

基礎的研究業務追跡調査委託事業

追跡調査報告書（平成 27 年度）

平成 28 年 3 月

 株式会社三菱総合研究所



# 目次

第1章 調査概要.....	1
第1節 調査目的.....	1
第2節 調査内容.....	1
第2章 概況調査.....	9
第1節 本事業における研究目的.....	9
第2節 事業終了後の研究状況.....	15
第3節 研究・技術開発成果の波及効果.....	20
第4節 事業がなかった場合の影響.....	25
第5節 事業の制度設計について.....	33
第3章 詳細調査.....	40
第1節 イネにおける病原菌感染シグナルの受容・伝達機構の解明.....	40
第2節 魚類における精子ベクター法の確立.....	60
第3節 麹菌における染色体工学の確立と高機能性麹菌の育種.....	79
第4節 酵素デザインを活用したミルクオリゴ糖の実用的生産技術の開発.....	102
第5節 油脂の口腔内化学受容および脳内情報処理機構解明による高嗜好低エネルギー 油脂開発の基盤構築.....	125
第6節 アブラナ科作物ゲノムリソースおよびプラントアクティベーターを利用した新 規病害防除法の開発.....	146
第7節 こめトコトリエノールを活かす食品開発とこめアグリビジネスの展開.....	170
第8節 トマト機能性成分を活用した花粉症・生活習慣病対策食品の開発.....	192
第4章 総合とりまとめ.....	217
第1節 研究成果の概要.....	217
第2節 成果の普及・活用状況.....	219
第3節 外部資金の獲得状況.....	224
第4節 生研センターへの有識者からの意見および制度運営への提言.....	227

## 第1章 調査概要

### 第1節 調査目的

国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構生物系特定産業技術研究支援センター（以下「生研センター」と記載する）では、農林水産業、飲食料品産業等生物系特定産業分野において、生物の持つさまざまな機能を高度に利用した新技術・新分野を創出するための基礎的・独創的な研究（新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業）（以下「基礎」と記載する）、将来的に新しい産業の創出や起業化促進につながる画期的な技術研究を推進する研究（生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業）（以下「異分野」と記載する）および生物系特定産業分野において将来的に新しい産業の創出や起業化の促進につながる画期的な技術開発を推進する研究「イノベーション創出基礎的研究推進事業」（以下「イノベ」と記載する）を支援している。これらの研究について、その終了後一定期間を経過した時点で科学技術的、社会経済的あるいは学術的にどのような成果を上げ、または波及効果をもたらしたかを把握し、事業運営の参考とするとともに、その結果を広く公表し、もって基礎的研究業務の事業に対する国民の理解を深めることを目的とする。

### 第2節 調査内容

#### 1. 調査の対象課題・種類

##### (1) 調査対象

本追跡調査では、生研センターで実施した研究支援事業のうち、平成 21 年度に終了した全課題、総数 25 課題を対象とした。

- 新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業（以下、基礎）： 16 課題
- 生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業（以下、異分野）： 7 課題
- イノベーション創出基礎的研究推進事業（以下、イノベ）： 2 課題

それぞれの課題は、研究代表者、技術コーディネーター、総括責任者および中課題の研究分担者から構成されている。調査対象の課題名、研究代表者の氏名と事業当時の所属の一覧を表 1-1 に示す。

表 1-1 調査対象課題

事業	研究タイプ	課題名	研究代表者／技術コーディネーター ／総括責任者 (事業当時所属機関)
基礎	一般型	イネにおける病原菌感染シグナルの受容・伝達機構の解明	山根 久和 (国立大学法人東京大学生物生産工学研究センター)
		イネ胚乳細胞のオルガネラ工学の開発と利用	川越 靖 (独立行政法人農業生物資源研究所)
		環境保全型農業における生産性向上をめざした窒素利用効率を司る分子機構の解明	大杉 立 (国立大学法人東京大学大学院農学生命科学研究科)
		極限環境生物が継承する生存戦略のオミクス解析に基づく耐酸性・耐高温植物の作出	黒岩 常祥 (学校法人立教学院 立教大学理学研究科)
		魚類における精子ベクター法の確立	酒井 則良 (大学共同利用機関法人情報・システム研究機構国立遺伝学研究所)
		麹菌における染色体工学の確立と高機能性麹菌の育種	小山 泰二 (財団法人野田産業科学研究所)
		酵素デザインを活用したミルクオリゴ糖の実用的生産技術の開発	北岡 本光 (独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所)
		人工 DNA 結合タンパク質を用いたウイルス感染耐性植物の創出	世良 貴史 (国立大学法人京都大学大学院工学研究科)
		油脂の口腔内化学受容および脳内情報処理機構解明による高嗜好低エネルギー油脂開発の基盤構築	伏木 亨 (国立大学法人京都大学農学研究科)
		幼若ホルモンネットワーク遺伝子の解明と制御	篠田 徹郎 (独立行政法人農業生物資源研究所)
	超微量安定同位体検出技術を応用した農水産物の新トレーサビリティ分析システムの開発	伊永 隆史 (公立大学法人首都大学東京大学院理工学研究科)	
	若手研究者支援型	アブラナ科作物ゲノムリソースおよびプラントアクティベーターを利用した新規病害防除法の開発	鳴坂 義弘 (岡山県生物科学総合研究所)
		生殖免疫を基盤とした流産・不妊の予防法に関する研究	度会 雅久 (国立大学法人山口大学)
		臓器老化モデルマウスを用いた機能性食品物質の科学的評価	清水 孝彦 (地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター)
		脳機能モニタリングを活用した高度食味プロファイリングシステムの構築	檀 一平太 (独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所)
		油糧酵母による国産バイオディーゼルの効率的生産技術の開発	高桑 直也 (独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 北海道農業研究センター)

異分野	異分野融合研究開発型	温室ガス抑止のための窒素バイオマス再生・浄化システムの構築	若木 高善(国立大学法人東京大学大学院農学生命科学研究科)
		こめトコトリエノールを活かす食品開発とこめアグリビジネスの展開	宮澤 陽夫 (国立大学法人東北大学大学院農学研究科)
		糸状菌比較ゲノム情報に基づく新規抗菌剤の開発	阿部 敬悦 (国立大学法人東北大学未来科学技術共同研究センター)
		免疫基礎研究に基づく食物アレルギー対策食品の画期的創成	近藤 直実(国立大学法人岐阜大学大学院医学研究科)
		初乳成分の高度利用技術の開発	浦島 匡(国立大学法人帯広畜産大学畜産学研究科)
		トマト機能性成分を活用した花粉症・生活習慣病対策食品の開発	河田 照雄 (国立大学法人京都大学大学院農学研究科)
		マイクロロボティクスを適用した胚操作の自動化	新井 健生 (国立大学法人大阪大学大学院基礎工学研究科システム創成専攻)
イノベ	一般枠 発展型	高品質牛肉生産のための肉牛の瞳孔反射による血液成分計測・管理システムの開発	近藤 直(国立大学法人京都大学大学院農学研究科)
	チャージャー育成枠 発展型ベン	従来使用出来なかった油脂原料や利用条件でのBDFの利用を目指した流動点降下剤等の研究開発	多賀谷 英幸(国立大学法人山形大学大学院理工学研究科)

## (2) 調査の種類

- 概況調査（アンケート調査） 全 25 課題
- 概況調査（文献等検索調査） 全 25 課題
- 詳細調査（ヒアリング等） 8 課題
- 詳細調査（外部有識者からの意見聴取） 8 課題
- 総合とりまとめ（本年度調査結果の分析・考察） +

## (3) 追跡調査結果報告書の作成

- 上記調査結果をとりまとめた報告書の作成

## 2. 調査の手順・方法

本調査は、事前準備、概況調査（アンケート調査、文献等検索調査）、詳細調査（ヒアリング、外部有識者コメント）の各段階を追って進めた。各段階における調査内容を以下に示す。

### (1) 第1段階 追跡調査の事前準備

追跡調査の事前準備として、追跡調査対象である基礎および異分野、イノベについて、「第2段階 概況調査」におけるアンケート調査の対象者を明確化することを目的として、各課題の研究実施体制に記されている参画研究者（73名）の連絡先（所属機関、部署、役職、住所、電話番号、電子メールアドレス）をホームページ等から確認した。

あわせて、事業期間終了後の成果を把握するために、下記の項目について文献調査を行い、アンケート調査対象者に判断していただく基礎資料として、参画研究者ごとに平成22年以降の成果候補リストを作成した。

- 論文：J-GLOBALやWeb of Scienceを用いて、調査対象研究者名で検索される論文を抽出。
- 特許：FOCUST-J (Wisdomain, Inc.)を利用し、調査対象研究者名が発明者に含まれる特許を抽出し、その成立状況や海外を含む特許公報等の出願状況を調査の上、リスト化した。
- 報道：新聞・雑誌記事データベースである日経テレコンを用いて、調査対象研究者名が含まれる記事を検索し、リスト化した。
- 獲得資金：調査対象研究者が代表として獲得した競争的資金を各種データベース（科学研究費補助金 DB<sup>1</sup>、助成団体データベース、厚生労働科科研費 DB）や助成機関のホームページ（JST、NEDO）を用いて調査し、リスト化した。
- 受賞歴：調査対象研究者が受けた賞を調査し、リスト化した。研究者個人ウェブサイトに加えて、「研究者名+受賞」等のキーワードによるWEB検索を行った。
- 講演歴：調査対象研究者が講演を行った講演会やシンポジウムについて、リスト化した。研究者個人ウェブサイトに加えて、「研究者名+講演」等のキーワードによるWEB検索を行った。

#### 〔調査事項〕

- 参画研究者の現在の所属機関、所属部署、役職等
- 事業終了後の成果候補リスト

### (2) 第2段階 概況調査（アンケート調査）

参画研究者へのアンケート調査を実施した。アンケートでは以下の調査事項について把握するとともに、上記で作成した成果候補の中から、本事業の成果を特定していただいた。

#### 〔調査事項〕

- 事業終了以降の研究の実施およびその発展の状況
- 研究成果の波及効果（科学技術的波及効果、経済産業的波及効果、社会的波及効果、人材育成効果）あるいは学術的深化
- 研究支援事業に対する意見・要望

### (3) 第3段階 概況調査（文献等検索調査）

下記の事項について文献等調査を行った。また、概況調査で研究者に確認していただいた成果と合わせて、事業終了後の成果について整理を行った。

---

<sup>1</sup> <http://kaken.nii.ac.jp/>

〔調査事項〕

- 論文引用調査：成果論文リストについて、各年別に被引用回数を調査し、年別の被引用回数合計をグラフ化した。Web of Science の機能を活用して、年度別・分野別に集計した被引用数上位 20 位以内（同順位含む）に含まれる論文があるかどうか調査した。
- h-index 調査：各調査対象研究者について、「被引用件数が h 回以上の論文が h 件以上」となる「h」を調査し、採択年次と現時点での h の増加数を比較・分析した。
- 文献ランキング調査：各課題が属する研究領域の平成 22 年以降の論文を母集団とした研究者および研究機関のランキングを調査し、調査対象研究者および当該研究者の所属機関の位置づけを明確化した。研究領域の設定に当たっては、Web of Science の分類やキーワードの組み合わせにより、論文リストとのマッチング状況が良くなるように設定した。

※新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業（一般型）「イネ胚乳細胞のオルガネラ工学の開発と利用」（研究代表者：川越 靖（事業当時所属：独立行政法人農業生物資源研究所））については、研究代表者をご逝去されており、分担研究者も異動等により連絡がつかずアンケート調査が行えなかった。このため、当該課題の概況調査（文献等検索調査）については、事業期間中の成果のみとなっている。

(4) 第 4 段階 詳細調査（ヒアリング等）

生研センターより、顕著な成果として指定のあった 8 課題を対象にヒアリングを行い、下記のとおりまとめを行った。



表 1-2 詳細調査協力者（敬称略）

課題名	詳細調査協力者	現所属	役職
イネにおける病原菌感染シグナルの受容・伝達機構の解明	山根 久和	帝京大学 理工学部/帝京大学大学院 理工学研究科	教授/研究科長
魚類における精子ベクター法の確立	酒井 則良	大学共同利用機関法人情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 系統生物研究センター	准教授
麹菌における染色体工学の確立と高機能性麹菌の育種	小山 泰二	公益財団法人野田産業科学研究所	研究所長
酵素デザインを活用したミルクオリゴ糖の実用的生産技術の開発	北岡 本光	国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所	上席研究員
油脂の口腔内化学受容および脳内情報処理機構解明による高嗜好低エネルギー油脂開発の基盤構築	伏木 亨	龍谷大学 農学部 食品栄養学科	教授
アブラナ科作物ゲノムリソースおよびプラントアクティベーターを利用した新規病害防除法の開発	鳴坂 義弘	岡山県農林水産総合センター 生物科学研究所	専門研究員
こめトコリエノールを活かす食品開発とこめアグリビジネスの展開	宮澤 陽夫	国立大学法人東北大学 大学院農学研究科	教授
トマト機能性成分を活用した花粉症・生活習慣病対策食品の開発	河田 照雄	国立大学法人京都大学 大学院農学研究科	教授

ヒアリング調査では、アンケート記載内容の深堀調査として、以下の項目について協力者にお話を伺った。

- 研究の背景と位置づけ
  - 開始時の研究分野や社会の動向
  - 研究体制の構築の経緯
  - 応募の目的/他制度への応募状況
  - 研究の狙い
- 当該事業における研究の実施状況
  - 研究目的
  - 研究内容
  - 研究体制
  - 研究成果
- 事業終了後の状況
  - 研究の発展状況
  - 新たな研究成果

- ▶波及効果（科学技術的波及効果、経済産業的波及効果、社会的波及効果、人材育成効果等）
- ▶波及効果を裏付ける定量的なデータ等
- ▶事業がなかった（または採択されなかった）場合に想定された状況（当該事業の意義）

あわせて、ヒアリング時点までの調査結果を簡単に説明し、事実誤認の有無の確認や追加情報提供依頼を行った。ヒアリング対象者については、後日、ヒアリング調査までの調査結果を含めた詳細調査結果（ドラフト版）を送付し、内容の確認をお願いした。

〔調査事項〕

- 研究代表者から補足的なヒアリング調査
- 対象課題の研究の深化・発展、研究成果の産業化、各種波及効果等について具体的な事例を用いたとりまとめ

(5) 第5段階 詳細調査（外部有識者からの意見聴取）

上記8課題のとりまとめ調査結果について、外部有識者からの意見聴取を行った。詳細調査結果に対する意見をもらう外部有識者候補として、以下のような観点からリストアップを行い、各課題1名を決定した。

- 過年度の選考・評価委員会委員のうち、追跡調査で外部有識者としての執筆経験のある方
- 詳細調査対象課題に対する専門性

表 1-3 外部有識者の一覧（敬称略）

課題名	有識者	所属
イネにおける病原菌感染シグナルの受容・伝達機構の解明	白石 友紀	岡山県農林水産総合センター生物科学研究所 所長
魚類における精子ベクター法の確立	竹内 俊郎	国立大学法人東京海洋大学 学長
麹菌における染色体工学の確立と高機能性麹菌の育種	原島 俊	崇城大学 生物生命学部 教授
酵素デザインを活用したミルクオリゴ糖の実用的生産技術の開発	浦島 匡	国立大学法人帯広畜産大学畜産学研究科 教授
油脂の口腔内化学受容および脳内情報処理機構解明による高嗜好低エネルギー油脂開発の基盤構築	桑田 有	人間総合科学大学 大学院人間総合科学研究科 教授
アブラナ科作物ゲノムリソースおよびプラントアクティベーターを利用した新規病害防除法の開発	梅津 憲治	大塚化学株式会社 技術顧問
こめトコリエノールを活かす食品開発とこめアグリビジネスの展開	桑田 有	人間総合科学大学 大学院人間総合科学研究科 教授
トマト機能性成分を活用した花粉症・生活習慣病対策食品の開発	水谷 悟	キリン株式会社R&D本部知的財産部

外部有識者の方には、電話または E-mail で協力依頼を行い、必要に応じ、E-mail や郵送/FAX 等で関連資料をお送りし、協力の可否をご判断いただいた。協力可能な外部有識者の方には、守秘義務があることを明示した上で、詳細調査結果（ドラフト版）を送付し、コメントを依頼した。

#### (6) 第 6 段階 総合とりまとめ

詳細調査で収集した論文数、論文被引用数、特許件数、表彰数などについて、既存調査結果を含めて研究分野毎の集計を行い、当該事業における研究開発の結果でどれだけの定量的なアウトプットが生まれたのか、その推移等を整理した。

さらに、ヒアリング結果を再分析し、制度・運営改善に関する意見を抽出・整理した。

##### 〔調査事項〕

- 本年度および既存調査結果による論文数、特許出願数、成果普及状況の推移等を一覧表等にとりまとめた。
- 上記の推移と本年度対象課題について総合的なとりまとめを行った。

#### (7) 第 7 段階 追跡調査報告書の作成

以上の調査結果から、追跡調査結果報告書および追跡調査結果のエッセンス（概要パンフレット）（200 部）をとりまとめた。また、追跡調査結果報告書および追跡調査結果のエッセンス（概要パンフレット）の原稿（ワード、パワーポイント、PDF）を収録した電子データを CD - R で 1 部納品した。

## 第2章 概況調査

概況調査では電子メールによるアンケート調査を行い、調査対象とした 25 課題全体について、調査項目ごとにどのような状況にあるかを分析した。

アンケート内容は、前述の調査項目に従って、過去に実施された本調査のアンケート項目を吟味して設定し、研究者が回答しやすいように選択形式とした。

各課題の研究実施体制に記されている参画研究者（73 名）をベースに、アンケート調査依頼可否の状況を調べ、死亡や退職に伴う行方不明者 7 名を対象外とする一方で、代理対応を依頼すべく 4 名を新たに対象に追加し、計 70 名にアンケートを送付した。その内 64 名から回答を得た。

なお、アンケートの集計方法について、課題あたりの回答者数の違いを考慮し、1 つの課題から複数人（n 人）の回答を得た場合には、1 人あたりの票数を  $1/n$  票として算出した。

また、スコア平均は、設問に対する回答が「全く当てはまらない」の場合はスコア 1、「あまり当てはまらない」はスコア 2、「どちらとも言えない」スコア 3、「多少当てはまる」スコア 4、「当てはまる」スコア 5 とし、その平均値をとった。

ただし、波及効果および人材育成効果にあつては、設問に対する回答が「波及効果／育成効果が生じていない」の場合はスコア 1、「どちらとも言えない」スコア 2、「多少、波及効果／育成効果が生じている」スコア 3、「波及効果／育成効果が生じている」スコア 4 とし、その平均値をとった。「そのような波及効果／育成効果を目的としていない」と回答した場合は、スコア平均の算出から除外した。

必要に応じ、基礎事業、異分野事業の集計を行ったが、イノベ事業については、2 課題と少ないため、事業別の集計の対象外とした。

### 第1節 本事業における研究目的

#### 1. 当初の研究目的の方向性

当初の研究目的の方向性について尋ねたところ、「当てはまる」と「多少当てはまる」という回答の合計が最も多かったのは、「③生物関連産業で利用可能な新しい技術を創出する」で、基礎では 87%（スコア平均 4.33）、異分野では 98%（スコア平均 4.70）である。また、「②農林水産業で利用できる新しい技術を開発する」が基礎では 79%（スコア平均 4.24）、異分野では 87%（スコア平均 4.36）で、基礎・異分野とも 2 番目に高かった。一方、「①新しい製品を開発する」が異分野では 85%（スコア平均 4.28）と 3 番目に高かったが、基礎では 46%（スコア平均 2.95）と最も低く、各事業の研究目的と整合する結果となっている。

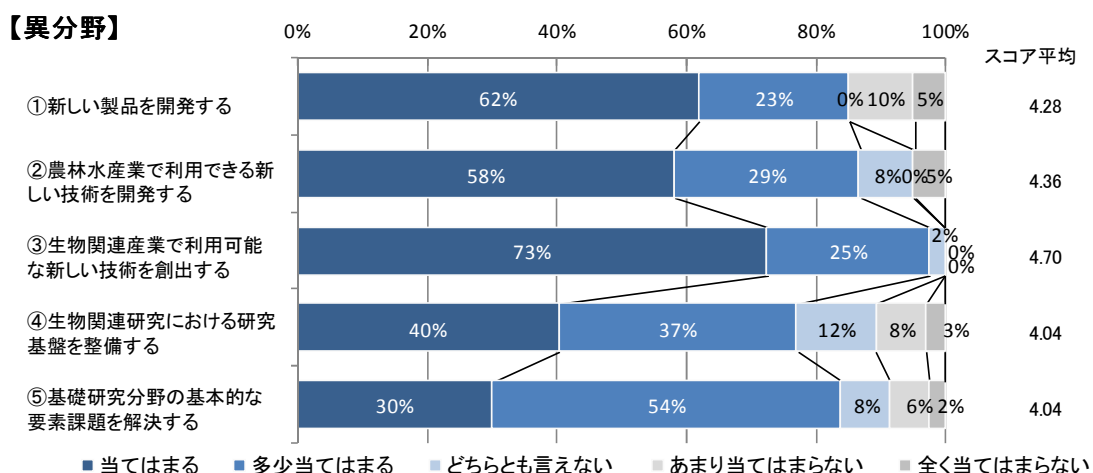
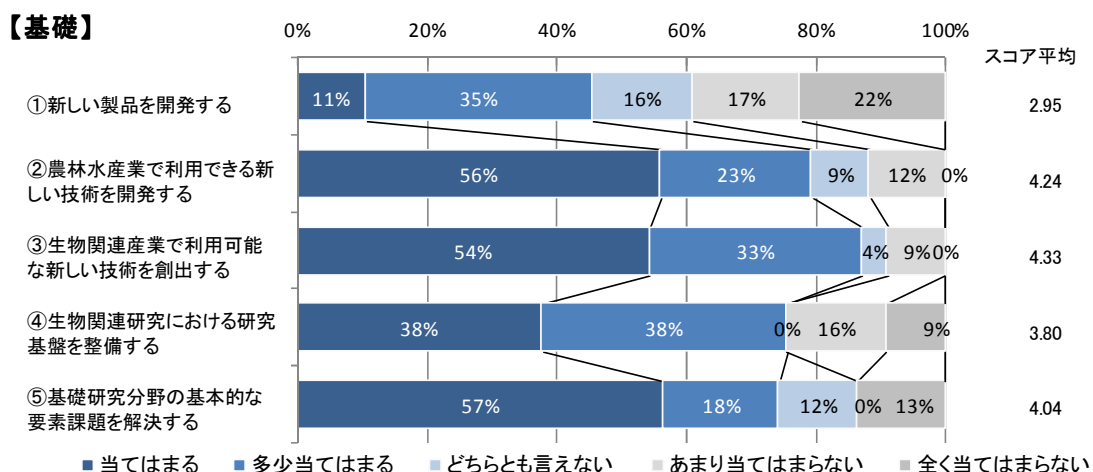
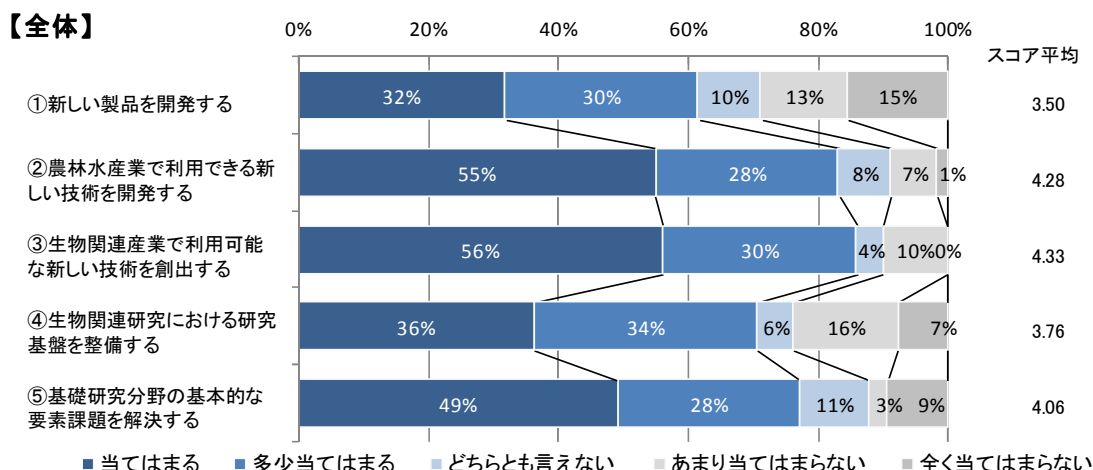


図 2-1 当初の研究目的の方向性

## 2. 事業応募時の状況

応募時の状況として、研究資金制度の魅力について尋ねたところ、基礎では「①事業の資金総額」を「重視した」が69%、「②事業の期間」を「重視した」が61%といずれも高く、「やや重視した」を合わせると「①事業の資金総額」が96%、「②事業の期間」が95%となっており、資金総額と実施期間の両方が本研究への応募動機となっている。一方、異分野では「①事業の資金総額」を「重視した」が35%、「②事業の期間」を「重視した」が36%で、「やや重視した」を合わせても、「①事業の資金総額」が66%、「②事業の期間」が78%と基礎ほど重視されていない。

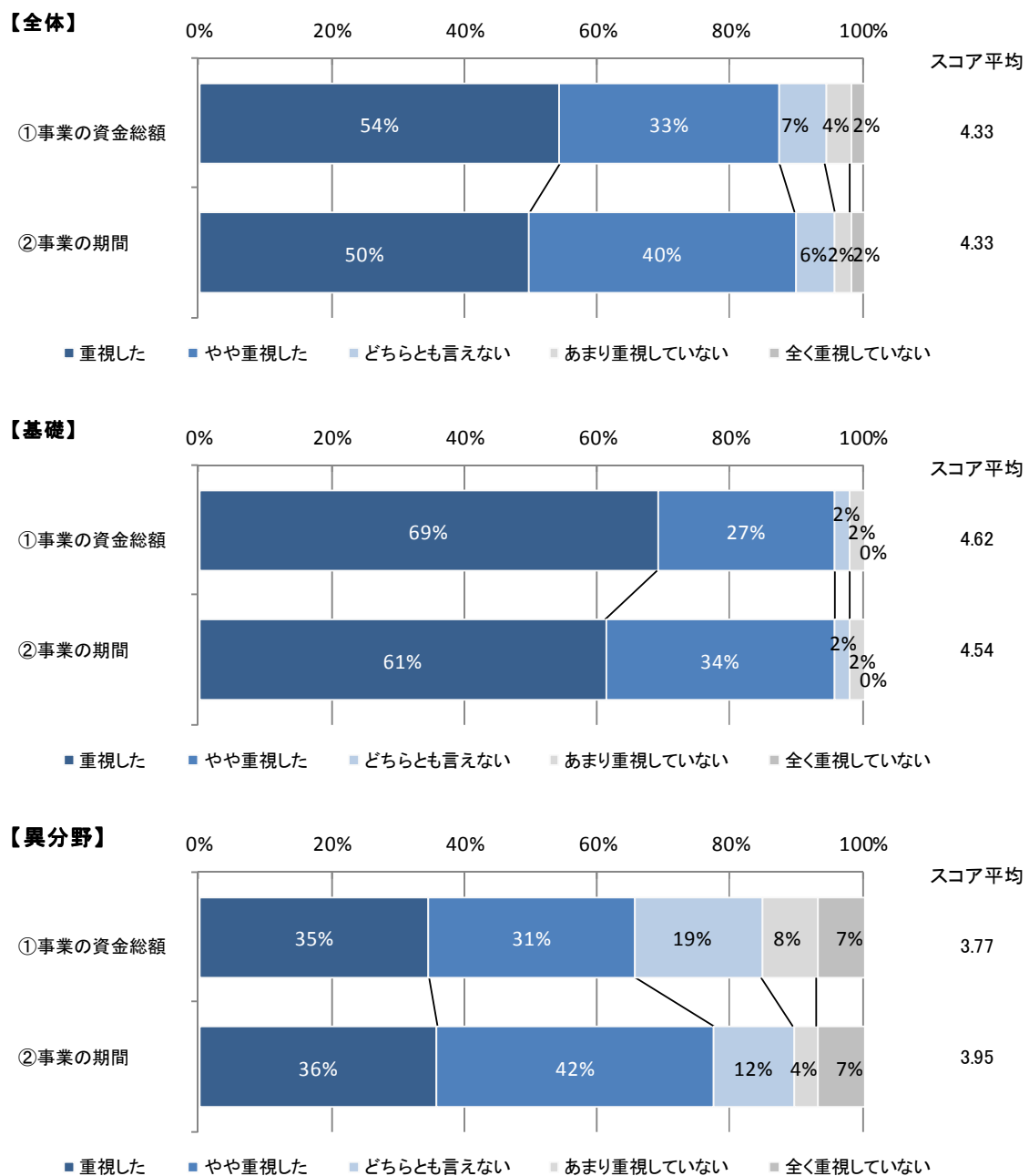
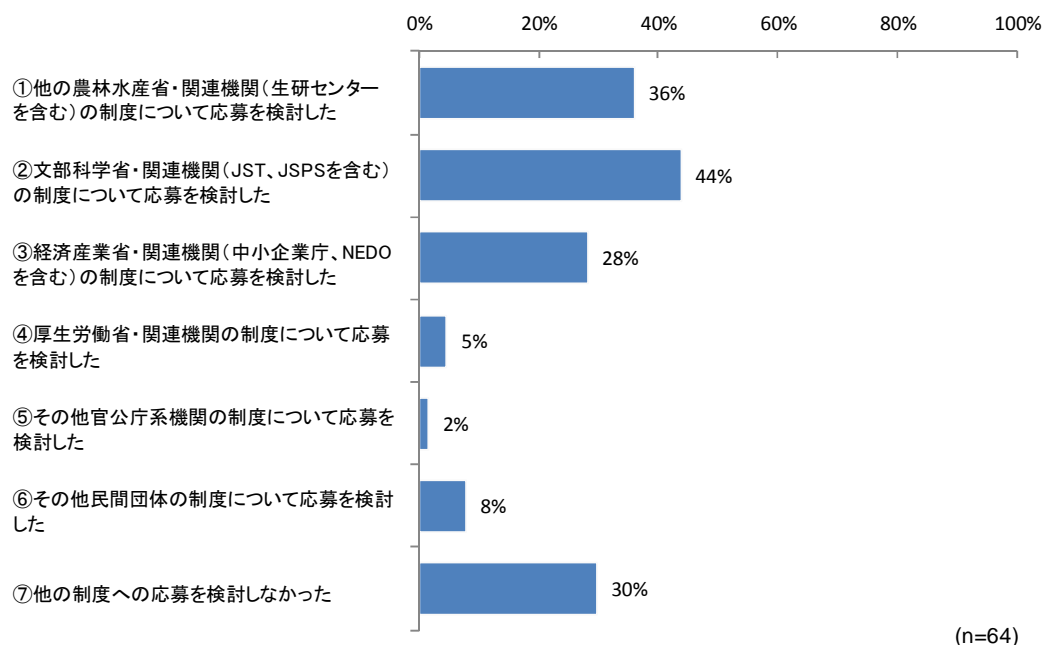


図 2-2 事業応募時の状況

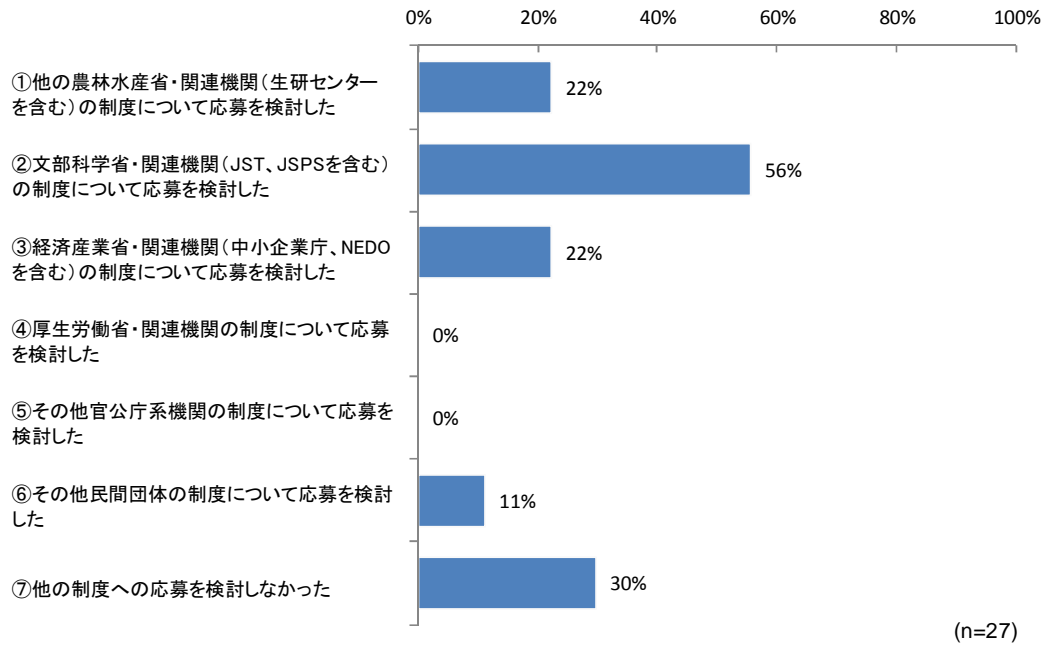
### 3. 応募を検討した研究資金

応募を検討した研究資金としては、「②文部科学省・関連機関（JST、JSPSを含む）の制度について応募を検討した」との回答が44%で最も多く、特に基礎では56%と最も多かったが、異分野では31%にとどまっており、基礎に応募した研究課題の多くが、基礎研究的な性格が強いことを表している。一方、異分野では、「①他の農林水産省・関連機関（生研センターを含む）の制度について応募を検討した」との回答が44%で最も多かったが、基礎では22%で異分野の半分であった。また、基礎では「③経済産業省・関連機関（中小企業庁、NEDOを含む）の制度について応募を検討した」が22%であったが異分野では31%、基礎では「④厚生労働省・関連機関の制度について応募を検討した」が0%であったのに対し、異分野では6%であったなど、各事業の研究目的と整合する結果となっている。

#### 【全体】



【基礎】



【異分野】

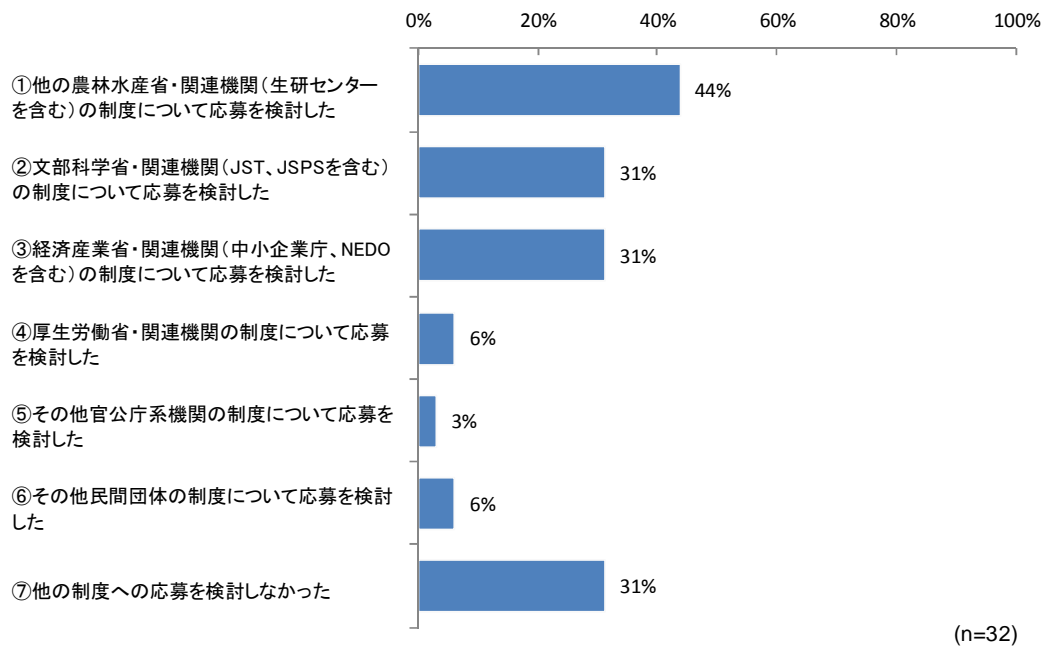


図 2-3 応募を検討した研究資金



なお、上記制度への応募を検討したが、実際には応募をしなかった理由として、以下のような回答があった。

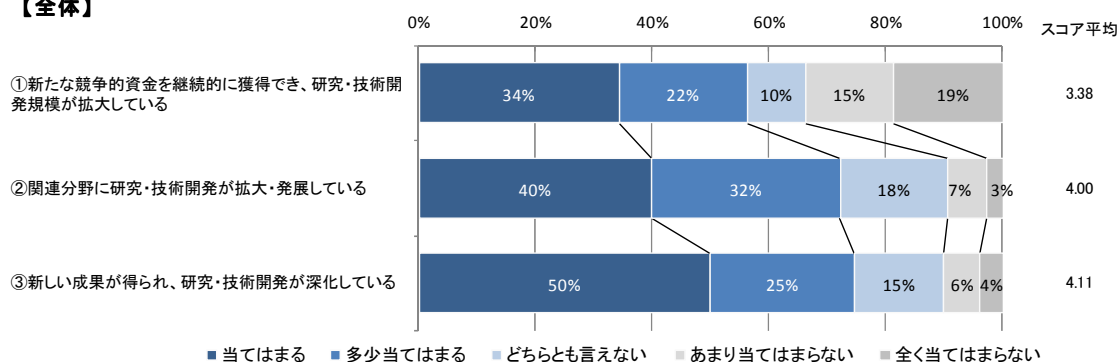
- 他の制度には当てはまり難い研究内容であった。
- 研究内容から基礎的研究推進事業が最も適合していると思ったため。【基礎】
- 研究内容からみて採択される可能性が低いと判断したため。【基礎】
- 事業資金総額と研究期間、および研究内容に合致した制度がなかったため。【基礎】
- 分担した中課題は、小職の日常的な研究テーマを展開させるというよりも、小職が育生してきたイネのリソースと解析手法を本プロジェクトに提供するという性格であった。そのため、この中課題で独自に競争的資金に応募することは考えなかった。【基礎】
- 生物関連産業に関係する微生物を取り扱っており、その強みを発揮できるのは生研センターの制度とっていたから。【基礎】
- 原材料が米であることから。【異分野】
- 本課題の実施は事業趣旨から異分野融合研究に合致していると考えたため。不採択であっても落選事由を考慮し、採択されるまで再応募する意向であった。【異分野】
- 稲の育成を課題の一部として有していたことから他の研究資金では獲得が困難と判断した。【異分野】
- 農薬開発のプロジェクトであり、共同申請企業の事業が、農林水産省の課題に合致していたため。【異分野】
- 他の制度への応募は全く別の研究テーマ、例えば喘息治療のための遺伝子解析と応用などの研究、免疫不全症の解明の研究など、の応募を検討した。【異分野】
- 農業分野の研究開発で、基礎的なレベルから応用レベルの機関までが参加するのに、本事業が適していた。まず、本事業に応募するという事で検討を進めたので、他の事業への応募は検討しなかった。【異分野】
- 研究期間と助成期間が合致しなかったため。
- 本制度が研究資金、期間の面で、最も適切と考えられたため。【異分野】
- メンバーとの共同研究が直前にスタートし、そのスケジュールとのタイミングのため。【イノベ】
- 研究代表者からの要請でプロジェクトへ参加したため（応募する立場にはなかったため）。
- 元々、研究代表者のプロジェクトの二回目の提案であり、その中で研究分担に招聘されたから。【基礎】
- 既に参加を決定していた東北大学、農研機構からの依頼を受けて参加を検討したため。【異分野】
- 経緯ははっきり覚えていないが、本プロジェクトについては、トマト関連企業として参加をお願いされたように記憶している。【異分野】
- 事業参加要請を受け参加したことによる。【異分野】
- その他
- 科研費等に応募するには業績が少なかったため。【基礎】

## 第2節 事業終了後の研究状況

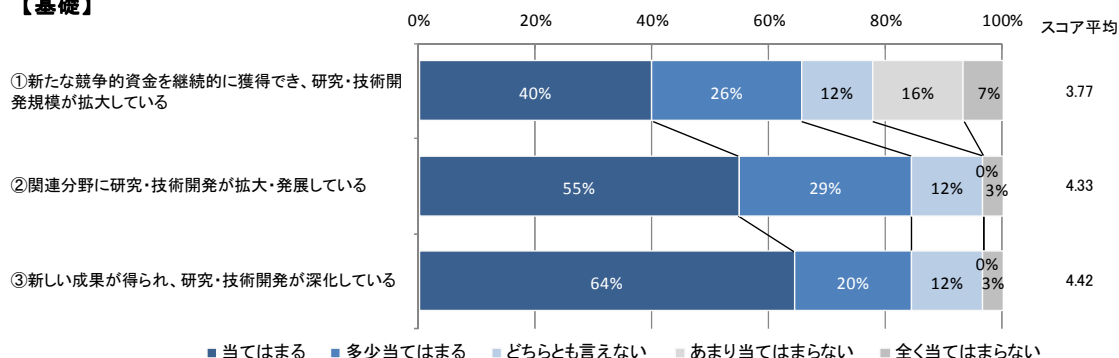
### 1. 研究の継続・発展状況

研究の継続・発展状況について尋ねたところ、「③新しい成果が得られ、研究・技術開発が深化している」という回答が多い傾向が見られた。「当てはまる」と「多少当てはまる」という回答の合計が最も多かったのは、基礎では「②関連分野に研究・技術開発が拡大・発展している」「③新しい成果が得られ、研究・技術開発が深化している」がともに84%（スコア平均 4.33、4.42）と高い水準である。一方、異分野では「②関連分野に研究・技術開発が拡大・発展している」は63%（スコア平均 3.73）、「③新しい成果が得られ、研究・技術開発が深化している」は71%（スコア平均 3.93）と基礎より低く、特に「当てはまる」の回答割合は大きく減少しており、研究フェーズが進展しており、研究・技術開発としての拡大・発展・進化が限定的であることを示している。「①新たな競争的資金を継続的に獲得でき、研究・技術開発規模が拡大している」も基礎では66%（スコア平均 3.77）で多くの研究が継続的に発展していると推測されるのに対し、異分野では45%（スコア平均 2.88）と基礎に比べて低くなっており、同様に研究フェーズの関連で公的資金を獲得しにくい状況を反映した結果となっている。

#### 【全体】



#### 【基礎】



【異分野】

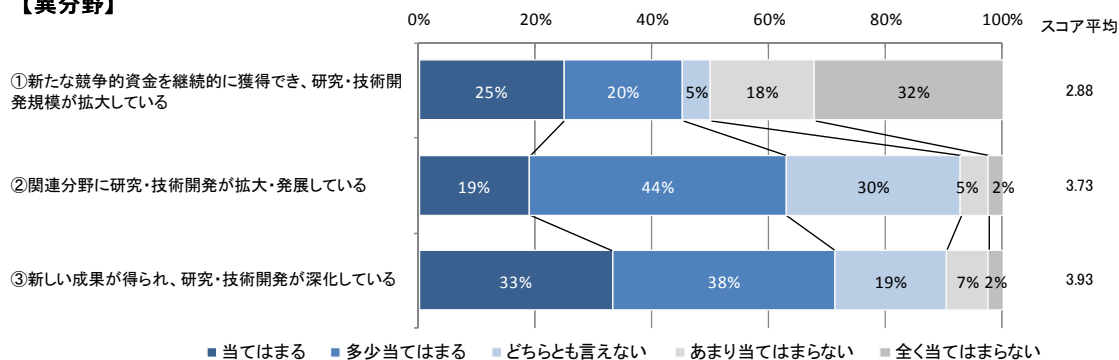


図 2-4 研究の継続・発展状況

2. 研究・技術開発チームの状況

研究・技術開発チームの状況について尋ねたところ、「当てはまる」と「多少当てはまる」という回答の合計が最も多かったのは、「①参加者は、現在も主として課題の後継となる研究・技術開発に携わっている」の69%（スコア平均3.88）と「⑤研究・技術開発チーム内の研究者とは、事業課題関連の研究・技術開発において現在も盛んに交流している」の69%（スコア平均3.83）で、本事業の研究が継続的に発展していることがうかがえる。また、「⑥研究・技術開発チーム内の研究者との交流は、他の課題についても活発な情報交換や共同研究などで発展している」が58%（スコア平均3.63）と続いており、多くの研究・技術開発チームが事業後も協力関係にあることがうかがえる。

本調査項目においては、制度の種類によって回答の傾向は大きく変わらなかった。

【全体】

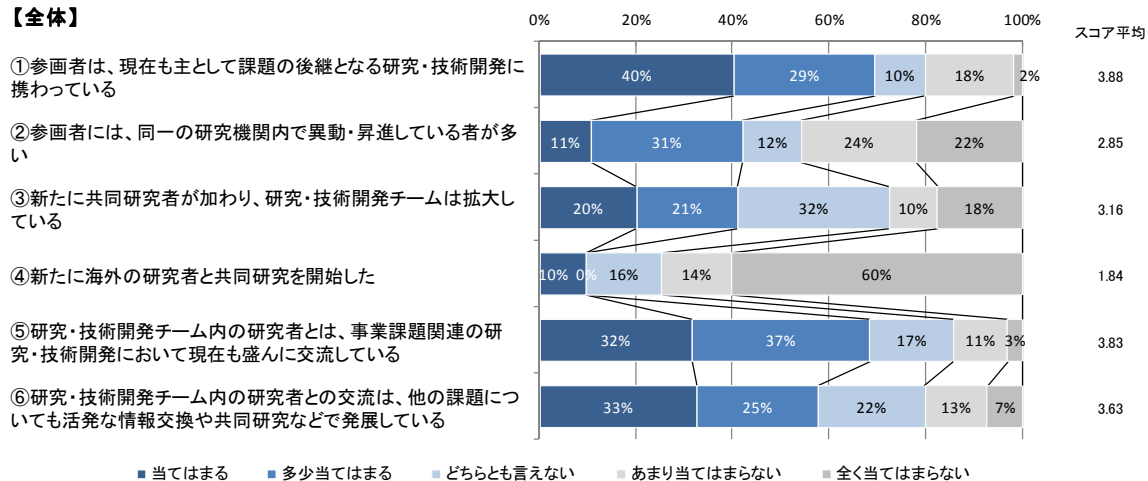


図 2-5 研究・技術開発チームの状況

### 3. 事業終了以降の主な研究・技術成果

研究成果について尋ねたところ、「当てはまる」と「多少当てはまる」という回答の合計が最も多かったのは、「⑤基礎研究分野の基本的な要素課題を解決した」が 65%（スコア平均 3.54）である。次いで、「④生物関連研究における研究基盤を整備した」の 63%（スコア平均 3.54）、「③生物関連産業に応用可能な技術・手法を開発した」の 62%（スコア平均 3.64）と続き、基礎的な研究の成果を確立しつつ、基礎研究に留まらず新技術に結びつける形で研究が進展している様子がうかがえる。

本調査項目においては、制度の種類によって回答の傾向は大きく変わらなかった。

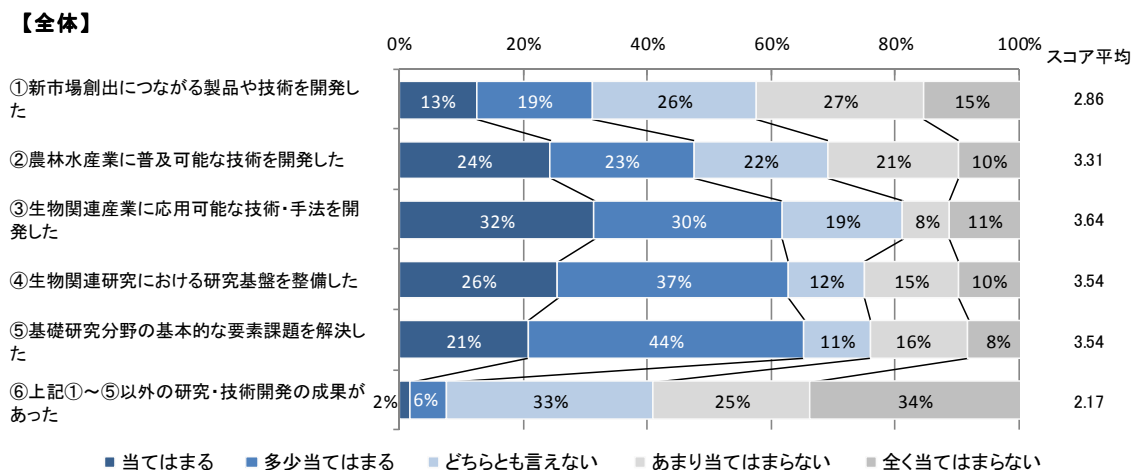


図 2-6 事業終了以降の主な研究・技術成果

「⑥上記①～⑤以外の研究・技術開発の成果」について、以下のような回答があった。

- イネが病原菌感染に対して生産する抗菌性物質であるサクラネチンは、動物において脂肪細胞分化活性を示しインスリンへの感受性を高めることから糖尿病予防・治療への応用が期待されている他、リポキシゲナーゼ阻害による抗炎症作用も期待されている。我々はサクラネチン生合成の鍵酵素であるナリンゲニン O-メチル転移酵素の遺伝子のクローニングに成功し、サクラネチンの大量合成への途を開き、特許申請も行った。【基礎】
- 本事業によって取り扱った乳酸菌の重要性を認識することにより、有用な乳酸菌の探索研究に繋がった。【基礎】
- 産業排水処理プロセスからの亜酸化窒素ガス発生削減技術の開発への展開。【異分野】
- 本事業で開発した手法を異なる研究課題に応用し、世界で初めての独創的成果を生み出した（例えば、生体内の過酸化脂質の立体異性および位置異性の解析に成功し、生体膜レベルの酸化ストレス反応を特定した）。【異分野】
- 過酸化リン脂質の臨床における測定意義の確立。【異分野】
- 稲のビタミン E について飼料用稲の見地から発展応用を試みている。【異分野】
- クロマト分離法による米糠油からの不純物除去、有価物回収手法の基礎を確立。【異分野】
- 糸状菌（カビ）ゲノム情報を活用して、農薬用抗真菌剤を探索する新たな手法を開発した。抗真菌剤は 50 種程度知られているが、糸状菌の数種の代表的な生物機能（エネルギー代謝系、細胞

骨格系、生体膜生合成系、細胞壁生合成系、シグナル伝達系、DNA合成系、蛋白質合成系などを標的とする。それらを代表するレポーターシステムを構築し、薬剤スクリーニングを行い、リード化合物を見出した。また、候補薬剤の糸状菌作用を転写応答解析により、生物機能分類と比較することで、作用点を予測するシステムを開発した。見出された新規リード化合物の作用を継続的に研究している。【異分野】

- 工業製品への応用研究に可能な知見を得た。【異分野】
- 生物関連研究以外の微小対象物を扱う領域への波及効果があった。【異分野】

実用化された製品・事業について、以下のような回答があった。

- 安定同位体比分析事業、高度質量分析技術講習教育事業。【基礎】
- 実用化されたと言えるかわからないが、ホンモロコの細胞株樹立法と魚体内での他家組織の継代維持法の特許を申請した。【基礎】
- 脂肪酸製剤を添加して嗜好性を高めた低カロリー(80kcal)アイスクリームのシリーズが江崎グリコ株式会社より上市された。脂肪酸製剤を改良して、さらに嗜好性の高いアイスクリームシリーズが発売された。【基礎】
- トコトリエノールは化粧品、こめ油、サプリメントとして実用化されている。また、トコトリエノールを高含有するイネ育種に成功し品種登録している(富山県農業研究センター)。さらに、イネにおける新たなビタミンE合成酵素を発見した。【異分野】
- 上記の薬剤作用点予測システムと、薬剤の応答データベースは、農薬企業内で活用されている。【異分野】
- トマトに関わる農業、食品産業における健康機能性をアピールした製品。【異分野】
- トマトの新品種：フルーツゴールドギャバリッチ(日本デルモンテ社と共同開発)。  
[https://delmonteagri.co.jp/lineup/medium\\_tomato](https://delmonteagri.co.jp/lineup/medium_tomato) 【異分野】

#### 4. 今後の研究の方向性

今後の研究の方向性について尋ねたところ、「当てはまる」と「多少当てはまる」という回答の合計が最も多かったのは、「⑤基礎研究分野の基本的な要素課題を解決する」の76%(スコア平均3.89)で、次いで「③生物関連産業に応用可能な技術・手法を開発する」の75%(スコア平均3.89)である。また、「②農林水産業に普及可能な技術を開発する」も65%(スコア平均3.83)と多く、要素課題の解決に留まらず、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うかがえる。

本調査項目においては、制度の種類によって回答の傾向は大きく変わらなかった。

【全体】

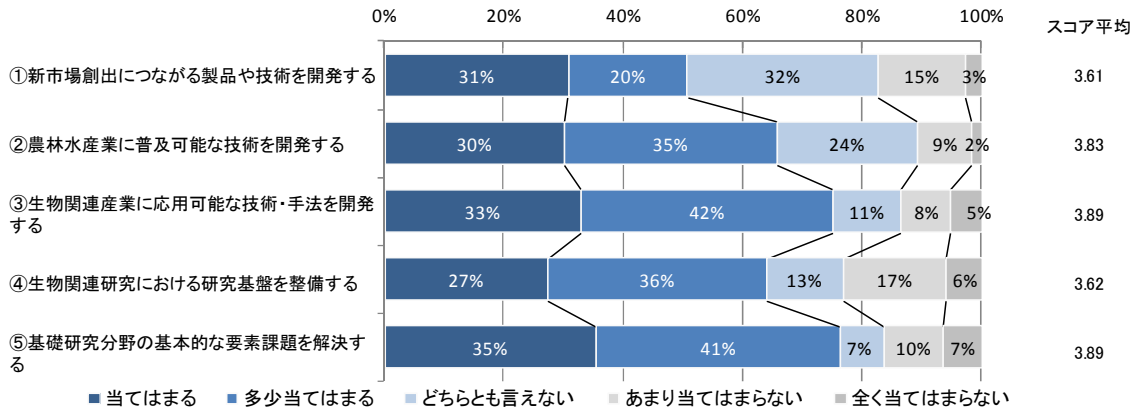


図 2-7 今後の研究の方向性

### 第3節 研究・技術開発成果の波及効果

#### 1. 科学技術的波及効果

科学技術的波及効果を尋ねたところ、「波及効果が生じている」と「多少、波及効果が生じている」の合計が最も高かったのは、「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77%（スコア平均 2.98）であり、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」の52%（スコア平均 2.55）、「②本研究・技術開発が関連分野におけるトレンドをもたらした」の43%（スコア平均 2.43）、「⑦海外との研究交流が盛んになった」の41%（スコア平均 2.37）、「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」の40%（スコア平均 2.27）と続いた。このことから、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と考えられる。

本調査項目においては、制度の種類によって回答の傾向は大きく変わらなかった。

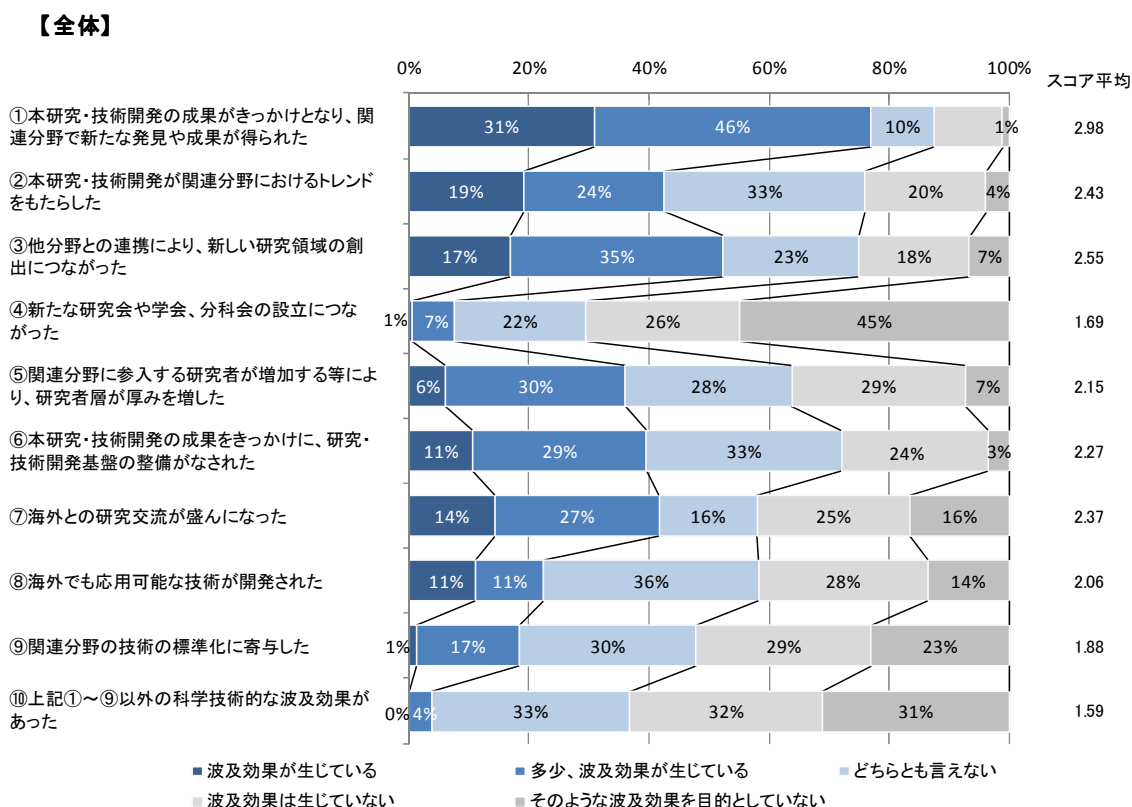


図 2-8 科学技術的波及効果

「⑩上記①～⑨以外の科学技術的な波及効果があった」について、以下のような回答があった。

- 過酸化リン脂質の新たな分子が発見された。【異分野】
- 原料を同じくする類似新物質の分離検討に繋がった。【異分野】
- 農薬標的として糸状菌の細胞壁シグナル伝達系の解析を行った結果、糸状菌独自の細胞壁成分が見出され、動物細胞の免疫回避能があることが明らかとなった。その波及効果として、全く異なる

る医療用ナノ粒子の分野において動物投与時の免疫回避剤としての利用開発を行うことになった。化成品としての開発を行っており、意外な展開の一つと思われる。【異分野】

- 成果がヒト感染菌の感染メカニズム理解に貢献した。【異分野】
- 次世代型有用天然化合物の生産技術開発（経済産業省プロジェクト参画中）。【異分野】
- 革新的バイオマテリアル実現のための高機能化ゲノムデザイン技術開発（経済産業省プロジェクト参画中）。【異分野】
- JSPS ケミカルバイオロジー専門委員会（専門委員として参画 2012年～2014年）。【異分野】
- 本事業によって幾つかの特許出願が成されたことは波及効果が生じたものとする。【異分野】



## 2. 経済産業的波及効果

経済産業的波及効果を尋ねたところ、「波及効果が生じている」と「多少、波及効果が生じている」の合計が最も高かったのは、「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33%（スコア平均 2.12）であり、次いで「②農林水産業に利用可能な新技術の普及につながった」の25%（スコア平均 1.93）、「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ついた」の19%（スコア平均 1.82）と続く。スコア平均は全体的に低く、経済産業的波及効果を及ぼすには時間がかかることがうかがえる。

本調査項目においては、制度の種類によって回答の傾向は大きく変わらなかった。

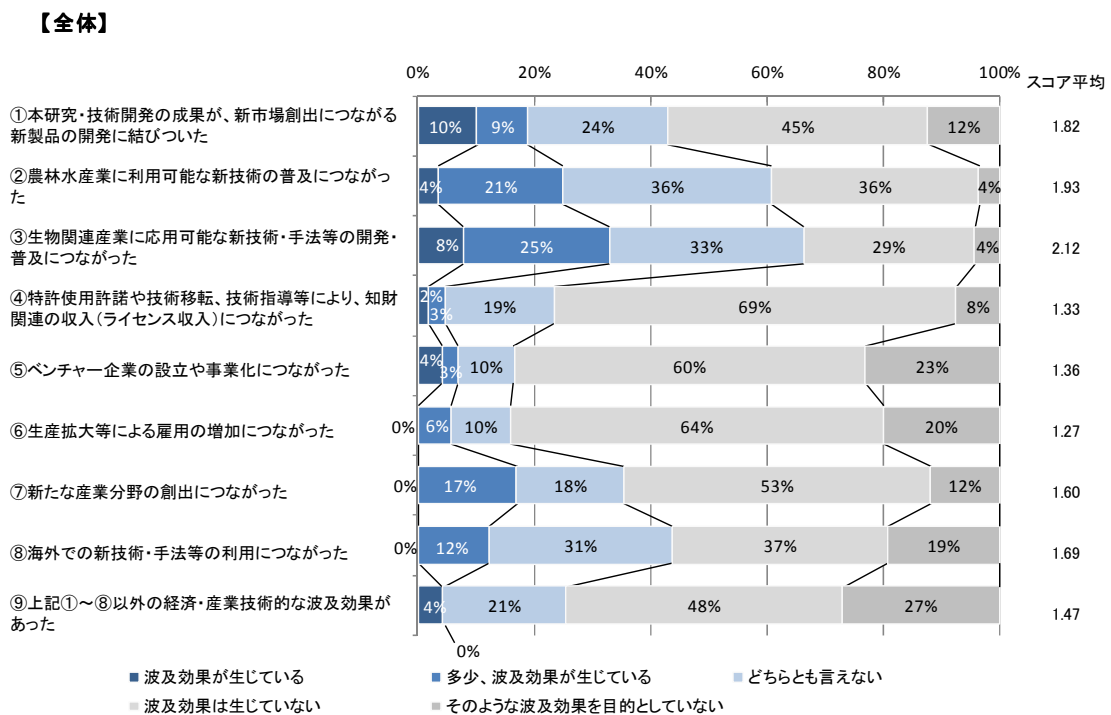


図 2-9 経済産業的波及効果

「⑨上記①～⑧以外の経済・産業技術的な波及効果があった」について、以下のような回答があった。

- 科学的根拠に基づく農産物、食品等の産地判別につながる生産環境トレーサビリティ技術が確立されたので、国民、消費者にとって食品の産地偽装問題が発生する可能性が減少した。【基礎】

### 3. 社会的波及効果

社会的波及効果を尋ねたところ、「波及効果が生じている」と「多少、波及効果が生じている」の合計が最も高かったのは、「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」の29%（スコア平均1.94）と「④上記①～③以外の点において、国民生活のQOL向上への貢献につながった」の29%（スコア平均1.91）であり、次いで「⑤日本の国際貢献につながった」の16%（スコア平均1.86）と「①世界的な食料問題解決への貢献につながった」の15%（スコア平均1.87）と続くが、一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、実社会に影響を及ぼすには時間がかかることがうかがえる。

本調査項目においては、制度の種類によって回答の傾向は大きく変わらなかった。

#### 【全体】

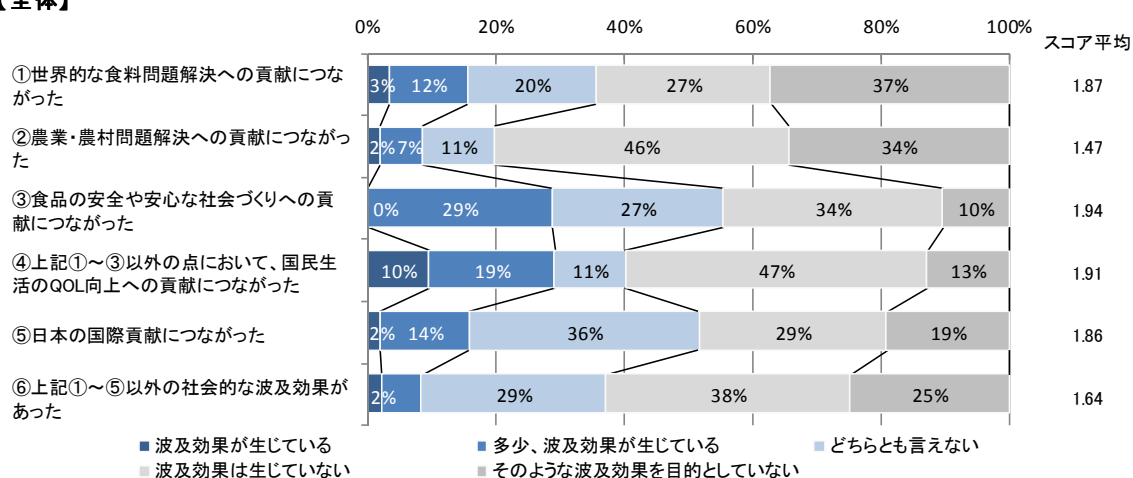


図 2-10 社会的波及効果

「⑥上記①～⑤以外の社会的な波及効果があった」について、以下のような回答があった。

- キッチン受容体の発見はマスコミでも報道され社会的にも注目された。キッチンオリゴ糖の生物効果を明らかにしたことは一般社会のキッチン、キトサンへの関心の高まりにも一部寄与している。【基礎】
- 科学的根拠に基づく農産物、食品等の産地判別技術が確立され、食品の産地偽装問題が減少した。【基礎】
- 油脂含量の抑制などで低カロリー化した食品の嗜好性を維持する目的で、食品開発に応用され、国内で生産される食品の付加価値を高めることに寄与できた。【基礎】
- 地球温暖化の抑制技術として社会的に認識されるようになった。【異分野】
- 国民の「食との健康」への意識向上に寄与した。【異分野】

#### 4. 人材育成効果

人材育成効果を尋ねたところ、「波及効果が生じている」と「多少、波及効果が生じている」の合計が最も高かったのは、「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」の88%（スコア平均 3.33）で、次いで「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85%（スコア平均 3.27）と続く。また、「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」も61%（スコア平均 2.93）あり、人材育成効果が非常に高かったといえる。

本調査項目においては、制度の種類によって回答の傾向は大きく変わらなかった。

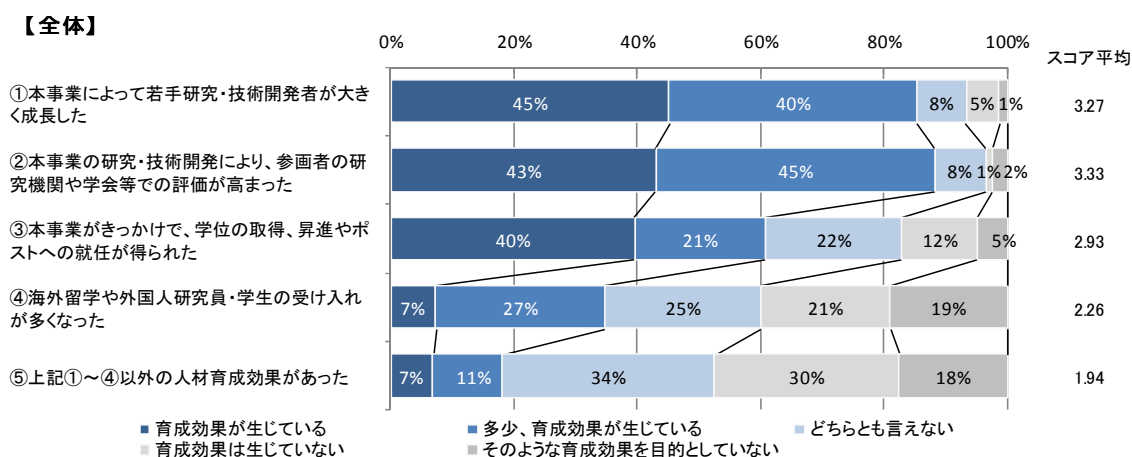


図 2-11 人材育成効果

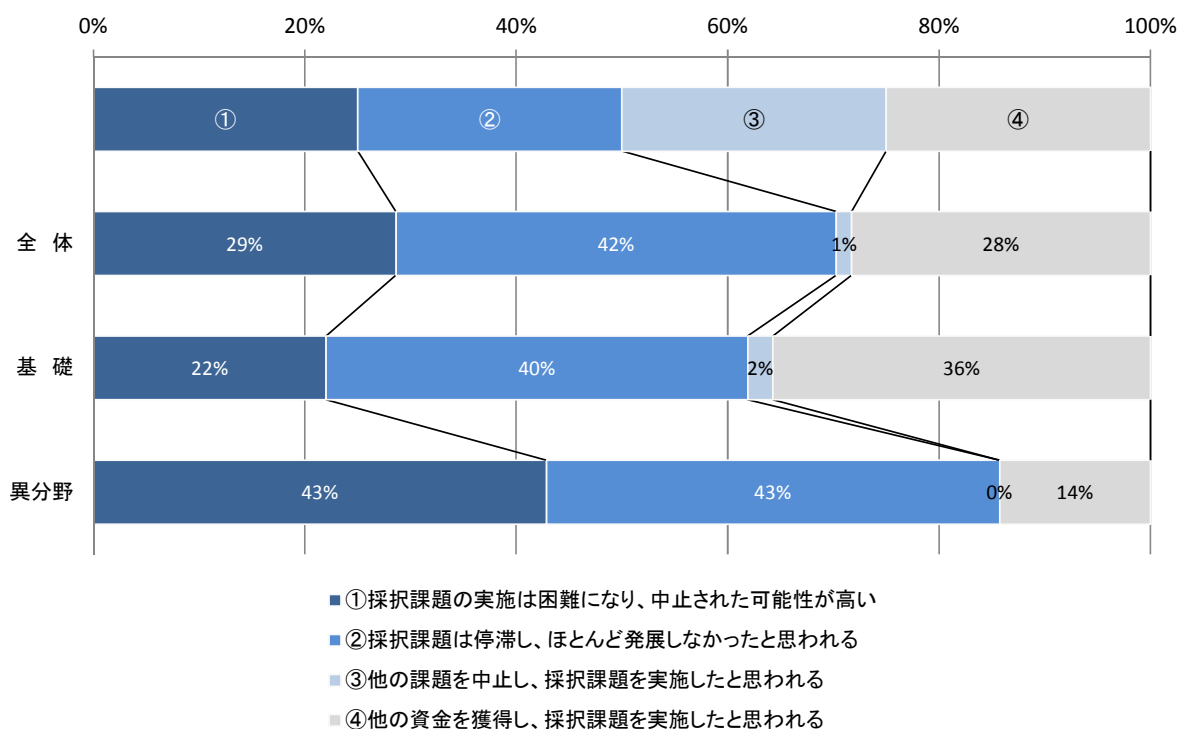
「⑤上記①～④以外の人材育成効果があった」について、以下のような回答があった。

- ポスドクが就職できた。【基礎】
- 本研究に参画した博士研究員3名が、財務省独立行政法人酒類総合研究所・研究員、農林水産省独立行政法人森林総合研究所・主任研究員、農林水産省独立行政法人食品総合研究所・研究員の3ポストに正式採用されるなど、人材育成で大きな効果が上がった。【基礎】
- 真菌の染色体操作や遺伝子破壊技術など、この分野で汎用・重要な技術を有するポスドクや技術者の育成に貢献した。【基礎】
- 他グループ若手研究者との交流が増えた。【基礎】
- 研究資金が安定したので、若い研究者らが積極的に新規なアイデアの実践を行うことができた。共同研究者らとの議論や研究打ち合わせの機会が増し、新しい情報の共有が進んだことは若手の人材の育成に役立っている。【基礎】
- 弊社の専門分野（化学系）以外での研究であったことから、若手研究者が生物系の研究開発計画や研究の進め方・考え方を学ぶことができ、若手研究者の育成に貢献した。【異分野】
- 企業の研究員の育成に貢献した。【異分野】

## 第4節 事業がなかった場合の影響

### 1. 事業に採択されなかった場合の研究課題

事業に採択されなかった場合の研究課題について尋ねたところ、基礎では「②採択課題は停滞し、ほとんど発展しなかったと思われる」との回答が40%で最も多かったが、「④他の資金を獲得し、採択課題を実施したと思われる」も36%あり、主として基礎的な研究については、その一部を他の研究資金で代替可能と考えられる。一方、異分野では「①採択課題の実施は困難となり、中止された可能性が高い」と「②採択課題は停滞し、ほとんど発展しなかったと思われる」がともに43%あり、本制度の存在が研究開発の発展に与える影響は大きいと考えられる。

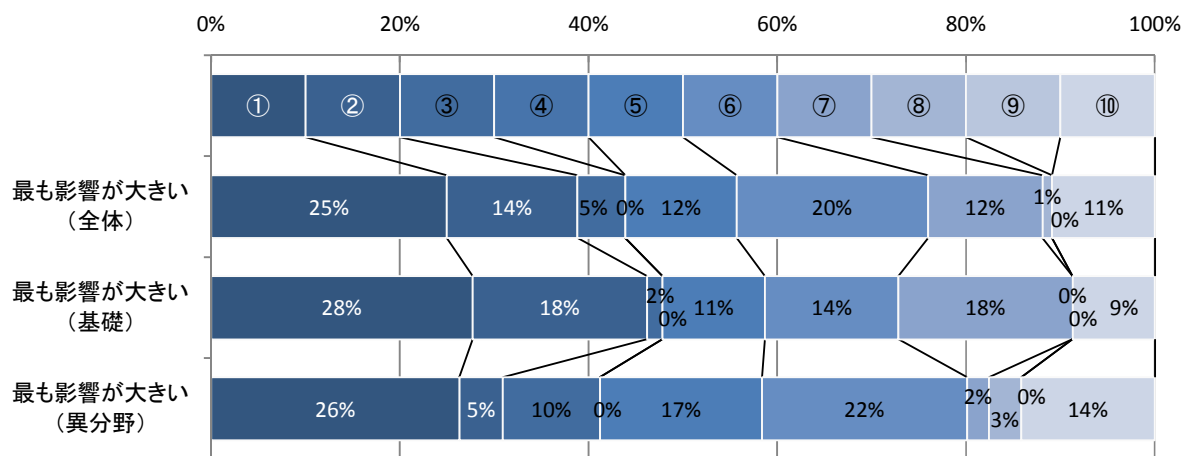


(注) 「イノベーション創出基礎的研究推進事業」については、回答数が少ないため、制度別の集計はしていない。

図 2-12 事業に採択されなかった場合の研究課題

## 2. 科学技術的波及効果へのマイナス影響

事業がなかった場合の影響として、科学技術波及効果に関して最もマイナス影響が大きい項目は、「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」で、基礎、異分野ともに最も多かった。しかし、「②本研究・技術開発が関連分野におけるトレンドをもたらした」「⑦海外との交流が盛んになった」が基礎ではともに18%で2番目に多かったのに対し、異分野では5%、2%と低かった。また、異分野では「⑥本研究・技術開発で得られた成果をきっかけに、研究・技術開発基盤の整備がなされた」が22%で2番目に多かったが、基礎では14%にとどまっている。



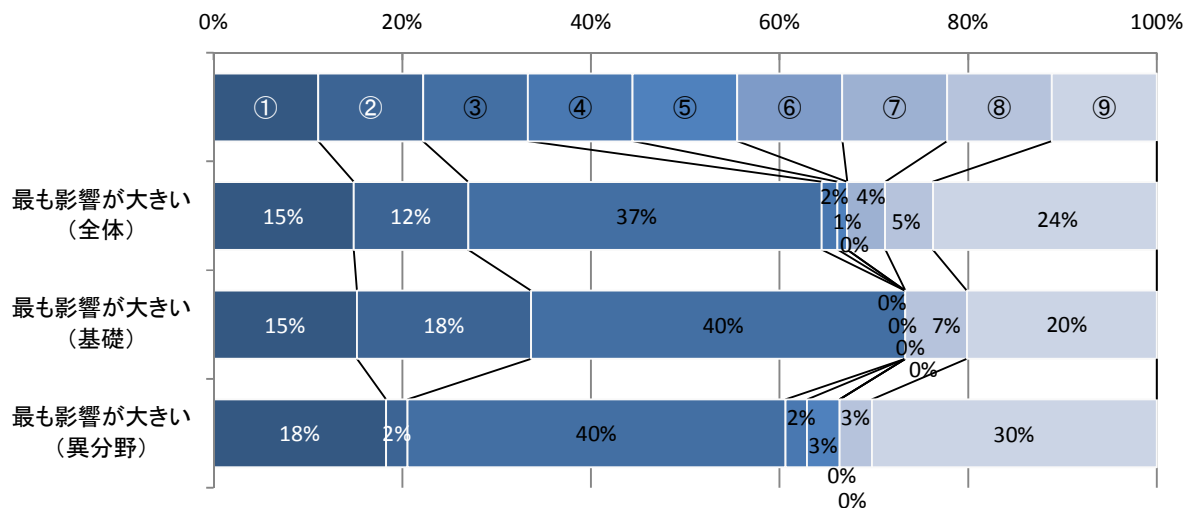
- ①本研究・技術開発の成果がきっかけとなり、関連分野で新たな発見や成果が得られた
- ②本研究・技術開発が関連分野におけるトレンドをもたらした
- ③他分野との連携により、新しい研究領域の創出につながった
- ④新たな研究会や学会、分科会の設立につながった
- ⑤関連分野に参入する研究者が増加する等により、研究者層が厚みを増した
- ⑥本研究・技術開発で得られた成果をきっかけに、研究・技術開発基盤の整備がなされた
- ⑦海外との研究交流が盛んになった
- ⑧海外でも応用可能な技術が開発された
- ⑨関連分野の技術の標準化に寄与した
- ⑩未回答(いずれも該当しない)

(注) 「イノベーション創出基礎的研究推進事業」については、回答数が少ないため、制度別の集計はしていない。

図 2-13 科学技術的波及効果へのマイナス影響

### 3. 経済産業的波及効果へのマイナス影響

事業がなかった場合の影響として、経済産業的波及効果に関して最もマイナス影響が大きい項目としては、「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」が最も多かった。その他は、「②農林水産業に利用可能な新技術の開発・普及につながった」が基礎では18%と比較的高かったが、異分野では2%と低いなど、制度の性格と整合する結果となった。



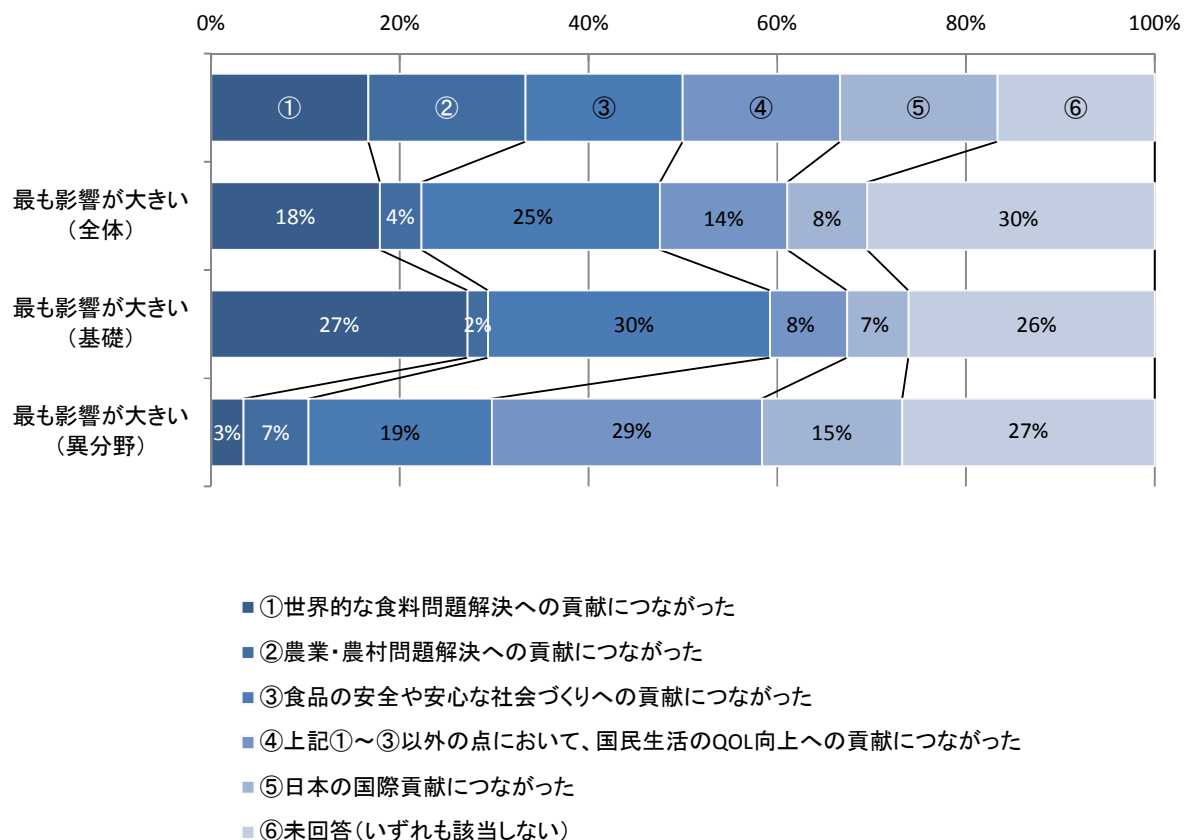
- ①本研究・技術開発の成果が、新市場創出につながる新製品の開発に結びついた
- ②農林水産業に利用可能な新技術の開発・普及につながった
- ③生物関連産業に応用可能な新技術・手法等の開発・普及につながった
- ④特許使用許諾や技術移転、技術指導等により、知財関連の収入(ライセンス収入等)につながった
- ⑤ベンチャー企業の設立や事業化につながった
- ⑥生産拡大等による雇用の増加につながった
- ⑦新たな産業分野の創出につながった
- ⑧海外での新技術・手法等の利用につながった
- ⑨未回答(いずれも該当しない)

(注) 「イノベーション創出基礎的研究推進事業」については、回答数が少ないため、制度別の集計はしていない。

図 2-14 経済産業的波及効果へのマイナス影響

#### 4. 社会的波及効果へのマイナス影響

事業がなかった場合の影響として、社会的波及効果に関して最もマイナス影響が大きい項目としては、基礎では、「③食品の安全や安心は社会づくりへの貢献につながった」が30%で最も多く、次いで「①世界的な食料問題解決への貢献につながった」が27%と続いた。一方、異分野では、「③食品の安全や安心は社会づくりへの貢献につながった」は19%、「①世界的な食料問題解決への貢献につながった」は3%と最も低かった。また、「④上記①～③以外の点において、国民生活のQOL向上への貢献につながった」が29%で最も多かった。

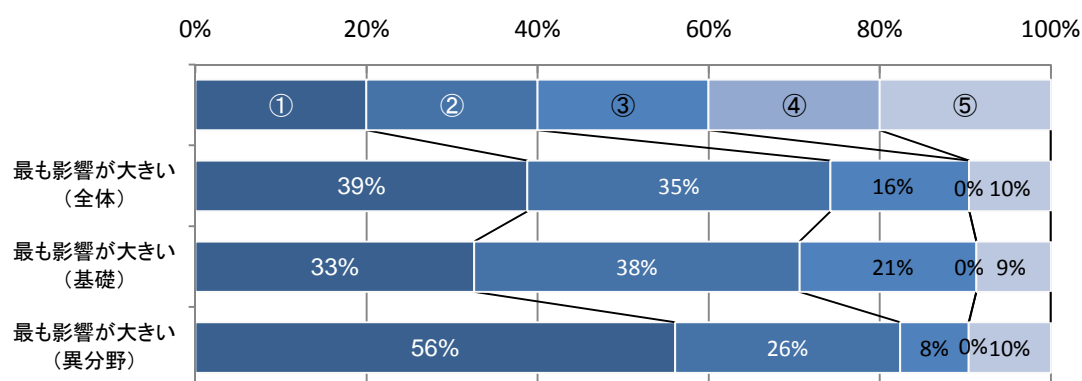


(注) 「イノベーション創出基礎的研究推進事業」については、回答数が少ないため、制度別の集計はしていない。

図 2-15 社会的波及効果へのマイナス影響

## 5. 人材育成効果へのマイナス影響

事業がなかった場合の影響として、人材育成効果に関して最もマイナス影響が大きい項目としては、基礎では「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38%で最も多く、次いで、「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」が33%で続いた。異分野では、「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」が56%で最も多く、半数以上を占めた。次いで「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26%と続いた。



- 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
- 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
- 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
- ④海外留学や外国人研究員・学生の受け入れが多くなった
- ⑤未回答(いずれも該当しない)

(注) 「イノベーション創出基礎的研究推進事業」については、回答数が少ないため、制度別の集計はしていない。

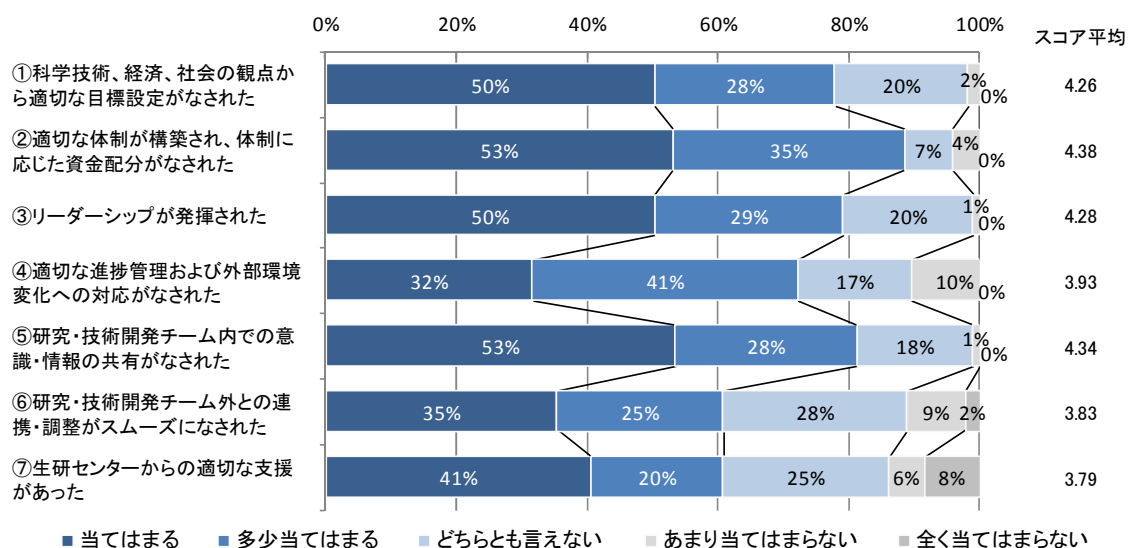
図 2-16 人材育成効果へのマイナス影響



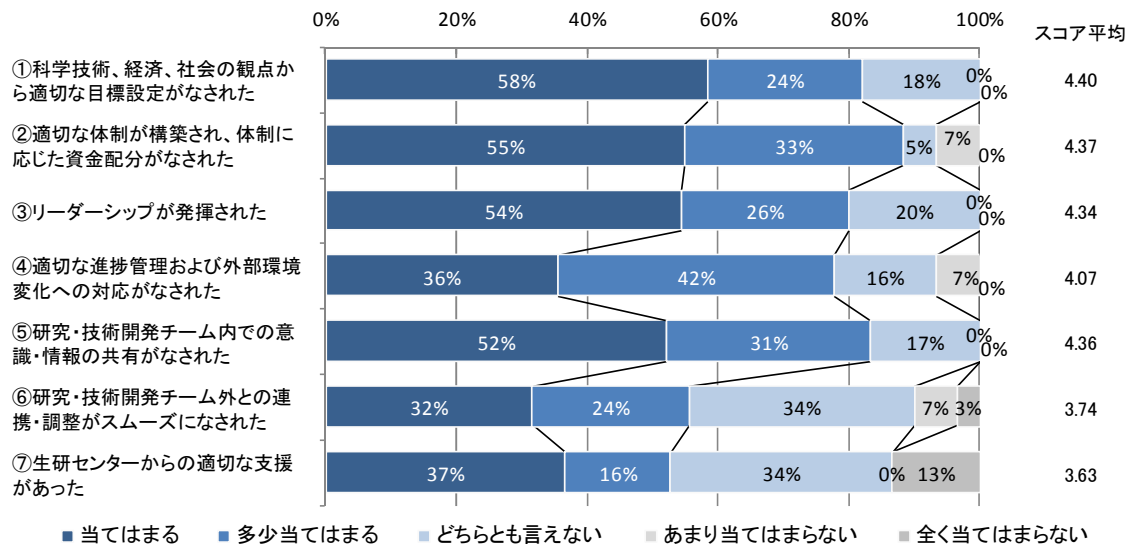
## 6. 目的の成果・波及効果が得られた／得られなかった要因

目的の成果・波及効果が得られた要因を尋ねたところ、「当てはまる」と「多少当てはまる」という回答の合計が最も多かったのは、基礎では、「②適切な体制が構築され、体制に応じた資金配分がなされた」の88%（スコア平均 4.37）であり、次いで「⑤研究・技術開発チーム内での意識・情報の共有がなされた」の83%（スコア平均 4.36）、「①科学技術、経済、社会の観点から適切な目標設定がなされた」の82%（スコア平均 4.40）、「③リーダーシップが発揮された」の80%（スコア平均 4.34）と続く。異分野では、「⑤研究・技術開発チーム内での意識・情報の共有がなされた」の93%（スコア平均 4.57）と「③リーダーシップが発揮された」の93%（スコア平均 4.42）が最も高く、次いで「②適切な体制が構築され、体制に応じた資金配分がなされた」の89%（スコア平均 4.46）、「⑦生研センターからの適切な支援があった」の88%（スコア平均 4.40）と続いた。基礎、異分野ともに、他の項目においてもスコア平均は全体的に高く、研究・技術開発チームの体制構築および運営が生研センターからの支援を受けながら、各チームで効果的に実施されていたことがうかがえる。

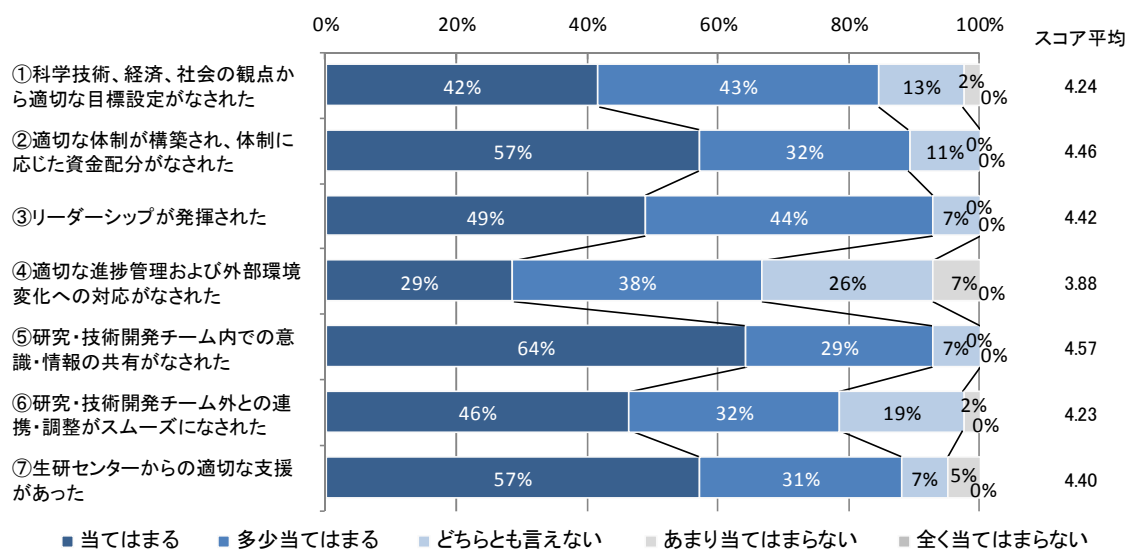
### 【全体】



【基礎】



【異分野】



(注) 「イノベーション創出基礎的研究推進事業」については、回答数が少ないため、制度別の集計はしていない。

図 2-17 目的の成果・波及効果が得られた／得られなかった要因

また、目的の成果・波及効果が得られた／得られなかった要因について、具体的に以下のような回答があった。

- 目的の成果・波及効果が得られた要因
- 目的の成果は得られ、関連オリゴ糖の大量生産が可能になった。しかしながら食品素材への製品

化に関して、コストの問題ではなく遺伝子組換え酵素の使用の点から現時点で未だ実用化されていない。【基礎】

- H17-21 年度に実施していた事業では、生研センターとの委託契約で、4 月 1 日～翌年の 3 月 31 日まで事業が実施できた。現在、行っている農水系の事業は、農水→他大学→東北大学の再委託であるため年度会計が閉じるのが早いので、実質の実施期間が短くなる。当時の制度は、年度一杯研究開発が実施出来た点が優れていると思う。【異分野】
- 研究資金目的ではなく、課題を達成するために組まれたチームだったため総統括責任者を中心に緻密に連携し合って研究を推進できた。【異分野】
  
- 目的の成果・波及効果が得られなかった要因
- 生研センターには、本研究に対して深い見識を有する支援人材が皆無であった。【基礎】
- 研究に使用している機器が故障した時の修理費にあてることができるようになるとありがたいです。【基礎】
- 課題の範囲が広く、纏めて短期間に成果を出すには厳しいモノがあった。課題を区切って入り口側からコツコツ積み上げていくべきだったと考えている。【異分野】
- 波及効果が拡大しなかった要因として、クローン技術を利用した生産物の出荷自粛が最も大きいと考えられる。【異分野】
- 技術的なハードルが高く見通しの甘さと相まって確立が困難であった。【イノベ】
- 黒毛和牛の生体を使用した試験では、予想通りの研究成果を上げることが出来なかった。【イノベ】

## 第5節 事業の制度設計について

### 1. 事業規模

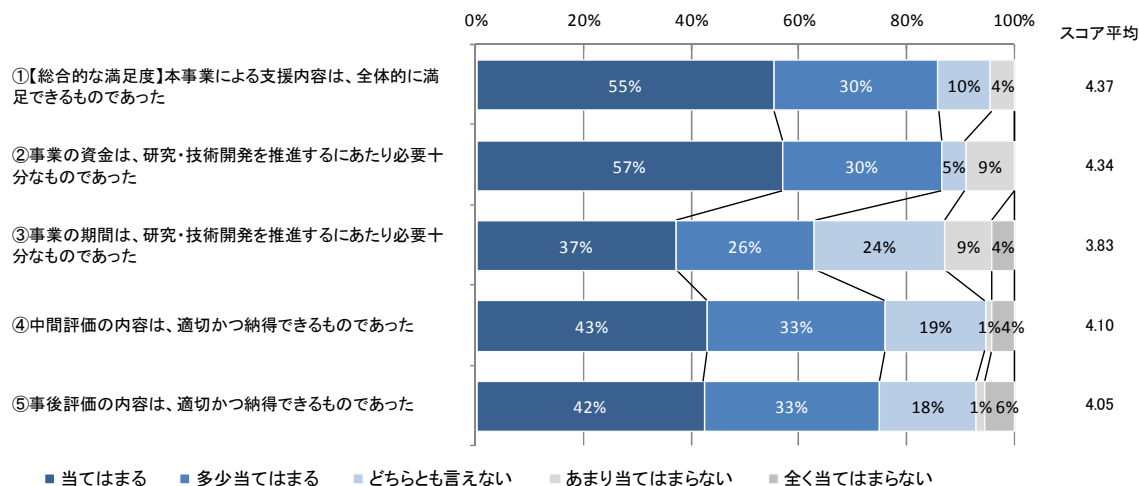
事業に対する総合的な満足度について尋ねたところ、「①【総合的な満足度】本事業による支援内容は、全体的に満足できるものであった」に対し、「当てはまる」と「多少当てはまる」に回答したのは、全体で 85%（スコア平均 4.37）と高く、基礎 86%（スコア平均 4.36）、異分野 100%（スコア平均 4.68）と異分野でより高い値となった。

事業の資金面については、「②事業の資金は、研究・技術開発を推進するにあたり必要十分なものであった」に対し、「当てはまる」と「多少当てはまる」に回答したのは、全体で 87%（スコア平均 4.34）と高く、基礎 91%（スコア平均 4.49）、異分野 91%（スコア平均 4.37）と基礎・異分野ともに高い値となった。

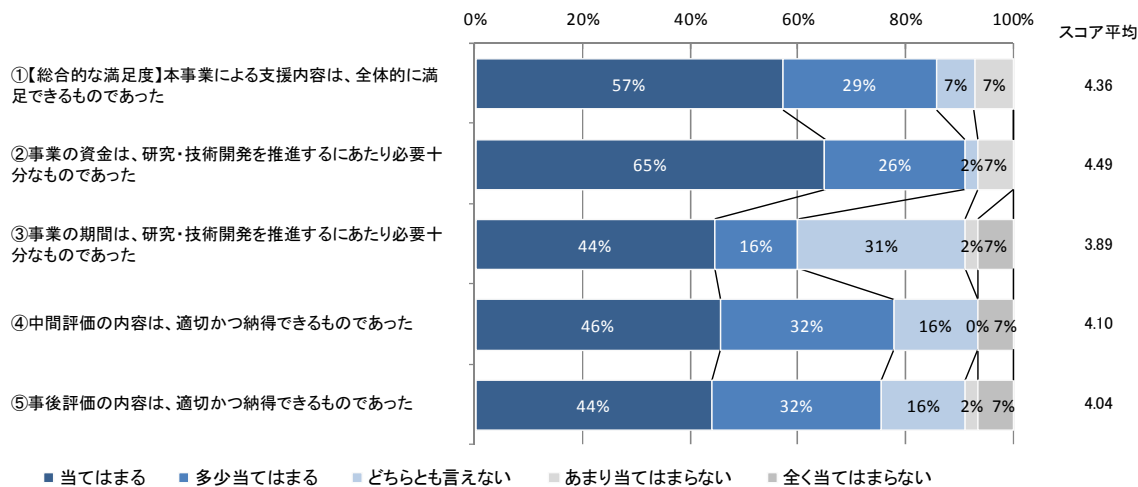
事業の期間については、「③事業の期間は、研究・技術開発を推進するにあたり必要十分なものであった」に対し、「当てはまる」と「多少当てはまる」に回答したのは、全体で 63%（スコア平均 3.83）と他の項目に比較してやや低い。特に基礎では 60%（スコア平均 3.89）と、異分野の 83%（スコア平均 4.08）と比べると若干低く、基礎研究に対してより長期間の支援を求めていることがうかがえる。

課題評価については、「④中間評価の内容は、適切かつ納得できるものであった」に対し、「当てはまる」と「多少当てはまる」に回答したのは、全体では 76%（スコア平均 4.10）、基礎 78%（スコア平均 4.10）、異分野 86%（スコア平均 4.33）となっており、「⑤事後評価の内容は、適切かつ納得できるものであった」に対しても、全体では 75%（スコア平均 4.05）、基礎 76%（スコア平均 4.04）、異分野 90%（スコア平均 4.42）とおおむね高い値となっている。

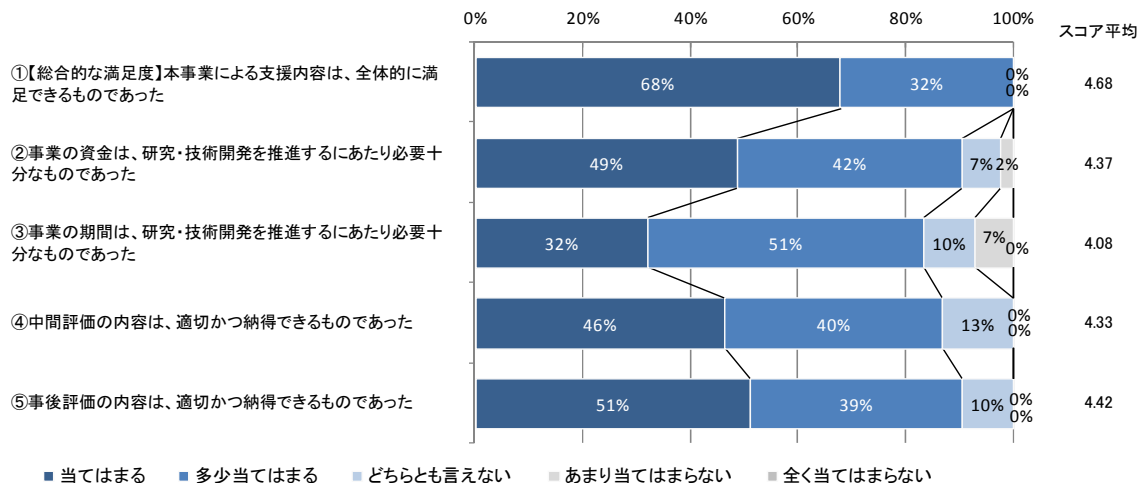
#### 【全体】



【基礎】



【異分野】



(注) 「イノベーション創出基礎的研究推進事業」については、回答数が少ないため、制度別の集計はしていない。

図 2-18 事業規模

## 2. ご意見・ご要望

事業の制度設計に対する高い満足度として、回答者より以下のようなご意見を頂いた。

- 十分な資金額により、必要な研究を進めることができた。
- 本事業の研究助成のおかげで、ポストドクが雇用でき、また、必要最小限ではあったが、マイクロアレイなど多額の経費が掛かる研究手法をとることができた。科研費等に比較して満足度は高い。  
【基礎】
- 十分な資金が提供されたために、プラントアクティベータースクリーニング基盤、ハクサイ遺伝子カタログ基盤、DNA マーカー基盤の整備が進められた。【基礎】
- 特に資金面は非常に満足であった。【基礎】
- 研究グループの構成・役割分担が明確であり、資金配分も適切であったため、非常にスムーズに研究がすすんだ。【基礎】
- 研究予算のうち特にポストドク雇用のための人件費を確保させていただいたことは、研究事業を進める上で大変有効であったと考えられ満足できるものでありました。【異分野】
- 社会実装だけが全面に押し出されることもなく、使いやすい予算システムとほどほどの予算額に支えられ、基盤研究の深化と実用化研究の両方を満たすことができる貴重な研究制度だったとおもいます。結果的に世界的にも認められる良い基礎的成果（Faculty 1000 で'must read' として評価）と新しいコンセプトに基づく技術開発（実用化は企業を交えて現在検討中）がなされたと思います。【異分野】
- 当該資金は、研究チームの中でも最大の成果をあげた2つの機関にとっては大変に有効に機能した。その機関における研究は当該資金がなければ全く進展していなかったと思われる。またポストを得たばかりの若手研究者にとっても、研究の立ち上げに大変に有効であり、現在の研究テーマに直結し、他の競争的資金を得ている。【異分野】
- 資金運用方法が比較的柔軟であり、研究リーダーのイニシアティブを発揮しやすかった。【異分野】
- 農業分野で、基礎的なレベルから応用レベルの機関が参加して研究開発に取り組むうえで、十分な資金支援があった。【異分野】
- 事業期間が長期にわたり、研究に専念することができた。
- 長期間にわたり研究を推進させていただいた結果、母乳でビフィズス菌が増殖するメカニズムについての理解を大きく進展させることができた上、遺伝子組換え酵素を用いたヒトミルク関連オリゴ糖の製造技術を確立するに至った。このような成果を得るためには5年間という長期にわたり予算の心配なく研究に専念できたことが重要であった。【基礎】
- 5年間という長期の研究支援は、ポストドクターの雇用や、若手研究者の安定的な研究資金維持のために大変役に立った。ポストドクターの雇用は、若い研究者が職を探す期間の支援として、非常に有意義であるばかりでなく、研究の継続性が高まり、質の高い研究成果が得られた。余裕のある研究費が積極的な実験計画の作成に役立ち、新たな発見を生む契機となった。【基礎】
- H17-21年度に実施していた事業では、生研センターとの委託契約で、4月1日～翌年の3月31日まで事業が実施できた。現在、行っている農水系の事業は、農水→他大学→東北大学の再委託であるため年度会計が閉じるのが早いので、実質の実施期間が短くなる。当時の制度は、年度一杯研究開発が実施出来た点が優れていると思う。【異分野】

- 期間が5年でしたので、大きなコンセプトの研究開発に挑戦出来た点は制度の良い点だと思います。その結果が、プロジェクトの直接後継型の研究のみならず、派生的な大きなプロジェクトにも繋がり、波及効果が大きかったと思います。【異分野】
- 本事業（5年間）により、研究成果が大きく進展できたものと考えております。最終目標であった「医薬品の開発設計および評価」もほぼ満足できる結果を残すことができました。しかし、医薬品開発は、その後の開発研究が重要であり、基礎的研究推進事業から波及した継続した研究助成等の事業（民間実用化研究促進事業と別途）の検討を要望したい。【異分野】
- 本事業の形態は、現在の類似の事業に比べて、研究者や企業研究者にとっては大変有難いものであった。第一の理由は、資金の額と研究期間について余裕があり、研究計画の推進において重要な柔軟性や予想外の成果が得られる可能性があることである。昨今の国が関わる大型プロジェクトにおいては、工程表のみが重視され、研究者は疲弊気味である。特に基礎研究は本来、そのような工程表にあまり縛られず、柔軟な運用が望ましいと考える。本基礎的研究推進事業においては、そのような「余裕」が双方にあり、大変ありがたかった。【異分野】
- 適切な事業評価がなされ、マネジメントがしっかりしていた。
- 基礎的研究目標の重要性を御理解いただき採択されたこと、またその後の評価においても研究それ自体に立脚した適切な評価がなされた点。【基礎】
- 評価者が適切であったことも、安心して研究を進められる環境の一つとなった。【基礎】
- 申請書に書いた計画研究の遂行過程で、不必要であることが分かってきた項目と予期していなかったが必要となってきた項目の変更が中間報告会で認めていただけた。このような研究遂行に対する柔軟性は、新規に発生した検討項目を次年度回しにすることなく実行可能にしてくれたので、研究の進展にはとても助かった。【異分野】
- 支援により人材育成が可能となった。
- 当該研究分野の人材育成に大きく貢献しました。本事業に参画したほとんど全ての研究者が現在の職場で活躍し、高い評価を受けています。本事業で経験したことが基礎となって現在の活躍があると思います。【基礎】
- 参画したポストクの全員が希望する関連分野に就職でき、ご支援に感謝いたしております。【異分野】
- 制度の活用により研究が飛躍的に進展した。
- 申請課題がかなり挑戦的な課題であったにもかかわらず、十分な支援をいただいて大変感謝しております。当方の力不足もあったためか、事業期間中に全ての成果を公表できませんでしたが、現在までに全て論文として発表することができました。ゲノム編集技術という、申請時には予想もしていなかった新規技術が生まれ、採択課題の精子ベクター法は遺伝子改変手法という点ではやや価値を失ってしまいましたが、生殖細胞の操作、研究という点では一定の評価を受けつつあります。また、現在のライブイメージング法の進展から近い将来さらに有用な方法、さらに有用水産魚の配偶子形成の解析に重要な研究基盤になっていくものと考えております。【基礎】
- 麹菌のゲノム解読はオールジャパンの体制で行われたが、本事業開始時にはそれを利用するための技術基盤が整っていないために、宝の持ち腐れ状態にあった。本事業によって開発された技術は麹菌のゲノム情報を有効利用する端緒となっただけでなく、この分野の研究を大いに飛躍させた。また、メタボロミクスを用いた麹菌の二次代謝研究は麹菌の能力の再発見につながり、新産業創出の可能性を予感させる。これらの研究は大学では難しく、独立した研究機関が比較的高額

- な外部資金を得て初めて実施できることだと思う。【基礎】
- 研究基盤の確立に向けて、地に足の付いた着実研究を行うことができた。これにより、その後の学術・産業の両分野に対する研究基盤が確立された。海外の研究者との交流を行うことにより、多くの情報交換とこれによる研究の方向性を見定めと進捗が得られた。【基礎】
  - 企業研究としては容易に取り組むことのできない課題の解決について、産官学連携を通じて新たな取り組みを実施することができ、新たな研究基盤の構築を行うことができた。実用面で直接的な成果を得ることはできなかったが、ゲノム情報を生かすための基盤が整備され意識改革が行われたことから、将来的に成果へ繋がることが期待できる。【異分野】
  - 研究リーダーや主査の方々から適切なアドバイスがあった。
  - 生研センター付きの主査の先生方の管理指導も、細やかで良かったです。【異分野】
  - 研究リーダーの御指導の下、円滑に研究を進めることができました。また、主査の先生方からも適切な、御助言をいただき、研究を行うことができました。【異分野】
  - 生研センター側からの「リーダー」による適切な支援があり、大変ありがたかった。【異分野】
  - 生研センターや毎年度の評価で適切なアドバイスをいただけた。プロジェクトチームもよくまとまっており、総合的な満足度は高いと考えている。【異分野】



事業の制度設計については、回答者より以下のようなご意見・ご要望を頂いた。

● 選考課題について

- 最近、本事業の申請では応用に結びつくことを強く要求されているように感じます。基礎研究重視での選考もあってよいのではないのでしょうか。【基礎】
- 科研費はどうしても広く薄い支援になりがちです。科研費では汲み取れなかった、農林水産、生物関連産業に必要な基礎的研究を支援する生研センターの事業は大変貴重です。今後もその推進事業が引き続いて行われることを希望しています。【基礎】
- 微生物利用は生物産業にとって大きな要素であるが、これらの研究は競争的資金を得られにくい状況にあると聞いている。今後もこの分野にこのような支援を続けてほしい。【基礎】
- 産業に直結する研究開発が強く求められているが、真に効果のある研究開発のためには基礎研究による底力が必要不可欠である。農林水産業に対する波及効果を最大にすべく、この両輪をバランス良く走らせて欲しい。【基礎】
- 地球温暖化の防止は環境部門だけではなく農業部門においても重要な課題であると思われま。特に、海外との共同での取り組みなど、国内政策課題だけではなく世界的な視野での研究課題事業への資金支援を是非お願いしたいと思います。【異分野】
- 現在、新たに生研センターに申請された研究課題の書類審査に携わらせていただいておりますが、申請される研究のレベルは高く、今後とも、この事業が継続することで、生物関連産業の発展につながればと思っています。【異分野】
- 高品質牛肉生産のための技術として期待されているが、いまだ基礎研究が継続されている。これまでの研究成果を再評価して、TPP 加盟により海外からの安価な牛肉に太刀打ちできる高品質の和牛生産体制の一助となる研究にもう一度スポットライトを当てていただきたい。【イノベ】

● 評価について

- 採択評価、中間評価、事後評価において、将来の事業化へ橋渡し機能を持つ強力な評価体制が求められる。【基礎】
- 事後評価については、審査員の勘違いによる減点があり、事業実施者と評価者間での確認事項のやりとりがあっても良いかと感じる。【基礎】

● 期間について

- 研究期間が短いため、限られた成果しか出せなかった。また期間の延長制度があったが、実質的には延長無しが前提の制度に思われる。【基礎】

● 資金について

- 後継の農食事業にも該当するが、資金を減らしても良いので採択数を増やし、多くの研究者にチャンスを与えて欲しい。【基礎】
- 最近の傾向として社会実装が最重要視されていますが、このままでは新知見や深い現象理解に基づく、本当の意味での新しい技術の開発は期待できなくなるのではないかと思います。予算規模が 1000 万円を切ると新規開発に必要な人件費が捻出できなくなるため、研究開発のスピードが大幅に落ちます。【異分野】

● アドバイザーについて

- 生研センターは、研究経験深い主査の方々が担当に付いて、研究についても、経理執行などの制度運用に関しても丁寧に対応いただける点が素晴らしいです。生研センターの経理等の事務担当の方々にも丁寧に教えていただいて、本当に助かりました。【異分野】

- 研究開発はフットワークが重要であります。それには研究者が研究そのものに集中できる体制作りが成否のポイントになります。大型プロジェクトには、専門職として研究コーディネーターのような人材を必ず1名配置できるような資金的な仕組み作りがなされると、良いと思います。【異分野】
- その他
- 年度毎の研究計画書などの書類を簡素化してほしい。事務的なスケジュール進行をスピードアップしてほしい。【基礎】
- 類似の研究支援事業を立ち上げていただきたいと思います。関連産業の発展、人材育成に大きく貢献できると思われます。【基礎】
- 10年がかかると見込んでいた研究構想でしたが、推進事業のサポートにより、約3年でめどが立ち、5年で結果を出すことができました。大学として担当した基礎的研究成果を、特許、論文、学会発表として公表できたことがありがたかった。【異分野】

### 第3章 詳細調査

#### 第1節 イネにおける病原菌感染シグナルの受容・伝達機構の解明

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～21年度）

研究代表者：山根 久和（所属〔国立大学法人東京大学生物生産工学研究センター〕）

	中課題	所属（事業当時）	研究者
①	エリシター受容体を介したシグナル伝達機構の解明	明治大学農学部	渋谷 直人、 賀来 華江
②	イネの病害抵抗性を制御する遺伝子ネットワークの解明	国立大学法人東京大学生物生産工学研究センター	山根 久和、 岡田 憲典
③	イネいもち病感染初期過程におけるシグナル伝達機構の解明	独立行政法人農業生物資源研究所	南 栄一、西澤 洋子、秋本 千春

ヒアリング協力者：山根 久和

（現所属〔帝京大学/帝京大学大学院/理工学部/理工学研究科〕）

ヒアリング実施日：平成27年11月17日

#### 1. 研究の背景と位置づけ

##### (1) 開始時の研究分野や社会の動向

近い将来世界人口の急増に伴って深刻化することが必至と考えられる、地球規模での環境・食料問題の解決のためには、地球環境の保全を図りつつ大量の食料を安定して供給する環境調和型病害防除技術の開発が不可欠であった。そのためには、植物が本来有している病害抵抗性反応誘導機構を解明し、その成果を有効利用することが重要と考えられる。病原菌感染から抵抗性反応に至るシグナル伝達機構については多くが未解明であったが、本プロジェクト開始時点で、本プロジェクト担当者らにより、イネにおいて、病原菌感染の認識に関わるキチンエリシター（病原菌の細胞表層成分の1つで、病害抵抗性を誘導する物質）受容体複合体を構成すると想定されるエリシター結合タンパク質であるCEBiPが世界で初めて発見され、また、ファイトアレキシン（病原菌感染が引き金となって誘導される抗菌性二次代謝産物の総称）の生合成酵素遺伝子の発現制御にかかわる新規転写因子が発見されるなど、シグナル伝達機構解明の足掛かりとなる重要な新知見が数多く得られていた。

病害抵抗性反応へ至るシグナル伝達機構が解明されれば、その成果を利用して、遺伝子組換えによる病害抵抗性作物の作出や病害抵抗性誘導剤の開発などの環境調和型病害防除技術の開発に大きく貢献し、種子産業や農薬関連事業への波及効果も大きいと考えられた。

##### (2) 応募の目的/他制度への応募状況

本プロジェクトに関連した研究については、当時、科研費を継続的に獲得して実施してきたが、その予算規模には制約があった。研究を発展させるためには、高額な分析機器や植物培養装置を購入するとともに、マイクロアレイ解析や次世代型シーケンサーによる解析を行う必要があり、かなりの資金を要した。また、ポスドクや技術補佐員を雇用するとともに、関連分野の研究者と連携して集中的に研究を行う体制を構築することが極めて重要と考えられた。このような状況で、より大きな規模の

資金支援が得られる本事業にまず応募することとした。

### (3) 研究の狙い

イネにおけるエリシター受容から抵抗性反応に至るシグナル伝達機構を解明するとともに、病原菌とイネとの相互作用を解析し、その成果を病害抵抗性イネの作出、病害抵抗性誘導型農薬の開発に応用する。

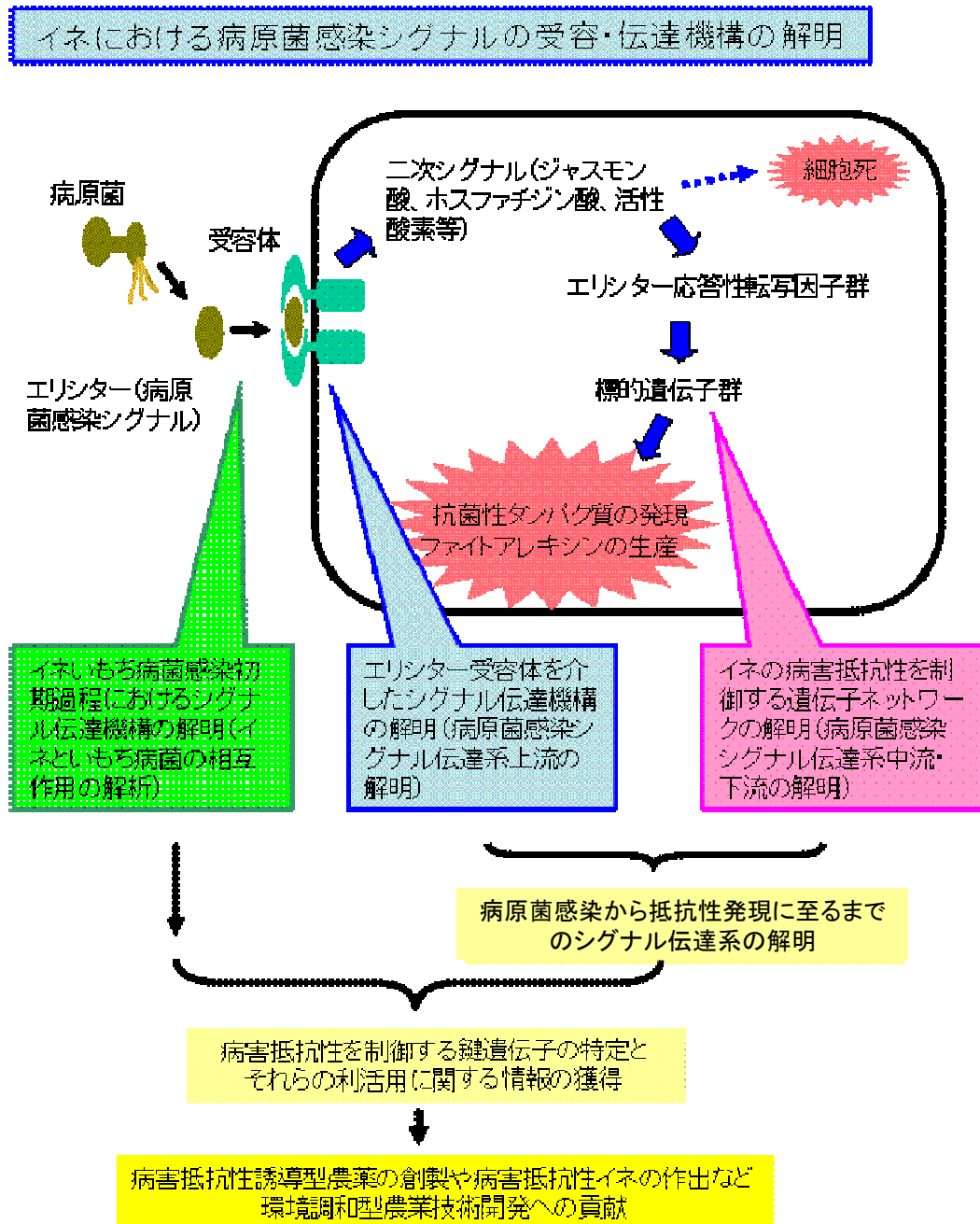


図 3-1 研究イメージ

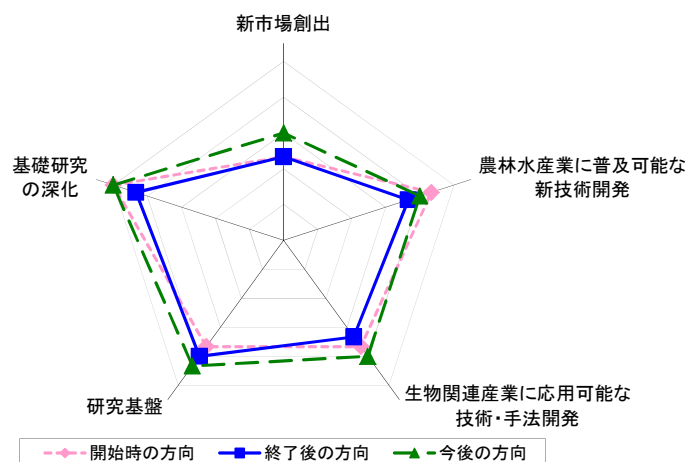
#### (4) 当該事業の意義

上述のとおり当該研究分野では大規模な資金が必要である、本事業による支援が得られたことは大変に効果的であった。

科研費等で行った研究の中から、大きく発展する可能性がある研究課題が出てきた場合に、本事業は高額な分析機器の購入やポストクの雇用を可能にするものであり、大規模な研究資金を獲得する機会として非常に貴重であった。また、関連分野の研究者とプロジェクトを組むことができたことで、研究成果のみならず、人的なつながりにおいても相乗的な効果が生まれた。

## 2. 研究の展開

研究者へのアンケートおよびヒアリングの調査の結果（「当てはまる」「多少当てはまる」「どちらとも言えない」「あまり当てはまらない」「全く当てはまらない」の5つの回答）をスコア化し、事業の開始時、終了時、今後の研究の方向性をレーダー図で示した。なお、未回答は、「どちらとも言えない」として集計した。

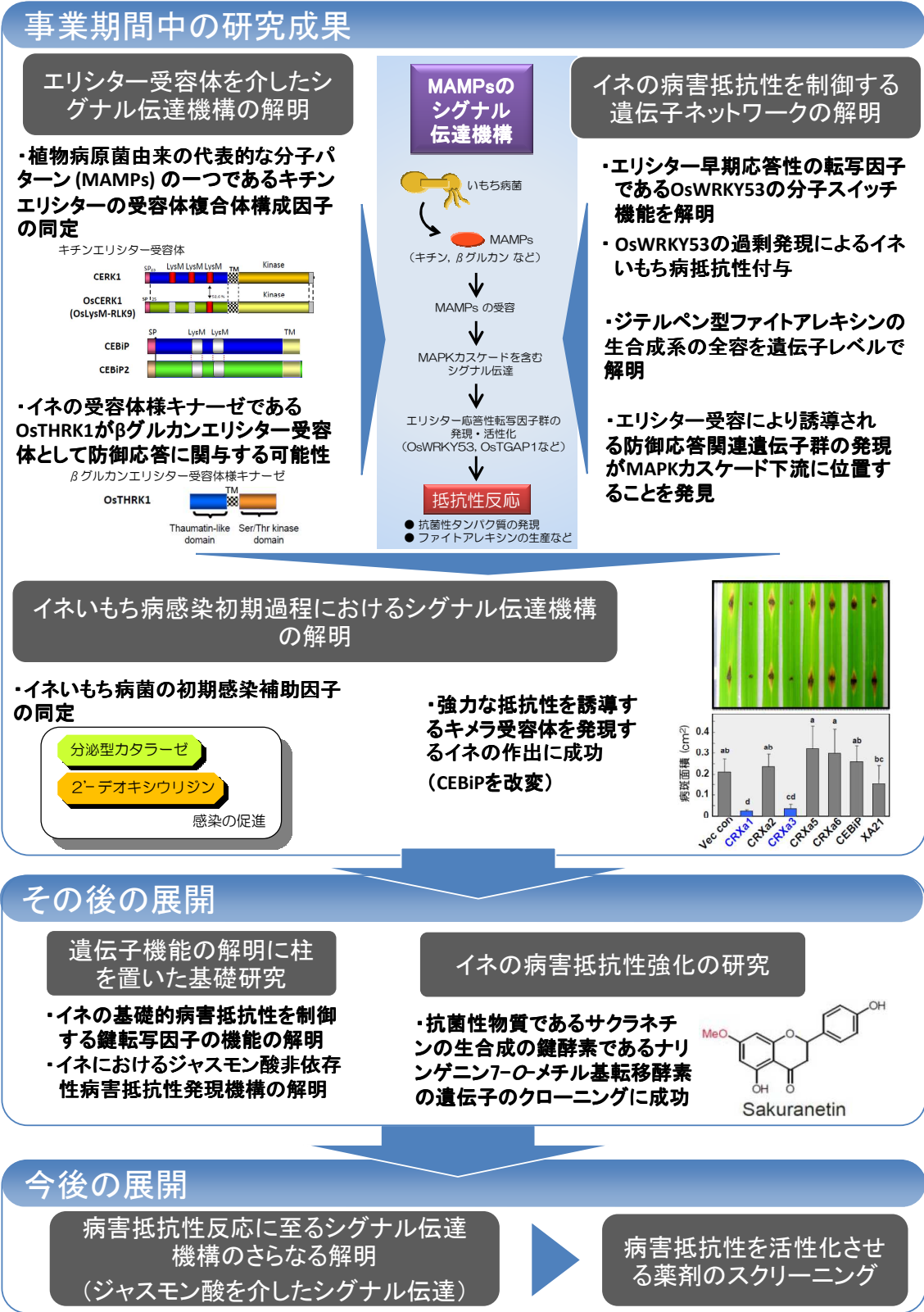


本事業で実施された研究課題は、病害抵抗性メカニズムの解明を目指すとともに、優れた基礎研究の成果を世に示すことであった。このため、事業当初は基礎研究分野の基本的な要素課題解決の方向性が強かった。

本事業で目的とした病害抵抗性メカニズムの解明において顕著な成果が得られ、事業終了時には生物関連研究における研究基盤整備の方向性が強まった。

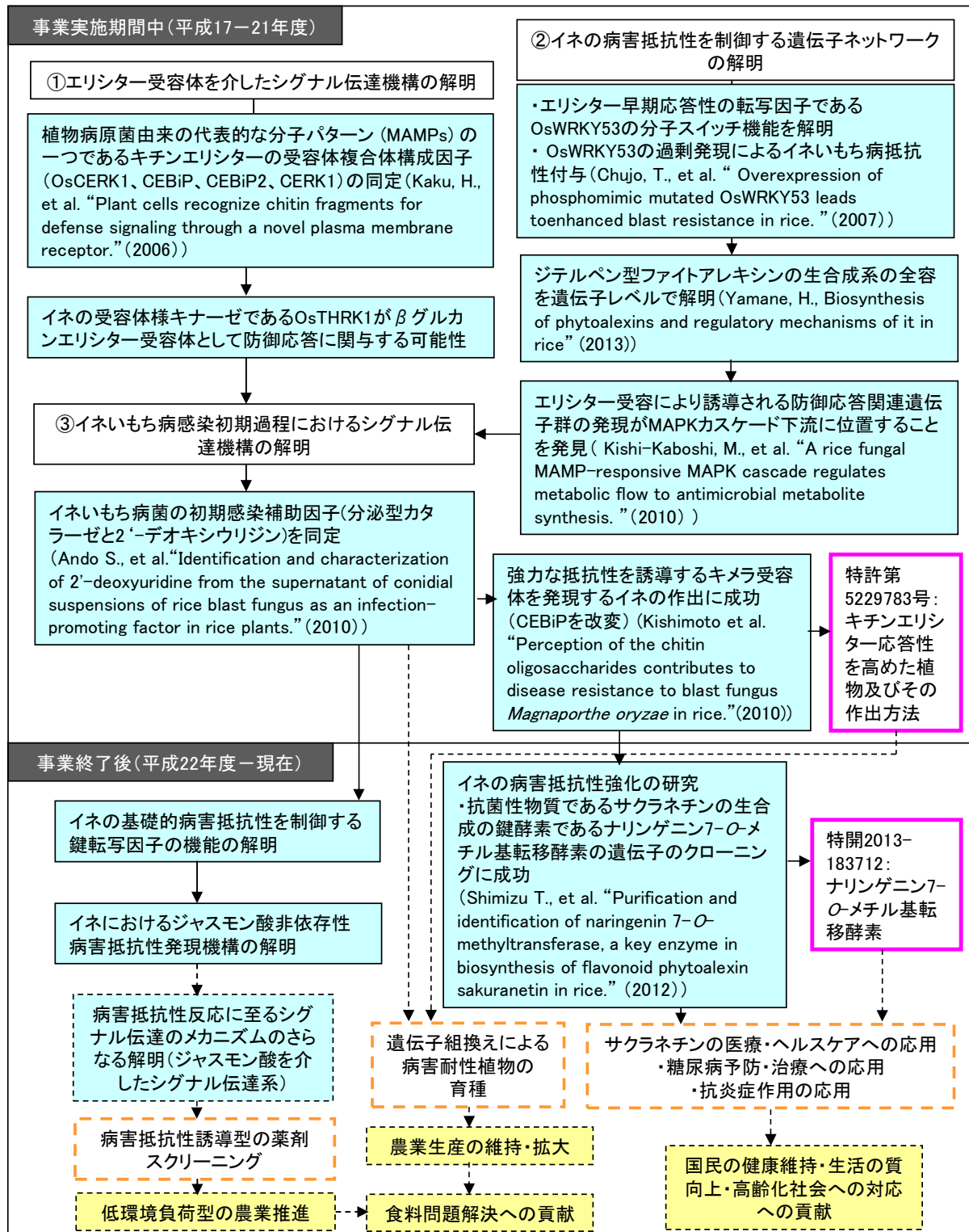
今後の方向性としては、遺伝子機能の解明など、基礎研究分野の要素課題解決が再び重視されるとともに、病害抵抗性を強化する薬剤開発などの応用に向けて、生物関連研究における研究基盤整備の要素も重視されている。

事業の開始時から今後の展望までの全体像を示した。



文献調査・特許調査やインタビュー調査の結果を基に俯瞰図を作成し、下図に記した。

□ 中課題 □ 研究成果 □ 特許出願 □ 実用化 □ 効果



(注) 点線部は将来的に実現が期待されるものを意味する。

### 3. 当該事業における研究の実施状況

#### (1) 研究目的

地球環境の保全を図りつつ大量の食料を安定して供給する環境調和型病害防除技術の開発のためには、植物自身が本来有している病害抵抗性誘導機構を解明し、その成果を有効利用することが重要と考えられる。植物は微生物分子パターンを認識して病原菌に対する防御機構を活性化しているが、病原菌の感染から抵抗性反応に至るシグナル伝達の詳細については依然としてその多くが未解明であった。

本研究では、イネにおける病害抵抗性に関するシグナル伝達経路を解明するとともに、病原菌とイネとの感染初期における相互作用を解析し、得られた成果を病害防除技術開発に応用することを目的とした。

#### (2) 研究内容

以下の項目を実施した。

- ① エリシター受容体を介したシグナル伝達機構の解明
  - ・ キチンオリゴ糖エリシター受容体の解明
  - ・  $\beta$ グルカンオリゴ糖エリシター受容体の解明
  - ・ 受容体下流のシグナル伝達経路の解析
  
- ② イネの病害抵抗性を制御する遺伝子ネットワークの解明
  - ・ エリシター受容体早期応答性転写因子を中心とした遺伝子ネットワークの解明
  - ・ ファイトアレキシン生合成とその制御機構の解明
  
- ③ イネいもち病感染初期過程におけるシグナル伝達機構の解明
  - ・ いもち病菌感染の各ステージにおけるイネ応答の解析
  - ・ いもち病菌によるキチンオリゴ糖産生抑制機構の解析
  - ・ 病害抵抗性におけるキチンオリゴ糖シグナルの意義とその増強の試み
  - ・ いもち病菌感染補助因子の同定と作用機構の解析
  - ・ バイオイメージング手法による感染初期相互作用の可視化



### (3) 研究体制

研究体制は以下の通りであった。

機関名	研究分担者 (○研究代表者)	担当中課題名
明治大学農学部	渋谷 直人、賀来 華江	エリシター受容体を介したシグナル伝達機構の解明
国立大学法人東京大学生物生産工学研究センター	○山根 久和、岡田 憲典	イネの病害抵抗性を制御する遺伝子ネットワークの解明
独立行政法人農業生物資源研究所	南 栄一、西澤 洋子、秋本 千春	イネいもち病感染初期過程におけるシグナル伝達機構の解明

研究体制は、各中課題とも比較的少人数で集中的に研究できる体制となっており、各中課題内でも、また中課題間でも緊密な連絡を取ることができた。

研究分担については、明治大学の渋谷氏らが、前述のようにエリシターの受容機構の解明につながる重要な発見を行うなど受容体の結合の仕組みについて顕著な成果を上げており、それを受けてエリシター受容体を介したシグナル伝達機構とその初期応答の研究を実施した。研究代表者らは、エリシターの下流で機能するジャスモン酸などの二次シグナルの機能やエリシター応答性遺伝子の遺伝子ネットワークの解明研究を実施した。また、農業生物資源研究所の南氏らは、いもち病菌とイネの相互作用を研究するとともに、イネの形質転換体を作製する体制を構築し、本プロジェクト全体の推進に大きく貢献した。

### (4) 研究成果

#### 1) エリシター受容体を介したシグナル伝達機構の解明

植物病原菌由来の代表的な分子パターン (MAMPs : (Microbe-Associated Molecular Pattern) の一つであるキチンエリシターの受容体複合体構成因子として、イネから OsCERK1、CEBiP、CEBiP2、シロイヌナズナから CERK1 を同定することに成功した。

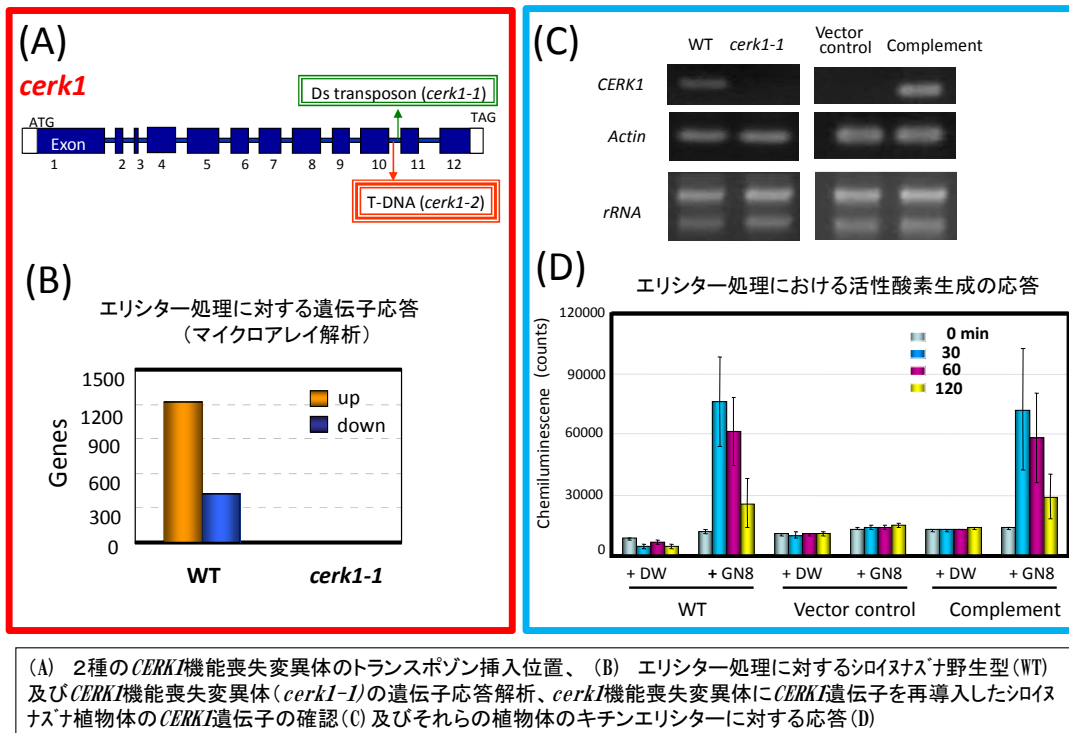


図 3-2 シロイヌナズナ *cerk1* 機能喪失変異体の解析 (左枠) および同変異体に *CERK1* 遺伝子を再導入した相補実験 (右枠)

イネの受容体様キナーゼである OsTHRK1 が、イネいもち病菌細胞壁の  $\beta$  グルカンに結合し、 $\beta$  グルカンエリシター受容体として防御応答に関与する可能性を示した。

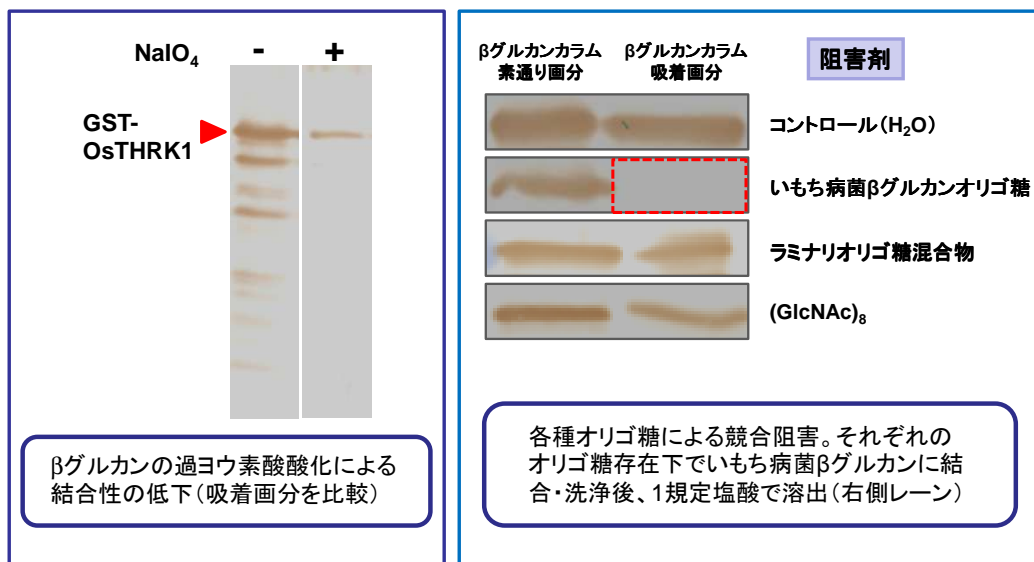


図 3-3 OsTHRK1 細胞外ドメインの  $\beta$  グルカン結合特異性

## 2) イネの病害抵抗性を制御する遺伝子ネットワークの解明

イネにおけるエリシター誘導の基礎的抵抗性発現において、エリシター早期応答性の転写因子である **OsWRKY53** が分子スイッチの一つとして機能することを明らかにするとともに、その過剰発現によりイネにイネいもち病抵抗性を付与することが可能なことを示した。

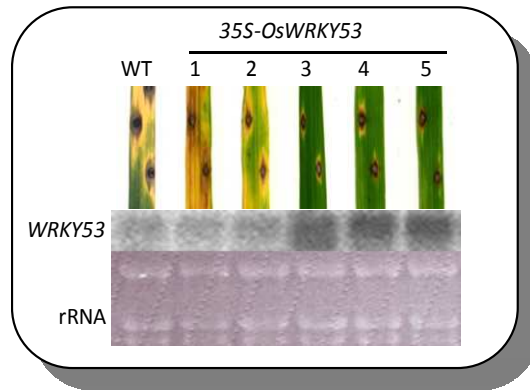


図 3-4 OsWRKY53 の過剰発現による病害抵抗性の付与

イネの代表的な病害抵抗性反応の一つであるジテルペン型ファイトアレキシンの生合成系の全容を遺伝子レベルで解明し、イネ培養細胞におけるジテルペン型ファイトアレキシン生合成酵素遺伝子の発現制御に関わるマスター転写因子の一つである **OsTGAP1** を同定した。

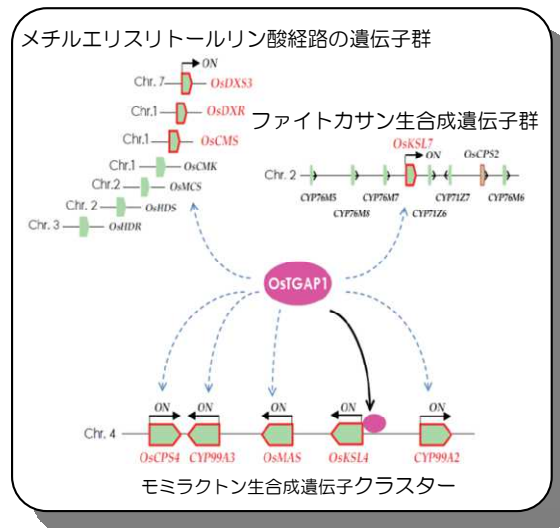


図 3-5 OsTGAP1 によるジテルペン型ファイトアレキシン生合成の制御

イネにおけるキチンエリシターの受容により誘導される種々の防御応答関連遺伝子の発現が MAPK カスケード下流に位置することを見出した (Kishi-Kaboshi らとの共同研究)。

### 3) イネいもち病感染初期過程におけるシグナル伝達機構の解明

イネいもち病菌が有する初期感染補助因子として、分泌型カタラーゼ、2'-デオキシウリジンを同定した。

また、CEBiP を改変し、強力な抵抗性を誘導するキメラ受容体を発現するイネの作出に成功した。

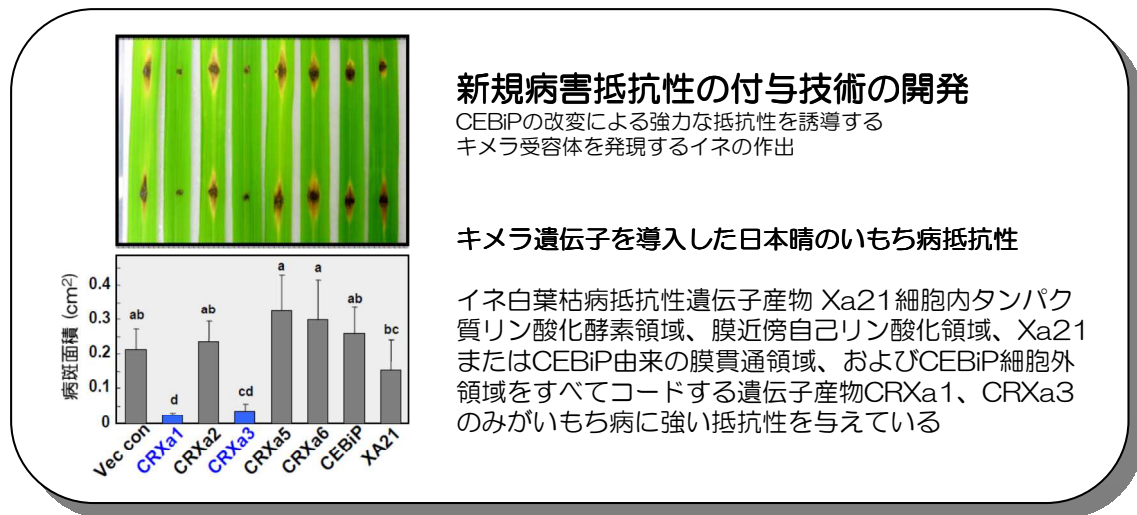


図 3-6 強力な抵抗性を誘導するキメラ受容体を発現するイネの作出

## 4. 事業終了後の状況

### (1) 研究の発展状況

3つの中課題を実施した研究グループは、それぞれ研究を継続・発展させている。

本研究の成果をベースに、イネの病害抵抗性を強化を目指したプロジェクト「MAMPs 受容・信号伝達系強化による病害抵抗性付与技術の開発」(生研センター・イノベーション創出基礎的研究推進事業、平成 22 年度～24 年度) を 3 年間実施した。(研究代表者は明治大学・渋谷氏が担当している。研究の実施メンバーは本研究と基本的に同様である。)

さらに研究代表者を含む本プロジェクト担当者らは、ポスドク・大学院生とともに、遺伝子機能の解明に柱を置いた基礎研究を実施している。外部資金を獲得しての研究は主に以下の通りである。

- 科学研究費補助金「生細胞経時観察法を用いたイネのいもち病抵抗性応答におけるミトコンドリアの機能解析」(平成 22 年度～平成 23 年度)(研究代表者: 望月進)
- 科学研究費補助金「イネの基礎的病害抵抗性を制御する鍵転写因子の機能の解明」(平成 22 年度～平成 24 年度)(研究代表者: 山根久和)
- 科学研究費補助金「イネにおけるジャスモン酸非依存性病害抵抗性発現機構の解明」(平成 25 年度～平成 27 年度)(研究代表者: 山根久和)

### (2) 新たな研究成果

イネの病害抵抗性の強化を目指した「MAMPs 受容・信号伝達系強化による病害抵抗性付与技術の

開発」について、その目的と主な成果を以下に示した。

#### 【研究目的】

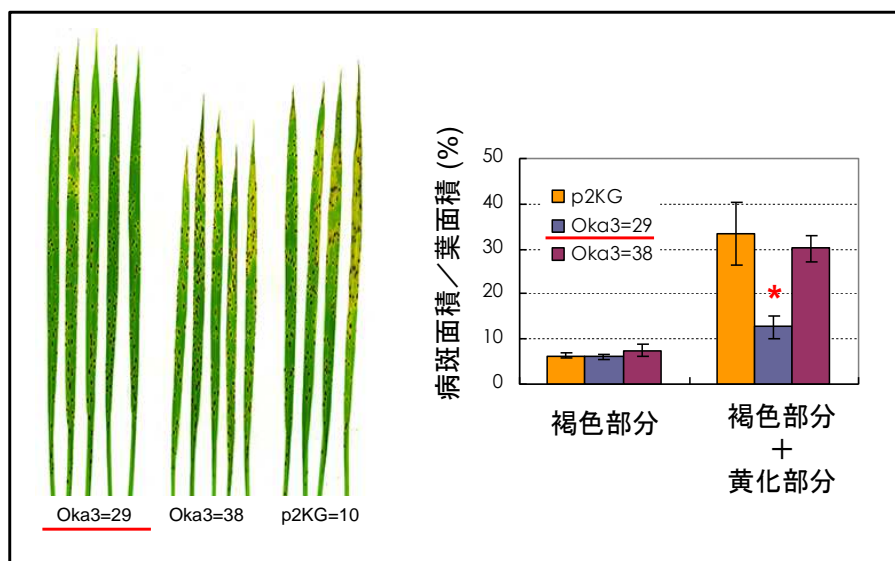
植物は多くの微生物に共通して存在する分子である微生物分子パターン（MAMPs）を認識することによって、侵入しようとする微生物を検出し排除するシステムをもっている。この MAMPs 認識に基づく生体防御系は、植物が多くの潜在的病原菌による感染・病害から身を守る上で中心的な役割を果たしていることが知られている。この MAMPs 認識系とその下流のシグナル伝達系の強化・改変により、さまざまな病原菌に対して抵抗性を付与する新しい技術の開発を目指す。このため、植物病原体の7割を占める真菌類に着目し、それらの代表的 MAMPs であるキチン、 $\beta$ グルカン認識系の強化・鋭敏化、シグナル伝達系下流の鍵転写因子の強化・改変により、基礎的抵抗性を格段に強化することを目指した。

また、受容体下流のシグナル伝達系の切り替えにより、細胞死を伴う、より強い抵抗性を付与する技術についても開発を進めた。これらの研究を通じて、従来の育種技術では達成困難な、複数病害抵抗性、抵抗性の崩壊が起りにくい、といった利点をもつ病害抵抗性イネの開発を目指した。

#### 【主な研究成果】

主に以下の研究成果が得られた。

- イネキチン受容体キナーゼ **OsCERK1** の過剰発現により、いもち病抵抗性が高まることを明らかにした。また、イネキチン受容体 **CEBiP** のキチン認識機構を明らかにするとともに、いくつかの新規受容体分子を設計・導入し、病害抵抗性、キチン応答性の向上を示唆する結果を得た。
- イネキチンエリシター受容体の細胞外ドメインと **Xa21**、**Xa3**、**Pid2** 等の受容体キナーゼ細胞内ドメインを結合したキメラ受容体を導入することにより、キチン応答性の向上を通じた複数の菌類病に対する抵抗性付与が可能であることを示した。
- イネキチンエリシターシグナル伝達系の鍵転写因子 **OsWRKY53** の活性型を過剰発現することにより、病害抵抗性遺伝子の発現誘導と、複数の菌類病に対する抵抗性付与が可能であることを示した。
- キトサナーゼ遺伝子、ファイトアレキシン合成遺伝子などの導入により病害抵抗性を高められることを示した。



### 活性型OsWRKY53過剰発現イネのごま葉枯病抵抗性

図 3-7 イネの病害抵抗性の向上に関わる研究成果例

また、イネが病原菌感染に対して生産する抗菌性物質であるサクラネチンは、動物において脂肪細胞分化活性を示しインスリンへの感受性を高めることから糖尿病予防・治療への応用が期待されているほか、リポキシゲナーゼ阻害による抗炎症作用も期待されている。研究代表者らはサクラネチン合成の鍵酵素であるナリングニン7-O-メチル基転移酵素の遺伝子のクローニングに成功し、サクラネチンの大量合成への途を開き、特許申請も行った。

### (3) 波及効果

#### 1) 科学技術的波及効果

本研究の成果をベースとして、病害抵抗性反応に至るシグナル伝達のメカニズムが解明されれば、そのメカニズムにおける一部の反応を指標として、植物の病害抵抗性を高める新規薬剤のスクリーニングも可能になると期待される。本研究は、その科学技術的な基盤形成に貢献した。

なお、植物の病害抵抗性に関与する、主要な植物ホルモンとして、ジャスモン酸とサリチル酸が知られている。病害抵抗性誘導型農薬として実用化例があるものは、大部分がサリチル酸を介したシグナル伝達系を活性化するものである。一方、ジャスモン酸を介したシグナル伝達系を活性化する薬剤はまだ知られておらず、その農薬としての製品化へのニーズがあると見られる。

#### 2) 経済産業的波及効果

本研究やその発展研究の成果応用による実用化例はまだ見られない。

上記の科学技術的波及効果に示したように病害抵抗性誘導機構の全容が解明されれば、新規病害抵抗性誘導型農薬の開発・製品化が期待される。

また本研究やその発展研究による成果を基礎に、遺伝子組換えによる病害耐性植物の育種が実用化すれば、環境と調和した形で農業生産の維持・拡大が可能になり、さらに食料問題解決への貢献も期待される。

### 3) 社会的波及効果

本研究やその発展研究の成果応用による実用化例はまだ見られないため、現状では社会的な波及効果も実現していない。

本研究の発展研究により、抗菌性物質であるサクラネチンの大量合成のための基礎的な技術が開発されており、将来的にはサクラネチンの医療・ヘルスケアへの応用（糖尿病予防・治療への応用や抗炎症作用の応用）が期待される。これにより、国民の健康維持・生活の質の向上・高齢化社会への対応への貢献が期待される。

### 4) 人材育成波及効果

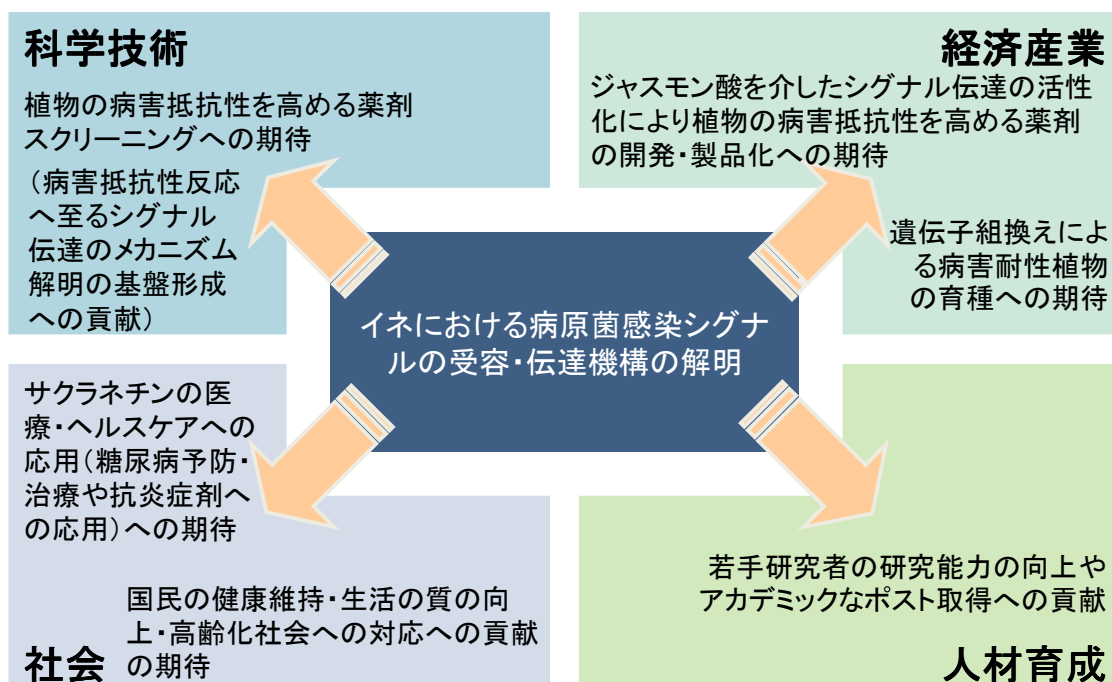
現状では学位取得後、アカデミックなポストを得るには時間を要する場合もあるが、本事業は、その間をつなぎ、研究を継続・発展させ、研究者能力を向上させることに役立った。

本プロジェクトに参加したポスドクや大学院生が、当該プロジェクトの成果でアカデミックなポジションを得ている。また、海外で活躍し、国際学会の招待講演者となった例もある。

このように、本研究は、若手研究者の研究能力の向上やアカデミックなポスト取得に貢献した。

### (4) 波及効果の分析

本調査結果、および研究者へのアンケートやヒアリングの結果から、波及効果に関して分析した。



本研究は、植物が本来有している病害抵抗性の発現メカニズムを分子レベルで解明し、その理解の上に立って、環境保全型病害防除技術を開発しようとするものである。研究成果の応用による実用化例はまだ見られないが、その科学技術的基盤形成には大きく貢献したものと考えられる。具体的には、エリクター受容体の改変や病害抵抗性に関与する重要な転写因子の発現制御による病害耐性イネの作出に成功するなど、病害耐性品種の開発に新規な方向性を提示することができた。このような遺伝子組換えによる病害耐性植物の育種が実用化すれば、環境と調和した形で農業生産の維持・拡大および食料問題解決への貢献も期待される。また、遺伝子組換え以外の方法としては、病害抵抗性に関するシグナル伝達系の一部の反応を指標にしたスクリーニング法による、病害抵抗性を高める新規薬剤の開発も考えられる。

本研究における副次的な成果として、フラボノイド型のファイトアレキシンであるサクラネチン合成の鍵酵素である *NOMT* のクローニングに成功したことも特筆すべき成果の一つと思われる。すでに述べたように、サクラネチンは、医療・ヘルスケアへの応用が考えられる、有用な生理機能を有しており、国民の健康維持・生活の質の向上・高齢化社会への対応への貢献など社会的波及効果も期待される。

人材育成面でも、本研究は、若手研究者の研究能力の向上やアカデミックなポスト取得に貢献した。

## (5) 追跡チャート

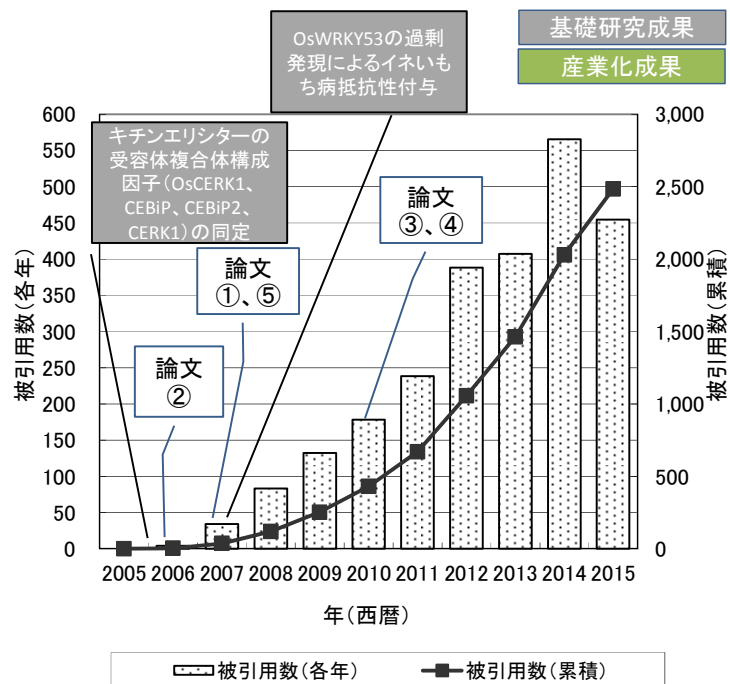
アンケートおよびヒアリング調査結果をもとにして、事業期間中から現在まで論文被引用数のグラフに対して基礎研究成果をマッピングした図を作成した。

被引用件数の上位 5 論文は以下の通りである（以下丸数字は被引用件数の順位を示す）。

- ① ” CERK1, a LysM receptor kinase, is essential for chitin elicitor signaling in Arabidopsis.” (PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 2007)
- ② ” Plant cells recognize chitin fragments for defense signaling through a plasma membrane receptor.” (PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 2006)
- ③ ” Conserved Fungal LysM Effector Ecp6 Prevents Chitin-Triggered Immunity in Plants.” (SCIENCE, 2010)
- ④ ” Two LysM receptor molecules, CEBiP and OsCERK1, cooperatively regulate chitin elicitor signaling in rice.” (PLANT JOURNAL, 2010)
- ⑤ ” Identification of a biosynthetic gene cluster in rice for momilactones.” (JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 2007)

被引用件数の上位 5 論文を見てみると、最も被引用件数が多いのは①で、事業半ばに論文が発表され、被引用件数は 388 件に達している。また、事業初期に発表された②は被引用件数は 356 件に達している。また、事業終了頃に発表された③は 169 件に達している。同じく事業終了頃に発表された④も被引用件数が 147 件に達している。事業半ばに発表された⑤も被引用件数は 100 件を超えている。本事業の成果ならびに関連研究の成果として卓越した論文が多く発表されたことがわかる。





## 5. 有識者コメント

### (1) 当該事業（研究課題）終了後の展開状況

当該事業の終了後、引き続きイネ病害抵抗性の強化を目指したプロジェクト「MAMP<sub>s</sub>受容・信号伝達系強化による病害抵抗性付与技術の開発」を実施し、また、遺伝子機能の解明を中心とする基礎研究も進めており、課題の継続発展を目指していることがうかがえる。

### (2) 当該事業（研究課題）の波及効果

#### 1) 科学技術的波及効果の評価

引用論文数でも示されているように、病害抵抗性に至るシグナル伝達機構の基礎的な解明を進め科学技術的な基盤に大きく貢献した。さらに、シグナル伝達の流れを刺激し、病害抵抗性を高める薬剤のスクリーニングも可能になるとしているが、この点では、現段階では実用レベルの評価段階には達していない。

#### 2) 経済産業的波及効果の評価

大部分の成果は、基礎的な学術研究のものであり、新規病害抵抗性誘導剤の開発や遺伝子組換え抵抗性作物に貢献できるとしているが、現在までに成果の実用化例はなく（品種としては出されていないため）、産業経済的な波及効果については評価段階に達していない。

#### 3) 社会的波及効果の評価

医療やヘルスケアに有望なイネ抗菌性物質であるサクラネチンの大量合成への基礎的な技術は開

発されているが（耐病性品種作出・普及も同様）、研究成果の応用に関して実用化例はまだなく、社会実装も見られないため、社会的な波及効果については現時点で評価できない。

#### 4) 人材育成効果の評価

本研究に関与した大学院生やポスドク（人数は不明）については、研究能力が向上し、アカデミックなポジションを得たとのことである。期間が短いために、どのような分野でどのように活躍しているかという点も不明であるが、国内外の若手研究者に大きい刺激を与えたことは間違いないであろう。

#### (3) 当該研究課題に対する今後の発展への期待

当該分野の基礎研究の発展に大いに貢献したことは高く評価できる。今後、基礎面では情報伝達系の全体像の解明、また、応用面では、広汎な病害に対する抵抗性品種の作出を期待している。さらには、機能性成分の応用展開についても興味深い。

## 6. 成果論文

### (1) 研究者・機関ランキング

当該課題に関連する領域の論文を研究者・機関で集計した結果を以下に示す。

順位	著者名	論文数	シェア	順位	機関名	論文数	シェア
1	SATO S	91	0.8%	1	CHINESE ACAD SCI	379	3.5%
1	TABATA S	91	0.8%	2	UNIV TOKYO	251	2.3%
3	LI Y	68	0.6%	3	NATL INST AGROBIOL SCI	202	1.9%
4	WANG L	55	0.5%	4	CNRS	181	1.7%
4	WANG Y	55	0.5%	5	INRA	173	1.6%
6	OKADA K	53	0.5%	6	CHINA AGR UNIV	144	1.3%
7	YAMANE H	51	0.5%	7	ZHEJIANG UNIV	129	1.2%
8	KAWAGUCHI M	48	0.4%	8	KYOTO UNIV	128	1.2%
9	WANG J	46	0.4%	9	UNIV CALIF DAVIS	121	1.1%
10	LI X	45	0.4%	10	USDA ARS	120	1.1%
11	LIU Y	44	0.4%	11	CSIC	117	1.1%
11	PARNISKE M	44	0.4%	12	CORNELL UNIV	116	1.1%
11	STOUGAARD J	44	0.4%	13	SEOUL NATL UNIV	115	1.1%
14	MINAMI E	43	0.4%	14	CHINESE ACAD AGR SCI	112	1.0%
15	SHIBUYA N	42	0.4%	15	KAZUSA DNA RES INST	109	1.0%
16	UDVARDI MK	41	0.4%	16	NANJING AGR UNIV	108	1.0%
16	ZHANG Y	41	0.4%	17	HUAZHONG AGR UNIV	103	0.9%
18	KOUCHI H	40	0.4%	18	JOHN INNES CTR	100	0.9%
19	GRESSHOFF PM	37	0.3%	19	MAX PLANCK INST PLANT BREEDING RES	99	0.9%
19	PEDRAS MSC	37	0.3%	20	PENN STATE UNIV	96	0.9%

(注1) 研究者・機関共に論文数20位以内（同順位含む）を示している。

(注2) 網掛けとなっている研究者名は当該課題に直接関与した研究者を表す。また、網掛けとなっている機関名は、それら研究者の所属機関（当該課題の研究期間終了時点）を表す。

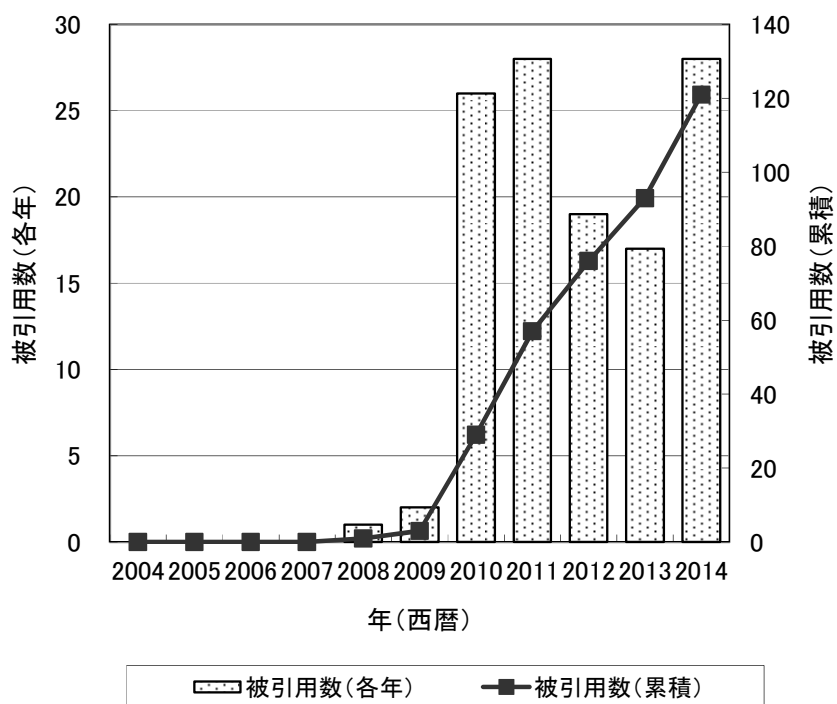
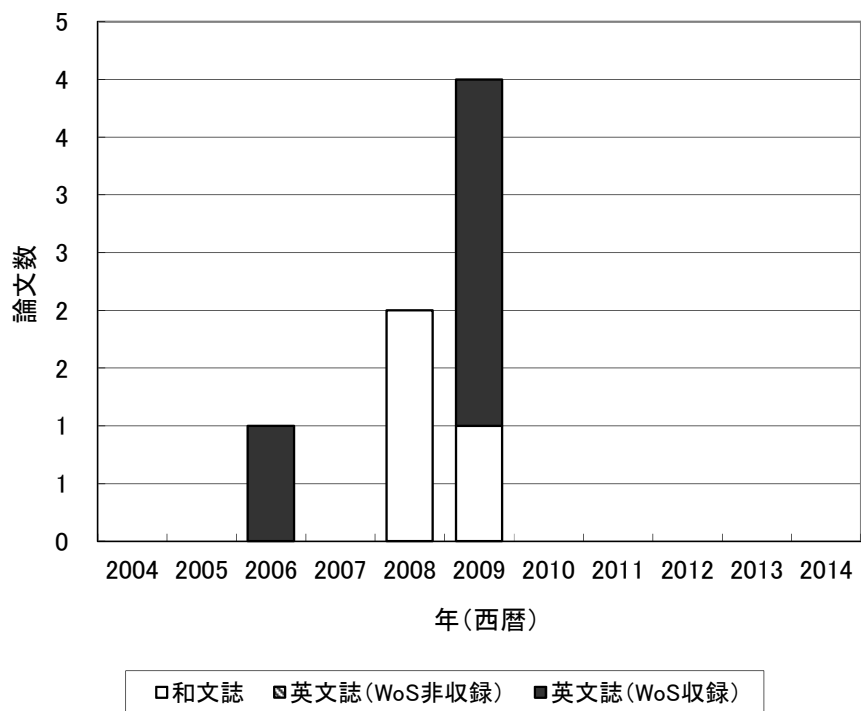
なお、当該課題に関連する領域の論文は、トムソン・ロイター社の学術文献データベース Web of Science において、以下の条件で定義した。

条件 1 : 論文発表年が左記のいずれかに該当	2005 年～2015 年
条件 2 : Web of Science 分野が左記のいずれかに該当	BIOCHEMISTRY MOLECULAR BIOLOGY PLANT SCIENCES
条件 3 : タイトル、概要、キーワードに左記のいずれかの語句を含む	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Momilactone</li> <li>・ W-box</li> <li>・ basic leucine zipper transcription factor</li> <li>・ MAMPs</li> <li>・ dual luciferase assay</li> <li>・ dual luciferase assay</li> <li>・ WRKY transcription factor</li> <li>・ Affinity labeling</li> <li>・ Chitoooligosaccharide</li> <li>・ LYM</li> <li>・ rice blast disease</li> <li>・ MAMP</li> <li>・ methylerythritol phosphate pathway</li> <li>・ receptor ligand interaction</li> <li>・ Chitosanase</li> <li>・ LysM</li> <li>・ MEP pathway</li> <li>・ blast disease</li> <li>・ One-step purification</li> <li>・ chimeric receptor</li> <li>・ Chimeric receptor</li> <li>・ bZIP transcription factor</li> <li>・ plant innate immunity</li> <li>・ Wound response</li> <li>・ jasmonates</li> <li>・</li> <li>・ Basic helix-loop-helix transcription factor</li> <li>・ Defence response</li> <li>・ bHLH transcription factor</li> <li>・ WRKY</li> <li>・ Biosynthetic enzyme</li> <li>・ Rice blast fungus</li> <li>・ MAPK cascade</li> <li>・ plant immunity</li> <li>・ PAMP</li> <li>・ plant immunity</li> <li>・ Magnaporthe oryzae</li> <li>・ Magnaporthe oryzae</li> <li>・ Phytoalexins</li> <li>・ gramineae</li> <li>・ blast fungus</li> <li>・ Glycomics</li> <li>・ host-pathogen interaction</li> <li>・ cis element</li> <li>・ PAMPs</li> <li>・ receptor-like kinase</li> <li>・ Lotus japonicus</li> <li>・ cholic acid</li> <li>・ phytoalexin</li> <li>・ Magnaporthe grisea</li> <li>・ Magnaporthe grisea</li> <li>・ pathogen-associated molecular patterns</li> </ul>
検索論文数	10,894 件

(注) 「検索論文数」は条件 1～3 を全て満たす論文の件数を表す。「検索論文数」に含まれる論文を集計して研究者・機関ランキングを作成。

## (2) 主要成果論文数・被引用数

当該課題の主要成果として把握されている論文について、論文数と被引用数の推移を以下に示す。



(注1) 上図の「英文誌 (WoS 収録)」とは、Web of Science 上で同定できた論文を示す。また、下図の被引用数は、Web of Science 上で同定できた論文のみを対象に集計している。

(3) h-index

上記で示した Web of Science 上で同定できた論文の h-index は 4 であった。

#### (4) 被引用数上位論文

No.	論文タイトル	著者	出典	発表年	被引用数
54	CERK1, a LysM receptor kinase, is essential for chitin elicitor signaling in Arabidopsis	Miya, A; Albert, P; Shinya, T; Desaki, Y; Ichimura, K; Shirasu, K; Narusaka, Y; Kawakami, N; Kaku, H; Shibuya, N	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 104, 19613-19618	2007	388
46	Plant cells recognize chitin fragments for defense signaling through a plasma membrane receptor	Kaku, H; Nishizawa, Y; Ishii-Minami, N; Akimoto-Tomiyama, C; Dohmae, N; Takio, K; Minami, E; Shibuya, N	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 103, 11086-11091	2006	356
79	Conserved Fungal LysM Effector Ecp6 Prevents Chitin-Triggered Immunity in Plants	de Jonge, R; van Esse, HP; Kombrink, A; Shinya, T; Desaki, Y; Bours, R; van der Krol, S; Shibuya, N; Joosten, MHAJ; Thomma, BPHJ	SCIENCE, 329, 953-955	2010	169
73	Two LysM receptor molecules, CEBiP and OsCERK1, cooperatively regulate chitin elicitor signaling in rice	Shimizu, T; Nakano, T; Takamizawa, D; Desaki, Y; Ishii-Minami, N; Nishizawa, Y; Minami, E; Okada, K; Yamane, H; Kaku, H; Shibuya, N	PLANT JOURNAL, 64, 204-214	2010	147
55	Identification of a biosynthetic gene cluster in rice for momilactones	Shimura, K; Okada, A; Okada, K; Jikumaru, Y; Ko, KW; Toyomasu, T; Sassa, T; Hasegawa, M; Kodama, O; Shibuya, N; Koga, J; Nojiri, H; Yamane, H	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 282, 34013-34018	2007	107
95	Effector-Mediated Suppression of Chitin-Triggered Immunity by Magnaporthe oryzae Is Necessary for Rice Blast Disease	Mentlak, TA; Kombrink, A; Shinya, T; Ryder, LS; Otomo, I; Saitoh, H; Terauchi, R; Nishizawa, Y; Shibuya, N; Thomma, BPHJ; Talbot, NJ	PLANT CELL, 24, 322-335	2012	87
74	A rice fungal MAMP-responsive MAPK cascade regulates metabolic flow to antimicrobial metabolite synthesis	Kishi-Kaboshi, M; Okada, K; Kurimoto, L; Murakami, S; Umezawa, T; Shibuya, N; Yamane, H; Miyao, A; Takatsuji, H; Takahashi, A; Hirochika, H	PLANT JOURNAL, 63, 599-612	2010	67
80	Glyco-conjugates as elicitors or suppressors of plant innate immunity	Silipo, A; Erbs, G; Shinya, T; Dow, JM; Parrilli, M; Lanzetta, R; Shibuya, N; Newman, MA; Molinaro, A	GLYCOBIOLOGY, 20, 406-419	2010	66
51	Elicitor induced activation of the methylerythritol phosphate pathway toward phytoalexins biosynthesis in rice	Okada, A; Shimizu, T; Okada, K; Kuzuyama, T; Koga, J; Shibuya, N; Nojiri, H; Yamane, H	PLANT MOLECULAR BIOLOGY, 65, 177-187	2007	62
72	The Hop/Stt1-Hsp90 Chaperone Complex Facilitates the Maturation and Transport of a PAMP Receptor in Rice Innate Immunity	Chen, LT; Hamada, S; Fujiwara, M; Zhu, TH; Thao, NP; Wong, HL; Krishna, P; Ueda, T; Kaku, H; Shibuya, N; Kawasaki, T; Shimamoto, K	CELL HOST & MICROBE, 7, 185-196	2010	60
86	From defense to symbiosis: limited alterations in the kinase domain of LysM receptor-like kinases are crucial for evolution of legume-Rhizobium symbiosis	Nakagawa, T; Kaku, H; Shimoda, Y; Sugiyama, A; Shimamura, M; Takanashi, K; Yazaki, K; Aoki, T; Shibuya, N; Kouchi, H	PLANT JOURNAL, 65, 169-180	2011	57
43	Bacterial lipopolysaccharides induce defense responses associated with programmed cell death in rice cells	Desaki, Y; Miya, A; Venkatesh, B; Tsuyumu, S; Yamane, H; Kaku, H; Minami, E; Shibuya, N	PLANT AND CELL PHYSIOLOGY, 47, 1530-1540	2006	54
78	Perception of the chitin oligosaccharides contributes to disease resistance to blast fungus Magnaporthe oryzae in rice	Kishimoto, K; Kouzai, Y; Kaku, H; Shibuya, N; Minami, E; Nishizawa, Y	PLANT JOURNAL, 64, 343-354	2010	43
67	OsTGAP1, a bZIP Transcription Factor, Coordinately Regulates the Inductive Production of Diterpenoid Phytoalexins in Rice	Okada, A; Okada, K; Miyamoto, K; Koga, J; Shibuya, N; Nojiri, H; Yamane, H	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 284, 26510-26518	2009	41
75	Phytoalexin Accumulation in the Interaction Between Rice and the Blast Fungus	Hasegawa, M; Mitsuhashi, I; Seo, S; Imai, T; Koga, J; Okada, K; Yamane, H; Ohashi, Y	MOLECULAR PLANT-MICROBE INTERACTIONS, 23, 1000-1011	2010	38
56	Identification of the OsOPR7 gene encoding 12-oxophytodienoate reductase involved in the biosynthesis of jasmonic acid in rice	Tani, T; Sobajima, H; Okada, K; Chujo, T; Arimura, S; Tsutsumi, N; Nishimura, M; Seto, H; Nojiri, H; Yamane, H	PLANTA, 227, 517-526	2008	37
94	Functional Characterization of CEBiP and CERK1 Homologs in Arabidopsis and Rice Reveals the Presence of Different Chitin Receptor Systems in Plants	Shinya, T; Motoyama, N; Ikeda, A; Wada, M; Kamiya, K; Hayafune, M; Kaku, H; Shibuya, N	PLANT AND CELL PHYSIOLOGY, 53, 1696-1706	2012	36
44	Characterization of a rice gene family encoding type-A diterpene cyclases	Kanno, Y; Otomo, K; Kenmoku, H; Mitsuhashi, W; Yamane, H; Kawa, H; Toshima, H; Matsuoka, M; Sassa, T; Toyomasu, T	BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 70, 1702-1710	2006	34
57	Effects of a bile acid elicitor, cholic acid, on the biosynthesis of diterpenoid phytoalexins in suspension-cultured rice cells	Shimizu, T; Jikumaru, Y; Okada, A; Okada, K; Koga, J; Umemura, K; Minami, E; Shibuya, N; Hasegawa, M; Kodama, O; Nojiri, H; Yamane, H	PHYTOCHEMISTRY, 69, 973-981	2008	33
45	Induction of resistance against rice blast fungus in rice plants treated with a potent elicitor, N-acetylchitooligosaccharide	Tanabe, S; Okada, M; Jikumaru, Y; Yamane, H; Kaku, H; Shibuya, N; Minami, E	BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 70, 1599-1605	2006	33

(注1) 最左列の番号は、資料編に掲載の成果論文リストの番号と対応している。

(注2) 当該課題の成果として Web of Science 上で同定できた論文の内、被引用数上位 20 件を示している。

## 7. 実用化データ（特許出願、実用化例）

### (1) 特許出願（公開特許）

公開番号	発明の名称	出願人	発明者	出願日	登録番号
特願 2007-056804	防御応答制御遺伝子導入植物	学校法人明治大学	渋谷直人   賀来華江   川上直人   宮彩子   プラムクマーアルバート	2007.03.07	
特開 2009-118828	キチンエリシター応答性を高めた植物及びその作出方法	独立行政法人農業生物資源研究所	西澤 洋子   南 栄一   岸本 久太郎	2007.11.19	特許 5229783
再公表 10-107126	植物に対する微生物の感染を防止又は抑制する方法及び微生物感染抵抗性植物	独立行政法人農業生物資源研究所	西村 麻里江   西澤 洋子   藤川 貴史   光原 一朗   南 栄一   阿部 敬悦   立木 隆   矢野 成和	2010.03.16	特許 5552649
特開 2013-183712	ナリンゲニン7-0-メチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチド及びそれをコードする核酸	国立大学法人東京大学	山根 久和   野尻 秀昭   岡田 憲典   清水 崇史   長谷川 守文	2012.03.09	

### (2) 実用化例

- 安定同位体比分析事業、高度質量分析技術講習教育事業

## 第2節 魚類における精子ベクター法の確立

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－21年度）

研究代表者：酒井 則良（所属〔大学共同利用機関法人情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 系統生物研究センター〕）

	中課題	所属（事業当時）	研究者
①	ゼブラフィッシュ培養精子による逆遺伝学技術の確立および精子形成調節因子の解明	大学共同利用機関法人情報・システム研究機構国立遺伝学研究所系統生物研究センター	酒井 則良
②	メダカ培養精子による逆遺伝学技術の確立および精子形成調節因子の解明	国立大学法人北海道大学大学院 先端生命科学研究院	山下 正兼

ヒアリング協力者：酒井 則良（現所属〔大学共同利用機関法人情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 系統生物研究センター〕）

ヒアリング実施日：平成27年12月1日

### 1. 研究の背景と位置づけ

#### (1) 開始時の研究分野や社会の動向

魚類は日本における伝統的なタンパク源であるとともに、世界的にも貴重な生物資源である。しかし、資源枯渇や大量養殖による環境悪化等の諸問題が累積しており、持続的な安定供給が課題であった。将来にわたる継続的な安定供給のための生産技術の革新が望まれ、遺伝子組換え技術はその有力な技術の一つであったが、当時はまだ遺伝子組換え技術があまり発展していなかった。特に、魚類における遺伝子組換え技術はまだ未熟であり、改変技術そのものに技術革新が求められた。

当時、マウスでは、胚性幹細胞（ES細胞）が樹立され、その細胞における相同遺伝子組換えを利用して導入数と導入部位を制御できる遺伝子改変技術が確立していた。しかし、魚類ではES細胞が樹立されておらず、また生殖細胞の分化様式の違いから将来もその樹立は困難であると予想され、魚類独自の遺伝子改変技術を開発する必要があった。

研究に先立ち、研究代表者は、ゼブラフィッシュで遺伝子導入した精原細胞を精子まで分化させ、それを受精させてトランスジェニック個体を作成する新規遺伝子導入法（精子ベクター法）を開発していた。

#### (2) 応募の目的／他制度への応募状況

魚類のモデルとなるゼブラフィッシュで、精子の前駆細胞を改変し、遺伝子を導入し、その子孫を得ることに着目し、それにより、マウスのES細胞と同様のことが出来る様な技術開発の実施を考えた。このためには設備および大規模な魚の飼育が必要で、資金が不足した。研究代表者が在籍した研究センターは3人で行う研究体制を基本としており、その人件費以外の予算が限られていたため、本事業のような大規模な助成が必要であった。

他の助成制度にも応募したが、大型資金規模の助成として本事業が初めに採択され、資金規模が適切であったので、その後、他の大規模な助成制度へは応募しなかった。

### (3) 研究の狙い

本研究では、新規の遺伝子導入法である精子ベクター法をもとに魚類における効率の良い遺伝子を改変技術を開発し、最終的には相同遺伝子組換えを可能にする基盤技術の確立を目指した。

このため、離れた系統に位置し、雄生殖細胞の培養技術が進んでいるゼブラフィッシュとメダカを用いて標的遺伝子機能阻害および標的遺伝子置換技術を確立するとともに、魚類に共通する精子形成調節因子を解し、これにより、魚類全般で利用できる、遺伝子機能解析と品種改良を格段に容易にする新規基盤技術の確立を狙いとした。これにより、有用遺伝子の解明と魚類への新たな経済価値の付与を通じた水産業の発展等に資することを期待した。さらに精子形成過程は脊椎動物で共通するため、脊椎動物における新しい遺伝子改変技術として基礎的知見を提供し、畜産動物における精子ベクター法の可能性を提示することを狙い、これにより畜産動物の新規遺伝子改変技術のモデルケースとして、将来的には畜産業の発展等にも資することを期待した。



## 魚類における精子ベクター法の確立

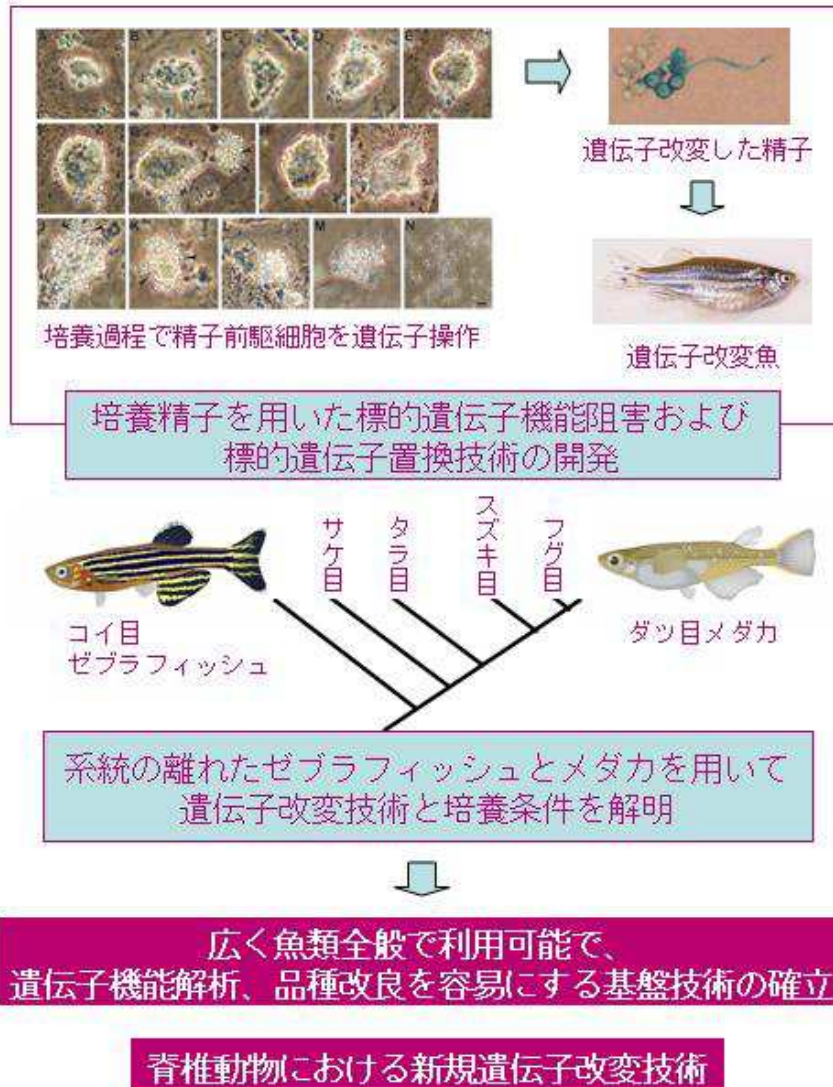


図 3-8 研究イメージ

#### (4) 当該事業の意義

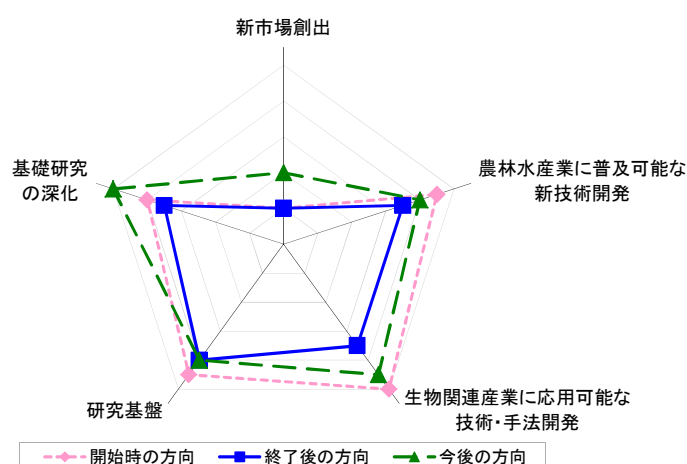
もし、本事業がなかった場合、本研究とその後の発展は大幅に遅れていたと思われる。具体的には、精巢の生殖系幹細胞（精原幹細胞）から精子をつくる技術の開発はできなかつたであろうと考えられる。

研究代表者らは、研究助成を得て成果を形にすることを進めており、本事業による助成は、本研究

とその後の発展研究の進捗に大きく貢献した。

## 2. 研究の展開

研究者へのアンケートおよびヒアリングの調査の結果（「当てはまる」「多少当てはまる」「どちらとも言えない」「あまり当てはまらない」「全く当てはまらない」の5つの回答）をスコア化し、事業の開始時、終了時、今後の研究の方向性をレーダー図で示した。なお、未回答は、「どちらとも言えない」として集計した。

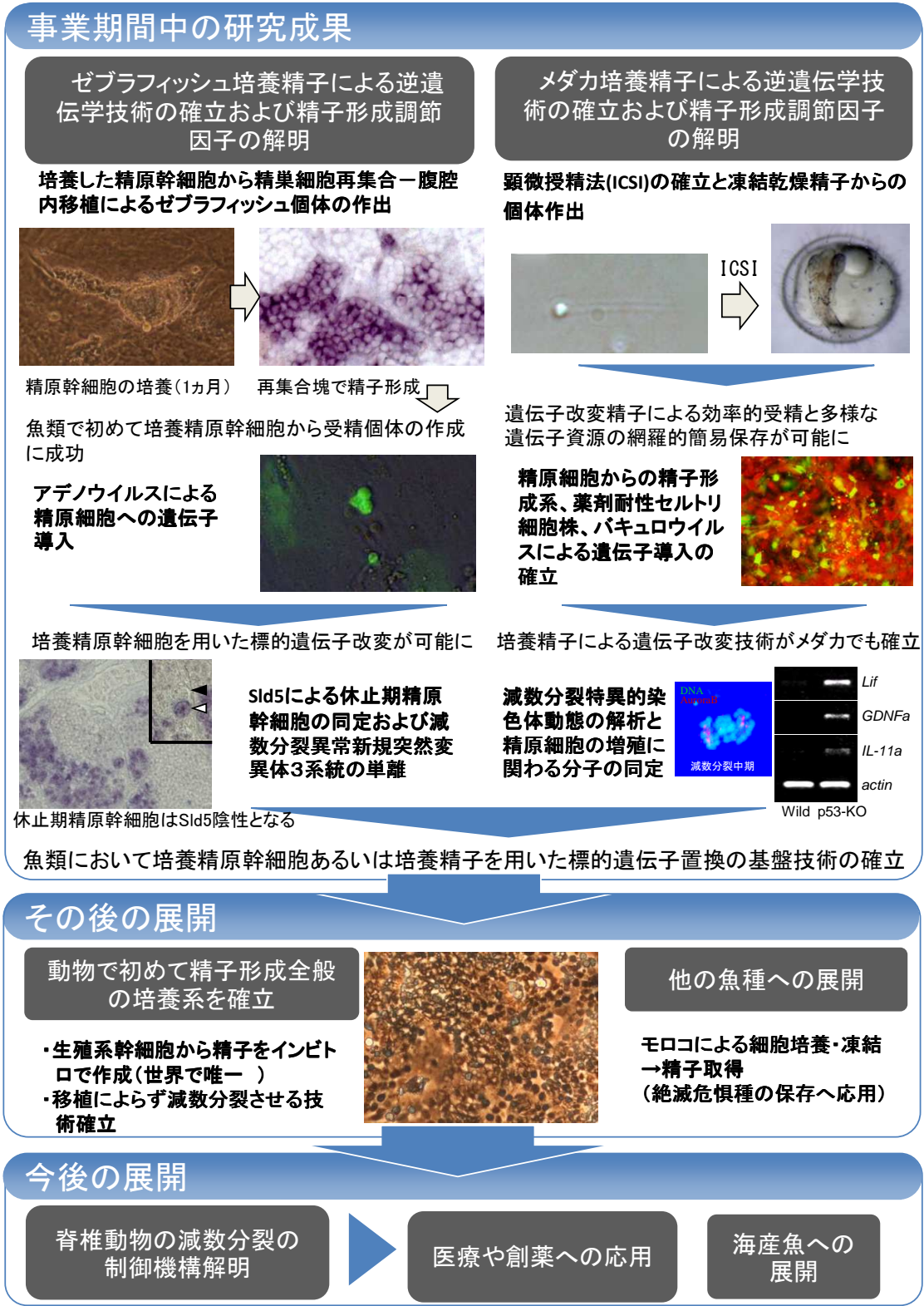


本事業で実施された研究課題は、魚類における遺伝子組換えを可能にする基盤技術の開発を目指すとともに、水産業のみでなく将来的な畜産動物への応用も意識したものであったため、事業当初は生物関連研究における研究基盤整備とともに生物関連産業で利用可能な新しい技術を創出する方向性が強かった。

本事業の成果として魚類において培養精原幹細胞あるいは培養精子を用いた標的遺伝子置換の基盤技術が確立し、事業終了時には生物関連研究における研究基盤整備の方向性が相対的に強まった。

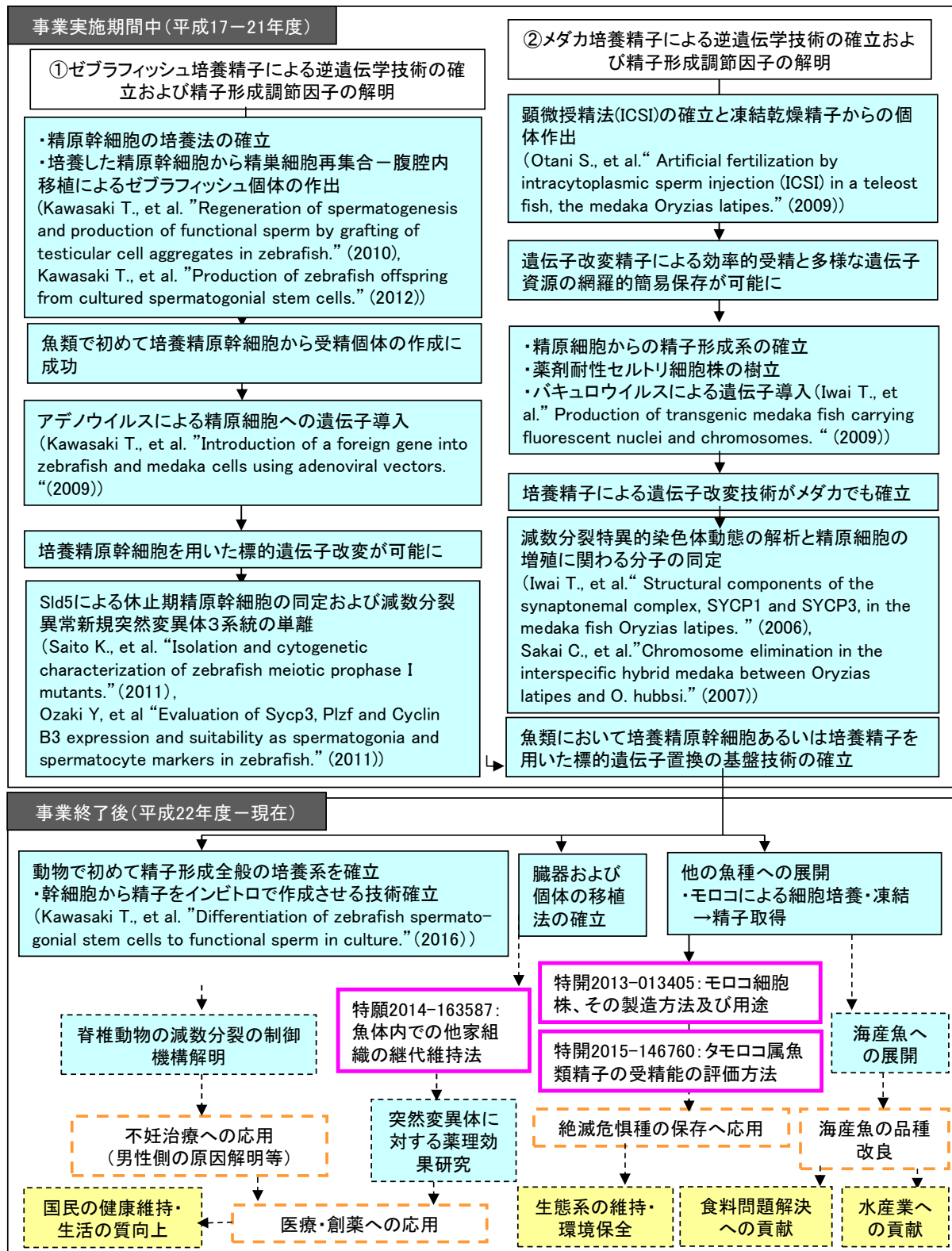
今後の方向性としては、脊椎動物の減数分裂の制御機構解明など、基礎研究分野の基本的な要素課題解決が再び重視されるとともに、医療や創薬への応用も視野に、生物関連産業に応用可能な技術・手法の開発が重視されている。

事業の開始時から今後の展望までの全体像を示した。



文献調査・特許調査やインタビュー調査の結果を基に俯瞰図を作成し、下図に記した。

□ 中課題 □ 研究成果 □ 特許出願 □ 実用化 □ 効果



(注) 点線部は将来的に実現が期待されるものを意味する。

### 3. 当該事業における研究の実施状況

#### (1) 研究目的

本研究は魚類全般に広く適用できる高効率・高精度の遺伝子操作技術を開発することを目的に実施した。具体的には、系統の離れたゼブラフィッシュとメダカを用いて、培養系において精原幹細胞もしくは精原細胞に遺伝子改変操作を行ない、それらから形成された精子で卵を授精させることで遺伝子改変魚を作出する技術（精子ベクター法）を確立することを目的とした。また、ゼブラフィッシュとメダカから魚類に共通する精子形成調節因子を単離・同定し、様々な魚類において雄生殖細胞培養系を樹立するための基盤を確立することを目的とした。

#### (2) 研究内容

以下の項目を実施した。

- ① ゼブラフィッシュ培養精子による逆遺伝学技術の確立および精子形成調節因子の解明
  - ・ RNAi による逆遺伝学技術の確立
  - ・ 相同遺伝子組換えによる逆遺伝学技術の確立
  - ・ 培養系による精子形成調節因子の解析
  
- ② メダカ培養精子による逆遺伝学技術の確立および精子形成調節因子の解明
  - ・ 顕微授精法の確立
  - ・ 遺伝子トラップ型ベクター導入法の開発
  - ・ 培養系による精子形成調節因子の解析

#### (3) 研究体制

研究体制は以下の通りであった。

機関名	研究分担者 (○研究代表者)	担当中課題名
大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所系統 生物研究センター	○酒井 則良	ゼブラフィッシュ培養精子による逆遺伝学技術の 確立および精子形成調節因子の解明
国立大学法人北海道大 学大学院先端生命科学 研究院	山下 正兼	メダカ培養精子による逆遺伝学技術の確立および 精子形成調節因子の解明

北海道大学の山下氏は、ゼブラフィッシュやメダカの未受精卵を用いた研究を進めており、その顕微操作には定評があった。培養系では精子の数を十分に増やすことが難しい場合があり、少ない精子で受精卵を得られる顕微授精法の確立に山下氏の参画は有効であった。なお、研究代表者と山下氏は

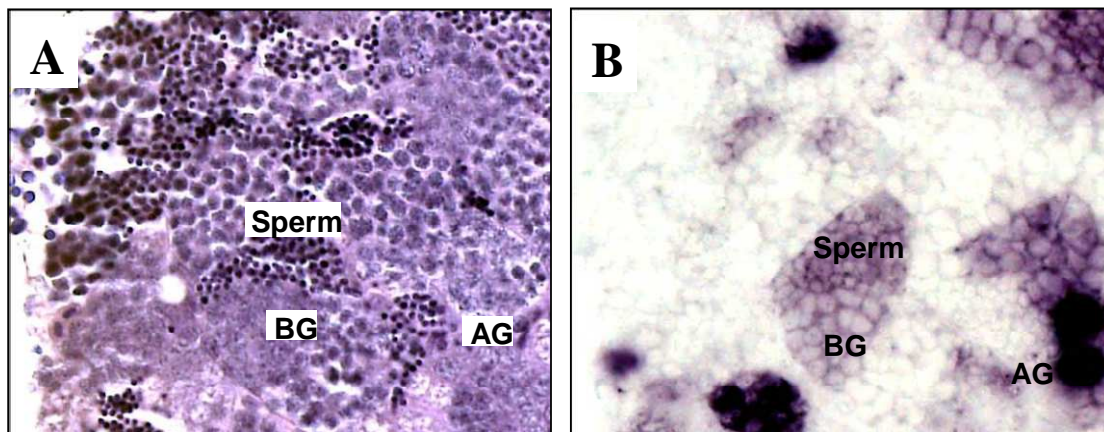
以前から交流があり、山下氏が研究代表者の研究に関心を示したこともあり、連携して本研究体制を構築した。

#### (4) 研究成果

##### 1) ゼブラフィッシュ培養精子による逆遺伝学技術の確立および精子形成調節因子の解明

精原幹細胞の培養法の確立と、解離した精巣細胞を再集合させて腹腔内に移植することで精子形成を誘起する方法を確立し、培養精原幹細胞からゼブラフィッシュ個体の作出に成功した。さらにアデノウイルスで精原細胞へ遺伝子導入できることを見出した。

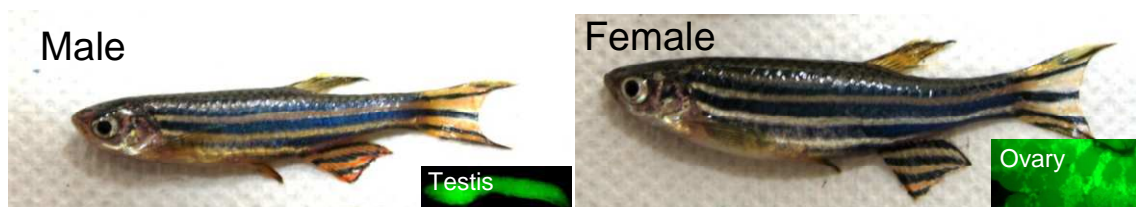
また、RNAi 法による遺伝子発現抑制効果を解析し、魚類では RNA 干渉が起こりにくく、遺伝子発現抑制には RNA の量的な効果が大きいことを見出した。



AとBはEGFP遺伝子導入培養精原幹細胞を加えた再集合塊の移植1ヶ月後の隣接切片を示す。Aはhematoxylin-eosin染色、Bは抗GFP抗体を用いた抗体染色を施している。A型精原細胞から精子までの生殖細胞でEGFPが検出された。

AG: A型精原細胞、BG:B型精原細胞、Sperm:精子

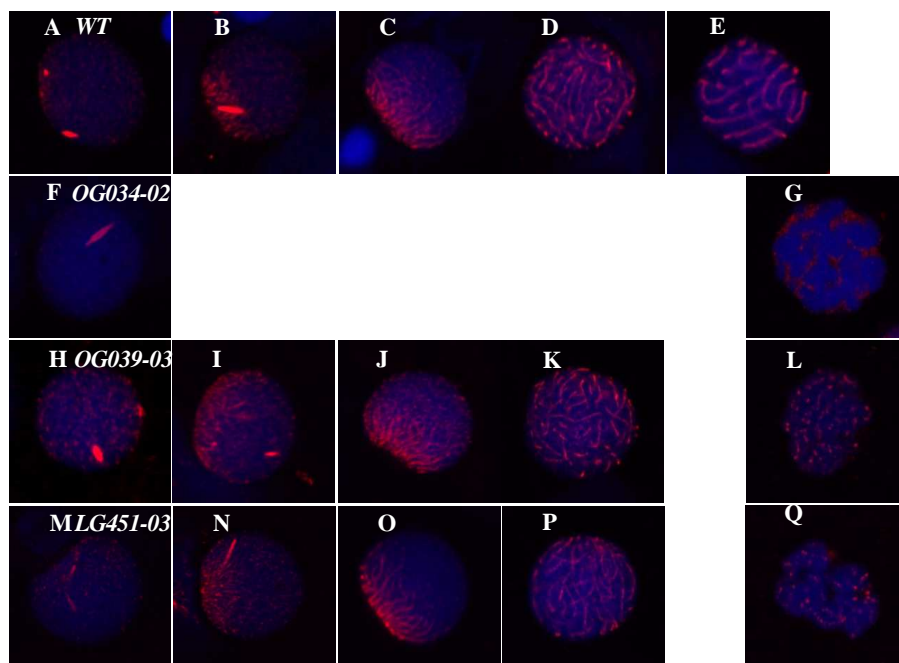
図 3-9 精巣再構築法による培養精原幹細胞の精子への分化



精巣再構築法を用いて作出した、培養精原幹細胞由来の個体(F1)の雌雄を示す。これらの個体の生殖巣ではGFP蛍光が観察される。

図 3-10 培養精原幹細胞由来の個体 (F1)

Sld5 抗体を用いてゼブラフィッシュ休止期精原幹細胞を同定するとともに、減数分裂異常を示すゼブラフィッシュの新規突然変異体を 3 系統単離した。



(A-E) 野生型、(F, G) 変異体 *OG034-02*、(H-L) *OG039-03*、(M-Q) *LG451-03*。Sycp3 のパターンから発達段階を把握することができ、3 系統いずれも第一減数分裂前期で停止することがわかった。

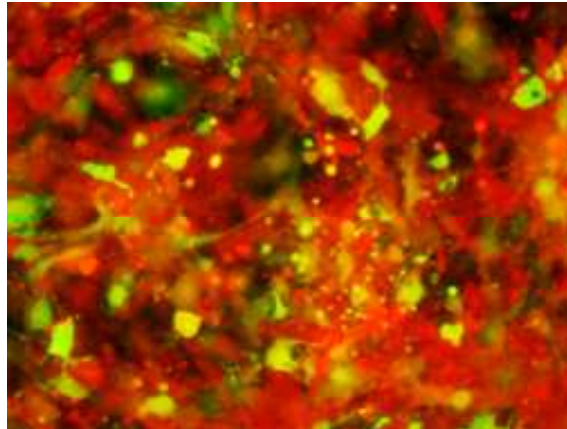
図 3-11 変異体 3 系統の精母細胞における Sycp3 免疫染色像

## 2) メダカ培養精子による逆遺伝学技術の確立および精子形成調節因子の解明

メダカにおける顕微授精法（細胞質内精子注入法: ICSI）と精原細胞から精子までの培養系を確立し、薬剤耐性のセルトリ細胞株も樹立した。バキュロウイルスによって精原細胞へ遺伝子導入できることも見出した。



図 3-12 3 ヶ月間冷蔵(4°C)保存の凍結乾燥精子からのメダカ個体作出



形成された精子で授精して遺伝子改変個体を得た。

図 3-13 バキュロウイルスで遺伝子導入した精原細胞(緑)と薬剤耐性セルトリ細胞(赤)を共培養

20 種以上のメダカ蛋白質に対する抗体を作製し、減数分裂特異的染色体動態の包括的解析を行うとともに、ガン抑制遺伝子 p53 突然変異メダカの解析から精原細胞の増殖因子として白血病抑制因子(LIF)を同定した。

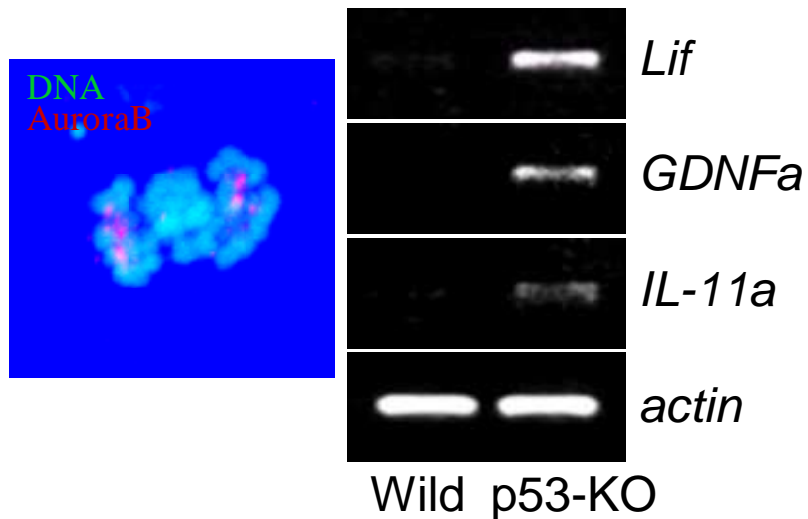


図 3-14 雑種メダカの減数分裂異常に関わる分子(左)と p53 欠損メダカの精原細胞増殖亢進に関わる分子を同定(右)



#### 4. 事業終了後の状況

##### (1) 研究の発展状況

研究代表者の研究グループおよび山下氏の研究グループとも、本研究の分野を継続し、発展させている。

研究代表者による外部資金を獲得しての研究は主に以下の通りである。

- 科学研究費補助金「ゼブラフィッシュ突然変異体を用いた減数分裂制御因子の単離・同定」(平成 23 年度～平成 24 年度)
- 科学研究費補助金「ゼブラフィッシュ精原幹細胞の増殖因子の同定とその応用」(平成 23 年度～平成 25 年度)
- 科学研究費補助金「配偶子形成初期過程の機構解析」(平成 25 年度～平成 27 年度 (予定))

研究代表者によれば、「本研究で開発した成果がベースとなり、上記の科学研究費補助金による新規の成果を加えて、新規の培養技術や移植技術が確立できており、評価が高まっている」としている。ただし、ゲノム編集技術の進展により培養細胞を用いた逆遺伝学技術の意義は低くなっており、配偶子形成に重点がおかれたものになっている。

また、実用化に向けた進展は現時点までに見られていない。

研究代表者は、今後の方向として魚類における精子形成全過程の培養系が確立できたので、脊椎動物で減数分裂の制御機構の解明に進みたい、としている。

従来は、死んだ細胞で、あるいは生きた系では部分的にしか減数分裂を観察することが出来なかったが、本研究の成果・発展技術により、生きた系で減数分裂の全過程を観察することができるようになった。この技術を脊椎動物に適用することで、その遺伝子機能の詳細が解明でき、さらに創薬につながることを期待される。なお、現状では動物の減数分裂のメカニズムはほとんど不明である。また、減数分裂異常は男性側の不妊の原因とされ、不妊治療など医療への応用も期待される。

また、他の魚種への展開として、コイやフナなどの大型魚への応用は、精巣が大きいため比較的容易であると見られる。さらに、海産魚における研究はまだ着手されておらず、今後の課題といえる。

##### (2) 新たな研究成果

本研究とその後の発展研究の成果として、動物で初めて精子形成全般の独自の培養系を確立した。本研究では、培養した精原幹細胞を精巣組織へ移植して精子を得たが、その後の発展研究では、精原幹細胞から精子をインビトロで分化させることができるようになった。これは世界で唯一の成果である。

また、本研究ではゼブラフィッシュ近交系を用いて精巣移植法を確立したが、その後の発展研究で、免疫不全変異体に移植可能なこと、精巣のみならず胚や稚魚の個体をそのまま移植する技術を確認し特許化した。同じ遺伝子を変異させることで他魚種でも同様の移植法が可能になる。これも世界初の成果である。

さらに、本研究の成果技術をモロコに応用し、特許化した。モロコには絶滅危惧種が含まれ、この発展成果技術は、その保存にも貢献すると期待される。稚魚で発見しても、その未成熟な組織に対し

て発展成果技術を用いて培養して、凍結保存したり、そこから精子を得ることができる。

事業終了後の研究について、成果が着目される科学研究費補助金「ゼブラフィッシュ精原幹細胞の増殖因子の同定とその応用」（平成 23 年度～平成 25 年度）、配偶子形成初期過程の機構解析」（平成 25 年度～平成 27 年度（予定））について、主な成果を以下に示した。

【「ゼブラフィッシュ精原幹細胞の増殖因子の同定とその応用」の主な研究成果】

がん化手前の肥大化精巣を免疫不全変異体へ皮下移植することでその精巣組織の継代維持が可能となった。さらに、その肥大化精巣を用い、血小板増殖因子やヘパリンを添加することで 2 ヶ月以上精原幹細胞を培養できる条件を見つけた。また、この細胞に対して効果的に遺伝子導入できる電気穿孔法を見出した。

【「ゼブラフィッシュ精原幹細胞の増殖因子の同定とその応用」の主な研究成果】

培養した精原幹細胞をインビトロで精子まで分化させる培養系を確立した。低酸素で培養することで効率よく精子まで分化することがわかった。さらに、免疫不全変異体経に移植法を発展させ、胚や稚魚の個体をそのまま移植する方法を開発した。個体を大きくでき、胚性致死の変異体の組織を成長させられることを見つけた。

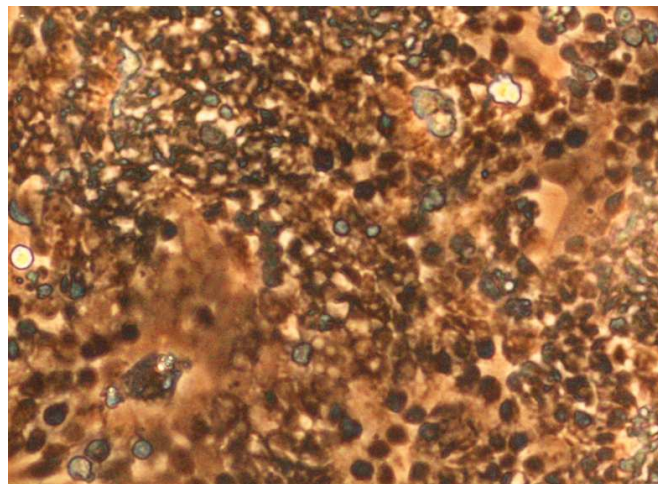


図 3-15 精原幹細胞のインビトロでの分化。分化条件に移して 10 日目。  
減数分裂期の精母細胞が認められ、その後精子まで分化することも確認済である。

### (3) 波及効果

#### 1) 科学技術的波及効果

本研究とその後の発展研究の成果として、精原幹細胞の培養系を確立した。これを、テラピアやナマズなど他の魚種に応用した研究成果が海外で出ている。さらに、インビトロで精子まで分化させる培養系も確立した。

また、本研究の成果を応用して魚類の全個体移植法を確立した。この技術により、卵に近い胚の魚を成魚にできる。通常であれば胚性致死で死ぬ魚から、成長した臓器を得ることが出来る。

これらにより、種の保存のほか、薬理的な影響を見る（インビトロでの薬理効果や突然変異体に対して薬理効果を見る）研究への発展が期待できる。

## 2) 経済産業的波及効果

本研究とその後の発展研究により応用の基礎となる技術ができ、現状では、その論文化が進められている。次の段階において、実用化などの波及効果が生まれてくると期待されるが、現状においては、まだ経済産業的な効果は見られない。

本研究の発展により確立した魚類の精子形成全過程の細胞培養系は全動物で唯一のものであり、それにより生殖細胞を制御する遺伝子系の解析ができれば、医療や創薬に大いに役立つと期待される。また、本成果技術が海産魚へ展開され、需要量が大い海産魚の品種改良等に応用されれば、水産業の活性化への貢献も期待される。

## 3) 社会的波及効果

経済産業的波及効果と同様に、社会的波及効果の実現は将来的なものとして期待される。

本研究やその後の発展研究の先に脊椎動物で減数分裂の制御機構の解明が進み、それが不妊治療に応用され、また、全個体移植法が薬理効果の研究に応用されるなど、医療や創薬への応用が実現すれば、国民の健康維持・生活の質の向上への貢献が期待される。

また、本研究成果の多魚種への展開として、モロコによる細胞培養・凍結から精子を取得する技術が絶滅危惧種の保存へ応用されれば、生態系の維持・環境保全に貢献することも期待される。

## 4) 人材育成波及効果

本研究に従事した若手研究者は、大学・研究機関・企業等で当該分野の研究において活躍している。

本研究に従事し、現在目覚しい活躍をしている若手研究者として以下が挙げられる。

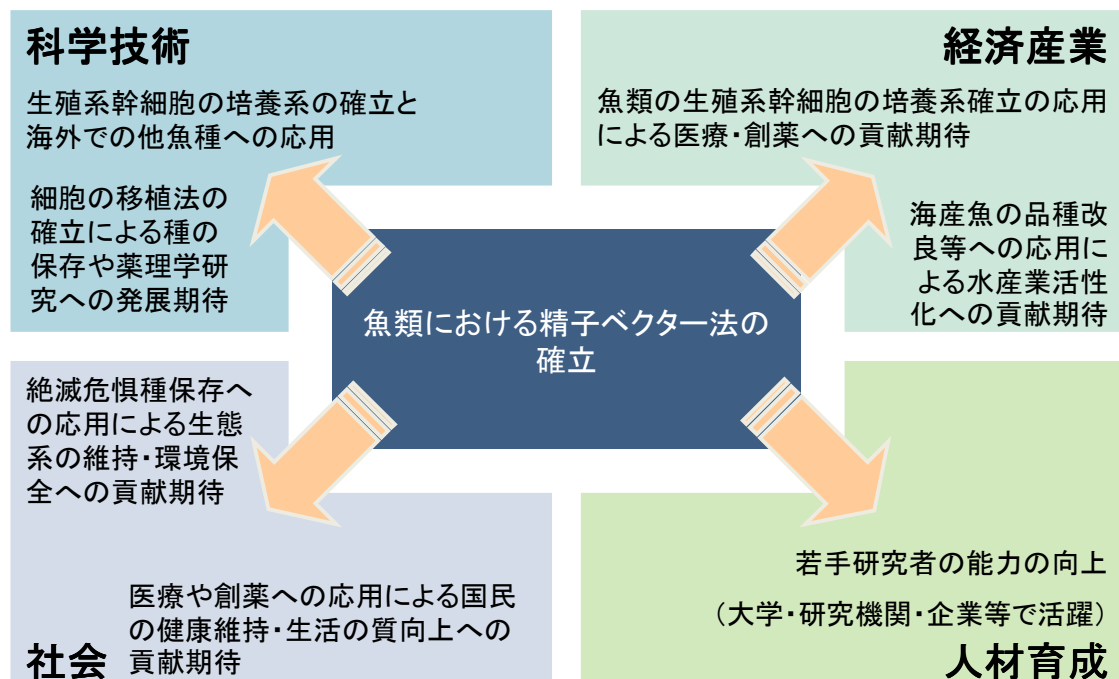
- 河崎敏広氏は国立遺伝学研究所で研究を継続し、助教に採用予定である。魚類で新規移植技術の確立に貢献した。
- 斉藤憲二氏は株式会社ファーマフーズにおいてニワトリ抗体を用いた創薬事業に従事している。
- 岩井俊治氏は愛媛大学で特任助教となり、魚類の生殖生物学の研究に従事している。

他に、ポスドクの1名は慶応義塾大学で助教（有期）となり、魚の生殖生物学の研究を実施しており、また、国立遺伝学研究所の助教であった研究者は慶応義塾大学の常勤講師となり魚の顔の形成について遺伝学の研究を実施している。さらにポスドクの1名は高校教諭となった。

このように、本研究は若手研究者の能力向上に貢献した。

## (4) 波及効果の分析

本調査結果、および研究者へのアンケートやヒアリングの結果から、波及効果に関して分析した。



本研究とその後の発展研究の成果として生殖系幹細胞の培養系を確立し、これを他の魚種に応用した研究成果が海外で出ている。経済産業面では、本研究の発展により確立した魚類の精子形成全過程培養系により生殖細胞の遺伝子系の解析ができれば、医療や創薬に役立つと期待される。また、本成果技術が海産魚へ展開され海産魚の品種改良等に应用されれば、水産業の活性化への貢献も期待される。社会的波及効果としては、今後の発展研究として脊椎動物での減数分裂の制御機構解明が進み、それが不妊治療に応用され、また、全個体移植法が薬理効果の研究に応用されるなど、医療や創薬への応用による国民の健康維持・生活の質の向上への貢献が期待される。さらに、細胞培養・凍結から精子を取得する技術が絶滅危惧種の保存へ応用されれば、生態系の維持・環境保全に貢献することも期待される。人材育成面でも、本研究に従事した若手研究者は、大学・研究機関・企業等で当該分野の研究において活躍しており、本研究は若手研究者の能力向上に貢献した。

#### (5) 追跡チャート

アンケートおよびヒアリング調査結果をもとにして、事業期間中から現在まで論文被引用数のグラフに対して基礎研究成果をマッピングした図を作成した。

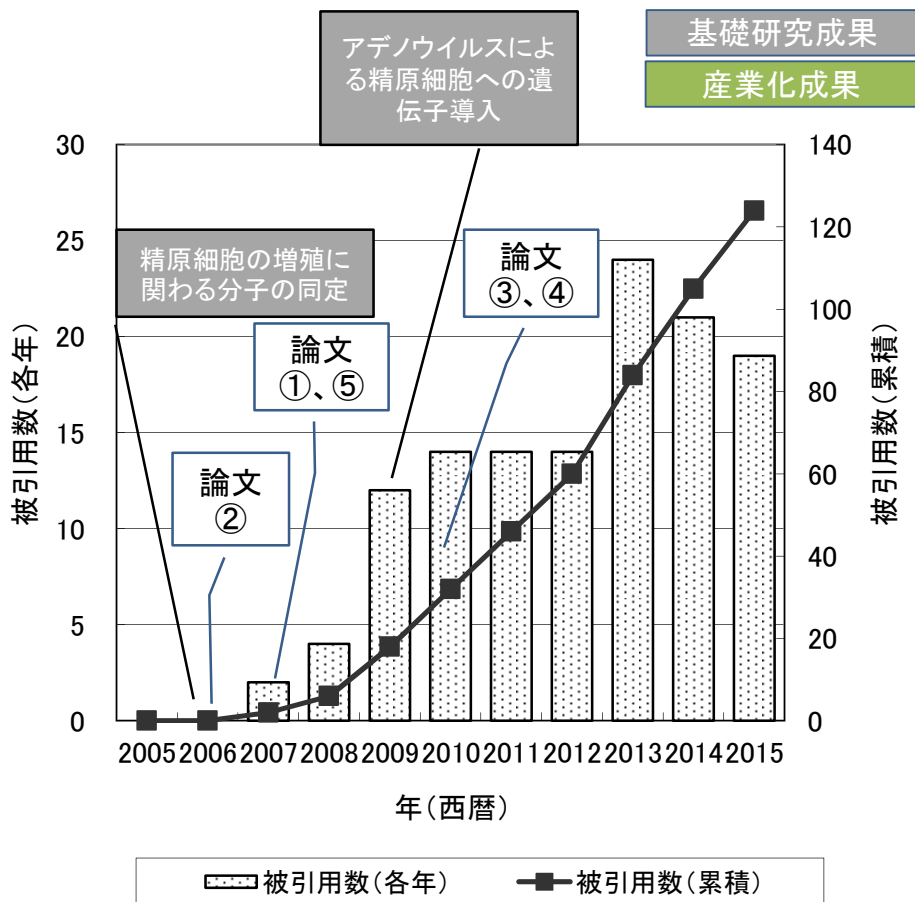
被引用件数の上位5論文を見てみると以下の通りである(以下丸数字は被引用件数の順位を示す)。

- ① ” Structural components of the synaptonemal complex, SYCP1 and SYCP3, in the medaka fish *Oryzias latipes*.” (EXPERIMENTAL CELL RESEARCH, 2006)
- ② ” Evaluation of Sycp3, Plzf and Cyclin B3 expression and suitability as spermatogonia and spermatocyte markers in zebrafish.” (GENE EXPRESSION PATTERNS, 2011)
- ③ ” Chromosome elimination in the interspecific hybrid medaka between *Oryzias latipes* and *O-hubbsi*.” (CHROMOSOME RESEARCH, 2007)
- ④ ” Production of zebrafish offspring from cultured spermatogonial stem cells.” (GENES TO

CELLS, 2012)

⑤ ” In vitro male germ cell cultures of zebrafish.” (METHODS, 2006)

被引用件数の上位 5 論文を見てみると、最も被引用件数が多いのは①で事業初期に論文が発表され、被引用件数は 28 件に達している。また、事業終了後に発表された②は被引用件数が 18 件に達している。また、事業半ばに発表された③も被引用件数が 18 件に達している。事業終了後に発表された④は被引用件数が 16 件に達している。事業初期に発表された⑤も被引用件数が 10 件を超えている。本事業の成果ならびに関連研究の成果として関連した論文が多く発表されたことがわかる。



## 5. 有識者コメント

### (1) 当該事業（研究課題）終了後の展開状況

課題終了後には、期間中に得られたデータの論文化が順調に進んでいる。また、期間内には精原幹細胞を宿主個体へと移植することで精子形成を完了させていたが、課題終了後には培養系で精子形成を完了させる系を構築することに成功し、論文発表も済ませている。この点は高く評価できる。また、本課題で開発した技術はすでに産業種であり、絶滅危惧種も含まれるタモロコにも応用され特許化している。

## (2) 当該事業（研究課題）の波及効果

### 1) 科学技術的波及効果の評価

精子形成を試験管内で再現する実験系は、ヒトも含めた脊椎動物の精子形成機構の解明に大きく貢献するものと期待される。実際に、代表者らは、ゼブラフィッシュを用いて、精子形成に関わるいくつかの重要な遺伝子を単離し、それらの機能の一部を明らかにすることにも成功している。しかし、現段階ではこれらの新規技術の実用化に向けた進展は見られない。

### 2) 経済産業的波及効果の評価

上述のように、本系の基礎生物学的意義は非常に大きいものであり、本系で得られる基盤情報は、ヒトの男性不妊に対する治療等の生殖医療にも貢献することが期待される。水産業への応用に関しては、試験管内で得られる精子量が極めて少ないことや、精子のみの生産で卵の生産ができていないことが課題であると考えられる。これらの点については今後、新たな研究が展開することを期待する。

### 3) 社会的波及効果の評価

上記の男性不妊は、最近の研究で従来より、多くの潜在的患者がいることが予想されており、少子化が問題となっているわが国では、本課題のような精子形成の基礎研究は、国民生活、社会に大きく貢献するものと期待される。さらに、創薬への応用が実現すれば、波及効果は一段と高まる。

### 4) 人材育成効果の評価

課題に参加した若手研究者は、それぞれ関連研究分野で現在も研究に従事しており、本課題が人材育成に果たした効果も大きかったと評価できる。学生の育成が少ない点はやや気になるが、代表者の所属機関の性格上（総合研究大学院大学）、止むを得ないかもしれない。今後、大学に職を得た研究者を中心に、この方面での学生の教育および研究の発展を期待する。

## (3) 当該研究課題に対する今後の発展への期待

農学系プロジェクトであることを考慮すると、食料生産分野への展開を期待したいところである。この点は、畜産、水産対象動物種では、一般に精子の生産技法や凍結技法は構築されている例が多く、良質卵の効率的な生産こそが重要な課題である。この観点からも、卵の試験管内生産系の開発は大いに期待したいところである。当然、本課題で開発した実験系の医学応用を考えると、本系を哺乳動物へと応用することが重要な課題であろう。

## 6. 成果論文

### (1) 研究者・機関ランキング

当該課題に関連する領域の論文を研究者・機関で集計した結果を以下に示す。

順位	著者名	論文数	シェア	順位	機関名	論文数	シェア
1	ZHANG Y	120	1.0%	1	CHINESE ACAD SCI	224	2.4%
2	WANG Y	80	0.7%	2	HARVARD UNIV	204	2.2%
3	LIU Y	71	0.6%	3	UNIV PENN	158	1.7%
4	KOOPMAN P	66	0.6%	4	UNIV TOKYO	139	1.5%
5	CHENG CY	65	0.5%	5	KYOTO UNIV	137	1.4%
6	LI Y	62	0.5%	6	INSERM	130	1.4%
6	WANG L	62	0.5%	7	UNIV MELBOURNE	128	1.4%
8	ZHANG J	57	0.5%	8	SHANGHAI JIAO TONG UNIV	113	1.2%
9	WANG J	54	0.5%	9	MONASH UNIV	112	1.2%
10	LI J	53	0.4%	10	JOHNS HOPKINS UNIV	111	1.2%
11	MRUK DD	50	0.4%	11	CNRS	109	1.2%
12	LI L	49	0.4%	12	FUDAN UNIV	107	1.1%
13	ZHANG L	46	0.4%	13	OSAKA UNIV	103	1.1%
14	LI Z	42	0.4%	13	STANFORD UNIV	103	1.1%
15	KIM JH	40	0.3%	15	UNIV QUEENSLAND	98	1.0%
15	YANG Y	40	0.3%	16	UNIV GIESSEN	95	1.0%
17	LOVELAND KL	39	0.3%	17	UNIV TORONTO	93	1.0%
17	WANG Q	39	0.3%	18	BAYLOR COLL MED	92	1.0%
17	WU J	39	0.3%	19	MCGILL UNIV	91	1.0%
20	CHEN L	37	0.3%	20	RUSSIAN ACAD SCI	90	1.0%

(注1) 研究者・機関共に論文数20位以内（同順位含む）を示している。

(注2) 網掛けとなっている研究者名は当該課題に直接関与した研究者を表す。また、網掛けとなっている機関名は、それら研究者の所属機関（当該課題の研究期間終了時点）を表す。

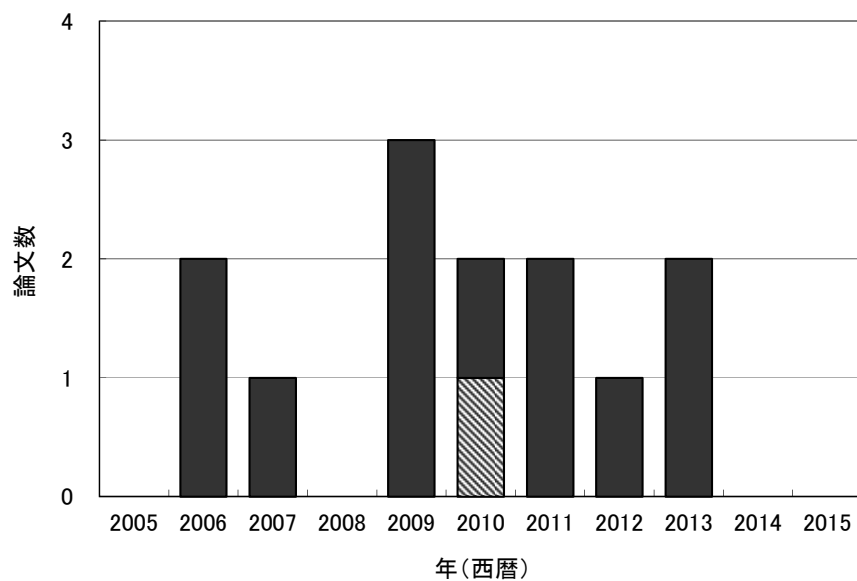
なお、当該課題に関連する領域の論文は、トムソン・ロイター社の学術文献データベース Web of Science において、以下の条件で定義した。

条件1： 論文発表年が左記のいずれかに該当	2005年～2015年
条件2： Web of Science 分野が左記のいずれかに該当	DEVELOPMENTAL BIOLOGY BIOCHEMISTRY MOLECULAR BIOLOGY CELL BIOLOGY GENETICS HEREDITY
条件3： タイトル、概要、キーワードに左記のいずれかの語句を含む	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ shRNA</li> <li>・ Testis</li> <li>・ rice fish</li> <li>・ meiotic mutant</li> <li>・ Cyclin B3</li> <li>・ spermatogenesis</li> <li>・ assisted reproductive technology</li> <li>・ phospho-histone H3</li> </ul>
検索論文数	11,969件

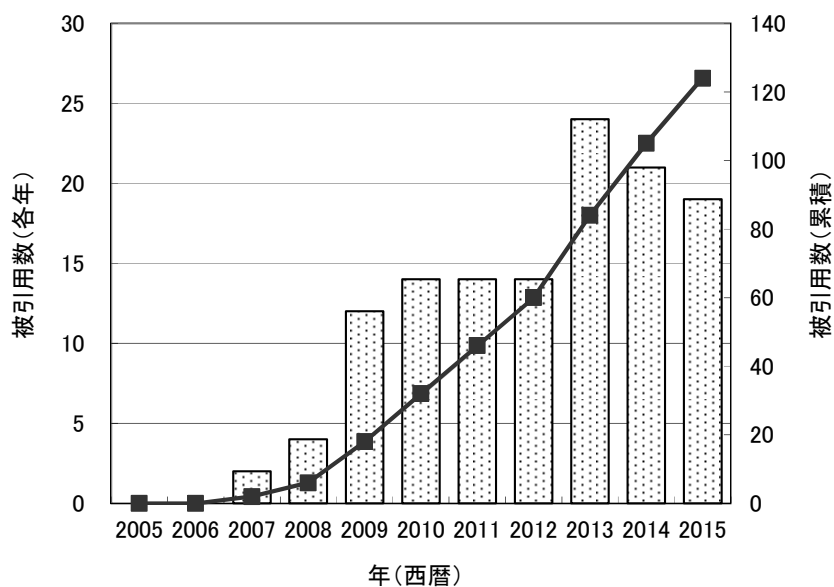
(注) 「検索論文数」は条件1～3を全て満たす論文の件数を表す。「検索論文数」に含まれる論文を集計して研究者・機関ランキングを作成。

(2) 主要成果論文数・被引用数

当該課題の主要成果として把握されている論文について、論文数と被引用数の推移を以下に示す。



□和文誌    ▨英文誌(WoS非収録)    ■英文誌(WoS収録)



▤被引用数(各年)    —■被引用数(累積)

(注1) 上図の「英文誌 (WoS 収録)」とは、Web of Science 上で同定できた論文を示す。また、下図の被引用数は、Web of Science 上で同定できた論文のみを対象に集計している。

(3) h-index

上記で示した Web of Science 上で同定できた論文の h-index は 6 であった。



#### (4) 被引用数上位論文

No.	論文タイトル	著者	出典	発表年	被引用数
2	Structural components of the synaptonemal complex, SYCP1 and SYCP3, in the medaka fish <i>Oryzias latipes</i>	Iwai, T; Yoshii, A; Yokota, T; Sakai, C; Hori, H; Kanamori, A; Yamashita, M	EXPERIMENTAL CELL RESEARCH, 312, 2528-2537	2006	28
10	Evaluation of Sycp3, Plzf and Cyclin B3 expression and suitability as spermatogonia and spermatocyte markers in zebrafish	Ozaki, Y; Saito, K; Shinya, M; Kawasaki, T; Sakai, N	GENE EXPRESSION PATTERNS, 11, 309-315	2011	18
3	Chromosome elimination in the interspecific hybrid medaka between <i>Oryzias latipes</i> and <i>O-hubbsi</i>	Sakai, C; Konno, F; Nakano, O; Iwai, T; Yokota, T; Lee, J; Nishida-Umehara, C; Kuroiwa, A; Matsuda, Y; Yamashita, M	CHROMOSOME RESEARCH, 15, 697-709	2007	18
11	Production of zebrafish offspring from cultured spermatogonial stem cells	Kawasaki, T; Saito, K; Sakai, C; Shinya, M; Sakai, N	GENES TO CELLS, 17, 316-325	2012	16
1	In vitro male germ cell cultures of zebrafish	Sakai, N	METHODS, 39, 239-245	2006	13
7	Regeneration of Spermatogenesis and Production of Functional Sperm by Grafting of Testicular Cell Aggregates in Zebrafish ( <i>Danio rerio</i> )	Kawasaki, T; Saito, K; Shinya, M; Olsen, LC; Sakai, N	BIOLOGY OF REPRODUCTION, 83, 533-539	2010	8
13	Establishment of testicular and ovarian cell lines from <i>Honmoro</i> ( <i>Gnathopogon caeruleus</i> )	Higaki, S; Koyama, Y; Shirai, E; Yokota, T; Fujioka, Y; Sakai, N; Takada, T	FISH PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 39, 701-711	2013	6
5	Artificial Fertilization by Intracytoplasmic Sperm Injection in a Teleost Fish, the Medaka ( <i>Oryzias latipes</i> )	Otani, S; Iwai, T; Nakahata, S; Sakai, C; Yamashita, M	BIOLOGY OF REPRODUCTION, 80, 175-183	2009	6
6	Introduction of a Foreign Gene into Zebrafish and Medaka Cells Using Adenoviral Vectors	Kawasaki, T; Saito, K; Mitsui, K; Ikawa, M; Yamashita, M; Taniguchi, Y; Takeda, S; Mitani, K; Sakai, N	ZEBRAFISH, 6, 253-258	2009	5
9	Isolation and Cytogenetic Characterization of Zebrafish Meiotic Prophase I Mutants	Saito, K; Siegfried, KR; Nusslein-Volhard, C; Sakai, N	DEVELOPMENTAL DYNAMICS, 240, 1779-1792	2011	3
4	Production of Transgenic Medaka Fish Carrying Fluorescent Nuclei and Chromosomes	Iwai, T; Inoue, S; Kotani, T; Yamashita, M	ZOOLOGICAL SCIENCE, 26, 9-16	2009	2
12	Properties of gene knockdown system by vector-based siRNA in zebrafish	Shinya, M; Kobayashi, K; Masuda, A; Tokumoto, M; Ozaki, Y; Saito, K; Kawasaki, T; Sado, Y; Sakai, N	DEVELOPMENT GROWTH & DIFFERENTIATION, 55, 755-765	2013	1

(注 1) 最左列の番号は、資料編に掲載の成果論文リストの番号と対応している。

(注 2) 当該課題の成果として Web of Science 上で同定できた論文の内、被引用数上位 20 件を示している。

#### 7. 実用化データ (特許出願、実用化例)

##### (1) 特許出願 (公開特許)

公開番号	発明の名称	出願人	発明者	出願日	登録番号
特開 2013-013405	モロコ細胞株、その製造方法及び用途	学校法人立命館   大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構	高田 達之   小山 芳江   酒井 則良	2012.06.08	
特開 2015-146760	タモロコ属魚類 精子の受精能の 評価方法	学校法人立命館   大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構	高田 達之   檜垣 彰吾   島田 愛美   酒井 則良	2014.02.06	

##### (2) 実用化例

- ホンモロコの細胞株樹立法と魚体内での他家組織の継代維持法の特許を申請

### 第3節 麹菌における染色体工学の確立と高機能性麹菌の育種

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－21 年度）

研究代表者：小山 泰二（所属 [財団法人野田産業科学研究所]）

中課題	所属（事業当時）	研究者
① 染色体加工技術を用いた転写因子の機能解析と高機能性麹菌の作製	財団法人野田産業科学研究所	小山 泰二
② 比較ゲノミクスによる標的遺伝子領域の決定と解析	独立行政法人産業技術総合研究所	町田 雅之

ヒアリング協力者：小山 泰二（現所属 [公益財団法人野田産業科学研究所]）

ヒアリング実施日：平成 27 年 12 月 4 日

#### 1. 研究の背景と位置づけ

##### (1) 開始時の研究分野や社会の動向

麹菌は日本の「国菌」とも称され、醤油・味噌・酒など我が国の伝統的醸造産業のみならず、酵素、医薬品、化成品、食品等の産業においても重要な位置を占める産業用微生物である。平成 17 年には麹菌のゲノム解読が完了し、論文化されており、麹菌およびその類縁の糸状菌の分子生物学的研究を精力的に進めている欧米企業の脅威に対して、わが国では産官学連携による麹菌の EST 解析、ゲノム解読、DNA マイクロアレイ作製などの新技術開発と知的所有権の確保を通して優位性を確立してきたが、未だに機能がわからない遺伝子が多数存在し、実用化に向けた技術開発は遅れていた。また、その技術開発手法は、これまでは伝統産業的な偶然に依存するような方法が主であり、系統だった研究がなされていなかった。

野田産業科学研究所では、麹菌の遺伝子ターゲティング法（遺伝子 1 個ずつを破壊し、その機能を調べる）を見出していた。なお、麹菌の全ての遺伝子に対してターゲティング法を行うことは、遺伝子数が膨大（1 万数千個）であり難しく、概ね 10～10 数個の遺伝子を制御する転写因子に直目し、麹菌に約数百ある転写遺伝子を調べることで麹菌の遺伝子機能の概ね全体を把握することが考えられた。また、一部の麹菌はトキシン（カビ毒）を作る遺伝子を保有する（実際に作る菌株は少ない）ことから、それに関する制御因子を破壊することでより安全・安心な麹菌を作出することから、それに関する制御因子を破壊することで安全な麹菌を作出することも期待された。

これらにより、それぞれの産業に最適化した、安全で効率のよいオーダーメイド麹菌を育種することを可能とし、新規酵素、新規医薬品あるいは高付加価値食品、新規機能性食品等の開発に貢献することが考えられた。

##### (2) 応募の目的／他制度への応募状況

本研究には資金と人員が必要であり、それに対して生研センターの本事業の助成規模が大きく、また、研究テーマとした麹菌の研究にふさわしい領域を対象としていたため、本事業が最適であったと考え応募した。

研究代表者は他の制度に応募しなかった。研究分担者である町田氏は他の制度にも応募したと見られる。

### (3) 研究の狙い

日本における麹菌の遺伝子機能全体を理解し、麹菌の研究基盤を作成し、それにより、麹菌を使う研究や産業に貢献することを狙いとしました。

遺伝子組換えは食品に利用できなかつたため、本事業のような農林水産省のプロジェクトで実施して成果を出すことで、遺伝子組換え技術の利用に道を開くことも狙った。(遺伝子組換え技術は、実際は技術的に利用できる状況があるが、まだ、消費者意識等から食品に使えない。なお、洗剤や研究用途では利用されている。)

さらに、麹菌の増殖方法開発にも貢献することを狙った。

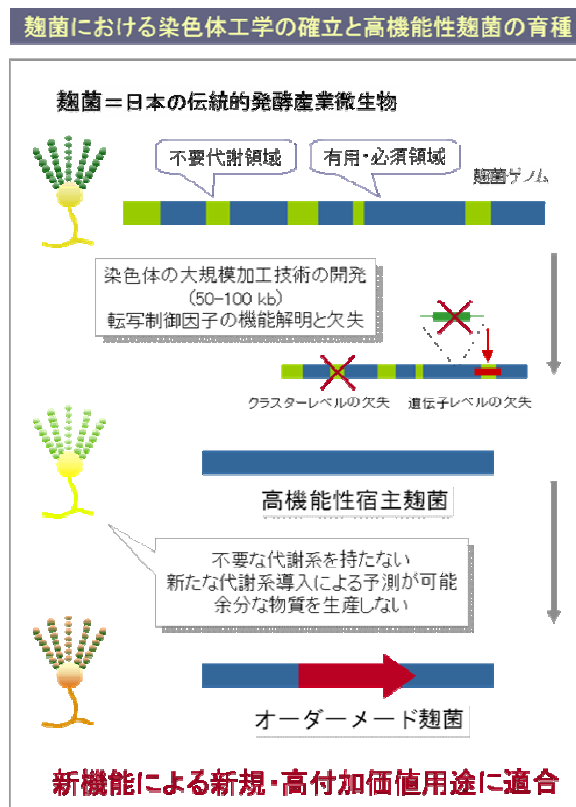


図 3-16 研究イメージ

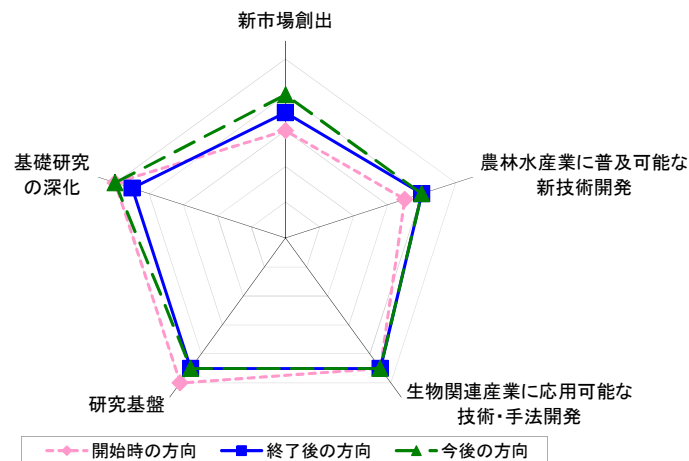
### (4) 当該事業の意義

2000年頃の当時はカビのゲノムを読むのに億円単位の規模の資金を要し、時間も何年と長期を要した。これに対し、遺伝子ターゲティング(破壊)技術がなく、系統立った研究はなされておらず、それを本研究がブレイクダウンした。手間と労力を要する研究であった。

本事業がなければ、本研究は手がついていなかっただろうと見られる。従って、本事業は本研究の進展に大きく貢献したと考えられる。

## 2. 研究の展開

研究者へのアンケートおよびヒアリングの調査の結果（「当てはまる」「多少当てはまる」「どちらとも言えない」「あまり当てはまらない」「全く当てはまらない」の5つの回答）をスコア化し、事業の開始時、終了時、今後の研究の方向性をレーダー図で示した。なお、未回答は、「どちらとも言えない」として集計した。



本事業で実施された研究課題は、麴菌の遺伝子機能全体を理解し、麴菌の研究基盤を作成することを狙いとしたものであったため、事業当初は基礎研究分野の基本的な要素課題を解決とともに生物関連研究における研究基盤整備の方向性が強かった。

本事業の成果として麴菌の転写遺伝子破壊株のライブラリーが得られるなど麴菌の研究基盤作成において成果を得たが、事業終了時においても基礎研究分野の基本的な要素課題を解決および生物関連研究における研究基盤整備の方向性が強く、生物関連産業に応用可能な技術・手法の開発も強い。

今後の方向性としても、将来の実用化応用の基盤を作るため、基礎研究分野の基本的な要素課題を解決および生物関連研究における研究基盤整備および生物関連産業に応用可能な技術・手法の開発が重視される方向は変わらない。

事業の開始時から今後の展望までの全体像を示した。

## 事業期間中の研究成果

染色体加工技術を用いた転写因子の機能解析と高機能性麹菌の作製

比較ゲノミクスによる標的遺伝子領域の決定と解析

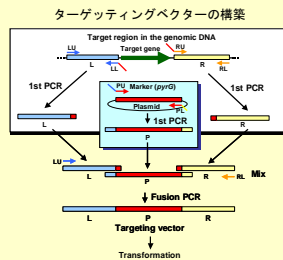
麹菌ゲノム解析から予想された転写制御因子約400個の遺伝子破壊の試み  
⇒約300個の遺伝子破壊株を取得

### スクリーニング

ペニシリン、コウジ酸の合成などに関する転写制御因子を発見

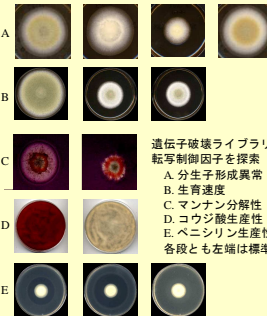
分生子形成、マンナン資化性などに関する転写制御因子を発見

転写因子遺伝子破壊ライブラリー作製



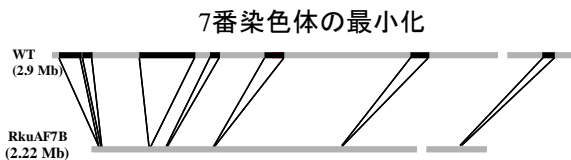
破壊株の取得

カテゴリー	数
破壊を試みた転写制御遺伝子の数	401
破壊株を取得できた遺伝子の数	323
破壊がホモカリオンであった株	288
破壊がヘテロカリオンであった株	35
破壊株が取得できなかった遺伝子の数	78

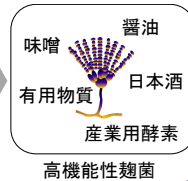


7番、8番染色体をそれぞれ20~25%欠失させた麹菌を作製  
⇒これを宿主として遺伝子の高発現を試み

麹菌*A. oryzae*のゲノム固有のnon-syntenic領域に存在する遺伝子が、固体培養で特異的に発現誘導



有用な形態形成  
有用酵素の生産性向上  
二次代謝産物の生合成経路解明  
二次代謝産物の生産性向上



## その後の展開

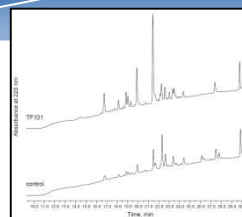
破壊株ライブラリーを使った研究継続

・糸状菌による物質生産制御システムの開発  
・麹菌の有性生殖の発見と交配育種の開発

破壊株ライブラリー増大

破壊株数  
約300株→約400株

破壊株をスクリーニングした結果、TF101株のように特定の物質の生産量が極端に変化する株が得られた。



麹菌の関連研究

・バイオマスへの応用研究  
・メタボロミクスを用いた麹菌の二次代謝研究(抗がん性物質発見等)

## 今後の展開

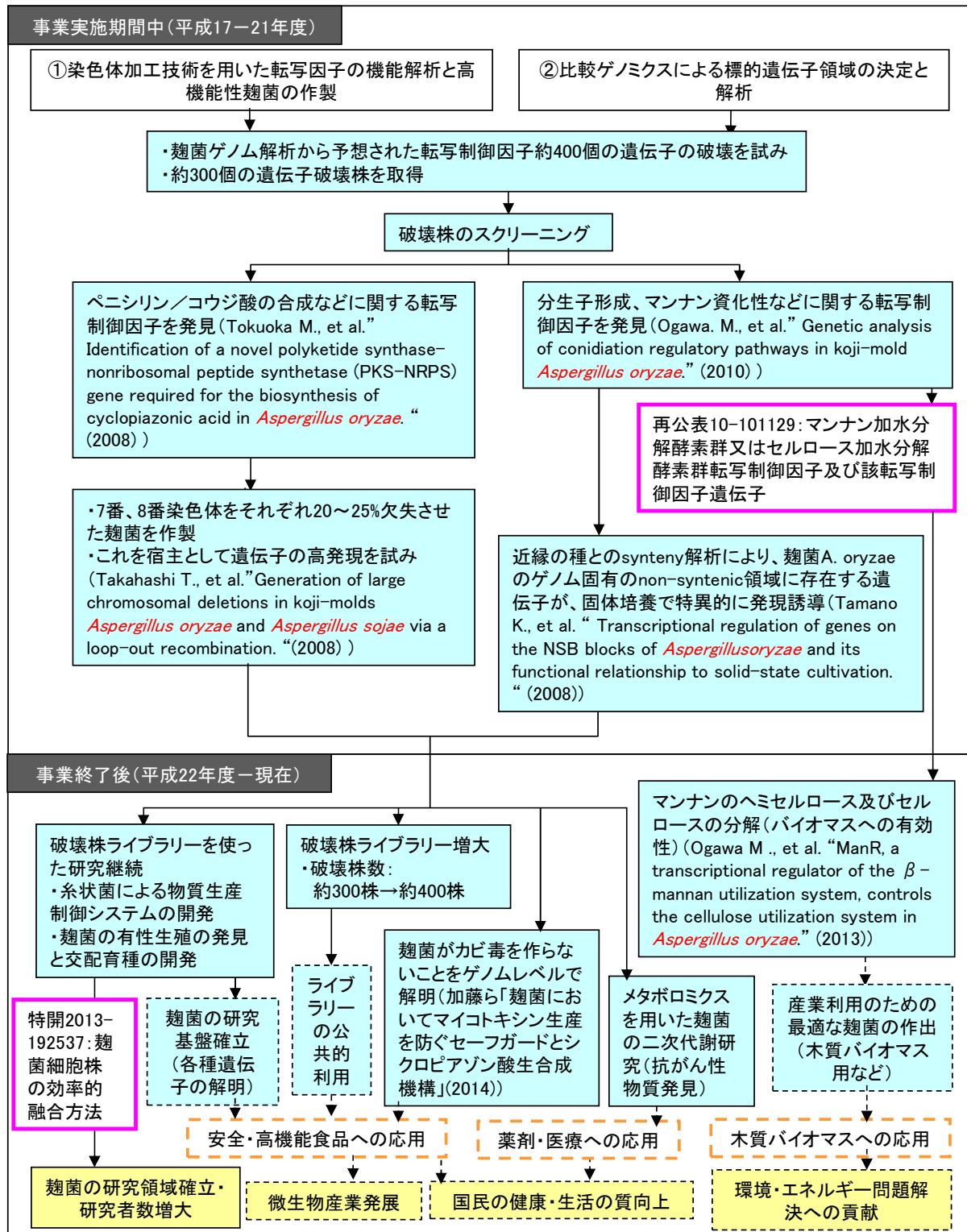
破壊株ライブラリーの公共的利用

麹菌の研究基盤確立  
(各種遺伝子の解明)

産業利用のための最適な麹菌の作出  
(木質バイオマス用など)

文献調査・特許調査やインタビュー調査の結果を基に俯瞰図を作成し、下図に記した。

□ 中課題 □ 研究成果 □ 特許出願 □ 実用化 □ 効果



(注) 点線部は将来的に実現が期待されるものを意味する。

### 3. 当該事業における研究の実施状況

#### (1) 研究目的

本研究では、これまで育種が困難であった実用麹菌に遺伝子ターゲティングという新たな育種法を提供するだけでなく、染色体を自在に加工することを可能にし、麹菌の持つ潜在的な機能を明らかにしつつ、これまでの技術では得られなかった特性を備え、それぞれの産業に最適化したオーダーメイド麹菌を作製することを目的とした。

#### (2) 研究内容

中課題ごとに以下の項目を実施した。

##### ① 染色体加工技術を用いた転写因子の機能解析と高機能性

- ・ 染色体加工技術の開発
- ・ 転写因子遺伝子の破壊株作製とその機能解析
- ・ シクロピアゾン酸の生合成に関する研究
- ・ 汎用性宿主麹菌の作製と有用麹菌の育種

##### ② 比較ゲノミクスによる標的遺伝子領域の決定と解析

- ・ 未知転写制御因子と機能予測
- ・ 未知代謝系とその発現の解析
- ・ 高機能性麹菌の特性の解析

#### (3) 研究体制

研究体制は以下の通りであった。

機関名	研究分担者 (○研究代表者)	担当中課題名
財団法人野田産業科学研究所	○小山 泰二	染色体加工技術を用いた転写因子の機能解析と高機能性麹菌の作製
独立行政法人産業技術総合研究所	町田 雅之	比較ゲノミクスによる標的遺伝子領域の決定と解析

野田産業科学研究所はウェット系の研究手法に強みがあり、一方、産業技術総合研究所・町田氏はドライ系の研究手法に強みがあり、相互に補い合うことで適切な研究体制ができた。また、町田氏はバイオインフォマティクスに強く、遺伝子にも詳しく、これらを生かした研究分担とした。

#### (4) 研究成果

研究成果と中課題の関係において、2つの中課題から総合して得られる成果があり、以下の様に整

理される。

1) 「染色体加工技術を用いた転写因子の機能解析と高機能性麹菌の作製」および「比較ゲノミクスによる標的遺伝子領域の決定と解析」から総合して得られる成果

麹菌ゲノム解析から予想された転写制御因子約 400 個の遺伝子の破壊を試み、約 300 個の遺伝子破壊株を得た。

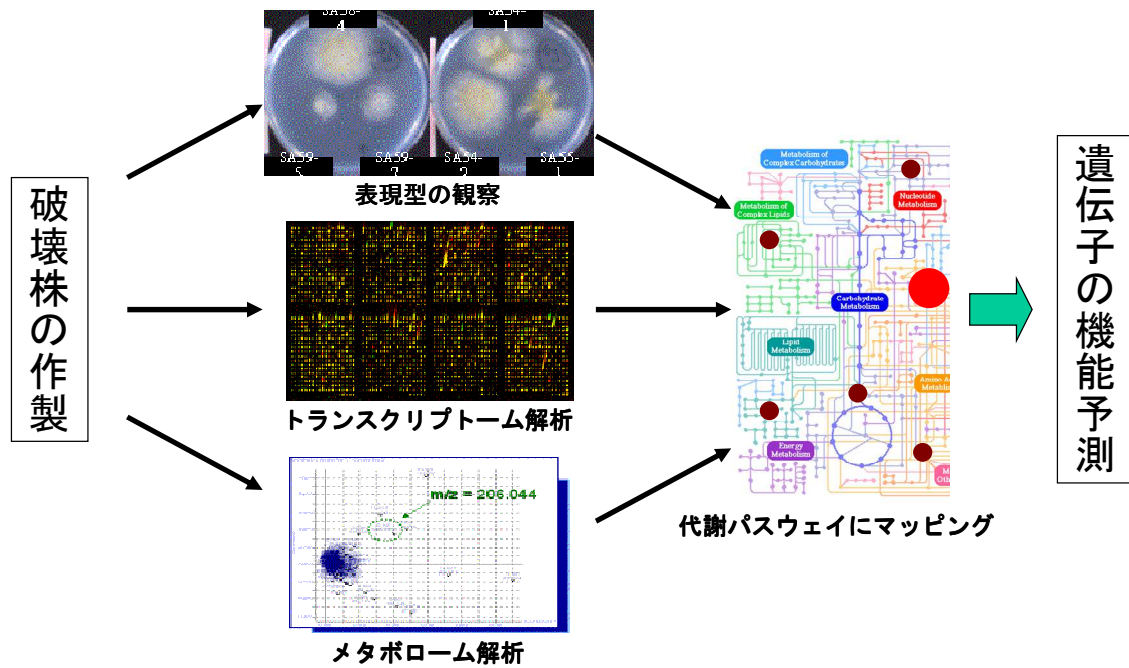


図 3-17 破壊株を用いた遺伝子の機能解析

破壊株をスクリーニングし、分生子形成やマンナン資化性（主に小山氏ら）、ペニシリンやコウジ酸の合成（主に町田氏ら）などに関する転写制御因子を見出した。

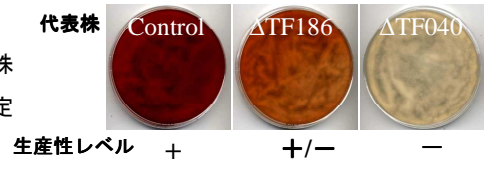


約300のTF破壊株ライブラリ

二次代謝物の発色に基づく  
網羅的なスクリーニング

- ・生産性が変化した変異株
- ・関与する転写因子の推定

コウジ酸生産性	B培地
Total	287
+	264
+/-	18
-	2
生育不可	3



コウジ酸の合成を正に制御する転写因子があることを発見

図 3-18 二次代謝産物の生産性（コウジ酸）

2) 「染色体加工技術を用いた転写因子の機能解析と高機能性麹菌の作製」による成果  
7番、8番染色体をそれぞれ 20~25%欠失させた麹菌を作製し、これを宿主として遺伝子の高発現を試みた。

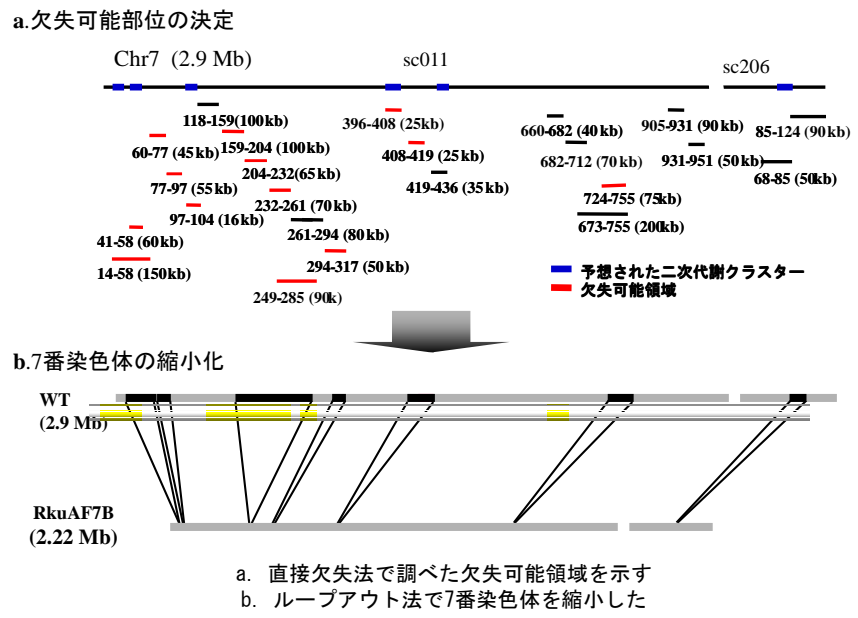


図 3-19 *A. oryzae* 7番染色体の最小化

3) 「比較ゲノミクスによる標的遺伝子領域の決定と解析」による成果

近縁の種との synteny 解析によって、麹菌 *A. oryzae* のゲノム固有の non-syntenic 領域に存在する遺伝子が、コメや大豆などの固体培養で特異的に発現が誘導され、麹菌の伝統的産業での利用に寄与することを明らかにした。

Synteny : 2つのゲノムの間で対応する遺伝子の並びの保存性

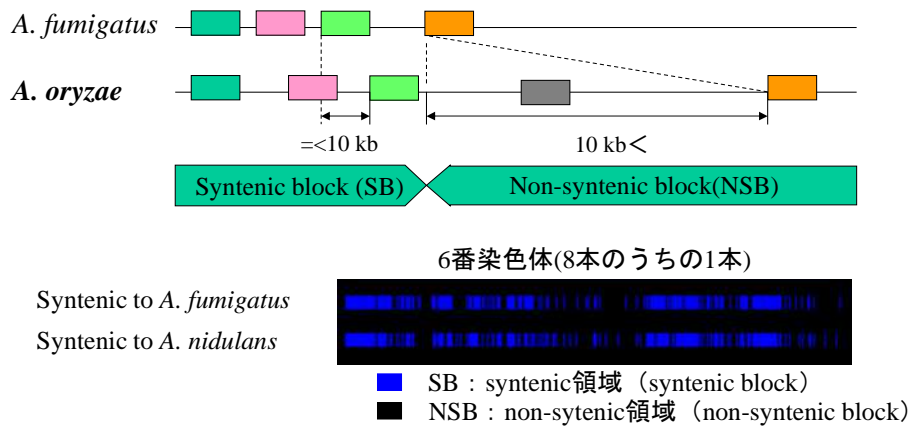


図 3-20 Synteny 解析による遺伝子の分類

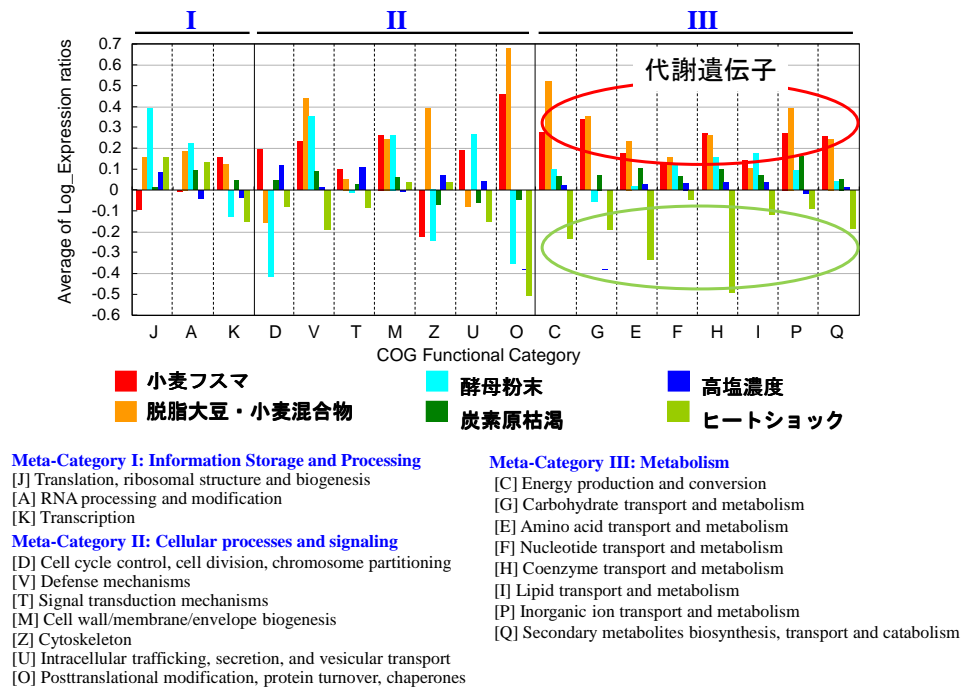


図 3-21 NSB 領域の遺伝子機能別にみた発現誘導比率

#### 4. 事業終了後の状況

##### (1) 研究の発展状況

本研究成果である麴菌の転写遺伝子破壊株のライブラリーを使った研究を継続している。

東京大学、名古屋大学および東北大学に破壊株を配分し、本研究の成果を利用して研究が実施されている。名古屋大学および東北大学とは正式な共同研究契約を結んでいる。

本研究の成果を活用した進捗中の研究例として以下がある。

- 生研センター・イノベーション創出基礎的研究推進事業「糸状菌の培養環境に適応した物質生産制御システムの開発」（研究代表者氏：名古屋大学大学院生命農学研究科・小林哲夫教授、平成 25 年度～27 年度（予定））
- 農林水産省・農林水産業食品産業科学技術研究推進事業「麴菌の不和合性機構の解明と有性生殖の発見による交配育種法の開発」（研究総括者：東京大学大学院農学生命科学研究科・丸山潤一助教、平成 25 年度～27 年度（予定））

また、本事業による野田産業科学研究所や町田氏の研究は継続・発展している。

麴菌の転写遺伝子破壊株のライブラリーは拡張しており、有する破壊株数は本研究終了時約 300 株であったが、現状では 400 株以上に増加している。

製品化・事業化応用は、1 大学で試みられたが実現していない。

今後の方向性としては、研究代表者は麴菌に関わる各種遺伝子の解明を行い、麴菌の研究基盤の確立を目指している。また、麴菌の転写遺伝子破壊株のライブラリーがより幅広く利用できるように、公共的な利用が可能な仕組みづくりを目指している。

実用化応用に向けては、研究代表者は産業利用のための最適な麴菌の作出を目指している。木材を対象としたバイオマス応用に向けて、その基礎となる研究を行っており、セルロースの分解酵素を発見している。

##### (2) 新たな研究成果への期待

本研究成果を利用した研究として主なものとして、上記の「糸状菌の培養環境に適応した物質生産制御システムの開発」および「麴菌の不和合性機構の解明と有性生殖の発見による交配育種法の開発」がある。これらについては、現在進捗中であるため、研究目的および期待される研究成果等について以下に示した。

- 1) 生研センター・イノベーション創出基礎的研究推進事業「糸状菌の培養環境に適応した物質生産制御システムの開発」（研究代表者氏：名古屋大学大学院生命農学研究科・小林哲夫教授、平成 25 年度～27 年度（予定））

##### 【研究目的】

糸状菌（カビ）は、古来よりわが国の醸造、発酵に欠くことのできない有用微生物であり、その役割は産業用酵素の生産から有機酸、抗生物質などの低分子生産にまで拡大し、現在の人間生活の質

(QOL)の向上に深く関わっている。糸状菌は液体中でも固体上でも生育できるという優れた特徴を持っているが、生育環境の違いによって生活のスタイルや生産する物質や量が変わるため、工業規模で物質生産を行う場合、これらの培養環境に適した生産菌株の育種や生産制御技術の開発に多大な労力と時間が費やされてきた。

本研究では、物質生産の鍵となる生育環境の感知から遺伝子発現に至る分子メカニズムについて明らかにし、その理解をもとに、培養環境シグナルの感知や遺伝子発現の制御システムに分子レベルで人為的改変を加え、液体・固体のいずれの培養条件にも適応した汎用的な物質生産制御技術の開発が目指されている。

**【期待される研究成果および効果】**

本研究は、液体培養、固体培養それぞれにおいて、一定の培養条件で目的生産物の大量生産が可能な技術の開発である。この技術の確立により、醸造産業における生産プロセスの改良、酵素産業における酵素生産性の向上や新規酵素開発の効率化が期待されるだけでなく、食品産業、製薬産業での有用低分子生産への応用も期待される。

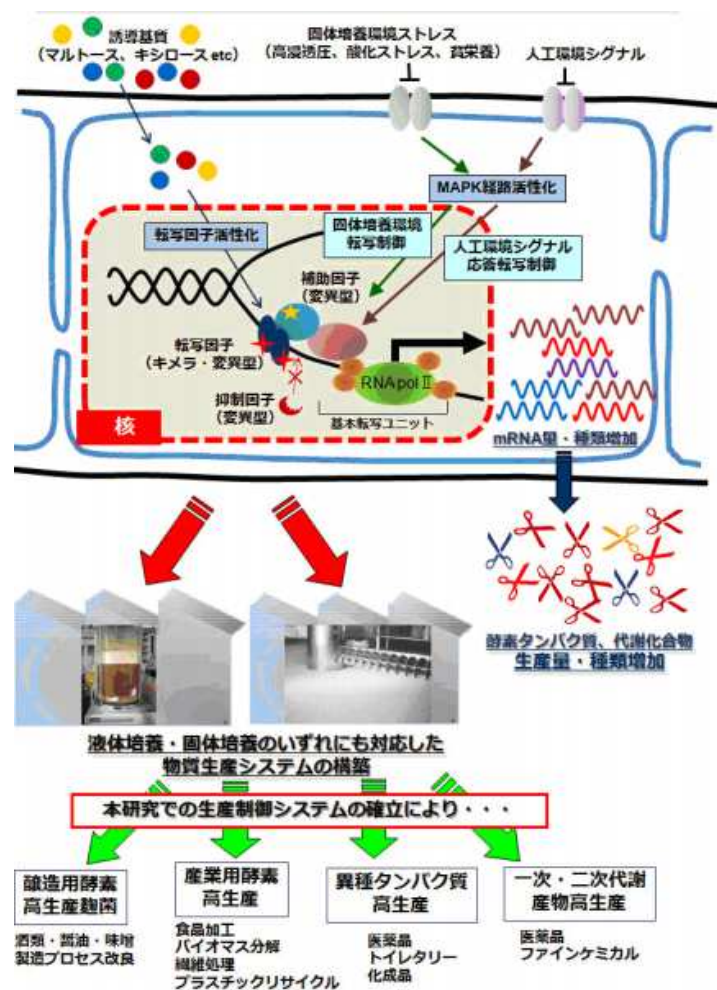


図 3-22 「糸状菌の培養環境に適応した物質生産制御システムの開発」研究イメージ

- 2) 農林水産省・農林水産業食品産業科学技術研究推進事業「麹菌の不和合性機構の解明と有性生殖の発見による交配育種法の開発」(研究総括者：東京大学大学院農学生命科学研究科・丸山潤一助教、平成 25 年度～27 年度(予定))

【研究目的】

日本の醸造食品産業で利用されている麹菌において、有性生殖を発見し、交配育種法を開発することにより、複数の優良な形質を併せもつ高機能麹菌を作出する技術基盤を確立することを目的とする。

【期待される研究成果および効果】

麹菌において、菌糸融合を促進、不和合性機能の解明とその原因の除去、有性生殖器官の形成誘導等により、有性生殖を発見し、高機能麹菌を効率よく作出するための交配育種法の開発が期待される。また、これにより、従来はできなかった高機能麹菌の作出が可能となり、醸造食品の高付加価値化に利用されることによって、日本各地に根付いている醸造食品産業が活性化されることが期待される。

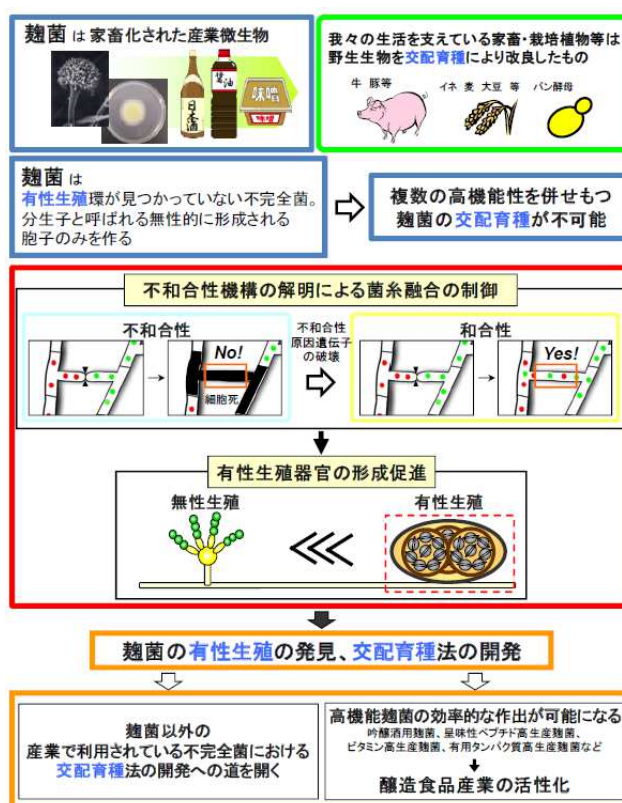


図 3-23 「麹菌の不和合性機構の解明と有性生殖の発見による交配育種法の開発」研究イメージ

### (3) 波及効果

#### 1) 科学技術的波及効果

本研究の成果がベースとなり、麴菌の研究が容易となり研究費が増え、その結果、麴菌が研究領域として確立し、研究者数も増加した。現在、麴菌関係の研究者は数十人規模となっている。2000年頃は、東京大学、東北大学、東京農工大学および名古屋大学の4大学程度であった。現在は、私立大学や地方国立大学も含め、麴菌に関わる研究を行う大学の研究室が10程度に増加している。

この延長上に、麴菌関係の全体像解明が期待される。

#### 2) 経済産業的波及効果

製品化・事業化応用はまだ実現していない。

今後、本研究・発展研究の成果である破壊株ライブラリーなどの麴菌の研究基盤の確立をベースに、安全・高機能食品への応用が期待される。例えば、本研究・発展成果の麴菌を利用して、転写因子を用い効率的な遺伝子の研究とその応用が期待される。麴菌には優れた機能を持つ酵素が入っており、食品などへの活用が期待される。その他、マンナン分解性はバイオマス活用（ヘミセルロース分解）用途、コウジ酸生産性は化粧品用途、ペニシリン生産性は抗生物質用途が挙げられる。

これらにより、将来的には微生物産業の発展に貢献すると期待される。

#### 3) 社会的波及効果

本研究とその発展研究を通じて、麴菌は安全な生物であることが明確化してきた。例えば、本研究の波及として、麴菌がアフラトキシンやシクロピアゾン酸のようなカビ毒を作らない理由を、ゲノムレベルで明らかにした。即ち、麴菌が安全なものであることを示した。麴菌は用を通じて安全な麴菌が選ばれ、安全な方向に進化していると考えられるようになった。この結果、数十年前に海外で疑問視されていた麴菌の安全性は問題にならなくなっており、本研究とその発展は、麴菌を用いた食品等の安全・安心感の向上に貢献した。

また、本研究は波及として、メタボロミクスを用いた麴菌の二次代謝研究により、抗がん性物質の発見があった。まだ、微量であるので、すぐに食品や薬剤に応用できないが、将来的には、ガン予防のための食品や薬剤が作られ、また医療への応用も期待される。これらは、国民の健康・生活の質向上に貢献すると期待される。

#### 4) 人材育成波及効果

本研究がきっかけとなり、研究に従事した若手研究者が学位を取得し、また教員等に就任した。

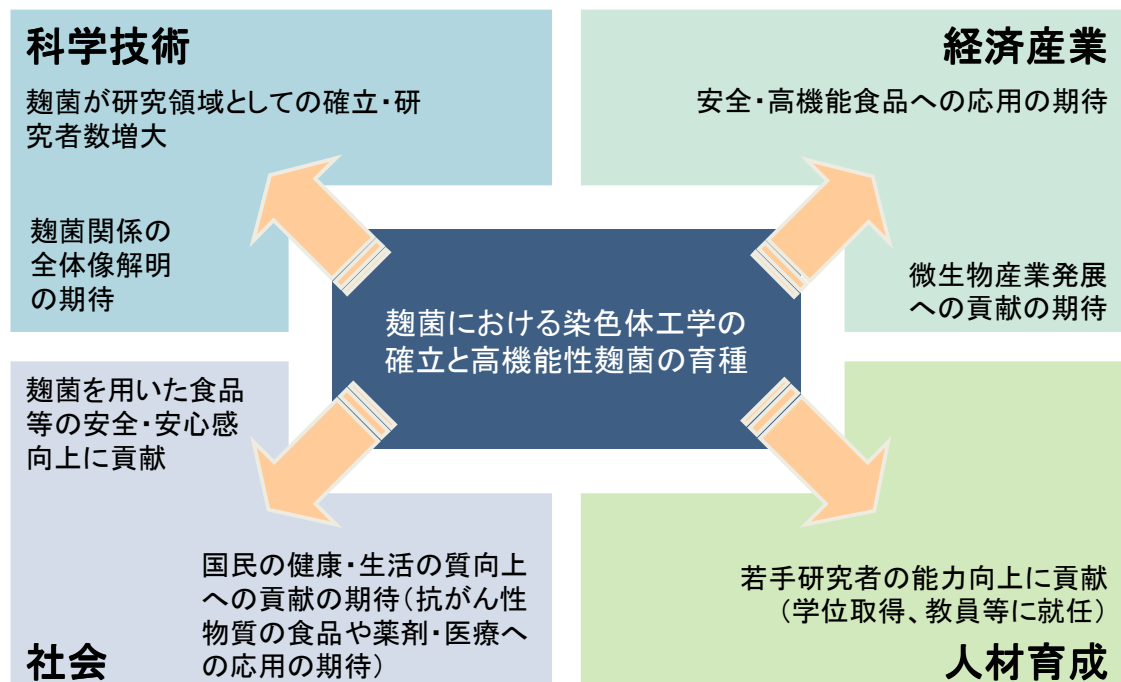
現在目覚ましい活躍をしている若手研究者の例として、徳岡昌文氏はポスドクであったが、東京農業大学応用生物科学部助教となり、メタボロミクスの醸造への応用麴菌の二次代謝の研究を実施している。

他に、本研究に従事したポスドクは、1名は野田産業科学研究所に残りバイオマス関係の酵素の作成の研究に従事しており、また1名は中国に帰国し教授となっている。

このように、本研究は若手研究者の能力向上に貢献した。

#### (4) 波及効果の分析

本調査結果、および研究者へのアンケートやヒアリングの結果から、波及効果に関して分析した。



本研究の成果がベースとなり、麹菌の研究が容易となり研究費が増え、その結果、麹菌が研究領域として確立し、研究者数も増加した。この延長上に、麹菌関係の全体像解明が期待される。経済産業面では、今後、本研究・発展研究の成果である破壊株ライブラリーなどの麹菌の研究基盤の確立をベースに、安全・高機能食品への応用が期待され、将来的には微生物産業の発展に貢献すると期待される。社会的波及効果としては、従来から言われてきたとおり、麹菌が安全な生物であることがゲノムレベルで明確化してきた。従って、本研究とその発展は麹菌を用いた食品等の安全・安心感の向上に貢献した。また、メタボロミクスを用いた麹菌の二次代謝研究により、抗がん性物質の発見があり、将来的には、ガン予防のための食品や薬剤、また医療への応用も期待され、これらによる国民の健康・生活の質向上に貢献すると期待される。遺伝子組換え技術を用いた酵素が薬剤などへ応用されることで健康や医療への貢献も考えられ、これらによる生活の質向上が期待される。人材育成面でも、本研究がきっかけとなり、研究に従事した若手研究者が学位を取得し、また教員等に就任し、本研究は若手研究者の能力向上に貢献した。

#### (5) 追跡チャート

アンケートおよびヒアリング調査結果をもとにして、事業期間中から現在まで論文被引用数のグラフに対して基礎研究成果をマッピングした図を作成した。

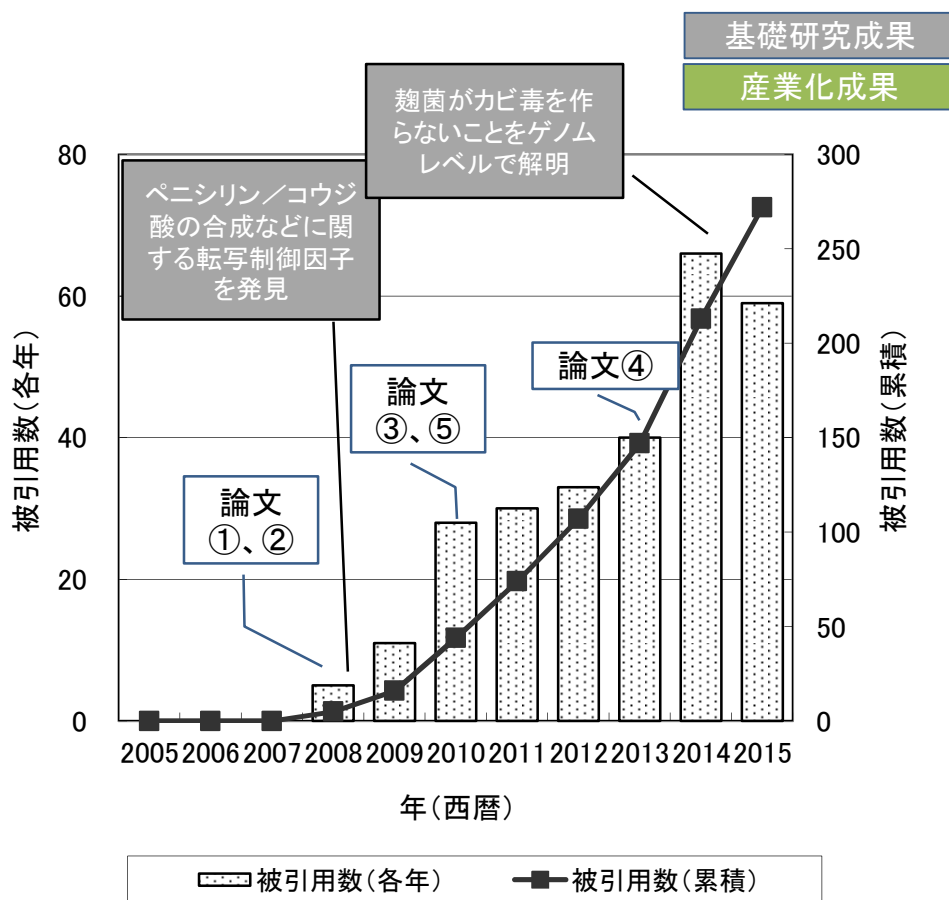
被引用件数の上位5論文を見てみるとは以下の通りである(以下丸数字は被引用件数の順位を示す)。

- ① " Identification of a novel polyketide synthase-nonribosomal peptide synthetase (PKS-NRPS) gene required for the biosynthesis of cyclopiazonic acid in *Aspergillus oryzae*."

(FUNGAL GENETICS AND BIOLOGY, 2008)

- ② ” Transcriptional regulation of genes on the non-syntenic blocks of *Aspergillus oryzae* and its functional relationship to solid-state cultivation.” (FUNGAL GENETICS AND BIOLOGY, 2008)
- ③ ” Identification and characterization of genes responsible for biosynthesis of kojic acid, an industrially important compound from *Aspergillus oryzae*.” (FUNGAL GENETICS AND BIOLOGY, 2010)
- ④ ” Increased production of fatty acids and triglycerides in *Aspergillus oryzae* by enhancing expressions of fatty acid synthesis-related genes.” (APPLIED MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY, 2013)
- ⑤ ” Genetic analysis of conidiation regulatory pathways in koji-mold *Aspergillus oryzae*.” (FUNGAL GENETICS AND BIOLOGY, 2010)

被引用件数の上位 5 論文を見てみると、最も被引用件数が多いのは①で事業初期に論文が発表され、被引用件数は 43 件に達している。同じく事業初期に発表された②も被引用件数が 30 件に達している。また、事業終了頃に発表された③は被引用件数が 26 件に達している。また、事業終了後に発表された④や事業終了頃に発表された⑤も被引用件数が 22 件に達している。本事業の成果ならびに関連研究の成果として優れた論文が多く発表されたことがわかる。





## 5. 有識者コメント

### (1) 当該事業（研究課題）終了後の展開状況

当該事業後にも、研究代表者は、麹菌各種遺伝子の機能解明を目指すだけでなく、転写因子破壊株を300株から400株に増やすなど意欲的な研究展開を図っている。また本事業の成果物である転写因子破壊株を、東京大学、名古屋大学、東北大学などにも分譲し、本事業の採択と成果を通して、積極的に研究分野、研究者人口の広がり努力しており、当該分野の発展に貢献しているものと評価できる。製品化、実用化応用は、まだ実現していないが、研究基盤の確立と当該分野の発展に十分貢献したことを考えれば、余りあるものと判断する。

### (2) 当該事業（研究課題）の波及効果

#### 1) 科学技術的波及効果の評価

麹菌を対象とした研究分野、研究領域の基盤確立に貢献したこと、麹菌を対象とする研究室が増加したこと、従って、研究者人口も増えたこと、本事業による発見、成果や方法論が、その他の糸状菌研究の発展を促す可能性が高いことなどを考えると、科学的、技術的波及効果は小さくないものと評価できる。

#### 2) 経済産業的波及効果の評価

麹菌はもともと、産業と密接な関係を持っている微生物であり、麹菌についての知見は、どのようなものであろうと、遠い近いはあるにしても、経済産業的波及効果が期待できるものである。また、本事業の研究代表者は、農芸化学の出身であり、申請段階から、最終的には応用を目指す姿勢を強く持っていることが想像に難くない。従って、現時点では基盤的な研究成果と見なされるものが多いが、その成果は、将来、酵素生産、有機酸生産、抗生物質生産などへの具体的な経済産業的波及効果を内包しているものと評価できる。

#### 3) 社会的波及効果の評価

人間にとって毒性を示すアフラトキシンやシクロピアゾン酸の麹菌における生産能について長年に渡る論争があったが、この懸念を、本事業によって科学的に払拭し、麹菌の安全性を確固としたものにしたことは、麹菌が醸造食品などに、密接に関係していることを考えれば、社会的な観点からの貢献、波及効果は大きいものと言える。

#### 4) 人材育成効果の評価

本事業を推進する研究を通して、若手が学位を取得し、その中には教員に就任し、現在、かなりの活躍をしている若手研究者もいるとのことである。大学であれば、本事業のような大型のプロジェクトが採択されると、研究代表者はプロジェクトを推進するために、学位取得を目指す博士課程の学生だけでなく、かなりの数の修士課程の学生、あるいは学部生をも巻き込んでプロジェクトの推進を計

るものと想像する。そうであれば、博士の学位取得者の数は多くなくとも、人材波及効果は大きなものとなる。しかし、本事業のように、大学ではなく研究機関に所属する研究者が代表者になっている事業では、5年間で1～2名の学位取得者が出たことが人材育成波及効果として十分なのかどうかは判断が困難である。

### (3) 当該研究課題に対する今後の発展への期待

本事業がきっかけとなって、生研センター・イノベーション創出基礎的研究推進事業「糸状菌の培養環境に適応した物質生産制御システムの開発」や農林水産業食品産業科学技術研究推進事業「麹菌の不和合成機構の解析と有性生殖の発見による交配育種法の開発」などの研究が計画、ないしは採択されたようであり、今後の広がりが期待できる。また、本事業による発表論文の引用件数も悪くはなく、国内、国外の糸状菌関連研究者の研究をなんらかの意味で刺激したことは想像に難くない。さらに、本事業が採択された事によって、麹菌の研究基盤レベルが一段アップしたことも評価できる。しかし、本事業による発見や成果物（リソース）の直接的な利用により、最終的な目標、すなわち、「麹菌利用産業に資する有用菌株の育種」の例が出ていないことは、研究が基礎的研究に留まってしまう可能性を内在しているとも言える。研究代表者は、大学ではなく、企業に関係した研究機関（財団法人ではあるが）に所属しているので、今後は、研究の方向性を、当初の目的を強く意識したものにシフトしていただきたい。

## 6. 成果論文

### (1) 研究者・機関ランキング

当該課題に関連する領域の論文を研究者・機関で集計した結果を以下に示す。

順位	著者名	論文数	シェア	順位	機関名	論文数	シェア
1	KITAMOTO K	55	1.3%	1	UNIV TOKYO	88	2.0%
2	HEITMAN J	42	1.0%	2	DUKE UNIV	78	1.8%
3	KONDO A	39	0.9%	3	CHINESE ACAD SCI	63	1.4%
4	GOMI K	31	0.7%	4	TOHOKU UNIV	56	1.3%
5	KOYAMA Y	30	0.7%	5	USDA ARS	54	1.2%
6	HATA Y	27	0.6%	6	ZHEJIANG UNIV	52	1.2%
7	MARUYAMA J	25	0.6%	7	CNRS	49	1.1%
8	JOHANNESSON H	22	0.5%	7	KOBE UNIV	49	1.1%
8	MACHIDA M	22	0.5%	7	KYOTO UNIV	49	1.1%
8	OGINO C	22	0.5%	10	HARVARD UNIV	46	1.1%
11	ARIOKA M	20	0.5%	11	UNIV CALIF BERKELEY	41	0.9%
11	CALVO AM	20	0.5%	12	ARS	40	0.9%
11	TAKAHASHI T	20	0.5%	12	UNIV PARIS 11	40	0.9%
14	ISHIDA H	19	0.4%	14	UNIV WISCONSIN	38	0.9%
14	LI Y	19	0.4%	15	BAYLOR COLL MED	37	0.8%
16	KUCK U	18	0.4%	15	UNIV GOTTINGEN	37	0.8%
16	WANG Y	18	0.4%	17	SEOUL NATL UNIV	36	0.8%
16	YAMADA O	18	0.4%	18	GEKKEIKAN SAKE CO LTD	34	0.8%
16	ZHANG Y	18	0.4%	18	UNIV SAO PAULO	34	0.8%
20	LEE S	17	0.4%	20	NATL RES INST BREWING	33	0.8%
20	LI J	17	0.4%				
20	TAKEUCHI M	17	0.4%				

(注1) 研究者・機関共に論文数20位以内（同順位含む）を示している。

(注2) 網掛けとなっている研究者名は当該課題に直接関与した研究者を表す。また、網掛けとなっている機関名は、それら研究者の所属機関（当該課題の研究期間終了時点）を表す。

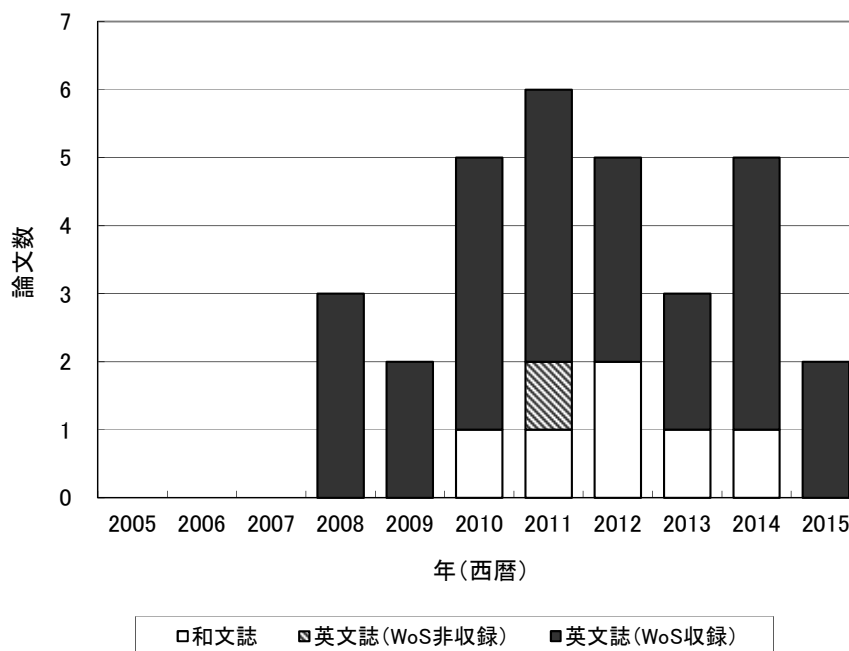
なお、当該課題に関連する領域の論文は、トムソン・ロイター社の学術文献データベース Web of Science において、以下の条件で定義した。

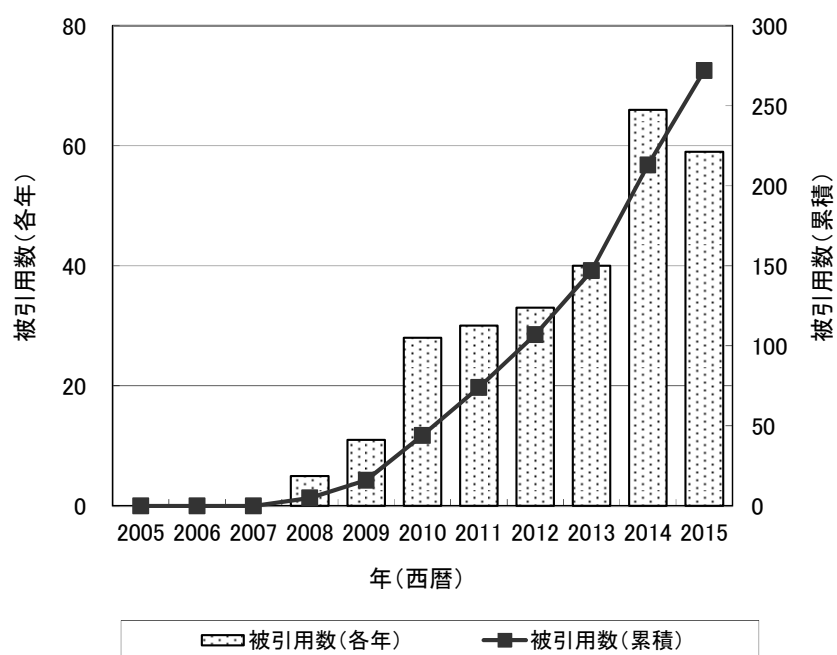
条件 1 : 論文発表年が左記のいずれかに該当	2005 年～2015 年
条件 2 : Web of Science 分野が左記のいずれかに該当	GENETICS HEREDITY BIOTECHNOLOGY APPLIED MICROBIOLOGY MYCOLOGY
条件 3 : タイトル、概要、キーワードに左記のいずれかの語句を含む	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hyphal fusion</li> <li>・ Endo-beta-mannanase</li> <li>・ Chromosome engineering</li> <li>・ solid-state cultivation</li> <li>・ niche adaptation</li> <li>・ VeA</li> <li>・ biosynthesis gene cluster</li> <li>・ Chromosomal deletion</li> <li>・ Heterokaryon</li> <li>・ Kojic acid</li> <li>・ bHLH transcription factor</li> <li>・ Large deletion</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Conidiation</li> <li>・ Sclerotium</li> <li>・ ku70</li> <li>・ Cyclopiazonic acid</li> <li>・ cyclopiazonic acid</li> <li>・ genetic alteration</li> <li>・ Nonhomologous end-joining</li> <li>・ Transcriptional profile</li> <li>・ NHEJ</li> <li>・ Aspergillus oryzae</li> <li>・ Aspergillus oryzae</li> <li>・ Mating type</li> </ul>
検索論文数	4,374 件

(注) 「検索論文数」は条件 1～3 を全て満たす論文の件数を表す。「検索論文数」に含まれる論文を集計して研究者・機関ランキングを作成。

## (2) 主要成果論文数・被引用数

当該課題の主要成果として把握されている論文について、論文数と被引用数の推移を以下に示す。





(注1) 上図の「英文誌 (WoS 収録)」とは、Web of Science 上で同定できた論文を示す。また、下図の被引用数は、Web of Science 上で同定できた論文のみを対象に集計している。

(3) h-index

上記で示した Web of Science 上で同定できた論文の h-index は 10 であった。

#### (4) 被引用数上位論文

No.	論文タイトル	著者	出典	発表年	被引用数
7	Identification of a novel polyketide synthase-nonribosomal peptide synthetase (PKS-NRPS) gene required for the biosynthesis of cyclopiazonic acid in <i>Aspergillus oryzae</i>	Tokuoka, M; Seshime, Y; Fujii, I; Kitamoto, K; Takahashi, T; Koyama, Y	FUNGAL GENETICS AND BIOLOGY, 45, 1608-1615	2008	43
9	Transcriptional regulation of genes on the non-syntenic blocks of <i>Aspergillus oryzae</i> and its functional relationship to solid-state cultivation	Tamano, K; Sano, M; Yamane, N; Terabayashi, Y; Toda, T; Sunagawa, M; Koike, H; Hatamoto, O; Umitsuki, G; Takahashi, T; Koyama, Y; Asai, R; Abe, K; Machida, M	FUNGAL GENETICS AND BIOLOGY, 45, 139-151	2008	30
14	Identification and characterization of genes responsible for biosynthesis of kojic acid, an industrially important compound from <i>Aspergillus oryzae</i>	Terabayashi, Y; Sano, M; Yamane, N; Marui, J; Tamano, K; Sagara, J; Dohmoto, M; Oda, K; Ohshima, E; Tachibana, K; Higa, Y; Ohashi, S; Koike, H; Machida, M	FUNGAL GENETICS AND BIOLOGY, 47, 953-961	2010	26
25	Increased production of fatty acids and triglycerides in <i>Aspergillus oryzae</i> by enhancing expressions of fatty acid synthesis-related genes	Tamano, K; Bruno, KS; Karagiosis, SA; Culley, DE; Deng, S; Collett, JR; Umemura, M; Koike, H; Baker, SE; Machida, M	APPLIED MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY, 97, 269-281	2013	22
13	Genetic analysis of conidiation regulatory pathways in koji-mold <i>Aspergillus oryzae</i>	Ogawa, M; Tokuoka, M; Jin, FJ; Takahashi, T; Koyama, Y	FUNGAL GENETICS AND BIOLOGY, 47, 10-18	2010	22
8	Generation of Large Chromosomal Deletions in Koji Molds <i>Aspergillus oryzae</i> and <i>Aspergillus sojae</i> via a Loop-Out Recombination	Takahashi, T; Jin, FJ; Sunagawa, M; Machida, M; Koyama, Y	APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, 74, 7684-7693	2008	19
29	Characterization of the biosynthetic gene cluster for the ribosomally synthesized cyclic peptide ustiloxin B in <i>Aspergillus flavus</i>	Umemura, M; Nagano, N; Koike, H; Kawano, J; Ishii, T; Miyamura, Y; Kikuchi, M; Tamano, K; Yu, JJ; Shin-ya, K; Machida, M	FUNGAL GENETICS AND BIOLOGY, 68, 23-30	2014	18
15	Penicillin biosynthesis in <i>Aspergillus oryzae</i> and its overproduction by genetic engineering	Marui, J; Ohashi-Kunihiro, S; Ando, T; Nishimura, M; Koike, H; Machida, M	JOURNAL OF BIOSCIENCE AND BIOENGINEERING, 110, 8-11	2010	14
21	ManR, a novel Zn(II)(2)Cys(6) transcriptional activator, controls the beta-mannan utilization system in <i>Aspergillus oryzae</i>	Ogawa, M; Kobayashi, T; Koyama, Y	FUNGAL GENETICS AND BIOLOGY, 49, 987-995	2012	13
20	Kojic acid biosynthesis in <i>Aspergillus oryzae</i> is regulated by a Zn(II)(2)Cys(6) transcriptional activator and induced by kojic acid at the transcriptional level	Marui, J; Yamane, N; Ohashi-Kunihiro, S; Ando, T; Terabayashi, Y; Sano, M; Ohashi, S; Ohshima, E; Tachibana, K; Higa, Y; Nishimura, M; Koike, H; Machida, M	JOURNAL OF BIOSCIENCE AND BIOENGINEERING, 112, 40-43	2011	10
24	ManR, a Transcriptional Regulator of the beta-Mannan Utilization System, Controls the Cellulose Utilization System in <i>Aspergillus oryzae</i>	Ogawa, M; Kobayashi, T; Koyama, Y	BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 77, 426-429	2013	9
10	Nonhomologous end-joining deficiency allows large chromosomal deletions to be produced by replacement-type recombination in <i>Aspergillus oryzae</i>	Takahashi, T; Jin, FJ; Koyama, Y	FUNGAL GENETICS AND BIOLOGY, 46, 815-824	2009	9
11	Identification of a Basic Helix-Loop-Helix-Type Transcription Regulator Gene in <i>Aspergillus oryzae</i> by Systematically Deleting Large Chromosomal Segments	Jin, FJ; Takahashi, T; Machida, M; Koyama, Y	APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, 75, 5943-5951	2009	8
23	Comparative Genome Analysis Between <i>Aspergillus oryzae</i> Strains Reveals Close Relationship Between Sites of Mutation Localization and Regions of Highly Divergent Genes among <i>Aspergillus</i> Species	Umemura, M; Koike, H; Yamane, N; Koyama, Y; Satou, Y; Kikuzato, I; Teruya, M; Tsukahara, M; Imada, Y; Wachi, Y; Miwa, Y; Yano, S; Tamano, K; Kawarabayashi, Y; Fujimori, KE; Machida, M; Hirano, T	DNA RESEARCH, 19, 375-382	2012	7
28	Motif-Independent Prediction of a Secondary Metabolism Gene Cluster Using Comparative Genomics: Application to Sequenced Genomes of <i>Aspergillus</i> and Ten Other Filamentous Fungal Species	Takeda, I; Umemura, M; Koike, H; Asai, K; Machida, M	DNA RESEARCH, 21, 447-457	2014	6
22	A further study on chromosome minimization by protoplast fusion in <i>Aspergillus oryzae</i>	Hara, S; Jin, FJ; Takahashi, T; Koyama, Y	MOLECULAR GENETICS AND GENOMICS, 287, 177-187	2012	6
17	Genetic Safeguard against Mycotoxin Cyclopiazonic Acid Production in <i>Aspergillus oryzae</i>	Kato, N; Tokuoka, M; Shinohara, Y; Kawatani, M; Uramoto, M; Seshime, Y; Fujii, I; Kitamoto, K; Takahashi, T; Takahashi, S; Koyama, Y; Osada, H	CHEMBIOCHEM, 12, 1376-1382	2011	6
12	A trial of minimization of chromosome 7 in <i>Aspergillus oryzae</i> by multiple chromosomal deletions	Jin, FJ; Takahashi, T; Utsushikawa, M; Furukido, T; Nishida, M; Ogawa, M; Tokuoka, M; Koyama, Y	MOLECULAR GENETICS AND GENOMICS, 283, 1-12	2010	5
26	Efficient formation of heterokaryotic sclerotia in the filamentous fungus <i>Aspergillus oryzae</i>	Wada, R; Jin, FJ; Koyama, Y; Maruyama, J; Kitamoto, K	APPLIED MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY, 98, 325-334	2014	4
18	Functional Analysis of the Cyclopiazonic Acid Biosynthesis Gene Cluster in <i>Aspergillus oryzae</i> RIB 40	Shinohara, Y; Tokuoka, M; Koyama, Y	BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 75, 2249-2252	2011	4

(注1) 最左列の番号は、資料編に掲載の成果論文リストの番号と対応している。

(注2) 当該課題の成果として Web of Science 上で同定できた論文の内、被引用数上位 20 件を示している。

7. 実用化データ（特許出願、実用化例）

(1) 特許出願（公開特許）

公開番号	発明の名前	出願人	発明者	出願日	登録番号
特開 2007-222055	染色体領域欠失株の作製方法	財団法人野田産業科学研究所	高橋 理 小山 泰二	2006. 02. 22	
特開 2008-263927	染色体大領域の欠失方法	財団法人野田産業科学研究所	高橋 理 小山 泰二	2007. 04. 25	
特開 2009-095279	麹菌、その育種法及び醤油の製造法	キッコーマン株式会社 独立行政法人日本原子力研究開発機構	半谷 吉識 小山 泰二 伊藤 考太郎 武市 順也 大塚 照雄 鳴海 一成 佐藤 勝也 長谷 純宏 小林 泰彦 坂下 哲哉	2007. 10. 17	
特開 2009-261251	麹菌の分生子形成に関する遺伝子、及び、麹菌の分生子形成能を増大させる方法	財団法人野田産業科学研究所	金 鋒杰 高橋 理 小山 泰二	2008. 04. 21	特許 5367300
再公表 09-051152	ポリケタイドシンターゼ・ノンリボゾーマルペプチドシンターゼ遺伝子	財団法人野田産業科学研究所	徳岡 昌文 高橋 理 小山 泰二 藤井 勲 勢メ 康代	2008. 10. 16	特許 5410981
再公表 10-101129	マンナン加水分解酵素群又はセルロース加水分解酵素群転写制御因子及び該転写制御因子遺伝子	公益財団法人野田産業科学研究所 独立行政法人産業技術総合研究所	小川 真弘 小山 泰二 町田 雅之	2010. 03. 02	特許 5704609

公開番号	発明の名前	出願人	発明者	出願日	登録番号
特開 2010-246532	コウジ酸の産生に必須の遺伝子を利用してコウジ酸の産生量を向上する方法	独立行政法人産業技術総合研究所 三省製薬株式会社 学校法人金沢工業大学	町田 雅之 小池 英明 寺林 靖宣 山根 倫子 丸井 淳一郎 比嘉 良喬 立花 國治 大島 栄治 大箸 信一 佐野 元昭 相良 純一 織田 健 北川 治恵	2010. 03. 19	特許 5729702
再公表 12-039484	遺伝子クラスター及び遺伝子の探索、同定法およびそのための装置	独立行政法人産業技術総合研究所	町田 雅之 小池 英明 梅村 舞子 浅井 潔 堀本 勝久 光山 統泰	2011. 09. 22	
特開 2013-192537	麹菌細胞株の効率的融合方法	国立大学法人 東京大学 公益財団法人野田産業科学研究所	北本 勝ひこ 丸山 潤一 和田 龍太 小山 泰二 金鋒杰	2012. 03. 22	
WO14046284A1	METHOD FOR PREDICTING GENE CLUSTER INCLUDING SECONDARY METABOLISM-RELATED GENES, PREDICTION PROGRAM, AND PREDICTION DEVICE	NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY	MACHIDA Masayuki UMEMURA Maiko KOIKE Hideaki TAKEDA Itaru	2013. 09. 24	
特開 2014-039559	シクロピアゾン酸非生産形質転換体及びその作製方法	公益財団法人野田産業科学研究所	徳岡 昌文 高橋 理 小山 泰二 藤井 勲 勢 康代	2013. 10. 10	

## (2) 実用化例

- 該当なし



## 第4節 酵素デザインを活用したミルクオリゴ糖の実用的生産技術の開発

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－21 年度）

研究代表者：北岡 本光（所属〔独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所〕）

中課題		所属（事業当時）	研究者
①	ホスホリラーゼ工学によるミルクオリゴ糖製造技術の開発	独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所	北岡 本光
②	ミルクオリゴ糖代謝関連酵素の立体構造解析と改変酵素の分子設計	国立大学法人東京大学大学院農学生命科学研究科	伏信 進矢
③	ミルクオリゴ糖を分解するビフィズス菌由来の酵素の探索と応用	国立大学法人京都大学大学院生命科学研究科 石川県立大学生物資源工学研究所	山本 憲二 片山 高嶺

ヒアリング協力者：北岡 本光（現所属〔国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所〕）

ヒアリング実施日：平成 27 年 12 月 3 日

### 1. 研究の背景と位置づけ

#### (1) 開始時の研究分野や社会の動向

人乳に含まれるミルクオリゴ糖にはビフィズス菌増殖効果あるいは感染防御などの種々の生理活性の存在が証明されており、ミルクオリゴ糖を食品用途に使用可能なコストで製造できれば新しい機能性食品素材として有望であるが、そのような製造法は当時は皆無であった。一方、腸内善玉菌として知られているビフィズス菌はミルクオリゴ糖を分解・代謝することにより新生児の腸管内で増殖・定着すると考えられていた。しかし、ヒトミルクオリゴ糖のビフィズス菌の定着に関するメカニズムは本研究以前には明確にされていなかった。

研究代表者らは、平成 11 年頃にフランスの研究グループにより活性の報告された新規な糖質分解酵素の遺伝子クローニングを行う過程において、本事業に先立つ平成 15 年に、ビフィズス菌の糖代謝系遺伝子クラスターを解析することにより、ヒトミルクオリゴ糖に含まれる構成単位である二糖ラクト-N-ビオース I (LNB) が、母乳育児の新生児の腸内でビフィズス菌が増殖するのに必要な糖であるとの仮説を発見し、本事業への申請直前（平成 17 年）に論文発表した。これはミルクオリゴ糖のビフィズス菌定着に関与するメカニズムを初めて明らかにした点で重要な知見であった。

このようなビフィズス菌の持つミルクオリゴ糖分解酵素を合成酵素に改変して利用することにより、ミルクオリゴ糖を食品として使用可能な安価なコストで生産する技術を開発することが考えられた。このためには、上記仮説の証明とともに、ミルクオリゴ糖生成において鍵となる LNB の製造方法の開発が必要であった。

#### (2) 応募の目的／他制度への応募状況

本研究は領域を理解した研究者（ポスドクレベル）が 3～4 名は必要であった。本研究を着想した

平成 15 年頃は、研究代表者は 1～2 名での研究体制であり、当該機構には学生もいないため、外部からのポスドク雇用等による体制強化が必要であった。そのための人件費獲得が必要であり、助成規模が大きい本事業に応募した。

なお、本事業への応募の前年度に別の助成制度（CREST）に応募したが、基礎研究が重視される助成制度であったため、大量生産技術を目的とした本研究の申請は不採択となった。その後、酵素の探索を得意とする京都大学・石川県立大学の研究グループが加わることとなり体制が増強された。

本事業は生産技術への応用にも理解があり、本研究にとって適切であった。

### (3) 研究の狙い

本研究ではヒトミルクオリゴ糖を分解・資化するビフィズス菌由来ヒトミルクオリゴ糖分解酵素に着目し、これらの酵素を遺伝子工学的に合成酵素に変換する、あるいは基質特異性を変換することにより、種々のミルクオリゴ糖の生産を可能にすることを狙った。そのために克服すべき技術的課題として、分解酵素のスクリーニング・酵素の構造解析および分子デザイン・ミルクオリゴ糖の合成系の構築を目指した。特に、LNB を食品として応用可能な方法で製造する方法の開発およびビフィズス菌のヒトミルクオリゴ糖代謝経路の解明を最大の目標として研究を行った。

## 酵素デザインを活用したミルクオリゴ糖の 実用的生産技術の開発

ミルクオリゴ糖のビフィズス菌腸内定着に及ぼす効果



### 母乳栄養乳児

ビフィズス菌1週間以内に定着  
腸内細菌叢占有率99%以上

人乳:オリゴ糖を多く含む



### 人工乳栄養乳児

ビフィズス増殖因子無添加ミルク  
(20世紀初頭) ビフィズス菌定着無し  
下痢・感染症

牛乳:ミルクオリゴ糖なし

ビフィズス増殖因子添加ミルク  
(現在)ビフィズス菌定着遅い  
腸内細菌叢占有率90%程度

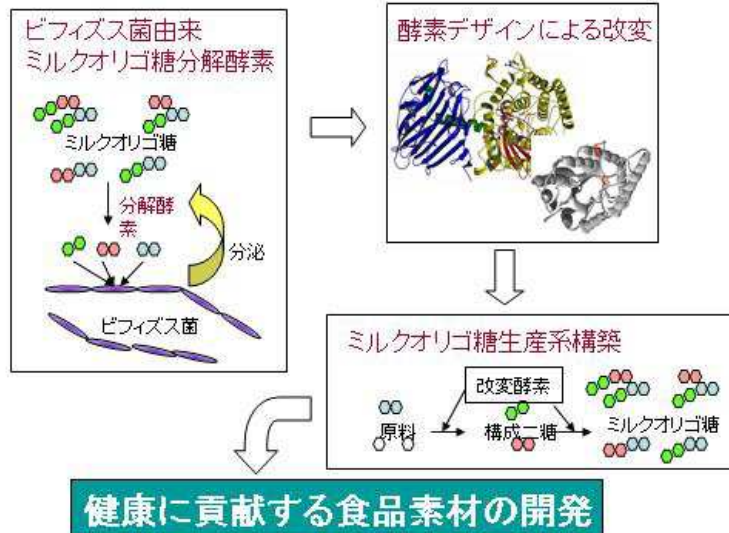


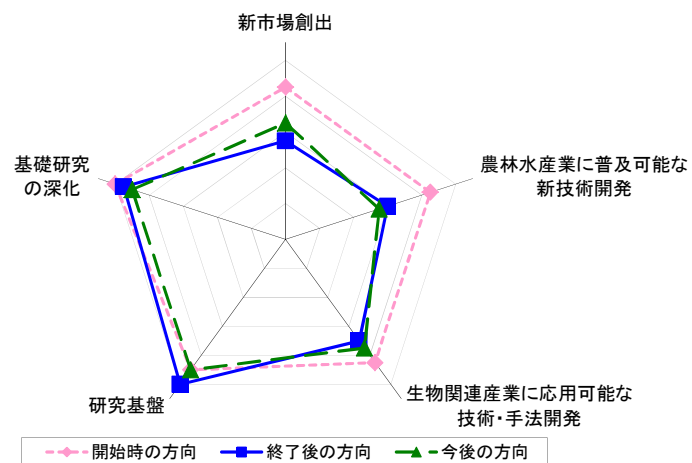
図 3-24 研究イメージ

#### (4) 当該事業の意義

もし本事業に採択されなかった場合、細々と共同研究を続けることは可能であったが、短期間で当該成果を得る進捗はなかつただろうと見られる。特に、中課題「ミルクオリゴ糖を分解するビフィズス菌由来の酵素の探索と応用」は人的資源が必要であり、本事業による助成は研究の進展に大きく寄与した。

## 2. 研究の展開

研究者へのアンケートおよびヒアリングの調査の結果（「当てはまる」「多少当てはまる」「どちらとも言えない」「あまり当てはまらない」「全く当てはまらない」の5つの回答）をスコア化し、事業の開始時、終了時、今後の研究の方向性をレーダー図で示した。なお、未回答は、「どちらとも言えない」として集計した。



本事業で実施された研究課題は、LNBを食品として応用可能な方法で製造する方法の開発およびビフィズス菌のヒトミルクオリゴ糖代謝経路の解明を目指したものであったため、事業当初は基礎研究分野の基本的な要素課題を解決とともに生物関連研究における研究基盤整備の方向性が強かった。

本事業の成果としてLNBの基本的な製造技術が得られ、事業終了時には基礎研究分野の基本的な要素課題を解決および生物関連研究における研究基盤整備の方向性が相対的に強まった。

今後の方向性としても、基礎研究分野の基本的な要素課題を解決および生物関連研究における研究基盤整備が重視される方向は変わらない。

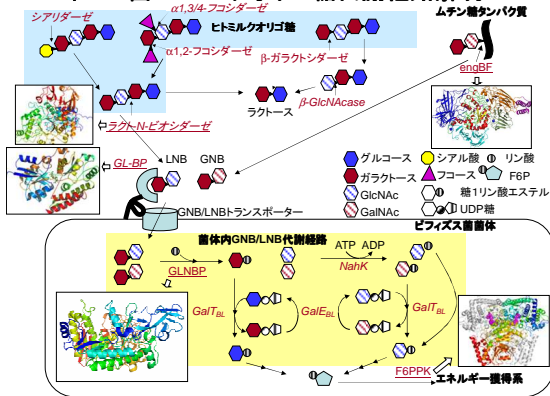
事業の開始時から今後の展望までの全体像を示した。

## 事業期間中の研究成果

ミルクオリゴ糖を分解するビフィズス菌由来の酵素の探索と応用

ビフィズス菌のヒトミルクオリゴ糖代謝に関わる酵素群同定

### ビフィズス菌ヒトミルクオリゴ糖代謝経路解明

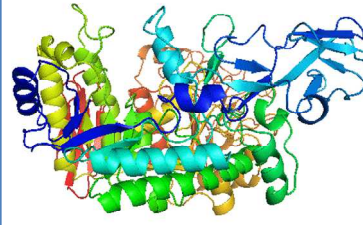


ミルクオリゴ糖代謝関連酵素の立体構造解析と改変酵素の分子設計

ビフィズス菌のヒトミルクオリゴ糖代謝関連酵素およびヒトミルクオリゴ糖合成に有用な酵素のX線結晶解析

### 7種類の酵素の立体構造解明

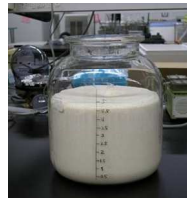
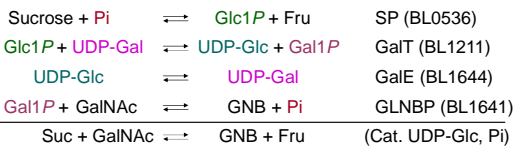
#### GLNBPの骨格構造変化



## ホスホリラーゼ工学によるミルクオリゴ糖製造技術の開発

### 二糖ラクト-N-ビオース(LNB)の酵素法による製造技術確立

ビフィズス菌酵素を利用したGNB製造法の原理



結晶化による単離

#### 実用化への利点

- 一段階反応
- クロマトグラフィー不要
- リアクター化可能

その他数種類のオリゴ糖の製造技術開発

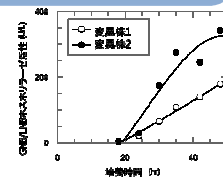
## その後の展開



### ビフィズス菌酵素によるLNB製造方法の研究

- 工業設備でLNBを10kg程度試作
  - 酵素原としてのビフィズス菌の培養上の特性や培養方法の理解
- 【森永乳業、日本水産との共同研究】

酵素の生産性のさらなる向上  
【森永乳業との共同研究】



ビフィズス菌培養によるGNB/LNBホスホリラーゼの高生産

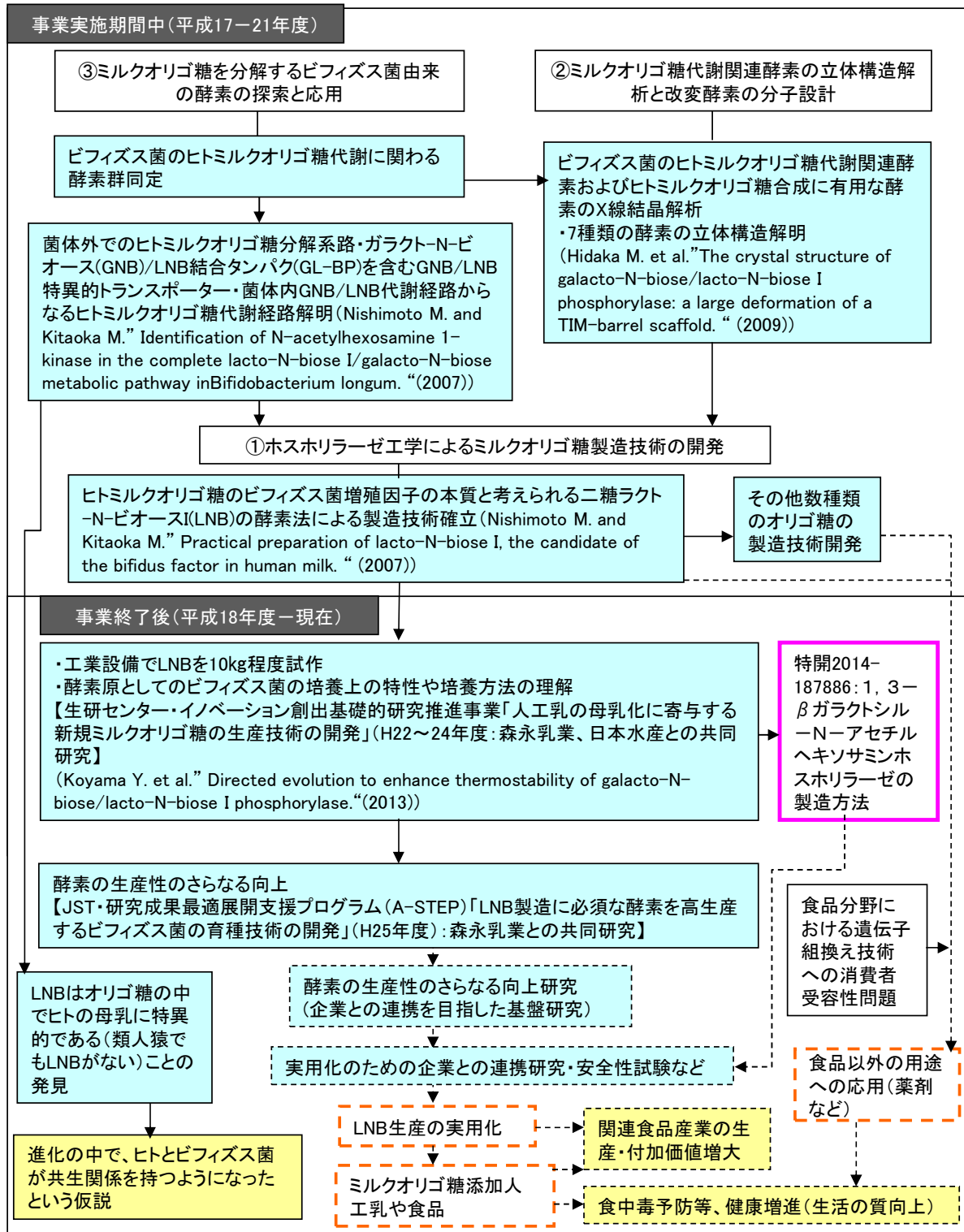
## 今後の展開

酵素の生産性のさらなる向上研究  
(企業との連携を目指した基盤研究)

食品以外の用途への応用  
(薬剤など)

文献調査・特許調査やインタビュー調査の結果を基に俯瞰図を作成し、下図に記した。

□ 中課題 □ 研究成果 □ 特許出願 □ 実用化 □ 効果



(注) 点線部は将来的に実現が期待されるものを意味する。

### 3. 当該事業における研究の実施状況

#### (1) 研究目的

母乳に含まれるヒトミルクオリゴ糖は乳児の腸管内でのビフィズス菌増殖能を持つ。本研究課題では長年未解明であったビフィズス菌のヒトミルクオリゴ糖代謝経路を明らかにするとともに、関連オリゴ糖を食品素材として製造可能な技術を開発することを目的とした。

#### (2) 研究内容

以下の項目を研究した。

- ① ホスホリラーゼ工学によるミルクオリゴ糖製造技術の開発
  - ・ 遺伝子変異導入によるホスホリラーゼの基質特異性改変
  - ・ ミルクオリゴ糖構成二糖の実用的合成法の開発
  - ・ 四糖以上のミルクオリゴ糖の実用的合成法の開発
- ② ミルクオリゴ糖代謝関連酵素の立体構造解析と改変酵素の分子設計
  - ・ ミルクオリゴ糖代謝関連酵素の立体構造解析
  - ・ 立体構造を元にした基質特異性変換酵素の分子設計
- ③ ミルクオリゴ糖を分解するビフィズス菌由来の酵素の探索と応用
  - ・ ミルクオリゴ糖を分解する新奇な加水分解酵素の探索に関する研究
  - ・ ビフィズス菌におけるミルクオリゴ糖代謝機構の解明に関する研究

#### (3) 研究体制

研究体制は以下の通りであった。

機関名	研究分担者 (○研究代表者)	担当中課題名
独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所	○北岡 本光	ホスホリラーゼ工学によるミルクオリゴ糖製造技術の開発
国立大学法人東京大学大学院農学生命科学研究科	伏信 進矢	ミルクオリゴ糖代謝関連酵素の立体構造解析と改変酵素の分子設計
国立大学法人京都大学大学院生命科学研究科 石川県立大学生物資源工学研究所	山本 憲二 片山 高嶺	ミルクオリゴ糖を分解するビフィズス菌由来の酵素の探索と応用

中課題「ホスホリラーゼ工学によるミルクオリゴ糖製造技術の開発」を実施した研究代表者および

「ミルクオリゴ糖代謝関連酵素の立体構造解析と改変酵素の分子設計」を実施した東京大学・伏信氏は糖関連酵素に強みがあり、一方、「ミルクオリゴ糖を分解するビフィズス菌由来の酵素の探索と応用」を実施した京都大学・山本氏らは菌に強みがあった。これらが連携することで、それぞれの強みを活かし弱みを補い合うことができる良い研究体制が構築できた。

#### (4) 研究成果

##### 1) ホスホリラーゼ工学によるミルクオリゴ糖製造技術の開発

ヒトミルクオリゴ糖のビフィズス菌増殖因子の本質と考えられる二糖ラクト-N-ビオース I(LNB)の酵素法による製造技術を確立した。その他、数種類のオリゴ糖の製造技術を開発した。

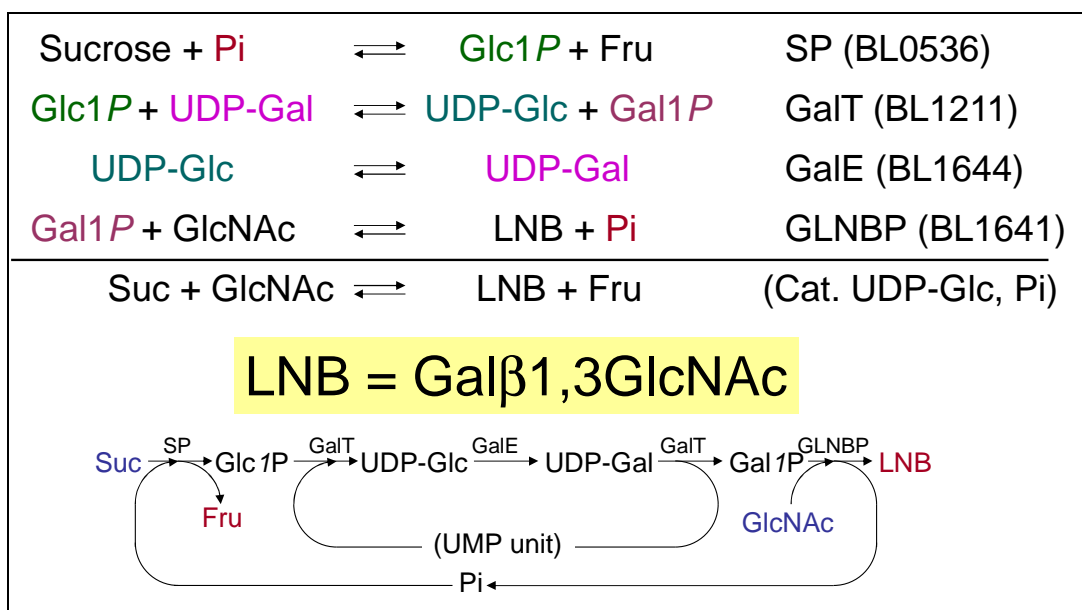


図 3-25 ビフィズス菌酵素を利用した LNB 製造法



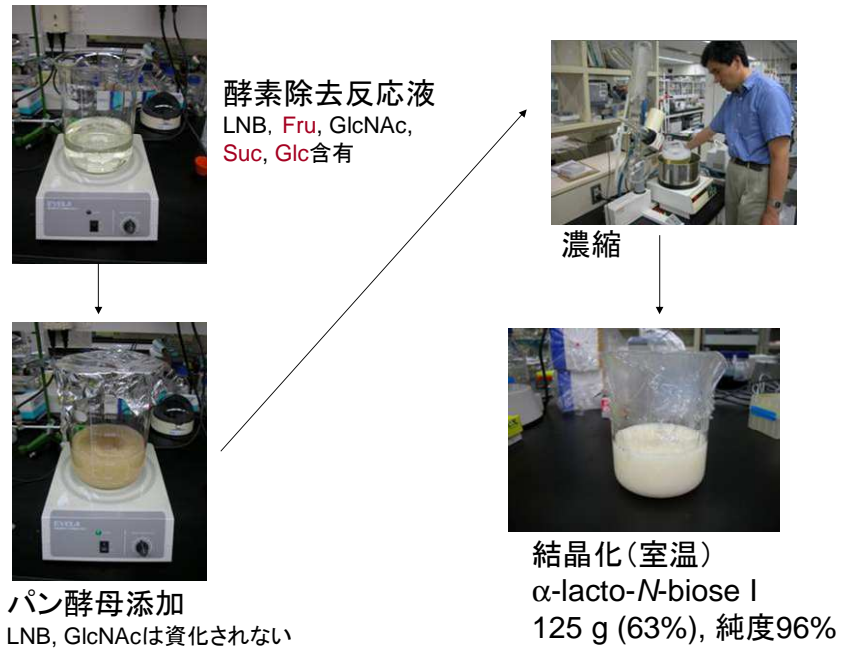


図 3-26 LNB 製造プロセス (実験風景)

## 2) ミルクオリゴ糖代謝関連酵素の立体構造解析と改変酵素の分子設計

ビフィズス菌のヒトミルクオリゴ糖代謝関連酵素およびヒトミルクオリゴ糖合成に有用な酵素の X 線結晶解析を行い、7 種類の酵素の立体構造を明らかにした。

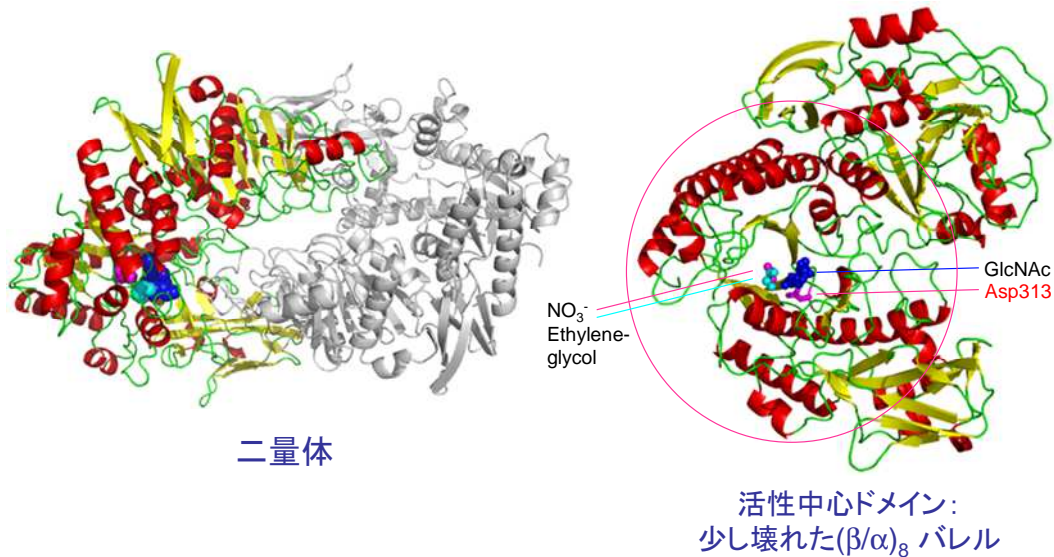


図 3-27 GNB/LNB ホスホリラーゼの立体構造  
(ビフィズス菌ヒトミルクオリゴ糖代謝の鍵酵素)

### 3) ミルクオリゴ糖を分解するビフィズス菌由来の酵素の探索と応用

ビフィズス菌のヒトミルクオリゴ糖代謝に関わる酵素群を同定し、菌体外でのヒトミルクオリゴ糖分解系路・ガラクト-N-ビオース(GNB)/LNB 結合タンパク(GL-BP)を含む GNB/LNB 特異的トランスポーター・菌体内 GNB/LNB 代謝系路からなるヒトミルクオリゴ糖代謝系路を解明した。

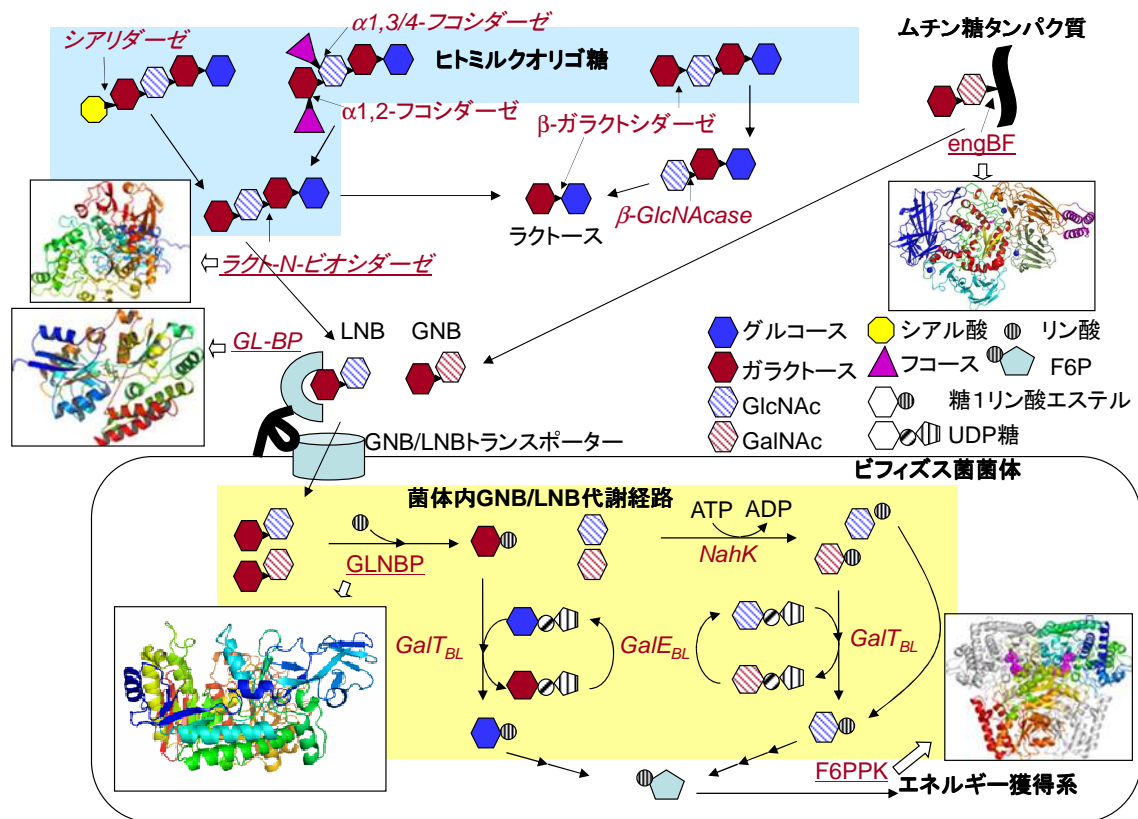


図 3-28 研究終了時のビフィズス菌ヒトミルクオリゴ糖代謝系路の理解

## 4. 事業終了後の状況

### (1) 研究の発展状況

本研究の成果となる LNB の製造技術として、実験室の中で一回に 1 kg 単位で生産できる技術ができ、研究室の中だけでも月産 10 kg 規模で生産できた。これによるスケールアップが期待された。

この方法は、遺伝子組換え酵素を使うことで、方法や反応が容易であり、安い原料から簡単に生産できた。酵素は大腸菌から作成したが、他の菌に変えることも可能である。

しかし、最終的な用途が食品であり、特に乳児であることから、遺伝子組換え技術に対する消費者受容性の問題があった。たとえ、食品安全性を確認することを実施したとしても、企業のブランドイメージの毀損が危惧された。そのため、人工乳メーカーが遺伝子組換え技術の利用を許容せず、本研究の成果技術の利用は進まなかった。

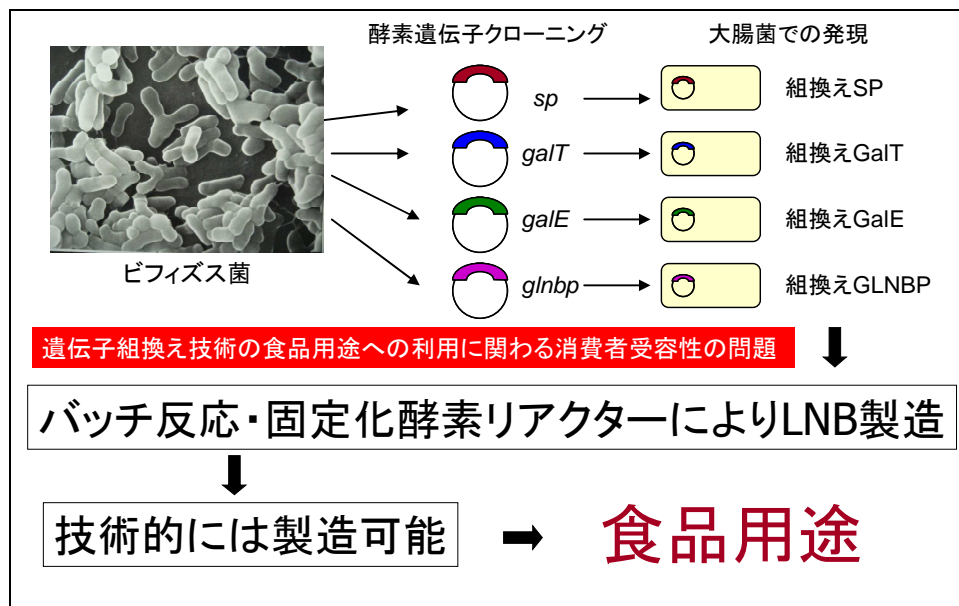


図 3-29 LNB 製造方法が事業化できない理由

従って、遺伝子組換え酵素を使わず、ビフィズス菌の酵素と組み合わせて LNB を作る研究を進めた。このため、森永乳業および日本水産との共同研究体制により、生研センターのイノベーション創出基礎的研究推進事業による「人工乳の母乳化に寄与する新規ミルクオリゴ糖の生産技術の開発」(H22～24 年度)を実施した。この成果として、工業設備で LNB を 10 kg 程度製造することができた。しかし、遺伝子組換え酵素と比べ、生産効率がかなり悪く、LNB の純度も低い (10%程度) という問題があり、食品製造への利用にはまだ不十分であった。

さらなる生産効率の向上を目指して、遺伝子組換え酵素を使わずビフィズス菌の酵素と組み合わせて LNB を作る研究を、森永乳業との共同研究体制で、JST・研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) による「LNB 製造に必須な酵素を高生産するビフィズス菌の育種技術の開発」(H25 年度)として実施した。これにより、ある程度の LNB の生産効率の向上を達成したが、食品の実用化生産にはまだ不十分であった。この研究は現在でも研究代表者が独自研究として継続している。

生産効率の向上を目指しての、遺伝子組換え酵素を使わずビフィズス菌の酵素と組み合わせて LNB を作る研究は、論文化が難しく、ポスドクの研究としては適さない面もあり、研究所独自での研究か、または企業との共同研究体制によることになる。実用化に向けての大規模な研究を行うためには企業との共同研究が必要であり、そのための基盤となる研究を進め、企業が共同研究に入るための意思決定ができるようにすることが望まれる。

遺伝子組換え技術によらず、本成果技術を食品に応用できれば、乳児の健康機能や大人の健康機能の向上への貢献が期待され、研究代表者はこの研究を継続していくとしている。

なお、遺伝子組換え技術による酵素利用による応用の可能性としては、食品以外の用途であれば、実用的な技術応用が期待できる。(薬剤などへの応用の可能性が考えられるが、具体的な用途は企業ニーズによる。現状では不明である。)

(2) 新たな研究成果

事業終了後の外部資金を利用した研究について、その目的および主な研究成果を以下に示した。

1) 生研センターのイノベーション創出基礎的研究推進事業「人工乳の母乳化に寄与する新規ミルクオリゴ糖の生産技術の開発」(平成 22~24 年度)

【研究目的】

研究代表者らはビフィズス菌由来遺伝子組換え酵素 4 種類を用いた LNB の酵素的大量生産技術を既に確立していた。しかしながら食品素材の開発・商品化には、安全性の確保された製造法を開発することが必要であった。LNB 製造に用いる 4 種の酵素は食品添加物に指定されていないため、現時点では組換え酵素を利用して製造した LNB を食品素材として使用できなかった。当該研究では、これらの酵素をビフィズス菌そのものに生産させることにより、安全かつ安心感のある LNB 製造法を開発することを目的とした。

【主な研究成果】

ビフィズス菌を用いた LNB の製造法を構築するため、酵素活性の高いビフィズス菌株を選抜した。得られたビフィズス菌株を工場スケールで培養し LNB の製造に使用した。スクロースと N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) を出発原料としてビフィズス菌抽出液を作用させることにより LNB の調製を試み、食品用途に使用可能な LNB 含有シロップの製造プロセスを開発した。具体的には、ビフィズス菌菌体内酵素を用い LNB の変換効率の改善を検討し、対 GlcNAc 収率 70%以上で LNB を得ることに成功した。これにより、900L の反応液を処理することにより目標とする LNB10kg 調製が可能になった。

ビフィズス菌変異株のスクリーニングを行い、スクロースを炭素源としたときに GLNBP を高生産する変異株を取得した。ランダム変異導入により、GLNBP の熱安定性の向上するアミノ酸変異 5 カ所を同定した。

LNB のプレバイオティクス性能、腸管に対する抗炎症作用などを確認し、乳幼児に対する保健機能を見いだした。

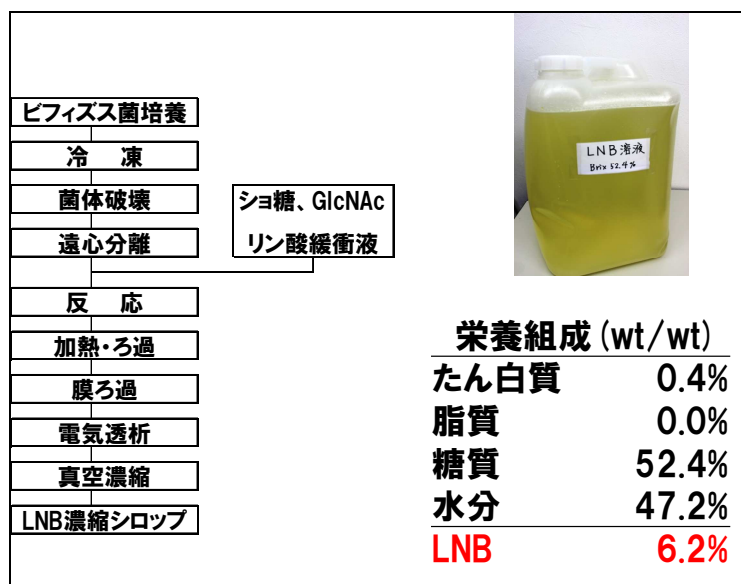


図 3-30 食品用途 LNB 製造フロー



4-L リアクター



90-L リアクター



中空糸膜濾過

図 3-31 LNB 含有シロップの試製

## 2) JST・研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) 「LNB 製造に必須な酵素を高生産するビフィズス菌の育種技術の開発」 (平成 25 年度)

### 【研究目的】

二糖 LNB は母乳中のビフィズス菌増殖因子として作用していることが考えられており、食品用途 LNB 製造法を開発することにより健康に資する新規食品素材を提供できることが期待された。LNB は大腸菌により遺伝子組換え酵素として製造されるビフィズス菌由来の 4 種の酵素を同時に作用させることによりスクロースと GlcNAc から効率的に製造できることはすでに研究責任者らが報告していた。これらの酵素をビフィズス菌そのものの培養により効率的に調製することが可能になれば遺伝子組換え酵素の使用を回避した LNB の製造法が開発できるものと期待された。4 酵素のうち GLNBP の生産性が最も低いことがわかっている。そのため、通常の変異導入法により GLNBP 高生産性ビフィズス菌を選抜し、実用的な GLNBP 高生産性培養技術を開発することを研究の目的とした。

### 【主な研究成果】

実用ビフィズス菌株 MCC135 株の突然変異導入による GLNBP 高生産性変異株の取得を目指し、効率的なハイスループットスクリーニング法を確立した。プロジェクト期間中 21,000 コロニーの GLNBP 生産性を評価したが、残念ながら MCC135 変異株の中から十分な GLNBP 生産性を示す変異株は取得できなかった。既に取得済みであった基準株である JCM1217 由来の GLNBP 高生産変異株 GLN-1 ヘリボソーム変異を導入することにより更に GLNBP 生産性を向上させた RR1-15 株の取得に成功した。従来工業培地で良好に生育しない JCM1217 系の変異株が pH 制御培養を行うことにより良好に生育することを見だし、最終的に工業培地を用いて目標値の 2 倍を上回る 240 U/L の GLNBP 生産性を達成した。

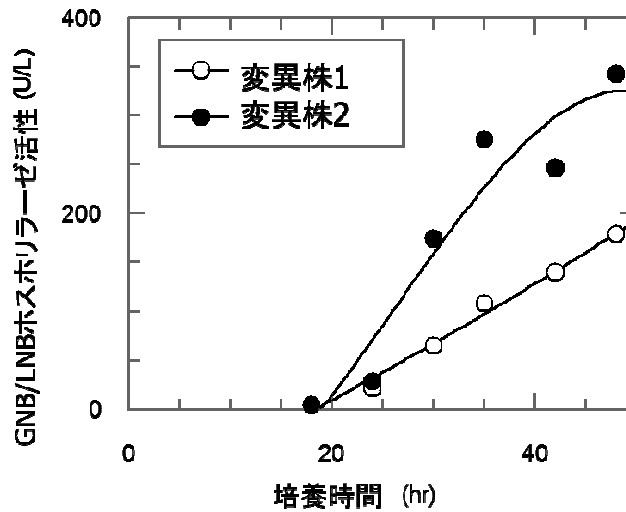


図 3-32 ビフィズス菌培養による GNB/LNB ホスホリラーゼの高生産

### (3) 波及効果

#### 1) 科学技術的波及効果

本研究の成果をベースとして LNB を調べ、LNB が母乳成分の中でもヒトの母乳にしかないこと、即ち、オリゴ糖の中でも、ヒトミルクオリゴ糖に特異的に含まれることが解明された（帯広畜産大学浦島匡教授による）。より詳しくは、ラクトースの多くは哺乳類の母乳で共通であるが、それ以外のオリゴ糖であり、ヒトミルクオリゴ糖は末端に LNB があるものが主成分であり、これはヒトの母乳のみに含まれる。他の哺乳類の母乳は、LNB をほとんど含まない。このことは、ヒトミルクオリゴ糖はヒトしかもっていないビフィズス菌が食べるということを証明した。

これにより、進化の中で、ヒトとビフィズス菌が共生関係を持つようになったという仮説が得られる。これは、ヒトならではの機能の一つを示すものとして重要である。

#### 2) 経済産業的波及効果

LNB の食品への利用等の実用化はまだ実現していない。

本研究およびその発展研究の成果から、LNB をビフィズス菌の酵素で作る技術の効率向上のための要因が明らかになった。遺伝子組換え技術を回避して、LNB をビフィズス菌の酵素で生産するための技術改良のための目標が立てられた。この延長上に実用に供することが可能な技術開発が期待される。

LNB の生産が実用化し、ミルクオリゴ糖添加人工乳や食品の製品化が実現すれば、関連食品産業の生産・付加価値増大が期待される。

#### 3) 社会的波及効果

ミルクオリゴ糖添加人工乳や食品の製品化により、体内でビフィズス菌が増えれば、衛生状態が悪い環境においても、腸内の状態が改善し、食中毒の予防など、健康増進が期待される。

また、遺伝子組換え技術を用いた酵素による LNB 製造技術が薬剤などに応用されることで、健康や医療に貢献することが考えられる。

社会的波及効果として、これらによる生活の質向上が期待される。

#### 4) 人材育成波及効果

本研究に関わった若手研究者は順調に成長し、関連分野で活躍している。本研究成果により、ビフィズス菌の理解で、研究代表者らは世界的に知られるようになった。

また、ポスドクから若手研究者として育ち、活躍している人材の例を以下に示す。

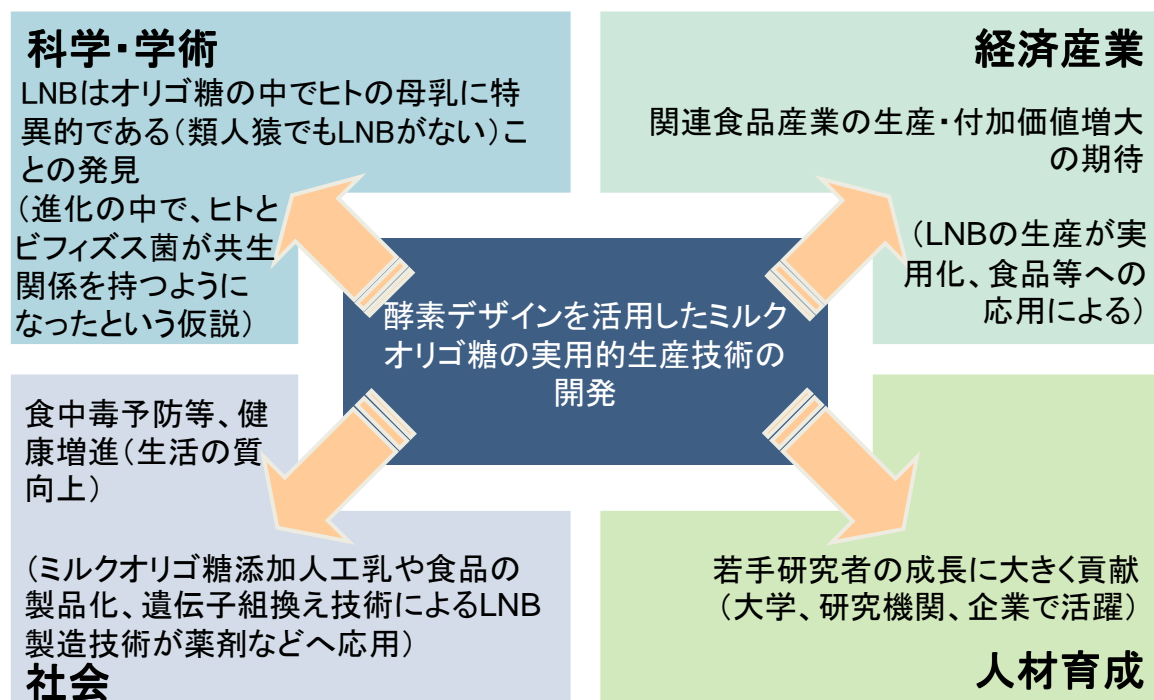
- 西本完氏は農研機構本部の主任研究員となり、当該研究分野で活躍し、日本農芸化学会奨励賞を受賞した。
- 中島将博氏は東京理科大学助教となり、酵素の利用技術の研究を進め、新規なグルカンの製造法開発を実施している。
- 仁平高則氏は新潟大学の特認助教となり、酵素の利用技術の研究を進め、日本応用糖質科学会奨励賞を受賞した。

ポスドクから3名が大学助教となり、また1名が農研機構・食品総合研究所職員となっている。また、民間企業にポスドクまたはドクターとして採用され、活躍している例も多い。

このように、本研究は若手研究者の成長に大きく貢献した。

#### (4) 波及効果の分析

本調査結果、および研究者へのアンケートやヒアリングの結果から、波及効果に関して分析した。



本研究の成果をベースとして LNB を調べ、LNB が母乳成分の中でもヒトの母乳にしかないことが解明された。これにより、進化の中で、ヒトとビフィズス菌が共生関係を持つようになったという仮説が得られる。これは、ヒトならではの機能の一つを示すものとして重要である。本研究およびその発展研究の成果から、LNB をビフィズス菌の酵素で作る技術の効率向上のための要因が明らかになった。経済産業面では、LNB の生産が実用化し、ミルクオリゴ糖添加人工乳や食品の製品化が実現すれば、関連食品産業の生産・付加価値増大が期待される。社会的波及効果としては、ミルクオリゴ糖添加人工乳や食品の製品化により、食中毒の予防など、健康増進が期待される。また、遺伝子組換え技術を用いた酵素が LNB 製造技術の薬剤などへ応用されることで健康や医療への貢献も考えられ、これらによる生活の質向上が期待される。人材育成面でも、本研究は若手研究者の成長に大きく貢献しており、本研究に従事した若手研究者は、大学・研究機関・企業等において活躍している。

#### (5) 追跡チャート

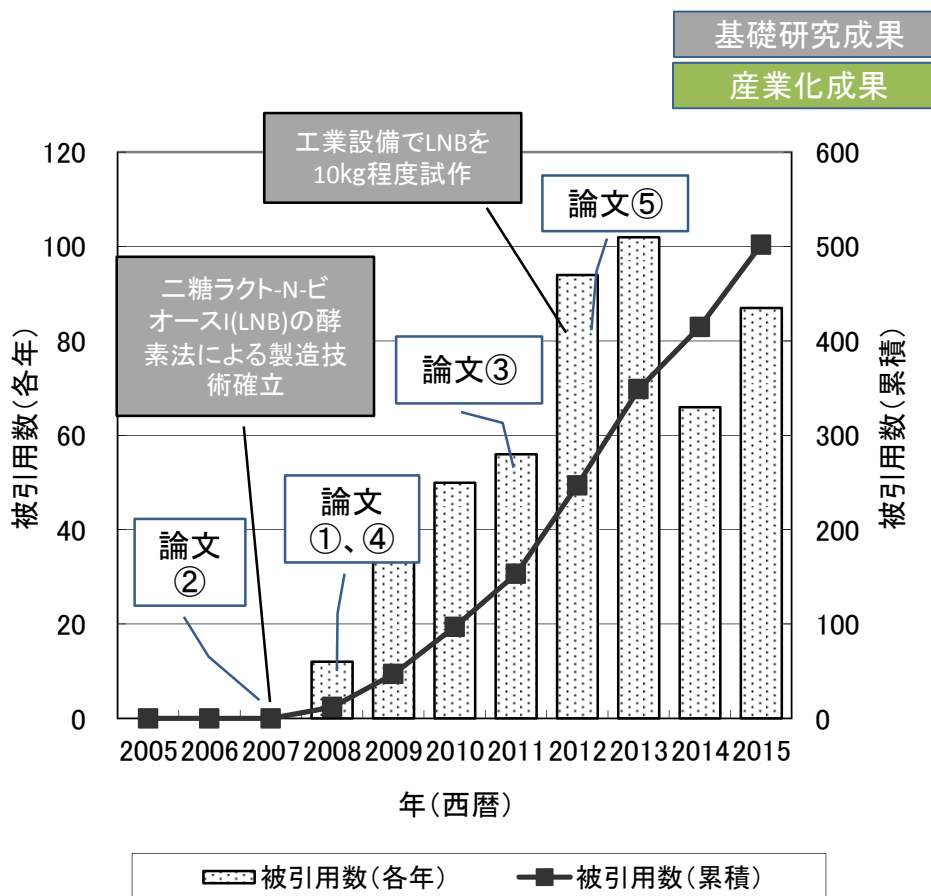
アンケートおよびヒアリング調査結果をもとにして、事業期間中から現在まで論文被引用数のグラフに対して基礎研究成果をマッピングした図を作成した。

被引用件数の上位 5 論文は以下の通りである（以下丸数字は被引用件数の順位を示す）。

- ① ” Bifidobacterium bifidum lacto-N-biosidase, a critical enzyme for the degradation of human milk oligosaccharides with a type 1 structure.” (APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, 2008)
- ② ” Practical preparation of lacto-N-biose I, a candidate for the bifidus factor in human milk.” (BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 2007)
- ③ ” Physiology of Consumption of Human Milk Oligosaccharides by Infant Gut-associated Bifidobacteria.” (JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 2011)
- ④ ” Structural and thermodynamic analyses of solute-binding protein from Bifidobacterium longum specific for core 1 disaccharide and lacto-N-biose I.” (JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 2008)
- ⑤ ” Bifidobacterium longum subsp infantis uses two different beta-galactosidases for selectively degrading type-1 and type-2 human milk oligosaccharides .” (GLYCOBIOLOGY, 2012)

被引用件数の上位 5 論文を見てみると、最も被引用件数が多いのは①で、事業後半に論文が発表され、被引用件数は 80 件に達している。また、事業半ばに発表された②は被引用件数が 64 件に達している。また、事業終了後に発表された③は被引用件数が 60 件に達している。事業後半に発表された④も被引用件数が 49 件に達している。事業終了後に発表された⑤も被引用件数は 30 件を超えている。本事業の成果ならびに関連研究の成果として優れた論文が多く発表されたことがわかる。





## 5. 有識者コメント

### (1) 当該事業（研究課題）終了後の展開状況

研究代表者は当該事業終了後も、機能性2糖LNBの産業的な実用技術の開発・改良を生研センターイノベーション創出基礎的研究事業やA-STEPの研究成果最適展開支援プログラムからの競争資金を活用して積極的に行い、実用化に近いレベルまでに成果を高めた。また、ビフィズス菌によるヒトミルクオリゴ糖の代謝に係わる新たな分解酵素を発見しており、当該事業終了後も大きな成果をおさめることができた。

### (2) 当該事業（研究課題）の波及効果

#### 1) 科学技術的波及効果の評価

ビフィズス菌によるヒトミルクオリゴ糖代謝経路は、50年以上に渡って未解明の大きな研究課題であった。その経路は研究代表者とアメリカ・カリフォルニア大学デービス校のグループによって、それぞれ異なったビフィズス菌種に対して解明された。研究代表者らの論文の被引用件数が示すように、得られた成果が国際的な学術に与えたインパクトは計り知れない。国内で行われた最も優れた学術成果の一つにも数えられ、研究史の残るものである。

## 2) 経済産業的波及効果の評価

プレバイオティクス効果を持つオリゴ糖の実用化は、多くの企業によって行われているが、経験的ではなくて、ビフィズス菌の代謝経路に基づいて理論的な見地から開発されたオリゴ糖として、極めて稀なケースである。遺伝子組換え酵素の利用のことなど、今後社会的にもクリアしていかなければならない部分があるが、将来それは社会的に承認されるようになり、それとともに開発された LNB も実用化されると予想される。

## 3) 社会的波及効果の評価

母乳を飲んでどうして赤ちゃんの腸内にビフィズス菌が増えるのだろうかという、一般の人たちも持つ疑問に対して科学的に説明できる答えを導いた。社会的にも知に対する貢献は大きく、国民に科学に対する関心を持ってもらうためにもこの成果は、啓蒙書や科学番組などで取り上げられるものと思っている。また科学に基づく国産の新しいプレバイオティクス素材として、産業界も実用化に向けて共同研究を積極的に進めるべきであろう。

## 4) 人材育成効果の評価

研究代表者も記載しているように、雇用した 3 名のポスドクがアカデミックポジションや独立法人の研究機関における研究ポジションにつくことができた。これは人材育成における傑出した成果と評価される。また本課題の中で農芸化学会の奨励賞 3 名、応用糖質学会の奨励賞 1 名が受賞しており、それも人材育成における成果と評価することができる。

## (3) 当該研究課題に対する今後の発展への期待

LNB を産業的に実用化するため、民間企業と積極的に共同研究していただきたい。そのために行政的にも積極的にバックアップしていただきたい。また、研究の面白さを多くの国民に伝えるべき題材の一つとして、啓蒙活動の面からも成果をわかりやすくアピールしていただきたい。母乳を飲んで赤ちゃんの腸内にビフィズス菌が育つ理由について、まだ未解明の菌種も残っており、継続してその解明に取り組んでもいただきたい。

## 6. 成果論文

### (1) 研究者・機関ランキング

当該課題に関連する領域の論文を研究者・機関で集計した結果を以下に示す。

順位	著者名	論文数	シェア	順位	機関名	論文数	シェア
1	KITAOKA M	63	0.8%	1	UNIV TOKYO	182	2.3%
2	YAO B	56	0.7%	2	CHINESE ACAD SCI	145	1.8%
3	DOMEN K	51	0.6%	3	CSIC	105	1.3%
4	WITHERS SG	50	0.6%	4	HOKKAIDO UNIV	97	1.2%
5	KIM D	48	0.6%	5	UNIV CALIF DAVIS	91	1.2%
5	LUO HY	48	0.6%	6	UNIV BRITISH COLUMBIA	89	1.1%
7	SHI PJ	46	0.6%	7	CNRS	85	1.1%
8	FUSHINOBU S	45	0.6%	8	UNIV CALIF SAN DIEGO	80	1.0%
9	MAEDA K	44	0.6%	9	INRA	78	1.0%
10	KIMURA A	42	0.5%	10	TECH UNIV DENMARK	76	1.0%
10	YANG PL	42	0.5%	11	KYOTO UNIV	72	0.9%
12	COURTIN CM	41	0.5%	12	CHINESE ACAD AGR SCI	69	0.9%
12	DELCOUR JA	41	0.5%	13	KATHOLIEKE UNIV LEUVEN	68	0.9%
14	YAMAMOTO K	39	0.5%	14	SCRIPPS RES INST	64	0.8%
15	LESLEY SA	38	0.5%	15	CHONNAM NATL UNIV	62	0.8%
16	MORI H	37	0.5%	15	UNIV CALIF BERKELEY	62	0.8%
16	WILSON IA	37	0.5%	17	OSAKA UNIV	61	0.8%
18	CHEN X	36	0.5%	17	SEOUL NATL UNIV	61	0.8%
18	DAVIES GJ	36	0.5%	19	NATL FOOD RES INST	60	0.8%
18	HUANG HQ	36	0.5%	19	RUSSIAN ACAD SCI	60	0.8%
18	KIM JH	36	0.5%	19	UNIV MILAN	60	0.8%

(注1) 研究者・機関共に論文数20位以内(同順位含む)を示している。

(注2) 網掛けとなっている研究者名は当該課題に直接関与した研究者を表す。また、網掛けとなっている機関名は、それら研究者の所属機関(当該課題の研究期間終了時点)を表す。

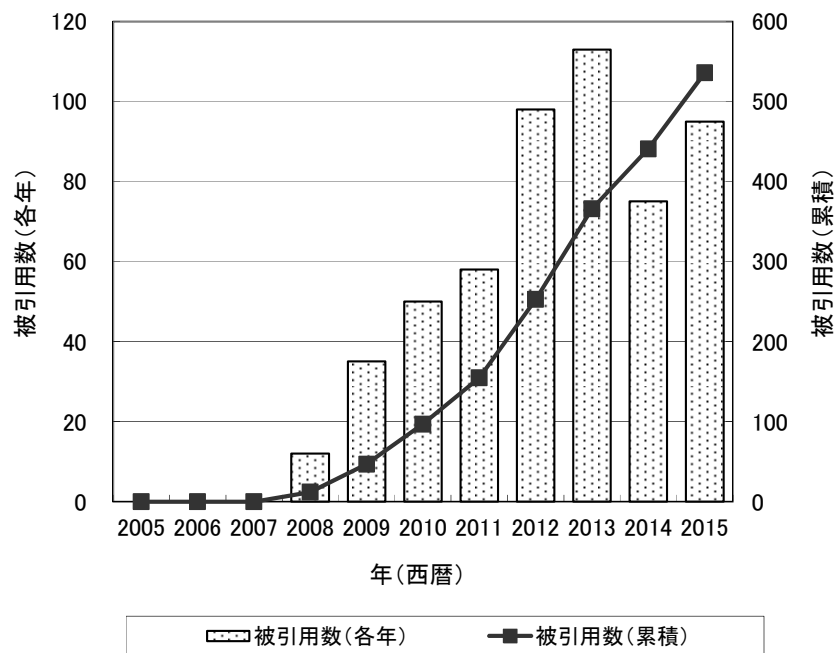
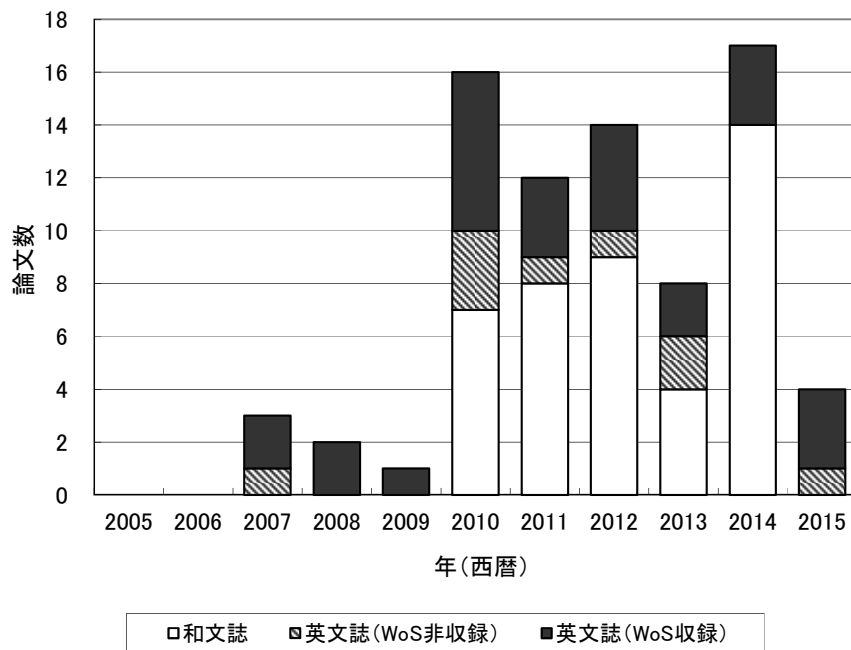
なお、当該課題に関連する領域の論文は、トムソン・ロイター社の学術文献データベース Web of Science において、以下の条件で定義した。

条件1: 論文発表年が左記のいずれかに該当	2005年～2015年
条件2: Web of Science 分野が左記のいずれかに該当	BIOCHEMISTRY MOLECULAR BIOLOGY CHEMISTRY BIOTECHNOLOGY APPLIED MICROBIOLOGY
条件3: タイトル、概要、キーワードに左記のいずれかの語句を含む	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GH2</li> <li>・ random mutation</li> <li>・ human milk oligosaccharides</li> <li>・ Magnesium ion</li> <li>・ Leuconostoc mesenteroides</li> <li>・ Thermotoga maritima</li> <li>・ sialidase</li> <li>・ glycoside hydrolase</li> <li>・ Electrodialysis</li> <li>・ GA1</li> <li>・ Pyruvate kinase</li> <li>・ prebiotics</li> </ul>
検索論文数	7,030件

(注) 「検索論文数」は条件1～3を全て満たす論文の件数を表す。「検索論文数」に含まれる論文を集計して研究者・機関ランキングを作成。

## (2) 主要成果論文数・被引用数

当該課題の主要成果として把握されている論文について、論文数と被引用数の推移を以下に示す。



(注1) 上図の「英文誌 (WoS 収録)」とは、Web of Science 上で同定できた論文を示す。また、下図の被引用数は、Web of Science 上で同定できた論文のみを対象に集計している。

### (3) h-index

上記で示した Web of Science 上で同定できた論文の h-index は 12 であった。

#### (4) 被引用数上位論文

No.	論文タイトル	著者	出典	発表年	被引用数
47	Bifidobacterium bifidum lacto-N-biosidase, a critical enzyme for the degradation of human milk oligosaccharides with a type 1 structure	Wada, J; Ando, T; Kiyohara, M; Ashida, H; Kitaoka, M; Yamaguchi, M; Kumagai, H; Katayama, T; Yamamoto, K	APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, 74, 3996-4004	2008	81
44	Practical preparation of lacto-N-biose I, a candidate for the bifidus factor in human milk	Nishimoto, M; Kitaoka, M	BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 71, 2101-2104	2007	64
59	Physiology of Consumption of Human Milk Oligosaccharides by Infant Gut-associated Bifidobacteria	Asakuma, S; Hatakeyama, E; Urashima, T; Yoshida, E; Katayama, T; Yamamoto, K; Kumagai, H; Ashida, H; Hirose, J; Kitaoka, M	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 286, 34583-34592	2011	61
46	Structural and thermodynamic analyses of solute-binding protein from Bifidobacterium longum specific for core 1 disaccharide and lacto-N-biose I	Suzuki, R; Wada, J; Katayama, T; Fushinobu, S; Wakagi, T; Shoun, H; Sugimoto, H; Tanaka, A; Kumagai, H; Ashida, H; Kitaoka, M; Yamamoto, K	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 283, 13165-13173	2008	49
62	Bifidobacterium longum subsp infantis uses two different beta-galactosidases for selectively degrading type-1 and type-2 human milk oligosaccharides	Yoshida, E; Sakurama, H; Kiyohara, M; Nakajima, M; Kitaoka, M; Ashida, H; Hirose, J; Katayama, T; Yamamoto, K; Kumagai, H	GLYCOBIOLOGY, 22, 361-368	2012	36
51	Distribution of In Vitro Fermentation Ability of Lacto-N-Biose I, a Major Building Block of Human Milk Oligosaccharides, in Bifidobacterial Strains	Xiao, JZ; Takahashi, S; Nishimoto, M; Odamaki, T; Yaeshima, T; Iwatsuki, K; Kitaoka, M	APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, 76, 54-59	2010	36
49	Cooperation of beta-galactosidase and beta-N-acetylhexosaminidase from bifidobacteria in assimilation of human milk oligosaccharides with type 2 structure	Miwa, M; Horimoto, T; Kiyohara, M; Katayama, T; Kitaoka, M; Ashida, H; Yamamoto, K	GLYCOBIOLOGY, 20, 1402-1409	2010	34
48	The Crystal Structure of Galacto-N-biose/Lacto-N-biose I Phosphorylase A LARGE DEFORMATION OF A TIM BARREL SCAFFOLD	Hidaka, M; Nishimoto, M; Kitaoka, M; Wakagi, T; Shoun, H; Fushinobu, S	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 284, 7273-7283	2009	29
57	Unique Sugar Metabolic Pathways of Bifidobacteria	Fushinobu, S	BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 74, 2374-2384	2010	28
61	An exo-alpha-sialidase from bifidobacteria involved in the degradation of sialyloligosaccharides in human milk and intestinal glycoconjugates	Kiyohara, M; Tanigawa, K; Chaiwangsri, T; Katayama, T; Ashida, H; Yamamoto, K	GLYCOBIOLOGY, 21, 437-447	2011	27
54	Crystal Structures of Phosphoketolase THIAMINE DIPHOSPHATE-DEPENDENT DEHYDRATION MECHANISM	Suzuki, R; Katayama, T; Kim, BJ; Wakagi, T; Shoun, H; Ashida, H; Yamamoto, K; Fushinobu, S	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 285, 34279-34287	2010	15
53	Practical Preparation of D-Galactosyl-beta 1 -> 4-L-rhamnose Employing the Combined Action of Phosphorylases	Nakajima, M; Nishimoto, M; Kitaoka, M	BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 74, 1652-1655	2010	15
56	Structural explanation for the acquisition of glycosynthase activity	Hidaka, M; Fushinobu, S; Honda, Y; Wakagi, T; Shoun, H; Kitaoka, M	JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, 147, 237-244	2010	12
45	Colorimetric quantification of alpha-D-galactose 1-phosphate	Nihira, T; Nakajima, M; Inoue, K; Nishimoto, M; Kitaoka, M	ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, 371, 259-261	2007	12
66	Differences in the Substrate Specificities and Active-Site Structures of Two alpha-L-Fucosidases (Glycoside Hydrolase Family 29) from Bacteroides thetaiotaomicron	Sakurama, H; Tsutsumi, E; Ashida, H; Katayama, T; Yamamoto, K; Kumagai, H	BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 76, 1022-1024	2012	9
67	Directed evolution to enhance thermostability of galacto-N-biose/lacto-N-biose I phosphorylase	Koyama, Y; Hidaka, M; Nishimoto, M; Kitaoka, M	PROTEIN ENGINEERING DESIGN & SELECTION, 26, 755-761	2013	6
76	Facile enzymatic synthesis of sugar 1-phosphates as substrates for phosphorylases using anomeric kinases	Liu, Y; Nishimoto, M; Kitaoka, M	CARBOHYDRATE RESEARCH, 401, 1-4	2015	5
72	Distinct substrate specificities of three glycoside hydrolase family 42 beta-galactosidases from Bifidobacterium longum subsp infantis ATCC 15697	Viborg, AH; Katayama, T; Abou Hachem, M; Andersen, MCF; Nishimoto, M; Clausen, MH; Urashima, T; Svensson, B; Kitaoka, M	GLYCOBIOLOGY, 24, 208-216	2014	5
69	Preparation of p-nitrophenyl beta-L-arabinofuranoside as a substrate of beta-L-arabinofuranosidase	Kaeothip, S; Ishiwata, A; Ito, T; Fushinobu, S; Fujita, K; Ito, Y	CARBOHYDRATE RESEARCH, 382, 95-100	2013	4
65	Crystal Structures of Glycoside Hydrolase Family 51 alpha-L-Arabinofuranosidase from Thermotoga maritima	Im, DH; Kimura, K; Hayasaka, F; Tanaka, T; Noguchi, M; Kobayashi, A; Shoda, S; Miyazaki, K; Wakagi, T; Fushinobu, S	BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 76, 423-428	2012	4

(注1) 最左列の番号は、資料編に掲載の成果論文リストの番号と対応している。

(注2) 当該課題の成果として Web of Science 上で同定できた論文の内、被引用数上位 20 件を示している。

## 7. 実用化データ（特許出願、実用化例）

### (1) 特許出願（公開特許）

公開番号	発明の名前	出願人	発明者	出願日	登録番号
特開 2007-097517	糖リン酸化剤 及び糖リン酸 化方法	独立行政法人農 業・食品産業技術総 合研究機構	西本 完 北岡 本 光	2005. 10. 06	特許 4798521
特開 2008-154495	ラクトールNー ビオース I 及 びガラクトー Nービオース の製造方法	独立行政法人農 業・食品産業技術総 合研究機構	北岡 本光 西本 完	2006. 12. 22	特許 4915917
特開 2008-290972	ビフィズス菌 選択的増殖促 進剤	独立行政法人農 業・食品産業技術総 合研究機構	北岡 本光 西本 完	2007. 05. 24	
特開 2009-027971	Nアセチルガ ラクトサミン の製造方法	独立行政法人農 業・食品産業技術総 合研究機構	井上 公輔 西本 完 北岡 本光	2007. 07. 26	特許 5078080
特開 2011-116725	抗肥満剤、抗肥 満用飲食品	森永乳業株式会社  独立行政法人農 業・食品産業技術総 合研究機構	北岡 本光 近藤 しずき 清水 金 忠 小田巻 俊孝  岩淵 紀介	2009. 12. 07	
再公表 11-096360	ラクトールNー ビオース含有 液の処理方法	独立行政法人農 業・食品産業技術総 合研究機構 森永乳 業株式会社	北岡 本光 西本 完 清水 金忠	2011. 01. 31	特許 5630753
特開 2012-235757	フコシル化さ れたGalー Gl cまたは その誘導体の 製造方法	味の素株式会社	片山 高嶺 熊谷 英彦 山本 憲二	2011. 05. 13	
特開 2014-168404	耐熱性1, 3ー βガラクトシ ルーNーアセ チルヘキソサ ミンホスホリ ラーゼ	独立行政法人農 業・食品産業技術総 合研究機構	小山 善幸 西本 完 北岡 本光	2013. 03. 01	

公開番号	発明の名前	出願人	発明者	出願日	登録番号
特開 2014-187886	1, 3-βガラクトシラーゼ-アセチルヘキソサミンホスホリラーゼの製造方法	独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構	北岡 本光	2013. 03. 26	
特開 2014-210718	腸管バリア機能改善剤	独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構   森永乳業株式会社	北岡 本光   西本 完   佐藤 拓海   清水 金忠   武藤 正達   元吉 智美	2013. 04. 18	特許 4798521

## (2) 実用化例

- 該当なし

## 第5節 油脂の口腔内化学受容および脳内情報処理機構解明による高嗜好低エネルギー油脂開発の基盤構築

新技術・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17年度～21年度）

研究代表者：伏木 亨（所属〔国立大学法人京都大学農学研究科〕）

	中課題	所属（事業当時）	研究者
①	脂肪(油脂)分子の口腔内化学受容メカニズムの解明	国立大学法人京都大学農学研究科	都築 巧、江口 愛
②	脂肪分子の内臓エネルギー情報の実体ならびに脳への伝達機構の解明	国立大学法人京都大学農学研究科	伏木 亨、松村 成暢
③	脳内での各情報の統合機序ならびに高度な満足感発生機構の解明	国立大学法人京都大学農学研究科	井上 和生
④	脳内における脂肪応答ニューロンの探索	国立大学法人京都大学農学研究科	井上 和生、北林 伸英
⑤	口腔内情報ならびに内臓エネルギー信号を利用した高嗜好性低カロリー油脂の試作ならびに評価	国立大学法人京都大学農学研究科	伏木 亨

ヒアリング協力者：伏木 亨（現所属〔龍谷大学 農学部 食品栄養学科〕）

ヒアリング実施日：平成27年12月8日

### 1. 研究の背景と位置づけ

#### (1) 開始時の研究分野や社会の動向

油脂は高度の美味しさと満足感を与える重要な食材であるが、カロリーが高く過剰摂取による健康への影響など多くの問題をはらんでいる。低カロリーで満足感のある油脂は健康な社会の食の基盤であるが、その開発は未だ成功していなかった。従来、試験的に開発された難消化性油脂類は嗜好性に欠け、実用化に至っていなかった。カロリーを抑えるため油脂が少ない食品を開発しても、嗜好性に欠けるため消費者に受け入れられることが難しかった。

研究代表者らは、本研究に先立つ研究として日本学術振興会・未来開研究拓推進事業を約5年間実施し、健康、安全、農学などを総合的に研究する中で、油脂の嗜好性について動物行動学、脳の報酬系および快感刺激の観点から調べた。この結果、油脂の美味しさと満足感には、口の中で感じられるいわゆる油脂の味情報と食べた後にカロリーとなったことを知らせるエネルギー情報の2つの信号が必須であることが明らかとなっていた。

これに対して、口腔内の認識と食後のエネルギー情報の認識が独立しており、別にコントロールすることで、美味しさを維持しなるべくカロリーを抑え、消費者の満足を維持しつつ健康を守るための研究が考えられた。

#### (2) 応募の目的／他制度への応募状況

本研究の分野は人的資源の投入が必要であり、特に、論文執筆など研究に習熟したポスドクを雇用



する必要があった。本事業は助成の規模が大きいとともに期間が長く、ポスドク等の人材を雇用できることから、本事業に応募した。

他に、食品関係の団体の小規模な助成に応募した。

科学研究費補助金については、併行応募が難しいと見られ、このときは応募しなかった。

### (3) 研究の狙い

本研究では、味覚とエネルギーの2つの情報を独立して制御する目的で、これらの信号の形態と伝達機構や脳での情報統合の機構を明らかにし、それぞれの信号について低カロリーの代替物質を探索することを狙った。このため、口の中では油感を出し、胃の中では適切なカロリーがある糖を入れれば良いと着想し、口の中で低カロリーで快信号を出し、胃の中では低カロリーで満足するメカニズムを探った。

また、選抜された低カロリーの代替物質を組み合わせることによって、新規な高嗜好性・低カロリーの油脂を科学的に設計することを狙った。これについて、生研センターからのニーズもあり、市場に出せる成果を目指した。

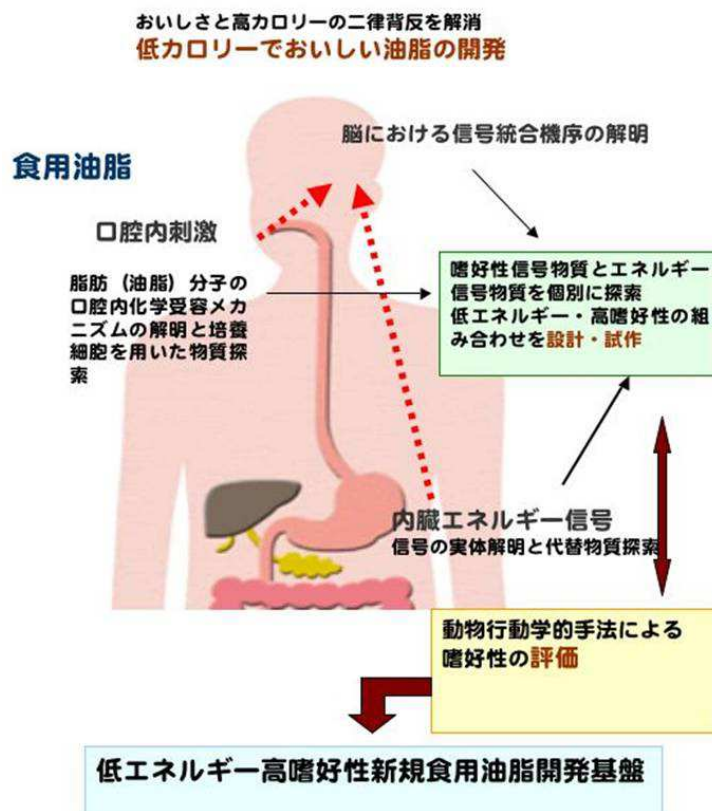


図 3-33 研究イメージ

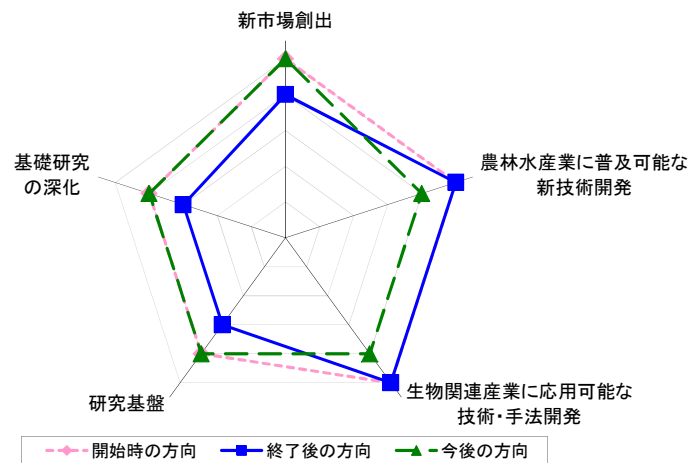
#### (4) 当該事業の意義

本研究に先立つ研究（未来開研究拓推進事業）が終了したあと1年後に本事業による助成を得ることができ、当該研究に関わるポストクの雇用を継続することができた。もし本事業に採択されていなかった場合、同等の規模での研究の継続は難しかったであろうと見られ、基礎的な研究にとどまっていたと考えられる。

従って、本事業は、本研究の進展とその後の実用化に貢献したと言える。

## 2. 研究の展開

研究者へのアンケートおよびヒアリングの調査の結果（「当てはまる」「多少当てはまる」「どちらとも言えない」「あまり当てはまらない」「全く当てはまらない」の5つの回答）をスコア化し、事業の開始時、終了時、今後の研究の方向性をレーダー図で示した。なお、未回答は、「どちらとも言えない」として集計した。



本事業で実施された研究課題は、味覚とエネルギーの情報の伝達機構や脳での情報統合の機構解明、それぞれの信号について低カロリーの代替物質探索を狙いとしつつ、その市場化を目指したものであったため、事業当初は生物関連産業で利用可能な新技術創出、農林水産業で利用できる新技術開発および新製品開発の方向性が強かった。

本事業の成果としてアイスクリームへの応用などの実用化につながる成果が得られたため、事業終了時には生物関連産業で利用可能な新技術創出および農林水産業で利用できる新技術開発の方向性が相対的に強まった。

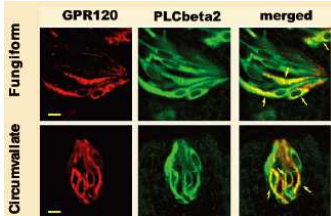
今後の方向性としては、アイスクリーム以外の多様な食品等への応用が目指されるようになっており、新製品開発の方向性が再び強まっている。

事業の開始時から今後の展望までの全体像を示した。

## 事業期間中の研究成果

脂肪(油脂)分子の口腔内化学受容メカニズムの解明

油脂受容体候補CD36,GPR120を味蕾細胞に発見  
⇒リガンドアッセイ系構築

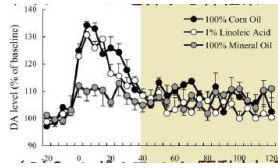


油脂受容体  
GPR120はII型  
味細胞に発見

高嗜好性脂肪酸リガンドの取得

脳内での各情報の統合機序ならびに  
高度な満足感発生機構の解明

- ・βエンドルフィンによって駆動される系
  - ・ドーパミン作動性神経に駆動される系
- 両方の活性が油脂の摂取によって増大



脳内における脂肪応答ニューロンの探索

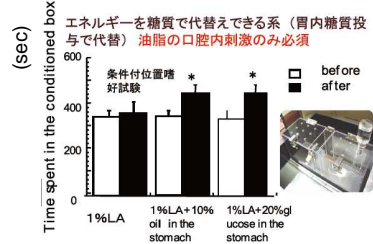
報酬系に関わる、油脂の摂取に特異的に  
応答するニューロンの発見

脂肪分子の内臓エネルギー情報の  
実体ならびに脳への伝達機構の解明

油脂に対する強化効果を指標にした  
動物行動学による解析

油脂のエネルギー情報発現系の発見:

- ・β酸化が関与する系
- ・胃内に投与した糖質でも代替できる系



口腔内情報ならびに内臓エネルギー  
信号を利用した高嗜好性低カロリー  
油脂の試作ならびに評価

新規油脂の試作・評価

微量の脂肪酸が食用油脂に匹敵する高い  
摂取意欲をもたらすこと

- ・動物実験で明確化
- ・人間を用いた嗜好実験で確認

低カロリー高嗜好性油脂の開発基盤構築

## その後の展開

基礎研究継続

- ・油脂の受容機構の解明進展
- ・油脂の美味しさの脳への伝達機構解析

実用化を目指した企業との共同研究

- ・アイスクリームへの  
応用・製品化(江崎  
グlico)
- ・評価系の開発



## 今後の展開

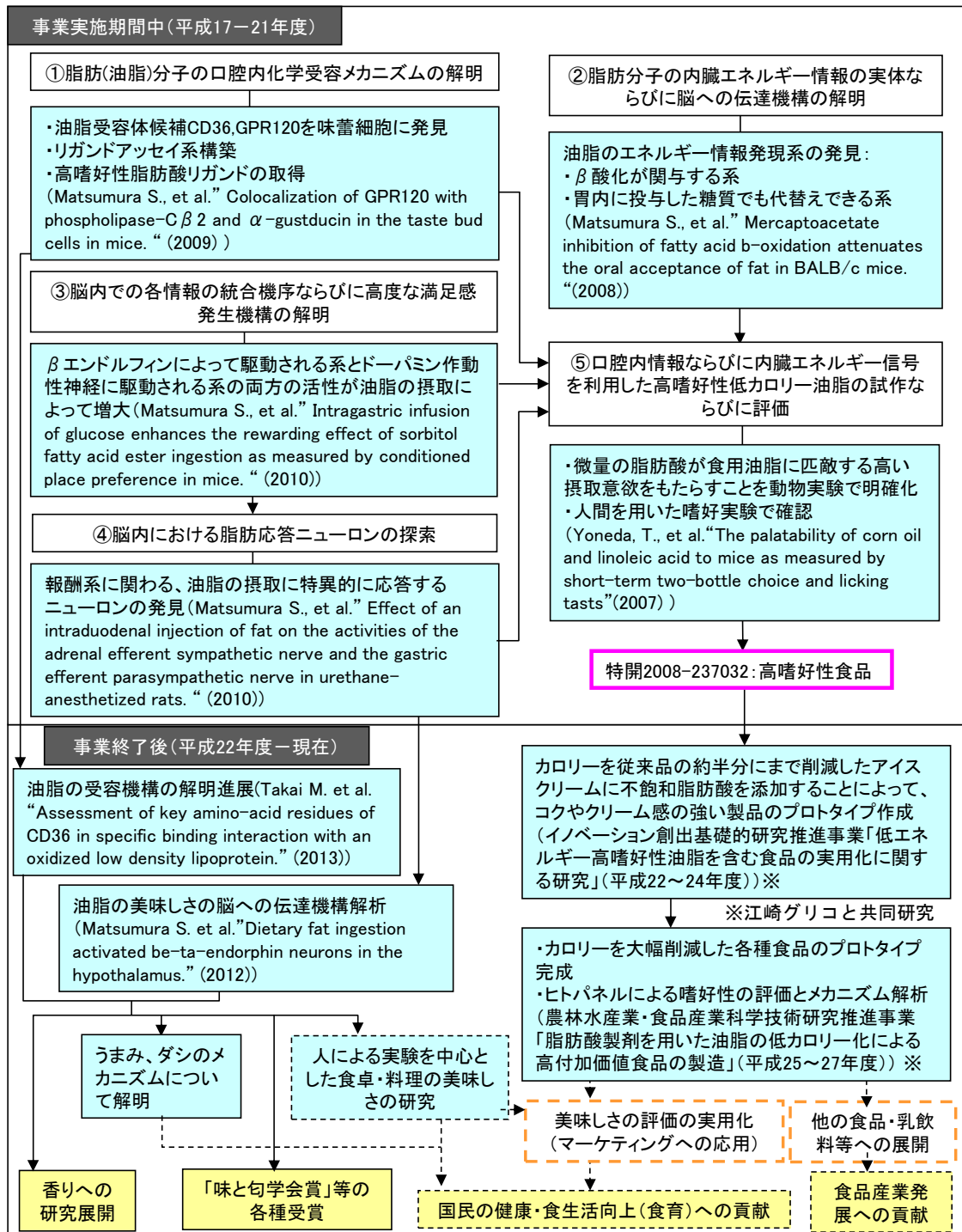
人による実験を中心とした食卓・料理の美味しさの研究

美味しさの評価の実用化  
(マーケティングへの応用)

他の食品・乳飲料等への展開

文献調査・特許調査やインタビュー調査の結果を基に俯瞰図を作成し、下図に記した。

□ 中課題 □ 研究成果 □ 特許出願 □ 実用化 □ 効果



(注) 点線部は将来的に実現が期待されるものを意味する。

### 3. 当該事業における研究の実施状況

#### (1) 研究目的

健康な社会の食基盤である低カロリーで満足感のある油脂を開発するため、油脂に対する高度な嗜好性ならびにその成立には口腔内での舌での化学受容と摂取後のエネルギーの両方が重要な要素であるという仮説のもとに、油の口腔内化学受容、内臓からのエネルギー情報、脳内での統合機序と報酬系を中心とした執着に至るメカニズムを解明し、低カロリーで高度な満足感を兼ね備える新規油脂関連食品開発の科学的基盤を構築することを目的とした。

#### (2) 研究内容

以下の中課題を実施した。

- ① 脂肪(油脂)分子の口腔内化学受容メカニズムの解明
- ② 脂肪分子の内臓エネルギー情報の実体ならびに脳への伝達機構の解明
- ③ 脳内での各情報の統合機序ならびに高度な満足感発生機構の解明
- ④ 脳内における脂肪応答ニューロンの探索
- ⑤ 口腔内情報ならびに内臓エネルギー信号を利用した高嗜好性低カロリー油脂の試作ならびに評価

全般的には、以下の手順で研究を進めた。

##### 【平成 17～19 年度】

- ・ 脂肪摂取の口腔内刺激情報ならびに内臓エネルギー情報の実態を明らかにし、スクリーニング系を確立した。
- ・ 選抜された食素材の嗜好性を動物行動学によって評価するプロトコールを整備し、低カロリー高嗜好性油脂の開発システムの基礎を構築した。
- ・ 油脂の摂取に対して脳の各部位での神経伝達物質の変化を明らかにした。

##### 【平成 20～21 年度】

- ・ 脂肪分子の口腔内刺激情報および内臓エネルギー情報の解析ならびに脳における情報統合の機序を明らかにした。
- ・ 低カロリーで満足度のある高嗜好性の油脂や油脂代替物素材を開発した。

### (3) 研究体制

研究体制は以下の通りであった。

機関名	研究分担者 (○研究代表者)	担当中課題名
国立大学法人京都大学 農学研究科	都築 巧、江口 愛	脂肪(油脂)分子の口腔内化学受容メカニズムの解明
国立大学法人京都大学 農学研究科	○伏木 亨、松村 成暢	脂肪分子の内臓エネルギー情報の実体ならびに脳への伝達機構の解明
国立大学法人京都大学 農学研究科	井上 和生	脳内での各情報の統合機序ならびに高度な満足感発生機構の解明
国立大学法人京都大学 農学研究科	井上 和生、北林 伸英	脳内における脂肪応答ニューロンの探索
国立大学法人京都大学 農学研究科	○伏木 亨	口腔内情報ならびに内臓エネルギー信号を利用した高嗜好性低カロリー油脂の試作ならびに評価

適切な共同研究先が無かったため、研究代表者の研究室内で研究体制を構築した。

### (4) 研究成果

#### 1) 脂肪(油脂)分子の口腔内化学受容メカニズムの解明

油脂受容体候補 CD36、GPR120 を味蕾細胞に見出し、それらのリガンドアッセイ系を構築した。基本的な特異性が動物の摂取行動と一致した。また、新規な脂肪酸リガンドを見出した。

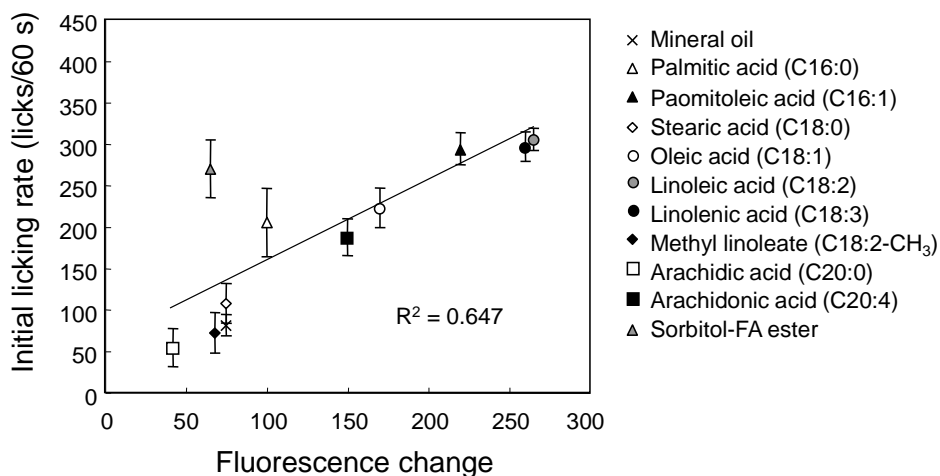


図 3-34 細胞を用いた GPR120 リガンドアッセイと動物のリック行動の相関性

## 2) 脂肪分子の内臓エネルギー情報の実体ならびに脳への伝達機構の解明

油脂の摂取後に、そのエネルギー情報がどのように脳に伝達・認識されるかについて、動物の油脂に対する強化効果を指標にした動物行動学による解析を行った。この結果、油脂のエネルギー情報発現にはβ酸化が関与する系と、胃内に投与した糖質でも代替できる系があることを発見した。

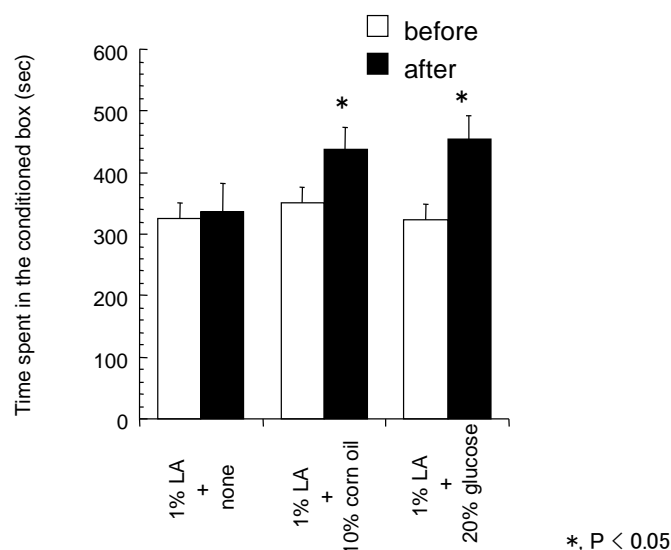


図 3-35 コーン油およびグルコース溶液胃内投与により、口腔内低濃度リノール酸溶液に対して強化効果がみられる

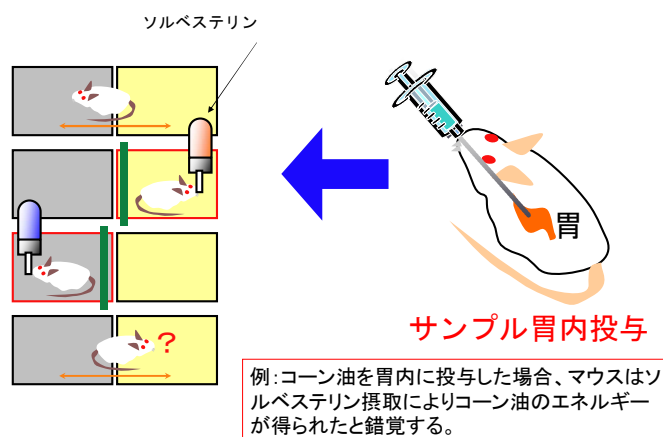


図 3-36 条件付け前にエネルギーを足す

## 3) 脳内での各情報の統合機序ならびに高度な満足感発生機構の解明

油脂を摂取させた実験動物の脳内報酬系刺激機構を解析した。この結果、βエンドルフィンによって駆動される系とドーパミン作動性神経に駆動される系の両方の活性が油脂の摂取によって増大する

ことを明らかにした。

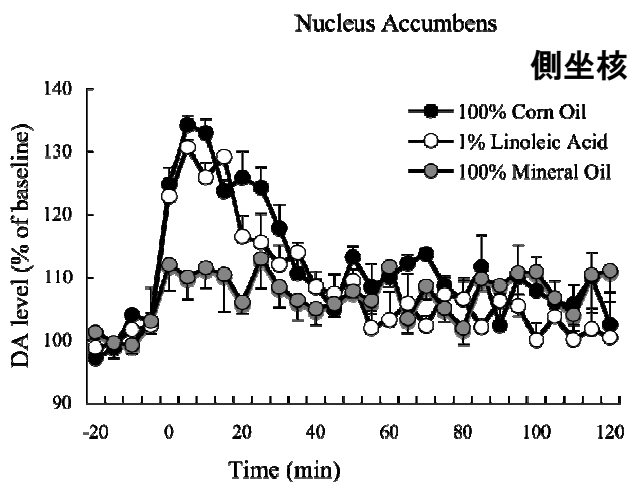


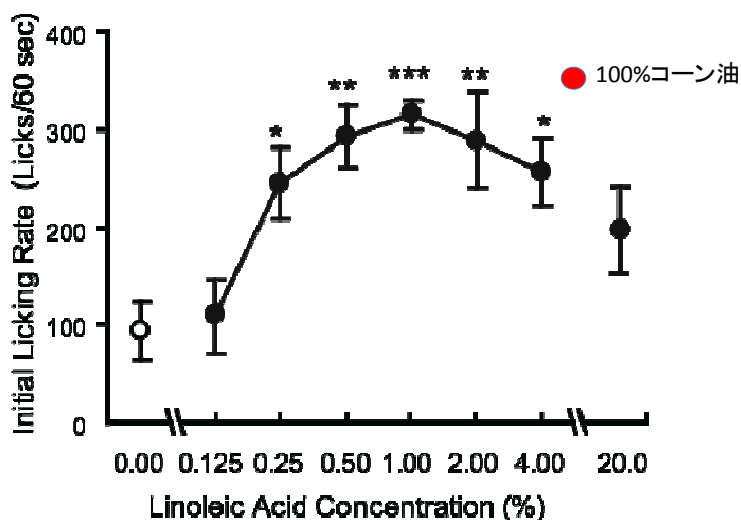
図 3-37 油脂の舌上滴下によって側坐核ドーパミンの放出が観察された

#### 4) 脳内における脂肪応答ニューロンの探索

報酬系に関わる中脳腹側被蓋野に油脂の摂取に特異的に応答するニューロンを発見した。

#### 5) 口腔内情報ならびに内臓エネルギー信号を利用した高嗜好性低カロリー油脂の試作ならびに評価

上記の成果を応用して、新規油脂の試作・評価を行った。微量の脂肪酸が食用油脂に匹敵する高い摂取意欲をもたらすことを動物実験で明らかにし、人間を用いた嗜好実験で確認した。



1%リノール酸が高濃度コーン油に匹敵する口腔内刺激作用を持つ

図 3-38 リノール酸の濃度とリック回数の関係



## 4. 事業終了後の状況

### (1) 研究の発展状況

本研究により実用化につながる見通しが得られたため、終了後、生研センター・イノベーション創出基礎的研究推進事業「低エネルギー高嗜好性油脂を含む食品の実用化に関する研究」（平成 22～24 年度）を実施し、江崎グリコ株式会社（以下、江崎グリコ）との共同研究により本研究成果の応用による食品の市場化を目指した。具体的にはアイスクリーム等の既存商品に脂肪酸を添加したプロトタイプを作成するとともに、工場規模の大量生産できる技術の構築等を実施した。この成果を得て同社より低カロリー高嗜好性アイスクリームが市場導入された。

さらに、市場性が高い製品開発に向けた技術開発（脂肪酸の分散技術など）と、多様な加工食品（アイスクリーム、チョコ、カレー、スープ等）への展開、市場導入に向けたヒトによる嗜好性の評価を行うために、同社と共同で農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業「脂肪酸製剤を用いた油脂の低カロリー化による高付加価値食品の製造」（平成 25～27 年度（予定））を実施している。

本研究とその発展研究の成果応用の実用化については、同社では各種アイスクリームの他、カレー、ラーメン、お惣菜（中華丼など）のレトルト食品を展開しており、また、子会社であったグリコ乳業（平成 27 年 10 月に吸収合併）でもチーズやミルクなどがあり、これらに本研究および発展研究の成果が応用されていると見られる。

基礎研究は科学研究費補助金により継続した（以下参照）。

- ・ 科学研究費補助金・基盤研究(B)「油脂受容体候補たんぱく質に関する動物行動学的研究」(2010 年 4 月～2013 年 3 月)
- ・ 科学研究費補助金・基盤研究(B)「油脂のセファリックな信号解析に基づく人工油脂の設計に向けた科学的基盤構築」(2013 年 4 月～2016 年 3 月（予定）)

これらにより、油脂の受容機構の解明が進展し、また油脂の美味しさの脳への伝達機構を解析した。また、嗜好性が特定食品の中に存在することを示し、うまみやダシの美味しさのメカニズムについて解明し、ダシと油脂が同じメカニズムであることを発見した。

今後の研究の方向性としては、研究代表者は、人を使った実験を中心として、最終的に、食卓・料理の美味しさの研究を目指している。また、美味しさの評価を実用化も目指しており、簡単な試食と質問により、やみつき感、食べなれ感およびブランド・情報など、美味しさの要因を分析する方法の開発が取り組まれている。この方法は食品の開発のツールとなり、マーケティングに応用し企業で利用できると期待される（ある外食チェーン企業で一時的に利用された）。

さらに江崎グリコでは脂肪酸製剤などの応用技術が確立し、本研究および発展研究の成果のアイスクリーム以外の既存商品への応用や、新たな応用製品開発に意欲的に取り組んでいる。

### (2) 新たな研究成果

本研究成果を利用した研究として主なものとして、上記の外部資金を利用した研究があり、それらの研究目的および主な成果を以下に示した。なお、現在進捗中のものについては、期待される研究成果等を示した。

1) 生研センター・イノベーション創出基礎的研究推進事業「低エネルギー高嗜好性油脂を含む食品の実用化に関する研究」(平成 22~24 年度)

【研究目的】

食品のおいしさと健康への影響はしばしば二律背反するため、高い嗜好性を維持したまま低エネルギーを達成した油脂を含む食品を開発する必要があった。これまでに研究代表者が蓄積してきた研究成果を活用して、食用油脂の代替物として微量の脂肪酸の添加による高嗜好性食品を開発し、市場導入にまで完成度を高めることを目的とした。

【主な研究成果】

- ・ 食品に添加して嗜好性を高めるおいしさを生理、報酬効果、食文化、情報の 4 つの要因に分類する評価回帰モデルを発案した。
- ・ 脂肪酸の口腔内受容機構の観点から、脂肪酸の口腔内受容機構の解析を進め、新規油脂食品のおいしさが従来の油脂を使用した食品と同じメカニズムであることを示した。
- ・ 報酬系に関わる神経活動から、新規食品のおいしさが従来の油脂を使用した食品と同じメカニズムであることを示すための解析を行った。
- ・ 不飽和脂肪酸の酸化防止、分散安定性の確保を考慮した安定な脂肪酸添加物を作成した。
- ・ カロリーを従来品の約半分にまで削減したアイスクリームに不飽和脂肪酸を添加することによって、コクやクリーム感の強い製品のプロトタイプを作ることに成功し、嗜好性の評価を繰り返しながら、工場規模の大量生産できる技術を構築した。
- ・ 低カロリー高嗜好性食品(アイスクリーム)が江崎グリコより市場導入された。



図 3-39 江崎グリコによる低カロリー高嗜好性アイスクリームの製品化  
(内閣府 HP より)

2) 農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業「脂肪酸製剤を用いた油脂の低カロリー化による高付加価値食品の製造」(平成 25~27 年度 (予定))

【研究目的】

国民の健康維持に向けて高い嗜好性を有した低カロリーの食品開発が求められている。油脂の代替として安定な長鎖不飽和脂肪酸製剤を開発し広範な食品に応用することで付加価値を高め、市場に導入する。

【期待される研究成果および効果】

- ・ ヒトを用いた嗜好性の評価ならびに嗜好性のメカニズム解析による品質保証：江崎グリコが提案する各種高嗜好低油脂製品プロトタイプについてヒトを用いた評価パネルでの嗜好性評価を行う。同時に、従来製品に対し嗜好性のメカニズムの同等性を動物実験で保証する。
- ・ 脂肪酸製剤の作成と低カロリー食品のプロトタイプ作成、および工場導入：脂肪酸香料製剤を添加した加工食品のプロトタイプを完成させる。製品ごとに市場調査を実施して市場受容性を確認。大量生産技術を確立し、市場へ導入する。
- ・ 本研究によって蓄積される技術は、広く国内食品産業における製品の付加価値賦与に寄与する。国外からの安価な食品に対抗するための重要な技術になることが期待できる。

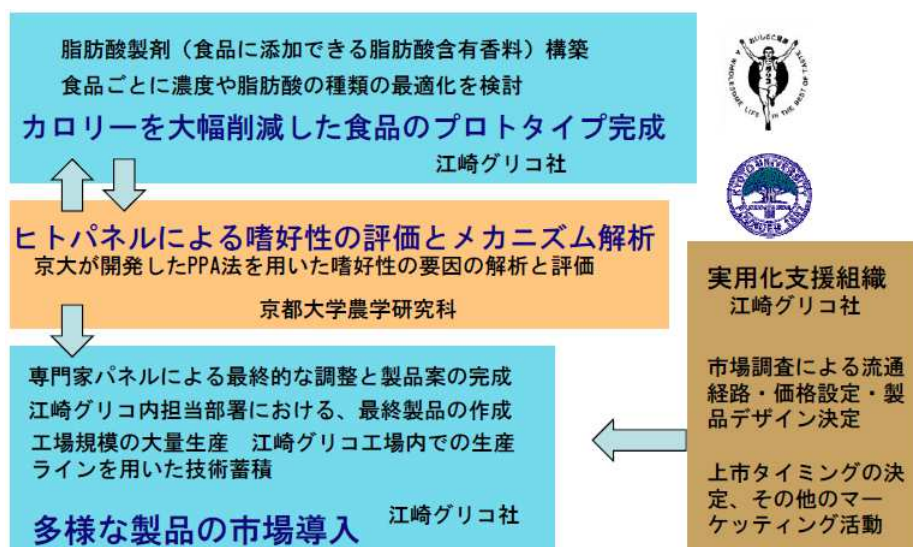


図 3-40 「脂肪酸製剤を用いた油脂の低カロリー化による高付加価値食品の製造」  
(研究イメージ)

さらに、本研究成果により得られた考え方がベースとなり、革新的技術創造促進事業（異分野融合共同研究）「世界の健康に貢献する日本食の科学的・多面的検証」に発展している。

### (3) 波及効果

#### 1) 科学技術的波及効果

本研究の成果が香りに拡張した研究に発展している。

本研究の成果は、発展研究において嗜好性の広い意味での評価に広がった。油脂のおいしさを「美味しさ全体」に拡張し、食品全体に統合して評価するように展開した。具体的には、美味しさの構成要素を、執着するもの、食感などに分け数値化して評価した。

さらに本研究とその発展研究の成果は、研究代表者による多くの学会賞等の受賞につながっている。主な受賞を以下に示した。

- ・ 安藤百福賞受賞（平成 20 年 11 月）
- ・ 日本農芸化学会賞受賞（平成 24 年 3 月）
- ・ 飯島食品科学賞受賞（平成 24 年 4 月）
- ・ 紫綬褒章受賞（平成 26 年 4 月）
- ・ 日本味と匂学会賞受賞（平成 26 年 10 月）

#### 2) 経済産業的波及効果

共同研究を実施した江崎グリコではアイスクリームでの製品化・市場投入に至った。また、同社は他の商品への応用、製品開発に意欲的に取り組んでいる。同社で展開するカレー、ラーメン、お惣菜（中華丼など）のレトルト食品やチーズ、ミルクなどでも、本研究および発展研究の成果が応用されていると見られる。

さらに、本研究および発展研究の成果は、共同研究を実施した江崎グリコ以外の食品メーカーでも応用されていると見られる。

従って、本研究と発展研究の成果は、嗜好性が高く健康に良い食品の製品化を通じて、食品産業の発展に貢献したと言える。

#### 3) 社会的波及効果

本研究および発展研究の成果の応用により、カロリーを抑えつつ美味しく感じるアイスクリーム等の製品が開発され食生活に提供されている。

また、本研究の波及的な成果として、ダシと油脂がどちらも脳の報酬系を刺激する同じメカニズムを有するおいしさであることを発見した。油脂や砂糖など病みつき感の強い食材の蔓延に対して、だしのおいしさが同じメカニズムの満足感を与えることは、油脂や砂糖に対抗できる食材であることを示唆している。油脂のおいしさに対抗できるものとしてダシがあることが示され、これが食育にも貢献している。

このように、本研究および発展研究の成果は国民の健康や食生活の向上に貢献した。

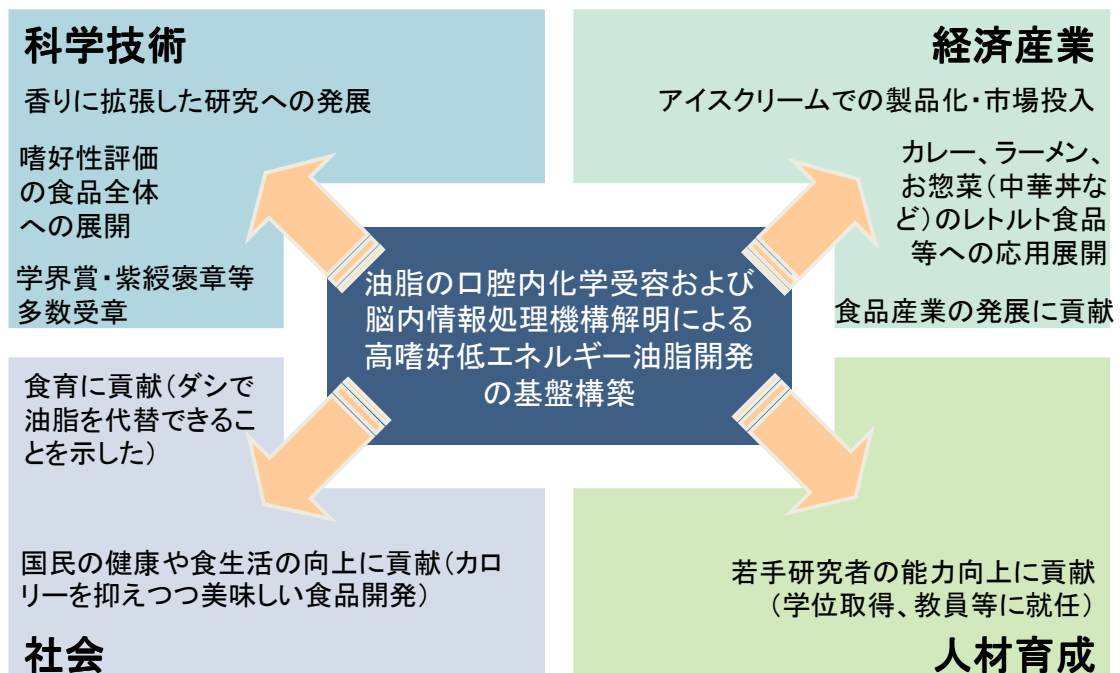
#### 4) 人材育成波及効果

本研究に従事した研究者は、学位を取得（ドクター取得が 7 名）、大学教員の地位を得るなど（助教 3 名、准教授 1 名、大学研究者 1 名）、当該分野の研究で活躍しており、本研究は若手研究者の能力向上に貢献した。目覚ましい活躍をしている若手研究者として、特に着目すべき例を以下に示す。

- 松村成暢氏は京都大学で助教として継続的に当該研究分野の研究に従事し、油脂の口腔内受容、脳機序に関して活発に研究を展開している。

#### (4) 波及効果の分析

本調査結果、および研究者へのアンケートやヒアリングの結果から、波及効果に関して分析した。



本研究の成果が香りに拡張した研究に発展し、また発展研究において油脂のおいしさを「美味しさ全体」に拡張し、食品全体に統合して評価するように展開した。さらに本研究とその発展研究の成果は、研究代表者による多くの学会賞等の受賞につながっている。経済産業的には、共同研究を実施した江崎グリコではアイスクリームでの製品化・市場投入に至り、また、同社で展開するカレー、ラーメン、お惣菜(中華丼など)のレトルト食品や子会社であったグリコ乳業のチーズやミルクなどでも、本研究および発展研究の成果が応用されていると見られる。さらに、本研究および発展研究の成果は、同社以外の食品メーカーでも応用されていると見られ、嗜好性が高く健康に良い食品の製品化を通じて、食品産業の発展に貢献したと言える。社会的には、カロリーを抑えつつ美味しく感じるアイスクリーム等の製品が開発され食生活に提供され、また本研究の波及的な成果として油脂の代替物としてダシがあることが示され、これが食育にも貢献し、本研究および発展研究の成果は国民の健康や食生活の向上に貢献した。人材育成面でも、本研究に従事した研究者は学位を取得、大学教員の地位を得るなど当該分野の研究で活躍しており、本研究は若手研究者の能力向上に貢献した。

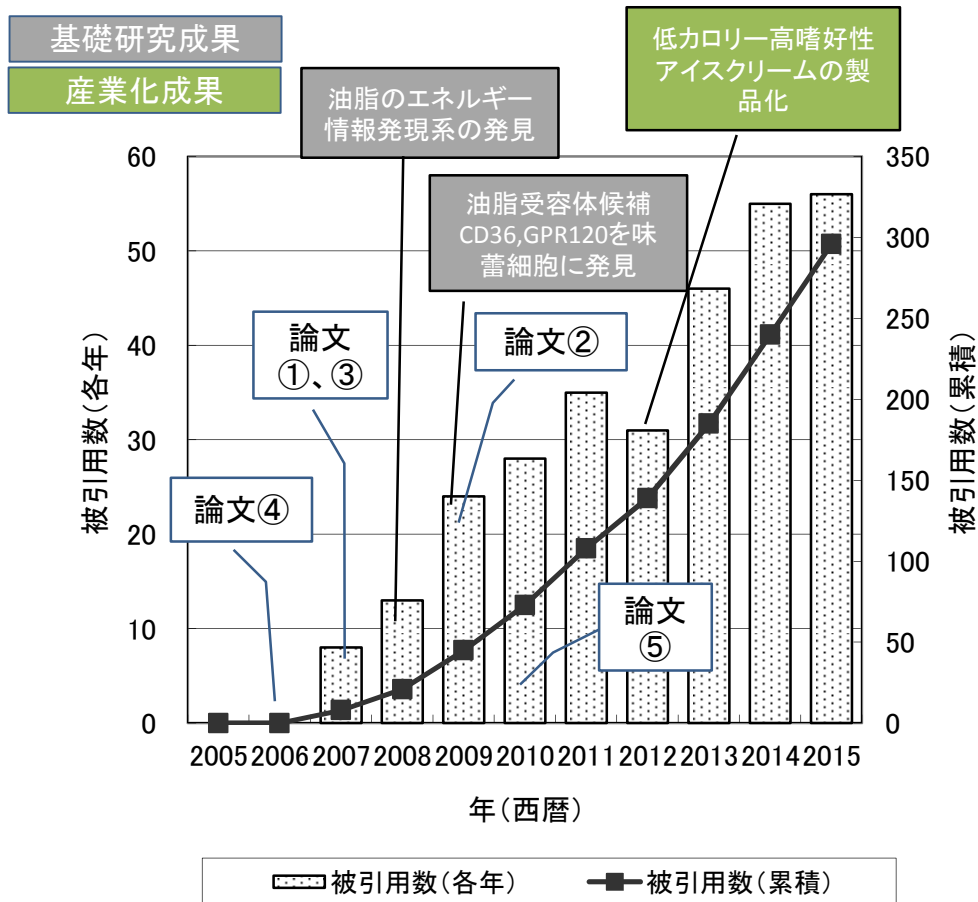
#### (5) 追跡チャート

アンケートおよびヒアリング調査結果をもとにして、事業期間中から現在まで論文被引用数のグラフに対して基礎研究成果をマッピングした図を作成した。

被引用件数の上位 5 論文は以下の通りである（以下丸数字は被引用件数の順位を示す）。

- ① ” GPR expression in the rat taste bud relating to fatty acid sensing.” (BIOMEDICAL RESEARCH-TOKYO, 2007)
- ② ” Colocalization of GPR120 with phospholipase-C beta 2 and alpha-gustducin in the taste bud cells in mice” (NEUROSCIENCE LETTERS, 2007)
- ③ ” Reinforcing effect for corn oil stimulus was concentration dependent in an operant task in mice.” (LIFE SCIENCES, 2007)
- ④ ” POMC and orexin mRNA expressions induced by anticipation of a corn-oil emulsion feeding are maintained at the high levels until oil ingestion.” (BIOMEDICAL RESEARCH-TOKYO, 2006)
- ⑤ ” Intragastric infusion of glucose enhances the rewarding effect of sorbitol fatty acid ester ingestion as measured by conditioned place preference in mice.” (PHYSIOLOGY & BEHAVIOR, 2010)

被引用件数の上位 5 論文を見てみると、最も被引用件数が多いのは①で事業半ばに論文が発表され、被引用件数は 94 件に達している。次いで事業後半に発表された②は被引用件数が 57 件に達している。また、事業半ばに発表された③は被引用件数が 17 件、事業初期に発表された④は被引用件数は 15 件に達している。また、事業終了頃に発表された⑤も被引用件数が 14 件に達している。本事業の成果ならびに関連研究の成果として優れた論文が多く発表されたことがわかる。



## 5. 有識者コメント

### (1) 当該事業（研究課題）終了後の展開状況

産業レベルでの実績はさほど目立たないが、科学技術上の成果、人材の育成では顕著な実績を出してきている。合計 10 年になる基盤研究から産業化までのシームレスの連続した研究の成果で世界的に増加する代謝性疾患の主要因である食生活において負担感を伴わず嗜好性の高い食事を楽しむことが可能になる実用性と発展領域の広い科学技術を確立したことになる。

### (2) 当該事業（研究課題）の波及効果

#### 1) 科学技術的波及効果の評価

食の保有する 2 次機能のおいしさは舌、口腔内、で感じる味覚と臭覚を合わせて評価されている。味覚の 5 味に加え脂肪のおいしさを分子レベルで解明し、更に香りとの関連性を示したことはこの学問領域で世界的な成果である。食嗜好、食行動など行動科学に関連してくる人間理解に貢献してくる。

#### 2) 経済産業的波及効果の評価

食品産業での商品化の展開は早くないが着実に医療分野から開始され、アイテム数を増加させ、低カロリー食品への技術の展開が進行しているが、技術を応用している企業が共同研究機関に限定され

ている現状では物足りない印象である。

### 3) 社会的波及効果の評価

食品においしさを付与する際に、ダシで油脂を置き換えることが可能であることを示した。現時点では学術レベルでの知見に留まっている。調理、家政、食品学、栄養士レベルまで普及を急ぐ必要がある。

### 4) 人材育成効果の評価

日本における味覚研究のセンターとして次世代若手研究者を育成した。味覚の頭相と腸相を統合して理解する新規な研究分野を展開した。今後は行動科学と食の選択の関連を明確化することにより境界研究領域を開拓できる人材が育ってきている。

### (3) 当該研究課題に対する今後の発展への期待

科学技術としては脳科学研究との融合で行動科学の領域における食行動、心理学に大きな発展をもたらすことが期待される。食品産業においては高い嗜好性を持ちながら低カロリー食品の開発を通じて、ストレスのないおいしい健康的な食生活を提案できるであろう。

## 6. 成果論文

### (1) 研究者・機関ランキング

当該課題に関連する領域の論文を研究者・機関で集計した結果を以下に示す。

順位	著者名	論文数	シェア	順位	機関名	論文数	シェア
1	MCCLEMENTS DJ	62	0.7%	1	KYOTO UNIV	103	39.3%
2	GLATZ JFC	35	0.4%	1	UNIV ILLINOIS	103	39.3%
2	LEE J	35	0.4%	3	UNIV SAO PAULO	88	33.6%
4	LUIKEN JJFP	34	0.4%	4	UNIV TORONTO	84	32.1%
5	FEBBRAIO M	33	0.4%	5	UNIV MASSACHUSETTS	83	31.7%
5	FUSHIKI T	33	0.4%	6	CHINESE ACAD SCI	82	31.3%
7	BONEN A	30	0.3%	7	UNIV GUELPH	71	27.1%
8	ABUMRAD NA	28	0.3%	8	INRA	70	26.7%
8	DECKER EA	28	0.3%	9	MAASTRICHT UNIV	63	24.0%
8	LI Y	28	0.3%	9	UNIV MICHIGAN	63	24.0%
8	ZHANG Y	28	0.3%	11	HARVARD UNIV	58	22.1%
12	INOUE K	27	0.3%	12	OSAKA UNIV	55	21.0%
12	SCLAFANI A	27	0.3%	12	RUTGERS STATE UNIV	55	21.0%
14	BESNARD P	25	0.3%	12	UNIV ALBERTA	55	21.0%
15	KIM JH	23	0.2%	12	UNIV MARYLAND	55	21.0%
15	MATSUMURA S	23	0.2%	16	UNIV FLORIDA	54	20.6%
17	LEE JH	20	0.2%	16	WASHINGTON UNIV	54	20.6%
17	SALOMON RG	20	0.2%	18	CNRS	53	20.2%
17	TSUZUKI S	20	0.2%	18	UNIV TOKYO	53	20.2%
20	YANG Y	19	0.2%	20	UNIV CALIF SAN FRANCISCO	51	19.5%

(注1) 研究者・機関共に論文数20位以内(同順位含む)を示している。

(注2) 網掛けとなっている研究者名は当該課題に直接関与した研究者を表す。また、網掛けとなっている機関名は、



それら研究者の所属機関（当該課題の研究期間終了時点）を表す。

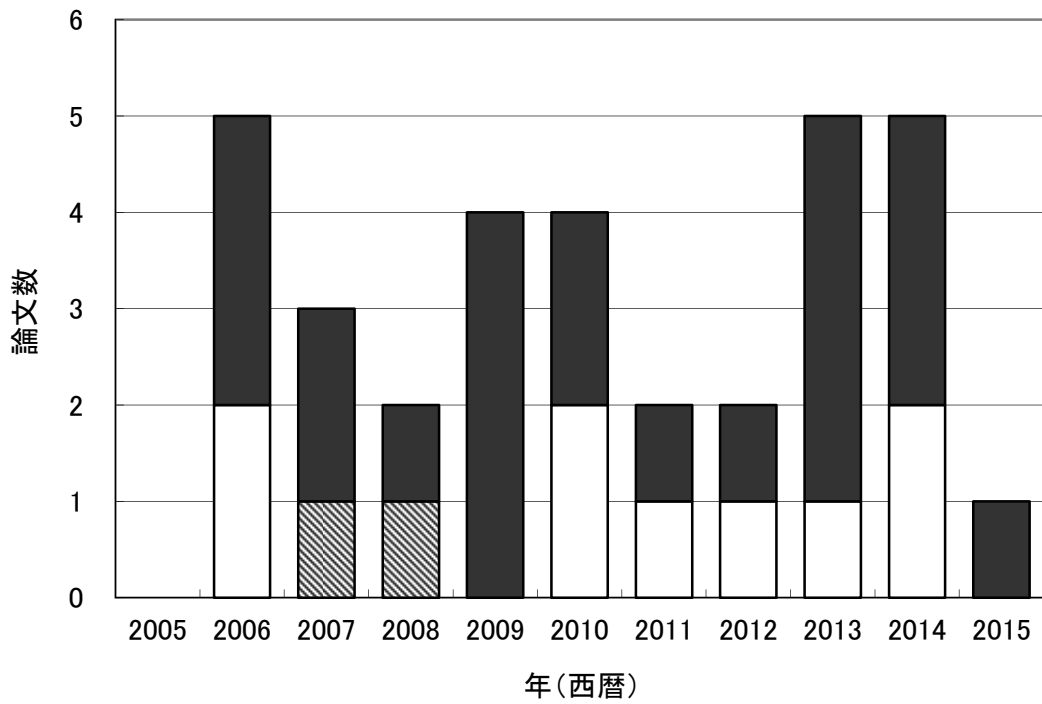
なお、当該課題に関連する領域の論文は、トムソン・ロイター社の学術文献データベース Web of Science において、以下の条件で定義した。

条件 1： 論文発表年が左記のいずれかに該当	2005 年～2015 年
条件 2： Web of Science 分野が左記のいずれかに該当	BIOCHEMISTRY MOLECULAR BIOLOGY BIOTECHNOLOGY APPLIED MICROBIOLOGY CHEMISTRY FOOD SCIENCE TECHNOLOGY RESEARCH EXPERIMENTAL MEDICINE BEHAVIORAL SCIENCES NEUROSCIENCES NEUROLOGY PSYCHOLOGY PHARMACOLOGY PHARMACY BIOPHYSICS CELL BIOLOGY NUTRITION DIETETICS PHYSIOLOGY
条件 3： タイトル、概要、キーワードに左記のいずれかの語句を含む	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Adrenal efferent sympathetic nerve</li> <li>・ Licking</li> <li>・ licking behavior</li> <li>・ hydrophobic residues</li> <li>・ Carbohydrate structure</li> <li>・ Beta-endorphin</li> <li>・ oxidized low-density lipoproteins</li> <li>・ beta-Endorphin</li> <li>・ binding inhibition</li> <li>・ long-chain fatty acids</li> <li>・ VMH</li> <li>・ corn oil</li> <li>・ Pro-opiomelanocortin</li> <li>・ Corn oil</li> <li>・ Autonomic nerve</li> <li>・ palatability</li> <li>・ Operant conditioning</li> <li>・ endurance exercise</li> <li>・ reward system</li> <li>・ CD36</li> </ul>
検索論文数	9,266 件

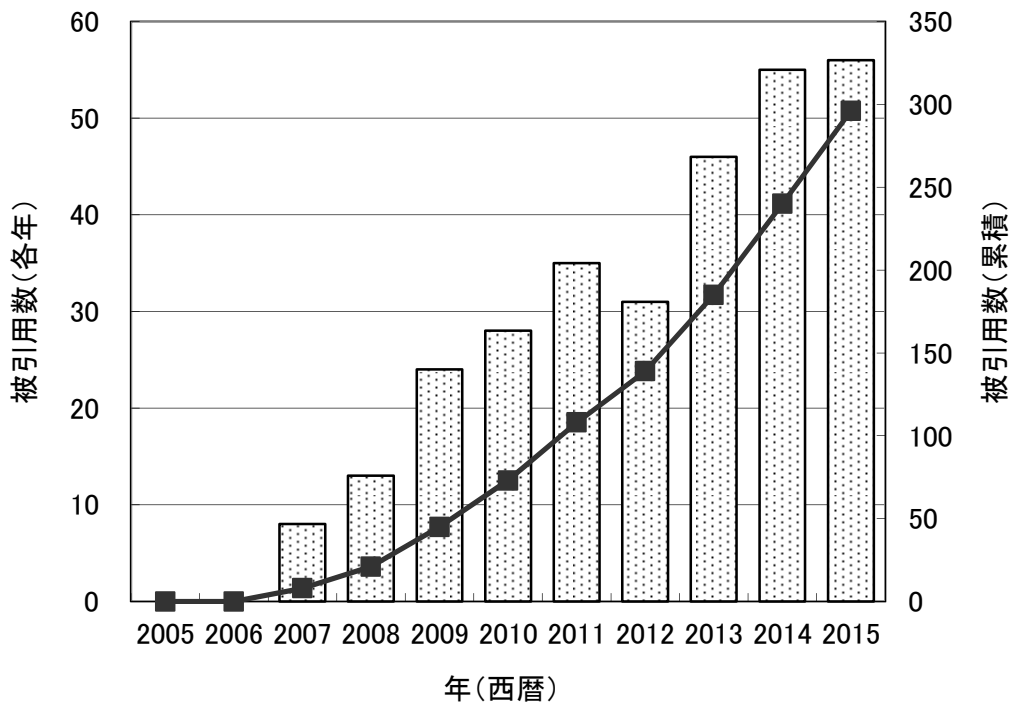
(注)「検索論文数」は条件 1～3 を全て満たす論文の件数を表す。「検索論文数」に含まれる論文を集計して研究者・機関ランキングを作成。

## (2) 主要成果論文数・被引用数

当該課題の主要成果として把握されている論文について、論文数と被引用数の推移を以下に示す。



□和文誌    ▨英文誌 (WoS非収録)    ■英文誌 (WoS収録)



▨被引用数(各年)    ■被引用数(累積)

(注1) 上図の「英文誌 (WoS 収録)」とは、Web of Science 上で同定できた論文を示す。また、下図の被引用数は、Web of Science 上で同定できた論文のみを対象に集計している。

(3) h-index

上記で示した Web of Science 上で同定できた論文の h-index は 10 であった。

(4) 被引用数上位論文

No.	論文タイトル	著者	出典	発表年	被引用数
14	GPR expression in the rat taste bud relating to fatty acid sensing	Matsumura, S; Mizushige, T; Yoneda, T; Iwanaga, T; Tsuzuki, S; Inoue, K; Fushiki, T	BIOMEDICAL RESEARCH-TOKYO, 28, 49-55	2007	94
20	Colocalization of GPR120 with phospholipase-C beta 2 and alpha-gustducin in the taste bud cells in mice	Matsumura, S; Eguchi, A; Mizushige, T; Kitabayashi, N; Tsuzuki, S; Inoue, K; Fushiki, T	NEUROSCIENCE LETTERS, 450, 186-190	2009	57
13	Reinforcing effect for corn oil stimulus was concentration dependent in an operant task in mice	Yoneda, T; Taka, Y; Okamura, M; Mizushige, T; Matsumura, S; Manabe, Y; Tsuzuki, S; Inoue, K; Fushiki, T	LIFE SCIENCES, 81, 1585-1592	2007	17
11	POMC and orexin mRNA expressions induced by anticipation of a corn-oil emulsion feeding are maintained at the high levels until oil ingestion	Mizushige, T; Kawai, T; Matsumura, S; Yoneda, T; Kawada, T; Tsuzuki, S; Inoue, K; Fushiki, T	BIOMEDICAL RESEARCH-TOKYO, 27, 227-232	2006	15
22	Intragastric infusion of glucose enhances the rewarding effect of sorbitol fatty acid ester ingestion as measured by conditioned place preference in mice	Matsumura, S; Yoneda, T; Aki, S; Eguchi, A; Manabe, Y; Tsuzuki, S; Inoue, K; Fushiki, T	PHYSIOLOGY & BEHAVIOR, 99, 509-514	2010	14
19	Contribution of gustation to the palatability of linoleic acid	Saitou, K; Yoneda, T; Mizushige, T; Asano, H; Okamura, M; Matsumura, S; Eguchi, A; Manabe, Y; Tsuzuki, S; Inoue, K; Fushiki, T	PHYSIOLOGY & BEHAVIOR, 96, 142-148	2009	14
18	Preference for dietary fat induced by release of beta-endorphin in rats	Mizushige, T; Saitoh, K; Manabe, Y; Nishizuka, T; Taka, Y; Eguchi, A; Yoneda, T; Matsumura, S; Tsuzuki, S; Inoue, K; Fushiki, T	LIFE SCIENCES, 84, 760-765	2009	13
16	Mercaptoacetate inhibition of fatty acid beta-oxidation attenuates the oral acceptance of fat in BALB/c mice	Matsumura, S; Saitou, K; Miyaki, T; Yoneda, T; Mizushige, T; Eguchi, A; Shibakusa, T; Manabe, Y; Tsuzuki, S; Inoue, K; Fushiki, T	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY, 295, R82-R91	2008	12
12	Inhibition of fatty acid beta-oxidation attenuates the reinforcing effects and palatability to fat	Suzuki, A; Yamane, T; Fushiki, T	NUTRITION, 22, 401-407	2006	11
10	Daily increase of fat ingestion mediated via mu-opioid receptor signaling pathway	Mizushige, T; Matsumura, S; Yoneda, T; Tsuzuki, S; Inoue, K; Fushiki, T	BIOMEDICAL RESEARCH-TOKYO, 27, 259-263	2006	10
25	Dietary fat ingestion activates beta-endorphin neurons in the hypothalamus	Matsumura, S; Eguchi, A; Okafuji, Y; Tatsu, S; Mizushige, T; Tsuzuki, S; Inoue, K; Fushiki, T	FEBS LETTERS, 586, 1231-1235	2012	9
26	Increased Levels of Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens and Amygdala of Rats by Ingesting a Low Concentration of a Long-Chain Fatty Acid	Adachi, S; Endo, Y; Mizushige, T; Tsuzuki, S; Matsumura, S; Inoue, K; Fushiki, T	BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 77, 2175-2180	2013	5
21	Assessing palatability of long-chain fatty acids from the licking behavior of BALB/c mice	Yoneda, T; Saitou, K; Asano, H; Mizushige, T; Matsumura, S; Eguchi, A; Manabe, Y; Tsuzuki, S; Inoue, K; Fushiki, T	PHYSIOLOGY & BEHAVIOR, 96, 735-741	2009	5
27	A Synthetic Peptide-Based Assay System for Detecting Binding between CD36 and an Oxidized Low-Density Lipoprotein	Tsuzuki, S; Takai, M; Matsuno, Y; Kozai, Y; Fujioka, M; Kamei, K; Inagaki, H; Eguchi, A; Matsumura, S; Inoue, K; Fushiki, T	BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 77, 132-137	2013	4
23	Effect of an intraduodenal injection of fat on the activities of the adrenal efferent sympathetic nerve and the gastric efferent parasympathetic nerve in urethane-anesthetized rats	Matsumura, S; Eguchi, A; Kitabayashi, N; Tanida, M; Shen, JA; Horii, Y; Nagai, K; Tsuzuki, S; Inoue, K; Fushiki, T	NEUROSCIENCE RESEARCH, 67, 236-244	2010	4
31	Unsaturated long-chain fatty acids inhibit the binding of oxidized low-density lipoproteins to a model CD36	Takai, M; Kozai, Y; Tsuzuki, S; Matsuno, Y; Fujioka, M; Kamei, K; Inagaki, H; Eguchi, A; Matsumura, S; Inoue, K; Fushiki, T	BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 78, 238-244	2014	3
28	Effects of Aroma Components from Oxidized Olive Oil on Preference	Nakano, K; Kubo, H; Matsumura, S; Saito, T; Fushiki, T	BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 77, 1166-1170	2013	3
29	Assessment of Key Amino-Acid Residues of CD36 in Specific Binding Interaction with an Oxidized Low-Density Lipoprotein	Takai, M; Tsuzuki, S; Matsuno, Y; Kozai, Y; Eguchi, A; Matsumura, S; Inoue, K; Fushiki, T	BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 77, 1134-1137	2013	3
24	NORADRENERGIC PROJECTIONS TO THE VENTROMEDIAL HYPOTHALAMUS REGULATE FAT METABOLISM DURING ENDURANCE EXERCISE	Miyaki, T; Fujikawa, T; Kitaoka, R; Hirano, N; Matsumura, S; Fushiki, T; Inoue, K	NEUROSCIENCE, 190, 239-250	2011	3
30	Further validation of unsaturated long-chain fatty acids as inhibitors for oxidized low-density lipoprotein binding to CD36 via assays with synthetic CD36 peptide-cross-linked plates	Kozai, Y; Tsuzuki, S; Takai, M; Eguchi, A; Matsumura, S; Inoue, K; Fushiki, T	BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 78, 839-842	2014	1

(注 1) 最左列の番号は、資料編に掲載の成果論文リストの番号と対応している。

(注2) 当該課題の成果として Web of Science 上で同定できた論文の内、被引用数上位 20 件を示している。

## 7. 実用化データ（特許出願、実用化例）

### (1) 特許出願（公開特許）

公開番号	発明の名称	出願人	発明者	出願日	登録番号
特開 2008-237032	高嗜好性食品	江崎グリコ株式会社	伏木 亨 井上 和生 都築 巧 松村成暢 米田 武志	2007.03.23	

### (2) 実用化例

- 脂肪酸製剤を添加して嗜好性を高めた低カロリー(80kcal)アイスクリームのシリーズが江崎グリコ株式会社より上市された。
- 脂肪酸製剤を改良して、さらに嗜好性の高いアイスクリームシリーズが発売された。

## 第6節 アブラナ科作物ゲノムリソースおよびプラントアクティベーターを利用した新規病害防除法の開発

新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業（若手研究支援型：平成19年度～21年度）

研究代表者：鳴坂 義弘（所属〔岡山県生物科学総合研究所〕）

	中課題	所属（事業当時）	研究者
①	新規プラントアクティベーターの検索および評価と病害応答診断アレイの開発	岡山県生物科学総合研究所	鳴坂 義弘
②	病害応答診断技術開発のためのハクサイゲノムリソースとデータベースの整備	独立行政法人 理化学研究所 バイオリソースセンター	安部 洋
③	ハクサイゲノムリソースを利用した土壌病害応答診断技術の開発	独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 野菜茶業研究所	畠山 勝徳

ヒアリング協力者：鳴坂 義弘（現所属〔岡山県農林水産総合センター 生物科学研究所〕）

ヒアリング実施日：平成27年11月19日

### 1. 研究の背景と位置づけ

#### (1) 開始時の研究分野や社会の動向

病害は食料の安定生産を阻害する最大の要因であり、世界の食料生産の約15%、8～10億人分に相当する作物が病害により失われていた。一方、病害の防除に使用されている殺菌剤を中心に据えた現行の栽培方法は、他方「環境」および「生態系」への影響（殺菌剤使用による耐性菌の出現）が懸念されており、環境にやさしい新しい病害防除法の開発が求められていた。このような状況の中、植物が持つ内在性の防御システムを活性化して病害を防除する化合物であるプラントアクティベーター（植物活力剤、病害抵抗性誘導物質）は、生態系自体への直接の影響は少なく環境に対する負荷を大幅に軽減することが期待されていた。

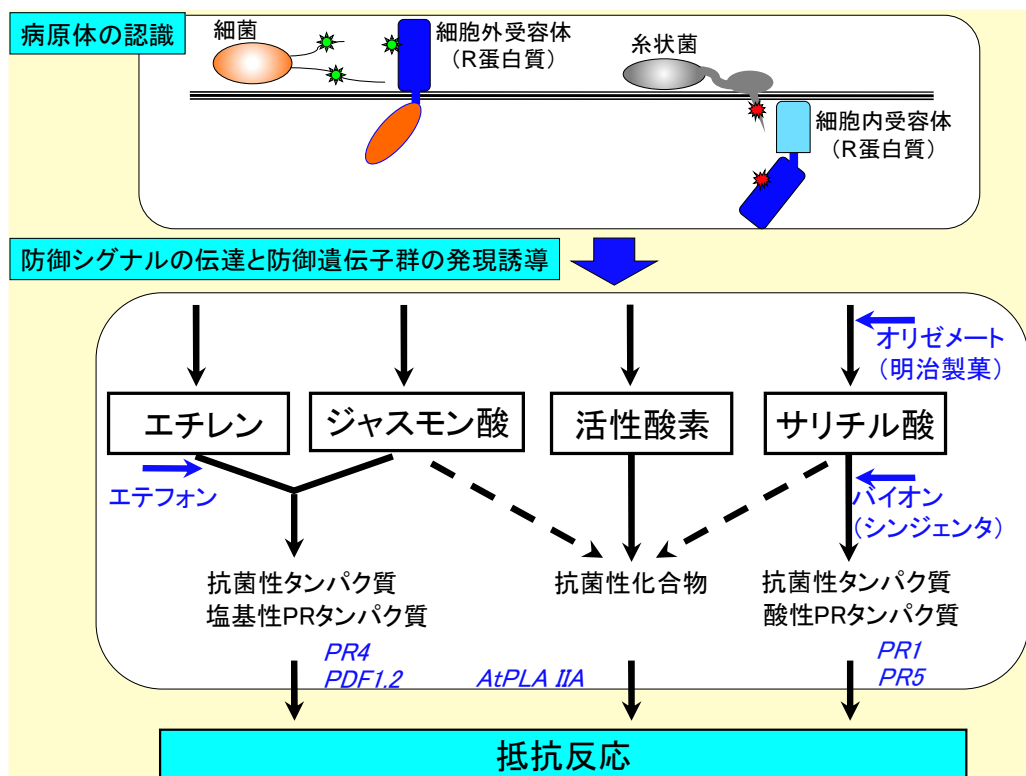


図 3-41 プラントアクティベーターのしくみ

研究代表者は農業環境技術研究所においてポスドクであったときからプラントアクティベーターの研究に着手した。その当時、プラントアクティベーターは、環境負荷低減型であることから着目され始めた頃であり、その研究者も少なかった。その後、プラントアクティベーターに関して様々な研究を行う中、平成 16 年から NEDO (新エネルギー・産業技術総合開発機構) による若手研究グラントによる、プラントアクティベーターを系統的に探索・作成する研究プロジェクト (当初 3 年間に加え、2 年間延長、さらに継続プロジェクトとして 4 年間) を実施した。それ以前は、プラントアクティベーターとしてはイネのプロベナゾール (商品名「オリゼメート」他) など製品化例は限られており、それも、殺菌剤の開発中に偶然に発見されたものであった。

NEDO 若手研究グラントプロジェクト (以下 NEDO プロジェクトと記載する) の結果、プラントアクティベーター機能を有する化合物をスクリーニングする標準的なシステムが出来たので、それを動かし、化合物のスクリーニングを行い、プラントアクティベーターとして有望な物質を得るために、生研センターの当該事業に応募した。

## (2) 応募の目的／他制度への応募状況

生研センターの本事業による助成は、その予算規模が大きく目立っており、研究代表者は当初からその獲得を念頭にしてきた。また、研究代表者と研究分担者の安部氏は共にポスドクとして JIRCAS (国際農林水産業研究センター) に在籍しており、生研センターの本事業についてはよく知っていた。NEDO プロジェクトの終了を控え、当該助成による研究の継続を狙った。

NEDO プロジェクトの成果として、モデル作物でプラントアクティベーター機能を有する化合物をスクリーニングするための標準的なシステムが出来ていたため、それを利用して化合物のスクリーニングを行い、プラントアクティベーターを中心とした環境負荷低減型の病害防除技術を確立するための基盤整備を行うことを目的に、本事業に応募した。

なお結果として、NEDO プロジェクトでの延長が認められ、NEDO では基礎研究、本事業では製品化につながるような化合物を得るためのスクリーニングという切り分けを行い、研究を進めることとした。

### (3) 研究の狙い

当時、イネのプラントアクティベーター製品としては明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）の「オリゼメート」と住友化学株式会社による「スタウト」（バイエル社の物質であるイソチアニルを使う）があった。

研究代表者はイネ以外の作物でのプラントアクティベーターの実用化を目指した。

また、モデル植物（シロイヌナズナ）によるスクリーニングシステムが NEDO プロジェクトにより出来ており、それを実際の作物（ハクサイ）に応用することが期待され、モデルでの基礎研究の意味を世に示すことも狙いとした。

表 3-1 殺菌剤とプラントアクティベーターの特性比較

病害防除剤(殺菌剤) プラントアクティベーター		
ターゲット	病原菌 (殺菌性、生育阻害)	植物自身の 防御システム
効果の持続性	短い	長い
スペクトラム	限定的	広範囲
環境への影響	懸念有り	小さい
耐性菌の出現性	高い	低い

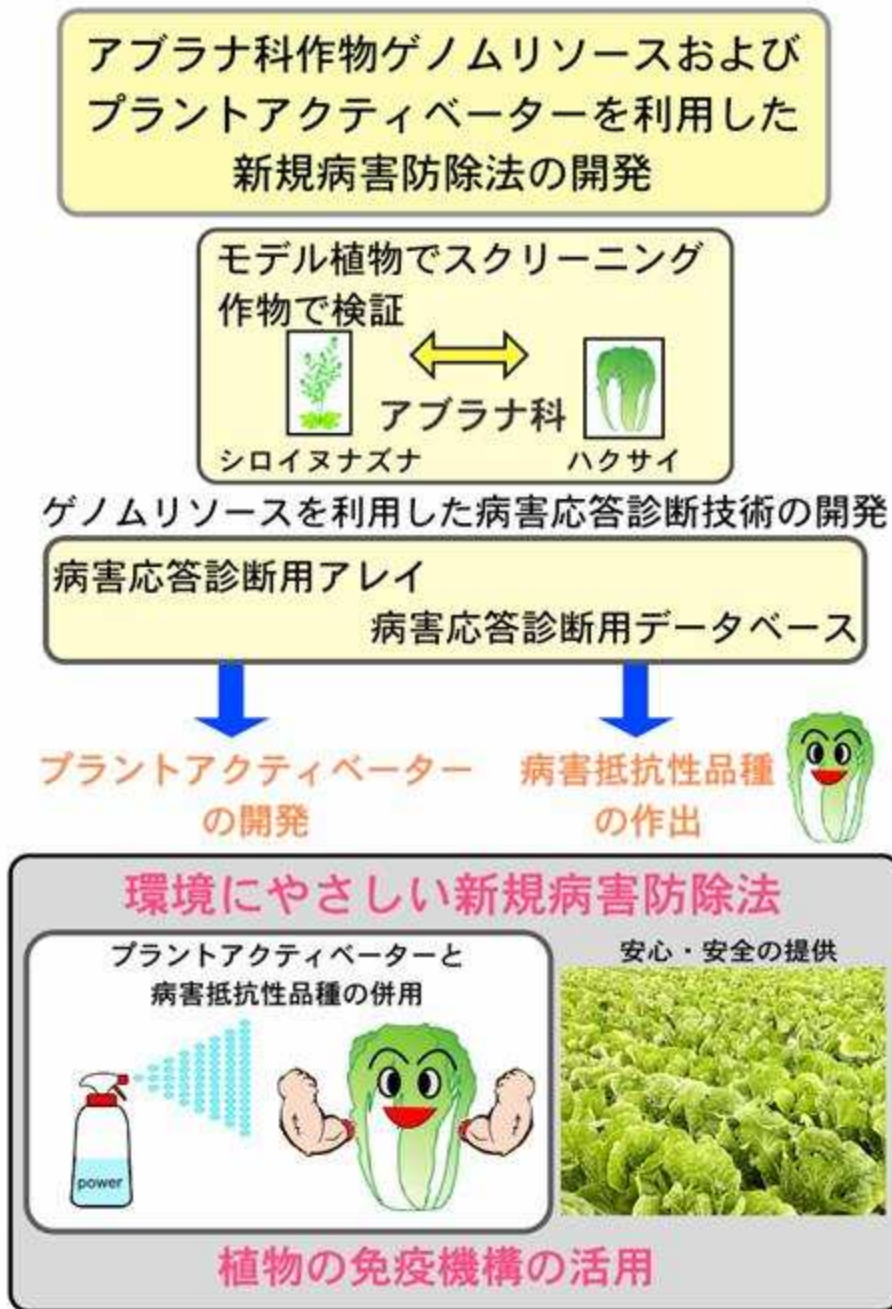


図 3-42 研究イメージ

(4) 当該事業の意義

基本的システムとしてはモデル作物についての NEDO プロジェクト成果があり、本事業により、その応用として化合物のスクリーニングが可能になった。

なお、当該事業に採択されなかった場合、NEDO プロジェクトの延長が得られていたため、その予算

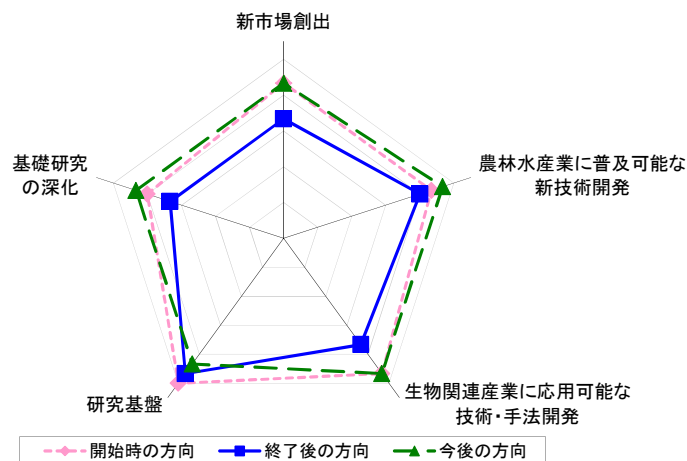


を活用しつつ、当該事業には再提案を行っただろうとの研究代表者の見方が得られた。その場合、本研究の進展は、小規模となり、遅れた可能性が考えられる。

この意味で、当該事業は、基盤となる成果技術を活用し、その先に産業利用への展開を目指すとともに、新たな科学技術的な分野を開くような発見につながった本研究の進展に寄与したと言える。

## 2. 研究の展開

研究者へのアンケートおよびヒアリングの調査の結果（「当てはまる」「多少当てはまる」「どちらとも言えない」「あまり当てはまらない」「全く当てはまらない」の5つの回答）をスコア化し、事業の開始時、終了時、今後の研究の方向性をレーダー図で示した。なお、未回答は、「どちらとも言えない」として集計した。



本事業で実施された研究課題は、プラントアクティベーターの実用化を目指すとともに、モデル植物によるスクリーニングシステム構築という基礎研究の意味を世に示すことであった。このため、事業当初は生物関連研究における研究基盤整備とともに、新しい製品開発、農林水産業で利用できる新技術開発および生物関連産業で利用可能な新技術創出としての要素が強かった。

本事業の顕著な成果として「デュアル抵抗性遺伝子モデル」が発見されたこともあり、事業終了時においては、基礎研究分野の基本的な要素課題解決の方向性が相対的に強まった。

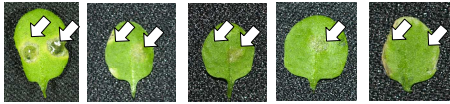
今後の方向性としては、企業との連携によるプラントアクティベーターの開発が進みつつあり、また、応用対象植物の幅が広がるなど、新しい製品の開発、および農林水産業で利用できる新技術開発や生物関連産業に応用可能な技術・手法開発が重視されている。

事業の開始時から今後の展望までの全体像を示した。

## 事業期間中の研究成果

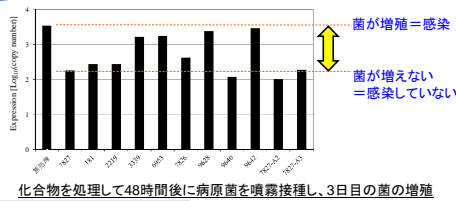
### 新規プラントアクティベーターの検索および評価と病害応答診断アレイの開発

- ・大規模スクリーニング
- ・138個の新規プラントアクティベーター候補化合物を取得



新規化合物(No.1~4)を前処理することで、その後の炭疽病菌の感染を抑制した。

- ・根こぶ病、黄化病、炭疽病及び黒斑細菌病などに対して防除効果を有する化合物を取得



### 病害応答診断技術開発のためのハクサイゲノムリソースとデータベースの整備

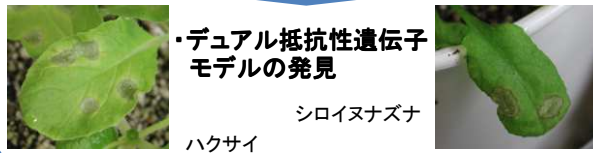
- ・ハクサイ完全長cDNAライブラリー及びハクサイ根ESTライブラリーなどからユニークな10,000クローンを取得

### ・ハクサイマイクロアレイを構築



## ハクサイゲノムリソースを利用した土壌病害応答診断技術の開発

- ・アブラナ科野菜類炭疽病菌、青枯病菌、トマト斑葉細菌病菌に対するシロイヌナズナ抵抗性遺伝子(*RPS4*と*RRS1*)を同定



### ・デュアル抵抗性遺伝子モデルの発見

### デュアル抵抗性遺伝子モデル



## その後の展開

### デュアル抵抗性遺伝子モデルの研究

- ・2つの抵抗性蛋白質の同時導入で複数の植物種(ナス科のトマト、タバコ、アブラナ科のナタネ、コマツナ、ウリ科のキュウリ)に抵抗性を付与



### ハクサイゲノムプロジェクト (国際貢献)

- ・中国の研究者と共同研究(NEDO)
- ・中国・韓国主導のハクサイプロジェクトに、日本が一定のポジションを構築

### 企業によるプラントアクティベーター開発

- ・OATアグリオ株式会社と共同開発 (2万種の化合物をスクリーニング、キュウリ等を対象)

## 今後の展開

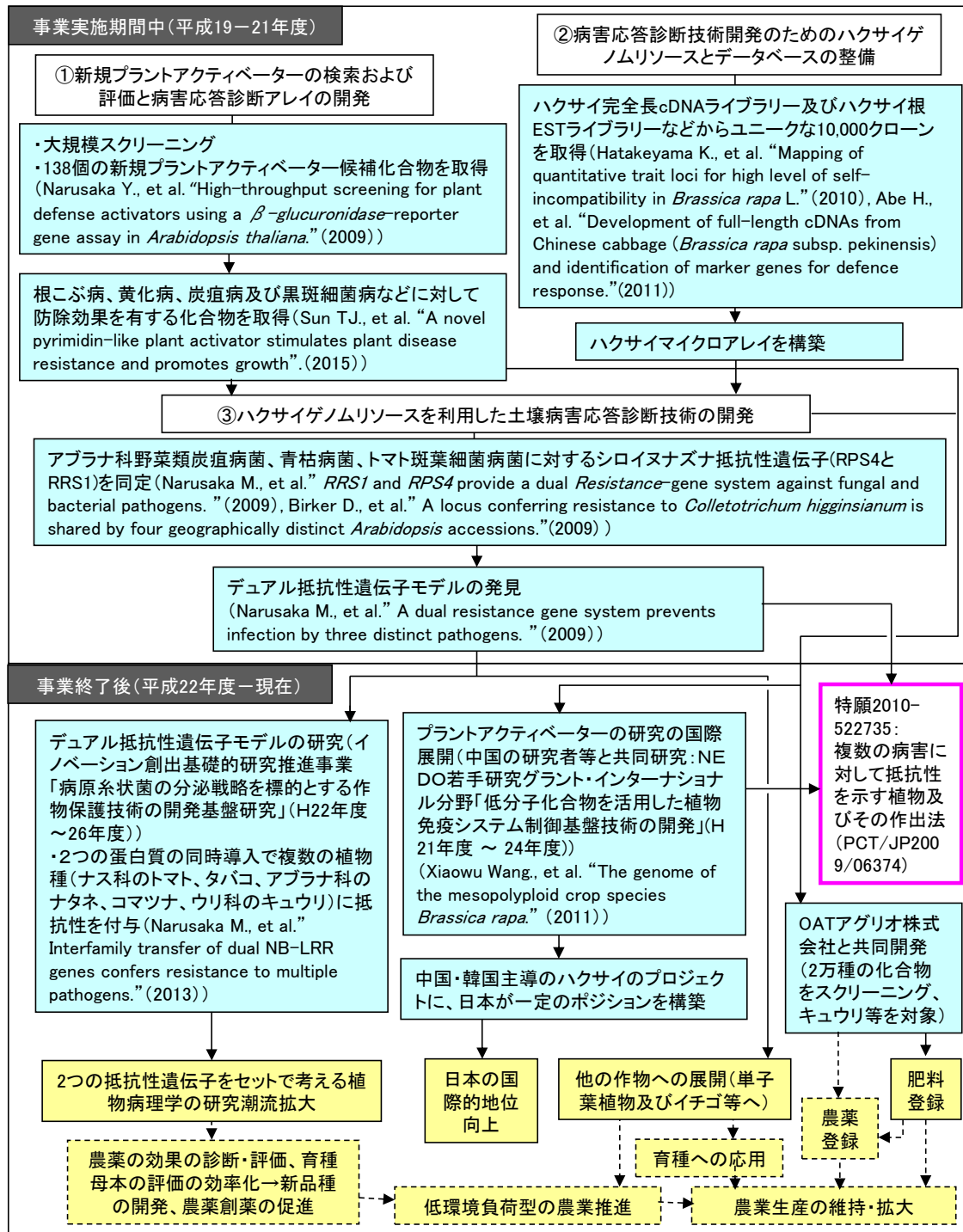
2つの抵抗性遺伝子をセットで考える植物病理学の研究潮流拡大

他の作物への展開(単子葉植物及びイチゴ等へ)

農薬・肥料登録への展開 育種への応用

文献調査・特許調査やインタビュー調査の結果を基に俯瞰図を作成し、下図に記した。

□ 中課題 □ 研究成果 □ 特許出願 □ 実用化 □ 効果



(注) 点線部は将来的に実現が期待されるものを意味する。

### 3. 当該事業における研究の実施状況

#### (1) 研究目的

本研究では、殺菌剤の使用量を低減するため、プラントアクティベーターを利用した新しい病害防除法の開発を目指し、アブラナ科のモデル実験植物であるシロイヌナズナで蓄積された情報を最大限活用できるアブラナ科作物のハクサイを対象に、ゲノムリソースおよびデータベースなどの研究基盤を整備して、多数の化学物質の中からプラントアクティベーター候補の検索と評価を行った。さらに、プラントアクティベーターの開発と併せて、病害抵抗性品種の育種を効率化するための病害応答診断技術の開発を目指した。

本課題で整備するハクサイゲノムリソースとこれを用いた病害応答診断技術は実用的なプラントアクティベーターの開発に貢献するだけでなく、診断技術を育種に適用することにより病害抵抗性品種の選抜を飛躍的に加速する可能性についても期待された。

#### (2) 研究内容

中課題ごとに以下の項目を実施した。

- ① 新規プラントアクティベーターの検索および評価と病害応答診断アレイの開発
  - ・ レポータージーン・アッセイシステムによる新規プラントアクティベーターの網羅的スクリーニング
  - ・ プラントアクティベーター候補資材の病害防除効果の評価と作用機作の解明
- ② 病害応答診断技術開発のためのハクサイゲノムリソースとデータベースの整備
  - ・ ハクサイ病害応答診断技術開発へ資するハクサイ病害応答性遺伝子群の単離
  - ・ ハクサイ病害応答性遺伝子のハクサイ病害応答診断アレイへの適応
- ③ ハクサイゲノムリソースを利用した土壌病害応答診断技術の開発
  - ・ ハクサイ類根部発現 EST 情報の蓄積とマイクロアレイの構築
  - ・ 根こぶ病病原体に対する応答遺伝子群の網羅的解析とプラントアクティベーターを利用した総合防除技術の開発研究

### (3) 研究体制

研究体制は以下の通りであった。

機関名	研究分担者 (○研究代表者)	担当中課題名
岡山県生物科学総合研究所	○鳴坂 義弘	新規プラントアクティベーターの検索および評価と病害応答診断アレイの開発
独立行政法人 理化学研究所 バイオリソースセンター	安部 洋	病害応答診断技術開発のためのハクサイゲノムリソースとデータベースの整備
独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 野菜茶業研究所	畠山 勝徳	ハクサイゲノムリソースを利用した土壌病害応答診断技術の開発

NEDO プロジェクトではモデル植物としてアブラナ科のシロイヌナズナを対象としたが、本研究ではモデルから実際の作物に応用するという、当時の課題に対応した、橋渡しを行う研究であった。

作物としては、ゲノム解析が完了したアブラナ科のモデル実験植物シロイヌナズナの情報を活用するため同科のハクサイを対象とした。当時、ハクサイはゲノム解析されておらず、完全長 cDNA も整備されていなかった。そこで、完全長 cDNA 作製のノウハウを有する理化学研究所バイオリソースセンターの安部氏を体制に組み入れた。また、ハクサイの育種について、ハクサイ全般を研究している農業・食品産業技術総合研究機構 野菜茶業研究所の畠山氏が分担した。これらを総括として研究代表者がまとめ、研究全体としてシロイヌナズナの情報をハクサイに入れることを狙った。

### (4) 研究成果

#### 1) 新規プラントアクティベーターの検索および評価と病害応答診断アレイの開発

既に構築したハイスループットスクリーニングシステム (図 3-43 参照) を利用して当初は数千個の化合物をスクリーニングする計画であったが、10,000 化合物 (50,000 スクリーニング) へスクリーニング規模を拡大したことで、当初に想定した十数個の候補化合物の取得を大きく超えて 138 個の候補化合物を得た。その結果、根こぶ病、黄化病、炭疽病および黒斑細菌病などに対して防除効果を有する化合物を得た。これにより新規プラントアクティベーターとして実用化可能な薬剤を確保できる可能性が一段と高まったと考えている。さらに、138 個の化合物中に共通の化学構造を有するものが含まれており、プラントアクティベーター開発のための重要な知見が得られた。



### 3) ハクサイゲノムリソースを利用した土壌病害応答診断技術の開発

環境負荷低減型の総合的病害防除法の一つとして、病害抵抗性品種の分子育種が考えられる。本課題により、アブラナ科野菜類炭疽病菌、青枯病菌、トマト斑葉細菌病菌に対するシロイヌナズナ抵抗性遺伝子(*RPS4*と*RRS1*)を同定し、デュアル抵抗性遺伝子モデルの発見に至った。

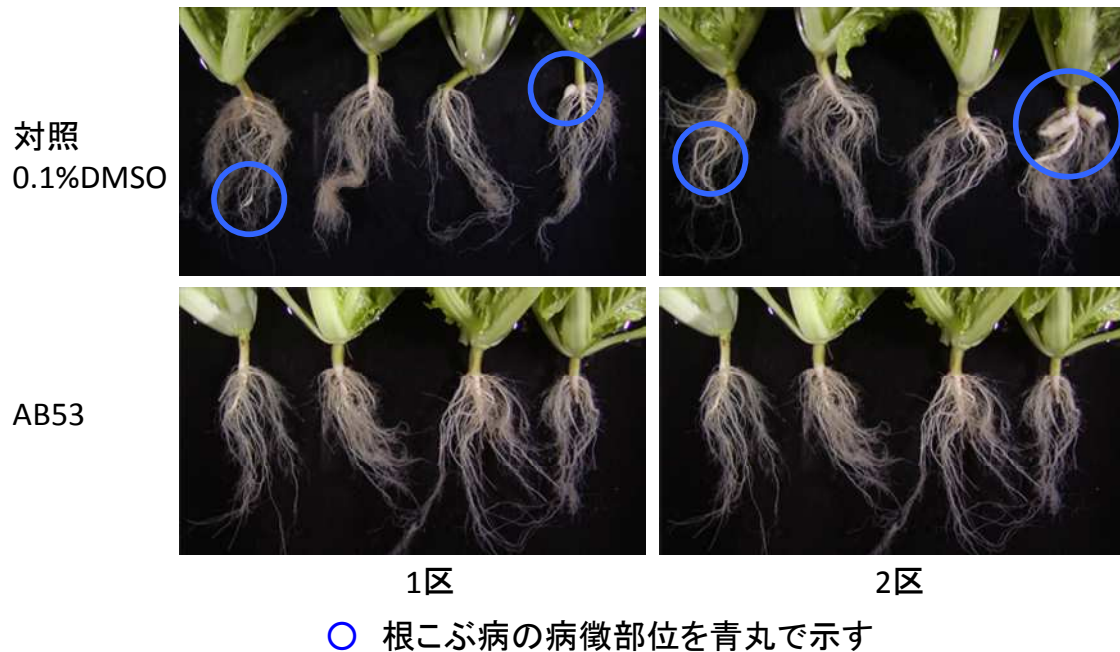


図 3-45 化合物 AB53 を処方した「無双」の根こぶ病菌接種 26 日目根部の病徴

## 4. 事業終了後の状況

### (1) 研究の発展状況

本研究が終了年度である平成 21 年度から平成 24 年度にかけて、NEDO 若手研究グラント・国際ナショナル型の研究課題「低分子化合物を活用した植物免疫システム制御基盤技術の開発」を、中国の研究者等と共同で実施した。同研究は、「植物免疫を活性化する低分子化合物の作用点を明らかにすることで植物免疫システムの理解を深め、その制御基盤技術の確立に貢献する」ことを目指すものであった。

同研究は本研究で実施したスクリーニングによるプラントアクティベーターの開発を引き継ぐものであり、その成果であるアブラナ科・ハクサイのデータを中国の国際コンソーシアムで発表したが、その論文が当該分野の世界的に権威がある雑誌「Nature Genetics」に掲載された。これは、本研究の発展成果として着目すべきものである。

また、平成 22 年度～26 年度には、生研センターによるイノベーション創出基盤的研究推進事業「病原糸状菌の分泌戦略を標的とする作物保護技術の開発基盤研究」を、理化学研究所および京都大学の研究者と共同で実施した。同研究では、以下に示す「デュアル抵抗性遺伝子」による病気のメカニズムを植物種を広げて解明した。

さらに、平成 26 年度～28 年度に向けて生研センターによる革新的技術創造促進事業（異分野融合

共同研究)「抵抗性誘導剤による革新的ウィルス防除技術の開発」を実施している。同研究ではナス科のトマトやタバコなど、植物の免疫力を向上させるというプラントアクティベーターの原理を他の作物へ広げて研究している。具体的には、プラントアクティベーターにより植物の免疫力を向上することで、植物ウイルス病の革新的な防除技術を開発する。特に重要病害であるトマトモザイクウイルス(ToMV)を防除するプラントアクティベーターの開発を行っている。

また、平成26年度～30年度に向けて生研センターによるSIP戦略的イノベーション創造プログラム(次世代農林水産業創造技術)「持続可能な農業生産のための新たな総合的植物保護技術の開発」を実施している。同研究ではプラントアクティベーターのリード化合物の化学構造と生理活性の相関解析から活性中心基本構造を明らかにし既存剤が標的とするサリチル酸情報伝達系路に加えて複数の防御経路を活性化するプロトタイプ薬剤をデザインする。次いで、生物試験により、炭疽病の発生が問題となっている畑作物(野菜類;アブラナ科、バラ科、ウリ科、ナス科作物等)の炭疽病等の防除に効果的なプラントアクティベーター候補剤を開発する。同時に、これら候補剤について、咀嚼昆虫(ニジュウヤホシテントウ)に対する防除効果も検討する。特に、重要病害であるイチゴ炭疽病を防除するためのプラントアクティベーターを開発している。

企業との実用化にむけた活動としては、まず、本研究成果である化合物を明治製菓株式会社(現Meiji Seikaファルマ株式会社)に公開した。しかし、企業は自社開発の化合物による製品化を望む傾向があり、その後は進展していない。

現在はOATアグリオ株式会社とプラントアクティベーターの開発を実施している。同社はプラントアクティベーターを販売しているが、自社開発の化合物ではないので、外部で開発した化合物によるプラントアクティベーターの共同開発に前向きであると考えられた。同社はプラントアクティベーターを「バイオスティミュラント」と呼び、3つの重点領域の1つとして位置づけている。同社より2万種の化合物を受け取り、スクリーニングしており、作物としてはキュウリなどを対象に開発に取り組んでいる。(特許出願には至っているものの、現状ではまだ、実用化に至っていない。)

## (2) 新たな研究成果

特に着目すべき研究成果である「デュアル抵抗性遺伝子」の発見がなされた、生研センターによるイノベーション創出基礎的研究推進事業「病原糸状菌の分泌戦略を標的とする作物保護技術の開発基盤研究」について示す。

### 【研究目的】

病原糸状菌は世界の農業生産に深刻な被害をもたらしており、この脅威に対して、高い効果安定性を示すと同時に環境負荷の少ない作物保護技術の開発が求められている。病原糸状菌は、1,000種以上の分泌タンパク質(エフェクター)遺伝子を有していると予想されており、この膨大な数のエフェクターを駆使することで作物に病害を引き起こすが、その実態は不明である。本課題はこの病原糸状菌の分泌戦略を標的とし、防除化合物の開発と耐病性作物の創出基盤を構築することを目的とした。第一に、エフェクターの網羅的探索とその解析により、分泌戦略の実態解明を行い、この情報を基盤にしてエフェクター機能を阻害する新たな防除化合物を開発した。第二に、病原菌の分泌戦略に対する植物の対抗戦略を応用した作物保護技術の開発を行った。



これらにより、植物病原糸状菌のエフェクター研究およびデュアル抵抗性遺伝子の研究を、病害防除技術の開発に直結する形で推進することで、病原菌の分泌戦略をターゲットとする新しい耐病性戦略の開発を目指した。

【主な研究成果】

- これまでの植物病理学の常識では、1つの抵抗性遺伝子が1つの病気に対応しているということが当然と考えられていた。
- また、抵抗性遺伝子を異なる植物に導入しても働かないとされていた。
- しかし、本研究により、*RPS4* と *RRS1* という2つの抵抗性遺伝子がセットで働いていること、かつ、2つの抵抗性遺伝子は炭疽病、青枯病、トマト斑葉細菌病という3つの病気に対応していることが明らかになった。(図 3-46、図 3-47 参照)
- さらに、「病原糸状菌の分泌戦略を標的とする作物保護技術の開発基盤研究」では、シロイヌナズナだけでなく、同じアブラナ科のコマツナやナタネでも働くこと、さらに、別の科であるトマト、キュウリでも働くことを示した。(図 3-48 参照)
- これ以来、2つの抵抗性遺伝子をセットで考える植物病理学の研究の潮流が盛んになった。
- 成果は国際特許として PCT 出願した。主要国の特許を取得した。

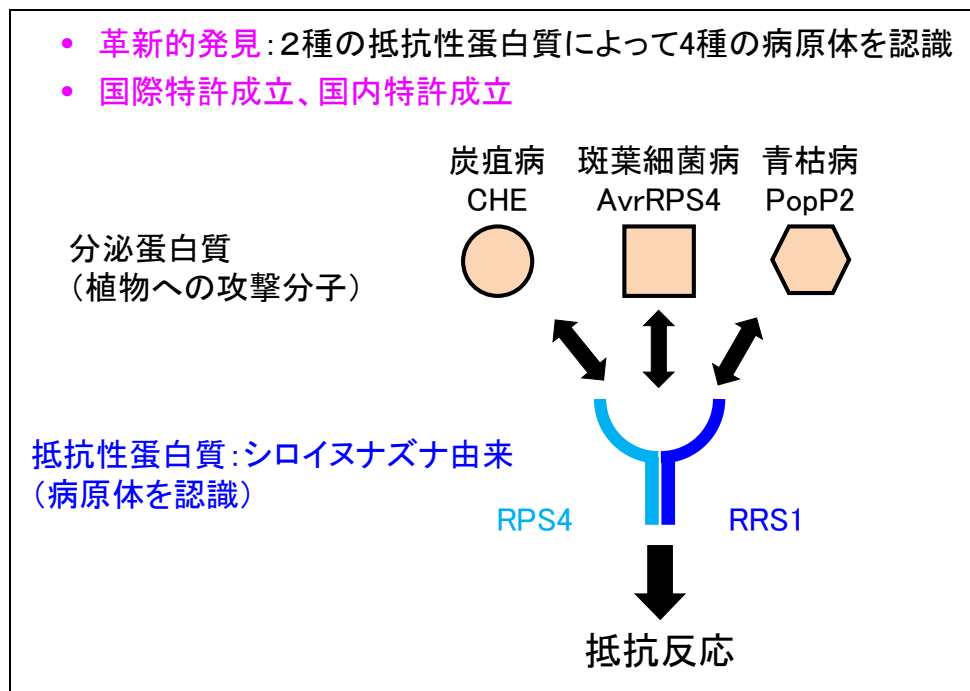


図 3-46 デュアル抵抗性蛋白質システムの発見

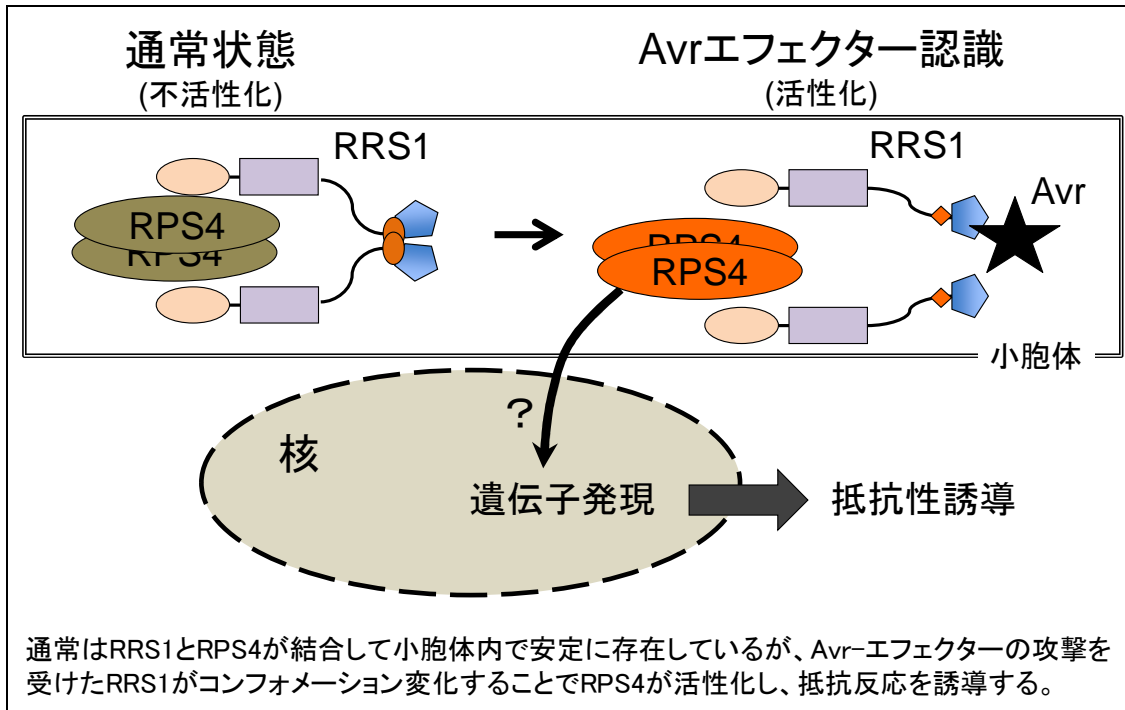


図 3-47 デュアルR蛋白質システムにおける抵抗性発現モデル

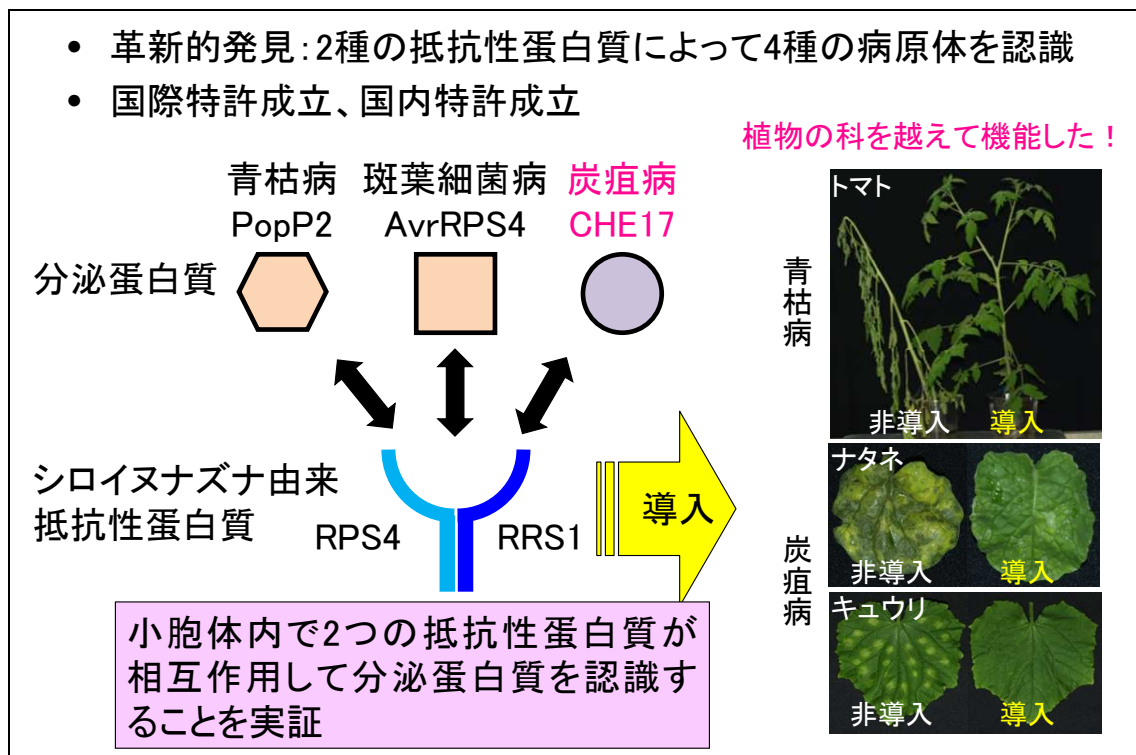


図 3-48 デュアル抵抗性蛋白質システムを用いた分子育種に成功

### (3) 波及効果

#### 1) 科学技術的波及効果

上述の「デュアル抵抗性遺伝子」に示したように、従来は、1つの抵抗性遺伝子が1つの病気に対応しているという考えであったのに対し、本研究とその後の発展研究により、2つの抵抗性遺伝子による病気のメカニズムを解明した。この成果は大いに新規性があり、世界から着目され、植物病理学における大きな1つの分野を作ったと言える。この成果が世界的な着目を得た証左として、例えば、International Congress of Molecular Plant-Microbe Interaction という国際会議で、発表者全員が鳴坂氏の研究をはじめに紹介し、絶賛した上で自分の研究の発表をしたということがある。

また、本研究により、プラントアクティベーターとして有望な化合物をスクリーニングするシステムが構築され、それが標準的なものとなった。

さらに、本研究の結果、プラントアクティベーターの研究意義がより幅広く認められ、科学研究費補助金の申請区分に関わるキーワードとして「プラントアクチベーター」が入るようになった。

#### 2) 経済産業的波及効果

経済産業的波及効果につながる本研究の出口としては農薬（または肥料）と育種がある。

農薬については、本研究成果の応用によるプラントアクティベーターの製品化などの実用化には至っていない。イチゴの炭疽病菌に効果がある化合物については農薬登録が目指されている。なお、農薬登録は期間や費用の面で負担が大きいため肥料登録という方向もある。ナス科のトマト等のウィルス病に効果がある化合物について肥料登録による製品化がなされ、農薬登録も目指されている。具体的にはA社から本研究の応用として肥料効果とプラントアクティベーター効果の両方を有する商品が肥料として販売されている。また、B社は本研究の応用商品を肥料として販売しているが、この農薬登録を目指している。

デュアル抵抗性遺伝子の研究応用に関しては、「病原糸状菌の分泌戦略を標的とする作物保護技術の開発基盤研究」プロジェクトが農水直轄事業（シーズ創成ステージ）となり、その発展ステージでトウモロコシ、ダイズおよびイチゴの育種を行っている。育種は基本的には遺伝子組換えであり、現状では、国内での普及が難しいと見られる。これに対し、遺伝子組換えの研究を進めつつ、その成果を従来型の育種に活用して同じ結果が得られるような方法も検討されている。その一方で、まずは海外に遺伝子組換え種子を販売するという方法もある。

なお、研究代表者が開発したシステムで様々な肥料として販売されている物質のプラントアクティベーター機能を評価している。

#### 3) 社会的波及効果

最も着目される社会的波及効果は、当該分野で世界的な権威がある雑誌 Nature Genetics に掲載された、中国・韓国主導であったハクサイのプロジェクトに、本研究成果を基礎として日本が一定のポジションを構築したことが上げられる。このことは、当該分野において日本の国際的な地位向上に貢献した。

また、健康や生態系への悪影響が懸念される殺菌性の化学農薬を使う代わりに、低環境負荷で農作物を病気に強くするプラントアクティベーターを用いることによる、安全・安心の向上も社会的波及

効果として期待される。

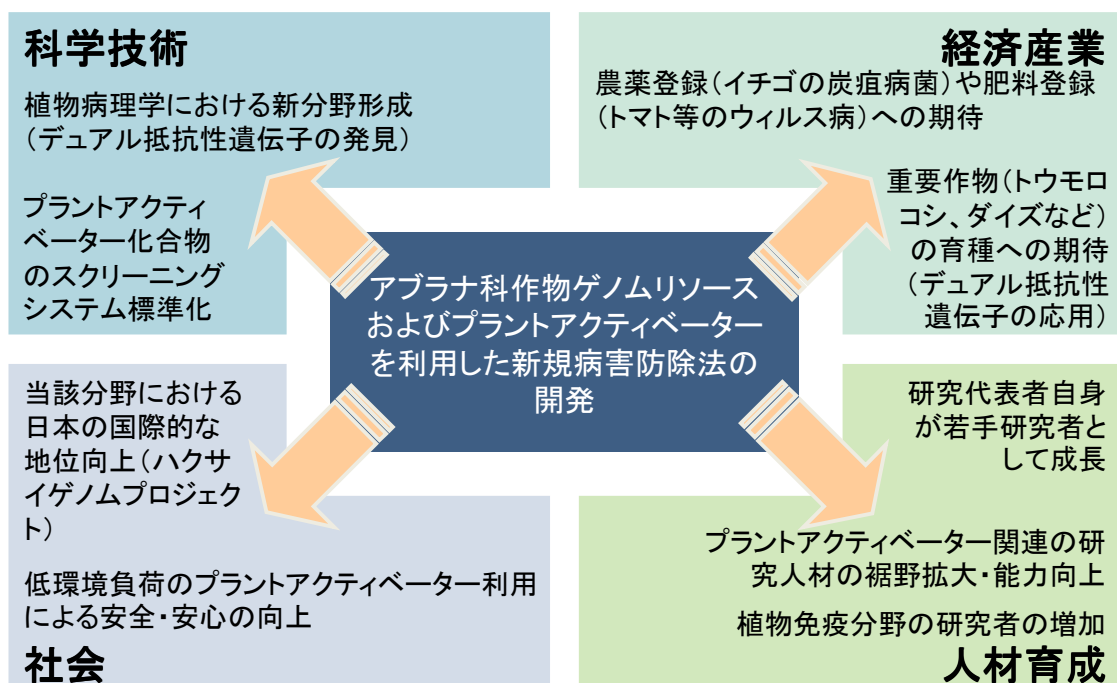
#### 4) 人材育成波及効果

人材育成については、研究代表者自身およびその共同研究者が若手枠で当該事業やその延長上に NEDO の助成を獲得し研究者として成長した効果が最も顕著であった。

本研究成果をベースとして様々なプラントアクティベーター関連のプロジェクトが立ち上がり、そこで、さまざまな研究者やテクニシャンが同分野に関わって成長したことから、当該分野の人材のすそ野が広がり、研究能力が向上した。

#### (4) 波及効果の分析

本調査結果、および研究者へのアンケートやヒアリングの結果から、波及効果に関して分析した。



本研究とその後の発展研究により、2つの抵抗性遺伝子による病気のメカニズム（デュアル抵抗性遺伝子）を解明し、世界から着目され、植物病理学における新たな分野を作った。また、本研究により、プラントアクティベーターとして有望な化合物をスクリーニングするシステムが構築され、それが標準的なものとなった。本研究成果の応用によるプラントアクティベーターの製品化などの実用化には至っていないが、上述の通り、肥料登録という形で2つ商品化されており、また、イチゴの炭疽病菌に効果がある化合物の農薬登録が目指されている。またトマト等のウィルス病に効果がある化合物について肥料登録による製品化がなされ、農薬登録も目指されている。また、デュアル抵抗性遺伝子の研究応用によるトウモロコシおよびダイズの育種が目指され、遺伝子組換えやその手法を用いた従来型育種による実用化が期待される。社会的波及効果としては、中国・韓国主導であったハクサイのプロジェクトに、本研究成果を基礎として日本が一定のポジションを構築することが出来、当該分

野で日本の国際的な地位向上に貢献した。また、低環境負荷のプラントアクティベーターを用いることによる、安全・安心の向上も社会的波及効果として期待される。人材育成面でも、研究代表者自身が若手研究者として成長し、また、プラントアクティベーター関連の研究人材の裾野が拡大し、能力が向上した。

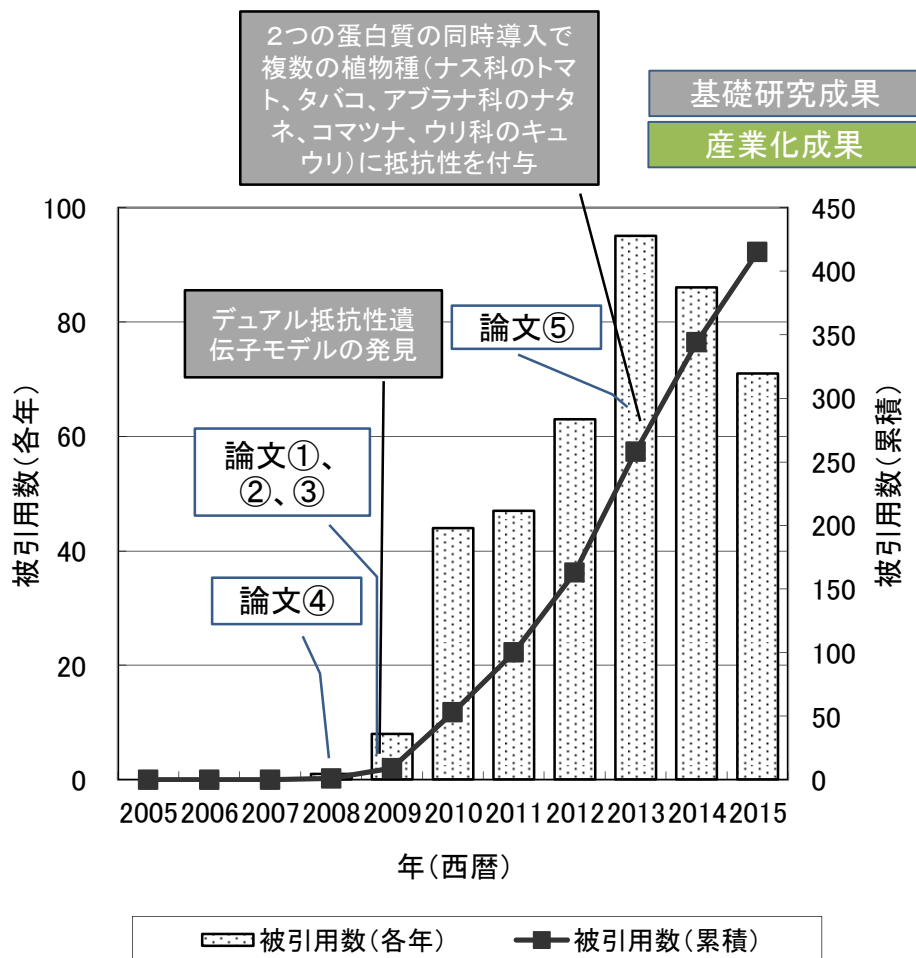
#### (5) 追跡チャート

アンケートおよびヒアリング調査結果をもとにして、事業期間中から現在まで論文被引用数のグラフに対して基礎研究成果をマッピングした図を作成した。

被引用件数の上位 5 論文は以下の通りである（以下丸数字は被引用件数の順位を示す）。

- ① ” Ethylene Modulates the Role of NONEXPRESSOR OF PATHOGENESIS-RELATED GENES1 in Cross Talk between Salicylate and Jasmonate Signaling” (PLANT JOURNAL, 2009)
- ② ” *RRS1* and *RPS4* provide a dual Resistance-gene system against fungal and bacterial pathogens.” (PLANT JOURNAL, 2009)
- ③ ” A locus conferring resistance to *Colletotrichum higginsianum* is shared by four geographically distinct *Arabidopsis* accessions.”
- ④ ” Function of jasmonate in response and tolerance of *Arabidopsis* to thrip feeding.” (PLANT AND CELL PHYSIOLOGY, 2008)
- ⑤ ” Comparative genomic and transcriptomic analyses reveal the hemibiotrophic stage shift of *Colletotrichum* fungi.” (NEW PHYTOLOGIST, 2013)

被引用件数の上位 5 論文を見てみると、最も被引用件数が多いのは①で事業後半に論文が発表され、被引用件数は 116 件に達している。同様に事業後半に発表された②、③も被引用件数がそれぞれ 99 件、52 件に達している。また、事業半ばに発表された④は被引用件数が 37 件に達している。また、事業終了後に発表された⑤も被引用件数が 36 件に達している。本事業の成果ならびに関連研究の成果として優れた論文が多く発表されたことがわかる。



## 5. 有識者コメント

### (1) 当該事業（研究課題）終了後の展開状況

当該事業の終了後、NEDOの研究課題「低分子化合物を活用した植物免疫システム制御技術」、引き続き生研センタープロジェクト「病原糸状菌の分泌戦略を標的とする作物保護」、「抵抗性誘導剤によるウイルス防除技術」および「総合的作物保護技術」を手がけ、新規病害防除法の開発に関する研究を大きく進展させた。「2つの抵抗性タンパク質の同時導入で複数の植物種に抵抗性を付与するメカニズムの解明」、「プラントアクティベーター（PA）研究の展開による中国・韓国主導のハクサイプロジェクトへの参画と成果の権威ある国際誌への掲載」、「PAによる免疫力向上を利用した植物ウイルス病の防除技術の開発」、「イチゴ炭疽病防除活性を有するPAの創出」は特筆される。また、PAの実用化を目指した民間企業との共同開発の推進も評価される。

### (2) 当該事業（研究課題）の波及効果

#### 1) 科学技術的波及効果の評価

当該研究とその後の研究の展開により、植物病害防除に有用なプラントアクティベーターのスクリーニングシステムが構築・標準化され、その科学技術的波及効果は大である。その過程における「デュアル抵抗性遺伝子モデル、および2つの抵抗性タンパク質の同時導入による複数の植物種への抵抗

性付与」に関する発見は、病害防除技術の観点のみならず、“抵抗性遺伝子は植物の種および科を超えて機能しない”という植物病理学の常識を覆した点でも非常に大きなインパクトを持ち、科学的価値は極めて高い。それらの延長線上にある、植物ウイルス病やイチゴ炭疽病防除剤の創出も興味深い。

## 2) 経済産業的波及効果の評価

構築されたプラントアクティベーター (PA) のハイスループットスクリーニング系を用いて高い PA 活性を有する化合物群が見出されているが、まだ農薬としての実用化には結びついていない。しかしながら、本スクリーニング系の確立そのものの産業経済的波及効果は大きく、今後、民間企業を巻き込んだ研究開発の展開による実用性を有する PA の開発が望まれる。デュアル抵抗性遺伝子の研究成果を応用した病害抵抗性作物の作出技術は、既に実用的段階に達しているが、遺伝子組換え作物の利用が制限されている国内での実用化は困難と思われる。海外での本技術の展開や製品の販売は可能であり、その点での産業経済的波及効果は大である。

## 3) 社会的波及効果の評価

人畜に対する毒性が低く、かつ環境影響の少ないプラントアクティベーター (PA) の農薬としての利用に対する社会的なニーズは大きい。有機合成的手法で実用化されている既存の PA 活性を有する農薬 (国内では主にイネ向けに 3 剤が上市) を凌駕する新規 PA に関する研究開発、特に野菜などのイネ以外の作物に適用可能な PA に関する研究開発が進展した場合の社会的波及効果を大きい。また、中国・韓国主導で進められていたハクサイのプロジェクトに参画して、PA の国際展開を果たし、成果が *Nature Genetics* 誌に掲載された点も当該分野における国際的な地位向上という面で評価される。

## 4) 人材育成効果の評価

本研究プロジェクトの成果をベースに NEDO 並びに生研センターの支援による幾つかの研究プロジェクトが立ち上がっている。これらのプロジェクトの遂行には大学や公的研究機関の多くの若手研究員や技術者が係わり、当該分野の人材育成に貢献したと思われる。なお、研究代表者自身が若手枠で当該事業をスタートし、その後の幾つかのプロジェクトを遂行する過程で一流の研究者に成長した点も特筆される。

### (3) 当該研究課題に対する今後の発展への期待

社会的ニーズの高い野菜にも適用可能なプラントアクティベーターの農薬としての開発を期待する。そのためには、当該プロジェクトで確立されたスクリーニング系に農薬メーカーなどが保有する膨大な数の化合物ライブラリー (農薬候補化合物) を供するのが効果的と思われる。また、秀でた研究成果である「デュアル抵抗性遺伝子の研究成果を応用した病害抵抗性作物の作出技術」が、海外のみならず何らかの形で国内でも活用されることを期待する。

## 6. 成果論文

### (1) 研究者・機関ランキング

当該課題に関連する領域の論文を研究者・機関で集計した結果を以下に示す。

順位	著者名	論文数	シェア	順位	機関名	論文数	シェア
1	GOSSEN BD	77	6.4%	1	CHINESE ACAD AGR SCI	271	22.5%
2	STRELKOV SE	74	6.2%	2	CHINESE ACAD SCI	227	18.9%
3	ALLEN C	63	5.2%	3	INRA	224	18.6%
4	LI Y	62	5.2%	4	USDA ARS	220	18.3%
5	ZHANG Y	60	5.0%	5	AGR AGRI FOOD CANADA	219	18.2%
6	HWANG SF	59	4.9%	6	NANJING AGR UNIV	210	17.5%
7	LI X	51	4.2%	7	UNIV WISCONSIN	157	13.1%
8	MCDONALD MR	50	4.2%	8	HUAZHONG AGR UNIV	155	12.9%
9	WU J	49	4.1%	9	UNIV FLORIDA	142	11.8%
10	WANG Y	48	4.0%	10	ARS	140	11.6%
11	WANG XW	46	3.8%	11	UNIV CALIF DAVIS	133	11.1%
12	VISSER RGF	42	3.5%	12	CHINA AGR UNIV	126	10.5%
12	WANG L	42	3.5%	12	CORNELL UNIV	126	10.5%
14	LIU Y	41	3.4%	14	ZHEJIANG UNIV	115	9.6%
15	LIM YP	40	3.3%	15	UNIV ALBERTA	102	8.5%
15	WANG J	40	3.3%	16	SEOUL NATL UNIV	96	8.0%
17	LI J	36	3.0%	16	WAGENINGEN UNIV	96	8.0%
17	ZHANG L	36	3.0%	18	CSIC	91	7.6%
19	PENG G	35	2.9%	19	HARVARD UNIV	87	7.2%
20	WANG H	34	2.8%	20	UNIV GUELPH	81	6.7%

(注1) 研究者・機関共に論文数20位以内（同順位含む）を示している。

(注2) 網掛けとなっている研究者名は当該課題に直接関与した研究者を表す。また、網掛けとなっている機関名は、それら研究者の所属機関（当該課題の研究期間終了時点）を表す。

なお、当該課題に関連する領域の論文は、トムソン・ロイター社の学術文献データベース Web of Science において、以下の条件で定義した。

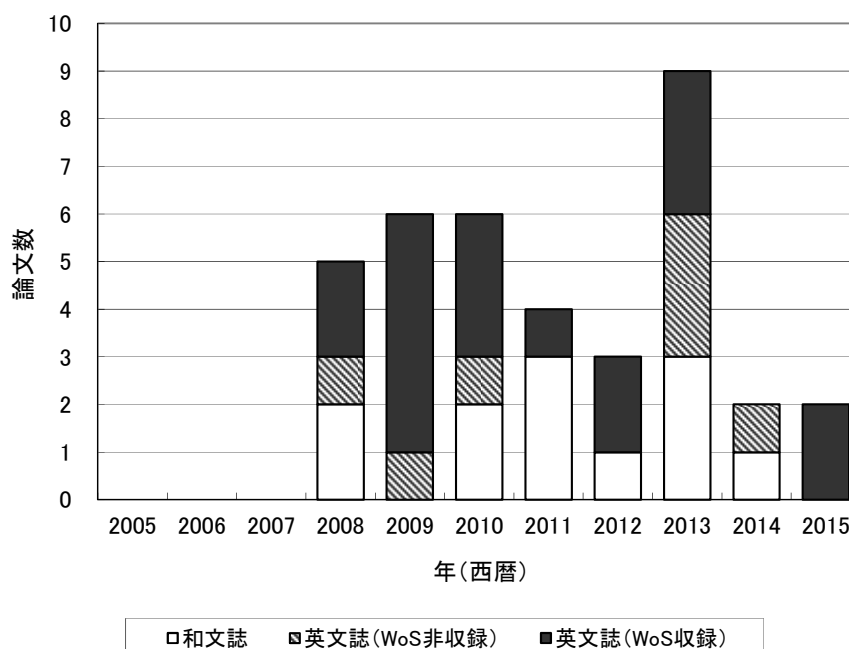


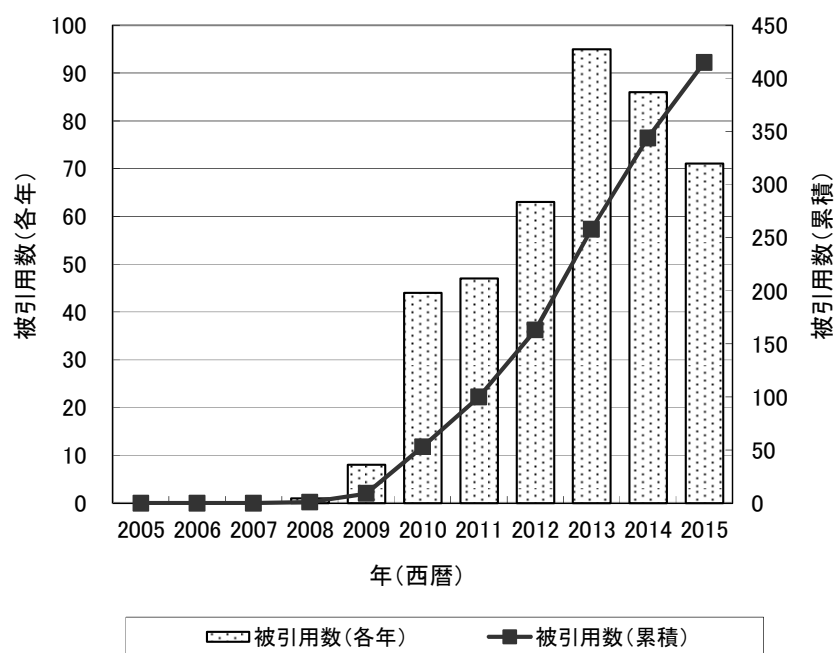
条件 1 : 論文発表年が左記のいずれかに該当	2005 年～2015 年
条件 2 : Web of Science 分野が左記のいずれかに該当	PLANT SCIENCES BIOTECHNOLOGY APPLIED MICROBIOLOGY AGRICULTURE GENETICS HEREDITY SCIENCE TECHNOLOGY OTHER TOPICS
条件 3 : タイトル、概要、キーワードに左記のいずれかの語句を含む	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PR-1 gene</li> <li>・ floral dip</li> <li>・ high-throughput screening system</li> <li>・ recessive resistance</li> <li>・ Abietic acid</li> <li>・ RPS4</li> <li>・ clubroot</li> <li>・ Plasmodiophora brassicae</li> <li>・ insect feeding</li> <li>・ Brassica rapa L.</li> <li>・ cell wall-degrading enzymes</li> <li>・ gray mold</li> <li>・ NPR1</li> <li>・ western flower thrips</li> <li>・ Frankliniella occidentalis</li> <li>・ Colletotrichum gloeosporioides</li> <li>・ histochemical staining</li> <li>・ Ralstonia solanacearum</li> <li>・ R gene</li> <li>・ R gene</li> <li>・ simple sequence repeat (SSR) markers</li> <li>・ penetration resistance</li> <li>・ CRb</li> <li>・ Brassica rapa</li> <li>・ fine mapping</li> <li>・ secondary metabolite</li> </ul>
検索論文数	9,465 件

(注)「検索論文数」は条件 1～3 を全て満たす論文の件数を表す。「検索論文数」に含まれる論文を集計して研究者・機関ランキングを作成。

## (2) 主要成果論文数・被引用数

当該課題の主要成果として把握されている論文について、論文数と被引用数の推移を以下に示す。





(注1) 上図の「英文誌 (WoS 収録)」とは、Web of Science 上で同定できた論文を示す。また、下図の被引用数は、Web of Science 上で同定できた論文のみを対象に集計している。

### (3) h-index

上記で示した Web of Science 上で同定できた論文の h-index は 9 であった。

#### (4) 被引用数上位論文

No.	論文タイトル	著者	出典	発表年	被引用数
21	Ethylene Modulates the Role of NONEXPRESSOR OF PATHOGENESIS-RELATED GENES1 in Cross Talk between Salicylate and Jasmonate Signaling	Leon-Reyes, A; Spoel, SH; De Lange, ES; Abe, H; Kobayashi, M; Tsuda, S; Millenaar, FF; Welschen, RAM; Ritsema, T; Pieterse, CMJ	PLANT PHYSIOLOGY, 149, 1797-1809	2009	116
17	RRS1 and RPS4 provide a dual Resistance-gene system against fungal and bacterial pathogens	Narusaka, M; Shirasu, K; Noutoshi, Y; Kubo, Y; Shiraishi, T; Iwabuchi, M; Narusaka, Y	PLANT JOURNAL, 60, 218-226	2009	99
16	A locus conferring resistance to Colletotrichum higginsianum is shared by four geographically distinct Arabidopsis accessions	Birker, D; Heidrich, K; Takahara, H; Narusaka, M; Deslandes, L; Narusaka, Y; Reymond, M; Parker, JE; O'Connell, R	PLANT JOURNAL, 60, 602-613	2009	52
14	Function of jasmonate in response and tolerance of Arabidopsis to thrip feeding	Abe, H; Ohnishi, J; Narusaka, M; Seo, S; Narusaka, Y; Tsuda, S; Kobayashi, M	PLANT AND CELL PHYSIOLOGY, 49, 68-80	2008	37
30	Comparative genomic and transcriptomic analyses reveal the hemibiotrophic stage shift of Colletotrichum fungi	Gan, P; Ikeda, K; Irieda, H; Narusaka, M; O'Connell, RJ; Narusaka, Y; Takano, Y; Kubo, Y; Shirasu, K	NEW PHYTOLOGIST, 197, 1236-1249	2013	36
19	Jasmonate-dependent plant defense restricts thrips performance and preference	Abe, H; Shimoda, T; Ohnishi, J; Kugimiya, S; Narusaka, M; Seo, S; Narusaka, Y; Tsuda, S; Kobayashi, M	BMC PLANT BIOLOGY, 9, 0-0	2009	20
22	Mapping of quantitative trait loci for high level of self-incompatibility in Brassica rapa L.	Hatakeyama, K; Horisaki, A; Niikura, S; Narusaka, Y; Abe, H; Yoshiaki, H; Ishida, M; Fukuoka, H; Matsumoto, S	GENOME, 53, 257-265	2010	12
26	Development of Full-Length cDNAs from Chinese Cabbage (Brassica rapa Subsp pekinensis) and Identification of Marker Genes for Defence Response	Abe, H; Narusaka, Y; Sasaki, I; Hatakeyama, K; Shin-I, S; Narusaka, M; Fukami-Kobayashi, K; Matsumoto, S; Kobayashi, M	DNA RESEARCH, 18, 277-289	2011	11
13	Gene coding for SigA-binding protein from Arabidopsis appears to be transcriptionally up-regulated by salicylic acid and NPR1-dependent mechanisms	Narusaka, M; Kawai, K; Izawa, N; Seki, M; Shinozaki, K; Seo, S; Kobayashi, M; Shiraishi, T; Narusaka, Y	JOURNAL OF GENERAL PLANT PATHOLOGY, 74, 345-354	2008	9
27	Identificaiton of a clubroot resistance locus conferring resistance to a Plasmodiophora brassicae classified into pathotype group 3 in Chinese cabbage (Brassica rapa L.)	Kato, T; Hatakeyama, K; Fukino, N; Matsumoto, S	BREEDING SCIENCE, 62, 282-287	2012	7
29	Fine mapping of the clubroot resistance gene CRb and development of a useful selectable marker in Brassica rapa	Kato, T; Hatakeyama, K; Fukino, N; Matsumoto, S	BREEDING SCIENCE, 63, 116-124	2013	6
24	The floral inoculating protocol: a simplified Arabidopsis thaliana transformation method modified from floral dipping	Narusaka, M; Shiraishi, T; Iwabuchi, M; Narusaka, Y	PLANT BIOTECHNOLOGY, 27, 349-351	2010	6
23	Monitoring fungal viability and development in plants infected with Colletotrichum higginsianum by quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction	Narusaka, M; Shiraishi, T; Iwabuchi, M; Narusaka, Y	JOURNAL OF GENERAL PLANT PATHOLOGY, 76, 1-6	2010	4
18	High-throughput screening for plant defense activators using a beta-glucuronidase-reporter gene assay in Arabidopsis thaliana	Narusaka, Y; Narusaka, M; Abe, H; Hosaka, N; Kobayashi, M; Shiraishi, T; Iwabuchi, M	PLANT BIOTECHNOLOGY, 26, 345-349	2009	4
36	Yeast Cell Wall Extract Induces Disease Resistance against Bacterial and Fungal Pathogens in Arabidopsis thaliana and Brassica Crop	Narusaka, M; Minami, T; Iwabuchi, C; Hamasaki, T; Takasaki, S; Kawamura, K; Narusaka, Y	PLOS ONE, 10, 0-0	2015	2
32	Identification of Arabidopsis accession with resistance to Botrytis cinerea by natural variation analysis, and characterization of the resistance response	Narusaka, M; Yao, N; Iuchi, A; Iuchi, S; Shiraishi, T; Narusaka, Y	PLANT BIOTECHNOLOGY, 30, 89-95	2013	2
28	Development of a model system comprising Populus as a model tree and Colletotrichum gloeosporioides as a model pathogen for studying host-pathogen interactions	Narusaka, M; Ohtani, M; Demura, T; Shimada, R; Shirasu, K; Narusaka, Y	PLANT BIOTECHNOLOGY, 29, 511-514	2012	1
37	A Novel Pyrimidin-Like Plant Activator Stimulates Plant Disease Resistance and Promotes Growth	Sun, TJ; Lu, Y; Narusaka, M; Shi, C; Yang, YB; Wu, JX; Zeng, HY; Narusaka, Y; Yao, N	PLOS ONE, 10, 0-0	2015	0

(注 1) 最左列の番号は、資料編に掲載の成果論文リストの番号と対応している。

(注 2) 当該課題の成果として Web of Science 上で同定できた論文の内、被引用数上位 20 件を示している。

## 7. 実用化データ（特許出願、実用化例）

### (1) 特許出願（公開特許）

公開番号	発明の名称	出願人	発明者	出願日	登録番号
再公表 10-013738	複数の病害に対して抵抗性を示す植物及びその作出法	岡山県 独立行政法人理化学研究所	鳴坂 義弘 鳴坂 真理 白須 賢	2009.07.29	特許 5516993
特開 2011-201825	ピリジルピリミジン誘導体を有効成分とする植物病害防除剤	岡山県	鳴坂 義弘 鳴坂 真理	2010.03.26	特許 5618235
特開 2012-153609	新規植物病害防除剤	Meiji Seikaファルマ株式会社	梅村 賢司 山本 一美 三富 正明 山本 憲太朗 鳴坂 義弘 鳴坂 真理	2011.01.21	

### (2) 実用化例

- 該当なし

## 第7節 こめトコトリエノールを活かす食品開発とこめアグリビジネスの展開

生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業（異分野融合研究開発型：平成17年度～21年度）

技術コーディネーター：宮澤 陽夫（所属〔国立大学法人東北大学 大学院農学研究科〕）

中課題		所属（事業当時）	研究代表者
①	血管新生阻害など米糠トコトリエノールの健康機能解析と食品への応用	国立大学法人東北大学	宮澤 陽夫
②	米糠トコトリエノールによる血管新生病予防に関するヒト臨床試験	日本医科大学	及川 眞一
③	トコトリエノール高生産イネの探索と育成	富山県農林水産総合技術センター	村田 和優
④	トコトリエノール分離技術の開発及びトコトリエノール高生産イネの栽培・調製技術の確立	独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構東北農業研究センター	木村 俊之
⑤	工業化に向けた高純度米糠トコトリエノールの製造システム開発	オルガノ株式会社	増田 隆之
⑥	米糠トコトリエノール食品の製造と事業展開	三和油脂株式会社	天野 義一

ヒアリング協力者：宮澤 陽夫（現所属〔国立大学法人東北大学未来科学技術共同研究センター〕）

ヒアリング実施日：平成27年11月16日

### 1. 研究の背景と位置づけ

#### (1) 開始時の研究分野や社会の動向

当時、社会の高齢化で血管新生病が増加し対策が急務であった。イネ(米)は我が国の基幹作物であるが、イネ総体での高度利活用・高付加価値化が期待されていた。また、こめ油製造時の副産物の有効活用や、こめ油産業の活性化、アジア地域への展開も期待された。

技術コーディネーターらは、本研究に先立ち、米の糠部に含まれる不飽和ビタミンE「トコトリエノール(T3)」に腫瘍細胞に由来する血管新生を強く阻害する作用を発見した。具体的には、腫瘍性の血管が血管新生阻害剤の影響を受けること、また、一般の新生阻害剤は副作用が強い一方でT3は副作用がないことを明らかにしていた。しかし当時は、T3を安価に生産できる見通しが得られていなかった。

なお、技術コーディネーターは、米に含まれるステロール脂質の分析など、こめ油の特性分析を始め、大豆、エンドウ豆などの豆類、穀類の脂質分析を専門としてきた。その中でこめ油は他の食用油と違う成分があり、こめ油精製時にスカム油として除去される部分に、ビタミンEやT3などの有用物質が含まれ、それを分析することを着想した。

## (2) 応募の目的／他制度への応募状況

当時、不飽和ビタミン E 「トコトリエノール(T3)」の生理機能については基本的な研究はできていたが、T3 の健康機能・安全性の評価、T3 高生産イネの育成および米糠 T3 製造技術開発や商品開発を行い、事業化を目指したチームとしての研究を行うためには、大規模な資金が必要であった。そのため、大規模な資金支援が得られる本事業に応募した。

また、基礎研究より出口まで見据えて行う助成は、食品・栄養関係では他にあまりなく、それができる本事業は貴重であり、さらに食品分野は農林水産省と厚生労働省、消費者庁の関心の狭間となる分野であり、基礎研究の助成が得にくい分野であり、本事業への応募が適切であった。

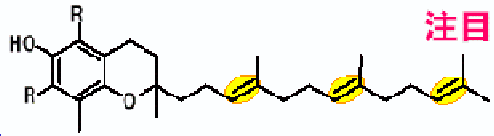
農林水産省の他の制度や文部科学省・関連機関の研究助成制度についても応募は検討されたが、実際に応募はなかった。

## (3) 研究の狙い

本研究により T3 の抗腫瘍効果や健康機能とその機構を明らかにするとともに、T3 を高生産するイネを育種し、さらに高純度な T3 を安価、大量に製造し、こめトコトリエノール産業を創出することを狙った。これらによる結果として、高齢者の健康維持への貢献はもちろん、世界規模で増大する医療費の抑制に貢献することを狙いとした。また、こめ油の搾油工程においてスカム油として除去する部分に、ビタミン E や T3 などの有用物質が含まれることを活用して米の高付加価値化を計り、生産者による増産を促進し、また T3 によるがん予防効果により消費者にとっての魅力を高め、米利用の拡大が望まれる中でその需要拡大に貢献することを期待した。

トコリエノール(T3)とは

注目の“スーパービタミンE”



- 米の“めか”に多い
- T3の血管新生阻害作用を発見

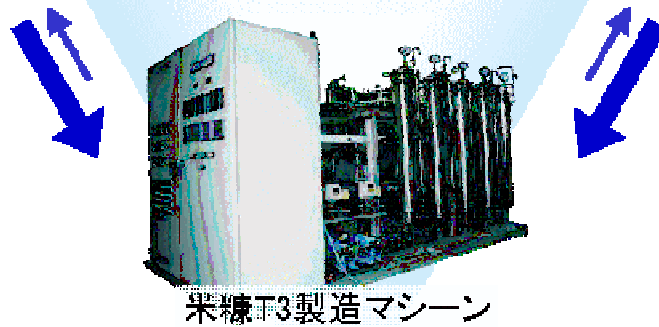
### T3の血管新生 予防効果の解明

作用機構解明  
ト〜臨床試験



### T3高生産イネの開発

T3高生産イネ作出  
イネ生産体制構築



### 新規米糠食品の開発

分離・精製プロセス  
T3大量製造機器

### 米糠及び米糠T3食品開発

図 3-49 研究イメージ

#### (4) 当該事業の意義

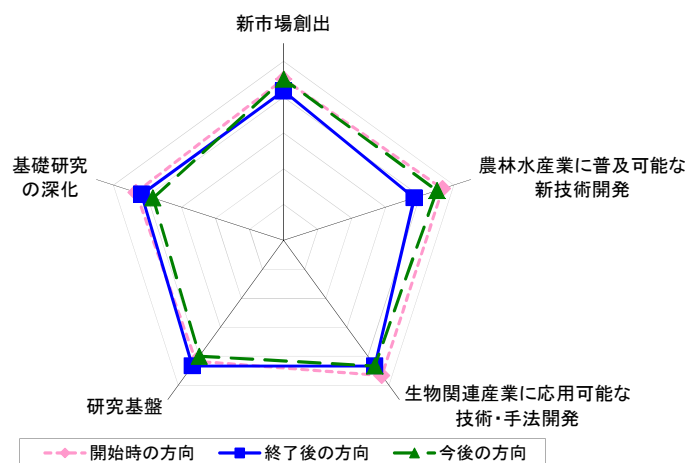
本研究は、当時ほとんど行われていなかった米糠やパーム油に特徴的に含まれるトコリエノールの腫瘍性血管新生阻害作用とその分子機構を明らかにするとともに、トコリエノールの生産技術の開発を行うものであり、基礎研究から出口まで見据えて行う事業は食品・栄養関連ではあまりなく、

本事業によりそれらを実施できたことは意義があった。

本研究が採択されていなかった場合、日本の当該研究分野は世界から大きく遅れをとり、本研究成果の一つである「日本ビタミン学会賞」の受賞はできなかったであろうとの証言が、技術コーディネーターより得られた。

## 2. 研究の展開

研究者へのアンケートおよびヒアリングの調査の結果（「当てはまる」「多少当てはまる」「どちらとも言えない」「あまり当てはまらない」「全く当てはまらない」の5つの回答）をスコア化し、事業の開始時、終了時、今後の研究の方向性をレーダー図で示した。なお、未回答は、「どちらとも言えない」として集計した。



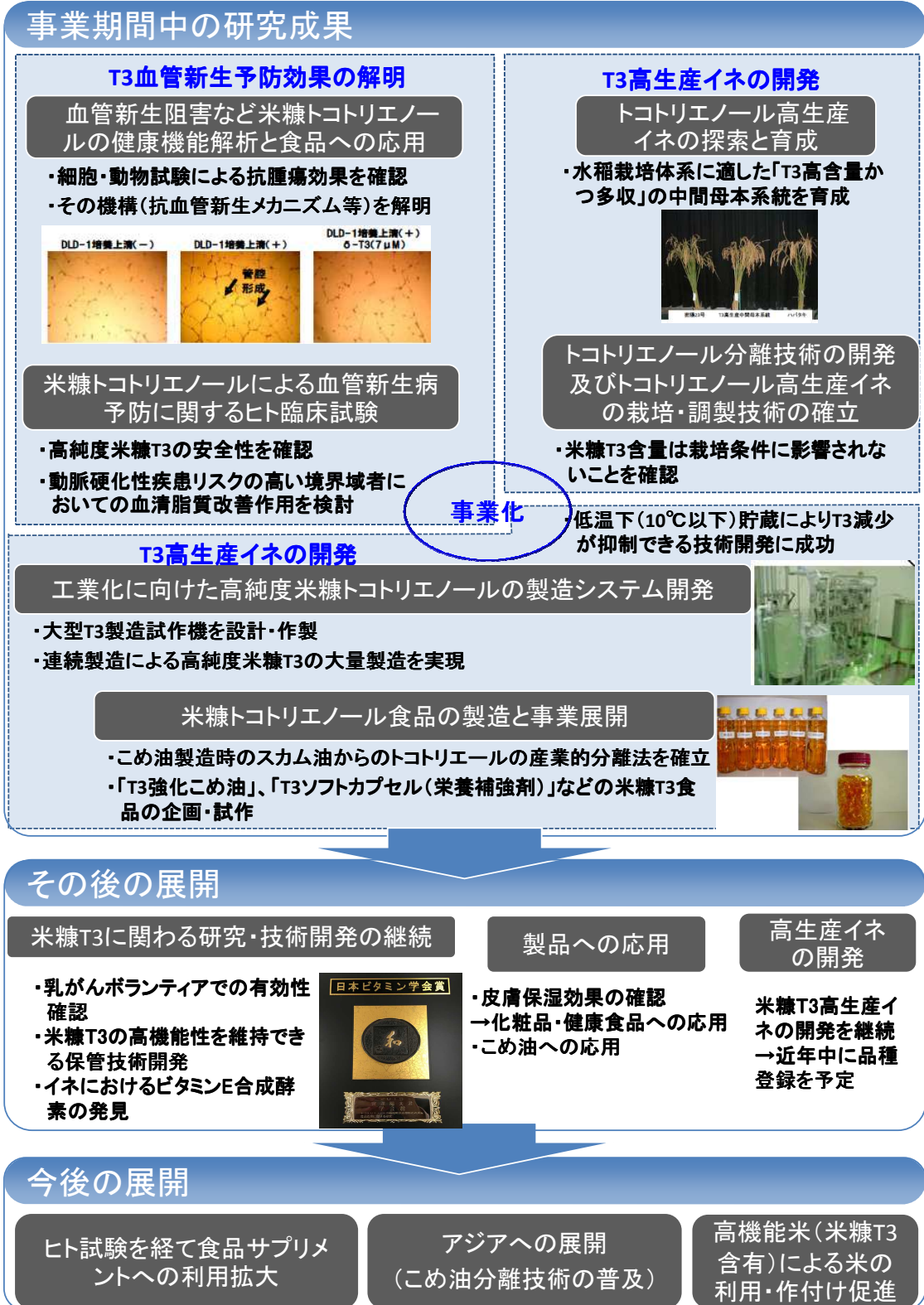
本研究課題は事業当初は、機構解明等の生物関連研究における研究基盤整備とともに、育種や製造技術・製品開発をねらったことから新しい製品開発、農林水産業で利用できる新技術開発および生物関連産業で利用可能な新技術創出としての要素が強かった。

事業終了時においては、ある程度の産業応用面の成果を達成したことから、基礎研究分野の基本的な要素課題解決の方向性が相対的に強まった。

今後の方向性としては、新しい製品の開発、および農林水産業で利用できる新技術開発が重視され、さらなる産業応用への期待が高まっている。

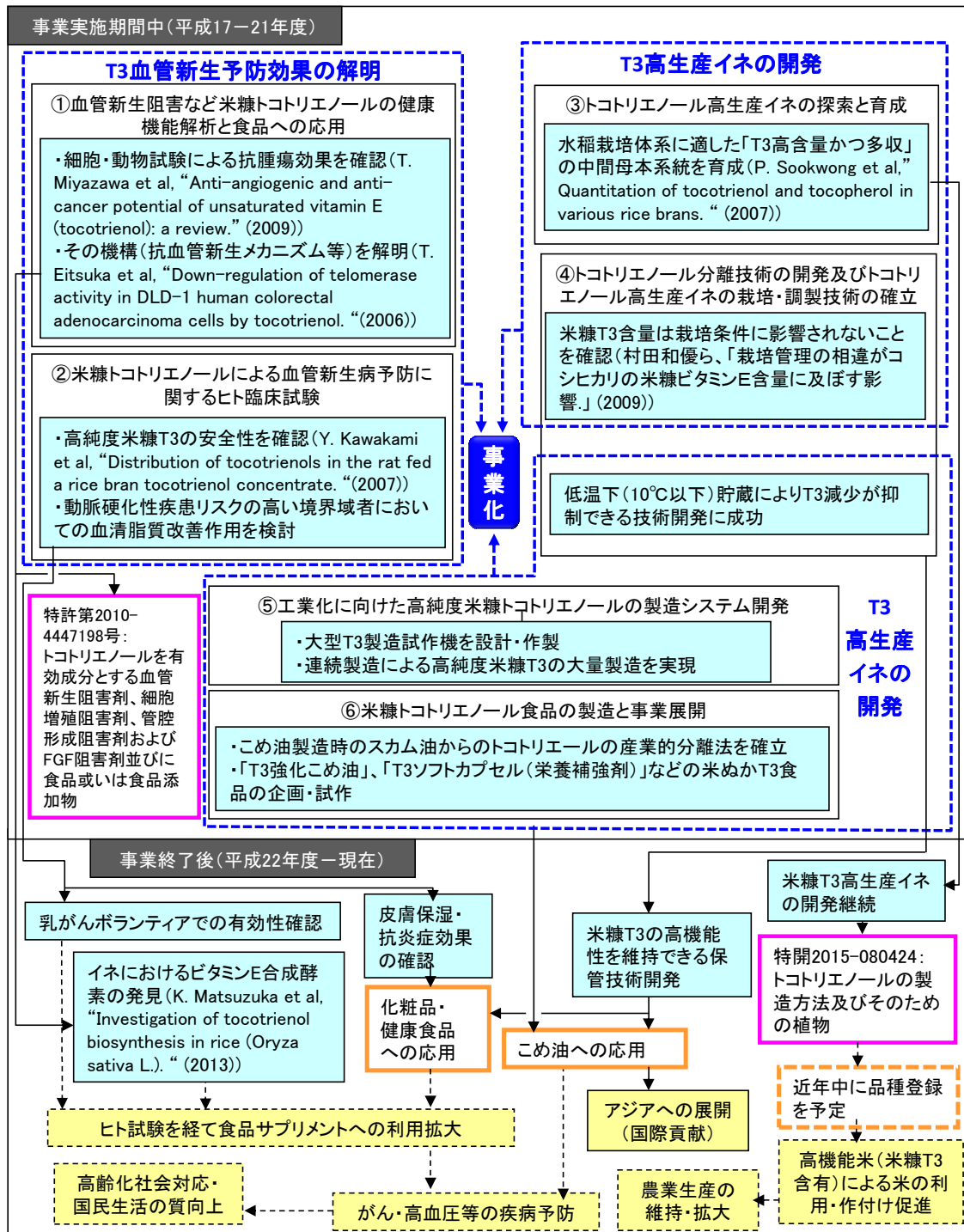


事業の開始時から今後の展望までの全体像を示した。



文献調査・特許調査やインタビュー調査の結果を基に俯瞰図を作成し、下図に記した。

□ 中課題 □ 研究成果 □ 特許出願 □ 実用化 □ 効果



(注) 点線部は将来的に実現が期待されるものを意味する。

### 3. 当該事業における研究の実施状況

#### (1) 研究目的

本事業では、不飽和ビタミン E「トコトリエノール(T3)」の生理機能（健康機能）を解明し、T3 による腫瘍性の血管新生阻害作用をはじめとする健康機能・安全性の評価、T3 高生産イネの育成および米糠 T3 製造技術の開発を行い、米糠 T3 を特徴とする食品を開発することを目的とした。さらに、これらにより新しい「米」アグリビジネスを展開することを目指した。

#### (2) 研究内容

中課題ごとに、主に以下の研究内容を実施した。

- ① 血管新生阻害など米糠トコトリエノールの健康機能解析と食品への応用（高純度米糠T3を試験試料とする血管新生予防などの健康機能の評価）
- ② 米糠トコトリエノールによる血管新生病予防に関するヒト臨床試験（高純度米糠T3を試験試料とするヒト臨床試験の実施と安全性・効果の確認）
- ③ トコトリエノール高生産イネの探索と育成（米糠T3安価製造のためのT3高生産イネの開発）
- ④ トコトリエノール分離技術の開発及びトコトリエノール高生産イネの栽培・調製技術の確立（米糠調製技術の確立と、高純度米糠T3製造のための分離条件検討、T3生産等に及ぼす栽培・調製条件の解明）
- ⑤ 工業化に向けた高純度米糠トコトリエノールの製造システム開発（大型T3製造試作機の開発と、これによる米糠T3原料からの高純度米糠T3の製造）
- ⑥ 米糠トコトリエノール食品の製造と事業展開（脱臭スカム油（米糠搾油工程の副生物）からの米糠T3原料の開発と製造、米糠T3原料を使用する米糠T3食品の開発）

### (3) 研究体制

研究体制は以下の通りであった。

機関名	研究代表者 (○技術コーディネーター)	担当中課題名
国立大学法人東北大学	○宮澤 陽夫	血管新生阻害など米糠トコトリエノールの健康機能解析と食品への応用
日本医科大学	及川 眞一	米糠トコトリエノールによる血管新生病予防に関するヒト臨床試験
富山県農林水産総合技術センター	村田 和優	トコトリエノール高生産イネの探索と育成
独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構東北農業研究センター	木村 俊之	トコトリエノール分離技術の開発及びトコトリエノール高生産イネの栽培・調製技術の確立
オルガノ株式会社	増田 隆之	工業化に向けた高純度米糠トコトリエノールの製造システム開発
三和油脂株式会社	天野 義一	米糠トコトリエノール食品の製造と事業展開

これにより、トコトリエノール生産のためのイネの育種から、こめ油から出る副生物のスカム油からトコトリエノールを分離する技術、トコトリエノールの細胞レベルや動物実験における健康機能解析、さらにはヒト臨床試験まで、トコトリエノールの利用拡大のための事業化に向けた川上から川下まで含めた研究体制が構築された。

### (4) 研究成果

#### 1) 血管新生阻害など米糠トコトリエノールの健康機能解析と食品への応用

細胞実験により、血管新生促進因子や腫瘍細胞の培養上清によって惹起される血管内皮細胞 (HUVEC) の増殖、遊走、管腔形成が、T3 によって抑制されることを確認し、その抗血管新生メカニズムを解明した。

ヌードマウスを用いた動物実験において、本研究で製造した高純度米糠 T3 の経口摂取により腫瘍の成長が抑制され、この作用は血管新生抑制とともに癌細胞の細胞周期停止やアポトーシス惹起を機序とすることを示した。

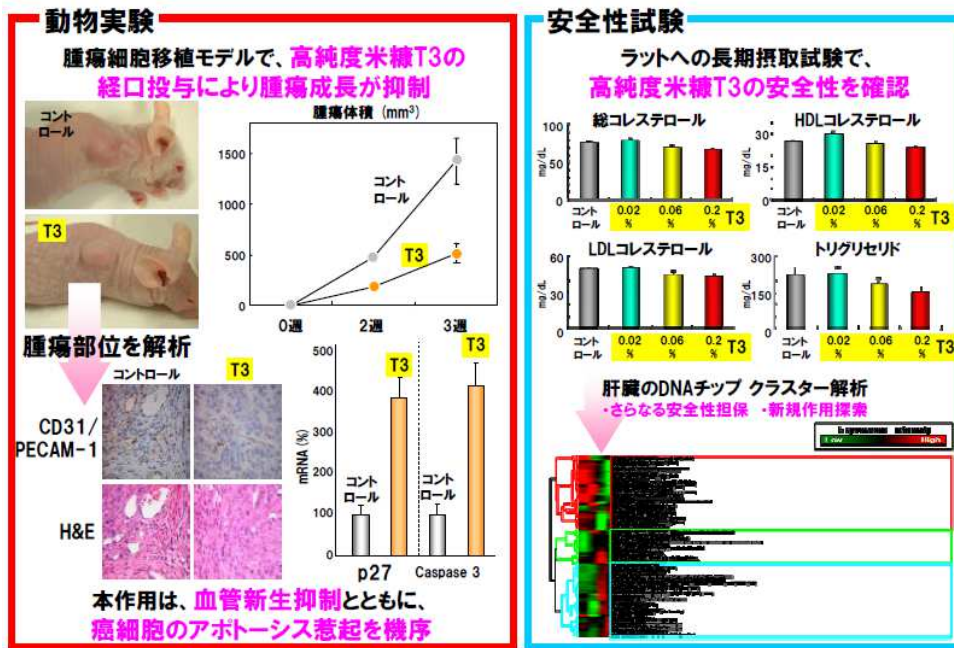


図 3-50 高純度米糠 T3 の作用と安全性

2) 米糠トコトリエノールによる血管新生病予防に関するヒト臨床試験

臨床試験によって高純度米糠 T3 の安全性を確認し、動脈硬化性疾患リスクの高い境界域者において高純度米糠 T3 の血清脂質改善作用を検討した。

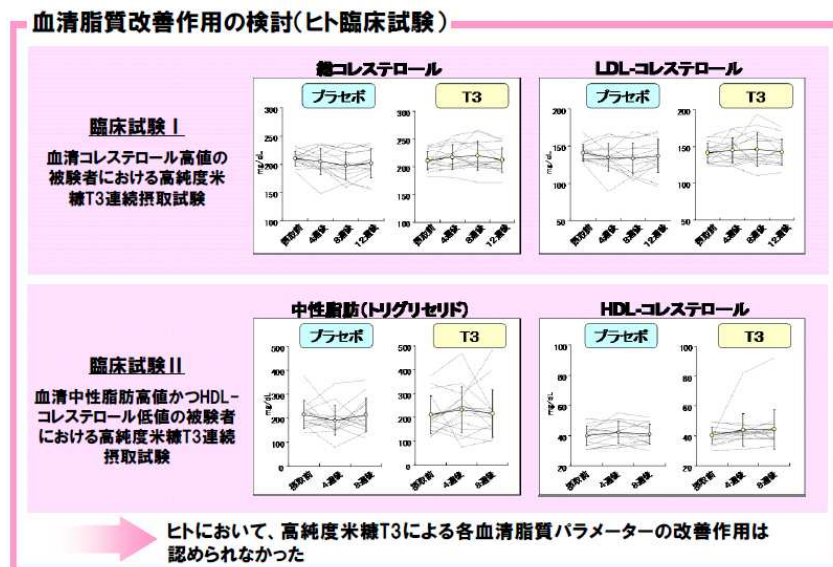


図 3-51 高純度米糠 T3 による血清脂質改善作用の検討

動脈硬化症発症メカニズムの培養細胞での解析モデルを開発し、T3 が単球の接着性を抑制し、抗動脈硬化的に作用することを認めた。さらに、動脈硬化モデルマウスへの高純度米糠 T3 の投与によって

動脈硬化巣の形成が抑制される傾向を認めた。

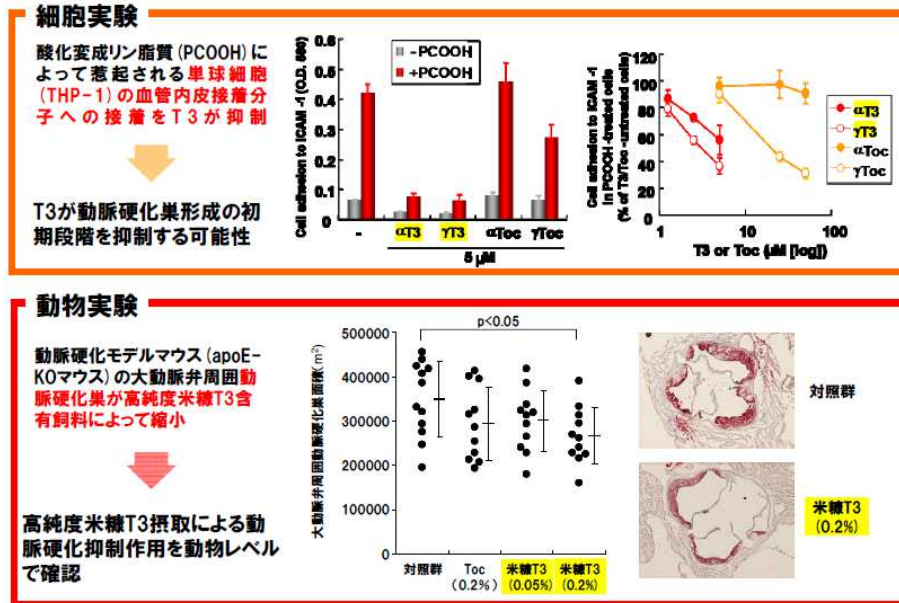


図 3-52 高純度米糠 T3 による動脈硬化抑制作用の検討

### 3) トコトリエノール高生産イネの探索と育成

米糠の T3 含量に品種間での大きな差異を認め、「Milyang23」を遺伝的に安定した T3 高含量品種として確定した。「Milyang23」と多収性育種資源「ハバタキ」の交配に基づき、現行の水稲栽培体系に適した「T3 高含量かつ多収」の中間母本系統を育成した。

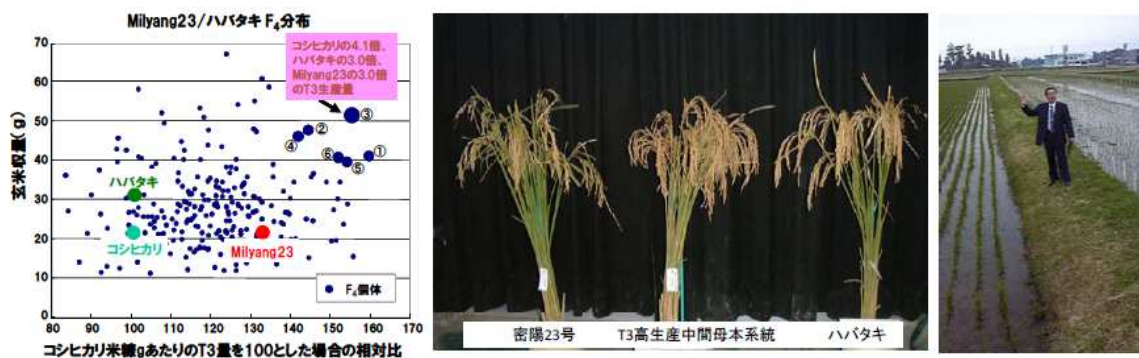


図 3-53 現行の水稲栽培体系に適した「T3 高含量かつ多収」中間母本系統の育成

### 4) トコトリエノール分離技術の開発及びトコトリエノール高生産イネの栽培・調製技術の確立

米糠 T3 含量は栽培条件に影響されないことを明らかとした。収穫後の玄米の貯蔵により、米の T3 含量が減少する問題が見いだされたが、粳保存もしくは玄米保存であっても低温下 (10℃以下) で貯

蔵することにより、T3 減少が抑制できる技術開発に成功した。

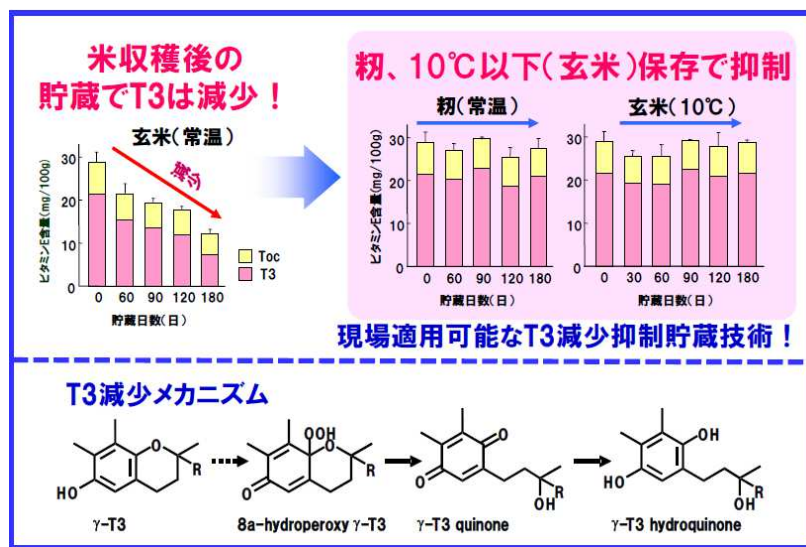


図 3-54 米収穫後貯蔵の米糠 T3 への影響

5) 工業化に向けた高純度米糠トコリエノールの製造システム開発

小型 T3 製造試作機の運転条件検討により、大型 T3 製造試作機を設計・作製し、米糠 T3 原料 (20%) からの高純度米糠 T3 (>95%) の連続製造を実現した。これにより、高純度米糠 T3 の大量製造が可能となり、他機関の「臨床試験」や「効能評価試験」の実施が可能となった。



図 3-55 高純度米糠 T3 製造フローと大型 T3 製造試作機

#### 6) 米糠トコトリエノール食品の製造と事業展開

脱臭スクラム油を直接（前処理無し）分子蒸留する新たな方法を開発し、T3を20%含む米糠T3原料の調製と安定供給を可能とした。

また、米糠T3原料（20%）や高純度米糠T3（>95%）を使用した、「米糠T3添加油脂（T3強化こめ油）」や「T3ソフトカプセル（栄養補助剤）」をはじめとする米糠T3食品を企画・試作した。また、健康食品・医薬市場に導入した場合の市場性を評価、想定される市販価格、製造量などを検討し、米糠T3ビジネスを展開するための戦略的事業プランを立案した。



図 3-56 米糠 T3 による商品開発

#### 4. 事業終了後の状況

##### (1) 研究の発展状況

医療分野のニーズとしてがん（腫瘍）を押さえることがあり、技術コーディネーターらはそれに取り組んだ。乳がん患者が多くはボランティアでの試験に協力的であり、T3による乳がん抑制に関する有効性を確認した。また、T3が高肥満体質の脂質代謝を促進する効果があることを確認した。また、皮膚に良く、保湿作用や炎症を抑える作用があることも確認した。

平成25年度に実施したJSTによる研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)では、米糠T3の高機能性を維持可能な保管技術を開発した（「米糠の高付加価値成分を長期保持するための貯蔵保管技術の開発」）。

基礎研究も継続しており、平成24年度～25年度において、科学研究費補助金により「新規遺伝子の同定を踏まえたビタミンE合成経路の解明」を実施した。

さらに、事業終了後もT3高生産イネの開発を継続した。

##### (2) 新たな研究成果

T3による皮膚保湿効果の確認が得られた結果、化粧品や健康食品への応用がなされつつある。具体的には健康食品企業のサプリメント製品として応用されている。

また、T3を多く含むこめ油は開発中である。

基礎研究成果としては、イネにおける新たなビタミンE合成酵素を発見した。



また、技術コーディネーターは平成 27 年に、本研究の成果である「トコトリエノールの腫瘍性抗血管新生作用と食品応用に関する研究」を対象として「日本ビタミン学会賞」を受賞した。

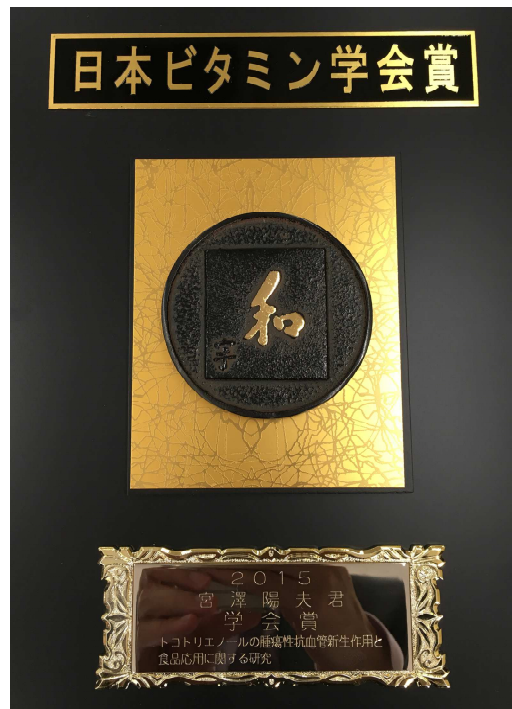


図 3-57 「日本ビタミン学会賞」受賞楯

T3の薬への応用に向けて、「トコトリエノール研究会」が創設され、この約10年活動してきた。また、ビタミンEに関する最新状況をアップデートするフォーラムでT3が扱われてきた。これら研究会とフォーラムは一体化される予定である。

今後の研究の方向性として、T3を応用した食品や薬の利用を拡大するためには、ヒトによる安全性等の試験が必要である。この一貫として、医学臨床部門との連携により、乳がん予防のためのT3の大規模なボランティア試験を検討中である。なお、サプリメントにおいて機能性を表示するためには対象者が病人でないことが条件となり、健常者との境界領域の人での試験が求められるなど、試験実施が難しいという課題がある。

### (3) 波及効果

#### 1) 科学技術的波及効果

T3は一般的にビタミンEとして知られるトコフェロールの同族体として認識されてきた。近年、分離・精製技術が進み、T3にはトコフェロールと異なる優れた生理機能があることが明らかになってきた。しかしながら、純粋なT3を十分量に使用した動物やヒト試験はほとんどできておらず、これが研究上の大きな律速要因となっていた。本研究により純粋なT3の大量供給が可能になり、T3の生理機能解析が進展することになった。

## 2) 経済産業的波及効果

米は世界の3大穀物であり、我が国を含めアジアを中心に大量に生産される作物である。精米時に排出される米糠油分は食用油として活用されるが、この製造工程でT3を豊富に含む廃棄物が排出される。これからT3を取り出すことで、米に関するアグリビジネスを創出できる。本研究ではT3を高生産するイネを作出したほか、こめ油事業の一連の流れにおいてT3を取り出す手法を開発した。これらをこめ油製造業やサプリメント、化粧品などの既存産業に組み込むことで産業化への筋道を立てることができた。

こめ油メーカーがT3を分離し、化粧品やサプリメント用の原料として供給している（T3の流通量は本研究により大きく増え、売上規模は年間数億円程度と見られる。）

実用化は始まったばかりであり、今後は、機能的食品やサプリメントとして生産・販売規模を拡大していく方向が望まれる。（医薬品化するには、認可等に長期間を要す。また、「トクホ（特定保健用食品）」とするためにも審査が必要となり、資金等が必要になる。）

## 3) 社会的波及効果

我が国においては、消費構造の変化等により米の消費量が減少し、米の余剰が生じている。さらに、環太平洋パートナーシップ協定（TPP）の大筋合意などによる貿易自由化の進展により、海外からの輸入米の増大によるさらなる米の余剰への対応が課題となりつつある。一方、消費者による味が良く体にも良い食品へのニーズもあり、これに対して国産米の差別化・高付加価値化による需要拡大が望まれる。これに対し、T3高生産イネは1つの選択肢を提供するものであり、それによる米の利用拡大・作付けの促進が期待される。このような観点から、日本の農業問題の解決への貢献としての社会的意義があると考えられる。

また、こめ油の製造はインドが最大であり、また、中国やタイ、ベトナム、ミャンマーでもこめ油の製造拡大に熱心である。これらの国では高付加価値のこめ油の製造や、こめ油からの有効成分を分離する日本の技術を学びたいという期待が大きい。本研究ではタイからの留学生が参加し、国際貢献につながった。また、本研究の成果をベースに、日本および中国、インド、ベトナム、タイが国際こめ油協会を平成26年に立ち上げ、中国武漢で第1回国際こめ油会議を行った。平成27年に第2回会議をタイ（バンコク）で、平成28年に第3回会議を東京で開催する。このような流れの中で、今後、日本からの技術習得とともに、健康に良いこめ油販売の世界への拡大など、国際貢献が期待される。

## 4) 人材育成波及効果

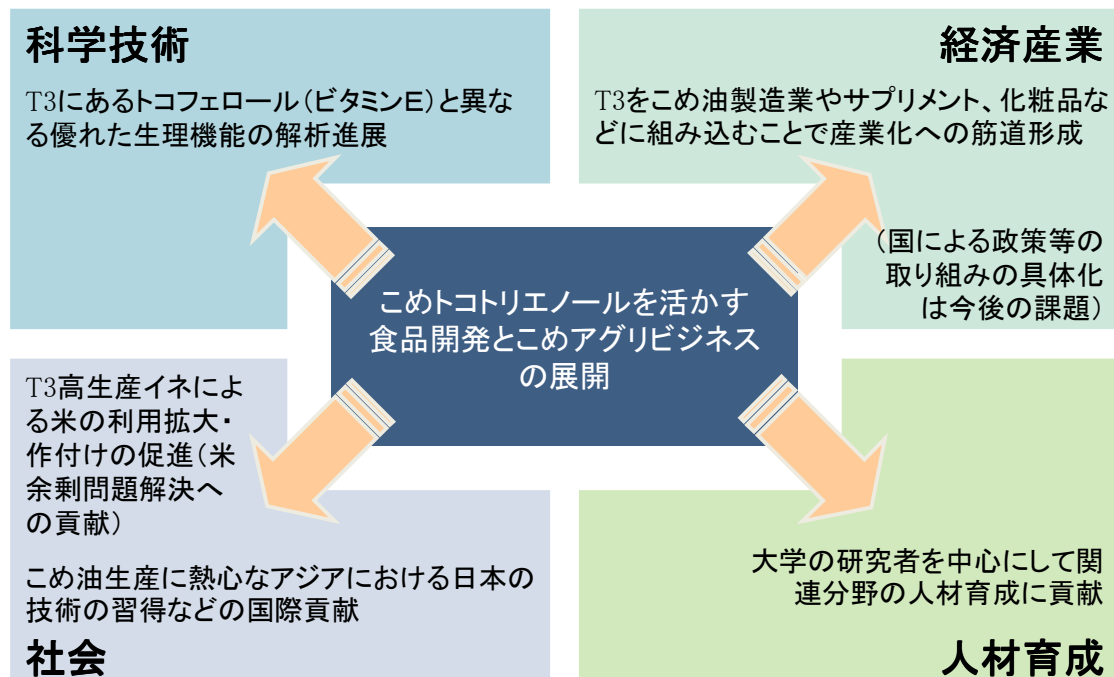
本研究に従事した研究者は、大学で教職の地位を得て若手研究者として活躍をしている。特に、着目すべき例を以下に示す。

- 浅井明氏は日本医科大学に転出した後、東北大学大学院農学研究科に戻り、現在、特任准教授として「食と肥満」を研究テーマとし、肥満マウスを日本医科大学で開発し、T3の効果进行研究している。
- 都築毅氏は東北大学大学院農学研究科の特任准教授として「日本食の栄養特性」をテーマとして研究している。T3による皮膚の保湿性や過敏症を押さえる研究が着目される。
- 永塚貴弘氏は新潟薬科大学にて助教として「トコトリエノールの生理機能」を継続的に研究している。

- 川上祐生氏は本研究で博士の学位を得た後、岡山県立大学の助教として「食品栄養」の研究と教育に従事している。
- P.Sookwong 氏は本研究で博士の学位を得た後、タイのチェンマイ大学の准教授として「穀物の栄養機能」を研究している。

#### (4) 波及効果の分析

本調査結果、および研究者へのアンケートやヒアリングの結果から、波及効果に関して分析した。

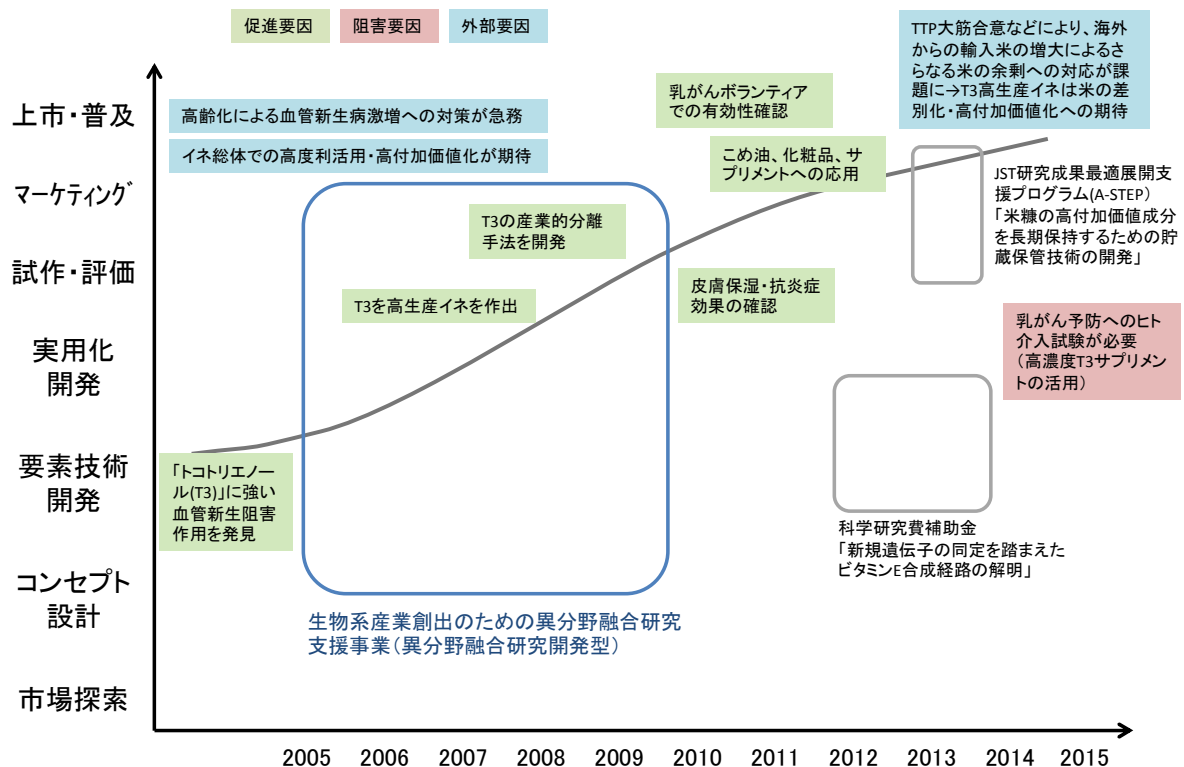


近年、T3にはトコフェロール(ビタミンE)と異なる優れた生理機能があることが明らかになってきたが、純粋なT3の供給難がその研究の律速要因となっていた。本研究により純粋なT3の大量供給が可能になり、T3の生理機能解析が進展した。本研究ではT3を高生産するイネを作出したほか、こめ油事業の一連の流れからT3を取り出す手法を開発し、こめ製造業やサプリメント、化粧品などに組み込むことで産業化への筋道を立てることができた。また、米の消費量の減少や海外からの輸入米の増大によるさらなる米の余剰への対応が課題となりつつある中で、T3高生産イネによる米の利用拡大・作付けの促進が期待され、日本の農業問題の解決への貢献としての社会的意義があると考えられる。本研究への留学生の参加や国際こめ油協会の立上げを通じて、こめ油生産に熱心なアジアにおける日本の技術の習得やリーダーシップ発揮などの国際貢献も期待される。さらに、本研究に従事した研究者が大学で教職の地位を得て若手研究者として活躍をしており、関連分野の人材育成に貢献した。

#### (5) 追跡チャート

アンケートおよびヒアリング調査結果をもとにして、事業期間中から現在までの産業化に至る経緯

を分析した。



本研究開始に当たって、社会の高齢化で血管新生病が激増し対策が急務であった。また、イネ(米)は我が国の基幹作物として、植物体としてのイネ総体での高度利活用・高付加価値化が期待されていた。研究に先立ち、米の糠部に含まれる不飽和ビタミン E 「トコトリエノール(T3)」に強い腫瘍性血管新生阻害作用を発見した。本研究プロジェクトは順調に進展し、研究では T3 を高生産するイネを作出したほか、こめ油事業の一連の流れから T3 を取り出す手法を開発した。これらをこめ油製造業やサプリメント、化粧品などの既存産業に組み込むことで産業化への筋道を立てることができた。我が国のこめ油産業に強い刺激を与えた。今後の研究の方向性として、T3 を応用した食品や薬の利用を拡大するためには、ヒトによる安全性等の試験と乳がんなどへのヒト介入試験による予防効果の検証が必要である。なお、サプリメントにおいて機能性を言うためには、対象者が病人でないことが条件となるなど、試験条件が難しいという問題がある。

また、環太平洋パートナーシップ協定 (TPP) の大筋合意などによる貿易自由化の進展により、海外からの輸入米の増大によるさらなる米の余剰への対応が課題となりつつある。これに対して、T3 高生産イネは米の差別化・高付加価値化による需要拡大のための 1 つの選択肢を提供するものとして期待される。

## 5. 有識者コメント

### (1) 当該事業 (研究課題) 終了後の展開状況

トコトリエノール (T3) の供給源はパーム油や小麦胚芽など多岐に亘っており、国内では和食の調

理分野でこめ油は高機能油脂として定着してきたが、高機能な抗酸化成分の供給源として一段と高付加価値を訴求できる。

T3 はスーパービタミン E とも称され、サプリメント、化粧品への用途拡大が進むものと考えられる。スカム油からの T3 分離精製の連続製造システムの開発は T3 成分の用途開発を促進するものと考えられる。

## (2) 当該事業（研究課題）の波及効果

### 1) 科学技術的波及効果の評価

3つの方向で実用化に到達した技術開発を確立した。T3 高生産イネの育種、米糠からの T3 の分離精製の製造システムは実用レベルである。T3 の血管新生予防効果に着目しての医薬品開発はまだ検討すべき課題は多いが、機能性食素材、化粧品領域と異なり高付加価値が期待される。

### 2) 経済産業的波及効果の評価

高齢化社会のニーズとして抗酸化を訴求する天然物由来の強力な抗酸化物質の市場価値は極めて高い。食品での補給には限界があり、サプリメント、化粧品としての用途が中心となることが考えられる。T3 の市場ニーズが高まればそれに随伴して T3 高生産イネの作付けが実現するであろう。

### 3) 社会的波及効果の評価

日本における主食は米から小麦粉に置き換わっているが、高品質、高機能で食味のよい米は米食文化圏への輸出のポテンシャルがある。米全体の価値は副産物の米糠の用途、利用価値を含めて評価されるが、今回の T3 高生産イネの育種は技術開発の集大成であり、知財として価値は高く技術輸出の可能性が高い。

### 4) 人材育成効果の評価

人材の育成は期間を考えると、若手研究者の育成や、アカデミアでの採用内容は限定的である。共同研究機関の医学部門での人材育成は想定以下であった。その他の共同研究機関に所属する若手研究者は今回のプロジェクト研究の成功体験をもとに今後の研究業務を進める際の自信につながるものと考えられる。

## (3) 当該研究課題に対する今後の発展への期待

研究チームが共同して課題に取り組み、成果を期間内に出したことは評価できるが、基盤研究の成果を産業レベルで発展させるためには、目的に最適な研究機関を参画させる必要がある。乳がんへの適用を進める場合などでは、がんの医薬品開発の経験のある製薬企業、医学部でがんを扱う研究室を参画させる必要がある。サプリメント、化粧品への適用に関しても知財、原料供給面で強みが確保されているのであれば、提携先の開発が当該研究成果の展開に求められる。

## 6. 成果論文

### (1) 研究者・機関ランキング

当該課題に関連する領域の論文を研究者・機関で集計した結果を以下に示す。

順位	著者名	論文数	シェア	順位	機関名	論文数	シェア
1	LEE JH	41	0.9%	1	SEOUL NATL UNIV	77	0.7%
2	CHOI JH	33	0.7%	2	CHINESE ACAD SCI	76	0.7%
2	YOSHIKAWA M	33	0.7%	3	KONKUK UNIV	72	0.6%
4	KIM JH	32	0.7%	4	KYUNG HEE UNIV	62	0.5%
4	MATSUDA H	32	0.7%	5	KOREA UNIV	55	0.5%
6	NAKAGAWA K	31	0.7%	6	TOHOKU UNIV	53	0.5%
7	KIM CJ	30	0.6%	7	UNIV PUTRA MALAYSIA	47	0.4%
7	MIYAZAWA T	30	0.6%	8	ARS	46	0.4%
9	CHOI YS	29	0.6%	8	ZHEJIANG UNIV	46	0.4%
10	KIM DH	28	0.6%	10	CENT FOOD TECHNOL RES INST	45	0.4%
11	KIM SH	27	0.6%	10	KYUNGPOOK NATL UNIV	45	0.4%
11	LEE J	27	0.6%	12	KYOTO UNIV	43	0.4%
11	SYLVESTER PW	27	0.6%	13	CSIR	42	0.4%
14	ZHANG Y	26	0.6%	14	CHUNGNAM NATL UNIV	41	0.4%
15	ADACHI S	25	0.5%	15	UNIV ESTADUAL CAMPINAS	37	0.3%
16	KIM HY	24	0.5%	16	JIANGNAN UNIV	36	0.3%
17	NAKAMURA S	23	0.5%	16	KYOTO PHARMACEUT UNIV	36	0.3%
18	KRISHNA AGG	21	0.5%	18	SUNGKYUNKWAN UNIV	34	0.3%
19	HYUN JW	20	0.4%	19	CHINESE UNIV HONG KONG	33	0.3%
19	KIM HW	20	0.4%	19	UNIV MUNSTER	33	0.3%
19	KIM S	20	0.4%	19	UNIV SAO PAULO	33	0.3%
19	KIM SK	20	0.4%				
19	LI J	20	0.4%				
19	LI Y	20	0.4%				
19	MEIRELLES AJA	20	0.4%				
19	WANG L	20	0.4%				

(注1) 研究者・機関共に論文数20位以内（同順位含む）を示している。

(注2) 網掛けとなっている研究者名は当該課題に直接関与した研究者を表す。また、網掛けとなっている機関名は、それら研究者の所属機関（当該課題の研究期間終了時点）を表す。

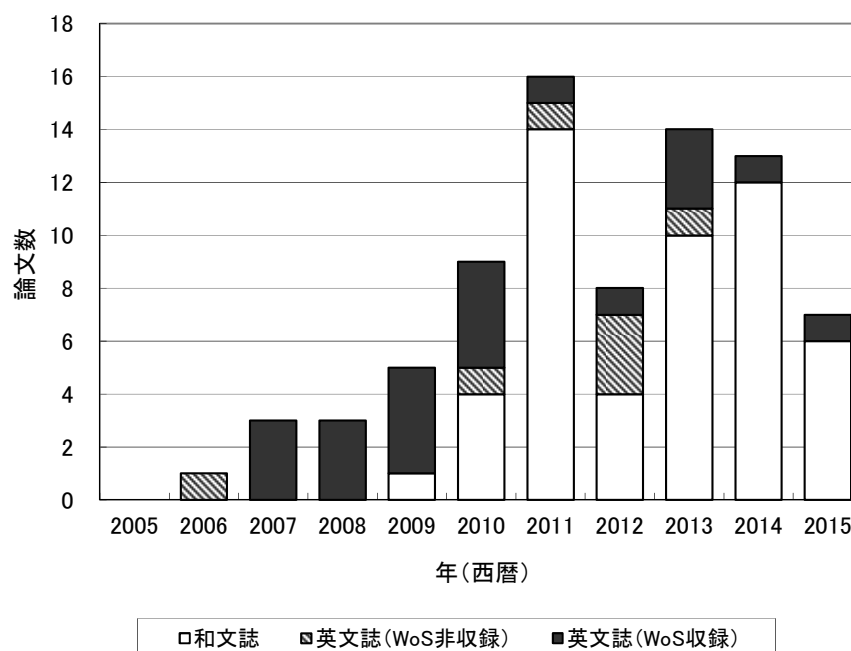
なお、当該課題に関連する領域の論文は、トムソン・ロイター社の学術文献データベース Web of Science において、以下の条件で定義した。

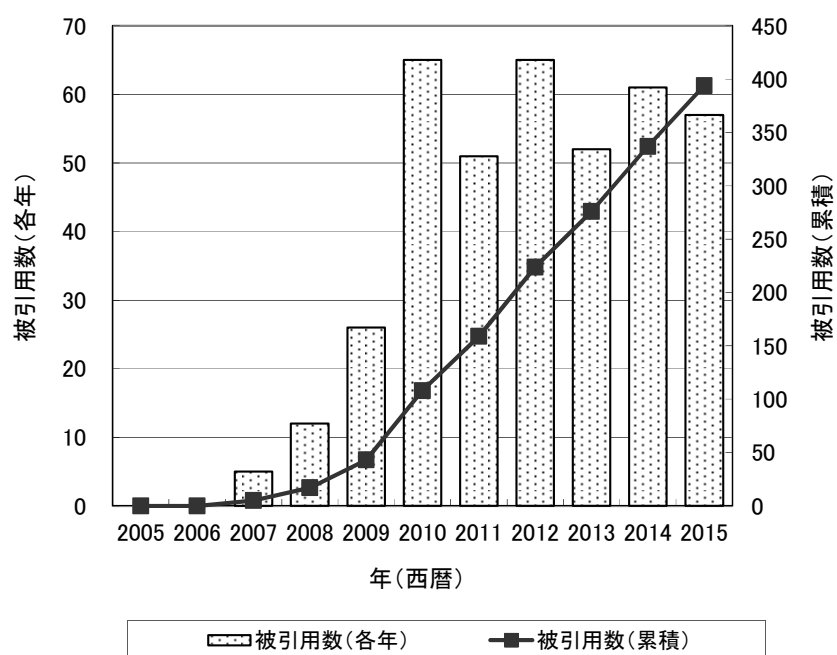
条件 1： 論文発表年が左記のいずれかに該当	2005 年～2015 年
条件 2： Web of Science 分野が左記のいずれかに該当	FOOD SCIENCE TECHNOLOGY NUTRITION DIETETICS BIOCHEMISTRY MOLECULAR BIOLOGY CHEMISTRY
条件 3： タイトル、概要、キーワードに左記のいずれかの語句を含む	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ NC/Nga mouse</li> <li>・ gamma-Tocotrienol</li> <li>・ Allergic dermatitis</li> <li>・ lipogenic genes</li> <li>・ Inflammatory skin diseases</li> <li>・ Tocotrienol</li> <li>・ Tocotrienol</li> <li>・ RBL-2H3</li> <li>・ Rice grain</li> <li>・ Antiangiogenesis</li> <li>・ anti-angiogenesis</li> <li>・ rice bran</li> <li>・ rice bran</li> <li>・ HaCaT</li> </ul>
検索論文数	4,667 件

(注)「検索論文数」は条件 1～3 を全て満たす論文の件数を表す。「検索論文数」に含まれる論文を集計して研究者・機関ランキングを作成。

## (2) 主要成果論文数・被引用数

当該課題の主要成果として把握されている論文について、論文数と被引用数の推移を以下に示す。





(注1) 上図の「英文誌 (WoS 収録)」とは、Web of Science 上で同定できた論文を示す。また、下図の被引用数は、Web of Science 上で同定できた論文のみを対象に集計している。

(3) h-index

上記で示した Web of Science 上で同定できた論文の h-index は 12 であった。



#### (4) 被引用数上位論文

No.	論文タイトル	著者	出典	発表年	被引用数
53	In vivo angiogenesis is suppressed by unsaturated vitamin E, tocotrienol	Nakagawa, K; Shibata, A; Yamashita, S; Tsuzuki, T; Kariya, J; Oikawa, S; Miyazawa, T	JOURNAL OF NUTRITION, 137, 1938-1943	2007	58
62	Antiangiogenic and anticancer potential of unsaturated vitamin E (tocotrienol)	Miyazawa, T; Shibata, A; Sookwong, P; Kawakami, Y; Eitsuka, T; Asai, A; Oikawa, S; Nakagawa, K	JOURNAL OF NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY, 20, 79-86	2009	53
54	Quantitation of tocotrienol and tocopherol in various rice brans	Sookwong, P; Nakagawa, K; Murata, K; Kojima, Y; Miyazawa, T	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 55, 461-466	2007	47
58	Tumor anti-angiogenic effect and mechanism of action of delta-tocotrienol	Shibata, A; Nakagawa, K; Sookwong, P; Tsuzuki, T; Oikawa, S; Miyazawa, T	BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, 76, 330-339	2008	40
56	Tocotrienol Inhibits Secretion of Angiogenic Factors from Human Colorectal Adenocarcinoma Cells by Suppressing Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha	Shibata, A; Nakagawa, K; Sookwong, P; Tsuduki, T; Tomita, S; Shirakawa, H; Komai, M; Miyazawa, T	JOURNAL OF NUTRITION, 138, 2136-2142	2008	37
55	Distribution of tocotrienols in rats fed a rice bran tocotrienol concentrate	Kawakami, Y; Tsuzuki, T; Nakagawa, K; Miyazawa, T	BIOSCIENCE BIO TECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 71, 464-471	2007	21
59	delta-Tocotrienol Suppresses VEGF Induced Angiogenesis whereas alpha-Tocopherol Does Not	Shibata, A; Nakagawa, K; Sookwong, P; Tsuduki, T; Oikawa, S; Miyazawa, T	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 57, 8696-8704	2009	20
61	Phosphatidylcholine hydroperoxide-induced THP-1 cell adhesion to intracellular adhesion molecule-1	Asai, A; Okajima, F; Nakagawa, K; Ibusuki, D; Tanimura, K; Nakajima, Y; Nagao, M; Sudo, M; Harada, T; Miyazawa, T; Oikawa, S	JOURNAL OF LIPID RESEARCH, 50, 957-965	2009	19
67	Tocotrienol Distribution in Foods: Estimation of Daily Tocotrienol Intake of Japanese Population	Sookwong, P; Nakagawa, K; Yamaguchi, Y; Miyazawa, T; Kato, S; Kimura, F; Miyazawa, T	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 58, 3350-3355	2010	18
57	Anti-angiogenic function of tocotrienol	Miyazawa, T; Shibata, A; Nakagawa, K; Tsuzuki, T	ASIA PACIFIC JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION, 17, 253-256	2008	18
65	Suppression of gamma-Tocotrienol on UVB Induced Inflammation in HaCaT Keratinocytes and HR-1 Hairless Mice via Inflammatory Mediators Multiple Signaling	Shibata, A; Nakagawa, K; Kawakami, Y; Tsuzuki, T; Miyazawa, T	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 58, 7013-7020	2010	15
64	alpha-Tocopherol attenuates the cytotoxic effect of delta-tocotrienol in human colorectal adenocarcinoma cells	Shibata, A; Nakagawa, K; Sookwong, P; Tsuduki, T; Asai, A; Miyazawa, T	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, 397, 214-219	2010	13
70	Tocotrienol Attenuates Triglyceride Accumulation in HepG2 Cells and F344 Rats	Burdeos, GC; Nakagawa, K; Kimura, F; Miyazawa, T	LIPIDS, 47, 471-481	2012	11
60	Cross-Fertilization for Enhancing Tocotrienol Biosynthesis in Rice Plants and QTL Analysis of Their F-2 Progenies	Sookwong, P; Murata, K; Nakagawa, K; Shibata, A; Kimura, T; Yamaguchi, M; Kojima, Y; Miyazawa, T	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 57, 4620-4625	2009	8
75	Tocotrienol (Unsaturated Vitamin E) Suppresses Degranulation of Mast Cells and Reduces Allergic Dermatitis in Mice	Tsuduki, T; Kuriyama, K; Nakagawa, K; Miyazawa, T	JOURNAL OF OLEO SCIENCE, 62, 825-834	2013	6
74	Investigation of tocotrienol biosynthesis in rice ( <i>Oryza sativa</i> L.)	Matsuzuka, K; Kimura, E; Nakagawa, K; Murata, K; Kimura, T; Miyazawa, T	FOOD CHEMISTRY, 140, 91-98	2013	3
76	gamma-Tocotrienol Attenuates Triglyceride through Effect on Lipogenic Gene Expressions in Mouse Hepatocellular Carcinoma Hepa 1-6	Burdeos, GC; Nakagawa, K; Watanabe, A; Kimura, F; Miyazawa, T	JOURNAL OF NUTRITIONAL SCIENCE AND VITAMINOLOGY, 59, 148-151	2013	3
63	gamma-Tocotrienol Reduces Squalene Hydroperoxide-Induced Inflammatory Responses in HaCaT Keratinocytes	Nakagawa, K; Shibata, A; Maruko, T; Sookwong, P; Tsuduki, T; Kawakami, K; Nishida, H; Miyazawa, T	LIPIDS, 45, 833-841	2010	3
68	Health benefits of vitamin E in grains, cereals and green vegetables	Miyazawa, T; Nakagawa, K; Sookwong, P	TRENDS IN FOOD SCIENCE & TECHNOLOGY, 22, 651-654	2011	2
78	Tocotrienol modulates crucial lipid metabolism-related genes in differentiated 3T3-L1 preadipocytes	Burdeos, GC; Nakagawa, K; Abe, T; Kimura, F; Miyazawa, T	FOOD & FUNCTION, 5, 2221-2227	2014	1

(注 1) 最左列の番号は、資料編に掲載の成果論文リストの番号と対応している。

(注 2) 当該課題の成果として Web of Science 上で同定できた論文の内、被引用数上位 20 件を示している。

## 7. 実用化データ（特許出願、実用化例）

### (1) 特許出願（公開特許）

公開番号	発明の名前	出願人	発明者	出願日	登録番号
特開 2009-190989	油脂からのトコトリエノールとバイオディーゼル燃料の同時生産方法	国立大学法人 東北大学 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構	北川 尚美 米本年邦 千田 光平 仲川 清隆 木村 俊之 宮澤 陽夫	2008.02.13	特許 5700188
特開 2009-185062	トコトリエノールを有効成分とする血管新生阻害剤、細胞増殖阻害剤、管腔形成阻害剤及びFGF阻害剤並びに食品或いは食品添加物	富士化学工業株式会社 宮澤 陽夫	幾島 平二 宮澤 陽夫	2009.05.18	
特開 2015-080424	トコトリエノールの製造方法及びそのための植物	独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 国立大学法人東北大学 富山県	木村 映一 吉田 泰二 木村 俊之 宮澤 陽夫 仲川 清隆 阿部 伎 村田 和優	2013.10.21	
特開 2015-080424	トコトリエノールの製造方法及びそのための植物	独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 国立大学法人東北大学 富山県	木村 映一 吉田 泰二 木村 俊之 宮澤 陽夫 仲川 清隆 阿部 伎 村田 和優	2013.10.21	

### (2) 実用化例

- トコトリエノールは化粧品、こめ油、サプリメントとして実用化されている。
- トコトリエノールを高含有するイネ育種に成功し品種登録している（富山県農業研究センター）。
- イネにおける新たなビタミンE合成酵素を発見した。

## 第8節 トマト機能性成分を活用した花粉症・生活習慣病対策食品の開発

生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業（異分野融合研究開発型：平成17年度～21年度）

技術コーディネーター：河田 照雄（所属〔国立大学法人京都大学〕）

中課題		所属（事業当時）	研究代表者
①	トマト由来抗肥満・抗生活習慣病成分の解析と応用基盤研究	国立大学法人京都大学	河田 照雄
②	アミノ酪酸生合成制御遺伝子解析と高含有トマト栽培技術開発	国立大学法人筑波大学	江面 浩
③	成分分析による既存および作出トマト系統の評価	財団法人かずさディー・エヌ・エー研究所	柴田 大輔
④	機能性成分高含有トマト育成のための DNA マーカーの開発	千葉県農林総合研究センター	津金 胤昭
⑤	花粉症・生活習慣病改善効果を有する高機能性トマト品種の開発	日本デルモンテ株式会社	稲井 秀二
⑥	トマト成分の抗アレルギー・抗高血圧機能評価と製品開発	キッコーマン株式会社	小幡 明雄

ヒアリング協力者：河田 照雄（現所属〔国立大学法人京都大学大学院農学研究科〕）

ヒアリング実施日：平成27年12月8日

### 1. 研究の背景と位置づけ

#### (1) 開始時の研究分野や社会の動向

花粉症や高血圧などの生活習慣病は、わが国の医療費を増大させる大きな要因となり、有効な予防対策が求められていた。特に生活習慣病の緩和に貢献できる健康機能性成分を含有するトマトを開発し、それを利用した食品生産の基本技術の開発には大きな期待がかけられていた。そして、遺伝子組換え法によらず、既存系統や遺伝子解析技術による先端的育種法を利用し、花粉症や生活習慣病に効果のある機能性成分を高生産するトマト系統を開発し、それらを利用した飲食物品の実用化が期待されていた。

技術コーディネーターはナス科の研究を行っており、トマトは同じナス科であることから、トマト中の健康機能性成分について詳しく調べることを目的として本研究に着手した。

#### (2) 応募の目的／他制度への応募状況

本研究の実施のためには、助成規模が5年で数億円程度と大きい本事業による助成が必要であり、応募した。

また、生研センターは担当者の多くが地方の農林水産系の公設試験研究機関の経験者であり、農作物等の現場を良く知っており、中間的な立場で、研究者の見方を良く理解しコーディネートしていることから、本事業の活用が有効であった。

### (3) 研究の狙い

トマト既存系統を用い、遺伝情報を活用した最先端育種法を活用するとともに、精密成分分析を行って、ナリンゲニンカルコン(NGC)、γ-アミノ酪酸(GABA)などの健康機能性成分を高生産するトマト系統を開発することを狙った。また、それらトマトを原料にして花粉症や生活習慣病に効果のある機能性成分を豊富に含む食品等を開発し、新規事業の創出を目指した。

なお、トマトの新規機能性成分であるオキシ酸研究への期待はハイリスクであり、ある程度の成果が期待できた GABA の研究と組み合わせてプロジェクト化した。

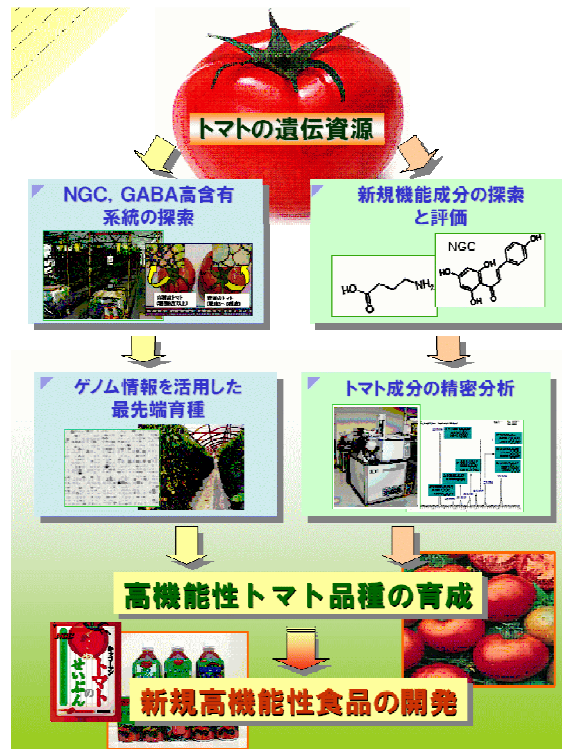


図 3-58 研究イメージ

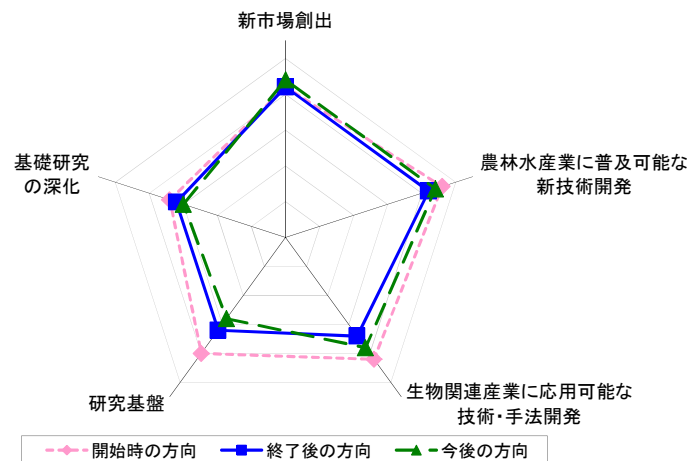
### (4) 当該事業の意義

本研究ではトマトの健康機能性成分を生かした飲食料品の実用化を目指し、成分や遺伝子の解析などの基礎的な研究から、品種開発、栽培技術、さらに食品の開発等に至る総合的な研究を行うため、大学や研究・試験機関、および企業等からなる研究チームを組む必要があった。そのためには本事業による大規模なプロジェクト化が不可欠であった。

本事業に採択されなかった場合、本研究のような体制と研究の組み合わせは実現せず、肝臓での脂肪酸酸化系遺伝子発現の増強や脂肪蓄積減少、酸素消費量の増大(脂肪燃焼)をもたらす、画期的なトマトの新規機能性成分(オキシ酸: RF57)の発見もなかったと見られる。

## 2. 研究の展開

研究者へのアンケートおよびヒアリングの調査の結果（「当てはまる」「多少当てはまる」「どちらとも言えない」「あまり当てはまらない」「全く当てはまらない」の5つの回答）をスコア化し、事業の開始時、終了時、今後の研究の方向性をレーダー図で示した。なお、未回答は、「どちらとも言えない」として集計した。



本研究課題は健康機能性成分を効率よく生産するトマト系統を開発することを狙ったことから、事業当初は農林水産業に普及可能な技術開発の要素が強かった。

事業終了時には、食品に応用可能なトマト新機能性成分の発見等の成果を得て、新市場創出につながる製品や技術開発の方向性が相対的に強まった。

今後の方向性としては、代謝物分析（メタホロミクス）手法による含有化合物分析への展開など、生物関連産業に応用可能な技術・手法の開発が重視されるようになっている。

事業の開始時から今後の展望までの全体像を示した。

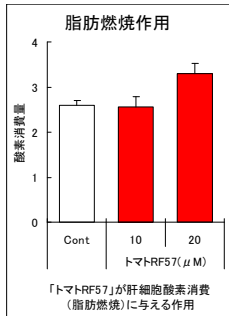
## 事業期間中の研究成果

トマト由来抗肥満・  
抗生活習慣病成分の  
解析と応用基盤研究

脂肪燃焼をもたらすトマト  
新規機能性成分(RF57)を  
発見

RF57  
(オキソ  
酸)

特許  
出願

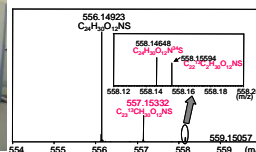


成分分析による既存およ  
び作出トマト系統の評価

・精密質量分析のこれまでに  
ない有用な利用法を確立

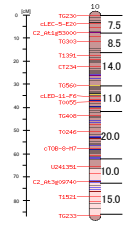


高分解能～含S成分イオ  
ンの判別



機能性成分高含有ト  
マト育成のためのDNA  
マーカーの開発

機能性成分  
高含有品種  
の育成に役  
立つDNA  
マーカーを  
複数個開発



花粉症・生活習慣病改善効果を有する高機能性  
トマト品種の開発

遺伝資源の活用、優れたトマト品種の育種

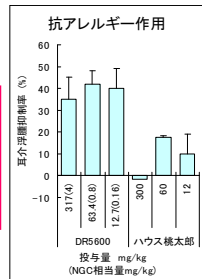


新品種登録：DR5600 (NGC高含有)、DG07-1 (GABA高含有)

トマト成分の抗アレルギー・抗高血圧機能評  
価と製品開発

DR5600 (NGC高含有)の抗  
アレルギー作用を確認

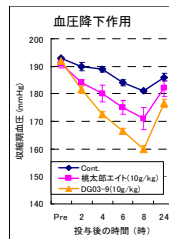
NGC  
(ナリン  
ゲニンカ  
ルコン)



γ-アミノ酪酸生合成制御遺伝子解析と高含有トマ  
ト栽培技術開発

DG03-9 (GABA  
高含有)の血圧  
降下作用を動  
物実験で確認

GABA  
(γ-アミノ酪酸)



栽培貯蔵方法の開発



## その後の展開

代謝物分析(メタボロミクス)  
手法の応用

- ・トマト含有化合物のアノテーション  
(企業との共同研究)
- ・野菜の含有化合物網羅的分析  
(農林水産省プロジェクト)

オキソ酸の応用

- ・大豆からのオキソ酸  
取得研究(不二製油  
との共同研究)

GABA高含有トマトの応用

GABA含量の  
高いトマト品種  
の家庭菜園用  
苗の販売



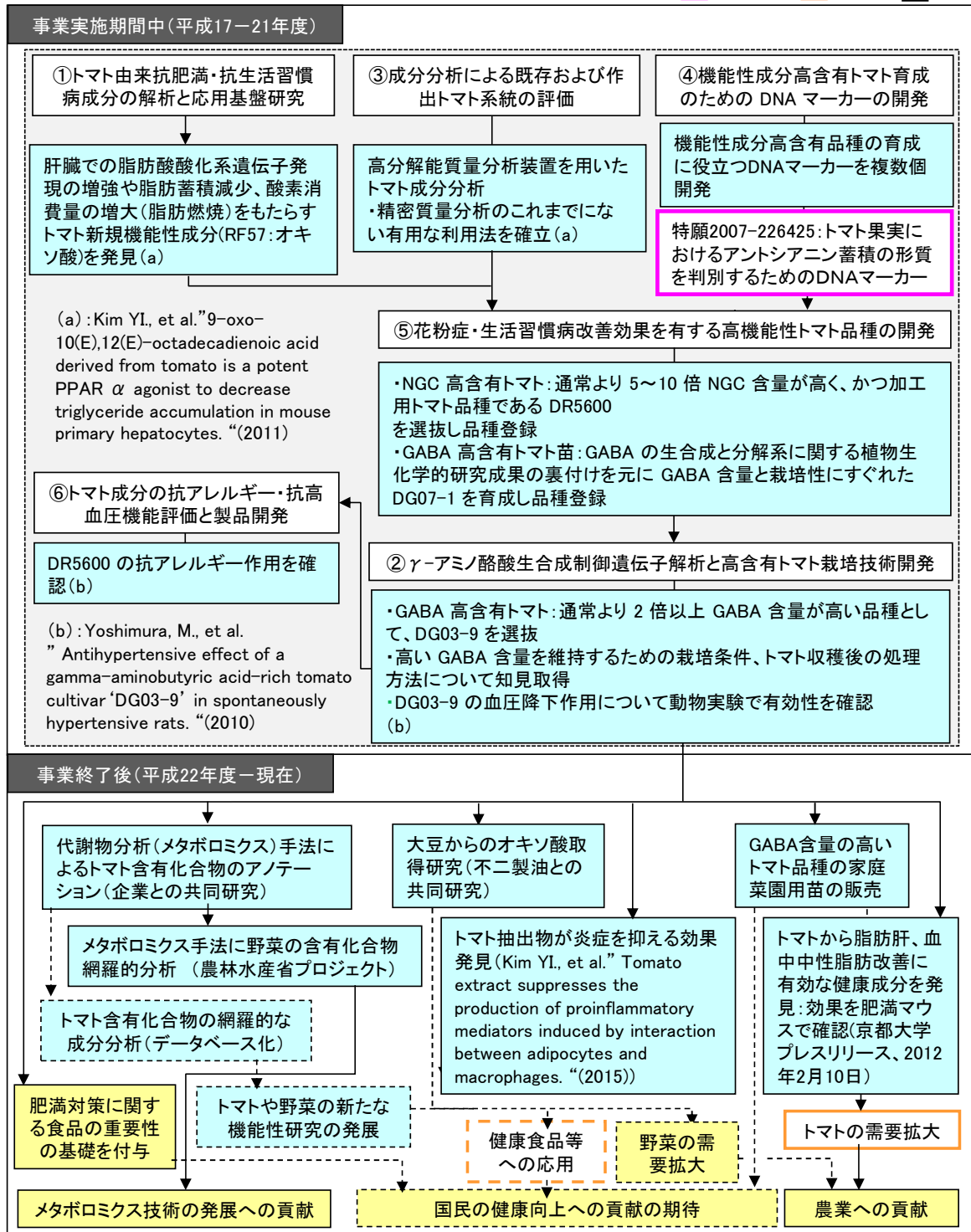
## 今後の展開

トマト含有化合物の網羅的な成分分析  
(データベース化)

トマトの新たな機能性  
研究の発展

文献調査・特許調査やインタビュー調査の結果を基に俯瞰図を作成し、下図に記した。

□ 中課題 □ 研究成果 □ 特許出願 □ 実用化 □ 効果



(注) 点線部は将来的に実現が期待されるものを意味する。

### 3. 当該事業における研究の実施状況

#### (1) 研究目的

本研究は、遺伝子組換え法によらず、既存系統や遺伝子解析技術、高分解能質量分析装置を用いた成分分析等を駆使した先端的分子育種法により、花粉症や抗高血圧、抗肥満などの生活習慣病に予防効果のあるナリングニンカルコン(NGC)、 $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)および新規機能性成分を高生産するトマト品種・系統を効率的に作出することを目的とした。

さらに、それらを利用した飲食物品や苗の実用化技術を完成させることを目的とした。

#### (2) 研究内容

中課題ごとに以下の内容を実施した。

##### ① トマト由来抗肥満・抗生活習慣病成分の解析と応用基盤研究

トマト由来の抗肥満・抗生活習慣病機能性特定成分を単離・同定し、生体有効性を細胞レベルおよび肥満・生活習慣病モデルマウス等を用いた動物レベルで検証した。また、消化管吸収利用率、安全性などの実地的な抗肥満・抗生活習慣病食品開発への応用にあたっての食品生物学的解析を行うとともに、共同研究者らが開発する特定機能成分を含有する食品の製品化に向けての知見を提供した。

##### ② $\gamma$ -アミノ酪酸生合成制御遺伝子解析と高含有トマト栽培技術開発

コンソーシアムが保有する既存の遺伝資源からアミノ酸、GABA 高含有系統を選抜し、日本デルモンテ(株) および千葉県農業総合研究センターに母本提供を行った。また、栽培法、収穫後の果実貯蔵方法を検討し、GABA を高生産するトマトの栽培・貯蔵技術を開発した。さらに、GABA 高含有系統ならびに新規栽培・貯蔵技術を適用して育成した果実を用いて、アミノ酸、GABA 生合成の制御機構を解明した。

##### ③ 成分分析による既存および作出トマト系統の評価

高分解能質量分析装置等を用いて分析し、目的機能成分であるナリングニンカルコン(NGC)や $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)を果実、特に果肉で高含有するトマトを、共同研究機関の保有する品種・系統から選抜した。NGC 含有量向上のためにフラボノイド生合成経路関連遺伝子の変異系統を TILLING 法により検索し、育種母本とした。さらに高分解能質量分析装置等を用いて共同研究機関で機能性の確認されたトマト抽出物中の新規成分の同定を行った。また、本研究の成果として作出されたトマト品種・系統について成分分析を行い、食品としての機能性・有害成分の産生の有無を評価した。

##### ④ 機能性成分高含有トマト育成のための DNA マーカーの開発

果実における機能性成分の含有に関与する遺伝子座を特定し、機能性成分高含有系統の育成を効率化する DNA マーカーを開発した。さらに、日本デルモンテ(株) とともに DNA マーカーを利用したトマト品種の開発を行った。

##### ⑤ 花粉症・生活習慣病改善効果を有する高機能性トマト品種の開発

NGC、GABA 等成分高含有遺伝子座に連鎖する DNA マーカーを利用した戻し交配および実用品種の育成を行った。NGC については育種母本において、従来の NGC 含有品種の 5~10 倍量(120~



250mg/100g・FW 果実)、GABA については育種母本において、従来の GABA 含有品種の 3~4 倍量 (200 mg/100g・FW 果実) を目標とした。

⑥ トマト成分の抗アレルギー・抗高血圧機能評価と製品開発

製品化候補系統・品種をベースに、その有効性、安全性を確認するとともに、その有効性を発揮するために効果的な製品化方法 (抽出、加工等) を開発した。

(3) 研究体制

研究体制は以下の通りであった。

機関名	研究代表者 (○技術コーディネーター)	担当中課題名
国立大学法人京都大学	○河田 照雄	トマト由来抗肥満・抗生活習慣病成分の解析と応用基盤研究
国立大学法人筑波大学	江面 浩	γ-アミノ酪酸生合成制御遺伝子解析と高含有トマト栽培技術開発
財団法人かずさディー・エヌ・エー研究所	柴田 大輔	成分分析による既存および作出トマト系統の評価
千葉県農林総合研究センター	津金 胤昭	機能性成分高含有トマト育成のための DNA マーカーの開発
日本デルモンテ株式会社	稲井 秀二	花粉症・生活習慣病改善効果を有する高機能性トマト品種の開発
キッコーマン株式会社	小幡 明雄	トマト成分の抗アレルギー・抗高血圧機能評価と製品開発

本事業採択の約 2 年前より、トマトの研究開発に関して、かずさディー・エヌ・エー研究所・柴田氏、筑波大学・江面氏、千葉県農林総合研究センター・津金氏および日本デルモンテを中心とした勉強会ができていた。同勉強会に、機能性成分の分析に詳しい技術コーディネーターを加えて本研究の研究体制を構築した。

(4) 研究成果

1) トマト由来抗肥満・抗生活習慣病成分の解析と応用基盤研究

トマト由来脂肪燃焼促進成分：肝臓での脂肪酸酸化系遺伝子発現の増強や脂肪蓄積減少、酸素消費量の増大 (脂肪燃焼) をもたらすトマト新規機能性成分(RF57)を発見した (図 3-59 参照)。本成分は、今後肥満やメタボ対策に有効な食品機能性成分になりうる可能性が見込まれた。

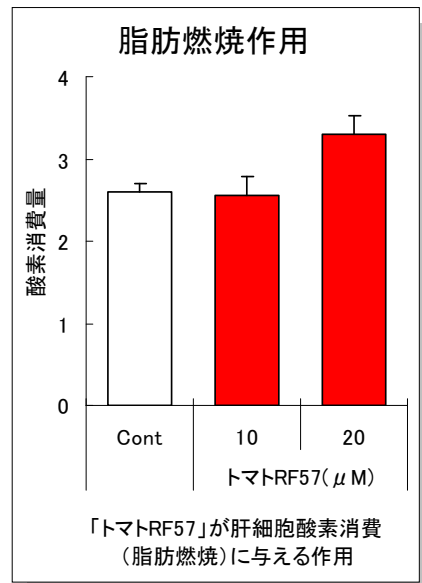


図 3-59 RF57 の脂肪燃焼作用

## 2) $\gamma$ -アミノ酪酸合成制御遺伝子解析と高含有トマト栽培技術開発

GABA 高含有トマト：通常より 2 倍以上 GABA 含量が高い品種として、DG03-9 を選抜した。高い GABA 含量を維持するための栽培条件、トマト収穫後の処理方法についての知見を得ることが出来た（図 3-60 参照）。DG03-9 の血圧降下作用について動物実験で有効性を確認するとともに、抗ストレス作用を有することも明らかにした（図 3-61 参照）。



図 3-60 栽培貯蔵方法の開発

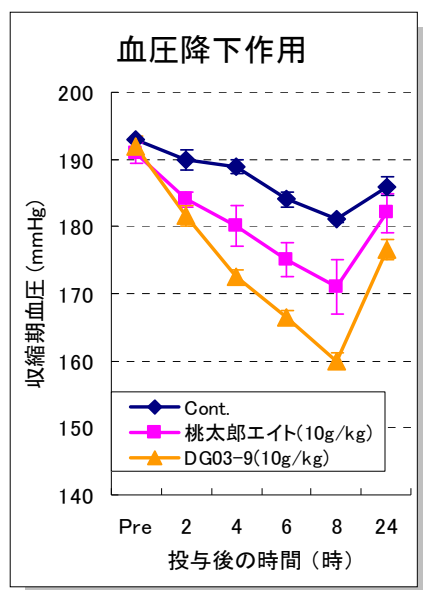


図 3-61 DG03-9 の血圧降下作用

### 3) 成分分析による既存および作出トマト系統の評価

高分解能質量分析装置を用いたトマト成分分析：GABA・NGC 高含有系統の選抜、トマト全代謝物の解析、選抜した GABA・NGC 高含有系統の安全性評価、機能性成分の血中への取り込みの実証、さらには新規機能性物質の詳細分析による同定など、精密質量分析のこれまでにない有用な利用法を確立した (図 3-62 参照)。

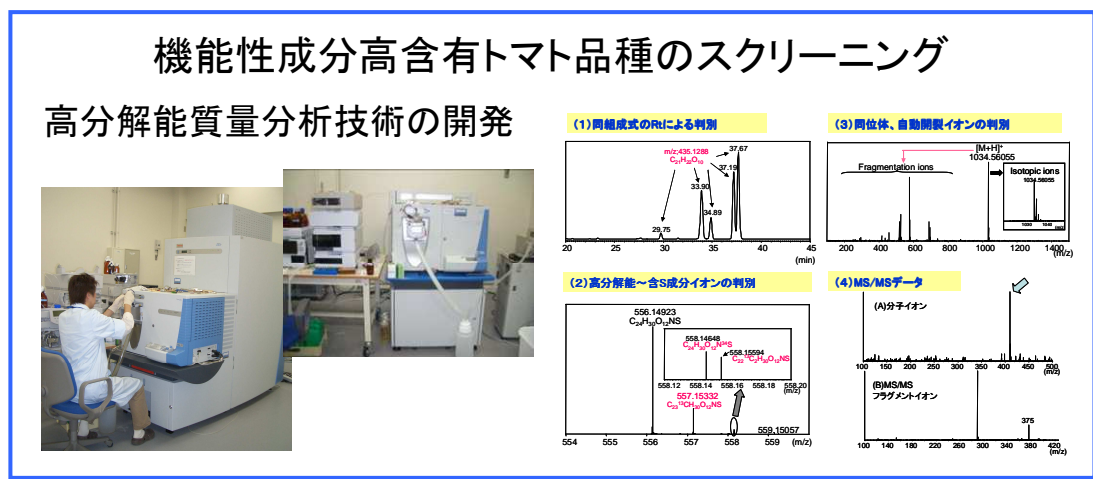


図 3-62 高分解能質量分析技術の開発

### 4) 機能性成分高含有トマト育成のための DNA マーカーの開発

分子育種学的解析：機能性成分高含有品種の育成に役立つ DNA マーカーを複数個開発し、2種類

(アントシアニンとリコペン蓄積形質) について特許出願を行った (図 3-63 参照)。また、TILLING 法により GABA 分解に関わる酵素の変異体を単離し、実際に果実 GABA 含量が増加していることを確認した。

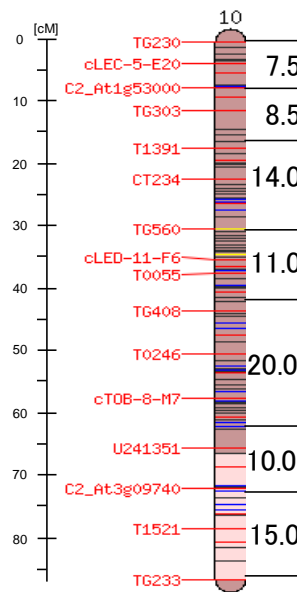


図 3-63 DNA マーカーの開発

#### 5) 花粉症・生活習慣病改善効果を有する高機能性トマト品種の開発

NGC 高含有トマト: 通常より 5~10 倍 NGC 含量が高く、かつ加工用トマト品種である DR5600 を選抜し品種登録を行った (図 3-64 参照)。また、苗販売も可能な品種へも戻し交配を進め、品種開発の可能性を見出した。

GABA 高含有トマト苗: GABA の生合成と分解系に関する植物生化学的研究成果の裏付けを元に GABA 含量と栽培性にすぐれた DG07-1 を育成し品種登録を行うとともに (図 3-64 参照)、家庭菜園用苗として、平成 22 年春に販売する計画を進めた。

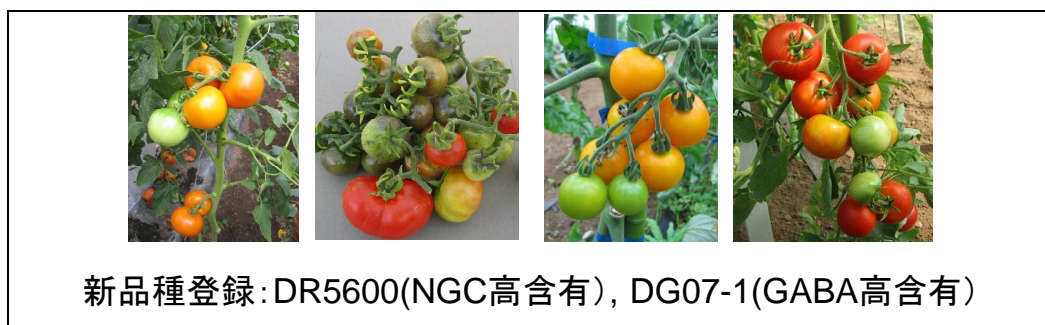


図 3-64 遺伝資源の活用、優れたトマト品種の育種

#### 6) トマト成分の抗アレルギー・抗高血圧機能評価と製品開発

DR5600 の抗アレルギー作用を確認した(図 3-65 参照)。また、本品を有効に活用できる食品を創生するための加工技術の開発も進めることが出来た。

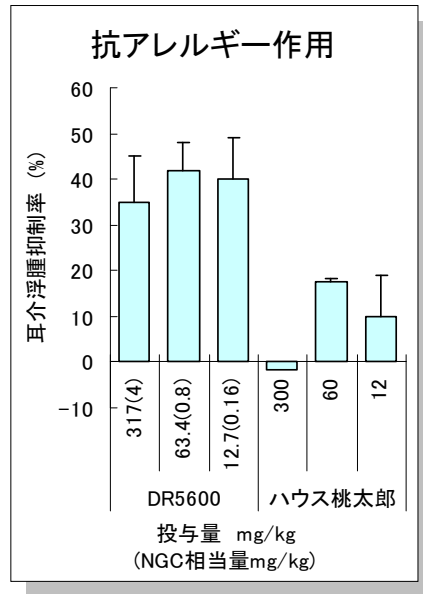


図 3-65 DR5600 の抗アレルギー作用

#### 4. 事業終了後の状況

##### (1) 研究の発展状況

研究成果の応用として、日本デルモンテでは GABA 含量の高いトマト品種 (DG07-1、DG03-9) およびその栽培技術を活用して、家庭菜園用苗 (商品名：フルーツゴールドギャバリッチ) を平成 22 年春より販売している。

GABAの含有量が多い、なめらかな食感の高糖度オレンジ色中玉トマト



図 3-66 フルーツゴールドギャバリッチ（日本デルモンテHP）

本研究終了後は同社との共同研究を終了し、別の食品メーカーと、代謝物分析（メタボロミクス）の手法による、トマト含有化合物のアノテーション（同定・推定）の共同研究を実施している。

また、オキシ酸については、不二製油株式会社（食品向け油脂の供給会社）と共同研究を行い、大豆からオキシ酸を取得する研究を進めている。（京都大学と同社は平成 27 年 4 月 1 日から平成 30 年 3 月 31 日までの 3 年間、共同研究講座『「不二製油」大豆ルネサンス講座』を創設することを発表）。これにより、大豆に含まれる物質の有効活用を目指している。

研究面では、農林水産技術会議でプレゼンし、メタボロミクスの重要性を訴え、その結果、農林水産省による野菜の含有化合物の網羅的分析プロジェクト（3 年間）につながった。その一貫として、農林水産省の革新的技術緊急展開事業「野菜のメタボローム解析による健康機能性成分の同定」（平成 26～27 年度）を実施し、継続研究している。

さらに、科学研究費補助金により、基盤研究(S)「エネルギー消費代謝を制御する褐色脂肪細胞の発生機構と生理的役割の解明」（平成 22 年 5 月 31 日～平成 27 年 3 月（予定））を実施している。同研究は、オキシ酸が肝臓の脂肪を燃やす遺伝子を活性化し肝臓のエネルギー消費を高める効果に関するものであり、本研究成果と関連するものである。

## (2) 新たな研究成果

本研究成果を利用した研究で着目されるものとして、上記の科学研究費補助金によるものがあり、その研究目的および主な成果を以下に示した。

- 科学研究費補助金・基盤研究(S)「エネルギー消費代謝を制御する褐色脂肪細胞の発生機構と生理的役割の解明」(平成 22 年 5 月 31 日～平成 27 年 3 月 (予定))

### 【研究目的】

褐色脂肪組織はその活性が肥満と深く関わるため、その分化・増殖過程を理解することは極めて重要である。この研究では褐色脂肪細胞の分化・増殖機構と生理的役割を解明するために、発生活工的手法、蛍光イメージング法を駆使した動物個体レベルでの新しい評価系開発および、ヒト由来多能性幹細胞を活用した詳細な分子機構の解析を目的としている。さらに、褐色脂肪の発生、機能増強をもたらす食品成分について探索し、その作用機序を解明することを目的としている。

### 【主な研究成果】

熱産生機能を担う褐色脂肪組織は高い脂肪異化能を有する組織で、肥満との相関が明らかになりつつあるため、肥満症に対する新たな標的組織として認識されつつある。本研究では褐色脂肪組織を構成する褐色脂肪細胞の分化・発達および生理的役割について明らかにすべく種々の検討を行った。褐色脂肪組織の活性を動物個体レベルで非侵襲的に評価する系を樹立するため、褐色脂肪特異的蛍光タンパク質レポータートランスジェニックマウスの作製を行った。また、新規褐色脂肪細胞株を用いた褐色脂肪発生・発達の分子細胞生物学的解析を行い、褐色脂肪細胞の活性調節に関与しうる因子を複数明らかにした。さらに、褐色脂肪の発生、機能増強をもたらす食品成分について探索し、その候補物質を同定した。これらの研究成果は、肥満に対する新たな予防・治療戦略の提案に寄与することが期待される。

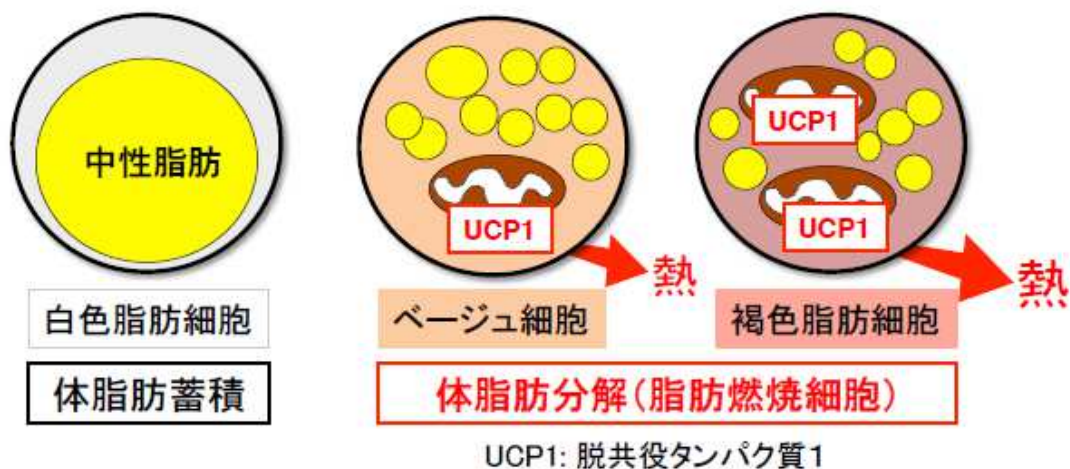


図 3-67 3 種類の脂肪細胞：白色脂肪細胞、ベージュ脂肪細胞、褐色脂肪細胞

### (3) 波及効果

#### 1) 科学技術的波及効果

肥満対策の問題に対し、トマトのような食品に対する知識を医師など関係者が持つことが必要であるが、医学はそのような知識を重視していない（現在の医師教育が繁忙であり、栄養学や食品学が十分でないと思われる）。本研究および発展研究は、肥満対策に関する食品の重要性について意識を高める効果があった。技術コーディネーターは日本肥満学会の理事も務めており、肥満対策における食品の重要性を啓発している。

また、本研究の発展研究において実施されたメタボロミクス技術は、従来の病気など代謝物の分析での利用から食品全般に広がっている。技術コーディネーターがオキシ酸を発見した際、メタボロミクスの重要性をアピールしたことも、その技術への注目に発展したと見られる。

さらに、技術コーディネーターは日本栄養・食糧学会賞を「肥満と脂肪・エネルギー代謝に関する食品機能学的研究」について平成 26（2014）年に、日本農芸化学会賞「メタボリック症候群調節因子の栄養生化学的研究」について平成 28 年（2016）年に受賞している。これは本研究（オキシ酸の発見）と、その後の農林水産省プロジェクトの成果による。

#### 2) 経済産業的波及効果

上述のように本研究の成果を応用し、日本デルモンテでは GABA 含量の高いトマト品種の家庭菜園用苗（商品名：フルーツゴールドギャバリッチ）を製品化した。

また、近年、GABA リッチでオキシ酸が入ったトマトのジュースを飲むと中性脂肪が下がり、中年女性特有のイライラが低減する効果も示された（このトマトはデルモンテが供給しているもの）。これは、本研究の延長上の試験によるものである。このように、トマトなど、野菜の有効成分で健康になるという認知度が上がり、野菜の需要拡大にもつながると期待される。

本研究成果であるトマトにおけるオキシ酸に関するその後の研究成果について、平成 24 年 2 月 10 日に京都大学より「トマトから脂肪肝、血中中性脂肪改善に有効な健康成分を発見：効果を肥満マウスで確認」と題するプレスリリースが実施された（図 3-68 および図 3-69 参照）。このプレスリリースはマスコミ基準で大きく取り上げられ、一時的にトマトジュースが売り切れになるなど、大きな経済波及効果を生み出した。具体的には、トマトジュースの売上が増大し（図 3-70 参照）、トマト農家の収益も向上し、本研究とその後の発展研究はこれらに貢献したと見られる。（ただし、この反響はやや過大な面も見られた。）



## トマトから脂肪肝、血中中性脂肪改善に有効な健康成分を発見：効果を肥満マウスで確認

2012年2月10日

河田照雄 農学研究科教授（生理化学研究ユニット兼任）、金英一 同研究員らの研究グループは、柴田大輔 財団法人かずさDNA研究所部長（生存圏研究所客員教授）、日本デルモンテ株式会社、千葉県農林総合研究センターとの共同研究で、脂肪肝や高中性脂肪血症などの脂質代謝異常の改善に有効な新規成分13-oxo-9,11-octadecadienoic acid (13-oxo-ODA) をトマトから見出し、肥満マウスにおいて顕著な改善効果が得られることを確認しました。本研究成果は、米国オンライン科学誌*PLoS ONE*にて発表されます（日本時間2月10日）。



左から河田教授、金研究員

### 研究のトピックス性

トマトは世界で最も生産されている野菜であり、生食だけでなく、ジュースやソースなど幅広く利用・消費されている食品素材です。ヨーロッパでは古くから「トマトが赤くなると医者が青くなる」という諺があり、トマトは健康野菜として知られています。

これまではトマトのカロテンやリコペンなどの抗酸化成分の健康機能性は知られていましたが、今回は全く新しい機能性成分が見出されました。本研究は、このような身近な食品であるトマトから、肥満に伴う脂質代謝異常の改善に有効な成分を発見した初めての知見です。



写真：トマトの生育過程（成熟に伴い健康機能性成分が作り出される）

図 3-68 オキソ酸に関するその後の研究成果についてのプレスリリース（部分）

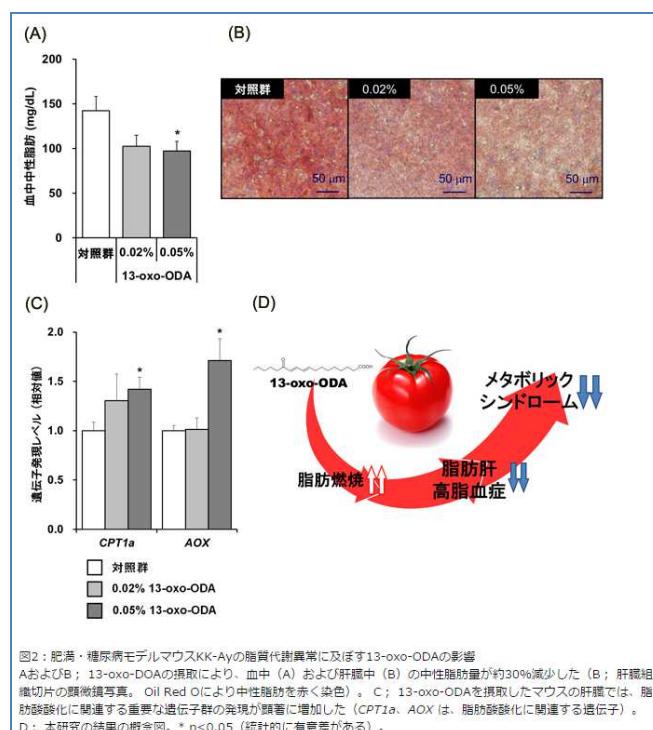


図 3-69 オキソ酸に関するその後の研究成果についてのプレスリリース（関連図）

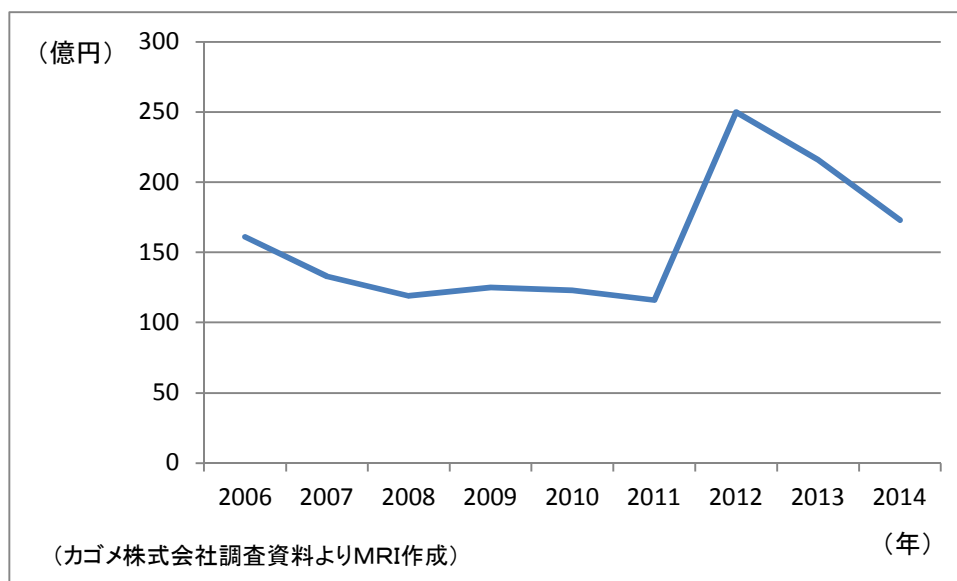


図 3-70 トマトジュース市場規模推移

### 3) 社会的波及効果

本研究や発展研究の成果として、GABA やオキソ酸などの健康機能性成分を多く含有するトマトが供給されるようになり、さらにメタボロミクス手法を用いた網羅的分析等によりトマトや野菜の新たな機能性研究に発展することが期待される。これらが健康食品等への応用を通じて国民の健康向上に貢献することが期待される。

### 4) 人材育成波及効果

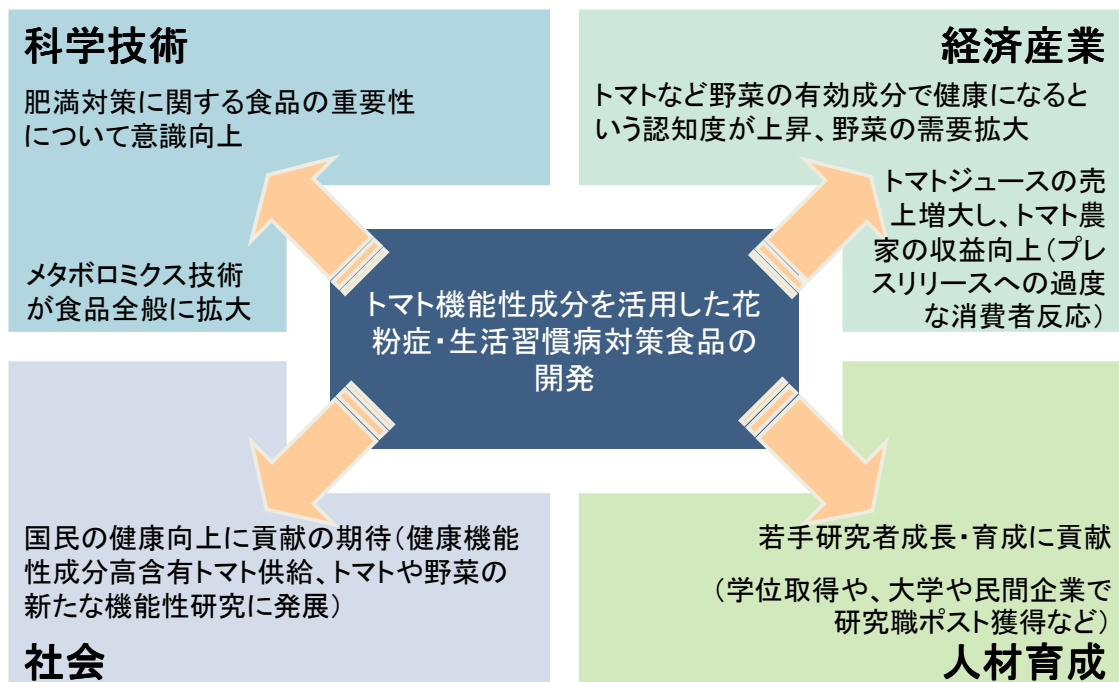
本研究により若い大学研究者が育った。筑波大学の江面氏は植物育種分野の日本におけるリーダーとなり、国家プロジェクト創出等で活躍している。

本研究は参画した企業の研究者の成長に貢献した。日本デルモンテでは育種分野における日本のトップの大学であった筑波大と共同研究を実施したことで、若手研究者が成長した。

また本研究は若手研究者の学位取得や、大学や民間企業で研究職ポスト獲得など、若手研究者の育成に貢献した。目覚ましい活躍をしている若手研究者として、高橋春哉氏はカゴメのポスドクとなり、トマトのオキソ酸の構造を決定する研究を共同研究講座で実施している（京都大学の博士研究員（職員））例が着目される。他に、当時のポスドクであった女性若手研究者、平井静氏が千葉大学園芸学部の助教になった。

### (4) 波及効果の分析

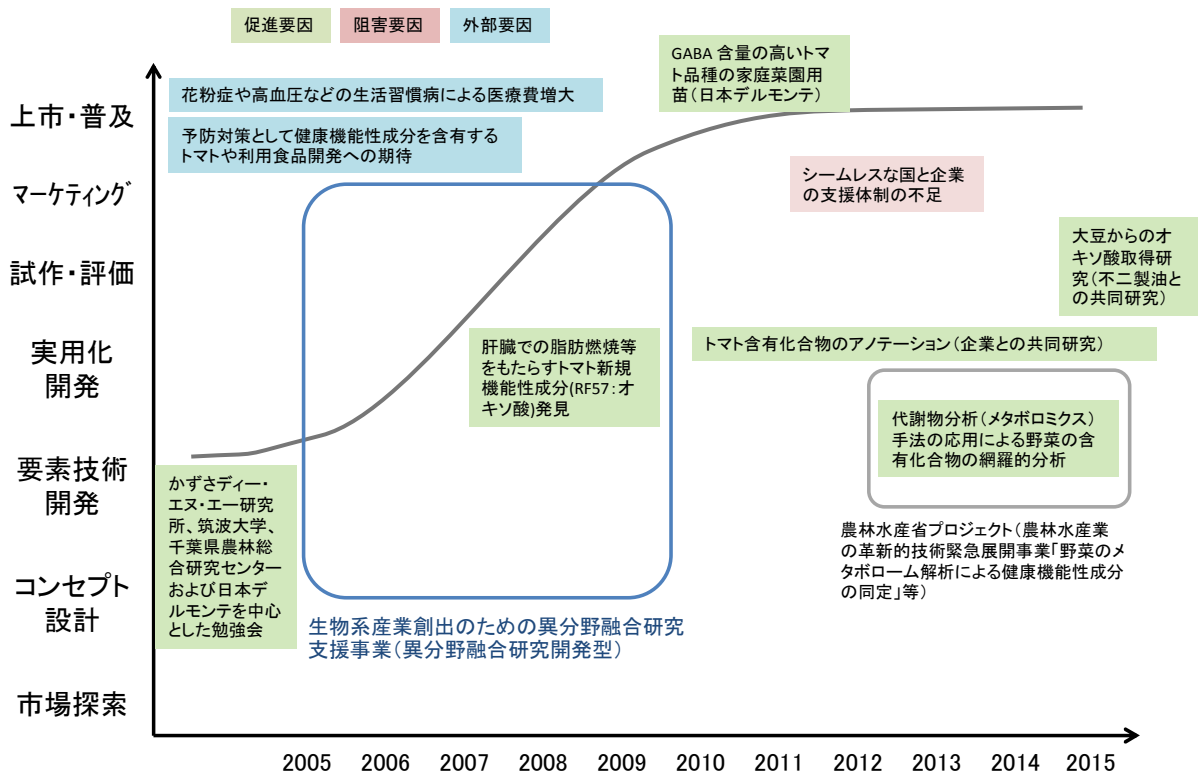
本調査結果、および研究者へのアンケートやヒアリングの結果から、波及効果に関して分析した。



肥満対策の問題に対し、トマトのような食品に対する知識を医師など関係者が持つことが必要であるが、医学はそのような知識を重視していない中で、本研究と発展研究は、肥満対策に関する食品の重要性について意識を高める効果があった。また、本研究の発展研究において実施されたメタボロミクス技術は、従来の病気など代謝物の分析での利用から食品全般に広がっている。経済・産業面では本研究の成果を応用し、日本デルモンテでは GABA 含量の高いトマト品種の家庭菜園用苗を製品化した。また、本研究の延長上の試験により、GABA リッチでオキソ酸が入ったトマトのジュースを飲むと中性脂肪が低下し、イライラが低減する効果も示された。トマトなど野菜の有効成分で健康になるという認知度が上がり、野菜の需要拡大にもつながると期待される。さらに、研究成果のプレスリリースが過度な消費者の反応を呼び起こし、トマトジュースの購入に消費者が殺到し、トマトジュースの売上が増大し、トマト農家の収益も向上するという効果もあった。社会的には、GABA やオキソ酸などの健康機能性成分を高含有するトマトの供給や、トマトや野菜の新たな機能性研究に発展が、健康食品等への応用を通じて国民の健康向上に貢献することが期待される。人材育成面では、本研究は大学や企業の若手研究者の成長に貢献した。また、若手研究者の学位取得や大学や民間企業で研究職ポスト獲得など、若手研究者の育成に貢献した。

##### (5) 追跡チャート

アンケートおよびヒアリング調査結果をもとにして、事業期間中から現在までの産業化に至る経緯を分析した。



本研究開始に当たって、花粉症や高血圧などの生活習慣病がわが国の医療費を増大させる大きな要因となっており、有効な予防対策として生活習慣病の緩和に貢献できる健康機能性成分を含有するトマトの開発やそれを利用した食品の開発が期待された。本事業採択の約2年前よりトマトの研究開発に関して、かずさディー・エヌ・エー研究所、筑波大学、千葉県農林総合研究センターおよび日本デルモンテを中心とした勉強会ができており、これに機能性成分の分析に詳しい技術コーディネーターを加えて本研究を立ち上げた。本研究プロジェクトは順調に進展し、肝臓での脂肪燃焼等をもたらす画期的なトマト新規機能性成分(RF57: オキシ酸)発見等の成果を得た。研究成果の応用として、日本デルモンテでは GABA 含量の高いトマト品種の家庭菜園用苗を製品化した。

本研究終了後は同社との共同研究は終了し、別の食品メーカーと、代謝物分析(メタボロミクス)の手法による、トマト含有化合物のアノテーション(同定・推定)の共同研究を実施している。また、オキシ酸については、不二製油と共同研究を行い、大豆からオキシ酸を取得する研究を進めている。さらに、農林水産省プロジェクトにより、代謝物分析(メタボロミクス)手法の応用による野菜の含有化合物の網羅的分析を進めている。今後、これらがトマトや野菜の含有化合物の網羅的な成分分析(データベース化)を通じてトマトや野菜の新たな機能性研究に発展し、国民の健康向上等に貢献することが期待される。

## 5. 有識者コメント

### (1) 当該事業（研究課題）終了後の展開状況

まず当該事業の成果物の活用については、GABA高含量トマト品種の家庭菜園用苗が販売されており、今後徐々に家庭に浸透させていくきっかけ作りとしては良いことと思われる。一般消費者にその機能性と有用性をしっかり理解して頂くには継続した販促活動、啓蒙活動等が必要である。並大抵な努力と経営資源では成し得ないことなので、それを理解した上でしっかりと活動し、是非消費者の生活に当該製品を根付かせて欲しい。

また、オキソ酸については食素材をトマトから大豆に変更して不二製油株式会社との共同研究として進められている。トマトに拘ることなく最適な農作物を活用して商品化を目指すことは合理的なことであり、その機能性に関する研究開発の進展とともに今後が楽しみな方向に研究開発が進んでいる。

メタボロミクス技術の発展、応用については、トマト含有化合物のアノテーションやその他野菜の含有化合物の網羅的分析プロジェクトに繋がっている。これらの研究開発から創出される成果である農林水産物に含まれる化合物のデータベースは、食品の健康機能性を研究したり、食品に含まれる機能性成分を商品に活用する上での基盤をなすものであり、このような研究開発を国家プロジェクトとして支援していくことは正に国家プロジェクトの役割の一つと言える。

### (2) 当該事業（研究課題）の波及効果

#### 1) 科学技術的波及効果の評価

食品素材の機能性成分に関する研究から、その素材の網羅的成分分析技術、栽培技術、植物育種・品種開発、そして製品開発に至るまでの一連のプロセスにおけるそれぞれの研究領域・企業のリーダー的存在の人々が一堂に会してプロジェクトを組み、農林水産物を利用した機能性食品を開発する上でのモデルケースとして、手本となるような成果を残したことにまず敬意を表したい。まさに先駆的研究の一つと言えるだろう。科学技術の進歩、そして社会の受容性の変化に伴い、それぞれの要素技術は今後、置き換わっては行くが、一連の流れは変化することなく、さらに洗練されていくであろう。

育種技術については、今回はポストゲノム時代を意識しつつ従来の育種技術が用いられたが、これが遺伝子組換え技術やゲノム編集技術を用いたものに将来的には置き換わって行く。またメタボロミクスを活用した農林水産物含有化合物のデータベースも対象となる食品やその品種に関する多様性が充実するだけでなく、アノテーション作業が進むにつれ、化合物の安全性、遺伝子発現情報、対象となる化合物毎に関連する育種マーカーやどの遺伝子の発現をどう変化させたらその化合物を増減させることが出来るかなど、多種多様な情報が追加、もしくは他のデータベースとの相互リンクが実現されていくものと予想され、新しい品種の育種や商品開発が非常にやり易い環境が整っていくものと予想される。本研究事業はトマトを用いた単なる一例で完成像に至るとっかかりに過ぎないが、関連したそれぞれの分野の多くの研究者への波及効果はかなり大きいものと評価する。技術コーディネーターが生活習慣病関連でこの分野を代表する2つの大きな学会において賞を受賞したことからも研究レベルの高さやその波及効果の大きさは明らかである。

## 2) 経済産業的波及効果の評価

産業経済的波及効果については、商品化された特定成分（ここではGABAやオキソ酸）を多く含む機能性を有するトマト（ジュース）であったり、その苗の販売状況でもって評価せざるを得ない。マスコミ等で大きく取り上げられ一時的にトマトジュースが売り切れた状況にはなっているが、一過性のブームに過ぎない。その機能性の本来の意味するところを消費者がしっかりと理解し、トマトを継続的に食生活に取り入れることにより健康維持増進に役立てるべきものであり、消費者にその機能性を正しく認知して貰う活動を継続すべきである。一定の波及効果はあったものの、伝える側はまだまだ努力が必要である。トマトが有する機能性成分の多くをフルに活用、搭載した品種が開発され、それをもって消費者にトマトの良さを最大限にアピールできる日が来るのを一消費者として、そして同じ分野に携わっている一研究者として楽しみにしている。

## 3) 社会的波及効果の評価

高齢化社会における健康保険制度の破綻を防ぐ上で重要な取り組みの一つであり、国民の健康維持増進への貢献については今更言うまでもない。ただし、本研究事業単独で目的の達成にどの程度貢献できるかは不明であり、多くの類似の研究成果やそれらのトータルとしてどの程度国民の健康維持増進の重要性に関する認識を変えられるかによる。医師への（健康）食品の摂取の重要性に関する啓蒙活動もその一つである。

穀物を除く農産物の中で最もポピュラーかつ様々な飲食品に利用可能なトマトを用いたことの意義は極めて深い。サプリという人工的なイメージをもつ食品を摂取して健康を維持するのではなく、普段の食生活の色々な場面で様々なメニューとして自然に取り込める食素材に健康機能性を付与することはとても良いことである。食べることの基本は、栄養があり、美味しく、楽しめることであるので、それを実践していく上で、トマトを対象としたことは目の付けどころとして極めて高く評価したい。

## 4) 人材育成効果の評価

報告書に記載されているように、若手研究者を初めプロジェクトに関わる多くの人材の育成が進み、その結果として博士号の取得、大学や企業におけるポスト獲得、そして当該分野のリーダー的存在にまで成長し国家プロジェクト創出等で活躍するまでに至っている人もいる。これらの結果は特定の人のみが育っている訳ではなく、プロジェクトに関わる様々な分野の人々がそれぞれの分野で育ち、素晴らしい業績を残せたことを意味するものであり、高い評価に値する。

また、異分野の研究者と協働してプロジェクトを遂行することで、それぞれの分野の専門性のみならず、周辺分野との連携の大切さを理解し、人脈構築も進んだものと推察される。これらの経験を通じて広い視点でものごとを捉え、考えられるようになり、今後の研究開発に必ず活かされるものと確信している。

## (3) 当該研究課題に対する今後の発展への期待

2016年4月に食品成分の健康機能性に関する特許が認められることになった。また昨年、これまでのトクホに加えて食品の機能性表示制度が新たに施行され、既存の機能性成分を活用することにより

多くの健康機能性食品が上市されつつある。これまでの機能性成分については実際的には特許取得出来ていない状況であり、その機能性表示を独占できている状況にはない。また商品に使用する機能性成分もネタ切れ状態に近づきつつあるものと感じる。これを契機に益々、食品の健康機能性成分を探索する研究開発が加速されるものと予想される。当該研究の成果物およびそれがさらに発展したもの（研究手法も含めて）は、今後進められる様々な食品の健康機能性研究やその成分を活用した研究開発、商品開発の基盤となるだけでなく、手本の一つとなるべきものであり、この分野全般の発展も含めて、当該研究課題の今後の益々の発展を期待するものである。

## 6. 成果論文

### (1) 研究者・機関ランキング

当該課題に関連する領域の論文を研究者・機関で集計した結果を以下に示す。

順位	著者名	論文数	シェア	順位	機関名	論文数	シェア
1	ZHANG Y	67	0.6%	1	CHINESE ACAD SCI	242	2.1%
2	LI Y	50	0.4%	2	UNIV SAO PAULO	128	1.1%
3	WANG Y	46	0.4%	3	UNIV CALIF DAVIS	108	0.9%
4	KIM YH	38	0.3%	4	HARVARD UNIV	106	0.9%
5	KAWADA T	35	0.3%	5	CNR	96	0.8%
6	FERNIE AR	34	0.3%	6	UNIV TOKYO	92	0.8%
7	LEE JH	33	0.3%	7	CSIC	87	0.8%
8	LEE S	31	0.3%	8	KYOTO UNIV	84	0.7%
8	ZHANG L	31	0.3%	9	SEOUL NATL UNIV	83	0.7%
10	KIM HJ	30	0.3%	10	INSERM	77	0.7%
10	WANG J	30	0.3%	11	INRA	75	0.7%
12	ZHANG J	29	0.3%	12	CORNELL UNIV	72	0.6%
13	KIM JH	27	0.2%	13	RUSSIAN ACAD SCI	68	0.6%
13	LIU J	27	0.2%	14	ARS	67	0.6%
15	FEUSSNER I	26	0.2%	14	ZHEJIANG UNIV	67	0.6%
16	GOTO T	25	0.2%	16	CNRS	62	0.5%
16	LI J	25	0.2%	17	UNIV GOTTINGEN	61	0.5%
16	LI X	25	0.2%	18	KONKUK UNIV	60	0.5%
16	TAKAHASHI N	25	0.2%	19	UNIV MILAN	59	0.5%
16	ZHANG H	25	0.2%	20	KYUNGPOOK NATL UNIV	57	0.5%
				20	UNIV COPENHAGEN	57	0.5%

(注1) 研究者・機関共に論文数20位以内（同順位含む）を示している。

(注2) 網掛けとなっている研究者名は当該課題に直接関与した研究者を表す。また、網掛けとなっている機関名は、それら研究者の所属機関（当該課題の研究期間終了時点）を表す。

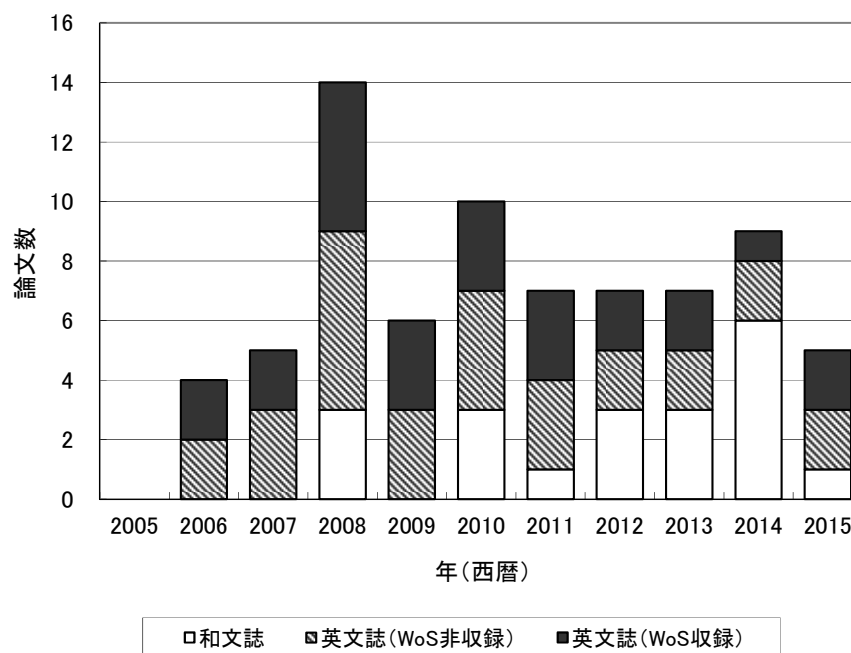
なお、当該課題に関連する領域の論文は、トムソン・ロイター社の学術文献データベース Web of Science において、以下の条件で定義した。

条件 1 : 論文発表年が左記のいずれかに該当	2005 年～2015 年
条件 2 : Web of Science 分野が左記のいずれかに該当	BIOCHEMISTRY MOLECULAR BIOLOGY FOOD SCIENCE TECHNOLOGY AGRICULTURE CELL BIOLOGY CHEMISTRY ENDOCRINOLOGY METABOLISM NUTRITION DIETETICS
条件 3 : タイトル、概要、キーワードに左記のいずれかの語句を含む	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Bixin</li> <li>・ Micro-Tom</li> <li>・ mesenteric adipose tissue</li> <li>・ processing tomato</li> <li>・ dehydroabietic acid</li> <li>・ eriodictyol</li> <li>・ total soluble solid</li> <li>・ PPAR alpha/gamma</li> <li>・ fatty acid derivatives</li> <li>・ primary metabolite</li> <li>・ proinflammatory mediator</li> <li>・ Oxylipin</li> <li>・ MCPA</li> <li>・ fertigation</li> <li>・ metabolic complications</li> <li>・ flavanone</li> <li>・ Dwarfism</li> <li>・ Phosphoenolpyruvate carboxykinase</li> <li>・ PPARs</li> <li>・ TCA cycle</li> <li>・ monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)</li> <li>・ salinity stress</li> <li>・ Natural compounds</li> <li>・ Solanum lycopersicum</li> <li>・ secondary metabolite</li> </ul>
検索論文数	11,380 件

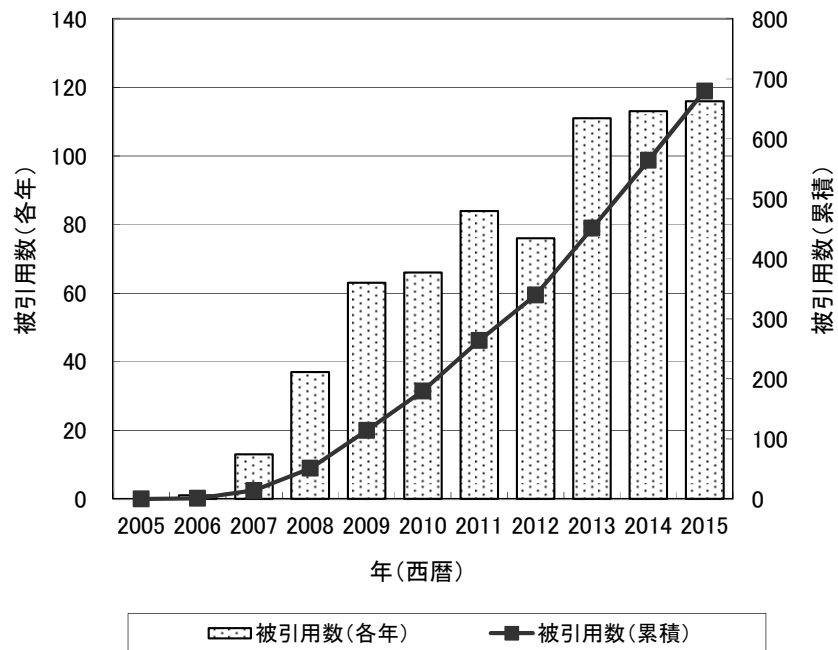
(注) 「検索論文数」は条件 1～3 を全て満たす論文の件数を表す。「検索論文数」に含まれる論文を集計して研究者・機関ランキングを作成。

## (2) 主要成果論文数・被引用数

当該課題の主要成果として把握されている論文について、論文数と被引用数の推移を以下に示す。







(注1) 上図の「英文誌 (WoS 収録)」とは、Web of Science 上で同定できた論文を示す。また、下図の被引用数は、Web of Science 上で同定できた論文のみを対象に集計している。

### (3) h-index

上記で示した Web of Science 上で同定できた論文の h-index は 16 であった。

#### (4) 被引用数上位論文

No.	論文タイトル	著者	出典	発表年	被引用数
22	Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters	Kim, CS; Park, HS; Kawada, T; Kim, JH; Lim, D; Hubbard, NE; Kwon, BS; Erickson, KL; Yu, R	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY, 30, 1347-1355	2006	149
21	Mesenteric adipose tissue-derived monocyte chemoattractant protein-1 plays a crucial role in adipose tissue macrophage migration and activation in obese mice	Yu, RN; Kim, CS; Kwon, BS; Kawada, T	OBESITY, 14, 1353-1362	2006	87
23	Inhibitory effect of naringenin chalcone on inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages	Hirai, S; Kim, YI; Goto, T; Kang, MS; Yoshimura, M; Obata, A; Yu, R; Kawada, T	LIFE SCIENCES, 81, 1272-1279	2007	62
24	Capsaicin, a spicy component of hot peppers, modulates adipokine gene expression and protein release from obese-mouse adipose tissues and isolated adipocytes, and suppresses the inflammatory responses of adipose tissue macrophages	Kang, JH; Kim, CS; Han, IS; Kawada, T; Yu, R	FEBS LETTERS, 581, 4389-4396	2007	60
41	TOMATOMA: A Novel Tomato Mutant Database Distributing Micro-Tom Mutant Collections	Saito, T; Ariizumi, T; Okabe, Y; Asamizu, E; Hiwasa-Tanase, K; Fukuda, N; Mizoguchi, T; Yamazaki, Y; Aoki, K; Ezura, H	PLANT AND CELL PHYSIOLOGY, 52, 283-296	2011	40
32	Bixin regulates mRNA expression involved in adipogenesis and enhances insulin sensitivity in 3T3-L1 adipocytes through PPAR gamma activation	Takahashi, N; Goto, T; Taimatsu, A; Egawa, K; Katoh, S; Kusudo, T; Sakamoto, T; Ohyane, C; Lee, JY; Kim, YI; Uemura, T; Hirai, S; Kawada, T	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, 390, 1372-1376	2009	35
26	Dehydroabietic acid, a phytochemical, acts as ligand for PPARs in macrophages and adipocytes to regulate inflammation	Kang, MS; Hirai, S; Goto, T; Kuroyanagi, K; Lee, JY; Uemura, T; Ezaki, Y; Takahashi, N; Kawada, T	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, 369, 333-338	2008	34
38	Metabolic Alterations in Organic Acids and gamma-Aminobutyric Acid in Developing Tomato ( <i>Solanum lycopersicum</i> L.) Fruits	Yin, YG; Tominaga, T; Iijima, Y; Aoki, K; Shibata, D; Ashihara, H; Nishimura, S; Ezura, H; Matsukura, C	PLANT AND CELL PHYSIOLOGY, 51, 1300-1314	2010	25
39	9-oxo-10(E), 12(E)-octadecadienoic acid derived from tomato is a potent PPAR alpha agonist to decrease triglyceride accumulation in mouse primary hepatocytes	Kim, YI; Hirai, S; Takahashi, H; Goto, T; Ohyane, C; Tsugane, T; Konishi, C; Fujii, T; Inai, S; Iijima, Y; Aoki, K; Shibata, D; Takahashi, N; Kawada, T	MOLECULAR NUTRITION & FOOD RESEARCH, 55, 585-593	2011	24
42	Potent PPAR alpha Activator Derived from Tomato Juice, 13-oxo-9,11-Octadecadienoic Acid, Decreases Plasma and Hepatic Triglyceride in Obese Diabetic Mice	Kim, YI; Hirai, S; Goto, T; Ohyane, C; Takahashi, H; Tsugane, T; Konishi, C; Fujii, T; Inai, S; Iijima, Y; Aoki, K; Shibata, D; Takahashi, N; Kawada, T	PLOS ONE, 7, 0-0	2012	22
2	Screening for gamma-aminobutyric acid (GABA)-rich tomato varieties	Saito, T; Matsukura, C; Sugiyama, M; Watahiki, A; Ohshima, I; Iijima, Y; Konishi, C; Fujii, T; Inai, S; Fukuda, N; Nishimura, S; Ezura, H	JOURNAL OF THE JAPANESE SOCIETY FOR HORTICULTURAL SCIENCE, 77, 242-250	2008	22
36	Coexpression Analysis of Tomato Genes and Experimental Verification of Coordinated Expression of Genes Found in a Functionally Enriched Coexpression Module	Ozaki, S; Ogata, Y; Suda, K; Kurabayashi, A; Suzuki, T; Yamamoto, N; Iijima, Y; Tsugane, T; Fujii, T; Konishi, C; Inai, S; Bunsupa, S; Yamazaki, M; Shibata, D; Aoki, K	DNA RESEARCH, 17, 105-116	2010	21
44	Natural compounds regulate energy metabolism by the modulating the activity of lipid-sensing nuclear receptors	Goto, T; Kim, YI; Takahashi, N; Kawada, T	MOLECULAR NUTRITION & FOOD RESEARCH, 57, 20-33	2013	19
35	Antihypertensive Effect of a gamma-Aminobutyric Acid Rich Tomato Cultivar 'DG03-9' in Spontaneously Hypertensive Rats	Yoshimura, M; Toyoshi, T; Sano, A; Izumi, T; Fujii, T; Konishi, C; Inai, S; Matsukura, C; Fukuda, N; Ezura, H; Obata, A	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 58, 615-619	2010	19
3	Metabolite profiling of chalcones and flavanones in tomato fruit	Iijima, Y; Suda, K; Suzuki, T; Aoki, K; Shibata, D	JOURNAL OF THE JAPANESE SOCIETY FOR HORTICULTURAL SCIENCE, 77, 94-102	2008	17
34	Dehydroabietic acid, a diterpene, improves diabetes and hyperlipidemia in obese diabetic KK-Ay mice	Kang, MS; Hirai, S; Goto, T; Kuroyanagi, K; Kim, YI; Ohyama, K; Uemura, T; Lee, JY; Sakamoto, T; Ezaki, Y; Yu, R; Takahashi, N; Kawada, T	BIOFACTORS, 35, 442-448	2009	16
45	Suppression of gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Transaminases Induces Prominent GABA Accumulation, Dwarfism and Infertility in the Tomato ( <i>Solanum lycopersicum</i> L.)	Koike, S; Matsukura, C; Takayama, M; Asamizu, E; Ezura, H	PLANT AND CELL PHYSIOLOGY, 54, 793-807	2013	9
43	Characterisation of 13 glutamate receptor-like genes encoded in the tomato genome by structure, phylogeny and expression profiles	Aouini, A; Matsukura, C; Ezura, H; Asamizu, E	GENE, 493, 36-43	2012	6
40	Comparative and Stability Analyses of 9- and 13-Oxo-octadecadienoic Acids in Various Species of Tomato	Takahashi, H; Kim, YI; Hirai, S; Goto, T; Ohyane, C; Tsugane, T; Konishi, C; Fujii, T; Inai, S; Iijima, Y; Aoki, K; Shibata, D; Takahashi, N; Kawada, T	BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, 75, 1621-1624	2011	6
33	Application of Metabolomics to Improve Tomato Fruit Productivity and Quality	Iijima, Y; Aoki, K	JOURNAL OF THE JAPANESE SOCIETY FOR HORTICULTURAL SCIENCE, 78, 14-22	2009	6

(注 1) 最左列の番号は、資料編に掲載の成果論文リストの番号と対応している。

(注 2) 当該課題の成果として Web of Science 上で同定できた論文の内、被引用数上位 20 件を示している。

## 7. 実用化データ（特許出願、実用化例）

### (1) 特許出願（公開特許）

公開番号	発明の名前	出願人	発明者	出願日	登録番号
特開 2007-308444	シアル酸含有糖鎖複合体及びその製造方法、並びに、該シアル酸含有糖鎖複合体を含有する抗インフルエンザウイルス剤	学校法人北里学園 東光薬品工業株式会社	寺林 隆志 上野 正樹 森田 稔	2006.05.22	特許 5072264
特開 2008-139216	クロマトグラフィー用展開溶媒、クロマトグラフィー法、及びクロマトグラム、並びに検出方法	学校法人北里学園 東光薬品工業株式会社	寺林 隆志 森田 稔 上野 正樹 遠藤 信一	2006.12.04	特許 5060113
特開 2009-023926	シアル酸含有オリゴ糖の製造方法	ニュテックス株式会社 国立大学法人帯広畜産大学 学校法人北里研究所	金 健 木村 幸史 橋本 修一 浦島 匡 寺林 隆志	2007.07.18	特許 5261732
特開 2009-190993	シアル酸、シアル酸含有糖質、乃至シアル酸含有複合糖質の蛍光標識化方法、及び、前記方法により得られた蛍光標識化されたシアル酸、シアル酸含有糖質、乃至シアル酸含有複合糖質	学校法人北里研究所 東光薬品工業株式会社	寺林 隆志 森田 稔 上野 正樹 遠藤 信一	2008.02.13	特許 5279286

### (2) 実用化例

- 日本デルモンテアグリ株式会社 トマト苗 フルーツゴールドギャバリッチ  
([https://delmonteagri.co.jp/lineup/medium\\_tomato](https://delmonteagri.co.jp/lineup/medium_tomato))

## 第4章 総合とりまとめ

### 第1節 研究成果の概要

#### 1. 研究成果にかかる論文発表

調査対象課題（平成 21 年度終了課題）に係わる成果として、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 272 件、期間終了後に 691 件で、計 963 件（1 課題当たり約 38.5 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 472 件（1 課題当たり約 18.9 件）である。

表 4-1 平成 21 年度終了課題に係わる論文数

	事業期間中	期間終了後	合計
WoS 収録	190	282	472
WoS 非収録	82	409	491
合計	272	691	963

参考として前年度の追跡評価結果（平成 20 年度終了課題に関わる追跡評価結果）と比較すると下表のようになる。1 課題当たりの論文数（WoS 収録分）で見ると、平成 21 年度終了課題は平成 20 年度終了課題に比べて成果論文数の全体数および 1 課題あたりの論文数は減少している事が分かった。一方、事業期間中に発表された論文数と事業期間終了後に発表された論文数の比率をみると、平成 20 年度終了課題と平成 21 年度終了課題はそれぞれ 1.44 と 1.48 となっており、事業期間終了後の成果論文数が増加している。概況調査によるアンケート結果においても、研究の継続・発展状況について「③新しい成果が得られ、研究・技術開発が深化している」の平均スコアは 4.11 と高くなっている。

表 4-2 WoS に収録された論文数

	H20 終了（昨年度調査）	H21 終了（本年度調査）
事業期間中	365 (10.4)	190 (7.6)
事業期間終了後	526 (15.0)	282 (11.8)
事業期間終了後／事業期間中	1.44	1.48

（注）（ ）内の数字は、1 課題当たりの論文数を表す。

#### 2. 研究成果にかかる特許出願

調査対象課題（平成 21 年度終了課題）の成果として、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で 107 件、国内出願は合計 85 件、海外出願は合計 22 件であった。

事業期間中と事業期間終了後を比較すると、国内出願では事業期間中の約 3 分の 1 の出願を事業期間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、研究期間中と期間終了後を合わせて 45 件であった。

表 4-3 平成 21 年度終了課題に係わる特許出願数

出願年	事業期間中	期間終了後	合計
国内出願	68	17	85
海外出願	14	8	22
合計	82	25	107

## 第2節 成果の普及・活用状況

本年度の追跡調査において明らかとなった成果の普及・活用状況を、次の5つの観点から整理した。

- ① 製品化による成果の普及・活用
- ② ベンチャー企業のサービス提供等による成果の普及・活用
- ③ データベースの構築・公開等による成果の普及・活用
- ④ 今後普及・活用が期待
- ⑤ 学術的に新領域を開拓

昨年度および今年度の成果の普及・活用状況を以下に示す。

表 4-4 事業実施年毎の成果の普及・活用状況

	製品化による 成果の普及・ 活用	ベンチャー企 業のサービス 提供等による 成果の普及・ 活用	データベー スの構築・公開 等による成果 の普及・活用	今後普及・活 用が期待	学術的に新領 域を開拓	合計 (※)
H16-H20 (35)	15 件	11 件	0 件	20 件	21 件	48 件
H17-H21 (25)	6 件	4 件	1 件	11 件	23 件	50 件

(注) 合計 (※) は延べ件数である。

( ) 内数値は課題数である。

本年度調査において、新たに明らかとなった成果の普及・活用事例は以下のとおり。

### 1. 製品化による成果の普及・活用

第2章で示したアンケート調査結果の中で、事業終了以降の主な研究・技術成果として、実用化された製品・事業について具体的に回答があった課題は以下の6課題である。

- 魚類における精子ベクター法の確立
- 油脂の口腔内化学受容および脳内情報処理機構解明による高嗜好低エネルギー油脂開発の基盤構築
- 超微量安定同位体検出技術を応用した農水産物の新トレーサビリティ分析システムの開発
- こめトコトリエノールを活かす食品開発とこめアグリビジネスの展開
- 糸状菌比較ゲノム情報に基づく新規抗菌剤の開発
- トマト機能性成分を活用した花粉症・生活習慣病対策食品の開発

「油脂の口腔内化学受容および脳内情報処理機構解明による高嗜好低エネルギー油脂開発の基盤構築」では、本研究により実用化につながる見通しが得られたため、終了後、生研センター・イノベーション創出基礎的研究推進事業「低エネルギー高嗜好性油脂を含む食品の実用化に関する研究」(平成22～24年度)を実施し、江崎グリコとの共同研究により本研究成果の応用による食品の市場化を目指した。具体的にはアイスクリーム等の既存商品に脂肪酸を添加したプロトタイプを作製するとともに、工場規模の大量生産できる技術の構築等を実施した。この成果を得て同社より低カロリー高嗜好性アイスクリームが市場導入された。



図 4-1 江崎グリコによる低カロリー高嗜好性アイスクリームの製品化

また、本研究とその発展研究の成果応用の実用化については、同社では各種アイスクリームの他、カレー、ラーメン、お惣菜（中華丼など）のレトルト食品を展開しており、また、子会社であったグリコ乳業（平成 27 年 10 月に吸収合併）でもチーズやミルクなどがあり、これらに本研究および発展研究の成果が応用されていると見られる。

さらに、本研究および発展研究の成果は、共同研究を実施した江崎グリコ以外の食品メーカーでも応用されていると見られる。

「トマト機能性成分を活用した花粉症・生活習慣病対策食品の開発」では、 $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)などの健康機能性成分を高生産するトマト系統を開発することを狙った。その結果、研究成果の応用として、日本デルモンテでは GABA 含量の高いトマト品種（DG07-1、DG03-9）およびその栽培技術を活用して、家庭菜園用苗（商品名：フルーツゴールドギャバリッチ）を平成 22 年春より販売している。

GABAの含有量が多い、なめらかな食感の高糖度オレンジ色中玉トマト



#### 特長

糖度が高く、なめらかな果肉が特徴のオレンジ色中玉トマト。注目されているアミノ酸の一種「GABA（ギャバ）」含有量が普通のトマトより多く含まれています。生研センター異分野融合研究支援事業の助成による機能性研究で開発された品種です。キュウリモザイクウイルス（CMV）の予防接種をした病気に強い苗です。

#### 販売時期

4月～5月上旬頃  
5月～6月中旬頃（大苗）

#### ▶育て方

図 4-2 フルーツゴールドギャバリッチ（日本デルモンテHP）

## 2. ベンチャー企業のサービス提供等による成果の普及・活用

第2章概況調査で示したアンケート調査結果の中で、事業終了以降の主な研究・技術成果として、参画研究者が「ベンチャー企業の設立や事業化につながった」に「当てはまる」「多少当てはまる」と回答した課題は以下の3つである。

- 超微量安定同位体検出技術を応用した農水産物の新トレーサビリティ分析システムの開発
- こめトコトリエノールを活かす食品開発とこめアグリビジネスの展開
- 糸状菌比較ゲノム情報に基づく新規抗菌剤の開発

ただし、何れの事例も、実際にベンチャー企業が設立されるには至ってはいない。

## 3. データベースの構築・公開等による成果の普及・活用

第2章概況調査で示したアンケート調査結果の中で、事業終了以降の主な研究・技術成果として、データベースの構築・公開等による成果に関する回答があった課題は以下の1つである。

- トマト機能性成分を活用した花粉症・生活習慣病対策食品の開発



#### 4. 今後普及・活用が期待

第2章概況調査で示したアンケート調査結果の中で、事業終了以降の主な研究・技術成果として、参画研究者が「新市場創出につながる製品や技術を開発した」に、「当てはまる」「多少当てはまる」と回答した課題は以下の11個である。

- 麹菌における染色体工学の確立と高機能性麹菌の育種
- 酵素デザインを活用したミルクオリゴ糖の実用的生産技術の開発
- 人工DNA結合タンパク質を用いたウイルス感染耐性植物の創出
- 油脂の口腔内化学受容および脳内情報処理機構解明による高嗜好低エネルギー油脂開発の基盤構築
- 超微量安定同位体検出技術を応用した農水産物の新トレーサビリティ分析システムの開発
- アブラナ科作物ゲノムリソースおよびプラントアクティベーターを利用した新規病害防除法の開発
- 油糧酵母による国産バイオディーゼルの効率的生産技術の開発
- こめトコトリエノールを活かす食品開発とこめアグリビジネスの展開
- 糸状菌比較ゲノム情報に基づく新規抗菌剤の開発
- トマト機能性成分を活用した花粉症・生活習慣病対策食品の開発
- マイクロロボティクスを適用した胚操作の自動化

#### 5. 学術的に新領域を開拓

学術的に新領域の開拓に影響を与えたと考えられる課題としては、第2章概況調査で示したアンケート調査結果の中で、事業終了以降の主な研究・技術成果として、参画研究者が「農林水産業に普及可能な技術を開発した」「生物関連産業に応用可能な技術・手法を開発した」に、「当てはまる」「多少当てはまる」と回答した課題、または研究・技術開発成果の波及効果として、「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」に、「波及効果が生じている」「多少、波及効果が生じている」と回答した課題は以下の23課題である。

- イネにおける病原菌感染シグナルの受容・伝達機構の解明
- イネ胚乳細胞のオルガネラ工学の開発と利用
- 環境保全型農業における生産性向上をめざした窒素利用効率を司る分子機構の解明
- 極限環境生物が継承する生存戦略のオミクス解析に基づく耐酸性・耐高温植物の作出
- 魚類における精子ベクター法の確立
- 麹菌における染色体工学の確立と高機能性麹菌の育種
- 酵素デザインを活用したミルクオリゴ糖の実用的生産技術の開発
- 人工DNA結合タンパク質を用いたウイルス感染耐性植物の創出
- 油脂の口腔内化学受容および脳内情報処理機構解明による高嗜好低エネルギー油脂開発の基盤構築
- 幼若ホルモンネットワーク遺伝子の解明と制御
- 超微量安定同位体検出技術を応用した農水産物の新トレーサビリティ分析システムの開発
- アブラナ科作物ゲノムリソースおよびプラントアクティベーターを利用した新規病害防除法の開発

- 生殖免疫を基盤とした流産・不妊の予防法に関する研究
- 臓器老化モデルマウスを用いた機能性食品物質の科学的評価
- 脳機能モニタリングを活用した高度食味プロファイリングシステムの構築
- 油糧酵母による国産バイオディーゼルの効率的生産技術の開発
- こめトコトリエノールを活かす食品開発とこめアグリビジネスの展開
- 糸状菌比較ゲノム情報に基づく新規抗菌剤の開発
- 免疫基礎研究に基づく食物アレルギー対策食品の画期的創成
- 初乳成分の高度利用技術の開発
- トマト機能性成分を活用した花粉症・生活習慣病対策食品の開発
- マイクロロボティクスを適用した胚操作の自動化
- 高品質牛肉生産のための肉牛の瞳孔反射による血液成分計測・管理システムの開発

### 第3節 外部資金の獲得状況

事業実施後の外部資金の獲得状況を調査した。国の競争的資金制度のうち個人助成型の代表例である科学研究費補助金、その他の競争的資金、助成金、および民間助成財団の研究資金獲得状況は下表のとおりである。

平成 21 年度終了 25 課題のうち 21 課題において、技術コーディネーター／総括責任者あるいは研究代表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。

表 4-5 外部資金の獲得状況

課題名	科学研究費補助金	その他の競争的資金・助成金	民間助成財団
イネにおける病原菌感染シグナルの受容・伝達機構の解明	○	○	
イネ胚乳細胞のオルガネラ工学の開発と利用			
環境保全型農業における生産性向上をめざした窒素利用効率を司る分子機構の解明	○	○	
極限環境生物が継承する生存戦略のオミクス解析に基づく耐酸性・耐高温植物の作出	○	○	
魚類における精子ベクター法の確立	○		
麹菌における染色体工学の確立と高機能性麹菌の育種	○	○	-
酵素デザインを活用したミルクオリゴ糖の実用的生産技術の開発	○	○	○
人工 DNA 結合タンパク質を用いたウイルス感染耐性植物の創出	○	○	
油脂の口腔内化学受容および脳内情報処理機構解明による高嗜好低エネルギー油脂開発の基盤構築	○		
幼若ホルモンネットワーク遺伝子の解明と制御	○		
超微量安定同位体検出技術を応用した農水産物の新トレーサビリティ分析システムの開発	○		
アブラナ科作物ゲノムリソースおよびプラントアクティベーターを利用した新規病害防除法の開発	○	○	
生殖免疫を基盤とした流産・不妊の予防法に関する研究	○		
臓器老化モデルマウスを用いた機能性食品物質の科学的評価	○		
脳機能モニタリングを活用した高度食味プロファイリングシステムの構築			

油糧酵母による国産バイオディーゼルの効率的生産技術の開発		○	○
温室ガス抑止のための窒素バイオマス再生・浄化システムの構築	○		
こめトコリエノールを活かす食品開発とこめアグリビジネスの展開	○	○	
糸状菌比較ゲノム情報に基づく新規抗菌剤の開発		○	
免疫基礎研究に基づく食物アレルギー対策食品の画期的創成			
初乳成分の高度利用技術の開発	○	○	
トマト機能性成分を活用した花粉症・生活習慣病対策食品の開発	○	○	
マイクロロボティクスを適用した胚操作の自動化	○		
高品質牛肉生産のための肉牛の瞳孔反射による血液成分計測・管理システムの開発	○	○	
従来使用出来なかった油脂原料や利用条件での BDF の利用を目指した流動点降下剤等の研究開発			

第3章詳細調査で技術コーディネーター／総括責任者を対象にヒアリング調査を実施した8課題について、事業終了後に獲得した外部資金は以下の通りである。

- イネにおける病原菌感染シグナルの受容・伝達機構の解明
  - 科学研究費補助金 基盤研究(A)
  - 科学研究費補助金 基盤研究(B)
  - 科学研究費補助金 基盤研究(C)
  - 科学研究費補助金 新学術領域研究(研究領域提案型)
  - 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究
  - 科学研究費補助金 若手研究(B)
  - 生研センター イノベーション創出基礎的研究推進事業 発展型研究一般枠
  - 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
- 魚類における精子ベクター法の確立
  - 科学研究費補助金 基盤研究(A)
  - 科学研究費補助金 基盤研究(C)
  - 科学研究費補助金 特定領域研究
  - 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究
- 麹菌における染色体工学の確立と高機能性麹菌の育種
  - 科学研究費補助金 新学術領域研究(研究領域提案型)
  - 先進バイオ燃料のための生物化学的及び熱化学的変換プロセスの研究開発 日米エネルギー環境技術研究・標準化協力事業(日米クリーン・エネルギー技術協力)

- 酵素デザインを活用したミルクオリゴ糖の実用的生産技術の開発
- 科学研究費補助金 基盤研究(A)
- 科学研究費補助金 基盤研究(B)
- 科学研究費補助金 基盤研究(C)
- 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究
- A-STEP
- 生研センター イノベーション創出発展型一般枠
- 旭硝子財団 研究奨励 (自然科学系)
- 浦上食品・食文化振興財団 研究助成
- 長瀬科学技術振興財団研究助成 研究奨励 (自然科学系)
- 油脂の口腔内化学受容および脳内情報処理機構解明による高嗜好低エネルギー油脂開発の基盤構築
- 科学研究費補助金 基盤研究(B)
- アブラナ科作物ゲノムリソースおよびプラントアクティベーターを利用した新規病害防除法の開発
- 科学研究費補助金 基盤研究(C)
- (独) 農業・食品産業技術総合研究機構生物系特定産業技術研究支援センター イノベーション創出基礎的研究推進事業
- (独) 農業・食品産業技術総合研究機構生物系特定産業技術研究支援センター SIP 戦略的イノベーション創造プログラム(次世代農林水産業創造技術)
- (独) 農業・食品産業技術総合研究機構生物系特定産業技術研究支援センター 革新的技術創造促進事業 (異分野融合共同研究)
- こめトコリエノールを活かす食品開発とこめアグリビジネスの展開
- 科学研究費補助金 基盤研究 (S)
- 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究
- A-STEP
- A-STEP F S ステージ 探索タイプ
- A-STEP T シーズ顕在化タイプ
- トマト機能性成分を活用した花粉症・生活習慣病対策食品の開発
- 科学研究費補助金 基盤研究(S)
- 科学研究費補助金 基盤研究(A)
- A-STEP
- 新たな農林水産政策を推進する実用技術開発事業 国庫

#### 第4節 生研センターへの有識者からの意見および制度運営への提言

今年度の調査では、第3章詳細調査で対象とした事例について、有識者からの総括評価コメントをいただくとともに、当該課題を選定し、支援を行った生研センターに対する意見・要望についてもコメントをいただいた。

本事業の継続だけでなく、応用研究や実用化に向けた今後の支援を期待する意見や、人材育成や企業の参画を促すことについての提案があった。

課題名	有識者からのコメント
イネにおける病原菌感染シグナルの受容・伝達機構の解明	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 基礎研究から応用研究、実用化、普及の流れについては知財活用からみて当然の流れではあるが、その担当となると、同じ研究者や小グループが担うのは困難が伴うものと思われる。</li> <li>● 農研機構や農林水産技術会議が知財を集約し、積極的に宣伝して、応用を担うグループの発掘をするという仕組みがあってもよいと思われる。</li> <li>● その中で、再び、基礎的に解決すべき課題が出てきた折には、基礎担当にというような分担の仕組みがあればよいと思う。</li> </ul>
魚類における精子ベクター法の確立	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 今後も追跡調査はぜひ実施して欲しい。このような調査結果を基に、実用化が期待できる研究については、5年程度の応用研究事業化課題として枠を設け、推進させていくのもよいのではないかと思う。</li> </ul>
麴菌における染色体工学の確立と高機能性麴菌の育種	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 第一の意見・要望は、人材育成を推進するという意味において、採択された課題については、1名の博士研究員の雇用を必須とするという考えはどうか。本プロジェクトは2年や3年ではなく、5年間のプロジェクトであり、腰を据えて研究に専念できるため、まだ、パーマネントの職を持っていない博士研究員にとって大変魅力的である。また、事業全体を考えれば、かなりの雇用が可能となり、若手の人材育成には大いに資するのではないかと思考する。</li> <li>● 第二に、応募申請には、企業の参画を必須とするということも考えられる。プロジェクトを立案するとき、企業の参画があるのとないのでは、プロジェクト全体の輪郭が大きく違ってくるように想像する。特に大学に所属する研究者が代表になって申請するプロジェクトでは、普段考えないような思考パターンが出てくる可能性もあり、事業全体の輪郭も変貌する可能性</li> </ul>

	<p>もある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 基礎研究推進事業から食品産業科学技術研究推進事業まで 3 段階での評価を行いつつ全体で 10 年に亘る研究事業を財源的に支援して、経済産業、科学技術、人材育成、社会生活まで幅広く貢献できる学術領域の育成を支えたことは高く評価される。</li> </ul>
<p>油脂の口腔内化学受容および脳内情報処理機構解明による高嗜好低エネルギー油脂開発の基盤構築</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 当該研究課題を選択し、研究チームが成果を上げたことは積極的に広報すべきと考える。</li> <li>● 主たる研究者の研究構想が生研センターの事業目標に適合したことが成果創出に繋がったと考える。</li> </ul>
<p>こめトコトリエノールを活かす食品開発とこめアグリビジネスの展開</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 当該研究課題を選択し、研究チームが成果を上げたことは積極的に広報すべきと考える。</li> <li>● 主たる研究者の研究構想が生研センターの事業目標に適合したことが成果創出に繋がったと考える。</li> </ul>