

【特集記事】

特集1：IoTやAIによって飛躍するサイバーフィジカルシステム
－植物の顔色をうかがった灌水制御の実現－

グリーンエネルギー研究部門 教授 峰野 博史

特集2：「香り」を用いた植物の生存戦略：環境ストレスに負けない仕組み

グリーンバイオ研究部門 准教授 大西 利幸

【プロジェクト研究成果報告】

【学術活動】【受賞】【出版物】【報道】

【研究業績トピック】

論文採択／外部資金／科研費／寄付金／特許出願

特集1：IoTやAIによって飛躍するサイバーフィジカルシステム －植物の顔色をうかがった灌水制御の実現－

グリーン科学技術研究所 グリーンエネルギー研究部門 教授 峰野 博史

はじめに

社会構造の変化や人材不足に伴い、IoT (Internet of Things)やAI (Artificial Intelligence)を活用した様々な分野における生産性向上の取組が注目されています。当研究室では、人工知能を含めた情報科学の知見を農業分野に適用することで、熟練農家（いわゆる篤農家）の持つ暗黙知である「匠の技」を定量化し形式知化する農業AIについて、先端IoT技術を駆使して研究開発してきました。

軸足としては、モバイルコンピューティングや無線センサネットワーク、知的IoTシステムといった情報科学領域のテーマを主に研究してきました。これら統合した協創プラットフォームとしての技術拡充によって、事象を定量的に表現する膨大な「データ」を収集し、目的に応じた解析によって質の高い「情報」として扱い、機械学習や深層学習といったAIの活用で法則性をモデル化します。そして、価値と紐づく「知識」を見出すことで、意思決定や新たな価値創造の「知恵」を創出できると考え、分野の垣根を超えた応用学としての情報学を実践している研究室です。

CPSの研究開発サイクル

図1に、実世界における多様なデータを収集し、サイバー空間のコンピューティング能力と結び付け定量的に分析し制御するサイバーフィジカルシステム（CPS: Cyber-Physical System）の研究開発サイクルの概要を示します。これまで「経験、勘、度胸」に頼っていた事象を形式知化し、「仮説、検証、データ」に基づく高度な情報システムが創出されつつあります。

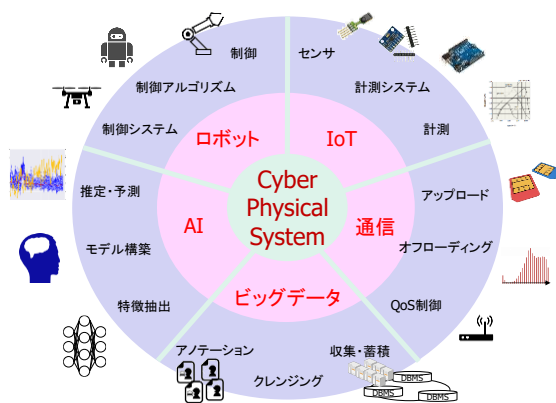


図1. CPSの研究開発サイクル

CPSの概念に代表されるように、インターネット技術や各種センサ技術の進展によって、様々なモノやその状態を表すデータを収集する機器が爆発的に増加してきました。通信技術に関して有線・無線、狭域・広域、消費電力、通信速度（上り、下り）、運用コストといった観点で、LTEや5G、LPWA(Low Power Wide Area)、無線LAN、Bluetooth、Zigbee、RFID、NFCといった多様な選択肢が拡充されてきており、多数接続や超低遅延といった用途（アプリケーション）や研究開発ステップに応じた使い分けが重要になってきました。これら技術によって、これまで何となく感じていた事象を定量的に表現する膨大な「データ」を多面的かつ経時的に収集できるようになってきました。さらに、目的に応じたドメイン知識に基づく適切な解析によって質の高い「情報」として解釈し、膨大なデータを用いて機械学習や深層学習といったAIを活用することで、非線形で複雑な法則性をモデル化できるようになりました。ヒトの感性も参考に価値と紐づく「知識」を見出すことができれば、『匠の技』を再現できるようになるだけでなく、ヒトと機械の協働によってこれまで気づかなかった本質に気づくことができ、これまでの人智を超えた意思決定や新たな価値創造の「知恵」まで創出できるのではないかと感じています。まだ、推定や予測といった機能領域が主ではありますが、CPSの手足となるアクチュエータやロボットと接続すれば、様々な分野における実世界を制御できるようになります。

このサイクルを一巡させ、基礎となるCPSの効果を検証しつつ、各技術の飛躍的な発展に合わせた研究開発サイクルをスパイラル的に循環させれば、様々な革新的CPSを創出していけるはずです。楽しみですね！

農業分野への適用

農業といった一次産業分野では、刻々と変化する植物の生育状態と環境要因に対し、熟練農家のように適切な時期に適切な農作業を実施できれば、病害被害を抑えて収量を増加させたり、特定栄養価を高めた機能性植物を生産させられたり、生産性向上が期待できます。そこで、露地栽培に比べれば多少外乱の影響を受けにくい施設栽培において、まずはトマトの低段密植養液栽培に焦点を絞り、静岡県農林技術研究所や農学部の支援も受けながら、枯れない程度の灌水制限を自動調整することで高糖度トマトを栽培する灌水AIの研究開発を進めてきました。

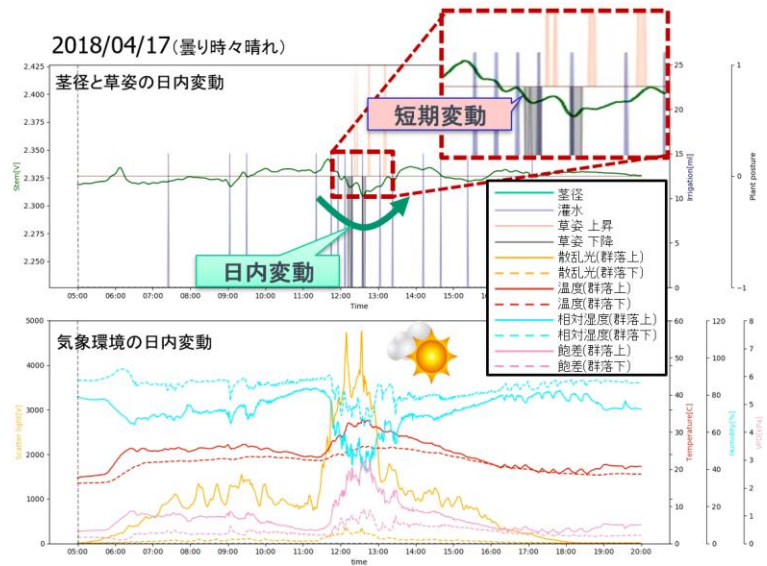


図2. トマト低段密植養液栽培時の莖径推移の様子

図2に示すように、先端IoTを駆使して得られた経時データを可視化することで、数値だけでは想像しにくい数値列からまずはヒトの感性で情報の抽出を試みました。莖径の変位量に注目すると、1日を通じて長期的に変化するトレンド（概日リズム）が存在することが確認でき、これは蒸散速度が吸水速度を上回ることによって生じていると推察できます。一方、灌水に伴う短期的変化が存在することも確認でき、この短期的変化に着目した分析を深めることで、水分ストレスに基づく適切なタイミングでの灌水を実現できるのではないかと考えました（ちなみに私の農業に関する知識は中学生レベルです）。また、同時にタイムラプス撮影していた草姿画像を動画として重畳し観察してみると、晴天時（飽差が高い）は莖径変位量の上下推移に応じて、視覚的にも『しおれ』の上下運動を明確に確認できることが分かりました。熟練農家が、天候としおれ具合を見ながら灌水制御しているという話と一致しているようです。より詳細な分析を進めたところ、この草姿の上下移動量と莖径変位量は、相関0.2弱の条件もあれば、最大で相関0.85となることが分かりました（Plant Phenomics 2019掲載）。相関が高くなる条件を見つけ、草姿の上下移動量を見ていれば、莖径変位量を計測しなくてもしおれ具合を考慮した灌水制御が実現できそうです。

そこで、草姿画像から得られるしおれの動きデータ、植物の動きの要因となる明るさや温度、湿度といった環境データ、日の出や灌水からどれほど時間が経過しているかを表現する経時データから構成され、それぞれ表現できる情報の異なるマルチモーダルなデータに対し、再帰型ニューラルネットワークの一種であるLSTM (Long Short Term Memory) をクロス

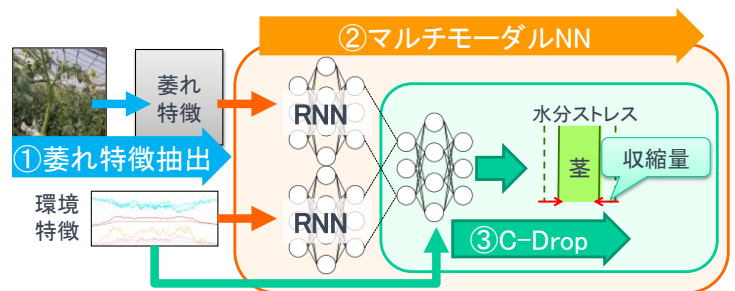


図3. マルチモーダル深層学習

構造で接続し、時系列情報を考慮したマルチモーダルな特徴を莖径変位量と紐づけました（図3）。環境条件でのクラスタリングによって環境条件に特化したマスク情報を生成することで、非線形で複雑な植物生理状態を現実的な計測データと時間粒度で機械学習可能なことを確認できました（COMPAG 2020掲載）。その後も検討を進め、灌水後に与えた水ストレス量と、灌水で回復した水ストレス量を比較することで、植物体内水分の変化に基づいて灌水タイミングを適切に判断できる動的閾値決定手法を研究開発しました。

実証実験

これら研究成果を用いたAI 灌水制御システムを構築し、地元企業である(株)Happy Qualityやサンファーム中山(株)の協力を得て、中玉トマト(フルティカ) 低段密植養液栽培にて実証実験を行いました。

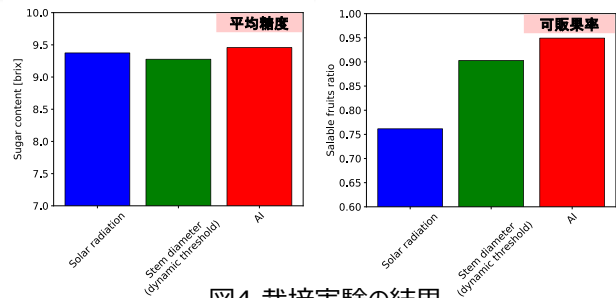


図4.栽培実験の結果

平均糖度9.46の高糖度トマトを、バラつきを抑えて容易に栽培できることだけでなく、急な天候変化に追従した適切な灌水制御ができることで、従来の日射比例による灌水制御に比べ果実の裂果を大幅に減らし、高糖度トマトを高い可販果率(95%)で生産できることも確認できました(図4)。

おわりに

農学はもちろん植物生理学や植物生態学といった異分野連携による知見をもとに、IoTやAIといった情報科学的アプローチを用いれば、植物の生育、生理状態、環境応答を詳細に把握して暗黙知の形式知化が飛躍的に進みそうです。2006年頃から始めた情報科学研究室による農業分野への挑戦は、机上や宅内では特に不都合なかった無線通信技術や研究成果がまだまだ大きな課題を抱えていることを痛感させられる日々でした。設置時に問題なくても、植物の成長や農作業、季節変化に伴って不安定な挙動を示し、失敗の中から成功の糧を探りつつ様々な可能性を検証し現在に至ります。何世代にも渡る研究室学生らと得た知見と研究成果を社会還元しつつ、世界に誇れる日本の一次産業の後世への伝承に加え、持続可能な明るい未来の実現に向け引き続き研究開発を進めていきたいと思っております。

特集2: 「香り」を用いた植物の生存戦略: 環境ストレスに負けない仕組み

グリーン科学技術研究所 グリーンバイオ研究部門 准教授 大西 利幸

植物は根を張った場所から移動することは難しく、乾燥や高温などでの非生物学的ストレスや病害虫や病原菌による生物的ストレスなどの環境ストレスから逃れることはできません。そのため、植物は生育環境に順応する様々な術を身につけ、環境ストレスと日々戦っています。植物が生み出す化合物を利用して自らの身を守る化学防御もその一つ仕組みです。植物は、20万種以上とも言われる二次代謝産物(specialized metabolism)を生成します。特に植物が放散する揮発性化合物は、揮発性が高いため空気中に放散されやすく、空間的な広がりによって、食害昆虫への忌避活性、病原菌に対する抗菌活性、また受粉媒介者を誘引するなどの植物の生存競争を有利にする働きがあります¹⁾。

また植物は、近隣の植物から放散される揮発性化合物を取り込んで防御活性を向上させることが知られており、植物が発散する揮発性化合物を活かした農業手法が実践されています²⁾。

この手法は、異なる種類の野菜や花(コンパニオンプランツ)を近傍で栽培することによって、病害虫の被害を抑えたり、生長を助けるなど効果があります。例えば、ネギ類やパセリ・セロリ、ハーブ類のような香りの強い植物を近傍に植えることによって病害虫を忌避します。一方、揮発性化合物は植物自身に対して負の作用を示すこともあります。バラ様の香調で知られているゲラニオールは、ダイズ、タバコ、シロイヌナズナなどに対してアポトーシス誘導を引き起こします。そのため植物は、揮発性化合物を安定的に植物自身に貯蔵する仕組みを備えています。例えば、トマトやバジルなどは葉や茎の表面に「トライコーム」と呼ばれる突起状の細胞に、針葉樹は「樹脂道」と呼ばれる貯蔵細胞に揮発性化合物を貯蔵します。

またチャ、ブドウ、サツマイモ、イチゴ、キウイフルーツ、ソバなどは、揮発性化合物に「糖」を結合させ、香気前駆配糖体 (glycosidically bounds volatiles; GBVs) として貯蔵します (図1)。

GBVsは、揮発性化合物より水溶性や沸点が高いため、植物中での安定的な貯蔵に適しており、植物が病害虫や病原菌からの攻撃を受けた際、GBVsは植物由来の糖加水分解酵素によって、容易に揮発性化合物を遊離することができます。

このように、GBVsは植物の化学防御システムの一端を担っています。また興味深いことにGBVsは我々の生活を豊かにしている化合物でもあります。例えば、ワインや芋焼酎の香りはGBVsに由来しています。醸造工程において、ブドウやサツマイモに含まれるGBVsは加水分解され、「香り」が遊離することで芳醇なワインや芋焼酎が製造されます。また紅茶や烏龍茶の製茶工程では、チャ自身の糖加水分解酵素によって糖加水分解されて「香り」が生み出されます。このことは、GBVsは農産物品質の指標である味や香りの“源”となる化合物であることを意味しています。このように植物の環境ストレス耐性の向上や食品開発のターゲット化合物となり得るGBVsが、「いつ」「どこで」「どのように」生合成されているかは未解明のままでした。

しかし近年、植物のGBVsがどのように生合成されているか明らかになってきました。本特集では静岡が誇るチャノキを例にGBVsが「いつ」「どこで」「どのように」作られるのかについて解説します。

茶の品質を決定する重要な指標として「味」「水色」「香り」があります。これまでに製茶やチャ生葉から630種類以上の揮発性化合物が同定されており、その代表的な揮発性化合物は、芳香族化合物であるベンジルアルコール、2-フェニルアルコール、テルペン化合物であるリナロール、ゲラニオール、脂肪族揮発化合物である(Z)-3-ヘキセノールなどが知られており、その多くはGBVsとして貯蔵されています。茶の主要なGBVsはグルコースの6位にさらにキシロースが結合した二糖配糖体「プリメベロシド (6-O-β-D-xylopyranosyl-β-D-glucopyranoside)」です。プリメベロシドに香りはほとんどありません。

チャノキに内在する糖加水分解酵素によって配糖体は香り成分と糖部分に切断され、香り成分が遊離します。緑茶、烏龍茶、紅茶のそれぞれの製茶工程において糖加水分解酵素の働きが調節され、バラエティーに富んだ香りを放つお茶が作り出されます。プリメベロシドがどのように作られるかを明らかにすれば、これまでとは異なった香調を放つ茶の製造に適したチャノキの品種開発が期待されます。そこで我々はチャノキにおいてプリメベロシドを作り出す酵素遺伝子の探索を行いました。まず、遺伝子発現データベース解析の結果、香り成分の一つ目の糖 (単糖) を結合させると予想される配糖体化酵素遺伝子を見出しました。この遺伝子がコードする酵素 (CsGT1) の働きを生化学的手法により調べたところ、チャノキの揮発性化合物である(Z)-3-ヘキセノールやゲラニオールをグルコシド (単糖) に変換することを突き止めました (図2)。

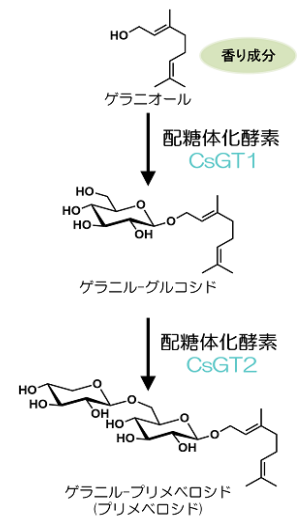


図1. 植物に含まれる香気前駆配糖体 (glycosidically bounds volatiles; GBVs)

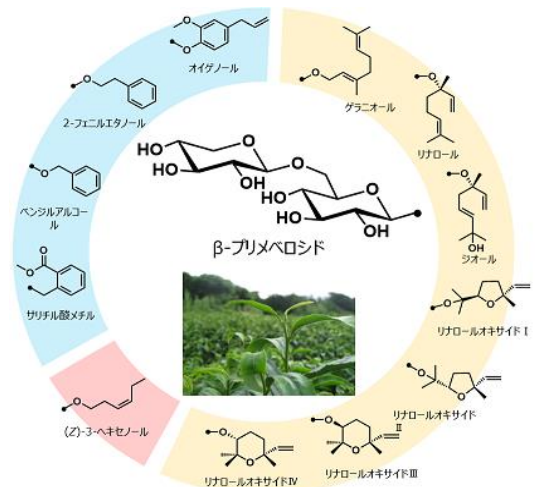


図2. CsGT1とCsGT2が生合成するプリメベロシドの生合成経路

つぎにグルコシドに二つ目の糖を結合させる酵素を探索するために、チャノキの新鮮葉から酵素の精製を行い、グルコシドからプリメベロシドを生み出す酵素 (CsGT2) を見出すことに成功し、プリメベロシドがCsGT1とCsGT2の二つの酵素によって生み出されることを明らかにしました³⁾。チャ葉において、葉がまだ展開していない芽の状態を「芯」といい、芯とその下の2枚の葉の部分を「一芯二葉 (いっしんによう)」と呼ばれています。一芯二葉を用いて製造された紅茶や烏龍茶は、その他の部位で製造された茶と比べて、花様やマスカット様の華やかな香りが豊かです。同時に一芯二葉は、葉が柔らかく病虫害や病原菌の攻撃を受け易い部分です。

このことから我々は、チャの一芯二葉では、CsGT1とCsGT2の発現が高く、プリメベロシドが多く貯蔵されていると予想し、実験を行ったところ、予想通り一芯二葉でCsGT1とCsGT2の発現が最も高く、プリメベロシドも一芯二葉で最も多く貯蔵されていました³⁾。攻撃を受け易い一芯二葉においてCsGT1とCsGT2がプリメベロシドを生み出して、外敵の攻撃に備えていることが示唆されます。

現在、揮発性化合物やGBVsが植物にストレス耐性を向上させ、生存競争を有利に仕向けることが少しずつ明らかになりつつあります。環境変動の影響を乗り越え、持続可能な農業を維持するために、環境ストレスをマネジメントする化学ツールとして、揮発性化合物やGBVsを活用した病虫害の防除方法が開発されることが期待されます。

1) Dudareva N., Pichersky, E. and Gershenzon, J (2004) Biochemistry of Plant Volatiles, *Plant Physiol.*, 135, 1893–1902.

2) Togashi K., Goto M., Rim H., Hattori S., Ozawa R., Arimura G. (2019) Mint companion plants attract the predatory mite *Phytoseiulus persimilis*. *Scientific Reports* 9:1704

3) Ohgami S, Ono E, Horikawa M, Murata J, Totsuka K, Toyonaga H, Ohba Y, Dohra H, Asai T, Matsui K, Mizutani M, Watanabe N, Ohnishi T (2015) Volatile Glycosylation in Tea Plants: Sequential Glycosylations for the Biosynthesis of Aroma β -Primeverosides Are Catalyzed by Two *Camellia sinensis* Glycosyltransferases. *Plant Physiol.*, 168, 464–477.

令和元年度グリーン科学技術研究所プロジェクト研究 成果報告

グリーン科学技術研究所では、研究所内外での共同研究を進め、研究力向上と研究成果の社会実装を推進するため、令和元年度よりプロジェクト研究をスタートさせました。

この研究プロジェクトは、研究所内外での共同研究を推進するため、他学部や他機関・他大学の研究者が参画できるようになっています。また、研究所員から応募があった研究課題を選定し、採択された研究課題にプロジェクト研究費を支援しました。

毎年開催している静岡県三大学連携シンポジウムにて成果発表をおこなう予定でしたが、新型コロナウイルスの感染拡大の影響によりNewsLetterに成果報告を掲載いたします。

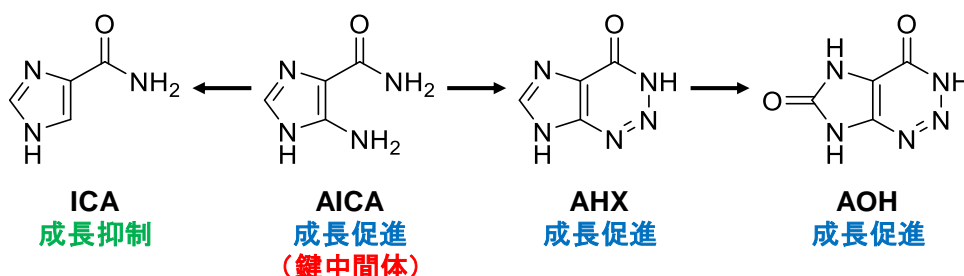
研究課題：植物成長調節剤フェアリー化合物のグリーン合成

研究代表者：間瀬 暢之教授（グリーン科学技術研究所 グリーンエネルギー研究部門）

研究分担者：河岸 洋和教授（グリーン科学技術研究所 グリーンケミストリー研究部門）

菅 敏幸教授（静岡県立大学 薬学部）

静岡大学で発見されたフェアリー化合物は、あらゆる植物に内生し、植物に対して成長調節活性を示す化合物群である（図1）。成長促進作用を示す2-azahypoxanthine（AHX）と2-aza-8-oxohypoxanthine（AOH）、成長抑制作用を示すimidazole-4-carboxamide（ICA）が知られており、これらは共通中間体5-aminoimidazole-4-carboxamide（AICA）から化学合成できる。従来のAICA合成法は、副生成物の生成や高価な基質、有毒ガスの使用が一般的であり、植物成長調節剤フェアリー化合物の実用化における喫緊の課題は、低環境負荷型手法によるAICAの量的供給である。これらの課題を解決するには、極限まで工程数を削減することが鍵であるとともに、グリーン科学技術が不可欠である。今回の研究課題において、我々が開発してきたファインバブル（F B）技術による気相が関与したグリーンな反応と、フロー技術による高収率当量反応を組み合わせ、フェアリー化合物の前駆体AICAの連続合成システムを開発することを目的とした。



共同研究者である静岡県立大学薬学部・教授（兼 静岡大学グリーン科学技術研究所 客員教授）の菅 敏幸先生と新たに考案した収束的AICA合成スキームの実証研究を実施した（図2）。合成戦略として①工程数削減、②気体が関与する反応、③当量反応、④溶媒の統一を念頭に策定した。特に、②に関して独自に開発したF B発生装置により（図2右上）、過剰の気体を使用することなく、さらに後処理の簡略化が期待される。また、③に関して当量反応で100%収率になれば、廃棄物の削減が期待されることから、独自に開発した最適化手法（図2左下）を適用する。

まず、オキシム化のフロー反応条件を最適化した。亜硝酸ナトリウムを1当量に固定し、反応効率に最も影響すると考えられる温度と流量を反応条件の変数として設定した。これらの2変数に対して、9+4+1最適化手法を適用し、予測された反応条件（12 mL/min、80℃）でフロー反応を検討したところ、収率95%で所望の生成物が得られ、わずか14実験（180 min）で最適反応条件を特定できた。

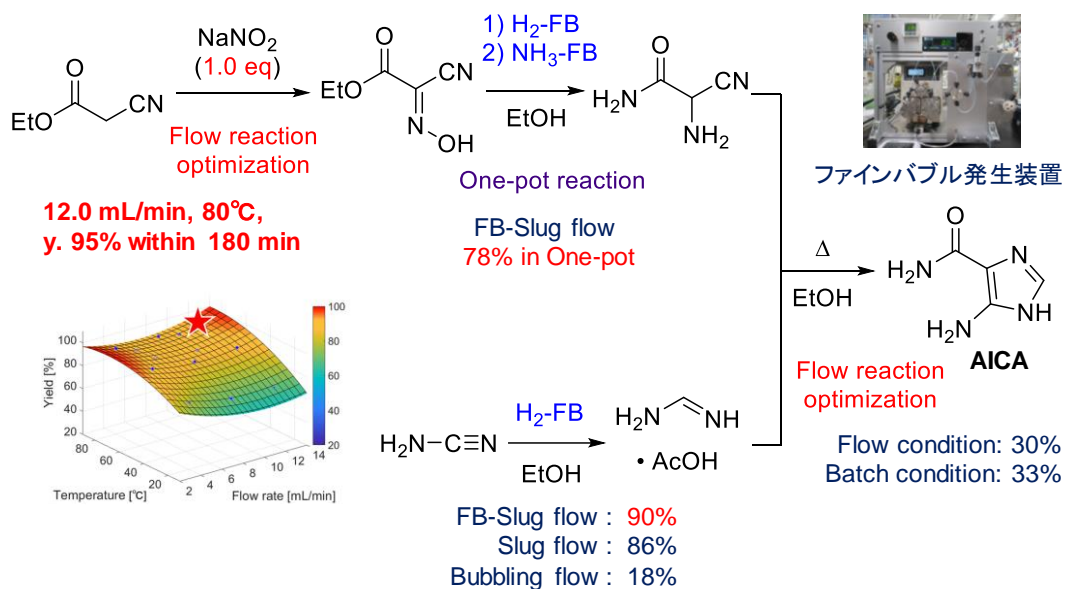


図2.重要合成中間体AICAの単段階収束的合成

続いて、オキシムの還元およびエステルのアミド化を検討した。中間体アミンの安定性が低く、単離が困難であったことから、還元とアミド化をワンポットで実施した。その結果、オキシム還元では反応時間90分で転換率100%、収率81%で中間体アミンが、続くアミド化ではFB発生装置を1度通過させるのみで転換率100%、収率96%でアミドが得られた。さらに、シアナミドのシアノ基の還元をフロー反応条件で検討した結果、収率90%でアミジンが得られた。最後に、アミノニトリルとアミジンの反応をバッチ手法とフロー手法で比較した結果、バッチ条件で収率33%（60 min）、フロー条件で収率30%（12 min）で得られ、フロー手法により短時間でのAICA合成を達成した（図2）。

今後、連続攪拌槽反応方式も含むフロー手法により、フェアリー化合物の前駆体AICAを1 kg/週で合成することを目指すとともに、合成法のレシピ化を進め、有機合成の専門的知識・技術がない人でも合成できるシステムを開発していく。また、共同研究者の静岡大学グリーン科学技術研究所・教授の河岸洋和先生に、合成したフェアリー化合物の評価をしていただく予定である。

これらの研究を追究することにより、ファインバブル技術、フロー合成技術、反応条件最適化技術が深化・進化しSDGs 1 2「持続可能な生産消費形態を確保する」へのグリーンイノベーションに貢献することが期待される。さらに、フェアリー化合物は植物生産量を増強することから、世界規模の課題であるSDGs 2「飢餓を終わらせ、持続可能な農業を促進する」、SDGs 3「全ての人々の健康的な生活を確保し、福祉を促進する」を一歩進めることが期待される。

【このプロジェクト研究に関連した依頼・招待講演】

- (1) 間瀬 暢之「特殊反応場における連続合成：マイクロウェーブ・ファインバブル・フロー手法の融合」新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製」第8回成果報告会、A03-4、京都大学桂キャンパス、2019/6/1（依頼講演）。
- (2) 間瀬 暢之「ファインバブル有機合成：10年経って、何ができるようになったか？」第9回CSJ化学フェスタ2019「泡は小粒でもびりりと辛い ～用途広がるファインバブルの世界～」、タワーホール船堀（東京都江戸川区）、D1-09、2019/10/15（招待講演）。

研究課題：大型機器の共同利用を介した融合研究の展開

研究代表者：近藤 満教授（グリーン科学技術研究所 グリーンバイオ研究部門）

研究分担者：菅 敏幸教授、濱島 義隆教授（静岡県立大学 薬学部）

【微小結晶の単結晶構造の決定】

分子構造解析部の機器を利用した単結晶構造解析および、静岡県立大学の教員のノウハウによる不安定有機化合物の合成を経た有害陰イオン呈色剤の開発などを展開した。

Pactamycin は抗腫瘍および抗ウイルス活性をもつ抗生物質で、生理医学上非常に重要な物質である。静岡県立大学では、このPactamycin のより効率的な全合成の確立に向け、新たな合成ルートが研究されている。その全合成過程における重要な反応物質の合成において、その中間物質の分子構造を本分子構造解析部に設置されている微小結晶構造解析装置を用いることで、詳細に決定することに成功した（図1）。

この化合物から得られた物質をさらに、主骨格となる分子と反応させ、最終的に Pactamycin を単離し、その全合成に成功した。研究結果は、査読付の専門誌に発表された。さらに、絶対構造が不明であったキラルなパラジウム化合物において、同装置による単結晶構造解析を利用することで、その絶対構造を決定することに成功した。

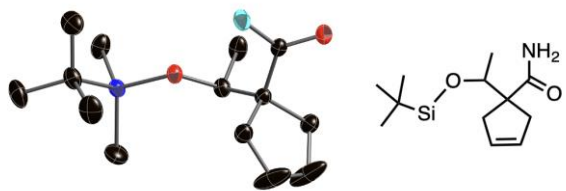


図1.微小結晶構造解析装置を用いて決定した結晶構造

また、新しいビス-ベンズイダゾール型架橋配位子を系統的に合成し、これを用いた新しいカプセル分子および高分子錯体の合成を展開した。合成した幾つかの架橋配位子を用いて得たカプセル分子は、色素を対イオンに交換することができた。これらのカプセル分子は、水溶液中の過塩素酸イオンの呈色に有用であることを見出した。

【カプセル分子を用いた陰イオン呈色剤の開発】

過塩素酸イオンは甲状腺ホルモンのヨウ化物イオンの取り込みを阻害し、甲状腺ホルモンの分泌を阻害する生理活性をもつ。そのため、乳幼児にとって高い有害性をもつことが指摘されている。子供が飲用しても無害とされる濃度は 25 ppb で、これよりも高い濃度の過塩素酸イオンが欧米を中心に世界各地の水道水、井戸水、フルーツや牛乳から検出され社会問題となった。過塩素酸イオンの除去において、陰イオン交換樹脂による除去や微生物による分解など、多くの研究が進められてきた。

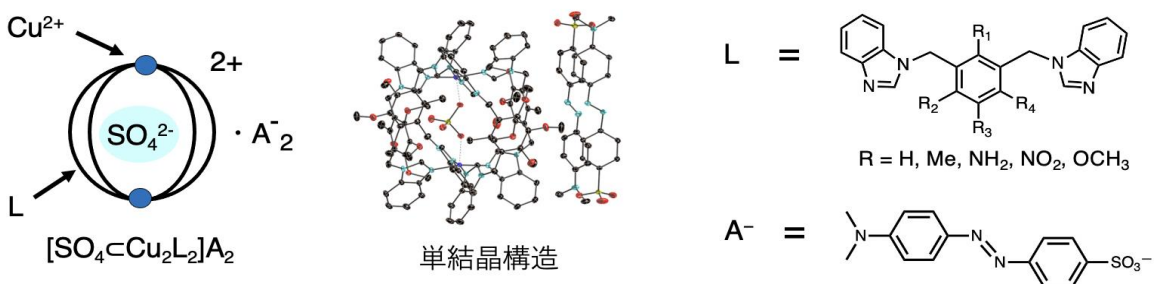


図2.陰イオン性色素 A⁻ を対イオンにもつカプセル分子の構造。結晶構造の配位子 (bbitrmotと略す) は R₁ = Me, R₂, R₃, R₄ = OMe.

水溶液中の塩化物イオンの検出には、パケットとと呼ばれる手軽な簡易測定法が多用されている。その検出には、それぞれの陰イオンに固有な化学反応を利用して行うが、過塩素酸イオンは極めて反応不活性で、水溶液中で起こる化学反応は知られていない。そのため、このppbレベルの過塩素酸イオンの検出には、カラムで分離後、その電気電動度を測定して定量するイオンクロマトグラフィーが利用されてきた。しかし、身近な水の安全性を確認するためには、パケットで利用できるように呈色剤が有用である。

当研究室では、これまでに、過塩素酸イオンと優先的に対イオン交換を起こすカプセル分子を見出してきた。このカプセル分子は、2+の正電荷をもち、対イオンに硫酸イオンを一つもつ。本研究では、対イオンに陰イオン性のアゾ色素をもつカプセル分子を合成し、それらの化合物が水溶液中の過塩素酸イオンと対イオン交換を起こす結果、水溶液中の過塩素酸イオンを選択的に呈色させることに成功した。

図2に合成したカプセル分子の構造、図3に種々の陰イオンを含む水溶液に $[\text{SO}_4\text{C}u_2(\text{bbitr}b\text{NO}_2)_4]$ (A_2) ($\text{bbitr}b = \text{NO}_2 = R_1, R_2, R_4 = \text{Me}, R_3 = \text{NO}_2$ (図2参照)) を添加して得た濾液の写真と吸収強度を示す。水溶液中に過塩素酸イオンが存在する場合においてのみ、水溶液が選択的に呈色することが分かる。

特に10 ppb の過塩素酸イオンでも呈色が見られ、この低濃度レベルの過塩素酸イオンでも呈色できる高い検出感度をもつ。これは、ppb レベルの過塩素酸イオンを呈色できる、世界で初の呈色剤である。今後、水道水や井戸水などの環境水などに含まれる過塩素酸イオンの呈色剤として展開が期待できる。

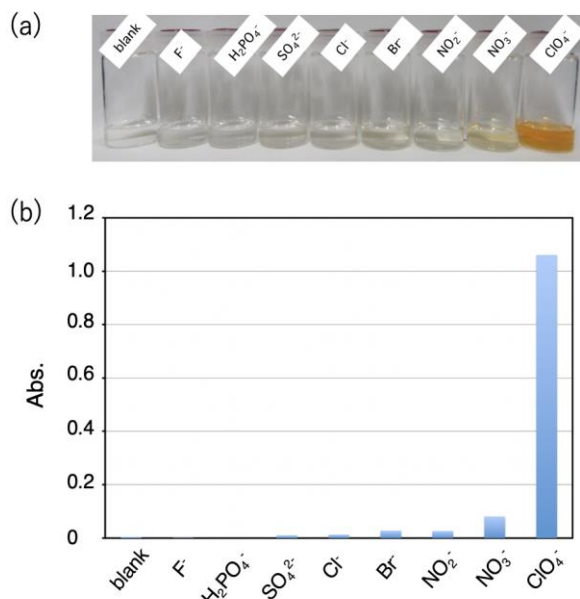


図3.カプセル分子を用いた過塩素酸イオンの呈色選択性。実際の水溶液の写真(a)と分光光度計を用いて決定した呈色感度(b)。

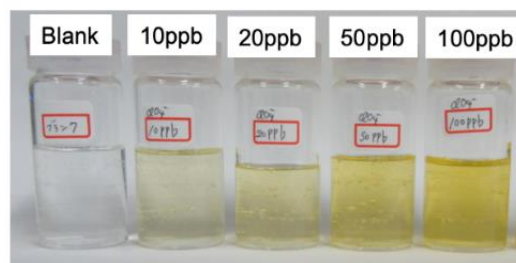


図4.種々の濃度の過塩素酸イオン水溶液に、 $[\text{SO}_4\text{C}u_2(\text{bbitr}b\text{NO}_2)_4]$ (A_2) を添加して得た水溶液の濾液。blank 水溶液では色が付かず、10 ppb以上では、黄色に呈色する。

[1] Y. Miura, H. Ouchi, M. Inai, T. Osawa, F. Yoshimura, J. Kanazawa, M. Uchiyama, M. Kondo, and T. Kan* *Organic Letters* 2020, 22, 3515-3518.

[2] R. Narukawa, T. Kobayashi, S. Shimizu, Y. Suzuki, T. Kan, M. Kondo. *Chemistry Letters*, 2020, 22, 3515-3518.

[特許申請]イオン性金属錯体、陰イオン検出方法、及び芳香族化合物 [出願番号] 特願2019-156194 (2019年8月28日)

研究課題：電子カルテからの抗がん剤副作用情報検出および予測

研究代表者：狩野 芳伸准教授（グリーン科学技術研究所 グリーンケミストリー研究部門）

研究分担者：平川 聡史特任研究員（浜松医科大学）、堀口 裕正氏（国立病院機構）

（公開可能部分のみ掲載）

本研究の概要は、次のとおりである。まず、電子カルテ自由記載部分から、副作用を記述した部分を自動抽出し、記載の重症度を推測する。抽出した患者ごとの時系列副作用情報と、投薬・検査情報を重ね合わせ、薬剤ごとの副作用分布、さらに患者による副作用の出やすさを推測する。将来的にはこれにより、不要な抗がん剤の投与防止、終末期QOLの向上、さらに薬剤の未知の副作用の発見による予防が期待される。また、同様の技術により他の分野についても発展的な適用を見込んでおり、そのための最初の一步となる。

本研究は、臨床現場からの課題、電子カルテテキスト処理、大規模診療情報データベースの構築、の三つの研究シーズが交わり融合したものである。

代表者は長年、日本語医療言語情報処理に取り組んできた数少ない研究者の一人であり、医療言語処理システムを実装してきたが、実医療データへのアクセスができないという課題を抱えていた。分担者の堀口氏は、国立病院機構の大規模診療情報データベース（NCDA）を構築・運用しており、厚労科研の研究課題において、退院サマリの自動生成を目標に、代表者の実装したシステムを機構でNCDAを対象に実行するという形で大規模実医療データへの適用をともに試みてきた。

一方で臨床医である分担者の平川特任研究員は、がん治療、特にその副作用にかかわる治療継続の判断について課題意識を持っていた。すなわち、本邦は、高度経済成長から成熟した社会を迎え、高齢者が急速に増加している。高齢化とともに生じる疾病と終末期、そしてそれを支える家族への支援を、今後さらに具体化しなければならない。経済成長とともに、生活の質(QOL)が向上しつつある今日、国民が患者として治療に取り組む際には、各医療機関において患者のQOLを維持する取り組みが求められる。

これら三者の研究が交わり、本研究では第一歩として、模擬カルテの作成とアノテーション付与、辞書の構築、副作用情報抽出システムの実装を行った。今後は、さらに幅広い診療情報をとりいれたシステムの拡張、使用データの増加、各種ツールの性能向上を目指していきたい。

研究課題：食品媒介感染症の原因となる病原体の高感度かつ迅速検出基盤技術の構築

研究代表者：朴 龍洙教授（グリーン科学技術研究所 グリーンケミストリー研究部門）

研究分担者：鈴木 哲朗教授（浜松医科大学 医学部）、轟木 堅一郎教授（静岡県立大学 薬学部）、李 天成氏（国立感染症研究所）、原 稔美氏（静岡県環境衛生科学研究所）

【研究の概要】

本研究は、新規高導電性ナノ複合体であるグラフェン量子ドット—金ナノ粒子—ポリアニリンナノワイヤー（GQD-AuNP-PAni）電極を作製して、簡便かつ迅速に標的ウイルスの検出を可能にする電気化学的応答型ウイルス検出センサーの構築（図1）である。

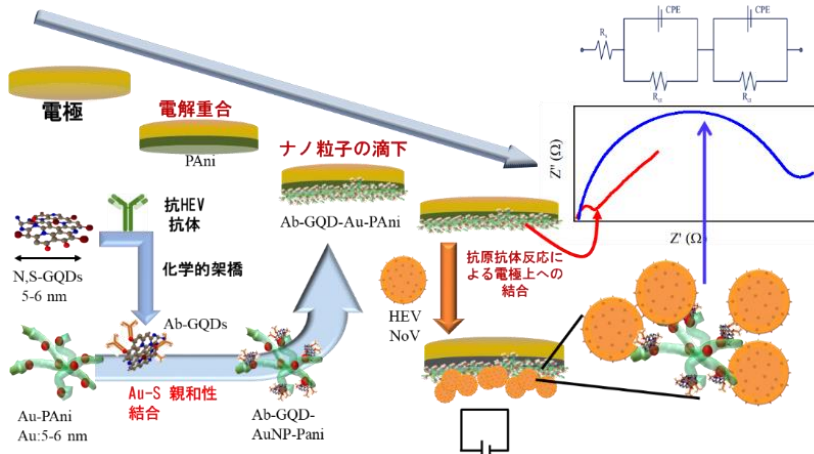


図1. 電気化学的ウイルス検出の概要図

金ナノ粒子—ポリアニリンナノワイヤー（Au-PANI）は、水層と有機層を用いた界面重合法により合成した。また、窒素（N）および硫黄（S）でドーパされたグラフェン量子ドット（N、S-GQD）は、チオ尿素とクエン酸との標準的な水熱法によって調製した。標的ウイルスに特異的抗体（Ab）は、抗体のカルボキシ基とGQD上にドーパされたNを化学的に架橋することでGQD上に修飾した。またAu-PANIはAb-GQD上にドーパされたS分子とAuが保持するSへの親和性結合により、Ab-GQD-Au-PANI複合体を得た。このAb-GQD-Au-PANI複合体は金電極の表面に付着され、電極上においてナノスケールの表面積増加及び導電性の増加を誘起する。ウイルスは、電極表面のAb-GQD上に修飾された抗体により特異的に抗原抗体反応により電極に結合する。

検出感度を高めるため、抗原抗体反応の段階では更に外部電気パルス電圧をかけ、Ab-GQD-AuNP-PANIの表面積を拡大させ、センサー表面の抗体とウイルス粒子との結合効率を増加させた。ウイルス粒子の電極上への結合による電気化学的応答は、電気化学インピーダンス分光法（EIS）によってセンサー上の電荷移動抵抗値（インピーダンス）として反映され、ウイルスの検出までに要する時間はおよそ15分程度である。

本研究では、標的ウイルスとして食品媒介感染症の原因となるE型肝炎ウイルス（HEV）とノロウイルス（遺伝子型：GⅡ.3）を対象にした。

【研究結果】

1) 電極の作製：上記の方法により合成したAuNP-PANIはナノワイヤー中に多数の均一な球状のAuNPが包埋されていることが透過型電子顕微鏡（TEM）により観察された（図2A）。また、GQD-AuNP-PANIでは高倍率下でGQDとAuNPそれぞれに特徴的な構造が観察され（図2B）、更にX線光電子分光によりGQDとAuNP間のAu-S親和性結合が確認された（図2C）。これらGQD-AuNP-PANI複合体を電極表面に付着した後に電極の酸化還元ピークも確認された（図2D）。

2) ウイルスの検出： 標的ウイルスそれぞれに特異的な抗体を修飾したAb-GQD-AuNP-PAni電極を用いてウイルス検出を行った。
HEVの検出では、100 RNAコピー/mLから 10^7 RNAコピー/mLまでインピーダンスが直線的に増加し、検出限界は84.3 RNAコピー/mLであった（図3A）。
NoVの場合、感染患者の糞便から採取した検体を、対象とした。糞便は、緩衝液で10倍希釈した後、遠心分離により固形分を除去した。NoVの検出範囲100 RNAコピー/mLから 10^6 RNAコピー/mLまでインピーダンスが直線的に増加し、検出限界は73.4 RNAコピー/mLであった（図3B）。

これらの検出感度は、商業的に実用化されている検出系より100倍以上であった。また、どちらの検出においても高い相関係数を示したことから信頼性の高い検出系であることが証明された。

HEV検出用電極を用いて検出系の交差反応を確認した結果、インフルエンザウイルスとは反応をせず、HEVのみ応答することが確認できた（図3C）。

HEV以外のサンプルでは電気抵抗値の増加が確認されなかったことから特異性が証明された。

本研究の電気化学的ウイルス検出系は迅速性を保ちながら非常に高い感度を示し、実際のオンサイト検出やクリニックでの使用に高い可能性を有する検出系である。

今後、検査データをIT機器に転送することで、ウイルス感染実態把握が可能なスマートシティ推進に貢献できる。

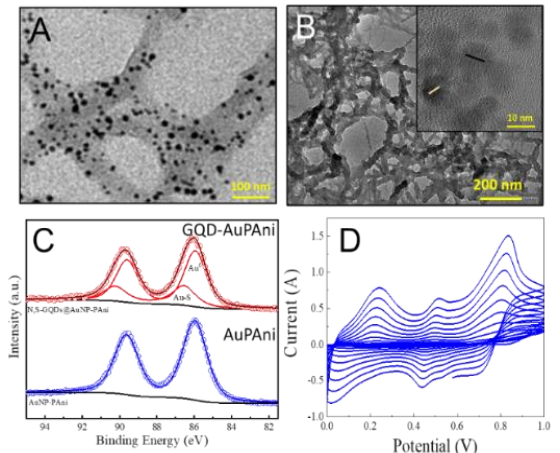


図2. (A)TEMによるAuNP-PAni及び(B)GQD-AuNP-PAniの形状観察(C)XPSによる結合エネルギー解析(D)GQD-AuNP-PAniの電気化学的性質

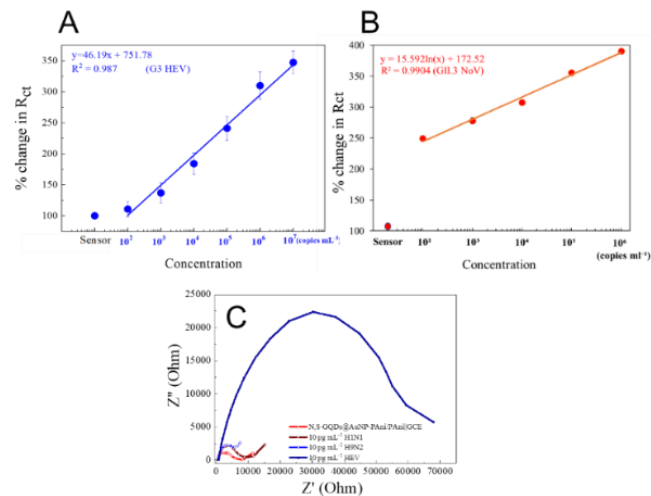


図3. 電気化学的検出法を用いたHEV (A)とNOV (B) 検出結果 (C) HEV検出用電極を用いた電極の特異性

【研究成果発表】

- ①Chowdhury et al., ACS Applied Bio Materials, 3, 3560–3568, (2020).
- ②Ganganboina et al., Biosens. Bioelectron., 157:112169 (2020).
- ③本研究成果は、日本医療研究開発機構医療分野研究成果展開事業／先端計測分析技術・機器開発プログラム研究への展開につながった。

【研究成果の波及効果】

上記の研究成果は、下記の様なSDGsの実現に貢献する。

- SDGs 3.3: 2030年までに、エイズ、結核、マalariaおよび顧みられない熱帯病といった伝染病を根絶するとともに肝炎、水系感染症及びその他の感染症に対処する。
- SDGs 3.d :すべての国々、特に開発途上国の国家・世界規模な健康危険因子の早期警告、危険因子緩和及び危険因子管理のための能力を強化する。

研究課題：生物多様性を基盤とした緑環境実現技術の創出

研究代表者：原 正和教授（グリーン科学技術研究所 グリーンバイオ研究部門）

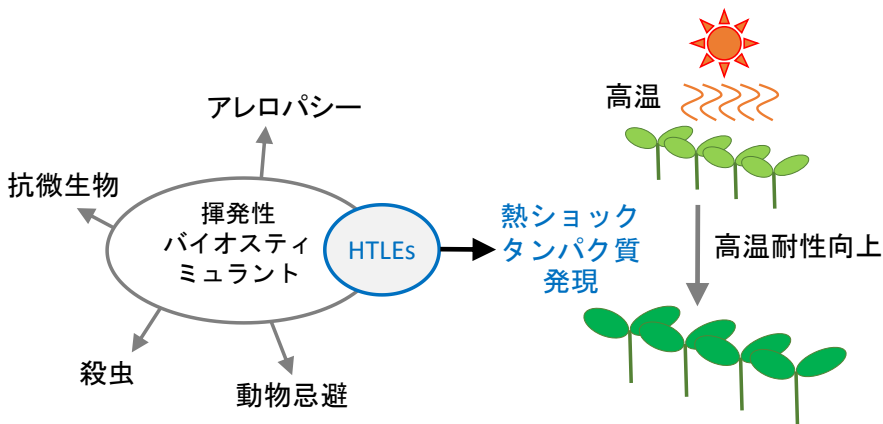
研究分担者：近藤 満教授、王 権教授、轟 泰司教授、成川 礼講師（グリーンバイオ研究部門）

【研究成果の概要】

植物による豊かな緑環境を実現するため、植物の環境応答システムとそれを応用した農業資材と育種に関する研究に取り組んだ。

植物において、乾燥などの環境ストレス応答に重要な役割を担っているホルモン、アブシジン酸（ABA）の作用機構を巧妙に活用した新しい分子を創出した。ABAの作用は、植物体内におけるPYLsとPP2Csの相互作用によって発現する。PYLの強力なアンタゴニストを分子モデルによって設計し、優れた生理活性を有する分子を得ることに成功した。また、植物における光合成のモデルとなるシアノバクテリアの集光に関わるドリニン還元酵素の機能を改変し、集光特性との関連を分子レベルで解明することができた。

これらの基礎研究と並行し、圃場で利用可能なストレス耐性資材と、実用的なストレス耐性イネの作出を目指した。近年、従来の肥料や農薬とは異なる、非生物的ストレスの緩和を目指した新しい農業資材（バイオスティミュラント）が注目されている。バイオスティミュラントは、天然素材をそのまま、ないしは簡単な加工を施して用いるため、作用機構が明らかになっていないものが多い。本プロジェクトによって、植物の揮発性成分が作物の熱耐性を向上させる可能性が示唆された。さらに、特定の揮発性成分を含む天然素材を有効活用することによって、新たなバイオスティミュラントの開発が可能であることを提案した。最後に、分光反射法を活用した生態系モニタリングシステムに関するデータを得た。以上の成果は、原著論文等にまとめられた。



揮発性成分による植物熱耐性向上作用

【SDGsへの貢献】

2（飢餓をゼロに）、13（気候変動に具体的な対策を）、15（陸の豊かさを守ろう）

【社会実装への展開】

ABAのアンタゴニストは、ABAが司る植物の生理応答を効果的に改変することができる。発芽休眠の制御、老化の抑制など、農業分野を中心にその活用範囲は広い。シアノバクテリアのビリジン還元酵素の研究は、様々な光特性を有する光合成分子の創出の基礎理論を提供する。得られた成果は、将来、全く新しい光関連技術を展開するポテンシャルをもつ。作物の高温耐性を高める農業資材の研究は、気候変動に伴う農作物の高温障害対策に役立つ。揮発性成分を含む植物は、しばしば作物を活性化させる緑肥として投入されるが、本研究は、その理論的バックグラウンドの解明と、新たな緑肥活用法の提案につながる。分光学的手法によるモニタリングは、広域生態系の健全性と圃場の生産性を把握するための重要な技術である。

【成果物】

◆原著論文

- 1) Takeuchi J, Nagamiya H, Moroi S, Ohnishi T, Todoroki Y (2020) Design of potent ABA receptor antagonists based on a conformational restriction approach. *Organic & biomolecular chemistry*, 18, 4988-4996
- 2) Miyake K, Fushimi K, Kashimoto T, Maeda K, Ni-Ni-Win, Kimura H, Sugishima M, Ikeuchi M, Narikawa R (2020) Functional diversification of two bilin reductases for light perception and harvesting in unique cyanobacterium *Acaryochloris marina* MBIC. 11017. *FEBS J*. Online Published.

◆総説

- 1) Hara M (2020) Potential use of essential oils to enhance heat tolerance in plants. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 75(7-8), 225-231

【参考】

Park EY, Saito T, Kawagishi H, Hara M (Eds.) (2019) *Green Science and Technology*. CRC Press.

研究課題：多様な光合成生物の光応答戦略解明とそれに基づく応用利用

研究代表者：成川 礼講師（グリーン科学技術研究所 グリーンバイオ研究部門）

研究分担者：宮崎 剛亜助教（グリーン科学技術研究所 グリーンケミストリー研究部門）

兼崎 友特任助教（グリーン科学技術研究所 研究支援室）

本共同研究プロジェクトでは、光合成生物の光応答戦略解明とその応用利用という枠組みで研究を推進し、年度内に2報の論文出版（Ref. 1 & 3）、2報の論文受理という形で研究成果をアウトプットできた（Ref. 2 & 4）。

中でもRef. 1については研究分担者の兼崎 友特任助教、Ref. 2については研究分担者の宮崎 剛亜助教との共同研究成果である。また、Ref. 3については、本プロジェクトの研究分担者ではないが、グリーン研の木村 浩之教授との共同研究成果である。

また、宮崎助教とは新しい光受容体の構造解析も推進し、現在、論文を執筆中である（Hoshino et al. In preparation, 図1）。これまでの光受容体にはないユニークな特徴を備えていることが解明されたため、high impactな雑誌への投稿を目指している。

さらに、Ref. 1では兼崎特任助教との共同研究でRNA-seq解析を実施したが（図2）、研究室で人工進化した株を新たに取得し、その株のゲノム解析も今年度実施した。

その成果についても、現在、論文にまとめるべくデータ解析を進めているところである。

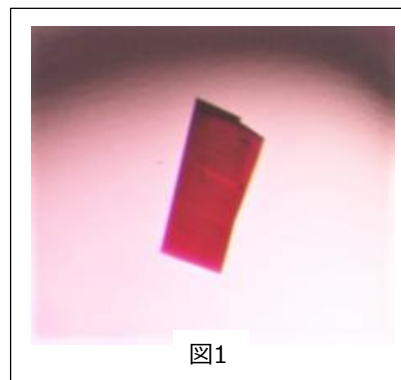


図1

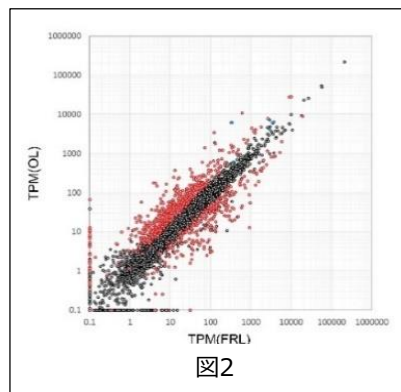


図2

我々は特に、*Acaryochloris*というユニークなシアノバクテリアに着目し、その光応答戦略の解明を目指した。*Acaryochloris*属のシアノバクテリアは、クロロフィルaの代わりに、より長波長の遠赤色光を吸収するクロロフィルdを用いて光合成を行うのだが、*A. thomasi*というシアノバクテリアは、そのクロロフィルdを失った、いわば先祖返りした種といえる。我々の先行研究により、*Acaryochloris*属のモデル生物である*A. marina*において、ビリベルジンという長波長の光質を吸収できる色素を結合する光受容体を発見しているが（Narikawa et al. 2015 *Sci. Rep.*, Fushimi et al. 2016 *Front. Microbiol.*）、*A. thomasi*においては、ビリベルジン結合能を失った光受容体が存在していることを見出した。以上のことから、光合成系と光応答系とが共進化している可能性が示唆される。この成果については、令和二年度中に原著論文として報告する予定である。

また、今回の成果を基に発展的に研究を展開するために、現在、宮崎助教と学術変革領域研究Bに申請中である。その課題は、私が研究代表者として申請し、国立環境研究所の山口 晴代博士と宮崎助教に研究分担者として参画してもらっている。この課題は、山口博士が実施する淡水域のメタゲノム解析を基に、私が新規光受容体群を探索し、その生化学・光化学的性質を解析しつつ、原子レベルでの光応答システムを解明するために、宮崎助教が結晶構造解析に取り組む内容となっており、原子から生態までの階層で光応答戦略を解明する挑戦的な課題である。

また、SDGsの枠組みにおいては、環境保全（SDG14, 15）や技術革新（SDG9）の分野への貢献が期待される。今回のグリーン研のプロジェクト研究では、この申請のベースとなる研究を実施することができたと考えている。

さらに、宮崎助教との共同研究によって構造決定に成功した新規分子（図1）の色素結合様式は、既知のものとは全く異なっており、この知見を基に、さらなる新規分子の探索にも取り組み始めた。令和二年度においても、引き続き、宮崎助教とはグリーン研のプロジェクト研究を推進する予定であるため、これら新規分子の構造決定にも取り組んでいきたい。

【文献】

- 1.Kashimoto, T., Miyake, K., Sato, M., Maeda, K., Matsumoto, C., Ikeuchi, M., Toyooka, K., Watanabe, S., Kanesaki, Y.,* and Narikawa, R.* (2020) J. Gen. Appl. Microbiol., 66 (2): 106-115.
- 2.Fushimi, K., Miyazaki, T., Kuwasaki, Y., Nakajima, T., Yamamoto, T., Suzuki, K., Ueda, Y., Miyake, K., Takeda, Y., Choi, J.H., Kawagishi, H., Park, E.Y., Ikeuchi, M., Sato, M., and Narikawa, R.* (2019) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 116 (17): 8301-8309.
- 3.Miyake, K., Fushimi, K., Kashimoto, T., Maeda, K., Ni-Ni-Win, Kimura, H., Sugishima, M., Ikeuchi, M., and Narikawa, R.* (2020) FEBS J., 287 (18): 4016-4031.
- 4.Kuwasaki, Y., Miyake, K., Fushimi, K., Takeda, Y., Ueda, Y., Nakajima, T., Ikeuchi, M., Sato, M., and Narikawa, R.* (2019) Int. J. Mol. Sci.,20: 2935.

研究課題：香気配糖体が惹起する高温ストレス緩和メカニズムの解明

研究代表者：大西 利幸准教授（グリーン科学技術研究所 グリーンバイオ研究部門）

研究分担者：間瀬 暢之教授（グリーン科学技術研究所 グリーンエネルギー研究部門）

世界において、慢性的に食料摂取不足による飢餓で苦しんでいる人々は、8億人を超えており、世界人口増加から2050年には20億人分の食料が不足すると予測されている。

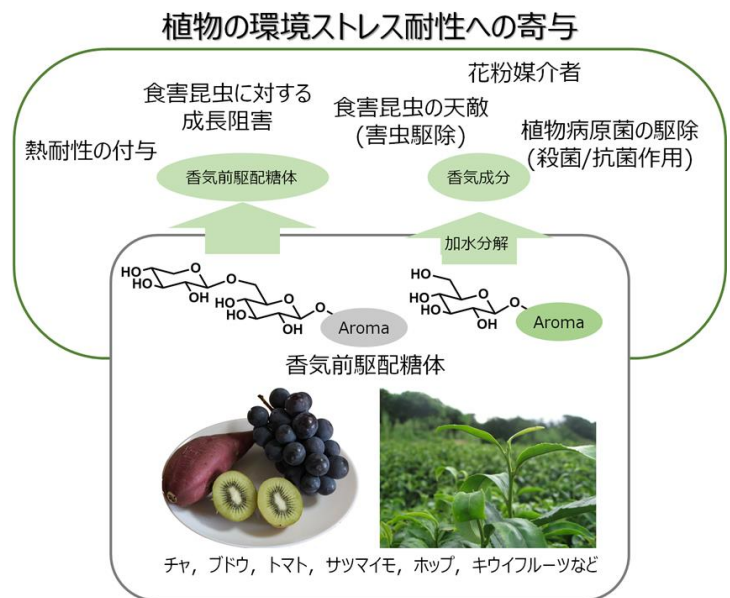
そのためグローバルな農業システムの抜本的な変革が必要である。農産システム、中でも農作物生産は、気候変動の影響を受けやすいため、気候変動への対策が急がれる。特に気候変動に伴う乾燥や高温などの非生物学的要因だけでなく、近年問題になっているサバクトビバッタなどの食害生物や病原菌などの生物学的要因による農産物被害は甚大である。そのため生物学的ストレスおよび非生物学的ストレスを含んだ環境ストレスへの対応は喫緊の課題であり、食糧問題解決の糸口である。環境ストレス耐性を向上させ食糧増産を図るには、施肥灌水技術の向上、防除技術の向上、バイオスティミュラントの利用が挙げられる。バイオスティミュラントとは植物が本来持つ防御力や環境適応能力を高め、耐寒性・耐暑性・耐乾燥性など非生物学的ストレス耐性を向上させる化合物であり、植物ホルモンをはじめ、様々な二次代謝産物がある可能性を秘めている。

これまでに申請者は、香気配糖体を過剰に蓄積した植物体が、熱感受性になることを報告しており (Hamachi *et al.*, 2019)、香気配糖体がバイオスティミュラントとしてポテンシャルをもつことを示してきた。またハスモンヨトウ (*Spodoptera litura*) に食害されたトマト (*Solanum lycopersicum*) は、VOCsの1つである (Z)-3-hexenolを放散し、放散された (Z)-3-hexenolは隣接する健全なトマトに取り込まれ、二糖配糖体 (Z)-3-hexenyl vicinoside (HexVic) として蓄積される (Sugimoto *et al.*, 2014)。蓄積されたHexVicは、ハスモンヨトウの生育を抑制し、さらに生存率も低下させることから、香気配糖体が生物学的ストレス耐性に寄与していることが示された (Sugimoto, *et al.*, 2014)。

そこで本プロジェクト研究では、香気配糖体が有する環境ストレス耐性能に注目し、香気配糖体が植物において「いつ」「どこで」「どのように」生合成され、また環境ストレスに対してどのように応答するのかを解明・検証した。

本研究は、2015年9月に国連サミットで採択された「持続可能な開発のための2030アジェンダ」の中核をなす「持続可能な開発目標

(Sustainable Development Goals, SDG) 」の目標2「飢餓をゼロに」および目標13「気候変動に具体的な対策を」に向けたプロジェクト研究である。



揮気前駆配糖体が寄与する環境ストレス耐性

近年、チャ (*Camellia sinensis*)、ブドウ (*Vitis vinifera*)、キウイフルーツ (*Actinidia chinensis*) などの糖転移酵素であるUGT85ファミリーが揮発性の1級アルコールを糖受容体として単糖配糖体を生成することが報告されている (Ohgami et al., 2015)。そこで本研究は、植物の香気配糖体がどのように防御機構に寄与しているのかを明らかにすることを目的にして、トマト、サツマイモ、バラなどを対象にVOCsを配糖化する糖転移酵素の同定とその機能解明を試みた。

トマトに (Z)-3-hexenolを曝露して、内生量が増加する香気配糖体の定性および定量解析を行った結果、(Z)-3-hexenyl β -D-glucopyranoside (HexGlc) および二糖配糖体である (Z)-3-hexenyl β -primeveroside が増加しており、特に (Z)-3-hexenol無処理トマトと比較してHexGlc内生量は著しく増加していた。このことは、まず大気中の(Z)-3-hexenolが単糖配糖体に変換されていることを示している。

またサツマイモにおいても香気成分を注入することで香気配糖体が増加することを明らかにした。そこで、サツマイモやトマトにおける香気単糖配糖化酵素を同定するため、他の植物において香気単糖配糖化酵素として同定されているUGT85ファミリーと相同性を有する遺伝子を選抜した。大腸菌異種発現系を用いて組換え酵素を調製し、糖受容体として (Z)-3-hexenolをはじめとする揮発性化合物を用いた酵素活性試験を行った。

酵素反応抽出物をLC-MSを用いて分析した結果、新たなピークを検出し、保持時間およびマスフラグメントパターンから揮発性化合物がアグリコンを有する単糖配糖体であることを示した。

また、サツマイモに含まれる香気を糖受容体とした基質特異性を調べた結果、モノテルペンアルコールをより良い基質とすることが分かった。また揮発性化合物を植物に曝露することによって、単糖配糖化酵素遺伝子の発現量が有意に上昇することを明らかにした。

本研究結果は、植物が揮発性化合物に応答して配糖化酵素を発現させ、大気中の揮発性化合物を効率よく配糖化する仕組みを明らかにした。今後、香気配糖体を貯蔵した植物が生物学的ストレスや非生物学的ストレスに対してどのような耐性メカニズムを示すのかを分子レベルで検証する。

Hamachi A, Nisihara M, Saito S, Rim H, Takahashi H, Islam M, Uemura T, Ohnishi T, Ozawa R, Maffei ME, Arimura GI. Overexpression of geraniol synthase induces heat stress susceptibility in *Nicotiana tabacum*. *Planta*, 249, 235-249 (2019)

Ohgami S, Ono E, Horikawa M, Murata J, Totsuka K, Toyonaga H, Ohba Y, Dohra H, Asai T, Matsui K, Mizutani M, Watanabe N, Ohnishi T. Volatile Glycosylation in Tea Plants: Sequential Glycosylations for the Biosynthesis of Aroma β -Primeverosides Are Catalyzed by Two *Camellia sinensis* Glycosyltransferases. *Plant Physiol.* 168, 464-477 (2015)

Sugimoto K, Matsui K, Iijima Y, Akakabe Y, Muramoto S, Ozawa R, Uefune M, Sasaki R, Alamgir KM, Akitake S, Nobuke T, Galis I, Aoki K, Shibata D, Takabayashi J. Intake and transformation to a glycoside of (Z)-3-hexenol from infested neighbors reveals a mode of plant odor reception and defense. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111, 7144-7149 (2015)

研究課題：生体機能ナノデバイスの安定性向上技術に関する研究

研究代表者：原 正和教授（グリーン科学技術研究所 グリーンバイオ研究部門）

研究分担者：朴 龍洙教授（グリーン科学技術研究所 グリーンケミストリー研究部門）

【研究成果の概要】

種子は、高等植物の生活環において、最も環境ストレスに強いステージである。多くの種子は優れた低温耐性を示し、長期間の超低温保存を経ても発芽する。一方、短期間の冷蔵保存でも発芽能力を失う種子もある。前者をオーソックス種子、後者をレカルシトラント種子という。種子の保存性を規定する因子の解明は、植物の環境適応性に関する知見を得るのみならず、生物並びに医薬品の超低温保存技術の進歩に貢献する課題である。

申請者は、ドイツブラウンシュバイク工科大学との共同調査により、種子の低温保存性にデハイドリンというタンパク質が関与する可能性を示した。デハイドリンは、主に種子の登熟期に発現するが、成長中の植物でも、ストレスを受けた際に様々な組織に蓄積される。デハイドリンは、通常のタンパク質とは異なり、秩序だった構造をとらないため、機能研究はあまり進んでいない。しかし申請者は、デハイドリンが、特定の部位(セグメント)によって低温感受性酵素を保護することを見出した。その保護活性は高く、通常の凍結保護剤が%オーダーで作用するのに対し、数十ppmで作用した。このことは、デハイドリンの活性セグメントが、様々な医薬品の保存剤として利用できることを示唆している。

本研究では、デハイドリン活性セグメントが、生体機能ナノデバイスの基本材料の一つであるリポソームの低温保存性を高めるか否かについて調査した。リポソームの作成手法に関しては、本技術に優れた実績を有するグリーン研朴教授から指導を受けた。まず、事前調査として、試験に用いるデハイドリン活性セグメントの選定を行った。すでに当研究室が明らかにしている低温感受性酵素保護セグメント（Kセグメント）のほか、今回、Fセグメントにも同等の活性があることが明らかになったので、これも併せて用いることにした。

まず、リポソームの凍結安定性を定量化する手法を開発した。リポソームの安定性研究は、浸透圧、添加剤、リン脂質組成の観点から進められてきたが、凍結安定性の研究は少なく、簡便な実験方法が確立されていなかった。申請者は、バッファー条件と凍結融解法を種々に変化させ、リポソーム作成後2時間以内に凍結安定性を判定できる濁度測定法を開発した。この濁度上昇がどのような仕組みで起きているのかを推定するため、粒子径分析装置（ゼータサイザー）で解析したところ、100 nmに整粒されたリポソームが、凍結融解処理によって10倍から100倍のサイズの粒子へ変化していることが分かった。また、電子顕微鏡観察により、低いラメラティーのリポソームが、凍結融解により、粒子形状が乱れ接着融合している可能性が示唆された。そこで、Kセグメントをこの実験系に供したところ、リポソームの凍結凝集が明確に抑制された。つまり、デハイドリン活性セグメントは、リポソームの低温保存性を高めることが示唆された。

【SDGsへの貢献】

3（人々に保健と福祉を）

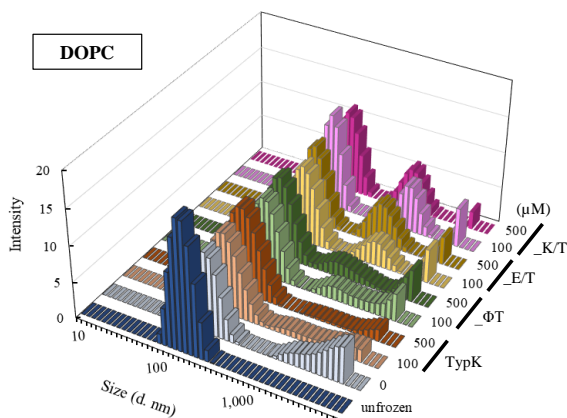
9（産業と技術革新の基盤をつくろう）

【社会実装への展開】

リポソームデバイスは、ドラッグデリバリーシステムや生体分子検出技術において重要な役割を担っている。本デバイスが実用化されるためには、医療現場で使用されるまでの安定性が保証されている必要がある。種子の保存性に関わる分子メカニズムを応用することにより、医薬品の安定供給技術の進展に貢献したい。

【成果物】

原著論文：Ohkubo T, Kameyama A, Kamiya K, Kondo M, Hara M (2020) F-segments of Arabidopsis dehydrins show cryoprotective activities for lactate dehydrogenase depending on the hydrophobic residues. *Phytochemistry*, 173, 112300. Online



デハイドリン活性セグメントによる凍結リポソームの安定性向上

研究課題：バイオセンシングを指向した蛍光性超分子素子の開発

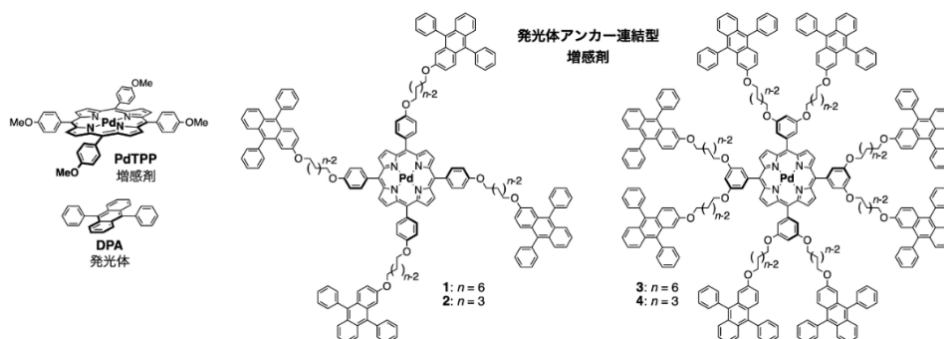
研究代表者：小林 健二教授（グリーン科学技術研究所 グリーンケミストリー研究部門）

研究分担者：山中 正道准教授（グリーン科学技術研究所 グリーンケミストリー研究部門）

「色素増感剤と発光体を連結した光アップコンバージョン分子」（小林）

三重項-三重項消滅光アップコンバージョン(TTA-UC)は、弱いエネルギーの長波長の光を強いエネルギーの短波長の光に変換させる光化学過程として、太陽光発電や光力学療法やバイオマーカー等への応用が期待される。特にデバイスとして利用する場合、固体状態が有用である。溶液中では増感剤と発光体は分散した状態であるが、固体状態では増感剤と発光体が相分離して結晶化し、それぞれが会合体を形成してしまう。本研究では、増感剤と発光体が相分離することなく固体化できるように、増感剤と発光体をアルキル鎖で連結した発光体アンカー連結型増感剤を合成し、その基礎的光物性を検討した。

増感剤に分子アンカーとなる発光体部位を連結することで、分子アンカーを介して増感剤と発光体マトリクスの中に親和性・相溶性の向上が生まれ、成分分離することのない固体化を期待でき、それにより増感剤同士の自己消光を防ぎ、増感剤から発光体への三重項-三重項エネルギー移動(TTET)の効率向上に繋がると考えられる。そこで本研究では、Pdテトラフェニルポルフィリン(PdTPP)をTTA-UCの増感剤に、9,10-ジフェニルアントラセン(DPA)を発光体かつアンカーに用いて、PdTPPのパラ位にアルキル鎖を介してDPAを4個連結した発光体アンカー連結型増感剤1、2、また、PdTPPのメタ位にDPAを8個連結した3、4を合成した。



産業技術総合研究所の鎌田教授に依頼し、発光体アンカー連結型増感剤1とPdTPP(増感剤)のTTA-UCの効果を測定した(Figure 1)¹。発光体(DPA)と増感剤をモル比1000/1で混合したTHF溶液から、ドロップキャスト法によって得られた結晶粒に光を照射した(532 nm励起)。(a)が1、(b)がPdTPPの顕微UC発光像である。目視でもわかるように(a)の方が著しく強いUC発光を生じることが確認できた。(c)に示す発光強度のヒストグラムを見ても、conventional (PdTPP)と比較しsupramolecular (発光体アンカー連結型増感剤1)の方がより高い輝度まで示し、それぞれの輝度に対する出現頻度も高くなることが確認された。

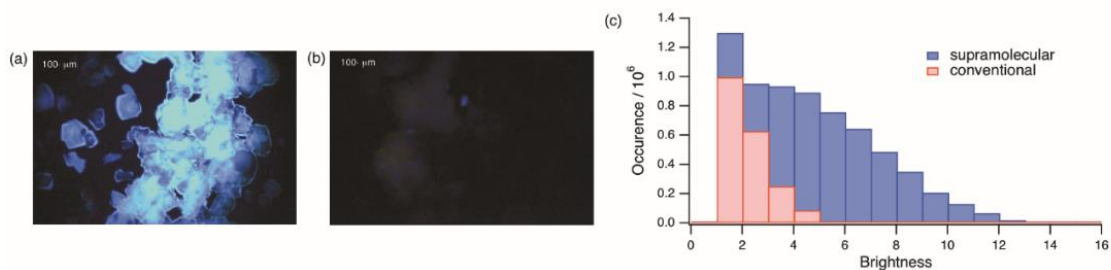


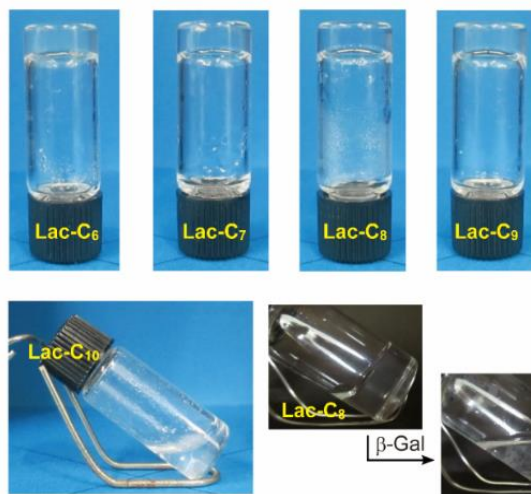
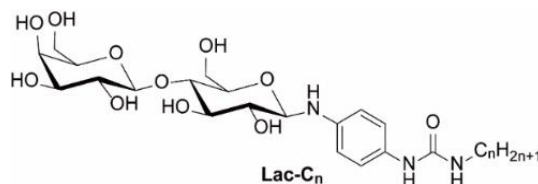
Figure 1. (a) DPA/1 = 1000/1のUC発光, (b) DPA/PdTPP = 1000/1のUC発光, (c) 各々の発光強度のヒストグラム
1) 鎌田賢司, 小林健二, 特願2019-188064, 出願日2019年10月11日

「タンパク質に応答し、ゲル-ゾル相転移する超分子ヒドロゲルの開発」（山中）

低分子ヒドロゲル化剤の水中での自己集合により形成する超分子ヒドロゲルは、高い生体適合性を有する柔軟な材料であることから、医薬を含めた生命科学分野を中心に、その応用研究が展開されている。低分子ヒドロゲル化剤は、高い設計性を有することから、光、pH、化学物質、イオンなどの特定の刺激に応答しゲルからゾルへと相転移する超分子ヒドロゲルを開発することも可能である。本研究では、バイオセンシングを指向した蛍光性超分子素子の開発を目的に、タンパク質に応答し、ゲル-ゾル相転移する超分子ヒドロゲルの開発を試みることにした。

これまでの低分子ヒドロゲル化剤の合成研究における知見に基づき、親水部に二糖であるラクトースを有し、疎水部にアルキル基を有する両親媒性ウレア(Lac-C_n)を分子設計した。今回、アルキル基としてヘキシル基(C₆H₁₃)からデシル基(C₁₀H₂₁)を有する両親媒性ウレア(Lac-C₆-Lac-C₁₀)を合成し、その性質を評価した。これらの両親媒性ウレアは、いずれも市販の化合物から三段階で効率的に合成することが出来た。続いて、合成した両親媒性ウレアのゲル化能を評価した。ヘキシル基を有する両親媒性ウレア(Lac-C₆)は水と混合し加熱溶解した後に室温にて静置すると、透明な超分子ヒドロゲルを形成した。また、その最小ゲル化濃度(MGC)は2.0 mMであった。アルキル鎖長をヘプチル基(Lac-C₇)、オクチル基(Lac-C₈)、およびノニル基(Lac-C₉)とすると、MGCはそれぞれ1.8、1.2、および0.9 mMに減少した。興味深いことに、デシル基を有する両親媒性ウレア(Lac-C₁₀)は低分子ヒドロゲル化剤として機能せず、不溶性の懸濁液が得られるのみであった。

形成した超分子ヒドロゲルは、二糖加水分解酵素として機能するタンパク質である、β-ガラクトシダーゼを添加すると、室温にて数時間の後にゲルからゾルへと相転移した。この相転移は、低分子ヒドロゲル化剤の親水性を担うラクトース部位が加水分解を受けることによるものであることを、相転移後の混合物の核磁気共鳴装置(NMR)を用い解析することで明らかにした。以上のように今回我々は、単工程で効率的に合成可能で、高いゲル化能を有する両親媒性ウレアの合成を達成し、その高いゲル化能とタンパク質応答性を確認することが出来た¹。



1) T. Maki, R. Yoshisaki, S. Akama, M. Yamanaka, Polymer J., 2020, 52, 931-938

研究課題：サナギタケ (*Cordyceps militaris*) がin vivoで産生する生理活性物質研究

研究代表者：加藤 竜也准教授（グリーン科学技術研究所 グリーンケミストリー研究部門）

研究分担者：河岸 洋和教授、朴 龍洙教授、宮崎 剛亜助教（グリーンケミストリー研究部門）

サナギタケ (*Cordyceps militaris*) は様々な生理活性物質を産生するために、漢方薬やサプリメントに利用されている。その生理活性物質の1つにコルジセピン（3'-デオキシアデノシン）がある。このコルジセピンについて、in vivoでの役割が不明であり、それを解明することを目的とした。

① *C. militaris*のカイコ幼虫初期感染におけるコルジセピン産生

C. militaris NBRC100741株とNBRC103752株において、以前よりNBRC103752株のほうが静置培養においてコルジセピンを多く産生することが分かっている (Sari et al., Biotechnol. Bioproc. Eng. 21, 595–600, 2016)。それぞれの分生子を1頭当たり 2.5×10^4 個注射したところ、NBRC100741株（LT50: 80.8 ± 1.069 h）のほうがNBRC103752株（LT50: 127 ± 1.094 h）より早くカイコが死ぬことが明らかになった。次に*C. militaris*のカイコ幼虫への感染時の体液、脂肪体、表皮を顕微鏡で確認したところ、NBRC100741株では96時間後にはすべてでhyphal bodyが確認されるのに対し、NBRC103752株では120～144時間後に確認された。しかし両方の株で、生存率が0%直後でも菌糸の顕著な伸長認められず、脂肪体や体液中のタンパク質のパターンに変化がなかった。

この初期感染時におけるコルジセピンの産生を確認するために、コルジセピン生合成遺伝子群 (*Cmcns1*～4) の遺伝子発現をRT-PCRで確認した。アクチン遺伝子と共に96時間後から脂肪体と表皮で *Cmcns2*～4遺伝子発現が確認された (図1)。*Cmcns1*遺伝子についても、少ないながら脂肪体で発現が確認された。また生理活性をもつ二次代謝産物産生に関わるpolyketide synthaseや non-ribosomal peptide synthaseをコードすると推測される遺伝子 (CCM_01921 and CCM_03255) 発現も確認されたことから、感染時には様々な生理活性物質を産生すると示唆された。*Cmcns2*遺伝子発現がMockのカイコ幼虫にも確認されたが、これは昆虫に寄生している酵母様微生物で*Cordyceps*属に属するもの由来と推測される (Podsiadło et al., Arthropod Struct. Dev. 47 (1), 56–63, 2018)。

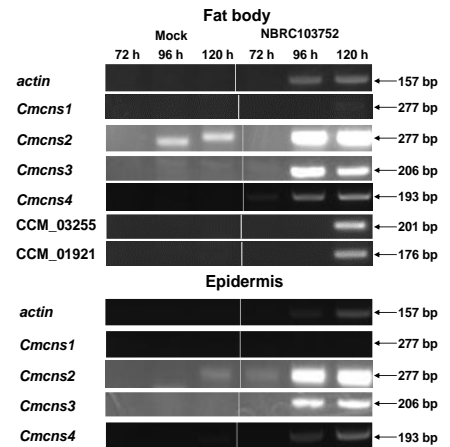


図1.コルジセピン生合成遺伝子群の発現

② コルジセピンのカイコ幼虫への影響

次にコルジセピンがカイコ幼虫に与える影響を調べた。12.5 mMコルジセピンを50 μ l (625 nmol) をカイコ幼虫に注射すると、成長が遅くなりやがて死んでしまった (LT50: 180.0 ± 1.114 時間、図2AおよびB)。毒性のない2'-デオキシアデノシンを同量注射しても、カイコの幼虫に変化がなく死ぬこともなかった。また同量のコルジセピンと 2.5×10^4 個のNBRC103752株分生子を同時に注射したところ、カイコ幼虫が早く死ぬことが明らかになった (図2C)。

これらの結果から、コルジセピンはカイコ幼虫に毒性を示し、*C. militaris*をカイコ体内で感染しやすくさせる働きがあることが明らかになった。

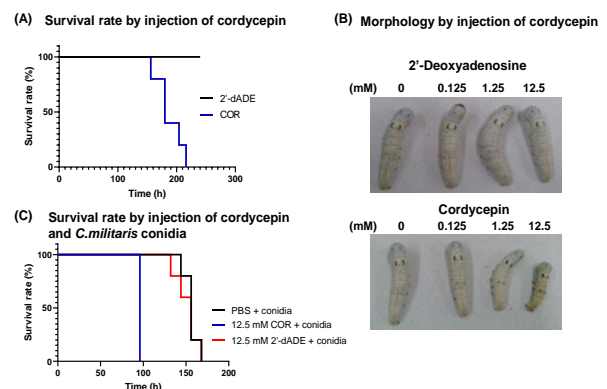


図2 コルジセピンのカイコ幼虫に与える影響

COR：コルジセピン、2'-dADE：2'-デオキシアデノシン

*C. militaris*と同じく昆虫病原性糸状菌である*Beauveria bassiana*や*Metarhizium anisopliae*はコルジセピンを産生しない。*Beauveria bassiana* NBRC4848や*Metarhizium anisopliae* NBRC 8556において、コルジセピンをこれらの分生子 2.5×10^4 個と一緒にカイコ幼虫に注射することで、これら糸状菌増殖によりカイコが早く死ぬことが示された。

この結果からも、コルジセピンは昆虫病原性糸状菌がカイコ体内で感染しやすくさせる働きがあることが明らかになった。ただコルジセピンの影響が*C. militaris*に比べて他の2つの糸状菌では小さいのは、コルジセピンは*C. militaris*が産生する特有な物質であり、他の2つの糸状菌ではコルジセピンではない物質を産生することで感染をしやすくする機構が存在すると推測される。

*B. bassiana*はオースポレインを産生することで、昆虫体内での増殖をしやすくすることや（Feng et al., Proc Natl Acad Sci USA 112(36), 11365-11370, 2015）、*B. bassiana*と*M. anisopliae*で昆虫への感染経路が異なることが示されており（Rustiguel et al., Can. J. Microbiol. 64(3), 191-200, 2018）、それぞれの糸状菌で特有の感染経路があると考えられている。実際に*M. anisopliae*はカイコ幼虫体液で24時間後にはhyphal bodyが観察され、72時間後には体液、脂肪体内に菌糸の増殖が観察された（図4）。

しかし*B. bassiana*については、*C. militaris*同様に感染初期からの菌の増殖は確認できなかった。このことから、*C. militaris*は*B. bassiana*と同様に毒素などの物質を産生し宿主を弱めた後に菌が増殖する感染戦略を持つと推測される（Rustiguel et al., Can. J. Microbiol. 64(3), 191-200, 2018）。カイコ幼虫内の液性防御反応の1つであるフェノール酸化酵素前駆体カスケードの活性化によるメラニン形成について、コルジセピン接種の影響を確認した。コルジセピンを投与することにより、体液中のフェノール酸化酵素活性は変化しなかった。

それは、*C. militaris*分生子を投与した場合もコルジセピン接種の有無で活性に変化はなかった。このことからコルジセピンはフェノール酸化酵素前駆体カスケードの活性化によるメラニン形成に影響を与えないことが明らかになった。

今後コルジセピンのin vivoでのターゲットを明らかにすることで、in vivoでの役割や産生誘導条件を解明するとともに、その知見を活かして*C. militaris*菌糸体培養によるコルジセピンの大量生産系の構築につなげていきたい（図5）。

図3.他の分生子接種におけるコルジセピンの影響 (A) *Beauveria bassiana*、(B) *Metarhizium anisopliae*

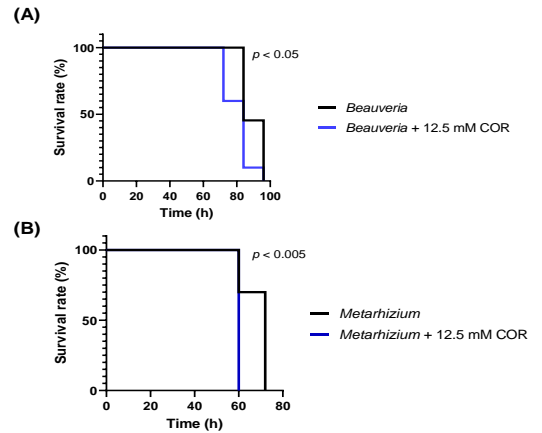


図4.カイコ体内の各昆虫病原性糸状菌の形態 (矢印はhyphal bodyおよび菌糸を示す)

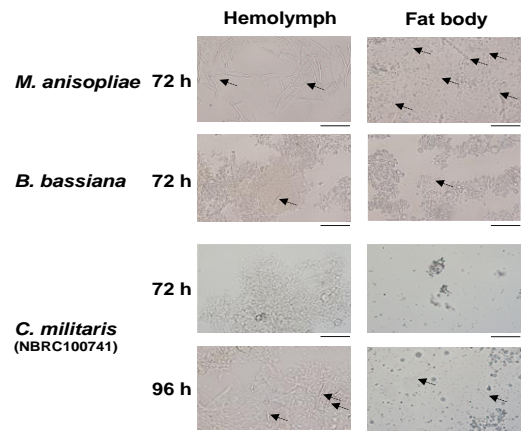
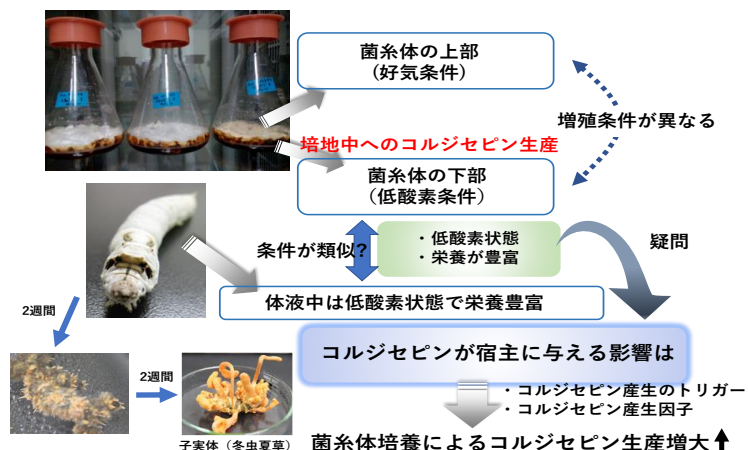


図5.今後の研究について



研究課題：中分子創薬を指向したグアニン四重鎖結合性ペプチドの創製と構造解析

研究代表者：鳴海 哲夫准教授（グリーン科学技術研究所 グリーンケミストリー研究部門）

研究分担者：大吉 崇文准教授（理学部）、宮崎 剛亜助教（グリーンケミストリー研究部門）

【研究成果】

DNAやRNAが形成するグアニン四重鎖（以下、G4）はガンに関係するだけでなく、この構造を含むRNA同士が凝集体を形成することが原因として筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患を引き起こすことが知られている。本プロジェクトでは、中分子創薬を指向したG4結合ペプチドの創製を目的として、G4結合タンパク質にしばしば含まれるアルギニン-グリシン-グリシン配列（RGG配列）を起点とするG4結合RGGペプチドの創製研究ならびに構造解析を実施した。また、RGGペプチドとG4構造の共結晶化実験ならびにRGG配列における芳香族アミノ酸の機能解析も併せて実施した。

【G4構造への選択的結合を指向したメチルアルケン型RGGペプチドの創製（鳴海担当分）】

G4特異的に結合するタンパク質として知られるTLS/FUS (translocated in sarcoma / fused in sarcoma) は526残基のアミノ酸からなり、中でもC末端側に存在するRGG3ドメインはG4標的薬剤としての応用が期待されている。これまでに我々は、RGG3ドメインに由来する14残基からなるRGGペプチドのGly7-Gly8ペプチド結合をクロロアルケン骨格に置換したクロロアルケン型ペプチドミメティックがG4構造に結合することを見出している。

また、塩素原子をメチル基に置換することで、G4選択性が向上することを見出している。そこで、本研究では、G4構造への選択的結合を指向したRGGペプチドの創製を目指し、RGG領域中の部分配列である14残基ペプチドに存在する3つのRGG配列のGly-Gly間ペプチド結合をメチルアルケン骨格に置換した新規RGGペプチドの創製に着手し、置換位置や置換数の異なる全16種類のメチルアルケン型ペプチドミメティックを化学合成した。合成したペプチドミメティックは現在生物活性評価中である。

続いて、Gly-Glyペプチド結合からアルケン骨格への等価置換に伴う構造変化を解析するために、CDスペクトルを解析した（図1）。その結果、クロロアルケン型はβ-ターン構造に由来する202 nmに負の極大が観察されたのに対し、メチルアルケン型では観察されなかった。また、もとのペプチドでは202 nmにわずかに負の極大が観察された。これらの結果から、Gly-Glyペプチド結合をクロロアルケン骨格に置換することで、β-ターン構造が誘起されることが明らかになった。これは、β-ターン構造を誘起するペプチド結合等価体として、クロロアルケン骨格の新たな可能性を見出したものである（RSC Adv. 2020, 10, 29373-29377）。

表1. 合成したRGGペプチドミメティック

entry	peptides/peptidomimetics	yield (%)	retention time (min)
1	H-RGG-YDRGG-YRGRGG-NH ₂	4	5.2
2	H-RG- Ψ^{Me} -GYDRGG-YRGRGG-NH ₂	8	7.5
3	H-RGG-YDRG- Ψ^{Me} -GYRGRGG-NH ₂	16	8.9
4	H-RGG-YDRGG-YRGRG- Ψ^{Me} -G-NH ₂	5	7.8
5	H-RG- Ψ^{Me} -GYDRG- Ψ^{Me} -GYRGRGG-NH ₂	6	17.3
6	H-RG- Ψ^{Me} -GYDRGG-YRGRG- Ψ^{Me} -G-NH ₂	2	16.1
7	H-RGG-YDRG- Ψ^{Me} -GYRGRG- Ψ^{Me} -G-NH ₂	3	22.1
8	H-RG- Ψ^{Me} -GYDRG- Ψ^{Me} -GYRGRG- Ψ^{Me} -G-NH ₂	7	41.8
9	Ac-RGG-YDRGG-YRGRGG-NH ₂	1	6.4
10	Ac-RG- Ψ^{Me} -GYDRGG-YRGRGG-NH ₂	16	11.5
11	Ac-RGG-YDRG- Ψ^{Me} -GYRGRGG-NH ₂	1	13.7
12	Ac-RGG-YDRGG-YRGRG- Ψ^{Me} -G-NH ₂	10	11.9
13	Ac-RG- Ψ^{Me} -GYDRG- Ψ^{Me} -GYRGRGG-NH ₂	1	28.1
14	Ac-RG- Ψ^{Me} -GYDRGG-YRGRG- Ψ^{Me} -G-NH ₂	5	23.2
15	Ac-RGG-YDRG- Ψ^{Me} -GYRGRG- Ψ^{Me} -G-NH ₂	6	29.7
16	Ac-RG- Ψ^{Me} -GYDRG- Ψ^{Me} -GYRGRG- Ψ^{Me} -G-NH ₂	1	22.5

(0.1% TFA-MeCN12%)

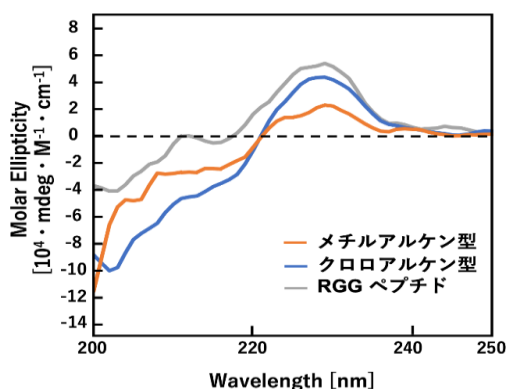


図1. RGGペプチドのCDスペクトル

【G4構造とメチルアルケン型RGGペプチドの複合体構造解析（宮崎担当分）】

G4構造に結合するRGGペプチドの結合様式をX線結晶構造解析によって分子レベルで解明することを目的とし、G4構造を有するRNAとメチルアルケン型RGGペプチドとの共結晶化実験を行った。RNAはG4構造を形成する配列に設計し人工合成した一本鎖RNAを用い、RGGペプチドは大吉・鳴海グループによって結合能が明らかにされている合成ペプチドRGG-3（HOK4-033）を用いた。結晶化に必要な濃度のRNAと等モル量になるようにRGG-3を混合したところ、大部分が沈殿してしまったため、RGG-3の濃度を沈殿が生じない程度の濃度に下げるなどし、市販の高分子結晶化条件スクリーニングキットに供した。RNA単体とペプチドとの混合溶液をそれぞれ約200条件下で結晶化を試みたが、半年経過しても有望な結晶は得られていない。現在、RNAとペプチドの濃度・混合比の検討、結晶化条件の検討、ペプチドの種類の検討を行っている。

【RGGペプチド創製につながるRGGを有するG4結合タンパク質の解析（大吉担当分）】

これまでの研究によって、グアニン四重鎖に結合するペプチドの特徴として、1) アルギニン-グリシン-グリシン繰り返し配列（RGG）であること、2) RGG中に芳香族アミノ酸が含まれること、3) β ターン構造を形成していることが明らかとなっている。そこで、RGG中の芳香族アミノ酸の役割を調べるために、RGG配列を有するNucleolin中のフェニルアラニンの有無によって、グアニン四重鎖との結合性がどのように変化するか調べた。

その結果、RGG中のフェニルアラニンはグアニン四重鎖との結合性を強くして、さらに結合したグアニン四重鎖構造を安定化させることがわかった（図2）。

この結果は、ACS Omega 2020, 5, 5202-5208で報告した。これらの知見は、グアニン四重鎖に結合するRGGペプチドの設計に役立つと考えられる。

さらに、グアニン四重鎖に結合する未知のタンパク質を同定するために、ヘミンを触媒とした酸化反応を利用した新たなグアニン四重鎖結合タンパク質の開発を行なった（図3）。

従来の方では、グアニン四重鎖に強く結合するタンパク質のみしか同定できないのに対して、ヘミンを用いた本方法ではより結合力が弱く、これまで検出できなかったタンパク質を同定できる可能性がある。

実験の結果、Fibrillarlinという新たなグアニン四重鎖結合タンパク質を発見した。

このタンパク質はRGGを有しており、今後のRGGペプチドの設計に役立つと期待できる。この結果は Chemical Communicationsに投稿され、アクセプトされた。

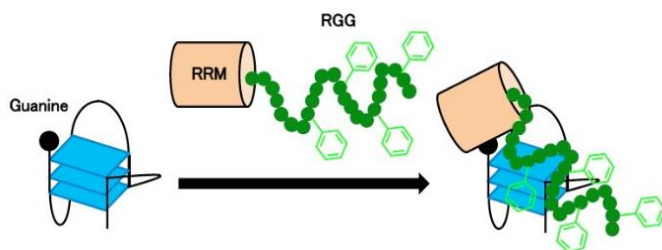


図2. NucleolinによるG4認識機構のモデル

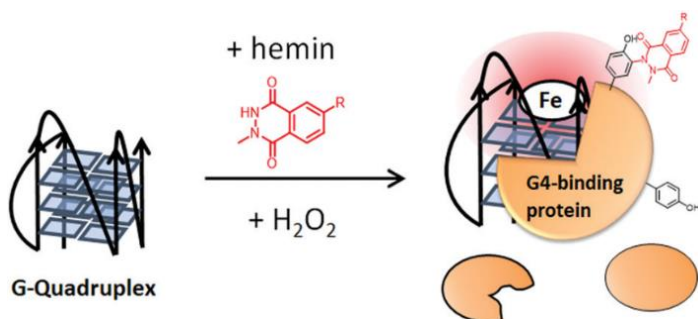


図3.ヘミンを用いたG4結合タンパク質ラベル化のモデル

研究課題：グリーン有機合成を可能にする反応条件AI最適化手法の開発

研究代表者：間瀬 暢之教授（グリーン科学技術研究所 グリーンエネルギー研究部門）

研究分担者：濱島 義隆教授（静岡県立大学 薬学部）、武田 和宏准教授（工学部）

【研究成果】

Quality of life (QOL) の向上には医農薬などのファインケミカルズが欠かせない。しかし、高純度を要求される医農薬合成におけるE-ファクター（化学プロセスのグリーン度・省資源性を評価する指標）は25～> 100とされており、多くの廃棄物を生じるプロセスの1つである。これまで、クリーンかつシンプルな反応様式である気相-液相反応の効率化を志向し、目に見えない泡であるファインバブルを用いた有機合成を開発してきた。さらに、通常加熱とは異なる性質を持つマイクロウェーブ加熱を用いたフロー合成を開発し、グリーンものづくりの基盤となる技術を構築してきた（図1）。しかし、これらの技術開発だけでは、ノウハウの塊である有機化学を基盤とした医農薬合成への適用は容易ではなく、高純度に合成・生産するための最適化手法の開発が必須である。この課題を解決するために、AI・機械学習を導入することにより、最適反応条件を迅速かつ的確に予測し最小の廃棄物量で高純度・高生産性を実現するグリーン有機合成システムの開発を目的とした（図2）。

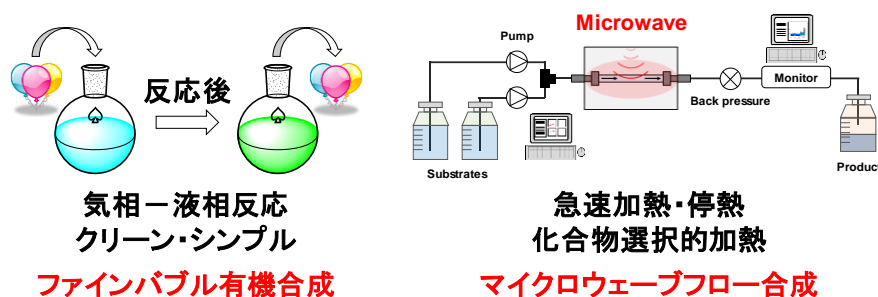


図1.グリーンものづくりに向けて開発した技術

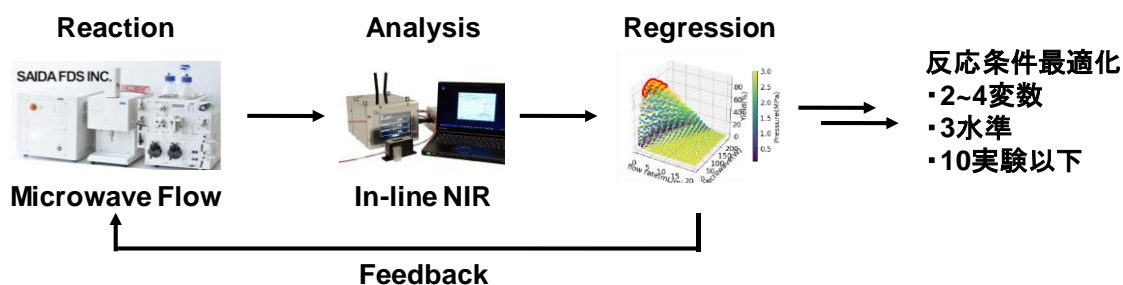
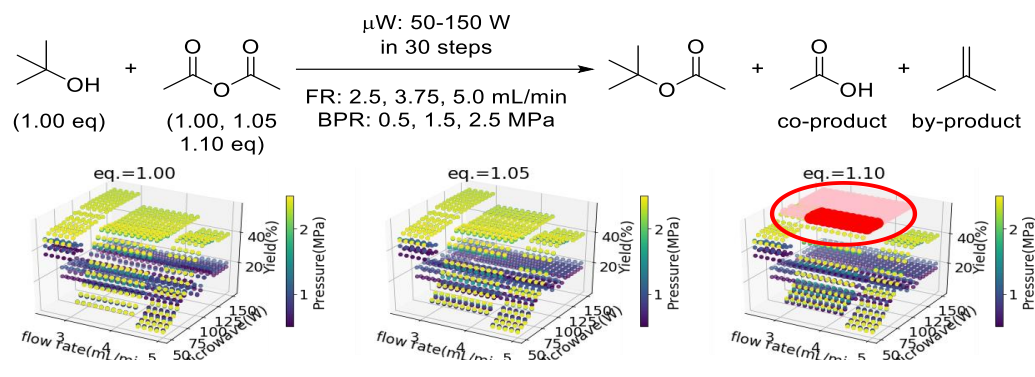


図2.反応条件のAI・機械学習による最適化

これまでに様々な反応条件最適化手法が開発されてきたが、多種多様な変数が反応性に関与するため、多くの実験と時間が必要であった。そこで当研究室では、フロー型マイクロウェーブ合成装置や実験計画法、そしてインライン分析装置を用いた最適化手法を開発し、9 + 4 + 1手法とグラジエント手法を開発した。今回我々は、多変数最適化の精度向上と実験数の削減を目的として、新たに機械学習を最適化へ適用した。*tert*-ブチルアルコールのアセチル化反応をモデル反応として、4変数3水準の最適化を実施した。網羅的手法において $3^4 = 81$ 実験が必要であるのに対し、実験計画法とグラジエント手法を用いることにより実験数を7実験まで削減した。

さらに、共同研究者である静岡大学工学部・准教授の武田先生が作成した回帰モデルを検討した結果、予測収率 56.1% に対し、実収率 52.2% が得られ、予測精度を示す相対二乗平均平方根誤差（RRMSE）は 7.47% であった。以上より、わずか 7 実験（70 分）で高精度の最適条件予測を達成した。今後、静岡県立大学薬学部・教授（兼 静岡大学グリーン科学技術研究所 客員教授）の濱島義隆先生に本手法の検証と、その優位性を評価していただく予定である。

表1. アセチル化反応における 4 変数の反応条件最適化



No. of Exp.	R ²	μW (W)	Temp. (°C)	Flow rate (mL/min)	Press. (MPa)	eq	Yield (opt. / mea.) (%)	RRMSE (%)
7	0.997	92	209	3.2	1.5	1.10	56.1 / 52.2 (59.0)	7.47

以上の結果より、これまでに各反応の最適化が一般的だったが、これからは基質に応じた反応条件を迅速に最適化できることが期待される。本手法は、専門家でなくても最適反応条件の特定ができることからグリーンものづくりの発展への貢献が期待される。さらに、この研究を追究することにより、AIケミカル技術、AI-Supported グリーン化プロセスが深化・進化し、SDGs 12 「持続可能な生産消費形態を確保する」へのグリーンイノベーションに貢献することが期待される。

【このプロジェクト研究に関連した依頼・招待講演】

- (1) 間瀬 暢之「化学工学的データ解析による有機反応最適化：合成屋と解析屋のコラボレーション」
「AIと有機合成化学」研究部会－第3回勉強会、中央大学、2019/6/21（依頼講演）
- (2) 間瀬 暢之「デスクトッププラントの開発：フロー型マイクロ波合成装置と機械学習による条件最適化」
第402回生存圏シンポジウム、京大大学生存圏研究所、2019/12/18（招待講演）
- (3) 間瀬 暢之・武田 和宏「有機化学者が取り組む機械学習によるフロー反応条件迅速最適化」
日本化学会第100春季年会、2E1-25、東京理科大学 野田キャンパス（千葉県野田市）、
2020/3/23（依頼講演）

研究課題：ゼロエミッションを可能とするバイオを用いた創エネルギー技術開発

研究代表者：木村 浩之教授（グリーン科学技術研究所 グリーンエネルギー研究部門）

研究分担者：平井 浩文教授、二又 裕之教授（グリーンエネルギー研究部門）

【研究成果】

(1) 白色腐朽菌は高分子リグニンを低分子化し、細胞内に取り込み、芳香環開裂を行い、最終的に水と二酸化炭素に変換してしまう。この低分子リグニンを蓄積させるためには、リグニンのフェノール性水酸基に糖転移活性を有するグルコシルトランスフェラーゼ

(GT) 遺伝子が必要不可欠である。

そこでまず、白色腐朽菌 *Phanerochaete sordida* YK-624株（高活性リグニン分解菌）がゲノム中に有するGT遺伝子のうち、グルコースを転移しているであろう3つの遺伝子（GT1、GT2、GT3）を選抜し、これら遺伝子をGPDプロモーター-GPDターミネーター間に挿入した。そして、これを *P. sordida* YK-624株へ形質転換した。配糖化を証明すべく、バニリルアルコールグルコシドの合成を平行して行った。

得られた遺伝子導入株（GT1：10株、GT2：9株、GT3：10株）をバニリルアルコールとともに培養し、培養液及び菌体からバニリルアルコールグルコシドが生成しているかどうかHPLCで分析を行ったが、どの遺伝子導入株からもバニリルアルコールグルコシドが検出されなかった。

導入した遺伝子は正常に転写されていたことから、これらGT1~GT3はバニリルアルコールを基質としてグルコースを糖転移出来ないと結論付けた。本研究結果より、セルフクローニングによる糖転移は断念し、異種生物の糖転移酵素の導入を試みることにした。*Pharbitis nil*に由来するグルコシルトランスフェラーゼ（PnGT）は、バニリルアルコールのフェノール性水酸基にグルコースを転移することが報告されていることから、PnGT遺伝子のコドン最適化した後、本遺伝子をGPDプロモーター-GPDターミネーター間に挿入し、これを *P. sordida* YK-624株へ形質転換した。得られた遺伝子導入株をバニリルアルコールとともに培養した結果、バニリルアルコールのフェノール性水酸基にグルコースを転移した配糖体が検出された。今後、本遺伝子高発現株を作出し、実際に木材から得られる配糖体を定性・定量予定である。

(2) 付加体の深部帯水層に由来する嫌気性地下水とそこに含まれる微生物群集を活用した水素ガス及びメタン生成バイオリクターを開発した。静岡県中西部は付加体と呼ばれる非常に厚い堆積層からなる。付加体の深部地下圏には帯水層が存在し、地下水と天然ガス（主にメタン）が貯えられている。本研究では、付加体が分布する地域に構築された静岡市葵区小瀬戸の温泉用掘削井（深度910メートル）から嫌気性地下水（温泉水）と温泉付随ガスを採取した。付随ガスの化学分析の結果、メタンが97%の高濃度で含まれていることが判明した。さらに、嫌気性地下水に含まれる微生物群集の16S rRNA遺伝子を対象としたDNA網羅解析を実施した結果、バクテリアの分類群では有機物を分解して水素ガスと二酸化炭素を生成する水素発生型発酵細菌および硫酸還元菌が優占していた。一方、アーキアの分類群においては水素ガスと二酸化炭素からメタンを生成する水素資化性メタン生成菌が優占していた。

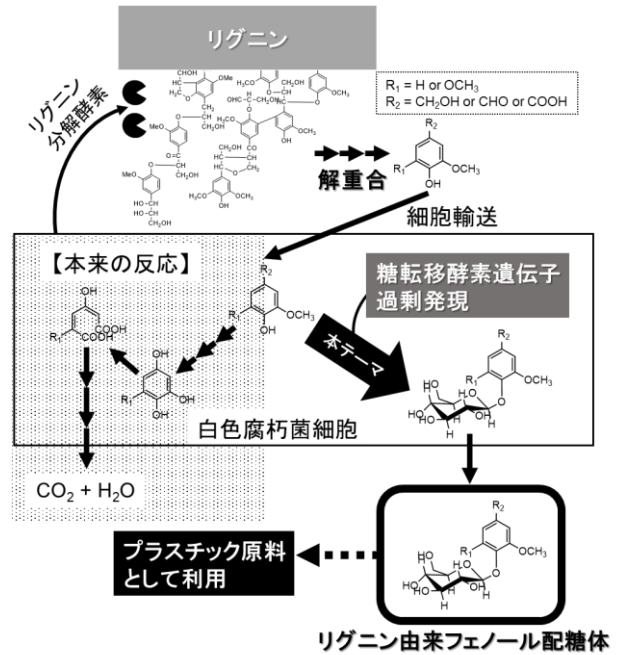


図4.本テーマ概念図

次に、上述の温泉用掘削井から採取した地下水に混合有機基質（グルコース+ペプトン+酵母エキス）を添加した嫌気培養実験を試みた。その結果、45℃にて高速でのメタン生成が観察された。特に、培養2～3日目において水素ガスと二酸化炭素が検出され、その後、4～5日目に高速でのメタン生成が観察された。増殖した微生物群集を対象とした16S rRNA遺伝子の網羅解析を行ったところ、バクテリアでは有機物を分解して水素ガスと二酸化炭素を生成する水素発生型発酵細菌が優占し、アーキアでは水素ガスと二酸化炭素からメタンを生成する水素資化性メタン生成菌が優占することが判明した。バイリアクター内では、水素発生型発酵細菌と水素資化性メタン生成菌が共生することにより、有機物が分解されメタン生成が行われたと考えられる。

一方、55℃での嫌気培養実験においては、高速での水素ガス生成が確認された。特に、培養2～3日目において水素ガスと二酸化炭素の生成が観察された。増殖した微生物群集を対象とした16S rRNA遺伝子の網羅解析を実施したところ、バクテリアでは有機物を分解して水素ガスと二酸化炭素を生成する水素発生型発酵細菌が数多く同定された。

一方、メタン生成菌を含むアーキアに由来する16S rRNA遺伝子は検出されなかった。55℃での嫌気培養により水素資化性メタン生成菌の増殖が特異的に阻害され、水素発生型発酵細菌のみが増殖したと考えられる。そして、有機物が分解され水素ガスと二酸化炭素が生成・蓄積されたと推測される。

さらに、本研究では、バイリアクターに添加する有機物の検証も行った。具体的には、食品工場の排水処理施設から活性汚泥を、豆腐製造工場からおから及び豆乳をそれぞれ入手し、前述の嫌気性地下水に添加した。そして、45℃及び55℃にて嫌気培養を行った。その結果、45℃ではメタン生成が確認され、55℃では水素ガスの生成が確認された。これらの培養は、混合有機基質（グルコース+ペプトン+酵母エキス）を添加した嫌気培養実験と同様の結果を示した。さらに、株式会社エコアドバンス（静岡県三島市）と共同研究を実施し、静岡市葵区小瀬戸の温泉用掘削井に1トン型バイリアクター（写真1、2）とプレハブラボ（写真3）を設置した。今後、メタン・水素ガス生成バイリアクターのスケールアップを試みる。また、(1)の平井研究グループが検証したリグニン分解によって生成されたフェノール配糖体が本バイリアクターにて利用できる有機基質であるかどうかの検証も併せて進める計画である。



写真1. 1トン型リアクター



写真2. 源泉井とリアクター



写真3. プレハブラボ内部

(3) 木村研究グループによる付加体の深部帯水層に由来する嫌気性地下水とそこに含まれる微生物群集を活用した水素ガス・メタン生成バイリアクターの更なる活用を目指し、本バイリアクターに有機性廃棄物を投入する方式は、地下資源と生活廃棄物処理を組み合わせることから、社会実装がより現実的になると考えられる。

一方で、有機性廃棄物の投入により、廃水処理の必要が生じてくる。そこで我々のグループでは、低コスト・低エネルギー型廃水処理技術の開発を目指した。対象のバイオリクターは嫌気条件で運転されるため、嫌氣的廃水処理が望ましい。一般的に嫌氣的処理は微生物の発酵プロセスに依存するため、好氣的処理と比較し曝気に必要なエネルギーが不要のため運転上のエネルギーは不要である。しかし、微生物の発酵プロセスは基本的に反応速度が遅く、かつ、低分子の有機物が残存する宿命にある。そこで、嫌気条件下で呼吸プロセスを有する微生物燃料電池の活用が考えられた。しかし、世界的にみても微生物燃料電池を利用した嫌気廃水処理が格段に向上しているとは言い難い。そこで我々は、嫌気条件下における微生物の代謝反応を促進するため、蓄電性物質の利用による効率的嫌気廃水処理技術の開発を目指した。

浜松市下水処理場より活性汚泥を採取、初期MLSS 1500 mg L⁻¹とし、人工廃水を容積2000 mLのリアクターに添加した。初期CODを600 mg L⁻¹となる様に供給した。負極にはカーボンフェルト（80 mm × 80 mm × 5 mmを4枚、流れ方向に水平に並列して設置）、正極にはPt担持カーボンペーパー（0.5 mg-Pt cm⁻²、実反応面積1 cm²）、プロトン交換膜にはNafion 117を用いた。外部抵抗を51 Ωとし、MLSS、CODおよび電流生産を経時的に測定した。電流値あるいはCODの減少が確認された際に、新鮮な人工廃水と半分交換する回分式連続集積培養を実施した（培地交換した時点で1サイクル終了）。HRTを4時間とした循環回分運転を行った。蓄電物質添加系では、負極に用いたカーボンフェルトに切り込みを入れ、その中に蓄電物質をグローボックス内で封入した。使用した蓄電物質は6.4 mg、有機物負荷に対する処理能力を把握する一環として、培養56日目～67日目において、新鮮な人工廃水と半分交換する運転を2日毎に実施した。なお対照系である好気処理運転では、2日毎に新鮮な人工廃水と半分交換した。

好気系において汚泥増加速度は約73.8 mg L⁻¹ day⁻¹、汚泥増加率は22日で初期設定値の2倍量である3000 mg L⁻¹に達した。一方、蓄電物質添加系では運転48日以降MLSSは932.9±118.8 mg L⁻¹、未添加系では1365±176.7 mg L⁻¹で推移し、蓄電物質添加による効果的な汚泥減容が達成された。両リアクターとも1サイクルのCOD平均分解率は約80%を示した。蓄電物質添加系での単位汚泥量当たりの平均分解速度は未添加系の約1.5倍、好気系の1.9倍に達した。実用を考えると処理効率を現状の少なくとも10倍以上には高める必要がある。改良のポイントとして電極と廃水の接触効率の向上が必要不可欠と考えられる。

以上より蓄電物質添加によって、有機物から微生物を介して電極に電子が渡る電子フローが促進され、結果として余剰汚泥の減容と処理能力の向上に至ったと推察された。今後、実際に、有機性廃棄物を添加した付加体地下水型リアクターの廃液を用いた研究を進める予定である。

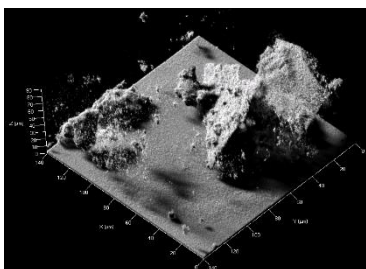


写真4. 使用した蓄電物質



写真5. 微生物燃料電池

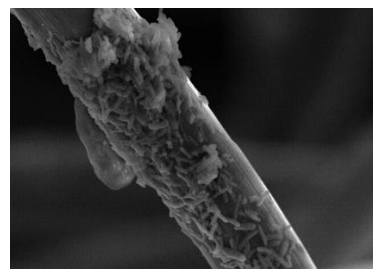


写真6. 電極上の微生物

本研究は、SDGsの6（安全な水）、7（エネルギーをみんなにそしてクリーンに）、11（住み続けられるまちづくり）、13（気候変動に具体的な対策を）と関連している。

学術活動

東京農業大学応用生物科学部・大学院特別講義：兼崎 友特任助教

2020年6月

東京農業大学 世田谷キャンパスにて「シアバクテリアとゲノム研究の不易流行」と題したWebセミナーを開催しました。

静岡大学 公開講座：近藤 満教授

2020年8月22日、23日

静岡大学 静岡キャンパスにて中学生以上を対象とした公開講座「体験！大学の化学実験」を開催しました。

1日目は12名、2日目は11名の学生が参加し、ナイロンの合成と染色やルミノールの合成と発光実験を行いました。



近藤教授 公開講座の様子

磐田南高校 ミニ大学出張講義：狩野 芳伸准教授

2020年9月

磐田南高校ミニ大学にて出張講義を行いました。

静岡県資源環境技術研究会が主催する「自立分散型エネルギー生産の学習会」にて講演：木村 浩之教授

2020年9月14日

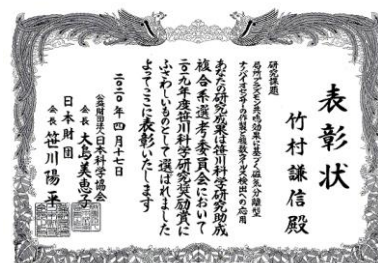
静岡県工業技術研究所 講堂にて「付加体エネルギー生産システムについて」と題した講演を開催し、温泉と微生物を利活用した自立分散型エネルギー生産システムについて講演を行いました。

学生受賞

2020年4月17日

創造科学技術大学院 バイオサイエンス専攻の竹村 謙信さん（指導教員：朴 龍洙教授）が2019年度笹川科学研究奨励賞を受賞しました。

受賞研究課題：局所プラズモン共鳴効果に基づく磁気分離型ナノバイオセンサーの作製と複数ウイルス検出への応用



2020年6月24日～26日

総合科学技術研究科 工学専攻の矢原 祐大さん（指導教員：石原 進教授）

が6月24日～26日にオンラインで開催された情報処理学会マルチメディア、分散、協調モバイルシンポジウム(DICOMO2020)にて「DICOMO2020 ヤングリサーチ賞」を受賞しました。

論文題目：異種無線混合DTNを用いた道路寸断情報共有による避難時間短縮の検討



2020年9月11日

総合科学技術研究科 農学専攻の中村 駿太郎さん（指導教員：宮崎 剛亜助教）

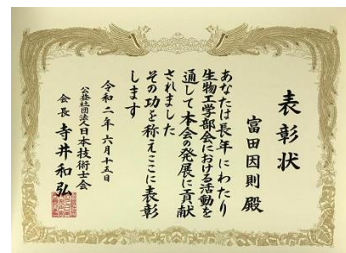
が日本応用糖質科学会の「2020年度大会（第69回）ポスター賞」を受賞しました。

研究課題：Flavobacterium johnsoniae 由来新奇 α -1,2-グルコシダーゼの性質解析

受賞

2020年6月15日

富田 因則教授が日本技術士会会長表彰を受賞しました。
長年にわたる、日本技術士会生物工学部会における活動を表彰されたものです。



出版物

2020年7月15日

富田 因則教授の研究成果（スーパーコシヒカリのスマート育種）がエヌ・ティー・エスの「技術史が次世代へ語りつく 食とバイオのイノベーション」に掲載されました。

こちらの著書は、ゲノム解析・バイオテクノロジーの進展、農業の第6次産業化など“食”に関わるイノベーションの数々や最前線の技術士陣が企業や大学の現場で築いた次世代へ語りつく技術とノウハウを紹介しています。



報道

2020/04/14 静岡第一テレビ：峰野 博史教授 「news every.しずおか」で峰野研究室が紹介されました

2020/04/19 中日新聞：狩野 芳伸准教 「浜松市の病院と共同でてんかん患者の手術前後の会話をAIによって解析し、手術効果を数値化する試みに取り組む」

2020/05/23,26 静岡、中日新聞：河岸 洋和教授 「新型コロナウイルスの影響で馬術部が運営費の確保に苦慮顧問のグリーン科学技術研究所・河岸洋和教授が静岡大未来創成基金に馬術部のためと指定した寄付を呼びかけ」

2020/05/29 静岡新聞：河岸 洋和教授 「飼育の危機に直面していた馬術部に対し県内外から約2500万円の寄付が集まる 顧問のグリーン研 河岸教授が謝辞」

2020/06/14,21 CBCラジオ：河岸 洋和教授 「燃えよ研究の志士たち」の番組で「きのこ研究の第一人者が明かす、きのこの神秘と可能性！」を紹介

2020/06/30 毎日新聞：河岸 洋和教授 「顧問を務める静岡大馬術部への寄付についてコメント」

2020/08/03 商経アドバイス：富田 因則教授 「コシ低コスト生産に貢献ーゲノム育種技術で品種群開発ー短稈・大粒・多収化実現」

論文採択 (2020年4月~9月, IF4以上)

- Jin, J., Pratama, B.A., Wang, Q., Tracing Leaf Photosynthetic Parameters Using Hyperspectral Indices in an Alpine Deciduous Forest, *Remote Sensing*, 12, 1124 (2020/04) (IF4.118)
- Ohbayashi R, Hirooka S, Onuma R, Kanesaki Y, Hirose Y, Kobayashi Y, Fujiwara T, Furusawa C, Miyagishima SY., Evolutionary Changes in DnaA-Dependent Chromosomal Replication in Cyanobacteria, *Frontiers in Microbiology*, 11, 786 (2020/04)(IF4.235)
- Fahmida Nasrin, Ankan Dutta Chowdhury, Kenshin Takemura, Ikko Kozaki, Hiroyuki Honda, Oluwasesan Adegoke, Enoch Y. Park, Fluorometric virus detection platform using quantum dots-gold nanocomposites optimizing the linker length variation, *Analytica Chimica Acta*, 1109, 148–157 (2020/04)(IF5.256)
- Nakamura T., Suzuki-Minakuchi C., Kawano H., Kanesaki Y., Kawasaki S., Okada K., Nojiri H., H-NS Family Proteins Drastically Change Their Targets in Response to the Horizontal Transfer of the Catabolic Plasmid pCAR1, *Frontiers in Microbiology*, 11, 1019 (2020/05)(IF4.235)
- Takatsugu Miyazaki, Enoch Y. Park, Structure–function analysis of silkworm sucrose hydrolase uncovers the mechanism of substrate specificity in GH13 subfamily 17 exo- α -glucosidases, *Journal of Biological Chemistry*, 295/26, 8784–8797 (2020/06)(IF4.238)
- Maho Tokuda, Haruo Suzuki, Kosuke Yanagiya, Masahiro Yuki, Kengo Inoue, Moriya Ohkuma, Kazuhide Kimbara, Masaki Shintani, Determination of plasmid pSN1216-29 host range and the similarity in oligonucleotide composition between plasmid and host chromosomes, *Frontiers in Microbiology*, 11, 1187 (2020/06)(IF4.076)
- Li Enguang, Zhang Zhaoyang, Tan Yunhui, Wang Quan, A Novel Cloud Detection Algorithm Based on Simplified Radiative Transfer Model for Aerosol Retrievals: Preliminary Result on Himawari-8 Over Eastern China, *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*, in press (2020/07) (IF5.855)
- Keiji Fushimi, Masumi Hasegawa, Takeru Ito, Nathan C. Rockwell, Gen Enomoto, Ni-Ni-Win, J. Clark Lagarias, Masahiko Ikeuchi, Rei Narikawa, Evolution-inspired design of multicolored photoswitches from a single cyanobacteriochrome scaffold, *Proceedings of the National Academy of Sciences U. S. A.*, 117/27, 15573–15580 (2020/07) (IF9.412)
- M. Nakamura, Y. Tsukamoto, T. Ueta, Y. Sei, T. Fukushima, K. Yoza, K. Kobayashi*, Cavitand-Based Pd-Pyridyl Coordination Capsules: Guest-Induced Homo- or Heterocapsule Selection and Applications of Homocapsule to Protection of Photosensitive Guest and Chiral Capsule Formation, *Chemistry Asian Journal*, 15/14, 2218–2230 (2020/07)(IF4.056)
- Kasahara K, Nakayama R, Shiwa Y, Kanesaki Y, Ishige T, Yoshikawa H, Kokubo T., Fpr1, a Primary Target of Rapamycin, Functions as a Transcription Factor for Ribosomal Protein Genes Cooperatively With Hmo1 in *Saccharomyces Cerevisiae*, *PLoS Genetics*, 16/6, e1008865(2020/07)(IF5.174)
- Ojodomo J. Achadu, Kenshin Takemura, Indra Memdi Khoris, Enoch Y. Park, Plasmonic/magnetic molybdenum trioxide and graphitic carbon nitride quantum dots-based fluoroimmunosensing system for influenza virus, *Sensors & Actuators: B. Chemical*, 321, 128494 (2020/07)(IF7.1)
- Kotaro Takaki, Yuhei Tahara, Nao Nakamichi, Yusuke Hasegawa, Masaki Shintani, Moriya Ohkuma, Makoto Miyata, Hiroyuki Futamata, Yosuke Tashiro, Multilamellar and multivesicular outer membrane vesicles produced by a *Buttiauxella agrestis* tolB mutant, *Applied and Environmental Microbiology*, 86/20 (2020/08) (IF4.016)
- Keiji Fushimi, Hiroki Hoshino, Naeko Shinozaki-Narikawa, Yuto Kuwasaki, Keita Miyake, Takahiro Nakajima, Moritoshi Sato, Fumi Kano, Rei Narikawa, The cruciality of single amino acid replacement for the spectral tuning of biliverdin-binding cyanobacteriochromes, *International Journal of Molecular Sciences*, 21/17, 6278 (2020/08)(IF4.556)
- Ryuji Kyan, Kohei Sato, Nobuyuki Mase, and Tetsuo Narumi, Pendant Alkoxy Groups on N-Aryl Substitutions Drive the Efficiency of Imidazolylidene Catalysts for Homo-enolate Annulation from Enal and Aldehyde, *Angewandte Chemie-International Edition*, in press (2020/08)(IF12.959)
- Akinobu Ito, Jae-Hoon Choi, Hirohide Takemura, Mihaya Kotajima, Jing Wu, Shinji Tokuyama, Hirofumi Hirai, Tomohiro Asakawa, Hitoshi Ouchi, Makoto Inai, Toshiyuki Kan, and Hirokazu Kawagishi, Biosynthesis of the Fairy Chemicals, 2-Azahypoxanthine and Imidazole-4-carboxamide, in the Fairy Ring-Forming Fungus *Lepista sordida*, *Journal of Natural Products*, 83/8, 2469-2476 (2020/08)(IF4.36)
- Toshio Mori, Haruka Ohno, Hirofumi Ichinose, Hirokazu Kawagishi, Hirofumi Hirai, White-rot fungus *Phanerochaete chrysosporium* metabolizes chloropyridinyl-type neonicotinoid insecticides by an N-dealkylation reaction catalyzed by two cytochrome P450s, *Journal of Hazardous Materials*, 402 (2020/08)(IF9.038)
- Ogura M, Shindo K, Kanesaki Y, *Bacillus subtilis* Nucleoid-Associated Protein YlxR Is Involved in Bimodal Expression of the Fructoselysine Utilization Operon (frlBONMD-yurJ) Promoter, *Frontiers in Microbiology*, 11, 2024 (2020/08)(IF4.235)
- Ojodomo J. Achadu, De Xing Lioe, Keiichiro Kagawa, Shoji Kawahito, Enoch Y. Park, Fluoroimmunoassay of influenza virus using sulfur doped-graphitic carbon nitride quantum dots coupled with Ag2S nanocrystals, *Microchimica Acta*, 187, 466 (2020/08)(IF6.232)
- Akhilesh Babu Ganganboina, Enoch Y. Park, Ruey-An Doong, Boosting the Energy Storage Performance of V2O5 Nanosheets by Intercalating Conductive Graphene Quantum Dots, *Nanoscale*, 12, 16944-16955 (2020/08)(IF6.895)
- Hironori Matsuki, Keisuke Okubo, Yuta Takaki, Yoshiki Niihori, Masaaki Mitsui, Eiichi Kayahara, Shigeru Yamago, Kenji Kobayashi, Synthesis and Properties of a Cyclohexa-2,7-Anthrylene Ethynylene Derivative, *Angewandte Chemie International Edition*, in press (2020/09) (IF12.959)

外部資金（研究助成金）獲得（2020年4月～9月）

狩野 芳伸准教授

吉田秀雄記念事業財団「メタファーの自動生成による意味的な重ね合わせのあるキャッチコピー生成器の構築」（代表）

朴 龍洙教授

- ・ 平和中島財団「電気化学的シグナルを利用した蚊媒介感染症ウイルスの選択的かつ高感度検出技術の開発」（代表）
- ・ 日本医療研究開発機構（AMED）「食中毒・呼吸器疾患関連ウイルスの高感度かつ迅速検出技術の開発」（代表）
- ・ 中谷医工計測技術振興会財団「中空磁気蛍光ナノ粒子を用いた新型コロナウイルスの迅速・高精度デュアルモード検出法」（代表）

新谷 政己准教授

日本医療研究開発機構（AMED）「自然環境中における細菌-プラスミド相互作用の網羅的解析」（分担）

河岸 洋和教授

静岡県「低酸素応答制御機能を持つ静岡県産魚類由来成分の探索と疾患制御」（分担）

科研費 獲得（2020年4月～9月）

轟 泰司教授 基盤研究 (B)「新規アブシシン酸シグナル伝達機構の解明」（代表）2020年4月

木村 浩之教授 基盤研究(B)「付加体の深部帯水層の地下温水と微生物群集を活用したメタン・水素生成リアクター」(代表)2020年4月

朝間 淳一准教授 基盤研究 (B)「非対称構造を有するベアリングレスモータの設計手法確立とインテリジェント化」(代表) 2020年4月

朴 龍洙教授

- ・ 基盤研究 (A)「分子制御が可能な多抗原提示型ウイルス様粒子による蚊媒介感染症のワクチン開発」（代表） 2020年4月
- ・ 特別研究員奨励費「新規ナノ粒子包埋高分子ナノ小胞を用いたシグナル増幅型二元的ウイルス検出技術の確立」(代表)2020年4月
- ・ 特別研究員奨励費「酸化モリブデン量子ドット包埋ナノゲルを用いた感染性ウイルスのデュアルモード検出」(代表) 2020年4月

本橋 令子教授

- ・ 基盤研究 (C)「高感度光子検出技術を用いた植物の環境日変動応答の解明」（代表）2020年4月
- ・ 基盤研究 (B)「カンキツ果実における「回青」現象の発生機構の解明」（分担）2020年4月

鳴海 哲夫准教授 基盤研究 (B)「アルケン型ペプチド結合等価体の分子特性の解明と創薬応用」（代表）2020年4月

大西 利幸准教授 基盤研究 (C)「「香り」配糖体が司る開花制御メカニズムの解明」（代表）2020年4月

河岸 洋和教授 特別推進研究「フェアリー化合物の科学とその応用展開」（代表）2020年7月

平井 浩文教授 挑戦的研究（萌芽）「白色腐朽菌を用いたリグニン由来フェノール類高産生技術の確立」（代表）2020年8月

狩野 芳伸准教授 挑戦的研究（開拓）

「自然言語処理技術を用いた日英仏議会テキスト解析による国会の特質・変則性の解明」（分担）2020年9月

寄付金（2020年4月～9月）

新谷 政己准教授 豊田理研スカラー「DNA配列の特徴に基づくプラスミドの宿主域の予測と検証」2020年4月

間瀬 暢之教授 株式会社メンテック「分析技術の向上」2020年5月

轟 泰司教授 クミアイ化学工業株式会社「新農薬創製研究」2020年6月

轟 泰司教授 日本曹達株式会社「農薬・バイオスティミュラントの創出研究」2020年8月

朝間 淳一准教授 高柳記念未来技術創造基金「無人輸送用大型ドローンの基盤技術構築と地元産業への技術移転」2020年8月

特許出願（2020年4月～9月）

朴 龍洙教授 「電気化学測定用電極」 出願日：2020年7月28日



お問い合わせ先：静岡大学 学術情報部研究協力課研究支援係

TEL:054-238-4264/4902 Email:kenkyu2@adb.shizuoka.ac.jp

グリーン科学技術研究所HP <http://www.green.shizuoka.ac.jp/index.html>