令和元年度　研究成果集
弘前大学異分野連携型若手研究支援事業
弘前大学グロウカル(Grow×Local)ファンド
弘前大学機関研究

国立大学法人 弘前大学

令和元年度　研究成果集

弘前大学異分野連携型若手研究支援事業
弘前大学グロウカル（Grow×Local）ファンド
弘前大学機関研究

（目次）

１．理事（研究担当）・副学長　挨拶　・・・　１

２．令和元年度　研究成果集　課題一覧
　弘前大学異分野連携型若手研究支援事業
　弘前大学グロウカル（Grow×Local）ファンド
　弘前大学機関研究　・・・　２

３．各研究成果　・・・　３

　弘前大学異分野連携型若手研究支援事業　・・・　３

　弘前大学グロウカル（Grow×Local）ファンド　・・・　１５

　弘前大学機関研究　・・・　２１

４．（参考）共同研究等相談の連絡先　・・・　２５

理事（研究担当）・副学長　挨拶

現在、弘前大学では、基礎的研究及び地域活性化に寄与する研究推進を図ることを研究目標とし、再生可能エネルギー、環境、被ばく医療、食の4テーマを重点分野として位置付け、関連する諸課題を中心とした研究を推進しています。

本機構では、これまでの産学連携活動に加え、これらの研究目標とともに、戦略的研究開発、イノベーションの推進及び戦略的知的資産の活用により、本学が目標として掲げる「イノベーションの創出と人材育成」を通して、地域貢献のさらなる推進を進め、研究活動の活性化を図ってまいります。

そうした研究活動の活性化の一環として、様々な研究助成事業を行っておりますが、本研究成果発表会は、本機構の実施する助成事業に採択された研究者による研究成果の情報発信を通じて、研究者の交流の場を形成し、異分野連携及びイノベーション創出を加速させること、また、地域への情報発信により、今後の共同研究等へ繋げることを目的として開催するものです。

本研究成果発表会は、地域や企業にも広く公開しています。本学でいかに多彩でユニークな研究が行われているかを多くの方々に知っていただく機会となればと願っています。また研究者間では、異分野の研究に刺激を受け、研究交流と切磋琢磨の機会としていただくことを期待しています。

本冊子で公表する研究成果にとどまらず、本学で行われているすべての研究の進展と発展を心から祈念しつつ、引き続き、みなさまのご理解とご支援をお願い申し上げます。

弘前大学
理事（研究担当）・副学長
郡　千寿子

令和元年度　研究成果集　課題一覧

弘前大学異分野連携型若手研究支援事業
弘前大学グロウカル（Grow×Local）ファンド
弘前大学機関研究

番号	事業名	部局名	職名	氏名	研究課題名	掲載ページ
１	異分野連携型若手研究	大学院保健学研究科	助教	辻口　貴清	原子力災害時における内部被ばく傷病者の治療戦略決定プロセスの構築	4
２	異分野連携型若手研究	大学院保健学研究科	准教授	七島　直樹	カシスに含まれる新規フィトエストロゲンの同定および更年期脂質代謝異常改善の検証	5
３	異分野連携型若手研究	大学院保健学研究科	講師	千葉　満	nSMase2によるエクソソーム分泌機構の解明と肝疾患、乳癌の発症・進展への影響	6
４	異分野連携型若手研究	医学部附属病院	助教	西嶌　春生	パーキンソン病とレボドパ誘発ジスキネジアにおける線条体ドレブリン発現の変化	7
５	異分野連携型若手研究	医学部附属病院	助教	佐藤　まり子	エピゲノミクスとPETイメージングの融合により実現する低酸素標的的がん治療への考究	8
６	異分野連携型若手研究	大学院理工学研究科	助教	岡部　孝裕	応急処置のための人体に無害な氷スラリーを用いた急速冷却に関する研究	9
７	異分野連携型若手研究	大学院理工学研究科	准教授	藤﨑　和弘	物理的ストレス環境下における「つながり」特性の評価	10
８	異分野連携型若手研究	農学生命科学部	准教授	西野　敦雄	流体制御生理学の創成～ホタテガイとホヤをモデルとして～	11
９	異分野連携型若手研究	農学生命科学部	准教授	栗田　大輔	ウイルスキャプシドタンパク質とリボソームの相互作用の解析	12
１０	異分野連携型若手研究	農学生命科学部	准教授	君塚　道史	走査型触覚顕微鏡による食品の凍結損傷評価	13
１１	異分野連携型若手研究	地域戦略研究所	准教授	小畠　秀和	実験とデータを融合した新規アモルファス磁性材料の革新的製造プロセスの探索	14
１２	グロウカルファンド	農学生命科学部	准教授	森田　英嗣	再生医療製剤品質管理のための新規微生物検出システムの開発	16
１３	グロウカルファンド	農学生命科学部	准教授	赤田　辰治	リンゴ「王林」のエピゲノム編集による日持ち性向上へ品種改良	17
１４	グロウカルファンド	大学院理工学研究科	助教	岡部　孝裕	防水型シリコンラバーヒーターの開発	18
１５	グロウカルファンド	大学院保健学研究科	准教授	冨澤　登志子	オオバクロモジのオイルおよび抽出ウォーターの機能性評価	19
１６	グロウカルファンド	大学院医学研究科	准教授	山田　勝也	果実ポリフェノールの光計測に関する研究	20
１７	機関研究	大学院医学研究科	教授	若林　孝一	神経・精神疾患の病態修飾による生涯健康脳の維持	22
１８	若手機関研究	農学生命科学部	准教授	横山　仁	局所的な遺伝子操作による多細胞生物の立体構築機構の解明	23
１９	次世代機関研究	大学院医学研究科	教授	藤井　穂高	核酸蛋白質複合体の生化学的単離法を利用したウイルスゲノム発現制御機構解析	24

弘前大学異分野連携型若手研究支援事業

No.1 原子力災害時における内部被ばく傷病者の治療戦略決定プロセスの構築

氏名・所属　保健学研究科　助教　辻口 貴清

研究概要

原子力災害時に発生する内部被ばく傷病者（放射性物質を取り込んだ傷病者）の治療戦略を決定するためには、取り込んだ放射性物質を迅速に定量し正確に被ばく線量を算出する必要がある。一方で現行の原子力災害医療体制において**「傷病者発生～搬送／生体試料分析～治療戦略決定」**この一連のスキームに係る時間検証や生体試料分析のマニュアル整備には不十分な点が多い。

そこで本研究では、内部被ばく傷病者の治療戦略を決定するための生体試料分析に関するマニュアル構築および時間検証を行い、本邦の原子力災害医療体制に資するデータ取得を目的として実験を遂行した。

【生体試料分析のプロトコル構築】

原子力災害／放射線事故発生に伴う傷病者において、『α核種（PuやAm）』による内部被ばくがある場合、中長期的なキレート剤の投与など専門的な治療が求められることとなる。そこで様々な専門資料を参考に、尿（本研究では疑似尿を使用）からPu及びAmを分離するプロトコルを構築した（図1）。実際に構築したプロトコル通りの手順で擬似尿からPuとAmと分離し、放射線を測定した結果も併せて示す。

【構築プロトコルの精度／時間検証】

端的に結果を考察すると、今後の課題としてAm分離の精度をより向上する必要がある。尚、傷病者搬送から測定結果がでるまでの時間は最短で約48時間程度になる見込み。また、暫定版のプロトコルについて、将来的な製本化を目指して清書している（図２）。

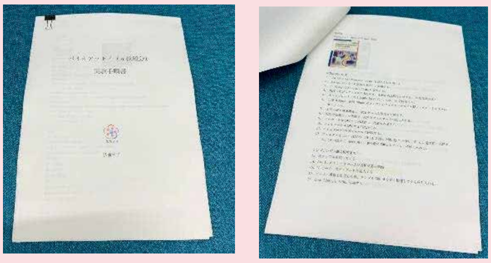


図2. 本研究により作成できた
細かい手順を含んだ暫定版プロトコル.
（今後もブラッシュアップを図る）

【今後の展望】

1．化学分離の精度向上を目指す
2．将来的な原子力防災訓練との連動
3．人材育成に資する資料制作

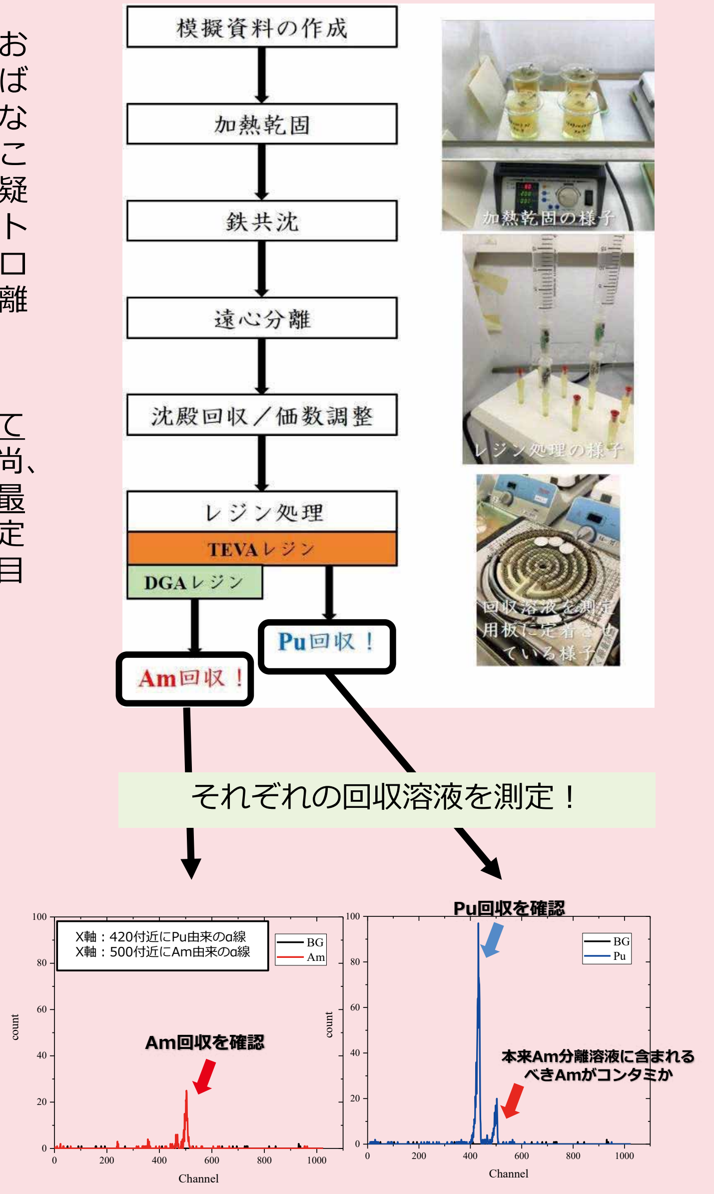


図1. バイオアッセイ処理の流れとα線スペクトル.

No.2 カシスに含まれる新規フィトエストロゲンの同定および更年期脂質代謝異常改善の検証

氏名・所属　保健学研究科　准教授　七島 直樹

研究概要

我々はこれまでに、未精製カシス抽出物（BCE）やBCEに豊富に含まれるアントシアニンにはフィトエストロゲン作用があることを見出している。しかしながら、アントシアニン単独よりもBCEの方が強いエストロゲン活性を有しているために、BCEには未知のフィトエストロゲンが含有されていることが期待される。そこで、本研究ではメタボローム解析、UHPLC-TOF-MSによる新規フィトエストロゲンの同定を試みた。また、更年期になると女性の場合、エストロゲンが急激に減少し、脂質代謝異常などの更年期症状を引き起こすことが知られているが、BCEがこれを軽減する効果は知られておらず、本研究において初めてその効果を明らかにした。

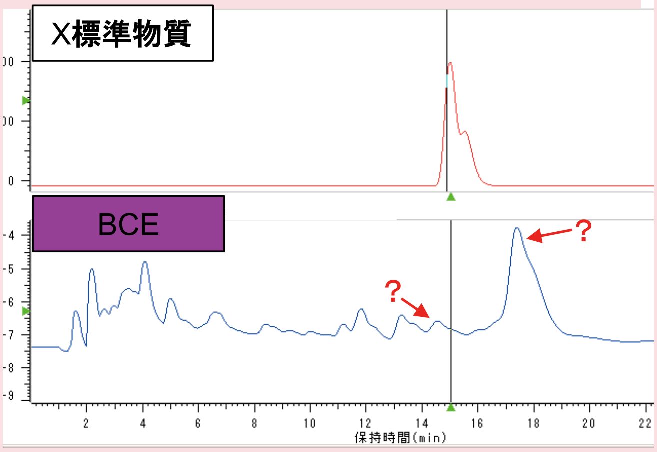
研究成果

メタボローム解析

カシスには次のフィトエストロゲンが含有されていた。

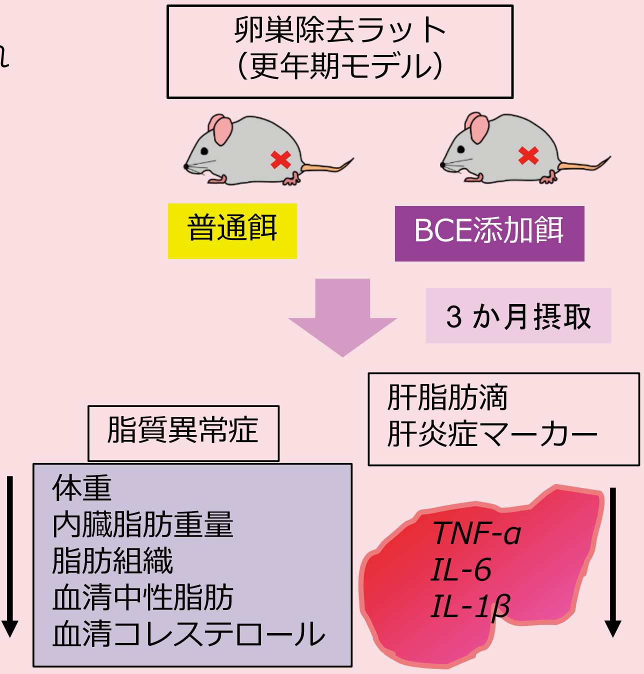
- ダイゼイン
- ナリンゲニン
- レスベラトロール
- 新規エストロゲン活性分子X（22.2pg/BCE1g当たり）など

カシスに含まれるXの同定



Xの同じ極大吸収波長や近くにピークが検出された
→Xや類似物質の可能性

カシスにおける更年期脂質異常症の改善効果の検証



カシスには、更年期モデルラットにおける体重増加の抑制効果、血清脂質異常に対する軽減効果、さらに非アルコール性脂肪肝炎に対する予防効果が認められることが示唆された。

今後の展開

1. 新規フィトエストロゲンXの構造を決定する。
2. ヒト試験による更年期障害の軽減効果の検証。
3. 更年期女性をターゲットとしたカシスを用いた飲食物あるいは化粧品などの製品開発。

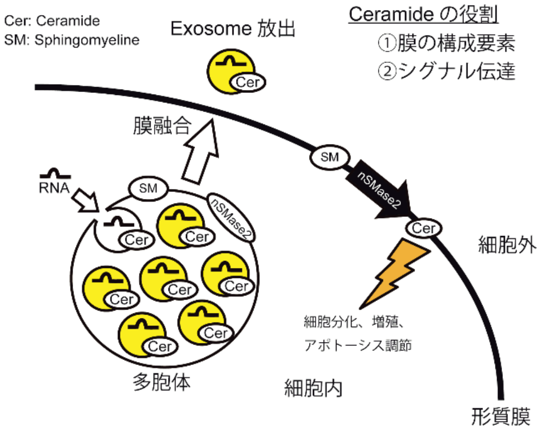
No.3

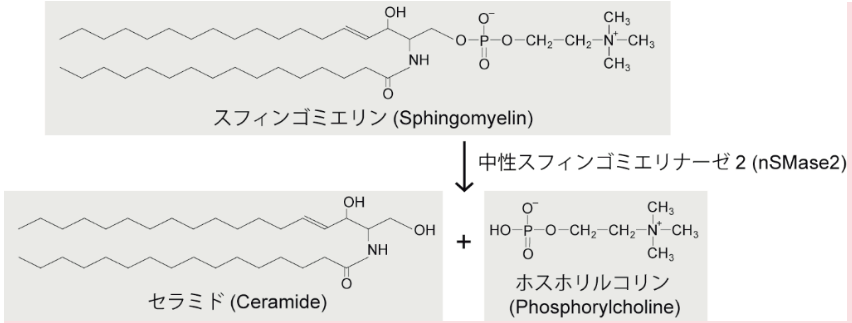
nSMase2によるエクソソーム分泌機構の解明と肝疾患、乳癌の発症・進展への影響

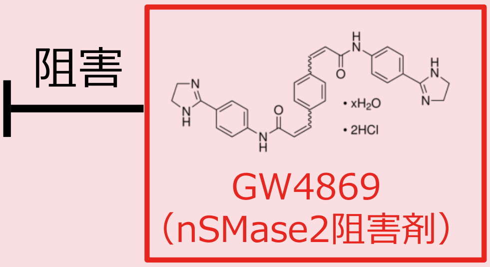
氏名・所属　保健学研究科　講師　千葉 満

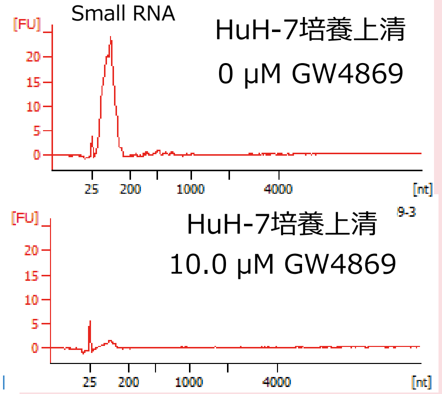
研究概要

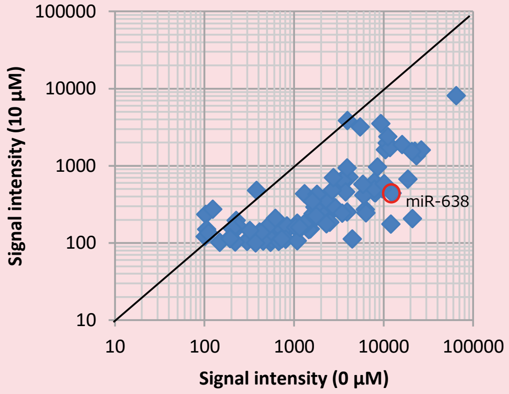
これまで細胞外小胞として知られるエクソソームの分泌にはセラミドが必要であることが報告されている。セラミドはスフィンゴミエリンから中性スフィンゴミエリナーゼ2（nSMase2）の作用によって生成される。nSMase2はセラミド同様、形質膜や細胞小器官の膜上に存在しており、エクソソーム形成・細胞外分泌へ関与することが示唆されている。しかし、nSMase2が関わる詳細な細胞外分泌メカニズムや疾患との関連については現在でも不明な点が多い。本研究課題では、肝癌細胞や乳癌細胞においてnSMase2がエクソソーム分泌へ重要な役割を果たすことを明らかにした。

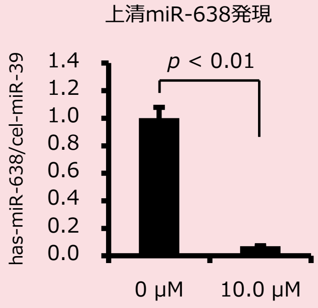






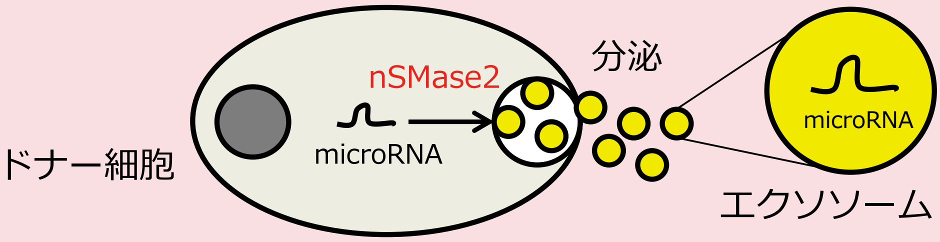






nSMase2阻害により細胞外RNA量は減少する

nSMase2阻害により細胞外miR-638量は減少する



【今後の展開】

今後、肝疾患や乳癌におけるエクソソームの詳細な分泌機構やがん微小環境におけるエクソソームの役割を明らかにしていきたい。

No.4

パーキンソン病とレボドパ誘発ジスキネジアにおける線条体ドレブリン発現の変化

氏名・所属　医学部附属病院　助教　西嶌 春生

研究概要

【背景】 パーキンソン病 (PD) は振戦、無動・寡動、固縮を主徴とする神経変性疾患で、病理学的には黒質緻密層のドパミン神経の脱落が認められる。PDの治療の中心となるのは、ドパミンの前駆体であるレボドパによるドパミン補充療法であるが、その有効性は徐々に減じる。レボドパ治療の合併症として様々な運動合併症・非運動合併症が出現するが、その代表的なものがレボドパ誘発ジスキネジア (LID; 随意的にコントロールできない体幹・四肢の異常な過剰運動) である。ドパミン神経を除去したPDモデルラットにレボドパを反復投与するとジスキネジア様の異常運動が発現・増強する。このLIDモデルラットの線条体で樹状突起上スパインが肥大していることがドレブリン免疫染色 (陽性構造物がスパインを反映) と蛍光色素注入法 (直接計測) で確認されている (Nishijima2013; Nishijima 2014)。LIDは有効な治療法に乏しい。アマンタジンは唯一実用化されている抗LID薬だが、その作用機序については未解明な部分が多い。
【仮説】・LID合併PD患者でもモデルラット同様に線条体で樹状突起上スパインが肥大する。・PDモデルラットへのレボドパ反復投与でLIDが発現・増強するが、アマンタジンの併用によりこのプライミングが抑制される。・LID発現に伴う線条体神経細胞の樹状突起上スパイン肥大がアマンタジン併用により抑制される。
【目的】＜研究①＞ヒト剖検脳を用いPD患者 (LID合併例と非合併例)、非PD患者で線条体のドレブリン免疫染色性に差があるかどうかを検討する　＜研究②＞PDモデルラットを用いレボドパ反復投与群とレボドパ＋アマンタジン反復投与群で、LIDの発現・増強の程度や線条体ドレブリン免疫染色性の差を検討する。

【研究方法と結果】
研究①パーキンソン病患者
方法：ヒト剖検脳 の線条体を通る冠状断切片でドレブリンに対する免疫染色を行った (協力 大学院医学研究科 脳神経病理学講座)。
・パーキンソン病　レボドパ誘発ジスキネジア合併例　(n=4)
・パーキンソン病　レボドパ誘発ジスキネジア合併の報告なし　(n=3)
・剖検時に偶然発見されたレビー小体病の症例　(n=2)
・コントロール　脳に特異的異常がなかった症例　(n=4)
結果：PD患者の剖検脳の線条体におけるドレブリン免疫反応性について、LID合併の有無による変化は確認できなかった。
研究②パーキンソン病モデルラット
方法：6-OHDAの脳注入手術により片側PDモデルラットを作成、レボドパ単独反復投与群 (n=4) とレボドパ＋アマンタジン反復投与群 (n=5) に分けた。レボドパ投与で誘発される異常運動 (AIM) を4つのサブタイプ (locomotive dyskinesia , axial dystonia , oro-lingual dyskinesia , limb dyskinesia) に分類してスコアをつけた。後3者の合計スコアをALO AIMスコアと呼び、LIDの指標とした。19日間の薬物投与後に断頭、線条体を通る切片を用いてドレブリン免疫染色を行った。
結果：アマンタジンは初回投与時はLIDの発現を著明に抑制した。しかし反復投与でその抑制効果は失われた。アマンタジンはLIDに伴うスパイン肥大を抑制しなかった。
結論：アマンタジンはLIDの発現を抑制するかもしれないが、反復投与によるプライミングを阻止しない。

【今後の展開】 ヒト剖検脳のドレブリン免疫染色について：　生前のLIDの有無を正確に判断することは困難　→　レボドパ治療歴が全くないレビー小体病の症例数を増やして再検討したい。
LIDモデルラットの行動実験について：　①アマンタジンの効果減弱について数を増やして再確認する。またアマンタジン離脱による変化も確認したい。②NMDA受容体阻害 (アマンタジンの効果) ＋AMPA受容体阻害 (例えばペランパネル併用) ならLIDのプライミングも阻止できるかもしれない。

【謝辞】 ヒト剖検脳の検体は大学院医学研究科 脳神経病理学講座 若林孝一先生よりご提供頂きました。ご協力に深謝いたします。

No.5 エピゲノミクスとPETイメージングの融合により実現する低酸素標的がん治療への考究

氏名・所属　医学部附属病院　助教　佐藤 まり子

研究概要

放射線療法における高精度化・線量集中性の向上は目覚ましいものの、低酸素細胞や癌幹細胞といった一連の治療抵抗性分画に属する腫瘍細胞の存在によって再発リスクは残存してしまう。

^{18}F-FRP170-PETにより生体内の治療抵抗性分画の検出と可視化を行い、この分画に対して低酸素細胞選択的殺細胞薬TH-302を用いた放射線増感法や高度放射線照射技術を駆使することにより、放射線治療の抜本的な抗腫瘍効果改善が期待できる。さらに、腫瘍エピゲノミクスの解析技術に基づき、患者検体からの低酸素に関連するエピゲノミクス情報による低酸素定性評価が加えられれば、極めて確実性の高い低酸素選択的殺細胞薬の適応判定、適格患者選択が可能となる。

本研究では、放射線腫瘍エピゲノミクス、低酸素PET診断開発、臨床放射線治療の3分野の連携のもとにTH-302を併用した放射線療法を開拓すべく、臨床試験実施に向けた前臨床研究を行う。

腫瘍エピゲノミクス
NGSを用いた低酸素関連遺伝子／治療抵抗性関連遺伝子発現の評価

低酸素PET診断開発
^{18}F-FRP-PETによる腫瘍内低酸素分画の可視化

臨床スタディ準備
Phase I 臨床試験実施準備、プロトコル策定

これまでに、ヒト腫瘍細胞株9種について、細胞低吸着処理ディッシュを用いてスフェロイドを作成・培養。1週間後にRNAを抽出し、Next Seq 550 (Illumina®) にてRNA-seqを行った。腫瘍細胞の低酸素応答に働くタンパクであるHIF-1のプロモーター結合部位 HRE配列を有する遺伝子に注目し、HREの親和性が高いとされる遺伝子 (Schödel, Blood, 2011) の発現量を解析してヒートマップを作成した (Fig. 1) 。

また、小動物PET-MRI装置の操作および動作性の検証を18F-FDGを用いて実施した (Fig. 2) 。ヌードマウスへのスフェロイド移植、PET薬剤の投与および麻酔、撮像時の保定、呼吸同期下での撮像方法、PET画像とMRI画像のfusion作業等について試行を重ね、最適化を行いこれを習得した。

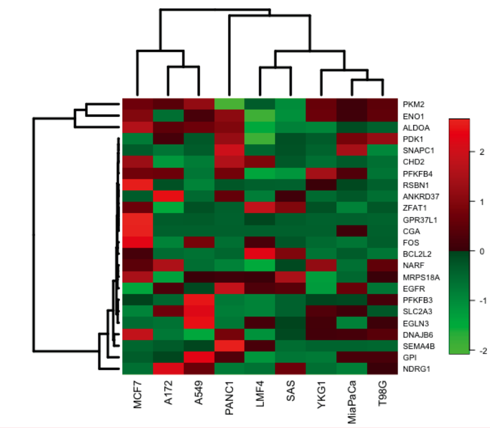
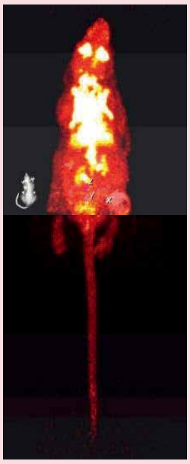


Fig. 1 HREの親和性が高いとされる遺伝子のヒートマップ



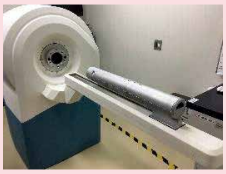


Fig. 2 左：マウスの18F-FDG PET画像、右：青森県量子科学センター内の小動物用PET-MRI装置 Flexi Scan（住商ファーマインターナショナル株式会社）

臨床的にTH-302の抗腫瘍効果を発揮するためには、腫瘍内低酸素分画を有する患者群の選定が最重要課題となる。本研究で患者組織検体から得られる腫瘍エピゲノミクス情報と^{18}F-FRP集積の相関を評価することにより、治療抵抗性低酸素分画を可視化することが可能になる。これにより**<u>精度の高い、低酸素標的がん治療</u>**が実現する。腫瘍内に治療抵抗性分画を設定することで、1回の放射線治療中に治療抵抗性分画へ限局して高線量を投与し、その他の領域にはそれよりも低い線量を投与するSIB-IMRTを実施可能となり、腫瘍の制御および有害事象の低減に非常に有効である。さらにTH-302併用による増感効果も加わり、放射線治療による腫瘍制御効果の向上が大いに期待される。将来的な臨床試験の実施に向け、プロトコルの策定を行う。

No.6

応急処置のための人体に無害な氷スラリーを用いた急速冷却に関する研究

氏名・所属　理工学研究科　助教　岡部 孝裕

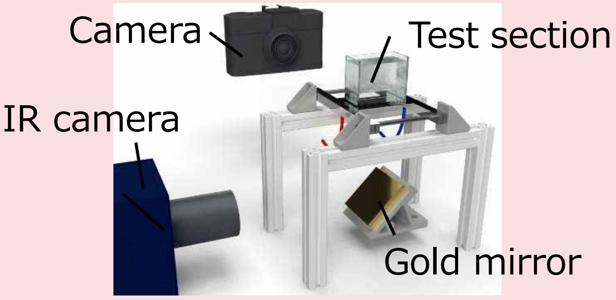
研究概要

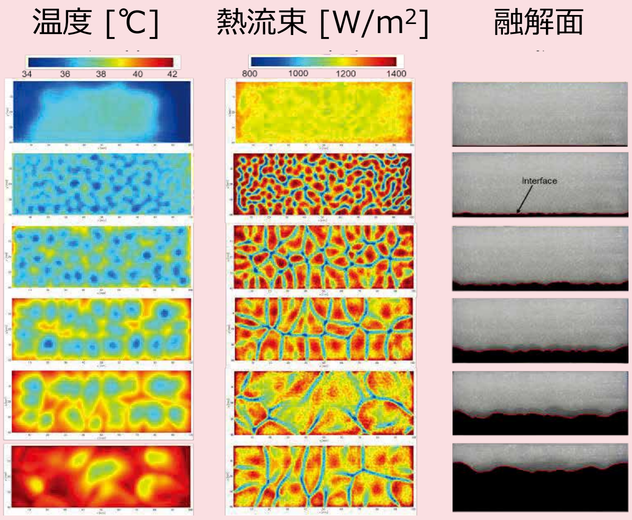
[1] **Okabe**, Miyagawa et al., J Fluid Sci Technol, (2019).
[2] Miyagawa, **Okabe** et al., J Fluid Sci Technol, (2019).

2020年東京オリンピックの開催に伴い、熱中症や負傷に対する応急処置の関心が高まっている。これらの応急処置として患部を局所冷却するアイシングは有効な手段である。一般的にアイシングには氷水が用いられるが、脚や腕等の患部を浸漬させて冷却する際に患部に触れる部分の水温が低下せず患部が十分に冷えないことがある。そこで、本研究では患部をより迅速かつ効率的に低温まで冷却・保持するために「氷スラリー」に着目した。氷スラリーとは微細な氷と液体の固液二相混合物であり、氷水に比べて密着性が高く、高い温度保持能力を有する。しかしながら、人体は血流等の複雑な生体反応を有するため、氷スラリーを患部に接触させた際の熱伝達特性は詳細に明らかでないのが現状である。そこで、生体に氷スラリーが接触した際の相変化熱伝達特性と血流等の生体特性の物理的関係を検証した。

【相変化材料内自然対流熱伝達基礎特性の検証】

融解時の熱伝達基礎特性を明らかにするために、赤外線サーモグラフィを用いた新たな熱流動現象の時空間計測手法を開発し、実験を実施した。結果より、融解の段階によって液相内の流動が大きく変化し、加熱面の熱伝達に大きな影響を与えていることが明らかとなった。



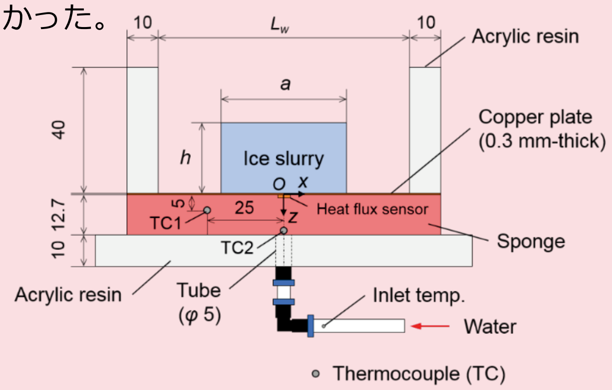


赤外線サーモグラフィを用いた時空間計測

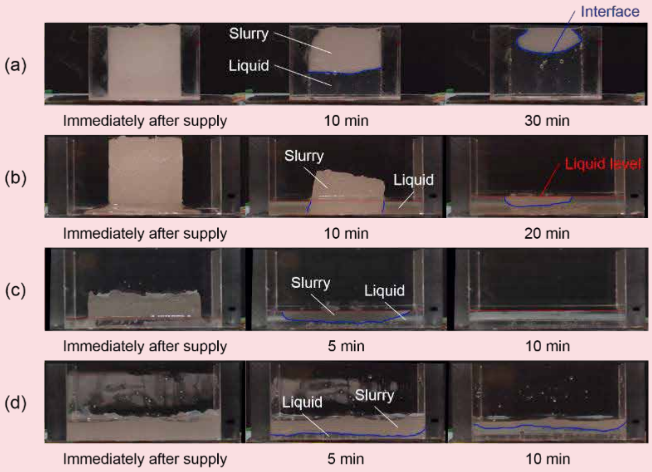
【人体に無害な氷スラリーを用いた生体ファントムの冷却】

供給方法や模擬血流が氷スラリーの融解及び冷却特性に与える影響を明らかにした。

効率的な冷却のためには、氷スラリーを適切な供給方法で与える必要があることが分かった。



模擬血流を有する生体ファントム



氷スラリーの供給方法の違いによる融解挙動への影響

No.7 物理的ストレス環境下における「つながり」特性の評価

氏名・所属　理工学研究科　准教授　藤﨑 和弘

研究概要

持続可能な水産資源運用には、環境負荷が少ない生物の「すみわけ」技術の樹立が求められる。本研究の計画にあたり、工学と水産科学の研究者に加え、より「つながり」に近い専門知見を有する心理学の研究者と連携した組織を構成した。主たる研究課題として、物理ストレス環境下での①イガイ付着特性評価と②海藻生態調査を実施し、海洋での実験実証に向け、③海洋設置機器と通信技術の開発を行う。また、個々の研究シーズを組み合わせ、関連分野に近い領域での研究を展開する。

取り組み

先行研究で得られた海洋生物の付着（つながり）特性の知見を、水産・海運業で活用可能な付着抑制・促進技術へ応用する。一方、環境ストレス下での異種構造間付着現象や個体活動特性の解析は、生体構造、あるいは、生態系の環境適用性評価や連携機構の理解といった学術的探究の意味合いも強く、広い分野で新しい視点の成果創出に寄与する可能性が高い。各専門家が知恵を出して協動するということへの想いを込めて、広い意味での「つながり」特性の探求を本連携プロジェクトの課題名とした。

主課題：生物個体の「つながり」特性評価と応用　→海洋実験に向けた取り組み

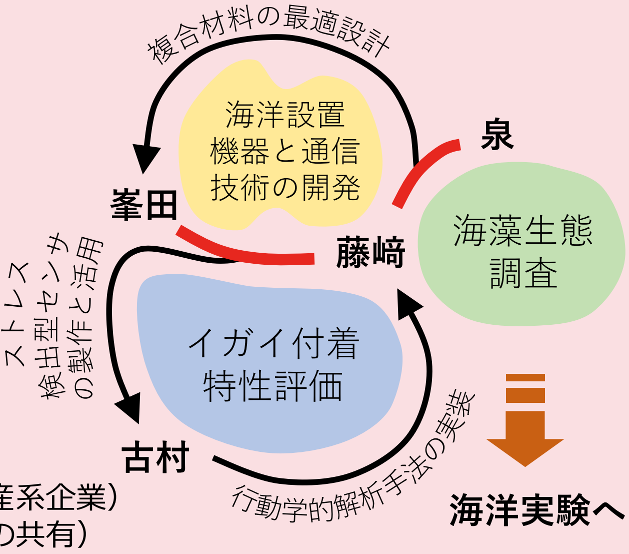
①イガイ付着特性評価
　→　学会発表へ（日本機械学会・精密工学会）
②海藻生態調査
　→　連携らしい新しいアプローチの実験を展開
③海洋設置機器と通信技術の開発
　→　他プロジェクトとの連携を

研究グループ
藤﨑和弘（人間医工学）
泉ひかり（水圏応用科学）
古村健太郎（心理学）
峯田才寛（材料工学）

副課題：新しい学術的成果の創出　→各研究者既存の知見を他研究者に提示

④材料の最適設計　→各種研究費の申請へ
⑤ストレス検出センサの製作と活用　→知財化へ
⑥行動学的解析手法実装　→新しい異分野連携へ

イガイの付着実験



今後の展開

各関係機関との連携を深め実用的な研究へ
・養殖業における付着生物の影響調査と対策（水産系企業）
・学内連携による新しい学問分野の樹立（『智』の共有）

No. 8 流体制御生理学の創成～ホタテガイとホヤをモデルとして～

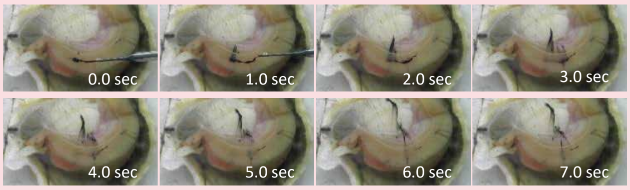
氏名・所属　農学生命科学部　准教授　西野 敦雄

研究概要

我々ヒトを含め、動物においては、体内と体外の流体の運動を適切に制御する能力が生命維持に欠かせない。しかし、動物が周囲の流体の動きを如何に制御しているか、研究は十分進んでいない。そこで、研究代表者（西野）が、流体工学・制御工学・生体力学を専門とする分担者（城田農、岩谷靖、陳暁帥）と共同で、生物学・物理学・工学の新融合分野として「流体制御生理学」を立ち上げ、研究に取り組んだ。比較的単純な構造をもつホヤとホタテの流体制御器官（鰓・心臓・遊泳筋）を研究材料に、それらの制御生理学的な理解を進め、周囲の流体の運動を分析・モデル化することを通して、この新分野の基礎理論の構築を目指している。

1．ホタテガイの鰓繊毛がつくる水流の研究

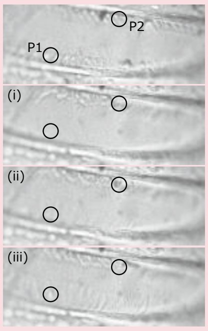
ホタテの鰓には繊毛が生えており、これが波打つことで水流が起きる。ホタテはこの水流によって殻の内部の水を入れ換え、酸素を取り入れたり、餌を濾し取ったりする。ホタテの鰓にどのような水流が生じているのかを可視化するために、墨を流して水の動きを可視化した。

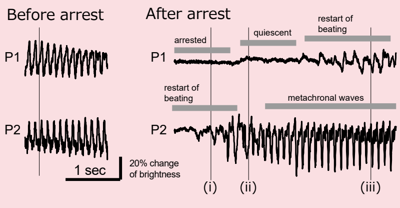


ホタテの鰓は、鰓弁の内側に向けた速い水流を生み出す。

3．ホヤ鰓繊毛停止反応の解析

ホヤの鰓繊毛の運動停止反応を誘起する方法を確立し、停止反応機構を研究した。

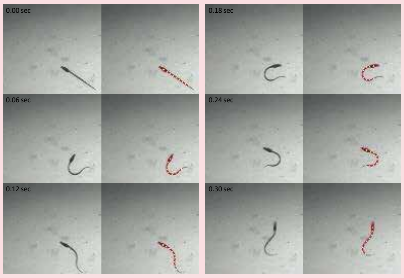


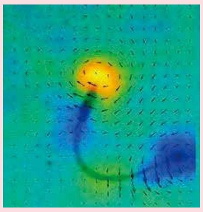


繊毛停止反応前後で繊毛打頻度は大きく変化しない。

2．ホヤの幼生の遊泳運動の研究

ホヤは成体期には海底の岩などに固着しているが、幼生期にはオタマジャクシの形をして泳ぐ。ホヤの幼生の遊泳運動の理解は、ホヤを「着けたい所に着け、着けたくない所に着けない」ための基礎研究となる。ホヤ幼生の遊泳運動の詳細を明らかにするため、体の変形・運動軌跡・周囲の流体の運動を解析するための手法を開発した。

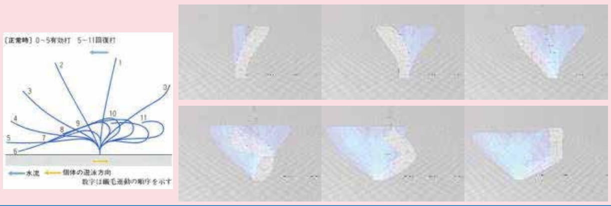




ホヤ幼生の運動軌跡を自動的に分析する方法と周辺の流体の移動を可視化する方法を確立した。

4．繊毛の運動のモデル化

ホタテやホヤの鰓にある繊毛の波打ち運動のコンピュータ内でのモデル化を試みた。



繊毛を変形可能な六面体の積層構造ととらえ、運動を再現してみることができた。

【今後の展開】

昨年度と本年度の研究によって、これまで互いの協力なしでは考えることのなかった事象を考えられるようになったことが非常に大きい。今後もチームで共同研究を進めていく基盤を、今回つくることができた。これからも、さまざまな流体駆動体の運動パターンの変化が流体の運動に及ぼす影響を明らかにしていきたい。この新分野研究を展開していくことで、水産増殖や医工学の分野で役立つ道を開くことができると考えている。

No.9 ウイルスキャプシドタンパク質とリボソームの相互作用の解析

氏名・所属 農学生命科学部　准教授　栗田 大輔

研究概要

近年のめざましい構造生物学の進展によって、生体高分子（特に核酸やタンパク質）の立体構造が視覚的に理解されるようになってきた。その中でも特筆すべき成果の1つとして、タンパク質合成（翻訳）の場であるリボソームの高分解能構造解析が挙げられる。この約20年間でリボソームの立体構造に関する理解は大きく進んだのに対して、リボソームの機能、特に病気との関連についての理解は十分に追いついていない。一般に、多くのウイルスは増殖戦略として宿主のリボソームを乗っ取り、ウイルスの増殖に有利となるような環境を構築するが、その分子メカニズムは不明な点が多く存在する。

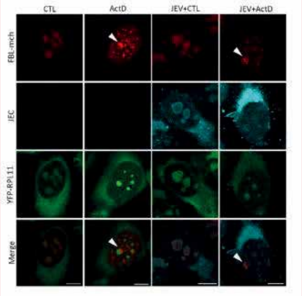
最近、我々はフラビウイルスの構造を司るウイルスキャプシドが核小体に移行し生合成過程のリボソームと直接相互作用していることを見出した。また、*in vitro*翻訳系においてキャプシドがウイルス由来5’及び3’UTRを持つmRNAの翻訳を正に制御している可能性を見出している。そこで本研究では、フラビウイルスがキャプシドを宿主リボソームに組み込ませることで“ウイルスリボソーム”を形成し、自身のゲノム由来のmRNAに対して優位な翻訳を行っているという仮説に基づき、その立証と分子機構を明らかにすることを目的とする。

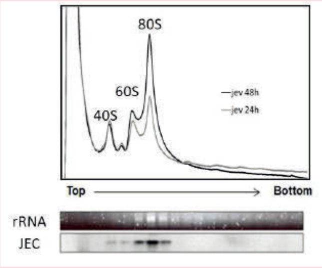
キャプシドはリボソームに結合する

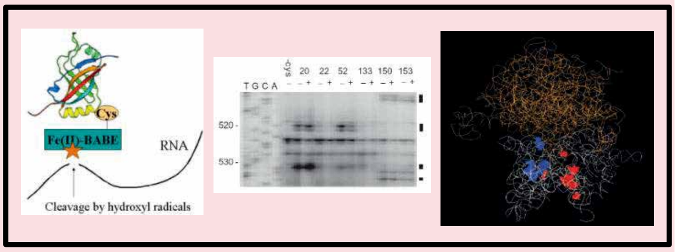
キャプシドは細胞内でリボソーム画分に局在することを明らかにした。また、ショ糖密度勾配超遠心法によって80Sリボソームに結合していることを確認した。

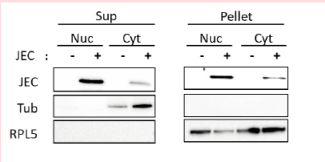
部位特異的ラジカルプロービング法の確立

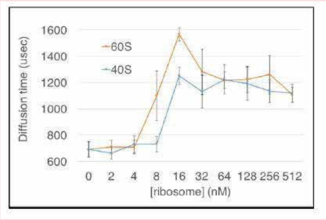
キャプシドがリボソーム上のどこに結合するのかを明らかにするために、フェントン反応を利用した部位特異的ラジカルプロービング法の確立を行った。

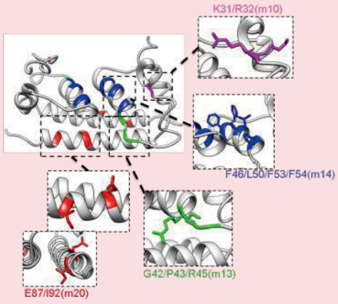


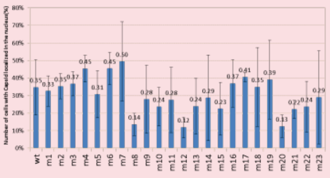












今後の展望

キャプシドはリボソームに非常に強く結合（Kd=10nM）することを明らかにした。今後はキャプシドのシステイン置換変異体を利用して、部位特異的ラジカルプロービング法によって、結合部位の同定を行っていく。

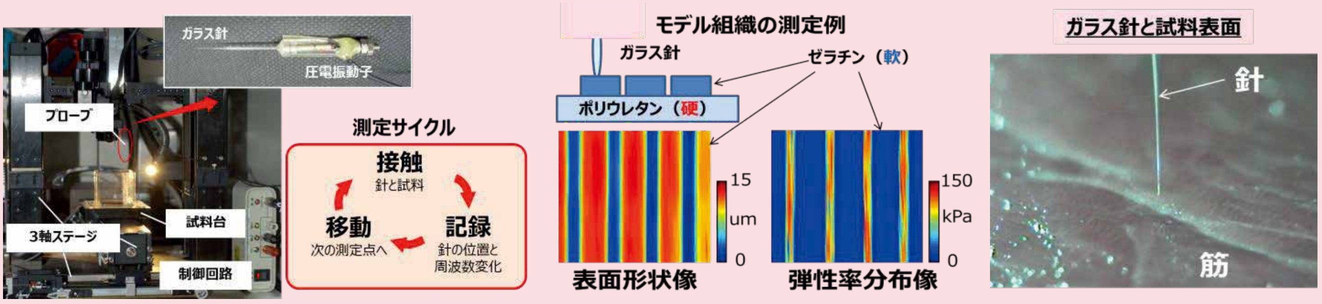
No.10 走査型触覚顕微鏡による食品の凍結損傷評価

氏名・所属　農学生命科学部　准教授　君塚 道史

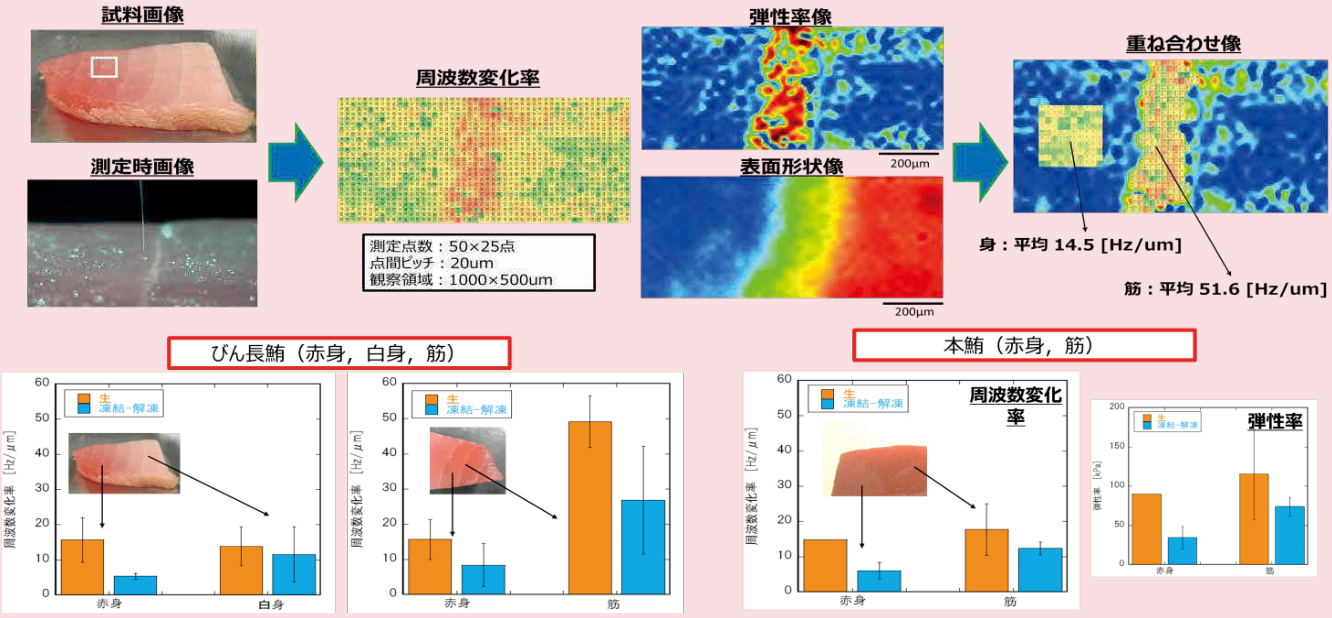
研究概要

　食品の流通を考慮する上で冷凍技術は不可欠である。特に鮪や鰹などはその殆どが冷凍での流通であるが、解凍後における品質評価は、ATPase活性、pH、K値など、化学的な手法に限られている。一方で冷凍鮮魚は生食（刺身）での利用も多く、したがって食感（力学物性）はその品質を左右する重要な評価項目と言える。しかしながら、現状の力学物性測定では生と凍結品の差異を明確に評価することはできていない。また、青果物については氷結晶や凍結濃縮により、解凍後に凍結前（生）の状態を維持することは困難であるが、詳細なメカニズムは不明な点が多い。

実験方法



結果



・周波数変化率により、組織構造の違いがマッピングが可能となった。
・びん長鮪の場合、筋（腱状隔膜）の弾性率は身（筋線維）と比べて2~3倍高い。
・品種および組織によらず凍結により周波数変化率は低下する傾向。

今後の方針

　走査型触覚顕微鏡により凍結の有無や凍結条件による品質（食感）の差異を定量的に評価することが可能となれば、凍結された水産物の付加価値向上のみならず、凍結方法の改善に重要な指針を与える事になる。一方、青果物については組織内における損傷個所が明確になれば、生野菜の凍結保存を実現する上でこれまでにない重要な知見が得られる。

No.11 実験とデータを融合した新規アモルファス磁性材料の革新的製造プロセスの探索

氏名・所属　地域戦略研究所　准教授　小畠 秀和

研究概要

　自動車の電動化などを背景に、高性能のモーターに必要な磁性材料の開発が求められている。アモルファス磁性材料は注目されているが、不安定な過冷却状態を制御する必要があるため、最適な製造プロセスの確立には至っていない。最適なプロセスの確立には、実測した熱物性値データに基づくシミュレーションが不可欠である。
　我々が開発している非接触熱物性計測では、無容器で融体を保持できることから、過冷却状態から超高温までの計測が可能である。この手法を用いて過冷却・超高温での溶融合金の物質輸送特性(粘性および表面張力)の測定法の確立を目指す。

<u>表面張力と粘性の測定原理</u>
　浮遊させた液滴の振動を励起させると、液滴はその表面張力に依存した振動周波数で表面を振動させる。この時の振動周波数ωと表面張力σには以下の関係が成り立つ。

$$\sigma = \frac{3}{8}\pi\omega^2 M$$

ここでMは試料の質量である。また、励起された液滴の表面振動は試料の粘性に依存して減衰する。振動が減衰する緩和時間τと粘性ηの間には、

$$\eta = \frac{3}{20\pi}\frac{M}{R\tau}$$

ここで、Rは試料の半径である。

<u>密閉型ガスジェット浮遊装置の開発</u>
　溶融金属および合金は通常のガスジェット浮遊装置では酸化してしまうため、正確な物性値を測定できない。
本研究では脱酸炉および密閉型のガスジェット浮遊装置を組み合わせた、酸化を防ぐことができる浮遊装置を新たに製作した。

<u>溶融金属の粘性・表面張力測定</u>
　これまでガスジェット浮遊法は、表面張力が高く、密度の低い酸化物などの融体の浮遊での実績はあるが、密度が高く、表面張力の低い金属での実績は少ない。測定手法の確立のため溶融白金の浮遊と表面張力および粘性の測定を試みた。

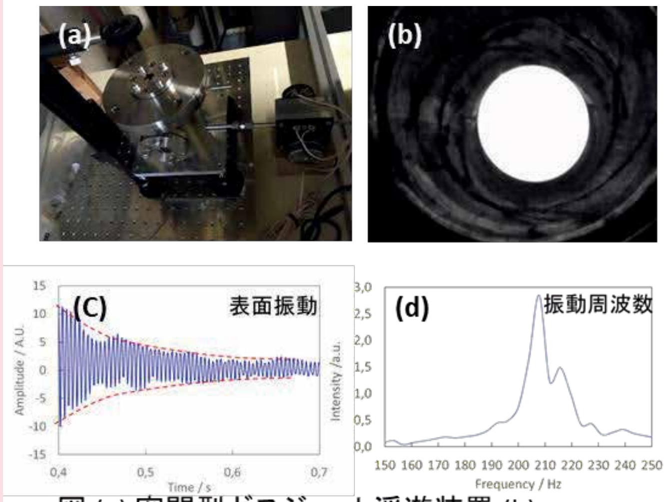


図 (a) 密閉型ガスジェット浮遊装置 (b) ガスジェット浮遊させた溶融白金(c)溶融白金液滴の表面振動　(d)表面振動周波数

【今後の展開】

　共同研究等を実施して、当該研究成果として製作した密閉型ガスジェット浮遊装置を使って材料やプロセス開発に必要とされている熱物性値の提供や、過冷却を制御した新素材の開発につなげていけたらと考えています。

[謝辞]　千葉工業大学の小澤教授には溶融白金のガスジェット浮遊とデータの解析に並々ならぬご協力を頂きましたのでここに感謝の意を表します。

弘前大学グロウカル（Grow×Local）ファンド

No.12 再生医療製剤品質管理のための新規微生物検出システムの開発

氏名・所属　農学生命科学部　准教授　森田 英嗣

研究概要

再生医療製品の製造に必要な無菌状態を保つための環境モニタリングの実施体制構築の一環として、新たな高感度且つ迅速な微生物検査法の開発のための基礎研究を行った。動物に感染するウイルスの中で最も小さな粒子構造をもつヒトパルボウイルスB19の感染を効率よく検出する方法の確立や、細胞内部の細菌の増殖を検出する実験系を確立し、病原体と宿主細胞の攻防の分子機構の解析に応用させることに成功した。また、ひろさきLI(株)より共同研究員を1名受け入れ、弘前市に設立される再生医療製品製造工場：セルプロセッシングセンターの運営に必要なヒト組織培養、分子生物学的解析、及び微生物検出法など技術者を育成した。今後、再生医療製品の製造拠点の活動を通して地元経済活性化に貢献できると期待される。

【研究背景】

ヒトには様々な微生物が持続感染していることが知られているが、再生医療製品の原材料となる各種細胞に滅菌操作を加えることは不可能であるため、製品の全数検査を行って微生物汚染を否定することが望まれる。そのための高感度且つ迅速な微生物検査法を導入する必要がある。また、製造物への汚染の原因については、自動化技術が確立されていないため、製造担当者の手技の未熟さもあげられる。このことから再生医療製品の製造に必要な無菌状態を保つための効率的な環境モニタリングを実施し、作業者の無菌操作の技術向上を図るとともに、セルプロセッシングセンターCPCの運営に必要な、ヒト組織培養、分子生物学的解析、及び微生物検出法など技術と知識を有する人材の育成が必要である。

【研究目的】

迅速・安価・高感度のウイルス検出システムを開発し、再生医療製品への微生物検出系への応用を目指す。また、核酸の抽出方法、核酸増幅方法などでの知的財産の獲得を目指す。さらに、これらの微生物検出システムの製品製造現場の環境モニタリングへの応用を目指す。

【研究成果】

<u>新規微生物検出システムの開発</u>

動物に感染するウイルスの中で最も小さな粒子構造をもつヒトパルボウイルスB19の感染を効率よく検出する方法の確立や、細胞内部の細菌の増殖を検出する実験系を確立し、病原体と宿主細胞の攻防の分子機構の解析に応用させることに成功した。

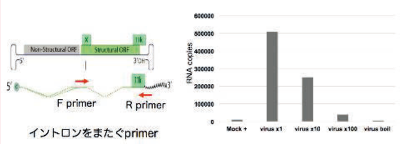


図１．RT-qPCR法によるヒトパルボウイルスB19の検出
ウイルスゲノムのVPコード領域にイントロンをまたぐプライマーを設計することで、ウイルスの感染を特異的に検出することに成功した。

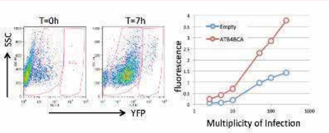


図2. フローサイトメトリーによる細胞内バクテリア増殖能の定量
各細胞の輝度を計測することで細胞内のバクテリアの増殖を直接定量することに成功した。サルモネラ菌の増殖を抑制するオートファジー機能が欠損した細胞では、細胞内でのサルモネラ増殖が著しく亢進していることが示された(右図)。

<u>セルプロセッシングセンターCPCの運営に必要な人材育成</u>

ひろさきLI(株)より三浦大帆氏を共同研究員として弘前大学に受け入れ、哺乳動物培養細胞のゲノム編集作業などを行い、細胞培養の技術員として育成した。細胞培養士の資格を取得。

【今後の展開】

現在、基礎研究への活用には成功しているが、製品検査への応用にはまださらなる技術開発が必要である。今後、実際に製品製造作業現場で応用可能なシステムの開発に繋げていきたい。また、今後、弘前市に設立される再生医療製品製造工場：セルプロセッシングセンターにおける再生医療製品の製造拠点の活動を通して、地元経済が活性化されると期待される。

No.13 リンゴ「王林」のエピゲノム編集による日持ち性向上へ品種改良

氏名・所属　農学生命科学部　准教授　赤田 辰治

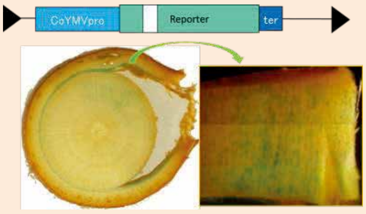
研究概要

“接ぎ木”と“篩管長距離輸送RNA”を利用した接ぎ木相手の標的遺伝子をエピジェネティックに変化させ転写型遺伝子抑制を誘導するGrIEM（Graft-induced Epigenome Modification)システムの開発を進めてきた。本システムは世界初の独自技術（国内特許取得（日本国）　特許第6024901号、国際特許公開中　W02012/077664 ）であり、新育種技術の一つである。
　本課題では、果樹であるリンゴ（*Malus×domestica*）への適用を試み、‘王林’の日持ち性改良を目標とした。すなわち、リンゴ品種‘王林’のライプニング時特異的発現を示す細胞壁分解酵素*Polygalacturonase1*遺伝子の5′隣接領域を高メチル化して、その発現を抑制し、果実の軟化を遅らせた人為的枝変わり「王林」の作出を試みた。

研究目的及び成果

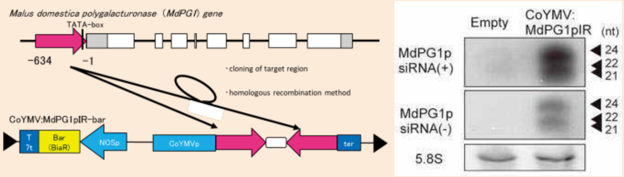
①伴細胞特異的強力プロモーター CoYMV(Commelia Yellow Mottle Virus)の発現

リンゴ野生種マルバカイドウにCoYMV:GUSを導入し、CoYMVプロモーターはリンゴにおいても伴細胞で強く発現することを確認した。



②MdPG1発現抑制を誘導する配列の構築と機能性評価

MdPG1発現抑制を誘導する配列の構築およびN. benthamianaを用いたAgro-infiltrationによる一過的発現のNorthern blot分析。
構築したsiRNA産生コンストラクトは植物体内でsiRNAを産生することを確認。



③培養系の確立

側根形成が弱い栽培品種「王林」を台木とした接ぎ木体において、IBA0.1mg/lを加えた培地にて発根および側根形成を誘導することに成功した。

MS培養　　MS-IBA培養

④「王林」からのRoot sucker誘導

培養を経ずに接ぎ木体からRoot sucker(ひこばえ)を誘導することに成功した。リンゴエピゲノム編集体獲得の新たな系として期待される。

【今後の展開】

siRNA産生性穂木を作出し、「培養による接ぎ木体側根の再分化」と「培養を経ない接ぎ木体Root sucker誘導」2つのアプローチによるエピゲノム編集リンゴ(日持ち性向上「王林」等)作出を目指します。

No.14 防水型シリコンラバーヒーターの開発

氏名・所属　理工学研究科　助教　岡部 孝裕

研究概要

株式会社スリーハイ（神奈川県横浜市）は、産業用シリコンラバーヒーターの製造販売企業である。同社は、一品からの受注生産を行っているため顧客からのご要望は年々高まる傾向にあるが、少人数で営業を行っている中小企業としては類似の案件の横展開に着手出来ていないのが課題である。そこで、解決したい企業ニーズとして横展開の可能性につながる防水機能付加があり、青森県内における融雪用ヒーターへの応用の可能性を検討した。本研究では防水型シリコンラバーヒーターの１）防水性能評価、２）融雪性能評価、３）青森県内の地域課題・防水型ヒーターの需要調査を目的とし、共同研究を実施した。

１）IPX4の防水性能を東京都立産業技術研究センターにて実施した。ヒーターを回転台に乗せ、毎分10 Lの水をかけ、絶縁試験と耐圧試験の２つの電気試験を実施した。結果として、ヒーター内部に水の侵入は見られず、IPX4の防水基準に達していることが分かった。

２）図2の装置を用いて人工雪の融解挙動、ヒーター温度、熱流束の定量的評価を実施した。結果として、融解によって生じた液相もしくは空気層によって伝熱が著しく低下することが分かった。そのため、ヒーターを常に雪に接触させるための工夫が必要であることが分かった。

数値解析を用いて、加熱周期を変化させた場合の融雪量の評価を実施した。しかしながら、加熱周期の違いによる融雪量の変化は見られず（図4）、ヒータ形状やヒートシンクの設置等の伝熱工学的工夫の必要があることが分かった。

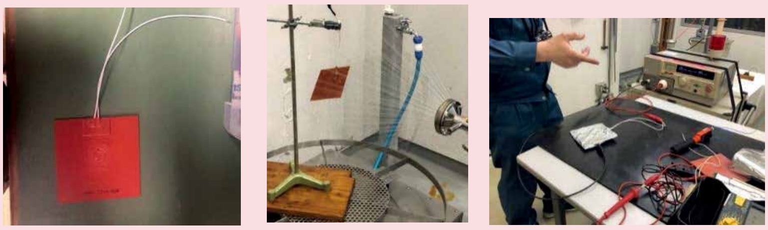


図1 作製したシリコンラバーヒーターと防水性能評価の様子

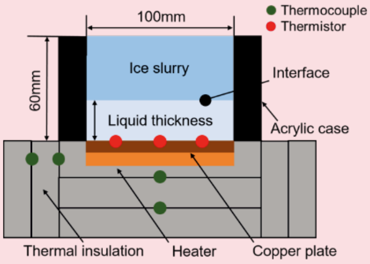


図2 実験装置

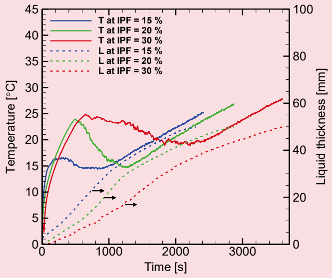


図3 実験結果

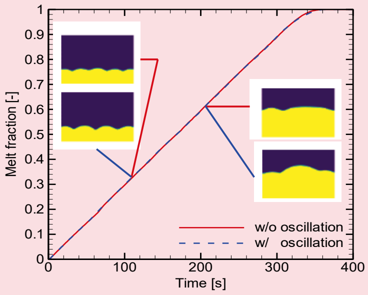


図4 融解量の時間変化

融解面形状は異なるが融解量は変わらない

３）青森県内の地域課題を調査するため、県内の産学連携関連のイベント参加、自治体や金融機関との連携強化を行い、融雪を中心とした地域課題について情報収集した。

- ひろさき産学官連携フォーラム会員企業への企業訪問
- 「あおもり産学官金連携Day2018」への出展
- 地元企業とのヒーターニーズに関する意見交換
- 青森県産学官金オープンイノベーションサロン参加

No.15 オオバクロモジのオイルおよび抽出ウォーターの機能性評価

氏名・所属　保健学研究科　准教授　冨澤 登志子

研究概要

本研究では、クロモジの有効活用を見出すために成分分析、数種類の食中毒細菌や白癬菌を対象にした抗菌作用分析、消臭分効果の分析、生体への効果の検討を行うことを目的とした
１．精油の成分分析では、**リナロール**や**1,8-シネオール**の割合が多く、αピネンなどは含まれていなかったことがわかった。クロモジオイルおよび蒸留水の鎮静及び抗炎症作用の有効性が期待できる。
2．消臭効果については、トイレ臭を想定した**アンモニアは50%**の消臭率であり、足の臭いを想定したイソ吉草酸に関しては97.6%以上の消臭率であった。
３．クロモジの抗菌効果については抗菌活性試験を行った結果、黄色ブドウ球菌は4倍希釈までは発育阻止でき、大腸菌やカンジダ2種では原液でないと発育を抑えられなかった。
４．ヨガ、足湯、ハンドクリームにおいてリラクセーション効果が得られた。
消臭剤や靴のインソールとして有効、女性をターゲットにリラクセーション効果としてアロマオイルやハンドクリームでの利用、足湯などでの鎮静効果、抗炎症効果など期待できる。

Ⅰ．クロモジオイル、抽出ウォーターの成分の分析

表1　クロモジオイルの成分分析結果

成分	精油(%)	蒸留水(%)
Ethanol		18.11
2,2,6-Trimethyl-6-vinyltetrahydro-2H-pyran		0.1
6,6-Dimethyl-2-methylenebicyclo[3.1.1]heptane	2.84	
Camphene	2.33	
.beta.-Pinene	1.31	
.beta.-Myrcene	7.68	0.06
.beta.-Ocimene	1.35	
o-Cymene	2.01	
D-Limonene	7.42	
1,8-Cineole	13.65	13.9
Ocimene	1.65	
.beta.-cis-Ocimene	3.36	
6-Methyl-5-hepten-2-ol		0.09
2-(5-Methyl-5-vinyltetrahydro-2-furanyl)-2-propanol		1.42
Linalool oxide		0.82
Fenchone	2.36	
Linalool	42.76	57.53
DL-Camphor	1.07	
(-)-4-Terpineol	1.33	1.29
.alpha.-Terpineol	1.46	1.53
Dihydrocarvone	3.88	0.44
D-Carvone	0.71	
Borneol		0.68
(R)-(+)-.beta.-Citronellol		0.33
trans-Geraniol	0.97	3.71
Bornyl acetate	0.83	
Geraniol acetate	1.02	
	100	100

Ⅱ．クロモジの抗菌効果

表２　クロモジオイルの消臭効果の結果

臭気	消臭率(%)
アンモニア	50.0
硫化水素	0.0
メチルメルカプタン	0.0
イソ吉草酸	97.6＜

今回はオイルでの分析であったが、蒸留水の主な成分もオイルとそれほど変わらないことを考慮すると、クロモジ蒸留水での足の洗浄などの利用も期待される。

Ⅲ．クロモジの抗菌効果

クロモジオイルおよびその抽出ウォーターを対象に抗菌活性試験を行った。対象菌は*Escherichia coli*(ATCC25922), *Staphylococcus aureus*(ATCC25923), *Candia albicans* (ATCC90028, ATCC90029)の4種類

*E. coli*および*C. albicans* 2種では原液、*S. aureus*では4倍希釈濃度がMICとなった。抽出にはアルコールを使用しているとのことから、実際のMICはもう少し上がる可能性が考えられた。

対象菌種すべてを発育抑制するためには原液である必要があることから抗菌目的での利用は費用対効果の点から有用ではない。

Ⅳ．クロモジの生体への効果

アロマを使用したヨガ群、女性のみでコルチゾールが低下し、ストレス軽減効果が増強した。足浴での利用においても副交感神経系が有意となり、リラクセーション効果が得られた。ハンドクリームでのリラクセーション効果は塗布から時間をおいて現れること、水分量の保持に繋がることが明らかとなった。

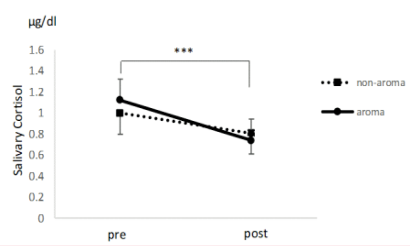


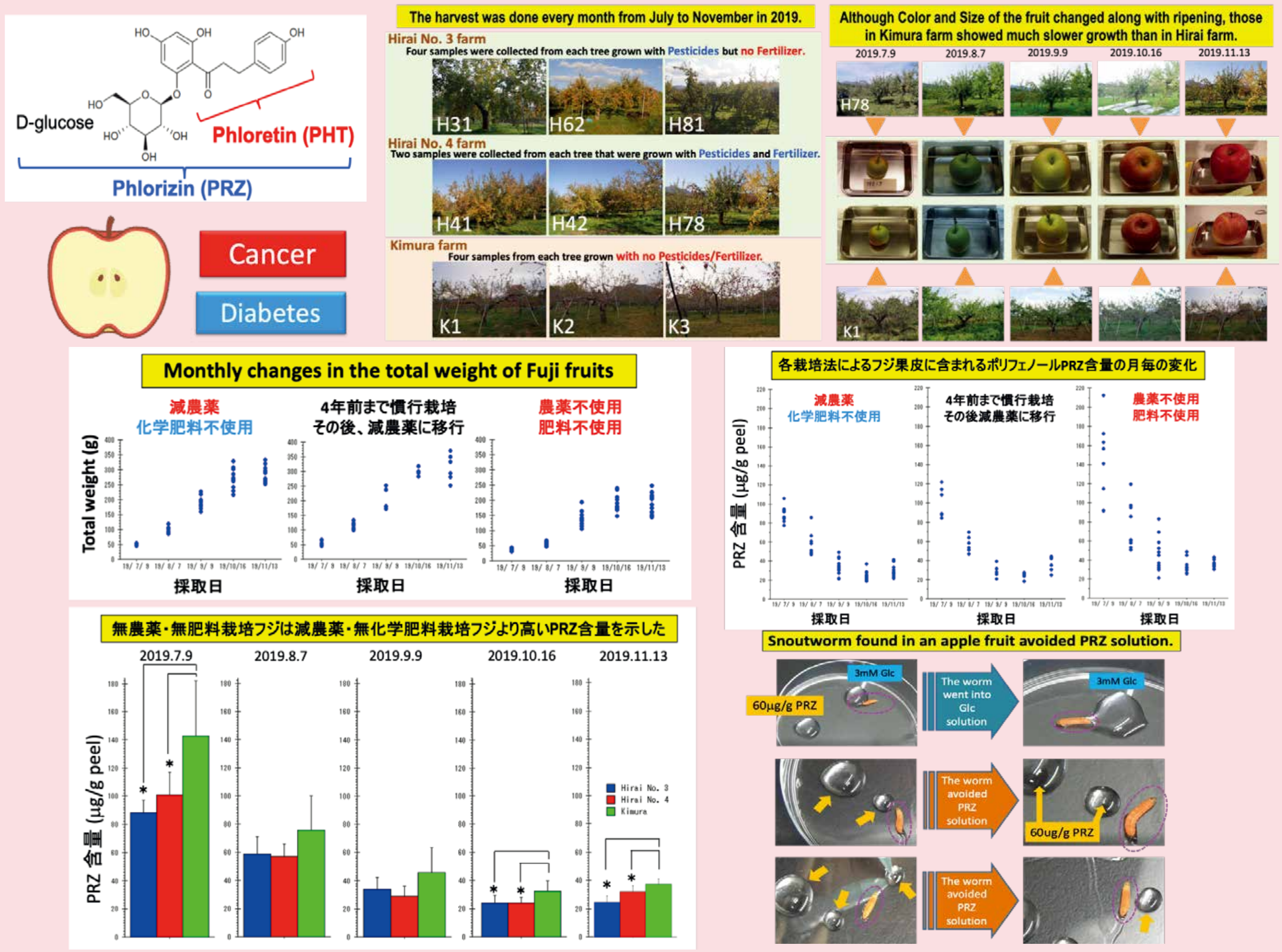
図1アロマヨガによる唾液コルチゾールの変化

No.16 果実ポリフェノールの光計測に関する研究

氏名・所属　医学研究科　准教授　山田 勝也

研究概要

細胞はがん化すると、通常利用できない非天然型糖 L-グルコースをも利用できる可能性があり、実際がん患者さんの細胞は、L-グルコースを蛍光で光らせた「fLG」を特異的に取り込み光る（国際特許取得）。この取り込みは、リンゴ果皮の主要ポリフェノールで果実が害虫から身を守るPhlorizin (PRZ)の薬効成分 Phloretin により消失する (Sasaki A. 他, Human Cell 2016)。PRZは最新の糖尿病薬で、抗癌作用も知られており、古来リンゴを丸ごと食すれば健康に良いとされる所以だが、リンゴの無農薬栽培は困難で敬遠される。そこで弘前で無農薬・無肥料栽培を行う園地のフジの果皮にPRZがどれ位含まれるか質量分析したところ、県特別栽培認定のフジよりPRZ含量が有意に高いことが判明した。無農薬・ 無肥料栽培の科学的理解を深め、健康を支える農業に役立てたい。



研究成果　果実が熟すに従い、PRZ含量はいずれの園地でも有意に低下したが、無農薬・無肥料栽培ではどの採取時期においても他よりPRZ含量が高かった。また、芯食い虫の攻撃跡のある果実を調べると、内部に侵入したものはわずかで、侵入後もしばしば死滅しており、これらの果実のPRZ含量には増加傾向を認めた。果実から得た芯食い虫(モモシンクイ蛾の幼虫）は、質量分析で得られた果皮中の濃度で調製したPRZ溶液を明瞭に回避し、HPLC分析で得られた果実中の濃度に調製したGlucose溶液を好んだことから、果皮のPRZには病害虫を防ぐバリアー機能があり、無農薬・無肥料栽培で機能が強まると推定した。更に、農薬不使用フジの果皮付近を採取し、外側滅菌後、培養した結果、多くの自然果実に見られる真菌を検出した(弘前大学田中和明先生による塩基配列解析)。他の園地では見つからず、これら共生真菌には外部から侵入を試みる黒星病などの真菌への果実防御機能が想定され、PRZ、共生真菌、病害虫の関係について更なる研究が待たれる。

弘前大学機関研究

No.17 神経・精神疾患の病態修飾による生涯健康脳の維持

氏名・所属　医学研究科　教授　若林 孝一

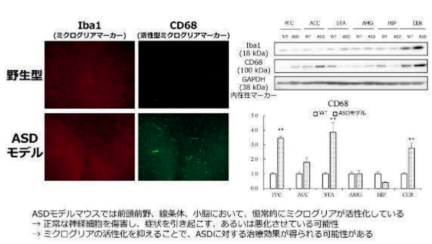
研究概要

医学研究科では1965年に脳神経血管病態研究施設、 2005年に高度先進医学研究センター、2014年に子どもの心の発達研究センターが設置され、子どもから高齢者まで生涯にわたって脳疾患にアプローチできる体制が整った。そこで、子どもの心の問題、脳変性疾患、認知症の３つをテーマとして機関研究を推進した。

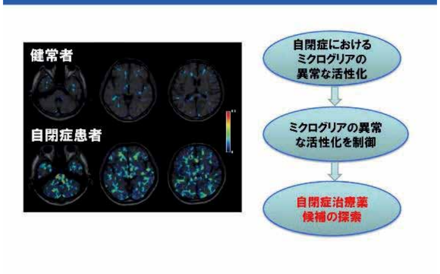
1. 子どものこころの問題

- 自閉症モデル動物を用いた病態解析
- 臨床的アプローチ
- 治療法開発

自閉症（ASD）モデルマウスではミクログリアが異常に活性化している



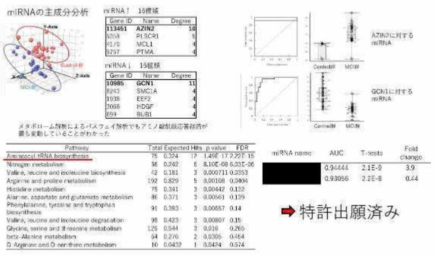
自閉症の治療法開発



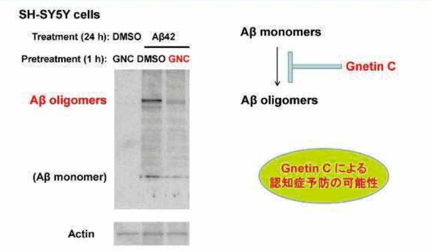
2. アルツハイマー病

- 早期発見
- 治療法開発

GCN1を標的としたmiRNAはMCIのバイオマーカーとして有望である



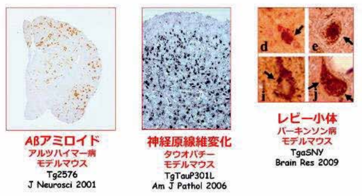
Gnetin C は神経細胞内におけるAmyloid β の凝集を抑制する



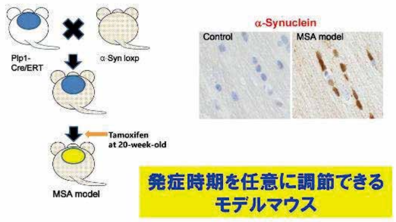
3. 脳変性疾患

- 新たなモデル動物の開発
- 分解系の活性化による治療

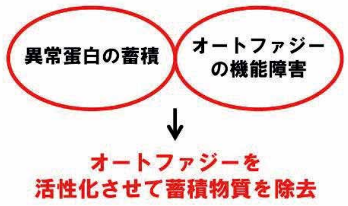
脳変性疾患の遺伝子改変マウス



MSAモデルマウス



脳変性疾患における分解系の異常



天然糖トレハロースに着目

- 安価で大量生産可能
- 構造的に安定
- 食品に用いられており安全
- オートファジーの活性化作用を有する

トレハロースはMSAの症状を改善

トレハロースの経鼻・経口投与は
- α-シヌクレインの凝集を促進
- 認知機能を改善

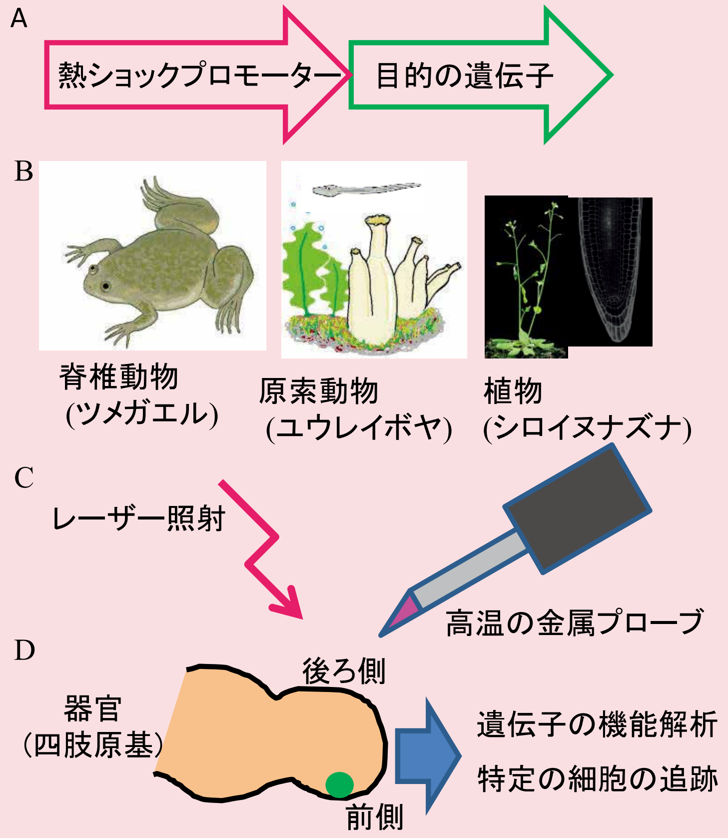
トレハロースはシヌクレインの凝集を促進することでMSAの症状を改善

No.18 局所的な遺伝子操作による多細胞生物の立体構築機構の解明

氏名・所属　農学生命科学部　准教授　横山 仁

研究概要

多細胞生物が立体構造を作る形態形成のプロセスは基礎と応用の両面から興味深い現象である。しかし特定の細胞（群）にターゲットを絞って遺伝子を操作する技術がないことが研究の障害になるケースがしばしばあった。そこで本研究では熱ショック応答のシステムを利用して、局所的な遺伝子発現の操作技術の確立を目指した。赤外レーザーによる熱ショックを中心にして、アフリカツメガエル、ユウレイボヤ、シロイヌナズナという広範な多細胞生物において発現誘導の方法を確立することができた。今後はこの技術をさらに洗練させるとともに、発現誘導を駆使して、立体構築のプロセスにおける遺伝子の機能を明らかにできると期待できる。



多細胞生物における局所的な遺伝子発現の誘導
（A）熱ショックプロモーターの下流に目的の遺伝子をつなげた。（B)熱ショック誘導の系をツメガエル、ホヤ、シロイヌナズナで実用化できた。（C)局所的熱ショックの2つの手段。（D）発現誘導の一例。ツメガエルの四肢原基の前側にGFPを発現させた。

目的

多細胞生物において、特定の位置に局所的に遺伝子の発現を誘導する技術を確立し、形態形成のメカニズムを遺伝子レベルで明らかにすることを目指した。

方法

生物がもつ熱ショック応答のシステムを利用して、熱ショック依存的に遺伝子を発現する個体を遺伝子組換えによって作製した。熱ショックプロモーターの下に目的の遺伝子をつないだトランスジーンを導入した組換え個体に対して、レーザーを照射したり、温度コントロールした金属棒を押し当てることで局所的な熱ショックを与えた。

結果

ツメガエル、ユウレイボヤ、シロイヌナズナの各生物において、局所的な遺伝子発現の誘導に成功した。その際に1細胞レベルの精度での発現誘導が可能であることを示した。かつ発現誘導された細胞はその後に細胞分裂を行って発生や再生に寄与したことから、細胞に対して熱ショックによる深刻なダメージはなかったことを確認できた。さらに局所的な遺伝子の発現誘導により、実際に多細胞生物の発生や再生における立体構築に変化が生じることを示すことができた。

【今後の展開】

各生物で確立した発現誘導方法を駆使して、形態形成における遺伝子の機能の解明や細胞の追跡を行います。さらに局所的な発現誘導とゲノム編集技術との融合につなげていきたいと考えています。さらにレーザー照射による発現誘導技術をさらに発展させることで、より正確で再現性の良い発現誘導の実現につなげていきたいと考えています。

No.19 核酸蛋白質複合体の生化学的単離法を利用したウイルスゲノム発現制御機構解析

氏名・所属　医学研究科　教授　藤井 穂高

研究概要

ウイルスが原因の疾患は人類の健康に対する重大な脅威であり、効果的な治療法の開発が望まれる。ウイルスは、DNAもしくはRNAのゲノムを持ち、感染の拡大にはゲノムの複製やゲノムからの遺伝子発現が必須である。こうしたウイルスゲノムの機能を阻害することにより、新しいタイプの抗ウイルス薬を創り出せる可能性がある。

研究代表者の藤井が世界に先駆けて開発した分子間相互作用を保持したまま特定配列を持つ核酸を単離する技術を利用して、ウイルス感染細胞からウイルスゲノム核酸を単離して、結合蛋白質を同定し、その機能解析を行う。将来的に、これらの蛋白質を標的とした革新的な抗ウイルス薬の開発を目指す。

ヒトパルボウイルスB19が感染しているヒト赤芽球系前駆細胞から、*in vitro* enChIP法（図1）を用いてウイルスゲノムDNAを単離することに成功した（図2）。

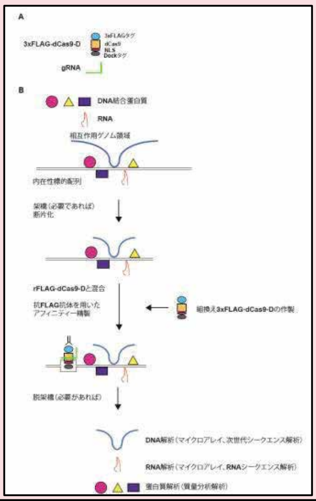


図1. *In vitro* enChIP法のスキーム

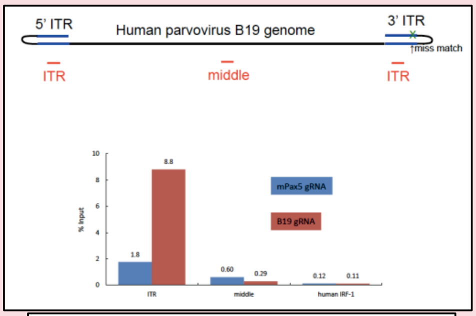


図2. *In vitro* enChIP法を用いたヒトパルボウイルスB19ゲノムの単離

- 単離されたウイルスゲノムDNA・蛋白質複合体に含まれている蛋白質を質量分析法を用いて同定した（図3）（リストは知財戦略上非公開）。
- それらのうちのいくつかが細胞内でウイルスゲノムDNAと共局在していることをイメージング解析により確認。

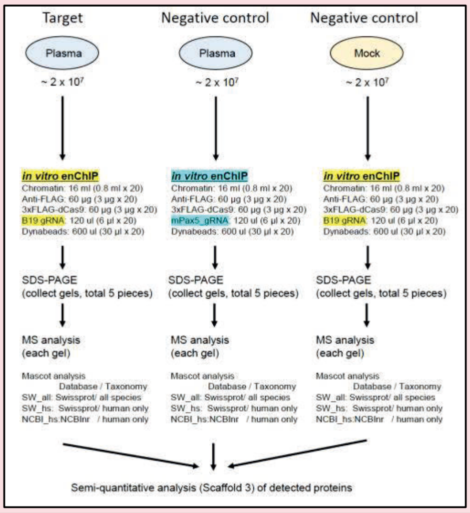


図3. ヒトパルボウイルスB19ゲノムに結合している蛋白質の同定のスキーム

【今後の展開】

- ウイルスゲノムとの共局在が確認されたウイルスゲノム結合蛋白質の機能欠失実験（siRNA等を用いたノックダウン、ゲノム編集によるノックアウト）を行い、それらがウイルスの細胞内での複製や感染に果たす役割を解明する。
- それらの中から好適な創薬標的を同定して、創薬プロセスに進む。

本プロジェクトは、森田英嗣博士（弘前大学・農学生命科学部）・東山真二博士（大阪大学・微生物病研究所）の研究グループとの共同研究です。

研究シーズに関する相談窓口

技術相談窓口	研究・イノベーション推進機構　URA 室
電話番号	TEL 0172-39-3176

令和元年度　研究成果集

弘前大学異分野連携型若手研究支援事業
弘前大学グロウカル（Grow×Local）ファンド
弘前大学機関研究

発行日　令和２年３月３日

編集・発行　弘前大学研究推進部研究推進課

〒036-8560　青森県弘前市文京町１

TEL　0172-39-3905・3909

FAX　0172-39-3919

Web　http://www.innovation.hirosaki-u.ac.jp/