

産
総
研

LINK

09

2017 SEPTEMBER

No.14

技術を社会へつなげるコミュニケーション・マガジン

■ BUSINESS MODEL

産総研 × シスメックス株式会社 P02

世界初、糖鎖の変化で
肝臓の線維化を診断

Atsushi Kuno
Hisashi Narimatsu
Youichi Takahama
Chikayuki Tsuruno



■ BUSINESS MODEL

産総研 × 東洋紡株式会社 P08

うるおいの肌で女性を笑顔に!

Dai Kitamoto
Atsushi Sogabe
Shuhei Yamamoto



① ここにもあった産総研

甜菜糖工業に貢献した
酵素メリビアーゼをつくり出す菌株の発見! P14

BUSINESS
MODEL

世界初、糖鎖の変化で 肝臓の線維化を診断

双方向の共同研究が迅速な実用化を実現



産業技術総合研究所
創薬基盤研究部門
糖鎖技術研究グループ
上級主任研究員

久野 敦

Atsushi Kuno



産業技術総合研究所
創薬基盤研究部門
招聘研究員

成松 久

Hisashi Narimatsu



ウイルス性肝炎やその他の原因による肝臓疾患は、進行すると肝硬変や肝臓がんに至る危険な病気だ。

急性肝炎は、自覚症状も出るうえに診断薬もあるが、

いったん症状が治まり慢性化すると、徐々に肝臓の線維化が進む。

この慢性肝炎による線維化の進行が肝臓がんなどにつながるのだが、

その重篤度を判定する診断薬はこれまでなかった。

さらに今までは、身体に針を刺して肝臓の生体組織を採取するという

肉体的に負担が大きな検査法や高額な画像診断装置を使った検査法が一般的だった。

産総研とシスメックス株式会社は、世界で初めて糖鎖マーカーを用い、

血液検査だけで、しかもたったの17分で高精度な判定ができる肝線維化検査技術を開発した。

この製品の研究開発はどのように進められたのか、実用化までの道のりを聞いた。



KEY POINT



血液検査で診断をすることで、
患者の身体的・経済的な負担を大きく軽減。

世界で誰も着手していない 次世代の研究にいち早く取り組む

成松 糖鎖とはさまざまな種類の糖が鎖状につながったもので、あらゆる細胞の表面に存在するタンパク質や脂質と結合して存在しています。また血清中やその他の体液(唾液、リンパ液、消化管分泌液など)中に溶け込んでいるタンパク質のほとんどに、糖鎖は結合しています。さらに細胞膜上の糖鎖は、細胞間の結合に深く関係しています。この細胞間の結合は、免疫能に関係したり、がん細胞の転移能などにも深く関係します。一方でインフルエンザウイルスに代表されるような、いろいろな種類のウイルスの受容体になるのも糖鎖です。私はよく、糖鎖は細胞やタンパク質の洋服のようなものだと言っています。細胞は生まれてから死ぬまでの間に、分化し、成熟していきます。そのような細胞の変化によって、細胞表面にある糖鎖の構造も、服を着替えるように変化します。

タンパク質は、細胞の種類や成熟度が変わっても構造が変化することはありません。それに対して糖鎖構造はこうした細胞の変化をよく反映するので、糖鎖の構造を見ればその細胞の種類や分化状態がわかります。そのため、糖鎖を解析し、その機能を明らかにしていくことで画期的な病気の診断技術ができると考えたわけです。

シスメックス株式会社
第一エンジニアリング本部長

高浜 洋一

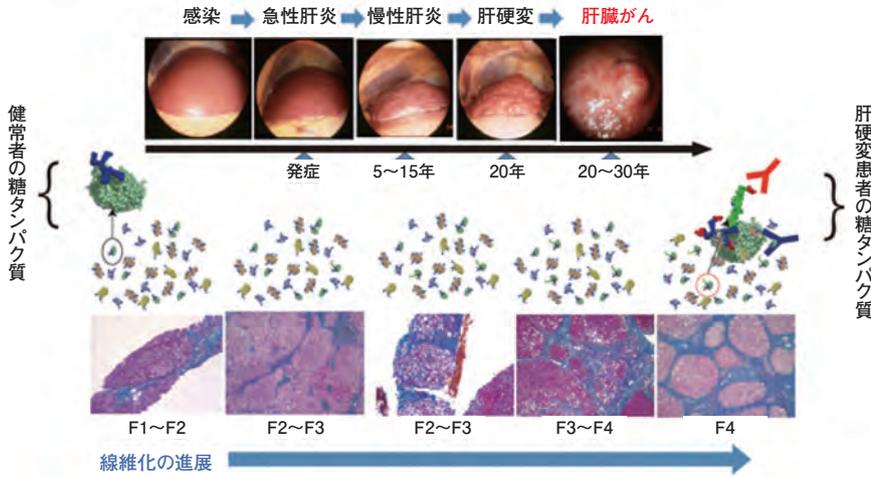
Youichi Takahama

シスメックス株式会社
第一エンジニアリング本部
タンパク技術グループ 課長

鶴野 親是

Chikayuki Tsuruno

▼肝炎の進行に伴い血中に糖鎖構造が変化した糖タンパク質が増える



と変化していくためです。

2003年当時、糖鎖工学研究センターの糖鎖構造解析チームでチーム長をされていた平林さんは、解析技術開発を立ち上げる中で、糖鎖のある決まった形の部分を認識して結合するレクチンという種類のタンパク質のツールへの利用を考案し、私もこの開発プロジェクトに携わりました。まず、どの種類のレクチンと、どの構造の糖鎖との親和性が高いかについての研究を進め、その情報の蓄積をもとに、2005年にレクチンアレイという40種

久野 成松さんが産総研に入所したのは2001年、産総研が発足する少し前のことですね。以来、糖鎖医工学研究センター（当時）センター長として産総研の糖鎖研究を先導して来られました。このセンターの大きな成果の一つが、肝線維化検査技術です。

成松 研究開発の経緯の前に、ライフサイエンスの近年の歴史を振り返らせてください。1980年代後半に、DNA解読のための国際プロジェクトが立ち上がりました。私もそこに少しかかわっていましたが、国際協力のおかげで10年ほどで解読が完了し、2000年前後には皆、次のアイデアを探していました。そこで有力視されたのがタンパク質です。ちょうどそのころ開発されたタンパク質の解析技術を使えば、タンパク質の新しい機能が次々と発見できたのです。

そのような中で私は、タンパク質世代よりさらに次世代の研究に取り組むべきだと考えました。ここでいち早く糖鎖研究に取り組み、日本が世界のイニシアチブをとるよう経済産業省に提案

したのです。それが受け入れられ、2001年、私は産総研でNEDOの糖鎖プロジェクトを率いることになり、まずは糖鎖の解析技術の開発に取り組みました。

久野 それまで生体成分に含まれる微量タンパク質上の糖鎖の構造分析は世界的に手付かずでした。それは、糖鎖がDNAやタンパク質よりはるかに複雑で、種類も多く、構造も刻々

程度の特異性の異なるレクチンへの反応から糖鎖構造の特徴を抽出する画期的なシステムを発表したのです。

成松 他国が未踏の分野である時期に、私たちはいち早く糖鎖研究に乗り出し、このような基盤技術の開発を果たしたことで、産総研はプロジェクト開始から数年で糖鎖研究の世界的な先進拠点となりました。

新しい診断法で300万人の慢性肝炎患者の負担を減らしたい

成松 私は医学部出身で、医療分野に貢献したいという思いが強くあります。次の段階では、糖鎖を用いて実際の医療に役立てられる研究開発をしようと、2006年、やはりNEDOプロジェクトで、数社の企業と協力して診断薬の開発をスタートさせました。

対象疾病として、国内の患者数が約300万人と非常に多く、血液検査によって分子を同定しやすい肝臓病を標的にしました。肝炎ウイルスに感染すると、急性肝炎から慢性肝炎を経て、次第に肝細胞が線維化していき、さらに肝硬変、肝臓がんへと進行します。それまでの一般的な肝臓疾患の検査はとても大変でした。バイオプシー（Biopsy）と呼ばれる検査で、患部に直接針を刺して細胞を採取し、病理医が線維化の度合いを診断するのです。肝臓は出血しやすいため、数日間の入院が必要で、身体的だけでなく経済的にも患者に大きな負担がかかります。もし、血液検査で診断ができれば、そういった負担を大きく軽減できると考えました。

高浜 血液や尿などを用いて行う検体検査に必要な機器、試薬、ソフトウェアの研究開発から製造、販売・サービス、サポート



を一貫して行う総合メーカーである当社は、創業以来血球計数検査をビジネスの柱として事業を展開していましたが、1987年にラテックス粒子の凝集反応を利用したタンパク質の検出システム(免疫凝集測定装置 PAMIA-10)を開発しました。このシステムは測定結果が出るまで15分という迅速性もあり、当時大きな脚光を浴びました。また、診断薬としてはAFP、CEAなどの腫瘍マーカーを最初に上市し、90年代からはB型肝炎、C型肝炎などの肝炎ウイルスやエイズウイルスなど、感染症の診断薬開発に注力しました。その後、システムを2007年に最新の高感度化学発光法を利用した全自動免疫測定装置 HISCL®-2000iに更新し、さらに肝臓疾患にフォーカスをあてて研究を進めていたところ、NEDOプロジェクトのことで知り、公募を経て「糖鎖マーカーを利用した肝線維化検査の開発」プロジェクトに2009年9月から参加しました。

18時間を17分に! 高精度に加え迅速化を追求

久野 当時、肝臓の線維化の進行度を高精度に測定するマーカーは見つかっていましたが、レクチンアレイによる分析では18時間かかっており、新たな技術を市場に出すには測定速度の迅速化が不可欠でした。それを実現するためにシスメックス株式会社の技術が必要だと考えました。

シスメックスの参加で糖鎖マーカーを用いた肝線維化検査の迅速化は大きく前進しましたが、2011年、市場化への入口段階でNEDOプロジェクトは終了します。実はこの時点では道半ばであり、試薬の完成までには、さらに長い開発期間が必要でした。

成松 ここで終わらせるわけにはいかないと、その後は厚生労働省からの大型の補助も受けながら、全国の大学、研究所の肝臓専門の臨床医と共同研究を始めました。産総研では、サンプルを集めることは非常に難しいのですが、厚労科研費によって組織された研究班のおかげで、全国の主たる病院から患者サンプルを集めることができました。さらにシスメックスとの共同研究により、肝線維化マーカーを自動測定する技術の開発を続けることになりました。

鶴野 現在、私はシスメックスで製品開発を担当していますが、そのころは、国内

留学で社外研究を行っていました。留学期間が終わりに近づき、もう少し研究を続けたいと考えていたところ、高浜さんから「2日かかる分析を17分にしたいか?」と連絡がありました。驚きとともに、これは面白そうだと、会社に戻ることにしたのです。

高浜 当時は、試薬の保存安定性が悪く、3日で使えなくなっていました。それを1年間安定して使える仕様をしたい。そこで、この分野の経験が豊富な鶴野さんの知識と経験、技術が必要だと考えたわけです。

鶴野 測定時間をいきなり十数分にするのは難しいので、まずは18時間を1時間に短縮する目標を立てました。糖鎖とレクチンの結合は弱く、反応も早くありません。したがって汎用的な自動分析器で測定すると糖鎖とレクチンの結合が保持できないため、レクチンを加工し反応性を高めたり、試薬中に安定化剤や増感剤の成分を加えたりなど、当社のノウハウを用いて感度や安定性を改善していきました。それまでレクチンの加工経験はなかったのですが、技術的な部分を久野さんに教えていただきながら、当社のノウハウと融合させて、誰がどこで測っても同じ結果が得られることを目標に開発を進めていきました。

高浜 3カ月後、3種類のマーカーで計測し、その組み合わせで診断する試薬ができました。しかし、これだと時間もかかる上に試薬コストが3倍、それに前処理も必要です。1種類のマーカーで検出する方法を求め、マーカーと試薬の開発をセットで進めていきました。幸い最初の試薬ができてからは加速度的に開発



▼検査に使用される全自動免疫測定装置HISCL®-800
(提供:シスメックス株式会社)



▼開発された「HISCL® M2BPGi®」試薬
(提供:シスメックス株式会社)



が進み、2012年には17分での高感度診断を実現しました。それが2013年に発売された「HISCL® M2BPGi®試薬」です。

最大の難関は臨床サンプルの収集

成松 開発にあたって最も苦労したのは、先ほども述べましたが患者の血液や患部の細胞(臨床サンプル)を集めることでした。医療系の研究開発は臨床サンプルがなければ不可能です。糖鎖マーカーが高感度で正確だと証明するには、糖鎖マーカーを用いた診断試薬での測定結果と、信頼のおける病理医が行った診断結果の突き合わせを、より多くのサンプルを用いて行う必要があるわけです。しかし、サンプルを長期間にわたって保管している医療機関自体が少なく、あらゆる関係を頼って協力を依頼していきました。厚労省科研費による研究班が立ち上がったおかげで、最終的には15の医療機関から6000検体を集めることができました。

久野 医療機関側としては、貴重な臨床サンプルを外部にはあまり提供したくないものです。しかし、産総研の糖鎖マーカーならごく微量のサンプルがあれば十分なので、提供していただきやすかったと思います。それができたのも、とにかく感度が高かったからです。市場化に向けては、まずは高感度な解析技術でマーカー開発を実現し、医療機関の信頼を得て、その後に臨床現場用に迅速化を進める。この順序が有効だったと思います。

また、開発当初から臨床医と意見のキャッチボールをしながら進められたことも、早期の実用化に役立ちました。肝臓の線維化診断をターゲットに始めた研究ですが、現在は臨床医のニーズを汲み、肝臓がんの予知を次のターゲットに取り組んでいます。

成松 長崎医療センターでは、数百人の肝炎患者から30年以上にわたって経時的に採取した血清サンプルを保管してあ

りました。これはとてつもなく貴重なサンプルでした。新たに開発した「HISCL®M2BPGi®試薬」の測定値により、肝線維化の程度や肝硬変の重篤度を判断でき、さらに発がんまでの時間をかなり高精度に予測できることがわかりました。つまり慢

性肝炎の重篤度を血清の測定値で判定できるようになったわけです。重篤度が判定できれば、検査や投薬の要不要が判断でき、無駄な検査や投薬を避けることができます。これで医療費も抑制できるわけです。

さらに言えば、これまで肝線維化の診断には高額な画像解析装置が用いられていましたが、そのような装置を個人経営の開業医が導入するのは難しいでしょう。この技術なら採血して検査機関に送るだけでよいため、国民病ともいえる肝炎の予防や早期の発見・治療に広く力を発揮すると思います。

技術の「橋渡し」はともに橋を架けること

鶴野 診断薬の迅速な開発には、多くの医療機関や臨床医の方の協力が不可欠です。15もの医療機関の協力は一企業ではとても得られるものではなく、産総研の存在は非常に有難かったです。臨床性能評価に耐えうる例数、症例を得られたのが開発・薬事申請が円滑に進んだ要因です。

高浜 当時、当社はグローバルメジャー企業と対等以上の勝負をしていこうとしていたところでした。検査を迅速化したい産総研と、新たな価値のある肝臓疾患マーカーを開発したい当社とは目指すところが一致し、互いに補いあえる、まさにWIN-WINの関係にあったと言えます。

久野 産総研は「技術の橋渡し」とよく言いますが、共同研究をして思ったのは、産総研が一方向的に橋渡しをするのではなく、半分は企業からも橋をかけてもらっているということです。実用化に向けてどのように技術を完成させていけばよいのか、一緒に研究開発をすることで大変勉強させていただきました。その経験は、その後の技術開発にとっても役立っています。

アジア市場への展開と新たなバイオマーカーの開発

高浜 「HISCL® M2BPGi®試薬」は2013年に薬事認可を受け、2015年には保険の適用を受けました。現在は国内を中心に販売していますが、中国でもすでに当社の全自動免疫測定装置「HISCL®シリーズ」の市場導入が進んでおります。中国は肝炎患者が多い国なので、今後「HISCL® M2BPGi®試薬」が認可されれば、医療面で貢献できるだけでなく、大きなビジネスとして育っていくことが期待されます。アジア圏での展開をファー





ストステップとし、その後は欧米へもこの検査システムを普及させていきたいと考えています。

久野 私は2015年に産総研の技術移転ベンチャー支援制度を利用し、ベンチャー企業(グライコバイオマーカー・リーディング・イノベーション(GL-i)株式会社)を立ち上げ

ました。成松さんは2001年以来、産総研に装置も人もそろえ、100人を超える研究者が複数のバイオマーカーを同時に開発している体制をつくりあげ、そこから肝線維化マーカーも磨かれていったわけです。産総研では同一の開発プラットフォームを利用して、他にも10以上のバイオマーカーの開発が進められており、私はこのマーカー、プラットフォームを多くの企業に還元し、実用化を見届けたいと考えました。現在はGL-i株式会社とともに企業との間で技術の橋渡しを行っています。

鶴野 私はM2BPGi®で培った測定技術や分析、診断技術をもとに、第2、第3のバイオマーカーの開発に取り組んでいます。現在有力なのは胆道がん用のマーカーです。胆道がんは進行してから見つかるケースが多いのですが、早期発見できる可能性が見えてきています。

成松 胆道がんのマーカー開発も、ご支援いただいた臨床機関に保管していた数十年分の血清などのサンプルを提供していただけただけからできることです。研究者が医療機関と個別に交渉するのは大変な労力を要するので、国には大規模なサンプル収集と管理を行う公的機関をできるだけ早急につくってもらいたいですね。それは今後の疾病診断薬の開発に大いに役に立つはずですよ。

高浜 最後に、私から産総研へのお願いがあります。日本は技術力が高く、科学論文も豊富ですが、その成果を応用した欧米企業に知財を抑えられて苦しい思いをすることがよくあります。

これから重要なことは、オールジャパンで知財をいかに上手く橋渡ししていくかでしょう。技術面での権利範囲設定はもちろん、そこから商業化までの分割特許などについても戦略的に進め、知財の海外流出をブロックする仕組みづくりについて、積極的に取り組んでいただけるとありがたいです。

成松 知財にしても分野ごとの特殊事情があるので、産総研も今後きめ細かく対応していく必要がありますね。いずれにしても、これからも研究成果を企業に効果的に移転し、協力しながら実用化を進めて社会に貢献していきたいと考えています。バイオマーカーの分野で共同研究に興味のある方は、ご連絡をお待ちしています。

糖鎖のバイオマーカー

バイオマーカーとは、疾患の有無と関連して存在する(量が増える)タンパク質などのことで、疾患の存在検索に用いられる。疾患の進展や、悪性転化など、病気の質的変動を反映した変化が、糖タンパク質に存在する糖鎖構造に反映されるため、糖鎖を調べることで腫瘍、慢性疾患、生活習慣病の質的変動を鋭敏にとらえることが可能になる。

レクチンアレイ

レクチン複数種を、スライドガラスのような基板に並列に固定化したものこと。使用するレクチンは40種程度で、糖タンパク質に蛍光標識をほどこし、基板に固定化したレクチンに作用させると、糖鎖が結合しているレクチンのスポットだけ発光するため、網羅的な解析ができる。

シスメックス株式会社

【事業内容】

シスメックスは、グループ企業理念「Sysmex Way」において「ヘルスケアの進化をデザインする。」をミッションに掲げ、医療の発展と人々の健やかな暮らしに貢献している。1968年の創業以来、検体検査領域を事業ドメインとし、従来取り組んできた赤血球や白血球などを分析するヘマトロジー(血球計数検査)の分野から、尿、凝固、免疫などの分野に加え、ライフサイエンス領域へと事業を拡大し、グローバル展開を進めている。

お気軽に
お問い合わせ
ください!

産総研 創薬基盤研究部門

〒305-8568
茨城県つくば市梅園1-1-1 中央第2

✉ : brd-info-ml@aist.go.jp

🌐 : unit.aist.go.jp/brd/jp/index.html



ウェブサイト

シスメックス株式会社

〒651-0073
兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1-5-1

☎ : 078-265-0500 (代表)

🌐 : www.sysmex.co.jp/index.html



ウェブサイト

BUSINESS
MODEL

うるおいの肌で女性を笑顔に!

角層の水分量を保ち、肌の「しっとり」と「さっぱり」を両立する
高機能な天然保湿剤の開発



産業技術総合研究所
機能化学研究部門
研究部門長

北本 大

Dai Kitamoto



東洋紡株式会社
敦賀バイオ研究所
所長

曾我部 敦

Atsushi Sogabe

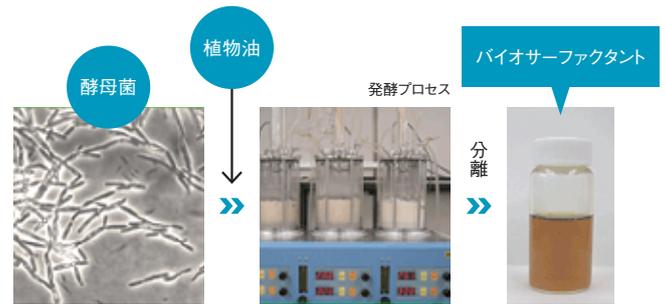


東洋紡株式会社
バイオケミカル事業部
主席部員

山本 周平

Shuhei Yamamoto

産総研と東洋紡が共同開発した天然保湿剤が、化粧品メーカーから熱い注目を浴びている。酵母がオリーブ油から作り出すこの保湿剤（製品名「セラメーラ®」）は、肌を内側からうるおし、「しっとり」と「さっぱり」の両方を実感できる高機能な化粧品の材料になる。しかも価格は、従来の天然セラミドの10分の1程度。今後の市場拡大が大いに期待されている。



KEY POINT



微生物で植物油を発酵させることで、
高機能な天然脂質を生産。

新事業の立ち上げを目指し 化粧品向け天然脂質を共同開発

北本 産総研では1990年ごろから、植物などの再生可能資源から化学品をつくる研究を行ってきました。石油化学製品といえばポリマーや樹脂、プラスチック、界面活性剤などがありますが、そうした製品を天然油脂や糖類など生物由来の原料からつくことで環境問題に貢献できるのではないかと考えたのです。なかでも私たちは、酵母菌や納豆菌などの微生物が植物油から発酵生産する「バイオサーファクタント」と呼ばれる天然脂質に着目して、基本的な生産技術の開発や物性解析を進めていました。

そんな中、東洋紡株式会社がこのバイオサーファクタントに注目してくださった。それが共同研究の始まりです。産総研が発足して間もなく、研究戦略も実用化技術や企業連携を重視する方向に転換された2003年のことでした。

曾我部 弊社も以前から、化粧品とは別の目的で各種の新素材の開発に取り組んでいましたが、事業化の手前で見送りになっていました。その後、次世代のバイオ素材プロジェクトを立ち上げようとさまざまな素材と事業分野を検討していた中で、北本さんの学会発表を見て大きな将来性を感じたのです。

北本 産総研では各種のバイオサーファクタントの研究を進めていましたが、東洋紡は特に酵母が発酵生産するMELと呼ばれ

る新規のバイオサーファクタントの収量の多さに注目してくれました。化学品の原料としては、とにかく量産できることが重要なのです。

曾我部 さまざまな事業分野を検討した中で、酵母がつくる化粧品原料の事業化を目指すことにしました。その理由は、MELは化粧品の保湿剤として広く使用されている天然セラミドと構造的に類似性が高かったからです。

北本 最初は試料提供契約を結び、私たちからMELのサンプルを出して東洋紡で評価していただくところから始まりましたね。

曾我部 サンプルを多方面から評価して、化粧品の保湿剤に使えるとわかりました。それで北本さんと事業化を目指すことになったわけです。

北本 化学品分野では大きく石油からバイオマスへという流れが起きていますが、特に化粧品に関しては、90年代以降、非石油系、非動物系への流れが急速に進んでいました。そのような商品トレンドがあったことも、この分野へ踏み出す決断をする後押しとなりました。

低コストで量産できる オリジナルの技術を開発

曾我部 化粧品の保湿剤として用いられる天然セラミドは、保湿機能は高いのですが、2つ欠点があります。1つは、動植物を原





料としているため分離精製が難しく、非常にコストが高いこと。もう1つは非常に水に溶けにくいので、化粧品に配合して使いこなすには高度なノウハウが必要だということです。しかし、MELはセラミドに比べて精製がしやすく、水には溶けないものの分散性が高いため、化粧品に配合しやすいと考えたのです。そこで、これを天然セラミドに代わる新しい材料として開発しようということになったのです。

北本 2004年に共同研究契約を結び、人を行き来させながら、生産技術や評価技術など、担当を決めて進めていきました。産総研は主にMELの化学構造の解析や界面物性の評価を担当しました。

山本 当社が担当したのは、工業化にあたって重要となる量産化技術や精製技術の開発です。私は2004年に東洋紡に入社し、すぐにこのプロジェクトで技術開発を担うことになりました。当初はなかなか安定してMELが量産できず、まず、そこをクリアするのに時間がかかりました。

また、当社には原料を高純度に精製する技術もあったのですが、それを使うとコストが上がってしまうことがわかりました。とにかく低コストでつくる必要があったので、昔の教科書などを参考にしながら、基礎的な精製技術で、いかに高純度なものをつくれるか工夫を重ねていきました。

北本 私たちは実験室レベルで収量を上げる研究をしてきましたが、工業化するとなる

と、実際の製造設備に合わせて、産総研から提供した基礎技術をゼロベースから改良していかなければならなかったわけです。

曾我部 当社はバイオ事業に約50年の歴史がありますが、これまでのバイオ事業では基本的にタンパク質のような水溶性の素材を扱っていました。しかし、MELは水溶性ではないので、有機溶媒を使って精製しなくてはなりません。つまり、私たちの持っていた技術が使えず、オリジナルの製法開発が必要だったわけです。山本はそこで苦労したと思います。

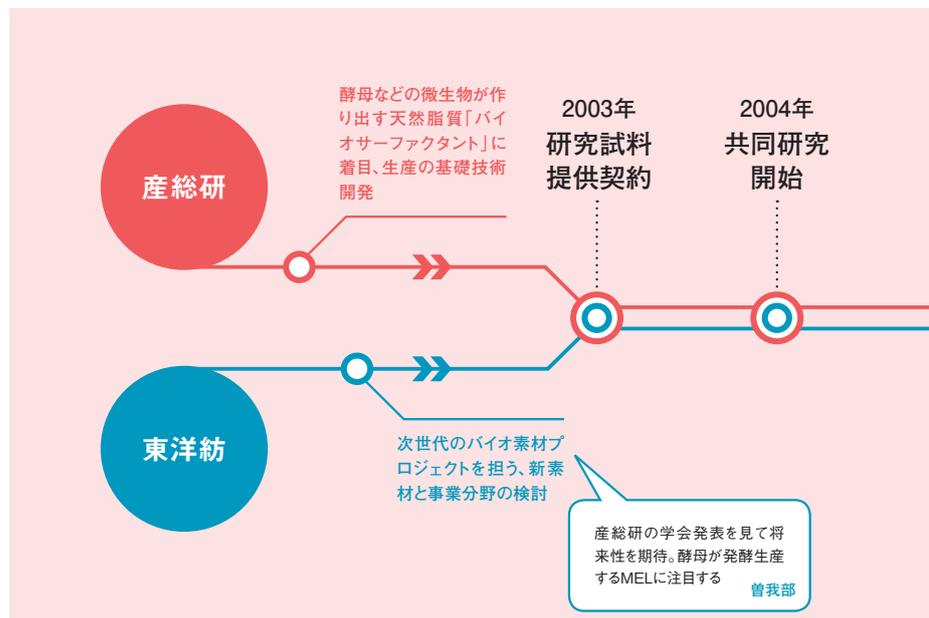
山本 化粧品の原料は安全性の面から厳しく規制されています。だから、いくら高純度で精製できる可能性があっても、実際は使えない溶媒も多いわけです。使える溶媒の種類が限られ、その中で検討する必要があったのも、大変だったことの一つですね。

事業化が見えてきた2007年には工場に何度も行って、製造の現場の人たちに「こういうことはできますか?」と一つ一つ確認していきました。「それは絶対にできない」「これはできるのでは?」など、現場と対話しながら協力して作り込んでいきました。

曾我部 工場で試作する場合、日常稼働している生産ラインを使用します。それを試作のために借りて、失敗したら大変なことになってしまいます。私も後から聞いたのですが、山本は工場で寝ずの番もしたそうです。

山本 発酵タンクの前で一晩中ずっと見張っていたこともありました。急に工場から呼び出され、自宅から高速道路を使って工場に駆けつけたりと、いろいろありました。

【 共同開発の経緯 】



肌の内側の水分量を増やすから 格別なしっとり感が得られる

山本 そのようにしてMELから完成させた天然保湿剤「セラメーラ®」は、従来のセラミド以上の保湿効果をもつうえに、コストは天然セラミドのわずか10分の1程度にすることもできました。オリーブ油を酵母で発酵させたものであり、完全に天然原料でできていることも特徴です。

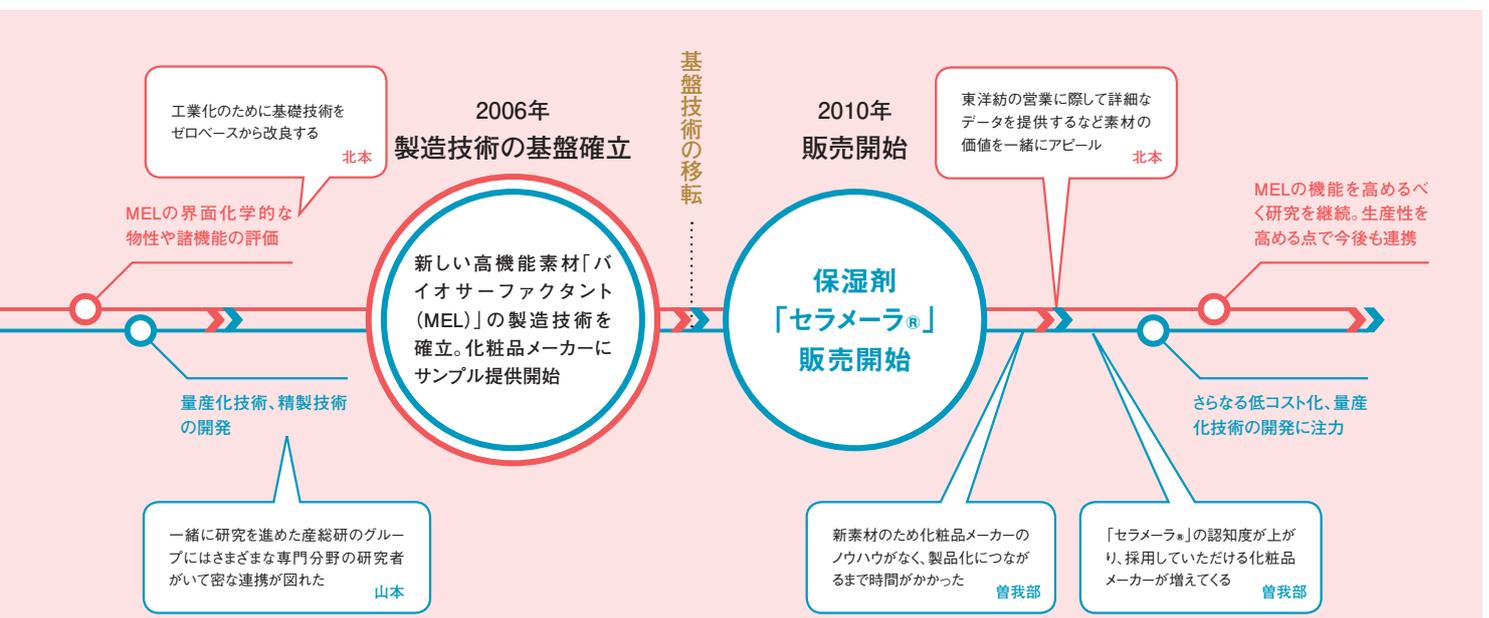
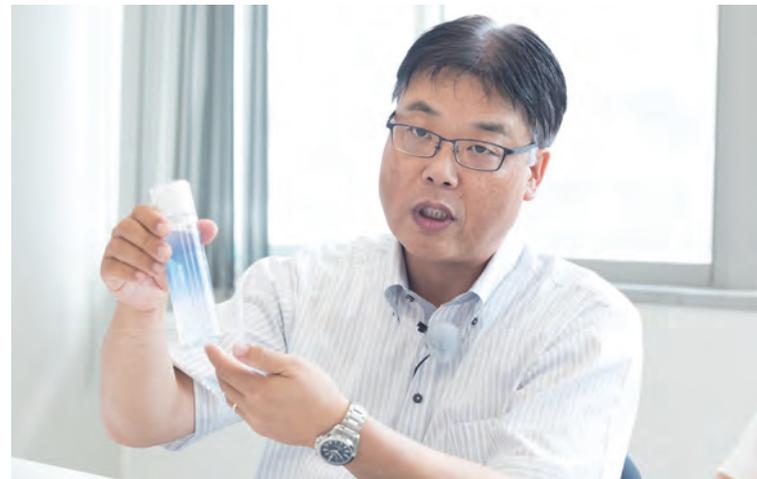
保湿剤として知られているワセリンやヒアルロン酸は、皮膚の上で膜をつくって水分を逃がさないことで保湿をします。それでしっとりして気持ちよいわけですが、「セラメーラ®」はそれに加えて皮膚の角層に入って生体のうるおいを補うことで保湿するので、さらに肌がうるおっていることが実感できます。

曾我部 肌の角層はラメラと呼ばれる規則正しい構造をしており、水分や油分を保つことで、肌を外部からくる刺激から守っています。しかし、肌荒れ状態のときはセラミドが少なくなって角層の水分量が低下し、バリア機能が十分に発揮されなくなります。「セラメーラ®」は角層への浸透力が高く、すぐにラメラ構造をつくって水分保持作用を補うことができます。つまり、もともと生体もっている保湿機能を高める機能があるのです。

また、人は加齢とともに角層の保湿成分が減っていきませんが、それを補う役割も果たします。皮膚への浸透性が他の商品より圧倒的に高いので、すぐく効果を体感しやすいと思います。

山本 しかも、通常は相反する「しっとり」と「さっぱり」という感触を両方感じることができるのです。私の妻も毎日「セラメーラ®」配合の化粧品を使っていますが、とても高評価です。

曾我部 高い効果を持つ素材とはいえ、販売開始後しばらくは厳しい状況が続いていました。初めて市場に出たので、化粧品メーカーも使いこなすノウハウをもっていません。面白い素材だ、評価してみたいと、声はたくさんかけていただきましたが、製品化につながるまでには長い時間がかかりました。最近では認知度も上がり、採用していただけるメーカーの数も増えてきて、ようやくテイクオフできたと感じています。この先は上昇気流に乗れ



ると考えています。

使用微生物と生産プロセスを改良し 大幅な低価格化を目指す

曾我部 この共同開発に関してはすでに産総研からの技術移転は一段落しましたが、当社はこの技術をステップアップさせるために、現在、さらに産総研と意見交換をしています。化粧品は付加価値が高く、多少のコストは吸収できますが、別の用途に応用範囲を広げていくには、もう一段コストを下げなくてはなりません。

北本 まずは化粧品原料として市場に出し、機能が高く安心できる材料だと認知してもらいました。ここからは他の用途展開もできること、既存材料より高いパフォーマンスを出せることを伝える段階に入るわけですね。

曾我部 今後はセラメーラの分散機能や界面活性機能もアピールしていきたいと考えています。さらなる低コスト化、量産化技術の開発に注力していきます。

北本 生産量は微生物のパフォーマンスに左右されるため、量を増やすための方法としては、異なる微生物に変えたり、バイオ技術で微生物の生産能力を引き上げたりすることが考えられます。歩留まりよく精製できる方法や、プロセスを簡略化する方法の開発も重要でしょう。これら両面からのアプローチが必要になりますね。

山本 私も、入社以来携わってきて我が子のように愛着のある製品なので、もっと広めたいという思いは強いです。さまざまな方法

を組み合わせると総合的に進めれば、もっとコストは下げられるはずで、コストが下がれば確実に用途は広がります。そうなればまた面白い展開が期待できますね。

曾我部 天然セラミドの10分の1程度のコストとはいえ、「セラメーラ®」は化粧品原料としては価格が高めで、化粧品メーカーも高付加価値のブランドに使用しています。コストが下がれば裾野はもっと広がるでしょう。

北本 産総研としては今後、微生物の生産能力を高める方向で協力したいと考えています。酵母菌の遺伝子を解析してMELの量産に必要な遺伝子を突き止めていくなど、バイオテクノロジーの先端技術を使って生産性を高める方法を探っていきます。もちろんその研究成果が直ぐに実製造に応用できるわけではありませんが、原理的にどこまで機能を高められるのかという方向でアプローチしていきます。

山本 お客様からは、もう少し水に溶けやすいものがほしいなど、いろいろと要望をいただいています。現在、それらの課題には、基礎研究レベルで取り組んでいるところです。

北本 産総研でも、MELの構造を少し変えることで水溶性の実現や機能を高められないかを研究中です。すでに構造の異なるMELを複数発見していますが、さらに構造の種類を増やし、それぞれを量産できる技術の開発を継続していきます。これは商品ラインナップを増やすことに貢献できると思います。

MELは色々なものと混ぜて使うことで、多様な機能を発揮することが期待されます。各企業が求める機能については、それぞれが技術開発の中で使い込み、実用性の評価をしていくことが必

キメ改善作用

肌荒れにより生じたキメの破壊は、セラメーラ®を塗布することにより短時間で修復が見られる。

0.2%セラメーラ
(3%BG*を含む)



テープストリッピング

*-BG 3% 1,3-ブチレングリコール

方法

透明両面テープ(Scotch社)を、前腕内側部に貼りつけ、テープを剥離する。この操作を5回繰り返し、肌荒れを生じさせる。その後、セラメーラ®(0.2%, 3% BG)を塗布した60分後に、マイクロスコープを用いて表面を観察すると、キメ細かく修復されていることがわかる。

要になります。そのときに基礎的な物性と機能のデータ、構造情報などを提供するのが産総研の役割だと考えています。

共同開発をふり返って

曾我部 「セラメーラ®」はまったくの新規事業で注目を集めることができましたが、その分、山本は研究で苦労し、私は社内コンセンサスを取ることに苦労しました。人が肌^{はだ}に直接つけるものを扱った経験がなかったので、万が一のことがあったらどうするのかなどPL法*の問題も懸念され、そういう社内の懸念を一つずつクリアして事業化につなげていくことは、簡単ではありませんでした。

例えば、化粧品メーカーの研究者に会社に来ていただき、化粧品とはどういうものか、リスク管理はどうするのかなどについて講演をしていただいたこともありました。それを経営層にも聴講してもらい、少しずつ社内の理解を深めていきました。

山本 一緒に研究をした産総研のグループには、さまざまな専門分野の方が揃っていたため、わからないことを聞くたびに教えていただける環境で、とても勉強になりました。私はこの研究で博士号を取ることもでき、本当に感謝しています。

北本 当時のグループには、天然脂質や保湿剤に関して、界面物性を評価していた井村知弘さん(現・化学プロセス研究部門 化学システムグループ長)、構造解析を行っていた福岡徳馬さん(現・機能化学研究部門 バイオケミカルグループ 主任研究員)、酵母菌での生産手法を開発していた森田友岳さん(同部門 バイオケミカルグループ長)がいて、グループ内でうまく役割分担して東洋紡と密な連携を進められたことが良かったと思います。「セラメーラ®」は新しい素材なので、化粧品メーカーにも知られていませんでした。東洋紡がメーカーに営業に行くにあたっては、私たちから詳細なデータを提供し、構造なども公表できるものはオープンにして、素材の価値と一緒にアピールしました。

曾我部 連携当初から北本さんは「一蓮托生」とおっしゃってい



ました。まさに営業的な部分に関してもご協力いただけて有難かったです。

ただ、弊社はこれまでも産総研と複数の連携研究をしてきましたが、契約については以前に比べて時間を要するようになっていくように感じました。

北本 産総研は公的機関として、成果の知的財産権の確保や契約の適正化が社会的に要請されています。そのため各種の契約手続きが煩雑と思われることがあるかもしれません。その点では、もっと企業と連携がとりやすい制度設計が必要でしょう。

いずれにしても、企業が本気でやりたいことがあるなら、産総研は事業化まであきらめずにお付き合いします。遠く^{そび}に聳える高い山を、一心同体で支えあって登りきりましょう。

*-PL法

製造物責任法。製造物の欠陥により人の生命、身体または財産にかかる被害が生じた場合における製造業者等の損害賠償の責任について定めた法律。

東洋紡株式会社

【事業内容】

創業から135年を迎え、時代に合った事業を展開し続ける。現在はフィルム、自動車用資材、環境関連素材、バイオ・医薬など幅広い事業を手がける高機能製品メーカー。

お気軽に
お問い合わせ
ください!

産総研 機能化学研究部門

〒305-8565
茨城県つくば市東1-1-1 中央第5

☎ : 029-862-6792

✉ : isc-web-ml@aist.go.jp

🌐 : unit.aist.go.jp/ischem/index.html



ウェブサイト

東洋紡株式会社 敦賀バイオ研究所

〒914-8550
福井県敦賀市東洋町10-24

☎ : 0770-22-7643

🌐 : www.toyobo.co.jp/



ウェブサイト

1882年の地質調査所設立に始まり、前身となる工業技術院時代から今の産総研に至るまで、130年を超える歴史の中で、社会に送り出してきた研究成果を紹介します。

※文中で、工業技術院など前身の組織名を「産総研」と表記している場合があります。

てんさい

甜菜糖工業に貢献した

酵素メリビアーゼをつくり出す菌株の発見！

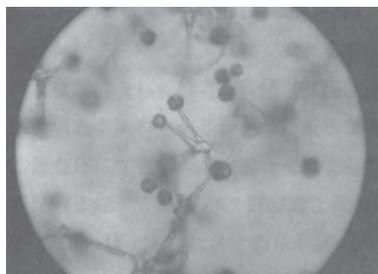
砂糖の原料の一つに甜菜*がある。

甜菜にはラフィノースという、砂糖の結晶化を阻害し、生産性低下の原因となる糖が含まれているが、1960年代にはこれを除去する有効な方法がなく、製糖メーカーは、この技術の開発を切望していた。産総研の前身である発酵研究所(1940年～1969年)は、ラフィノースを分解する酵素の探索に着手。4年の模索の末、酵素メリビアーゼを高濃度に生産する菌株を発見し、砂糖を効率的に生産する方法を確立した。この技術を導入した製法は、一時期国内市場占有率100%を誇り、21世紀になってもまだ利用され続けている。

1952(昭27)年頃の発酵研究所



メリビアーゼ生産菌(1970(昭45)年)



生産性を下げるラフィノースを除去する技術がほしい！

砂糖は原料のサトウキビや甜菜から温水によって糖분을抽出し、そこでできた糖蜜から砂糖を結晶化させて生産する。しかし、サトウキビと異なり、甜菜には砂糖分16%のほかにラフィノースという糖が微量に含まれている。ラフィノースには砂糖の結晶化を妨害する作用があるため、甜菜から製糖する場合は長時間を要し、生産効率が悪かった。しかもラフィノースは製糖の工程中に増加する性質があり、それに伴って砂糖の異常結晶が増え、製品の品質を維持できないこともあった。

ラフィノースが増えた糖蜜から砂糖を結晶化させることは、生産効率が低く収益性が悪いため、製糖メーカーはこの糖蜜からの砂糖づくりをあきらめていた。糖蜜には50%もの砂糖が含まれていたにもかかわらず、ラフィノースが生産の阻害要因となって、そのまま廃棄されていたのだ。

なんとかラフィノースを除去する技術がほしい。それが製糖メーカーの願いだった。当時、さまざまな研究が進められていたが、なかなか有効な方法は見つからなかった。

自然界から最適な菌株を探す

このニーズに注目したのが、発酵研究所(現在の産総研)の鈴木英雄らである。ラフィノースは砂糖とガラクトースが結合した糖であるため、鈴木らは、酵素を用いてラフィノースを分解することに着目した。酵素でラフィノースを分解できれば、砂糖の結晶化が促進されるだけでなく、廃棄される原料も大幅に削減でき、砂糖の生産量も増加すると考えたのだ。

当時メリビアーゼ(α -D-ガラクトシダーゼともいう)という酵素がラフィノースを砂糖とガラクトースに分解するということが知られていた。鈴木らの研究は、メリビアーゼを生産することができ、かつ、分解してできた砂糖をさらに分解する酵素をもたない菌株を自然界から探すことからスタートした。

鈴木らが行ったのは、土壌の微生物の探索だ。400株もの放線菌を土壌から分離したが、果たして、どれが使える菌なのか。この中に本当にメリビアーゼをつくりだす菌はあるのか。根気のいる実験が始まった。そして1963年、有望と思われる3株の放線菌の分離に成功した。

その後鈴木らは自然界から広く優秀な菌株の検索を続けた結果、1967年には多量のメリビアーゼを生産する糸状菌モルティエラ・ヴィナセア (Mortierella vinacea) を分離することができた。この菌株を液体培養すると、酵素メリビアーゼは粒状の菌体内に生産されたのである。

これをどのように菌体から分離させ、どのように糖蜜の中で反応させるのか。さまざまな方法を試みた末に導き出した答えは、菌体をそのまま糖蜜に入ればよいということだった。これが実用化を加速させる鍵となった。

甜菜糖の市場価値を高め 時間・燃料の節減を実現

鈴木らは菌体を糖蜜に加えて50℃で6時間反応させることで、ラフィノースの80%が分解されることを見いだした。しかも、この菌体は5～6回連続して使用することができた。連続使用できれば酵素の使用量が削減できるし、粒状の菌体であれば分解後のろ過工程を簡素化できる。

1968年、菌体を実際に甜菜から砂糖を作る製造工程に適用する試みが行われた。製糖の過程でできた糖蜜に菌体を加え、50℃で数時間作用させたのである。すると、期待した通り、ラフィノースはよく分解された。実際の工程でも、実験室と同じような効果が出たのだ。

これは、ステフェン法とイオン交換法という製糖法のどちらに適用しても収率を向上させたばかりでなく、いずれの場合も結晶化はスムーズに進み、結晶の形も均一なものが見られるようになった。色味も純度も向上し、製品の市場価値を高めることにもつながった。

さらに、結晶化に時間がかからなくなったために工場の操業時間は10%短縮でき、それに伴って燃料も10%削減された。この技術は省エネルギーにも貢献したわけである。

3～4%の収量アップと 国内外での特許を取得

この技術によって国内での甜菜糖の生産量は、年間数千トンも増加したと推測されている。これは当時の生産量全体の3～4%に当たる量だった。メリビアーゼは砂糖の生産性を大きく向上させることに貢献したのである。

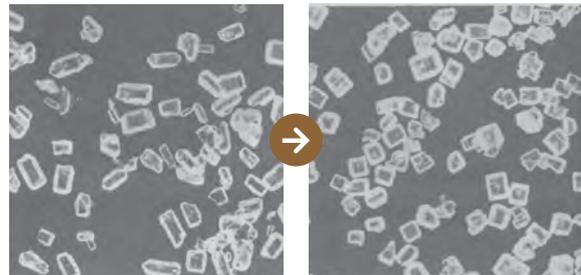
このメリビアーゼ技術は「アルファー・ガラクトシダーゼを利用したラフィノースの分解法」「糸状菌アルファー・ガラクトシダーゼの製造方法」「蔗糖の回収方法」など、国内で11件の特許を取得した。海外特許も、米国をはじめ、全10カ国で取得している。

そしてこれらの特許は、1968年に北海道糖業株式会社に実施が許諾されたのを皮切りに、ホクレン農業協同組合連合会、日本甜菜製糖株式会社、米国のグレート・ウェスタン・シュガー社およびホーリー・シュガー社にも使用が許諾された。

これらの基本特許の権利は1988年に切れたが、特許の実施料収入は総額3.7億円に上り、産総研の歴代の研究成果の中でも、十指に入る特許収入を生み出している。

基本特許が切れた1988年からの4年間、国内で生産された甜菜糖に対するメリビアーゼ技術の導入率は100%に達した。産総研発のメリビアーゼ技術は、日本の製糖産業に不可欠なものとなったのである。

砂糖の結晶 (1970 (昭45) 年)



▲従来のステフェン法により工場生産された結晶形が不定の砂糖

▲メリビアーゼを使用する甜菜糖製造改良技術により生産された正常結晶の砂糖

*-甜菜

甜菜はサトウダイコンとも呼ばれ、寒さに強いことから日本では主に北海道で栽培されている。沖縄などで栽培されているサトウキビと違って砂糖の主要原料であり、甜菜糖は国産糖の約80%を占めている。



- サイエンスと技術をLINKする産総研
- 科学技術とビジネスをLINKする産総研
- 人々と科学技術をLINKする産総研

LINKの先にあるのは「技術を社会へ」
そんな思いをのせた
コミュニケーション・マガジン「産総研LINK」を
お届けします

産
総
研 **LINK**

技術を社会へつなげるコミュニケーション・マガジン

産総研LINK No.14 平成29年9月発行

編集・発行 国立研究開発法人 産業技術総合研究所
問い合わせ 企画本部 広報サービス室 出版グループ
〒305-8560 茨城県つくば市梅園1-1-1 中央第1
TEL : 029-862-6217
FAX : 029-862-6212
E-mail : prpub-ml@aist.go.jp

