

○関根重幸，大井健太（産総研），米沢洋和，大熊謙治（日本システム開発研）

### 1. はじめに

研究プロジェクトの評価、研究組織の評価の両面において、成果が社会にもたらした波及効果（アウトカム）の追跡が重要視されるようになった。

本調査研究では、機能性食品（血圧降下剤）の研究開発における産総研の研究成果の波及を調べるために、特許の引用関係、特許から引用された学術論文などの系統を分析した。その結果、現在商品化されている複数社の製品開発に貢献したことが明らかとなった。

### 2. 研究開発の流れ

産総研では、丸山らを中心に、食品タンパク質由来の生理活性をもつ物質（生理活性ペプチド）の開発研究を進めてきた。1982年、牛乳の蛋白質カゼインを酵素分解すると、血圧を下げるペプチドが生成することを見出した。食品タンパク質の分解物がこのような生理活性をもつことは、それ以前では考えられていなかったが、この研究成果を契機として、様々な食品タンパク質の酵素分解物が研究されるようになった。当初、生理活性ペプチドは静脈投与でのみ有効であると考えられていたが、丸山らは、カネボウならびに東大との共同研究を通じて経口摂取でも効用があることを突き止めた。この成果はカネボウと共同で特許出願され、以後、機能性食品としての実用化の可能性が大きく広がった。

産総研の研究成果は、血圧調節効果を示唆する表示が許可されて特定保健用食品の第1号としてカネボウにより実用化された。

他方、カルピスは、理化学研究所との研究を通じて、乳酸菌の分解成分に生理活性ペプチドがあることを突き止めていた。その後、有効成分を見出し、カネボウに続き、カルピスは独自開発の血圧降下飲料の製品化（アミールS）を行った。

以後、図1に示すように、血圧降下飲料の市場は大きく伸び、後発製品も発売され、市場規模は現在、100億円程度になっている。

|           | 1997年 | 1999年 | 2001年 | 2003年 |
|-----------|-------|-------|-------|-------|
| 血圧(許可品目数) |       |       |       |       |
| ペプチド類     |       | 7     | 22    | 34    |
| 杜仲薬酒・糖体   |       | 2     | 2     | 3     |
| アミノ酸類     |       |       |       | 1     |
| 小計        |       | 9     | 24    | 38    |
| 市場規模(億円)  | 13.8  | 71.6  | 100   | 88.1  |

出典：(財)日本健康・栄養食品協会資料より作成

図1 血圧降下飲料の特定保健用食品認可数と市場規模

### 3. 技術の概要

高血圧症の発症にはレニン-アンジオテンシン系のアンジオテンシン変換酵素(ACE)が重要な役割を果たしている。ACEはアンジオテンシンIIに対して作用し、アンジオテンシンIIに変換させる。アンジオテンシンIIは、血圧を高める作用を有する。したがってこの酵素活性を抑制することによって血圧上昇を防ぐこと(降圧)が可能である。ACE阻害物質としては蛇毒より得られた数種のペプチド性阻害剤や、化学合成されたカプトプリル(D-2-メチル-3-メルカプトプロパノイル-L-プロリン)などの合成物質が従来から知られていた。

### 4. 特許出願の分析結果

本事例分析では、当該テーマの研究開発内容、製品化に至る開発経緯等を考慮し、関連特許の出願件数の年次変化を調査した。そして、図2に示すように、特許出願数の傾向から研究開発のフェーズを特定した。1980～1987年を第1の研究開発フェーズの期間、1988～1995年を第2の研究開発フェーズの期間、1996～2003年を第3の研究開発フェーズの期間とした。研究の継続性の観点から、図3には各フェーズにおける新規参入と離脱の状況をまとめた。離脱する出願人の多いことから、継続して研究を進めることの難しさが伺える。

各フェーズの出願内容を一連の研究活動の成果とみなして関連付け、第1および第2のフェーズにおいて、産総

研の研究成果の影響があることがわかった。すなわち、産総研の血圧降下剤に関する特許のうち、次の3件を重要特許と判断し、分析を進めた。

- [1]牛乳カゼイン由来の酵素による加水分解物である ACE 阻害ペプチドの同定と単離に関する出願(1981年出願)(S58-109425)
- [2]ACE 阻害ペプチドが経口摂取投与において血圧降下に有効性をもつことに関する出願 (カネボウと共同出願)(1987年出願)(S64-9938)
- [3]より安全で大量生産可能、血圧降下作用が高い ACE 阻害ペプチドを、酵素によるトウモロコシ由来ゼインの加水分解により得ることの出願(昭和産業と共同出願)(1989年出願)(H02-240027)

1981年に出願された産総研の牛乳由来カゼインのトリプシン分解物に関する出願(S58-109425)は、天然の素材を材料とする生理活性ペプチドが血圧降下(ACE 阻害)を示すことの最初の発見であった。この成果は、カネボウに技術移転されるとともに、牛乳由来以外のより血圧降下作用の高い生理活性ペプチドの研究が進むことになる。第1フェーズは、そのような新規の生理活性ペプチドの探索が主要な研究開発トピックスであった。

しかし、この段階では、生理活性ペプチドの効果は、静脈投与のみで有効であると考えられていた。ところが、カネボウ、東大と産総研との共同研究を通じて、経口摂取による腸内からの吸収によっても血圧降下の作用があることが発見された(S64-9938)。これにより、生理活性ペプチドの用途が、医薬製剤に限定されるものではなく、機能性食品として利用される可能性が開かれた。

この発見から、第2フェーズの研究開発トピックスは、機能性食品への実用化という意図からなされるものが増えていった。第2フェーズの主な出願人を見ると、日本合成化学や仙味エキスのように現在、血圧降下作用をもつ機能性食品を実用化しているメーカーが多い。より飲みやすく効果の高い生理活性ペプチドの研究が進んだ。

他方、カルピスは、独自に乳酸菌の派生物を原料とする血圧降下作用の物質の研究を進めてきた。特許出願の内容をみると、第2フェーズにあたる時期に、乳酸菌飲

料の機能性食品の具体化について研究開発を重点化していたことがわかった。この研究活動において、産総研とカネボウの研究活動の影響が少なからずあることは、カルピスの出願特許に記載された参考文献を追っていくと産総研の論文または特許に行き着くことにより実証された。これらの知財系譜について図4にまとめた。

1996年にカネボウは、血圧降下作用をもつ飲料を特定保健用食品の第1号として登録した。それに続き1997年に、カルピス、および日本合成化学の製品の登録がされた。その後、カルピスが乳酸菌飲料の独自の販売網を利用し、血圧降下飲料「アミール S」を上市し、全国展開し、機能性食品ブーム形成の一役を担った。

第3フェーズでは、このような機能性食品のブームに乗る形で、血圧降下作用に限らない、種々の生理活性作用をもつペプチドの研究開発が進められた。これらの波及効果に関しては、図5にまとめた。このフェーズにおいても産総研からの特許出願は継続していることがわかった。

## 5. まとめ

知財系譜の解析から、産総研の研究成果が、血圧降下飲料実用化のそれぞれ3つの研究開発フェーズにおいて、重要な役割を果たしてきたことが明らかになった。ページ数の関係で詳細に触れることはできなかったが、波及効果の分析において、引用文献の記述が義務づけられていない日本の特許においても、内容を詳細に分析することで研究成果の波及効果を追跡できることを明らかにした。

## 謝辞

本調査にあたって、詳細な情報提供をいただいた産総研生物機能工学研究部門の丸山進研究グループ長に感謝いたします。

## 参考文献

本調査の詳細報告書は予稿執筆段階で取り纏め中等である。出来次第、以下のHPから入手可能である。

<http://unit.aist.go.jp/techinfo/index.html>

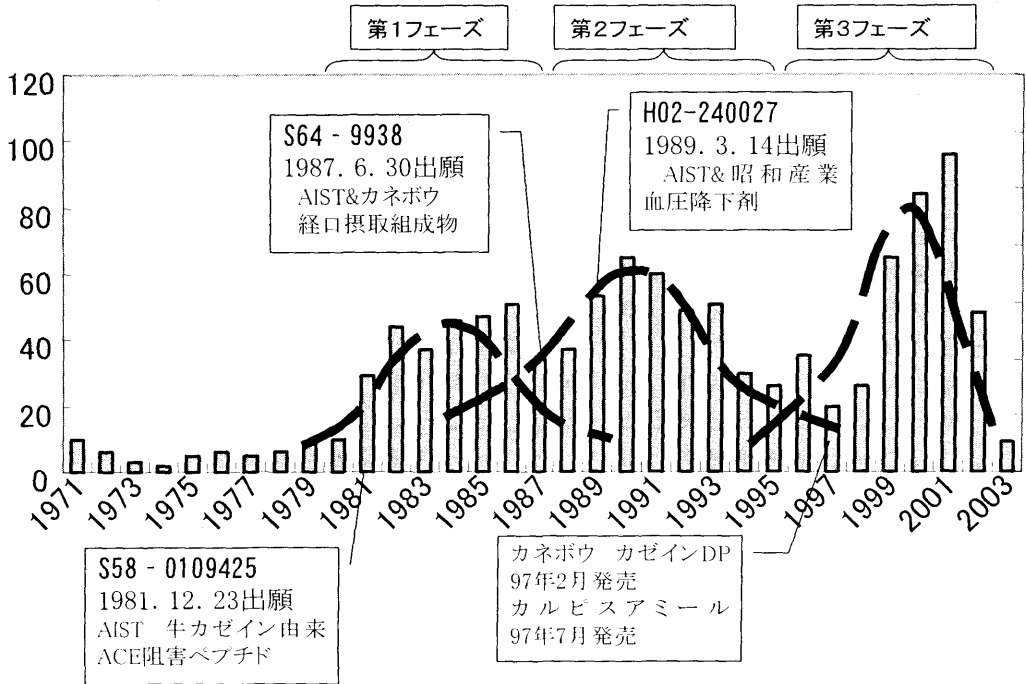


図2 ACE阻害剤・血圧降下剤関連特許の年次別出願件数の推移

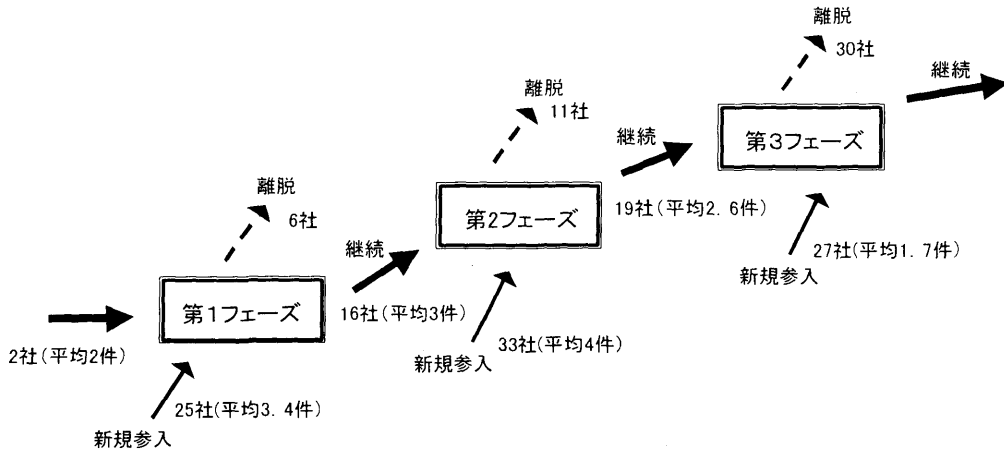


図3 フェーズごとの出願人動向

図4(次ページ上段) 血圧降下剤の知財系譜図

図5(次ページ下段) 産総研研究成果の波及効果分析。原材料の多様化に始まり、市場創出と拡大、機能性食品への道を拓き、更なる発展に向けた共同研究へとつながっていると分析した。

