

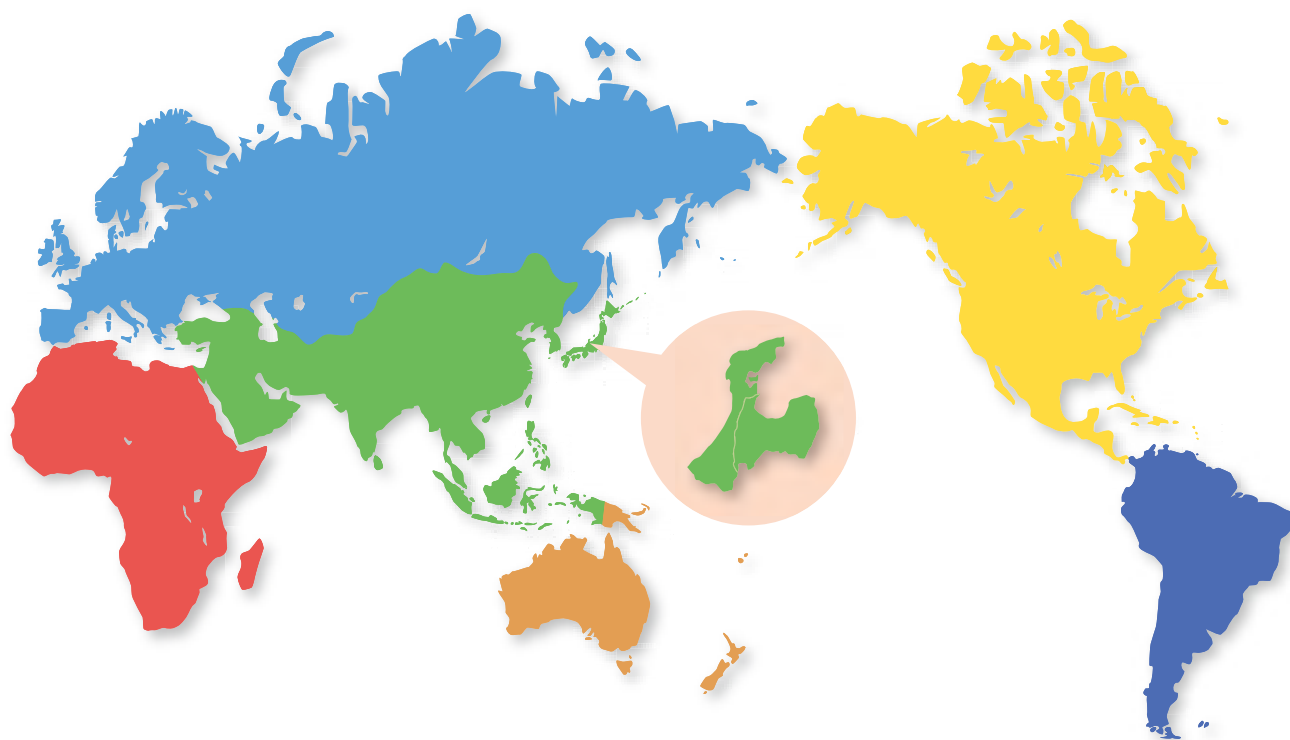
文部科学省  
イノベーションシステム整備事業  
地域イノベーション戦略支援プログラム（グローバル型）  
富山・石川地域



# ほくりく健康創造クラスター

Hokuriku Innovation Cluster for Health Science

～予防と健康のライフサイエンス研究開発拠点の形成を目指して～



「HIAC NEWS」掲載 事業紹介集

一般財団法人北陸産業活性化センター

# 目次

<はじめに> 先端研究からのグローバル事業展開 —5年間のほくりく健康創造クラスター活動を振り返って—	1
「ほくりく健康創造クラスター」 —先端科学による北陸地域の活性化を目指して—	2
予防と健康のライフサイエンス研究開発拠点を目指して	4
<その1> 金沢大学理工研究域数物科学系 生物物理学研究室	6
<その2> 富山大学大学院医学薬学部免疫学講座	8
<その3> 金沢医科大学 FDD-MB Center	10
<その4> 金沢大学大学院脳情報病態学・精神医学講座	12
<その5> 富山県立大学工学部 機能性食品工学講座	14
<その6> 金沢工業大学先端電子技術応用研究所	16
<その7> 富山県立大学工学部 生物工学研究センター 酵素化学工学研究室	18
<その8> 富山大学大学院理工学研究部 遺伝情報工学研究室	20
<その9> 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学 神経内科	22
<その10> 富山大学和漢医薬学総合研究所 資源開発部門 生薬資源科学分野	25
<その11> 金沢工業大学・金沢大学<医学部・工学部>	29
<その12> 富山大学 免疫バイオ・創薬探索研究講座並びに富山県薬事研究所	32
<その13> 「ほくりく健康創造クラスター」の広域化プログラム	35
<その14> 「ほくりく健康創造クラスター」の人材育成プログラム	43
あとがき	49

<はじめに>

## 先端研究からのグローバル事業展開

—— 5年間のほくりく健康創造クラスター活動を振り返って ——

「ほくりく健康創造クラスター」では、大学の先端研究を育て、地域企業や新生ベンチャーの協力により、その研究成果を事業化し、グローバルレベルで展開できる技術の開発・商品の開発・新規医療の開発、並びにそれに伴う人材の開発を目指してきた。

この目標のために、2008年以来5年間、富山・石川地区の6大学・1研究所（富山大学、富山県立大学、富山県薬事研究所、金沢大学、金沢医科大学、北陸先端科学技術大学院大学、金沢工業大学）における医学、薬学、工学分野での基盤研究を軸として、数十社に及ぶ地域企業からの研究者と40名を越えるポスドク研究者の努力により、応用へむけての開発研究が、強力に押し進められてきた。

その結果、「ほくりく健康創造クラスター」の12個の研究プロジェクトからは、次々と新しい発見が生まれると共に、これらを基にした新しい医療システムや、創薬へ向けた新規探索システムが構築され、すでに金沢大学医学部での臨床の場で使われたり、あるいはまた、富山大学での新薬シーズ化合物の発見などへ結びついている。これに加えて、新しい科学機器や医療用診断機器の開発についても、金沢大学で開発されたバイオ AFM 原子間力顕微鏡はすでに海外のトップ研究施設で使われ、金沢工業大学プロジェクトの脳機能 MEG や人工内耳用 MEG などが、アラブ連邦やオーストラリアなど海外へ受注・販売されているものなど、枚挙にいとまがない。このほか、大手電機メーカーとの共同開発が計画されている大型医療機器もあり、北陸での「永く役に立つ、ものづくり創出」は大いに期待されているところである。これらの成果は、「新発見」、「特許申請」、「論文発表」、「学会発表」、「製品開発」と続くイノベーションの王道を進んだ結果であり、当然、権利は特許やノウハウで守られている。研究論文の発信総数は約600報、特許の申請数は約300件であり、これらの衣装をまとった発明品が、北陸から世界市場へ打って出て、十分に戦える商品にもなっている。

一方、これらの研究成果の一つが、海外からの企業誘致を果たしたことについても、一筆触れておきたい。富山大学医学部の「個の免疫医療システムの開発プロジェクト」の研究は、これを発展させるために、昨年より、フランスの抗体試薬会社であるビバリス社が、富山市に（株）ビバリス・トヤマ・ジャパンを設立するという企業誘致にもつながる大きな成果となった。折々に、これらの成果は、明るいニュースとしてこの地域の新聞で報道されて来ているが、その数はすでに200件を越え——1週間に1度に近い頻度の賑わいがあり——、地域の活性化という観点からすると、一般読者を含め、大学人、企業人、行政人の話題にものぼり、人々を元気づけるという、望外の大きな貢献を果たしてきたといえる。

文部科学省支援によるこのプロジェクトの予算は、5年間でおおよそ35億円であり、決して少なくはないが、この地域の学術振興と地域産業の活性化や、人々に与えた希望のインパクトは限りなく大きく、プロジェクトは十分に報われたと思っている。

冬には、雪に埋もれるこの地域であるが、それだけに、心は世界へ向けて開かれている。大学の知と好奇心とを、発見につなげ、地域企業の活性化を伴いつつ、グローバルな展開を可能にするこのような施策を、今後も期待している。

2013年2月

ほくりく健康創造クラスター 事業総括 古市 泰宏

## 「ほくりく健康創造クラスター」 ～先端科学による北陸地域の活性化を目指して～

事業総括 薬学博士

古市 泰宏



いよいよ、電気自動車が本格的に販売されるようである。この新しいタイプの自動車により、エコだけではなく、ユーザーの生活環境が変わり、それにつれて、新しい産業層が創成してくることが期待されている。車の製造工程の変化はもとよりであるが、ガソリンに加えて充電スタンドも町中や郊外に必須となり、充電機能を持つ駐車場や住宅・マンションなども必要になるため、住宅の設計も変わらざるを得ない。自家用車という名の、動く蓄電池（バッテリー）を地域内に多く持つことになるため、全く予想もしない新しい事業も誕生するであろう。結果として、一つの発明から新しい企業と多くの雇用が生まれることになる。

こんな例を引くまでもなく、地域の産業の活性化には、新しい発明・発見が必要であり、新しい概念に基づく“ものづくり”が必要である。「ほくりく健康創造クラスター」は、大学での研究から生まれるイノベーション——新しい発見や発明——を産業へ連携させて地域の活性化を目指すものであり、知的イノベーションクラスタープログラムと呼ばれる国家プロジェクトの一つである。主管庁は文部科学省であり、その指導と支援のもとに、大学・県庁・企業の3者が協力して先端科学の成果を産業へ結びつけ、そのプロセスを通して地域が活性化し、大学職員の研究・開発力も練達され、将来的には大学自身が豊かな経済力を持ち、自立型経営ができるようにしようとする「一石三鳥」の良策であると理解している。

クラスターという言葉は“束になる”という意味であるが、文字どおり、大学からの発明シーズに複数の地域企業が“束になって挑戦し、事業化する”形態を理想とし、新しい産業層の構築と人材の育成を目標としている。「ほくりく健康創造クラスター」は、全国に9カ所あるクラスターの一つで、日本海側では唯一のクラスターであり、富山と石川の2県にまたがるという点でも初めてである。クラスター事業の中身はもとより、本来、難しいとされる県境を越えての——産・官・学のチームプレーがうまくできるかについて——、全国の視線が集まっているところでもあり、北陸人としてはこれは是非とも成功させなければならない。文部科学省の委託事業（平成22年度からは補助事業）であるので、受け皿が必要だが、北陸3県をカバーする(財)北陸産業化活性化センターが受け皿になっていて、富山・石川両県の知事が顧問として就任する壮大な構造になっている。クラスターの本部スタッフは両県から選ばれていて、本部オフィスは金沢市片町の北国ビル内にあり、富山分室は富山市五福の(財)富山県新世紀産業機構内に、石川分室は金沢市鞍月の(財)石川県産業創出支援機構内にある。興味のある方は、どうぞお訪ねください。この時点、福井県が入っていないのが寂しいところであるが、この進行中のクラスターを成功させ、第3期クラスターでは3県からなる拡大した形でやりたいものである（現クラスターは、富山県と石川県が独自にやっていた第1期クラスターが終了後、第2期クラスターとして統合されたものである）。実際のプログラムとしては、ものづくりが主体であり、地域

の強みを特徴としたものづくりプランが進められている。すなわち、富山県側では医薬基盤技術を活かしたバイオ機器開発、一方、石川県側ではイメージング診断機器の開発が中心に進められていて、その活動のエンジンにも相当する機関は、7大学（富山大学、富山県立大学、金沢大学、金沢医科大学、石川県立大学、金沢工業大学、北陸先端科学技術大学院大学）と3公立研究機関（富山県薬事研究所、富山県工業技術センター、石川県工業試験場）であり、この他、海外を含め、域外の多くの大学が共同研究のパートナーとして参画している。Nature 誌などの一流誌に論文が出て、全国版の新聞紙上で紹介されるような、優れた先端科学技術をもとに、——たとえば、富山大学(医)の新規抗体技術からの抗体医薬の開発や、金沢大学(理)の高速原子間力顕微鏡の開発などがこの良い例であるが——、すでに、新薬候補や試作機がグローバル市場で試されるところまでに至っている。この他にも、優れた研究成果と応用事例が多々集積しつつあるので（——限られた紙面のため、その全てを、ここでは紹介できなくて残念だが——）、大いに期待しているところである。

このような有望な産業シーズが、如何に効率良く地域の産業界へ受け込み、事業化され、良いビジネスへ展開するかが今後の大きな問題となる。文部科学省からの支援期間は合計5年間であり、すでに2年半を経過した。俗に、事業は「人・金・モノ」と言われるが、今後は、「モノ」の成熟度を高めつつ、地域における「人・金」の育成・発掘に力を注がねばならない。富山・石川両県では、ライフサイエンス分野における医薬品・医療機器の生産において、将来的に、世界の1%に相当する“年間1兆4000億円のものづくり市場”を獲得する目標を掲げている（——現在、両県合わせて6000億円ほどか——）。「ほくりく健康創造クラスター」では、この目標を実現するための基盤作りを進めて行くつもりであり、本誌上でも、機会のある毎に紙面を頂き、クラスターの成果を逐次紹介させてもらいたいと思っている。



「HIAC NEWS」vol.80（2010年12月発行）掲載より

# 予防と健康のライフサイエンス 研究開発拠点を目指して

「ほくりく健康創造クラスター」の目標は紹介したが、実際に行われている各プロジェクトについて、順次紹介していくつもりである。富山・石川両地区で行われているプロジェクトは、医療機器や診断技術の開発、並びに医薬品シード探索や社会医学的コホート調査を含め、メインテーマが7項目、それに関連するサブテーマが5項目と多岐にわたる。北陸地域の大学の選ばれた12名の教授陣と40名を越える有望な若手研究者が、基礎から応用を目指して、それぞれのテーマに取り組んでいる。これらのテーマに興味をもつ企業から参画する研究者や、大学院学生の参画を加えると、総勢100名を越える大研究集団が形成されていることになる。また、折角の発明・発見がガラパゴス化しないために——世界的標準をこの地域に獲得し、北陸ブランドを発信するために——、現在世界をリードしている3テーマに関して広域化プログラムを推進している。ほくりく健康創造クラスターの目標は、大学の知の成果を地域産業へ連携させることであり、産・官・学のチームワークが必須である。2007年から始まった現在の第2次クラスターでは、文部科学省と富山・石川両県からの補助金によりおおよそ年額6～7億円の原資をもとに進められている。この国家的な重要プロジェクトの執行は、北陸3県の活性化を視野に置く(財)北陸産業活性化センターの理解と協力のもとに行われている。このような活動を更り多きものにするために、富山県側からは(財)富山県新世紀産業機構(TONIO)、石川県側からは(財)石川県産業創出機構(ISICO)の支援は不可欠であり、職員の派遣など、両機構からも強力なバックアップを受けている。クラスター本部は、事業総括(筆者)のほか、研究統括の村上金沢大学名誉教授、東保事業総括補佐や優れた研究開発歴をもつ中川アドバイザー、中里知財マネージャーなど、優秀な専門家により構成されていて、富山・石川県の商工担当部からの委員が参加する会議により種々の案件が討議され、決定されている。

さて、ここまでに、クラスターの全容について一応の説明を終えたので、次に、いよいよ実際に進行している研究プロジェクトについて紹介したい。ほくりく健康創造クラスターの研究プロジェクトは、3年間を経過し、2010年秋に文部科学省による中間評価を受けた。この評価における成績はすこぶる良好で、個々のプロジェクトについては最高評価のSを含むA評価が勢揃いし、全体としても高い評価を得ることができたことは誠に喜ばしい。全国に9カ所ある同様のクラスタープロジェクトが競うなかで引けを取ることが無かったことは北陸人として、喜ばしく思っている。今後は、プロジェクトの事業化をさらに促進するとともに、人材育成プログラムを強化し、新技術への挑戦や新領域への開拓ができる人材、また、グローバルに活躍できる企業人・大学人を育てるための支援を行う計画である。なお、詳細についてはホームページ(<http://www.hiac.or.jp/cluster>)を参照されたい。



## 研究開発プログラム

- 1-1 個の免疫医療システムの開発(個の免疫医療の基盤開発) (富山大医 村口 篤 教授)
- 1-2 抗体迅速単離システムと抗体ライブラリー作製基盤技術の開発 (富山大工 磯部 正治 教授)
- 1-3 天然薬物の免疫制御を活用した医薬品シーズの開発  
(富山大医 高津 聖志 客員教授・富山県薬事研究所所長)
- 2-1 アミノ酸メタボロミクスのための酵素チップの開発と診断・予防への応用  
(富山県立大学 浅野 泰久 教授)  
(富山県立大学 米田 英伸 准教授)
- 2-2 食品成分の作用メカニズムおよび代謝様式の解明と機能性食品への応用  
(富山県立大学 榊 利之 教授)
- 3-1 血液中の有核赤血球の回収・DNA 分析システムの開発  
(金沢医科大学 FDD-MB center 高林 晴夫センター長)
- 4-1 広汎性発達障害の診断・治療・経過観察総合システムの開発 (金沢大医 三邊 義雄 教授)
- 4-2 脳老化・認知障害早期診断・経時的評価のための総合システムの開発  
(金沢大医 山田 正仁 教授)
- 5-1 医工融合による動脈硬化の診断と治療の先導的研究・血管病変部位の治療  
(金沢工大 松田 武久 教授)
- 5-2 医工融合による動脈硬化の診断と治療の先導的研究・血管病変部位の診断  
(金沢工大 作道 訓之 教授)
- 6-1 生きた細胞の微細構造動態を高速撮影する顕微鏡の開発 (金沢大理工 安藤 敏夫 教授)
- 7-1 SQUID を用いた能動的磁気イメージング (金沢工大 上原 弦 教授)

## 広域化プログラム

- 1-1 MEG 標準化制定研究プログラム (金沢工大 橋本 勲 客員教授)
- 2-1 高速バイオ AFM 国際コンソーシアムプログラム (金沢大理工 安藤 敏夫 教授)
- 3-1 東西医学融合医療モデル国際共同開発 (富山大和漢医薬総合研 門脇 真 教授)
- 3-2 天然薬物の遺伝子解析等に基づく標準化研究 (富山大和漢医薬総合研 小松 かつ子 教授)

この他、クラスター事業と連携しながら進めている地域プロジェクトがあるが、紙面の都合上ここでは省略させて頂く。

金沢大学理工研究域数物科学系 生物物理学研究室

## ～生命の神秘を探る新兵器 AFM～ 生きた細胞の微細構造活動体を高速撮影する 顕微鏡の開発

我々の視力というのは限られているので、小さなものを観察するためには、どうしても特殊な器具が必要である。拡大鏡に始まり、光学顕微鏡や電子顕微鏡へ至る人類の発明はよく知られているところであるが、拡大率に限界があったり、色素で染めなければならなかったり、電子顕微鏡のように被写体を乾燥して真空中でしか写真撮影ができなかったり、それぞれ一長一短がある。たとえ話になるが、電子顕微鏡では、乾燥したスルメの写真を見ることはできるが、生きているイカが動いているところを見ることはできない。安藤教授の高速バイオ原子間力顕微鏡（AFM: atomic force microscope）の発明は、動いている微細構造を見ることが出来るので画期的であり、“凄い”の一言に尽きる。いまや世界の最先端を行く顕微鏡として、北陸が誇る、いや日本が誇る大きな発明である（写真）。AFMの原理は1980年代にスイスとドイツの二人の研究者（Rohrer & Binnig：1986年ノーベル物理学賞受賞）によって見い出された。それは、被写体を鋭敏な針で触って見る——というものであり、見るというよりは、触って被写体の形態を知るという原理である。Rohrer & BinnigのAFMは、現在も工業分野において、物質や結晶の表面を見る（診る）のに広く使われているが、安藤教授の発明は、世界に先駆けて、触ってみる動作を高速化し、イメージング技術と合わせて、生物の微細構造体のダイナミックな動きを見ることができるようにしたことである。この発明は、10年ほど前に米国科学アカデミー誌PNASに発表されたが、安藤研究室では国内外の生物学者達と協力して、細胞表面の受容体や酵素タンパクなどの動きを実際に見るなど、応用面を拡大してきている。それらの成果は、多くの賞の対象となり、トップレベルの科学誌であるNature誌上で繰り返し発表され、世



写真 蛍光顕微鏡搭載用 Tip-走査型高速 AFM



界的にも認知されるに至った。実用例の一つとして、医薬品が結合する細胞膜表面上の受容体の構造やタンパク複合体の動態を可視化することができることから、今後、難病細胞の解析などが可能になり、新薬開発へ向けた応用も期待される。本クラスター発足時に、数台の試作機が、(株)生体分子計測研究所（RIBM 本社つくば市）と共同で作成され、連携する欧米の研究所へ配布されたが、いよいよ今年（2011年）、汎用機（1機約2600万円程度）がRIBMから発売される。一方、世界標準を獲得するため、クラスターの広域化プログラムにより、高速バイオ AFM に関する発表を含む大きな国際シンポジウムも開催されたが、そのような普及活動により AFM ビジネスが今後も大きく展開することが期待される。筆者は、本邦の若手研究者へ「織田信長が長篠の戦いで強力な武田騎馬軍団に勝つことができたのは、最新兵器の鉄砲を使いこなしたからだ、最新 AFM を研究に取り込みなさい」などとアドバイスしているところであるが、実際に、第一線の若手がん研究者の中から AFM を使って癌細胞の染色体の動態を見ようとする動きが出てきているので、その成果を期待している。将来的には、超音波技術と高速 AFM を融合させることにより、細胞内で起こる現象をも非接触的に観察できる「高速内視 AFM」を目指している。金沢大学では新しく「バイオ AFM 先端研究センター」を2010年10月から設立し、安藤教授発明である高速 AFM の普及と発展に努める構想を打ち出しており、誠に心強いところである。高速バイオ AFM の知的財産は金沢大学 TLO に所属し、製造は茨城県つくば市にある RIBM がこれにあたっている。筆者は、量産化を見込む展開の際には、製造工場は是非——台風・地震・津波の被害の少ない——北陸へ移してもらいたく、(株)生体分子計測研究所の岡田孝夫社長にお願いしているところである。

富山大学大学院医学薬学部免疫学講座

## 世界が注目の画期的バイオ創薬技術 個の免疫医療システムの開発

免疫は、自己とは異なる異物が体内に侵入あるいは発生したとき、それを排除しようとする防御システムである。例えば、ウイルスが感染すると、身体はウイルスの増殖を抑えるために様々な防御方策を行う。インターフェロンを産生して、ウイルスが感染している細胞を不活化して、ウイルス増殖をさせないように即応するのはその始めであり、次には、複製を終えて血中に出てきた新生ウイルスに結合して細胞へ再感染させないようにするための抗体（免疫グロブリン）を作る。抗体は、究極の医薬品ともいえる蛋白質で、人により違う。ここで、身体は、初めて遭遇するウイルスに結合する抗体を作るために多くの種類の抗体を作るが、何種類ものタイプの異なる免疫細胞が協力してこの作業を行っている。Bリンパ球、Tリンパ球とよばれる2種の細胞群が最もよく知られていて、最終的に抗体を産生するB細胞は、それぞれ1種類の抗体しか作らない。そして、目的のウイルス（抗原）に対して結合する優れた抗体を産生するB細胞種だけが選抜されて増殖し、血中を巡り、ウイルスを駆逐するまで抗体を作り続ける。一方、Tリンパ球は、Bリンパ球が抗体を作る行程で脇役として働くと共に、Tリンパ球の表面に作られる受容体は、直接癌細胞などの表面にある蛋白質に結合し、癌細胞の増殖を抑えることができる。このような免疫による防御反応は、原理もプロセスも同じであるが、生ずる抗体やTリンパ球上の受容体は、人それぞれで、患者によって全く異なる。

このような免疫原理を利用して、遺伝子工学と細胞工学により高価な抗体医薬品が作られ、現在、世界の医薬品市場を席卷している。売り上げ額で目覚ましいのは、リツキサン（血液がん）、エンブレル（関節リウマチ）、レミケード（関節リウマチ）などで、1品目あたりの年間売り上げは5000億円以上を越える。同じく、アバスチン（大腸がん）、ハーセプチン（乳がん・胃がん）なども、それぞれ4000億円/年という巨額の売り上げである。富山県は医薬品製造では全国第2位へと伸びてきたが、出荷額は40社の合計で5700億円であり、悔しいながら、大型抗体医薬品の1品目と同等程度であるのが現実である。北陸からの医薬品の主体となるジェネリック医薬品や旧来の非バイオ医薬では、どうしても頭打ちとなることは避けられない。抗体医薬のような、1品目でも5000億円の売り上げができる新薬を、何とかして、北陸から開発し、発売できるようにしなければならないと切に思うところである。

その期待に応えられる先陣は、村口教授グループの研究である。村口研究室では、迅速な抗体医薬開発の基盤技術の開発に加え、ウイルスなどの感染症患者の血液や、がん患者の腫瘍組織などの中で戦っているBリンパ球や、Tリンパ球を個別に分別し、そのリンパ球が持っている情報をとりだす新しい技術を開拓している（写真はウエル中に単離されたリンパ球を示す）。村口グループの究極の目的は、免疫療法を個人ごとに、つまり「個の医療」として行う事である。そして、そのためには来院した患者が作っている抗体や防御システムが現在どのようになっているかを迅速にしらべ、——例

えば、ウイルスに対しては、役に立つ抗体を増幅して身体へ戻したり、Bリンパ球を増強するという治療を、個人ごとに、できるようにする。また、患者ががんを患っているならば、その癌の成長を抑える受容体を持つTリンパ球を強化したり、増幅して身体へ戻したり、あるいはまた癌細胞に結合する強力な受容体蛋白を、遺伝子工学で試験管の中で素早く作って投与することなどを目指している。このような治療を可能にするためには、患者の身体のBリンパ球や、Tリンパ球を取り出し、素早く分別して、それらが作っている抗体や受容体を取り出さねばならない。村口教授と、このプロジェクトの成果をビジネス化するために作られたバイオベンチャーのエスシーワールド(株) (SCW: single cell world, 末岡宗廣社長) は、特定リンパ球を血液中から世界最速で取り出すことに成功し、その新規技術は、2010年、Nature Medicine 誌へ論文発表され話題となった(2010年3月、北国新聞、北日本新聞などでも紹介)。「個の医療」という理想へ向かう途上で開発されたこのイノベーション技術は、現在、世界の先駆的製薬会社から注目を浴びている。実際、この技術は、SCW社と契約を結んだ海外のバイオ製薬企業2社(2010年度:韓国・セルトリオン社、2011年度:フランス・ビバリス社)に供与され、インフルエンザウイルスなどの感染症に対する抗体医薬や診断薬などの開発に使われている。このような、学術的にも裏付けされた輝かしいイノベーションは、2010年度の文科省発行の科学白書にも取り上げられ賞賛されている。しかしながら、世界から囑望される村口プロジェクトの創薬技術が、いまだ、地域企業と連携した新薬開発に結びつかないのが誠に残念であり、本来受け皿となるべき地域製薬会社のバイオ製薬分野への進出に期待したい。

「HIAC NEWS」 vol.82 (2011年7月発行) 掲載より

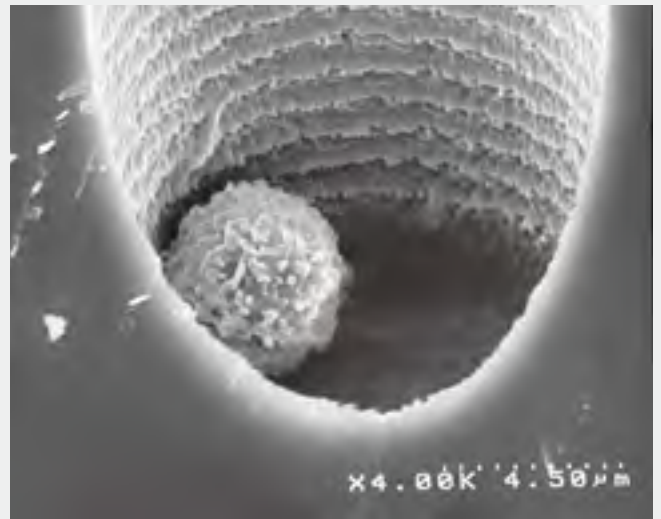
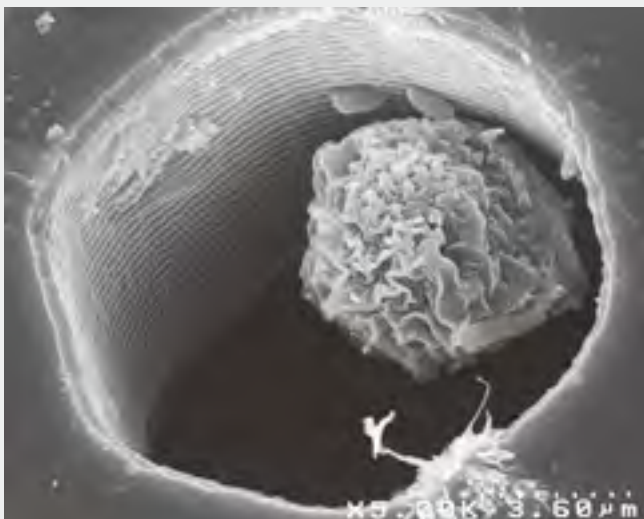


写真 ウエル中に単離されたBリンパ球

金沢医科大学 FDD-MB Center

## 母体と胎児に安全な出生前診断を目指して 血液中の有核赤血球の回収・ DNA 分析システムの開発

妊婦の血液中には、数は少ないが胎児の細胞が、妊娠初期から移行している。我が子の細胞とはいえ、先に紹介した免疫の原理からすると、自分の細胞ではないのだから、排除されて然るべきなのだが、そうではない。実に不思議なことである。母の寛容というのであろうか、すでに母と児の細胞を介した双方向のコミュニケーションが妊娠初期から始まっているのだらうと思われる。母親の血液に紛れ込んでくる胎児の細胞は、本来赤血球に分化すべき血液細胞であるが、核を持つため（—従って DNA を持ち）、NRBC（Nucleated Red Blood Cell/有核赤血球）と呼ばれている。この NRBC が、何故、母体血中に存在するか、その理由については不明であり、医科学的にも非常に興味深い。金沢医科大学の高林准教授グループの研究は、母体血中に出現する胎児の NRBC を、無数の赤血球や白血球から分離し、その DNA を調べ、出生前の早い時期に DNA 診断する技術を開発中である。金沢医科大学の中に作られた FDD-MB Center の名前は、Fetal（胎児の）DNA Diagnosis（DNA 診断）—MB（from Maternal Blood：母体血）から来ていて、DNA 診断により出生前診断を行おうとする、北陸発の、日本で最初の研究開発センターであり、高林准教授はセンター長である。

近年、女性の出産年齢が高くなっていて、高齢出産に関連して染色体の数的異常を持つ新生児が生まれる確率が高くなっていることが知られている。従来から出生前診断は、羊水が増える妊娠15週位に、妊婦の腹部に細い針を刺し、羊水を吸い上げ、羊水中に浮かんでいる胎児の細胞について、染色体診断を行ってきたが、この方法では、母子ともに一定のリスクがある。高林プロジェクトでは、妊娠8週位の初期に、母親の血液約10mlの中に混在する胎児の NRBC を回収し、診断するという方法であり、羊水穿刺に比べて安全、なおかつ、妊娠の早い時期に診断結果がわかるため、心理的負担、対応等が軽くすむという利点がある。

しかしながら、母体血1ml中に1コ程度と、僅かにしか存在しない標的細胞 NRBC を、共存する多くの母親由来の白血球（数百万個/ml）、赤血球（数十億個/ml）や血小板（数億個/ml）から、回収するのは、「砂漠でダイヤモンドを探す」ほどに難しい技である。

高林プロジェクトでは、以前から、国立成育医療研究センター、昭和大学や富山地区のエスシーワールド(株)（末岡宗廣社長）等の企業とも連携し、最近はまだ、北陸先端科学技術大学院大学の高村教授らの研究協力など国内外の研究機関・企業との協力により、オートメーション化を狙ったマイクロマニピュレータ搭載の NRBC 自動探索・回収装置（写真）を構築しており、この装置の完成度を上げるべく研究は、All Japan 体制で進められている。回収した胎児の有核赤血球細胞からは、DNA を抽出することにより、染色体の数的異常だけでなく、いろんな角度からの DNA 分析により、遺伝

病やその他の病気予測などが可能になる。この研究成果を事業化するために、平成22年2月 *FDD-MB Inc.* が大学発ベンチャーとして設立された。当面は、染色体の数的異常の出生前診断をビジネス化することに注力することになると思うが、国立成育医療研究センター、昭和大学産婦人科や広く県内外の病院の協力を仰ぎながら、地域企業との連携を強化し、事業開始へ加速してもらいたい。

このプロジェクトは、昨今の我が国の少子高齢化、隣国の一人っ子政策や世界の高齢出産トレンドなどを反映し、「少数の子供を健康に、大事に生み育てる時代」にマッチした「時宜を得たプロジェクト」になっている。高林プロジェクトは、この意味から国際的・社会的ニーズに合致し、グローバルにも展開できる事業であると期待できる。平成22年秋、(財)石川県産業創出支援機構主催の「革新的ベンチャービジネスプランコンテストいしかわ」において *FDD-MB Inc.* は最優秀起業家賞を受賞したが、誠に、時宜を得たというべきであろう（北国新聞10月27日記事参照）。*FDD-MB* は、一方で最先端技術を駆使した診断ではあるが、人の技術、判断が重要であることから、認定技術者、研究者を金沢医科大学 *FDD-MB Center* で育てるユニークな「家元制度」が実施されている。北陸で育った研究者・技術者・留学生が世界で活躍する日を期待したいものである。

「HIAC NEWS」 vol.82（2011年7月発行）掲載より



写真 NRBC 自動探索・回収装置

金沢大学大学院脳情報病態学・精神医学講座

## 世界最先端の MEG・NIRS 統合機による幼児の脳機能測定 広汎性発達障害の診断・治療・経過観察 総合システムの開発

金沢大学医学部精神科・子どものこころの診療科では、三邊義雄教授と菊知充准教授が中心となり、金沢大学子どものこころの発達研究センター（東田陽博教授）と協力して、自閉症など、幼児期に言葉や知的活動の遅れが指摘される脳機能障害の研究を続けている。広汎性発達障害の代表格として知られる自閉症は、コミュニケーションの障害など、対人関係をうまく処理出来ない社会性障害を示す病気で、こだわり性の強い性格が特徴的であり、程度の差はあれ、この自閉症スペクトルをもつ健常成人もまれではない。最近、このような精神疾患の重要性が広く認知されるようになり、日本の医療の最重点項目に加えられ、これまでの四疾病が五疾病（がん、脳卒中、心筋梗塞、糖尿病、精神疾患）へと増えた。最近の精神科学の論文によれば、欧州の統計で、全人口の38.2%が何らかの精神疾患に罹患しており、子どもと老人の精神疾患が新たに算入されたためこの約5年間に約10%も増加しているとのことである（European Neuropsychopharmacology21：655-679, 2011）。このように、「こころの病気」は、ストレスが深化する現在、非常に重要な医療項目となりつつある。金沢大学医学部は、多年にわたり、子供のこころの医療へ取り組んできており、この分野の日本の代表的な医療拠点となりつつある。

幼児期のこころの病気は、原因やメカニズムがわかってないために、他の多くの疾患で行われるような機器による診断や、血液マーカーによる定量的な診断方法ができないため、正確な診断方法



図1 MEG-NIRS 統合機による幼児の脳機能判定



図2 自閉症サイエンスカフェのポスター

が出来ない。また、治療方法の善し悪しや、経過を判断するための信頼出来るツールがないため、専門医にとっても、幼児患者を抱える親共々に、手探り状態で歩む、永く苦勞の多い治療領域でもある。これらの病気の治療に必要な医薬品の開発も待たれるところであるが、動物モデルはなく、薬の判定も出来ないため、他の多くの病気では対応が進んでいる現代においても、屈指の難病であると言って過言ではない。

“言っても聞かない、判らない” 取り扱いの難しい幼児のこころの病気を、優しく非侵襲的に診断する技術の発明・育成は、したがって、世界中が期待しているところである。俗に、「ノーベル賞に値するような」と言われる重要な技術のニーズがここにもある。

ほくりく健康創造クラスターでは、“ものづくり” に主眼を置いているが、ここでは、自閉症の子供達の脳機能を測定出来るようにする脳磁計 (MEG) の開発が、金沢大学の三邊グループを中心に参画企業の横河電機(株)と(株)島津製作所の協力により進められている。最近、この両社の協力により、横河電機(株)が得意とする MEG と(株)島津製作所の技術である近赤外光分析 (NIRS) が統合した形の、幼児用 MEG・NIRS 脳機能測定ヘルメットが世界で初めて製作された。幼児がこのヘルメットを数分間かぶり、医師・看護師・母親と、話すことにより、NIRS により脳内局所の血液循環変化を測定し、MEG により脳内細胞の動きに伴って起こる微小磁場変化を同時に測定し、脳機能をマッピング出来るようにするものである。成人に対して使える MRI や PET などの診断機器を、“発達期の脳を持つ、聞き分けのない幼児を、固定して” 使う訳にはいかないが、この MEG・NIRS 脳機能測定ヘルメットであれば、母親と近接して診断が可能であることから、幼児の診断に使えるはずであり、期待は大きい。ただし、このような素晴らしい診断機器が出来ても、有効に使えなくてはならない。菊知准教授のチームは、金沢市内の幼児を持つ母親100組以上の協力を得て「バンビプラン」を立ち上げ、横河電機研究所内に設置された幼児用 MEG・NIRS 脳機能測定機 (図1) を使い、幼児の取り扱いに習熟した女性研究者 (言語療法士と検査技師など) と共に、データの収集に取り組んでいる。

自閉症やアスペルガー症候群など社会性に課題があるような障害を「広汎性発達障害」と総称することがあり、そのような障害を持つ子供を疎外してきた悲しい歴史がある。今後は、そのような障害を持つ児童を、早い時期に察知して、子供の個性を伸ばす教育を早期に与えられる社会と医療システムを構築するべきである。たとえば、幼児用 MEG・NIRS 脳機能測定機の開発や活用をテコにして、金沢大学を中心とする脳障害幼児のための医療特区を北陸に創りたいものである。金沢大学が、毎月、一般向けにオープンしている「自閉症サイエンスカフェ」は、そのような「理解の場」への一歩となるのではないかと期待している (図2)。

## 医薬品生産県での、期待される医薬系ベンチャーの誕生 食品成分の作用メカニズム及び 代謝様式の解明と機能性食品への応用

富山県立大学工学部の榊利之教授の研究室では、遺伝子組み換え酵母を活用して、ヒト体内で起こる薬物の代謝や、食品中の特定成分の吸収、分布、代謝、排泄のメカニズムに関する研究を続けている。酵母は大規模に培養できるため、ヒト体内ではごく微量にしか作られない代謝物であっても、ヒトの遺伝子を組み込んだ酵母 (*S.cerevisiae*) の培養により大量に作りだし、カラムクロマトグラフィーなどにより精製し、純粋な形で取り出すことが出来る。これらの技術を用いて食品中の有用成分が、ヒト体内でどのような代謝を受け、どのようなメカニズムで生体機能を発揮するのかを調べるため、ヒト由来のシトクロム P450 (CYP)、ヒト由来 UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 並びに UDP-グルコース脱水素酵素 (UDPGDH) を同時に作れる組み替え酵母を作成した (図)。これらの酵素は、ヒトの体内 (小腸や肝臓) で医薬品や種々の化合物を改変し、無毒化したり、可溶化したりして排泄するために働く酵素であり、ヒトでは CYP は 7 種類、UGT は 19 種類が存在する。

榊研究室では、これらの酵素を個別に作る十数種類の酵母を作り出し、富山県立大学の特許として出願してきた。CYP 酵素や UGT 酵素は、多種類のファミリーメンバーからなるが、各メンバー酵素は性質も異なり、化合物の構造によっては“得意/不得意”がある。そこで、各メンバーを個別に発現する酵母を、全てのヒト酵素について作ったのであるが、このことにより、応用へ向けて大きく飛躍出来ることとなった。根気よく作られた酵母のセットは、大きな知的財産であり、医薬品/食品の代表的代謝システムをカバーするところから、薬の毒性評価用に使えることが判ってきて、特許も申請した。2010年には、経済産業省 (中部経済産業局) 地域イノベーション創出研究開発事業に選ばれると共に、2011年4月、富山県立大学発のバイオベンチャー(株) TOPU バイオ研究所 (大野正廣社長) の誕生へとつながることとなった。

昨今、日本企業のグローバル化が叫ばれているが、(株) TOPU バイオ研究所のビジネスは、国際的にならざるを得ない。というのも、米国食品医薬品局 (FDA) は医薬品メーカーに対し、新規医薬品開発に際して、代謝物の毒性評価を求める指針を2008年から出しているからである。医薬品は、服用すると体内の CYP や UGT 等の酵素により代謝物に変化する。しかしながら、ヒト体内で様々な形に代謝された化合物を集め、その毒性を再度、動物実験で調べることは、必要な代謝物の量を集められないために、非常に難しい。こんな悩みは、何百億円もの開発費をかけて新薬を創薬する世界の大手製薬会社だけの悩みであり、そこで、大手製薬会社に代わって代謝物を、大量に、組み替え酵母で作ってあげる新しいビジネスが生まれることになる。一方、どの酵母が、ヒト体内で作る代謝物と同じものを作るかを、手持ちの酵母セットから調べ上げ、契約を結んで、その酵母を供給することがビ



ビジネスになるかもしれない。つまり、(株)TOPU バイオ研究所のお客さんは、新薬を作れる大手製薬会社ということになる。現在、技術や目標を共有する神戸天然物化学(株)と提携して歩み出したところであるが今後、(株)TOPU バイオ研究所が、どのようにグローバルなビジネス展開をするのか、大いに期待しているところである。

榊研究室における組み替え酵母研究は、また、特定の化合物の修飾を目的として、遺伝子工学的に改良した CYP を持つ酵母を作り、付加価値の高い化合物へ変換する技術へも進展している。例えば、そのような新型 CYP 酵母を使って、ビタミン D<sub>3</sub> (\$40/g; 試薬ベース) を骨粗鬆症に効果のある活性型ビタミン D<sub>3</sub> (\$400,000/g) へ改変するなど、高いポテンシャルを持つ生産技術もあり、(株)TOPU バイオ研究所の屋台を支えるビジネスが組めることを期待している。

富山県は、医薬品生産額において本邦第2位であり、第1位になるのも間近い。その医薬品生産の内訳は多彩であり、新薬の委託製造、ジェネリック薬開発、漢方薬や配置売薬用医薬品の製造、健康サプリメントなど多彩であり、グローバルに新薬開発で活躍する(株)富山化学や、プロジェクト紹介くその2>で紹介した抗体医薬の(株)ビバリス・トヤマ・ジャパンなどがある。そのような薬文化の濃いこの地域に、薬の代謝物の毒性チェックに貢献する(株)TOPU バイオ研究所のようなベンチャーが生まれたことを真に嬉しく思うと共に、北陸から羽ばたく活躍を期待したい。実際、榊教授やTOPU 研究員は欧米の大手製薬会社への紹介を始めているので、頼もしい限りである。

「HIAC NEWS」 vol.83 (2011年10月発行) 掲載より

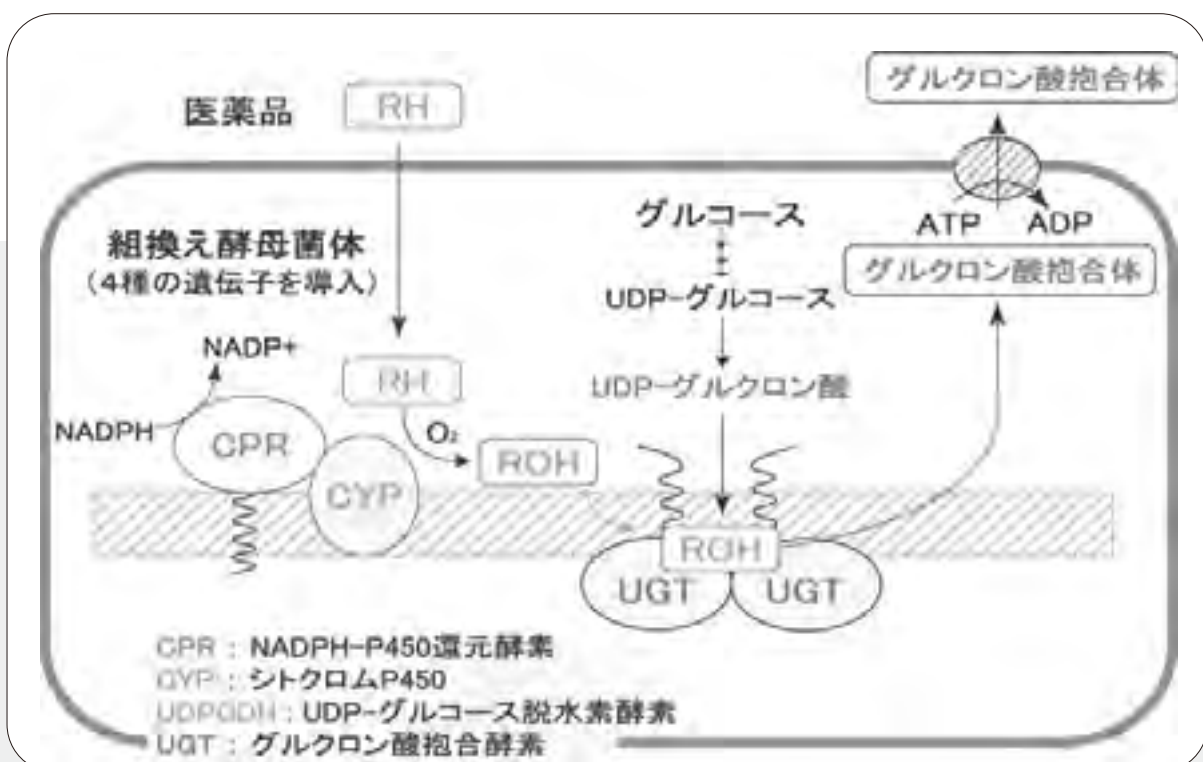


図 組み替え酵母菌体を用いたグルクロン酸抱合体の生産

金沢工業大学先端電子技術応用研究所

## SQUID を用いた能動的磁気イメージング 臨床応用へ、生体誘発磁界の計測による 脊髄障害部位診断機の完成

生きている組織や細胞は、活動に伴って電流や磁気を発生する。我々は、すでに地球の大きな磁場（ $10^{-5}$ テスラ）の中にいるが、それに比べると、生体が発生する磁気は微弱であるので、局所的なごく小さな磁場（ $10^{-13}$ テスラ程度）の変化でしかない。金沢工業大学先端電子技術応用研究所の上原弦教授らが開発した SQUID 技術は、超鋭敏な磁気センサーであり、液体ヘリウム温度（ $-269$ 度）の超伝導条件下で、種々のノイズを避けて、生体の引き起こす微弱な磁場変動を測定することができる。英語では、SQUID は烏賊（イカ）であるが、ここで述べる SQUID は食料用のイカのことではない。ただ、私の素人感覚では、イカの触手のように、敏感な吸盤を備えて磁気を感じる優れた装置であろうかと想像している。

電流の測定は、電子が流れる電線が必要であり、電流計をはさんで上流と下流とが検体をはさんで繋がっていなければならない。このため、身体内の、たとえば患部に発生する電流を測るためには、皮膚表面であれば容易であるが、深部であれば針を刺したりして、測ることになる。この点、磁気の測定は、身体から離れて行えるために、身体の内部に直接接触することなく——非侵襲的という言葉で表されるが——、“身体に優しく”、測定出来るという大きなメリットがある。この SQUID センサーの応用範囲は広く、最近話題の iPS 細胞から心臓を再生する際のモニター機器として使われたり、癌細胞と正常細胞の活動を分別したりする細胞レベルの研究につかわれる可能性がある。今後は、肝臓や腎臓など、消化器系臓器の疾患を診断する臓器診断機器への応用などへ用途は限りなく広く、大きな展望が開ける技術である。

上原研究室は、この分野の世界的なリーダーであり、これまでも、生体内におこる磁場変化をイメージング化して測定する SQUID 医科学機器を、基本特許を押さえながら、数々生み出してきている。これらの成果は、研究が実を結びつつある2009年以来、国内外の学会でたびたび発表されてきており（口頭発表80件、論文発表27報）、これらの輝かしい業績にたいして、実際に手を動かして研究を進めた若手研究者には賞が与えられている。ちなみに、2010年は、小山大介助教が日本磁気学会・学術奨励賞（内山賞）を「高帯域フィードバック回路を用いた SQUID 磁束計における高周波ノイズ影響の緩和」に関して受賞し、2011年はまた、第26回日本生体磁気学会 U35奨励賞を「モバイル・リファレンスセンサを利用した磁性体ノイズ低減法」に関して受賞した。また足立善昭准教授も第15回超伝導科学技術賞と2010年度中谷賞を「超伝導量子干渉素子（SQUID）による脊髄機能イメージングに関する研究」について、受賞している。

これらの成果の事業化に関して、金沢工業大学と横河電機(株)はヒト用の MEG（後述）の開発に成

功し、医療機器としての認可を厚生労働省より受け、これを国内外で販売してきた実績があるので、このチャンネルを利用して SQUID 医療用機器についても製造・販売することが可能であるが、多種類の、有望な医療機器候補があるので、他の北陸の企業にも、——例えば、医療機器や医療目的ごとに——事業化への積極的な参画を期待したい。

特筆して紹介したいプロジェクトには、すでに試作機が作られ、臨床レベルでの試験研究へ進んでいる脊髄誘発磁場測定機（写真）がある。加齢や交通事故などで生じる脊髄障害治療手術のためには、多層段になっている頸椎のうち何処が障害を受けているのかを、事前に、正確に知る必要がある。従来（現在も）、障害部位の探索は、頸椎の硬膜外腔へカテーテル電極を入れ、流れる電流を測定することにより行われるのであるが、この処置は、医師にとっても高度な訓練と経験を必要とする。それはまた、患者にとっても、苦痛を伴う危険な術前診断でもあるが、SQUID 脊髄誘発磁場測定機では、頭を枕のうえに乗せて仰臥するだけで、効率良く障害部位を見つけることができることがわかった（写真）。この測定器の臨床応用に関しては、2011年秋、パシフィコ横浜で開かれたバイオジャパン2011において、共同研究者である東京医科歯科大学・整形外科の川端茂徳講師が、数十の実施例を発表し聴衆を驚かせたが、世界の整形外科医をあっと言わせる臨床データを含む論文発表が待たれるところである。昨今、中国などの発展途上国では自家用車の利用者が急激に増大したこともあり——従って、未熟なドライバーも多いので——むちうち症患者が増えている。従って、SQUID 脊髄誘発磁場測定機の今後のニーズは非常に大きく、世界市場は限りなく広がっていると想定できる。北陸は世界に通用する先端技術の宝庫であるが、「北陸から世界へ」また一つ、世界を席卷する医療器具を輩出したいものである。



そんな折、2011年、クラスターにとっても嬉しいニュースが飛び込んできた。9月8日の日本経済新聞に金沢工業大学で開発した脳磁計がアラブ首長国連邦（UAE）にある米ニューヨーク大学のアブダビ分校へ納入されたというニュースである。脳神経に流れる微弱な電流から発する磁気を、SQUID センサーを搭載した脳磁計で測定し、言語学分野でアラビア語の文章理解など脳活動の仕組みを解明するのに使うというのである。当然、上原研究室の若手研究者達が酷暑のアブダビへ出向き、脳磁計を据え付けてきた。こんなことも、はじめてではないそうであり、実に頼もしいことである。実際、2010年にも、2004年～2008年度に実施された文部科学省知的クラスター創成事業「石川ハイテクセンシングクラスター構想」の成果である動物実験用脳磁計を、ロンドン UCL 大学・フランス国立科学研究センター・金沢工業大学の3者で作った小動物脳磁研究所へ納めたという実績もある。

革新的な技術から生まれた「役に立って喜ばれる」医療機器の開発を通して、学術的にも、文化面でも、また産業創成の面からも、北陸から世界へのインパクトが発揚する姿がここにあり、とても嬉しい。

富山県立大学工学部生物工学研究センター 酵素化学工学研究室

## アミノ酸メタボロミクスのための酵素チップの開発と 診断・予防疾病の検出への応用 クラスターで育ち、超大型の国プロ研究 へ成長した将来性豊かな応用研究

アミノ酸は重要な栄養素であり、その血中濃度が、健康状態や病気の指標となることがわかってきた。富山県立大学生物工学科工学部の浅野泰久教授が主宰する研究グループでは、個々人が容易に、自らの血中アミノ酸情報を知ることができることを目指して、酵素反応を適用したアミノ酸定量技術を開発中である。我々の身体を構成する蛋白質は、20種類のアミノ酸からできていて、これらのアミノ酸は、主には、摂取した食物中の蛋白質が腸内で分解して作られ、血中に入りアミノ酸プールを構成する。この他、細胞中にある種々の蛋白質が代謝され（——つまり、古くなったり、用なしになった体内蛋白質がプロテアーゼにより分解されることにより）アミノ酸へまで分解されて、細胞内プールとして留まり再利用される場合もあり、ここから血中のアミノ酸プールへ放出される部分もある。いずれにしろ、健康を保つためには20種類のアミノ酸が、過不足無く、血中に存在して、必要に応じて細胞に取り込まれ、身体に必要な蛋白質の合成に使われる。ヒトでは、20種類のアミノ酸のうち11種類は体内で作ることができるが、9種類の必須アミノ酸と呼ばれるアミノ酸は体内では充分な量が合成できないため、食用蛋白質から摂るかサプリメントで補給することになる。

アミノ酸の測定は、研究用や検査会社では、サンプル中のアミノ酸を蛍光試薬フルオレスカミン（Fluorescamine）で蛍光標識してアミノ酸分析機にかけて調べる化学的手法が定石であるが、この方法は高価であり、各自が家庭で、日常的に使えるわけではない。浅野研究グループでは、これに替わる方法として、アミノ酸の代謝に関わる酵素を使った、簡便な測定法を開発中である。この酵素的定量法では、アミノ酸を厳密に認識する酸化酵素などの酵素系を電極付きマイクロチップの上に固定し、微量のサンプル血液を滴下することにより酵素反応を起動させ（——種々の酵素反応を組み合わせるようになるが——）、最終的には、酸化反応から生じる電子を電流として測定し、アミノ酸の濃度へ換算する。このような健康管理モニタリングは、すでに糖尿病において、患者自身が血糖値を測定する様式としては普及しており、モニタリングチップにより血糖値を測定し、インシュリンを注射するタイミングを知ることに使われている。

浅野グループでは、すでに、フェニルケトン尿症を、酵素固定したチップを使って、血漿中のフェニルアラニン濃度を診断するデバイス（診断器）の試作機を完成させている。フェニルケトン尿症は、代表的な先天性アミノ酸代謝異常症であり、日本では新生児約8万人に一人の割合で発生する。血中のフェニルアラニン濃度が高いことが原因であり、早期に診断して、低フェニルアラニンミルクや同様の特選した食事で治療しないと、精神遅滞などを引き起こす。このため、日本では全ての新生児にたいして当疾患のスクリーニングが行われているが、保因者であることが判った後も、日常的に、血中のフェニルアラニン濃度に関して生活管理をすることが必要であり、そのような目的のためにも、

迅速・簡便・安価なデバイスは重要な役割を果たすと期待される。

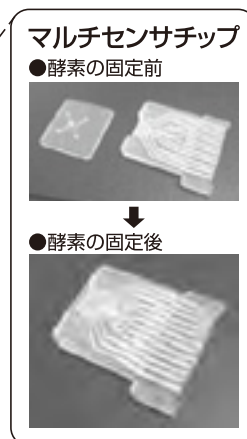
最近、アミノインデックスという概念が、協力企業である味の素(株)による臨床研究から発展し、血中のアミノ酸の濃度を測定・解析し、そのバランスの変化(アミノ酸プロファイル変化)を指標として、生活習慣病や癌のリスク判定および検診に用いられるようになってきた。すでに、癌領域では、一部の病院では、胃がん、肺がん、大腸がん、前立腺がん、乳がんを対象に検査が行われているようであり、アミノ酸診断の事業化が進んでいる(三井記念病院総合検診センターなど)。

この新領域への、安価で簡便なアミノ酸定量法によるアミノセンサの進出には高い需要が見込まれ、特に医療施設の整備が遅れたり医療技術士が限られている東南アジアで有望であるかもしれない。疾病に特有な血中アミノ酸量比を日常的にモニターし、健全な状態へ向けて、食事療法やサプリメントの正しい摂取により、血中アミノ酸濃度をコントロールして、疾病の悪化を穏やかに押さえ込むことができれば素晴らしいことである。浅野グループでは、この方向へ向けて、これまでフェニルアラニン、メチオニン、リジン、グリシン、ヒスチジン、チロシン、スレオニン等生体にとって重要なアミノ酸の定量法を次々に確立してきた。それらの酵素は、微生物から新しく抽出したり、遺伝子工学的に改変したりして、地道な努力の末に生み出したものであり、実用化へ向けて特許申請するなど、着実な布石を打ってきている。これらの酵素をマルチに固定化したマルチアミノセンサ(仮称)の完成が次の課題であるが、富山大学工学部の篠原寛明教授との共同開発は終了し、今後は、富山大学医学部の北嶋勲教授との臨床サンプルを使った別のタイプの生体アミノ酸測定研究も始まることとであり、浅野プロジェクトによる基盤の上に、酵素科学者・生物物理学者・医科学者の協力によるアミノ酸科学が富山地区で立ち上がろうとしている。クラスター支援により加速してきたこのプロジェクトが、次に産業利用まであと一歩のところまで来ていると言っても過言ではなかろう。大いに期待したい。

このような努力が結実しつつあるなかで、2011年夏、浅野教授のプロジェクトは、文部科学省管轄の(独)科学技術振興機構から、大型国家プロジェクトである戦略的創造研究事業(ERATOの名で呼ばれる超大型研究プロジェクト:5年間、最高12億円の研究費支給)に採択され、新規「浅野酵素活性分子プロジェクト」とし



電気化学アミノ酸計測装置



て、腰を据えて、広く強力に進展することができるようになった(北日本新聞2011年8月2日記事)。クラスタープロジェクトは、2010年12月から富山県立大学生物工学科米田英伸准教授に引き継がれ、最終年度の1年間で完成・終了を期すことになるが、研究体制上はともかく、同じ研究室での研究継続であるので、浅野グループ・米田グループの密接な協力により事業化へ向けて研究開発を進めてもらいたく思っている。新しい潮流の診断・アミノインデックス技術へ向けて、酵素的アミノ酸定量法を内蔵した「マルチアミノセンサ」の共同開発と販売を受け持つ北陸の企業の新規参加を、歓迎したい。

富山大学大学院理工学研究部 遺伝情報工学研究室

# 抗体迅速単離システムと抗体ライブラリー作製基盤技術の開発 抗体創薬へ向けて：全自動 cDNA 合成 ロボットによる抗体ライブラリーの作成

## 新規マグラード法による抗体遺伝子 cDNA 合成装置の完成

磯部正治教授と黒澤信幸准教授は、ばりばりの薬学博士、薬学研究者である。その二人が、従来の薬学研究では思いもつかない工学的発想を使いこなして、抗体 cDNA 合成ロボットを製作し、これを駆使して、抗体医薬の創薬や臨床診断に役立つモノクローナル抗体遺伝子の迅速な獲得と分析技術の確立を目指している。免疫に預かる抗体を作る細胞については、プロジェクト紹介<その2>で富山大学医学部の村口プロジェクトを紹介した際に書いたので、ここでは抗体産生に関するイントロ部分を省くが、従来、診断用にせよ治療用にせよ、有用な抗体を産生する細胞をスクリーニング(選別)するためには数ヶ月以上もかかる作業を要していた。磯部教授らは、それまでのハイブドーマ法にかわり、遺伝子操作などの新しい技術と反応を駆使することで、必要な抗体をわずか4~5日間で単離同定するためのシステム開発に成功した。具体的には、リンパ節中の単一B細胞から、それぞれの抗体遺伝子を確実に単離し、大腸菌を用いるクローニング過程を経ること無しに、試験管内で抗体発現ユニットを構築後、培養細胞中でそれらの抗体を発現する。そして、それぞれの抗体の特性について、迅速かつ詳細に解析することを可能にしたのである。

磯部・黒澤チームの凄いところは、自動化に適した反応系を独自に考案することで、一連の精密な研究プロセスを手作業ではなくロボットによって、一度に多くの抗体遺伝子を得、その中から真に強力な抗体を選べるようにしたことにある。マグラード法(MAGrahd法)というニックネームを付けられたこの方法は、日本語では「懸垂液滴アレイ式磁気ビーズ反応法」と命名され、日本のみならず世界各国で特許が申請されている。この原理に基づき、ロボッ

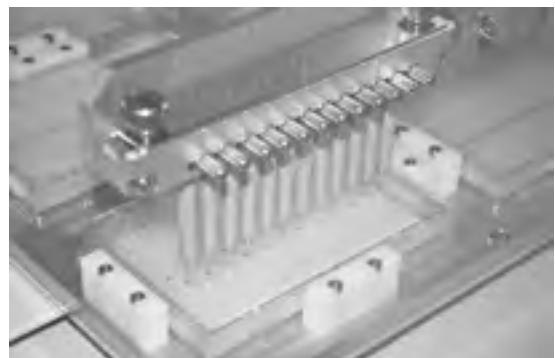


写真 単一細胞由来自動 cDNA 合成装置(MAGrahd)拡大図

トアームと酵素反応に必要な恒温装置を内蔵した「単一細胞由来抗体 cDNA 自動合成装置」(写真)が試作され、磯部研究室内に設置して使われるとともに、この画期的な装置に興味を示した本邦の大手製薬企業に独占的実施許諾がなされ、抗体医薬の発見へ向けて、この大手製薬企業との間で共同研究が進められている。

単一細胞由来の抗体 cDNA を自動合成する装置については、当初の試作以来、反応液の新規分注方式など、試料処理の効率を上げたり、人為的ミスを避けるための、多くのアイデアがつぎ込まれ、完成度が高くなってきている。これらのアイデアを含む貴重な知的所有権を守るため、クラスター室では中里知的財産マネージャーを中心に積極的に必要な特許の申請を重ねて来ている。一方、これらの発明は論文発表によって、外国へも知られることとなり、2012年1月米国 San Diego で開かれた Cambridge Healthtech Institute 主催による PEP TALK では The Protein Science Week, Engineering Genes, Vectors Constructs and Clones の特別演者として、磯部教授は招かれている。このようなモノクローン抗体の迅速合成装置は、学術的にも産業界においても魅力があり、外国の研究者からも具体的な共同研究の話が持ち上がっている。さらに、磯部研究室で発明された cDNA 自動合成装置は、抗体遺伝子の単離のみならず、様々な微量生体試料からの種々の化学反応処理にも利用可能であり、抗体医薬領域以外の分野での展開も期待される。将来的には、北陸地域の企業の参加を得て、この魅力ある研究装置を世界の研究室で使ってもらおうべく、富山大発の研究ロボットとして、生産・販売したいところである。

2012年秋開かれるバイोजパン2012（10月10日～12日、パシフィコ横浜）では、cDNA 合成ロボットの展示と磯部教授のプレゼンテーションが予定されている。

## 癌患者由来抗体遺伝子ライブラリーの作成と有用抗体の探索

最近の高速シーケンサーの能力には目を見張るものがあり、個人の遺伝子情報が安価に、かつ短時間のうちに解析できるようになってきている。感染症や発癌に際して、患者の体内で、どのような抗体が作られて非常事態に備えようとしているかなどを知ることは、抗体遺伝子ライブラリーの作製技術があれば、いとも簡単なことである。そしてそれができれば、「個の治療」へ向けて、抗体医薬による適確な戦略が取れるはずである。

磯部研究室では、先に述べたように、単一細胞由来抗体 cDNA 自動合成ロボットを使うことで、1000種類以上の多様性を抗体遺伝子のライブラリーを、迅速（4～5日間）に作製し解析できるようになった。例えば、癌患者の血清中には癌細胞を認識する抗体がしばしば検出され、これらの中には癌細胞を攻撃し、増殖抑制するものや、癌の診断マーカーとして有用な抗体があると言われている。そのような抗体の単離に本システムは非常に適しているといえる。また最近、磯部研究室では、どんな動物からでも容易に抗体産生・形質細胞を同定するための新規手法も開発された。種の違う動物を利用して、これまで有効な抗体が得られなかった抗原に対しても、抗体の取得が容易になりつつあるので、大きな展開が期待できる。

ほくりく健康創造クラスターのプロジェクトには「ものづくり」が多く、それらは、一旦完成すれば産業利用へ大きなインパクトとなる。強力な研究武器を作り上げた磯部・黒澤チームには、それを利用して、ヒトはもとより獣医領域などの分野においても頻発する癌や感染症の治療・予防対策に向けても大活躍を期待したい。

金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学 神経内科

## 脳老化や認知障害の早期診断と経時的評価のための 総合システムの開発

### 今世紀最大の課題—

## 認知症の早期発見、予防・治療へ向けて

超高齢化社会の重要な課題の一つは認知症対策である。現在、我が国における死亡の原因の第一位は癌であり、男性では2人に1人、女性では3人に1人の割合で罹患し、死亡にいたる。癌は怖い病であるが、早期に発見し治療を行えば治る可能性のある病気であることがわかってきた。すなわち癌は予防・治療技術の進歩のおかげで、最後まで、希望をもって闘える病気となっている。

一方、認知症の問題は暗く、長く、重い。癌に比べ、診断や治療がいまだ手探り状態であり、病状が進行するにつれ、生涯に培ってきた患者の尊厳が粉々に壊れてゆくという悲しい状況があり、家族には、介護などを含む大きな精神的、経済的負担が長くつきまとう怖い病気である。人類が短命で過ぎてきた昔には「思いも寄らなかった」新しいタイプの難病と言わねばなるまい。

金沢大学神経内科では、山田正仁教授や岩佐和夫准教授を中心としてこの現代の難病に取り組んでいる。脳機能を評価する総合システムの開発が急がれるところであり、社会的ニーズも大きく事業としても注目される。山田教授のチームは日本の認知症研究の牽引的存在であり、活動は多岐にわたる。能登中島町地区における地域住民を対象にした地道な縦断的観察研究や、タッチパネルによる認知機能検査、MEG（脳磁計）による診断の評価、MRIなどを用いた脳評価システムの開発が続けられている。キャンペーン活動として、毎春「市民公開講座 in なかじま」を能登演劇堂で開催するほか（写真1-1、写真1-2）、NHK 総合テレビや教育テレビなどにより脳老化・認知症の問題を全国放送で紹介している。最近のものでは、以下のものが記憶に新しい（興味のある方は、NHK クロニ



写真1-1 市民公開講座 in なかじま



写真1-2



クル（NHK アーカイブス保存番組検索；<http://www.nhk.or.jp/chronicle/>）へお訊ね下さい。

**2010年6月27日放送〈TV シンポジウム〉**

認知症 早期受診・早期発見の時代（山田正仁）

**2010年10月31日放送〈NHK スペシャル〉**

認知症を治せ（山田正仁）

**2011年7月9日放送〈サイエンス ZERO〉**

見てきたアルツハイマー病の正体—アミロイドβの謎を追う（山田正仁）

**2011年8月17日放送〈きょうの健康〉**

新薬登場！アルツハイマー病の治療（山田正仁）

**2012年4月2日放送〈きょうの健康〉**

認知症 どんな病気？（山田正仁）

**2012年4月3日放送〈きょうの健康〉**

アルツハイマー病の治療（山田正仁）

## 研究基盤の構築—なかじまプロジェクト

七尾市中島町は能登半島の中央部に位置した人口約7000人の町である。日本全国の非大都市部では何処でもそうであるが、住民の高齢化が進んでいて、中島町では65歳以上の住民が人口の34%に達し、20年後のわが国の高齢化モデルと考えられている。金沢大学神経内科ではこの中島町を高齢化モデル地区として選定し、2001年からJST・地域結集型研究事業（2001～2003年度）、文部科学省・知的クラスター創成事業・第1期（2004～2008年度）そして、現在のほくりく健康創造クラスター（2009年度～現在）の支援を受け、地元自治体、医師会、医療機関との理解と連携のもとに脳老化・認知症予防プロジェクトである「なかじまプロジェクト」を進めている。

そこでは、神経内科医、保健師、臨床心理士、看護師で構成するチームによる脳健診が、中島町に在住の60歳以上を対象に、公民館、集会所、訪問調査などで行われている。生活習慣のアンケートや、



写真2-1 認知機能検査の風景



写真2-2



写真2-3

脳老化に関連した項目検診のための採血、タッチパネルテストなど認知機能検査を行い、高齢者の認知機能の推移を経時的に評価している（写真2-1～3）。このような健診の結果、認知症の疑いがある人については、能登総合病院、又は恵寿総合病院で、頭部MRI、脳血流シンチなどの機能検査を含む精査を行い、早期の診断と治療をめざしている。このような、10年を越えたねばり強い医療努力があっはじめて、地域住民の協力をいただいた形で、最近の緊密な認知症の研究基盤が構築できたといえる。研究は途上にあるが、これまでの研究から加齢に伴ってもの忘れが進行し、85歳を越える当たりで、2人に1人は認知障害がでるというデータが見えてきている。

### 脳老化・認知障害の早期診断のための総合機器システムの開発

脳の老化に伴い、もの忘れ、認知障害は悪化する。その悪化の程度や治療効果を客観的に測定できる医療機器の開発が必要であり、山田教授のチームは、北陸先端科学技術大学院大学との共同研究でつくられたタッチパネル式簡易脳機能検査機を、2006年度から「なかじまプロジェクト・もの忘れ検診」の中で検証し、認知機能低下の早期発見に役立つ有力な機器であることを実証してきた。

これに加え、2009年からのほくりく健康創造クラスターでは、横河電機㈱や金沢工業大学と共同研究を組み、MEG（脳磁計）を中心に据えた総合システムを開発中である。もの忘れ検診のデータをもとに住民を抽出し、MEG検査に協力してもらい、実施プログラムの作成を進めている。MEGは脳の細胞の動きに応じて発生する微弱な磁力を測定できるため、理想的な脳研究機器であるとされている（写真3）。実際、MEGは金沢大学医学部の三邊・菊知チームによる自閉症など広汎性発達障害の研究に使われ（プロジェクト紹介<その4>）、多大な効果をあげている。

また最近では、金沢工業大学の上原チームにより、MEGが言語研究のためアラブ首長国連邦内のアブダビ・ニューヨーク大分校へ納入された実績からわかるように（プロジェクト紹介<その6>）、今や、石川県は世界的なMEGの最先端研究の拠点となっている。山田教授を中心とするチームにより、認知症の早期発見が、MEGを中心とした総合システム（タッチパネル機能やPET機能によるテスト、MRIによる脳組織測定などを含む）により実用化へ向かい、治療方法・治療薬



写真3 脳磁計による機能検査

開発に必須な基盤技術を提供する日が近いことを期待したい。また、これまで協力して下さった中島町住民の皆さんにはそのベネフィットが先駆けて届けられることを願うものである。

富山大学和漢医薬学総合研究所 資源開発部門 生薬資源科学分野

# ほくりく先導型研究開発の国際連携拠点形成と天然薬物の国際標準化調査研究

天然薬物の DNA 解析、成分分析、活性試験結果なども含めた、膨大な量のデータベース“生薬・漢方薬百科事典”の日本語並びに英語版の完成

中国に端を発する伝統薬(漢方薬とも呼ばれる)は、韓国を経由して日本にもたらされ、中国、韓国、日本では、2千年近くもの間、国民医療を支える重要な役割を果たしてきている。現在も、伝統薬は西洋医薬を補完・代替する医療として世界的にも承認され、その安全性と有効性に関するエビデンスが求められている。その一方で、伝統薬の一部はすでに健康食品として広く世界各地で使用されており、グローバルな視点での伝統薬、すなわち天然薬物の有用性に関する、標準化と理解の共有が求められている。富山大学和漢医薬学総合研究所の小松かつ子教授のチームは「天然薬物の国際的な基準を確立する」目的で、天然薬物の原料となる植物の基源・産地・種類、並びに、それら薬用植物の遺伝的多様性の解析、含有化合物の同定、薬物エキスの高速液体クロマトグラフィー/マススペクトロメトリー分析、薬物の薬理活性試験などを実施し、それら全てのデータを、生薬・漢方薬の一般学術情報とともに伝統医薬データベースに構築して、2012年2月より一般に公開している (<http://dentomed.u-toyama.ac.jp/>)。



図1 伝統医薬データベース概略

このようなデータベースは、すでに他の施設により創られたものもあるが、遺伝子データなど最新の技術で分析されたデータを含むという点では、「小松・伝統医薬データベース」は最も信頼出来る情報量の多いデータベースであると言える。他の施設によるデータベースについても、このデータベースから入ってアクセスできるように、便利に創られている（図1）。また、このデータベースは、英語版（TradMPD）も創られており、伝統薬の知識が、「富山発の和漢薬・生薬百科事典」を基に、世界中の研究者で共有できるようになりつつある。

富山大学和漢医薬学総合研究所は、3年前から、文部科学省により、日本で唯一の和漢薬研究の共同利用・研究拠点に指定されていて、本邦の和漢医薬学研究者にとって、伝統薬の研究を行う拠点施設となっている。また、富山大学和漢医薬学総合研究所には、民族薬物資料館が併設されており、膨大な量の、古今の生薬資料や文献が展示されていて、海外からの視察客も多い（図2）。しかし、残念ながら、この民族薬物資料館は富山市の中心部から離れ、富山大学杉谷キャンパス内にあるので、交通の便が悪く、アクセスが容易ではない。筆者は、同資料館の姉妹館の建設が、「伝統薬のメッカとしての富山」をアピールするためにも重要であり、観光バスも駐車できる市内中心部に造られることを熱望し、富山大学、富山市、富山県の3者協力により実現することを期待している。

一方、2010年、非営利団体として、伝統薬の振興のための活動を行う、「NPO 法人富山のくすし」（理事長：服部征雄 前和漢医薬学総合研究所教授；<http://toyamanokusushi.or.jp>）が設立されて、和漢薬に関する教育・講習会、薬用植物の栽培の実践、薬膳に関する研修会などが活発に開かれている。富山大学大学院医学薬学研究部は、歴史的に、中国、韓国からの留学生が多く、これらの卒業生の多くが、帰国後、関連大学の指導者に育っているが、現在も和漢医薬学総合研究所には、東アジア、インド、エジプトなどからも若い研究者が留学しており、国際色が豊かである。このように、富山大学には、日本を代表する和漢薬研究施設や、民族薬物資料館、グローバルな教育・研究を可能



図2 富山大学和漢医薬学総合研究所 民族薬物資料館

とする環境と伝統、また、関連して、一般市民や薬業界との接点となる「NPO 法人富山のくすし」がある。今回、「ほくりく健康創造クラスター」の支援により、和漢薬研究のソフト情報とも言える、伝統医薬データベースが、小松教授らの努力により、国際的に通用する形で完成し、発信されたことは、富山大学を和漢薬研究・開発の国際拠点とする広域化プログラムの主旨に沿うものであり、誠に喜ばしい。

## 東西医学融合医療モデル国際共同開発地域としての北陸・富山

門脇真教授（和漢医薬学総合研究所 病態制御部門 消化管生理学分野）らは、国内はもとよりアジア地域や欧米の研究者と連携して、伝統医学と現代医学を融合した国際共同研究を促進するため、富山市において国際シンポジウムを開催してきている。2012年10月13日に開かれた和漢薬の科学研究国際シンポジウム（名鉄トヤマホテル）はその第5回目になるが、現在、我が国が直面している中国や韓国との、尖閣列島や竹島などの領土問題にも関わらず、これらの地域からの、多くの方々に、参加して頂いた。このことは、従来から築かれている富山を拠点とした国際ネットワークが、民族問題を越えて、機能しているということを示す確かな証拠でもある。筆者は、同シンポジウムでは毎回、開会の挨拶をすることを役割としてきたが、今年、2012年のシンポジウムでは、ことさらに嬉しく、——近隣の国々と領土紛争がある中でも——、お集まり頂いた中国や韓国からの研究者に、開会の辞の中で、感謝した次第であった。2010年の第3回和漢薬の国際シンポジウムでは、欧米からの参加者も多く、そこでは、米国マウント・サイナイ医科大学のグループが、NIH（アメリカ保健局）の支援を得て、小児のピーナッツに対するアレルギー治療を、漢方薬で治療するための臨床試験を行っている模様が報告され、まさに東西医学の融合による治療モデルの実践が米国で行われている事実を知り、とかく伝統薬である漢方医薬が現代医薬に押されつつある中で、漢方薬の“巻き返し”が感じられた。このような、定期的に関開く国際シンポジウムは、海外からの優秀な研究者・技術者・留学生を北陸・富山に集積することを図るうえでも必要で、また、ビジネスを展開する地域企業にとっても、このような機会は、国際連携のプラットフォーム形成のために非常に重要であり、文部科学省の5年間プログラムである「ほくりく健康創造クラスター」が終了した後においても継続出来るよう強く希望している。

## 認知症の予防・治療へ向けて、加味帰脾湯など和漢薬や天然素材の活用

このような、東西医学の融合を実践して、現代最大の難病に挑戦しているのは、病態制御部門 神経機能学分野の東田千尋准教授である。彼女は、脳神経細胞の機能改善に関する研究を行い、漢方薬の一つである加味帰脾湯が、（認知症として知られるアルツハイマー病患者の脳細胞のように）神経突起が萎縮した細胞に加えると——細胞は元気を取り戻し——、隣の細胞と手を繋ぎ、記憶のもとになる神経ネットワークを作り始めるという興味ある実験結果を得た。東田准教授は、これに続く動物実験により、アルツハイマー症のような症状を持つモデルマウスを使った実験でも、加味帰脾湯が、

記憶促進の効果があることを示し、国際誌に発表してきた。

さて、この加味帰脾湯は、ヒトへも効くのであろうか？

もの忘れや認知症は、いまや高齢層の悩みの最大事になりつつあり、「癌より怖い認知症」である。もし加味帰脾湯のような、副作用の少ない漢方薬が予防・治療に効いてくれば、これに勝る福音はない。残念ながら、日本には、漢方薬の臨床試験を西洋医学の統計学的基準に照らして組織的に行える施設は少ない。しかしながら、伝統薬の医療文化が根強い韓国には、伝統薬で治療する大学病院が活動している。韓国慶熙大学 (Kyung Hee 大学、韓国ソウル市) の Ki-Ho CHO 教授は、先に述べた門脇教授が主宰した第3回和漢薬の科学研究国際シンポジウムに出席していたが、東田准教授の研究成果を聞いて強い興味を持ち、2012年4月同大学で開かれた認知症学会へ東田准教授を招待し、韓国の神経症の研究者・医師へ加味帰脾湯の効果を紹介すると共に、慶熙大学の伝統医薬病院で、臨床研究を行うことを提案してくれている。慶熙大学での、認知症についての臨床研究は、和漢医薬学総合研究所 臨床科学部門 漢方診断学分野の柴原直利教授らのアドバイスを受けながら、——出自は同じ中国であっても、長い歴史のうちに、韓国と日本間で、多少の違いが出てきた加味帰脾湯の配合生薬・製造方法などの問題も科学的に解決しながら——進めることになっている。このような、「海を越えて、漢方薬の新治療効果を検証する臨床研究」という困難な計画が可能になったのは、「ほくりく健康創造クラスターの広域化プロジェクト」によって培われた、日韓両研究チームのグローバルな絆と相互信頼であろうと高く評価し、今後の進展を大いに期待している。

和漢薬によって神経性の難治性疾患を克服しようとする東田准教授とそのチームの研究は、その後、“生薬由来の化合物ジオスゲニンがアルツハイマー病の症状を改善する”という発見につながり、2012年7月英国の電子版科学誌 Scientific Reports に掲載されたほか、全国版の新聞やテレビにより大々的に紹介された。この発見は、また、2012年9月25日スイスのバーゼル市で行われた「富山・バーゼルシンポジウム」に於いて、富山側のスピーカーとして招待された東田准教授により発表され、ジオスゲニンの受容体、並びに、そのシグナルパスウェイが、アルツハイマー病の記憶改善に繋がる創薬の標的となる可能性があるため、スイス側聴衆の話題を集めた。今後、漢方薬や認知症予防・治療薬の開発に興味を持つ大手製薬企業との共同研究も期待される。

金沢工業大学・金沢大学〈医学部・工学部〉

## 医工融合による動脈硬化の診断と治療の先導的研究 ～血管病変部位の診断と治療～

このところ高齢化が急速に進み、動脈硬化をはじめとする血管病変の診断・治療の重要性が増している。金沢工業大学の松田武久教授を代表とするプロジェクトでは、金沢工業大学、金沢大学医学部・工学部を中心とした医学者、工学者が分担して血管病変の診断、治療に役立つ新しい技術の開発を行ってきた。

### 金沢大学医学部に北陸最初の大型動物実験設備を整備

まず、いずれの分担研究も人間に近い太さの血管を持つ大型動物（ブタ）による生体内の動作・機能の検証が必要であるため、ほくりく健康創造クラスターからの研究費を使って、共同研究を行う金沢大学医学部（実験動物研究施設内）に大型動物実験設備を整備した。これは北陸における最初の大型動物実験施設となり、循環器系研究の唯一の中核的拠点となっている。また、大型動物実験を行う研究者についても、短期間で養成することができた。血管病変の診断、治療に役立つ製品や新技術を目指す企業の皆様には、是非、参考にして頂ければ幸いである。

### 血管病変部位の治療

循環器病医療では、血管の狭窄部にステントを留置して血管を拡げたり、人工血管に置き換えることがしばしば行われる。しかしながら、ステント、人工血管はいずれも人体にとっては異物であるため、血栓ができやすく、血管を詰まらせる危険が大きい。日常、健全な血管が、血流に接しながらも血栓を形成しないのは、唯一、血管の内側を覆っている内皮細胞層が血栓を防ぐ働きをしているからであり、ここにも生体の巧妙な仕組みがある。近年の研究では、この内皮細胞の前駆体（EPC）が血流の中に存在することがわかった。従って、血管内の人工物表面に、このEPCを捕捉・増殖させることができれば、人工物表面を内皮細胞で覆うことができ、血栓形成を防ぐことができよう。

金沢工業大学の松田武久教授はこのように考え、この仮説と技術を実現するためのプロジェクトを開始した。松田教授は、クラスター事業開始当時、ちょうど九州大学を退官、名誉教授となり金沢工業大学に着任したばかりであった。上述の大型動物実験設備の整備を進めるとともに、ステント提供企業などの協力を取り付け、人工物表面にEPCを捕捉するための「アクティブバイオインターフェース」の開発を進めた。現在、ステント、人工血管の表面をこのアクティブバイオインターフェースで

コートし、大型動物（ブタ）に移植して、アイディアの検証を行っているところである（図1-1、図1-2）。松田教授は、これまでの研究により、2011年度の国際人工臓器学会賞を受賞している。

## 血管病変部位の診断：4D-IVUS

心臓の冠動脈の狭窄、閉塞は、心筋梗塞を引き起こす。冠動脈の診断には、現在、血管内超音波内視鏡（IVUS）が用いられることがあるが、従来のIVUSは血管内の側方（壁側）は観察できるものの、前方は観察できないため、医療現場から前方観察可能なIVUSの開発が望まれている。このニーズに応えるべく、金沢工業大学の作道訓之教授らのグループでは、超音波を、前方と側方同時に発信・受信できる超音波トランスデューサの開発を行っている。

超音波を前方と側方へ、同時に発信・受信するためのアイディアは、超音波トランスデューサの形を、従来の平面型から、砲弾型にすることである。しかし、そのためには、曲面に超音波素子を形成、加工する全く新しい技術開発が必要であった。作道グループでは、この難問に対して、金沢工業大学を中心とし、金沢大学、石川県工業試験場、石川工業高等専門学校、岡山大学などの研究機関や地元企業と協力し、それぞれが得意とするスパッタ成膜技術、水熱合成技術などを駆使・統合し、苦勞の末に、曲面に超音波発信・受信素子を形成する技術を確立した。このように形成した素子を、超音波トランスデューサとするためには、半導体加工技術による加工が必要であり、従来の半導体加工技術では平面状のものだけを対象としているため、加工機の開発も必要となった。参画企業である澁谷工業では、半導体加工用レーザー複合加工機を改良し、3次元形状の加工も可能とする新しい加工装置を開発した（図2）。冠動脈で使用するには直径2mmまでに細小化したデバイスを作る必要があり、現在はまだ直径4mmのレベルだ。目評達成のためには、今後いくつかの技術的ブレークスルーが必要であり、現在、それに向けて挑戦を続けている。

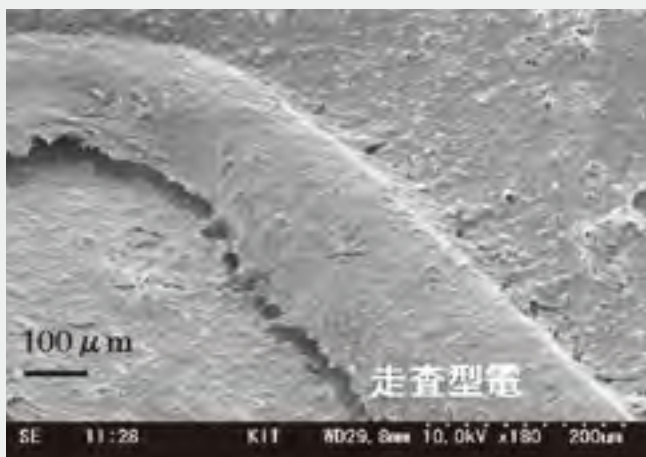


図1-1

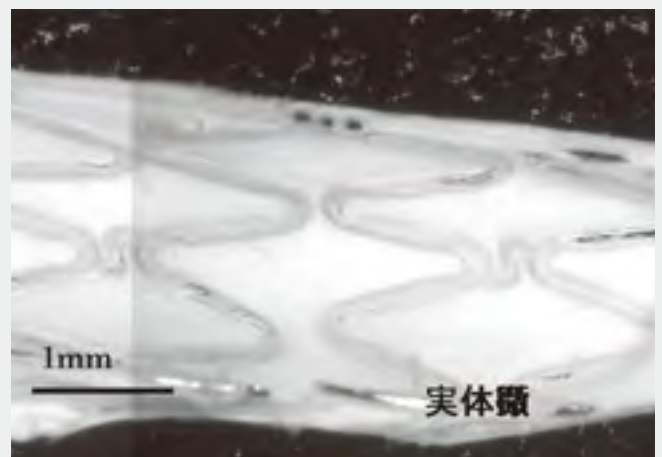


図1-2



## 血管病変部位の診断：大動脈内視鏡

前述した IVUS は、主に冠状動脈の硬化病変、特にプラーク（血管壁粥状硬化）の性状診断に汎用されている。一方、プラーク表面の色調や性状は、その不安定性（易剥離性）を推し量る上で重要な情報であり、“目視確認”のために「血管内視鏡法」が利用されている。これは、外径 1 mm 前後の極細径内視鏡を冠動脈内に挿入しバルーンで一時的に血流を止め、血液を透明な液体（生理食塩水）で置き換えて目的部位の血管病変を目視観察するものである。

一方、近年症例数が急増している大動脈瘤の予防的治療法である「ステントグラフト挿入術」でも、大動脈内を目視観察しながら施術したいという強い要望がある。しかし大動脈では、小動脈と異なりバルーンで血流遮断することは出来ず、新手法の開発が求められていた。

この様な強い臨床ニーズを受け、金沢大学・山越憲一教授のグループでは血流を遮断することなく大血管内腔を目視観察できる内視鏡システムの開発を行ってきた（図 3）。具体的には、血流がゼロとなる心拡張期に同期して、ごく微量の生理食塩水を瞬時に噴射して観察部位の血液を排除し、その間の画像を心拍毎に捕えることで血管壁面を目視観察するものである。山越教授らは、金沢大学医学部との共同研究により、動物実験施設に設置した血管造影装置を活用して、新規内視鏡による試験を行い、血流遮断することなく大動脈内に留置したステントや人工血管吻合部の観察に成功している。また、これまで目視観察が不可能だった心臓弁の動きなども鮮明な動画で捉えることができた（特許出願済）。現在は、臨床現場で使い易いシステムに向けて改良研究を進めると共に、前述した IVUS の特徴と血管内視鏡の優位性を併せ持つ「multimodal endoscope」（PCT 出願済）の開発も進めているので期待したい。

「HIAC NEWS」 vol.86（2012年12月発行）掲載より

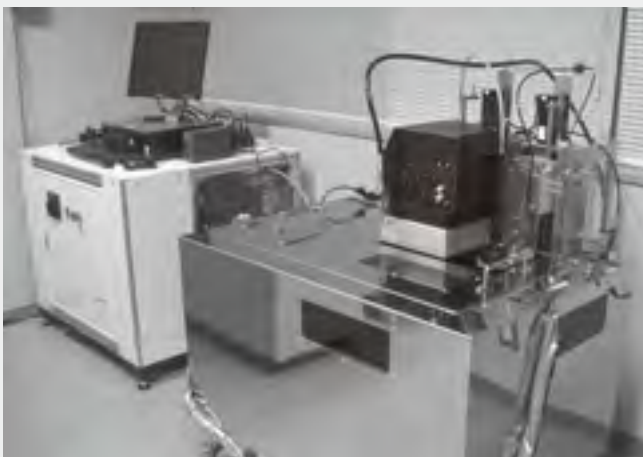


図 2 3次元加工装置

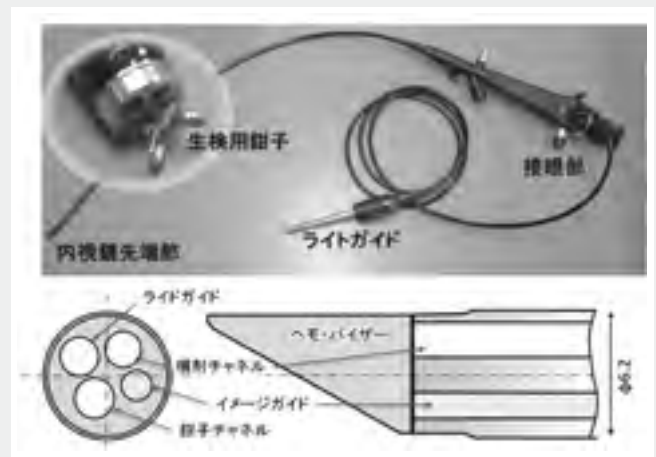


図 3 内視鏡試作機

富山大学 免疫バイオ・創薬探索研究講座並びに富山県薬事研究所

## 天然薬物の免疫制御を活用した 医薬品シーズの開発

### ❖ 免疫系や代謝系にはたらく天然薬物や化合物を探索する系の確立

天然物はこれまで多くの医薬品の起源となっており、そのものが薬となったり、天然物の構造からアイデアを得た化学合成物が、医薬品として開発されてきた例は多い。古くから天然薬物には免疫活性化作用や、あるいはまた逆に、免疫力を抑える作用がある場合もあり、医療における予防や治療において、免疫の分野は天然薬物の重要な標的である。例えば、シクロスポリンはスイスの製薬会社ノバルティスが開発した世界最初の免疫抑制剤であり、臓器移植という新しい医療技術を可能にした画期的な医薬品でもある。真菌(カビ)の代謝物であるこの化合物は、臓器移植以外にもアトピー性皮膚炎を含む多くの自己免疫疾患の治療薬として使われるようになり、売上高は年間数千億円にも達している。

富山大学大学院医学薬学研究部免疫バイオ・創薬探索研究講座の高津聖志教授と長井良憲准教授ならびに平井嘉勝講師は、最新の免疫学の知識とバイオ技術を駆使して、多くの天然物の中から医薬品シーズ(医薬品の卵ともいうべき化合物)を探索する研究システムを構築し、富山県内の製薬企業が所蔵する化合物や天然物エキスから、医薬品候補を見出す努力を続けている。高津教授は免疫性サイトカインIL-5やその受容体IL-5Rの発見者として知られる日本の代表的な免疫学者であり、現在の富山県薬事研究所・所長、以前は、東京大学医科学研究所感染・免疫部門免疫調節分野の教授、並びに、日本免疫学会会長(2003~2004)を努めた免疫のエキスパートであり、当プロジェクトにかけると期待は大きい。免疫には自然免疫と獲得免疫の二つのシステムがあるが、高津教授と長井准教授のチームは、これら両方の免疫システムを勘案しつつ、これまでに少なくとも9種類の、細胞レベルの一次スクリーニング(評価)系を構築した。それらは、いずれも斬新な評価系であり、北陸では初めて、世界の大手製薬会社にとっても、垂涎の新薬探索システムである。

富山県は、歴史的には、「薬の都」や「製薬・産業県」を自負するところがあったが、西洋医学的な観点と技術により新薬を見つけ出すということに於いては、世界の潮流について行っていない。このことは、今後、先端科学を任じる大学と、地域の製薬企業との一層の結びつきを促進する中で、戦略的に進められなければならないことであるが、今回、「ほくりく健康創造クラスター」の支援により、高津チームはその良いモデル的役割を果たしている。これらのうち、基礎的・学術的にも新規性の高い成果については、The Journal of Immunology などレベルの高い学術誌へ、今年度だけでも3報の論文が世界へ発信されている。このような努力がみとめられ、中核的存在で活躍した長井准教授へ、第29回とやま賞(学術研究・医薬部門)が与えられている(2012年5月24日授賞)。実際、医薬品探索へむけて、幾つもの新規な評価系が作られていて、枚挙にいとまがない数であり、またそれらは、どれも専門性が高く、十分な説明も成し難いが、ここでは自然免疫に影響を与える化合物を検出するTLR(Toll-Like-Receptor: Toll様受容体とも言う、免疫細胞の表面に存在し、細菌

などの感染を感知する異物センサーであり、異物侵入に対して、防御態勢を敷くための前線活動を行う蛋白質である)を使った評価系について紹介したい。

## 自然免疫に影響を与える天然薬物・医薬品シーズの探索：TLR4の例

自然免疫は、生体が体内へ進入しようとする異物の性質（化学構造）を迅速に判別して、警告を発して防御・排除態勢をとるシステムであり、獲得免疫のように異物（外敵）を記憶し、T細胞や抗体を介して、防御・排除するやり方ではない。2011年のノーベル生理・医学賞は、この自然免疫の活性化メカニズムについて報告した2人の科学者（アメリカ・スクリプス研究所のブルース・ビュートラー教授とフランス・ストラスブール大学のジュール・ホフマン教授）と「樹状細胞の発見と獲得免疫における樹状細胞の役割」を発見した、ロックフェラー大学のラルフ・スタインマン教授（——残念なことに、ノーベル賞発表1週間前に死去——）に対して与えられ、全容が、最近、明らかになった生命現象である。高津教授らは、種々の細菌の表面に存在するLPS（リポ多糖）が結合する——自然免疫のセンサーとも言える——TLR4受容体を利用した一次評価系を作り、免疫細胞の表面でLPSがTLR4に結合することを阻害する天然薬物を探索した（図1）。そのような化合物が見つければ、TLR4のアンタゴニスト（拮抗薬）として、重症の敗血症の治療薬となるはずであり、その他、抗炎症剤、あるいは、抗がん剤として使える可能性もある。

さて、これらの一次評価系で見出されるヒット化合物は、次には、マウスやラットを使った動物レベルで評価されるのであるが、このために——ヒトの病状によく似た動物モデルを作り——、これらの動物を使った二次評価系で、毒性や効果などを検証しなければならない。高津チームでは、そのような、二次評価を行うために、すでに敗血症モデルマウスを確立している。このような、評価系の確立には、新しい概念や技術の掘り起こしを伴うので、新しく作られた評価系

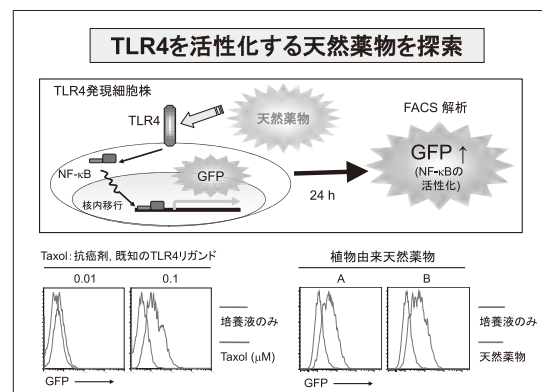


図1

は、特許で守られたり、あるいは（特許を申請しないで）KnowHow 秘密で守られたりしている。北陸地域の企業には、当然、その使用が優先的に許可されるはずであるので、興味やニーズのある企業には、直接、高津グループへ、あるいは「ほくりく健康創造クラスター」へお問い合わせ頂きたい。

ヒトの病状を呈したモデル動物は、非常に貴重であり、入手も難しい。高津チームでは、炎症に関する病態モデルでは、IL-5/Venus ノックインマウス、並びに、接触性皮膚過敏症モデルマウスを確立しているほか、そのほか、代謝疾患に関する病態モデルでは、糖尿病モデルマウス、肥満モデルマウスなど、種々の病態モデルマウスについての知識は豊富であるので、ご相談ありたい。

## 企業内に眠る“宝の掘り起こし”と地域製薬産業の活性化

大学の「知の躍動」を、地域産業の技術力向上や人材活性化へ向けて積極的に移転することは、「ほくりく健康創造クラスター」の本来の主旨である。高津チームはこの活動をさらに推し進めて、富山

地区の製薬企業10数社と協力して、これらの企業が保有する天然薬物・生薬エキス、並びに“社内に眠る”化合物など千種類以上の化合物の提供を受け、これらの化合物の中に、免疫関連の医薬品となる性質を持つものがあるかどうか——すなわち、宝となる可能性を秘めた化合物の有無を——、9種類の第一次化合物評価系を使って調べている。その結果、これまでに免疫系または代謝系を制御するシーズ化合物を79個を見出している。これらのシーズ化合物は、次には、病態モデルマウスなどを使った第二次評価試験により、効果

や安全性など多くの項目について、詳しく調べられなければならない。この第二次評価試験では、第一次評価に比べ、はるかに多量の化合物が必要となるため、量が少ない化合物については、大スケールで生薬エキスを調整したり、あるいはまた、誘導体や類縁体の化学合成をやり直さなければならぬばならないという難題も生じているが、地域企業の協力を得て解決されることを願っている。

このような探索研究の中、白樺の樹皮に含まれる成分として知られる「ベツリン」が、特に注目を浴びた。癌細胞を殺すことで知られるナチュラルキラー細胞が、このベツリンにより活性化されるのである。ベツリンにはこのほか、TGF- $\beta$ やPGE2などによる“がん免疫の抑制状態”を解除する作用も見出され、がん攻略へ向けて期待の持てる化合物となっている。今後は、類縁体を多く合成し、より強力な抗がん作用持つヒット化合物に絞り込む努力が必要であるが、明るいニュースを期待している。

## 地域製薬産業のグローバル化への支援：スイス・バーゼルとの交流

スイス・バーゼル市は、ロシュ社やノバルティス社、アクテリオン社など世界で活躍する製薬企業を擁し、関連子会社を合わせ、医薬品総売り上げ額は10兆円を越える「真の薬の都」である。富山県は、以前よりバーゼル市を“良き先輩”としてとらえ、(社)富山薬業連合会（会長：森政雄、<http://www.toyama-kusuri.jp>）は、数年前から経営者使節団を送ってバーゼル市やバーゼル企業と親交を深めてきた歴史を持つ。このことを踏まえ、2010年から、バーゼル市を含むスイス2州と富山県は友好協定を結んだが、その学術・産業レベルの交流の一助として、バーゼル・富山シンポジウムが、1年おきに、バーゼル市と富山市で、開催されている（2010年は富山市、2012年はバーゼル市において）。このバーゼル・富山シンポジウムには、バーゼル大学、バーゼル企業、富山大学、富山県立大学、富山の製薬企業が参画し、「ほくりく健康創造クラスター」も、クラスター研究成果のグローバル化・若手人材育成を目差し、複数のスピーカーを送るなど、このイベントに協賛してきている。高津教授は富山側の代表として、バーゼル・富山シンポジウムの企画並びに執行をバーゼル側と協力して行い、地域のバイオや製薬並びに基礎研究の振興に多大の貢献を果たしてきている。高津チームの、このような幅広い、地道な活動により、バイオや製薬産業が、北陸でグローバルに活動する産業の一つとして成長することを願ってやまない。

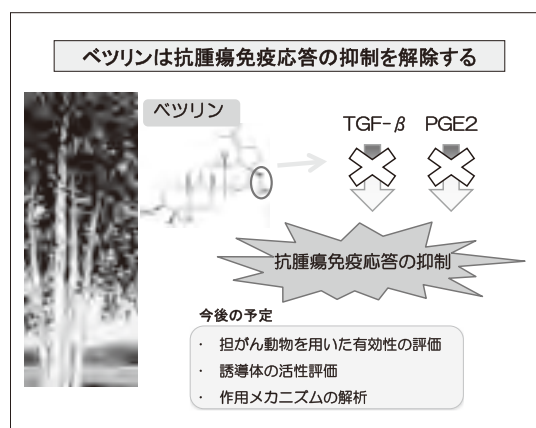


図2

## 「ほくりく健康創造クラスター」の広域化プログラム

# 一北陸を先導型研究開発の国際連携拠点にするために一 国際標準を獲得するために

ものづくり研究を推し進める以上、世界レベルで商品を開発するのは夢である。

どんなに素晴らしい——と思う——発明品であっても、広く、世界の国々に普及させるためには、先駆的で高品質の商品を創れば良いというだけでは不十分であることを、最近、我々は幾つもの例から学んできている。携帯電話の業界で、小さな国フィンランドのノキア社が世界を席卷していたり、家庭電気製品の分野でも、日本が誇る家電メーカーのパナソニック、シャープ、ソニー、東芝が、韓国のサムスン電子一社に、技術では負けてないものの、販売戦略ではスッカリしてやられて、工場閉鎖をせざるをえなくなったり、社員をリストラしなければならなくなったりという話は、悔しい限りである。

「ほくりく健康創造クラスター」では、研究中の発明品は、家電やスマホの場合のような切実な世界戦争に巻き込まれているわけではないが、少なくとも、以下のようなことは、普段から重要視して来た。

すなわち、

- (1) 「世界共通の、国際標準を率先して取りにゆける画期的な発明品でなければならない」
- (2) 「良いものを創っても、そのことを実証するために、論文発表などにより、知ってもらわねばならない（——グローバルに通用する発明であるから、英語での発表が MUST であり、一流学術誌が望ましい）」
- (3) 「独創的な発明は、真似されないように、特許で守らねばならない」
- (4) 「発明が特許で守られているという自信が、事業化への勇気につながり、それがまた、投資を受けるための信頼と期待につながる（——ので、非常に重要である）」
- (5) 「発明品は、自分で実際に使って見て、役に立つことを実証しなければならない」
- (6) 「発明を喜び、共同研究ができる同志（ファンクラブ）や、共に語れる、拠点作りと仲間が必要である」

など、気がつく6項目ほどの思案をもとに、「ほくりく健康創造クラスター」では、以下の3プロジェクトについて、広域化プログラムを組んで実践してきた。

## 金沢大学、安藤教授による高速バイオ AFM 広域化プロジェクト

<産学の絶妙な連携による新技術・新製品の開発の良きモデル>

ほくりく健康創造クラスタープロジェクト紹介<その1>で紹介した高速バイオ AFM（原子間力顕微鏡）の開発を側面からサポートする広域化プロジェクトであり、研究代表者の安藤敏夫教授自身

が指揮をとって、見事にこの広域化プロジェクトを演出し、期待以上の効果を挙げることができた。安藤教授による高速バイオ AFM（原子間力顕微鏡）イメージング技術は、インパクトの大きな技術であり、これまで想像だけに留まっていた生体微細構造の動態をオンタイムで可視化できる技術である。その用途は、酵素反応、細胞受容体・リガンド結合やクロマチン DNA 凝縮・開放の可視化などを可能にするものであり、学術・診断・医薬産業面における広範囲の応用が期待された。もともと、高速バイオ AFM の開発研究は並み居るほくりく健康創造クラスタープロジェクトの中でも事業化が順調であり、この先駆的な装置のユーザーは外国の研究者であることから、

- (i) 完成した AFM 試作機を安藤研究室で実際に使って得たデータを Nature 誌や Science 誌など一流の学術雑誌上で発表、実際、これまで数回にわたり、優れた解析能力が実証してきた。
- (ii) 安藤教授自身が外国の関連学会へ出かけて発表し、——これまで動く様子が見えなかった細胞の微細構造体——を見せて、多くの聴衆を感動させ、
- (iii) 高速バイオ AFM 装置に魅力を感じ、同装置を使って研究を行いたく思う世界の研究グループを集めて、研究コンソーシアム（一種の共同研究組合）を形成し、情報や技術の供与を行い、
- (iv) 高速バイオ AFM 技術の世界標準を獲得する戦略についても、すでに、(株)生体分子計測研究所（本社；つくば市、社長；岡田孝夫）によって試作された数台の高速バイオ AFM 機を、欧米の研究機関へ設置し、先鞭的效果を生み出している。これらの研究チームと操作技術などに関する情報交換を続け、さらには、若手研究者を送るということも行ってきた。
- (v) 国内的には、2011年から、高速バイオ AFM 汎用機が(株)生体分子計測研究所により製造・販売されるに至っている。
- (vi) 安藤教授は、イメージング技術の発展と応用に関する国際シンポジウムを、「ほくりく健康創造クラスター」主催により、2009年（大阪）、2012年（金沢）において開催し、この中で、高速バイオ AFM による生体微細構造の動きの解析を発表し、難病の解明や創薬開発へ向けて、強力なツールとなることを示した。

この AFM 広域化プロジェクトは、昨今、欧米に圧倒されている先端科学機器の分野において、日本発のオリジナル機器の発明を世界へ向けて喧伝し、国際標準を勝ち取る良いモデルともなっている。（写真 1）



写真 1 金沢バイオ AFM ワークショップでの安藤教授

安藤教授は、頭脳明晰な科学者であると共に、英語も堪能であり、本邦には希有な大型の国際人である。高速バイオ AFM の発明者である安藤教授自身が、若手研究者と共に AFM 汎用機を使い、先駆的なデータを積み重ね、それらを論文発表し、口頭でも世界中の研究会で発表し、信頼出来る友人を世界に作り、組織化して高速バイオ AFM の普及に努めて来たことが成功の原点であった。ごく自然に、欧米人研究者が高速バイオ AFM のことを「AFM・安藤モデル」と呼んでいるのも肯けるところである。この一方で、(株)生体分子計測研究所の岡田孝夫社長や技術者達も、安藤教授を広告塔として仰ぎながら、産学のチームタッグを組んで、良好な関係を保持しつつ、高速バイオ AFM 汎用機の製造・改良や普及に努めてきた功績も見逃せないところである。

### 金沢大学バイオ AFM 先端センターの設立と、“高速バイオ AFM・夏の学校”の開催

高速バイオ AFM をさらに発展させるために、また優れた技術と応用を、世界に広く普及させるために、金沢大学にバイオ AFM 先端研究センターが設置された(2010年10月)。バイオ系、物理系、工学系の研究者で構成され、高速 AFM 研究開発部門、超解像 AFM 研究開発部門、イメージング研究部門、分子・細胞研究部門の4部門からなる。大学から5つのポストを得てメンバーを補充し、10名の研究者と2名の学内協力研究者でメンバーを構成している。本センターの基盤的資金は大学の予算及び文部科学省からの特別交付金で支えられている。この施策は、AFM 技術の価値を十分に理解した金沢大学執行部による果敢な判断であり、安藤教授はもとより、このような AFM 先端研究センター構想を実現した金沢大学並びに文部科学省へ大きな賞賛を送りたい。バイオ AFM 先端センターでは、すでに、AFM の取り扱いについて習熟させる「バイオ AFM・夏の学校」を開催しているが、今後も国内の若手研究者を集め、高速バイオ AFM の実習を行うことにしている(写真2)。そして、この活動を通じて AFM 技術が普及しつつある。同様の「夏の学校」を、将来的には世界の若手研究者に対しても門戸を開き、金沢大学が AFM 研究の世界的な研究拠点になるように活発な活動を期待している。



写真2 金沢バイオ AFM ワークショップの風景

### 富山大学、小松・門脇チームによる和漢薬標準化戦略

一般に和漢薬と呼ばれる伝統薬は、古代中国に端を発し、数千年にわたり、効能や安全性について、人体実験をくり返してきた貴重な人類の遺産である。現在も、西洋医薬を補完・代替する医療として、中国を中心として韓国、台湾、日本をはじめ、その他の古代中国文化圏に属する東南アジア諸国で承

認されている。悪質な副作用が少ないこと、穏健な予防・治療が期待できることなどの特徴は、高齢者が多くなった社会のニーズにマッチするものであるだけでなく、西洋医薬がカバー出来ていない疾病に対して代替医療として重要である。その一方、医薬品科学の進展により、明らかになった近代薬理学の知識に照らし、具体的な薬効成分の解明、薬効メカニズムの確認など、伝承に頼らない、エビデンスが求められているところである。古代農耕社会の中で、限られた食材で生存してきた民族の体質にあわせて選ばれてきた漢方医薬が、現代にも生き残るために、様々な問題を、和漢薬が普及している中国、韓国、日本の医療従事者が集まって討議しなければならない。またそのためには、皆が集まれる場の提供が必要であり、300年を越える配置売薬の伝統が生き、100年の近代薬学の伝統を持つ富山大学薬学部が在る富山市が、漢方薬を語る場として世界の最適地であると思われる。漢方薬は、長い歴史の中で、組成や配分量、また調整方法なども、中国、韓国、日本では違っていることが散見される。漢方薬の標準化という問題は、したがって、未解決のまま黙認されて行く運命であるとしか思えないが、少なくとも、施薬の方法や、効果の判定などにおける違いを、お互いに理解することが必要であると思われる。また、新しいタイプの漢方薬も、近代薬学の進歩に基づき創られると思われるが、そのような前進のためにも漢方学者が「一堂に会する」場が必要である。

#### 富山を和漢薬研究に関する国際連携拠点へ

そのような理念に基づき、国際連携拠点形成が富山大学和漢医薬学総合研究所の門脇真教授を中心に進められ、プロジェクト紹介<その10>に解説したところであるが、以下に記載する国際シンポジウムが富山市内で開催され米、英、スイス、中国、韓国、台湾、並びに我が国の研究者が集まり討議が行われた。

2008年度：第1回和漢薬の科学研究シンポジウム：「国際標準化・薬用植物栽培化」

第2回和漢薬の科学研究シンポジウム：「和漢薬の標準化とは」

2009年度：第12回国際伝統医薬シンポジウム

2010年度：第3回和漢薬の科学研究シンポジウム：「伝統医療の国際標準化シンポジウム」

2011年度：第4回和漢薬の科学研究シンポジウム：「国際シンポジウム—伝統医学における基礎・臨床」

2012年度：第5回和漢薬の科学研究シンポジウム：「国際シンポジウム—伝統医学における基礎・臨床」

このような国際交流の成果として、以下に述べるような、ほくりく先導型研究開発の国際共同研究が、2013年度から、富山大学和漢医薬学総合研究所と韓国慶熙大学（KyungHee 大学、韓国ソウル市）とのあいだで、実現することになった。また、この他にも、この交流を通して、地域企業と韓国慶熙大学とのあいだで、新しいタイプの漢方薬の共同開発が話し合われている。

#### ほくりく先導型の国際共同研究のはじまり

富山大学和漢医薬学総合研究所の東田准教授らは、かねてより、神経症に効能があるとされている加味帰脾湯という漢方処方エキスが、アルツハイマーモデルの細胞やマウスに対して、神経細胞の



ネットワーク形成を促進し、マウスの減弱した空間記憶能力を復活する効果があることを見出し論文発表していた (Scientific Reports2012, Evidence-based Complementary and Alternative Medicine2012)。しかし、残念なことに、日本には、漢方薬の臨床試験を西洋医学の統計学的基準に照らして組織的に行える施設はないため、ヒトにおける加味帰脾湯の効果を調べる道は閉ざされていた。一方、伝統薬の医療文化が根強い韓国では、伝統薬で治療する伝統薬病院が活動しており、筆者も訪ねた、韓国ソウル市にある慶熙大学 (Kyung Hee 大学) 附属病院には、伝統薬による治療のための600床のベッドが用意されていた。

韓国慶熙大学神経内科学の Ki-Ho CHO 教授は、先に述べた門脇教授が主宰した第3回和漢薬国際シンポジウム (2011年) に出席していたが、東田准教授の研究成果を聞いて強い興味を持ち、2012年4月慶熙大学で開かれた韓国認知症学会へ東田准教授を招待し、韓国の神経症の研究者や医師へ、この加味帰脾湯の効果を紹介して下さっている。また、これをさらに進めて、2013年からは、慶熙大学の伝統医薬病院で、認知症になる可能性のある老人を対象に、加味帰脾湯の抗認知症効果を人間で検証する臨床研究を行う計画が話し合われた。この結果、和漢薬分野で初めて、国際共同研究が臨床試験へと実現することになった。21世紀最大の課題ともいえる認知症克服のために、韓国と日本の漢方医療研究者が協力して、痴呆症を予防・治療する漢方薬を開発しようとする計画が具体化したことは、ほくりく健康創造クラスターの広域化プロジェクトの成果として評価することができる。

しかしながら、まだ克服しなければならない問題も前途に横たわる。古来より、漢方薬は中国で発明され、韓国と日本へ伝えられ、それぞれの国で独立に発展してきたこともあって、長い年月の間に、僅かではあるが、——例えば加味帰脾湯を例に取れば——、韓国型加味帰脾湯と日本型加味帰脾湯では、成分や生薬の含量が多少異なる。名前は同じであっても、成分が異なる漢方薬は効能や安全性に関して全く違う挙動を示すであろうか？これらの点は、実験結果・エビデンスを基本にして、明らかにして行かねばならないし、この2つの伝統薬の最大公約数を求めて標準化することが望ましい。実際、2013年に予定される加味帰脾湯の臨床研究では、ヒトへの試験に先立ち、韓国型加味帰脾湯と日本型加味帰脾湯の細胞レベルと動物レベルにおける作用を、地道に、比較検討することになっている。勿論、韓国型加味帰脾湯と日本型加味帰脾湯の内容成分の違いについても、信頼出来るデータが必要であるが、小松教授らが構築した和漢薬データベースに照らして、この問題に対する解答も得ることが出来るはずである。

いずれにしろ、このような、「海を越えて、漢方薬の新治療効果を検証する臨床研究」が、幾多の課題を乗り越えて、実現に向けて進み始めたのは、「ほくりく健康創造クラスターの広域化プロジェクト」によって培われた、日韓両研究チームのグローバルな絆と相互信頼であろうと高く評価し、今後の進展を大いに期待している。

### 国際的に通用する漢方処方・天然薬物データベースの構築

国際的な標準 (グローバルスタンダード) を獲得し、普及するためには、自分の持つシステムを、声高に叫ぶことも必要であろうが、真に効果のあることとは思えない。共通の言葉や共通の計測値、含まれる化合物などに関する共通の知識がなければ——同じ、漢方薬研究の土俵に立っている——、

というわけにはゆかない。

富山大学和漢医薬学総合研究所の小松かつ子教授のチームは「天然薬物の国際的な基準を確立する」目的で、天然薬物の原料となる植物の基源・産地・種類、並びに、それら薬用植物の遺伝的多様性の解析、含有化合物の同定、薬物エキスの高速液体クロマトグラフィー／マススペクトロメトリー分析、薬物の薬理活性試験などを実施し、それら全てのデータを、生薬・漢方薬の一般学術情報とともに伝統医薬データベースに構築して、2012年2月より一般に公開している (<http://dentomed.u-toyama.ac.jp/>)。

このようなデータベースは、すでに他の施設で創られたものもあるが、遺伝子データなど最新データを含むという点では、「小松・伝統医薬データベース」は最も信頼出来る情報量の多いデータベースであると言える。他の施設によるデータベースについても、このデータベースから入ってアクセスできるので、便利に創られている。また、このデータベースは、英語版も創られており、伝統薬の知識が、「富山発の和漢薬・生薬百科事典」を基に、世界中の研究者で共有できるようになりつつある。

富山大学和漢医薬学総合研究所（所長：済木育夫）は、文部科学省により、日本で唯一の和漢薬研究の共同利用・共同研究拠点に指定されていて、本邦の和漢医薬学研究者にとって、伝統薬の研究を行う拠点施設となっている。また、富山大学和漢医薬学総合研究所には、民族薬物研究センター（センター長：柴原直利）や資料館が併設されており、膨大な量の、古今の生薬資料や文献が展示されていて、海外からの視察客も多い。一方、2010年、非営利団体として、伝統薬の振興のための活動を行う、「NPO 法人富山のくすし」（理事長：服部征雄 前和漢医薬学総合研究所教授；<http://toyama-nokusushi.or.jp>）が設立されて、和漢薬に関する教育・講習会、薬用植物の栽培の実践、薬膳に関する研修会などが活発に開かれている。富山大学薬学部大学院は、歴史的に、中国、韓国からの留学生が多く、これらの卒業生の多くが、帰国後、関連大学の指導者に育っていることがよく知られているが、現在も和漢医薬学総合研究所には東アジア、インド、エジプトなどからも若い研究者が留学しており、国際色が豊かである。このように、富山大学には、日本を代表する和漢薬研究施設や、民族薬物資料館、また、グローバルな教育・研究を可能とする環境と伝統、また、関連して、一般市民や薬業界との接点となる「NPO 法人富山のくすし」がある。今回、「ほくりく健康創造クラスター」の支援により、和漢薬研究のソフト情報とも言える、伝統医薬データベースが、小松教授らの努力により、国際的に通用する形で完成し、発信されたことは、富山大学並びに富山市を和漢薬研究・開発の国際拠点とする広域化プログラムの主旨に沿うものであり、誠に喜ばしい。

## ❖ 金沢工業大学、橋本教授による MEG 国際標準化プロジェクト

我々の身体は、約60兆個の細胞からできている。生きている組織やこれらの細胞は、何らかの身体の動きに応じて活性化するとき、微弱ではあるが、新しい電流や磁気を発生する（ほくりく健康創造クラスタープロジェクト紹介<その6>：“臨床応用へ、生体誘発磁界の計測による脊髄障害部位診断器の完成”を参照）。脳の中の磁気変化を捉えて脳の活動を計測する脳磁図（MEG: Magnetoencephalography）は、超伝導量子干渉素子（SQUID）を用いて、脳の活動を時々刻々捉えることの

出来る優れた技術であり、金沢工業大学は、これまでに、横河電機㈱と共同研究体制を組んで、日本で唯一の MEG 研究拠点として活動してきた。石川県金沢市森本地区には、横河電機㈱の素晴らしい研究所があり、金沢市天池町には、金沢工業大学の先端電子技術応用研究所が設置され、活発に研究が進められている。

その活動の一端として、金沢工業大学上原プロジェクトの紹介の中で、MEG をアラブ連邦内のニューヨーク大へ設置したニュースをはじめ、小動物の脳活動を計測する MEG に関する研究所を、パリ大学、ロンドン大学と連携して 3 大学による研究所を創り、ロンドン大学内に創設したという快挙についてプロジェクト紹介<その 6 >している。また、現在、東京医科歯科大学で臨床研究中の、金沢工業大学の上原チームによる、脊髄障害部位検知用診断機器の開発についても、近い将来、有力企業が支援し大型の商品化が期待されている。このような、体内の微弱な磁場変化を測定する技術の発展は——非侵襲的に、体内の様子を知ることができるという、優れた特徴を持つため——、次世代の医療機器の開発に欠かすことができない技術であり、——北陸から世界へ打って出るべき——発明である。

友人の大石道雄 JBA ((財) バイオインダストリー協会) 会長が、2013年の「新春展望2013」、“わが国バイオの“不都合な真実” <https://bio.nikkeibp.co.jp/article/news/20121231/165380/> で嘆いていることであるが、“我が国は、ペースメーカーなどのいわゆる侵襲性 (invasive) の精密医療器械の莫大な額の (輸) 入超である。最近のその額は、数千億円、場合によっては 1 兆円に達する額ではないであろうか。更にわが国の高齢化が進むにつれてその額は更に大きくなる事であろう。どうしてこのような結果になったのか、わが国と外国との精密医療器械製造の技術水準の差にその原因を求めるのは、精密な器械を作る事はわが国のお家芸であるから、どうして医療器械だけ、ほとんどが外国製の器械に頼らなくなってしまったのか? ——という反論に応えるのは極めて難しい。実際、非侵襲性 (non-invasive) の精密医療器械、例えば内視鏡等のわが国の世界シェアは50%を遥かに越えている。これらの事実はわが国の持つ正に” 不都合な真実 “である”、と。

MEG はまさに、大石会長の指摘する、非侵襲性の精密医療機器であり、しかも、これから世界への展開が期待される有望な先端精密医療機器である。その MEG には、すでに30年の歴史があり、脳機能に関する基礎研究だけでなく、例えば、てんかんなど脳疾患の機能診断に広く用いられているほか、将来的には、幼少年の自閉症診断や高齢者の認知症の診断などへの広範な応用が期待されている技術である。

しかし、残念ながら、現在、MEG の有する高いポテンシャルを十分に発揮しているとは言えない状況が続いている。そこで、我が国には、MEG の設置台数が世界の30%を越える優位性もあること、また、金沢工業大学と横河電機㈱の有する高水準の技術力が北陸にあることなどの背景を基盤に、MEG の国際的標準を北陸・石川から発信することを目標としたい。実際、世界の MEG 市場は、フィンランドの Elekta 社と本邦の横河電機㈱とにより折半されているが、それぞれが異なる磁気センサ方式を採用しているため、優れた技術の普及という点に於いて、本来利点となるべき独自性が、業界発展の妨げになっている。

金沢工業大学の橋本勲教授らは「ほくりく健康創造クラスター」の支援を得て、MEG の技術の普

及を阻む4つに集約される原因を解析し、そのそれぞれについて標準化を推進する活動を展開してきた。4つの原因とは、——やや、専門的になるが——、

- (1) 国産・非国産を問わず、各 MEG 機種を比較できる標準ファントム、
- (2) 各 MEG 機種に共通に適応できる（あるいは翻訳できる）解析ソフトウェア、
- (3) 生体内磁気を誘発する共通した刺激方法（パラダイムとも呼ばれる）
- (4) 各 MEG 機種に共通して使える（あるいは翻訳できる）診断プロトコル、が無いことである。

橋本教授は、これら4点について、MEG 研究が行われている国内外の研究機関（26施設）、や MEG が設置されている医療機関（7病院）、MEG 製造関連企業（横河電機㈱を含む4企業）へ呼びかけ、それぞれ分科会をつくり、現状の把握と問題点の抽出を行った。そして、それらの成果は、日本臨床神経生理学会、日本生体磁気学会、国際生体磁気学会、国際臨床脳磁図学会へ提案して、ガイドライン化をサポートし、その結果を国際的にオーソライズ（普及化）する作業を地道に行ってきた。

これらの作業に参加した国は、米国、ドイツ、フィンランド、韓国、台湾に及ぶ。また、これに関して、2010年には、国際的に代表的な研究者が参加した MEG 標準化国際シンポジウムが金沢市において開催され、MEG の国際標準化に関する種々の問題点が討議された（写真3）。

これらの成果は、数報の論文にまとめて世界へ発信され、世界の MEG 研究者の標準化への意識を喚起している。

国毎に、あるいはメーカー毎に、仕様や評価方式が異なる MEG のような医療機器の世界標準を獲得することは、長い開発期間と発明の歴史が絡む故に、先に述べたに漢方薬の標準化と同様に至難の技であり、不可能と言っても良い。現在、MEG 装置は、全世



写真3 MEG 標準化国際シンポジウムの様子

界で150台前後が設置され、本邦では40台に上るといふ。世界的には、今後も設置される MEG 装置の台数は増えつつあり、そのような状況下で、橋本教授らが、MEG データの発表や、基準に関する論文を世界に先駆けて、日本から提案し、発表したことは、MEG 研究において日本が今後トップに進んでいくための大きな礎となると思われる。

MEG 装置の利用者から、“機器が異なると同じ刺激で誘発した脳磁場であっても、記録される波形が互いに異なり、比較が難しい”との指摘が、これまでには多々あった。今後は、橋本教授らが推奨した、異なる MEG 機種間における MEG データの共有化と標準的基準の提案により、このような利用者の便宜が図られ、異なる機種間でデータ共有が可能になると思われる。これらの努力により、今後、認知症や自閉症などの精神疾患において、MEG 装置で計測する多施設共同研究が可能になり、北陸発の磁気測定をベースにした種々の非侵襲的医療機器が世界へ向けて輸出され、その結果、国際標準化が果たされることを期待したい。

## 「ほくりく健康創造クラスター」の人材育成プログラム

## 海外派遣による人材育成

新しい産業の興隆のために、また長期的に事業を継続するためには若手研究者やコーディネーターの育成と、これらの若い力の地域への定着が重要である。読者の皆様には、研究者の育成には想像がついても、コーディネーターという耳慣れない職名には不慣れかもしれない。優れた研究者・技術者の育成は、第一に、大学や大学院での教育、次には、専門分野の研究室での、教授の指導に基づく現場サイドでの研究訓練——、それは、教室でのゼミ活動、実習や実験、さらには論文作成や学会等でのプレゼンテーションなどを通して行われる。研究者の養成は、企業研究室でも可能であり、ここでは上司による教育が行われる。一方、研究プロジェクトのコーディネーターは、科学の基礎と応用を繋ぐ重要な役割を果たす職域であり、知識や能力はもとより、豊かな人間性を備えていることが望ましい。したがって、そのような人を見出すのは非常に難しく、育てることもまた難しい。研究の成功や失敗を経験した古手の研究者がふさわしいことが多いが、頑固な老人ではつとまらない。しかし、若い人であっても、研究の目的や応用に関する知識があり、研究者と夢を共有できる人、積極的に行動できる人であれば科学コーディネーターはつとまるのではないかと思われる。外国へも橋渡し(コーディネート)できるように、語学(例えば英語)が出来る能力を身につけることが望まれる。研究者と協力しつつ、外国の大学や企業と技術の紹介し、必要とあれば外国へ出かけ、英語でアポイントをとり、事業化へ向けて研究成果の紹介が出来る能力の高い人材を、北陸地区に多く育てたいものである。そのためには、普段から、優秀なコーディネーターを育成することを怠ってはならない。専門分野の研究を理解し、その成果を事業化するために、企業への説明を行う重要な仕事を果たせる人が居なければ、多額の研究費をかけ、苦心の末に得られたアイデアや、製品や、技術や、特許であっても、死んでしまうであろう。これまでの日本では、この無駄なケースが多かった、——然るべきコーディネーターの育成を忘れていたからである。

コーディネーターとして、研究の途上で、進捗状況を研究者と語り、研究費を如何に獲得するかなどについても相談できる経験豊かな人が望ましい。また、もし特許申請が必要であると思えば研究者と特許弁理士とを仲介し、特許を申請する介添え役を果たせる人であって欲しい。どんなに素晴らしい研究成果が出ていても、その成果を使ってくれる人や企業へ、上手にコーディネートされなければ、折角の研究労力と投資が無駄になってしまうのである。現在、全国の大学にはTLOという組織が設置され、大学の発明・発見を企業へ移転するサービスを行っている。TLOは、Technology Licensing Organizationの略であり、産と学の技術移転を行う仲介者という意味である。大概は、株式会社組織で設置されているが、ごく少数のTLOを除いては、その経営はうまくいっていない。その理由としては、大学から、企業が欲しいイノベーション技術・成果が生まれていないか、あるいは、大学の研究成果を上手に育成・紹介できる優秀なコーディネーターが居ないかのどちらかであ

り、筆者は、主な原因は後者であろうと憶測している。この難しい科学コーディネート作業を成功裡に達成するためには、老若複数のコーディネーターによるタッグチームで行うのが、理想的かもしれない。永い研究者人生を終えた経験豊かな老研究者と若くて機敏なコーディネーターの「相棒タッグ」によるコーディネーションが、多くの必要条件を満たす理想的なタッグチームであろうと思われる。

## ❖ 若手研究者交流会

研究者の育成は、本来は、研究現場で行われるのであるが、「ほくりく健康創造クラスター」では、北陸地域の若手研究者の発表能力を向上させ、分野の異なる研究者の相互交流を盛んにする目的で、「若手研究者交流会」を、2011年8月（於富山 高志会館）、2012年8月（於金沢 都ホテル）の2度にわたって行った。このような交流会開催のためには、研究代表者の理解と支援があり、大学院学生やポスドク並びに保健師を含む約80名の若手研究者や関係者が集まり、研究発表やそれに伴う活発な質疑応答があった。

「若手研究者交流会」では、若手研究者による発表以外に、北陸地区の企業経営者や企業の研究マネージャー、並びに大学教授を招いて、基調講演をお願いした。このため、交流会は実り多いものとなり、会の後で行われたアンケート調査では、若い人達にとって、非常に好評であることがわかった。貴重な時間を割いてお出で頂き、経験談を交えた素晴らしい話をして頂いた基調講演者（以下）には改めて感謝の意を捧げたい。

<2011年 若手研究者交流会・富山>（写真1-1、1-2）

講演タイトル「天然アスタキサンチン事業の成長戦略」

富士化学工業株式会社 代表取締役社長 西田 光徳 先生

講演タイトル「大学発ベンチャーのエネルギー」

金沢医科大学総合医学研究所先端医療研究領域 教授 友杉 直久 先生



写真1-1 2011年 若手研究者交流会・富山



写真1-2

<2012年 若手研究者交流会・金沢> (写真2-1、2-2)

講演タイトル：「医療ビッグデータ活用ビジネスの未来と健康創造クラスター」

富山大学経済学部・大学院 MBA 教授 清家 彰敏 先生

講演タイトル：「医療機器開発での死の谷の乗り越え方」

澁谷工業株式会社 メカトロ事業部医療機本部 SP 開発部部长代理 上田 浩司 先生

## 若手研究者・コーディネーター海外派遣プログラム

「ほくりく健康創造クラスター」の活動が、3年間を経過し、研究プロジェクトが進展するにつれ、その研究成果を事業化するために国内外へ紹介しなければならない必要が生じてきた。クラスターの運営委員会では、人材育成をどの様に行うかについて議論を重ねてきたところであったが、研究成果が日本で事業化に留まらず、グローバルに展開しなければならないという目標とニーズに鑑み、機会を捉えて、若手研究者と若手コーディネーターを海外へ派遣しようという結論に達した。本邦では、講習会を重ね、テキストブックにより勉学する、いわゆる「座学」が伝統的であるが、「ほくりく健康創造クラスター」では、実際に海外へ出かけ、経験を積む方策を選択した。海外の学会で英語で発表する、または、海外企業のアポイントメントを取って訪問し、研究成果の紹介を行う「海外売り込み」を通して人材教育を行うプログラムを選択したのである。

この観点から、機会を捉えて若手研究者や若手コーディネーターを海外へ派遣する企画が生まれ、以下に述べるように実施された。座学による講習は、勿論必要であり、これまで日本企業で行われてきた慣習であるが、その講習の効果が真に役に立ったか否かについては、はなはだ心もとないところである。どのような結果になるか心配する向きもあったが、「ほくりく健康創造クラスター」では以下の5件について、若手研究者・コーディネーターの育成を目標に、海外への派遣を支援した（派遣に関して、旅費は必ずしもクラスター予算から出ているとは限らない）。



写真2-1 2012 若手研究者交流会・金沢



写真2-2

- (1) 高速バイオ AFM を第56回米国生物物理学会 (San Diego, CA, USA) へ出展 (2012年 2 – 3 月) : 派遣者合計 3 名 : コーディネーター 1 名、准教授 1 名、企業出展者 1 名 (HIAC NEWS vol. 85に報告記事)
- (2) 韓国認知症研究会 (韓国ソウル市、KyungHee 大学) へ若手研究者の招待講演派遣 (2012 年 4 月) : 派遣者 1 名 : 大学准教授
- (3) スイス・バーゼル大学で開催された Bio Valley Life Sciences week 2012のバーゼル—富山シンポジウムへの招待講演者派遣 (2012年 9 月) : 派遣者計 2 名 ; 公的研究所研究員 1 名、大学准教授 1 名 (写真 3)
- (4) スイス・バーゼル地区の製薬会社合計 4 社とドイツ・イエナ市クラスターへの楯プロジェクトの売り込み (2012年 9 月) : 派遣者合計 3 名 ; コーディネーター 1 名、大学研究員 (ポスドク) 1 名、企業出展者 1 名 (HIAC NEWS vol. 86に報告記事)
- (5) オーストラリア・シドニー近郊の Brain Dynamics Centre、ならびに Macquarie Univ. でのセミナープレゼンテーション (2013年 1 月)  
派遣者合計 3 名 ; コーディネーター 1 名、医師大学院生 1 名、大学研究者 1 名

これらの派遣が、今後に海外との連携を促進し、同時に研究者やコーディネーターの自信につながり、周囲へも良い波及効果が拡がることを期待している。



写真 3 バーゼル—富山シンポジウム



### <おことわり>

プロジェクト1～13については、「HIAC NEWS」vol.80～vol.86に掲載しました記事を再編集し掲載しておりますので掲載当時と現在とで異なっている場合がございます。

## 「HIAC NEWS」 掲載号紹介



vol.80



vol.84



vol.81



vol.85



vol.82



vol.86



vol.83

## あとがき

### —— 「ほくりく健康創造クラスター」研究プロジェクトの紹介にあたって ——

先端的な研究の中身を、一般読者に伝えるのは、非常に難しい。「ほくりく健康創造クラスター」の全てのプログラム・プロジェクトについて、なるべく易しく解説し、紹介したつもりであるが、私の知識と文章力が及ばないところがあるために、理解に苦しむところがあったとすればお許し頂きたい。実際、全国9箇所で行われた文部科学省のクラスター事業の中で、“ものづくりプログラム”の看板を掲げ、工学から医学まで、——精神・神経研究の分野まで——、広い領域で、研究活動を進めたケースは北陸以外にはない。その様な広範囲な分野の“ものづくり”が、北陸の産・学・官の協力で活発に行われたことは、この地域の偉大な底力を感じさせるものである。筆者は、ひとつひとつ、この“ものづくり”が——成功すると、このようなことが実現する——、という未来志向のスピリッツで各プロジェクトの紹介をしてきた。読者におかれては、さらに夢を膨らませ、地道な“基礎からの応用へ”の模索と努力を支援して頂きたいと思っている。

事業化という点では、すでに北陸から世界へ飛翔しつつあるプロジェクトも数個ある。高速バイオAFMの安藤プロジェクト（金沢大学理工研究域）はその代表であり、事業化が進み、すでに製品は世界の研究室で使われている。逆に、村口プロジェクト（富山大学医学部）は、迅速に抗体医薬・試薬を創るシステムが、フランス企業を富山市へ誘致する快挙につながった。一方、横河電機(株)と(株)島津製作所が協力して作った、世界最初の“MEG/NIRS 統合脳磁計”は、三邊プロジェクト（金沢大学大学院医学系）の中心的なツールとなって精神科学を牽引し始めている。この優れた機器と医療チームは、金沢市を、自閉症や脳機能の発達障害児に悩む世界の親達にとって、「子供と共に訪れたい、子供の心をケアする町」——キリスト教の伝説にある「病気を治すベセスダの地」——のような町にするかもしれない。新しい薬づくりへ向けて、「ほくりく健康創造クラスター」は富山の薬文化へも少なからぬ刺激を与えている。富山大学和漢医薬学総合研究所の小松チームは古くからの伝統薬の中に、抗認知症効果があることを見出し、海を越えて、韓国のKyungHee大学と共同研究が始めようとしている。他にも、「ほくりく健康創造クラスター」のプロジェクトで、地域に、目覚ましい刺激を与えたプロジェクトが多々あるが、残念ながら紙面の都合上、個々に言及するのを控えねばならない。

このように、富山・石川両地区へ多大のインパクトを与えた「ほくりく健康創造クラスター」は、残念ながら、2013年3月末で終わることになる。北陸地域の活性化のために、今一度、このような産官学の地域活性化プロジェクトが、継続して行われることを強く願うものであり、これまで受け皿になって頂いた一般財団法人北陸産業活性化センターの皆さんに感謝したい。特に、広報誌「HIAC NEWS」では、プロジェクトの紹介やクラスター行事の紹介、並びに、ベンチャー企業の紹介記事などの編集では事務局に大変御世話になったので感謝したい。

<文責> 「ほくりく健康創造クラスター」事業総括 古市泰宏

---

## ほくりく健康創造クラスター

Hokuriku Innovation Cluster for Health Science

「HIAC NEWS」掲載 事業紹介集

発行日 2013年2月

発行 一般財団法人北陸産業活性化センター  
〒920-0981

金沢市片町2-2-15 北国ビルディング2階

TEL: 076-264-3001 FAX: 076-264-3900

---