

平成 29 年度文部科学省私立大学研究ブランディング事業選定

藻類成長因子を用いた海藻栽培技術イノベーション

令和 5 年度徳島文理大学私立大学研究ブランディング 事業報告会

報告会日時：令和 6 年 2 月 10 日（土）13:00～16:30

報告会場：徳島文理大学 24 号館 201 教室

報告演題

1. 令和 5 年度私立大学研究ブランディング事業体制
私立大学研究ブランディング事業事務局 福山愛保
2. あおさのり陸上養殖技術の開発と出口戦略 牟岐町栽培資源センターでの活動を通じて
薬学部教授 山本博文
3. 徳島文理大学天然物ライブラリーの構築およびアオサノリの血圧降下成分の探索研究
薬学部教授 堂上（久保）美和
4. アサクサノリに対する成熟活性を示すキラル化合物の探索研究
薬学部教授 加来裕人
5. ドラッグデリバリー技術を生かした持続性海藻栽培用肥料の開発に向けて
薬学部助教 上田ゆかり
6. アオサノリ継続摂取による拡張期血圧上昇抑制効果の可能性
人間生活学部講師 小川直子
7. あおさのりを使用した健康志向のサステナブル・スイーツ～商品化と今後の展望
短期大学部生活科学科教授 岡部千鶴

連絡先：私立大学研究ブランディング事務局：内線 8465 福山
教務部教育研究支援課：内線 8002 後藤

あおさのり陸上養殖技術の開発と出口戦略 牟岐町栽培資源センターでの活動を通じて

薬学部兼生薬研究所

山本 博文

本事業は、本学の独自技術として開発された藻類成長因子サルーシンを利用したアオサノリ種苗培養技術を核として大学発ベンチャーを設立し、地域への技術支援や交流を通じて、本学の「ものづくり、研究力の高さ」の周知、大学ブランドの向上（受験生・地域住民から「サイエンスマインドを持つ学生を育てる大学」「研究活動によって地域の産業を支える大学」「地域に欠かせない大学」などの認知）を目指した活動である。最終年度となる令和5年度は、大学発ベンチャー及び大学関連研究施設の候補地として検討してきた牟岐町水産資源栽培センターの整備を進めると共に、生産物のブランディング戦略として、有機 JAS 藻類としての認証基準を満たす種苗培養法の開発に取り組んだ。本報告会では、その進捗状況と共にこれまでの活動について総括する。

有機 JAS 規格について

有機 JAS 規格とは、化学合成された農薬や肥料、組み換え遺伝子に由来する農業資材などを使わずに作られた農産物や、それらを原材料として作られた加工食品について、日本農林規格等に関する法律に基づいて、農林水産省の登録認証機関が検査を実施し証明するものである。そのため、有機 JAS 認証の農産物及びその食品は国産品としての安全性と信頼性を保証し、国際協定加盟国 (EU 諸国やアメリカ等) へはそのまま輸出が可能となる。

有機藻類適合認証技術の開発

有機 JAS 規格は 2000 年の発足以降、野菜や穀物等を中心とした 4 つの対象カテゴリー (農産物、加工品、畜産物、飼料) から構成されてきた。その後、2021 年からは新たに海藻類が制定され、有機藻類として施行されている。それに伴って、生産物のブランディング戦略として本学で開発したあおさのりの無菌培養法を有機 JAS 適合技術へと展開するため、これまでの知見とノウハウを基に技術開発に取り組んだ。JAS 規格に適合するためには、主に次に示す項目①藻類成長促進因子サルーシンと②海藻用培養液の変更が必要になる。①の藻類成長促進因子サルーシンは元々緑藻類に付着している *Bacteroides phy.* に属する海洋細菌群が生合成する天然物である。しかし、現行で使用しているサルーシンは化学合成品であるため化成肥料としての扱いを受ける。②の培地や培養液も同様で、水産養殖業では汎用的に使用されている一方で、有機 JAS 規格としては適用外である。①の藻類成長促進因子サルーシンの代替案としては、サルーシン産生菌として保存していた *Bacteroides phy.* のクラス II 細菌群を直接、あおさのり遊走子 (種) と共培養する方法を検討した。②に関しては、培養過程で必要な栄養素を含む自然食品を網羅的に探索し、主に 3 種の繊維素分解菌でその食品を発酵分解した抽出エキスを使用した。そして、菌数、培養液、その添加量、培養温度を順次精査し、計 691 回の条件検討を重ねることで、これまでとほぼ同程度の種苗生産効率 (脱分化効率) を示す条件を見出すことができた。開発した方法に関しては、昨年末 JAS 認定機構の審査を受けて、どうにか陸上養殖技術としては国内初となる有機 JAS 認証 (認証番号 J36H-2318) を取得 (認証年月日 2023 年 12 月 9 日) することができた。一方で、大学発ベンチャーの登記を進め、牟岐町水産資源栽培センター横の用地を事業場とする合同会社 ASOA を設立した。

徳島文理大学天然物ライブラリーの構築およびアオサノリの血圧降下成分の探索研究

薬学部薬品物理化学教室

堂上 美和

徳島文理大学天然物ライブラリーの構築

有用な生理活性を持つ化合物の供給源として従来から天然物が用いられてきた。承認医薬品の約65%が天然物由来であることから、人智を超えた多様な構造と強力な生理活性を有する天然化合物の探索とその活用研究の重要性は明らかである。本学薬学部は天然物化学研究を核として発展してきており、膨大な天然物由来化合物を資源として蓄積している。これら貴重資源を統一的に保管・管理すれば、学部内外が相互に利用できるスキームを構築することが可能となり、天然物ライブラリーを最大限に活用した新規リード化合物創生に寄与することができる。本事業では、本学オリジナルの天然物ライブラリーを構築し、系統的に集積した天然物ライブラリーのメタボロミクスと生理活性評価を組み合わせ、高効率的に藻類成長因子を探索することを目指した。

まず、各研究室が集積している植物抽出物を統一的に保管・管理し、各研究室が相互に天然物ライブラリーを利用できる仕組みを作成した。すなわち、各々の天然物抽出物をバイアル瓶に一定量保管するとともに、DMSO 溶液としてバーコード付き容器に保管した。また、メタボロミクス解析や生理活性スクリーニング系に容易に提供できるよう 96 well プレートでも保管した。1種の資源に対して3種類の形式で保存している。各試料には系統的に番号を付している。また、植物の起源や化合物の物性などライブラリー群の情報データベースの作成も行った。現在までに、約300種のライブラリー構築とデータベースの作成が終了している。

アオサノリの血圧降下成分の探索研究

令和元年度のブランディング事業で実施した人間生活学部食物栄養学科小川直子先生、犬伏知子先生らの研究成果として、あおさのりを継続的に摂取すると、血圧上昇を有意に抑えることが報告された(令和元年ブランディング事業活動報告)。本成果を基に、あおさのりに含有されるはずの血圧降下成分の単離と同定を試みた。あおさのりに含有される血圧降下成分の探索では、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害活性に着目した。まず、牟岐町水産資源栽培センターで陸上養殖したあおさのりと、市場で流通しているあおさのりの降圧作用を比較するため、それぞれの乾燥あおさのり12gを室温、同一条件でエタノール抽出した濃縮液のACE阻害活性を比較した。ACE阻害活性試験は、薬学部機能形態学教室の川上隆茂先生にご協力頂いた。その成果として、牟岐産あおさのりの方が、約1.8~2倍の強いACE阻害活性を示すことが分かった。その後、ACE阻害活性物質の単離を目的に、LH-20を用いた分子ふるいと逆相HPLCによる分取、各フラクションの活性チェックを繰り返し、強力なACE阻害活性を示す3種の化合物を単離した。単離化合物の構造を推定するため、LC-MSMS分析を行い、得られたMSMSデータを*in-silico* annotation法等による解析を行った結果、活性化合物の推定構造としてトリペプチド、アラントイン誘導体が得られた。

アサクサノリに対する成熟活性を示すキラル化合物の探索研究

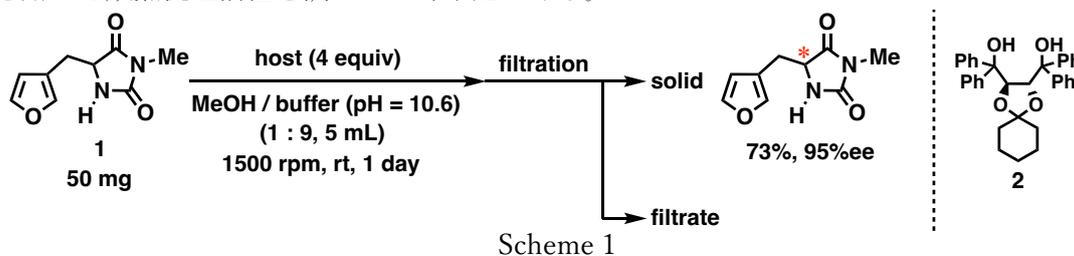
薬学部薬品化学 加来裕人

かつて食卓を彩っていたアサクサノリは、絶滅危惧種として知られており、現在ではその生産量も年々減少している。我々は希少種となっているアサクサノリ生産量増加と安定供給を目指し、研究を行なっている。アラントインはアサクサノリと同属であるスサビノリ生活環のなかで、原胞子の放出を誘導することで、細胞の成熟を促し単胞子を放出する化合物として知られている。単胞子からは葉状体形成が始まり、ノリとして成長することから、別種ではあるものの同属のアサクサノリの成熟にもアラントインあるいは類縁化合物が同様の活性をもつのではないかと考え、成熟活性化合物の探索を行なってきた。

アラントインは、一つの不斉炭素が存在するキラルな化合物ではあるものの、ラセミ体として使用されている。そこで、アラントインのアサクサノリに対する活性評価を行うことを第一にした。また、アラントインと構造類似性を持たせた数種のヒダントイン誘導体を各種光学活性アミノ酸より合成し、それぞれ成熟促進活性を調べた。

その結果、アラントインを含め合成した数種の類縁体に活性が認められた。活性試験には、滅菌海水を用い、直径 1.5 mm にくり抜いたアサクサノリ室内培養株 (n=16) に候補化合物を共存 (10 mM) させて 12 °C にて培養した。30 日後に検鏡したそれぞれの株について、無胞子株／果胞子株／単胞子株の割合をその形状の写真とともに Figure 1 に示した。アラントインを添加すると、果胞子を経て単胞子に成長し 13 株に葉状体が確認できた。アラントインを添加しないコントロール群に比べて単胞子形成率が高いことがわかった。一方、予備実験で細胞の成熟が見られた R-H-16 および 17 では、株の成長がコントロール群よりも遅く、果胞子形成までにとどまった。側鎖上にカルボキシ基を有する誘導体について、それぞれの立体異性体 (R-H-28(S 体) と R-H-29(R 体)) を調製し、活性試験を行った。先と同様の条件下で培養すると、それぞれの葉状株は白化し枯死した。そこで、濃度を 1 mM にしたところ、R-H-28(S 体) ではコントロール群よりも単胞子形成率が上昇し、16 株中 11 株に葉状体形成が見られた。

更に多様な置換基をもつヒダントイン誘導体を光学活性体として調製するために、我々の研究室で開発したデラセミ化法を適用することにした。塩基性の平衡条件下、不斉結晶場での分子認識を利用して光学活性体を調製する方法である。例えば、フラニルメチル置換体 (1) を TADDOL 型ホスト分子 2 とメタノール-緩衝液 (1 : 9) 混合溶媒中、24 時間激しく攪拌した。固体部分をろ別し、ゲストの回収率及び光学純度を調べた。その結果、95% ee の光学活性体が 73% 回収できた。デラセミ化法により、種々のヒダントイン誘導体を光学活性体として得ることに成功した。今後、これらを用いた成熟促進活性を調べていく予定である。



ドラッグデリバリー技術を生かした持続性海藻栽培用肥料の開発に向けて

薬学部薬剤学研究室

上田ゆかり、谷野公俊

【目的】近年、海藻養殖海水中の栄養塩濃度低下がノリやワカメなどの色調を低下（色落ち）させる事象が多発している。陸上栽培で栄養塩濃度が低下した海水を利用すると、流水水槽中の養殖海藻の成長に影響を及ぼす。流水水槽中の栄養塩濃度を常に適切な濃度に維持への課題は、安価な肥剤と施肥作業の効率化である。今回、薬剤学的な技術（ドラッグデリバリーシステム, DDS）を利用して、新規の徐放性窒素肥剤の開発を試みた。

【方法】マトリックス型はポリヒドロキシエチルメタクリレートと肥料主成分の塩化アンモニウム（塩安）を錠剤化した。また、20%ゼラチンと塩安を混合後、その混合溶液を室温で凝固させた。一方、リザーバー型は塩安または硫酸アンモニウム（硫安）を様々な基材をベースに練合し、それらをロウで被覆した。放出試験は日本薬局方溶出試験法に準じて行い、放出アンモニウム塩の窒素量（アンモニア態窒素）をインドフェノール法で定量した。陸上養殖を想定して、まずは1 Lの流体力学モデル装置を考案し、水温 15~20℃下、流水水槽中アンモニア態窒素濃度を測定した。次に陸上養殖条件に近づけた全量 62 L の水槽で実験を行った。陸上養殖の実用化への検討を実際の 300 L 水槽でヒトエグサ養殖試験を行った。

【結果・考察】放出試験では、塩安含有マトリックス型錠剤は1~2日 で塩安が速やかに100%放出した。ゼラチン被包型は3日間にわたり、塩安がすべて放出する徐放性を示したが、品質を安定に保つことがかなり困難であった。リザーバー型に関して、O/W 基材は流水水槽中のアンモニア態窒素濃度を徐々に上昇させたのち、ゆるやかに消失する放出特性であった。基材量を増加させると、持続性が向上し、水槽中窒素濃度を良好に制御できる可能性があった。次に、62 L の水槽を用いたときの O/W 型基材と硫安の比率を検討すると 4 : 1 の比率でアンモニア態窒素濃度が4日から5日持続性を示し、かなり良い徐放化肥剤ができた。実際の 300 L 水槽では扱いやすさと安全性から徐放肥剤を改良した。アオサノリの養殖槽に、試作した徐放性肥剤を週1回の間隔で投入し、成長率を観察した。1か月後には肥剤なしと比較して約3倍、成長スピードを高めることができた。

紅藻のアサクサノリは緑藻アオサノリと比較すると約100倍近い窒素やリンが正常な成長に必須である。そのため、アサクサノリの陸上養殖を推進するためには、流水水槽で栄養塩濃度を常に適切な濃度に維持できる技術開発（安価な肥剤と施肥作業の効率化）が重要になる。いままでの成果を踏まえ、アサクサノリの安定的な陸上養殖に適する徐放性肥剤を試作し、養殖の問題解決を図りたい。

アオサノリ継続摂取による拡張期血圧上昇抑制効果の可能性

人間生活学部食物栄養学科

小川直子

【目的】平成29年度文部科学省選定徳島文理大学私立大学研究ブランディング事業「藻類成長因子を用いた海藻栽培技術イノベーション」で栽培されたアオサノリを、人が毎日摂取することで身体にどのような影響を及ぼすのかについて検討した。

実験① 2018年1～3月

【方法】協力者10名（全員女性）をランダムに2群に分け、5名はアオサノリ摂取群（50±13歳）、残り5名は対照群（51±7歳）とした。実験開始時に全員のアンケート調査、体格指標の測定（体重、BMI、体脂肪率、骨格筋量等）と骨密度、足指筋力、血圧、臨床検査値（空腹時血糖値、HbA1c、グリコアルブミン、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪）の測定、食事調査を実施した。アオサノリ摂取群には開始から3カ月間、乾燥重量で2g/日のアオサノリを毎日摂取させ、それ以外の生活習慣については両群ともそれまで通りとした。開始から1.5カ月後に体格指標と骨密度、足指筋力の測定を行い、3カ月後には開始時と同様に両群全員の体格指標、骨密度、足指筋力、血圧、臨床検査値の測定と食事調査を行った。

【結果】アンケート調査結果から、すでにアオサノリを知っていた協力者は70%であり、たまに摂取していた者は10%程度であった。また毎日便通がある者は皆無で、5～6回/週の者が40%、それ以外は3～4回/週以下であった。アオサノリ摂取群の身体への影響については、開始時に比べ収縮期血圧が有意に低下したが（ $p < 0.05$ ）、対照群との比較では有意な差はなかった。また中性脂肪については、対照群では一定であったのに対し、アオサノリ群において低下する傾向にあった。HbA1cは対照群で上昇する傾向にあったがアオサノリ群では一定であった。骨密度は対照群で低下傾向にあったがアオサノリ群では一定であった。

実験② 2019年の7～12月

【方法】実験①の結果を踏まえ、協力者とアオサノリ摂取期間を増やして実施した。協力者は30名とし、これをランダムに2群に分け、アオサノリ摂取群（乾燥重量で3g/日のアオサノリを5カ月間毎日摂取する群）（39±18歳（男性3名、女性12名））と、それまでと変わらない生活を送る対照群（41±19歳（男性4名、女性11名））とした。実験開始時に実験①と同様の調査、測定に加え運動量の測定も行った。開始から2.5カ月後と5カ月後にも同項目の測定を行い、5カ月間の変化について両群を比較した。

【結果】エネルギー及び栄養素摂取量については両群に差はなく、体格指標、骨密度、足指筋力、運動量にも有意な差はなかった。しかし拡張期血圧についてはアオサノリ摂取群が対照群に比べ有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。さらに収縮期血圧についても、両群に差はなかったもののアオサノリ摂取群では低下したのに対し対照群で上昇したことから、アオサノリを摂取することによって収縮期血圧についても上昇を抑制する傾向があると考えられた。また、過去2カ月間の血糖値の平均を表す指標であるHbA1cについては、両群共にそれぞれ開始時に対し有意に低下したが（ $p < 0.05$ ）、その低下した変化量はアオサノリ摂取群の方が大きかった。さらに過去2週間から1カ月前の血糖値を反映するグリコアルブミン値は、アオサノリ摂取群のみで開始時に比べ有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。

【結論】20歳代～60歳代までの対象者に毎日乾燥重量3gのアオサノリを5カ月間摂取させた事で、拡張期血圧の上昇抑制効果が認められ、学会誌にも掲載された（日本食生活学会誌 Vol. 32 No. 4、197-205、2022）。さらに収縮期血圧や血糖値の上昇についてもその抑制効果がある傾向がみられたことから、長くアオサノリを継続摂取した場合に、人の身体によい影響を及ぼす可能性があると考えられた。このような結果を踏まえ、日常の食卓にアオサノリを加えることによって、人の健康の維持増進に大きく貢献できる可能性が示唆された。

あおさのりを使用した健康志向のサステナブル・スイーツ～商品化と今後の展望

短期大学部生活科学科

岡部 千鶴

本事業は、徳島文理大学の独自技術として開発された「アオサノリ」の認知を高め有効利用を図ることを目指し、「これまでになかった味」を追求した「あおさのりスイーツ」を提案するものである。健康志向、SDGs への理解という視点を有したスイーツ開発を行うことにより、本学の「ものづくり、高い研究力」の周知及び具現化を図る。産官学連携による商品化に取り組み、地域活性化へ寄与する。

1. 取り組み2年目の活動～サブレの商品化と新スイーツの開発

令和5年度は2つの取り組みを同時並行的に行った。一つは、令和4年度に開発した「あおさサブレ」の商品化準備（パッケージデザイン、製造拠点の確保、販売チャネルの確保等）、もう一つは新スイーツの開発である。生活科学科生活科学専攻の授業として「総合科目D（スイーツ開発）」を開講することによって活動時間の確保が容易となり、他学部の学生が加わり新たな広がり生まれた。「あおさサブレ」の商品化に関しては商品名やパッケージデザインを学生が提案し、プレゼンを行い、その後、数度に亘って製造委託先、商業デザイナー及び徳島県の関係者と試食や協議を重ねた。新スイーツとして開発したのはバターサンド、タルト、チョコレートの3種。モニター試食会を短大フェスタ（山城祭と同時開催）にて実施。昨年同様、山本博文教授による「あおさのり養殖とは」の講演を行い、研究成果を披露すると共にあおさのり養殖とスイーツ開発の意義について周知を図った。

2. 本事業の成果～地域との連携、学生への教育効果

サブレの製造委託先として社会福祉法人「スタジオれもん」とその支援団体「とくしま障がい者就労支援協議会」を選定。産官学連携により地域の活性化に寄与するという目標を達成した。パッケージには本学が結実させた画期的な研究であることやSDGsに全学挙げて取り組んでいることを記載した。その他、学生考案のオリジナルキャラクターも紹介し消費者の興味を喚起するよう工夫している。サブレは令和5年度内の発売を目指して、現在、品質保持期間に関する最終検査を受けている状態である。5月の「消費者まつり」をはじめ、さまざまなイベントに参加して地域の方との交流を図れたことは学生にとって非常に有意義であった。学内においては生活科学科食物専攻が「あおさのり」を使用したメニュー開発を行うなど波及効果がみられる。令和6年度はサブレ販売を継続的に発展させる他、第2弾としてチョコレートの商品化に取り組む予定である。学内外の運営体制を整え、「健康志向のサステナブル・スイーツ」を引き続き発信していく。



消費者まつり
(後藤田知事試食)



令和5年度学生開発スイーツ
(バターサンド、タルト、チョコレート)



短大フェスタにて新3品を試食