

岡山県生理活性物質研究会会報

第 17 号

バイオアクティブ

The Okayama Research Association for Bioactive Agents

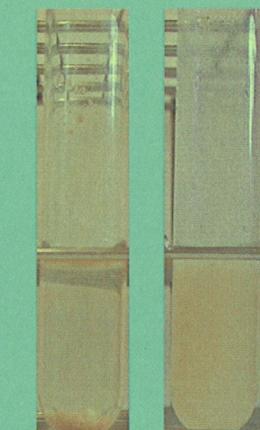
第 19 回岡山県生理活性物質研究会 シンポジウム

平成 15 年 6 月 20 日 (金) 13 時 30 分～17 時 20 分

場所：テクノサポート岡山



バイオサーファクタント
による原油の乳化



バイオサーファクタントに
による凝固タンパクの溶解

平成 15 年 (2003 年) 6 月 10 日発行

目次

第19回岡山県生理活性物質研究会シンポジウム	
シンポジウム開催に当たって 河合富佐子	1
プログラム	3
講演要旨（清水 昌、中西一弘、足立収生、神崎 浩、河合富佐子）	4
第17回岡山県生理活性物質研究会シンポジウム見聞記 大橋泰浩	9
第18回岡山県生理活性物質研究会施設見学会見聞記 森田敦子	11
第18回岡山県生理活性物質研究会施設見学会 風景	14
第18回岡山県生理活性物質研究会施設見学会見聞記 平松佳菜	16
「分子修飾されたビタミンCの英知・・・この小さな分子に 凝縮された驚異のパワー・・・」（2） 山本 格	18
『複発酵』温故知新 = 2種の生物を用いる有用物質生産 = 神崎 浩	23
米国の产学官連携事情 稲村 實	26
岡山県生理活性物質研究会 主催行事	29
岡山県生理活性物質研究会 予告	30
岡山県生理活性物質研究会 役員名簿	31
岡山県生理活性物質研究会 会則	32
入会申し込用紙	33
編集後記	35

施設見学会
スナップ



シンポジウム実行委員
河合富佐子（委員長）
山本洋子
合田栄一
高畠京也
仲田哲也

第19回岡山県生理物質研究会シンポジウム

「微生物／酵素で生理活性物質を創る」開催に寄せて

実行委員長 岡山大学資源生物科学研究所（微生物機能開発学）

教授 河合富佐子

バイオテクノロジーが先端技術の一つとして位置づけられるようになって久しい。その中で微生物あるいは酵素（その多くは微生物由来あるいは微生物で酵素遺伝子を発現させていることが多い）を利用して生理活性物質を作ること自体は目新しいことではない。しかし、その重要性が確実に増加している背景には“微生物のもつ可能性の大きさ”と、生産の場としての“微生物の有用性”があると考えられる。しかし、技術的にはなお工夫・向上の余地があり、発想次第で可能性は無限大である。

アジアの高温多湿の気象は微生物にとっては最適の環境である。人類初の発酵産物の一つである“酒”づくりはデンプンの糖化が基礎になっている。この糖化技術が麦芽利用技術（ヨーロッパ）と麹利用技術（アジア）に大別されるのも、それぞれの地域の気候とは無関係ではない。特に日本はパスツールの開発した低温殺菌技術（パスツリゼーション）よりはるかに古くから、低温殺菌技術に他ならない“火入れ”を清酒製造で実施してきた歴史から推察されるように、技術の蓄積とレベルの高さがこの分野の発展に結びついたといつてもよい。

現代の生活は多くの化学物質に取り囲まれ、科学技術の精華を享受しているが、科学技術の目覚ましい発展がいかに私達の生活を豊かにしたかは言うまでもない。現代の庶民の生活はある意味では古代の王侯貴族の生活よりはるかに豊かで恵まれている。とりわけ食と医に関して言えば、例え王侯貴族の地位が保証されるとても古代にワープし

たい人がいるかどうかは疑問である。また、例え一旦はワープしたとしても、古代の生活に耐えられずに再び現代に戻りたいと泣き言を述べるのが結果ではないかと推察される。

人間の寿命が延びたのは食と医の向上が大きく貢献していることは言うまでもない。遠方のものや本来は季節が限定されるものが年間を通じていつでも入手できるようになり、食材の可能性が大きくなったり、新鮮なものが食べられるようになり、不完全な貯蔵に頼る必要性がなくなったことなど、一言でいえば食生活の豊かさとそれを多くの人が享受できるようになったことが大きいと思われる。冷蔵庫もなく、遠くの食材はほとんど入手不可能で、季節のものしか口にできなかった頃に一日30種の食材を摂取するのが健康に良いということを言う余地があつただろうか。また、ビタミン不足を補うためにビタミン剤を一粒飲むだけで十分というのは、仮にこれを全て食物でとらなければならぬとすれば、どれほど大変で手間のかかる事であったかを想像してみると、今の生活は随分豊かで贅沢であることに思い至る。

生理活性物質の定義は化学辞典（東京化学同人）によると「生物の営む精妙な生命現象に、数量で関与し影響を与える有機物質、無機イオンを総称する」ものである。この中には本来、生体内、自然界に存在していて、それらを発酵技術で作り出しているものがある。例えばビタミン類、糖類や消化酵素、消炎酵素などの酵素類の生産は微生物の得意分野で

ある。これらのいわば機能の知られたものを効率よく生産して安価に供給するというのも大切であるが、さらに一步進んで、微生物や酵素の特質をうまく利用して、人間の健康や病気に役立つものを作ることも今や可能である。例えば微生物の生産する物質は基本的には全て天然物質であるが、普通の栄養培地などではほとんど作られない。ある特定の培地で培養した時にのみよく作られるようになったり、培地に加えるものを工夫して天然には得られないものが生産されるようになる。このような条件の設定次第で入手し難い生理活性物質や天然では得難い、またはあり得ない有効物質を作り出すことが可能である。何故なら、酵素は反応基質の構造を認識するが、天然と非天然を区別しないので、基質の選択次第で可能性は大きく広がり、そのようなものの中から新たに抗菌性物質や抗癌剤として使えるものを見つけることができる。

今回のシンポジウムでは、京都大学大学院の清水 昌教授には不飽和脂肪酸の工業生産を可能にした脂質代謝工学を御紹介いただく。不飽和脂肪酸は健康に良いことが知られているが、脂質そのものは目新しいものではない。しかし、多くの脂質を計画的、系統的に生産する技術は開発されていなかった。天然物であるがために、かえって考え付かなかつたものかもしれない。まさに目からウロコの良い例で、着眼点の素晴らしさとその背景にある地道な基礎研究の賜物である。岡山大学工学部の中西一弘教授には酵素を利用してトウガラシ本来の有効物質であるカプサイシンの誘導体などの機能性食品素材物質の開発や非タンパク性アミノ酸の合成を御紹介頂く。また、麹菌の新しい培養方法として膜面液体培養法を開発された経過や成果からは得るところが大きいと思われる。山口大学農学部の足立収生名誉教授には酢酸

菌などのPQQ酵素による酸化発酵について、豊富な実例やその背景となったPQQ発見の歴史やPQQ酵素の御研究を話して頂くことになっている。従来のNAD(P)酵素ではなく、PQQ酵素の可能性を示したことが酸化発酵の成果に繋がっている。岡山大学自然科学研究所の神崎 浩助教授は環状ジペプチドを脱水素して様々な新規物質が合成できることを見い出された。合成された物質が各種ヒト癌培養細胞に対して非常に高い分裂阻害活性を有し、抗癌剤またはそのリード化合物として期待されているように、有機化学と酵素化学をドッキングさせた新分野を御紹介頂く。最後に、私の研究室で手掛けられている海洋細菌の生産する界面活性剤(バイオサーファクタント)の研究を紹介する。また、バイオサーファクタントは、実用化レベルに達しているものもあるが、むしろ将来の有望物質であるので、その可能性と夢についても触れたい。

いずれの研究も背景には基礎研究の蓄積と豊かな発想が脈打っている。どの時代にあっても研究と開発にはこの両者が不可欠であることを感じていただけることを期待する。シンポジウム開催に際しては、山本 格先生の御助言に感謝いたします。

【第19回岡山県生理活性物質研究会】

シンポジウムプログラム

「微生物／酵素で生理活性物質を創る」

主催：岡山県生理活性物質研究会

後援：バイオアクティブおかやま、岡山大学地域共同研究センター、岡山県食品新技術応用研究会

実行委員長：河合富佐子

日時：平成15年6月20日（金）1時30分～5時20分

場所：テクノサポート岡山（岡山市芳賀5301）

挨拶 1:30～1:40 (10分間)

講演

◇清水 昌（さかゆ）（京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻教授） 1:40～2:25 (45分間)
「油糧微生物の探索と開発」 司会 河合富佐子

1980年代に *Mucor* や *Mortierella* 属糸状菌がアーリノレン酸やアラキドン酸を含む油脂の生産菌として見いだされた。以来、微生物を用いて油量植物などからは得がたい機能性脂質を生産する試みが展開され、いわゆる「発酵油脂」の実用生産への道が拓かれた。ここでは、演者らが展開してきたアラキドン酸生産性 *Mortierella alpina* 1S-4 および各種変異株による高度不飽和脂肪酸含有油脂の生産について最近の進歩を中心に紹介する。

◇中西一弘（岡山大学工学部生物機能工学科教授） 2:25～3:10 (45分間)
「酵素で生理活性物質を創る」 司会 高畠京也

生体触媒である酵素は、常温常圧という温和な条件で（生）化学反応を特異的に促進する。それゆえに、酵素を用いた種々の生理活性物質の開発への期待がますます強くなっている。本講演では、生理活性物質の生産を考える際に必要不可欠な酵素反応の原理を概述するとともに、具体的な反応例として機能性食品素材物質や非タンパク性アミノ酸の合成など数例を取り上げ、演者らの研究成果を紹介する。

休憩 3:10～3:25(15分)

◇足立収生（おさお）（山口大学農学部生物資源科学科応用生物化学講座教授） 3:25～4:10 (45分間)
「新規補酵素 PPQ と PPQ 酵素による物質生産」 司会 合田栄一

酸化還元酵素の第三番目の補酵素として発見された新規な補酵素ピロロキノリンキノン（PQQ）と PQQ を含む酵素、キノプロテイン、について発表する。PQQ の発見への過程、PQQ の製造法と性質、PQQ の生理活性、PQQ 酵素の特徴、および酢酸菌に含まれる PQQ 酵素の物質生産への応用について研究の現状を紹介する。PQQ の発見と相俟って発見されたいくつかの新規なキノン補欠分子族についても、その概略をお伝えする。

◇神崎 浩（岡山大学大学院自然科学研究科生命分子化学助教授） 4:10～4:45 (35分間)
「強力な抗腫瘍活性を有する化合物の微生物酵素による生産」 司会 仲田哲也

放線菌 *Streptomyces albulus* がさまざまな環状ジペプチドを脱水素して相当する脱水素体を生成する新規酵素系を生産することを明らかにした。さらに糸状菌 *Aspergillus ustus* が生産する phenylalhistin [cyclo (isoprenyl ΔHis-Phe)] から、この酵素系を利用して調製した新規物質 dehydrophenylalhistin は各種ヒト癌培養細胞に対してナノモルオーダーで増殖阻害活性を示し、抗ガン剤としての開発が期待されている。

◇河合富佐子（岡山大学資源生物科学研究所教授） 4:45～5:20 (35分間)
「合成洗剤に代わるバイオサーファクタントを目指して」 司会 山本洋子

微生物由来の生理活性物質の一つとしてバイオサーファクタントに焦点をあて、これまでの研究や私達の研究室で進行している研究を紹介する。バイオサーファクタントは名前の示す界面活性剤としての機能以外に抗菌性その他の生理活性を有するものが多く報告されているので、今後益々活用が期待される。

懇親会： 花水木（講演会終了後）

「油糧微生物の探索と開発」

京都大学大学院農学研究科教授 清水 昌 さかゆ

最近、微生物を用いて油量植物などからは得がたい機能性脂質を生産する試みが展開され、いわゆる「発酵油脂」の実用生産への道が拓かれた。我々は、糸状菌 *Mortierella alpina* 1 S-4 がアラキドン酸 (AA) を主たる構成脂肪酸とするトリアシルグリセロール (TG) を著量生成蓄積することを世界に先駆けて見いだした。本菌は安価な炭素源を含む単純な培地によく成育し、菌体内に AA に富む TG を著量蓄積する (TG 含量, 500-600 mg/g dry cells; TG 中の全脂肪酸に

対する AA の割合 30-70%; 培地当たりの AA 生産量, 13 g/l)。現在、本菌によって生産される高 AA 含有 TG は、乳児用ミルクの栄養強化のために使用されている。さらに、AA 生合成経路の諸酵素の欠損変異株を造成し、これらの変異株を用いることで、様々な、高度不飽和脂肪酸の工業生産が可能となっている。本講演では、微生物による機能性脂質生産に関する最近の進歩について概説する。

メモ

「酵素で生理活性物質を創る」

中西一弘（岡山大学工学部生物機能工学科教授）

生体触媒である酵素は、常温常圧という温和な条件で（生）化学反応を特異的に促進する。それゆえに、酵素を用いた種々の生理活性物質の開発への期待がますます強くなっている。本講演では、生理活性物質の生産を考える際に必要不可欠な酵素反応の原理を概述するとともに、酵素を用いた効率的生産に関して演者らの研究成果を中心に具体例を紹介したい。具体例としては、1) 酵素を用いたカプサイシン誘導体などの機能性を有す

る食品素材物質の酵素合成、2) システイン合成酵素を用いた非タンパク性アミノ酸の合成、3) システイン合成酵素を発現する遺伝子組換え菌による非タンパク性アミノ酸の合成及び4) 膜面液体培養法を用いた麹菌による酵素の生産などを取り上げ、使用した酵素、酵素反応の特徴、反応生成物の生理活性作用および量産に向けての課題などを紹介する。

メモ

「新規補酵素 PQQ と PQQ 酵素による物質生産」

足立収生（山口大学農学部生物資源科学科応用生物化学講座教授）

NAD 及びフラビンにつぐ第三番目の酸化還元酵素の補酵素として発見されたピロロキノリンキノン（PQQ）は、メタノール資化性細菌や酢酸菌などにあって基質の酸化による生体エネルギー獲得に直接関係する脱水素酵素の補酵素として機能している。PQQ を補酵素としている脱水素酵素（キノプロテイン）は例外なく、グラム陰性細菌の細胞質膜の外表層に結合して存在しているか、または、ペリプラズム空間と定義づけられる細胞質膜と外膜との間隙に局在している。そのようなグラム陰性細菌では、基質の酸化によって生じた電子は細胞膜の電子伝達系の末端酸化酵素にわたされ、基質の酸化によって細胞質膜の内外に電位差を生じさせることで、酸化工エネルギーを獲得してい

る。そのような細胞膜酵素によって大量に酸化された基質は、酸化発酵産物として培地中に蓄積される。これが酸化発酵である。酢酸発酵、グルコン酸発酵や、ソルボース発酵などが酸化発酵の典型であるとともに、有機化合物の微生物変換の古典的な例とも言える。その研究の過程から、従来言われてきたような細胞質内に存在する NAD(P)酵素は、酸化発酵には無関係であることが証明された。キノプロテイン研究の最近の進歩と物質生産への応用についても解説する。さらに、補酵素 PQQ の発見への過程、PQQ の製造法と性質、PQQ の生理活性、PQQ 酵素の特徴などについて、演者らの研究成果に基づいて紹介する。

メモ

「強力な抗腫瘍活性を有する化合物の微生物酵素による生産」

神崎 浩（岡山大学大学院自然科学研究科生命分子科学専攻助教授）

2種のアミノ酸が脱水環化して生成する環状ジペプチド類は、その環構造からジケトピペラジン(DKP)類とも呼ばれ、天然にさまざまな修飾を受けた形で存在する。その修飾型 DKP 類の一一種、脱水素型 DKP 類の生合成に着目し、放線菌 *Streptomyces albulus* が環状ジペプチド cyclo(Leu-Phe)を脱水素して抗腫瘍活性化合物 albonoursin を生成する新規酵素系を有していることを明らかにした。本酵素系により cyclo(Leu-Phe) はアミノ酸残基の片側脱水素体、cyclo(Δ Leu-Phe)、cyclo (Leu- Δ Phe) を経て albonoursin に変換される。本酵素系の基質特異性を検討したところ、さまざまなアミノ酸残基が相当するデヒドロアミノ酸残基に変換されることが判明した。生成する各種脱水素型環状ジペプチドの細胞分裂阻害活性を測定したところ、活性発現には albonoursin のように両側鎖が脱水素されていることが必要であり、アミノ酸残基を変

化させることにより活性も変化することが判明した。以上の結果から、反応基質をうまく選択すればより強力な細胞分裂阻害活性を有する化合物の酵素合成が可能と推測された。環状ジペプチド類を文献検索したところ、片側脱水素体でありながら強い細胞分裂阻害活性を示す、糸状菌 *Aspergillus ustus* 由来の代謝産物 ($-$)-phenylahistin [$(-)$ -PLH、cyclo (isoprenyl Δ His-Phe)]を見いだした。本化合物を *S. albulus* の酵素系で処理すると、効率よく新規物質 dehydrophenylahistin (Δ PLH、cyclo (isoprenyl Δ His- Δ Phe))が生成した。驚くべき事に Δ PLH は PLH の 1,000 倍、albonoursin の 10,000 倍もの細胞分裂阻害活性を示し、各種ヒト癌培養細胞に対してナノモルオーダーで増殖阻害活性を示したことから、抗ガン剤あるいはそのリード化合物として期待されている。

メモ

「合成洗剤に代わるバイオサーファクタントを目指して」

河合富佐子（岡山大学資源生物科学研究所教授）

バイオサーファクタント(BS)といわれる物質のグループがある。文字通り生物由来の界面活性剤なので、例えば植物からとれるサポニン、卵の中のレシチンなどもこれに該当するが、一般的には微生物が生産する物質を示す。BSは大きく4つのグループに分けられ、糖脂質、脂肪酸系、リポペプチド、ポリマー系が存在する。このような物質の存在はある種の微生物が水に溶けない疎水性物質を含む培地で乳化状態を示すことから、クローズアップされるようになった。微生物生産のメリットは生産性の向上や大量生産が可能であり、既に製品化されたものもあるが、むしろ将来の可能性が高いと思われる。天然

物は合成では難しいような構造をとることが多々あり、独特の機能が構造と関連している例は多いので、可能性は極めて高い。合成洗剤の環境毒性などが指摘されるようになると、天然物としての BS への期待が高まると思われる。また、抗菌活性、抗腫瘍性などの生理活性を示すものも多い。

これまで様々な BS が報告されているが、海洋微生物由来の BS の報告例は少なく、新たな BS の発見が期待されるのではないかと考えて、私達の研究室では研究に取り組んでいる。これまでの BS 研究や私達の研究室で進行している研究を紹介する。

メモ

第 17 回岡山県生理活性物質研究会シンポジウム見聞記

内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン）の生体に及ぼす影響：

その現状と対策

岡山大学大学院自然科学研究科博士前期課程 1 年 大橋泰浩

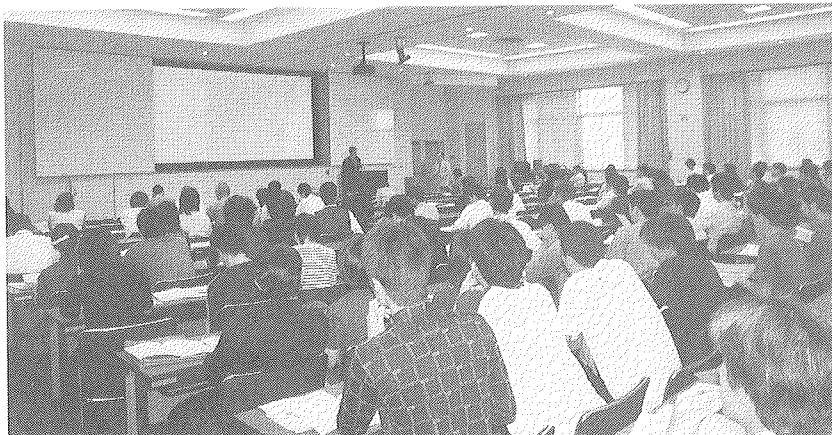
平成 14 年 10 月 9 日（水）に岡山大学大学院自然科学研究科棟において、第 17 回岡山県生理活性物質研究会シンポジウムが開催された。

岡崎国立共同研究機構の井口泰泉先生による基調講演を初めとし、内分泌攪乱化学物質に関する大変興味深い講演を拝聴する機会を得た。内分泌攪乱化学物質の問題は、我々が生活を豊かにするために工夫した科学技術の代償として、種の脅威となる事象が顕在化した代表例の 1 つである。内分泌攪乱物質は『環境ホルモン』として数年前から話題となり、その女性ホルモン様作用、男性ホルモンや甲状腺ホルモンの阻害作用から生態系に及ぼす悪影響が懸念され、その対策が求められている。

まず、井口先生の御講演では、「内分泌かく乱物質（環境ホルモン）研究の最新動向」と題して、米国フロリダ州のアポプカ湖において、近くの化学工場から農薬（DDT など）が流出した結果、その湖に生息する雄のワニの大半に生殖器異常（ペニスの長さが正常の 1/4~1/2）が見られたことや、日本でもノニルフェノールやエストロゲンが検出さ

れている多摩川に生息する雄のコイのうち、約 3 割に精巣が小さく精子形成能が低い生殖異常が見られたことなどを例に、内分泌攪乱物質による生態系異変の現状を幅広くかつ分かりやすく話された。私は、内分泌攪乱化学物質による生体への影響の深刻さを改めて実感し、環境汚染問題の解決に向けて我々ひとりひとりが出来ることから始める大切さを感じた。

岡山大学環境理工学部の小野芳朗先生の御講演では、「廃棄物埋立処分地浸出水のヒメダ力試験系による安全性評価」と題して、埋立て処分地からの浸出水や処理水中の様々な化学物質による生体への複合的な影響を調べるため、ヒメダ力を用いた致死毒性試験や孵化阻害試験、ビテロジエニン誘導試験による安全性評価を行なった結果を示し、環境水中の微量化学物質分析の必要性とその重要性について話された。化学物質による水だけでなく工場からの放流水や家庭排水なども原因であると考えられ、環境水中における内分泌攪乱化学物質の汚染源や汚染の程度、生体への影響などを調べるために、これらの方法は有用であり、大変興味深かった。



岡山大学医学部の関 明彦先生の御講演では、「ヒトへの健康影響—乳幼児期曝露の長期的影響に関する疫学的検討」と題して、ヒトの母乳中に高濃度含まれる内分泌攪乱化学物質の乳児期曝露による健康への影響を調べるために、子宮内膜症と精子数に関して疫学的な検討を行なった結果を示された。しかし、症例数が少ないと複合的な要因から、母乳中には人工乳に比べて内分泌攪乱化学物質が多く含まれているものの、成人となった時の精液中の精子数や子宮内膜症の発症率に影響を与えるとは言い難く、リスク評価としての疫学的(症例対照)研究の難しさを改めて痛感し、さらなる検討が必要と思われた。

岡山大学薬学部の片岡洋行先生は、「分子認識能に基づく内分泌攪乱化学物質の全自动オンライン分析システムの開発」と題して御講演された。先生は内分泌攪乱化学物質が生体内のホルモン受容体に結合して生体応答を攪乱することに着目し、 17β -エストラジオールを鋳型とした人工エストロゲン受容体キャピラリーを開発することによって、分子認識能を持つインチューブ SPME/HPLC システムを構築し、環境ホルモン分析システムとして様々な実試料分析への応用とその有用性を話された。この分析システムは、食品や生体、環境中の複雑な実試料から微量の内分泌攪乱化学物質を選択的に抽出、濃縮、精製することによって前処理を効率化、省略化した分析システムであり、まだ検討が必要ではあるが、これからの中内分泌攪乱化学物質分析に対して、今後、非常に有用な手法となると期待される。

岡山大学資源生物科学研究所の羅栄先生の御講演では、「化学物質のエストロゲン性のスクリーニング法」と題して、蛍光偏光度を用いてエストロゲンレセプターに結合した化学物質のエストロゲン性をスクリーニングするための競合結合アッセイについて話された。この方法は、実試料に応用するには感度が悪いが再現性は良く、これからまだ

検討が必要である。しかし、感度さえ改善されれば内分泌攪乱化学物質に対する非常に有用なスクリーニング法となり得ることが示唆された。また、環境省がエストロゲン様物質の疑いがあると公表した 8 種の化学物質を対象とした実験結果の中で、 17β -エストラジオール、ノニルフェノール、4-オクタノールのうち、2 種の化学物質の同時添加により相互に結合阻害を起こすことが示唆され、内分泌攪乱化学物質としての作用との関連性を示す非常に興味深い講演であった。

最後に岡山大学環境管理センターの井勝久喜先生の御講演では、「微生物による内分泌攪乱化学物質の分解」と題して、細菌が產生するシトクロム P450 酵素による内分泌攪乱化学物質の分解の可能性について話された。例えば M3GY 菌により DDE、シュードモナス菌種により DBP が分解され、さらに、白色腐朽菌に限っては難分解性のリグニンやダイオキシン、PCB など数多くの物質を分解することが明らかにされた。このような細菌の性質を活用することにより、環境中の内分泌攪乱化学物質を除去する有効な方法として実用化が期待される。内分泌攪乱化学物質の検出法や生体に及ぼす影響に関する研究のみならず、それらの除去法に関する研究も岡山大学で進められており、このような研究の一端を知ることができたことはとても意義深いものであった。

今回のシンポジウムに参加して、最近問題となっている環境ホルモンの生体への影響は種の維持への脅威となり得る程深刻で、人の叡智を集め早急に解決すべき問題であり、その定量法や除去法を検討する必要性と重要性を再認識させられた。このシンポジウムを通して、内分泌攪乱化学物質に関する研究の現状、これから解決しなければならない問題などを理解し、我々ひとりひとりが進むべき道を考える良い機会となったと思う。

第 18 回岡山県生理活性物質研究会施設見学会

「(株) 林原生物化学研究所 類人猿研究センター」見聞記

(有) サンルイインターナショナル 代表取締役 森田敦子 (本研究会幹事)

岡山県玉野市出崎半島に(株)林原生物化学研究所の類人猿研究センターがある。ここには5人!のチンパンジーが暮らす。

今年の1月30日(木)、第18回岡山県生理活性物質研究会として施設見学会が行われた。今回は(株)林原生物化学研究所類人猿研究センター、(株)林原本社 L プラザ、林原自然科学博物館を見学させていただいたが紙面の都合で「類人猿研究センター」について書かせていただくことにする。

豊かな自然に囲まれたこの施設は目の前に瀬戸内海を望むことができる。総面積7400 平方メートルという広大さである。屋外は自然そのままで季節の植物、木樹が生育しており、小川など水辺の環境も整えられていた。タワーや大きなジャングルジムもある。採食・移動・休息といった野生に近い行動パターンで生活できる様に工夫されているそうだ。

私がこの施設見学会を楽しみにしていた理由のひとつは、ヒトとチンパンジーのゲノム配列の平均一致度は 98.77% ! というニュースを聞いたからだ。言い換えれば 1.23% しか違いがないということに大きな興味がわいた。ではなぜ、林原生物化学研究所はこういったヒトとチンパンジーのゲノム情報の比較に基づいてこういう研究を行っているのか!? その壮大な試みと将来像にワクワクしながら門をくぐった。

まず5人!を紹介させていただきたい。

ロイ(男の子) 1995年7月24日生

5人の中でいちばん体が大きく力が強く頭もいい。群の中ではボスである。

ジャンバ(男の子) 1995年7月26日生
ロイに比べて体が一回り小さく遊ぶことが大好き。神経質な面もあるが反対に頑張り屋な一面もあるそうだ。

ツバキ(女の子) 1996年2月17日生
面倒見は良いが警戒心が強く緊張しやすい。おっちょこちよいな一面もあるそうだ。

ミズキ(女の子) 1996年12月16日生
小柄で甘えん坊。好奇心が旺盛で快活。いわゆる末っ子タイプのようだ。

ミサキ(女の子) 1999年1月14日生
群で最年少。ツバキをお母さんのように慕っている。不安になると2本足で走って仲間の所に駆け寄るそうだ。仲間との付き合いは上手く、何より食べることが大好きな子のようだ。

人に近縁な類人猿であるチンパンジーの知性・行動・生活・社会・文化など進化的基盤について研究を行っている。いくつもの研究テーマのうち特に関心を引いたのは社会的な知性の研究である。食べ物の取り方や生活の中での危険といった事を仲間や母親から学ぶ。又、自分の経験に基づいて一つずつ発見しては記憶していくということを聞くと、まさに人間の子供と同じではないかと思う。

スタッフから教えていただいた話のひとつを紹介する。草はチンパンジーの大好きな



ツバキ 1996年2月17日生

食べ物なのだそうだ。誰かが今まで食べたことのない草を見つけて食べ始めると周りがそれを観察し大丈夫だということが判ると食べられる草なのだと頭にインプットされる。これが反対にお腹をこわし苦しい思いをすると食べられない植物（野草）と理解し、周りのチンパンジーも含めて手を出さなくなるそうだ。ひとりひとりの持っている知識や知恵がどのようにして周りに伝わっていくのか、大変面白い研究課題である。人であれば言語や身振りで伝えるのだがチンパンジー同士では一体どういった伝わり方をするのだろう。

道具を使用することができるのも大変面白い。固い木の実を大きな石の上にのせ、固定させた石を落とす。その力で割れたナツの実を吃るのである。多彩な道具を使用し行動するそうだ。人間が道具を作りそれを使用し始めたのはいつ頃だったであろう想像してみた。道具を使い始めた歴史をたどってみるとそこに言語はあったのだろうかという疑問が沸き上がった。私が小学生の頃は米作りは弥生時代に始まったと習ったが、三内

丸山遺跡を見ると縄文時代に米作りがすでにあったことを証明する発見があった。たしか、イネ科イヌビエが大量に発見されたはずだ。

石を碎いて槍や斧や、やりなどを作り生活に役立てたのは石器時代であった。時代をさかのぼると20万年前から200万年前という途方もなく大昔の時代である。人は原人と呼ばれていたそんな時代・・・それ以前500万年前は猿人であったのだろうか。この研究には人類の進化というものと大きな関わりがある。人類の進化の過程に関してはまだ解らない点が多くあると聞く。チンパンジーの知性、行動を研究することが人類の進化の歴史を知る事になるんだと感じる。

室外にハチミツの入った容器を取り付けその内側の壁に小さな穴が空いていた。チンパンジー達は外に生えている木の小枝を穴に押し込んで外側の容器に入っているハチミツをなめるそうだ。他の仲間達もこれに習って小枝を使ってハチミツをなめる。道具を使用することと、また、それを見ていて習う

ということはチンパンジーにとっては容易なことの様に思えた。

一つ一つ実験テーマがあり、それにおける実験室が設備として整っている。

「心理学実験室」・「行動学実験室」・「居室」・「獣医処理室」・「馴致室」・「隔離室」・「管理室」　このように分けられている。

先に紹介した道具の使用ばかりでなくコミュニケーション、簡単な会話が出来るように手話を教える。そのことにより会話というものを覚えるそうだ。また、共同生活という社会的能力を充分にもっているということは私を驚かせた。そればかりではない。騙すという高度な心理的能力をももっているのだ。

発達に関する研究では、成長していくにつれてどのように仲間と付き合っていくのか、ものの理解を深めていくのかといった過程が少しづつ明らかになってきている。

管理室があり、ここには複数のビデオカメラとコンピューターを組み合わせ、外と室内のチンパンジーを常時自動追尾し観察・記録できる。そのような情報処理システムが導入されている。本当にすばらしい施設である。

私達が30人近い人の群をつくり、彼らを見学させていただいた。屋外の運動場に「ドーム」と呼ばれる観察場所がある。人間がこのドームに入ってチンパンジーを観察するのだが、どうも反対にチンパンジー達に人間が観察されている様に感じられてならなかつた。人が多かったせいかロイが落ち着かない様子でウロウロしながらこちらを観察している。ミズキはガラスぎりぎりに寄ってきては甘えた顔をのぞかせていた。間近に見ると「小学生の頃の歴史の教科書に描かれていた猿人だなあ。」と改めてヒトの祖先を考えさせられた。

「彼らに自分たちが安心な存在だと理解して対面できる様になるには数ヶ月要する。新しい人間がその中に入つていけば力の強いロイの手に掛かかり、ひとたまりもなく殺されてしましますよ。」とスタッフの方が教えてくれた。

そんなチンパンジーと人間のコミュニケーションを通して研究を続けていくには大切な理由があることを私は理解したように感じたのはスタッフの方のこんな一言であった。「研究を通じて… “チンパンジーとは何か”ではなく“人とは何か” “人間の現在と未来はどうあるべきか”そんなことを考えていきたいのです。」・と。

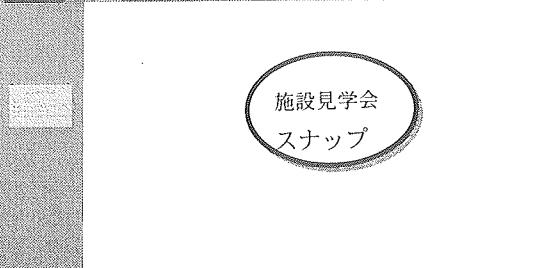
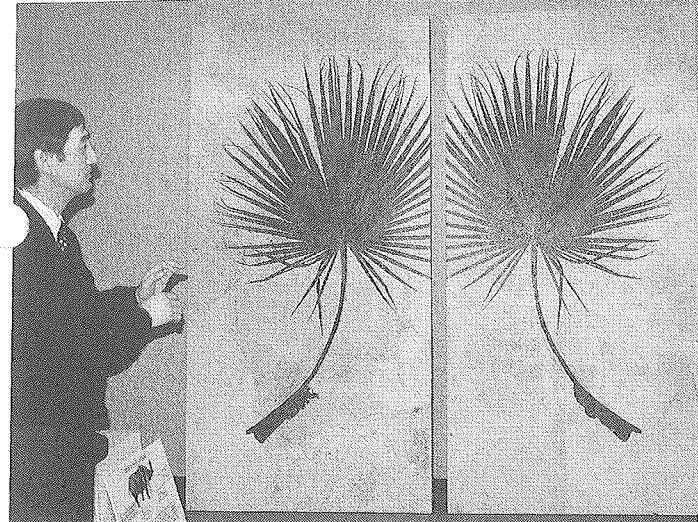
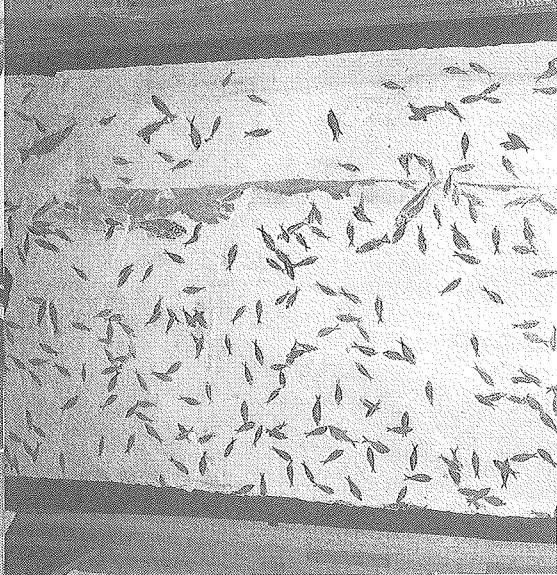
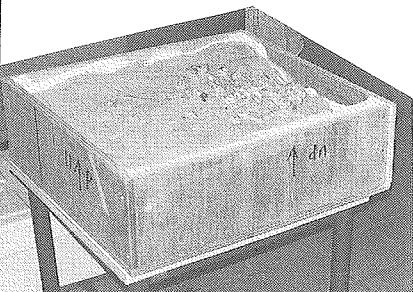
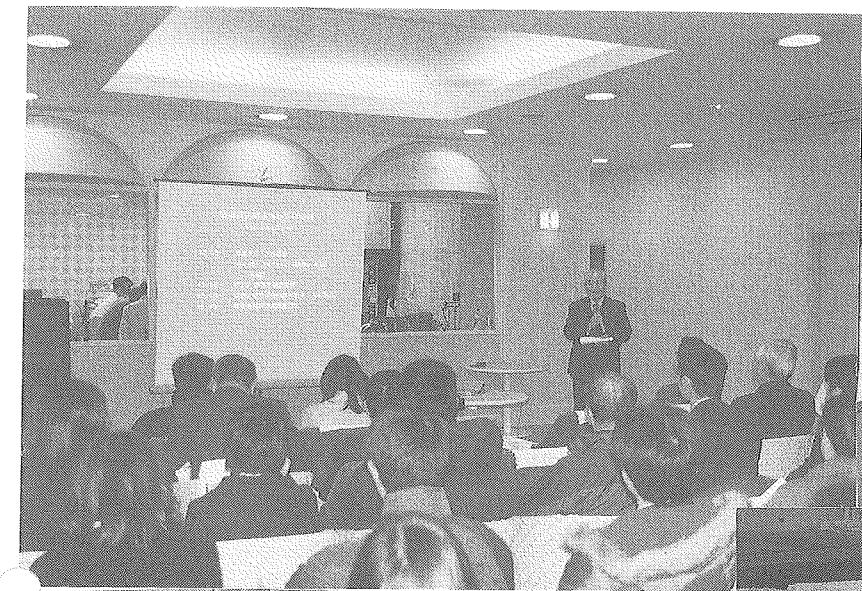
ヒトとチンパンジーは 1.23%しか違ひがない中で遺伝子全体に平均して相違があるのか、ある領域において集中して似ているのか。そういう研究と共に遺伝子全ての構造を比較したり探索が進むことであろう。同時に人間の未来はどうあるべきかと考えるのであれば、チンパンジーとヒトを比較・包括しながら進化をたどるというのは大変おもしろい研究である。

そして人類進化の道筋は人が人である為の智をより未来に生かす、いしづえになるであろうと、そう考えている人がこの林原生物化学研究所にいらっしゃるのであろうと考えた。チンパンジーを通じて人の進化を探究するという夢のある試みにぜひこれからも注目していきたいと感じる。

私自身もヒトとしてこれから進化していくこの先の人生をどうあるべきかなと、そんなことを考えさせられる一日となった。

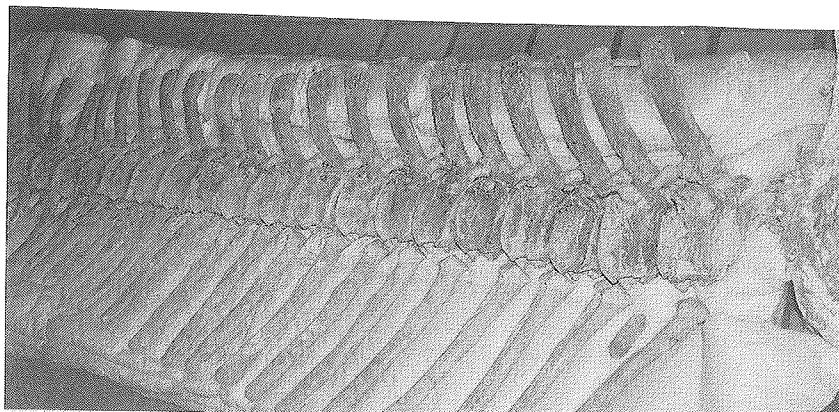
編集部付記 (有)サンルイインターナショナル
本社 〒153-0061 東京都目黒区中目黒 1-3-5-301
TEL: 03-5724-5331 FAX: 03-5724-5332
事業:アロマテラピーに関する業務
<http://www.stlouis.co.jp/>

第18回岡山県生理活性物質研究会
施設見学会 スナップ

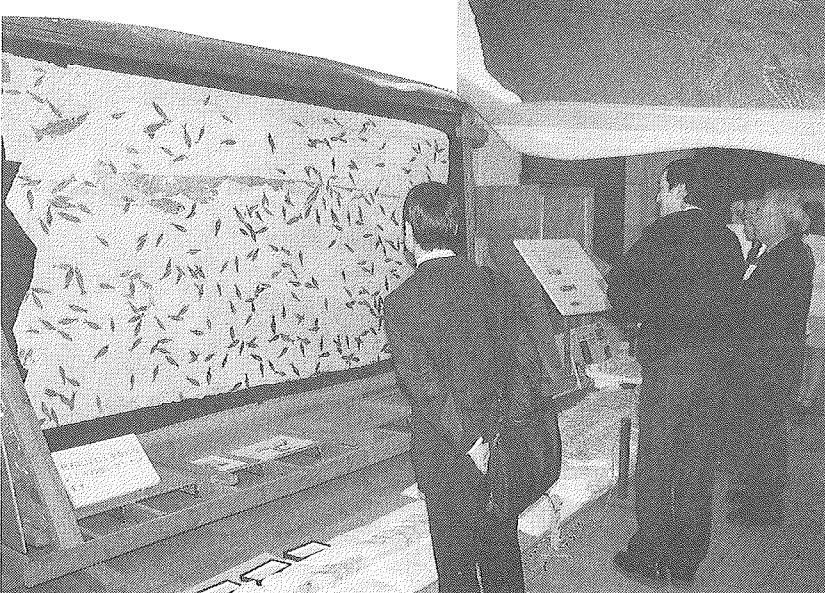


第18回岡山県生理活性物質研究会
施設見学会 スナップ

第18回岡山県生理活性物質研究会
施設見学会 スナップ



施設見学会
スナップ

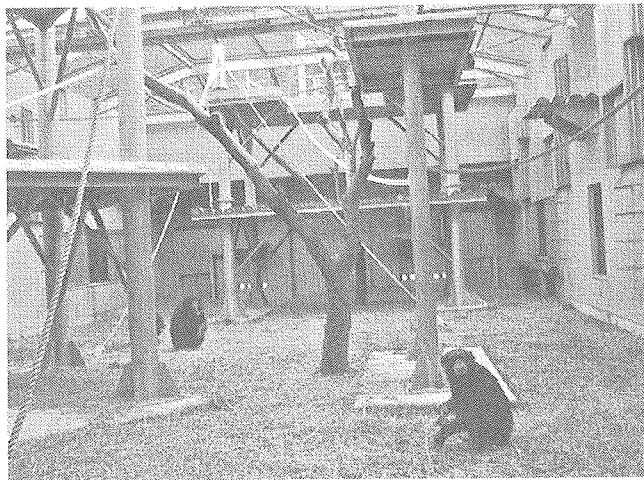


施設見学会
スナップ

第18回岡山県生理活性物質研究会 施設見学会見聞記

(株)林原生物化学研究所「類人猿研究センター」及び「自然科学博物館」

岡山大学大学院自然科学研究科博士前期課程1年
免疫医薬品化学研究室(旧生物薬品製造学) 平松 佳菜



平成15年1月30日(木)開催の第18回岡山県生理活性物質研究会では今回で通算4回目となる施設見学会が行われました。テクノサポート岡山を出発した貸し切りバスは、岡山大学農学部前を経由し最初の見学地である「林原生物化学研究所 類人猿研究センター」へと出発しました。

「類人猿研究センター」は、類人猿とヒトを比較・包括しながら、知性、行動、生活、社会、文化などの進化的基盤について研究を行っておられます。1999年に類人猿研究センターにやってきたロイ、ジャンバ、ツバキ、ミズキと、2002年にやってきたミサキの5人のチンパンジーが仲良く暮らしています。

はじめに、施設と屋外放飼場にかこまれた屋内の運動場で彼らと面会させていただきました。ここではガラスで隔てただけという本当にわずかな距離で彼らと接するという

貴重な体験をすることができました。後ほど、屋内運動場から山に面した広大な屋外放飼場に彼らを放していただきましたが、残念ながらこの日は日中でも気温が上がらなかつたため、本来熱帯地域に住んでいて寒さが苦手というチンパンジー達が元気に遊び回る姿は拝見することはできませんでした。

研究センターでは、なるべく自然に近い環境の中で飼育されているチンパンジー達を通じて様々な研究が精力的に行われているそうです。コンピュータを用いてチンパンジーに色や形、物の名前等を教え、彼らが言葉やシンボルといった抽象的なものをどう理解するか研究する[概念やシンボルの研究]、道具を使って食べ物をとるなどの行動を通じた[道具使用の研究]、チンパンジーに手話を教え、手話を用いた会話について研究する[コミュニケーション研究]、チンパンジーの成長による運動能力の向上と、個体とし

ての発達との関係について研究する〔運動機能の研究〕などの研究がなされているそうです。

次に、林原生物化学研究所本社に移動し、「林原グループ及びトレハロースの紹介」および「駅前再開発」のビデオを視聴しました。120年前に水飴屋として始まった「林原」は酸糖化法による麦芽水飴「太陽印水飴」の製造に成功し、さらに酵素を用いたグルコースやマルトースの製造に成功され、幾多の苦難を乗り越えて今日、酵素・微生物およびバイオテクノロジー産業のトップメーカーとして、「他社が手がけない困難なことに挑戦しよう」、「短期の利益を越えて、社会が本当に必要とするものを創造しよう」という独創的・社会的理念に支えられた研究開発型企業として注目されています。

最近では、脂質の酸敗の防止作用や、乾燥・凍結による組織の破壊を抑え野菜や果物の鮮度保持作用等、多くの有用作用を有するトレハロース 100% の甘味料「とれはのいのち」を発売されています。

「岡山駅前再開発」は、岡山で生まれ育った企業として、岡山の地域全体の再活性化を図ることをポリシーとして行っておられます。オフィスビル、ホテル、分譲マンション、博物館など、各種文化施設を擁する新しい街

「THE HAYASHIBARA CITY」の基本計画・設計が進められています。博物館は東洋古美術をコレクションした林原美術館と、恐竜をテーマに生命の起源について学ぶ自然科学博物館が計画されていますが、今回一般公開を前に「自然科学博物館」を見学させていただきました。

「自然科学博物館」は岡山駅前再開発計画の核となる博物館で、「生物の歴史から人間を考える」をテーマに 1992 年から展示

施設の開設準備が進められています。現在は、基礎的な調査研究や資料の収集、展示の開発や講演などの教育活動が行われています。自然科学博物館では他の博物館と大きく異なり、ただ単に研究の結果である「恐竜の化石」のみを展示するだけでなく、1993 年から続いている林原一モンゴル共同古生物調査隊による調査発掘や、化石の剖出等の「研究の過程」も含めた展示が行われます。

完成途中の博物館には、20 センチに満たない恐竜の赤ちゃんの化石から、脚の部分だけでもとても大きな恐竜の化石まで…例えば、ほぼ完全な全身骨格である 2 体の恐竜が重なり合った化石、胎児を身ごもったままの海竜の化石などや、足跡や皮膚など…様々な化石がところ狭しと並べられていました。

自然科学博物館では、これらの化石についての展示を行うだけではなく、類人猿研究センターにて行われている研究も紹介される予定だそうです。化石の展示が「かたち」というもので歴史を追うものとすれば、5 人の知性や行動についてまとめられた成果は、化石には残らない「行動」や「心」の歴史を追うものと位置づけることができるのではないかでしょうか。

今回の施設見学回においては、「ヒトとは何か」「人間の現在と未来はどうあるべきか」について思いを馳せるという途方もないけど素晴らしい研究の一端を垣間見させていただきました。一体どのような姿で一般公開されるのか、今から楽しみでなりません。最後になりましたが、お忙しい中ご親切に私どもの案内をしていただいた施設の関係者ならびに本見学会の企画・準備に奔走してくださいました皆様に深くお礼申し上げるとともに、5 人のチンパンジーの健康および各施設のますますのご繁栄をお祈り申し上げます。

「分子修飾されたビタミンCの英知・・・ この小さな分子に凝縮された驚異のパワー・・・」（2）

岡山大学薬学部 免疫医薬品化学研究室 教授 山本 格

3) 安定型ビタミンCは何故必要か

ビタミンC（VC）（学名：アスコルビン酸、AsA）は抗壞血病因子として発見されたビタミンで、線維芽細胞におけるコラーゲン合成促進作用がその主たる機序であることが知られている。一方、VCはその強い抗酸化作用から、健康維持、老化防止や生活習慣病予防の目的で健康食品、医薬部外品及び医薬品として広く利用されている。基礎科学の分野では、VCはインターフェロン誘導能や抗ウイルス作用、さらには免疫増強作用など生体防御因子の立場から重要な因子であることが多くの研究で明らかにされており、VCは単なるビタミンという概念を越えて、生命維持にとって重要な生理活性物質としての位置づけがなされつつある。しかし、一方でそれを否定する成績も報告されている。

このような事態を生じている第一の理由は、AsAが化学的に不安定であるため、細胞培養系や試験管内で経時的に進む事象を詳細に追求できないことである。第二の理由は、in vivoの実験で用いるマウスやラットでは多量のAsAを生合成していること、ヒトやモルモットの場合にも常時食餌からVCを得ていることから、VC投与の結果は生体側の状況により大きく左右される点である。

そこで、もし化学的に安定で、しかも細胞内で酵素的にAsAに変換されるようなビタミンC誘導体が開発され、そしてそれを用いてAsAの免疫賦活作用や神経突起伸長作用などが細胞培養系で確実に示されるならば、そのメカニズムの解析や、応用的研究、さら

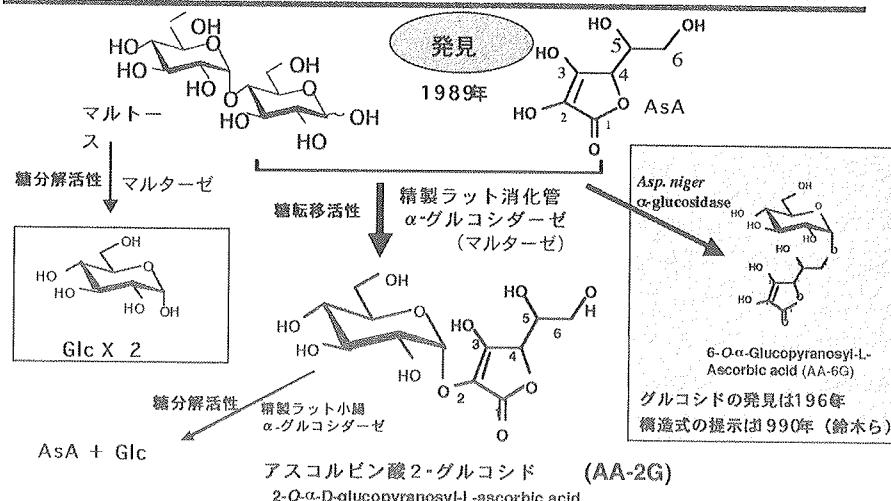
にはサプリメントとしての扱いも容易になるものと思われる。そこで、古くよりこれらの点を改良したビタミンC誘導体の合成が試みられて来たが、安価で、物理化学的に真に安定で、安全性が保証され、生体内で代謝を受けビタミンC活性を発揮できる理想的なビタミンC誘導体は存在しなかった。

前号において少し紹介したが、著者らは1989年に、AsAの分子崩壊のメカニズムを理解した上でこれに分子修飾を施し、酸化的条件下において物理化学的に壊れないビタミンC誘導体の合成に幸いにも成功した。すなわち、哺乳動物消化管由来の糖転移酵素（ α -グルコシダーゼ）を用い、AsAの2位の水酸基に部位特異的にグルコースを1分子導入した安定ビタミンC誘導体アスコルビン酸グルコシド（AA-2G）を合成した工業生産に当たっては、（株）林原生物研究所（岡山）との共同研究より、安価で既に他の目的で利用されている糖関連酵素サイクロデキストリン・グルカノトランスフェラーゼ（CGTase）が利用できることを発見し、大量生産が可能となった現在、AA-2Gは医薬部外品主成分として多くの化粧品に配合されている。AA-2Gは極めて安定であり、しかも体内や細胞内で活性型ビタミンCとなることから、培養細胞を使用したVCの研究が可能となり、これまで明確にできなかったVCの生理作用のメカニズムの解明が可能となつた。

4) AA-2G研究開発の経緯と特性

α -グルコシダーゼは二糖～多糖類を分解

**α -グルコシダーゼによる部位特異鎖定型ビタミンC誘導体
L-アスコルビン酸2-グルコシド (AA-2G) の合成**



する機能の他に、適当な受容物質があると分解した単糖をその物質に転移する、いわゆる「糖転移活性」をも有する酵素で、哺乳動物細胞から微生物まで広く存在し、種類も多い。

我々は、ラットやモルモットの消化器組織に存在する α -グルコシダーゼのうち、マルターゼを用いると、アスコルビン酸とマルトースからアスコルビン酸グルコシドが酵素的に合成することを見出した。このグルコシドはアスコルビン酸分子の2位の水酸基が特異的にグルコース（ブドウ糖）で修飾された分子構造 (AA-2G) をしていることを明らかにした (7~9, 11, 14)。AA-2G は体内にとり込まれるまでは、熱、光、重金属イオン存在下、中性水溶液など種々の酸化的条件下で全く壊れないビタミンC誘導体であることが判明した。また、経口的に投与すると血中のアスコルビン酸濃度が上昇し、尿中にもアスコルビン酸の形で見出されている。AA-2G は消化器官、皮膚組織、線維芽細胞、リンパ球、神経細胞など調べられた全ての組織や細胞において、 α -グルコシダーゼによりにアスコルビン酸に変換され、活性型ビタミンCが遊離し、これまでにビタミンCの生理作用として知られているコラーゲン合成促進作用、活性酸素捕捉作用、メラニン産生

抑制などの作用を発揮することが証明されている。この酵素的変換は徐放的に行われるため作用が持続するなどの特徴を有している。(10, 15~19)。

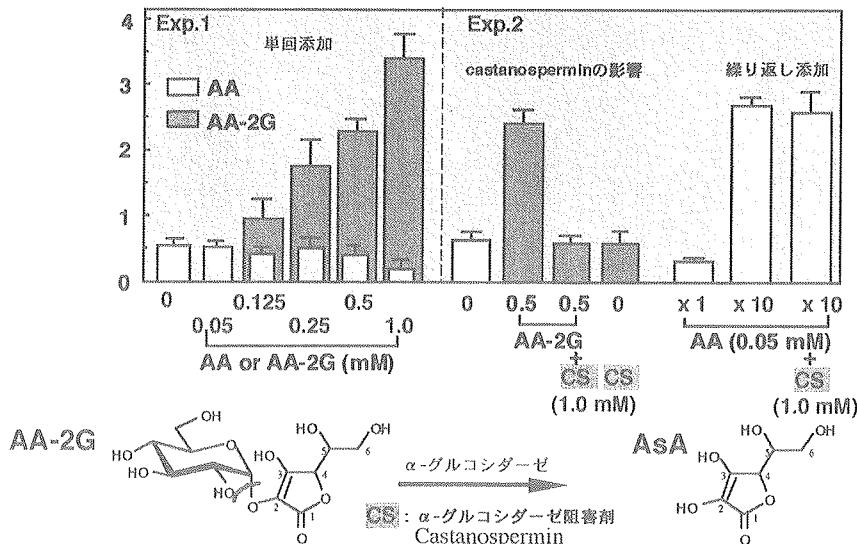
その後、*Bacillus stearothermophilus* 由来のサイクロデキストラングルカノトランフェラーゼ (CGTase) で安価に合成できることが見出され、工業的にはこの酵素が使われている(20~22)。合成収率、安定性（酸化抵抗性）、毒性（安全性）、生物活性、作用持続性、工業生産コストなどの点で満足できるアスコルビン酸誘導体の誕生である。

我々は「AA-2G は生体内で生合成されるか。」についての課題に挑戦した。その結果、高濃度のアスコルビン酸とマルトースを投与するとごく微量のAA-2Gが尿中に検出することを見出した (23)。

AA-2G の発見が契機となって開発された AsA の配糖化誘導体に、2位または6位にガラクトース (β -配位) が導入された AA-2Gal や AA-6Gal がある (24)。これらは生体内代謝が十分でないことや、安価に合成できないことなどの理由で、現在まで商品化は進んでいない。

AsA の配糖体に関して我々より先に報告されたものがある。それは、1973年に鈴木

アスコルビン酸の抗原特異的抗体産生促進作用



らにより報告されたもので、*Aspergillus niger* 由来の α -グルコシダーゼを用いて合成された（25, 特許公報昭 48-38158, 1973）。しかし、当時、構造決定の手段に乏しく構造は不明のままであったが、我々が 1989 年に新規アスコルビン酸配糖体 AA-2G を発表したことが契機となり、1989 年鈴木らの手により再びその配糖体が研究され、その構造が 6 位の水酸基がグルコースで置換されたアスコルビン酸 6-グルコシド (AA-6G) (α -配位) であることも判明した（26）。AA-6G は C 2, C 3 の水酸基がフリーであることから推定される様に、残念ながら安定性において改善されたものではないことを我々は確認している。また、哺乳動物には 6 位のグルコースを切断する酵素がなく、体内で活性型 AsA とならない。

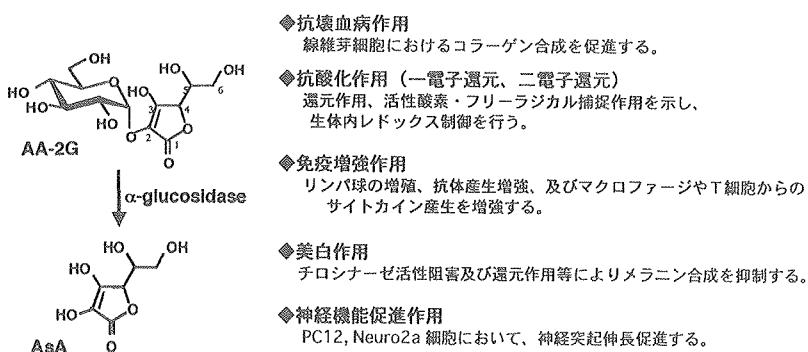
5) ビタミンCのサイトカインとの相互作用

著者らは AA-2G を用いて、AA の生理・薬理活性に関する研究の過程で、AA とは異なり AA-2G が培養マウス脾細胞を用いた抗体産生系において、顕著な促進作用を示すこと、そして本作用は α -グルコシダーゼ阻害剤の存在下では消失することを観察した（17）。

これらの知見は AA-2G の免疫賦活作用発現は、酵素作用により徐々に遊離したアスコルビン酸そのものに基づくことを示唆するものである。そこで、AA を 12 時間毎に 5 日間の培養期間中総計 10 回添加したところ、AA-2G の単独添加時とほぼ同程度の抗体産生促進作用のあることを見出した。これを契機に我々は、AA-2G の抗体産生促進メカニズムについてインターロイキン (IL) との関連性について調べた。その結果、AA-2G はマクロファージからの抗原誘導性 IL-1 の産生の増加や抗原刺激時の T 細胞からの IL-2 産生の促進及び IL-2R 発現の増強作用のほか、AA は IL-2 依存的に抗体産生を促進していることを明らかにした（27）。さらに、AA は神経成長因子 (NGF) と抗体産生において相乗作用を示すこと、また AA がリンパ球膜上の NGF の受容体発現を増強することがその機作となっていることを明らかにした（19）。その後、さらにこれらビタミン C 誘導体を用いて、AA には免疫増強作用のほか、サイトカイン依存性の神経突起形成増強作用（28）や NK 細胞活性化増強作用などを有することを培養細胞レベルで実証した（unpublished paper）。

生体は多くの器官や組織からなり、それら

AA-2G --- 生理活性・薬理活性 ---



細胞、組織、生体でビタミンC活性を発揮

$\alpha\text{-glucosidase}$ 阻害剤(カスタノスペルミンなど)の存在下では上記の生物活性は認められない

はまた幾種類かの細胞から形成されている。これらすべてが一個体として統合され、調和のとれた生命体として機能していくために、生体は幾つかの細胞間及び組織間コミュニケーション手段を備えている。代表的なものとしては神經系、免疫系や内分泌系があり、これらは主に全身的な組織情報伝達を行っていることが知られている。一方、局所の細胞間情報伝達を担うものとしてはサイトカインや神經ペプチドなどのネットワークがある。サイトカインは極微量で生理活性を示す分泌蛋白質であり、その産生の乱れや受容体の異常が疾患を引き起こす例も多い。先に示したように、AA はそれ自身サイトカインや神經ペプチドの様な作用を示さないにもかかわらず、それらの因子の作用を相乗的に増強することが判明した。これらの作用は他のビタミンや抗酸化剤に比べ極めて顕著である。このような知見から、神經・免疫・内分泌クロストーク（相互対話）において、多彩な作用を有するサイトカインが局所で微量で効率よく、しかも特異的に機能するため、AA がアンプ（增幅因子）役として重要な役割を果たしているのではないかと私たちは考えている。これは従来の AA の概念を越えた新しい考え方ゆえ、現時点では仮説に過ぎ

ないが、AA 分子に秘められた機能をこのような観点から解明することは意義のあることと考えている。

AA に関しては、メガ用量（10g～30g/日）を摂取した場合に、免疫賦活作用、抗ウイルス作用、抗腫瘍作用、神經突起伸長促進作用などの薬理効果が期待されている。一方、AA は活性酸素の捕捉剤として働いて老化、炎症、自己免疫疾患、虚血臓器障害、動脈硬化などの発症・悪化を防止する作用が知られているが、その両者の作用機作において如何なる共通点と相違点があるのかが、今後の研究の課題である。

次回は、主に我々が最近開発した油溶性ビタミンC誘導体 6-AcyI-AA-2G について紹介する。

参考文献 (1-13 は前号を照会)

- 14) Yamamoto, I., Glucosyl ascorbic acid--Biosynthesis, localization and function in mammals. Proceedings of the seventh French-Japanese symposium on medicinal and fine chemistry, Kurashiki, Supplement, pp.22-25 (1989).
- 15) Yamamoto, I., Muto, N., Murakami,

- Kurashiki, Supplement, pp.22–25 (1989).
- 15) Yamamoto, I., Muto, N., Murakami, K. and Akiyama, J., Collagen synthesis in human skin fibroblasts is stimulated by a stable form of ascorbate, 2-O- α -D-glucopyranosyl-L-ascorbic acid, *J. Nutr.*, 122, 871–877 (1992).
- 16) Murakami, K., Muto, N., Fukazawa, K. and Yamamoto, I., Comparison of ascorbic acid and ascorbic acid 2-O- α -glucoside on the toxicity and bioavailability to low-density cultures of fibroblasts, *Biochem. Pharmacol.*, 44, 2191–2197 (1992).
- 17) Yamamoto, I., Tanaka, M. and Muto, N., Enhancement of in vitro antibody production of murine splenocytes by ascorbic acid 2-O- α -glucoside, *Int. J. Immunopharmac.*, 15, 319–325 (1993).
- 18) Tanaka, M., Muto, N., Gohda, E. and Yamamoto, I., Enhancement by ascorbic acid 2-glucoside or repeated additions of ascorbate of mitogen-induced IgM and IgG productions by human peripheral blood lymphocytes, *Jpn. J. Pharmacol.*, 66, 451–456 (1994).
- 19) Yanagida, M., Gohda, E. and Yamamoto, I., Nerve growth factor enhances antigen-specific antibody production in ascorbate-stimulated murine splenocytes, *Life Sci.*, 59, 2075–2081 (1996).
- 20) Tanaka, M., Muto, N. and Yamamoto, I., Characterization of *Bacillus stearothermophilus* cyclodextrin glucanotransferase in ascorbic acid 2-O- α -glucoside formation, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1078, 127–132 (1991).
- 21) Aga, H., Yoneyama, M., Sakai, S. and Yamamoto, I., Synthesis of 2-O- α -D-glucopyranosyl L-ascorbic acid by cyclo-maltodextrin gluconotransferase from *Bacillus stearothermophilus*, *Agric. Biol. Chem.*, 55, 1751–1756 (1991).
- 22) Mandai, T., Yoneyama, M., Sakai, S., Muto, N. and Yamamoto, I., The crystal structural and physiological properties of L-ascorbic acid 2-O- α -glucoside, *Carbohydr. Res.*, 232, 197–205 (1992).
- 23) Muto, N., Ban, Y., Akiba, M. and Yamamoto, I., Evidence for the in vivo formation of ascorbic acid 2-O- α -glucoside in guinea pigs and rats, *Biochem. Pharmacol.*, 42, 625–631 (1991).
- 24) 川中聰、下野由美、清水明子、鈍法宗彦、中島宏、日本薬学会第112年会要旨集, pp.112 (1992).
- 25) 鈴木幸雄、三宅俊雄、内田綱、味野愛子、アスコルビン酸グルコシドの生合成、ビタミン、63, 197 (1973).
- 26) 鈴木幸雄、内田綱、アスコルビン酸グルコシドの生合成、ビタミン、47, 259–267 (1989).
- 27) Mitsuzumi, H., Kusamiya, M., Kurimoto, T. and Yamamoto, I., Requirement of cytokines for augmentation of the antigen-specific antibody responses by ascorbate in cultured murine T-cell-depleted splenocytes, *Jpn. J. Pharmacol.*, 78, 169–179 (1998).
- 28) Zhou, X., Tai, I. and Yamamoto, I., Enhancement of neurite outgrowth in PC12 cells stimulated with cyclic AMP and NGF by 6-acylated ascorbic acid 2-glucoside, novel lipophilic ascorbate derivatives. *Biol. Pharm. Bull.*, 26(3), 341–346 (2003).

『複発酵』温故知新

== 2種の生物を用いる有用物質生産 ==

岡山大学大学院自然科学研究科助教授 神崎 浩

「食」に対する関心が非常に高まっており、発酵食品の有効性を紹介する書籍・TV番組が数多く見られる。発酵食品の有効成分の詳細な解析も急速に進み、何千年にもわたって人類が造り上げてきた発酵生産物の中に、体に良い成分（生理活性物質）を含んでいることが実証されつつある。その有効成分（生理活性物質）は、原料となる動物・植物などに含まれている化合物が、微生物の力（酵素）により変換されて生成したものである。

発酵食品のひとつに醸造酒があり、三大醸造酒として表1のようにワイン・ビール・清酒が挙げられる。これらは全て酵母によるアルコール発酵で得られるが、酵母以外の生物の関与の違いにより、発酵の種類が区別されている。中でも清酒は2種類の微生物が同時に関与する『並行複発酵』というメカニズムにより生産されており、杜氏と呼ばれる技術者が長年蓄積してきた技術で、その複雑な制御が達成されている。『複発酵』とは、2種の生物が物質生産に関わっていることを示しており、1種の生物では生産できない物質が得られる。

さて、ペニシリンの発見以来、微生物や植物由来の天然有機化合物の中に、医薬あるいはそのシーズを見いだす研究が盛んに行われてきているが、その中に、清酒のような2

種の微生物を利用して初めて作り出された化合物がある。その代表例として三共（株）が高脂血症治療薬として開発し、全世界で使用されている Pravastatin（商品名：メバロチン）が挙げられる^{1,2)}。この薬は、コレステロール生合成の律速酵素である 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA還元酵素)を特異的に阻害し、その結果、血中コレステロールが低下するため、動脈硬化を防ぐことができる。こ

の薬の開発で注目すべきは、図1に示したように、カビが生産する化合物 Compactin (ML-236B)をさらに微生物で変換する、すなわち2段階発酵（複発酵）、によって得られる点である。CompactinもHMG-CoA還元酵素阻害活性を有していたが、その副作用や水に対する溶解度の低さなどから、医薬として開発できなかったのに対し、Compactinの実験動物による代謝実験で見いだされた Pravastatin がそれらの点を解決している画期的な薬剤であることが判明した。さらに、CompactinをPravastatinに変換する酵素が放線菌中に見いだされ、効率の良い Pravastatin 生産が確立されたことにより本薬剤の開発につながった。生理活性天然有機化合物のスクリーニングに加えて、そのスクリーニングで見いだされた化合物をさらに有効な化合物に微生物変換できることを示した点で、注目される。

表1 三大醸造酒とその特徴

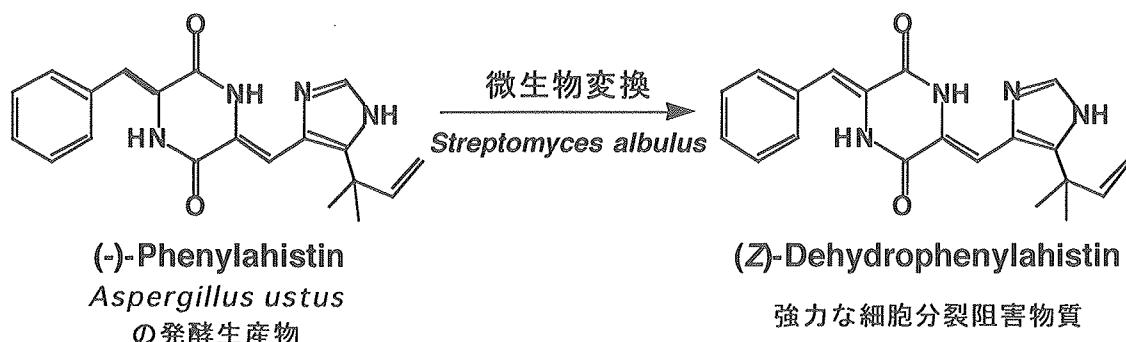
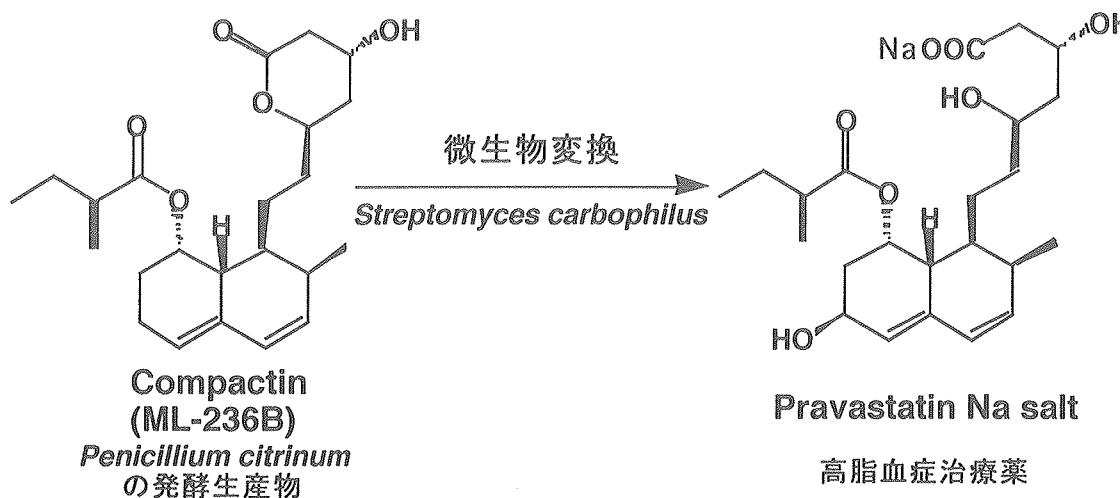
	ワイン	ビール	清酒
原材料	ぶどう (ブドウ糖)	麦 (デンプン)	米 (デンプン)
関与する生物	糖化 アルコール発酵	酵母	麦芽 酵母 こうじ菌 酵母
発酵の種類	単発酵	単行複発酵	並行複発酵

Compactin のような天然有機化合物は不斉中心を有するなどの点から構造が複雑であり、それを有機合成の手法で変換することは難しく、酵素という触媒がそれを可能にした。

さらに、Pravastatin の生産に用いられている酵素は 動物では非常に研究が進んでいたが微生物酵素としてはほとんど研究されていなかった cytochromeP450 酵素の 1 種であり、微生物 P450 先駆的研究であった点も注目に値する³⁾。

我々の研究室で新しく見い出した化合物 dehydrophenylahistin(ΔPLH)も二段階発酵により得られる⁴⁾(図 2) (本誌掲載の第

19 回岡山県生理活性物質研究会シンポジウム要旨を参照)。カビが生産する二次代謝産物を放線菌の酵素により変換する系により生産される点で Pravastatin とそっくり同じである。癌研究会癌化學療法センター矢守教授にヒト癌パネルアッセイを行っていただいたところ、このΔPLH は各種ヒト癌由来培養細胞に対してナノモルオーダーで増殖阻害活性を示し、既存の抗腫瘍剤と同等あるいはより強い活性を有することが解った。従って、ΔPLH は、抗腫瘍剤として、またそのリード化合物としての開発が期待されている。



2段階発酵についてまとめると、次のような特徴を持っている。

- ① ひとつの微生物では生産できない化合物が生産できる
- ② 複雑な構造を有する天然有機化合物を構造変換可能である
- ③ 微生物の組み合わせを変更すると、多種の化合物の生産が可能となる

すなわち、1段目と2段目の生物をうまく取捨選択できれば、新規かつ有機合成では調製しにくい化合物群（ライブラリー）を創成することが可能と考えられる。有機合成法を駆使したコンビナトリアル合成とハイスクループットスクリーニングによる生理活性物質探索がさかんに行われているが、2段階発酵により調製されるライブラリーは有機合成によるライブラリーとは異なった化合物群を提供できると考えられ、強力なツールになりうる可能性を秘めている。漢方薬をはじめとする世界の各地域古来の伝承薬の中には、植物成分を発酵させて作っているものが多く存在し、これらも広い意味での複発酵生産物である。従って、植物と微生物の組み合わせによる複発酵でも新しい化合物ライブラリー作成が可能と考えられる。生物のもつ酵素の力をうまく引き出して有用な化合物がみいだせることが期待される。

参考文献

- (1) T. Koga, Y. Shimada, M. Kuroda, Y. Tsujita, K. Hasegawa and M. Yamazaki: Tissue-selective inhibition of cholesterol synthesis in vivo by pravastatin sodium, a 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase. *Biochim. Biophys. Acta*, 877, 50-60 (1986)
- (2) Y. Tsujita, M. Kuroda, Y. Shimada, K. Tanzawa, M. Arai, I. Kaneko and M. Tanaka: CS514, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase: Tissue-selective inhibition of sterol synthesis and hypolipidemic effect on various animal species. *Biochim. Biophys. Acta*, 1045, 115-120 (1990)
- (3) T Matsuoka, S Miyakoshi, K Tanzawa, K Nakahara, M Hosobuchi and N Serizawa: Purification and characterization of cytochrome P-450sca from *Streptomyces carbophilus*. ML-236B (compactin) induces a cytochrome P-450sca in *Streptomyces carbophilus* that hydroxylates ML-236B to pravastatin sodium (CS-514), a tissue-selective inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme-A reductase. *Eur. J. Biochem.*, 184, 707-713 (1989)
- (4) H. Kanzaki, S. Yanagisawa, K. Kanoh, and T. Nitoda: A novel potent cell cycle inhibitor dehydrophenylahistin : enzymatic synthesis and inhibitory activity toward sea urchin embryo. *J. Antibiotics*, 55, 1042-1047 (2002)

施設見学会
スナップ



米国の产学官連携事情

(財) 岡山県産業振興財団 産学官連携コーディネータ 稲村 實

2月16日から8日間、科学技術振興事業団（J S T）の「技術移転に係わる目利き研修プログラム」の策定に参画した「技術評価、マーケティング、知財マネジメント、ライセンシング及びベンチャー起業に関する専門家」及び「技術移転活動に従事している科学技術コーディネータ・産学連携コーディネータ」の代表者からなる米国の技術移転機関の活動状況調査団が結成され、これに参加して、先駆的な活動を行っている3つの大学 ペンシルバニア大、スタンフォード大、M I Tの技術移転機関、及び近隣の産学連携機関を訪問し、現場の技術移転活動状況に関する生の声を聞き、専門家の目で分析する調査を実施した。調査結果の主要な点を下記に纏めた。

まず米国の产学官連携促進策は大学の研究成果の実用化を目的に次の3つを柱として実施されている。①研究協力（共同研究や委託研究）、②連邦政府資金による研究成果の（中小）企業への技術移転並びに③ベンチャー企業の設立支援。とくに連邦政府資金比率が高く、研究成果の技術移転対象は後述するように中小企業向けのものが多い。各大学とも①教育②研究③社会へのテクニカルトランスファーという目的では共通しているが、今回訪問したペンシルバニア大 Technology, Licensing Organization(T L O)（以下P e n n T L Oという）は社会の改革に貢献することを優先し、スタンフォード大のT L O、M I TのT L O、商工会議所組織のフィラデルフィアのI PやサンノゼのI B I等は組織としてのメリット追求に力点を置いていた。

そして、米国大学に於ける「技術移転」の成功事例のトップに位置する上記3大学のT L O

を視察し、その成功要因を分析すると①大学のR & Dを財政的に援助する仕組みが出来て、②バイドール法により政府の特許政策と法整備によるサポートが始まり、③大学の技術移転ポリシーがはっきりと制度化され、④知的財産保護のためにT L Oの資金が投下され、⑤人まねをしない、独創的かつ、創造性豊かな教授陣の技術移転への関心が高まり、自らの知的財産保護への意識が向上し、⑥技術移転業務へ教授陣が積極的に参加するようになり、そして⑦学生に対して、積極的に教授陣が自立心を涵養するよう働きかけ、大学発ベンチャーとなるよう指導している事にある。付け加えて肝心要（かなめ）のことは⑧最初にT L Oに潤沢な資金をもたらした、僅か数件の主としてB I O技術シーズに注目すべきである。

また一方、研究成果の民間への移転促進については、バイ・ドール法により、大学の研究資金（その大半は連邦政府資金）による成果の帰属先を大学とすることが認められ、その後多くの大学でT L Oの設置がなされた。今回調査した上記3大学には、最初に産が学との関係を構築するためのリエゾン機能が整備され、既にT L Oが設置され、バイオを中心に産への技術移転が実施されている。そして特許申請件数、ベンチャー会社設立件数の年次推移は右上がりに上がっている。またM I T、スタンフォードのT L Oは計上利益も全米で1,2位を争っているが、設立後6年目の後発ともいいうべきP e n n T L Oの計上利益は少し落ちる。

今回調査した3つのT L Oは学内組織であった。またI B Iで聞いたのであるが、複数のキャンパスを持っている大学では、特定のキャンパスを対象とするT L Oを設置することがあ



雪のボストン市街、飛行場も閉鎖

る。カリフォルニア大学やテキサス大学、ジョンズ・ホプキンス大学がその例で、カリフォルニア大学は全学を対象とするTLOがあるが、各キャンパスにTLOを設置する方向で進んでいる。またTLOには学内組織と独立して学外に設置されているものもあるが、120程度ある米国の大学TLOの中で学外にTLOを設置しているのは1割程度だという。そして概してTLOとしては弱い技術分野とされているマーケティングなど業務の一部は外部委託されている。

一方、岡山県で、進められているという全県協調型、即ち複数の大学が1つのTLOを持つという試みは、まさに「日本型」であり、米国にその例を知らない。組織としてのメリットを追求するのではなく、どちらかと云えば、Penn TLOのやり方に近く、社会の改革に貢献することを優先していると云える。（なかなかに組織として自立できないやり方とも云える。）

また更に、これから日本の産学官連携活動で重要なことは、人文科学、社会科学系の教官と学生の参画を求ることだと思う。金融系の「寄付講座」で実践的、社会経験のある教授の指導の元に、経営管理、情報管理、経済系学部の科学専攻や会計学を専攻する修士がグループで、中小企業や学生ベンチャーを支援するプロ

グラムを創っては如何。

米国では、上記構成の学生グループに、実際に企業で発生する問題を解決させることで、修士達に実践的トレーニングをしている。またこの修士達の支援プログラムはマーケティング、フィナンシャルそしてオペレーティングプラン開発に特化しているし、重要なことは少額ではあるが、報酬を受けている。実地体験することの重要性を関係者が理解できており、一番大切なことは「自分が経営者になったときの問題解決能力を付けている」事である。

またMITでは、卒業生企業人（同窓会員）の母校学生への特別な思い入れが、古くから組織的活動として定着しているようである。この制度は企業にとってリクルートのチャンスとして有効利用されているし、年1回のビジネスプランコンテストが学内でのイベントとして学生のベンチャー心をくすぐり、「俺もやったろか！」という気持ちを醸成する事になっている。

顧みるに、我が国において今後産学官連携を生かすには、①効果的な連携体制、②双方の信頼と事業化への確かな取り組み姿勢、③効果的な研究費導入、役割分担、④納期管理を意識した研究開発、⑤大学「人」の「智」を「シーズ」に変えて、社会の「ニーズ」に応える努力（a特許戦略、bインキュベーション機能、並びにc



サンノゼ I B I 主催の交流会

有能なコーディネーターの重要性)、⑥優秀なLA(テーマ別責任者)による知財マネージメントが大切と思う。

MITのTLOのLA(スタンフォードでは7人いた)は1つのテーマについての全責任を有し、ライセンスのプロセスで自立的意志決定をしていた。(いちいちどこかにお伺いをたてず、自分で決めていく権限を委譲されていた。)発明の開拓からマーケティングまでLA等の人材により、一元管理されることが重要である。また発明者から見た分かりやすい仕組みづくりと、産業界(社会)から見たアクセスし易い仕組みづくりが重要であり、産業界を経験した人材が産学連携業務に携わることが大前提である。

そして重要なことは、産学連携における評価は、出願件数ではなく成功事例数で評価がなされるべきである。ロイヤリティ収入だけではなく、成功事例数がどんどん増えて、科学技術発展に寄与し、ベンチャーが輩出し、経済発展し、今までの我が国の経済面での不治の病が克服され、完治し、元気になって発展していくことを心から期待している。

米国でも、中小企業はTLOの扱うライセンシーの約60%を占めている。これは、バイ・ドール法で中小企業について優先条項があるだけでなく、大学の技術はもともと大企業が扱う

技術としては領域が狭く、マーケットも小さいからである。交渉時点で、大企業は時間がかかり大学側が嫌うことも要因である。

今回の調査を通じて、個人的には次の2つの目的を持っていった。①コーディネータとして一番強化すべき点は何か?②岡山県に出来るであろうTLOはどんな形が望ましいか?の2点であった。

産学官連携活動においてコーディネータとして重要な職務はニーズを探求したり、それをシーズに結びつける事も大切なことではあるが、一番重要なことは、マーケティングにあることが理解された。出会いによって人脈(Network)を拡大し、やる気のある中小企業からニーズを引き出し、シーズの助けによって事業化開発し、コーディネータ自身のマーケティング能力で事業化を実現させる。そして中小企業を元気にして世界一の知的創造立国を目指すことがある。マーケティングは顧客の創造そのもの、自分の能力を強化して自分の価値を売っていきたい!

もう一つの重要な関心事は、岡山県に出来るであろうTLOである。しかし自分が計画の中枢にいないので黑白をはっきり主張する事は控えるが、臆気ながら求める方向を探り当てることが出来た。

岡山県生理活性物質研究会主催行事

第1回

設立記念講演会「医食同源と人類の健康」
講師：家森幸男
日時：平成9年5月27日（火）13:30～17:00
場所：テクノサポート岡山
設立発起人代表：山本 格

第2回

セミナー「植物培養細胞による有用物質の产生」、「生理活性物質の実用化プラン」
講師：浜田博喜、小林昭雄、阪田 功、
下村恭一
日時：平成9年11月25日（火）14:00～17:00
場所：テクノサポート岡山
実行委員会メンバー

第3回（会報 創刊号）

シンポジウム「キノコの生理活性物質」
講師：水野 卓、井上良計、須見洋行、
河村幸夫
日時：平成10年2月5日（木）13:30～17:20
場所：テクノサポート岡山
実行委員長：姫野國夫

第4回（会報 第2号）
シンポジウム「緑茶を知る・・・その文化
とサイエンス・・・」
講師：藤木博太、小山洋一、津志田藤二郎、
渡辺修治
日時：平成10年6月11日（木）
13:30～17:30
場所：テクノサポート岡山
実行委員長：吉田隆志

第5回（会報 第3号）

シンポジウム「アレルギーと生理活性物
質」
講師：高橋 清、永井博式、山田耕路、
有村昭典
日時：平成10年11月27日（金）
13:30～17:30
場所：テクノサポート岡山
実行委員長：亀井千晃

第6回（会報 第4号）

シンポジウム「ますますホットな香辛料」
講師：岩井和夫、鄭 大聰、大沢俊彦、
花田 実、高畠京也
日時：平成11年2月12日（金）
13:30～17:40
場所：テクノサポート岡山
実行委員長：高畠京也

第7回（会報 5号）

シンポジウム「糖と生理活性機能」
講師：春見隆文、奥田拓道、樋浦 望、寺本房子、
新井成之
日時：平成11年6月11日（金）
13:30～17:30
場所：テクノサポート岡山

実行委員長：三橋正和

第8回（会報 6号）（岡山大学地域共同研究
センターとの共催）

シンポジウム「哺乳動物におけるクローニング及び
トランスジェニック技術の応用と未来」
講師：今井 裕、野上與志郎、北川 全、
白倉良太

日時：平成11年10月15日（金）
13:30～17:30
場所：テクノサポート岡山

実行委員長：奥田 潔

第9回（会報 7号）

施設見学会
(岡山県生物科学総合研究所、(株)林原吉備
製薬工場、ニューサイエンス館)

日時：平成12年2月10日（木）9:30～
実務担当：事務局（亀井良幸）

第10回（会報 8号）

シンポジウム「血管新生 癌治療の新たな
標的」
講師：佐藤靖史、紅林淳一、山田雄次、川田学、
設楽研也

日時：平成12年6月9日（金）
場所：テクノサポート岡山
実行委員長：三宅秀和

第11回（会報 9号）

シンポジウム「昆虫の生態に関与する情報化学
物質」
講師：山岡亮平、高林純示、若村定男、里田史朗

日時：平成12年10月19日（木）
場所：岡山大学大学院自然科学研究科棟
実行委員長：中島修平

第12回（会報 10号）

施設見学会
(備前化成(株)、セラミックスセンター、閑谷
学校)

日時：平成13年2月20日（木）12:00～
集合場所：テクノサポート、岡大農学部前
実務担当：事務局（湯浅光行）

岡山県生理活性物質研究会主催行事

第 13 回 (会報 11 号)

シンポジウム「食品の機能性と生理活性物質」
講師：吉川正明、藤田裕之、渡邊浩幸、寺尾純二
日時：平成 13 年 6 月 19 日 (火)
13:30~17:30

場所：テクノサポート岡山
実行委員長：辻 英明

第 14 回 (会報 12 号)

シンポジウム「心血管ペプチド・・・発見から創薬まで・・・」
講師：北村和雄、南野直人、黒崎勇二、林 友二郎
日時：平成 13 年 10 月 18 日 (木)
13:30~17:30

場所：テクノサポート岡山
実行委員長：川崎博己

第 15 回 (会報 13 号)

施設見学会
(万田発酵 (株)、日立造船バイオ (株))
日時：平成 14 年 3 月 5 日 (火) 9:30~18:00
集合場所：テクノサポート、岡大農学部前
実務担当：事務局 (湯浅光行)

第 16 回 (会報 14 号) (岡山大学地域共同研究センターとの共催)

シンポジウム「暮らしの中の香りとその効用」

講師：倉橋 隆、小森照久、国枝里見、土師信一郎、森田敦子、高島征助

日時：平成 14 年 6 月 21 日 (金)
13:30~17:30

場所：テクノサポート岡山
実行委員長：山本 格

第 17 回 (会報 15 号)

シンポジウム「内分泌擾乱化学物質の生態系に及ぼす影響：その現状と対策」
講師：井口泰泉、小野芳朗、関 明彦、片岡洋行、羅 栄、井勝久喜

日時：平成 14 年 10 月 9 日 (水)
13:30~17:30

場所：岡山大学大学院自然科学研究科棟
実行委員長：成松鎮雄

第 18 回 (会報 16 号)

施設見学会 ((株) 林原生物化学研究所類人猿研究センター、(株) 林原本社 L プラザ、林原自然科学博物館)

日時：平成 15 年 1 月 30 日 (木)
12:00~17:30
集合場所：テクノサポート、岡大農学部前
企画・交渉：三橋正和、山本 格
実務担当：事務局 (湯浅光行、土井洋子)

【第 20 回 岡山県生理活性物質研究会】シンポジウム (予定)

シンポジウム「黒豆の生理活性物質と商品化」 (仮題)
実行委員長：小林東夫
日時：平成 15 年 9 月下旬
場所：テクノサポート岡山
講師：未定

【第 21 回 岡山県生理活性物質研究会】施設見学会 (予定)

(一案) 見学施設「テクノサポート地区」 (工業技術センター、岡山大学地域共同センター、インキュベーションセンター、光ケミカル研究所、メジフィジックスなどのうちから二三箇所)
(二案) 見学施設「津山地区」 (免疫分析研究センター、山田養蜂場、坂本漢方製薬、タカラ産業、日本植生などのうちから二三箇所)

世話人：湯浅光行

日時：平成 16 年 1 月中旬

【第 22 回 岡山県生理活性物質研究会】シンポジウム (予定)

シンポジウム「ゲノム創薬の未来と知的所有権」 (仮題)
実行委員長：未定
日時：平成 16 年 6 月下旬
場所：テクノサポート岡山
講師：未定

岡山県生理活性物質研究会 役員名簿

【顧問】12名

稻葉侃爾	岡山県産業振興財団理事長
秦野好博	岡山県家畜病性鑑定所長
山形幹夫	岡山県総合畜産センター所長
土岐博信	岡山県赤十字血液センター所長
五味田 裕	岡山大学医学部付属病院 薬剤部教授
高木康至	大塚化学(株)鳴門研究所所長
宮崎 章	岡山県工業技術センター所長
服部恭一郎	日本オリーブ(株)社長
速水正明	(株)林原生物化学研究所 感光色素研究所専務
不破 亨	湧永製薬(株)副社長
松村真作	岡山県水産試験場場長
小倉 肇	岡山県環境保健センター所長

【会長】1名

山本 格	岡山大学薬学部教授
------	-----------

【副会長】2名

三橋正和	(株)林原生物化学研究所 常務取締役
岩渕雅樹	岡山県生物科学総合研究所所長

【幹事】26名

井上良計	築野食品(株)企画開発室 部長
大熊誠太郎	川崎医科大学教授
小川浩史	愛媛県青果農業協同組合連合会 研究開発部部長
奥田 潔	岡山大学大学院自然科学研究科 教授
亀井千晃	岡山大学薬学部教授
川崎博己	岡山大学大学院自然科学研究科 教授
河合富佐子	岡山大学資源生物科学研究所 教授
合田榮一	岡山大学薬学部助教授
小林昭雄	大阪大学大学院工学研究科教授
近藤弘清	岡山理科大学理学部教授
須見洋行	倉敷芸術科学大学 産業科学技術学部教授
高橋正侑	ノートルダム清心女子大学 人間生活学部教授
高橋純夫	岡山大学理学部教授

高畠京也	岡山大学農学部教授
辻 英明	岡山県立大学保健福祉学部教授
寺本房子	川崎医療福祉大学臨床栄養学科 助教授
中島修平	岡山大学農学部教授
仲田哲也	(株)林原生物化学研究所 特許センター
成松鎮雄	岡山大学薬学部教授
増田秀樹	小川香料(株)素材研究所所長
三宅秀和	大鵬薬品工業(株)東京本社 プロダクトマネージャー
森田敦子	(有)サンルイ・インターナシ ヨナル代表取締役
森田俊信	湧永製薬(株)ヘルスケア研究 所 素材開発研究室長
山本洋子	岡山大学資源生物科学研究所 助教授
吉田隆志	岡山大学薬学部教授
吉田靖弘	日本オリーブ(株)研究開発部 課長

【監査】2名

小林東夫	岡山県工業技術センター 製品 開発部長
阪田 功	(株)光ケミカル研究所 常務 取締役

【事務】2名

湯浅光行	岡山県産業振興財団技術支援 部 産学官連携支援 Gr 長 (産学官連携コーディネータ)
佐藤京子	岡山県産業振興財団技術支援 部

【会報「バイオアクティブ誌」編集委員】4名

仲田哲也、高畠京也、山本洋子、山本 格

平成15年6月現在 (五十音順)

岡山県生理活性物質研究会 会則

(名称)

第1条 この会は、岡山県生理活性物質研究会（以下「研究会」という。）と称する。

(目的)

第2条 この研究会は、生理活性物質に関する研鑽や情報交換及び人的交流などを行い、生理活性物質・医薬品関連技術及び産業の発展に寄与する。

(事業)

第3条 この研究会は、上記の目的を達成するために、次の事業を行う。

- (1) 生理活性物質に関するセミナー及びシンポジウム等の開催
- (2) 生理活性物質研究機関・企業等の視察
- (3) 生理活性物質に関する共同研究の推進
- (4) 会員相互の交流、情報交換
- (5) その他会報の発行等前条の目的を達成するために必要な事項

(会員)

第4条 この研究会は、生理活性物質の研究に携わっている人、生理活性物質に関心を持つ次の会員により構成する。

- (1) 団体会員
- (2) 個人会員
 - ① 一般
 - ② 学生

(会員の資格)

第5条 会員は、この研究会の一員として、その目的達成のために積極的に努めなければならない。

(入会)

第6条 この研究会へ入会するためには、役員の紹介を必要とする。

(役員)

第7条 この研究会に役員として、会長1名、副会長4名以内、幹事30名以内と監査2名を置く。別に顧問を置くことができる。

- (2) 役員の選出は、会員総会で行う。
- (3) 顧問は役員会の承認を得て、会長が委嘱する。
- (4) 会長は、研究会を代表し、役員会その他会務を総括する。
- (5) 副会長は、会長を補佐し、代行する。
- (6) 幹事は、研究会の運営その他会務を行う。
- (7) 監査は、会計を監査する。
- (8) 顧問は、研究会の運営などについて高い立場から意見を述べる。
- (9) 役員の任期は2年とする。ただし、再任は妨げない。

(役員会)

第8条 会長、副会長および幹事、監査により、役員会を構成する。

- (2) 役員会は、この研究会の運営その他会務を執行する。

(会員総会)

第9条 年1回以上、必要に応じて会員総会を開催する。

- (2) 会員総会は、会長が招集する。

(3) 会員総会は、会長が議長となり、次の事項を議決する。

- ① 事業計画および予算
- ② 事業報告および決算
- ③ 会費の徴収など
- ④ その他役員会で必要と認められた事項

(4) 会員総会は、会員の過半数の出席により成立し、議決は出席会員の過半数により決する。ただし、委任状の提出による出席および議決は妨げない。

(分科会)

第10条 この研究会に、必要に応じて分科会を設けることができる。

(会計)

第11条 この研究会の経費は、会費、助成金、寄付金その他の収入をもってあてる。

(会費)

第12条 この研究会の会費は別に決める。

(事業年度)

第13条 この研究会の事業年度は、毎年4月1日から翌年3月31日までとする。

(事務局)

第14条 この研究会の事務局は、岡山県産業振興財團に置く。

(会則の変更)

第15条 この会則の変更には、会員総会の議決を要する。

付則

1 この会則は平成9年5月27日から施行する。

2 設立当初の役員の任期は第7条(9)の規程にかかわらず、平成9年5月27日から平成11年5月26日までとする。

3 設立当初の事業年度は第13条の規程にかかわらず、平成9年5月27日から平成10年3月31日までとする。

岡山県産業振興財団御中 (FAX 086-286-9676, TEL 086-286-9651, 〒701-12岡山市芳賀5301)

岡山県生理活性物質研究会
会員確認書／入会申込書 (個人用)

ふりがな 氏名			種別 <input type="radio"/> ○で囲む 一般 学生
所属・役職等			
連絡先	区分	A. 勤務・通学先 B. 自宅 (希望を○で囲む)	
	住所	①	
	電話		
	FAX		
	E-mail		
専門分野			
通信欄(研究会への要望、自己PR等)			
岡山県生理活性物質研究会 会長 山本 格 殿			
「岡山県生理活性物質研究会」への <u>入会を申し込みます</u> ／ <u>会員を継続します</u> 。 (下線部のどちらかを消して下さい。) 平成 年 月 日			
氏名		印(サイン可)	

(注) “所属・役職等”の欄は、①企業名、部署名と役職 ②学校名、講座名と職名または学年等をご記入下さい。

岡山県産業振興財団御中 (FAX 086-286-9676, TEL 086-286-9651, 〒701-12岡山市芳賀5301)

岡山県生理活性物質研究会
会員確認書／入会申込書 (団体用)

ふりがな 団体名			
住所	①		
連絡先		代表者	担当者
	役職 氏名		
	電話		
	FAX		
	E-mail		
事業内容	(1)業種 (2)資本金 (3)従業員数 (4)主要製品・サービス		
通信欄(研究会への要望、自己PR等)			
<p>岡山県生理活性物質研究会 会長 山本 格 殿</p> <p>「岡山県生理活性物質研究会」への<u>入会</u>を申し込みます／<u>会員</u>を継続します。 (下線部のどちらかを消して下さい。)</p> <p>平成 年 月 日</p> <p>代表者 役職 氏名 _____</p> <p>印(サイン可)</p>			

(注) “代表者”とは、本会の活動において会員団体を代表する者であって、法律上の代表権を有する者でなくともよい。

編集後記

◇岡山県生理活性物質研究会会員の皆様、会報 17 号をお届け致します。来る 6 月 20 日(金)に開催される第 19 回岡山県生理活性物質研究会シンポジウム「微生物/酵素で生理活性物質を創る」(実行委員長 岡山大学資源生物科学研究所 河合富佐子教授)に合わせて発行されました。県外からは、京都大学大学院農学研究科 清水昌教授及び山口大学農学部 足立収生教授にご講演戴きます。地元、岡山県内からは岡山大学工学部 中西一弘教授、岡山大学自然科学研究科神崎浩助教授及び実行委員長でもある岡山大学資源生物科学研究所 河合富佐子教授にご講演戴きます。微生物ないしは酵素を用いた種々の生理活性物質の产生について、興味深くまた応用面で重要なお話を聞けるかと思います。大学関係者だけでなく企業の方々や若い学生さんの多数の参加を期待しております。

◇本会誌には、前号 16 号で掲載できなかつた第 17 回岡山県生理活性物質研究会シンポジウム(平成 14 年 10 月 9 日開催)の見聞記を岡山大学薬学部修士課程 1 年生の大橋泰浩さんに書いて戴きました。また第 18 回岡山県生理活性物質研究会施設見学会(平成 15 年 1 月 30 日開催)の見聞記は、本会の幹事でもあるサンルイインターナショナル森田敦

子代表及び岡山大学薬学部修士課程 2 年生平松佳菜さんに書いて戴きました。見学会の楽しかった様子がよく伝わってきます。本研究会は年 3 回開催されますが、第 3 回目の開催分は施設見学会を行ってきております。本年度開催分は発展めざましい「テクノサポート地域、または津山地区の研究施設」を予定しております。乞うご期待!

◇本研究会会长でもある岡山大学薬学部教授 山本格先生には前号に引き続き「分子修飾されたビタミン C の英知」その 2 をご寄稿戴きました。また今回の演者の一人である岡山大学農学部 神崎浩助教授には「複発酵・温故知新」と題した原稿を戴きました。さらに産学連携のアメリカの現状を岡山県産業振興財団コーディネーターの稻村 實氏にご紹介戴きました。ご一読下さい。

◇次回の生理活性物質研究会は、平成 15 年 9 月下旬頃テクノサポートにて、「黒豆の生理活性物質と商品化」と題して開催いたします。「バイオアクティブおかやま」の重点テーマである「黒豆」の研究成果が発表されます。皆様、奮ってご参加下さい。(高畠 京也)

岡山県生理物質活性研究会会報：「バイオアクティブ」 通巻 17 号 2003 年 6 月 10 日発行
創刊 1998 年 1 月 25 日
企画：岡山県生理活性物質研究会運営委員会
編集・制作：岡山県生理活性物質研究会
編集委員：高畠京也、仲田哲也、山本洋子、
山本 格

会報編集局：〒 700-8530 岡山市津島中 1-1-1
岡山大学薬学部 生物薬品製造学教室内
Tel：086-251-7960
Fax：086-251-7960
印刷・製本：(株) みつ印刷



OKAYAMA BIOACTIVE

岡山県生理活性物質研究会事務局

〒701-1221 岡山市芳賀5301

(財)岡山県産業振興財団 技術支援部内

TEL : 086-286-9651

FAX : 086-286-9676

Home Page URL: <http://www.optic.or.jp/shingijutsu>