

再生治療用の幹細胞の製造技術



琉球大学 医学部 先端医学研究センター

角南 寛 特命准教授(スナミ ヒロシ)

博士(理学)

[専門分野・研究分野等]

再生医工学、生物物理学、表面科学、高分子化学

■研究シーズの内容

ヒト組織から再生治療用の幹細胞を製造 2016年3月より、琉球大学において脂肪由来の幹細胞(ADSCs)を用いた再生治療が開始された。私は、この再生治療のために、**再生治療用の幹細胞の製造技術を、細胞培養加工施設(CPC)内にて確立した**(下図)。また、確立された幹細胞の製造技術を活用し、ADSCs以外の幹細胞の製造にも成功している。歯髄由来の幹細胞(DPSCs)、骨髄由来の幹細胞(BMSCs, BM-HSCs)、臍帯由来の幹細胞(UCMSCs, UC-HSCs)などである。これらの幹細胞は、再生治療用として、あるいは製薬原料用として大いに注目されている。



■実用化イメージ

- ・さまざまな再生治療用の幹細胞の製造
- ・再生治療用あるいは製薬用の幹細胞の製造方法のライセンス供与

■関連する特許や論文等

- 1) H. Sunami, Y. Shimizu, N. Futenma, J. Denda, H. Nakasone, S. Yokota, H. Kishimoto, M. Makita, Y. Nishikawa, "Rapid Stem Cell Extraction and Culture Device for Regenerative Therapy Using Biodegradable Nonwoven Fabrics with Strongly Oriented Fiber" *Advanced Materials Interfaces*, Volume 9, Issue 16, e2101776, 2022.
- 2) E. H. Ntege, H. Sunami, Y. Shimizu, "Advances in regenerative therapy: A review of the literature and future directions" *Regenerative Therapy*, 14, 136-153, 2020.

■連絡先

琉球大学医学部先端医学研究センター

〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町上原 207 番地 TEL:098-895-1766

sunami@med.u-ryukyu.ac.jp

再生治療や創薬に用いられる幹細胞およびその原料の情報管理技術



琉球大学 医学部 先端医学研究センター

角南 寛 特命准教授(スナミ ヒロシ)

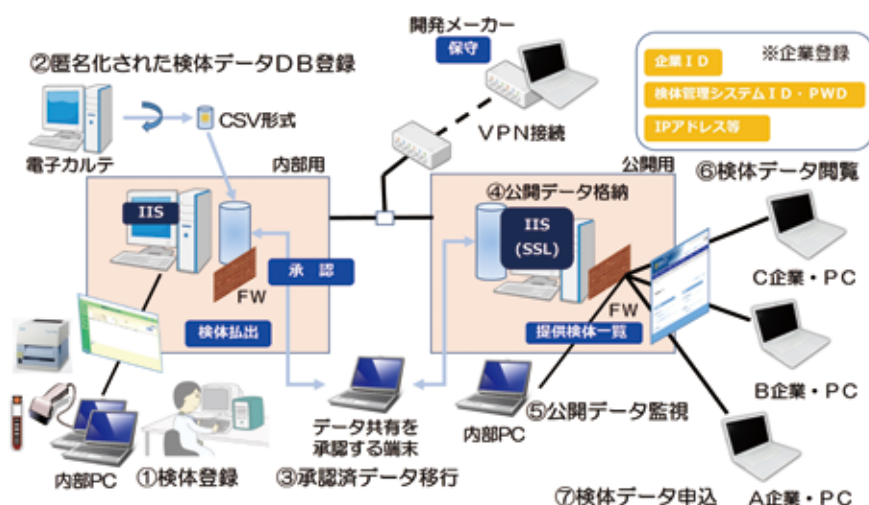
博士(理学)

[専門分野・研究分野等]

再生医工学、生物物理学、表面科学、高分子化学

■研究シーズの内容

幹細胞およびその原料の情報の管理と共有 再生治療用や創薬用の幹細胞およびその原料を扱う場合、それらに紐づく情報の管理と共有がさまざまな工程で重要となる。私は、この情報の管理と共有を、効率良く確実にを行うためのシステムを開発した。このシステムは、ドナーの選定から採取、処理、保管、検査、出荷、受け取り、使用までの情報の管理と共有を滞りなくサポートする**琉球大学細胞原料管理システム (RCS-MS)**である(下図)。このシステムを用いれば、情報の管理と共有をスマートに行えるため、医療機関の持つ幹細胞およびその原料の価値を大いに高められると期待される。



■実用化イメージ

- ・医療機関で廃棄される幹細胞およびその原料の産業利用の促進
- ・幹細胞およびその原料の情報を管理および共有するシステムとしてライセンス供与

■関連する特許や論文等

- 1) 角南寛, 傳田淳子, 普天間直子, 清水雄介, 平田哲生, 山本俊成, 大学および医療機関の臨床検体情報共有のための新システム, 第20回日本再生医療学会総会, 2021年3月11日.

■連絡先

琉球大学医学部先端医学研究センター

〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町上原 207 番地 TEL:098-895-1766

sunami@med.u-ryukyu.ac.jp

幹細胞のシート化および組織化技術



琉球大学 医学部 先端医学研究センター

角南 寛 特命准教授(スナミ ヒロシ)

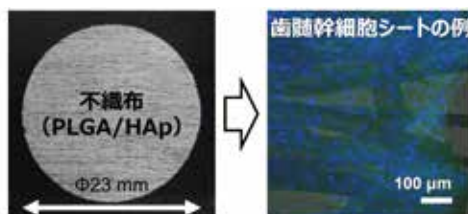
博士(理学)

[専門分野・研究分野等]

再生医工学、生物物理学、表面科学、高分子化学

■研究シーズの内容

再生治療に使用可能な生分解性の不織布を開発 ヒトの各組織から、幹細胞を迅速かつ大量に抽出培養し、細胞シート化できる不織布を開発した(下図)。この不織布は、医療機器グレードの生分解性の材料(組成: PLGA/HAp)で出来ており、ウェルプレートにすっぽり填まるサイズ(Φ 14 mm – Φ 30 mm)になっている。これまでに、不織布の繊維の異方性を高めたものを作製し、**脂肪組織、歯髄組織、骨髄組織、骨髄液、臍帯組織、臍帯血**などから各幹細胞を迅速かつ大量に抽出し、細胞シート化することに成功している。これらの細胞シートは生体内にそのまま移植投与可能である(右図)。幹細胞シートを何枚も積層し、厚みのある組織を作製することにも成功している。



■実用化イメージ

再生治療用の幹細胞シート、人工組織、人工臓器、再生治療用の幹細胞の大量培養基材

■関連する特許や論文等

- 1) H. Sunami, Y. Shimizu, N. Futenma, J. Denda, H. Nakasone, S. Yokota, H. Kishimoto, M. Makita, Y. Nishikawa, "Rapid Stem Cell Extraction and Culture Device for Regenerative Therapy Using Biodegradable Nonwoven Fabrics with Strongly Oriented Fiber" *Advanced Materials Interfaces*, Volume 9, Issue 16, e2101776, 2022.
- 2) 角南寛, 清水雄介, 普天間直子, 牧田昌士, 大阪直也, 西川靖俊, コラゲナーゼを用いないで脂肪組織から脂肪由来幹細胞を分離抽出培養するための方法、及び脂肪由来幹細胞分離抽出用キット, 特許第 6783969 号, 2020 年 10 月 26 日登録.
- 3) 角南寛, 清水雄介, 普天間直子, 牧田昌士, 大阪直也, 西川靖俊, "組織再生を促進する幹細胞抽出培養シートの開発" *BIO INDUSTRY*, Vol.36, No.10, 38-47, 2019.

■連絡先

琉球大学医学部先端医学研究センター

〒 903-0215 沖縄県中頭郡西原町上原 207 番地 TEL:098-895-1766

sunami@med.u-ryukyu.ac.jp

人工の組織や臓器に最適な表面形状の設計



琉球大学 医学部 先端医学研究センター

角南 寛 特命准教授(スナミ ヒロシ)

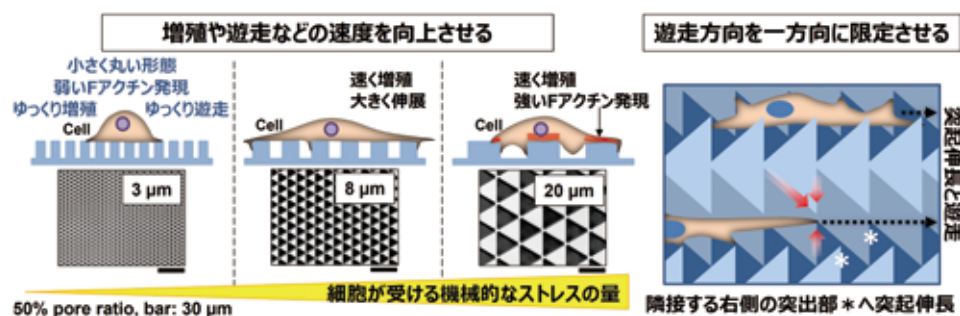
博士(理学)

[専門分野・研究分野等]

再生医工学、生物物理学、表面科学、高分子化学

■研究シーズの内容

表面形状によって必要な細胞を増やしたり集めたりする技術 私は、細胞機能を制御し得る、様々な表面形状を見出している。例えば、「細胞の増殖や遊走などの速度を向上させる表面形状」(下図左)、「細胞の代謝や分化誘導の効率を向上させる表面形状」、「細胞の遊走方向を一方方向に限定させる表面形状」(下図右)などである。これらの形状を活用すれば、安全で良質な再生治療用の細胞を、高価な薬やデバイスに頼らずに製造できると考えている。また、人工の組織や臓器の表面形状として導入すれば、必要な細胞を迅速に集めて増やし組織化を促進・維持できる可能性が高い。更に、細胞を一方方向のみに遊走させる表面形状を活用した細胞分離デバイスや細胞診断デバイスの開発も期待される。



■実用化イメージ

幹細胞の培養基材、人工組織、人工臓器、細胞分離デバイス、細胞診断デバイス

■関連する特許や論文等

- 1) H. Sunami, Y. Shimizu, J. Denda, I. Yokota, H. Kishimoto, and Y. Igarashi, "A 3D Microfabricated Scaffold System for Unidirectional Cell Migration" *Advanced Biosystems*, 4(10), e2000113, 2020.
- 2) 角南寛, 横田育子, 動物細胞用構造体、動物細胞の分離方法及び動物細胞用構造体表面の弾性調節方法, 特許第 6226338 号, 2017 年 10 月 20 日登録.
- 3) 角南寛, 横田育子, 動物細胞の運動方向の制御基材、当該基材を用いた細胞の識別方法及び細胞の分離方法, 特許第 6128620 号, 2017 年 4 月 21 日登録.
- 4) H. Sunami, I. Yokota, Y. Igarashi, "Influence of the pattern size of micropatterned scaffolds on cell morphology, proliferation, migration and F-actin expression" *Biomaterials sci.*, 2, 399-409, 2014.

■連絡先

琉球大学医学部先端医学研究センター

〒 903-0215 沖縄県中頭郡西原町上原 207 番地 TEL:098-895-1766

sunami@med.u-ryukyu.ac.jp

天然物由来抽出物及びフラボノイドのがん細胞殺傷効果とその機序の解明



琉球大学 医学部 保健学科

原嶋 奈々江 教授(ハラシマ ナナエ)

博士(医学)

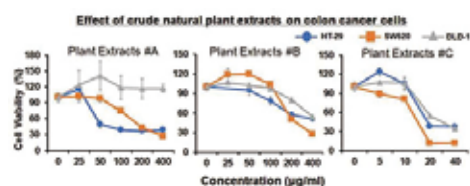
[専門分野・研究分野等]

腫瘍免疫学、分子細胞学、病態生化学

■研究シーズの内容

当分野では、培養ヒトがん細胞を使って天然植物由来抽出物や硫酸化多糖、フラボノイド等様々な天然生理活性物質による、有効ながん細胞死誘導の検討とその機序解明を行っています。

植物粗抽出物をがん細胞株に添加培養し、がん細胞生存率を検証しています(図)。細胞株や抽出物の由来によって、がん細胞死誘導には差がありますが、有意な細胞死誘導特にアポトーシスをおこしています。数種のフラボノイドを検証し、アポトーシス誘導、細胞周期停止、遊走転移関連分子の発現阻害を確認しています。がんはアポトーシスを回避することで治療抵抗性を獲得してしまうことが問題となっているため、「制御された細胞死」関連分子の発現など細胞死様式を解析することで問題解決を目指しています。



■実用化イメージ

- ・抗がん治療薬、免疫賦活剤、検査研究用試薬など
- ・健康食品および食品添加物への応用など

■関連する特許や論文等

- 1) *Kalanchoe pinnata* 抽出物によるヒト大腸がん細胞のアポトーシス誘導に関する検討／トリプルネガティブ乳がん細胞におけるフラボノイドによる細胞増殖及び転移抑制の検討 など(日本癌学会学術総会)
 - 2) HLA-A11 拘束性 Tax 抗腫瘍ペプチド (特許第 5176009 号)
- その他論文多数、琉球大学研究者データベース参照

■連絡先

琉球大学医学部保健学科 生体検査学講座 生体代謝学分野

〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207 番地

TEL/FAX: 098-895-1277 E-mail: nanaeh@med.u-ryukyu.ac.jp

尿失禁による感染対策の研究

～排尿・蓄尿障害の改善のために～



琉球大学大学院 医学部 保健学科

大湾 知子 准教授(オオワン トモコ)

博士(医学)

[専門分野・研究分野等]

感染看護学、尿失禁看護学、創傷看護学

■研究シーズの内容

尿失禁には排尿障害と蓄尿障害がある。排尿障害では膀胱内に残尿が増え膀胱炎や腎盂腎炎など尿路感染症をきたす場合があり、蓄尿障害では腹圧性・切迫性・溢流性・機能性の尿失禁があることから常時パッドを装置して陰部に皮膚炎を発生する場合がある。

私は、尿失禁担当看護師・排尿機能検査士として医師・看護師と連携して排尿困難や尿失禁、膀胱瘤などで悩む患者さんの相談や診察を行っている。また、病院外来において沖縄県看護協会皮膚・排泄ケア認定看護師教育課程主任教員として研修生に失禁外来実習指導を行ってきた。(現在、継続して人材育成中である。) そのため、尿失禁等に関連する患者や医療従事者の現場の課題を把握しており、困っている患者さんやご家族の皆さん、そして医療従事者が迅速に判断できる、現場目線での機器の研究開発に取り組んでいる。一緒に取り組んでみませんか？



写真：膀胱留置カテーテルの身体固定装具使用風景

■実用化イメージ

- ・腎・泌尿器外科分野における残尿測定器械の開発
- ・腎・泌尿器外科分野における自己導尿時消毒薬の開発
- ・自己導尿カテーテル方法のマニュアル開発

■関連する特許や論文等

- 1)術後膀胱留置カテーテルの身体固定装具使用の実態調査:大湾知子,他15名,Ryukyu Med. J.,21(3,4)179～186,2002
- 2)A device to promote pelvic floor muscle training for stress incontinence:Kimio Sugaya,Tomoko Owan etl.Int J Urol.2003 Aug;10(8):416-22.

■連絡先

琉球大学 医学部 保健学科 成人・がん看護学分野

〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地

TEL:098-895-1260 FAX:098-895-1432, E-mail:b983690@med.u-ryukyu.ac.jp

シチズンサイエンス実践による蚊媒介性感染症対策 ーポストコロナ時代の住民参加型モニタリングシステム構築



琉球大学大学院医学研究科ウイルス学講座

斉藤 美加 助教(サイトウ ミカ)

獣医師・博士(獣医学)

[専門分野・研究分野等]

熱帯医学、蚊媒介性感染症、疫学、ウイルス学、シチズンサイエンス

■研究シーズの内容

シチズンサイエンスは科学的知識を高めるための科学研究への市民参加と協力の実践であり、科学技術と情報革命により市民が科学者とともに調査し、新たな知見を産むことが可能となってきた。学術的にも新たな潮流として注目されている。ポストコロナ時代には限られたヒト・モノ・カネの資源のなか、多くの社会課題を解決することが求められているが、シチズンサイエンスが地域課題を解決していくポテンシャルは高い。我々は2018年より、シチズンサイエンスの実践による蚊媒介性感染症のない安心__安全な地域づくりをめざし、沖縄県北部のM地区の小学生を対象とともに、地域の蚊や環境の調査をおこなってきた。紙の地図上でシールを貼ることで行ってきたリスク地図作成と環境調査をデジタル化することのできるアプリケーションを開発し、新たな知見がうまれている。このアプリケーションを使って、多くの市民によって身の回りのボウフラを調査し、リスクを知り、対策を行うことで、多くのデータが共有でき、詳細な解析が可能となる。また、市民においても蚊媒介性感染症を楽しく学び、楽しく調査に参加し、対策行動をとることにより、蚊の発生源や成虫対策につなげることができる。

本研究では、我々の開発したアプリケーションを用いたボウフラ調査への市民参加を呼びかけ、ポストコロナ時代に最も警戒すべき感染症である、デング熱等蚊媒介性感染症のあらたなモニタリングシステムの構築と、効果的な感染症対策を行おうとする。

■実用化イメージ

蚊媒介性感染症(デング熱、ジカ熱など)の媒介蚊ボウフラ調査アプリケーションを用いて、日本および世界の小中学校の学生や市民が調査に参加し、結果のデータ共有と解析をおこなう。地域および広範囲のモニタリングシステム構築。そのモニタリング結果の政策への反映

■関連する特許や論文等

- 1) 蚊媒介性感染症対策におけるシチズンサイエンスの実践と可能性、開発教育 68号
- 2) THE POTENTIAL OF ON-LINE CITIZEN SCIENCE APPLICATION FOR COMMUNITY-PARTICIPATORY MONITORING OF MOSQUITOES, DEVELOPED IN THIS STUDY. JITMM 2022

■連絡先

琉球大学大学院医学研究科ウイルス学講座

〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地 TEL: 098-895-1753

FAX: 098-895-1723 E-mail: mikas@med.u-ryukyu.ac.jp

医薬品開発に有用な急性心筋梗塞を発症するマウスモデル



琉球大学 大学院 医学研究科 薬理学

筒井 正人 教授(ツツイ マサト)

博士(医学)

[専門分野・研究分野等]

薬理学、生理学、循環器病学、内科学、創薬

■研究シーズの内容

急性心筋梗塞は我が国の主要な死因の一つである。近年の高齢化に起因して、急性心筋梗塞の罹患率は年々増加の一途を辿っている。急性心筋梗塞の死亡率は、医学が進歩した現在においても、約30%と依然非常に高い。この理由は、急性心筋梗塞を発症した患者のほとんどが、病院に到着する前に突然死するからである。従って、急性心筋梗塞の征圧には、当該患者の予防戦略の研究開発が極めて重要である。しかし、実験に有用な急性心筋梗塞を発症する動物モデルが全くないたために、その研究開発は大きく立ち後れている。

慢性腎臓病患者は早期に急性心筋梗塞を発症する。基礎研究では、腎臓を亜全摘した動物が、慢性腎臓病モデルとして使用されている。我々は、一酸化窒素合成酵素完全欠損マウス(triple NOSs^{-/-}マウス)における腎臓亜全摘(2/3腎摘)の効果を検討し、2/3腎摘 triple NOSs^{-/-}マウスが術後4ヶ月以内の早期に約90%と高率に急性心筋梗塞を発症することを見出した。我々の2/3腎摘 triple NOSs^{-/-}マウスは、創薬研究に有用な世界初の急性心筋梗塞を発症する動物モデルである。このモデルを用いれば、急性心筋梗塞の予防に有効な医薬品の研究開発を、幅広く実施することが出来る。



■実用化イメージ

- ・製薬メーカー、ベンチャー企業等
- ・急性心筋梗塞の発症予防に有効な医薬品や治療法の研究開発に有用な動物モデル

■関連する特許や論文等

1) Development of an experimentally useful model of acute myocardial infarction: 2/3 nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mouse. J Mol Cell Cardiol 77:29-41, 2014

■連絡先

琉球大学大学院医学研究科薬理学

〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地

TEL:098-895-1133 FAX:098-895-1411

再生医療、細胞療法に適した溶液・薬剤の開発



琉球大学大学院 医学研究科 再生医学講座

野口 洋文 教授(ノグチ ヒロフミ)

博士(医学)

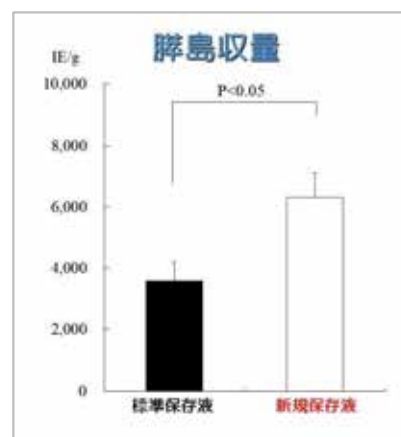
[専門分野・研究分野等]

細胞移植、再生医療

■研究シーズの内容

細胞移植を行う際、臓器をコラゲナーゼで処理し、細胞を分離する工程があるが、通常の臓器保存液ではコラゲナーゼの活性を阻害するため、細胞の分離効率を低下させてしまう。

そのような課題を解決するために、コラゲナーゼの活性阻害しない臓器保存液を開発した。開発した保存液は実際の膵島移植で使用され、分離時間の短縮、膵島収量の増加、治療成績の向上等に成功している。臓器保存液の開発で得た知見を活かし、他の細胞移植においても最適な臓器保存液の開発に貢献できる。



■実用化イメージ

- ・製薬メーカー、研究試薬メーカー等
- ・臓器保存液、希釈液、洗浄液

■関連する特許や論文等

特になし

■連絡先

琉球大学大学院医学研究科 再生医学講座

〒903-0215

沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地 TEL:098-895-1696

γ -オリザノール含有機能性食品と糖尿病改善 医薬



琉球大学大学院 医学研究科

益崎 裕章 教授(マスザキ ヒロアキ)

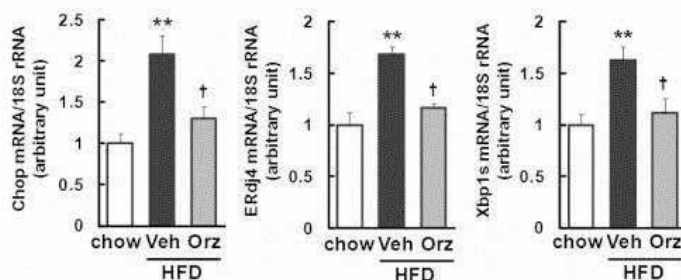
博士(医学)

[専門分野・研究分野等]

膠原病・リウマチ内科学、血液内科学、内分泌学、代謝学

■研究シーズの内容

本研究では、玄米（米糠等）由来機能性成分である γ -オリザノールが、次の効果を有することを明らかにし、糖尿病患者の90%以上を占めるといわれている2型糖尿病に対して、安全性と有効性が保障された天然食品由来の医薬及び機能性食品を提供するものである。



(C57BL/6J ♂ 20週齢, n=6, 320 μ g/g BW Oryzanol/day, ** p < 0.01 vs chow, † p < 0.05 vs Veh)

- (1) 膵 β 細胞における小胞体ストレスの亢進を抑制することで、これを原因とする膵 β 細胞の細胞死を抑制し、膵 β 細胞の新生を促し、インスリン分泌能を高める。
- (2) 中枢神経を介することなく膵 β 細胞に直接的に作用して、インクレチンに依存することなく、グルコース応答性のインスリン分泌を促進する。
- (3) 膵 α 細胞からのグルカゴンの分泌を抑制する。

■実用化イメージ

- ・小胞体ストレス亢進抑制剤、膵 β 細胞に対するアポトーシス抑制剤、インスリン分泌促進剤、グルカゴン分泌抑制剤、血糖値上昇抑制剤、糖尿病治療薬等の様々な医薬品開発
- ・生活習慣病予防のための機能性食品の開発
- ・生活習慣病予防に繋がる食品添加物の開発

■関連する特許や論文等

- 1) γ -オリザノール含有機能性食品と糖尿病改善医薬（特許第 6098973 号）

■連絡先

琉球大学 地域連携推進機構産学官連携部門

〒903-0213

沖縄県中頭郡西原町字千原 1 番地 TEL:098-895-8597/FAX:098-895-8957

iicc@acs.u-ryukyu.ac.jp

白血病・悪性リンパ腫を含む悪性腫瘍の新規治療薬や発症予防薬の開発と作用機序の解明



琉球大学大学院 医学研究科 微生物学・腫瘍学講座

森 直樹 教授(モリ ナオキ)

博士(医学)

[専門分野・研究分野等]

ウイルス学、腫瘍医学、細胞生物学

■研究シーズの内容

HTLV-1 感染を原因とする成人T細胞白血病(ATL)には確立された治療法が無く、新規治療法や感染後の発症予防法の開発が望まれている。また、EBウイルスやカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス感染が原因となるバーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、原発性体腔液性リンパ腫は、治療抵抗性や再発、二次発がんの課題を有している。

当講座では腫瘍ウイルス蛋白質による白血病や悪性リンパ腫の細胞生存シグナルの修飾を解析しており、試験管内実験にて低分子阻害剤による抗腫瘍効果を細胞死や細胞周期に及ぼす影響を検討することで評価している。さらに、動物モデルでの効果と副作用の検証等の実験系を確立しており、臨床試験への橋渡し研究を実施している。特にNF- κ B阻害剤のATL治療への応用研究は分子標的療法の先駆的報告となった(Mori et al. Blood 2002;100:1828-34)。

また、発症予防の方法としては、長期間の内服や副作用等を考慮した結果、天然資源の応用が最適と考え、沖縄モズク、サンゴ、タチアワユキセンダングサ等を由来とする生理活性物質を用いて抗白血病・リンパ腫効果とその作用機序を解析した。特に沖縄モズク由来のフコイダンについては臨床試験を実施し、HTLV-1感染者のウイルス量を減少させる効果について明らかにした。上記の造血器腫瘍に加えて、骨肉腫等についても、低分子阻害剤や天然資源を用いて、転移の抑制も含めた有用性の検証を行い、多くの知見を見出している。

■実用化イメージ

- ・製薬メーカー、健康食品メーカー等
- ・治療薬、健康食品等

■関連する特許や論文等

- 1) ウイルス関連悪性腫瘍治療剤(特許第 4337986 号)
- 2) 医薬およびこれに使用する抽出物(特許第 4649617 号)
- 3) 抗ウイルス剤(特許第 5610131 号)

■連絡先

琉球大学大学院医学研究科微生物学・腫瘍学講座

〒903-0215

沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地 TEL:098-895-1130/FAX:098-895-1410

腫瘍細胞に特異的に発現する表面抗原や分泌するタンパク質の定量解析法の開発



琉球大学大学院 医学研究科 微生物学・腫瘍学講座

森 直樹 教授(モリ ナオキ)

博士(医学)

[専門分野・研究分野等]

ウイルス学、腫瘍医学、細胞生物学

■研究シーズの内容

疾患の診断や予後の判定には、腫瘍細胞が発現する特異抗原や患者血液に検出されるタンパク質の定量がしばしば応用される。

当講座では、抗体を用いたフローサイトメトリー法にて、HTLV-1、EB ウイルス、ヘリコバクター・ピロリ感染により T 細胞や B 細胞に活性化抗原である CD69 が発現していることを見出した。また、その発現制御機構についても解明した。その他、ATL 細胞における CD30 や IL-4 受容体 α 鎖・IL-7 受容体 α 鎖の高発現や ELISA 法にて ATL 患者血中では NF- κ B 活性化因子である HMGB1 が高値を示すことや HTLV-1 関連肺肺炎患者の肺胞洗浄液中では IL-1 α が高値であることを見出し、新規バイオマーカーの可能性について検討した。

■実用化イメージ

業界

・製薬メーカー、検査薬メーカー等

想定される用途

・治療薬、検査キット等

■関連する特許や論文等

- 1) 特許第 4649617 号 医薬およびこれに使用する抽出物
- 2) Ishikawa C, Mori N. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces CD69 expression through activation of nuclear factor- κ B. *Int J Oncol*. 2013;42:1786-92/
- 3) Ishikawa C, Kawakami H, Uchihara JN, Senba M, Mori N. CD69 overexpression by human T-cell leukemia virus type 1 Tax transactivation. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833:1542-52.
- 4) Mori N, Ishikawa C, Senba M. Induction of CD69 expression by cagPAI-positive *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2011;17:3691-9.

■連絡先

琉球大学大学院医学研究科微生物学・腫瘍学講座

〒903-0215

沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地 TEL:098-895-1130/FAX:098-895-1410

抗炎症薬の開発と作用機序の解明



琉球大学大学院 医学研究科 微生物学・腫瘍学講座

森 直樹 教授(モリ ナオキ)

博士(医学)

[専門分野・研究分野等]

ウイルス学、腫瘍医学、細胞生物学

■研究シーズの内容

慢性炎症と発がんには深い関わりがある。炎症を引き起こす原因因子として活性化マクロファージから産生される TNF や IL-1 などの炎症性サイトカインが必要である。

当講座ではマクロファージ細胞株を所有しており、これまでに iNOS の発現誘導機構や NO の産生誘導機構の解析に用いてきた。抗炎症作用の解析に、このマクロファージ細胞株を用いて、炎症性サイトカインの発現誘導に重要な NF- κ B/AP-1、MAPK シグナルを解析し、新規抗炎症薬の開発に取り組んでいる。

■実用化イメージ

業界

・製薬メーカー、健康食品メーカー等

想定される用途

・治療薬、健康食品等

■関連する特許や論文等

- 1) 特許第 4649617 号 医薬およびこれに使用する抽出物
- 2) Tomimori K, Nakama S, Kimura R, Tamaki K, Ishikawa C, Mori N. Antitumor activity and macrophage nitric oxide producing action of medicinal herb, *Crassocephalum crepidioides*. BMC Complement Altern Med. 2012;12:78.
- 3) Takeda K, Tomimori K, Kimura R, Ishikawa C, Nowling TK, Mori N. Anti-tumor activity of fucoidan is mediated by nitric oxide released from macrophages. Int J Oncol. 2012;40:251-60.

■連絡先

琉球大学大学院医学研究科微生物科・腫瘍学講座 森直樹

〒903-0215

沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地 TEL:098-895-1130 FAX:098-895-1410

紅麹抽出物中の下痢症抑制を示唆する有効成分に関する研究



琉球大学大学院 医学研究科細菌学講座

山城 哲 教授(ヤマシロ テツ)

博士(医学)

[専門分野・研究分野等]

細菌学、熱帯医学、感染症学

■研究シーズの内容

旅に出ると下痢をする方がいる。数日で良くなることが多いが、計画が台無しとなり、見知らぬ土地でのトイレ事情も気になる。毒素を出す大腸菌が原因の大半を占めるとされており、様々な下痢止めや、整腸剤、抗菌薬があるが、いずれにも一長一短がある。我々は、沖縄古来の食品「豆腐よう」を作る際の食材となる紅麹の抽出物が、原因となる病原菌およびヒトの双方に作用して、下痢を効果的に鎮める可能性があることを見出した。伝統的な食品なので安心・安全である。有効成分を探索し、その作用機序の解明を進め、活用を目指している。

■実用化イメージ

- ・下痢症の予防および症状の緩和
- ・コレラ等重症下痢症の治療

■関連する特許や論文等

1) Fermentation products of the fungus *Monascus* spp. impairs the physiological activities of toxin-producing *Vibrio cholerae*. Jun Xu, Rino Arakaki, Shinjiro Tachibana, Tetsu Yamashiro. *Microbiological Research* 258 126995-126995 2022.

■連絡先

琉球大学大学院医学研究科細菌学講座・教授 山城哲
〒903-0215 沖縄県西原町上原 207 番地
Tel 098-895-1124, tyamashi@med.u-ryukyu.ac.jp

熱帯・亜熱帯生物資源の有用機能を引き出す ～機能性素材としてのポテンシャルの発掘から活用まで～



琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科

稲福 征志 准教授(イナフク マサシ)

博士(学術)

[専門分野・研究分野等]

食品科学、分子栄養学、食品栄養科学

■研究シーズの内容

熱帯・亜熱帯環境に調和するために生物が作り出す生体成分は、我々ヒトにとっても有用となる可能性を秘めています。本研究室では、熱帯・亜熱帯生物資源の高度利活用化に向け、抗肥満、抗動脈硬化病変、抗糖尿病、高脂血症改善、脂肪肝改善、抗炎症、抗腫瘍、抗腫瘍免疫賦活等の生物活性機能を主なターゲットとし、機能性素材の開発に取り組んでいます。具体的には下記の項目に関する研究ノウハウを保有しております。

- 細胞試験と動物試験を組み合わせた生物資源の機能性の探索及び安全性の確認
- 機能性成分の同定及び作用機序の解明
- 機能性成分の効率的な抽出・濃縮法の開発

■実用化イメージ

- ・機能性食品やサプリメント、保健機能食品の開発
- ・統合医療用機能性食品の開発

■関連する特許や論文等

- 1)“Method for treating fatty liver” (Patent No.: US10653740 B2, Date of Patent: May 19, 2020) Investigator: Hirosuke OKU, Yasuo Kamiyama, Masashi INAFUKU.
- 2)脂肪蓄積抑制飲食品組成物，脂肪肝の予防剤又は治療用飲食品組成物及び脂肪酸合成酵素抑制用飲食品組成物」(特許番号：登録第 6638161，登録日：2020 年 1 月 7 日，発行日：2020 年 1 月 29 日) 発明者：屋 宏典，上山 泰男，稲福 征志
- 3)Hossin A.Y., Inafuku M.* (Corresponding author), Takara K., Nugara R.N., and Oku H. (2021.03) Syringin: A phenylpropanoid glycoside compound in Cirsium brevicaulis A. GRAY root modulates adipogenesis. Molecules 26:1531. Hossin A.Y., Inafuku M.* (Corresponding author), and Oku H. (2019.12)
- 4)Dihydropyranocoumarins exerted anti-obesity activity in vivo and its activity was enhanced by nanoparticulation with polylactic-co-glycolic acid. Nutrients 11 (12): 3053

■連絡先

琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科 食品機能科学分野 稲福 征志
〒 903-0213 沖縄県中頭郡西原町字千原 1 番地 TEL: 098-895-8978

立体構造学に基づいた酵素の高機能化研究

～塩素や合成剤を使用しない安全安心な防カビ対策～



琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科 発酵・生命科学分野

上地 敬子 助教(ウエチ ケイコ)

博士(農学)

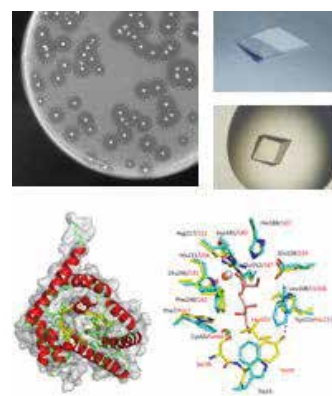
[専門分野・研究分野等]

構造生物学、糖質科学、タンパク質工学

■研究シーズの内容

国内唯一の亜熱帯地域である沖縄県は、他地域とは異なる気候特性であるため、微生物資源の宝庫として注目されている。我々の研究室では、その微生物や植物が持つ防カビ作用などに関連する細胞壁分解酵素の研究に取り組んでおり、主要酵素であるキチン分解酵素を核としたヒトに安全安心なカビ防除剤の開発を目指している。さらに、酵素の結晶構造分析法を用いて発見した酵素の構造を分子レベルで理解し、反応機構の解明や耐熱化・基質特異性の改変などすることにより様々な酵素の機能を高める研究に取り組んでいる。

これらの研究スキルや実績に基づき、安全性の高い抗カビ酵素剤の開発や産業利用可能な酵素の高機能化の開発などに繋がる基礎研究を実施している。



カビ細胞壁分解酵素を結晶化して分子構造を明らかにする

■実用化イメージ

- ・農作物や台所・浴槽廻りにおける病原性カビに対する防除の研究
- ・産業利用できる様々な酵素の機能性を高める研究

■関連する特許や論文等

1)Uechi et al.,Crystal structure of an acetyl esterase complexed with acetate ion provides insights into the catalytic mechanism.Biochem Biophys Res Commun.477(3):383-387,2016

2)<http://www.agr.u-ryukyu.ac.jp/labos/oubi>

■連絡先

琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科

〒903-0213

沖縄県中頭郡西原町字千原 1 番地 TEL&FAX:098-895-8804

E-mail:k-uechi@agr.u-ryukyu.ac.jp

食物繊維を豊富に含有する沖縄県産食物の探索とその機能性に関する研究

～便秘をなくし、腸内環境を整え、健康なからだ作りを～



琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科 健康栄養科学分野

大西 竜子 准教授(オオニシ リュウコ)

博士(学術)

[専門分野・研究分野等]

栄養学、応用健康科学

■研究シーズの内容

本研究室では、生活習慣病の病態基盤となる肥満、高血圧などを予防・改善する可能性のある各種成分（食物繊維を含むルミナコイド）の有用作用について、齧歯類モデル（食餌性肥満や高血圧などのモデル）を用いて、その機能性を評価しています。

例えば、食餌性肥満モデルラットに水溶性食物繊維のグアガムを与えると脂質代謝改善効果がみられ、不溶性食物繊維の小麦ふすまを与えた場合には盲腸は大きくなり、糞便排出を促す効果がみられます。消化管腔内で小麦ふすま繊維の表面に水分が吸着したり、間隙に侵入したりするなどして容積を増大させます。この小麦ふすま繊維の高い保水能によって消化管の緩下作用が誘発され、排便量が増大したと考えられます。

このように私達は、科学的なエビデンスに基づいて、健康増進効果が期待でき、かつ、地域の特性に応じた食生活や素材を提案・開発していくことを目指しています。

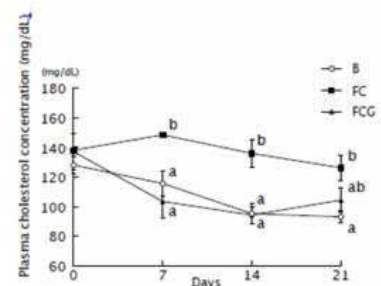


Figure. Change in plasma cholesterol concentration. Data are expressed as means $\pm$ SEM (n=5). Values with different superscript letters are significantly different within a row when analyzed by one-way ANOVA and post hoc Tukey-Kramer test ($p < 0.05$). ○: Basal; ●: High fat and cholesterol; ▲: High fat and cholesterol with Guar Gum.

図.血漿コレステロール濃度の経日変化

■実用化イメージ

- ・各種生活習慣病のモデル動物を用いた機能性評価試験による有用な食品素材の探索や健康食品の開発援助
- ・生活習慣予防に関する栄養教育

■関連する特許や論文等

- 1) 大西竜子, 食餌性肥満モデルラットおよび小麦ふすま摂取がメタボリックシンドローム関連指標に及ぼす影響, 琉球大学教育学部附属実践総合センター紀要, 第24号, 2017年3月.

■連絡先

琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科

〒903-0213

沖縄県中頭郡西原町字千原1番地 TEL&FAX: 098-895-8789

E-mail: ohnishi@agr.u-ryukyu.ac.jp

バガス由来のオリゴ糖



琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科

金子 哲 教授(カネコ サトシ)

博士(農学)

[専門分野・研究分野等]

糖科学、酵素科学、糖質関連酵素、植物細胞壁、ヘミセルロース、食品素材

■研究シーズの内容

植物は光合成によって空気中の二酸化炭素から糖を作り出します。植物が作る糖の中で、最も生産量の多いものが細胞壁です。植物細胞壁は年間生産量約 1,500 ～ 2,000 億トンと言われており、地球上に最も多く存在するバイオマス資源として知られています。沖縄県においてもバガス（サトウキビ搾汁後の残差）をバイオマス資源として有効利用することが求められています。

当研究室では、性質の明らかになったヘミセルロース分解酵素を組み合わせ、バガス由来の様々な構造のオリゴ糖を製造し、ファインケミカルや食品・化粧品素材、健康食品、生分解性プラスチック、植物生長促進剤等の広範な用途にヘミセルロースを利用するための技術開発研究に取り組んでいます。

■実用化イメージ

- ・食品素材、健康食品
- ・化粧品素材
- ・生分解性プラスチック
- ・植物成長促進剤

■関連する特許や論文等

■連絡先

琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科 金子 哲

〒903-0213

沖縄県中頭郡西原町字千原 1 番地 TEL：098-895-8814 FAX：098-895-8734

植物由来抗カビタンパク質の探索・開発

～カビの細胞壁キチンを分解する植物キチナーゼによる抗カビ活性の研究～



琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科

平良 東紀 教授(タイラ トウキ)

博士(農学)

[専門分野・研究分野等]

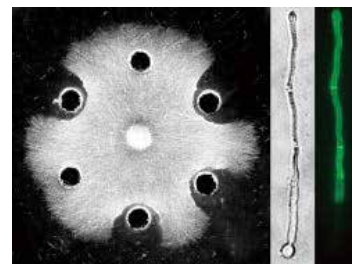
生物分子科学、応用生物化学、応用微生物学、蛋白質化学、酵素科学

■研究シーズの内容

一般家庭の風呂場等で発生するカビ(真菌)の洗浄にはアルカリ洗剤等が用いられることから、よりマイルドで人体への影響が少ない洗浄剤の開発が求められている。さらに、植物病原菌の約8割を占めるカビに対する抵抗性タンパク質遺伝子の探索・利用は、21世紀の食糧問題の解決に繋がるものと考えられる。

我々の研究室では、植物がカビからの攻撃を防御するために、病原性真菌の細胞壁の主成分であるキチンを直接分解し、抗真菌性を発揮するキチン分解酵素(キチナーゼ)を有しているのに着目し、キチナーゼの構造と抗カビ活性の相関についての研究に取り組んでいる。様々な種類の植物キチナーゼの中から新奇のキチナーゼを発見するとともに、表面電荷の改変による活性上昇やドメイン付加による活性付与等、多くの知見が得られている。

これらの研究成果をもとに、植物キチナーゼの高い抗真菌活性と特異性を応用し、有効で安全な抗カビ剤の開発が期待できる。



キチナーゼの抗真菌活性の比較

■実用化イメージ

- ・農作業における病原性のカビに対する微生物防除、バスや流し台等の安全な生活洗剤、食品の防カビ剤としてのバイオプリザベーション、真菌の形質転換(プロトプラスト)用実験試薬等

■関連する特許や論文等

- 1)Taira T.Structures and Antifungal Activity of Plant Chitinases.J Appl Glycosci.57:167-176(2010)

■連絡先

琉球大学 地域連携推進機構産学官連携部門

〒903-0213

沖縄県中頭郡西原町字千原1番地 TEL:098-895-8597/FAX:098-895-8957

iicc@acs.u-ryukyu.ac.jp

発酵微生物の分離・分析



琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科

平良 東紀 教授(タイラ トウキ)

博士(農学)

[専門分野・研究分野等]

生物分子科学、応用生物化学、応用微生物学、蛋白質化学、酵素科学

■研究シーズの内容

沖縄県は国内唯一の亜熱帯地域であり、地理的、気候的な特性による生物の多様性も高く、他地域にない特徴ある微生物資源の宝庫と言われている。そのような中、発酵食品をはじめとする酵母や乳酸菌などの微生物を利用する産業分野においては、新たな機能や特性を有する微生物の発見が期待されている。

我々の研究室では、微生物、その中でも特に乳酸菌に着目し、沖縄本島や離島地域の自然環境中から乳酸菌を分離し、関連する機能性や特性等に関する研究に取り組んでいる。

これらの研究実績に基づき、地域特性を活かした発酵食品や畜産用飼料の高付加価値化や新規開発、微生物を用いた新たな機能性食品の開発等に関連する有用な乳酸菌の探索やそれに付随する研究開発等において、広く連携可能である。



サンプリングにより得られた乳酸菌株のコロニー



乳酸菌株の Rep-PCR 解析

■実用化イメージ

- ・乳酸菌が関連する発酵食品や機能性食品畜産飼料等の新規開発や既存商品の高度化・高付加価値化等

■関連する特許や論文等

- 1) 平良東紀他 . 泡盛もろみ酢由来乳酸菌増殖促進因子の精製と諸性質. 日本生物工学会 (2015)

■連絡先

琉球大学 地域連携推進機構産学官連携部門

〒 903-0213

沖縄県中頭郡西原町字千原 1 番地 TEL:098-895-8597/FAX:098-895-8957

iicc@acs.u-ryukyu.ac.jp

食品加工プロセスと食品機能性の関連



琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科

高橋 誠 准教授(タカハシ マコト)

博士(農学)

[専門分野・研究分野等]

食品利用加工学、食品化学、ナノ材料

■研究シーズの内容

沖縄の生物資源の食品加工において、食品の物理化学的または生理機能性の変化に影響を与える加工要因を解明し、食品素材のもつ「個性」を発揮できるような食品の加工方法や加工条件などを見出す研究を行っています。



■実用化イメージ

- ・食資源の機能性(おいしさ・抗酸化活性・生活習慣病予防)を引き出す加工の最適化
- ・食品廃棄物やバイオマスを用いた食素材やケミカルの開発

■関連する特許や論文等

- 1) Effect of leaf growth on the taste and aroma functions and antioxidant characteristics of hihatsumodoki (*Piper retrofractum* Vahl) leaf, Makoto Takahashi et al., *Journal of Food Measurement and Characterization*, **14** 1002-1011 (2020)

■連絡先

琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科

〒903-0213 沖縄県中頭郡西原町字千原1番地 TEL: 098-895-8803

E-mail: macott@agr.u-ryukyu.ac.jp

紅麹菌の生物活性に関する基礎研究

～県民の健康長寿を目指して～



琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科 発酵・生命科学分野

橘 信二郎 准教授(タチバナ シンジロウ) 博士(農学)

[専門分野・研究分野等]

微生物利用学、応用酵素学、食品科学、分子生物学

■研究シーズの内容

紅麹菌 (*Monascus* 属菌) は、日本を含むアジア諸国において発酵食品や天然色素の製造に利用されてきたカビです。紅麹菌がつくる二次代謝産物には、色素をはじめ様々な生物活性物質が報告されています。当研究室では、紅麹色素の高産生株の探索とともに、色素以外の代謝産物の生物活性についても研究しています。特に、生活習慣病や高齢者によくみられる疾患に関連した生物活性として、抗酸化作用、抗肥満作用、神経細胞保護作用および骨代謝バランス改善作用を見出しています。近年では、医学部との共同研究により、感染性下痢症などの病原性細菌の感染予防効果についても見出しています。主に動物培養細胞を用いた生物活性に関する実験を行っており、分子レベルでの作用機序の解明も行っています。これらの生物活性物質を活用した機能性食品素材を開発し、人類の福祉と健康に貢献したいと考えています。

■実用化イメージ

- ・抗光退色性紅麹色素の効率的な製造方法の開発
- ・紅麹菌を活用し機能性を付与した発酵飲食品の開発
- ・色素高産生紅麹菌株を用いた機能性食品素材・サプリメントの開発

■関連する特許や論文等

- 1) 紅麹発酵産物の神経保護作用の探索 (日本農芸化学会大会)
- 2) 紅麹色素高産生株における泡盛蒸留粕の培養基質としての有用性 (日本醸造学会大会)
- 3) 紅麹菌発酵抽出物のコレラ菌の毒素産生に及ぼす影響について (日本細菌学会総会)

■連絡先

琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科 発酵・生命科学分野

〒903-0213 沖縄県中頭郡西原町字千原1番地

Tel./Fax 098-895-8806 E-mail: tachiban@agr.u-ryukyu.ac.jp

有用発酵微生物の応用利用とバイオ技術



琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科

外山 博英 教授 (トヤマ ヒロヒデ)

農学博士

[専門分野・研究分野等]

応用微生物学、発酵化学

■研究シーズの内容

- 麹菌、酵母、酢酸菌等を利用した発酵技術
- 沖縄県内の自然界から単離した酢酸菌
- 沖縄から採取された黒麹菌及びそのゲノム情報
- 泡盛酵母の育種技術とゲノム情報
- スリランカのトッディーから単離した、耐熱性で発酵阻害物質に耐性のある酵母
- ピロロキノリンキノン (PQQ) および PQQ 酵素の応用利用
- 発酵熱の生化学とその応用
- 耐熱性微生物の解析と開発
- 泡盛の製造技術と歴史文化、黒麹菌のルーツ

■実用化イメージ

- ・発酵飲食料品およびサプリメント
- ・新しい酒質の泡盛

■関連する特許や論文等

- 1) 塚原正俊、東春奈、水谷治、山田修、外山博英：全ゲノム情報を用いた黒麹菌 *Aspergillus luchuensis* の系統解析、日本醸造協会誌、117 (6)、413-421、2022.
- 2) He Y, Xie Z, Zhang H, Liebl W, Toyama H, Chen F.: Oxidative Fermentation of Acetic Acid Bacteria and Its Products. Front Microbiol. 2022. doi: 10.3389/fmicb.
- 3) 外山博英：3.7 ピロロキノリンキノン、3.7.6 生合成、ビタミン・バイオフィクター総合辞典、日本ビタミン学会編集、朝倉書店、pp382-384、2021.
- 4) 外山博英：3.7 ピロロキノリンキノン、3.7.7 依存性酵素、ビタミン・バイオフィクター総合辞典、日本ビタミン学会編集、朝倉書店、pp384-386、2021.
- 5) 外山博英：5-24 焼酎の製造方法 3 -泡盛、醸造の事典、朝倉書店、pp338-339、2021.

■連絡先

琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科

〒903-0213 沖縄県中頭郡西原町字千原1番地 TEL&FAX：098-895-8805

E-mail: toyama@agr.u-ryukyu.ac.jp

麹菌による酵素タンパク質高生産



琉球大学 農学部 亜熱帯生物資源科学科

水谷 治 准教授(ミズタニ オサム)

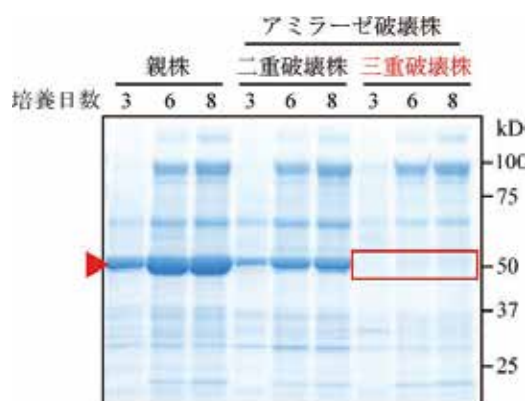
博士(農学)

[専門分野・研究分野等]

応用微生物学、遺伝子工学、発酵微生物学、分子生物学

■研究シーズの内容

清酒、醤油、味噌等に使われる黄麹菌や泡盛や焼酎醸造に使われる黒麹菌は、菌体外に多量の酵素を生産することが知られています。我々は、麹菌が大量に酵素を分泌できる能力に注目して、麹菌を宿主とした麹菌由来の発酵タンパク質や麹菌以外の異種タンパク質高生産の研究を行っています。黄麹菌では、目的の酵素タンパク質生産の精製を行う過程で、邪魔になるアミラーゼの遺伝子(ゲノム上に3個存在)を破壊したアミラーゼ遺伝子破壊株を用いた異種タンパク質生産を行い、精製し易い目的タンパク質の生産を行ってきております。また、黒麹菌では、黒麹菌由来の酵素タンパク質高生産の成功例があります。



アミラーゼ破壊株の培養上清 SDS-PAGE

■実用化イメージ

- ・ 酵素剤、環境浄化、検査薬等
- ・ 麹菌固体発酵を利用したタンパク質生産

■関連する特許や論文等

- 1)【論文】 Yokota et al., Appl Microbiol Biotechnol.(2017)
「Cellular responses to the expression of unstable secretory proteins in the filamentous fungus *Aspergillus oryzae*」
- 2)【寄稿】 NRIB20 号
「麹菌を用いて有用酵素の大量生産へ」

■連絡先

琉球大学 農学部 水谷 治

〒903-0213

沖縄県中頭郡西原町字千原 1 番地 TEL/FAX:098-895-8813

環境由来の有用微生物群の利活用



琉球大学 熱帯生物圏研究センター

伊藤 通浩 助教(イトウ ミチヒロ)

博士(生命科学)

[専門分野・研究分野等]

環境微生物学、応用微生物学

■研究シーズの内容

本研究室では、沖縄県内各地から収集した有用微生物群を約 4,000 株保有しており、かつ継続的に収集を行っている。現在は、1)DCMU など沖縄で問題となる環境汚染物質の分解微生物、2)海藻多糖の分解生物、3)動植物の病害を抑制する微生物、に特に焦点を当てて微生物を収集し、その機能を解析している。積極的に地域の声を聞き、地域が必要とする微生物の収集と活用を行っていききたい。

■実用化イメージ

- ・環境汚染物質の分解微生物を用いた汚染環境の修復
- ・海藻多糖の分解微生物を用いた海藻多糖の低分子化
- ・作物の病害を抑制する微生物を用いたプレハーベストおよびポストハーベストでの病害抑制

■関連する特許や論文等

- 1)Ito M. et al., *Sci. Rep.*, **2019**, *9*, 2129.
 - 2)Ito M. et al., *Appl. Environ.Microbiol.* **2013**, *79*, 1619-1628.
 - 3)Ito M. et al., *Appl. Microbiol.Biotechnol.* **2012**, *96*, 1058-1070.
- など。

■連絡先

琉球大学 熱帯生物圏研究センター 伊藤 通浩

〒903-0213

沖縄県中頭郡西原町字千原 1 番地 TEL/FAX:098-895-8969