

グルコースやセルロースなどの植物由来原料から無水糖^(注1)およびハイパーブランチ糖鎖^(注2)を製造する技術を開発 工業規模での製造プロセスへの適用可能性も確認しこれまで廃棄されていた糖資源を基に安全な糖鎖材料を提供する技術として注目が集まる

亜臨界水^(注4)および過熱水蒸気を利用した製造技術を適用することにより、人工生体材料として用いられ高付加価値を有する無水糖を効率的かつ低コストに生産できるシステム。さらに、無水糖を原料とするハイパーブランチ糖鎖の製造技術も確立。

ハイパーブランチ糖鎖が有する低粘性、高溶解性、低毒性、保水性等の優れた性質を利用して、高性能な医薬品や化粧品材料の生産が可能に。

- 本技術によってグルコースやセルロース^(注5)など廃糖質^(注6)の高度利用が可能となるため、ごみ処理問題を軽減するとともに、高付加価値物の生産は関連産業の振興と発展に貢献します。
- ハイパーブランチ糖鎖からは、未知感染症の危険がある人や動物由来材料の代替となる汎用医薬品材料や化粧品材料が製造可能です。

競合技術への強み

安全性：使用が問題視されている動物由来材料（ゼラチン、コラーゲン、ケラチンなど）とは異なる、植物由来材料を基盤材料とした新規性の高い技術で、安全性に優れています。

低コスト：亜臨界水あるいは過熱水蒸気を利用する技術であるため煩雑な装置は不要で、製造コストが抑えられます。

高い製造効率：グルコース、セルロースなどの糖類を原料に、流通系亜臨界装置および過熱水蒸気装置で短時間かつ容易に無水糖が製造できます。また、無水糖から分岐度、置換度などの物性が明確なハイパーブランチ糖鎖が高効率に製造できます。

	効率	コスト	安全性	品質
化学合成法 (従来技術)	△ グルコース等多段階反応により合成	△ 非常に高い(グルコースの例: 1kg20万円以上)	△ 有機溶媒と化学試薬を多用するため製品の安全性が低い	○
亜臨界水・過熱水蒸気による生産法(試作機での性能:本技術)	◎ グルコース等により一段階で合成	◎ 合成コストが格段に低下(グルコースの例:1kg5万円程度)	◎ 水しか使用せず安全	◎ 従来技術製品と同じ品質を実現(精製にやコストはかかるが合成方法が大輪に生産されており、従来よりも格段に安く生産出来る)

▲ 単糖（グルコース、マンノース、ガラクトース^(注7)等）からの無水糖製造に関する従来技術と本技術との比較表

ここがポイント

牛海綿状脳症(BSE)などに関連して動物由来材料の使用が問題視されるようになり、新たに植物由来材料を基盤とした高性能材料の開発が急務とされています。こうした強い社会的ニーズを背景に取り組んだ本研究の内容と成果は、以下の2つです。

- ①グルコース等の単糖類を脱水反応させ、1,6-無水糖を連続生産できる2種の流通型亜臨界装置(高圧用および低圧用)と流通型過熱水蒸気装置の開発のための研究に取り組んだ。これによりグルコースなどの糖水溶液を亜臨界水中あるいは過熱水蒸気中で150~400℃で数秒間反応させることによって、無水糖が効率よく生成できる製造技術を開発できました。
- ②無水糖類の重合反応によってハイパーブランチ糖鎖を効率よく調製し、医薬品や化粧品用の基盤材料としての機能性を評価した。またハイパーブランチ糖鎖の化学修飾による単分子ナノカプセル等の機能性工業材料の開発研究を行った。研究の結果、無水糖類の一段階重合反応でハイパーブランチ糖鎖を調製する製造方法を開発し、工業規模でも利用できる目途をつけました。ハイパーブランチ糖鎖に特有な構造を生かした単分子ナノカプセルを開発することによって、新たなドラッグデリバリーシステム用媒体としての利用が可能となりました。

ブレイクスルーへの道のり

2002年：産総研北海道センターの加我氏から、セルロースの熱分解で生成する無水糖の有効利用に関する相談を受ける。その後、無水糖の重合により、多分岐状の糖鎖高分子(ハイパーブランチ糖鎖)の合成に成功。これと同時期、現マクロテック(株)の金子氏よりBSEや変異ヤコブ病などの未知感染症の危険があるゼラチン、コラーゲンなどの人・動物由来材料に代わる医薬品代替材料に関する相談を受ける。

2003年：ハイパーブランチ糖鎖を用いた代替材料開発研究に着手。ある大手企業から、動物由来材料の代替となる化粧品用材料、並びに分子捕捉能を有する化粧品分子カプセルの開発に関する相談を受ける。

2004年：種々のハイパーブランチ糖鎖に関する追加研究を実施するとともに、ハイパーブランチ糖鎖を用いた医薬品材料と単分子ナノカプセル合成研究にも着手。無水糖の安価大量生産が不可欠と判明する。

2005年：金沢大学の高橋准教授が持つ亜臨界水技術を用いて無水糖の連続生産プロセスを検討。同時に、佐藤が合成した単分子ナノカプセルの初期評価を北海道大学の谷准教授とともに着手。以上の3名にて平成17年度第一回産技助成に提案し、採択される。

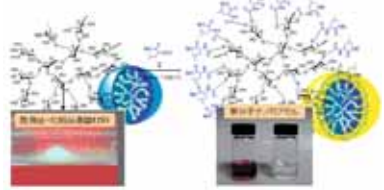
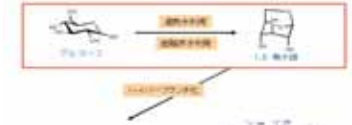
2006年：亜臨界水技術を用いた無水糖の連続生産、ハイパーブランチ糖鎖を用いた医療材料の開発、ハイパーブランチ糖鎖の単分子ナノカプセル化に成功。学会並びに論文発表を行ったところ、企業からの引き合いと講演依頼が多数寄せられる。用途拡大にともない、ハイパーブランチ糖鎖の調製に際して不要な低分子物を除去する必要性に直面。(株)小川アドバンテック複合研究所の小川氏に相談、作製した連続運転限界過渡装置により精製に成功した(この装置は改良し、2007年度に市販)。

2007年：産業化には製造コストが問題になることがわかり方針転換。より簡便で省エネルギー生産が可能な過熱水蒸気を用いた無水糖合成法を開発。9種類の無水糖からハイパーブランチ糖鎖を合成し、それらの性能を評価。医用材料の開発と3種の単分子ナノカプセル調製に成功した。

2008年：過熱水蒸気を用いた無水糖合成法の高効率化、ハイパーブランチ糖鎖を用いた医用シート材料の高機能化、および水溶性単分子ナノカプセルの高機能化に絞って追加研究を継続中。

■サクセス・キー

「動物由来材料に換わる医薬品および化粧品代替材料の開発」と「無水糖の有効利用」という具体的なニーズから出発したため、研究開発の目的・目標は明確でした。また、分野の異なる研究者からなる研究体制が構築できたことで、多様なアイデアのもと研究開発を進めることができました。



▲ 本技術によって「医薬品・化粧品基盤材料」「単分子ナノカプセル」を生成するフロー図

亜臨界水や過熱水蒸気を利用した無水糖の高効率生産システム、ならびに無水糖を原料とするハイパーブランチ糖鎖の製造技術を確立した。ハイパーブランチ糖鎖の優れた性質を利用して、高性能な医薬品や化粧品材料の生産が可能になった。

■ネクスト・ストーリー

過熱水蒸気による無水糖の生産法は簡便で収率が高く、工業規模での無水糖生産に有効です。糖類以外の無水糖化にも応用が可能であり、新たな工業的利用の拡大が期待できますが、実現のためにはより高効率な無水糖反応装置と精製装置の開発が必要となります。ハイパーブランチ糖鎖の生産技術をテルベン類^(注8)あるいは石油由来化合物などの化合物に拡大することで、工業的利用の拡大も見込まれます。さらに、ハイパーブランチ糖鎖の利用拡大とともに、単分子ナノカプセルをナノリアクターやナノ触媒などに応用することも可能となります。

- (注1) 抗がん剤、抗エイズウイルス、人工生体材料、キラルな分子の分離剤などの原料として用いられており、産業価値がある。単糖から脱水反応により水分子(H₂O)が1個抜けたもの。無水糖の一種としては抗がん剤の原料となるボグルコサン等がある。
- (注2) 無水糖(C₆H₁₀O₅)を出発物質とし、重合反応^(注3)によって合成される。医薬品や化粧品材料等として利用されている。
- (注3) 重合体(ポリマー)を合成することを目的にした一群の化学反応を重合反応と呼ぶ。
- (注4) 水は22.1MPa(メガパスカル)の圧力をかけると374℃(647K)まで水蒸気(気体にならず液体の状態を保つ。これを亜臨界水という)。
- (注5) グルコースは代表的な単糖で、ブドウ糖とも呼ばれる。分子式は(C₆H₁₂O₆)セルロースは植物細胞の細胞壁、植物繊維の主成分をなす多糖類のこと。
- (注6) 使用価値が無く廃棄物として廃棄処分されている糖質資源。
- (注7) 共に単糖類の1つであり、分子式は(C₆H₁₂O₆)マンノースはクランベリーやパイナップル等の果物等に含まれる単糖類の一つ。ガラクトースは乳製品等に含まれ、動物物の体内で合成され、幅広く存在する単糖類の一つ。
- (注8) 植物や昆虫、菌類などによって作り出される生体物質。化合物中の炭素数が10個の炭化水素分子のこと。



プロジェクトID・研究テーマ名・年度
05A33019d「ハイパーブランチ糖鎖の効率的生産技術の開発と高機能化」(平成17年度第1回公募)

代表研究者・所属機関・所属部署名・役職名
佐藤 敏文 北海道大学大学院工学研究科 生物機能高分子専攻 准教授