

# サケ鼻軟骨 プロテオグリカン プロジェクト報告書

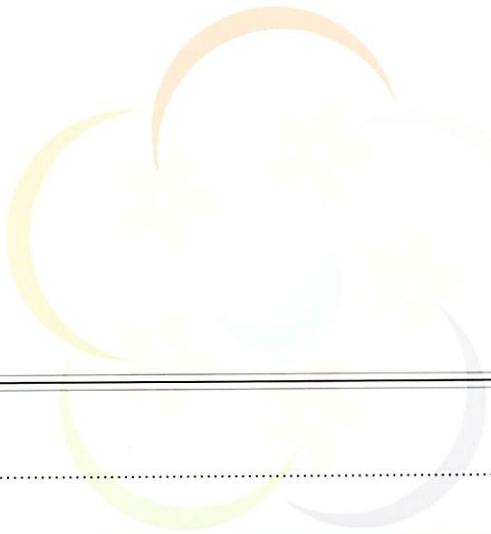


プロテオグリカン

地域イノベーション戦略支援プログラム  
国立大学法人 弘前大学

2013.2

PROTEOGLYCAN PROJECT



## 目 次

## CONTENTS

はじめに ..... 1

I 受賞報告 ..... 2

II これまでの取り組み ..... 4

III 事業概要および研究成果概要 ..... 16

IV 活動報告 ..... 30

V 今後の展開について ..... 48

# はじめに

弘前大学理事（研究担当）・副学長 加藤陽治

「コラーゲン・ヒアルロン酸に代わる新素材プロテオグリカン」は、かねてから機能性食品、化粧品、再生医療品、医薬品の原料として大きな期待が寄せられてきました。そして、ここ1～2年、日常生活において、サケ鼻軟骨由来のプロテオグリカンを活用した食品、飲料品、化粧品等々の商品を目にする機会が増えてきました。これは産学官連携の大きな成果であり、地域にとっても非常に喜ばしいことあります。プロテオグリカン産業を青森県内外に創成し、プロテオグリカン研究開発のCOE (Center of Excellence) としての地位を確固たるものにするという目標に一步近づいたものと思います。

さて、サケ鼻軟骨由来プロテオグリカンの経口摂取による効果効能の検証をはじめとする多くの研究は、弘前大学の研究者で構成されるプロテオグリカンネットワークスを中心に進められてきました。振り返ってみると、平成12年に弘前大学医学部・故高垣啓一教授と県内企業によって、世界で初めてサケの鼻軟骨から高純度、低価格で大量にプロテオグリカン(PG)を抽出する技術が開発されたことが始まりでした。その後「弘前大学学長指定重点研究」、そして文部科学省の支援を受けながら、平成16～18年度は「都市エリア産学官連携促進事業：プロテオグリカン応用研究プロジェクト(連携基盤整備型)」、平成19～21年度は「都市エリア産学官連携促進事業：QOLの向上に貢献するプロテオグリカンの応用研究と製品開発(一般型)」、さらに平成22～24年度は「地域イノベーションクラスタープログラム、地域イノベーション戦略支援プログラム：プロテオグリカンをコアとした津軽ヘルス＆ビューティー産業クラスターの創生」に取り組んできました。

第1期の連携基盤整備型がスタートして1年後の平成17年には当初の中核機関である(株)弘前産業開発センターが解散したことに伴い、弘前大学が中核機関となり、事業の推進を図ってきました。そして平成18年8月には研究統括であった医学部の高垣教授がお亡くなりになるという状況で、大変な時期でもありました。研究者および事務職員が一丸となってこの難局を乗りこえ、多くの方々のお力添えで今日を迎えることができました。

この間、実験動物や細胞を用いた研究で明らかにできたことは、①抗炎症作用、②細胞増殖促進作用、③軟骨再生促進作用、④骨代謝異常改善作用、⑤保湿作用であります。

本誌は連携基盤整備型、一般型の各3年間を振り返りながら、本学が取り組んできた事業・研究の概要等を取り纏めたものです。これまでの研究成果として得られた生理作用のメカニズムについては未解明の部分も数多くあります。これからも課題解決に向けて更なる取り組みが必要であることはいうまでもありません。引き続き研究を進めて参りたいと思います。

最後に、本研究プロジェクトに対し、9年間にわたりご支援を賜りました文部科学省に深く感謝申し上げます。そして研究を進めるにあたり、ご協力を頂いた青森県商工労働部新産業創造課、地方独立行政法人青森県産業技術センター及び弘前市の関係者に厚く御礼申し上げます。何よりも裏方として本学研究者を支えて下さった学術情報部社会連携課産学連携グループ、および地域共同研究センターの諸氏に深く感謝申し上げます。

## 第9回産学官連携功労者表彰(農林水産大臣賞)受賞

弘前大学は、第9回産学官連携功労者表彰（農林水産大臣賞）を受賞し、平成23年9月22日（木）東京国際フォーラムにおいて開催された「第10回産学官連携推進会議」の産学官連携功労者表彰授賞式で、地方独立行政法人青森県産業技術センターとともに表彰されました。

産学官連携功労者表彰は、大学、公的研究機関、企業等の産学官連携活動において、大きな成果を収め、あるいは先導的な取組を行う等、当該活動の推進に多大な貢献をした優れた成功事例に関し、功績が顕著であると認められる個人又はグループ・団体の功績を称えることにより、産学官連携の一層の活性化を図るもので。農林水産大臣賞は、農林水産業及び関連産業の振興の視点から特に顕著な功績又は功労があったと認められる者に表彰されるもので、弘前大学は、「未利用水産資源から抽出したプロテオグリカンを利用した新産業の創出」の取組事例で表彰を受けました。

今回の受賞は、これまで主に廃棄処分されていたサケの鼻軟骨から、高純度のプロテオグリカンを低成本で精製する技術を開発し、その応用研究を進めてきたことで、未利用水産物を有効活用した食品、化粧品、医薬関係品等の多用な分野で製品開発の展望が開けたこと、さらに平成22年度からは（地独）青森県産業技術センターが事業推進の中心となり、地域資源を活用した製品の開発による新しい産業、雇用の創出が進んだことで、水産資源の多角的利用と、漁村地域を含む地域の活性化につながる事例として高く評価されました。



『第9回産学官連携功労者表彰 表彰式』（平成23年9月22日（木））

『第10回産学官連携推進会議』（「イノベーション・ジャパン2011-大学見本市」と同時開催）

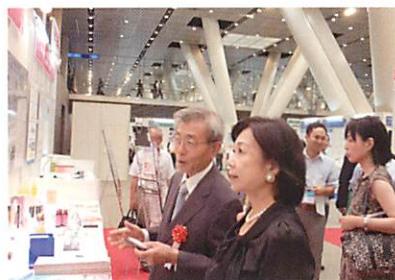
◇日時／平成23年9月21日（水）9:30～17:30、22日（木）10:00～17:00

◇会場／東京国際フォーラム（東京都）

◇主催／内閣府、総務省、文部科学省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省、国土交通省、環境省 ほか



表彰式



ブース出展



青森県知事へ受賞報告

## 第12回「弘前商工会議所街づくり大賞」受賞

弘前大学は、第12回「弘前商工会議所街づくり大賞」を受賞し、平成25年1月4日(金)、弘前商工会議所新春祝賀会で行われた表彰式において、地域産業振興部門で表彰されました。

弘前商工会議所街づくり大賞は、弘前市で地域振興や元気のある街づくりに寄与した個人や団体を表彰するもので、商工農業をはじめ、各界において地道な活動で地域の振興発展に寄与する等、元気ある街づくりに功績のある方々を表彰し、その不断の努力を称えるために制定されているものです。

表彰式当日は、弘前商工会議所の永澤会頭から、加藤理事(研究担当)・副学長に記念の盾が贈呈されました。

弘前大学では、地方独立行政法人青森県産業技術センター等との連携により、これまで主に廃棄処分されていたサケの鼻軟骨から、高純度のプロテオグリカンを低コストで精製する技術を開発し、研究を継続してきました。これにより、食品・化粧品・医療関係品等の多様な分野において、未利用水産物を有効活用した製品開発を行うことができる展望が開かれました。地域に眠る資源を活かした新産業と雇用の創出により、地域経済活性化を可能にするモデルケースとして高く評価されるとともに、今後大きなビジネスチャンスとして成長することが期待できるなど、地場産業の振興に大きく寄与しているとして、「未利用水産資源から抽出したプロテオグリカン(PG)を利用した新産業の創出」で街づくり大賞に輝きました。受賞にあたり加藤理事から「弘前大学の長年の取り組みを評価していただき誠にありがとうございました。これからも産学官連携により地場産業の振興に貢献できる研究に努めて参りたいと思います。」と感謝の意及び今後の決意が述べられました。



## フード・アクション・ニッポン アワード2012研究開発・新技術部門入賞

弘前大学は、地方独立行政法人青森県産業技術センター、青森県、弘前市とともに、「北日本の伝統料理『サケ氷頭なます』から生まれた健康・美容素材『プロテオグリカン』による地場産品の魅力再発信」の取り組み及び活動で、フード・アクション・ニッポン アワード2012研究開発・新技術部門に入賞しました。

「フード・アクション・ニッポン アワード」は、食料自給率向上のための取組「フード・アクション・ニッポン」の一環として、2009年度に創設されたもので、食料自給率向上に寄与する企業・団体等の取組を表彰することにより、食料自給率向上に向けた活動を広く社会に浸透させ、私たちや未来の子どもたちが安心しておいしく食べていける社会の実現を目指すものです。

この賞は、「プロテオグリカン」による地場産品の魅力再発信の取組みを通して食料自給率向上に寄与するものとして、研究開発・新技術部門において受賞したもので、表彰式当日のフード・アクション・ニッポン アワード2012見本市の展示スペースにおいてブース出展し、成果のPRを行いました。

『フード・アクション・ニッポン アワード 2012 表彰式』(有楽町朝日ホール)

『フード・アクション・ニッポン アワード 2012 見本市』(有楽町駅前広場)

◇日時／平成24年11月2日(金)

◇会場／JR有楽町駅前広場、有楽町朝日ホール(有楽町マリオン12F)(東京都)

◇主催／フード・アクション・ニッポン アワード 2012 実行委員会

◇共催／農林水産省

◇後援／内閣府、文部科学省、観光庁、環境省



## Ⅱ これまでの取り組み

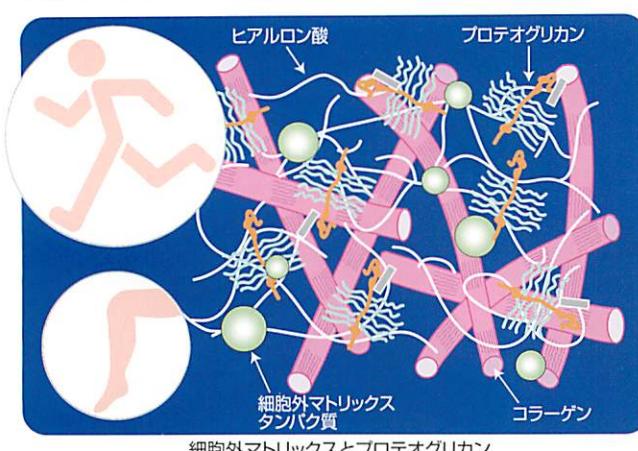
### プロテオグリカン(PG)とは?

プロテオグリカン(Proteoglycan)は、タンパク質と糖鎖(グリコサミノグリカン)が共有結合した複合糖質の一種で、生体の軟骨や細胞外マトリックスを構成する主要な成分の一つです。よく耳にするコラーゲンやヒアルロン酸なども動物の軟骨の主成分であり、保水性に優れ、経口摂取も可能な、天然素材です。身体の至る所に存在し、特に軟骨、骨、皮膚、腱、脳、血管壁等に多く含まれています。

身体の中での役割は、皮膚の水分を保持したり、関節の潤滑作用(骨と骨の間の滑りをよくする)や緩衝作用(クッションとしての役割)など、関節の動きを良くする働きをしています。

最近では、細胞の増殖や分化に直接かかわっていることが明らかとなり、再生医学や組織工学の分野でも注目を集めています。また、メタボリックシンドロームの改善効果、免疫調節作用およびEGF様作用(上皮細胞を再生させる因子)を示すなど、プロテオグリカンの多様な働きが明らかになるにつれ、応用分野の広い素材として期待が高まっています。

#### 細胞外マトリックスとプロテオグリカン



細胞外マトリックスとプロテオグリカン

ヒトは約60兆個の細胞で構成されています。それら細胞を取巻くように細胞どうしを結びつけている超微小構造体を細胞外マトリックスと呼んでいます。細胞外マトリックスの主成分として、コラーゲン、ヒアルロン酸、プロテオグリカンがあります。これら成分は、相互に結合したり絡み合って微妙な構造体を形成して細胞を保持するとともに、細胞の働きや細胞間の情報交換にも深く関わっています。

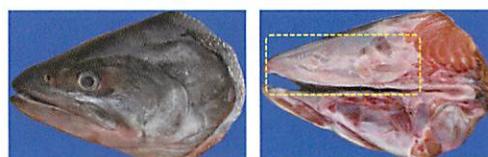
細胞外マトリックスが乱れると、ヒトの健康に影響を及ぼすことになります。コラーゲンやヒアルロン酸とともに、プロテオグリカンが重要である理由がここにあります。

#### プロテオグリカンの原料は?

プロテオグリカンの有用性については古くから多くの研究者の間で知られており、医薬品・医療材料、機能性食品、化粧品などへの応用が期待されていました。これまで、ウシの気管軟骨、ブタ皮、ニワトリの鶏冠(とさか)から抽出されていましたが、最近になりウシBSE(狂牛病)、鳥インフルエンザなどの感染症が社会的問題となり、原料としての使用が難しくなりました。しかも、プロテオグリカンの大量調製は難しいうえ、市販されているものでも1mgで約3万円と高価でその用途も試験研究用に限定されていることから、産業化・実用化のボトルネックとなっていました。

そこで、ほとんどは廃棄処分されるサケの頭部に着目しました。弘前大学医学部は県内の企業との共同研究により、産業廃棄物として処理されていた未利用部のサケ鼻軟骨からプロテオグリカンを高純度で大量に精製する技術を確立し(平成17年日米露特許取得)、これがプロテオグリカン応用研究へのブレークスルーとなりました。

#### ほとんどは廃棄処分されるサケの頭部に着目!



サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン



サケ頭部にある鼻軟骨部分は「氷頭(ヒズ)」と呼ばれ、古くから「氷頭ナマス」として食されていました。



高純度



低価格化

精製プロテオグリカン  
(株式会社角弘)

ひろだいプロテオグリカン NP  
(ナチュラルパウダー)

## これまでの研究プロジェクト及び事業推進の取り組み

弘前大学では、従来から糖鎖工学の研究に取り組んでおり、その研究シーズを基に平成3年2月には(株)インテリジェント・コスモス研究機構、青森県、弘前市、民間企業など計14社から出資を得て弘前市に(株)糖鎖工学研究所が設立されたほか、平成9年には県内の産学官関係者約100名による「青森糖質研究会」が組織化されるなど、国内的には少ない糖質研究者が数多く在籍しネットワークを形成しています。

### [学内体制強化期]

弘前大学では、こうして蓄積された人的・知的財産を活かすとともに、プロテオグリカン研究拠点の構築に向けて、その産業化・実用化にシフトした研究体制を整備するため、平成14年11月に、医学部、理工学部、農学生命科学部、教育学部などに在籍する研究者で構成する横断的な研究プロジェクト「弘前大学プロテオグリカンネットワークス」を立ち上げるなど、様々な糖質研究に関する施策を実施してきました。平成14年度から平成16年度には、弘前大学学長指定重点研究として「プロテオグリカン研究拠点の構築」の研究を進め、積極的な学部横断的な取り組みが始まりました。

### [基盤整備期]

#### ◆平成16年度～平成18年度【弘前エリア】

文部科学省都市エリア産学官連携促進事業（連携基盤整備型）に採択され、事業をスタート。

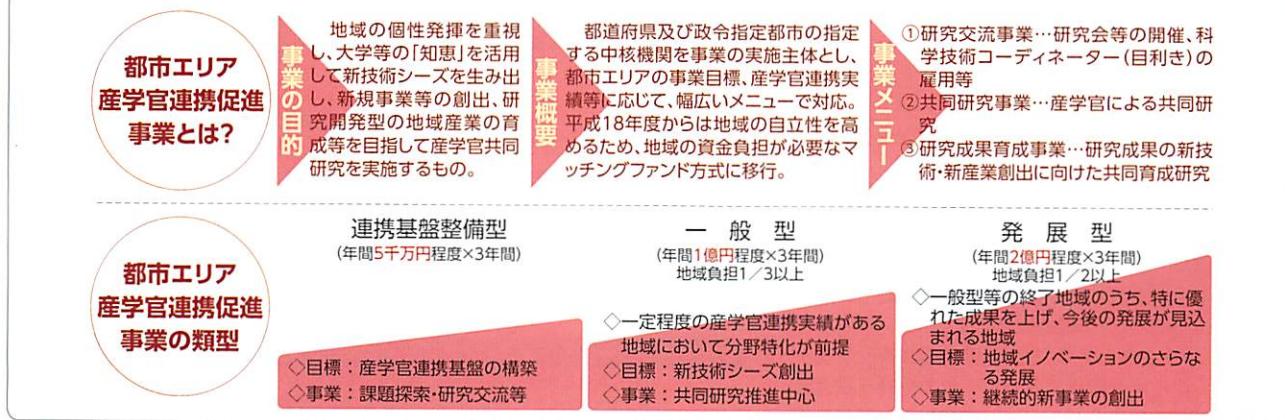
#### 「プロテオグリカン応用研究プロジェクト」

中核機関：(株)弘前産業開発センター（平成16年度）、国立大学法人弘前大学（平成17年度・平成18年度）

平成16年度からは都市エリア産学官連携促進事業「プロテオグリカン応用研究プロジェクト」に取り組み、医薬品・医療材料、機能性食品、化粧品などプロテオグリカンの産業化・事業化を目指した産学官連携の基盤構築と研究開発を推進してきました。

#### \*文部科学省都市エリア産学官連携促進事業

地域の主体性のもと、大学等の「知」を活用して新技術シーズを生み出し、自律的かつ継続的な産学官連携基盤を構築することにより、新規産業の創出や研究開発型の地域産業の育成等を図り、地域の特色を活かした強みを持つクラスターを形成することを目的とする事業。



### [共同研究推進期]

#### ◆平成19年度～平成21年度【弘前エリア】

文部科学省都市エリア産学官連携促進事業（一般型）に採択され、引き続き事業を継続。

#### 「QOLの向上に貢献するプロテオグリカンの応用研究と製品開発」

中核機関：国立大学法人弘前大学

※平成22年度からは、クラスター形成に関して、地域と大学等との組織的な連携を強化し、一層の地域の自立化を促進するため、「知的クラスター創成事業」及び「都市エリア産学官連携促進事業」「産学官連携戦略展開事業」を「イノベーションシステム整備事業」として一本化し、弘前エリアは重点支援枠に採択され、事業をより発展的に継続することとなりました。

## [産業クラスター創生期(産学官連携加速期)]

### ◆平成22年度～平成24年度【弘前エリア】

文部科学省イノベーションシステム整備事業

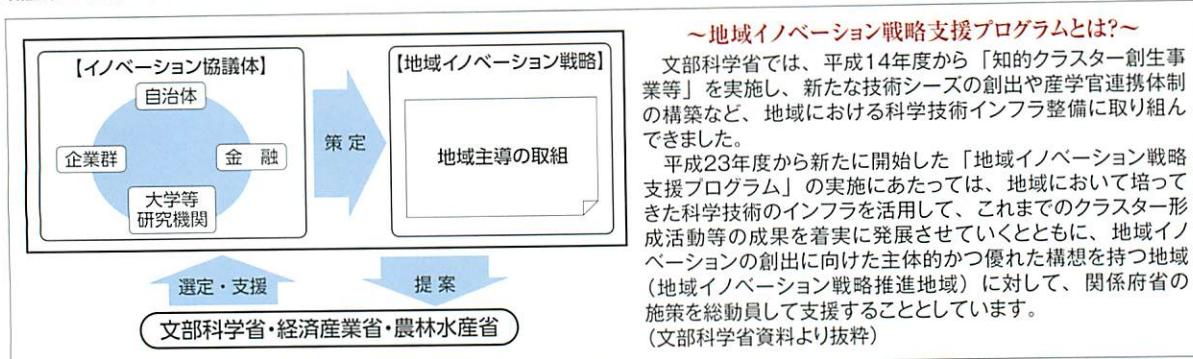
地域イノベーションクラスタープログラム（都市エリア型（発展））重点支援枠により採択され、平成23年度からは「地域イノベーション戦略支援プログラム」の継続地域として事業を実施。

### 「プロテオグリカンをコアとした津軽ヘルス＆ビューティー産業クラスターの創生」

中核機関：（地独）青森県産業技術センター

\* 地域イノベーションクラスタープログラム：優れた研究開発ポテンシャルを有する地域の大学等を核とした産学官共同研究等を実施し、産学官の網の目のようなネットワークの構築により、イノベーションを持続的に創出するクラスターの形成を図る。

\* 都市エリア型：大学等の「知」を活用して新技術シーズを創出し自立的・継続的な産学官連携基盤を構築することにより、研究開発型の地域産業の育成を図り、小規模でも地域の特色を活かした強みを持つクラスター形成を目指す。



## 【青森県における「地域イノベーション戦略推進地域」の状況について】

### 1. 「イノベーション・ネットワークあおもり」設置(平成23年4月11日)

青森県内の産学官金の横断的なネットワークを構築することにより、豊富な地域資源のポテンシャルを結集した内発的なイノベーションを誘発し、地域経済社会の活性化に寄与するため、イノベーション協議体として「イノベーション・ネットワークあおもり」を設置しました。

### 2. 「研究機能・産業集積高度化地域」に選定(平成23年8月1日)

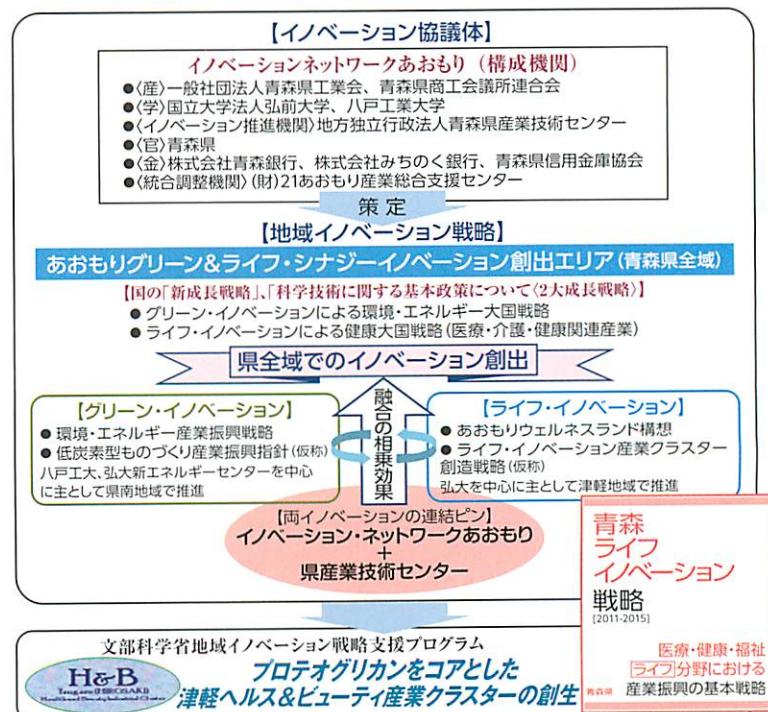
文部科学省、経済産業省及び農林水産省が地域イノベーションの創出に向けた主体的かつ優れた構想を持つ地域を共同で選定する「地域イノベーション戦略推進地域」に青森県の地域イノベーション戦略として「あおもりグリーン＆ライフ・シナジーイノベーション創出エリア（青森県全域）」を申請し、「研究機能・産業集積高度化地域」に選定されました。

#### 〔あおもりグリーン＆ライフ・シナジーイノベーション創出エリア（青森県全域）概要〕

八戸工業大学などを中心に主として県南地域で推進されているグリーン・イノベーションの取組と、弘前大学などを中心に主として津軽地域で推進されているライフ・イノベーションの取組について、「イノベーション・ネットワークあおもり」と青森県産業技術センターが連結する役割を担って、それぞれの分野を融合させながら、双方のイノベーションのシナジー効果を創出する。

### 3. 選定地域としての事業(平成22～24年度)

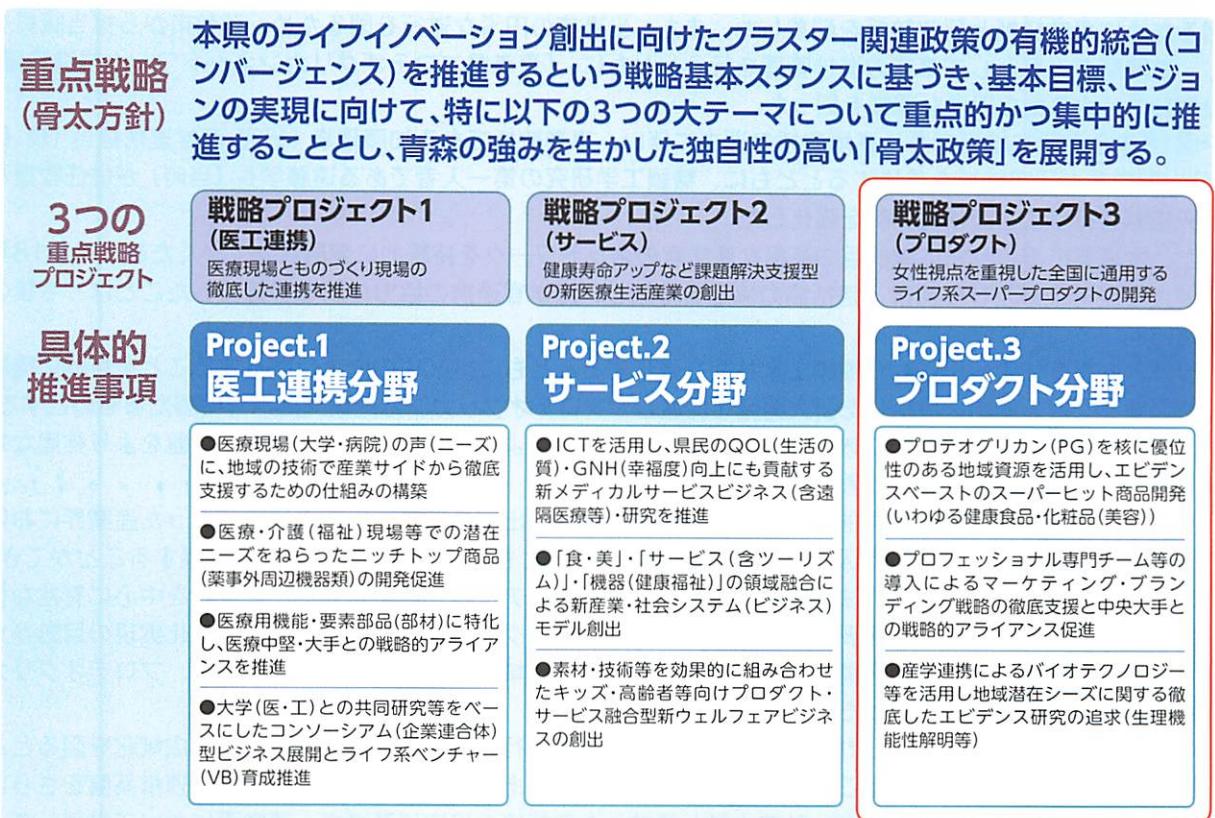
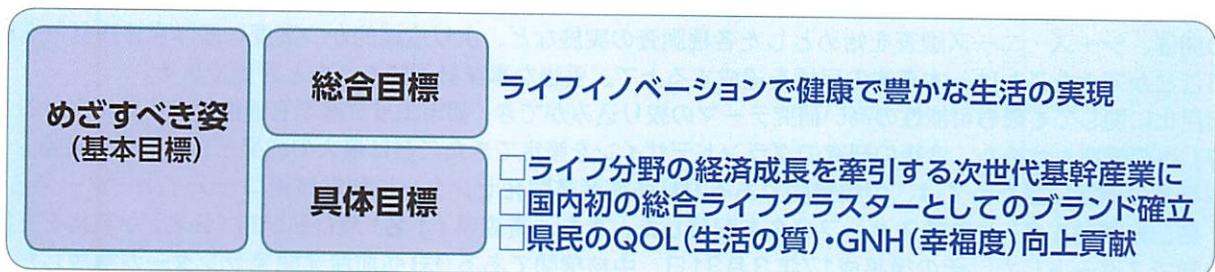
地方独立行政法人青森県産業技術センターを中心機関として、地域イノベーションクラスタープログラム（都市エリア型）「プロテオグリカンをコアとした津軽ヘルス＆ビューティー産業クラスターの創生」に採択され、弘前大学は研究開発機関として参画しています。



## 【青森ライフイノベーション戦略について】

青森県では、医療・健康福祉関連産業の創出・育成に向けて「あおもりウェルネスランド構想」のもと、ライフ分野における研究開発、販路開拓等を支援し、基礎基盤を形成してきました。その一方でさらなる発展のためには、产学連携の強化やパイロット的取り組み、優位性の明確化等が課題となっていました。また、国の戦略への対応や青森県の強みを最大限に生かす等、メリハリの効いたライフ産業戦略強化が必要とされるようになってきました。そこで青森県では、ライフ（医療・健康・福祉）分野における産業振興の基本戦略である「青森ライフイノベーション戦略」を平成23年度に策定しました。

本計画策定の趣旨は、ライフ分野を青森県の重要な産業の柱とすることを目指すもので、青森県の経済に活力を与え、雇用創出に寄与し、青森県民の健康で豊かな生活の実現に貢献することを目標としています。



平成24年度には、青森ライフイノベーション戦略の実行プランと推進施策の方向性となる「サブクラスター戦略プログラム」が発表されました。弘前エリアは、糖鎖研究や医学研究を基盤として、県外の企業や研究機関の参画を促進する産学官連携ネットワークのハブ機能に位置付けられ、プロテオグリカンをコアに機能性素材複合化等による県内利益還流強化などが盛り込まれています。

以上のように、本事業は、青森県の基本戦略とも合致するものであり、ウェルネスランド構想から引き続き、本県において重要な位置づけであるとされています。

## 都市エリア产学研官連携促進事業（連携基盤整備型）

「プロテオグリカン応用研究プロジェクト」（平成16年度～平成18年度）

※自己評価報告書より

### 【事業推進体制】

本事業は、弘前大学に蓄積された糖鎖工学の豊富な知的・人的資源並びにプロテオグリカンの大量精製技術を活用し、国内・国外に先駆け、医用材料、化粧品材料、医薬品、機能性食品等の開発をターゲットとしてプロテオグリカンの実用化・応用化に係る产学研官連携基盤を構築することを目的としている。そのため、「研究交流事業」及び「共同研究事業」から構成する事業計画を策定し、大学等の研究シーズと産業界のニーズとのマッチング等を行う科学技術コーディネーターの配置、产学研官で構成する研究交流会、新技術説明会の開催、産業ニーズに応じた可能性試験等の実施など、「研究交流事業」を重点的に展開した。

3年間の事業成果として、24件の可能性試験及び共同研究の実施、通算18回に及ぶ研究交流会・新技術説明会の開催、シーズ・ニーズ調査を始めとした各種調査の実施など、より広域的かつ高度な产学研官連携基盤を構築することができたことは、本事業の目標を達成する上で、妥当な事業計画であったと評価できる。

実用化に関しても最も可能性の高い研究テーマの絞り込みができ、都市エリア产学研官連携促進事業における「一般枠」への提案も含めた、今後の研究のグランドデザインを策定できたことは最大の成果として評価できる。

本事業の運営に当たっては、中核機関である（株）弘前産業開発センターに科学技術コーディネーター2名（常勤1名、非常勤1名）と事業スタッフ2名を配置した。また、青森県（1名）及び弘前市（2名）が業務を支援する体制でスタートした。その後平成17年3月31日、中核機関である（株）弘前産業開発センターが解散したことに伴い、同年4月1日から中核機関を、主たる研究機関でもある国立大学法人弘前大学へ変更し、事業の推進を図るために事業統括と研究統括を配置した。また、当事業の円滑な遂行を図るため、弘前市から担当職員を配置し、事務局の一員として事業の進捗管理を行うとともに、「青森県プロテオグリカンネットワーク推進協議会」を設置して、本事業の円滑な運営を図った。

平成18年8月研究統括である高垣教授の逝去に伴い、事業統括である加藤理事（研究・产学研連携担当（現：研究担当）・副学長が研究統括を兼務するとともに、糖鎖工学研究の第一人者である遠藤学長（当時）が併任教授として研究指導を行うことで研究体制を強化した。

また、本事業で得られた広域的且つ高度な产学研官のネットワークを持続的に発展させていくため、平成18年度に弘前大学が青森県及び弘前市と包括協力協定を締結し、产学研官連携の協力体制を明確にしたことは、今後の事業推進に向けて大いに評価できる。

今後は、本事業で生み出された糖鎖工学技術を強化するとともに、QOLの向上に寄与することを目的に機能性食品や医薬品などの創出を目指した研究開発を促進し、プロテオグリカン応用研究拠点を確固たるものとする。

一方、これらの研究を継続的に遂行するためには、本事業により築き上げた产学研官連携基盤をより強固なものとすることが必要不可欠であると考える。

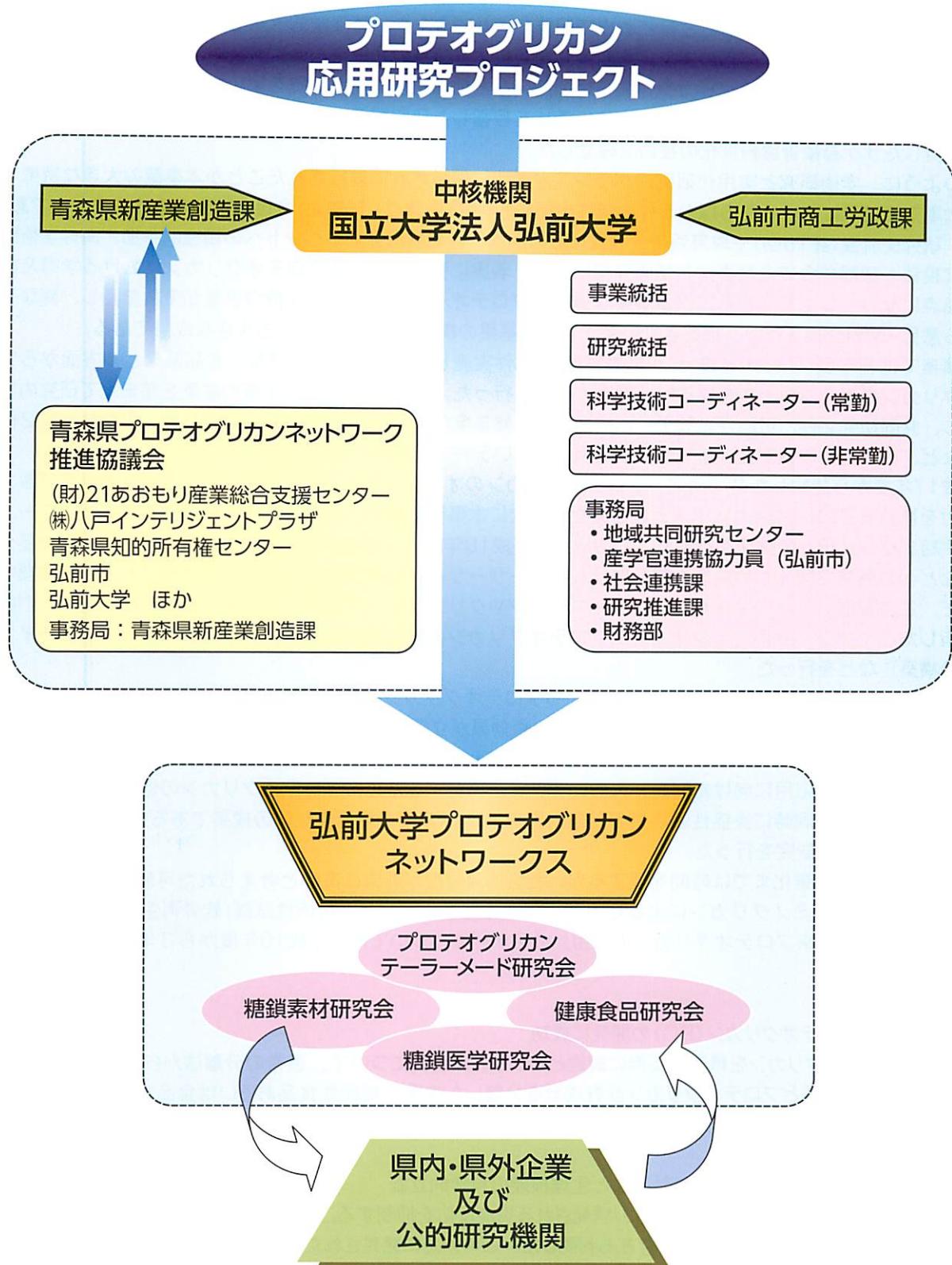
研究交流会や新技術説明会の開催、各種ビジネス展示会への出展を通じ、当面の課題であった産業界におけるプロテオグリカンに関する認知度及び理解度を向上させるとともに、最新の市場動向を把握することができた。また、プロテオグリカンの生産方法や応用研究における実験のアプローチに対して、産業界を中心に有益な情報提供を受け、プロジェクトの最重要課題の一つであるプロテオグリカンのさらなる低コスト化実現の目処が立った。さらに、株式会社角弘が研究開発の機動性を高め、より地域との連携を強固とするため、プロテオグリカン研究所を青森市に開設するに至った。

このことは、従来、地域の限られた研究者や企業との交流で行われていたネットワークの広域化を図るとともに、関係組織との連携を強化することにより実現できた成果である。この構築された产学研官連携基盤をさらに発展させるため、青森県及び弘前市が、弘前大学と締結した包括協力協定に基づき、運営面において継続してバックアップしていることは大いに評価できる。

以下に、地域の取組み（自治体等の取組）を記す。

- ①「ナノテクノロジー関連研究開発バイロットプロジェクト事業」の実施（青森県）
- ②「青森県熟成シーズ活用产学研官共同研究事業」の実施（青森県）
- ③「あおもり产学研官連携推進会議フォーラム」の開催（青森県、（財）21あおもり産業総合支援センター）
- ④「あおもりウェルネスランド構想」の策定（青森県）
- ⑤青森県と弘前大学との連携に関する協定締結（包括協定）
- ⑥ひろさき产学研官連携フォーラム（弘前市・弘前大学）
- ⑦弘前市と弘前大学との連携に関する協定締結（弘前市）
- ⑧人的支援による事務局体制の強化（弘前市）

【実施体制図】



## 【研究開発】

本事業では、プロテオグリカンの生理活性機能について弘前大学医学部で炎症性腸疾患の治癒効果、免疫調節機能、軟骨細胞増殖促進作用、ヒト血小板造血促進作用など、新たな医学的知見が見い出され、医薬品や医療素材、そして機能性食品などに応用可能な成果が得られた。プロテオグリカンは分子量が数百万にもおよぶ生体高分子で、その機能性部位を見極めることはこれまで困難とされてきたが、酵素学的手法を駆使して機能性部位を有するオリゴ糖の検索や、分解酵素の逆反応を利用した新規オリゴ糖のオーダーメイド技術、さらには化学的手法も組み合わせた人工のプロテオグリカン作製技術の開発など糖鎖工学に新たな礎を築いた。このような学術的知見の構築と平行して製品化の最大の要因である低価格を目指した研究開発も行われ、ネイティブなプロテオグリカンを保持したサケ鼻軟骨微粉末化の技術を確立した。

このように、学術研究と実用化研究のバランスが適切に保持されて遂行されたことが本事業の大きな特徴である。本事業の成果は特許3件のほか5件の特許出願(関連特許も含む)に加え、今後も特許を申請する予定である。また、研究交流会(計15回)や成果報告会(計3回)の開催、各種展示会やイベントへの積極的参加、海外学術誌への論文投稿、国際学会での発表など情報発信に努め、着実に弘前エリアがプロテオグリカンにおける学術及び産業の拠点になりつつある。さらに、本事業を通じてプロテオグリカンに関心を持つ企業が多数参画し、異なる立場から意見・情報交換を行い、揺るぎない产学研連携基盤の構築がなされたことも大きな成果である。

本事業では初年度(平成16年度)に可能性試験を15件実施し、医学系、理工学系、食品系など多方面からプロテオグリカンのポテンシャルを探るべく調査・研究を行った。平成17年度は初年度の成果を踏まえて研究内容を精査し、共同研究2件、可能性試験7件に絞込み、最終年度(平成18年度)では共同研究2件、可能性試験2件とするなど、研究内容の独創性・新規性及び実用性の高いテーマに選択と集中を図った。

平成17年度から開始した共同研究『プロテオグリカンのオーダーメイド』では、プロテオグリカンの精製方法の検討を重ね安定的に供給するシステムを確立し、次に本事業の研究に必要なプロテオグリカンをオーダーメイドに供給するシステムの開発を行った。この研究は平成18年度に引き継がれ、医薬・医療分野、機能性食品分野製品などへの展開を図るために純度や製品形状などユーザーサイドの要求に応じたプロテオグリカンの製法開発を行った。この製法により供給されたプロテオグリカンやグリコサミノグリカンを活用して軟骨細胞培養への応用を目指したハイブリッド素材の開発、人工プロテオグリカンの製造技術の開発、新規糖鎖の合成(糖鎖ライブラリーの構築)などを行った。

平成17年度の共同研究『炎症性腸疾患に対するプロテオグリカンの効果』では、難治療性疾患である潰瘍性大腸炎やクロhn病において、プロテオグリカンの治癒効果が立証された。

平成18年度からはこのエビデンスを活用するべく産業化・実用化を目指して、共同研究『機能性食品分野へのプロテオグリカンの応用に向けた開発』において、食品用とするためにプロテオグリカンの低価格化を目指した製法の開発を行い、同時に炎症性腸疾患の治癒効果や平成17年度の可能性試験の成果である免疫調節作用など、機能性食品に向けた研究を行った。

また、産業化・事業化までは時間を要するが、社会的貢献度が非常に高いと考えられた可能性試験『プロテオグリカン／グリコサミノグリカンによるヒト血小板造血促進作用』と、可能性試験『軟骨再生における新素材としてのサケ鼻軟骨由来プロテオグリカンの応用』の2テーマについては、平成16年度から3年間にわたって研究を継続した。

(主な成果)

### ○食品用低価格プロテオグリカン(PG)の開発に成功

これまでプロテオグリカンを精製する際に課題となっていた脂質について、通常の分離法から大幅にコストダウンした方法により、脂質とプロテオグリカン含有成分を分離した結果、機能性食品あるいは食品素材として利用可能な脂質0%のプロテオグリカン含有微粉末素材「ひろだいプロテオグリカンナチュラルパウダー(PGNP)」の製造技術を確立した。

### ○免疫抑制作用や炎症性腸疾患治癒効果など生理機能の科学的立証

プロテオグリカンは、細菌成分などにより誘発される炎症反応を抑制することがわかった。また、マクロファージの免疫反応を修飾する新たな相互作用の存在も判明した。この新たに発見されたプロテオグリカンの機能は、これまでにない機構に基づく抗炎症剤の開発につながるものであり、特許出願(特開2007-131548)を行った。

### ○軟骨細胞の三次元培養法確立によるプロテオグリカンの再生医療への応用可能性立証

関節軟骨はひとたび損傷や変形が生じると元の硝子軟骨に修復されないとされていた。しかし、膝関節における軟骨欠損モデルウサギの欠損部位に、プロテオグリカンを含むコラーゲンゲルを移植すると、軟骨が再生されることを発見し、さらに、プロテオグリカン含量が多いコラーゲンゲルほど軟骨修復も促進された。これらの成果は、プロテオグリカンが再生医療に活用できることを示した重要な成果である。

## 【事後評価】

下記の評価は、平成14年2月に科学技術・学術政策局に設置した「地域科学技術施策推進委員会」の委員及び専門委員により、それぞれの評価項目について4～1の4段階で評価が行われたものである。

### (1) 事業概要

○地方自治体：青森県

○課題：「プロテオグリカン応用研究プロジェクト」

○中核機関：国立大学法人弘前大学

○核となる研究機関：弘前大学

○概要：弘前大学医学部と(株)角弘によって、世界で初めて、プロテオグリカンを、サケの鼻軟骨から高純度、低コスト、かつ大量に精製する技術を開発した。弘前エリアでは、当該技術と弘前大学の伝統的な糖質研究資源を活かし、医療・化粧品、健康・福祉分野等におけるプロテオグリカンに特化した新たな産業創出を図るため、弘前大学の横断的な研究組織である「弘前大学プロテオグリカンネットワークス」を中心に産学官連携基盤を整備し、プロテオグリカン応用製品の実用化に向け、シーズ・ニーズ調査、可能性試験、研究交流会、共同研究等の事業を総合的に実施する。

### (2) 評価

本地域では、「プロテオグリカン利用技術先進地域」の形成を目指して、弘前大学に蓄積された糖鎖工学に関する人的・知的資源を基盤に、プロテオグリカンの大量精製技術を活用することにより、要素技術の開発及び産学官の連携基盤の構築が進められた。

事業計画については、本地域のポテンシャルを背景に、「弘前大学プロテオグリカンネットワークス」を中心据えて、策定されているとともに、可能性試験から得られた成果や実用化の可能性に基づき、必要に応じて、整理統合、再構築した上、共同研究が実施されるなど、概ね評価できる。しかしながら、事業化に向けては、プロテオグリカンの低コスト化、安全性の克服、安定供給、市場の開拓など、取り組むべき課題が多い。今後は、これらの点を踏まえ、より戦略的に事業計画を策定していくことが期待される。

連携基盤については、研究交流会、青森県プロテオグリカンネットワークス推進協議会、ひろさき産学官連携フォーラム、青森県・弘前市と弘前大学との包括的協力協定の締結等を通じて、産学官の連携基盤が構築されてきたとともに、エリアの中核となる企業が地域内にプロテオグリカンの研究所を設立するなど、高く評価できる。今後、本基盤をベースに、地元企業のさらなる参画も得て、持続的な連携基盤の強化を図ることが期待される。

研究開発については、プロテオグリカンの持つポテンシャルが科学的に検証されるとともに、幅広い応用が期待される要素技術について、多くの成果が得られたことは評価できる。今後はプロテオグリカンの質の向上と安定的な供給、機能（効能）検証の確立のほか、コスト性・市場性等の観点も考慮して、より戦略的に事業を進めていくことが期待される。

地域の取組については、本事業を「あおもりウェルネスランド構想」推進の一翼を担うものと位置づけ、県の施策と連動させるとともに、弘前市においても、事業担当職員を中核機関へ派遣し、人的支援を行うなど、評価できる。しかしながら、地元企業への技術移転等を考慮した場合、公設試験研究機関の積極的な事業への参画が期待される。

### (3) 項目別評価結果

1. 目標達成度	3. 4
2. 事業計画	2. 9
3. 事業成果	(1) 連携基盤の構築
	(2) 研究開発の成果
4. 地域の取組	(1) これまでの取組
	(2) 持続性・自立性

## 都市エリア产学官連携促進事業（一般型）

「QOLの向上に貢献するプロテオグリカンの応用研究と製品開発」（平成19年度～平成21年度） ※自己評価報告書より

### 【事業推進体制】

中核機関である弘前大学を中心に、事業統括を加藤理事（研究・产学連携担当（現：研究担当））・副学長に、弘前大学での糖鎖研究の中心である遠藤学長（当時）を研究統括に据え、強いリーダーシップの下、効果的・効率的な体制となっていた。同じ市内にある地の利を活かし青森県工業総合研究所弘前地域技術研究所（現：青森県産業技術センター弘前地域研究所）とも連携し、青森県、弘前市、（財）あおもり産業総合支援センターと協力しながら事業を進めることができた。弘前市を中心としたひろさき産学官連携フォーラム、青森県が主催しているビジネスサロンを効果的に利用し、事業推進の相乗効果を高めることができた。

研究交流事業を主体として、1)産業界とのマッチング、コンサルティング業務等を行う科学技術コーディネーターの配置、2)可能性試験の実施の検討、3)シーズ・ニーズ・マーケティング調査の実施、4)研究交流会、成果発表会の開催、5)産業展示会への出展、などが実施された。

また、1)企業参加を中心としたプロテオグリカン応用開発研究会の設置、2)地域内外の産学官を対象とした講演会・セミナーの開催、3)産業展示会への出展、4)県内の異業種企業の交流会の開催、5)ビジネスサロンの開催、6)プロテオグリカンの研究活動、素材の概要を紹介する「概要版パンフレット」の作成、7)研究シーズと企業ニーズのマッチング及び産学官金の関係者を対象とした北東北地域イノベーションフォーラムの開催、8)アドバイザリースタッフによる製品化支援、9)産学官金連携フォーラム等の開催、10)各種展示会における本事業の取組状況の紹介とプロテオグリカン活用製品（試作品）の展示やPR、11)プロテオグリカンを含む化粧品・美容素材をテーマにした県内の異業種企業の交流会の開催、なども実施された。

事業を効果的・効率的に進めるためのキーパーソンとなるコーディネーターには、バイオ、ゲノム、再生医療等のビジネスコンサルタントをしている民間企業出身者と糖質研究に精通している科学技術コーディネーターを配置し、プロテオグリカンの実用化・応用化に向け、技術動向、事業成果、進捗状況等の管理を行なながら事業を推進してきた。

科学技術コーディネーターそれぞれの専門的見地から、事業化・特許化等へ向け、各テーマごと、また、事業の総体的な評価、調整、課題の把握を通して、研究開発が推進され、事業目的の達成に大きく貢献した。

产学官連携基盤の強化を目指し、弘前大学の横断的な研究プロジェクト組織である「弘前大学プロテオグリカンネットワークス」を中心に研究会活動が行われた。また、弘前市と弘前大学が共同で運営している产学官連携組織「ひろさき産学官連携フォーラム」では、企業参加を中心とした「プロテオグリカン応用開発研究会」を設置し、研究開発活動や研究会運営について総合的に支援した。

事業実施前と比べて产学官の連携基盤は十分に強化され、中核機関（弘前大学）はコーディネート機能を十分に発揮した。交流会及び研究会活動等、高度なネットワークを構築するための取組みが行われ、技術、人材及び情報等の交流が図られた。これらの動きから、自立的で持続的な产学官連携の研究開発基盤が構築され、連携基盤の構築により事業化の動きが加速できた。これまで、都市エリア事業の「連携基盤整備型（H16-18）」及び「一般型（H19-21）」で得られた広域的かつ高度な产学官のネットワークを持続的に発展させていくため、产学官における役割分担を明確にしつつ、それぞれの取組みが連動してオール青森の体制を構築している。

これらの事業や取組みを通じ、地域の新たな経済成長戦略として、地域レベルでのライフイノベーションを促進することで「あおもりウェルネスランド構想」の目標である「あおもり型産業の創造育成」を実現し、本県の地域特性を生かした「ヘルス（健康）＆ビューティー（美容）産業クラスター」形成により、地域の産業・経済の活性化と新たな雇用創出に積極的に結び付けていく基盤が地域全体に醸成されてきた。

また、参画企業であるサンスター株式会社では、弘前大学が立地する弘前市に、営業所を開設（平成22年7月）し、北東北での販売拠点として営業部員を常駐させた。株式会社角弘では、研究員を増員し、雇用が創出されるなど、地域経済への波及効果が現れている。

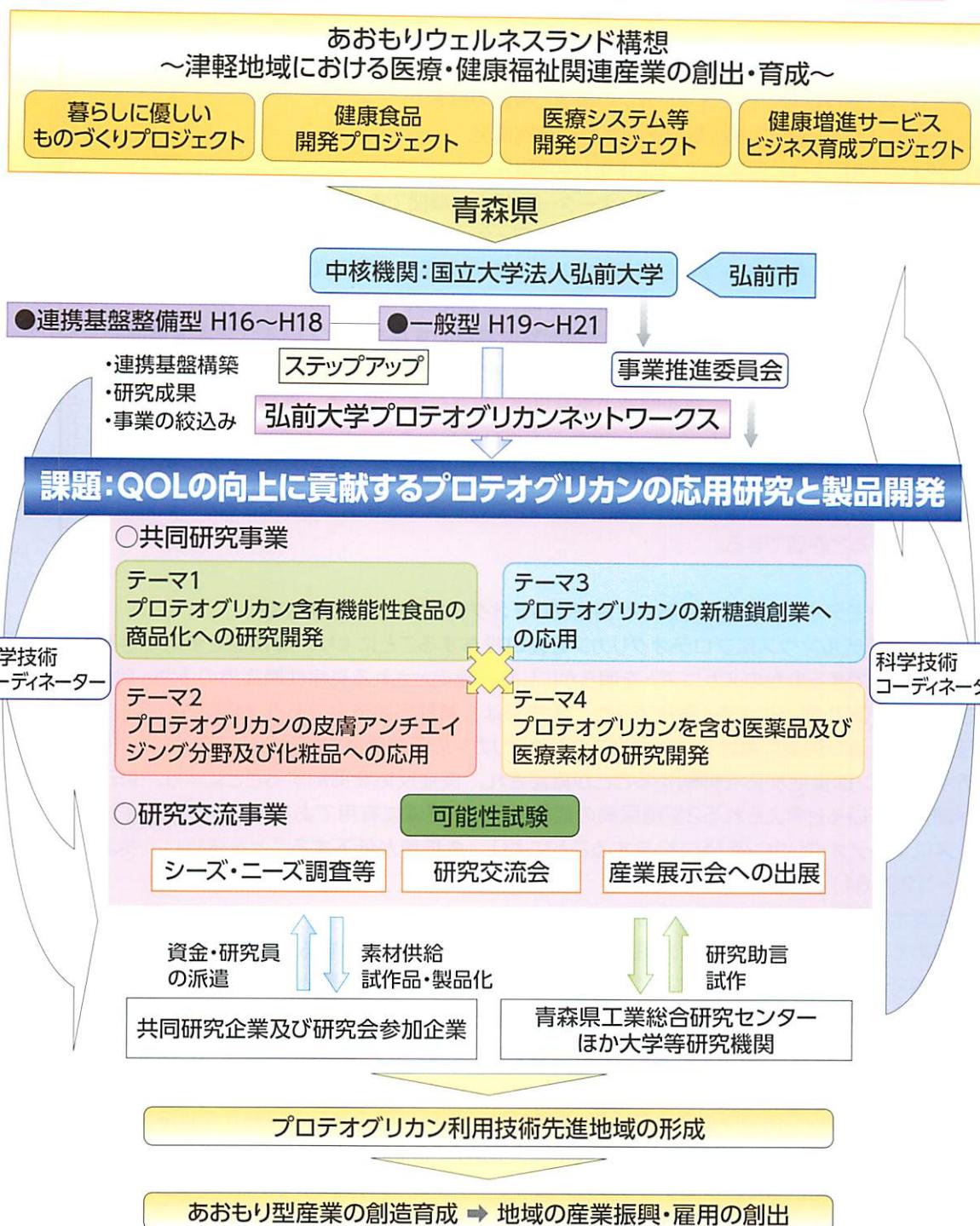
さらに、新規参入してきたベンチャー企業がプロテオグリカン商品開発に着手した他、青森県内企業も試作品開発を進めている。

本事業によって得られた成果、効果のうち、地域としてアピールしたい特に重要な点を示す。

- 1) 事業化を見据えた研究開発・製品開発へのシフトにより、世界的な「プロテオグリカン利用技術先進地域」の形成が図られた。
- 2) プロテオグリカンの多くの優れた機能を効果的に活用し、機能性食品、化粧品、医薬品などの事業化・産業化に向け低価格化が実現され、事業化・産業化に向けた動きが本格化した。
- 3) プロテオグリカンに特化した研究交流事業及び共同研究事業に取組み、产学官連携基盤の構築がなされ、事業化やプロジェクトの取組みを通じ、「あおもりウェルネスランド構想」の目標である「あおもり型産業の創造育成」を目指し、地域の産業振興、雇用の創出に対する期待感が高まった。

【実施体制図】

## QOLの向上に貢献するプロテオグリカンの応用研究と製品開発



## 【研究開発】

機能性食品、アンチエイジング介護改善素材・スキンケア製品・オーラルケア製品、化粧品、医薬品・医療素材等の開発をターゲットとして、主に以下の4テーマについて研究に取り組んできた。

### 1) プロテオグリカン含有機能性食品の商品化への研究開発

(プロテオグリカン含有新素材の規格化及び機能性食品の商品開発)

### 2) プロテオグリカンの皮膚アンチエイジング分野及び化粧品への応用

(プロテオグリカン含有ドリンク剤開発の具体的取組みと効果メカニズムの検証)

### 3) プロテオグリカンの新糖鎖創薬への応用

(新規オリゴ糖及び新規プロテオグリカンの構造と機能の探索)

### 4) プロテオグリカンを含む医薬品及び医療素材の研究開発

(プロテオグリカンを含む医薬品及び医療素材の創出)

研究テーマ間の連携は、科学技術コーディネーター及び中核機関である弘前大学地域共同研究センターのコーディネーターが常に連携を図り、コアメンバー会議、コーディネーター会議など様々な事業推進のための会議を開催し、事業の促進を図った。各研究テーマから新事業創出につながる優れた研究成果の知的財産も多く得られ、特許戦略会議を設置し、弁理士を交えて出願及び知的財産全体の戦略について検討し、金沢大学ティー・エル・オー、新潟TLOが中心となり経済産業省・創造的産学連携体制整備事業の支援を受けている「日本海地域大学イノベーション技術移転機能（KUTLO-NITT）」と連携しながら、事業化に向けた知的財産の管理、出願も適切になされた。研究成果を知財として戦略的に出願し、研究開発の事業目的・事業目標に従って、青森県内から首都圏、さらには海外まで視野に入れて研究成果を重層的に広報し、事業化へ向けて検討を行うことができたこと、その結果として、「地域イノベーションクラスタープログラム（重点支援枠）」では、青森県内企業を中心とした約70社が参画したこと、プロテオグリカンブランド協議会設置にむけて統一ブランドでの新展開を検討していることから研究成果を効果的に事業化へ結びついていると評価できる。

#### (主な成果)

##### ○炎症性腸疾患モデルマウスにおけるサケ由来プロテオグリカンの予防効果立証

炎症性腸疾患モデルマウスにプロテオグリカンを経口投与することにより、腸疾患を予防できることを発見した。また、なぜ予防できるのかのメカニズムを明らかにした。難病とされる炎症性腸疾患の予防・治療法が開発されたことで、患者のQOL向上に大きく寄与できた。本成果は、特許出願済みである（特開2010-254653）。

##### ○自己免疫疾患及び肥満におけるサケ由来プロテオグリカンの予防効果立証

プロテオグリカンは炎症反応を抑制することが確認され、炎症反応を抑制することにより、自己免疫疾患や炎症反応が関連していると考えられる2型糖尿病の症状の予防・軽減に有用である可能性が示唆された。実際に、肥満マウスにプロテオグリカンを経口投与することにより、血糖値が低下することを確認し、特許出願した（特開2010-126461）。

##### ○組換え型オリゴ糖の量的調製法に成功

世界で初めて、34種類の新規の蛍光標識組換えオリゴ糖の合成に成功するとともに、量的にも数mg～数十mgの単位で調製できるシステムを完成することができた。組換えオリゴ糖を量的に取得できることから、新規オリゴ糖の生理機能の研究が飛躍的にも進展するものと期待できる。

##### ○プロテオグリカン含有食品用素材「ひろだいプロテオグリカンナチュラルパウダー（PGNP）」を開発し、低価格化を実現した。この素材をもとに炎症性腸疾患に対する効果を検証するための錠剤を試作した。

○サケ由来およびクジラ由来プロテオグリカン単独では、樹状細胞の充分な成熟化を誘導出来ないが、クジラ由来プロテオグリカンは、MIX 刺激により、樹状細胞表面のCCR 7発現を増加させ、樹状細胞の化学走化性を調節することが確認された。また、プロテオグリカンはコラーゲンコートが無くてもiPSの培養が可能であり、iPS細胞から中胚葉系細胞への分化を促進する可能性があることが示唆された。

○卵巣摘出骨粗鬆症モデルラットによる検討で、プロテオグリカン投与により骨密度はあまり上がらないが、骨強度が高まることが示され、プロテオグリカン生体投与による骨粗鬆症予防効果の可能性が示唆された。

○グリコサミノグリカンのスクリーニングに供することができ、かつ定量分析が可能な分析キットの開発を行い、金属塩を変えることで選択性が発揮されることが確認された。

○外因性プロテオグリカン含有コラーゲンゲルは、至適濃度においてアグリカンを有意に発現促進することが確認され、プロテオグリカン含有コラーゲンスポンジにより、軟骨様基質による修復が示された。さらには、高濃度プロテオグリカン含有コラーゲンスポンジより正常軟骨に近い基質による修復の可能性が示唆された。

## 【事後評価】

下記の評価は、学識経験者で構成される「都市エリア産学官連携促進事業の事後評価に関する調査検討委員会」において全体評価委員及び専門委員により、それぞれの評価項目について4～1の4段階で評価が行われたものである。

### (1) 事業概要

○地方自治体：青森県

○課題：「QOLの向上に貢献するプロテオグリカンの応用研究と製品開発」

○中核機関：国立大学法人弘前大学

○核となる研究機関：弘前大学

○概要：弘前エリアにおける医療・健康福祉関連分野での大学・研究機関や関連企業の集積等の強みを背景に、弘前大学に蓄積された糖鎖工学の豊富な知的・人的財産並びに、これまで産業廃棄物として処理されていたサケ鼻軟骨から得られるプロテオグリカンの大量精製技術を活用し、国内・国外に先駆け、機能性食品、アンチエイジング介護改善素材、スキンケア製品、オーラルケア製品、化粧品、医薬品及び医療素材等の開発をターゲットとする共同研究を中心とした研究開発を行い、世界的な「プロテオグリカン利用技術先進地域」の形成に取り組んだ。

### (2) 総評

本事業は、青森県の構想である「あおもりウェルネスランド構想」のうち、「健康食品開発プロジェクト」の中核をなす事業として、地域に集積しつつある医療福祉産業の発展を視野に入れながら、プロテオグリカンを活用した付加価値の高い産業を生み出す取組であり、地域構想における位置付けは明確である。また、商品化を目指した取組は概ね目標を達成しており、参画機関が拡大していることも高く評価できる。

事業計画については、優先順位と重点課題を考慮して適切に立てられており、また、資源配分については、軽重を明確にするとともに、事業途中での見直しが行われるなど適切である。一方、実施体制については、事業化担当にバイオ関連企業出身者及び糖質研究専門家を配置するなどの工夫は見られるが、弘前大学が中心的な役割の多くを占めており、事業化や商品化をより意識した体制の構築が期待される。

連携基盤の構築については、企業が参加する「プロテオグリカン応用開発研究会」を設置し、青森県全域にネットワークを広げる活動がなされるなど、参画企業も増加しており、連携基盤が強化されてきている。研究開発については、一部に計画通り進捗していない面も見られる。今後は、機能性食品として市場でどのように他の商品と差別化していくのか、新事業創出に向けて方向性を明確にする必要がある。

地域への波及効果については、プロテオグリカンと地域素材であるリンゴ酢を組み合わせた商品化の成功事例を示すことにより、県内の参画企業が増加するなど、地域におけるプロテオグリカンの産業バリューチェーンの構築や雇用創出につながりうる活動も見られ、本事業の実施による地域社会への貢献は認められる。

地域の取組については、青森県の「あおもりウェルネスランド構想」の方向性が本事業と一致しており、本事業の推進にあたっての県の主体的な取組は高く評価できる。

今後は、プロテオグリカンを活用した事業において、生産・流通・商品化の一連のプロセスが迅速に展開されるよう関連産業形成に向けた積極的な基盤づくりと、地域企業を一層巻き込んだ事業展開が期待される。

### (3) 項目別評価結果

1. 事業の目的と目標	(1) 事業の目的	3. 3
	(2) 目標達成度	2. 8
2. 事業計画	(1) 事業計画の妥当性	2. 8
	(2) 事業実施体制	2. 3
3. 事業成果	(1) 連携基盤の構築	3. 0
	(2) 研究開発の成果	2. 7
	(3) 地域への波及効果	3. 0
4. 地域の取組・主体性		3. 3
5. 今後の発展の可能性		3. 0

### Ⅲ 事業概要 および研究成果概要

(イノベーションシステム整備事業)  
平成22年度 地域イノベーションクラスタープログラム(都市エリア型(発展))\*重点支援枠により採択  
平成23年度～平成24年度 地域イノベーション戦略支援プログラム(都市エリア型(発展))

「プロテオグリカンをコアとした津軽ヘルス&ビューティー産業クラスターの創生」(平成22年度～平成24年度)

#### 【事業の概要】

弘前大学に蓄積された糖鎖工学の豊富な知的・人的財産並びにプロテオグリカンの大量精製技術を活用し、これまで都市エリア事業（連携基盤整備型・一般型）で得られた優れた機能性などの研究成果をもとに、機能性食品や化粧品、医薬品等の開発をターゲットとする共同研究を加速させ、地域の産学官連携強化のもと、具体的な商品開発と新規ビジネス創出促進により、本県の地域特性を生かした「健康（ヘルス）・美容（ビューティー）」関連産業クラスターの形成に取り組むものである。

#### (産学官連携による研究開発等の取組の概要)

弘前大学の技術シーズであるサケ鼻軟骨に含まれるプロテオグリカンに関する研究開発はプロテオグリカンの「エビデンス」を基盤とした、化粧品・機能性食品・医薬品開発の方向に重点を置いてきた。しかし、化粧品素材、食品素材として上市はされているものの地域企業を巻き込むことが難しく、かつ、素材としてのプロテオグリカンの商品化やクラスター形成という点では必ずしも十分では無かった。また、素材としての価値を決めるエビデンスの研究の進行が十分では無く、素材としての価格が高い等、製品自体の問題点も十分には解決できなかった。

そこで、本事業では、上記問題点を解決するテーマ設定を行い、化粧品、高機能性食品、医薬品等の開発をターゲットとした「共同研究事業」において、以下4テーマについて取り組んできた。

- ① PGを活用した地コスメ（化粧品）の研究開発
- ② PGを活用した高機能性食品の開発
- ③ PGの大量生産方法の最適化によるPG低価格製品の開発
- ④ エクセレントPGの生理機能性の解明及び実証

#### (産学官連携基盤や事業推進体制の整備・強化に向けた取組の概要)

・「イノベーション・ネットワークあおもり」が設置され、地域イノベーション戦略実現に向けて県内の産学官金が定期的な意見交換を継続し、連携を一層強固なものとする体制が整った。

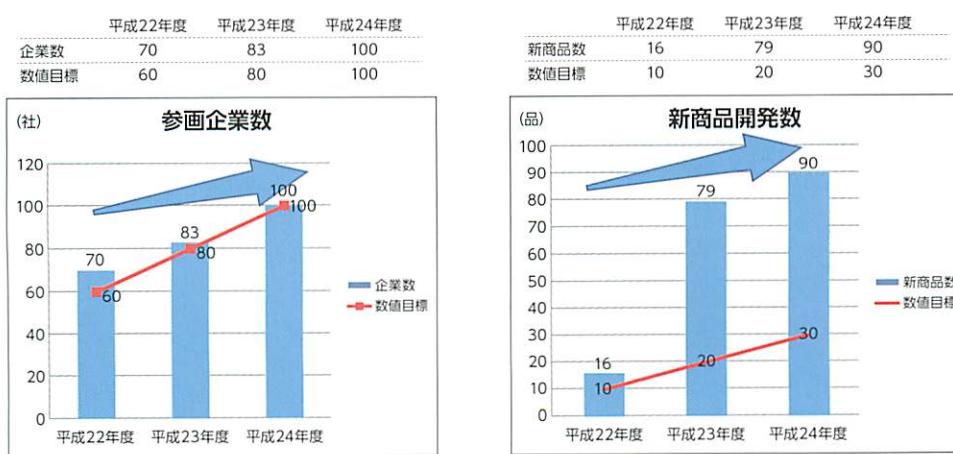
・「青森県プロテオグリカンブランド推進協議会」が発足され、プロテオグリカン関連商品の拡大促進が図られた。

・地域の産学官連携組織である「ひろさき産学官連携フォーラム」の「プロテオグリカン応用開発研究会」を中心に、地域クラスターの中核（コア）となる持続的な共通プラットフォームの形成が促進された。

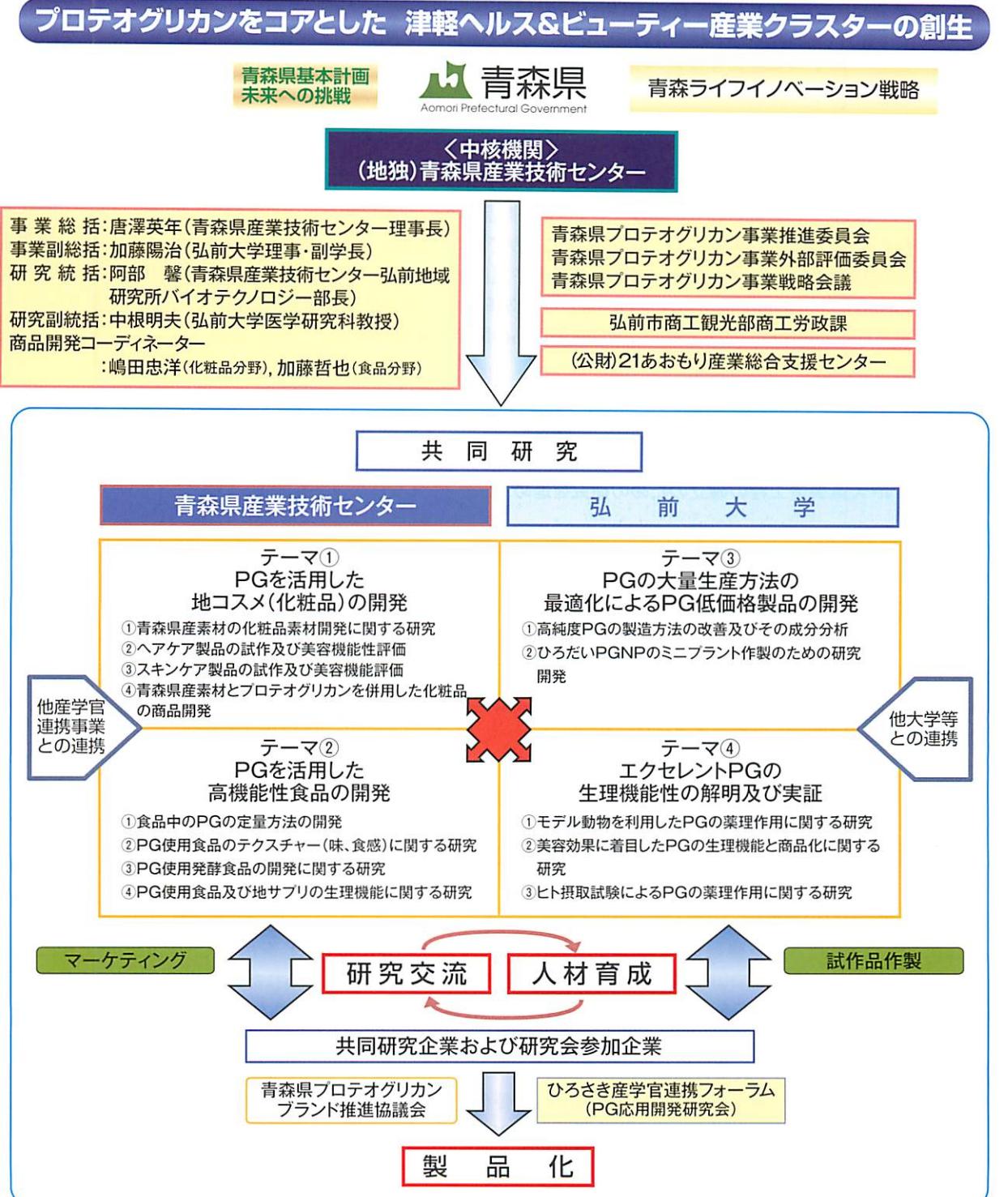
・中核機関である青森県産業技術センターは、国内初の工業・農林・水産・食品の4部門からなる農商工連携融合型の研究機関であり、プロテオグリカンの生産（製造）から流通・活用（商品化）までの一連のプロセスがスムーズに運ぶようプロテオグリカン関連産業形成に向けた基盤づくりに積極的に取り組んできた。

・弘前大学の高度な糖質に関する技術シーズに青森県産業技術センターの持つ商品化シーズを合体し、青森県が中心となり、弘前市、(公財)21あおもり産業総合支援センター、ひろさき産学官連携フォーラム等と組織的に、よりクラスターを創生しやすい環境を整えた。

#### 〈成果目標の達成状況〉



【実施体制図】



## 【研究成果概要】

### PGの大量生産方法の最適化によるPG低価格製品の開発

#### ◇サブテーマ◇ ひろだいPGNPのミニプラント作製のための研究開発

– スケールアップに対応した各工程の最適化・食品グレードPG素材の規格化 –

研究責任者：加藤 陽治 弘前大学理事（研究担当）・副学長（弘前大学教育学部教授併任）

研究参加者：三浦 純子（弘前大学教育学部研究機関研究員）、長内 康之（弘前大学教育学部技術補佐員）、井上 恭子（弘前大学教育学部技術補佐員）、小野 幸輝（弘前大学教育学部技術補佐員）

## 【研究概要】

これまでの研究において、サケ鼻軟骨から分離精製したプロテオグリカン（以下PG）の機能を活かし化粧品や加工食品に広く応用展開していくことが計画されているが、さまざまな商品群への利用拡大を推進していくためには、PGの価格を低く抑える必要があり、いかにPGを低成本で製造することができるかが鍵となる。また、大量製造においては、研究室レベルでの製造法とは異なり、攪拌における均一化の確保や温度制御の難しさなど、新たな課題が生じる。そこで、本研究では、PGの製造法を改善し、成分分析を行なながら、効率的な大量製造法の確立を目指す。また、食品グレードのPGを大量に製造できる工程を確立することで、PG使用食品の開発を促進する。

## 【研究成果】

### ■スケールアップに対応した各工程の最適化

これまで、研究室レベルで食品グレードPG（ひろだいプロテオグリカンナチュラルパウダー：PGNP）の製造方法を確立している。PGNP大量製造工程の確立のための研究を始めた。

①材料の凍結サケ氷頭スライスから軟骨と皮の分離方法の検討：各温度処理後に脱皮を行い、軟骨と皮の量を測定し回収率を測定した。また、乾燥軟骨の脂質、グルクロン酸、タンパク質を定量した。皮のはがし易さならびに成分量には温度により違いがあることがわかった。

②凍結氷頭から鼻軟骨採集方法と水脱脂方法の検討：採取したばかりの鼻軟骨は純粋な物ではなく、肉片や骨、あるいは脂質などが付着している。これらの物質はその後のPGの抽出において収量や純度に影響を及ぼす。一定時間の流水循環方式による洗浄が有効であることがわかった。

### ■PGNPからPGの抽出溶媒の検討

PGNPから、グアニジン塩酸塩、脱塩水、4%酢酸によるPG抽出を行い、粗抽出物のゲルろ過による分子量パターンを比較した。酢酸抽出物はグアニジン塩酸塩や脱塩水抽出物に比べ分子量が小さいことがわかった（図1）。

### ■食品グレードPG素材の規格化

われわれが別途開発した方法（鼻軟骨から試薬を一切用いない熱水抽出方法：図2）を用いて一連の抽出工程に数度取り組み、収量（PG含有量）について再現性が得られることがわかった。また、得られた抽出物に含まれるPGの分子量分布を調べた結果、高分子量PGをいずれの場合もPGの30%程度含むことが確認された。

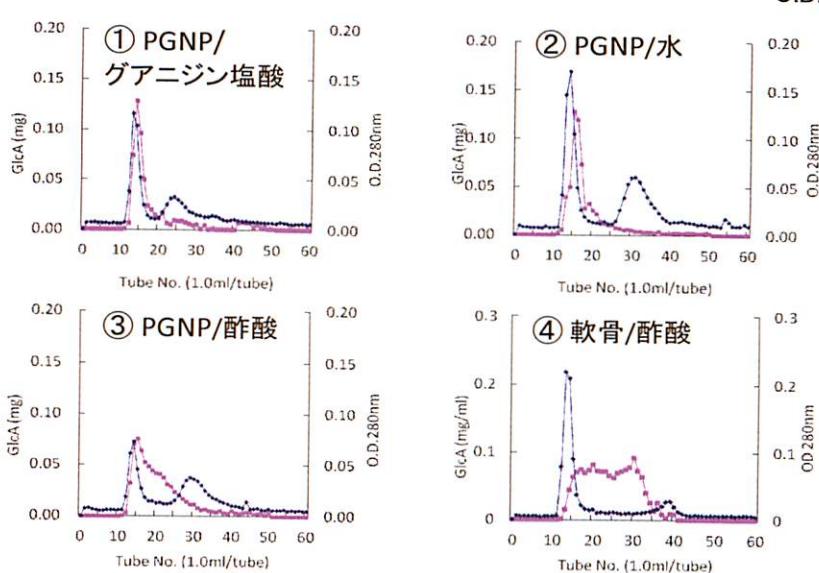
### ■サケ頭部軟骨の部位別PG含有量の比較

津軽海峡で養殖されている海峡サーモンの凍結頭部から軟骨を取り出し、脳周辺部、あご上部、前頭部、鼻先周辺部にわけ、部位別にPGの収量および分子量分布を調べた。PGは脳や鼻先周辺部に多く含まれる（図3）こと、および分子量的には部位による違いはないことがわかった。

## 【今後の予定】

本研究により、サケ鼻軟骨から熱水で高分子PGを含む粗PGが得られることがわかった。本成果の活用により、安価な方法による食品用PGの大量製造が可能となった。さらに高分子PGの調製法が可能となった。動物を用いた経口摂取試験において、酢酸抽出PGよりも、高分子PG画分の優位性も明らかになりつつあるので、本法による大量調製の実用化が可能となった。今後、高分子PGの分離・精製方法を確立する課題を解決することにより、より高付加価値のPG標品の製造が可能であり、この課題解決の研究開発を継続する予定である。

図1. 分子量分布



crude-PG GlcA:0.6~1.0mg → Sepharose CL-4B ( $\phi 1.0 \times 48\text{cm}$ )  
0.1 M Phosphate buffer (pH 7.0) containing 0.2 MNaCl

図2. 抽出工程

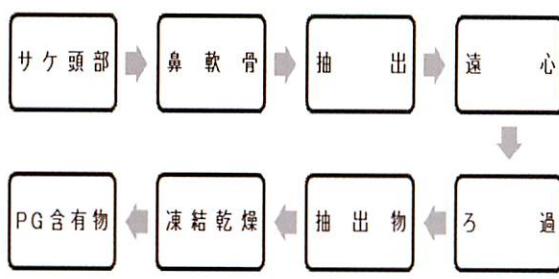
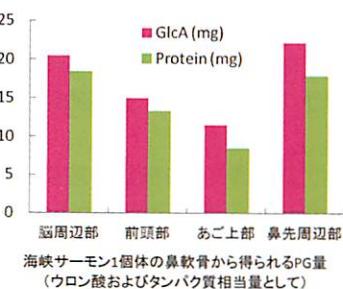


図3. PG含有量の比較

#### 部位選別抽出



➤脳および鼻先周辺部にPGが多く含まれていた

#### 【成果の公表など】

##### ■学会発表

- ① S. Kudo, S. Ito, S. Yoshihara, Y. Kato: Safety evaluation of salmon nasal cartilage powder containing proteoglycan as a major constituent. International Conference and Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods 2011, p.141, Sapporo, Japan, November, 2011.

- ② 三浦絢子、伊藤聖子、加藤陽治：サケ鼻軟骨由来プロテオグリカンナチュラルパウダーの調製とその性質。日本食品科学工学会第59回大会(札幌)2012年8月

##### ■論文発表

- ① 工藤重光、伊藤聖子、吉原秀一、加藤陽治：プロテオグリカンを主成分とするサケ鼻軟骨粉末の安全性評価、日本食品科学工学会誌, 58, 542, 2011

- ② 加藤陽治、柿崎育子：サケ鼻軟骨由来のプロテオグリカン、マリンバイオテクノロジーの新潮流, p.129, シーエムシー出版刊 2011.

## ◇サブテーマ◇ ひろだいPGNPのミニプラント作製のための研究開発 - 各種PG素材由来のPG構造の比較及び構造・活性相関の解析 -

研究責任者：柿崎 育子（弘前大学大学院医学研究科附属高度先進医学研究センター糖鎖工学講座）

研究参加者：加藤 陽治 弘前大学理事（研究担当）・副学長（弘前大学教育学部教授併任）

：多田羅 洋太，田沢 純子，工藤 あかね，中井 雅也，阿部 美菜子，佐々木 祥宇  
(弘前大学大学院医学研究科附属高度先進医学研究センター糖鎖工学講座)

### 【研究概要】

これまでの研究において、サケ鼻軟骨由来のプロテオグリカン（以下PG）の機能性が調べられてきたが、その構造についての情報は乏しく、哺乳動物の軟骨型PGと同様の構造であるかどうかについても不明であった。本研究では、サケ鼻軟骨に最も多く含まれるPGの構造解析を行う。コアタンパクの構造、糖鎖構造に関する分析を行い、それらの分析結果より全体構造を推定し、これまでに報告されている哺乳動物の軟骨型PGの構造と比較する。さらに、PGの大量生産方法の最適化のために検討されている種々の抽出・精製法によって得られるPGの品質を調べる。また、機能性に関するテーマで使用される調製法の異なる各種PG素材中のPGの品質を調べる。

### 【研究成果】

#### ■サケ鼻軟骨PGのコアタンパクの解析

グアニジン塩酸を用いた従来法で得られたサケ鼻軟骨抽出物から精製したPGを天然型PGとして構造解析を行った。この精製PGのタンパク質解析およびその情報に基づく遺伝子解析実験の結果より、サケ鼻軟骨に最も多く含まれているPGは、アグリカンファミリーに属することが明らかとなった。サケ鼻軟骨PG（アグリカン）のコアタンパクは、1,324アミノ酸からなり、分子量は143,276と推定された。サケ鼻軟骨PGは、哺乳動物の軟骨型PG（アグリカン）のコアタンパク（分子量約200,000）と同様に、機能性に関わるドメイン（ヒアルロン酸結合ドメイン、EGF様ドメイン等）を全て有していたが、グリコサミノグリカン糖鎖結合ドメインが短い分、コアタンパクのサイズは、哺乳動物と比較して小さかった。また、糖鎖が結合するセリン残基数は、123残基中40残基程度と推定され、哺乳動物の場合よりも少ないと考えられた。

#### ■サケ鼻軟骨PGの糖鎖の解析

生化学的な各種の分析により、天然型のサケ鼻軟骨PG（アグリカン）の糖鎖構造に関する情報が得られた。構成する糖鎖の組成の他、グリコサミノグリカン糖鎖1本あたりの糖鎖長、コアタンパクに結合する糖鎖の本数に関する情報が得られ、サケ鼻軟骨PGの全体像が初めて推定された。サケ鼻軟骨PGは、ウシ軟骨PGと比較して、コアタンパクに結合する糖鎖の本数は少ないが1本あたりの糖鎖は長いことが明らかとなった。

#### ■調製法の異なるPG素材中のPGの品質分析

調製法の異なるPG素材中に含まれるPGの構造解析を行い、比較した。ひろだいPGNPに含まれるPGは、グアニジン塩酸抽出物中に含まれるPG（天然型サケ鼻軟骨PG）と比較し、サイズ、品質ともに同等であった。サケ鼻軟骨の酢酸抽出物中に含まれるPGの多くは、コアタンパク部分が低分子化されてC末端側が欠損していることが明らかとなった。また、いずれの調製法のPG素材にも異なるサイズのPGが含まれており、カラムクロマトグラフィーにてサイズ分布毎に分けて、それぞれの画分に含まれるPGの構造を同様に分析中である。

#### ■ひろだいPGNP中の組成分析

食品グレードのPG素材であるひろだいPGNPの主成分は軟骨型PG（アグリカン）であったが、その他に、スマールPG（デコリンやバイグリカン等）、生体内でPGと共に作用することが知られているPG関連タンパク質（コラーゲンやリンクプロテイン）等、多数の成分が同定された。また、ヒアルロン酸も含まれていた。PGは生体内でも本来、単独よりも関連する分子とのネットワーク形成や相互作用によって機能を発揮する。従って、ひろだいPGNPの製品への応用を考えた場合、PGNPからPGを精製して使用する用途の他、PGNP自体が混合物のままで優れた素材となり得ると考えられる。

### 【今後の予定】

本研究により、サケ鼻軟骨PGが哺乳動物の軟骨型PGと同様にアグリカンファミリーに属することが明らかとなり、その構造に関する情報が得られた。本研究と同様の分析方法を用いることにより、調製法の異なる様々なPG素材中のPGを精製してその品質を検定し、天然型と比較することが可能となった。PG素材中に含まれるPGの品質を知ることにより、

各種PG素材をそのままあるいは、PG素材からサイズ毎にPGを分けて、製品の目的に応じた品質のPGを使用することが可能となる。また、本成果に基づいて、機能性に関する他のテーマで得られた成果と、そのテーマで使用されたPGの品質とを照らし合わせることにより、構造と機能との相関についての情報が得られることが期待される。今後、より安価で効率的な大量製造法の開発に伴い、その方法で得られるPGの品質を隨時検定する予定である。

### 【成果の公表など】

#### ■学会発表

- ①佐々木愛、峯田貴、牧野英司、柿崎育子、遠藤正彦  
表面技術協会第122回講演大会  
「プロテオグリカン分子を固定するための基板表面処理法の検討」  
(2010年9月6日、仙台市)
- ②多田羅洋太、柿崎育子、真嶋光雄、加藤陽治、遠藤正彦  
第31回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合年会  
「サケ軟骨アグリカンのコアタンパク質の構造解析」  
Identification of proteoglycan from salmon nasal cartilage  
(2010年12月9日、神戸市)
- ③柿崎育子  
日本応用糖質科学会平成23年度大会（第60回）  
大会特別シンポジウム【応用糖質科学研究の新時代を拓く】  
「機能解析モデルとしての糖鎖改変プロテオグリカン」  
(2011年9月29日、北海道大学学術交流会館、札幌市)
- ④柿崎育子、峯田貴、佐々木愛、多田羅洋太、牧野英司、遠藤正彦  
第84回日本生化学会大会  
「サケ鼻軟骨由来プロテオグリカンの糖鎖分析」  
(2011年9月23日、京都市)
- ⑤柿崎育子  
第5回 GFRG研究会公開シンポジウム  
【For the Patient, Contribution of Glycobiology】  
「プロテオグリカンの糖鎖プロファイリングへのアプローチ」  
(2011年10月5日、弘前市)

#### ■論文発表

- ①Kakizaki, I., Ibori, N., Kojima, K., Yamaguchi, M., and Endo M.: Mechanism for the hydrolysis of hyaluronan oligosaccharides by bovine testicular hyaluronidase. FEBS J. 277 (7), 1776-1786 (2010)
- ②Kakizaki, I., Tatara, Y., Majima, M., Kato, Y., and Endo, M.: Identification of proteoglycan from salmon nasal cartilage. Arch. Biochem. Biophys., 506 (1), 58-65 (2011)
- ③Kakizaki, I., Nukatsuka, I., Takagaki, K., Majima, M., Iwafune, M., Suto, S., and Endo, M.: Effects of divalent cations on bovine testicular hyaluronidase catalyzed transglycosylation of chondroitin sulfates. Biochem. Biophys. Res. Commun. 406 (2), 239-244 (2011)
- ④Fukuyama, A., Tanaka, K., Kakizaki, I., Kasai, K., Chiba, M., Nakamura, T., and Mizunuma, H.: Anti-inflammatory effect of proteoglycan and progesterone on human uterine cervical fibroblasts. Life Sci. 90(13-14), 484-488 (2012)
- ⑤Asano, K., Kakizaki, I., and Nakane, A.: Interaction of Listeria monocytogenes autolysin amidase with glycosaminoglycans promotes listerial adhesion to mouse hepatocytes. Biochimie, 94 (6), 1291-1299 (2012)
- ⑥Kakizaki, I., Suto, S., Tatara, Y., Nakamura, T., and Endo, M.: Hyaluronan-chondroitin hybrid oligosaccharides as new life science research tools. Biochem. Biophys. Res. Commun. 423 (2), 344-349 (2012)

#### ■特許関係

なし

## ◇サブテーマ◇ モデル動物を利用したPGの薬理作用に関する研究

### - 免疫学的機序を基盤としたPG含有食品と創薬 -

研究責任者：中根 明夫 弘前大学理事（教育担当）・副学長（大学院医学研究科感染生体防御学講座教授併任）

研究参加者：弘前大学 大学院医学研究科 差波 拓志（感染生体防御学講座 助教）

：弘前大学 大学院医学研究科 浅野クリスナ（感染生体防御学講座 助教）

：弘前大学 大学院医学研究科 高橋絵美子（感染生体防御学講座 研究機関研究員）

：弘前大学 大学院医学研究科 吉村小百合（感染生体防御学講座 研究機関研究員）

#### 【研究概要】

都市エリア事業では炎症反応、肥満、糖尿病、骨粗鬆症、潰瘍性大腸炎、紫外線モデルによる皮膚アンチエイジングなどに対するプロテオグリカン（以下PG）の薬理作用が見出されたが、エビデンスに基づいたPGの商品化のためには更にデータを蓄積することが必要である。また、PGの構造と活性、PG周辺の多糖の生合成についても明らかにすることが、PG薬理作用本体を示すためには不可欠であることが明らかとなった。そこで、免疫学的機序を基盤とした難治性疾患モデル動物を利用したPGの薬理作用に関する研究を実施する。

#### 【研究成果】

##### ■炎症性腸疾患マウスモデルにおけるPGの予防効果と免疫調節作用機序の解析

目的：代表的な炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎モデルマウスを用い、PGの経口投与による予防効果における免疫学的機序について明らかにする。

方法：炎症性腸疾患モデルマウスの作製は、SCIDマウスにIL-10KOマウスの脾細胞及びリンパ節細胞を腹腔内投与により行った。投与時より1日1回、0.08-2 mg/mouse のPGを経口投与した。腸炎を発症後（下痢・体重減少）、腸間膜リンパ節細胞（MLNC）と粘膜固有層細胞（LPMC）を分離し免疫学的解析を行った。

結果：

- (1) PG投与は炎症性腸疾患の特徴である体重減少（図1）、腸長の短縮及び腸管組織への炎症細胞浸潤を抑制し、発症予防効果を示した。
- (2) 炎症性腸疾患によるLPMCにおけるT-ヘルパー1型（Th1）関連遺伝子及びT-ヘルパー17型（Th17）関連遺伝子の発現誘導を抑制した。
- (3) 炎症性腸疾患によるMLNCにおける制御性T細胞（Treg）のマスター遺伝子であるFoxp3の発現及びタンパク質発現の発現抑制を解除した。

考察：PGは炎症性腸疾患により誘導される Th1 及び Th17 応答を抑制する一方、Treg の発現を亢進することによって、炎症性腸疾患の発症を制御していることが推測される（図2）。

##### ■多発性硬化症マウスモデルにおけるPGの予防効果と免疫調節作用機序の解析

目的：実験的アレルギー性脳炎（EAE）マウスモデルを用いて、PGの経口投与による予防効果とその免疫学的機序について明らかにする。

方法：EAEマウスの作製は、C57BL/6マウスをmyelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG)35-55とフロインド完全アジュバントで皮下免疫し、免疫2日後に百日咳毒素を腹腔内投与した。MOG投与時より1日1回、0.08-2 mg/mouse のPGを経口投与した。脳炎の評価は、症状をスコア化した。また、脳炎を発症後、所属リンパ節細胞（LNC）と脊髄を分離し免疫学的解析を行った。

結果：

- (1) PG投与はEAEの発症の抑制と症状スコアの軽減化を示した（図3）。
- (2) EAEによるLNCと脊髄におけるT-ヘルパー1型（Th1）関連遺伝子及びT-ヘルパー17型（Th17）関連遺伝子の発現誘導を抑制した。
- (3) EAEによるLNCと脊髄における制御性T細胞（Treg）のマスター遺伝子であるFoxp3の発現及びタンパク質発現の発現抑制を解除した。

考察：PGは炎症性腸疾患と同様にEAEにおいても、誘導されるTh1及びTh17応答を抑制する一方、Tregの発現を亢進することによって、EAEの発症を制御していることが推測される（図2）。

##### ■同種異系移植マウスモデルにおけるPGの移植拒絶反応予防効果の検討

目的：PGは炎症性腸疾患など細胞性免疫を制御することから、移植拒絶反応への応用が可能かどうかを明らかにする。

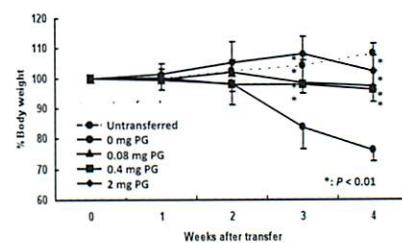


図1. PGによる腸炎の抑制

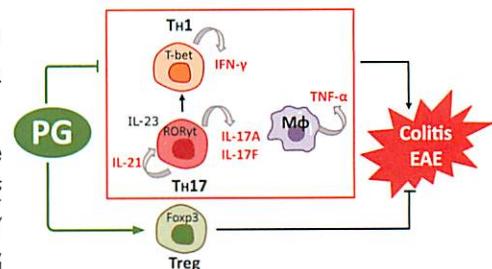


図2. PGによる炎症性疾患制御メカニズム

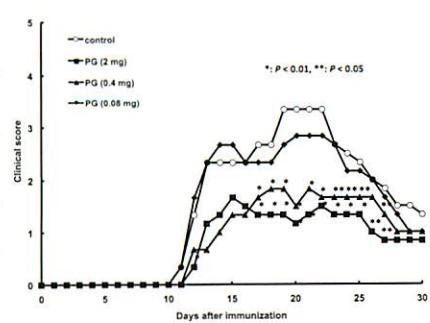


図3. PGによる実験的アレルギー性脳炎の抑制

方法：Balb/cの尾部皮膚片をC57BL/6の背部に移植し、移植片の生着を観察した。移植時より1日1回、2mg/mouseのPGを経口投与した。結果：PG投与により、移植片の生着延長が認められたが、最終的に拒絶された（図4）。

考察：PGによる移植拒絶反応抑制効果は不十分であるが認められたため、その機序について解析したい。

#### ■関節リウマチマウスモデルにおけるPGの予防効果

目的：自己免疫疾患の代表的な疾患であり患者数も多い関節リウマチのモデルマウスを用い、PGの経口投与による予防効果を明らかにする。

方法：関節リウマチモデルマウスの作製は、DB1/Jマウスに2型コラーゲンで皮内免疫を行った。投与時より1日1回、2mg/mouseのPGを経口投与した。関節炎の評価は、症状をスコア化した。

結果：PG投与は関節炎の発症の抑制と症状スコアの軽減化を示した（図5）。なお、その効果の免疫学的機序については解析中である。

考察：PGの局所的な効果については、関節に特異的に働いているわけではなく、EAEに見られたようにPGによる全身的な免疫学的修飾の結果であると推測している。

#### ■PGの腸内細菌フローラに及ぼす影響

目的：PGの経口投与による全身的な免疫学的修飾は、腸管免疫系に直接作用するだけではなく、腸内細菌フローラの修飾も介していることが推測されるため、PGの経口投与による腸内細菌に対する影響を明らかにする。

方法：C57BL/6マウスに1日1回、2mg/mouseのPGを2週間経口投与し、小腸及び大腸内容物をサンプリングし、メタゲノムにより腸内細菌の解析を行った。

結果及び考察：現在解析中であるが、PG投与群の腸内細菌フローラはPG非投与群と比較して、明らかに変化しているデータが得られている。

#### 【今後の予定】

本研究により、PGが全身における過剰な炎症反応を抑制することが明らかとなった。また、本成果の活用により、炎症性疾患や自己免疫疾患の予防や増悪抑制を制御することが可能であり、機能性食品や医薬品としての利用が可能となった。さらに、ヒトにおける効果についての検証という課題を解決することにより、より機能性食品や医薬品としての利用の実現が可能であり、この課題解決の研究開発を継続する予定である。一方、腸内細菌フローラの修飾をはじめとするPGの新機能の探索についても研究を継続する予定である。

#### 【成果の公表など】

#### ■学会発表

- ① Sashinami H, Mori F, Wakabayashi K, Nakane A. Salmon proteoglycan suppresses the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis via inhibition of differentiation into Th17 and induction of regulatory T Cells. The 12th Meeting of Hirosaki International Forum of Medical Science, 2010.10.29, Hirosaki
- ② Asano K, Yoshimura S, Nakane A. Salmon cartilage proteoglycan suppresses severity and inflammatory response of collagen-induced arthritis. 第66回日本細菌学会東北支部総会, 2012.8.23, 仙台
- ③ 吉村小百合、浅野クリスナ、中根 明夫. サケ鼻軟骨由来プロテオグリカンによるコラーゲン誘導関節炎の進行抑制効果. 第6回東北糖鎖研究会, 2012.10.12, 弘前
- ④ 吉村小百合、浅野クリスナ、中根 明夫. サケ鼻軟骨由来プロテオグリカンのコラーゲン誘導関節炎に対する作用. 第150回弘前医学会例会, 2013.1.25, 弘前

#### ■論文発表

- ① Mitsui T, Sashinami H, Sato F, Kijima H, Ishiguro Y, Fukuda S, Yoshihara S, Hakamada K, Nakane A. Salmon cartilage proteoglycan suppresses mouse experimental colitis through induction of Foxp3+ regulatory T cells. Biochem Biophys Res Commun 402(2):209-215, 2010.
- ② Sashinami H, Asano K, Yoshimura S, Mori F, Wakabayashi K, Nakane A. Salmon proteoglycan suppresses progression of mouse experimental autoimmune encephalomyelitis via regulation of Th17 and Foxp3+ regulatory T cells. Lif Sci 91(25-26):1263-1269, 2012.

#### ■特許関係

なし

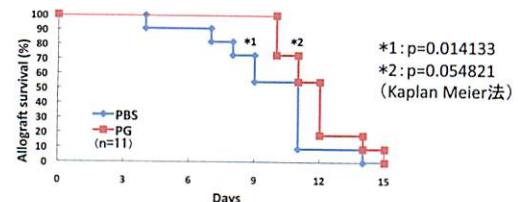


図4. PGによる移植片生着期間の延長効果

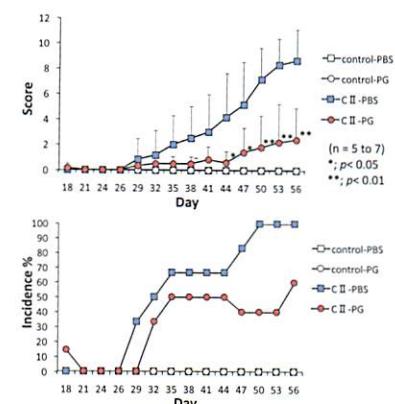


図5. PGによる関節炎の抑制

## ◇サブテーマ◇ モデル動物を利用したPGの薬理作用に関する研究 - PG合成分解制御機構の解明に関する研究 -

研究責任者 : 中村 敏也 弘前大学大学院保健学研究科医療生命科学領域生体機能科学分野  
 研究参加者 : 會津 曜子 弘前大学大学院保健学研究科医療生命科学領域生体機能科学分野  
                   : 黒田 喜幸 弘前大学大学院医学研究科糖鎖医学講座  
                   : 前田 輝 弘前大学大学院保健学研究科医療生命科学領域生体機能科学分野

### 【研究概要】

#### 1. ヒアルロン酸代謝調節物質の作用機序

プロテオグリカン（以下PG）やコラーゲン等と共に組織の細胞外マトリックスの主要成分であるヒアルロン酸は、軟骨等の組織においてPGと巨大な凝集体を形成している。したがって、PGのみならず、ヒアルロン酸の代謝調節は組織の構築や代謝回転において極めて重要である。この研究は、以前我々により報告されたヒアルロン酸代謝調節物質の作用機序を明らかにすることを目的とした。

#### 2. PG由来オリゴ糖の機能の検討

PGのコアタンパク質の機能に関する情報に比べ、その糖鎖部分の有する生物学的機能についての情報は少ない。この研究では、まずサケ軟骨PGから糖鎖部分を分離し、これをさらに酵素的に分解することによりオリゴ糖を調製した。次に、このオリゴ糖を培養細胞に添加し、これによる細胞の応答を種々の方法で評価することにより、その生物学的機能を検討した。

### 【研究成果】

#### 1. ヒアルロン酸代謝調節物質の作用機序

動物細胞にはHAS1、HAS2およびHAS3の3種のヒアルロン酸合成酵素が存在するが、その中でHAS2は高分子のヒアルロン酸を速い反応速度で合成することが知られており、組織におけるヒアルロン酸量の調節の主役であると考えられている。この酵素は細胞膜上に存在し、cDNA解析の結果から、6つの膜貫通ドメインとひとつの膜結合ドメイン、そして大きな細胞内ループ構造を有すると推定されている。さらに、この細胞内ループにはプロテインキナーゼCをはじめとするリン酸化酵素によるリン酸化モチーフが存在すること、また、フォルボールエステルによりヒアルロン酸合成が亢進することが知られている。そこで、我々により発見されたヒアルロン酸代謝調節物質によるヒアルロン酸合成抑制メカニズムを解明するために、以下の実験を行った。

ヒアルロン酸合成を亢進すると報告されているフォルボールエステル（TPA）または／およびヒアルロン酸合成を抑制するヒアルロン酸代謝調節物質（MU）の存在下にヒト皮膚線維芽細胞を培養した。ヒアルロン酸代謝調節物質は細胞内タンパク質のO-結合型β-N-アセチルグルコサミン化（O-GlcNAc化）を亢進させることができた。そこで、細胞抽出液をリン酸化画分と非リン酸化画分に分画し、各画分についてヒアルロン酸合成酵素であるHAS2の抗体を用いたウェスタンプロットを行った。また、それぞれの培地に分泌されたヒアルロン酸量を測定した（Fig.2B）。その結果、リン酸化画分におけるHAS2の量とヒアルロン酸量の間に相関が認められ、これらはいずれもヒアルロン酸代謝調節物質により減少することが確認され、おそらくO-GlcNAc化の亢進によりHAS2のリン酸化が抑制されたためであることが示唆された。

Fig.1 にはウェスタンプロットの結果を数値化し、リン酸化タンパク質画分および非リン酸化タンパク質画分に検出されたHAS2の割合を定量化して示した。またFig.2にはヒアルロン酸合成量のグラフを示した。

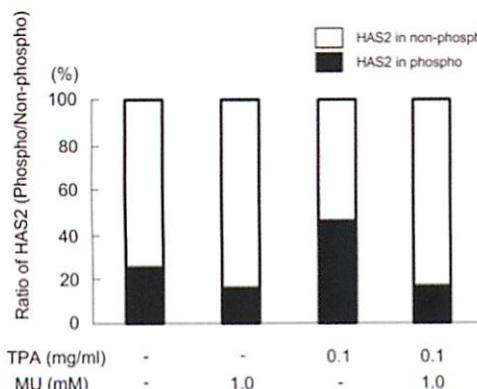


Fig. 1. TPA と MU の存在下に培養した細胞のリン酸化分および非リン酸化分における HAS2 の割合

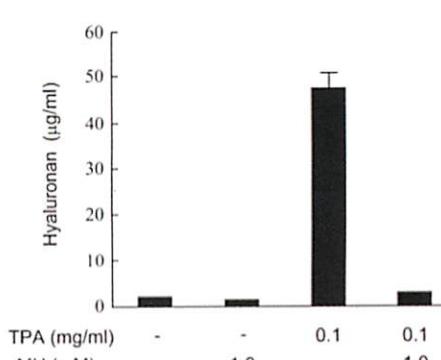


Fig. 2. TPAとMUの存在下に培養した細胞の培地に分泌されたヒアルロン酸量

## 2. PG由来オリゴ糖の機能の検討

細胞外マトリックス成分の解析は組織の加齢変化や結合組織疾患の予防や治療において重要な課題であるが、その機能や代謝機構については未だに不明な点が多い。我々は、サケ鼻軟骨PGを中心に、その糖鎖部分であるコンドロイチン硫酸オリゴ糖の機能について以下のように検討した。サケ鼻軟骨脱脂乾燥粉末をアクチナーゼ消化した後、セチルピリジニウムクロリドで沈澱する画分を回収し、これをウシ精巣性ヒアルロニダーゼで消化したオリゴ糖画分を得た。対照としてサメおよびクジラ由来の市販コンドロイチン硫酸のオリゴ糖も調製した。得られたオリゴ糖画分の一部を2-アミノビリジンにより蛍光標識し、Inertsil Amideカラムを用いたHPLCにより糖鎖長分布を調べた。次に、蛍光標識していないオリゴ糖画分をヒト皮膚線維芽細胞の培地に添加し、細胞の産生する種々のプロテアーゼの遺伝子発現についてTaqManアッセイによるリアルタイムPCR法により調べた。また、培地に分泌されたプロテアーゼへのサケ由来オリゴ糖画分の影響をザイモグラフィーおよびELISA法により調べた。これらの結果、用いたオリゴ糖画分はいずれも4~8糖を主体とするものであり、Fig.3に示すように1mg/mlの濃度でマトリックスメタロプロテアーゼ-3 (MMP-3) のmRNA発現を顕著に増加させることが知られた（サケ由来、6倍；サメ由来、8倍；クジラ由来、2倍）。サケ由来オリゴ糖についてさらに濃度の影響を調べたところ、MMP-3のmRNA発現、カゼインザイモグラフィーによる酵素活性（Fig.4）、ELISA法によるタンパク量（Fig.5）はいずれもオリゴ糖濃度に依存して増加した。それぞれのオリゴ糖の起源であるコンドロイチン硫酸の4硫酸と6硫酸のモル比（4硫酸：6硫酸）がサケ30:70、サメ10:90、クジラ80:20であることから、MMP-3発現誘導は6硫酸構造と関連している可能性が考えられた。

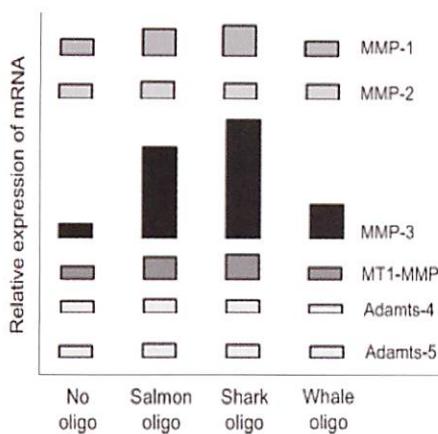


Fig. 3. サケ、サメ、およびクジラ由来コンドロイチン硫酸オリゴ糖によるヒト線維芽細胞のプロテオグリカン関連プロテアーゼの遺伝子発現への影響。

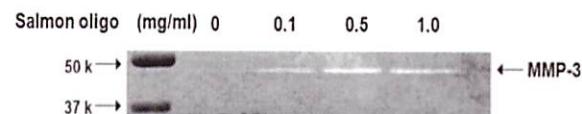


Fig. 4. サケ由来コンドロイチン硫酸オリゴ糖によるMMP-3活性の亢進を示すザイモグラフィー

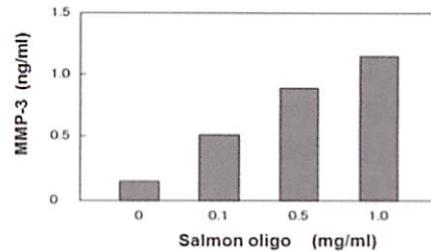


Fig. 5. サケ由来コンドロイチン硫酸オリゴ糖によるMMP-3の増加を示すELISAの結果

## 【今後の予定】

- ヒアルロン酸代謝調節物質の作用機序については、この物質のこれまで知られていたヒアルロン酸合成阻害メカニズムの他に、新たに酵素の翻訳後修飾による酵素活性調節に本物質の関与していることが明らかになった。この結果は、人為的なヒアルロン酸合成調節に新たな道を拓くものと期待される。今後は、さらに詳細な活性調節機構の解明と、HAS2の活性に影響を与えるリン酸化部位の同定が急がれる。
- PG由来オリゴ糖の機能の検討については、これがPGのコアタンパク質を分解する活性の高いことが知られているMMP-3の発現を増加させることが初めて明らかになった。細胞外マトリックスに存在し、その代謝回転の調節機構の詳細は不明であるが、本研究の結果はPGの糖鎖の分解産物がコアタンパク質の分解へのスイッチとなる可能性を示唆しており、さらに詳細に検討を進めるべきである。何らかの方法でコンドロイチン糖鎖の分解を抑えることが、軟骨組織の保持に重要であるかもしれない。

## 【成果の公表など】

### ■学会発表

- ①會津曜子、黒田喜幸、前田輝、加藤陽治、中村敏也。コンドロイチン硫酸オリゴ糖はヒト皮膚線維芽細胞のマトリックスメタプロテアーゼ3の発現を増加させる。第85回日本生化学会大会、2012年12月14日~16日、福岡市（他3題）

### ■論文発表

- ①Kuroda, et al. 4-Methylumbelliflferone inhibits the phosphorylation of hyaluronan synthase 2 induced by 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate. Biomed Res (Vol. 34, No. 2, April 2013) in press. (他5編)

### ■特許関係

- ①4-アルキルウンベリフェロンの新規医薬用途（特許第4997492号、平成24年5月25日登録）

特許権者：国立大学法人弘前大学 発明者：中村敏也

## ◇サブテーマ◇ 美容効果に着目したPGの生理機能と商品化に関する研究

– PGの皮膚アンチエイジング食品及び化粧品への応用 –

研究責任者：片方 陽太郎 前弘前大学農学生命科学部応用生命工学科教授

研究参加者：後藤 昌史 サンスター株式会社新規素材活用事業開発プロジェクト主任研究員

## 【研究概要】

平成19～21年度の都市エリア事業（一般型）では、美容効果に着目したエクセレントPG（PGNP）の生理機能と商品化に関する研究において、紫外線誘導皮膚老化モデルマウスを用いたエクセレントPG飲用試験を実施した。その結果、紅斑抑制（抗炎症）、表皮バリアの崩壊抑制および皮膚肥厚抑制など、エクセレントPGの優れた皮膚アンチエイジング効果を見出すことができ、PGの皮膚アンチエイジング食品開発の可能性を見出すことができた。しかし、エビデンスに基づいたPGの商品化のためには更にデータを蓄積することが必要である。そこで、エクセレントPG中の活性成分の追及と皮膚アンチエイジング効果メカニズムの解明のための検討を実施した。

（PG：プロテオグリカン・PGNP：プロテオグリカンナチュラルパウダー）

## 【研究成果】

## ■エクセレントPGのPG分画と構造の推定

エクセレントPGは、酸やアルカリを使わない抽出法によりPGの分解を抑えPG本来の構造を有する特徴があるが、精製度は高くない。そこでエクセレントPGからイオン交換カラムクロマトグラフィーによりPGを分画し、引き続き、ゲルろ過カラムクロマトグラフィーを用いて、得られたPGから3つのPG画分（PG-1（分子量500万以上）、PG-2（分子量40万～500万）、PG-3（分子量40万以下））を分画した。

これら3つの画分について、ヒアルロン酸定量およびコラーゲン定量を行った結果、PG-1はヒアルロン酸、コラーゲン共検出され、PG-2は両者検出されなかった。このことより、PG-2は分子量100万～150万程度のPG（アグリカン）であり、PG-1は、PG（アグリカン）-ヒアルロン酸-コラーゲンの複合体であることが推定された。PG-3は分子量の小さいPGあるいはPGの分解物であると考えられた。（Fig.1）

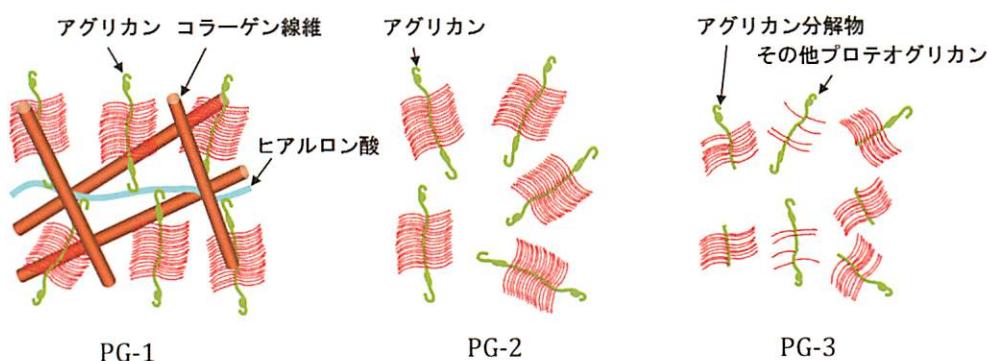


Fig.1 3つのPG画分の構造推定

## ■エクセレントPGによる皮膚アンチエイジング効果のメカニズム解明

平成19～21年度の都市エリア事業（一般型）での紫外線誘導皮膚老化モデルマウス実験における皮膚アンチエイジング効果は、抗炎症効果によるものと考えられた。そこで、炎症細胞であるマクロファージを用いて、3つのPG画分の抗炎症効果を評価した。その結果、PG-1、PG-2に抗炎症効果が見られ、特にPG-2で効果が高かった。PG-3は、抗炎症効果は見られなかった（Fig.2）。これらの結果から、エクセレントPG中に豊富に含まれる高分子量PG（分子量100～150万のPG（アグリカン）及びその複合体）が抗炎症の活性成分であることを見出した。また、PGの分解物に抗炎症効果が見られなかったことなどより、体内吸収によるものではなく、腸管免疫を介した抗炎症により紫外線による過剰な炎症を抑え、皮膚アンチエイジング効果を発揮するものと考えられた。

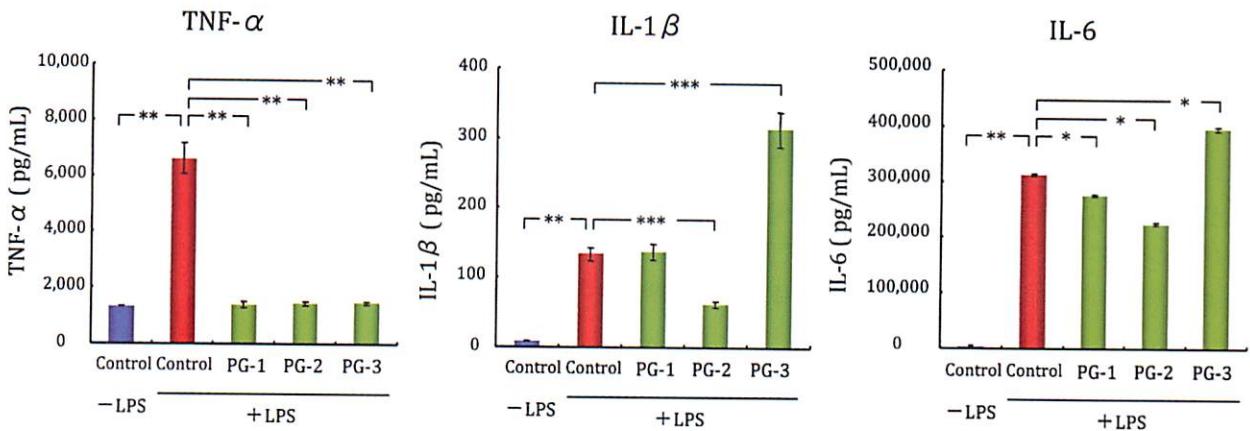


Fig.2 炎症性サイトカイン抑制評価(マウスマクロファージ(RAW 264.7)へのサンプル添加後、LPS添加により炎症を誘発)

### 【今後の予定】

本研究により、エクセレントPG中の抗炎症効果を発揮する活性成分を明らかにした。今後、腸管免疫に対する詳細な作用を追及していく予定である。これら得られた知見を基に、紫外線による過剰な炎症を防ぐ皮膚アンチエイジング食品をはじめ、エビデンスに基づく商品を開発する。

### 【成果の公表など】

#### ■学会発表

- ①第84回 日本生化学会大会（2011年9月）
- ②第11回 青森糖質研究会（2011年11月）

#### ■論文発表

- ①Goto M, Ito S, Kato Y, Yamazaki S, Yamamoto K and Katagata Y.: Anti-aging effects of extracts prepared from salmon nasal cartilage in hairless mice. Mol. Med. Report, 4, 779-784 (2011).

◇サブテーマ◇ モデル動物を利用したPGの薬理作用に関する研究

- 経口摂取によるPG疾病予防効果に関する研究（骨粗鬆症）-

研究責任者：樋口 毅 弘前大学 大学院保健学研究科健康支援科学領域障害保健学分野 教授

(平成24年7月まで医学部附属病院 准教授)

研究参加者：阿部和弘 弘前大学 大学院医学研究科産婦人科学講座 助教

【研究概要】

都市エリア事業では炎症反応、肥満、糖尿病、骨粗鬆症、潰瘍性大腸炎、紫外線モデルによる皮膚アンチエイジングなどに対するプロテオグリカン(以下PG)の薬理作用が見出されたが、エビデンスに基づいたPGの商品化のためには更にデータを蓄積することが必要である。また、PGの構造と活性、PG周辺の多糖の生合成についても明らかにすることが、PG薬理作用本体を示すためには不可欠であることが明らかとなった。そこで、免疫学的機序を基盤としたあるいは骨粗鬆症などのモデル動物を利用したPGの薬理作用に関する研究、化粧品及び食品を目指したPGの美容効果に着目した生理機能と商品化に関する研究、ヒト摂取試験による炎症性腸疾患に関する研究、PGの機能立証のためのPG構造研究を実施する。

【研究成果】

方法1：骨粗鬆症モデルラットの作成とこれまでに得られた結果の再現性の再確認。

A群(PG投与+卵巣切除)、B群(PG投与+卵巣有り)、C群(非PG投与+卵巣有り)およびD群(非PG投与+卵巣切除)の4群とし、各群10匹を用いた。週齢12週から24週に1匹ずつ飼育し24週時に屠殺した。各群の大軸骨を3点折り曲げ試験で物理学的に骨強度を検討し、再現性を確かめた。

方法2：骨を含めたサンプルの生化学的な分析。

A群、B群、C群、D群のサンプルを各群毎に一つにまとめて生化学的処理を行い、骨中に含まれるグリコサミノグリカンの種類と総量に変化を生じるか分析する。

結果：骨を含めたサンプルの物理化学的な分析。

A、B、CおよびD群の大軸骨を3点折り曲げ試験で物理学的に骨強度を評価し、PG投与群の方が非PG投与群より骨密度の増加傾向を認めた。

【今後の予定】

本研究により、PG内飲ラット群の方が、非PG内飲ラット群のより骨強度の増加傾向を示す事が明らかとなった。また、本成果の活用により骨粗鬆症の病態の一端を解明する手がかりをつけられた。この病態解明がさらに進んだあつきには、本疾患への何らかの治療薬としての実用化が示唆される。さらに、PGの内服による骨強度の改善の病態を解明する課題を解決することにより、より健康食品のPGから医薬品としてのPGの実現が可能であり、この課題解決の研究開発を継続する予定である。

【成果の公表など】

■学会発表

- ①第7回臨床糖鎖医学研究会（弘前）
- ②第16回青森県骨粗鬆症研究会（青森）
- ③第27回日本女性医学会学術集会（山形）

◇サブテーマ◇ ヒト摂取試験によるPGの薬理作用に関する研究

- 炎症性腸疾患患者に対するPG経口摂取による症状改善作用に関する研究 -

研究責任者：福田 真作 弘前大学大学院医学研究科消化器血液内科学講座

研究参加者：吉原 秀一 弘前大学大学院医学研究科糖鎖医学講座

：石黒 陽 国立病院機構弘前病院消化器血液内科

：櫻庭 裕丈 弘前大学大学院医学研究科消化器血液内科学講座

：平賀 寛人 弘前大学大学院医学研究科消化器血液内科学講座

【研究概要】

炎症性腸疾患の原因は不明であり、近年その治療法の進歩により治療成績の向上をみるが、依然として内科治療抵抗性で再燃を繰り返す症例や手術を余儀なくされる例もある。プロテオグリカン（以下PG）は、糖鎖として主にコンドロイチン硫酸（以下CS）をもつ巨大糖タンパク質であり、胃・小腸では分解、吸収されにくい物質であると考えられている。一方、このPGと構造上非常に似た形態を示している消化管粘液は外界から消化管粘膜を強力に保護している。PGと同様な作用はプロテオグリカンナチュラルパウダー（以下PGNP）でも確認されている。本研究ではこのPGNPを寛解導入にいたらない炎症性腸疾患患者に投与し、効果を明らかとするもので、効果が明らかとなれば難治性病態改善という意味で社会に対する貢献は大である。

【研究成果】

臨床治験のデザイン：

対象は当院通院中の炎症性腸疾患患者で性別によらず15歳以上で既存の内科治療にもかかわらず活動期にある症例とする。試験参加について患者に十分な説明を実施し自由意志による文書合意が得られた際に登録し投与開始する。既存の治療に加えてPGNPを1日16錠(4分割)で56日間連続服用する。

登録・投与開始4週以内に血液検査・内視鏡検査を行い疾患活動性の評価及び血中サイトカイン測定を行う。血中サイトカイン測定は、TGF- $\beta$ , IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ について測定する。投与開始から2週ごとに排便回数、便の性状、全身状態、副作用の有無について確認する。投与開始4週後及び8週後で血液検査及び内視鏡検査を行い活動性評価及び血中サイトカイン測定を行う。投与経過中に重篤な副作用発現や疾患活動性増悪により継続困難となった際はすぐに中止する。また治験者またはその代理人が中止を希望した際、その他担当医師が投与継続困難と判断した際も速やかに中止する。

登録症例：潰瘍性大腸炎1例、軽症、直腸型

結果および考察：

有害事象の発現なく56日間内服継続可能であった。内視鏡検査では、投与前直腸に発赤、粘膜の混濁を認めた。治療8週後の評価でも内視鏡所見は同様であった。活動性指標は、治療開始時DAI;3, UCAL;150、治療4週後DAI;3, UCAL;140.1、8週後DAI;3, UCAL;142であった。

血清サイトカインレベルは、治療前 TNF- $\alpha$ ;1.7pg/ml, IFN- $\gamma$ ;<0.1IU/ml, IL-6;2.1pg/ml、治療4週後TNF- $\alpha$ ;1.9 pg/ml, IFN- $\gamma$ ;<0.1IU/ml, IL-6;3.4pg/mlであった。

有害事象はなく8週間継続投与可能で安全性は高いと考えられた。

【今後の予定】

登録症例を増やしPGNPの安全性及び有効性について検討していく必要がある。血清や末梢血単核球でのサイトカイン発現の解析のみならず生検組織での様々なバイオマーカーを網羅的に検討しPGNPの効果発現機序の解析も行う。

【成果の公表など】

今後の症例の積み重ねによる検討結果によりPGNPの安全性・有効性が示唆される結果が得られれば報告する。

## 青森県プロテオグリカン事業推進委員会

関連する県内主要機関により事業を円滑に推進するための事業計画への助言や成果の確認が行われました。

<平成22年度>

- 平成22年度第1回青森県プロテオグリカン事業推進委員会  
■日時／平成22年9月28日(火) 10:00～12:00 ■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)
- 平成22年度第2回青森県プロテオグリカン事業推進委員会(東日本大震災のため中止)  
■日時／平成23年3月16日(水) 10:00～12:00 ■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)

<平成23年度>

- 平成23年度第1回青森県プロテオグリカン事業推進委員会  
■日時／平成23年7月1日(金) 9:30～11:00 ■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)
- 平成23年度第2回青森県プロテオグリカン事業推進委員会  
■日時／平成24年2月29日(水) 9:30～11:30 ■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)

<平成24年度>

- 平成24年度第1回青森県プロテオグリカン事業推進委員会  
■日時／平成24年9月7日(金) 13:30～15:30 ■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)
- 平成24年度第2回青森県プロテオグリカン事業推進委員会  
■日時／平成25年3月6日(水) 13:30～15:30 ■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)

## 青森県プロテオグリカン事業外部評価委員会

外部有職者による効率的な研究開発と事業化(目標達成度)のチェックが行われました。

<平成22年度>

- 平成22年度第1回青森県プロテオグリカン事業外部評価委員会  
■日時／平成22年9月29日(水) 13:30～15:30 ■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)
- 平成22年度第2回青森県プロテオグリカン事業外部評価委員会(東日本大震災のため中止)  
■日時／平成23年3月16日(水) 13:30～16:00 ■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)

<平成23年度>

- 平成23年度第1回青森県プロテオグリカン事業外部評価委員会  
■日時／平成23年7月27日(水) 13:20～15:50 ■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)
- 平成23年度第2回青森県プロテオグリカン事業外部評価委員会  
■日時／平成24年2月23日(木) 13:30～16:30 ■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)

<平成24年度>

- 平成24年度第1回青森県プロテオグリカン事業外部評価委員会  
■日時／平成24年8月28日(火) 13:30～16:30 ■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)
- 平成24年度第2回青森県プロテオグリカン事業外部評価委員会  
■日時／平成25年1月31日(木) 13:30～16:30 ■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)

## 「プロテオグリカン」フォーラムの開催

中核機関である産業技術センター・青森県・弘前市とともに、事業成果を一般に広めるため、専門家による講演、関係者のパネルディスカッションを通して、地域への情報発信を行いました。

<平成22年度>

### ●2010津軽ヘルス&ビューティー 産業クラスター創生フォーラム

■日時／平成22年11月19日(金) 13:00～16:00

■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)

■内容／開会・挨拶：青森県知事・三村 申吾 氏

弘前市長・葛西 憲之 氏

(代理出席 弘前市副市長 小笠原靖介 氏)

弘前大学長・遠藤 正彦

来賓挨拶：文部科学省 科学技術・学術政策局長 合田 隆史 氏

(代理出席 文部科学省 科学技術・学術戦略官 増子 宏 氏)

事業説明：研究統括 阿部 馨 氏(地方独立行政法人青森県産業技術センター弘前地域研究所)

#### 【基調講演】

「地域おこしクラスターのつくり方」

東京大学名誉教授 俯瞰工学研究所代表 松島 克守 氏

「いかにプロテオグリカン(PG)のブランド力を高めるか」

株式会社電通 電通総研 ヒューマン・インサイト部長 四元 正弘 氏

#### 【パネルディスカッション】

「PGが生みだす産業クラスターの可能性」

パネリスト

副事業統括(弘前大学副学長) 加藤 陽治

ひろさき産学官連携フォーラム会長(カネショウ株式会社代表取締役社長) 柳引 利貞 氏

副研究統括(弘前大学大学院医学研究科教授) 中根 明夫

事業化コーディネーター(ブライトンコスメテック代表、元資生堂) 嶋田 忠洋 氏

参画企業代表(サンスター株式会社 研究開発部長) 山本 和司 氏

参画企業代表(一丸ファルコス株式会社 開発部長) 坪井 誠 氏

弘前商工会議所 名誉会長 新戸部 満男 氏

アドバイザー

東京大学名誉教授 俯瞰工学研究所代表 松島 克守 氏

株式会社電通 電通総研 ヒューマン・インサイト部長 四元 正弘 氏

コーディネーター

事業統括(地方独立行政法人青森県産業技術センター理事長) 唐澤 英年 氏



増子戦略官による挨拶

■主催／地方独立行政法人青森県産業技術センター、弘前大学、弘前市、ひろさき産学官連携フォーラム、青森県  
■後援／財団法人21あおもり産業総合支援センター、弘前商工会議所、社団法人青森県工業会、

独立行政法人科学技術振興機構JSTイノベーションサテライト岩手

■参加者／約400名



遠藤学長による挨拶



松島氏の講演



パネルディスカッション

●平成22年度成果報告会(平成23年3月17日(木) (東日本大震災のため中止))

<平成23年度>

●「プロテオグリカンをコアとした津軽ヘルス＆ビューティー産業クラスターの創生」事業成果発表会

「青森県プロテオグリカンブランド推進協議会」設立記念フォーラム

第1回PG新商品発表会 — 2011夏コレクション —

■日時／平成23年7月1日(金) 13:00～16:00

■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)

■内容／開会・挨拶

青森県知事 三村 申吾 氏

弘前市長 葛西 憲之 氏

弘前大学長 遠藤 正彦

【青森県PGブランド推進協議会趣旨説明】

青森県PGブランド推進協議会 会長 櫛引 利貞 氏

【事業成果報告】

地域イノベーション戦略支援プログラム事業 研究統括

地方独立行政法人青森県産業技術センター弘前地域研究所

バイオテクノロジー部 部長 阿部 馨 氏

【PG新商品お披露目紹介】

PG2011夏コレクション発表

【基調報告】

「PGブランド戦略のありかた」

株式会社電通 電通総研 ヒューマン・インサイト部長 四元 正弘 氏

【基調講演】

「化粧品トレンドの最前線」

株式会社アイスタイル 取締役 @cosme 主宰兼CCO 山田 メユミ 氏



遠藤学長による挨拶

■主催／地方独立行政法人青森県産業技術センター、国立大学法人弘前大学、弘前市、弘前商工会議所、

青森県、ひろさき産学官連携フォーラム

■後援／(独)科学技術振興機構JSTイノベーションサテライト岩手

(財)21あおもり産業総合支援センター、(社)青森県工業会

■参加者／約400名



三村知事による挨拶



プロテオグリカン関連商品



参画企業による商品紹介

## ●プロテオグリカン(PG)フォーラム2011事業成果発表会

研究成果発表・PG新商品発表 — 2011秋冬コレクション —

■日時／平成24年1月16日(月) 13:00～17:00

■場所／ホテルニューキヤッスル(弘前市)

■内容／開会挨拶

青森県知事 三村 伸吾 氏  
弘前市長 葛西 憲之 氏  
弘前大学長 遠藤 正彦

### 【基調報告】

「青森ライフイノベーション戦略報告」

青森県商工労働部 部長 櫻庭 洋一 氏  
東京大学名誉教授・一般社団法人俯瞰工学研究所  
代表理事 松島 克守 氏



唐澤理事長による挨拶

### 【基調講演】

「ライフ産業の未来」

(株)日経BP社医療局 主任編集委員 宮田 満 氏

「ライフ&グリーンイノベーション」

(株)ユニバーサルデザイン総合研究所 所長 赤池 学 氏

### 【PG成果報告】

「PG戦略プロジェクト取組成果報告」

地域イノベーション戦略支援プログラム(弘前エリア)研究統括

(地独)青森県産業技術センター 弘前地域研究所バイオテクノロジー部 部長 阿部 馨 氏

「食品中のプロテオグリカンの定量方法について」

(地独)青森県産業技術センター弘前地域研究所 研究員 田中 真実 氏

「サケ軟骨プロテオグリカン(PG)による炎症性疾患の制御」

弘前大学大学院医学研究科 教授 中根 明夫

「PGマーケティング調査報告」

(株)電通・電通総研 局次長(兼ヒューマン・インサイト部長) 四元 正弘 氏

### 【特別講演】

「化粧品ビジネス最先端」

(株)小学館「美的」編集長 兵庫 真帆子 氏

「メディカルプロダクトの開発」

(株)ドクターシーラボ 商品開発部長 林田 元治 氏

「地方コスメへの期待」

(株)アイスタイル取締役 @ c o s m e 主宰兼CCO 山田 メユミ 氏

### 【PG新商品お披露目紹介】

PG2011 秋冬コレクション発表

### 閉会挨拶

地域イノベーション戦略支援プログラム(弘前エリア)事業総括

(地独)青森県産業技術センター理事長 唐澤 英年 氏

■主催／(地独)青森県産業技術センター、国立大学法人弘前大学、弘前市、弘前商工会議所、青森県、ひろさき産学官連携フォーラム、青森県PGブランド推進協議会

■後援／(独)科学技術振興機構JSTイノベーションサテライト岩手、(財)21あおもり産業総合支援センター、(社)青森県工業会

■参加者／約300名



赤池氏による講演



プロテオグリカン関連商品



中根教授の研究成果発表

<平成24年度>

●プロテオグリカン(PG)フォーラム夏2012

■日時／平成24年7月5日(木) 13:30~17:10

■場所／ホテルニューキャッスル(弘前市)

■内容／【第1部】

開会挨拶 (地独)青森県産業技術センター理事長 唐澤 英年 氏

来賓挨拶 文部科学省 科学技術・学術政策局

産業連携・地域支援課長 里見 朋香 氏

基調講演「心に響く化粧品開発の極意とトレンド」

株式会社エフシージー総合研究所

取締役 フジテレビ商品研究所 担当 菅沼 薫 氏

基調講演「サントリーの健康ビジネス戦略」

サントリーウエルネス株式会社

取締役 商品企画部長 新免 芳史 氏

成果報告 PG 戦略プロジェクトの取組成果・新商品紹介

研究統括(地独)青森県産業技術センター

弘前地域研究所 バイオテクノロジー部 部長 阿部 馨 氏

【第2部】

挨拶 青森県知事・弘前市長・弘前大学長

特別講演「PGプロモーション 小学館の取り組み」

株式会社小学館 常務取締役 山岸 博 氏

特別講演「4.5坪の個人創業の店から東証一部上場までの足跡」

元ハウスオブローゼ 取締役人間本部長 安原 淳子 氏

【パネルディスカッション】

「PGプロジェクトのさらなる飛躍に向けて」

座長：株式会社日経BP社 特命編集委員 宮田 满 氏

パネリスト：青森県知事 三村 申吾 氏

弘前市長 葛西 憲之 氏

弘前大学長 佐藤 敬

青森県PGブランド推進協議会会長

(カネショウ株式会社 代表取締役社長) 櫛引 利貞 氏

株式会社角弘 代表取締役社長 小田桐 健蔵 氏

株式会社ビナーレ 代表取締役 田中 愛 氏

青森県産業技術センター理事長 唐澤 英年 氏

上記講演者

■主催／(地独)青森県産業技術センター、国立大学法人弘前大学、弘前市、青森県

■共催／弘前商工会議所、ひろさき产学官連携フォーラム、青森県PGブランド推進協議会

■後援／(独)科学技術振興機構、(公財)21あおもり産業総合支援センター、(一社)青森県工業会

■参加者／約350名



里見課長による挨拶



葛西市長による挨拶



新PGボーナス



パネルディスカッション

●プロテオグリカン(PG)フォーラム冬2012

■日時／平成25年1月25日(金) 13:00~17:15

■場所／ホテルニューキヤッスル(弘前市)

開会挨拶 (地独)青森県産業技術センター 理事長 唐澤 英年 氏

来賓挨拶 文部科学省科学技術学術政策局 次長 田中 正朗 氏

■内容／【第1部】

<成果報告会・基調講演>

事業・研究成果報告

(地独)青森県産業技術センター 主任研究員 岩間 直子 氏、研究管理員 小笠原 敦子 氏

弘前大学 理事(研究担当)・副学長 加藤 陽治、大学院保健学研究科 教授 中村 敏也

基調講演「コーチー R&Dの取り組み～機能性素材を生かしたスキンケア有用性の向上」

(株)コーチー 開発研究室長・医学博士 林 昭伸 氏

【第2部】

<PG配合商品披露>

【第3部】

挨拶 青森県知事・弘前市長・弘前大学長

<特別講演・パネルディスカッション>

I 特別講演「健康食品開発の取組みについて」

(株)ブルボン 機能性食品開発部 機能性食品開発課長 室橋 尚子 氏

II 特別講演「現代女性が求める『肌・心・体のキレイ』」

(株)小学館「美的」編集長 兵庫 真帆子 氏

パネルディスカッション「PGヘルス&ビューティー産業クラスター創生に向けて」

座長：一般社団法人俯瞰工学研究所代表理事・東京大学名誉教授 松島 克守 氏

パネリスト：青森県知事 三村 申吾 氏

弘前大学長 佐藤 敬

弘前市長 葛西 憲之 氏

上記講演者

(地独)青森県産業技術センター理事長 唐澤 英年 氏

東京大学大学院医学系研究科教授 松島 綱治 氏

青森県プロテオグリカンプラント推進協議会会長 柳引 利貞 氏

(カネショウ株式会社代表取締役社長)

(株)日経BP社特命編集委員 宮田 満 氏

サントリーウエルネス株式会社 商品企画部 松岡 美恵子 氏

■主催／(地独)青森県産業技術センター、国立大学法人弘前大学、青森県PGブランド推進協議会、弘前市、

ライフィノベネットワーク青森(LINA)、青森県

■共催／弘前商工会議所、ひろさき産学官連携フォーラム

■後援／(独)科学技術振興機構、(公財)21あおもり産業総合支援センター、(一社)青森県工業会

■協力／(株)青森銀行、(株)みちのく銀行、フューチャーベンチャーキャピタル(株)

■参加者／約300名



佐藤学長による挨拶



中村教授の研究成果報告



パネルディスカッション

## 「プロテオグリカン」カンファレンスの開催

中核機関である青森県産業技術センター・青森県が主催となり、首都圏企業、メディア、美容ライター等を対象に、プロテオグリカンに関する研究成果、歴史的背景などの紹介を首都圏（東京丸の内）で行いました。

<平成23年度>

### ●「プロテオグリカン」1stカンファレンス

■日時／平成24年2月21日(火) 14:00～15:30

■場所／丸の内ビルディングコンファレンススクエア(東京都)

■閉会挨拶 青森県商工労働部 次長 佐藤 雅秀 氏

■内容／「プロテオグリカンの開発ストーリーと機能性」

弘前大学 副学長 加藤 陽治

「プロテオグリカンの研究最前線」

弘前大学大学院医学研究科 教授 中根 明夫

「商品化の状況 等」

地方独立行政法人 青森県産業技術センター

弘前地域研究所 バイオテクノロジー部 部長 阿部 鑿 氏

■閉会挨拶 青森県産業技術センター 理事長 唐澤 英年 氏

■主催／青森県産業技術センター(地域イノベーション戦略支援プログラム中核機関)・青森県

■参加者／約90名



<平成24年度>

### ●「プロテオグリカン」2ndカンファレンス

■日時／平成24年7月26日(木) 14:00～15:00

■場所／三菱ビルコンファレンススクエアエムプラス(東京都)

■挨拶 青森県産業技術センター 理事長 唐澤 英年 氏

青森県プロテオグリカンブランド推進協議会会长 柳引 利貞 氏

■内容／「プロテオグリカンの開発ストーリーと機能性」

弘前大学理事 兼副学長 加藤 陽治

「プロテオグリカンの研究最前線 ～プロテオグリカンのEGF様作用について」

弘前大学大学院保健学研究科 教授 中村 敏也

「地域初! プロテオグリカンの商品認証制度を活用したブランド戦略」

地方独立行政法人 青森県産業技術センター

弘前地域研究所 バイオテクノロジー部 部長 阿部 鑿 氏

■参加者／84名



## プロテオグリカン研究成果の発表及び出展

プロテオグリカンの研究成果を全国的にPRするため、各種展示会等で研究成果発表と展示を行いました。

<平成22年度>

### ●平成22年度機能性食品研究交流会

- 日時／平成22年9月2日(木) 13:30～17:30
- 場所／広島グランドインテリジェントホテル(広島市)
- 主催／財団法人ちゅうごく産業創造センター
- 後援／中国経済産業局
- 内容／【基調講演】「サケ鼻軟骨成分であるプロテオグリカンの素材化と商品開発」

弘前大学 地域共同研究センター 産学官連携コーディネーター 工藤 重光

【パネルディスカッションパネリスト】「産学連携による機能性食品の研究開発の成果と課題」



### ●イノベーション・ジャパン2010 大学見本市

- 日時／平成22年9月29日(水)～10月1日(金)
- 場所／東京国際フォーラム(東京都)
- 主催／(独)科学技術振興機構、  
(独)新エネルギー・産業技術総合開発機構
- 共催／文部科学省、経済産業省、内閣府
- 内容／【ショートプレゼン・パネル展示】  
「固定化酵素を用いたプロテオグリカン糖鎖のカスタム合成」

大学院医学研究科 准教授 柿崎 育子

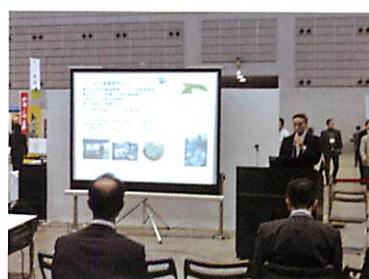


### ●ビジネスマッチ東北2010

- 日時／平成22年10月27日(水)
- 場所／夢メッセみやぎ(仙台市)
- 主催／社団法人東北ニュービジネス協議会、社団法人東北地区信用金庫協会、社団法人東北経済連合会、  
東経連事業化センター、財団法人みやぎ産業交流センター
- 共催／みやぎ優れMONO発信事業実行委員会、東北地区しんきん経営者協議会、新潟ニュービジネス協議会
- 後援／東北経済産業局、東北財務局、東北農政局 他
- 内容／【ブース展示】

「弘前大学の産学官金連携の取り組みについて」

弘前大学 地域共同研究センター 産学官連携コーディネーター 工藤 重光



- 医療・健康福祉関連産業戦略プロジェクト推進セミナー
 

みなさん知っていますか!?商品広告の落とし穴や食品衛生・品質管理について

  - 日時／平成22年10月29日(金) 14:00～17:30
  - 場所／ユートリー(八戸市)
  - 主催／青森県、(財)21あおもり産業総合支援センター
  - 後援／八戸市、(社)青森県薬剤師会、(社)青森県工業会、  
(社)青森県物産振興協会、(社)八戸市物産協会、  
(株)八戸インテリジェントプラザ
  - 内容／パネル展示



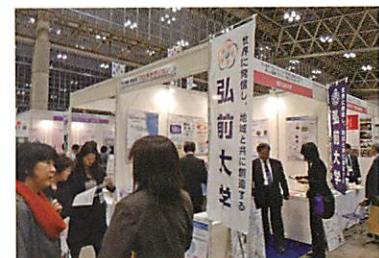
- 全国コーディネート活動ネットワーク 全国会議
  - 日時／平成22年11月2日(火) 10:30～18:00
  - 場所／学術総合センター・一橋記念講堂(東京都)
  - 主催／文部科学省、(財)日本立地センター
  - 内容／パネル展示



- 第4回北東北地域イノベーションフォーラム
  - 日時／平成22年11月13日(土) 13:00～19:00
  - 場所／秋田大学(秋田市)
  - 主催／独立行政法人科学技術振興機構JSTイノベーションサテライト岩手
  - 共催／秋田県、秋田県立大学、秋田工業高等専門学校、  
財団法人あきた企業活性化センター、秋田大学、岩手大学、弘前大学 他
  - 後援／東北経済産業局、独立行政法人中小企業基盤整備機構東北支部、  
東経連事業化センター、青森県、岩手県
  - 内容／【ショートプレゼンテーション及びブース展示】  
「弘前大学における産学官連携の紹介」  
弘前大学地域共同研究センター 産学官連携コーディネーター 工藤 重光



- アグリビジネス創出フェア2010
  - 日時／平成22年11月24日(水)～26日(金) 9:30～16:30
  - 場所／幕張メッセ(千葉市)
  - 主催／農林水産省
  - 後援／内閣府、文部科学省、経済産業省、特許庁 他
  - 内容／ブース展示



- 弘前大学研究成果公開シンポジウム
 

「世界に発信し、地域と共に創造する弘前大学の研究展開」

  - 日時／平成23年2月18日(金) 13:30～17:30
  - 場所／キャンパス・イノベーションセンター東京 国際会議室
  - 主催／国立大学法人弘前大学
  - 内容／【講演】  
「サケ鼻軟骨に由来する糖たんぱく質プロテオグリカンの魅力に迫る」  
弘前大学理事(研究・産学連携担当)兼副学長 加藤 陽治



## ●東北地域アグリビジネス創出フェア2010

- 日時／平成23年3月2日(水) 10:30~17:40
- 場所／仙台市情報・産業プラザ(仙台市)
- 主催／東北地域農林水産・食品ハイテク研究会、農林水産省東北農政局
- 共催／(社)農林水産先端技術産業振興センター
- 後援／東北経済産業局 他
- 内容／ブース展示



<平成23年度>

## ●健康博覧会2011

- 日時／平成23年6月7日(火) 12:00~18:00
- 8日(水) 10:00~18:00
- 9日(木) 10:00~17:00
- 場所／東京ビッグサイト(東京都)
- 主催／UBMメディア株式会社
- 内容／ブース展示



## ●食品開発展2011

- 日時／平成23年10月5日(水)~7日(金) 10:00~17:00
- 場所／東京ビッグサイト(東京都)
- 主催／UBMメディア株式会社
- 内容／ブース展示



## ●アグリビジネス創出フェア2011

- 日時／平成23年11月30日(水)~12月2日(金) 9:30~16:30
- 場所／幕張メッセ(千葉市)
- 主催／農林水産省
- 後援／内閣府、文部科学省、経済産業省、特許庁 他
- 内容／ブース展示



## ●健康博覧会2012

- 日時／平成24年3月14日(水)~16日(金) 10:00~17:00
- 場所／東京ビッグサイト(東京都)
- 主催／UBM メディア株式会社
- 内容／【ショートプレゼン・パネル展示】  
「研究最前線：プロテオグリカン等青森県の機能性素材の最新動向」  
弘前大学理事(研究担当)兼副学長 加藤 陽治



<平成24年度>

●食品開発展2012

■日時／平成24年10月3日(水)～5日(金)

■場所／東京ビッグサイト

■主催／UBMメディア株式会社(東京都)

■内容／【特別プレゼン・ブース展示】

「プロテオグリカンの開発ストーリーと機能性」

弘前大学 理事(研究担当)兼副学長 加藤 陽治

「『プロテオグリカン』を活用した産業クラスター形成と地域発・機能性素材の事業化への取組事例」

(公財)21あおもり産業総合支援センター コーディネーター 加藤 哲也 氏



●寒冷地域シンポジウム

■日時／平成24年10月31日(水) 14:00～18:10

■場所／弘前文化センター(弘前市)

■主催／学都HIROSAKI推進フォーラム

■共催／(社)北海道開発技術センター

■協賛／弘前大学白神自然環境研究所、東北放射光施設検討会(弘前大学)、

北東北イノベーション研究センター(仮称)設立準備委員会

■内容／【講演】

「弘前大学の基礎知識とその成果の地域貢献」

地域イノベーションクラスタープログラム

「プロテオグリカンをコアとした津軽ヘルス&ビューティー産業クラスターの創生」

弘前大学理事(研究担当)兼副学長 加藤 陽治

## 製品化説明会の開催

ひろさき産学官連携フォーラムの「プロテオグリカン応用開発研究会」を中心として、地域企業を対象に、製品化説明会を開催しました。

<平成22年度>

### ●プロテオグリカン製品化説明会

■日時／平成22年11月19日(金) 10:30～11:30

■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)

■開会・挨拶／(地独)青森県産業技術センター

    理事長 唐澤 英年 氏(事業総括)

■事業説明／(地独)青森県産業技術センター弘前地域研究所

    バイオテクノロジー部 部長 阿部 馨 氏(研究統括)

■コーディネーター紹介／ブライトンコスメテック 代表 嶋田 忠洋 氏

    (財)21あおもり産業総合支援センター コーディネーター 加藤 哲也 氏

■都市エリア事業の成果報告／弘前大学地域共同研究センター 産学官連携コーディネーター 工藤 重光

■基調講演／一丸ファルコス株式会社 開発部長 兼 製品開発二課長 坪井 誠 氏

■主催／地方独立行政法人青森県産業技術センター、弘前大学、弘前市、ひろさき産学官連携フォーラム、

    青森県

■参加者／80名



## 商品開発研究会への出席

中核機関である産業技術センター主催で、講演や事例発表で知識を深め、商品化の可能性を探る研究会が開催されました。

<平成22年度>

### ●PGを活用した高機能性食品開発研究会(第1回)

■日時／平成23年1月28日(金) 13:00～16:30

■場所／(地独)青森県産業技術センター 弘前地域研究所(弘前市)

■主催／(地独)青森県産業技術センター

■内容／【事業説明】

(地独)青森県産業技術センター弘前地域研究所 バイオテクノロジー部 部長 阿部 馨 氏(研究統括)

【機能性食品開発のポイントについて】

平成22年度地域イノベーションクラスタープログラム

    商品開発コーディネーター(食品分野担当) 加藤 哲也 氏

【PG加工食品試作】

### ●PGを活用した高機能性食品開発研究会(第2回)

■日時／平成23年2月23日(水) 13:00～16:30

■場所／(地独)青森県産業技術センター弘前地域研究所(弘前市)

■主催／(地独)青森県産業技術センター

■内容／【講演】

「食品テクスチャーの物理測定・評価法」

    株式会社山電 代表取締役専務 渡邊 洋一 氏

【PG加工食品(麺類)の試作と官能評価】

【PG入り麺の物理的機器測定】

<平成23年度>

●平成23年度 第1回プロテオグリカン商品開発研究会

■日時／平成23年10月4日(火) 13:30～16:30

■場所／(地独)青森県産業技術センター 弘前地域研究所(弘前市)

■主催／(地独)青森県産業技術センター

■内容／【講演】

「プロテオグリカンの基礎知識と機能性について」

青森県産業技術センター弘前地域研究所

バイオテクノロジー部 部長 阿部 馨 氏

「プロテオグリカンの応用とブランド戦略について」

平成23年度地域イノベーション戦略支援プログラム

商品開発コーディネーター(食品分野担当) 加藤 哲也 氏

【商品化事例】

「さくらエキス入り石鹼の商品化」

六花酒造株式会社 生産部長 河合 貴弘 氏

【演習1】「PG入り清酒の試作と官能評価」

【演習2】「PG入り味噌の試作と官能評価」



●平成23年度 第2回プロテオグリカン商品開発研究会

■日時／平成23年12月16日(金) 13:30～16:30

■場所／(地独)青森県産業技術センター弘前地域研究所(弘前市)

■主催／(地独)青森県産業技術センター

■内容／【講演】

「パッケージデザインと化粧品」

平成23年度地域イノベーション戦略支援プログラム

商品開発アドバイザー 株式会社ケイズ 代表取締役 金子 節 氏

「スキンケア商品を販売する前に、知っておきたいこと」

株式会社Cue 代表取締役 早坂 知美 氏



●平成23年度 第3回プロテオグリカン商品開発研究会

■日時／平成24年2月17日(金) 10:00～16:00

■場所／(地独)青森県産業技術センター

弘前地域研究所(弘前市)

■主催／(地独)青森県産業技術センター

■内容／【講演】

「肌と化粧品の役割」

「化粧品の成分概略、化粧品クリーム処方の構成及び製造工程の説明(試作実習の説明)」

【プロテオグリカン配合クリーム試作実習】

【講演及び実習講師】

平成23年度地域イノベーション戦略支援プログラム

商品開発コーディネーター ブライトンコスメテック 代表 嶋田 忠洋 氏



●平成23年度 第4回プロテオグリカン商品開発研究会

- 日時／平成24年2月27日(月) 13:30～16:30
- 場所／(地独)青森県産業技術開発センター弘前地域研究所(弘前市)
- 主催／(地独)青森県産業技術センター

■内容／「プロテオグリカンの基礎知識と機能性について」

(地独)青森県産業技術センター弘前地域研究所

バイオテクノロジー部 部長 阿部 馨 氏

「菓子製造におけるプロテオグリカンの使用感について」

有限会社アンジェリック 代表取締役 一戸 康彦 氏

「PG入り菓子類の官能評価」

「PG入り菓子類の物理測定」

青森県産業技術センター弘前地域研究所

生命科学部 主任研究員 高橋 匡 氏



<平成24年度>

●平成24年度 第1回プロテオグリカン商品開発研究会

- 日時／平成24年7月30日(月) 13:30～16:00
- 場所／(地独)青森県産業技術センター 弘前地域研究所(弘前市)

■主催／(地独)青森県産業技術センター

■講演／「地域農産物の食品素材化について」

株式会社ベジ&フルあきた 代表取締役 青澤 久夫 氏

「健康食品の作り方」

株式会社夢実耕望 取締役工場長 久保田 史 氏



●平成24年度 第2回プロテオグリカン商品開発研究会

- 日時／平成24年11月27日(火) 13:30～15:30

■場所／ウエディングプラザ アラスカ 4階 ダイヤモンド

■主催／(地独)青森県産業技術センター

■講演／「薬事広告の実際」

株式会社ティラノ プロデュース部

薬事アドプランナー 上島 大輔 氏

「健康食品・化粧品の販売戦略」

「5億円超の売上を目指す通販ビジネス」

株式会社アサツーディ・ケイ ネットワークサポート局 マーケサポートグループ 部長 岩永 洋平 氏



●平成24年度 第3回プロテオグリカン商品開発研究会

- 日時／平成25年2月22日(金) 13:30～16:30

■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前 3階 ダイヤモンド

■主催／(地独)青森県産業技術センター

■講演／「薬事法の広告表現基礎知識(化粧品編)」

株式会社ティラノ プロデュース部 薬事アドプランナー 上島 大輔 氏

「健康食品・化粧品の販売戦略(仮)」

株式会社アサツーディ・ケイ東北支社 プロジェクト推進チームリーダー 松田 尚登 氏

意見交換及び個別相談

## 青森県プロテオグリカンブランド推進協議会

青森県プロテオグリカンブランド推進協議会は、あおもりPG及びあおもりPGを使用した商品のブランド力の強化を目指して、県内外でのPR活動を行うことを目的に設立されました。

<平成23年度>

●「青森県プロテオグリカンブランド推進協議会」幹事会

■日時／平成23年7月1日(金) 11:00～12:00

■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)

●「プロテオグリカンをコアとした津軽ヘルス＆ビューティー産業クラスターの創生」事業成果発表会

「青森県プロテオグリカンブランド推進協議会」設立記念フォーラム(再掲)

■日時／平成23年7月1日(金) 13:00～16:00

■場所／ベストウェスタンホテルニューシティ弘前(弘前市)

●「青森県プロテオグリカンブランド推進協議会」第2回幹事会

■日時／平成23年9月30日(金) 15:00～17:00

■場所／(地独)青森県産業技術センター 弘前地域研究所(弘前市)

●「青森県プロテオグリカンブランド推進協議会」第3回幹事会

■日時／平成23年12月16日(金) 10:00～12:00

■場所／(地独)青森県産業技術センター弘前地域研究所(弘前市)

●「青森県プロテオグリカンブランド推進協議会」第4回幹事会

■日時／平成24年1月31日(火) 10:30～12:00

■場所／(地独)青森県産業技術センター弘前地域研究所(弘前市)

●「青森県プロテオグリカンブランド推進協議会」第5回幹事会(第5回は中止)

■日時／平成24年2月27日(月)

■場所／(地独)青森県産業技術センター弘前地域研究所(弘前市)

●「青森県プロテオグリカンブランド推進協議会」第6回幹事会

■日時／平成24年3月9日(金) 15:00～17:00

■場所／(地独)青森県産業技術センター弘前地域研究所(弘前市)

●「青森県プロテオグリカンブランド推進協議会」総会

■日時／平成24年3月21日(水) 15:30～17:00

■場所／ホテルニューキャッスル弘前(弘前市)



## 地域イノベーション事業関係シンポジウム等

他地域でのシンポジウム、成果報告会等に出席し、交流を深めるとともに情報交換を行いました。

<平成22年度>

●函館国際マリンバイオシンポジウム2010

■日時／平成22年11月16日(火) 9:30～17:15

■場所／ロワジールホテル函館(函館市)

■主催／(財)函館地域産業振興財団、北海道、函館市

●地域イノベーションシンポジウム in 東京 地域発ライフィノベーションの創出に向けて(メディカルサイエンス分野)

■日時／平成22年12月21日(火) 13:00～18:00

■場所／日本青年館ホテル(東京都)

■主催／文部科学省

■後援／内閣府、厚生労働省、経済産業省

●かがわ糖質バイオフォーラム 第3回複合糖質研究会シンポジウム

■日時／平成23年1月7日(金) 13:00～17:10

■場所／サンポートホール高松(高松市)

■主催／かがわ糖質バイオフォーラム「複合糖質研究会」、(財)かがわ産業支援財団

■後援／香川県、香川大学、(独)産業技術総合研究所四国センター、四国テクノブリッジフォーラム、JSTイノベーションサテライト徳島

●地域イノベーションシンポジウム(フードサイエンス分野)

■日時／平成23年1月19日(水)

■場所／ACU(札幌市)

■主催／文部科学省

■後援／内閣府、農林水産省、経済産業省、北海道

●地域イノベーションシンポジウム in 京都 地域発グリーンイノベーションの創出に向けて

■日時／平成23年2月28日(月) 13:00～18:00

■場所／メルパルク京都(京都市)

■主催／文部科学省

■後援／内閣府、経済産業省

<平成23年度>

●函館マリンバイオフォーラム&フェスタ2011

■日時／平成23年7月13日(水) 13:30～19:15

■場所／ロワジールホテル函館(函館市)

■主催／(公財)函館地域産業振興財団、北海道、函館市

■後援／函館水産海洋都市を考える会

●地域イノベーションシンポジウム2011 in 東京 地域発イノベーションの創出に向けて

■日時／平成23年12月13日(火)

■場所／三菱総合研究所(東京都)

■主催／文部科学省

■後援／内閣府、農林水産省、経済産業省

●地域イノベーションシンポジウム2011 in 福島

地域発ライフィノベーションの創出に向けて(医療機器・医薬品・予防医療・機能性食品分野)

■日時／平成24年2月13日(月) 13:00～16:50

■場所／コラッセ福島(福島市)

■主催／文部科学省

■後援／内閣府、農林水産省、経済産業省、福島県

<平成24年度>

●函館マリンバイオフォーラム&フェスタ2012

■日時／平成24年7月23日(月) 13:30～19:00

■場所／ロワジールホテル函館(函館市)

■主催／(公財)函館地域産業振興財団、北海道、函館市

■後援／函館水産海洋都市を考える会

## 弘前大学プロテオグリカンネットワークス開催

弘前大学の横断的な研究プロジェクト組織である「弘前大学プロテオグリカンネットワークス」において研究会活動を行い、研究の推進に向けて情報交換と研究討論を行いました。

<平成22年度>

- 平成22年度第1回PGネットワークス「今年度の研究計画について」  
■開催日／平成22年8月31日(火) ■場所／弘前大学
- 平成22年度第2回PGネットワークス「研究の進捗状況について」  
■開催日／平成23年3月7日(月) ■場所／弘前大学

<平成23年度>

- 平成23年度第1回PGネットワークス「研究の進捗状況について」  
■開催日／平成23年7月22日(金) ■場所／弘前大学
- 平成23年度第2回PGネットワークス「研究の進捗状況について」  
■開催日／平成23年11月8日(火) ■場所／弘前大学
- 平成23年度第3回PGネットワークス「研究の進捗状況について」  
■開催日／平成24年3月19日(月) ■場所／弘前大学

<平成24年度>

- 平成24年度第1回PGネットワークス「研究の進捗状況について」  
■開催日／平成24年6月15日(金) ■場所／弘前大学
- 平成24年度第2回PGネットワークス「研究の進捗状況について」  
■開催日／平成24年9月4日(火) ■場所／弘前大学
- 平成24年度第3回PGネットワークス「研究成果について」  
■開催日／平成25年2月6日(水) ■場所／弘前大学

## 弘前大学と産業技術センター研究者によるPG研究交流会の開催

弘前大学と産業技術センターの研究者が一堂に会して、研究の進捗を互いに報告し、情報交換を行うなど研究交流を行いました。また、識者や専門家を招き、プロテオグリカンに関する講演を聴講し、意見交換も行いました。

<平成23年度>

- 平成23年度 第1回PG研究交流会  
■開催日／平成23年10月20日(木) 14:30～18:00  
■場所／弘前大学
- 平成23年度 第2回PG研究交流会  
■開催日／平成24年1月5日(木) 13:00～15:00  
■場所／弘前大学
- 平成23年度 第3回PG研究交流会  
■開催日／平成24年3月16日(金) 13:30～16:30  
■場所／弘前大学



<平成24年度>

- 平成24年度 第1回PG研究交流会  
■開催日／平成24年5月23日(水) 13:00～16:00  
■場所／弘前大学
- 平成24年度 第2回PG研究交流会  
(化粧品薬事研究会との交流)  
■開催日／平成24年10月26日(金) 14:00～16:00  
■場所／弘前大学

## 研究成果発表会の開催

### 文部科学省地域イノベーション戦略支援プログラム(都市エリア型)【弘前エリア】

プロテオグリカンをコアとした津軽ヘルス&ビューティー産業クラスターの創生

## 研究成果発表会

■日時：平成25年2月19日(火) 13:30～17:00

■場所：ベストウェスタンホテルニューシティ弘前

■主催：国立大学法人弘前大学、(地独)青森県産業技術センター、  
ひろさき産学官連携フォーラム(プロテオグリカン応用開発研究会)

### 開会の挨拶

〈研究統括〉(地独)青森県産業技術センター 弘前地域研究所 バイオテクノロジー部 部長 阿部 鑑氏

### 講 演

#### 【特別講演】「林原における研究開発－トレハロース開発物語－」

株式会社林原 研究開発本部 基盤研究部 部長 西本 友之氏

### 成果発表第1部

#### 【テーマ1】「PGを活用した地コスメ(化粧品)の研究開発」

「プロテオグリカンの定量方法及び青森県素材との併用製品の開発」

(地独)青森県産業技術センター弘前地域研究所 主任研究員 岩間 直子氏

#### 【テーマ2】「PGを活用した高機能性食品の開発」

「プロテオグリカンを活用した高機能性食品の開発」

(地独)青森県産業技術センター弘前地域研究所 研究管理員 小笠原敦子氏

#### 【企業発表】「サケ鼻軟骨プロテオグリカン素材化の取組み」

株式会社角弘 プロテオグリカン研究所室長 米塚 正人氏

### 成果発表第2部

#### 【テーマ3】「PGの大量生産方法の最適化によるPG低価格製品の開発」

「サケ鼻軟骨プロテオグリカンの大量調製法とその特性」

弘前大学理事 教育学部 教授 加藤 陽治

「サケ鼻軟骨プロテオグリカンの構造解析」

弘前大学大学院医学研究科 准教授 柿崎 育子

#### 【テーマ4】「エクセレントPGの生理機能性の解明及び実証」

「サケ鼻軟骨プロテオグリカンによる炎症性疾患制御の可能性」

弘前大学理事 大学院医学研究科 教授 中根 明夫

「コンドロイチン硫酸オリゴ糖によるマトリックスメタロプロテアーゼ-3の発現亢進」

弘前大学大学院保健学研究科 教授 中村 敏也

#### 【企業発表】「サケ鼻軟骨プロテオグリカンの飲用による皮膚アンチエイジング効果」

サンスター株式会社 新規素材活用事業開発プロジェクト 主任研究員 後藤 昌史氏

### 閉会の挨拶

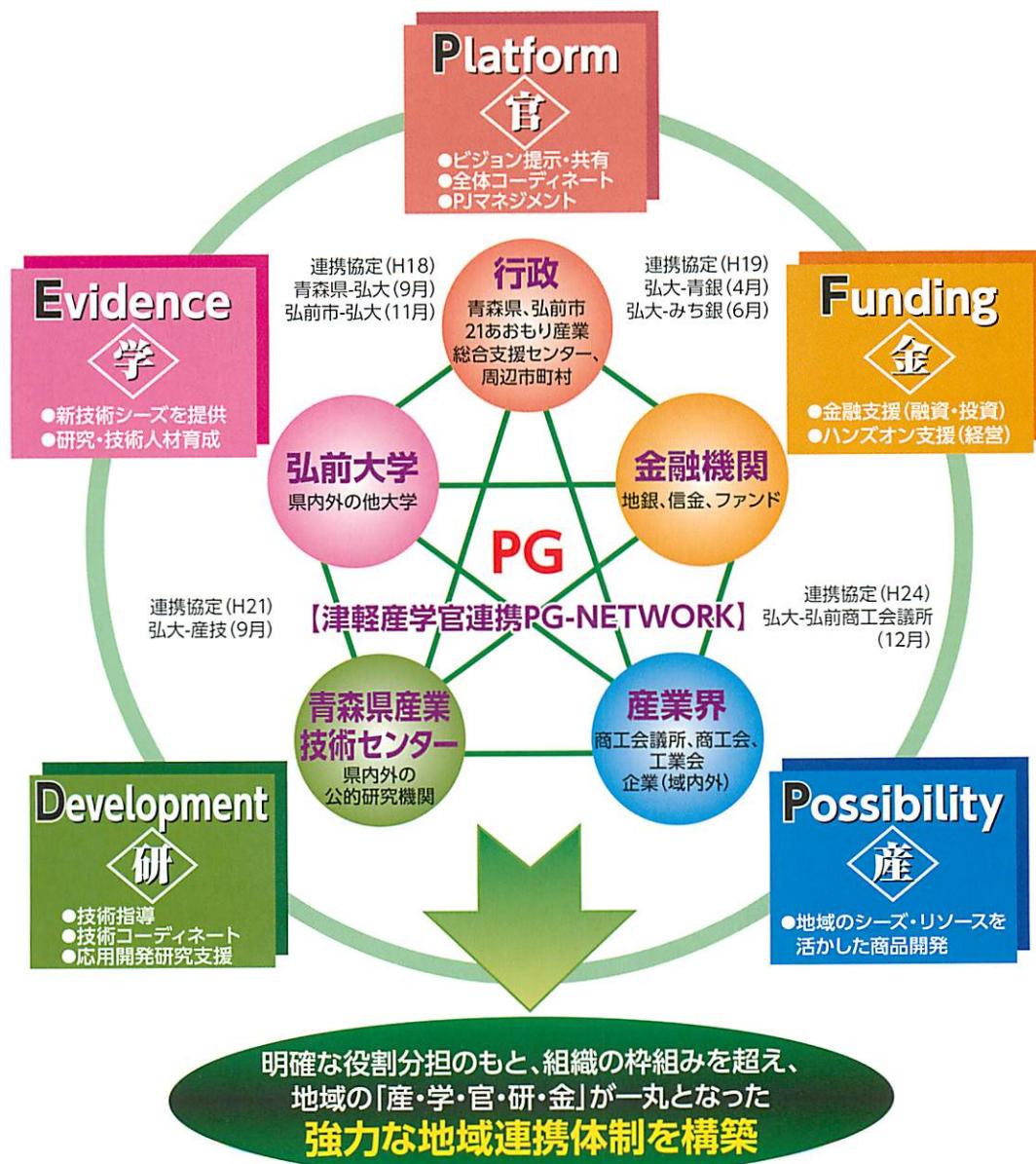
〈研究副統括〉弘前大学理事 大学院医学研究科 教授 中根 明夫

## V 今後の展開について

大学の技術シーズを基に、サケ鼻軟骨からのプロテオグリカンの生産方法の確立や薬理作用の検討などの取組みより、プロテオグリカン含有の機能性食品、化粧品などの可能性が見出され、将来的には医薬品や医療への利用の道が開かれてきました。

文部科学省都市エリア産学官連携促進事業、地域イノベーション戦略支援プログラムは「地域がそれぞれの地域の強みを分析して戦略を考え、大学等の『知』を活用して新技術シーズを生み出し、自律的かつ継続的な産学官連携基盤を構築することにより、新規産業の創出や研究開発型の地域産業の育成等を図り、地域の特色を活かした強みを持つクラスターを形成する」ことを目的とした事業です。このコンセプトに基づき、青森県がビジョンを示し、青森県や弘前市が政策を立案して事業を支え、(地独)青森県産業技術センターが中核機関として実用化研究とともに企業とコミュニケーションを図り、大学が基礎研究を行い、産業界、金融機関も一体となって支援することにより、育まれたシーズを開花させるための産学官金連携体制を構築することができました。

今後も、青森県を中心とした研究の高度化や商品開発体制の強化を図りながら、公設試験研究機関である(地独)青森県産業技術センターが地元企業の積極的な参画を促し、さらには、弘前大学の技術シーズを深めるとともに、研究開発ポイントを絞ることで、クラスター形成に向けた基盤づくりを進め、10年後、30年後を見据えながら、より大きな地域の経済産業振興へと明確につなげていくこととなります。



プロテオグリカンー私たちを魅了してやまないこの名が、いまこの地域で多く聞かれるようになり、そして様々な商品を目にするようになりました。このプロジェクトは、強固な研究基盤のなか、研究者の情熱から生まれ、地域とともに育ち、研究者間のネットワークで様々な可能性が生まれ、さらに進展。そして、地域との連携で大きく発展してきました。

プロテオグリカンは、古くから存在は知られていたものの、その構造の複雑さ、試料価格の高額さなどからなかなか研究は進んでおりませんでした。しかし、サケの鼻軟骨から安価に大量に抽出する技術が確立されたことがブレークスルーとなり、学内では医学研究科、保健学研究科、理工学研究科、教育学部、農学生命科学部と多数の研究者がそれぞれの視点から可能性試験を行い新たな知見を見出し、その研究成果を持ち寄って議論し、学外の研究者とも交流を図り、プロテオグリカン研究を展開して参りました。

この10年ほどは、本学の代表的な研究・産学連携プロジェクトとして、多くの方にご注目いただき、様々な困難を乗り越え、推進してくることができました。ここで改めて文部科学省から賜りましたご支援、また、故高垣啓一教授に感謝の意を示したいと思います。

プロジェクト開始から数年間は「プロテオグリカン」という言葉を知る人も少なく、知名度向上のため、サケの剥製を携えて全国の展示会へ出展し、研究成果を発表し、企業へ研究参加の呼びかけをして参りました。そして、地域イノベーション戦略支援プログラムとして、(地独)青森県産業技術センターが中核機関となり、青森県内企業の皆さんにプロテオグリカンをご紹介する場面も増えております。本プロジェクトの特筆すべき成果として、研究の進展と並んで本地域の産学官連携基盤の構築があげられます。(地独)青森県産業技術センター、青森県、弘前市、(公財)21あおもり産業総合支援センター、参画企業、コーディネーターの方々をはじめ多くの関係者の皆さまが東奔西走し、プロジェクト推進のためご尽力いただきました。弘前大学だけではなく、関係者のご協力がなければ今日の姿はありませんでした。弘前市に、青森県に新産業を創造するという想いのもと、ともに事業に携わってくださったことに感謝申し上げます。

21世紀は糖鎖の時代と言われ、世界中で様々な研究が行われており、本学でもプロテオグリカンをはじめとする糖鎖研究が地道にそして脈々と続けられ技術が継承されてきました。プロテオグリカンの複雑さは多岐にわたり、また新たな製法での有効性が確認されるなど、その解明へ向けた研究は今後も継続されていきます。本学は「世界に発信し、地域と共に創造する弘前大学」として、より一層努力して参る所存です。引き続き、御指導、御教示を賜りますよう、よろしくお願ひいたします。

編者 プロテオグリカンネットワークス  
地域共同研究センター  
学術情報部社会連携課、共同教育研究課





HIROSAKI  
UNIVERSITY

発行 国立大学法人 弘前大学 学術情報部社会連携課  
〒036-8560 青森県弘前市文京町1番地