

半導体を用いる世界初の医薬品開発に挑戦する

阪大発ベンチャー ボスケシリコン



企業レポート

小林 悠輝*

Si-based agent: From semiconductor to Pharmaceutics

The University of Osaka-origin startup, Bosquet Silicon Corp.

Key Words: hydrogen, oxidative stress, atopic dermatitis, Parkinson's disease, ulcerative colitis

はじめに

地球上の動物は酸素を使って呼吸し、その酸素を利用して代謝を行っている。その過程で、酸素分子よりも強い酸化力をもつ活性酸素（スーパーオキシドアニオンラジカル、過酸化水素、一重項酸素、ヒドロキシルラジカル）が体内で生成される。たとえば、過酸化水素は抗体が外敵を攻撃する際に利用されるなど、生理的に重要な役割を果たしている。

一方で、ヒドロキシルラジカル（OHラジカル）は生理機能を持たず、活性酸素の中でも最も強い酸化力をもつため、細胞を酸化・損傷させる（酸化ストレス）。その結果、多くの疾患を引き起こす要因となる。特に酸化ストレスは、慢性腎臓病、膵炎、潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、肝炎など、さまざまな炎症性疾患の主な原因とされている。OHラジカルは代謝などの過程で常に生成されるため、体内で持続的に発生している。これまで持続的に生成されるOHラジカルを効果的に除去する方法は存在しなかった。

シリコン系新規機能性素材—シリコン製剤

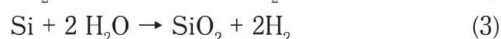
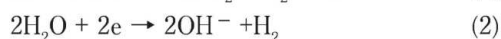
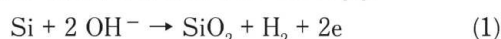
私たちが開発したシリコン製剤は、半導体製造にも用いられる超高純度ポリシリコンを原料として製

造している。シリコン微粒子は強アルカリ性の水溶液とは容易に反応して水素を発生させるが、中性や弱アルカリ性の水溶液とはほとんど反応しない。しかし、私の専門である表面科学の知見を活用して加工方法を工夫した結果、中性～弱アルカリ性水溶液においても多量の水素を発生させることに成功した。

また、シリコンそのものも、シリコンが水と反応して生じるシリカも無毒であることから、体内の水分と反応させることで、体内で安全に水素を発生させられると着想した。一般的な強アルカリ性水溶液との反応では反応速度が速く、数分で水素発生が終わってしまう。しかし、腸内環境に近い中性～弱アルカリ性の条件では反応速度が緩やかになり、24時間にわたって水素発生を持続させることに成功した。前述の通り、OHラジカルは1日を通して継続的に生成されている。そのため、24時間持続する水素発生反応により、OHラジカルを効率的に除去できると考え、医学系研究科との共同研究を進めた。

シリコン製剤による体内水素発生とOHラジカルの消滅

シリコン製剤と水溶液との反応について検討した結果、初期の水素発生速度は水酸化物イオン（OH⁻イオン）濃度に比例することがわかった。また、水素発生反応の前後で水溶液のpHが変化しないことも確認された。これらの点から、シリコン製剤と水溶液の間で進行する水素発生反応は、以下の反応式によって説明できると考えられる [1]。



反応(1)ではOH⁻イオンが消費されるが、反応(2)では同量のOH⁻イオンが生成される。そのため、両反応が続いて進行する全体反応（反応(1)+反応(2)=反応(3)）ではOH⁻イオンの濃度、すなわちpHは



* Yuki KOBAYASHI

1988年9月生まれ
大阪大学大学院 理学研究科 化学専攻博士後期課程 (2019年)
現在、大阪大学大学院 産業科学研究所 新産業創成研究部門 新産業創造システム研究分野 特任准教授 理学博士
TEL : 06-6879-8450
E-mail: koba42@sanken.osaka-u.ac.jp

自身による発明品であるシリコン製剤の社会実装のために2019年に大阪大学産業科学研究所発ベンチャー企業、株式会社ボスケシリコンを設立。

現在はシリコン製剤の医薬品への応用に向けて研究を進めている。

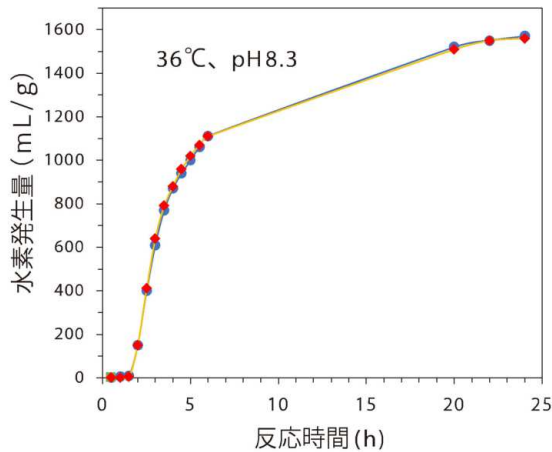


図1 シリコン製剤と pH8.3、36°Cの水溶液との反応により発生する水素量と反応時間の関係

変化しない。反応(1)が律速過程である場合、水素発生速度は OH^- イオン濃度の自乗に比例するはずである。しかし、実験では水素発生速度は OH^- イオン濃度に一次比例した。これに対し、シリコン製剤表面を覆う酸化シリコン膜を OH^- イオンが通過する過程が律速段階であると仮定すると、水素発生速度は OH^- イオン濃度に比例する。この結果は実験データと一致するため、水素発生反応の律速過程は酸化シリコン膜中の OH^- イオンの移動(マイグレーション)であると結論づけられた。

図1には、pH 8.3、36°Cの弱アルカリ性水溶液とシリコン製剤が反応した際の水素発生量と時間の関係を示す。これらの条件は、腸内に分泌される膵液および腸液の環境に類似している。水素発生反応は約24時間持続し、その間に約1,500 mL/gの水素が生成された。

さらに、pH 6.7の弱酸性水溶液と反応させた場合でも、約1,000 mL/gの水素が発生することが明らかとなった。これらの結果から、シリコン製剤を摂取した場合には、十二指腸以降の広い消化管領域において、水素が持続的に生成されると考えられる。

シリコン製剤によるOHラジカルの消滅と各種疾患の予防・治療

シリコン製剤の多様な効果については、大阪大学大学院医学系研究科との共同研究により明らかとなってきた。図2に示すのは、慢性腎不全モデルラットにおける尿中8-OHdGの測定結果である[2]。

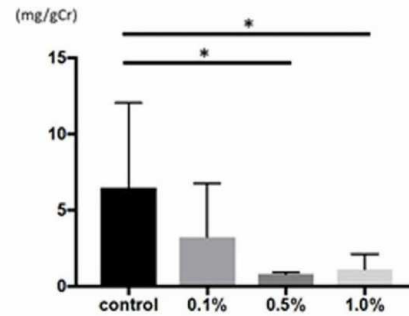


図2 慢性腎不全モデルラットの尿中の8-OHdG。数値は、餌中のシリコン製剤の含有量(重量%)。

8-OHdGは、DNAが活性酸素、特にOHラジカルによって酸化されることで生成する老廃物であり、その濃度が高いほど体内に存在するOHラジカル量が多いことを示す。通常食を与えられたラットでは8-OHdGの濃度が高い一方、シリコン製剤を含む飼料を摂取したラットでは8-OHdGの生成が顕著に抑制されており、人が摂取した場合もシリコン製剤が酸化ストレスを軽減する可能性を示唆している。

次に、水素分子そのものがヒドロキシルラジカルを消去できるかどうかについて検討する必要がある。水素分子(H_2)は結合エネルギー4.5 eVと非常に強固な共有結合で2つの水素原子が結びついている。この結合エネルギーを分子運動エネルギーに換算すると、約35,000°Cに相当する。すなわち、常温・体温付近では、水素分子の結合をある程度切断してOHラジカルと反応させることは極めて困難に思われる。実際に、生体内でのOHラジカルの寿命(約2 ns)およびOHラジカルと水素分子の反応速度定数($7.0 \times 10^{-15} \text{ cm}^3/\text{molecule}\cdot\text{s}$)を用いて計算すると、生体内水素濃度が1 ppmという高い値を仮定しても、OHラジカルが寿命内に水素分子と反応して消滅する確率はわずか0.0004%に過ぎないことがわかる。このことから、水素分子が直接OHラジカルを除去する可能性は極めて低いと考えられる。

一方、私たちはシリコン製剤が水と反応して水素を発生した後、その表面に弱い結合状態の水素原子(Si-H)が多量に存在することを見出している。ある種の生体物質がシリコン製剤表面の水素原子を捕獲し、その結果として強い還元力を獲得する可能性がある。そして、その還元化した生体物質が体内を

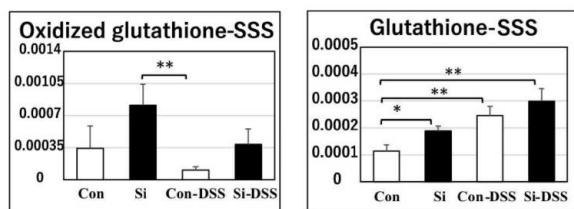


図3 正常マウス (Control) と潰瘍性大腸炎モデルマウス (DSS) における体内のグルタチオンパースルフィドの濃度。

循環し、OH ラジカルと遭遇した際に捕獲した水素原子を用いて反応し、OH ラジカルを消滅させているという機構が推測される。

図3に示すように、大阪大学大学院医学系研究科による動物実験の結果、シリコン製剤を摂取したマウスでは、極めて高い還元力をもつグルタチオンパースルフィドの体内濃度が顕著に上昇することが明らかとなっている [3]。グルタチオンやシステインなどが、腸内に豊富に存在する硫黄源とともに、シリコン製剤表面の水素原子 (Si-H) を捕獲することで、高還元力を有するグルタチオンパースルフィドやシステインパースルフィドが生成される可能性がある。

これらのパースルフィド化合物は強力な還元剤として体内を循環し、OH ラジカルと反応してこれを消去している可能性が示唆される。すなわち、シリコン製剤による水素発生と Si-H 表面の存在が、生体内でのパースルフィド生成を促進し、その結果として酸化ストレス低減に寄与している可能性がある。

図4には、犬および猫にシリコン製剤を摂取させた際の結果を示す。図4(a)では、腹部に炎症を抱える13歳の犬 (ダックスフント) にシリコン製剤を投与した例を示している。2週間の投与後、腹部の炎症はほぼ完治し、さらに動作が機敏になり、睡眠時間が短縮されるなど、明らかに活力が回復した様子が観察された。図4(b)では、皮膚炎により耳部の脱毛が見られた5カ月齢の猫 (ラパーマ) にシリコン製剤を投与した結果を示す。12日間の投与により、耳の脱毛は完全に回復した。

また、大阪大学大学院医学系研究科との共同研究において、各種モデルマウスやモデルラットを用いた動物実験の結果、シリコン製剤は慢性腎不全 [2]、パーキンソン病 [2]、潰瘍性大腸炎 [3]、間質性肺疾

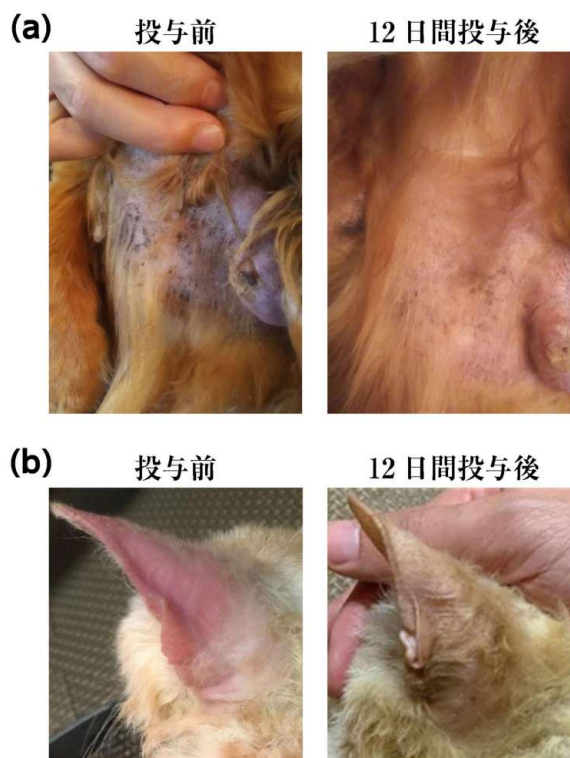


図4 犬、猫に対するシリコン製剤の効果：
(a) 犬の腹部の炎症によるシミ
(b) 猫の耳の皮膚炎による脱毛

患 [4]、男性不妊症 [5]、アトピー性皮膚炎、および抗がん剤副作用の抑制 [6] などに対し、高い予防効果または治療効果を示すことが明らかとなった。一方で、シリコン製剤摂取による副作用はこれまでのところ確認されていない。

おわりに

腸内で約24時間にわたり持続的に水素を発生させるシリコン製剤を摂取することで、体内で生成される活性酸素の中でも最も強い酸化力をもつOH ラジカルを顕著に抑制できることが示された。酸化ストレスは多くの疾患、特に慢性的な炎症の原因となるが、動物実験ではさまざまな慢性炎症モデルに対してシリコン製剤が高い改善効果を示した。

さらに、酸化ストレスは老化の進行にも深く関与していることが知られている。シリコン製剤によって酸化ストレスを抑制することで、健康寿命の延伸に寄与できる可能性がある。私たちは、本製剤を通じて健康長寿の実現に貢献したいと考えている。

参考文献

- [1] Y. Kobayashi, S. Matsuda, K. Imamura, and H. Kobayashi, *J. Nanopart. Res.* 19 (2017) 176-1-9.
- [2] Y. Kobayashi, R. Imamura, Y. Koyama, M. Kondo, H. Kobayashi, and S. Shimada, *Sci. Rep.* (2020) 10:5859.
- [3] Y. Koyama, Y. Kobayashi, I. Hirota, Y. Sun, I. Ohtsu, H. Imai, Y. Yoshioka, H. Yanagawa, T. Sumi, H. Kobayashi, S. Shimada, *Sci. Rep.* 12 (2022) 9634.
- [4] M. Shimada, Y. Kobayama, Y. Kobayashi, H. Kobayashi, and S. Shimada, *Sci. Rept.* (2023) 13:5707.
- [5] S. Kuribayashi, Kitakaze, Tsujimura, Imanaka, Ueda, H. Kobayashi, R. Imamura, and N. Nonomura, *Int. J. Urol.* (2025) 0:1-7.
- [6] H. Yanagawa, Y. Koyama, Y. Kobayashi, H. Kobayashi, and S. Shimada, *Biochem. Biophys. Rept.* 32 (2022) 101363.