

Title	SFC-TTCK発バイオベンチャー企業： 山形県鶴岡市にキラリと光る先端技術
Sub Title	Bio-venture companies of SFC-TTCK : outstanding technologies from Tsuruoka-city
Author	大橋, 由明(Ohashi, Yoshiaki) 菅原, 潤一(Sugahara, Junichi)
Publisher	慶應義塾大学湘南藤沢学会
Publication year	2015
Jtitle	Keio SFC journal Vol.15, No.1 (2015.) ,p.302- 319
JaLC DOI	10.14991/003.00150001-0302
Abstract	2001年に山形県鶴岡市に産声をあげた慶應義塾大学先端生命科学研究 所からは、最新のテクノロジーと研究施設を駆使して毎年多くの研 究成果が出ている。バイオインフォマティクスを基軸としてオミク ス解析の基盤技術開発から応用研究までを行う、 世界でもまだほとんど例のない研究施設として、 将来のバイオ産業の中核を担うバイオベンチャー企業をも生み出し、 発展を続けている。本稿では、 同研究所の技術を背景に設立されたバイオベンチャー企業として、ヒ ューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社とスパイバー株 式会社を紹介する。
Notes	特集 世界を救え：SFCバイオの挑戦#招待論文#第3章 SFCが関連するおもしろ生命科学
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=0402-1501-0302

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

[招待論文]

SFC-TTCK 発バイオベンチャー企業

山形県鶴岡市にキラリと光る先端技術

Bio-venture Companies of SFC-TTCK

Outstanding Technologies from Tsuruoka-city

大橋 由明

ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社取締役研究開発本部長

Yoshiaki Ohashi

Board Director & SCO, Human Metabolome Technologies, Inc.

菅原 潤一

Spiber 株式会社取締役兼執行役

Junichi Sugahara

Board Member & Executive Officer, Spiber Inc.

Abstract: 2001年に山形県鶴岡市に産声をあげた慶應義塾大学先端生命科学研究所からは、最新のテクノロジーと研究施設を駆使して毎年多くの研究成果が出ている。バイオインフォマティクスを基軸としてオミクス解析の基盤技術開発から応用研究までを行う、世界でもまだほとんど例のない研究施設として、将来のバイオ産業の中核を担うバイオベンチャー企業をも生み出し、発展を続けている。本稿では、同研究所の技術を背景に設立されたバイオベンチャー企業として、ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社とスパイバー株式会社を紹介する。

The Institute for Advanced Biosciences of Keio University established in 2001 and Tsuruoka-city of Yamagata prefecture yields so many scientific outcomes by its advanced technologies and facilities. It continues to develop basic and developed sciences based on bioinformatics and omics technologies, providing an outstanding research facilities and bio-venture companies. Here, we introduce two bio-venture companies established by the institute, Human Metabolome Technologies, Inc. and Spiber, Inc.

Keywords: 鶴岡市、メタボロミクス、クモ糸、バイオベンチャー、うつ病

1 メタボローム解析事業と疾病診断法の開発

(ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社)

1.1 会社の概要

ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社 (HMT) は、2003年7月に環境情報学部の富田勝教授(先端生命科学研究所長)と曾我朋義教授が創設者となり創業した。基盤となる技術は、分析機器の総合メーカーであるアジレント・テクノロジー株式会社出身の曾我教授に負うところが大きい。同研究所では、設立後間もなくメタボローム解析技術の基盤を整え、血液や臓器、培養細胞などの生物試料の測定を開始した。メタボローム解析とは、生体内に存在する代謝物質をできるだけ網羅的、一斉に分析する手法であり、1998年に初めて「メタボローム」という言葉が登場してから、盛んに技術開発が行われてきた。現在では主に医学、生物学分野を中心に導入が進み、発表される論文数も飛躍的に伸びている。

設立当初は研究開発型ベンチャー企業としてのビジネスモデルの下、製薬企業や食品企業と共同研究を行い、メタボローム解析の基盤技術の開発、発酵食品の解析手法や疾病バイオマーカー開発手法を確立していった。現在は、メタボローム解析の総合サービス企業として、メタボローム解析受託事業、メタボロームキット事業(メタボローム解析ソリューションの提供)、人材派遣事業(研究機関へのメタボローム解析人材の派遣)、バイオマーカー事業(メタボローム解析による診断薬開発事業)を展開している。2012年には米国マサチューセッツ州ボストンに子会社を設立し、北米市場へ参入している。

1.2 メタボローム解析技術

生体内には、アミノ酸や糖、脂質など多くの代謝物質が含まれ、生命活動のエネルギー源や構成成分になっている。これらの物質の濃度は、体内で一定に保たれる機構が存在し、ホメオスタシス(恒常性維持)と呼ばれる。例えば血清中のグルコース(糖)はおおよそ110 mg/dl以下であり、それ以上になると「糖尿病」に罹患しているということになる。つまり、体の中の代謝物質の濃度をできるだけたくさん測定することで、さまざまな疾病に罹患していることが分かり、場合によっては将来罹患する疾病を予測することも可能になる。

図1は、HMTのメタボローム解析でもっともよく使用される分析技術であるキャピラリー電気泳動-質量分析計(CE-MS)の測定原理である。様々な生体試料(血液、尿、組織、細胞など)から代謝物質を抽出し、その試料を内径50ミクロン、長さ1メートルほどのガラス製キャピラリー(毛細管)に注入し、両端に電圧を印加する。水の中に溶けている成分の中には、イオン性(プラスやマイナスに帯電している)のものが多く存在し、それらは印加した電極方向に移動する。移動の速度は代謝物質分子の大きさ、電荷などに依存するため、キャピラリー内で分離されてガラス末端から滲出する。ここに代謝物質を分子量(分子の重さ)ごとに定量検出する質量分析計を接続する。この技術により数100成分を一斉に分析することが可能である。

HMTでは、現在提供するサービスに応じて数種類の測定機器を使い分けしている。図2に主な装置の写真を示した。できるだけ多くの代謝物質を網羅的に測定するときにはキャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析計(CE-TOFMS)、比較的少数の代謝物質(100種類程度)を高感度かつ高精度で測定するときにはキャピラリー電気泳動-三連四重極型質量分析計(CE-QqQMS)、

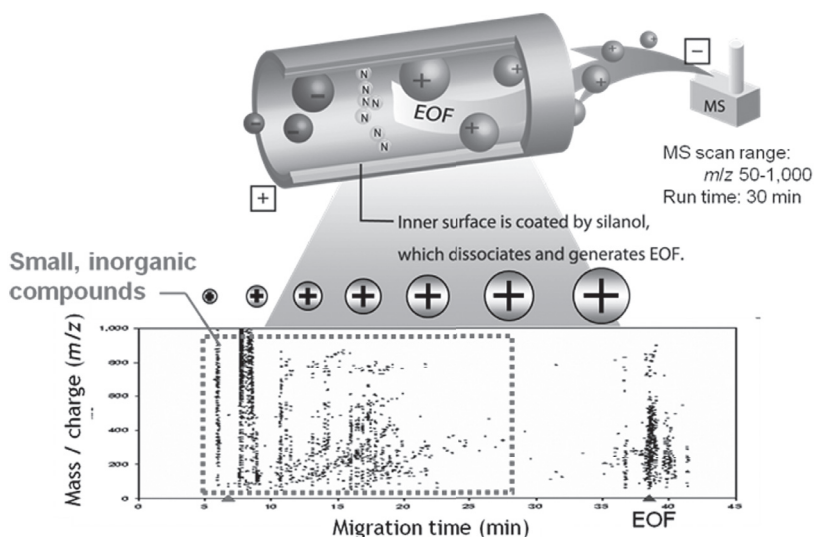


図1 キャピラリー電気泳動-質量分析計(CE-MS)によるメタボローム解析の原理



CE-TOFMS



LC-TOFMS



CE-QqQMS



Ion-chromatography

図2 HMT で稼働しているメタボローム解析装置

脂質など脂溶性成分を測定するときは高速液体クロマトグラフ-飛行時間型質量分析計(LC-TOFMS)を用いる。また、特定の代謝物質に特化した測定では、イオンクロマトグラフィを用いることもある。

1.3 C-SCOPE によるメタボローム解析の例

2012年にHMTではそれまでの包括的なメタボローム解析サービスに加えて、新たなサービス「C-SCOPE」を発表した。この解析サービスは、がん研究でのニーズが高いエネルギー代謝経路、アミノ酸、脂肪酸代謝、プリン・ピリミジン代謝(核酸代謝)など116成分を厳選し、がん特有の代謝変化や抗がん剤の効果の検証などに役立つ。図3は、胃がん患者の手術検体の解析例である。ここでは、手術にて採取した組織検体を腫瘍部位と正常部位に分け、含まれる代謝物質を比較した。このような代謝物質プロファイルを読み解く

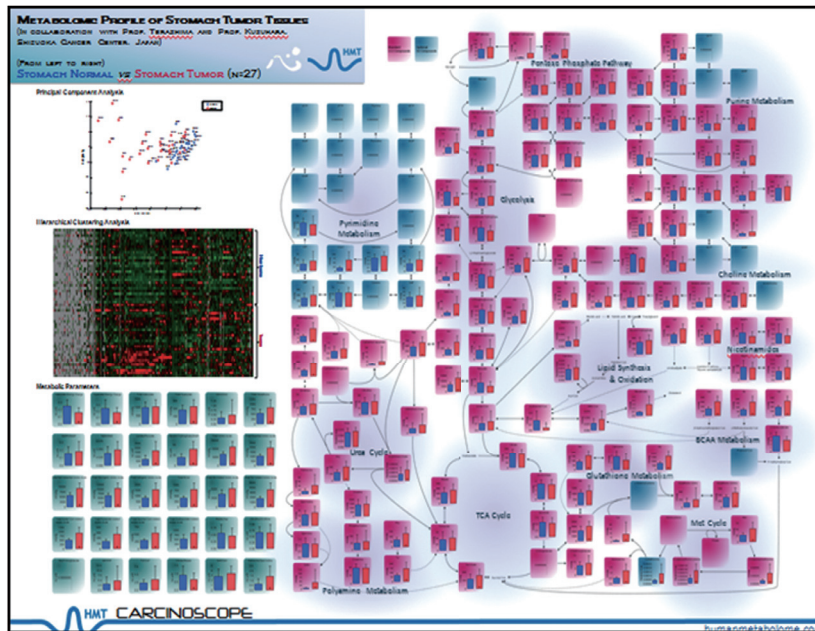


図3 C-SCOPEによる胃がん患者の手術検体解析例

赤枠内の棒グラフは代謝物質の濃度を示す。青が正常部位、赤が腫瘍部位。静岡県立静岡がんセンター寺島雅典先生との共同研究による。

ことで、がん細胞の特徴を解析し、抗がん剤の効果の評価や新規の薬剤標的の探索、抗がん剤投与前の薬効予測などへの利用の道が拓けると期待している。また、本サービスはがん研究だけに限定されないため、モデル動物を用いた生活習慣病研究や精神・神経疾患研究にも役立つと考えている。

1.4 CE-TOFMSによるうつ病バイオマーカー探索と診断薬開発

メタボロームは、代謝物質という比較的単純な物質を標的とした解析手法であるが、代謝物質自身が様々な生理活性をもつ。これは、生命にとって必須の機能（神経伝達など）にかかわるだけでなく、嗜好（酸味、うま味などの味覚刺激など）にもかかわる。これは、感性などこれまで客観的な指標を作るのが困難であった分野にも、代謝物質プロファイルが役立つ可能性を示して

いる。よって、食品成分をメタボローム解析により詳細に調べること、食品の「品質」をより感性に近い尺度で表現できるようになるかもしれない。

これまで客観的な評価が難しかったために、適切な治療に支障を来し、大きな社会問題となっている分野のひとつに精神および気分の障害がある。精神疾患においては、医師や患者の主観ができるだけ入らないように設計された面接法（構造化面接法）を用いて診断することが推奨されているが、限られた診察時間の中で行うことは現実的でなく、研究目的に診断を行うとき以外では実行されていないのが現実と考えられる。日本人の死因の第1位は悪性新生物（がん）であるが、平均寿命が男女ともに80歳を超えている現状では、これは高齢者の死因を意味している。図4は平成23年度における日本人の年齢別死亡者数と死因を示している。日本では新生児から天寿を全うするまで、死因の第1位は先天奇形等→不慮の事故→自殺→悪性新生物→心疾患→老衰と推移する。問題は、20～39歳という学習や労働において最もエネルギー

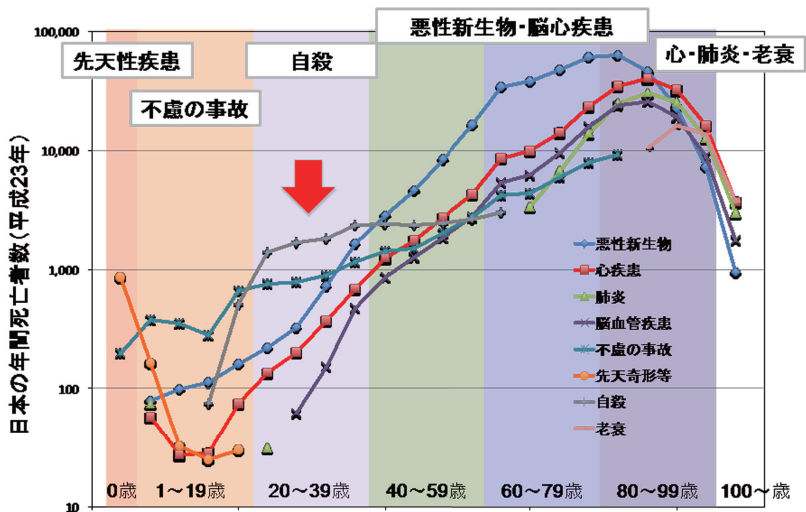


図4 年齢別に見た日本人の主な死因
赤い矢印は自殺が最も高い死因になっているところを示す。

に満ちている年代で、不慮の事故よりも自殺が圧倒的に高く死因の第1位を占めることである。日本や韓国では、国際的標準から照らして、自殺率に比べてうつ病診断率が極端に低いことが知られている。これは、適切な治療を受けないまま、うつ病により自殺を選択してしまう若者が多いことに起因する。これらの事実は、少子化という社会背景を鑑みると、日本にとって最も憂慮すべき問題といえるだろう。

HMT では、客観的に評価することがきわめて難しい「気分」という生理現象に対し、メタボローム解析を適用して新しい尺度を作ることを試みた。国立精神・神経医療研究センター（当時は国立精神・神経センター）の川村則行博士（現医療法人社団行基会川村総合診療院）との共同研究により、同センター病院にて大うつ病性障害患者と新聞広告にて募集した健康者から血漿検体をご提供頂き、両検体のメタボローム解析を実施した。血漿検体を CE-TOFMS にて解析したところ、合計 538 種類の代謝物質由来シグナルが得られた。これらのレベルを比較したところ、ホスホエタノールアミン (PEA) という代謝物質のレベルが大うつ病性障害患者において有意に低下していることが判明した。その後、241 名の健康者および精神・気分障害患者の血漿中 PEA 濃度を調べたところ、大うつ病性障害患者では PEA 濃度が 1.5 μM 以下となり、適応障害、気分変調性障害、統合失調症、不安障害（パニック障害）、発達障害、パーソナリティ障害などを含むその他の精神疾患患者では健康者と変わらない濃度であることが判明した。その他の精神疾患に含まれる患者は、抑うつ度が大うつ病性障害患者と同様に高い数値を示すが、血漿中 PEA 濃度は健康者レベルであり、よって使用するべき薬剤も異なる（データ未掲載）。また、治療を開始している大うつ病性障害患者について、部分治癒患者と完全寛解患者にて同様に検査したところ、血漿 PEA 濃度は大うつ病性障害の重症度をよく表現していることが確認された。これらの結果から、血漿 PEA 濃度により、大うつ病性障害を診断でき、また治療の効果や経過観察にも利用できる可能性があることを示している。

血漿 PEA 検査は、2015 年 2 月 25 日現在、川村総合診療院にて研究目的で行われているだけであるが、今後多くの病院やクリニックにて本検査が利用できるようにする予定である。すでに、株式会社保健科学研究所（神奈川

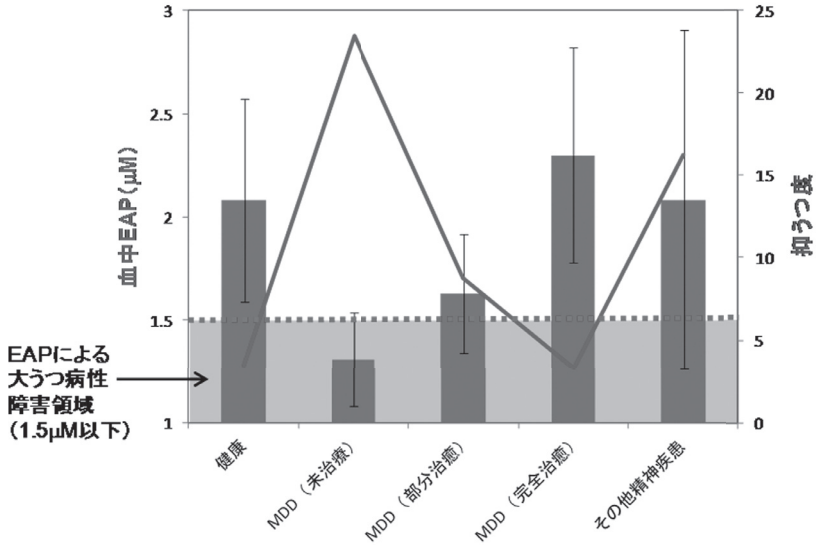


図5 大うつ病性障害患者と健康者の血漿中 PEA 濃度の違い

MDDは大うつ病性障害を示す。部分治癒の患者は、治療を開始しているが抑うつ症状の診断クライテリアをまだ満たしている状態である。その他の精神疾患には、適応障害、気分変調性障害、統合失調症、不安障害（パニック障害）、発達障害、パーソナリティ障害などを含む。抑うつ度はハミルトンの抑うつ尺度（17項目）を用いた。

県横浜市にて検査体制を整え、一般財団法人聖マリアンナ会東横恵愛病院（神奈川県川崎市）にて血漿 PEA 検査を行う準備を行っている。

1.5 おわりに

メタボローム解析により、感性にマッチした食品の品質評価や精神疾患における診断と治療効果評価まで、これまでにない客観的な尺度を提供できる可能性を示してきた。この流れは、HMTによる研究開発活動だけでなく、受託メタボローム解析の顧客や慶應義塾大学先端生命科学研究所の活動により、さらに多くの成果として発表されるであろう。一方で、このような研究により発見された代謝物質バイオマーカー（mBM）を広く世間で利用可能にするには、大きな壁がある。HMTのメタボローム解析により発見されるmBMは、

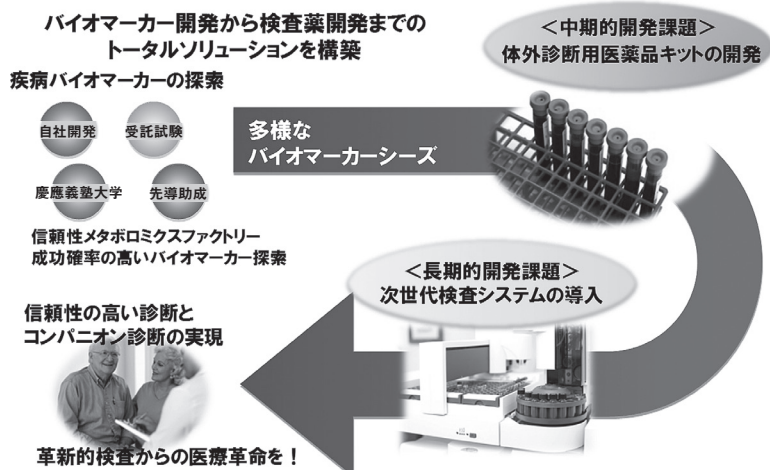


図6 HMTの未来構想

先導助成とは、HMT が世界中の大学院生のメタボローム研究を支援するために毎年行っている支援事業。

その測定原理から、化学構造が単純できわめて小さな低分子化合物である。また、特に精神疾患のように脳の状態を反映するような mBM の血中濃度は、これまで診断に利用されてきた低分子化合物に比べてきわめて低い場合が多い。このような mBM を正確に測定できる診断薬を開発するには、既存の戦略をそのまま用いては技術的・経済的リスクが高すぎる。そこで、今後はこのような低分子で低濃度の mBM を測定できる検査プラットフォームの開発が必要となる。今後は、これから発見される mBM を速やかに臨床や生産の現場に導入するために、次世代検査システムを開発して普及させることに注力することになるだろう。

2 クモ糸の実用化開発 (Spiber 株式会社)

2.1 はじめに

クモが紡ぐ命綱、通称「牽引糸」は地球上で最も強靱な繊維として知られ、長年実用化が期待されてきた天然材料の一つである。一方、カイコと違って

肉食性で縄張り意識の強いクモを家畜化することは難しく、その糸の量産化は未だ実現していない。こうした中、最先端のバイオテクノロジーを駆使してクモ牽引糸を人工合成する技術開発が進められており、実用化の兆しが見え始めている。この開発が成功すれば、開存率の高い極細人工血管や、事故時の衝撃を吸収する自動車ボディなど、様々な分野で夢のような未来の製品が実現するかもしれない。本章では、クモ糸の優れた特性を紹介した上で、クモ糸の実用化開発の現状を概説する。

2.2 クモ牽引糸の性能

自然界を見渡せば、生命進化によって高機能化された驚くべき生体材料をいたる所で発見することができる。クモ糸もその一つであろう。クモがぶら下がる際に命綱の役割を果たす「牽引糸」という糸は、極めて優れた「衝撃吸収性能」と「高速歪み時性能」を持ち合わせた材料であることが知られている (Omenetto & Kaplan, 2010)。クモ牽引糸の魅力を紹介するために、はじめにそれらの特性について紹介したい。

2.3 衝撃吸収性能

繊維の基本的な機械的特性は「応力-歪み曲線 (Stress-strain curve、以下 S-S 曲線)」と呼ばれるグラフで表される (図 7)。S-S 曲線とは、糸を試験機にセットして引っ張った際に、糸にかかる力が縦軸に、糸の歪みが横軸にプロットされたものであり、この曲線において最大の応力を示した点を「強度」、破断時の歪みを「伸度」と呼び、グラフに囲まれた面積 (曲線の積分値) を材料が破壊に至るまでに必要としたエネルギーとみなし、「タフネス」と呼ぶ。

タフネスは「靱性 (じんせい)」

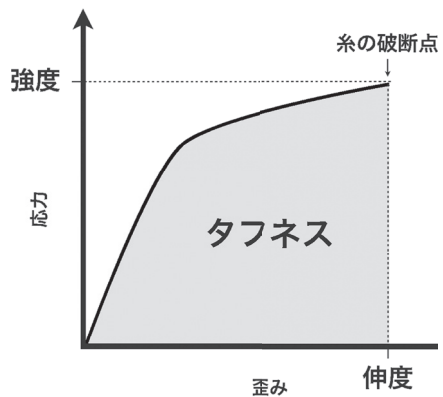


図 7 S-S 曲線の模式図

ともよばれ、材料の衝撃吸収性の指標となる物性値である。強度と伸度を両立しなければタフネスは高くならないのだが、それらはトレードオフの関係にあり、タフネスの高い材料を設計することは非常に難しいと言われてきた。表1に示す通り、例えば炭素繊維のような高強度材料は、強度はあるが伸度が出ず、縦長のS-S曲線となる。またゴムのような材料は、伸度はあるが強度が出ず、横長のS-S曲線となる。こうした中でクモ牽引糸は、強度と伸度を高いレベルで両立することで、極めて高いタフネスを実現している珍しい材料なのである。

2.4 高速歪み時の性能

さらにクモ牽引糸は、高速歪み時において特に優れた性能を発揮する。材料の機械的特性は、その材料が変形する速度によって変化することがある。すなわち糸を速く引っ張った時と、ゆっくり引っ張った時で、強度や伸度が変わり得るのだが、クモ糸は特にその傾向が顕著であり、高速歪み時において強度、伸度、タフネスなどの値が著しく向上することが知られている。例えばニワオニグモが紡ぐ牽引糸は、高速歪み時に炭素繊維並みの4,000 MPaという強度と、1,000 MJ/m³もの驚異的なタフネスを示すことが報告されている (Gosline *et al.*, 1999)。このような高速歪みにおける物性向上は、炭素繊維やアラミド繊維、または同じ天然繊維である絹などでも確認されない、クモ牽引糸に特異的な性能である。

世の中を見渡してみれば、防弾チョッキやヘルメット、自動車のボディや携帯電子機器の筐体等々、タフネスが必要とされる部材・製品が数多くあり、そのほとんどが、高速歪み加わるモノである。タフネスと高速歪み時性能

表1 各種繊維の物性比較表

材料	強度 (MPa)	伸度 (%)	タフネス (MJ/m ³)	引用文献
クモ牽引糸	1,652	52	354	Agnarsson <i>et al.</i> (2010)
絹	400	14	70	Gosline <i>et al.</i> (1999)
炭素繊維	4,000	1.3	25	Gosline <i>et al.</i> (1999)
合成ゴム	50	850	100	Gosline <i>et al.</i> (1999)
ナイロン	950	18	80	Gosline <i>et al.</i> (1999)

に優れたクモ牽引糸の実用化に、寄せられる期待は大きい。

3 量産技術の開発

衝撃吸収性能と高速歪み時性能に優れたクモ糸であるが、未だ実用化には至っていない。クモはカイコと違って肉食性で縄張り意識も強く、家畜化が困難である。また、クモは物性の異なる複数種類の糸を紡ぐため、均質な糸を採集することも難しい。こうした理由から、これほど素晴らしい性能を有したクモ牽引糸であるにも拘らず、糸を量産し、産業利用することできなかった。こうした中、1990年頃より欧米を中心に、バイオテクノロジーを駆使したクモ糸の人工合成技術の開発が始まった。クモ牽引糸の主成分となる「タンパク質」という成分を人工的に生産し、その後、それらを化学繊維と同じように加工することで、糸を人工合成しようと試みたのである。以下、クモ糸タンパク質の組み換え生産と、その紡糸技術について紹介する。

3.1 タンパク質の生産

クモ牽引糸の主成分は「フィブロイン」とよばれるタンパク質である。タンパク質は性質の異なる20種類のアミノ酸が共有結合により直鎖状に連結された生体高分子であり、そのアミノ酸の並び方（配列）や重合度を変えることで多様な機能を持たせることができる。タンパク質は、時に化学反応の担い手として、時に細胞間の情報伝達物質として、時に爪や毛、そして絹やクモ糸などの構造物として、様々な役割を果たしている。タンパク質のアミノ酸の並びを決めているのは、「遺伝子」とよばれる設計図の存在である。遺伝子はDNAにコードされた遺伝情報であり、その情報を細胞内のリボソームと呼ばれる構造体まで持ち込むと、設計図通りのタンパク質が合成される仕組みになっている。面白いことに、人間から微生物に至るまで、地球上の全ての生物の設計図は原則共通のルールで記載されており、例えばクモ糸の遺伝子を微生物に導入（組み換え）すると、微生物細胞の中でもクモ糸のタンパク質を作ることができるようになっている（OSとソフトウェアの関係に似ている。全ての生物は共通のOSを持っているため、ソフトウェアを使い回すことができる）。

遺伝子がある生物の細胞から取り出してきた、それを他の生物の細胞に組み換えたり、遺伝子そのものを人工合成することは、現代ではそれほど難しい技術ではない。近年、こうした技術を使って、クモ糸のフィブロインを微生物や植物に作らせ、糸を人工合成しようとする試みが進められている。飼育が困難なクモ自身に糸を作らせるよりも、管理・量産が容易な微生物や植物にフィブロインを作らせ糸を人工合成した方が、価格や品質面で優位になるのだ。

図8に、クモ糸の原料となるフィブロインタンパク質を人工合成する際の一般的な流れを示す。まずフィブロインの遺伝子情報を天然のクモから読み取り、その情報に基づいて遺伝子を合成する(図8①)。次に、遺伝子を宿主(遺伝子が組み込まれる生物のこと)に組み換えて(図8②)、クモ糸タンパク質を作る能力を持った微生物を作る(図8③)。その後、宿主を培養/飼育することで、宿主体内でフィブロインを生産させる(図8④)。最後に、宿主が十分にフィブロインを作ったと判断した段階で、宿主の体内等からフィブロイン成分のみを回収することが試みられる(図8⑤)。

これまで多くの研究者らが様々なフィブロイン生産アプローチを試行錯誤

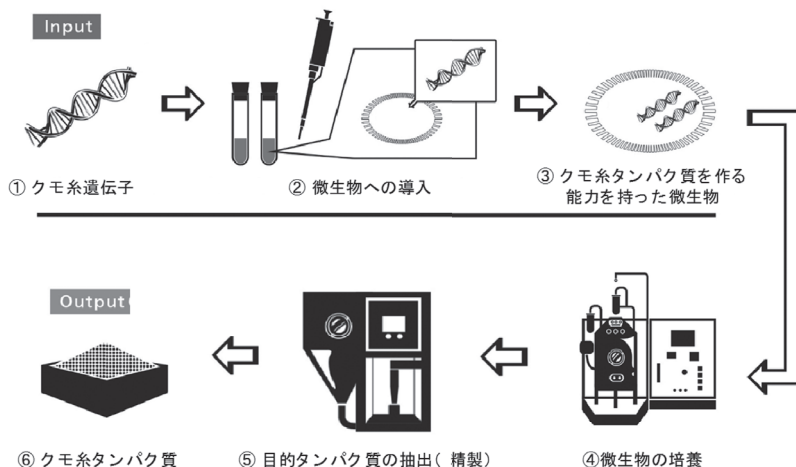


図8 クモ糸タンパク質の生産プロセス概略図

してきた (Rising *et al.*, 2011)。大腸菌、コリネ菌、酵母などの微生物に作らせる方法のみならず、タバコやポテトなどの植物に作らせる方法、カイコに遺伝子組み換えし、絹糸をクモ糸に変えてしまう技術、はたまたマウスの乳腺に遺伝子組み換えし、母乳からフィブリンを絞り取る技術など、技術は多岐にわたる。様々な方法が試されてきたが、生産性やスケールアップの容易性等の観点から、今では微生物に作らせる方法が主流になっている。

3.2 繊維化技術

回収されたクモ糸タンパク質は液状もしくは粉末状で得られるため、糸にするためにはそれらを人工的に「紡糸」する必要がある。人工クモ糸の一般的な紡糸プロセスを図9に示す。クモ糸の人工紡糸は、フィブリンを何かしらの良溶媒（基質が溶け易い溶媒）に溶かした後、その溶液をノズルから貧溶媒（基質が溶けにくい溶媒）に向かって押し出すことで分子を凝固（繊維化）させる、「湿式紡糸」と呼ばれる方法が用いられる。この時、良溶媒には HFIP（ヘキサフルオロイソプロパノール）や蟻酸などの溶媒が用いられることが多く、貧溶媒には MeOH やイソプロパノールなどのアルコール類が用いられることが多い (Lewis *et al.*, 1996; Lazaris *et al.*, 2002; Xia *et al.*, 2010; An *et al.*, 2011)。

人工紡糸の方法とは異なり、天然クモでは水溶液中に高濃度に溶かしたフィブリンを空気中で繊維化させる「乾式紡糸」と呼ばれる方法が採用されているのだが (Vollrath & Knight, 2001)、そのメカニズムについては未だ分かっていないことが多く、クモを完全に模倣した紡糸技術は未だ確立されて

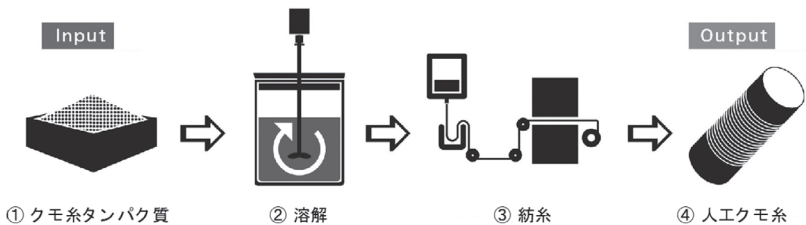


図9 クモ糸タンパク質の繊維化プロセス概略図

いない。しかし、悲観する必要はない。クモとは別の方法でも、クモと同等程度の応力やタフネスを有した繊維を紡糸することも報告されはじめている (Xia *et al.*, 2010)。生物が受ける様々な制約 (温度や使用できる溶媒の種類など) を受けない分、人工紡糸にはさらなる繊維高機能化の可能性が秘められていると考えるべきだろう。

4 世界のベンチャー情勢

大学を中心に進められたクモ糸基礎研究の成果をビジネスに結びつけるべく、世界中でベンチャー企業が立ち上がり始めている。その中心はやはり欧米であり、米政府から多額の研究費を受けていたカナダの Nexia Biotechnologies 社や、人工クモ糸タンパク質化粧品を発表したドイツの AmSILK 社等が有名である。人工クモ糸は、一体どんな製品に使われようとしているのだろうか。米国におけるクモ糸関連特許公開出願数を分析すると、上述したベンチャー企業や基礎研究を行う大学研究者らが、メディカル関連製品をターゲットにしていることが透けて見えてくる。

米国におけるクモ糸関連特許出願公開数は 227 本であり (2012 年時点)、その内の 1/3 以上に当たる 84 本が、メディカル製品関連の特許が占めている。さらにその内訳を見てみると、人工血管、人工骨、人工靭帯、心臓弁など、人の体内に入り込む製品が上位を占めることが分かる。これらの製品には、構造物としての適度な強度、血圧の上下や人間の動きに追従するための適度な伸縮性、及び人体組織に馴染むための生体適合性などの特性が求められており、クモ糸はそれらを満たす材料として、応用が期待されている。例えば、口径が 4 mm 以下の小口径人工血管は、心臓バイパス手術などで高いニーズがあるにも拘らず、血栓形成による閉塞のリスクが高く、既存材料では開発できないことが問題になっている。こうした製品を、クモ糸であれば実現できるかもしれないのである。

一方、クモ糸の魅力であるタフネスや高速歪み時性能が求められているのは、メディカル用途だけではないはずだ。事故時の衝撃を吸収する自動車ボディや、転んでも怪我をしない衣服など、そんな未来の製品を見てみたいとは思わないだろうか。慶應義塾大学からスピノフしたクモ糸ベンチャーで

あるスパイバー社は、この材料が工業材料として普及する時代を切り拓くべく、量産技術の開発に力を注いできた。独自の分子デザイン技術や発酵・精製技術を確立したことで、フィブロインの生産効率と規模を飛躍的に向上させたほか、従来の危険で効果な溶媒に代わる安全・安価な溶媒による紡糸方法を確立し、紡糸プロセスのスケールアップ化に成功している。これらの成果により2013年、人工クモ糸「QMONOS」と、世界初の人工クモ糸製品「Blue Dress」を発表するにいった（図10）。さらに、同年には自動車部品メーカーである小島プレス工業（トヨタ自動車のTier 1メーカー）と共同で約1,000m²の広さを持つ試作研究拠点「Prototyping Studio」を立ち上げ、それまでラボレベルで行われてきた基礎技術のスケールアップ技術の開発、及び製品開発に取り組んだ。そして2014年、スパイバー社と小島プレス工業社は合弁会社「Xpiber社」を設立（資本金4.5億円）、2015年春に繊維生産のパイロットラインが、延べ床面積6,600m²の第二試作研究棟内に立ち上がる予定である（図11）。

世界各国のベンチャー企業が、独自の戦略に基づきクモ糸の実用化開発に取り組んでおり、その競争は激しさを増している。その熱気は、クモ糸という次世代材料の実用化が、もうすぐそこまで来ていることを感じさせる。

5 おわりに

クモ糸を代表とするタンパク質材料は、原料を石油に依存しない次世代の高分子材料として実用化が大いに期待されている。例えば、昆虫の肢や羽の付け根に存在する「レシリン」というタンパク質は、高機能ゴムタンパク質として注目を集めている。アワフキムシという小さな昆虫は、捕獲者から瞬時に逃げ延びるために、自身の体長の70倍もの高さまで跳躍することが可能である (Malcolm, 2003)。これを可能にしているのは99.2%もの“Resilience”を発揮するレシリンというタンパク質である (Lyons *et al.*, 2011)。レシリンに加えられた力は、熱エネルギー等で発散してしまうことなく、その99.2%が材料内部に貯蔵され、反発力として返ってくる。これほど高いエネルギー貯蔵率を示す汎用ゴムは他にはなく、工業材としての利用や、人工心臓弁や人工靭帯のような組込型医療機器材料への応用が期待されている。



図 10 世界初の人工クモ糸製品「Blue Dress」(←)



図 11 第二試作研究棟の外観図(↑)

他にもある。ダイオウイカの歯はキチンとよばれる多糖と、タンパク質との複合材料から成り、その硬度は PEEK 樹脂よりも高い (Miserez *et al.*, 2007)。また蟻の顎の先端部分も同様にタンパク質とキチンの複合材からなり、チタン合金と同等程度の硬度を示すことが知られている (Vincent *et al.*, 2004) (チタン合金はゴルフのドライバーにも使われる素材である)。タンパク質とキチンの複合材料はクチクラともよばれ、軽量で高硬度な材料として注目されている。

一方、上述したタンパク質材料はどれも大量確保が難しい。蟻の顎の先端の素材など、誰も集められない。こうした中、スパイバーが開発している構造タンパク質の量産化技術はまさにプラットフォーム技術であり、クモ糸のみならず、上述した様々な生体材料への横展開が期待されている。さらに近年、タンパク質の設計図となる遺伝情報を解読する技術が飛躍的に高度化しているため、自然界に存在する新素材とその設計図の情報はさらに蓄積していくと予想される。生命進化が作り上げてきた結晶ともいべき究極の高分子材料を、人間が使いこなす時代が今まさに、到来しようとしている。

参考文献

- Agnarsson I., Kuntner M. and Blackledge T.A., “Bioprospecting finds the toughest biological material: extraordinary silk from a giant riverine orb spider.” *PLoS One*, 5(9), 2010, p.e11234.
- An B., Hinman M.B., Holland G.P., Yarger J.L. and Lewis R.V., “Inducing β -sheets formation in synthetic spider silk fibers by aqueous post-spin stretching.” *Biomacromolecules*, 12(6), 2011, pp.2375-2381.
- Gosline J.M., Guerette P.A., Ortlepp C.S. and Savage K.N., “The mechanical design of spider silks: from fibroin sequence to mechanical function.” *The Journal of Experimental Biology*, 202(23), 1999, pp.3295-3303.
- Lazaris A., Arcidiacono S., Huang Y., Zhou J-F., Duguay F., Chretien N., Welsh E.A., Soares J.W. and Karatzas C.N., “Spider silk fibers spun from soluble recombinant silk produced in mammalian cells.” *Science*, 259, 2002, pp.472-476.
- Lewis R.V., Hinman M., Kothakota S. and Fournier M.J., “Expression and purification of a spider silk protein: a new strategy for producing repetitive proteins.” *Protein expression and purification*, 7(4), 1996, pp.400-406.
- Lyons R.E., Wong D.C., Kim M., Lekieffre N., Huson M.G., Vuocolo T., Merritt D.J., Nairn K.M., Dudek D.M., Colgrave M.L. and Elvin C.M., “Molecular and functional characterisation of resilin across three insect orders.” *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 41(11), 2011, pp.881-890.
- Malcolm B., “Biomechanics: Froghopper insects leap to new heights.” *Nature*, 424(6948), 2003. p.509
- Miserez A., Li Y., Waite J.H. and Zok F., “Jumbo squid beaks: Inspiration for design of robust organic composites.” *Acta Biomaterialia*, 3, 2007, pp.139-149.
- Omenetto F.G. and Kaplan D.L., “New opportunities for an ancient material.” *Science*, 329(5991), 2010, pp.528-531.
- Rising A., Widhe M., Johansson J. and Hedhammar M., “Spider silk proteins: recent advances in recombinant production, structure-function relationships and biomedical applications.” *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68(2), 2011, pp.169-184.
- Vincent J. and Wegst U., “Design and mechanical properties of insect cuticle.” *Arthropod Structure & Development*, 33, 2004, pp.187-199.
- Vollrath F. and Knight D., “Liquid crystalline spinning of spider silk.” *Nature*, 410(6828), 2001, pp.541-548.
- Xia X.X., Qian Z.G., Ki C.S., Park Y.H., Kaplan D.L. and Lee S.Y., “Native-sized recombinant spider silk protein produced in metabolically engineered *Escherichia coli* results in a strong fiber.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 2010, pp.14059-14063.

〔受付日 2015. 2. 25〕