

令和2年度 研究成果集  
弘前大学機関研究  
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



国立大学法人 弘前大学

## 令和2年度 研究成果集

弘前大学機関研究

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

### (目次)

1. 研究・イノベーション推進機構長 理事（研究担当）・副学長 挨拶	・・・	1
2. 令和2年度 研究成果集 課題一覧		
弘前大学機関研究	・・・	2
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		
3. 各研究成果	・・・	3
弘前大学機関研究	・・・	3
弘前大学異分野連携型若手研究支援事業	・・・	6
弘前大学グロウカル (Grow×Local) ファンド	・・・	18

## 研究・イノベーション推進機構長

### 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ご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  
研究・イノベーション推進機構長  
理事（研究担当）・副学長  
若林 孝一

**令和2年度 研究成果集 課題一覧**  
**弘前大学機関研究**  
**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**

番号	事業名	部局名	職名	氏名	研究課題名	掲載ページ
1	機関研究	保健学研究科	講師	細田 正洋	グローバルネットワークを活用した低線量・慢性放射線被ばく影響の解明	4
2	次世代機関研究	理工学研究科	教授	佐々木 一哉	高効率リチウム資源回収技術の創成	5
3	異分野連携型若手研究	医学研究科	助教	葛西 秋宅	リボソーム結合タンパクGCN1によるアミノ酸飢餓応答経路の解析	7
4	異分野連携型若手研究	医学研究科	助教	菊池 英純	内視鏡手技による医療従事者の細菌暴露に関する研究	8
5	異分野連携型若手研究	医学部附属病院	助教	西嶋 春生	レボドパ誘発ジスキネジアに対するグルタミン酸受容体拮抗薬の効果の検討	9
6	異分野連携型若手研究	保健学研究科	助教	高間木 静香	圧力センサによる動作評価を活用した新生児沐浴技術の可視化の試み	10
7	異分野連携型若手研究	保健学研究科	助教	佐藤 ちひろ	脳からみるPIT脳梗塞ラットを用いた運動麻痺に対する効果的リハビリテーションの検証	11
8	異分野連携型若手研究	保健学研究科	助教	吉野 浩教	放射線抵抗性及び放射線誘導性PD-L1発現を制御する核輸送システムの全容解明	12
9	異分野連携型若手研究	保健学研究科	助教	辻口 貴清	放射線事故時に活動する医療従事者の被ばく線量早期評価ツールの開発	13
10	異分野連携型若手研究	理工学研究科	助教	峯田 才寛	押し込み変形挙動の「見える化」による新たな材料特性定量化手法の確立	14
11	異分野連携型若手研究	理工学研究科	助教	宮川 泰明	氷スラリー噴流衝突を用いた汎用冷却システム構築に向けた数値および実験的研究	15
12	異分野連携型若手研究	理工学研究科	准教授	島田 照久	陸奥湾の地形性強風が波浪発達に与える影響：シミュレーションと独自現場観測の融合	16
13	異分野連携型若手研究	地域戦略研究所	准教授	永長 一茂	アポトーシス細胞貪食による抗炎症作用を利用したウイルス感染重症化予防食品の探索	17
14	グロウカルファンド	教育学部	講師	廣瀬 孝	りんご剪定枝を原料とした電気二重層キャパシタ用活性炭に関する研究	19
15	グロウカルファンド	医学研究科	助教	菊池 英純	あおり藍の用途拡大を図るための抗腸炎作用機序の解明	20
16	グロウカルファンド	農学生命科学部	客員研究員	杉山 修一	内生菌を利用した無農薬りんご栽培技術の確立と未熟摘果の製品化	21

**★マッチング項目について★**

各ページでは研究の概要や成果を紹介しているほか、その研究課題が共同研究等に対応できるかどうかを示しています。企業関係者の皆様など、研究者とのマッチングを希望される方はぜひご参考ください。

- 共同研究
大学の教員と民間機関等の研究者とが、対等の立場で共通の課題について共同研究を行うことにより、優れた研究成果が生まれることを促進する制度です。
- 受託研究
大学の教員が民間機関等からの委託を受けて、民間機関等の負担する経費を使用して研究し、その成果を民間機関等へ報告する制度です。
- 学術指導
共同研究契約や受託研究契約では困難な、研究にあたらぬ技術指導やコンサルティングなどの産学官連携案件について、従来の兼業（勤務時間外）ではなく、大学の本務（勤務時間内）として実施できる制度です。
- 講演等
講演会の講師など、上記以外の社会貢献活動等。

# 弘前大学機関研究



マッチング

共同研究 受託研究

学術指導 講演等

所属・氏名

理工学研究科 教授 佐々木 一哉

## 研究概要

本研究課題のキーワード：リチウム回収、リチウムイオン電池リサイクル、エネルギー効率、回収速度、電気透析

リチウムイオン電池（LIBs）市場の急激に拡大に伴い、リチウム（Li）資源の経済的供給が課題である。廃棄される使用済みLIBsの処理も課題である。本研究課題は、これらの課題を解決すべく、Liを無尽蔵に含む海水や使用済みLIBsなどからのLi回収の新たな技術の開発に努め、その結果、有望技術である我々が考案した改良型電気透析法について、高効率回収が可能となる原理について多くの知見を獲得し、重点開発課題の明確化ができた。

### 【研究の主な目的】

1. 装置構造や運転方法・条件の影響を解明する。
2. 高速・高効率回収の原理を解明する。
3. 共存イオンの影響を解明し、対策を構築する。

### 【研究の進め方】

1. 本研究支援予算と他の研究助成金などを併用し、8チャンネル電気化学評価装置等の設備を整備する。
2. 回収条件等を系統的に変化させた時の現象を確認する。
3. これらの現象の発現原理を解明する為、電気化学的手法、誘導プラズマ質量分析法や高周波グロー放電発光分光分析によるLi分析による検討を行う。

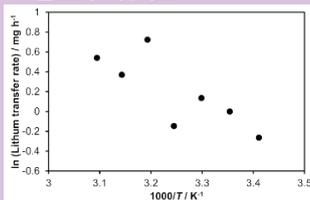
### 【研究の進捗】

- ・ COVID19感染対策の下での研究であり進捗は遅れているが、**主要な因子の影響の把握**、および、**高速・高エネルギー効率で回収を可能にする原理に関する重要知見の獲得**に成功した。

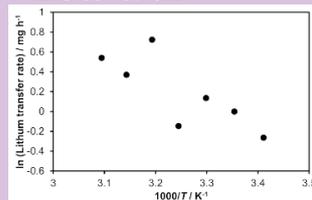
### 【主たる研究成果の概要】

#### 1. 確認した主な現象

##### ○電圧依存性

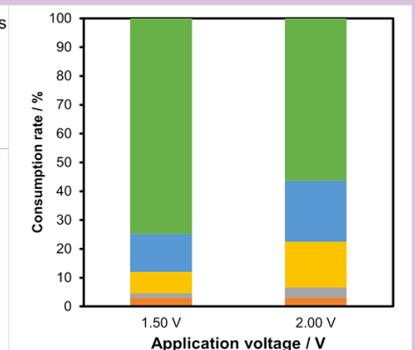


##### ○温度依存性



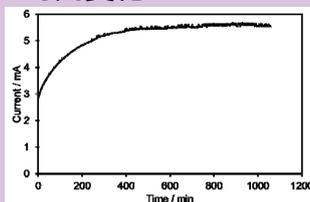
##### ○エネルギー収支

- Gibbs energy of water electrolysis
- Secondary diffusion
- Secondary electrode reaction
- Electrolyte
- Primary diffusion
- Primary electrode reaction

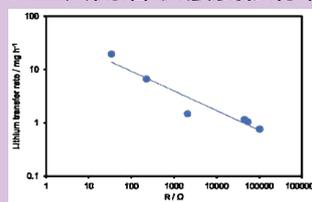


**（例）印加電圧を1.50 Vと2.00Vを印加した場合の、消費エネルギーの比率**

##### ○時間変化



##### ○二次側溶液濃度依存性



#### 2. 原理について獲得した主な知見（データ多数の為掲載を省略）

- ・ 電解質板にリチウムイオン（Li<sup>+</sup>）の偏在が発生する。
- ・ 電解質のLi<sup>+</sup>伝導や電極反応の抵抗値変化が、この偏在による結晶格子サイズ変化に起因する。
- ・ 律速過程は、一次側溶液中の電解質表面へのLi<sup>+</sup>拡散吸着過程である。
- ・ 多電源多電極式の改良型電気透析では、エネルギー損失の大幅増加なしに回収速度が増大する。
- ・ これは、一次側および二次側溶液中のイオン挙動を制御できる結果である。

### 【アピールポイント】

実証設備の共同開発やリチウム回収事業にご興味をお持ちの企業の方は、お気軽にお声をおかけ下さい。

## 弘前大学異分野連携型若手研究支援事業

## 研究概要

本研究課題のキーワード：GCN1、アミノ酸飢餓応答、インタラクトーム、リボソームプロファイリング

リボソーム結合タンパク質であるGCN1は真核生物に保存され、アミノ酸飢餓に応答した翻訳抑制やアミノ酸合成促進を制御する。我々は通常の栄養条件下でGCN1ノックアウトマウスが胎児期の成長遅延により致死にいたることを明らかにし、GCN1がアミノ酸飢餓応答と独立した未知の経路で翻訳調節や細胞増殖・分化を制御する可能性を見出した。本研究ではGCN1と相互作用するタンパク質を網羅的に解析するため、FLAGタグを付けたGCN1を発現する細胞を作製した。今後インタラクトーム解析を進めると共に、リボソームプロファイリングによりGCN1ノックアウトによって翻訳調節を受けるmRNAを網羅的に解析する。

FLAGタグを融合したGCN1を発現させたHEK293T細胞を用いて、FLAG-GCN1複合体を精製し、質量分析により新規の相互作用因子の候補を同定した。しかしながら、酵母GCN1と相互作用が報告されているGCN2、GCN20、GIR2およびYIH1のホモログは検出されなかった。

本研究の進行中に、通常の栄養条件下の酵母において、GCN1が衝突したリボソーム2分子(disome)と複合体を形成し、GIR2およびGタンパクRBG2も含まれることが報告された。RBG2のホモログDRG2をノックアウトしたマウスでは成長遅延やドーパミン投射の異常が報告されており、DRG2がGCN1の下流のエフェクターとして働いている可能性がある。また、GCN1とリボソームとの相互作用を保持できるマイルドな条件で複合体精製する必要があると考えられる。

GCN1複合体精製の問題点として内在性のGCN1発現量が多く、相互作用因子と競合する可能性があるため、タモキシフェン誘導性CrelによりGCN1をノックアウトできる*Gcn1<sup>fl/fl</sup>::R26<sup>CreERT2</sup>*マウスの線維芽細胞(MEF)を調製した。このMEFでGCN1をノックアウトすると増殖低下が見られるが、SV40 Large T antigenで不死化させたMEFにおいても増殖低下が見られたことから、GCN1はp53やRbと独立した経路で増殖を制御すると考えられた。

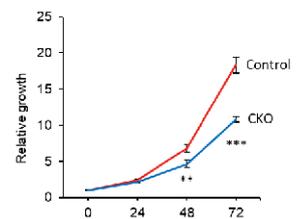
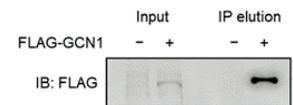
また、レンチウイルスによりFLAG-GCN1を発現させたMEFを作製しており、内在性のGCN1をノックアウトさせた状態でFLAG-GCN1と相互作用する因子を解析する予定である。

リボソームプロファイリングによるmRNA翻訳の網羅的解析、およびGCN1複合体を標的としたセレクトィブリボソームプロファイリングの予備実験として、サンプル調製の容易な大腸菌リボソームでのライブラリ調製の条件検討を進めている。野生株での70Sリボソームの精製および、セレクトィブリボソームプロファイリングの標的として翻訳停滞解消因子YaeJにHisタグを融合した菌株を作製した。今後、精製条件の最適化を行い、上記MEFでのGCN1複合体に応用する。

### 【アピールポイント】

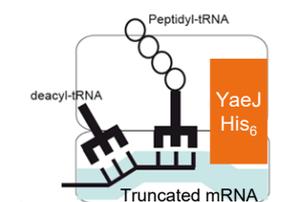
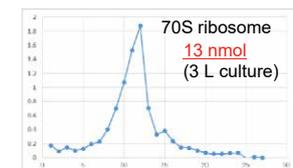
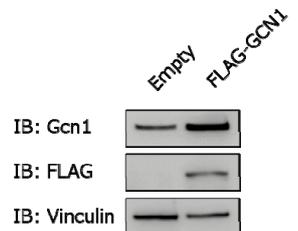
- 1) 自己免疫疾患の抑制効果が知られるハロフギノンの標的分子として、GCN1を介した経路が炎症性サイトカインや線維化を抑制する報告があり、機序の解明や疾患治療につながる可能性があります。
- 2) 条件付きノックアウトマウスとして、心臓やドーパミンニューロンに特異的なCreERT発現マウスを用いた共同研究が可能です。

HEK293T  
FLAG-GCN1 transfection  
Whole protein extraction  
Anti-FLAG beads purification  
Beads wash  
Elution by urea buffer



*Gcn1<sup>fl/fl</sup>::R26<sup>CreERT2</sup>* MEF/  
SV40 large T antigen

FLAG-GCN1 transduction



## 研究概要

本研究課題のキーワード：内視鏡、細菌汚染、感染対策

2019年12月より世界で猛威を振るう新型コロナウイルスは、飛沫やエアロゾルを介して感染します。特に病院や高齢者施設などのクラスターは大きな社会問題です。病院内において、内視鏡検査は患者体液の飛沫が発生しやすいため、新型コロナウイルス対策の重要性が注目されています。

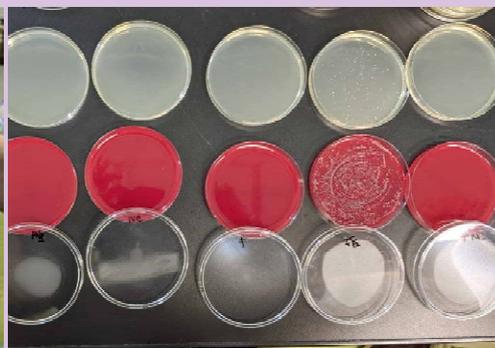
しかしこれまで内視鏡検査による、医療従事者の微生物暴露については詳細な検討はされてきませんでした。そのため、弘前大学医学部消化器血液内科学講座と感染生体防御学講座が協力して、内視鏡検査による医療従事者の細菌暴露リスクに対する詳細な検討を行うこととなりました。

その結果、内視鏡医は12.6%の確率で細菌に暴露されていました。さらに検査内視鏡よりも治療内視鏡において、その危険性が高いことが明らかとなりました。

### <研究方法>



1. 内視鏡医が細菌暴露・感染するリスクの高い部位として顔面の鼻・口周囲を研究対象としました。
2. 左図のように不織布マスクの上に滅菌シートを貼付して無菌領域を設定したうえで内視鏡検査を開始しました。
3. 内視鏡検査終了後に、無菌領域を綿棒で拭き取り細菌を採取しました。その後、37℃で24時間培養を行いました。
4. 培地上のコロニーを計測して、細菌汚染を評価しました。



<成果> 合計317検査（上部消化管、下部消化管、胆膵内視鏡検査を含む）の細菌暴露状況を検査しました。その結果、下図のとおり全体では12.6%の検査で細菌が陽性でした。その内訳を検討したところ、治療内視鏡は観察内視鏡と比較して有意に細菌暴露率が高いことが示されました。

	検査数	細菌陽性数	陽性率 (%)
観察内視鏡	232	24	10.3
治療内視鏡	85	16	18.8
合計	317	40	12.6

### <考察>

内視鏡検査による医療従事者の細菌暴露リスクを算出した新たな知見です。とくに治療内視鏡が高危険であることが証明されました。処置時間や鉗子操作がその原因と考えられます。

### <今後の展開>

暴露細菌のRNA解析を行い菌種の同定をする予定です。

### 【アピールポイント】

院内での医療従事者の微生物暴露予防のため、コロナ禍の医療環境に対応可能な感染対策の構築を目指します。

マッチング

共同研究 受託研究

学術指導 講演等

所属・氏名

医学部附属病院 助教 西嶋 春生

## 研究概要

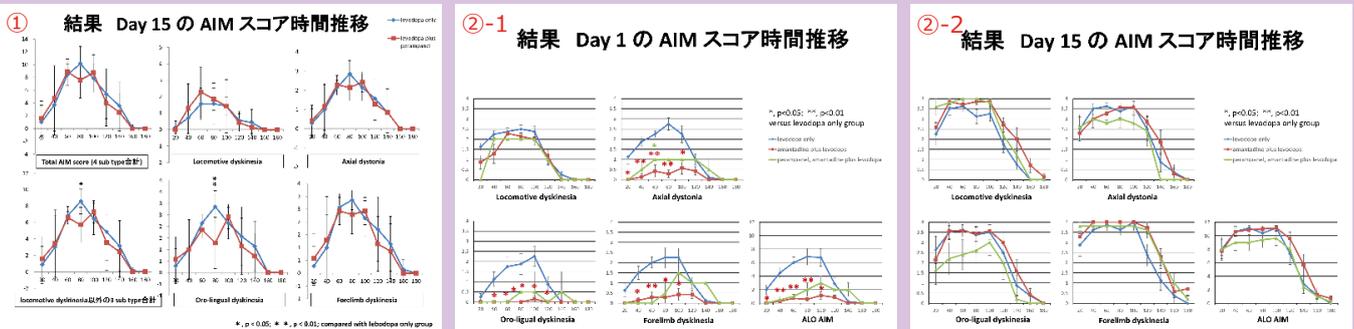
本研究課題のキーワード：パーキンソン病、ブライミング、樹状突起上スパイン、アマンタジン、ペランパネル

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ある。治療の中心はレボドパだが合併症として様々な症状が出現する。代表的な合併症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運動) であるが有効な治療法に乏しい。LIDの背景に線条体神経細胞のグルタミン酸性興奮性入力への過感受性がある。本課題ではグルタミン酸受容体拮抗薬であるペランパネルとアマンタジンの抗LID効果をラットモデルで検討した。ペランパネルはわずかだがLIDを抑制した。アマンタジンは初回投与時に顕著なLID抑制効果を示したが反復投与で効果が消失し、ペランパネルを併用しても効果消失は防げなかった。

## 【研究方法】

大学院医学研究科脳神経生理学講座古川智範先生を研究分担者として遂行した。雄のウィスターラットの脳に6-hydroxydopamineを注入し片側PDモデルラットを作成した。<研究①>ペランパネルの抗LID効果を検討するためレボドパ単独反復投与群 (n=7)、レボドパ+ペランパネル反復投与群 (n=7) に15日間薬物投与した。レボドパ投与で誘発される異常運動 (AIM) を4つのサブタイプに分類してスコア (AIMスコア) をつけた。<研究②>アマンタジンやアマンタジン・ペランパネル併用療法の抗LID効果を検討するためレボドパ単独反復投与群 (n=9)、レボドパ+アマンタジン反復投与群 (n=9)、レボドパ+アマンタジン+ペランパネル反復投与群 (n=7) に19日間薬物投与し、AIMスコアリングを行った。線条体を通る脳切片でドレブリン免疫染色を行った。

## 【成果】

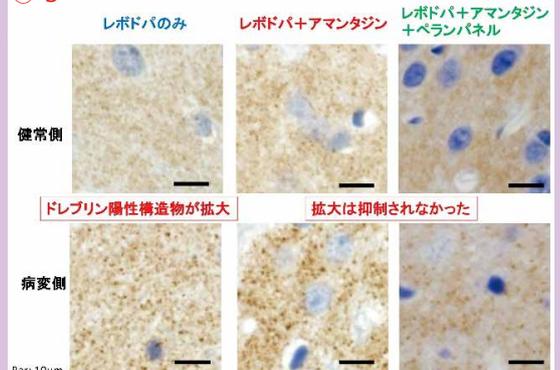


① ペランパネル反復投与はわずかだがLIDを抑制した。

グラフ：  
 青 レボドパ単独  
 赤 レボドパ+ペランパネル  
 または レボドパ+アマンタジン  
 緑 レボドパ+アマンタジン+ペランパネル  
 \*, p<0.05; \*\*, p<0.01

②-1, 2, 3 アマンタジンは初回投与時にLIDの発現を顕著に抑制した。15日間の反復投与で抑制効果は失われた。アマンタジンはLIDに伴うスパイン拡大を抑制しなかった。アマンタジン・ペランパネル併用も反復投与での効果消失を防げなかった。

②-3 ドレブリン免疫染色の結果 (背外側線条体)



結論：ペランパネルはわずかながらLIDを抑制する。アマンタジンはLIDの発現を抑制するが、反復投与によるブライミングを阻止しない。

## 【アピールポイント】

- 1) パーキンソン病モデルラット作成手術や不随意運動評価のためのスコアリングに関する技術相談にお応えすることが可能です。
- 2) 今後同様の研究を、対象薬剤の量や種類を変えながら継続し、レボドパ誘発ジスキネジアの治療薬開発につなげていけたらと考えています。ご興味のある企業関係者の方々はお気軽にお声がけ下さい。

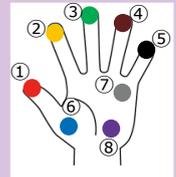
## 研究概要

本研究課題のキーワード：圧力センサ、動作評価、看護技術、沐浴

沐浴は新生児の看護技術の中で代表的な清潔ケアであり、安全に実施するためには児頭の支え方を体得することは重要課題である。看護学生は片手で児頭を支持することに苦慮する例が多いが、支える際の手掌や手指の角度や力加減について、口頭で具体的に説明することは難しい。本研究では、圧力センサによる動作評価を活用することで沐浴時の児頭の支え方を可視化し、初学者と熟練者の手技の違いについて示唆を得ることができた。

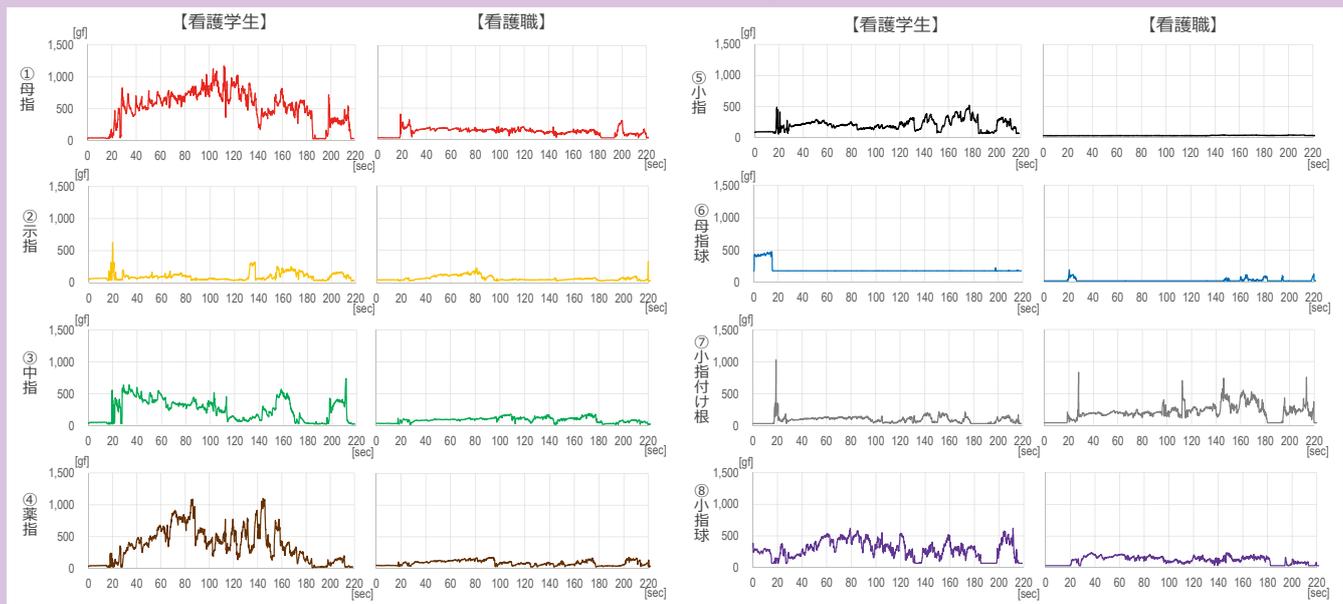
### 【研究方法】

初学者である看護学生と熟練者である看護職の各数名を対象に、左手の手指/手掌計8か所に圧力センサを貼付（右図）した状態で、新生児モデル人形を用いて沐浴を実施してもらった。各センサの圧力計測値について、初学者と熟練者で比較した。



### 【結果】

8か所に装着した各センサの圧力計測値について、看護学生・看護職各1例の結果を以下に示す。



### 【考察】

全体的な傾向として、看護学生は指先（特に①母指・③中指・④薬指・⑤小指）に顕著に力が加わっており、かつ実施中の変動も大きかった。支え方の不安定さや疲労から、指先に力を入れて強く支えているためと思われる。一方、看護職では沐浴開始から終了まで比較的安定した圧で支えていた。⑦小指付け根に装着したセンサの値は看護学生よりも高かったが、①～⑤の指先にかかる圧は小さく、手掌で児の背部付近を支えることができているために、指先にはそれ程力が加わっていないと考えられた。これらの違いが看護学生と看護職の熟練度によるものか、個人差によるものかについては、今後症例数を増やして検証していきたい。

### 【アピールポイント】

動作評価を用いることで様々な看護技術の可視化が可能になり、視覚的な理解の助けになるなど看護技術教育へ活用できると考えています。可視化した情報をAR（Augmented Reality：拡張現実）技術等を用いた教材開発へとつなげていくことで、効果的な教育へ活用していきたいです。

〔研究分担/協力者〕保健学研究科：富澤登志子、扇野綾子、橋本美亜 理工学研究科：藤崎和弘

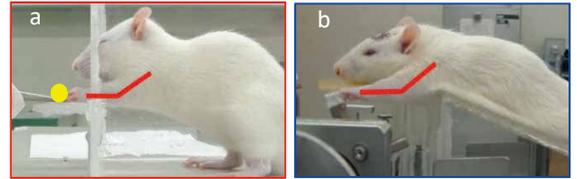
## 研究概要

本研究課題のキーワード：他動運動、運動麻痺治療法、脳神経新生、ニューロリハビリテーション、脳卒中モデル

過去事業により、作出した脳卒中モデルに対し麻痺側肢の集中的使用（以下、CI療法）ならびに能動的な餌へのリーチ運動を実施した結果、CI療法のみでは不十分であった回復はリーチ運動の併用により軽快した。しかし、訓練難易度が高く重症な動物におけるストレス状態の悪化が課題となった。ストレスは機能回復を阻害する (Satoら, NeuroReport, 2020) ため、適切な運動選択が必須であることから、我々はストレスを感じにくい他動的関節運動による求心性感覚入力に着目した。従来、脳神経細胞は新生しないとされてきたが、近年は神経細胞の新生が「脳回復」に関与する可能性も指摘されつつある。過去の成果では、訓練後に脳内に新生細胞が多く観察されたが、細胞種類同定には至らなかった。そこで、本研究では**他動的関節運動実施時の麻痺回復効果を運動機能の側面に加え、新生細胞種の同定の観点から評価**を行った。

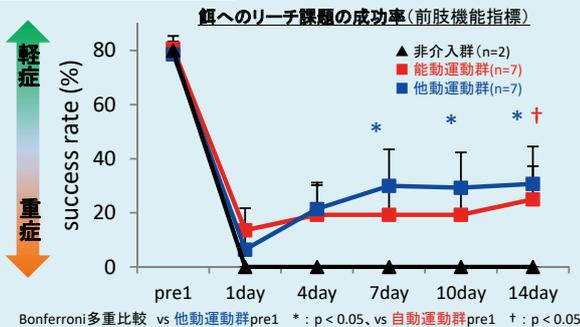
その結果、他動運動は能動運動に比べ早期からの麻痺の回復が得られることが明らかとなった。さらに、訓練後は非介入状態に比べて脳室下帯 (SVZ) 領域では新生した細胞が観察され、BrdU-NeuN二重染色によって新生した細胞の同定が可能となり、現在運動種による新生神経細胞の違いを解析中である。

- 【方法】
- 手術：コラゲナーゼ注入法による線条体出血モデル
  - 麻痺評価：single pellet Reach test (前肢機能評価)
  - 脳神経細胞評価：BrdU-NeuNを用いた二重蛍光染色
  - リハビリテーション：術後4-10日に毎日実施
    - ・餌に対するリーチ運動（能動運動群、左図a）
    - ・餌へのリーチ運動を模した他動運動（他動運動群、右図b）



## 研究成果

### 【他動運動による回復効果】



**他動運動は早期、能動運動は後期の麻痺回復に効果的である可能性**

### 【脳から探る機能回復のメカニズム】

**BrdU (新生細胞を標識) と NeuN (神経細胞を標識) 二重染色により新生神経細胞の標識が可能に**



脳室下帯 (SVZ) 周囲では細胞新生が行われ (左図)、中には新生した神経細胞も存在した (右図)。リハビリをした動物では新生神経細胞が多い傾向 (解析中)

**リハビリ後の“脳回復”に脳神経細胞新生が関与する可能性**

### 研究成果のまとめ：

本事業により、脳卒中麻痺モデル動物における他動運動の麻痺回復効果が確認された。回復時期の違いから、能動/他動運動はそれぞれ効果的時期が異なり、発症直後には他動運動が、回復後期には能動運動が効果的である可能性がある。また、BrdU-NeuN二重染色によって新生神経細胞が標識可能となった。リハビリを行った動物では神経細胞新生が観察されたことから、神経新生が脳可塑性へ関与する可能性が示唆された。

**今後の展望：** 発達期や傷害時は成体脳における抑制性物質GABAがKCC2の動きを介して興奮性に作用し、脳回復に重要な役割を果たすとされるが、これらの関連及びリハビリの作用は未解明である。今後は、KCC2発現の変動を訓練・時期別に評価し、GABA-グルタミン酸連関の視点から脳回復の解明を目指す。

### 【アピールポイント】

- ・脳卒中（脳梗塞・脳出血）モデル動物の作製や、動物に対する運動訓練・機能評価に関する技術相談にお応えできます。また、動物の脳内変化を捉えるための生化学的手法（染色やELISA法）、生理学的手法（パッチクランプ法）が可能です。
- ・回復に効果的な栄養なども関心がございます。ご興味のある方々はお気軽にお声がけください。

マッチング

共同研究 受託研究

学術指導 講演等

所属・氏名

保健学研究科 助教 吉野 浩教

## 研究概要

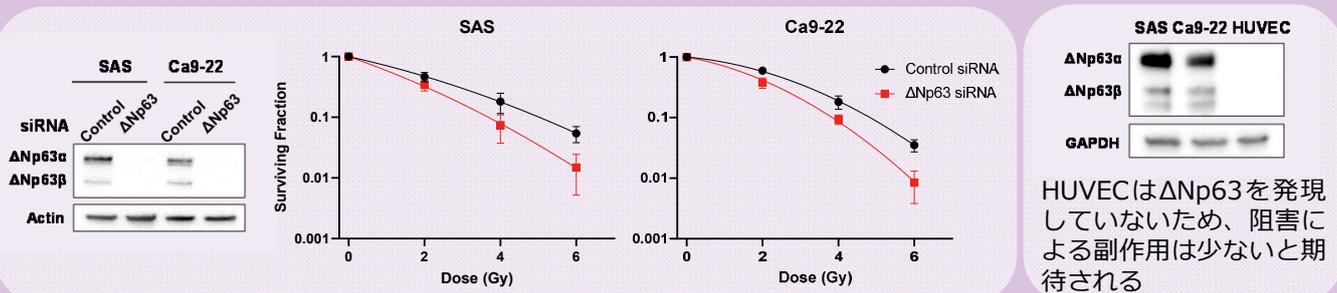
本研究課題のキーワード : Karyopherin分子、放射線増感、 $\Delta$ Np63、Programmed death ligand-1 (PD-L1)

放射線療法は局所性に優れ、組織の形態と機能を温存できる優れた癌治療であるが、再発リスクに関わる放射線抵抗性細胞の制御及び放射線治療時の抗腫瘍免疫活性低下などの解決すべき課題がある。

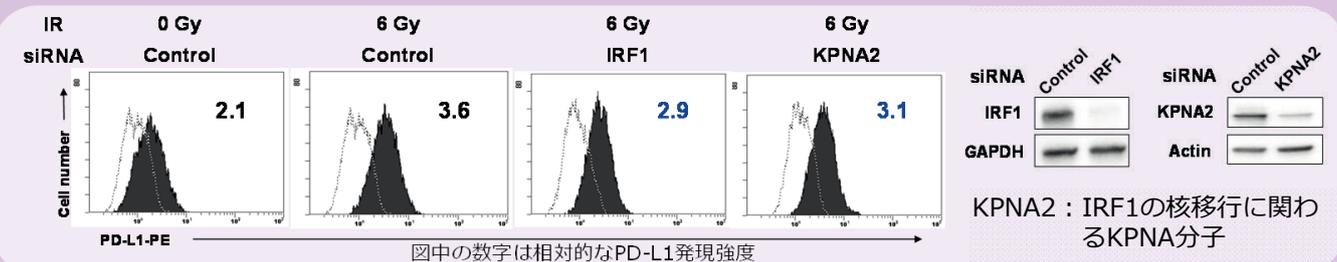
研究代表者はこれまでに、生体高分子の核輸送に関わるKaryopherin  $\beta$ 1 (KPNB1) 分子がヒト頭頸部扁平上皮癌細胞特異的に放射線抵抗性を制御していることを明らかにした。加えて、放射線照射癌細胞における抗腫瘍免疫抑制性分子PD-L1の発現増加にKPNB1が関与していることを明らかにし、KPNB1が頭頸部扁平上皮癌細胞に対する放射線治療効果改善のための有望な標的であることを見出した。しかしながら、KPNB1分子の阻害は正常細胞（血管内皮細胞HUVEC）に対して細胞毒性を示すという問題がある。

本研究課題では、正常細胞への毒性を最小限に抑えつつ癌細胞に対する放射線増感及びPD-L1発現増加の抑制を実現するために、KPNB1が運搬する頭頸部扁平上皮癌細胞の放射線抵抗性を特異的に規定する因子、及びKPNB1が運搬する放射線誘導性PD-L1発現に関わる因子の同定に取り組み、その結果それら放射線応答制御に関わる因子を明らかにした。

### ・ KPNB1が核へ運搬する $\Delta$ Np63は頭頸部扁平上皮癌細胞の放射線抵抗性を制御する



### ・ インターフェロン調節因子IRF1は頭頸部扁平上皮癌細胞（Ca9-22）における放射線誘導性PD-L1発現に関与する



#### 【今後の課題と展開】

- $\Delta$ Np63を認識するKaryopherin  $\alpha$  (KPNA) 分子を同定する。
- $\Delta$ Np63阻害作用のある薬剤を探索し、頭頸部扁平上皮癌に対する新規放射線増感剤としての応用を目指す。
- 放射線誘導性PD-L1発現に関わる因子群の更なる同定ならびに正常細胞・癌細胞におけるPD-L1発現制御以外の機能を解析し、放射線治療において最も有益なPD-L1発現制御因子を見出す。

#### 【アピールポイント】

オリジナルの化合物をお持ちで、生物活性（特に、放射線増感作用や抗がん作用）の検証にご興味のある方はお気軽にお声がけください。

マッチング

共同研究

講演等

所属・氏名

保健学研究科 助教 辻口 貴清

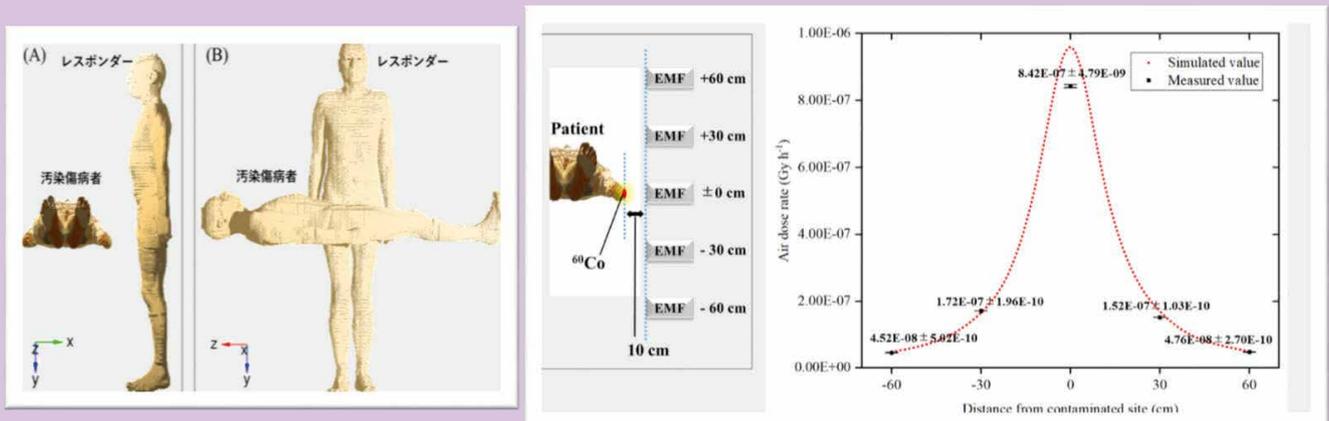
## 研究概要

本研究課題のキーワード：放射線、原子力防災、放射線事故対応、災害医療、放射線防護

放射線事故時に生じる放射能汚染傷病者（放射性物質が付着している傷病者）に対応する医療従事者は、少なからず被ばくをしてしまう。患者搬送前の救急隊等からの情報を基に、医療従事者が自身の被ばく線量を算出するツールを構築することができれば、救急スタッフの人員戦略や不安軽減に大きな効果を持つことが期待されると着想し、放射線物理シミュレーションの技術を活かした被ばく線量を早期に評価するツールの制作を行った。

## 1.シミュレーションモデルの構築

光子輸送コードPHITS（Particle and Heavy Ion Transport code System）を用いジオメトリを作成。汚染傷病者には任意の場所に放射能汚染を設定可能に。実測との精度検証比較においても良好な結果が得られた（実測との相対誤差は最大でも14%以内）。



## 2.簡易操作でシミュレーション結果を表示可能なUIの作成（現在改良中）

任意情報を基に  
被ばく線量を  
容易に推定

↓

将来的には医療機関の  
診療放射線技師が  
使用できるように調整

線量限度  
(例えば1mSvや100mSv)  
までの到達予想時間と  
一言コメントも表示

↓

レスポnderの不安軽減！

## 〇アピールポイント

- 原子力災害拠点病院など、汚染傷病者に対応する医療機関にて使用していただけるようなデザイン性と実用性の高いUIを作成したいと思っております。
- また、被ばく医療に関する教育に役立つよう成果の活用を考えております。

マッチング

共同研究 受託研究

学術指導 講演等

所属・氏名

理工学研究科 助教 峯田 才寛

## 研究概要

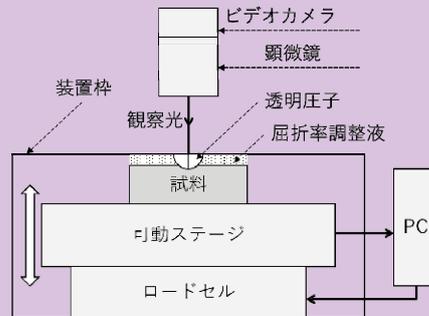
本研究課題のキーワード：押し込み変形、その場観察  
材料開発、強度、破壊

押し込み試験法とは、小さな試験片に対して硬質圧子を押し込むことで微小領域の材料特性を簡便に評価する手法である。しかしその特性評価は試験後の試料表面観察から行われるため、実際には可視化されていない変形中の仮定を多く含み、正確な特性評価は困難であるという問題がある。変形中の試料表面変化は内部の状況変化を反映したものであるため、インデンテーション中の試料表面における変形様態をin situ観察(その場観察)することが可能となればより詳細な材料特性の定量化が可能となる。

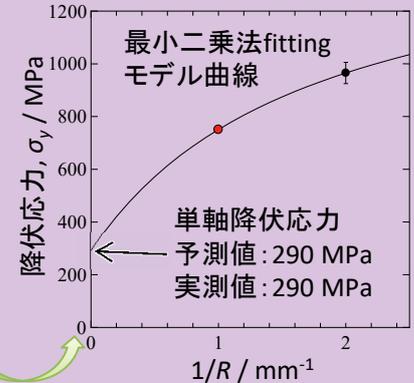
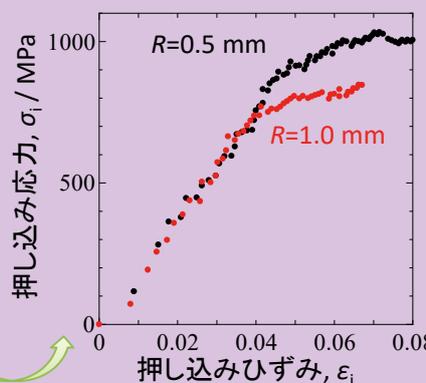
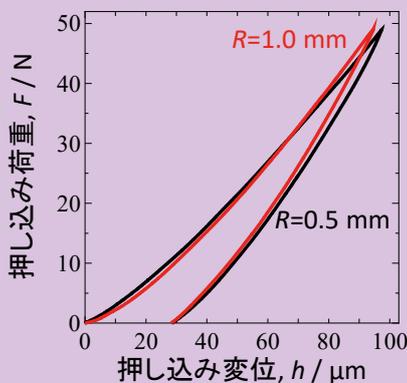
本研究では、力学・光学・制御工学に基づく高精度なin situインデンテーション法を構築する。また本手法を用いて、微小試験片から従来の手法では得ることのできなかった材料特性の定量化を行う。

### 【装置構成・解析】

- 材料 : Cu焼結体
- 変位速度 : 1 μm/s
- 最大荷重 : 49 N
- 透明圧子 : サファイア半球、  
圧子半径R=0.5~1.0 mm
- 調整液 : シリコンオイル
- 動画 : 30 FPS



### 【その場観察結果(R=0.5 mm)・解析】



$$\begin{cases} \sigma_i = F / \pi r^2 \\ \varepsilon_i = 4r / 3\pi R \end{cases}$$

$$\begin{cases} \sigma_y = b(1 + l/R) \\ b: \text{バーガースベクトルの大きさ} \\ l: \text{材料組織依存の定数} \end{cases}$$

### 【アピールポイント】

- 小指の先ほどの微小試験片から強度・靱性等の様々な特性を同時に定量化することが可能
- 押し込み挙動から単軸(引張・圧縮)での降伏応力を予測可能

マッチング

共同研究

学術指導 講演等

所属・氏名 理工学研究科 助教 宮川 泰明

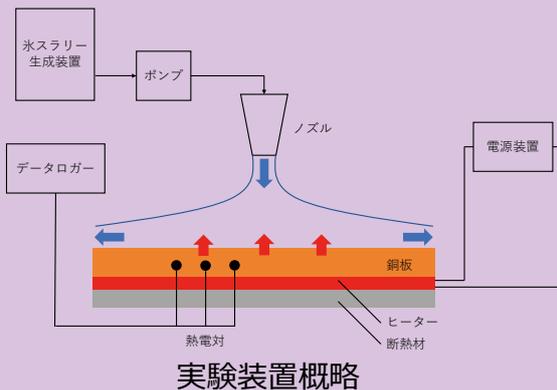
## 研究概要

本研究課題のキーワード：氷スラリー、噴流冷却システム、急速冷却、相変化

氷スラリーとは、微細な氷粒子と水溶液が混ざった固液二相流体である。氷スラリーは流動性や潜熱による高い冷却性能を持ち、新しい冷却材として注目されている。本研究では氷スラリー噴流衝突を用いた新しい汎用冷却システム構築に向けた基礎研究を行った。

IPFおよび氷スラリーの流量が大きくなると、冷却性能が高くなり急速冷却が可能である。また、定常状態における表面温度も低下する。しかしながら、IPFが大きくなると、ポンプ及び流路内で氷粒子が詰まってしまい流量が安定しないというデメリットもある。このため、IPFおよび流量は冷却システムの設計に重要である。今後は本実験を模擬した数値シミュレーションを実施する。

## 実験概略



1. 人体に無害な食塩水を用いて氷スラリーを生成
2. ヒーターにより銅板を等熱流束加熱
3. ポンプにより氷スラリー噴流を銅板に衝突させ、銅板を冷却
4. 熱電対を用いて銅板表面温度を測定

## 今後の展望

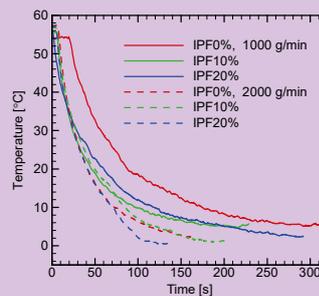
- 銅板各点での温度変化の解析
- 本実験を模擬した数値シミュレーションの実施

## 【アピールポイント】

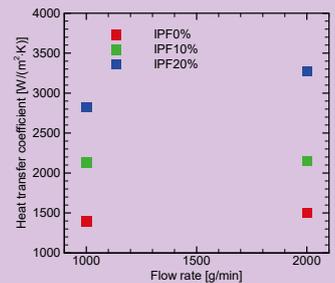
人体に無害な氷スラリーを用いた冷却システムの構築や数値シミュレーションを用いた伝熱解析に関する技術相談にお応えすることが可能です。

当該研究成果を製品開発につなげていけたらと考えていますので、ご興味のある企業関係者の方々はお気軽にお声がけください。

## 実験結果



銅板の平均温度変化



IPF、流量と熱伝達率の関係

IPF (Ice Packing Factor) :  
氷スラリーに対する氷粒子の質量割合

IPF、流量が大きくなるほど急速に冷却  
定常状態の銅板表面温度も低下

IPFおよび流量が大きいかほど冷却性能が高い

しかしながら、IPFが大きい場合は氷粒子が詰まってしまい、または流量が安定しない



氷スラリー噴流衝突を用いた冷却システムの設計にはIPFと流量のバランスが重要

マッチング

共同研究 受託研究

学術指導 講演等

所属・氏名

理工学研究科 准教授 島田 照久

## 研究概要

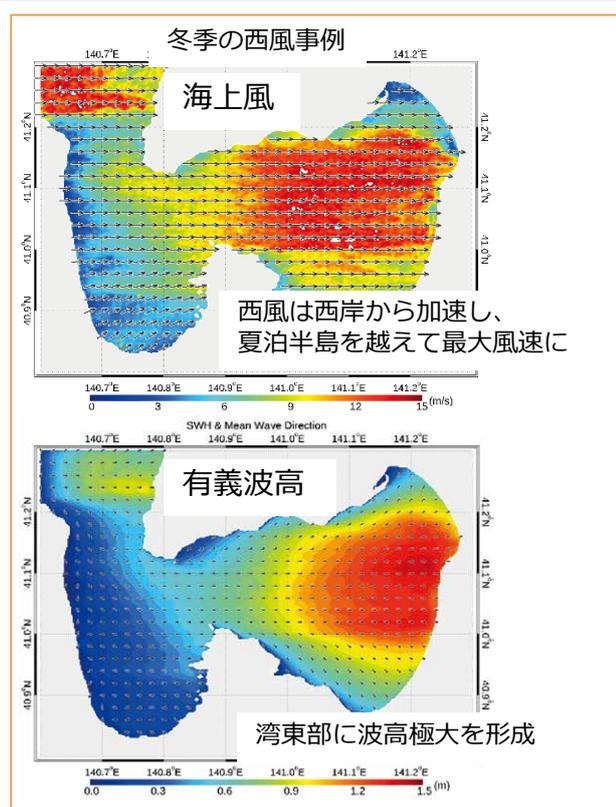
本研究課題のキーワード：海上風（洋上風）、強風、波浪、陸奥湾、洋上風力エネルギー

私たちの研究グループは、青森県周辺海域の風況（気象）・海況のさらなる理解を目指して、シミュレーション・衛星観測・現場観測などの様々なアプローチで研究を進めています。

本研究では、陸奥湾で発生する地形性強風によって発達する波浪の分布を明らかにするために、衛星観測による海上風を波浪モデルに入力し、陸奥湾の波浪シミュレーションを行った。

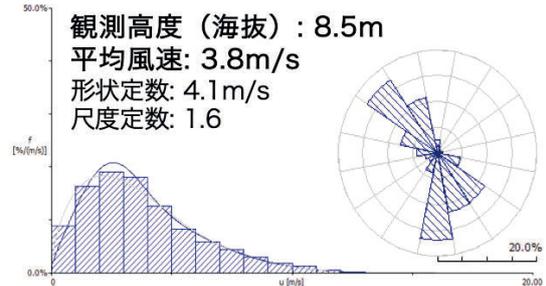
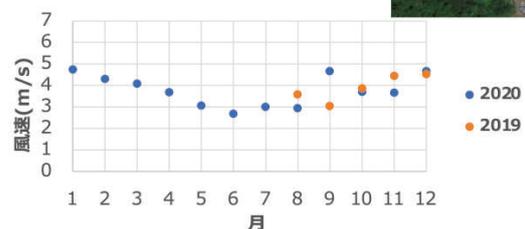
陸奥湾内を東西に吹く強風のもとで波浪が発達するとき、波高極大域が局在化されることが明らかになった。また、現場観測により、風況の局地性が明らかになった。

### 陸奥湾の海上風と波浪の分布 (衛星観測・気象シミュレーション)



### 風況の局地性 (現場観測・風況シミュレーション)

#### ✓防波堤天端（外ヶ浜町）



現状の風況（気象）・海況の予報・観測では把握しきれない陸奥湾の実態が明らかになった

### 【アピールポイント】

風力・海洋エネルギーの利用、気象災害低減、海洋安全に貢献できるよう研究を進めております。研究内容等について、ご意見・ご提案などをいただければ幸いです。

（研究代表者 理工学部 島田照久；共同研究者 地域戦略研究所 久保田健）

マッチング  
共同研究 受託研究  
学術指導 講演等

所属・氏名

地域戦略研究所 准教授 永長 一茂

## 研究概要

本研究課題のキーワード：ウイルス感染重症化予防、免疫細胞、ショウジョウバエ、食品機能性評価

ウイルス感染重症化が大きな社会問題となっている。その主因のひとつである過剰な炎症性免疫反応を抑える仕組みとして、免疫細胞のアポトーシス細胞貪食に着目した。本事業ではショウジョウバエを用い、山口平（保健学研究科）、福田寛（地域戦略研究所）と共に、貪食促進効果を示す食品を効率的に見出すための評価系の構築に取り組んだ。評価に必要な、免疫細胞の単離、貪食受容体遺伝子の検出、アポトーシス細胞と貪食像の可視化に成功した。ショウジョウバエ体内の細胞へのアポトーシス誘導条件が定まり次第、青森県産品を中心とした食品の評価に取り掛かる。

### 【背景】

- インフルエンザウイルス、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)などによる感染症重症化の主因のひとつが、過剰な炎症性免疫反応による自己組織の損傷である。
- ウイルス感染細胞には「アポトーシス」と呼ばれる生理学的な細胞死が誘導され(図1①)、細胞内のウイルスと共にマクロファージなどの免疫細胞に貪食(食べられること)・消化される(図1②)。
- アポトーシス細胞を貪食した細胞は、貪食受容体(アポトーシス細胞貪食に必要な分子)の発現を誘導して貪食活性を高めると共に、炎症を抑える方向にサイトカイン発現を変動させる(図1③)。
- 貪食が阻害された動物ではウイルス感染による生存率が低下する。

### 【目的】

本研究では、貪食受容体の発現とアポトーシス細胞貪食を指標に、ウイルス感染重症化予防作用を示す食品の特定を目指す。ウイルス感染前にアポトーシス細胞貪食活性を高めておくことで、感染時の重症化が予防されることが期待される(図1④)。本事業では、ショウジョウバエを用いた評価系の構築に取り組んだ。

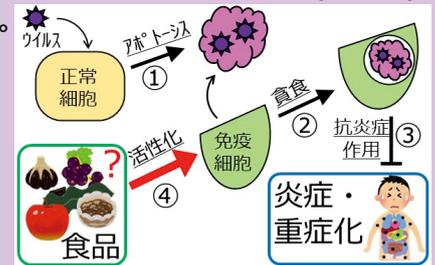


図1. 食品のアポトーシス細胞貪食活性化作用を介したウイルス感染重症化予防モデル

### 【成果と展望】 (現状一覧を表1に示す)

- 延べ50品目を超える食品・食品成分について、ショウジョウバエへの摂取条件が決定した。
- 細胞の接着性の違いを利用し、ショウジョウバエ体液細胞からの免疫細胞単離に成功した。
- リアルタイムRT-PCR装置を用いた、免疫細胞の貪食受容体遺伝子の検出に成功した。
- 免疫細胞の貪食像の検出(図2)、TUNEL法によるアポトーシス細胞の可視化(図3)に成功した。
- 紫外線照射による幼虫の発生阻害に成功し(図4)、幼虫細胞へのアポトーシス誘導に目処がついた
  - 食品による「貪食受容体発現促進効果」の解析が可能になった。
  - アポトーシス誘導条件が決まれば「アポトーシス細胞貪食促進効果」の解析が可能となる。

ウイルス感染重症化予防食品探索のための評価系構築に目処がついた

### 【アピールポイント】

- ショウジョウバエを用いて、感染症以外にもがん予防食品などの探索実験も行っています。
- 凍結乾燥食品ライブラリーの分与が可能です。

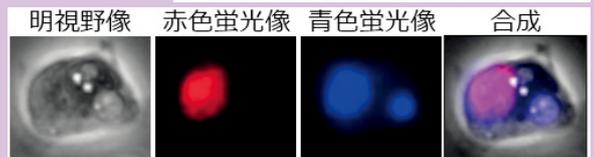


図2. 貪食する免疫細胞 (免疫細胞は赤色蛍光タンパク質を発現し核に局在、細胞核は青色蛍光色素で染色)

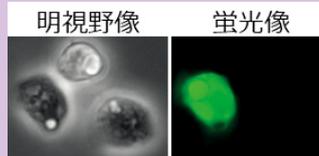


図3. TUNEL法を用いてアポトーシスを緑色蛍光物質で可視化

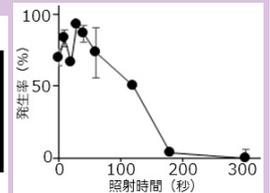


図4. 紫外線を照射したショウジョウバエ幼虫の羽化割合

表1. 現状の成果一覧	
免疫細胞の単離	成功 (純度>95%)
免疫細胞の貪食受容体遺伝子の検出	成功
アポトーシス細胞の検出	成功
免疫細胞の貪食像の検出	成功
電磁波による幼虫細胞へのアポトーシス誘導	検討中
・発生に影響を与えるX線照射条件	検討中
・アポトーシスを誘導するX線照射条件	—
・発生に影響を与えるUVC照射条件	決定
・アポトーシスを誘導するUVC照射条件	検討中
食品・食品成分試料の入手・調製	延べ120品目以上完了
食品・食品成分摂取条件の決定	延べ50品目以上完了
貪食受容体発現促進効果を示す食品の探索	—
食品の感染症重症化予防効果の検証	—

## 弘前大学グロウカル（Grow×Local）ファンド

## 研究概要

本研究課題のキーワード：りんご剪定枝、活性炭、比表面積、ミクロ孔、メソ孔

本研究では、りんごの木を剪定した際に排出される枝（以下：りんご剪定枝）を原料とし、既往の研究で設定した範囲よりも狭い賦活時間4.0～5.5時間にて活性炭を作製、それぞれのミクロ孔分布やメソ孔分布等を調べ、賦活時間と細孔物性との関係と比較検討した。またそれを基に、直径0.7nm付近の細孔がより多く生成される活性炭調製条件を見出し、高い性能を有したキャパシタ用活性炭を開発することを目標として行った。その結果、比表面積やミクロ孔容積等は、時間が長くなるに従って大きくなる傾向を示した。また、ミクロ孔分布およびメソ孔分布は時間の違いによってそのピークが異なり、5.5時間で0.7nm付近の細孔が高くなることが分かった。

本研究では、チップ化したりんご剪定枝をペレット化し、賦活時間をA1が4.0時間、A2が4.5時間、A3が5.0時間、A4が5.5時間にて活性炭を作製、上記した活性炭（ペレット状）の比表面積、ミクロ孔容積等の物性を評価した。

その結果、収率はA1が16.7%、A4が12.2%と賦活時間が長くなるに従ってなる小さくなる傾向を示した（図1）。比表面積はおよびミクロ孔容積は賦活時間が長くなるに従って大きくなる傾向を示した（図2、図3）。メソ孔容積も比表面積やミクロ孔容積と同様に賦活時間が長くなるに従って大きくなった（図4）。また、ミクロ孔のピークに着目すると、0.6nmにおいてA1からA2と時間が長くなるに従ってピークは大きくなった。その後A2からA3にかけてピークは0.6nmから0.7nmにシフトし、A3からA4と時間が長くなるに従って、そのピークは大きくなった（図5）。更に、微分メソ孔曲線は全体として賦活時間が長くなるに従って大きくなった。

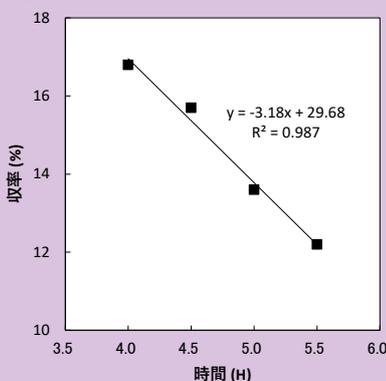


図1 賦活時間と収率との関係

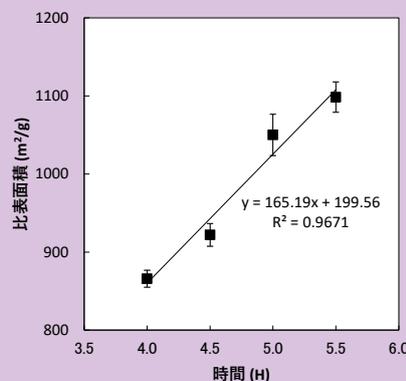


図2 賦活時間と比表面積との関係

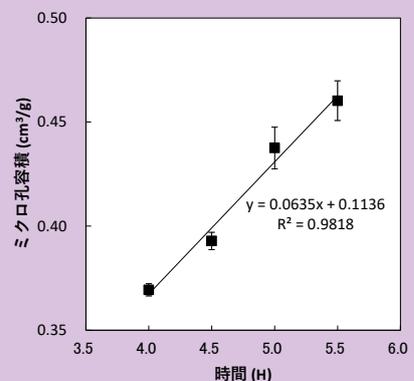


図3 賦活時間とミクロ孔容積との関係

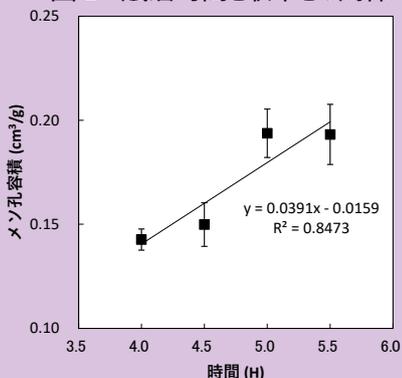


図4 賦活時間とメソ孔容積との関係

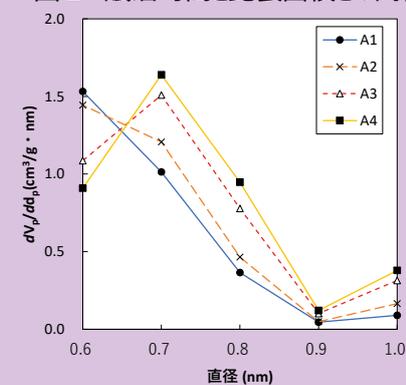


図5 りんご剪定枝活性炭のミクロ孔分布

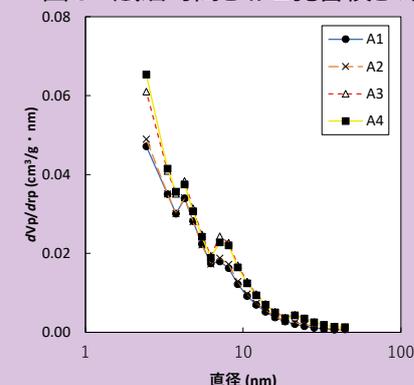


図6 りんご剪定枝活性炭のメソ孔分布

## 【アピールポイント】

当該研究成果を製品開発につなげていけたらと考えていますので、ご興味のある企業関係者の方々はお気軽にお声がけください。

## 研究概要

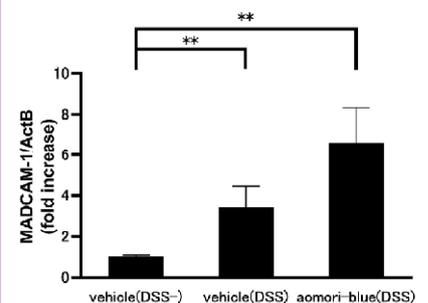
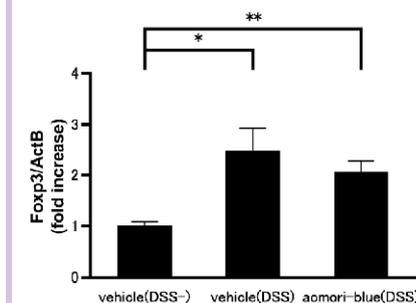
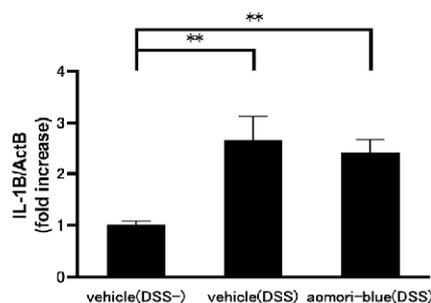
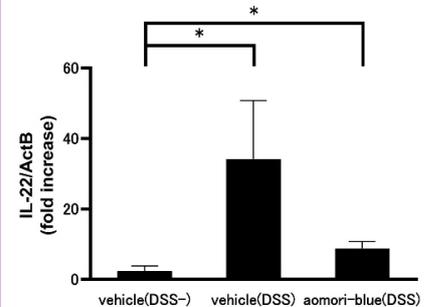
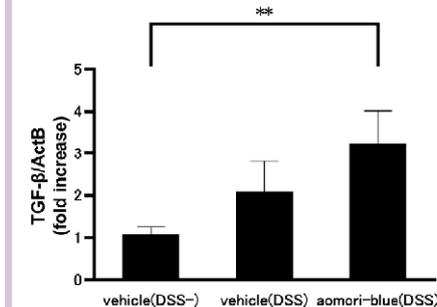
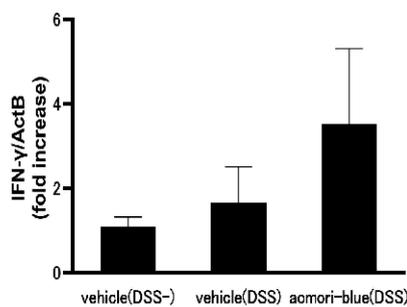
本研究課題のキーワード：あおり藍、マウス

**あおり藍**から抽出されたエキスは、安全性の高い抗菌防臭スプレーとして商品化され市販されています。その一方で、あおり藍に豊富に含まれるトリプタンスリンやインジゴ、インジルビンなどの成分は、抗炎症作用も有することがすでに明らかとなっています。中国産の藍由来の漢方薬『青黛』は潰瘍性大腸炎に有効性が報告されていますが、副作用の観点からいまだに臨床応用されていません。

**あおり藍の付加価値を高めるための基礎的研究**として、あおり藍の抗炎症作用のターゲットとなる分子を探索し詳細に検討したところ、IFN- $\gamma$ 、TGF- $\beta$ 、IL-22、IL-1B、Foxp3、Madcamは有意な変化を認めませんでした。

### <実験方法>

1. 実験用マウスにデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を投与して腸炎モデルを作成しました。
2. マウスを、1) 健常マウス群、2) 腸炎・通常餌群、3) 腸炎・あおり藍餌群の3群に分けて検討しました。
3. それぞれのマウスから腸管細胞のRNAを分離しました。分離したRNAを用いて、Real-time RT-PCRにより炎症性メディエーターの発現を検討しました。検討した項目は、IFN- $\gamma$ 、TGF- $\beta$ 、IL-22、IL-1B、Foxp3、Madcamなどで、結果はActb RNAで正規化しました。
4. データはGraph Pad Prism v8.2.1 (GraphPad Software, USA)を使用しMann-Whitney U-testで分析しました。全てのデータは平均 $\pm$ SEMで表示しています(下図参照)。



### <成果>

網羅的なRNA解析の結果上記6項目では有意な変化がありませんでしたが、さらに研究を継続します。

#### 【アピールポイント】

青森産植物由来製剤による、炎症性疾患の抑制を目指します。

## 研究概要

本研究課題のキーワード：リンゴ、無農薬栽培、内生菌

リンゴには健康機能性成分のポリフェノールが多く含まれている。リンゴ未熟果にはポリフェノールが成熟果の10倍ほどの高濃度で含まれているが、未熟果が成長する5月～7月の間には週1回の頻度で園地に農薬が散布されるため、基準以上の残留農薬により、未熟摘果の製品化はこれまで不可能であった。リンゴ無農薬栽培の技術的確立により、健康性機能成分の製品化の可能性を検討した。

## 研究計画

(1)リンゴ園から採取した葉を表面殺菌し、5mm四方に断片化した後で無菌状態のPSA培地上で培養する。(2)1週間程度で葉の切片から様々な菌が混合で増殖するが、菌を分離・培養を続けることで個々の単一菌に分離する。(3)菌の同定は外見からは識別できないので、菌体からDNAを抽出し、リボソームRNAの塩基配列から各菌を同定し、目的とする菌を分離する。(4)分離・同定された菌は特定の方法（外注）で大量増殖し、孢子形成させる。

## 研究成果

(1)9月17日に無農薬リンゴ園から葉を採取し、実験室に持ち帰り、エタノールと次亜塩素酸5%溶液につけ表面殺菌を行った。その後に、PSA培地（ポテト-シュクロースーアガール培地）を入れたシャーレ10枚に、2cm四方に切断した4つの葉片をクリーンベンチ内で接種し、23℃の恒温器で培養した。(2)9月23日に葉から成長してきた菌糸を取り出し、新しいPSA培地に移植した。全部で75シャーレに移植した。ここまでは、計画通りに進行した。(3)分離した菌株8つについて、DNAを抽出し、ITS1領域をPCRで増幅し、精製した後、外注により塩基配列の解析をしたところ、該当する菌は残念ながら検出できなかった。そこで、再度、葉の切片を培養した最初のシャーレから菌の分離を行うため、新たに110シャーレのPSA培地を用意し、同様のプロセスで菌の再分離を試みた。その結果、分離された菌の種類とその数は以下の通りとなった。

Nigrospira : 68株、Alternaria : 17株、Fusarium : 2株、Rosellinia:1株、不明または同定不可 : 20株。 Nigrospiraは、主に葉の表面に付く病原性の真菌であり、この菌が6割を占めた。Alternariaはリンゴの葉の代表的な内生菌であるが、今回目的とした菌ではなかった。つまり、今回は菌の分離を2回行ったが、どちらの分離でも該当する内生菌は分離できなかった。(4)菌の増殖は、該当する菌が分離できなかったため、行うことが出来なかった。

## 【アピールポイント】

リンゴ栽培での農薬に代わる拮抗微生物の製品化に関する技術相談に応じることは可能です。



## 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2年度 研究成果集

弘前大学機関研究

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

発行日 令和3年3月1日

編集・発行 弘前大学研究・イノベーション推進機構  
〒036-8560 青森県弘前市文京町1

TEL 0172-39-3909

FAX 0172-39-3919

Web <https://www.innovation.hirosaki-u.ac.jp/>

