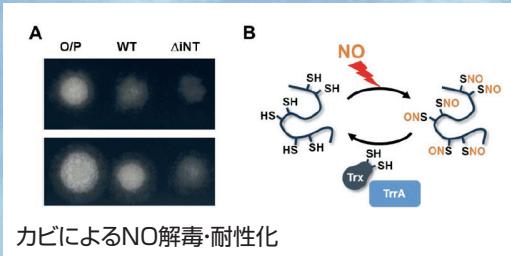
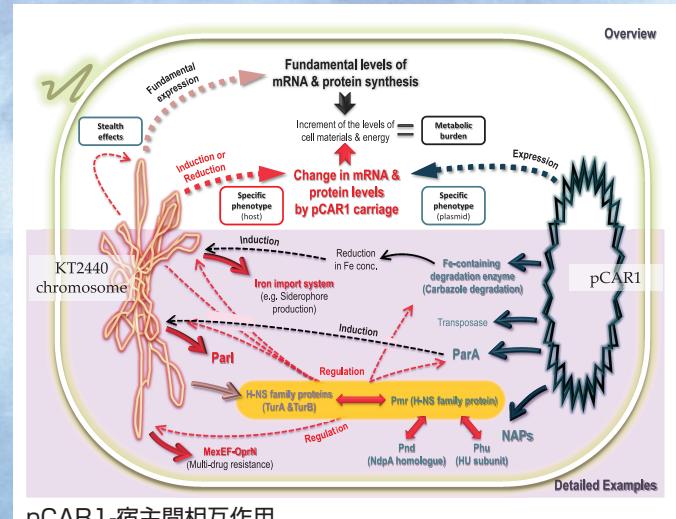
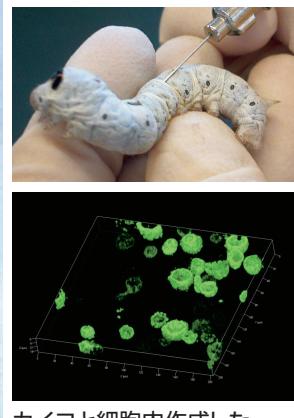
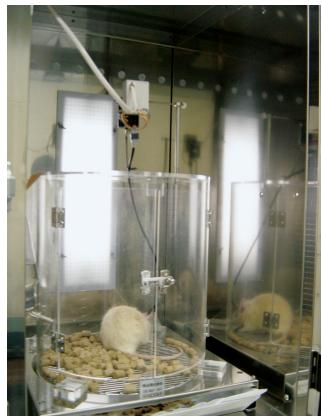
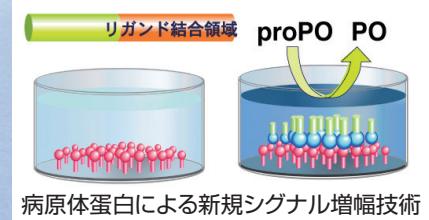
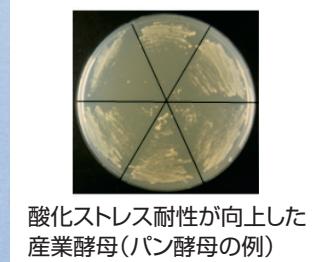
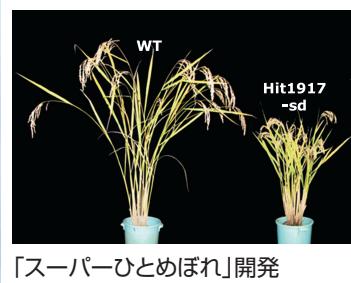


基礎的研究業務

追跡調査結果（平成26年度）のエッセンス

新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業



カビによるNO解毒・耐性化

基礎的研究業務
追跡調査結果(平成26年度) のエッセンス

新技術・新分野創出のための
基礎研究推進事業



Contents

調査方法の概要	1
詳細調査事例（7課題）	
[一般型]	
1. SuperSAGE法を利用したイネ-いもち病菌相互作用 の解析	2
2. 酵母の発酵環境ストレス適応機構の解明と新規な 発酵生産系開発への基盤研究	4
3. 昆虫が有する病原体認識システムの解明とその利用	6
4. 自然な睡眠覚醒調節作用を持つ天然素材の探索に 関する研究	8
5. 高次タンパク質の大量発現用バクミドの開発及び応用	10
[若手研究者支援型]	
6. 環境中での細菌の環境汚染物質分解能を支配する プラスミド機能の解明	12
7. 糸状菌の低酸素応答機構の解明と利用	14
概況調査結果のポイント	16

調査方法の概要

調査目的

研究終了後5年を経過した研究課題について、その成果の発展の状況や科学技術的・経済産業的・社会的波及効果等を追跡して把握し、事業運営の参考にすると共に、その結果を広く公表し事業に対する国民の理解を深める。

調査対象

平成20年度に終了した新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業の22課題。

事業	タイプ	課題名	研究代表者（事業当時所属機関）
新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業	一般型	SuperSAGE法を利用したイネ-いもち病菌相互作用の解析	寺内 良平（財団法人岩手生物工学研究センター）
		イネの逆遺伝学及び逆エピ遺伝学的技法開発と機能解析	飯田 滋（大学共同利用機関法人自然科学研究機構基礎生物学研究所）
		酵母の発酵環境ストレス適応機構の解明と新規な発酵生産系開発への基盤研究	高木 博史（福井県立大学生物資源学部）
		昆虫が有する病原体認識システムの解明とその利用	倉田 祥一朗（東北大学大学院薬学研究科）
		自然な睡眠覚醒調節作用を持つ天然素材の探索に関する研究	裏出 良博（財団法人大阪バイオサイエンス研究所分子行動生物学部門）
		セスキバニア-Azorhizobium caulinodans系を用いた根粒成熟の分子メカニズムの解明	小柳津 広志（東京大学生物生産工学研究センター）
		相同組換え開始酵素Spo11による新世代ゲノム加工技術	柴田 武彦（独立行政法人理化学研究所）
		動物ゲノム情報の多面展開を目指したDNAメチル化プロフィール解析	塙田 邦郎（東京大学大学院農学生命科学研究科）
		ネムリュスリカの極限環境に対する耐性の分子機構の解明	奥田 隆（独立行政法人農業生物資源研究所）
		分子生物学の新しいモデル生物としてのミツバチの開発と利用	久保 健雄（東京大学大学院理学系研究科）
	若手研究者支援型	マダニの生存戦略と原虫媒介のinterfaceに関する分子基盤の解明	藤崎 幸蔵（帯広畜産大学原虫病研究センター）
		核移植と染色体操作を組み合わせた新規手法による魚類細胞クローニングおよび遺伝子ターゲティング技術の開発	若松 佑子（名古屋大学生物機能開発利用研究センター）
		高次タンパク質の大量発現用バクミドの開発及び応用	朴 龍洙（静岡大学農学部）
		昆虫免疫応答変化によるアンチ・インセクトベクターの開発	嘉穂 洋陸（東京大学大学院薬学系研究科）
		シロアリの卵運搬本能を利用した駆除技術の開発	松浦 健二（岡山大学大学院自然科学研究科）
		微生物を用いたペプチドの大量生産法の開発	相沢 智康（北海道大学大学院理学研究科）
		カイコゲノム研究基盤を活用した昆虫の比較ゲノム解析	安河内 祐二（独立行政法人農業生物資源研究所）
		環境中の細菌の環境汚染物質分解能を支配するプラスミド機能の解明	野尻 秀昭（東京大学生物生産工学研究センター）

※ヒアリングを実施した7課題

調査の種類・方法

- ①概況調査：採択された22課題を対象とし、各研究者に対するアンケートにより現在の研究状況を把握。
- ②詳細調査：①のうちの7課題を対象とし、ヒアリングおよび種々の検索により詳細な成果や効果の内容を把握。
- ③有識者のコメント：②の取りまとめに対する外部有識者のコメントを収集。

調査項目

- ①研究テーマ、研究チームのその後の研究の継続・発展状況
- ②科学技術的・経済産業的・社会的波及効果、人材育成効果

SuperSAGE法を利用したイネ-いもち病菌相互作用の解析

新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業

(一般型：平成16年度－20年度)

【研究代表者（現所属機関）】

寺内 良平（公益財団法人岩手生物工学研究センター）



研究の背景

イネのいもち病菌抵抗性機構およびいもち病菌のイネ感染機構の解明は、安定したイネ生産にとって最も重要な課題の一つである。イネいもち病の研究は日本では伝統的に行われてきており、本研究チームは後発であったが、遺伝子単離や解析技術を活用することで事業実施前から一定の成果を上げていた。

本研究で利用したSuperSAGE法は遺伝子発現を調べるもので、その元になるSAGE法が米国で1995年に開発されていた医学向けの技術であり、これを研究代表者らが植物向けに改良した。

研究の概要

イネのいもち病菌抵抗性機構およびいもち病菌のイネ感染機構に関して、詳細な分子機構の解明に焦点を当てて基礎研究を実施した。また、機構解明の結果を応用し、実用につなげるための技術を開発することにより、いもち病に強いイネを作ることを狙った。特に、植物がどのように防御するか、および病原菌がどのように植物防御機構をだまして侵入するかに着目し、その機構を解明することを狙いとした。

研究の体制

全て財団法人岩手生物工学研究センター内で体制が組まれた。

SuperSAGE法によるイネ-いもち病菌相互作用の遺伝子発現解析

SuperSAGE-RNAi法の確立

イネおよびいもち病菌におけるTILLING法の確立

イネの形質転換による遺伝子機能解明

イネで同定された遺伝子の双子葉植物における機能解明

いもち病菌の遺伝子破壊

タンパク質相互作用の解析

財団法人
岩手生物工学研究センター

寺内 良平、松村 英生

松村 英生

神崎 洋之、藤澤 志津子

神崎 洋之、藤澤 志津子

伊東 明子

齋藤 宏昌、藤澤 志津子、伊東 明子

神崎 洋之

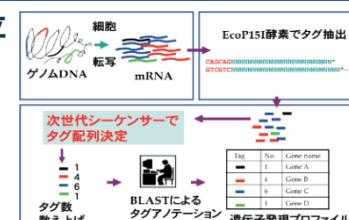
事業期間中の研究成果

SuperSAGE法によるイネ-いもち病菌相互作用の遺伝子発現解析

- 次世代シーケンサー用のSuperSAGEプロトコルを開発
- イネ-いもち病菌相互作用の同時遺伝子発現解析実施に成功

SuperSAGE-RNAi法の確立

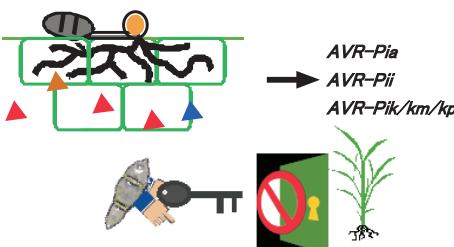
- 26塩基のSuperSAGEタグ配列を整列化したマイクロアレイによるSuperSAGE-array法を開発



SuperSAGE法と次世代シーケンス技術の合体

イネおよびいもち病菌におけるTILLING法の確立

- 日本産いもち病菌ゲノム配列を解読し、新規非病原力遺伝子AVR-Pia, AVR-Pii, AVR-Pik/Pikm/Pikpを単離



タンパク質相互作用の解析

- いもち病菌から分泌されるエフェクタータンパク質を多数同定
- イネとの相互作用解明に着手

イネで同定された遺伝子の双子葉植物における機能解明

- 多数のいもち病菌因子および植物因子を双子葉植物（ベンサミアナタバコ）において過剰発現し、その機能を解明



イネの形質転換による遺伝子機能解明

- 北日本で重要な水稻品種「ひとめぼれ」突然変異系統、約8500系統を作出

関連研究の発展状況

中課題

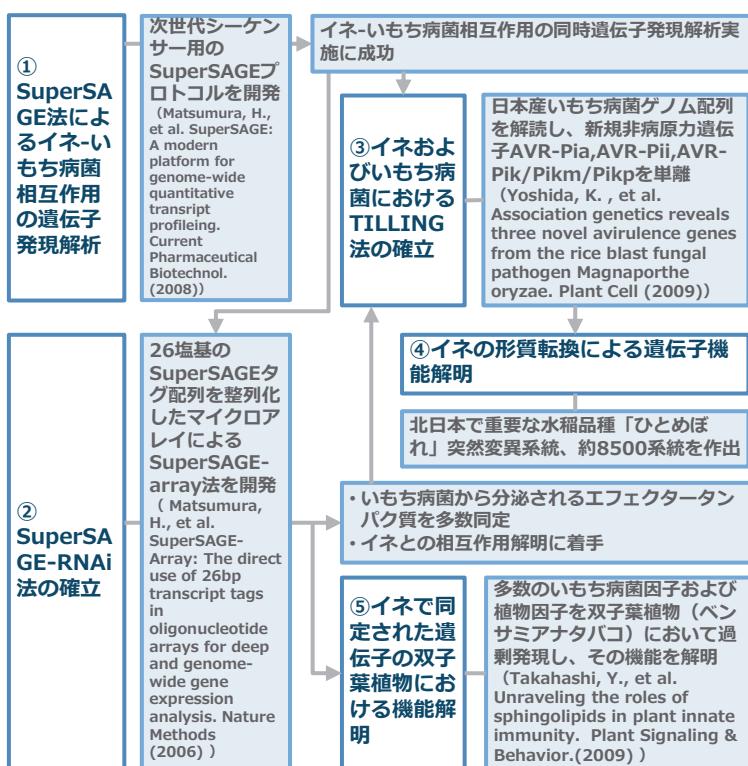
研究成果

特許出願

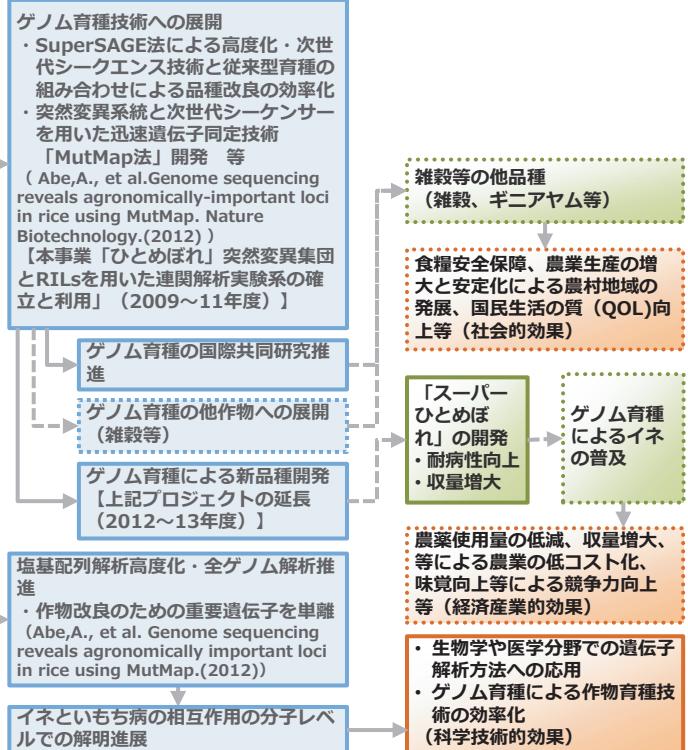
実用化

効果

事業実施期間中（平成16－20年度）



事業終了後（平成21年度－現在）



※点線部は将来的に実現が期待されるものを意味する

研究の発展状況・新たな成果

論文被引用数と特許出願数



4つの波及効果



- SuperSAGE法による高度化・次世代シーケンス技術の生物学・医学での応用
- ゲノム育種による育種技術の効率化



- 農薬使用量の低減、収量増大等による農業の低コスト化、味覚向上等による競争力向上等の期待



- 日本の国際貢献（ゲノム解析技術のナジエリアでの共同研究）
- 食糧安全保障、農業生産の増大と安定化による農村地域の発展、国民生活の質(QOL)向上等への貢献の期待



- 内外の大学等で活躍する研究人材の育成

今後の展開

イネといもち病の相互作用の分子レベルでの解明進展

ゲノム育種の他作物への展開（雑穀等）

ゲノム育種による新品種の普及促進

有識者のコメント

本研究で開発された次世代シーケンサー用SuperSAGE法およびSuperSAGE-array法は、複数の遺伝子の同時発現解析と機能解析を可能にし、その後の研究によってゲノム育種の高度化を実現させた。これらの成果は、イネのみならず他植物への応用も可能であり、植物育種や、植物育種学、植物遺伝学、植物生理学など植物科学の発展に波及しつつある。本研究とその後の継続研究によって開発された高度ゲノム育種は、作物の国際競争力向上につながる品種を短期間で開発しうる可能性を有している。この視点に立った実用化研究のさらなる発展を期待している。現在、新たな育種技術としてのゲノム編集技術の開発が国内外で進められている。これら技術を融合させた研究の発展にも期待したい。

酵母の発酵環境ストレス適応機構の解明と新規な発酵生産系開発への基盤研究

新技术・新分野創出のための基礎研究推進事業

(一般型：平成16年度－20年度)

【研究代表者（現所属機関）】

高木 博史（奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科）



研究の背景

パン類や酒類などの製造に重要な酵母は種々の発酵環境において、冷凍・エタノール・乾燥・低温・高浸透圧・酸化など多様なストレスを受けながら機能を発揮しているが、ストレスによって細胞内タンパク質は正常な構造が崩れ、機能を失った「異常タンパク質」になる。また、それぞれのストレスに強い産業酵母（パン酵母、清酒酵母、ビール酵母など）が開発されていたが、技術的な完成度は不十分であり、またストレス耐性のメカニズムも不明であった。なお、当時「冷凍生地製パン法」の普及が始まっていたが、パン生地を冷凍保存すると、酵母が死滅し、パンが膨らまないという問題があったため、製パン業界には冷凍ストレスに強いパン酵母（発酵力を維持できるもの）に対するニーズがあった。

研究の概要

本研究では、研究代表者等が見出した「異常タンパク質の生成回避・検知処理機構」を中心に酵母のストレス適応機構を解明することを目的とした。また、実用ストレス条件下における酵母の遺伝子発現ネットワークを解明し、ストレス適応機構の理解に役立てること、さらに、各機構の高機能化と高度利用により、優れたストレス耐性を有する産業酵母の作製と実用化に向けた開発技術を確立することを目的とした。

研究の体制

本事業では、研究代表者が酵母の新しいストレス耐性機構に関する遺伝子・代謝系の解析等の基礎研究を担当するとともに、応用研究についてはパン酵母と清酒酵母をそれぞれ食品総合研究所、酒類総合研究所という専門機関が担当する、合理的な研究体制が構築された。

異常タンパク質の生成回避・検知処理機構の解明

奈良先端科学技術大学院大学

高木 博史

パン酵母におけるストレス耐性の網羅的解析と新機能開発

バイオサイエンス研究科

島 純

清酒もろみにおける酵母の遺伝子発現ネットワーク解析とその応用

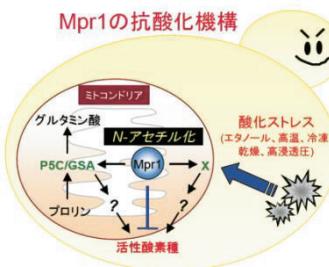
独立行政法人農研機構食品総合研究所

下飯 仁

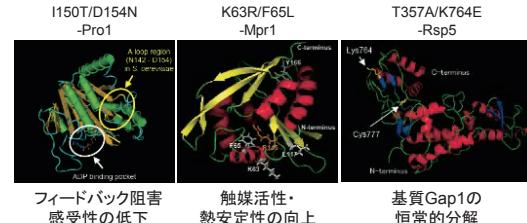
事業期間中の研究成果

異常タンパク質生成を伴うストレスに対する酵母の適応機構の解明

- 酵母の新規なストレス適応機構を解析
 - プロリンの細胞内含量と局在の重要性
 - アセチル化酵素Mpr1のプロリン代謝を介した抗酸化機構
 - ユビキチンリガーゼRsp5の異常タンパク質処理機構等

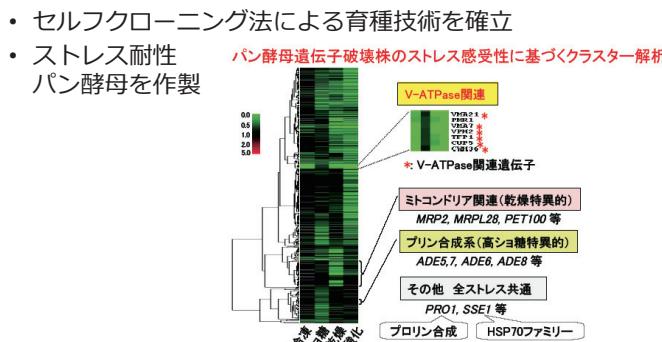


- ストレス適応に重要な各酵素(Pro1, Mpr1, Rsp5)について、遺伝子へのランダム変異導入



発現酵母におけるストレス耐性の向上（高機能化）

パン酵母におけるストレス耐性の網羅的解析と新機能開発



清酒もろみにおける酵母の遺伝子発現ネットワーク解析とその応用

- 清酒酵母のエタノール適応機構発見
- 高濃度エタノール生産への効果を実証

遺伝子破壊株	平均エタノール濃度（%）
親株	14.63
BRE5	15.98
BUL2	15.11
DOA4	15.80
UBC3	16.53
UBI4	16.38
UBP2	16.01
UBP3	16.53
UBP6	15.83

関連研究の発展状況

中課題

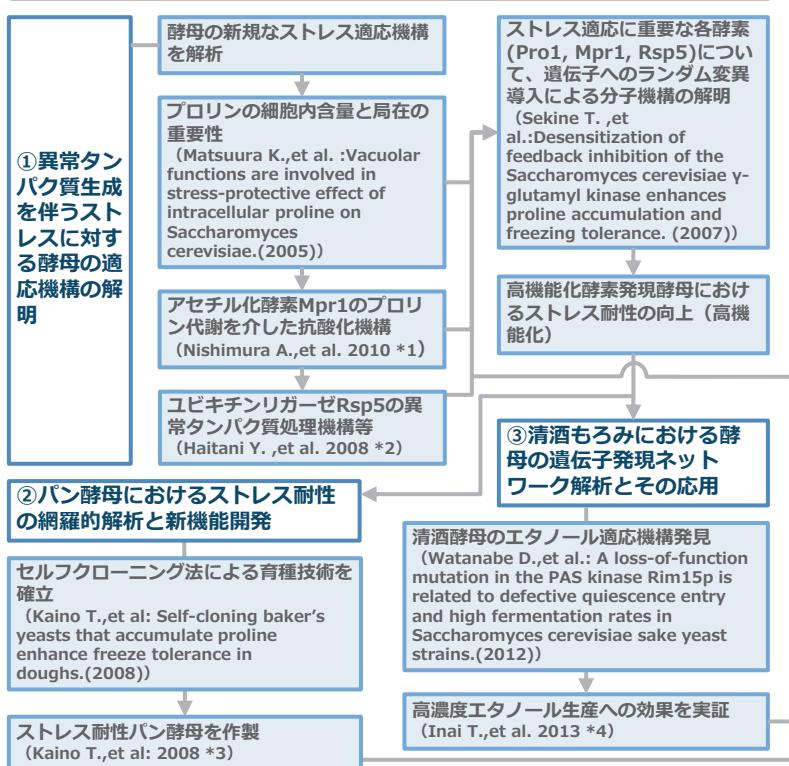
研究成果

特許出願

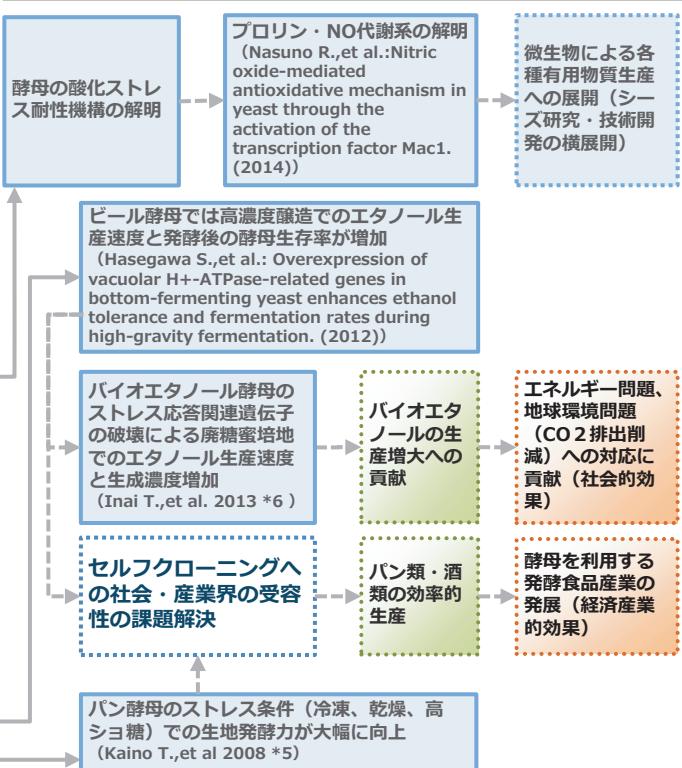
実用化

効果

事業実施期間中（平成16－20年度）



事業終了後（平成21年度－現在）

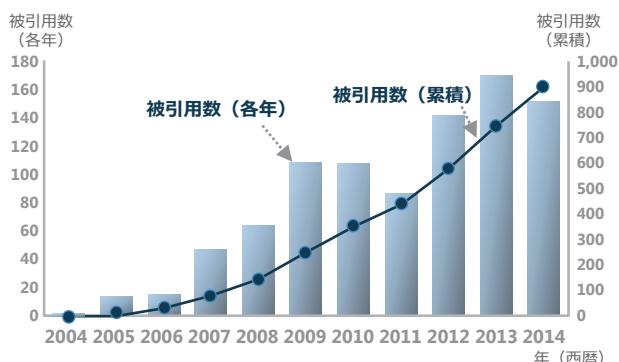


*1～*6：論文名は、報告書 p.59参照

※点線部は将来的に実現が期待されるもの意味する

研究の発展状況・新たな成果

論文被引用数と特許出願数



	期間中 (2004-08)	期間後 (2009-)
特許出願数 [登録数]	11 [9]	4 [1]

4つの波及効果



- 酵母の新しいストレス耐性機構の発見と解明（プロリン・アルギニン・NO代謝、ユビキチンシステム等）
- 酵母を利用する発酵食品産業の発展（製パン、酒類等）
- バイオエタノール産業への貢献
- エネルギー問題、地球環境問題（CO₂排出削減）への対応に貢献（バイオエタノール生産性の増加）
- アカデミアおよび産業界で活躍する研究人材の育成

今後の展開

微生物による各種有用物質生産への展開

パン類・酒類の効率的生産

バイオエタノールの生産増大への貢献

有識者のコメント

当該事業の終了後、事業の成果を「酵母の酸化ストレス耐性機構の解明」「パン酵母の生地発酵力向上」「バイオエタノール生産用ビール酵母の性能向上」の3方向に集約し、効率的な酵母の発酵環境ストレス適応機構の解明研究を展開していることから、研究代表者等が酵母利用産業の発展への貢献を期待していると考えられる。今後は応用への出口を明確に意識して、産業界との連携研究をしっかりと遂行することによって、非常に大きな成果が得られるものと期待できる。

昆虫が有する病原体認識システムの解明とその利用

新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業

(一般型：平成16年度－20年度)

【研究代表者（現所属機関）】

倉田 祥一朗（東北大学大学院薬学研究科）



研究の背景

昆虫は遺伝子の再編成に頼らなくとも、多様な病原体を認識し排除できるという優れた感染防御機構を有している。その機構は人類を含めてかなりの部分が共通であり、機構解明によるヒトへの影響も大きなものが期待されていた。また、昆虫の生死を人為的にコントロールできることは、農・畜産物の生産性向上等、様々な問題の解決に重要である。

研究代表者はプロジェクト開始以前より、昆虫の免疫系の研究を手掛けていた。特に本研究で実施しようとした化合物で昆虫の免疫系を制御しようという考え方は、ユニークで新しく、開始時点でも一定の成果を出していた。なお、当該研究分野では、2011年にフランスの研究者がノーベル賞を受賞している。

研究の概要

従来は、化合物によるヒトや動物の免疫系の制御が主な研究対象とされていたが、昆虫のメカニズムを解明し、農薬を使わずに昆虫を制御できるようにすることを狙った。

具体的には、ショウジョウワバエを材料に、昆虫が有する多様な感染病原体の認識に関わる因子（蛋白質）をゲノムレベルと蛋白質レベルの双方から同定しようとした。また、同定した病原体認識蛋白質を利用した特定病原体検出技術を開発するとともに、病原体認識蛋白質が示す分子密度上昇に依存した感染シグナルを迅速に增幅できる技術を開発することを狙いとした。加えて、昆虫の感染防御反応に作用する化合物の探索系を用いたスクリーニングにより、感染防御反応に作用する化合物を探査・同定し、その化合物を利用した昆虫の耐病性制御をもとに生物に普遍的な自然免疫を人為的に制御する技術を開発することを狙いとした。

研究の体制

本研究では、昆虫の免疫とヒトとの関係の解明およびその操作を研究分野とする研究代表者と、化合物系の研究者が同じ大学キャンパス内にある研究体制であった。

昆虫の病原体認識システムの解明と利用

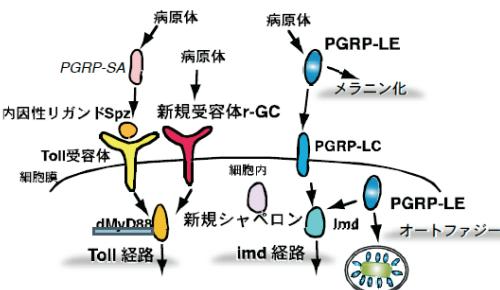
昆虫の感染防御反応を制御する化合物の同定と利用

東北大学大学院薬学研究科 倉田 祥一朗

事業期間中の研究成果

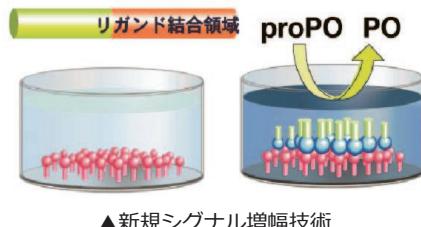
昆虫の病原体認識システムの解明と利用

- 病原体認識蛋白質PGRP-LEを中心とした細胞内外での病原体認識機構の発見



- 新規受容体グアニル酸シクラーゼが制御する新たな感染防御機構の発見

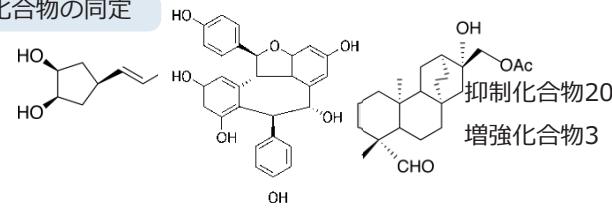
- 病原体認識蛋白質が示す分子密度上昇に依存したシグナル增幅をもとにした、新規シグナル増幅技術の成功例を提示



昆虫の感染防御反応を制御する化合物の探索と利用

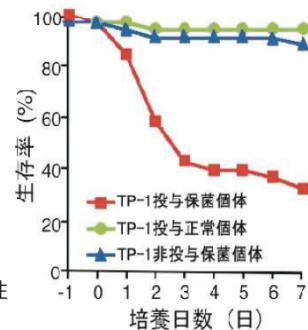
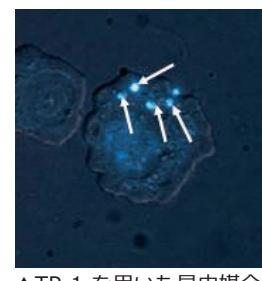
- 昆虫の感染防御反応を抑制する化合物20種、増強する化合物3種の同定

化合物の同定



- 上記化合物が昆虫耐病性の人為的制御に使用可能であることを提示

（昆虫媒介性伝染病の感染モデル、害虫モデル実験などによる）



- 上記化合物の中には、哺乳動物の自然免疫系の制御に展開できるものがあることを提示

関連研究の発展状況

中課題

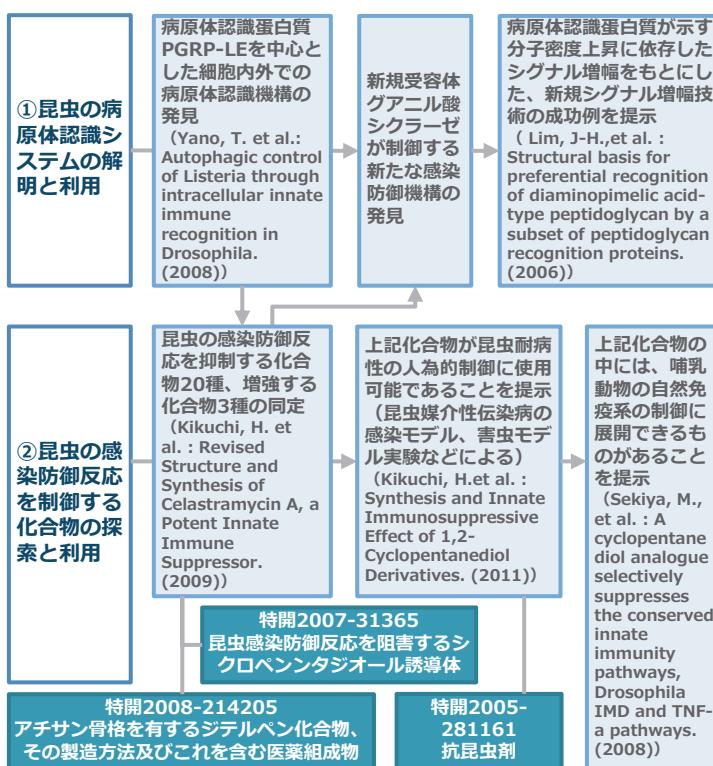
研究成果

特許出願

実用化

効果

事業実施期間中（平成16－20年度）



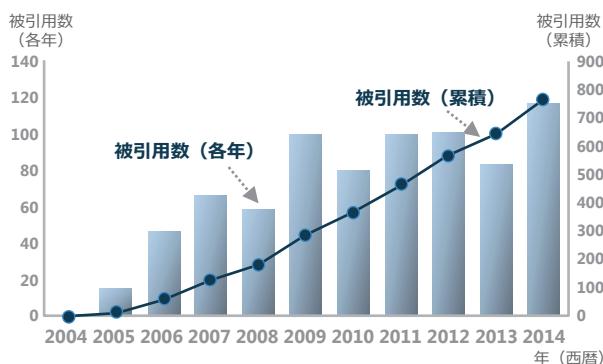
事業終了後（平成21年度－現在）



※点線部は将来的に実現が期待されるものを意味する

研究の発展状況・新たな成果

論文被引用数と特許出願数



4つの波及効果

科学技術

- 細胞内での病原体の認識と排除機構が明らかしたことにより、新たな感染症対策のアプローチを開いた

経済産業

- 昆虫の耐病性等を制御する化合物による害虫駆除・作物病媒介の阻害等の期待（農林水産業の生産増大や被害軽減）

社会

- 人の免疫系への応用による感染予防・癌治療などの期待（生活の安全・安心の向上への貢献）

人材育成

- 内外の大学や研究機関で活躍する研究人材の育成

今後の展開

RNAウイルスを昆虫が媒介することに着目した研究

昆虫の耐病性等を制御する化合物による害虫駆除等の実用化

人の免疫系への応用に関する研究・実用化

有識者のコメント

昆虫免疫の研究者は世界的に少なくなく、それらの研究が進展する中で今回の研究成果（病原体認識と排除の分子機構、検出法等）の科学的意味や波及効果は明確になると考える。基礎的なメカニズム等に関する研究論文の幾つかは引用数も多く、それが継続的に急増していることは科学技術的波及効果として評価できる。

今後は、科学的に研究内容を深めて先ずは、利用への第一歩を目指すべきと考える。今後の展開とする「RNAウイルス媒介昆虫に着目した研究」、「昆虫の耐病性等を制御する化合物による害虫駆除等の実用化」そして「人免疫系への応用研究と実用化」は、いずれも企業も加えての取り組みと推進が良いように考える。

自然な睡眠覚醒調節作用を持つ天然素材の探索に関する研究

新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業

(一般型：平成16年度－20年度)

【研究代表者（現所属機関）】

裏出 良博（筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構分子睡眠生物学研究室）



研究の背景

2004年当時、我が国では生活習慣病をはるかに上回る30%の国民が睡眠に問題を抱え、約9%が睡眠薬を服用し、睡眠不足が絡む作業効率低下や事故による経済損失は年額3.5兆円にも上るとされた。一方、不眠症に対する薬の処方は、医師が実際に患者の睡眠状態を測定せず、問診のみで処方され、その後の効果も正確に測られないという問題もあり、これに関わる医療費の増加や睡眠薬の輸入額の増加も懸念された。

そこで本事業では、睡眠の機構解明および睡眠状態の計測方法を開発するとともに、手法を活用して睡眠効果に関して伝承性のある天然物質で睡眠への効果があるものを発見すること、さらには睡眠に関わるビジネス（睡眠薬、寝具、ビジネスホテルなど）の改善に役立てていくことを目標とした。

研究の概要

- ① 動物の行動量を非接触的に測定できる赤外線モニター72セットと、動物睡眠測定装置134セットを設置した。オンライン型動物睡眠解析システムの改良を進め、脳波記録の終了後、ステージの自動判定からサーバーへのデータ保存まで、一連の作業を自動化した。
- ② 独自に収集した素材に加え、食品・飲料メーカーなどから計204種類の素材提供を受け、赤外線モニター装置を用いた行動測定による1次スクリーニングと、脳波測定により、睡眠覚醒を調節する素材を効率的に選別した。
- ③ 睡眠覚醒効果を示す素材に含まれる成分を単離し、各成分について脳波測定を行い、有効成分を同定した。また、睡眠覚醒調節に関連する様々な受容体の遺伝子欠損マウスを用いて作用機構の解明を行った。

研究の体制

研究の主体は基礎研究であり、研究代表者が睡眠中枢の機構解明等を進めた。

オンライン型動物睡眠解析システムの構築

財団法人大阪バイオサイエンス研究所

裏出 良博

睡眠覚醒調節作用を持つ成分の同定を作用機構の解明

睡眠覚醒調節作用を持つ天然素材のスクリーニング

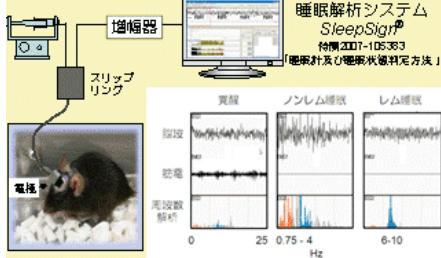
財団法人大阪バイオサイエンス研究所

黄 志力

事業期間中の研究成果

動物睡眠のオンライン型解析システムの構築

- 動物の脳波の周波数や波形解析により睡眠の質と量を測定するオンライン型睡眠バイオアッセイシステムの確立

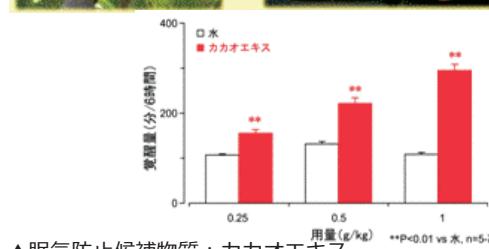
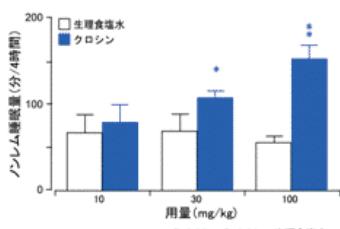


自然な睡眠や覚醒を誘発する天然素材のスクリーニング

- 赤外線モニター装置による行動量測定により204種類の素材のスクリーニング
 - 鎮静効果を示すもの：105種類
 - 覚醒効果を示すもの：19種類
- オンライン型睡眠解析システムを用いて脳波測定（二次スクリーニング）
 - 睡眠促進作用を示す素材：7種類
 - 覚醒作用を示す素材：3種類

睡眠覚醒調節作用を持つ成分の同定と作用機構の解明

- 睡眠効果や覚醒効果を示した物質の機能性成分の単離に成功し、作用機構を解明
 - 睡眠促進作用を持つ有効成分：5種類
 - 覚醒作用を示す有効成分：1種類



▲眠気防止候補物質：カカオエキス

関連研究の発展状況

中課題

研究成果

特許出願

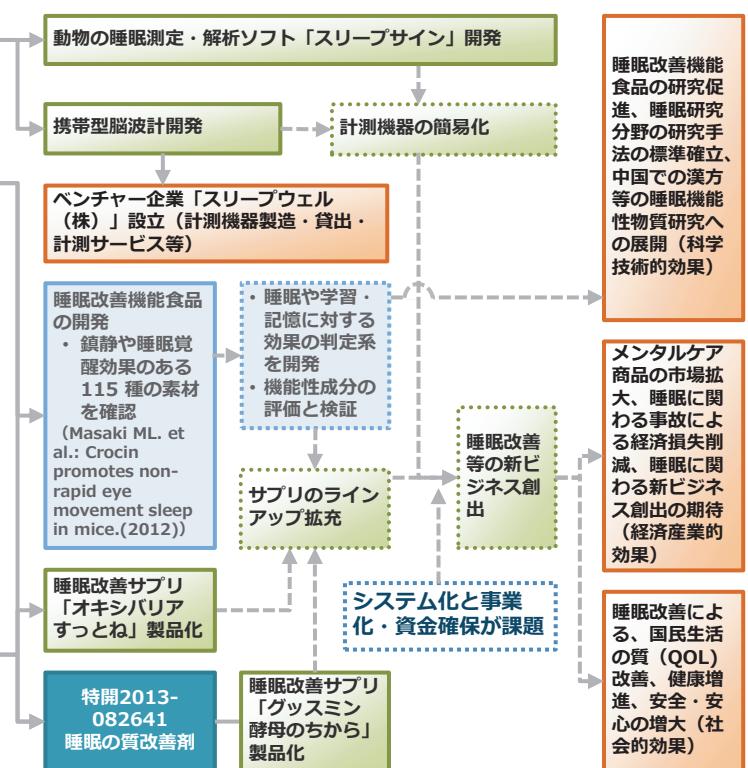
実用化

効果

事業実施期間中（平成16－20年度）



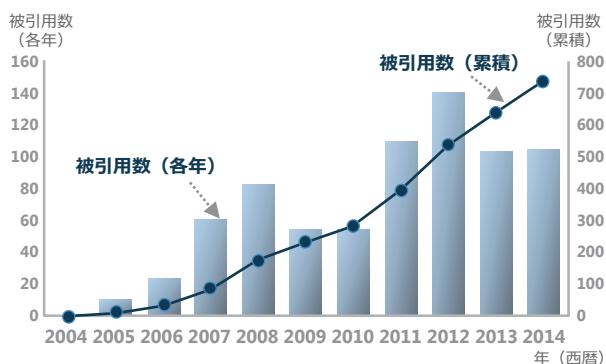
事業終了後（平成21年度－現在）



※点線部は将来的に実現が期待されるものを意味する

研究の発展状況・新たな成果

論文被引用数と特許出願数



	期間中 (2004-08)	期間後 (2009-)
特許出願数 [登録数]	8 [3]	9 [0]

4つの波及効果



- 睡眠改善機能食品の研究促進・睡眠研究分野の研究手法の標準確立（睡眠解析システム利用）
- 中国での漢方等の睡眠機能性物質研究への展開



- メンタルケア商品の市場拡大
- 睡眠に関わる事故による経済損失削減
- 睡眠に関わる新ビジネス創出の期待



- 国民生活の質（QOL）改善
- 健康増進
- 安全・安心の増大（睡眠改善による）



- 内外の大学で活躍する研究者の育成

今後の展開

さらなる機構解明・応用
食品等開発

サプリのラインアップ
拡充

計測機器の簡易化

睡眠改善等の新ビジネス創出

有識者のコメント

まさに理想的な展開状況であり、今後も益々の拡大、発展が期待できる。当該事業終了後も大型グラントを獲得するとともに多くの共同研究を実施することで、事業期間中に確立した基盤技術であるオンライン型動物睡眠解析システムをヒト用の携帯型脳波計に発展させ、ベンチャー企業設立に繋げるとともに、得られた基礎的知見をベースに複数の睡眠改善機能食品の開発、商品化に繋げた。また動物の睡眠測定・解析ソフトを開発し、広く普及させることでデファクトスタンダード化を進行させたことも評価に値する。

高次タンパク質の大量発現用バクミドの開発及び応用

新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業

(一般型：平成17年度－20年度)

【研究代表者（現所属機関）】

朴 龍洙（静岡大学グリーン科学技術研究所）



研究の背景

研究開始当時、科学的研究の動向として、ゲノムから高次(高等動物由来)タンパク質へとライフサイエンス研究の対象が急速に広がっていたが、高次タンパク質の発現には、これまでの大腸菌を用いた発現において転写後修飾の不備によるタンパク質が機能を有さないという問題点を解決する必要があった。また、大腸菌の培養にはバイオリアクターが必要であるが、バイオリアクターは、溶存酸素やPH制御などが必要で、手間とコストがかかった。これに対してカイコでタンパク質の発現が可能となれば、培養装置が不要になるというメリットも期待された。

研究の概要

本研究ではカイコのタンパク質発現系の汎用性拡大のため、プロテアーゼの欠損バクミドの開発、カイコ体液への分泌率の向上、分子シャペロンによるタンパク質の安定化、改変プロモーター及び転写促進因子の活用による発現量の向上、及びカイコで発現した組換えタンパク質の効率的精製法の確立を目的とした。また、糖転移酵素、ヒト型抗体、膜タンパク質、ヒトやマウス由来の免疫系表面受容体、および創薬として重要度が高い7回膜貫通型のG protein coupled receptors (GPCR)の発現・精製法を確立し、本バクミドの有用性を立証することを目的とした。さらに、バキュロウイルス表面にヒトやマウス由来の受容体の提示、ヒトやマウス細胞への遺伝子導入や目的蛋白質を発現させる系の確立を試みることによりBmNPVバクミドの汎用性を高め、実用化の基盤を築くことを目的とした。

研究の体制

研究代表者はカイコによる技術を研究・開発し、前仲氏は免疫細胞のタンパク質発現にしてバクミドを利用して、その有効性を証明するという、合理的な分業体制が構築できた。

カイコをタンパク質生産工場とするバクミドの開発
免疫系細胞表面受容体の組換えタンパク質とウィルスの作製

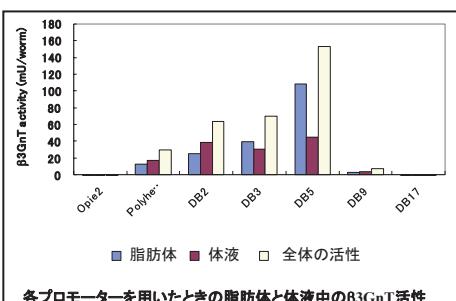
静岡大学創造科学技術大学院
九州大学・生体防御医学研究所

朴 龍洙
前仲 勝実

事業期間中の研究成果

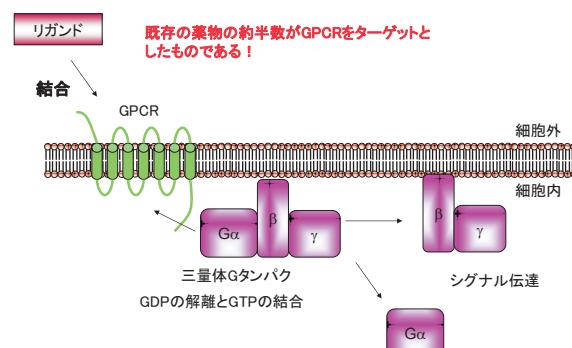
カイコをタンパク質生産工場とするバクミドの開発

- 改良型BmNPVバクミドの開発
 - ウイルス由来のシスティンプロテアーゼ及びキチナーゼ両欠損バクミドを開発（タンパク質の発現率を大幅改善）
 - 分子シャペロンを共発現することにより、糖転移酵素の発現を2.3～2.5倍も向上
 - 強力なプロモータの採用
- 翻訳後修飾を受けた高次タンパク質の大量発現
 - 目的タンパク質に適したタグと融合
 - 遺伝子発現効率向上
 - 精製効率を60%以上に改善



カイコをタンパク質生産工場とするバクミドの開発

- 改良型BmNPVバクミドの開発
 - ヒトやマウス由来の糖鎖修飾を受ける膜表面受容体群の発現の調製法(発現と精製)の確立に成功
- 一本鎖抗体やヒトIgGを蚕の体液に分泌させ、精製率80%以上で精製IgGを得た。
- 膜タンパク質GPCRを生物機能の有する状態でウイルス表面での発現に成功
- ワクチンターゲットであるウイルス表面タンパク質とその受容体分子の発現に成功



関連研究の発展状況

中課題

研究成果

特許出願

実用化

効果

事業実施期間中（平成17－20年度）

①カイコをタンパク質生産工場とするバクミドの開発

分子シャペロンを共発現することにより、糖転移酵素の発現を2.3～2.5倍も向上
(Park et al.; Multiple cotransfection and coexpression of human beta1,3-N-acetylglucosaminyl transferase with h-calreticulin cDNA in single step in insect cells. Biotechnol. Appl. Biochem., 43 (3), 129-135 (2006))

ウイルス由来のシスティンプロテアーゼ及びキチナーゼ両欠損バクミドを開発
・タンパク質の発現収率を大幅改善
(Park et al.; Improved expression of fusion protein using a cysteine protease and chitinase deficient Bombyx mori multiple nucleopolyhedrovirus bacmid in silkworm larvae, Biotechnol. Appl. Biochem., 49(2), 135-140 (2008))

翻訳後修飾を受けた高次タンパク質の大規模発現
・目的タンパク質に適したタグと融合
・遺伝子発現効率向上
(Nakajima et al., Molecular chaperone-assisted production of human alpha-1,4-N-acetylglucosaminyltransferase in silkworm larvae using recombinant BmNPV bacmids, Mol. Biotechnol., 43, 67-75 (2009))

②免疫系細胞表面受容体の組換え蛋白質とウイルスの作製

ヒトやマウス由来の糖鎖修飾を受ける膜表面受容体群の発現の調製法(発現と精製)の確立に成功
(Ishikiriyama et al., Human single-chain antibody expression in the hemolymph and fat body of silkworm larvae and pupa using BmNPV bacmids, J. Biosci. Bioeng., 107, 67-72 (2009))

膜タンパク質 GPCRを生物機能の有する状態でウイルス表面での発現に成功
(Kajikawa et al.; Efficient silkworm expression of human GPCR (nociceptin receptor) by a Bombyx mori bacmid DNA system. (2009))

ワクチンターゲットであるウイルス表面タンパク質とその受容体分子の発現に成功
(Tsuji et al.; Production of Rous sarcoma virus-like particles displaying human transmembrane protein in silkworm larvae and its application to ligand-receptor binding assay. (2011))

事業終了後（平成21年度－現在）

特開2008-301768
目的タンパク質の製造方法

特開2014-021016
試料中の標的物質を検出又は定量する方法及びキット

VLP (ウイルス様粒子) を利用するワクチン開発
DDSにおいてターゲッティングできるタンパク質の合成

インフルエンザ感染阻害剤に関する酵素のカイコによる生産技術発
(Fukushima et al.: Terminal sialic acid linkages determine different cell infectivities of human parainfluenza virus type 1 and type 3. (2014))

膜タンパク質のカイコによる量産技術
・糖尿病や高血圧症に関連
(Kato et al., Display of the human (pro)renin receptor on Bombyx mori nucleopolyhedrovirus (BmNPV) particles using Bm cells, J. Biosci. Bioeng., 114(5):564-9 (2012))

リラキシン（子宮弛緩因子）のカイコによる生産

高次タンパク質のカイコによる生産技術（カイコを用いたタンパク質の受託生産）

ナノ技術の活用により高感度の感染症の検出キットの作成

カイコが世界的に使える発現系になり、タンパク質の研究開発を効率化（科学技術的効果）

国民生活のQOL向上、安全・安心の向上（社会的効果）

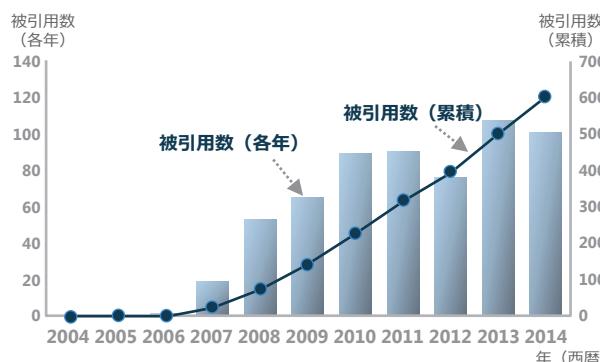
薬品生産効率化（経済産業的効果）

畜産業の生産増大（経済産業的効果）

※点線部は将来的に実現が期待されるものを意味する

研究の発展状況・新たな成果

論文被引用数と特許出願数



	期間中 (2005-08)	期間後 (2009-)
特許出願数 [登録数]	5 [2]	1 [0]

4つの波及効果

科学技術

- カイコによる世界的に使えるタンパク質発現系の開発・実用化（タンパク質の研究開発を効率化）

経済産業

- 薬品等のタンパク質の効率的な生産（バイオ医薬産業の生産増大）
- リラキシン（子宮弛緩因子）の生産増大による畜産業の生産増大

社会

- 健康チェックや病気の予防、治療の促進（国民生活のQOL向上、高齢化社会への対応や安全・安心の向上への貢献）

人材育成

- 学会および産業界で活躍する研究人材の育成

今後の展開

VLP（ウイルス様粒子）を利用するワクチン開発

DDSにおいてターゲッティングできるタンパク質の合成

ナノテクとの融合

有識者のコメント

研究代表者らは、本研究課題で確立したバクミドによるタンパク質生産系の多様な分野への応用をはかつており、技術の有効利用を目指した研究を着々と進めている。また、研究の展開においては、短期的視点から効果が望めるナノテクへの応用をはじめインパクトは大きいが時間がかかる対象まで、成果を得るまでのリスクを考え戦略的に計画が練られており評価できる。

本研究は効率的タンパク質生産技術を提供する革新的なものであり、どのようにすれば、多くの研究者や企業がこの技術を利用して新しい成果や製品の開発に成功するかを考えることが肝要である。

環境中の細菌の環境汚染物質分解能を支配するプラズミド機能の解明

新技术・新分野創出のための基礎研究推進事業

(若手研究者支援型：平成18年度－20年度)

【研究代表者（現所属機関）】

野尻 秀昭（東京大学生物生産工学研究センター）



研究の背景

土壤・水圏などの環境中に広く残留する難分解性汚染物質を分解除去し、汚染環境を再生・高付加価値化することは、人類の健康な生活を守る上で極めて重要である。難分解性物質による汚染を除去するためには、分解力を有する特殊な微生物を取得・培養し汚染環境中に移植するバイオオーエンテーションが有効であるが、分解力を持つ微生物を場当たり的に移植するだけでは分解菌が期待する分解力を発揮しない場合が意外に多い。過去の研究から、こうした難分解性の汚染物質に対する分解酵素遺伝子の多くが、接合伝達性プラズミド上に存在することが判明しており、分解菌移植後の移植菌の動向（生残性・分解力の持続性等）を追跡するのに加えて、分解プラスミドの振る舞い（プラスミド・分解遺伝子の安定性・分解酵素の発現の強弱、および接合伝達の有無）を分子レベルで詳細に解析することが必須であった。

研究の概要

本研究は分解菌の分解能（分解菌、分解プラスミド）の環境中での振る舞いを分子レベルで詳細に理解し、その理解に立脚した汚染環境に最適化・オーダーメイド化されたバイオオーエンテーション技術を確立するための基盤情報を得ることを目的とした。具体的には、ダイオキシン・カルバゾール分解IncP-7プラスミドpCAR1を材料に、各種環境中での動態を精査するとともに、プラスミドが機能を発現するために必要な染色体-プラスミド間の相互作用を分子レベルで解明して、環境中での振る舞いの原因を理解することを目的とした。さらにこの理解の上に立って、うまく分解プラスミドを使うにはどうすれば良いのかを、考察した。

研究の体制

タイリングアレイ装置の利用に関して、バイオインフォマティクス分野の専門家である京大学大学院農学生命科学研究所アグリバイオインフォマティクス教育研究ユニット西田洋巳特任准教授（当時：現富山県立大学大学院生物工学専攻教授）に、アレイの条件の設定、データの処理などについてディスカッションなどの協力を得た。

IncP-7プラスミドpCAR1ホモログの分布の解明
pCAR1の環境モニタリング
pCAR1と宿主染色体との特異的相互作用の解明

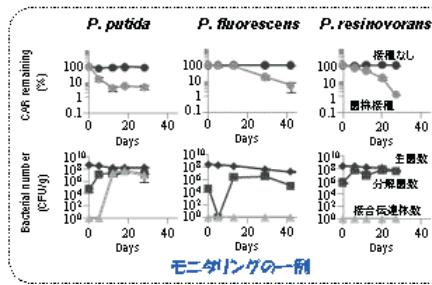
東京大学生物生産工学研究センター

野尻 秀昭

事業期間中の研究成果

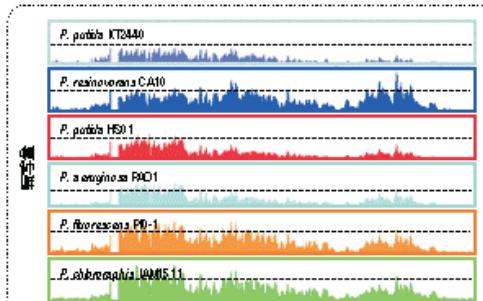
ダイオキシン・カルバゾール分解系IncP-7プラスミドpCAR1ホモログの分布の解明

- pCAR1を保持する宿主が変わると、その環境中の分解性・生残性が変化
- 分解除去に有利な宿主が存在する

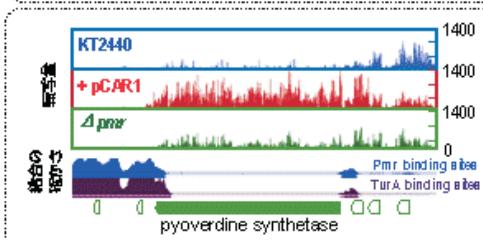


pCAR1と多様な宿主細菌ゲノムとの特異的相互作用の解明

- 種々の宿主にpCAR1が保持された場合
 - 転写変動するプラスミド・染色体の遺伝子を網羅的に解明
 - それを制御するプラスミド上の核糖体形成タンパク質の機能を推定



異なる宿主内での分解オペロンの発現変化

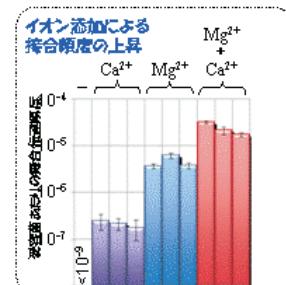


P. putida染色体上の鉄シテロフィア生合成酵素遺伝子のpCAR1による転写誘導とpmr領域に対する転写減少

染色体との相互作用の理解

pCAR1の環境中での動態モニタリング

- 特定の宿主では、水環境中で高い頻度で接合伝達
- 水環境での接合伝達の成立には、Ca²⁺やMg²⁺が必要



分解菌・プラスミドの環境中での振舞いの理解

関連研究の発展状況

中課題

研究成果

特許出願

実用化

効果

事業実施期間中（平成18－20年度）

①ダイオキシン・カルバゾール分解系IncP-プラスミドpCAR1ホモログの分布の解明

pCAR1を保持する宿主が変わると、その環境中での分解性・生残性が変化することを解明
(Shintani et al., AMB, 80, 485-497, 2008)

分解除去に有利な宿主が存在することを見つける
(Shintani et al., AMB, 80, 485-497, 2008; Miyakoshi et al., BMC Genomics, 10, 12, 2009; Shintani et al., BBB, 74, 343-349, 2010)

③pCAR1の環境中での動態モニタリング

特定の宿主からの水環境で高い頻度の接合伝達を確認
(Shintani et al., BBB, 74, 343-349, 2010)

水環境での接合伝達の成立にはCa²⁺やMg²⁺が必要であることを確認
(Shintani et al., AMB, 80, 485-497, 2008)

②pCAR1と多様な宿主細菌ゲノムとの特異的相互作用の解明

種々の宿主にpCAR1が保持された場合に、転写変動するプラスミド・染色体の遺伝子を網羅的に解明
(Shintani et al., EM, 12, 1413-1426, 2010; Takahashi et al., EM, 17, 134-155, 2015)

上記を制御するプラスミド上の核様体形成タンパク質の機能を推定
(Yun et al., J Bacteriol, 192, 4720-4731, 2010; Suzuki et al., BBB, 75, 711-717, 2011; Suzuki-Minakuchi et al., AEM, in press)

事業終了後（平成21年度－現在）

競合させたときの生き残りのメカニズムの研究

- 接合伝達の有無・条件、接合伝達した菌の生き延びるプロセス・ミクロ機構、ストレス対応などを解明
(Shintani et al., EM, 12, 1413-1426, 2010; Shintani et al., AEM, 80, 138-145, 2014; Takahashi et al., EM, 17, 134-155, 2015)

ダイオキシンの分解菌から研究対象を拡大

- ベンゼンやトルエン、ナフタレンなど

応用に向けた取組

- 環境浄化の事業者に対して理解促進
- 学術面からのアイディアを支援
- 実用化・普及に向けた課題：
 - 一般の人の微生物やプラスミドに対する正しい理解を促進
 - カタルハナ法の菌の挙動実態を踏まえた見直し
 - 規格化による使用促進・実績積み上げ

海外との研究交流進展（科学技術的効果）

研究の幅拡大（科学技術的効果）

環境浄化事業の効率化（経済産業的効果）

環境浄化（社会的効果）

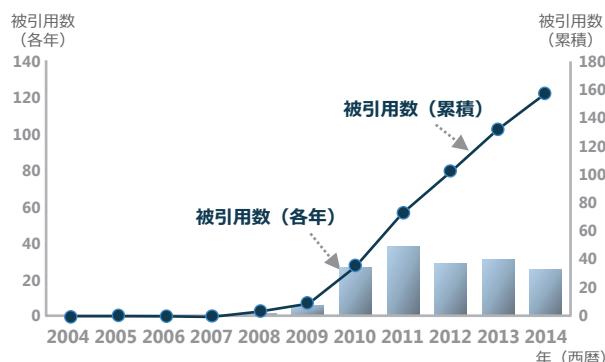
国民生活のQOL向上、安全・安心の向上（社会的効果）

世界的な食糧問題への解決（社会的効果）

※点線部は将来的に実現が期待されるものを意味する

研究の発展状況・新たな成果

論文被引用数と特許出願数



	期間中 (2006-08)	期間後 (2009-)
特許出願数 [登録数]	0 [0]	0 [0]

4つの波及効果



- 分解菌の研究の幅拡大（汚染対象物質の広がり、コンセプトの広がり）
- 海外との研究交流進展



- 環境浄化事業者等への学術面からのアイディア支援



- 環境浄化、医療分野への貢献期待（国民生活の質（QOL）向上、安全・安心の向上および世界的な食糧問題への解決への貢献期待）



- 学会を中心として関連分野の若手研究者の育成に貢献

今後の展開

本研究のコンセプトの拡大

環境浄化におけるバイオオーグメンテーション技術の実用化

医療分野への貢献
(多剤耐性菌への対応)

有識者のコメント

本事業で実施された研究課題は、分解菌のプラスミドに関する動態解明などの研究基盤・整備とともに、生物関連産業で利用可能な新技術を創出する点も重要な視点であったが、これらの点が満足できるように更なる尽力が必要といえる。特定環境の中で、外部から導入した微生物が生残するか否かの判断は過去から指摘されてきた極めて重要な観点であるが、現状この生き残りの可否のメカニズム研究が推進されていることから、少しでも目標達成に近づけるように研究の強化を期待したい。環境浄化の事業者グループとの検証研究も重要といえる。本研究は、①科学技術、②経済産業、③社会、④人材育成の観点を踏まえて実施されてきているが、総合的には妥当な成果が得られているといえる。

糸状菌の低酸素応答機構の解明と利用

新技术・新分野創出のための基礎研究推進事業

(若手研究者支援型：平成18年度－20年度)

【研究代表者（現所属機関）】

高谷 直樹（筑波大学大学院 生命環境科学研究科）



研究の背景

糸状菌（カビ）は古くから我が国の醸造・発酵産業にとって重要な微生物であるとともに、近年では、酵素製剤や抗生物質の供給源としても利用されている。また、カビには植物病原菌や穀類などの汚染を引き起こすものが数多く知られており、農林水産業分野においてカビの生育を制御することの重要性はますます高まっている。また、カビが原因となる日和見感染症の治療は医学上の大きな課題でもある。

当時、低酸素条件下での、カビの代謝に関する知見はほとんどなく、本研究により得られる成果は、独自性の高いものとなると期待された。さらに、醸造や発酵の現場でしばしば問題とされる通気不足（低酸素）による醸造特性や生産性の変化を考える上で、重要な知見が得られることも期待された。

研究の概要

カビが生長する上で重要なエネルギー代謝機構を分子レベルで解明することを目標に、カビの多様なエネルギー獲得系の構成成分の解明やポストゲノムの手法を用いた代謝ネットワークの網羅的解析を行うことを目的とした。また、これらの研究成果を利用することによって、カビによる有機酸発酵の効率化に資する基盤技術の開発を目的とした。

研究の体制

本研究は、研究代表者による単独研究であり、研究をサポートするための博士研究員3名の協力を得て進められた。また、麹菌のマイクロアレイの作製に関しては東京大学大学院農学生命科学研究科の北本勝ひこ教授、また、マイクロアレイ解析および麹菌の宿主ベクター系の分与に関しては酒類総合研究所の岩下和裕氏および山田修氏の協力を得た。

カビ嫌気的エネルギー獲得機構の分子機構の解明
カビエネルギー代謝ネットワークの網羅的解析と高機能化
実用化に向けた基盤技術開発

筑波大学大学院 生命環境科学研究科

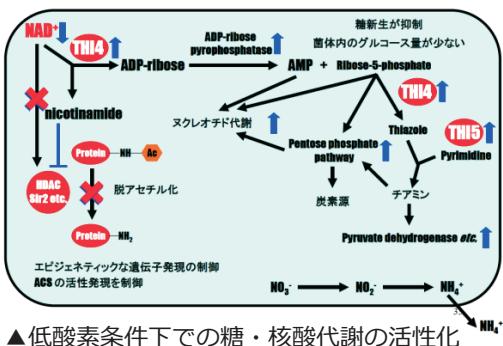
高谷 直樹

事業期間中の研究成果

カビ嫌気的エネルギー獲得機構の分子機構の解明

- カビの低酸素状態で発現する特異反応に関わる酵素の発見
 - 硝酸塩の還元を行うNiaD
 - 元素状硫黄の還元を行うGlrとSR/Trr

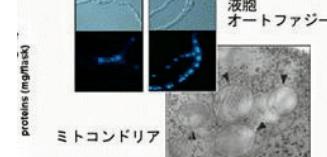
低酸素条件下において、*A. nidulans*は、



▲低酸素条件下での糖・核酸代謝の活性化

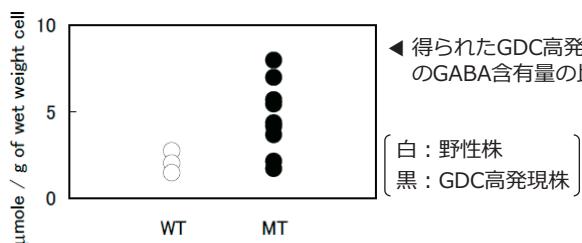
カビエネルギー代謝ネットワークの網羅的解析と高機能化

- モデルカビ*Aspergillus nidulans*のプロテオーム解析
 - 好気および低酸素条件下におけるプロテオーム解析
 - オルガネラ機能を調整する
- カビの低酸素状態への応答として、さまざまな代謝（ペントース、アミノ酸、核酸などの代謝、ストレス応答）の変化を発見



実用化に向けた基盤技術開発

- グルタミン酸脱炭酸酵素遺伝子の高発現により、野生型株の2~4倍のγ-アミノ酪酸(GABA)を含有する麹菌(*Aspergillus oryzae*)を作出



関連研究の発展状況

中課題

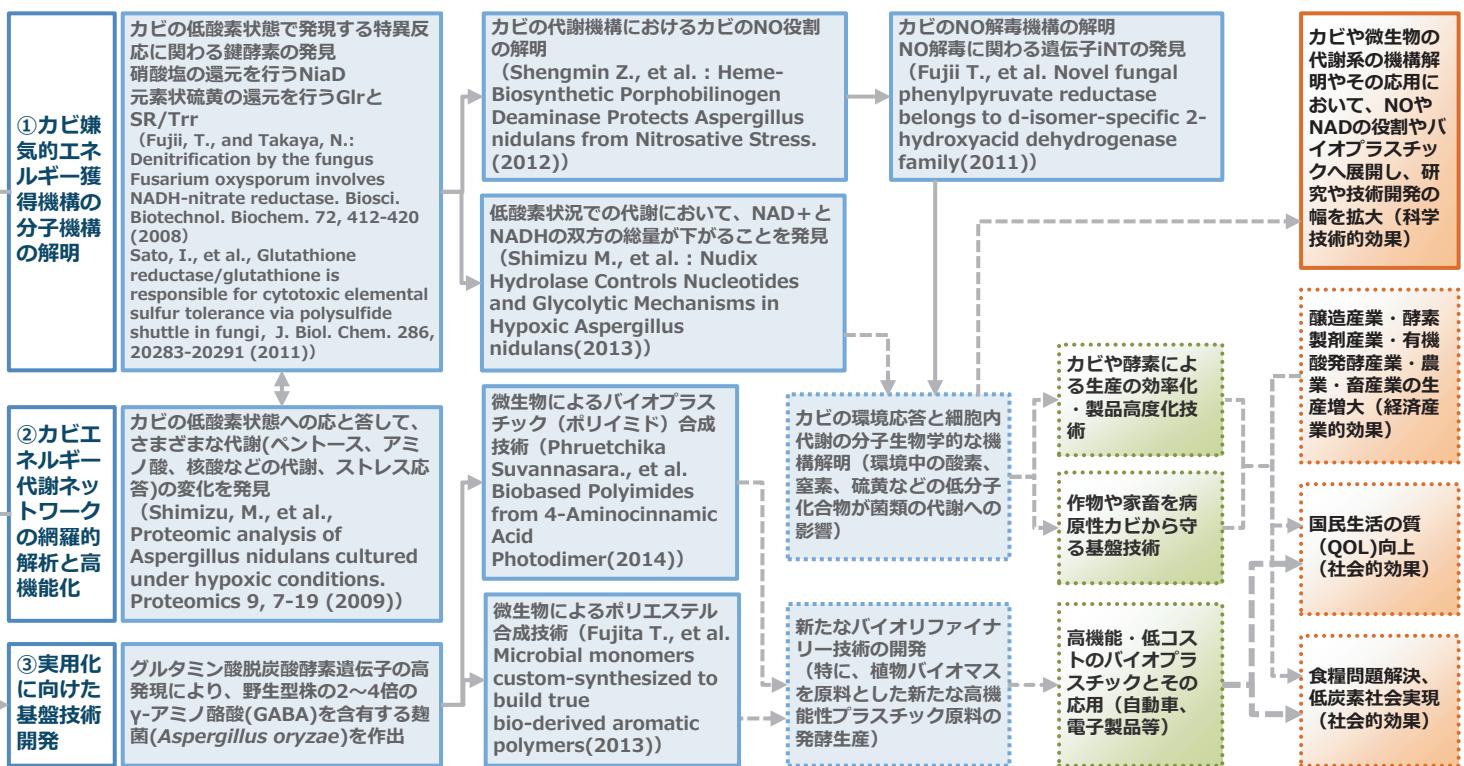
研究成果

特許出願

実用化

効果

事業実施期間中（平成18－20年度）



※点線部は将来的に実現が期待されるものを意味する

研究の発展状況・新たな成果

論文被引用数と特許出願数



4つの波及効果

科学技術

経済産業

社会

人材育成

- カビや微生物の代謝系の機構解明やその応用において研究や技術開発の幅を拡大（NOやNADの役割やバイオプラスチックへ展開）
- 醸造産業・酵素製剤産業・有機酸発酵産業・農業・畜産業の生産増大（生産効率化病原性カビからの防御）
- バイオプラスチックの応用（自動車等）
- 国民生活の質（QOL）向上（酵素生産食品の高度化等）
- 食糧問題解決、低炭素社会実現（生産効率化、バイオプラスチックによる石油代替）
- 学会や企業における関連分野の研究・開発人材の育成に貢献

今後の展開

カビの環境応答と細胞内代謝の分子生物学的な機構解明

新たなバイオリファイナリー技術の開発

有識者のコメント

当該事業終了後も、カビの嫌気的環境下におけるエネルギー獲得機構の研究及び代謝系の変化に関する研究が活発に継続されている。カビが低酸素状態におかれると硝酸や硫黄を還元し、その過程で発生するNOの解毒に関わる遺伝子の発見に至ったことは高く評価されるものである。

カビの嫌気・好気状態における代謝の変化など、究めるべき課題は多いように思われる。実用化を急ぐことなく、代謝変換の基礎的な研究に専念した方がよいと思われる。

概況調査結果のポイント

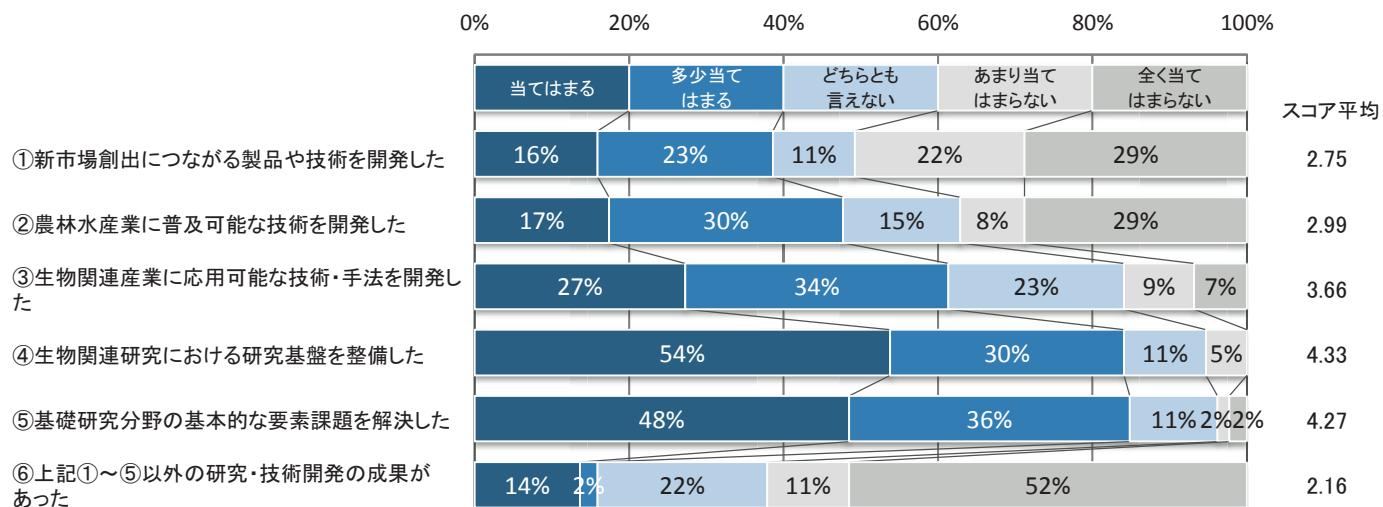
研究課題の研究者に対するアンケート調査では、研究の成果や波及効果についての設問ごとに「全く当てはまらない（1）」から「当てはまる（5）」まで5段階的回答を得た。それぞれの数値の平均値（スコア平均）と回答のうち代表的な結果を紹介する。

（波及効果については、「波及効果は生じていない（1）」から「波及効果が生じている（4）」とし、「そのような波及効果を目的としていない」はスコア平均の算出から除外した。）

研究成果について

【代表的な研究成果】

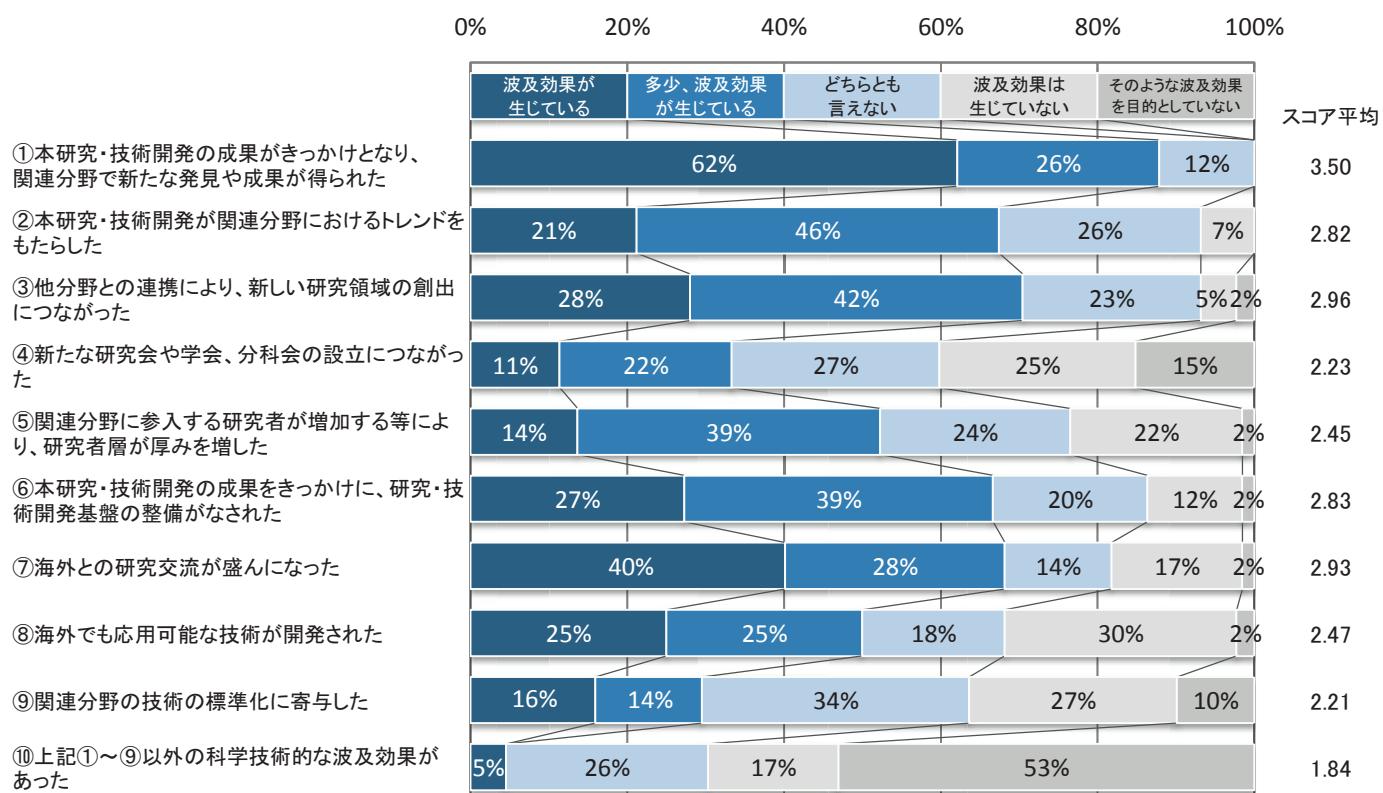
研究成果について、「④生物関連研究における研究基盤を整備した」のスコア平均が4.33であり、「⑤基礎研究分野の基本的な要素課題を解決した」が4.27、それぞれ84%が当てはまる回答しており、基礎・基盤的な研究が深化していることが明らかとなった。また、「③生物関連産業に応用可能な技術・手法を開発した」のスコア平均も3.66と高く、基礎的な研究の成果が基礎研究に止らず新技術に結びつける形で研究が進展している様子も伺える。



波及効果について

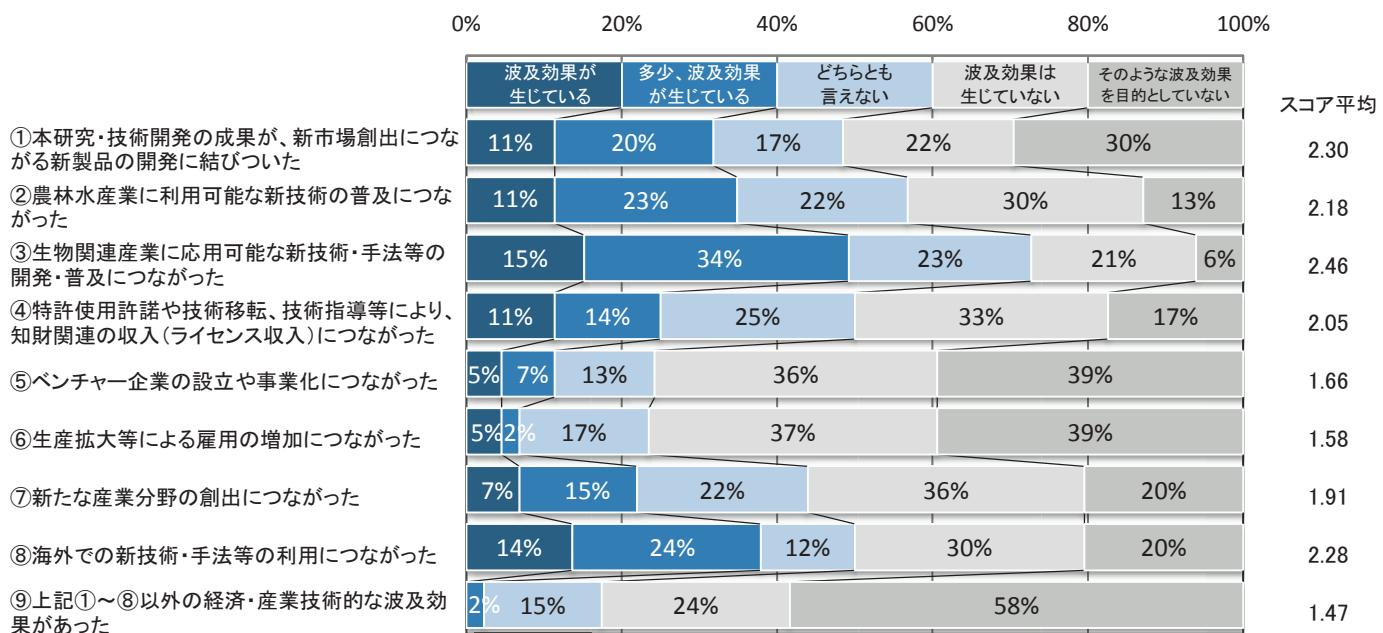
【科学技術的波及効果】

科学技術的波及効果として、「①本研究・技術開発の成果がきっかけとなり、関連分野で新たな発見や成果が得られた」のスコア平均が3.50で最も高く、次いで「③他分野との連携により、新しい研究領域の創出につながった」が2.96、「⑦海外との研究交流が盛んになった」が2.93、「⑥本研究・技術開発の成果をきっかけに、研究・技術開発基盤の整備がなされた」が2.83と続いた。基礎・基盤的研究分野における深化と他分野への発展の両面で高い波及効果が得られている。



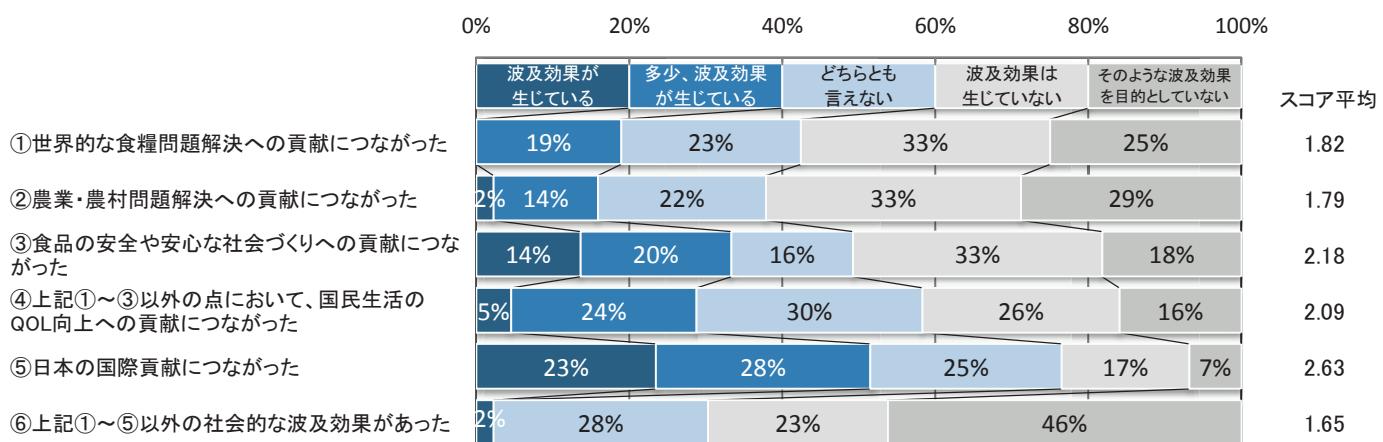
【経済産業的波及効果】

経済産業的波及効果では、「③生物関連産業に応用可能な新技術・手法等の開発・普及につながった」のスコア平均が2.46で最も高く、次いで「①本研究・技術開発の成果が、新市場創出につながる新製品の開発に結び付いた」が2.30、「⑧海外での新技術・手法等の利用につながった」が2.28と続いた。スコア平均は全体的に低く、本事業の研究目的が基礎・基盤的な研究および将来的な実用化を視野に入れた技術開発研究である性質が強く、経済産業的波及効果を及ぼすには時間がかかることが伺える。



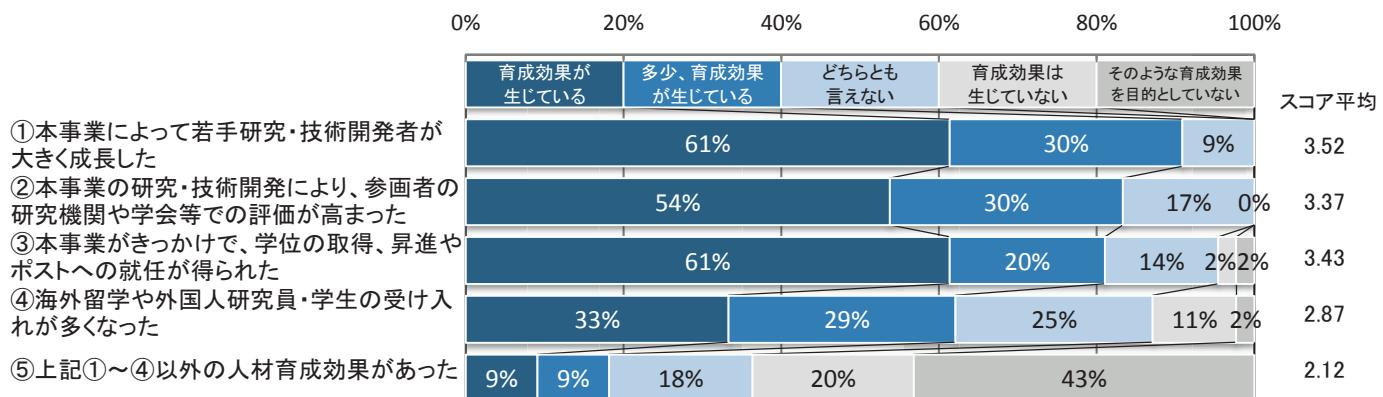
【社会的波及効果】

社会的波及効果では、「⑤日本の国際貢献につながった」のスコア平均が2.63で最も高く、次いで「③食品の安全や安心な社会づくりへの貢献につながった」が2.18と続くが、全般的にスコア平均は低い結果となった。経済産業的波及効果と同様に、本事業の研究目的が基礎・基盤的な研究および将来的な実用化を視野に入れた技術開発研究である性質が強く、実社会に影響を及ぼすには時間がかかることが伺える。



【人材育成効果】

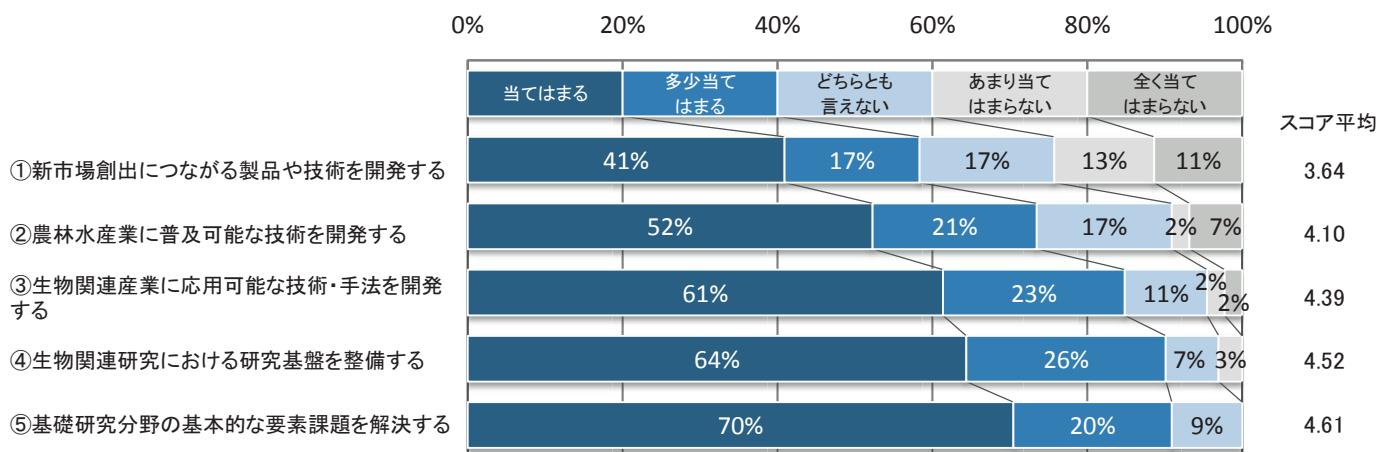
人材育成効果では、「①本事業によって若手研究・技術開発者が大きく成長した」のスコア平均が3.52、「②本事業の研究・技術開発により、参画者の研究機関や学会等での評価が高まった」が3.37、「③本事業がきっかけで、学位の取得、昇進やポストへの就任が得られた」が3.43であり、いずれも育成効果が生じているとの回答が8割以上を占めている。人材育成効果が非常に高かったといえる。



事業の今後について

【今後の方向性】

今後の研究の方向性について尋ねたところ、「⑤基礎研究分野の基本的な要素課題を解決する」のスコア平均が4.61で最も高く、次いで「④生物関連研究における研究基盤を整備する」が4.52となった。基礎・基盤的な研究に意欲的であることが伺える。また、「②農林水産業に普及可能な技術を開発する」および「③生物関連産業に応用可能な技術・手法を開発する」で当てはまるとの回答も7割以上あり、将来的な実用化を視野に入れた技術開発研究に多くの課題が意欲的であることが伺える。



論文発表および特許出願

【論文発表数】

調査対象課題（平成20年度終了課題）に関する成果として、成果論文数をまとめた。和文・英文を含む成果論文の全体は、事業期間中に346件、事業終了後に695件で、合計1041件（1課題当たり約47.3件）であった。その内、Web of Science (WoS) に収録されている成果論文数は合計で703件（1課題当たり約32.0件）に達する。また、事業終了後にも多数の論文が発表されており、継続的に研究活動が行われて成果が発展していることが分かる。

発表年	事業期間中						事業終了後						合計
	H16	H17	H18	H19	H20	小計	H21	H22	H23	H24	H25	H26	
WoS収録	40	48	70	82	76	316	114	64	51	62	65	31	387 703
WoS非収録	1	3	9	10	7	30	68	66	68	43	45	18	308 338
合計	41	51	79	92	83	346	182	130	119	105	110	49	695 1041

【特許出願件数】

調査対象課題（平成20年度終了課題）に関する成果として、国内外に出願された特許数をまとめた。国内外への出願数は総計109件であり、国内出願は合計86件、海外出願は合計23件であった。事業期間中と事業終了後を比較すると、国内出願、海外出願とともに事業期間中の出願件数の約半数の出願を事業終了後に行っている。なお国内における特許の登録件数は、事業期間中と事業終了後を合わせて39件であった。

出願年	事業期間中						事業終了後						合計
	H16	H17	H18	H19	H20	小計	H21	H22	H23	H24	H25	H26	
国内出願	7	12	13	18	9	59	11	4	6	5	0	1	27 86
海外出願	2	3	5	2	3	15	3	1	2	2	0	0	8 23
合計	9	15	18	20	12	74	14	5	8	7	0	1	35 109

成果の普及・活用状況

【製品化による成果の普及・活用】

概況調査で示したアンケート調査結果の中で、参画研究者が「本研究・技術開発の成果が、新市場創出につながる新製品の開発に結びついた」に当てはまる回答した課題は以下の4つである。

- 昆虫が有する病原体認識システムの解明とその利用
- 自然な睡眠覚醒調節作用を持つ天然素材の探索に関する研究
- 動物ゲノム情報の多面展開を目指したDNAメチル化プロフィール解析
- ネムリュスリカの極限環境に対する耐性の分子機構の解明

「自然な睡眠覚醒調節作用を持つ天然素材の探索に関する研究」では、サプリメント、応用機器開発、応用ソフト開発といった実用化にいたっており、今後さらなる発展が見込まれる。

「昆虫が有する病原体認識システムの解明とその利用」では、研究用の試薬としてショウジョウバエ内因性抗菌物質の発現阻害剤TPS-17およびTPS-19という2種の化合物がコスモバイオ株式会社から市販されている。



携帯型脳波計の装着図

【今後普及・活用が期待】

「SuperSAGE法を利用したイネ-いもち病菌相互作用の解析」では、イネといもち病の相互作用の分子レベルでの解明の進展が期待されるとともに、ゲノム解析技術をイネ以外の東北地方の作物への幅広い応用が試行されている。例えば岩手県は雑穀（アワ、ヒエ、キビ）の生産が多く、これらは、アレルギー対応や五穀米、サプリの要素としてなど、着実な需要が期待され、そのような雑穀の改良が目指されている。

「高次タンパク質の大量発現用バクミドの開発及び応用」では、ヒトや動物由来の高次タンパク質を大量に発現できれば、動物薬を含んだ創薬分野、タンパク質の構造解析の進展などのライフサイエンスの基礎研究への発展に貢献できることが期待できる。また、カイコの高付加価値化を実現し、絹の生産のためのカイコが高次タンパク質発現のバイオリアクターとして、将来のバイオ産業の中心へと変貌を遂げることが期待できる。

「糸状菌の低酸素応答機構の解明と利用」では、新たなバイオリファイナリー技術の開発として特殊な代謝能を持つ微生物や新しい酵素を応用し、新たなバイオ材料の開発・生産、有用脂質の微生物生産が検討されており、植物バイオマスを原料とした新たな高機能性プラスチック原料の発酵生産の研究に注力する予定である。

【学術的に新領域を開拓】

「酵母の発酵環境ストレス適応機構の解明と新規な発酵生産系開発への基盤研究」では、有識者コメントもあるように、発酵生産環境における微生物の代謝効率変動をストレス応答整理現象という視点で解析を試みたことは極めて独創的であり、実際に酵母にストレスを付与して生じた異常タンパク質をマーカーとして、その生成を検知し蓄積を回避すると発酵力の向上が認められた。

「環境中の細菌の環境汚染物質分解能を支配するプラスミド機能の解明」においても、土壤・水圏等の環境中に残存する難分解性汚染物質の分解除去は、健全な環境を創造する上で重要であることが有識者によって指摘されており、本研究がバイオオーグメンテーションとして未だ研究が十分になされていないオープン環境中のプラスミドに動態解析にチャレンジしたもので、科学技術的波及効果の高さが指摘された。

【外部資金の獲得状況】

平成20年度終了の多くの課題において、参画研究者のいずれかが新たな研究資金を獲得して研究を継続している。ヒアリング調査を実施した7課題の中では、次の4課題が、事業終了後に大型の外部資金を獲得している。

- Super SAGE法を利用したイネ-いもち病菌相互作用の解析
 - 科学研究費補助金 基盤研究(A)
 - 科学研究費補助金 新学術領域研究
- 昆虫が有する病原体認識システムの解明とその利用
 - NIH グラント RO-1
 - 科学研究費補助金 基盤研究 (A)
 - 科学研究費補助金 新学術領域研究
- 自然な睡眠覚醒調節作用を持つ天然素材の探索に関する研究
 - 内閣府・戦略的イノベーション創造プログラム (SIP) (次世代農林水産業創造技術)
- 高次タンパク質の大量発現用バクミドの開発及び応用
 - 科学研究費補助金 基盤研究(A)
 - 科学研究費補助金 新学術領域研究

まとめ

本事業に参画した研究者へのアンケートの結果、「基礎研究分野の基本的な要素課題を解決した」や「生物関連研究における研究基盤を整備した」のスコアが高く、基礎的研究として、学術的に着実な成果を上げていることがわかる。大型の外部資金を獲得している課題も数多く存在する。

新産業の創出といった観点でも、4プロジェクトが実用化に至っており、このうち「自然な睡眠覚醒調節作用を持つ天然素材の探索に関する研究」では、動物の睡眠測定・解析ソフト「スリープサイン」、携帯型脳波計、睡眠改善サプリ等の開発など、睡眠関連産業の発展に貢献している。

MEMO

MEMO

生物系特定産業技術研究支援センター

ホームページ・アドレス

URL <http://www.naro.affrc.go.jp/brain/shien/>

- 「新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業」
追跡調査結果報告書（平成26年度）（PDF）
- 「新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業」
追跡調査結果（平成26年度）のエッセンス(PDF)