

基礎研究部門（平成26年度実績）

硬蛋白質とこれに関連する生体高分子の特性と生物機能を、細胞、組織、臓器、個体レベルで分子生物学的、細胞生物学的に解析し、新しい生物機能をもつ有用素材開発や生体機能制御をめざした基礎研究を中心に研究活動を推進している。

1) バイオアッセイ系としての三次元立体培養モデルの開発と応用

三次元培養モデルを用い、表皮構造や基底膜形成、さらには抗老化作用、紫外線誘導性細胞障害防御に対する様々な薬剤の作用を解析し、いくつかの薬剤（MMP阻害剤、シリビニン、ACE阻害剤、アンジオテンシンII）で効果を認めた。さらに、表皮-真皮相互作用や細胞外マトリックスの作用下でサイトカインなどの生体因子の細胞への作用が異なることを示した。評価系として、より皮膚に類似した応答を検出できる系の検討を行っている。

2) 細胞外マトリックスおよび細胞骨格遺伝子発現制御機構の解明

① マウス胚性腫瘍細胞株P19におけるレチノイン酸依存性の神経細胞分化過程において、フィブロネクチン上ではソニック・ヘッジホッグのmRNA発現が上昇する。この制御はインテグリン αv ノックダウン実験により中和されたことから、フィブロネクチン-インテグリンを介したメカニズムが示唆された。

② 骨髄由来中胚葉系幹細胞の腱細胞への分化誘導に関する研究

ウマ浅指屈腱の再生医療のための基礎研究として、骨髄由来中胚葉系幹細胞を腱細胞へ分化させる手法について検討している。本年度は、今までに得られた知見を元にして腱分化誘導のための複合培養系の開発を試みた。その結果、コラーゲングル内で β カテニン系路を活性化しさらに張力負荷をかけることにより、テノモデュリン、XIV型およびXXIV型コラーゲン、ファイブロモデュリンを生体腱レベルまで上昇させることに成功した。今後は、COMP並びにデコリンの発現を上昇させる因子を追跡し、完全型の腱組織の作製を目指す。

3) 下等動物由来硬タンパク質の新機能探索に関する研究

ヒト大腸上皮ムチンと共通抗原性を持つミズクラゲ抽出成分について解析を進めたところ、クラゲにおいては鞭毛付着部タンパク質であるFlagellar attachment zone proteinと、ほ乳類ではサイトケラチン19（CK19）と同定された。CK19は、その断片はがんマーカーCYFRA21-1として知られ、完全長での分泌型も知られているため、今後は大腸がん細胞株におけるCK19の産生・分泌メカニズムを解析する予定である。

4) 液性因子を介した表皮-真皮相互作用による皮膚機能調節機構の解明

表皮と真皮の間には液性因子を介した相互作用が存在し、特に損傷を受けた皮膚の再生時などに重要な役割を果たしている事が示唆されている。これらの因子のうち、線維芽細胞から分泌されるサイトカインであるGM-CSFとプレイオトロフィンのIL-1による分泌調節機構を調べ、新たな知見が得られた。

5) アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤の抗しわ作用の解明

光老化ヘアレスマウス皮膚にACE素阻害剤を塗布することによりしわの改善が観察されたことから、ACE阻害剤の作用機序を解明するためにマイクロアレイ解析を行った。その結果、ACE阻害剤は光老化マウス皮膚における細胞外マトリックス遺伝子の発現を促進することが明らかとなり、細胞外マトリックス発現の増加がしわ改善作用と関連している可能性が示唆された。また、アンジオテンシンIIは線維芽細胞に働きかけて炎症性サイトカインの作用を増強する事が示され、この作用によりアンジオテンシンIIはしわの形成に促進的に働く可能性が示唆された。

6) 毛周期研究モデルとしての去勢マウスの有用性の検討

マウスの体毛の毛周期は生後7週頃には全身で一斉に2回目の休止期に入り、通常この休止期は7～8週程度持続する。この時期に去勢処置を行うと全身の毛包が2週間以内に成長期へと移行するが、その時の毛包の変化の詳細については明らかでない点が多いため、組織学的解析を行うと共に毛周期関連遺伝子の発現変化を調べた。その結果、去勢後の毛周期の変化に個体によるばらつきはほとんど無く、休止期から成長期への毛包の変化を研究する上で去勢マウスは有用なモデルとなりうる事が明らかとなった。

皮革研究部門（平成26年度実績）

硬蛋白質および関連生体高分子の構造と機能解析を基盤とした有用素材化技術、皮革等動物資源由来および関連物質の製造における新規利用技術、環境保全・保健対策技術の開発に関する研究を行っている。このような観点から、関係大学、公設試および企業との共同研究を積極的に展開している。平成25年度は、JST復興支援事業「ヤマブドウを原料とした化粧品の開発」、NEDO事業「乾燥羊腸の実用化」に関する研究開発を支援した。また、細胞外マトリックスの構成成分であるデコリンの合成酵素異常であるエーロスダンロスシンドローム古庄型の遺伝子治療を目指

し、信州大学を主幹とする厚生科研の研究に参画している。海外との共同研究として、南アフリカのMRC(South Africa Medical Research Council)およびARC(Agricultural Research Council)との間で、ハニーブッシュなどのハーブ類の機能に関する共同研究を実施している。

1) 皮革関連事業について

経済産業省「環境対応革」の事業として、革製造副産物の有効利用に関する研究を行い、ゼラチンとウレタンからなり新たな樹脂の創製を目指して研究を行った。その成果の一部を著書「ポリウレタンの原料配合、改質事例集；【8】ゼラチン・ウレタン混合樹脂の創製」に纏めた。また、特許5305320「熱可塑性樹脂」特許権者：農工大ティー・エル・オー（株）、登録日：平成25年7月5日が取得できた。また、天然素材を包含した機能素材の開発に関する共同研究を工学部斉藤研と行った。

2) 羽毛リサイクル研究について

(株)東洋羽毛工業から社会人博士を受け入れ、羽毛由来加水分解ケラチンの有効利用に関する研究を行った。社会人博士課程に入学していた津田祐一氏が、博士（農学）「水鳥羽毛ケラチンの特性解析とその有効利用に関する研究」を取得する事が出来た。

3) サメの高付加価値化に関する研究について

サメ全体を利用するための実用化研究を実施し、特に利用価値の低いさめ肉の有効活用のための研究を行った。その研究成果の一部を研究論文として纏め、Nutritionに発表した。博士課程3年の上原一貴が「閉経後骨粗鬆症に対するシャークプロテインの効果」という研究課題で博士（農学）を取得した。

4) 皮膚老化改善を目指した有効な食品の探索

機能性食品や化粧品原料の効果・効能を明らかにする目的で、動物モデルを用いた評価系の確立、機能性食品素材の効果について研究を行った。平成25年度は共同研究として、(株)資生堂H&BC、(株)日本新薬、(株)新田ゼラチン、(株)キューピーと行った。ヒアルロン酸を摂取する事での肌への効果を明らかにし、各種研究会で紹介した。

5) 食品による運動器疾患の改善に向けた動物および細胞系評価モデルの確立

モデル動物および細胞を用いて変形性膝関節症に関する研究を実施している。特に、加水分解コラーゲンをはじめとした運動器の機能を改善する機能性食品の効果に関する研究を推進してい

る。社会人博士課程の原左千夫氏が「三次元細胞培養系を用いた機械的負荷モデルの構築」の研究課題で博士（農学）を取得した。

研究協力協定に基づく（平成26年度実績）

本研究施設の研究目的である「動物の硬タンパク質とこれに関連する生体分子の基礎から応用にわたる動物資源利用の研究を総合的に発展させる」ために、研究領域を補完し拡充する目的で研究協力協定を結んでいる3研究機関との研究活動内容について、平成25年度の概要を以下に記す。

「皮革及び関連高分子利用分野の研究の充実とこの分野の学術及び科学技術の発展」のための研究協力（東京都立皮革技術センター）

皮革産業振興対応策補助事業「環境対応革開発実用化事業に関する研究」に関連し、「皮革製造副産物の新たな利用用途の開発」において、革の裁断屑の再利用のための研究を行っている。本事業は、皮革研究部門との共同特許「熱可塑性樹脂」の実用化研究である。

「食肉生産に伴う硬タンパク質資源の高度利用研究の充実とこの分野の学術及び科学技術の発展」のための研究協力（日本ハム株式会社）

医療用コラーゲンにウイルス不活化を施すと共にマウスES細胞株等を用いたコラーゲンの神経分化誘導に関する研究にも着手している。また、エラスチンについても組織再生に係る成分の探索研究を実施しており、今後いずれの硬タンパク質素材に関しても食と医療の領域でさらに応用を図るつもりである。

「マトリックスタンパク質の機能開発研究のより一層の充実とこの分野の学術及び科学技術の発展」のための研究協力（株式会社ニッピ）

ウマ間葉系幹細胞と腱細胞を識別するモノクローナル抗体の認識抗原の同定を共同で実施した。また、クラゲから抽出した癌細胞接着抑制物質等の同定についてペプチドシーケンス、質量分析を共同して行っている。コラーゲン線維の細胞への作用を簡便な方法で確認する目的で、乾燥コラーゲンシート表面の原子間力顕微鏡解析、細胞機能解析を行った。また、中国瀋陽薬科大学との共同研究でフラボノリグナンであるシリビニンの糖化などのコラーゲン修飾や正常皮膚細胞への作用解明を行っている。