

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

## 研究進捗状況報告書の概要

### 1 研究プロジェクト

学校法人名	幾徳学園	大学名	神奈川工科大学
研究プロジェクト名	医療技術の革新に貢献するバイオ機能材料開発の研究拠点形成		
研究観点	研究拠点を形成する研究		

### 2 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

(意義・目的)既存の工学と生命科学を有機的につなぐ融合学問分野の発展は、バイオメディカル産業の牽引力となり、革新的な医用技術を生み出すことが期待できる。本研究プロジェクトでは、バイオメディカルを発展させる上でカギとなるバイオ機能材料のナノバイオテクノロジーによる実現を目標とし、材料開発に必要な基盤技術の研究を展開する。

(計画の概要)本研究は、「バイオ機能材料の開発とその有効性検証(テーマ1)」と、「情報メディアによるバイオ機能材料開発の高度化(テーマ2)」で構成している。テーマ1では、(1)新規生理活性物質の探索・合成、(2)生理活性機能の解析、(3)細胞送達技術の開発、(4)迅速な計測技術の確立、テーマ2では(1)数値流体力学にもとづく薬剤やカプセルの挙動シミュレーションの研究、(2)体内のカプセル・薬物動態画像解析システムの研究、(3)高臨場感仮想空間での標的分子の設計システムの研究の項目を進め、本学の強みである情報系と生命系の協働により汎用性の高い新規薬剤開発の研究基盤構築を目指すものとする。

### 3 研究プロジェクトの進捗及び成果の概要

#### テーマ1:バイオ機能材料の開発とその有効性検証

新規生理活性物質として、がん細胞のDNA損傷をターゲットとした抗がん剤と期待できるフラレン誘導体の合成と、アルツハイマー病治療のターゲットとなる $\beta$ -セクレターゼの阻害剤の探索が実現できた。また、生理活性無機材料として、シリコン膜へのZnOのナノ薄膜形成と、焼成ホタテ貝殻粉末(ナノ及びマイクロ微粒子)からのCaCO<sub>3</sub>のスケール形成抑制の手法を開発し、これらが高い抗菌活性と抗菌持続性を持つことを示した。タンパク質性カプセルの開閉時間を様々に変化させたライブラリーを作製した。これに輸送シグナルを融合し、内包物を含む複合体が局所送達出来たため、合成したフラレン誘導体や無機材料粒子を内包した結果、生理活性効果の向上が示された。配向性を持たせた酵素の固定化とマイクロ流路を利用したFIA技術で、簡易で迅速かつ高感度なハイスループット型活性評価システムを構築し、生理活性物質の探索の効率化に寄与した。

#### テーマ2:情報メディアによるバイオ機能材料開発の高度化

薬剤やカプセルの挙動シミュレーションのため、数値流体力学にもとづきPoisson偏微分方程式の解を数学的に表現したことで、数値計算速度の高速化および血管壁面から受ける血液への圧力分布について詳細に考察できるようになった。また、細胞の蛍光画像の分類にAI技術を取り入れたことで、95%以上の高い分類性能(正解率)で画像解析が可能となった。シャペロンのような複雑な高分子のCGモデルでも頭部搭載型ディスプレイ(HMD)を用いた仮想空間に表示できるようになり、直感的な分子設計システム開発と新規薬剤設計への応用が期待できる。

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

## 平成27年度選定「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」 研究進捗状況報告書

- 1 学校法人名 幾徳学園                      2 大学名 神奈川工科大学
- 3 研究組織名 先進健康科学研究所
- 4 プロジェクト所在地 〒243-0292 神奈川県厚木市下荻野 1030 番地
- 5 研究プロジェクト名 医療技術の革新に貢献するバイオ機能材料開発の研究拠点形成
- 6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
小池 あゆみ	応用バイオ科学部	教授

- 8 プロジェクト参加研究者数 9 名

- 9 該当審査区分 理工・情報      生物・医歯      人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
小池 あゆみ	応用バイオ科学部・教授	タンパク質性カプセルの修飾と細胞送達	多機能タンパク質性ナノカプセルの作製と評価
澤井 淳	応用バイオ科学部・教授	無機ナノ材料の生理活性および動態解析	無機ナノ粒子の細胞導入と解析技術の確立
清瀬 千佳子	応用バイオ科学部・教授	マウス体内での薬物代謝解析	動物実験による薬物挙動
飯田 泰広	応用バイオ科学部・教授	FIA を用いた酵素活性評価法の構築と天然化合物のスクリーニング	薬理活性物質の探索と迅速評価法確立
高村 岳樹	工学部・教授	多機能性炭素ナノマテリアルの合成とその生理活性	新規抗がん剤開発と評価
武尾 英哉	工学部・教授	医用画像の処理と診断支援	体内のカプセル・薬物動態解析支援
服部 元史	情報学部・教授	数値流体力学に基づく生体力学シミュレーション	血管内ナノ粒子の流動解析
上平 員丈	情報学部・教授	ナノ構造の3次元可視化	設計支援ユーザインタフェースの作成
井上 哲理	情報学部・教授	分子設計への仮想空間技術応用	標的分子の設計支援
(共同研究機関等)			
山本 修	山形大学・工学部・教授	複合機能材料開発と評価	癌治療用ナノ微粒子の合成と <i>in vivo</i> 評価

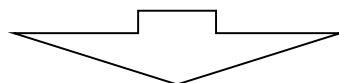
法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成 年 月 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

## 11 研究進捗状況(※ 5枚以内で作成)

### (1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

ナノバイオテクノロジーは、未来型医療をめざす生命科学を先端的工学と有機的につなぐ医工連携分野であり、バイオメディカル産業の牽引力となり、革新的な医用技術を生み出すことが期待されている。本プロジェクトは、ナノバイオテクノロジーとバイオインフォマティクスの医・生・工・情の連携により、新たなバイオ機能材料や医療基盤技術の創出を目的とする研究基盤の形成を目指している。

本学はこれまでに、天然タンパク質を利用した空間的・時間的制御性に優れた薬物担体の開発や生物応答デバイスの開発などを通して新たなバイオメディカル分野の可能性を示すなど、ナノバイオテクノロジー分野で特色のある研究を展開してきた。また、バイオイメージングや生体力学シミュレーションなどに豊富な技術蓄積があり、本プロジェクトではこれら情報工学技術によって、薬物効果の予測や評価の面からバイオ機能材料の開発を支援する。従来医工連携に加えて情報処理技術を融合させ、設計から評価まで異分野が連携してバイオ機能材料の創出を目指す点において学術的な特色をもつ。

本プロジェクトは、二つのテーマで構成しており、各テーマの内容は以下に示す項目となる。

#### テーマ1: バイオ機能材料の開発とその有効性検証

- (1) 新規生理活性物質の探索・合成：がん細胞のDNA損傷をターゲットとした抗がん剤、抗アポトーシス、抗アミロイド形成活性を有する化合物の合成・探索を行う。
- (2) 生理活性機能の解析：分子間相互作用解析を生化学的手法で定量的に行い、生理活性機能とターゲット分子の詳細な解析を進める。
- (3) 細胞送達技術の開発：タンパク質性カプセルの修飾・加工により、局所送達技術の開発を行う。生体内動態解析を、情報メディア技術の支援・連携のもとで行う。
- (4) 迅速な計測技術の確立：固定化酵素のフローインジェクション分析技術(FIA)により、迅速な生理活性計測技術の開発に取り組む。

#### テーマ2: 情報メディアによるバイオ機能材料開発の高度化

- (1) 数値流体力学にもとづく薬剤やカプセルの挙動シミュレーションの研究：流体力学モデルの構築、各種計算手法の比較検討、結果の表現法について研究を行い、血管内の薬剤やカプセルの動きをシミュレーションし、薬物効果予測の可能性を探る。
- (2) 体内のカプセル・薬物動態画像解析システムの研究：新たに開発されたカプセルや薬物が投与後に体内で実際にどのように動き、作用しているのかをX線画像などから解析・診断できるシステムの開発をめざす。
- (3) 高臨場感仮想空間での標的分子の設計システムの研究：高臨場感表示が可能な没入型映像ディスプレイを用いて、分子モデルを人間サイズで表示して、標的分子の設計を直感的に行えるシステムを開発する。

### (2) 研究組織

#### 研究代表者の役割

研究代表者は先進健康科学研究所長として運営委員会を主宰し、センターの研究推進に必要な案件の審議と研究討論会をとりまとめる。さらに、研究施設の一般公開や外部機関と連携した研究成果の発表会および施設見学の窓口を務める。

#### 各研究の役割分担や責任体制の明確さ

テーマ1と2にそれぞれリーダーをおき研究を進めている。グループ毎または全体で研究進捗状況を報告・確認し、連携できるところを指摘し合って進めている。また、申請時の目標から逸れている場合は研究代表者やグループリーダーが指摘し、分担責任を明確化している。

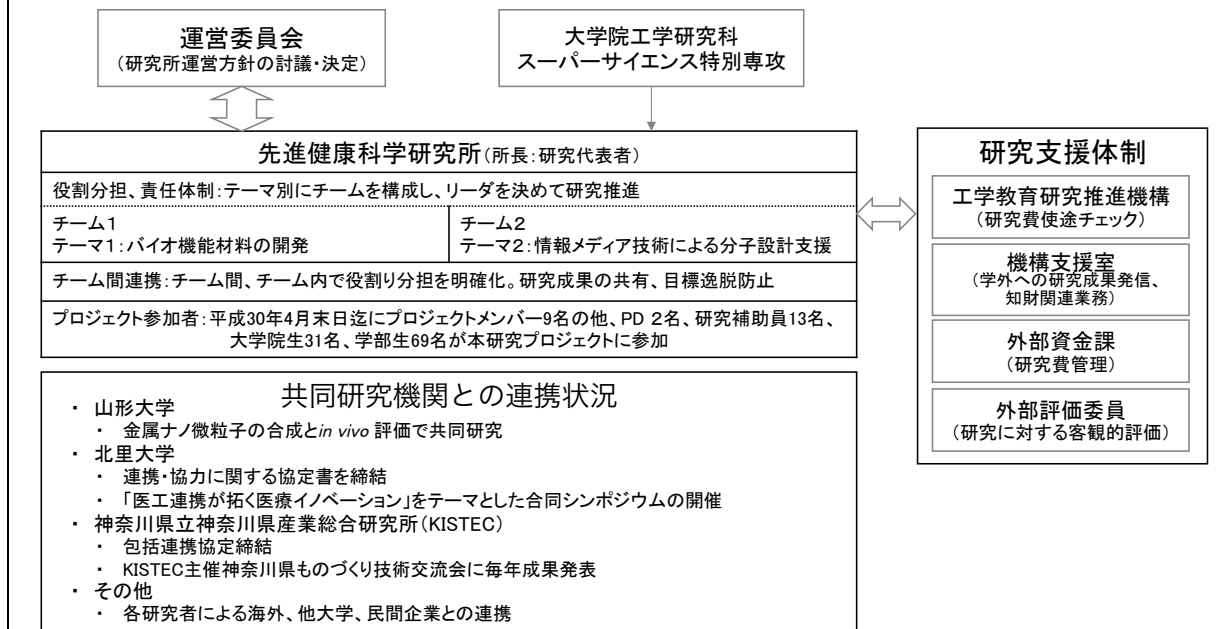
#### 共同研究機関との連携状況

山形大学工学部山本修教授とは、金属ナノ微粒子の合成と *in vivo* 評価で共同研究を進めており、博士課程の大学院生が実験技術の指導も受けている。北里大学と連携・協力に関する協定書を締結し、「医工連携が拓く医療イノベーション」をテーマとした合同シンポジウムを開催、地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所(KISTEC)主催神奈川県ものづくり技

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

術交流会には毎年成果発表をし、産学公の技術連携と交流を図っている。また、海外や他大学、民間企業などとの連携は各研究者レベルで行っている。

研究プロジェクト参加人数・活用状況、連携状況、研究支援体制を図に示す。



### (3) 研究施設・設備等

**研究施設の面積と使用者数:** 各研究単位の独立した研究スペース以外に、次の4カ所の共有実験スペースを利用して研究を遂行している。先進健康科学研究所 183 m<sup>2</sup> (使用者数 40 名)、バイオメディカル研究センター 117 m<sup>2</sup> (使用者数 40 名)、バイオサイエンスセンター 220 m<sup>2</sup> (使用者数 100 名)、VR 実験室 95 m<sup>2</sup> (使用者数 15 名)

**主な研究装置・設備と利用時間数:** すでに整備されていた遺伝子実験室、動物実験室、共焦点レーザー顕微鏡、走査型プローブ顕微鏡、リアルタイム PCR など以外に、本プロジェクトにおいて下記の研究設備を整備した。

平成 27 年度購入: インキュベータ蛍光顕微鏡 (770 時間)

平成 28 年度購入: 分子間相互作用解析装置 (570 時間)

平成 28 年度購入: 分子間相互作用評価システム (1500 時間)

平成 29 年度購入: 細胞活性検出・選別分取システム (200 時間)

平成 29 年度購入: メチライザシステム (335 時間)

### (4) 進捗状況・研究成果等 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び\*を付すこと。

#### < 現在までの進捗状況及び達成度 >

#### (テーマ1) バイオ機能材料の開発とその有効性検証

##### (1) 新規生理活性物質の探索・合成

がん細胞の DNA 損傷をターゲットとした抗がん剤として、DNA に結合性を有するフラウレンソラレン結合性ナノ粒子の合成に成功した<sup>(\*9, 60)</sup>。この化合物は、活性酸素を発生させる能力は低いものの、紫外線照射下 100 mM 以上の濃度で有意に細胞死を導くことがわかった。蛍光フラウレンソラレン誘導体を合成し、フラウレンソラレン結合性ナノ粒子の細胞内動態を解析したところ、蛍光フラウレンソラレン誘導体の細胞内への取り込みおよび核への蓄積が観察された<sup>(\*61, 110)</sup>。

アルツハイマー病治療のターゲットとなり得るキナーゼである  $\beta$ -セクレターゼの阻害剤の探索に用いるバイオセンサを構築し、阻害活性をもつ5種の新規化合物を見出した<sup>(\*39, 41, 51, 63, 76)</sup>。

医療材料として広く用いられるシリコン膜に ZnO のナノ薄膜を CVD 法により低温で膜厚を制御し形成させ、従来では活性が低かったグラム陰性菌に対しても高い抗菌活性を示した<sup>(\*P-01, 49)</sup>。また、簡便な2ステップの浸漬抗菌法で調製した AgI および CuI/シリコン膜は、シリコンの素材特性を維持し、高い抗菌活性および抗菌持続性を示した<sup>(\*17, 48, 71, 84)</sup>。

##### (2) 生理活性機能の解析

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

各種合成フラレン誘導体の設計には、化合物中のフェノール基の存在による一重項酸素の吸収を考慮する必要があるとわかった。また、DNA へのインターカレーション、チミンへのクロスリンク、DNA の断片化の現象を確認できた<sup>(\*8, 28, 54, 91)</sup>。

腫瘍細胞で高発現している *survivin* について、酵母 Two hybrid 法をもとにした活性評価法を構築し、90 種類の生薬抽出物から 7 種の相互作用阻害効果を示す抽出物を見いだした<sup>(\*37, 75, 96)</sup>。この生薬抽出物中の活性物質を単離・同定することを目的とし、*survivin* または HBXIAP への精製物質の分子間相互作用機作を解析している<sup>(\*40)</sup>。

焼成ホタテ貝殻粉末<sup>(\*1)</sup>および焼成卵殻粉末<sup>(\*2)</sup>の細菌、耐熱性芽胞およびバイオフィームに対する抗菌活性を明らかにした。これら CaO 系天然抗菌粉末は、使用の際に CaCO<sub>3</sub> のスケール形成が問題の一つであるが、ソルビトール添加によりスケール形成を抑制できることを示した<sup>(\*16, 72, 104)</sup>。

### (3)細胞送達技術

直径 5 nm の空洞を持つタンパク質複合体 GroEL/GroES の開閉時間を変化させるために、GroEL の ATP 結合部位近傍のアミノ酸残基を置換した変異体を作製し、8 秒から数時間、数日、12 日以上まで変化させたタンパク質性カプセルのライブラリーを作製した<sup>(\*88, 102)</sup>。カプセルの蓋に相当する GroES 表面に核への輸送シグナル配列を提示した変異体を作製し、内包物を含む三者複合体が核内部に到達していることを示した。開発したカプセルに(1)で開発したフラレン誘導体を内包して細胞に投与し、細胞死誘導、DNA 断片化の効果が向上したことを示した<sup>(\*69, 47)</sup>。また、染色体損傷に起因する小核形成の定量を蛍光顕微鏡画像から行う際、テーマ 2 (2) で開発した画像処理技術を用いることで、客観性と処理能力の向上が実現できた。また、金属ナノ粒子の抗菌活性において、Ag ナノ粒子のみを加えた場合と比較し、Ag ナノ粒子をシャペロン複合体に内包させることで大腸菌に対する抗菌活性の著しい上昇が確認され、細胞内取り込み効果の増大が示唆された。

バイオナノカプセルの生体内動態解析の予備実験として、マウスを用いて血中貯留性および生体内安定性・挙動を見る上での投与方法技術の構築及び安全性が高い脂溶性ビタミン含有リポソームを用いてのシミュレーション実験を行った。脂溶性ビタミンは血中及び各組織における到達レベルを定量分析が可能のため、最終的なバイオ機能材料に対する良いモデルになると考えている。

### (4)迅速な計測技術の確立

配向性を持たせて酵素を平面上に固定化するため、β-セクレターゼとストレプトアビジンを融合したタンパク質を組換え大腸菌で作製し、Au プレートにアミノ基を介して結合したビオチンと結合させた。従来のグルタルアルデヒド法と比べ、プレート表面が高さの揃った形状であることが SPM 観察で示され、マイクロ流路内に β-セクレターゼを固定化、FIA 技術と組み合わせることにより、従来の 1/4 のサンプル量で 10 倍の解析速度を実現した<sup>(\*39, 51)</sup>。新規の β-セクレターゼ活性評価用 FRET 基質を開発でき、ハイスループット型のバイオセンサの構築に成功した<sup>(\*41, 63, 64, 76)</sup>。

### (テーマ2)情報メディアによるバイオ機能材料開発の高度化

#### (1)数値流体力学にもとづく薬剤やカプセルの挙動シミュレーションの研究

血液によるタンパク質カプセル群の輸送現象シミュレーションにおいて、粒子法のうち Moving Particle Simulation (MPS) 法で数値計算するのが目的に適した計算法と判断した。MPS 法では、血管の枝分かれが多くなると液体粒子達の圧力分布を求めるステップに問題があることがわかった。この問題に対して、血管の枝分かれが多くなっても、ある条件のもとでは Poisson 偏微分方程式の解を数学的に表現できることを示した<sup>(\*115, 119, 122, 124)</sup>。その数値計算プログラムを作成し、シミュレーション結果を CG アニメーションで表現した。複数の条件での結果をテーマ 1 の研究者と評価した。3 年間計画で目標とした、挙動シミュレーションの基盤となるモデル化と数値計算処理をプログラム化できた。有効性確認には、多様な条件での挙動シミュレーションが必要な状況である。

#### (2)体内のカプセル・薬物動態画像解析システムの研究

コンピュータ支援画像診断 (CAD) 技術を用いて、抗がん剤を投与したがん細胞を顕微鏡画像レベルで画像解析を行い、経時変化から薬効などを判定するシステムを開発した<sup>(\*21, 129)</sup>。このシステムにより、顕微鏡画像からがん細胞を自動抽出が可能になった。また、CAD 技術で細胞検出を行い、画像内における小核の有無および個数の自動計測技術を開発した。さらに細胞の蛍光画像より正常/異常細胞を判別して自動的抽出技術を開発した。これらのアプリケーションソフトウェアを作成して、その有効性をテーマ 1 研究者と評価し、計測における手間や時間を大きく改善できることがわかった。3 年間計画で目標とした、研究ツールとしての複数の解析・診断プログラムを試作し、投

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

与後の薬物の挙動を X 線画像などから解析・診断するシステムの開発へとつながる技術を開発できた。動物実験の画像データに対する解析・診断と評価は撮影系システムの課題がある。

### (3)高臨場感仮想空間での標的分子の設計システムの研究

基礎研究として、3次元 CG のレンダリング処理を分子モデル表示用に最適化して、テーマ 1 で対象とするシャペロニンのような複雑な構造の分子でも遅延なく表示可能とした。また、仮想環境 (VE) 内で分子モデルをユーザの手で直接操作する方式に関連して、仮想物体の位置をユーザの手の挙動から推定する方法を提案した (\*20, 117)。設計システムのコアソフトウェアとして、分子の 3次元構造表示を、高性能 HMD を用いて VE 内に表示するソフトウェアを試作した。テーマ 1 の研究者や学生に体験・評価してもらい、構造理解での有効性と操作面・機能面での課題が明確になった。そこで、当初開発したソフトウェアと同等の表示機能に加えて、複数研究者間での共有機能、構造変化アニメーション機能、簡易版インタフェースなどの機能を追加したソフトウェアを新たに開発した<sup>(\*)</sup>。当初の 3 年間計画でのタンパク質分子 3次元構造の VE 表示ソフトウェアについては概ね完成し、ソフトウェアの拡張性も含めて計画通りに進んでいる。一方、3 年目の目標の 1 つである加工機能については適切な操作インタフェースと合わせて開発途中である。

#### <特に優れた研究成果>

##### (テーマ 1) バイオ機能材料の開発とその有効性検証

- フラレン誘導体の核への蓄積は報告例が少なく、蛍光性フラレンにより、細胞核内までのフラレンの送達、および本化合物の DNA への配位しやすい構造が推定された (\*61, 110, P-04)。
- 配向性を持たせた酵素の固定化を行い、簡易で迅速かつ高感度ハイスループット型  $\beta$ -セクレターゼ活性評価センサを開発し、 $\beta$ -セクレターゼ阻害活性をもつ新規化合物を見いだした (\*37, 75, 96)。
- 従来は無機材料等を基材とし高温 (200 °C 以上) で行う CVD 法を、100°C 程度でシリコン膜を基材として実現し、形成した ZnO 薄膜シリコン膜は、高い抗菌活性を示した (\*P-01)。
- GroEL の ATP 加水分解反応機構の理論に基づき、8 秒、数時間、数日、12 日以上まで蓋 (GroES) の開閉時間を様々に変化させたタンパク質性カプセル (GroEL/GroES) のライブラリーを作製した (\*P-02)。このタンパク質性カプセルに核輸送シグナルを融合すると、内包物含有複合体が核まで送達され (\*P-03)、フラレン誘導体を内包した場合にはがん細胞の DNA 損傷効果を上昇させた。テーマ 2 で開発した画像処理技術の適用により、評価時間が短縮でき、客観的な評価システムが構築できた。

##### (テーマ 2) 情報メディアによるバイオ機能材料開発の高度化

- Poisson 偏微分方程式の解を数学的に表現したことで、数値計算速度の高速化および血管壁面から受ける血液への圧力分布について詳細に考察できるようになった。
- 細胞の蛍光画像の分類に AI 技術を取り入れたことで、95% 以上の高い分類性能 (正解率) を得ることができた (\*A)。
- シャペロニンのような複雑な高分子でも HMD を用いた仮想空間に表示できるようになり、分子構造を内部から観察できる等、PC 版表示ソフトでは難しかった有用な機能が実現された。

#### <問題点とその克服方法>

##### (テーマ 1) バイオ機能材料の開発とその有効性検証

- フラレン誘導体はがん細胞を致死させる効果があるが、適用濃度は比較的高い。そのため、今回合成した、カルボン酸を有する化合物のみでなく 4 級アミンとソラレンを併せ持つフラレンの合成を試み、細胞内への取り込みやすさ、細胞死の誘導のしやすさについてさらに検討を行う。
- バイオセンサに用いる固定化酵素は繰返し使用による活性持続性が課題である。FIA 型センサの酵素活性の安定性向上のために、タンパク質性カプセルに酵素を内包固定することを検討する。
- Ag ナノ粒子内包シャペロニン複合体の抗菌機作を明確にするため、蛍光色素を用いると共に複合体に暴露した大腸菌をセルソーターで分別回収し、細胞内での Ag ナノ粒子の挙動を観察する。
- 2 ステップ浸漬抗菌処理法は、原理的にはヨウ素を吸着・吸収可能な材料に対して適応可能であるため、シリコン以外の医療系材料 (ナイロンなどの繊維や樹脂材料) にも適用性を検討する。

##### (テーマ 2) 情報メディアによるバイオ機能材料開発の高度化

- 動物実験による薬剤カプセルのリアルタイム動的画像解析のための撮影系システムが未確立である。そこで、既存の CT 画像を用いて (\*21~24, 113, 114, 118, 120, 126, 127, 130)、あるいは疑似的な画像を人工的に作成して挙動解析および誘導支援システムの開発を進める。

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

**<研究成果の副次的効果(実用化や特許の申請など研究成果の活用の見通しを含む。)>  
(テーマ1) バイオ機能材料の開発とその有効性検証**

- 蛍光性フラーレンの合成が可能になったことで、細胞内の局在や、別の官能基(ビオチン等)を付加する方法論の確立ができた。
- 探索した新奇 Survivin 機能阻害剤に関して特許出願を予定している。
- 2ステップの浸漬抗菌処理法は、共同研究を進め、パッキンなどでの実用化について検討する。
- 焼成貝殻粉末は、既に上市されており、糖類添加によるスケール抑制の結果は貝殻粉末の利用拡大を目指す上でも特許化せず、取扱い企業への技術的な指導を行い、研究成果を社会に還元する。
- シャペロニンがタンパク質性ナノテープを形成することを発見 (\*103) し、特許出願した (\*P-06)。

**(テーマ2) 情報メディアによるバイオ機能材料開発の高度化**

- サブテーマ(2)で導入した新しい認識処理に関して特許出願を検討中である。
- サブテーマ(3)で開発中の分子構造観察ソフトウェアは研究期間終了後に実用化する計画である。

**<今後の研究方針>**

**(テーマ1) バイオ機能材料の開発とその有効性検証**

- 実験動物の腫瘍に対して、合成フラーレン誘導体がどの程度効果があるかを検証する。また新たなフラーレン誘導体の合成、シャペロニンとの相互作用の検討を行い、薬物効果の解析を行う。
- バイオ材料開発のための評価法を構築できたため、当該手法を用いて新たな医薬品シーズ(抗アミロイド、抗ピロリ菌など)を探索し、評価を行う。
- 合成・探索した薬剤を内包したタンパク質性ナノカプセルをマウスの腹腔内及び静脈内投与し、テーマ2で開発された画像解析により、ナノカプセルのマウス体内で挙動や薬物動態を評価する。
- Ag ナノ粒子内包シャペロニン複合体の抗菌データの蓄積と動態解析より作用機構を評価する。

**(テーマ2) 情報メディアによるバイオ機能材料開発の高度化**

- 当初の研究計画通りに進めて、薬剤設計をサポートする情報技術プラットフォームの構築を目指す。
- 計画通りの実施が難しい場合は、プロジェクト研究員や外部評価員と早急に対応策を決めて、期間内に最終目標に近づくようにする。
- プロジェクト研究員間での共同研究を一層深めていき、また医師等の外部医療関係者との連携を推進して、研究成果を医療技術に寄与するものにしていく。
- 得られた研究成果の論文・学会発表を一層増やして、広く社会からの評価を受ける。

**<今後期待される研究成果>**

- 金属粒子やフラーレンなどに対する特異性の高いペプチド配列をナノカプセルに融合させることで、粒子混合物の中から特異的な物質を積極的に内包するカプセルの作製が期待できる。生体送達のための配列等と組み合わせることで、オーダーメイドカプセルのデザインが可能となる。
- 活性持続型固定化酵素とマイクロ流路 FIA 技術で、生理活性物質の探索時間短縮が期待できる。
- CAD と AI 利用技術を活用した高精度な画像認識システムによる効率的な研究・開発が期待できる。
- 分子構造内の仮想空間観察をとおして、バイオ機能材料開発に結び付く分子構造の新たな発見が期待できる。また、仮想空間共有技術による新たな研究開発環境の提案が期待できる。

**<自己評価の実施結果及び対応状況>**

2つのテーマで申請時の目標を予定よりも速く達成しており、順調である。また、研究途中で生じた諸問題も克服しながら技術の蓄積と想定外の成果も得られ、あと2年間研究を遂行し確実な成果を上げられると見積もっている。ここまで、各グループリーダーのもと、グループ毎または全体で互いの研究進捗状況を毎年度末に報告・確認し、申請時の目標から逸れている場合は修正を依頼し、連携できるところを指摘して進めている。研究代表者はグループ間の連携が密になるよう研究進捗のヒアリングを随時行って把握し、終盤となる今後は一層積極的なグループ間のマッチングを図る。

**<外部(第三者)評価の実施結果及び対応状況>**

2名の外部評価者には、成果報告会を聴講しての講評と、毎年度の報告書に対しても評価頂いた。評価書(別添資料1)はHPでも公開しているが、「単なる基礎医学的な研究開発のみでは無く、コンピュータ技術、画像技術を積極的に研究組織に組み込み、総合的にプロジェクトを構築している点など、プロジェクト構築、研究計画設計、組織の支援においても高く評価できる。」と概ね高評価を受けることができた。今後は外部評価委員の助言の通り、より具体的に医療関係者との連携や評価を目指し、本プロジェクトメンバー以外の学内2名および学外の医学関係の評価者を増員する。



法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- |                     |                      |                   |
|---------------------|----------------------|-------------------|
| (1) <u>医工連携</u>     | (2) <u>ドラッグデリバリー</u> | (3) <u>ナノカプセル</u> |
| (4) <u>光線力学的療法</u>  | (5) <u>バイオフィルム</u>   | (6) <u>バイオセンサ</u> |
| (7) <u>医療画像処理技術</u> | (8) <u>分子設計</u>      |                   |

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには\*を付すこと。

<雑誌論文>

1. \* N. Shimamura F. Irie T. Yamakawa, M. Kikuchi K, J. Sawai, Heated scallop-shell powder treatment for killing and removal of *Listeria* sp. biofilm formed at low temperature. *Biocontrol Science*. 20 (2): 153-157, 2015.
2. \* Y. Ohshima D. Takada S. Namai, J. Sawai, M. Kikuchi, M. Hotta, Antimicrobial characteristics of heated eggshell powder. *Biocontrol Science*. 20(4): 239-246, 2015.
3. C. Kiyose, K. Saito R. Yachi, C. Muto, O. Igarashi, Changes in the concentrations of vitamin E analogs and their metabolites in rat liver and kidney after oral administration. *J.Clin.Biochem.Nutr.* 56(2): 143-148, 2015.
4. K. Misaki, T. Takamura-Enya, H. Ogawa, K. Takamori, M. Yanagida, Tumour-promoting activity of polycyclic aromatic hydrocarbons and their oxygenated or nitrated derivatives. *Mutagenesis*. 31(2): 205-213, 2016.
5. T. Takamura-Enya, M. Tokutake, Novel speciation analysis of copper in river water: observation of soluble anionic copper–ligand complexes. *Limnology*. 17(2): 117-125, 2016.
6. 堤直希, 菊地幹夫, 澤井淳, 塩水性プランクトン *Dunaliella* sp.を用いる藻類生長阻害試験方法の開発: 39 化学物質の毒性, 日本環境毒性学会誌, 18 (2): 73-83, 2016.
7. M. Kikuchi, M. Nakagawawa, S. Tone, H. Saito, T. Niino, N. Ngasawa, J. Sawai, Predicting changes in aquatic toxicity of chemicals resulting from solvent or dispersant use as vehicle. *Chemosphere*. 154: 34-39, 2016.
8. \* K. Someya, H. Nakatsukasa, M. Ito, T. Kondo, K. Tateda, T. Akanuma, I. Koya, T. Sanosaka, J. Kohyama, Y. Tsukada, T. Takamura-Enya, A. Yoshimura, Improvement of Foxp3 stability through CNS2 demethylation by TET enzyme induction and activation. *Int. Immunol.* 29(8): 365-375, 2017.
9. \* A. Hashimoto, T. Yamanaka, T. Takamura-Enya, Synthesis of novel fluorescently labeled water-soluble fullerenes and their application to its cellular uptake and distribution properties. *J. Nanopart Res.* 19: 402, 2017.
10. M. Kikuchi, A. Syudo, M. Hukumori, C. Naito, J. Sawai, Changes in aquatic toxicity of potassium dichromate as a function of water quality parameters. *Chemosphere*. 170: 113-117, 2017.
11. \* 菅原美悠, 兼村紀子, 岡智美, 澤井淳, 熱量計による微生物の検出における使用培地の検討と黄色ブドウ球菌の選択的検出, 環境管理技術, 35 (2): 88-97, 2017.
12. K. Tomita, J. Sawai, Preincubation of *Escherichia coli* ATCC 25922 with NaCl increases its attachment to lettuce surfaces compared with other chemicals. *Biocontrol Science*. 22(3):137-143, 2017.
13. R. Tanaka-Yachi, C. Takahashi-Muto, K. Adachi, Y. Tanimura, Y. Aoki, T. Koike, C. Kiyose,

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

Promoting effect of  $\alpha$ -tocopherol on beige adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells and rat white adipose tissue. *J.Ole.Sci.* 66(2): 171-179, 2017.

14. 清瀬千佳子, 田中(谷地)理恵子, 高橋(武藤)知衣, 非アルコール性脂肪性肝疾患モデルにおけるビタミンE同族体の予防効果(総合論文), *ビタミン*, 91(8): 469-479, 2017.

15. A. Zukeran, H. Sawano, K. Ito, R. Oi, I. Kobayashi, R. Wada, J. Sawai, Investigation of inactivation process for microorganism collected in an electrostatic precipitator. *Journal of Electrostatics.* 93: 70-77, 2018.

16. \* Y. Nomoto, S. Sawada, S. Abe, J. Wakazawa, M. Kikuchi, J. Sawai, Sorbitol minimizes on  $\text{CaCO}_3$  scale generation while not reducing the disinfection effect of heated scallop-shell powder for fresh produce. *Biocontrol Science.* 23(2): 2018 (in press).

17. \* Aoki S, Yamakawa K, Kubo K, Takeshita J, Takeuchi M, Nobuoka Y, Wada R, Kikuchi M, Sawai J. Antibacterial properties of silicone membranes after a simple two-step immersion process in iodine and silver nitrate solutions. *Biocontrol Science.* 23(3): 2018 (in press).

18. T. Yamakawa, K. Tomita, J. Sawai, Characteristics of biofilms formed by co-culture of *Listeria monocytogenes* with *Pseudomonas aeruginosa* at low temperatures and their sensitivity to antibacterial substances. *Biocontrol Science.* 23(3): 2018 (in press).

19. 喜田亜由美, 池田貴幸, 瀬戸大貴, 飯田泰広, 既存抗真菌剤の $\beta$ -1, 3-グルカナーゼ過剰発現組換え酵母への影響評価, *薬学雑誌*, 138(6), 2018 (in press).

20. \* M. Suzuki, K. Uehira, New technique of obtaining visually perceived positions of 3-D images using movements of users' bodies. *Displays.* 42: 19-24, 2016.

21. \* 小林涼, 武尾英哉, 永井優一, 胸部CT画像を用いた骨格左右比較による肋骨原発性骨腫瘍の検出と体積計測, *Medical Imaging Technology*, 34(2): 116-122, 2016.

22. \* 安倍和弥, 武尾英哉, 畠山拓也, 黒木嘉典, 永井優一, 肝腫瘍CAD開発における人工症例画像の有用性の検討, *Medical Imaging Technology*, 34(1): 38-42, 2016.

23. \* 安倍和弥, 武尾英哉, 永井優一, 黒木嘉典, 縄野繁, 乳がんを対象とした新しい人工石灰化陰影の作成と実症例を全く用いないCAD開発手法の有効性検証, *Medical Imaging Technology*, 35(5): 268-272, 2017.

24. \* 安倍和弥, 武尾英哉, 黒木嘉典, 永井優一, 縄野繁, 北坂孝幸, 人工症例画像のCAD開発への有効性検証と客観的評価基準としての活用の提案, *Medical Imaging Technology*, 35(2): 110-120, 2017.

### <図書>

25. 土戸哲明, 河原秀久, 澤井淳, 古畑勝則, 高鳥浩介 編集幹事: 日本防菌防黴学会「カビ・菌を知る・防ぐ60の知恵〜プロ直伝!防菌・防カビの新常識〜」日本防菌防黴学会編, 化学同人, 2015.

26. 清瀬千佳子: 管理栄養士養成課程「栄養管理と生命科学」シリーズ 食品の科学各論 (川上美智子, 西川陽子編著) 第1部6章、第3部2章, 理工図書, 2016.

27. 清瀬千佳子, 篠原久枝, 鉄口宗弘, 吉内佐和子, 東根裕子, 村田浩子, 井奥加奈: 新スポーツ栄養学 (井奥加奈編著), 第2章4, 嵯峨野書院, 2016.

28. \* 橋本亜紀子, 高村岳樹: フラレン誘導体の活性酸素発生能および抗酸化作用, 月刊ファインケミカル, 47(3): 5-10, CMC出版, 2018

### <学会発表>

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

## (テーマ1)

## &lt;国際会議&gt;

29. C. Muto, M. Akimoto, Y. Iwamoto, C. Kiyose, Anti-inflammatory effect of Arctium lappa (burdock) sprout extract on LPS-induced inflammation in RAW 264.7 cells, Asian Congress of Nutrition, Japan, 2015.5
30. A. Koike-Takeshita, T. Arakawa, H. Taguchi, T. Shimamura, Crystal structure of a symmetric foot-ball-shaped GroEL:GroES2-ATP14 complex reveals rearrangement between two GroEL rings, Protein Island Matsuyama (PIM) International Symposium 2015, Japan, 2015.9
31. H. Y. Nishimura, H. Taguchi, A. Koike-Takeshita, Construction of GFP fusion GroEL which holds the chaperonin function: a tool to study elucidation of GroEL molecular mechanism in vivo, Protein Island Matsuyama (PIM) International Symposium 2015, Japan, 2015.9
32. H. Yoda, A. Koike-Takeshita, Application of GroEL Complexes as Nano-sized Cargo, 66th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry, Taiwan, 2015.10
33. A. Koike-Takeshita, T. Arakawa, H. Taguchi, T. Shimamura, Crystal structure of a symmetric foot-ball-shaped GroEL:GroES2-ATP14 complex reveals rearrangement between two GroEL rings, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem2015), Hawaii, 2015.12
34. H. Yoda, O. Yamamoto, A. Koike-Takeshita, Approach for an alignment of chaperonin GroEL complexes encapsulating metal nanoparticles, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem2015), Hawaii, 2015.12
35. K. Kondo, M. Tamakoshi, A. Koike-Takeshita, Functional analysis of  $\Phi$ TMA-encoded GroES-like protein, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem2015), Hawaii, 2015.12
36. Y. Nishimura, T. Niwa, H. Taguchi, A. Koike-Takeshita, Construction of GroEL-GFP protein which holds the chaperonin function: A tool to study elucidation of GroEL molecular mechanism in vivo, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem2015), Hawaii, 2015.12
37. **\* T. Saitoh, Y. Hasebe, T. Takamura, Y. Iida, Elucidation of inhibition of apoptosis for the survivin-interaction with use of yeast two-hybrid method, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem2015), Hawaii, 2015.12**
38. A. Kida, T. Ikeda, H. Seto, Y. Iida, Investigation of autolytic enzyme for antifungal agents, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem2015), Hawaii, 2015.12
39. **\* Y. Iida, Flow injection analysis of  $\beta$ -secretase activity by using of immobilized recombinant fusion  $\beta$ -secretase and application of the system for the inhibitor, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem2015), Hawaii, 2015.12**
40. **\* Y. Hasebe, T. Saitoh, T. Takamura, Y. Iida, Basic research for the evaluation of novel apoptosis-inducing anti-tumor agent based on the binding inhibition of survivin and HBXIP, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem2015), Hawaii, 2015.12**
41. **\* M. Adachi, Y. Iida, Development of the novel FRET substrate for  $\beta$ -secretase activity assay, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem2015), Hawaii, 2015.12**
42. H. Yoda, A. Koike-Takeshita, Metal Nanoparticles Dispersion By Chaperonin Complexes, PriME2016,

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

Hawaii, 2016.10

43. S. Furuya, R. Tanaka-Yachi, M. Nagase, C. Takahashi-Muto, C. Kiyose, The effects of zexanthin on the beige adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes, The Asian conference on Oleo Science 2017&The 56th Annual Meeting of the Japan Oil Chemists's Society, Japan, 2017.9
44. C. Kiyose, Y. Kashimura, K. Murakami, H. Takeuchi, M. Nagase, H. Onda, N. Hayashi, T. Sagawa, R. Tanaka-Yachi, C. Takahashi-Muto, Effects of freeze-dried herbal powder on the liver of mice fed a high-fat, high-sucrose diet, 21th International Congress of Nutrition, Argentina, 2017.10

<国内会議>

45. 田中理恵子、本荘進之助、足立和也、武藤知衣、五十嵐脩、清瀬千佳子；熱産生脂肪細胞の分化におけるビタミンE同族体の機能：第26回ビタミンE研究会、東京、2015年1月
46. 小池あゆみ、荒川孝俊、田口英樹、島村達郎、フットボール型複合体 GroEL:GroES<sub>2</sub>-ATP<sub>14</sub> の結晶構造解析、第15回日本蛋白質科学会年会、徳島、2015年6月
47. \*依田ひろみ、高村岳樹、小池あゆみ、ドラッグデリバリーのための細胞核移行能を有するシャペロニン GroEL/ES 複合体の調製、第15回日本蛋白質科学会年会、徳島、2015年6月
48. \*武内未貴、竹下惇平、山川晃平、澤井淳、ヨウ化銀およびヨウ化銅含浸シリコン膜の抗菌特性、日本防菌防黴学会第42回年次大会、大阪、2015年9月
49. \*鶴田純平、石鳥谷景子、澤井淳、座間秀昭、CVD 法により各種基材表面に合成した ZnO 薄膜の抗菌特性、日本防菌防黴学会第42回年次大会、大阪、2015年9月
50. 喜田亜由美、飯田泰広、先端成長をターゲットとした新規抗真菌薬開発のための自己分解酵素輸送評価系の構築、日本防菌防黴学会第42回年次大会、大阪、2015年9月
51. \*安達稔、飯田泰広、蛍光タンパク質を用いたβ-セクレターゼ活性評価法の開発、日本防菌防黴学会第42回年次大会、大阪、2015年9月
52. 山川貴大、澤井淳、リステリア菌と緑膿菌の混合培養で形成したバイオフィルムの特性、第42回日本防菌防黴学会年次大会、大阪、2015年9月
53. 田中理恵子、高橋知衣、足立和也、嵐山賢一、桑島彩希、清瀬千佳子、ビタミンE同族体によるベージュ脂肪細胞の分化促進効果、日本油化学会第54回年会、名古屋、2015年9月
54. \*高村岳樹、環境汚染物質による DNA 損傷の新たな検出法の開発、日本環境変異原学会第44回大会、福岡、2015年11月
55. 西村友汰、星健介、丹羽達也、田口英樹、小池あゆみ、蛍光相関分光法を用いた大腸菌生細胞内でのシャペロニン動態解析、Biochemistry and Molecular Biology2015 (BMB2015)、神戸、2015年12月、若手優秀発表賞受賞
56. T. Yamanaka, J. Sawai, Characteristics of biofilms produced at low temperature in co-culture of *Listeria monocytogenes* with *Pseudomonas aeruginosa*, 第25回日本 MRS 学術シンポジウム、横浜、2015年12月
57. 益谷美都子、R. Islam、藤森浩彰、佐々木由香、小泉史明、井上謙吾、松野研司、石川吉伸、高村岳樹、大川原正、がん治療の分子標的候補としての PARG の検討、第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会、神戸、2015年12月
58. 永瀬摩奈、田中理恵子、桑島彩希、高橋知衣、市育代、藤原葉子、清瀬千佳子、マウス脂肪細胞における脂肪滴形成に対するビタミンE同族体添加の効果、第27回ビタミンE研究会、高松、2016年1月

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

59. 神崎祐樹, 武藤知衣, 渡辺遥, 田中理恵子, 清瀬千佳子, 鉄過剰を負荷したラットの腸管粘膜に対する $\alpha$ -トコフェロールの影響, 第27回ビタミンE研究会, 高松, 2016年1月
60. \*橋本亜紀, 高村岳樹, ソラレン結合型水溶性フラーレンの合成と in vitro における評価, 日本化学会第96春季年会, 京都, 2016年3月
61. \*山中岳寛, 高村岳樹, デオキシグアノシンの酸化損傷を検出する蛍光-消光プローブの合成と評価, 日本化学会第96春季年会, 京都, 2016年3月
62. 山川貴大, 澤井淳, リステリア菌と緑膿菌の低温混合培養により形成したバイオフィルムの特性, 日本食品科学工学会平成28年度関東支部大会, 藤沢, 2016年3月
63. \*飯田泰広, 安達稔, 大工原七星, 政木貴樹, 新規 $\beta$ -セクレターゼ用 FRET 基質の構築とその評価, 2016年電気化学会第83回大会, 吹田, 2016年3月
64. \*安達稔, 飯田泰広, 山口淳一, 蛍光タンパク質を用いた BACE1 新規 FRET 基質, 日本農芸化学会2016年度大会, 札幌, 2016年3月
65. 高橋知衣, 大石沙織, 氏原克人, 田口裕基, 清瀬千佳子; LPS 添加 RAW264.7 細胞におけるサイトバジルの抗炎症効果; 第70回日本栄養・食糧学会大会, 富山, 2016年5月
66. 小泉史明, 秋元茉莉, 澤田武志, 佐々木由香, 藤森浩彰, 石川吉伸, 大川原正, 入江徹美, 高村岳樹, 松野研司, 井上謙吾, 佐々木貴之, 益谷美都子, 下山達, 新規化合物 M02455 の poly(ADP-ribose) 集積作用と抗腫瘍効果についての検討, 第20回日本がん分子標的治療学会学術集会, 大分, 2016年6月
67. 田中理恵子, 栗島彩希, 周防屋夏美, 嵐山賢一, 安次富春乃, 高橋知衣, 清瀬千佳子, 骨格筋からの Irisin 分泌と熟産生脂肪細胞の分化における Tocopherol の機能, 日本ビタミン学会第68回大会, 富山, 2016年6月
68. 清瀬千佳子, 田中理恵子, 高橋知衣, 五十嵐脩, 脂肪性肝炎モデルに対するビタミンE同族体の効果, 第347回脂溶性ビタミン総合研究委員会, 東京, 2016年7月
69. \*依田ひろみ, 高村岳樹, 小池あゆみ, ドラッグデリバリーを目指したシャペロニン GroEL/ES 複合体の応用 (Application of GroEL/ES Complexes for Drug Delivery System), 第68回日本生物工学会大会, 富山, 2016年9月
70. 山川貴大, 澤井淳, リステリア菌と緑膿菌の低温混合培養で形成したバイオフィルムの特性, 第43回日本防菌防黴学会年次大会, 東京, 2016年9月
71. \*青木志帆, 澤井淳, 和田理征, AgI シリコーン膜の特性, 日本防菌防黴学会第43回年次大会, 東京, 2016年9月
72. \*鶴間愛理, 西尾茉莉, 澤井淳, Sorbitol コーティング焼成ホタテ貝殻粉末スラリーのカット野菜への応用, 第43回日本防菌防黴学会年次大会, 東京, 2016年9月
73. 前田翔大, 栗原誠, 飯田泰広,メラニン形成における白色・黒色細胞の Tyrosinase および MITF 遺伝子のエピジェネティクス解析, 日本防菌防黴学会第43回年次大会, 東京, 2016年9月
74. 喜田亜由美, 堤杏子, 飯田泰広, 先端成長をターゲットとした抗真菌剤開発のための評価系の構築とその応用, 日本防菌防黴学会第43回年次大会, 東京, 2016年9月
75. \*長谷部佑亮, 齋藤宇伸, 高村岳樹, 飯田泰広, Survivin と HBXIP の結合阻害による新規アポトーシス誘導性抗腫瘍活性物質評価法の開発, 日本防菌防黴学会第43回年次大会, 東京, 2016年9月
76. \*安達稔, 飯田泰広, 新規 $\beta$ -secretase 活性評価用 FRET 基質の機能解析, 日本防菌防黴学会第43回年次大会, 東京, 2016年9月

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

77. 清瀬千佳子, 高橋知衣, 丸山実里, 菊池菜那, 永瀬摩奈, 田中理恵子, ビタミンE同族体の抗糖尿病効果について, 日本油化学会第55回年会, 奈良, 2016年9月
78. 谷村幸奈, 嵐山賢一, 山田翔太, 高橋知衣, 清瀬千佳子, 田中理恵子, Pyrroloquinoline quinone が PGC- $\alpha$  依存的な遺伝子発現制御に及ぼす影響, 日本油化学会第55回年会, 奈良, 2016年9月
79. 鈴木鞠子, 栗島彩希, 高橋知衣, 清瀬千佳子, 田中理恵子, 3T3-L1細胞における熱産生脂肪細胞の分化と $\alpha$ -Tocopherolの機能, 日本油化学会第55回年会, 奈良, 2016年9月
80. 高村岳樹, 村上湖都美, 小笠原楓, 益谷美都子, ポリ(ADP-リボース)加水分解産物を用いた新規なDNA損傷活性測定法の開発, 第45回環境変異原学会, つくば, 2016年11月
81. 福本航大, 炬口茜, 藤川芳宏, 川西優喜, 高村岳樹, 八木孝司, TLSポリメラーゼを欠損させた色素性乾皮症細胞株における部位特異的芳香族炭化水素付加体の突然変異解析, 第45回環境変異原学会, つくば, 2016年11月
82. 前田翔大, 栗原誠, 飯田泰広, B16メラノーマ細胞の白色細胞および黒色細胞におけるTyrosinaseおよびMITFのDNAメチル化解析, 第39回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016年11月
83. 喜田亜由美, 堤杏子, 飯田泰広, 先端成長時に利用される分泌タンパク質の輸送をターゲットとした新規抗真菌薬探索のための基礎的研究, 第39回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016年11月
84. \*S. Aoki, M. Takeuchi, Y. Nobuoka, J. Takeshita, K. Yamakawa, K. Kubo, J. Sawai, R. Wada, Preparation of silver/silicone composite membrane and its antibacterial characteristics, 第26回日本MRS学術シンポジウム, 横浜, 2016年12月
85. T. Yamakawa, J. Sawai, Effect of nattokinase of *Listeria monocytogenes* biofilm formation at low temperature, 第26回日本MRS学術シンポジウム, 横浜, 2016年12月
86. 田中理恵子, 谷村幸奈, 栗島彩希, 高橋知衣, 清瀬千佳子, ビタミンE同族体によるPGC-1 $\alpha$ の発現誘導とそのメカニズム, 第28回ビタミンE研究会, 東京, 2017年1月
87. 依田ひろみ, 小池あゆみ, GroEL/ES複合体の工学的利用に向けた取り組み, 電気化学会第84回大会, 東京, 2017年3月
88. \*増田恵, 斎藤昌希, 升山隆仁, 磯部裕貴, 小池あゆみ, 反応サイクル時間を変化させたGroEL変異体の作製, 電気化学会第84回大会, 東京, 2017年3月
89. 清瀬千佳子, 松下信子, 川口有輝, 田中(谷地)理恵子, 高橋(武藤)知衣, 炎症誘導したマウス脂肪細胞に対するアロエ果肉抽出物の効果, 第71回日本栄養・食糧学会大会, 宜野湾, 2017年5月
90. 三枝桃子, 野村弥南, 小池あゆみ, GroESのモバイルループがGroESの機能に及ぼす影響, 第17回日本蛋白質科学会年会, 仙台, 2017年6月
91. \*橋本亜紀子, 高村岳樹, フラーレン誘導体の活性酸素発生能の評価, 第42回日本化粧品学会, 東京, 2017年6月
92. 谷村幸奈, 高橋知衣, 清瀬千佳子, 田中理恵子,  $\delta$ -tocopherolによる熱産生型脂肪細胞の機能制御, 日本ビタミン学会第69回大会, 横浜, 2017年6月
93. 秋元茉莉, 小泉史明, 佐々木由香, 高村岳樹, 松野研司, 井上謙吾, 益谷美都子, 下山達 新規化合物M02455のpoly(ADP-ribose)集積作用と抗腫瘍効果, 製剤化についての検討, 第33回

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

- 日本 DDS 学会学術集会, 東京, 2017 年 7 月
94. 山川貴大, 秋本大樹, 澤井淳, リステリア菌と緑膿菌の低温混合培養で形成したバイオフィルムの特性と制御, 第 44 回日本防菌防黴学会年次大会, 大阪, 2017 年 9 月
95. \*高村愛, 菅原美悠, 兼村紀子, 岡智美, 澤井淳, 熱量計による使用培地の検討と黄色ブドウ球菌の選択的検出, 日本防菌防黴学会第 44 回年次大会, 大阪, 2017 年 9 月
96. \*濱幸菜, 長谷部佑亮, 齋藤宇伸, 飯田泰広, 酵母ツーハイブリット法を用いた Survivin と HBXIP の複合体形成阻害による新規アポトーシス誘導物質の探索, 日本防菌防黴学会第 44 回年次大会, 大阪, 2017 年 9 月
97. 伊藤早紀, 堤杏子, 喜田亜由美, 飯田泰広, 組換えグルカナーゼの局在を指標とした抗真菌活性を有する生薬の探索, 日本防菌防黴学会第 44 回年次大会, 日本防菌防黴学会第 44 回年次大会, 大阪, 2017 年 9 月
98. 前田翔大, 栗原誠, 飯田泰広, メラニン形成における白色・黒色細胞のメラニン形成関連遺伝子に関する DNA メチル化解析, 第 69 回日本生物工学会大会, 東京, 2017 年 9 月
99. 飯田泰広, 菅原啓亮, 超好熱古細菌 *Aeropyrum pernix* 由来 DNA メチル化酵素の特性評価, 2017 年電気化学秋季大会 (第 62 回化学センサ研究発表会), 長崎 2017 年 9 月
100. 八木孝司, 藤川芳宏, 福本航大, 炬口茜, 高村岳樹, 川西優喜, 各種損傷乗り越え DNA ポリメラーゼとヌクレオチド除去修復を欠損した細胞を用いた付加体誘発突然変異の解析 日本環境変異原学会第 46 回大会, 東京, 2017 年 11 月
101. 中村真生, 鶴飼明子, 佐々彰, 高部道仁, 福田隆之, 高村岳樹, 本間正充, 安井学, TK6 及び変異株を用いたヌクレオチド除去修復機構におけるゲノム全体修復と転写共役修復を区別する方法の開発, 日本環境変異原学会第 46 回大会, 東京, 2017 年 11 月
102. \*増田恵, 鈴木のぞみ, 高橋淳聞, 小池あゆみ, GroEL の ATP 加水分解に関わる新規変異体の解析, 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ComBio2017), 神戸, 2017 年 12 月
103. \*前田理帆グミラル, 依田ひろみ, 増田恵, 小池あゆみ, 高濃度 ATP 条件で形成される GroEL チューブ, 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ComBio2017), 神戸, 2017 年 12 月
104. \*A. Tsuruma, Y. Nomoto, M. Nishio, M. Ishikawa, J. Sawai, Preparation of sorbitol-coated heated scallop-shell powder and its application to fresh vegetables, 第 27 回日本 MRS 年次大会, 2017 年 12 月
105. 梅原由佳, 白崎雅人, 高橋知衣, 清瀬千佳子, 田中理恵子, マウス脂肪細胞及び肝細胞の PGC-1alpha 発現に対するビタミン E 同族体の影響, 第 29 回ビタミン E 研究会, 京都, 2018 年 1 月
106. 野村弥南, 三枝桃子, 小池あゆみ, GroES のモバイルループがシャペロニン機能に及ぼす影響, 第 6 回日本生物工学会東日本支部コロキウム, 東京, 2018 年 3 月
107. 小林耕太, 西嶋政樹, 小池あゆみ, シャペロニンを反応場とした 2-アントラセンカルボン酸のエナンチオ区別光環化二量化反応の検討, 第 6 回日本生物工学会東日本支部コロキウム, 東京, 2018 年 3 月, ポスター賞受賞
108. 依田ひろみ, 小池あゆみ, 金属ナノ粒子の機能的配置を目指したシャペロニンタンパク質の利用, 電気化学会第 85 回大会, 東京, 2018 年 3 月
109. 森みずき, 高村岳樹, ナノダイヤモンド-臭化エチジウム複合体の細胞毒性評価, 日本化

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

学会第 98 春季年会, 船橋, 2018 年 3 月

110. \*橋本亜紀子, 山中岳寛, 高村岳樹, 蛍光フラーレンの合成と評価, 日本化学会第 98 春季年会, 船橋, 2018 年 3 月

(テーマ 2)

<国際会議>

111. T. Inoue, T. Shibata, Evaluation of Visual Fatigue and Sense of Presence for CAVE-like multi-projection display, 19th Triennial Congress of the International Ergonomics Association, Australia, 2015.8
112. T. Shibata, T. Inoue, Sense of Height and Virtual Body in Head-Mounted Display Environments, International Display Workshops 2015, Japan, 2015.12
113. \*K. Abe, H. Takeo, Y. Kuroki, Y. Nagai, Proposal for a novel CAD development technique using artificially created case images, Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS) 2016 : 30rd International Congress and Exhibition, Deutschland, 2016.6
114. \*K. Abe, H. Takeo, Y. Kuroki, S. Nawano, Study of a method for building a learning database for use in the development of CAD systems that use artificially created case images, Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS) 2017 : 31rd International Congress and Exhibition, Spain, 2017.6
115. \*M. Hattori, S. Koshizuka, A mathematical interpretation for spatial differential operators in Moving Particle Simulation, World Congress on Computational Mechanics, Korea 2016.7
116. H. Unno, K. Uehira, Y. Takashima, Improving compatibility with invisibility and readability for new 3D image display system, IEEE Industry Applications Society 2017 Annual Meeting, U.S.A, 2017.10
117. \*K. Uehira, M. Suzuki, Depth Perception for Virtual Object Displayed in Optical See-Through HMD, 11th International Conference on Advances in Computer-Human Interactions, Italy, 2018.3
118. \*Berlin, K. Abe, H. Takeo, Y. Kuroki, S. Nawano, Creation of new artificial calcification shadows for breast cancer and verification of effectiveness of CAD development technique that uses no actual cases, Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS) 2018 : 32nd International Congress and Exhibition, Deutschland, 2018.6
119. \*M. Hattori, S. Koshizuka, An Interpretation of the Boundary Condition for Pressure Poisson Partial Differential Equation in Moving Particle Semi-implicit Method, World Congress on Computational Mechanics, U.S.A, 2018.7
120. \*K. Abe, H. Takeo, Y. Kuroki, S. Nawano, Creation of new artificial calcification shadows for breast cancer and verification of effectiveness of CAD development technique that uses no actual cases, Elizabeth Krupinski et al. ed., Proc. of 14th International Workshop on Breast Imaging (IWBI)



法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

2018, U. S. A, 2018. 7

<国内会議>

121. 鈴木雅洋, 海野浩, S. Piyarat, 上平員丈, 運動対象に対する打動作の視覚運動協応, 2016年電子情報通信学会総合大会, 福岡, 2016年3月
122. \*服部元史, 越塚誠一, 自由境界 Navier-Stokes 方程式の厳密解を構成できる条件から粒子法 MPS を検討する, 計算工学講演会第21回, 新潟, 2016年5月
123. 永岡拓人, 海野浩, 鈴木雅洋, 上平員丈, 打動作を利用した視知覚位置の実時間取得技術, 画像電子学会第280回研究会, 長崎, 2017年3月
124. \*服部元史, 桂畑司, 粒子法MPSによる流体力学シミュレーションを高速化する試み, Asia Digital Art and Design Association japan 第4回学術大会, 札幌, 2017年3月
125. 小澤大海, 海野浩, 上平員丈, 鈴木雅洋, 視知覚位置獲得技術のためのリーチング動作・ヒッティング動作弁別, 電子情報通信学会ヒューマン情報処理研究会, 那覇, 2017年5月
126. \*安倍和弥, 武尾英哉, 永井優一, 黒木嘉典, 縄野繁, 乳がんを対象とした新しい人工石灰化陰影の作成法と実症例を全く用いない CAD 開発手法の有効性検証, 第36回日本医用画像工学会大会(JAMIT2017), OP3-2, 岐阜, 2017年7月
127. \*安倍和弥, 武尾英哉, 黒木嘉典, 永井優一, 縄野繁, 北坂孝幸, 人工症例画像のCAD開発への有効性検証と客観的評価基準としての活用の提案, 第35回日本医用画像工学会大会(JAMIT2016), OP7-7, 岐阜, 2017年7月
128. 小澤大海, 海野浩, 鈴木雅洋, 上平員丈, 視知覚位置獲得技術のためのユーザー動作弁別, 映像情報メディア学会ヒューマンインフォメーション研究会, 東京, 2018年3月
129. \*松尾洸希, 武尾英哉, 安倍和弥, 黄斑部を重視した網膜症の診断支援処理の開発, 電子情報通信学会技術研究報告, Vol.117, No.518, MI2017-69, pp.25-26, 2018年3月
130. \*平野元章, 武尾英哉, 安倍和弥, 縄野繁, 永井優一, 黒木嘉典, 乳がんを対象とした人工石灰化陰影の開発, 電子情報通信学会技術研究報告, Vol.117, No.518, MI2017-70, pp.27-28, 2018年3月

<研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

ホームページで公開している場合には、URL を記載してください。

<既に実施しているもの>

(1)インターネット公開

本プロジェクトのホームページを開設し、情報発信につとめた

(<http://kait-senryaku.com>)。研究目的、メンバー構成、プロジェクト内容の紹介に加え、各研究チームの研究成果および活動報告等を随時追加更新している。

「平成27年度 研究成果報告書」 (<http://kait-senryaku.com/topics/257/>)

「平成28年度 研究成果報告書」 (<http://kait-senryaku.com/topics/252/>)

「平成27～29年度 研究成果報告書」 (<http://kait-senryaku.com/topics/278/>)

(2)研究成果報告会

2016年6月22日 H27年度研究成果報告会, 神奈川工科大学 K1号棟

2018年5月18日 H27～29年度研究成果報告会, 神奈川工科大学 K2号棟

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

### (3)シンポジウム

2018年2月23日 医工連携が拓く医療イノベーション(北里大学・神奈川工科大学医工連携キックオフシンポジウム), 北里大学相模原キャンパス L1 号館  
(<http://kait-senryaku.com/topics/261/>)

本プロジェクトから小池あゆみ(テーマ1)、武尾英哉(テーマ2)が研究成果を発表した。

・「コンピュータを使った医療診断支援システムと医療画像診断分野における最新の AI の応用」 **武尾英哉 (\*A)**

・「タンパク質性ナノカプセルを用いた細胞内局所送達」 小池あゆみ

### (4)展示会への出展

- E-01 2015年10月13-15日 第5回CSJ化学フェスタ2015, 船堀  
「ヒト線維芽細胞における蒼朮由来 HAS2 誘導物質によるヒアルロン酸産生量の向上」 裴媛媛, 穂坂友里, 飯田泰広, 中村行雄
- E-02 同上, 「B16 メラノーマ細胞の白色・黒色細胞におけるメラニン形成関連遺伝子に関するエピジェネティクス解析」 前田翔大, 飯田泰広
- E-03 同上, 「固定化酵素とフローシステムを用いた  $\beta$ -secretase 活性評価システムの構築」 政木貴樹, 白石有希, 飯田泰広
- E-04 2015年10月28-30日 平成27年度神奈川県ものづくり技術交流会, (独)神奈川県立産業技術総合研究所(神奈川県海老名市)  
「固定化組換え  $\beta$ -セクレターゼを用いた新規フローインジェクション分析法の開発と阻害剤評価への応用」 飯田泰広, 白石有希, 安達稔, 山口淳一
- E-05 同上, 「蒼朮由来 HAS2 誘導物質におけるヒアルロン酸産生評価」 穂坂友里, 成岡美智, 飯田泰広, 中村幸雄
- E-06 同上, 「新規アポトーシス誘導性抗がん作用を有する物質のスクリーニング法の開発」 長谷部佑亮, 齋藤宇伸, 高村岳樹, 飯田泰広
- E-07 同上, 「蛍光タンパク質を用いた新規  $\beta$ -secretase 基質の構築」 安達稔, 飯田泰広
- E-08 同上, 「先端成長時に輸送される  $\beta$ -glucanase をターゲットとした新規抗真菌薬探索のための基礎的研究」 喜田亜由美, 飯田泰広
- E-09 同上, 「HAS2 細胞内局在解析のための HAS2-GFP 融合ベクターの構築」 時岡舜, 井出貴子, 飯田泰広
- E-10 同上, 「アポトーシス誘導のための survivin 機能解析」 齋藤宇伸, 長谷部佑亮, 高村岳樹, 飯田泰広
- E-11 2016年5月11-13日 第13回アカデミックフォーラム2016, 東京ビックサイト  
「開閉を制御可能なタンパク質性ナノカプセルの Drug Delivery System への応用」 小池あゆみ (<http://kait-senryaku.com/topics/177/>)
- E-12 2016年5月11-13日 第13回アカデミックフォーラム2016, 東京ビックサイト  
「PDT への展開応用を旨としたフラレン誘導体の構造と活性評価」 高村岳樹
- E-13 2016年7月7日 テクノトランスファー in かわさき2016, かながわサイエンスパーク  
「薬理活性を評価するためのバイオセンサの紹介-素阻害剤を中心に-」 飯田泰広
- E-14 2016年8月25-26日 イノベーション・ジャパン2016, 東京ビックサイト  
「開閉を制御可能なタンパク質性ナノカプセルを用いたドラッグデリバリー」 小池あゆみ (<http://kait-senryaku.com/topics/197/>)
- E-15 2016年10月12-14日 Bio Japan 2016, パシフィコ横浜  
「変異型シャペロン複合体及び薬物送達システム用ナノカプセル」 小池あゆみ (<http://kait-senryaku.com/topics/202/>)
- E-16 2016年10月26-28日 平成28年度神奈川県ものづくり技術交流会, (独)神奈川県立産業技術総合研究所(神奈川県海老名市)  
「開閉を制御可能なタンパク質性ナノカプセルを用いたドラッグデリバリー」 小池あゆみ (<http://kait-senryaku.com/topics/206/>)

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

- E-17 同上, 「メラニン形成における白色・黒色細胞の Tyrosinase および MITF の DNA メチル化解析」前田翔大, 飯田泰広, 栗原誠
- E-18 同上, 「 $\beta$ -secretase 認識配列を有した FRET 基質の機能解析」安達稔, 飯田泰広
- E-19 同上, 「先端成長時に輸送される  $\beta$ -glucanase をターゲットとした新規抗真菌薬探索のための評価系の構築」喜田亜由美, 飯田泰広
- E-20 同上, 「新規アポトーシス誘導性抗腫瘍物質の探索」長谷部佑亮, 齋藤宇伸, 高村岳樹, 飯田泰広
- E-21 2016年11月14-16日 第6回CSJ化学フェスタ2016, 船堀  
「真菌薬剤の生薬スクリーニング」堤杏子, 喜田亜由美, 飯田泰広
- E-22 同上, 「ヒト線維芽細胞における蒼朮抽出物のヒアルロン酸合成酵素(HAS1, 2, 3)発現誘導能評価」鳥巢祥菜, 裴媛媛, 穂坂友里, 飯田泰広, 中村行雄
- E-23 同上, 「固定化酵素とフローシステムを用いた  $\beta$ -secretase 活性評価システムの構築」政木貴樹, 白石有希, 飯田泰広
- E-24 同上, 「B16メラノーマ細胞の白色細胞および黒色細胞におけるメラニン形成関連遺伝子に関するDNAメチル化解析」菅原啓亮, 前田翔大, 飯田泰広
- E-25 同上, 「蛍光タンパクタンパク質を用いた  $\beta$ -secretase 活性評価用新規FRET基質の開発」宮内玲奈, 安達稔, 飯田泰広
- E-26 2017年2月1-3日 テクニカルショウヨコハマ2017, パシフィコ横浜  
「抗がん薬の開発及び河川環境汚染度調査」高村岳樹
- E-27 2017年11月8-10日 平成29年度神奈川県ものづくり技術交流会, (独)神奈川県立産業技術総合研究所(神奈川県海老名市)  
「GroESのモビルループがGroESの機能に及ぼす影響」野村弥南, 三枝桃子, 小池あゆみ
- E-28 同上, 「細胞内光クロスリンク技術によるシャペロン複合体の解析」前田理帆グミラール, 小池あゆみ
- E-29 同上, 「反応サイクル時間を変化させたGroEL変異体の作製」増田恵, 小池あゆみ

### <これから実施する予定のもの>

#### (1)研究成果報告会・シンポジウム

- 2018年12月 北里大学・神奈川工科大学 第2回医工連携シンポジウム  
(本プロジェクトから複数テーマが発表予定)
- 2019年3月 H30年度研究成果報告会(外部・内部評価委員会)
- 2019年12月 本研究プロジェクトの総括シンポジウム  
(本プロジェクトの全テーマの成果を発表する公開シンポジウム)
- 2020年3月 研究成果最終報告会(外部・内部評価委員会)

#### (2)学会などの展示会

- 2018年10月 平成30年度神奈川県ものづくり技術交流会にて、本プロジェクトから複数テーマ出展予定
- 2018年11月 日本防菌防黴学会第45回年次大会にて開発ソフト(タンパク質分子3次元構造の仮想空間表示ソフトウェア)を展示予定

## 14 その他の研究成果等

「12 研究発表の状況」で記述した論文、学会発表等以外の研究成果及び企業との連携実績があれば具体的に記入してください。また、上記11(4)に記載した研究成果に対応するものには\*を付してください。

### (1)特許

- \*P-01「抗菌部材の形成方法、および、抗菌部材の形成装置」特願2015-167095, 2015年8月  
発明者: 座間秀昭、澤井淳  
出願人: 株式会社アルバック, 学校法人幾徳学園

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

- \*P-02 「変異型シャペロニン複合体を利用した細胞内への局所的薬物送達システム用ナノカプセル」 PCT/JP2016/063939, 2016年5月  
 発明者: 小池あゆみ, 依田ひろみ, 高村岳樹  
 出願人: 学校法人幾徳学園
- \*P-03 特許第 6212752 号「シャペロニン複合体の製造方法」特願 2016-197376, 2016年10月  
 発明者: 小池あゆみ, 依田ひろみ  
 出願人: 学校法人幾徳学園  
 (<http://kait-senryaku.com/topics/226/>)
- \*P-04 「新規抗がん薬」 PCT/JP2016/004733, 2016年10月  
 発明者: 益谷美都子、佐久間浩彰、佐々木由香、小泉史明、佐々木貴之、下山達、井上謙吾、松野研司、大川原正、イスラム ラフィクル、高村岳樹、入江徹美、石川吉伸  
 出願人: 国立研究開発法人国立がん研究センター、国立大学法人長崎大学、東京都、公益財団法人静岡県産業振興財団、国立大学法人岡山大学、学校法人银杏学園、学校法人幾徳学園、国立大学法人熊本大学、静岡県公立大学法人静岡県立大学
- P-05 「抗真菌剤のスクリーニング方法」特願 2017-183494, 2017年9月  
 発明者: 飯田泰広、喜田亜由美、堤杏子  
 出願人: 学校法人幾徳学園
- \*P-06 「GroEL 含有液、その製造方法及びその使用方法」特願 2017-210088, 2017年10月  
 発明者: 小池あゆみ, 前田理帆 グミラル, 依田ひろみ  
 出願人: 学校法人幾徳学園
- P-07 「メチル化酵素及びそれを用いた組換えベクターの製造方法」特願 2018-043660, 2018年3月  
 発明者: 飯田泰広、菅原啓亮、前田翔大  
 出願人: 学校法人幾徳学園

## (2)メディアへの公表

1. 小池あゆみ 「薬物などの送達システム実用化」フジサンケイビジネスアイ, 2016. 4. 8 (<http://kait-senryaku.com/topics/175/>)
2. 小池あゆみ 「大腸菌が合成するたんぱく質を改良 微小なカプセルを開発」日本経済産業新聞, 2016. 6. 8 (<http://kait-senryaku.com/topics/182/>)
3. 前田理帆 グミラル (小池研究室大学院生), TBS, 未来の起源, 2016. 7. 3 および 2016. 7. 17 (<http://www.kait.jp/news/19.html>)
4. 飯田泰広 「小林製薬、生薬「ソウジュツ」にヒアルロン酸産生促進効果を発見」, 美容経済新聞, 2016. 9. 8 (<https://bhn.jp/news/67521>)
5. 飯田泰広 「「薬理活性物質の探索に関する研究」について教えてください」, かわさき産学連携ニュースレター Vo. 41, 4-5(2017. 2. 28)  
 (<http://www.kawasaki-net.ne.jp/wp-content/uploads/2017/08/Vol41.pdf>)

## (3)企業との産学連携

本研究プロジェクトに関して、サントリー食品インターナショナル(株)、小林製薬(株) ([https://www.kobayashi.co.jp/corporate/news/2016/160901\\_01/index.html](https://www.kobayashi.co.jp/corporate/news/2016/160901_01/index.html))、(株)明協電機、(株)デジタルストリーム、アドバンス理工(株)、(株)アルバック、(株)ウォーターエージェンシー(東京都)、(株)フィアラックス(\*B)などの企業との共同研究を実施した。医用画像解析は、国際医療福祉大学三田病院、新村病院、国立がん研究センター東病院と連携した。

法人番号	141014
プロジェクト番号	S1511019L

### 15 「選定時」に付された留意事項とそれへの対応

#### <「選定時」に付された留意事項>

「医師との連携に留意し、研究成果の公開に努めていただきたい。」との留意事項が付された。

#### <「選定時」に付された留意事項への対応>

本プロジェクトの外部評価委員を、神奈川県立がんセンター臨床研究所長 小林寿光様と、地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所 (KISTEC) 研究開発部科学技術コーディネーター 熊澤利昭様をお願いしている。

小林先生からは、1年目、3年目の報告会で医師の立場からご意見・アドバイスを頂いている。また、北里大学と神奈川工科大学は2017年5月に連携・協力に関する協定書を締結し、2月23日(金)に「医工連携が拓く医療イノベーション」をテーマとした医工連携キックオフシンポジウムを開催した。本プロジェクトからも小池、武尾が発表し、意見交換を行った。今後も、情報・意見交換会を定期的に継続することで合意した。また、外部評価委員としても参画していただく予定である。

添付資料1

<p>平成 27 年度～平成 31 年度 文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業</p> <p>『医療技術の革新に貢献するバイオ機能材料開発の研究拠点形成』</p> <p>外部評価表</p>
<p>評価委員名</p> <p style="text-align: center;">地方独立行政法人 神奈川県立産業技術総合研究所</p> <p style="text-align: right;">熊澤 利昭 先生</p>
<p>&lt;総評&gt;</p> <p>2 年前からそれぞれの研究が進捗していることが分かった。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● これらの結果について、既存の医療技術を確認し、それに対する本プロジェクトでの新しい結果を強調し、より明確にすることが必要である。</li><li>● 情報系とのコラボレーションで新しい視点からの取り組みが可能なのは、神奈川工科大学の強みでもあり、一層進めて欲しい。</li></ul> <p>&lt;各メンバーに対する講評&gt;</p> <p>(小池)</p> <p>放出時間の異なるカプセルタンパク質のライブラリー作製は、大きな成果である。今後、何をシャペロニンの中に入れるのか、その検討と方向付けが重要である。</p> <p>(澤井)</p> <p>シャペロニンと Ag ナノ粒子を組み合わせることで、抗菌活性が上昇するのはいいと思うが、この組み合わせでのコストはどのように考えるか。</p> <p>(高村)</p> <p>既存の方法に対する PDT のメリットを明確に示す。特に NCI の小林先生の近赤外線療法などとの比較をしてみてもどうか。</p> <p>(飯田)</p> <p>バイオセンサにおける酵素の配向性を考慮した固定化法は大きな意味があるので、どのような応用が可能か期待したい。</p> <p>(清瀬)</p> <p>シャペロンを DDS に利用する際、生体内での安定性は重要な問題であり、しっかり調べて欲しい。また、シャペロニンとフラージェンを組み合わせるとなぜ拒絶反応が出ないのか、理由を明らかにして欲</p>

しい。

(武尾)

画像工学とAI技術の組み合わせは、病理診断に非常に有効であろう。現存の技術との差別化とプロジェクトでの位置づけを明確にして進めて欲しい。

(井上、上平)

分子構造が立体的に体感できるものとして、創薬等に応用が出来る可能性があり、応用を期待したい。

(服部)

血中循環がん細胞(CTC)のシミュレーターにも利用の可能性があり、興味深い。

平成 27 年度～平成 31 年度 文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

『医療技術の革新に貢献するバイオ機能材料開発の研究拠点形成』

外部評価表

評価委員名

湘南泉病院

小林 寿光 先生

<総評>

一つの大きな、また基本的なテーマを基に、研究グループを構築し、総合的に、特に大学が中心となり、組織的、戦略的にプロジェクトを推進している点は、高く評価できます。

これまでとは異なる領域のアプローチとして、未だ基礎段階、またものによっては萌芽的な段階ではありつつ、一部より臨床応用が見えるような段階となっており、研究の広く、臨機応変の継続発展が期待されます。

単なる基礎医学的な研究開発のみでは無く、最近の科学の特徴である、コンピュータ技術、画像技術を積極的に研究組織に組み込み、一見距離があると見える中で総合的にプロジェクトを構築している点など、単なる研究成果のみならず、研究プロジェクトの構築、研究計画の設計、更に大学としての組織としての支援等においても、高く評価できると考えられます。

今後もより積極的、広範、臨機応変に研究を進めると共に、将来の医療像を基にしたゴールを目指し、それぞれの研究項目の促進、改変、新規追加などについても、検討されることも期待されます。

その一方で、適切な成果ができ、医療応用が見え始めてきた現時点で、医療の領域を広く俯瞰する、臨床医療の専門家による研究支援、また総合的な協議が、より重要となってきたと考えられます。

<各メンバーに対する講評>

(小池)

順調に研究が進んでいるものとして、その時々成果と併せ、高く評価できます。

今回の成果と、今後の予定についても、適切に理解されており、適切に研究が推進されていると考えられます。

特許を積極的に押さえられている点など、研究を行う前提として、高く評価できます。

その一方で、順調に進んでいるからこそ、将来のゴールを規定し、それを基に年次計画や必要な研究項目等についても、考察等をより積極的にして頂ければ、将来のすばらしい医療臨床忠用への道が、より開けてくるものと、期待されます。

(澤井)

感染症対策は、医療の現場のみならず、介護や、一般社会でも重要と考えられます。



抗菌剤の効きにくい酵母やカビに対する抗菌力については高く期待されます。できれば芽胞等についての検討もできれば、より素晴らしいものになると期待されます。

臨床医療での利用については、種々の器材のみに限定する必要は無く、全身投与等については不詳とはいいつつも、体表近くの感染症や、体腔内での感染症で重篤なものもあり、高く期待されます。

特に、今回の研究では、非常に良い結果が出ており、その分、将来のビジネスモデル化についても、より積極的に考えて頂ければ、素晴らしいものと考えます。

その中で、医療等のみで新規技術を支えるは、特に介護等が入れば難しいと考えられ、よってコスト等についての検討なども、より積極的に行って頂ければありがたいと存じます。

(高村)

PDTは肺がん等で体の表面に限局する腫瘍に対しては、標準的な医療として確立されたものとなっております。肺、つまり内視鏡的に直視できる気管支について、これが有効となる理由には、気管支上皮の腫瘍部分の深層には、しっかりした結合組織があることも関係していると考えられます。励起する光の深達度が治療の深度を規定するために、どうしても表面に存在する腫瘍しか適応とならない一方で、際限なく深部に光が到達してしまう場合の合併症も問題であります。よって、歴史的PDTよりも短い波長を使うことによって、深度調整を行うことで、適応の可能性も広がると期待されます。

また診断への活用も、特に尿路系腫瘍なども念頭に置いて、検討して頂ければ、より臨床応用の可能性や、場合によっては開発の方向性などについても、重要な情報が得られる可能性があります。

重要な目的を達成するためにできたシーズを基に磨いてニーズに結びつけるのが基礎研究では一般的ではありますが、その一方でニーズを基に必要なシーズを開発していくことも忘れて期ならないものと考えます。そのような状況で今回の研究は、前者としての意義が大きく、より前者の方針をとることが、特に今回の研究段階において、非常に適切に機能しているものとして、高く評価できます。

(飯田)

真菌症は、現在の医療において非常に重要な疾患であり、特に抗菌剤の使用で病因となる細菌を殺菌的に治療している過程で、真菌の増殖が起こり、それが重篤な炎症となる、またそのために抗菌剤の使用ができないなどの状態が発生し得ます。また、生体内投与のみならず、医療や介護に使用する機材等が感染の基になることも少なくなく、いずれにしましても医療においては大きな問題であります。

現時点で未だ明確な臨床応用が見えていない技術で、これから行うべき事が種々あると考えられますが、しかしこれまでの抗菌剤とは異なる治療薬等の可能性は、いずれ発生するであろう既存の治療薬に対する耐性菌のことを考えれば、非常に重要な一つになると期待されます。

より積極的に、また幅広く、可能性を追求して頂けることを期し、また上記のような状況から、通常の状態では評価が低い治療薬等も、状況によっては殆ど唯一の治療法となる可能性もあり、幅広い可能性の提示も高く期待されます。

研究を是非継続して頂きたいものと考えます。

(清瀬)

DDS といえば全身投与して、目的臓器や病変に到達、治療することが期待されています。その一方で、全身投与するためには、生体内での動態、また毒性などの評価も大きなハードルとなります。その点で、DDS、薬剤の、局所投与についても念頭に置いて頂ければ、より可能性を広げることができると考えられます。例えば神経伝達物質を全身投与すれば、時に大きな問題を発生しますが、しかし局所で投与して何等かの信号伝達を行い、その後直ぐに分解されれば、全身的な影響はありません。DDS についても、そのような可能性があると考えられ、最近のカテーテル等を使用した技術は、DDS の局所投与を積極的に支援してくれる可能性があります。

局所投与の場合には、全身投与の場合と異り、DDS の形態等について異なると考えられます。積極的に局所投与を考えるのみでは無く、何等かの特性が認められた場合に、その中で局所投与が望ましいようなものがあれば、その検封をして頂くのも良いかと考えます。

いずれにしても、まだ新たな領域であり、より広範な可能性を考えつつ、研究を積極的に、また臨機応変に推進して行くべき段階にあると考えられます。

(武尾、安部)

薬物動態の解析は非常に重要であり種々の方法で行われていますが、その一方大がかりとなり得ることが問題です。蛍光の利用は、実際の生体を考えれば、透過性などの懸案がありますが、しかし基礎的な研究成果を基にした薬物動態の推定は、有意義であると考えます。

薬割の投与に基づく治療は、リアルタイムのモニターができないために、一旦投与したら調整が難しいことが問題です。その点で、何等かの形で薬物動態が確認、また推定されれば、その成果は非常に大きな臨床的な意味を持つと考えられます。多くの標的臓器は体内深部ですので、今後X線、特にCTを使用したモニターは、基礎データの修得に大きく期待され、それを基にして被曝を低減したX線ベースのモニター方法が開発されれば、今後の薬剤等の開発状況によっては、高い治療効果と低い合併症の両立した治療法の開発に期待されます。特に、今後は超高齢化社会であり、多くの患者が高齢者となっていき、十分な平均余命が期待される患者においては、必要に応じた社会での活動や、高いQOLの維持をした治療がより重視されると考えられます。

現時点においては未だ基礎段階ではありますが、より積極的な研究推進を行うことで、新たな治療法に対する重要な支援技術となる可能性が開けてくると、大いに期待されます。

(井上、上平)

タンパク質の立体構造や形態は、他の薬剤等においても、効果発現が異なるなどの、臨床的な意義があり、その理解やメカニズムの解明にも、応用可能と考えられます。これのみでの臨床応用には一定の限界があるとも考えられますが、しかし他の技術と合わせることで、がん対策推進基本計画で重視されたゲノム医療などにおいても、重要な支援技術として、活用されていく可能性も持つものと期待されます。

今後の課題として、分子構造、原子が持つ特性と、その投与環境となる領域の特性をそれぞれの構成要素に入力、付記することで、タンパク質構造や形態がどのように変化するかなどが自動で表出され、またシミュレーションできれば、その臨床的インパクトは非常に大きなものと考えられ、今後の発展に期待されます。

(服部)

血管内のタンパク質等のみならず、体内には液体内のタンパク質や薬剤等の動態が重要な領域があります。例えば心房細動における内部の血栓の形成は、抗凝固治療と関係して重要であり、特に抗凝固治療自体が脳出血などの重篤な合併症を発生しうるために重要です。そこで、心房の細動情報や形態を基に、どの程度の血栓が形成されるか、そのリスクはどのような確率かなどへの発展があれば、かなり近い将来医療に使用できる可能性も見えてきます。また、血栓であれば、最近話題となっているエコノミークラス症候群での肺塞栓など、どのような位置に血栓が発生しやすいかなども、有用な情報となり得ると考えられます。

今回の成果を基に、より棟極的に医療応用の分野を探索し、発展的な研究を進めて載くことに期待されます。