

島根大学研究機構 戦略的研究推進センター 『重点研究部門』	平成26年度	年度報告書	提出日 平成27年2月13日
-------------------------------------	--------	-------	-------------------

① プロジェクト名	島根大学のシーズを活かした学際的新規医療技術開発拠点の確立		
② プロジェクトリーダー	山本 達之	所属	生物資源科学部
	—	電子メール	tyamamot@life.shimane-u.ac.jp

③ プロジェクトの概要 (プロジェクトの最終年度における到達目標を簡潔に記入してください。)

本研究プロジェクトは、臨床診断へのラマン分光法の基礎研究と応用研究を柱とした、3つのサブグループから構成され、その他、従来よりも直進性が高く深部の臓器の超音波診断への応用技術の開発、酸化亜鉛ナノ粒子やフタロシアニンなどのナノマテリアルのがん治療への応用を目指した研究を行う。本プロジェクトは、「S-ナノテク」、「S-匠ナノメディシン」、「S-グリーンライフナノ材料」と3期続いた重点プロジェクトの医療関係の成果を引き継ぎ、発展させることを目的としている。これらのプロジェクトを通して、ナノメディシン分野における評価が高まったことを受けて、ラマン分光法の医療応用を中心に据えた、新しい重点プロジェクトの構想が生まれた。ラマン分光法は、試料の前処理が不要で、非侵襲的な測定が可能な分光法であり、工学分野では一般的に用いられてきた。しかし、医生物分野では評価手法の一つとして用いられるものの本格的な研究は少なく、がん組織の簡便な診断など目指して国内外で応用研究が取り組まれているが、当初の予想ほど研究は進んでいない。このような状況の中、本学では、ラマン分光法による生細胞の代謝評価などの基礎的研究と、好酸球性食道炎の簡便な診断などの応用研究の両方が、S-グリーンライフナノ材料プロジェクトを中心に確実に進められてきた。これらの研究では、ラマンスペクトルに現れる、特徴的な「マーカーバンド」に注目して、組織や細胞の状態を評価するという手法を採っているために、他の研究者らと比較しても、クリアな結果が出ている。こうした研究活動が評価され、文科省の教育研究力強化基盤整備費により、最先端のラマン分光の装置がH25年度に島根大学に導入された。ナノテクプロジェクトセンターにこれまでに集積されてきた、ナノテク関連機器とも組み合わせることで、医・生物ラマンプロジェクトセンターとも連動しつつ、特徴的な診断・治療技術と共に本学の学際的な教育研究の核の一つとして発展させることを最終目標とする。本プロジェクトでは、これらの取組により医療の発展に貢献するとともに地域産業を支える差別化技術として本学のCOC事業にも貢献していくことを目指す。

④ プロジェクトのメンバー及び役割		
氏名	所属(職)	本年度の役割分担
プロジェクトリーダー		(A.ラマン分光学の医生物応用)
山本 達之	生物資源科学部・生命工学科・教授	A1, 2 Gr リーダー兼任 プロジェクト・ラマン分光学グループ総括、ラマン分光学の医生物応用、ポータブルラマン装置を用いた応用研究
長井 篤	医学部・医学科・教授	(A1.基礎研究部門) A2Gr サブリーダー ミトコンドリア機能のラマン分光法による評価
大平 明弘	医学部・医学科・教授	網膜疾患と酸化ストレスのラマン分光法による病態解明
増田 浩次	総合理工学研究科・機械・電気電子工学領域・教授	近赤外分光技術とプローブの開発
北村 心	総合理工学研究科・機械・電気電子工学領域・助教	近接場ラマン分光技術の開発
川向 誠	生物資源科学部・生命工学科・教授	分裂酵母に対する薬剤添加の影響の評価
戒能 智宏	生物資源科学部・生命工学科・准教授	分裂酵母に対する薬剤添加の影響の評価
ヘマンス ヌータラパティ	医・生物ラマンプロジェクトセンター・助教	顕微ラマン分光法による細胞内の分子動態測定
		(A2.応用研究部門)
木下 芳一	医学部・医学科・教授	A2Gr サブリーダー 好酸球性食道炎のラマン分光法による新規診断技術の開発
大嶋 直樹	医学部・医学科・助教	好酸球性食道炎のラマン分光法による新規診断技術の開発
丸山 理留敬	医学部・医学科・教授	ラマン分光法の各種病理診断への応用
竹下 治男	医学部・医学科・教授	法医学へのラマン分光法の応用
藤原 純子	医学部・医学科・助教	法医学へのラマン分光法の応用
		(B.新規超音波診断技術等の開発)
秋重 幸邦	教育学部・自然環境教育講座・教授	B グループリーダー チタン酸バリウムナノ粒子を用いた新規超音波診断技術の開発
塚田 真也	教育学部・自然環境教育講	チタン酸バリウムナノ粒子を用いた新規超音波診断技術の開発

	座・講師	
西村 浩二	総合科学研究支援センター・ 遺伝子機能解析部門・助教	新規蛍光プローブによる植物細胞のバイオイメージング (C. ナノマテリアルの応用とメカニズム解明)
半田 真	総合理工学研究科・物質化学 領域・教授	Cグループリーダー がん治療に有効なフタロシアニンの合成
藤田 恭久	総合理工学研究科・機械・電 気電子工学領域・教授	医療・食品応用および光デバイスに資する酸化亜鉛ナノ粒子の合成
池上 崇久	総合理工学研究科・物質化学 領域・准教授	がん治療に有効なフタロシアニンの合成
磯部 威	医学部・医学科・教授	酸化亜鉛ナノ粒子のがん診断基礎技術の開発
関根 浄治	医学部・医学科・教授	ナタデココの歯科治療への応用
福田 誠司	医学部・医学科・准教授	がん分子標的薬剤の開発

⑤ (1) 本年度の研究計画目標の達成状況及び自己評価

(本年度当初の計画書に書かれた内容に沿って、計画と達成目標を箇条書きにしてください。また、その達成目標の項目ごとにその達成状況を記入し、以下の基準に従って自己評価して下さい。)

- A : 目標以上に成果をあげた。
- B : ほぼ目標通りの達成度で予定した成果をあげている。
- C : 計画より遅れ気味であるが年度末には目標達成が可能である。
- D : 年度末までに目標達成は不可能である。

自己評価が B 以外の場合には、その原因についても記載して下さい。2～3月に行う計画のため未執行の場合には評価を空欄にして下さい。)

計画と達成目標	達成状況と自己評価
A-1:細胞代謝のラマン分光法による評価 ・マウス細胞のミトコンドリアのチトクローム b, c の酸化状態・還元状態の分子分布の可視化 ・分裂酵母の代謝マーカーラマンバンド(1602cm ⁻¹)に与える抗酸化剤の影響評価	(自己評価 A) ・正常マウス細胞のミトコンドリアのチトクローム b,c に帰属されるラマンバンドの測定に成功し、チトクローム b,c の酸化還元状態の分子分布のラマンマッピングが出来た。現在、ミトコンドリア病マウスの細胞を用いて、同様のラマン測定を行う準備を進めている(B)。 ・分裂酵母の 1602cm ⁻¹ のラマンバンドの強度が、抗酸化剤の有無を反映して、変化することを確認した。高濃度の抗酸化剤を単独で投与すると分裂酵母の生育が阻害される場合があることや、その抗酸化剤をシクロデキストリンで包接すると、同じ抗酸化剤濃度であっても、分裂酵母の生育を促進することも明らかにした。 昆虫の内臓で発見されたキシロース資化能を持つ、新規酵母の活用に関する研究を産総研と共同で開始し、ラマンスペクトル測定に成功した。その結果、酵母の代謝物であるヘム酵素と推測される未知の成分が集中する顆粒構造を細胞内に見出した(A)。
A-2:新規ラマン分光技術の開発 ・近接場ラマン分光技術に必要なプローブの開発の可能性を探る ・multivariate 法などの、顕微ラマン分光法に資する解析技術の開発	(自己評価 B) ・新規プローブの開発に必要な基礎研究を予定通り進めている(B)。 ・multivariate 法を用いて、重畳するラマンスペクトル成分の抽出を行った。 multivariate 法を活用したラマンマッピングによって、ユーグレナの細胞内で合成されるバイオワックスの分布の可視化ができることを、農工大の研究グループとの共同研究で明らかにした(A)。
A-3:細菌細胞膜の破壊過程の顕微ラマン分光法による観察 ・polymyxinB による、グラム陰性菌の細胞膜破壊過程を光学顕微鏡と顕微ラマン分光法により追跡比較する	(自己評価 C) 1. polymyxinB およびそのモデル化合物が、細胞膜モデルのリポソーム多層膜を破壊することを確認した。しかし、 リポソームの単層膜を安定して調整する技術の確立が遅れていて、ラマンスペクトルによる細胞膜破壊過程の追跡比較が出来ていない(C)。
A-4:好酸球食道炎のラマン分光法による新規診断技術の開発 ・モデル食道炎マウスを用いたエオシノフィルペルオキシダーゼのラマンバンドの有無の確認 ・ヒトの食道で使用できる内視鏡装備可能なラマンプローブ開発の開始	(自己評価 A) ・モデル食道炎マウスの食道に浸潤する好酸球由来のエオシノフィルペルオキシダーゼのラマンスペクトル測定に成功した。 この手法に関する特許申請中である(A)。 ・分光器メーカーと共同で、内視鏡に装備可能なラマンプローブ開発を開始した(B)。
A-5:ラマン分光法による病理診断技術の開発	(自己評価 B)

<p>・ラマン分光法による細胞診を邪魔しないナノ粒子を用いた染色法の可能性を試す</p> <p>・染色切片(蛍光観察用)と未染色切片(顕微ラマン観察用)の位置制御可能な比較の試み</p>	<p>・酸化亜鉛ナノ粒子を活用した、染色法を試した。残念ながら、現在は、特定の病理に特異的に染色するまでに至っていない。今年度中に、染色した細胞のラマン測定を実施する予定である(C)。</p> <p>・ラマンタグを併用して、ラマンスペクトルのサイレント領域を活用した新規病理診断法に関する新規研究を開始した。この研究は、年度当初の計画には無かった成果である(A)。</p>
<p>A-6:ポータブルラマン分光装置を用いた血液痕の判定技術法の確立</p> <p>・血液中のヘモグロビンのラマンスペクトルの短時間測定(1分以内)</p>	<p>(自己評価 A)</p> <p>・ポータブルラマン測定装置によって、532 nm のレーザー励起によっての血液のヘモグロビンの共鳴ラマンスペクトルを短時間に測定可能であることを確かめた。ポータブルラマンを活用して、牛と豚の脂の違いが判別できることを見出した。また、シジミの殻のラマンスペクトルによって産地の推定が可能かどうか、研究を進めている(A)。</p>
<p>B-1:チタン酸バリウムナノ粒子を用いた新規超音波診断技術の開発</p> <p>・チタン酸バリウムを用いたフォノン結晶のための材料開発</p> <p>・フォノン結晶を用いた新規超音波診断装置のプロトタイプの開発(ノーステキサス大学の Neogi 教授との連携)</p>	<p>(自己評価 B)</p> <p>・チタン酸バリウムにおけるフッ素置換効果について理解が進んだ。臨界点を決定し、誘電率・圧電定数が大きくなる理由を三重臨界点で説明することができた(B)。</p> <p>・結晶のフォノンを評価する角度分解偏光ラマン分光装置を開発した。偏光を制御することでモードの同定が容易となった(B)。</p>
<p>B-2:酸化亜鉛ナノ粒子を用いた新規植物イメージング法の開発</p> <p>・酸化亜鉛ナノ粒子で標識した植物病原菌由来ペプチドとその受容体との二重蛍光イメージングの開発</p>	<p>(自己評価 B)</p> <p>・市販の蛍光色素で標識した植物病原菌由来ペプチドとその受容体の蛍光標識物の二重蛍光ライブイメージングのタバコ実験系を構築した。さらに酸化亜鉛ナノ粒子でのペプチドの標識を進めている(B)。</p>
<p>C-1:フタロシアニンを用いたがんの光線力学治療(PDT)技術の確立</p> <p>・新規フタロシアニンの合成とその光吸収波長特性の確認</p>	<p>(自己評価 B)</p> <p>・がんの光線力学的療法(PDT)の色素として、環周辺に4級アンモニウムカチオン、カルボン酸イオンおよびアルキルピリジルカチオンを導入することで、水溶性フタロシアニンを新規の合成し、光吸収特性を調べた。水溶液中では、Q 吸収体は凝集化する傾向があるため、吸収強度が弱くなる傾向を確認した (B) 。</p>
<p>C-2:がん抗体修飾した酸化亜鉛ナノ粒子の合成とその効果の免疫学的確認</p> <p>・がん抗体で修飾した酸化亜鉛ナノ粒子によるマウスの癌組織の可視化</p>	<p>(自己評価 B)</p> <p>・アミノ基をもつシリカコート酸化亜鉛ナノ粒子が合成の過程で大径化する問題を解決した。これを用いた抗体修飾によるがん組織の可視化について現在実験中である (B) 。</p> <p>Zn0 ナノ粒子による非線形光学効果が銀や金ナノ粒子による局在プラズモン共鳴で増強できることを示した。これは2光子や第2高調波を使ったイメージング技術の励起光密度の低減に貢献できる重要な成果である (A) 。</p> <p>がん組織の蛍光染色のための抗体修飾 Zn0 ナノ粒子を作製し、抗肺腺がん抗体修飾酸化亜鉛ナノ粒子によるがん細胞の免疫組織学的検出できた。臨床検体を用いた肺癌の治療効果予測因子の同定を行った。難治性白血病が、抗がん剤抵抗性となる分子機構を明らかにした (B)。</p>
<p>C-3:ナタデココの歯科口腔外科への新規応用技術の開発</p> <p>・ナタデココによるウサギ顎骨再建の確認</p>	<p>(自己評価 B)</p> <p>・ナタデココ(バクテリアルセルロース)は生体内で安定し変化せず、骨形成の scaffold にはならないことが分かった。現在、担体としての評価中であり、動物実験を終了した(B)。</p>
<p>(2) プロジェクト全体の自己評価 (プロジェクト全体としての達成目標から、今年度の研究成果がこれまでの経過・成果にもとづいてどの段階にあるのかを明示して下さい。また、各グループ間での連携状況についても記入して下さい。)</p>	
<p>●プロジェクト全体評価(自己評価) プロジェクト全体としての達成目標に対する今年度の研究成果の達成状況について(自己評価 A)</p> <p>本プロジェクトでは、ナノテックプロジェクトセンターや、平成 26 年度から始動した、医・生物ラマンプロジェクトセンターと連携して、ラマン分光法の医学・生物学応用に特化した基礎、応用研究を進めた。その結果、基礎研究部門では、ミトコンドリア病の診断に必須な、シトクローム <i>b</i>, <i>c</i> の酸化還元状態を、ラマンスペクトルによって評価可能であることを示すことができた。multivariate 法を用いた、解析法の開発や、光ファイバを用いたデバイスの研究も順調に進んでいる。好酸球性食道炎の新規診断法を実用化するために必要な特許申請を行った。一方、応用部門では、好酸球性食道炎をラマン分光法によって診断することが原理的に可能であることが明らかになり、関連した特許申請を行うことが出来た。ラマンスペクトルのサイレント領域を活用したラマンプローブ修飾による細胞診や、ポータブルラマン分光装置を用いた新規研究も始まった。</p> <p>また、新規超音波診断技術の開発では、0%KF 添加でチタン酸バリウムの誘電率や圧電率が増大する原因が三重臨界点に由来することを実験的に明らかにできた。このことは、基礎科学として重要な知見であるとともに、組成をもっと精密に制御すればさらに大きな物性を実現できる可能性を示している。ラマン散乱では、角度分解偏光ラマン分光装置を立ち上げた。結晶性物</p>	

質の同定などに威力を発揮するものと思われ、今後、医療応用に向けた使用法を検討していきたい。当グループの研究内容は、塚田が国際会議で研究奨励賞を受賞し秋重が強誘電体国際会議を誘致に成功するなど、世界的に高く評価されている。また、酸化亜鉛ナノ粒子を用いた新規植物イメージング法の開発では、酸化亜鉛ナノ粒子による植物病原菌ペプチドの標識が遅れているものの、植物病原菌ペプチドとその受容体の二重蛍光ライブイメージングの系の構築に成功し、年度当初の計画を超えて進捗した。

最後に、ナノマテリアルの応用とメカニズム解明では、新規水溶性フタロシアニンの合成や、酸化亜鉛ナノ粒子の大経化の問題の解決のほか、局在プラズモン共鳴による非線形光学効果の増強など注目すべき成果があった。アミノ基を持つシリカコート酸化亜鉛ナノ粒子を用いた抗体修飾による組織化の実験の遅れはあるものの、癌細胞の免疫組織学的検出が可能となつて、白血病が抗癌剤抵抗性となる分子機構を明らかにするなど、順調に進捗している。ナタデココは生体内で安定し変化しないことの確認など、全体として概ね成果を上げている。

また、COC事業と関連した公開講座、講演会、展示会参加や、PBL授業、学際的副専攻にも積極的に取り組んだ。台湾大学や台湾師範大学との部門間学術交流協定の締結など国際交流にも取り組んだ結果、若手研究者や学生への教育にも貢献できた。

このように、本重点研究プロジェクトは、全体として順調に進捗しており、一部の研究では、年度当初の目標を越えた新規研究につながっている。これらの点を評価して、全体評価を(A)とした。

●各グループ間の連携状況

本重点研究プロジェクトが重視している、異分野間の連携体制の成果として、C-1 で合成した水溶性フタロシニンと、C-2グループで開発したナノ粒子を、各々A-1 部門で活用した。これらの結果は、共同の学会発表や論文などとして、具体的に成果が表れている。

⑥ 公表論文、学会発表など（当該研究に関連した本年度の公表論文、学会発表、特許申請の件数を一覧表に記入して下さい。発明等に関しては、差し支えない範囲で記載して下さい。）

論文掲載（総件数）	112
学会発表（総件数）	205（うち国際学会 41 件）
特許出願（総件数）	2

+ 著書 7 件

+ 招待講演 23 件

【内訳】

●論文

1. K. Hayashi, Y. Ogiyama, K. Yokomi, T. Nakagawa, T. Kaino, M. Kawamukai, Functional conservation of coenzyme Q biosynthetic genes among yeasts, plants, and humans. *PLoS ONE* 9(6)e99038, 2014.
2. J. Fujihar, M. Tongu, H. Hashimoto, T. Yamada, K. K. Kataoka, T. Yasuda, Y. Fujita, H. Takeshita, Distribution and toxicity evaluation of ZnO dispersion nanoparticles in single intravenously exposed mice, *J. Med. Invest.*, in press.
3. Y. Akishige, S. Tsukada, and I. Takahashi, Relaxor Behavior on Phase Transition of $(\text{Sr}_{0.68}\text{Ba}_{0.32})_2\text{Nb}_2\text{O}_7$ Single Crystals *J. Phys. Soc. Jpn.*, **83**, 73601-73605, 2014.
4. K. Yoshikiyo, Y. Matsui, and T. Yamamoto, Regioselectivity in the formation of di- and tri-6-Omesitylenesulfonate of α -cyclodextrin, *Carbohydrate Research*, **401**, 58-63, 2015.
5. Y. Kinoshita, H. Miwa, K. Sanada, K. Miyata, K. Haruma, Clinical characteristics and effectiveness of lansoprazole in Japanese patients with gastroesophageal reflux disease and dyspepsia. *J. Gastroenterol.* **49**, 628-637, 2014.
6. C. M. Mwenda, A. Matsuki, K. Nishimura, T. Koeduka, and K. Matsui, Spatial expression of the Arabidopsis hydroperoxide lyase gene is controlled differently from that of the allene oxide synthase gene, *J. Plant Interact.*, in press
7. T. Okimoto, Y. Tsubata, A. Sutani, H. Fuchita, N. Koba, T. Hotta, M. Hamaguchi, K. Miura, S. Hamaguchi, M. Ohe, T. Kuraki, Y. Harada, R. Maruyama, N. Miyamoto, K. Kishimoto, and T. Isobe, Immunohistochemical Comparison of Biomarker Expression in Biopsy and Surgical Specimens of Non-small Cell Lung Cancer. *ANTICANCER RESEARCH*, **34**, 2755-2762, 2014.
8. K. Kimura-Kataoka, M. Ueki, H. Takeshita, J. Fujihara, R. Iida, Y. Kawai, T. Yasuda, Identification of the functional alleles of the nonsynonymous single-nucleotide polymorphisms potentially implicated in systemic lupus erythematosus in the human deoxyribonuclease I gene, *DNA Cell Biol.* **33**, 492-502, 2014.
9. S. Tabassum, A. M. Sheikh, S. Yano, T. Ikeue, M. Handa, and A. Nagai, A carboxylated Zn-phthalocyanine inhibits fibril formation of Alzheimer's amyloid b peptide, *FFBS Journal*, in press
10. Y. Notsu, S. Yano, H. Shibata, A. Nagai, T. Nabika, Plasma arginine/ADMA ratio as sensitive risk marker for atherosclerosis: Shimane CoHRE study. *Atherosclerosis*, **239**, 61-66, 2014.

他, 102 件

●学会発表

1. T. Yamamoto, Keiji Terao, M. Kawamukai, Hiro-o Hamaguchi, and Y. Fujita, Medical and Biological Application of Raman Spectroscopy, The Japan-China Symposium on Nanomedicine, Hiroshima, Japan, May 16-17, 2014, invited
2. T. Yamamoto, M. Kawamukai, Y. Kinoshita, Y. Fujita and H. Hamaguchi, Application of Raman spectroscopy on

living cells and Biological tissues, The Second Taiwan International Symposium on Raman Spectroscopy, Hualien, Taiwan, Jun 23-24, 2014, invited

3. S. Fukuda, C. Onishi, T Hirade, M Abe, T Taketani, S Yamaguchi, Flt3/ITD Enhances Hematopoietic Cell Migration towards Chemokine CCL2 Independent of Blocking the Negative Feedback Mechanism on Rho-Associated Kinase. 56th Annual Meeting of American Society of Hematology, San Francisco, CA, USA, Dec 6-9, 2014.

4. 木下芳一. 好酸球形胃腸炎と好酸球形食道炎の診療と研究の現状, 第 100 回日本消化器病学会総会 基調講演, 東京国際フォーラム, 2014 年 4 月 25 日

5. M. Handa, T. Ikeue, I. Hiromitsu, and M. Mikuriya, Schiff-base-fused Phthalocyanine Dinuclear Complexes, Eighth International Conference on Porphyrins and Phthalocyanine, Istanbul, Turkey, June 22-27th, 2014, invited.

他 200 件

●特許出願

1. 藤田恭久, 平儀野雄斗, 田中暁己, 竹内浩, 「酸化亜鉛微粒子の製造方法、酸化亜鉛微粒子」, 特願 2014-191465, 2014 年 9 月 19 日(出願)

2. 山本達之, 木下芳一, 大嶋直樹, 濱口宏夫, 安藤正浩, 「共鳴ラマン分光法を利用した生体組織内好酸球の検出方法、組織内好酸球浸潤性疾患の検査方法、及び生体組織内好酸球の検出装置」, 特願 2015-015612, 2015 年 1 月 29 日(出願)

⑦ 外部資金獲得状況 (当該プロジェクトに関連した外部資金について一覧の各項目に総件数, 金額を記入して下さい。)

■外部資金獲得状況一覧

外部資金獲得状況一覧		件数	金額(千円)
(1) 科研費 (配分額は間接経費を含む)		19	配分額 43,180
(2) 科研費以外の外部資金	受託研究	4	10,829
	共同研究	6	2,796
	寄附金・助成金	2	1,750
	合計	31	58,555

【一覧内訳】

(1) 科研費(科目ごとに, テーマ, 研究者, 金額をそれぞれ列挙してください。)

1. 基盤(B) 「真核生物のコエンザイムQ生合成反応の解明」(川向誠) 3,380 千円
2. 基盤(B) 「南極オゾンホール経由の紫外線がペンギンの眼に及ぼす影響のリアルタイム分光分析」(山本達之) 2,600 千円
3. 基盤(B) 「ナノ粒子とアミロイド親和・抑制物質によるアルツハイマー病早期診断・治療法開発研究」(長井 篤) 2,080 千円
4. 若手(A) 「ZnO ナノ粒子による毒性影響の分子機構解析」(藤原純子) 9,230 千円
5. 若手(B) 「フォノンを通して観るリラクサー強誘電体の巨大応答と」(塚田真也) 2,600 千円
6. 若手(B) 「自然リンパ球を標的とした好酸球形食道炎の病態機序の解明 (大嶋直樹) 2,100 千円
7. 挑戦的萌芽 「ミドリゾウリムシークロレラ共生系の PV 膜分化機構のラマン分光法による解明」(山本達之) 2,340 千円
8. 挑戦的萌芽 「分裂酵母に劇的な細胞死を誘導するメカニズム」(川向誠) 1,950 千円
10. 厚生労働科学研究委託業務(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業))) 「集約的オミックス解析による難病の原因究明と疾患別遺伝子診断ネットワークの構築」(木下芳一(分担)) 3,500 千円
11. 厚生労働科研費(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)) 「新生児期から高年期まで対応した、好酸球形消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究」(木下芳一(分担)) 2,500 千円

他, 挑戦的萌芽 1 件, 基盤(C) 8 件

(2) その他外部資金(一覧の項目別に, テーマ, 研究者, 金額を列挙してください。)

1. 受託研究 「革新的光通信インフラの研究開発」情報通信研究機構(NICT), (増田浩次) 8,760 千円
 2. 受託研究 「コエンザイム Q10 含有食品の開拓と生産微生物の探索」しまね産業振興財団 技術シーズ育成支援事業, (川向誠) 1,500 千円
 3. 受託研究 「平成 26 年度隠岐の島町歯科・口腔がん検診事業(平成 26 年度)」隠岐の島町長(関根浄治) 169 千円
 4. 受託研究 「抗悪性腫瘍薬の新規臨床薬理研究手法の開発」独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費(磯部 威) 400 千円
 5. 共同研究 「生体親和性と骨伝導能を有するスーパーフィクソープメッシュ®を用いた顎骨における骨接合と骨再生治療に向けた実験的研究」民間企業との共同研究, (関根浄治) 1,250 千円
 6. 共同研究 「窒化物化学気相成長プロセス」民間企業との共同研究, (藤田恭久) 1,980 千円
 7. 共同研究 「導電性 ZnO 粉末量産技術の開発」民間企業との共同研究, (藤田恭久) 100 千円
 8. 共同研究 「酸化亜鉛ナノ粒子蛍光体の開発」民間企業との共同研究, (藤田恭久) 500 千円
 9. 共同研究 「化合物結晶の蛍光顕微鏡観察」化成品民間企業との共同研究, (西村浩二) 216 千円
- 他, 共同研究 1 件, 寄付金・助成金 2 件

⑧ その他特筆すべき成果 (受賞, シンポジウムの開催, 産学連携・地域連携に関する各種見本市, 展示会への出展等も含む。)

1. 研究プロジェクト以外の研究成果

●産総研の深津武馬教授との共同研究により、キシロース資化能を有する新規酵母のラマンスペクトル測定に成功し、酵母細胞中に未知の新規ヘム酵素と思われる物質の存在を新たに発見した。

●本学生命工学科の石川孝博教授との共同研究により、ユージェナの鞭毛運動を抑えて、細胞内の脂質のラマンスペクトル測定に世界で初めて成功した。

2. シンポジウム・研究会の開催

●2014年9月11～12日に、島根県民会館において、第31回シクロデキストリンシンポジウムを開催した(実行委員長, 山本達之)

●2014年11月6～8日に、台北市(台湾)において、第12回医用分光学会と写真1: 生物ラマン研究会第7回講演会共催で、Biomedical Molecular Imaging 2014を開催した。

●2015年1月19日に、島根大学生物ラマン研究会第7回講演会を開催した(写真1)。

●2015年3月12日、「次世代強誘電体の開発指針(応用物理学会春季年回のシンポジウム)」を開催予定(塚田真也)

●2015年6月に、13th Russia/CIS/Baltic/Japan Symposium on Ferroelectricity」と「8th International Workshop on Relaxor Ferroelectrics」(くびきメッセ)開催決定(実行委員長, 秋重邦幸)

3. 受賞

●Award for Encouragement of Research in IUMRS-ICA 2014, "Ferroelectric Phase Transition Under an Electric Field in $KF-BaTiO_3$ "(塚田真也)(写真2)

●日本化学会中国四国支部大会で、学生優秀発表賞を受賞した(藤城零くん)

●展示会出展

●島根大学法人化10周年記念事業(2014年10月11日)に出展

●出雲産業フェア(2014年, 9月11, 12日, 出雲ドーム)に出展

●nanotech2015(2015年1月28～30日, 東京ビッグサイト)に出展(写真3)

4. 国際連携

●生物資源, 総理, 医学部の学生が台湾新竹縣で開催された台湾ラマン学会(TARS)とその主催のサマーキャンプに, 昨年度に引き続いて参加した(6月)。(写真4)

5. 学術交流協定

●国立台湾師範大学生物化学科(台湾)と医・生物ラマンプロジェクトセンター間の部門間学術交流協定を締結(11月)

●国立台湾大学分子イメージングセンター(台湾)と医・生物ラマンプロジェクトセンター間の部門間学術交流協定を締結(2月)(写真5)



写真1: 生物ラマン研究会第7回講演会

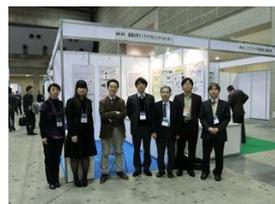


写真3: nanotech2015にて



写真2: 塚田講師の受賞証書

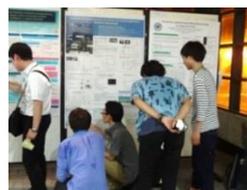


写真4: 台湾ラマン学会に参加する学生たち

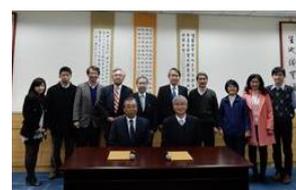


写真5: 台湾大学での調印式の様子

⑨ 本年度の主要な研究成果 (図, 表, ポンチ絵などを多用して, 2ページ以内にわかりやすくまとめてください。)

A. ラマン分光法の生物応用

A-1: 細胞代謝のラマン分光法による評価

ミトコンドリア病のモデルマウスの神経細胞のシクロローム *b*, *c*(酸化状態, 還元状態)のラマンスペクトルを測定し, ラマンイメージを得ることが出来た。

抗酸化剤を添加した際の, 分裂酵母の代謝への影響を, ラマンスペクトルから評価することができた(図1)。

このテーマの派生研究として, キシロース資化能を有する新規酵母に関する研究が, 産総研の研究グループとの共同研究が始まった。

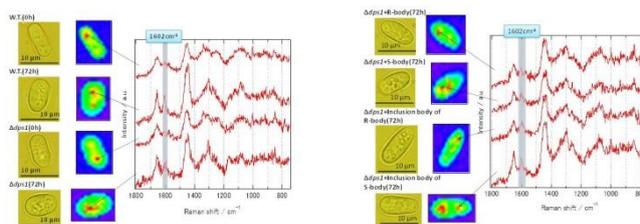


図1: 分裂酵母の野生株(左図)とコエンザイムQ合成能を持たない突然変異株(右図): 光学写真(左), ラマンイメージ(中), 1次元ラマンスペクトル(右)

A-2: 新規ラマン分光技術の開発

内視鏡に組み込み可能な, ファイバースコープを用いたラマンプローブを開発するための基礎研究を開始した。

測定したラマンスペクトルに含まれる複数のスペクトル成分から, 各々の成分を抽出するための, 非負拘束 multivariate 解析を行うためのソフトウェア開発を, 株式会社分光学会研究所と共同で進めている。

A-3: 細菌細胞膜の破壊過程の顕微ラマン分光法による観察

polymyxinB のモデル化合物が, 細胞膜モデルのリポソーム多層膜を破壊することを確認した。膜破壊過程におけるラマンスペクトル変化をできるだけS/Nよく測定するために, 単層膜の調製を試みている。

A-4: 好酸球食道炎のラマン分光法による新規診断技術の開発

好酸球の浸潤の有無を, 好酸球の顆粒に特有のヘムタンパク質, エノシノフィルペルオキシダーゼ(EP)に由来する特徴的な3本のラマンバンドの存在の有無を基準にすることで診断可能であることを, モデルマウスの食道を用いて明らかに出来た(図2)。この成果を, まとめて, 特許申請を行った。

A-5: ラマン分光法による病理診断技術の開発

ラマン分光法による細胞診を邪魔しないナノ粒子を用いた染色法の可能性を試した。

他の分子のラマンバンドが現れない、三重結合を有する官能基で修飾したラマンプローブを用いて、癌細胞表面の糖鎖をマーカーに用いた細胞診の可能性を試す研究を開始した(図3)。

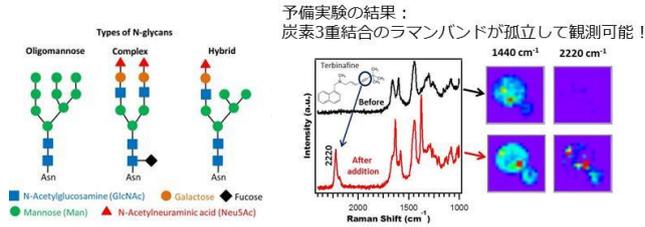


図3: 癌細胞表面の糖鎖モデル(左)とラマンプローブの予備実験(右)

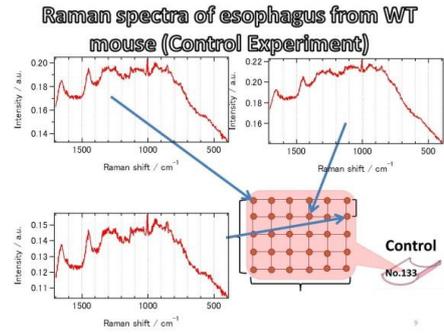
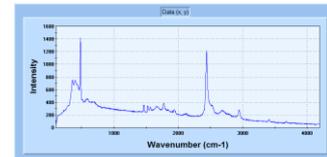


図2: モデルマウス食道を用いたラマン診断法の原理

A-6: ポータブルラマン分光装置を用いた血液痕の判定技術法の確立

血液痕に含まれるヘモグロビンの共鳴ラマンスペクトルを、ポータブルラマン分光装置によって短時間に測定することに成功した(図4)。

図4: ヘモグロビンの共鳴ラマンスペクトル(532 nm 励起)



B. 新規超音波診断技術等の開発

B-1: チタン酸バリウムナノ粒子を用いた新規超音波診断技術の開発

臨界点を決定し、フッ化カリウムを置換したチタン酸バリウムの性能が良くなる理由を明らかにした。今後、この最も性能が良いナノ粒子をフォノンニック結晶に埋め込む予定(図5)。

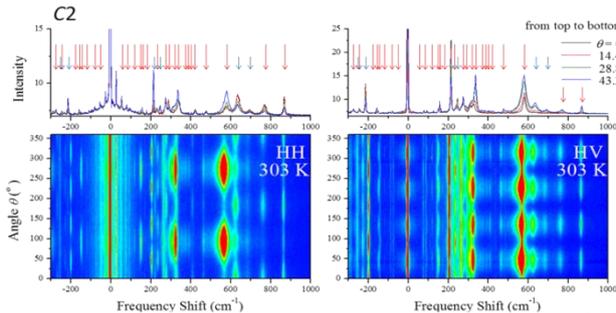
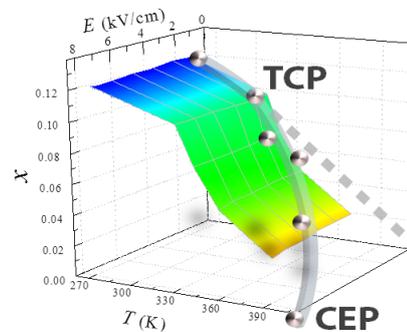


図5: 角度分解ラマン顕微鏡の開発。

BaTi₂O₅ 単結晶の a 面からのラマン散乱(上)、偏光角度によってスペクトルが大きく変化する様子が表れている。この角度依存性により、モードの同定ができる(左)



B-2: 酸化亜鉛ナノ粒子を用いた新規植物イメージング法の開発

タバコ葉表皮組織において、AtFLS2-tdTomato (fig22 受容体 AtFLS2 の赤色蛍光融合タンパク質、右図参照)を一過的に発現させ、緑色蛍光ペプチド FAM-fig22 で処理すると、細胞膜上の AtFIS2 の一部が fig22 に応答し、細胞内に顆粒として取り込まれ、両者の内在化を可視化できた(図6)。

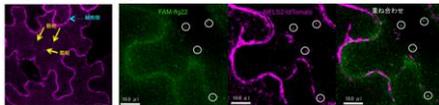
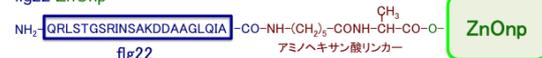


図6: 酸化亜鉛ナノ粒子による新規イメージング像(左)と用いた試薬(右)

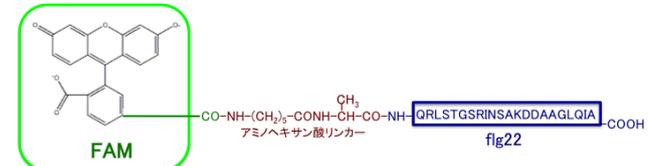
fig22の蛍光標識

酸化亜鉛ナノ粒子(ZnO)によるfig22(フラジェリンのアミノ末端側22アミノ酸からなるペプチド)の標識化は総合理工学部広光一朗先生との共同研究が進行中である。対照実験では市販の緑色蛍光色素FAM(6-carboxyfluorescein)で標識したfig22(FAM-fig22)も使用した。

fig22-ZnOnp



FAM-fig22



C. ナノマテリアルの応用とメカニズム解明

C-1: 水溶性フタロシアン錯体の合成

フタロシアン環の周辺に、アンモニアカチオン、カルボン酸イオンやアルキルピリジリルカチオンを導入することで水溶性フタロシアン錯体を合成し、光吸収特性を調べた。

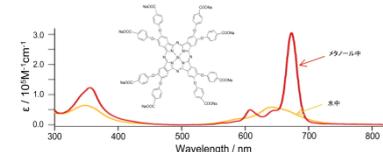
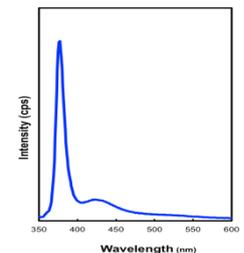


図7: 水溶性フタロシアンの吸収スペクトル

C-2: アミノ基付きシリコート ZnO ナノ粒子の合成

APTMS (3-Aminopropyltrimethoxysilane)を用いたシリコート ZnO ナノ粒子の合成の過程で大径化する問題を解決した。

図8: アミノ基付き ZnO ナノ粒子の蛍光スペクトル



C-3: ナタデココの歯科口腔外科への新規応用技術の開発

ナタデココ(バクテリアルセルロース)は生体内で安定し変化せず、骨形成の scaffold にはならないことが分かった。現在、担体としての評価中であり、動物実験を終了した

⑩ 研究成果の教育への還元について

(計画書の内容を踏まえて、今年度取り組んだ内容を記入して下さい。)

1. 医理工農連携プログラム・学際的副専攻

本プロジェクトでは、医理工農連携プログラム(写真 6)の学生の研究環境を提供し、両キャンパスをまたがり研究を行う学生を支援し、プロジェクトに参加する複数の教員が、講義を担当している。学際的卒業研究として、ラマン分光法を活用した研究を、総合理工学部と生物資源科学部の 3 人の学部学生らが行った。これら学生全員が本学の大学院に進学予定である。



写真 6: 医学部でのプログラム

2. COC 事業との連携

COC 事業に伴う PBL 授業(写真 7)で、若手教員と学生が参加して、打ち合わせした後に、学生が地元企業で体験学習を行った。成果は、ナノテク展示会(nanotech2015)でも発表した。



写真 7: 地元企業での打ち合わせ

COC 事業に関連した、公開講座(7月に2回)8月に1回)、法人化10周年記念行事(10月)、学術会議中国四国地区講演会(12月)などを通じて、積極的に行った。

3. 国際交流

台湾交通大学の浜口研究室から、博士研究員(短期)を受け入れて、ナノダイヤモンドのラマン分光測定に関する実験を行った(写真 8)。

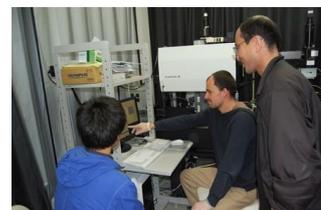


写真 8: 本学の装置で実験する博士研究員

総合理工学研究科の国際交流プログラム(韓国釜山大学)に大学院生2名を派遣し、研究発表(オーラル)等の交流を行った。北テキサス大学との共同研究を継続して行った(論文発表1件、国際会議発表2件)

本プロジェクトに関連した研究を行っている、総合理工学研究科の博士前期課程の学生が、クロード・ベルナル・リヨン大学(フランス)のLeneau教授の研究室に留学した。

医・生物ラマンプロジェクトセンターと部門間学術交流協定書を締結した台湾大学の分子イメージングセンターの主催で開催された、"Biomedical Molecular Imaging2014"に、生物資源科学部の学生3人が参加して、ポスター発表を行った。



写真 9: 証書を手にした藤城君

4. 学生の受賞

本プロジェクトに関連した研究によって、日本化学会中国四国支部大会で、学生が優秀発表賞を受賞した(藤城零くん)。(写真 9)

⑪ 若手研究者育成プランについて

(計画書の内容を踏まえて、今年度取り組んだ育成プランについての取り組みの結果を記入してください。)

1. 若手研究者育成プラン

研究発表や展示会への参加の促進

若手研究者や学生を、国際学会や関連したサマーキャンプ等に積極的に参加させた。出雲産業フェア、nanotech2015 展示会などにも参加を促して、来場者との交流に伴う体験的学習の機会を提供した。また、研究メンバーが主催した学会、シンポジウムに参加させ、発表や運営に参加させて、研究者との交流の機会を与えた。

地域貢献に対応した人材の養成

COC 事業に関連した、PBL 授業に学生を参加させて、地元企業で体験的学習を行った。訪問した企業の研究者と共同で作業を行うことによって、現場で必要とされるスキルやコミュニケーション能力を育成した。

2. 若手研究者育成の成果

研究プロジェクトに参加している若手教員が、科学研究費補助金の若手研究(A)や(B)を獲得した。若手研究者や学生が、学会から受賞した。また、プロジェクトセンター付き教員として採用された助教複数名が、本研究プロジェクトに積極的に参加して、そのうち1名が提案した研究が、平成26年度の学長のリーダーシップ経費として採択された。



写真 10: 出雲産業フェアで、来場者に対応する学生たち