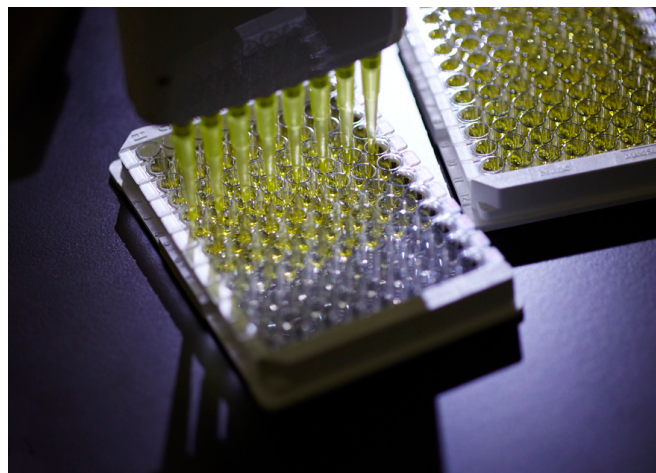




健康・安心社会を実現
「大学発事業創出実用化研究開発事業／脳梗塞・腎不全
バイオマーカー：アクロレイン測定キット開発事業」
(取材日January 2015)

世界初！ バイオマーカー測定により、 高精度で脳梗塞のリスクを評価

株式会社アミンファーマ研究所



大学発のベンチャー起業 産学連携により脳梗塞リスク評価ビジネスの新市場を開拓

発症後にまひ、運動不能などの後遺症を伴う脳梗塞は、日常生活に多大な支障をきたすため、患者のQOL(Quality of Life)の観点からも早期発見法の確立が望まれています。しかし、現在関心を集めている、がん、心臓疾患、脳梗塞の三大疾患の中で、脳梗塞だけはバイオマーカー(*なるほど基礎知識を参照)が見い出されていないため、早期診断が進んでいませんでした。

現在脳梗塞の早期診断にはMRI(Magnetic Resonance Imaging:核磁気共鳴画像法)検査が知られていますが、費用が比較的高額であることや、検査に数十分要するため集団検診などで行うことが困難でした。

そうした中、NEDOではより簡便に脳梗塞リスクを評価できる技術の実用化を目指し、千葉大学大学院薬学研究院教授の五十嵐一衛氏によるバイオマーカーの開発を2005年から3年間、「大学発事業創出実用化研究開発事業／脳梗塞・腎不全バイオマーカー：アクロレイン測定キット開発事業」として支援しました。

五十嵐氏は、大学での研究成果を社会に役立てたいと、退官直後の2007年4月に大学発のベンチャー株式会社アミンファーマ研究所を設立し、社長に就任し

ました。アミンファーマ研究所は、千葉大学大学院薬学研究院におけるポリアミン(*)の生理作用基礎研究の成果を応用し、世界で初めて血液検査にて簡便かつ高精度に評価するバイオマーカー測定を基にした脳梗塞リスク評価の実用化に成功しました。

脳梗塞では、脳の血管が詰まり、その結果、周囲の細胞が壊れていきます。そうすると、細胞中のポリアミンが漏出し、代謝物としてアクロレイン(*)が血中に増えます。また、アクロレインの増加によりニューロン、マクロファージなどからIL-6(* インターロイキン-6)が誘導されます。さらにIL-6が肝臓においてCRP(* C-リアクティブ・プロテイン)産生を誘導します。このように脳梗塞により血中のアクロレイン、IL-6、CRP濃度が増加します。これらの濃度を測定することと、被験者の年齢を考慮に入れた独自のリスク算出法により脳梗塞のリスク(無症状性脳梗塞)の検出が可能になりました。

開発した脳梗塞リスク評価は、2013年の実績で年間17000人が利用し、事業開始からの利用者累計は6万人を超え(2014年度現在)、現在は経常黒字を達成。大学発のベンチャーとして確実に前進しつつあり、また、社会に脳梗塞リスク評価ビジネスという新しい医療検査分野を創出しています。

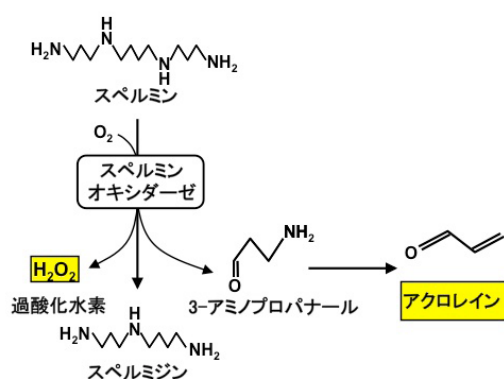
基礎研究の成果

世界初の脳梗塞に対するバイオマーカーが明らかに

五十嵐氏は、生体内の低分子であるポリアミンの生理的役割の解明などの研究を行ってきたうちに、偶然、ポリアミンの代謝物であるアクロレインの強い毒性を発見しました。そこで、さらに研究を進め、ポリアミンの1種であるスペルミンが代謝されてスペルミジンになる過程を精査したところ、毒性物質として活性酸素の1種である「過酸化水素 (H_2O_2)」とアルデヒドの1種である「アクロレイン」が同じ量だけ産生されることがわかりました〈図1〉。また、過酸化水素とアクロレインの細胞毒性を調べてみると、一般的に毒性が高いといわれる過酸化水素よりもアクロレインの方が10倍以上も毒性が高いこともわかりました〈図2〉。細胞が壊れると細胞内のポリアミンは酸化分解され、毒性の高いアクロレインが産出されるのです。

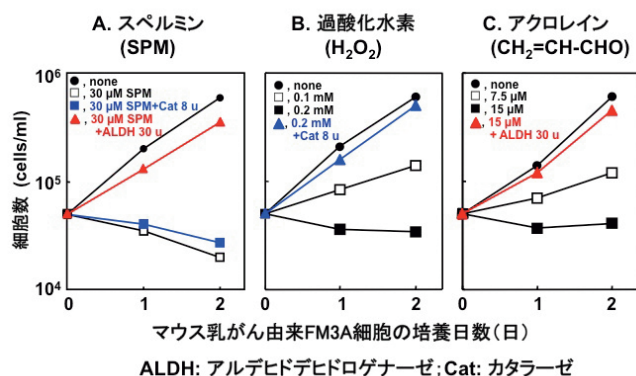
「アクロレインは細胞が壊れることによって生じる病気のバイオマーカーとして使えるのではないか」という発想から、五十嵐氏はそれまでバイオマーカーの存在しなかった脳梗塞に着目し、アクロレインが脳梗塞のバイオマーカーとならないかどうかを検証しました。その結果、アクロレインが血漿中のタンパク質と結合してできるPC-Acro等が、脳梗塞患者の血液で統計学的有意に上昇していることを突き止めました。しかも、その数値はMRIなどの画像診断で測定した脳梗塞の大きさと強く相関しており、アクロレインが世界初の脳梗塞に対するバイオマーカーとなることが明らかになったのです。

図1 ポリアミンからのアクロレインの産生経路



ポリアミンの一種であるスペルミンは、生体内にある酸化酵素（スペルミンオキシダーゼ）によって、スペルミジンに代謝されるとともに、同じ量の過酸化水素（ H_2O_2 ）とアクロレインが産生される。

図2 過酸化水素とアクロレインの細胞毒性の比較



H_2O_2 やアクロレインは、いずれも細胞増殖を抑制するが、 H_2O_2 はカタラーゼ（図B）によって、アクロレインはアルデヒドデヒドロゲナーゼ（図C）によって無毒化され、細胞増殖する。図Aのスペルミンから生じる H_2O_2 を十分に無毒化できる量のカタラーゼを加えても増殖は抑制されるが、アルデヒドデヒドロゲナーゼを加えると増殖するようになる。アクロレインは細胞増殖に強い毒性を示す。

（提供：株式会社アミンファーマ研究所）

アミンファーマ研究所の設立 科学と経営、NEDOフェローで研鑽を積み起業

五十嵐氏は、NEDOの「大学発事業創出実用化研究開発事業／脳梗塞・腎不全バイオマーカー：アクロレイン測定キット開発事業」によって、アクロレインをバイオマーカーにした脳梗塞リスク評価の測定キットの研究開発を進めました。さらに、大学退官直後に、大学での研究成果を社会に役立てたいという五十嵐氏の意志に共感したメンバーとともに、大学発のベンチャー株式会社アミンファーマ研究所を設立しました。

起業のパートナーとなったのは、現在専務を務める片桐大輔氏です。千葉大学大学院医学薬学府で博士課程を終えた片桐氏は、五十嵐氏のもとで研究と起業の準備を行い、アミンファーマ研究所の設立に携わりました。片桐氏は語ります。「五十嵐先生とは、大学入試の面接時からご縁があり、先生の研究姿勢や実績、薬学を実学として役立たせたいという思いに共感していました。先生が退官と同時にアミンファーマ研究所を設立して、世の中になかったバイオマーカー測定による脳梗塞リスク評価を普及したいという考えにも同じ思いがありましたが、会社を設立するにあたって科学者として先生とご一緒するよりも、事業化のマネジメント人材としてご一緒することが重要と考えました。そこで、その当時に制度として実施されていたNEDOの産業技術フェローシップ事業^(*)に応募し、採択され、NEDOフェローとして参画しました」。

【*研究成果を事業化する人材を育成するため、研究者が専門分野を超えて経営学等を学ぶ事業】

NEDOフェローとして研究成果の実用化や企業化、知財管理などを千葉大学産学連携・知的財産機構（現・千葉大学学術研究推進機構産業連携研究推進ステーション）と連携しながら約2年半、研鑽を積んだ片桐氏は、大学内での研究を理解し、それを生かせる社会ニーズを探すというベンチャー起業のノウハウを身につけて、アミンファーマ研究所の設立に役立てていきました。アミンファーマ研究所以外にも、いくつかの大学発ベンチャー企業立ち上げ支援を担当した片桐氏は、「NEDOフェローとして培った知識や、ともに勉強し、現在、各地の産学官連携のキーマンになっている人たちとの人脈は、私の大きな財産となっています」と語っています。

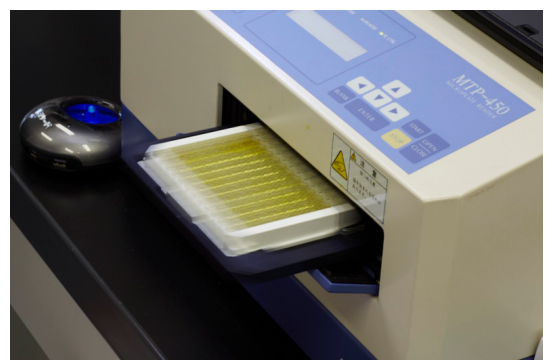
周囲の支援と人の輪に恵まれて…

片桐氏は次のように語ります。「起業するためには資金面が大きな問題となります。設立初期の当時の環境では、いわゆる“バイオ”関係は時間がかかるということで敬遠され、ベンチャーキャピタルによる出資や金融機関からの融資などの資金は望めませんでした。しかし、当社の場合は幸いにも五十嵐先生の人脈をはじめ、エンジェル投資家ともいえる方に恵まれました。また、会計の専門家である蒲池孝一氏がメンターとなって内部統制制度の立案などに協力していただけたおかげで、何とか船出できました。

脳梗塞リスク評価を事業化するに当たっては、臨床研究による科学的な評価も必要不可欠です。この時、力になったのが隣接する千葉大学医学部との連携でした。千葉大学発の技術の実用化に向けて、医学部の多くの先生方のご協力のおかげで約1000例ほどの臨床データの取得、研究が遂行でき、これによって事業化に向かうことができました」。



脳梗塞リスク評価のため、脳細胞が壊れたときに産生するアクロレインの量を装置を使って測定する



装置に検体を挿入し、アクロレイン量を測定する

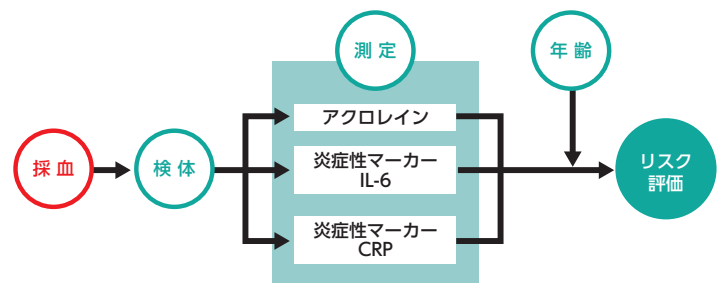
3種のバイオマーカーによって脳梗塞リスクを評価

アミンファーマ研究所が実用化した脳梗塞リスク評価は、脳梗塞のリスクである無症候性脳梗塞と相関するバイオマーカーを測定し、脳梗塞のリスク情報を提供するものです。使用しているバイオマーカーは、アクロレイン、IL-6、CRPの3種類。

脳細胞が壊れることで細胞中のポリアミンが細胞外に漏出し、ポリアミンオキシダーゼ (PAO) により酸化分解されてアクロレインが産出されます。また、アクロレインの増加によりニューロン、マクロファージなどからIL-6が誘導されます。さらにIL-6が肝臓においてCRP産生を誘導します。これらの関係は、細胞が傷ついたり壊れたりした時に生じるアクロレインの量が増え、その防御反応としてIL-6が増え、それに伴ってCRPの量も増えるというものです。

これら3つのバイオマーカーの血液中の量を測定し、また、加齢によって脳梗塞リスクが上がることも考慮して、脳梗塞リスクを評価します(図3)。評価結果は、「高値」、「境界値」、「低値」の3種類で、「高値」の方には脳ドックなどの画像診断での精密検査を勧めています。これまでの研究結果から、約85%の精度で脳梗塞のリスク(=無症候性脳梗塞)を見つけると示されました。さらに、「高値」と判定され精密検査を受けた方のほぼすべての方から、無症候性脳梗塞が見つかっています。無症候性脳梗塞が発見された方は、そうでない方に比べて、向こう7年間に脳梗塞を発症するリスクが10倍程度に上昇することがわかっています。

図3 アクロレインと2種類の炎症マーカーによるリスク判定



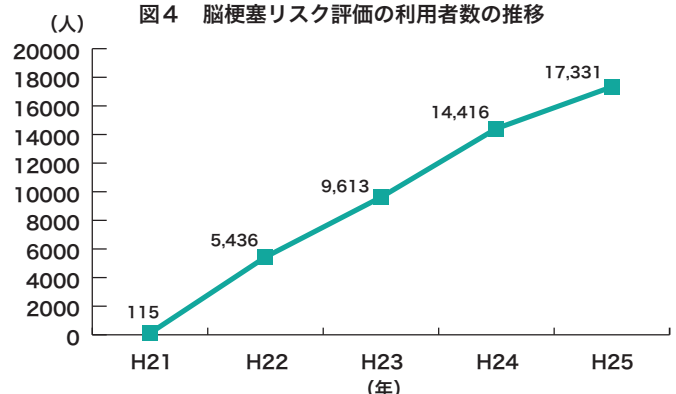
アクロレインと2種の炎症性マーカーの量を測定し、これに経年的な脳の変化を考慮して、脳梗塞のリスクを評価しています。

臨床検査会社との提携で検査規模を拡大、社会ニーズに応える製品として高評価を得る

「事業の開始期では、脳梗塞リスク評価は、病院等に直接働きかけ、採血してもらったものを直接当社へ運んでいただき、分析していました。しかし、限られたメンバーで行っている事業ですから、病院の数が増えてその事務作業が膨らんでくると、なかなか事業拡大が難しくなってきます。そこで、検体検査を専門に行っている臨床検査会社に着目し、事業内容の一部連携によって検査規模の拡大を図りました。その結果、市場投入直後の2007年には115人だった利用者数が、2013年には17,000人へと拡大し、事業開始期からの利用者累計は6万人を超え(2014年度現在)、単年度経常黒字も達成しています(図4)」と片桐氏は語ります。

アミンファーマ研究所の脳梗塞リスク評価は、「第39回発明大賞本賞」や「第6回ベンチャーカップCHIBAグランプリ」などを受賞し、社会ニーズに応える製品として非常に高い評価を得ています。また、大学の研究成果を産学官の効果的な連携により事業化した取り組みが評価され、「平成26年度産学官連携功労者表彰」を受賞しています。

図4 脳梗塞リスク評価の利用者数の推移



(株式会社アミンファーマ研究所提供資料をもとに作成)

アミンファーマ研究所の常勤スタッフは7名。事務職員を除くすべてが博士号取得者で、脳梗塞リスク評価の運用業務のほか、五十嵐氏の研究シーズを元にしたさらなる研究に従事しています。「5年間で軌道に乗せる」と決めてスタートしたアミンファーマ研究所ですが、五十嵐氏は次のように語っています。「5年で軌道に乗せるという計画は、単年度経常黒字化したことで達成できたと思います。今後は、リスク評価としてだけではなく、臨床検査薬として薬事承認を取得する展開、または治療薬の開発としての展開も視野に研究開発と事業化を進めていきたいと考えています。経営基盤を安定化して、ここで働くスタッフが、安心して研究ができる環境を作りたいと考えています」。



採血を受ける五十嵐氏。簡単な血液検査で脳梗塞リスクを評価する。
(提供:株式会社アミンファーマ研究所)

次に目指すは尿検体による脳梗塞／認知症バイオマーカー

アミンファーマ研究所が次のターゲットとして取り組んでいるのが、血液よりも簡便に採取できる尿を使ったアクロレインの測定方法の確立です。この基礎研究は、NEDOの「イノベーション推進事業／尿中アクロレイン化合物の測定法開発とその臨床応用」(2009年度～2010年度)プロジェクトによって行われ、現在は具体的な測定方法と臨床研究に向けた準備が進んでいます。

五十嵐氏は、「尿による脳梗塞リスクの検査は、現在は開発の8合目ぐらいまで来ています。臨床研究にはある程度の時間がかかるでしょうが、血液検査での知見もあるのでスムーズに進むと考えています」と話しています。尿による検査が実用化し普及すれば、脳梗塞リスク評価がより簡単にできるようになります。

また、脳梗塞と同じように脳の細胞が壊れる認知症についても、アクロレインがバイオマーカーとしての機能を果たすのではないかと考えられます。現在、日本には脳梗塞の患者は150万人いるといわれていますが、認知症の患者はその3倍の450万人いると推定されています。認知症に対するバイオマーカーとして実用化できれば、その効果は絶大です。「この開発は、まだ端緒についたばかりですが、一歩ずつ確実に進んでいます。こうした開発を進めることによって、アミンファーマ研究所は高齢者のQOL向上に貢献していきたいと思っています」(五十嵐氏談)

(2015年1月取材)

このプロジェクトのここに注目！▶

「大学発事業創出実用化研究開発事業／ 脳梗塞・腎不全バイオマーカー： アクロレイン測定キット開発事業」

このプロジェクトがはじまったのは？

大学発事業創出実用化研究開発事業は、大学等における研究成果を活用して、民間事業者と大学等が連携して行う実用化研究等を支援することにより、民間事業者による大学等の成果の事業化を促進することを目的とした制度です。民間企業と大学間で技術ニーズとシーズが一致して、民間企業等から技術移転機関に研究資金が提供される場合、NEDOもその技術移転機関に補助を行うものです。2002年度より開始し、2007年度以降は、技術移転を扱う組織のみならず、民間企業と大学の産学連携による研究開発も対象に加え、支援しています。

プロジェクトのねらいは？

産学連携のこの取り組みにより、大学等の基礎研究成果の社会還元を促し、その実用化研究を支援することで、新規産業の創出や雇用創出等による産業競争力の強化を図ります。本プロジェクトでは千葉大学で行われてきたポリアミンの基礎研究の成果を応用し、簡便に脳梗塞リスクを把握するアクロレイン測定キットの開発・実用化を目指しました。

NEDOの役割は？

NEDOはこの制度によって、大学の「知」を社会に効率的に還元し、それが円滑に稼働する仕組みの構築とその運用支援を行ってきました。さらに本プロジェクトでは、産業技術フェローシップ事業による人材育成が、大学発ベンチャー企業の立ち上げに大きく貢献しています。産学連携の体制構築だけでなく、基礎技術からの事業化への支援、それを担う人材の育成を通じて、開発から事業化への関門である「死の谷」を越えるための橋渡しを行いました。

「脳梗塞リスク評価に関する用語解説」

バイオマーカー:

人が病気にかかった時、痛み・発熱などのさまざまな症状が出ます。こうした変化は、当然目に見える部分だけではなく身体の中にも起きています。ある種の病気では、罹患することによって血液中の特定の物質が増える（あるいは減る）ことがあります。例えば、何かの病気を発症した時にどのような物質が増えるかがわかっているれば、血液検査によってその物質の変化を調べることで、その病気の進行度やリスクが判定できます。こうした物質のことをバイオマーカーといいます。

ポリアミン:

生命に必須の細胞増殖因子であり、生体低分子の一つですが、以前はその役割や作用機序があまり明確ではありませんでした。五十嵐氏はポリアミン研究の草分けの一人で、日本における第一人者です。五十嵐氏の研究によって、ポリアミンの生理的な作用機序、ポリアミンのタンパク質合成における合成促進メカニズムが分子レベルで明らかになりました。

アクロレイン:

アルデヒドの一種で CH_2CHCHO の化学式で示されます。アルデヒドにはシックハウスの原因となるホルムアルデヒドや二日酔いの原因になるアセトアルデヒドなどがあります。

IL-6(インターロイキン-6):

細胞間コミュニケーションの機能を果たし、種々の生理現象や炎症反応などに関与している糖タンパク質です。炎症等が起こることで、マクロファージ等の免疫に関与する細胞や神経細胞などから分泌されることが知られています。

CRP(C-リアクティブ・プロテイン):

正常な状態では血液中にごく微量にしか存在しませんが、炎症や組織細胞の破壊が起こると血液中に増加するタンパク質です。IL-6が肝細胞に結合することで、肝臓からの分泌が誘導されます。組織の損傷に鋭敏に反応することから、炎症に対するバイオマーカーとして広く利用されています。

無症候性脳梗塞:

自覚症状がない小さな脳梗塞ですが、脳卒中、認知症になりやすいと言われています。

「大学での研究成果を社会に役立てる」

「一般論と異なるデータが出ると、新しい発見がある」

株式会社アミンファーマ研究所 社長 五十嵐 一衛 氏

千葉大学の薬学部臨床生化学の教授として研究開発を進める一方、副学長として大学キャンパス内のイノベーションプラザの設立に尽力し、産学官の連携を推し進めてきた五十嵐氏。退官後に設立したアミンファーマ研究所は、五十嵐氏の考える「薬学は実学である。研究の成果は社会の役に立てなくてはならない」という信念のもとに作られました。「うまくいったときよりも、ネガティブデータが出ると、何か新しい発見があるのではないかとワクワクします」と語る五十嵐氏の、人とは違った観点から取り組む姿勢が、過酸化水素ではなくアクロレインに着目したこの研究のベースとなっています。



五十嵐 氏

「新しい科学の発見を実用化していくことが喜び」

株式会社アミンファーマ研究所 専務 片桐 大輔 氏

薬学博士として研究者としてのバックグラウンドを持ちながら、NEDOの産業技術フェローシップ事業にて技術シーズの実用化・事業化や会社経営に関する養成を受けた片桐氏は、アミンファーマ研究所の設立から現在まで、同社専務として経営を担当する事業化のキーパーソンです「これまで社会になかった新しい科学の発見を実用化することに、大きな喜びを感じています。事業化には様々な障害があり、予想通りにいかないこともあります。自然科学を対象とした研究を通じて学んだ『現象に真摯に向き合い、謙虚に受け止める姿勢』を忘れずに、自然体でいこうと思っています」と語っています。



片桐 氏

関連プロジェクト

「大学発事業創出実用化研究開発事業／脳梗塞・腎不全バイオマーカー:アクロレイン測定キット開発事業」
(2005年度～2007年度)

「イノベーション推進事業／尿中アクロレイン化合物の測定方法開発とその臨床応用」(2009年度～2010年度)
http://www.nedo.go.jp/activities/CA_00019.html

「イノベーション実用化ベンチャー支援事業／脳梗塞重症度診断のためのアクロレイン関連測定キットの開発」(2013年度)
http://www.nedo.go.jp/activities/ZZJP_100051.html

「平成25年度 イノベーション実用化ベンチャー支援事業／
脳梗塞重症度診断用尿中アクロレイン代謝物測定キットの開発」(2014年度)
http://www.nedo.go.jp/activities/ZZJP_100079.html

「産業技術フェローシップ事業」(2000年度～2010年度)
http://www.nedo.go.jp/activities/CA_00188.html