

平成 25 年度 傾斜的研究費（全学分） 研究報告書

【研究費区分】：①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

【研究代表者氏名】：川上 浩良

【研究代表者氏名フリガナ】：カワカミ ヒロヨシ

【研究代表者職】：教授

【国内研究分担者（所属,氏名,職）】

- ・ 都市環境学部、朝山章一郎、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

【国外研究分担者（所属,氏名,職）】

- ・ なし
- ・

【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 字程度で記入。図，グラフ等の使用も可。）】

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、病気の発症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 H25 年度の研究成果を報告する。

(1) 分子レベルでの老化メカニズムの解明

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-キシレンジブロミドやオリゴアミンリンカーとの反応により合成した Mn ポルフィリンダイマーの金属イオンキレートによる構造活性相関（SAR）を検証し、ミトコンドリア指向性を評価した。神経芽腫 SH-SY5Y 細胞を用いた生化学解析により、新規抗酸化剤の脂質過酸化抑制、アコニターゼ失活抑制、酸化ストレス下における生存率向上の各効果を検証し、老化抑制を検討した。さらに、新規な人工カタラーゼとしての Mn ポルフィリン/カルボキシメチル化ポリビニルイミダゾール複合体の酵素活性評価も評価した。

(2) 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

脳内移行性キャリアの創製するため、血液脳関門をトランスサイトシスにより通過すると考えられているラクトフェリンをリガンドとするリポソームの合成を試みたが、望むべき結果は得られなかった。

(3) 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

ポリ乳酸/トリコスタチン (TSA) /カチオン性脂質 (ステアリルアミン or DOTAP) /プラスミド DNA (CAF)

複合体を調製後、ヒト骨髄性白血病細胞（HL-60）へ導入し、顆粒球への細胞分化誘導を検討した。高い分化誘導率に成功し、細胞の分化の制御の可能性が示された。

【学会発表（発表題目，発表大会名，年月を記入）】

1. 窪田 陸，朝山 章一郎，川上 浩良，Mn-ポルフィリン/イミダゾール基含両性高分子複合体からなる人工カタラーゼの創製，第3回ポルフィリン-ALA学会年会，講演予稿集，p2(2013年4月)。
2. Riku KUBOTA, Shoichiro ASAYAMA, Hiroyoshi KAWAKAMI, Induction of Catalase Activity by Mn-porphyrin/Polyanpholyte Complexes with Imidazole Groups, 63rd SPSJ Annual Meeting(Kyoto International Conference Center), (May, 2013)
3. 浅羽 祐太郎，朝山 章一郎，川上 浩良，ヒストンを標的とした新規生分解性ナノ粒子による細胞分化治療，第7回日本エピジェネティクス研究会年会(奈良県新公会堂)，予稿集，p. 87 (2013年5月)
4. 小鯖 翔，朝山 章一郎，中林 一彦，川上 浩良，核指向性ポリアニオンによるクロマチン構造の工学的弛緩，第7回エピジェネティクス研究会年会(奈良県新公会堂)，予稿集 p. 74 P-64 (2013年5月)
5. 窪田 陸，朝山 章一郎，川上 浩良，Mn-ポルフィリン/イミダゾール基含両性高分子複合体からなる新規人工カタラーゼの合成，第66回日本酸化ストレス学会(ウインクあいち)，p 21(2013年6月)
6. 山口 翔平，朝山 章一郎，川上 浩良，金属イオンキレート能を有する新規カチオン性Mnポルフィリンダイマー型抗酸化剤の合成，第66回日本酸化ストレス学会学術集会（ウインクあいち），p. 64, 2013年6月(0-23)
7. 松尾 貴文，朝山 章一郎，根岸 洋一，川上 浩良，抗酸化能を有するMn-ポルフィリンを含有するラクトフェリン修飾リポソームの調製とその体内動態評価，第66回日本酸化ストレス学会(ウインクあいち)，P-53(2013年6月)
8. 浅羽 祐太郎，朝山 章一郎，中林 一彦，川上 浩良，エピジェネティクス修飾を標的とした新規生分解性ナノ粒子による細胞分化治療，第62回高分子討論会（金沢大学），予稿集，p. 4427-4428 (2013年9月)
9. 浅羽 祐太郎，朝山 章一郎，中林 一彦，川上 浩良，新規生分解性ナノ粒子を用いた遺伝子・阻害剤同時導入によるエピジェネティクス制御，第62回高分子討論会（金沢大学），予稿集，p. 4545 (2013年9月)
10. 窪田 陸，朝山 章一郎，川上 浩良，Mn-ポルフィリン/イミダゾール基含有両性高分子複合体とカタラーゼ活性の構造活性相関，第62回高分子討論会（金沢大学），予稿講演集，p. 4411-4412(2013年9月)
11. 窪田 陸，朝山 章一郎，川上 浩良，Mn-ポルフィリン/イミダゾール基含有両性高分子複合体とカタラーゼ活性機構の解析，第62回高分子討論会（金沢大学），予稿講演集，p. 4504(2013年9月)

12. 小鯖 翔, 朝山 章一郎, 中林 一彦, 川上 浩良, 核指向性ポリアニオンを用いた工学的クロマチン構造制御, 第 86 回日本生化学会大会(パシフィコ横浜), 3P-354 (2013 年 9 月)
13. Yutaro ASABA, Shoichiro ASAYAMA, Kazuhiko NAKABAYASHI, Hiroyoshi KAWAKAMI, Cell differentiation control by the novel biodegradable nanoparticles to control histone modification, 5th Congress of the International Federation for Artificial Organs, p.S233 (September, 2013)
14. Shohei Yamaguchi, Shoichiro Asayama, and Hiroyoshi Kawakami, Synthesis of the Artificial Catalase with Metal Chelate Activity for Pharmaceuticals, Society for Free Radical Biology & Medicine's 20th Annual Meeting, Program and Abstracts, S126 (November, 2013)
15. Riku KUBOTA, Shiochiro ASAYAMA, Hiroyoshi KAWAKAMI, New Approach for Development of Catalase Mimics with Manganese Porphyrins, SFRRI 2014(Kyoto International Conference Center), (March, 2014)
16. 窪田 陸, 朝山 章一郎, 川上 浩良, Mn-ポルフィリン/イミダゾール基含有両性高分子の複合化による人工カタラーゼの構築, 日本化学会第 94 春季年会 (名古屋大学東山キャンパス)(2014 年 3 月)
17. 松帆 志幸, 山口 翔平, 松尾 貴文, 朝山 章一郎, 川上 浩良, 金属イオンキレート能を有するカタラーゼミミックの合成と抗酸化活性評価, 日本化学会第 94 春季年会 (名古屋大学 東山キャンパス), 2G2-32, (2014 年 3 月)

【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)】

1. R. Kubota, S. Imamura, T. Shimizu, S. Asayama, and H. Kawakami, Synthesis of Water-Soluble Dinuclear Mn-Porphyrin with Multiple Antioxidative Activities, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, in press.

【科学研究費補助金への応募状況, 採択状況】

- ・ 挑戦的萌芽研究 採択 (代表: 川上) クロマチン構造制御によるエピゲノム創薬の創製
- ・ 挑戦的萌芽研究 採択 (代表: 朝山) 核内事象を制御する四元遺伝子複合体の創製による細胞分化誘導

【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】

- ・ NEDO (代表): 「固体高分子形燃料電池実用化推進技術開発/次世代技術開発/低加湿下作動型新規ナノファイバー含有電解質超薄膜の研究開発

【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]

- ・ 高分子学会関連研究会委員長、日本人工臓器学会評議委員、日本酸化ストレス学会評議委員、日本膜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。

【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)

・なし

【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、首都大学東京、4,200,000 円