

# Synthesiology

放射線による生体障害を軽減する  
高安定化細胞増殖因子の開発

自己抗体解析のためのプロテインアレイ開発

内部熱交換式蒸留塔 (HIDiC) の技術開発

漏えいに強いパスワード認証とその応用

低環境負荷表面処理技術の開発

シンセシオロジー編集委員会

本誌は、成果を社会に活かそうとする研究活動の目標と社会的価値、具体的なシナリオや研究手順、また要素技術の構成・統合のプロセスを記述した論文誌です。本号論文の価値が一目で判るように、概要を紹介します。

シンセシオロジー編集委員会

#### 放射線による生体障害を軽減する高安定化細胞増殖因子の開発

##### —放射線防護剤の創薬に向けた基礎研究機関における研究開発—

高線量の放射線被ばくによって生体が受ける障害を軽減するため、細胞機能を調節する生理活性タンパク質「FGFC」を開発した。一般薬品とは異なる放射線防護剤の医薬承認を見据えて、高活性の候補分子の選択と安定化、大量生産系の確立、医薬用途への分子構造の最適化、防護メカニズムの解明に取り組んだ。基礎研究機関の取り組みとして、既存の医薬品を凌ぐ放射線防護剤を社会に出していくための長期的なシナリオを示している。

#### 自己抗体解析のためのプロテインアレイ開発

##### —生体防御系を利用した総合的疾患診断に向けて—

がんなどの疾患では、血清中に特定の自己のタンパク質に対する抗体が通常より過剰に存在するため、自己抗体を網羅的に検出することにより、疾患の早期診断が可能であることを示した。この開発にむけて「世界最大のヒトタンパク質発現リソース」の構築というブレークスルーを軸に、網羅的なタンパク質発現技術、タンパク質のアレイ化技術、抗体の検出技術、スクリーニング技術などの要素技術を統合していったシナリオを提示している。

#### 内部熱交換式蒸留塔 (HIDiC) の技術開発

##### —バイオエタノール蒸留のベンチプラントに至る実証研究—

バイオマスのように目詰まりを生じやすい物質を効率よく蒸留し、かつ、本来の目標である省エネを実現するために、内部熱交換式蒸留塔の開発を進め、圧縮機不要で安全性の高いベンチプラント実証により、実用化に大きく道を拓いた。バイオプロセス分野と連携しつつ、プロセスシステム工学と伝熱工学を融合することにより、平衡論と非平衡論の乖離による開発の障壁を打破していったプロセスを示したプロジェクトマネジメント論である。

#### 漏えいに強いパスワード認証とその応用

##### —短いパスワードを許容しながら情報漏えい耐性を実現—

インターネット社会では、パスワード（鍵）が漏洩・窃用されると、資産や権限が危険に晒される。パスワード鍵管理の実問題から基礎理論に立ち戻り、サーバーとクライアント側のいずれか一方での漏洩であれば、安全性が維持される鍵共有方式を考案・実装した。セキュリティは信頼であり、社会実験を繰り返しながら改良することができない。事前にあらゆる問題を想定して対策を施すリスクアセスメントが実施されていることが重要である。

#### 低環境負荷表面処理技術の開発

##### —有機フッ素化合物および凹凸加工を用いない新規はつ液処理の実用化を目指して—

汚れ等の液滴が残りにくい固体表面を実現するために、環境負荷物質である有機フッ素化合物や凹凸加工を必要としない新技术を開発し、技術移転による量産化技術へ短期で進展させた。固体表面分子の動的挙動に着目した基礎研究を基に、実用に不可欠なコーティング技術としてゾルーゲル法を導入し、さらに企業が持つ要素技術を見事に融合させた研究開発戦略が描かれている。

# Synthesiology 第7巻第3号(2014.8) 目次

## 論文のポイント

i

## 研究論文

- 放射線による生体障害を軽減する高安定化細胞増殖因子の開発 — 放射線防護剤の創薬に向けた基礎研究機関における研究開発 — ・・・今村 亨 140-153
- 自己抗体解析のためのプロテインアレイ開発 — 生体防御系を利用した総合的疾患診断に向けて — ・・・川上 和孝、五島 直樹 154-162
- 内部熱交換式蒸留塔 (HIDiC) の技術開発 — バイオエタノール蒸留のベンチプラントに至る実証研究 — ・・・片岡 邦夫、野田 秀夫 163-178
- 漏えいに強いパスワード認証とその応用 — 短いパスワードを許容しながら情報漏えい耐性を実現 — ・・・古原 和邦、辛 星漢 179-189
- 低環境負荷表面処理技術の開発 — 有機フッ素化合物および凹凸加工を用いない新規はつ液処理の実用化を目指して — ・・・穂積 篤、浦田 千尋 190-198

## 編集委員会より

- 「Synthesiology - 構成学」発刊の趣旨 199
- 編集方針 200-201
- 投稿規定 202-203
- 編集後記 210

## Contents in English

### Research papers (Abstracts)

- Development of a stable growth factor suitable for radioprotection** — Drug development-aimed R&D at a basic research institute — --- T. IMAMURA 140
- Development of a protein array for autoantibody profiling of blood** — Comprehensive disease diagnosis using the body's defense system — --- Y. KAWAKAMI and N. GOSHIMA 154
- Technological development of internal heat-integrated distillation column (HIDiC)** — Substantive research of application to a bench plant of bioethanol distillation — --- K. KATAOKA and H. NODA 163
- Secure password authentication schemes and their applications** — How to achieve security with short passwords — --- K. KOBARA and S.H. SHIN 179
- Development of environmentally-friendly surface modification technology** — Practical realization of novel oleophobic coating without relying on perfluorinated compounds and surface texturing — --- A. HOZUMI and C. URATA 190

### Messages from the editorial board

204-205

### Editorial policy

206-207

### Instructions for authors

208-209

# 放射線による生体障害を軽減する 高安定化細胞増殖因子の開発

— 放射線防護剤の創薬に向けた基礎研究機関における研究開発 —

今村 亨

高線量の放射線被ばくによって生体を受ける障害を軽減・治療するための生物学的機構を介する放射線防護剤の有望な候補として、既存の医薬品を凌ぐ活性を有する新規シグナル分子（細胞機能を調節する生理活性タンパク質）「FGFC」（fibroblast growth factor chimeric protein）を開発した。今後、放射線関連機関に備蓄する放射線防護剤として採用される可能性のある、このタンパク質を医薬品開発するための環境整備を、基礎研究機関において可能な限り高いレベルで進めることを目指している。

キーワード：放射線防護、放射線障害、FGF、安定化細胞増殖因子、クリプト、生存

## Development of a stable growth factor suitable for radioprotection

– Drug development-aimed R&D at a basic research institute –

Toru IMAMURA

We have developed a stable growth factor protein that is a promising candidate for a radioprotective drug suitable for treating biological damage caused by high-dose radiation. This stable growth factor, designated FGFC (fibroblast growth factor chimeric protein), demonstrates several advantages over existing drugs. Once approved, it can be stockpiled for radioprotection. We aim to develop this protein into a drug at the highest possible level achievable at a basic research institute.

Keywords: Radioprotection, radiation-induced damage, fibroblast growth factor, FGF, stable, crypt, survival

### 1 はじめに：シンセシオロジー誌におけるこの論文の位置付け

この研究では、基礎研究としては研究フェーズの進んだ新規タンパク質を医薬品製品とすることをアウトカムと位置づけ、その間に存在するいわゆる「死の谷」の研究開発フェーズを突破することを意図している。アウトカムである医薬品製品を実現するには、品質管理された製品製造と臨床試験を行い、医薬承認を受ける必要があり、さらに10年以上の歳月と最低でも数十億円の研究開発資金の投入が必要とされる。したがって、基礎研究機関が単独で死の谷を突破することは困難であり、この論文執筆の段階では医薬品としての製品化には至っていない。また、医薬品の製品化は基礎研究機関の開発対象にはならないと考える人もいる。しかし、著者は研究開発の方向性とステージを最適化

することにより、基礎研究機関でも製品化への段階に貢献できると考えている。タンパク質医薬の重要性は急速に拡大しており、2012年の全世界の医薬品売上高においては、首位を含む上位10品目中6品目がタンパク質医薬となっている。このことは、タンパク質創薬のプロセスを無視して今後の創薬基礎研究を語ることはできないことを意味している。そこで、タンパク質創薬の研究シナリオを踏まえた研究を基礎研究機関で行っているこの研究について、シンセシオロジー誌で紹介することは意義深いものと考え、著者が行っている、放射線防護剤候補としてのシングル分子タンパク質（FGFC）の開発過程について本稿にて論じる。

### 2 放射線被ばくによる生体障害と障害からの防護

生体が放射線を被ばくすると、アルファ線、ベータ線、

産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 〒305-8566 つくば市東1-1-1 中央第6  
Biomedical Research Institute, AIST Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba 305-8566, Japan E-mail: imamura-toru@aist.go.jp

Original manuscript received January 9, 2013, Revisions received March 13, 2014, Accepted March 14, 2014

ガンマ線、X線、中性子線等放射線の種類や生体に吸収されるエネルギーにより、質や程度に差はあれ、水が励起されて生成する活性酸素やフリーラジカルによる生体物質の変性、遺伝子核酸の切断等さまざまな影響が現れる。このような影響の多くは正常な生命活動にとって好ましくない。しかし、生命は元来、宇宙線や地球自体の発する放射線、食物として取り込んだ物質に由来する放射線等、自然環境中の放射線に適応し進化してきたため、それらの影響を克服する分子メカニズムを内包している。したがって、自然環境中に存在する程度の放射線による影響の大部分は個体レベルでの問題には至らない。しかし、非常に高線量の放射線を一度に被ばくすると必ず短期間で障害が発生し（これを確定的影響：急性障害という）、生体の自然治癒力を越えて最悪の場合には個体死に至る。また、より少ない被ばくによっても、ある確率で長期間が経過してから障害が生じることがある（これを確率的影響：晩発性障害という）（図1）。

そこで、事故や医療行為等で発生する高線量の放射線に対する対策の第一は、線源からの距離を取る、また放射性物質や放射能を帯びた粒子を体内に取り込まないようマスクをするなど、物理的な方法によって生体を放射線から遮蔽することである。しかし、物理的に遮蔽できない場合に備えて、放射線が生体に与える影響を軽減するための第二の対策として主に化学物質を用いた防護方法が開発された。例として、放射線により発生するフリーラジカルを化合物により無毒化することによって遺伝子核酸など障害を受けやすい生体物質を守る、また体内に入ってしまった放射性物質をキレートして体外への排出を促進するなどの方策が開発されてきた。しかし、これらはいわば受け身の対策であるといえる。

これに対し、攻めの対策とも表現できる第三の対策が近年開発されてきた。すなわち、生体の構成単位である細胞に直接働きかける分子を用いる生物学的機構を介する放射線防護方法である。その事例として、生体の構成単位である細胞の生存を維持したり増殖を促進したりする活性を有する細胞増殖因子やサイトカインなどと呼ばれるシグナル分子群が、細胞の放射線障害を予防したり減弱する活性を示すことが確認されたのである。そこで、これらシグナル分子群を利用した生物学的防護方法を、放射線からの電磁氣的遮蔽や放射性物質からの物理的遮蔽や化学物質を用いた防護と組み合わせれば、総体としての放射線障害を最大限防護できると期待される。よって、生物医学の最新知識やシグナル分子に関する知見を総動員して、防護効果のより高いシグナル分子を開発することに大きな研究開発の余地があると我々は考えている（図1）。

我々は、シグナル分子の多機能性に注目し、その新規生理機能と分子機構の解明を通じてさまざまな応用につなげるという研究のパラダイムを掲げている。この論文では、放射線防護剤という応用の実現へ向けたシグナル分子の研究という観点から、これまで行ってきた研究を総括し、今後の展開について述べる。この研究の過程で我々は、一般の医薬品と放射線防護剤とは、製品として社会に出していくためのシナリオが異なることを知った。すなわち一般の医薬品の開発のような対象疾病患者群に適用する臨床試験によって有効性を検証するというシナリオは、全身性の高線量放射線障害の防護剤開発には用いることはできない。そのため、放射線防護剤の開発は一般の医薬品開発よりも困難が多い。この論文では、放射線防護剤の創薬に向けた基礎研究機関における研究開発のシナリオについて述べる。

### 3 実用的な防護剤というアウトカムにつなげるためのシナリオと実現のための構成的方法

我々は、開発したシグナル分子タンパク質（FGFC）を基盤とした放射線防護剤開発を行っている。FGFCの詳細については後段（項目7）で述べる。

放射線防護剤候補分子としてのFGFCを防護剤医薬品というアウトカムにつなげるためのシナリオとして、我々は当初は直線的な開発を想定していた。直線的な開発とは通常の医薬品の開発でたどる過程であり、1) 医薬候補物質の安全性試験、2) 対象疾病（この研究では高線量放射線被ばくによる生体障害）を持つ患者の治療における医薬候補物質の有効性試験、3) 承認申請、4) 必要に応じて追加試験実施と再申請、5) 承認の過程を意味する。しかし、このシナリオでの開発の実現可能性について国内外の放射線防護関係の医師や研究者、薬務当局関係者や世界保健機構（WHO）関係者等と議論を行い、そのような開発は困難であるという認識に至った。その主な理由は、統計的に有意な解析が可能な数の放射線被ばく患者集団は普段は存在しないこと、仮に存在しても、対照群としての

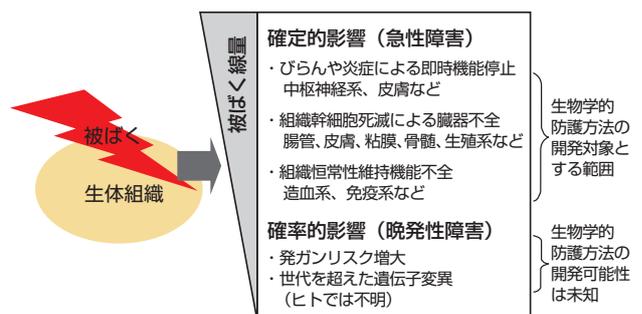


図1 放射線被ばくによる生体障害と生物学的防護法開発の余地

偽薬投与患者群を設定することは倫理的に許容されないことである。

そこで、FGFCを防護剤として開発するためのシナリオを再検討した。現在、緊急被ばく事故等で医療現場での使用が報告されている放射線防護剤の多くは、別の疾患の治療薬として開発された医薬品の中で全身性の放射線防護剤としての有用性も確認されたものである。先行例として、癌の治療に伴う副作用の治療薬として米国で承認されたKGF（角化細胞増殖因子：後述）やGM-CSF（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）がある。そこでこの研究ではこれらの先例を予定構図と位置づけ、2段階で防護剤開発を目指すというシナリオの再構成に至った（図2）。すなわち、第一段階では、確実に存在する患者群に対する治療薬としての医薬承認を実現し、その次の第二段階として放射線防護剤としての使用を実現するというものである。先行例に倣い、FGFCについてもまず癌治療の副作用を低減する副作用軽減剤としての承認医薬として開発することを第一段階と位置づけることとした。その後の第二段階として、この承認医薬を全身性の放射線防護剤として開発することとしている（図2）。

### 3.1 放射線を用いた癌治療の副作用を低減する薬品の開発

#### 3.1.1 開発の道筋

この開発方針の構成は、米国で医薬承認され癌治療の副作用低減剤として臨床で使用されているFGF7（別名

KGF）の開発経路を踏襲している。

癌の放射線化学療法を受ける患者は高線量の放射線を被ばくする。当然、癌組織以外の正常組織への障害が最小限となるよう照射に当たっての工夫はなされるが、現実にはかなりの副作用が発生する。特に、頭頸部癌に放射線を当てる場合には正常な口腔粘膜が激しいびらんを起こすため、患者は強い苦痛を訴え、食事や水が摂れなくなることが治療上の問題になっていた。FGF7は、このような治療を受ける患者に予防的および術後に投与されることで、この副作用を大幅に低減して患者のQOL（quality of life）を高めると共に、結果的に癌の治療効果も高める効果も発揮した。このように、癌治療の副作用を低減する医薬ならば薬効を確認するための患者群が存在し、臨床試験を行うことが可能である。そこでFGFCについても、癌患者の正常組織が放射線治療の際に受ける副作用を軽減する活性を評価することで有効性を解析することを計画している。

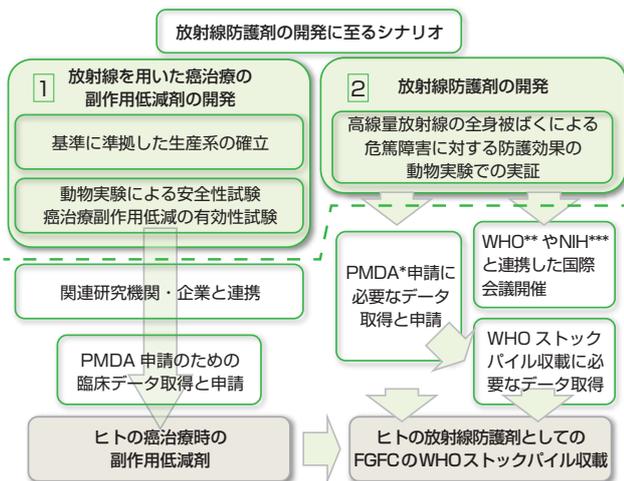
#### 3.1.2 承認を目指した生産系の確立

癌治療の副作用の低減剤であっても、全身性の高線量被ばくの際の放射線防護剤であっても共通な重要課題は、医薬品として要求される品質を有する物質の生産と承認である。そこで、安定して品質の高いFGFCを、GMP（good manufacturing practice）基準に準拠した方法で大量に生産する系を確立する必要がある。そして、確立した生産系で得たタンパク質を用いて安全性の試験、有効性の試験を行い、医薬承認の申請に至ることが必要である。

#### 3.1.3 医薬承認のための段階 - 安全性試験、有効性試験と医薬承認

ヒトに使用する医薬品は安全でなくてはならない。そこで、医薬品の開発に当たって、最初に健康に対する重大な問題がないかどうかを動物実験によって確認する。この目的のため、動物で行う安全性試験においてもヒトにおける投与経路と同じ投与経路を採用することが求められる。FGFCのようなタンパク質製剤は消化酵素による分解や失活を受けやすく、また消化管における吸収と血中への移行の効率が極めて低いため経口投与は適さないと考えられている。そこで全身性に作用させたいタンパク質製剤は、ヒトでは一般的に静脈投与や皮下投与、筋肉内投与等が選択される。

動物への安全性が確認されれば、次に、健康な成人のボランティアに対する第一相臨床試験によってヒトへの安全性が確認される。そして、安全性が確認できれば、癌治療の副作用の低減剤としての有効性を臨床試験によって示すことになる。安全性試験と有効性試験において医薬品として相応しい結果が得られた段階で薬務当局に申請を行



\*PMDA: 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：日本国内で薬事法に基づく医薬品や医療機器等の承認審査を所轄する機関。  
 \*\*WHO: 世界保健機関：すべての人々の健康を増進し保護するため、国際連合憲章に沿った専門機関として設立された機関。  
 \*\*\*NIH: 米国立衛生研究所：米国の生命医学研究の拠点機関で、複数の専門分野の研究と支援組織により構成される。研究費の配分機関でもある。

図2 FGFCを実用的な放射線防護剤として開発するためのシナリオ  
 第1段階と第2段階からなる。破線より上の薄緑色の部分は、基礎研究機関が遂行可能な部分。

う。そして、承認が得られれば、放射線癌治療の副作用低減剤が実現することになる。しかし、これらヒトにおける試験には多大な資金と時間が必要であり、基礎研究機関単独で実施できる範囲を超えてしまう。そこで、創薬企業やNPO等の外部機関とアライアンスを組むことが必須である。このような外部との共同開発体として、基準に準拠した生産法の至適化、安全性試験、有効性試験等を組織的に進めていく。

### 3.2 全身の高線量被ばくに対する放射線防護剤の開発

#### 3.2.1 ヒトでの有効性試験の困難さ

全身の高線量被ばくに対する放射線防護剤としての有効性を示すことが必須である。しかし、高線量の放射線を全身性に被ばくした患者群という集団が通常は存在しない上、候補薬とプラシーボ（偽薬）を投与した2群の間で症状の改善等を比較するといった一般的な医薬品開発における方法によってヒトでの有効性を検証することが困難である。そこで、主に動物実験によって、高線量放射線の全身被ばくによる重篤障害に対する防護効果について有効性を実証することが重要である。

その後のヒトでの有効性の検証や医薬承認までの道筋は、前述のような一般的医薬品の場合と大きく異なることになる。

#### 3.2.2 世界保健機構の推奨する備蓄品目への収載

放射線防護剤は一般的な疾病の治療薬ではなく、特殊な用途で用いられる。さらに、有効性を確認することのできる患者集団やその発生は極めて限定的である。したがって、市場規模も把握しにくい。そのため、私企業や研究機関が単独で医薬として開発するための前提条件となる有効性を客観的に示すことも、製品として採算にのせる成算を示すことも難しいという考え方がある。このような背景もあり、放射線事故等の際に使用が有効な放射線防護剤については、WHOが「緊急被ばく備蓄薬リスト (stockpile list for radiation emergency)」として効果的な品目を選択して定め、数年に一度見直している（以後、WHOストックパイルと表す）。現在最新のWHOストックパイルリストは2007年に作成されたもので、このリストに沿った薬品の備蓄が全世界の放射線関連機関に推奨されている。これら収載品目についてWHOでは「200人を10-12日間治療できる量」を各施設に備蓄することを推奨している。これらの数字から算定される世界全体での必要備蓄量はかなり多いと考えられる。また、タンパク質製剤としてのバイオ医薬品は一般にその有効期間が比較的短いことから、備蓄品の定期的な更新が必要になる。これらのことから、放射線防護剤の備蓄品目の製造・販売は実は私企業の採算にも合し、産業への貢献も十分に高いのではないかと考える人

も多く、著者もそのように考えている。

2007年以降これまでに、科学上の進歩や承認新薬の登場等がある、放射線防護剤をめぐる環境も変化してきている。このためWHOではストックパイルリストの見直しをする時期に来ていることを担当者から学んだ。そこで我々は、ヒトの放射線防護剤としてFGFCをWHOのストックパイルリストに収載してもらうことを目標として設定した。その実現に向けて、国際会議等の場で放射線対策に関わる専門家のコミュニティにFGFCの有効性をアピールしていくことも今後の重要な課題といえる。

### 4 研究の目的とアウトカム 放射線防護剤開発のシナリオと戦略 –シグナル分子の利用

・研究の目的：高線量放射線被ばくによる生体障害を可能な限りの予防および生じてしまった障害を可能な限り治療して健康な生体を取り戻すためのシグナル分子を利用した放射線防護剤の開発とそれを使用するプロトコルを提供する。

#### 4.1 内部被ばくに特有の防護剤開発のシナリオ

放射性物質が体内に取り込まれてしまって（内部被ばく）放射線防護剤が必要とされる状況を想定すると、防護剤開発のシナリオは比較的簡単に設定できる。すなわち、

- a. 生体に入った放射性物質は生体外に出す。
- b. 生体に入ってしまった放射性物質が、標的器官に取り込まれて害をなすことを防ぐ。

といった対策を取ることが必要となる。

現在、放射線防護剤の備蓄品目と指定されている防護剤の中ではaの対策としては、プルシャンブルーおよびジエチレントリアミンペンタアセテート（DTPA）が、bの対策としてはヨウ化カリウムが、それぞれ代表的な防護剤として使われている。

aのプルシャンブルーおよびDTPAは放射線セシウムやプルトニウムと結合する性質があるため、これらの放射性物質を摂取してしまった人がこれらの防護剤を経口摂取すると、消化管の中で結合体が生成されて便として体外に排出される。このようにして、これらの放射性物質が体内に存在する時間を短くすることによって、細胞への障害を軽減する効果がある。一方、bのヨウ化カリウムは摂取した人の体内での化学形が放射性ヨウ素と同じであることを利用している。

放射性ヨウ素は揮発性が高いために気体となって大気中に拡散し、呼吸により速やかに血中に入ってしまう。その後は、ヨウ素を重要な材料としてホルモンを作っている器官である甲状腺に取り込まれやすい。この効果によって小児の甲状腺がんの発症が高まるのではないかと考えられて

いる。そこで、被ばく者が非放射性的のヨウ化カリウム剤を服用すれば、放射性ヨウ素の甲状腺への取り込みを大幅に減らすことができる。

このように、aとbでは個体レベルと組織レベルの違いはあるが、いずれも放射性物質を生体から遠ざけて被ばくを減らすことにより、生体の受ける障害を低減することを原理とする防護剤であると言える。

#### 4.2 被ばくの態様に依存しない生物学的防護剤としてのシグナル分子開発のシナリオ

外部・内部被ばくのどちらであっても、高線量の被ばくが不可避な状況に際しては有効な防護策を講じる必要がある。体内に取り込まれてしまった放射性物質による被ばくの障害は、線源と標的である生体組織の距離が短いという点を除けば、外部被ばくによる障害と同質である。これらに対抗するための放射線防護剤の作用機構としては、

- 放射線によるDNA損傷など細胞成分の変性や細胞死が起こることを防ぐ
- 放射線により損傷を受けたDNAなど変性した細胞成分を修復して、細胞の死に向かわないようにする。
- 放射線により死滅した細胞を補うべく、残存した健全な細胞を増殖分化させる。

といった機構が考えられる。

このうちaの作用機構を持つ化学物質の防護剤として、フリーラジカルスカベンジャー「エダラボン」などが例示できる。同様に、細胞内の抗酸化酵素であるSuperoxide dismutase (SOD)などの産生を高めたり活性化したりする物質が同様にフリーラジカルを打ち消すことに働くと考えられる。放射線による生体分子の変性は放射線によるフリーラジカルの生成を介して間接的に引き起こされることが多いと考えられており、その働きを打ち消すスカベンジャーは広く有効であると考えられている。

一方、bとcの作用機構は、主に生物学的放射線防護剤の担当する機構である。現段階で実用化されている生物学的放射線防護剤としては、血球系や免疫系の細胞に働くシグナル分子（生体内で細胞が作り出し細胞に働きかける生理活性タンパク質）がある。まず、G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) がこれに当たる。G-CSFは血球系細胞、すなわち赤血球、リンパ球、マクロファージ等血液やリンパ液の中で働く遊離細胞の増殖分化にのみ働くシグナル分子である。特に顆粒球という細胞の増殖を促すことが知られている。これは血液系の再生不良を改善する作用を持っている。さらに、血球系・免疫系細胞を標的とするシグナル分子であるThrombopoietin (TPO) receptor agonist、Erythropoietin (EPO)、Interleukin (IL) -3、IL-7、IL-11が放射線防護剤としての開発候補

として考えられている。

しかし、特に高線量放射線により重篤な障害を受けて急性で個体の生命を脅かす臓器を構成する主要な細胞である腸管粘膜上皮細胞、血管内皮細胞、肝臓細胞、繊維芽細胞などの体細胞は細胞の出自や機能が血球系とは大きく異なるため、上記のシグナル分子は作用しない。これらの細胞を放射線障害から防護できる分子が利用可能でないことは大きな問題であり、そのような活性をもつシグナル分子の開発が急務である。もちろん、これら両者の組み合わせによる放射線防護効果の最大化というシナリオもできる。

#### 5 シナリオの深化 -シグナル分子FGFの選択- FGF1の選択と不安定性の克服という課題

上述のような状況にあって、近年、癌の放射線化学治療に伴う副作用としての口腔内膜炎の治療用に米国の薬事当局により認可された医薬品「パリフェルミン」が、放射線防護効果を持つことが報告された。

実はこの医薬品は、我々が長年に渡って基礎研究を積み重ねてきた細胞増殖因子：Fibroblast Growth Factor (FGF) ファミリーの一員だった。FGF7 (KGF) という分子である。FGFファミリーはFGF1からFGF23まで、22種類の遺伝子/タンパク質から構成されるファミリーであり、それぞれの分子は構造的にも生物活性の面でも類似点と相違点を有する。そこで我々は、FGFファミリーには放射線防護剤としての高いポテンシャルがあると考えた。そして、FGFの活性を利用して、生体の放射線障害を予防・治療するための有効性が高い放射線防護剤を開発することを目的とする研究計画を立案し、文部科学省の原子力試験研究制度に採択されてこれを実施した。

はじめに、FGFファミリーとして天然に存在する22種

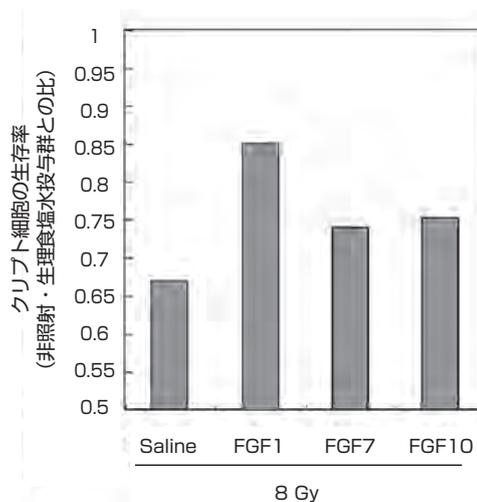


図3 各種FGFを放射線被ばく前に投与したときの、被ばく2.5日後の腸管クリプト細胞生存率の比較。

類の分子の中から放射線防護活性を期待できる因子について、それらの活性を実験動物マウスを用いて比較した。放射線障害の解析項目として生命を脅かす重篤な障害である小腸クリプトの細胞障害を選択し、これを指標として放射線防護活性を比較したところ、FGF7やFGF7に活性が類似しているFGF10に比べて、FGF1がより強い放射線防護効果を示すことが明らかとなった（図3）<sup>11</sup>。

しかし、FGF1にはそれを医薬品として使用するにあたり弱点があった。それは天然型のFGF1は物理化学的にも生物活性上も不安定であることである。そこで安定化FGF（FGF1）を開発することが克服すべき技術課題として浮かび上がった。

## 6 安定化FGF開発のシナリオ その1—PG-FGF1の開発と先進性ゆへの課題

我々は、さまざまな生物活性の面からFGF1の医薬応用を指向してきたが、応用上の大きな課題はその低安定性にあるという認識に至っていた。そこで我々はさまざまなアプローチによってFGF1の安定化を図った。その第一の成果としての分子群が科学的知見に基づいて構想し作製したPG-FGF1である。

PG-FGF1の分子の構造を説明するためには、まずFGFの活性発揮のメカニズムを説明しなくてはならない。FGFは標的細胞の表面に露出しているFGF受容体の細胞外ドメインに結合し、受容体の構造変化を引き起こしてFGF受容体の細胞内ドメインに存在するチロシンキナーゼという酵素を活性化する。その際に、FGF分子群受容体との強固な結合と最大の活性化を得るために、細胞表面で糖鎖の力を得る必要が有る（図4）。

この糖鎖は、硫酸化グリコサミノグリカンという糖鎖分

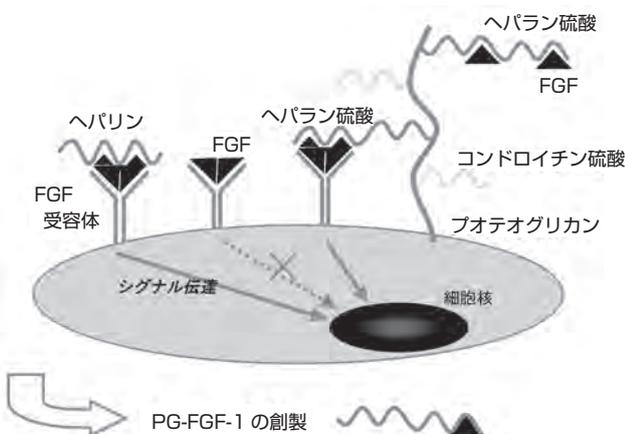


図4 増殖因子FGFの活性発揮にはヘパラン硫酸などグリコサミノグリカン糖鎖の共存が必須である。PG-FGF1はFGF1とヘパラン硫酸を一体化した分子である。

類に属し、その中でも主にヘパラン硫酸という分子群に属する。ここで分子群と表現するのは、糖鎖骨格は類似でも硫酸化などミクロな構造においては多様な分子を包含した呼称だからである。ヘパラン硫酸等の糖鎖を共有結合した生体タンパク質をプロテオグリカン（PG）と呼ぶ。ヘパラン硫酸糖鎖がFGFと結合することによりFGFの構造と活性の安定化が起きることが、この糖鎖の生物学的重要性の一つであると理解される。そこで我々は、FGF1タンパク質の構造と活性化を安定化するために、細胞表面の分子の力を借りることなく、タンパク質とヘパラン硫酸を共有結合で一体化させようと考えた。そして、我々はプロテオグリカンとFGF1を一つの分子として作り出すことに世界で初めて成功し、これをPG-FGF1と命名した。PG-FGF1は、安定な物性の他に、炎症性の環境でより活性が高まるなど、医薬として理想的な性質を持つことが示された（図5）<sup>12,10</sup>。放射線防護剤としてもこの分子の性質は理想的であると考えられる。

しかし、PG-FGF1を放射線防護剤として使用するためには解決すべき課題があった。それらは大別して品質管理を含めた医薬承認上の課題と生産上の技術的課題である。これらの課題は複合糖質（いわゆる糖鎖医薬の大半）の生産に伴う普遍的な技術的課題であり、その根本的解決にはまだ長い期間が必要である。そこでこの研究では、シナリオ2として、生産に伴う未解決課題がより少ないFGFCを選ぶこととした。その経緯の詳細については別の機会に記述することとして、この論文からは省略する。

我々は思い切って開発シナリオを転換し、大腸菌で生産できる単純タンパク質であるために防護剤としての開発がより短期間で実現できると期待される高安定化FGF（FGFC：以下に記述）を基盤として、放射線防護剤を開発することとした。次項以降はこのFGFCについて述べる。なお我々は、PG-FGF1とFGFCはいずれも現存のFGF医薬を放射線防護剤として利用した場合よりも優れていると考えている。仮に両者が実現した場合には、その原理的な優秀性からPG-FGF1がより有用性が高いと期待している。このような考えに沿って、現存のFGF医薬を用いた放射線防護剤を第1世代としたとき、FGFCを第2世代、PG-FGF1を第3世代と位置づけている（図6）。

## 7 安定化FGF開発のシナリオ その2—FGFCの開発とその特性

### 7.1 FGFCの発想

5章に述べたようにPG-FGF1は科学的知見に基づいて高機能化FGFの作製自体を目的として論理的アプローチで作製されたのに対し、FGFCはどちらかといえば幸運の

産物として得られた高機能化分子である。FGFCとは、FGF chimeraとして複数のFGFをカセット単位でキメラ化し、大腸菌を利用して生産した人工的なタンパク質である。キメラ化には多数の組み合わせがあるため、ここではまずFGFCという呼称を多数の分子群の総称として用いる。

FGFCの基本構想の誕生は1988年に遡る。このころはFGFの医薬としての利用価値の評価は定まっておらず、放射線防護剤としての利用はまったく考慮されていなかった。

私はFGFを発見した米国のMaciag博士の研究室で客員研究員として分子生物学的研究を開始することになった。その当時、FGFはFGF1とFGF2の1次構造が明らかにされたばかりだった。私は日本国内で行っていた研究でFGF1とFGF2の性質に類似性と差異があることを見つけていたので、米国ではFGF1とFGF2の性質の基盤となる分子構造を明らかにする研究に取り組んだ。そして私は、合成オリゴヌクレオチドとカセットシャッフリング

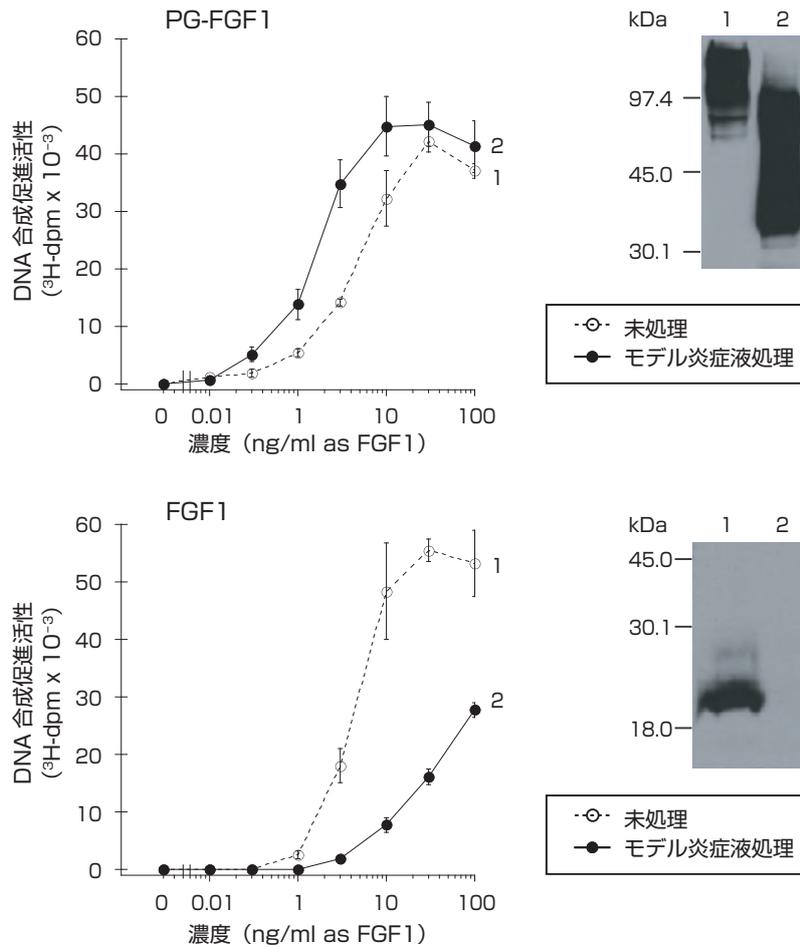


図5 PG-FGF1は炎症性環境で活性が増強する(上左)。これは糖鎖が部分分解してFGF1活性化に働くためと考えられる(上右)。天然型のFGF1は炎症液中の酵素で分解し(下右)、活性を失ってしまう(下左)。(Yoneda *et al.* Nature Biotechnology (2000) のデータを一部抜粋)

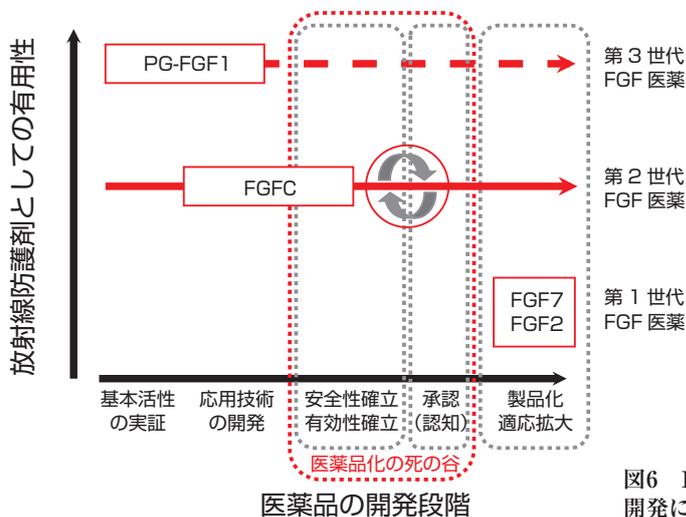


図6 FGF活性を利用した放射線防護剤としての開発における、PG-FGF1とFGFCの位置づけ。

法により多種のFGFCの人工遺伝子(cDNA)を構築し、タンパク質として翻訳してそのタンパク質の生物活性解析を行った。研究の途上では当時の実験手法上の制約や核酸合成機の低信頼性等多くの問題と直面したが、ようやく計画通りに全種のFGFCの遺伝子の構築を完成した。

### 7.2 FGFCの大量生産系の確立

FGFCが、その実用的な使用ということに関して現段階でPG-FGF1よりも有利な理由は、これが単純タンパク質であって大腸菌を利用して容易に大量生産できることである。詳細は省くが、現在は研究室におけるFGFCタンパク質の生産には、pET-3cというプラスミドベクターとT7バクテリオファージの仕掛けを施した大腸菌を用いている。このタンパク質発現系はいわば「大腸菌乗っ取り系」ともいうべき系で、現在では世界的に普及しているが、私はこの系を開発した研究者本人から極めて初期に材料と情報の

提供を受けて使わせてもらえたことが幸運であった。これによって、それまでの組み換えタンパク質発現方法と比べて数十倍～数百倍もの大量の組み換えタンパク質を実験室で調製することが早い段階から可能になった。このため、多種のFGFCを大量に生産し、それぞれの活性や物性に関するさまざまな解析をすることが可能となった<sup>[11][12]</sup>。

### 7.3 受容体結合特異性から見たFGFCの有用性の再発見

さまざまな培養細胞種を用いて多種のFGFCに対する応答性を解析することで、特徴的な性質や生物活性を示す数種類を選択することができた。その中でも、いくつかの分子については、ヘパリンに依存せずに高い活性を持つことを見出した。これらの分子の構造が今日FGFCと呼ぶ特定の構造を持った安定化FGFの基本型となっている。

FGFを細胞が表面で認識する際には、チロシンキナーゼ型受容体という細胞膜貫通タンパク質が関与し、受容体

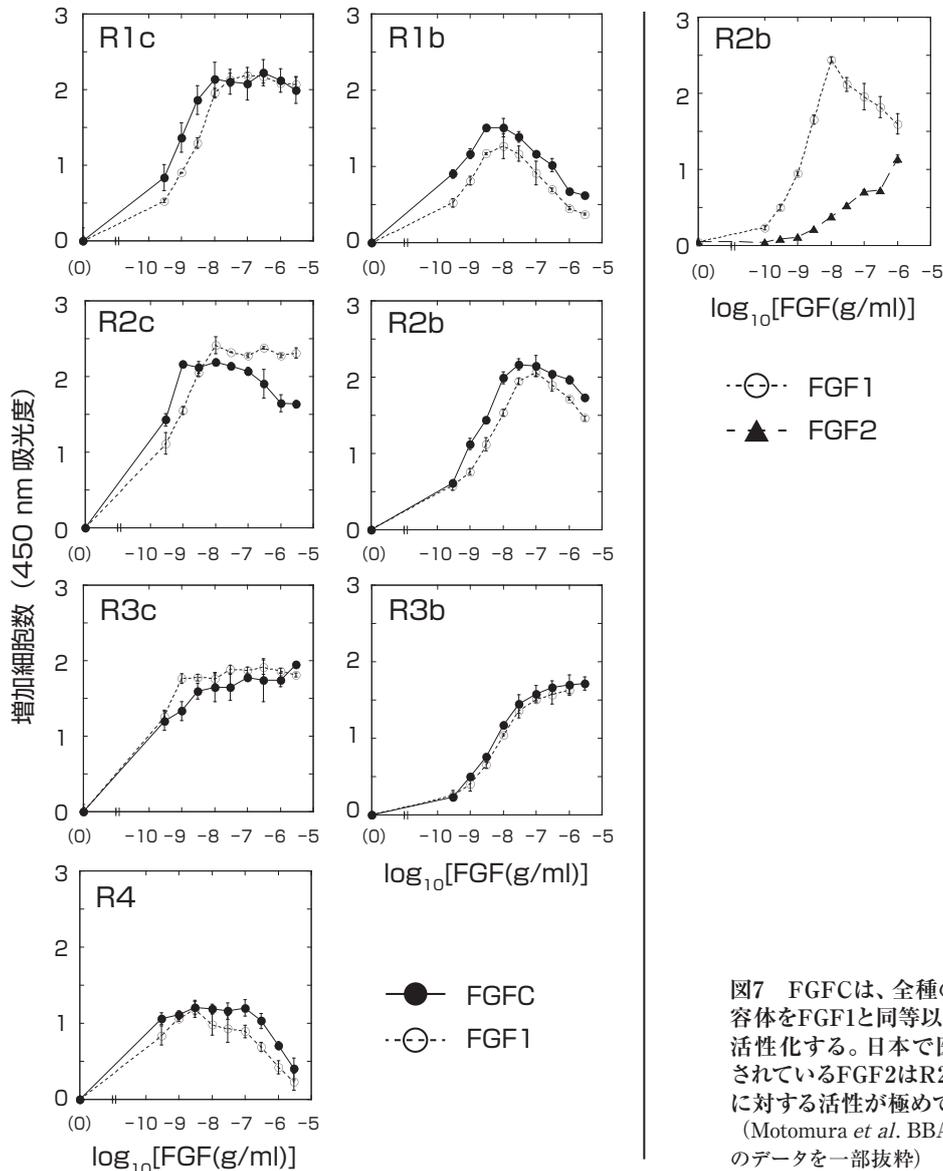


図7 FGFCは、全種のFGF受容体をFGF1と同等以上に強く活性化する。日本で医薬承認されているFGF2はR2b受容体に対する活性が極めて低い。  
(Motomura *et al.* BBA (2008) のデータを一部抜粋)

の細胞外部分が FGF 分子を特異的に認識・結合する。すると、受容体の細胞内部分に内包されるチロシキナーゼという酵素が活性化する。このようにして、チロシキナーゼ型 FGF 受容体は細胞外の FGF の存在を細胞内のシグナルとして伝達する。そこで、FGF の活性を分子レベルで精密に記述するためには、これら受容体を自在に操作することが必要である。チロシキナーゼ型 FGF 受容体遺伝子として 4 種類の遺伝子が存在し、これらの遺伝子は計 7 種の主要な FGF 受容体タンパク質をコードする。そこで、各々の受容体によるシグナル伝達を解析するための細胞ベースのスクリーニング系を構築した。その実験系を用いて受容体特異性を解析した結果、驚くべきことに、基本型 FGFC は、FGF1 と同様にまたはやや強く 7 種すべての FGF 受容体タンパク質を活性化しうる性質を有していることが分かった。これは、他の天然型 FGF には無い性質である (図 7) <sup>[13]</sup>。

一方、基本型 FGFC の生物活性は、ヘパリン糖鎖の共存によって大きく左右されることがないという性質において FGF2 と類似であった。次に、FGF の活性を発揮するために必要なタンパク質の三次元構造の安定性を融点によって調べた。すると、調べた条件下で、基本型 FGFC の融点は、FGF1 に比べて 5 度ほど高いことが判明した。これらの結果から、基本型 FGFC が FGF1 よりも安定性が高く、医薬品として優れた特性を持っていることが強く示唆された。

#### 7.4 医薬用途を見据えた FGFC の構造の至適化

基本型 FGFC が特異性の広い生物活性を持つ上に安定であることがわかり、医薬用途に有望な分子であることが明らかになった。そこで、分子形のさらなる至適化を試みた。すなわち、最初に作製した FGFC 分子群では当時の技術的制約のために追求できなかったヒトへの抗原性を最小化することと、タンパク質分解酵素耐性を最大化することの二つを目標として、詳細構造の至適化を図った。当初の分子形は、キメラ化の際のつなぎ目を確保するために

遺伝子に制限酵素の認識配列を導入しており、一部のアミノ酸の置換が不可避となっていたためヒトへの抗原性の懸念を持っていた。しかし、現在の分子工学技術ではより自在にアミノ酸配列を設計できる。そこで、プロトタイプの FGFC の一次構造をベースとして、FGF1 または FGF2 以外のアミノ酸配列が一切含まれないようにするなど、複数種の分子を作製した。この中で、タンパク質分解酵素による分解に対して、最も耐性が高い分子を選択した。これが現在の FGFC である。このようにして、医薬用途を見据えて分子構造を至適化した FGFC を確定した (図 8) <sup>[13][15]</sup>。この論文では以降この分子を FGFC と呼ぶ。

尚、この FGFC の配列内部には、元来ヒトに存在する 2 種類のタンパク質をキメラ化するために人工的に導入したアミノ酸は無い。そのため、ヒトに投与した場合の抗原性は最小限であることを期待できるが、実際の抗原性試験はまだ行われていない。この試験は安全性試験の一項目として行うこととなる。

## 8 放射線防護剤候補としての FGFC の大きな可能性

### 8.1 腸管障害の防護 (事前投与による予防)

高線量の放射線による生命の危機の主要な原因として、腸管粘膜上皮細胞の幹細胞叢 (クリプト) の死滅に伴う腸管機能の喪失があげられる。なぜならば、この細胞が絶え間なく新生して細胞の新陳代謝を支えることで腸管はその構造と機能を保っているからである。前述のように、天然型 FGF の中で最も放射線防護効果の高いものは FGF1 であった。そこで、FGF1 と FGFC の防護活性を比較した。実験動物マウスにいずれかの FGF を腹腔内投与し、24 時間後に 10 Gy のガンマ線照射を行い、3.5 日後にクリプトの生細胞数を計測した。その結果、FGFC 投与群では FGF1 投与群よりも有意に多い細胞数を示した。当然、何も投与しなかった対照群よりもはるかに多かった。したがって、放射線腸管障害の防護活性において、FGFC は

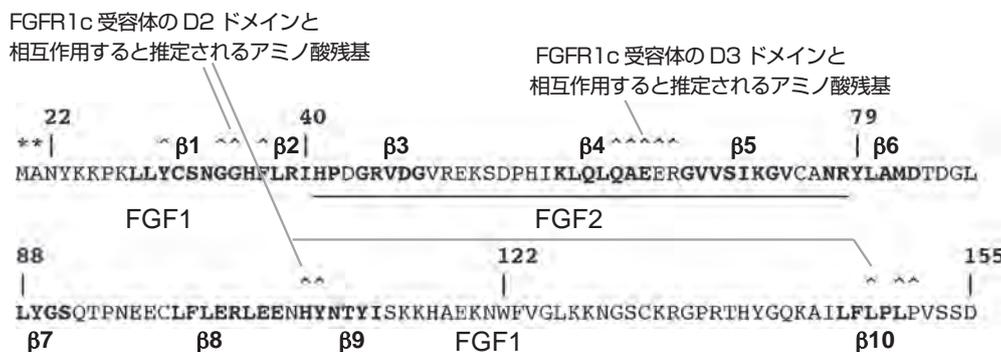


図8 FGFCの一次構造  
FGF1に由来する配列とFGF2に由来する配列からなる。

FGF1よりも優れていることが示された（図9左）<sup>[15]</sup>。

それだけではない。FGF1の生物活性にはヘパリンの存在を必須とすることおよびFGF1の分子構造がヘパリンの存在下で安定化することから、普段はFGF1とヘパリンを同時に投与するというプロトコルを採用していた。しかし、放射線障害で腸管が著しく傷害されて出血しやすい状態になっている場合には、血液凝固を阻害してしまうヘパリンの共投与は好ましくない。そこで、ヘパリンを併用しない条件において放射線障害を評価した。その結果、FGFCはヘパリンの非存在下でも強い放射線防護活性を発揮することが示された（図9右）<sup>[15]</sup>。

### 8.2 腸管障害の防護（事後投与による治療）

高線量の放射線に対する防護剤の使用にあたっては、被ばくが起きてしまった後に防護剤を投与（事後投与）する場合も多いと考えられる。しかし、そのような使い方で

効果を発揮する生物学的放射線防護剤はほとんど無いのが現状である。

我々は、FGFCの事後投与の効果を腸管障害の防護効果の面から解析した。10 Gyという強烈的な放射線に被ばく後24時間経過後にFGFCを投与し、腸管クリプト細胞の増殖性を調べたところ、多くの細胞が増殖反応を示すことが示された。このことは、放射線によって障害を受けた腸管幹細胞のうち、生き残ったわずかな細胞に対してその増殖をFGFCが促進することを示唆している（図10）<sup>[15]</sup>。

### 8.3 個体死の防護（事前投与および事後投与）

高線量放射線の被ばくは最悪の場合には個体の死をもたらす。そこで、最も意義深い放射線防護活性の評価基準は個体死の抑制であるとも考えられる。我々は、被ばく前にFGFCを単独投与した際に、個体死に至るまでの生存期間が有意に延長されるという結果を得た（図11）。

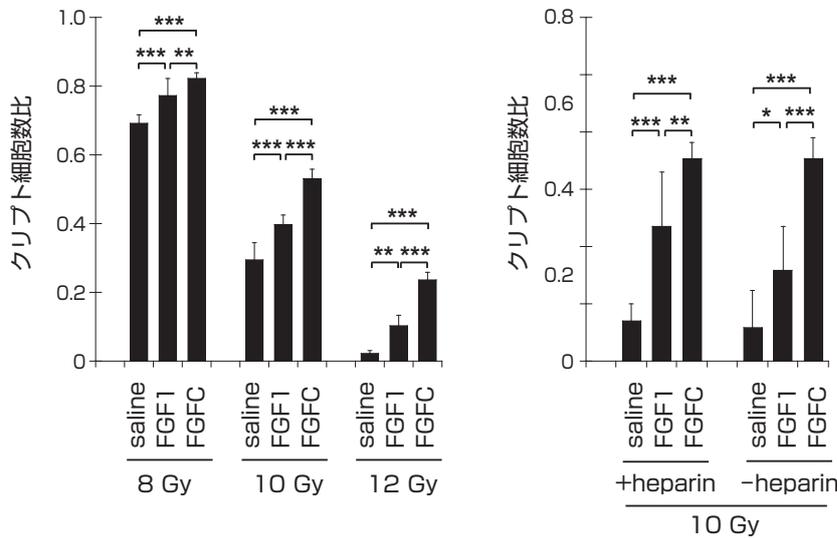


図9 FGFCを被ばく前に投与すると腸管の放射線障害が軽減する。この活性は広い線量範囲でFGF1よりも強く、その差はヘパリンを共投与しない場合に、より顕著になる。(Nakayama *et al.* IJORBP (2010) のデータを一部抜粋)

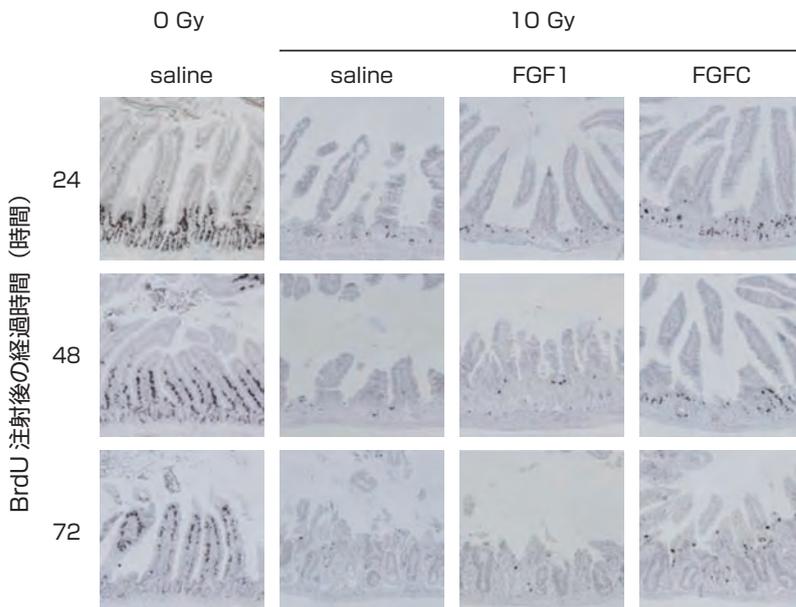


図10 被ばくの24時間後にFGFCを投与すると腸管上皮幹細胞叢の残存生細胞が増殖反応を示す。腸管上皮細胞が構成する絨毛の切断面を示しており、絨毛と絨毛の間の基底部に上皮幹細胞が存在する。この実験では、増殖細胞が暗褐色に染色される処理を行っているため、強く染まっている細胞は増殖していることを示す。(Nakayama *et al.* IJORBP (2010) のデータを一部抜粋)

さらに、被ばく後に FGFC を単独投与した際にも、生存期間の延長効果があることが示唆された。実際には、高線量被ばくの起きた際の緊急措置としては、単独の放射線防護剤の使用ではなく、複数の対策を組み合わせる。したがって、FGFC による上記の延命効果は、FGFC 以外の防護剤や幹細胞 / 骨髄移植等との組み合わせによりさらに大きくなると期待できる。したがって、それらの組み合わせの方法や有効性の評価等は今後の研究開発課題である。

#### 8.4 放射線障害防護のメカニズム(事前投与)

それでは、FGFC の放射線防護効果は、どのようなメカニズムで発揮されるのだろうか。一般に、生物学的放射線防護剤の作用の分子メカニズムは十分には解明されていない。我々はまず FGFC を放射線被ばく前に投与した場合に放射線被ばく後のクリプト細胞のアポトーシス（プログラ

ム細胞死)がどのような影響を受けるかについて解析した。その結果、アポトーシスの過程を示す二つの指標を調べたところ、FGFC の事前投与群でアポトーシスが抑制されていることを見出した (図 12) <sup>[15]</sup>。

#### 8.5 放射線障害防護のメカニズム(事後投与)

それでは、放射線被ばく後に FGFC を投与した場合の防護効果は、どのように発揮されるのだろうか。無防備に被ばくすれば細胞死は起こってしまい、その損傷は回復不可能なはずである。そこで、24 時間後の FGFC の事後投与で有効性が確認された動物において、腸管上皮細胞の増殖と分化を調べた。その結果、上述 2) のように、クリプト細胞の増殖反応が確認された。さらに、クリプトの細胞が増殖・分化して生じる腸管絨毛としての機能を有する上皮細胞について、その増殖マーカーや分化マーカーの発現が FGFC の投与によって増加していることが示された

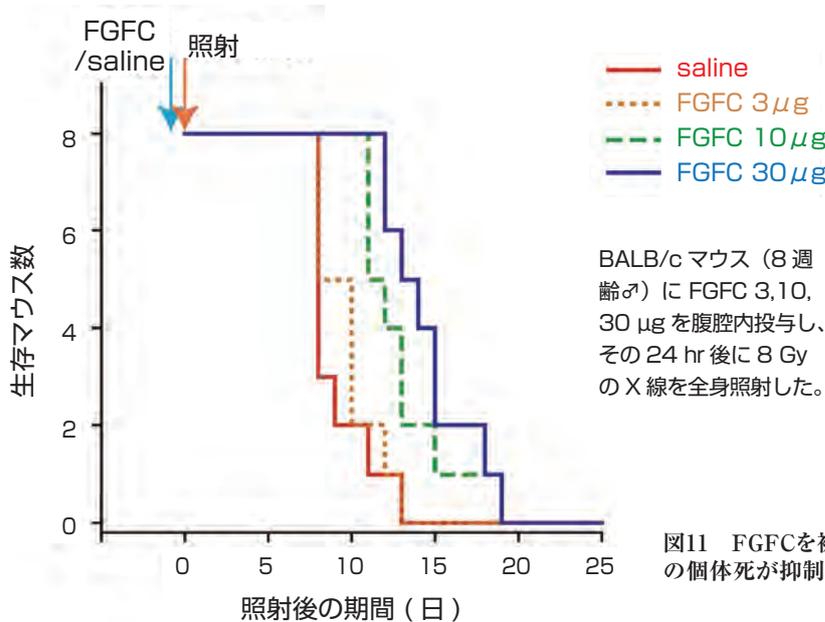


図11 FGFCを被ばく前に投与すると被ばく後の個体死が抑制され、生存期間が延長する。

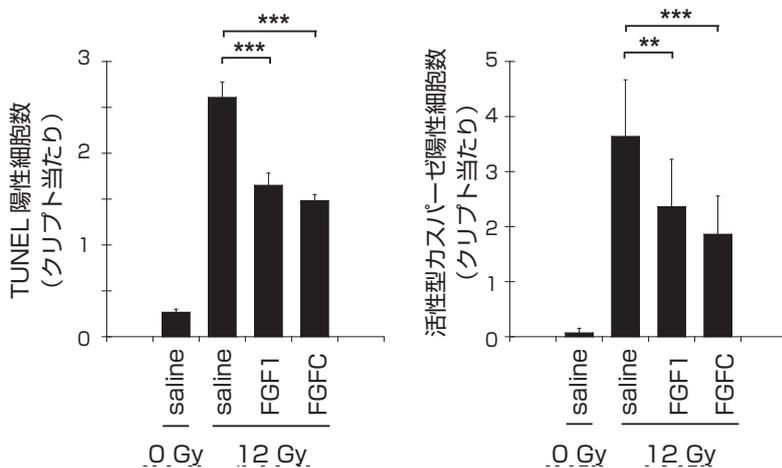


図12 プログラム細胞死を示す指標A(左: TUNEL)、指標B(右: activated Caspase 3)のいずれによっても、FGFCを被ばく前に投与すると細胞死が抑制されることが示される。(Nakayama et al. IJORBP (2010) のデータを一部抜粋)

(図13)<sup>[15]</sup>。したがって、被ばく後のFGFCの投与によっては、生残した幹細胞の増殖促進、幹細胞から生じる分化細胞の増殖と分化の両者をFGFCが促進しているものと考えられる。

### 謝辞

この論文では、多くの基礎研究やプロジェクト研究の成果が組み合わさることで、放射線防護剤として結実しつつある現状をまとめた。これらは多くの研究者の努力によって得られた成果である。この論文記載の成果に直接貢献された方々を以下に掲げる（項目は記述順、項目内は順不同）。また、より多くの方々によって支えられた周辺領域の研究によって、この研究が可能になった。それらのすべての方々に深く感謝したい。

（敬称略、所属は実施当時、所属無記載は、当時の所属が工業技術院または産業技術総合研究所）

・PG-FGF1

米田敦子、浅田真弘、織田裕子、大田恵子

・FGFC

Thomas Maciag (故人, American Red Cross)、John Anthony Thompson (Alabama University)、時田義人、本村香織、本田絵美、棚橋紀悟

・タンパク質発現系

Alan Rosenberg (Brookhaven National Laboratory)

・細胞解析系

鈴木 理、浅田真弘、本田絵美、隠岐潤子、倉持明子、上原ゆり子、植木美穂、辻野希、米田敦子、David Ornitz (Washington University)

・センダイウイルスベクター

中西真人、瀬川宏知

・放射線防護効果解析

浅田真弘、隠岐潤子、後藤恵美、萩原亜紀子、中山文明

（放射線医学総合研究所、産業技術総合研究所協力研究員）、明石真言（放射線医学総合研究所、産業技術総合研究所協力研究員）、蜂谷みさを（放射線医学総合研究所）、梅田禎子（放射線医学総合研究所）、今井高志（放射線医学総合研究所、産業技術総合研究所協力研究員）

### 研究プロジェクト

1991～2000 (10年間)

次世代産業基盤技術開発

「複合糖質生産利用技術開発：動物細胞を用いた複合糖質生産」

2005～2009 (5年間)

文部科学省原子力試験研究

「放射線被ばくによる生体障害の予防・治療のための細胞増殖因子とその利用技術に関する研究」

2005～2008 (2年10ヶ月)

シグナル分子研究ラボ 挑戦的課題研究

「シグナル分子の基盤的研究」

2011～2012 (1年間)

戦略研究

「放射線防護剤の開発」

2013～2015

戦略研究

「放射線による癌治療の副作用低減技術の開発」

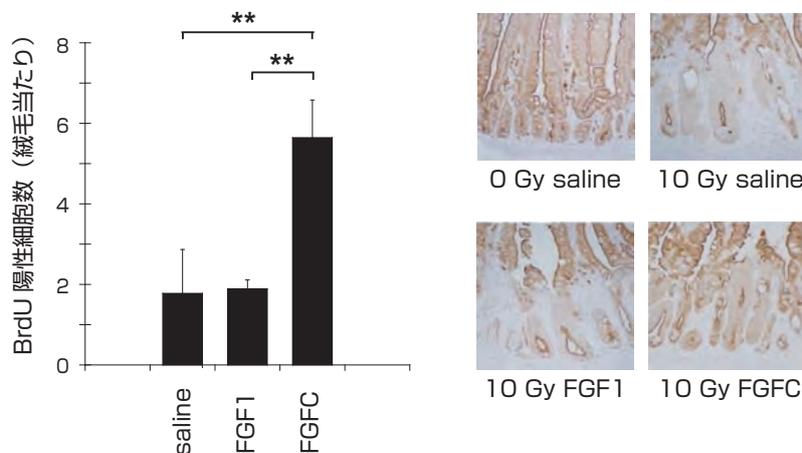


図13 被ばくの24時間後にFGFCを投与すると、腸管絨毛細胞の増殖（左：絨毛あたりのBrdU+細胞の数として評価）と分化（右：絨毛分化マーカーによる褐色の染色）が促進されることが分かる。（Nakayama *et al.* IJORBP (2010) のデータを一部抜粋）

参考文献

[1] A. Hagiwara, F. Nakayama, K. Motomura, M. Asada, M. Suzuki, T. Imamura and M. Akashi: Comparison of expression profiles of several fibroblast growth factor receptors in the mouse jejunum: Suggestive evidence for a differential radioprotective effect among major FGF family members and the potency of FGF1, *Radiat. Res.*, 172 (1), 58-65 (2009).

[2] A. Yoneda, M. Asada, Y. Oda, M. Suzuki and T. Imamura: Engineering of an FGF-proteoglycan fusion protein with heparin-independent, mitogenic activity, *Nature Biotech.*, 18 (6), 641-644 (2000).

[3] 米田敦子, 浅田眞弘, 今村 亨: シンデカンとの融合によるヘパリン結合性増殖因子FGF-1の活性改変, *細胞工学*, 19 (9), 1338-1340 (2000).

[4] M. Asada, A. Yoneda and T. Imamura: Engineering of a heparin-binding growth factor with heparan sulfate sugar chains, *Trends Glycosci. Glycotech.*, 13 (72), 385-394 (2001).

[5] 今村 亨, 浅田眞弘, 岡 修一, 鈴木 理, 松田知栄, 米田敦子, 大田恵子, 織田裕子, 宮川和子, 折笠訓子, 小嶋哲人: 特許第3318602号「糖鎖付加型ヘパリン結合性タンパク質、その製造方法およびそれを含有する医薬組成物」, 平成9年11月10日出願, 平成14年6月21日登録

[6] 今村 亨, 浅田眞弘, 岡 修一, 鈴木 理, 松田知栄, 米田敦子, 大田恵子, 織田裕子, 宮川和子, 折笠訓子, 小嶋哲人: 米国特許第7005415号「糖鎖付加型ヘパリン結合性タンパク質、その製造方法およびそれを含有する医薬組成物」, 平成10年7月22日出願, 平成18年2月28日登録

[7] 今村 亨, 浅田眞弘, 岡 修一, 鈴木 理, 松田知栄, 米田敦子, 大田恵子, 織田裕子, 宮川和子, 折笠訓子, 小嶋哲人: 米国特許第7282481号「糖鎖付加型ヘパリン結合性タンパク質、その製造方法およびそれを含有する医薬組成物」, 平成17年11月23日出願, 平成19年10月16日登録

[8] 今村 亨, 浅田眞弘, 鈴木 理: 英国特許第2427863号「ヘパラン硫酸糖鎖を付加したヘパリン結合性タンパク質、その製造方法及びそれを含有する医薬組成物」, 平成17年3月31日出願, 平成20年12月17日登録

[9] 今村 亨, 浅田眞弘, 鈴木 理: 特許第4505631号「ヘパラン硫酸糖鎖を付加したヘパリン結合性タンパク質、その製造方法及びそれを含有する医薬組成物」, 平成16年3月31日出願, 平成22年5月14日登録

[10] 今村 亨, 浅田眞弘, 鈴木 理: 米国特許第7741078号「ヘパラン硫酸糖鎖を付加したヘパリン結合性タンパク質、その製造方法及びそれを含有する医薬組成物」, 平成17年3月31日出願, 平成22年6月22日登録

[11] T. Imamura, S. A. Friedman, S. Gamble, Y. Tokita, S. R. Opalenik, J. A. Thompson and T. Maciag: Identification of the domain within fibroblast growth factor-1 responsible for heparin-dependence, *Biochim. Biophys. Acta*, 1266 (2), 124-130 (1995).

[12] 今村 亨, 岡 修一: 特許第2733207号「繊維芽細胞成長因子キメラ蛋白質を含有する医薬組成物」, 平成7年5月18日出願, 平成9年12月26日登録

[13] K. Motomura, A. Hagiwara, A. Komi-Kuramochi, Y. Hanyu, M. Suzuki, M. Kimura, J. Oki, M. Asada, N. Sakaguchi, F. Nakayama, M. Akashi, E. Honda and T. Imamura: An FGF1:FGF2 chimeric growth factor exhibits universal FGF receptor specificity, enhanced stability and augmented activity useful for epithelial proliferation and radioprotection, *Biochim. Biophys. Acta*, 1780 (12), 1432-1440 (2008).

[14] 今村 亨, 本村香織, 倉持明子, 羽生義郎, 鈴木理, 浅田眞弘, 萩原亜紀子, 中山文明, 明石真言: 特許第5004250号「高機能化キメラ蛋白質を含有する医薬組成物」, 平成20年10月10日出願, 平成24年6月1日登録

[15] F. Nakayama, A. Hagiwara, S. Umeda, M. Asada, M. Goto, J. Oki, M. Suzuki, T. Imamura and M. Akashi: Post treatment with an FGF chimeric growth factor enhances epithelial cell proliferation to improve recovery from radiation-induced intestinal damage, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 78 (3), 860-867 (2010).

執筆者略歴

今村 亨 (いまむら とおる)

1984年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了(薬学博士)。1984年通商産業省工業技術院微生物工業技術研究所入所。1996年工業技術院生命工学工業技術研究所生体情報部細胞機能研究室長、2001年産業技術総合研究所ジーンディスカバリー研究センター副センター長、年齢軸生命工学研究センター副センター長、2005年シグナル分子研究ラボ長、脳神経情報研究部門副部門長などを歴任して、2010年からバイオメディカル研究部門シグナル分子研究グループ長、現在に至る。この間、米国赤十字ホランド生医学研究所客員研究員、東京理科大学客員教授、株式会社アドバンジェン CTO、筑波大学教授などを併任した。1996年つくば奨励賞。2013年日本薬学会学術貢献賞。血管内皮細胞、肝臓細胞、受容体、複合糖質、脳神経系高次機能、筋肉分化、皮膚毛成長制御、放射線障害防護などに関して、一貫して細胞増殖因子 FGF を中心に据えた研究に従事。



査読者との議論

議論1 タイトルについて

コメント (松野 良穂: 前産業技術総合研究所評価部)

「放射線による生体障害を軽減する技術の開発」というタイトルの提案ですが、これは非常に魅力的なのですが、タイトルが示していることが広過ぎて、読者に過大な期待を持たせるのではないかと危惧します。

回答 (今村 亨)

ライフサイエンス分野外の読者にも入りやすくわかりやすい、簡潔なタイトル、という観点から元のタイトルとしていましたが、あまりに広いという指摘もいただいたので、以下のような主タイトルと、シナリオの特徴を示すサブタイトルとしました。

タイトル「放射線による生体障害を軽減する高安定化細胞増殖因子の開発」

サブタイトル「放射線防護剤の創薬に向けた基礎研究機関における研究開発」

議論2 シナリオの記述

コメント (赤松 幹之: 産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門)

FGFを放射線防護剤として社会に出して行くシナリオの論文であり、まだ達成はされていなくとも、そのシナリオとそれに沿った取り組みは読者の参考になると思います。一般の医薬品と放射線防護剤とでは社会に出して行くシナリオが異なっていますので、放射線防護剤ならではのシナリオをもっと強調した内容にされると読者の興味をもっと引くことができると思います。

また、PG-FGF1とFGFCとの関係が不明瞭という印象を持ちますが、複数のシナリオを並行的に進めているのであれば、それが分かるようなシナリオの図示などをご検討ください。

コメント (湯元 昇: 産業技術総合研究所)

この研究の目標は「既存の医薬品を凌ぐ活性を有する新規放射線

防護剤の開発」であり、特にFGFCについては、「ヘパリンに依存せず高い活性を持つこと」、「FGF1よりも安定性が高い」という医薬品として優れた特性をもつことの発見を軸に、「大量生産系の確立」、「医薬用途を見据えた分子構造の至適化」といった要素技術を統合するとともに、腸管障害や個体死の防護作用を動物実験により実証しています。しかし、PG-FGF1については、独創的な分子である反面、医薬品とするための「品質管理」や「大量生産系の確立」にはまだ課題が残っています。そこでこの論文では、FGFCの成果を中心とし、PG-FGF1については、触れるとしても極簡単に触れるに止めてはいかでしょうか。

回答（今村 亨）

研究の意義とシナリオに対してご理解いただき、ありがとうございます。ご提案を踏まえ、一般の医薬品と放射線防護剤とでは、製品として社会に出して行くためのシナリオが異なる点について述べるようにしました。

また、PG-FGF1とFGFCは並行的な開発過程の途中にあります。PG-FGF1は先進的すぎるが故に製品への道のりが遠く、現状で製品化への道筋がより具体的に見えるのはFGFCです。そこでこの論文ではFGFCについての記述を主としました。しかし仮に将来、両方の分子が製品化できると仮定すると、PG-FGF1の方がより優れた製品になると考えています。言い換えれば、現段階で製品として市場に出ているFGF医薬を第1世代と見なすなら、FGFCは第2世代、PG-FGF1は第3世代と言えると考えています。

### 議論3 医薬品の承認に至るプロセスについて

コメント（松野 良穂）

承認を目指した生産系の確立については、安全性試験や有効性試験もあまりに一般的な話で、具体的に誰がどうやって行くのが明確に記述されていません。

回答（今村 亨）

この研究は、産総研における創業指向研究が共通に有する困難な課題を持っています。この研究で創業開発を目指している物質は、産総研の知財の中でも出口に最も近いものの一つと見なされています。

医薬品を産総研単独で最終段階まで開発することは、資金的にも組織の体制からも不可能です。しかし、「創業の作法を無視した研究開発」を行っても、製品化研究への橋渡しをするための真の第二種基礎研究にはなりません。新たな効果を持つ物質が医薬承認を得るまでには、厳密な審査があり、その審査に耐えられる基盤を作り出すのが、産総研における創業分野での第二種基礎研究の役割だと思います。ここで「安全性試験や有効性試験はあまりに一般的」と見えるのかもしれませんが、実施する上で多くの開発要素と困難があるということをご理解ください。ご指摘を踏まえ、生産系の確立や安全性試験についての記述は大幅に削除し、簡単に記述するに留めました。

### 議論4 論文全体構成について

コメント（湯元 昇）

この論文の副題に「創業に向けた基礎研究機関における研究開発」とつけられているように、創業プロセスの中には、①産総研のような工学系基礎研究機関が主体的に行える部分、②医療機関や企業との連携で行える部分、③製薬企業が主体的に行う部分の3つの部分があります。この論文では、①②については成果が中心となり、③については8章の中で道筋が述べられていますが、シンセシオロジーの論文としては、成果中心の記述が相応しいと思います。創業プロセスに詳しくない読者も想定すると、シナリオを全体構成の最初の方で少し丁寧に説明いただき、この論文では①②の成果を記述していることを明確化した方が良いのではないのでしょうか。現在の記述では、放射線防護剤という多くの人の注目を集める成果を期待して読み進んできた読者が、最後の方でまだまだ実用化に遠いという印象を受けるものとなっています。最初の方で、基礎研究機関が主体的に行える部分を明確化することで、ここまでは達成できているというポジティブな印象になるのではないのでしょうか。

また、シナリオで、放射線防護剤として開発するか、がん治療の副作用を低減する薬剤として開発するかは大きなシナリオの変更だと思います。シンセシオロジーの論文としてはシナリオの記述が重要ですので、どのような観点でシナリオを変更したのかを記述して頂きたいと思います。

回答（今村 亨）

ご提案のとおり、創業プロセスに詳しくない読者も想定し、図2にてシナリオを最初の方で丁寧に説明する構成に変更しました。このために従来の項目順を並べ替え、1.「はじめに」でシンセシオロジー誌における本項の位置付けを述べ、次に2.で放射線防護剤のイントロダクションを述べた後、3.で「シナリオと構成的方法」について述べ、その中でがん治療の副作用を低減する薬剤としての開発に至った理由を解説するという構成としました。

### 議論5 内部被曝と外部被曝

コメント（松野 良穂）

本来、FGF系の医薬品は、高線量の放射線被ばく、すなわち「外部被ばく」を想定しているはずで、内部被ばくの説明が必要であるかが分かりません。一般に内部被ばくは「長時間の積分値」により影響が現れる可能性があることから、その原因物質を体外に排除するためのものです。現在開発しているFGF系の薬剤が、どのレベルの被ばくに効果が期待されるのかを明確に記述していただければと思います。

回答（今村 亨）

図1について、開発薬剤の対象範囲が分かるように説明を加えました。

内部被ばく、外部被ばくの記載順について、強力なガンマ線を出す放射性物質による内部被ばくの場合には、高線量の外部被ばくと同様の機序でも生物学的影響が現れますので、記述を残しました。内部被ばくによる障害のうち、アルファ線とベータ線による生体障害の異質性について、この論文で踏み込んだ解説を行うことは避けました。

# 自己抗体解析のためのプロテインアレイ開発

## — 生体防御系を利用した総合的疾患診断に向けて —

川上 和孝<sup>1</sup>、五島 直樹<sup>2\*</sup>

我々はポストヒトゲノム研究としてプロテオミクス研究を推進し、ヒトタンパク質の機能解析、タンパク質相互作用、タンパク質構造解析等を大規模に行うための技術基盤の整備を行ってきた。これまでに開発したヒトタンパク質発現リソース、タンパク質発現技術を利用し、プロテインアレイを作製することで血清中に含まれている自己抗体のプロファイリングを世界で最も正確に行うことができる。生体の異常に敏感に応答する生体防御システムを、疾患の検出に利用することは非常に理にかなっていると考えられる。我々が開発するプロテインアレイは生体防御システムを利用した早期診断を可能にし、安全・安心な国民生活を実現する。

**キーワード:** 自己抗体、プロテインアレイ、ヒトタンパク質、生体防御システム、抗原、診断、バイオマーカー

## Development of a protein array for autoantibody profiling of blood

### – Comprehensive disease diagnosis using the body's defense system –

Yoshitaka KAWAKAMI<sup>1</sup> and Naoki GOSHIMA<sup>2\*</sup>

We have performed functional proteomics on a large scale in the context of post-human genome research. We have also developed infrastructure for the analysis of protein functions, protein-protein interactions, and human protein structures. An accurate method for profiling autoantibodies in serum is developed using human protein expression resources and protein expression techniques. The human biological defense system responds to abnormalities with extraordinary sensitivity. Hence, this system is an effective tool for detecting human diseases at an early stage. Health safety and security can be achieved by establishing an early diagnostic method using the biological defense system and our protein array.

**Keywords:** Autoantibody, protein array, human protein, body's defense system, antigens, diagnosis, biomarker

### 1 緒言

疾患を発症する前または初期段階で診断できること、そして一つの検査でより多くの健康情報が得られる総合的診断を実現することは、安全・安心な国民生活を実現する上で極めて重要な課題である。この研究では、血液1滴に含まれている自己抗体の種類や量を分析することによって、これらの目的を達成することを目指す。本来、抗体は外来の細菌やウイルス等から自らを防御するために高等生物が進化的に獲得した生体防御システムである。この抗体は外来の抗原だけでなく、疾患による過剰なタンパク質の産生や細胞からのタンパク質の異常な放出に伴って、自己のタンパク質に対しても自己抗体を産生することが知られている。生体の異常に敏感に応答する生体防御システムを、疾患の検出に利用することは非常に理にかなっていると考えられる。特に、自己免疫疾患は自己に対する細胞や組織を攻撃する抗体の産生が原因となっておこる疾患であるため、自己抗体は疾患

マーカーであると同時に疾患原因でもある。本来なら、自己免疫疾患は自己抗体の検出によって発症前診断が可能であり、早期治療が可能で疾患である。しかし、実際は自己抗体の網羅的検査が確立されておらず、自己免疫疾患の症状が現れてから病院に行くケースが多くなっている。また、自己抗体の関与が示唆される難治性疾患も多数あり、網羅的な自己抗体の検出システムの開発は極めて重要である。糖尿病、がん、アルツハイマー、リュウマチ、拡張型心筋症等の疾患では、疾患マーカーとして自己抗体が利用できることを報告する論文も多くある<sup>[1]</sup>。我々はこれまでに開発してきた世界最大のヒトタンパク質発現リソースおよびヒトタンパク質合成技術を駆使して抗原タンパク質を調製し、網羅的な自己抗体の検出システムの開発および自己抗体と疾患の関連付けを行ってきた。このように健康に密接に関わり個人ごとに異なる血液中の自己抗体を網羅的に解析(プロファイリング)する技術開発をさらに進めたいと考えている。

1 一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム 〒135-8073 江東区青海 2-4-32 TIME24 ビル 10 階、2 産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター 〒135-0064 江東区青海 2-4-7

1. Japan Biological Informatics Consortium TIME24 Bldg. 10F, 2-4-32 Aomi, Koto-ku 135-8073, Japan, 2. Molecular Profiling Research Center for Drug Discovery, AIST 2-4-7 Aomi, Koto-ku 135-0064, Japan \* E-mail: n-goshima@aist.go.jp

Original manuscript received July 17, 2013, Revisions received January 27, 2014, Accepted January 27, 2014

## 2 ヒトタンパク質発現リソースの構築とその利用

1998年から開始された通商産業省（現経済産業省）のヒト完全長 cDNA プロジェクトを基盤として、我々は 2000 年から NEDO タンパク質機能解析プロジェクトにおいて、(1) ヒトタンパク質発現リソース (HUPEX: Human Proteome Expression-resource)、(2) ハイスループットタンパク質合成技術、(3) 発現リソースデータベース (HGPD: Human Gene and Protein Database) の整備をスタートさせた。当時、ゲノム DNA 配列を解読するためのヒトゲノム計画が国際的に進められていたが、日本は来るべきプロテオミクスの時代を先取りして、ヒトタンパク質の研究環境の整備を行い、ヒトタンパク質発現リソースの構築、データベース構築を行った<sup>[2]</sup><sup>[3]</sup>。国家プロジェクトとしてヒトタンパク質の機能解析、タンパク質相互作用、タンパク質構造解析等を大規模に行うための技術基盤の整備を行った。その結果、ヒトタンパク質発現リソースはさまざまな国家プロジェクト研究、企業との共同研究、研究機関や大学とのアカデミックな共同研究等において利用され、それぞれの分野で大きな成果を生んでいる。その代表的成果が京都大学 iPS 細胞研究所の山中伸弥所長との共同研究 (JST 山中 iPS 細胞特別プロジェクト) であり、新しい iPS 細胞誘導促進遺伝子 Glis1 の発見につながった<sup>[4]</sup>。さらに、岐阜大学医学部との共同研究では抜歯した歯の中にある歯髄細胞から高効率に iPS 細胞を誘導促進する因子の発見、慶応大学医学部との共同研究では心臓の線維芽細胞から心筋細胞を作り出すダイレクトリプログラミング促進因子の発見等、再生医療に役立つ因子探索において数々の成果を生んでいる。また、創薬スクリーニング系としてタンパク質相互作用の *in vitro* 可視化技術の開発、質量分析機による定量プロテオミクスのための標準タンパク質の生産等、それぞれの分野で大きな成果を生んでいる。こうした研究成果は、当初のヒトタンパク質リソース整備の構想の中で、リソースの活用として期待されていたものであった。これまでに我々が構築してきたヒトタンパク質リソース技術は、基礎的また産業的プロテオーム研究が円滑に進行することを支援するためのものである。しかし、このように一つの領域を究めてゆくと、当初は予想していなかった新しい視界が開けてくることがある。我々はプロテオーム領域の山を登って来て、振り返ったとき、プロテオームを構成するタンパク質群を抗原として考えると網羅的な抗体領域を調べることができると気付いたのである。図 1 に示すようにプロテオームからイムノーム（免疫系の全体）を調べることができると考えたのである（抗原がすべてタンパク質ではないが、多くの割合を占めている）。すなわち、ヒトタンパク質発現リソースを活用して血液中の自己抗体を網羅的に解析し、診断に利用するというアイデア（図 2）は、当初、我々

は予想をしていなかったことである。しかし、我々は世界のどの研究者よりも多くのヒトタンパク質を抗原として利用できる、それを用いて血清中に抗体が存在するか否かを調べることが可能である。血清中の自己抗体を診断に利用するアイデア自体は、多くの研究者が論文に発表している<sup>[1]</sup>。しかし、抗体を検出するための抗原を調製することが困難であったため、これまでは網羅的に自己抗体を解析することは困難であった。現在、我々は HUPEX を利用することで血清中に含まれている自己抗体のプロファイリングを世界で最も正確に行うことができる。自己抗体プロファイリングを実現するためには、単にヒトタンパク質発現リソースだけではなく、網羅的タンパク質発現技術、タンパク質のアレイ化技術、抗体の検出方法の確立が必要である。これらの詳細について以下の項目で述べる。

## 3 自己抗体のプロファイリングを可能とするプロテインアレイの開発

### 3.1 網羅的なヒトプロテオーム発現リソースとタンパク質発現技術

我々は、汎用的クローニングシステムである Gateway クローニング技術を導入し、cDNA の Open Reading Frame (ORF) の両端に部位特異的組換え配列を付加したプラスミド DNA (エンタリークローン) を作製して、タンパク質発現リソースを構築した<sup>[2]</sup>。Gateway クローニング技術は試験管内で組換え酵素によって部位特異的 DNA 組換えを行うことにより、エンタリークローンと発現ベクター (デスティネーションベクター) を混合するだけで発現クローンを作製することができ、ハイスループットなタンパク質発現を行う際には最適な DNA 組換え技術である<sup>[5]</sup>。このリソースはヒト遺伝子の約 80 % をカバーする世界最大のタンパク質発現リソースであり<sup>[2]</sup>、HUPEX と命名した。エンタリークローンは、一つの cDNA に対して C 末端がネイティブタンパク質と同じアミノ酸配列を合成可能なエンタリークローン (N-type) と C 末端にタグを融合することができるようにストップコドン

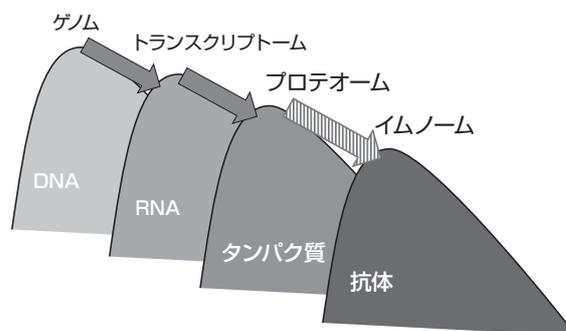


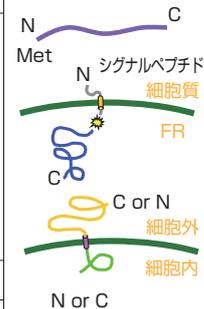
図 1 プロテオームからイムノームへ

ンスコドンに変えたエントリークローン (F-type) の 2 種類を作製している<sup>[6]</sup>。エントリークローンの ORF のタイプは、遺伝子の ORF 全体を持つ全長 ORF 型、全長 ORF からシグナルペプチドを除去したプロセッシング ORF 型、1 回膜貫通ドメインを持つ膜タンパク質の細胞外ドメインまたは細胞内ドメインを発現可能なドメイン ORF 型等、さまざまなタイプのエントリークローンを作製しており、研究目的に応じてこれらのリソースを自由に選択することができる。また、あらゆるタンパク質合成系でタンパク質合成が可能であるために、ORF の 5' 上流に大腸菌発現用の SD 配列や真核細胞発現用の Kozak 配列を付加している。これらのタンパク質発現リソースは、N-type と F-type のエントリークローンを整備し、既知クローンおよび未知クローン、スプライシングバリエーションクローンを含めて約 60,000 種類を作製している(表 1)。これらのエントリークローンを網羅的なプロテオーム研究に活用するため、各遺伝子に対して最長の ORF を持つクローンを代表クローンとして選定し、さらにタンパク質の機能(転写因子群、GPCR 群、キナーゼ群、未知遺伝子群等)によって機能分類し、ヒト遺伝子の代表クローン約 20,000 種類を研究に使用している。

ヒトタンパク質を使用して網羅的なプロテオーム研究を行

表 1 Gateway エントリークローンの作製数

Type	確定エントリークローン数	
	C 末 Stop 型	C 末 Fusion 型
全長 ORF 型	18,744	28,386
プロセッシング ORF 型	4,068	2,863
ドメイン ORF 型	2,719	-
Total	25,531	31,249
	56,780	



うためには、ヒトタンパク質発現リソースを構築するだけではなく、網羅的にタンパク質を合成するための技術が必要である。我々がタンパク質発現リソースの構築を開始した 2000 年頃に、時を同じくしてコムギ胚芽無細胞タンパク質合成系を愛媛大学の遠藤弥重太教授らが開発したのである<sup>[7]</sup>。そこで、我々は、コムギ胚芽無細胞タンパク質合成系を利用して、ハイスループットなタンパク質合成を行うための技術開発を行った(図 3)。コムギ胚芽無細胞タンパク質合成系は、タンパク質合成の成功率、合成タンパク質の可溶性率、合成タンパク質の活性保有率等の点において、大腸菌や真核細

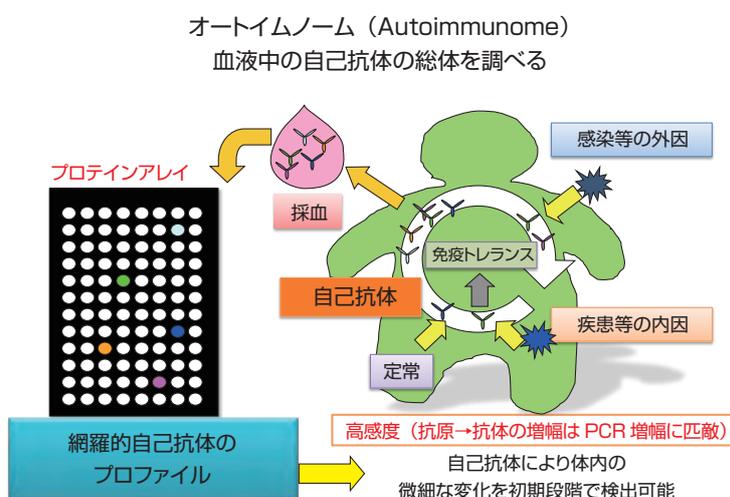


図 2 自己抗体と疾患

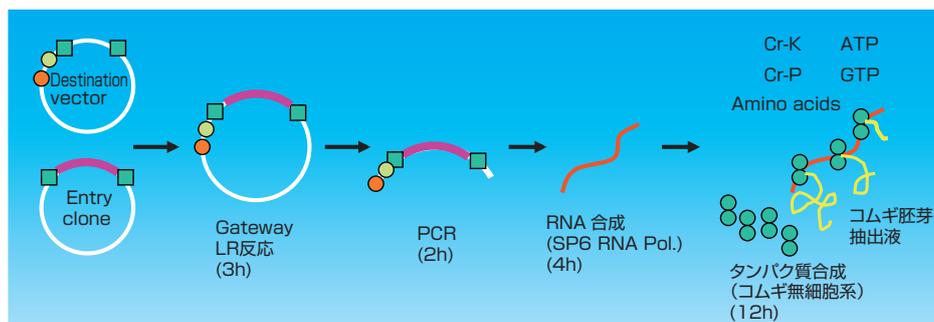


図 3 Gateway エントリークローンを利用したコムギ胚芽無細胞タンパク質合成系

注) 実験医学 Vol.23 No.4 (増刊) 株羊土社 第 3 章 3「ヒトタンパク質の網羅的発現のための基盤構築」五島直樹 他 図 6 を改変

胞を用いた他のタンパク質合成系に比べて優れており、そして、98%以上の割合でタンパク質を合成することができる<sup>6)</sup>。DNA構築からタンパク質合成までの全反応をin vitro系(96穴、もしくは384穴plate)で行い、各反応済みの溶液を次の反応溶液に移すだけの分注操作のみ行えるように反応の最適化を行った。その結果、タンパク質合成の全工程を1週間で完了することが可能な技術を開発した。また、タンパク質合成の工程で作製されるLR産物、PCR産物、mRNAは、-80℃で長期間保存することができる。そして、同一タンパク質を再合成する場合は、保存しておいたmRNAを使用することによって、18時間後にはタンパク質を再合成することができる。このタンパク質合成技術と分注機器を組み合わせることにより、約20,000種類のタンパク質を一度に合成し、すべてのタンパク質をアレイ化技術によって同時にアッセイ系に利用することができるようになった。

エントリークローンの遺伝子情報、クローンの取得状況、コムギ胚芽無細胞系や大腸菌系のタンパク質発現の結果については、Human Gene and Protein Database (HGPD: <http://www.HGPD.jp/>)に格納されており、自由に検索可能である。また、作製されたエントリークローンは、製品評価技術基盤機構(NITE)生物遺伝資源部門(NBRC) (<http://www.nbrc.nite.go.jp/hgentry.html>)から入手できる<sup>3)8)</sup>。

### 3.2 タンパク質のアレイ化技術の開発

プロテインアレイ技術は、タンパク質-タンパク質、タンパク質-低分子、タンパク質-核酸等の相互作用を網羅的に解析する上で、また酵素-基質タンパク質の解析においても有用である。これまでのプロテインアレイでは、ニトロセルロース膜のシートや表面にニトロセルロースがコートされているか、特殊処理されたスライドガラスの表面上にタンパク質を

固定する方法がとられている。固定化方法の特徴から、タンパク質は基質表面上に乾燥状態で固定されることから、立体構造は保たれていない。そのため、従来のプロテインアレイでは、搭載されているタンパク質の機能を解析することはできない。我々は、構築したヒトタンパク質発現リソースおよびハイスループットタンパク質合成技術を生かし、アレイ上で生体反応を再現し、解析することを目指している。そのためにはアレイ上のタンパク質がその機能を発揮する立体構造を維持した状態でタンパク質をアレイ基板上に固定する工夫が必要である。

我々はタンパク質の立体構造と機能が保持されているプロテインアレイの開発を行った。まず、磁性ビーズを用いたタンパク質精製技術に着目した。もともと我々のタンパク質合成技術を用いれば、タンパク質にさまざまなタグを付加して合成することができる。タグを付けて合成した目的タンパク質を、リガンドが付いている磁性ビーズを使用して精製することは容易なことである。まず、目的タンパク質を合成時の立体構造を維持した状態で磁性ビーズに結合させる。通常では、磁性ビーズに結合させたタンパク質を溶出し、回収して利用するが、我々は磁性ビーズにタンパク質を結合させた状態でアレイ化する方法を考えた。そこで、特殊な磁性ビーズ結合用のウェルプレートの開発を行い、ハイスループットタンパク質合成技術と磁性ビーズを用いたタンパク質精製かつアレイ化技術を組み合わせ、タンパク質の立体構造を保ちながらアレイ化する技術を開発した(図4A)。このようにヒトプロテオームに対して俯瞰的なタンパク質機能解析が可能なタンパク質を搭載したプロテインアレイを、「プロテインアクティブアレイ」と命名した(図4B)。

プロテインアクティブアレイに使用する磁性ビーズを選定す

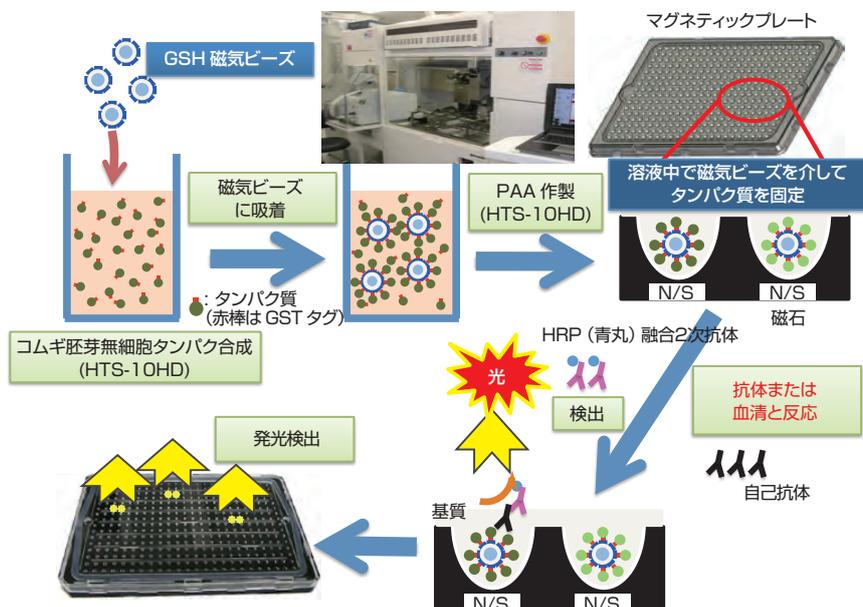


図4A 磁性ビーズによるプロテインアクティブアレイ作製と抗体検出

コムギ胚芽無細胞合成系で合成したGST融合目的タンパク質を、GSH磁気ビーズ表面に捕捉し、この懸濁液をプレートの底に磁石を持つマグネティックプレート(オリジナル)に分注し、非吸着画分を洗浄して除く。このようにして、溶液中で磁気ビーズを介してタンパク質を固定したプロテインアクティブアレイを作製する。プロテインアクティブアレイに抗体(Y)または血清を添加し、アレイ上のタンパク質に結合させ、結合した抗体をHRP融合2次抗体によって化学発光によって検出する。

注) 新機能抗体開発ハンドブック (株)エヌ・ティー・エス 第一章5節「アレイを用いた自己抗体解析」五島直樹 図3を改変

際には、①磁性ビーズのリガンドの種類、②ビーズの素材とサイズ、③目的タンパク質の吸着量、④非特異的吸着、⑤懸濁液の分注方法等の観点から各種磁性ビーズを比較検討する必要がある。一般的には、His タグや GST タグ、Streptavidin タグ吸着用磁性ビーズ等が使用されている。磁性ビーズのリガンドは、タンパク質合成に活性を持った発現タンパク質が得られやすいという観点で 5' FLAG-GST タグを使用していることから、GST タグ吸着用磁性ビーズを選定した。そして、先ほどあげた②から⑤の観点を踏まえて、Promega 社の MagneGST Protein Purification System の Glutathione-Particles を選定した。

プロテインアクティブアレイを作製する際に、発現タンパク質が結合した磁性ビーズを固定することができ、洗浄や共通試薬の供給時には分注機等を使用しなくてもよい特殊なウェルプレートが必要となる。そこで、我々は、ウェル下部に磁石が内蔵されており、磁力によって磁性ビーズが強力にウェルのボトムに強力に結合するようにウェル底の厚さを極限まで薄くしたプロテインアクティブアレイ用のウェルプレートを開発した。通常、ELISA 等のアッセイでは、各ウェルが一つ一つ独立したプレートを使用するが、磁性ビーズアレイ用のウェルプレートでは、ウェルが一つずつ独立はしているが、血清を希釈した反応溶液がウェル間で隔たれることなく反応させるように設計した。そして、血清サンプル等の取扱時のバイオハザードを防ぐことができ、さらに、少量の均一溶液で反応させることのできる専用のカバープレートの開発も行った。このカバープレートを装着することにより、シリンジを使用して微量な反応液を磁気ビーズ表面の目的タンパク質に満たすことができるので、血清サンプルを開放系ではなく閉鎖系で扱うことができる特徴を持っている。

以上のようなデバイスの工夫によってプロテインアクティブアレイの作製工程は非常にシンプルで短時間に作製可能である。まず、96 ウェルプレートを使用したコムギ胚芽無細胞タンパク質合成系によって合成したタンパク質に磁性ビーズを加え、磁性ビーズ表面にタンパク質を結合させる。そして、プロテインアクティブアレイ用ウェルプレートにタンパク質が結合した磁性ビーズ懸濁液を分注し、磁性ビーズを介して磁力でタンパク質をウェルプレートに結合させ、目的タンパク質のアレイ化を行う。長期保存の場合には、保存液を加えて-80℃で保存する。保存実験の結果、上記の保存条件によって6か月間は品質を保つことができることが確認されている。

### 3.3 プロテインアクティブアレイの検出方法の確立

プロテインアクティブアレイのアッセイは、最初のプローブ（ヒトのタンパク質との結合を見ようとする血清、低分子化合物、タンパク質等）の反応から検出までの工程を約8時間で完了することができる。また、1日の処理可能なサンプル数は、4サンプル/人となっている。検出には、蛍光色素がラベルされた2次抗体や、発光検出のために HRP ラベルされた2次抗体を使用している。検出は市販の化学発光画像検出器や蛍光画像検出器等、ウェスタンブロットティング画像を取得可能な機器を利用することができる。プローブおよび反応溶液の洗浄工程には、送液ポンプを使用しており、将来的には自動化も可能である。

### 3.4 プロテインアクティブアレイのスクリーニング方法の確立

我々は、タンパク質合成技術と分注機器を組み合わせることにより、約20,000種類のタンパク質を短期間に合成することができる。この特徴を生かして効率的かつ経済的にタンパク質をスクリーニングするためには、プロテインアクティ

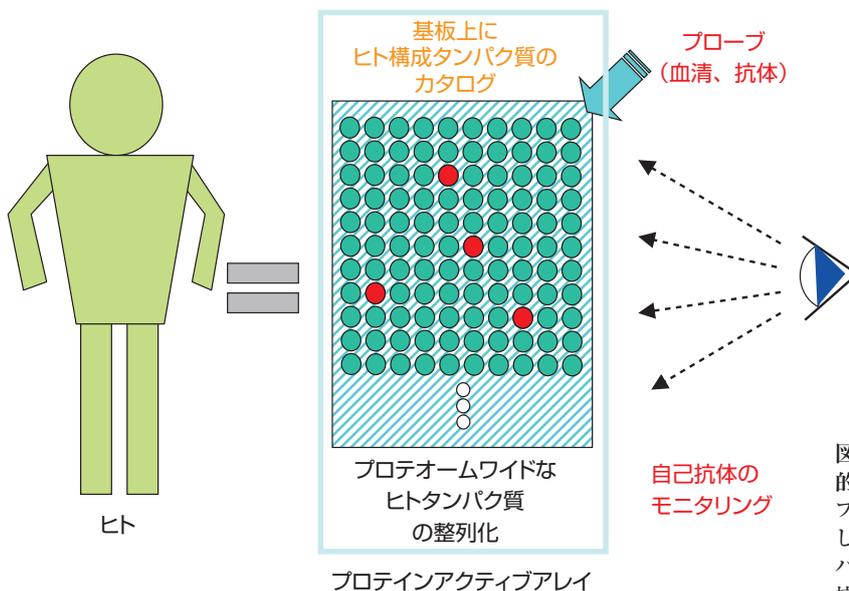
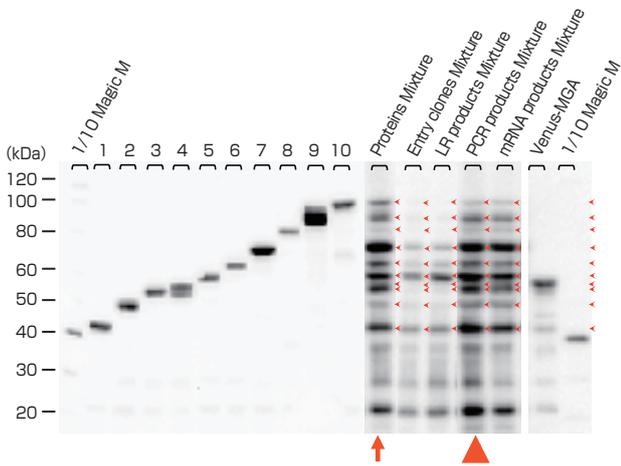


図 4B プロテインアクティブアレイによる俯瞰的解析  
プロテオームワイドなタンパク質を基板上に整列化し、プローブとなる血清や抗体を添加し、ヒトタンパク質に対する抗体の結合を俯瞰的に調べ、自己抗体のモニタリングを行う。

ブアレイの高密度化またはスクリーニングの効率化が必要である。個別に発現した約 20,000 種類のタンパク質を使用してプロテインアレイを作製し、抗原同定を行うことは労力とコストがかかり、多数サンプルの測定および実用的使用の上で支障が生じる。そこで、10 種類のタンパク質混合物を使用してアレイを作製して 1 次スクリーニングを行い、ヒットが含まれているタンパク質混合物のみを使って 2 次スクリーニングを行うことで、労力とコストを 10 分の 1 程度に減少できると考えた。

10 種類のタンパク質混合物の作製方法は何種類も考えられる。単純に 10 種類のタンパク質をそれぞれ個別に合成し、出来上がった個別のタンパク質を混合するという方法は、労力とコストがかかる。そこで、我々は 10 種類のタンパク質の共発現を行う上で、タンパク質合成のどの過程で 10 種類の一つにすることが可能なかを検討した。上述した我々のタンパク質合成システム (図 3) において、各反応過程の Entry clones、LR 反応産物、PCR 産物、mRNA をそれぞれ 10 種類混合して、タンパク質合成を行った。得られた発現タンパク質を SDS-PAGE 法で分離して、Western Blotting 法で検出を行った。Western Blotting は、抗体に Anti-GST HRP-Linked mouse mono Ab (NACALAI)、1.0 % SKIM MILK in PBST に 5000 倍希釈し、抗体反応を行い ECL plus (GE Healthcare) により 5 分間反応させて Fluor-S MAX (BIO-RAD) で化学発光検出を行った。



Sample no.	ID	5SG(STOP)	FLJ No	ORF Len (bp)	PCR product (bp)	MW(kDa)	Native 型 Entry を入れた場合発現
1	TEST0003	test clone No.56	FLJ21903	378	3105	14.7	44.4
2	TEST0001	test clone No.5	FLJ20819	624	3351	23.5	53.2
3	TEST0011	EGFP		720	3447	26.9	56.7
4	TEST0012	Venus-MGA		762	3489	28.2	58.0
5	TEST0009	Ubiquitin	FLJ34456	858	3585	33.3	63.0
6	TEST0007	kinase	FLJ34101	966	3693	37.0	66.7
7	TEST0008	phosphatase	FLJ34434	1176	3903	43.3	73.1
8	TEST0005	転写因子	FLJ16264	1374	4101	53.0	82.8
9	TEST0010	自己リン酸化	FLJ37986	1638	4365	61.4	91.2
10	TEST0002	test clone No.8	FLJ20768	1842	4569	66.9	96.7

図 5 タンパク質共発現の比較

その結果、10 種類のタンパク質の共発現は、PCR 産物の以降の混合で、10 種類のタンパク質すべてが効率よく発現した。コストや操作の煩雑さを考慮すると、最上流の PCR 産物で 10 種類の混合物を作製して、タンパク質合成を行う方法がよいと結論した (図 5)。

混合した PCR 産物をもとに合成した 10 種類の共発現タンパク質を使用して作製したプロテインアクティブアレイを用いて、抗原が決定されている抗体の抗原抗体反応の検討を行った。その結果、10 種類の共発現系タンパク質を用いて作製したプロテインアクティブアレイによって、抗原同定を行うことができた。

これにより、10 種類の共発現タンパク質による 1 次スクリーニング (Comprehensive-PAA : C-PAA)、C-PAA で得られた 10 種類のタンパク質を個別展開させて抗原同定を行う 2 次スクリーニング (Expanded-PAA : E-PAA) の 2 ステップのスクリーニング方法を採用した。そして、この 2 ステップのスクリーニング方法により、スクリーニングの簡略化を図った (図 6)。

このアレイ化技術を利用して、我々は、機能別カテゴリーに分別した約 20,000 種類のタンパク質を搭載しているプロテインアクティブアレイを作製した。そして、このプロテインアクティブアレイの作製技術は、株式会社セルフサイエンスに技術移転し、プロテインアクティブアレイの製品化を目指している。

### 3.5 卵巣がん由来傍腫瘍性小脳変性症患者由来血清中の自己抗体解析

プロテインアクティブアレイを用いて、傍腫瘍性小脳変性症患者の血液中の自己抗体解析を行った。本患者は、東京大学附属病院神経内科に手のしびれを初期症状として来院した。患者血清は PBS-T で 1,000 倍希釈した溶液を使用し、HRP ラベルされた Anti-Human IgG Antibody を使用して化学発光検出により自己抗体の検出を行った。検出

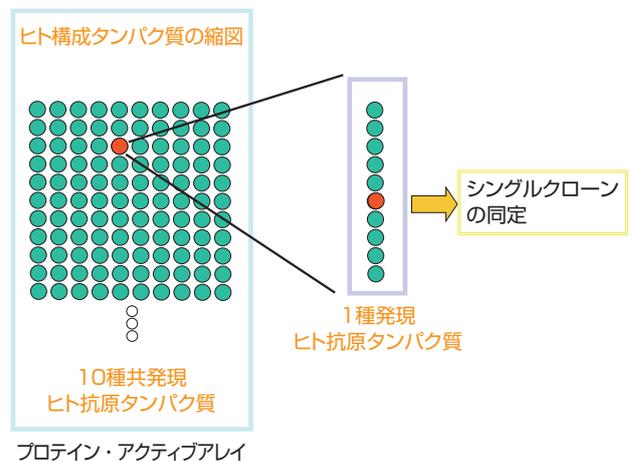


図 6 C-PAA、E-PAA による抗原同定

表 2 傍腫瘍性神経疾患患者血清の自己抗体解析

精製抗体 no.	FLJ no.	GeneSymbol	Description
1	FLJ96281AAAF	DUSP11	dual specificity phosphatase 11 (RNA/RNP complex 1-interacting)
2	FLJ44773AAAF	A1BG	
3	FLJ81708AAAF	SSX2	synovial sarcoma, X breakpoint 2
4	FLJ81661AAAF	SSX1	synovial sarcoma, X breakpoint 1
5	FLJ82512AAAF	SSX3	synovial sarcoma, X breakpoint 3
6	FLJ81139AAAF	SSX5	synovial sarcoma, X breakpoint 5
7	FLJ13227AAAF	NXT2	nuclear transport factor 2-like export factor 2 (NXT2)
8	FLJ25823AAAF	CT45A4	cancer/testis antigen family 45, member A4
9	FLJ44051AAAF	LOC100128002	
10	FLJ13132AAAF	BAT5	
11	FLJ45293AAAF	CTNNA2	catenin (cadherin-associated protein), alpha 2
12	FLJ94954AAAF	LIMS1	LIM and senescent cell antigen-like domains 1
13	FLJ81000AAAF	SSX4B	synovial sarcoma, X breakpoint 4B
14	FLJ81065AAAF	TRIM21	tripartite motif-containing 21
15	FLJ96747AAAF	GD320	
16	FLJ96595AAAF	MGLL	
17	FLJ83136AAAF	CT45A5	cancer/testis antigen family 45, member A5
18	FLJ31021AAAF	LOC100129917	hypothetical protein LOC100129917
19	FLJ93657AAAF	RPL9L	ribosomal protein L3-like (RPL9L)
20	FLJ93363AAAF	MLL3	myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (trithorax homolog, Drosophila); translocated to, 3
21	FLJ92129AAAF	RPL6	60S ribosomal protein L6
22	FLJ92146AAAF	RGS16	regulator of G-protein signaling 16
23	FLJ96402AAAF	RGS5	regulator of G-protein signaling 5
24	FLJ96688AAAF	RGS1	regulator of G-protein signaling 1
25	FLJ30022AAAF	RGS3	regulator of G-protein signaling 3
26	FLJ20416AAAF	NXF2B	nuclear RNA export factor 2B
27	FLJ31197AAAF		
28	FLJ37690AAAF		
29	FLJ39521AAAF		
30	FLJ38906AAAF		
31	FLJ25862AAAF		
32	FLJ27182AAAF		
33	FLJ44385AAAF		
34	FLJ56587AAAF		
35	FLJ41898AAAF		
36	FLJ82376AAAF	IRX2	Iroquois homeobox 2

➡ がん関連

➡ 小脳関連

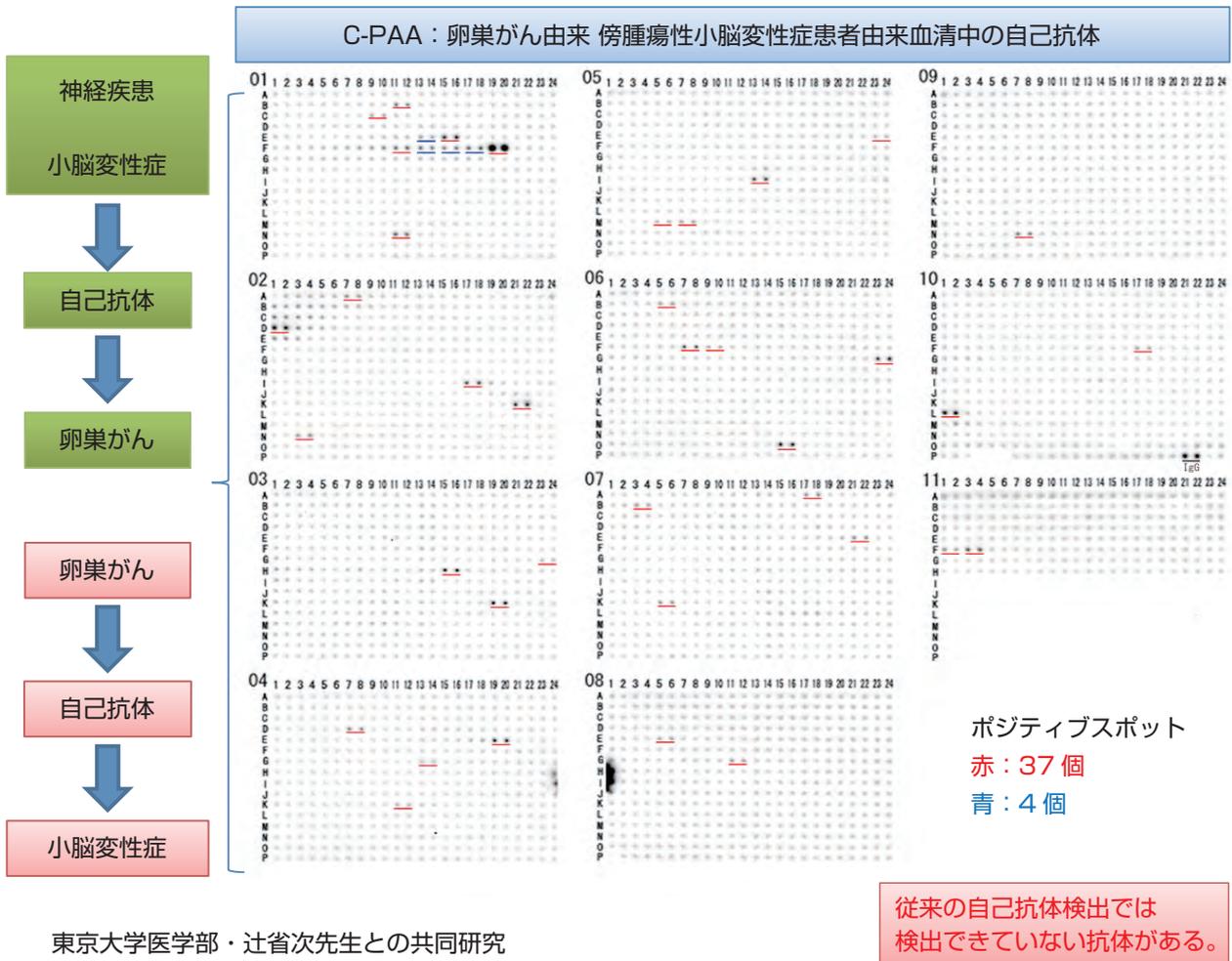


図 7 傍腫瘍性神経疾患患者血清の自己抗体検出

結果から、約 37 種類の自己抗体が検出された（図 7）。検出された自己抗体の一覧を表 2 に抗原として示す。LIMS1 や TRIM21 は健常人でも高頻度（80 % 以上）に検出される自己抗体である。TRIM21 は肺がんのマーカー自己抗体との報告<sup>[9]</sup>もあるが、我々のこれまでの研究では健常人でも高頻度（65 % 以上）に検出されている。SSX1、SSX2、SSX3、SSX4B、SSX5 の SSX ファミリー<sup>[10]</sup>、CTA45A4 および CTA45A5 の癌抗原（CTA）、リパーゼの MGLL<sup>[11]</sup> は最近にがんとの関連が報告されており、今回検出された自己抗体の抗原タンパク質は、いずれもがんとの関連が報告されているものである。一方、IRX2 は小脳形成に関わる因子<sup>[12]</sup>であり、CTNNB2 は神経伝達の細胞間コミュニケーションが関係あるタンパク質<sup>[13]</sup>である。このことから、プロテインアクティブアレイを使用することにより、血清中の自己抗体を網羅的に検出できることが示され、がん小脳変性症に関連する両方の抗体が検出されている。血中の自己抗体の解析によりがん関連の抗体が検出されたことで、本患者はがんの詳細な検査をすることになり、卵巣がんが発見された。神経症状を発症して神経内科にいられた患者からがんが発見されるケースは珍しくない。まず、がんが発症し、その結果、多くの自己抗体が産生されるようになり、その中のいくつかの自己抗体が神経疾患につながるものになっていると考えられる。現在、これら検出された自己抗体が、新しいバイオマーカーとなりえるかどうかについて、平成 25 - 27 年度 JST 先端計測・機器開発プログラムを採択し、複数の患者および健常人の自己抗体データを取得、解析することによって、検討を進めているところである。プロテインアクティブアレイによる自己抗体のプロファイリングが安価に迅速にできるようになれば、さまざまな診断の精度を高めるための非常に有効な手法になると考えられる。

#### 4 今後の課題

抗体は、抗原量に対して PCR の増幅に匹敵するほど多量に生産されると言われている。そして、抗体は血液を通して全身を循環しており、抗体を調べることで身体の微細な変化を観ることができると考えられる。実際、プロテインアクティブアレイを用いることで身体の自己抗体の変化をプロファイリング可能になってきており、自己抗体の検出システムは技術的には実用段階に入りつつある。

今後、プロテインアクティブアレイを用いた網羅的な自己抗体の検出システムにより、がん患者、自己免疫疾患および種々の疾患について網羅的に自己抗体をプロファイリングし、より多くの疾患と自己抗体の関連データを蓄積していこうと考えている。そうすることで、血中の自己抗体のプロファイリングを行うことで総合的疾患診断を行うことができ、疾

患の進行や治療、早期発見、診断・治療の指針、治療効果の評価をすることができるようになって考えている。プロテインアクティブアレイの開発としては、よりタンパク質アレイの高密度化を行い、少量の血液で高感度な測定が経済的に行えるような改良を進めている。そして、一般的な病院や研究施設等でも簡便に使用できるようなシステムにして行きたいと考えている。

#### 参考文献

- [1] R. H. Scofield: Autoantibodies as predictors of disease, *Lancet*, 363 (9420), 1544-1546 (2004).
- [2] N. Goshima, Y. Kawamura, A. Fukumoto, A. Miura, R. Honma, R. Satoh, A. Wakamatsu, J. Yamamoto, K. Kimura, T. Nishikawa, T. Andoh, Y. Iida, K. Ishikawa, E. Ito, N. Kagawa, C. Kaminaga, K. Kanehori, B. Kawakami, K. Kenmochi, R. Kimura, M. Kobayashi, T. Kuroita, H. Kuwayama, Y. Maruyama, K. Matsuo, K. Minami, M. Mitsubori, M. Mori, R. Morishita, A. Murase, A. Nishikawa, S. Nishikawa, T. Okamoto, N. Sakagami, Y. Sakamoto, Y. Sasaki, T. Seki, S. Sono, A. Sugiyama, T. Sumiya, T. Takayama, Y. Takayama, H. Takeda, T. Togashi, K. Yahata, H. Yamada, Y. Yanagisawa, Y. Endo, F. Imamoto, Y. Kisu, S. Tanaka, T. Isogai, J. Imai, S. Watanabe and N. Nomura : Human protein factory for converting the transcriptome into an in vitro-expressed proteome, *Nat. Methods*, 5 (12), 1011-1017 (2008).
- [3] Y. Maruyama, A. Wakamatsu, Y. Kawamura, K. Kimura, J. Yamamoto, T. Nishikawa, Y. Kisu, S. Sugano, N. Goshima, T. Isogai and N. Nomura: Human Gene and Protein Database (HGPD): a novel database presenting a large quantity of experiment-based results in human proteomics, *Nucl. Acids Res.*, 37 (suppl. 1), D762-D766 (2009).
- [4] M. Maekawa, K. Yamaguchi, T. Nakamura, R. Shibukawa, I. Kodanaka, T. Ichisaka, Y. Kawamura, H. Mochizuki, N. Goshima and S. Yamanaka: Direct reprogramming of somatic cells is promoted by maternal transcription factor Glis1, *Nature*, 474, 225-229 (2011).
- [5] J. L. Hartley, G. F. Temple and M. A. Brasch: DNA cloning using in vitro site-specific recombination, *Genome Res.*, 10, 1788-1795 (2000).
- [6] 河村義史, 五島直樹, 野村信夫: ヒト蛋白質工場: 網羅的なヒト蛋白質の発現基盤, *蛋白質 核酸 酵素*, 54 (9), 1173-1181 (2009).
- [7] K. Madin, T. Sawasaki, T. Ogasawara and Y. Endo: A highly efficient and robust cell-free protein synthesis system prepared from wheat embryos: Plants apparently contain a suicide system directed at ribosomes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97 (2), 559-564 (2000).
- [8] Y. Maruyama, Y. Kawamura, T. Nishikawa, T. Isogai, N. Nomura and N. Goshima: HGPD: Human Gene and Protein Database, 2012 update, *Nucl. Acids Res.*, 40 (D1), D924-D929 (2012).
- [9] M. Kuboshima, H. Shimada, T. Liu, F. Nomura, M. Takiguchi, T. Hiwasa and T. Ochiai: Presence of serum tripartite motif-containing 21 antibodies in patients with esophageal squamous cell carcinoma, *Cancer Sci.*, 97 (5), 380-386 (2006).
- [10] B. J. Taylor, T. Reiman, J. A. Pittman, J. J. Keats, D. R. de Bruijn, M. J. Mant, A. R. Belch, L. M. Pilarski: SSX cancer testis antigens are expressed in most multiple myeloma patients: co-expression of SSX1, 2, 4, and 5 correlates with

adverse prognosis and high frequencies of SSX-positive PCs, *J Immunother.*, 28 (6), 564-575 (2005).

- [11] E. Leah: Lipidomics: Growing on a free-fat diet, *Nat. Rev. Cancer*, 10, 160 (2010).
- [12] K. Matsumoto, S. Nishihara, M. Kamimura, T. Shiraishi, T. Otaguro, M. Uehara, Y. Maeda, K. Ogura, A. Lumsden and T. Ogura: The prepattern transcription factor *Irx2*, a target of FGF8/MAP kinase cascade, is involved in cerebellum formation, *Nat. Neurosci.*, 7 (6), 605-612 (2004).
- [13] M. Zhang, J. Zhang, SC. Lin and A. Meng:  $\beta$ -Catenin 1 and  $\beta$ -catenin 2 play similar and distinct roles in left-right asymmetric development of zebrafish embryos, *Development*, 139 (11), 2009-2019 (2012).

#### 執筆者略歴

川上 和孝 (かわかみ よしたか)

2008年大阪市立大学大学院理学研究科後期博士課程を単位取得退学。産業技術総合研究所バイオメディカル情報研究センター・テクニカルスタッフとして、地域イノベーション創出研究開発事業「ランダム免疫法による効率的な血清腫瘍マーカーの開発」、「自己抗体を活用した効率的な特定のがんの総合診断システムの開発」に参加した。また、厚生労働省「CHP/NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験」に従事した。2013年5月よりバイオ産業情報化コンソーシアムの研究員として福島医薬品関連産業支援拠点化事業に参加し、現在に至る。この論文においてプロテインアレイの作製ならびに自己抗体測定を担当。



五島 直樹 (ごしま なおき)

1987年大阪府立大学大学院農学研究科生化学専攻修了(農学博士)。理化学研究所流動研究員。京都薬科大学助手。広島大学大学院・理学研究科助教授。現在、産業技術総合研究所創薬分子プロファイリング研究センター定量プロテオミクスチーム研究チーム長。2000年よりNEDO「タンパク質機能解析プロジェクト」に参加し、ヒト完全長 cDNA の Gateway 化、網羅的タンパク質発現をもとにゲノムワイドなタンパク質機能解析を行う。2006年NEDO「ケモバイオプロジェクト」、NEDO「TRプロジェクト」、JST「山中iPS細胞特別プロジェクト」においてヒトタンパク質発現リソースを活用し各成果を上げる。2006年九州地域コ



ンソ、2008-2010年関東地域イノベーションでプロテイン・アクティブアレイの開発を行い、血液サンプル中の自己抗体プロファイリングを実施し、自己抗体バイオマーカー探索を行っている。この論文においてプロテインアレイ研究の統括ならびに医療現場との連携を担当。

#### 査読者との議論

##### 議論1 全体的なコメント

質問・コメント (三石 安: 産業技術総合研究所東北センター)

ヒト完全長 cDNA プロジェクトからつづく国家プロジェクトの成果を活用して、当初予想していなかった、血清中の自己抗体のプロファイリングにより、疾病の早期診断が可能になるとの論文、興味深く読み進みました。疾患がある場合に何らかの自己抗体が通常より過剰に発現しており、疾患マーカーとして利用できるとの発想は理解できましたが、技術的成果の部分の書き込みがあまりしすぎていて肩すかしをくらった感じです。このままでは、プロテインアクティブアレイを作製して血清中に含まれる結合タンパク質を網羅的に解析できるようになったことにとどまってしまうように思います。タンパク質の網羅的解析ができるようになったことは素晴らしいことではありますが、この論文では是非、血清中の自己抗体の種類や含有量から疾病の有無や程度が推定されるというところまで書き込んでください。

回答 (五島 直樹)

当初の原稿に記述した結果の詳細は、マーカーとしての検討も含めて専門雑誌に投稿を考えております。そのため、プロテインアレイ技術の開発を中心にしたこの論文のデータとして、卵巣がん由来傍腫瘍性小脳変性症患者由来血清中の自己抗体解析と入れ替えてコメントのご指摘に対応しました。

##### 議論2 プロテインアクティブアレイの概念について

質問・コメント (湯元 昇: 産業技術総合研究所)

この研究の目標は「網羅的な自己抗体の検出システムの開発」であり、「世界最大のタンパク質発現リソースの構築」という大きなブレークスルーを軸に、網羅的タンパク質発現技術、タンパク質のアレイ化技術、抗体の検出技術、スクリーニング技術といった要素技術を統合したというシナリオはバイオ分野の読者には良くわかります。ただ、分野外の人にとっては、プロテオームアレイが実態としてどのようなものをイメージすることは困難と思います。そこで、開発されたプロテインアクティブアレイの概念図を入れて頂けないでしょうか。

回答 (五島 直樹)

プロテインアクティブアレイの概念図を図4Bに追加し、図4の図の説明を記述しました。

# 内部熱交換式蒸留塔 (HIDiC) の技術開発

## — バイオエタノール蒸留のベンチプラントに至る実証研究 —

片岡 邦夫\*、野田 秀夫

化学産業界における分離技術の主役である蒸留技術の抜本的な省エネルギー化のために、内部熱交換式蒸留塔 (HIDiC) の実用化のための基盤技術開発をNEDOプロジェクトとして遂行してきた。大きな省エネ効果を確認できた本開発技術の普及のために、ソフトバイオマスからの発酵エタノールの蒸留濃縮プロセスに適用を試み、その省エネ効果を実証するベンチプラントを設計・製作・建設することができた。試運転の結果、NEDOプロジェクト「セルロースエタノールの環境調和型統合プロセス開発」において設定された濃縮および省エネの目標を達成でき、成功裏に終了した。この技術中の圧縮機不要のHIDiCが将来のプラントの大型化につながる可能性を有していることも含めて、研究開発とその進め方について論じる。

キーワード: HIDiC 蒸留塔、バイオエタノール蒸留、内部熱交換特性、省エネルギー、リフトトレイ、ベンチプラント

## Technological development of internal heat-integrated distillation column (HIDiC)

### – Substantive research of application to a bench plant of bioethanol distillation –

Kunio KATAOKA\* and Hideo NODA

To dramatically reduce energy consumption in chemical industry, we propose to construct a database on fundamental technologies for practical applications of HIDiC, as part of a project funded by NEDO (New Energy and Industrial Technology Development Organization). An application of HIDiC to the distillation process for the enrichment of bioethanol fermented from biomass has been attempted, and a bench plant has been designed and constructed to ensure practical applicability. Testing has shown that the developed HIDiC system achieves the project targets of enrichment and energy savings. We also confirmed that a compressor-free HIDiC system can be scaled to commercial plants.

Keywords: HIDiC distillation column, bioethanol distillation, internal heat integration, energy saving, lift tray, bench plant

### 1 はじめに

化学産業の全消費エネルギーの中で、分離技術の主役である蒸留塔が占める割合は一番大きく、約 40 % もあると言われており、その省エネ対策が国家的な問題となって久しい。蒸留塔における省エネ対策を目指して、ニューサンシャイン計画における「広域エネルギー利用ネットワークシステム開発プロジェクト」で「内部熱交換による省エネ蒸留技術の基礎研究」(以下、第一期プロジェクトと呼ぶ)の開発が推進された。さらに、第一期プロジェクト終了後、2002 年度から 4 年間、「地球温暖化防止新技術プログラム」の一環として「内部熱交換による省エネ蒸留技術開発」(以下、第二期プロジェクトと呼ぶ)<sup>[1][2]</sup>が(独)新エネルギー・産業技術総合開発機構(以下 NEDO と記す)の省エネルギー技術開発部のもとで実施された。その目的は、枯渇が危ぶまれる化石資源の消費量の節減すなわち省エネルギー技術の開発であった。本プロジェクト全体を総括

する(独)産業技術総合研究所をリーダーとし<sup>[1]</sup>、丸善石油化学(株)、関西化学機械製作(株)、木村化工機(株)、日本酸素(株)(現 太陽日酸(株))、(株)神戸製鋼所(2002 年度まで)が参画して推進された。省エネ率の目標値としては、同じ蒸留条件の通常塔の消費エネルギーの 30 % 以上の節減と設定された。

このチーム中の石油・化学産業分野のグループは 2005 年 2 月に丸善石油化学(株)千葉工場にシクロペンタン精製プラント(C5-splitter)の第 1 塔(泡鐘段通常塔)を内部熱交換式蒸留塔(HIDiC)化の対象とし、充填塔式 HIDiC パイロットプラントを建設した。連続 1000 時間の試運転を行い、既設第 1 塔と比較して 60 % 以上の非常に高い省エネ率が達成されて大成功となった<sup>[1][3]</sup>。このパイロットプラントでは、混合ガソリンからシクロペンタンを精製するクリーン系を扱うことから、木村化工機(株)が開発した充填塔式 HIDiC が採用された。

関西化学機械製作株式会社 〒660-0053 尼崎市南七松町 2-9-7

Kansai Chemical Engineering Co., Ltd. 2-9-7 Minami-nanamatsu-cho, Amagasaki 660-0053, Japan \* E-mail: kataoka@kce.co.jp

Original manuscript received October 9, 2013, Revisions received March 10, 2014, Accepted March 11, 2014

その選定理由は当時、大学等の蒸留研究には主に充填塔式が用いられていたせいで、第一期、第二期プロジェクトで先に開発がスタートして議論が進んでいた充填塔式 HIDiC のデータが充実していたこと、伝熱面での還流液による濡れを旨くやれば大きな省エネ効果も期待できること、適用対象のシクロペンタン精製プロセスはクリーンな石油系 12 成分からなる混合ガソリンで内部で反応も起きないために充填物の目詰まりや加熱面でのファウリングの恐れがないことであった。

その後、2006 年より 2 年間、この HIDiC 技術の実用化普及を目的として、産業技術総合研究所主導の HIDiC コンソーシアムによる共同研究が実施された。しかし、HIDiC 技術の省エネ効果の大きさは一般に認知されたものの、上記パイロットプラントに続く実用化の実績がなかなか挙がらず、普及への道が閉ざされていた。その原因は、①石油化学産業は通常、高温熱分解のクラッカーを所有しており、この高温のエネルギー源をカスケード的に有効に使用しているため、蒸留に要する温度レベルの水蒸気は大量に余っている実情があった。②開発された HIDiC は高温プロセス中の蒸気に防爆が必要な大きな排気速度の圧縮機を必要とするため、例えばバイオマスのような汚れ系混合物（発酵残渣となるリグニン、グルカン、灰分、発酵に使われた酵素タンパク質等々を含む）を対象とすることが困難であり、他の産業への展開が困難であった。そこで、当社では、蒸留プロセス中の蒸気に圧縮機を使用しなくても HIDiC のヒートポンプ効果を応用できる、圧縮機なしの HIDiC システムを考案し、特許<sup>[4]</sup>を取得し、その基盤技術開発のために 2007 年から 3 年間、当社独自で NEDO 先導研究プロジェクト<sup>[5]</sup>（以下、第三期プロジェクトと呼ぶ）を実施した。この結果、圧縮機なしでも、目標とした 30 % 以上の省エネ率を十分に達成できることを確認した。

この成果を基に、化石資源に代わる新エネルギー源のバイオマスエネルギーの開発において、その製造コスト削減には使用酵素・酵母のコストだけでなく、分離濃縮の蒸留コストの削減がキーポイントになっていることに着目することにより、NEDO のバイオマスエネルギー等高効率転換技術開発（先導技術開発）の中の「セルロースエタノール高効率製造のための環境調和型統合プロセス開発」（2008～2012）<sup>[6]</sup>に参画して、発酵モロミからのエタノール濃縮プロセスに HIDiC 技術を応用する省エネ技術開発を担当することとなった。（以下、第四期プロジェクトと呼ぶ）汚れ系であるバイオエタノールの蒸留プロセスという困難な対象に HIDiC 技術を応用したい一心で挑戦し続け、やっと 2012 年にベンチプラントを建設することができた。その試運転の結果、2013 年 2 月に省エネ目標を達成できたばかりでな

く、将来の応用展開の可能性を示すことができたので、そこに至る経緯に沿って技術開発<sup>[7]</sup>の進め方の論文として報告する。

## 2 技術開発プロジェクトの進め方について

この論文の技術開発の詳細については、3 章、4 章で述べることとし、Synthesiology の観点に立って、第 2 章で、この技術開発をいかに進めたか、また、その道の難題が立ち上がる分岐点をいかにブレイクスルーしてきたかを分析し、見直しをして、技術開発の方法論の具体例として抽出することとした。

### 2.1 問題点の把握と目的設定

HIDiC 開発が関わる NEDO プロジェクト No.P02020「内部熱交換による省エネ蒸留技術開発」（第二期プロジェクト）の当初の課題は地球温暖化抑止のための京都議定書から発してきたものであり、国家のエネルギー・環境政策の重要問題であった。化学工業の重要プロセスの一つであり、エネルギー消費が大きい蒸留プロセスの消費エネルギーを削減することができれば、原油輸入量を減らせるだけでなく、CO<sub>2</sub> 排出量の削減にも大きく貢献できることから本プロジェクトは立ち上げられた。化学プロセスの省エネ技術としては、石油ショック後のフローシステムの無駄を省く合理化技術やプロセス改良、その後の多重効用技術等が当時すでに実現していたが、省エネルギーのためのプロセス改善が相当に進められていた日本の化学工業にとって、さらに大幅なエネルギーの節減を迫られても、簡単な方法はなく、抜本的な技術開発が必要であった。そこでチャレンジしようと着目されたのが、ヒートポンプ原理を応用した内部熱交換式蒸留システムであった。このプロセスシステムの工学的アイデアは Mah ら<sup>[8]</sup>によって発表されたが、誰にも注目されず、廃案のような状態であった。その原因はシステム工学的解析のみの論文であり、トータルシステムはサブシステムの繋がりを単なるブラックボックスの連結で表現されており、蒸留工学分野からは実現の可能性があるかどうか、あまり理解されず、議論もされず、実際の蒸留塔の具体的な塔内構造もイメージしにくかったこと、また回収部から濃縮部へ入る蒸気を防爆で大きな排気速度の圧縮機で圧縮することには蒸留工学の立場からは違和感があったこと、などが考えられる。それに気づいた京都大学の故高松武一郎教授が音頭をとり、これを何とか実用化するために、技術開発プロジェクトとして立ち上げようとしたのが発端であった。

最初に提案された標準型内部熱交換式蒸留塔 HIDiC<sup>[8]</sup>の構造とそのフローは二重管式で表すと図 1 のようになる。原料供給段より下にあるべき回収部の頂部から排出してき



ンデンサがなく、第2塔のHIDiC塔の回収部の塔頂にコンデンサを有しており、その凝縮液を第1塔へ還流する点が独創的な特徴である。HIDiC塔の回収部では内部熱交換により還流液を蒸発させているにもかかわらず、その蒸気をわざわざ回収部塔頂にコンデンサを設けて凝縮させることはHIDiCの基本概念に反するマイナスのアイデアであるとの異論が最初あったが、この回収部のコンデンサを第1塔のコンデンサと見なして、凝縮液を第1塔へ還流すれば、第1塔はHIDiC塔濃縮部塔底へ圧力の高い蒸気を供給する通常塔となり、何もマイナス効果とならないことがわかった。この新しいHIDiCは第1塔に特別な省エネ機能を有していないため、標準型HIDiCより省エネ率はどうしても落ちるが、既存設備の消費エネルギーの30%以上の省エネは十分に可能であり、圧縮機を必要としない利点は大変有利なため、将来の大型HIDiCの普及の道が拓けるとの観点から、前述のように、当社独自で新規に立ち上げた第三期プロジェクト<sup>[5]</sup>において、その基盤技術の開発に努めた。

この発想は前述のように、回収部塔頂にわざわざコンデンサを設けるHIDiCの常識を破るというものであったが、何のクレームもつかずに特許<sup>[4]</sup>も成立した。第2塔であるHIDiC塔の内部熱交換特性は標準型と同じで、兼用のデータベースを構築することができた。CF-HIDiCは標準型より省エネ率は少し落ちるが、圧縮機が不要であり、十分に省エネ効果が期待できるフローシステムとして高い評価を受けた。

## 2.4 貢献すべき実用化の道を模索 – 第四期プロジェクト –

CF-HIDiCについても普及を目的にいろいろと啓蒙活動もしてきたが、なかなか実用化の道は拓かれないので、先ずは商業目的でない他分野のプロジェクト研究への貢献を目指すこととなり、第四期プロジェクトとして、NEDOプロジェクトNo. P07015「セルロースエタノールの高効率製造のための統合型バイオプロセスの技術開発」に参画することになった。このプロジェクトはソフトバイオマスのセルロースからバイオエタノールを高効率で製造できるバイオプロセスの技術開発が目的であった。しかし無水エタノール1L当たりの製造コスト40円という目標が設定されており、いかに製造プロセスのコストダウンをするかが、最大の課題であった。酵母・酵素のコスト削減とバイオプロセスの高効率化と省エネ化のために酵母に糖化酵素と発酵酵素を表層提示する技術が最重要な中心課題であった。しかし発酵モロミ液を濃縮して純エタノールを得る方法の第1候補として蒸留技術が挙げられていたが、これも非常に消費エネルギーが大きいことが問題視され、大きなコストダウン

をするためには今までにない蒸留プロセスの抜本的な省エネルギー技術の開発が必須となっていた。カーボンニュートラルとなるバイオエタノールプロセスを当社のHIDiC技術による実機開発で大きく省エネ化することは重要な社会貢献になると考えて参加した。

## 2.5 新しいプロセスへの応用に挑戦 – 難題こそ真のニーズ –

ソフトバイオマスのセルロースからエタノールへの発酵プロセスで製造される発酵モロミ液は発酵残渣や多糖類、酵素、リグニン等々が含有されており、蒸留前に濾過を行っても不揮発成分や固化しそうな汚れ成分がかなり残存する。これらの不揮発物はHIDiCおよびリボイラの伝熱面へ粘着・析出・固化して大きな伝熱障害をきたす恐れがあった。まだベンチプラントも具体化していない時点で実機に近い条件でのファウリングテストをすることはかなり難問であった。これをブレイクスルーするには二重管型のHIDiC蒸留塔を模擬した装置でテストするしかなく、結局、後述の図9のように、当社オリジナルのウォールウェッター蒸発釜が最適なことに気づいた。不揮発性の汚れ成分は濃縮部へは侵入せず回収部を流下するのみであるから、ウォールウェッター釜内壁をファウリングが起きる内部熱交換の回収部伝熱壁と考え、釜のジャケット側を濃縮部伝熱面と想定すれば、回収部の操作圧力にしたがって沸点も変化できるので、後述の図9のような最適なファウリングテストが行えた。

## 2.6 省エネ目標と発酵目標の利害の不一致 – 目標の見直し –

バイオプロセスチームによるソフトバイオマスのセルロースをエタノール発酵することも難題で、どうしてもモロミ液のエタノール濃度を高くすることができず、したがって蒸留による濃縮プロセスは大量の水分を蒸発せねばならず、エネルギーを無駄遣いすることが問題視された。いくらHIDiCであっても発酵モロミ液のエタノール濃度は省エネ効果を大きく左右する重要問題であった。

そこでプロジェクトのメインプロセスである糖化・発酵のグループと「どこまで発酵によるエタノール濃度の目標値を高めてもらえるか。」交渉することになった。この時点での本プロジェクトチームの開発中のCBPプロセス(統合型バイオプロセス Consolidated Bio-Processingの略)のエタノール発酵成績はせいぜい2 wt%エタノール程度が最高であったが、どの程度の発酵モロミ液のエタノール濃度が標準型HIDiC蒸留塔の省エネ目標達成に必要なかを、先ずはクリーン系のエタノール・水系について、シミュレーション解析することとした。その結果を図3に示す。

ここで横軸の原料濃度とは蒸留プロセスへ供給する原料エタノール濃度であり、発酵モロミ液におけるエタノール

ル濃度を指している。蒸留グループが省エネ目標 (標準型 HIDiC で 4 MJ/L-EtOH) を達成するためには汚れ系であるため安全を考慮して発酵グループの発酵目標値を 5 wt% EtOH まで上げてもらう必要があることをこの図を使って説明した。これが限度であることをプロジェクトチーム全体で納得・合意した上で、各グループのプロセス目標の見直しを行った。やはり前の第三期プロジェクトで構築したデータベースを活用して厳密なシミュレーション解析結果を示すことにより、理解が得られたと考えられる。

## 2.7 ベンチプラントの設計仕様の策定と実機試運転結果

その時点では塔内部構造が明確になっていず、設計法が確定的でなかったが、工業的に実機スケールの塔内蒸気流量を実現できるような大きな塔径 (外塔: 800 mm、内塔: 508 mm) の二重管式 HIDiC 実験塔 (後述の図 4) を製作して、実機スケールでの内部熱交換特性のデータベースを構築しておいたことが幸いし、それを利用することによりベンチプラントの設計仕様策定のためのシミュレーション解析が可能となった。内部熱交換の有効伝熱面積は濃縮部では蒸気が触れる凝縮のための面積であり、回収部では還流液による濡れの面積であるべきだが、実験での検証が困難であったため、工学目的から段間隔で得られる内塔側面積を 1 段当たりの伝熱面積とし、代わりに総括伝熱係数をデータベースの推奨値より低め ( $U=250 \text{ kcal/m}^2\text{h}^\circ\text{C}$ ) に設定した。ベンチプラントの設計仕様策定のために原料 (発酵モロミ) の処理量を 50 kg/h とし、原料濃度を 5 wt% にしてシミュレーションした結果が図 10 (後述) であり、これに基づいてシステム設計をすることができた。設置場所の高さ制限 (10 m 以内) のため、塔の段数不足が心配された。特に元々計画になかった CF-HIDiC の第 1 塔 (モロミ塔) の段数 (チェンジトレイ 16 段) が省エネ目標 (5 MJ/L-EtOH) 達成のためにはギリギリの

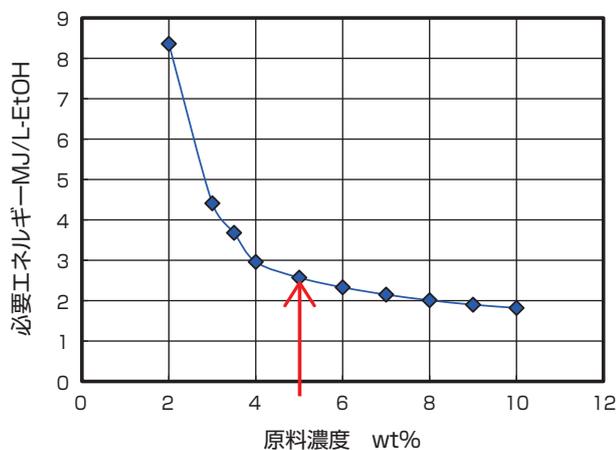


図3 モロミ液濃度による標準型HIDiCの必要エネルギーの変化<sup>6)</sup>

段数であったが、後述の図 16 のようにプロジェクトの省エネ目標を何とか達成できた。

## 2.8 ベンチプラントの試運転 —方法と結果—

運転の立ち上げ方法も議論し、模索の結果、以下のようになった。標準型 HIDiC の運転 (後述の図 12) は (1) 先ずドライ真空ポンプで回収部の空気を排気し、濃縮部コンデンサ側から大気中に排出する。(2) その後半より回収部塔底に生水蒸気を少しずつ供給し、回収部 (減圧)、濃縮部 (常圧) とともに水蒸気のみが占める状態にする。(3) 原料供給を始め、ドライ真空ポンプで望む圧縮比領域で全還流運転をした後、省エネのために生水蒸気吹込み量を減らしながら、濃縮部塔頂温度が共沸点近くで一定になるのを確認する。(4) 既定の留出流量になるように還流比を調節して定常状態にする。よい省エネ状態になると生の水蒸気吹込み量はゼロとなった。

一方、CF-HIDiC の運転 (後述の図 14) はドライ真空ポンプを使わないので、先ずモロミ塔の塔底より生水蒸気を吹込み、モロミ塔塔頂排出蒸気は HIDiC 塔濃縮部塔底へ入り、その塔頂のコンデンサ部より大気へ非凝縮性ガス (空気) を追い出し、排出する。濃縮部塔底からの排出液は回収部塔頂に供給される。回収部塔頂へ上昇してくる蒸気はコンデンサで凝縮させる。そのコンデンサ下部に設けた水封式真空ポンプにより非凝縮性ガス (空気) を排気しながら回収部の操作圧を下げて内部熱交換状態へと持っていく。回収部塔頂コンデンサの凝縮液はモロミ塔の塔頂へ還流する。ここまでは HIDiC 塔の回収部塔底に生水蒸気を吹き込むが、その量を省エネのために節減し、最終的にはゼロになるようにする。この条件で安定してくれば、所定の原料をモロミ塔の原料供給段へ供給し、各部の流量、温度が定常状態に至るのを待つ。両フローシステムのスタートアップ運転を比較するとドライ真空ポンプを要しない CF-HIDiC の方がかなり楽であった。

## 2.9 省エネルギーの目標達成のキーポイント

ボイラーの加熱負荷の代わりにする生水蒸気吹込み量の節減が省エネ目標となる。内部熱交換中の HIDiC 塔に関しては水蒸気吹込み量は大きく節減できるはずで、標準型 HIDiC の試運転ではゼロとなった。すなわち消費エネルギーはドライ真空ポンプの消費電力が支配するだけであった。一方、このドライ真空ポンプを使わない CF-HIDiC の場合はモロミ塔のリボイラーの代わりにする生水蒸気の吹込み量が決定因子であった。回収部塔頂に設けた水封式真空ポンプの消費電力は 1/100 程度で無視小であり、かつ HIDiC 塔回収部の生水蒸気の吹込み量も容易にゼロにできたが、モロミ塔の吹込み水蒸気量を減らすと塔底の缶出液のエタノール濃度が徐々に上昇して排出基準 (<

0.1 wt% EtOH) を超えて満足しなくなる。CF-HIDiC の試運転ではモロミ塔の生水蒸気吹込み量を 10.55 kg/h にした時、缶出液排出基準を満足し、省エネ目標値 (5 MJ/L-EtOH) をもおおよそ満足する結果となった。設置場所の高さ制限がなくてモロミ塔の段数をもう少し増やすことができれば、この問題は軽減されることもわかった。

### 3 第二期プロジェクトにおける技術開発と設計データベースの構築

第二期プロジェクト<sup>[1][2]</sup>において、当社は棚段式 HIDiC に関する塔構造の技術開発を担当し、その後の自社の先導研究 (第三期プロジェクト) へ継続して実機を念頭においた内部熱交換特性の設計データベースの構築のための研究を推進した。その実験装置を図 4 に示す。この二重管式 HIDiC 実験塔は前述の C5-splitter のパイロットプラントの原料処理能力 (約 1.6 ton/h) と同じ条件で空塔基準 F-factor を調節して塔径を決めて設計されている。加圧する濃縮部を内塔、回収部を外塔側環状部とし、それぞれに当社オリジナルの“リフトトレイ”を各 4 段搭載している。塔径は内塔 508 mm、外塔 800 mm、段間隔 400 mm とした。

リフトトレイは図 5 に示すように、2 枚の多孔板を重ねたものであり、上側の可動板が蒸気速度の変動に応じて上下に浮動することにより開孔率を変化でき、自律的に圧損を制御できる HIDiC 向きのトレイである。すなわち蒸気流速が増加するとトレイの圧損が増加しようとするので、上側の可動板が浮上して開孔率を増加させて圧損が増えないように自動的に調節してくれるので、フラッディングに至るまでの安定なバブリング領域が広いという利点がある。

(内部熱交換の伝熱特性の考え方)

棚段式 HIDiC 塔内の内部熱交換の状態を模式的に図

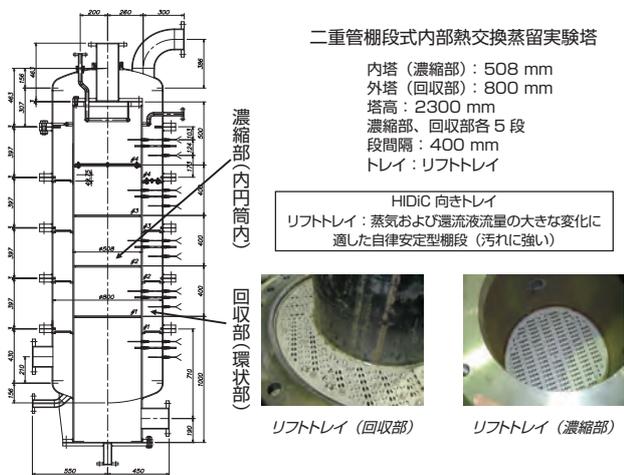


図4 二重管型棚段式HIDiC実験装置<sup>[2][5][9]</sup>

にすると図 6 のようになる。回収部より沸点が高くなるように圧縮された濃縮部では蒸気の部分凝縮が起き、その潜熱を内部熱交換でもらった回収部では還流液の部分蒸発が起きる。

この内部熱交換の総括伝熱係数の定義を次式に示す。

$$U = \frac{Q_i}{A_i \Delta T_i}$$

各段での内部熱交換の伝熱速度  $Q_i$  は濃縮部の部分凝縮と回収部の部分蒸発に支配されているが、トレイ上のバブリングの変動が複雑で、厳密に濃縮部の蒸気や回収部の還流液が伝熱面に接触する面積を測定して有効伝熱面積として評価することは非常に難しく、応用面を考えると工学的にもあまり得策でないので、段間隔で決まる内塔の側面積を伝熱面積  $A_i$  と設定した。熱的接触をしている各段での濃縮部と回収部の温度差を  $\Delta T_i = T_{r_i} - T_{s_i}$  とする。したがって段間隔や泡沫層高さが実機に近い状態で実験データを収集すべきことを配慮して実験をした。操作変数としては濃縮部圧力と回収部圧力の比  $P_{air}/P_{ais}$  すなわち圧縮比を

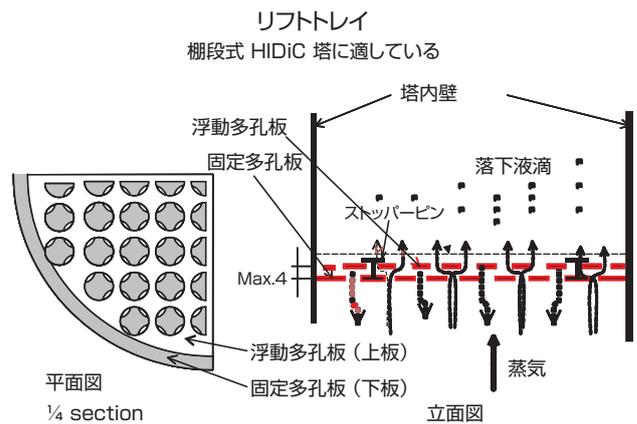
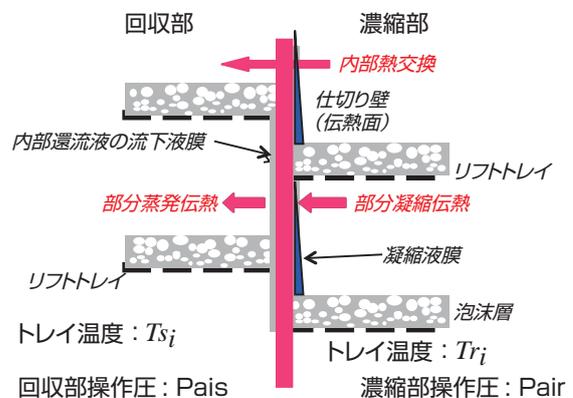


図5 リフトトレイ原理図



総括伝熱係数の定義  $Q_i = U A_i (T_{r_i} - T_{s_i})$

図6 棚段式HIDiC塔内の内部熱交換<sup>[2]</sup>

用いた。

本実験装置を使用して、プロジェクトの前半では石油系を念頭に理想系のベンゼン・トルエン系の実験を行ったが、後半にはバイオ系の新エネルギープロセスへの応用展開を意識して、非理想系としてのエタノール・水系溶液を使用して内部熱交換特性の設計データベースを構築した<sup>[5][9][10]</sup>。

後述のように圧縮比を変数とした総括伝熱係数のデータの実験誤差とばらつきを勘案すれば、その汎用性は理想系の場合にはあまり分子量が大きくない類似の炭化水素系に、非理想系の場合には水を含むあまり分子量の大きくない類似の有機系水溶液 (メタノール、プロパノール、アセトアルデヒド、MEK 等) に、物性 (主として粘度、熱伝導度) の違いを念頭に入れて補正すれば適用できると考えている。

HIDiC の操作方法として (1) 濃縮部を加压する加压操作 *pressurizing mode* ( $Pair > 1 \text{ atm}$ ,  $Pais = 1 \text{ atm}$ ) と (2) 回収部を減圧にする減圧操作 *depressurizing mode* ( $Pair = 1 \text{ atm}$ ,  $Pais < 1 \text{ atm}$ ) の 2 種類について実験した。いずれにせよ、HIDiC の主制御パラメータは濃縮部と回収部の圧力比 (圧縮比)  $Pair/Pais$  である。得られたデータベースは標準型だけでなく、圧縮機不要の HIDiC 塔 (第 2 塔) にも適用できる。一例としてエタノール・水系の内部熱交換の実験データを図 7、8 に示す<sup>[5]</sup>。溶液の沸点は圧力とともに上昇するので、温度差は圧縮比とともに直線的に増加するが、加压操作と減圧操作では相関線の勾配は異なっていて、ひとつの相関線にまとめることはできなかった。

総括伝熱係数も加压操作と減圧操作で、その変化は同じでないが、ファウリングの起きないクリーン系であれば安全サイドの設計データベースとして  $U = 500 \text{ kcal/m}^2 \text{ hr}^\circ\text{C} = 581.5 \text{ W/m}^2\text{K}$  を推奨値と考えてよいことを確認した。

連続する 2 件のプロジェクト (第二期、第三期) により多くの内部熱交換を伴う蒸留実験のデータを収集して設計用のデータベースを構築できた<sup>[5]</sup>。

#### 4 バイオエタノールの濃縮プロセス – 第四期プロジェクト研究開発 –

前述のように、十分な省エネ効果が確認されたにもかかわらず HIDiC 技術が石油化学産業へなかなか導入されず、普及しない現状打破のために、化石資源から原料転換して、カーボンニュートラルな新エネルギーの一つであるバイオエタノールを製造するプロセスの省エネ化に貢献すべく、第四期プロジェクトとして、NEDO のバイオエタノールの環境調和型統合プロセス (Consolidated Bio-Processing, 略して CBP プロセス) のプロジェクト (通常 BFC (Biofuel Challenge) プロジェクトと呼んでいる)<sup>[6]</sup> に参画した。

当社に課せられた濃縮プロセスの目標は (1) エタノール濃度が 5 wt% の発酵モロミ液を脱水して、共沸点近くの 90 wt% まで、HIDiC 技術により濃縮することおよび (2) この蒸留プロセスでの 1 L の無水エタノールを生産するに要する消費エネルギーを標準型 HIDiC の場合、4 MJ/L-EtOH 以内に収めることであった。ただし、後半期に入って、安全性の高い CF-HIDiC の有効性が認められ、このシステムの消費エネルギー目標値は 5 MJ/L-EtOH 以内に修正された。

##### 4.1 発酵モロミ液の汚れの影響

CBP プロセスで生産される発酵モロミ液には濾過してもどうしても残留する発酵残渣 (グルカン等の多糖類やリグニン) や副生成物 (酢酸等)、酵素等が含まれている。担当する蒸留プロセスの熱交換部において、この糖質類の複雑な固化反応が起きて加熱面に析出、粘着して伝熱障害を引き起こすファウリングの問題があるので、これを避けるための対策を探す予備実験をした。ソフトバイオマスの稲わらから得られた発酵モロミ液をジャケット付きの蒸発釜 (自社開発のウォールウェッター釜使用) に仕込み、操作圧力 (したがって沸騰蒸発温度) を変化させて蒸発濃縮におけるファウリングテストをした。

この釜内が HIDiC 塔でファウリングが問題になる回収部

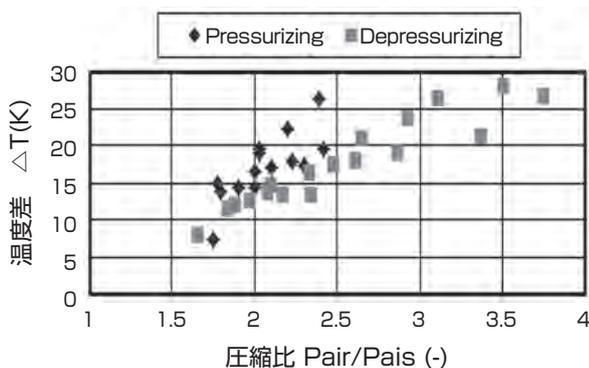


図7 温度差の圧縮比による変化 (エタノール・水系)<sup>[5]</sup>

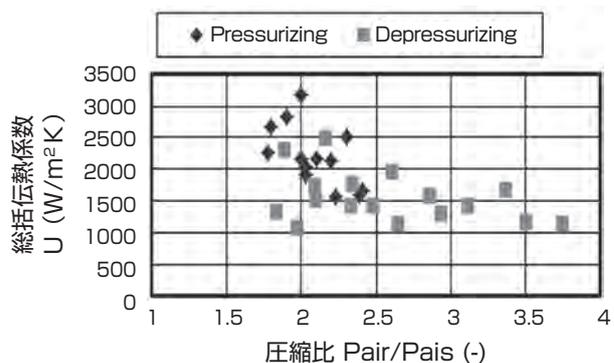


図8 総括伝熱係数の圧縮比による変化 (エタノール・水系)<sup>[5]</sup>

であり、周りのジャケット側はクリーンな濃縮部を想定している。したがってジャケット側には濃縮部で予想されるあまり高くない凝縮温度を実現できる 0.12 MPa (104.5 °C) の水蒸気を用いた。

図 9 の左の釜内部の写真が示すように、沸点上昇を伴い、100 °C を少し超える常圧では溶解物質 (主としてグルカンと思われる) の固化反応が釜内壁に起き、固化物質が焦げついたように析出して大きな伝熱阻害が起きた。しかし右の写真のように減圧 235 mm Hg (したがって沸点 68.2 °C) 以下にすると固化反応が起きず、釜内壁 (加熱面) に固体膜は形成されなかった。もし HIDiC 塔の塔底にリボイラを使うならば、その加熱面でも同様のファウリング現象が起きる。

この実験により、発酵モロミ液の濃縮のための蒸留は汚れが問題となる回収部の温度を下げるために減圧にすべきこと、回収部塔底はおよそ水分のみの濃度になるからリボイラの代わりに生水蒸気を吹き込む、いわゆる水蒸気蒸留にすべきことなどがわかった<sup>[6]</sup>。

## 4.2 HIDiCベンチプラント

### 4.2.1 プロセスシミュレーション

HIDiC ベンチプラントの設計仕様を決めるためのプロセスシミュレーションをした。当初からの目標の標準型 HIDiC ベンチプラントのシミュレーションの仕様および操作条件を表 1 に示す。

使用する平衡段モデルに基づく蒸留シミュレータ (Invensys. 社製 PRO/II) には蒸留プロセス計算は理想段でよいが、内部熱交換の計算には実段が関与する条件 (総括伝熱係数、伝熱面積および段効率等) をプログラムに新規に組み込む工夫が必要であった。すなわち理想段と実際の段との関係 (段効率) が必要であった。回収部に入れる予定のリフトトレイについては第三期プロジェクトで調べた内部熱交換状態での段効率データより判断して、本プロセスでの段効率を 50 % と仮定した。したがってシミュ



760 mmHg

235 mmHg

100 °C になると固化反応が起き、その固着物質によるファウリング (伝熱阻害) が起きる。

固化反応は起きず、伝熱壁には固着物は析出していない。

図9 発酵モロミ液のファウリング試験における釜内部の写真<sup>[6][10]</sup> (235 mmHgの時の沸点: 68.2 °C)

表1 シミュレーション解析の設定条件と仕様<sup>[10]</sup>

塔	二重管式
回収部 (内塔)	150 mm ID, 6.8 m
リフトトレイ	34 実段 (17 理想段)
段効率 (%)	50 (仮定)
塔頂圧力、Pais、(mmHg)	変数
1 段当りの圧損 (mmHg)	6.4 (仮定)
段間隔 (mm) (実段)	200
原料供給段 (理想段ベース)	#2
濃縮部缶出液供給段 (理想段ベース)	#1
濃縮部 (外塔環状部)	250 mmID, 5.2 m
規則充填物	13 理想段
塔頂圧力 Pair、(mmHg)	740
1 段当りの圧損 (mmHg)	10
還流比	変数
蒸留条件	
原料供給量 (L/h)	50 (=49.35 kg/h)
初期温度、初期濃度:	30 °C、5.0 wt%
原料供給温度:	69 °C
留出液 (製品)	
エタノール濃度 (wt%)	>90
エタノール回収率 (%)	>95
缶出液 (排水)	
エタノール濃度 (wt%)	<0.1
加熱負荷 (生水蒸気吹込み)	
生水蒸気 (0.3 MPa) 吹込み速度 (kg/h)	変数
原料予熱器加熱負荷 (生水蒸気)	変数
冷却負荷 (塔頂コンデンサ)	変数
泡点で凝縮 (740 mmHg)	
内部熱交換	
総括伝熱係数 U (W/m <sup>2</sup> K) x 伝熱面積 A (m <sup>2</sup> ) (1 理想段の段間隔当り) = UA (W/K)	54.82
内部熱交換段数 (回収部実段ベース)	25 (#3~#27)
熱損失	0 (仮定)
ドライ真空ポンプ	変数
理論消費電力 (kW)	

レーションでは 1 理論段の伝熱面積をリフトトレイの 2 段分が占める内塔の側面積とした。

当初からベンチプラントに計画していた標準型 HIDiC に関して、濃縮部、回収部それぞれの段数を変化させた事前のシミュレーションをして試行錯誤により濃縮条件を満足するベンチプラントとして、回収部を 17 理想段とし、濃縮部を 13 理想段に設定した。

省エネの目的からできるだけ内部熱交換の伝熱面積 (したがって塔径) を大きくする必要があり、原料 (50 kg/h、5 wt% EtOH) を処理できる塔径として空塔基準の F-factor の範囲が  $0.05 < F < 0.7$  に収まるように内塔径  $D_i = 150$  mm を決め、外塔径を  $D_o = 250$  mm とした。F-factor が少し小さいので泡沫層高さは低く、飛沫同伴は起きにくいと考えられるので、段間隔についてはリフトトレイの実績から実段段間隔 200 mm とした。したがって理想段の段間隔が 400 mm となる 1 理想段当たりの伝熱面積は  $A_i = 0.1885$  m<sup>2</sup> となる。回収部の内部熱交換が課せられる部分は実段で #3 ~ #27 合計 25 段 (塔高さ 5 m) としたので、濃縮部側も同じ伝熱面積になるように、濃縮部 (規則充填物を入れる予定) の塔高さを合わせた。伝熱

面積を段間隔で過大に仮定していることと、実液の場合、汚れの問題が予測されることなどから安全側の設計になるように、総括伝熱係数に関してはデータベースの図8の推奨値の1/2以下に過小に評価して  $U = 250 \text{ kcal/m}^2 \text{ hr}^\circ\text{C} = 290.75 \text{ W/m}^2 \text{ K}$  と設定した。減圧操作となるから、シミュレーションの場合は濃縮部塔頂圧を 740 mmHg 一定にして変数である回収部塔頂圧を 210 mmHg とした。その場合のシミュレーション結果を図10に示す。

リボイラの加熱負荷の代わりである 0.3 MPa の生水蒸気の必要吹込み量 0.88 kg/h は加熱負荷  $Q_{STM} = 2.15 \text{ MJ/h}$  に相当する。また予熱器の加熱負荷は  $Q_{pre} = 2.35 \text{ MJ/h}$  である。理論動力 0.7 kW となったが、ドライ真空ポンプの現実の効率を 40 % と仮定すると、消費エネルギーは  $E_{VP} = (0.7/0.40) (3600/1000) = 6.3 \text{ MJ/h}$  と換算される。原料約 50 kg/h 中のエタノールの体積流量は  $V_{EtOH} = 3.16 \text{ L/h}$  であるので、蒸留濃縮プロセスにおいて 1 L のエタノール生産に必要な消費エネルギーの計算結果は  $(Q_{STM} + E_{VP} + Q_{pre})/V_{EtOH} = 3.42 \text{ MJ/L-EtOH}$  となった。このシミュレーション結果をベンチプラントの設計仕様に組み込むので、計算段階でも本プロジェクトの目標値 (4 MJ/L-EtOH) を十分に満足する可能性を示すことができた。

#### 4.2.2 HIDiCベンチプラントの設計と試運転結果

将来の HIDiC システムの大型化などの可能性に鑑み、当社が製作・建設すべきベンチプラントのフローは図11のように、ドライ真空ポンプを搭載する標準型 HIDiC と圧

縮機(この場合、ドライ真空ポンプ)が不要の大型プラント向けの CF-HIDiC の2種類のフローの可能性を調べる実験ができるように配慮して設計された。

#### (1) 標準型 HIDiC

図11のベンチプラントを標準型 HIDiC として使用する場合のフローを図12に示す。当初の BFC プロジェクトの省エネ目標が蒸留部門で 4 MJ/L-EtOH と非常に厳しかったので、省エネ効果が大きい標準型 HIDiC を適用すべきと考えた。

通常の HIDiC 塔と異なり、この二重管式 HIDiC 塔は汚れが蓄積した回収部をメンテナンスのためにトレイの引き出しをしたり、掃除がし易いように塔断面が円形の内塔側とし、掃除が必要でないクリーン系の濃縮部を外塔側環状部とした。汚れ対策も兼ねて回収部には閉塞しにくいリフトトレイを、クリーンな濃縮部には規則充填物を入れた。CBP プロジェクトで、HIDiC ベンチプラントの試運転時には必要な量の発酵モロミ液が得られる段階になかったので、模擬液を用意し、濃縮部塔頂圧を常圧で一定にし、減圧にする回収部塔頂圧を変数にして試運転した結果、濃縮部 760 mmHg、回収部 225 mmHg において良好な結果を得たので、その結果を図13に示す。

ベンチプラントは蒸留濃縮に関して以下のプロジェクト目標を十分に小さい還流比 0.378 で満足する結果を得た：

- (1) 90 wt%EtOH を上回る製品濃度 94.4 wt%、
- (2) 95 % を上回る原料中のエタノールの回収率 95.4 %、
- (3)

#### 消費エネルギー目標値：4 MJ/L-EtOH

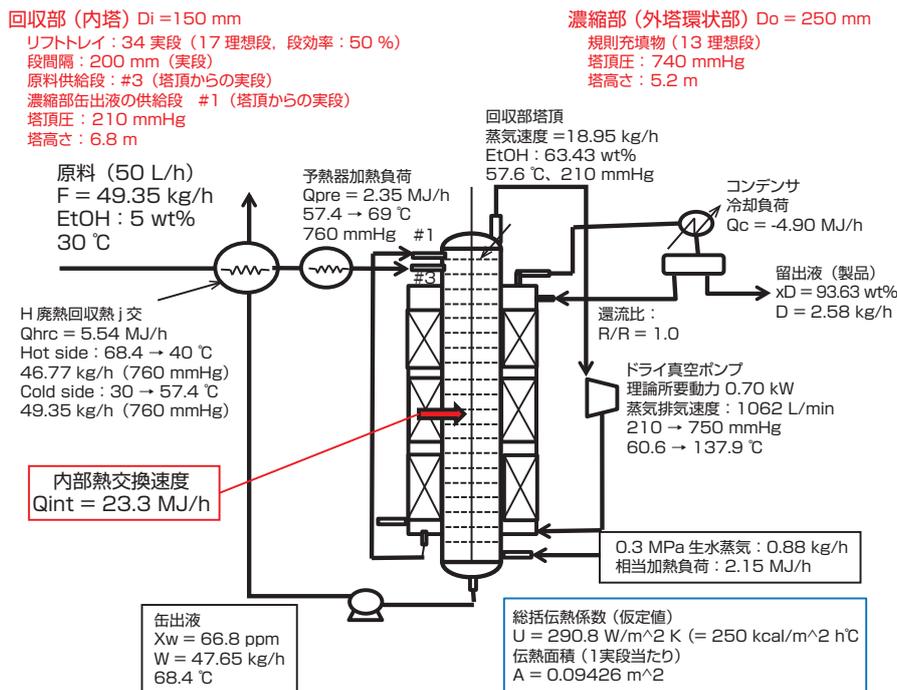


図10 設計のためのシミュレーション結果<sup>[6]</sup>

0.1 wt% EtOH より十分に低い缶出液濃度 0.024 wt%。消費エネルギーに関しては、回収部塔底での生水蒸気の必要吹込み量は 0 kg/h、したがって  $Q_{STM} = 0$  MJ/h となり、この蒸留塔はドライ真空ポンプのみで運転ができ、加熱負荷なしで蒸留濃縮ができたことを意味する。このドライ真空ポンプに関しては実際に測定した消費電力が  $E_{VP} = 0.516$  kW = 1.86 MJ/h となった。予熱器の加熱負荷は  $Q_{preh} = 7.37$  MJ/h となった。消費エネルギーの合計は  $Q_{total} = Q_{STM} + E_{VP} + Q_{preh} = 9.23$  MJ/h となるので、1 L-EtOH 当たりの消費エネルギーとして  $Q_{total} / V_{EtOH} = 9.23 / 3.16 = 2.87$  MJ/L-EtOH が得られ、プロジェクトの

目標値 (4 MJ/L-EtOH 以下) を十分に満足する良好なる結果が得られた。

(2) 圧縮機を必要としない CF-HIDiC

プロジェクトの後半期になって、将来のプラントのスケールアップに関して圧縮機を必要としない HIDiC の利便性が注目され、追加することになった CF-HIDiC のフローを図 14 に示す。ドライ真空ポンプの代わりに HIDiC 塔濃縮部へ加圧蒸気を供給する通常塔のモロミ塔を第 1 塔 (前置蒸留塔) として付設した 2 塔システムであり、図 11 のベンチプラントの中に組み込まれている。

発酵モロミ液を原料として供給する第 1 塔には、汚れに

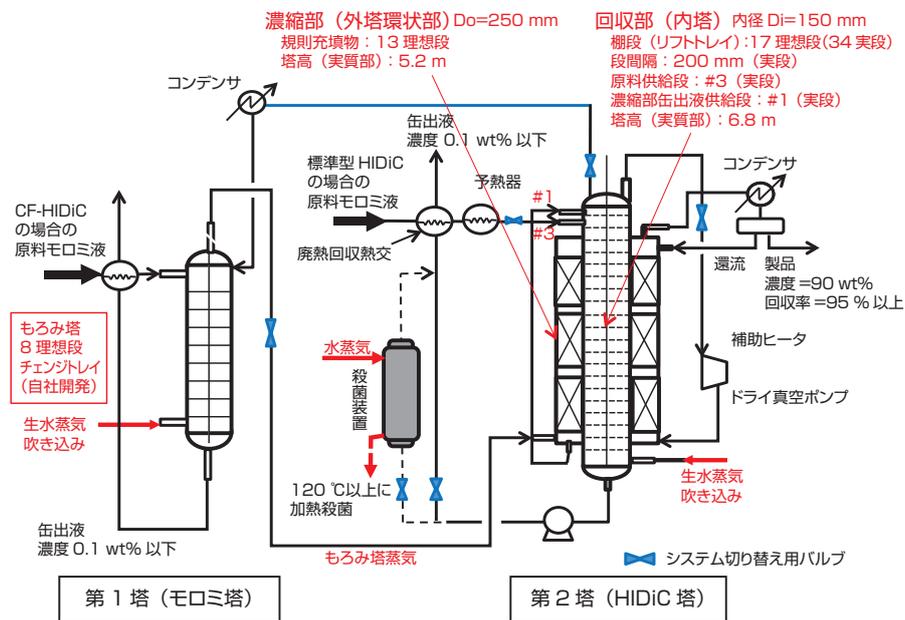


図11 HIDiCベンチプラントのフローシステム<sup>[6]</sup>

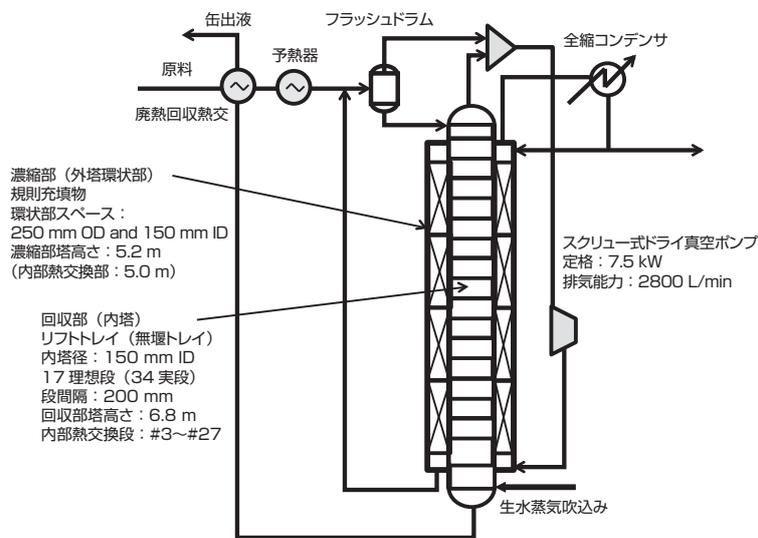


図12 標準型HIDiCベンチプラントの構造<sup>[6][7][10]</sup>

強いトレイとして塔外から自由に開閉ができる自社開発のチェンジトレイ 16 段 (8 理想段) を搭載した。このリフトトレイ型チェンジトレイは可動板と固定板でセットになったリフトトレイを中央円盤部分と周囲環状部分の 2 パートにカットして、中央円盤部を塔外部から上下に開閉可能にしたものである。(後述の図 18 左)。第 2 塔である HIDiC 塔は標準型 HIDiC と兼用することにした。

モロミ塔塔頂圧および濃縮部塔頂圧を 760 mmHg 一定にして、回収部塔頂コンデンサに付設した水封式真空ポンプにより回収部塔頂圧を徐々に低下させていき、345.5 mmHg にした場合の試運転結果を図 15 に示す。

CF-HIDiC システムの場合、モロミ塔の缶出液の廃熱が利用できるので原料予熱の加熱負荷も必要としていない。

この時の第 1 塔のモロミ塔の塔底への 0.4 MPa 生水蒸気の吹込み量は 7.0 kg/h であり、加熱負荷にすると  $Q_{STM1} = 14.95 \text{ MJ/h}$  になる。

第 2 塔の HIDiC 塔の回収部塔底への生水蒸気の吹込みは必要なかったため、HIDiC 塔自身の加熱負荷は  $Q_{STM2} = 0 \text{ MJ/h}$  となった。内部熱交換が十分であったため HIDiC 塔自身には外部からの加熱負荷が必要なかった訳で、本システム全体の総加熱負荷はモロミ塔への生水蒸気によるもののみであった。また、回収部塔頂コンデンサの下に付設している水封式真空ポンプ (定格 0.75 kW、排気量 300 L/min) の実際の排気量は十分に小さいから、これの実際の消費電力 (< 0.5 MJ/h) は消費エネルギー計算では無視できる。すなわち全消費エネルギーは  $Q_{total}$

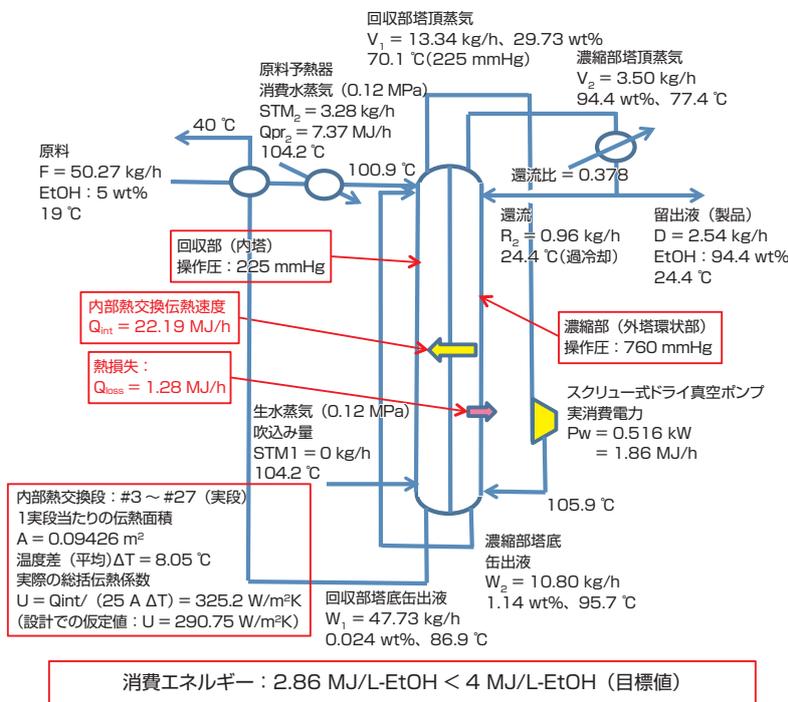


図13 標準型HIDiCの試運転結果<sup>[6][7][10]</sup>  
(濃縮部塔頂圧: 760 mm Hg、回収部塔頂圧: 225 mm Hg)

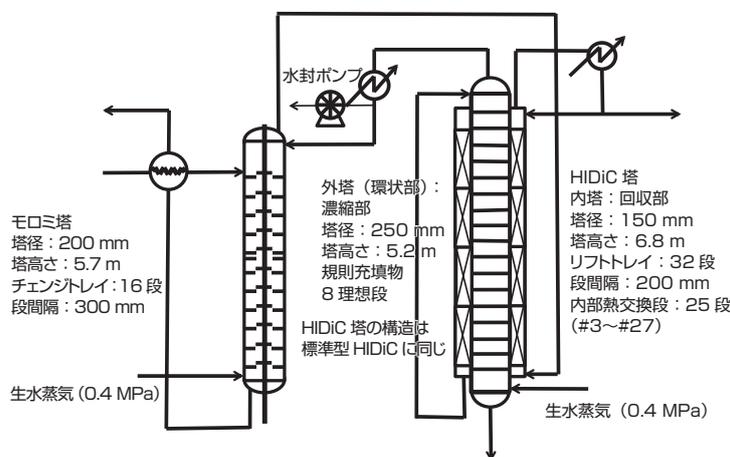


図14 CF-HIDiCのフローシステム<sup>[6][7]</sup>

$= Q_{STM1} = 14.95 \text{ MJ/h}$  となった。原料中のエタノールの体積流量は前述と同じ  $V_{EtOH} = 3.26 \text{ L/h}$  であるので、1 Lのエタノール生産に要する消費エネルギーは  $Q_{total} / V_{EtOH} = 4.59 \text{ MJ/L-EtOH}$  となった。本プロジェクトのCF-HIDiCの省エネ目標値は  $5 \text{ MJ/L-EtOH}$  であったので、その目標だけは達成できた。

ただし、CF-HIDiCは標準型HIDiCに比して省エネ率が少し低い場合、本プロジェクトの当初の検討対象に入っていなかったこともあり、かつ設置場所の高さ制限でモロミ塔の段数が少し足りず、省エネ目標を達成するためにモ

ロミ塔の生水蒸気吹込み量を減少させると缶出液濃度が徐々に上昇して排出基準 ( $< 0.1 \text{ wt\%}$ ) を超え、 $0.25 \text{ wt\% EtOH}$  となってしまった。HIDiC塔の留出液濃度も目標値  $90 \text{ wt\% EtOH}$  を僅かではあるが、下回って  $89.04 \text{ wt\% EtOH}$  にとどまっている。

すでにモロミ塔の段数を増やせない状態なので、上記の未達分を解消する方法は生水蒸気の吹込み量を増加する側に制御することであった。そこで省エネ効果は少し減少するが、生水蒸気吹込み量を少し増加して  $10.55 \text{ kg/h}$  にすることにより省エネ目標 ( $5 \text{ MJ/L-EtOH}$ ) に近い条件に

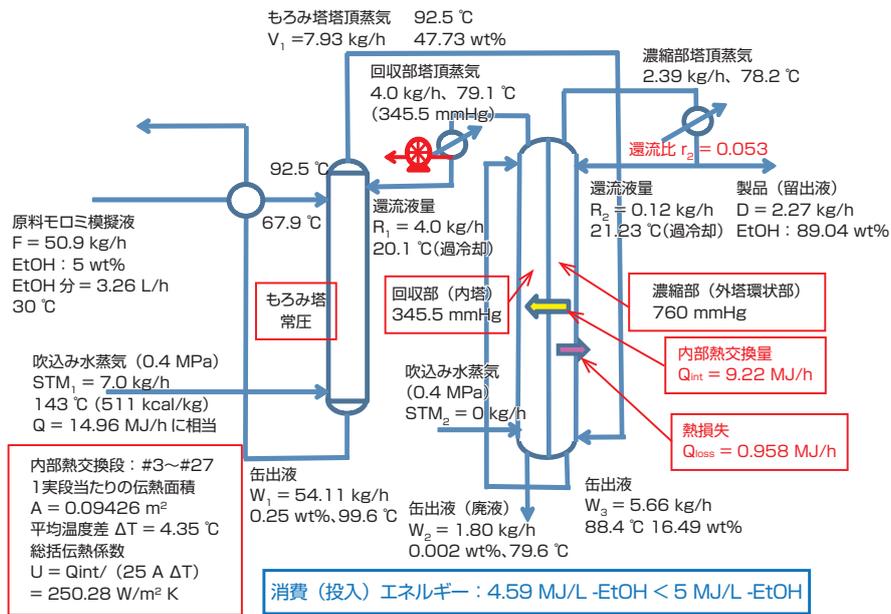


図15 CF-HIDiCの試運転結果<sup>[6][7]</sup>  
 (生水蒸気吹込み量7.0 kg/hの場合)

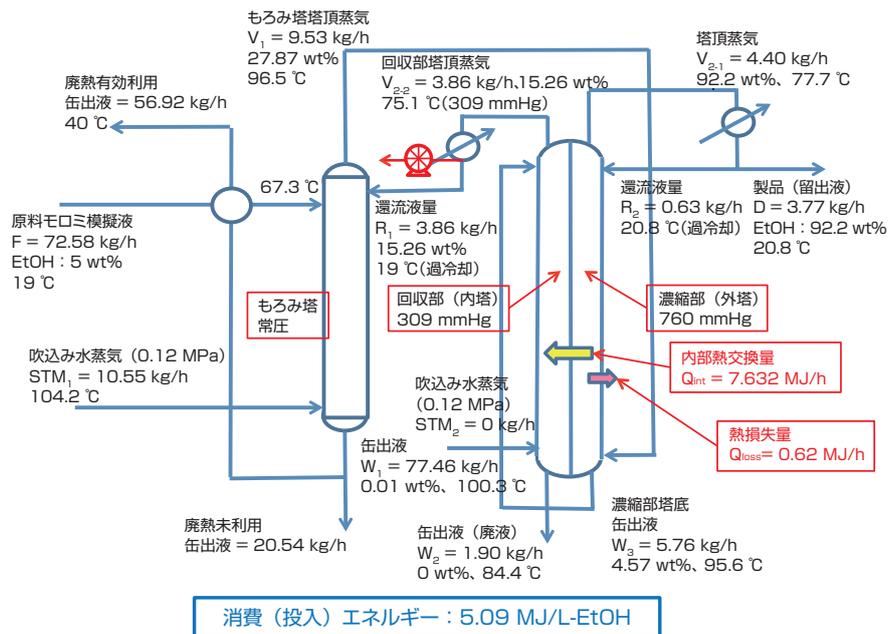


図16 CF-HIDiCの試運転結果<sup>2[6]</sup>  
 (生水蒸気吹込み量10.55 kg/hの場合)

して、その制御法の妥当性を確認した結果を図 16 に示す。

図のように、プロジェクトの省エネ目標値 (5 MJ/L-EtOH) をおよそ満足する 5.09 MJ/L-EtOH になっただけでなく、製品 (留出液) 濃度の目標値 (90 wt% 以上) を十分に満足する 92.2 wt% がエタノール回収率 95.8 % で得られたこと、およびモロミ塔および HIDiC 塔の缶出液濃度の目標値 (0.1 wt% 以下) を十分に満足する 0.01 wt%、および 0 wt% が得られたことから、本 CF-HIDiC も十分によい性能が得られることがわかった。

最後に、受け渡し時のベンチプラントの写真を図 17 に示す。

右のカラムが第 1 塔 (モロミ塔) で左のカラムが二重管式 HIDiC 塔である。両塔の内部構造すなわちモロミ塔のリフトレイ型チェンジトレイと HIDiC 塔のリフトレイおよび規則充填物の写真を図 18 に示す。HIDiC 塔のリフトレイの可動板には正方形孔が開けられており、固定板の円形孔の個数は段により蒸気流量の変化に応じて増減している。

## 5 おわりに

この研究では、ニューサンシャイン計画における「内部熱交換による省エネ蒸留技術の基礎研究」に端を発し、3 段階で NEDO プロジェクトに関わって 10 年以上にわたる技術開発の積み重ねの末、ようやく実証研究で成果を挙げることができ、実用化の道が拓けてきた。非常に高い省エネ効果が得られる技術であるにもかかわらず、実用化の道が遠かったのは蒸留塔の熱源である水蒸気の温度レベルでは省エネのニーズの本気度があまり高くないためと思われる。クリーン系の蒸留プロセスには圧縮機を搭載する省エネ効果が高い標準型 HIDiC が適している。しかし蒸留塔内の大量のプロセス蒸気を圧縮する圧縮機の大型

化にいろいろな問題が残っている。特に減圧系 HIDiC のドライ真空ポンプには大型のものはなく、その技術開発の問題は依然として残っている。結局、大型の蒸留プラントにはこの研究で開発した圧縮機を必要としない CF-HIDiC が適していると考えている。バイオエタノールに限らず広い分野での実用化を期待している。

## 謝辞

この研究は主として以下の NEDO プロジェクトに参画して、推進してきたものであり、ご支援に対して衷心より謝意を表します。

- NEDOプロジェクトNo. P02020「内部熱交換による省エネ蒸留技術開発」(2002~2006)
- NEDOプロジェクトNo. P09015「エネルギー使用合理化技術戦略的開発/圧縮機を必要としない内部熱交換式蒸留システムの基盤技術の研究開発」(2008~2010)
- NEDOプロジェクトNo. P07015「バイオマスエネルギー等高効率転換技術開発/セルロースエタノール高効率製造のための環境調和型統合プロセス開発」(2008~2013)

またこの研究の上半期の HIDiC 基盤技術のデータベースを構築する過程で、(独) 産業技術総合研究所に貴重なご指導<sup>[1]</sup>をいただいたこと、そのおかげでその後の実用化へ向けての展開ができたことを付記し、深謝申し上げます。

本プロジェクトは 2013 年 11 月 7 日に英国化学工学会 (IChemE) の国際ベストプロジェクト賞 (The Chemical Engineering Project of the Year Awards) のグランプリには届かなかったが、トップ 5 にノミネートされたことを報告して、謝意を表します。



図17 ベンチプラント外観写真<sup>[10]</sup>

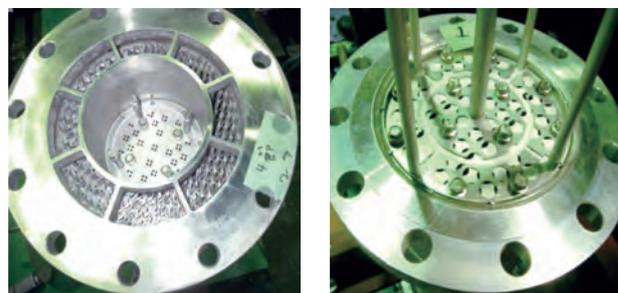


図18 HIDiC塔 (左) とモロミ塔 (右) の内部構造<sup>[10]</sup>  
左:リフトレイ (内塔部)、規則充填物 (外塔環状部)、右:リフトレイ型チェンジトレイ

## 参考文献

- [1] 中岩 勝, 大森隆夫: 蒸留プロセスのイノベーション, 理想状態からの「デチューニング」によるプロセス強化, *Synthesiology*, 2 (1), 51-59 (2009).
- [2] (独)新エネルギー・産業技術総合開発機構省エネルギー技術開発部: 「内部熱交換による省エネ蒸留技術開発」事後評価報告書 (事業原簿) (プロジェクト番号 P02020) (2006).
- [3] K. Horiuchi, K. Yanagimoto, K. Kataoka and M. Nakaiwa: Energy-saving characteristics of heat integrated distillation column technology applied to multi-component petroleum distillation, *Distillation & Absorption 2006, Inst. Chem. Eng. Symp. Ser.*, 152, 172-180 (2006).
- [4] 特許「多成分系内部熱交換式蒸留装置」, 第4819756号 (2011).
- [5] NEDOプロジェクト No. P09015「エネルギー使用合理化技術戦略的開発/圧縮機を必要としない内部熱交換式蒸留システムの基盤技術の研究開発」(2008 ~ 2010)成果報告書 (プロジェクト番号 P09015) (2010).
- [6] NEDOプロジェクト No. P07015「バイオマスエネルギー等高効率転換技術開発/セルロースエタノール高効率製造のための環境調和型統合プロセス開発」(2008 ~ 2013)成果報告書 (プロジェクト番号 P07015) (2013).
- [7] 化学工学会第45回秋季大会講演要旨集 M108, M109 (2013).
- [8] R. S. H. Mah, J. J. Nicholas Jr. and R. B. Wodnik: Distillation with secondary reflux and vaporization: A comparative evaluation, *AIChE Journal*, 23 (5), 651-658 (1977).
- [9] H. Noda, K. Kataoka, H. Yamaji and N. Kuratani: Heat transfer and flow characteristics of a double-tube HIDiC trayed column, 8<sup>th</sup> World Congress of Chemical Engineering, energy 0064, (2009).
- [10] K. Kataoka, H. Noda, T. Mukaida, G. Nishimura and H. Yamaji: Boost to bioethanol distillation by internal heat-integrated distillation column (HIDiC), *Advanced Chemical Engineering Research*, to be published.

## 執筆者略歴

片岡 邦夫 (かたおか くにお)

1963年京都大学工学部化学機械学科卒業、1968年京都大学大学院工学研究科博士課程修了(化学機械学専攻)。1968年神戸大学工学部化学工学科常任講師着任、1971年助教授、1988年教授昇任。1994年神戸大学工学部長就任、1997年神戸大学副学長就任。2000年(公益社団法人)化学工学会会長就任。2001年兵庫県科学賞受賞、2003年神戸大学定年退官、2003年化学工学会学会賞受賞、2003年(株)関西化学機械製作入社、専務取締役、2012年同研究所長、(株)Bio-energy 専務取締役兼務。神戸大学(～2003)においては移動現象学、伝熱工学の教育研究に従事。関西化学機械製作(2003～)においては化学プロセスの伝熱を伴う単位操作の技術開発に従事。特に蒸留プロセスの省エネ化のHIDiCの技術開発(NEDOプロジェクト)に従事。2008年からは本研究のBiofuel Challenge NEDOプロジェクトのソフトバイオマスのセルロースエタノールの発酵液の蒸留・濃縮プロセスの省エネ化のためのHIDiCの技術開発に従事した。この論文では基盤技術開発の実験を担当して内部熱交換特性のデータベースの構築、これを基盤とするプロセスシミュレーション解析法の確立とプロジェクトの他チームとの情報交流と交渉をリード役として担当し、HIDiCベンチプラントの設計仕様策定のための技術計算と実機設計を担当した。



野田 秀夫 (のだ ひでお)

1970年大阪大学理学部物理学科卒業。1970年(株)関西化学機械製作入社、1975年大阪大学大学院基礎工学研究科博士課程修了(化学工学専攻)。1979-1981年連合王国リーズ大学客員研究員。1993年(株)関西化学機械製作の代表取締役社長。2001年Bio-energy(株)代表取締役社長兼務。2011年兵庫県科学賞受賞、2013年(公益社団法人)化学工学会理事。1990年から現在までHIDiC、ウォールウェッター、晶析装置、バイオ燃料等の技術開発に従事し、主として化学工学会と分離技術会において10回を超える技術賞を受賞している。本研究に関係するバイオマスからのエタノール発酵に関しては、2001年からバイオリクターの研究に従事。先導研究段階から現在に至るまで生物化学工学の研究開発実績を基にBiofuel Challenge NEDOプロジェクトのセルロースエタノール製造の工業化の目標に向かってプロジェクト研究マネージメントに従事してきた。この論文ではセルロースエタノールの製造プロセス全般の副統括として、統合プロセスの中の各サブプロセスチーム(前処理プロセスチーム及びバイオプロセスチームと蒸留濃縮プロセスチーム)をバランスよく先導し、各サブプロセスに許される消費エネルギーの配分と目標値設定を担当した。



## 査読者との議論

## 議論1 全般

コメント(長谷川 裕夫:産業技術総合研究所、景山 晃:産業技術総合研究所イノベーション推進本部)

この論文は化学産業の主要プロセスである蒸留技術に焦点を当て、内部熱交換式蒸留塔(HIDiC)という大きな省エネルギー効果を期待できる技術の普及に向けて、10年にわたる3つのNEDOプロジェクトにおける技術開発を通して、その導入の障壁となっている技術課題を分析し、戦略的に研究開発に取り組み、従来型HIDiCの問題点を克服して、圧縮機を必要としない新たなCF-HIDiCの開発につなげた一連の取り組みを述べています。明確なシナリオに基づいた研究開発の過程は、他の分野の研究者にとっても有益であり、シンセシオロジーにふさわしい論文と思われる。

この過程において、本来の目標を達成するために、広い視野角を持って異なる技術領域が相互補完的に取り組んだ具体例として、プロセスシステム工学と伝熱工学との融合や、糖化・発酵グループとの協力体制をタイムリーに提案・説得し、実行していった研究開発方法論、プロジェクトマネージメント論として大変示唆に富む論文になっていると判断します。

回答(片岡 邦夫)

シンセシオロジーの本来の目的に応じて、プロジェクトの技術開発結果よりもプロジェクトをいかに進めたか、その方法論を基幹とした章の組み替えをご提案いただきました。その趣旨に沿って、査読により頂いた質問や意見に応じて論文を修正し、完成させました。このような成果を挙げるには約10年の間に3件のNEDOプロジェクトを認めていただき、それぞれ異なった分野の専門家や経験者にいろいろな意見やアドバイスをいただいたお蔭です。他分野の研究者とも合流し、勇気をもって自分のわからない部分を提示して、それを専門分野とする人たちの意見と協力を仰ぐように体制を組み、活発な議論を重ねる雰囲気づくりが大切で、プロジェクトは総合的でないといけないと思います。

## 議論2 クリーン系と汚れ系での蒸留技術について

質問(長谷川 裕夫)

シンセシオロジーでは、その分野の専門ではない読者も容易にその内容を理解していただけるように、記述をお願いしています。以下の点について補足していただければより分かりやすくなると思われま

す。

第二期プロジェクトでは、木村化工機(株)が開発した充填塔式 HIDiC を使用されていますが、充填塔式はどのような位置づけであり、また、クリーン系とはどのようなものを指し、どの程度の省エネルギーが期待できるのですか。

一方、この論文のテーマである汚れ系とはどのようなものであって、なぜ、充填塔式では対応できないのかについて、解説をお願いいたします。

また、HIDiC につながるアイデアは Mah らによって発表されたが、それが誰にも注目されず、廃案のような状態であったのはなぜでしょうか。どこに技術的に困難な課題があって、あきらめられていたのでしょうか。

回答(片岡 邦夫)

ご質問を考慮してこの論文に加筆・追記しました。

まず、クリーン系ですが、第一期、第二期プロジェクト当時は先行する大学等での蒸留実験でよく研究されていたのは充填塔式でありましたので、プロジェクトの研究対象は充填塔構造の HIDiC でスタートし、集積したデータも充実していました。残渣物(ピッチ等)を含まない石油化学系の hidrocarbon で重合しそうな物質を含まない混合物は腐食も汚れもなく、固形分残渣もないため、充填物の詰まりがなく、加熱面への伝熱阻害物質の粘着・固着もないため、HIDiC パイロットプラントの候補として充填塔式が適していると判断されました。

一方、汚れ系とは、蒸留により処理すべき原料に、もともと固形分(例：溶剤中の顔料や触媒等の微粒子、炭化物粒子、灰分等)を残渣として含んでいたり、モノマー溶液等蒸留プロセス中で(重合や固化反応等により)粘着性が増加したり、固形分になる成分を含んでいたり、温度が上がると結晶(例えば、硫酸カルシウム)が析出する灰分を含んでいたりするものを指しており、対象物は多種多様です。これらの汚れ系原料では充填物は目詰まりが起きやすく、一旦目詰まりするとそれを解消する洗浄等のメンテナンスが非常に困難です。このため、新技術の開発が必要となりました。

Mah らの論文が廃案状態であった原因を詳しく分析したわけではありませんが、1) 蒸留工学分野の人にとってはこの論文は目に留まりにくい場での発表であったこと、2) 蒸留プロセス中の蒸気の成分を考えると、機械圧縮する大排気速度のコンプレッサをプロセス中に導入することには防爆問題等の危険性もあり違和感があったこと、3) プロセスシステム工学が専門の Mah らの論文では内部熱交換を伴う蒸留塔の構造的イメージが示されておらず、各段を単なるブラックボックスの連結のシステムとして示されていたので、蒸留工学の研究者では実現の可能性が読み取れなかったためと、考えています。

### 議論3 技術の独創性

質問(景山 晃)

蒸留塔第2塔のコンデンサの凝縮液を第1塔に還流することが独創的な特徴であると述べ、また、CF-HIDiC の第2塔に当社オリジナルの“リフトトレイ”を組み込んだことが述べられていますが、これまで、類似の技術が世の中に存在しなかったという意味でしょうか。技術の独創性についてもう少し詳しく論じていただけませんか。

回答(片岡 邦夫)

この論文に追記しましたが、第2塔(HIDiC 塔)の回収部では、内部熱交換により還流液を蒸発させることによりリボイラの熱負荷を軽減しようとしているつもりなのに、回収部塔頂にコンデンサを設けてわざわざ凝縮させることはこれまでの HIDiC 理論ではナンセンスな考えであり、マイナス効果であるとの異論が最初噴出しました。しかし、第1塔には塔頂コンデンサはないが、HIDiC 塔の回収部塔頂コンデンサの凝縮液を第1塔に戻せば、このコンデンサは実質的に第1塔のものであると考えられること、これにより第1塔は第2塔濃

縮部塔底へ高圧蒸気を送れる通常の蒸留塔と見なすことができるが省エネ効果はないこと、その代わりに、圧縮機がなくても第2塔が非常に大きな省エネ効果のある HIDiC 塔になり得ると考えれば、当初、異論として出された問題点を解消できることなどを主張し、それをシミュレーション解析で示すことにより、アドバイザー会議でも理解・納得してもらえました。これも大きなブレイクスルーの出来事でした。

この発想は、蒸留部門の専門家ではない伝熱工学屋でなければ出てこなかったと考えており、いわゆる発想の転換がキープポイントであったと思っています。

また、リフトトレイは開発の時点では世界初と考えています。多孔板2枚を重ねて1セットのリフトトレイは塔内蒸気流速の増加に応じて上側のトレイが浮上し、上下のトレイで孔配列をずらしてあるため開孔率が大きくなり、圧損が増加しないように働きますので、「自律的に圧損制御」できる Fluidics(流体素子)のようなユニークなトレイで、現在も活躍しています。この論文に少し加筆しました。

### 議論4 異なる技術領域の融合

質問・コメント4(景山 晃)

この論文ではこれまでの化学工学の専門性の範囲を越えて、プロセスシステム工学と伝熱工学との融合を図った結果、総括伝熱係数と伝熱面積の積に着目してデータ集積したことが課題突破の重要な方法論となったことが述べられています。この領域融合はどのような議論の過程で出てきたのですか。既存の領域を越えることの重要性を示す具体例として補足などを示していただくことは可能ですか。

回答(片岡 邦夫)

この論文でも触れていますが、プロセスシステム工学の専門家、実際の蒸留プラントの専門家と著者ら伝熱工学の専門家とで構成するアドバイザー会議を設け、これまでのプロセスシステム工学と気液平衡論により体系化された蒸留工学では何故不十分なのか、また、その問題点の把握とブレイクスルーを期待できる伝熱工学(非平衡論に立脚し、伝熱面の現象論を取り扱う)的なアプローチをいかに融合するかについて、両論の専門家の長い議論が行われました。これはシンセシオロジーの観点からも有益な議論であったと考えられます。

議論の結果、いかに実際に応用しやすいパラメータで簡易なデータベースを構築するかで歩み寄り、通常の蒸留塔ではなく、HIDiC そのものの特性パラメータである総括伝熱係数と温度差を圧縮比で整理する伝熱工学を基にした使いやすい蒸留システム設計論を構築することができました。

もう少し詳細に述べると、蒸留プロセスは蒸気相の高沸点成分が凝縮して放出する潜熱を液相中の揮発しやすい低沸点成分がもらって蒸発する、すなわちもともと熱と物質の同時移動で起きる現象です。この観点から、半世紀前に AIChE Research Committee がガス吸収と類似の物質移動(非平衡の移動論)の考え方で棚段塔の蒸留塔の「設計法と解析方法の構築」にチャレンジ(Tray Efficiencies in Distillation Columns, 1958, Bubble-Tray Design Manual, 1958)しています。これは当時としては画期的な素晴らしいものでしたが、現象が複雑でまとめが難しいため、その成果が応用展開されませんでした。すなわち、現在でも蒸留塔の解析と設計理論は移動論ではなく、気液平衡論と理想段モデルに立脚しているのが実態です。

内部熱交換がなされる HIDiC システムでは、平衡論と非平衡論とのかい離がさらに一段と大きくなります。これを突破するため、HIDiC においては、プロセスシステム工学的なプロセスシミュレータを使用しながらも、新たに構築した HIDiC データベースから総括伝熱係数と段効率を仮定することにより、設計手法を明確に確立できました。ベンチプラントの設計仕様は、この設計手法に基づいて策定し、有効に應用できたことが本プロジェクトを成功に導いたものと思っています。

## 議論5 発酵技術との相互補完

質問・コメント4 (景山 晃)

2.6に糖化・発酵グループとの交渉について触れてあります。図3を蒸留プロセス側から提案して糖化・発酵グループと議論するという解決策も素晴らしい発想力の現れと思います。議論の結果、プロジェクトチーム全体で納得して課題解決に進んだことを含めて、異なる技術領域の研究者が相互理解の上に共通課題の突破に邁進することは、イノベーションの引き金となる新しい技術システムを生み出す際に極めて重要と思いますので、もう少し詳しく述べて下さい。

また、糖化・発酵グループ側の研究で目標とした5 wt%に到達したかどうかは、CF-HIDiC技術と相まってプロジェクト全体の成果に係わる重要な情報となり、40円/Lという目標に対する達成度を読者に伝えるために重要な情報だと思いますので、発酵モロミ液中のエタノール濃度が何wt%まで向上したのかを簡潔に記載していただくようお願いいたします。

回答 (片岡 邦夫)

バイオプロセスチームは遺伝子操作をしたり、細胞表面提示技術を活用して、効率のよい収率の高い糖化・発酵技術を開発するべく大変な努力をしていましたが、セルロース原料ではなかなか難しく、その時点で報告されていた発酵到達濃度はせいぜい2 wt%程度でした。本プロジェクトに課せられた第一目標 (製造コスト) は40円/L-EtOHでした。これを達成するために各サブプロセスに振り分けら

れた消費エネルギーの目標値の中で蒸留濃縮プロセスに与えられた目標値は、標準型HIDiCの場合4 MJ/L-EtOH、この論文のCF-HIDiCの場合5 MJ/L-EtOHでしたが、その時点で一番省エネ効果の高い蒸留技術であるHIDiCでも汚れによるファウリングの問題もあり、発酵モロミ液のエタノール濃度が5 wt%に届かないと目標を達成できない、すなわちこのプロジェクトは目標未達となるとプロジェクト委員会で主張しました。ご指摘のこの論文の図はシミュレーション解析結果を使って、プロジェクトが目指すべき発酵目標値を示した図です。やはりHIDiCの積み重ねたデータベースを基に厳密にプロセスシミュレーション解析した結果を用いて説明しないと全員の合意は得られなかったと考えます。このような経緯をこの論文に加筆追記しました。

一方、糖化・発酵グループは600株以上の酵母候補株からのスクリーニングにより得たCBP酵母をホストとして、キシロース代謝能の付与、発酵阻害物耐性遺伝子の導入、セルラーゼの細胞表面への安定的な提示に成功しました。その結果、高濃度バイオマス前処理物を高効率に糖化・発酵させるシステムを構築することができ、低濃度の開発酵素の存在下で5 wt%以上のエタノールを含有するモロミ液の生産が可能となりました。すなわち糖化・発酵グループも目標を達成しています。

蒸留濃縮プロセスとバイオプロセスの両チームが協力しあって、それぞれ目標をクリアしたことで、本プロジェクトは全体の目標を達成できました。

# 漏えいに強いパスワード認証とその応用

## — 短いパスワードを許容しながら情報漏えい耐性を実現 —

古原 和邦\*、辛 星漢

パスワードはネットワーク上のユーザーを確認し、そのユーザーとの間に暗号化通信路を作成する遠隔ユーザー認証や、ファイルの暗号化等の用途で広く利用されている。しかし、パスワードには、それが盗まれ悪用されるセキュリティ上の問題や、長いパスワードを複数覚えられない利便性の問題があり、それらの改善が求められている。この研究の目的は、これらの問題を解決する新たな方式を考案、実用化し、社会に提供することにある。この論文において、この目的を達成するために取り組んだ研究の戦略と道筋について紹介する。

キーワード：認証、鍵管理、パスワード、フィッシング詐欺、クラウド

## Secure password authentication schemes and their applications

### – How to achieve security with short passwords –

Kazukuni KOBARA\* and SeongHan SHIN

Passwords are widely used for encrypting files, authenticating remote users on a communication network, and establishing encrypted channels for authenticated users. However, the possibility of passwords being stolen or abused raises security problems, and having to remember a number of lengthy passwords is often inconvenient. The purpose of this research is to develop new schemes to resolve these problems and make them generally available to society. In this paper, we introduce our research strategies and scenario to achieve this purpose.

Keywords : Authentication, key management, password, phishing, cloud

## 1 はじめに

### 1.1 背景

パスワードはネットワーク上のユーザーを確認し、そのユーザーとの間に暗号化通信路を作成する遠隔ユーザー認証や、ファイルの暗号化等の用途で広く利用されている。しかし、パスワードには、それが盗まれ悪用されるセキュリティ上の問題や、長いパスワードを複数覚えられない利便性の問題があり、それらの改善が求められている。

一方、個人を特定する方法としては、パスワード以外に、生体情報や所有物等を利用する方法も存在する。しかし、生体認証には、人工物を使った成りすましや識別能力の低さ、人工物を検出するために特別な装置を必要とするなどの問題点<sup>[1]</sup>があり、それらを改善するための研究が現在も進められている。所有物認証は、盗まれたり拾われたりした場合の悪用を防止するために、パスワード等と組み合わせる必要があり、必ずしもパスワードの代替とはなっていない。

ファイルの暗号化方式にもパスワードの代わりに暗号鍵を使う方式が存在するが、その復号鍵を保護するためにパスワードが必要となる。以上のように、パスワード以外の情報を使う方式も存在してはいるが、現在のところパスワードを完全に置き換えるには至っていない。そこでこの研究では、パスワードを扱う方式自体を改良することにより、パスワードの抱える問題の解決を目指す。

パスワードのセキュリティ上の問題に関しては、警察庁が公表した統計データ<sup>[2]</sup>を図1に示しておく。ここで、「パスワードの設定・管理の甘さ」とは、推測され易いパスワードが利用されていたために、全数探索等によりパスワードが求まったことを意味し、「元従業員や知人等」とはサーバーの管理者等、被害者のパスワードを知り得る立場にあった者の犯行を意味する。前者については1.2節でもう少し詳しく解説する。後者については、最近では関係者でなくともサーバーからの漏えい情報を使うことによりパスワードを

産業技術総合研究所 セキュアシステム研究部門 〒305-8568 つくば市梅園 1-1-1 中央第2  
Research Institute for Secure Systems (RISEC), AIST Tsukuba Central 2, 1-1-1 Umezono, Tsukuba 305-8568, Japan \* E-mail: kobara\_conf-ml@aist.go.jp

Original manuscript received October 24, 2013, Revisions received January 14, 2014, Accepted April 3, 2014

表1 パスワードを用いた遠隔ユーザー認証方式の比較

認証方式	パスワード全数探索への耐性				フィッシング詐欺への耐性	パスワードの数
	盗聴や成りすましに対して	記録情報が漏洩した場合				
		クライアント側から	サーバ側から	時間差で両方から		
パスワードのみを使う従来のプロトコル	×	○	×	×	×	複数
PAKE	△	○	×	×	○	複数
PKI サーバ認証 +PW	△	○	×	×	×	複数
PKI サーバ認証 +PW+OTP	○	○	×	×	×	複数
PKI (相互認証)	○	×	○	×	△	一つ
LR-AKE (本研究)	○	○	○	○	○	一つ

知り得る立場になり得ることが問題となっており、この問題点について1.3節で解説する。「聞き出した又はのぞき見た」、「パスワードの設定・管理の甘さ」などへの対策としては、利用者への注意喚起に加えて、パスワード以外の情報も併用する2要素認証を導入することが推奨されている。しかし、2要素認証が広まった場合には、クライアント端末の紛失・盗難への耐性も重要となるため、この問題点について1.4節で解説する。そして、最後に1.5節でフィッシング詐欺の問題について解説する。

また、パスワードを用いた遠隔ユーザー認証方式の比較を表1にまとめておく。表中の一番左の列は方式を表しており、大きくパスワードのみを用いる1要素認証と、パスワードと記録情報を用いる2要素認証に分けることができる。なお、これらの方式は単にユーザーを認証するだけでなく、ユーザーとの間に暗号化通信路を設立する機能も持ち合わせていることに注意する。各方式の概要について簡単に説明すると、「PKI (Public-Key Infrastructure) サーバ認証 +PW」、「PKI サーバ認証 +PW + OTP」は、サーバに公開鍵秘密鍵対を持たせ、その公開鍵を用いてクライアント端末とサーバとの間で暗号化通信路を設立し、その

暗号化通信路を使いユーザーのPW (Password) やOTP (One-Time Password) をサーバに渡す方式である。サーバの公開鍵をユーザーが管理すべき認証情報と考えれば2要素認証となり、ユーザーが管理しなくてよい情報と考えれば1要素認証となる。多くの場合、後方で運用されており、これがフィッシング詐欺を受け入れる技術的要因の一つとなっている。この問題点については1.5節において解説する。パスワードのみを使う1要素認証は、「パスワードのみを使う従来のプロトコル」と「PAKE (Password Authenticated Key Exchange)」に分類できる。前者には、通信路の盗聴や成りすましに弱いという問題点があったが、これを解決したのがPAKEである。ただし、これらの方式はユーザーを認証するためにパスワードあるいはそのハッシュ値 (パスワードを加工した値) をサーバに置かなければならず、その漏えいに弱いという問題がある。さらに、ユーザーが同じパスワードを複数のサーバで使い回していた場合、あるサーバの問題により漏えいしたパスワードが、他の落ち度のないサーバやサービスへのログインに利用できてしまう。この問題を防ぐには、ユーザーにサービス毎に異なるパスワードを設定してもらう必要があり、表1の最後の列に示すようにユーザーは複数のパスワードを覚えなければならない。

サーバからの漏えいに強い方式としては、PKI 相互認証がある。この方式はサーバとユーザーの両方に公開鍵秘密鍵対を持たせ、サーバにはユーザーの公開鍵 (あるいはその関連情報) が置かれる。そのため、サーバから情報が漏えいしたとしても成りすましに必要な秘密鍵を得ることができない。しかし、この方法はクライアント側に秘密鍵を置くため、クライアント側からの情報漏えいに弱くなる。この問題については1.4節で解説する。LR-AKE (Leakage-Resilient Authenticated Key Establishment) はこの研究により考案し実用化を行った方式であり、利用

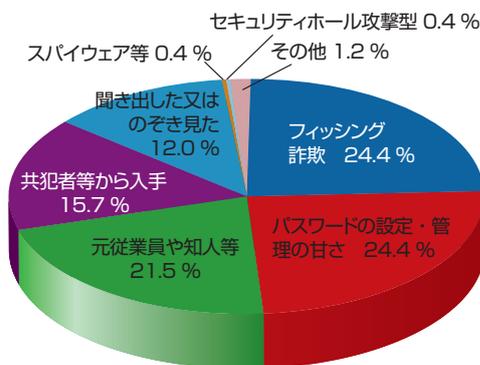


図1 パスワード入手の大口

者は一つの短いパスワードを利用しつつ、盗聴、成りすまし、サーバーとクライアントのいずれからもの記録情報の漏えい、フィッシング詐欺等への耐性を持つ。

以下の節では上述の各問題点と表1の2列目以降について説明する。

## 1.2 パスワードの全数探索に対する脆弱性

パスワードの全数探索への耐性を高める最も基本的な方法は、ランダムに選択した非常に長いパスワードを利用することにある。しかし、この方法は利便性を大幅に低下させるため実用的でない。そこで、人間が負担なく覚えらるる範囲内の短いパスワードを利用しながら、全数探索への耐性を高めることを考える。これは、一見矛盾した問題のように見えるが、パスワードの全数探索が、オフライン全数探索、並列オンライン全数探索、直列オンライン全数探索に分類でき、これらの能力に差があることを理解できれば解も見えてくる。

ここで、オフライン全数探索とは通信の盗聴等により得たデータを使い、サーバーに接続することなくパスワードを試す方法である。例えば通信路に乱数  $c$  と  $r=h(c,pw)$  により計算された  $r$  が流れ、関数  $h()$  が公開でパスワード  $pw$  のみが秘密である場合、それらを盗聴した攻撃者は、パスワードの候補  $pw'$  を使って  $r'=h(c,pw')$  を計算し、 $r=r'$  が成立するかを確認することにより、 $pw'$  が正しいパスワードであるか否かを検証できる。試せるパスワードの数は計算能力の向上に比例して年々大きくなり、サーバーの設定により制限されることはないため、非常に強力な攻撃方法となる。

オフライン全数探索に対して十分な安全性を確保できる鍵の長さとして米国国立標準技術研究所 (NIST: National Institute of Standards and Technology) は2010年までは80ビット以上、2011年から2030年までは112ビット以上、2031年以降は128ビット以上の利用を推奨している<sup>[3]</sup>。これらは、ランダムに選択された英数大小文字のパスワードの長さに換算するとそれぞれ14桁、19桁、22桁に相当する。実際、これらを見積もりを踏まえ、ファイル暗号化ソフト等では20桁以上のパスワードの使用を推奨している<sup>[4]</sup>。一方、人間が負担なく記憶できるパスワードの長さは  $7 \pm 2$  桁程度<sup>[5]</sup> と言われており、もはやオフライン全数探索には耐えられない長さとなっている。

これに対して、並列オンライン全数探索と直列オンライン全数探索では、サーバーと認証プロトコルを実行し、入力したパスワードが受け入れられるか否かを検証する方法である。一つのアカウントに対して一つ一つパスワードを試す方法が直列オンライン全数探索であり、それを複数のアカウントに対して並列で行うのが並列オンライン全数探索で

ある。これらはいずれもサーバーに接続しなければパスワードを試せないため、サーバー側で一定時間内に試せるパスワードの数を制限することにより、計算量能力の向上とは無関係にパスワード全数探索リスクを抑えることができる。

つまり、パスワードを扱う方式に対してどのタイプの全数探索を適用できるかにより、安全に使えるパスワードの長さが変わってくる。表1のパスワード全数探索への耐性の列は、オフライン全数探索が適用可能な場合を×、並列オンライン全数探索が適用可能な場合を△、いずれも適用不可な場合を○としている。記録情報が漏えいした場合については1.3節と1.4節で説明するが、漏えいが起きていない場合においても、「パスワードのみを使う従来のプロトコル」の場合、通信路を盗聴するだけでオフライン全数探索を適用可能であり、「PAKE」、「PKIサーバー認証+PW」の場合、誰でもパスワードを試せるため、複数のアカウントに対して並列にオンライン全数探索を掛けることができる。「PKIサーバー認証+PW+OTP」、「PKI相互認証」、「LR-AKE」の場合、クライアント側のパスワード以外の認証情報を入手できなければパスワードの正しさをオンラインで確認できないため、オンライン全数探索すら適用できない。

## 1.3 サーバー側からの情報漏えいに対する脆弱性

通常、サーバーは専門の管理者により厳重に管理され、情報漏えいは起こり難いと考えられていた。しかし、ここ数年だけを見てもサーバーからの情報漏えい事件は度々起こっており、起らないと仮定する方が難しくなっている。ここ2、3年に起きた代表的なサーバー側からの情報漏えい事件を表2<sup>[6][13]</sup>に示しておく。

サーバー側からの情報漏えいは一度で大量の情報が漏れ、非常に多くのユーザーに悪影響を与えるという問題がある。日本ネットワークセキュリティ協会が算出した2012年上半年期の一人あたり平均想定損害賠償額は5万7710円<sup>[14]</sup>となっている。

情報漏えいがサーバー側で起きた場合のパスワード認証方式への影響であるが、表1において「PKIサーバー認証+PW」および「PKIサーバー認証+PW+OTP」と分類している方式では、サーバーにユーザーのパスワードそのもの、もしくはそのハッシュ値（パスワードを加工した値）が保存してある。そのため、それらの値が漏えいすれば、オフライン全数探索を適用することによりパスワードの特定が可能となる。さらに、その特定されたパスワードが他のサービスにも使い回されていた場合、漏えいを起こしていないサービスにも悪影響が出ることとなる。

なお、「PKIサーバー認証+PW+OTP」と分類している方式ではワンタイムパスワードを生成するための情報もサーバー側に保持されており、この情報が漏えいすればユーザー

表2 サーバーからの情報漏えい事件の例

情報漏えい事件	内容
アドビシステムの情報漏えい <sup>[6]</sup>	不正アクセスにより約 290 万件の顧客情報が流出した可能性があると発表された (2013 年 10 月)。
OCN の情報漏えい <sup>[7]</sup>	不正アクセスにより OCN のアカウント情報約 400 万件が外部に流出した可能性があると発表された (2013 年 7 月)。
ヤフーの情報漏えい <sup>[8]</sup>	不正アクセスにより約 148 万件の利用者 ID およびパスワード再設定用の「秘密の情報」などが流出した可能性が高いと発表された (2013 年 5 月)。
米 Yahoo! の情報漏えい <sup>[9]</sup>	サイバー攻撃により約 40 万件のユーザーのログイン認証情報が外部に流出した (2012 年 7 月)。
米シティグループの情報漏えい <sup>[10]</sup>	不正アクセスにより約 21 万件のクレジットカードの顧客情報が流出し (2011 年 6 月)、その流出カード情報の不正利用による被害総額が 2 億円を超えた <sup>[11]</sup> 。
ソニー PSN の情報漏えい <sup>[12]</sup>	ソニーの PSN(PlayStation Network、利用者 7,700 万人) および Qriocity への不正侵入により大規模な個人情報流出が起きた (2011 年 4 月)。この事件によりソニーは英国で約 3,500 万円の罰金支払い命令を受けた <sup>[13]</sup> 。

が打ち込むべき OTP も求まる。

#### 1.4 クライアント側からの情報漏えいに対する脆弱性

図 2 に端末や記録媒体等の紛失・置き忘れおよび盗難により発生した情報漏えい事件の件数をまとめておく。この図は、日本ネットワークセキュリティ協会の「情報セキュリティインシデントに関する調査報告書」<sup>[15]</sup> に掲載されている 2005 年から 2011 年までの統計データから作成している。

2007 年くらいまでは漏えい件数は順調に減少しているが、これはそれ以前に多発した情報漏えい事件に対処するため会社や組織等において PC や可搬媒体の持ち出し制限が進んだことによるものと思われる。しかし、2007 年以

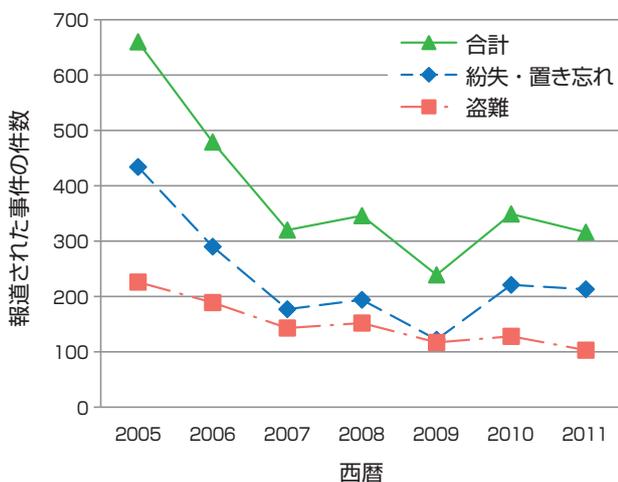


図2 クライアント側からの情報漏えい件数

降はその効果も鈍化し、年間 300 件以下への削減が難しくなっている。これらの数値はあくまで報道により明らかとなった大規模事件によるもののみであるが、報道されなかった小規模の事件を含めるとその数はさらに増えると思われる。その上、今後はスマホやタブレット PC 等の小型かつ高機能端末を持ち歩く機会も増え、それに比例して端末の紛失・置き忘れおよび盗難件数も増加すると予想される。

クライアント端末には、認証方法によりパスワードで暗号化された暗号鍵、端末に記憶させたパスワード等、遠隔ユーザー認証に必要な情報が記録されており、これらが漏えいするとユーザーへの成りすましやユーザーのパスワードの特定が可能となる。表 1 において「PKI 相互認証」と分類している方式では、クライアント端末にユーザー認証用の鍵が保存され、通常、その鍵はパスワードで暗号化されている。そのため、攻撃者がこの端末を入手できれば、このパスワードと鍵をオフライン全数探索により求めることが可能となる。

#### 1.5 フィッシング詐欺への脆弱性

表 1 において「PKI サーバー認証 +PW」および「PKI サーバー認証 +PW+OTP」と分類している方式では、ユーザーとサーバーとの間に暗号化通信路が設立され、その後、ユーザーの打ち込んだパスワードやワンタイムパスワード等がその暗号化通信路を通してサーバーに伝えられる。サーバー側では元のパスワードやワンタイムパスワードが復号され、正しい値と比較されることによりユーザー認証が行われる。通信路は暗号化されているため、盗聴されたとしてもそこを流れたパスワードやワンタイムパスワードを得ることはできない。しかし、攻撃者は例えば「あなた銀行口座の暗証番号が漏えいしています。以下のホームページから早急にパスワードの変更を行ってください。」などと記載したスパムメールを送り付けるなどさまざまな方法でユーザーを攻撃者の用意した偽サーバーに導き、ユーザーのパスワード等の情報を盗もうとする。「PKI 相互認証」と分類している方式では、ユーザーのパスワードがサーバーに伝えられることはないが、認証後に打ち込んだ情報 (例えば、クレジットカード番号や個人情報等) は盗られてしまう。

これら PKI を使った方式には、偽サーバーに繋がった際にユーザーに警告を出す仕組みがあるが、悪意のないサーバーが警告の出る公開鍵証明書を利用していたり、偽サーバーに誘導され出された警告をユーザーが無視したり、漏えいした秘密鍵が悪用され警告すら出ない偽サーバーがあったりして有効に機能していない。これに対して、PAKE および LR-AKE では、パスワードがサーバー側に伝えられることもなければ、正規のサーバーでエラーが出ることもな

い。認証プロトコル中でサーバーの認証も行われるため、偽サーバーへの接続は強制的に拒絶される。

## 2 問題解決のための研究シナリオ

この研究のシナリオを図3に示す。目標は、図中左のパスワードの問題を解決する新方式を考案・実用化し社会に提供することにある。研究シナリオの特徴としては、問題の解決可能性や、問題解決のための暗号学上の基礎理論面での改良を十分に行った後に、実用化研究に進む点にある。これは、新方式実用化後にその土台となる暗号技術に致命的な解読方法が見つかった場合、パッチ適用等の軽微な修正では問題を解決できず、根本原理の修正や方式の切り替えなどに多大なコストと時間が掛かるためである。実際、無線LAN<sup>[16]</sup>、自動車の電子鍵<sup>[17]</sup>、ICカード<sup>[18]</sup>、携帯電話<sup>[19]</sup>等の暗号の解読方法が、それらの実用化後に見つかり大きな社会問題になった例がいくつも存在する。

以下の各節においてこの研究シナリオの各段階について解説する。

### 2.1 問題の解決可能性に関する理論研究

ある社会問題が科学技術を以て解決可能か否かを早い段階で明白にすることは、そのテーマに研究リソースをつぎ込むべきかの判断を助け、リソースの最適配分に繋がるという意味で非常に重要である。幸い暗号技術に関連する問題は、要求されている項目が解決可能か否かを論理的に明白にし易く、本段階の研究に取り組み易いという特徴がある。

この研究においては、前節 1.2 から 1.5 までの問題が暗号技術をもって解決可能であるか否かを理論的に判断することになり、それらが解決不可能な問題であれば、何故それが不可能であるかを理論的に明らかにし、逆に、解決できる可能性があるのであればその実現例を示すこととな

る。解決可能なのか不可能なのかを明確にできなかった場合には、未解決問題として学会等に問題提起し他の研究者の協力を仰ぐことになる。

### 2.2 理論面での改良に関する研究

問題解決が理論的に不可能でない場合には、具体的な解決案が提示されることとなるが、初期の解決案は往々にしてその計算量や安全性等に改良の余地が残る。そのため、しばらくは、解決案の理論面での改良が行われる。なお、この改良は提案者達により行われることもあれば、他の研究グループにより行われることもある。また、情報セキュリティ分野においてこれらの改良は、防御面だけでなく攻撃面に対しても行われ、この攻撃面での改良も非常に重要な役割を演じている。なぜなら、新たな方式が社会に出た後で攻撃方法が改良されると、防御者側が事前に新たな攻撃を予測しておくことでは、後者の方が格段に修正コストと社会への影響度が小さくなるからである。

### 2.3 実用化に向けた研究

攻撃方法が見つからず、かつ、理論面での改良が進んだ方式は、実用化に一歩近づくことになる。実用化に向けた研究としては、

- 実用化の際に必要となる追加機能に関する研究
- 実装方法に関する研究
- 他のアプリとの連携方法に関する研究

等がある。一つ目は、提案方式をより使い易くしたり、より多くの用途で利用できるようにしたりするための研究であり、二つ目は、それらをどのように実装すべきかに関する研究である。3つ目は、実装方式を如何にして外部アプリと連携させるかに関する研究である。この研究において実際に取り組んだ研究の詳細と結果については次章で紹介する。

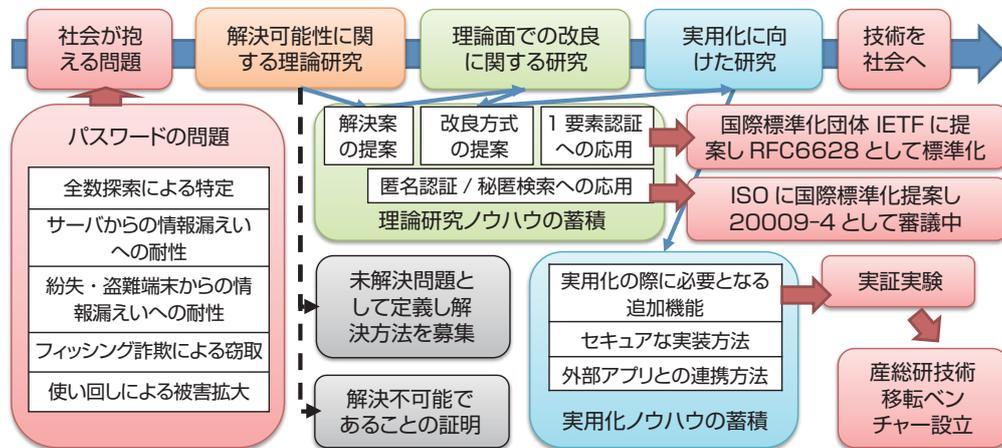


図3 この研究におけるシナリオ

### 3 研究シナリオの検証と結果

本章では、前述のシナリオに沿って研究目標を実現するために選択した研究内容とその選択理由、ならびにそれらの結果について説明する。

#### 3.1 問題の解決可能性に関する理論研究結果

この段階の研究により前述の問題が解決可能な場合に、その解決策に求められる制約条件が明らかとなった。その代表的な制約条件を以下で紹介する。

● [制約条件1:] ユーザーが短いパスワードを一つだけ使う1要素認証においてサーバー側から記録情報が全て漏えいすることを想定した場合、暗号技術をどのように組み合わせたとしてもそのユーザーのパスワードをオフライン全数探索から保護することは不可能である。

この条件により、短いパスワードを一つだけ使う1要素認証では前節1.2から1.4までの問題を全て解決することはできないことが分かる。そのため、研究対象を、パスワード以外の情報をクライアント側で保持する2要素認証に限定することにした。しかし、認証方式を2要素にただけでは、問題の解決には繋がらない。実際、既存の2要素認証方式として現在広く利用されている「PKIサーバー認証+PW+OTP」方式はサーバーからの情報漏えいに弱く、また、別の2要素認証方式である「PKI相互認証」方式はクライアントからの記録情報の漏えいに弱い。短いパスワードとクライアント端末に記録される認証情報と暗号技術をいかに組み合わせれば、問題が解決できるかについては、今まで学会においても産業界においても提案や実例がなく、学術的にもチャレンジングな課題となっていた。

一方、2要素認証方式の限界として以下の条件も導くことができる。

● [制約条件2:] 一つの短いパスワードと記録情報を使う2要素認証においてサーバー側とクライアント側から同時に記録情報が漏れることを想定した場合、暗号技術をどのように組み合わせたとしてもそのユーザーパスワードをオフライン全数探索から保護することは不可能である。

ここで、「同時に記録情報が漏れる」とは1回の同じ認証において使われるサーバー側の記録情報とクライアント側の記録情報の両方が漏れることである。しかし、このことは、例えばn回目の認証で使われるサーバー側の記録情報とn+1回目の認証で使われるクライアント側の認証情報が同一の認証で使われない場合においては、問題を解決できる余地を残している。したがって、本制約条件により実現可能性が否定されていない最も高いレベルのセキュリティは、サーバー側とクライアント側の両方から記録情報が漏れたとしても、漏えいが同時に発生したのであれば、ユーザーのパスワードをオフライン全数探索から保護でき

るというものである。ちなみに、並列オンラインパスワード全数探索は、クライアント側に記録される認証情報の候補数が十分多い場合に限っては、2要素認証に対しては無力である。なぜなら、2要素認証では各ユーザーのクライアント側に記録されている認証情報を大量に入手できなければ、並列でオンラインパスワード全数探索を適用できないからである。

我々は、情報漏えいへの耐性に関して実現可能性が否定されていない最も高いレベルのセキュリティを満たす構成が存在するか否かについて焦点を絞って研究を行い、実際にこれを満たす具体的な構成例を世界に先駆けて提案できた。技術構成上の要点としては、まず、クライアント側にはサーバー毎に独立に選択された秘密情報を置き、各サーバーにはユーザーを認証するための情報としてクライアント側に置かれた秘密情報とそのユーザーが覚える一つのパスワードを組み合わせ加工することにより得られたデータを置いた。これにより、そのサーバーに置かれたデータからパスワードが特定されることを困難にした。また、認証終了後にそれらクライアントとサーバーに記録されている情報を自動更新することで、クライアントとサーバー両方から異なるタイミングで漏えいが起きたとしてもパスワードを特定できないようにした。さらに、それらの情報と通信路を流れたデータが組み合わせられたとしてもパスワードの候補を絞ることが数学的に難しくなるように暗号プロトコルを構成した。

我々は、その方式を漏えいへの耐性のある認証付き鍵共有方式という意味でLR-AKE (Leakage-Resilient Authenticated Key-Establishment) と名付けた<sup>[20]</sup>。

#### 3.2 理論面での改良に関する研究結果

この段階の研究において、我々はLR-AKEの計算量削減、より巧妙な攻撃への耐性確保、それらを破ることの困難さの数学的な証明に取り組んだ。また、得られた知見を応用することにより、既存方式の改良にも成功した。

計算量に関しては、最初に提案した方式<sup>[20]</sup>ではクライアント側に重い暗号処理(具体的には、1024 bit以上の多倍長の乗算720回程度)を必要としており、当時の携帯端末等の非力なクライアント端末上での実行は容易ではなかった。そこで、多倍長の乗算を3回にまで削減可能な方式を提案し、また、その方式を破ることが数学的に困難であることを証明した<sup>[21]</sup>。

より巧妙な攻撃への耐性に関しては、攻撃者がクライアント側に記録されている認証情報を書き換えられたとしても利用者のパスワードや分散保存しているデータを取り出せない方式を提案し、それらを破ることが数学的に困難であることを証明した<sup>[22]</sup>。クライアント側に記録される認証情

報は持ち運びを考慮して可搬媒体に記録される場合もあるが、この攻撃は、それらが盗まれ書き換えられた後に元に戻された場合等を想定したものである。

また、本段階の研究により蓄積された暗号プロトコル構成方法の知見を応用することにより、PAKE、匿名パスワード認証方式 (Anonymous PAKE)、秘匿検索方式の改良にも成功した。ただし、これらのプロトコルは秘密情報として1要素しか利用しないため、サーバーからの漏えい情報を使ったオフライン全数探索への耐性は確保されないが、通信路の盗聴と成りすまし (秘匿検索においては検索語の特定) への耐性を最も少ない計算量で達成し、また、それらを破ることが数学的に困難であることの証明にも成功している<sup>[23][25]</sup>。ここで、匿名パスワード認証プロトコルとは、サーバーに対してユーザー個人を特定させることなく、そのユーザーが特定のグループに属していることのみを示す認証方式であり、以下のような用途への応用が可能である。

- 組織メンバーからの匿名での内部告発
- 会員への匿名カウンセリングサービス (医療/いじめ/悩み等の相談)
- 特定の属性を有しているメンバーのコミュニティの形成 (女性限定等)
- 利用目的を限定した匿名通信路

また、パスワードの代わりに検索語を利用することにより検索語をサーバーに秘匿しながら検索を行ったり、お互いの条件を秘匿しながらマッチングを行ったりする際の効率のよいコアエンジンとしても利用できる。文献 [25] の方式は、その後、ISO (International Organization for Standardization) にも提案し 2009-4 (Anonymous entity authentication - Part 4: Mechanisms based on weak secrets) として標準化に向けた審議が進んでいる<sup>[26]</sup>。文献 [23] の方式については、汎用的なインターネットプロトコル (IKEv2: Internet Key Exchange version 2) へ適用するための仕様を国際標準化団体 (IETF: Internet Engineering Task Force) に提案し、国際規格 RFC 6628 として承認・発行された<sup>[27]</sup>。実装版の LR-AKE システムにおいても、文献 [23][24] の方式はユーザーに使い捨てパスワードを発行し、ネットワーク経由でユーザーにクライアント側の認証情報を配布する際のプロトコルとして利用しており、ユーザー登録時の利便性を高めることに貢献している。

### 3.3 実用化に向けた研究結果

本節では、2.3 節で紹介した研究の具体的な内容と結果について説明する。

#### 3.3.1 実用化の際に必要な追加機能に関する研究結果

LR-AKE では、利便性とセキュリティを両立するため、利用者が短いパスワードを選択したとしても高いレベルのセキュリティを保てる工夫が施してある。具体的には、攻撃者が通信路を流れたデータとサーバーあるいはクライアントに記録されているデータを入手したとしても、パスワードのオフライン全数探索と並列オンライン全数探索を適用できないようにプロトコルが設計されており、また、攻撃者がクライアント端末から漏えいした認証情報を入手し、パスワードを一つずつサーバーに対して逐次試せる状態になったとしても、正規の利用者が認証を受けると、認証用記録情報は自動更新され、それ以降、攻撃者の入手した漏えい認証情報は使えなくなる。

攻撃者は記録情報が更新されるまでの間はパスワードを試せるが、これに対しては、認証が数回失敗した時点でそのアカウントをロックすることが可能である。しかし、単純な方法では、クライアント側の記録情報を入手していない低レベルの攻撃者が故意に認証を失敗し正規ユーザーのアカウントをロックさせたり、大量の認証リクエストによりサーバーに負荷を掛けたりして、正当な認証処理を妨害する恐れがある。そこで、このような低レベルの攻撃者が継続してきた場合には、サーバーに負荷を掛けることなくその認証処理を中断させ、また、認証が失敗した際に、記録情報を知らずに成りすましが試みているのか、漏えいした記録情報が使われ別の端末からパスワードが試されているのか、正当なユーザーがパスワードを打ち間違えたのかを切り分けられる仕組み<sup>[28]</sup>を考案し実装した。これにより、記録情報を入手していない攻撃者による正規アカウントの不正ロックと認証サーバーへのサービス妨害を防止しつつ、漏えい情報を使った攻撃の検知が可能となった。

さらに、全てのパスワード認証方式が LR-AKE に代われば、ユーザーは複数の独立したサービスを利用する場合においても記憶すべきパスワードの一つにすることができる。しかし、過渡期においては、利用者は LR-AKE 用のパスワードに加えて、他のサービスで利用されているパスワードも複数覚えるか、どこかに保存しなければならない。そこで、情報漏えいに強いという LR-AKE の性質を応用して、他の方式で使われているパスワードや暗号鍵等の重要情報を、LR-AKE のサーバー、クライアント、LR-AKE 用のパスワードに分散保存し、LR-AKE 認証をパスしなければ元の情報を復元できない機能<sup>[29]</sup>を検討し実装した。LR-AKE に分散保存された情報は、LR-AKE 用のパスワードと同様、サーバー、クライアントいずれに記録されている情報からも復元することはできず、また、LR-AKE 認証が行われる度に自動更新される。

しかし、この分散保存機能を加えたことにより、新たな

課題が生じることとなった。前述のとおり我々の提案方式は漏えいには強いが、サーバー、クライアントいずれかのデータが利用できなくなると保存したデータを取り出せなくなる。また、LR-AKE では、漏えいに強くするためサーバーおよびクライアントに記録されている情報をユーザーが認証される度に更新している。そのため、サーバーの故障やクライアント端末の紛失等で、バックアップデータを使って一方のノードを前の状態に戻したとしても LR-AKE に分散保存したデータは取り出せない。そこで、複数の LR-AKE 対応サーバーと複数のクライアントを使うことにより、漏えい耐性を維持しながらノードクラッシュ後のデータの取り出しを可能にし、また、一つの LR-AKE クライアント端末から保存したデータを、他の LR-AKE クライアント端末から取り出せるようにした。また、ユーザーがうっかりしきい値回以上パスワードを間違えアカウントをロックさせた場合に、そのユーザーの有効な LR-AKE アカウントから、そのロックされたアカウントを解除する仕組みも実装した。我々は、LR-AKE のこのような冗長構成をクラスタモード<sup>[30]</sup>と名付け、これまでのクライアント端末とサーバーを1台ずつ使う構成をシングルモードと分類することにした。

クラスタモードを応用すれば、個人で自分用のデータを LR-AKE に分散保存する以外に、グループを形成して、サーバーに情報を漏らすことなくそのグループ内だけで同じ情報を共有することができる<sup>[31]</sup>。そのため、例えば、社内の計算機管理者達が、サーバーや端末の管理パスワードを共有しておくなど、重要情報の管理をグループ間でセキュアに行える。また、その際、各ユーザーが記憶すべきパスワードは、各メンバー個人の短いパスワードに設定でき、そのパスワードはグループの他のメンバーやサーバー管理者に知られることはない。

### 3.3.2 実装方法に関する研究結果

LR-AKE は、基本的に高いセキュリティが求められる用途で利用されるため、方式としての高いセキュリティレベルの確保に加えて、実装時のセキュリティ対策にも配慮した。これらの作業はセキュアに実装するためのベストプラクティスを適用することが主で、新規性が求められる学術論文や特許等の成果に繋がるものではなかったが、本作業で得られた知識は、その後取り組むこととなった重要インフラや制御システムのサイバーセキュリティ対策の研究を進める上で大いに役立つこととなった。

また、実装してみることにより見えてきた仕様上の曖昧さも明らかとなった。前述のとおり LR-AKE には、流出した認証用のデータを自動的に無効化するため、ユーザー認証後に記録データを更新する機能や、認証の失敗原因が正規ユーザーによるパスワードのタイプミスなのか、それと

も、クライアント側に記録している情報が漏えいし、それを用いてパスワードが試されたのかを切り分ける仕組みを備えている。これらはいずれもプロトコルが正常に終了した場合を想定していたため、通信が途中で途切れた場合については曖昧さが残っていた。そこで、プロトコルのどの時点において通信が途切れたとしても、必ず通信を再開でき、かつ、上述の機能やセキュリティレベルが損なわれないようにするための検討を行い、仕様の詳細に反映させ実装を行った。

### 3.3.3 他のアプリとの連携方法に関する研究結果

実装の精度が高まってくると、各種アプリケーションとの連携方法が課題となった。一つの方法は、各種アプリケーションの一部として LR-AKE が組み込まれることであるが、この方法は初期の修正に加えて、アップデートの度に修正が生じ工数の大きさが問題となる。その上、責任分界点が曖昧となるため、アプリケーション開発者側の理解も得難い。そこで、アプリケーション側から LR-AKE の機能呼び出すためのインターフェース API (Application Programming Interface) を定義し、LR-AKE をアップデートしたとしてもインターフェースは変更しないか、古いインターフェースを残し、新たなインターフェースを追加することにより、LR-AKE 側の更新に伴う連携アプリ側の修正を生じさせないようにした。さらに、アプリケーション側のプログラムに修正を加えることなく連携を取る仕組みについても検討を行い実装を行った。具体的には、LR-AKE 認証後に LR-AKE のクライアント側とサーバー側でワンタイムパスワードを生成し、サーバー側ではアプリケーション側が備えるパスワード登録手続きを使って、そのワンタイムパスワードをそのアプリケーションで使われる利用者のパスワードとして登録し、クライアント側からその使い捨てパスワードを使ってそのアプリケーションが提供するパスワード認証手続きを使って認証を受ける。また、その際、サーバーに関する情報を LR-AKE サーバーと LR-AKE クライアント間に張られた安全な通信路を介してクライアントに伝えることによりサーバー認証も行う。これにより、ユーザーとしては LR-AKE 認証を受けるだけで、LR-AKE と連携している各種サービスを受けられるようになり、かつ、連携先アプリケーションのソースコードの変更は不要となる。

実際、この仕組みは AIST での実証実験でも利用した。本実証実験では、外部ネットワーク上の認証されたユーザーを内部ネットワークに接続する VPN (Virtual Private Network) と LR-AKE を連携させ、LR-AKE 認証を受けることにより AIST 内ネットワークの一部に接続できるようにした。当然ながら、VPN ソフトウェアは他社の製品であるため、その中身を変更することはできない。そこで、前述のメカニズムを使い VPN のソースコードを変更すること

なく連携を可能とした。実証実験は、2010年3月13日から当該システムを駆動させ動作に問題無いことを確認し、同年7月27日からは、問題発生時に即座に対応できるよう当時の情報セキュリティ研究センターと先端情報計算センターの方々に参加をお願いし、通常のVPN接続の代わりに利用して頂いた。駆動面で問題がないことが確認されたため、2011年度からはより多くの方にも参加してもらうべく準備を進めていたが、3月11日につくば地区も震災に見舞われ、LR-AKEサーバーを含む産総研つくばのサーバー群は当面停止されることとなった。幸い、実証実験でのLR-AKEは前述のクラスタモードで運用しており、セカンダリサーバーをAISTの中国センターに設置していたため、つくばのLR-AKEサーバーを停止しVPNと連携を中止させた後も、LR-AKEに分散保存していたデータを取り出す機能は提供し続けることができた。

#### 4 おわりに

サーバーとクライアントのいずれから記録情報が漏えいしたとしても、ユーザーのパスワードに対する全数探索を困難にする暗号構造に関する基礎理論研究とその実用化研究について紹介した。実用化した技術については、その後、産総研技術移転ベンチャー企業を設立し、ユーザー認証や鍵管理を必要とするソフトウェアからLR-AKEの機能と呼び出すための商用版ソフトウェア開発キット（SDK: Software Development Kit）と商用版サーバー、技術サポートを提供した。さらに、一部の機能はIETF（Internet Engineering Task Force）へ提案しRFC6628として国際標準化された。

現在の状況は、技術が社会に提供されイノベーター（イノベーション普及学等<sup>[32]</sup>で言うところの革新的な採用者）により採用され始めた段階にある。2013年4月には、りそな・日刊工業新聞中小企業優秀新技術・新製品賞の奨励賞と産学官連携特別賞を受賞し、産業界の一部においても知られる機会を作ることができた。

しかし、過去、公開鍵暗号系の技術が社会に普及するまでに20～30年程度を要していることを考慮すると、LR-AKEにおいても普及には同等の年月を要すると思われる。そのため、LR-AKEがアーリーアダプター（新しいものに敏感な利用者層）やアーリーマジョリティ（平均より早く新しいものを取り入れる利用者層）に広まり、技術が急激に広まり始めると言われている普及率16%程度のクリティカルマスを超えるまでは、地道に実績を積み重ね、知名度を向上させる活動に取り組むことになると思われる。

また、この論文が研究成果を実用化し、社会に提供する際の参考になれば幸いである。

#### 参考文献

- [1] 鈴木 雅貴, 宇根 正志: 生体認証システムの脆弱性の分析と生体検知技術の研究動向, *金融研究*, 28 (3), 69-106 (2009).
- [2] 警察庁: 平成23年中の不正アクセス行為の発生状況等の公表について, <http://www.npa.go.jp/cyber/statics/h23/pdf040.pdf>, (2012).
- [3] E. Barker, W. Barker, W. Burr, W. Polk and M. Smid: Recommendation for key management - Part 1: General (revision 3), *NIST Special Publication*, 800-57, (2012).
- [4] TrueCrypt Foundation: TrueCrypt Beginner's Tutorial Part 2, <http://www.truecrypt.org/docs/tutorial2>, 2013年8月閲覧
- [5] G. A. Miller: The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information, *Psychological Review*, 63 (2), 81-97 (1956).
- [6] <http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20131004-00000005-rbb-sci>, 2013年10月閲覧
- [7] <http://www.ntt.com/release/monthNEWS/detail/20130724.html>, 2013年10月閲覧
- [8] <http://itpro.nikkeibp.co.jp/article/NEWS/20130523/479201/>, 2013年10月閲覧
- [9] <http://jp.reuters.com/article/technologyNews/idJPTJE86B02120120712>, 2013年10月閲覧
- [10] <http://www.bloomberg.co.jp/news/123-LMJIFD1A114H01.html>, 2013年10月閲覧
- [11] <http://www.zaikai.co.jp/article/20110627/74852.html>, 2013年10月閲覧
- [12] <http://www.nikkei.com/article/DGXZZO27529030X20C11A4000000/>, 2013年10月閲覧
- [13] <http://japanese.engadget.com/2013/01/24/psn-3500/>, 2013年10月閲覧
- [14] 日本ネットワークセキュリティ協会: 2012年 情報セキュリティインシデントに関する調査報告書【上半期 速報版】, <http://www.jnsa.org/result/incident/2012.html> (2013).
- [15] 日本ネットワークセキュリティ協会: 情報セキュリティインシデントに関する調査報告書, <http://www.jnsa.org/result/2013.html> (2009-2012).
- [16] 産業技術総合研究所: 無線LANのセキュリティに係わる脆弱性の報告に関する解説, <https://www.rcis.aist.go.jp/TR/TN2009-01/wpa-compromise-summary.html>, (2009).
- [17] K. Zetter: Researchers crack KeeLoq code for car keys, *WIRED*, <http://www.wired.com/threatlevel/2007/08/researchers-cra/>, (2007).
- [18] E. Phillips: Mifare cryptol RFID completely broken, <http://hackaday.com/2008/01/01/24c3-mifare-cryptol-rfid-completely-broken/>, (2008).
- [19] H. Horesh: Technion team cracks GSM cellular phone encryption, <http://www.cs.technion.ac.il/~barkan/GSM-Media/HaaretzInternetEnglish.pdf>, (2003).
- [20] SH. Shin, K. Kobara and H. Imai: Leakage-resilient authenticated key establishment protocols, *ASIACRYPT 2003*, LNCS 2894, 155-172 (2003).
- [21] SH. Shin, K. Kobara and H. Imai: An efficient and leakage-resilient RSA-based authenticated key exchange protocol with tight security reduction, *IEICE Transactions*, E90-A (2), 474-490 (2007).
- [22] SH. Shin, K. Kobara and H. Imai: An RSA-based leakage-resilient authenticated key exchange protocol secure against replacement attacks, and its extensions, *IEICE Transactions*, E93-A (6), 1086-1101 (2010).
- [23] SH. Shin, K. Kobara and H. Imai: Secure PAKE/LR-AKE protocols against key-compromise impersonation attacks, 第31回情報理論とその応用シンポジウム, 965-970 (2008).
- [24] SH. Shin, K. Kobara and H. Imai: RSA-based password-authenticated key exchange, revisited, *IEICE Transactions*, E91-D (5), 1424-1438 (2008).

- [25] SH. Shin, K. Kobara and H. Imai: Anonymous password-authenticated key exchange: New construction and its extensions, *IEICE Transactions*, E93-A (1), 102-115 (2010).
- [26] ISO: Anonymous entity authentication -- Part 4: Mechanisms based on weak secrets, [http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue\\_tc/catalogue\\_detail.htm?csnumber=64288](http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=64288) 2013年10月閲覧
- [27] SH. Shin and K. Kobara: Efficient augmented password-only authentication and key exchange for IKEv2, *IETF, RFC 6628*, 1-20 (2012).
- [28] Y. Onda, SH. Shin, K. Kobara and H. Imai: How to distinguish on-line dictionary attacks and password mistyping in two-factor authentication, *ISITA2010*, 571-576 (2010).
- [29] 辛星漢, 古原 和邦, 今井 秀樹: 情報漏洩に堅牢な認証・データ管理システムの概要(シングルモード), *コンピュータセキュリティシンポジウム 2007*, 2007 (10), 673-678 (2007).
- [30] 辛星漢, 古原 和邦, 今井 秀樹: 情報漏洩に堅牢な認証・データ管理システムの概要(クラスタモード), *第30回情報理論とその応用シンポジウム*, 790-795 (2007).
- [31] 辛星漢, 古原 和邦, 今井 秀樹: グループ間でのファイル共有を柔軟かつ安全に行うための新方式検討, *コンピュータセキュリティシンポジウム 2011*, 2011 (3), 803-808 (2011).
- [32] E.M. Rogers: *Diffusion of Innovations*, 5<sup>th</sup> Edition, Free Press, New York (2003).

## 執筆者略歴

古原 和邦 (こばら かずくに)

1994年山口大学大学院博士前期課程修了。同年東京大学生産技術研究所入所。2000年東京大学生産技術研究所助手。2003年博士号(工学)取得。2006年(独)産業技術総合研究所入所。情報セキュリティ研究センターセキュリティ基盤技術研究チーム長として、セキュリティ技術の基礎理論とその実用化研究に取り組む。同年7月同所主幹研究員。2012年からはセキュアシステム研究部門の制御システムセキュリティグループ長として制御システムや重要インフラ向けのセキュリティ技術の研究に取り組む。この論文では、主に研究シナリオや実用化の記述を担当。



辛星漢 (しん しえんはん)

2005年東京大学博士号(情報理工学)取得。2006年(独)産業技術総合研究所入所。情報セキュリティ研究センターセキュリティ基盤技術研究チームで、認証技術や暗号プロトコルの基礎理論とその応用研究に取り組む。2012年からはセキュアシステム研究部門セキュアサービス研究グループで、インターネットサービスのセキュリティ技術の研究や国際標準化に取り組む。この論文では、主に理論研究内容の記述を担当。



## 査読者との議論

### 議論1 論文タイトルと梗概をより明確かつ構造的に

コメント(松井 俊浩:産業技術総合研究所セキュアシステム研究部門)

タイトルにある、次世代～技術というのは、提案書でよく見かけますが、何とははっきりと示せない改良によって、ほんやりと今よりよくなることを示唆するだけに思われます。梗概に、「ここで次世代とは～重要情報を取り出せず～短いパスワードですませられることである」とあるとおり、次世代の中身が示せるなら、そのような述語を充てるべきです。ご提案のタイトルは、今後続くすべてのより新しい認証、

鍵管理の論文のタイトルになりえる、あいまいな、したがって読者の注意が定まらない導入になってしまっています。また、Synthesiologyという、技術の構成方法を専門によらずに議論する技術論文誌としては、一つの技術の紹介ではなく、Synthesisや方法論の根源にアプローチしているというニュアンスも欲しい。すなわち、なぜこのような基盤技術が必要で、それによって社会や産業がどのように変わるのかをイメージできるようなタイトルです。

回答(古原 和邦)

題目の「次世代認証」を具体的な「漏洩に強いパスワード認証」に変更し、後半の「鍵管理基盤」、「LR-AKE」を、「その応用」に短縮しました。

### 議論2 社会や産業の問題の分析と必要な技術開発

コメント(松井 俊浩)

論文は、いきなりユーザー認証方式の比較から始まっていて、社会のどういう問題を解決しようとして行っている技術開発なのかが示されていません。現在、パスワードが、どういう状況におかれていて、なぜ漏えいするのか、漏えいすると何が起るのか、どうして保護が難しいのかなどをなるべく論文の始まり部分で述べることで、問題の定義研究の意義がはっきりします。1.2節以下に順次それらが示されていきますが、順番が逆です。

回答(古原 和邦)

1章冒頭の記述をパスワードの状況を説明する内容に変更し、パスワードの使われ方や漏えい原因等について説明し、1.2-1.5節で保護の難しさを説明する構成に変更致しました。

### 議論3 Synthesiology論文としての特徴

コメント(松井 俊浩)

論文を読み通して、この論文の特徴は、現場のフィードバックで改良するのではなく、事前にあらゆる問題を想定して対策を施しておくこと、リスクアセスメントをかけながら研究開発を行う手法にあるのだと感じました。セキュリティのように安全あるいは信用に関わる技術では、中途半端な技術を世に出して信を問うという、よくある手法が不適当なのです。そのためには、事前にあらゆる問題を抽出し、検討し、対策を講ずることが必要です。その点を強調して、系統的に記述されると良いと思います。

回答(古原 和邦)

ご指摘の通り2章の冒頭で、この研究シナリオの特徴、すなわち、「方式の根底をなす暗号技術について事前にセキュリティ面における十分な検討と改良を行った上で、実用化研究に移ることの重要性」を記述しました。

### 議論4 1要素PAKE

コメント(松井 俊浩)

3.1では、1要素認証ではどうしてもパスワード漏えいを防げないので、2要素認証に限定して研究を進めると書かれていますが、3.2の中盤では、1要素のPAKEを改良して、十分な安全性を得たように書かれています。2要素は不要なかとの混乱を招きますので、整理してください。その後も検索語を秘匿した検索とか国際標準化への発展が書かれていますが、本題からははずれるのであれば、これらの記述は混乱を招かないよう削除してください。

回答(辛星漢, 古原 和邦)

2要素認証が不要との誤解を受けないよう、PAKEと匿名パスワード認証については盗聴と成り済ましのみへの耐性、秘匿検索については、ネットワーク上からの攻撃に対して検索語が保護されるのみで、サーバ側からの漏えいに耐性を有している訳ではないことを3.2の第4段落に追加いたしました。

また、この部分は、理論面での改良研究により蓄積された技術的知見が、さまざまな応用先に広がった例を示しておりますので、その説明を3.2節の第一段落の最後と、上記と同じ箇所に追加しました。

**議論5 オフライン全数探索および並列オンライン全数探索の説明**  
コメント（坂上 勝彦：産業技術総合研究所情報基盤部）

提案手法は、オフライン全数探索および並列オンライン全数探索がいずれも適用不可である強固な手法だと理解しました。しかし、他分野の読者は、遠隔ユーザ認証方式の実例を身近な例でしか知らないため、オフライン全数探索、並列／直列オンライン全数探索が具体的にどのようなものであるかが、本文中の短い記述だけでは把握できないと考えられます。提案手法の優位性を示す重要なポイントですので、分かりやすい説明を加筆するとよいと思います。

回答（古原 和邦）

1.2節において、オフライン全数探索、並列／直列オンライン全数探索の説明を追加しました。

**議論6 なぜ4つの問題点に帰着されるのかの説明**  
コメント（坂上 勝彦）

既存のパスワード認証方式の各問題点として節1.2～1.5の4つが挙げられており、2章の冒頭ではこの研究の目標がこの問題点を抜本的に解決するものであると述べられています。しかし、なぜこの4つの問題点に帰着されるのかが、非専門家には理解できません。分かりやすい説明の加筆をお願いします。

回答（古原 和邦）

1.1節にパスワード入手の手口に関する統計データを追加し、それらと1.2～1.5節の4つの問題の関係の説明を追加しました。

# 低環境負荷表面処理技術の開発

## — 有機フッ素化合物および凹凸加工を用いない 新規はつ液処理の実用化を目指して —

穂積 篤\*、浦田 千尋

液滴が残りにくい固体表面の開発は、汚れ付着防止、防食性の向上、目詰まり防止、液流制御等、さまざまな工業分野で望まれている。この論文では、新規はつ液処理技術の短期実用化を目指した我々の研究戦略を紹介する。既存技術を類型化し、研究開始前に綿密な戦略を立てることで、第1種基礎研究から第2種基礎研究、実用化への移行時間を大幅に短縮することができた。また、広報活動や企業への試料提供を通じ、我々が開発したはつ液処理技術を活かすことが可能な要素技術を持つ企業との出会いにより、わずか1年足らずで量産規模でのコーティング技術を確立するに至った。

**キーワード:** はつ液処理、Liquid-like 表面、有機フッ素化合物、低環境負荷

## Development of environmentally-friendly surface modification technology

### – Practical realization of novel oleophobic coating without relying on perfluorinated compounds and surface texturing –

Atsushi HOZUMI\* and Chihiro URATA

Development of non-adhesive and dewetting solid surfaces has attracted much attention in a wide variety of industrial applications, because such surfaces can prevent staining, corrosion and clogging, and permit control of droplet motion. In this paper, we introduce our strategy for R&D, including classification and analysis of previous work, and establishment of a guiding principle for R&D towards practical and rapid realization of our novel oleophobic coating. Our R&D strategy successfully reduced the transition period from *Type 1 to Type 2 Basic Research* and its practical realization. Furthermore, by means of seeds-needs matching between AIST and companies through PR activities and sample offers, we were able to establish coating technology on a commercial scale within one year.

**Keywords:** Oleophobic treatment, dynamic dewettability, liquid-like surface, perfluorinated compounds, environment friendliness

### 1 はじめに

固体表面に付着した液滴（水や油）は、表面の腐食や劣化、外観の悪化、視認性低下等の原因となり、装置や機器の安全性や信頼性を著しく損なうことから、液滴の除去性能に優れた表面処理の開発が盛んに行われている。液滴の除去性能は、従来、液滴の接線と固体表面とのなす角度、いわゆる“接触角”（水をプローブに使用した場合は水滴接触角という。また、ほとんど静止した状態での接触角ということで静的接触角とも言う。）の大小のみで評価されてきた。接触角は固体表面の最外層（1 nm 程度）のみの物性を反映しており、この値が大きい表面は一般的に疎水性表面または疎油性表面、小さい表面は親水性表面または親油性表面と認識されている。これまでの報告の多くは、静的接触角の大小で液滴除去性能の良し悪しを判断し

てきた。しかし、図1に示すように、静的接触角が $150^\circ$ 以上でも、表面状態によっては、基板を $90^\circ$ 以上傾けても液滴が付着したまま動かない場合がある。つまり、静的接触角と液滴除去性能は必ずしも一致するわけではない。

一方、液滴除去性能を示す別の尺度として、動的接触角（固体表面上を液滴が動く状態を想定した、液滴の前進 / 後退接触角およびこの差である接触角ヒステリシス）や、ある一定量の液滴が固体表面を転落する臨界角（転落角）がある。これらの接触角ヒステリシスや転落角は、液滴除去性能をより正確に反映したものであり、実際に接触角ヒステリシスや転落角が小さいほど液滴の除去性能に優れていることが認められている。すなわち、固体表面の液滴除去性能は、従来の静的接触角ではなく、動的接触角等を指標として評価すべきであることが示唆される。

産業技術総合研究所 サステナブルマテリアル研究部門 〒463-8560 名古屋市守山区下志段味穴ヶ洞 2266-98  
Materials Research Institute for Sustainable Development, AIST 2266-98 Anagahora, Shimo-Shidami, Moriyama-ku, Nagoya 463-8560, Japan \* E-mail: a.hozumi@aist.go.jp

Original manuscript received October 30, 2013, Revisions received January 10, 2014, Accepted January 14, 2014

我々は、液滴除去性能を“はつ液”と定義し、優れたはつ液性をさまざまな基材表面に付与する方法を開発することを目指している。このため、これまでのはつ液処理、特に油処理に関する世界の研究動向をレビューするとともに、新たに接触角ヒステリシスの観点から見直すことによって研究戦略を構築することを試みた。これまでも接触角ヒステリシスを制御する手法はいくつか提案されているが、いずれも第1種基礎研究の範疇を出ていない。この論文では実用性に優れたはつ液性を基材表面に安価に付与することを目指した我々の研究戦略について述べる。このような表面が実用化できれば、汚れ付着防止、防食性の向上、MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) / NEMS (Nano Electro Mechanical Systems) / バイオチップ等の液流制御、インクジェットノズルの残液固化による目詰まり防止等、さまざまな工業的応用が可能になることが期待される。

## 2 従来法の課題：従来のはつ液処理から見てきたもの

これまでに報告されている、はつ液表面を分類してみると、(1) 平滑表面 (Liquid-like 表面)、(2) 凹凸表面、(3) 凹凸湿潤表面、の3つに大別することができる。図2に各々のはつ液表面の種類とその処理技術を示す<sup>[1]</sup>。この論文では、これらの表面が開発された時間的経緯を考慮し、それぞれの表面を、第1世代、第2世代、第3世代のはつ液表面と呼ぶことにする。現在、第1種基礎研究の主流となっているのは、第2、3世代のはつ液表面である。最初に、現在のはつ液処理研究の動向について概説した後、第2、3世代表面の欠点、および、我々が第1世代のはつ液表面に注目した理由について述べる。従来の手法の利点と欠点を正確に把握し、研究指針を立てることで、第1種基礎研究から実用化へ移行する時間を大幅に短縮することができた。

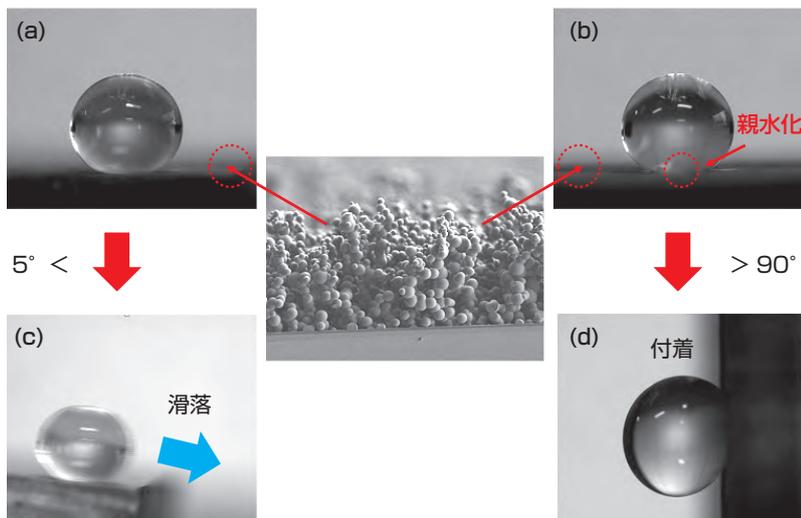


図1  
(a) 超はつ水化したシリコン基板上的の静的な水滴の状態  
(b) 局所的に親水化した(a)表面上の静的な水滴の状態  
(c) (a)を傾けた場合  
(d) (b)を傾けた場合

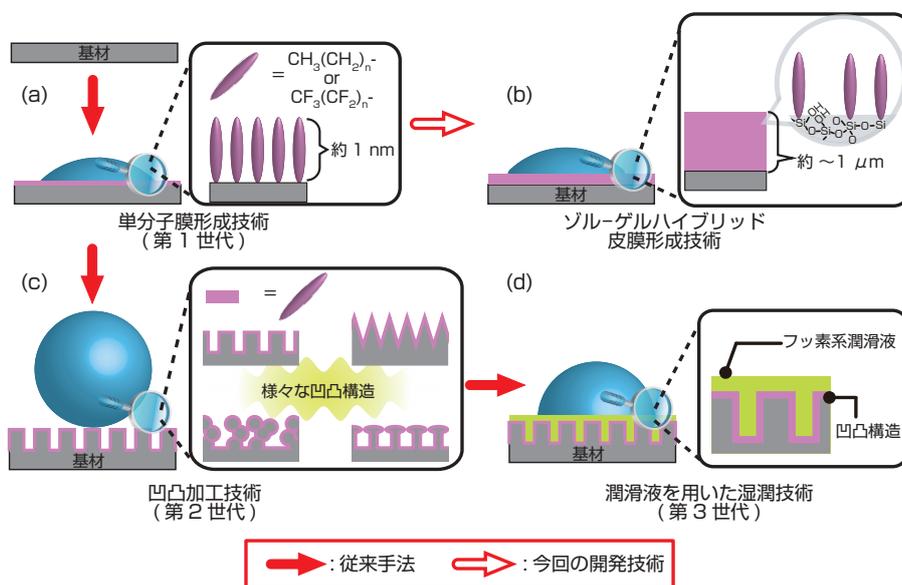


図2 はつ液表面の種類とその作製方法  
(a) 単分子膜を用いたはつ液技術  
(b) 今回開発したはつ液技術  
(c) 凹凸加工技術を用いたはつ液技術  
(d) 潤滑液を用いたはつ液技術

→ : 従来手法    ⇨ : 今回の開発技術

## 2.1 平滑表面 (Liquid-like表面) (第1世代)

第1世代のはつ液処理は、平滑な固体表面に表面エネルギーの低い官能基で終端された有機単分子膜を形成するという、単純な手法が用いられてきた(図2a)<sup>[2]</sup>。従来より、液滴(特に油)に対する静的接触角を大きくするために、固体の表面エネルギーを下げるのに有効なフッ素系分子が原料として使用されてきた。一方、単分子膜被覆表面の中には、有機フッ素化合物系の原料分子を用いなくても、優れたはつ液性を示す表面もいくつか報告されている。例えば、1946年に、長鎖アルコール(炭素数が20)の単分子膜で被覆したプラチナ基板表面が、アルカンの一種である*n*-ヘキサデカンに対し、静的接触角は小さいもの(約40°)、優れたはつ液性を示すことが報告されている<sup>[3]</sup>。その原理は解明されていなかったが、1990年代後半に、McCarthyらは、アルキル基終端単分子膜の分子密度とはつ液性との相関関係を調査し、固体表面の官能基の運動性がはつ液性に影響を及ぼすことを実験的に検証した<sup>[4]</sup>。彼らは、反応時間ごとに水および*n*-ヘキサデカンの接触角ヒステリシスを測定し、反応途中の適度な分子密度にある表面が、最も優れたはつ液性を示すことを見いだした(図3)。この分子密度では、表面に固定化された官能基に運動可能な空間が生まれ、“Liquid-like(液体のような)”な表面を形成する。また、枝状構造を持った嵩高い分子(アルキル基終端)を利用して作製した単分子膜被覆表面も同様に、優れたはつ液性を示すことを見いだしている。このような“Liquid-like”な表面では、液滴の種類に関係なく液滴が滑落すると報告している<sup>[4]-[6]</sup>。しかし、このような“Liquid-like”な表面は油に対する接触角が小さいため、はつ液表面としてはこれまで世界的に注目されることはなかった。

## 2.2 凹凸表面(第2世代)

第2世代のはつ液表面は、生物体表面の凹凸構造を模倣することで、接触角を大きくし(通常150°以上)、液滴と固体表面の接触面積を小さくすることを目的としている。そのため、(1)低表面エネルギー分子/皮膜による表面処理、

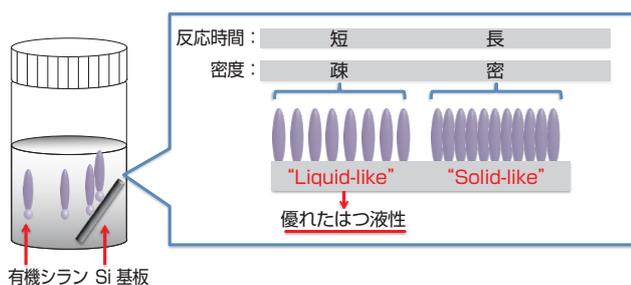


図3 反応時間に伴う表面官能基密度とはつ液性の関係<sup>[4]</sup>

(2) 凹凸構造の最適化、が不可欠であり、これが第2世代のはつ液表面開発において重要な研究要素となっている(図2c)。例えば、(1)に関しては、 $-\text{CF}_3$ 基で終端された表面が最も低い表面エネルギーを示す(水の静的接触角で約120°)ことが第1世代の研究により明らかとなっている。そのため、 $-\text{CF}_3$ 基が固体表面に効率的に露出するように長鎖有機フッ素化合物が主に利用されている。また、(2)に関しては、蓮の葉やトビムシ等の生物体の微細構造をヒントに、計算・シミュレーション等によってその構造が最適化され、リソグラフィー等を利用した表面加工が行われている。2007年にTutejaおよびCohenらが、凹凸構造の最適化と有機フッ素化合物修飾により、油滴が蓮の葉上の水滴のように転落する表面を*Science*誌に報告した<sup>[7]</sup>。それ以来、はつ水性のみならず、はつ液処理に関する第2世代の研究が加速している<sup>[8]</sup>。

## 2.3 凹凸湿潤表面(第3世代)

第2世代のはつ液処理のように、接触角の値を大きくしなくても、はつ液性を向上させることが可能な新規コーティング技術が、Aizenbergらによって報告されている。彼女らは、SLIPS (Slippery Liquid-Infused Porous Surfaces) と呼ばれるはつ液性に優れた表面処理方法を2011年に*Nature*誌に報告した<sup>[9]</sup>。食虫植物であるウツボカズラの捕虫器内壁には微細な溝があり、常時、水性の膜で覆われている。昆虫の脚の油はこの水性の膜にはじかれ、捕虫器に溜まった消化液の中に落下する<sup>[10]</sup>。彼女らはこの捕虫器内壁に着目し、それを模倣した表面を作製した。具体的には、第2世代の表面と同様、まず最初に、フッ素処理された凹凸構造を持つ固体表面を作製した後、凹凸構造内にフッ素系潤滑液を湿潤させた(図2d)。得られた液体膜表面は、接触角は決して大きくないが、水や油だけでなく、血液やジャム等の混合物も滑落させることができ、極めて優れたはつ液性を示す。また、液体膜であるため、傷により欠陥が発生しても、欠陥は直ちに消失してしまうという自己治癒性も兼ね備えている。現在、SLIPSに関する研究は、濡れの研究分野において最も注目を集めている<sup>[11]-[13]</sup>。

## 2.4 これまでのはつ液表面とその処理方法の欠点

上述した、第2および第3世代の人工表面は、優れたはつ液性を示し、その作製手法や最適化された表面は学術的にも興味深い。しかし、いずれの手法も、凹凸構造および有機フッ素化合物による表面処理に依存しているため、実用化を阻む要素になっていると我々は考えた<sup>[14]</sup>。例えば、凹凸構造は、(1)加工に特殊な条件・装置を必要とする場合が多く、大量生産が困難である、(2)凹凸構造のため、平滑な表面と比較すると脆弱であり、また、その

構造内部に汚れが沈積しやすい、(3) 可視光を散乱するため、透明性を確保することが困難、(4) 油滴のような表面エネルギーが小さな液滴は、凹凸表面に濡れ広がる（構造内部へ浸透しやすい）ため、はつ液性が低下する。つまり、液滴の表面エネルギーの低下とともに、はつ液性が低下する、といった欠点がある<sup>[1]</sup>。

また、有機フッ素化合物に関しては、(1) 製造に必要な蛍石の価格変動、(2) 合成工程が多いため高価、(3) ある温度以上になると腐食性の強い有毒ガスを発生する、(4) 難分解性のため、生体内や環境中に残留しやすい、などの問題がある。このような背景から、最近では、長鎖有機フッ素化合物であるパーフルオロオクタン酸 (PFOA) やパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) 類は、製造や使用の規制対象であり、代替材料の開発が急務となっている。

## 2.5 現状分析

このように、第2、3世代のはつ液表面の作製には、凹凸構造および有機フッ素化合物が必要不可欠であるため、技術的、コスト的、環境的に大きな制約があり、実用化を阻む原因になっていると結論づけた (図4)。そこで、我々は、第1世代の平滑なはつ液表面に着目し、「表面官能基が“Liquid-like”な振る舞いをする表面をいかに実現させるか？」に焦点を絞り、研究を開始した。まず、我々は室温で液体状である溶融高分子の高分子鎖の流動性や運動性に着目した。シリコン (polydimethylsiloxane: PDMS) は、ガラス転移点が低い (約 -120 °C) ため、室温では液体である。また、基板に固定化された PDMS 表面も、バルクと同じ流動特性を引き継ぐことが知られている。分子量が小さいほどガラス転移点が低いため、分子量の小さい PDMS 表面は、より“Liquid-like”な振る舞いが期待できると考えた。そこで分子量の異なる PDMS を共

有結合にてシリコン基板表面に固定化し、各種プローブ液体 (水、*n*-ヘキサデカン、*n*-ドデカン、*n*-デカン) の静的接触角の変化を調べたところ<sup>[15][16]</sup>、プローブ液体の表面エネルギーが小さくなるに従い、静的接触角の値も小さくなることがわかった。一方、各プローブ液体の静的接触角の値は PDMS の分子量に依存することなくおよそ一定であることがわかった。これは、PDMS の分子量は異なっても、得られる表面の化学的特性は同じであるためと考えられる。これに対し、はつ液性は PDMS の分子量 (高分子鎖の流動性、運動性) に大きく依存した。すなわち、分子量が小さくなるに従い、いずれのプローブ液体も接触角ヒステリシスが小さくなり、それに伴い転落角も小さくなることがわかった。PDMS の分子量が小さい場合には、水だけでなく、アルカンに対しても接触角ヒステリシスは小さくなる。例えば、微小油滴 (3  $\mu$ L の *n*-デカン) に対しても転落角は小さくなり ( $\sim 1^\circ$ )、優れたはつ油性を示す。この値は、静的接触角が  $160^\circ$  を超えるはつ液表面上の *n*-デカン (5  $\mu$ L) の転落角 ( $5.3^\circ$ ) よりもはるかに小さい。これに加え、プローブ液体であるアルカンは PDMS に対して可溶であるため、PDMS 鎖とこれらの液体間でいわゆる“Blended liquid/liquid interface”を形成する。これらが可塑剤のような役割を果たし、PDMS 鎖が膨潤することで PDMS 鎖の動きが円滑になったことが接触角ヒステリシス減少の原因であると考えている。

このように、第1世代の表面処理技術の概念を基盤として、我々が独自に開発した表面は、第2、3世代のはつ液表面と同等、あるいはそれ以上の表面特性を示すことがわかった。しかし、我々の方法では、処理可能な固体表面が、シリコン基板やナノレベルで研磨された金属基板等に限定されており、プラスチックをはじめとするさまざまな実用基

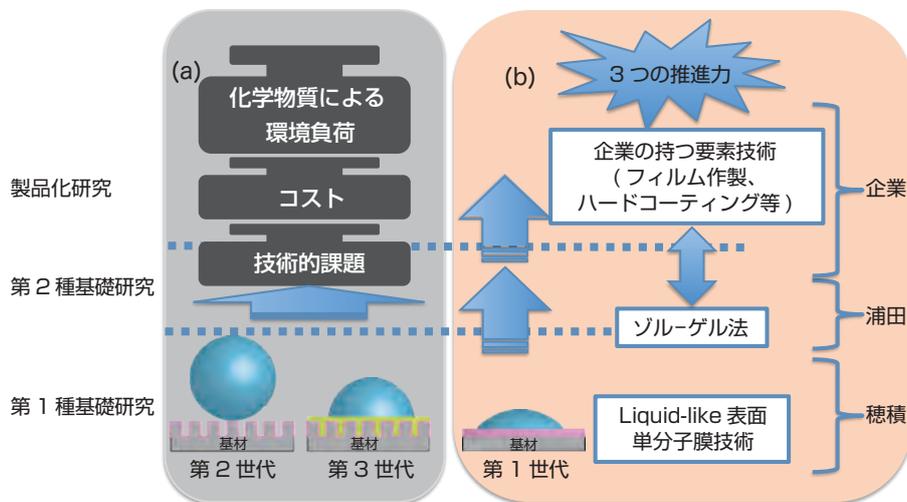


図4 我々の研究戦略  
(a) 従来法を用いた場合の実用化への障壁、(b) 今回開発した手法の利点。

材へ適用するには技術的に大きな障壁があった。

### 3 はつ液表面実用化のための研究シナリオ

そこで我々は、第1種基礎研究で培ったはつ液処理技術の実用化を進めるためには、(1) 凹凸構造に依存しない、(2) 有機フッ素化合物を極力使用しない、(3) 実用基板上へコーティングが可能、(4) 塗装のような平易な方法でコーティングが可能、の4項目を満たす表面処理技術の開発が必要であると考えた。第1世代の方法では、(3)と(4)が課題となり、これを解決するためにさまざまな表面処理法を模索していた頃、ゾル-ゲル法の研究に携わっていた浦田が研究グループに加わった。穂積と浦田の研究の共通のキーワードは「有機シラン」という分子であった。穂積はこの「有機シラン」の蒸気を利用して薄膜や単分子膜を作製する技術・濡れ性の制御技術に関する研究を20年近く行ってきた<sup>[17][21]</sup>。一方、浦田は有機-無機ハイブリッド材料の有機密度を調整するために、この「有機シラン」を利用していた。ゾル-ゲル法は、アルコキシシランと呼ばれる分子を液中で加水分解・縮重合させることで、透明な無機固体を合成する方法である。反応時に有機シランを加えると、無機と有機が均一に混合された有機-無機ハイブリッド材料が形成され(図5b)、有機濃度も溶液組成によって容易に制御することができる<sup>[22]</sup>。また、本手法は基材を選ばず、ディップコーティングやスピニング等により、密着性に優れた皮膜を簡便に作製できる等の長がある。幾度かの議論を重ねた末、ゾル-ゲル法を用いれば、これまでの問題点を解決できるのではないかと考え、「反応溶液の有機シラン濃度を制御することにより、得られた皮膜の表面官能基の運動性を向上させる」という研究指針を決定した。

### 3.1 はつ液性に優れたゾル-ゲルハイブリッド皮膜

我々は手始めに、有機シランおよびテトラアルコキシシランの混合物からハイブリッド皮膜の作製を試み、有機シラン濃度とはつ液性の関係を調べることから研究を始めた。最初に、はつ水性シランカップリング剤として知られている、アルキル鎖長の長いオクタデシルシランを使用した。しかし、はつ水性は得られたものの、得られた皮膜表面にはマイクロメータスケールの凹凸構造があるため、表面エネルギーの低い油に対しては完全に濡れ広がってしまうことがわかった。そこで、アルキル鎖長の異なる分子を用いて同様の研究を続けたところ、ある一定のアルキル鎖長よりも短い有機シランを用いた場合、特定の濃度条件下で成膜することで、はつ液性に優れたハイブリッド皮膜ができることを見いだした<sup>[23][25]</sup>。この皮膜は平滑性、透明性に優れ、その表面は、液滴の表面エネルギーに依存せず、水、動・植物油、アルカン等、さまざまな液体を滑落させる機能があることが明らかとなった。特に、有機シランや有機フッ素化合物単独で作製した単分子膜、フッ素樹脂より優れたはつ油性を示すことが明らかとなった(図6)。このハイブリッド皮膜は常温で硬化し、基材の制限もなく、特別な前処理なしでも比較的良好な密着性が得られるという長があるだけでなく、表面に付着した指紋を水で簡単に洗い流すことができるという優れた機能を持っていることもわかった。このような指紋除去能は、スマートフォンやタッチパネルディスプレイ等の表面処理としての利用が期待できる。また、原料に有機フッ素化合物を使用しないため環境負荷も低く、コストも大幅に削減することができる上、反応溶液の液寿命が約半年あることも確認した。これらは、実用化を目指す上で重要な利点となった。しかし、ゾル-ゲル法は、化学種、組成、成膜条件等多くの因子が皮膜の表

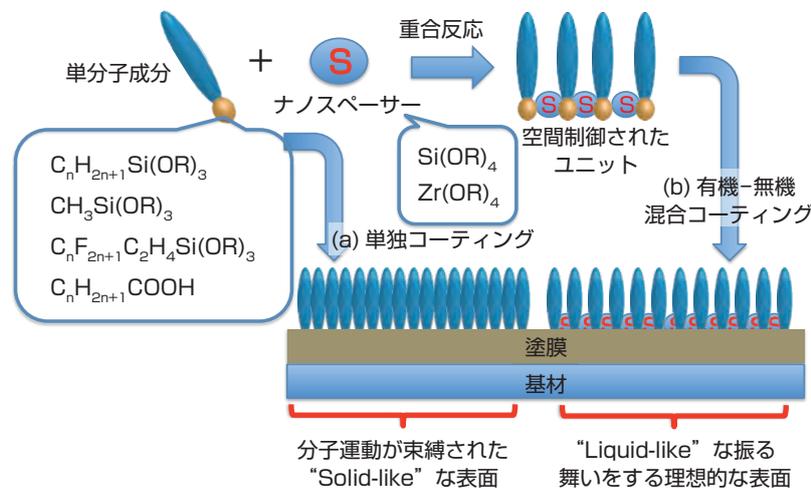


図5 ゾル-ゲル法を用いたはつ液皮膜の開発指針および化学組成のバリエーション  
(a) 単分子成分のみから予想される表面状態、(b) 有機-無機コーティングより予想される表面状態。

面特性に複雑に影響するため、最適な溶液組成の決定にはさらに多くの時間を費やした。

### 3.2 仮説の実験的検証

我々は上記の結果をもとに、有機シランの鎖長と反応溶液中の濃度を制御することで、皮膜表面に露出するアルキル基密度が減少し、その運動性が高くなることで、皮膜表面に“Liquid-like”な特性が付与され、最終的にはつ液性が向上した、という仮説を立てた。そこで、この仮説を実験的に検証するため、これまでの知見をもとに、パーフルオロアルキル基の鎖長 ( $C_nF_{2n+1}$ ;  $n=1-8$ ) の異なる有機フッ素系シランを原料に用いて同様の研究を行った<sup>[26][27]</sup>。静的接触角は表面エネルギーに支配されるため、長鎖 ( $n=8$ ) のパーフルオロアルキル基を持つ有機フッ素系シランを用いた方が、水や油に対して大きな静的接触角を示した。これに対し、はつ液性は鎖長の長さに依存せず、短鎖有機フッ素系シラン ( $n \leq 4$ ) を用いても、長鎖有機フッ素系シランを用いて作製したハイブリッド皮膜と同等の表面特性を示すことがわかった。このように、はつ液性は、表面エネルギーには支配されず、表面官能基の運動性に支配されることが明らかとなった。前述の通り、長鎖有機フッ素化合物は今後、製造、使用が制限されるため、世界中の研究者が短鎖有機フッ素化合物 ( $n \leq 4$ ) によるはつ液性能の向上を試みているが、Liquid-like な構造を導入していないため鎖長が短くなるほどはつ液性能は低下し、ほとんどが失敗に終わっている。これに対し“Liquid-like”をキーワードとする我々の手法を利用すれば、長鎖有機フッ素化合物を使用しなくても、十分なはつ液性を得られることを実験的に実証することができた。

### 4 実用化に向けた取り組み

表面化学は実学の科学である。身の回りの生活用品から工業製品に至るすべての物質には必ず表面 / 界面が存在する。物質との反応は必ず表面から始まり、また、表面 / 界面が何らかの機能発現に寄与していることは言うまでもない。それぞれの材料が持つ表面特性、また求められる表面特性もさまざまであることから、応用分野、処理方法も多岐にわたることは容易に想像できる。

そこで我々は、プレス発表を効率的に活用し、成果を広く社会に発信することで、どのような産業分野の企業が我々のシーズ技術に興味を示すかを調査した。予想通り、自動車、電機、化粧品、印刷、食品、ありとあらゆる産業分野の企業から技術相談、試料提供依頼を受けた。その中で、シーズとニーズが Win-Win の関係で一致した一部の企業と、ノウハウおよび特許実施契約を締結することができた。幸いにも我々の技術は、企業の厳しいスクリーニングテストにも耐え、初回の技術相談からわずか1年という短期間で、量産規模でのコーティング技術を確立するまでに至った。我々の開発技術が短時間で実用化の一步手前の段階まで来た理由としては、実用化に向けての戦略を研究開始前に立てたこと、特にはつ液性を従来の概念である静的接触角にとらわれず、動的接触角の面から捉え直したことが大きかったと考えられる。また、相手企業のフィルム作製やハードコーティング技術に加え、研究者の熱意、イノベーションコーディネーターの助言、知財、契約、広報等、産総研担当部門の支援があったためである。現在、相手企業は商品化に向け、市場マーケティングを進めている。

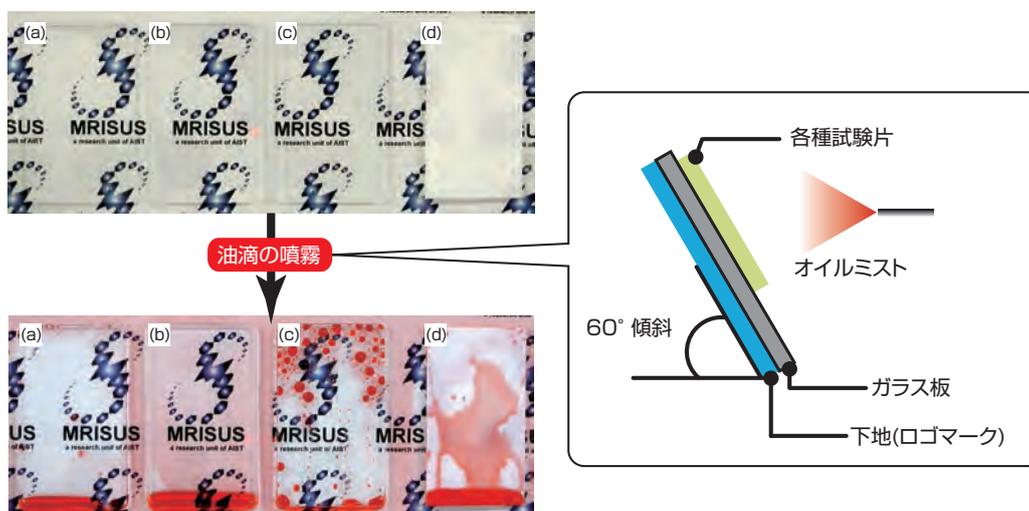


図6 各種基板への着色した *n*-ヘキサデカン の噴霧前後の様子  
 (a) 今回開発したはつ液皮膜、(b) 有機シラン単分子膜、(c) 有機フッ素シラン単分子、(d) フッ素樹脂（不透明）。  
 開発した皮膜上では油滴が滑落したが、その他の基板では油滴は表面に残存した。

## 5 今後の課題と展開

今回、我々が開発した透明皮膜は、優れたはつ液性を示すものの、1) 加熱処理をしていない、2) 有機成分が多い、ことから皮膜硬度、耐熱性が十分でないことは当初より弱点として把握していた。事実、多くの企業から、それらの耐久性が不十分という厳しい評価結果を頂いた。このような企業側から得られたニーズ情報と、現状の皮膜性能の客観的な自己分析により、今後の改良指針をいち早く決めることができた。現在、皮膜性能の向上を目指し、研究を進めている。<sup>[28]-[30]</sup> 世の中の技術開発動向、企業ニーズを満たすための研究開発は何か？ 情報収集と目利きが重要であることを、この研究開発を通して再認識することができた。

前述のように、表面の官能基密度を制御することで、優れたはつ液性が発現することを実験的に検証できたが、科学的な分析に基づく原理の解明には至っていない。濡れの研究は一見、表面の研究のようであるが、実際は、液体と固体の接触により形成される界面がその機能を大きく支配している。しかし、界面に特化した分析手法は少なく、濡れの研究領域においては、ほとんど手つかずの状況にある。今後、所内外の分析化学の専門家と共同で研究を進め、この不思議な界面特性の原理を解明していきたいと考えている。

また、はつ液皮膜のような人工表面は、摩擦や摩耗等の損傷により、表面を被覆している分子の剥離、構造の崩壊、不純物の堆積等が起こると、その機能が著しく低下し永久に回復しない。これが組織再生と自己補修機能を有する生物体表面と人工表面の決定的な違いであり、はつ液材料の実用化を阻む最大の原因である。これに対し自然界では、蓮の葉のような植物表面はプラントワックスを分泌し続け、超はつ水性やセルフクリーニングといった表面機能を持続させている。このような生物体の機能維持機構を模倣し、はつ液性を示す分子を持続的に徐放するような機能を皮膜に導入することができれば、機能の耐久性が著しく向上することが期待される。今後は、このような生物の機能維持機構を模倣した新規な機能性皮膜の開発にも取り組んでいきたい。「表面を制するものは材料を制する」という理念のもと、機能性皮膜 / 表面の開発、実用化に向けて、所内外の研究者、事務部門と連携しながら研究を進めていく予定である。

## 謝辞

共同研究者の名古屋市工業研究所の八木橋信博士、元産総研博士研究員の Dr. Dalton Cheng, Dr. Benjamin Masheder に謝意を表します。

## 参考文献

- [1] TS. Wong, T. Sun, L. Feng and J. Aizenberg (eds.): Interfacial materials with special wettability, *MRS Bull.*, 38 (5), 366-371 (2013).
- [2] A. Ulman: Formation and structure of self-assembled monolayers, *Chem. Rev.*, 96 (4), 1533-1554 (1996).
- [3] W. C. Bigelow, D. L. Pickett and W. A. Zisman: Oleophobic monolayers: I. Films adsorbed from solution in non-polar liquids, *J. Colloid Sci.*, 1 (6), 513-538 (1946).
- [4] A. Y. Fadeev and T. J. McCarthy: Trialkylsilane monolayers covalently attached to silicon surfaces: Wettability studies indicating that molecular topography contributes to contact angle hysteresis, *Langmuir*, 15 (11), 3759-3766 (1999).
- [5] A. Y. Fadeev and T. J. McCarthy: Binary monolayer mixtures: Modification of nanopores in silicon-supported tris(trimethylsilyloxy)silyl monolayers, *Langmuir*, 15 (21), 7238-7243 (1999).
- [6] A. Y. Fadeev and T. J. McCarthy: Self-assembly is not the only reaction possible between alkyltrichlorosilanes and surfaces: Monomolecular and oligomeric covalently attached layers of dichloro- and trichloroalkylsilanes on silicon, *Langmuir*, 16 (18), 7268-7274 (2000).
- [7] A. Tuteja, W. Choi, M. Ma, J. M. Mabry, S. A. Mazzella, G. C. Rutledge, G. H. McKinley and R. E. Cohen: Designing superoleophobic surfaces, *Science*, 318 (5856), 1618-1622 (2007).
- [8] K. Liu, Y. Tian and L. Jiang: Bio-inspired superoleophobic and smart materials: Design, fabrication, and application, *Prog. Mater. Sci.*, 58 (4), 503-564 (2013).
- [9] TS. Wong, S. H. Kang, S. K. Y. Tang, E. J. Smythe, B. D. Hatton, A. Grinthal and J. Aizenberg: Bioinspired self-repairing slippery surfaces with pressure-stable omniphobicity, *Nature*, 477 (7365), 443-447 (2011).
- [10] H. F. Bohn and W. Federle: Insect aquaplaning: Nepenthes pitcher plants capture prey with the peristome, a fully wettable water-lubricated anisotropic surface, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101 (39), 14138-14143 (2004).
- [11] X. Yao, Y. Hu, A. Grinthal, TS. Wong, L. Mahadevan and J. Aizenberg: Adaptive fluid-infused porous films with tunable transparency and wettability, *Nat. Mater.*, 12 (6), 529-534 (2013).
- [12] W. Ma, H. Wu, Y. Higaki, H. Otsuka and A. Takahara: A "non-sticky" superhydrophobic surface prepared by self-assembly of fluoroalkyl phosphonic acid on a hierarchically micro/nanostructured alumina gel film, *Chem. Commun.*, 48 (54), 6824-6826 (2012).
- [13] A. Grinthal and J. Aizenberg: Mobile interfaces: Liquids as a perfect structural material for multifunctional, antifouling surfaces, *Chem. Mater.*, 26 (1), 698-708 (2014). DOI: 10.1021/cm402364d.
- [14] Y. Zushi, J. N. Hogarth and S. Masunaga: Progress and perspective of perfluorinated compound risk assessment and management in various countries and institutes, *Clean. Techn. Environ. Policy*, 14 (1), 9-20 (2012).
- [15] D. F. Cheng, C. Urata, M. Yagihashi and A. Hozumi: A statically oleophilic but dynamically oleophobic smooth nonperfluorinated surface, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51 (12), 2956-2959 (2012).
- [16] D. F. Cheng, C. Urata, B. Masheder and A. Hozumi: A physical approach to specifically improve the mobility of alkane liquid drops, *J. Am. Chem. Soc.*, 134 (24), 10191-10199 (2012).
- [17] A. Hozumi and O. Takai: Preparation of ultra water-repellent films by microwave plasma-enhanced CVD, *Thin Solid Films*, 303 (1-2), 222-225 (1997).

- [18] A. Hozumi, K. Ushiyama, H. Sugimura and O. Takai: Fluoroalkylsilane monolayers formed by chemical vapor surface modification on hydroxylated oxide surfaces, *Langmuir*, 15 (22), 7600-7604 (1999).
- [19] A. Hozumi, S. Asakura, A. Fuwa, N. Shirahata and T. Kameyama: Preparation of a well-defined amino-terminated self-assembled monolayer and copper microlines on a polyimide substrate covered with an oxide nanoskin, *Langmuir*, 21 (18), 8234-8242 (2005).
- [20] A. Hozumi, B. Kim and T. J. McCarthy: Hydrophobicity of perfluoroalkyl isocyanate monolayers on oxidized aluminum surfaces, *Langmuir*, 25 (12), 6834-6840 (2009).
- [21] A. Hozumi and T. J. McCarthy: Ultralyophobic oxidized aluminum surfaces exhibiting negligible contact angle hysteresis, *Langmuir*, 26 (4), 2567-2573 (2010).
- [22] M. Pagliaro, R. Ciriminna and G. Palmisano: Silica-based hybrid coatings, *J. Mater.Chem.*, 19 (20), 3116-3126 (2009).
- [23] C. Urata, D. F. Cheng, B. Masheder and A. Hozumi: Smooth, transparent and nonperfluorinated surfaces exhibiting unusual contact angle behavior toward organic liquids, *RSC Adv.*, 2 (26), 9805-9808 (2012).
- [24] C. Urata, B. Masheder, D. F. Cheng and A. Hozumi: How to reduce resistance to movement of alkane liquid drops across tilted surfaces without relying on surface roughening and perfluorination, *Langmuir*, 28 (51), 17681-17689 (2013).
- [25] C. Urata, B. Masheder, D. F. Cheng and A. Hozumi: A thermally stable, durable and temperature-dependent oleophobic surface of a polymethylsiloxane film, *Chem. Commun.*, 49 (32), 3318-3320 (2013).
- [26] J. Park, C. Urata, B. Masheder, D. F. Cheng and A. Hozumi: Long perfluoroalkyl chains are not required for dynamically oleophobic surfaces, *Green Chem.*, 15 (1), 100-104 (2013).
- [27] C. Urata, B. Masheder, D. F. Cheng and A. Hozumi: Unusual dynamic dewetting behavior of smooth perfluorinated hybrid films: Potential advantages over conventional textured and liquid infused perfluorinated surfaces, *Langmuir*, 29 (40), 12472-12482 (2013).
- [28] B. Masheder, C. Urata, D. F. Cheng and A. Hozumi: Novel transparent zirconium-based hybrid material with multilayered nanostructures: Studies of surface dewettability toward alkane liquids, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 5 (1), 154-163 (2013).
- [29] B. Masheder, C. Urata and A. Hozumi: Transparent and hard zirconia-based hybrid coatings with excellent dynamic/thermoreponsive oleophobicity, thermal durability, and hydrolytic stability, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 5 (16), 7899-7905 (2013).
- [30] D. F. Cheng, B. Masheder, C. Urata and A. Hozumi: Smooth perfluorinated surfaces with different chemical and physical natures: Their unusual dynamic dewetting behavior toward polar and nonpolar liquids, *Langmuir*, 29 (36), 11322-11329 (2013).

#### 執筆者略歴

穂積 篤 (ほづみ あつし)

1997年名古屋大学大学院工学研究科修了。博士(工学)。1999年名古屋工業技術研究所入所、2006年経済産業省製造産業局非鉄金属課ナノテクノロジー・材料戦略室、2007年ブリストル大学(Visiting Scholar)、2007年～マサチューセッツ州立大学アマースト校(客員教授)、2010年よりサステナブルマテリアル研究部門高耐久性材料研究グループ長。この研究では、単分子膜/PDMS膜の作製および動的濡れ性の評価を担当。



浦田 千尋 (うらた ちひろ)

早稲田大学先進理工学部応用化学専攻修了。博士(工学)。2011年産総研入所。現在、サステナブルマテリアル研究部門高耐久性材料研究グループ研究員。この研究では、ゾル-ゲルハイブリッド膜の開発を担当。



#### 査読者との議論

##### 議論1 実用化について

質問・コメント(清水 敏美:産業技術総合研究所)

実用化に関してこの論文で種々の表現が用いられています。実用化技術が確立間近の状況であることは理解できますが、ややもすれば、実用化したような印象も受けます。実用化の状況を数値等を活用して、より具体的、正確な記述をお願いします。

回答(浦田 千尋)

ご指摘の通り、この技術は完全に実用化に至ったというわけではありません。技術移転先より、“量産化の目処がたち、商品番号も付与した”という話は聞いていますが、現状では、マーケティングの最中のように、上市にはもう少しの時間が必要かと思われます。そのため、“量産規模でのコーティング技術を確立するに至った”と現状を正確に記述しました。

##### 議論2 これまでの基礎研究

質問・コメント(田尾 博明:産業技術総合研究所環境管理技術研究部門)

著者自身の論文として2012年以降の論文しか引用されていません。それ以前に、この研究に関連する第1種基礎研究またはこの技術の要素技術に関連する研究はなされていなかったのでしょうか。それまでに培ってきた基礎研究があったからこそ、研究開始から実用化に近い段階まで1年と短期間で達成できたものと考えます。そうであるならば、この研究以前に行われた基礎研究も簡潔に記述することを勧めます。

回答(穂積 篤)

ご指摘の通り、薄膜や単分子膜を利用した濡れ性制御技術に関して、学生時代を含め20年近く基礎研究を行ってきました。これまでに蓄積した知見、さまざまな失敗が今の研究に役立っています。この論文にこれまでの研究の概略を記載し、関連文献を追加しました。

##### 議論3 はっ水性/はっ油性と親水性/疎水性(親油性)

質問・コメント(田尾 博明)

はっ水性/はっ油性と、親水性/疎水性(親油性)との関係は、静的な場合と動的な場合とで異なるという意味でしょうか。表面のはっ水性/はっ油性と、表面にコーティングされる分子の親水性/疎水性との関係を分子構造との関係から説明すれば、理解が進むと思います。

回答(穂積 篤)

ご指摘の通り、静的な場合と動的な場合とでは全く状況異なります。静的な状態では、アルキル基終端表面の油に対する接触角は40°以下になり、これまでの濡れ性の定義(接触角の大小)から判断しますと、親油性表面になります。しかし、我々の皮膜は表面のアルキル基の運動性が高いため、見た目には濡れているようですが、動的には滑落しやすい表面となります。我々はこのような表面を分子が駆動可能な状態にあるという意味から「Liquid-like」と表現しています。

ご指示に従い、表面のはっ水性/はっ油性と、表面にコーティング

される分子の親水性 / 疎水性と分子構造との関係について、新たに図3を追加し、説明を加えました。この特異的な動的濡れ挙動の原因に関して、分光学的な計測からそのメカニズムが明らかになりつつあります。現在、この件に関し論文を執筆中です。

#### 議論4 企業保有の要素技術と応用例

質問・コメント (田尾 博明)

実用化する上で、産総研の独自技術に加えて、企業のどのような要素技術が加わったのか、さらに、この研究の具体的な応用例を可能な範囲で示すことにより、シンセシオロジーの論文としての価値が高まると思います。

回答 (穂 積 篤)

もともと相手方企業が持っていたフィルム作製技術、ハードコーティング技術に、産総研で開発した表面処理技術が加わって量産化技術の確立に至りました。企業としては、実施契約締結後、直ちに試作品を関連企業に配布し、それを通してマーケティングを実施していくと聞いています。個人的には、視界確保のための車のサイドミラー用使い捨てフィルム、タッチパネルディスプレイへの指紋付着抑制コーティングへの応用が適していると考えています。

## 「Synthesiology - 構成学」 発刊の趣旨

研究者による科学的な発見や発明が実際の社会に役立つまでに長い時間がかかったり、忘れ去られ葬られたりしてしまうことを、悪夢の時代、死の谷、と呼び、研究活動とその社会寄与との間に大きなギャップがあることが認識されている<sup>(注1)</sup>。これまで研究者は、優れた研究成果であれば誰かが拾い上げてくれて、いつか社会の中で花開くことを期待して研究を行ってきたが、300年あまりの近代科学の歴史を振り返れば分かるように、基礎研究の成果が社会に活かされるまでに時間を要したり、埋没してしまうことが少なくない。また科学技術の領域がますます細分化された今日の状況では、基礎研究の成果を社会につなげることは一層容易ではなくなっている。

大きな社会投資によって得られた基礎研究の成果であっても、いわば自然淘汰にまかされたままでは、その成果の社会還元を実現することは難しい。そのため、社会の側から研究成果を汲み上げてもらうという受動的な態度ではなく、研究成果の可能性や限界を良く理解した研究者自身が研究側から積極的にこのギャップを埋める研究活動(すなわち本格研究<sup>(注2)</sup>)を行うべきであると考えます。

もちろん、これまでも研究者によって基礎研究の成果を社会に活かすための活動が行なわれてきた。しかし、そのプロセスはノウハウとして個々の研究者の中に残るだけで、系統立てて記録して論じられることがなかった。そのために、このような活動は社会における知として蓄積されずにきた。これまでの学術雑誌は、科学的発見といった基礎研究(すなわち第1種基礎研究<sup>(注3)</sup>)の成果としての事実的知識を集積してきた。これに対して、研究成果を社会に活かすために行うべきことを知として蓄積する、すなわち当為的知識を集積することを目的として、ここに新しい学術ジャーナルを発刊する。自然についての知の獲得というこれまでの科学に加えて、科学的知見や技術を統合して社会に有益なものを構成するための学問を確立することが、持続的発展可能な社会に科学技術が積極的に寄与するための車の両輪となる。

この「Synthesiology」と名付けたジャーナルにおいては、成果を社会に活かそうとする研究活動を基礎研究(すなわち第2種基礎研究<sup>(注4)</sup>)として捉え直し、その目標の設定と社会的価値を含めて、具体的なシナリオや研究手順、また要素技術の構成・統合のプロセスが記述された論文を掲載する。どのようなアプローチをとれば社会に活かす研究が実践できるのかを読者に伝え、共に議論するためのジャーナルである。そして、ジャーナルという媒体の上で研究活動事例を集積して、研究者が社会に役立つ研究を効果的にかつ効率よく実施するための方法論を確立することを目的とする。この論文をどのような観点で執筆するかについては、巻末の「編集の方針」に記載したので参照されたい。

ジャーナル名は、統合や構成を意味する Synthesis と学を意味する -logy をつなげた造語である。研究成果の社会還元を実現するためには、要素的技術をいかに統合して構成するかが重要であるという考えから Synthesis という語を基とした。そして、構成的・統合的な研究活動の成果を蓄積することによってその論理や共通原理を見いだす、という新しい学問の構築を目指していることを一語で表現するために、さらに今後の国際誌への展開も考慮して、あえて英語で造語を行ない、「Synthesiology - 構成学」とした。

このジャーナルが社会に広まることで、研究開発の成果を迅速に社会に還元する原動力が強まり、社会の持続的発展のための技術力の強化に資するとともに、社会における研究という営為の意義がより高まることを期待する。

シンセシオロジー編集委員会

- 注1 「悪夢の時代」は吉川弘之と歴史学者ヨセフ・ハトバニーが命名。「死の谷」は米国連邦議会 下院科学委員会副委員長であったバーノン・エーラーズが命名。ハーバード大学名誉教授のルイス・ブランスコムはこのギャップのことを「ダーウィンの海」と呼んだ。
- 注2 本格研究： 研究テーマを未来社会像に至るシナリオの中で位置づけて、そのシナリオから派生する具体的な課題に幅広く研究者が参画できる体制を確立し、第2種基礎研究<sup>(注4)</sup>を軸に、第1種基礎研究<sup>(注3)</sup>から製品化研究<sup>(注5)</sup>を連続的・同時並行的に進める研究を「本格研究 (Full Research)」と呼ぶ。本格研究 [http://www.aist.go.jp/aist\\_j/information/honkaku/index.html](http://www.aist.go.jp/aist_j/information/honkaku/index.html)
- 注3 第1種基礎研究： 未知現象を観察、実験、理論計算により分析して、普遍的な法則や定理を構築するための研究をいう。
- 注4 第2種基礎研究： 複数の領域の知識を統合して社会的価値を実現する研究をいう。また、その一般性のある方法論を導き出す研究も含む。
- 注5 製品化研究： 第1種基礎研究、第2種基礎研究および実際の経験から得た成果と知識を利用し、新しい技術の社会での利用を具体化するための研究。

# 編集方針

シンセシオロジー編集委員会

## 本ジャーナルの目的

本ジャーナルは、個別要素的な技術や科学的知見をいかに統合して、研究開発の成果を社会で使われる形にしているか、という科学的知の統合に関する論文を掲載することを目的とする。この論文の執筆者としては、科学技術系の研究者や技術者を想定しており、研究成果の社会導入を目指した研究プロセスと成果を、科学技術の言葉で記述したものを論文とする。従来の学術ジャーナルにおいては、科学的な知見や技術的な成果を事実（すなわち事実に基づく知識）として記載したものが学術論文であったが、このジャーナルにおいては研究開発の成果を社会に活かすために何を行なえば良いかについての知見（すなわち当為的知識）を記載したものを論文とする。これをジャーナルの上で蓄積することによって、研究開発を社会に活かすための方法論を確立し、そしてその一般原理を明らかにすることを目指す。さらに、このジャーナルの読者が自分たちの研究開発を社会に活かすための方法や指針を獲得することを期待する。

## 研究論文の記載内容について

研究論文の内容としては、社会に活かすことを目的として進めて来た研究開発の成果とプロセスを記載するものとする。研究開発の目標が何であるか、そしてその目標が社会的にどのような価値があるかを記述する（次ページに記載した執筆要件の項目1および2）。そして、目標を達成するために必要となる要素技術をどのように選定し、統合しようと考えたか、またある社会問題を解決するためには、どのような新しい要素技術が必要であり、それをどのように選定・統合しようとしたか、そのプロセス（これをシナリオと呼ぶ）を詳述する（項目3）。このとき、実際の研究に携わったものでなければ分からない内容であることを期待する。すなわち、結果としての要素技術の組合せの記載をするのではなく、どのような理由によって要素技術を選定したのか、どのような理由で新しい方法を導入したのか、について論理的に記述されているものとする（項目4）。例えば、社会導入のためには実験室的製造方法では対応できないため、社会の要請は精度向上よりも適用範囲の広さにあるため、また現状の社会制度上の制約があるため、などの理由を記載する。この時、個別の要素技術の内容の学術的詳細は既に発表済みの論文を引用する形として、重要なポイントを記載するだけで良いものとする。そして、これらの要素技術は互いにどのような関係にあり、それらを統合

するプロセスにおいて解決すべき問題は何であったか、そしてどのようにそれを解決していったか、などを記載する（項目5）。さらに、これらの研究開発の結果として得られた成果により目標にどれだけ近づけたか、またやり残したことは何であるかを記載するものとする（項目6）。

## 対象とする研究開発について

本ジャーナルでは研究開発の成果を社会に活かすための方法論の獲得を目指すことから、特定の分野の研究開発に限定することはない。むしろ幅広い分野の科学技術の論文の集積をすることによって、分野に関わらない一般原理を導き出すことを狙いとしている。したがって、専門外の実験者にも内容が理解できるように記述することが必要であるとともに、その専門分野の実験者に対しても学術論文としての価値を示す内容でなければならない。

論文となる研究開発としては、その成果が既に社会に導入されたものに限定することなく、社会に活かすことを念頭において実施している研究開発も対象とする。また、既に社会に導入されているものの場合、ビジネス的に成功しているものである必要はないが、単に製品化した過程を記述するのではなく、社会への導入を考慮してどのように技術を統合していったのか、その研究プロセスを記載するものとする。

## 査読について

本ジャーナルにおいても、これまでの学術ジャーナルと同様に査読プロセスを設ける。しかし、本ジャーナルの査読はこれまでの学術雑誌の査読方法とは異なる。これまでの学術ジャーナルでは事実の正しさや結果の再現性など記載内容の事実性についての観点が重要視されているのに対して、本ジャーナルでは要素技術の組合せの論理性や、要素技術の選択における基準の明確さ、またその有効性や妥当性を重要視する（次ページに査読基準を記載）。

一般に学術ジャーナルに掲載されている論文の質は査読の項目や採録基準によって決まる。本ジャーナルの査読においては、研究開発の成果を社会に活かすために必要なプロセスや考え方が過不足なく書かれているかを評価する。換言すれば、研究開発の成果を社会に活かすためのプロセスを知るために必要なことが書かれているかを見るのが査読者の役割であり、論文の読者の代弁者として読者の知りたいことの記載の有無を判定するものとする。

通常の学術ジャーナルでは、公平性を保証するという理由により、査読者は匿名であり、また査読プロセスは秘匿される。確立された学術ジャーナルにおいては、その質を維持するために公平性は重要であると考えられているからである。しかし、科学者集団によって確立されてきた事実的知識を記載する論文形式に対して、なすべきことは何であるかという当為的知識を記載する論文のあり方については、論文に記載すべき内容、書き方、またその基準などを模索していかなければならない。そのためには査読プロセスを秘匿するのではなく、公開していく方法をとる。すなわち、査読者とのやり取り中で、論文の内容に関して重要な議論については、そのやり取りを掲載することにする。さらには、論文の本文には記載できなかった著者の考えなども、査読者とのやり取りを通して公開する。このように査読プロセスに透明性を持たせ、どのような査読プロセスを経て掲載に至ったかを開示することで、ジャーナルの質を担保する。また同時に、査読プロセスを開示することによって、投稿者がこのジャーナルの論文を執筆するときの注意点を理解する助けとする。なお、本ジャーナルのように新しい論文形式を確立するためには、著者と査読者との共同作業によって論文を完成させていく必要があり、掲載された論文は著者と査読者の共同作業の結果ともいえることから、査読者氏名も公表する。

## 参考文献について

前述したように、本ジャーナルの論文においては、個別の要素技術については他の学術ジャーナルで公表済みの論文を引用するものとする。また、統合的な組合せを行う要素技術について、それぞれの要素技術の利点欠点について記載されている論文なども参考文献となる。さらに、本ジャーナルの発行が蓄積されてきたのちには、本ジャーナルの掲載論文の中から、要素技術の選択の考え方や問題点の捉え方が類似していると思われる論文を引用することを推奨する。これによって、方法論の一般原理の構築に寄与することになる。

## 掲載記事の種類について

巻頭言などの総論、研究論文、そして論説などから本ジャーナルは構成される。巻頭言などの総論については原則的には編集委員会からの依頼とする。研究論文は、研究実施者自身が行った社会に活かすための研究開発の内容とプロセスを記載したもので、上記の査読プロセスを経て掲載とする。論説は、科学技術の研究開発のなかで社会に活かすことを目指したものを概説するなど、内容を限定することなく研究開発の成果を社会に活かすために有益な知識となる内容であれば良い。総論や論説は編集委員会が、内容が本ジャーナルに適しているか確認した上で掲載の可否を判断し、査読は行わない。研究論文および論説は、国内外からの投稿を受け付ける。なお、原稿については日本語、英語いずれも可とする。

## 執筆要件と査読基準

(2008.01)

項目	執筆要件	査読基準
1	研究目標 (「製品」、あるいは研究者の夢) を設定し、記述する。	研究目標が明確に記述されていること。
2	研究目標と社会とのつながり	研究目標と社会との関係が合理的に記述されていること。
3	シナリオ	道筋 (シナリオ・仮説) が合理的に記述されていること。
4	要素の選択	要素技術 (群) が明確に記述されていること。要素技術 (群) の選択の理由が合理的に記述されていること。
5	要素間の関係と統合	要素間の関係と統合が科学技術の言葉で合理的に記述されていること。
6	結果の評価と将来の展開	研究目標の達成の度合いと将来の研究展開が客観的、合理的に記述されていること。
7	オリジナリティ	既刊の他研究論文と同じ内容の記述がないこと。

# 投稿規定

シンセシオロジー編集委員会

制定 2007年12月26日  
 改正 2008年6月18日  
 改正 2008年10月24日  
 改正 2009年3月23日  
 改正 2010年8月5日  
 改正 2012年2月16日  
 改正 2013年4月17日  
 改正 2014年5月9日

## 1 掲載記事の種類と概要

シンセシオロジーの記事には下記の種類がある。

・研究論文、論説、座談会記事、読者フォーラム

このうち、研究論文、論説は、原則として、投稿された原稿から査読を経て掲載する。座談会記事は編集委員会の企画で記事を作成して掲載する。読者フォーラムは読者により寄稿されたものを編集委員会で内容を検討の上で掲載を決定する。いずれの記事も、多様な研究分野・技術分野にまたがる読者が理解できるように書かれたものとする。記事の概要は下記の通り。

### ①研究論文

成果を社会に活かすことを目的とした研究開発の進め方とその基となる考え方（これをシナリオと呼ぶ）、その結果としての研究成果を、実際に遂行された研究開発に関する自らの経験や分析に基づき、論理立てて記述した論文。シナリオやその要素構成（選択・統合）についての著者の独自性を論文としての要件とするが、研究成果が既に社会に活かされていることは要件とはしない。投稿された原稿は複数名の査読者による査読を行い、査読者との議論を基に著者が最終原稿を作成する。なお、編集委員会の判断により査読者と著者とで直接面談（電話・メール等を含む）で意見交換を行う場合がある。

### ②論説

研究開発の成果を社会に活かすあるいは社会に広めるための、考えや主張あるいは動向・分析などを記述した記事。主張の独自性は要件としないが、既公表の記事と同一あるいは類似のものではないものとする。投稿された原稿は編集委員による内容の確認を行い、必要な修正点等があればそれを著者に伝え、著者はそれに基づいて最終原稿を作成する。

### ③座談会記事

編集委員会が企画した座談会あるいは対談等を記事にしたもの。座談会参加者の発言や討論を元に原稿を書き起したもので、必要に応じて、座談会後に発言を補足するための追記等を行うことがある。

### ④読者フォーラム

シンセシオロジーに掲載された記事に対する意見や感想また本誌の主旨に合致した読者への有益な情報提供などを掲載した記事とする。1,200文字以内で自由書式とする。編集委員会で内容を検討の上で掲載を決定する。

## 2 投稿資格

投稿原稿の著者は、本ジャーナルの編集方針にかなう内容が記載されていれば、所属機関による制限並びに科学技術の特定分野による制限も行わない。ただし、オーサーシップについて記載があること（著者全員が、本論文についてそれぞれ本質的な寄与をしていることを明記していること）。

## 3 原稿の書き方

### 3.1 一般事項

3.1.1 投稿原稿は日本語あるいは英語で受け付ける。査読により掲載可となった論文または記事はSynthesiology (ISSN1882-6229)に掲載されるとともに、このオリジナル版の約4ヶ月後に発行される予定の英語版のSynthesiology - English edition (ISSN1883-0978)にも掲載される。このとき、原稿が英語の場合にはオリジナル版と同一のものを英語版に掲載するが、日本語で書かれている場合には、著者はオリジナル版の発行後2ヶ月以内に英語翻訳原稿を提出すること。

3.1.2 研究論文については、下記の研究論文の構成および書式にしたがうものとし、論説については、構成・書式は研究論文に準拠するものとするが、サブタイトルおよび要約はなくても良い。

3.1.3 研究論文は、原著（新たな著作）に限る。

3.1.4 研究倫理に関わる各種ガイドラインを遵守すること。

### 3.2 原稿の構成

3.2.1 タイトル（含サブタイトル）、要旨、著者名、所属・連絡先、本文、キーワード（5つ程度）とする。

3.2.2 タイトル、要旨、著者名、キーワード、所属・連絡先については日本語および英語で記載する。

3.2.3 原稿等はワープロ等を用いて作成し、A4判縦長の用紙に印字する。図・表・写真を含め、原則として刷り上り6頁程度とする。

3.2.4 研究論文または論説の場合には表紙を付け、表紙には記事の種類（研究論文か論説）を明記する。

3.2.5 タイトルは和文で10～20文字（英文では5～10ワード）前後とし、広い読者層に理解可能なものとする。研究論文には和文で15～25文字（英文では7～15ワード）前後のサブタイトルを付け、専門家の理解を助けるものとする。

3.2.6 要約には、社会への導入のためのシナリオ、構成した技術要素とそれを選択した理由などの構成方法の考え方も

記載する。

3.2.7 和文要約は300文字以内とし、英文要約(125ワード程度)は和文要約の内容とする。英語論文の場合には、和文要約は省略することができる。

3.2.8 本文は、和文の場合は9,000文字程度とし、英文の場合は刷上りで同程度(3,400ワード程度)とする。

3.2.9 掲載記事には著者全員の執筆者履歴(各自200文字程度。英文の場合は75ワード程度。)及びその後、本質的な寄与が何であったかを記載する。なお、その際本質的な寄与をした他の人が抜けていないかも確認のこと。

3.2.10 研究論文における査読者との議論は査読者名を公開して行い、査読プロセスで行われた主な論点について3,000文字程度(2ページ以内)で編集委員会が編集して掲載する。

3.2.11 原稿中に他から転載している図表等や、他の論文等からの引用がある場合には、執筆者が予め使用許可をとったうえで転載許可等の明示や、参考文献リスト中へ引用元の記載等、適切な措置を行う。なお、使用許可書のコピーを1部事務局まで提出すること。また、直接的な引用の場合には引用部分を本文中に記載する。

### 3.3 書式

3.3.1 見出しは、大見出しである「章」が1、2、3、…、中見出しである「節」が1.1、1.2、1.3…、小見出しである「項」が1.1.1、1.1.2、1.1.3…、「目」が1.1.1.1、1.1.1.2、1.1.1.3…とする。

3.3.2 和文原稿の場合には以下のようにする。本文は「である調」で記述し、章の表題に通し番号をつける。段落の書き出しは1字あけ、句読点は「。」および「、」を使う。アルファベット・数字・記号は半角とする。また年号は西暦で表記する。

3.3.3 図・表・写真についてはそれぞれ通し番号をつけ、適切な表題・説明文(20~40文字程度。英文の場合は10~20ワード程度。)を記載のうえ、本文中における挿入位置を記入する。

3.3.4 図については画像ファイル(掲載サイズで350 dpi以上)を提出する。原則は白黒印刷とする。

3.3.5 写真については画像ファイル(掲載サイズで350 dpi以上)で提出する。原則は白黒印刷とする。

3.3.6 参考文献リストは論文中の参照順に記載する。

雑誌：[番号] 著者名：表題、雑誌名(イタリック)、巻(号)、開始ページ-終了ページ(発行年)。

書籍(単著または共著)：[番号] 著者名：書名(イタリック)、開始ページ-終了ページ、発行所、出版地(発行年)。

## 4 原稿の提出

原稿の提出は紙媒体で1部および原稿提出チェックシート(Wordファイル)も含め電子媒体も下記宛に提出する。

〒305-8568

茨城県つくば市梅園1-1-1 つくば中央第2

産業技術総合研究所 広報部広報制作室内

シンセシオロジー編集委員会事務局

なお、投稿原稿は原則として返却しない。

## 5 著者校正

著者校正は1回行うこととする。この際、印刷上の誤り以外の修正・訂正は原則として認められない。

## 6 内容の責任

掲載記事の内容の責任は著者にあるものとする。

## 7 著作権

本ジャーナルに掲載された全ての記事の著作権は産業技術総合研究所に帰属する。

問い合わせ先：

産業技術総合研究所 広報部広報制作室内

シンセシオロジー編集委員会事務局

電話：029-862-6217、ファックス：029-862-6212

E-mail：synthesiology-ml@aist.go.jp

## MESSAGES FROM THE EDITORIAL BOARD

There has been a wide gap between science and society. The last three hundred years of the history of modern science indicates to us that many research results disappeared or took a long time to become useful to society. Due to the difficulties of bridging this gap, this stage has been recently called the valley of death or the nightmare stage<sup>(Note 1)</sup>. Rather than passively waiting, therefore, researchers and engineers who understand the potential of the research should actively try to bridge the gap.

To bridge the gap, technology integration<sup>(i.e. Type 2 Basic Research – Note 2)</sup> of scientific findings for utilizing them in society, in addition to analytical research, has been one of the wheels of progress<sup>(i.e. Full Research – Note 3)</sup>. Traditional journals, have been collecting much analytical type knowledge that is factual knowledge and establishing many scientific disciplines<sup>(i.e. Type 1 Basic Research – Note 4)</sup>. Technology integration research activities, on the other hand, have been kept as personal know-how. They have not been formalized as universal knowledge of what ought to be done.

As there must be common theories, principles, and practices in the methodologies of technology integration, we regard it as basic research. This is the reason why we have decided to publish “*Synthesiology*”, a new academic journal. *Synthesiology* is a coined word combining “synthesis” and “ology”. Synthesis which has its origin in Greek means integration. Ology is a suffix attached to scientific disciplines.

Each paper in this journal will present scenarios selected for their societal value, identify elemental knowledge and/or technologies to be integrated, and describe the procedures and processes to achieve this goal. Through the publishing of papers in this journal, researchers and engineers can enhance the transformation of scientific outputs into the societal prosperity and make technical contributions to sustainable development. Efforts such as this will serve to increase the significance of research activities to society.

We look forward to your active contributions of papers on technology integration to the journal.

“*Synthesiology*” Editorial Board  
(written in January, 2008)

- Note 1** The period was named “nightmare stage” by Hiroyuki Yoshikawa, the then President of AIST, and historical scientist Joseph Hatvany. The “valley of death” was used by Vernon Ehlers in 1998 when he was Vice Chairman of US Congress, Science and Technology Committee. Lewis Branscomb, Professor emeritus of Harvard University, called this gap as “Darwinian sea” where natural selection takes place.
- Note 2** *Type 2 Basic Research*  
This is a research type where various known and new knowledge is combined and integrated in order to achieve the specific goal that has social value. It also includes research activities that develop common theories or principles in technology integration.
- Note 3** *Full Research*  
This is a research type where the theme is placed within the scenario toward the future society, and where framework is developed in which researchers from wide range of research fields can participate in studying actual issues. This research is done continuously and concurrently from *Type 1 Basic Research*<sup>(Note 4)</sup> to *Product Realization Research*<sup>(Note 5)</sup>, centered by *Type 2 Basic Research*<sup>(Note 2)</sup>.
- Note 4** *Type 1 Basic Research*  
This is an analytical research type where unknown phenomena are analyzed, by observation, experimentation, and theoretical calculation, to establish universal principles and theories.
- Note 5** *Product Realization Research*  
This is a research where the results and knowledge from *Type 1 Basic Research* and *Type 2 Basic Research* are applied to embody use of a new technology in the society.

Edited by *Synthesiology* Editorial Board

Published by National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

*Synthesiology* Editorial Board

Editor in Chief: T. KANAYAMA

Senior Executive Editor: M. SETO, N. YUMOTO

Executive Editors: C. KURIMOTO, T. SHIMIZU, M. TANAKA, S. TOGASHI, H. HATORI, M. AKAMATSU, F. UEDA (New Energy and Industrial Technology Development Organization), A. OKADA (Sumitomo Chemical Company, Limited), N. KOBAYASHI (Waseda University), T. MAENO (Keio University), M. YAMAZAKI, M. TAKAHASHI

Editors: H. AKOH, S. ABE, S. ICHIMURA (Nagoya University), K. UEDA (Hyogo Prefectural Institute of Technology), A. ONO, A. KAGEYAMA, S. KANEMARU, T. KUBO, N. KOHTAKE (Keio University), K. SAKAUE, H. TAO, M. TAKESHITA (New Energy and Industrial Technology Development Organization), H. TATEISHI, H. TAYA (J-Space Inc.), K. CHIBA, E. TSUKUDA, H. NAKASHIMA (Future University Hakodate), S. NIKI, Y. HASEGAWA, Y. BABA (The University of Tokyo), T. MATSUI, Y. MITSUISHI, N. MURAYAMA, M. MOCHIMARU, Y. YANO, A. YABE, H. YOSHIKAWA (Japan Science and Technology Agency)

Publishing Secretariat: Publication Office, Public Relations Department, AIST

Contact: *Synthesiology* Editorial Board

c/o Website and Publication Office, Public Relations Department, AIST

Tsukuba Central 2, 1-1-1 Umezono, Tsukuba 305-8568, Japan

Tel: +81-29-862-6217 Fax: +81-29-862-6212

E-mail: [synthesiology-ml@aist.go.jp](mailto:synthesiology-ml@aist.go.jp)

URL: [http://www.aist.go.jp/aist\\_e/research\\_results/publications/synthesiology\\_e](http://www.aist.go.jp/aist_e/research_results/publications/synthesiology_e)

\*Reproduction in whole or in part without written permission is prohibited.

## Editorial Policy

*Synthesiology* Editorial Board

### Objective of the journal

The objective of *Synthesiology* is to publish papers that address the integration of scientific knowledge or how to combine individual elemental technologies and scientific findings to enable the utilization in society of research and development efforts. The authors of the papers are researchers and engineers, and the papers are documents that describe, using “scientific words”, the process and the product of research which tries to introduce the results of research to society. In conventional academic journals, papers describe scientific findings and technological results as facts (i.e. factual knowledge), but in *Synthesiology*, papers are the description of “the knowledge of what ought to be done” to make use of the findings and results for society. Our aim is to establish methodology for utilizing scientific research result and to seek general principles for this activity by accumulating this knowledge in a journal form. Also, we hope that the readers of *Synthesiology* will obtain ways and directions to transfer their research results to society.

### Content of paper

The content of the research paper should be the description of the result and the process of research and development aimed to be delivered to society. The paper should state the goal of research, and what values the goal will create for society (Items 1 and 2, described in the Table). Then, the process (the scenario) of how to select the elemental technologies, necessary to achieve the goal, how to integrate them, should be described. There should also be a description of what new elemental technologies are required to solve a certain social issue, and how these technologies are selected and integrated (Item 3). We expect that the contents will reveal specific knowledge only available to researchers actually involved in the research. That is, rather than describing the combination of elemental technologies as consequences, the description should include the reasons why the elemental technologies are selected, and the reasons why new methods are introduced (Item 4). For example, the reasons may be: because the manufacturing method in the laboratory was insufficient for industrial application; applicability was not broad enough to stimulate sufficient user demand rather than improved accuracy; or because there are limits due to current regulations. The academic details of the individual elemental technology should be provided by citing published papers, and only the important points can be described. There should be description of how these elemental technologies

are related to each other, what are the problems that must be resolved in the integration process, and how they are solved (Item 5). Finally, there should be descriptions of how closely the goals are achieved by the products and the results obtained in research and development, and what subjects are left to be accomplished in the future (Item 6).

### Subject of research and development

Since the journal aims to seek methodology for utilizing the products of research and development, there are no limitations on the field of research and development. Rather, the aim is to discover general principles regardless of field, by gathering papers on wide-ranging fields of science and technology. Therefore, it is necessary for authors to offer description that can be understood by researchers who are not specialists, but the content should be of sufficient quality that is acceptable to fellow researchers.

Research and development are not limited to those areas for which the products have already been introduced into society, but research and development conducted for the purpose of future delivery to society should also be included.

For innovations that have been introduced to society, commercial success is not a requirement. Notwithstanding there should be descriptions of the process of how the technologies are integrated taking into account the introduction to society, rather than describing merely the practical realization process.

### Peer review

There shall be a peer review process for *Synthesiology*, as in other conventional academic journals. However, peer review process of *Synthesiology* is different from other journals. While conventional academic journals emphasize evidential matters such as correctness of proof or the reproducibility of results, this journal emphasizes the rationality of integration of elemental technologies, the clarity of criteria for selecting elemental technologies, and overall efficacy and adequacy (peer review criteria is described in the Table).

In general, the quality of papers published in academic journals is determined by a peer review process. The peer review of this journal evaluates whether the process and rationale necessary for introducing the product of research and development to society are described sufficiently well.

In other words, the role of the peer reviewers is to see whether the facts necessary to be known to understand the process of introducing the research finding to society are written out; peer reviewers will judge the adequacy of the description of what readers want to know as reader representatives.

In ordinary academic journals, peer reviewers are anonymous for reasons of fairness and the process is kept secret. That is because fairness is considered important in maintaining the quality in established academic journals that describe factual knowledge. On the other hand, the format, content, manner of text, and criteria have not been established for papers that describe the knowledge of “what ought to be done.” Therefore, the peer review process for this journal will not be kept secret but will be open. Important discussions pertaining to the content of a paper, may arise in the process of exchanges with the peer reviewers and they will also be published. Moreover, the vision or desires of the author that cannot be included in the main text will be presented in the exchanges. The quality of the journal will be guaranteed by making the peer review process transparent and by disclosing the review process that leads to publication.

Disclosure of the peer review process is expected to indicate what points authors should focus upon when they contribute to this journal. The names of peer reviewers will be published since the papers are completed by the joint effort of the authors and reviewers in the establishment of the new paper format for *Synthesiology*.

## References

As mentioned before, the description of individual elemental technology should be presented as citation of papers published in other academic journals. Also, for elemental technologies that are comprehensively combined, papers that describe advantages and disadvantages of each elemental technology can be used as references. After many papers are accumulated through this journal, authors are recommended to cite papers published in this journal that present similar procedure about the selection of elemental technologies and the introduction to society. This will contribute in establishing a general principle of methodology.

## Types of articles published

*Synthesiology* should be composed of general overviews such as opening statements, research papers, and editorials. The Editorial Board, in principle, should commission overviews. Research papers are description of content and the process of research and development conducted by the researchers themselves, and will be published after the peer review process is complete. Editorials are expository articles for science and technology that aim to increase utilization by society, and can be any content that will be useful to readers of *Synthesiology*. Overviews and editorials will be examined by the Editorial Board as to whether their content is suitable for the journal. Entries of research papers and editorials are accepted from Japan and overseas. Manuscripts may be written in Japanese or English.

## Required items and peer review criteria (January 2008)

	Item	Requirement	Peer Review Criteria
1	Research goal	Describe research goal (“product” or researcher’s vision).	Research goal is described clearly.
2	Relationship of research goal and the society	Describe relationship of research goal and the society, or its value for the society.	Relationship of research goal and the society is rationally described.
3	Scenario	Describe the scenario or hypothesis to achieve research goal with “scientific words” .	Scenario or hypothesis is rationally described.
4	Selection of elemental technology(ies)	Describe the elemental technology(ies) selected to achieve the research goal. Also describe why the particular elemental technology(ies) was/were selected.	Elemental technology(ies) is/are clearly described. Reason for selecting the elemental technology(ies) is rationally described.
5	Relationship and integration of elemental technologies	Describe how the selected elemental technologies are related to each other, and how the research goal was achieved by composing and integrating the elements, with “scientific words” .	Mutual relationship and integration of elemental technologies are rationally described with “scientific words” .
6	Evaluation of result and future development	Provide self-evaluation on the degree of achievement of research goal. Indicate future research development based on the presented research.	Degree of achievement of research goal and future research direction are objectively and rationally described.
7	Originality	Do not describe the same content published previously in other research papers.	There is no description of the same content published in other research papers.

# Instructions for Authors

“*Synthesiology*” Editorial Board

Established December 26, 2007

Revised June 18, 2008

Revised October 24, 2008

Revised March 23, 2009

Revised August 5, 2010

Revised February 16, 2012

Revised April 17, 2013

Revised May 9, 2014

## 1 Types of articles submitted and their explanations

The articles of *Synthesiology* include the following types:

- Research papers, commentaries, roundtable talks, and readers’ forums

Of these, the submitted manuscripts of research papers and commentaries undergo review processes before publication. The roundtable talks are organized, prepared, and published by the Editorial Board. The readers’ forums carry writings submitted by the readers, and the articles are published after the Editorial Board reviews and approves. All articles must be written so they can be readily understood by the readers from diverse research fields and technological backgrounds. The explanations of the article types are as follows.

### ① Research papers

A research paper rationally describes the concept and the design of R&D (this is called the scenario), whose objective is to utilize the research results in society, as well as the processes and the research results, based on the author’s experiences and analyses of the R&D that was actually conducted. Although the paper requires the author’s originality for its scenario and the selection and integration of elemental technologies, whether the research result has been (or is being) already implemented in society at that time is not a requirement for the submission. The submitted manuscript is reviewed by several reviewers, and the author completes the final draft based on the discussions with the reviewers. Views may be exchanged between the reviewers and authors through direct contact (including telephone conversations, e-mails, and others), if the Editorial Board considers such exchange necessary.

### ② Commentaries

Commentaries describe the thoughts, statements, or trends and analyses on how to utilize or spread the results of R&D to society. Although the originality of the statements is not required, the commentaries should not be the same or similar to any articles published in the past. The submitted manuscripts will be reviewed by the Editorial Board. The authors will be contacted if corrections or revisions are necessary, and the authors complete the final draft based on the Board members’

comments.

### ③ Roundtable talks

Roundtable talks are articles of the discussions or interviews that are organized by the Editorial Board. The manuscripts are written from the transcripts of statements and discussions of the roundtable participants. Supplementary comments may be added after the roundtable talks, if necessary.

### ④ Readers’ forums

The readers’ forums include the readers’ comments or thoughts on the articles published in *Synthesiology*, or articles containing information useful to the readers in line with the intent of the journal. The forum articles may be in free format, with 1,200 Japanese characters or less. The Editorial Board will decide whether the articles will be published.

## 2 Qualification of contributors

There are no limitations regarding author affiliation or discipline as long as the content of the submitted article meets the editorial policy of *Synthesiology*, except authorship should be clearly stated. (It should be clearly stated that all authors have made essential contributions to the paper.)

## 3 Manuscripts

### 3.1 General

3.1.1 Articles may be submitted in Japanese or English. Accepted articles will be published in *Synthesiology* (ISSN 1882-6229) in the language they were submitted. All articles will also be published in *Synthesiology - English edition* (ISSN 1883-0978). The English edition will be distributed throughout the world approximately four months after the original *Synthesiology* issue is published. Articles written in English will be published in English in both the original *Synthesiology* as well as the English edition. Authors who write articles for *Synthesiology* in Japanese will be asked to provide English translations for the English edition of the journal within 2 months after the original edition is published.

3.1.2 Research papers should comply with the structure and format stated below, and editorials should also comply with the same structure and format except

subtitles and abstracts are unnecessary.

3.1.3 Research papers should only be original papers (new literary work).

3.1.4 Research papers should comply with various guidelines of research ethics.

### 3.2 Structure

3.2.1 The manuscript should include a title (including subtitle), abstract, the name(s) of author(s), institution/contact, main text, and keywords (about 5 words).

3.2.2 Title, abstract, name of author(s), keywords, and institution/contact shall be provided in Japanese and English.

3.2.3 The manuscript shall be prepared using word processors or similar devices, and printed on A4-size portrait (vertical) sheets of paper. The length of the manuscript shall be, about 6 printed pages including figures, tables, and photographs.

3.2.4 Research papers and editorials shall have front covers and the category of the articles (research paper or editorial) shall be stated clearly on the cover sheets.

3.2.5 The title should be about 10-20 Japanese characters (5-10 English words), and readily understandable for a diverse readership background. Research papers shall have subtitles of about 15-25 Japanese characters (7-15 English words) to help recognition by specialists.

3.2.6 The abstract should include the thoughts behind the integration of technological elements and the reason for their selection as well as the scenario for utilizing the research results in society.

3.2.7 The abstract should be 300 Japanese characters or less (125 English words). The Japanese abstract may be omitted in the English edition.

3.2.8 The main text should be about 9,000 Japanese characters (3,400 English words).

3.2.9 The article submitted should be accompanied by profiles of all authors, of about 200 Japanese characters (75 English words) for each author. The essential contribution of each author to the paper should also be included. Confirm that all persons who have made essential contributions to the paper are included.

3.2.10 Discussion with reviewers regarding the research paper content shall be done openly with names of reviewers disclosed, and the Editorial Board will edit the highlights of the review process to about 3,000 Japanese characters (1,200 English words) or a maximum of 2 pages. The edited discussion will be attached to the main body of the paper as part of the article.

3.2.11 If there are reprinted figures, graphs or citations from other papers, prior permission for citation must be obtained and should be clearly stated in the paper, and the sources should be listed in the reference list. A copy of the permission should be sent to the Publishing Secretariat. All verbatim quotations should be placed in quotation marks or marked clearly within the paper.

### 3.3 Format

3.3.1 The headings for chapters should be 1, 2, 3..., for subchapters, 1.1, 1.2, 1.3..., for sections, 1.1.1, 1.1.2, 1.1.3, for subsections, 1.1.1.1, 1.1.1.2, 1.1.1.3.

3.3.2 The chapters, subchapters, and sections should be enumerated. There should be one line space before each paragraph.

3.3.3 Figures, tables, and photographs should be enumerated. They should each have a title and an explanation (about 20-40 Japanese characters or 10-20 English words), and their positions in the text should be clearly indicated.

3.3.4 For figures, image files (resolution 350 dpi or higher) should be submitted. In principle, the final print will be in black and white.

3.3.5 For photographs, image files (resolution 350 dpi or higher) should be submitted. In principle, the final print will be in black and white.

3.3.6 References should be listed in order of citation in the main text.

Journal – [No.] Author(s): Title of article, *Title of journal* (italic), Volume(Issue), Starting page-Ending page (Year of publication).

Book – [No.] Author(s): *Title of book* (italic), Starting page-Ending page, Publisher, Place of Publication (Year of publication).

## 4 Submission

One printed copy or electronic file (Word file) of manuscript with a checklist attached should be submitted to the following address:

*Synthesiology* Editorial Board  
c/o Website and Publication Office, Public Relations  
Department, National Institute of Advanced  
Industrial Science and Technology(AIST)  
Tsukuba Central 2 , 1-1-1 Umezono, Tsukuba 305-  
8568

E-mail: [synthesiology-ml@aist.go.jp](mailto:synthesiology-ml@aist.go.jp)

The submitted article will not be returned.

## 5 Proofreading

Proofreading by author(s) of articles after typesetting is complete will be done once. In principle, only correction of printing errors are allowed in the proofreading stage.

## 6 Responsibility

The author(s) will be solely responsible for the content of the contributed article.

## 7 Copyright

The copyright of the articles published in “*Synthesiology*” and “*Synthesiology English edition*” shall belong to the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology(AIST).

Inquiries:

*Synthesiology* Editorial Board  
c/o Website and Publication Office, Public Relations  
Department, National Institute of Advanced  
Industrial Science and Technology(AIST)  
Tel: +81-29-862-6217 Fax: +81-29-862-6212  
E-mail: [synthesiology-ml@aist.go.jp](mailto:synthesiology-ml@aist.go.jp)

## 編集後記

皆様お気づきでしょうか。本号から冒頭に、編集委員会による「論文のポイント」という紹介記事が掲載されています。「シンセシオロジー」をさらに多くの皆様に読んでいただき、投稿していただくための試みです。研究を深め社会に貢献する様々な取り組みを方法論として紹介することで、本論文誌の魅力を広めていきたいと思えます。なお、この紹介ページは、ホームページへの掲載やリンクに加え、他の学術雑誌等への掲載も依頼していく予定です。

紹介文の作成過程で気がついたことがあります。それは、

本雑誌の特徴である「査読者との議論」の役割です。専門が異なっても、その論文から読み取れる普遍性は何かについて、様々な議論がされています。こちらを読んでから本文を読むと、理解がしやすい場合もありますので、ご活用ください。

作成にあたり、前号の編集後記の「試み」をもとに、査読者を含め、編集委員会が知恵を絞っておりますが、改善の余地はたくさんあると思います。わかりやすく、魅力的な紹介ができるよう、率直なご意見をぜひ編集委員会にお寄せください。

(編集幹事 富樫 茂子)

Synthesiology 7巻3号 2014年8月 発行

編集 シンセシオロジー編集委員会

発行 独立行政法人 産業技術総合研究所

---

シンセシオロジー編集委員会

委員長：金山 敏彦

副委員長：瀬戸 政宏、湯元 昇

幹事（編集及び査読）：栗本 史雄、清水 敏美、田中 充、富樫 茂子、羽鳥 浩章

幹事（普及）：赤松 幹之、植田 文雄（独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構）、岡田 明彦（住友化学株式会社）、  
小林 直人（早稲田大学）、前野 隆司（慶應義塾大学）、山崎 正和

幹事（出版）：高橋 正春

委員：赤穂 博司、阿部 修治、一村 信吾（名古屋大学）、上田 完次（兵庫県立工業技術センター）、小野 晃、景山 晃、金丸 正剛、久保 泰、神武 直彦（慶應義塾大学）、坂上 勝彦、田尾 博明、竹下 満（独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構）、立石 裕、多屋 秀人（株式会社 J-Space）、千葉 光一、佃 栄吉、中島 秀之（公立はこだて未来大学）、仁木 栄、長谷川 裕夫、馬場 靖憲（東京大学）、松井 俊浩、三石 安、村山 宣光、持丸 正明、矢野 雄策、矢部 彰、吉川 弘之（独立行政法人 科学技術振興機構）

事務局：独立行政法人 産業技術総合研究所 広報部広報制作室内 シンセシオロジー編集委員会事務局

問い合わせ シンセシオロジー編集委員会

〒305-8568 つくば市梅園 1-1-1 中央第2 産業技術総合研究所広報部広報制作室内

TEL：029-862-6217 FAX：029-862-6212

E-mail：synthesiology-ml@aist.go.jp ホームページ <http://www.aist.go.jp/synthesiology>

●本誌掲載記事の無断転載を禁じます。



## Research papers

Development of a stable growth factor suitable for radioprotection

*-Drug development-aimed R&D at a basic research institute-*

T.IMAMURA

Development of a protein array for autoantibody profiling of blood

*-Comprehensive disease diagnosis using the body's defense system -*

Y.KAWAKAMI and N.GOSHIMA

Technological development of internal heat-integrated distillation column (HIDiC)

*-Substantive research of application to a bench plant of bioethanol distillation-*

K.KATAOKA and H.NODA

Secure password authentication schemes and their applications

*-How to achieve security with short passwords-*

K.KOBARA and S.H.SHIN

Development of environmentally-friendly surface modification technology

*-Practical realization of novel oleophobic coating without relying on perfluorinated compounds and surface texturing-*

A.HOZUMI and C.URATA

## Messages from the editorial board

**Editorial policy**

**Instructions for authors**