

21世紀の魔法の弾丸： Ad-REIC 遺伝子治療薬の開発

岡山県医用工学研究会 会長
新見公立大学理事長・学長
岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター長(特命教授)
公文 裕巳



(左：難波先生 右：筆者)

Ad-REIC 遺伝子治療薬の概要

岡山大学で 2000 年に難波正義名誉教授らが分離・同定した不死化関連遺伝子 REIC (Reduced Expression in Immortalized Cells)は、幅広いがん種で発現が抑制されており、近年、固形がん全てに関与するがん抑制遺伝子として世界的に注目されています。岡山大学泌尿器科では、2003 年より E1 および E3 領域を欠き複製能力を持たないアデノウイルス 5 型ベクターに REIC 遺伝子を組んだ Ad-REIC を用いて、REIC のがん治療遺伝子としての応用性を検証し、2007 年からは岡山大学発バイオベンチャー桃太郎源株式会社(塩見 均 CEO)とともに臨床開発を進めています。Ad-REIC 製剤は、『がん細胞選択的アポトーシス』と『抗がん免疫の活性化』を同時に誘導し、局所での直接的抗腫瘍効果とともに自己がんワクチン化作用による間接的・全身的抗腫瘍効果を発揮する画期的ながん遺伝子治療製剤であります。既に、前立腺がんに対する創薬 POC (Proof of Concept) は確立されており、現在、悪性胸膜中皮腫、肝臓がん、悪性脳腫瘍をはじめとする多彩な難治固形がんへの適用を目指して、複数の臨床試験が実施されています。

21 世紀の魔法の弾丸を目指して

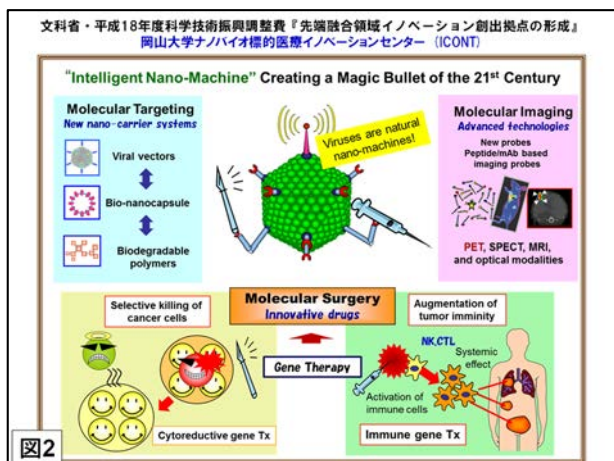
遺伝子治療は、黎明期の過大評価から一転、長く暗い過小評価の時代に突入していましたが、近年の新しい戦略的手法の登場とともに正当に評価されるようになり、2016 年 2 月 1 日、遂に日経新聞の一面トップを飾るまでに進化しました(図 1)。岡山大学泌尿器科での遺伝子治療への取り組みは、世界初の前立腺がんに対する Ad-HSV-tk 自殺遺伝子治療が米国テキサス州ベイル-医科大学泌尿器科(那須保友講師・現泌尿器病態学教授の留学中)にて、Timothy Thompson 教授の下で開始された 1996 年からであり、抗体



医薬をはじめ革新的な創薬技術がその実用化までに約 20 年の時間が必要であった過去の歴史と符合しています。岡山大学における遺伝子治療の開発において、特筆すべき出来事として、2006 年に文科省・平成 18 年度科学技術振興調整費『先端融合領域イノベーション創出拠点の形成』事業に、日本の大学で最も先進的な取り組みである遺伝子治療を核に 10-15 年後の産業化を目指すプロジェクトとして、日東電工、林原生物化学研究所、イーピーエスなど 7 社に参加(マッチングファンド)をお願いして、自然科学研究科の宍戸昌彦教授とともに『ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成』を課題として応募、採択されたことが挙げられます。その結果、岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター(ICONT)が産学連携学内特区として設置され、戦略企画室(小林 榮 室長)、新医療創造 MOT 講座(厳 浩 客員教授:イーピーエス株式会社 CEO)などの管理部門と、最先端のイメージング装置 IVIS® Spectrum や小動物用 CT が稼働するアニマル画像センターを持つ研究部門とが効率的に協働し、短期間で成果をあげることが出来ました。

2006 年に ICONT の掲げた目標は、21 世紀の科学技術を駆使した魔法の弾丸“Intelligent

Nano-Machine” の創製により、今世紀最大の医療課題であるがん治療におけるヒトに優しい標的医療を実現することでありました（図2）。

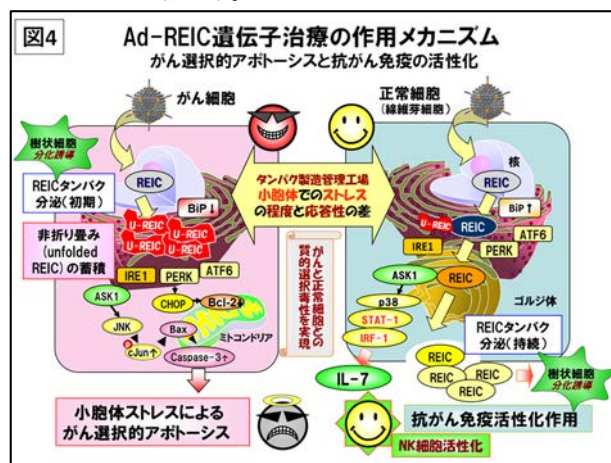


標的医療の科学的基盤は、選択毒性の発現であり、その原点は、P. Ehrlich 先生と 岡山大学医学部の誇る 秦 佐八郎先生が 1910 年に創製した世界初の魔法の弾丸“サルバルサン 606 号”に求めることができ、その意味から ICONT のスローガンを「21 世紀の魔法の弾丸を目指して岡山大学医学部の挑戦は続いています！」として開発を進めてきました（図1、2、3）。



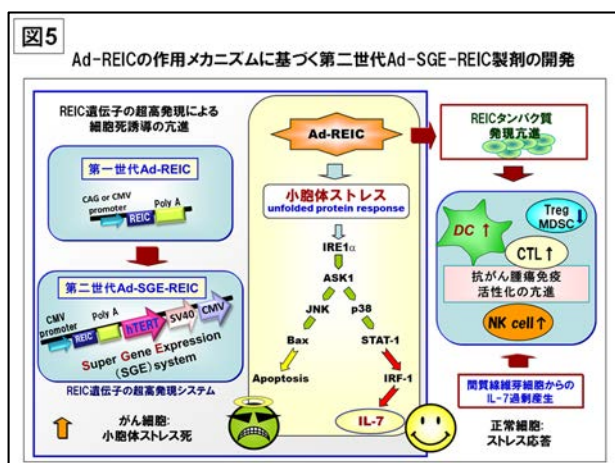
Ad-REIC 遺伝子治療の最大の特徴である『がん細胞の選択的細胞死』は、①REIC タンパク質が正常細胞（恒常的に大量に発現）とがん細胞（発現が抑制ないし消失）との間で発現が顕著に異なる分泌タンパク質であったことに加えて、開発当初より②アデノウイルスをベクターとして使用（遺伝子発現の持続期間は短いものの、短時間で極めて多量のタンパク質を発現）したことによる“偶然と幸運”の結果としてもたらされたものであります。言い換えると、REIC が仮に細胞質内で作用する通常のがん抑制遺伝子であった場合やアデノウイルス以外のベクター

を使用していた場合には、現在採用している遺伝子治療の手法では必ずしも顕著な選択毒性は得られず、研究開発は進展していなかった可能性があります。正直なところ、「がん細胞の選択的アポトーシスは、がん細胞で発現が減弱している分泌タンパクをアデノウイルスで強制発現したことによって小胞体内に折りたたみが不完全なタンパク質が大量に蓄積することによる小胞体ストレス死である」という作用メカニズムは、開発当初には思いもつかないものであります（図4）。



一方、最終製剤として開発している第二世代 Ad-SGE-REIC 製剤は、REIC タンパク質の超高発現を実現する Super Gene Expression (SGE) system を新たに考案して組み込んだ製剤であり、小胞体ストレスによる選択毒性の増強を科学的、意図的に実現したものであります。つまり、がん細胞と正常細胞とを質的に区別して選択毒性をより強力に発現する画期的な遺伝子治療薬として進化させたものであります（図5）。

また、Ad-REIC 製剤の作用メカニズムとして、がん細胞周囲の繊維芽細胞をはじめとする正常細胞が Ad-REIC の感染によるストレス応答として IL-7 を産生し、NK 細胞を活性化すること、ならびに分泌された REIC タンパク質の生物学的機能として、樹状細胞の分化誘導、制御性 T 細胞の分化抑制など抗がん免疫を活性化するサイトカイン様の作用を示すことも開発当初には思いもつかなかった“幸運のストーリー”でありました（図4-5）。結果として、新しい自己がんワクチン療法を実現する Ad-SGE-REIC 製剤は、直接効果に加えて、担がん患者個々のがん細胞の持つ複数のがん抗原を効率よく宿主の免疫系に提示、がん抗原特異的細胞傷害性 T 細胞



(CTL) を効率的に誘導して、免疫学的な選択毒性としての全身抗腫瘍効果（間接効果）を発揮する“21 世紀の魔法の弾丸にふさわしい人に優しい抗がん遺伝子治療薬”となりました。

これらの特性は、内分泌療法と放射線治療後に再燃し、抗がん剤に抵抗性となった多発リンパ節転移を有する去勢抵抗性前立腺がん（一般的な平均生存期間 11 か月）の症例（64 歳）において、1 年目に 12 回、2 年目に 3 回、3 年目に 2 回、計 17 回の第一世代 Ad-REIC 製剤の転移リンパ節腫瘍内への投与が安全に実施可能であったこと、ならびに治療効果として、腫瘍マーカー PSA は検出限界以下(<0.003ng/mL)となり、直接投与をしていない転移リンパ節を含めて全てのリンパ節転移が消失し、以後 32 か月間

（2017 年 10 月時点）無治療で完全寛解が維持されていることで実証されています。今後、その臨床的真価は、第二世代 Ad-SGE-REIC 製剤を使用して、①桃太郎源社が米国で実施している限局性前立腺がんに対する臨床試験、②JST 産学共同実用化開発・NexTEP 事業として杏林製薬が2015年9月より実施している悪性胸膜中皮腫に対する臨床試験、③現在、岡山大学消化器・肝臓内科で実施されている肝がん（転移性を含む）に対する医師主導臨床試験（試験責任医師：白羽秀則講師）、④近く脳神経外科で開始予定の悪性神経膠腫に対する医師主導臨床試験等で明らかになっていくものと確信しています。

確信の根拠となる新たな“幸運のストーリー”として、近年のがん免疫療法の進歩により明らかとなった“がん免疫の仕組み”があげられます。米国科学雑誌 Science が選ぶ 2013 年の Breakthrough of the Year として『Cancer Immunotherapy』が選ばれ、その後に臨床の現場

に登場した複数の免疫チェックポイント阻害剤ががん治療を劇的に進化させています。その結果、近未来のがん治療の目標は、①局所がん病巣での免疫抑制状態を解除して、抗腫瘍効果を誘導すること、②がん抗原を治療の標的として、Immunogenic Cell Death を誘導すること、③免疫チェックポイント阻害剤と併用する新規複合免疫療法を開発することにパラダイムシフトしています。ICONT での最近の研究により、REIC タンパク質そのものが広義の免疫チェックポイント阻害剤であること、ならびに Ad-REIC によって効率的に誘導される CTL の効果が抗 PD-1 抗体などの PD-1 経路阻害剤との併用により飛躍的に増強されることなどが実験的に示されており、Ad-SGE-REIC 製剤は上記①②③を実現する理想的な治療戦略を提供する可能性が高いものであると考えています（図 6）。



2006 年 ICONT 設立時の外部評価委員会において、「Ad-REIC は 21 世紀の魔法の弾丸を目指しています！」とする私の目標に対して、A 委員から「魔法は科学ではないですね！」とのコメントを頂いたことを鮮明に記憶しています。“偶然と幸運のストーリー”が魔法を科学に変える日が近いことを期待している今日この頃です。

終わりに、文中に登場する協力者とともに、阪口政清 准教授、許 南浩 名誉教授（細胞生物学）、渡部昌実 教授（新医療研究開発センター）をはじめ多くの共同研究者の皆様に深謝いたします。なお、冒頭の顔写真は、2013 年 9 月 1 日、岡山大学機能強化戦略プロジェクト - 難治固形がんの遺伝子治療 - キックオフシンポジウムでの難波正義先生とのツーショットを使用させていただきました。

医工連携・産学官連携を 基盤に目指す「標的医療」

岡山県医用工学研究会 幹事
岡山大学中性子医療研究センター 教授
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授 松浦 栄次



岡山県医用工学研究会の25周年にあたり

この度は、岡山医用工学研究会が設立25周年という記念すべき節目を迎えることになり心よりお慶び申し上げます。これも一重に、本会の発起・設立から安定的な本会の継続維持のため計り知れないご尽力を注いでこられた初代会長梶谷文彦先生、現会長公文裕巳先生をはじめ、役員諸氏、事務局、岡山県産業労働部および関係各位に対し、ここに敬意を表したいと思えます。

本研究会の設立趣旨は、文字通り、医学、工学をはじめとする異分野融合研究を推進することと理解しております。実際には、岡山県という限定地域にとらわれず、All Japan で活躍する有力企業等との産学連携（マッチング）を実現するために不可欠な、様々な役割を担うまでに発展してきたことを深く実感しています。

歴代会長および本研究会の皆様にご支援を賜り、私自身が直接、関わらせて頂いた諸々の拠点整備事業、研究プログラムについて僭越ながら、以下に書き留めたいと思えます。



岡山県医用工学研究会第101回シンポジウム
「先端計測技術が支える脂質メタボローム研究」
平成26年10月10日（金）（松浦が担当幹事）

おかやまメディカルイノベーションセンター （OMIC）事業

「動脈硬化」および「がん」を対象とした抗体を用いる標的医療」をテーマとするプロジェクトを（株）医学生物学研究所（本社：名古屋市）と協働で（細々ではありましたが）進めておりましたところ、平成20年に、文科省・平成18年度科学技術振興調整費『先端融合領域イノベーション創出拠点の形成』事業に採択された「ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成（ICONT）（代表者：公文裕巳教授）」へ参画させて頂く機会を得ました。このことを契機に、目指すべき方向性が定まり、「動脈硬化」、「がん」はもとより、「老化」、「異所性石灰化」など関連分野に研究を拡大するとともに大型の競争的資金を受けることで、飛躍的に研究事業を推進することができました。

これらの研究をさらに加速させたのが、公文裕巳教授（現会長）を中心に、（独）科学技術振興機構（JST）による平成21年度地域産学官共同研究拠点整備事業に申請し、採択されたおかやまメディカルイノベーションセンター（OMIC）事業です。

この事業で、総額11.7億円が拠出されたため、サイクロトロンをはじめ、小動物用PETカメラ、中動物用PETカメラ、MALDI-TOF-MSなど最新鋭の各種イメージング設備を整備しました。

さらに文科省の予算で、小動物用SPECT-CT（自然生命研究支援センターに設置）および小動物用MRI（薬学部設置）などを追加整備でき、現在では必要とする全てのイメージング設備を保有する国内有数の「橋渡し研究が実施できる産学官共同研究施設」として機能しております。しかしながら、困難なことも多く、例えば、いわゆる、「先端計測機器」と称される機器が抱える共通の宿命ですが、開発途上の新鋭技



術が装着されていることや、販売実績が少ないことが理由で、巨額の維持費(保守契約による)を強いられるとともに、時に不測の修理・改造に経費が発生します。到底、それらを利用料金収入だけでは賄えず、大学および大学院医歯薬学総合研究科にも維持費負担をお願いしてきました。そのような状況の中、岡山県からは後方支援として、様々な広報活動に繋がる支援を頂きました。

平成25年には、文科省・先端研究基盤共用・プラットフォーム形成事業の採択を受け、本学に利益享受がないことを条件に、企業研究誘致の受け入れに関する学内制度を制定することができました。国立大学が国立大学法人に改組されて以降もなかなか超えられなかった高いハードルです。結果、企業側は施設利用による成果を占有でき、大学はこの種の利用に対して利用料を課金することが可能となりました。当該事業(基盤共用事業)は僅か2年で終了しましたが、その後も、製薬企業をはじめ、様々な業種の企業研究が継続されており、大学側の維持経費負担が徐々に軽減されています。

当該期間には、併せて、企業利用率分を乗じた設備維持費を国の補助金で賄うことができた上、当該事業の運営にかかる特別契約職員(助教3名、および、事務職1名)の雇用が認められたことも OMIC 運営の安定化に繋がった大きな理由の一つです。

ICONT 事業が推進される中、「メディカルテクノバレー構想」が提唱され、構想の一端として計画された OMIC は、今もなお、岡山県、岡山大学、および、川崎医科大学によって設立された NPO 法人メディカルテクノおかやまおよび岡山県医用工学研究会の支援に支えられながら、先

端医療、関連医療機器開発の支援活動に努めています。

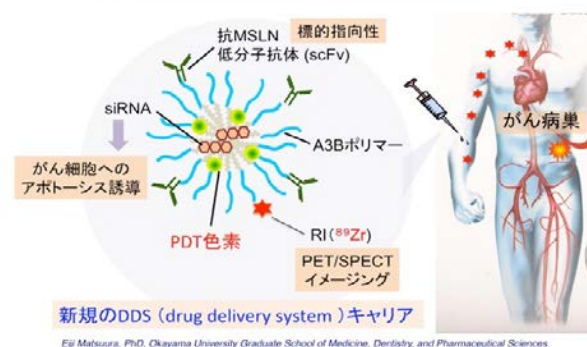
岡山大学は、OMIC の設立を契機に、大学院医歯薬学総合研究科(修士、博士課程)の分子イメージングコース(理化学研究所(神戸市)との連携大学院)を設置しました。現在もなお、全国で唯一の分子イメージングの大学院として若手研究者を輩出しており、OMIC 事業の主幹業務である企業研究者を対象とする分子イメージングに関する人材育成にも努めているところです。本年度は、年に一度企画する集中講義「分子イメージング講義シリーズ」を国立研究開発法人科学振興機構(JST)と NPO 法人メディカルテクノおかやまの後援のもとで、11月25日(土)、26日(日)、12月3日(日)に、本学医療系キャンパス(鹿田キャンパス)で開催しました。

(URL:<http://www.hsc.okayama-u.ac.jp/mdps/>)

抗体工学と標的医療

関係機関のご支援のもと、前述の2つの整備事業により、分子イメージング研究拠点としての地盤が固まりました。このことに伴い、研究開発面においても、飛躍的な進展がありました。すなわち、松浦が中心に、細々と進めていた「抗体による“動脈硬化”や“がん”のイメージング研究」の成果が新規の標的医療戦略事業として評価され複数の委託研究事業や補助金事業(競争的資金)の採択を受け、次世代医療「セラノスティックス(Theranostics): 治療(Therapy)と診断(Diagnostics)」を同時に施行することを意味する造語」の基本原理を確立するに至りました。

がん研究: ICONT 事業の中で、松浦が中心となって実施してきた「抗体による標的医療技術の



Theranostics (Therapy と Diagnostics との造語)
(がんの診断と治療の一体化標的医療)

開発」をテーマに、参画をお願いした(株)島津製作所および(株)医学生物学研究所と引き続き協働体制を維持し、文部科学省・日本医療研究開発機構・次世代がん研究シーズ育成プログラム(H26～H27)「Theranostics を実現する⁸⁹Zr 標識による新規抗体・DDS キャリアの開発」(代表:松浦栄次)および後継事業である日本医療研究開発機構・次世代がん医療創成研究事業(H28～H30)「深部・転移がんへのRadioPhotoDynamic (RPD)・Theranostics を実現する⁸⁹Zr 標識・抗体担持生分解性キャリアの開発」(代表:松浦栄次)によって産学連携・医工連携研究を推進してきました。具体的には、がん化した細胞の細胞膜に高発現するMesothelin (MSLN)に対するヒト型低分子抗体(scFv)、新規 PET 核種(Zr-89:⁸⁹Zr)を新規生分解性ポリマー(A3B型 Lactosome)からなる薬剤搬送キャリア(DDS)に修飾し、がん細胞に対するアポトーシス誘導剤(ABCG2-siRNA)を担持させた製剤を全身投与して、がん細胞のみを選択的に死滅させるものです。

一方、松浦らは、過去30年間、動脈硬化性疾患の非侵襲的な標的医療技術の開発に従事してきました。以下は動脈硬化性疾患(すなわち、急性心筋梗塞など)の発症機序について簡単に纏めたものです。

急性心筋梗塞の発症には、極めて長い年月を要します。すなわち、劇的な心臓の痛みを中心とした症状が出る以前に、長い時間をかけて、炎症に伴うLDLの酸化変性、マクロファージによる酸化LDLの取り込みと蓄積(粥状動脈硬化プラークの形成)、繊維化皮膜(Fibrous Cap)の形成、異所性石灰化が無症候的に進行し、突然の不安定プラークの破綻と、それに伴う劇症的な血液凝固により、冠動脈の完全閉塞が、致命的な終末期イベントとして出現します。急性心筋梗塞のイベント発症後は、リスクとベネフィットを天秤にかけ、侵襲性を有する高解像度

CTや心エコー、カテーテルによる治療を選択するのが一般的ですが、発症前診断としてこれら侵襲性の高い画像診断を施行することはありません。

松浦を中心とする研究グループは、粥状動脈硬化巣の形成・破綻を起こす酸化LDL/ β 2GPI複合体に対するマウスモノクローナル抗体(3H3抗体:IgG)および、その抗体のヒト化・低分子化抗体である“scFv”を作製し、体外診断用医薬品(AtherOx[®]キット)を開発することに成功するとともに、Zr-89(PET核種)を標識した3H3-scFvによるPETによる動脈硬化の*in vivo*(画像)診断(非侵襲的診断)に関する非臨床POCを取得しました。これらの成果は、(独)科学技術振興機構・研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)【本格研究】(ハイリスク挑戦タイプ)(H24～H27)「新規核種(⁸⁹Zr)による抗体PETプローブの開発」(代表者:松浦栄次)によって得られました。

なお、AtherOx[®]キットについては、欧州でCEマークを取得済み、米国では、FDAと臨床診断薬としての治験プロトコルの最終確認を行っているところです。米国、日本国内での医薬品承認に向けての治験については、GCPに基づく700例程度の前向き臨床治験が必要あり、それを達成するために、岡山大学発海外ベンチャー「Cardiovascular Solutions and Innovations」(米国インディアナ州)に設立しました。

最後になりましたが、本研究会のますますの発展を祈念します。

CSI
Cardiovascular
Solutions & Innovations, LLC

ABOUT US
Cardiovascular Solutions and Innovations, LLC (CSI) is Okayama University's first bio-venture. With offices in South Bend, Indiana (USA), CSI offers consulting services to global research community. CSI helps usher translational research (TR) in cardiovascular medicine from the bench to the bedside.

MISSION
Building on years of experience in the development and commercialization of medical devices, CSI works diligently to assist its partner in achieving their project goal in an expeditious manner.

Contact
Kirk Guyer (USA)
Managing Director
☎ +1-574-532-9957
✉ kguyer@iusb.edu
Eiji Matsuura (Japan)
Managing Director
☎ +81-86-235-6529
✉ ejmatsu@md.okayama-u.ac.jp

Bench-to-Bedside... Consulting Services

Clinical and Translational Research Platform
CSI assists laboratory scientists, researchers, and clinicians to coordinate their efforts toward a common goal. As a bio-venture of Okayama University, CSI's access to state of the art facilities and equipment provides the platforms necessary to facilitate the innovation and advancement of medical devices.

Medical Device Licensing
With a proven track record in medical device registrations, CSI assists its partners to prepare, submit, and secure regulatory clearance for their medical devices.

In-Vitro Diagnostics
IgG (150 kDa) scFv (25 kDa)
Antibody Humanization

In-Vivo PET Imaging

松浦が米国インディアナ州に設立した岡山大学発の海外バイオベンチャー「Cardiovascular Solutions and Innovations (CSI)」

医学と工学の融合による 世界標準のがん治療法へ 岡山大学中性子医療研究センター発足

岡山県医用工学研究会 幹事
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
細胞生理学教室 教授 松井 秀樹



岡山県医用工学研究会とのかかわり

初代会長梶谷文彦先生のご紹介で 10 年ほど前に岡山県医用工学研究会で講演の機会を頂きました。それ以来会員ならびに幹事として活動に参加させて頂きました。一番大きな思い出は、平成 28 年 10 月 27 日に第 109 回岡山県医用工学研究会（シンポジウム）を「中性子医療の社会実装に向けて-IAEA 連携記念シンポジウム-」と題して岡山大学 J ホールにおいて開催させて頂いた事です。この際には梶谷名誉会長、公文会長ならびに山本進一先生（研究担当理事）のご臨席を得て、IAEA（国際原子力機関）核科学応用局 Meera Venkatesh 部長はじめ多数の演者にお越しを頂き、大変有意義なシンポジウムを開催出来ました。有り難い事にそれらの取り組みが評価され、文部科学省の支援によって岡山大学中性子医療研究センターを平成 29 年 4 月に立ち上げて頂きました。以下に報告申し上げます。

岡山大学中性子医療研究センター（NTRC）発足

岡山大学はこれまで日本が主導してきたがん治療の最新療法・ホウ素中性子捕捉療法 BNCT をさらに発展させることを目標に「中性子医療研究センター（Neutron Therapy Research



関係者による除幕式

Center: NTRC)」を平成 29 年 4 月 1 日付で発足させました。5 月 9 日に開所式ならびに記念講演会を開催しました。開所式では槇野博史学長、竹内大二センター長、金澤 右病院長らによる除幕式に続き、岡山大学 J ホールにて概要説明と講演を行い、岡山大学発の技術を応用した新しいホウ素薬剤開発や IAEA と連携した世界標準治療への大きな期待が寄せられました。

BNCT の原理

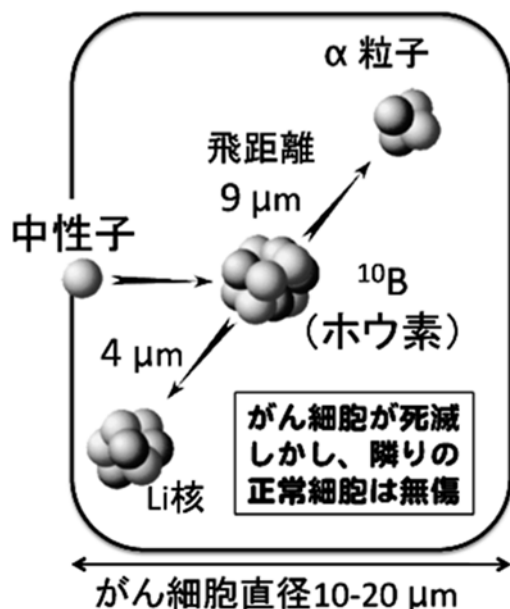
天然のホウ素は質量比で約 80% を占める ^{11}B と約 20% の ^{10}B の同位体で構成されています。このうち、 ^{10}B は中性子を捕獲して核反応を起こす断面積が大きいことが知られています。

この反応によって α 粒子（He 原子核）と ^7Li 粒子が発生します。

これらの粒子放射線のエネルギーは大きく、しかも飛距離が $4 \sim 9 \mu\text{m}$ と細胞一個の大きさより小さいので、がん細胞に特異的に ^{10}B が導入されていれば、これら粒子線のエネルギーでがん細胞のみを殺傷することができます（図参照）。BNCT は 1 ～ 2 回の照射でがん細胞を殺傷し、隣の正常細胞は損傷しないので、患者さんの生活の質 QOL を極めて良好に保てます。



開所式挨拶 岡山大学学長槇野博史



岡山大学中性子医療研究センターの役割

中性子医療研究センターでは、新しい BNCT 用ホウ素薬剤を開発して臨床応用を実現するとともに、「分子基盤に基づく新しい中性子医療」へと発展させることを、目指します。また、放射線治療の世界基準を定める国際原子力機関（IAEA）や国内外の大学、学会と連携しながら BNCT の「世界標準治療」の確立を目指します。この目標を達成するため、センターには国際連携、薬剤開発・動態解析、線量解析・システム開発、臨床研究、加速器の 5 部門を設置し、世界的な研究者を招聘して兼任やクロスアポイントメントも活用しながら、30 人規模でスタートしています。



ロゴマーク

具体的な役割は、以下のとおりです。

1. 高機能でがんを選択的に標的化できる新たなホウ素薬剤を開発する。
2. 国際原子力機関（IAEA）と連携して新たなガイドラインを策定し国際標準化する。
3. 名古屋大学などと連携して、IAEA 基準に準拠した安全で効率的な小型中性子線発生装置（加速器型）を使った BNCT 技術を開発する。

岡山大学大学院・医歯薬学総合研究科・細胞生理学教室では、2000 年に各種の有用物質を高

能率に細胞内に導入する技術（タンパク質セラピー法）を開発しました。この技術を利用して、これまでは腫瘍細胞内に入らなかったホウ素剤・BSH を高濃度にかつ特異的に腫瘍細胞内に導入できる画期的な薬剤の開発に成功しています。この化合物は、ホウ素のがん細胞内導入効率が従来品に比べ約 100～1000 倍高く、がん細胞への集積性にも優れています。この研究成果により、BNCT ががん治療が大きく前進する事が期待されます。

BNCT を一般化するには、病院設置ができる加速器型中性子源を開発する必要があります。この加速器型中性子源の性能を上げるには、陽子線のエネルギーレベルが低く、かつ大きな電流値（大量の陽子線の流れ）を得ることが必要となります。名古屋大学大学院工学研究科で開発中の静電加速器を使った中性子発生装置は、この性能を満たしています。NTRC では名古屋大学と連携してこの静電加速器を使った BNCT 技術を開発する予定です。

岡山大学と国際原子力機関 IAEA との連携

放射線治療の国際的なガイドライン策定は、国際原子力機関 IAEA が担っています。これは、世界保健機関 WHO と IAEA が 1959 年に締結した協定に基づいています。岡山県には人形峠ウラン鉱山を開発した歴史があり、岡山大学と IAEA は放射線関連で交流・連携をしてきました。

岡山大学の松井、市川らは、2015 年 6 月 29 日～7 月 3 日オーストリア・ウィーンの IAEA 本部を訪問し、原子力科学・応用局と意見交換をしました。その後、計 6 回の訪問と 3 回の国際シンポジウム開催などの交流を実施しています。また、2016 年 9 月の IAEA 第 60 回記念総会の席上、協力して Side Event 「Recent Advances in Boron Neutron Capture Therapy Using Research Reactors and Accelerators」を開催し、世界に BNCT の進歩を紹介することができました。

これらの活動を通し、岡山大学と IAEA は 2016 年 10 月には BNCT 関連の研究や人材育成の協定を締結するに至りました。NTRC には IAEA から Irena Mele 部長が教授として加わっております。今後も IAEA との連携を BNCT の確立と中性子医療の発展に役立てて行きたいと思ひます。

メカノメディスン： メカノバイオロジーを駆使した メカノ医療工学を目指して

岡山県医用工学研究会 幹事

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授 成瀬 恵治



岡山に赴任して

本稿を執筆している本日平成 29 年 10 月 1 日はちょうど縁あって岡山の地に赴任して 13 年目を迎えました。まず、ここに岡山の皆様の温かいご指導ご鞭撻に感謝いたします。

梶谷文彦本研究会名誉会長が主宰されていた岡山大学大学院医歯薬学総合研究科システム生理学の後任として着任したこともあり、本研究会入会をご推薦していただきました。入会直後に、研究会にて名古屋大学在職中に行ってきたメカノバイオロジー研究に関する発表を 2006 年にさせていただきましたことを今でも鮮明に思い出します。

岡山以前の成果

名古屋大学医学部では医学部学生の頃よりメカニカルストレスに対する細胞応答に関する基礎医学的研究を中心に行ってきました。特に血管内皮細胞のストレッチ刺激を負荷する装置の研究開発及び、メカニカルストレスを利用した不妊治療デバイスの研究開発を行ってきました(1-5)。更に名古屋大学初バイオベンチャーとして株式会社ストレックスを設立しました。

岡山での成果

岡山大学に異動してからは臨床的課題にも注力してきました。

「メカノメディスン」という新分野を創設し、メカノバイオロジーで培った基礎医学的な知見を最大限に利用し種々疾病の病態の理解・治療へ結びつけていこうとしています(図 1)。この研究は日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究(S)「メカノメディスン」の獲得に至りました。循環器系組織の再生及び、不妊治療デバイスの研究開発を行っています。

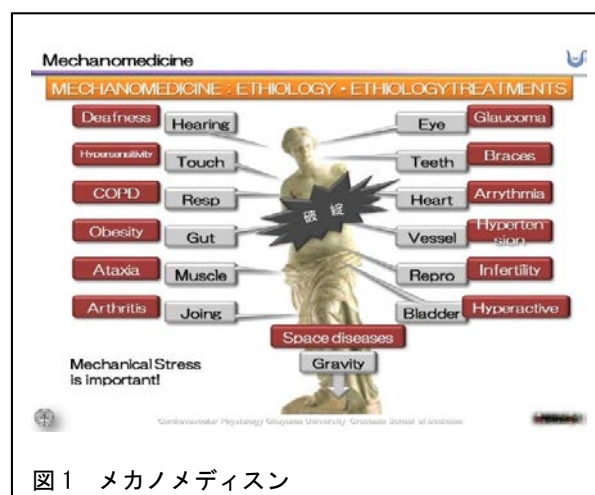


図 1 メカノメディスン

また、3次元ストレッチシステム開発にともない自己集合化ペプチドによるスキャフォールドを発明いたしました(図 2)。このペプチドは分子内に正と負のアミノ酸を交互に持つことにより溶液中で自己集合化することによりゲル化します。既に研究用として市販されています。

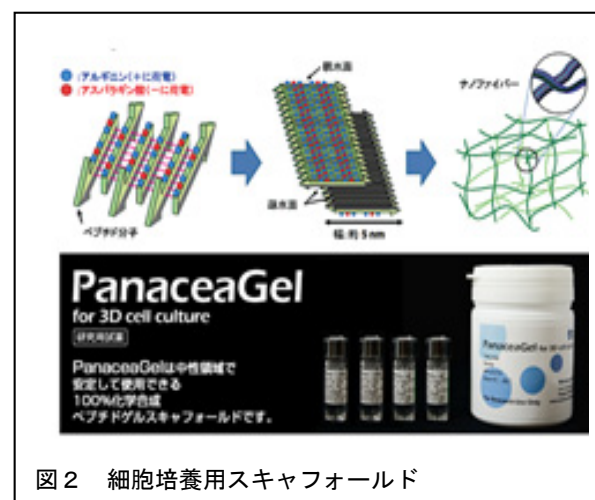


図 2 細胞培養用スキャフォールド

また、このペプチドが止血剤として機能することが判明しました。眼科領域・整形外科領域・腹部外科領域・その他での前臨床試験が行われています。眼科領域では PMDA 指導の下、臨床試験に入っています。

元来は培養細胞に剪断応力を負荷するために微小流路の研究開発を行ってきましたが、改良を加えることにより良好運動精子分離デバイスになることが判明しました。臨床での使用を目指し(株)メニコンとの共同で開発を行い 2014 年に米国 FDA の認可に至り「クオリス」として市販されました(図 3)。



図 3 FDA 認可運動両行精子分離デバイス

受精卵は受精後 5 日間卵管の中で種々のメカニカルストレスを受けながら発育します。これを人工的に再現する受精卵傾斜培養装置(TECS)を開発しました(図 4)。前臨床試験において非常に良い成績を上げることが出来たので、不妊治療クリニックとも共同研究を行い、難治性不妊症患者に適応したところ高率に出産に至ったことを報告しました(6)。



図 4 受精卵傾斜培養装置

また、既存の細胞伸展装置を更にバージョンアップし、細胞ストレッチのパターンを任意に変化させることを可能にし、またコンタクトレズ素材を用いた伸展チャンバーなども開発してきました(図 5)。

今後の展望

以上のように、岡山大学に移ってからは基礎医学研究を基本とし病態の解明、治療への展開を目指してきました。



図 5 細胞ストレッチシステム

現在進行中の止血剤臨床治験の早期承認、更には適応拡大を目指していきたくと思います。

新学術領域研究「宇宙に生きる」にも計画班代表として参画し、遠心蛍光顕微鏡などの知財を確保しつつ宇宙医学領域へも進出していきたいと思っています。

岡山大学での任期は折り返し地点を過ぎました。残り 10 年弱しかありませんが、より一層邁進していきたくと思います。会員の皆様の高所大所からのご高配・ご指導をお願い致します。

参考文献

1. Molecular identification of a eukaryotic, stretch-activated nonselective cation channel., Science, 285, 882-886, 1999
2. Mechanical behavior in living cells consistent with the tensegrity model., Proc Natl Acad Sci U S A, 98, 7765-70, 2001
3. Subcellular positioning of small molecules., Nature, 411, 1016, 2001
4. Uni-axial cyclic stretch induces the activation of transcription factor nuclear factor kappaB in human fibroblast cells., FASEB J, 16, 405-7, 2002
5. Fabrication of reconfigurable protein matrices by cracking. Nature Materials, 4, 403-406, 2005
6. A tilting embryo culture system increases the number of high-grade human blastocysts with high implantation competence. Reprod Biomed Online 26(3): 260-268, 2013

歯科発の新しい医用材料と 医歯工連携による実用化 への取り組み

北海道大学大学院歯学研究院
生体材料工学教室 教授 吉田 靖弘



岡山県医用工学研究会との出会い

この度は、岡山県医用工学研究会発足 25 周年おめでとうございます。私自身、本会には大変お世話になっており、今日の私の研究・業績を作り上げる上で、欠かせない存在であることは紛れもない事実です。ここで、私が本会に関りました経緯を簡単にご紹介させていただきます。私は 2002 年（平成 14 年）4 月、当時、岡山大学大学院医歯学総合研究科生体材料学分野教授であった鈴木一臣先生とのご縁がきっかけで、同分野の准教授として赴任致しました。間もなく、医歯工学先端技術研究開発センター（岡山大学医歯工学連携ネットワーク）の立ち上げに向けた会議があり、初代会長である梶谷文彦先生と現会長である公文裕巳先生にお会いする機会を得ました。その際、本研究会のお話を伺ったことが始まりでした。多くの著名な研究者の方々と巡り合う機会に恵まれ、申請書や研究費獲得のための貴重な助言をいただく等、私が研究を続けていく上で多大なる影響を与え、導いてくださったことに心より感謝申し上げます。

岡山県医用工学研究会で学んだノウハウ、それを基に育んだ研究シーズは私の研究の根幹をなし、平成 23 年度 A-STEP 起業検証タイプを皮切りに、平成 24～27 年度 A-STEP 起業挑戦タイプ、平成 25～27 年度戦略的基盤技術高度化支援事業、平成 26～28 年度医工連携事業化推進事業と、1 億円程度から数億円規模の大型研究費を続けて獲得することができました。また、AMED 第一号ベンチャーであるメディカルクラフトン株式会社は、高度管理医療機器でも承認申請可能な第一種医療機器製造販売業を、設立から 2 年以内という異例の速さで取得することができました。同業許可を取得する企業はほとんどが大企業であり、ベンチャーとしては極めて稀なことです。このように、岡山で得られたシーズ

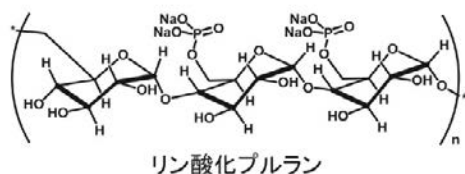
は、今も私の研究の中心となっています。その中から、特にリン酸化プルランと持続性抗菌剤（特許出願を検討中のため、物質に関する詳細は割愛）の 2 つのシーズをご紹介します。

歯質接着の研究とリン酸化プルラン

私が岡山に赴任した当時、中心となって研究を進めていたのは歯質接着でした。1970 年頃より歯の充填材料や合着材料として広く使われてきたグラスアイオノマーセメントは、歯質と化学的に結合すると考えられていましたが、実際には証明されていませんでした。多くの研究者が様々な分析装置を用いて測定を試みたものの、実際に接着界面で起こっている化学的相互作用を測定するには非常に高度な技術が要求されます。そこで、グラスアイオノマーセメントの主成分であるポリカルボン酸の超薄膜をアパタイト板上に形成し、X 線光電子分光法（XPS）にて両者の界面を化学的に分析することにより、歯質無機成分への化学吸着を世界で初めて実証することができました。さらに、ポリカルボン酸分子中のカルボキシ基の何%がアパタイトとの結合に関与しているのかを実測して、高分子の接着機能を評価するとともに、その技術を発展させて、レジン系接着システムの主成分である機能性モノマーの分子構造と歯質接着能との関連性を明らかにしました。これら基礎研究で得られた成果を基に分子設計したものがリン酸化プルランです。

多糖誘導体リン酸化プルランは、生体硬組織に接着する体内埋植可能な吸収性材料で、①抗菌剤デリバリー型の口腔ケア製品、②高機能歯内療法用材料、③骨置換型の生体吸収性接着性人工骨、④フィルム製剤、⑤埋植型医療機器に薬剤を融合したコンビネーションプロダクトなど様々な用途に展開できる大きなポテンシャルを有しています。①の抗菌剤デリバリー型の口

腔ケア製品に関しては、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（歯学系）の高柴正悟教授が実用化に向けて研究されています。②の高機能歯内療法用材料に関しては、1つの製品が薬事認可を得ることができました。2つ目の製品も、北海道大学にて治験を行うべく準備を進めているところです。③の骨置換型の生体吸収性接着性人工骨に関しては、薬事承認のための非臨床の使用模擬試験として、イヌの歯槽骨欠損モデルで有効性を評価しました。その結果、リン酸化プルラン含有人工骨の骨造成能は、市販人工骨に比べて著しく高いことが明らかとなりました。高柴先生と私が歯科用途へ、また岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医学系）の松川昭博教授と尾崎敏文教授が、整形外科を中心とした医科用途への展開を進めております。



最後に、④のフィルム製剤と⑤の埋植型医療機器に薬剤を融合したコンビネーションプロダクトですが、これは岡山大学大学院自然科学研究科（工学）の沖原 巧先生が特別電源所在県科学技術振興事業 研究委託事業にて、また松川先生が、私の歯科用材料開発プロジェクトと同じ年に採択された平成 26～28 年度医工連携事業化推進事業にて実用化に取り組んでいます。

以上のようにリン酸化プルランに関しては医歯工が連携して様々な用途展開を進めております。体内埋植用としても、無菌性、非発熱性を担保する製造法も確立し、吸収性材料（クラス IV）に求められる体内挙動も確認も済みました。ヒアルロン酸、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、コラーゲンなど体内埋植用の生体吸収性材料は数が限られており、特に濡れた硬組織にも接着する材料はリン酸化プルランしかありません。

粉体や溶液として様々な製品に添加可能であり、造膜性が高く薬剤添加フィルムなどにも展開でき、既存のフィルム・シート製剤と多層構造も形成できます。高い粘着性を発揮するタイプと粘着性が低く水中でも崩壊せずに形状を維持するタイプの2種類があり、混合すれば新たな特性を得ることが可能となります。他材料と異なりガンマ線で滅菌可能であるなど、製品設計上、有利な点も多く、世界初日本発の高機能吸収性接着材料として幅広い用途展開が期待できます。

持続性抗菌剤

持続性抗菌剤につきましては特許出願検討中のため、詳細は割愛して進捗状況のみご報告いたします。平成 27 年度に採択された医工連携事業化推進事業にて、メディカルクラフトン株式会社を中心となり、私の出身大学である広島大学と北海道大学が参画して、コンビネーションプロダクトである抗菌効果を有した粘膜調整材の製品化に取り組みました。当初は平成 29 年度終了予定でしたが、極めて順調に進んだため、計画を前倒しして平成 28 年度で完了しました。平成 29 年度内には薬事申請する予定です。また、岡山大学病院新医療研究開発センターの吉原久美子先生は、平成 28～29 年度産学連携医療イノベーション創出プログラム ACT-M イノベーションセットアップ事業にて、本抗菌剤を添加することにより持続的な抗菌効果を有した歯質接着材料の開発に取り組んでいます。連携企業による製品化も決定し、10 品目以上の製品に同抗菌剤を添加することを検討しています。

今後の展開

まず我々がやるべきことは、上記のシーズを基に、1つでも多くの製品を実用化に繋げることです。実績なくして次のシーズは生まれませんし、実用化研究に進めることもできません。これまでの成果は、北海道大学、岡山大学、広島大学や関連企業の連携の賜物であり、今後も密に連携して開発・実用化に取り組む所存です。また梶谷先生には、現在、北海道大学客員教授として引き続きご指導いただいております。以上のように、岡山県医用工学会で得た人脈や教えが私の研究開発の中心に位置しています。これからも同研究会の活動を通してより多くのシーズが育まれ実用化につながることを祈念して、お祝いの言葉に代えさせていただきます。

岡山県「ものづくり中小企業」と連携して進める岡山大学方式人工網膜(OUReP)

岡山県医用工学研究会 個人会員
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
眼科学分野 准教授 松尾 俊彦



人工網膜 OUReP とは

岡山大学方式の人工網膜（OUReP オーレップ classIII 医療機器）は、光電変換色素をポリエチレンフィルム表面に化学結合させた世界初の新方式「色素結合薄膜型」の人工網膜である（図1）。

2002年、岡山大学大学院自然科学研究科高分子材料学の内田哲也准教授と医工連携の開発研究を始めた。2015年7月、日本医療研究開発機構（AMED）の橋渡し研究シーズB（単年）補助金、2016年3月、橋渡し研究シーズC補助金を得て、2018年 first-in-human 医師主導治験を

開始できる見込みである。基本特許は岡山大学が保有し、製造と品質管理の補強特許も2014年に岡山大学から出願した。

世界で開発中の人工網膜はカメラ撮像を画像処理して伝送し、眼球内網膜近傍に植込んだ電極集合体（アレイ）から電流を出力する方式で、2013年、米国で初めて製造販売承認された（図2）。網膜色素変性で失明した患者が光覚を回復し、人工網膜治療の有用性も示された。

岡山大学方式の人工網膜は、電流（伝導電流）出力ではなく光を受けて電位差（電気双極子・変位電流）を生じ、近傍の網膜神経細胞を刺激して視覚を生む新方式である。硝子体手術で植込み可能で、光応答性が迅速で解像度が高く、得られる視野も広いと期待される（図2）。生物学的安全性評価の結果、毒性はないことも示された。

医薬品医療機器総合機構

（PMDA）相談と「ものづくり企業」との連携

2013年1月のPMDA 事前面談を皮切りに2014年6月30日、

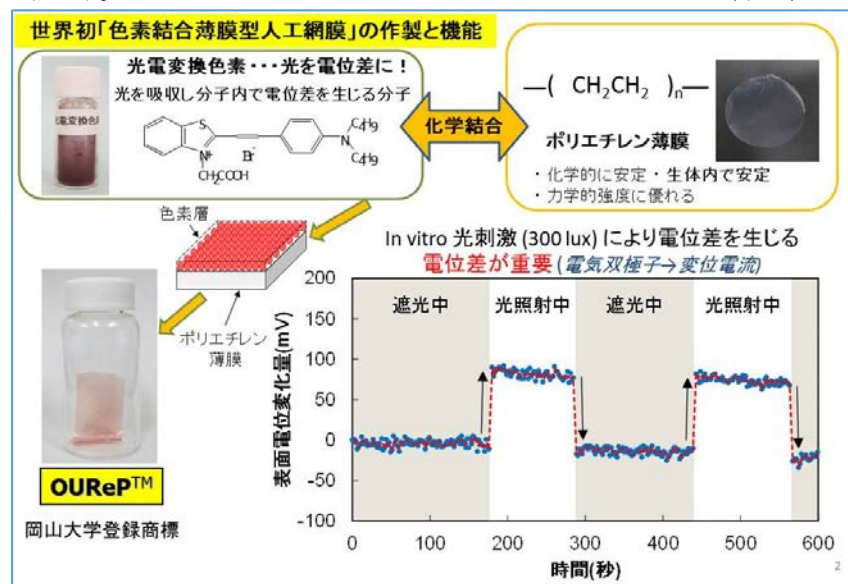


図1 岡山大学方式人工網膜 OUReP

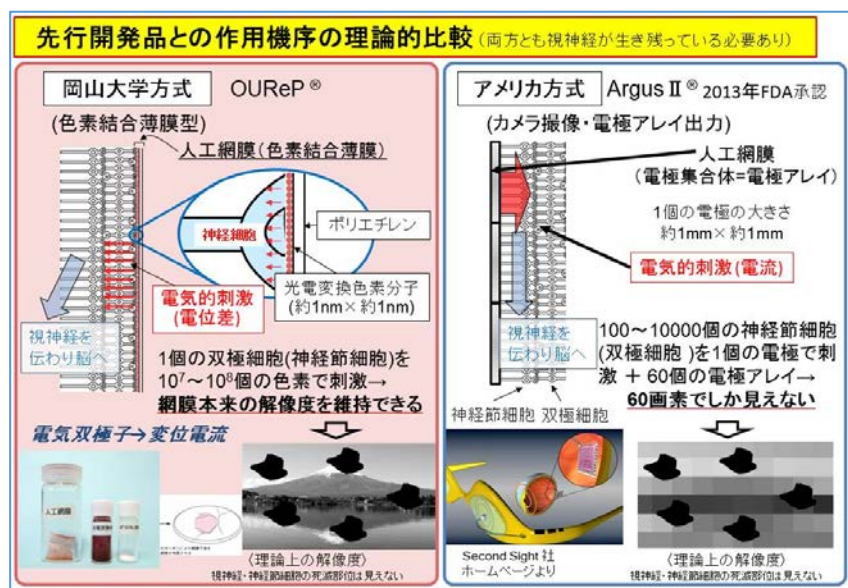


図2 岡山大学方式人工網膜 OUReP と米国承認の電極アレイ方式人工網膜

2015 年 6 月 15 日、2016 年 4 月 22 日の 3 回の対面助言を実施し、2017 年 10 月 30 日には 4 回目の対面助言を予定している。治験機器は岡山大学製造品を使い、**first-in-human** 医師主導治験は松尾が治験責任者（治験責任医師）、内田が治験機器提供者として岡山大学病院で実施する予定である。

2014 年 12 月、岡山県「ものづくり中小企業」の三乗（みのり）工業（株）と岡山大学が共同研究契約を締結し、2015 年 1 月、岡山大インキュベータにクリーンルーム製造施設を構築した（図 3）。

石坂春彦・岡山大学参与（帝人ナカシマメディカル（株）取締役）の助言を受け岡山県と設計図の段階から相談して（図 3）、2016 年 3 月 30 日、この製造場所です乗工業が医療機器製造業を岡山県に登録した。

2017 年 2 月 28 日には人工網膜の実用化を目指し、医薬品・医療機器製造販売業（第一種）であるノーベルファーマ（株）と共同研究契約（所謂オプション契約）を締結した。

治験手術で使うディスプレイ製品の人工網膜注入器 **OUReP Injector**（class II 医療機器）を三乗工業が開発している。注入器の先端は岡山県「ものづくり中小企業」（ストロー製造）のシバセ工業（株）が作成するポリプロピレンのチューブから成っている（図 4）。三乗工業は **OUReP Injector** を品目に医療機器製造販売業（第二種）の岡山県への許可申請を目指している。

2016 年 4 月 22 日、PMDA 対面助言で有効性と安全性に関する追加の非臨床試験を求められた。PMDA と協議し橋渡し研究シーズ C 補助金で、6 か月サル植込み試験（有効性と手術安全性）、網膜色素変性（RCS）ラット植込み視覚誘発電位記録の再試験（有効性）、RCS ラット摘出変性網膜の *in vitro* 網膜電図誘発試験（有効性）

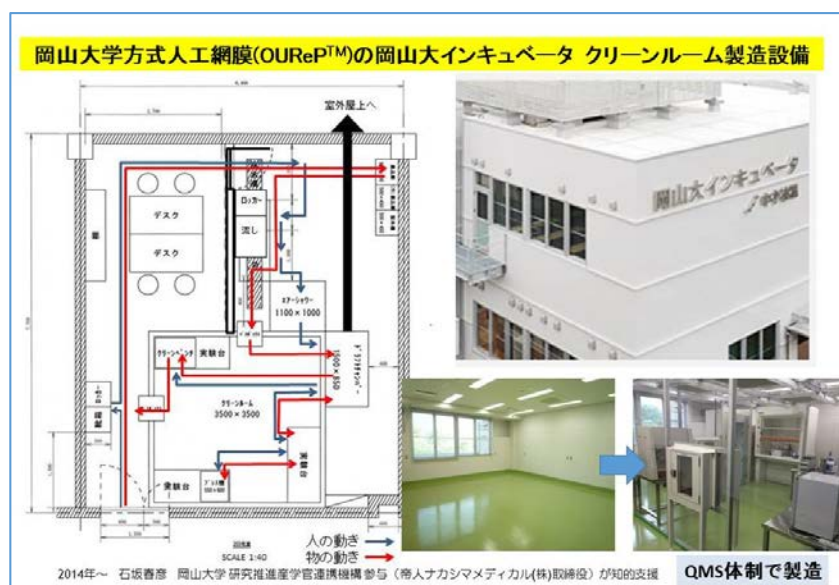


図 3 中小企業基盤機構の岡山大インキュベータに構築したクリーンルーム製造設備

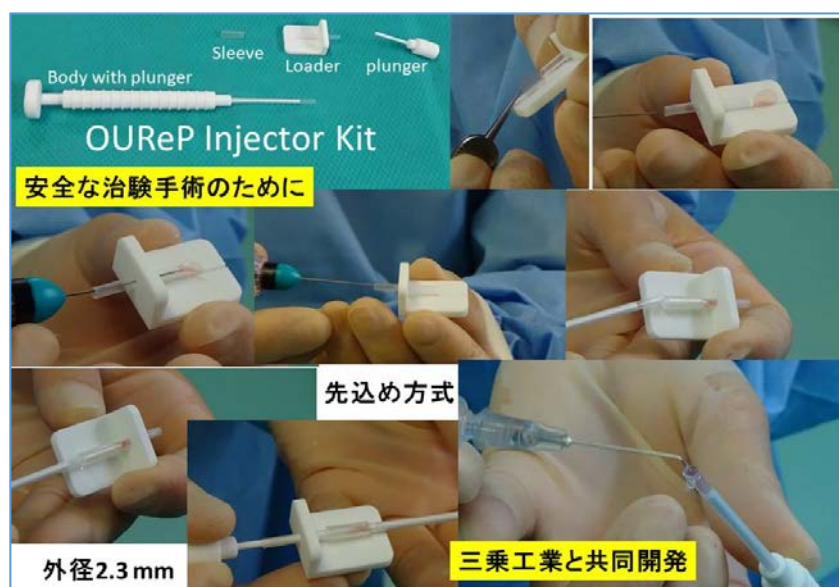


図 4 人工網膜注入器 **OUReP Injector**

を実施して有効性データを得た。品質管理では吸光度測定、光誘起表面電位測定の精度向上を達成し、長期劣化試験を行った。

2018 年、網膜色素変性で失明した患者の期待に応え **first-in-human** 医師主導治験を開始し、医療機器として製造販売承認申請の出口を目標としている。ここまで来ることができたのは、治験を辛抱強く待ってくださっている患者の皆様よりの励ましがあったからこそと付記したい。

参考文献

松尾俊彦, 内田哲也. 色素結合薄膜型の人工網膜 (**OUReP™**) の医師主導治験を目指して. 人工臓器 43 (3) :189-193, 2014.

岡山発の新薬を目指して

岡山県医用工学研究会 個人会員
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
准教授 加来田 博貴



岡山県医用工学研究会との出会い

岡山医用工学研究会の 25 周年に心からお祝い申し上げますとともに、小生に執筆の機会を下さいました本会の公文会長をはじめ皆様に心からお礼申し上げます。

私は、岡山に 2003 年に助手として着任以来、難治性疾患、希少疾患に対する新薬候補物質を創出すべく研究をさせていただきました。その一つは、レチノイド X 受容体 (RXR) を標的とする創薬研究であり、私と本会の接点ともなった研究です。この随想では、このようなご縁にもつながった私共の RXR を標的とする創薬研究について紹介させていただきます。

レチノイド X 受容体 (RXR) とは

私共の研究グループは、興味深い薬効が期待できるものの副作用のため創薬標的として研究されていない標的分子を対象に、所望の薬効を発現させつつ副作用を低減させた医薬候補物質を創出すべく、有機合成化学を基盤技術とした研究を行ってまいりました。RXR は、細胞の核において遺伝子発現を制御する核内受容体と言われるものの一つです。核内受容体はリガンドと呼ばれる低分子と結合することによって、特定の遺伝子発現を制御しており、人には 48 種類が存在すると言われています。有名な核内受容体としては、ステロイド系抗炎症薬の標的でもあるグルコルチコイド受容体 (GR)、ビタミン D が結合し骨代謝を制御するビタミン D 受容体 (VDR) や甲状腺ホルモンであるチロキシンが結合するチロイドホルモン受容体 (TR)、脂肪酸が結合し糖や脂質の代謝を司るペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) などが知られます。GR は、それぞれのホモ二量体で機能しますが、VDR や TR、PPAR などは RXR とヘテロ二量体を形成して機能することが知られて

います。PPAR を標的とする医薬としては、脂質異常症で用いられるフィブレート系薬剤が、また 2 型糖尿病治療薬としてグリタゾン系薬剤が知られます。このように、RXR は様々な核内受容体と協働することから、様々な遺伝子発現に影響を及ぼし予期せぬ副作用につながるのではと考えられ、創薬標的としてはあまり関心がもたれていませんでした。しかし、私たちは RXR の様々な核内受容体との関係性に興味を持ち、RXR を標的とすることで漢方薬のような体内環境改善薬の創出につながるのではと考え研究を開始しました。研究開始当時、RXR を標的とする薬剤としては皮膚浸潤性 T 細胞リンパ腫 (CTCL) に対する治療薬である bexarotene (1, targretin®) が知られており、本疾患以外にも、2 型糖尿病やメタボリックシンドロームの疾患モデル動物での治療効果も報告されていました。1 がこのような効果を示すのは、上述したように RXR が PPAR と協働して機能することによります。しかしながら、1 は高脂血症や甲状腺機能低下を高頻度で誘発することが問題となっています。そこで、この課題を解決すべく、新たな RXR 作動薬を創出することにしました。

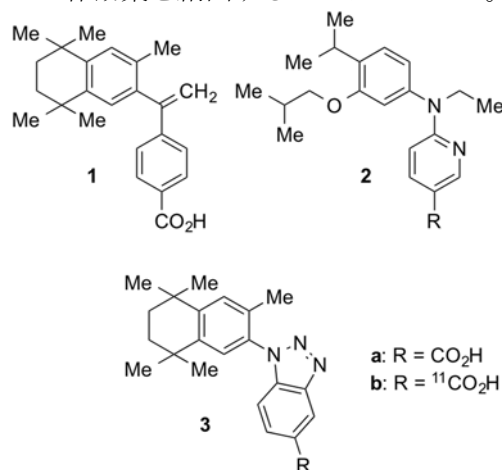


図. Bexarotene (1) ならびに著者らが創出した RXR 作動物質 2a および 3a の分子構造。2b および 3b は OMIC にて合成された PET トレーサーの分子構造である。

炎症性腸疾患治療薬候補物質 NEt-3IB

Bexarotene (**1**)は、カルボキシ基以外が炭化水素からなる極めて脂溶性の高い化合物です。脂溶性が高く肝蓄積性も問題になると考えました。そこで創出した化合物が NEt-3IB (**2a**)です。RXR 作動薬は、一般的に炭化水素基からなる脂溶性部位とカルボン酸からなる酸性部位、両者を連結するリンカー部位から構成されています。NEt-3IB (**2a**)は、疎水性部位に親水性の向上と構造変換が容易なエーテル構造を有します。NEt-3IB (**2a**)は、**1** と同じかそれよりも低濃度で RXR を活性化する完全作動薬であることが判明しました。この化合物をマウスに経口投与し、血中濃度を調べたところ、**1** と比較して明らかに低いことが明らかとなりました。血中濃度が低いのか、**1** に比べ高脂血症などの副作用も生じにくいという特徴もあります。

その理由を解明すべく、おかやまメディカルイノベーションセンター (OMIC) でのポジトロン断層撮像 (PET) 実験を行いました。PET 実験は、体内における当該物質の挙動を動的、定量的、かつ非侵襲的に理解するのに有用です。難点は、この実験用の PET トレーサーと言われる化学物質が放射性物質であり、放射線管理区域内の特別な環境下でしか合成できないこと、扱う放射性元素が半減期約 20 分の ^{11}C 、もしくは約 110 分の ^{18}F というので、短い半減期も考慮して合成しなければならないこと、さらにその合成は数 mg 以下の極めて微量なスケール (通常、実験室での合成は数百 mg から g スケール) のため、通常の実験室でのノウハウとは大きく異なることが挙げられます。限られた条件の中、共同研究者であった小林俊貴修士また OMIC のみなさまの協力のもと、目的とする PET トレーサー **2b** の合成に加え、マウスを用いた PET 撮像に成功しました。この実験で、NEt-3IB (**2a**)は小腸で吸収され肝臓に移行するものの、胆汁として十二指腸に排泄され、再度小腸から吸収される「腸管循環」していること、その結果、肝臓から循環血への移行が少ないことが判明しました。また、大腸への移行性が極めて良いことが明らかとなり、糞中排泄物に未変化体として多くが存在することがわかりました (ACS Med Chem Lett. 2015, 6, 334–8.)。現在、この特徴と RXR の活性化による抗炎症作用を

活かして、難治性疾患として知られるクローン病や潰瘍性大腸炎の治療薬候補物質としての研究を展開中です。

脳移行性 RXR 部分作動薬 CBt-PMN

Bexarotene (**1**)が RXR を完全に活性化する完全作動薬であることに注目し、所望の薬効と上述するような副作用の発現には異なる閾値が存在し、最大でも 7 割程度しか RXR を活性化できない「部分作動薬 (パーシャルアゴニスト)」が副作用を回避した新たな医薬候補になるのではと考えました。そのようなコンセプトのもと創出した化合物が CBt-PMN (**3a**)です。**1** に見られる高脂血症を誘発せず、2 型糖尿病モデルマウスのインスリン抵抗性を改善します。

2012 年頃から、**1** は認知症やパーキンソン病のモデル動物において治療効果を示すことが報告され始めました。**1** のドラッグリポジショニングです。しかしながら、**1** は抗がん剤として認可されているものであり、上述したような様々な副作用が問題になっています。そのようなことから、私らは **3a** の中枢神経疾患治療薬としての展開に興味を持ち、研究を開始しました。これらの疾患に対し有効であるためには、脳への移行性が認められる必要があります。そこで、本化合物の PET 実験も行うことにしました。この化合物は NEt-3IB (**2a**)に比べ、反応性の高いトリアゾールという窒素原子を 3 つ含む環状構造を有することなどから、既存の ^{11}C トレーサー化を行うことが難しく多くの失敗を重ねはしましたが、共同研究者の芝原理学士の弛まぬ努力の結果、このような反応性の高い構造を有する物質の ^{11}C トレーサー化法を確立することができました。さらに、合成した PET トレーサーをマウスに投薬し PET 撮像することで、本化合物の高い脳移行性が確認できました (J. Med. Chem. 2017, 60, 7139–7145.)。現在、認知症モデル動物での薬効評価を行っており、本化合物の認知症治療薬への展開が期待されます。

おわりに

このような創薬研究が展開できているのも、岡山県医用工学研究会という基盤があつてのことと思います。今後も本会の発展に通ずるような創薬研究を展開して参りたいと思います。

細胞機能の拡張による抗体作製技術の開発を目指して

岡山県医用工学研究会 幹事

岡山大学大学院自然科学研究科 准教授 金山 直樹



本稿では、我々が開発してきた培養 B 細胞株を用いた *in vitro* 抗体作製技術の開発過程やそれにまつわる雑感を書き連ねてみたい。

抗体との出会い

近年ほどメディアにおいて抗体という文言に触れる機会が多い時代はないのではなかろうか。すでに多くの抗体が医薬品として上市され、医療の現場で使用されている。特に日本発の抗体医薬が上市されてから、その驚異的な奏効例を報道などで目にする機会も多い。

工学部の化学系学科において生化学や分子生物学的技法を使って酵母における脂肪酸代謝を研究していた学生時代の筆者にとって⁽¹⁾、抗体とは特定の標的タンパクを検出する試薬であり、その生成過程については知るよしもなかった。大学院修了後、縁あって岡山大学工学部の大森齊先生(現名誉教授)の助手として採用していただき、抗体を産生する B 細胞の活性化機構や抗体の親和性成熟機構という、まさに生体内での抗体産生機構について深く学び研究していくことになった。免疫学は多細胞の生命科学であり、動物個体ベースの解析と理解が必須である。これは医学者や薬学者ならば当然の視点であろうが、学生時代から生体物質を還元的に分析することに慣れていた筆者にとっては、免疫学との出会い、抗体との出会いは研究対象に対するものの見方を大きく転換する機会となった。

ニワトリ B 細胞株 DT40 との出会い

21 世紀を迎えた当初、抗体作製技術といえば抗原を免疫したマウスから採取したリンパ球とミエローマの細胞融合によるハイブリドーマ作製がゴールドスタンダードであり、*in vitro* での抗体作製技術はファージディスプレイを用いた人工抗体ライブラリーが実用化されはじめた頃であった。その当時、B 細胞の活性化機構や、抗体の親和性成熟過程における高親和性クロー

ンの選択機構について遺伝子組換えマウスを用いて解析しており⁽²⁾、生体内での抗体産生機構を *in vitro* 培養系で再現した技術を開発できないかと考えはじめていた。生体内では活性化した B 細胞が増殖を続ける過程で抗体遺伝子可変部に変異が導入され、形成された変異抗体産生細胞群の中から標的抗原に対する親和性が向上したクローンが選択される。親和性成熟と呼ばれるこの変異と選択の繰り返しにより、抗体の親和性は経時的に上昇していく。このような生体内の仕組みを模倣する *in vitro* 抗体作製技術に用いる培養 B 細胞の備えるべき要件を考えたところ、(1) 抗体を細胞表面に提示し、かつ、分泌発現すること、(2) 抗体遺伝子可変部に自発的に変異が導入し、培養のみで変異抗体ライブラリーを形成できること、(3) ゲノムレベルでの遺伝子改変により細胞の機能改変が容易であること、(4) 細胞増殖が速く、細胞の操作に時間がかからないこと、が想定された。初代 B 細胞に抗体遺伝子変異を高頻度に誘導することや長期培養する方法は現在においても確立していないため、B 細胞株を中心に検討した結果、ニワトリ B 細胞株 DT40 のみがすべての要件を満たした。ここ数年のゲノム編集技術の勃興によりゲノム改変が容易になったため、今から系を構築するならば、別の細胞株の選択も可能かもしれない。

ちょうどその頃、DT40 細胞が細胞生物学の優れた研究材料であることを知る機会があった。岡山大学医学部出身の黒崎知博先生(現大阪大学/理化学研究所)による B 細胞抗原受容体シグナル伝達機構機構の解明、同じく岡山大学医学部出身の高田穰先生(現京都大学)による DNA 修復機構に関する研究、DT40 細胞が優れたモデル細胞であることを発見された Jean-Marie Buerstedde 博士の元で研究されていた荒川央博士(現 FIRC Institute of Molecular Oncology

Foundation)による抗体遺伝子変異機構に関する研究、に関するご講演を、当時、拝聴する機会に恵まれたことはまさに僥倖であった。

DT40 細胞を用いた *in vitro* 抗体作製技術

DT40 細胞を用いた細胞生物学研究は、この細胞株の持つ高い相同組換え効率を用いた遺伝子ノックアウトが基本である。この研究手法は、浮遊性の細胞株 DT40 の速い増殖速度という特徴と合わせて、筆者が学生時代に行っていた酵母を用いた細胞生物学研究と多くの類似点があり、動物細胞と酵母細胞という違いはあるものの昔取った杵柄が役に立った。

DT40 細胞を用いた *in vitro* 抗体作製技術の構築にあたって、獲得した抗体の特異性が無制限の自発的変異導入により消失してしまうことを防ぐため、変異導入機構を ON/OFF できるように遺伝子操作した DT40 細胞株を樹立することから始めた⁽³⁾。この細胞株を用いた抗体作製技術では、抗体遺伝子への変異能力を ON にして細胞培養を継続することにより抗体遺伝子に変異が導入された多様な変異抗体を発現する細胞ライブラリーを形成させる。目的の抗原に特異的な抗体産生細胞を、抗原への結合を指標としてこのライブラリーから単離する。抗体遺伝子への変異は継続しているので、培養継続による変異体ライブラリーの形成と抗原結合クローンの単離の繰り返しにより、生体内での抗体の親和性成熟を模倣して、抗原に対して高親和性の抗体のスクリーニングが可能である。抗体作製の一連の過程では、ライブラリー作製のための培養に一定の時間が必要ではあるが、ライブラリーからの目的クローンの単離は DT40 細胞の速い増殖速度により 2 週間程度で完了する。これまでにいくつかの抗原に対する抗体産生細胞をこの DT40 細胞ライブラリーから取得することに成功している⁽⁴⁾。

産学連携と *in vitro* 抗体作製技術の拡張

抗体作製技術の必要性の高まりから、我々の技術に興味を持っていただいた企業の研究者と意見交換し、産業界のニーズを基に DT40 細胞を用いた抗体作製技術の実用化に向けた研究を連携して進める機会を得た。医薬シーズとしてのヒト抗体を作製する技術として拡張するために、DT40 細胞のニワトリ抗体遺伝子の一部をヒト抗体遺伝子と置換して、ヒト型抗体を産生する

DT40 細胞株を樹立した。この細胞株からヒト型抗体ライブラリーを生成して、抗原特異的な抗体産生クローンの取得に成功している⁽⁵⁾。さらに、DT40 細胞の変異能力が外来遺伝子への変異にも有効であるとの発見から⁽⁶⁾、DT40 細胞を入れ物としてさまざまな既存の抗体の親和性を、変異と選択によって向上させることができる技術を開発した⁽⁷⁾。

産学連携の活動から、大学の中で社会に還元することを目指した研究を行う場合、産業界のニーズを深く理解することは重要であり、その理解は学術研究を推進する上でも非常に有益であることを改めて実感できた。実用化を目指した研究と純粋な学術基礎研究を両睨みすることは、ともすれば二兎を追う者は一兎をも得ずとなる恐れもあるが、抗体作製技術の開発過程で抗体変異機構に関与する新規因子を偶然発見するというセレンディピティに恵まれることもあった⁽⁸⁾。ただ、大学で研究する一研究者としては、社会のニーズに常に追随していくのではなく、自らの科学的好奇心に基づいた学術上の重要な研究課題の追求に軸足は置いておきたい。

今後の課題

我々の開発した抗体作製技術はコンセプトとしてはある程度完成している。ただ、役に立つ抗体が取得できて初めて実用的な抗体作製技術と言えるため、実用化技術としての完成までのハードルはまだ高いと感じている。*in vitro* 培養系を用いた生体内抗体産生系の模倣は、多様な抗体ライブラリーの自動生成という部分では完成した。生体内では有用な抗体産生細胞のみが *in vitro* 技術とは比較にならないほど高効率に選択されており、これをいかにして *in vitro* 培養系で実現するかが今後の課題であり、学術的にも価値のある大きなチャレンジであろう。

参考文献

- (1) J. Bacteriol. 180:690 (1998)
- (2) J. Immunol., 169:6865 (2002)
- (3) BBRC, 325:70 (2005)
- (4) 薬学雑誌, 129:11 (2009)
- (5) 特許第 5904468 号 (2016)
- (6) NAR, 34:e10 (2006)
- (7) 特願 2009-264398
- (8) PNAS, 109:1219 (2012)

医用工学研究会に、インスパイアされてできたシーズ

岡山県医用工学研究会 幹事
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
生体材料学分野 教授 松本 卓也



私が岡山県医用工学研究会に所属させていた
だいたのは、岡山大学大学院に赴任した 2011
年からである。当時、前所属の大阪大学では大
きなシステムとしての産学連携の取り組みは依
然乏しかった。そのような中、岡山大学では 20
年も続く（その当時）、産学連携の大きな研究会
があるではないか！梶谷先生、公文先生をはじ
めとする諸先生方の先見性に驚いたのを覚えて
いる。

ところで、私は細胞・組織操作およびこれら
を利用した組織工学研究を長年にわたり続けて
いるが、岡山大学に着任するという節目にあた
り、これに加えてできるだけ出口に近い新しい
研究を立ち上げたいと意気込んでいた。そこで、
大学院生時代に扱っていたハイドロキシアパタ
イトの見直しに着手した。アパタイトはバイオ
マテリアル研究の世界では 1990 年代にブー
ムになっており、なぜ今更？と思われるかもしれ
ない。しかし、生体という大量の有機質中にぼ
っかりと浮かぶように存在するこの無機物質は、
その生成メカニズムも含め依然謎だらけであり、
知れば知るほど興味深い研究ターゲットなので
ある。

さて、アパタイトはこれまでの多くのバイオ
ミメティック研究を通して、高い有機質との親
和性が知られている。実際、この親和性を利用
したアパタイトカラム充填材が広く利用されて
いる。我々はこの性質に着目し、また、逆転の
発想を取り入れて（結晶成長の観点では有機質
吸着は成長を阻害する悪者である。）、アパタ
イト材料をベースにした生体組織用接着剤開発に
着手した。ちょうど岡田正弘准教授が研究室に
合流し研究進展の弾みとなった。

アパタイトの合成方法には様々な方法がある。
小規模の実験施設ではリン酸とカルシウムを
pH 制御下で反応させる湿式合成法が広く採用

されている。我々もこの方法に準拠し、合成条
件を見直しアパタイト結晶サイズ制御を行った。
次に行ったのは成形加工である。ポイントとし
ては吸着場を増やすための表面積増加である。
このためには、結晶サイズをできるだけ小さく
し、凝集塊においてもナノポアでの連通構造を
持たせることが望ましい。成形における過圧縮
や過加熱によって、これら構造や表面積は容易
に変動する。これらの最適化を行い、ようやく
接着剤のプロトタイプ作製にこぎつけた。最初
に行った接着実験は皮膚組織を模したハイドロ
ゲルを用いて行った。結果は良好というよりも
高すぎる接着力に驚いた。接着後に行った破壊
試験の結果がすべて被着体の凝集破壊だったの
である。次に行った動物実験でも同様であった。
皮膚組織はもとより、体の様々な組織、臓器を
取り出し接着を行い、良好な接着性を確認す
るに至った。2017 年に米科学誌に掲載され、大
学からのプレスリリース、特許出願を行った。様
々なメディアで取り上げられ、先日は在京のテ
レビ局から出演オファーをいただくなど、おかげ
さまで注目を頂いているようである。

さて、このような出口に近い研究を進め、そ
れを商品化に近いレベルのものに仕上げるこ
тоができたのは、この岡山県医用工学研究会の存
在が大きいと思う。権利化や産業化が当たり前
に語られるこの研究会の場によって、自然と研
究のエンドポイントが上方に押し上げられたこ
とを感じるのである。このような環境を提供し
続け、岡山発、日本発の素晴らしい医療技術を
提供しようと切磋琢磨できるこのような土壌は
今後の日本にとってさらに重要となることが予
測される。今後も世界の医療に貢献する新技術
がこのプラットホームからどんどん生まれるこ
とを願ってやまない。

きれいな編み目の作り方 -ステント試作にかかわって-

岡山県医用工学研究会 法人会員
岡山県工業技術センター 技術支援部長 窪田 真一郎



はじめに

岡山県医用工学研究会設立 25 周年、おめでとうございます。心よりお祝い申し上げます。岡山県工業技術センターは、設立時より会の運営に関わらせていただいております。

弊センターが毎年発行している「業務報告書」を紐解きますと、「医療」という言葉は、昭和 50 年頃からぽつぽつ出てきます。当時は、医療機器のデザイン関連の技術指導や性能評価といった内容だったようです。

平成に変わってもその傾向はあまり変わりませんでした。医用工学研究会が設立された平成 4 年頃から業務報告書に「医療」という言葉が増えていきました。これは、本研究会との関わりの中で、医療分野での技術的課題に対する意識や対応が変化した現れだろうと思います。

弊センターでは今日まで様々な医療関連の技術開発に関わってまいりました。ここでは、その一つである「ステントの試作技術」について、思い出話を交えてご紹介させていただきます。

出会い

工業技術センターには、いろいろな方が見学に来られます。お客さんの背景や専門分野に応じて、見学内容を変えているのですが、ステントの試作品を見ていただくと、一様に「わあ、小さいなあ」「きれいだなあ」「どうやって作ってるの」と興味深く感心されます。そのようなお客さんの反応を見る度に、「自分が最初にステントを見たときと同じだなあ」と、少しうれしい気分になります。

私が初めてステントと出会ったのは、平成 16 年（2004 年）4 月と記憶しています。相談に来られた旧（株）日本ステントテクノロジーの山下さんに「これを作りたいんだけど」と見せていただいたものは、直径約 1mm、長さ約 15mm の小

さな編み目状の金属筒でした。（図 1）

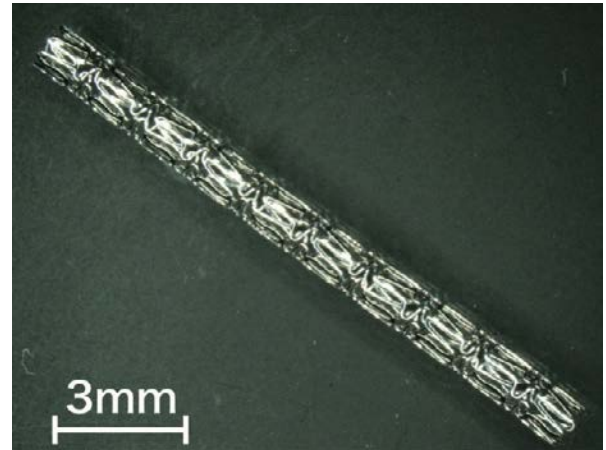


図 1

当時は、なかなかの視力を保っていたので、編み目の複雑さや表面の光具合にとっても感動したことを覚えています。それと同時に、とても高価なものにも見えました。「これ、どうやって作ってるんですか？」と山下さんに聞きたい気持ちと何とか自分で答えを見つけ出したいという相反する気持ちになったのもつかの間、「どうもレーザ加工と電解研磨という方法で作っていると聞いたのだが、どう思いますか？」と問われました。私は思わず「えっ」と意表を突かれました。あまりにも身近なキーワードが出てきたからです。工技センターに配属されてからレーザ加工、放電加工といった加工技術の担当だったこと、またそれらの技術を使った微細加工に関する研究に取り組んでいた経緯がありました。ですので、目の前の初めて見た「ステント」が、自分にとって「グッ」と身近になりました。加えて、医療という人の役に立つようなデバイス開発に、「技術的なお手伝いができれば、それはとてもやりがいのあることだなあ」とも思っていました。

山下さんからは「編み目の設計はできるが、それを試作する環境が国内にない。今は海外に

設計図を送って試作をしてもらっているが、時間やコストがかかって開発スピードがあがらない。ここで、何とかならないだろうか。」とのご相談もありました。中々難易度の高いご相談でしたが、当時の上司から「とにかく、できることからやってみよう」というかけ声で、取り組みを始めました。スタートした頃は、作る道具が何もなかったのが、海外で試作されたサンプルの観察や試作に必要な要素技術の絞り込みを「あーでもない、こーでもない」と言いながら進めていました。それらの議論の中から、「レーザ加工による編み目加工」「バリの処理」「電解研磨による仕上げ」という3つの課題に絞って取り組むことにしました。

ステントのような微細で複雑な編み目形状は、金属チューブをレーザ加工で切り抜きながら作ります。当時、そのような装置は国内では見当たらず、海外製の装置を導入することになりました。(図2)

取扱い説明会は、通訳付きではありましたが、米国技術者による英語での説明だったので大変

くたびれましたが、後日、いくつか試し切りすると、あまりにもあつてくできあがってしまうので拍子抜けしました。本装置では、レーザ光は図2(b)の青矢印に示すように、上から下へ照射されます。このような構造では、通常、金属チューブの上側に当たったレーザ光が、下側の材料まで貫通してしまい、編み目加工がうまくできません。そこで、この装置では金属チューブ内に水を流しています。そうすることで、上側を貫通したレーザ光を減衰させ、下側へのダメージを抑制しています。

複雑で微細な編み目を安定して作り出す様子を見ながら、「レーザ加工の長所をしっかりと理解した、頭のいい技術者が作った装置なんだろう」と大変感心しました。

作業着と白衣

レーザ加工は、金属を局所的に溶かしながら切り抜くのですが、その際どうしても、焦げやバリが付着します。(図3 矢印部)

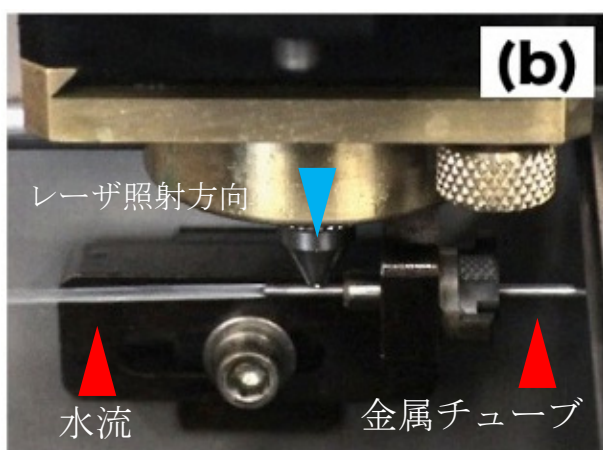
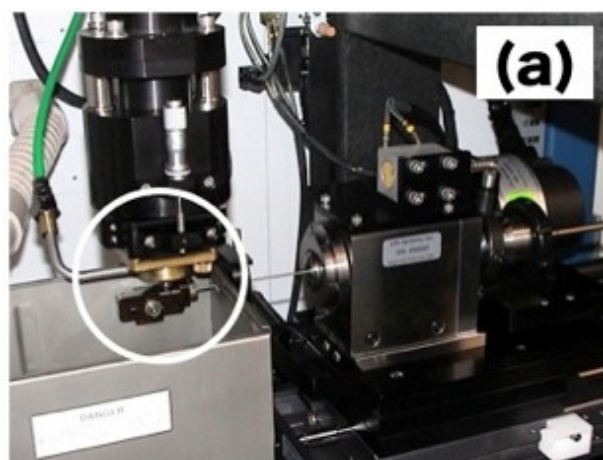


図2 (b)は(a)白円部の拡大)

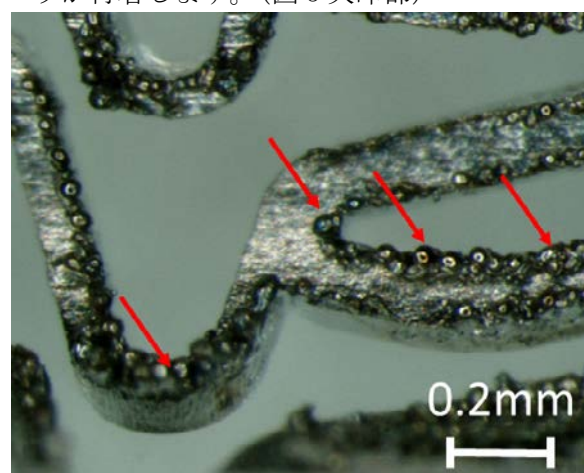


図3

詳細は割愛しますが、仕上げ工程である電解研磨の前に、焦げやバリだけを編み目から除去する必要があります。元々機械系出身の私は、これらをブラシやヤスリなどを使って除去しようと試みましたが、対象物は複雑な編み目形状を有する直径1mm程度の筒です。とにかく小さい。しかも、海外で試作されたステントは、編み目全体が、隙なくきれいに仕上がっているのです。「これは化学処理かな？」と思いましたが、どこから手をつけていいのかわかりません。そこで弊センターの化学分析を担当していた職員に困っている旨を相談したところ、「定石があるから、こうやってみては」と手ほどきを受けま

した。化学実験など学生以来のことでしたが、覚悟を決めて作業着の上から白衣を着て、背中に緊張の汗をたらたらかきながら、慣れない作業を進めていきました。汗をかいた甲斐があったかどうかはわかりませんが、何とか、「バリの処理」に目処が立った頃、ステントの製造技術に関する調査を目的として米国に行く機会をいただきました。レーザ加工機、表面処理、ステントの試作専門の企業を訪問し、色々と話を聞きました。この調査は、自分にとって「足りてない」ことを痛感させられる出来事でした。技術面はもちろんですが、「やり遂げる気持ち」が足りていないことが非常に悔しかったのです。「まあ、この辺までできればいいかあ」といった中途半端な気持ちがあったのだと思います。戻ってからは、「とにかくできることは全部しよう」という思いで、心機一転取り組むことにしました。

きれいな編み目

仕上げ工程である電解研磨も、どういう組成の液を使えばいいかを見つけることが必須でした。いろいろなデータを探してはトライする時間が続きました。最初の頃は、レーザ加工の後、バリ処理したサンプルを使っていましたが、手間と時間がかかるばかりでした。最後は、素材である金属チューブを切断し、評価を進めました。できたサンプルの表面状態を、実体顕微鏡でのマクロ観察と電子顕微鏡での組織観察で確認することの繰り返しでした。幸いにも、良好と思われる条件が見つかったので、いよいよレーザ加工、バリ処理(図4)、電解研磨を“通し”で試してみることにしました。

実体顕微鏡で確認すると、視野の中には、本当にきれいな編み目ができていました。(図5)

実際に目で見た後、じっと座っておられず、思わず実験棟の暗い廊下を一人飛び跳ねていました。夜遅かったのですが、上司に携帯メールで報告しました。が、喜びのあまり、意味不明な内容だったようです。折り返し連絡をくれた電話口の上司との温度差があまりにも大きくて、はっと我に返って苦笑いしてしまいました。でも、とてもうれしい瞬間でした。ここで見つけた条件をもとに、試作技術を確認しつつ、量産化への準備を進めていくことになりました。

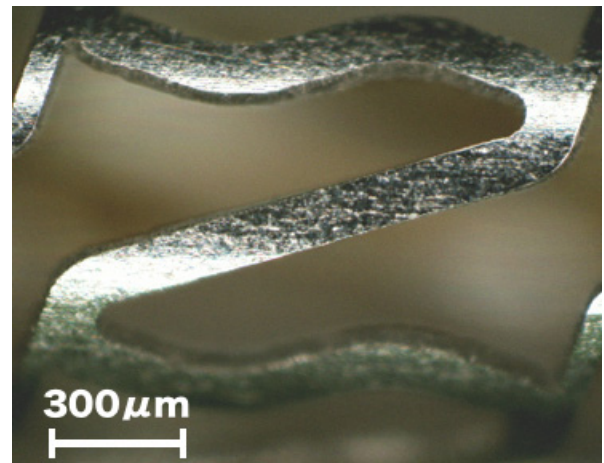


図4



図5

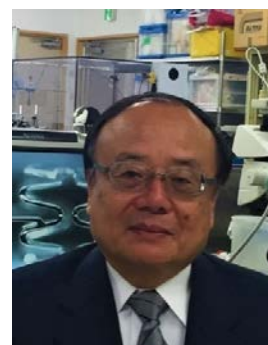
私は、この取り組みに「技術支援」という立場で関わりましたが、医療品の「製品化」、人の命に関わるものの開発は、本当に大変なことであることを体感させていただきました。「ものができる」ということは、あくまでもスタートであり、それが医療品として安全であるのか、製品として魅力的であるのか、どのように販売していくのか、解決すべき課題が山のようにあることを教えてもらいました。

むすび

この取り組みで得た知見は、弊センターでの技術相談や研究開発など「課題を解決するときのヒント」として、とても役立っています。ステントの試作技術に取り組んでいた頃、課題を解決するために、それこそ暇さえあれば妄想し、アイデアを書き留めるためにペンとメモをポケットや枕元に置いていたこともいい思い出です。それくらい、夢中になって過ごせた時間が今思えばとても幸せでした。そして、「物事にあたるときに関わり方」が変わったことが、自分にとって大きな財産だと感じています。

岡山県での冠状動脈ステント 基盤技術創成と熊本県での展開

岡山県医用工学研究会 法人会員
株式会社日本医療機器技研
代表取締役 山下 修蔵



冠状動脈ステントとは

心筋梗塞や狭心症を発症した患者の冠動脈の狭窄部に、バルーンカテーテル先端に搭載した他社製品よりプロファイルが小さく、ステントを患部に容易に送達でき、バルーンを元の血管径まで拡張することにより、血流を確保するQOLに優れた低侵襲性治療機器です。



本治療機器により治療をされる患者は、国内で約20万人、海外ではその10倍以上で、その市場は約6,000億円と見積もられていますが、国際競争力がある純国産のステントは、現在に至るまで見当たりません。

岡山県でのステント基盤技術の創生と事業化

株式会社日本医療機器技研（JMDT）の前身の株式会社日本ステントテクノロジー（JSTec）の岡山での活動経緯を以下に示します。

「医療経済性とQOLに優れた医療機器を創出し国際社会に貢献する」企業理念を基に、当時の山陽技術振興会の会長であった安井昭夫様の助言を基に、JSTecを岡山県で起業をする決断をしました。

2003年9月：岡山大学・医学部の教授であった公文裕己先生等にも参画頂き、岡山リサーチパーク・インキュベーションセンター内にて、冠状動脈ステントの事業化を目指すベンチャー企業としてJSTecを起業するに至りました。

同年、岡山県で開催されましたベンチャーピ

ジネスコンテストで、ステント形状最適設計技術で優秀賞を頂くことができました。

2003年～2007年：岡山県で下記の諸機関の参画による産学官連と医工連携により、ステント基盤技術の構築をすることができました。

- ・岡山県（医用工学研究会参加・研究助成・施設貸与等の支援）
- ・岡山県工業技術センター（レーザー加工・研磨）
- ・岡山大学
（ステント形状設計・薬剤コート/徐放技術・医療現場のニーズの助言）
- ・岡山理科大学

（医療機器開発のための若手研究員の教育）

上記関係者と諸機関の支援下に、国際競争力のある純国産の冠状動脈ステントの創生を目指すベンチャー企業として、県内外から下記に示す評価を頂く状況になりました。

2008年：

- ・おかやま産学連携大賞を受賞



- ・ベアステント（MOMO）のCEマーク取得

2009年：CCTに於いて、アルガトロバン溶出ステントにより“Best Award for Excellence”を受賞

2010年：ものづくり連携大賞を受賞

2013年：ベアメタルステント・MOMOの国内製造・販売承認取得

2014年：アルガトロバン薬剤溶出ステントのFIM（First In Man）試験を終了

2015 年：JSTec 消滅

以上のように岡山県での冠状動脈ステントの事業化を本格的に推進する基盤を確立できましたが、パートナー製販企業から突然にステント事業から撤退する方針が打ち出され、JSTec が消滅する事態になりました。本件で、岡山県に於いて多くの関係者・諸機関にご支援を得たにもかかわらず、本格的ステント事業化の半ばで、このような結果になったことは、日本におけるベンチャー企業を成功に導く難しさを痛感しますと共に、ベンチャー起業家として大いに反省をさせられました。この経験を今後のベンチャー起業に生かすことが重要と判断しています。

熊本県での生体吸収性ステントの事業化推進

上述のように、岡山県で冠状動脈ステントの基盤技術、及び、製造体制の構築を完了することができましたが、並行して、次世代ステントとして“冠状動脈用生体吸収性ステント（スキャホールド）”の研究開発にも着手していました。

熊本県を拠点とする不二ライトメタル株式会社（FLM）とは、既に、JSTec 時代にステント用マグネシウム（Mg）合金製チューブの共同研究に取り組んでいました。FLM は、Mg 合金の事業化を熊本県・熊本大学と共に産学官連携により、航空機・自動車分野の産業用材料として長年研究開発に取り組んできた経緯がある金属材料のメーカーです。

2014 年の JSTec 社の消滅後に FLM から、新たに熊本県に拠点とする産学官・医工連携を基本とする医療機器のベンチャー企業を起業する意向について打診がありました。

この打診に対して、JSTec 時代からの地元中小企業の経営者等の支援と共に、Mg 製ステント研究開発のキーマンの参画も取り付けて、熊本県での起業の準備に取り掛かりました。

2015 年 11 月：岡山県で構築した JSTec のステント基盤技術・人材を承継する株式会社日本医療機器技研（JMDT）を熊本県で起業し、熊本県（益城町）～熊本大学～FLM～JMDT にて包括連携協定を締結して、純国産で世界最初の生体吸収性ステントの本格的事業化を始めました。

今後の取組について

岡山から熊本に拠点を移した後、産学官・医工連携を基に、大学・公的機関等の諸機関の参画も頂き、純国産の生体吸収性 Mg 合金製ステン

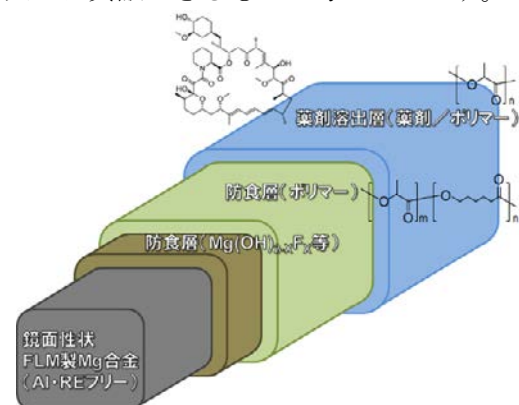
トを、世界市場に一番手で参入する目標を掲げて研究開発を推進しています。

2015 年 11 月～2017 年 12 月：岡山県のベンチャー支援者から起業時の資金提供を受け、FLM 熊本県、経済産業省からは開発資金の提供を受け、Mg 合金鑄造から最終製品のステントデリバリーシステム迄の世界的にも類がない一貫製品化体制を構築できる目処をつけました。



2018 年 1 月～:2021 年の JMDT による FIM(First In Man) 臨床試験実施に向けて本格的な事業化を推進する計画です。本計画を推進するためには、約 20 億円程度の更なる資金調達をする必要がありますが、関係会社からの投資、及び、公的資金等の導入により準備を進めています。

最近、ポリ乳酸系生体吸収性ステントの市場からの撤退が Abbott 社より発表されました。弊社製品は、撤退の主因となった問題点を解決できる下記の構造からなる生体吸収性 Mg 合金製スキャホールドで、医療機器輸入超過の是正にも大いに貢献できるものと考えています。



医療機器販売商社としての 医工連携への取り組み

岡山県医用工学研究会 法人会員
株式会社カワニシホールディングス 代表取締役社長
一般社団法人日本医工ものづくりコモンズ 評議員
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 客員教授 前島 洋平



はじめに

岡山県医用工学研究会の設立 25 周年、誠にありがとうございます。公文先生をはじめ、関係者の皆様に心よりお慶び申し上げます。

当社は、医療機器販売業（卸売業）ですが、本研究会設立当初より会員として参加させていただいております。

私は平成 26 年に岡山大学より現所属に異動しましたが、医師としての視点を活かしながら経営を進めております。本稿では、当社の主として最近 2 年強の医工連携活動について紹介させていただき、医療機器販売商社としての医工連携への取り組みについてご紹介したいと存じます。

製販ドリブン型医工連携

従来の医療現場とものづくり企業との産学連携による医療機器開発（医工連携）の場合は、医療機器が出来上がってから医療機器製販企業（メーカー）に出口戦略についてのコンサルテーションが行われていました。その場合、医療機器製販企業は市場性、製造コストの経済性等の理由から、積極的に関与せず、承認取得、市販等が難航するというケースも多かった様です。

一方、日本医工ものづくりコモンズ 柏野聡彦専務理事は「製販ドリブン型医工連携モデル」を提唱しています。このモデルでは、医療機器製販企業が開発の初期段階からものづくり企業と協調し、公的資金の助成を活用して医療機器の製品化の可能性が高くなります。当社はこのモデルに医療機器販売業として加わり、医療機器開発ニーズ収集、市場調査、試作品改変提案、試用の仲介、開発案へのご助言、適正使用支援等のコンサルティング活動を通じて医工連携を進めています。

医療機器開発案件

当社グループ（カワニシ）では、営業社員が

医療現場にて医師・メディカルスタッフよりお伺いした医療機器開発ニーズを 2001 年頃より収集していますが、平成 27 年に東京にて開催された関東経済産業局 医療機器・ものづくり商談会に、医療機器開発ニーズを 6 件提示し、1 件については開発・製品化が進みつつありますのでご紹介します。

元々、整形外科の手術時に開創器等の器具を固定するのに用いる医療機器について、医師より、「壊れやすい、修理費が高い、固定力の維持に限界がある、アタッチメント（付属品）のバリエーションが欲しい」、等のニーズが寄せられていました。

関東経済産業局の商談会にて数社と面談させていただき、そのうちの 2 社と研究開発を進めることとなりましたが、主に京都府の「有限会社日双工業」と地域産業支援機関である「京都産業 21」との連携が続きました。平成 27 年度補正予算 ものづくり・商業・サービス新展開支援補助金（中小企業庁）に、「多様な医療器具を思い通りの位置に、簡単に固定できる器具の開発」という案件名で採択され（日双工業より申請、当社もサポート）、試作品開発、医療機関での試用（下図参照）を実施しています。



実際に医療機関にて脊椎手術時に使用していただきましたが、術中に開創器を保持する医師がいなくても手術が可能となり、高い評価をい

いただきました。

この機器については、医療機器製販企業（アリオメディカル社）も発売元となることに賛同してくださっており、上市を目指しています。当社は、市場調査・マーケティング・販路開拓支援にも携わる予定です。

なお、この開発機器については、平成 29 年 3 月に岡山大学鹿田キャンパスにて開催された中央西日本メディカル・イノベーションの展示ブースにて出展させていただきました。

地域産業支援機関との連携

当社では、これまでに岡山県、中国地方をはじめ、全国の地域産業支援機関との医工連携活動を展開させていただいております。

岡山県産業振興課のサポートの下で、当社グループと「医療機器開発プロモートおかやま」加盟ものづくり企業との交流会も 2 回実施させていただきました。

また、平成 29 年 5 月にメディカルネット岡山にて開催された「ニーズおよびシーズ発信による相互交流」に当社グループが参加させていただき、医療機器開発ニーズ 5 件を提案させていただきました。参加ものづくり企業との活発な意見交換が行われ、数件は現在も開発が進行しています。

中国経済産業局、中国地方総合研究センターが共同で主宰する中国地域医療機器関連産業参入フォーラム「医の芽ネット」とも連携活動を行なっていますが、平成 28 年度「地域中核企業創出・支援事業」を受託しました。

①医療機器市場調査（再生医療機器、腹腔用手術器具・医療用鋼製器具）、②医療機関のニーズ発掘・開発案件創出事業です。

市場調査については二次データのみならず、社員による医療機関のヒアリング調査も実施し、調査報告書を作成しました。

ニーズ発掘・開発案件創出事業については、鳥取県産業振興機構と連携し、鳥取県の医療現場発の医療機器開発ニーズ案件 200 件より当社にて 6 件を選定し、ニーズ元の医療機関と相談し今後の方向性を決定し、平成 29 年 3 月に鳥取市にて開催された講演会にて本田 佳範室長（当社市場開発室：医工連携担当）が報告しました。

平成 29 年度の「医療機関のニーズ発掘・開発案件創出事業」を受託していますが、倉敷中央

病院との連携事業が進行しています。

平成 28 年度「医の芽ネット」事業 販路開拓支援商談会を当社グループにて平成 28 年 11 月に開催しました。地域の 9 社のご参加をいただきましたが、特に鳥取県米子市のテムザック技術研究所（現在は MICOTO テクノロジー）の医療教育用シミュレーターロボット（Mikoto：下図参照）については、岡山大学麻酔科等でのデモを実施させていただきました。同社と協議し、当社グループの（株）エクソーラ・メディカルが国内総販売代理店を務めることとなりました。販路開拓支援活動についても、今後も進めたいと考えています。



国産医療機器海外展開支援

平成 28 年度 経済産業省 関東経済産業局 地域中核企業創出・支援事業に採択された「医療機器プラットフォーム構築及び海外マーケット進出強化事業」にプロジェクト・マネージャーとして私が、大分大学 北野 正剛学長とともに参画しています。同事業では、国産医療機器を日本人医師が使用する動画等のコンテンツを掲載するプラットフォーム（Medical Takumi Japan: <http://med-takumi.go.jp/>）を構築しましたが、中小医療機器メーカー連携による海外マーケット進出・販路開拓を支援することが目的です。この事業については平成 29 年度も継続実施されています。

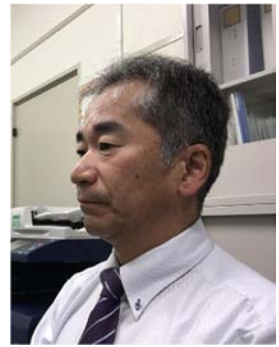
おわりに

最近の当社での医工連携活動について紹介させていただきましたが、今後も岡山県医工学会研究会に参加させていただき、皆様のご指導をいただければと存じます。また、医療機器販売商社として微力ながら医工連携の推進に貢献することができれば幸いです。

本研究会の今後益々のご発展をこころより願っております。

医療機器開発、 課題は技術だけにとどまらない

岡山県医用工学研究会 監事
オージー技研株式会社 経営企画部 参事
岡山大学研究推進産官学連携機構 特任准教授 岸本 俊夫



性能がよくなければ他社に勝てない

岡山県医用工学研究会 25 周年の節目に、私がオージー技研で行った医療機器の開発を振り返ります。

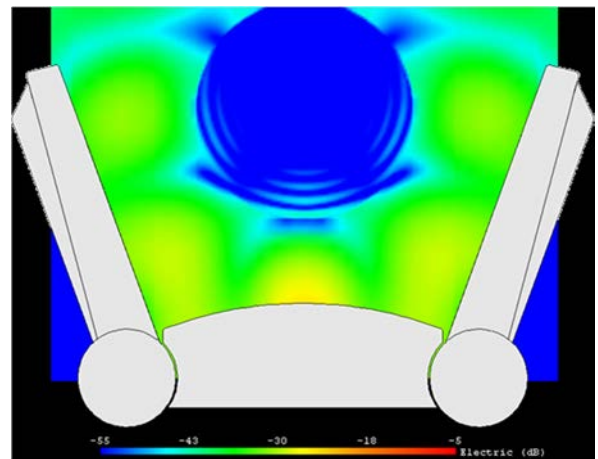
マイクロ波治療器は、アプリケーション（アンテナ）からマイクロ波を照射することによって患部を温める温熱治療器で、効果が「治癒や疼痛緩和の促進」と定義されています。機能的には競合他社と大差はなく、すでに価格競争になっている後発医療機器です。

モデルチェンジの目的は競合力の強化と改正薬事法への対応です。他社が左右 2 台のアンテナを向け合せて患部全体を温める機能を搭載しました。当社は 1 台のアンテナで“包み込む温かさ”を実現することに挑戦しました。患部の大きさに応じて変形する反射板角度可変式アンテナです。アンテナの特性が悪いと患部が温まるどころか電波発生器が壊れてしまいます。



私たちは 2004 年当時初めての開発手法に取り組みます。電磁界シミュレーションと実際の試作とのコンカレント・エンジニアリングです。前者は、コンピュータ上にモデル化したアンテナを構成し、モデル化した膝に向けてマイクロ波を照射したときの電磁場の分布をコンピュータシミュレーションによって視覚化します。電

波発生器の出力に対して何%のエネルギーがアンテナから出力され、さらに何%のエネルギーが膝の裏側まで回り込んでいるかを新しいアンテナと従来製品のアンテナで比較します。後者は、試作機を実際に製作し、計測器によってアンテナ特性を測定し、実際に自分の膝に照射して温感を主観評価します。



問題は、シミュレーションと試作機の結果に乖離が生じたときの原因究明と、よいアンテナ特性が得られなかったとき何をどのように修正したらよくなるのかの戦略を立てることでした。「よくないことは分かった。じゃあ何を変えればよくなるのか。」闇雲にパラメータをいじってもよい結果につながりません。何しろ当時の PC 性能では 1 回のシミュレーションに一晩かかりましたし、試作機の製作には 2、3 日必要でした。

これらの解決は、岡山大学大学院自然科学研究科の野木茂次先生（現・岡山大学名誉教授）、藤森和博先生（現・准教授）のご指導によって得られました。シミュレーション結果と実際の試作機を見ていただき、的確なご指示、ご助言をいただきました。産学連携の完全勝利でした。新しいアンテナは『2Way アプリケーター』という名称で商品化されました。すでに 10 年以上前の商品ですが、今でも他社の性能を凌駕し当

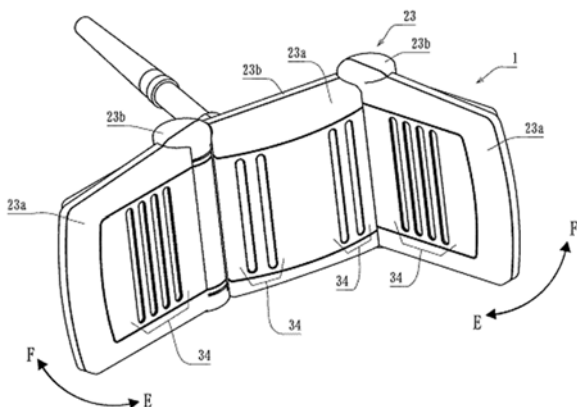
社マイクロ波治療器の最大の特長となっています。

模倣されないための知的財産権

素晴らしい性能の製品を実現しても他社の追従を許しては競合力がすぐに低下します。模倣されないためには知的財産権、特に特許権の獲得が重要です。新しい技術を発明したときは、論文発表や商品発表など公に知られる前に特許出願する必要があります。特許出願は早い者勝ちです。後に審査請求して特許権が確定すれば、出願日から 20 年間特許権を保持することができます。この間は他者が同じ発明の特許権者の許可なく製品などに使用することはできません。

最近グローバル化が進み、海外市場で模倣品が販売されるケースが多くなっています。合法的に模倣させないために海外へも特許出願します。海外出願には PCT 国際出願制度があり、1 つの出願願書を提出することによって、PCT 加盟国であるすべての国に同時に特許出願したことになります。ただし特許権の付与はそれぞれの国の特許制度に基づきます。最初の国内出願から 30 ヶ月以内に出願する国ごとに特許出願書を行する必要があります。

研究段階の発明を海外に特許出願する場合、この各国移行までの 30 ヶ月がネックになります。国ごとに費用が発生しますから、すべての国に移行することは得策ではありません。かといって研究段階でどの国に販売するかを決めることは時期尚早です。研究段階から企業と連携し将来の構想を共有することが肝心です。



さて『2Way アプリケータ』を模倣されないように、2005 年私たちは国内に特許出願しました。2 年後審査請求し、1 回目の拒絶理由通知書が届きます。

特許権が成立するためには、新規性、進歩性、

先願性が要求されます。それぞれ、従来にない新しい発明であること、公知技術から容易に発明できないこと、同じ発明があっても最も先に出願されたものであることです。拒絶の理由は 2 つ目。塗装ムラや傷の発見に用いる照明器具の反射板に公知技術があるので容易に発明できるというものでした。私たちは意見書をつけて手続補正書を提出します。しかし私たちの主張は認められずついに拒絶査定となりました。

当社製品の最大のセールスポイントを諦めるわけにはいかない私たちは最終手段である審判請求を起こしました。当社には弁理士を有する知的財産課がありますが（その当時はまだ弁理士の卵でした）、審判請求は初めての挑戦でした。知財担当者と技術者の知恵と熱意で拒絶査定を覆し、見事特許権を獲得することができました。

薬事の壁を乗り越える

医療機器を販売するには「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（「医薬品医療機器等法」、「薬機法」といいます）を遵守する義務があります。技術的には医療機器の電気的安全性 JIS 規格に適合するために適合試験を受けます。また海外へ輸出するには各国の規格に適合する必要があります。多くの国は国際規格 IEC 60601-1 への適合を要求します。

まだ「薬事法」の当時、マイクロ波治療器モデルチェンジは JIS T 0601-1 第 2 版適合に挑戦する最初の製品でした。動作中の特性を測定する試験ではマイクロ波を出力しながらの測定になります。マイクロ波で計測器が誤作動し同時進行中の他社の試験を妨害する虞を考慮して、当社の試験だけを真夜中に単独で行うなど、試験官の方々は大変苦労されたようです。

さいごに

医工連携、産学連携など多分野の力を合わせれば革新的な製品を実現できます。得られた成果は知的財産権を獲得して確固のものにすることが重要です。

マイクロ波治療器という製品を通して、疼痛に苦しんでいる患者や治療に取り組む医師に少しでも役立つことは、技術者冥利に尽きます。今後も新しい医療機器の実現に取り組みたいと思います。

林原のトレハロースは 岡山県医用工学研究会と同年

岡山県医用工学研究会 法人会員
株式会社林原 研究開発本部
新素材開発部 研究員 太田 恒孝

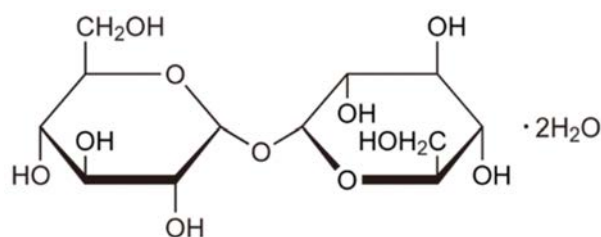


トレハロースは現在の林原の主力製品のひとつですが、その開発を振り返ると、着手から丁度 25 年、岡山県医用工学研究会と歩みを共に展開して来ました。

トレハロースとは

トレハロースは 2 分子のグルコースが $\alpha, \alpha-1, 1$ -グルコシド結合した非還元性の二糖類の一種です。自然界では多くの動植物・微生物がトレハロースを持っており、特にキノコ・海藻・酵母類に多く含まれます。我々哺乳類は自分自身ではトレハロースを合成できませんが、小腸・腎臓の上皮細胞の分解酵素で消化吸収できることから、古くからエネルギー源としてトレハロースを利用して来たと考えられています。

しかし、トレハロースは単なるエネルギー源に留まりません。厳しい環境でも死なない生き物として有名なクマムシの持つ熱・乾燥・凍結などの過酷な環境を生き抜く能力の一部は、ストレスから生体を保護するトレハロースの作用によると言われています。



トレハロースの構造

その他にも様々な生命現象への関わりが知られており、トレハロースは長らく「夢の糖質」と呼ばれていました。誰もが役に立つとは思いつながら、本格的には使えないでいたのです。

それは、大量生産が困難で、酵母からの抽出やアミノ酸発酵微生物を使うしか方法がないためでした。値段は 1 kg 当たり 3~5 万円と非常

に高価だったため、一部の医薬品や高級化粧品
の原料として使われるだけで、食品に使うなど
まさに「夢の夢」でした。

トレハロース生成酵素の発見

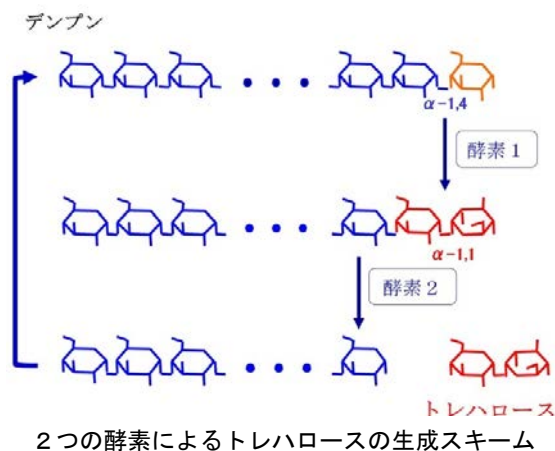
トレハロースをデンプンから直接作るのとは不可能であるというのがそれまでの常識でした。結合エネルギーの点でも無理とされ、誰もがそう考えていました。そんな常識を打ち破ったのはひとりの若い研究員でした。トレハロースをデンプンから直接作る酵素を見つけたのです。「砂糖のようで砂糖でないものを作る」を目指して微生物のスクリーニングを始めて 3 ヶ月目のことでした。長年糖質の開発に関わってきた先輩や同僚の研究員は、当初誰も彼の発見を信用しませんでした。しかし、データを積み重ねるにつれて、「これは間違いない！」ということになりました。

デンプンからトレハロースを作るのは、それまで知られていなかった二つの酵素でした。まず、一番目の酵素がデンプンの片方の端のグルコースの結合を変えてトレハロース構造を作ります。次に、二番目の酵素ができあがったトレハロース構造をデンプンから切り離します。この反応を繰り返すことで、デンプンの 80% 以上をトレハロースに変えることができます。これは、全く新しいトレハロースの製造方法でした。後日、その研究員はこの研究業績で博士号を取りました。

微生物から新しい酵素を見つけ、トレハロースの開発に取り組み始めたのは平成 4 年（1992 年）、奇しくも岡山県医用工学研究会が発足したのとはほぼ同時期でした。つまり、林原のトレハロースは岡山県医用工学研究会と同年ということになります。

トレハロースを作る微生物は特別な環境にい

るのではなく、岡山市内の普通の土の中にいたものでした。その後、似た微生物は他にも見つかりました。彼らはずっとそこにいたのに、我々が気付いてやらなかっただけなのです。



また、結合エネルギーの点でデンプンから直接トレハロースを作るのは不可能と考えられていましたが、その後の研究によって、その考えが間違いであったことが分かりました。既存概念に凝り固まっていただけだったのです。

トレハロースは、過去のこだわりや固定観念を打ち破れば新しい可能性が開けることを我々に教えてくれました。さらに、発見を事業に結び付けるには、新しい可能性を見逃さない好奇心と注意力に加えて、幅広い知識に裏打ちされた物事の価値を見極める目利き力と、発見を検証する力も必要です。林原のトレハロースは、これらがうまく働いた例と言えると思います。

トレハロースの量産化

新しい酵素が見つかってデンプンから直接トレハロースを製造できることが分かり、トレハロース開発プロジェクトが始まりました。

新しい酵素が見つかったとは言え、すぐに工場での大量生産に使える訳ではありません。工場生産に適した微生物の育種や培養法から生産ラインの設定など、研究開発と生産技術が全面的にタッグを組んでプロジェクトを進めました。幸いなことに、林原には長年に亘ってデンプンを高度に利用する歴史、糖質生産技術の蓄積があり、酵素を扱う多くのノウハウも持っていました。これらが全てうまく働きました。

その結果、平成 6 年（1994 年）にトレハロースの大量製造法を確立し、翌年には販売を開始

することができました。酵素の発見から事業化までを 2 年間という短時間で成し遂げ、さらには、価格を従来の 1/100 にすることができたのでした。

当時、複数の大手食品会社さんも競ってトレハロースの開発を行っていました。しかし、その方法は酵母抽出法やアミノ酸発酵微生物発酵法という今までの考え方の延長線上でしかなく、我々の方法が圧倒的に有利でした。学会で鉢合わせをし、我々の発表を見て土壇場で工場の建設を取り止めた会社さんもありました。

その後、平成 21 年（2009 年）にはトレハロース専用工場「岡山機能糖質工場」を竣工し、岡山県医用工学会・メディカルテクノおかやまの会員の皆さんにお披露目することができました。さらに、平成 28 年（2016 年）には、工場の増築・増産も行いました。



機能糖質工場見学会 平成 21 年 12 月 9 日 (23 名)

トレハロースの開発展開

独創的な量産化技術によって低価格でトレハロースを提供できるようになりましたが、世界に普及させるために様々な努力を行いました。

トレハロースについての基礎・応用研究を精力的に進めたことは言うまでもありませんが、重要だったのは知財の手当です。トレハロースは古くから「夢の糖質」として多くの人の興味を引いており、沢山の特許が出されていました。そのままでは、お客さんが折角林原のトレハロースを買ってくれても、他の特許が邪魔をして自由に使ってもらうことができません。

そこで、既に権利化されていた他社の特許を、サブライセンス付ライセンスインまたは権利不

行使という形で使用許諾を受け、それを元にして無償でクロスライセンスできるように交渉しました。時には特許係争までして、ひとつずつ林原のトレハロースに有利な状態を築いて行きました。これらの努力によって、林原のお客さんがトレハロースを広く自由に使える環境を整えることができました。

営業部門では、トレハロースを既存の糖質製品の商流に乗せるとともに、食品の試作提案を行う部署を新設し、トレハロースを活用したレシピ開発とお客さんへの提案を精力的に進めました。

さらに、平成9年（1997年）からは「トレハロースシンポジウム」を立ち上げ、学術・実用両面でのトレハロースの普及活動を行いました。このシンポジウムは毎年開催され、現在も続いています。

これら全方位に亘る努力によって、販売開始からトレハロースの出荷量は順調に増加し、平成28年度は3万6千トンにまで成長しています。出荷先は日本国内に留まらず、世界に広がっています。

トレハロースの活用分野

手に入れることがとても難しかったために、それまでトレハロースの作用は充分には理解されておらず、活用もされていませんでした。それが、大量生産・安定供給ができるようになったことで、多くの分野での利用が拡大しました。その過程では、岡山県医用工学研究会内外の皆さんにも色々と検討をお願いしました。

トレハロースは、非常に安定な糖質でアミノ酸・タンパク質などと混ぜても着色しません。

また、水に対する作用（水和力）が強く、製品中の水分活性を低下させて保水性を高め、離水を防止します。このような性質は、まず和菓子の世界で注目されました。トレハロースを配合することで、米飯や餅・求肥などのパサつきを防ぎ、柔らかさを長く保つことができます。今や、和洋菓子に限らず多くの食品でトレハロースが使われるようになっていきます。

水和力の他に、トレハロースは食品の三大栄養成分（炭水化物、タンパク質、脂質）の変性を抑えるため、味・香りなどの品質改良にも使われています。

化粧品の分野では、トレハロースの高い保水性が注目されて使われています。

トレハロースが一種のケミカルシャペロンとして生体成分の保護・安定化に働く性質は、医薬品の分野でも利用されています。日・米・ヨーロッパの薬局方に収載され、代表的な抗体医薬品の安定化剤として使われています。また、生体肺移植・腎移植などに使われる臓器の保存液にも使われています。ヨーロッパでは、トレハロースを主成分とするドライアイ用点眼薬が実用化されています。これは、岡山大学での研究が元になったものです。

その他にも、農産、畜産、林業、水産などの分野でも利用が広がっています。面白いところでは、埋蔵文化財の保存・保護にトレハロースが役に立つという話もあります。

トレハロース自身の生理作用についても、ここ20年余りで研究が大きく発展しました。トレハロースは、砂糖に比べて食べた後の血糖値の上昇が緩やかで、インスリン分泌をあまり刺激しません。脂肪細胞の肥大化・疲弊化を抑え、糖を代謝する力を高めて糖尿病に繋がる生活習慣病（メタボリックシンドローム）になる危険性を低くしてくれます。

その他にも、骨粗鬆症を予防する効果や、粘膜を保護する効果、さらにはハンチントン病などの神経変性疾患の発症を抑える効果も知られています。最近では、大隅先生のノーベル賞受賞で大きな話題となった生命のリサイクル機構「オートファジー」をトレハロースが誘導することが知られ、改めて注目を集めています。

これから

トレハロースは、生物にとって基本的なエネルギー源であるグルコースが2分子結合しただけの簡単な構造です。しかし、水分子との関わり、生体成分との相互作用、さらには自身が持つ様々な生物作用など、高度な多機能分子と捉えることができます。

新しい酵素の発見から25年、岡山県医用工学研究会と同じ年に生まれた林原のトレハロースも、何とか「一人前」の製品に育つことができました。これからは、もう一歩進んだ「立派な大人」と言ってもらえるよう、更なる成長・展開を目指します。