月例卓話

大学発セレンディピティー IGP の創製小史 —アミノ酸から化粧品素材（ナールスゲン®）—

松　本　和　男*

(1) はじめに

今世紀に入り，生体分子あるいは関連物質における機能や反応を解析することにより，生体機能に関わる分子の振舞いを解明する，いわゆる,「ケミカルバイオロジー」の研究が活発化してきた．京都大学化学研究所の平竹潤教授（以下，H 教授と略）は，その少し前から生命の基幹物質であるグルタチオンおよび周辺化合物に関して，同分野の研究に取り組んできた．中でも，γ-Glutamyl transpeptidase（GGT）阻害剤に注力してきた．（文献 1，2）

先行化合物として，acivicin（抗がん剤指向）が脚光を浴びていたが，その副作用も問題視されていた．H 教授らはそれに代わる物質として，グルタチオンの化学構造の Cys-Gly の部分をミミックするホスホン酸ジエステルを組み込んだグルタチオン型化合物の「構造と GGT 阻害活性の相関性」に着目した．その結果,「2-Amino-4-{(3-(carboxymethyl) phenoxy) (methoxy) phosphoryl}butanoic acid」はヒト GGT に対する阻害活性が acivicin の 100 倍以上強力であり，さらに阻害の選択性（対ヒト GGT）も極めて高いことを確認した．

当時，H 教授の研究室の先輩であり，製薬企業の研究開発部門の要職にあった筆者にも報告があった．さらに，同化合物を抗がん系創薬のリードとして検討してほしいとの要望もあった．しかし，同系列の創薬は長期間，超多額な研究・開発費の観点から，即，社の方針に合わない理由で丁寧に断った．代わって，筆者は安全性の高い農薬（殺虫，抗菌・抗カビ，除草）を志向した網羅的な農薬の試験を奨めた．H 教授は即実行し，半年以上経過したある日,「全く無効」と沈んだ声で連絡してきた．医薬品指向を諦めさせ，奨めた農薬の可能性がなくなったことに筆者も責任を感じた．折角，発見された革新的な阻害剤（以下,「**GGsTop**」）を何らかの形で世に役立つ物へ展開する支援をしたいと意を固めた．同時に筆者自身，大学院時代の研究テーマは農薬の合成であり，有効性と毒性の開きに苦労した経験を想い出した．その経験からの発想で，農薬活性が無いことは安全性が高い可能性大と考え，H 教授を元気づけた．

そこで,「GGsTop」の安全性の高さを活かす道として化粧品を考えた．その切っ掛けは，2008 年頃に東北薬科大学の松本光雄教授から頂いた「グルタチオンとメラニン合成阻害に関する」論文にあった（文献 3）．この情報も含めて，H 教授と一緒に製薬企業時代にお世話になっていた大阪市立大学（現・大阪公立大）医学部の井上正康教授を訪ねた．同教授はグルタチオンの大家でもある．「GGsTop」の化粧品への活用につき，ご意見を聞きたかった．内因性グルタチオン産生の可能性を告げるや否や化粧品への活用を激励された．同時に雑談の中で化粧品業界でのコラーゲンブームの話に進んだ．その中で同大学・大学院（生活科学研究科）でもコラーゲン研究をされている湯浅勲教授と小島明子准教授（現教授，以下，K 准教授と略称）の話になった．同時に H 教授の指導を受けていた大学院生の韓立友氏（京都大学准教授）は web 検索で K 准教授らのアッセイ研究を確認し，コラーゲンアッセイを正式にお願

*㈱ナールスコーポレーション取締役会長

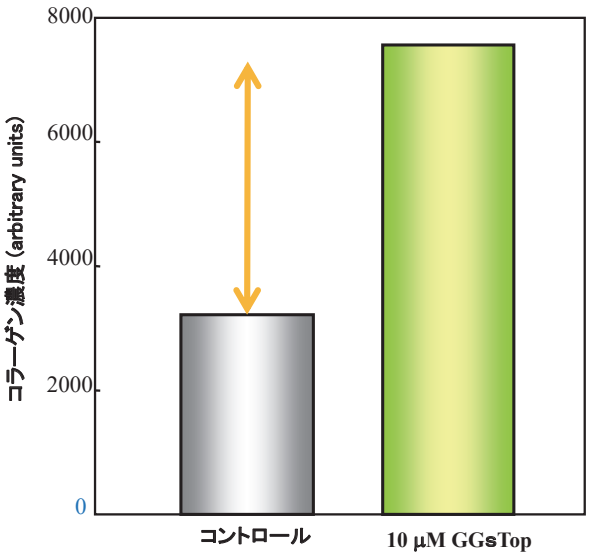
第 429 回京都化学者クラブ例会（令和 8 年 3 月 7 日）講演

いした．運よく，両大学の産学連携部門を介して共同研究となった（2009 年 4 月）．以下，セレンディピティーに基づくスキンケア素材の発見から大学発ベンチャーの設立と発展過程を概観したい．紙面の都合で詳細な基礎および臨床写真などは割愛させていただく．

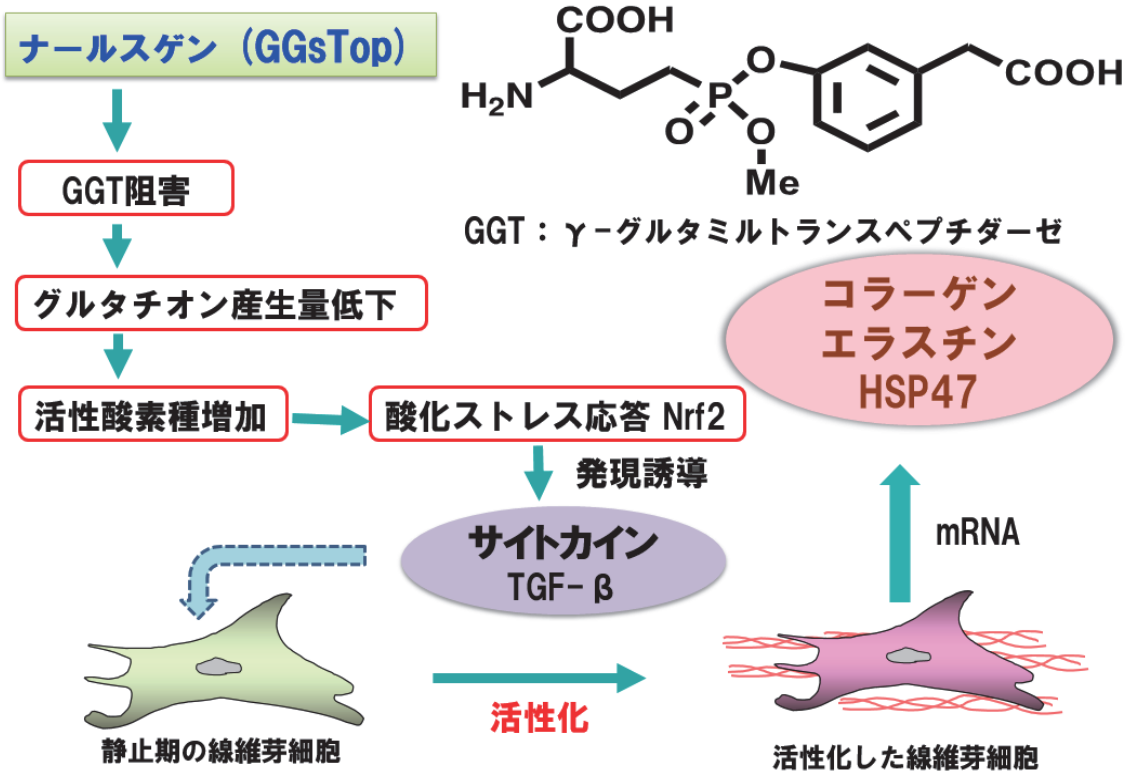
(2)「GGsTop」から「ナールスゲン®」化粧品（スキンケア素材）への道

京都大学と大阪市立大学の共同研究がスタートした直後，K 准教授から H 教授に「GGsTop はヒト皮膚線維芽細胞内コラーゲンの産生を顕著に亢進する．」（図・1）との吉報が届いた．（文献 4, 5）同時にエラスチン，HSP（ヒートショックプロテイン）47 産生亢進も確認された．作用メカニズムも提唱し，この革新的な研究成果を基にして H 教授らは「新規アンチエイジング化粧品原料の創製」（図・2）を目指し，平成 21 年（2009）度 JST（科学技術振興機構）の A-STEP プロジェクトへの申請に挑んだ．同プロジェクトの最終目標は，「大学発ベンチャーの設立」と明記されている．達成の期限も付記されていた．

化粧品素材として商品化するためにはヒト皮膚での有効性の確認が必須である．開発パートナーとして，（株）ドクターシーラボ（以下，D 社と略記）に参画して頂くことになった．起業家（後の経営者）の選定が難航したが，H 教授は締め切り日の直前に筆者の名前を申請した．2010 年 12



（図・1）ヒト線維芽細胞における GGsTop のコラーゲン産生（24hr 後）



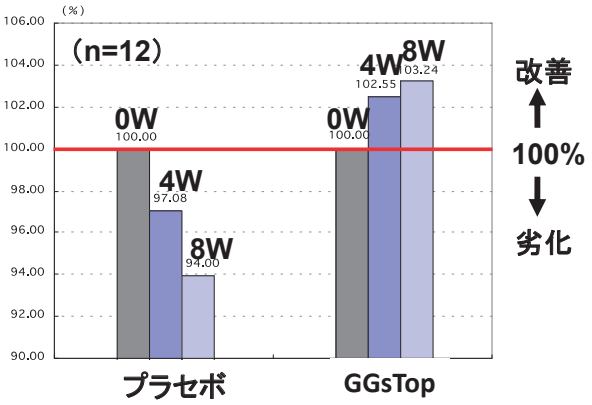
（図・2）GGsTop（後のナールスゲン®）の作用機序

月に採択され，大学としては多額の研究開発支援金が投入されることになった．即，H 教授がリーダーとなり『「GGsTop」プロジェクト』を立ち上げた．このプロジェクトのアドバイザーになって頂いた元・大手化粧品及び関連企業の要職経験メンバー（7 名）の精力的，協力的な活動により目標達成のムードと実績が目に見えてきた．

化粧品ビジネスにおいて，最も重要な判断基準になるのは「GGsTop」のヒト肌・皮膚に対する効果である．その担当の D 社から「ヒトでのモニタリングテストにおいて顕著な保湿効果（図・3）と共にシワ改善効果の発現も確認」との吉報があり，「GGsTop」は新しいタイプの“アンチエイジング化粧品（素材）”に適合することが確認された．D 社へ試料提供等に関し，H 教授研究室の渡辺文太助教（現・東京慈恵医大准教授）の迅速な対応がスピードアップにつながった．

同時並行で進めていた日本化粧品工業連合会の化粧品安全性評価指針に基づく 9 項目の「安全性試験」の成績も届いた．全て問題なしであった．拍車がかかってきた．

品質の安定性も重要である．「GGsTop」は物理化学的に加水分解されやすい性質がある．水の添加を極力抑える製剤化を検討（過酷試験）した結果，1% w/v の「ナールスゲン®」を含む 1% 含水 1, 3- ブチレングリコール溶液は室温（25℃）において，最低 1 年間は安定であることを実証した．これを最終剤型として開発に踏み切った．



（図・3） GGsTop のヒトモニター試験結果
（30～50 代の一般女性を対象）
（肌角質水分量の変化率）

これらの成果を基にして，京都大学・大阪市立大学発ベンチャー企業・株式会社ナールスコーポレーション［NAHLS CORPORATION：Nippon Amenity Health (based on) Life Science］を設立した（2012 年 3 月 2 日）．筆者が代表取締役に選ばれた．

国（Nippon）の機関 JST からの支援が大きかったことも念頭におき，「生命科学（Life Science）の研究に基づき，快適さ（Amenity）と健康（Health）に寄与する物質の提供を通じて，社会に貢献する」を基本理念とし，社名に反映した．さらに，本物質（「GGsTop」）の商品名をナールスの元（源）を意味する nahlsgen「ナールスゲン®」とした．設立時点の社員は 4 名であった．化粧品（スキンケア）素材「ナールスゲン®」の発売諸手続きを終え，設立してほぼ半年後から販売を開始した．

(3) 化粧品成分のレス化への道――大学発ベンチャーのイノベーション

「技術が良く，品が良くても売れない」との言葉をよく耳にする．画期的スキンケア素材であっても顧客に伝わらなければ買っていただけない．まず，「ナールスゲン®」の認知度を上げるためには，スキンケア素材としての特徴，価値を訴えていく必要がある．宣伝費ゼロの弱小ベンチャーゆえ，全体費用を抑えて宣伝費を捻出するために「ナールスゲン®」を配合した化粧品を自社製造販売することにした．その過程を振り返りたい．（文献 6–8）

製薬企業時代，薬物を皮膚に吸収させる簡単な方法として，薬物に微量の薄荷（メントール）＋エタノールの組み合わせが良いことを知っていた．そこで，最もシンプルな化粧品として，化粧水（ローション）に決めた．微量の薄荷，エタノールにはスキンケア作用がない．「ナールスゲン®」がスキンケア原料として有効であるか否かを実証するための処方である．この極めて単純なローションを「ナールスミントプラス®」と名付けて

製品化することにした．サンプル提供だけでなく，販売する商品にすることを考え，アドバイザー諸氏に伝えたところ，このような単純な成分だけの商品は化粧品市場では前代未聞であると猛反対された．もちろん，アドバイザー諸氏はこれまでの努力を真剣に考えて下さっていることも十分理解できた．一方，大学発ベンチャーでしかこのようなチャレンジができないことも理解していただけた．

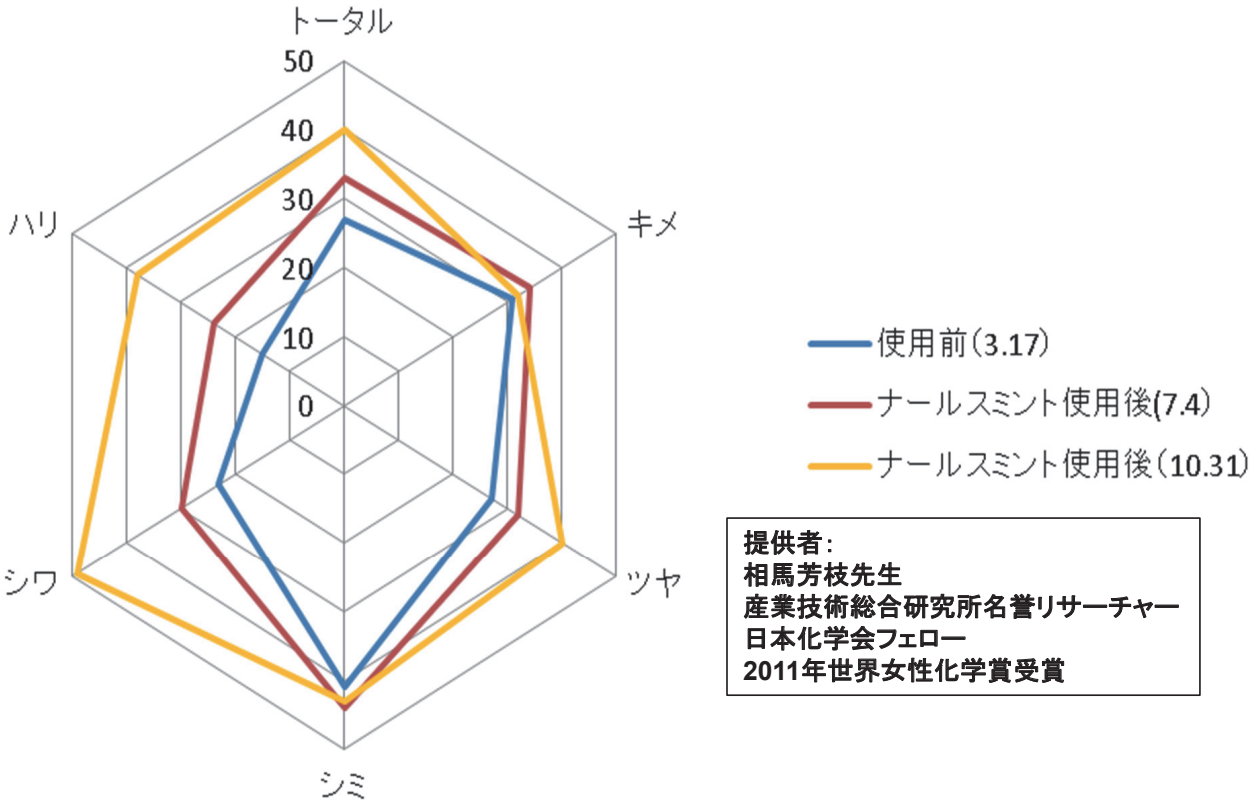
現に国内スキンケア化粧品の多くには，科学的根拠の乏しい何十以上の成分が配合されている．



（図・4） ナールスミントプラス®

成分が多くなればなるほど，成分間での化学反応が起こる可能性が高まる．さらに，皮膚上に棲みついた多くの微生物により分解が進むと化合物数もさらに増えると考えられる．それらの皮膚に及ぼす影響も無視できない．これから益々，世界的に SDGs（Sustainable Development Goals）が叫ばれる観点から，肌皮膚にやさしいスキンケア成分が求められる考え方を説いた．再度，多成分配合の化粧品が圧倒的に多い化粧品会社では，成分のレス化（化粧品成分を減らす）ができない現状もアドバイザー諸氏から聞かされた．最終的に，化学者（有機合成）の筆者の考え方にもうなづかれ，商品化への挑戦が始まった．

まず，本格的発売の前に所定の安全性試験を行い，「ナールスミントプラス®」を筆者の元職場（医薬品の安全性情報を提供する公的機関）の 20 名余の薬剤師の方々に使っていただいた．使用後，2，3 日して，「実感あり」との吉報をいただいた．その後も次々と朗報が続いた．同時に，モニターリング専門業者に依頼していたデータも良好であり安心した．多成分でなくても使用感（機能性）



提供者：
相馬芳枝先生
産業技術総合研究所名誉リサーチャー
日本化学会フェロー
2011年世界女性化学賞受賞

（図・5） ナールスミントプラス（化粧水）の効果⇒ SDGs に寄与

を感じていただけることがわかった．（図・5）

さらに，JSTnews（文献 5）を見て「ナールスゲン®」に関心をもっていただいた福岡市の佐野皮膚科クリニック（佐野徹院長，岡村典子副院長，以下，Sクリニックと略）にもテストしていただいた．特に「ナールスミントプラス®」の最少成分には，極めて興味をもっていただき，専門的なコメントをつけて，有効性，使用感を称賛していただけた．このような幸運に恵まれ，商品「ナールスミントプラス®」を東京，京都，大阪の大手百貨店でも取り扱っていただくことになった．幸運が続いた．二つのテレビ局の番組で，「社会への貢献」をテーマにした大学発ベンチャーの実例として取り上げていただいた．配合成分数が少ない理由と QOL 指向による社会貢献と皮膚への安全性に関連した，メディア効果が現れ，同化粧品が売れるようになってきた．

筆者自身は化粧品科学・ビジネスについては全くの素人であったが，ここにきてこの一連の流れの中で「スキンケアとベンチャー企業の生きる道」が少しわかってきた．その一つは，「QOL を通しての社会貢献，大学の研究の社会への還元」という理念であった．公的機関および民間からの支援や協力も得られるようになり，社名の認知度も上がってきた．各種団体から表彰されることも続いた．百貨店の顧客からの要望に応えて，後日，ジェルタイプの「ナールスミントゲル®」も発売することになった．

(4)「ダーウィンの海渡り」対策途上のセレンディピティー

わが国には特有の前例主義，歴史的な慣習と極度の慎重さが残っており，わが国のベンチャー発の優れた技術，新規物質物であっても，大手企業に採用されるにはかなりの時間がかかることを実感するようになった．むしろ，製薬企業時代の経験から国際市場を視野に入れ，国際的な競争に耐える革新的な物質，所謂，「Innovative Global Product：IGP」の創製を目指すことの方が早道かもしれないと判断した．そこで，「ナールスゲン®」の米国への導出を考え，同製品が米国に上陸ができた時点を以って，IGP 誕生，すなわち「ダーウィンの海」越えができたとした．ただ，そうは容易でないことも知っていただけに，大きなチャレンジでもあった．海外ビジネスのスタート時点から，いくつかの難関に出会った．俗に言われる「死の谷」（文献 9）からの経験を基に米国導出に至った経緯について述べたい．

①品質と価格⇒製法の検討

詳細を割愛するが，「ナールスゲン®」の販売・価格問題から「死の谷」に入った直後に，製造・品質に長けた人材・吉岡龍藏博士（現・取締役専務執行役員：筆者の製薬企業時代の協力者，以下，Y 博士と略）の参画を得た．同博士により，製法と精製法が大幅に改善できた上，米国向け要領も熟知しており，早めに対応策も確立できた．その過程で下記セレンディピティーに恵まれた．

製造委託先（K 社）に大量合成を依頼したある日，突如として，K 社の生産現場から知らせがあった．「ナールスゲン®」は非結晶（アモルファス）のため，その水溶液を膜濃縮し凍結乾燥して粉末状に調製するが，その水溶液を濃縮していたところ，結晶物が出たとの異変の報告があった．心配する声が多くなっていた最中，Y 博士から「結晶化が起こったのかも」との冷静な独り言があった．その後何日かして，同博士から，「ナールスゲン®」の水和物の「結晶」に間違いないと報告を受けた．まさに，第 2 弾の僥倖に恵まれた．準備した者にしか授からないモノであった．米国向けの製品については，医薬品に準じる品質管理（工場，設備，記録など）が要求されるが，初期段階から，それに耐える「ナールスゲン®」の品質とコスト面で，米国向け生産の道が整った．これが米国ビジネスの本格化の源になった．

②安全性の確認

「ナールスゲン®」の安全性については，化粧

品の日本の安全性試験項目を全てクリアーしている（既述）．一方，欧米への導出に関しては，化粧品原料の安全性試験には，一切，動物実験が禁止されており，それへの遵守が求められている．国内大手化粧品会社では，動物実験に代わる代替法として，自社で三次元皮膚モデル等を用いた代替法が開発されてきたとの情報もあったが，財政面で弱小ベンチャーでは手がでなかった．一方，化粧品は長期使用が多いので，医薬品以上に安全性を確認しなければならない．動物実験ができない状況で，如何に安全性を信用，理解していただくかが知恵の勝負と考えた．所定（上記）の安全性に加えて，できるだけ幅広く安全性を説明できるデータを集積できるかを考え，過去の経験などから思いつく試験を即実践した．まず，これまで開発研究として行なわれた培養細胞実験の過程で得られた安全性に関わる事項を拾いだした．加えて，それ以外の要点も列挙しておきたい．

- ヒト皮膚細胞実験における安全性知見：ヒト皮膚線維芽細胞，表皮細胞実験の過程では，全く細胞毒性は認められなかった．（大阪市大・K 准教授）
- ヒト歯周上皮細胞，線維芽細胞実験おける安全性知見：高濃度でも細胞毒性は全く見られなかった．（日大・松戸歯学部・田中陽子講師）
- カイコの幼虫：柔らかい外骨格・クチクラ層における毒性が認められなかった．（山口大農・小林淳教授）
- ショウジョウバエ：化粧品で配合される「ナールスゲン®」の 100 倍濃度でも毒性は認められず，むしろエイジングケア作用が認められた．（京都工芸繊維大・井上喜博教授）

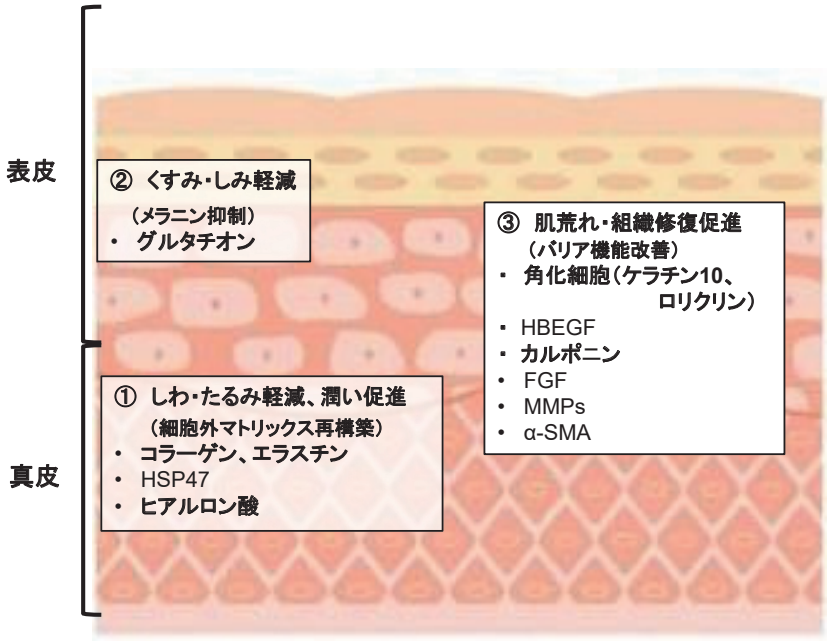
これらの事実を後述する R＋F 社との懇談時に安全性の傍証として話題にした．

③スキンケアに関する科学的エビデンス（EBC）と概念実証（POC）

これまで，「ナールスゲン®」は顔肌のつや・しみ・しわの改善に役立つ物質，すなわち，皮膚のコラーゲン，エラスチンなど繊維状タンパク質の産生を高める素材であることを訴えてきた．この過程で一番重要なことは，実際に使っていただいたユーザーからの評価（評判）が全てであると思った．その裏付けは自社製第 1 号の化粧水（ローション）「ナールスミントプラス®」の評価にあった．ユーザーからの評判は極めて良好であった．それも「若年層ではなく，中年以降の女性層である」との百貨店からの情報であった．これらの情報は，モニター段階での「使用後すぐに良さを感じる即効性あり」とも符号した．ユーザーにとって，使用感のある商品であれば，再度，購入となる．ベンチャーゆえに十分な宣伝はできなかったが，リピータが増えてきた．これはスキンケアの機能性が完全に認められたとする大きな自信になった．

関連して，筆者自身が皮膚の安全性を確認する目的で毎日，「ナールスミントプラス®」を全身にスプレーしていることを付記しておきたい．その中で口腔にも使用している．筆者の欲目かもしれないが，口臭予防効果，さらに口内炎にも有効性を感じていた．安全性の観点から身内の何人かだけに試し，再現性を確認した．

この現象は，「コラーゲン，エラスチン等の繊維状タンパク質の産生」だけでは説明し難く，他の要素（メカニズム）による効果かもと本気で考え，口腔ケアに関する勉強となった．すぐさま，口腔（粘膜）領域での保湿として，ヒアルロン酸が一般的であることを知った．そこで，「ナールスゲン®」にヒアルロン酸産生能があれば，上述の推論がさらに明らかになると考え，共同研究者の理化学研究所（横浜鶴見）の田中貴志博士（炎症・免疫領域のリーダ，以下 T 博士と略）に相談した．同時に関連の生物試験をお願いした．T 博士は早速にヒアルロン酸合成酵素系の実験を組み立てられ，「ナールスゲン®」投与の実験をして下さった．幸運にも，期待していた内因性ヒアルロン酸が確認できた．これで保湿効果は，内因性のコラーゲンに加えて，内因性ヒアルロン酸の



（図・6）スキンケア機能性の解明

効果が発現していることが証明された．一般のコラーゲン化粧品とは異なる特性を備えていることが謳えるようになった．

しばらくしてT博士から「ナールスゲン®」にTGF-β（サイトカインの一種）を添加すると，創傷治癒効果（FGF，HBEGF等の産生）様の機能も確認できたとの特筆すべき吉報が届いた．まさに，上記ヒアルロン酸産生現象を含め3番目のセレンディピティであった．この実証により,「ナールスミントプラス®」の機能性，即効性などが説明できるようになった．（図・6）同博士の実験では「ナールスゲン®」にTGF-βを添加するが，通常の肌皮膚（粘膜）の損傷部位ではTGF-βが産生される．敢えて，TGF-βを添加する必要がない．一方，その部位が正常状態になれば，TGF-βが不要となる．言い換えると，「ナールスゲン®」はホメオスタシス（恒常性）をもたらすと考えらえる．さらに追及していきたい．

(5) 米国大手化粧品会社から着目

プロジェクト時代の初期基礎研究の段階のデータでは，「ナールスゲン®」の機能性を十分に説明することが難しかったが，上記の発見は米国向け「ナールスゲン®」のIGPへと進展することになった．繰り返しになるが，「ナールスゲン®」による内因性コラーゲン等の繊維状タンパク質と同じくムコ多糖のヒアルロン酸が産生して保湿効果が高まる上に，皮膚細胞の活性化により，皮膚バリアが改善される考え方である．

関連して，その前後に同じくT博士から，表皮細胞においては内因性ケラチン系タンパク質等の産生も見出され，皮膚バリア機能の改善がさらに示唆された．イノベーションの連続に恵まれた．この研究の流れにおいて，皮膚ケアと同じく，口腔ケアへの展開も始めた．紙面の都合，ここでは口腔ケアについては割愛する．

換言すれば,「ナールスゲン®」は**EBC**（Evidence Based Cosmetics）に適合したスキンケア材として注目されることになった．ほぼ同時期，Sクリニックと顧客情報により**POC**（Proof of Concept）が解明した．その直後，突如，米国のRodan+Fields社（以下，R+F社と略）の副社長（Dr. Simon Craw，以下，Dr. Sと略）との面談になった．ほぼ3ヶ月後にも来日された．同Dr.も筆者と同じく有機化学者であることから，サイエンス中心の話が弾んだ．EBCおよびPOCのデータあれば，「ナールスゲン®」を使いたいと告げられた．準備に万全を期した．その後，各種契約，続いてサ

ンプル送付が始まり，「ダーウィンの海渡り」が夢でなくなってきた．サンプルの要請も日本では考えられないような多量であり，また，回数も多かった．ここで日米の大手企業間のスピードの差も実感した．

(6) Rodan+Fields 社とのビジネス開始⇒「ダーウィンの海」渡る

R+F 社の Dr. S は再々来日され，意見交換を重ねた．その後，上述の POC に関係するメカニズムや分子生物学的な専門性の高い質問などが増えてきた．ここでは，先の T 博士に対応していただいた．同博士は生命医科学研究センター・炎症制御研究チームリーダーであり，医師であり，炎症，免疫分野の世界的研究者（米国のハーバード大学でも 5 年余の研究歴）であったので，Dr. S に直接，「ナールスゲン®」の機能性や特徴などを詳細に説明していただいた．この場で同 Dr. は「ナールスゲン®」は EBC に適合する革新的な化粧品原料であることを完全に認識されたように感じた．

後日，本格的な契約に入り，価格の話にもなった．価格交渉などは，JTS 社（販売代理店）と米国の日本系商社（I 社）に委ねることにした．その後，製造現場（K 社）の査察も行われた．ますます「ダーウィンの海」を渡ることが濃厚になってきた．R＋F 社は，上昇中の米国の大手化粧品企業であることも運が良かった．

ビジネス開始前に同社（サンフランシスコ）を訪問した．最初の出会いから 4 年が経過した 2018 年の 5 月末であった．同社の幹部はじめ担当者との懇談の中では，「Kyoto Molecule」と呼ばれ，意気投合した．かなりの量の「ナールスゲン®」を購入していただく事になった．当時では，想定外の量でもあった．「ナールスゲン®」は「ダーウィンの海」を渡ることになった．2019 年の秋に「ナールスゲン®」配合の化粧品（スキンケア）の発売に際し，寸前の 9 月にテネシー州のナッシュビル市で Rodan+Fields Convention 2019 が開催され，筆者も招待された．大会場（1 万 3 千人以上の参加者）で，新製品記念展示や説明等が盛大に行われ，トップとも歓談することができた．説明会の一コマに「Kyoto Molecule」として「ナールスゲン®」の化学構造式が大写しされ，新製品（写真）に配合している紹介もあった．（図・7）



（図・7）

このように，「ナールスゲン®」は当ベンチャー企業設立後，7 年経って「ダーウィンの海」を越え，IGP に成長した．また，同化合物は世界的な課題になっている SDGs 相当物質でもあり，有用資源の活用の視点からも必ず世の中に役立つアミノ酸・リン酸素材であることを期待している．ここに，分子設計により「ナールスゲン®」の構造を考案・合成した故・H 教授の先見性を評したい．

(7) おわりに

IGP として米国導出が叶った直後の 2020 年初頭から世界的に新型コロナ禍期に入った．部屋に閉じこもり，改めて，「ナールスゲン®」の構造を眺めた．リン酸基をもつ極めて単純なアミノ酸化合物（分子量 331）は，何故，上記のような多様な生物活性を示すのか？　不思議さを感じるようになった．その頃，「生命の起源」に関する専門書など乱読していた時期でもあった．「生命の惑星―ビッグバンから人類までの地球の進化」の著書（文献 10）に出会った．「すべての生命は細

胞からできている．海洋で生まれた生物は陸上でも水が必須」などから始まり還元主義（還元論）の思考が「ナールスゲン®」との出会いと重なる点があるように感じた．また，「ナールスゲン®」の「リン酸基」と保湿の関係も知りたいと思うと同時に，リン酸と海洋の関係は？　との想いで本会に入会した．本会の「海洋化学研究」については，海洋汚染防止のための化学製品の絡みもある．一方，原始生物から現代に至る生物のほとんどに生体を守るバリアがある．そのバリアと水分（保湿）は一帯であることが原始生物からの進化からも読み取れるように思った．（文献 11）

「美」を提供する化粧品開発における多成分の積み上げ型も正当な手法であるが，一方，皮膚（人体）への安全性，地球保全の観点から還元論を適応して考えるのもイノベーションに繋がるように感じてきた．そのためには，一層，大学との関連・連携が必要視される．

以上

謝辞

当大学発ベンチャー設立前は，科学技術振興財団（JST）からの支援，設立後は近畿経済産業局，理化学研究所（横浜），京都大学，京都府，京都市などの公的機関から様々な支援をいただいた．さらに，皮膚クリニックを含め民間企業からも多くの支援をいただいた．ここに，関係者一同に深謝申し上げたい．

引用文献

1）Design, Synthesis, and Evaluation of γ-Phosphono Diester Analogues of Glutamate as Highly Potent Inhibitors And Active Site Probes of γ-Glutamyl Transpeptidase, Liyou Han, Jun Hiratake, Akane Kamiyama and Kanzo Sakata, Biochemistry, 46 (5), 1432–1447 (2007)

2）γ-Glutamyl transpeptidase（GGT）の新規阻害剤，平竹潤，和光純薬時報，76（3），2–6（2008）

3）グルタチオンのメラニン合成阻害機構，松本光雄，渡部俊彦，小笠原綾子，三上健，松本達二，YAKUGAKU ZASSHI，128（8），1203–1207（2008）

4）γ―グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）阻害剤によるコラーゲンおよびエラスチン産生能の亢進効果とそのメカニズム，湯浅（小島）明子，林綸子，韓立友，渡辺文太，平竹潤，湯浅勲，日本香粧品学会誌，36（2），93–100（2012）

5）研究成果を社会に還元するための戦略，JSTnews，2012（6），8–11（2012）

6）大学発ベンチャーの産み・育ての苦しみと期待，松本和男，近畿化学工業界，66（8），1–4（2014）

7）Amenity・Health Creative Product 創製への挑戦―アンチエイジングスキンケア素材と化粧品―，松本和男，第 36 回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」，13–15（2016）

8）スキンケア素材（ナールスゲン®）と化粧品の開発，松本和男，化学産業における実践的 MOT，一般社団法人近畿化学協会「MOT 研究会」編，化学工業日報社，233–249（2018）

9）大学発ベンチャー企業が開発した先導的スキンケア素材（第 1 回－第 3 回）～「ダーウィンの海」越えをしたナールスゲンの足跡～，松本和男，JAPIC NEWS,455（4），4–7，（2022）；456（5），4–7（2022）；457（6），4–8（2022）

10）生命の惑星　上　ビッグバンから人類までの地球の進化，チャールズ・H・ラングミューアー，ウォリー・ブロッカー著，宗林由樹訳，学術選書 096，京都大学学術出版会，2021

11）哺乳類の皮膚表皮バリア形成の関わった EVE の外適応，松井毅，実験医学，41（14），2224–2231（2023）

滋賀の食文化と琵琶湖の漁業

中　西　正　己*

滋賀の食生活は，近江米を使ったご飯と味噌汁・野菜・季節ごとの琵琶湖魚貝の四本柱を基本としてきたと言われています．滋賀県内には，湖魚の消費量に地域差があります．湖魚を食材とする度合いにより，**琵琶湖周辺地域・中域平野地域・周辺山系地域**の三地域に分けられます．**琵琶湖周辺地域**は，漁業が盛んな地域に近く，湖魚を日常的に食材にできる地域です（1995 年の湖魚利用量：150–200 kg/ 一世帯）．この地域は稲作と漁業の生業複合の歴史があります．**中域平野地域**は，時々湖魚を食材とする平野域です（1995 年の湖魚利用量：～40 kg/ 一世帯）．**周辺山系地域**は，湖魚を入手しにくい山麓地域です（1995 年の湖魚利用量：～20 kg/ 一世帯）．この地域では，湖魚は佃煮・煮つけなど保存の効く加工品として利用されていました．また，鯖街道・北陸道に面している朽木や余呉では日本海産の魚も食材としてきました．

1. 琵琶湖周辺の漁業と稲作の変遷

琵琶湖周辺の漁撈は，**1)．漁撈と稲作**（縄文時代）に始まり，**2)．**弥生時代に入ると**稲作**が始まり，**稲作**を主生業とした**漁撈の稲作内部化**が行われるようになり，長く続きました．**漁撈の稲作内部化時代**には，琵琶湖周辺の稲作住民は，稲作を主業とし，漁撈を行っていました．農繁期（5–6 月）には，日常的に漁撈が行われ，魚は日々食されていました．農閑期（12–1 月）には，お祭りなど特別な事業のある時に漁撈が行われました．当時の漁具は**ウケ**（**筌**：川や湖沼の水底に設置し，魚を捕獲する漏斗状の漁具＝竹や樹枝の細棒を縄や蔦で編んで筒状にし，一方を縛り他の一方に口を設けてそこから魚が脱出できないように漏斗状の〈かえし〉をつける．魚が流木などの陰影に集う習性を利用）を使用していました．農繁期（5–6 月）に漁獲された卵を持ったフナは，保存食として**馴れずし（フナずし）**に加工しました．農閑期に捕獲されたフナは主に**干物**として保存されたようです．**3)**．13 世紀（鎌倉時代）に入り，貨幣獲得を目的とした**専業漁業**が琵琶湖の菅島・沖島・堅田…などで誕生し，現在に至っております．当時の漁撈水域は，主に，湖岸水域・内湖・流入河川の河口水域でした．琵琶湖固有の漁法と言われている**エリ漁**（岸から直角に沖の方へ竹柵を並べ立てて，その先端部を囲むように逆 V 字形に竹柵を設置，岸に沿って回遊する魚が竹の障壁にぶつかり誘導されて沖に設置したツボに入り込む仕組み）が開発され大量の魚が獲れるようになりました．

2. 琵琶湖のフナを材料にした馴れずし（フナずし）

フナずしは，琵琶湖産の**ニゴロブナ・ゲンゴロウブナ・ギンブナ**と**近江米**の**米**，**若狭**と**伊勢産**の**塩**を材料に誕生した**滋賀の食文化**です（写真 1）．

フナの産卵期（5–6 月）に捕獲された**子持ちブナ**を桶の中で**塩漬け**し，2 か月ほど保存します．2 か月後，**塩漬け**した**フナ**を取り出し，水で洗った後，**ご飯**を魚体全体に塗り付け，再び桶に入れて保存し，**乳酸発酵**（$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2CH_3CH(OH)COOH$，**ホモ乳酸発酵**）させます．12–1 月頃に桶から**フナ**を取り出し賞味します．

魚などを米飯と一緒に漬け込み，**乳酸発酵**（ホモ乳酸発酵）させてつくる**馴れずし（フナずし）**は，

*京都大学名誉教授，総合地球環境学研究所名誉教授

第 430 回京都化学者クラブ例会（令和 8 年 4 月 4 日）講演



写真 1. フナずし（馴れずし）

インドシナ半島の北端から中国の雲貴高原にかけての地域で初期水田稲作民の**淡水魚の保存会**で誕生したと言われています．後に，長江から**水田稲作農業**と共に日本の九州を経て**滋賀県**に伝わったと考えられています．当時，日本では，**湖魚**や**海産魚**を利用し，各地で**馴れずし**が普及し，13 世紀頃には，「**近江国の名物**」として「**フナずし**」が広く知られるようになり，**将軍や貴人の宴会**に「**フナずし**」が供されました．現在では，琵琶湖周辺の**神社の神饌**として「**フナずし**」が捧げられています．

3. 琵琶湖八珍・琵琶湖裏八珍（八珍：8 種の珍味）

近年，琵琶湖の湖性がこもり琵琶湖でしか味わえない魚 8 種を食材とした料理（**琵琶湖八珍**）と他府県産が混在している魚や養殖魚 8 種を食材とした料理（**琵琶湖裏八珍**）が 2013 年に選定されました．

1)．琵琶湖八珍

1. **ビワマス**（固有種）：お造り・にぎりずし・煮物・茶碗蒸し・アメノイオご飯… 2. **コアユ**：生ヒウオ・釜揚げ・三杯酢・佃煮・ヒウオ豆・アユ飯・天ぷら… 3. **ニゴロブナ**（固有種）：馴れずし・お造り… 4. **ホンモロコ**（固有種）：白焼き・南蛮漬け・佃煮・天ぷら… 5. **ハス**：塩焼き・フライ・馴れずし・煮物… 6. **イサザ**（固有種）：揚げもの・佃煮・イサザ豆… 7. **ゴリ（ウロリ）**：釜揚げ・吸い物・佃煮… 8. **スジエビ**：塩茹で・佃煮・エビ豆・唐揚げ・酢の物・味噌煮…

2)．琵琶湖裏八珍

1. **ウナギ**：蒲焼… 2. **コイ**：煮つけ… 3. **シジミ**：佃煮・炊き込みご飯・味噌汁… 4. **ナマズ**：お造り・蒲焼… 5. **ウグイ**：佃煮・フライ・馴れずし… 6. **イワナ**：お造り・塩焼き・甘露煮… 7. **ドジョウ**：蒲焼・鍋… 8. **ギギ**：蒲焼き…

4. 琵琶湖の漁業

「**琵琶湖は漁法の博物館**」といわれるように**多様な漁法**があり，**魚種の異なる生活型に適した漁法**を開発し，実践してきました．

4-1. 漁獲量の経年変化と漁獲法

貴重な食材となる琵琶湖の漁獲量の経年変化（1955–2020 年，農林水産省水面漁業生産統計調査）を図 1 に示しました．

マス（主にビワマス）とアユの漁獲量の経年変化は，他の魚類に比べ少し小さいように見えますが，コイ・フナ・イサザ・ホンモロコ・ハス・エビ・貝（主にセタシジミ）の漁獲量は 1995 年以降激減しています．

1)．マス（主にビワマス，サケ科）

(i)．漁獲量：1955 年（68 トン）を除き比較的安定した年変動を示しています．

(ii)．漁獲法：刺網（帯状の網地を使い魚を網目に差し込ませたり，絡ませたりして獲る漁具）

2)．アユ（キウリウオ科）

(i)．漁獲量：1965–1990 年にかけて 308 トンから 1,832 トンと不規則に変動しています．アユの寿命は，1 年なので産卵数とその後の生き残り・成長の良し悪しで漁獲量は大きく変動します．産卵数は，親魚の数と産卵期（秋）の河川の水量・水温に左右されます．

(ii)．漁法：エリ漁と追いさで網漁

エリ漁：成長に伴い沖合から沿岸に回遊するア

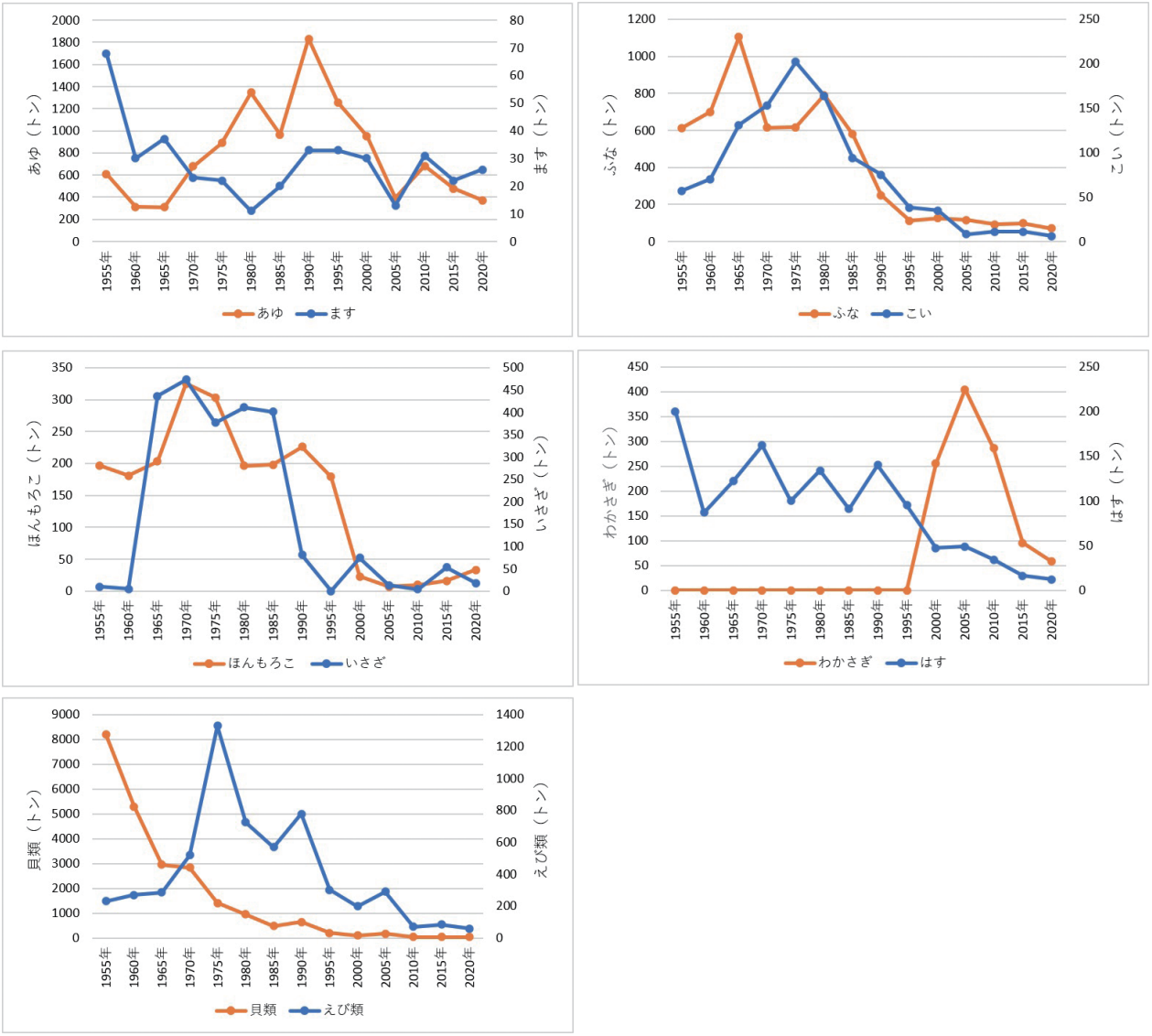


図 1. 琵琶湖の漁獲量の経年変化

ユを獲る漁法（12 月から翌年の 8 月）です．**エリ漁**により漁獲されたアユの多くは，活魚として出荷され，多くの河川に放流されたり養殖に利用されます．

追いさで漁：カラスの羽を紐に結わえ長い竹竿に着け，沿岸水域に生息するアユの群れを追いさで網に追い込んで捕えます．

他に，川を遡上するアユを獲る漁法として**簗漁**があります．沖合を回遊するアユを獲る**刺網漁**やアユの**沖すくい漁**（船首に装備した大きな網でアユの群れをすくい上げる漁法）で漁獲することもあります．

3)．<u>コイ</u>（コイ科）・<u>フナ</u>（ニゴロブナ・ゲンゴロウブナなど，コイ科）

(i)．**漁獲量**：コイ・フナの漁獲量もアユ同様に不規則な変動をしています．コイは 1985 年頃から，フナは 1990 年頃から減少し続けています．コイ・フナの漁獲量の減少の原因は判っていませんが，産卵期に琵琶湖の水位低下などが関係しているのではないかと言われています．コイは一時的にコイヘルペスに感染して減少したことがあります．

(ii)．**漁獲法**：コイは**エリ漁**などで他の魚と混獲されています．**フナ**は**刺網**や**沖引き網漁**で漁獲されています．

4)．イサザ（ハゼ科）

水深60 m以浅の泥底に生息し，産卵期(3–6月)に湖岸の石礫帯に産卵します（雄のイサザは卵を守ります)．仔魚期は水深30 mより浅い湖岸水域で浮遊生活をし，稚魚期に入ると30 m以深の水域に移動し，泥底生活をします．動物プランクトン・ヨコエビ・ユスリカの幼虫・付着藻類などを餌として生活しています．寿命は1–2年で産卵後に死にます．

(i)．漁獲量：1960年（5トン）から1965年に377トンに急増し，その後，1985年（401トン）まで高い漁獲量を維持しますが，1990年以降に激減（0–81トン）し，現在に至っております．イサザの年間漁獲量の変動原因は未解明のようです（餌を巡ってアユと負の関係にあるとの報告がありますが…)．

(ii)．漁獲法：沖引き網漁です．

5)．ホンモロコ（コイ科）

成魚は，夏に水深5 m以深の水域で群れ生活をし，冬になると30–40 m以深の水域で群れ生活をします．産卵期（3–7月）に入ると湖岸のタチヤナギの根や水草などに産卵します．動物プラクトン・ヨコエビ・ユスリカの幼虫などを餌としています．

(i)．漁獲量：1955–1995年には年間漁獲量が179–325トンありましたが，2,000–2,020年になりますと7–33トンと激減します．激減の原因については明らかではありませんが，産卵場である湖岸水域の劣化（ヨシ群落の激減・水位低下による内湖・湖岸水域の干上がり，そして外来魚，オオクチバスなどによる捕食圧の増大など）が考えられます．

(ii)．漁獲法：秋に沿岸帯から沖帯に移動する魚群，春に産卵のため湖岸水域に移動する魚群は，**刺し網漁**で，沖合の深部で越冬する魚群は，**沖引き網漁**で捕獲します．

6)．ハス（コイ科）

流入河川や湖岸水域の礫帯に産卵（5–7月）し，沖合に移動します．成魚（8–20 cm）は，子魚を食し，沖合を主な生活の場としています．

(i)．漁獲量：1955–1990年にかけては，年間漁獲量の変動は，87–200トンでしたが，2,000年以降，激減（12–47トン）します．激減の原因は不明ですが，ハスの需要の低下も原因の一つかもしれません．

(ii)．漁獲法：ハスの幼魚は，**沖引き網**で，成魚は**刺し網**で捕獲します．産卵のため川に遡上する時期には，**簗漁**で捕獲します．

7)．ワカサギ（キウリウオ科）

(i)．漁獲量：1960年代？に食材として利用するため琵琶湖に放流された外来魚です．2,000年に初めて漁獲（255トン）され2010年に最大漁獲量（404トン）に達した後，激減し現在に至っております．激減の原因はよくわかりません．

(ii)．漁獲法：秋から冬にかけては**沖引き網**，幼魚期である初夏には**エリ漁**で獲ります．

8)．エビ（スジエビなど）

(i)．漁獲量：1975年（1,326トン）をピークに減少が続いています（2020年には漁獲量は58トン)．漁獲量の減少の原因は不明ですが，需要の減少があるのかもしれません．

(ii)．漁獲法：沖引き網と**エビタツベ**

9)．貝類（主に**セタシジミ**）

(i)．漁獲量：1955–1975年の漁獲量は，8,205–1,412トンでしたが，その後，2010–2020年には41–47トンに激減しました．その大きな原因は，1960年頃から除草剤の流入や総合開発による沿岸水域の形状変更などにより，貝の生息環境の劣化が考えられます．

(ii)．漁獲法：貝引き網漁などがあります．

近年，琵琶湖の魚介類の漁獲量が激減しつつあることが判りました．漁獲量の減少について科学的な検証は不充分な状態であるようです．漁獲量の減少の原因として1）**産卵・仔稚魚の生育の場である湖岸水域の形状変更**などによる**劣化，**流入河川上流に**ダム**が**建設**され，**流入河川・湖沼**の水

位変動の**季節性の喪失**，**地球温暖化**による**水温上昇**などで**琵琶湖の水温など物理的環境の季節性の喪失などが魚介類の産卵・孵化など生活史を不安定な状態にしているのかもしれません．外来魚による捕食圧**も一つの原因との説もあります．

琵琶湖の漁業就業者の減少も漁獲量の減少に関係しているかもしれません（図 2）．

近年，食材の流通機構が普及し，多様な食材が容易に入手できるようになり，琵琶湖産魚介類に依存する人が少なくなっていることも琵琶湖の漁獲量減少につながっているのではないでしょうか．琵琶湖西岸の和邇浜沖に設置されている**えり**も機能を失った状態の姿です．

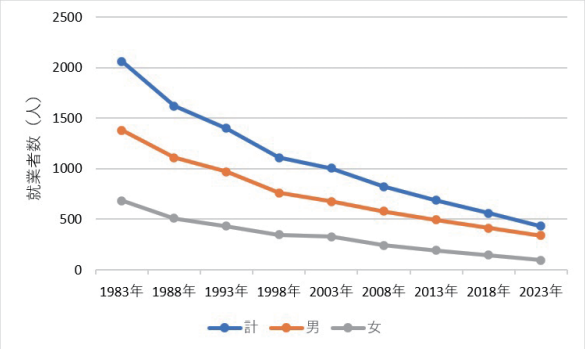


図 2. 琵琶湖漁業の自家漁業就業者数の経年変化

謝辞

「琵琶湖の漁獲量の経年変化」・「漁業就業者の経年変化」・「漁獲法」に関する貴重な資料を提供いただいた一瀬諭様（滋賀県琵琶湖環境科学研究センター）及び西井明久様（滋賀県庁水産課長）に感謝します．

引用文献

1. 滋賀大学湖沼実習施設篇（1992）：琵琶湖を考える　新草出版　pp. 226
2. 滋賀県ミュージアム活性化推進委員会（2015）：おいしい琵琶湖八珍―文化としての湖魚食　pp. 134
3. 大沼芳幸（2017）：琵琶湖八珍―湖魚の宴絶品メニュー　海青社　pp. 196