの酸化的リン酸化を脱共役させることで、ATP の高エネルギーリン酸結合に変換して蓄積することなく、非ふるえ熱産生として放熱する機能をもっている 1)。この UCP には、5 種類のアイソフォームがあるものの、実際に冬眠や、肥満との関連について知見が集積しているのは 1～3 のみである。UCP1 は、発生学的には皮筋板系統に由来する褐色脂肪組織 (BAT) にのみ発現しておりその分子マーカーとなっている。しかしながら、ヒトではそもそも褐色脂肪組織の存在は、時間的、空間的な観点からその発現は限定的である。具体的には、胎児や出生直後の肩甲骨間に僅かに存在するが生後約 6 か月で通常は消退する。一方、UCP2 は全身の細胞に、UCP3 は主として骨格筋細胞に局限して存在しているが、そのエネルギー代謝効果は未解明である。

これら UCP のようなエネルギー代謝制御分子を自由自在に発現制御することができれば、脂肪組織の量的、機能的制御も可能になると予想される。そこで我々は、肥満の改善を最終の到達ゴールとして UCP の発現制御のメカニズムの解明を目的として検討を継続して行ってきた。これら UCP のプロモーター領域には、それぞれ発現部位に応じた情報がビルトインされている。これらを解析することで、要時、薬剤あるいは食生活や運動など、生活行動の変更などで効果的な対応が可能になるのか解析を行ってきた。その例として、成長ホルモン(GH)や糖質コルチコイド(CG)がある。GC は、免疫、神経、骨格筋、肝臓などをはじめとして身体のあらゆる組織、細胞機能、殊に代謝に影響を及ぼしている。CG は、細胞質内に存在する不活性な CG 受容体 (CGR) に結合すると遊離する。その後、二量体を形成して核内へ移行する。そこで標的遺伝子のプロモーター上の結合配列に結合して転写制御作用を発揮する。それには転写抑制機能と活性化機能の両方がある。特に免疫に及ぼす影響としては転写抑制作用が広く知られているが、エネルギー代謝機能についてもおそらく抑制的に機能していると想定される。我々はこれまでに、これら抑制作用の一旦を UCP1、2 で解析を進めてきた。一方、GH ではエネルギー代謝を促進させ減量効果を発揮することも知られている。これらについても UCP1～3 を介してその効果の一端を発揮しているものと想定している。今回、これらの作用について、これまでに解析した転写因子群について解析した結果を報告する。

【方法】

ヒト UCP1～3promoter を genome からクローニングして luciferase 発現ベクターに結合してレポーターコンストラク

トを作成した。この promoter からコンセンサス配列のスクリーニングも実施した。これらレポーターコンストラクトを用いて、様々な転写因子を転写活性化量に基づき評価した。UCP1,2 については、deletion コンストラクトならびに mutation を導入したコンストラクトを作成して結合部位についても検討した。リガンドとして候補としたのは、GH、insulin-like growth factor-1(IGF-1)、甲状腺ホルモン受容体(α 、 β)、エストロゲン受容体(α 、 β)、GATA1~3、ビタミン D3 受容体である。

【結果】

UCP1-promoter では、リガンドの濃度依存性に転写活性化量は統計的な有意差をもって抑制された。UCP2-promoter でも抑制効果を認めた。一方、UCP3-promoter では変化を認めていない。また、UCP1 あるいは 2 の GR の結合部位 (GRE) を探索した結果、TSS の上流の 1 カ所に、UCP2 には 2 カ所に結合配列が存在する可能性が示唆された。この配列付近に結合して影響を及ぼす可能性のある代表的な転写因子について検討した所、エストロゲン受容体ならびに PPAR γ により抑制性活性があり、一方、甲状腺ホルモン受容体で上昇するアイソフォームと、抑制的な効果を発揮するアイソフォームのある可能性が示唆された。マウスを用いた実験では、褐色脂肪組織において、デキサメタゾン負荷時には UCP1 の mRNA ならびにタンパクともそれぞれ半分以下まで統計的な有意差をもって減少した。一方、全身の組織で発現するとされる UCP2 は、褐色脂肪組織では抑制されずむしろ転写活性化量は増大していた。これに関連して、白色脂肪組織において UCP2 の発現も亢進していた。

【考察】

過去、UCP1 はエネルギー代謝改善を目的として数多くの検討が重ねられた。それ故、多くの転写因子群が作用することがすでに報告されている。特に KK-Ay マウスに脂肪負荷時に白色脂肪を褐色脂肪様細胞に変換させる、いわゆるベージュ細胞化のメカニズムについて検討が重ねられてきた。既報では、転写因子として PRDM16、PPAR γ 、PGC1 α 、CCAAT/enhancer-binding protein α 、FGF、BMP など多数の転写活性因子が報告されている。GH は、STAT5B ならびに GATA を介して UCP の発現調節に関与しており、UCP1 の発現を亢進させることからベージュ化にも寄与している可能性がある。今後も継続して、高効率で且つ時間、空間的に影響が可能な限り少ない転写因子を選抜し、特異的なリガンドによるエネルギー代謝の改善について検討を重ねる予定である。

【参考文献】

- 1) 入江由希子ら, 白色脂肪組織での UCP 1 の異所性発現と脂肪細胞. 肥満研究, 7(1); 63-65. 2001.
- 2) 作田 英成ら, 脂肪を燃やしてやせる 褐色脂肪組織を刺激する生活習慣、食品、薬物. 防衛衛生, 63(5-6), p107-118. 2016.

生命化学解析部門

ブリーチ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

研究員 仁 木 洋 子

1. 研究概要

【背景と目的】

毛髪のブリーチ処理は自身や周囲からの印象を高めるうえで有用であるが、毛髪タンパク質中のリジンやアルギニンのアミノ基にカルボニル化を誘発する¹⁾。こうして形成されたカルボニル化タンパク質(Carbonylated proteins: CPs)は、髪のうねりやバサつきの一因となることが指摘されている。 γ -ドコサラクトン(γ -DL)は、脂質であるエルカ酸(*cis*-13-ドコセン酸)の誘導体であり、ヘアアイロンやドライヤーの熱により毛髪タンパク質中のアミノ基と反応し共有結合を形成する²⁾。本研究では、ブリーチ処理による CPs 生成に対する γ -DL の抑制効果について検討を行った。

【方法】

γ -DL 含有処方をも髪毛束に塗布してヘアアイロン処理を行った黒髪人毛に、ブリーチ処理を最大 3 回行った。カルボニル基に特異的に結合する蛍光試薬である Fluorescein-5-thiosemicarbazide(FTSC)による染色と蛍光顕微鏡観察によって CPs を検出した。蛍光輝度を Image J で数値化し、CPs レベルとし、Arbitrary unit (a.u.)で示した。毛髪断面の観察では、FTSC 染色を行った毛髪で厚さ 10 μ m の垂直凍結切片を作製し、スライドガラスに貼付して蛍光観察を行った。色差測定では、色彩色差計 CR-400/410(コニカミノルタ)を用いて、毛髪の根元付近を測定し、脱色処理前後の明度差 ΔL^* 、赤色度差 Δa^* 、黄色度差 Δb^* から色差 ΔE^* を求めた。

【結果】

CPs 検出のために FTSC 染色を行った毛髪表面の蛍光顕微鏡観察画像、及び輝度解析の結果を Fig. 1 a、b に示す。未処理毛と比較して、ブリーチ処理毛では処理回数増加に伴い蛍光輝度が上昇し、CPs の生成が示されたが、 γ -DL 1 回塗布後にブリーチを行った毛髪では有意差をもって CPs の増加が抑制された。FTSC 染色後の毛髪切片観察像を Fig. 2 に示す。未処理毛では、CPs はキューティクル、特に毛髪表面及びコルテックスとの境目で観察された。ブリーチ処理後も主に同様の部位で CPs の増加が認められたが、 γ -DL 塗布をした毛髪では CPs 増加は抑制された。毛髪断面の輝度解析においても、 γ -DL がブリーチ処理によるカルボニル化を、有意差をもって抑制することが確認された。

色差測定では、ブリーチ処理回数の増加に伴い未塗布毛で値が高くなった。しかしながら、同じブリーチ回数では、未塗布毛、Ctrl、 γ -DL 処理毛の間に有意差は認められなかった(Fig. 3)。

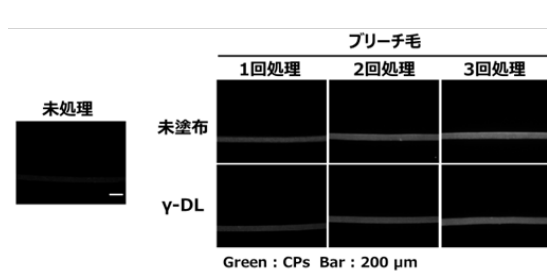


Fig. 1a. 毛髪表面の蛍光顕微鏡観察像 (FTSC 染色)

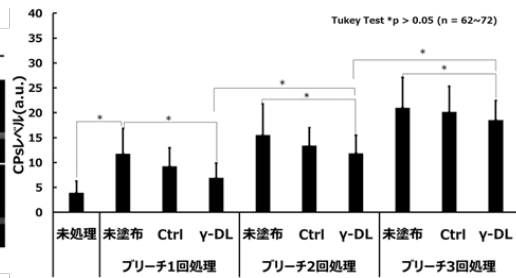


Fig. 1b. 毛髪表面の CPs レベル

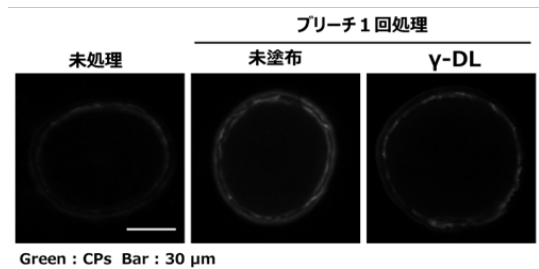


Fig. 2. 毛髪切片の蛍光顕微鏡観察像 (FTSC 染色)

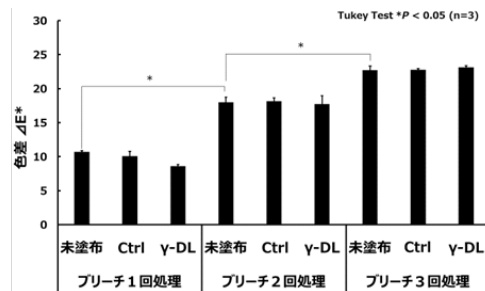


Fig. 3. ブリーチ処理後の色差

【考察】

ブリーチ処理によって CPs は増加したが、毛髪表面、断面の双方で γ -DL 前処理によって CPs 生成は有意に抑制された。 γ -DL1 回処理後に 3 回ブリーチを繰り返した毛髪でもこの効果は持続しており、カルボニル化が生じるアミノ基への γ -DL 結合による保護が保たれていることを示唆する。加えて、 γ -DL 前処理は、ブリーチ効果そのものは阻害しなかった。従来は、ブリーチなどの化学処理後に発生する髪質低下に対して改善を行うアプローチが主流であった。一方、本研究では、前処理を行うことによってブリーチによる CPs 生成や髪質低下を予防する方法の実現を目指し、アミノ基を介する毛髪結合性素材である γ -DL にその可能性を見出した。

【参考文献】

- 1) T Watanabe, *J. Soc. Cosmet. Chem. Jpa.* 2014, **48**, 271-277.
- 2) Y Katsumata et al., *Fragrance J.* 2011 **39**, 57-60.

生命化学解析学部門

モヤモヤ病感受性因子 RNF213 の機能解析

研究員 土 生 敏 行

1. 研究概要

【目的】

モヤモヤ病は日本など東アジアに多い脳血管疾患で、脳内頸動脈における狭窄・閉塞によって、虚血を原因とする虚血発作や脳梗塞として発症する疾患である。頭蓋内にもややとした煙上の毛細血管が見られ、これの破裂が脳出血を引き起こし、症状を更に悪化させることがある。重篤で発症予後が悪い疾患で、発見から 60 年以上が経つ現在も原因不明であり、根治療法が未確立であることから指定難病とされている。我々の研究グループは遺伝的解析により、その感受性因子として RNF213 遺伝子 (RING Finger213) を同定してきた。その R4810K 多型によりモヤモヤ病の発症率は 100 倍以上上昇すると予測されている。我々の研究室では、RNF213 がユビキチン鎖結合酵素 E3 リガーゼであること、及びユビキチンポリペプチドの 63 番目リシン残基を介したユビキチン鎖結合酵素であることを見出し、RNF213 はユビキチン化を介したシグナル伝達に関与することを報告している。また、ユビキチン化を介したシグナル伝達は、細胞の遊走性や血管内皮細胞における細胞運動性に影響を与えており、RNF213 分子機能の解明とモヤモヤ病の分子病態理解を進めている。

RNF213 はリシン 63 結合型ユビキチン鎖伸長活性を持ち、細胞運動性に影響を及ぼしていることを報告し、脂質ラフト構造の変化や膜型受容体の細胞内輸送に影響を与えることを見出している。これらの結果を基に本申請研究では、RNF213 の細胞内輸送に焦点を当て、その実体の解明を本申請研究の目的とし、MMD の病態モデル化と分子機構解明により、MMD 治療の進歩に寄与することを目標とした。

【方法・結果】

生理的条件を考慮し、RNF213 ノックアウト (KO) マウス (Rnf213^{-/-}) 及び RNF213 ノックイン (KI) マウス (Rnf213^{R4757K/R4757K} (ヒト R4810K 相同))、野生型 (WT) マウスの妊娠 13 日胎児胚より、胎児線維芽細胞 (MEF) を樹立した。安定な分裂細胞を分離後、遺伝型を決定し細胞実験に用いた。

樹立した MEF を用い輸送タンパク質に対する抗体染色解析実験、各エンドサイトーシスの段階特異的なタンパク質 (Rab タンパク質) の免疫蛍光染色及びウェスタンブロッティングによるタンパク質定量的解析を行った。

輸送タンパク質マーカーとして、クラスリン複合体、カベオリン、エンドソーム、ゴルジ体局在タンパク質、小胞体タンパク質、リソソーム局在タンパク質などの染色解析を行った結果、局在異常などの異所性などは観察されなかったものの、数種のタンパク質では量的な変化やプロセッシング、修飾等の変化を伴う変化を観察できている。また増殖因子の活性化の変化を観察することでも同様の変化を見出すことに成功している。

【考察】

モヤモヤ病は脳内頸動脈周辺部の異常な毛細血管網の発達を特徴とする。毛細血管は平滑筋細胞等を構成要素として含む他の血管とは異なり内皮細胞のみから成る。本研究解析からアクチンネットワーク異常および増殖因子に呼応した増殖因子の活性化やその下流のメディエーターの変化は、血管細胞構成に影響を及ぼし、モヤモヤ血管の形成を導く可能性があると考えられる。よって、今回の研究結果をもとに、RNF213 の直接かかわる生理現象を明らかにしていくことは、モヤモヤ病疾患の理解につながるものと考えられる。

また、過去の研究より KO, KI 細胞でのアクチン形態異常を報告しているが、本研究の結果とあわせると、RNF213 遺伝子欠損や機能変化による血管内皮細胞の運動性の低下は輸送系の攪乱によるものと推測され、今後、血管内皮細胞におけるアクチンや増殖因子に対する変化やメディエーターの変化を観察していくことで、MMD における K I 多型の機能を見出す助けになるものと考えている。

生命化学解析学部門

プランクトンモデルによる常温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】

地球上の食糧資源の生産量と消費量は拮抗しているだけでなく、近年は消費量が生産量を上回る傾向にあり、持続可能な食糧供給体制は、喫緊の課題と考えられる。特に、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る多くの食品が存在することは、決して看過できない問題である。一方、食品保存の研究では、生理活性を持った機能成分や栄養素を失わず、なおかつ美味しい味と風味を残すことが欠かせないが、我々が普段取り扱う従前の保存方法は、概して凍結過程が含まれることが多く、細胞組織に含まれる水分子の氷晶化による物理的損傷が免れ得ない。この問題は、緩慢凍結法や急速凍結法では言うまでもなく、超高速冷却を要する既存のガラス化法でさえ、適用できる組織容量の限界や、凍結保存中に起こりうるクラッキングなどによる問題が憂慮されるところである。本研究室では、凍結保存法によるデメリットを排除し、安定した常温保存法の研究開発にこれまで一貫して取り組んでおり、ここに過年度の成果を一部踏まえながら総括したい。

新規な常温保存法の開発にあたり、我々はまず自然界に存在するプランクトンの一種、アルテミアをモデル生物として注目した。アルテミアは強固な耐性能力を有する極限環境生物であり、クリプトビオシスという仕組みを保有している。この仕組みは、生体組織を常温ガラス化状態に保つことで、長期間安定した耐性を維持できる。そこで、このモデル生物が有するガラス化条件を解明することで、多くの食材食品を常温保存できる新しい保存原理を突き止める。過年度においては、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やうずら卵白などを使った単純成分モデルにおけるガラス化条件を調べてきたが、数年前より、プランクトンモデルであるアルテミア乾燥卵を使ったガラス化条件について検討を行っている。これらの研究から、トレハロースがガラス化形成に重要な役割を持つこと、食材に含まれる含水量を厳密にコントロールする必要があることなどを明らかにしてきた。本年度は、この流れの中にあって、プランクトンモデルを用いた、より実際の生物組織材料に対する常温ガラス化条件について報告する。

【方法】

シードスプーンにより正確に計量したアルテミアの乾燥耐久卵及び、昨年度報告した水和時間とは異なり、常温ガラス化が達成される可能性のある 3 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平衡水分含量をもった一連のアルテミア卵を準備した。本研究においては、厳密な水分量調整とガラス転移温度を実測できる体制を構築することが何より重要であるが、内部水分量については、ケット科学超微量水分測定装置 FM-300S によって計測し、ガラス転移温度の測定については、日立高感度型示差走査熱量測定装置 DSC-6100 を使用した。また、

ガラス化に伴う物性変化は、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。さらに、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法を先がけて開発しており、水和時間に伴う内在性のトレハロース量の変化については、過去に HPLC によって報告済みのものを用いた。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】

様々な飽和塩により作出された相対環境湿度下においたアルテミア乾燥卵及び 3 時間水和卵のガラス転移温度は、乾燥卵では、平衡水分含量が 5% 以下であれば、実測された耐久卵のガラス転移温度は、75°C~100°C 付近に分布するが、5% ~ 10% では、ガラス転移温度は、60°C 以下に下降し、水分量の増加に伴い、非常に低いガラス転移温度を示した。アルテミア 3 時間水和卵の場合、平衡水分含量の増加に伴って、同じようにガラス転移温度の低下傾向を示したが、同じ平衡水分含量におけるガラス転移温度は、乾燥卵に比べて、10°C から 20°C も低下した。また、アルテミア乾燥卵及び 3 時間水和卵に含まれる平衡水分含量の増加とガラス転移温度の低下は、いずれも強い負の相関性があることが認められた。このようなガラス化作用に対するトレハロースと平衡含水量との関係性をより明らかにするため、二相系混合物質で成立する Gordon-Taylor equation の適用を考え、常温ガラス化に必要なトレハロース量と平衡水分含量を理論的に予測することを試みた。具体的には、アルテミアの乾燥卵における Gordon-Taylor equation を解くことで、アルテミア固有のガラス転移温度と溶媒係数を得た。ここで得られた予測モデルは、熱分析で測定可能な範囲において、アルテミア乾燥卵で実測されたガラス転移温度とほぼ正確に一致し、Gordon-Taylor equation が生体組織にも十分適用可能であることが示された。一方、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なり、ガラス化状態によって生体組織の硬度が極めて高くなっていることも確認できた。さらに、ガラス化による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 時間水和卵の孵化率及び生存率を調べたところ、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護効果が認められた。以上より、乾燥卵に含まれるトレハロースのガラス化促進作用の役割が明らかにされたほか、水分子による可塑作用とのバランスが非常に重要であり、両者の一定の比率によって生体組織の常温ガラス化が達成されていることが示唆された。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、従来法では保存が難しい食材食品保存の研究開発にフェーズを繋げていく予定である。

アビラテロンの未知代謝物の同定解析

葉山 登, 堀山志朱代, 西 由紀菜, 矢田麻奈衣,
米山弘樹, 萩中 淳, 宇佐美吉英
日本薬学会第 143 年会, 札幌, 2023. 3. 26-28.

Bisphenol A およびその誘導体に対する分子インプリント ポリマーの調製と評価

西村奏咲, 神路浩美, 本田千恵, 萩中 淳
日本薬学会第 143 年会, 札幌, 2023. 3. 26-28.

1 年次の物理化学と分析化学の演習授業に関する教育効果 の検証

河井伸之, 濱口良平, 矢野義明, 萩中 淳, 中村一
基
日本薬学会第 143 年会, 札幌, 2023. 3. 26-28.

ヒト血清中のアビラテロン未知代謝物の構造解析

堀山志朱代, 葉山 登, 米山弘樹, 宇佐美吉英, 萩中 淳
第 71 回質量分析総合討論会, 大阪, 2023. 5. 15-17.

ニワトリ alpha1-酸性糖タンパク質固定化充填剤における 光学認識機構

萩中 淳, 山下 沢, 辻野博文, 有澤光弘
第 83 回日本分析化学討論会, 富山, 2023. 5. 20-21.

Abiraterone およびその代謝物のモノメリック C18 固定相 における分離機構の計算科学的考察

本田千恵, 堀山志朱代, 葉山 登, 花井俊彦, 萩中
淳
第 30 回クロマトグラフィーシンポジウム, 岐阜, 2023.
6. 28-30.

Abiraterone およびその代謝物のモノメリックおよびポリ メリック C18 固定相における分離機構の考察

本田千恵, 堀山志朱代, 葉山 登, 花井俊彦, 萩中
淳
日本分析化学会第 72 年会, 熊本, 2023. 9. 13-15.

ヒト血清中アビラテロンの未知代謝物の同定と合成

西 由紀菜, 葉山 登, 堀山志朱代, 矢田麻奈衣,
米山弘樹, 萩中 淳, 宇佐美吉英
第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会, 神戸, 2023. 10. 14

Identification of unknown metabolites of abiraterone in human serum

Horiyama S., Hayama N., Yoneyama H., Usami Y., Haginaka H.
3rd International BMS Symposium 2023 in Kyoto, Kyoto, 2023.
10.6-7.

Abiraterone およびその代謝物の逆相固定相における分離 機構の考察

本田千恵, 堀山志朱代, 葉山 登, 花井俊彦, 萩中
淳
第 34 回クロマトグラフィー科学会議, 福岡, 2023. 10. 26-
28.

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 動脈弛緩反応は NO-sGC-cGMP 系を介する

懷理紗, 麓 (丸山) 加菜, 地本純子, 山田静雄, 篠塚和
正, 籠田智美
日本薬学会第 143 年会, 札幌, 2023. 3. 27.

マウスメラノーマ細胞のダカルバジン耐性化に関わる分子 機構の解明

生寫千菜美, 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
日本薬学会第 143 年会, 札幌, 2023. 3. 27.

血小板とがん細胞の相互作用を介したがん細胞悪性化機 構の解明

田中菜々子, 吉川紀子, 生寫千菜美, 矢部小百合, 籠田
智美, 篠塚和正, 中村一基
日本薬学会第 143 年会, 札幌, 2023. 3. 26.

がん細胞の増殖能および浸潤能に対するタバコ煙水抽出 液成分の抑制効果

矢部小百合, 吉川紀子, 生寫千菜美, 籠田智美, 篠塚和正,
中村一基
日本薬学会第 143 年会, 札幌, 2023. 3. 26.

セロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗薬サルボグレラートは浸潤 能の阻害を介してがん転移を抑制する

小林真由子, 吉川紀子, 矢部小百合, 生寫千菜美, 籠田
智美, 篠塚和正, 中村一基
日本薬学会第 143 年会, 札幌, 2023. 3. 26.

β_3 アドレナリン受容体刺激薬による Off-target 効果

山田静雄, 地本純子, 速水慎介, 籠田智美, 篠塚和正
第 7 回日本老年薬学会, 福岡, 2023.5.20-21.

**血漿中薬物濃度を考慮した薬理学的エビデンスに基づく
薬剤の抗コリン負荷スコアの開発**

山田静雄, 地本純子, 望月正栄, 懷 理紗, 籠田智美,
篠塚和正

第 65 回日本老年医学会, 東京, 2023. 6. 16-18.

**Development of a pharmacological evidence-based
anticholinergic burden scale for medications commonly
used in older adults**

Yamada S, Mochizuki M, Chimoto J, Futokoro R, Kagota S,
Shinozuka K.

IAGG Asiz/Oceania Regional Vongress 2023, Yokohama
(Kanazawa, JAPAN), 2023.6.12-15.

**薬剤のヒト血漿中濃度を考慮した抗コリン負荷スコアの
開発**

山田静雄, 地本純子, 望月正栄, 籠田智美, 篠塚和正

第 30 回日本排尿機能学会, 東京, 2023. 9. 7-9.

**ミラベグロンは抗コリン薬のムスカリン性受容体結合活
性を増強する**

山田静雄, 地本純子, 籠田智美, 篠塚和正

第 30 回日本排尿機能学会, 東京, 2023. 9. 7-9.

**メタボリックシンドロームモデル SHRSP.Z-
Lep^{fl}/IzmDmcr ラットにおけるプロテアーゼ活性化型受
容体 2 を介した血管拡張能の研究～性および加齢の影響**

麓 (丸山) 加菜, John J. McGuire, 篠塚和正, 籠田智美
第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会, 神戸,
2023. 10. 14.

**酸化ストレス応答を標的とした抗がん剤耐性獲得機構の
解明**

生嶋千菜美, 吉川紀子, 中村美弥, 籠田智美, 篠塚和正,
中村一基

第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会, 神戸,
2023. 10. 14.

**The modulatory effects of perivascular adipose tissue on the
renal arterial vasorelaxation and its relationship with kidney
function in metabolic syndrome**

Kagota S, Maruyama-Fumoto K, Shinozuka K.

American Heart Association Scientific Sessions 2023,
Philadelphia (Pennsylvania, USA), 2023.11.13.

**メタボリックシンドロームにおける腎動脈周囲脂肪組織
由来アペリンと腎機能変化**

籠田智美, 麓 (丸山) 加菜, 篠塚和正

第 97 回日本薬理学会, 神戸, 2023. 12. 14.

**ミラベグロンは抗コリン薬による膀胱排尿筋の収縮抑制
作用を増強する**

麓 (丸山) 加菜, 籠田智美, 地本純子, 山田静雄, 篠塚和
正

日本薬学会第 144 年会, 横浜, 2024. 3. 30.

血小板がマウスメラノーマ細胞の悪性度に与える影響

吉川紀子, 生嶋千菜美, 田中菜々子, 中村美弥, 籠田智美,
篠塚和正, 中村一基

日本薬学会第 144 年会, 横浜, 2024.3.31.

**ダカルバジン耐性マウスメラノーマ細胞における酸化ス
トレスを介した抗がん剤耐性の獲得**

生嶋千菜美, 吉川紀子, 中村美弥, 籠田智美, 篠塚和正,
中村一基

日本薬学会第 144 年会, 横浜, 2024. 3. 31.

**緑茶抽出物誘発ラット急性肝障害におけるアセロラの影
響**

竹之内明子, 吉備晴菜, 森有希乃, 茶谷桃花, 中村花恵,
橋本優希, 吉岡正浩, 木下勇一, 義澤克彦

第 19 回ファンクショナルフード学会学術集会, 名古屋,
2023, 1. 7.

**ストレプトゾシン (STZ) 誘発糖尿病性白内障モデルラッ
トにおけるアセロラ投与による影響**

茶谷桃花, 斎藤明美, 吉岡正浩, 木下勇一, 中村花恵, 橋
本優希, 竹之内明子, 義澤克彦

第 19 回ファンクショナルフード学会学術集会, 名古屋,
2023. 1. 7.

**INHAND: International Harmonization of Nomenclature
and Diagnostic Criteria for Lesions - An Update - 2022**

S HAYASHI, CM KEENAN, A BRADLEY, DG GOODMAN,
T HARADA, R HERBERT, H IWATA, M JACOBSEN, R
KELLNER, B MAHLER, E MESECK, T NOLTE, S
RITTINGHAUSEN, J VAHLE, K YOSHIZAWA.

第 39 回日本毒性病理学会総会及び学術集会, 東京, 2023.
1. 24-25.

**パネルディスカッション: 毒性病理学専門家の育成 (現状
把握と対策) —専門家認定試験が求める事**

義澤克彦

第 39 回日本毒性病理学会学術集会, 東京, 2023. 1. 24-25.

Cross-talk of Cilia Sensors and mTOR Signaling Pathway in Cystogenesis in Mouse Polycystic Kidney Disease Model

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

2022 年度先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会, 大津, 2023. 2. 8-9.

What is INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions

S HAYASHI, U BACH, AE BRADLEY, M CESTA, D GOODMAN, T HARADA, M JACOBSEN, C KEENAN, R KELLNER, B MAHLER, E MESECK, T NOLTE, S RITTINGHAUSEN, J SATO, J VAHLE, K YOSHIZAWA.

The 50th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicology, Yokohama, 2023. 6-19-21.

亜鉛錯体の AGEs 生成抑制作用ならびに KK -Ay マウスへの腹腔内投与による糖尿病治療効果との関連

小島正暉, 内藤行喜, 塚本勝之, 八木雅之, 義澤克彦, 吉川豊, 安井裕之

第 34 回日本微量元素学会学術集会, 東京, 2023. 9. 15.

毒性病理学の復習シリーズ 感覚器 眼球

義澤克彦

ルナパス毒性病理研究所 夏のセミナー, 浜松, 2023. 8. 4.

Antipruritic effects of the flower part of *Hypericum patulum*.

Oku, H., Shimomura, K., Aoki, S. and Inoue N.

71st International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (Dublin, Ireland), 2023. 7.2-5.

花色変化のメカニズムに関する研究(第6報)-スイフウウ-

奥尚枝, 清水理沙, 杉本涼花, 井上尚樹, 青山由利, 石黒京子

日本薬学会第 143 年会, 北海道, 2023. 3. 25-28.

低グリセミックインデックス食品のセカンドミール効果

東口夢, 池ノ内佳苗, 小澤真理子, 中村健一郎, 鈴木靖志, 日本農芸化学会 2024 年度大会, 東京 2024. 3. 25-27

トルコ伝統食材「ブルグル」の血糖値変動に及ぼす影響

伊井桃子, 東口夢, 廣田安美, 鈴木靖志

日本農芸化学会 2024 年度大会, 東京 2024. 3. 25-27

微弱振動磁界付加凍結法による植物組織の凍結保存とフ

リーズドライ保存への効果の検討

國谷かおり, 高見真菜, 竹下楓, 水口桃子, 奥田華奈, 河内愛子, 蓬田健太郎

日本生化学会第 96 回大会, 福岡, 2023. 10. 31-11. 2.

微弱振動磁界付加凍結法による培養細胞由来 spheroid の凍結保存の改善効果

田中美帆, 奥田華奈, 河内愛子, 蓬田健太郎

日本生化学会第 96 回大会, 福岡, 2023. 10. 31-11. 2.

Enhancement of breast cancer migration in optimal serum concentration and application of functional peptides for delivery of therapeutic molecules

Yurina Araki, Masaya Hagiwara, Daisuke Fujiwara, Masataka Michigami, Ikuo Fujii, Tomoka-Takatani Nakase, Ikuhiko Nakase

第 60 回ペプチド討論会, 滋賀, 2023. 11. 10.

乳がん治療薬タモキシフェン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, 中瀬朋夏

第 96 回日本生化学会大会, 福岡, 2023. 10. 31.

血清依存的な TNBC 細胞遊走と膜透過性ペプチドによる薬物送達

荒木優里奈, 萩原将也, 藤原大佑, 道上雅孝, 藤井郁雄, 中瀬朋夏, 中瀬生彦

第 96 回日本生化学会大会, 福岡, 2023. 11. 1.

イオン輸送体を介した難治性乳がん進展の機序解明と新治療戦略

中田万理香, 的場朱里, 丸橋真衣, 湯谷玲子, 松井千紘, 大村美香, 中瀬生彦, 中瀬朋夏

第 73 回日本薬学会 関西支部総会・大会, 神戸, 2023. 10. 14.

亜鉛を利用した乳がん治療薬 Tamoxifen の抗がん活性制御

崎谷愛未, 小西未来, 山本有紗, 松田紗英, 山本花那子, 中瀬朋夏

第 73 回日本薬学会 関西支部総会・大会, 神戸, 2023. 10. 14.

TNBC 細胞遊走機序と膜透過性ペプチドによる薬物送達への応用

荒木優里奈, 萩原将也, 藤原大佑, 道上雅孝, 藤井郁雄, 中瀬朋夏, 中瀬生彦

第 73 回日本薬学会 関西支部総会・大会, 神戸, 2023. 10. 14.

細胞外小胞エクソソームを用いた膜タンパク質移植と機能制御

石飛城慈郎、中瀬朋夏、中瀬生彦

第 26 回日本亜鉛栄養治療研究会学術集会, 大阪, 2023. 8. 26.

奨励賞 受賞

Biofunctional peptide-modified microvesicles for macropinocytosis-inducible intracellular delivery

Kenta Morimoto, Jojiro Ishitobi, Kosuke Noguchi, Tomoka Takatani-Nakase, Shiroh Futaki, Masamitsu Kanada, Ikuhiko Nakase

ACS Fall 2023, 米国サンフランシスコ, 2023.8.14.

血清濃度変化による乳がん細胞遊走への影響と膜透過性ペプチドを用いた薬物送達応用

荒木優里奈、萩原将也、藤原大佑、道上雅孝、藤井郁雄、中瀬朋夏、中瀬生彦

第 69 回日本生化学会近畿支部例会, 京都, 2023. 5. 27.

細胞分泌小胞エクソソームによる膜タンパク質移植と機能制御技術の構築

石飛城慈郎、中瀬朋夏、中瀬生彦

第 69 回日本生化学会近畿支部例会, 京都, 2023. 5. 27.

Intense induction of breast cancer migration in optimal serum concentration and application of functional peptides for drug delivery

Yurina Araki, Masaya Hagiwara, Daisuke Fujiwara, Masataka Michigami, Ikuo Fujii, Tomoka-Takatani Nakase, Ikuhiko Nakase

日本生物物理学会第 14 回中国四国支部大会, 鳥取, 2023. 5. 20.

発表奨励賞 受賞

Na⁺/H⁺交換輸送体 NHE1 を介したトリプルネガティブ乳がんの新治療戦略

松井千紘、大村美香、中瀬生彦、中瀬朋夏

日本薬剤学会第 38 年会, 名古屋, 2023. 5. 18.

亜鉛の併用投与による乳がん治療薬タモキシフェン抗がん活性の制御

崎谷愛未、中瀬朋夏

日本薬剤学会第 38 年会, 名古屋, 2023. 5. 18.

乳がん治療薬タモキシフェンの抗がん活性に対する亜鉛の効果とその応用

小西未来、山本有紗、崎谷愛未、松田紗英、山本花那子、

湯谷玲子、中瀬朋夏

日本薬学会第 143 年会, 北海道, 2023. 3. 26.

亜鉛を利用した乳がんタモキシフェン療法の制御

崎谷愛未、新千華、池原かのん、小西未来、寺前美玖、富樫愛理、中田万里香、松田紗英、的場朱里、丸橋真衣、山本有紗、山本花那子、中瀬生彦、中瀬朋夏

日本薬学会第 143 年会, 北海道, 2023. 3. 26.

Na⁺/H⁺交換輸送体 NHE1 を介した低酸素環境条件下におけるトリプルネガティブ乳がん細胞の運動性制御と新たな治療戦略

松井千紘、崎谷愛未、湯谷玲子、大村美香、中瀬生彦、中瀬朋夏

日本薬学会第 143 年会, 北海道, 2023. 3. 26.

エクソソームによる膜タンパク質移植と機能制御に向けた技術構築

石飛城慈郎、中瀬朋夏、中瀬 生彦

日本薬学会第 143 年会, 北海道, 2023. 3. 26.

乳がん細胞遊走における血清の影響と機能性ペプチドによる薬物送達法の開発

荒木優里奈、藤原大佑、道上雅孝、藤井郁雄、中瀬朋夏、中瀬生彦

日本薬学会第 143 年会, 北海道, 2023. 3. 26.

乳がん細胞遊走における血清の影響と機能性ペプチドによる薬物送達応用

荒木優里奈、藤原大佑、道上雅孝、藤井郁雄、中瀬朋夏、中瀬生彦

BioMedical Forum 2023, 大阪, 2023. 1. 31.

細胞分泌小胞マイクロベジクルの細胞内導入促進を狙ったマクロピノサイトーシス誘導制御

森本健太、野口公輔、中瀬朋夏、二木史朗、金田雅充、中瀬生彦

BioMedical Forum 2023, 大阪, 2023. 1. 31.

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, 杷野宏美, 森田歩生, 二若久美, 田上哲也, 森山賢治

日本薬学会, 第 143 年会, 北海道, 2023. 3. 25-28.

NF-κB が UCP の発現調節に及ぼす影響について

寺脇聖乃, 光谷真奈, 松下翠, 増田奈菜子, 横山明似,

野網万那, 杷野宏美, 森田歩生, 二若 久美, 田上哲也, 森山賢治

日本薬学会. 第 143 年会, 北海道, 2023. 3. 25-28.

糖質コルチコイドのエネルギー代謝作用関する検討

杷野宏美, 光谷真奈, 松下翠, 増田奈菜子, 横山明似, 寺脇聖乃, 野網万那, 森田歩生, 二若 久美, 田上哲也, 森山賢治

日本薬学会. 第 143 年会, 北海道, 2023. 3. 25-28.

糖質コルチコイドがエネルギー代謝作用に及ぼす影響について

杷野宏美, 光谷真奈, 松下翠, 増田奈菜子, 横山明似, 寺脇聖乃, 野網万那, 森田歩生, 二若 久美, 田上哲也, 森山賢治

第 96 回日本内分泌学会学術総会, 愛知, 2023. 6. 1-3.

GH がコレステロール代謝に及ぼす影響

横山明似, 光谷真奈, 松下翠, 増田奈菜子, 寺脇聖乃, 野網万那, 森田歩生, 杷野宏美, 二若 久美, 田上哲也, 森山賢治

第 96 回日本内分泌学会学術総会, 愛知, 2023. 6. 1-3.

糖質コルチコイドが褐色脂肪組織における UCP1 発現に及ぼす影響の検討

杷野宏美, 光谷真奈, 松下翠, 横山明似, 森田 歩生, 濱本明日花, 藤川朝美, 二若久美, 田上 哲也, 森山賢治

第 73 回日本薬学会関西支部大会, 兵庫, 2023. 10. 14.

甲状腺ホルモン代謝酵素の発現部位と薬理的な考察

横山明似, 光谷真奈, 松下翠, 森田歩生, 杷野 宏美, 濱本明日花, 藤川朝美, 二若久美, 田上 哲也, 森山賢治

第 73 回日本薬学会関西支部大会, 兵庫, 2023. 10. 14.

ブリーチ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

前菌詩織, 吉田萌生, 佐藤帆ノ香, 小寺啓貴, 勝間田祐貴, 仁木洋子

日本薬学会 143 年会, 札幌, 2023. 3. 25-28.

熱処理による毛髪のエイジングとγ-ドコサラクトンによる抑制効果

佐藤帆ノ香, 吉田萌生, 前菌詩織, 小寺啓貴, 勝間田祐貴, 仁木洋子

日本薬学会 143 年会, 札幌, 2023. 3. 25-28.

ブリーチ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
第 7 回 幹細胞・細胞分化に関する合同リトリート, 淡路島, 2023. 7. 31-8. 1.

***in vitro* SIRC-STE 法による精油の眼刺激性試験**

古市英里佳, 久保瑞季, 仁木洋子

第 7 回 幹細胞・細胞分化に関する合同リトリート, 淡路島, 2023. 7. 31-8. 1.

リゾフォスファチジン酸アルミニウム塩は表皮バリア機能改善効果を維持しつつ TRPV1 誘発性感覚刺激を抑制する

戸田菜月, 小林瑞貴, 小野内裕美, 栗原浩司, 小寺啓貴, 清水透, 仁木洋子, 大橋幸浩

日本油化学会第 61 回年会, 高知, 2023. 9-7-9.

SIRC-STE 法による精油の眼刺激性試験 ～細胞生存率と抗酸化能の相関について～

古市英里佳, 久保瑞季, 仁木洋子

第 73 回日本薬学会関西支部会, 神戸, 2023. 10. 14.

ブリーチ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
第 1 回化粧品技術者会学術大会, 大宮, 2023. 12. 5-9.

Endoplasmic reticulum stress is inhibited by RNF213 suppression, a susceptibility gene for moyamoya disease

Sharif Ahmed, 土生 敏行, Jiyeong Kim, 奥田 裕子, 及川伸二, 村田 真理子, 小泉 昭夫, 小林 果

第 22 回分子予防環境医学研究会 (2023)

もやもや病感受性遺伝子 RNF213 が小胞体ストレスに与える影響

小林果, Sharif Ahmed, 土生敏行, 及川伸二, 小泉昭夫, 村田真理子

第 93 回日本衛生学会学術総会 (2023)

プランクトンモデルを使った生体組織のガラス化条件の検討

吉田徹, 佐古つかさ, 諸井美樹

第 4 6 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2023. 12. 6-12. 8.

誌 上 発 表

A phase II trial of abiraterone with dutasteride for second-generation antiandrogen- and chemotherapy-naïve patients with castration-resistant prostate cancer

Shiota M., Inoue R., Tashiro K., Kobayashi K., Horiyama S., Kanji H., Eto M., Egawa S., Haginaka J., Matsuyama H.

J. Clin. Pharmacol., **63**, 445-454 (2023)

DOI: 10.1002/jcph.2191

アビラテロンとデュタステリドの第 II 相試験を去勢抵抗性前立腺がんの第二世代抗アンドロゲンおよび化学療法未治療の患者に対して行い、良好な結果を得た。

Proteins

Haginaka J.

In *Chiral Separations and Stereochemical Elucidation: Fundamentals, Methods, and Applications*, Cass Q.B., Tiritan M. E., Barreiro J. C., Batista Jr. J.M., Eds; Wiley: Hoboken, 2023

DOI: 10.1002/9781119802280.ch10

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。

Development of a pharmacological evidence-based anticholinergic burden scale for medications commonly used in older adults.

DOI: 10.1111/ggi.14619.

Yamada Y, Mochizuki M, Chimoto J, Futokoro R, Kagota S, Shinozuka K.

Geriatrics & Gerontology International, **23**, 558-564 (2023)

高齢者に汎用される薬剤の抗コリン作用を受容体 binding 手法により解析し、多剤併用の際の抗コリン様副作用の発症リスクを算出するスコア表を示した。

Mechanism of cystogenesis by Cd79 α -driven, conditional mTOR activation in developing mouse nephrons

Quynh Tran Thuy Huong, Yui Kotani, Tatsuhiko Miyazaki, Hiroaki Kanda, Katsuhiko Yoshizawa, Hiroyasu Tsukaguchi

Sci. Rep. **13**, 508 (2023)

mTOR 活性化が関与した多発性腎嚢胞マウスモデルのメカニズム・病態解析を実施した。

N-メチル-*N*-ニトロソ尿素誘発白内障モデルにおけるアセロラの病態抑制効果

Momoka Chatani, Naomi Saito, Masahiro Yoshioka, Yuichi Kinoshita, Hanae Nakamura, Yuki Hashimoto, Akiko Takenouchi, Katsuhiko Yoshizawa

New Food Ind. **65**, 143 -151 (2023)

N-メチル-*N*-ニトロソ尿素誘発白内障モデルにおける酸化ストレスの関与とプロファイン α の白内障病態抑制効果

Momoka Chatani, Rinka Umeda, Eriko Tsuchiya, Natsumi Yuge, Yuki Hashimoto, Takafumi Iguchi, Kazuhiko Yamashita, Yoshiharu Okamoto, Katsuhiko Yoshizawa.

Funct. Food Res. **19** (2023, in press)

COMBINATION THERAPY WITH A SENSE OLIGONUCLEOTIDE TO INDUCIBLE NITRIC OXIDE SYNTHASE MRNA AND HUMAN SOLUBLE THROMBOMODULIN IMPROVES SURVIVAL OF SEPSIS MODEL RATS AFTER PARTIAL HEPATECTOMY

Richi Nakatake, Tetsuya Okuyama, Masaya Kotsuka, Morihiko, Ishizaki, Hiroaki Kitade, Katsuhiko Yoshizawa, Rene H. Tolba, Mikio, Nishizawa, and Mitsugu Sekimoto

SHOCK **60**, 84–91 (2023)

ストレプトゾシン誘発糖尿病性白内障モデル ラットにおけるアセロラ投与による影響

茶谷桃花, 斎藤直美, 吉岡正浩, 木下勇一, 中村花恵, 橋本優希, 竹之内明子, 義澤克彦

Funct. Food Res. **19**, 90-99 (2023)

Aerial part extract of *Kummerowia striata* as an anti-blood stasis agent in a mouse model of Hen-egg White Lysozyme-induced stagnant blood flow.

Natural Product Communications, **18**, 1–6 (2023)

Aoki S., Oku H., Inoue N., Honda C.

Antipruritic effects of the flower part of *Hypericum patulum*.

Oku, H., Shimomura K., Aoki S., Inoue N.

Planta Medica, **89**, 1342 (2023)

DOI 10.1055/s-0043-1774008

An oscillating magnetic field suppresses ice-crystal growth during rapid freezing of muscle tissue of mice

Okuda K, Kunitani K, Kawauchi A, Ishii M, Yomogida K. *J. Biochemistry*, **175**, 245–252 (2024)

Doi.org/10.1093/jb/mvad087

微弱振動磁界付加急速凍結では、結合水の安定化により、組織内の氷晶成長が抑制されるだけでなく、構成生体分子の構造や機能が保たれることを明らかにしたもの。

Growth hormone directly stimulates GATA2 expression.

Mitsutani M, Matsushita M, Yokoyama M, Morita A, Hano H,
Fujikawa T, Tagami T, Moriyama K.

GH & IGF-1 Res., 24;74:101572.

ヒト成長ホルモンが転写因子である GATA2 の発現を誘導していることを見だし生理、病態形成における意義を考察した。

そ の 他

身近な薬用植物について学ぼう！

奥尚枝

令和5年神原公民館地域学習推進委員会講座, 2023. 5. 1.

見頃の薬用植物

奥尚枝

鳴尾東あおばのつどいの植物園見学会, 2023. 5. 30.

見頃の薬用植物

奥尚枝

武庫川学院附属ミュージアム学芸員課程「博物館実習A」の, 2023. 5. 17.

夏の薬用植物

奥尚枝

兵庫県阪神シニアカレッジ講義および実習, 2023. 6. 30.

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講義, 2023. 7. 6.

スイフヨウの花弁変化メカニズム

奥尚枝

漢方認定薬剤師実習, 2023. 9. 23.

自然が生み出す薬 ―薬用植物のちから―

奥尚枝

鳴尾大学, 2023. 12. 21.

ウイルス感染症とワクチン～with コロナに向けて～

蓬田健太郎

生涯学習鳴尾大学、鳴尾会館、2023. 5. 18.

出前授業

森山賢治

薬学の学びと薬剤師の職能について。

- ・大阪府立上宮高等学校 18人 2023. 12. 19.
- ・星稜高等学校 15人 2023. 10. 7.
- ・佐野高等学校 7人 2023. 5. 26.
- ・賢明学院高等学校 5人 2023. 10. 31.
- ・兵庫県立須磨友が丘高等学校 4人 2023. 7. 12.
- ・神戸市立須磨翔風高等学校 15人 2023. 7. 5.
- ・奈良育英西高等学校 18人 2023. 9. 16.
- ・奈良育英中学高等学校 30人 2023. 6. 17.

武庫川女子大学付属高校 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 武庫川女子大学付属高校 約40人
2023. 6. 5.

西宮市大学共通単位講座

仁木洋子

知っておきたい薬学のおはなし

「肌荒れのメカニズムとスキンケアの役割」
2023. 6. 14.

SSH 連携プログラム第15回 科学交流研修会

仁木洋子

「市販美白化粧品中のメラニン生成抑制効果」

実験授業 高校生8名
2023. 7. 22.

MUKOJO ミライ☆ラボ 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

「太陽の光で色が変化す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 54組
2023. 8. 9.

実験授業

仁木洋子、吉田麗子

「市販美白化粧品中のメラニン生成抑制効果」

実験授業 仁川学院中学校 3年生 14人
2023. 11. 4, 2023. 11. 11.

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
2023. 11. 24.

模擬授業

仁木洋子

土曜特別講座 「皮膚の老化はなぜ起こる？」

授業 石川県星稜高等学校 25名
2023. 12. 16.

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 助教若しくは助手は、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 28 号（令和 5 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	2024 年 3 月 31 日