

東京農業大学・東京情報大学の最新情報をお届けする

新・実学ジャーナル

January+February
2022
No.168

1+2



▶ **研究&教育 最前線**

COVID-19重症化の予見バイオマーカーの検証

東京農業大学 教授 美谷島 克宏

ICTによる空間情報の取得と造園景観の視覚化

東京農業大学 教授 國井洋一

リンゴを長くおいしく美しく

東京農業大学 助教 吉田実花

学校法人東京農業大学



研究&教育 最前線

The front line of
research
and education



東京農業大学

教授 美谷島克宏

みやじま・かつひろ／北里大学獣医学
産学部獣医学科卒業。東海大学医学部
基盤診療学系病理診断学博士課程修
了。東京農業大学応用生物科学部食品
安全健康学科教授。博士（医学）

●専門分野：毒性学、実験病理学
主な研究テーマ：食品中の化学物
質の安全性評価

COVID-19重症化の予見バイオマーカーの検証 重症化リスク評価系の確立と食による重症化リスク緩和に向けた取り組み

新型コロナウイルス感染症が重症化する前に、早期段階で診断し適切な治療を施すことは、感染患者さんの症状緩和や医療現場の負担軽減にもつながる。今回は、重症化の予見バイオマーカーの変動に着目し、重症化病態の解明や食による予防・軽減効果を見出す研究へと展開させることを目的とした取り組みを紹介する。

COVID-19 重症化リスクの背景要因

コロナ

新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus disease 2019: COVID-19) は重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型 (SARS-CoV-2) により引き起こされるウイルス感染症である。コロナ禍における我々の生活は、第5波と呼ばれたデルタ株の感染蔓延によるものが諸外国と比べると感染患者数が急速に減少し、一旦は落ち着くように思われた。また、若年層を含め、広くワクチン接種が浸透していることも相まって、さまざまな領域でウィズコロナの新たな生活様式が築かれつつあると思われる。しかし、新たな変異を有するオミクロン

株の出現により、その市中感染の拡がりに基づく第6波の不安を抱えたまま2022年を迎えた。

COVID-19では、一定数の重症化患者が生じるとされている。本感染症患者は無症状から重症化まで幅広く認められ、感染初期には軽度ないし中等度であっても、発症後一定期間を経て、急速に状態が悪化し呼吸困難や血中酸素飽和度が低下し、人工呼吸器や人工肺 (ECMO) が必要となる。さらに病状が進むと、敗血症性ショックや多臓器不全に陥ることが知られている。しかし、その重症化に至るメカニズムは依然として不明な点が多く、十分な治療法も未だ確立されていない状況にある。重症化に至る要因として様々な報告があるが、高血圧、糖尿病および肥満など基礎疾患の有無が大

きく影響するとされている。当初は、高齢患者において重症化リスクが高く、急性呼吸不全症候に進行するとされていたが、デルタ株の感染拡大以降、若年層においても重症化患者が報告されている。さらに、COVID-19重症化患者の増加は、医療従事者の負担増加にも繋がる大きな社会問題になっており、今後も新たな変異株の出現による医療現場のひっ迫が危惧される。

COVID-19 重症化

バイオマーカーの検証

我々は、新型コロナウイルス感染後に重症化する要因と、その重症化を予見するバイオマーカーの検証に取り組んでいる。そもそもバイオマーカーとは、血液、尿ないし唾液から検出されるタンパク質や遺伝子などの生体内物質で、病態発症の事前予測や病状の指標となるもので、治療方針を立て治療効果を把握するのに役立つ。新型コロナウイルス感染症に対する治療法を確立し、治療薬を開発する上で、その重症化リスクを予見できるバイオマーカーの確立が望まれており、重症化に向かう患者をより迅速に診断し、適切な治療を施すことは医療現場の負担軽減にもつながるものと思われる。

COVID-19患者重症化リスクを評価するためのバイオマーカーとして、我々はL-FABP (Liver-type Fatty Acid Binding Protein: 肝臓型脂肪酸結合蛋白) に注目している。2021年当初に重症化に向かう感染患者において尿中L-FABP濃度が増加するとの報告がなされた。L-FABPは、肝臓および腎臓の近位尿管で、特異的に発現する分子量

胞の障害により諸臓器に血栓が形成される(図1)。我々は、新型コロナウイルスが引き起こす血栓症と同様の病態を、ヒトのL-FABP染色体遺伝子が導入されたhL-FABPトランスジェニック(Tg)マウスに誘発させ、尿中L-FABPの濃度推移と主要臓器における血栓形成を病理学的に観察すると、L-FABPのバイオマーカーとしての有用性を検証した。具体的には同マウスにLPS(リポポリサッカライド)ないしヒストンを投与することでヒトにおける重症化と同様の免疫異常に基づく血栓性病変が誘発される。そこでLPS並びにヒストン投与後3、6および23時間までの蓄積尿を採取し、その後、腎臓を含む諸臓器を採取して組織障害の程度を病理学的に観察した。その結果、LPS並びにヒストンの投与3時間後に尿中L-FABP値

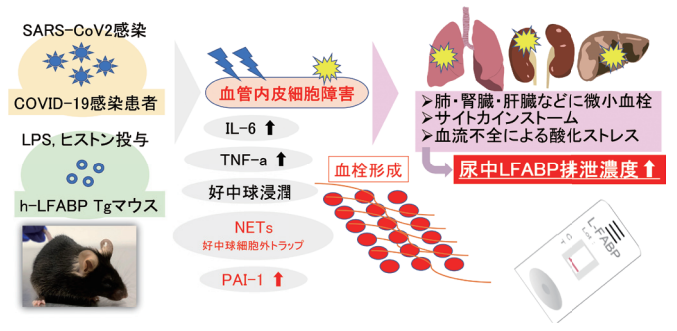


図1 尿中L-FABP: Liver type Fatty Acid-Binding ProteinによるCOVID-19重症化リスク予見のメカニズム

14kDaの脂肪酸結合タンパク質で、酸化ストレス状態において組織の防御機構に関わることが知られている。COVID-19による重症化病態では、種々の組織にサイトカインストームと言われる免疫学的異常が引き起こされ、血管内皮細

胞の障害により諸臓器に血栓が形成される(図1)。我々は、新型コロナウイルスが引き起こす血栓症と同様の病態を、ヒトのL-FABP染色体遺伝子が導入されたhL-FABPトランスジェニック(Tg)マウスに誘発させ、尿中L-FABPの濃度推移と主要臓器における血栓形成を病理学的に観察すると、L-FABPのバイオマーカーとしての有用性を検証した。具体的には同マウスにLPS(リポポリサッカライド)ないしヒストンを投与することでヒトにおける重症化と同様の免疫異常に基づく血栓性病変が誘発される。そこでLPS並びにヒストン投与後3、6および23時間までの蓄積尿を採取し、その後、腎臓を含む諸臓器を採取して組織障害の程度を病理学的に観察した。その結果、LPS並びにヒストンの投与3時間後に尿中L-FABP値

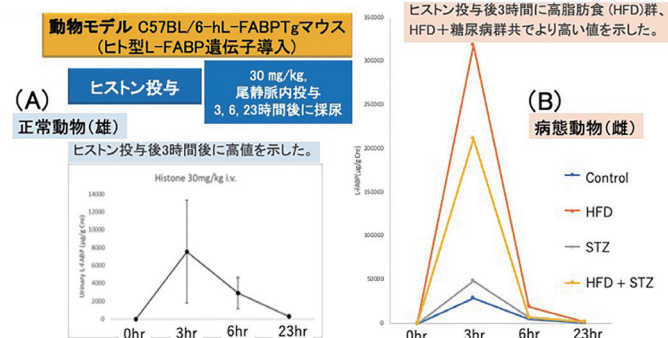


図2 hL-FABP濃度(ELISA法)

が急上昇し、実際に明確な組織障害が生じるより早い段階から尿中L-FABP濃度が増加し、鋭敏な動態を示すことが明らかとなった(図2A)。その後、投与23時間後に採取した腎臓では、微小血栓の形成や血管内皮障害を示す糸球体や近位尿管の機能異常が見られることを確認した。

食生活に基づく生活習慣病が重症化リスクを高めることを究明

食生活に基づく生活習慣病などの基礎疾患を伴った状態において、重症化リスクの増大を引き起こすメカニズムの解明にも取り組んでいる。hL-FABP Tgマウスにストレプトゾトシン(STZ)を処置して高血糖状態を誘発し、さらに高脂肪食を給餌することで糖尿病、脂肪肝および肥満などの生活習慣病を伴う病態を模倣した状態となる。即ち、ヒト臨床における基礎疾患を有する感染患者と同じ状況にしてからヒストンを投与し、尿中L-FABP濃度の変動と血栓性病変の増強性を評価した。その結果、通常飼

育された正常動物と、糖尿病、脂肪肝およびその両病態を有する動物と比較したところ、脂肪肝ないし糖尿病も併発した、いわゆるメタボリック症候群様動物で最も顕著なL-FABP値の増加が見られた。さらに、糖尿病誘発群においても正常動物より高い値を示した(図2B)。この様に基礎疾患を伴う状況において、COVID-19重症化リスクが更に高まることを実験的に証明することが出来た。

これまでの成果と今後に向けた課題

COVID-19重症化患者と同様の病態において、明らかな組織障害に先んじて、尿中L-FABP濃度は顕著に増加し、重症化リスクを予見する有用なバイオマーカーとして、十分に機能することを実験的に証明した。尿中L-FABPは、腎疾患マーカーとして日本国内で保険適用される検査項目だが、さらにCOVID-19罹患患者の重症化リスク予見マーカーとして、ヒト臨床における国内外でのエビデンスも確立されつつある。我々の成果は、早期バイオマーカーの活用による医療従事者の負担軽減と、食による生活習慣病の予防を介した重症化リスクの軽減にもつながるものと考えている。今後は、治療薬のスクリーニングや、重症化リスクの回避を目指した食品成分の研究へと発展させるとともに、より安全で安心な食の提言を発信するための一助となり得るように努めていきたい。

なお、本内容はシミックホールディングス株式会社L-FABP事業部研究開発グループの大畑敬一氏との共同研究の一部に基づいている。



研究&教育 最前線

The front line of
research
and education



東京農業大学

教授 國井洋一

くにい・よういち／東京電機大学大学院理工学研究科建設工学専攻博士前期課程修了。同大学院理工学研究科応用システム工学専攻博士後期課程単位取得満期退学。東京農業大学地域環境科学部造園科学科教授。博士（工学）

- 専門分野：空間情報工学
- 主な研究テーマ：造園空間の効率的3次元計測、景観に対する定量化手法の開発

ICTによる空間情報の取得と造園景観の視覚化 キレイな景観の要素を測量技術で探る

近年の測量技術は、「ICT (Information and Communication Technology: 情報通信技術)」を活用した「空間情報技術」として幅を広げている。筆者はその技術を使って、公園や庭園、都市空間といった造園空間を効率的に測り、さらには快適な空間の創造までつなげたいと考えている。本稿では、その中でも特に筆者が注力している写真測量およびレーザ測量に焦点を当て、最近取り組んでいる空間情報の取得に関する具体例について紹介させていただく。

UAV(ドローン)で造園景観を測る

通称ドローンと呼ばれるUAV (Unmanned Aerial Vehicle)は、いまや誰もが知る機材だろう。UAVによる空撮は、テレビ番組のロケなどでも頻繁に利用されるようになり、ユーザも増加の一途である。そのようなUAVを土木や造園の分野において使う目的は、写真測量による3次元データ取得である。

当研究室では、世田谷キャンパスのグラウンドにてUAVの飛行練習を行い、その際に撮影した写真から、キャンパスの写真測量に取り組んでい

る(図1)。上空100mから撮影を実施し、それにより取得した約600枚の写真に対して処理を行い、得られた3次元データから3Dモデリングを試みた。

UAVによる調査は3次元測量のほかに、近赤外線による植生調査も行っている。通常、デジタルカメラによる撮影写真は、可視光であるRGB(赤・緑・青)の三原色を捉えて構成されるが、特殊なセンサを使うことにより、可視光よりも波長の長い近赤外線を捉えることができる。近赤外線は、元気な葉が強く発している波長帯であるため、近赤外線の強さを捉えることで植物の活



図1 UAV 写真測量による世田谷キャンパスの3Dモデリング

性を把握することができる。このようなセンサは、以前から人工衛星にて観測する衛星リモートセンシングにて活用されており、広い地域の植生に対する調査に利用されてきた。当研究室ではこの近赤外センサをUAVに搭載して観測することで、限られた範囲の限られた植物に対する調査を行っている。最近では、2020年に厚木キャンパスにて近赤外センサを搭載したUAVによる観



図2 近赤外センサによる撮影

測を実施した(図2)。その観測においては、計120本の樹木を捉え、樹種と活性度との関連性をまとめた。

レーザーで造園景觀を測る

レーザーによる測量は、上記の写真による測量と同様に、測りたいものに対して触れることなく長さや大きさを知ることができるメリットがある。その方法としては、レーザーキャナと呼ばれる機材からレーザーが照射され、当たった点の3次元データが即座に得られる仕組みである。レーザー測量も近年多様化しており、各分野にて適宜利用されている。

これらのうち、造園空間に対する測量を目的とした場合は、地上レーザー測量がもつ汎用性が高く、機材を中心に360°視通できる範囲の点群データを得ることができる。

当研究室では地上レーザー測量の技術により、庭園や公園などの造園空間に対する3次元情報取得してきた。

中でも特に注力して取り組んでいる調査は、広島・長崎における原爆被爆樹木に対する地上レーザー測量である。両市には、終戦から75年以上が経過した現在も生き続けている樹木が存在し、被爆遺産としての役割を担っている。このような、被爆樹木を保全するためには3次元形状を定期的に把握しておくことが重要であると考え、2015年より地上レーザー測量を実施している(図3)。この取り組みによって、被爆樹木の特徴である爆心地への傾斜が明確化するなどの成果が出ているため、さらに調査を継続していく予定である。

造園景觀を測る方法の多様化

本稿にて紹介したUAV写真測量および地上レーザー測量は、いずれも新しい技術であるものの、一般的な測量手法としても既に普及が推進されている。現在は測量実習の授業において、トータルステーションやレベルといった伝統的な道具による測量手法を学習しているが、近い将来には、学生がキャンパス内でこぞってUAVを飛ばしているような様子が見受けられるようになるかもしれない。一方、最近ではスマートフォンで物の大きさや長さを簡単に測れるアプリも多く登場している。それらは計測精度に限界があるが、むしろ造園景觀の構成においては精密さを必要としない場面も多いので、有用性は高い。さらには、AR (Augmented Reality) の技術によって構成要素を仮想的に配置することも可能となったため、景觀シミュレーションを現場でリアルタイムに行うことも難しくはない状況となった。そのような

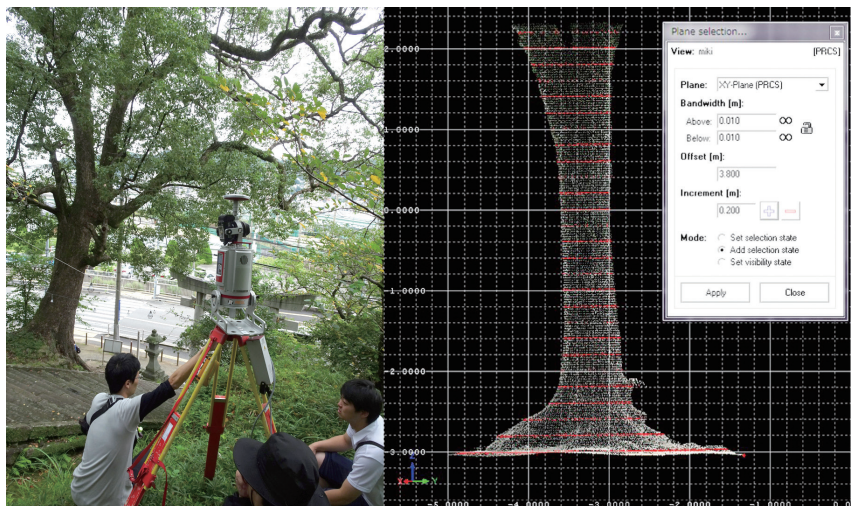


図3 被爆樹木の傾斜の測定

技術を有意義に使うことができれば、造園景觀に対する現地調査も大幅な効率化が可能であると予測される。

このように技術が多様化する中においては、各自が関わる現場において、最適な技術や手順を選択する判断力が求められることとなる。今後も世の中の技術革新にアンテナを張り、ハードとソフトの両面において新しい技術の知見を常に取得し続け、応用性を高めることに尽力していきたい。



研究&教育 最前線

The front line of
research
and education



東京農業大学

助教 吉田実花

よしだ・みか / 東京農業大学農学研究科農学専攻博士後期課程修了。東京農業大学農学部農学科助教。博士(農学)

- 専門分野：園芸学
- 主な研究テーマ：収穫後農作物の品質維持、生理障害発生メカニズムの解明

リンゴを長くおいしく美しく 収穫後青果物のロス削減に向けて

近年、食品ロスが世界的な問題となっている。農作物においても、収穫時点では問題が無く食すことのできたものが消費者の手に届くまでに様々な要因で廃棄される場合があり、これをポストハーベスト（収穫後）ロスと呼んでいる。その削減に向けては様々な取り組みが行われているが、今回は筆者が取り組むリンゴのポストハーベストロス削減に向けた研究を紹介する。

リンゴを1年中購入できるワケ

リンゴは、日本においてミカンに次いで生産量の多い果物である。リンゴが収穫されるまでには、非常に多くの手間がかかっている。果実を収穫した直後から剪定をし、花が咲いた後は摘花・摘果を行う。さらに、果実が肥大した後は、きれいに着色させるために葉摘みや玉回しといった作業も必要であり、生産者の細やかな管理があつてこそ色のきれいなおいしいリンゴが収穫できる。

また、果物ではそれぞれの「旬」の時期のみ販売されるものが多いが、リンゴは1年を通して販売することができる。リンゴの収穫時期は毎年8

〜9月頃に始まり、様々な品種が出回って12月頃には収穫時期の遅い晩生の品種も収穫が終了する。その後は、果実を最長8か月間貯蔵することで国産果実の周年供給を実現している。秋に収穫した果実を翌年夏まで長期販売するために、多くのポストハーベスト（収穫後）技術が利用されている。

リンゴの長期貯蔵における課題

農作物は収穫後も生きており、呼吸をしているため、品質保持においては呼吸を適度に抑えることが重要である。一般的に、呼吸抑制には低温が有効で、リンゴでは主力品種の「ふじ」を中心に

翌年の3月頃まで低温で貯蔵した果実が出回っている。4月以降は低温だけで品質を保持するのは難しく、低温貯蔵庫内を低酸素・高二酸化炭素にコントロールしたCA（Controlled atmosphere）貯蔵果が流通している。また、果実に袋を掛ける有袋栽培果は貯蔵性が高いため、最も長期間の品質保持が必要な7〜8月にはCA貯蔵した有袋栽培果が販売される。

しかし有袋栽培果は、6〜7月に果実ひとつひとつに袋をかけて9〜10月に袋を外す作業が加わるため、生産者の高齢化や省力化の流れの中で生産量が激減している。貯蔵用果実のほとんどを生産する青森県では、もともと有袋栽培が主流であったが、現在は有袋栽培が20％程度、無袋栽培が80％程度となっている。無袋栽培果は有袋栽培果に比べて貯蔵性が劣り、長期貯蔵後の果実内部に「内部褐変」と呼ばれる茶色い変色が発生しやすい。内部褐変は収穫直後は発生しない上、外観からは発生の有無の見分けがつかず果実を切断して初めて確認されるため、大きな問題となっている（図1）。変色の濃さや発生する部位は果実によってさまざまであるが、発生すると商品としての価値はなくなり、廃棄されてしまう。内部褐変はリンゴのポストハーベストロス削減において、最も防ぐべき生理障害のひとつである。無袋栽培果の増加に加えて、近年の気候変動の影響で内部褐変の発生は増加傾向にあり、国産リンゴの周年供給は今後さらに難しくなっていくことが予想される。



図1 研究室で貯蔵中のリンゴ果実の外観(左)と内部褐変発生果の断面(右)

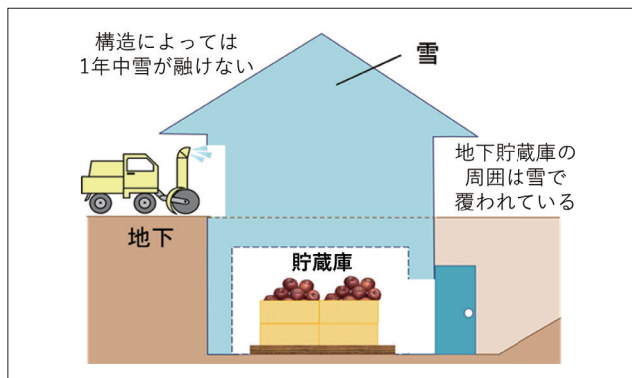


図2 雪室の一例

表1 熟度の進んだ‘ふじ’果実を雪室で7か月貯蔵した際の内部褐変の発生割合

収穫日	1-MCP 処理	内部褐変発生率 (%)				合計
		褐変部位			合計	
		果心	果心線	果肉		
11月18日	なし	76.7 c	3.3 ab	0.0 a	76.7 d	
11月24日		23.3 b	0.0 a	3.3 a	23.3 bc	
12月2日		50.0 c	13.3 b	10.0 a	53.3 d	
11月18日	あり	6.7 ab	0.0 a	3.3 a	10.0 ab	
11月24日		0.0 a	0.0 a	3.3 a	3.3 a	
12月2日		3.3 a	0.0 a	36.7 b	40.0 cd	
		*	*	*	*	

雪室貯蔵中は平均温度 0.9℃、平均湿度 95%以上であった。
内部褐変の発生は、低温貯蔵後（収穫7か月後）に20℃7日間の棚もち試験を行った果実について調査した。
異なる文字はχ²検定により5%水準で有意差あり。

「自然エネルギーを利用した「雪室」と内部褐変

内部褐変の研究を行う中で、雪を利用した天然の冷蔵庫「雪室（ゆきむろ）」に出会った。雪を利用した貯蔵庫には様々な形があるが、筆者が利用した新潟県内の雪室は、地下の貯蔵庫とそれを外から囲う建屋の間に雪を詰めた形のものである（図2）。温度は0℃付近、湿度はほぼ100%で、通常の冷蔵庫に比べて温度変動が小さいため、リンゴの貯蔵に最適な環境といえる。この雪室では早期収穫せずとも7か月間の貯蔵が可能だったが、一部の果実に内部褐変の発生が確認された。内部褐変の発生を部位別に細かく分類するとともに、果実の成熟・老化に関係する植物ホルモン

（エチレン）の作用を調査した。その結果、収穫日やエチレン作用阻害剤（1-MCP）処理の有無によって、褐変発生の傾向が異なった（表1）。収穫適期（11月24日）では、褐変発生が少なかったことから、これまで果皮色や味を踏まえて決められてきた「収穫適期」が、内部褐変の発生から見ても収穫に適した時期であることが示唆された。また、貯蔵前に1-MCP処理を行うと、収穫日に関わらず、果実の芯周辺が変色する「果心褐変」と維管束部分が変色する「果心線褐変」の発生が大幅に抑制された。一方で、果肉部分が変色する「果肉褐変」は、収穫が遅かった果実では1-MCP処理により増加した。ひとつの果実の中で、部位によってエチレンに対する反応が異なる点は非常に興味深い。

内部褐変のメカニズムの解明をするためには、まずは内部褐変を発生させる必要があるが、発生の程度は年次などによる差が大きく、大量の果実を長期貯蔵しても安定したデータが取れないことが研究の難しさであった。しかし、筆者は収穫日（収穫熟度）や貯蔵温度、エチレンの作用を管理することにより、内部褐変の発生をある程度コントロールできるようになった。

また、雪室で貯蔵した果実は、通常の冷蔵庫で貯蔵した果実に比べて内部褐変が発生しづらかった。雪室の特性を調査することは、自然エネルギーを利用した持続可能な農産物供給を普及させるためだけでなく、内部褐変の発生メカニズムの解明にもつながると考えている。内部褐変はポリフェノールの酸化反応によって発生し、その発生には酸素が関係しているため、現在は雪室と冷却方法が類似している壁面冷却式の冷蔵庫を用いた厳密な温度管理の下、果実内部の酸素などに注目して研究を進めている。

リンゴを長くおいしく美しく届けるために

今後、高齢化や温暖化が進行する中で、リンゴを安定的に生産・供給することは難しくなる。おいしく美しいリンゴを消費者へ届けるために、また生産者が1年かけて一生懸命育てた果実を無駄にしないために、内部褐変の発生メカニズムを明らかにし、収穫時点で内部褐変の発生が予測できる選別技術の開発につなげたい。最終的には、省力的に栽培しても内部褐変が起こりづらい果実の栽培方法の開発を目指している。

東京農業大学の沿革

榎本武揚と横井時敬

東京農業大学の創設者は、明治の英傑榎本武揚である。明治政府で通信相、農商務相、文相、外相などの要職を歴任した榎本は、1891(明治24)年、東京に「私立育英塾(いくえいかい)」を設立した。その農業科が東京農学校、東京高等農学校と名を替えつつ、拡充の歴史を歩み、今日の東京農業大学となっている。東京農学校時代の1895(明治28)年、同評議員として参画したのが、明治農学の第一人者横井時敬だった。「人物を畑に還す」「稲のことは稲にきけ、農業のことは農民にきけ」と唱えて、「実学」による教育の礎を築き、東京農業大学の初代学長を務めた。本学の「生みの親」は榎本、「育ての親」は横井である。

高等教育から初等教育まで

東京農業大学は、農学部、応用生物科学部、生命科学部、地域環境科学部、国際食料情報学部、生物産業学部の6学部23学科からなり、大学院は6研究科24専攻体制が整っている。世田谷、厚木、北海道オホーツク(網走)の3キャンパスに約13,000人が学んでいる。学校法人東京農業大学の傘下には、東京情報大学(千葉)があり、総合情報学部、看護学部の2学部2学科と大学院1研究科に約2,000人が学ぶ。また、併設校として農大一高/中等部(東京)、同二高(群馬)、同三高/附属中学(埼玉)/東京農業大学稲花小学校(東京)がある。

学校法人東京農業大学

- ◆東京農業大学 ◆東京情報大学 ◆東京農業大学第一高等学校
- ◆東京農業大学第二高等学校 ◆東京農業大学第三高等学校
- ◆東京農業大学第一高等学校中等部 ◆東京農業大学第三高等学校附属中学校
- ◆東京農業大学稲花小学校