

# Science & Technology Trends

# 科学技術動向

**10**  
2009  
No.103



## レポート

**p2.13** 抗体医薬の現状と課題

**p3.26** 新規な機能性を発現させる共有結合性のネットワーク状物質の研究動向

## トピックス

### ライフサイエンス分野

**p4** 広範囲なエイズウイルスに対して強力な活性を持つ抗体の発見

### 情報通信分野

**p6** 強磁場による生物の反磁性空中浮揚

### ナノテク・材料分野

**p8** 世界最高のトンネル磁気抵抗率を実現

### 情報通信分野

**p5** 介護支援ロボットによるベッドからの移乗作業を実現

### 環境分野

**p7** 植物油を使用した環境調和型変圧器の開発

### その他の分野

**p9** オバマ政権が「米国イノベーション戦略」を発表

## 特別記事

**p10** 2009年ノーベル賞自然科学3部門の受賞者決まる

Science & Technology Trends

# 科学技術動向 10/2009



2009年10月号 第9巻第10号/毎月26日発行 通巻103号 ISSN 1349-3663



文部科学省 科学技術政策研究所  
科学技術動向研究センター

2009  
No.103

10

Science&Technology Trends

# 科学技術動向

今月も「科学技術動向」をお届けします。

科学技術動向研究センターは、約 2000 名の産学官から成る科学技術人材のネットワークを持ち、科学技術政策において重要な情報あるいは意見の収集を行い、また科学技術予測に関する活動も続けております。

月刊「科学技術動向」は、科学技術動向研究センターの情報発信手段の一つとして、2001 年 4 月以来、毎月、編集・発行を行っています。意識レベルの高い科学技術関係者の方々、すなわち、科学技術全般に関して広く興味を示し、また科学技術政策にも関心をお持ちの方々に読んでいただけるものを目指しております。「トピックス」では最近の科学技術および政策から注目される話題をとりあげ、また、「レポート」では各国の動向や今後の方向性などを加えてさらに詳しく論じています。これらは、科学技術動向研究センターの多くの分野のスタッフが学際的な討議を重ねた上で執筆しています。「レポート」については、季刊の英語版の形で海外への情報発信も行っています。

今後とも、科学技術動向研究センターの活動に有効なご意見を読者の皆様からお寄せいただけることを期待しております。

文部科学省科学技術政策研究所  
科学技術動向研究センター センター長  
奥和田 久美

このレポートについてのご意見、お問い合わせは、下記のメールアドレスまたは電話番号までお願いいたします。

なお、科学技術動向のバックナンバーは、下記の URL にアクセスいただき「科学技術動向・月報一覧」でご覧いただけます。

## 文部科学省科学技術政策研究所 科学技術動向研究センター

【連絡先】〒100-0013

東京都千代田区霞が関 3-2-2 中央合同庁舎第 7 号館東館 16 F

【電話】03-3581-0605 【FAX】03-3503-3996

【URL】<http://www.nistep.go.jp>

【E-mail】[stfc@nistep.go.jp](mailto:stfc@nistep.go.jp)

## 抗体医薬の現状と課題

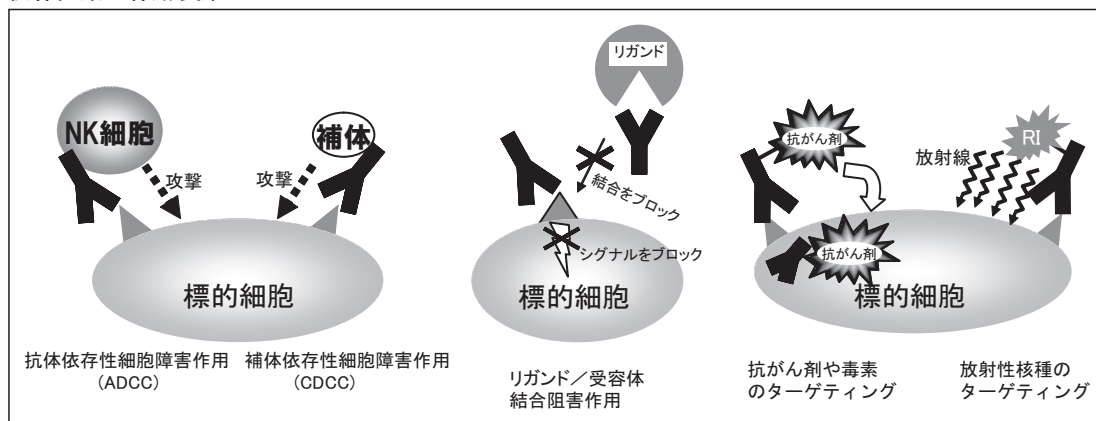
生活習慣病などではかなり満足度の高い薬を使用できるようになったが、がん、関節リウマチなどの自己免疫疾患、感染症、アルツハイマー病や骨粗鬆症などでは、依然としてなかなか満足のできる治療効果が得られていない。これらの疾患の治療薬として近年注目を集めているのが抗体医薬である。

抗体医薬は、抗体という生体の免疫機能を担う分子を用いる医薬である。抗体は、非常に高い特異性をもって標的分子を認識し結合する。そのため抗体医薬は目的分子のみを攻撃するので副作用が少ないという特徴を持つ。また生体内安定性が高いため、週に1度から数カ月に1度程度の投与で効果を表すものが多い。

2008年度の世界の医薬売り上げの上位15位以内には5つの抗体医薬が入っており、いずれも前年比2桁の伸びである。低分子医薬専門の大手製薬企業も、提携や買収を通じて抗体医薬分野への参入に積極的になっている。今後改善すべき抗体医薬の大きな課題は、極めて高額な薬剤費の低減と、新しい標的分子（抗原）を探索して確実に抗体を作製する技術の開発である。

抗体医薬に限らず医薬の研究開発は、全般として医学・生物学の基礎研究と密接な関係にある。抗体医薬の研究開発は主に製薬企業等の民間主体で進められてきたが、最近になって販売開始された日本発の抗体医薬第1号の標的分子は、大学における基礎研究からもたらされた。世界的に見れば大学や公的研究機関等の基礎研究から抗体医薬のターゲット分子や抗体工学的技術が得られた例も少なくない。今後も治療法のない、または治療満足度の低い疾患で有効な治療ができる新たな治療薬として、抗体医薬への期待は大きい。大学等で行われる公的な研究には、幅広い基礎研究の推進と、新しい発想による技術開発の先導的役割が求められる。

### 抗体医薬の作用機序



科学技術動向研究センターにて作成

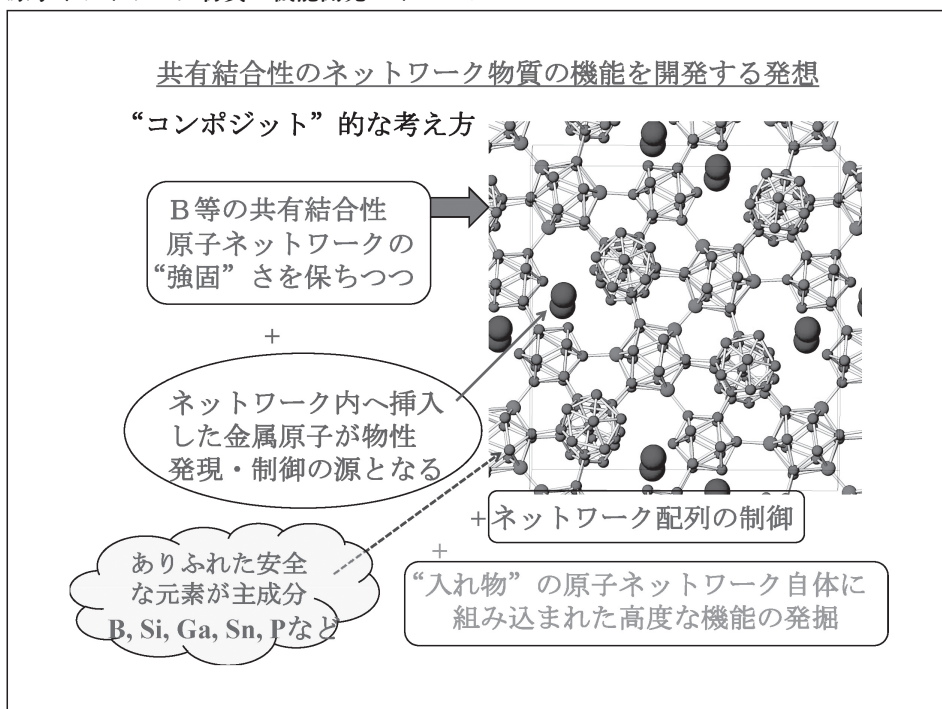
## 新規な機能性を発現させる共有結合性のネットワーク状物質の研究動向

原子がネットワーク状の構造を持つ代表的な物質として、クラスター化合物、カゴ状化合物、ネット状の層状物質などが挙げられる。これらにおいては、原子が「ネットワークを成す」という新しい考え方をマテリアルデザイン戦略に持ち込むことで、新しい発想が生まれ、新しい機能性の発見にもつながる。炭素系のネットワーク物質は従来から盛んに研究されてきたが、より共有結合性の強固なネットワークを組むホウ素などの元素系では、例えば、熱伝導率が非常に低い、というような興味深い性質が見出されているが、それらはまだ機能性材料として十分に活かされていない。

最近、ネットワーク母体への金属原子の挿入や母元素自体の置換などによって、より魅力的な電氣的・熱的・磁氣的性質などを付与また制御することができることが明らかになってきた。またネットワークのトポロジーに由来する興味深い物性も見つかった。化学的に安定で毒性が少なく、ありふれた元素を主成分にしながら、今までになかったような機能や性質が見出されている点は魅力である。

例えば、電気は通すのに熱は通さない、というような原子ネットワーク物質のマテリアルデザインが成功すると、未利用エネルギーであった排熱利用など熱電変換応用への新しい可能性が拓ける。また、丈夫さのみを買われていたネットワーク状物質が磁気媒介体としても機能し得ることの発見なども注目されている。

原子ネットワーク物質の機能開発のイメージ



科学技術動向研究センターにて作成

エイズウイルスは変異が非常に多様で速いことから、共通に有効なワクチンが開発されていない。米国の研究グループは、世界の多くの地域から収集したエイズ感染者の血清を検索し、広範囲のエイズウイルスに有効で活性の高い抗体を採取して反応と特異性を解析した。その結果、アフリカ系感染者から分離した2種類の抗体が、非常に幅広いグループの多くのエイズウイルスを強力に不活性化することと、エイズウイルスの感染に重要なスパイク構造を形成する糖タンパク質 gp120 の一部に結合することを明らかにした。今回の成果は、このようなタンパク質構造を生体投与した場合、多くのエイズウイルスに対して同様に強力な抗体を誘導できる可能性を示しており、今後、ワクチンをデザインする上で重要な知見と考えられる。

## トピックス / 広範囲なエイズウイルスに対して強力な活性を持つ抗体の発見

エイズはかつて致死的な病であったが、現在では病態のコントロールがかなり可能となっている。しかしながらいづれも根治療法ではないため、やはり感染予防が重要であり、ワクチンの開発が強く望まれるところである。しかし今日まで共通に有効なエイズワクチンは開発されていない。その最も大きな理由はエイズウイルスの変異の多さと速さである。ワクチンの作製のためには容易には変異しない保存されたウイルスタンパク質が必要であり、かつそれが抗体等の免疫応答を効率的に誘導することが重要である。

米国スクリプス研究所、国際エイズワクチン・イニシアティブのデザイン研究所など34名からなる研究グループは、従来に比べて、広範囲なエイズウイルスに有効で、しかも活性の高い抗体を採取し、その反応特異性を解析した<sup>1)</sup>。この知見は広範囲のエイズウイルスに対して有効なワクチンのデザインに貢献できると期待される。

研究グループは、アフリカ・アジア・欧州・北米などの1800人のエイズウイルス感染者から採取した血清から、幅広いエイズウイルスへの中和(不活化)活性を示す抗体をスクリーニングして、強活性の抗体を持つドナーを絞り込んだ。その中からサハラ砂漠以南のアフリカ系の1名を選択し、このドナーの活性化したB細胞を用いて3000に及ぶモノクローナル抗体を作成した。これらから、エイズウイルスの表面糖タンパク質 gp120 への結合力と中和活性の強い、PG9 および

PG16 と呼ぶ2種類のモノクローナル抗体を分離した。このモノクローナル抗体は幅広いグループに属する162種のエイズウイルスに対して、PG9 は127種、PG16 は119種を中和した。しかも活性はこれまで知られている抗体に比べ一桁以上高く、有効な範囲および強さで明らかに優れたものであった。

また認識配列が明確な既存の抗体との拮抗実験や gp120 の種々の変異体との結合試験から、PG9 および PG16 のターゲットとするエピトープ(抗原決定基)は、エイズウイルス表層糖タンパク gp120 の3量体に形成されるV2とV3ループの保存領域であることが示された。gp120 は通常3量体で存在し、感染の際に重要な役割を担うスパイク様構造体を形成する。従来のモノクローナル抗体は gp120 の単量体を認識するが、PG9 および PG16 は、単量体への結合は弱く、この3量体に強く結合することが特徴となっている。

今回の報告のように幅広いエイズウイルスを不活性化できる抗体の発見は、それが認識する保存されたエピトープを持つ抗原の同定を可能にすると同時に、そのような抗体の存在は、同定された抗原が、実際に生体内で幅広いエイズウイルスを中和する抗体を誘導することができるという可能性を示している。今回の成果は、見出された抗原構造をもとにしたワクチンデザインの端緒となる可能性があり、より有効なエイズワクチン開発への期待が持たれる。

(専門調査員の投稿を基に作成)

### 参 考

- 1) Laura M. Walker et al. Science DOI : 10. 1126/science. 1178746, 3 Sept., 2009  
<http://www.sciencexpress.org/10.1126/science.1178746>
- 2) Scripps Research Institute News & Views ; Vol 9.Issue 26, 14 Sept., 2009  
[http://www.scripps.edu/newsandviews/e\\_20090914/burton.html](http://www.scripps.edu/newsandviews/e_20090914/burton.html)

(独)理化学研究所と東海ゴム工業(株)が設立した理研-東海ゴム人間共存ロボット連携センターは、2009年8月に介護支援ロボット「RIBA」を発表した。触覚を介した直感的な操作が特徴で、被介護者の位置や姿勢、周囲の状況に柔軟に対応でき、体重61kgの人をベッドや車いすから抱き上げ、移動し、抱き下ろすという移乗作業を実現した。また、分散情報処理の高速化や、操作者の顔と音声認識する視聴覚能力の向上など、ロボット全体として高度な作業が可能となった。一方、(株)日本ロジックマシンは、体重80kgの人の移乗作業を可能とした「ホーム介護ロボット百合菜<sup>®</sup>」を開発し、2009年5月よりレンタルを開始した。介護者不足が社会問題となる中、介護支援ロボットに大きな期待が寄せられる。

## トピックス 2 介護支援ロボットによるベッドからの移乗作業を実現

(独)理化学研究所と東海ゴム工業(株)が設立した理研-東海ゴム人間共存ロボット連携センター(RTC)は、介護支援ロボット「RIBA」(Robot for Interactive Body Assistance)を開発し、体重61kgの人を、ベッドや車いすから抱き上げ、移動し、抱き下ろすという移乗作業(図表)に成功、2009年8月に発表した<sup>1)</sup>。ロボットは、触覚を介した操作が特徴で、被介護者の位置や姿勢、周囲の状況に柔軟に対応でき、簡単かつ直感的な操作が可能である。腕の動作や場所の自律的な移動は可能だが、ロボットの動きの修正や最終的な安全確認は操作者が行う協調作業方式を採用している。

「RIBA」は、曲げとひねりの2種類1組の動作を2つのモータの差動で実現する高剛性干涉駆動方式や高強度樹脂を用いることで、自重180kgに対して61kgの人間を抱き上げることを可能とした。車輪にはオムニホイールを使い、狭い空間を全方向に移動できる。関節を含めて全身を発泡ウレタンなどの柔軟素材で覆い、被介護者の安全の向上も図っている。腕の全周に触覚センサーを配置し、抱き上げられた人が必ずセンサーに触れるようにするとともに、このセンサーの残りの部分を用いてロボットの操作を行う。視聴覚の能力も向上させ、介護者や被介護者の顔と音声を認識しながら作業を行う。

研究グループは、触覚センサーに触れて導くことで介護者の意志を伝える「触覚ガイダンス」を開発し、ロボットの移動や抱き上げパターンを直感的に操作できるようにした。ロボット内の各所に埋め込んだ小型情報処理ボードも高速化し、1枚の触覚シート(64素子)の情報処理にかかる時間を1msまで短縮した。これにより、腕や胸などの各部位でのより複雑な分散情報処理が可能となり、ロボット全体として高度な作業が

可能となった。今後は、移乗だけではなく、リハビリテーションなどへの応用も検討し、介護施設でのモニター使用を行って課題を整理した後に、数年以内の商品化を目指す。

一方、(株)日本ロジックマシンは、垂直多関節双腕アーム型の「ホーム介護ロボット百合菜(ユリナ)<sup>®</sup>」を開発し、メンテナンス料を含めて月額99,750円で、2009年5月よりレンタルを開始した<sup>2)</sup>。「百合菜」は、自重160kgに対して80kgの人間の移乗が可能であり、胴体の旋回機能によって狭い場所での使用も可能である。腕や手をひねる動作はできないが、ハンドの種類を交換でき、入浴介助・車椅子への移乗・おむつ交換など、目的に応じて使い分けができる。操作は顔の部分にあるタッチパネルで行うが、音声認識機能も備えており、音声での操作も可能である。2009年7月時点で2台が介護施設に導入されている。

「RIBA」や「百合菜」やロボットスーツ(ROBOT SUIT<sup>®</sup>)「HAL<sup>TM</sup>」<sup>3)</sup>など、日本のロボット工学は介護や自立支援への応用という点で世界をリードしている。介護者不足が社会問題となる中、介護支援ロボットには大きな期待が寄せられる。

図表 移乗作業中の介護支援ロボット「RIBA」



出典：参考文献<sup>1)</sup>

### 参 考

- 1) (独)理化学研究所プレス発表：<http://www.riken.jp/r-world/info/release/press/2009/090827/image/090827.pdf>  
および東海ゴム工業(株)プレス発表：<http://www.tokai.co.jp/pressrelease/2009/n09-08-27.pdf>
- 2) (株)日本ロジックマシン：<http://j-logicmachine.jp/index.php?FrontPage>
- 3) 科学技術動向 No.92、2008年11月号 p.5

カリフォルニア工科大学ジェット推進研究所の Y. Liu らは、生きたネズミの強磁場による空中浮揚に成功し、Advances in Space Research に発表した。直径 6.6 cm の室温空芯を持つ強力な超伝導磁石（最高磁場 17T）を用いて、ほ乳類を無重力状態にする初めての実験である。また、水を空中浮揚させる実験も行い、直径 5 cm の球状水滴となることを確認した。この浮揚装置を用いれば、無重力 (0G)・通常重力 (1G)・加重力 (2G) の各状態での小動物の長時間にわたる観察が、地上で可能となる。特に、ほ乳類の骨・心臓・筋肉・感覚器官などへの影響の調査は、人類の今後の宇宙活動にも重要と思われる。

### トピックス 3 強磁場による生物の反磁性空中浮揚

カリフォルニア工科大学ジェット推進研究所の Y. Liu らは、強力な超伝導磁石を用いて生きたネズミの空中浮揚に成功し、Advances in Space Research 2009 年 10月号に発表した<sup>1)</sup>。また、水を浮揚させる実験も行い、直径 5 cm の球状水滴となることを確認した。この研究は、NASA の資金援助を受けて行われた。カエルやバッタなどの空中浮揚の例はこれまでもあったが、ほ乳類の空中浮揚の実験は初めてである。

鉄などの強磁性体は、磁石を近づけると磁気分極を起こして磁石に吸い寄せられる。しかし、これとは逆に、磁石を近づけると反発して遠ざけられる物質が存在し、磁化率は負となるために反磁性物質と呼ばれる。原子核を回る電子の軌道運動が原因しており、多くの物質が反磁性を示す。反磁性が最も強い物質としてピスマスが知られており、水もわずかながら反磁性を示す（ピスマスの約 20 分の 1）。したがって、水分を含む生体も磁石に反発されるが、その力は弱く、実際に力を観測するためには、強力な磁石が必要となる。また、反磁性物質が受ける力は、磁場の強さだけではなく、磁場の空間変化の割合にも比例するので、磁場から受ける力を大きくするためには、磁場の空間変化を大きくする必要がある。

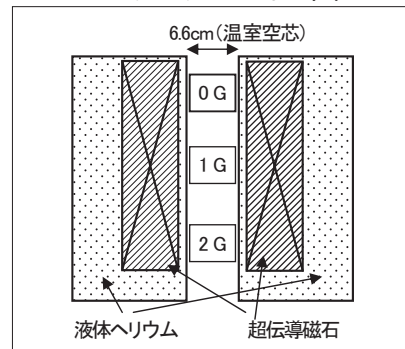
Y. Liu らは、直径 6.6 cm の室温空芯をもつ超伝導磁石（最高磁場 17T）を設計し、英国 Oxford Instruments 社がこれを製造した。円筒型の磁石中央部を上下に突き抜ける空芯の上方部でのみ、磁石による力を上向きに受けて重力と釣り合い、無重力状態 (0G) が実現する (図表 1)。磁石中央部では、磁場は空間的に一様なので磁場からの力は受けず通常重力状態 (1G) となり、下方部では下向きの力を受けるために、2G の重力が働くのと等価となる。このように、場所によって実効的な重力が異なるため、Y. Liu らはこれを重力シミュレータとして使えようと考えている。

今回は、無重力状態 (0G) の場所に、生後 3 週間の

ネズミ (体重 10 グラム) を置いて観測を行った。ネズミは最初は戸惑って暴れ、何かを掴もうとしたが、何回かのテストの後には無重力状態に順応した。3 時間くらい後には、浮揚したままでも普通に振る舞うようになり、えさを食べたり、水を飲んだりするようになった。ネズミの行動を観察する限り、強磁場や大きな磁場勾配による悪影響は見られなかった。

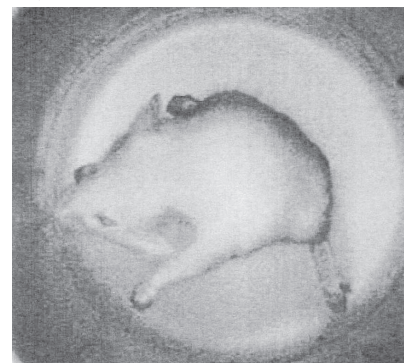
この装置では、無重力 (0G)・通常重力 (1G)・加重力 (2G) の場所に小動物を置き、長時間にわたる影響を地上で調べることができる。特に、ほ乳類の骨・心臓・筋肉・感覚器官などへの影響を調べることが、人類の今後の宇宙活動に関する調査としても重要と思われる。

図表 1 超伝導磁石の断面と重力が 0G、1G、2G となる位置



科学技術動向研究センターにて作成

図表 2 空中浮揚しているネズミ



出典：参考文献<sup>1)</sup> (©2009 Elsevier B.V.)

参 考

- 1) Y. Liu, et al., "Magnetic levitation of large water droplets and mice", Advances in Space Research (2009) Vol.44, (印刷中)



東北電力(株)は北芝電機(株)と共同で、絶縁油としてナタネ油を使用した環境調和型変圧器を開発した。66kV クラスの大型変圧器は、電力会社のほか一般企業の受電設備など国内にも多数設置されているが、鉱油に代わり植物油を採用するのは国内初となる。開発した変圧器は、鉱油に比べて変圧器廃止時のCO<sub>2</sub> 排出量を大幅に削減できる。またナタネ油は引火点が高く、変圧器の防災性を向上させると共に、万一の漏油の際の土壌汚染リスクも低減できる。開発した変圧器は、実際の特別高圧受電設備に設置して、その性能が確認されている。温暖化対策と安全性・防災性を兼ね備えた電気機器の普及が望まれる。

## トピックス 4 植物油を使用した環境調和型変圧器の開発

地球温暖化問題への対策として、変圧器などの電気機器においても、省エネルギー化が図られると共に、環境負荷の小さな原材料の適用が求められている。

2009年9月11日、東北電力(株)は北芝電機(株)と共同で、絶縁油にナタネ油を採用した環境調和型変圧器を開発したと発表した<sup>1)</sup>。66kV クラスの大型の変圧器に、ナタネ油などの植物油を使用するのは国内初となる。この規模の変圧器は、電力会社の発電所や変電所を始め、一般企業の受電設備など、国内にも多数設置されている。

開発された変圧器では、巻線内部の冷却構造の最適化を図るなど、植物油の特性に合わせた構造を採用している。石油から精製される鉱油に代わり、ナタネ油を採用したことにより、コスト増(現状、ナタネ油価格は鉱油の約3倍)になるものの、環境・安全上で以下の効果が期待できる。

変圧器廃止などの場合、絶縁油は変圧器から抜き取られ、通常は焼却処理されている。ナタネ油は、アブラナの育成時に光合成により吸収するCO<sub>2</sub> 量と、焼却する際に排出するCO<sub>2</sub> 量が相殺される、いわゆるカーボンニュートラルな素材であるため、従来の鉱油に比べて、焼却処理の際に排出されるCO<sub>2</sub> を大幅に削減できる。試算では、変圧器1台あたり約31.5トンの削減となる(66kV、20MVA、絶縁油量11.5kLの変圧器の場合)。

図表1に示すように、ナタネ油は鉱油に比べ、引火点および燃焼点が高いため、変圧器の防火・防災性も向上する。ナタネ油は、消防法上の危険物ではなく、指定可燃物である。また、エコマーク認定基準である28日間生分解度が82%と高く(認定基準:60%以上)、地震などで万一漏油した場合でも、鉱油(52%)の漏油に比べて土壌への影響が少なく、環境リスクが低減される。さらに、変圧器に異常が生じた場合、局所的な過熱により絶縁油中に特定のガスが生成し、現状は

このガスの種類・量の変化で異常を検知している。ナタネ油は、過熱により特にエタンの生成量が多いため、鉱油の場合に比べ容易に変化を検知でき、異常の早期発見が可能となる。

今回開発した変圧器は、国内の標準規格に準拠した形式試験にすでに合格し、かつ実際の特別高圧受電設備に設置して、その性能が確認されている。

近年、大都市など人口密集地にも多くの大型変圧器が設置されており、地球温暖化対策としてのCO<sub>2</sub> 排出量削減に加え、このような安全性・防災性の高い電気機器の普及が望まれると共に、一層高いレベルを目指した研究開発が期待される。

図表1 ナタネ油と鉱油の特性比較

	ナタネ油	鉱油
引火点(°C)	334	142
燃焼点(°C)	360	152
動粘度(mm <sup>2</sup> /S) 40°C	36	8
熱伝導率(W/m・K)	0.181	0.125
比誘電率	2.86	2.17
絶縁破壊電圧(kV/2.5mm)	60以上	60以上
流動点(°C)	-27.5	-32.5
生分解性(28日間生分解度:%)	82	52

参考文献<sup>1, 2)</sup>を基に科学技術動向研究センターにて作成

図表2 66kV、5MVA 環境調和型変圧器の設置例



出典: 北芝電機(株)提供資料

### 参 考

- 1) 東北電力プレスリリース: [http://www.tohoku-epco.co.jp/news/normal/1180295\\_1049.html](http://www.tohoku-epco.co.jp/news/normal/1180295_1049.html)
- 2) 北芝電機プレスリリース: <http://www.kitashiba.co.jp/news/20090911.html>

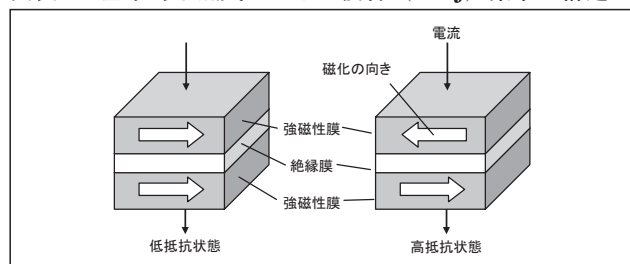
2009年7月、東北大学の安藤康夫教授の研究グループは、磁気抵抗の変化率(TMR)が室温で世界最高の1056%となる磁気トンネル接合(MTJ)素子の開発に成功したことを発表した。MTJ素子は、究極のメモリとして開発が進められている磁気半導体メモリ(MRAM)に使われるキーデバイスで、その基本構造は薄い絶縁膜を強磁性膜で挟んだトンネル接合となっており、MRAMの実用化には大きなTMRの実現が必要である。安藤教授のグループは、2つの絶縁膜の間の強磁性膜(自由層)の厚みが非常に薄い場合に大きなTMRが発現することを偶然見出し、自由層の膜厚と作製条件を最適化して今回の結果を得た。

## トピックス 5 世界最高のトンネル磁気抵抗率を実現

2009年7月、東北大学の安藤康夫教授のグループは、室温で磁気抵抗の変化率(TMR)が1056%と世界最高の磁気トンネル接合(MTJ)素子を開発したと発表した<sup>1)</sup>。これまでの最高値は2008年に東北大学の野大教授グループが発表した604%で、今回これを大幅に上回った。

磁気半導体メモリ(MRAM)は電源を切っても情報が保持され、高速動作でき、素子の寿命が半永久的である究極のメモリとして研究が進められている<sup>2)</sup>。MTJ素子はMRAMに使われるキーデバイスで、その基本構造は薄い絶縁膜を強磁性膜で挟んだトンネル接合を有する(図表1)。2つの強磁性膜の磁化の向きが同じか反対かによってトンネル接合の電気抵抗が変化し、これを利用して情報が記録できる。磁化の向きによる抵抗の変化が大きいほどオン・オフの信号比が大きくなる。

図表1 基本的な磁気トンネル接合(MTJ)素子の構造



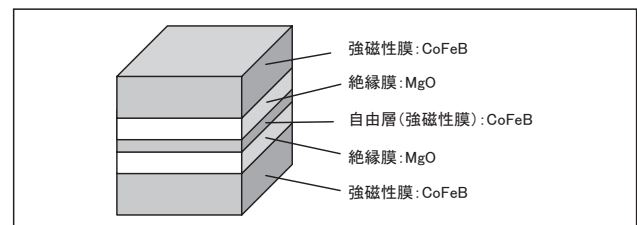
科学技術動向研究センターにて作成

MTJの研究が始められた当初は絶縁膜として酸化アルミニウムが使われていたが、これを酸化マグネシウムに変えることでTMRが増大することが知られている<sup>3)</sup>。今回の発表された素子では、酸化マグネシウムを絶縁層とするトンネル接合を2つ積層する構造を用

いている(図表2)。以前から2重トンネル接合構造も知られていたが、大きなTMRは見出されていなかった。安藤教授のグループは、2つの絶縁膜の間の強磁性膜(自由層)の厚みに関する実験を行っていたところ、自由層が非常に薄い場合に大きなTMRが発現することを偶然見出し、自由層の膜厚と作製条件を最適化して今回の結果を得た(図表3)。しかし大きなTMRが得られるメカニズムについてはまだ明らかになっておらず、今後の解析が必要である。メカニズムが明らかになればさらに大きなTMRも期待できる。

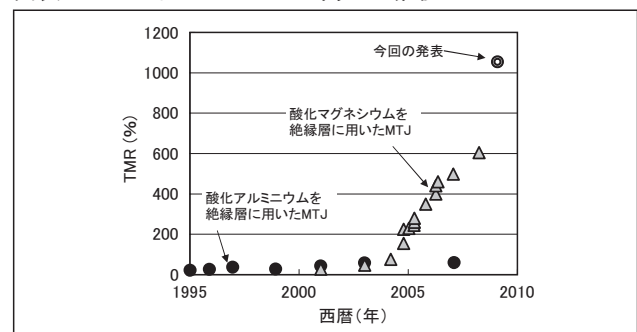
(専門調査員の投稿を基に作成)

図表2 今回の報告に用いられたMTJの構造。2つのMTJが積層されている。



参考文献<sup>1)</sup>を基に科学技術動向研究センターにて作成

図表3 これまでのTMRの向上の推移



参考文献<sup>1)</sup>を基に科学技術動向研究センターにて作成

### 参考

- 1) L. Jiang, et al. "Large Tunnel Magnetoresistance of 1056% at Room Temperature in MgO Based Double Barrier Magnetic Tunnel Junction" Appl. Phys. Express, Vol. 2, (2009) 083002 および東北大学ホームページ <http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2009/07/press20090717-01.html>
- 2) 科学技術動向 No.80、2007年11月号 p.3
- 3) S. Yuasa, et al. "High Tunnel Magnetoresistance at Room Temperature in Fully Epitaxial Fe/MgO/Fe Tunnel Junction due to Coherent Spin-Polarized Tunneling" Jpn. J. Appl. Phys., Vol. 43, (2004) L588-L590

2009年9月21日に、米国大統領府・国家経済審議会・科学技術政策局は、「米国イノベーション戦略：持続的な成長と質の高い職業に向けて」を発表した。同戦略は、「①米国イノベーションの基盤に対する投資、②生産的な起業家精神を活性化する競争的市場の促進、③国家重点目標を達成するためのブレークスルーの加速」で構成されている。オバマ政権は、発足直後から科学技術・イノベーション政策の方向性を示しており、今回それらが戦略として体系化されている。

## トピックス 6 オバマ政権が「米国イノベーション戦略」を発表

2009年9月21日に、米国大統領府・国家経済審議会 (National Economic Council) ・科学技術政策局 (Office of Science and Technology Policy : OSTP) は、持続的な成長と質の高い職業の創出を目標とする「米国イノベーション戦略」<sup>1)</sup> を発表した。同戦略は、以下の3つの部分で構成されている。

(1) 米国イノベーションの基盤に対する投資：基礎研究における米国のリーダーシップの回復、次世代に21世紀の知識と技能の教育を通じた国際的に通用する労働力の養成、先端的な社会基盤の構築、先端ITエコシステムの開発が提示されている。具体的には、ハイリスク・ハイリターン研究や多分野融合研究、若手科学者の支援を目的に、国立科学財団、エネルギー省科学局および国立標準技術研究所の予算倍増、官民を合わせたR&DにGDPの3%以上投入という数値目標の設定、試験研究の税額控除の恒久化、科学・技術・エンジニアリング・数学 (STEM) 教育の改善、電力グリッドの近代化、ブロードバンド・アクセスの拡大などが実施される。

(2) 生産的な起業家精神を活性化する競争的市場の促進：輸出の促進、最も将来性のあるアイデアに資源配分する開放的な資本市場の支援、高い成長とイノベーションを基盤とする起業家精神の奨励、公的セクターのイノベーション改善と地域イノベーションの支援が提示されている。

(3) 国家重点目標を達成するためのブレークスルーの加速：クリーン・エネルギー革命の促進、先端自動車技術の支援、健康医療におけるITのイノベーション推進、21世紀の「偉大な挑戦 (グランドチャレンジ)」にふさわしい科学技術の活用が提示されている。これら国家的に重要な産業セクターでは、自助努力で市場創出が困難であること (いわゆる「市場の失敗」) が懸念されるため、政府による介入も述べられており、

実際に主要な自動車メーカーに対する融資プログラムが実施されている。

米国には、我が国の「科学技術基本計画」に相当する全府省横断的な基本政策が定期的に策定されず、大統領イニシアティブ等がそれに代替されるものとなっている<sup>2)</sup>。一方、大統領イニシアティブ等は予算措置が保証される訳ではなく、政策の提示にとどまることが多い。

科学技術政策に対して消極的であった前ブッシュ政権 (共和党) が、産業界、学会、議会等からの要望に応じ「米国競争力イニシアティブ (2006年1月)」を発表したのとは対照的に、現オバマ政権 (民主党) では発足直後から科学技術・イノベーション政策の方向性を示してきたが、今回それらが戦略として体系化されている。

大統領就任演説 (1月20日) では、基礎研究、医療分野と環境分野の重視の表明、その後2月17日には、景気回復を目的とする2009会計年度補正予算に相当する「米国回復再投資法 (American Recovery and Reinvestment Act (通称ARRA))」が成立し、いわゆる「グリーン・ニューディール政策」をはじめ、米国の競争力強化に向けた政策に予算措置が講じられている。併せて、施政方針演説 (2月24日)、2010会計年度予算教書 (2月26日) での基礎研究、医療、環境・エネルギー分野重視の表明、4月27日のオバマ大統領の演説 (全米アカデミーズ) および4月30日のホルドレン科学補佐官 (OSTP 長官) の講演 (AAAS 会合) に「米国イノベーション戦略」の骨子を見ることができる<sup>3)</sup>。

「米国イノベーション戦略」は、ARRAを根拠とする施策とともに、2010会計年度予算を活用する施策についても示されており、米国議会における2010年度予算案の今後の審議の動向が注目されることである。

### 参 考

- 1) [http://www.ostp.gov/galleries/press\\_release\\_files/SEPT%2020%20Innovation%20Whitepaper\\_FINAL.PDF](http://www.ostp.gov/galleries/press_release_files/SEPT%2020%20Innovation%20Whitepaper_FINAL.PDF)
- 2) 「科学技術をめぐる主要国等の政策動向分析」文部科学省科学技術政策研究所 NISTEP REPORT No.117 (2009年3月)
- 3) 平野章生、「AAAS 科学技術政策年次フォーラム (2009) 報告」、科学技術動向 2009年7月号

特別記事

## 2009年ノーベル賞 自然科学3部門の受賞者決まる

2009年のノーベル賞自然科学3部門(生理学・医学賞、物理学賞、化学賞)の受賞者が決まった。10月5日にスウェーデン カロリンスカ研究所より生理学・医学賞が、同国王立科学アカデミーから6日に物理学賞、7日に化学賞が発表された。以下に受賞者と受賞理由について紹介する。

### 自然科学3部門受賞者と受賞理由の概要

#### (1)生理学・医学賞

Elizabeth H. Blackburn (米)：カリフォルニア大学サンフランシスコ校

Carol W. Greider (米)：ジョンズ・ホプキンス大学

Jack W. Szostak (米)：ハーバード大学

#### 受賞理由

「テロメアとテロメラーゼによる染色体保護の仕組みの発見」に対して

真核細胞の染色体は、「生命の設計図」としての遺伝情報をコードするDNAとタンパク質の複合体であり、その末端にはテロメア(telomere)と呼ばれる構造体が存在する。テロメアは、特徴的な繰り返し配列をもつテロメアDNAと種々のタンパク質から構成され、染色体を保護し、物理的・遺伝的な安定性を保つ働きをする。例えば、ヒトの正常体細胞の分裂回数は限界があるが、その主たる原因として細胞分裂に伴うテロメアの短縮が挙げられている。一方、ヒトの生殖細胞のようにテロメアDNA伸長反応を触媒するテロメラーゼが存在する場合、テロメアが短縮しないため無限に分裂する。3氏は、テロメアとテロメラーゼによる細胞機能の基本メカニズムを解明し、新しい疾患治療法開発の可能性を示した業績が評価された。

Blackburn氏とSzostak氏は、酵母ベクター系を用いてテロメアの機能を明らかにした。その成果は、1982年のCell誌に「線状プラスミドベクターへの酵母テロメアのクローニング(Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors)」の論文として報告した(Cell 1982, 29: 245-255)。

一方、Greider氏はBlackburn氏と共に、単細胞真核生物であるテトラヒメナからテロメラーゼを分離・同定し、1985年のCell誌に「テトラヒメナ抽出物における、特異的テロメア末端転移酵素活性(Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts)」として報告した(Cell 1985, 43: 405-413)。さらに、テトラヒメナのテロメラーゼがテロメアDNAを合成するメカニズムを解明し、1989年のNature誌に発表した(「テトラヒメナのテロメラーゼRNAに存在するテロメア配列は、テロメアの繰り返し配列合成に必要である(A telomeric sequence in the RNA of Tetrahymena telomerase required for telomere repeat synthesis)」、Nature 1989, 337: 331-337)。

現在、テロメアとテロメラーゼの機能は、老化やがん、遺伝病の一部に深いかわりがあることが判明しており、新たな治療法開発への期待が高まっている。

## (2)物理学賞

Charles K. Kao (英)：標準通信研究所、香港中文大学

Willard S. Boyle (米)：ベル研究所 (当時)

George E. Smith (米)：ベル研究所 (当時)

### 受賞理由

「光ファイバーの先駆的研究と CCD イメージセンサの発明」に対して

インターネットなどのネットワーク技術は、我々の日常生活に多大の変革をもたらし、また科学技術を発展させる新たな道具ともなっている。今年のノーベル物理学賞は、今日のネットワーク社会を築く上で不可欠な「光ファイバー技術」と「CCD (電荷結合素子) センサ」という2つの科学的成果に与えられた。

光ファイバーの本格的な研究は1960年代前半に始まったが、当時は20mの距離で光強度が1%となり、減衰量が大きくて実用化には至らなかった。ファイバーを細くしてシングルモード伝送を行う、あるいは屈折率をファイバーの中心方向に連続的に変化させるなど、多くの人によって様々な改良が加えられたが、光の減衰量を下げることの根本的な解決には至らなかった。Charles K. Kao と共同研究者の G.A. Hockham は、光ファイバーの物理現象だけでなく材料にも着目し、光の減衰の原因は材料に含まれる鉄などの微量の不純物による吸収や散乱であることを1966年に明らかにし、これらを取り除くと減衰量が大幅に改善されると予測した<sup>1)</sup>。さらにほかの研究者とともに様々なガラス材料で光の減衰量を測定し、熔融石英が最も適切な材料であることも示した。4年後の1970年に、当時の(米) Corning Glass 社の技術者により、CVD法で作製された熔融石英の光ファイバーにより、Charles K. Kao の予測は実現した。これを機に光ファイバーの改良と実用化は急速に進展し、光強度が1%となる距離は100kmにまで延びた。光ファイバーは、既に地球上に張り巡らされ、総延長は地球全周の2万5千倍以上に達する。

一方、CCDは、当初は、磁気バブルメモリのようなメモリを半導体で実現しようという意図のもとで考案された。当時のベル研究所で、1969年10月17日の1時間ほどのブレンストーミングの後に、W.S. Boyle と G.E. Smith はそのアイデアと素子構造を考え出した。書き込みには光を使い、光電効果によって発生した電荷を情報担体としてMOS構造のゲートの下に蓄積し、蓄積された電荷をバケツリレーのように運んで読み出す。翌年に彼らはCCDは画像を電気信号に変えるビデオカメラとして使えることを示し<sup>2)</sup>、1975年にはテレビ放送用の高解像度ビデオカメラを作った。光に対する感度が良くかつアナログ画像をデジタル化しやすいため、デジタルカメラやビデオカメラなどのイメージセンサーとして、近年急速に発展し普及することになった。そして、デジタル化された画像や動画はインターネットのコンテンツとして大きな比重を占めるようになった。また、最近でこそ安価で低消費電力なCMOSセンサーに置き変わりつつあるが、CCDセンサーは低ノイズ・高感度でダイナミックレンジも広くかつ赤外線からX線まで幅広く反応するという特徴から、高級カメラ・天体観測・医療機器などには欠かせない素子となっている。

### 参考文献

- 1) K.C. Kao and G.A. Hockham, "Dielectric-Fibre Surface Waveguides for optical frequencies" Proc. IEEE, 113, 1151 (1966)
- 2) W.S. Boyle and G.E. Smith, Bell Systems Technical Report 49, 587 (1970)

### (3)化学賞

Venkatraman Ramakrishnan (英)：ケンブリッジ大 MRC 分子生物学研究所

Thomas A. Steitz (米)：エール大学

Ada E. Yonath (イスラエル)：ワイツマン科学研究所

#### 受賞理由

「リボソームの構造と機能の研究」に対して

さまざまな生命現象において重要な働きを担うタンパク質は、生体内での多くの反応を経て合成される。この一連の反応には数多くの分子が関与しているが、その中心的な役割を担っているのがリボソームである。リボソームは大小1個ずつのサブユニットから成る、タンパク質とRNAの複合体である。mRNAを介してDNAの遺伝情報の翻訳を行い、アミノ酸を重合させてタンパク質を合成する細胞内器官であり、生物の細胞内に普遍的に存在する。3氏は、リボソームの構造と機能に関する長年かつ根幹的な疑問を明らかにし、基礎科学と医学へ広範に影響を与えた業績が評価された。

1980年、Yonath氏が好熱菌 *Geobacillus stearothermophilus* (当時の名称は *Bacillus stearothermophilus*) の大サブユニットの結晶化に成功したことが大きな前進となり<sup>1)</sup>、3氏はそれぞれ、X線結晶構造解析により、古細菌や真性細菌のリボソームについて、その大小ユニットの立体構造を原子レベルで解明した<sup>2, 3, 4)</sup>。また、それらリボソームの構造と、mRNAの翻訳やペプチド結合の形成との関係を明らかにした。

リボソームの構造は、真正細菌とヒトなどの真核生物とで異なる。真正細菌のリボソームに対して特異的に阻害する薬剤は、選択的な抗細菌薬として使われている。これまで用いられてきた抗細菌薬のうち、約50%がリボソームを標的にしているとされている。3氏の研究で、リボソームの構造と機能が解明されたことにより、立体構造情報に基づく新規の薬剤設計の可能性が広がっている。

#### 参考文献

- 1) Yonath et al. Crystallization of the large ribosomal subunits from *Bacillus stearothermophilus* (*Bacillus stearothermophilus* のリボソーム大サブユニットの結晶化), *Biochem Int* 1980, 1 : 428-435.
- 2) Ban et al. The complete atomic structure of the large ribosomal subunit at 2.4 Å resolution (2.4 Å の分解能での、リボソーム大サブユニットの完全な原子構造), *Science* 2000, 289 : 905-920.
- 3) Schluenzen et al. Structure of functionally activated small ribosomal subunit at 3.3 Å resolution (3.3 Å の分解能での、機能的に活性化したリボソーム小ユニットの構造), *Cell* 2000, 102 : 615-23.
- 4) Wimberly et al. Structure of the 30S ribosomal subunit (リボソーム 30S サブユニットの構造), *Nature* 2000, 407 : 327-39.

# 抗体医薬の現状と課題

関根 進

ライフサイエンスユニット

## 1 はじめに

従来、医薬品は有機合成により作製される、比較的低分子量の合成化合物で、飲んで効く薬が中心であった。その研究開発には長い歴史があり、ブロックバスターと呼ばれる 1000 億円を超える売り上げを示す大型薬剤も複数存在する。このような低分子の薬剤により高い治療効果が得られる疾患領域がある一方、なかなか満足できる治療効果の得られない領域が残されているのも事実である。このような未充足な医療ニーズをアンメット・メディカル・ニーズと呼び、今日まで製薬業界に限らず大学や公的研究機関の医学生物学研究者も、このアンメット・メディカル・ニーズに応えるべく多大な努力を払ってきた。そのような中で、低分子医薬にとどまらず、様々な範

疇の医薬候補が提案され、有効性や安全性等の検証が行われた。その代表的な成功例は、1980 年代の遺伝子組換え技術の進展を背景とした一連のタンパク医薬である。タンパク医薬とは、本来、生体が持つおり、重要な生体機能を担っているタンパク質分子を、人工的に大量生産したものである。タンパク医薬は分子量が大きいため、経口投与はできず、通常は注射や点滴により投与される。代表的なのは糖尿病治療薬のインスリン、貧血治療薬のエリスロポエチン、ウイルス性肝炎の治療薬のインターフェロン類などであり、今日に至るまでそれぞれの疾患で中心的な治療薬として使用されている。1990 年代になると、ヒトの免疫機能を利用した抗体医薬の抗がん剤

リツキシマブ(リツキサン<sup>®</sup>)、トラスツズマブ(ハーセプチン<sup>®</sup>)が販売され、その高い薬効と安全性のため、瞬く間に多くの患者に利用されるようになった。

抗体医薬は 1980 年代に一度は注目され研究開発ブームになったが、後述する抗原性の問題等により、ほとんどが失敗に終わり、離れていった企業も多い。その後の抗体工学等の技術開発により、有用な医薬にまで発展させることが可能になったといえる。抗体医薬もタンパク質であるため通常は注射や点滴により投与される。

本レポートでは抗体と抗体医薬について概観するとともに、現在の課題と解決に向けた取り組み等について述べたい。

## 2 抗体医薬とは

抗体医薬とはひと言で言えば、抗体が抗原を認識する特異性を利用して治療に用いる医薬品である。ここでは抗体という物質に関する

簡略な説明と、今日非常に注目されるに至った理由でもある抗体医薬の特徴について述べる。

### 2-1

抗体とは

抗体は生体に細菌やウイルスなどの異物が侵入した場合に、これを攻撃し排除するために体内で生産される糖タンパク質であり、生体防御のための免疫系の一部を構成する。化学物質としては免疫グロブリン(immunoglobulin)と呼ばれ、Igと略称される。免疫細胞であるリンパ球のうちのB細胞が生産する。それぞれの抗体分子は特異的な物質(抗原)と結合し、免疫担当細胞が除去するための「目印」になったり、抗原分子の生体内での活性を阻害(中和)したりする。

その分子構造を図表1の模式図に示した。基本構造は、2本の重鎖(heavy chain)と2本の軽鎖(light chain)が結合した形をしており、通常「Y字型」で表される。

Y字の縦の部分をFc領域(Fragment, crystallizable)と呼び、免疫担当細胞に認識される部分である。抗体が結合した細胞などをFc領域を介して免疫担当細胞が攻撃する機構(抗体依存性細胞傷害作用:

ADCC)などが知られており、がんに対する抗体医薬の作用機構として重要なものである(後述)。

一方、Y字の上半分の両側部分をFab領域(Fragment, antigen binding)と呼び、この先端部分で抗原と結合する。Fab領域の先端側は多様な抗原と結合するため、アミノ酸配列が極めて多様であることから、この部分を可変領域と呼ぶ。これ以外の部分は比較的アミノ酸配列が保たれているために定常領域と呼ばれる。

## 2-2

### モノクローナル抗体

通常、あるタンパク質分子に対する抗体を作製する場合、マウス等の動物にそのタンパク質分子を投与し、その血清から抗体を回収する。1個のB細胞は1種類の抗体しか産生しないが、1つのタン

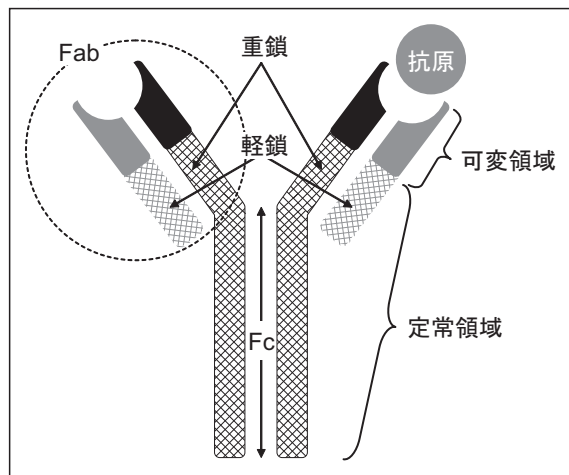
パク質分子に対して複数のB細胞がそれぞれ異なる抗体を作るため、血清中には特異性の異なる抗体分子が含まれる(ポリクローナル抗体)。1975年にケラーとミルスタインは、個々の抗体産生細胞を骨髄腫細胞と細胞融合させ、自律増殖能をもつ抗体産生細胞(ハイブリドーマ)を作製する方法を発明した。これにより得られ

る単一の細胞集団により生産される単一の抗体をモノクローナル抗体という。単一の特異性を持つ抗体を大量に得ることが可能となり、彼らは以後の医薬開発のみならず、基礎生物学の研究ツールとしても多大な貢献をした。(1984年ノーベル生理学・医学賞受賞)

1980年代、モノクローナル抗体に対する期待は大きくなり、毒素や抗がん剤を結合させてがん細胞などの標的に到達させる、いわゆるミサイル療法等が試みられた。しかし、その全てが失敗に終わった。これは研究に用いられたのがマウスの抗体であったことが主な原因とされている。マウスの抗体はヒトにとっては異物であるため、抗体が誘導されて、不活化され、除去されてしまうためである。

その後、抗体分子の可変領域のみがマウス由来であり、定常領域はヒト抗体由来というキメラ抗体や、抗原と直接結合するCDR(complementarity-determining region: 相補性決定領域)のみマウス由来で残りはヒト由来というヒト化抗体、さらには全てがヒト由来という完全ヒト抗体を作製する抗体工学技術が開発された(図表2)。さらに、初期にはマウス個体で生産していたモノクローナル抗体の遺伝子を取り出し、CHO(チャイニーズハムスター卵巣細胞)などの動物培養細胞に導入して生産させる細胞培養工学的手法が確立することにより、本格的な医薬としての基盤が整い、抗体医薬の実用化に繋がった。

図表1 抗体構造の模式図



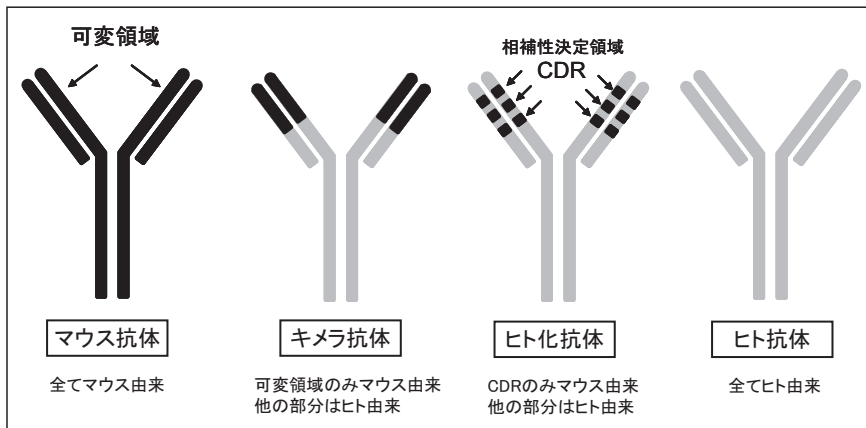
科学技術動向研究センターにて作成

#### 抗体の多様性

生体は、膨大な数が存在する抗原に対して、結合する抗体を作ることができる。限られた数の遺伝子で、どのようにこの多種多様な抗体分子を作ることができるのかは、免疫学の長年にわたる謎であった。この問題を見事に解決したのが、後にノーベル賞受賞につながる利根川進氏の研究成果である。重鎖遺伝子で言えば、V、D、Jという領域それぞれに複数存在する抗体遺伝子の断片がランダムに選択され、結合されて可変領域の遺伝子が形成されると共に、その組み合わせにより多様性が生ずるというものである<sup>1)</sup>。また一方で、抗体遺伝子の成熟には定常領域の配列が変わるクラススイッチという現象と、可変領域のさらなる多様性を生み出す体細胞超変異という現象が知られている。これらの現象の解明に大きく貢献したのが本庶佑氏の研究成果である<sup>2)</sup>。このように抗体の基礎研究分野での日本人研究者の貢献は極めて大きい。



図表2 マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体



「抗体医薬の開発と展望」中外製薬(株) 土屋政幸  
<http://www.chugai-pharm.co.jp/html/meeting/pdf/060922.pdf>  
 を基にして、科学技術動向研究センターにて改変

## 2-3

### 一般的な薬効メカニズム

抗体は、2-1でも述べたように、生体内での様々な作用を有する。抗体医薬としての中心的なメカニズムとしては、結合阻害と抗体依存性細胞障害作用(ADCC)が重要である。

#### (1) 結合阻害

結合阻害とは、受容体と、受容体に結合して作用を及ぼす物質(リガンド)との結合を阻害する作用を言う。受容体に結合してリガンドの結合を阻害するタイプと、リガンドに結合して受容体への結合を

阻害するタイプがある。このような結合阻害により、細胞内への情報伝達が遮断されることで薬効が発揮される。例えば、がん細胞に対する増殖因子の結合阻害や免疫調節物質の活性阻害を主メカニズムとする抗体医薬が臨床現場で使われている。受容体/リガンドという関係ではないが、細菌やウイルスに対する抗体も、これら病原体の細胞への結合・侵入を阻害するものは、同様の範疇に含まれる。

#### (2) 抗体依存性細胞障害作用と補体依存性細胞障害作用

ナチュラルキラー(NK)細胞や単球は、がん細胞やウイルス感染細胞を攻撃、除去する中心的な細胞である。これらの細胞は抗体のFc

領域を認識するFc受容体を持ち、抗体が結合した細胞や病原体を殺傷する。これを抗体依存性細胞障害作用(ADCC: Antibody-dependent cellular cytotoxicity)という。一方で、補体依存性細胞障害作用(CDCC: Complement-dependent cellular cytotoxicity)は補体分子による同様な細胞障害作用である。既に治療に使用されている抗がん抗体医薬のいくつかは、ADCCとCDCCが主要な薬効メカニズムとなっている。

#### (3) その他

抗体に抗がん剤や放射性核種を結合させ、標的細胞にターゲティングして、抗がん剤や放射線の作用により標的細胞を殺傷することもできる。免疫系による攻撃よりもさらに強力な作用を発揮することが期待され、この作用による薬剤にもすでに販売されているものがある。

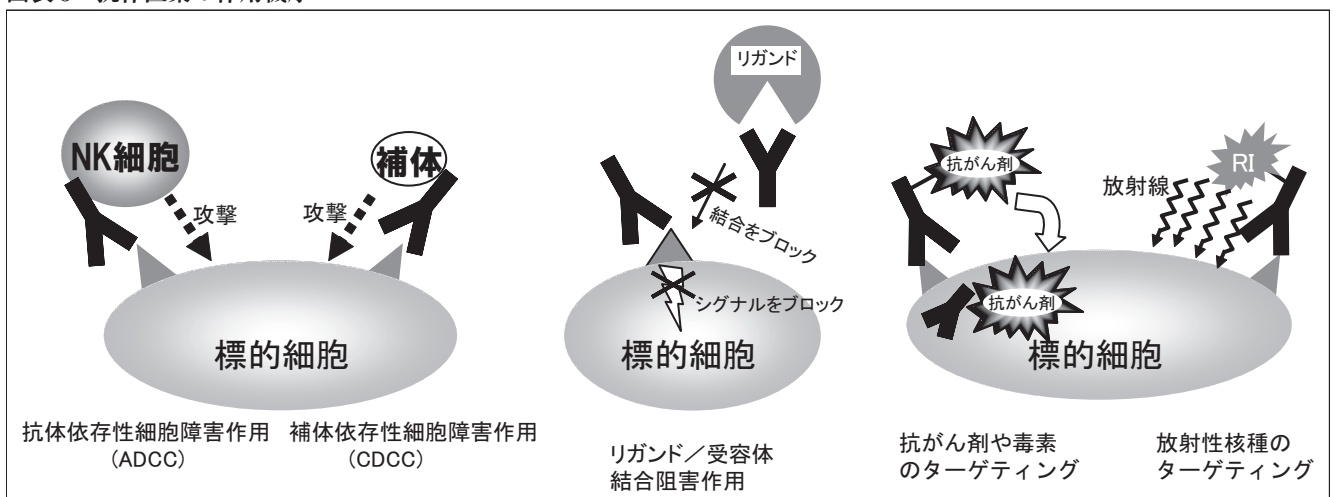
## 2-4

### 抗体医薬の特長

#### ① 特異性が高いこと

抗体は標的である抗原にだけ結合し、それ以外には結合しない。すなわち抗体医薬は特異性が非常

図表3 抗体医薬の作用機序



科学技術動向研究センターにて作成

に高いため、目的とする薬効が得やすく、予想外の副作用が生じにくい。この特異性の高さは医薬のみならず、診断薬の世界でも幅広く利用されている。また、医学生物学の研究でも、標的分子やそれを発現する細胞の検出や同定に、非常に幅広く使用される重要なツールとなっている。

### ②生体内安定性が高いこと

抗体はもともと血液中に安定に存在する分子である。抗体医薬も投与後血中で長時間安定に存在することができ、薬効を発揮する。通常の血中半減期は数日程度であ

り、週1回から数週に1回程度の投与が標準的である。

### ③毒性が低いこと

もともと生体内に存在する物質であるため、生体に毒性を示す可能性は低い。

### ④最適な抗体を得ることが比較的容易であること

抗体は、特異性および結合活性の優れたものが一度得られれば、低分子化合物の場合のように多様な修飾を行って、最適な構造を得るという作業がほとんど不要である。

### ⑤生産や精製法の共通性が高いこと

どのような抗体でも基本的な構造はほとんど同一であり、物理化学的性質も似通っている。従って、1つの抗体で生産法や精製法を確立してしまえば、ほかの抗体でもほとんど同じプロセスを利用することができる。現在、世界的に標準となっているのはCHO細胞を宿主とする生産系である。従って、この生産システムを利用する限り、複数の抗体を生産することも、委託製造を行うことも比較的容易である。

## 3 抗体医薬の現状

ここでは販売中の抗体医薬の売上と、開発中も含めた主要な抗体について説明する。

### 3-1

#### 抗体医薬の売上

図表4に2008年の世界の医薬売上30位までを示す。高脂血症薬や降圧剤のような低分子の慢性疾患薬に並んで、15位以内に抗体医薬が5つ入っている。4位のリツキサン<sup>®</sup>と6位のレミケード<sup>®</sup>は世界の年間の売上が60億ドルを超え、10位のアバスタチン<sup>®</sup>、11位のハーセプチン<sup>®</sup>、15位のヒュミラ<sup>®</sup>は40億ドルを超えて、超大型薬と言える規模になっている。抗体医薬はいずれも前年比2桁の伸びである。発売後10年程度経過したものでも前年比10%以上の伸びを示すものがある。近年販売されたものの伸び率は非常に大きく、15位のヒュミラ<sup>®</sup>は伸び率48%となっている。これら上位の抗体医薬が治療対象としているのは、関節リウマチとある種のがんである。高

価であるにもかかわらず幅広く使用されているということは、抗体医薬がこれらの疾患に対して従来の低分子医薬を大きく上回る治療効果を示し、かつ副作用は少ないためであると考えられる。

### 3-2

#### 抗体医薬の主な疾患領域と薬効メカニズム

図表5に、販売中および開発中(臨床試験第3相以降)の主な抗体を疾患領域別に示した。以下、代表的な抗体と注目される抗体について紹介する。

#### (1)関節リウマチ治療用抗体<sup>3)</sup>

炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ を標的とし、その作用を阻害する抗体医薬が中心となっており、巨大な市場を形成している。従来の標準療法に比べ、大幅に有効性が高いとされる。また、TNF- $\alpha$ は炎症反応で中心的な役割を持つため、このカテゴリーの抗体はクローン病などの炎症性疾患への適

応も持つことが多い。

TNF- $\alpha$ を標的とする抗体医薬としては、キメラ型抗体のインフリキシマブ(レミケード<sup>®</sup>)、完全ヒト抗体のアダリムマブ(ヒュミラ<sup>®</sup>)が代表的で、これに抗体医薬の範疇には含まれないが、TNF- $\alpha$ 受容体の細胞外領域(TNF- $\alpha$ 結合領域)を抗体のFc部分と融合させたエンブレル<sup>®</sup>(エタネルセプト)と合わせると、これら3剤の合計売上は年間170億ドルを超える。エンブレル<sup>®</sup>はTNF- $\alpha$ 受容体部分でTNF- $\alpha$ を結合して除去するという機序である。また、セルトリズマブペゴル(シムジア<sup>®</sup>)は、抗原との結合部分(Fab)と合成高分子ポリエチレングリコール(PEG)を結合させたもので、PEGにより血中安定性を高めるとともに、免疫原性を抑制し、Fab部分でTNF- $\alpha$ を中和するという機構である<sup>5)</sup>。ただし、TNF- $\alpha$ は免疫系では重要な分子であるため、これを抑制することによる感染症の発生には注意が必要である。

一方で、トシリズマブ(アクテムラ<sup>®</sup>)は中外製薬(株)と大阪大学の共同研究による、初の、そして現

図表4 2008年世界の医薬売上高ランキング

順	製品名	一般名	薬効等	メーカー	百万ドル		
					2008年	前期比 2007年	
1	リビトール	アトルバスタチン	高脂血症/スタチン	ファイザー/アステラス	13,476	-2%	13,682
2	プラビックス	クロピドグレル	抗血小板薬	サノフィ・A/BMS	9,291	12%	8,325
3	アドベア/セレタイド	サルメテロール+フルチカゾン	抗喘息薬	グラクソ・スミスクライン/アルミラル	7,737	9%	7,082
4	リツキシマブ/マブセラ	リツキシマブ	非ホジキンリンパ腫	バイオジェン・アイデック/ロシュ	6,739	16%	5,826
5	エンブレル	エタネルセプト	関節リウマチ/乾癬他	アムジェン/ワイズ/武田	6,447	18%	5,442
6	レミケード	インフリキシマブ	関節リウマチ/クローン病	J&J(セントコア)/SP/田辺三菱	6,230	19%	5,230
7	ディオパン(合剤含む)	バルサルタン	降圧剤/ARB	ノバルティス/イプセン	6,227	22%	5,091
8	ネクシウム	エソメプラゾール	抗潰瘍剤/PPI	アストラゼネカ	5,200	-2%	5,216
9	エボジェン/エスポー/プロクリット	エポエチン $\alpha$	腎性貧血	アムジェン/J&J/キリン	5,116	-11%	5,746
10	アバステン	ベバシズマブ	抗がん剤/結腸・乳がん	ジェネンテック/ロシュ	4,933	37%	3,648
11	ハーセプチン	トラスツズマブ	抗がん剤/HER2乳がん	ジェネンテック/ロシュ/中外	4,824	12%	4,311
12	ジブレキサ	オランザピン	統合失調症薬	イーライリリー	4,696	-1%	4,761
13	セロクセル	フマル酸クエチアピン	統合失調症薬	アストラゼネカ/アステラス	4,656	11%	4,198
14	シングレア/キプレス	モンテルカスト	抗喘息/気管支喘息	メルク/キョーリン	4,582	3%	4,436
15	ヒュミラ	アダリムマブ	関節リウマチ/乾癬他	アボット/エーザイ	4,539	48%	3,064
16	クレストール	ロスバスタチン	高脂血症/スタチン	塩野義/アストラゼネカ	4,103	30%	3,154
17	アクトス	塩酸ピオグリタゾン	2型糖尿病	武田薬品/リリー	4,063	4%	3,901
18	エフェクサーXR	ベンラファキシン	抗うつ剤/SNRI	ワイズ/アルミラル	3,994	3%	3,868
19	ロベノックス	エノキサパリン注	抗血栓薬	サノフィ・アベンティス	3,860	11%	3,847
20	レキサプロ/シプラレックス	エシタロプラム	抗うつ剤/SSRI	ルンドベック/フォレスト/レコルダ	3,845	4%	3,698
21	プロプレス/アタカンド	カンデサルタン	降圧剤/ARB	武田薬品/AZ/アルミラル	3,769	13%	3,327
22	シンバルタ	デュロキセチン	抗うつ剤/SNRI	リリー/ペーリンガーI	3,737	68%	2,231
23	グリベック	メシル酸イマチニブ	抗がん剤/骨髄性白血病	ノバルティス	3,670	15%	3,050
24	コザール/ニューロタン	ロサルタンカリウム	降圧剤/ARB	メルク	3,558	6%	3,350
25	ランタス	インスリングルアルギン	インスリンアナログ製剤	サノフィ・アベンティス	3,454	21%	2,991
26	アリセプト	塩酸ドネペジル	アルツハイマー病	エーザイ/ファイザー	3,438	15%	2,994
27	リスパダール(全)	リスペリドン	統合失調症薬	J&J	3,435	-24%	4,697
28	アラネスブ/ネスブ	ダルベポエチン $\alpha$	腎性貧血	アムジェン/協和発酵キリン	3,362	-12%	3,614
29	ニューラスタ	ペグフィログラスチム	好中球減少症G-CSF	アムジェン	3,318	11%	3,000
30	エビリファイ	アリピプラゾール	統合失調症	大塚製薬/BMS	3,312	30%	2,554

※四角の囲みが抗体医薬を示す

ユート・ブレン株式会社 ニュースリリース 大型医薬品売上高ランキング 2008  
<http://www.utobrain.co.jp/news-release/2009/0730/index.shtml>  
 を基に科学技術動向研究センターにて改変

在唯一の国産抗体医薬である。同じく炎症性サイトカインである IL-6 の受容体を標的とし、IL-6 との結合を阻害することにより、効果を発揮する<sup>6)</sup>。

## (2) 血液がん治療用抗体

図表4に示したとおり、血液がん治療用抗体には CD20 を標的とした抗体が多数含まれる。これらの多くは代表的な血液がんである悪性リンパ腫である非ホジキンリンパ腫などの治療薬である。CD20 は B 細胞の分化抗原であるが、その機能については不明な部分が多い。

リツキシマブ(リツキシマ<sup>®</sup>)<sup>7)</sup>はヒト CD20 を標的とするキメラ抗体であり、抗体依存性細胞障害作用と補体依存性細胞障害作用を主な作用機序とする。単独または従来の化学療法との併用で使用され

る。従来の治療法を大きく変えてしまったと言われる有効な薬剤である。しかし一方で、無効例や再発例があるのも事実である。さらに有効な薬剤として開発されたのが、イブリットモマブチウキセタン(ゼヴァリン<sup>®</sup>)とトシツモマブ(ベクサーール<sup>®</sup>)という放射性核種で標識された抗体である。いずれもリツキシマブと同一の CD20 を認識し、放射線によってがん細胞を傷害する。イブリットモマブチウキセタンは 2008 年に日本でも販売が開始されたが、併用する薬剤も含めると治療費用が約 500 万円にもなり、高価な抗体医薬のなかでも特に高価な医薬品である<sup>8)</sup>。米国の臨床試験ではイブリットモマブチウキセタンは 80% の症例で有効で、リツキシマブの 56% を凌ぎ、かつ、リツキシマブに抵抗性の症例でも

74% で有効であった<sup>9)</sup>。

## (3) 乳がん治療用抗体

トラスツズマブ(ハーセプチン<sup>®</sup>)は乳がん(HER2 を過剰発現する転移性乳がん)の治療薬である。EGF(上皮性増殖因子)の受容体ファミリーのひとつでがん遺伝子産物でもある HER2 (erbB2, neu) に結合することにより、増殖シグナルを遮断するという作用のほか、抗体依存性細胞障害活性によりがん細胞を殺すことが主な作用機序となっている。海外の臨床試験の結果では、従来の抗がん剤とトラスツズマブの併用により、約 70% の患者でがん細胞が完全に消滅したとの報告がある。パートズマブ(オムニターグ<sup>®</sup>)も HER2 に結合する抗体であるが、トラスツズマブとは異なる部分に結合する。EGF 受容体ファミ

図表5 主な疾患領域と販売または開発されている抗体医薬および標的分子（販売中／開発中の主な抗体医薬）

	一般名	商品名	標的分子		
自己免疫疾患	関節リウマチ	インフリキシマブ	レミケード	TNF- $\alpha$	
		アダリムマブ	ヒュミラ	TNF- $\alpha$	
		トシリズマブ	アクテムラ	IL-6受容体	
セルトリズマブペゴル [ゴリムマブ]		シムジア シンボニ	TNF- $\alpha$ TNF- $\alpha$		
[オフアツムマブ] [オクレリツマブ]		アルゼラ	CD20 CD20		
多発性硬化症	ナタリズマブ [アレムツズマブ]	タイサブリ キャンパス	$\alpha$ 4-インテグリン CD52		
全身性エリテマトーデス	[エプラツズマブ] [ベリムマブ]	リンフォサイド リンフォスタット-B	CD22 BLyS		
がん と 関 連 疾 患	血液がん	リツキシマブ	リツキサン	CD20	
		ゲムツズマブ	マイロターゲット	CD33	
		アレムツズマブ	キャンパス	CD52	
		イブリツモマブ	ゼヴァリン	CD20	
		チウキセタン			
		トシツモマブ [ベバシズマブ]	ベクサール アバスチン	CD20 VEGF	
		[ガリキシマブ]		CD80	
		[ザノリムマブ]	HuMax-CD4	CD4	
		[オフアツムマブ]	アルゼラ	CD20	
		乳がん	トラスツズマブ ベバシズマブ [パーツズマブ]	ハーセプチン アバスチン オムニターゲット	HER2 VEGF HER2
	大腸がん	ベバシズマブ セツキシマブ パニツムマブ	アバスチン アービタックス ベクティビックス	VEGF EGF受容体 EGF受容体	
	頭頸部がん	セツキシマブ [パニツムマブ]	アービタックス ベクティビックス	EGF受容体 EGF受容体	
	その他	[セツキシマブ] [デノスマブ] [トラスツズマブ] [イピリムマブ]	アービタックス プロリア ハーセプチン MDX-010	EGF受容体 RANKL HER2 CTLA-4	
	心血管系疾患	心筋梗塞	アブシキシマブ	レオプロ	IIb/IIIa
	感染症	RSV感染症	パリビズマブ [モタビズマブ]	シナジス ニューマックス	RSV F タンパク質 RSV F タンパク質
神経疾患	アルツハイマー病	[バピネウズマブ] [ソラネズマブ]		A $\beta$ A $\beta$	
その他	黄斑変性症	ラニビズマブ	ルセンティス	VEGF	
	喘息	オマリズマブ	ゾレア	IgE	
	骨粗鬆症	[デノスマブ]	プロリア	RANKL	

太字は日本でも販売されているもの。括弧は開発中（臨床試験第3相以降）のもの。  
参考文献<sup>4)</sup>を基に科学技術動向研究センターにて作成

リーは2量体化することによりシグナルを伝えるが、パーツズマブはこの2量体化を阻害するという異なる作用機序を持つ。トラスツズマブに

抵抗性になった乳がん、パーツズマブを併用することにより、感受性が増強される<sup>10)</sup>。

#### (4)大腸がん治療用抗体

ベバシズマブ(アバスチン<sup>®</sup>)は血管内皮細胞増殖因子(VEGF)に結合して阻害するヒト化抗体である。

VEGFは血管新生に関与する因子であり、これを阻害してがん組織への血管の形成を妨げることにより、栄養素等の供給を断ってがん細胞を殺傷するという機構である。通常は、既存の化学療法剤との併用で用いられる。この作用機序は多くの種類のがんに有効であるという期待が持たれており、米国では非小細胞肺癌やHER2陰性の乳がんへの適応も承認されている。また、卵巣がん、前立腺がん、腎がん等々、非常に多種類のがんについても臨床試験が行われている。

パニツムマブ(ベクティビックス<sup>®</sup>)とセツキシマブ(アービタックス<sup>®</sup>)はEGF(上皮性増殖因子)の受容体を標的とする。EGFによる増殖シグナルを遮断してがんの増殖を抑えるという機構である。パニツムマブは完全ヒト抗体で、日本では現在申請中である。一方、セツキシマブはキメラ抗体で、既

に販売されている。

#### (5)RS ウイルス感染予防薬<sup>11)</sup>

RSウイルス(呼吸器多核体ウイルス)は乳幼児の呼吸器に感染して気管支炎を起こすウイルスで、通常は1~2週間で回復するが、循環器や呼吸器に先天性の疾患を持つ乳幼児が感染すると重症化しやすい。今のところ特に有効な薬はない。パリビズマブ(シナジス<sup>®</sup>)はRSウイルスのFタンパク質に結合するヒト化抗体であり、上記の疾患を持つ乳幼児に予防薬として投与される。モタビズマブ(ニューマックス<sup>®</sup>)も同様にRSウイルスに結合するヒト抗体であり、現在開発中である。

#### (6)アルツハイマー病治療抗体

バピネズマブおよびソラネズマブ<sup>12)</sup>は、アルツハイマー病の原因物質のひとつとされる $\beta$ アミロ

イド(A $\beta$ )に結合するヒト化抗体である。メカニズム的には不明の部分もあるが、アルツハイマー病の進行を遅らせる薬はまだ販売されていないため、大変に期待が大きい。現在は、臨床試験第III相にある。

#### (7)骨粗鬆症治療抗体

デノスマブ(プロリア<sup>TM</sup>)<sup>13)</sup>はRANKLという破骨細胞分化に必須の分子に結合する完全ヒト抗体である。RANKLの機能を阻害することにより破骨細胞の活性を低下させ、骨量の減少を抑制する効果が期待できる。骨粗鬆症は閉経後の女性に多い疾患であるが、前立腺がんや乳がんでホルモン療法を受けている患者でも骨量の減少が見られるため、その予防と治療も適応として承認申請中である。

## 4 抗体医薬の課題と解決のための試み

### (1)高額な薬剤費の低減

抗体医薬はほかの医薬と比べて非常に高価であることが、治療上で問題である。一例として、乳がんの手術後再発予防の治療費の大まかな比較では、従来の化学療法剤による治療では50~60万円程度のところ、トラスツズマブ(ハーセプチン<sup>®</sup>)は300万円を超える<sup>14)</sup>。これら薬剤を併用するケースも多いので、その場合はさらに高額となる。

低分子医薬は有機合成で作製され、その原材料も比較的安価であり、製造プロセスも複雑ではないので、コスト的には低く抑えることが可能である。これに対し、抗体医薬は動物培養細胞で生産されるため、高価な培地や培養設備が必要である。また、抗体は高分子量で複雑な構造であるうえに、糖

鎖が付加しているため、精製や規格分析等も複雑である。

生産コストを削減するためのひとつの方策として、現状の培養細胞以外の低コストな宿主を用いた生産が考えられる。そこで、大腸菌、酵母、昆虫、植物、ニワトリ等々、種々の生物での生産が検討されている。このうち大腸菌は、ほかのタンパク医薬の実生産にも利用されている実績があり、非常に低コストなシステムであるが、哺乳動物とは遠く離れた生物であるため様々な違いがある。比較的分子量が小さく、単純な構造をしているタンパク質であれば可能であるが、ヒト抗体のように4量体で分子量が15万程度である複雑な分子の発現は難しい。またほかの生物を用いても共通に生じる困難は、抗体分子にはヒト特有の糖鎖が付加し

ている点にある。糖鎖は主に血中での安定性や免疫細胞による認識に寄与すると考えられるが、糖鎖が無かったり、あっても構造が違っていると抗体の特徴である安定で長期持続する薬効や免疫系を介した薬効が期待できない。糖鎖の付加は複雑な多段階の反応であり、これをほかの生物種で再構築するのはなかなか容易ではない。しかし我が国は糖鎖工学に関する研究では多くの実績を有するため、期待が持たれるところである。

なお、以上はがん治療用などの完全な構造の抗体医薬を前提にしたが、中和抗体であれば、必ずしも全構造がなくても機能を発揮できる場合もある。3-2の(1)で述べたセルトリズマブペゴル(シムジア<sup>®</sup>)は抗原結合部分であるFabに合成高分子のPEG(ポリエチレン

グリコール)を付加したものである。Fabのみであれば比較的low分子であるため、大腸菌で生産することができ、コストが削減できているとのことである<sup>5)</sup>。

一方で、抗体医薬は従来のタンパク医薬に比べ投与量をはるかに多いことも治療費用が高額な理由のひとつである。そこで薬効を高めることにより、投与量を減らし、薬剤費を軽減するという方向性も打ち出されている。この手法は単にコスト低減にとどまらず、医薬の効果向上に密接に関わるため、注目される技術(5-2)で後述する。

## (2) 新規な標的分子の探索

抗体は、認識する抗原で抗体分子を規定する。従って標的として適当な分子をいかに見出すかが極めて大きな研究課題となる。これはどのような医薬研究でも共通の研究課題である。医学・生物学分野で、疾患の原因分子や生体機能の調節分子等々の探索や機能解析といった領域の研究が精力的に行われている。

抗がん作用を期待する抗体の場合、必ずしも生体内で重要な機能を持たない分子でも、がん細胞に特異的に存在するような分子であれば標的として用いることができる可能性がある。このような分

子は細胞マーカーや分化抗原のようなものであり、抗体が結合しても細胞の機能に影響は少なく、2-3の(2)で述べた抗体依存性細胞障害作用によりその細胞を殺傷する効果が期待できる。このような発現の特異性や量で探索できる分子は、DNAチップなどを用いて比較的簡便に研究が可能であるため、これまで数多くの研究が行われ、候補も得られたと思われる。しかしながら現在までに開発されている抗体の中には、単なるマーカー分子を認識するものはほとんど見当たらない。例外として、リツキシマブ(リツキサン<sup>®</sup>)の標的分子CD20がある。CD20はB細胞にのみ発現する抗原で、明確な生体機能は明らかになっていない。

## (3) 抗体のできにくい分子に対する抗体の作製

抗体医薬は細胞外の分子を標的とするため、調節因子などの分泌タンパク質や受容体等でも細胞外に出ている部分が標的となる。特に受容体やトランスポーターなどで、細胞膜を何度も貫通するタイプ(多数回膜貫通型)の分子の細胞外領域に対する抗体は、通常のマウス等の動物への免疫法では作製しにくいことが知られている。例えば、このような分子は精製が難

しく、不完全なもので免疫をしても抗体は得にくいといった事や、発現細胞を用いて免疫しても、発現量が少ない、細胞外領域が小さい、アミノ酸配列がヒトと似ている等々の理由で抗体ができにくいと考えられている。従って、これまではこのような分子に対する抗体は少数しか作製されていない。

多回膜貫通型の分子には、受容体やチャネルといった従来の薬剤の標的としても重要なものが多く含まれる。例えば、7回膜貫通型受容体(GPCR)はその代表である。そのためこのような分子に作用する抗体は薬理的に有用な活性を持つ可能性がある。また、その機能が不明、またはさほど重要でなくても、がん細胞に特異的に発現しているような分子であれば抗体の標的になる可能性がある。従って、これまではあまり手が付けられなかったこのような分子に対する抗体を効率よく作製できるようになれば、治療用のターゲットの種類が新たに広がることが期待される。このような課題に対しては、免疫する抗原の発現手法に関する検討や、動物を介さないで抗体を作る手法が検討されており、これも注目される技術(5-2)で後述する。

# 5 最近の抗体関連技術の研究開発

抗体医薬に限らないが、医薬の研究開発は医学・生物学の基礎研究と密接に結びついている。基礎研究の成果として、疾患の原因分子や病態に影響を与える分子が発見されたり、病態に関してより深い理解を得られることは少なくない。多くの場合、このように発見された分子は、医薬の標的となる可能性を有しており、また病態に関する知見は医薬の研究開発の方

向性を定めるうえでも極めて貴重な情報となる。逆に、医薬やその基となる化合物や抗体は、医学・生物学の研究上の有用なツールとなる。抗体医薬のターゲット分子や抗体工学的な技術が大学や公的研究機関等の基礎研究から得られた例も少なくない。幅広い基礎研究の推進と、新しい発想による技術開発の先導が、特に公的な資金で行われる研究には求められる。

以下に、日本の公的プロジェクトや注目される研究を紹介する。

## 5-1

### 主な公的プロジェクト

抗体医薬の研究開発は基本的には製薬企業等の民間が主体に進められている。大学等での継続的な

基礎研究の重要さは上記の通りであるが、ここでは時代に即した個別の課題に対して集中的に資金投入された主な公的プロジェクトを挙げる。

### 5-1-1 新規標的分子の探索

以下のようないくつもの有用遺伝子探索と機能解析に関するプロジェクトが遂行されてきた。必ずしも抗原の探索ではなくても、創薬ターゲットの探索や、疾患遺伝子の解明等新規標的に関わる成果は、そのまま抗体の標的に直結する可能性がある。ここでは比較的大規模なプロジェクトに絞り紹介する。

#### ①完全長ヒト cDNA プロジェクト (FL プロジェクト)<sup>15)</sup>

期間：1996年～2001年

支援：経済産業省

東京大学医科学研究所、ヘリックス研究所、かずさDNA研究所および民間の十数社による官民共同プロジェクトで、ヒト新規完全長 cDNA の収集と配列情報のデータベース化が行われた。得られた cDNA 情報については H-インビテーショナルという国際共同研究プロジェクトによりアノテーション(注釈付け)が行われ、国際的に利用されている。得られた約3万もの完全長 cDNA は研究材料として貴重なものであり、以下のミレニアム・ゲノム・プロジェクトでも研究対象となっている。

#### ②ジェノックス創薬研究所(官民共同)<sup>16)</sup>

期間：1996年～2002年

支援：厚生労働省

厚生労働省所管の医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(当時)と民間企業8社の共同出資による研究プロジェクトであり、国立小児病院(当時)との共同研究を通して、アトピーやアレルギー疾患を対象とした疾患特異的遺伝子の単離と機能解析が行われた。

#### ③ミレニアム・ゲノム・プロジェ

クト<sup>17)</sup>

期間：2000年～2004年

支援：文部科学省、厚生労働省、経済産業省、農林水産省(イネゲノム)

疾患遺伝子の解明に基づき、疾患対策、テーラーメイド医療の実現、画期的新薬の開発に資することを目標とした。ヒト完全長 cDNA の構造や機能解析、SNP s 解析、重要疾患遺伝子の解析等が行われた。

#### ④ゲノムネットワークプロジェクト<sup>18)</sup>

期間：2004年～2008年

支援：文部科学省

遺伝子の発現調節機能や生体分子間の相互作用の系統的な解析を通して、生命現象に関与するネットワークを明らかにし、得られる情報から疾患の新たな治療法の開発や創薬につながる成果を上げることを目指して実施された。

### 5-1-2 抗体生産技術と抗体作製技術に関する研究開発

高価な抗体医薬において、生産性を上げてコストを下げ、また種々の分子に対して効率よく抗体を作製することを旨とするプロジェクトとしては以下のようなものがある。

#### ①バイオプロセス実用化開発<sup>19)</sup>

期間：2004年～2006年度

支援：経済産業省

抗体に限定したものではないが、カイコ、ニワトリ、動物細胞、酵母等、種々の宿主でのタンパク質やほかの化学物質の生産システムの研究開発に対する助成で、企業対象であった。

#### ②新機能抗体創製技術開発<sup>20)</sup>

期間：2006年～2010年

支援：経済産業省

特異性の高い抗体を系統的に創製するための抗原産生技術と抗原提示増強や免疫寛容回避等の基盤技術の開発および抗体の分離・精製を効率化するための技術を開発

することを目的として、行われている。

## 5-2

### 特に注目される技術

#### (1)バキュロウイルスを用いた膜タンパク質の発現と抗体作製への利用<sup>21)</sup>

4の(3)で述べたとおり、多数回膜貫通型の膜タンパク質に対する抗体は作製しにくいものが多い。これを可能にするひとつの方向性として、まず正しい立体構造を保持した抗原となる膜タンパク質を大量に合成する手法の開発がある。そこで目的膜タンパク質をウイルス粒子上に高発現させ、これを抗原とする手法が開発されてきた。

東京大学先端科学技術研究センター教授の浜窪隆雄氏らのチームでは、昆虫に感染するウイルスであるバキュロウイルスの膜上に目的タンパク質を発現させ、このウイルス粒子を用いて動物を免疫する手法を開発している。バキュロウイルスの gp64 という膜タンパク質は抗原性が強いいため、ウイルスをそのまま免疫すると、gp64 に対する抗体ばかりが取れる。そこで、gp64 を発現するトランスジェニックマウスを作製し、gp64 に対する免疫寛容を誘導しておくことにより、目的の膜タンパク質に対する抗体を得ることができた。逆に特定の GPCR (7回膜貫通型受容体) の遺伝子を欠損させたノックアウトマウスを作製し、これにこの GPCR を高発現させたウイルス粒子を免疫することにより、抗体を作製できたという。これはヒトとマウスで抗原分子の構造が非常に似ている場合、抗体ができない場合が多いが、マウスの抗原分子を遺伝的になくしてしまえば類似するヒトの抗原に対する抗体もマウスで作ることができたということ

である。5-1-2②新機能抗体創製技術開発の成果である。

## (2) ヒト抗体生産マウスの作出

通常、抗体は最初にマウスで作製されるが、2-2で述べたようにマウスの抗体はヒトにとっては異物であり、免疫系により排除される。そのためキメラ化、ヒト化といった技術が開発されてきたが、それでもマウス由来の部分が完全に除かれてはならず、複数回の投与によりヒト抗体が誘導されて効果の減少や副作用につながる危険性もある。キリンビール(株)のチーム(現協和発酵キリン(株))は、人工染色体の技術を用いて、ヒト抗体遺伝子を含む染色体断片を安定に保持するマウスを作製した。さらに、ヒト抗体遺伝子の別の一部を保持する米国メダレックス社のマウスと掛け合わせることで、全てのタイプのヒト抗体を作製できるマウスの作出に成功した<sup>22)</sup>。このように作られる抗体は「完全ヒト抗体」または単に「ヒト抗体」と呼ばれ、そのまま抗体医薬の開発に用いることができるため、多くの開発中の抗体に、世界的に利用されている。我が国発の技術で、かつ国際的に優位性を持つ研究成果として注目される。

## (3) 動物を用いない抗体作製法

マウスに免疫する手法では抗体が得られにくい分子を標的とする場合には、動物を使用せず、より人工的な方法で抗体を作製しようという試みが種々行われてきた。動物を使用しない場合、手間や時間、費用の削減につながるケースが多い。試験管内で実用可能な抗体を作製するには、いかに抗体遺伝子としての数と多様性を確保するか、いかに高い結合活性と特異性を持つ抗体をスクリーニングするか、いかに抗原性を回避した抗体を作れるか、がポイントである。最近では実用化に至った技術もみ

られ、注目されている。

### ① ファージディスプレイ法

細菌に感染するウイルスであるファージの膜上に目的タンパク質を発現させる技術がファージディスプレイ法である。種々のスクリーニング手法により、最も適当な目的タンパク質を発現するファージを濃縮、単離する方法である。このタンパク質の設計図である遺伝子はファージ粒子内にあるため、ファージが回収できれば遺伝子配列が得られ、自由に加工することができる。抗体の場合、可変領域の配列を多数用意してこの操作を行う。適当な担体に保持した抗原に作製したファージを結合させることにより、結合活性の強いファージを回収、増幅する操作を繰り返し、最も適切な分子を発現するファージを選択する。

英国 Cambridge Antibody Technology 社(現 MedImmune 社)の手法<sup>23)</sup>は、重鎖、軽鎖の遺伝子をヒト B 細胞から調製し、一本鎖抗体としてファージの膜タンパク質と融合させたものを膜上に発現させるというものである。その多様性は  $10^{11}$  以上である。得られた可変部の遺伝子は定常領域の遺伝子に連結することにより、完全なヒト抗体が生成される。前述の抗 TNF- $\alpha$  抗体アダリムマブ(ヒュミラ<sup>®</sup>)は、本技術を利用して作製された完全ヒト抗体である。

また、ドイツ・MorphoSys 社の技術<sup>24)</sup>は CDR (相補性決定領域: 2-2)とその周辺領域(フレームワーク)の遺伝子配列を全て人工合成し、Fab の形でファージの膜上に発現させる手法である。これらの配列はヒト抗体の遺伝子情報から適切なものを多数作製し、組み合わせることにより、その多様性が 150 億通りにもなる。複数の有力製薬企業にライセンスされている。

### ② ニワトリ B 細胞株を用いる方法<sup>25)</sup>

ニワトリの B 細胞株である

DT40 細胞をヒストン脱アセチル化酵素阻害剤トリコスタチン A で処理することにより、人為的に B 細胞の抗体遺伝子を多様化させることができる。産生される抗体分子は細胞膜上に発現されるため、特定の抗原に結合する抗体を発現する細胞を回収することができる。作製期間を短縮できることと、ニワトリという進化的に離れた生物種を用いることから、マウスとは特異性の異なる抗体が得られる期待がある。これを医薬として使用するために、ヒト化の検討が進められている。(独)理化学研究所での発明を、理研発ベンチャーである株式会社カイオム・バイオサイエンスが事業化している。

### ③ ヒト B 細胞を用いる方法

ヒトの B 細胞で抗体が作製できれば、最初から完全ヒト抗体であるため、余計な改変なども不要であり、極めて合理的である。米国 Morphotek 社<sup>26)</sup>は、提供者から T 細胞、B 細胞、末梢単核球画分を調製し、目的抗原と共培養することにより、B 細胞にその抗原に対する抗体を生産させる手法、ならびに、特定の疾患の患者の血清中から、その疾患に関連する抗原に対する抗体を産生する B 細胞を得る手法を開発している。さらにこのような B 細胞に遺伝子変異を蓄積する手法により抗体遺伝子の多様性を獲得させ、最適な抗体を選択する技術も開発している。既にこの技術を適用した複数の抗体が臨床試験入りしている。このベンチャーは 2007 年にエーザイ(株)により買収された。我が国では、北海道大学の技術を基に、(株)イーベック<sup>27)</sup>がヒト B 細胞を EBV (エプスタイン・バー・ウイルス)により不死化させ、多様なヒト抗体を作製する技術を事業化している。

### (4) 高 ADCC 抗体作製技術<sup>28)</sup>

抗体の Fc 領域には糖鎖が付加しており、ナチュラルキラー (NK)



細胞など細胞障害性の免疫細胞はこの糖鎖を含む部分を認識して、抗体が結合したがん細胞などを攻撃する(ADCC:2-3(2))。この糖鎖は複雑な構造をしているが、その根元部分にフコースという糖が付加するかどうかで、ADCC活性が大幅に違ってくることが明らかになっている。フコースが付加しない場合には、付加した場合に比

べADCC活性が100倍以上強くなる。そこで、抗体生産細胞として一般的なCHO細胞のフコースを付加する酵素の遺伝子( $\alpha$ 1,6-Fucosyltransferase)を欠損させた細胞株を造成したところ、全くフコースが付加しない抗体を産生するCHO細胞を得ることに成功した。この細胞が生産する抗体は予想通り強力なADCC活性を示すこ

とが明らかになり、抗体医薬の開発に利用されている。この一連の研究開発は、協和発酵工業(株)(現協和発酵キリン(株))により行われたものであり、現在では国内外の企業にライセンスされている。ほかにも、海外の企業により、Fc部分のアミノ酸配列の変換によるADCC活性の増強技術が開発されている。

## 6 今後の展開

抗体医薬の普及により、従来は治療法がなかったり、満足できる治療効果が得られていなかった疾患領域で患者が救えるようになったことは、大いに歓迎すべきことである。しかし、抗体医薬による治療は、非常に高価であり、医療経済的には、費用対効果からの評価は、今後、厳しさを増すものと思われる。そういう意味で、まずは限られた領域の中で、確実に治療の効果が示されることが重要である。

世界の抗体医薬開発企業は、ジェネンテック、アムジェンといったバイオベンチャーが中心である。これらの企業の多くは1980年代にタンパク医薬を開発した経験を持つ企業である。抗体医薬もタンパク医薬であるため、その当時の開発に関わるノウハウが大きく役立ったものと思われる。我が国でも、抗体医薬の研究開発に注力してきた製薬企業は3社あるが(現在は合併により2社)、いずれもかつてタンパク医薬の研究開発に成功した経験を有する。2005年には、中外製薬(株)のトシリズマブ(アクテムラ<sup>®</sup>)が我が国発の抗体医薬としては、初めて販売に至っている。

一方、世界のほとんどの大手製薬企業は、従来は低分子医薬を中心とした企業である。抗体医薬開

発の初期には、抗体が医薬になるかどうか不透明であったため、そのようなリスクを取るよりも、実績のある低分子医薬を研究開発の中心に据えるということは、大企業にとっては自然であったとも思える。しかしながら、従来の低分子医薬の開発がある種の困難さに直面し始めていたことも事実である。すなわち、低分子医薬の中心は降圧剤や高脂血症薬のような生活習慣病の治療薬であったが、その研究開発の歴史は長く、治療満足度の高い薬剤がすでに存在し、さらに優れた薬の開発は非常にハードルが高いものになっている。また逆に、アンメット・メディカル・ニーズ(未だ満たされない医療上のニーズ)を充足させる医薬の開発もまた非常に困難を伴うものであり、年々承認される新薬の数は低減する傾向にある。さらにいかに大きな売上げを誇る医薬であっても、特許期間が切れれば、瞬く間にジェネリック医薬に置き換わり、売上げが激減する運命にある。

抗体医薬の対象は比較的患者の少ない小さな領域であり、生活習慣病のように非常に多数の患者に日常的に投与されるものではない。従来は製薬企業はこのようない見売上げの少ない薬剤の開発には

消極的であった。しかしながら、抗体医薬では薬価が高いこともあり、また狭い領域での薬効の高さもあり、実際には図表3に示したように売り上げ上位に5つが入り、かつ前年より2桁の伸びを示している。今のところ、ジェネリックに置き換わるのも低分子ほどには容易ではないと考えられている。このような状況から、世界の大手製薬企業も買収や提携等により抗体医薬を取り込むという戦略が盛んになってきている。

繰り返しになるが、医薬は医学・生物学の基礎研究と極めて密接な関係のある分野である。特に創薬の標的分子や、その機能と病態との関係などに関する情報は大部分が大学や公的研究機関の基礎研究からもたらされる。近年、世界的に製薬企業は基礎研究部門を縮小し、この部分の情報はベンチャー企業や、さらにそのもととなる大学等から得ようとする傾向が強まっている。抗体医薬の新たな標的となる抗原や抗体そのものも、また核酸医薬やがんワクチンのようなその次の世代の医薬も、基礎研究の充実の上に展開できるものであり、大学等で行われる公的な研究の重要性はますます増大するものと思われる。

## 参考文献

- 1) 免疫因子研究会  
<http://www10.ocn.ne.jp/~hydor/factor/meneki/doctor-tonegawa.html>
- 2) JT 生命誌研究館 Scientist Library  
[http://www.brh.co.jp/s\\_library/j\\_site/scientistweb/no37/index.html](http://www.brh.co.jp/s_library/j_site/scientistweb/no37/index.html)
- 3) 財団法人日本リウマチ財団  
<http://www.rheuma-net.or.jp/rheuma/rm400/rm440.html>
- 4) MEDICINES IN DEVELOPMENT Biotechnology 2008 : The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)  
<http://www.phrma.org/files/Biotech%202008.pdf>
- 5) 炎症性腸疾患の耳袋  
<http://mimibukuro.org/certolizumab-pegol>
- 6) 中外製薬(株)ニュースリリース  
[http://www.chugai-pharm.co.jp/generalPortal/pages/detailTypeHeader.jsp;jsessionid=Y1ATDOR0VMZ4ACSSUIHCFEQ?documentId=doc\\_11609&lang=ja](http://www.chugai-pharm.co.jp/generalPortal/pages/detailTypeHeader.jsp;jsessionid=Y1ATDOR0VMZ4ACSSUIHCFEQ?documentId=doc_11609&lang=ja)
- 7) がんサポート情報センター  
[http://www.gsic.jp/medicine/mc\\_01/rituxan\\_1/02.html](http://www.gsic.jp/medicine/mc_01/rituxan_1/02.html)
- 8) Zevalin.jp  
<http://zevalin.jp/patient/execut5.html>
- 9) 放射線利用技術データベース  
<http://www.rada.or.jp/database/home4/normal/ht-docs/member/synopsis/030283.html>
- 10) 海外癌医療情報リファレンス  
[http://www.cancerit.jp/xoops/modules/cancer\\_reference/index.php?page=article&storyid=235](http://www.cancerit.jp/xoops/modules/cancer_reference/index.php?page=article&storyid=235)
- 11) 共同通信 PR ワイヤー  
<http://prw.kyodonews.jp/open/release.do?r=200708241758>
- 12) Solanezumab : ClinicalTrials.gov  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00904683?term=solanezumab&rank=3>
- 13) がんナビ ニュース  
[http://cancernavi.nikkeibp.co.jp/news/post\\_1000.html](http://cancernavi.nikkeibp.co.jp/news/post_1000.html)
- 14) がん治療費 .com  
<http://www.ganchiryohi.com/kouganzai/bust.html>
- 15) (独)産業技術総合研究所プレスリリース  
[http://www.aist.go.jp/aist\\_j/press\\_release/pr2004/pr20040420/pr20040420.html](http://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2004/pr20040420/pr20040420.html)
- 16) ジェノックス創薬研究所  
<http://www.nch.go.jp/NCMRC/NP/1999/genox.htm>
- 17) ミレニアム・ゲノム・プロジェクト  
<http://www.kantei.go.jp/jp/mille/genomu/index.html>
- 18) ゲノムネットワークプロジェクト  
<http://genomenetwork.nig.ac.jp/mext-life/genome/project.html>
- 19) バイオプロセス実用化開発  
<http://www.nedo.go.jp/kankobutsu/pamphlets/bio/project0609/45-50.pdf>
- 20) 新機能抗体創製技術開発  
<http://www.nedo.go.jp/kankobutsu/pamphlets/bio/project0609/02.pdf>
- 21) 東京大学先端科学技術研究センター  
<http://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/research/projects/2003/012/index.html>

- 22) 協和発酵キリン(株) HP  
[http://www.kyowa-kirin.co.jp/rd/antibody/human\\_ab/index.html](http://www.kyowa-kirin.co.jp/rd/antibody/human_ab/index.html)
- 23) MedImmune HP  
<http://dev2.medimmune.hodgsonconsult.net/pipeline/cambridge/technology.asp?t=Phage+Display>
- 24) MorphoSys HP  
<http://www.morphosys.com/en/technologies/hucal-136.html>
- 25) (独)理化学研究所プレスリリース  
<http://www.riken.jp/r-world/info/release/press/2005/050530/index.html>
- 26) Morphotek HP  
<http://www.morphotek.com/page2547.aspx>
- 27) (株)イーベック HP  
<http://www.evec.jp/index.html>
- 28) 協和発酵キリン(株) HP  
<http://www.kyowa-kirin.co.jp/rd/antibody/adcc/index.html>

---

## 執筆者プロフィール

---



### 関根 進

ライフサイエンスユニット  
科学技術動向研究センター 特別研究員  
<http://www.nistep.go.jp/index-j.html>

農学博士。専門は分子生物学、バイオテクノロジー全般。特に抗体などのタンパク医薬の研究や遺伝子の単離と機能解析の研究に国内外の研究機関や製薬企業にて長く携わる。

# 新規な機能性を発現させる共有結合性のネットワーク状物質の研究動向

森 孝雄  
客員研究官

## 1 はじめに

原子がネットワーク状の構造を持つ代表的な物質として、クラスター化合物、カゴ状化合物、ネット状の層状物質などが挙げられる。本稿では、まだ未解明の部分が多いこれらのネットワーク状の物質の類似の点に着目して、炭素ネットワーク物質・ホウ素系ネットワーク物質などの個々の呼び名に

対してそれらを包括する意味で、“原子ネットワーク物質”と呼ぶことにする。

原子が「ネットワークを成す」という新しい考え方をマテリアルデザイン戦略に持ち込むことで、新しい発想が生まれ、新しい機能性の発見にもつながる。新たな機能性としては、例えば、電気は通す

のに熱は通さないというようなネットワーク状物質のマテリアルデザインが成功し、熱電変換応用への新しい可能性が拓かれ、注目が集まっている。本稿では、機能性材料を与える共通の優れた特徴や開発戦略にフォーカスして、それらの研究動向を紹介する。

## 2 原子ネットワーク物質が持つ可能性

### 2-1

#### 原子ネットワーク物質という考え方

クラスター化合物とは、原子が図表1の上段のように多面体(例えばホウ素正二十面体、ホウ素八面体など)のクラスターを形成し、そのクラスターが結晶構造の主な構成要素となっている化合物である。分かりやすい例として、炭素のC<sub>60</sub>フラーレンが挙げられる。一方、カゴ状化合物は、文字通り面を共有したようなカゴ状の構造を原子が形成している。例としては、図

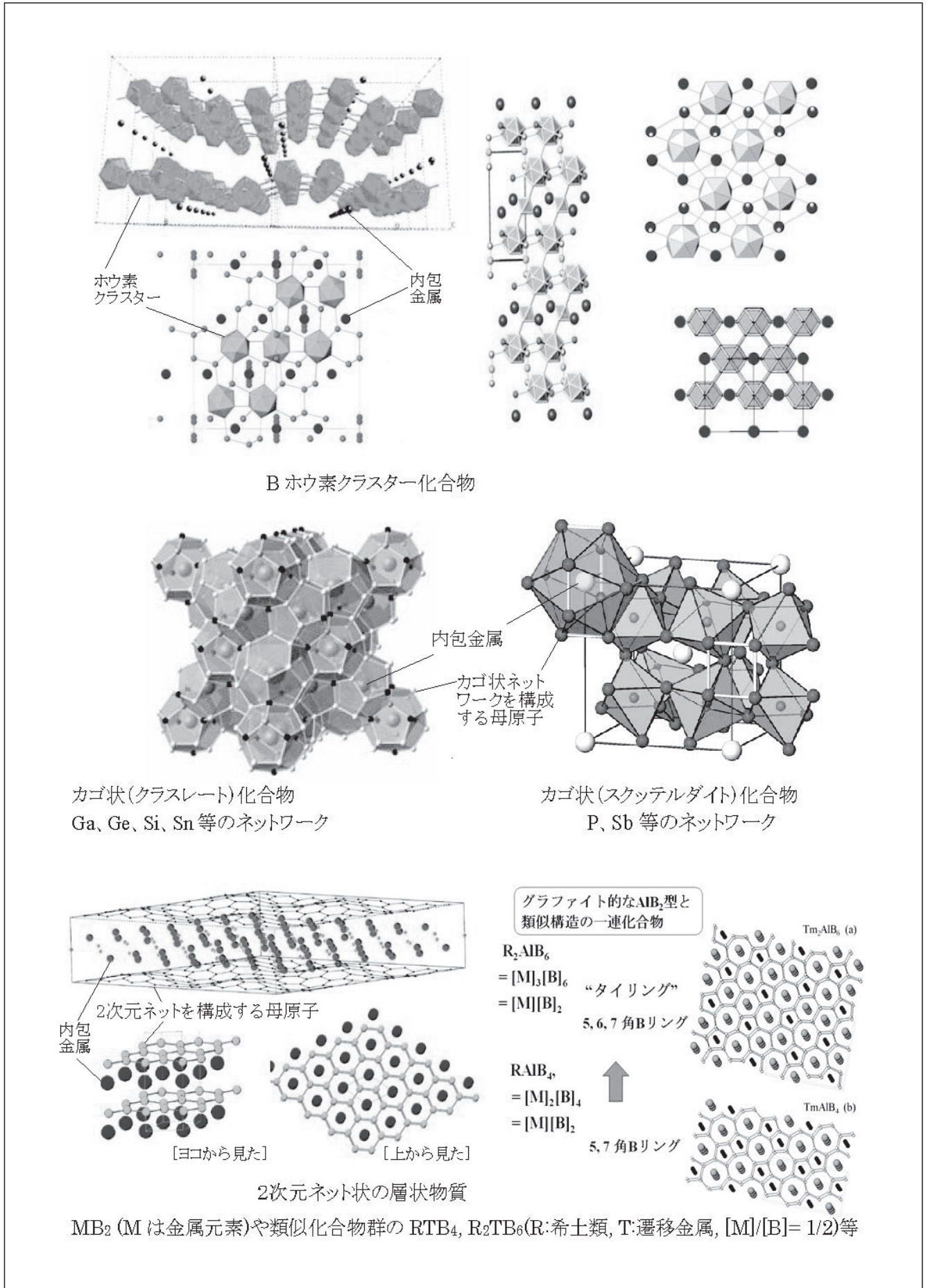
表1の中段のようなクラスレート化合物やスクッテルダイト化合物がある。また、ネット状の層状物質とは、図表1の下段のように、原子が形成する無限の2次元的なネット構造を含んでいるような層状物質である。分かりやすい例として炭素のグラファイト関連物質が挙げられる。

これまで、こうしたネットワーク状の化合物は、特に炭素系物質(C<sub>60</sub>フラーレン、グラファイト関連物質)について盛んに研究が行われてきた。しかし、図表2の周期律表にあるように、炭素を中心とする第13族、第14族、第15族のほかの元素もこのようなネット

ワーク状の物質を形成する。炭素系とは違って、クラスターなどの基本ユニットが共有結合性の強固なネットワークを組むものもあり、そのために発現する長所もあるが、まだまだ炭素に比べて研究例が少なく、ポテンシャルが十分に活かされていない。炭素ネットワーク物質・ホウ素系ネットワーク物質などの個々の呼び名に対してそれらを包括する意味で、“原子ネットワーク物質”と呼ぶことで、より系統的な見方が可能になり、新たな発想を生むことができる。

これらの物質の構造を簡単に系統的に捉える見方として、図表1の下段の原子の2次元ネットを

図表1 共有結合性のネットワーク物質の例



参考文献 1、2、3、27、29) を基に科学技術動向センターにて作成

“紙”のようなものと仮定するとよい。紙を丸めて口が開いたカゴを作ってお互いの面を合わせたのが中段の物質で、もっと丸めて閉じたボール状のものを形成しているのが上段の物質である。図表1のネットワーク状の物質は全て大きな金属原子を含んでいて、ネットワークの形によって面間に挟まったり(下段)、カゴの中に含まれたり(中段)、閉じたクラスターの間隙に入ったり(上段)と系統的に捉えることができる。

## 2-2

### 機能性材料としてのポテンシャル

最近、原子ネットワーク物質について新規な機能性を伴う現象が見出されて、機能性材料としてのポテンシャルが注目されている。新たな機能性としては、例えば、“電気は通す”のに“熱は通さない”などの機能がある。また、原子炉壁材やヘリコプターの装甲材としてその丈夫さのみが注目されていたホウ素系ネットワーク物質において、“鎧”でしかないと思われたホウ素クラスターが、磁気媒介体として機能し得ることが発見されている。これらの物質において強調すべき点は、ネットワークの特徴的なトポロジーとともに、ネットワーク内に挿入された金属原子の双方が、物性に強く作用し機能性を生み出していることである。

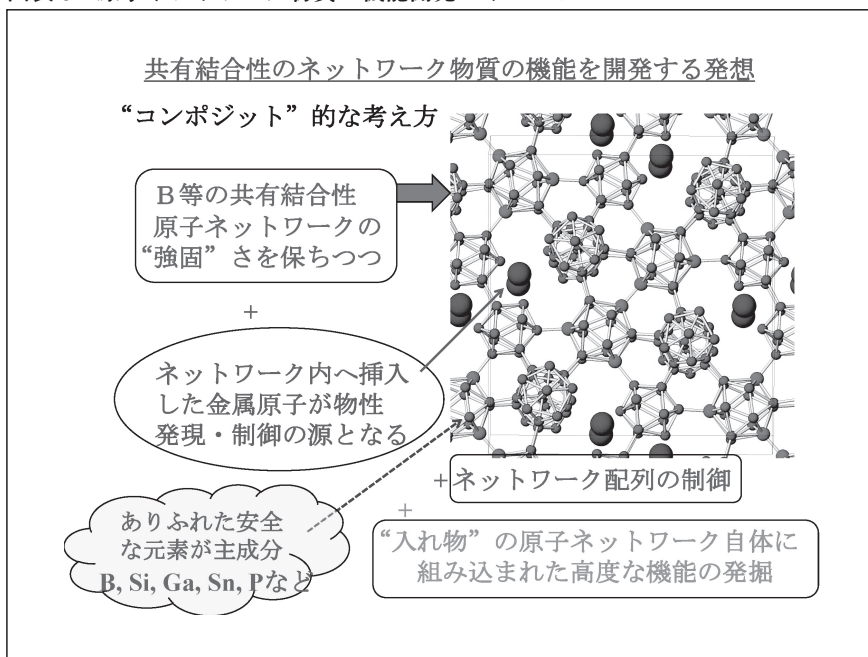
このように原子ネットワーク物質のポテンシャルは十分開発されてなく、まだフルに活かされていない中でも、有用な機能性材料を

図表2 周期律表のなかで、原子ネットワーク物質を形成するおもなネットワーク母元素の例 (色付けた元素)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
H	He	(原子番号)														Zn	
Li	Be	(原子番号)														Ag	
Na	Mg	(原子番号)														Au	
K	Ca	(原子番号)														Hg	
Rb	Sr	(原子番号)														Tl	
Cs	Ba	(原子番号)														Pb	
Fr	Ra	(原子番号)														Bi	
Ac	Th	(原子番号)														Po	
Pa	U	(原子番号)														At	
Am	Cm	(原子番号)														Fl	
Bk	Cf	(原子番号)														Uu	
Cf	Es	(原子番号)														Uub	
Er	Yb	(原子番号)														Uut	
Tm	Lu	(原子番号)														Uuq	
Y	Sc	(原子番号)														Uuh	
La	Ce	(原子番号)														Uuo	
Pr	Nd	(原子番号)														Uu1	
Pm	Sm	(原子番号)														Uu2	
Eu	Gd	(原子番号)														Uu3	
Ga	In	(原子番号)														Uu4	
Tl	Bi	(原子番号)														Uu5	
Pb	Sn	(原子番号)														Uu6	
As	Sb	(原子番号)														Uu7	
Te	Se	(原子番号)														Uu8	
Br	I	(原子番号)														Uu9	
At	Fr	(原子番号)														Uu10	
Ac	Th	(原子番号)														Uu11	
Pa	U	(原子番号)														Uu12	
Np	Pu	(原子番号)														Uu13	
Am	Cm	(原子番号)														Uu14	
Bk	Cf	(原子番号)														Uu15	
Cf	Es	(原子番号)														Uu16	
Er	Yb	(原子番号)														Uu17	
Tm	Lu	(原子番号)														Uu18	
Y	Sc	(原子番号)														Uu19	
La	Ce	(原子番号)														Uu20	
Pr	Nd	(原子番号)														Uu21	
Pm	Sm	(原子番号)														Uu22	
Eu	Gd	(原子番号)														Uu23	
Ga	In	(原子番号)														Uu24	
Tl	Bi	(原子番号)														Uu25	
Pb	Sn	(原子番号)														Uu26	
As	Sb	(原子番号)														Uu27	
Te	Se	(原子番号)														Uu28	
Br	I	(原子番号)														Uu29	
At	Fr	(原子番号)														Uu30	
Ac	Th	(原子番号)														Uu31	
Pa	U	(原子番号)														Uu32	
Np	Pu	(原子番号)														Uu33	
Am	Cm	(原子番号)														Uu34	
Bk	Cf	(原子番号)														Uu35	
Cf	Es	(原子番号)														Uu36	
Er	Yb	(原子番号)														Uu37	
Tm	Lu	(原子番号)														Uu38	
Y	Sc	(原子番号)														Uu39	
La	Ce	(原子番号)														Uu40	
Pr	Nd	(原子番号)														Uu41	
Pm	Sm	(原子番号)														Uu42	
Eu	Gd	(原子番号)														Uu43	
Ga	In	(原子番号)														Uu44	
Tl	Bi	(原子番号)														Uu45	
Pb	Sn	(原子番号)														Uu46	
As	Sb	(原子番号)														Uu47	
Te	Se	(原子番号)														Uu48	
Br	I	(原子番号)														Uu49	
At	Fr	(原子番号)														Uu50	

科学技術動向研究センターにて作成

図表3 原子ネットワーク物質の機能開発のイメージ



参考文献<sup>1,2)</sup>を基に科学技術動向研究センターにて作成

開発するスタート地点においてほかの材料に比べて有望と思われる共通のポテンシャルがある。それらは具体的には、①中高温域での有利性、②金属原子の挿入やその選択などによる機能の創生・制御、③原子ネットワークの制御の柔軟

性、④ネットワーク自体に内在する高機能性、⑤安全性と豊富な資源などである。次の章では、それぞれポテンシャルについての開発戦略について詳細に説明する。図表3に、原子ネットワーク物質の機能開発方法の概念図を記す。

### 3 原子ネットワーク物質の機能性材料としてのポテンシャルを活かす開発戦略

#### 3-1

##### 中高温域での有利性

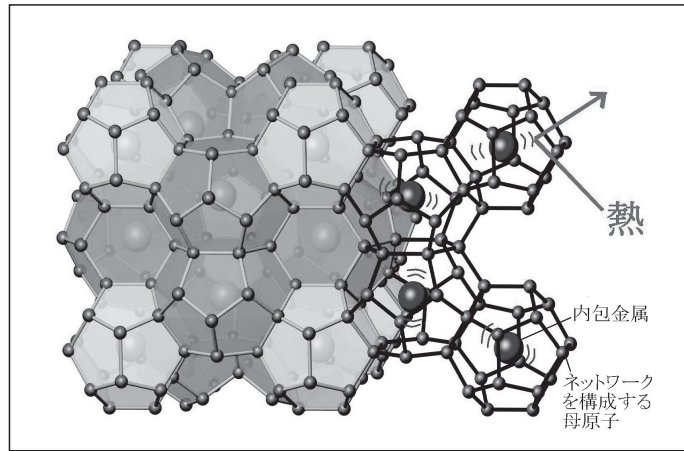
強固な共有結合を組んだネットワークで形成されている原子ネットワーク物質は概して、中高温域での機械的安定性・化学的安定性(耐酸性など)・低圧縮率など、魅力的な機械的・化学的性質を有する。特にホウ素系ネットワーク物質は軽量で、硬いという特色も持っており、ダイヤモンドの次に硬い物質もある。以下に列挙するような方法で高度な機能を付与すれば、中高温域や酸性雰囲気などの厳しい環境で使用できる機能性材料を生み出すことができる<sup>1, 2)</sup>。

#### 3-2

##### 金属原子の挿入やその選択などによる機能の創生・制御

ここで取り上げている原子ネットワークは、基本的に半導体的な母体を形成する。原子ネットワークへの金属原子の挿入、つまり内包金属原子の存在により、電荷移動が起こり、p型半導体およびn型半導体などを含めて電子的な性質の制御が可能であり、半導体的性質を金属化することや超伝導性の発現を得ることもできる。クラスレート化合物やスクッテルダイト化合物(図表1中段)においては金属原子の挿入によって超伝導を誘起することに成功している。ホウ素の2次元グラファイト面を持つMB<sub>2</sub>型の物質(図表1下段、Mは金属元素、Bはホウ素)も、挟んだ形で内包する金属原子の選択によって、比較的高温の超伝導性が

図表4 ラトリングのイメージ



参考文献<sup>7)</sup>を基に科学技術動向研究センターにて作成

見出されて世界で大きな反響を呼んだ(4-2で詳述)。また、内包金属原子によって発現する磁性や発光特性の制御についても注目されている。

内包金属原子は、一般的なカゴ状化合物では原子のカゴの中に入るのに対して、ホウ素などのクラスレート化合物では、金属原子が原子のクラスターの間隙に入り、2次元の網状の化合物では面で金属原子を挟み込んでいるような形態をとる。

新機能の創生の顕著な例としては、熱伝導率の制御が挙げられる。クラスレート化合物やスクッテルダイト化合物において、大きなカゴ空間に内包された金属原子が“ラトリング(rattling=がたがた動く)”を起こして、熱を伝播するフォノンを散乱し、熱伝導率の低減を可能にすることが見出されている<sup>3~6)</sup>。そもそも1994年から米国のSlackがPhonon Glass Electron Crystal (PGEC)という新規な概念で、仮想物質を提唱した<sup>7)</sup>。その仮想物質は、熱を伝えるフォノンから見るとガラスのような物質(熱が伝わらない物質)だが、電子から見ると結晶のように電子(電気)が伝わりやすい物質である。クラスレート

化合物やスクッテルダイト化合物においては、カゴ状ネットワークの中の大きな間隙を利用して金属原子を内包させると、金属原子と周りのカゴを形成する原子との結合が弱いために“ラトリング”を起こし、低い周波数のEinstein振動子となって、熱伝導率に最も寄与する音響フォノンを共鳴散乱して熱伝導率が低減される。一方で、電気伝導の方は、共有結合性のカゴ状ネットワークがバンドを形成するために、電子(電気)が伝わりやすい。こうして金属を内包したクラスレート化合物やスクッテルダイト化合物のカゴ状物質によって、このPGECの仮想物質を実現することが成功し、熱電変換材料として囑望される“電気は通す”のに“熱は通さない”機能をもつ化合物の存在が初めて実証された。このような熱電機能性材料の応用については4章で詳述する。

#### 3-3

##### 原子ネットワークの制御の柔軟性

原子ネットワーク物質において、

ネットワークを形成する元素の原子を周期律表で近隣の元素の原子で置換することは比較的容易であり、それによる電荷の変化によって電子的性質の柔軟な制御が可能である。例えば、ボロンカーバイドにおいては、炭素とホウ素の入れ替えによって特殊な電荷キャリアである small polaron が発生し、電気的性質を大きく変化させることに成功し<sup>8, 9)</sup>、後述するような熱電変換材料としての可能性を拓いた。ボロンカーバイドは、広い組成範囲でホウ素と炭素の入れ替えが可能で、組成として  $B_{12+x}C_{3-x}$  ( $0.06 \leq x \leq 1.7$ )、書き直すと  $B_{41}C$  から  $B_{105}C$  までの合金でない結晶としては非常に幅の広い組成をとる。こうした原子ネットワーク物質の柔軟性は有用である。また、ホウ素クラスター化合物においては、少量の第3元素、C、N、Siの添加により、それらの原子がホウ素クラスターを結びつけるブリッジの役割を果たし、新規なクラスター配列、すなわち新規な結晶構造を作り出すことができる<sup>1, 2)</sup>。クラスター配列の変化により、クラスター間隙を占有する希土類原子も特徴的な配列を形成し、それが多次元の磁性現象など興味深い物性につながっている<sup>10)</sup>。

### 3-4

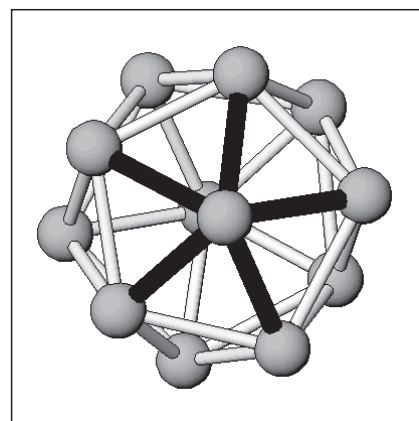
#### ネットワーク自体が内在する 高機能性

原子ネットワーク物質においては、ネットワーク自身が高機能性を内在する。特にホウ素のクラスター化合物については、熱伝導率の制御性と新規磁気媒介体としての機能が注目される。これらは、原子ネットワーク物質の特徴的なトポロジーが新機能を付与している。

まず、熱伝導率については、ホウ素のクラスター化合物は一般的に硬い材料であるにもかかわらず、低熱伝導率を有する。一般的には硬い材料ほど熱伝導率は高くなることが期待されるため、これは興味深い性質である。このような性質の起源としては、結晶構造の複雑性<sup>11)</sup>、アモルファス限界への接近<sup>12)</sup>、単位胞の原子数の多さ、などが挙げられる。これに加えて、最近、ネットワークに潜む乱れが熱伝導率に予想以上に強い作用を及ぼしていることも示唆された<sup>1, 13)</sup>。今後、このネットワークの乱れの影響がより詳細に分析できれば、電気的性質を損なわずに熱伝導率をより大きく制御する手法につながる可能性がある。このような乱れに加えて、ネットワーク構造の基本構成のユニットであるホウ素正二十面体(図表5)の5回対称性が結晶全体の対称性と一致しないことも低熱伝導率に寄与すると考えられる。そういう意味で、低い熱伝導率はホウ素原子ネットワーク自体に組み込まれた機能であると言える。この領域での研究成果には、日本の果たしている役割が大きい。

また、磁性的に希薄な局在 f 電子絶縁体系であるために、以前は磁性が期待されていなかったホウ素正二十面体( $B_{12}$ )クラスターを含む化合物において、近年、予想を大きく超える強い磁気的なカップリングが観測された。その磁性は、三次元の長距離秩序、二次元的なスピングラス系、一次的にペアを組むダイマー的な転移等と、多彩な形態や次元性で発現した。これらの磁性において、構造の骨子構成要素であるホウ素正二十面体クラスターが、磁気相互作用の新しい媒介体として作用していることが見出された。つまり、ネットワーク構造の骨子構成要素である

図表5 ホウ素正二十面体の5回対称軸



科学技術動向研究センターにて作成

ホウ素クラスターは、化合物に丈夫さを与えているだけでなく、新規な磁気媒介体としての高度な機能を付与している<sup>1, 10)</sup>。メカニズムは未解明であるが、ホウ素八面体クラスターにはこの機能がみられないため、正二十面体クラスターの独特の対称性が必須であることが示唆されている<sup>14)</sup>。メカニズムがより明らかになれば、ホウ素化合物に限らず、既存の磁性材料の性能を向上する手がかりも期待される。

### 3-5

#### 安全性と豊富な資源

ここで取り上げている原子ネットワーク物質の主成分元素は、B、Si、Ge、Pなどで比較的ありふれていて、毒性の弱い元素である。内包金属原子などには希少であったり毒性の考えられるものもあるが、“隠し味”程度の量であって主成分ではないため、材料としては資源の枯渇や毒性の心配はほとんどない。また、磁性以外の用途においては、内包金属原子の希土類元素も置き換えが自由であり、比較的豊富に存在し安全なイットリウム(Y)などを使用すれば良い。



## 4 原子ネットワーク物質の応用展開

ここでは原子ネットワーク物質のうち、機能性材料として芽が出つつある応用例を挙げる。これらの例は、種々の原子ネットワーク物質のそれぞれ異なる側面の機能性を利用したもので、応用可能性の裾野は広いと考えられる。

### 4-1

#### 中高温熱電変換材料

現代社会では、いかに効率的にエネルギーを使用するかが大きな課題となっており、排熱を有用な電気に変換することができる熱電変換材料には大きな魅力がある。工場や焼却炉の排熱、発電プラントの配管の放熱など、500℃から1000℃の中高温域には莫大なエネルギーが未利用で残されている。また、自動車も使用するエネルギーの20%程度しか有効に使われていないため、その排熱の一部でも電気に有効に変換できる材料を開発できれば社会に膨大な恩恵がある<sup>15)</sup>。例えば、日本の全部の自動車に熱電発電効率が20%の排熱利用システムが導入されれば、年間約4千万トンのCO<sub>2</sub>低減が可能になると試算されるが、これは、それだけで日本の年間の温室効果ガス削減目標(1990年比25%削減)の約12%を達成できるに相当する量である<sup>15)</sup>。

ところで、熱電変換材料の性能指数は、以下の(1)式で与えられる。

$$ZT = \alpha^2 \cdot \sigma \cdot \kappa^{-1} T \quad (1)$$

( $\alpha$  = ゼーベック係数、 $\sigma$  = 電気伝導、 $\kappa$  = 熱伝導度)

(1)式から、優れた熱電材料の条件は、“電気は通す”のに“熱は通さない”材料、そしてゼーベック係数の大きな材料であると言える。従来

から実用化されているBiTeなどの熱電材料のZT値は1程度であり、ZTの値がこれ以上であることが実用化を考える上でひとつの目安とされてきた。また、排熱材料の用途が中高温域であることを考えると、この温度域で、丈夫でかつ高い熱電変換性能を有する材料を開発する必要がある。

これらの条件を満たす可能性のある原子ネットワーク物質が最近見つかっており、以下に紹介する<sup>3~6, 16~18)</sup>。

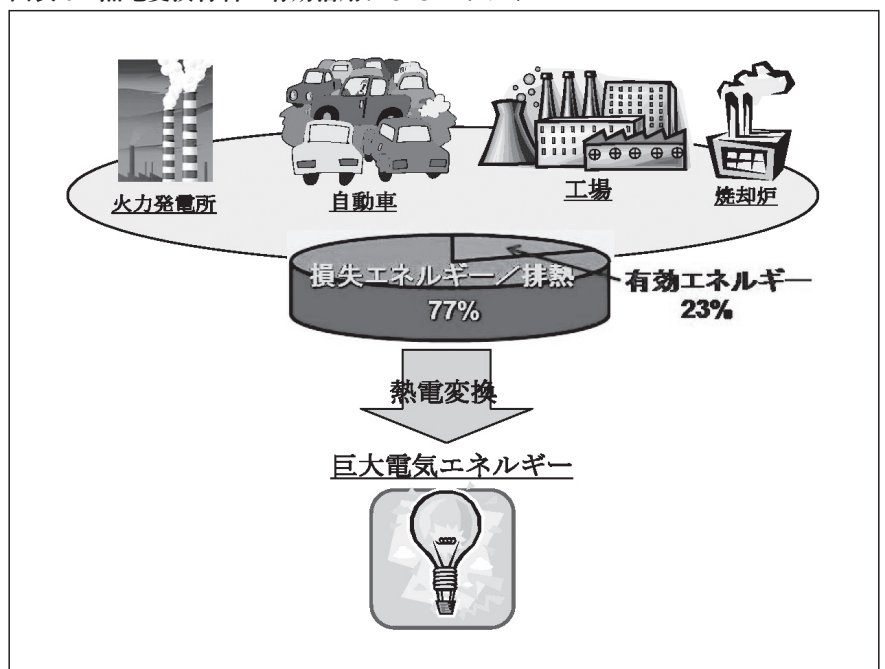
#### 4-1-1 ホウ素系ネットワーク物質

ホウ素の特色は、同じようにクラスターや層状のネットワークを組みたがる炭素(フラーレンやグラファイト関連物質等)に比べると、電子が不足している点である。例えば、クラスター固体として結合しているB<sub>12</sub>ホウ素正二十面体は、電子が2個不足の状態である。なぜなら、電子軌道としてはクラスター内の結合に電子26個、クラスター間に12個で、合計38個の電

子を含むしうるのに、ホウ素は外殻に3個の電子を持つことから、クラスター内では12×3=36個であるため、電子が2個不足している状態である。したがって、電子を供給して局在してクラスター間隙に入り込む希土類原子との相性が特に良く、多彩な希土類ホウ素化合物を形成する<sup>1)</sup>。

また、ホウ素は、原子ネットワークのユニットであるホウ素の正二十面体クラスターにおいて、クラスター内の結合だけでなく、クラスター同士をつなぐ結合も強く、その結果、極めて丈夫な原子ネットワーク物質を形成する。さらに、ネットワーク自身に由来する低熱伝導率という特徴も持つ。こうしたホウ素系ネットワーク物質の特色は、高温の熱電変換材料としての期待を高めている。すでに四半世紀前にはボロンカーバイド(B<sub>4</sub>C)が良好なp型高温熱電変換材料であることが見出され、米国のHi-Z社はボロンカーバイドをp型半導体材料として製品化し

図表6 熱電変換材料の有効活用によるメリット



科学技術動向研究センターにて作成

た。しかし、熱電モジュールを作製するためには、p型とn型の類似材料が必要であるが、ボロンカーバイドと整合性の良いn型で対となり得る化合物は、世界中で検討されたにもかかわらず、長い間、見つからなかった。

ところが、ごく最近、希土類を含むホウ素クラスター化合物において、原子ネットワークのbridging siteとして作用するCやNの少量添加により新規なネットワークが形成され、 $RB_{15.5}CN$ 、 $RB_{22}C_2N$ 、 $RB_{28.5}C_4$ (Rは希土類金属)などの新規化合物群が合成され、新たな展開を見せている。この新規なホウ素ネットワークに内包された希土類金属原子は特徴的な配列構造を取っていた。そしてセレンディピティーではあったけれども、これらの化合物は、この配列構造のために、ホウ素正二十面体クラスター化合物として、初めての本質的なn型を示すことが見出され、待ち望まれたボロンカーバイドのn型カウンターパートが見出されたのである<sup>1, 16~18)</sup>。

また、別途、新規に見つかったホウ素クラスター化合物のうち、特に $RB_{44}Si_2$ は優れたp型の熱電

性質を示し、ボロンカーバイドほど融点が高くないために合成上もメリットがあり、将来的にボロンカーバイドの代替材料になり得るとも考えられている。しかも、 $700^{\circ}C$ を超える高い温度においてもゼーベック係数が $200\mu V/K$ を超える値を有しており、この高い温度域でも性能指数が高温に向かって急激に上昇していくという稀で、魅力的な温度依存性を有している。古くから知られている多ホウ化物 $RB_{66}$ と比較すると、新規化合物 $RB_{44}Si_2$ はホウ素クラスターネットワークの低熱伝導率を維持しつつ、電気的性質の改良を実現した系であると言える。異種原子ドーピングや母原子のホウ素置換を施していない状態でも、物性パラメータの測定値を $1000^{\circ}C$ に外挿して得られる性能指数が $ZT \sim 0.2$ と見積もられ、高温域で同じように丈夫な化合物がほとんどないことを考えると、今後、研究を進めるべき系であると考えられる<sup>16~18)</sup>。

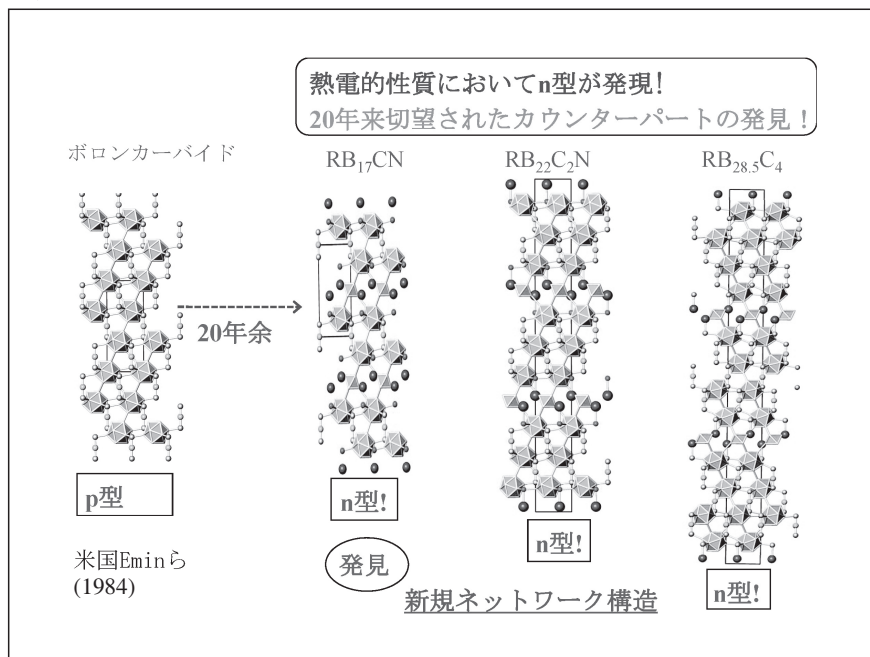
これらの新規化合物、 $RB_{15.5}CN$ 、 $RB_{22}C_2N$ 、 $RB_{28.5}C_4$ や $RB_{44}Si_2$ は、高温域の莫大な未利用エネルギーにおける熱電変換用途に有望である。まだ、発見されて間もない化合物

であるが、今後、前章で述べたような機能性材料としての長所を活かし、物質設計の戦略を立てて更なる研究開発が進んでいくと考えられる<sup>16~18)</sup>。

#### 4-1-2 クラスレート化合物 (Si, Ge, Ga, Sn)

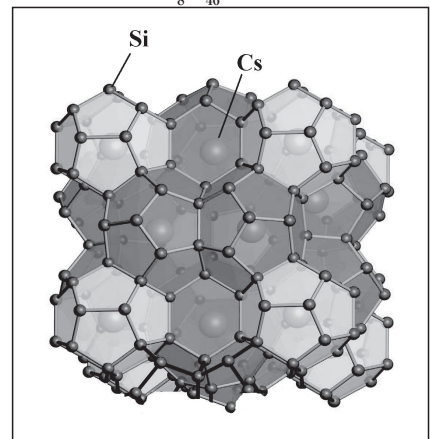
クラスレート化合物の最大の特徴は、Si, Ge, Ga, Snが形成するカゴ状の構造の中に金属原子を内包している点である(カゴの中が空の場合も一部存在する)。内包金属原子はゲストとも呼ばれ、前述のラトリック(図表4)、すなわち原子のカゴの中でがたがた動くことによって熱を伝播するフォノンを散乱して熱伝導率を低下させる作用や、電荷移動による電子状態・電子的性質の制御を可能にする作用を及ぼし、これらの作用が高い機能性の発現に大きな役割を果たす。クラスレート化合物の構造を $A_8W_{46}$ を例に図表8に示す。化学式中Aはアルカリ金属やアルカリ土類金属、Wは骨格を形成するSi, Ge, GaやSnなどの原子である。図表8のように面を共有してカゴを形成する $W_{20}$ の12面体、 $W_{24}$ の14面体、 $W_{28}$ の16面体などを基本ユニットとしている。クラスレート化合物の中で、前記(1)式の熱電性能指数において、ゼーベック効果が比較的大きくて、“電気は通す”

図表7 ボロンカーバイドのn型カウンターパート



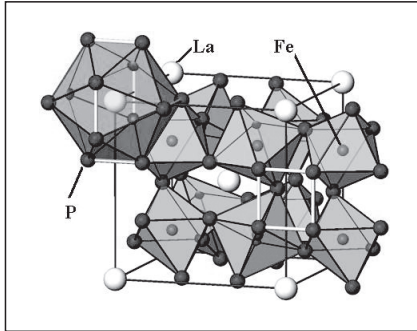
参考文献<sup>18)</sup>を基に科学技術動向研究センターにて作成

図表8 クラスレート化合物の構造例、 $Cs_8Si_{46}$



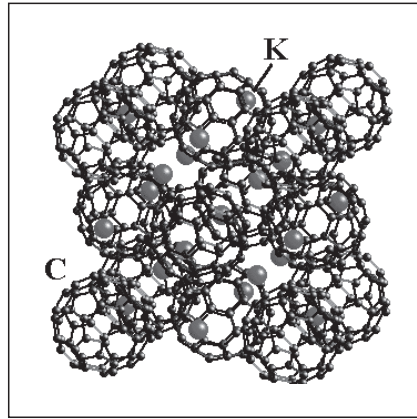
参考文献<sup>19, 26)</sup>を基に科学技術動向研究センターにて作成

図表 9 スクッテルダイト化合物の構造例、 $MFe_4P_{12}$



参考文献<sup>27)</sup>を基に科学技術動向研究センターにて作成

図表 10 超伝導材料  $K_3C_{60}$  の構造



科学技術動向研究センターにて作成

らなる研究に期待がかかる。また、前述のように p 型と n 型が良い対となっていることが熱電変換モジュールには必要であるため、スクッテルダイト化合物について、これらの制御手法の研究を進めることも必要である。

## 4-2

### 超伝導材料

のに“熱は通さない”ような熱電変換材料として見出された有望な物質としては、 $A_8Ga_{16}W_{30}$  (A はアルカリ金属やアルカリ土類金属、W は Ge や Si) や  $A_8Zn_4W_{42}$  (W は Sn) 等がある<sup>3)</sup>。

内包する金属はその電荷だけでなく大きさもラトリングに作用し、これによって性質を制御しやすい。したがって、金属原子の選択は重要である。カゴのネットワークを形成する母元素もかなり自由に置換することができ、例えば、上記の  $A_8Ga_{16}W_{30}$  では Ge や Si を Ga に一部置換したり、 $A_8Zn_4Sn_{42}$  では Sn を Zn に一部置き換えることができる。こうした母元素の置換によって所望する性質が得られ、例えば、この場合は熱電変換性能を目指してチューニングすることができる。

それぞれの構成元素にも拠るが、クラスレート化合物の使用できる温度域は、共有結合性のネットワークのために耐熱性も高く、約 600℃ までの中温域の熱電材料として特に期待されている。この温度は、上記のホウ素クラスター化合物よりは劣るものの、市販されている熱電材料のピスマステルなどの使用温度域に比べれば高い。

最近では、新しい合成方法によって、これ以外の新規なクラスレート構造も見つかっており<sup>19)</sup>、今後は、今まで検討されていない元素を含めてマテリアルデザインされることが研究課題と言える。

#### 4-1-3 スクッテルダイト化合物

スクッテルダイト化合物は、図表 9 のように、リン(P)やアンチモン(Sb)が頂点を共有するような八面体が構造のフレームワークを作っている。前小節のクラスレート化合物と同様に、八面体状の構造の中に内包金属原子を含むが、さらにホウ素クラスター化合物と同様に、クラスター状の構造の間隙にも金属原子を格納できることが特徴的である。

この二系統の内包金属によって、スクッテルダイト化合物の物性を大きく制御することができるため、熱電変換材料としても有望な手がかりが得られている<sup>6)</sup>。内包金属原子の無いスクッテルダイト化合物は絶縁体であるが、金属原子の挿入によって大きく電気抵抗を下げるることができる。通常物質はキャリア数が大きくなって金属に近づくともゼーベック係数は著しく減少するが、スクッテルダイト化合物は内包金属原子とカゴを形成する原子の間の混成によって大きな有効質量を持つために、比較的大きなゼーベック係数を保つことができる。また、クラスレート化合物と同様に、内包金属原子のラトリング効果があるため、低熱伝導率が得られる。使用できる温度域もクラスレート化合物と同程度で、約 600℃ までの中温域である。

最近では、性能指数が約 1 の化合物も報告されており、今後のさ

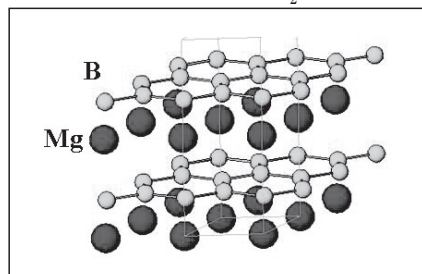
超伝導とはある臨界温度で電気抵抗がゼロになる現象であり、エネルギー問題解決の観点からも超伝導材料の研究開発が盛んに行われている。ここでは、原子ネットワーク物質の超伝導性についても触れておく。

原子ネットワーク物質は、主にホウ素などの比較的軽元素で構成されているために、一般的にフォノンによる相互作用が強い点で、超伝導性の発現においては大きな魅力である。しかも、前述したように、原子ネットワーク物質は、ネットワークの内包金属原子やネットワーク母元素置換などで電子的性質の優れた操作性を持つ。

例えば、炭素のクラスター固体である  $C_{60}$  フラーレンにアルカリ金属を挿入した  $K_3C_{60}$  (図表 10) などにおいて超伝導性が出現することが見出されており<sup>20)</sup>、内包金属の組み合わせによっては 33 K という比較的高い超伝導転移温度の化合物が得られている<sup>21, 22)</sup>。次節で取り上げる炭素の 2 次元ネット状のグラファイト層間化合物においても、構成元素は非超伝導体であるが、炭素の 2 次元面の間に金属を内包することで超伝導性が得られる<sup>23)</sup>。

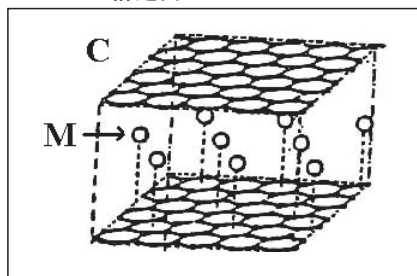
炭素以外の原子ネットワーク物質の検討がもっと行われるべきと思わせる最も顕著な例が、2001 年に見つかった  $MgB_2$  の 39 K における超伝導性の発見であろう<sup>24, 25)</sup>。

図表 11 超伝導材料  $MgB_2$  の構造



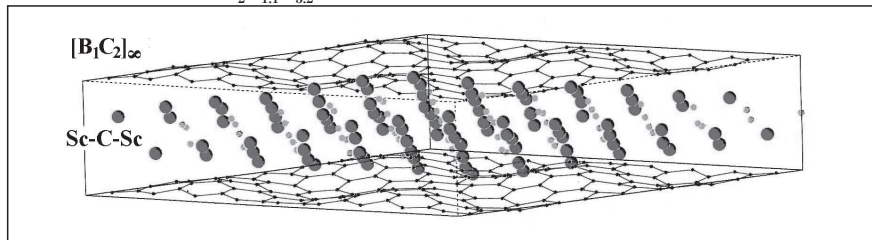
科学技術動向研究センターにて作成

図表 12 グラファイト層間化合物の構造例



科学技術動向研究センターにて作成

図表 13 ホウ素と炭素の規則正しいグラファイト的な面をもつグラファイト層間化合物  $Sc_2B_{1.1}C_{3.2}$



参考文献<sup>29)</sup>を基に科学技術動向研究センターにて作成

$MgB_2$  はホウ素化合物においてグラファイト的な2次元ネットワーク構造を持つ化合物(図表 11)である。50年前から知られていた化合物であったが、超伝導性については見落とされていた。2001年に発表された  $MgB_2$  の超伝導性を報告する論文は2000以上の被引用数を誇り、世界中で注目されている。スクッテルダイト化合物やクラスレート化合物についても、ネットワークの母体は絶縁体的/半導体的であるけれども、内包金属原子の制御などによる物性制御で超伝導性を誘起することに成功している<sup>26, 27)</sup>。

$MgB_2$  での超伝導の発見が物語るように、炭素以外の原子ネットワーク物質の超伝導性については、まだ十分研究し尽くされていないため、より広い探索が望まれる。3-3

で述べたように、原子ネットワーク物質はネットワーク自体の新規な変態を誘起することによっても新規化合物の創生・探索の可能性が大きく広がるが、闇雲に探索するよりは系統的な研究が行われる必要があると考えられる。

### 4-3

#### 電池用の電極材料

炭素系のネットワーク層状物質については、特にグラファイトに異種原子を面間に挿入することで新しい化合物を創生するグラファイト層間化合物が、1980年代ごろから日本を中心に盛んに研究された。例えば、一部のリチウム電池では電極材料  $LiC_6$  が使用されている。

一方、炭素系に比べてホウ素系化合物の研究は遅れており、グラファイト層間化合物と同じような構造を取る  $MgB_2$  も、前節のように電気的特性の研究は進んでいなかった。炭素と比べて電子が不足しているホウ素のグラファイト構造の2次元面は、炭素系グラファイトとは違って単独には存在しないが、内包金属原子との組み合わせで、グラファイトもしくはグラファイトと類似したような構造をとる。この場合は無限2次元面で挟むような形になり、図表1の下段にあるように、ホウ素の2次元面がグラファイト的な六角形に限らず5角形や7角形の多彩なタイルのような模様を形成し、そのタイリング模様依存した興味深い物性を示す化合物を得ることが可能<sup>2)</sup>。

さらに、2次元面内でホウ素と炭素が規則正しく混合したグラファイト的な面を持つ新規な化合物(図表 13)も発見され<sup>29)</sup>、グラファイト層間化合物のような大きな異方性を持ち、酸化剤により面間の原子層を抜くことができることがわかった。一般の炭素系グラファイト層間化合物よりも面間の原子数が多い点が興味深く、スカンジウム<sup>29)</sup>の代替研究などを進めることで、このような物質も電池材料となる可能性がある。炭素のみのグラファイト層間化合物はかつて何百種類も検討されたが、このような混合化合物には新しい可能性がある。

## 5 今後の展望

4章で述べたように、原子ネットワーク物質の重要な応用領域のひとつとして、熱電変換が挙げられる。エネルギーの有効利用が求

められる中で、中高温熱電変換材料開発は世界的な競争が激化しており、この領域で有効な材料を開発し、排熱の有効利用を可能にす

れば、社会に対して極めて大きなインパクトを与えることができる。このため、欧州・米国などでは、大きな研究開発費が投じられてい

る。例えば米国では、すでに動いていたプロジェクトに加えて、エネルギー省(DoE)が今年採択したエネルギー研究開発拠点(期間:5年以上、予算:2~5億円/年)にも、熱電変換材料研究に関連するものが4つ入っている。自動車製造企業でも、BMW社やフォルクスワーゲン社は、すでに熱電変換材料搭載のプロトタイプの自動車を試作し、発表しはじめている。前述したように、使用エネルギーの20%程度しか有効に動力に使えない自動車では、特に排熱の有効利用の恩恵が大きい。自動車用の熱電変換材料の開発競争は特に激しさを増している。熱電材料に関する国際会議(International Conference on Thermoelectrics)も毎年開催されているが、ドイツで行われた2009年の会議では、参加者がこれまでの約2倍に跳ね上がり、熱電変換材料への最近の関心の高まりがうかがえる。

バルクの熱電変換材料で高い性能を示す従来材料の多くはテルル(Te)や鉛(Pb)などをベースにしており<sup>30, 31)</sup>、今後の幅広い用途を考えた時には希少性や毒性に懸念がある。安全でありふれた元素を主成分とする原子ネットワーク物質は、出発物質としてより好ましいと考えられる。また、原子ネットワーク物質は、前述のように中高温安定性や熱伝導率の制御可能性という有利性を持っている。将来有望で強力な手掛かりが日本を中心とした研究でも得られはじめて

おり、その面で原子ネットワーク物質の中高温熱電変換材料としての研究開発が、日本でさらに進んでいくことも期待される。

現状では、熱電変換材料としての応用の面では、原子ネットワーク物質の熱伝導率を低減する研究がおもにクローズアップされている。しかし、熱伝導率の制御性のみならず、基本的に原子ネットワーク物質は半導体骨子を有し、バンドギャップなど電気的性質の制御性の豊富さやほかのメリットも有する材料系である。その点で次世代半導体や中高温半導体としてのポテンシャルを活かす研究はまだ不十分である。

一方、多くの機器でエネルギー効率を追求するならば、中高温域での使用が求められるのが自然である。また、機器の集積化や高密度化が進むにつれ、より高温に耐え、高温で動作可能な機能性材料が必要とされる。原子ネットワーク物質には、基本的に中高温安定性が組み込まれており、特に半導体的な用途で、原子ネットワーク物質の新規な中高温熱電変換材料としてのポテンシャルももっと研究されるべきであろう。

原子ネットワーク物質の大きな魅力は、異種原子添加などにより、新しいネットワーク配列を生み出すことができ、新規な化合物を創生できる点である。また、内包金属の柔軟性と強力な役割に加えて、ネットワークの特徴的なトポロジーが物性に強く作用する点も魅

力である。例えば、ホウ素の正二十面体クラスターは新規な磁気媒体としても機能することが見出されている。今後の基礎的な研究課題は、ネットワーク配列の形成過程を、理論的に、より詳細に解析・理解することにより、原子ネットワーク物質のより自由な設計を可能にすることである。また、物性の解明研究により、structure-property relationshipが極めて強いこれらの系で、その関係をより明解に理解することも重要であると考えられる。これらの研究成果により、所望する性質に対応する特徴的なトポロジーの原子ネットワーク物質を創生することができ、機能性材料をオーダーメイドに設計できると考えられる。総合的には、従来から盛んであった炭素系材料の研究に限らず、有望な原子ネットワーク物質を形成する各元素ごとに、体系だった戦略的な研究開発が求められる。

世界に目をむけると、全世界の70%以上のホウ素埋蔵量を誇るトルコで、ホウ素の研究に特化した国立研究所(The National Boron Research Institute)が最近設立され、ホウ素の応用研究が推進されている。特に、日本が先端的に手掛かりを見出しているホウ素系ネットワーク物質については、機能性材料としての研究開発をさらに進め、研究としての強い立場の確立と特許取得などの成果を基にして、このような資源国とも連携していくべきであろう。

## 参考文献

- 1) Takao Mori, "Higher Borides", in: Handbook on the Physics and Chemistry of Rare-earth, Vol. 38, ed. K. A. Gschneidner Jr., J.-C. Bunzli, and V. Pecharsky (North-Holland, Amsterdam), pp. 105-173 (2008)
- 2) 森孝雄「トポロジーデザイン—新しい幾何学からはじめる物質・材料設計—」"ホウ素系ネットワーク物質の物性制御" エヌ・ティー・エス出版 pp. 297-311 (2009)
- 3) G.S. Nolas, G.A. Slack, and S.B. Schujman, in "Semiconductors and Semimetals" Vol. 69, ed. T.M. Tritt, Academic Press, New York, NY, 2000, p 255

- 4) K. A. Kovnir, A. V. Shevelkov, Russ. Chem. Rev. 73, 923 (2004)
- 5) 阿武宏明「クラスレート化合物の高温特性」[熱電変換技術ハンドブック] エヌ・ティー・エス出版 pp. 107-122 (2008)
- 6) Ctirad Uher, "Skutterudite-Based Thermoelectrics", in "Thermoelectrics Handbook Macro to Nano" ed. D. M. Rowe, CRC Press, Boca Raton (2006)
- 7) G. A. Slack and V. G. Tsoukala, J. Appl. Phys. 76, 1635 (1994)
- 8) C. Wood and D. Emin, Phys. Rev. B, 29, 4582 (1984)
- 9) D. Emin, Physics Today, 35, 34 (1982)
- 10) 森孝雄 "ホウ化物の磁性" [ホウ素・ホウ化物および関連物質の基礎と応用] シー・エム・シー出版 pp.77-96 (2008)
- 11) G. A. Slack, in Semiconductors and Semimetals, Vol. 34, ed. F. Seitz, D. Turnbull, and H. Ehrenreich, Academic Press, New York, 1979, p.p1
- 12) O. A. Golikova, Phys. Stat. Sol. A101, 277 (1987)
- 13) T. Mori, J. Martin, G. Nolas, J. Appl. Phys., 102, 073510 (2007)
- 14) T. Mori and A. Leithe-Jasper, Phys. Rev. B 66, 214419 (2002)
- 15) 河本洋 科学技術動向 2008年9月号 pp.20
- 16) 森孝雄 "希土類ホウ化物" [熱電変換技術ハンドブック] エヌ・ティー・エス出版 pp. 184-190 (2008)
- 17) Takao Mori, "High Temperature Boron-based Thermoelectric Materials", Material Matters 4, 37-39 (2009)  
[http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Aldrich/Brochure/al\\_material\\_matters\\_v4n2.pdf](http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Aldrich/Brochure/al_material_matters_v4n2.pdf)
- 18) T. Mori and T. Nishimura, J. Solid State Chem. 179, 2908 (2006)
- 19) A. M. Guloy, R. Ramlau, Z. Tang, W. Schnelle, M. Baitinger, Y. Grin, Nature 443, 3230 (2006)
- 20) A. F. Hebard M. J. Rosseinsky R. C. Haddon D. W. Murphy S. H. Glarum T. T. M. Palstra A. P. Ramirez and A. R. Kortan, Nature 350, 600 (1991)
- 21) K. Tanigaki, T. W. Ebbesen, S. Saito, J. Mizuki, J.-S. Tsai, Y. Kubo and S. Kuroshima Nature, 352, 222 (1991)
- 22) S. Saito, S. G. Louie, and M. L. Cohen, Solid State Commun. 142, 186 (2007)
- 23) 上村洗、大野隆央「エキゾチックメタル GIC」、物理学最前線 7 巻、共立出版 (1984)
- 24) J. Nagamatsu, N. Nakagawa, T. Muranaka, Y. Zenitani, and J. Akimitsu, Nature 410, 63 (2001)
- 25) 名嘉節 科学技術動向 2001年7月号
- 26) S. Yamanaka, E. Enishi, H. Fukuoka, M. Yasukawa, Inorg. Chem. 39, 56 (2000)
- 27) R. Gumeniuk, W. Schnelle, H. Rosner, M. Nicklas, A. Leithe-Jasper, and Yu. Grin, Phys. Rev. Lett. 100, 017002 (2008)
- 28) E. Bauer, A. Grytsiv, X. Chen, N. Melnychenko-Koblyuk, G. Hilscher, H. Kaldarar, H. Michor, E. Royanian, G. Giester, M. Rotter, R. Podloucky, P. Rogl, Phys. Rev. Lett., 99, 217001 (2007)
- 29) T. Mori, M. Tansho, Y. Onoda, Y. Shi, T. Tanaka, Phys. Rev. B 62, 7587 (2000)
- 30) B. Poudel, Q. Hao, Y. Ma, Y. C. Lan, A. Minnich, B. Yu, X. Yan, D. Z. Wang, A. Muto, D. Vashaee, X. Chen, J. M. Liu, M. S. Dresselhaus, G. Chen, and Z. F. Ren, Science 320, 634 (2008)
- 31) J. P. Heremans, V. Jovovic, E. S. Toberer, A. Saramat, K. Kurosaki, A. Charoenphakdee, S. Yamanaka, G. J. Snyder, Science 321, 554 (2008)

---

## 執筆者プロフィール

---



### 森 孝雄

科学技術動向研究センター 客員研究官  
 独立行政法人 物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点  
<http://www.nims.go.jp/>  
 理学博士

専門は固体物性。今まで存在しなかった新規物質の合成やその物性開発に興味を持っている。「役に立つ」視点での基礎研究に努めており、ホウ素などのありふれた安全な元素でできた物質での高付加価値の機能発現を目指している。