

## 平成24年度 傾斜的研究費（全学分）研究報告書

研究費区分	新規領域創成型				
研究代表者所属	都市環境学部 分子応用化学コース	フリガナ 研究代表者氏名	カワカミ ヒロヨシ 川上 浩良	職	教授
研究分担者所属	都市環境学部	研究分担者氏名	朝山 章一郎	職	准教授
	東京都健康長寿医療センター研究所		村山 繁雄		部長
	千葉大学大学院医学研究院		清水 孝彦		客員准教授

研究課題名	予防・治療を目指した老化科学の新展開
研究実績の概要（600～800字で記入。図、グラフ等は記載しないこと。）	
<p>老化とは、加齢に伴い細胞や組織の機能が低下することであり、老化が引き金となり多くの疾患が引き起こされる。老化しない細胞である幹細胞（iPS細胞を含め）の機能制御には、逆に老化因子の解明が役立つと考える。つまり、老化メカニズムの解明は、単なる老年症候群の発症機序の解明だけでなく、病気の発生機序の解明や幹細胞の機能制御などに結びつき、生命活動の核心に迫る重要な研究課題となる。また、老化メカニズムの解明は、ガン、アルツハイマー病等の難治性疾患の予防法や治療法にも繋がり、幹細胞を用いた細胞工学的治療（再生医療や細胞移植等）あるいはエピジェネティクス工学的治療、さらには日本が迎える超高齢社会で起こる様々な問題を解決できる新しい切り札にもなる。以下にH24年度の研究成果を報告する。</p> <p>(1) 分子レベルでの老化メカニズムの解明            時期特異的Mn-SOD欠損MEF細胞を用い、タモキシフェン（TAM）添加によりSod2を欠損させた系において、Mnポルフィリンダイマー含有リボソーム投与により、細胞生存率を回復させた。</p> <p>(2) 人工酵素を包埋した薬物送達キャリアによるSOD欠損マウスのラジカル障害抑制            Sod2欠損in vivoモデルとしての運動機能障害を示す骨格筋特異的Mn-SOD欠損マウスにおいて、Mnポルフィリン含有リボソームの腹腔内投与により、強制走行時間を改善させた。</p> <p>(3) 人工酵素を包埋した薬物送達キャリアによる神経変性病抑制            疎水性基であるフェニル基を3つ持つカチオン性Mnポルフィリンとm-キシレンジプロミドやオリゴアミンリンカーとの反応により、新規Mnポルフィリンダイマーを合成した。さらに、新規な薬物送達キャリアであるカルボキシメチル化ポリビニルイミダゾールを用いて、MnポルフィリンSODミミックを包接することにより、カタラーゼミミックを創製した。</p> <p>(4) 細胞工学、エピジェネティクス工学を用いた細胞老化の抑制            ポリリジンを用いた人工クロマチンモデルに、カルボキシメチル化ポリヒスチジン存在下、DNMTを添加すると、転写量が向上した。さらに、ヒストンタンパク質を用いた人工クロマチンに、各種ポリアニオンを添加すると、翻訳量が向上した。これらの結果は、合成高分子添加により、クロマチン構造を変化させ得ることを示唆している。従って、細胞内でのエピジェネティクス的なイベントの制御に繋がるものと期待される。</p>	

## 平成24年度 傾斜的研究費（全学分）研究報告書

学会発表（発表題目、発表大会名、年月を記入）
<p>(1) 松尾貴文, 春山貴幸, 朝山章一郎, 川上浩良, ミトコンドリア指向性Mnポルフィリン錯体の細胞保護効果, 第85回日本生化学会大会, 2P-363 (2012年12月)</p> <p>(2) 小鯖 翔, 浅羽祐太郎, 野口太甫, 中林一彦, 朝山章一郎, 川上浩良, クロマチン構造制御を目指したエピジェネティクス工学, 第85回日本生化学会大会, 3P-746 (2012年12月)</p> <p>(3) 川上浩良, 浅羽祐太郎, 野口太甫, 小鯖 翔, 中林一彦, 朝山章一郎, 細胞機能向上を目指したエピジェネティクス制御, 第50回日本人工臓器学会大会, 予稿集, p. S-218 (2012年11月)</p> <p>(4) 浅羽祐太郎, 野口太甫, 小鯖 翔, 中林一彦, 朝山章一郎, 川上浩良, エピジェネティクス工学に基づくクロマチン構造制御, 第61回高分子討論会, Polymer Preprints, Japan, Vol. 61, No.2, p. 5085 (2012年9月)</p> <p>(5) Shinya Imamura, Dai Masui, Riku Kubota, Shoichiro Asayama, and Hiroyoshi Kawakami, A Novel Bifunctional Artificial Enzyme with Superoxide Dismutase and Catalase Activities, Society for Free Radical Research International 16th Biennial Meeting, Programme Booklet, P2.11 (September, 2012)</p> <p>(6) 窪田 陸, 米田祥浩, 清水孝彦, 朝山章一郎, 川上浩良, Mn-SOD欠損マウスに対するMnポルフィリンダイマー含有リボソームの抗酸化評価, 第3回メタロミクス研究フォーラム, 講演要旨集, p. 38 (2012年8月)</p> <p>(7) 山口翔平, 朝山章一郎, 川上浩良, 金属キレート能を有する新規Mnポルフィリンダイマーの合成とその酵素活性評価, 第3回メタロミクス研究フォーラム, 講演要旨集, p. 52 (2012年8月)</p> <p>(8) 川上浩良, 裕 健一, 浅羽祐太郎, 野口太甫, 朝山章一郎, エピジェネティクス工学を目指した新規ヒストン修飾制御システムの構築, 第65回日本酸化ストレス学会学術集会, プログラム・抄録集, p. 108 (2012年6月)</p> <p>(9) Mayuko Kanehisa, Shoichiro Asayama, and Hiroyoshi Kawakami, Design of Lipoprotein- Adsorbed Liposomes Retaining Mn-Porphyrins for SOD Mimic Delivery to Brains, 9th World Biomaterials Congress, Final Program, p. 166 (June, 2012)</p> <p>(10) 裕 健一, 浅羽祐太郎, 野口太甫, 朝山章一郎, 川上浩良, 新規ヒストンアセチル化酵素阻害剤の合成とエピジェネティクス制御, 第61回高分子学会年次大会, Polymer Preprints, Japan Vol. 61, No.1, p. 1614 (2012年5月)</p> <p>(11) 米田祥浩, 山口翔平, 清水孝彦, 朝山章一郎, 川上浩良, Mn-SOD欠損細胞及びマウスに対するMnポルフィリンダイマー含有リボソームの抗酸化活性評価, 第61回高分子学会年次大会, Polymer Preprints, Japan Vol. 61, No.1, p. 1615 (2012年5月)</p> <p>(12) 窪田 陸, 朝山章一郎, 川上浩良, カルボキシメチル化ポリビニルイミダゾール/Mn-ポルフィリン複合体の抗酸化機能評価, 第61回高分子学会年次大会, Polymer Preprints, Japan Vol. 61, No.1, p. 1873 (2012年5月)</p> <p>(13) 川上浩良, 裕 健一, 野口太甫, 浅羽祐太郎, 朝山章一郎, 新規ヒストン修飾制御システムの構築, 第6回日本エピジェネティクス研究会年会, 要旨集, p. 133 (2012年5月)</p>
論文発表又は著書発行（発表題目、著者、発表誌又は出版社、年月を記入）
<p>(1) K. Hazama, S. Asayama, and H. Kawakami, Up-Regulation of Gene Expression by Transfection to Hepatocyte Spheroids, Molecular Pharmaceutics, 9, 3602-3605 (2012)..</p> <p>(2) N. Hayakawa, S. Asayama, Y. Noda, T. Shimizu, and H. Kawakami, Pharmaceutical Effect of Manganese Porphyrins on Manganese Superoxide Dismutase Deficient Mice, Molecular Pharmaceutics, 9, 2956-2959 (2012).</p> <p>(3) S. Asayama, T. Kumagai, and H. Kawakami, Synthesis and Characterization of Methylated Poly(L-histidine) to Control the Stability of its siRNA Polyion Complexes for RNAi, Bioconjugate Chemistry, Bioconjugate Chemistry, 23, 1437-1442 (2012).</p> <p>(4) S. Asayama, N. Hayakawa, and H. Kawakami, Design of Mn-Porphyrin/Hyaluronic Acid Complexes for a Functional Antioxidant, ALA-Porphyrin Science, 1, 3-9 (2012).</p>
科学研究費補助金への応募状況、採択状況
<p>申請 (H25年度) : 基盤研究(B) (代表) ナノスペースを利用した革新的超高温CO2透過性分離膜の創製</p> <p>申請 (H25年度) : 挑戦的萌芽研究 (代表) クロマチン構造制御によるエピゲノム創薬の創製</p> <p>継続 (H22年度) : 基盤研究(B) (代表) マルチ酵素機能抗酸化キャリアによるミトコンドリア標的治療</p> <p>継続 (H23年度) : 挑戦的萌芽研究 (代表) エピジェネティクス工学による未来型後天性疾患治療</p>
国等の提案公募型研究費、企業からの受託研究費・共同研究費の獲得状況
<p>JST-ALCA (代表) : 機能性ナノファイバーから構成される革新的デバイス開発 平成24年度は企業2社と共同研究を実施した。</p>
その他社会貢献 [公的審議会・委員会等の公的貢献、生涯学習支援・普及啓発、国際貢献・国際交流等]
<p>高分子学会関東支部理事、人工臓器学会評議委員、日本酸化ストレス学会評議委員等により、国内外の学術会議を9件開催。学会内で市民講座等を開催した。</p>

## 平成24年度 傾斜的研究費（全学分）研究報告書

研究成果による特許等の工業所有権の出願・取得状況					
工業所有権の名称	発明者	権利者	工業所有権の種類・番号	出願年月日	取得年月日
クロマチン構造を制御する組成物	川上浩良 朝山章一郎	首都大学	特願2012-99302	平成24年4月24日	
研究分担額					
研究代表者・分担者名	所属		金額（円）		
研究代表者・川上浩良	都市環境学部 分子応用化学コース		7,000,000円		