

# CTLO TODAY

中部TLOニュース <http://www.ctlo.org>

No.12  
February 2012

## C o n t e n t s

[目次]

[応援演説]

遙かなる創業、ドネペジル塩酸塩の創製

京都大学 大学院薬学研究所 杉本 八郎 ..... 1 P

[中部TLOの新しい取り組み]

次世代自動車地域産学官フォーラムによる  
産学連携支援活動 ..... 2 P

[実用化事例]

超音波楕円振動切削装置EL-50Σ

多賀電気株式会社 製品開発部 取締役部長 浜田 晴司 ..... 3 P

ハンドインキュベーターの製品化

日本シグマックス株式会社 研究開発第2課 マネージャー 仁科 倫抽 ..... 3 P

カーボンナノリング:

[12]シクロパラフェニレンの製品化

東京化成工業株式会社(TCI) 技術管理本部 学術部マネージャー 小野沢 孝 ..... 4 P

D1CCマウス:関節リウマチ様病変、  
間質性肺炎および骨粗鬆症モデル動物

オリエンタル酵母工業株式会社 取締役 バイオ事業本部長 新井 秀夫 ..... 4 P

[研究室紹介]

多発性嚢胞腎症(PKD)の  
早期診断・治療マーカーの開発

藤田保健衛生大学 疾患モデル教育研究センター  
センター長 長尾 静子 ..... 5 P

環境・エネルギー問題へのキーマテリアル:  
ホイスラー化合物熱電材料によるエコ発電

名古屋工業大学 大学院工学研究科 未来材料創成工学専攻 教授 西野 洋一 ..... 5 P

高適合性の新型喉頭鏡の開発:  
New LARYNGOSCOPE

名古屋市立大学 大学院芸術工学研究科 附属環境デザイン研究所 所長 教授 國本 桂史 ..... 6 P

低侵襲な病態診断のための  
呼気分析装置の開発

愛知工業大学 工学部 応用化学科 バイオ環境化学専攻 准教授 手嶋 紀雄 ..... 6 P

CTLOトピックス

イベント 特許講演会・交流会等の開催・各種フェア等への出展

Chubu Technology Licensing Office  
財団法人 名古屋産業科学研究所 中部TLO

# 遙かなる創薬、ドネペジル塩酸塩の創製

京都大学 大学院薬学研究科 杉本 八郎

## はじめに

日本電産の社長、永守重信さんは経営の神髄を「情熱、熱意、執念」と喝破されている。いま創薬に携わる人に求められているのはこの「情熱、熱意、執念」ではないだろうか。永守さんは自社の成功秘密をこう述べている。「わが社はアホが集まっている会社だったので、難しい仕事の注文が来ても“それが出来ない”ということがわからなかった。ただひたすら執念と情熱を燃やしてやっていたら今日のように大きな会社になってしまった。永守さんの講演を聞いたとき「わが意を得たり」と喝采したものだ。

ドネペジル塩酸塩（商品名アリセプト、以下ドネペジル）の成功はこの永守さんの話と大変よく似ている。もし私が薬理の専門であったらアリセプトの成功はなかったかもしれない。アセチルコリン受容体は消化器系を中心に全身に多く存在している。アセチルコリンを増やす薬剤が開発されてもその化合物は脳内に留まっているわけではない。血液に入って全身を循環することは自明である。すると全身にある受容体に作用して副作用が多く発現してとても薬にはならないだろう。私はボケだからこの辺の事情がよく飲み込めなかった。ただがむしゃらに研究を推進してきたら成功してしまったというのが実態である。ここにドネペジルの開発経緯を述べることによって若い研究者たちが何かヒントを拾っていただけたら大変嬉しいかぎりである。

## ドネペジルの発見

### コリン仮説

1970年代にDavies,P.らやPerry,E.K.はアルツハイマー病の患者はアセチルコリン作動性神経の障害と記憶が深く関わることを論文に報告した。メカニズムは神経伝達物質であるアセチルコリン (ACh) を分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ (AChE) の働きを止めることによって、アルツハイマー病患者の脳内AChを増加させ記憶を改善するものである。これがいわゆるコリン仮説である。

従来からAChEの阻害作用があると言われている化合物にフィソスチグミンとタクリンがある。その後これらの化合物はAChE阻害作用があることがわかり小規模で臨床試験を実施してはいたが成功しなかった。その意味でこの時点ではコリン仮説はあまり見向きもされない仮説になっていた。

### 偶然の発見から出発

誰も見向きもしない仮説を私たちが取り上げたことは偶然とは言え幸運だった。もし大手企業他たくさんの企業がコリン仮説で研究を開始していたら（その後はたくさんの企業が参入したが・・・）私たちの成功は1番の名誉は得られなかったかもしれない。

コリン仮説の研究の着手は手がかりとしてタクリンの誘導体からスタートした。しかしタクリンは肝機能障害などの副作用が問題になっていた。そのためか私達が合成したタクリンの誘導体はやはり毒性が強くてタクリンからの合成展開は断念せざるをえなかった。

そんな時に私のグループでは高脂血症の薬の研究もやっていたが、その中のひとつの化合物(1)がAChを増加することを偶然発見した。この偶然の発見がドネペジル創出の端緒となり、その後約700化合物を合成し、その中から当時世界最強と思われる化合物(2)を得ることができた。

Personal history

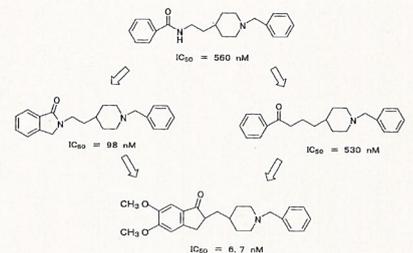


Hachiro Sugimoto

杉本 八郎

1969年 中央大学理工学部 工業化学科 卒業  
 1961年 エーザイ株式会社入社研究所(合成)研究員  
 1982年 同社 筑波研究所化学系 主任研究員  
 2000年 同社 理事 創薬第一研究所 所長  
 2003年 京都大学 大学院薬学研究科 寄附講座「創薬神経科学講座」教授  
 京都大学 大学院薬学研究科 最先端創薬研究センター客員教授  
 2011年 同志社大学生命医科学研究科 客員教授(兼任)

しかし世界最強の化合物は代謝的に不安定であったので、さらに1年研究を重ねた結果ドネペジル開発略号:E2020、商品名:アリセプトを得ることができた。



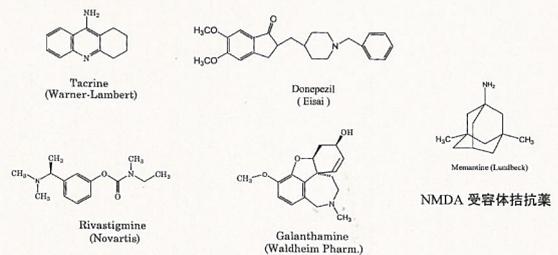
ドネペジル(商品名アリセプト)

### ドネペジルへの展開

ドネペジルは米国の臨床試験の結果は期待以上のものであった。

1996年11月に米国FDAによりアルツハイマー病治療薬として承認を得ることができた。申請から承認までわずか8ヶ月というきわめて短い期間で承認を得たことは異例なことであった。

現在、世界95カ国以上で使用されておりアルツハイマー病治療薬としては世界のゴールドスタンダードになっている。



アセチルコリンエステラーゼ阻害薬

### 世界が承認したアルツハイマー病治療

## おわりに

私の夢は生涯で3つの新薬を開発することと若い頃に決めていた。1つ目は塩酸ブナゾシンという血圧を下げる薬の開発に成功した。2つ目がドネペジルであった。3つ目の開発の途中で定年退職を迎えた。3つ目は京都大学発のベンチャー(株)ファルマエイトで進行中である。そして今は4つ目の新薬の開発も進行中である。これは岐阜薬科大学と中部TLOの方々との共同で進めている。

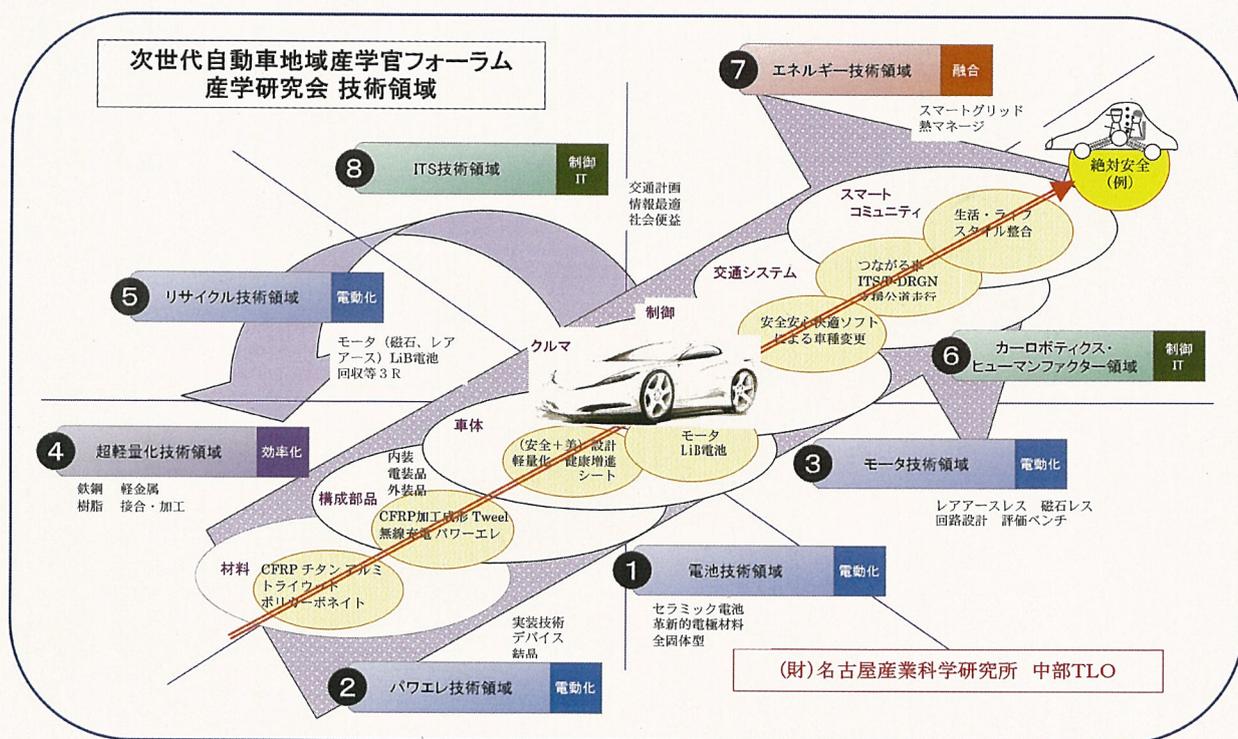
名古屋地区発の新薬の開発はぜひ成功させたい。その秘訣はなんだろうか?それは「成功するまでやめない」ことです。

## 次世代自動車地域産学官フォーラムによる産学連携支援活動 (平成22年10月からスタート)

### 世界最強の次世代自動車クラスター形成に向けたプラットフォームを構築

#### ■平成23年度の主な活動成果

- ① 次世代自動車クラスター形成に向けた「GV(グリーンビークル)戦略マップ・ロードマップ」作成  
中部地域の大学・研究機関の独自技術を織り込んで2030年までのゴール、マイルストーンを設定して作成。  
産業界が次世代自動車関連事業構想を描く際に活用できるよう、継続的にバージョンアップ。
- ② 技術開発セミナー＆ラボツアー (以下、実績の一部)
  - 電池技術領域……………セラミック関連の製造業、研究機関中心に73名参加。
  - カーロボティクス・ヒューマンファクター技術領域……………協調安全のテーマに51名の参加。
  - モータ技術領域……………レアアース等幅広い技術開発等に75名参加。



#### ■平成24年度の展開計画……………開発生産力の強化

##### ① 研究シーズと産業界とのマッチング



- 領域の細分化 (例) 超軽量化技術領域 → 鉄鋼、非鉄、複合材料、加工・溶接…
- マッチング手法の多角化 (例) セミナー＆ラボツアー、企業向けプレゼン…

##### ② 地域企業群の次世代自動車参入支援

サポイン等活用による技術の高度化  
(次世代自動車コーディネーター…中部TLO)  
中小企業向けプロジェクト提案

##### ③ 次世代自動車分野の産学拠点化

- ナショプロ等大型プロジェクト
- イノベーション拠点整備等提案

- ◆ 実施主体: 財団法人名古屋産業科学研究所
- ◆ 実施体制: 中部地域の大学、研究機関、企業等

— 実用化事例 —

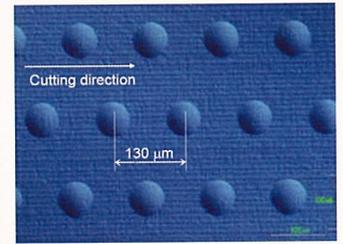
## 超音波楕円振動切削装置EL-50Σ

楕円振動切削法は、高速円振動する工具が切り屑を強制的に引っ張り出す事で、切削抵抗を著しく減少させるというもので、従来不可能とされていた領域での切削加工が可能になり、焼入れ鋼・シリコン・ゲルマニウム・モリブデン・タングステン・光学ガラス・フッ化カルシウム・超硬合金等への超精密切削加工が実現できます。この装置を用い、ダイヤモンドで焼入れ鋼を切削した場合、加工可能距離10km以上の驚異的な耐摩耗性があり、焼入れ鋼製の微細精密金型の製作コストを7分の1以下まで低減させた例があります。

また、ダイヤモンドによる超硬合金の楕円振動切削加工では、切削距離が従来比で数十倍延び、必要十分且つ実用的なナノオーダーの超精密加工が実現できました。これらは名古屋大学 社本・鈴木研究室の研究成果で、この成果を用いることにより、光学素子用超精密金型などの製造コストが大幅に低減でき、更に今後新たに開発される光学素子の性能向上にも寄与できるものと期待されています。



超音波楕円振動切削装置 EL-50Σ

焼入れ鋼への超精密微細溝加工  
提供：名古屋大学 社本・鈴木研究室焼入れ鋼への超精密微細ディンプル加工  
提供：名古屋大学 社本・鈴木研究室多賀電気株式会社 製品開発部  
取締役部長

浜田 晴司

## ハンドインキュベーターの製品化

今回、名古屋大学平田仁教授の発明された四肢用陽圧チャンパーの実施権を導入する機会に恵まれました。本発明の製品化にあたり最も配慮しなければならなかった点として、すでに先行して研究されている内容を忠実に受け継ぎながら量産への移行を可能にすることでした。先行研究において試みられていた細かな工夫を、共同発明者である株式会社松本義肢製作所様、中部TLOのご協力を賜りながら形に出来たことは、弊社にとりまして大きな財産となるものでした。

当社は1973年に創業し、製品、サービスを通じて運動器障害への取り組みを行っております。ハンドインキュベーターが使用される手は、障害が最も頻発し、高度な機能再建が求められる部位であります。これまで積極的な取り組みが出来ていなかった部位でもあります。ハンドインキュベーターの取り組みにより上記課題を克服し、尚且つ当社が新たな領域へチャレンジする良い機会としたいと考えております。

日本シグマックス株式会社  
研究開発第2課 マネージャー

仁科 倫抽

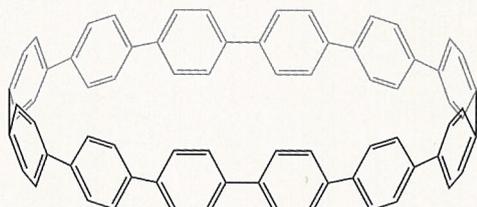


## カーボンナノリング:[12]シクロパラフェニレンの製品化

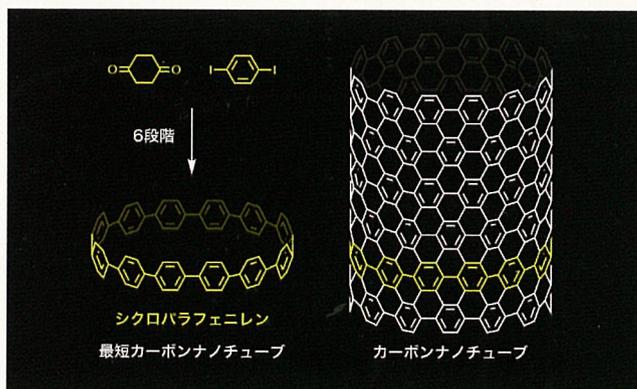
中部TLOのご紹介で、カーボンナノリング、[12]シクロパラフェニレンを製品化する機会をいただきました。[12]シクロパラフェニレンは図のようにベンゼン環がp-位で環状に12個結合した化合物で、特異な $\pi$ 電子化合物として多くの化学者の興味の対象となっていました。しかしながら、環歪みの問題から75年以上の長きに亘り、その合成は達成されませんでした。2009年、名古屋大学 伊丹教授は“L字型”ユニットを用いる方法で環歪みの問題を解消させ、シクロパラフェニレンの合成を達成いたしました。

今回、中部TLOのご紹介により、その合成法を利用させていただき、[12]シクロパラフェニレンを製品化することができました。当社がこの[12]シクロパラフェニレンを上市することで、機能性材料研究者の一助になればと思っております。

中部TLOは大学と我々民間の間の技術の架け橋役として、今後の一層のご活躍を期待しております。



シクロパラフェニレン



東京化成工業株式会社(TCI)  
技術管理本部 学術部マネージャー

小野 沢 孝

## D1CCマウス:関節リウマチ様病変、 間質性肺炎および骨粗鬆症モデル動物

今回、日清製粉グループのオリエンタル酵母工業株式会社は、名古屋市立大学 金澤博士、岡本博士の開発したD1CCトランスジェニックマウスを、中部TLOを通じて株式会社免疫生物研究所より事業譲渡を受け、2012年2月より生産販売を開始致しました。

D1CCトランスジェニックマウスは、関節リウマチ様病変、間質性肺炎および骨粗鬆症のモデル動物であり、既存の抗リウマチ薬による関節抑制効果が確認されており、従来のモデル(CIA)と比較して、ヒト関節リウマチに極めて類似した慢性進行性の病態を示します。

また、発症期間が従来の約2倍と長く、新規治療薬開発における薬効評価の期間を長く取る事が可能なモデルです。

オリエンタル酵母工業株式会社では、中部TLOの協力を得ながら、幅広い研究者にご利用頂けるよう、本モデルマウス事業を推進して参ります。



オリエンタル酵母工業株式会社  
取締役 バイオ事業本部長

新井 秀夫

### ■ D1CCマウスにおける炎症例



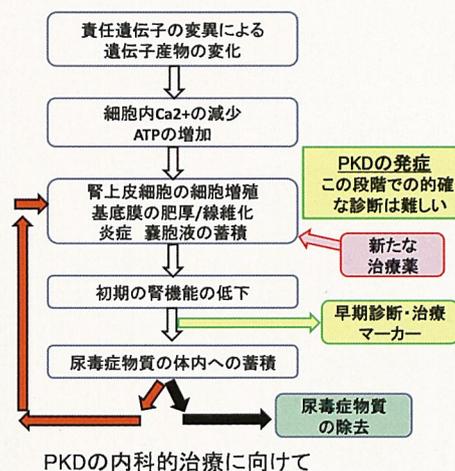
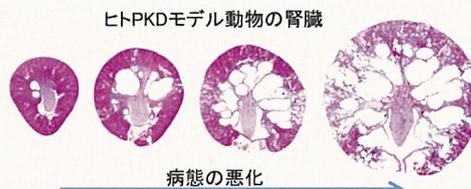
## 多発性嚢胞腎症 (PKD) の早期診断・治療マーカーの開発

腎臓をはじめとする全身の諸臓器に多数の嚢胞が発生する多発性嚢胞腎症 (PKD) は、人口1,000人に1人の患者が存在し、遺伝性疾患として極めて高い発症率を示します。患者の半数が慢性腎臓病 (CKD) から末期腎不全 (ESRD) に陥るため、人工透析や腎移植が必要となるばかりではなく、心血管疾患の発症リスクも高くなります。

そこで私共の研究グループでは、東北大学阿部高明教授および慶応義塾大学曾我朋義教授と共に、キャピラリー電気泳動—質量分析計を用いて、藤田保健衛生大学で維持しているPKD疾患モデル動物の血中尿毒症物質を明らかにし、PKDに固有な診断・治療マーカーを発見しました。この新しいマーカーを用いることで、本疾患の治療薬の開発にも大きく貢献することができます。

### [開発者のメッセージ]

PKDの患者様にとって、早期の診断・治療マーカーや有効な治療薬が少ないことは大きな負担となっております。新たなマーカーの発見によって、早期の治療開始を可能にすると共に、新たな治療薬開発の迅速化に繋がりたいと考えます。



藤田保健衛生大学  
疾患モデル教育研究センター  
センター長

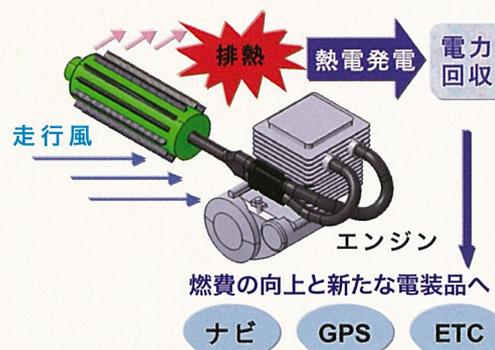
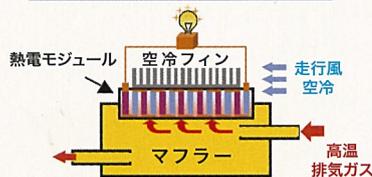
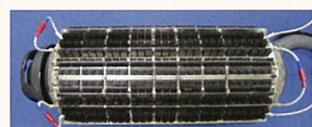
長尾 静子

## 環境・エネルギー問題へのキーマテリアル： ホイスラー化合物熱電材料によるエコ発電

熱電発電システムを自動車や自動二輪車などの移動体に導入することにより、内燃機関からの排熱を電気エネルギーとして回収することが可能となります。このため、エンジンの動力を利用して発電するオルタネータの負荷を軽くできるので、燃費の向上による省エネ効果が期待できるだけでなく、CO<sub>2</sub>のような温室効果ガスの排出量も削減できます。従来の熱電材料はビスマスやテルル、鉛など希少金属や毒性金属が主な構成元素ですが、今回開発したホイスラー化合物熱電材料は鉄やアルミニウムを主成分としており、300℃以下の温度域で優れた熱電性能を発揮することが特徴です。さらに、材料組織を微細化することにより機械的な強度を高め、大きな振動を発生する自動二輪車への搭載を可能にしました。

### [開発者のメッセージ]

自動二輪車に搭載できる熱電発電ユニットは、「地域新生コンソーシアム研究開発事業」として産学官共同体制のもとで開発しました。長時間の実車走行試験により高い耐久性を実証できたことから、自動車や飛行機を含めて内燃機関を有するすべての移動体に搭載できる可能性があります。



名古屋工業大学 大学院工学研究科  
未来材料創成工学専攻 教授

西野 洋一

## 高適合性の新型喉頭鏡の開発： New LARYNGOSCOPE

(すべての医療従事者が安全で容易に扱える喉頭鏡の開発)

現在、臨床現場で実際に使用されている喉頭鏡は、原形が100年程前に誕生し、長期間イノベーションがされず最適化されていません。このため、医療従事者は喉頭鏡を使用するにあたり、十分な訓練を経て操作技術習得の必要があります。

また、使用時は大きな加力を伴う為、軽微な操作ミスでも歯牙損傷・口唇損傷・気管粘膜損傷・喉頭脱臼など、患者に重大な損傷を与えてしまう可能性があります。これらを解決するために、人間工学、メディカルデザイン、精密金属切削技術、精密樹脂技術を活用し、従来より飛躍的に操作性が向上し、医療従事者の訓練が大幅に短縮でき、操作ミスの可能性が排除される、すべての医療従事者が安全で容易に扱える喉頭鏡の研究開発を行いました。

### [開発者のメッセージ]

医療を熟知した医師の知と人工物をイメージできるデザイナーの知が統合されることにより、人間の医療環境が革新できると考える。現状の医療機器から、より先進的に精緻な未来形を創り出すために両者の共創が必要である。



名古屋市立大学 大学院  
芸術工学研究科  
附属環境デザイン研究所 所長  
教授

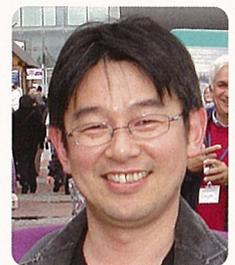
國本 桂史

## 低侵襲な病態診断のための呼気分析装置の開発

ヒトの呼気には、 $N_2$ 、 $O_2$ 、 $CO_2$ 、 $H_2O$ のほか約200種の揮発性ガスが含まれており、そのなかには特定の疾患と関係の深い代謝物質が存在します。例えば糖尿病患者の呼気には、健康な方の呼気よりも高濃度のアセトンが含まれています。呼気分析は、血液分析に代わる低侵襲な（痛みや負担が少ない）病態診断法として注目されています。呼気 $^{13}CO_2$ 分析によるピロリ菌感染の診断は、実用化されている方法の一つです。我々の研究室では、極微量（ppbvレベル）の呼気ホルムアルデヒド（HCHO）を計測する装置を開発し、喫煙後にHCHO濃度が上昇する様子をモニタリングすることに成功しています。

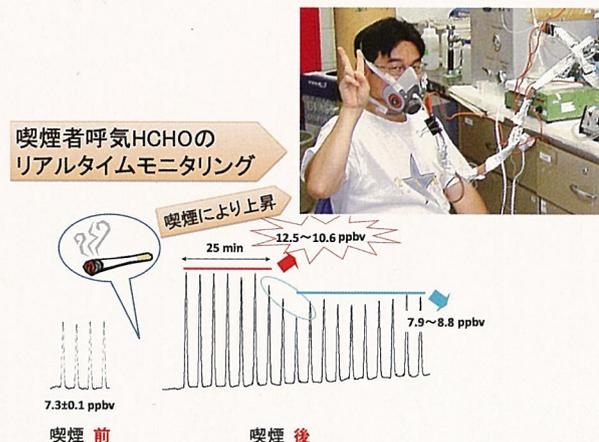
### [開発者のメッセージ]

HCHOは発がん性物質の一つと言われています。このほかの低級アルデヒドやケトン類は、がんのバイオマーカーとして有力視されており、近い将来がんが早期発見できるような装置を、作る事ができればと考えています。



愛知工業大学 工学部 応用化学科  
バイオ環境化学専攻 准教授

手嶋 紀雄



## CTLOトピックス

[2011年の中部TLO活動記録]

## ◎ 公的研究開発プロジェクトの活用

昨年に引き続き、大学の知財を活用し新たな事業展開に挑戦している企業を、地域イノベサポイン事業等の産学連携で応援いたします。

## ◎ 研究成果有体物での連携スタート

研究成果有体物（抗体、細胞、実験動物、試作機など）をより多くの企業・研究機関で活用していただけるようにデータベースを作成し、ホームページで公開することにしました。また、東京医科歯科大学、四国TLOとの連携を通じ、それぞれのデータベースも中部TLOのホームページでの閲覧が可能になりました。

今後、より多くの大学、TLOの保有する成果有体物も含め企業・研究機関の研究者の方々に有効に活用して頂くよう連携を呼びかけていく予定です。今後ともご支援を宜しくお願い致します。

## イベント

## ◎ 特許講演会・交流会等の開催

- 2011年 7月11日 ..... 次世代自動車クラスター形成に向けた「G V (グリーンビークル) 戦略マップ・ロードマップ」セミナー  
(名古屋市・名古屋大学)
- 2011年10月 5日 ..... 次世代自動車地域産学官フォーラム・技術開発セミナー&ラボツアー：電池技術領域  
(名古屋市・産業技術総合研究所中部センター 電池研究施設ほか)
- 2011年10月11日 ..... 次世代自動車地域産学官フォーラム：カーロボティクス・ヒューマンファクター技術領域  
(名古屋市・名古屋大学MG棟、工学部2号館)
- 2011年10月27日 ..... 中部TLO先進技術セミナー IN せと  
(瀬戸市・瀬戸蔵)
- 2011年11月11日 ..... 名古屋大学新技術説明会  
(東京都・JSTホール)
- 2011年11月14日 ..... 次世代自動車地域産学官フォーラム：モータ技術領域  
(名古屋市・名古屋工業大学：モータ性能評価用テストベンチ、電動機装置研究施設ほか)
- 2011年12月16日 ..... 第4回名古屋大学医学・バイオ系知財フェア  
(名古屋市・名古屋大学医学部)
- 2012年 1月20日 ..... 中部公立3大学新技術説明会  
(東京都・JST東京別館ホール)



## ◎ 各種フェア等への出展・参加(2011年)

- 2011年 6月29日～7月1日... 国際バイオEXPO (東京都・東京ビックサイト)
- 2011年 9月 1日 ..... テクノ・フェアー名大 2011 (名古屋大学・豊田講堂)
- 2011年 9月 9日～10日 ..... 大学技術移転協議会産学連携実務者ネットワーク (京都市・同志社大学)
- 2011年 9月22日 ..... イノベーションジャパン (東京都・国際フォーラム)
- 2011年10月20日 ..... 名工大・名市大合同テクノフェア (名古屋市・国際展示場)
- 2011年12月 2日 ..... アグリ創出ビジネスフェア (千葉県・幕張メッセ)
- 2012年 3月21日～23日 ..... Cphl Japan 2011 (東京都・東京ビックサイト)



## 編集後記

昨年暮れにホームページのリニューアルを行いました。ホームページを作成して10年以上経過しますが、初めてのリニューアルです。今までの特許情報に加え、研究成果有体物情報、中部地方関連のベンチャー企業リストを掲載いたしました。一度ご覧下さい。とてもシンプルな構造です。3回くらいクリックすれば、ほぼ欲しい情報にたどり着けるはずです。今後、より充実した情報をタイムリーに発信できる「場」として、ホームページを確立していくつもりです。皆様のご意見、ご感想をいただくと大変参考になります。

(羽田野)

## 財団法人 名古屋産業科学研究所 中部TLO

Chubu Technology Licensing Office (CTLO)

財団本部  
〒460-0008 名古屋市中区栄2丁目10-19 名古屋商工会議所ビル  
TEL: 052-223-6639 FAX: 052-211-6224

中部TLO  
〒464-8603 名古屋市中区千種区不老町 名古屋大学VBL棟4階  
TEL: 052-783-3517 FAX: 052-788-6012

CTLO 検索

E-mail: ctlo@nisri.jp URL: www.ctlo.org

CTLO Today (中部TLOニュース) No.12  
2012年2月29日 発行