

### 13. 高機能物質研究所

#### (1) 研究活動

##### ①論文等研究成果の発表状況

###### 【現状の説明】

ハイテクリサーチセンターである高機能物質研究所は、種々の合成法や分離・抽出法ならびに分析・解析技術を駆使して高機能物質の創製と機能評価法の開発さらには創薬への展開に挑んでいる研究者を結集し、組織内の有機的な連携による情報交換と技術協力を容易にするとともに、各人の研究の位置づけを明確にして学問上の相互刺激を促すことを目的として次の3つのプロジェクトを含むハイテクリサーチセンターとして平成12年(2000年)度にスタートした。初期には、神経変性疾患の原因蛋白の機能解明と治療薬の開発(医薬学部を中心に9人)、多分子間の協同作用による機能発現のシステム解析と次世代物質の創製(理学部を中心に14人)、システム構造制御による高機能発現と固体新素材の創製(理工学部を中心に9人)の3つのプロジェクトで研究を推進し、第1期の5年が終了した時点の平成16年度にこれらを総括し、研究を集約し社会的にも大きく貢献することを目標に、研究テーマを、ナノ要素から要素間ネットワークに至る広域空間探索とバイオ新素材への展開(理工学部中心の8人)および生体システムからみた病態の解明と創薬への応用(理・薬学部中心の7人)に集約し、新たに研究をスタートした。

生命現象は、階層性、高可塑性、高冗長性などを特徴とし、動的なネットワークによって支えられている。生命活動の各階層での特性発現の基盤となる素子の特徴と各素子を構成要素とするネットワークの特徴とをさまざまな手法で解明し、新しいバイオ素材の開発を目指す。まず、生体モデル溶液における水や溶媒の構造、ダイナミクスおよび生体分子構成原子の電子構造状態や、生体中の鍵物質を、軟X線分光・中性子回折解析法技術、脳機能の行動薬理的解析法、超臨界流体計測技術等を用いて解明する。これらの研究は、これまで見過ごされてきた細胞膜レベルの物質の挙動やそれらのやりとりを原子の目、分子レベルの目で解明することから始まり、高次なネットワークであるバイオ階層レベルまでを明らかにする。続いて、自己組織化の構成的モデル実験と理論的解析や微小脳動物のニューロンネットワークの解析を実施して生体ネットワークの基本的特徴を明らかにし、病態理解の新たなパラダイムとそれに基づく治療薬および生体系新素材の開発指針の構築を目指す。プロジェクトの年度ごとの成果は毎年度末に成果報告会を開催し内外からの評価を行うとともに成果報告書を発行し関係機関に送付して評価・検証に役立てる。

まず、研究成果の外部発進の第一は、専門の学術雑誌への研究論文の発表であり、表2に過去5年の学術論文数を示す。個人差はあるものの、欧文と邦文の合計論文数は年間64～87編である。

次に、本研究所の刊行物として、1期目の成果として平成17年3月に福岡大学高機能物質研究所・研究成果終了報告(冊子体・全718頁)を刊行し、2期目の平成18年3月ならびに平成19年3月に同・研究成果報告(冊子体・それぞれ全221頁と全225頁)を刊行し、研究成果をまとめて報告した。また、2年間に本研究所の主催ないし共催の研究成果報告会及びプロジェクト1研究会を合計4回(主催3回、共催1回)開催し、各スタッフの共同研究者を含めて延べ31人の研究成果を学内外に紹介した。さらに、本学研究推進部発行の定期刊行物「Research」誌上においては、2年間にスタッフの研究成果を1編報告している。本研究所主催の公開セミナーおよび研究会も予算計上し、着実に公開発表を行ってきた。特に産官学連携のセミナーには毎年成果を発表し、地場

#### IV. 教育研究施設・付置研究所 高機能物質研究所

産業界からの評価も得ることができた（特許2件）。

表1 過去5年の学術論文数（研究スタッフ数 9人）

| 年度   | 平成14年度 |    | 平成15年度 |    | 平成16年度 |    | 平成17年度 |    | 平成18年度 |    |
|------|--------|----|--------|----|--------|----|--------|----|--------|----|
| 種別   | 欧文     | 邦文 | 欧文     | 邦文 | 欧文     | 邦文 | 欧文     | 邦文 | 欧文     | 邦文 |
| 論文数  | 68     | 10 | 78     | 9  | 60     | 8  | 66     | 10 | 53     | 11 |
| 総論文数 | 78     |    | 87     |    | 68     |    | 76     |    | 64     |    |

#### 【点検・評価】

5年間のプロジェクト所員の学術論文発表数は373報、特許申請2件を数える。また、毎年の研究成果は、高機能研主催の発表会（毎年度末開催）および研究成果報告書に報告している。各所員の主たる研究成果は、それぞれの専門性の高い学会誌や権威ある学術雑誌などに公表し、研究活動は概ね良好であると評価できる。しかしながら、研究員同士の交流が少なく、それぞれの専門知識を共有することで正確で迅速な研究体制を構築する必要がある。プロジェクト内でのセミナー開催による講演の回数が不足している感は否めない。

#### 【改革・改善策】

本研究所を共同研究室としての性格から共同体としての組織に改編し、個人の評価システムを含む組織としての評価システムを確立する。一方、本研究所の定期刊行物の出版を制度化するとともに、その全内容をホームページ上でも公開していく。

#### ②特筆すべき研究分野での活動状況

##### 【現状の説明】

プロジェクト1では、各階層での特性発現の基盤となる素子の特徴と各素子を構成要素とするネットワークの特徴の解明、新しいバイオ素材の開発を目指した。まず、in-situ XANES スペクトル測定用新規軟X線分光装置を開発し、溶液中のNa<sup>+</sup>イオンやAl<sup>3+</sup>イオンのXANES スペクトル測定からこれらイオンの溶存構造の解明。アルコール-水混合溶液の構造転移が起こる組成における、ペプチドの $\alpha$ -ヘリックス形成やアミロイド繊維溶解が促進機構の解明。能動機能性を内包するマイクロゲルアレイをつくり要素間コミュニケーションにおける揺らぎの役割の解明を行った。さらにハブ血清中のSSP-1の活性断片はS-S結合でつながった複数のペプチド鎖のN端ドメインにあるループ構造が活性に関与することを見いだした。また、アリの非接触による攻撃行動の発現は嗅覚による可能性が非常に高く鍵物質が存在することを示唆した。一方、スプレイドライ法により作成した水酸アパタイト Zn-HAp 多孔質粒子は全てのタンパク質において PLA 栓塞が薬物放出挙動を制御することが可能であること、円筒型の攪拌翼と容器の壁面に発生する剪断応力を利用することで、攪拌エネルギーを効率的にナノ粒子の分散エネルギーに変換することが可能であることを明らかにした。さらに、ナノサイズの磁性粒子の2次元配列膜は50K以上で可逆的で履歴のない磁化-磁場特性を示し、これは磁気異方性エネルギーと熱エネルギーが同程度となった「超常磁性」状態を示したものであることを見いだした。これらの理論と物性から新しい生体システムの階層性に役立つバイオ素材の創成を行った。

プロジェクト2では、プロジェクト1との連携で開発したバイオ素材を神経難病であるアルツハイマー病などの神経変性疾患に応用することを最終目的にし、ヒトの高次機能の病態を動物で如何に再現するかを大きなテーマにして研究に取り組んだ。まず、アルツハイマー病の原因遺伝子に移

入した 5 種類の遺伝子改変マウスを作成し、高次機能（学習）障害を分子生物学的、神経化学的、行動薬理学的な学際的アプローチを行い、病態動物作成の第一歩を築いた。さらに我が国の高齢者の実情を考慮して、生活習慣病要因を背景にもつ簡易型病態モデルを作成するなど、この分野では未踏の研究を遂行した。本プロジェクトの成果である疾患の分子病態の解明は、カルシウム拮抗薬の本病への応用という全く新しい創薬に結びつき、さらにはマイクロドメイン矯正薬の創薬の第一歩を踏み出すこともできた。アルツハイマー病研究は病態解明にとどまらず、原因蛋白である  $\beta$ -アミロイド分子を人工的に合成しその凝集機序を基礎化学、物理の観点から考察するところまで完了した。また、この研究は同じ神経変性疾患であるパーキンソン病についてもその病因の大きなヒントになり、実際にレビー小体形成機序の一旦を明らかにすることができた。疾患による症状を病態動物で観察するための行動学的アプローチは我が国でもその専門性をもって行えるところは数機関しかなく、本研究所の学会レベルでの高評価につながった。疾患を分子レベルから行動まで階層的に研究したことは他に例を見ない本研究所だからこそできた学際的研究である。

#### 【点検・評価】

特筆すべき研究分野の成果は、毎年度末の高機能物質研究所成果報告会で報告し、点検・評価を受けた。各々のプロジェクトの研究成果はそれぞれ学会レベルでは非常に高い評価を受けたが、高機能物質の創成を目指すという意味での両プロジェクトの研究面での連携は十分であったとは言えない。

#### 【改革・改善策】

本研究所の組織の改編を進める。現スタッフの業績を再評価した上で、2つのプロジェクトの目標をさらに鮮明にし、お互いの研究成果の協力体制を強化するとともに、研究活動の相互評価システムを確立する。今後の研究方針としてはまず、今回の成果で見出されたいくつかの鍵要素あるいは鍵物質が生体系ネットワークにおいて如何に機能しているかを明らかにし、新しいバイオ素材として確立し、疾患の分子病態および治療薬開発に応用するために、プロジェクト合同研究成果発表会を頻回に行う。

### ③研究助成を得て行われる研究プログラムの展開状況

#### 【現状の説明】

プロジェクト1では、各階層での特性発現の基盤となる素子の特徴と各素子を構成要素とするネットワークの特徴の解明、新しいバイオ素材の開発を行った。すなわち、まずプロジェクト1では、生体モデル錯体の in-situ XANES スペクトル測定用新規軟X線分光装置を開発しナノレベルの分析・解析を可能にし、この手法を広く応用し、タンパク質のアルコール誘起  $\alpha$ -ヘリックス形成やアミロイド繊維溶解は溶媒クラスター構造変化に伴う選択的溶媒和など、タンパク質の技術からプロテオームやメタボローム解析法および3次元微細構造解析法を行い生体ネットワークを広域に探索しつつ生体ネットワークの素子となるバイオ新素材を創製をした。一方、超臨界二酸化炭素により微粒化・マクロカプセル化に成功し、バイオ新素材の生体応用を現実化した。

プロジェクト2では、主として神経変性疾患の分子病態解明に焦点を合わせ、神経膜のドメイン機能異常の原因分子を同定し、病態との関係性を解明し、マイクロドメイン病としての新たな分子病態像を構築し、これまでにない新しい治療法を開発することを目指した。その結果、インスリン抵抗性がアルツハイマー病を増悪する機序を発見し、神経変性疾患にマイクロドメイン矯正療法という全く新しい治療法を提言することができた。

#### IV. 教育研究施設・付置研究所 高機能物質研究所

以上の2つのプロジェクトの有機的連携により、生体組織レベルで進められてきた従来型の研究から大きく脱却し、膜およびその通過ドメインというナノレベルで生じる現象を、軟X線分光・中性子回折技術や超臨界流体測定法技術を用いて解析し、その結果を用いて各素子間関係を解明し、さらにモデル化することによって全く新しい病態像の解明や生体新素材の開発が可能になると考えられる。

##### 【点検・評価】

脳の神経変性疾患の分子病態を明らかにし治療薬を新しいバイオ素材に求めるという研究目標は、プロジェクト1に掲げるように階層的に連携をもって進めていかなければ達成が難しい。プロジェクト内およびプロジェクト間での階層的連携が十分であったとは言えない。班員である研究者の個々の研究テーマも1つの目標に向かった統一性に欠いている。高機能物質創成に向けた1つの道筋の中で、各員が研究テーマを集約して目標達成に向かうべきであろう。

##### 【改革・改善策】

現時点では、現行プロジェクトの研究課題の中で特に有望な研究テーマについて、大学の協力を得て高機能物質研究所を中心に継続推進させていく。同時に、1年間の体制整備期間を置き、これまでの実績を再評価した上で新しいプロジェクトを展開させ、新規研究代表者を始めとする参加スタッフの慎重な人選を進めて、改めて私立大学学術研究高度化推進事業の一つへ申請する。

#### (2) 研究における国際連携

##### ①国際的な共同研究への参加状況

##### 【現状の説明】

プロジェクト1では、生体モデル錯体の in-situ XANES スペクトル測定用新規軟X線分光装置の開発研究は世界一の軟X線シンクロトロン光源であるアメリカの Lawrence Berkeley National Laboratory の Rupert C.C. Perera 博士らや University of Nevada の Dennis Lindle 博士らとの共同開発であり、引き続き両グループの協力を得ている。また高度な解析技術を要する中性子回折実験と解析は国内のほかイギリスの Rutherford Appleton Laboratory の A. K. Soper 博士らやフランスの Laboratoire Leon Brillouin の A. G. R. Boron 博士らとの共同研究の結果である。新規磁性物質創製をめざしたナノサイズ磁性粒子の研究はスロバキアの Slovak Technical University の Rudolf Durny 博士ら、Slovak Academy of Science の Stefan Chromik 博士らとの共同研究による成果である。

プロジェクト2では、平成14～16年には、高機能物質の研究所員として Benjamin Wolozin (Loyola University, 米国) を招聘し、アルツハイマー病と高脂血症との関係を明らかにし、3年間の学術論文発表数は14報である。平成14～15年において Izzettin Hatip-Al-Khatib (Denizli University, トルコ)、平成18年には Bulent Ozdemir (Denizli University, トルコ) がポストドクターとして研究に加わり、アルツハイマー病の治療薬の開発について10報の学術論文発表を行った。平成16～18年には中国からの留学生で本大学院薬学研究科博士課程後期に在籍し、リサーチアシスタントとして当帰芍薬散などの漢方薬の脳血管性認知症に対する機序追究を行った。

##### 【点検・評価】

プロジェクト1では、分析・解析技術開発や新規磁性物質の創製などいくつかの研究が次々に国際的な共同研究へ進んでいる。ただ、現時点では、個々の研究の国際化を研究所としてバックアッ

プする体制にはなっておらず、各スタッフが所属する研究科の各専攻レベルでの参加が中心である。プロジェクト 2 では、4 人の外国人研究員が研究に参画した結果、先端研究は大きく飛躍し有意義であった。特に、高脂血症とアルツハイマー病の関係については Benjamin Wolozin が初めて提唱した仮説であり、この分野での現在の研究基盤となっている。また、米国、トルコ、中国と異なる地域との研究交流ができたことで幅広い知識を取得でき、現在も引き続いて共同研究を進めている。問題点としては、本学での研究成果が最新の研究技術の交流に欠けていたことと、研究途上国からの留学生の専門知識が欠けていたため研究の進行速度が遅かったことがあげられる。

#### 【改革・改善策】

国内の研究分担者と個々の成果について時々刻々の考察が出来ているわけではないので、今後はインターネットを活用したテレビ討論のような形式でもっと協議を重ねて研究を進行していく。学際的観点からも海外の研究者と連携して研究を進めることは重要で、今後は招聘を含めてさらに密なる共同研究体勢の構築を検討する。また、研究途上国からの留学生に対しても柔軟かつきめ細かい指導を徹底する。

### (3) 教育研究組織単位間の研究上の連携

#### ①設置する大学・大学院との関係

##### 【現状の説明】

本研究所は、本学の主要な付置研究所の一つであるが、理・薬学研究科が主体となっている研究所である。したがって、「私立大学ハイテク・リサーチ・センター構想」への研究助成申請も、理・薬学研究科の研究指導教員と研究指導補助教員が中心となり、これに若干名の工学研究科の教員が加わる形で進めてきた。また、理学研究科および薬学研究科の博士課程後期の学生 2 人をリサーチアシスタントとして、また博士号を取得した若い研究者 1 人をポストドクターとして採用し、特に本研究テーマに特化して研究させた。学外では理化学研究所のチーフ研究員を客員教授にして招聘し、薬学部の大学院生に対して、分子生物学的な観点からの研究指導を随時行ってきた。東北薬科大学大学院および分子生体膜研究所とも共同研究体制を作り、客員教授兼所員として指導教授を招聘し、マイクロドメイン研究を推進した。本研究所の最新の研究装置等は、所員のみならず薬学部、理学部を始め本学大学院生の研究に広く開放し、研究に貢献している。

##### 【点検・評価】

理・工・薬学研究科で高機能物質の創製とバイオ新素材への展開に取り組んでいるほとんどのグループは、本研究所を十分に利用していると評価できる。また、本研究所の研究に携わった大学院生の中には、その研究により学会賞を受賞したものが 3 件あり、大学院生の教育に大きく貢献した。5 年間にポストドクター（外国人を含め）4 人、リサーチアシスタント 2 人を置くことにより、研究は大きく進展した。また、ポストドクターの 1 人は本学薬学研究科の助教として採用することができ、その研究基盤と業績により、現在では国立大学大学院の准教授にまで昇進した。このことは、本研究所が研究のみでなく人材養成にも大きく貢献したことを示すものである。ただ、研究所の規模が非常に小さいことや予算の問題があり、大学レベルでの利用価値の見直しが必要である。

#### 【改革・改善策】

現在、本学での生命科学分野での国際的な研究を推進し、文科省のグローバル COE プログラムへの採択をめざして、医学研究科、薬学研究科、理学研究科および工学研究科の協力による横断的な

#### IV. 教育研究施設・付置研究所 高機能物質研究所

研究組織が検討されている。また、本研究所では、研究推進だけでなく人材養成も大きな役割の一つである。薬学研究科を基盤として研究を遂行したが、本研究所独自の大学院教育をもっと拡充すべきであった。そのためには、今後ポストドクターを充実させ、専属的な研究に従事させる。さらには、薬学研究科のみならず理学研究科、医学研究科、工学研究科などの理系大学院が連携して研究を進めていく。