

「新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業」

追跡調査報告書(平成 18 年度)

平成 19 年 3 月

株式会社 東レ経営研究所

この調査報告書は、独立行政法人 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（生研センター）からの委託により、株式会社 東レ経営研究所
がとりまとめたものである。

目次

I. 調査概要

1. 調査目的	I-1
2. 調査対象	I-1
3. 調査方法	I-5
3.1. 調査の視点	I-5
3.2. 調査手順	I-6
4. 調査経過	I-8
4.1. 事前調査	I-8
4.2. 概況調査	I-8
4.3. 詳細調査	I-11
4.4. 外部有識者コメント	I-13
(付表) 概況調査質問票	I-14

II. 概況調査結果

概況調査結果要旨	II-1
1. 基礎研究推進事業以降の研究状況について	II-2
1.1. 研究の継続・発展状況	II-2
1.2. 研究チームの継続状況	II-3
1.3. 代表的な研究成果	II-4
1.4. 研究発展における本研究の寄与	II-5
2. 研究の波及効果について	II-6
2.1. 科学的・学術的波及効果	II-6
2.2. 産業技術的・経済的波及効果	II-8
2.3. 社会的波及効果	II-10
2.4. 人材育成効果	II-11
2.5. 副次的な研究成果と波及効果	II-12
3. 基礎研究推進事業について	II-14
3.1. 事業規模について	II-14
3.2. 課題評価について	II-15
3.3. 今後の基礎研究推進事業に望むこと	II-16
3.4. 自由意見	II-17
4. まとめ	II-19

III. 詳細調査結果

1. 生理機能調節性タンパク質集積作物の開発と利用に関する総合的研究	III-1
1.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況	III-1
1.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況	III-3
1.3. 外部有識者の見解	III-8
1.4. 参考資料	III-9
2. 乾燥・塩ストレス耐性の分子機構の解明と分子育種への応用	III-23
2.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況	III-23
2.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況	III-24
2.3. 外部有識者の見解	III-28
2.4. 参考資料	III-30
3. 宿主決定の分子機構：植物マイコプラズマの遺伝子発現・制御メカニズム	III-42

3.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況.....	III-42
3.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況.....	III-44
3.3. 外部有識者の見解.....	III-48
3.4. 参考資料.....	III-49
4. カンキツ類によるがん予防に関する研究.....	III-55
4.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況.....	III-55
4.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況.....	III-58
4.3. 外部有識者の見解.....	III-62
4.4. 参考資料.....	III-63
5. 臓器移植医療に応用するためのブタの品種改良・増産に関する研究.....	III-70
5.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況.....	III-70
5.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況.....	III-72
5.3. 外部有識者の見解.....	III-74
5.4. 参考資料.....	III-75
6. 茶機能検定系の構築と茶成分新機能の解析.....	III-84
6.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況.....	III-84
6.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況.....	III-86
6.3. 外部有識者の見解.....	III-91
6.4. 参考資料.....	III-92
7. 光過剰による光合成抑制機構の解明と遺伝子導入による回避システムの開発.....	III-105
7.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況.....	III-105
7.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況.....	III-108
7.3. 外部有識者の見解.....	III-110
7.4. 参考資料.....	III-111
8. ペプチド性植物増殖因子に関する基礎的研究.....	III-114
8.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況.....	III-114
8.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況.....	III-115
8.3. 外部有識者の見解.....	III-119
8.4. 参考資料.....	III-121
9. 哺乳動物の高度に発達した薬物代謝機能を利用した環境負荷物質の代謝・分解技術の開発.....	III-127
9.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況.....	III-127
9.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況.....	III-129
9.3. 外部有識者の見解.....	III-133
9.4. 参考資料.....	III-134
10. 味覚シグナリングの分子機構の解析と食品の品質設計基盤の展開.....	III-143
10.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況.....	III-143
10.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況.....	III-145
10.3. 外部有識者の見解.....	III-147
10.4. 参考資料.....	III-148

IV . 調査のまとめ

1. 本調査をふりかえって.....	IV-1
2. 今後の課題.....	IV-2
(参考) 追跡調査に関する有識者の見解.....	IV-5
謝辞.....	IV-7

I . 調查概要

1. 調査目的

独立行政法人農業・食品産業技術総合研究開発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」と表記）では、「農林水産業、食品産業等生物系特定産業の分野において、生物の持つ多様な機能を活用することにより新技術・新分野を創出し、それを通じて農林水産業の発展、地球規模での人口、食料、環境問題の解決等に資するため、将来の産業技術のシーズとなる基礎的な試験研究に取り組む」との趣旨の下に、「新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業」（以下「基礎研究推進事業」と表記）を実施している。

「国の研究開発評価に関する大綱的指針」に基づき、研究終了後一定期間を経過したプロジェクトや競争的資金制度による研究課題等については、研究成果から生み出された社会的経済効果や波及効果を追跡的に把握することが求められている。しかしながら、研究成果が学術的な評価を得る、あるいは研究結果の実用化などの成果に発展するまでには、一定の期間が必要となるのが通常である。

基礎研究推進事業は、平成 8 年度に第 1 回の課題採択が行われ、5 年間の研究期間を経て、平成 12 年度に終了した。本調査は、第 1 回採択課題が終了後満 5 年を経過したのを契機に、第 1 回採択課題を対象とした初の追跡調査を試行的に実施し、次年度以降の基礎的研究業務に係る追跡調査の本格実施に向けての基礎資料を得ることを目的とするものである。

2. 調査対象

基礎研究推進事業の研究課題は、一部を除き、大課題のもとにさらに複数の中課題が設定されている。平成 8 年度に基礎研究推進事業に採択された大課題は 21 課題あるが、そのうち 1 年間研究期間を延長した 1 課題を除き、平成 12 年度に終了した 20 の大課題を本調査の対象とする。

基礎研究推進事業は、それぞれの中課題の研究代表者と、大課題の総括代表研究者から構成されたチーム体制で実施されている。調査対象課題に関してその一覧を表 1～表 3 に示す。

表 1：調査対象課題の一覧（1）

課題名（大課題）	総括代表研究者	中課題	研究代表者
カンキツ類によるがん予防に関する基礎的研究	矢野 昌充	発がん抑制成分の高含有カンキツ素材の作出	矢野 昌充
		カンキツ由来成分の発がん抑制効力評価と抑制機序の解明	西野 輔翼
		カンキツ由来成分の発がん抑制成分の生物有機化学的研究	大東 肇
		発がん抑制物質の作用機構に関する基礎的研究	小清水 弘一
乾燥・塩ストレス耐性の分子機構の解明と分子育種への応用	篠崎 和子	乾燥・塩ストレス耐性機構の分子生物学的解析と育種への利用	篠崎 和子
		乾燥・塩ストレス耐性機構の分子遺伝学的解析	篠崎 一雄
近赤外分光法を基軸とする乳牛生体情報のオンラインモニタリング手法の開発に関する基礎的研究	田辺 忍	飼料・栄養管理法と生体プロセス変動の関係解明	田辺 忍
		近赤外分光法による生体液の連続モニタリング手法の開発	河野 澄夫
		生体情報の無侵襲及び連続測定装置の開発	伊藤 和彦
		近赤外分光法によって得られる情報の解析・総合化手法	尾崎 幸洋
		生体プロセス情報のフィードバックシステムの開発	Roumiana Tomioka
昆虫・微生物寄生共生系の分子機構の解明と利用	石川 統	昆虫内共生微生物の遺伝子産物とその変化に関する研究	石川 統
		昆虫共生系が生産する物質とその機能に関する研究	野田 博明
		昆虫寄生・共生菌が宿主体内で特異的に発現する遺伝子の探索、解明、利用	深津 武馬
昆虫の生体機能に基づくバイオマイクロマシンの研究	下山 勲	バイオマイクロマシンによる昆虫機能の再構成	下山 勲
		昆虫の神経・行動機能を規範としたバイオマイクロマシンの研究	神崎 亮平
CO ₂ 固定細菌を利用した地球環境修復システムの構築	森川 正章	CO ₂ 固定細菌を利用した地球環境修復システム	森川 正章
		微生物の多彩な CO ₂ 代謝機構に関する基礎研究	跡見 晴幸
宿主決定の分子機構：植物マイコプラズマの遺伝子発現・制御メカニズム	難波 成任	植物マイコプラズマの宿主決定の分子機構	難波 成任
		植物マイコプラズマの組織化学的解析による植物および昆虫宿主特異的決定の生物学的解明	土崎 常男

表 2：調査対象課題の一覧（2）

課題名（大課題）	総括代表研究者	中課題	研究代表者
植物の遺伝子発現の光スイッチング機構の解明と応用	古谷 雅樹	フィトクロム分子種特異的な光スイッチ機能の解明と応用	古谷 雅樹
		イネフィトクロム機能の解明と応用	高野 誠
		光シグナルの長距離伝達系の研究	長谷 あきら
植物病原菌類における多剤耐性の分子機構の解明	日比 忠明	植物病原菌類における多剤耐性遺伝子の発現機構の解明	日比 忠明
		植物病原菌類における薬剤耐性誘発因子の作用機構の解明	阿久津 克己
生物資源の低搬入型生産機械システムに関する基礎研究	梅田 幹雄	-	-
森林生態系における共生関係の解明と共生機能の高度利用のための基礎研究	鈴木 和夫	森林生態系における共生機能の解明	宝月 岱造
		共生機能と環境ストレス耐性機能の解明	丹下 健
		共生機能利用によるマツ林の活用技術の開発	鈴木 和夫
生理機能調節性タンパク質集積作物の開発と利用に関する総合的研究	鬼頭 誠 （平成 9 年度まで） 内海 成 （平成 10 年度以降）	生理機能調節性タンパク質の分子設計と利用に関する基盤的研究	鬼頭 誠 （平成 9 年度まで） 内海 成 （平成 10 年度以降）
		生理機能調節性タンパク質集積作物の分子育種	高岩 文雄
		食品アレルギーの活性発現機構と遺伝子転換作物のアレルゲン性評価に関する基盤的研究	松田 幹
臓器移植医療に応用するためのブタの品種改良・増産に関する研究	白倉 良太	異種移植の臨床応用に関する基礎的研究	白倉 良太
		ブタにおける遺伝子工学・発生工学に関する基礎的研究	重久 保
		人獣共通感染症とその伝達感染に関する基礎的研究	瀬谷 司
		ブタにおける発生工学的研究	長嶋 比呂志

表3：調査対象課題の一覧(3)

課題名(大課題)	総括代表研究者	中課題	研究代表者
茶機能検定系の構築と茶成分新機能の解析	袴田 勝弘	ヒトアレルギー関与細胞株の樹立とその細胞機能の解析	山本(前田)万里
		茶成分中における食品アレルギー反応抑制因子の探索	立花 宏文
		アレルギー関与細胞による酸化的ストレス関与成分探索システムの開発と抗アレルギー作用物質の探索	佐野 満昭
		茶成分の肝障害抑制効果とその作用機構に関する研究	杉山 公男
		茶葉中水溶性高分子画分の発がん抑制と老化制御に関する研究	中村 好志
ドメインシャッフリングによる高機能キメラ酵素の創出と植物における発現	林 清	ドメインシャッフリングによる高機能キメラ酵素の創出	林 清
		高機能キメラ酵素の植物における発現	大宮 邦雄
光過剰による光合成抑制機構の解明と遺伝子導入による回避システムの開発	徳富(宮尾)光恵	光合成効率の低下要因の解明と遺伝子導入による光合成効率の改良	徳富(宮尾)光恵
		C3植物へのC4光合成回路の付与	松岡 信
		遺伝子導入による芝草の光合成機能と環境ストレス耐性の向上	趙 徹
ペプチド性植物増殖因子に関する基礎的研究	坂神 洋次	ペプチド性植物増殖因子に関する有機化学的研究	坂神 洋次
		ペプチド性植物増殖因子に関する生理学的研究	鎌田 博
哺乳動物の高度に発達した薬物代謝機能を利用した環境負荷物質の代謝・分解技術の開発	大川 秀郎	哺乳動物の薬物代謝酵素系を利用した環境負荷物質の代謝・分解に関する研究	大川 秀郎
		植物への薬物代謝遺伝子の導入と評価	大川 安信
味覚シグナリングの分子機構の解析と食品の品質設計基盤の展開	阿部 啓子	味覚受容と細胞内シグナリングの分子機構	阿部 啓子
		味覚シグナリングに関与する味細胞・味神経の分子生物学的解明	榎森 康文
無脊椎動物を利用したヒト病態の解析と病態モデル動物開発の基礎研究	鈴木 利治	-	-

3. 調査方法

3.1. 調査の視点

それぞれの調査対象課題が基礎研究推進事業で目指したところは、科学的知見を得ることを目指したもの、技術開発や新製品開発などの応用を想定したもの、社会貢献につながることを目指したものなど多岐に渡っており、一面的な見方をすることはできないものである。

本追跡調査では、大きくは「基礎研究推進事業で取り組まれた研究テーマがその後も継続され、研究が発展あるいは深化したか」、「どのような研究成果が新たに生まれたか」、「研究成果がどのような波及効果を及ぼしたか」の3つの視点に基づき、多面的な追跡を行った。

具体的には、以下の表4～6に示した内容である。

表4：研究の継続・発展・深化に関する調査視点

研究テーマの継続・発展状況	<ul style="list-style-type: none">■ 新たな競争的資金を獲得でき、研究が拡大しているか■ 新知見が得られ、学術的な研究が深化しているか
研究チームの継続状況	<ul style="list-style-type: none">■ 参画研究者は、現在も後継課題の研究に取り組んでいるか■ 参画研究者の異動・昇進状況はどうなっているか

表5：研究成果の調査視点

科学的・学術的成果	<ul style="list-style-type: none">■ 基礎科学における新知見の発見・解明があったか
産業技術的・経済的成果	<ul style="list-style-type: none">■ 新市場創出につながる新製品の開発に結びついたか■ 農林水産業の現場に普及可能な技術の開発に結びついたか■ 生物産業に応用可能な新技術・手法の開発に結びついたか
副次的な研究成果	<ul style="list-style-type: none">■ 当初計画では想定していなかった、予想外の研究成果があったか
関連分野の発展における研究成果の寄与	<ul style="list-style-type: none">■ 得られた研究成果そのものが研究発展の原動力となったか■ 他の研究成果との融合により、新分野の創出に結びついたか■ 研究成果に触発され、当該分野への参入研究者が増加する等、研究の厚みが増したか

表 6：波及効果の調査視点

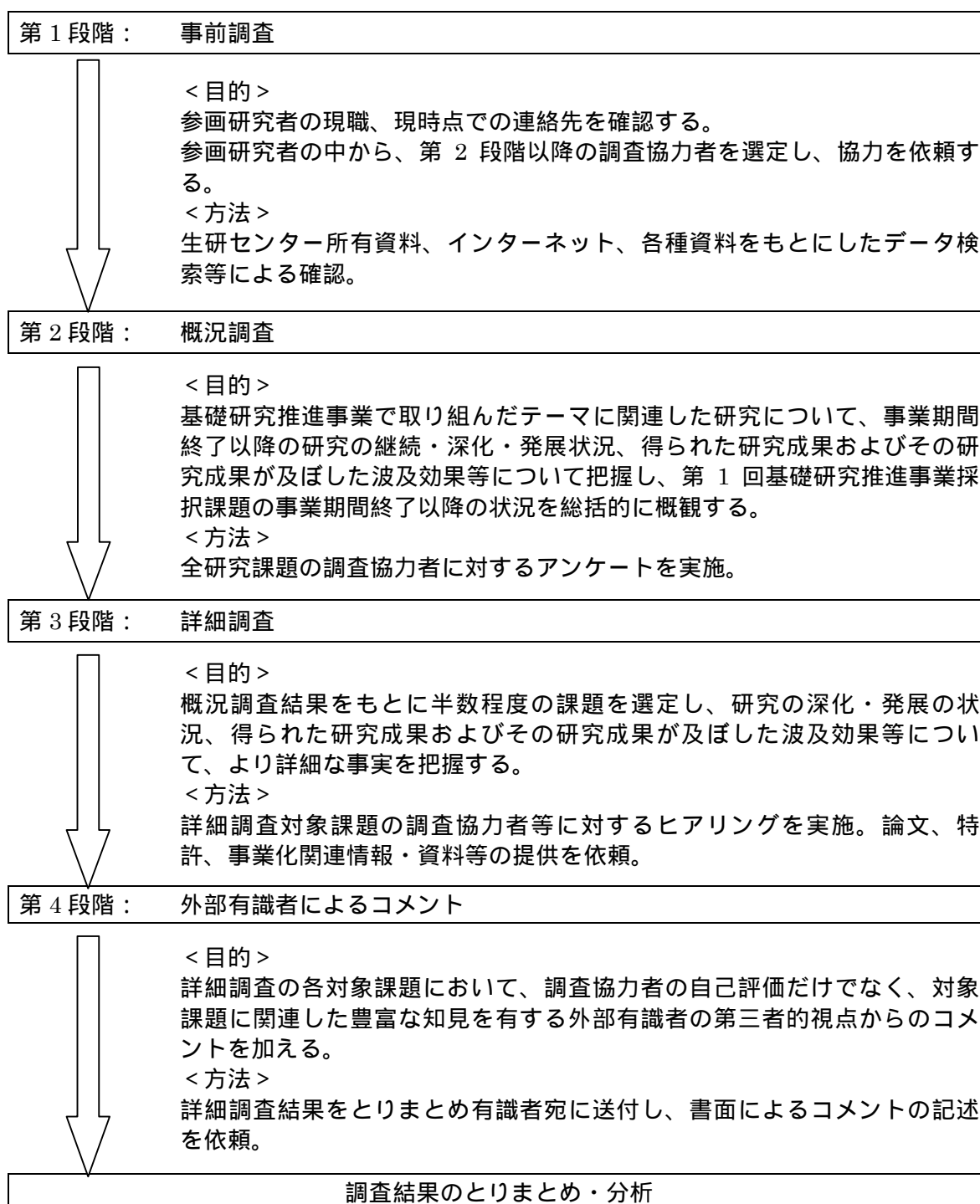
科学的・学術的波及効果	<ul style="list-style-type: none"> ■ 研究成果がきっかけとなり、関連分野での新たな発見につながったか ■ 関連研究分野のトレンドとなったか ■ 他分野との連携により、新領域の創出につながったか ■ 新たな学会や分科会の設立につながったか
産業技術的・経済的波及効果	<ul style="list-style-type: none"> ■ 新市場創出につながる新製品の開発に結びついたか ■ 農林水産業の現場に普及可能な技術の開発に結びついたか ■ 生物産業に応用可能な新技術・手法の開発に結びついたか ■ 特許使用許諾や技術移転、技術指導等により民間企業や地方自治体の技術開発促進につながったか ■ ベンチャー企業の設立や事業化につながったか ■ 研究開発基盤の整備につながったか
社会的波及効果	<ul style="list-style-type: none"> ■ 世界規模の食料問題の解決につながったか ■ 市町村規模の農業・農村問題の解決につながったか ■ 食品の安全や安心な社会づくりに貢献につながったか ■ 国民生活の QOL 向上に貢献したか
副次的な波及効果	<ul style="list-style-type: none"> ■ 副次的な研究成果がおよぼした波及効果はどのようなものか（科学的・学術的、産業技術的・経済的、社会的）
人材育成効果	<ul style="list-style-type: none"> ■ 参画研究者の昇進、ポスト獲得、学位取得などにつながったか

3.2. 調査手順

本追跡調査の実施手順は、事前調査、概況調査、詳細調査、外部有識者によるコメント、の4段階からなる。

各段階における調査手順と詳細は表7のフローに示す通りである。

表 7：調査手順のフロー



4. 調査経過

4.1. 事前調査

生研センター所有資料やインターネットによる情報検索を基に、各課題の総括代表研究者の現在の連絡先、所属、職位を確認した。第1回基礎研究推進事業の終了時点（平成12年度）では、事業期間終了後に追跡調査を実施することが明示されていなかったため、所在の確認された総括代表研究者に対して、調査の趣旨説明を文書・電話・Eメールで行い、第2段階以降の調査への協力を依頼した。

なお、調査協力者としては、基本的には当時の総括代表研究者を対象としているが、当時の総括代表研究者が既に研究の第一線を離れている場合等については、中課題の研究代表者から代行者を選定し、調査協力を依頼した。また、当時の総括代表研究者のうち、現在生研センターの業務に関連する職に就いている場合についても、調査実施機関と被調査者が同じ所属となることから、公正を期すために代行者を協力者として選定した。

4.2. 概況調査

「3.1.調査の視点」に基づいて質問票を設計し、事前調査により選定した全20課題の調査協力者に対して、調査協力を得た後に質問票（付表）を郵送した。

調査協力者の回答にかかる労力を軽減し、回収率の向上につながるよう、質問票は一部を除いて選択式の回答による簡便なものとした。

調査協力者に対する質問票の発送は2006年11月21日に実施し、質問票に回答を記入の上、同封した返信用封筒により11月末日までの返送を依頼した。回答期日を超過した際には、Eメールもしくは電話にて返送を依頼し、全ての調査協力者から回答を得るよう努めた。

2006年12月末までに20名の調査協力者全てから回答の返送が得られ、回収率は100%であった。

各課題の調査協力者の一覧を表8～表9に記す。

表 8：概況調査協力者（1） 敬称略

課題名（大課題）	調査協力者	現所属・役職	事業での役割
カンキツ類によるがん予防に関する基礎的研究	矢野 昌充	独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 果樹研究所 健康機能性研究チーム 上席研究員	総括代表研究者
乾燥・塩ストレス耐性の分子機構の解明と分子育種への応用	篠崎 和子	独立行政法人 国際農林水産業研究センター 生物資源領域特定研究 主査、東京大学大学院農学 生命科学科応用生命化学専攻 教授	総括代表研究者
近赤外分光法を基軸とする乳牛生体情報のオンラインモニタリング 手法の開発に関する基礎的研究	河野 澄夫	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 非破壊評価ユニット長	研究代表者
昆虫・微生物寄生共生系の分子機構の解明と利用	野田 博明	独立行政法人 農業生物資源研究所 昆虫微生物間相互作用研究ユニット長	研究代表者
昆虫の生体機能に基づくバイオマイクロマシンの研究	下山 勲	東京大学大学院情報理工学研究科 知能機械情報学 教授	総括代表研究者
CO2 固定細菌を利用した地球環境修復システムの構築	森川 正章	北海道大学大学院地球環境科学研究院 環境分子生物学講座 教授	総括代表研究者
宿主決定の分子機構：植物マイコプラズマの遺伝子発現・制御メカ ニズム	難波 成任	東京大学大学院農学生命科学研究科 生産・環境生物学専攻基礎生物学領域講座 植物病理学研究室 教授	総括代表研究者
植物の遺伝子発現の光スイッチング機構の解明と応用	高野 誠	独立行政法人 農業生物資源研究所 光環境応答研究ユニット長	研究代表者
植物病原菌類における多剤耐性の分子機構の解明	阿久津 克己	茨城大学農学部生物生産学科 植物生産科学大講座植物生体防御学 教授	研究代表者
新生物資源生産・変換のための機械・装置に関する基礎研究	梅田 幹雄	京都大学大学院農学研究科地域環境科学専攻 フィールドロボティクス分野 教授	総括代表研究者

表9：概況調査協力者（2） 敬称略

課題名（大課題）	調査協力者	現所属・役職	事業との関わり
森林生態系における共生関係の解明と共生機能の高度利用のための基礎研究	鈴木 和夫	日本大学大学院生物資源科学研究科生物環境科学専攻 ストレス耐性科学分野 教授	総括代表研究者
生理機能調節性タンパク質集積作物の開発と利用に関する総合的研究	内海 成	京都大学大学院農学研究科農学専攻品質科学講座 品質設計開発学分野 教授	総括代表研究者
臓器移植医療に応用するためのブタの品種改良・増産に関する研究	白倉 良太	公立学校共済組合 近畿中央病院 院長	総括代表研究者
	（宮川 周士） ¹	（大阪大学大学院医学系研究科病態制御医学専攻 助教授）	（研究担当者）
茶機能検定系の構築と茶成分新機能の解析	山本（前田）万里	独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 野菜・茶機能性研究チーム長	研究代表者
ドメインシャッフリングによる高機能キメラ酵素の創出と植物における発現	林 清	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 企画管理部長	総括代表研究者
光過剰による光合成抑制機構の解明と遺伝子導入による回避システムの開発	徳富（宮尾）光恵	独立行政法人 農業生物資源研究所 光環境応答研究ユニット 上席研究員	総括代表研究者
ペプチド性植物増殖因子に関する基礎的研究	坂神 洋次	名古屋大学大学院生命農学研究科生命機能科学講座 生理活性物質化学研究分野 教授	総括代表研究者
哺乳動物の高度に発達した薬物代謝機能を利用した環境負荷物質の代謝・分解技術の開発	大川 秀郎	福山大学グリーンサイエンス研究センター センター長	総括代表研究者
味覚シグナリングの分子機構の解析と食品の品質設計基盤の展開	阿部 啓子	東京大学大学院農学生命科学研究科 生物機能開発化学研究室 教授	総括代表研究者
無脊椎動物を利用したヒト病態の解析と病態モデル動物開発の基礎研究	鈴木 利治	北海道大学大学院薬学研究科 ゲノム機能学講座神経科学分野 教授	総括代表研究者

¹ 調査協力者の代行として概況調査への回答を依頼

4.3. 詳細調査

4.3.1. 対象課題の選定

詳細調査の対象課題として、事後評価結果や概況調査結果をもとに総合的に判断し、後述する 10 課題を選定した。

4.3.2. 各種データの事前確認

詳細調査対象課題について、基礎研究推進事業終了以降（2001 年以降）の研究者の異動状況、発表論文、特許、受賞歴、獲得グラント等について各種資料やデータベース検索をもとにとりまとめを行い、ヒアリング実施に先立つ予備資料とした。

各種データの検索には、表 10 に示す各データベースを用いた。

表 10：各種データ検索と使用データベース

2001 年以降の 発表論文	<ul style="list-style-type: none">■ Google Scholar■ Science Direct■ PubMed■ 対象課題の各参画研究者の所属研究室のホームページ
2001 年以降の 獲得グラント	<ul style="list-style-type: none">■ 文部科学省科学研究費補助金データベース■ 農林水産省ホームページ■ 厚生労働省ホームページ■ 科学技術振興機構ホームページ
特許	<ul style="list-style-type: none">■ 特許庁ホームページ■ European Patent Office
受賞歴・その他	<ul style="list-style-type: none">■ 日経テレコン 21■ 各種学会誌

4.3.3. ヒアリング調査

各対象課題における調査協力者に対してヒアリング調査を実施した。ヒアリング項目は概況調査の質問項目に沿い、研究の継続・深化・発展の状況、代表的な研究成果および研究成果の波及効果等について、より詳細な事実を把握することを目的とした。

ヒアリング項目は、(2)でとりまとめた各種データとともに、ヒアリングに先立って調査協力者に送付し、事前の案内を行った。また、各種データについて加筆・修正の必要がある場合はその内容を指示いただくか、あるいは別途とりまとめたリストの提供を依頼し、ヒアリング時に受領した。ヒアリングの実施期間は、2006 年 12 月から 2007 年 1 月にかけて行った。

詳細調査の対象課題と調査協力者の一覧を表 11 に記す。

表 11：詳細調査対象課題と調査協力者一覧（敬称略）

課題名（大課題）	調査協力者	現所属・役職	事業での役割
生理機能調節性タンパク質集積作物の開発と利用に関する総合的研究	内海 成	京都大学大学院農学研究科農学専攻品質科学講座 品質設計開発学分野 教授	総括代表研究者
乾燥・塩ストレス耐性の分子機構の解明と分子育種への応用	篠崎 和子	独立行政法人 国際農林水産業研究センター 生物資源領域特定研究 主査、東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻 教授	総括代表研究者
宿主決定の分子機構：植物マイコプラズマの遺伝子発現・制御メカニズム	難波 成任	東京大学大学院農学生命科学研究科 生産・環境生物学専攻基礎生物学領域講座 植物病理学研究室 教授	総括代表研究者
カンキツ類によるがん予防に関する基礎研究	小川 一紀	独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 果樹研究所カンキツ研究興津拠点 健康機能性研究チーム長	総括代表研究者 矢野昌充の後任
臓器移植医療に応用するためのブタの品種改良・増産に関する研究	白倉 良太	公立学校共済組合 近畿中央病院 院長	総括代表研究者
茶機能検定系の構築と茶成分新機能の解析	山本（前田）万里	独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 野菜・茶機能性研究チーム長	研究代表者
光過剰による光合成抑制機構の解明と遺伝子導入による回避システムの開発	徳富（宮尾）光恵	独立行政法人 農業生物資源研究所 光環境応答研究ユニット 上席研究員	総括代表研究者
ペプチド性植物増殖因子に関する基礎的研究	坂神 洋次	名古屋大学大学院生命農学研究科生命機能科学講座 生理活性物質化学研究分野 教授	総括代表研究者
哺乳動物の高度に発達した薬物代謝機能を利用した環境負荷物質の代謝・分解技術の開発	大川 秀郎	福山大学グリーンサイエンス研究センター センター長	総括代表研究者
味覚シグナリングの分子機構の解析と食品の品質設計基盤の展開	阿部 啓子	東京大学大学院農学生命科学研究科 生物機能開発化学研究室 教授	総括代表研究者

4.3.4. 論文被引用件数の算出

成果報告書に記載のある基礎研究推進事業期間中（1996年～2000年）の発表論文、および基礎研究推進事業終了以降（2001年～2006年）の発表論文の中から、基礎研究推進事業の研究テーマに関連した主要論文（和文、書籍、学会発表要旨は除く）をそれぞれ10報程度、ヒアリング時に調査協力者に選定を依頼した。指定された論文について、被引用件数および年次推移を算出した。

被引用件数算出の概要については表12のとおりである。

表12：論文被引用件数算出の概要

データベース	Sci Serach Expanded (Thomson ISI)
検索プログラム	Web of Science (Thomson ISI)
検索対象期間	2006年12月末時点まで

4.4. 外部有識者コメント

詳細調査におけるヒアリング結果、各種データの結果をとりまとめた後、各課題について知見を有する外部有識者に送付し、第三者視点からのコメントを文書にて依頼した。

外部有識者は、生研センターの第1回採択課題選考・評価委員を除き、課題選考・評価委員より選定し、各委員について1ないし2課題についてコメントを仰いだ。

外部有識者の一覧を表13に記す。

表13：外部有識者の一覧（50音順、敬称略）

氏名	現所属・役職
秋田 重誠	滋賀県立大学 環境科学部 生物資源管理学科 教授
磯貝 彰	奈良先端科学技術大学院大学 副学長
今中 忠行	京都大学大学院工学研究科 合成・生物化学専攻 教授
小川 眞	大阪工業大学 リエゾンセンター センター長 兼 工学部 環境工学科 客員教授
上野川修一	日本大学 生物資源科学部 食品科学分野 教授
小沼 操	北海道大学大学院 獣医学研究科 動物疾病制御学講座 感染症学教室 教授
小林 猛	中部大学 応用生物学部 応用生物化学科 教授
高橋 迪雄	味の素株式会社 健康基盤研究所 所長
武田 和義	岡山大学 資源生物科学研究所 所長
鎮西 康雄	三重大学 医学部 医動物学教室 教授
塚越 規弘	放送大学 愛知学習センター 所長 名古屋大学名誉教授

(付表) 概況調査質問票

I : 基礎研究推進事業以降の研究状況について

Q1 . 研究の継続・発展状況について

基礎研究推進事業で取り組まれた研究課題に関連する研究について、基礎研究推進事業終了以降の研究の取り組み状況として以下の、の各項目について、それぞれの現状認識に最も近いと思われるものいずれか1つに をつけてください。

	よく 当てはまる	多少 当てはまる	どちらとも いえない	あまり 当てはまら ない	全く当て はまらない
新たな競争的資金を継続的に獲得でき、研究規模が拡大している					
新知見が得られ、学術的な研究が深化している					

Q2 . 研究チームの状況について

基礎研究推進事業での研究チームの状況について、事業終了以降の状況はどのようになっていますか。以下の、の項目について、それぞれの現状認識として最も近いと思われるものいずれか1つに をつけてください。

	よく 当てはまる	多少 当てはまる	どちらとも いえない	あまり 当てはまら ない	全く当て はまらない
当時の参画研究者は、現在も主として研究課題の後継となる課題の研究に携わっている					
当時の参画研究者は、同一の大学・研究機関内で異動・昇進している者が多い					

Q3 . 代表的な研究成果について

A : 研究成果

基礎研究推進事業期間終了から現在までの5 ヶ年において、**基礎研究推進事業で取り組まれた研究課題に関連して創出された成果としてどの程度当てはまるか、以下の ~ の各項目について、それぞれ1つに をつけてください。**

	よく 当てはまる	多少 当てはまる	どちらとも いえない	あまり 当てはまら ない	全く当て はまらない
新市場創出につながる新製品を開発した					
農林水産業の現場に普及可能な新技術 (1) を開発した					
生物産業 (2) の技術開発に応用可能な基礎的技術・手法を開発した					
基礎科学における新知見を発見・解明した					
上記 ~ 以外で該当する研究成果があった					

(1) 新しい品種の育種やその開発方法、農林水産業における課題解決のための各手法等を表します。

(2) アグリビジネス、食品、医療、環境など、生物技術を活用した産業を表します。

B : 研究発展における本研究成果の寄与

関連研究分野の発展という観点から見て、本研究成果はどの程度寄与したと思われますか。**以下の ~ の各項目について、ご認識としてそれぞれにあてはまるものいずれか1つに をつけてください。**

	よく 当てはまる	多少 当てはまる	どちらとも いえない	あまり 当てはまら ない	全く当て はまらない
本研究の成果そのものが研究発展の原動力となった					
本研究を継承した研究が大きく花開き、研究の発展につながった					
本研究と他の研究成果が融合し、新分野が創出される等の発展につながった					
本研究に触発され、当該分野の研究者が大幅に増加する等研究が発展した					
~ 以外で該当する寄与があった					

II：研究成果の波及効果について

基礎研究推進事業期間終了後から現在までの5カ年において、**基礎研究推進事業の内容に関連した研究成果**が、関連する研究分野や産業分野に対して「**間接的に**」どのような波及効果を及ぼしたと考えられるかについてお聞きします。

Q4．科学的・学術的波及効果について

以下の～に示す各項目について、ご認識としてそれぞれにもっとも当てはまるものいずれか1つにをつけてください。

	そう思う	多少 そう思う	今後そう なる可能性 はある	あまりそう 思わない	全くそう 思わない
本研究の成果がきっかけとなり、関連分野での新たな現象や法則性の発見・解明につながった					
本研究が関連研究分野でのトレンドにつながった					
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					
本研究で得られた知見をきっかけに、関連研究分野での学術的な研究がさらに深化した					
新たな学会や分科会の設立につながった					
関連分野への参入研究者が増加し、研究者層が厚みを増した					
上記～以外で該当する科学的・学術的波及効果があった					

Q5．産業技術的・経済的波及効果について

以下の～に示す各項目について、ご認識としてそれぞれにもっとも当てはまるものいずれか1つにをつけてください。

	そう思う	多少 そう思う	今後そう なる可能性 はある	あまりそう 思わない	全くそう 思わない
本研究の成果が、新市場創出につながる新製品の開発に結びついた					
農林水産業の現場に応用可能な新技術の開発・普及につながった					
生物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					
特許使用許諾や技術移転、技術指導等により、民間企業や地方自治体での技術開発促進につながった					
ベンチャー企業の設立や事業化につながった					
本研究で得られた成果をきっかけに、研究開発基盤の整備につながった					
上記～以外で該当する産業技術的・経済的波及効果があった					

Q6．社会的波及効果について

以下の～に示す各項目について、ご認識としてそれぞれにもっとも当てはまるものいずれか1つにをつけてください。

	そう思う	多少 そう思う	今後そう なる可能性 はある	あまりそう 思わない	全くそう 思わない
世界規模の食糧問題解決への貢献につながった					
市町村規模の農業・農村問題解決への貢献につながった					
食品の安全や安心な社会づくりへの貢献につながった					
国民生活の QOL 向上への貢献につながった					
上記～以外で該当する社会的波及効果があった					

Q7. 人材育成効果について

以下の ~ に示す各項目について、ご認識としてそれぞれにもっとも当てはまるものいずれか1つに をつけてください。

	そう思う	多少 そう思う	今後そう なる可能性 はある	あまりそう 思わない	全くそう 思わない
基礎研究推進事業が若手研究者の成長につながった					
基礎研究推進事業をきっかけに、ポスドク研究者のポスト獲得につながった					
基礎研究推進事業が大学院生の学位取得に貢献した					
基礎研究推進事業をきっかけに、参画研究者の学会での評価が高まった					
基礎研究推進事業の成果が、参画研究者の昇進やポスト就任につながった					
上記 ~ 以外で該当する人材育成効果があった					

Q8．副次的な波及効果について

A：副次的な研究成果

基礎研究推進事業の内容に関連した研究成果のうち、研究段階では当初想定していなかった予想外の研究成果と言えるものはありましたか。以下の～に示した各項目について、そのような成果に当てはまると思われるもの全てにをつけてください。

	新市場創出につながる新製品の開発	
	農林水産業の現場に普及可能な新技術の開発	
	生物産業の技術開発に応用可能な基礎的技術・手法の開発	
	基礎科学における新知見の発見・解明	
	上記～以外の研究成果	

B：副次的な波及効果

その成果が副次的な波及効果となって関連する研究分野や産業分野に影響を及ぼした例として、以下の～に示す各項目について、ご見解としてそれぞれに当てはまるものいずれか1つにをつけてください。

	そう思う	多少 そう思う	今後そう なる可能性 はある	あまりそう 思わない	全くそう 思わない
新しい研究領域創成の萌芽となった					
当該研究分野のトレンドとなった					
農林水産業への応用につながった					
生物産業への応用につながった					
新製品の開発につながった					
国民生活の QOL 向上に寄与するものとなった					
ベンチャー企業の設立や事業化につながった					
上記～以外に該当する波及効果があった					

III：基礎研究推進事業について

Q9～Q10に示す各項目について、基礎研究推進事業に対するご感想として、それぞれに最も当てはまるもの1つにご記入ください。

Q9．事業規模について

		そう思う	多少 そう思う	どちらとも いえない	あまりそう 思わない	全くそう 思わない
	基礎研究推進事業の資金は、研究を推進するにあたり必要十分なものであった					
	基礎研究推進事業の期間は、研究を推進するにあたり必要十分なものであった					

Q10．課題評価について

		そう思う	多少 そう思う	どちらとも いえない	あまりそう 思わない	全くそう 思わない
	中間評価の内容は、適切かつ納得できるものであった					
	事後評価の内容は、適切かつ納得できるものであった					

Q11．基礎研究推進事業の今後について

生研センターの基礎研究推進事業は、将来の産業技術のシーズとなる基礎的な試験研究を対象としていますが、今後どのレベルの研究に重点をおくべきとお考えですか。当てはまるものいづれか1つに をつけてください。

もっと基礎的な研究に重点を置くべきである	
現在のままでよい	
もっと産業化・実用化を目指した研究に重点を置くべきである	
民間が参加しやすい研究に重点を置くべきである	
その他	

「 . その他」をお選びになった場合、その内容を具体的にお聞かせください。

Q12．その他

生研センターおよび基礎研究推進事業に対して、ご意見やご要望がありましたらご自由にお書きください。

ご質問は以上です。ご協力ありがとうございました。

II . 概況調査結果

概況調査結果要旨

研究の継続・深化・発展

- ・ 研究の継続については、研究テーマが中断あるいは中止になったと思われる事例は見られず、全ての研究課題でその後の研究が継続されていた。研究の発展あるいは深化では基礎研究から応用研究への広がり、新たな知見の発見や解明に繋がった研究が最も多かった。

代表的な研究成果

- ・ 代表的な研究成果としては、科学的・学術的な進展を表す「基礎科学における新知見の発見・解明」に関する成果が最も多かった。研究発展に果たした本研究の寄与についても、関連する研究分野の発展に大いに寄与したことを認めているが、新製品の開発や、農林水産業・生物系特定産業への応用への成果は、科学的・学術的な基礎研究の成果に比べると、やや少なかった。

波及効果

- ・ 科学的・学術的波及効果としては、研究分野の発展への貢献や、新たな知見の発見・解明につながったとの回答が最も多かった。新たな学会・分科会の設立や、他分野との連携といった新分野の創出については、現時点ではやや低かった。
- ・ 産業技術的・経済的波及効果としては、普及拡大や実用化に向けた研究を進めていく上での研究基盤の整備につながったとの回答が最も多かった。農林水産業や生物系特定産業に応用可能な技術開発や、新製品開発につながったとの回答はやや少なかった。
- ・ 社会的波及効果としては、上記の波及効果に比べると、いずれも低く、事業終了後5年経過時点の段階では、その効果が現れにくいと思われた。
- ・ 人材育成においては、高い波及効果が認められた。
- ・ 副次的な研究成果では、代表的研究成果と同様、「基礎科学における新知見の発見・解明」に関する成果が最も多かった。

1. 基礎研究推進事業以降の研究状況について

基礎研究推進事業で取り組まれた研究が発展し、成果が得られるには、事業期間終了以降もテーマに関連した研究が継続されていることが前提となる。本設問では、研究テーマの継続状況、研究チームの継続状況について質問した。

1.1. 研究の継続・発展状況

本設問では、基礎研究推進事業終了以降の、関連する研究テーマへの取り組みについて、以下の 2点について質問した。

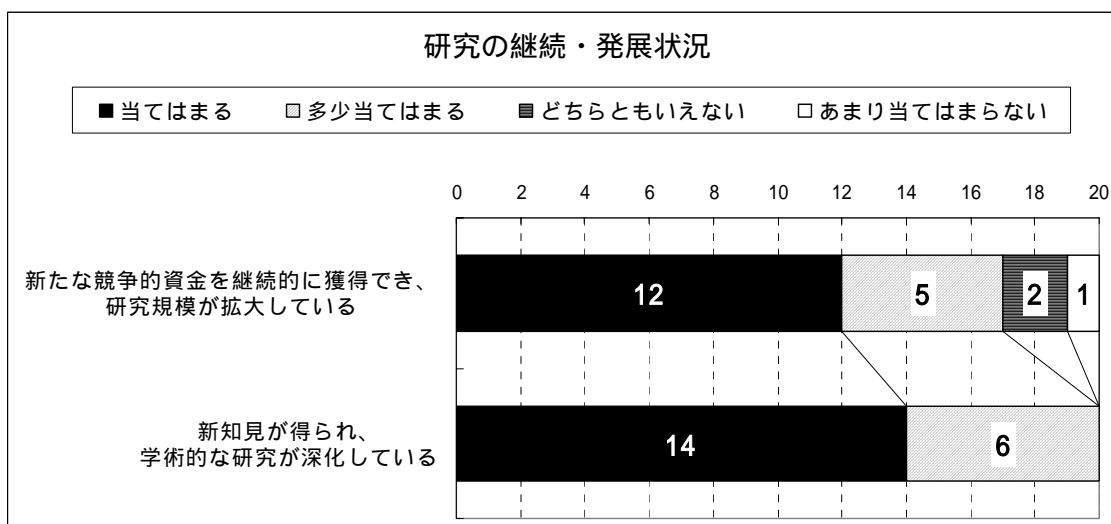
	新たな競争的資金を継続的に獲得でき、研究規模が拡大している
	新知見が得られ、学術的な研究が深化している

研究の継続・発展状況では「新たな競争的資金を継続的に獲得でき、研究規模が拡大している」に「当てはまる」との回答が12名、「多少当てはまる」(5名)を含めると17名が研究規模が拡大していると回答した。

また、「新知見が得られ、学術的な研究が深化している」に「当てはまる」との回答は14名、「多少当てはまる」(6名)も含めると20名全員が研究が深化しているとの回答であった。「あまり当てはまらない」「全く当てはまらない」との回答はなく、研究テーマが中断あるいは中止になったと思われる事例は見られなかった。

結果を図1に示した。

図1：研究の継続・発展状況



1.2. 研究チームの継続状況

研究チームの継続状況として、以下の 2点について質問した。

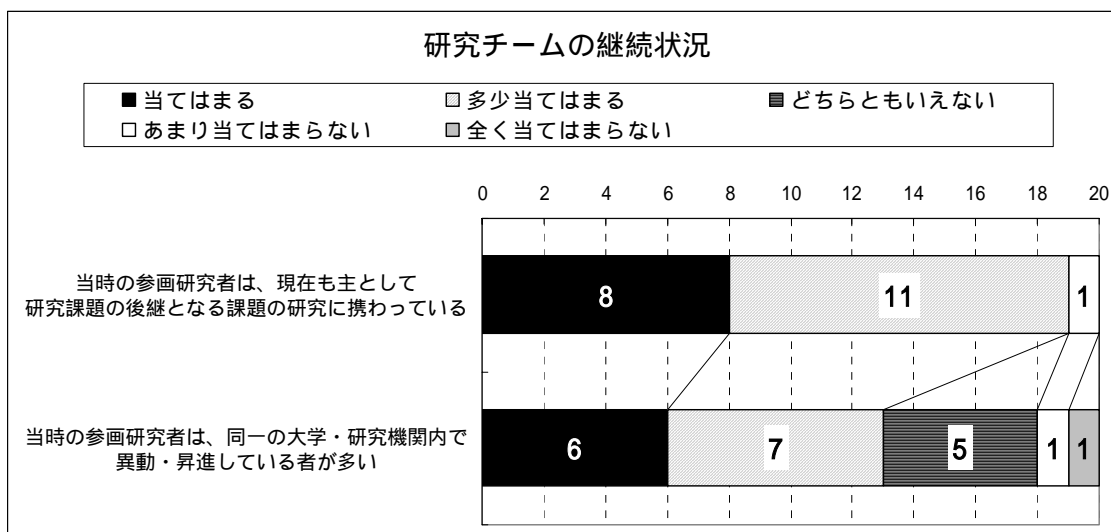
	当時の参画研究者は、現在も主として研究課題の後継となる課題の研究に携わっている
	当時の参画研究者は、同一の大学・研究機関内で異動・昇進している者が多い

研究チームの継続状況は「 当時の参画研究者は、現在も主として研究課題の後継となる課題の研究に携わっている」に「当てはまる」（8名）「多少当てはまる」（11名）をあわせて19名が回答しており、研究テーマの継続状況を裏付ける結果となった。

一方、「 当時の参画研究者は、同一の大学・研究機関内で異動・昇進している者が多い」との設問に「そう思う」「多少そう思う」を併せて過半数（13名）を示したが、「どちらともいえない」「あまり当てはまらない」「全く当てはまらない」の回答も計7名あり、研究者の流動化が進んでいることがうかがわれた。

結果を図2に示した。

図2：研究チームの状況



1.3. 代表的な研究成果

基礎研究推進事業は「生物の持つ多様な機能を活用することにより新技術・新分野を創出し、それを通じた農林水産業の発展、地球規模での人口、食料、環境問題の解決等に資するため、将来の産業技術のシーズとなる基礎的な試験研究」を趣旨に実施している。

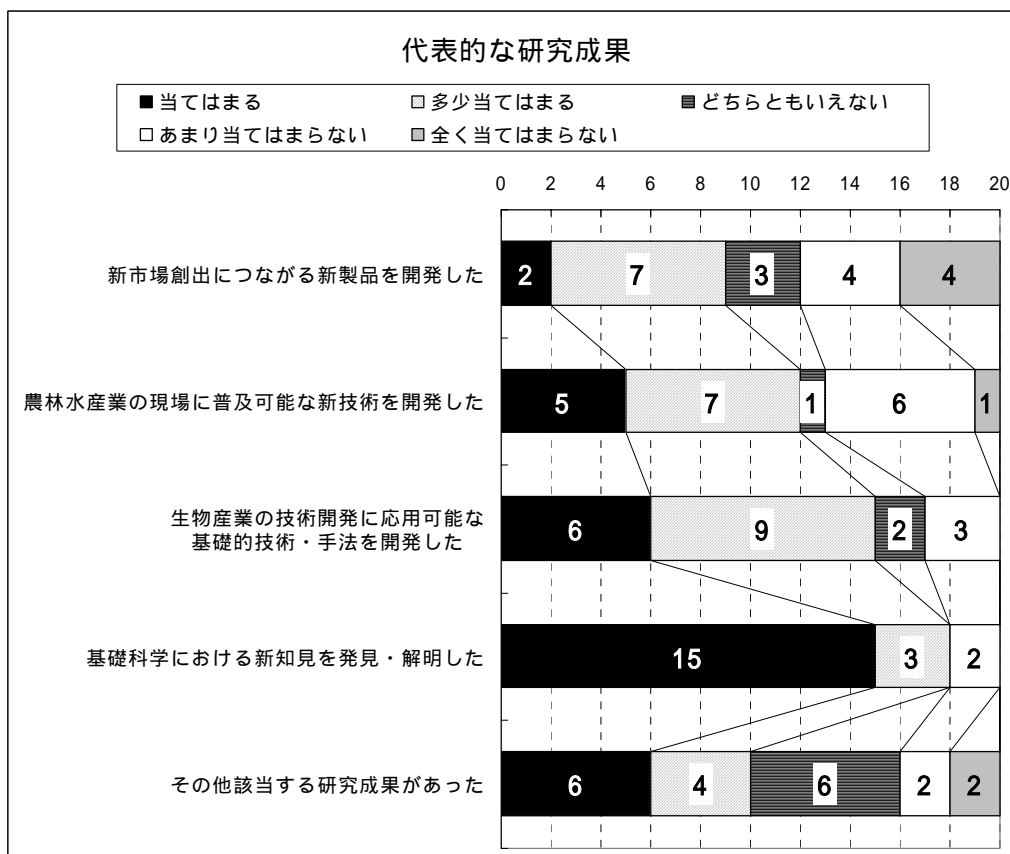
この趣旨に基づき、代表的な研究成果の回答は次の ~ からの選択方式とした。

	新市場創出につながる新製品を開発した
	農林水産業の現場に普及可能な新技術を開発した
	生物産業の技術開発に応用可能な基礎的技術・手法を開発した
	基礎科学における新知見を発見・解明した
	その他該当する研究成果があった

代表的な研究成果では「基礎科学における新知見の発見・解明」に「当てはまる」との回答が15名でもっとも多く、「多少当てはまる」(3名)を含めると18名であった。ついで「生物産業の技術開発に応用可能な基礎的技術・手法の開発」、「農林水産業の現場に普及可能な新技術の開発」の順であった。「新市場創出につながる新製品の開発につながった」は、「そう思う」の回答が2名、「多少そう思う」が7名であった。

結果を図3に示す。

図3：代表的な研究成果



1.4. 研究発展における本研究の寄与

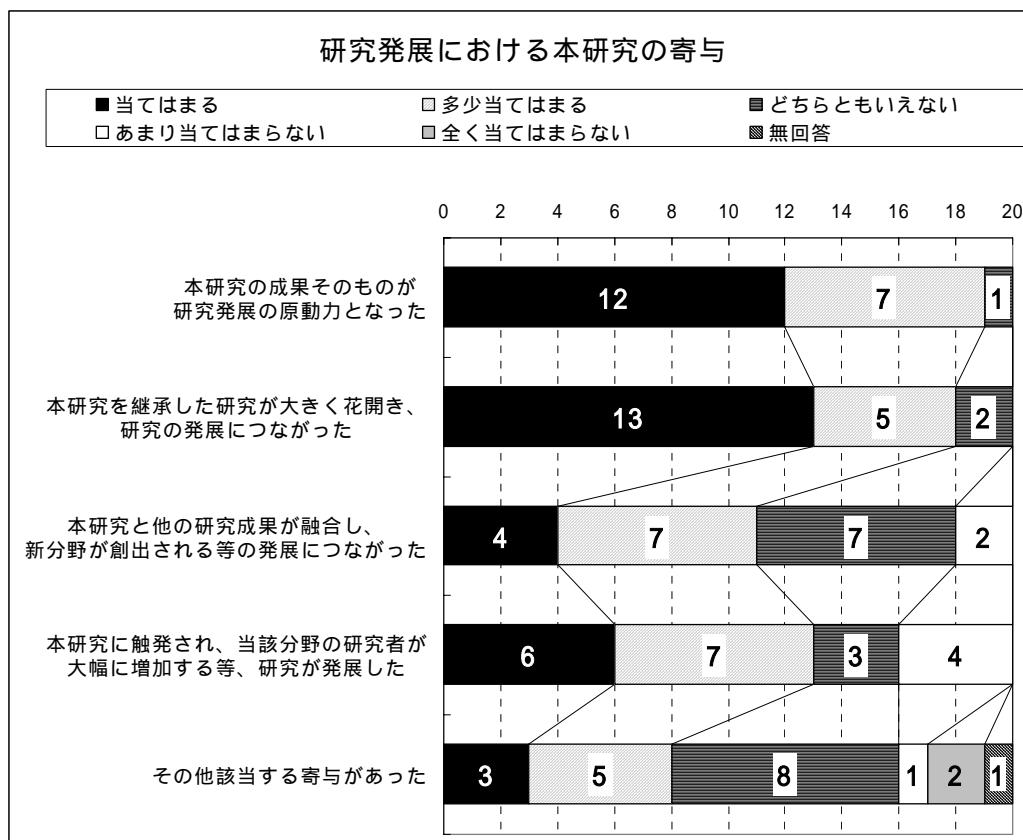
得られた研究成果が、関連する研究分野の発展に直接寄与したかについて、以下の ~ について質問した。

	本研究の成果そのものが研究発展の原動力となった
	本研究を継承した研究が大きく花開き、研究の発展につながった
	本研究と他の研究成果が融合し、新分野が創出される等の発展につながった
	本研究に触発され、当該分野の研究者が大幅に増加する等、研究が発展した
	その他該当する寄与があった

研究発展における本研究の寄与では「 本研究の成果そのものが研究発展の原動力となった」「 本研究を継承した研究が大きく花開き、研究の発展につながった」に対して「そう思う」との回答が過半数を示した。「 本研究と他の研究成果が融合し、新分野が創出される等の発展に繋がった」「 本研究に触発され、当該分野の研究者が大幅に増加する等、研究が発展した」では、「当てはまる」との回答は少なかったが、「多少当てはまる」の回答を併せると過半数に達した。一方、「どちらともいえない」「あまり当てはまらない」の回答を併せると半数近くに達し、 に対する回答は二分された。

結果を図 4 に示す。

図 4：研究発展における研究成果の寄与



2. 研究の波及効果について

基礎研究推進事業では、「生物の持つ多様な機能を活用することにより新技術・新分野を創出」すること、「農林水産業の発展、地球規模での人口、食料、環境問題の解決等に資する」こと、「将来の産業技術のシーズとなる」ことを目指している。これらの目的においては、生み出された研究成果がどのようなものであったかだけでなく、研究成果が「間接的に」関連研究分野の発展や産業界への応用、あるいは社会貢献に結びついたかを把握することも重要な調査目的のひとつである。

本設問では、研究成果がどのような波及効果を及ぼしたかについて行った。

2.1. 科学的・学術的波及効果

基礎研究の成果における、関連する研究分野の発展や研究規模の拡大などの科学的・学術的波及効果について、以下の～について質問した。

	本研究の成果がきっかけとなり、関連分野での新たな現象や法則性の発見・解明につながった
	本研究が関連研究分野でのトレンドにつながった
	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
	本研究で得られた知見をきっかけに、関連研究分野での学術的な研究がさらに深化した
	新たな学会や分科会の設立につながった
	関連分野への参入研究者が増加し、研究者層が厚みを増した
	その他該当する科学的・学術的波及効果があった

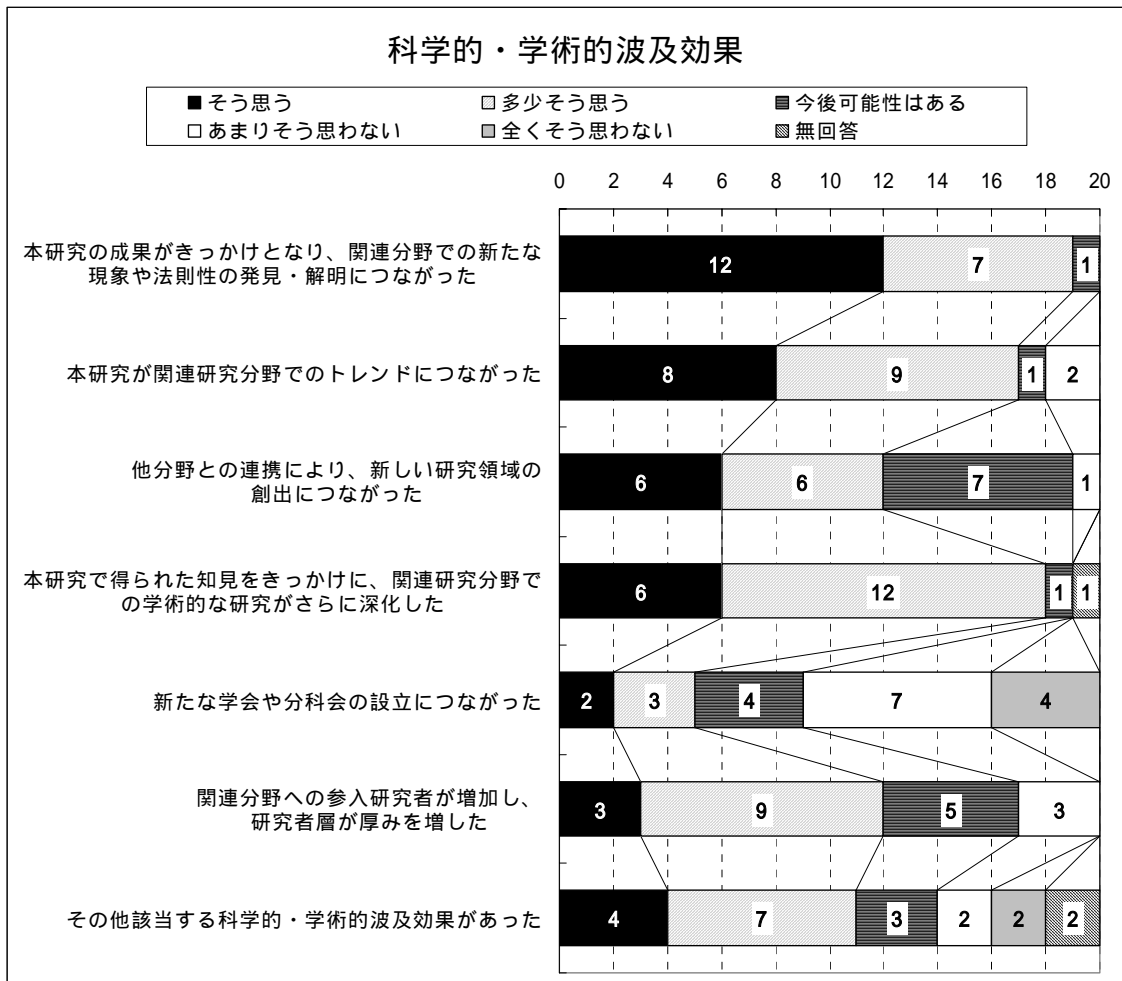
科学的・学術的波及効果では「研究成果が関連分野での新たな現象や法則性の解明・発見につながった」との回答が最も多く、「そう思う」（12名）「多少そう思う」（7名）を合わせて19名であり、回答者の9割に達した。続いて、「関連研究分野での研究がさらに深化した」（「そう思う」6名、「多少そう思う」12名）、「本研究が関連研究分野のトレンドにつながった」（「そう思う」8名、「多少そう思う」9名）となった。

「他分野との連携による新しい研究領域の創出」、「関連分野への参入研究者の増加」については、いずれも「そう思う」「多少そう思う」をあわせて、過半数の回答を得たが、今後の可能性とする回答も多い。

「新たな学会・分科会の設立」は少なく、全く新しい研究領域を切り開いたというよりも、研究の裾野が広がりを見せていることをうかがわせる回答が目立った。

結果を図5に示す。

図 5：科学的・学術的波及効果



2.2. 産業技術的・経済的波及効果

基礎研究の成果における産業技術的・経済的波及効果として、以下の～について質問した。

	本研究の成果が、新市場創出につながる新製品の開発に結びついた
	農林水産業の現場に応用可能な新技術の開発・普及につながった
	生物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
	特許使用許諾や技術移転、技術指導等により、民間企業や地方自治体での技術開発促進につながった
	ベンチャー企業の設立や事業化につながった
	本研究で得られた成果をきっかけに、研究開発基盤の整備につながった
	その他該当する産業技術的・経済的波及効果があった

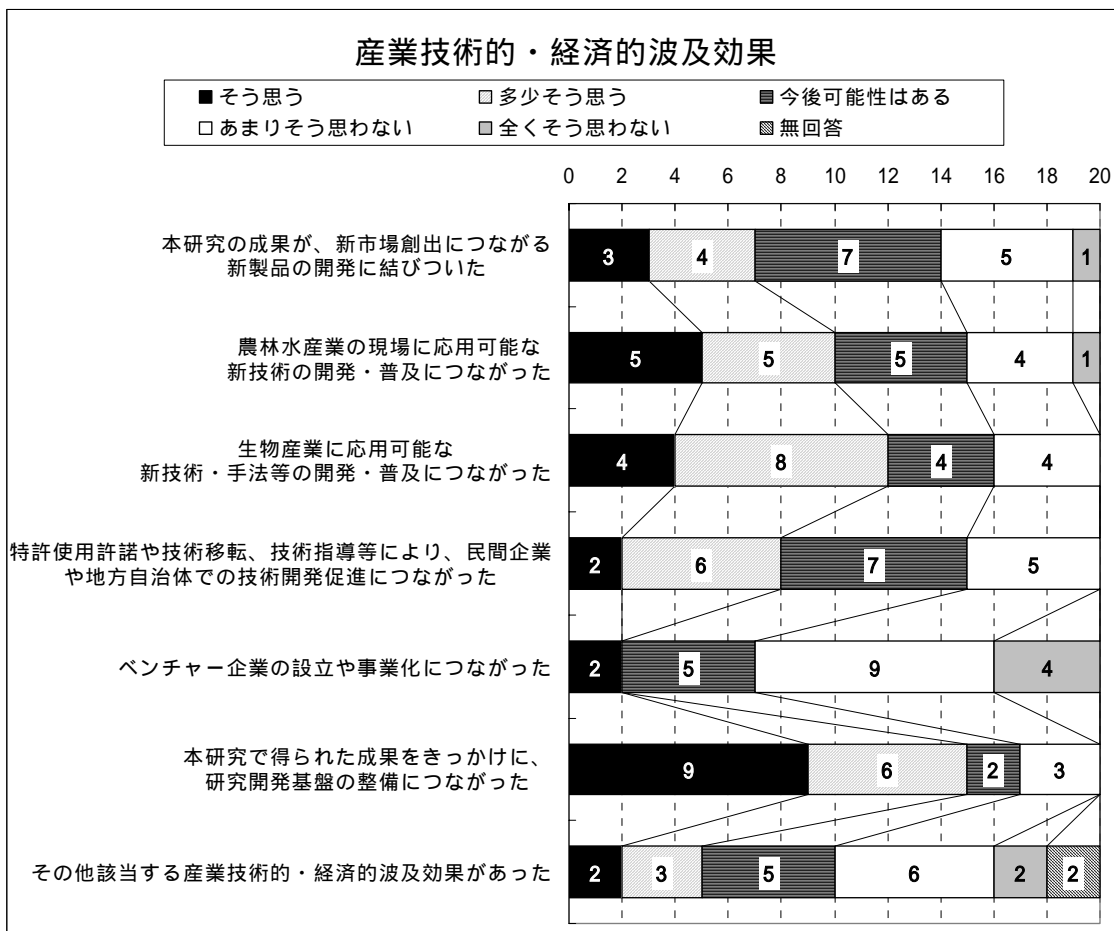
産業技術的・経済的波及効果では「本研究で得られた成果をきっかけに研究開発基盤の強化につながった」との回答が最も多く、「そう思う」（9名）「多少そう思う」（6名）を併せて7割に達した。次いで「生物産業に応用可能な新技術・手法等の開発・普及につながった」との問いに対して「そう思う」4名、「多少そう思う」8名となり、過半数を示した。「農林水産業の現場に普及可能な新技術の開発・普及につながった」に対しては、「そう思う」「多少そう思う」が各5名ずつで半数であった。

「ベンチャー企業の設立や事業化につながった」に対する回答は、「あまりそう思わない」（9名）「全くそう思わない」（4名）を併せて13名であった。

全体的な傾向として、「今後そうなる可能性はある」との回答が目立ち、産業技術的・経済的な波及効果としては、一部は顕在化しているものの、多くは今後波及につながる可能性を示唆するものであった。

結果を図6に示す。

図 6：産業技術的・経済的波及効果



2.3. 社会的波及効果

基礎研究の成果における社会的波及効果として、以下の ~ について質問した。

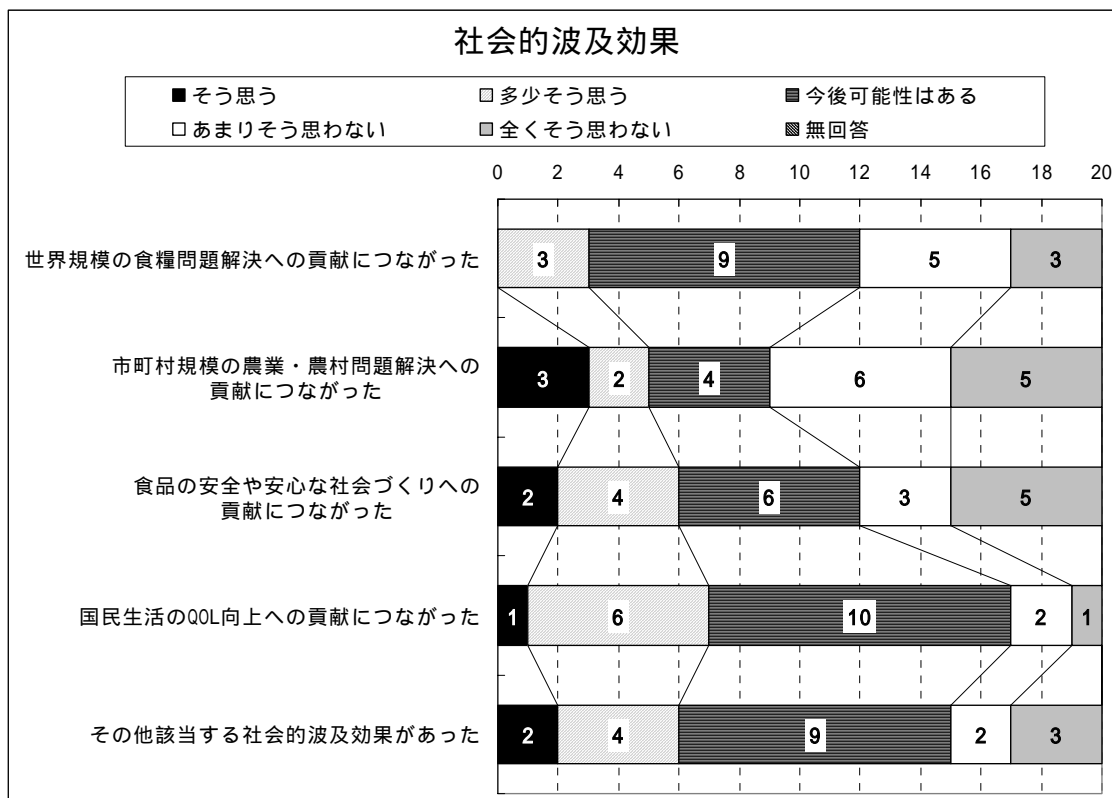
	世界規模の食糧問題解決への貢献につながった
	市町村規模の農業・農村問題解決への貢献につながった
	食品の安全や安心な社会づくりへの貢献につながった
	国民生活のQOL向上への貢献につながった
	その他該当する社会的波及効果があった

社会的波及効果としては、いずれの問いに対しても「今後可能性はある」との回答が目立ち、波及効果として認められるものは少なかった。また、「あまりそう思わない」「全くそう思わない」の回答も目立った。

採択課題の中には、農林水産業における課題の解決や、途上国での食糧問題の解決など、社会的貢献を目指した研究も複数あるが、このような目的で行った研究は波及効果も明瞭である。他の研究目的の場合には社会的波及効果も広範囲かつ時間をかけて浸透していくものであり、事業終了後5年という期間ではまだその効果を計るには十分ではないとも考えられる。

結果を図7に示す。

図7：社会的波及効果



2.4. 人材育成効果

科学技術の発展や新技術の創出には優れた人材を必要とすることは言うまでもなく、科学技術分野における人材の育成は国を挙げての施策ともなっている。基礎研究推進事業では直接の目的としては明示されていないが、本事業によって人材が育成されたかどうかは重要な波及効果のひとつと考えられる。

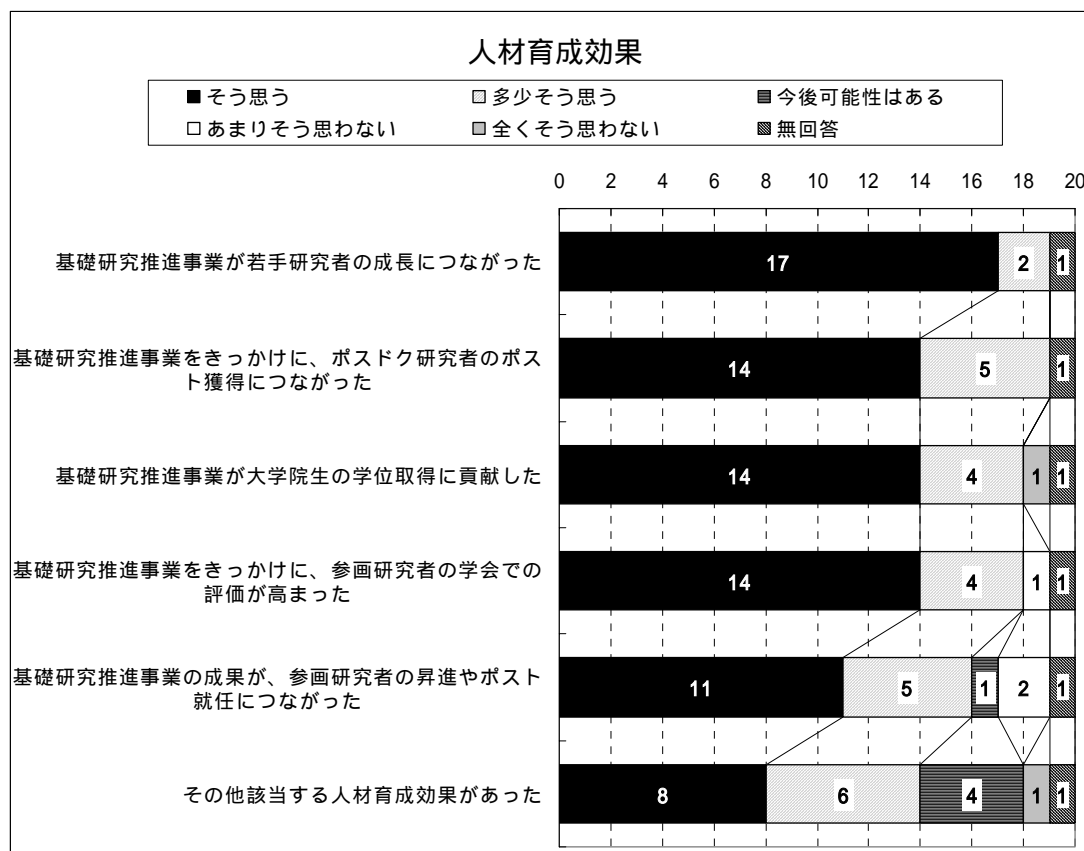
基礎研究推進事業に取り組んだことで、どのような人材育成効果が見られたかの質問項目として、以下の～について質問した。

	基礎研究推進事業が若手研究者の成長につながった
	基礎研究推進事業をきっかけに、ポスドク研究者のポスト獲得につながった
	基礎研究推進事業が大学院生の学位取得に貢献した
	基礎研究推進事業をきっかけに、参画研究者の学会での評価が高まった
	基礎研究推進事業の成果が、参画研究者の昇進やポスト就任につながった
	その他該当する人材育成効果があった

人材育成効果では～のいずれの項目についても過半数が「そう思う」と回答しており、全般的に高い人材育成効果を認めている。

結果を図8に示す。

図8：人材育成効果



2.5. 副次的な研究成果と波及効果

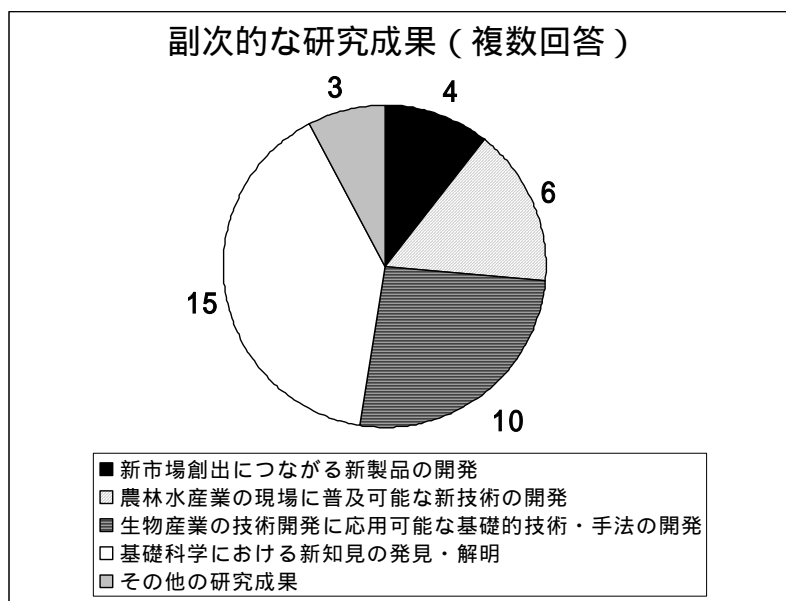
2.5.1. 副次的な研究成果

研究の世界では、当初予想とは全く異なる新たな知見を得る、あるいは想定していなかった応用技術に結びつくといった、計画段階では予想できなかった研究成果が生まれ、それが大きなインパクトを与えることが少なくない。基礎研究推進事業でも、当初計画していたものとは全く異なる新たな知見や技術の開発といった成果が得られ、その成果が波及効果を及ぼすことは十分に考えられる。

本調査では、これらを副次的な研究成果と位置づけ、実際に事業終了以降に得られた成果について該当するものがあるか、それはどのような内容かについて回答を得た。回答方式は、「新市場の創出につながる新製品の開発」、「農林水産業の現場に普及可能な新技術の開発」、「生物産業の技術開発に応用可能な基礎的技術・手法の開発」、「基礎科学における新知見の発見・解明」、「その他」からの複数選択式とした。

なお、本設問について 2 名が無回答であり、結果は 18 名の回答を集約したものである。結果を図 9 に示す。

図 9：副次的な研究成果



副次的な研究成果として、「基礎科学における新知見の発見・解明」を挙げた回答者は 15 名であった。代表的な研究成果と同様、副次的な研究成果でも 15 名の回答者が「基礎科学における新知見の発見・解明」を挙げた。

続いて「生物産業の技術開発に応用可能な基礎的技術・手法の開発」を挙げた回答者は 10 名であった。代表的な研究成果(1.3)として当該項目が「当てはまる」と回答した回答

者は6名だったのに対し（図3）、副次的な研究成果として当該項目を挙げた回答の方が上回った。

2.5.2. 副次的な波及効果

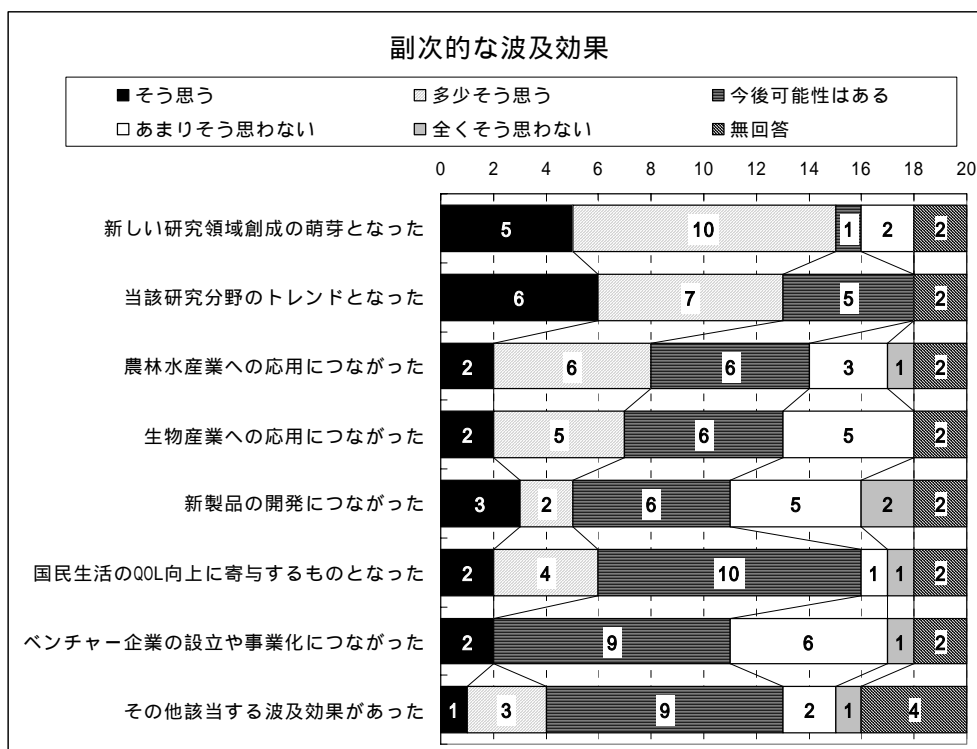
副次的な研究成果の及ぼした波及効果として、以下の～について質問した。

	新しい研究領域創成の萌芽となった
	当該研究分野のトレンドとなった
	農林水産業への応用につながった
	生物産業への応用につながった
	新製品の開発につながった
	国民生活のQOL向上に寄与するものとなった
	ベンチャー企業の設立や事業化につながった
	その他該当する波及効果があった

副次的に派生した研究成果の波及効果については「新しい研究領域の萌芽となった」について「当てはまる」（5名）、「多少当てはまる」（10名）の回答を得た。それ以外の設問では、「今後可能性はある」との回答が目立った。直接的な成果に比べて副次的な研究成果は、その波及効果の大きさを図ることは困難であるが、今後の研究の継続・発展により、この中からさらに大きく飛躍する成果が現れることが期待される。

結果を図10に示す。

図10：副次的な波及効果



3. 基礎研究推進事業について

今後、本制度を継続していくにあたって、制度の更なる充実や改善のためにはどのような課題があるか、研究者の生の声を拾い上げて検討していくことも重要である。

この目的に鑑み、本調査では、基礎研究推進事業全般について、制度の良い点・悪い点、今後改善の余地があると思われる事項、基礎研究推進事業に今後望まれることに関する質問を行った。

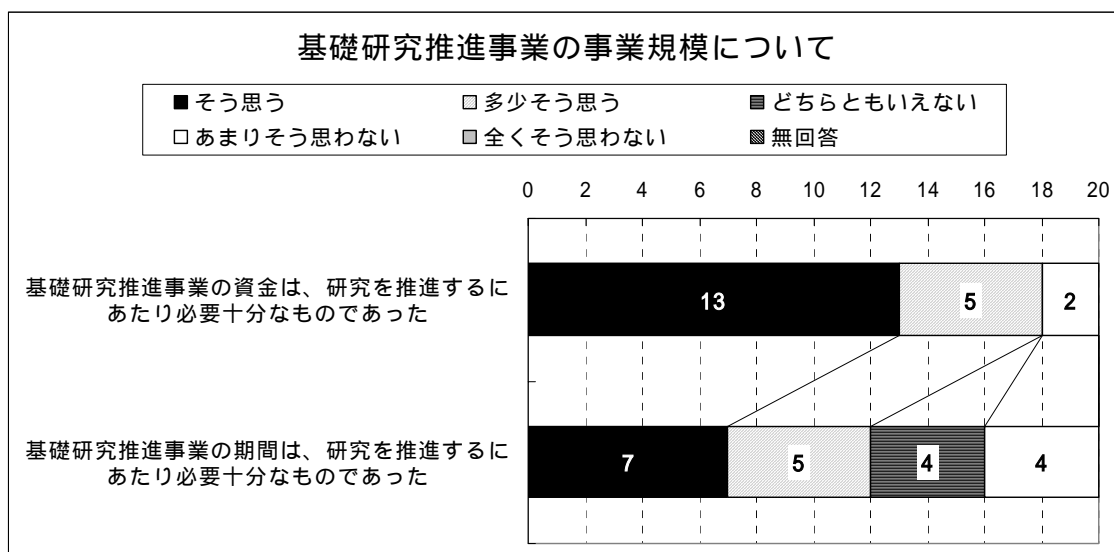
3.1. 事業規模について

事業資金については「そう思う」「多少そう思う」あわせて 18 名が必要十分であったと回答している。

一方、事業期間について必要十分との回答は「そう思う」「多少そう思う」をあわせて 12 名であり、事業資金の規模に対する満足度よりも、事業期間に対する満足度の方が低い。

結果を図 11 に示す。

図 11：基礎研究推進事業の事業規模について



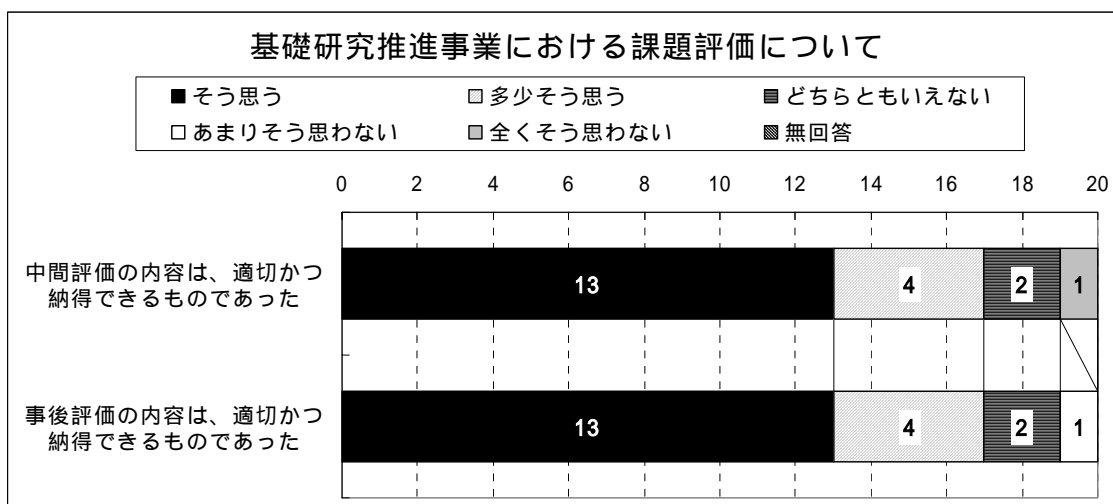
3.2. 課題評価について

中間評価、事後評価における課題評価に対して、「そう思う」（13名）「多少そう思う」（4名）をあわせて17名の回答者が、いずれも「適切かつ納得できるものであった」と回答している。

一方、いずれの課題評価においても「どちらともいえない」との回答が2名、中間評価では「全くそう思わない」、事後評価では「あまりそう思わない」との回答は各1名であった。

結果を図12に示す。

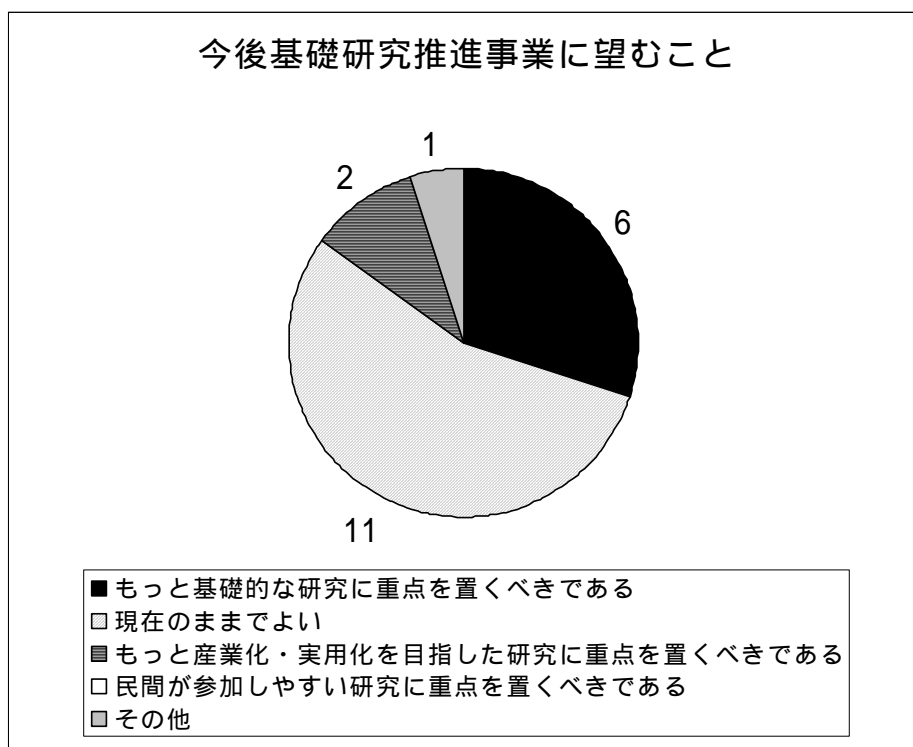
図12：課題評価について



3.3. 今後の基礎研究推進事業に望むこと

基礎研究推進事業の今後の方向性としては、「現在のままでよい」とする回答が11名で最も多く、次いで「もっと基礎的な研究に重点を置くべきである」との回答が6名であり、この2つの回答で全体の8割超を占めた。「もっと産業化・実用化を目指した研究に重点を置くべきである」との回答も2名あったが、「民間が参加しやすい研究に重点を置くべきである」との回答はなかった。

図 13：今後の基礎研究推進事業に望むこと



3.4. 自由意見

最後に、基礎研究推進事業全般に関して、意見の自由記述を求めたところ、14名から意見回答が得られた。

記述内容は原則として回答者の記述した原文のままを掲載しているが、記述内容から回答者が特定されると判断されるものについては、一部記述を修正している。

事業の趣旨・理念についての意見

- 応用を目指した研究予算は他にも多数あるが、基礎研究（応用を意識した）を重要視する研究に対する予算はわずかであり、事業の理念を今後も続けていただきたい。
 - 本事業は大型で、農学分野の基礎研究促進に大変貴重なものであり、今後のさらなる拡充を検討いただきたい。
 - さらに多くの研究者の支援を行うように希望する。
-

課題採択に関する意見

- 応募研究課題の審査・採択にあたっては、ピアレビュー、2段階審査などを導入し、さらに厳重・適確な審査方法に改善する必要がある。
 - 農業生産に係るテーマに比べ、環境・食の安全管理に係るテーマが少ないように思う。新しい技術の開発、領域の開拓などについて、世界を視野にイニシアチブを発揮できるテーマに絞り込む必要がある。
 - 本プロジェクトに採用されたことで研究基盤を整備することができた。基盤研究は分子生物学が中心になるが、既存の研究分野にも基盤研究が存在していることに、目を向けていただきたい。
-

事業資金・期間に関する意見

- その後の研究の発展に対し、継続的な支援があればさらに発展したと思うが、その後の研究成果を挙げるにあたり、文科省の研究助成金に頼ることとなったのは残念であった。
- 成果が上がっており、さらに発展の見込める課題については、数年の延長が望まれる。5年での研究の完了は困難であるし、資金の継続が必要である。

- 予算規模を拡大して、基礎の事業が応用につながるようにしていただきたい。
 - 新しい学問分野を進展する後押しをいただいたが、さらに新領域（新技術）確立のサポートを望みたい。
-

事業の運営に関する意見

- 研究の進捗状況にもよるが、研究期間延長を可能にしてほしい。提出物が非常に多く、大変であり、できるだけ簡略にしてほしい。
-

4. まとめ

基礎研究推進事業は、生物系特定産業の技術上の課題解決を図るための応用・実用化の入口となる基礎固めを行う研究を対象としている。

今回の調査結果からは、この事業で行ったおおかたの研究の成果が、当該分野での新知見の発見・解明につながっている。研究成果が基礎科学の発展に資するとするものの比率が、応用・実用化が可能なものに比べてかなり高くなっているが、生物系特定産業技術発展の基礎固めの研究という本事業の趣旨から高い意義を認めることができる。

本事業の研究成果そのものや、本事業を継承した研究が大きく花開いたとする回答が多いことや、研究規模の拡大、学術的な研究の深化につながった課題が多いことから本事業の意義を認めることができる。

また、その後の波及状況で特徴的なことは、人材の育成に大きく貢献していることである。ほぼ全ての回答者が若手研究者の育成につながったとしており、ポスドク研究者のポスト獲得や参画研究者の評価の向上につながったとする回答も多い。

一方で、産業技術的・経済的效果や社会的効果は、今後に可能性を求める傾向が見られた。

このような傾向が見られるのは、基礎研究推進事業の性格や今回の調査の実施時期からやむを得ないことと考えられる。

基礎研究の成果の実用化に向けて、今後も取組を続けていくことが重要と考えられる。

III . 詳細調査結果

1. 生理機能調節性タンパク質集積作物の開発と利用に関する総合的研究

総括代表研究者 (現所属・役職)	内海 成 (H10年度以降) (京都大学大学院農学研究科農学専攻 品質科学講座 品質設計開発学分野 教授)
調査協力者	同上
研究のキーワード	生活習慣病、生理機能性、アレルギー性、安全性、種子タンパク質

中課題		研究代表者	現所属先および役職
1	生理機能調節性タンパク質の分子設計と利用に関する基盤的研究	内海 成	京都大学大学院農学研究科 農学専攻 品質科学講座 品質設計開発学分野 教授
2	生理機能調節性タンパク質集積作物の分子育種	高岩 文雄	独立行政法人 農業生物資源研究所 遺伝子組換え作物開発センター センター長
3	食品アレルギーの活性発現機構と遺伝子転換作物のアレルギー性評価に関する基盤的研究	松田 幹	名古屋大学大学院生命農学研究科 応用分子生命科学専攻 応用生命化学講座 分子生体制御学研究分野 教授

1.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況

1.1.1. 基礎研究推進事業における研究の目的と背景

21世紀は食糧問題が人類にとっての最も主要な課題である。心疾患、高血圧、アレルギーなどの食に起因した疾患の増大、人口増大と環境悪化による食糧不足がその原因である。その中で質的な面で重要となるのはタンパク質であり、質の高い、機能的に優れたタンパク質の供給体制の確立が急務である。本研究では生理機能をもつタンパク質やペプチドに健康の維持・増進に役立つ機能をもつものがあることから、それらを高度に蓄積した作物を開発することにより、問題解決を図ることを目的とした

具体的には、そのような生理機能をもったペプチドをさらに探索するとともに、高活性化設計を行うこと、血清コレステロール値低下機能をもち生活習慣病予防効果を期待できるダイズタンパク質の遺伝子発現機構を解明すること、及び、それらを高度かつ安全に集積したコメを開発することを研究テーマとした。

1.1.2. 研究の実施体制

京都大学の内海を研究代表者とする中課題 1 では、 たんぱく質の生理機能に関する研究、 機能性を高めた改変ペプチドの分子設計、 食料蛋白質の加工特性の評価、 遺伝子転換作物の安全性、 の 4 つをテーマとして構成した。中課題 2 では、農水省農業生物資源研究所は高岩を研究代表者として、主として貯蔵タンパクの集積機構に関わる遺伝子の研究とダイズタンパク高集積形質転換イネの作出を目標とした。中課題 3 は名古屋大学の松田を研究代表者とし、食品のアレルゲンの発現遺伝子の解明とアレルゲン性の評価を研究テーマとした。

1.1.3. 基礎研究推進事業における研究成果

(1) 生理活性ペプチドの分子設計

食品タンパク質に由来する血圧効果ペプチド、免疫促進ペプチド、脱毛防止ペプチドなどの探索と高活性化設計に成功した。また、ダイズタンパク質の主要成分であるグリシニンとコングリシニンの立体構造を解明した。これらに基づいて、生理機能を付与、強化したダイズタンパク質を設計しさらに検証した。

(2) タンパク集積遺伝子の構造解析と組換え植物の開発

コメの可食部である胚乳から特異的なプロモーターを単離し、胚乳特異的な発現にかかわる制御配列およびこれらのシス配列に結合する転写因子を単離、同定した。開発した胚乳特異的なプロモーターや種子タンパク質の突然変異体を利用して、グリシニンを種子タンパク質あたり約 10%程度蓄積させたダイズグリシニン転換イネの開発に成功した。

(3) 内因性アレルゲンの評価方法の研究

有用タンパク質を集積する作物を開発する際に、組換え体における内因性アレルゲンの変動は重要な安全性評価項目の一つである。ダイズグリシニンを高度に集積させたイネを含む数種の形質転換イネの種子アレルゲンを特異抗体をもちいて詳細に解析し、遺伝子の導入発現により主要アレルゲンが増加したものでないこと、逆に低下したのがあることを見出した。

(4) 遺伝子転換コメの安全性評価

ダイズグリシニン遺伝子導入イネの安全性を、代謝変動、消化実績、急性・亜急性および慢性毒性試験により確認した。また、遺伝子組換え作物（食料）の安全性評価基盤を確立した。

1.1.4. 基礎研究推進事業終了時点において残された課題

ダイズグリシニン蓄積米に関しては、常食によりコレステロール値低下能を得るためには、ダイズタンパクの蓄積量をさらに2 - 2.5 倍に高める必要があり、そのための改良研究が必要である。これは、ダイズグリシニン系に他の生理機能遺伝子をのせて発現させ、生活習慣病の予防に有効なコメを開発することにより可能であり、今後の研究展開が期待された。その一方で、新たな遺伝子組換えイネが開発されるごとに、その安全性やアレルゲン性を動物試験で確認する必要があり、実用化のための手順を踏む必要があった。

1.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況

1.2.1. 研究チームの動向

旧食糧科学研究所の組織改正で、京都大学大学院農学研究科となったチームは、基礎研究推進事業での成果を引き継ぎ、研究をさらに拡大させ、生理機能性ペプチドの設計、コメヒカリの改良、種子タンパクの選択的蓄積のメカニズムなどに、内海、吉川、三上の各教授が取り組んでいる。吉川は2002年から、本事業の後継プロジェクトともいえる生研機構のプロジェクト「ゲノム情報の活用による生活習慣病予防機能を強化した食品素材の創出」を主宰している。一方、村田は遺伝子組換え作物(GMO)の専門家として、安全性の確認手法、消費者への啓蒙などに努めているが、一方で、特殊な環境微生物を開発し注目を集めている。

農業生物資源研究所チーム高岩らは、後継プロジェクトとして2000年から5年間、競争的資金を獲得して生研機構の新事業創出研究開発事業「健康機能作物」プロジェクトを実施した。共同研究機関として(株)三和化学研究所、(株)植物工学研究所、全国農業協同組合連合会と茨城大学、及び日本製紙(株)が参加した。コメに外来遺伝子を導入し胚乳部分で大量に発現させる実用的なモデルの作成に取り組み、スギ花粉症緩和米の実用化研究、糖尿病用コメの開発、ブニカ酸含有ナタネなどの研究を実施した。

名古屋大学大学院生命農学研究科チームの松田は、科長としてCOEを率い、植物や食品中のアレルゲンの生化学的研究を続けている。

1.2.2. 研究の継続・発展状況

ダイズグリシニンに各種ペプチドの外来遺伝子を組換え、それをイネで発現させる研究では、スギ花粉症のアレルゲンエピトープ遺伝子を組み込んで花粉症緩和米を作出することに成功し、マウスでは治療効果が確認されヒトへの応用試験の準備が進められている。このほか、新たな生理機能ペプチドの分子設計では、脳神経系、消化器系、免疫系、循環器系の各種ペプチドを組み込んだイネの開発により、機能食用のコメとしてだけでなく、

ペプチド医薬の生産系として活用することも検討されている。一方、コレステロール低下用のイネ“マメヒカリ”はダイズグリシニンの蓄積量を上げる検討がなされたが、実用的なレベルには達していない。ただ、その研究の中で、種子への選択的な蛋白質輸送系の研究が進み、コメ以外の植物への応用へと広がりを見せている。

1.2.3. 研究成果

(1) ダイズタンパク遺伝子組換えコメの研究

“マメヒカリ”のブランド名でもって実用化を目指すため、種々の追加検討を行っている。ダイズタンパクによる血清コレステロール値の低下効果を得るためには、グリシニンの蓄積量を10%から20%に上げる必要があるため、アミノ酸プールの増加、グリシニンの安定化、プロモーターの選択と改変などについて検討を加えている。また、コメ胚乳部への蓄積を多面化し、蓄積部位と蓄積量の拡大を図っている。しかし、これらの検討によっても目標とする蓄積量へ達せず、実用化研究は保留されている。また、ダイズタンパク質によるコレステロール低下効果が、再現性が見られないとする報告もあり、機能性食品による開発の方向が明確とはなっていない。

しかし、ダイズタンパクとコメタンパク質のハイブリッドによるアミノ酸の相互補完は、世界の主要穀物での栄養価値の向上につながるものであり、安全性の確認と経済性が確立され、実用化へと向かうことが期待される。

(2) 種子タンパク質の高品質化に関する研究

主要作物であるダイズ種子の、貯蔵タンパク質の高品質化を図る研究を行った。ダイズには約40%のタンパク質が含まれているが、ダイズタンパク質を構成する11Sグロブリン(グリシニン)と7Sグロブリン(コングリシニン)は、それぞれ3種類と5種類のサブユニットからなり複雑な組み合わせが存在するため、構造解析は困難であった。これらサブユニットを異種細胞系で発現させ、X線結晶構造解析を行い詳細な立体構造の決定に成功した。これにより豆科種子の複雑なタンパク構造の解明が進み、様々な用途に適した加工特性と任意な生理機能を併せ持つ種子タンパクの設計が可能となった。また、種子内で生成したタンパク質を小胞体から貯蔵部位である液胞へと選択的に輸送するシグナルを、世界で始めて解明した。この知見に基づき、さらに効率のよいシグナル構造の設計を試みている。これらの技術は種子作物に共通な基盤的研究であり、食糧分子細胞生物学的研究として平成17年度日本農学進歩賞を受賞した。

(3) 生理機能ペプチドの開発に関する研究

吉川らは、コメの主要タンパク質アルブミンのペプチド Oryzatsensin の中に、ヒト脳内で中枢作用を示すペプチド補体 C3a のレセプター類似構造があることから、その部分構造を基に新たなペプチド WPLPR を設計した。WPLPR はマウスへの経口投与により抗鎮痛作用、抗健忘作用を示し、アセチルコリンの放出を促進する作用があると推定している。脳虚血による健忘に対する治療薬の可能性をみながら、遺伝子組換えダイズでの生産を検討している。

生体内には多くのペプチドホルモンやペプチド性神経伝達物質が存在し、脳神経系、消化器系、免疫系、循環器系に作用している。一方、植物や食品のタンパク質の中にも生理作用を示すペプチドが種々存在することが明らかになっている。これらは生理活性ペプチドは生活習慣病の予防や QOL の向上に役立つものがある。そこで、新しい生理活性ペプチドを探索し、記憶学習改善（抗健忘）ペプチド、摂食調節ペプチドなど、より高活性のペプチドを分子設計するとともに、それらを導入した食品タンパク質を植物で生産するための研究を進めている。さらに分子設計による改良を行い、植物系での生産を検討するため、平成 14 年度より生研機構の新技术・新分野創出のための基礎研究推進事業「ゲノム情報の活用による生活習慣病予防機能を強化した食品素材の創出」が実施された。

(4) スギ花粉症の緩和米の開発

基礎研究推進事業で解明された原理を応用して高岩が取組んだ、スギ花粉症を緩和する抗原エピトープ米の開発が注目されている。花粉症は国民の 20%、2300 万人が罹患しており、その中でもスギ花粉症は国民の 60% が抗体を有する潜在患者である。このアレルギーを誘起する抗原に由来する“T 細胞エピトープペプチド”をコメに作らせ、経口摂取することによりアレルギー症状が緩和される、いわゆる“食べるスギ花粉症ワクチン”を開発した。実験としては、スギ花粉抗原由来の 14 アミノ酸残基 Cry J1, J2 の主要な T 細胞エピトープを、ダイズ貯蔵タンパク質であるグリシニンの C 末端領域に挿入した。この改変グリシニン遺伝子を、イネの貯蔵タンパク質グルテリンの胚乳プロモーター遺伝子に連結し、ベクターにした後、アグロバクテリウムを介してイネの核ゲノムに遺伝子導入した。その結果エピトープを含むダイズタンパクがコメのタンパクとともに発現し、最大でコメ 1 粒あたり $7\mu\text{g}$ （種子タンパクの 0.5%）蓄積していた。マウスを使って治療的有効性を調べるため、毎日 10 粒の組換え米を経口で 4 週間投与した。定法によりスギ花粉抗原で感作を行い T 細胞の反応性をみたところ、対照より反応性は 1/3 に低下していた。他の各種免疫指標やくしゃみの回数なども 1/3 程度に減少し、花粉症の症状が明らかに緩和されていた。米を炊飯加熱してもこの効果は変わらなかったことから実用化が期待され、現在この組換え米が他の植物に影響を与えるかどうかなど安全面を圃場で検討している。

本技術を発展させれば、種々の生理活性機能タンパクを様々な作物で作らせることが可能で、応用範囲が広く実用性に富んだ基盤技術であると思われる。

1.2.4. 研究の波及効果

(1) 科学的・学術的波及効果

基礎研究推進事業及び追加研究は、動物や微生物などにくらべて遅れていた植物での分子生物学的研究と遺伝子組換え技術を大きく加速させる多くの知見をもたらした。

植物の種子からなる食品中に存在する機能性タンパク質やペプチドが、生活習慣病に係る種々の治療的生理作用を持つことを明らかにし、アミノ酸の変換により生理作用を100倍にまで高めた例もあり、タンパク質の構造と機能の研究として最先端を行くものである。現在、国家プロジェクトとして進められているタンパク3000プロジェクトにも参加している。

植物種子のタンパク質はサブユニットで構成されているが、その立体構造を解明して、加工特性への情報を提供した成果、及び種子の中に選択的に集積される機構を示した研究も、各種種子穀物に応用できる優れた科学的成果である。

ダイズタンパクであるグリシニンに新たな生理機能ペプチド遺伝子を組み込み、コメの種子遺伝子のプロモーターにつないで発現させる系は、植物における遺伝子組換えの研究として世界をリードするものである。実際に、スギ花粉症緩和効果米の開発に応用しているが、T細胞系エピトープのペプチドを選択的に組み込むなど、先進的アイデアが豊富で学術価値も高く、国際的に注目されている技術で波及効果も大きい。

(2) 産業技術的・経済的波及効果

A. . 特定消費者のニーズに応える遺伝子組換え食品の開発

上記研究成果は、多くの特許により知的所有権の申請がなされ、食品・農業分野、医薬業界での産業化が期待され、開発が進められているものもあるが、まだ製品化には至っていない。

食品の分野では、遺伝子組換えがヒトに及ぼす未知の影響を懸念して研究が停滞し、ましてや製品化することは困難であったが、本事業の提案した主食であるコメに、同じく主食であるダイズタンパクの遺伝子を組み込み、機能食品として摂取する方法は、それを必要とする患者や潜在的予備群のニーズに応えるものと考えられる。また、栄養価の高いダイズ-コメハイブリッド米や機能米など、各国の国情に合ったコメの供給が可能であり、国際的な意味でその産業的、経済的な波及効果が期待される。

生活習慣病予防・治療用の組換え食品を消費者が受容られる形で出せば、市場の本格的な開拓につながる可能性がある。また、安全性の評価方法の確立も産業界と消費者を結ぶシステムの開発であり、業界にとって重要なノウハウが確立されることになる。

B. 具体的な実用化、製品化の計画

スギ花粉症の緩和米については、医薬品並みの安全性試験を実施するとともに、医学分野の専門家と共同して臨床試験を実施し、有効性と安全性を評価する予定である。

また、ザクロから分離した共役脂肪酸ブニカ酸の合成酵素遺伝子をナタネおよびイネに導入し、それらの種子にブニカ酸を特異的に蓄積させる組換え体を作成した。蓄積量（全脂肪酸に対する比率）はナタネで3.8%、イネで5%であった。これらの種子から搾油したサンプルを動物試験にかけたところ、内臓脂肪蓄積抑制作用が認められた。これら組換え植物について、農水省、環境省の承認をとり、マヨネーズ、マーガリン、ドレッシングなど、機能性食品（肥満予防油）としての製品開発が検討されている。

同様に、インスリンの分泌を促進するグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）を導入したイネを、糖尿病予防米として育種する研究も進められている。

(3) 社会的波及効果

収量の増加あるいは栽培の経済性を目的とした、病虫害耐性、除草剤耐性付与遺伝子組換え作物が開発されて、米国を主体に市場化されている。これらは消費者よりもむしろ生産者に利益があるもので、しかも人間が本来食していない遺伝子を組み込んだものである。これら第一世代遺伝子組換え作物に対しては、わが国や欧州の消費者に否定的な意見もある。これに対して、本推進事業が目指したのは消費者に利益をもたらすよう明確な目標に基づいて設計するもので、第二世代遺伝子組換え作物といわれる。また、このような流れの中で、実用化が進められているスギ花粉症抗原の一部を組み込み、体内にエピトープを作らせることをねらったワクチン米は、アレルギーの発症を回避する効果が期待される。しかも、導入遺伝子、それを受け入れるコメの遺伝子とともに、ヒトに固有のもの或いは常食しているものであり、今まで続いてきた遺伝子組換え作物に対する社会的認識を変える可能性がある。ダイズとコメがもつ栄養的欠陥を補完し、主食としての改良を目指す“マメヒカリ”は、同時にダイズタンパクの血清コレステロール値低下作用を備え、まず、高血圧患者や予備群への導入を目指している。また、カロチン濃度を高めたコメ、フェリチン含有米なども開発されている。

本事業ではその基礎となる技術を開発し、安全性までを考慮しての実用化の可能性を示した。その意味での波及効果は大きい。

(4) 人材育成効果

本事業から多くの成果が生まれたことは、参画研究者の教授への昇進やポストへの就任につながっており、学会での評価を高めることになった。また、若手研究者への刺激効果は高く、その成長や学位取得につながっている。

1.3. 外部有識者の見解

研究の意義、基礎研究推進事業終了後の発展状況（研究成果、波及効果）に加え、生活習慣病など医学的見地に着目した点は、生物系特定産業における新技術・新分野の研究開発にとって非常にユニークであり、実用化を目指した研究開発の基盤を築いた点で高く評価されている。

1.4. 参考資料

(1) 事業期間中の主要論文および被引用件数 (2006年12月末時点)

主要論文 1

Takaiwa, F., Yamanouchi, U., Yoshihara, T., Washida, H., Tanabe, F., Kato, A. and Yamada, K.
 “Characterization of common cis-regulatory elements responsible for the endosperm-specific expression of members of the rice glutelin multigene family”
Plant Molecular Biology, 30(6), 1996, 1207-1221

被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	1	1	3	3	1	3	5	5	4	4	3
累積	1	2	5	8	9	12	17	22	26	30	33

主要論文 2

Tada, Y., Nakase, M., Adachi, T., Nakamura, R., Shimada, H., Takahashi, M., Fujimura, T. and Matsuda, T.
 “Reduction of 14-16 kDa allergenic proteins in transgenic rice plants by antisense gene.”
FEBS Lett., 391(3), 1996, 341-345

被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	1	2	5	6	4	7	6	8	5	2	5
累積	1	3	8	14	18	25	31	39	44	46	51

主要論文 3

Wu, C. Y., Suzuki, A., Washida, H. and Takaiwa, F.
 “The GCN4 motif in a rice glutelin gene is essential for endospermspecific gene expression and is activated by Opaque2 in transgenic rice plants”
The Plant Journal, 14(6), 1998, 673-683

被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	1	6	4	6	5	4	6	4	8
累積	-	-	1	7	11	17	22	26	32	36	44

主要論文 4

Katsube, T., Kurisaka, N., Ogawa, M., Maruyama, N., Ohtsuka, R., Utsumi, S. and Takaiwa, F.
 “Accumulation of Soybean Glycinin and Its Assembly with the Glutelins in Rice”
Plant Physiol., 120(4), 1999, 1063-1074

被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	1	5	0	9	14	9	6
累積	-	-	-	0	1	6	6	15	29	38	44

主要論文 5

Momma, K., Hashimoto, W., Ozawa, S., Kawai, S., Katsube, T., Takaiwa, F., Kito, M., Utsumi, S. and Murata, K.
 “Quality and safety evaluation of genetically engineered rice with soybean glycinin: analyses of the grain composition and digestibility of glycinin in transgenic rice.”
Biosci Biotechnol Biochem., 63(2), 1999, 314-318

被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	2	2	3	3	3	7	4	3
累積	-	-	-	2	4	7	10	13	20	24	27

主要論文 6

Wu, C. Y., Washida, H., Onodera, Y., Harada, K. and Takaiwa, F. “Quantitative nature of the Prolamin-box, ACGT and AACA motifs in a rice glutelin gene promoter: minimal cis-element requirements for endosperm-specific gene expression” <i>Plant Journal</i> , 23(3), 2000, 415-422											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	3	3	1	10	5	7
累積	-	-	-	-	0	3	6	7	17	22	29

主要論文 7

Onodera, Y., Suzuki, A., Wu, C. Y., Washida, H. and Takaiwa, F. “A Rice Functional Transcriptional Activator, RISBZ1, Responsible for Endosperm-specific Expression of Storage Protein Genes through GCN4 Motif” <i>J. Biol. Chem.</i> , 276(17), 2001, 14139-14152											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	1	2	2	2	3	3
累積	-	-	-	-	-	1	3	5	7	10	13

主要論文 8

Adachi, M., Takenaka, Y., Gidamis, A. B., Mikami, B. and Utsumi, S. “Crystal structure of soybean proglycinin A1aB1b homotrimer.” <i>J Mol Biol.</i> , 305(2), 2001, 291-305											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	3	7	7	13	14	10
累積	-	-	-	-	-	3	10	17	30	44	54

主要論文 9

Maruyama, N., Adachi, M., Takahashi, K., Yagasaki, K., Kohno, M., Takenaka, Y., Okuda, E., Nakagawa, S., Mikami, B. and Utsumi, S. “Crystal structures of recombinant and native soybean β -conglycinin β homotrimers” <i>Eur. J. Biochem.</i> , 268(12), 2001, 3595-3604											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0	5	8	9	10	10
累積	-	-	-	-	-	0	5	13	22	32	42

主要論文 10

Matoba, N., Doyama, N., Yamada, Y., Maruyama, N., Utsumi, S. and Yoshikawa, M. “Design and production of genetically modified soybean protein with anti-hypertensive activity by incorporating potent analogue of ovokinin(2-7).” <i>FEBS Lett.</i> , 497(1), 2001, 50-54											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0	2	4	7	1	10
累積	-	-	-	-	-	0	2	6	13	14	24

(2) 2001 年以降の主要論文および被引用件数 (2006 年 12 月末時点)

主要論文 1

Usui, Y., Nakase, M., Hotta, H., Urisu, A., Aoki, N., Kitajima, K. and Matsuda, T. “A 33-kDa Allergen from Rice (<i>Oryza sativa</i> L. Japonica)” <i>J. Biol. Chem.</i> , 276(14), 2001, 11376-11381						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	0	0	2	3	5	2
累積	0	0	2	5	10	12

主要論文 2

Yamada, Y., Matoba, N., Usui, H., Onishi, K. and Yoshikawa, M. “Design of a highly potent anti-hypertensive peptide based on ovokinin(2-7).” <i>Biosci. Biotechnol. Biochem.</i> , 66(6), 2002, 1213-1217						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	0	1	4	2	7
累積	-	0	1	5	7	14

主要論文 3

Tada, Y., Utsumi, S. and Takaiwa, F “Foreign gene products can be enhanced by introduction into low storage protein mutants” <i>Plant Biotechnology Journal</i> , 1(6), 2003, 411-422						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	0	7	4
累積	-	-	0	0	7	11

主要論文 4

Adachi, M., Kanamori, J., Masuda, T., Yagasaki, K., Kitamura, K., Mikami, B. and Utsumi, S. “Crystal structure of soybean 11S globulin: Glycinin A3B4 homo-hexamers.” <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> , 100(12), 2003, 7395-7400						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	7	12	14
累積	-	-	0	7	19	33

主要論文 5

Nishizawa, K., Maruyama, N., Satoh, R., Fuchikami, Y., Higasa, T. and Utsumi, S. “A C-terminal sequence of soybean β -conglycinin α' subunit acts as a vacuolar sorting determinant in seed cells” <i>The Plant Journal</i> , 34(5), 2003, 647-659						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	8	8	2
累積	-	-	0	8	16	18

主要論文 6

Marczak, E. D., Usui, H., Fujita, H., Yang, Y., Yokoo, M., Lipkowski, A. W. and Yoshikawa, M. “New antihypertensive peptides isolated from rapeseed.” <i>Peptides</i> , 24(6), 2003, 791-798						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	3	4	10
累積	-	-	0	3	7	17

主要論文 7

Onishi, K., Matoba, N., Yamada, Y., Doyama, N., Maruyama, N., Utsumi, S. and Yoshikawa, M. “Optimal designing of β -conglycinin to genetically incorporate RPLKPW, a potent anti-hypertensive peptide” <i>Peptides</i> , 25(1), 2004, 37-43						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	0	6
累積	-	-	-	0	0	6

主要論文 8

Mori, T., Maruyama, N., Nishizawa, K., Higasa, T., Yagasaki, K., Ishimoto, M. and Utsumi, S. “The composition of newly synthesized proteins in the endoplasmic reticulum determines the transport pathways of soybean seed storage proteins” <i>The Plant Journal</i> , 40(2), 2004, 238-249						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	4	2
累積	-	-	-	0	4	6

主要論文 9

Takagi, H., Hiroi, T., Yang, L., Tada, Y., Yuki, Y., Takamura, K., Ishimitsu, R., Kawauchi, H., Kiyono, H. and Takaiwa, F. “A rice-based edible vaccine expressing multiple T cell epitopes induces oral tolerance for inhibition of Th2-mediated IgE responses” <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> , 102(48), 2005, 17525-17530						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	1	8
累積	-	-	-	-	1	9

主要論文 10

Yang, L., Tada, Y., Yamamoto, M. P., Zhao, H., Yoshikawa, M. and Takaiwa, F. “A transgenic rice seed accumulating an anti-hypertensive peptide reduces the blood pressure of spontaneously hypertensive rats” <i>FEBS Letters</i> , 580(13), 2006, 3315-3320						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0
累積	-	-	-	-	-	0

主要論文 11

Nishizawa, K., Maruyama, N. and Utsumi, S. “The C-terminal region of β subunit of soybean β -conglycinin contains two types of vacuolar sorting determinants.” <i>Plant Mol. Biol.</i> , 62(1-2), 2006, 111-125						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0
累積	-	-	-	-	-	0

主要論文 12

Maruyama, N., Mun, L. C., Tatsuhara, M., Sawada, M., Ishimoto, M. and Utsumi, S. “Multiple Vacuolar Sorting Determinants Exist in Soybean 11S Globulin” <i>The Plant Cell</i> , 18(5), 2006, 1253-1273						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0
累積	-	-	-	-	-	0

(3) 特許リスト

A. 事業期間中出願特許の状況

■ ダイズグリシニンを発現するトランスジェニック植物

出願人	農林水産省農業生物資源研究所長、生物系特定産業技術研究推進機構		
発明者	高岩 文雄、内海 成、勝部 朋之		
出願年月日	1998年8月7日	海外出願	有
出願番号	特願平 10-223897	パテントファミリー	CA2362013 A1 US6576820 B1 WO0008161 A1
公開番号	特開 2000-050871		
特許成立年月日	2000年4月10日		
特許番号	特許 3030339		

■ 新規ペプチド、血圧降下剤および生理活性物質

出願人	京都大学長		
発明者	吉川 正明		
出願年月日	1998年11月13日	海外出願	なし
出願番号	特願平 10-323678	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2000-143695		
特許成立年月日	2000年4月17日		
特許番号	特許 3032822		

■ 外来遺伝子産物を植物の種子中に高度に蓄積させる方法

出願人	独立行政法人農業生物資源研究所、生物系特定産業技術研究推進機構		
発明者	高岩 文雄、多田 欣史		
出願年月日	2000年8月22日	海外出願	有
出願番号	特願 2000-251606	パテントファミリー	AU7876501 A CA2419282 A1 CN1471578 A EP1312672 A1 EP1312672 A4 US2004031075 A1 WO0216604 A1
公開番号	特開 2002-058492		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 新規な降圧ペプチド

出願人	京都大学長		
発明者	吉川 正明		
出願年月日	2000年9月4日	海外出願	なし
出願番号	特願 2000-266628	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2002-080496		
特許成立年月日	2005年11月16日		
特許番号	特許 3716298		

■ 新規な血清コレステロール低下ペプチド

出願人	京都大学長		
発明者	吉川 正明		
出願年月日	2000年9月4日	海外出願	なし
出願番号	特願 2000-266611	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2002-080495		
特許成立年月日	2005年12月11日		
特許番号	特許 3728494		

■ 新規な抗脱毛ペプチド

出願人	京都大学長		
発明者	吉川 正明		
出願年月日	2000年9月4日	海外出願	なし
出願番号	特願 2000-266567	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2002-080494		
特許成立年月日	2005年12月7日		
特許番号	特許 3723838		

■ 抗健忘症ペプチド、血清コレステロール低下ペプチド

出願人	京都大学長		
発明者	吉川 正明		
出願年月日	2000年9月4日	海外出願	なし
出願番号	特願 2000-266597	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2002-080393		
特許成立年月日	2005年6月15日		
特許番号	特許 3660978		

■ イネ貯蔵タンパク質の発現を制御するbZIP型転写因子

出願人	独立行政法人農業生物資源研究所		
発明者	高岩 文雄、小野寺 康之		
出願年月日	2000年10月11日	海外出願	有
出願番号	特願 2000-311295	パテントファミリー	AU781150B B2 AU9591801 A CA2394018 A1 CN1398299 A EP1327685 A1 EP1327685 A4 US2004072159 A1 WO0231154 A1
公開番号	特開 2002-119282		
特許成立年月日			
特許番号			

■ グリシニン、 α -コングリシニンおよびプログリシニンの結晶、三次元座標、三次元構造およびそのモデル、並びにそれらの使用

出願人	京都大学長		
発明者	内海 成、三上 文三、安達 基泰、丸山 伸之		
出願年月日	2000年12月21日	海外出願	なし
出願番号	特願 2000-405097	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2002-193996		
特許成立年月日	2004年3月15日		
特許番号	特許 3507888		

B. 2001年以降の主要特許

■ 新規アンジオテンシンI変換酵素阻害剤

出願人	カゴメ株式会社		
発明者	吉川 正明、楊 巖俊		
出願年月日	2002年4月12日	海外出願	なし
出願番号	特願 2002-110456	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2003-300996		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 任意のペプチドを植物のタンパク顆粒で蓄積させる方法

出願人	独立行政法人農業生物資源研究所		
発明者	川越 靖、高岩 文雄		
出願年月日	2002年5月15日	海外出願	有
出願番号	特願 2002-139836	パテントファミリー	AU2003235249 A1 US2006090223 A1 WO03097836 A1
公開番号	特開 2003-334080		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 新規生理活性ペプチド

出願人	日本合成化学工業株式会社、日本サプリメント株式会社		
発明者	吉川正明、エバ ドロータ マルザック、アンジェ ダブリュー リブコフスキー		
出願年月日	2002年7月19日	海外出願	なし
出願番号	特願 2002-210367	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2004-051529		
特許成立年月日			
特許番号			

■ ダイズ - コングリシニンの液胞輸送シグナルペプチドおよびその利用

出願人	不二製油株式会社		
発明者	内海 成、丸山 伸之、西澤 けいと、佐藤 良平、樋笠 隆彦、淵上 喜弘		
出願年月日	2002年9月4日	海外出願	なし
出願番号	特願 2002-259257	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2004-097005		
特許成立年月日			
特許番号			

■ コレステロール低減化ペプチド

出願人	協和醗酵工業株式会社		
発明者	内海成、安達基泰、崔善江		
出願年月日	2002年9月4日	海外出願	なし
出願番号	特願 2002-259350	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2004-099447		
特許成立年月日			
特許番号			

■ アンジオテンシン変換酵素阻害剤含有組成物の製造方法

出願人	日本合成化学工業株式会社、日本サプリメント株式会社		
発明者	吉川 正明、エバ ドロータ マルザック、アンジェ ダブリュー リブコフスキー		
出願年月日	2002年9月30日	海外出願	なし
出願番号	特願 2002-285526	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2004-123549		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 標識された核酸またはタンパク質の製造方法

出願人	独立行政法人農業生物資源研究所		
発明者	大野 清春、小松 節子、高岩 文雄		
出願年月日	2002年10月29日	海外出願	有
出願番号	特願 2002-314658	パテントファミリー	AU2002354456 A1 CA2472233 A1 EP1473566 A1 EP1473566 A4 US2005037359 A1 WO2004040315 A1
公開番号	特開 2004-150888		
特許成立年月日	2005年4月20日		
特許番号	特許 3640388		

■ 乳化性大豆蛋白及びこれを用いた乳化組成物の製造法

出願人	不二製油株式会社		
発明者	古田 均、内海 成		
出願年月日	2003年3月4日	海外出願	なし
出願番号	特願 2003-57470	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2004-261159		
特許成立年月日			
特許番号			

■ アレルゲン特異的T細胞抗原決定基を植物へ集積させる方法、および該抗原決定基を集積させた植物

出願人	独立行政法人農業生物資源研究所		
発明者	高岩 文雄、高木 英典		
出願年月日	2003年4月24日	海外出願	有
出願番号	特願 2003-120639	パテントファミリー	CA2523459 A1 WO2004094637 A1
公開番号	特開 2004-321079		
特許成立年月日			
特許番号			

■ アビジンをコードする人工合成遺伝子

出願人	独立行政法人食品総合研究所、独立行政法人農業生物資源研究所		
発明者	與座 宏一、大坪 研一、今村 太郎、中村 澄子、川崎 信二、高岩 文雄		
出願年月日	2003年6月4日	海外出願	なし
出願番号	特願 2003-159214	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2004-357568		
特許成立年月日			
特許番号			

■ プロスタグランジンD₂、プロスタグランジンD₂ アゴニストおよびプロスタグランジンD₂ アンタゴニストの新規用途

出願人	塩野義製薬株式会社（米国以外） 米国は発明者に同じ		
発明者	吉川正明、高木恭仁、乾明夫、浅川明弘、覚道真治		
出願年月日	2003年6月20日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP2003/007837	パテントファミリー	AU2003242485 A1 EP1547598 A1 US2005215609 A1
公開番号	WO2004/030674		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 新規生理活性ペプチド及びその用途

出願人	日本合成化学工業株式会社、日本サプリメント株式会社		
発明者	吉川 正明、エバ ドロータ マルザック、アンジェ ダブリュー リブコフスキー		
出願年月日	2003年7月15日	海外出願	なし
出願番号	特願 2003-274573	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2004-051636		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 新規な摂食促進ペプチド、新規な成長ホルモン分泌促進ペプチド

出願人	国立大学法人京都大学		
発明者	吉川 正明、大日向 耕作		
出願年月日	2003年9月4日	海外出願	なし
出願番号	特願 2003-312774	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2005-082489		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 種子特異的プロモーターおよびその利用

出願人	独立行政法人農業生物資源研究所		
発明者	高岩 文雄、曲 楽慶		
出願年月日	2003年10月31日	海外出願	有
出願番号	特願 2003-373815	パテントファミリー	AU2004224913 A1 CA2494570 A1 US2005125861 A1 US2006191044 A1
公開番号	特開 2005-130833		
特許成立年月日			
特許番号			

■ インゲンマメ由来の7Sたん白含有飲食品

出願人	不二製油株式会社		
発明者	内海 成、本山 志織、佐藤 亮太郎		
出願年月日	2004年3月18日	海外出願	なし
出願番号	特願 2004-77882	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2005-261288		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 組換えタンパク質が高生産された植物貯蔵器官の生産方法及び新規組換えタンパク質

出願人	独立行政法人農業生物資源研究所、生物系特定産業技術研究推進機構、日本製紙株式会社、株式会社三和化学研究所（米国除く） 米国は発明者と同じ		
発明者	杉田耕一、笠原さおり、海老沼宏安、高岩文雄、城森孝仁、林祐二、田下聡、小原由香里		
出願年月日	2004年3月26日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP2004/004382	パテントファミリー	AU2004225649 A1 CA2520537 A1 CN1816622 A EP1609855 A1 KR20060013369 A
公開番号	WO2004/087910		
特許成立年月日			
特許番号			

■ ペプチド及びペプチドを含有する植物栽培用の肥料

出願人	吉川 正明、中部飼料株式会社		
発明者	吉川 正明、三宅 亮一		
出願年月日	2004年4月13日	海外出願	なし
出願番号	特願 2004-118104	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2004-331656		
特許成立年月日			
特許番号			

■ アレルゲン特異的T細胞抗原決定基を植物へ集積させる方法、および該抗原決定基を集積させた植物

出願人	独立行政法人農業生物資源研究所		
発明者	高岩 文雄、高木 英典		
出願年月日	2004年4月23日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP2004/005938	パテントファミリー	CA2523459 A1
公開番号	WO2004/094637		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 学習記憶増強剤、学習記憶を増強させる方法

出願人	国立大学法人京都大学		
発明者	吉川 正明、園田 壮司		
出願年月日	2004年5月14日	海外出願	なし
出願番号	特願 2004-145143	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2005-325066		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 学習記憶向上剤

出願人	財団法人糧食研究会		
発明者	吉川 正明、園田 壮司		
出願年月日	2004年6月2日	海外出願	なし
出願番号	特願 2004-164109	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2005-343815		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 機能性ペプチド含有ダイズ形質転換体およびその利用

出願人	独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構、国立大学法人京都大学		
発明者	吉川 正明、石本 政男		
出願年月日	2005年3月4日	海外出願	有
出願番号	特願 2005-60624	パテントファミリー	WO2006093277 A1
公開番号	特開 2006-238821		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 機能性ペプチド含有ダイズ形質転換体およびその利用

出願人	独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構、国立大学法人京都大学		
発明者	吉川 正明、石本 政男		
出願年月日	2006年3月3日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP2006/304114	パテントファミリー	特開 2006-238821
公開番号	WO2006/093277		
特許成立年月日			
特許番号			

(4) 2001年以降の主要獲得グラント

採択課題	研究費区分	研究者	代表/分担	実施年度	金額(千円)
健康機能性作物の開発	農林水産省(生研センター)新事業創出研究開発事業	高岩文雄	研究代表者	2000-2004	

環境負荷の小さい高機能食糧資源としての Rubisco タンパク質の有効利用	地域連携推進研究費	吉川正明	代表	2001-2002	30600
経口投与で有効な低分子摂食調節ペプチドに関する研究	基盤研究(B)	吉川正明	代表	2001-2003	13600
抗脱毛ペプチドおよび育毛ペプチドの開発	基盤研究(B)	吉川正明	代表	2001	4700
昆虫細胞による糖鎖エピトープ保持組換え型アレルゲンの生産と活性評価	基盤研究(B)	松田幹	代表	2001	4300
鳥類時計遺伝子のクローニングと概日時計及び光周期性機構の解析	基盤研究(B)	松田幹	分担	2001-2002	7300
多触媒中心酵素の生合成と構造・機能相関に基づく遺伝情報多重性の解析	基盤研究(B)	村田 幸作	代表	2001	3500
スフィンゴモナス属細菌を用いる環境浄化システム構築基盤	基盤研究(C)	村田 幸作	代表	2001	2400
ダイズ種子主要貯蔵タンパク質の分子レベルにおける構造・品質相関に関する研究	基盤研究(B)	内海 成	代表	2001	4500
β-アミラーゼのドメイン工学	基盤研究(C)	三上文三	代表	2001	1300
初乳中に分泌されるガラクトース転移酵素の生理機能の解明	特別研究員奨励費	松田幹	代表	2001	1000
DNA 分子の戦略的生存システムの解析とその応用	萌芽的研究	村田 幸作	代表	2001	800
天然タンパク質から派生する生理活性ペプチドに関する研究	特別研究員奨励費	吉川正明	代表	2001	800
細菌「超チャネル」の構造生物学的解析と環境浄化型「スーパー細菌」の創成	農林水産省（生研センター）新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業（一般型）	三上文三	共同研究者	2001-2005	
		村田 幸作	研究代表者		
遺伝子導入による油糧種子のビタミン E 合成能力の増強	基盤研究(B)	高岩文雄	分担	2002-2004	14500
難消化性高分子量食品成分の消化管内動態と吸収機構	基盤研究(B)	松田幹	代表	2002-2004	14900
酵素リアーゼの共通機能を規定する非共通アミノ酸配列の生物学的意義	基盤研究(B)	三上文三	分担	2002-2004	13300
		村田 幸作	代表		
ダイズ近縁種を利用する新ダイズ品種の開発基盤の確立	萌芽研究	内海 成	代表	2002-2003	3400
食品由来のシグマレセプターリガンドの探策と生活習慣病予防への利用	萌芽研究	吉川正明	代表	2002-2003	2900
ゲノム情報の活用による生活習慣病予防機能を強化した食品素材の創出	農林水産省（生研センター）新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業（一般型）	吉川正明	研究代表者	2002-2006	
2002B0799-RL1-np	タンパク 3000 プロジェクト	三上文三	分担	2002	
分子育種によるフィチン低含有種子系統の育成	基盤研究(B)	高岩文雄	分担	2003-2004	15800

種子貯蔵タンパク質の分子レベルにおける構造・加工特性に関する研究	基盤研究(B)	内海 成	代表	2003-2005	15000
細菌の細胞膜流動による「小胞状構造体」の形成に関わる遺伝子ネットワークの解明	特定領域研究	村田 幸作	代表	2003	3700
食品安全確保システムと関連学際研究領域の組織化に関する企画調査	基盤研究(C)	村田 幸作	分担	2003	3500
2003A0767-RL1-np	タンパク 3000 プロジェクト	三上文三	分担	2003	
ニューロテンシンおよびアンジオテンシンレセプターサブタイプの新機能と作用機構	基盤研究(B)	吉川正明	代表	2004-2005	15700
「小胞状構造体」の形成に関わる細菌細胞膜のダイナミクス	特定領域研究	村田 幸作	代表	2004	4100
酵母の形質転換(DNA 輸送)機構の解明	萌芽研究	村田 幸作	代表	2004-2005	3600
鞭毛タンパク質フラジェリンの機能解析による細菌細胞表層構造の構築原理と鞭毛進化	基盤研究(B)	村田 幸作	代表	2005-2006	10700
鳥類の卵・精子相互作用を制御する糖タンパク質の同定と機能解析	基盤研究(B)	松田幹	代表	2005-2006	9300
タンパク質の腸管吸収に影響を及ぼす食品因子の探索研究	萌芽研究	松田幹	代表	2005-2006	2300
育毛促進および抗脱毛作用を有する低分子ペプチドの作用機構	基盤研究(B)	吉川正明	代表	2006	8200
食糧関連酵素・タンパク質のループ工学	基盤研究(B)	三上文三	代表	2006	8200
種子貯蔵タンパク質の液胞選別輸送・集積の分子機構に関する研究	基盤研究(B)	内海 成	代表	2006	6100
タンパク質の「揺らぎ」と機能発現における水分子の役割	特定領域研究	村田 幸作	代表	2006	3100
体腔器官の分子移植による細菌の構造と機能の大規模改変とその応用	萌芽研究	村田 幸作	代表	2006	2200
生活習慣病の予防のための持続性・徐放性カテキンの開発	科学技術振興機構 重点地域研究開発推進事業 (シーズ発掘試験)	吉川正明	研究代表者	2006	

(5) 受賞 (2001 年以降)

受賞年	受賞者	賞の名称
2004	内海 成	安藤百福賞・優秀賞「ダイズ種子貯蔵タンパク質に関する分子食品科学的研究」
2006	丸山 伸之	平成 18 年度 (第 5 回) 日本農学進歩賞「種子タンパク質の高品質化に関する食糧分子細胞生物学的研究」
2006	高岩 文雄	日本農芸化学会 B・B・B 論文賞

(6) 関連プレス記事 (2001 年以降)

(内海 成)

- 大豆の種子中たんぱく質蓄積、アミノ酸配列が関係 京大、実験植物で確認。(2002/04/04, , 日経産業新聞, 9 ページ)
- 実用化に挑むスーパー植物(上) 医薬品 果物がたんぱく質工場。(2004/08/30, , 日経産業新聞, 8 ページ)
- 食創会、「安藤百福賞」に3氏を選定(2004/12/28, , 日刊工業新聞, 18 ページ)
- 「安藤百福賞」に内海氏など3人、3月に表彰式。(2004/12/29, , 日経産業新聞, 11 ページ)

(高岩 文雄)

- “高付加価値”の組み換え稲に注目、農水省生資研が国際交流会議(2001/03/14, , 日本農業新聞, 7 ページ)
- 本紙食品ニューテクノロジー研究会講演、農水省・高岩文雄氏(2001/03/21, , 日本食糧新聞, 16 ページ)
- 遺伝子組み換えイネ 主食の座狙う“健康派”(検証)(2001/03/23, , 朝日新聞 朝刊, 37 ページ)
- 【生命ビッグバン】第2部 ヒトゲノム(15) 遺伝子組み換え技術(2001/04/02, , 産経新聞 大阪朝刊, 13 ページ,)
- 【生命ビッグバン】第2部 ヒトゲノム 遺伝子組み換え技術(2001/04/02, , 産経新聞 東京朝刊, 20 ページ)
- ゲノムの世紀定着への課題(中)瀬戸際の組み換え作物 進まない消費者の理解。(2001/07/16, , 日経産業新聞, 9 ページ)
- 特集2 - 特集2 アレルギー最新トレンド - 組み換えイネが花粉症を治す(2001/09/15, , 日経バイオビジネス, 54~57 ページ)
- 生物研など/機能性組換えイネの閉鎖系温室での試験を開始, 国内初(2002/02/11, , 日経バイオテク, 14 ページ)
- バイオ技術 - テーラーメイド医療で薬効アップ組み換えイネで花粉症を抑える(2002/07/01, , 日経トレンディ, 98~99 ページ)
- 遺伝子組み換え作物の開発加速、乾燥に強く、病気予防も 消費者は慎重姿勢。(2002/10/28, , 日経産業新聞, 9 ページ)
- Look into the future toch - 食べるクスリ・ワクチン(2003/02/01, , 日経トレンディ, 164 ページ)
- 花粉症治療、この一手 神尾記念病院、同愛記念病院、農業生物資源研究所。(2003/02/04, , 日本経済新聞 夕刊, 5 ページ)
- 食べて治すスギ花粉症 スギ抗原米、次々に開発(2003/02/10, , AERA, 27 ページ)
- 技術&イノベーション - リポート - スギ花粉症治療米 究極の「食べるだけ」療法(2003/02/24, , 日経ビジネス, 120~122 ページ)
- 【科学】遺伝子組み換え米 ごはんを食べて症状改善 スギ花粉症治療に“光”(2003/03/16, , 産経新聞 東京朝刊, 17 ページ)
- こちら特報部 おいしい米で治療効果!? 糖尿病に遺伝子組み換え米(2003/05/14, , 東京新聞朝刊, 24 ページ)
- ご飯を食べて糖尿病治療? 遺伝子組み換え 医者は効果を疑問視(2003/05/15, , 中日新聞夕刊, 3 ページ)
- 組み換え育種産業化めざす(上) コメを「食べる薬」に ゲノム解き病気予防も。(2003/05/19, , 日経産業新聞, 9 ページ)
- 生物研など/糖尿病に効果あるイネ開発, 医薬品に近い作物の実用化方法に課題(2003/05/26, , 日経バイオテク, 18 ページ)

- [ニュースサイト] 機能性続々 研究進むGM稲 / 消費拡大の切り札? (2003/05/27, , 日本農業新聞, 5 ページ)
- “ 食べる薬 ” 進む研究 糖尿抑えるコメ / がん予防イチゴ (2003/05/29, , 産経新聞 大阪朝刊, 1 ページ)
- 糖尿病に効くコメ、大腸がん予防イチゴ... バイオ技術で商品化進む (2003/05/29, , 産経新聞 東京朝刊, 1 ページ)
- 第2部守る(5)「食べる薬」バイオ技術で(ハイテク近未来図) (2003/09/02, , 日経産業新聞, 10 ページ)
- 遺伝子組み換えで花粉症緩和米 / 農水省 (2003/09/03, , 日本農業新聞, 1 ページ)
- 開発進む、花粉症緩和米 遺伝子組み換えで - - マウス実験では効果 (2003/09/27, , 毎日新聞 朝刊, 13 ページ)
- 食べる薬、組み換えで現実味 (技術が変える 食: 6) (2003/10/15, , 朝日新聞 夕刊, 3 ページ)
- 生物研など / 花粉症症状緩和組み換えイネの動物実験本格化, マウスなどで効果 (2004/02/16, , 日経バイオテク, 16 ページ)
- < 不安はぬぐえるか 遺伝子組み換え作物 > 上 * 突破口 * “ 食べる薬 ” で利点を宣伝 (2004/04/16, , 北海道新聞朝刊全道, 14 ページ)
- [なるほどサイエンス] 花粉症を抑える米って? / 原因成分組み込む (2005/03/16, , 日本農業新聞, 0 ページ)
- 遺伝子組み換え米研究 ご飯食べ花粉症緩和 免疫機能調節しアレルギー抑制 (2005/04/13, , 東京読売新聞 朝刊, 31 ページ)
- 花粉症に挑む(下) 農業生物資源研 コメ食べると症状緩和 (未来プロジェクト動く) (2005/04/13, , 日経産業新聞, 7 ページ)
- 花粉症、コメ食べて予防 抗原の一部含む、実用化に課題も (日曜版) (2005/09/25, , 日本経済新聞 朝刊, 31 ページ)
- 花粉症緩和米 くしゃみ 1 / 3 に 東大・島根大などマウスで実証 (2005/11/02, , 産経新聞 大阪朝刊, 2 ページ)
- 遺伝子組み換え米、花粉症に効果 (2005/11/02, , 産経新聞 東京朝刊, 2 ページ)
- 花粉症: 遺伝子組み換えの米を食べて緩和 農業生物資源研究所など開発 (2005/11/02, , 毎日新聞 夕刊, 8 ページ)
- 農業生物資源研究所高岩文雄氏 機能性のコメ開発 (21世紀の気鋭) (2005/12/15, , 日経産業新聞, 11 ページ)

(松田 幹)

- 名大が実験、イネに外来の遺伝子導入、アレルギー量に変化。 (2001/05/14, , 日本経済新聞 朝刊, 25 ページ)
- [もっとサイエンス] 遺伝子組み換え作物 予期せぬ変化、まだまだ出現 (2001/11/05, , 毎日新聞 朝刊, 11 ページ)
- 特集 1 - 農業 食品 アレルギー除去イネ (2003/05/15, , 日経バイオビジネス, 83 ページ)
- 開発進む、花粉症緩和米 遺伝子組み換えで - - マウス実験では効果 (2003/09/27, , 毎日新聞 朝刊, 13 ページ)

2. 乾燥・塩ストレス耐性の分子機構の解明と分子育種への応用

総括代表研究者 (現所属・役職)	篠崎 和子 (独立行政法人 国際農林水産業研究センター 生物資源領域 特定研究 主査、東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学 専攻 教授)
調査協力者	同上
研究のキーワード	環境耐性植物、abiotic stress tolerance, drought, Arabidopsis, rice

中課題		研究代表者	現所属先および役職
1	乾燥・塩ストレス耐性機構の分子生物学的解析と育種への利用	篠崎 和子	独立行政法人 国際農林水産業研究センター 生物資源領域特定研究 主査 東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 教授
2	乾燥・塩ストレス耐性機構の分子遺伝学的解析	篠崎 一雄	理化学研究所 植物科学研究センター 機能開発研究グループ グループヘッド

2.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況

2.1.1. 基礎研究推進事業における研究の目的と背景

近年土壌の塩類化、砂漠化等地球規模の環境劣化が深刻化している。また、世界各地で異常気象が報告され、世界各地で農業生産に大きな被害をおよぼしている。このため、環境劣化や異常気象に耐える植物の開発は農業問題からも環境問題からも重要な課題となっている。しかし、乾燥、塩害等の環境劣化に対する耐性作物の分子育種は、その耐性を獲得するための分子機構が複雑なため、研究開発が遅れている。

本事業では、植物の持つ乾燥や塩ストレスに対する耐性機構を分子レベルで明らかにし、環境劣悪地に対応できる環境耐性作物を分子育種で作出することを目指して基礎研究が実施された。

2.1.2. 研究の実施体制

本事業においては、中課題1及び中課題2が一体的になり、シロイヌナズナを中心に、併せてイネやカウピーを対象として乾燥や塩等の環境ストレスに関わる機能遺伝子群やその調節遺伝子群を分子生物学的及び分子遺伝学的手法を用いて単離するとともに、これらの機能に関して生化学的手法も加えて広範に研究を行った。

2.1.3. 基礎研究推進事業における研究成果

(1) 乾燥・塩ストレス耐性機構の分子生物学的解析と育種への利用

篠崎和子らは、乾燥・塩ストレス応答遺伝子の発現を制御する転写因子（DREB1A、DREB2A）や、植物ホルモンであるアブシジン酸による遺伝子発現制御に関わる転写因子（AREB）などの遺伝子を単離した。また、乾燥・塩ストレス誘導性プロモーターを単離し、得られたプロモーターと転写因子の遺伝子を組み合わせることで植物体に導入し、低温・乾燥・塩ストレス耐性を増強するなど大きな成果を挙げた。

(2) 乾燥・塩ストレス耐性機構の分子遺伝学的解析

T-DNA タギング法等による環境ストレス耐性変異株や環境ストレス感受性変異株の作成と、cDNA マイクロアレイ法によって乾燥・塩ストレス応答、耐性に関与する遺伝子群を単離し、それらの機能解析を行った。

2.1.4. 基礎研究推進事業終了時点において残された課題

基礎研究としての成果は高く評価され、このことは事業期間中の主要論文が軒並み 100 件以上引用されているところにも示されている（例：Plant Cell, 10(8), 1998, 1391-1406、Plant Cell, 11(9), 1999, 1743-1754、Nature Biotech., 17(3), 1999, 287-291、Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 97(21), 2000, 11632-11637、Plant Cell, 13(1), 2001, 61-72）。

上記の基礎的な成果を応用し、環境耐性作物の分子育種に結びつけることがその後の検討課題であった。

2.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況

2.2.1. 研究チームの動向

中課題 1 で共同研究を行った篠崎和子と日立製作所の吉羽洋周は、後述する生研センター新事業創出研究開発事業「環境ストレス耐性植物の開発」（2000～2004 年度）において、環境ストレス耐性植物の作出と事業化に向けた研究に引き続き取り組んでいる。

また、篠崎一雄と篠崎和子は、新たな基礎研究推進事業として「植物ホルモンアブシジン酸の制御機構の解明とバイオテクノロジーへの応用」（2001～2005 年度）に取り組み、環境ストレス応答や耐性の獲得をはじめとして重要な各種の生理機能に関わっている植物ホルモンであるアブシジン酸に関する基礎研究を行った。

2.2.2. 研究の継続・発展状況

(1) 環境ストレス耐性植物の開発

本事業の後継課題として、新事業創出研究開発事業「環境ストレス耐性植物の開発」（2000～2004年度）では、遺伝子組換え技術を活用した環境ストレス耐性植物の開発を目指した。シロイヌナズナ等から単離した環境ストレス耐性遺伝子やストレス応答を制御する転写因子遺伝子等を用いて、環境ストレス耐性を持つイネや花卉（ペチュニア）、芝や樹木（ユーカリ）を開発し、新たな産業の創出、農業生産の安定化、環境保全、都市の美化などに貢献することを目的とした。

(2) アブシジン酸の制御機構の解明とバイオテクノロジーへの応用

基礎研究推進事業「植物ホルモンアブシジン酸の制御機構の解明とバイオテクノロジーへの応用」（2001～2005年度）では、アブシジン酸の細胞内制御機構の全体像を遺伝子ネットワークの面から解明することを目指した。アブシジン酸は種子の休眠、成熟過程で機能するとともに、乾燥や高塩濃度などの環境ストレス時に合成され、乾燥、低温ストレス応答や耐性の獲得、種子の成熟、休眠、発芽などの重要な生理機能に関わっているが、その合成・分解、シグナルの受容・伝達、遺伝子発現の分子レベルでの制御機構に関しては重要な制御因子が未同定であり、不明な点が多いことから、本事業ではこれらの機構の解明を目的としている。また、アブシジン酸制御系の遺伝子を用いて遺伝子操作を行うことで、環境ストレス耐性植物の分子育種や種子の成熟、発芽などの制御に利用することを目指した。

2.2.3. 研究成果

(1) 環境ストレス耐性植物の開発

A. 調節遺伝子を利用した環境ストレス耐性イネの開発

乾燥・塩・低温等の環境ストレスに対する耐性獲得のために働くシロイヌナズナの転写因子遺伝子（DREB）の相同性遺伝子（OsREB）をイネから単離し、ストレス応答や耐性獲得における機能を明らかにした（*Plant Physiol.*, 133(4), 2003, 1755-1767 など）。また、イネ由来の乾燥・塩・低温ストレス誘導性プロモーター（LIP9やOsNAC6プロモーター等）を多数単離して、ストレスによる誘導性や組織特異性等の性質を明らかにし、この一連のプロモーターについては特許出願を行った（特願 2003-067049、米国、中国では特許成立）。

さらに、単離したストレス誘導性のLIP9プロモーターを利用して、DREB遺伝子等の有用遺伝子を植物中でストレス時に特異的に発現させるベクター系（LIP9:DREB1A）を構築し、遺伝子導入により乾燥・塩・低温ストレスに対して耐性を示す遺伝子組換えイネ

(品種：日本晴、コシヒカリ)、を開発した。また、DREB 遺伝子を導入することにより、イネ中で多くのストレス耐性遺伝子群が誘導されていることをマイクロアレイ解析により明らかにした。

B. 機能遺伝子を利用した環境ストレス耐性イネの開発

イネまたはシロイヌナズナのプロリン合成系遺伝子 (OsP5CS)、シロイヌナズナのオリゴ糖合成酵素遺伝子 (AtGolS) を用いて、塩ストレスに対して耐性を示す遺伝子組換えイネを開発した。これらの塩ストレス耐性イネではオリゴ糖やプロリンを多量に蓄積していることを明らかにし、その作出手法について特許出願を行った (特願 2001-174553 ほか)。

また、イネの塩ストレス誘導性を示すアルデヒド脱水素酵素遺伝子 (OsALDH) を単離して機能を解析し、その遺伝子をイネに過剰発現させることにより、塩ストレス耐性を示す組換えイネを開発した。

C. その他の環境ストレス耐性植物の開発

シロイヌナズナの転写因子遺伝子 (DREB1A)、プロリン合成酵素遺伝子 (AtP5CS) またはオリゴ糖合成酵素遺伝子 (AtGolS2) を導入し、乾燥ストレスに対して耐性を示す遺伝子組換えペチュニア (品種：ミッチェル、サフィニア)、シロイヌナズナの転写因子をコードする遺伝子 (DREB1A) を導入し、乾燥ストレスに対して耐性を示す遺伝子組換えユーカリを開発した。また、ユーカリ由来のストレス応答性遺伝子を単離して、そのプロモーターを同定し、このプロモーターを用いることにより、ユーカリにおいてストレス耐性付与遺伝子を効率的に発現制御する系を確立した。

(2) アブシジン酸の制御機構の解明と環境ストレス耐性付与への応用

篠崎一雄のグループを中心として、アブシジン酸の生合成・分解、受容、シグナル伝達、遺伝子発現に関わる主要な制御因子の遺伝子を同定し、アブシジン酸応答のシグナル伝達系、遺伝子制御系の主要な経路を明らかにした。アブシジン酸の生合成の主要な酵素 (NCED3)、分解酵素 (CYP707A3) を同定し、遺伝子操作によりアブシジン酸レベルの制御に成功したほか、アブシジン酸を介して乾燥・塩ストレスによって誘導される遺伝子発現を制御する転写因子 (AREB, MYB2, MYC2, NAC) を同定し、アブシジン酸による遺伝子発現の分子機構における役割を明らかにした。マイクロアレイにより、これらの転写因子により多数のストレス誘導性遺伝子を同定した。

篠崎和子らの研究グループはシロイヌナズナを用いて、アブシジン酸による遺伝子発現を制御する転写因子 AREB1 の解析を行った。AREB1 は植物中で高発現してもそのままでは機能を示さないため、AREB1 に変異を加えて活性型 AREB1 を得、その活性をシロ

イヌナズナのプロトプラストを用いた一過的発現実験系で解析した。さらに、得られた活性型 AREB1 を植物中で高発現させると、活性型 AREB1 発現植物はコントロール植物に比べてアブシジン酸に対して高い感受性を示したが、AREB1 機能欠損変異体はコントロール植物に比べて低い感受性を示した。また、活性型 AREB1 発現植物は、コントロール植物に比べて顕著な乾燥耐性能の向上がみられたが、AREB1 機能欠損変異体はコントロール植物に比べて乾燥耐性能の低下が確認され、乾燥ストレス耐性の向上が示された。

(3) 乾燥・高温両ストレス耐性の同時獲得

乾燥ストレスを受けた植物が耐性に関与する遺伝子の発現を制御するキーとなる転写因子遺伝子としてすでに DREB2A の存在を明らかにしていたが、この DREB2A がコードしているタンパク質は、植物の中で合成されてもそのままでは機能しないことがわかってきた。

篠崎和子・篠崎一雄の両名は、DREB2A タンパク質の中央部にこのタンパク質の働きを抑制する領域があり、この領域の作用により DREB2A タンパク質がすみやかに分解されてしまうためにこのタンパク質が機能しないことを突き止め、この領域を削り取って活性型に改変した DREB2A を植物中で働かせると、植物は乾燥にも高温にも高いレベルの耐性を示すことを明らかにした。さらにマイクロアレイ解析法でゲノム全体の遺伝子の働きを調べた結果、DREB2A を活性型にした植物中では多数の乾燥ストレス耐性に関係する遺伝子のほか、ヒートショックタンパク質等の高温ストレス耐性に関係する遺伝子も強い働きを示すよう変化していることを示した。これらの遺伝子の働きで乾燥と高温の両方の耐性が向上したと考えられた。

本研究によって得られた活性型 DREB2A 遺伝子については、特許を国際出願するとともに(PCT/JP2004/010003)、この成果は米国アカデミー紀要 (PNAS) 2006 年 12 月号に掲載された (Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 103(49), 2006, 18822-18827)。

2.2.4. 研究の波及効果

(1) 科学的・学術的波及効果

基礎研究推進事業において見出されたシロイヌナズナの調節遺伝子をイネ、ペチュニア、ユウカリ及びシバに組み込み、環境ストレス耐性の植物が作出できることを実証した。この成果は、様々な環境ストレス耐性植物の作出手法の確立につながるだけでなく、種々の植物で同様のストレス耐性機構が作用していることを示した点で大きな学術的インパクトと考えられる。事業期間中の主要論文は軒並み 100 件を超える被引用件数を記録しているが、近年になるほど年次あたりの被引用件数が増加する傾向にある論文 (たとえば Nature Biotech., 17(3), 1999, 287-291) も見受けられ、一連の研究成果が遺伝子組換え

による環境ストレス耐性植物の開発に関わる研究の活性化に波及効果をもたらしていると考えられる。

(2) 産業技術的・経済的波及効果

産業技術的・経済的インパクトから見れば、環境ストレス耐性のみでなく、さらに収量や品質を含めての実証が必要となり、本格的な実用化に至るまでにはまだ相当の時間を要すると考えられる。しかしながら、そこに到る第一歩を記した研究であり、今後の発展が期待される。

(3) 社会的波及効果

世界的に見れば劣悪な環境での農林業の例は多数存在するが、本事業の成果は、世界銀行出資の16箇所の研究所との共同研究に結びつき、グローバルな注目を集めている。地球温暖化による環境劣化が問題となっている現在、砂漠化の進行防止・改善、当該地域の食料問題解決の一助となることが期待でき、大きな社会的効果を産んで行くことが望まれる。

(4) 人材育成効果

4名のポスドクは、バイオ関連でそれぞれ新たな職を得ている。宇野雄一は、神戸大学農学部植物資源学科助手、安部洋は、理化学研究所バイオリソースセンター実験開発植物室研究員、浦尾剛は、農業・食品産業技術総合研究機構本部総合企画調整部主任研究員、鳴坂義弘は、岡山県生物科学総合研究所遺伝子工学研究部門研究員である。

2.3. 外部有識者の見解

環境、乾燥・塩耐性の分子機構の解明と分子育種への応用というテーマは数多く見られるが、本研究は論文被引用件数から見ても、国際的評価も高いものとされ、我が国の基礎研究の発展に大きく寄与した点は評価されている。終了後も研究内容に進展が見られ、特許件数や企業との共同研究など応用にむけても新たな展開が見られる点も評価された。

しかしながら、実用化に向けた今後の展開については課題も指摘されている。農業に應用することを想定した場合、開発途上国の一部地域に成果を應用することが考えられるが、開発途上地域を対象とするにあたっては受益者の購買力の低さなど、特定産業の発展に寄与する可能性も大きく期待できる状況にはなく、一方、農業水産の大半を担う先進地域の農業地帯に対する寄与については不透明である。本研究での成果の受益者を明確にし、実用化の可能性を目指す課題に結びつけることが重要であると指摘されている。

また、遺伝子操作により改変された植物であるため、乾燥や塩害に強くなったとしても、実際には収量や成長量、病虫害耐性、強度など、改変したことによって変化する別の形質についても検討を十分しておく必要が指摘されている。実用化する場面はあくまでも野外になるはずであり、自然環境の中で使われることを考慮した、幅広い検討が求められている。

2.4. 参考資料

(1) 事業期間中の主要論文および被引用件数 (2006年12月末時点)

主要論文 1

Shinozaki, K. and Yamaguchi-Shinozaki, K. “Molecular responses to drought and cold stress.” <i>Current Opinion in Biotech.</i> , 7(2), 1996, 161-167											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	1	9	20	17	22	17	17	9	16	24	10
累積	1	10	30	47	69	86	103	112	128	152	162

主要論文 2

Mizoguchi, T., Irie, K. Hirayama, T., Hayashida, N., Yamaguchi-Shinozaki, K., Matsumoto, K. and Shinozaki, K. “A gene encoding a mitogen-activated protein kinase kinase kinase is induced simultaneously with genes for a mitogen-activated protein kinase and an S6 ribosomal protein kinase by touch, cold, and water stress in <i>Arabidopsis thaliana</i> ” <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 93(2), 1996, 765-769											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	5	20	25	18	25	23	27	14	17	18	14
累積	5	25	50	68	93	116	143	157	174	192	206

主要論文 3

Abe, H., Yamaguchi-Shinozaki, K., Urao, T., Iwasaki, T., Hosokawa, D. and Shinozaki, K. “Role of <i>Arabidopsis</i> MYC and MYB Homologs in Drought- and Abscisic Acid-Regulated Gene Expression.” <i>Plant Cell</i> , 9(10), 1997, 1859-1868											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	1	10	17	10	15	26	30	27	28	21
累積	-	1	11	28	38	53	79	109	136	164	185

主要論文 4

Shinozaki K., And Yamaguchi-Shinozaki K. “Gene expression and signal transduction in water-stress response.” <i>Plant Physiol.</i> , 115(2), 1997, 327-334											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	0	23	41	43	54	43	39	36	41	31
累積	-	0	23	64	107	161	204	243	279	320	351

主要論文 5

Liu, Q., Kasuga, M., Sakuma, Y., Abe, H., Miura, S., Yamaguchi-Shinozaki, K. and Shinozaki, K. “Two transcription factors, DREB1 and DREB2, with an EREBP/AP2 DNA binding domain separate two cellular signal transduction pathways in drought- and low-temperature-responsive gene expression, respectively, in <i>Arabidopsis</i> ,” <i>Plant Cell</i> , 10(8), 1998, 1391-1406											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	20	32	38	62	49	60	65	76
累積	-	-	0	20	52	90	152	201	261	326	402

主要論文 6

Kasuga, M., Liu, Q., Miura, S., Yamaguchi-Shinozaki, K. and Shinozaki, K. “Improving plant drought, salt, and freezing tolerance by gene transfer of a single stress-inducible transcription factor.” <i>Nature Biotech.</i> , 17(3), 1999, 287-291											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	3	20	40	49	45	61	60	61
累積	-	-	-	3	23	63	112	157	218	278	339

主要論文 7

Urao, T., Yakubov, B., Satoh, R., Yamaguchi-Shinozaki, K., Seki, M., Hirayama, T. and Shinozaki, K. “A transmembrane hybrid-type histidine kinase in Arabidopsis functions as an osmosensor.” <i>Plant Cell</i> , 11(9), 1999, 1743-1754											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	20	32	22	19	14	12	10
累積	-	-	-	0	20	52	74	93	107	119	129

主要論文 8

Uno, Y., Furihata, T., Abe, H., Yoshida, R., Shinozaki, K. and Yamaguchi-Shinozaki, K. “Arabidopsis basic leucine zipper transcription factors involved in an abscisic acid-dependent signal transduction pathway under drought and high salinity conditions.” <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> , 97(21), 2000, 11632-11637											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	7	30	21	20	41	32
累積	-	-	-	-	0	7	37	58	78	119	151

主要論文 9

Shinozaki, K. and Yamaguchi-Shinozaki, K. “Molecular responses to dehydration and low temperature: differences and cross-talk between two stress signaling pathways.” <i>Current Opinion in Plant Biology</i> , 3(3), 2000, 217-223											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	1	18	39	47	62	70	60
累積	-	-	-	-	1	19	58	105	167	237	297

主要論文 10

Seki, M., Narusaka, M., Abe, H., Kasuga, M., Yamaguchi-Shinozaki, K., Carninci, P., Hayashizaki, Y. and Shinozaki, K. “Monitoring the expression pattern of 1300 Arabidopsis genes under drought and cold stresses using a full-length cDNA microarray.” <i>Plant Cell</i> , 13(1), 2001, 61-72											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	10	63	67	64	54	55
累積	-	-	-	-	-	10	73	140	204	258	313

(2) 2001 年以降の主要論文および被引用件数 (2006 年 12 月末時点)

主要論文 1

Seki M., Narusaka M., Kamiya A., Ishida J., Satou M., Sakurai T., Nakajima M., Enju A., Akiyama K., Oono Y., Muramatsu M., Hayashizaki Y., Kawai J., Carninci P., Itoh M., Ishii Y., Arakawa T., Shibata K., Shinagawa A. and Shinozaki K. “Functional annotation of a full-length Arabidopsis cDNA collection.” <i>Science</i> , 296(5565), 2002, 141-145						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	4	31	48	48	35
累積	-	4	35	83	131	166

主要論文 2

Abe, H., Urao, T., Ito, T., Seki, M., Shinozaki, K. and Yamaguchi-Shinozaki, K “Arabidopsis AtMYC2 (bHLH) and AtMYB2 (MYB) Function as Transcriptional Activators in Abscisic Acid Signaling” <i>Plant Cell</i> , 15(1), 2003, 63-78						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	11	18	36	51
累積	-	-	11	29	65	116

主要論文 3

Rabbani, M., Maruyama, K., Abe, H., Khan, M. A., Katsura, K., Ito, Y., Yoshiwara, K., Seki, M., Shinozaki, K. and Yamaguchi-Shinozaki, K “Monitoring expression profiles of rice genes under cold, drought, and high-salinity stresses, and abscisic acid application using cDNA microarray and RNA gel-blot analyses.” <i>Plant Physiol.</i> , 133(4), 2003, 1755-1767						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	9	27	33
累積	-	-	0	9	36	69

主要論文 4

Maruyama, K., Sakuma, Y., Kasuga, M., Ito, Y., Seki, M., Goda, H., Shimada, Y., Yoshida, S., Shinozaki, K. and Yamaguchi-Shinozaki, K “Identification of cold-inducible downstream genes of the Arabidopsis DREB1A/CBF3 transcriptional factor using two microarray systems.” <i>Plant Journal</i> , 38(6), 2004, 982-993						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	5	20	27
累積	-	-	-	5	25	52

主要論文 5

Tran, L. S. P., Nakashima, K., Sakuma, Y., Simpson, S. D., Fujita, Y., Maruyama, K., Fujita, M., Seki, M., Shinozaki, K., Yamaguchi-Shinozaki, K “Isolation and Functional Analysis of Arabidopsis Stress-Inducible NAC Transcription Factors That Bind to a Drought-Responsive cis-Element in the early responsive to dehydration stress 1 Promoter” <i>Plant Cell</i> , 16(9), 2004, 2481-2498						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	10	16
累積	-	-	-	0	10	26

主要論文 6

Umezawa, T., Yoshida, R., Maruyama, K., Yamaguchi-Shinozaki, K. and Shinozaki, K “SRK2C, a SNF1-related protein kinase 2, improves drought tolerance by controlling stress-responsive gene expression in <i>Arabidopsis thaliana</i> .” <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> , 101(49), 2004, 17306-17311						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	6	14
累積	-	-	-	0	6	20

主要論文 7

Fujita, Y., Fujita, M., Satoh, R., Maruyama, K., Parvez, M. M., Seki, M., Hiratsu, K., Ohme-Takagi, M., Shinozaki, K. and Yamaguchi-Shinozaki, K “AREB1 Is a Transcription Activator of Novel ABRE-Dependent ABA Signaling That Enhances Drought Stress Tolerance in <i>Arabidopsis</i> .” <i>Plant Cell</i> , 17(12), 2005, 3470-3488						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	4
累積	-	-	-	-	0	4

主要論文 8

Yamaguchi-Shinozaki, K. and Shinozaki, K “Organization of cis-acting regulatory elements in osmotic- and cold-stress-responsive promoters.” <i>Trends in Plant Science</i> , 10(2), 2005, 88-94						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	36
累積	-	-	-	-	0	36

主要論文 9

Furihata, T., Maruyama, K., Fujita, Y., Umezawa, T., Yoshida, R., Shinozaki, K. and Yamaguchi-Shinozaki, K. “ABA-dependent multisite phosphorylation regulates the activity of a transcription activation AREB1.” <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> , 103(6), 2006, 1988-1993						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	4
累積	-	-	-	-	-	4

主要論文 10

Sakuma, Y., Maruyama, K., Osakabe, Y., Qin, F., Seki, M., Shinozaki, K. and Yamaguchi-Shinozaki, K. “Functional Analysis of an <i>Arabidopsis</i> Transcription Factor, DREB2A, Involved in Drought-Responsive Gene Expression.” <i>Plant Cell</i> , 18(5), 2006, 1292-1309						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	1
累積	-	-	-	-	-	1

主要論文 11

Yamaguchi-Shinozaki, K. and Shinozaki, K. “TRANSCRIPTIONAL REGULATORY NETWORKS IN CELLULAR RESPONSES AND TOLERANCE TO DEHYDRATION AND COLD STRESSES” <i>Annual Review of Plant Biology</i> , 57, 2006, 781-803						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	4
累積	-	-	-	-	-	4

主要論文 12

Sakuma, Y., Maruyama, K., Qin, F., Osakabe, Y., Shinozaki, K. and Yamaguchi-Shinozaki, K. “Dual function of an Arabidopsis transcription factor DREB2A in water-stress-responsive and heat-stress-responsive gene expression.” <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> , 103(49), 2006, 18822-18827						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0
累積	-	-	-	-	-	0

(3) 特許リスト

A. 事業期間中出願特許の状況

■ 植物の転写因子をコードする遺伝子

出願人	農林水産省国際農林水産業研究センター所長、生物系特定産業技術研究推進機構		
発明者	篠崎 和子、春日 美江		
出願年月日	1998年8月12日	海外出願	有
出願番号	特願平 10-228457	パテントファミリー	CA2269111 A1
公開番号	特開 2000-060558		US6495742 B1
特許成立年月日	2001年7月9日		US7045355 B2
特許番号	特許 3183458		US2003106107 A1

■ 環境ストレス耐性植物

出願人	農林水産省国際農林水産業研究センター所長、生物系特定産業技術研究推進機構		
発明者	篠崎 和子、春日 美江		
出願年月日	1998年10月14日	海外出願	有
出願番号	特願平 10-292348	パテントファミリー	CA2269105 A1
公開番号	特開 2000-116260		US6670528 B1
特許成立年月日	2001年6月25日		US2005235381 A1
特許番号	特許 3178672		US2006015973 A1 US2006195949 A1

■ プロリン分解系の抑制により植物のストレス耐性を上昇させる方法

出願人	理化学研究所、生物系特定産業技術研究推進機構		
発明者	楠城 時彦、小林 正智、篠崎 一雄		
出願年月日	2000年1月5日	海外出願	なし
出願番号	特願 2000-005221	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2001-186879		
特許成立年月日			
特許番号			

B. 2001年以降の主要特許

■ 植物に対するストレス耐性付与方法

出願人	味の素株式会社、理化学研究所		
発明者	大住 千栄子、太治 輝昭、篠崎 一雄		
出願年月日	2001年3月14日	海外出願	有
出願番号	特願 2001-072668	パテントファミリー	JP2002262885 A
公開番号	特開 2002-262885		US7078590 B2
特許成立年月日			US2003074696 A1
特許番号			US2006200876 A1

■ 植物に対するストレス耐性付与方法

出願人	味の素株式会社、理化学研究所		
発明者	大住 千栄子、太治 輝昭、篠崎 一雄		
出願年月日	2001年3月14日	海外出願	有
出願番号	特願 2001-072650	パテントファミリー	JP2002262884 A US6753461 B2 US2002194644 A1 US2004177405 A1
公開番号	特開 2002-262884		
特許成立年月日			
特許番号			

■ プロリン蓄積能力の高いイネ科植物およびその製造方法

出願人	株式会社日立製作所、生物系特定産業技術研究推進機構、独立行政法人国際農林水産業研究センター、理化学研究所		
発明者	吉羽 洋周、篠崎 和子、篠崎 一雄		
出願年月日	2001年6月8日	海外出願	有
出願番号	特願 2001-174553	パテントファミリー	CA2365662 A1 CN1390939 A GB0130946D D0 GB2376236 A GB2376236 B JP2002369634 A KR20020095011 A US2003014774 A1
公開番号	特開 2002-369634		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 環境ストレス応答性プロモーター

出願人	理化学研究所、トヨタ自動車株式会社		
発明者	篠崎 一雄、関 原明、楠城 時彦		
出願年月日	2001年10月5日	海外出願	有
出願番号	特願 2001-309984	パテントファミリー	AU9143101 A CN1373222 A EP1209228 A2 EP1209228 A3 JP2002325583 A US2007006348 A1
公開番号	特開 2002-325583		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 環境ストレス応答性プロモーター

出願人	理化学研究所		
発明者	篠崎 一雄、関 原明		
出願年月日	2001年11月19日	海外出願	有
出願番号	特願 2001-353038	パテントファミリー	AU2002349547 A1 CN1628170 A EP1452596 A1 EP1452596 A4 JP2003144175 A JP2003219882 A US2005009187 A1 WO03044190 A1
公開番号	特開 2003-144175		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 環境ストレス応答性転写因子をコードする遺伝子

出願人	理化学研究所		
発明者	篠崎 一雄、関 原明、藤田 美紀		
出願年月日	2002年1月29日	海外出願	有
出願番号	特願 2002-020329	パテントファミリー	AU2002349547 A1 CN1628170 A EP1452596 A1 EP1452596 A4 US2005009187 A1 WO03044190 A1
公開番号	特開 2003-219882		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 種子成熟後期及び発芽期特異的誘導性プロモーター

出願人	理化学研究所、生物系特定産業技術研究推進機構		
発明者	篠崎 一雄、保浦 徳昇		
出願年月日	2002年2月5日	海外出願	なし
出願番号	特願 2002-028109	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2003-225090		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 病害ストレス応答性プロモーター

出願人	理化学研究所		
発明者	篠崎 一雄、関 原明、鳴坂 義弘、鳴坂 真理		
出願年月日	2002年3月29日	海外出願	なし
出願番号	特願 2002-095389	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2003-284566		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 完全長 cDNA を用いた総合的遺伝子機能解析の植物システム

出願人	理化学研究所		
発明者	松井南、市川尚斉、中澤美紀、関原明、藤田美紀、篠崎一雄		
出願年月日	2002年8月29日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP02/08739	パテントファミリー	CA2458842 A1 EP1431392 A1 EP1431392 A4 US2004203013 A1
公開番号	WO03/018808		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 無細胞タンパク質合成系を用いたリガンド結合タンパク質の製造方法及びその使用

出願人	理化学研究所		
発明者	木川 隆則、松田 貴意、青木 雅昭、横山 茂之、篠崎 一雄、関 原明		
出願年月日	2002年9月18日	海外出願	有
出願番号	特願 2002-271375	パテントファミリー	CA2499644 A1 EP1548111 A1 EP1548111 A4 JP2004105070 A US2005221356 A1 WO2004027059 A1
公開番号	特開 2004-105070		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 植物の転写因子をコードする遺伝子

出願人	独立行政法人国際農林水産業研究センター、生物系特定産業技術研究推進機構		
発明者	篠崎 和子、伊藤 裕介、佐久間 洋		
出願年月日	2002年11月15日	海外出願	有
出願番号	特願 2002-332090	パテントファミリー	CA2408972 A1 CN1431309 A JP2003219891 A KR20030042414 A US7138277 B2 US2006230471 A1
公開番号	特開 2003-219891		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 環境ストレス応答性プロモーター及び転写因子をコードする遺伝子

出願人	理化学研究所		
発明者	篠崎 一雄、関 原明、藤田 美紀		
出願年月日	2002年11月15日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP02/11955	パテントファミリー	AU2002349547 A1
公開番号	WO03/044190		CN1628170 A
特許成立年月日			EP1452596 A1
特許番号			JP2003144175 A JP2003219882 A US2005009187 A1

■ 種子の休眠を維持する方法

出願人	独立行政法人理化学研究所、独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構		
発明者	片桐 健、篠崎 一雄		
出願年月日	2003年2月28日	海外出願	なし
出願番号	特願 2003-053023	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2004-261034		
特許成立年月日			
特許番号			

■ イネ由来のストレス誘導性プロモーター

出願人	独立行政法人国際農林水産業研究センター		
発明者	篠崎 和子、桂 幸次、伊藤 裕介		
出願年月日	2003年3月12日	海外出願	有
出願番号	特願 2003-067049	パテントファミリー	CA2422685 A1
公開番号	特開 2004-248638		CN1283795C C
特許成立年月日			CN1511950 A
特許番号			KR20040057860 A US7119192 B2 US2005278799 A1

■ ストレス耐性遺伝子を用いた発根率や切花の花持ちが改善された植物の製造

出願人	独立行政法人国際農林水産業研究センター、麒麟麦酒株式会社		
発明者	篠崎 和子、梅基 直行、間宮 幹士、戸栗 敏博		
出願年月日	2003年3月14日	海外出願	有
出願番号	特願 2003-071082	パテントファミリー	EP1457564 A2
公開番号	特開 2004-275081		EP1457564 A3
特許成立年月日			US2006005281 A1
特許番号			

■ 無細胞タンパク質合成系を用いたリガンド結合タンパク質の製造方法及びその使用

出願人	理化学研究所		
発明者	木川 隆則、松田 貴意、青木 雅昭、横山 茂之、篠崎 一雄、関 原明		
出願年月日	2003年9月9日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP2003/011474	パテントファミリー	CA2499644 A1
公開番号	WO2004/027059		EP1548111 A1
特許成立年月日			EP1548111 A4
特許番号			JP2004105070 A US2005221356 A1 WO2004027059 A1

■ ストレス誘導性プロモーター及びその利用方法

出願人	独立行政法人国際農林水産業研究センター、生物系特定産業技術研究推進機構		
発明者	篠崎和子、桂幸次、伊藤裕介、		
出願年月日	2004年3月2日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP2004/002563	パテントファミリー	CA2519997 A1 CN1795267 A KR20060018817 A US2006206966 A1
公開番号	WO2004/085641		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 環境ストレス耐性植物

出願人	独立行政法人理化学研究所		
発明者	梅澤 泰史、篠崎 一雄		
出願年月日	2004年3月12日	海外出願	有
出願番号	特願 2004-071266	パテントファミリー	US2005214808 A1
公開番号	特開 2005-253395		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 環境ストレス応答性プロモーター

出願人	独立行政法人理化学研究所		
発明者	篠崎 一雄、関 原明		
出願年月日	2004年5月31日	海外出願	なし
出願番号	特願 2004-161313	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2004-313197		
特許成立年月日			
特許番号			

■ エタノール耐性遺伝子を用いる形質転換植物の選抜方法及びそのための形質転換用ベクタ

—

出願人	独立行政法人理化学研究所		
発明者	平山 隆志、篠崎 一雄		
出願年月日	2004年6月22日	海外出願	なし
出願番号	特願 2004-183854	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2006-006122		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 改変型 DREB2A 遺伝子による植物の環境ストレス耐性の改善

出願人	国際農林水産業研究センター		
発明者	篠崎和子、佐久間洋		
出願年月日	2004年7月7日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP2004/010003	パテントファミリー	BRPI0414161 A
公開番号	WO2006/006236		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 単子葉植物の雄性不稔体の生産方法およびこれを用いて得られる植物体、並びにその利用

出願人	独立行政法人科学技術振興機構、独立行政法人産業技術総合研究所、独立行政法人国際農林水産業研究センター		
発明者	高木 優、篠崎 和子、平津 圭一郎、戸高 大輔、中島 一雄、光田 展隆		
出願年月日	2004年8月6日	海外出願	なし
出願番号	特願 2004-231551	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2006-042730		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 雄性不稔形質転換植物体の生産方法およびこれを用いて得られる植物体、並びにその利用

出願人	独立行政法人科学技術振興機構、独立行政法人産業技術総合研究所、独立行政法人理化学研究所		
発明者	高木 優、伊藤 卓也、篠崎 一雄		
出願年月日	2004年10月8日	海外出願	なし
出願番号	特願 2004-296240	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2006-101827		
特許成立年月日			
特許番号			

■ トウモロコシ由来のストレス誘導性転写因子

出願人	国際農林水産業研究センター		
発明者	篠崎和子、柿本真之、秦峰、佐久間洋、圓山恭之進		
出願年月日		海外出願	有
出願番号	PCT/JP2006/306057	パテントファミリー	なし
公開番号			
特許成立年月日			
特許番号			

■ 活性型 AREB1 により植物の乾燥ストレス耐性を向上させる方法

出願人	国際農林水産業研究センター		
発明者	篠崎和子、藤田泰成、圓山恭之進		
出願年月日		海外出願	有
出願番号	PCT/JP2006/305634	パテントファミリー	なし
公開番号			
特許成立年月日			
特許番号			

(4) 2001 年以降の主要獲得グラント

採択課題	研究費区分	研究者	代表/分担	実施年度	総計 (千円)
環境ストレス耐性植物の開発	生研センター新事業創出研究開発事業	篠崎和子	研究代表者	2001-2004	136337
冠水抵抗性作物作出へ向けての分子育種学的研究	基盤研究(B)	吉羽洋周	分担	2001	3200
イネ葉緑体への窒素固定能の付与	基盤研究(B)	吉羽洋周	分担	2001-2002	4500
アクアポリン遺伝子を用いた耐乾燥性・耐塩性・耐冷性カラフラワーの作出	奨励研究(A)	宇野雄一	代表	2001	1300
植物ホルモンアブシジン酸の制御機構の解明とバイオテクノロジーへの応用	農林水産省(生研センター)新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業(一般型)	篠崎一雄	研究代表者	2001-2005	
植物特異的な転写因子機能ネットワーク	科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業(CREST)	高木優	分担	2002-2006	80000
		吉羽洋周	分担		
DNA マイクロアレイを用いた植物における異種生物の認識と生体防御応答の解明	若手研究(B)	鳴坂義弘	代表	2002-2003	3500
マイクロアレイによる病原糸状菌に対するシロイヌナズナ応答遺伝子群の網羅的解析	特定領域研究	鳴坂義弘	代表	2003	2100

植物-病原微生物の相互認識と情報ネットワークの解明-DNAマイクロアレイを用いた新植物保護戦略-	基盤研究(B)	鳴坂義弘	分担	2004-2006	15800
病害ストレス応答プロモーターにおけるシス因子の同定と分子育種への利用に関する研究	若手研究(B)	鳴坂義弘	代表	2004-2005	3500
Plant activator の創薬に向けたハイスループットスクリーニングシステムの開発	経済産業省 (NEDO) 産業技術研究助成事業 第1回	鳴坂義弘	研究代表者	2004	
浸透圧ストレス応答性トランスポーター遺伝子の発現機構と機能解析	特定領域研究	篠崎和子	代表	2005-2006	26000
水分ストレス応答におけるシグナル伝達と遺伝子発現制御	基盤研究(B)	篠崎和子	代表	2005-2006	14600
植物の環境ストレス耐性に関する転写因子遺伝子の機能解析	特別研究員奨励費	篠崎和子	代表	2005	1200
虫害耐性を高めた植物の開発	若手研究(B)	安部 洋	代表	2006	1200

(5) 受賞 (2001 年以降)

受賞年	受賞者	賞の名称
2001	篠崎一雄	ISI Fast Breaking Paper Award(Most cited paper in Plant & Animal Science in 2000)
2002	篠崎和子	平成 14 年度文部科学大臣賞 (研究功労者) 「植物の環境耐性遺伝子に関する研究」
2003	篠崎和子 篠崎一雄	第 14 回つくば賞 「『環境ストレス応答に関わる植物遺伝子群の機能、発現の解明とストレス耐性植物の開発』
2005	関 原明	平成 17 年度 日本植物学会奨励賞
2006	篠崎一雄	平成 18 年度文部科学大臣賞 科学技術賞 (研究部門) 「環境ストレス応答と耐性獲得の植物ゲノム機能に関する研究」

(6) 関連プレス記事 (2001 年以降)

(篠崎 和子)

<ul style="list-style-type: none"> ■ 環境創造 砂漠化・温暖化・食糧危機を救え (技術創世記: 7) (2001/01/14, 朝日新聞 朝刊, 8 ページ,) ■ 植物・根粒菌ゲノムを解読、今後の活用方向を探る (2001/01/19, 日本農業新聞, 7 ページ) ■ 生物機能を利用した事業創出プロジェクト: 生研機構 (1) 環境ストレス耐性研究 (2001/03/09, 日本工業新聞, 17 ページ) ■ 王子製紙など/ストレス耐性遺伝子導入ユーカリの作出に成功, 土壌改良に期待 (2001/06/04, 日経バイオテク, 11 ページ) ■ 本紙食品ニューテクノロジー研究会講演、国際農林水産業研究センター・篠崎和子氏 (2001/07/30, 日本食糧新聞, 7 ページ) ■ 筑波大など/サツマイモの形質転換系の開発に成功, 品種管理手法も確立 (2001/12/03, 日経バイオテク, 14 ページ) ■ 平成 14 年度文部科学大臣賞・4 月 17 日 = 茨城 (2002/04/06, 東京読売新聞 朝刊, 33 ページ) ■ 研究功績者に 38 人 科学技術振興は 23 人 文科省が選定 (2002/04/08, 日本工業新

間, 2 ページ)

- 文化省、02年度文部科学大臣賞を決定 - 研究功労者に安藤氏ら (2002/04/08, , 日刊工業新聞, 7 ページ)
- [知を創る] (9) 呼び覚ませ"眠れる遺伝子" 篠崎和子さん 47 (連載) (2002/04/09, , 東京読売新聞 朝刊, 32 ページ)
- 王子製紙など / 組み換えユーカーの環境ストレス抵抗性を確認 (2002/12/02, , 日経バイオテク, 15 ページ)
- スーパー植物の開発に道 つくば賞に篠崎夫妻 (2003/01/11, , 茨城新聞朝刊 A 版, 20 ページ)
- 「つくば賞」篠崎一雄、和子さんに - - 初の「夫妻受賞」 / 茨城 (2003/01/11, , 毎日新聞 地方版, 22 ページ)
- つくば賞に篠崎夫妻、植物遺伝子の研究で、初の夫婦共同受賞。 (2003/01/11, , 日本経済新聞 地方経済面 (茨城), 41 ページ)
- 県科学技術振興財団・つくば賞 篠崎夫妻に栄誉 植物遺伝子を共同研究 = 茨城 (2003/01/12, , 東京読売新聞 朝刊, 33 ページ)
- 茨城県科技振興財団、篠崎理研主任研究員らに今年度つくば賞 (2003/01/14, , 日刊工業新聞, 3 ページ)
- 茨城県科技振興財団、つくば賞に篠崎夫妻、植物遺伝子研究で。 (2003/01/14, , 日経産業新聞, 12 ページ)
- つくば奨励賞授与式 科学技術研究功労者を表彰 (2003/02/08, , 茨城新聞朝刊 A 版, 20 ページ)
- つくば賞、篠崎夫妻に授与 - - 奨励賞は産総研の 5 人 / 茨城 (2003/02/08, , 毎日新聞 地方版, 24 ページ)
- 「つくば賞」に篠崎夫妻 ストレスに強い植物作る / 茨城 (2003/02/18, , 朝日新聞 朝刊, 30 ページ)
- 産総研 / 転写因子に転写抑制活性付与する技術開発, 機能解明や有用作物開発へ (2003/04/14, , 日経バイオテク, 3 ページ)
- 稲の遺伝子解明研究が本格スタート / 農水省 (2003/04/23, , 日本農業新聞, 7 ページ)
- 日本の先端技術 (上) = 環境ストレス耐性植物 (2004/02/19, , 熊本日日新聞朝刊, 6 ページ)
- 日本の先端技術 第 2 部 世界最高水準 < 上 > 環境ストレス耐性植物 (2004/02/19, , 中国新聞朝刊, 6 ページ)
- 遺伝子操作で植物改良、水なしで 2 週間枯れず 東大など、新手法を開発。 (2006/02/14, , 日経産業新聞, 9 ページ)
- つくばで県科学技術振興会議 産業創出へ先端研究活用 (2006/06/30, , 茨城新聞朝刊 A 版, 20 ページ)

3. 宿主決定の分子機構：植物マイコプラズマの遺伝子発現・制御メカニズム

総括代表研究者 (現所属・役職)	難波 成任 (東京大学大学院農学生命科学研究科 生産・環境生物学専攻 基礎生物学領域講座 植物病理学研究室 教授)
調査協力者	同上
研究のキーワード	ファイトプラズマ、マイコプラズマ、Phytoplasma、 mycoplasma

	中課題	研究代表者	現所属先および役職
1	植物マイコプラズマの宿主決定の分子機構	難波 成任	東京大学大学院 農学生命科学研究科 生産・環境生物学専攻 基礎生物学領域講座 植物病理学研究室 教授
2	植物マイコプラズマの組織化学的解析による植物および昆虫宿主特異的決定の生物学的解明	土崎 常男	-

3.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況

3.1.1. 基礎研究推進事業における研究の目的と背景

植物マイコプラズマは、1967年、世界に先駆けてわが国で発見された植物病原微生物で、農業上重要な病害であるイネ黄萎病やタマネギ萎黄病など、各種農作物に被害をもたらす病原菌で、世界では約600種類もの植物病害が確認されている。植物の篩部細胞内にて増殖し、媒介昆虫体内を経由して伝播することはわかっていたが、培養できないままその実体の研究は遅れていた。ましてや、遺伝子レベルでの究明はまったく行われておらず、本微生物の早急な特性解明と防除戦略の構築が切望されていた。本研究では、植物マイコプラズマのDNAとその遺伝子の機能を解析し、宿主決定に関わる遺伝子の発現制御機構を調べるとともに、その進化起源に迫ることを目的とした。

3.1.2. 研究の実施体制

中課題1では、東京大学の難波、宇垣のグループが植物マイコプラズマのゲノム研究を担当し、プラスミドの大量調製法の確立とゲノム構造の解析をおこなった。また、系統変異株のゲノムライブラリーを作成し、宿主決定の分子機構の解明に取り組んだ。系統変異株は、農林水産省農業研究センターの松田、田中が担当し、変異株の探索・検出法の確立、変異株の作出、特異タンパク質の解析と宿主の関係などを研究した。

中課題 2 は、鯉淵学園の土埼、西村、中島が担当し、植物マイコプラズマの宿主植物での増殖法と組織化学的解析、定量方法、昆虫宿主への注入と組織動態、宿主特異性発現の生物学的メカニズムを研究した。

3.1.3. 基礎研究推進事業における研究成果

(1) 植物マイコプラズマの宿主決定の分子機構の解明

植物マイコプラズマの分子系統分類によりモデル分離株（野生株）と、宿主特異性や病原性に関わる各種変異株を作出した。その解析により、ウイルス型複製酵素をもった染色体外 DNA と、キメラ型複製酵素をもったプラスミド（viromid）を見出した。それらの構造を比較解析した結果、植物細胞内において高レベルに発現し、宿主特異性、病原性の変異に伴う欠失、組換えなどをもたらす DNA を見出した。

これらの結果から、植物マイコプラズマは様々な基質を宿主細胞に依存しながら、最小細胞生命体としての代謝系を維持しつつ退行的進化を遂げ、ゲノムがコンパクト化する過程で特異的な遺伝子構造を築いてきたとの推測を導いている。

(2) 植物及び昆虫宿主特異性決定の生物学的解明

昆虫宿主特異性は、植物マイコプラズマの昆虫内における増殖能の可否によるのではなく、消化器官から昆虫細胞内への進入の可否によることを明らかにした。一方、植物宿主特異性は、主に保毒昆虫の唾液腺細胞から植物篩部細胞へ侵入した植物マイコプラズマの細胞内における増殖の可否による。また、全ての植物マイコプラズマに適用可能な検出診断系を確立した。

(3) 植物マイコプラズマの研究技術の確立

植物マイコプラズマは培養が困難で研究が進んでいなかったが、分子遺伝学的研究のために必要な種々の実験技術を確立した。具体的には、植物プラスミドの種々の pathover（病原型）を作出し、プラスミドサンプルを濃縮し高度に精製する方法、発現遺伝子をクローニングして、大腸菌でタンパク質を多量発現させる培養系の構築、さらにはタンパク質の精製などの基本技術を確立し、この結果、遺伝子解析、分子解析の研究は大いに進展した。また、精製したタンパクに対する特異抗体の調製も可能となり、診断技術の進展につながった。

3.1.4. 基礎研究推進事業終了時点において残された課題

基礎研究の成果を基にした、次のような応用研究の展開が可能となる。

- ・植物マイコプラズマの変異の制御

- ・ 発現タンパクの特定と抗体の調整、診断法の確立
- ・ 罹病性植物への耐病性の付与、
- ・ 宿主昆虫の特定と遺伝子的関連性、病原菌の増殖過程

しかし、植物マイコプラズマにはまだまだ不明の点が多いことから、終了時点の段階では、まずゲノムの解析を完成させてその情報を精査するなど、基礎研究による知見を増やすことが、将来の応用研究の発展につながると思われた。

3.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況

3.2.1. 研究チームの動向

基礎研究推進事業の総括代表研究者であった東京大学大学院難波らの研究グループは、本事業を引継いで全ゲノムの解析、ゲノム複製装置の分子解剖、人工培養系の確立、プロテオミクスなどの研究を精力的に続け、多数の論文を発表した。中課題2の研究代表者であった財団法人鯉淵学園の土崎らは退官している。農水省農研センターの田中らは、植物マイコプラズマの感染を媒介する昆虫について研究を継続している。

3.2.2. 研究の継続・発展状況

基礎研究推進事業では多くの基盤的成果が得られ、植物マイコプラズマ（現在では“ファイトプラズマ”に用語統一）の研究を大きく前進させたが、期間終了後に継続された研究からさらに大きな成果が生まれた。タマネギの黄萎病（OYP）の病原ファイトプラズマの全遺伝子が解析され、2004年のNature Geneticsに速報された（Nature Genetics, 36(1), 2004, 27-29）。それによりファイトプラズマの遺伝子の構造がはじめて明らかになり、ゲノムの機能が一挙に解明された。また、微生物界での遺伝進化的な位置がより明らかになってきた。ファイトプラズマに関する研究は、その発見以降日本が先駆けとなって世界をリードしてきた研究であり、これら一連の成果により基礎研究におけるリードが続いている。

3.2.3. 研究成果

(1) ファイトプラズマの全ゲノム解析

東京大学の島、難波らは2003年、ファイトプラズマの全ゲノム解読に世界で初めて成功し、これまでの生物にはないユニークな微生物であることを明らかにした。基礎研究推進事業から積み上げてきた基礎的な研究と実験技術が基礎となり、最大の成果として報告されたものである（Nature Genetics, 36(1), 2004, 27-29）。即ち、タマネギ黄萎病の原因ファイトプラズマ(Phytoplasma onion-M : OYM)の染色体は860kbからなり、その

ほかに 2 つの染色体外 DNA : EcOYM、pOYM から構成されている。染色体は 754 の ORF を有し、その領域はゲノムの 73% を占める。生命体として基本的なエネルギー獲得系である 5 炭糖リン酸サイクルや ATP 合成酵素系を持っていない。一般に、微生物では ATP 合成酵素は 8 個のサブユニットがあることが知られているが、そのいずれも存在していない。動物に寄生するマイコプラズマがこれらの系を有しているのとの大きな差異であり、栄養補給を宿主に全面的に依存していることが明らかになった。一方、自己増殖に必要な核酸合成系や、自己に必要な物質を自在にポンプのように取り込む 27 種類の特異的膜遺伝子を有すること、病毒タンパクや酵素の遺伝子を持つなどの独自の特徴も見られた。遺伝子構造から考え、細菌とウイルスの中間的構造であり、本来は細菌であったものが、徹底した宿主依存により退行的進化をとげたユニークな生命体であることを示している。

この成果は新聞紙上でも取り上げられ (2003/12/8、朝日新聞 朝刊 2 ページほか)、難波はこれらの業績によって、2002 年度の日本植物病理学会賞、2004 年度の日本マイコプラズマ学会北本賞を受賞した。

(2) 微生物分類の整理と新たな位置づけ

本研究による遺伝子の解析や DNA の塩基配列決定の手法を用いて、ファイトプラズマの性状が明らかになり、分類学的見直しが行われた。それまで、“植物に寄生するマイコプラズマ様”微生物として扱われ、約 700 種類が各植物宿主に病変を起こさせるとして、植物名を冠して別々に命名されていた。しかし、上記のような分子生物学的手法で解析すると、動物のマイコプラズマに準じた存在ではなく、明らかに独立した特徴をもつ微生物群であることから、ファイトプラズマの名称が提唱され、属名 (Genera) *Phytoplasma* とすることが国際細菌分類委員会で決定された。さらに約 700 種類のを 16S - rRNA 解析し、宿主昆虫との関係などで整理した結果、約 40 の種に分類整理された。本研究による研究手法の開発とデータの蓄積が、このような分類学上の大きな整理につながったということで、極めて大きな貢献である。

(3) ファイトプラズマによる昆虫識別 機構

ファイトプラズマは特定の植物宿主内で増殖し、特定の昆虫宿主を介在して伝播する。このような宿主特異性について、特に昆虫宿主決定のメカニズムの検討を行い重要な発見をした。即ち、ファイトプラズマが産生するタンパクのうち主要膜抗原タンパクに着目し、同タンパクを調製した後、この抗体を作成して緑色に発色する標識タグ (GFP) を付した。一方、昆虫体内には腸管筋肉のなかにアクチンとミオシンが存在している。実験では、まず、昆虫体内にファイトプラズマ主要膜抗原タンパクを注入し、アクチン、ミオシンとの親和性を、緑色抗体を標識として検討した。その結果、あるファイトプラズマの伝播能

力のある昆虫では、3種類のタンパク（ファイトプラズマ抗原タンパク - 昆虫アクチン - ミオシン）によるコンプレックスが形成され、親和性が証明された。一方、伝播性を示さない昆虫ではコンプレックスは形成されなかった。このことはファイトプラズマと宿主昆虫の間の選択的相互関係を示している。この報告は、2006年3月、米国の主要科学誌 PNAS の表紙を飾る扱いで収載された（Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 103(11), 2006, 4252-4257）。

(4) 特異タンパクの大腸菌での発現とファイトプラズマの免疫的検出法の確立

ファイトプラズマは、大腸菌と同様、主要膜抗原タンパクの分泌系 Sec を有している。大腸菌には Sec が 11 種存在している。柿沢（東大）らは、タマネギ黄萎病のファイトプラズマ（OY）の有する特異的タンパク遺伝子が大腸菌においてクローニングすること、及び組換え大腸菌を培養して特異タンパク質を生成・分泌させ調製することに成功した。この研究は基礎研究推進事業の継続として実施された。

OY は細胞壁を欠損しており、宿主植物の篩部細胞内で宿主の代謝系に栄養的に依存して増殖するが、独自の特異的タンパクを産生している。その一つである主要膜抗原タンパク SecE が大腸菌の Sec タンパク系と共通であることを利用し、大腸菌へ OY-SecE の遺伝子をクローニングすることに成功した。さらに、特異的膜タンパクである SecA の遺伝子をクローニングして発現させ、核酸塩基配列を決定したところ、702 塩基からなり 233 アミノ酸残基をコードしていた。この成果を利用して、特異タンパクの大量調製が可能となり、高度に精製したタンパクを調製できた。さらに特異タンパク SecA に対する免疫抗体の作成が行われ、これを用いて植物病巣或いは媒介昆虫からの免疫的検出法が確立された。

この免疫的検出法は「ファイトプラズマの検出方法」として特許出願している（特許第 3521841 号、2004 年 4 月 26 日成立）。

3.2.4. 研究の波及効果

(1) 科学的・学術的波及効果

A. 全ゲノム解析

前項(1)で述べた、世界に先駆けたファイトプラズマの全ゲノム解析は、科学的・学術的に重要な歴史的ともいえる成果であり、発表のインパクトは大きく、波及効果も極めて大きい。この成果がもたらした新たな概念としては (1) 最小生命体の一つであるファイトプラズマの簡略化された遺伝子構造、(2) 生物分類上の位置づけと退行的進化の仕組み、(3) 植物や昆虫宿主との巧妙な依存関係などである。

今回のゲノムの全解析を契機に、国際共同ゲノム解析（Phytoplasma Working Team：PWT）が、わが国とドイツ、フランス、イタリア、米国などの協力で組織され、分担して種々ファイトプラズマの遺伝子解析を進めている。これにより世界に約 600 種以上あると見られ、各種病変をもたらしているファイトプラズマについての遺伝子研究が一挙にすすみ、新たな知見や、応用的知識がもたらされると思われる。また、ファイトプラズマに関連する細胞内 DNA、プラスミドの遺伝子構造や役割、ベクターの構築など、遺伝子研究が進むと思われる。

B. 寄生植物、昆虫との相互関係

媒介昆虫宿主の認識機構の研究も、各種ファイトプラズマ研究において応用可能な基本的な成果であった。寄生植物、昆虫との相互関係或いは独自性に関する整理が進み、当初寄生植物の種類ごとに命名され、700 種類もの数に分類されていたファイトプラズマが、宿主昆虫との関係で整理され約 40 種類ほどに分類されることが明らかとなった。これらの知見は、ファイトプラズマ病の防除方法などで活用でき、実用上の波及効果は大きい。

上記 A,B の研究成果は国際誌を主体に、数多くの論文、学会発表として公表され、国際的なシンポジウムなどでも積極的に発表されている。科学的な波及効果を大きくしているとともに、本研究分野でのわが国のリードを明確に示している。

(2) 産業技術的・経済的波及効果

A. ファイトプラズマ病の予防、治療戦略への応用

植物病変組織、昆虫宿主内での感染ファイトプラズマの検査方法が、PCR 増幅によるゲノム DNA の検出、或いは特異タンパクに対する免疫抗体の調製による定量的検査法として開発が進んでいる。植物の早期発見、感染ルートの防除、治療効果の判定などが可能となって、生産農家や自然環境の維持に大きなメリットをもたらすものと期待される。ファイトプラズマ、植物種、媒介昆虫の関係は極めて選択的な関係なので、それぞれのファイトプラズマ病について個別の実証研究が必要であるが、基礎的な原理や機能は共通していると思われ、予防と治療戦略への応用が期待できる。

B. 新しい農薬の開発

ゲノム解析の結果から、ファイトプラズマが 27 種類もの特異的な膜輸送遺伝子を有することがわかった。自身に必要な栄養物を取り込むポンプである。このポンプを阻止できる化合物は、ファイトプラズマの防除に有用な農薬となる可能性がある。

また、昆虫タンパクとファイトプラズマとの結合様式が研究され、特異的宿主関係の仕組みがわかってきたことから、媒介昆虫に選択的な農薬の開発が可能となる。

C. 品種改良への応用

ナツメ、キリ、イネ、マメ、クワ、ココナツヤシ、カンキツなど、農作物或いは産業資材を生産する作物は、単一作物として過密に栽培され、ファイトプラズマ病の集中発生が起こりやすい。宿主植物、宿主昆虫とファイトプラズマの相互関係についての研究から、病変や昆虫媒介に耐性品種の改良が可能となると見られる。

逆に、ファイトプラズマを導入すると植物の分化過程が変化し、花びらが葉状や葉色になったり、斑入模様が入ったりする。自然界ではよく見られる現象であるが、突然変異ではなくファイトプラズマによることが多い。これを人為的に応用してアジサイの変種を作出するなど、観賞用花卉の品種改良への応用が試みられている。

(3) 人材育成効果

本事業から多くの成果が生まれたことは、参画研究者の教授への昇進やポストへの就任につながっており、学会での評価を高めることになった。また、若手研究者への刺激効果は高く、学位取得につながっている。

この分野ではわが国が世界の先頭を走っていることから、海外からも研究指導の要請、研修生の受入の要望が多く、対応している。

3.3. 外部有識者の見解

この研究はマイコプラズマの DNA とその遺伝子機能を解析し、宿主決定に関わる遺伝子の発現機構を調べるかなり基礎的な色彩の強いものであった。基礎研究推進事業での 5 年間の研究中、遺伝子解析によってその起源や特性、宿主特異性の原因などが把握されるようになり、科学的にも水準の高い成果が得られたと一定の評価がなされていたが、マイコプラズマを原因とする農作物の疾病に対しては明確な出口は見えていなかった。しかし終了後、5 年間研究を継続・発展させることによりマイコプラズマ（ファイトプラズマとよばれるようになった）の全ゲノムが解析され、研究論文の発表のみならずファイトプラズマ病の防除法への活用としての予防・治療戦略への応用の道筋が明らかになってきたというのが現段階での見解となっている。

今後の課題としては、ファイトプラズマ遺伝子が明らかとなったこと、また昆虫蛋白とファイトプラズマとの結合様式が明らかとなってきたことから、宿主（昆虫）と寄生体（ファイトプラズマ）の特異反応を利用した媒介昆虫に選択的な新規な農薬の開発等のポストゲノム研究、予防や防除技術への応用が挙げられている。

3.4. 参考資料

(1) 事業期間中の主要論文および被引用件数 (2006年12月末時点)

主要論文 1

Kuboyama, T., Huang, C.-C., Lu, X., Sawayanagi, T., Kanazawa, T., Kagami, T., Matsuda, I., Tsuchizaki, T. and Namba, S. “A plasmid Isolated from Phytophthogenic Onion Yellows Phytoplasma and its heterogeneity in the Pathogenic Phytoplasma Mutant.” <i>Molecular Plant-Microbe Interaction</i> , 11(11), 1998, 1031-1037											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	0	2	4	3	1	0	0	1
累積	-	-	0	0	2	6	9	10	10	10	11

主要論文 2

Sawayanagi, T., Horikoshi, N., Kanehira, T., Shinohara, M., Lu, X., Kagami, T., Huang, C.-C. and Namba, S. “Candidatus Phytoplasma japonicum’, a New Phytoplasma Taxon Associated With Japanese Hydranges Phyllody.” <i>International Journal of Systematic Bacteriology</i> , 49(3), 1999, 1275-1285											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	2	4	6	4	4	0	3
累積	-	-	-	0	2	6	12	16	20	20	23

主要論文 3

Nishigawa, H., Miyata, S., Oshima, K., Sawayanagi, T., Komoto, A., Kuboyama, T., Matsuda, I., Tsuchizaki, T. and Namba, S. “In planta expression of a protein encoded by the extrachromosomal DNA of a phytoplasma and related to geminivirus replication proteins” <i>Microbiology-SGM</i> , 147(2), 2001, 507-513											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	3	3	1	2	0	2
累積	-	-	-	-	-	3	6	7	9	9	11

主要論文 4

Oshima, K., Kakizawa, S., Nishigawa, H., Kuboyama, T., Miyata, S., Ugaki, M. and Namba, S. “A plasmid of phytoplasma encodes a unique replication protein having both plasmid- and virus-like domains: clue to viral ancestry or result of virus/plasmid recombination?” <i>Virology</i> , 285(2), 2001, 270-277											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	1	2	0	0	1	3
累積	-	-	-	-	-	1	3	3	3	4	7

主要論文 5

Kakizawa, S., Oshima, K., Kuboyama, T., Nishigawa, H., Jung, H., Sawayanagi, T., Tsuchizaki, T., Miyata, S., Ugaki, M. and Namba, S.
 “Cloning and expression analysis of Phytoplasma protein translocation genes.”
Molecular Plant-Microbe Interactions, 14(9), 2001, 1043-1050

被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	1	1	3	4	1	3
累積	-	-	-	-	-	1	2	5	9	10	13

(2) 2001 年以降の主要論文および被引用件数 (2006 年 12 月末時点)

主要論文 1

Jung, H.-Y., Sawayanagi, T., Kakizawa, S., Nishigawa, H., Miyata, S., Oshima, K., Ugaki, M., Lee J.-T., Hibi, T. and Namba, S.
 “Candidatus Phytoplasma castaneae’, a novel phytoplasma taxon associated with chestnut witches’ broom disease.”
International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 52(5), 2002, 1543-1549

被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	0	3	6	2	2
累積	-	0	3	9	11	13

主要論文 2

Jung, H.-Y., Sawayanagi, T., Wongkaew, P., Kakizawa, S., Nishigawa, H., Wei, W., Oshima, K., Miyata, S., Ugaki, M., Hibi, T. and Namba, S.
 “Candidatus Phytoplasma oryzae’, a novel phytoplasma taxon associated with rice yellow dwarf disease.”
International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 53(6), 2003, 1925-1929

被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	3	2	2
累積	-	-	0	3	5	7

主要論文 3

Jung, H.-Y., Sawayanagi, T., Kakizawa, S., Nishigawa, H., Wei, W., Oshima, K., Miyata, S., Ugaki, M., Hibi, T. and Namba, S.
 “Candidatus Phytoplasma ziziphi’, a novel phytoplasma taxon associated with jujube witches’ broom disease.”
International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 53(4), 2003, 1037-1041

被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	1	3	1	1
累積	-	-	1	4	5	6

主要論文 4

Miyata, S-I; Oshima, K; Kakizawa, S; Nishigawa, H; Jung, H-Y; Kuboyama, T; Ugaki, M; Namba, S
 “Two different thymidylate kinase gene homologues, including one that has catalytic activity, are encoded in the onion yellows phytoplasma genome”
Microbiology-SGM, 149(8), 2003, 2243-2250

被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	1	0	1
累積	-	-	0	1	1	2

主要論文 5

Oshima, K., Kakizawa, S., Nishigawa, H., Jung, H.Y., Wei, W., Suzuki, S., Arashida, R., Nakata, D., Miyata, S., Ugaki, M. and Namba, S. “Reductive evolution suggested from the complete genome sequence of a plant-pathogenic phytoplasma” <i>Nature Genetics</i> , 36(1), 2004, 27-29						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	9	10	15
累積	-	-	-	9	19	34

主要論文 6

Kakizawa, S., Oshima, K., Nishigawa, H., Jung, H. Y., Wei, W., Suzuki, S., Tanaka, M., Miyata, S. I., Ugaki, M. nad Namba, S. “Secretion of immunodominant membrane protein from onion yellows phytoplasma through the Sec protein-translocation system in Escherichia coli” <i>Microbiology-SGM</i> , 150(1), 2004, 135-142						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	1	2	4
累積	-	-	-	1	3	7

主要論文 7

Kakizawa, S., Oshima, K. and Namba, S. “Diversity and functional importance of phytoplasma membrane proteins” <i>Trends in Microbiology</i> , 14(6), 2006, 254-256						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0
累積	-	-	-	-	-	0

主要論文 8

Suzuki S, Oshima K, Kakizawa S, Arashida R, Jung HY, Yamaji Y, Nishigawa H, Ugaki M, Namba S. “Interaction between the membrane protein of a pathogen and insect microfilament complex determines insect-vector specificity” <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> , 103(11), 2006, 4252-4257						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	1
累積	-	-	-	-	-	1

主要論文 9

Kakizawa, S., Oshima, K., Jung, H-Y., Suzuki, S., Nishigawa, H., Arashida, R., Miyata, S., Ugaki, M., Kishino, H., and Namba, S. “Positive Selection Acting on a Surface Membrane Protein of the Plant-Pathogenic Phytoplasmas” <i>Journal of Bacteriology</i> , 188(9), 2006, 3424-3428						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0
累積	-	-	-	-	-	0

(3) 特許リスト

A. 事業期間中出願特許の状況

■ 弱毒ウイルスの作出

出願人	有限会社 日本バイオキャピタルリミテッド		
発明者	難波 成任、大島 研郎、山次 康幸、平田 久笑、鍵和田 聡		
出願年月日	1999年9月10日	海外出願	なし
出願番号	特願平 11-257418	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2001-078767		
特許成立年月日	2005年1月26日		
特許番号	3613090		

■ ファイトプラズマの検出方法

出願人	日本メディカルリサーチ株式会社		
発明者	難波 成任、宇垣 正志、宮田 伸一、大島 研郎、西川 尚志、柿澤 茂行		
出願年月日	2000年3月31日	海外出願	なし
出願番号	特願 2000-98787	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2001-281254		
特許成立年月日	2004年4月26日		
特許番号	3521841		

B. 2001年以降の主要特許

該当なし

(4) 2001年以降の主要獲得グラント

採択課題	研究費区分	研究者	代表/ 分担	実施 年度	金額 (千円)
植物ウイルスのゲノム複製装置の分子解剖と無細胞ウイルス複製系の開発に関する研究	基盤研究(S)	難波成任	分担	2001- 2005	128050
ウイルスの複製・移行に関与する宿主タンパク質の構造と機能	特定領域研究	難波成任	分担	2001- 2004	71900
ファイトプラズマの動植物ホストスイッチングメカニズム—宿主決定の分子機構の解明に向けて	基盤研究(A)	難波成任	代表	2001- 2003	37700
ファイトプラズマのホストスイッチングメカニズムの分子生物学的解明	特別研究員 奨励費	難波成任	代表	2003- 2004	2400
細胞内寄生植物病原細菌のポストゲノミクス	基盤研究(S)	難波成任	代表	2004- 2006	79430
ジャガイモ X ウイルスによる病徴発現に関わる宿主植物因子の網羅的解析	基盤研究(B)	宇垣正志	代表	2004- 2006	7800
ゲノム情報に基づくファイトプラズマの人工培養系の確立と形質転換の試み	萌芽研究	難波成任	代表	2005- 2006	3500
植物 DNA ウイルスの感染に関わるウイルスおよび宿主植物因子の解析	萌芽研究	宇垣正志	代表	2005- 2006	3450

(5) 受賞 (2001年以降)

受賞年	受賞者	賞の名称
2002	難波成任	日本植物病理学会賞
2004	難波成任	日本マイコプラズマ学会北本賞

(6) 関連プレス記事 (2001 年以降)

(難波 成任)

- 優良品種開発や環境調和型農業を 東大で食料シンポ (2001/11/20, , 日本農業新聞, 3 ページ)
- 花を葉に変える細菌ゲノム解読 東大チームが世界初 (2002/11/19, , 東京読売新聞 朝刊, 31 ページ)
- 東大 植物病原微生物の全ゲノム解読 進化過程で重要な遺伝子を欠如 (2003/12/08, , 日本工業新聞, 2 ページ)
- 東京大、植物病原細菌「ファイトプラズマ」のゲノムを解読 (2003/12/08, , 日刊工業新聞, 19 ページ)
- ファイトプラズマは究極の"怠け者" * 植物に寄生 有害な細菌 * 東大教授ら発見 (2003/12/08, , 北海道新聞朝刊全道, 29 ページ)
- 究極の"怠け者細菌"発見 栄養作れず寄生 遺伝情報をほとんど捨て去る (2003/12/08, , 産経新聞 大阪朝刊, 29 ページ)
- 植物に寄生する病原体ファイトプラズマの全遺伝情報を解明 (2003/12/08, , 朝日新聞朝刊, 2 ページ)
- 病原細菌「ファイトプラズマ」 「究極の退化」栄養分作らず。(2003/12/08, , 日本経済新聞 夕刊, 18 ページ)
- 東大大学院 G、ファイトプラズマゲノムの解読に成功 (2003/12/09, , 化学工業日報, 11 ページ)
- 【科学】病原微生物 ゲノム解読 駆除薬開発に期待 東大 (2003/12/14, , 産経新聞東京朝刊, 27 ページ)
- 東大、池田理化の寄付講座を来春設置 植物の病気を診断・予防 (2005/11/25, , 日刊工業新聞, 38 ページ)
- 東大、来年 4 月、「植物の医師」養成講座設置。(2005/11/28, , 日経産業新聞, 12 ページ)
- 東大農学部池田理化が寄付講座, "植物医学"の確立と普及を目指す (2005/12/05, , 日経バイオテク, 21 ページ)
- 植物病院、構想 写真でも診察・投薬治療 東大が中核研究室 (2005/12/08, , 朝日新聞夕刊, 3 ページ)
- 園芸植物の病原菌、特定昆虫媒介、仕組みを解明 東大、感染拡大防止に道。(2006/03/07, , 日本経済新聞 夕刊, 18 ページ)
- ヨコバイの病原菌媒介 メカニズムを解明 / 東大大学院 (2006/03/08, , 日本農業新聞, 7 ページ)
- 昆虫による植物病原菌の媒介、たんぱく質同士が結合 - 東大が解明 (2006/03/08, , 日刊工業新聞, 21 ページ)
- 東大研究グループ、植物病原菌が媒介昆虫を識別する仕組み解明 (2006/03/08, , 化学工業日報, 4 ページ)
- 腸内たんぱく質に鍵 植物の病気媒介する昆虫「ヨコバイ」病原体と「好相性」 (2006/03/08, , 朝日新聞 夕刊, 3 ページ)
- 植物診療は専門家に ネットで相談も / 東大に"病院" (2006/04/04, , 日本農業新聞, 5 ページ)
- 「植物医」を育成、東大、専門講座を新設 新治療法など開発。(2006/04/11, , 日経産業新聞, 10 ページ)
- ファイトプラズマ: セミ媒介、仕組み解明 - - 東大研究グループ (2006/04/12, , 毎日新聞朝刊, 20 ページ)
- 東大大学院 植物病院開設へ 毎年 100 人医師養成 (2006/05/08, , 産経新聞 大阪朝刊, 3 ページ)
- 東大大学院、「植物病院」開設へ 農作物治療 自給率向上目指す (2006/05/08, , 産経

新聞 東京朝刊, 2 ページ)

- 植物医師を養成へ 連携し病院創設 / 東大と法大 (2006/05/11, , 日本農業新聞, 5 ページ)
- この人 植物医師を養成し、病院設立を目指す東大教授 難波成任さん (2006/05/15, , 中日新聞朝刊, 3 ページ)
- 東京大学大学院、植物医科学のシンポ (短信) (2006/05/17, , 日経産業新聞, 10 ページ)
- 植物病院：作物や花、病気治療に 東大と法政大「医師」養成、ネットワーク化も (2006/06/05, , 毎日新聞 朝刊, 24 ページ)
- ガーデニング愛好家の救いに*植物医 東大が養成*鉢植えの病気に対応 (2006/06/10, , 北海道新聞夕刊全道, 3 ページ)
- 病気の鉢植え捨てないで「植物のお医者さん」養成 / 診断、治療で家庭の緑救う (2006/06/12, , 東奥日報 夕刊, 3 ページ)
- [現場から] 東大・法政大が「植物病院」構想 植物医が診断、温室入院も (2006/06/12, , 東京読売新聞 夕刊, 16 ページ)
- 「植物医師」 東大が養成 診断・投薬 農家や家庭手助け 専門病院開設目指す (2006/06/13, , 中国新聞夕刊, 4 ページ)

4. カンキツ類によるがん予防に関する研究

総括代表研究者 (現所属・役職)	矢野 昌充 (生研センター 研究リーダー)
調査協力者 (現所属・役職)	小川 一紀 (独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 果樹研究所 カンキツ研究興津拠点 健康機能性研究チーム チーム長)
研究のキーワード	-cryptoxanthin, cancer, auraptene, citrus, nobiletin

中課題		研究代表者	現所属先および役職
1	発がん抑制成分の高含有カンキツ素材の作出	矢野 昌充	生研センター 研究リーダー
2	カンキツ由来成分の発がん抑制効力評価と抑制機序の解明	西野 輔翼	京都府立医科大学医学部 分子医科学教室分子生化学部門 教授
3	カンキツ由来成分の発がん抑制成分の生物有機化学的研究	大東 肇	京都大学大学院農学研究科 食品生命科学講座 生命有機化学分野 教授
4	発がん抑制物質の作用機構に関する基礎的研究	小清水 弘一	京都大学名誉教授 (2002年3月まで近畿大学生物 理工学部生体機能工学研究室 教授)

4.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況

4.1.1. 基礎研究推進事業における研究の目的と背景

多くの疫学研究において、カンキツ類はがん予防効果を示す食品のひとつに挙げられている。しかしながら、どのカンキツ成分が役立っているのかは十分に解明されていなかった。本研究は、カンキツ類から発がん抑制成分を新たに見出し、その学術的評価を定着させるとともに、新たに発見した成分が質・量ともに豊富なカンキツを作出し、カンキツ類のがん予防食品としての評価を高めることを目的としたものである。

4.1.2. 研究の実施体制

総括代表研究者矢野の下に、大きく3つのグループを編成し、有機的つながりを持って研究を進める体制をとった。まず、京都大学大東らは、中課題3と4でカンキツ類の中の発がん抑制成分の探索研究を担当し、有効成分を単離、精製し構造決定を行った。また、作用機作や生体内での分布、代謝などの検討を行った。矢野が所属する農業・食品産業技術総合研究機構・果樹研究所グループでは、中課題1で発がん抑制成分を高濃度に含むカンキツ品種の作出に取り組み、多くの品種系統の中から高蓄積品種を選定するとともに、

育種に取り組んだ。一方、中課題 2 を担当した京都府立医科大学の西野らのグループは、有効カンキツ成分の発がん抑制効果を臨床的に確認する研究を行い、各種のがん細胞系或いは動物で発がん抑制効果を判定するとともに、大腸がん患者を対象にヒト介入試験を実施する体制をとった。

4.1.3. 基礎研究推進事業における研究成果

(1) 発がん抑制成分の探索と抑制機序の解明

EBV 活性化抑制試験、フリーラジカルの産生抑制活性を併用した一次スクリーニング系から、カンキツ類に特徴的な成分である γ -クリプトキサンチン、オーラプテン、ノビレチンを発がん抑制成分として選抜した。

西野らは γ -クリプトキサンチンについて、動物実験の結果から、種々の臓器がんにおいて優れた発がん抑制活性があることを明らかにした。 γ -クリプトキサンチンは、ヒト血中に存在する OH 型カロチノイドであるが、それまでの絞った生理機能研究は全く行われていなかった。当然ながら、 γ -クリプトキサンチンの発がん抑制効果が示されたのは世界で初めてのことである。

また、大東らは、オーラプテン、ノビレチンについて初めて発がん抑制物質として同定し、これら 2 成分について化学構造と発がん抑制効力との関連性について新知見を得た。また、その発がん抑制作用が活性酸素・窒素種産生抑制などの新たな抑制機序で説明できる事を明らかにし、発がん研究の最先端誌に発表した (Cancer Res., 60(18), 2000, 5059-5066 など)。この 2 成分を取り上げ、国内外で多くの共同研究に発展させ、がん予防研究の発展に大きく貢献した。

(2) 発がん抑制成分高含有カンキツ素材の作出

新たに発がん抑制活性を発見した 3 成分について、矢野らはより高含有のカンキツ系統の作出を目的として、果樹試験場の保有する遺伝資源から探索と交雑種の作出を行った。

γ -クリプトキサンチンは含有量や消費量の多さ、ヒトにおける吸収・蓄積パターンの研究結果からウンシュウミカンがもっとも重要な供給源であると結論され、ウンシュウミカンの後代を中心に高含有系統の探索を進めた結果、育種品種の中にはウンシュウミカンに匹敵する γ -クリプトキサンチン含有量のものが多数見出され、これらの中から実用品種が多数生まれる可能性が期待された。

3 成分のうち高含有化で最も劇的な成功を収めたのはオーラプテンである。オーラプテンは、生食する限りでは摂取が期待できる既存カンキツ種はほとんど見いだされていなかった。しかしながら、カラタチを育種親とすることで高含量化が可能であることが見出された (J.Agric.Food Chem., 48(5), 2000, 1763-1769)。

ノビレチンについては高含量化の育種素材を見出すことはできなかったが、幸いシイクワシャーやポンカン、タンカンなどの経済栽培されている品種の果皮に大量に含まれており、加工副産物からのデザイナーフーズ的な利用が期待された。

これらの知見は、カンキツ消費の拡大に役立つと期待された。

4.1.4. 基礎研究推進事業終了時点において残された課題

(1) 検討対象臓器の拡大

新たに発がん抑制活性を発見した3成分について、動物実験レベルまで研究が進展した。このうち、オーラプテンは、発がん抑制実験系の確立されている大部分の臓器種について終了しているが、 γ -クリプトキサンチン、ノビレチンではいくつかの臓器種がまだ未検討であった。

(2) ヒトでの効能検証

本研究の最終目的はヒトでの効能検証であるが、ヒト介入試験による評価が実施できる状態になく、実際のカンキツ食品から日常的に摂取されている γ -クリプトキサンチンについてのみ、大腸がん検診者を対象に症例・対照研究による予防効果の検証を開始した段階であった。

(3) がん予防食品の創製

発がん抑制成分高含有素材の育種成果から、がん予防食品として有効利用できる可能性が期待されたが、実際にこれらの食品創製に向けた研究が今後必要である。また、その場合にもヒトでの効能を実証する方法を検討することが必要であるとされた。

(4) 発がん抑制成分の複合効果の検証

事業期間で新たに3成分の発がん抑制効果が見出されたが、この後の展開として、新たな成分の探索とともに、これら複数の成分を組み合わせたときの効果の検証が必要である。疫学研究として支持されているカンキツのがん予防効果は、あくまでカンキツ果実としての効果であり、個々の成分についての化学的立証ではない。組み合わせたときに効果がどのように変動するのかが極めて興味を持たれるところであり、その結果により高機能性を賦与した新しいカンキツ品種の開発やデザイナーフード的なアプローチによるさらなる研究の発展が期待できた。

4.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況

4.2.1. 研究チームの動向

果樹研究所チームと京都府立医科大学チームは、生物系特定産業技術支援センター：異分野融合研究支援事業「カンキツによる機能性成分を活用した保健機能食品の開発」に取組み、平成13年から17年までの5年間、新たな競争的資金を獲得して研究事業を立ち上げた。この事業は上記の2施設を母体にしながら琉球大学、沖縄県経済農業協同組合連合会、(株)えひめ飲料、中村学園大学が参加し、ウンシュウミカン、シイクワシャーなどを対象にがんや老化関連疾患への予防効果の研究や、機能成分を豊富に含む食素材の開発などを行った。

京都府立医科大学チームは、がん患者の血清 - クリプトキサンチン濃度が健常者に比較して低いという疫学研究の知見に基づき、 - クリプトキサンチンの実用化に向けた発がん予防臨床ヒト介入試験(肝がん、大腸がん)を実施している。

京都大学チームは近畿大学チームを加えて、独 食品総合研究所委託研究「健全な食生活構築のための食品の機能性及び安全性に関する総合研究」、「厚生労働省がん研究助成金」、「日本学術振興会科学研究費基盤研究」等の研究資金を得て、カンキツ起源の発がん抑制物質を活用しながら、発がん抑制メカニズムの研究を行っている。

4.2.2. 研究の継続・発展状況

基礎研究推進事業で見出したカンキツ起源の発がん抑制物質 クリプトキサンチン、オーラプテン、ノビレチン等を対象に、同事業での研究内容をさらに継続発展させている。研究事項をあげると、以下の通りである。

- 臨床ヒト介入試験への発展
- カンキツ起源の発がん抑制物質を活用しながら、発がん抑制のメカニズム研究の深化と高度化
- 発がん抑制物質を高濃度に含むカンキツ品種、及びその加工品を開発し、商品化
- カンキツ起源の発がん抑制物質をがん予防に限定せず、保健機能成分として着目しての研究

4.2.3. 研究成果

(1) カンキツ由来成分の発がん抑制、がん転移抑制の作用機序に関する成果

基礎研究推進事業では、カンキツ由来発がん抑制成分の作用点は、がん関連遺伝子の発現制御であることを明らかにした。最近の研究では新たに別の作用点を見出している。即ち、オーラプテンは、がん転移酵素 MMP-7 のタンパク質発現を抑制したので、その機構

を調べたところ、mRNA レベルには影響を与えず、mTOR を中心とする翻訳機構を特異的に阻害することが明らかとなった (FEBS Lett., 580(2), 2006, 5288-94)。本研究は、食品因子がこのようなユニークなメカニズムで発がん関連因子の発現を制御することを明らかにした最初の研究例であり、発がん予防や治療のための新しい有望なターゲットとして mTOR 系が同定できた。さらに、オーラプテンは発がん関連因子 COX-2 に関する研究でも、タンパク質発現レベルを制御することを明らかにした。

この他、カンキツ類に多く含まれているカロテノイドの一種フィトエンを、マウス体内で合成できるトランスジェニックマウスの作出に成功した(Biochem. Biophys. Res. Commun., 320(2), 2004, 398-401 など)。このマウスをモデル系として使い、フィトエンが発がんリスクを軽減していることを、従来の発がん抑制研究とはまったく異なる手法で証明できることを示した。このように、がん予防研究の進展に多くの成果を掲げた。

(2) がん予防に関する臨床ヒト介入試験に関する成果

がん患者は健康者に比較し、血清 β -クリプトキサンチン濃度が低いという疫学研究の知見が得られたので、 β -クリプトキサンチンの実用化に向けた発がん予防臨床ヒト介入試験(肝がん、大腸がん)を開始した。この試験開始は、がん予防のヒト臨床試験実施へのハードルが極めて高い我が国の実情を考えると特筆すべき進展を見せている。

(3) カンキツ類の生活習慣病に対する効果に関する成果

β -クリプトキサンチンに関する研究が総合的に進展したのを受け、 β -クリプトキサンチン血清濃度をウンシュウミカン摂取量の指標(バイオマーカー)とする栄養疫学研究を組み立てた。この研究手法で、ウンシュウミカン(β -クリプトキサンチン)摂取が多くの生活習慣病に罹病するリスクを軽減することを明らかにした(Diabetes Res. Clin. Pract. 71(1), 2006, 82-91.ほか)。

また、沖縄産カンキツ、シイクワシャーからノビレチン高含有の食素材を開発し、この素材が体内脂肪低減、メタボリックシンドローム予防の効能を有することを明らかにした。

(4) カンキツ果実機能性成分の高含有品種の作出に関する成果

β -クリプトキサンチンをカンキツ果実を高蓄積させる条件を、カロテノイド生合成関連酵素遺伝子の発現バランスで説明することができた(Plant Physiol., 134(2), 2004, 824-837)。

また、 β -クリプトキサンチン高含有カンキツ品種「たまみ」、ノビレチン、 β -クリプトキサンチン高含有カンキツ系統「みかん中間母本農6号」、果肉部にオーラプテンを高含有するカンキツ「RP55号」を開発し、実用化した(関連資料参照)。

4.2.4. 研究の波及効果

(1) 科学的・学術的波及効果

A. カンキツ成分に関する世界各国での研究の活発化

基礎研究推進事業では、カンキツ成分の中に発がん抑制効果があることを科学的に証明し、それらの成分を特定し、さらに新規な有効成分を見出すことに世界で始めて成功した。これらの研究および発見は、新しい知見として科学的にも優れたものであり、波及効果は極めて大きい。

また、後継研究を含め、食品分野での実用研究へと発展させた手法は多くの研究者にとって参考となるものであった。実際に、カンキツ成分のがん予防など保健機能に関連する世界の研究進展は目を見張るものがあり、この研究分野における当研究グループの寄与は極めて大きい。例えば、ノビレチンなどポリメトキシフラボノイド関連での27報、オーラプテンでの17報、 γ -クリプトキサンチン関連での18報は、世界各国の発表論文数を大きく凌いでおり、圧倒的な論文数を誇っている。

世界的な研究の活発化に貢献した例として、本研究グループは世界で初めてノビレチンの代謝機構に関する知見を公表し（*Biofactors*, 2002;16(3-4):73-82.など）それ以降、代謝に関連する論文が少なくとも3報出ている。また、本プロジェクトはカロテノイドの生合成研究、調節メカニズムの解明など、カンキツ分野での遺伝子レベルの研究が実施されるきっかけを与えた。

果樹研究所と生物系特定産業技術研究支援センターは、「 γ -クリプトキサンチンやカンキツ機能性成分に関するセミナー、シンポジウム」を3回（“みかんの γ -クリプトキサンチン”東京国際フォーラム 2003年、“健康増進に役立つカンキツ品種・加工品”東京・大阪 2006年、“ γ -クリプトキサンチン談話会”静岡市 2006年）にわたり開催し、関連研究の発展を促してきた。近年、我が国においてカンキツ機能性成分研究が活発化しているが、本プロジェクトの研究成果を論文発表、セミナー開催で積極的に公開することに努めてきた成果といえる。

B. 種々の生活習慣病の予防効果への広がり

本研究グループが先駆的に行ったカンキツ成分の発がん抑制効果に関する研究成果が公表されて以来、がん以外の疾病の予防研究に波及している。ノビレチンについては抗高脂血症作用、リウマチ予防、歯周病予防などで有効性が検討されている。また、 γ -クリプトキサンチンについても骨代謝改善作用、リウマチ予防、歯周病予防などの研究事例が増加してきている。

栄養疫学研究で、 γ -クリプトキサンチンがウンシュウミカン摂取のバイオマーカー（指標）として使えることが明らかになり、疫学研究の精度が高まった。

(2) 産業技術的・経済的波及効果

A. がん予防用の素材としての実用化に関して

本事業及び関連研究から得られた多くの新知見は、カンキツ成分のがん予防に対する有用性を示唆している。しかし、本事業で取りあげた「発がん抑制物質」という範疇では、我が国におけるヒト発がん予防臨床試験の実施の困難性もあり、具体的な製品化への道は未だ遠いものが多いというのが実状である。

こうした中で、
- クリプトキサンチンに関しては、ヒト介入臨床試験も進行中で、有効であることをある程度証明できており、
- クリプトキサンチン高含有ミカンジュースを作出し、商品化のためのプロトタイプを完成させるところまで到達している。また、2008年に京都府立医科大学ブランドのミカンジュースを販売開始することが決定している。

B. カンキツ類の生産、消費への影響について

本事業の成果に刺激されて、カンキツ成分に関する研究はがん予防にとどまらず種々の生活習慣病への有用性の解明に発展し、様々な成果を生み出した。この結果、カンキツが食品素材として優れていることは消費者の間にも浸透しつつある。このような成果は、安い果物の代表格となっている“ミカン”に対する消費者の認識を変えて、高付加価値品種或いは高付加価値製品としての評価を高めることになり、生産者、関連業界の経済規模を拡大することにつながると思われる。

C. 知的所有権、ノウハウの波及性

本事業及び後続プロジェクトで得られた、カンキツ成分の特定、その生理機能や期待できる効果などに関して多数の特許申請が行われている。また、精製技術、製品化技術、さらには有用成分の高含有品種作出技術なども特許、ノウハウとして蓄積されている。これらは一般による利用のため積極的な許諾の道が開かれており、産業活動を促進すると思われる。

D. 高含有カンキツ品種の育成

- クリプトキサンチン高含有育成品種「たまみ」、
- クリプトキサンチン、ノビレチン高含有育成品種「カンキツ中間母本農6号」など、機能性成分高含有の実用品種を生みだし、品種登録、中間母本登録を行った。これら新品種の普及、実用化への取り組みが始まっている。

(3) 社会的波及効果

A. ミカンの効用に対する認知度のアップ

本事業の研究成果が公表された後、静岡、和歌山、愛媛、熊本など我が国における有数のカンキツ生産地を中心に、ミカンの効用に関する認知度が高くなった。これは本研究で明らかにした - クリプトキサンチンなどの機能性解明が発端になったと考えられる（静岡県から本研究グループに対して表彰状が贈呈された）。本事業の後継プロジェクト（前出「カンキツの機能性成分を活用した保健機能食品の開発」）による貢献も大きい。

B. 沖縄県でのシイクワシャーの増産

沖縄ではノビレチン高含有のシイクワシャーは、短期間に知名度が高まって需要が拡大し、このカンキツの産業規模は 8000 万円規模から 40 億円規模へと 50 倍に拡大した。沖縄県では既存の農作物の将来性が心配される中、地域農業の活性化にシイクワシャーが役立っている。

(4) 人材育成効果

本事業及び後継プロジェクトには多くの研究者が参加した。プロジェクトの成果と活発な活動により参加者は対外的評価が高くなり、若手のポスドク研究担当者はその後全員が定職に就くことができ、人材育成の面でも十分効果があった。

4.3. 外部有識者の見解

本事業の研究目的・内容は「生物系特定産業における新技術・新分野を目指した研究開発」として代表的な研究であり、我が国カンキツ類の健康への影響を科学的にアプローチしたもので、限られた時間の研究としては十分な成果をあげていると高く評価されている。本来の目的であるカンキツ主要成分でのヒトでの効果や、がんを始め生活習慣病の予防にどの程度役立つのか、統計的な根拠を明らかにできればベストであるとされている。

4.4. 参考資料

(1) 事業期間中の主要論文および被引用件数 (2006年12月末時点)

主要論文 1

Murakami, A., Kuki, W., Takahashi, Y., Yonei, H., Nakamura, Y., Ohto, Y., Ohigashi, H. and Koshimizu, K. “Auraptene, a citrus coumarin, inhibits 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced tumor promotion in ICR mouse skin, possibly through suppression of superoxide generation in leukocytes” <i>Jpn. J. Cancer Res.</i> , 88(5), 1997, 443-452											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	1	4	9	12	8	8	6	6	6	5
累積	-	1	5	14	26	34	42	48	54	60	65

主要論文 2

Narisawa, T., Fukuura, Y., Oshima, S., Inakuma, T., Yano, M. and Nishino, H. “Chemoprevention by the Oxygenated Carotenoid β -Cryptoxanthin of N-Methylnitrosourea-induced Colon Carcinogenesis in F344 Rats” <i>Jpn. J. Cancer Res.</i> , 90(10), 1999, 1061-1065											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	1	3	2	3	0	3	0
累積	-	-	-	0	1	4	6	9	9	12	12

主要論文 3

Murakami, A., Nakamura, Y., Torikai, K., Tanaka, T., Koshihara, T., Koshimizu, K., Kuwahara, S., Takahashi, Y., Ogawa, K., Yano, M., Tookuda, H., Nishino, H., Mimaki, Y., Sashida, Y., Kitanaka, S. and Ohigashi, H. “Inhibitory Effect of Citrus Nobiletin on Phorbol Ester-induced Skin Inflammation, Oxidative Stress, and Tumor Promotion in Mice” <i>Cancer Res.</i> , 60(18), 2000, 5059-5066											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	5	14	16	7	16	11
累積	-	-	-	-	0	5	19	35	42	58	69

主要論文 4

Ogawa, K., Kawasaki, A., Yoshida, T., Nesumi, H., Nakano, M., Ikoma, Y. and Yano, M. “Evaluation of Auraptene Content in citrus Fruits and their products” <i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> , 48(5), 2000, 1763-1769											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	0	2	2	4	1	2
累積	-	-	-	-	0	0	2	4	8	9	11

(2) 2001 年以降の主要論文および被引用件数 (2006 年 12 月末時点)

主要論文 1

Satomi, Y., Misawa, N., Maoka, T. and Nishino, H. “Production of phytoene, a carotenoid, and induction of connexin 26 in transgenic mice carrying the phytoene synthase gene crtB” <i>Biochemical and biophysical research communications</i> , 320(2), 2004, 398-401						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	1	0
累積	-	-	-	0	1	1

主要論文 2

Kato, M., Ikoma, Y., Matsumoto, H., Sugiura, M., Hyodo, H. and Yano, M. “Accumulation of Carotenoids and Expression of Carotenoid Biosynthetic Genes during Maturation in Citrus Fruit” <i>Plant Physiology</i> , 134(2), 2004, 824-837						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	1	4	4
累積	-	-	-	1	5	9

主要論文 3

Murakami, A., Shigemori, T. and Ohigashi, H. “Zingiberaceus and Citrus Constituents, 1'-Acetoxychavicol Acetate, Zerumbone, Auraptene, and Nobiletin, Suppress Lipopolysaccharide-Induced Cyclooxygenase-2 Expression in RAW264.7 Murine Macrophages through Different Modes of Action” <i>J. Nutr.</i> , 135(12), 2005, 2987S-2992S						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	1
累積	-	-	-	-	0	1

主要論文 4

Kawabata, K., Murakami, A. and Ohigashi, H. “Citrus auraptene targets translation of MMP-7 (matrilysin) via ERK1/2-dependent and mTOR-independent mechanism” <i>FEBS Letters</i> , 580(22), 2006, 5288-5294						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0
累積	-	-	-	-	-	0

主要論文 5

Eguchi, A., Murakami, A. and Ohigashi, H. “Nobiletin, a citrus flavonoid, suppresses phorbol ester-induced expression of multiple scavenger receptor genes in THP-1 human monocytic cells” <i>FEBS Letters</i> , 580(13), 2006, 3321-3328						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0
累積	-	-	-	-	-	0

主要論文 6

Sugiura, M., Nakamura, M., Ikoma, Y., Yano, M., Ogawa, K., Matsumoto, H., Kato, M., Ohshima, M. and Nagao, A. “Serum carotenoid concentrations are inversely associated with serum aminotransferases in hyperglycemic subjects” <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> , 71(1), 2006, 82-91						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	1
累積	-	-	-	-	-	1

(3) 特許

A. 事業期間中の出願特許の状況

■ - カロテンヒドロキシラーゼ遺伝子

出願人	農林水産省果樹試験場長、生物系特定産業技術研究推進機構		
発明者	矢野 昌充、大村 三男、生駒 吉識、小松 晃		
出願年月日	1997年12月2日	海外出願	有
出願番号	特願平 9-331936	パテントファミリー	AU722059B B2
公開番号	特開平 11-155577		AU9419598 A
特許成立年月日	2000年4月17日		CA2253006 A1
特許番号	特許 3032841		CA2253006 C
			DE69816586D D1
		DE69816586T T2	
		EP0933427 A2	
		EP0933427 A3	
		EP0933427 B1	
		IL127305 A	
		IL127305D D0	
		US6214575 B1	

■ オーラプテン高含量ミカン科植物の作出法

出願人	農林水産省果樹試験場長、生物系特定産業技術研究推進機構		
発明者	矢野 昌充、小川 一紀、吉田 俊雄、根角 博久、野々村 睦子、川井 悟、小松 晃		
出願年月日	1998年7月24日	海外出願	なし
出願番号	特願平 10-208473	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2000-037145		
特許成立年月日	1999年10月18日		
特許番号	特許 2963967		

■ 高純度 - クリプトキサンチンの製造方法

出願人	生物系特定産業技術研究推進機構、農林水産省果樹試験場長、綜研化学株式会社、株式会社愛媛柑橘資源開発研究		
発明者	川井 悟、矢野 昌充、小川 一紀、大橋 由雄、隅田 孝司		
出願年月日	1998年10月30日	海外出願	なし
出願番号	特願平 10-310927	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2000-136181		
特許成立年月日			
特許番号			

B. 2001年以降の主要特許

■ 血圧上昇または血糖上昇を抑制するための薬剤または機能性食品

出願人	株式会社 町田アンド町田商会、農林水産省果樹試験場長		
発明者	田口 茂、星 隆一、三巻 祥浩、指田 豊、矢野 昌充		
出願年月日	2000年3月2日	海外出願	なし
出願番号	特願 2000-56649	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2001-240539		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 紫外線誘発プロスタグランジンE₂産生抑制剤

出願人	独立行政法人農業技術研究機構、学校法人東京薬科大学		
発明者	矢野 昌充、杉浦 実、伊東 晃、指田 豊、佐藤 隆、田中 祥子		
出願年月日	2001年12月27日	海外出願	なし
出願番号	特願 2001-396607	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2003-192588		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 血管新生抑制剤

出願人	独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構、学校法人東京薬科大学、財団法人 東京都医学研究機構		
発明者	矢野 昌充、杉浦 実、松本 光、伊東 晃、及川 勉、青木 一正		
出願年月日	2002年8月22日	海外出願	なし
出願番号	特願 2002-242393	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2004-083417		
特許成立年月日			
特許番号			

■ カンキツ加工品の識別方法

出願人	沖縄県経済農業協同組合連合会、学校法人中村学園、独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構		
発明者	當銘 由博、森根 佐江子、仲唐 英之、石井 利直、古賀 信幸、太田 英明、川崎 あけみ、小川 一紀、矢野 昌充		
出願年月日	2004年7月8日	海外出願	なし
出願番号	特願 2004-201465	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2006-023185		
特許成立年月日			
特許番号			

■ メタボリックシンドローム改善剤、ならびにそれを含む医薬、サプリメント、機能性食品および食品添加物

出願人	アークレイ株式会社（米国以外）		
発明者	佐々木貴生、矢野昌充		
出願年月日	2006年1月20日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP2006/300865	パテントファミリー	なし
公開番号	WO06/077975		
特許成立年月日			
特許番号			

(4) 品種登録

登録年	品種の名称	品種の特徴
2001	カンキツ中間母本農6号	機能性成分シネフリン、-クリプトキサンチン、ノビレチン、タンゲレチン、フェニルプロパノイドに富んでいる。
2004	ミカン農林15号(“たまみ”)	果肉に-クリプトキサンチン含有量が多い

(5) 2001年以降の主要獲得グラント

採択課題	研究費区分	研究者	代表/分担	実施年度	金額(千円)
健全な食生活構築のための食品の機能性及び安全性に関する総合研究	農林水産技術会議			2000-2002	
食品中因子による細胞のがん化防御に関する基礎的研究	特定領域研究	西野輔翼 徳田春邦	代表 分担	2001-2002	17100
iNOSとcox-2のde novo合成抑制物質による大腸発がんの予防	基盤研究(B)	大東肇	代表	2001-2002	5200
カンキツの機能性成分を活用した保健機能食品の開発	農林水産省(生研センター)生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業	矢野昌充	研究代表者	2001-2005	
カプサイシン類似,非辛味成分を生成する新しいトウガラシの生産と機能性食材の開発	基盤研究(B)	大東肇	分担	2002-2003	15000
食用色素紅麹を素材とした新規がん予防物質の開発	基盤研究(C)	徳田春邦	分担	2002-2004	3300
発がんにおける炎症の役割と発がん予防に関する研究	厚生労働省がん研究助成金(計画研究)	村上明	分担	2002-2007	
細胞内情報伝達を制御する新しい薬剤の開発	基盤研究(A)	大東肇	代表	2003-2006	56680
抗酸化物質と炎症反応指標・動脈硬化指標との関連:ベースライン調査	基盤研究(C)	杉浦実	分担	2003-2004	2800
天然代替甘味物質の発がん予防作用に関する研究	基盤研究(C)	徳田春邦	分担	2003-2005	3300
食品の安全性及び機能性に関する総合研究	農林水産技術会議			2003-2005	
ラウリル酸の炎症メディエーター産生増強作用とリスクアセスメント	基盤研究(C)	村上明	代表	2004-2005	2800
大和マナの抗炎症機能等の評価及び栽培・食品への活用	科学技術振興機構地域結集型共同研究事業「古都奈良の新世紀植物機能活用技術の開発」	大東肇	研究リーダー	2006-2008	

(6) 受賞(2001年以降)

受賞年	受賞者	賞の名称
2001	村上 明	日本農芸化学会奨励賞
2001	矢野 昌充	農林水産省農林水産試験研究功労者表彰
2002	村上 明	日本癌学会奨励賞

(7) 関連プレス記事 (2001 年以降)

(矢野 昌充)

- ミカンは病を予防? 糖尿、心臓病、食べるほど患者減少 = 静岡 (2001/02/10, 東京読売新聞 朝刊, 36 ページ)
- 甘~いミカンでがん予防 色素成分 - クリプトキサンチンが効果 (2001/05/30, 東京新聞朝刊, 24 ページ)
- 血糖値、血圧抑える効果 沖縄特産かんきつ「シークワーシャー」 (2001/06/28, 日本農業新聞, 1 ページ)
- 果樹研、沖縄産かんきつ類に糖尿病患者の血糖値抑制効果を確認 (2001/07/02, 日刊工業新聞, 11 ページ)
- 論説 ミカン振興 7 / 8 (2001/07/08, 日本農業新聞, 3 ページ)
- 生研機構が新事業創出 6 課題を採択 地域特性生かす (2001/08/08, 日本農業新聞, 7 ページ)
- 生研機構、新事業創出研究開発地域型で 6 課題採択 (2001/08/15, 日刊工業新聞, 5 ページ)
- 青果物の機能性テーマに研究会、来月 14 日、東京で (2001/08/16, 日本農業新聞, 0 ページ)
- 機能性を販売戦略に 農産物流通技術研究会 (2001/09/15, 日本農業新聞, 0 ページ)
- ミカンでがんや骨粗鬆症の予防 1 日 2 個食べれば OK (2002/02/05, 山形新聞朝刊, 14 ページ)
- 本紙食品ニューテクノロジー研究会講演、農業技術研究機構果樹研究所・矢野昌充氏 (2002/07/29, 日本食糧新聞, 7 ページ)
- 果物の機能性を紹介 来月 5 日、金沢市で講演会 (2003/07/29, 北國新聞, 3 ページ)
- ミカンの発がん抑制成分、研究から産業利用へ 29 日にシンポジウム開催 (2003/09/26, 日本食糧新聞, 5 ページ)
- 発がん抑制で注目の「CRP」 - 食品新素材として静岡発で商品化へ パンなど (2003/09/29, 静岡新聞社 朝刊, 26 ページ)
- 情報とうきょう便 = ミカンの発がん抑制作用を報告 - 都内でシンポ (2003/09/30, 静岡新聞社 朝刊, 21 ページ)
- 農業技術研究機構果樹研究所など、温州みかんの機能性研究進める (2003/10/08, 日本食糧新聞, 6 ページ)
- [取材最前線] ミカンの可能性 東京支社・木藤麻紀 (2003/10/10, 愛媛新聞, 9 ページ)
- 「ベータCRP」多く含むミカン 大腸がん予防に効果 抑制力 ベータカロチンの 5 倍 (2003/10/20, 中国新聞朝刊, 17 ページ)
- からだ カウンセリング / ミカンに多いベータCRP / 大腸がん予防効果に期待 (2003/10/20, 河北新報朝刊, 0 ページ)
- 病に打つ手あり = 温州ミカン (ベータCRP) 優れた発がん抑制効果 みかん (2003/10/22, 熊本日日新聞夕刊, 6 ページ)
- [今週の一冊] 「みかんでぐんぐん健康になる本」矢野昌充著 = 静岡 (2003/10/28, 東京読売新聞 朝刊, 33 ページ)
- [特集ワイド] 幸せの雑学 みかん 捨てる部分のない「健康の源」 (2003/11/10, 毎日新聞 夕刊, 7 ページ)
- 大腸がん ミカンに多い予防成分 (2003/12/01, 神戸新聞朝刊, 12 ページ)
- 特産ミカンでぐんぐん健康 - 静岡の果樹研究所の矢野研究官が本を出版 (2003/12/03, 静岡新聞社 朝刊, 21 ページ)
- [農漁食] ミニミニ情報 = 九州の食育の現状をまとめた調査本 ほか (2003/12/22, 西日本新聞朝刊, 9 ページ)
- 情報ボックス = 15 日に「食品」のセミナー - 県、しずおか産業創造機構 (2004/01/07,)

静岡新聞社 朝刊, 22 ページ)

- [みかん物語] (7) 搾りかす粉末、商品化 (連載) = 静岡 (2004/01/08, , 東京読売新聞 朝刊, 28 ページ)
- [だから「旬」] 静岡のスローフード ミカン / 下 / 静岡 (2004/01/25, , 毎日新聞 地方版, 25 ページ)
- 企画 [晴耕雨読] 矢野昌充著「みかんでぐんぐん健康になる本」 (2004/05/27, , 南日本新聞朝刊, 7 ページ)
- 含有成分で識別可能 シイクワシャーの偽物 / J A 沖縄経済連など開発 (2004/08/10, , 日本農業新聞, 51 ページ)
- 健康効果 野菜にない機能成分も (実りの秋に 日本人と果物: 8) (2004/11/04, , 朝日新聞 夕刊, 2 ページ,)
- ミカン調べてみました がん防げるか、黄色の素 (元気) (2004/12/14, , 朝日新聞 朝刊, 24 ページ)
- 本 = 「新・みかんでぐんぐん健康になる本」 (矢野昌充・杉浦実著) ほん (2005/11/13, , 熊本日日新聞朝刊, 15 ページ)
- ミカンの特徴、一冊に 生活習慣病予防効果を紹介 (2005/11/29, , 静岡新聞社 朝刊, 26 ページ)
- 【書評】『新・みかんでぐんぐん健康になる本』 矢野昌充、杉浦実著 (2005/12/19, , Fujisankei Business i, 11 ページ)
- 京都府立大、果樹研、えひめ飲料、ライオンほか、ウンシュウミカン果汁は複合カロチノイドのガン予防効果を増強 (2006/03/27, , 日経バイオテク, 22 ページ)
- 果樹研究所などの共同研究成果をもとに 5 年で 50 倍に市場拡大した沖縄産シイクワシャー、アークレイが技術導入して事業化 (2006/08/28, , 日経バイオテク, 23 ページ)

5. 臓器移植医療に応用するためのブタの品種改良・増産に関する研究

総括代表研究者 (現所属・役職)	白倉 良太 (公立学校共済組合 近畿中央病院 院長)
調査協力者	同上

中課題		研究代表者	現所属先および役職
1	異種移植の臨床応用に関する基礎的研究	白倉 良太	公立学校共済組合 近畿中央病院 院長
2	ブタにおける遺伝子工学・発生工学に関する基礎的研究	重久 保	株式会社日本動物工学研究所 社長
3	ブタにおける発生工学的研究	長嶋 比呂志	明治大学農学部生命科学科 発生工学研究室 教授

5.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況

5.1.1. 基礎研究推進事業における研究の目的と背景

同種臓器移植は現在では医学的には定着した医療であるが、ドナー不足が深刻な問題になっている。その解決策として異種移植の臨床応用を考える場合、解剖学的構造、身体を構成するタンパク質、サイズ、ヒトに感染する可能性のある病原体を持たないこと、繁殖力旺盛といった条件を考慮すると、臨床応用できる動物としてはブタが有力候補である。

移植医療に応用するためのブタを生産するために必要な基礎的研究を行う。具体的には、補体制御タンパクを高発現させると同時に、異種抗原(糖鎖抗原)をできるだけ少なくしたブタの開発のための基礎研究を目的とする。

5.1.2. 研究の実施体制

実施体制を作るために以下の次の4つの柱を立てた。

(1) 超急性拒絶反応と急性血管性拒絶反応を回避するための基礎的研究

ブタの抗原を減らす方法(抗原を作り出す酵素遺伝子のノックアウトと膜構造の改変の2面からアプローチ)とブタ細胞表面でのヒト補体の制御法について、遺伝子工学的、発生工学的手法を用いて、何の遺伝子をどのように改変する必要があるのかを検討した。

(2) 遺伝子改変ブタの新規作出と繁殖

独自に開発したヒトの糖転移酵素遺伝子、補体制御遺伝子を実際にブタに導入した。ブタに高発現させる方法と作出効率を高める技術を検討し、またその形質が子孫に継代できるかを検討した。

(3) 安全性の確保：

ヒト補体制御タンパクの多くがウイルスの感染受容体でもあることから、ブタに導入する遺伝子(cDNA)の構造を検討した。

以上 4 つの研究は、移植用ブタの品質に集約されなければならないため、各研究は同時進行とし、情報交換を密にし、相互協力・共同研究の形で行った。

5.1.3. 基礎研究推進事業における研究成果

(1) 異種移植の臨床応用に関する基礎的研究

白倉らは、異種移植臓器における超急性拒絶反応を克服するための措置としての Tg ブタに導入するヒト補体制御因子 (DAF) 遺伝子のプロモーターとしてブタ MCP 遺伝子プロモーターが有力であること、N アセチルグルコサミン転移酵素 III (GnT - III) 遺伝子の導入によりブタの糖鎖抗原が減少するらしいことなどを明らかにし、GnT - III についての Tg ブタの心臓をカニクイザルに移植して十分ではないがある程度の成果を得た。また、ブタに導入すべき遺伝子を予備的に検討するための前段階としての Tg マウス作製を通じての検討から、実験用マウスや疾患モデル作製のノウハウについて基礎的な知見を蓄積した。

(2) ブタの遺伝子工学・発生工学に関する基礎的研究

重久らは、ヒト DAF 遺伝子導入ブタでヒトと同等以上の DAF タンパクの発現を確認し、これまで作製した DAF および GnT - III の Tg ブタを交配することにより、これら両方の遺伝子をもつダブルトランスジェニックのブタの作出が進むなど、一定の進展を得た。

(3) 人畜共通感染症およびその伝達感染に関する基礎的研究

瀬谷らは、ヒト補体制御因子の一部を改変し、これが麻疹ウイルスレセプターとなることに成功したが、ブタ移植細胞がヒトのウイルスでアポトーシスを誘起されることが判明し、今後の大きな問題を提起した。

(4) ブタにおける発生工学に関する研究

長嶋らは、ブタにおける核移植の基礎として、体内成熟卵の活性化方法、核移植の条件等が検討されたが、技術確立に向けての見るべき成果はなかった。

5.1.4. 基礎研究推進事業終了時点において残された課題

(1) サルでの有効性の評価の拡充強化

超急性拒絶反応が回避できるかどうかについて不明であり、欧米での進歩に比して遅れをとっており、一層の研究の推進が必要であるとされた。

(2) T_g ブタの精液の保存法の確立

活性の維持ができておらず、早急な保存法の確立が必要であるとされた。

(3) ブタの核移植法の確立

終了時点では研究が不成功に終わっており、早急な核移植法の確立が必要とされた。特に、体内成熟卵の活性化方法、核移植の条件についての技術の確立が望まれるとされた。

(4) ブタ移植細胞のヒトウイルスによるアポトーシスの防止法の確立

新たに提起された大きな問題であり、早急な防止法の確立が必要であるとされた。

(5) 超急性拒絶反応抑制後の各種拒絶反応の検討

進展がなく今後取り組むべき課題であるとされた。

(6) ブタ臓器移植後の動物源感染症対策

基礎的研究の進展はなく、具体的な手段も皆無に等しく今後取り組むべき課題であるとされた。

5.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況

5.2.1. 研究チームの動向

白倉らは、生研センター出資事業「免疫形質を改変した実験用ブタの開発」(2000～2004年度)に採択された。この事業を中心に研究が継続された。

5.2.2. 研究の継続・発展状況

前述の出資事業において、生研センターのほか、日本ハム株式会社、ニプロ株式会社の出資を受けて、異種移植研究用モデル豚の作成を目指した「株式会社日本動物工学研究所」が2001年2月に設立され、基礎研究推進事業の中課題2に参画した重久保が代表取締役就任した。

5.2.3. 研究成果

(1) 出資事業における成果

A. ヒト補体制御因子 DAF とヒト N-アセチルガラクトサミン転移酵素¹ を共発現するトランスジェニックブタ (D/G ブタ) の開発

本ブタは DAF をヒトの数倍発現し、ブタ細胞表面の異種抗原 (α-Gal 抗原および Non-gal 抗原) を半減している。心臓、膵島、肝臓、皮膚について移植実験を行い、カニクイザルへの異種皮膚移植実験 (免疫抑制剤 FK506 を 2 週間投与) では最長 31 日間生着し、ヒト皮膚同種移植の成績に匹敵する成果を得た。

B. D/G ベースの 1,3GT ノックアウトブタの開発

体細胞クローンブタ作製技術と相同組換えによる遺伝子ノックアウト技術を改良し、D/G ブタ由来の線維芽細胞を用いて片方のアレルの 1,3GT がノックアウトされたブタを誕生させた。正常に発育し、性成熟に達し、繁殖機能を示す個体も得られており、両方のアレルの 1,3GT がノックアウトされたブタの誕生も期待された。

C. 異種移植に特徴的な拒絶反応の抑制に資する遺伝子の開発

急性血管拒絶反応に NK 細胞も関与することから、NK 細胞への抑制性シグナルに関連する HLA-E キメラ分子の遺伝子を開発した。HLA-E キメラ分子を発現するブタ細胞はヒト NK 細胞による細胞傷害活性を抑制した (*in vitro* 試験)。

D. ブタ内在性レトロウィルス (PERV) の制御方法とモニタリング法の開発

PERV エンベロープの高マンノース N 型糖鎖を修飾することにより PERV 感染能を低下させ得ることを見出した。また PERV のモニタリング法を確立した。上記のブタ細胞は PERV のゲノムを有するが、ヒト細胞株 293 (易感染性) に感染しないことを確認した (*in vitro* 試験)。

(2) 出資事業以降の成果および状況

出資事業の成果の継続研究により、両方のアレルの 1,3GT がノックアウトされたブタが誕生した。これにより 3 種類の遺伝子を改変したブタの開発に成功した。これは世界初の例である。遺伝子を組換えたブタの有用性を検証するためにはサルを用いた実験が必要であるが、種々の制約から、日本国内では実験が不可能であり、アメリカとの共同研究、或いは中国での実験について検討している。ブタという大型動物の飼育、管理には費用を要するが、出資事業終了後、この技術を実用化すべく、努力している。

5.2.4. 研究の波及効果

(1) 科学的・学術的波及効果

主要論文 (J.Biol.Chem.,276(42):39310-9(2001)) は、2002年から3年間、年間20件以上の被引用件数を記録しており、本分野に大きなインパクトを与えたと考えられる。また3種類の遺伝子を改変したブタの開発の成功は世界初の例であり、そのインパクトは大きく、わが国の異種移植研究の底上げの一助となったことは認められる。

しかしながら、わが国のみならず、世界的に見ても異種移植の研究者の数は少なく、国際異種移植学会の会員数は500人に満たない (白倉良太、移植、40(5),0,2005)。補体制御因子の種差が原因で超急性拒絶反応の細胞傷害が起こることが判明して、活発化した研究分野であったが、近年では再生医療研究が先行し、押されているところも見受けられる。

(2) 産業技術的・経済的波及効果

サルを用いた実験による有用性の検証が行われておらず、産業技術的・経済的波及効果に言及する段階には到っていない。

(3) 社会的波及効果

臓器移植は医療として確立しているが、ドナー不足が解消される見込みはない。この解決策として、大いに期待されている事業であるが、現在、社会的波及効果に言及する段階には到っていないのが実状である。

5.3. 外部有識者の見解

本研究の特徴は、基礎研究推進事業と出資事業を通じて、10年あまり継続していることにある。この点について、当該研究そのものの研究成果と、残された課題とを合わせてみたとき、研究成果に対する評価は必ずしも芳しいとの印象は受けないとの意見がある。

また、異種移植に対しては生理学、免疫学ならびに感染の面から 移植臓器は人の体内で機能するかどうか、 拒絶反応を回避できるか、 ブタの臓器から人への病原菌感染のリスクはないか、といった課題に言及されており、これらについて科学的基盤をクリアする必要があるとされている。

なお、この間、再生医療への注目が高まり、このような課題をクリアしていることから、注目がそちらに集まっているとの意見もある。

5.4. 参考資料

(1) 事業期間中の主要論文および被引用件数（2006年12月末時点）

データ中の「N.D.」は、Sci Searchに登録されていない雑誌もしくは発表直後の論文のためSci Searchのデータベースにまだ反映されていない等の理由により、データが確認できなかったものを表す。

主要論文 1

Kaneko, T., Takenaka, M., Okabe, M., Yoshimura, Y., Yamauchi, A., Horio, M., Kwon, H. M., Handler, J.S. and Imai, E. “Osmolarity in renal medulla of transgenic mice regulates transcription via 5'-flanking region of canine BGT1 gene.” <i>Am. J. Physiol.</i> , 272(5), 1997, F610-F616											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	1	5	3	3	4	2	1	0	3	0
累積	-	1	6	9	12	16	18	19	19	22	22

主要論文 2

Tanemura, M., Miyagawa, S., Ihara, Y., Matsuda, H., Shirakura, R. and Taniguchi, N. “Reduction of the major swine xenoantigen Gal (1,3)Gal by transfection of N-acetylglucosaminyl-transferase (GnT-) gene.” <i>Transplant. Proc.</i> , 29(1-2), 1997, 891-892											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	1	3	0	2	3	0	0	1	0	0
累積	-	1	4	4	6	9	9	9	10	10	10

主要論文 3

Akagi, Y., Isaka, Y., Akagi, A., Ikawa, M., Takenaka, M., Moriyama, T., Yamauchi, A., Horio, M., Ueda, N., Okabe, M. and Imai, E. “Transcriptional activation of a hybrid promoter composed of cytomegalovirus enhancer and beta-actin/beta-globin gene in glomerular epithelial cells in vivo.” <i>Kidney Int.</i> , 51(4), 1997, 1265-1269											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	0	2	2	3	1	2	1	1	2	3
累積	-	0	2	4	7	8	10	11	12	14	17

主要論文 4

Sakata, H., Kurita, M., Mrakami, Y., Nagasawa, S., Watanabe, N., Ueda, S., Matsumoto, M., Kobune, F. and Seya, T. “A Japanese wild-type measles virus strain inducing predominant early down-regulation of CD46.” <i>Biol. Pharm. Bull.</i> , 21(11), 1998, 1121-1127											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	1	2	1	0	0	0	0	0
累積	-	-	0	1	3	4	4	4	4	4	4

主要論文 5

Seya, T., Hirano, A., Matsumoto, M., Nomura, M. and Ueda, S. “Human membrane cofactor protein of complement (CD46); Multiple isoforms and functions.” <i>Int. J. Biochem. Cell Biol.</i> , 31(11), 1999, 1255-1260											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	2	6	3	3	6	4	4
累積	-	-	-	0	2	8	11	14	20	24	28

主要論文 6

Nagashima, H., Cameron, R. D. A., Kuwayama, M., Young, M., Beebe, L., Blackshow, A. W. and Nottle, M. B. “Survival of porcine delipated oocytes and embryos after cryopreservation by freezing or vitrification.” <i>J. Reprod. Dev.</i> , 45(2), 1999, 167-176											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N.D.
累積	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N.D.

主要論文 7

Koma, M., Miyagawa, S., Ikeda, Y., Koyota, S., Murase, A., Tsuji, S., Miyoshi, S., Matsuda, H., Shirakura, R. and Taniguchi, N. “Effect of various glycosyltransferases on the swine xenoantigen.” <i>Transplant. Proc.</i> , 32(5), 2000, 855-855											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0
累積	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0

主要論文 8

Cooper, D. K. C., Keogh, A. M., Brink, J., Corris, P. A., Klepetko, W., Pierson, R. N., Schmoeckel, M., Shirakura, R. and Warner-Stevenson, L. “Report of the Xenotransplantation Advisory Committee of the International Society for Heart and Lung Transplantation : The present status of xenotransplantation and its potential role in the treatment of end-stage cardiac and pulmonary diseases.” <i>J. Heart Lung Transplant.</i> , 19(12), 2000, 1125-1165											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	4	3	4	9	10	8
累積	-	-	-	-	0	4	7	11	20	30	38

主要論文 9

Miyagawa, S., Matsunami, K., Yoshitatsu, M., Mikata, S., Matsuda, H. and Shirakura, R. “Attempts to prepare suitable complement regulatory molecules for clinical xenotransplantation.” <i>J. Card. Surg.</i> , 16(6), 2001, 429-438											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0	0	4	1	0	2
累積	-	-	-	-	-	0	0	4	5	5	7

(2) 2001 年以降の主要論文および被引用件数 (2006 年 12 月末時点)

主要論文 1

Matsunami, K., Miyagawa, S., Nakai, R., Murase, A. and Shirakura, R. “The possible use of HLA-G1 and G3 in the inhibition of NK cell-mediated swine endothelial cell lysis.” <i>Clin. Exp. Immunol.</i> , 126(1), 2001, 165-172						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	0	1	4	6	2	3
累積	0	1	5	11	13	16

主要論文 2

Koyota, S., Ikeda, Y., Miyagawa, S., Ihara, H., Koma, M., Honke, K., Shirakura, R. and Taniguchi, N. “Down-regulation of the alpha-Gal epitope expression in N-glycans of swine endothelial cells by transfection with the N-acetylglucosaminyltransferase III gene. Modulation of the biosynthesis of terminal structures by a bisecting GlcNAc.” <i>J. Biol. Chem.</i> , 276(35), 2001, 32867-32874						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	1	2	2	3	4	3
累積	1	3	5	8	12	15

主要論文 3

Miyagawa, S., Murakami, H., Takahagi, Y., Nakai, R., Yamada, M., Murase, A., Koyota, S., Koma, M., Matsunami, K., Fukuta, D., Fujimura, T., Shigehisa, T., Okabe, M., Nagashima, H., Shirakura, R. and Taniguchi, N. “Remodeling of the major pig xenoantigen by N-acetylglucosaminyltransferase III in transgenic pig.” <i>J. Biol. Chem.</i> , 276(42), 2001, 39310-39319						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	0	8	12	7	8	5
累積	0	8	20	27	35	40

主要論文 4

Murakami, H., Nagashima, H., Takahagi, Y., Miyagawa, S., Fujimura, T., Toyomura, K., Nakai, R., Yamada, M., Kurihara, T., Shigehisa, T., Okabe, M., Seya, T., Shirakura, R. and Kinoshita, T. “Transgenic pigs expressing human decay-accelerating factor regulated by porcine MCP gene promoter.” <i>Mol. Reprod. Dev.</i> , 61(3), 2002, 302-311						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	1	3	5	4	2
累積	-	1	4	9	13	15

主要論文 5

Matsunami, K., Miyagawa, S., Nakai, R., Yamada, M. and Shirakura, R. “Modulation of the leader peptide sequence of the HLA-E gene up-regulates its expression and down-regulates natural killer cell-mediated swine endothelial cell lysis.” <i>Transplantation</i> , 73(10), 2002, 1582-1589						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	0	2	2	3	3
累積	-	0	2	4	7	10

主要論文 6

Fukuta, D., Miyagawa, S., Yamada, M., Matsunami, K., Kurihara, T., Shirasu, A., Hattori, H. and Shirakura, R. “Effect of various forms of the C1 esterase inhibitor (C1-INH) and DAF on complement mediated xenogeneic cell lysis.” <i>Xenotransplantation</i> , 10(2), 2003, 132-141						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	2	4	1	2
累積	-	-	2	6	7	9

主要論文 7

Kurihara, T., Miyazawa, T., Miyagawa, S., Tomonaga, K., Hazama, K., Yamada, J., Shirakura, R. and Matsuura, Y. “Sensitivity to human serum of gammaretroviruses produced from pig endothelial cells transduced with glycosyltransferase genes.” <i>Xenotransplantation</i> , 10(6), 2003, 562-568						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	1	3	1
累積	-	-	0	1	4	5

主要論文 8

Komoda, H., Miyagawa, S., Kubo, T., Kitano, E., Kitamura, H., Omori, T., Ito, T., Matsuda, H. and Shirakura, R. “A study of the xenoantigenicity of adult pig islets cells.” <i>Xenotransplantation</i> , 11(3), 2004, 237-246						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	1	4	4
累積	-	-	-	1	5	9

主要論文 9

Miyagawa, S., Kubo, T., Matsunami, K., Kusama, T., Beppu, K., Nozaki, H., Moritan, T., Ahn, C., Kim, J.Y., Fukuta, D. and Shirakura, R. “Delta-short consensus repeat 4-decay accelerating factor (DAF: CD55) inhibits complement-mediated cytolysis but not NK cell-mediated cytolysis.” <i>J. Immunol.</i> , 173(6), 2004, 3945-3952						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	3	5
累積	-	-	-	0	3	8

主要論文 10

Komoda, H., Miyagawa, S., Omori, T., Takahagi, Y., Murakami, H., Shigehisa, T., Ito, T., Matsuda, H. and Shirakura, R. “Survival of adult islet grafts from transgenic pigs with N-acetylglucosaminyltransferase-III (GnT-III) in cynomolgus monkeys.” <i>Xenotransplantation</i> , 12(3), 2005, 209-216						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	1	6
累積	-	-	-	-	1	7

(3) 特許リスト

A. 事業期間中出願特許の状況

■ 動物搬送システム

出願人	日本ハム株式会社、富士平工業株式会社、長嶋 比呂志		
発明者	長嶋 比呂志、村上 博、藤村 達也、高萩 陽一、中野 貞雄、麻生 博、田中 一人		
出願年月日	1997年11月5日	海外出願	なし
出願番号	特願平 9-317775	パテントファミリー	なし
公開番号	特開平 11-137584		
特許成立年月日			
特許番号			

■ トランスジェニック哺乳動物

出願人	日本ハム株式会社		
発明者	村上 博、藤村 達也、高萩 陽一、豊村 浩司、重久 保		
出願年月日	1998年7月14日	海外出願	有
出願番号	特願平 10-216410	パテントファミリー	AT313256T T AU7935598 A CA2297105 A1 DE69832883D D1 DE69832883T T2 EP1004238 A1 EP1004238 A4 EP1004238 B1 US6825395 B1 WO9903336 A1
公開番号	特開平 11-239430		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 膜結合型 C 1 アクチベーター

出願人	大阪大学長		
発明者	宮川周士		
出願年月日	1999年7月21日	海外出願	有
出願番号	特願平 11-206535	パテントファミリー	US6500929 B1
公開番号	特開 2001-29074		
特許成立年月日	2004年7月14日		
特許番号	特許 3543106		

■ 哺乳類型 Cre リコンビナーゼ遺伝子

出願人	大阪大学長		
発明者	宮川周士、岡部勝		
出願年月日	1999年9月17日	海外出願	有
出願番号	特願平 11-264364	パテントファミリー	GB0022570D D0 GB2355718 A GB2355718 B US6734295 B1
公開番号	特開 2001-86989		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 遺伝子導入用 M C P 改変遺伝子

出願人	瀬谷 司、日本ハム株式会社		
発明者	瀬谷 司、村上 博		
出願年月日	2000年4月28日	海外出願	なし
出願番号	特願 2000-131862	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2001-309783		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 医療用遺伝子導入豚

出願人	日本ハム(株)		
発明者	村上 博、藤村 達也、高萩 陽一、豊村 浩司、重久 保		
出願年月日	2000年8月25日	海外出願	なし
出願番号	特願 2000-256541	パテントファミリー	なし
公開番号	優先権主張		
特許成立年月日			
特許番号			

B. 2001年以降の主要特許

■ トランスジェニック哺乳動物

出願人	日本ハム株式会社		
発明者	村上 博、藤村 達也、高萩 陽一、豊村 浩司、重久 保		
出願年月日	2001年8月27日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP01/07331	パテントファミリー	EP1314352 A1 US2004073963 A1 WO0215681 A1
公開番号	WO02/15681		
特許成立年月日			
特許番号			

■ トランスジェニック哺乳動物

出願人	日本ハム株式会社		
発明者	村上 博、藤村 達也、高萩 陽一、豊村 浩司、重久 保		
出願年月日	2001年8月27日	海外出願	有
出願番号	特願 2001-255498	パテントファミリー	EP1314352 A1 US2004073963 A1 WO0215681 A1
公開番号	特開 2002-291372		
特許成立年月日			
特許番号			

■ クローン動物の作製方法

出願人	学校法人明治大学、財団法人くまもとテクノ産業財団		
発明者	長嶋 比呂志、遠藤 文夫		
出願年月日	2003年9月24日	海外出願	なし
出願番号	特願 2003-331118	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2005-095031		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 抗肥満トランスジェニックブタ

出願人	学校法人明治大学、株式会社バイオス医科学研究所		
発明者	長嶋 比呂志、三木 敬三郎、梅山 一大		
出願年月日	2004年10月28日	海外出願	なし
出願番号	特願 2004-313820	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2006-121964		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 異種移植用豚細胞、その選抜方法及び異種移植用豚

出願人	株式会社日本動物工学研究所		
発明者	高萩 陽一、藤村 達也、村上 博、重久 保		
出願年月日	2004年11月2日	海外出願	有
出願番号	特願 2004-319939	パテントファミリー	WO2006048954 A1
公開番号	特開 2006-129736		
特許成立年月日			
特許番号			

■ HLA-E キメラ分子

出願人	株式会社日本動物工学研究所、宮川周士		
発明者	宮川周士、松浪勝義		
出願年月日	2004年11月4日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP2004/016776	パテントファミリー	JP2005151982 A WO2005042693 A2 WO2005042693 A3
公開番号	WO 2005/042693		
特許成立年月日			
特許番号			

■ HLA-E キメラ分子

出願人	株式会社日本動物工学研究所、宮川周士		
発明者	宮川周士、松浪勝義		
出願年月日	2004年11月4日	海外出願	有
出願番号	特願 2004-320628	パテントファミリー	JP2005151982 A WO2005042693 A2 WO2005042693 A3
公開番号	特開 2005-151982		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 異種移植用豚細胞、その選抜方法及び異種移植用豚

出願人	株式会社日本動物工学研究所		
発明者	高萩 陽一、藤村 達也、村上 博、重久 保		
出願年月日	2005年3月25日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP2005/006452	パテントファミリー	なし
公開番号	WO 2006/048954		
特許成立年月日			
特許番号			

(4) 2001年以降の主要獲得グラント

採択課題	研究費区分	研究者	代表/分担	実施年度	金額 (千円)
NK細胞の遺伝子工学的制御	基盤研究(B)	岡部勝	分担	2001-2002	8200
		宮川周士	分担		
		白倉良太	代表		
移植心冠動脈硬化症に対する新しい分子治療法開発に関する研究-CCケモカイン、接着分子阻害による移植心への単球浸潤の阻止-	基盤研究(B)	白倉良太	分担	2001	4100
異種移植における遅延型拒絶反応の抑制	基盤研究(B)	岡部勝	分担	2001-2002	7200
		宮川周士	代表		
		白倉良太	分担		
異種移植の糖鎖抗原の改変	基盤研究(B)	岡部勝	分担	2001	3200
宮川周士	代表				
アロ抗原の存続とAICDの有無による移植免疫寛容の臨床診断法確立への予備的研究	萌芽的研究	白倉良太	代表	2001	2000

RFDD-PCR 法による心慢性拒絶反応に関する未知遺伝子同定の試み	基盤研究(C)	白倉良太	分担	2001-2002	3600
硫酸転位酵素遺伝子導入による異種糖鎖抗原の改変	萌芽研究	宮川周士	代表	2001-2002	1900
臨床応用を目指した Discordant 異種心移植治療法を確立するための実験的研究	基盤研究(B)	宮川周士	分担	2002-2003	13900
		白倉良太	分担		
局所遺伝子導入による移植後動脈硬化症に対する特異的治療法開発	萌芽研究	白倉良太	代表	2002	3200
人工肝臓に用いる形質転換ブタの生産	基盤研究(S)	長嶋比呂志	分担	2003-2005	118820
異種移植における NK 細胞の制御	基盤研究(B)	宮川周士	分担	2003-2005	14700
		白倉良太	代表		
異種移植における遅延型拒絶反応の抑制—補体制御と糖鎖抗原の改変—	基盤研究(B)	岡部勝	分担	2003-2005	14700
		宮川周士	代表		
		白倉良太	分担		
PD1 リガンド遺伝子発現による移植免疫寛容の誘導とその心筋細胞移植への応用	基盤研究(B)	白倉良太	分担	2003-2005	14600
異種移植におけるブタレトロウイルス制御の試み	萌芽研究	宮川周士	代表	2003-2004	3300
クローンブタを用いた幹細胞移植治療の評価モデルの確立	農林水産省（生研センター）新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業	長嶋比呂志	代表	2003-2007	
臓器移植の成績向上と新規治療法開発に関する研究	厚生科学研究費補助金 総合的プロジェクト研究分野 ヒトゲノム・再生医療等研究（再生医療分野）	白倉良太	分担	2003-2004	
無呼吸下停止心ドナーからの多臓器提供システムの開発及び臨床応用に関する実験的検討	基盤研究(B)	白倉良太	分担	2004-2005	14100
造血系幹細胞株の樹立と再生医療を目指したアロ免疫寛容誘導に関する研究	萌芽研究	白倉良太	分担	2004-2005	3300
移植医療に関する国際比較分析に関する研究	厚生科学研究費補助金 厚生科学基盤研究分野 ヒトゲノム・再生医療等研究【再生医療研究】	白倉良太	代表	2004-2006	
Fas L のエピトープの同定と異種移植用トランスジェニック動物への応用	萌芽研究	宮川周士	代表	2005-2006	3300
異種移植の遅延型拒絶反応およびレトロウイルスの制御	基盤研究(B)	宮川周士	代表	2006	7800

(5) 2001 年以降の受賞

特記事項なし

(6) 関連プレス記事（2001 年以降）

（白倉 良太）

- 生研機構 2000年度出資案件を決定、異種移植用ブタと水産養殖システムに
(2001/02/12, , 日経バイオテク, 12 ページ)
- 組み換えブタ供給可能に、異種移植遅れる体制整備 遺伝子操作で拒絶反応抑制。
(2001/02/21, , 日経産業新聞, 9 ページ)
- 新種クローン豚が誕生 米韓研究者と英企業が開発 拒絶反応抑制、ヒトへの移植に道
(2002/01/04, , 毎日新聞 大阪朝刊, 3 ページ)
- ブタの臓器、人間に、異種移植動物実験に着手 阪大・明大など国内初。
(2002/05/13, , 日本経済新聞 朝刊, 19 ページ)
- 臓器不足解消、移植技術競う 異種移植、再生医療、安全面や効果には課題。
(2004/01/12, , 日本経済新聞 朝刊, 15 ページ)

(重久 保)

- 生研機構、民間企業と2新会社、組み換えブタ開発など。(2001/01/31, , 日経産業新聞, 9 ページ)
- 移植用組み換えブタ開発、農水省系機構などが新会社。(2001/01/31, , 日本経済新聞 朝刊, 15 ページ)
- 生研機構、研究開発会社を設立、臓器移植実験用組み換え豚(2001/02/01, , 化学工業日報, 7 ページ)
- 移植用ブタ開発会社「日本動物工学研究所」設立(2001/02/01, , 毎日新聞 朝刊, 25 ページ)
- 拒絶反応抑えたクローン豚 異種移植の大きなハードル越える - - 英企業など
(2002/01/14, , 毎日新聞 朝刊, 11 ページ)

(長嶋 比呂志)

- [新・神への挑戦] 第1部・生命を再生する / 9 臓器不足補う「異種移植」
(2001/01/12, , 毎日新聞 朝刊, 3 ページ)
- 生命倫理の議論が必要 人クローン胚関連研究、一部解禁(2001/12/19, , 朝日新聞 朝刊, 14 ページ)
- 拒絶反応抑制クローン豚、医療への応用本格化 移植の是非など議論に。
(2002/01/04, , 日本経済新聞 朝刊, 34 ページ)
- 拒絶反応の原因遺伝子抑制、クローン豚成功 英社、異種移植へ前進。(2002/08/23, , 日本経済新聞 夕刊, 18 ページ)
- 農生機構、新技術創出事業で新規採択課題を決定 - 食品総合研など7件(2003/10/20, , 日刊工業新聞, 21 ページ)
- バイオス医科研など、クローンブタを実験動物化、幹細胞移植治療(2003/10/28, , 化学工業日報, 1 ページ)
- 明治大助教授長嶋比呂志氏 クローン豚の研究開発(大学V B人知を生かす)
(2004/04/01, , 日経産業新聞, 17 ページ)
- 遺伝子操作で動物工場に(クローン五話: その4)(2004/04/09, , 朝日新聞 朝刊, 14 ページ)
- クローン豚、量産化へ、明大と生物科学研、生産に成功 新薬研究用に、外販視野。
(2004/08/26, , 日経産業新聞, 1 ページ)
- 3世代目クローン豚 誕生に成功 明大農学部研究グループ(2005/09/19, , NHKニュース)
- 明治大、遺伝子運び役に、精子使って組み換えブタ 長いDNAも導入可能。
(2006/04/21, , 日経産業新聞, 8 ページ)

6. 茶機能検定系の構築と茶成分新機能の解析

総括研究代表者 (現所属・役職)	袴田 勝弘 (-)
調査協力者 (現所属・役職)	山本 万里 (独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 野菜・茶機能性研究チーム チーム長)
研究のキーワード	茶、メチル化カテキン、O-methylated catechin(EGCG3"Me)、エピガロカテキン-3-o-(3-o-メチル)ガレート、ペニふうき

中課題	研究代表者	現所属先および役職
ヒトアレルギー関与細胞株の樹立とその細胞機能の解析	山本 万里	独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 野菜・茶機能性研究チーム チーム長
茶成分における食品アレルギー反応抑制因子の探索	立花 宏文	九州大学大学院農学研究院 生物機能科学部門 生物機能化学 助教授
アレルギー関与細胞による酸化ストレス関与成分探索システムの開発と抗アレルギー作用物質の探索	佐野 満昭	名古屋女子大学大学院 生活学研究科 食物栄養学専攻 研究科長
茶成分の肝障害抑制効果とその作用機構に関する研究	杉山 公男	静岡大学農学部 応用生物化学科 生物資源化学講座 食品栄養化学研究室 教授
茶葉中水溶性高分子画分の発がん抑制と老化制御に関する研究	中村 好志	椋山女学園大学食品栄養学科 食品安全学研究室 教授

6.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況

6.1.1. 基礎研究推進事業における研究の目的と背景

茶の機能性については、十数年前より研究が行われてきた。本事業では、茶の機能性に関わる既知および未知の成分を対象に体系的に研究を行い、茶の健康に対する寄与効果を実証し、茶特有の優れた機能性素材としての道を開き、茶産業や食品産業の発展に資することを目的としている。

6.1.2. 研究の実施体制

中課題 1、2 及び 3 は密接に連携を保ちながら研究を進めて、メチル化カテキン等の抗アレルギー成分を発見した。中課題 4 及び中課題 5 はそれぞれ独立に研究を進めた。

6.1.3. 基礎研究推進事業における研究成果

アレルギー検出系の開発、メチル化カテキン等の抗アレルギー成分の発見、茶に含まれる肝障害抑制物質や発がん抑制物質の発見等、茶の生理機能が解明され、茶産業の発展に貢献する成果が得られた。以下、中課題別の内容と成果である。

(1) ヒトアレルギー関与細胞株の樹立とその細胞機能の解析

山本らは、培養細胞を用いてアレルギー - 検出系を構築し、中課題3のグル - プと共同して、茶に含まれるメチル化カテキン等の抗アレルギー - 成分を発見した。

(2) 茶成分中における食品アレルギー反応抑制因子の探索

新たな茶葉中の抗アレルギー - 物質として、メチル化カテキン等の2種のカテキン及びストリクチニン (IgE 産生抑制物質) を発見した。

(3) 茶成分中における食品アレルギー反応抑制因子の探索

茶から中課題1のグル - プと共同して、新たなメチル化カテキン等の抗アレルギー - 成分を見出すとともに、抗アレルギー - 成分を多く含む品種を探索し、有望な抗アレルギー - 茶を見出した。

(4) 茶成分の肝障害抑制効果とその作用機構に関する研究

肝障害抑制効果をもつ茶成分の検索を行い、カフェインのアポト - シス抑制作用を確認した。

(5) 茶葉中水溶性高分子画分の発がん抑制と老化制御に関する研究

発がん抑制成分である水溶性高分子画分を茶葉より調製し、これを構成する成分の構造と機能を決定した。

6.1.4. 基礎研究推進事業終了時点において残された課題

事業期間中の主要論文 (J.Agric.Food.Chem.,47(5),1906(1999)) は、2000 年以降毎年 10 件近くの被引用件数があり、その成果は高く評価されている。そのような基礎的な成果を応用し、機能性食品を開発するために以下の課題があった。

(1) 新規に見出されたメチルカテキン類の臨床的評価の実施

アレルギー疾患は治療が長期にわたり、副作用がなく日常摂取しても問題とならないような食品の開発が強く望まれている。生活習慣の一部として常飲される茶は、抗アレルギー

一食品の食事形態として理想的であり、有効に活用する必要がある。臨床的評価により実用化への発展を図る必要がある。

(2) メチルカテキン類の商業的利用のための方策

商業的利用のためには、メチルカテキン類を大量に、安価に、かつ安定的に確保する方策が必須である。大量に含有する品種の探索、育種、あるいはバイオ的もしくは化学的合成などが考えらる。課題の解決のために「産」の協力を視野にいれる必要がある。

(3) 「抗アレルギー茶」の開発

(1)、(2)の課題を解決することにより、抗アレルギー茶を開発して主たる目的である「茶産業や食品産業の発展」を達成する必要がある。

6.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況

6.2.1. 研究チームの動向

研究チームのうち、山本万里、立花宏文及び佐野満昭は、後述する生研センターの生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業「茶の抗アレルギー作用を利用した食品の開発」(2001～2005年度)において抗アレルギー茶の事業化に向けた開発に引き続き取り組んでいる。

6.2.2. 研究の継続・発展状況

本事業の後継課題として、生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業「茶の抗アレルギー作用を利用した食品の開発」(2001～2005年度)では、抗アレルギー成分を多く含む「べにふうき」緑茶を利用した食品を開発するために、免疫系、特に抗アレルギー効果を示す茶葉中機能性成分の作用機作の解明、吸収・代謝解明、茶葉特性(品種間差、茶期・製造法による変動)解明、簡易分析法の確立、食品に応用可能な抽出法確立など、理化学・生化学的検討を行い、ヒトでの効果を明らかにすることを目的とした。

6.2.3. 研究成果

レベルの高い基礎研究に支えられた学術成果を基盤として、原料生産の検討、機能性成分の抽出分離法の検討、ヒト試験による機能検定などを行い、基礎から応用にわたる幅広い研究・開発を成し遂げた。インパクトファクターの高い学会誌での論文は発表など35報の研究報告、9件の国際特許出願、複数の商品販売などが実現しており、初期の目的を十分に達成した。

(1) 茶葉中抗アレルギー成分の利用技術の開発

茶の主要カテキンであるエピガロカテキンガレートがメチルエーテル化されたメチル化カテキンは、主要茶品種中では「べにふうき」茶に含有量が高いことを明らかにした。さらに、メチル化カテキンは、品種間だけでなく、摘採茶期、製造法によっても茶葉中の含量が大きく異なり、摘採茶期では、光量・温度の上昇する二番茶以降に含量が増し、製造法の違いでは紅茶の様に完全に発酵すると消失することを明らかにした。地域によっても含量の変動があり、静岡では秋冬番茶で、九州本土では三番茶で、沖縄では一番茶で最も含量が高くなることを明らかにした。また、一番茶期でも、成熟するにつれ含量が増してくること、葉位に分けて含量を測定すると、メチル化カテキンは、茎にはほとんど含有されておらず、いわゆる「みる芽」（先端の柔らかい芽や葉）にも含量が少なく、下位によく成熟した茶葉に多く含まれることを明らかにした。さらに作用機作を調べると、細胞内情報伝達系を抑制することでマスト細胞の活性化を阻害し、「べにふうき」緑茶は、好酸球の遊走や炎症性タンパク質放出も抑制することを明らかにした。(J.Immunology 172(7):4486-4492(2004))

(2) 抗アレルギー作用を有する茶葉成分の検索とその機能解明

IgE が好塩基球やマスト細胞の表面に存在する IgE 受容体と結合し、さらにその IgE とアレルギー物質が結合することが引き金となり、ヒスタミンなどの炎症性物質が放出され、その結果、アレルギー症状が引き起こされるが、メチル化カテキンの抗アレルギー作用は、IgE 受容体の発現とヒスタミンの放出を抑制することによる、即ち、IgE 受容体の発現抑制については、受容体構成鎖の一部で mRNA の発現量低下にメチル化カテキンが関与し、ヒスタミンの放出抑制については、アレルギーからの刺激に関する伝達阻害や、好塩基球およびマスト細胞の活性化阻害にメチル化カテキンが関与することを明らかにした。

カテキン類の保健作用は従来、その高い抗酸化性と関連させたものがほとんどであった。これに対し、抗アレルギー等の緑茶カテキン独自の生理作用は、抗酸化能だけでは説明不可能であることから、緑茶カテキンと特異的に結合しその生理作用を伝達する分子が存在するのではないかと考え、その同定を試みた。その結果、緑茶カテキン（エピガロカテキンガレート）と特異的に結合し、細胞増殖抑制作用を仲介する緑茶カテキン受容体（67LR）を発見した。食品中ポリフェノール受容体の発見としては世界初である(Nat.Struct.Mol.Biol.11:380-381(2004))。さらに「メチル化カテキン」の抗アレルギー作用においても、この緑茶カテキン受容体（67LR）が関与していることを確認した。

(3) 茶葉中抗アレルギー成分の抽出および代謝に関する研究

茶の主要カテキンであるエピガロカテキンガレートは様々な機能性を有する茶特有のカテキンであるが、摂取後の腸管からの吸収は非常に少なく、その多くは糞便中に排泄される。また吸収されても、そのほとんどが代謝物として 24 時間以内に尿中に排泄されてしまう。

一方、「べにふうき」茶に含まれるメチル化カテキンの吸収率は、被験者 12 名による摂取実験において、エピガロカテキンガレートの 5~6 倍と有意に高い結果が出た。この結果は、マウスを用いた各カテキン単独投与の結果とよく一致していた。また、血中からの消失もエピガロカテキンガレートに比較し緩やかであることも明らかにした。

さらに、脂溶性について確認したところ、「メチル化カテキン」はエピガロカテキンガレートの約 1.4 倍であった。こうした吸収性や脂溶性の高さは、「メチル化カテキン」の抗アレルギー作用の発現に寄与するものと考えられる。

メチル化カテキンの抗酸化性についても高い酸化抑制効果が確認された。同量のエピガロカテキンガレートとメチル化カテキンをマウスの静脈に投与し血漿中の抗酸化活性を検証したところ、メチル化カテキン（抱合体含む）は、エピガロカテキンガレートより高い抗酸化活性を示した。

(4) 免疫能の安定に及ぼす抗アレルギー成分含有茶の効能に関する臨床研究

日本茶に含まれるカテキンは、人体に有害な活性酸素の働きを抑えるだけでなく、発ガン抑制作用、抗菌、抗ウイルスなどの効果があることが判明しているが、アレルギー患者での検証はまだ十分になされていなかった。

通年性アレルギー患者への臨床試験では、「べにふうき」緑茶の 6 ヶ月以上の投与で、自覚的にも客観的にも改善効果が認められた。特に、アトピー皮膚炎では、即効性はないものの、長期投与にて改善効果が確認された。また、血液中の IgE 総量や末梢血好酸球数は、6 ヶ月以上追跡したところ、有意な減少が認められ、他の免疫グロブリンの低下や肝障害は認められなかった。

一方、季節性アレルギーに対する臨床試験として、スギ花粉が飛散する時期にスギ花粉患者 46 人が「べにふうき」緑茶を摂取し（「べにふうき」介入群）、非飲用患者 16 人（非介入コントロール群）と比較・検討した。スギ花粉の季節前後でスギ特異的 IgE 総量を比較したところ、非介入コントロール群では増加傾向を認めたが、「べにふうき」介入群では有意な増加は認められなかった。また、末梢血好酸球数は、非介入コントロール群では季節前後で有意に増加したのに対し、「べにふうき」介入群では有意な増加は認められなかった。他の血清中のアレルギーマーカーとして、好酸球活性化の指標である炎症性タンパク質 ECP (eosinophilic cationic protein) をモニターしたところ、非介入コン

トロール群では、季節前後で有意に増加したが、「べにふうき」介入群では減少を認めた。この結果から、「べにふうき」緑茶は、スギ花粉症の症状軽減に役立つものと考えられる。

(5) 抗アレルギー作用を有する新規茶成分を利用した食品の開発

「べにふうき」茶は、他の品種に比べカテキン及びカフェインなど苦味成分が豊富であることから、この苦味をいかにマイルドにするかがポイントであった。茶葉の火入れ条件と、「メチル化カテキン」の変動量の把握及び香味の評価を行うことにより最適な火入れ加工処理条件の設定を試みた。その結果、普通火入れ（100～110℃・30分間火入れ）に比べ焙じ火入れ（160℃・15分～18分間火入れ）では2割程度「メチル化カテキン」（熱異性化体含む総量）の低下が認められた。また、香味は、普通火入れでは105℃で30分、焙じ火入れでは160℃で15分という条件が最も好ましいものであった。この結果に基づき、「メチル化カテキン」含量と香味のバランスを考慮して、火入れ加工処理方法を決定した。

抽出温度を高く、長時間高温殺菌することにより、高いヒスタミン放出抑制活性が得られることを明らかにした。このことから、「べにふうき」緑茶は、ティーバックなど低温で抽出するより、加熱殺菌されたものの方が、よりヒスタミン放出を抑える効果が高いことを明らかにした。また、加熱殺菌により「メチル化カテキン」の、異性体(GCG³Me)の含有比率が高まることも明らかにした。以上より、高温抽出及び長時間高温殺菌によって、「メチル化カテキン」異性体が増加することにより、マスト細胞からのヒスタミン放出抑制効果が向上するものと示唆された。

(6) 抗アレルギー作用を有する新規茶成分を利用した食品の開発

菓子に機能性成分を含有させて食べる場合、一度に食べられる量がある程度限定されることから、場合によっては機能性成分を高濃度に含む必要があり、その味が問題になることがある。「べにふうき」緑茶を用いた菓子の開発では、お茶特有の苦味・渋味がおいしく食べる際の障害となった。そこで、この苦味・渋味を抑制する処理方法と有効な素材を明らかにした。また、その処理により、「メチル化カテキン」の吸収が阻害されないことを確認した。処理方法では、茶葉そのもの（微粉碎茶葉）と、茶葉から抽出したエキス（茶葉から熱水抽出し凍結乾燥した粉末）を比較したところ、微粉碎茶葉のほうが苦味・渋味を感じにくいことが明らかになった。添加する有効な素材に関しては、約20種類の糖及びタンパク質について、苦味・渋味低減効果が大きいこと、茶の味をできるだけ損なわないこと、そのもの自身がアレルギーの原因にならないこと、を基準に調べたところ、糖では環状オリゴ糖、タンパク質ではエンドウタンパクが基準を満足することが明らかになった。さらに、それらを用いて菓子を試作し、メチル化カテキンの体内への吸収性を検討した結果、茶飲料と大きな差がないという結果が得られた。

「べにふうき」と、一般的に一番良く飲まれている「やぶきた」の微粉碎茶葉を用いて、それぞれ苦味・渋味抑制処理後に打錠菓子を試作し、軽度のスギ花粉症の方を対象に臨床試験を行った。その結果、スギ花粉の飛散開始以降で「べにふうき」摂取群は「やぶきた」摂取群と比べて、特に「くしゃみ回数」、「鼻水鼻かみ回数」、「のどの痛み」で有意な改善効果が認められた。

6.2.4. 研究の波及効果

(1) 科学的・学術的波及効果

茶の機能性については十数年前より研究が行われてきたが、本研究においては、茶の機能性に関わる既知及び未知の成分を対象に体系的に研究を行い、抗アレルギー成分としてメチル化カテキンを発見した。こうした基礎的な研究から応用につながる成果を生み出した手法は、食品産業における新産業創出の注目すべきモデルケースである。今後、食品研究分野への波及が大いに期待される。

(2) 産業技術的・経済的波及効果

抗アレルギー成分としてのメチル化カテキンを含む「べにふうき茶」及び「キャンディ」の販売が2006年1月に開始された。茶産業からの新たな新製品の開発であり、茶産業の活性化につながる大きな波及効果である。研究成果の項で詳細に述べたように、確固たる基礎研究と、商品化に必要な原料面の実用的な研究、加工面における有効な技術開発が見事に融合した、異分野融合研究の成功例である。農業と食品製造業とが連携してのさらなる新製品の開発につながる期待は大きい。

同時に、本研究が産業として発展するためには、メチル化カテキンの供給源である「べにふうき茶」の栽培面積の確保が必須条件である。山本万里は、「べにふうき茶」の健康機能はもとより、栽培による経済効果（伸ばして摘むので収穫量が多い、摘採や加工の時期が従来の品種のピークとずれるために製茶工場の稼働率も上がる、「べにふうき」は病気にも強いので減農薬できる）を茶農家に根気よくアピールした。最終的な産地として気温及び日照などの気候条件が「べにふうき」にぴったりの鹿児島県が選ばれた。

2003年の栽培開始以降、現時点での栽培面積はおよそ20倍に拡大しており、現在も拡大中である。

(3) 社会的波及効果

現在、花粉症の患者数は、全国で1300万人ともいわれ、こうしたアレルギー患者は急増している。日常的に摂取でき、副作用の心配が少ない茶のカテキン類によるアレルギーの軽減作用は社会的にも大きな貢献をもたらすものと期待される。

(4) 人材育成効果

事業期間中の中課題 1 に参加した川原浩治ポスドクは、現在北九州高専教授になっている。

上記の業績により、山本（前田）万理は、平成 18 年度（第 57 回）日本食品科学工学会論文賞を、立花宏文は第 2 回学術振興会賞を受賞した。

6.3. 外部有識者の見解

茶の新しい機能について広く研究し、実際に製品の作出に到ったのは大きな成果であり、また、我が国独特の研究でもある点が評価されている。今後検討すべき課題として、

他の食品成分中の抗アレルギー成分との比較

安全性の問題

より多くの人々に利用されるための有効性表示についての検討

などが指摘されている。特に有効性については、薬事法により、本成分を食品として扱う場合には表示できないこととなっており、より社会的に茶の機能を認知させるには、この問題は避けられないという意見もあった。

6.4. 参考資料

(1) 事業期間中の主要論文および被引用件数（2006年12月末時点）

データ中の「N.D.」は、Sci Searchに登録されていない雑誌もしくは発表直後の論文のためSci Searchのデータベースにまだ反映されていない等の理由により、データが確認できなかったものを表す。

主要論文 1

Hara, T., Yamada, K. and Tachibana H. “Basophilic differentiation of the human leukemia cell line KU812 upon treatment with interleukin-4” <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> , 247(3), 1998, 542-548											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	0	3	3	6	3	0	1	3
累積	-	-	0	0	3	6	12	15	15	16	19

主要論文 2

Maeda-Yamamoto, M., Kawahara, H., Matsuda, N., Nesumi, K., Sano, M., Tsuji, K., Kawakami, Y. and Kawakami, T. “Effects of tea infusions of various varieties or different manufacturing types on inhibition of mouse mast cell activation” <i>Biosci. Biotech. Biochem.</i> , 62(11), 1998, 2277-2279											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	0	1	1	1	0	3	0	3
累積	-	-	0	0	1	2	3	3	6	6	9

主要論文 3

Tachibana, H., Hunada, Y., Hara, T. and Yamada, K. “Effect of tea polyphenols in degranulation in human mature basophils differentiated with KU812.” <i>Animal Cell Technology : Challenges for the 21st century</i> , 1999, 301-305											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N.D.
累積	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N.D.

主要論文 4

Tachibana, H., Haruta, H. and Yamada, K. “Light Chain Shifting : Identification of a human plasma cell line actively undergoin light chain replacement” <i>Blood</i> , 93(1), 1999, 198-207											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	2	1	0	1	1	1	0	0
累積	-	-	-	2	3	3	4	5	6	6	6

主要論文 5

Sano, M., Suzuki, M., Miyase, T., Yoshino, K. and Maeda-Yamamoto, M. “Novel antiallergic catechin derivatives isolated from oolong tea” <i>J. Agric. Food Chem.</i> , 47(5), 1999, 1906-1910											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	8	5	6	5	9	8	7
累積	-	-	-	0	8	13	19	24	33	41	48

主要論文 6

Kawahara, H., Maeda-Yamamoto, M., Suzuki, M. and Hakamata, K. “Effective induction and acquisition of human monoclonal IgE antibodies reactive to house dust mite extracts” <i>J. Immunol. Method.</i> , 233(1-2), 2000, 33-40											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0	0
累積	-	-	-	-	0	0	0	1	1	1	1

主要論文 7

Tachibana, H., Sunada, Y., Miyase, T., Sano, M., Maeda-Yamamoto, M. and Yamada, K. “Identification of a methylated tea catechin as an inhibitor of degranulation in human basophilic KU812 cells.” <i>Biosci. Biotech. Biochem.</i> , 64(2), 2000, 452-454											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	3	2	2	0	2	6
累積	-	-	-	-	0	3	5	7	7	9	15

茶機能主要論文 8

Suzuki, M., Yoshino, K., Maeda-Yamamoto, M., Miyase, T. and Sano, M. “Inhibitory effects of tea catechins and O-methylated derivatives of (-)-epigallocatechin-3-O-gallate on mouse type- allergy” <i>J. Agric. Food Chem.</i> , 48(11), 2000, 5649-5653											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	0	4	2	7	5	5
累積	-	-	-	-	0	0	4	6	13	18	23

主要論文 9

Fujimura, Y., Tachibana, H. and Yamada, K. “A Tea Catechin Suppresses the Expression of the High-Affinity IgE Receptor FcεpsilonRI in Human Basophilic KU812 Cells” <i>J. Agric. Food Chem.</i> , 49(5), 2001, 2527-2531											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0	2	2	1	5	2
累積	-	-	-	-	-	0	2	4	5	10	12

主要論文 10

Maeda-Yamamoto, M., Kawamoto, K., Matsuda, N., Sano, M., Suzuki, N., Yoshimura, M., Tachibana, H., Kawakami, Y., Kawakami, T. and Hakamata, K. “Anti-allergic Catechins of Tea(<i>Camellia Sienesi</i>),” <i>Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects (Proc.JAACT 2000), (S Shirahata ed.)</i> , 12, 2002, 415-419											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N.D.
累積	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N.D.

(2) 2001 年以降の主要論文および被引用件数 (2006 年 12 月末時点)

主要論文 1

Tachibana, H., Kubo, T., Miyase, T., Tanino, S., Yoshimoto, M., Sano, M., Yamamoto-Maeda, M. and Yamada, K. “Identification of an inhibitor for interleukin 4-induced ϵ germline transcription and antigen-specific IgE production in vivo.” <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> , 280(1), 2001, 53-60						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	0	2	0	6	1	2
累積	0	2	2	8	9	11

主要論文 2

Maeda-Yamamoto, M., Sano, M., Matsuda, N., Miyase, T., Kawamoto, K., Suzuki, N., Yoshimura, M., Tachibana, H. and Hakamada, K. “The change of epigallocatechin-3-O-(3-O-methyl) gallate content in tea of different varieties, tea seasons of crop and processing method” <i>Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi</i> , 48(1), 2001, 64-68						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	0	0	2	5	1	1
累積	0	0	2	7	8	9

主要論文 3

Fujimura, Y., Tachibana, H. and Yamada, K. “A Tea Catechin Suppresses the Expression of the High-Affinity IgE Receptor FcRI in Human Basophilic KU812 Cells” <i>J. Agric. Food Chem.</i> , 49(5), 2001, 2527-2531						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	0	2	2	1	5	2
累積	0	2	4	5	10	12

主要論文 4

Fujimura, Y., Tachibana, H., Maeda-Yamamoto, M., Miyase, T., Sano, M. and Yamada, K. “Antiallergic tea catechin, (-)-epigallocatechin-3-O-(3-O-methyl) gallate, suppresses FcεRI expression in human basophilic KU812 cells.” <i>J. Agric. Food Chem.</i> , 50(20), 2002, 5729-5734						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	0	0	4	4	6
累積	-	0	0	4	8	14

主要論文 5

Suzuki, M., Sano, M., Yoshida, R., Degawa, M., Miyase, T. and Maeda-Yamamoto, M. “Epimerization of Tea Catechins and O-Methylated Derivatives of (-)-Epigallocatechin-3-O-gallate: Relationship between Epimerization and Chemical Structure” <i>J. Agric. Food Chem.</i> , 51(2), 2003, 510-514						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	1	3	4
累積	-	-	0	1	4	8

主要論文 6

Maeda-Yamamoto, M., Inagaki, N., Kitamura, J., Chikumoto, T., Kawahara, H., Kawakami, Y., Sano, M., Miyase, T., Tachibana, H., Nagai, H. and Kawakami, T. “O-methylated catechins from tea leaves inhibit multiple protein kinases in mast cells” <i>Journal of Immunology</i> , 172(7), 2004, 4486-4492						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	2	5	7
累積	-	-	-	2	7	14

主要論文 7

Fujimura, Y., Tachibana, H., Kumai, R. and Yamada, K. “A difference between epigallocatechin-3-gallate and epicatechin-3-gallate on anti-allergic effect is dependent on their distinct distribution to lipid rafts” <i>Biofactors</i> , 21(1-4), 2004, 133-135						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	1	1
累積	-	-	-	0	1	2

主要論文 8

Tachibana, H., Koga, K., Fujimura, Y. and Yamada, K. “A receptor for green tea polyphenol EGCG.” <i>Nature Structural & Molecular Biology</i> , 11(4), 2004, 380-381						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	5	26	26
累積	-	-	-	5	31	57

主要論文 9

Yoshino, K., Ogawa, K., Miyase, T. and Sano, M., “Inhibitory Effects of the C-2 Epimeric Isomers of Tea Catechins on Mouse Type IV Allergy” <i>J. Agric. Food Chem.</i> , 52(15), 2004, 4660-4663						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	0	3
累積	-	-	-	0	0	3

主要論文 10

Fujimura, Y., Yamada, K. and Tachibana, H. “A lipid raft-associated 67 kDa laminin receptor mediates suppressive effect of epigallocatechin-3-O-gallate on FcεRI expression” <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> , 336(2), 2005, 674-681						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	3
累積	-	-	-	-	0	3

(3) 特許

A. 事業期間中出願特許の状況

■ 融合細胞株とその取得方法

出願人	農林水産省 野菜・茶業試験場長、生物系特定産業技術研究推進機構		
発明者	辻 顕光、山本 万里、長田 和浩、川原 浩治		
出願年月日	1998年2月27日	海外出願	有
出願番号	特願平 10-61889	パテントファミリー	EP0911395 A2 US6013518 A
公開番号	特開平 11-187867		
特許成立年月日	2004年6月7日		
特許番号	特許 3536076		

■ 抗アレルギー剤

出願人	農林水産省 野菜・茶業試験場長、生物系特定産業技術研究推進機構、静岡県		
発明者	辻 顕光、山本 万里、川原 浩治、佐野 満昭、宮瀬 敏男		
出願年月日	1998年11月20日	海外出願	なし
出願番号	特願平 10-346646	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2000-159670		
特許成立年月日	2005年4月13日		
特許番号	特許 3637355		

■ カテキン類のアルキル誘導体

出願人	静岡県		
発明者	宮瀬 敏男、佐野 満昭		
出願年月日	2000年3月9日	海外出願	なし
出願番号	特願 2000-112742	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2001-253879		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 抗アレルギー剤

出願人	独立行政法人 農業技術研究機構、生物系特定産業技術研究推進機構		
発明者	辻 顕光、山本 万里、川本 恵子、立花 宏文		
出願年月日	2000年6月29日	海外出願	有
出願番号	特願 2000-195672	パテントファミリー	US6491943 B2 US2002168397 A1 US6638524 B2 US2003003121 A1 US6899893 B2 US2003165558 A1
公開番号	特開 2002-012545		
特許成立年月日	2005年9月14日		
特許番号	特許 3694733		

B. 2001年以降の主要特許

■ 抗アレルギー成分を含有する機能性飲食品

出願人	生物系特定産業技術研究推進機構、アサヒ飲料株式会社、森永製菓株式会社、独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構		
発明者	永井 寛、橋爪 秀一、佐藤 進、山本 万里、木谷 誠一		
出願年月日	2002年9月18日	海外出願	有
出願番号	特願 2002-271730	パテントファミリー	CN1713827 A EP1547474 A1 KR20050057455 A US2006115571 A1 WO2004026047 A1
公開番号	特開 2004-105078		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 抗アレルギー効果増強製造法及び本法を用いて製造された機能性飲食品

出願人	生物系特定産業技術研究推進機構、独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構、アサヒ飲料株式会社		
発明者	山本 万里、永井 寛		
出願年月日	2003年1月27日	海外出願	なし
出願番号	特願 2003-18019	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2004-222683		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 茶葉を原料とした抗アレルギー作用を有する機能性食品素材

出願人	生物系特定産業技術研究推進機構、独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構、アサヒ飲料株式会社		
発明者	山本 万里、永井 寛		
出願年月日	2003年1月27日	海外出願	なし
出願番号	特願 2003-18017	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2004-222681		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 低カフェインの茶葉からの抗アレルギー成分含有機能性飲食品

出願人	生物系特定産業技術研究推進機構、独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構、アサヒ飲料株式会社		
発明者	山本 万里、永井 寛		
出願年月日	2003年1月27日	海外出願	なし
出願番号	特願 2003-18018	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2004-222682		
特許成立年月日	2005年10月19日		
特許番号	特許 3706875		

■ 花粉症抑制茶葉、ティーバッグ及び花粉症抑制組成物

出願人	独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構、アサヒ飲料株式会社		
発明者	山本 万里、永井 寛		
出願年月日	2003年8月8日	海外出願	なし
出願番号	特願 2003-290789	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2005-060277		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 抗アレルギー成分を含有する機能性飲食品

出願人	独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構、アサヒ飲料株式会社、森永製菓株式会社、木谷誠一		
発明者	永井 寛、橘爪 秀一、佐藤 進、山本 万里、木谷 誠一		
出願年月日	2003年9月16日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP2003/011775	パテントファミリー	CN1713827 A EP1547474 A1 KR20050057455 A US2006115571 A1 WO2004026047 A1
公開番号	WO2004/026047		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 融合細胞株

出願人	独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構		
発明者	辻 顕光、山本 万里、長田 和浩、川原 浩治		
出願年月日	2003年10月14日	海外出願	なし
出願番号	特願 2003-353137	パテントファミリー	特願平 10-61889 の分割
公開番号	特開 2004-159649		
特許成立年月日	2005年6月22日		
特許番号	特許 3662012		

■ メチル化カテキン生成酵素をコードする遺伝子

出願人	独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構		
発明者	山本 万里、切田 雅信、佐見 学、池田 満雄		
出願年月日	2004年11月17日	海外出願	有
出願番号	特願 2004-333290	パテントファミリー	WO2006054500 A1
公開番号	特開 2006-141242		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 茶葉中に含まれる化学成分の定量方法

出願人	独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構、アサヒ飲料株式会社		
発明者	山本 万里、永井 寛		
出願年月日	2005年1月18日	海外出願	なし
出願番号	特願 2005-10131	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2005-257676		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 機能性食品

出願人	独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構、アサヒ飲料株式会社		
発明者	山本 万里、永井 寛		
出願年月日	2005年3月2日	海外出願	なし
出願番号	特願 2005-57288	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2005-185292		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 抗アレルギー剤を含む飲食物

出願人	独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構		
発明者	山本 万里、川本 恵子、立花 宏文		
出願年月日	2005年3月22日	海外出願	なし
出願番号	特願 2005-80892	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2005-198664		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 抗アレルギー剤を含む化粧品

出願人	独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構		
発明者	辻 顕光、山本 万里、川本 恵子、立花 宏文		
出願年月日	2005年3月22日	海外出願	なし
出願番号	特願 2005-80899	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2005-179376		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 脂肪蓄積抑制剤及び飲食品

出願人	アサヒビール株式会社、独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構		
発明者	安江 正明、山本 万里		
出願年月日	2005年4月18日	海外出願	有
出願番号	特願 2005-119858	パテントファミリー	WO2006112366 A1
公開番号	特開 2006-298792		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 抗アレルギー成分を含有する機能性飲食品

出願人	独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構、アサヒ飲料株式会社、森永製菓株式会社、木谷誠一		
発明者	永井 寛、橋爪 秀一、佐藤 進、山本 万里、木谷 誠一		
出願年月日	2005年6月29日	海外出願	なし
出願番号	特願 2005-190533	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2005-328848		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 機能性飲食品

出願人	独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構		
発明者	山本 万里、一法師 克成		
出願年月日	2005年9月12日	海外出願	なし
出願番号	特願 2005-263779	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2006-232805		
特許成立年月日			
特許番号			

■ メチル化カテキン生合成酵素をコードする遺伝子

出願人	独立行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構		
発明者	山本 万里、切田 雅信、佐見 学、池田 満雄		
出願年月日	2005年11月14日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP2005/20793	パテントファミリー	JP2006141242 A
公開番号	WO2006/054500		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 脂肪蓄積抑制剤及び飲食品

出願人	アサヒビール株式会社、独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構		
発明者	安江 正明、山本 万里		
出願年月日	2006年4月13日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP2006/307858	パテントファミリー	JP2006298792 A
公開番号	WO2006/112366		
特許成立年月日			
特許番号			

(4) 2001 年以降の主要獲得グラント

採択課題	研究費区分	研究者	代表/ 分担	実施 年度	金額 (千円)
緑茶カテキン類および茶高分子成分の癌細胞アポトーシス誘導メカニズム	基盤研究(C)	伊勢村護	代表	2001- 2003	2100
茶の抗アレルギー作用を利用した食品の開発	農林水産省(生研センター)生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業	山本(前田) 万里	技術コーディネーター	2001- 2005	
益々重要性が認識されつつある天然医薬資源の健康科学への拡大応用に関する調査研究	基盤研究(C)	宮瀬敏男	分担	2002	3000
緑茶飲用のインスリン抵抗性、炎症マーカーの低下作用に関する無作為化比較試験	基盤研究(C)	伊勢村護	分担	2002- 2004	3100
抗体軽鎖遺伝子発現シフト現象を利用したヒト型抗体酵素創製系の確立	基盤研究(C)	立花宏文	代表	2003- 2005	3600
食品アレルギー治療のための食品アレルギーメカニズムの解析-IgE レセプター高発現 B 細胞移入動物を利用した基礎的検討-	若手研究(B)	倉本雄一郎	代表	2003- 2004	2600
乳幼児飲用をめざした抗アレルギー緑茶低カフェイン化技術の開発	農林水産省平成16年度先端技術を活用した農林水産研究高度化事業 地域競争型研究 農業分野	山本(前田) 万里	代表	2004- 2006	12582
レクチンの癌細胞アポトーシス誘導活性と癌特異的反応への応用の研究	基盤研究(C)	伊勢村護	代表	2004- 2005	2500
食品中ポリフェノール類の発がんプロモーション抑制効果を指標とした加工調理法の評価	基盤研究(C)	中村好志	代表	2005- 2006	3500
緑茶カテキン受容体を介したカテキンの機能性発現とシグナリングの統合解析	基盤研究(A)	立花宏文	代表	2006	13000
ピロリ菌感染によるヒト細胞のエピジェネティクス変異の研究	基盤研究(C)	常吉俊宏	代表	2006	1500
バックヤードストックにおける植物香気発散調節制御技術の開発	科学技術振興機構 重点地域研究開発推進事業(シーズ発掘試験)	渡辺修治	研究代表者	2006	

(5) 受賞 (2001 年以降)

受賞年	受賞者	賞の名称
2002	山本 (前田) 万里	平成 14 年度日本食品科学工学会奨励賞「動物細胞を用いた緑茶の機能性の解明」
2004	立花宏文	(財)農学会第 3 回日本農学進歩賞「機能性食品成分の分子標的の同定とその作用機構に関する研究」
2006	立花宏文	第一回農学研究院賞
2006	立花宏文	第 2 回 日本学術振興会賞「茶葉成分の生理作用の分子機構に関する研究」
2006	山本 (前田) 万里	平成 18 年度 (第 57 回) 日本食品科学工学会論文賞「季節性アレルギー性鼻炎有症者を対象とした「べにふうき」緑茶の抗アレルギー作用評価とショウガによる増強効果」
2006	山本 (前田) 万里	第 55 回日本缶詰協会技術賞「Changes in O-methylated catechin and chemical component contents of 'Benifuuki' green tea (Camellia sinensis L.) beverage under various extraction conditions」
2007	山本 (前田) 万里	O-CHA フロンティア賞産業技術大賞「「べにふうき」茶葉中抗アレルギー成分に関する研究と実用化への取組」

(6) 関連プレス記事 (2001 年以降)

(山本 万里)

<ul style="list-style-type: none"> ■ [21世紀・静岡の100人] / 4 茶の可能性追い求める・山本万里さん / 静岡 (2001/01/07, , 毎日新聞 地方版, 27 ページ) ■ 茶の機能性注目、静岡で研究成果発表会 (2001/01/17, , 日本農業新聞, 42 ページ) ■ 緑茶加工の紅茶品種にアレルギー抑制効果 - 農水省のグループが静岡で研究発表 (2001/01/17, , 静岡新聞社 朝刊, 20 ページ) ■ お茶の持つ機能を紹介 - - 静岡で講演会 / 静岡 (2001/01/17, , 毎日新聞 地方版, 23 ページ) ■ 抗アレルギー、肝炎予防など「茶成分の新機能」を発表 (2001/01/29, , 日本食糧新聞, 5 ページ) ■ 茶の効用を紹介 土山町で農水省研究官が講演 (2001/03/06, , 京都新聞朝刊, 28 ページ) ■ お茶に関する集大成、学術書に 掛川市長が出版計画、専門家に執筆呼び掛け / 静岡 (2001/05/10, , 毎日新聞 地方版, 23 ページ) ■ お茶が花粉症に効く、野菜茶業研が抗アレルギー物質発見 (2001/07/19, , 日本農業新聞, 1 ページ) ■ 生研機構が新事業創出 6 課題を採択 地域特性生かす (2001/08/08, , 日本農業新聞, 7 ページ) ■ 生研機構、新事業創出研究開発地域型で 6 課題採択 (2001/08/15, , 日刊工業新聞 , 5 ページ) ■ 「お茶と健康」テーマ 10 月、掛川で講座 (2001/08/29, , 静岡新聞社 朝刊, 18 ページ) ■ 特集 2 - 特集 2 アレルギー最新トレンド - 組み換えイネが花粉症を治す (2001/09/15, , 日経バイオビジネス, 54~57 ページ) ■ [花粉症は今] (中) 茶の効能 「べにふうき」に注目 (連載) = 静岡 (2002/02/01, , 東京読売新聞 朝刊, 33 ページ) ■ カテキンたっぷり抗アレルギー機能 茶「べにふうき」注目 (2002/05/01, , 日本農業新聞, 1 ページ)

- 【気になる食品成分講座】緑茶カテキン がん転移阻害効果も (2002/05/14, 産経新聞 東京朝刊, 19 ページ)
- 「べにふうき」研究(上) = 抗アレルギー作用に注目 緑茶飲用で高機能 (2002/06/15, 静岡新聞社 夕刊, 10 ページ)
- 「べにふうき」研究(下) = 抗アレルギー作用を生かす 機能性持つお茶に特化 (2002/06/22, 静岡新聞社 夕刊, 10 ページ)
- 鹿児島市と頰娃町で来月、全国お茶まつり / 試飲や講習、講演 (2002/10/26, 南日本新聞朝刊, 8 ページ)
- 鹿児島産の茶・べにふうき、「鼻炎とアトピーに効果」 / 来春、本格栽培へ = (2002/11/14, 南日本新聞朝刊, 8 ページ)
- 緑茶の素晴らしさを理解し、堪能 / 鹿児島で全国お茶まつり、フォーラム (2002/11/17, 日本農業新聞, 51 ページ)
- お茶の健康効能をPR - 鹿児島でフォーラム・全国まつりが閉幕 (2002/11/17, 静岡新聞社 朝刊, 23 ページ)
- お茶特集：進化する茶業技術 = 世界OCHAフォーラム2月14日～16日開催 (2002/12/13, 日本食糧新聞, 15 ページ)
- 【茶況】(2003年1月15日) = 来月、OCHAフォーラム - (2003/01/15, 静岡新聞社 夕刊, 4 ページ)
- 「花粉症」緩和の効果をアップ 紅茶品種「べにふうき」が好評 (2003/01/30, 静岡新聞社 夕刊, 9 ページ)
- 緑茶消費拡大へ魅力をPR - 世界OCHAフォーラム 静岡で14日開幕 (2003/02/03, 静岡新聞社 朝刊, 18 ページ)
- お茶の魅力をたっぷりと 静岡市でフォーラム / 静岡 (2003/02/15, 朝日新聞 朝刊, 31 ページ)
- 花粉症に効果 - 「べにふうき」人気 静岡で世界OCHAフォーラム始まる (2003/02/15, 静岡新聞社 朝刊, 30 ページ)
- 静岡地区食品産業特集：世界OCHAフォーラム開催、3日間で3万人が来場 (2003/03/07, 日本食糧新聞, 21 ページ)
- [一番茶の行方～東海の産地から～] (4) 機能性 花粉症を抑える効果 (2003/05/31, 日本農業新聞, 42 ページ)
- 【茶況】(2003年10月4日) = 安全・安心の茶生産を発表 = 16日、金谷で (2003/10/04, 静岡新聞社 夕刊, 2 ページ)
- 機能性の茶「べにふうき」おいしい飲み方探る / 静岡 (2004/02/14, 日本農業新聞, 42 ページ)
- アレルギー抑制効果のある茶「べにふうき」 - 静岡で試飲会 消費者ら香味を確認 (2004/02/14, 静岡新聞社 朝刊, 20 ページ)
- べにふうき緑茶紹介の冊子を発行 - 県茶業会議所 (2004/06/24, 静岡新聞社 朝刊, 23 ページ)
- 茶の効能と文化を考える = 掛川で専門家招きシンポジウム (2004/11/01, 静岡新聞社 朝刊, 21 ページ)
- 静岡地区新春特集：野菜茶業研究所が研究成果を発表 (2005/01/21, 日本食糧新聞, 11 ページ)
- 花粉症にコメ・緑茶 農水省、新品種を研究、一部は製品化。 (2005/02/19, 日本経済新聞 夕刊, 10 ページ)
- [成果を地域へ 農業研究最前線] (5) 「べにふうき」で茶産業振興 (2005/10/14, 日本農業新聞, 51 ページ)
- [産官学で新技术を拓く～共同研究の最前線～] (1) 機能性の茶「べにふうき」 (2005/10/19, 日本農業新聞, 42 ページ)
- 情報とうきょう便 = 緑茶「べにふうき」のメチル化カテキン - (2005/12/10, 静岡新聞社 朝刊, 29 ページ)

- 緑茶飲料・アメ発売、有効成分売り物に、新品種の茶葉べにふうき、静岡・金谷で研究。(2005/12/10, , 日本経済新聞 地方経済面(静岡), 6 ページ)
- 経営ひと言 / 農業・生物系特定産業技術研究機構の山本万里さん「パートナー募集」(2005/12/27, , 日刊工業新聞, 7 ページ)
- 野菜茶業研究所山本万里氏 花粉症効果で「べにふうき」に脚光(フーズWho)(2006/01/25, , 日経流通新聞M J, 15 ページ)
- ネクトのべにふうき栽培 花粉症への効果着目(ブランドを磨け農水産業の挑戦)(2006/02/14, , 日本経済新聞 地方経済面(静岡), 6 ページ)
- 抗ストレスなどのチョコ、緑茶飲料 産学官研究から人気商品 - (2006/02/25, , 静岡新聞社 夕刊, 3 ページ)
- (休眠特許)紅茶転じ緑茶デビュー(2006/04/09, , 朝日新聞 朝刊, 5 ページ)
- 野菜茶業研究所、抗アレルギー効果ある「べにふうき」のカフェイン除去装置を開発(2006/07/17, , 日経バイオテク, 20 ページ)
- 茶の機能性知って 消費者が知識深める / 東海農政局が特別セミナー(2006/07/19, , 日本農業新聞, 42 ページ)
- 「べにふうき」に続け、機能性茶葉を開発 金谷茶業研究拠点、5年ごと新品種。(2006/07/20, , 日本経済新聞 地方経済面(静岡), 6 ページ)

(立花 宏文)

- 抗アレルギー、肝炎予防など「茶成分の新機能」を発表(2001/01/29, , 日本食糧新聞, 5 ページ)
- 本紙食品ニューテクノロジー研究会講演、九州大学大学院・立花宏文氏(2002/03/04, , 日本食糧新聞, 9 ページ)
- 九州大学 / 緑茶ポリフェノールの抗ガン作用に関係する受容体蛋白質を同定(2004/03/15, , 日経バイオテク, 5 ページ)
- お茶やっぱりがん抑制 カテキンの機能解明 九大グループ 「新薬開発に応用」(2004/03/15, , 西日本新聞夕刊, 1 ページ)
- 緑茶 抗がん作用の一部解明 九州大グループ 「新薬開発に道」(2004/03/15, , 東京新聞夕刊, 8 ページ)
- カテキン抗がん効果 たんぱく質が媒介、解明 九大グループ 新薬開発へ期待(2004/03/15, , 西部読売新聞 夕刊, 11 ページ)
- 緑茶カテキンに“援軍” 効能の陰にたんぱく質 - 九大グループ特定(2004/03/15, , 毎日新聞 西部夕刊, 9 ページ)
- 緑茶成分カテキンのがん抑制解明 抗がん剤の開発へ期待 【西部】(2004/03/15, , 朝日新聞 夕刊, 10 ページ)
- 緑茶カテキン、がん細胞の増殖半減、九大グループが発見。(2004/03/15, , 日本経済新聞 夕刊, 14 ページ)
- 緑茶カテキン がん抑える仕組みに光 / 九大の研究者(2004/03/16, , 日本農業新聞, 5 ページ)
- 緑茶の抗がん作用解明 九州大 新薬開発に期待(2004/03/16, , 中国新聞夕刊, 2 ページ)
- [きのう夕刊から]カテキン効能の陰にたんぱく質(2004/03/16, , 毎日新聞 西部朝刊, 31 ページ)
- カテキン、がん細胞の増殖を抑制 - 九大が仕組み解明(2004/03/17, , 日刊工業新聞, 25 ページ)
- カテキンに抗がん効果 九大グループが解明(2004/03/23, , 東京読売新聞 朝刊, 35 ページ)
- 緑茶の抗がん機能解明 * 渋み成分が細胞増殖抑制(2004/03/24, , 北海道新聞朝刊全道, 19 ページ)

- お茶 - うまみと渋み 立花宏文さん (L a b o ラボ探偵団) / 福岡 (2004/04/21, , 朝日新聞 朝刊, 26 ページ)
- キーワード / カテキン - お茶に含まれる抗酸化物質、がん増殖の抑制作用も (2005/05/26, , 日刊工業新聞, 37 ページ)
- 人気の健康飲料に新たな機能 緑茶でアレルギー抑制 (2005/08/14, , 西日本新聞朝刊, 33 ページ)
- 今年度の学術振興会賞、電中研・安藤氏ら 2 4 人が受賞 (2006/02/14, , 日刊工業新聞, 26 ページ)

7. 光過剰による光合成抑制機構の解明と遺伝子導入による回避システムの開発

総括代表研究者 (現所属・役職)	徳富(宮尾)光恵 (独立行政法人 農業生物資源研究所 光環境応答研究ユニット 上級研究員)
調査協力者	同上
研究のキーワード	Phosphoenolpyruvate carboxylase, C4, transgenic mice, photosynthesis, photoinhibition

中課題		研究代表者	現所属先および役職
1	光合成効率の低下要因の解明と遺伝子導入による光合成効率の改良	徳富(宮尾)光恵	独立行政法人 農業生物資源研究所 光環境応答研究ユニット 上級研究員
2	C3植物へのC4光合成回路の付与	松岡 信	名古屋大学生物機能開発利用研究センター 植物分子育種分野 教授
3	遺伝子導入による芝草の光合成機能と環境ストレス耐性の向上	趙 徹	株式会社ジェイツー

7.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況

7.1.1. 基礎研究推進事業における研究の目的と背景

植物が光合成を行う上で、光は重要なエネルギー源である。しかし、光エネルギーの供給が過剰になると光合成だけでは使い切れず、余分なエネルギーが葉緑体内で有害な活性酸素を発生させ、植物自身に傷害を与える。植物は強光から身を守るためにいくつもの防御機構を備えており、光過剰条件下では光合成効率を積極的に低下させ、光過剰による傷害(光酸化ストレス)を回避している。

低二酸化炭素、高酸素という現在の地球環境は、光合成にとって光が過剰な状態であり、その結果植物は恒常的に光合成効率を抑制している状態にある。光過剰による光合成効率の低下は様々な過程を経て進行するが、どの現象が光合成効率低下の主要因あるいは引き金となっているかは明らかでなかった。

本研究は、光過剰による光合成抑制の主要因を明らかにするとともに、それを人為的に回避するシステムを開発することによって、植物の光合成機能・物質生産能・ストレス耐性等の改良を図ることを目的としたものである。

7.1.2. 研究の実施体制

本研究の主たる構成は、光過剰で生じる過剰な ATP を消去し、過エネルギー状態の解消を図ることを目的としたエネルギーアイドリングシステム、光過剰条件下で損傷を受けた葉緑体タンパク質を再生・再利用することを狙い、葉緑体内で作用する分子シャペロンを導入するタンパク質リサイクリングシステム、損傷を受けたタンパク質や光合成色素（クロロフィルなど）を除去する分解産物スカベンジングシステムの3つのシステムの導入・解析アプローチからなる。

名古屋大学の松岡を研究代表者とする中課題2において、エネルギーアイドリングシステムの導入としてC3植物内でC4植物光合成酵素を高発現する手法の開発を行い、その情報と高発現用コンストラクトを徳富を研究代表者とする中課題1と、趙を研究代表者とする中課題3に提供した。中課題1では、C4植物であるトウモロコシの光合成遺伝子をC3植物であるイネに導入し、イネの光合成能・物質生産能の改良を図ることを目指した。中課題3では、ベントグラスにC4光合成遺伝子を導入し、環境ストレス耐性の強い形質転換ベントグラスの作出を試みた。また、タンパク質リサイクリングシステム、分解産物スカベンジングシステムの導入と解析は、中課題1の中で行われた。

7.1.3. 基礎研究推進事業における研究成果

(1) C3植物へのC4光合成回路の付与

植物はその光合成様式の特徴から、C3植物、C4植物、および多肉植物型光合成（CAM）植物とに分類される。イネ、ムギなど農業上有用な植物を含む地球上の植物の90%以上はC3植物に属し、C3光合成回路と呼ばれる代謝回路で大気中の二酸化炭素を固定して炭水化物へと変換する。しかしC3光合成回路では、炭酸固定酵素であるRubisco（リブロース-1,5-ニリン酸カルボキシラーゼ/オキシゲナーゼ）が、基質である二酸化炭素以外にも反応するため、炭酸固定反応ひいては光合成反応の効率が必ずしも高くない。一方、トウモロコシ、サトウキビなどのC4植物は、C4光合成回路で二酸化炭素を濃縮することによって炭酸固定効率を高め、結果としてC3植物の約2倍の光合成能力を発揮する。C4光合成回路は数種類の酵素からなる代謝回路であり、C3植物にC4光合成酵素を導入してC4光合成回路を駆動することができれば、C3植物の光合成能・物質生産能が大きく改善されるものと期待されていた。

C4光合成遺伝子をC3植物に導入する試みはそれまでも行われてきたが、C3植物内でC4光合成酵素を高いレベルで発現させることはできていなかった。松岡らは、C4植物であるトウモロコシのC4光合成酵素PEPC（ホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ）のゲノム遺伝子そのもの（インタクトな遺伝子）をイネに導入し、イネ内で

PEPC 活性をトウモロコシ並みに高発現させることに世界で初めて成功した (Nature Biotech. 17, 76-80, 1999 : 事業期間中主要論文 No.2)。

C4 光合成酵素である PEPC のインタクトな遺伝子が C3 植物で高発現するという事実は、C4 植物の光合成酵素遺伝子が、C3 植物でも C4 植物と同様に機能し得ることを示したもので、これは予期せぬ画期的成果として高く評価された。また、光合成系の進化について C3 から C4 への可能性を示し、学術面からも高く評価された。

(2) 光合成効率の低下要因の解明と遺伝子導入による光合成効率の改良

松岡らの成果を足がかりとして、徳富らは PEPC をはじめ、C4 光合成回路の構成に必要な他の酵素、すなわちピルビン酸 Pi ジキナーゼ (PPDK)、NADP-リンゴ酸酵素 (NADP-ME)、さらに PEPC 高発現イネにベントグラスのホスホエノールピルビン酸カルボキシナーゼ (PEP-CK) を高発現した形質転換イネを作出した。これらを利用してエネルギーのアイドリング系、熱ショックで特異的に発現する葉緑体ストロマ局在性低分子量熱ショックタンパク質 (HSP20) を分子シャペロンとするリサイクリング系、クロロフィル類の分解産物除去系タンパク質である ELIP (Early Light Inducible Protein) によるスカベンジング系等の生理・生化学的解析を進め、一定の成果を収めた。

C3 植物に C4 植物の光合成回路酵素の遺伝子を導入し、形質転換植物を得る一連の手法は特許化され (「C4 植物の光合成酵素を発現する C3 植物体」、特許第 321096 号)、米国、欧州ほか海外でも特許成立している。また、これらの研究成果により、徳富と松岡は 1998 年にゴールド・メダル「東京テクノ・フォーラム 21 賞」を共同受賞した。

(3) 遺伝子導入による芝草の光合成機能と環境ストレス耐性の向上

趙らは、ノシバ PEP-CK のゲノム遺伝子を単離し、それをベントグラスに導入して形質転換植物を作出することに成功した。

7.1.4. 基礎研究推進事業終了時点において残された課題

(1) 3 種類 (PEPC、PPDK、NADP - ME) の酵素を併せ持つ形質転換イネの作出

PPDK 高発現イネでは玄米の PPDK 含量が増大し、これがカルスの生育に悪影響を与え、NADP-ME 遺伝子の付与に成功していない。この点をクリアし、形質転換イネの光合成特性の検定を実施する必要があると指摘された。

(2) ベントグラスにおけるエネルギーアイドリングシステムの導入研究の拡充

当初予定されていた遺伝子の直接導入法が成功せず、アグロバクテリウムを介する導入法に切り替えた。このためもあり、遺伝子導入には成功したものの、その後の解析等が不

十分であった。ベントグラスにおける形質転換の光合成特性に対する効果を確認する必要があると指摘された。

7.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況

7.2.1. 研究チームの動向

研究チームのうち、松岡らの研究チームは事業終了後他の研究にシフトしている。趙らのチームは企業ということもあり、事業終了以降の動向については不明である。

後継課題の研究は徳富らのチームによって継続されており、以下は主として徳富らの研究の継続・発展状況に関するものである。

7.2.2. 研究の継続・発展状況

基礎研究推進事業以降の大型プロジェクトとして、「C₄ 光合成回路付与によるイネの光合成機能の改良」（代表：徳富光恵、農林水産省交付金プロジェクト研究「遺伝子組換え技術を応用した次世代型植物の開発」、2001 年度～2005 年度）、「イネ C₄ 光合成関連遺伝子の探索と機能解析」（代表：徳富光恵、農林水産省委託プロジェクト研究「イネ・ゲノムの重要形質関連遺伝子の機能解明」、2003 年度～2006 年度）において、光合成機能改善に向けたイネ遺伝子の機能解明が進められた。

また、3 種類（PEPC、PPDK、NADP-ME）の酵素を併せ持つ形質転換イネを作出し、実際に光合成効率が向上するかを確認することが大きな課題として残っており、その検討が継続して進められた。

7.2.3. 研究成果

(1) 複数の C₄ 光合成回路酵素を併せ持つ形質転換イネの作出

本テーマは事業終了時に残された最大の課題であり、終了後集中的に取り組んだが、3 種類の酵素を同時発現させるための遺伝子導入には長期間を要した。2005 年頃に 3 種類（C₄-PEPC, C₄-PPDK, C₃-NADP-ME）の酵素を併せ持つ形質転換イネと、4 種類（C₄-PEPC, C₄-PPDK, C₃-NADP-ME, C₄-NADP-MDH）の酵素を併せ持つ形質転換イネの作出に成功した。但し、C₄-NADP-ME 遺伝子は導入出来なかった。また、光合成効率の向上の程度は十分とはいえないものであった。

C₄ 植物の酵素遺伝子を C₃ 植物に導入し、C₄ 光合成回路を持たせることで光合成効率を向上させる試みは以前からあったが、本研究は C₄ 植物の光合成酵素遺伝子を C₃ 植物で高発現させることに成功したこと、C₃ 植物でも C₄ 植物の酵素遺伝子が同等に機能することを解明したことからも、これまで世界をリードし、他の追随を許していない。

(2) 葉緑体光逃避運動の生理学的意義の解明

徳富らは岡崎国立共同研究所ほかと共同で、葉緑体の光逃避運動が、植物を強光から守るメカニズムとして効果的に働いていることを明らかにした。この成果は2002年のNatureに掲載されたほか（Nature, 6917, 829-832, 2002：2001年以降主要論文 No.5）、新聞報道でも取り上げられた（2002/12/19, 朝日新聞 朝刊, 25ページ）。

7.2.4. 研究の波及効果

(1) 科学的・学術的波及効果

基礎研究における波及効果として、C4植物の遺伝子がC3植物でも同等に発現するという結果は、高発現手法の確立とともに植物の光合成機能の解明と応用を想定する上で大きなインパクトを与えた。フィリピンの国際稲研究所（International Rice Research Institute：IRRI）では、現在でもプラスミドの分譲を受けて研究が進められている。

また、高発現手法に関して書かれた事業期間中の主要論文である”High level expression of maize phosphoenolpyruvate carboxylase in transgenic rice plants”（Nature Biotech. 17, 76-80, 1999：事業期間中主要論文 No.2）は、1999年の発表から、2000年以降ほぼコンスタントに毎年10件程度引用されている。

(2) 産業技術的・経済的波及効果

応用を想定した波及効果は未知数である。

(3) 社会的波及効果

本研究で対象としたイネでは、期待されたほどの光合成効率の向上は認められていない。ジャガイモなど他のC3植物での検討は海外でも進められており、全てのC3植物においてその可能性が否定されたわけではないものの、本研究で得られた成果や手法が社会的な波及効果を及ぼすまでには到っていないのが実状である。

(4) 人材育成効果

中課題1に研究担当者として参画した研究者のうち、1名が大学助教授、2名が大学助手となっている。そのうち、現神戸大学農学部助手の深山浩は、基礎研究推進事業後に採択された農林水産省交付金プロジェクト研究、農林水産省委託プロジェクト研究のいずれのプロジェクトにも、徳富とともに共同研究者として参画している。

また、中課題2の研究担当者として参画した千徳直樹は、基礎研究推進事業での研究で学位を取得し、現在は徳富と同じ農業生物資源研究所に在籍している。

7.3. 外部有識者の見解

当時、こうした研究は端緒にすぎたばかりであると理解され、C4植物の遺伝子がC3植物でも機能するかどうかの問題であった。本研究は、幾つかのC4植物の光合成系の遺伝子がC3植物でも発現し、機能することが確認されたという大きな成果を得た研究であり、さらにこの研究の延長上に、農林水産省の研究費の支援を受けて研究を続けてきた。学術的にも、また基礎研究推進事業の期間に限られた研究ではなく、さらに発展していったということから、本研究の成果は評価されてしかるべきとの見方がなされている。

しかしながら、本研究終了時に残された2つの課題については現在でも解決されておらず、またその結論が得られていないため、生物系産業への具体的な貢献の糸口は見えていない。この点に対しては、C4植物とC3植物では、光合成系の遺伝子群が異なるだけでなく、葉の構造なども異なることから、光合成系の遺伝子導入という手法で、光合成能が増大する可能性があるのかどうか、こうした方向の研究をさらにすすめるべきかどうか、一定の結論を出すべき時期とされている。植物の光合成能の増大という意味でとらえれば、どのような手法があり得るか、それぞれの有効性、可能性についても、それぞれ、研究を推進する必要があるのかどうか、専門家レベルでの議論が必要と考えられている。

7.4. 参考資料

(1) 事業期間中の主要論文および被引用件数 (2006年12月末時点)

主要論文 1

Ku, M. S. B., Kano-Murakami, Y. and Matsuoka, M. “Evolution and expression of C4 photosynthesis genes” <i>Plant Physiol.</i> , 111(4), 1996, 949-957											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	2	6	5	5	9	5	11	3	3	2
累積	-	2	8	13	18	27	32	43	46	49	51

主要論文 2

Ku, M. S. B., Agarie, S., Nomura, M., Fukuyama, H., Hirose, S., Toki, S., Miyao-Tokutomi, M. and Matsuoka, M. “High level expression of maize C4-specific phosphoenolpyruvate carboxylase in transgenic rice plants” <i>Nature Biotech.</i> , 17(1), 1999, 76-80											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	1	12	16	14	14	15	6	12
累積	-	-	-	1	13	29	43	57	72	78	90

(2) 2001年以降の主要論文および被引用件数 (2006年12月末時点)

主要論文 1

Matsuoka, M., Furbank, R. T., Fukayama, H. and Miyao, M. “MOLECULAR ENGINEERING OF C4 PHOTOSYNTHESIS” <i>Annu. Rev. Plant Physiol. Plant. Mol. Biol.</i> , 52, 2001, 297-314						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	2	5	13	14	8	7
累積	2	7	20	34	42	49

主要論文 2

Fukayama, H., Tsuchida, H., Agarie, S., Nomura, M., Onodera, H., Ono, K., Lee, B. H., Hirose, S., Toki, S., Ku, M. S. B., Makino, A., Matsuoka, M. and Miyao, M. “Significant Accumulation of C4-Specific Pyruvate, Orthophosphate Dikinase in a C3 Plant, Rice1” <i>Plant Physiol.</i> , 127(3), 2001, 1136-1146						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	0	3	9	2	2	4
累積	0	3	12	14	16	20

主要論文 3

Kasahara, M., Kagawa, T., Oikawa, K., Suetsugu, N., Miyao, M. and Wada, M. “Chloroplast avoidance movement reduces photodamage in plants” <i>Nature</i> , 420(6917), 2002, 829-832						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	0	7	13	14	8
累積	-	0	7	20	34	42

主要論文 4

Miyao, M. and Fukayama, H. “Metabolic consequences of overproduction of phosphoenolpyruvate carboxylase in C3 plants” <i>Archives of Biochemistry and Biophysics</i> , 414(2), 2003, 197-203						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	3	2	2
累積	-	-	0	3	5	7

主要論文 5

Miyao, M. “Molecular evolution and genetic engineering of C4 photosynthetic enzymes” <i>J. Exp. Bot.</i> , 54(381), 2003, 179-189						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	1	5	1	5
累積	-	-	1	6	7	12

主要論文 6

Mizusawa, N., Tomo, T., Satoh, K. and Miyao, M. “Degradation of the D1 Protein of Photosystem II under Illumination in Vivo: Two Different Pathways Involving Cleavage or Intermolecular Cross-Linking” <i>Biochemistry</i> , 42(33), 2003, 10034-10044						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0		3	2
累積	-	-	0	0	3	5

主要論文 7

Fukayama, H., Tamai, T., Taniguchi, Y., Sullivan, S., Miyao, M. and Nimmo, H. G. “Characterization and functional analysis of phosphoenolpyruvate carboxylase kinase genes in rice” <i>The Plant Journal</i> , 47(2), 2006, 258-268						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0
累積	-	-	-	-	-	0

(3) 特許リスト

A . 事業期間中出願特許の状況

■ C 4 植物の光合成酵素を発現する C 3 植物体

出願人	農林水産省農業生物資源研究所長		
発明者	松岡 信、徳富 光恵、土岐 精一、モーリス スン - ベン . クウ		
出願年月日	1997年3月11日	海外出願	有
出願番号	特願平 9-56742	パテントファミリー	AU693754B B1
公開番号	特開平 10-248419		CA2219962 A1
特許成立年月日	2001年9月25日		CN1193047 A
特許番号	特許 321096		DE69827317D D1
			DE69827317T T2
			EP0874056 A1
			EP0874056 B1
			HK1015824 A1
			KR100275200B B1
			NZ329550 A
			US6831217 B1
			US2004197915 A1

B. 2001 年以降の主要特許

■ C 4 植物の光合成酵素を発現する C 3 植物体

出願人	農林水産省農業生物資源研究所長		
発明者	松岡 信、徳富 光恵、土岐 精一、モーリス スン - ベン、クウ		
出願年月日	2001 年 3 月 19 日	海外出願	なし
出願番号	特願 2001-79520	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2001-299118		
特許成立年月日			
特許番号			

(4) 2001 年以降の主要獲得グラント

採択課題	研究費区分	研究者	代表/ 分担	実施 年度	金額 (千円)
C4 光合成回路付与によるイネの 光合成機能の改良	農林水産省交付金プロジェクト研究「遺伝子組換え技術に応用した次世代型植物の開発」	徳富光恵	代表	2001- 2005	25000
		深山浩	分担		
イネ C4 光合成関連遺伝子の探索 と機能解析	農林水産省委託プロジェクト研究「イネ・ゲノムの重要形質関連遺伝子の機能解明」	徳富光恵	代表	2003- 2005	40000
		深山浩	分担		
葉緑体局在性ホスホエノールピ ルビン酸カルボキシラーゼの機 能解析	基盤研究(B)	徳富光恵	代表	2006	5200

(5) 受賞 (2001 年以降)

特記事項なし

(6) 関連プレス記事 (2001 年以降)

(徳富 光恵)

- | |
|--|
| <p>■ 植物の葉緑体逃避運動は自衛手段 岡崎国立共同研教授ら (2002/12/19, 朝日新聞朝刊, 25 ページ)</p> |
|--|

8. ペプチド性植物増殖因子に関する基礎的研究

総括代表研究者 (現所属・役職)	坂神 洋次 (名古屋大学大学院 生命農学研究科 生命機能科学講座 生理活性物質化学研究分野 教授)
調査協力者	同上
研究のキーワード	ペプチド、植物細胞、前駆体遺伝子、硫酸化、不定胚

	中課題	研究代表者	現所属先および役職
1	ペプチド性植物増殖因子に関する有機化学的研究	坂神 洋次	名古屋大学大学院 生命農学研究科 生命機能科学講座 生理活性物質化学研究分野 教授
2	ペプチド性植物増殖因子に関する生理学的研究	鎌田 博	筑波大学 生物科学系 植物発生生理学研究室 教授

8.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況

8.1.1. 基礎研究推進事業における研究の目的と背景

ペプチド性の因子は生物界における主要な信号伝達物質であるが、高等植物ではペプチド性の信号物質は 1990 年代まで知られていなかった。本研究代表者らは世界に先駆けて、ペプチド性植物増殖因子ファイトスルフォカイン (Phytosulfokine、以下 PSK と略す) を発見し、その化学構造を明らかにするとともに化学合成にも成功した。本研究は PSK の生合成機構、受容体、生理作用などを解明することを目的としている。

8.1.2. 研究の実施体制

名古屋大学の坂神を代表者とする中課題 1 においては、各種植物からの増殖因子 PSK の同定と、PSK 受容体の取得と精製、受容体への抗体の調製を行った。これにより、PSK の免疫測定を確立して、植物体での分布などの解析を目指した。また、PSK 及び受容体の遺伝子のクローニングとプロモーターの解析や形質転換を試みた。

筑波大学の鎌田を研究代表者とする中課題 2 においては、様々な植物種の細胞・組織培養系における PSK の生理機能の研究、遺伝子の解析など、或いは植物個体における増殖と分化への PSK の影響、新規なペプチド性因子の探索などを手がけた。

8.1.3. 基礎研究推進事業における研究成果

(1) PSK の生理作用

イネ、トウモロコシなどの単子葉植物とニンジン、シロイヌナズナなどの双子葉植物の細胞培養液上清を調査した結果、ほぼ全ての植物が PSK を生産していることが判明した。

培養細胞系における PSK の生理作用として、アスパラガス、イネ、ヒヤクニチソウの細胞分裂促進、ヒヤクニチソウ細胞の仮導管分化促進、ニンジン細胞の不定胚形成促進、植物個体を用いた系では、キュウリの芽生えにおけるクロロフィル合成促進と不定根形成促進、シロイヌナズナにおける夜間高温耐性の促進など、多彩な生理作用が明らかになった。

(2) PSK の分子機構の解明

PSK を多量に生産しているイネ *Oc* 細胞の cDNA ライブラリーより、PSK 前駆体遺伝子 *O_sPSK* をクローニングすることに成功した。*O_sPSK* は 89 アミノ酸をコードしており、その N 末端の 22 アミノ酸はシグナルペプチドと考えられ、PSK は C 末端付近に 1 個がコードされていて、その前後はチロシンの硫酸化に重要と考えられる酸性アミノ酸に富んでいる。*O_sPSK* をセンス方向に組み込んだ *Oc* 細胞は増殖が盛んになり、アンチセンス方向のものはほとんど増殖しなくなった。また *O_sPSK* のゲノム解析から、1 個のイントロンが存在することを明らかにした。

(3) 特異的タンパク質の解析と宿主特異性

PSK は動物の増殖因子のように、受容体を介してその生理作用を発現すると考えられた。そこで PSK に放射性同位体を導入して標識化し、細胞及び細胞膜成分に特異的結合部位が存在することを明らかにした。イネ *Oc* 細胞の場合は高低 2 種の親和性結合部位が検出され、光アフィニティーラベルにより高親和性タンパクは 2 種類あることが判明した。ニンジン細胞でも 120、150kD の 2 種類の高親和性結合部位が検出され、これらタンパクを精製して部分アミノ酸配列を明らかにした。

8.1.4. 基礎研究推進事業終了時点において残された課題

基礎研究の成果が数多く得られたが、今後の課題として以下のようなものがあげられた。

- ・ PSK と植物ホルモンの細胞分化、増殖への影響や相互関係
- ・ PSK 受容体の理化学的同定と作用機構の解明
- ・ PSK 受容体の遺伝子の構造
- ・ 植物の増殖制御の実用的な応用方法

8.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況

8.2.1. 研究チームの動向

名古屋大学の生理活性物質化学研究室は、PSK、受容体の化学と遺伝子及び生理作用についての研究を、坂神を中心にほぼそのままの態勢で継続した。基礎研究については、

受容体、作用機構についての研究を発展させた松林が研究の中心になっている。筑波大学植物発生生理学研究室も鎌田、佐藤を中心に PSK や植物ホルモンの研究を、植物組織を使って継続している。

8.2.2. 研究の継続・発展状況

基礎研究推進事業では PSK の生理作用について基礎的な多くの知見をえたが、その後名古屋大を中心に、植物細胞の増殖、分化への影響について研究が進められた。特に、基礎研究推進事業の期間内に解析が終わらなかった PSK 受容体タンパクの同定、遺伝子の構造、制御機構の解明が達成され、世界に先駆けた研究成果として大きなインパクトを与えた。これをモデルとして植物ペプチドホルモンの研究が世界的に展開されることになった。名古屋大グループは 2001 年から 2004 年まで、COE 特別推進研究「植物の可塑的な生長・分化を支える分子機構」のなかで本研究を実施した。また、2002 年から 2006 年にかけては、植物のホルモン応答と情報伝達機構をテーマに研究を継続している。さらに、東京大学及び理研との共同研究を展開して、2006 年アミノ酸 12 個からなる新規ペプチドホルモンを発見した。このように、プロジェクト終了後も研究はさらに広がりを見せている。

8.2.3. 研究成果

(1) PSK 受容体の遺伝子構造の解析

細胞膜に存在する PSK の受容体について詳細な研究を行い、その性状を明らかにした。最初 PSK の発現量が多いイネ *Oc* 細胞を用いて受容体を分画したが、PSK との結合能が弱く不安定であることが判明したので、高い結合活性を示したニンジン培養細胞からの受容体取得を試みた。PSK のアフィニティーカラムと電気泳動で受容体タンパクを精製した。酵素による部分分解をして、分解物のアミノ酸配列を求め、PCR を行い、最終的に PSK 受容体をコードする遺伝子のクローニングに成功した。

この受容体は、24 個のアミノ酸残基からなるシグナルペプチド、21 セットのロイシンリッチリピートを有するほか、アイランドドメイン、膜貫通領域、セリン・スレオニンキナーゼ領域などから成り、1021 アミノ酸からなる受容体タンパクであった。2002 年に受容体タンパクの遺伝子構造を決定し、*Science* 誌に発表した (*Science*, 296(5572), 2002, 1470-1472)。また、2007 年には、リガンドがアイランドドメインに結合することを報告した。このほか、アラビドプシスでは全ゲノム解析が終了しているので、イネの場合と同様に、PSK 及び受容体遺伝子の解析と同定を行いゲノムとの照合をしている。現在は、受容体からの結合信号伝達モードなどについて研究を行っている。

シロイナズナでは PSK 遺伝子が 5 セット、受容体の遺伝子が 3 セット見出されている。この受容体タンパクを過剰発現させると、細胞の PSK に対する結合能が上がり、成長速度も速くなった。一方、一部でも受容体遺伝子を破壊すると、植物は早く老化し、カルスの場合は傷害からの回復が遅れた。このように PSK 及び受容体は、殆どの植物種に存在し、他の植物ホルモンと協力しながら、細胞の増殖促進、分化から未分化への回帰などを司っていることを明らかにした

(2) 新規な植物ペプチドホルモン CLE の研究

植物の生長組織である頂端分裂組織には、活発に分裂して細胞の量を増やす領域と、分裂活性が低く葉や茎を分化させる領域とがあり、このバランスの決まり方が謎のままであった。今回、東大、理研、名大の共同研究グループがその分子機構を明らかにし、その鍵は 12 個のアミノ酸からなる新規ペプチドホルモンであることを発見、2006 年 8 月のサイエンス誌に発表して大きな注目を浴びた (Science, 313(5788), 2006, 845-878)。

植物中には CLE と総称される部分的によく似た遺伝子群が存在する。シロイナズナやアラビドプシスの場合は 31 種類の CLE 遺伝子が存在することがわかっている。これらの遺伝子の産物は約 100 のアミノ酸からなるタンパク質であり、その一部で CLE モチーフといわれるペプチドが切り出され、生長組織である頂端組織や根端組織で幹細胞の増殖を制御していることがわかった。その活性を調べてみると、根の伸張抑制に働くもの、維管束の分化抑制に働くもの、葉や花の形成抑制に働くもの、その他未知の機能をもつものなど活性の違うものに分かれる。

今回、MALDI-TOF-MS を使用して植物生長組織からペプチドを分離し、構造解析した結果、CLE 配列を有し 2 個のプロリン残基が水酸化された、12 個のアミノ酸からなる新規ペプチドを発見した。このペプチド MCLV3 を合成して幹細胞での活性を調べた結果、 $10^{-11} \sim 10^{-10}$ モルという極めて低濃度で作用するホルモン様の物質であること、幹細胞に作用して植物の生長と分化を制御していることを明らかにした。今回発見した MCLV3 を含め CLE タンパクは植物が共通して持つペプチドであり、外から与えることで植物の葉や花や根、さらには維管束 茎 の生長を人為的に制御することも可能であると考えられる。

8.2.4. 研究の波及効果

(1) 科学的・学術的波及効果

基礎研究推進事業及びその後の継続研究は、植物におけるペプチドホルモンの研究として先鞭をつけたもので、今や多くの研究者が参入し、ペプチドホルモンの研究は世界的なブームになっている。新しいペプチドホルモンが種々の植物から見出されて種類が増え、

その機能の解析が進められている。また、受容体の研究も進んでおり、最新の研究手法を用いて遺伝子の解析やシグナル伝達機構の研究が行われている。しかし、植物での研究は動物やヒトでの研究ほど進んでいない。その理由は、植物は培養速度が遅く細胞の系も確立されていないなど、まだ未解決な部分が多いからである。その中で本研究グループは、PSKの発見、受容体と遺伝子の決定、そして最近のMCLV3ペプチドの発見・同定と、多くの新知見を得てこの分野の研究をリードしたことは間違いなく、科学的・学術的な波及効果は極めて大きい。植物ホルモン分野の研究は、米国が1位で日本は2位であるがほぼ並んでおり、欧州などよりはるかにリードしている。

(2) 産業技術的・経済的波及効果

A. 産業応用の状況

基礎的なレベルのものが多く、産業的な応用にはまだ至っていない。国立森林研究所では、不定胚ができにくいスギにPSK遺伝子を導入するなどの改良により、花粉の少ないものを育種する研究を始めているが、成果はまだこれからである。

基礎研究推進事業および継続研究に関連して特許は多数出願されており、その中にはPSKやその受容体、遺伝子やプロモーターなど基本特許が多い。世界に先駆けた研究という有利さを生かして、これから加速されるであろう応用や利用において権利を生かしてゆくことができる。海外でもPSKの応用特許の出願事例が増えており、米国コーネル大は制癌剤タキソールの産生植物イチイの細胞培養に、PSKを添加して増収を図る方法を出願している。

B. 植物生長制御剤、農薬などの開発

植物の生長や分化を自由に制御する技術、例えば矮化、稔性低下、発根などの技術に関する特許も出願され、実用化が待たれている。植物の種類によって作用の強弱やタイミングなどが異なるなどの特異性を利用して、植物ホルモン調節剤や、作用が新規で安全性の高い新しい農薬の開発が進むと思われる。植物の分子生物学的研究は今まで遅れていたが、ペプチドホルモンの応用が本格化すれば、農業や、植栽産業、花き事業などへの波及効果は大きいと思われる。

C. 研究用サンプルの供給

名古屋大には各地の研究室から多数のサンプル供給の依頼が来て対応しているが、まだ研究用としての供給レベルにとどまっており、試薬会社が扱うところまでは至っていない。

(3) 社会的波及効果

わが国では遺伝子組み換え作物或いは植物に対する拒否感が強い。これに対し、作物の品種改良技術は世界のトップレベルにあり、植物ホルモンでもジベレリンの研究などは有名である。今回の PSK やペプチドホルモンに関する研究成果や有用性をもっと広報に載せることにより、植物の遺伝子技術に対する理解がより深まるものと思われる。

(4) 人材育成効果

基礎研究推進事業および継続研究から多くの成果が生まれたことは、参画研究者の昇進やポストへの就任につながっており、学会での評価を高めることになった。中課題 1 から 2 名が学位を取得した。研究担当者の小鹿一はその後名古屋大学の教授に就任、佐藤忍は 1997 年日本植物生理学会奨励賞を受賞し、2004 年から筑波大学生命環境科学の教授である。PSK 受容体の研究で優れた成果を挙げた松林嘉克は、推進事業当時はポスドクであったが、現在坂神の下で助教授に昇進している。

総括研究代表者であった坂神は、植物で初めてのペプチドである PSK の発見とその生理機構の解明により 2003 年度日本農芸化学会賞を受賞した。また、名古屋大学 COE で植物の生長と分化を支える分子構造の研究を推進し、2006 年からは植物化学調節学会の会長に就任した。研究代表者鎌田博は 2004 年フランス教育・学術功労勲章を受章した。

8.3. 外部有識者の見解

ペプチド性植物増殖因子 PSK の発見に続きその生理作用が検討され、その後 PSK 受容体タンパクに関する研究が発展している本研究には高い評価がなされている。我が国での植物ホルモン研究の歴史は長く、それらの成果が植物の生理現象の理解、あるいは、成長制御などへの応用につながっているケースは計り知れない。本研究はこうした植物ホルモン研究の流れの中でも重要と位置づけられる研究であり、本研究で新たに切りひらいたペプチド性ホルモンあるいは、ペプチド性植物成長制御因子の研究分野は、この研究を機に現在さらに、我が国で大きく花開いてきている。特に、ゲノムが明らかになってきた現在、植物ではレセプターキナーゼが極めて多いことが明らかになり、それぞれがそれぞれのリガンドを持ち、多様な生命現象に関わってくることが予想されつつある現在、こうした研究の流れの端緒となった研究として、本研究の意義は大きいと波及効果の面からも高く評価されている。

また、PSK の受容体構造、遺伝子などについて研究の継続の中で明らかにされ、この分野を代表する研究グループとして成長してきている。また、本物質が、すべての植物に存在し、成長を制御していることも明らかとなっている。残念ながら、最終的なターゲットなどはまだ未解明であるが、それも、近いうちに明らかになることが期待される。現在

でも、細胞培養などの増殖因子として利用可能であるが、試料の供給に限度があるため、その方面での活用は進んではいない。将来、試薬として、市販されることになれば、多くの用途が開発されることも期待されると評価されている。

8.4. 参考資料

(1) 事業期間中の主要論文および被引用件数 (2006年12月末時点)

主要論文 1

Matsubayashi, Y. and Sakagami, Y.
 “Active fragments and Analogs of the plant growth factor, phytosulfokine: structure-activity relationships.”
Biochem. Biophys. Res. Commun., 225(1), 1996, 209-214

被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	0	2	3	6	7	3	3	1	4	2	1
累積	0	2	5	11	18	21	24	25	29	31	32

主要論文 2

Matsubayashi, Y., Takagi, L. and Sakagami, Y.
 “Phytosulfokine- α , a sulfated pentapeptide, stimulates the proliferation of rice cells by means of specific high- and low- affinity binding sites.”
Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 94(24), 1997, 13357-13362

被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	0	3	10	10	5	8	3	6	4	2
累積	-	0	3	13	23	28	36	39	45	49	51

主要論文 3

Yang, H. P., Matsubayashi, Y., Nakamura, K. and Sakagami, Y.
 “Oryza sativa PSK gene encodes a precursor of phytosulfokine- α , a novel sulfated peptide growth factor.”
Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 96(23), 1999, 13560-13565

被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	7	4	7	2	4	6	4
累積	-	-	-	0	7	11	18	20	24	30	34

主要論文 4

Matsubayashi, Y., Takagi, L., Omura, N., Morita, A. and Sakagami, Y.
 “The endogenous sulfated pentapeptide, phytosulfokine- α , stimulates racheary element defferenciation of isolated methophyll cells of *Zinnia elegans*.”
Plant Physiol., 120(4), 1999, 1043-1048

被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	1	7	5	5	4	3	4	4
累積	-	-	-	1	8	13	18	22	25	29	33

主要論文 5

Matsubayashi, Y. and Sakagami, Y.
 “120- and 160-kDa receptors for endogenous mitogenic peptide, phytosulfokine- α , in rice plazma membranes.”
J. Biol. Chem., 275(20), 2000, 15520-15525

被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	2	4	5	3	3	3	6
累積	-	-	-	-	2	6	11	14	17	20	26

主要論文 6

Hanai, H., Nakayama, D., Yang, H.P., Matsubayashi, Y., Hirota, Y. and Sakagami, Y. “Existence of a plant tyrosylprotein sulfotransferase: novel plant enzyme catalyzing tyrosine O-sulfation of preprophytosulfokine variants in vitro.” <i>FEBS Lett.</i> , 470(2), 2000, 97-101											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	2	2	4	3	3	1	1
累積	-	-	-	-	2	4	8	11	14	15	16

主要論文 7

Yang, H. P., Matsubayashi, Y., Hanai, H., Nakamura, K. and Sakagami, Y. “Molecular cloning and chracterization of OsPSK, a genen encoding a precursor for phytosulfokine- α , required for rice cell proliferation.” <i>Plant Molec. Biol.</i> , 44(5), 2000, 635-647											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	3	0	0	2	1	0
累積	-	-	-	-	0	3	3	3	5	6	6

主要論文 8

Yang, H. P., Matsubayashi, Y., Hanai, H. and Sakagami, Y. “Phytosulfokine- α , a peptide growth factor found in higher plants: Its structure, functions, precursor and receptors.” <i>Plant Cell Physiol.</i> , 41(7), 2000, 825-830											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	1	3	2	1	1	2	4
累積	-	-	-	-	1	4	6	7	8	10	14

(2) 2001 年以降の主要論文および被引用件数 (2006 年 12 月末時点)

主要論文 1

Matsubayashi, Y., Ogawa, M., Morita, A. and Sakagami, Y. “An LRR Receptor Kinase Involved in Perception of a Peptide Plant Hormone, Phytosulfokine” <i>Science</i> , 296(5572), 2002, 1470-1472						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	3	12	16	16	10
累積	-	3	15	31	47	57

主要論文 2

Takayama, S. and Sakagami, Y. “Peptide signalling in plants” <i>Current Opinion in Plant Biology</i> , 5(5), 2002, 382-387						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	0	7	3	4	1
累積	-	0	7	10	14	15

主要論文 3

Igasaki, T., Akashi, N., Ujino-Ihara, T., Matsubayashi, Y., Sakagami, Y. and Shinohara, K. “Phytosulfokine Stimulates Somatic Embryogenesis in <i>Cryptomeria japonica</i> ” <i>Plant and Cell Physiology</i> , 44(12), 2003, 1412-1416						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	1	3	4
累積	-	-	0	1	4	8

主要論文 4

Matsubayashi, Y., Goto, T. and Sakagami, Y. “Chemical nursing: phytosulfokine improves genetic transformation efficiency by promoting the proliferation of surviving cells on selective media” <i>Plant Cell Reports</i> , 23(3), 2004, 155-158						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	1	2
累積	-	-	-	0	1	3

主要論文 5

Umehara, M., Ogita, S., Sasamoto, H., Eun, C-H., Matsubayashi, Y., Sakagami, Y. and Kamada, H. “Two stimulatory effects of the peptidyl growth factor phytosulfokine during somatic embryogenesis in Japanese larch (<i>Larix leptolepis</i> Gordon)” <i>Plant Science</i> , 169(5), 2005, 901-907						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	0
累積	-	-	-	-	0	0

主要論文 6

Kondo, T., Sawa, S., Kinoshita, A., Mizuno, S., Kakimoto, T., Fukuda, H. and Sakagami Y. “A Plant Peptide Encoded by CLV3 Identified by in Situ MALDI-TOF MS Analysis” <i>Science</i> , 313(5788), 2006, 845-878						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	4
累積	-	-	-	-	-	4

主要論文 7

Matsubayashi, Y., Ogawa M., Kihara, H., Niwa, M. and Sakagami, Y. “Disruption and Overexpression of Arabidopsis Phytosulfokine Receptor Gene Affects Cellular Longevity and Potential for Growth” <i>Plant physiology</i> , 142(1), 2006, 45-53						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0
累積	-	-	-	-	-	0

主要論文 8

Matsubayashi, Y. and Sakagami, Y. “Peptide Hormones in Plants.” <i>Annu Rev Plant Biol.</i> , 57, 2006, 649-674						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	2
累積	-	-	-	-	-	2

(3) 特許リスト

A. 事業期間中出願特許の状況

■ 植物の細胞増殖因子前駆体ポリペプチド、増殖因子前駆体ポリペプチドをコードする遺伝子、植物の増殖促進方法

出願人	名古屋大学長		
発明者	坂神 洋次、楊 和平、松林 嘉克、中村 研三		
出願年月日	1999年3月24日	海外出願	有
出願番号	特願平 11-79612	パテントファミリー	FR2791347 A1 FR2791347 B1 US6403864 B1
公開番号	特開 2000-270869		
特許成立年月日	2000年5月8日		
特許番号	特許 3038381		

■ ファイトスルフォカイン前駆体遺伝子のプロモーター

出願人	名古屋大学長		
発明者	坂神 洋次、楊 和平、松林 嘉克		
出願年月日	2000年6月15日	海外出願	有
出願番号	特願 2000-179826	パテントファミリー	EP1172441 A1 US6797860 B2 US2002103363 A1
公開番号	特開 2001-352981		
特許成立年月日	2003年9月29日		
特許番号	特許 3451284		

■ シロイヌナズナのファイトスルフォカイン前駆体ポリペプチド、当該ポリペプチドをコードする遺伝子

出願人	名古屋大学長		
発明者	坂神 洋次、松林 嘉克、楊 和平		
出願年月日	2001年2月27日	海外出願	有
出願番号	特願 2001-52946	パテントファミリー	EP1243654 A1 US2003032777 A1
公開番号	特開 2002-253241		
特許成立年月日			
特許番号			

B. 2001年以降の主要特許

■ 植物の稔性低下方法

出願人	筑波大学長		
発明者	江面 浩、鎌田 博		
出願年月日	2001年12月10日	海外出願	なし
出願番号	特願 2001-375940	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2003-180178		
特許成立年月日	2006年4月26日		
特許番号	特許 3769611		

■ マクロライド系化合物、これを用いた抗真菌薬、マクロライド系化合物を産生する Sorangium 属細菌およびこれを用いたマクロライド系化合物の製造方法

出願人	味の素株式会社		
発明者	石原勝、飯塚俊、不藤亮介、山中茂、小鹿一、鈴木芳宏、坂神洋次		
出願年月日	2002年5月30日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP02/05305	パテントファミリー	なし
公開番号	WO02/099113		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 植物細胞増殖因子の受容体

出願人	名古屋大学長		
発明者	松林 嘉克、坂神 洋次		
出願年月日	2003年6月11日	海外出願	有
出願番号	特願 2003-166994	パテントファミリー	US2004096941 A1
公開番号	特開 2004-215650		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 新規ステロイド配糖体、NGF 関連活性物質、その製造方法および探索方法、並びに脳機能障害予防薬

出願人	名古屋大学長		
発明者	小鹿一、威建華、坂神洋次、間宮隆吉		
出願年月日	2006年2月24日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP2006/304036	パテントファミリー	なし
公開番号	WO2006/090910		
特許成立年月日			
特許番号			

(4) 2001 年以降の主要獲得グラント

採択課題	研究費区分	研究者	代表/分担	実施年度	金額 (千円)
植物の可塑的な生長・分化を支える分子機構	特別推進研究 (COE)	坂神洋次	分担	2001-2005	941550
ペプチド性植物細胞増殖因子ファイトスルフォカイン受容体と生合成に関する研究	基盤研究(B)	坂神洋次	代表	2001	4900
植物発生における軸と情報の分子基盤	特定領域研究(A)	中村研三	分担	2001-2006	138700
植物細胞増殖因子の作用機構	特定領域研究	坂神洋次	代表	2002-2006	88900
体細胞不定胚形成を指標とする高等植物における分化全能性発現機構に関する研究	基盤研究(B)	鎌田博	代表	2004-2006	15400
微生物と植物のペプチド性因子に関する生物有機化学的研究	基盤研究(S)	坂神洋次	代表	2006	28470

(5) 受賞 (2001 年以降)

受賞年	受賞者	賞の名称
2001	松林嘉克	平成 13 年度農芸化学奨励賞「ペプチド性植物細胞増殖因子に関する研究」
2003	坂神洋次	平成 15 年度日本農芸化学会賞「ペプチド性新植物細胞増殖因子ファイトスルフォカインに関する研究」
2004	鎌田 博	フランス 教育・学術功労勲章シュバリエ

(6) 関連プレス記事 (2001 年以降)

(坂神 洋次)

<p>■ 植物の「自己再生」物質発見 医薬品に応用も - - 名古屋大・生命農学研究科 (2002/05/24, , 毎日新聞 中部朝刊, 24 ページ)</p> <p>■ 名大、植物の分化・増殖、関与たんぱく発見。(2002/05/24, , 日経産業新聞, 9 ページ)</p>

- 植物細胞の増殖関連たんぱく質、名大が発見。
- 植物『万能細胞』の増殖解明 名大大学院の松林助教授ら 医薬品生産に利用へ (2002/06/01, , 東京新聞朝刊, 25 ページ)
- 植物『万能細胞』の増殖解明 名大大学院の松林助教授ら 医薬品生産に利用へ (2002/06/04, , 中日新聞夕刊, 7 ページ)
- 東大など、植物の成長を自由に制御するホルモン群を発見 (2006/08/11, , 日刊工業新聞, 27 ページ)
- 植物ホルモン：成長抑制の物質、東大など発見 花粉症対策など期待 (2006/08/11, , 毎日新聞 夕刊, 8 ページ)
- 植物の成長抑制、ホルモン 2 種類、東大など特定。(2006/08/11, , 日本経済新聞 朝刊, 13 ページ)
- 東大など、ペプチド、植物の成長を制御 安全な農薬に応用。(2006/08/16, , 日経産業新聞, 6 ページ)

9. 哺乳動物の高度に発達した薬物代謝機能を利用した環境負荷物質の代謝・

分解技術の開発

総括代表研究者 (現所属・役職)	大川 秀郎 (福山大学グリーンサイエンス研究センター センター長)
調査協力者	同上
研究のキーワード	環境負荷、環境監視、ファイトレメディエーション、薬物代謝酵素、p450

中課題		研究代表者	現所属先および役職
1	哺乳動物の薬物代謝酵素系を利用した環境負荷物質の代謝・分解に関する研究	大川 秀郎	福山大学グリーンサイエンス研究センター センター長
2	植物への薬物代謝遺伝子の導入と評価	大川 安信	独立行政法人農業生物資源研究所 ジーンバンク長

9.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況

9.1.1. 基礎研究推進事業における研究の目的と背景

環境ホルモンや残留農薬など環境負荷化学物質による土壌、水質、農産物などの汚染に対処する方策の一つとして、哺乳動物の肝臓で発達している薬物代謝酵素を植物に付与して、環境負荷物質の低減に役立てることを目指す。肝臓ミクロソームに存在するチトクローム P450 モノオキシゲナーゼの中から除草剤などを代謝する分子種を選定し、パレイシヨ、イネなどに導入してトランスジェニック植物を作出、その分解能を評価するなどにより新たな育種技術を開発する。

9.1.2. 研究の実施体制

中課題 1 を担当した神戸大学の 大川 (秀) グループは 3 つのチームに分かれ、ラットやヒトの P450 酵素による除草剤の代謝分解機構の検討、及び植物への導入に適する候補遺伝子の選定、P450 発現プラスミドの遺伝子構築と融合プラスミド、P450 導入トランスジェニック・タバコの作出、などを研究した。中課題 2 は農業資源研究所 大川 (安) らのグループが担当し、P450 薬物代謝遺伝子のイネ、パレイシヨへの導入による形質転換植物の作出並びに評価を行った。

9.1.3. 基礎研究推進事業における研究成果

(1) P450 分子種の選定

哺乳動物の肝臓の P450 分子種のうち、除草剤の代謝分解に係わる主要な 7 分子種の P450 を選定した。ヒト P450 の 11 分子種を各々発現した組換え酵母菌株のマイクロソーム画分を用いて、化学構造及び作用機構の異なる 53 種類の除草剤、6 種の殺菌剤などを基質として酵素反応を行い、反応後、分解率の評価を代謝物の分析によって行った。その結果、薬物分解能力の高い 7 種の P450 を選出した。

(2) 形質転換植物の作出

これらの P450 の遺伝子を単独発現あるいは複数発現した形質転換植物を作成するため、植物発現プロモーターに結合したプラスミドを構築した。これらを用いてタバコ、バレイシヨ、イネの形質転換植物を作出した。これら転換植物のうち P450 導入バレイシヨは、除草剤クロロトルエンに対し顕著な耐性を示した。また、P450 導入イネはアセトアニリド系除草剤に対して顕著な耐性を示した。除草剤に対する耐性はそれら薬物の分解によるもので、P450 酸化酵素が有効に機能していることを分解代謝物を分析して確認した。さらに、環境ホルモン物質の分解・代謝についても評価をおこない特許出願した。これら形質転換植物について、次世代での安定発現、環境安全性などの確認試験を行った。

(3) モニタリング用植物の作出

一方、高等植物の異物代謝型 P450 遺伝子をシロイヌナズナ、タバコ、イネなどから取得した。それらのうち、2,4-D 誘導型のタバコ CYP71A11 のプロモーターを用いて、緑色蛍光タンパク質 (GFP) 遺伝子を結合したレポーター遺伝子系を構築した。これに動物由来の薬物代謝型遺伝子 CYP2C19c を融合して、環境負荷物質モニタリング用植物の作出を試みた (特許第 3236890 号、2001 年 12 月 10 日成立)。

9.1.4. 基礎研究推進事業終了時点において残された課題

作出した植物の実用性がその後検討されるべき課題として挙げられた。動物由来のシトクロム P450 酸化酵素系遺伝子を導入した作物については、除草剤耐性試験、除草剤代謝・分解能力試験などを実施し、実用性を検証することが考えられた。また、それら組換え植物の安定性、安全性を検討することにより、環境との調和を確認する必要性が触れられた。

また、CYP プロモーターに GUS レポーター遺伝子を組み込んだ環境モニタリング植物を作出し、ダイオキシンなどの環境バイオアッセイの実用性についても試験することが考えられた。

9.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況

9.2.1. 研究チームの動向

神戸大学での研究は、2004年大川秀郎が福山大学に移籍した後新設されたグリーンサイエンス研究センターで継続されている。農業生物資源研究所の小沢憲二郎、川東広幸らも実用性植物の作出などを継続している。環境浄化・モニタリング植物は実用化をめざす段階にきており、両グループは民間企業との共同研究、ベンチャーの設立へと向かっている。

9.2.2. 研究の継続・発展状況

基礎研究推進事業を第1期とすると、そこでの研究成果を引き継いで、第2期ともいえるプロジェクトが2000年から2004年まで5年間実施された。即ち、生研機構の新事業創出研究開発事業「環境浄化・モニタリング植物の開発」で、神戸大学（途中から福山大学）、（独）農業生物資源研究所、（株）豊田中央研究所、サントリー（株）による共同研究である。第2期の主たるテーマは、第1期でP450遺伝子を植物（タバコ、バレイショ、イネ）に導入し、残留農薬の減少を起させる技術基盤ができたので、これをファイトレメディエーションとして実用化を目指す研究を、P450導入イネとサツマイモで行った。また、ダイオキシンや環境ホルモンの受容体遺伝子 AhR、ER をプロモーターとし、レポーター系を導入した、ファイトモニタリングの基礎技術を確立した。

さらに第3期として、2005年から事業化を目的とした生研機構異分野融合支援事業「ダイオキシン類モニタリング用植物の実用化」が開始された。これは福山大学とサントリーの共同研究で、受容体と発色タンパク遺伝子（レポーター）を組み込んだ花として、ペチュニアとバーベナを作出し、野外での環境モニタリングを目指している。同様にしてタバコとシロイナズナの組換え系を作出し、屋内閉鎖系でのダイオキシン類の生物測定を実施する計画である。これを事業化するため、両者出資のベンチャーとして（株）バイオケミカルアッセイ研究所を2007年3月に設立予定で準備が進んでいる。

9.2.3. 研究成果

(1) 環境モニタリング植物の開発

動物のダイオキシン受容体 AhR や女性ホルモンの受容体 ER の遺伝子をプロモーターとし、レポーター系を導入した組換え植物を作出し、実用化が可能なファイトモニタリング技術を確立した。これらのモニタリング植物によるダイオキシンやエストロジェンの測定法は、従来の GC-MS などによる物理化学的測定法や ELISA による免疫化学的方法に比べてはるかに簡便であり、発色レポーターの選定により感度も引けをとらない。また、

ダイオキシンのように多数の同族体が混在している場合、或いは活性代謝物が生成する場合でも、トータルの生物活性として捉えられるなどの長所がある。今後実用試験による確認を要するが、環境中に広く薄く拡散しやすいこれら汚染物質や環境ホルモンのモニタリングとして有用と思われる。

A. モニタリング用タバコ

マウスのダイオキシン受容体に由来する AhR 組換え遺伝子系と、レポーターとしてグルクロニダーゼ (GUS) を組合わせた遺伝子系を導入して、遺伝子組換えタバコを作出した。この組換え植物をダイオキシン類汚染土壌 (360pg - TEQ / g) で栽培すると、GUS 活性が誘導されて蛍光を発し、それを光学的に測定することによりダイオキシン類の汚染状況を検出することができた。

B. ペチュニア

同様にして、AhR に花の色素合成を抑制する花色抑制遺伝子 (RNAi) をレポーターとして導入したペチュニアとトレニアを作出した。これをダイオキシン汚染土壌で栽培したところ、花弁の色素合成が抑制され、ペチュニアでは花色が赤から白へ、トレニアでは青から白へと変化した。このように花色の変化で環境汚染を検知することができた。

C. シロイナズナ

ヒト ER に由来する組換え hER またはメダカの ER に由来する mER と、レポーターとしてクラゲ緑色蛍光タンパク (GFP) の遺伝子系を導入したシロイナズナを作出した。これを女性ホルモン・エストラジオール或いは環境ホルモンを含む土壌で栽培するか、水性培地で培養すると、受容体遺伝子に作用して GFP 遺伝子の顕著な転写増加が認められ、蛍光の発色がみられた。メダカ mER のほうがヒト hER より、10000 倍高い感度を示し、その機構を調べている。

(2) 環境浄化機能を備えた植物の開発 (ファイトレメディエーション)

A. イネ

動物での P450 異物代謝酵素である、CYP2B6 の遺伝子を導入した遺伝子組換えイネを作出し、特定室の水田条件化で栽培し、除草剤メトラクロールを水面に散布したところ、3 ヶ月後土壌中の残留量は、非組換えイネでは 14% に減少したのに対し、組換えイネでは 6% まで減少した。組換えイネは除草剤を水田から吸収、代謝して減少させたことを確認した。

B. サツマイモ

同様に、3種類の CYP 遺伝子を同時に導入した遺伝子組換えサツマイモを作出した。この組換え作物は、除草剤アトラジンから吸収・代謝して、その植物体での残留量は 0.5ppm であった。非組換えイモでの残留量は 2ppm であり、明らかに植物体中の残留量が減少することを確認した。また、土壌中の残留量も減少していた。

9.2.4. 研究の波及効果

(1) 科学的・学術的波及効果

A . 受容体・レポーター遺伝子系の考案

ダイオキシン受容体、環境ホルモン受容体遺伝子をプロモーターとして、その下流に機能性遺伝子あるいはレポーターをつなぐ系を植物で考案したことは、アイデアの優れた研究として注目されている。応用範囲はきわめて広く、今後多くの派生的な研究がなされるであろう。ここでは環境を目的とした研究であるが、創薬にも応用可能であり発展性がある。

B . 生物化学的測定研究会の発足

上記 A の原理は、受容体の種類や対象物質の種類拡大によって、農薬関係以外にも応用範囲が広がり、新しいバイオアッセイとして一般化する要素を持っている。このような状況から、大川（秀）らが創設し、今まで続いてきた免疫化学測定法研究会を拡大して、2006 年 6 月から「生物化学的測定研究会」に改名し、新たな発足をさせることになった。

(2) 産業技術的・経済的波及効果

A . 環境モニタリング用植物の事業化

本技術は、植物に各種遺伝子を入れて利用する方法の一つとして、環境分野、農業分野、畜産分野などで産業化につながる技術である。環境モニタリングは安価で簡便、確実なものが求められており、花色センサーはその要素を満たす可能性がある。ベンチャーがまもなく立ち上がって事業を開始することから今後の発展が期待される。また、基本特許など多数が出願されており、事業化にとっては好ましい条件が整っている。当面、ごみ焼却場、産業廃棄物処分場、工場跡地など、野外の汚染現場で、花色の変化によりダイオキシン類をモニタリングする花卉新品種を商品化する計画である。

これらのバイオモニタリング技術は、自然生態・環境及び人の健康への影響評価、あるいは農水畜産物、飼料などの安全性確保や土地利用・資源リサイクルに貢献する可能性を持つ。

B．JIS、ISO 規格への搭載の動き

この新しい原理による測定法を標準化することをめざして、研究会では JIS への搭載の準備を進めている。本方法は、わが国で先鞭をつけた測定評価技術であり、将来は ISO などへの組み込みと世界の標準化を目指すことも可能である。

C．組換え作物の産業化の問題点

P450 酸化酵素を導入し、環境浄化機能を付与したイネ、サツマイモは、遺伝子組換えをした食用作物への抵抗感があり、わが国での実用化は容易ではない。その使用目的を食用ではなく環境浄化に絞って栽培したとしても、フィールドでの交雑の可能性などの問題があり、導入まで時間がかかるとされる。

(3) 社会的波及効果

ダイオキシンなどの農薬や環境ホルモンの測定法として、大川（秀）らが考案した新たな生物化学的測定法は、生活環境や自然環境中の汚染物質の測定法として有用となる可能性を秘めている。機器による濃度測定とは異なり、バイオアッセイにより生体への影響を直接目視出来ることとなる。生態系や環境の簡便なバイオモニタリング技術として実用化が望まれる。新たに発足した研究会で検討されているが、社会的に一般化すれば波及効果は大きいものになる。身近に植えたペチュニアの花の色や模様の変化で、農薬や環境ホルモンに対する生活環境の清浄度、或いは汚染を確認できれば、一般のヒトにとっても馴染み深く、環境保全への関心はより高まるものと思われる。

(4) 人材育成効果

本事業の研究を通して多くの人材が育った。神戸大学の助手で研究担当者であった今石浩正は遺伝子実験センターの助教授になった。農業生物資源研究所の小沢憲二郎と川東広幸は、それぞれ室長に昇格している。その他、研究に参加した、多く（12名）の大学院生が博士号を取得している。

総括代表研究者であった大川（秀）は、この分野での日本を代表する研究者としてのみならず、IUPAC など国際会議や学会の組織委員長などを度々勤める国際的に活躍をしている。また、2001年～2003年には日本農薬学会会長を務めている。大川は2004年神戸大学から福山大学へ移り、新設されたグリーンサイエンス研究センターのセンター長に就任した。また、大川は、一連のシトクロム P450 モノオキシゲナーゼによる生物変換に関する遺伝子工学的研究により、2003年米国化学会国際賞農薬研究（ACS International Award for Research in Agrochemicals）および2006年日本農学賞を受賞した。

9.3. 外部有識者の見解

チトクローム P450 遺伝子を植物で発現させ、組換え植物により環境負荷物質を低減させるという発想の独創性と、実際にモニタリング用作物も作出されているという成果に対しては一定の評価がなされている。しかし、イネ、ジャガイモ、サツマイモのような食料作物をモニタリング植物として用いたことについては、このような組換え作物をモニタリングとして使用すれば、生態系の破壊、非組換え食料作物との間で交雑する可能性があり、現在の日本では実用化は大変困難であろうとの指摘がなされており、実用化の実現性や有用性については疑問点も指摘されている。

9.4. 参考資料

(1) 事業期間中の主要論文および被引用件数 (2006年12月末時点)

主要論文 1

Inui, H., Shiota, N., Ishige, T., Ohkawa, Y. and Ohkawa, H. “Herbicide Metabolism and Resistance of Transgenic Potato Plants Expressing Rat Cytochrome P4501A1.” <i>Breeding Science</i> , 48(2), 1998, 135-143											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	4	2	2	4	1	0	2	0
累積	-	-	0	4	6	8	12	13	13	15	15

主要論文 2

Inui, H., Ueyama, Y., Shiota, N., Ohkawa, Y. and Ohkawa, H. “Herbicide Metabolism and Cross-Tolerance in Transgenic Potato Plants Expressing Human CYP1A1.” <i>Pesticide Biochemistry and Physiology</i> , 64(1), 1999, 33-46											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	1	6	3	4	3	1	7	0
累積	-	-	-	1	7	10	14	17	18	25	25

主要論文 3

Ohkawa, H., Tsujii, H. and Ohkawa, Y. “The Use of Cytochrome P450 Genes to Introduce Herbicide Tolerance in Crops: A Review” <i>Pesticide Science</i> , 55(9), 1999, 867-874											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	1	2	2	0	1	2	2
累積	-	-	-	0	1	3	5	5	6	8	10

主要論文 4

Inui, H., Kodama, T., Ohkawa, Y. and Ohkawa, H. “Herbicide Metabolism and Cross-Tolerance in Transgenic Potato Plants Co-Expressing Human CYP1A1, CYP2B6, and CYP2C19,” <i>Pesticide Biochemistry and Physiology</i> , 66(2), 2000, 116-129											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次					0	2	5	2	1	5	4
累積	0	0	0	0	0	2	7	9	10	15	19

(2) 2001 年以降の主要論文および被引用件数 (2006 年 12 月末時点)

データ中の「N.D.」は、Sci Search に登録されていない雑誌もしくは発表直後の論文のため Sci Search のデータベースにまだ反映されていない等の理由により、データが確認できなかったものを表す。

主要論文 1

Kawahigashi, H., Hirose, S., Hayashi, E., Ohkawa, H. and Ohkawa, Y. “Phytotoxicity and metabolism of ethofumesate in transgenic rice plants expressing the human CYP2B6 gene” <i>Pesticide biochemistry and physiology</i> , 74(3), 2002, 139-147						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	0	0	0	1	0
累積	-	0	0	0	1	1

主要論文 2

Yamada, T., Ohashi, Y., Ohshima, M., Inui, H., Shiota, N., Ohkawa, H. and Ohkawa, Y. “Inducible cross-tolerance to herbicides in transgenic potato plants with the rat CYP1A1 gene” <i>Theoretical and Applied Genetics</i> , 104(2-3), 2002, 308-314						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	0	0	3	2	1
累積	-	0	0	3	5	6

主要論文 3

Yamada, T., Ishige, T., Shiota, N., Inui, H., Ohkawa, H. and Ohkawa, Y. “Enhancement of metabolizing herbicides in young tubers of transgenic potato plants with the rat CYP1A1 gene” <i>Theoretical and Applied Genetics</i> , 105(4), 2002, 515-520						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	0	0	1	3	1
累積	-	0	0	1	4	5

主要論文 4

T. Nomura, A. Ishihara, H. Imaishi, T. Endo, H. Ohkawa, H. Iwamura “Molecular characterization and chromosomal localization of cytochrome P450 genes involved in the biosynthesis of cyclic hydroxamic acids in hexaploid wheat” <i>Molecular Genetics and Genomics</i> , 267(2), 2002, 210-217						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	0	5	0	6	3
累積	-	0	5	5	11	14

主要論文 5

Kawahigashi, H., Hirose, S., Ohkawa, H. and Ohkawa, Y. “Transgenic rice plants expressing human CYP1A1 exude herbicide metabolites from their roots” <i>Plant Science</i> , 165(2), 2003, 373-381						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	0	6	2
累積	-	-	0	0	6	8

主要論文 6

Nomura, T., Ishihara, A., Imaishi, H., Ohkawa, H., Endo, T. R. and Iwamura, H. “Rearrangement of the genes for the biosynthesis of benzoxazinones in the evolution of Triticeae species.” <i>Planta</i> , 217(5), 2003, 776-782						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	1	4	1
累積	-	-	0	1	5	6

主要論文 7

Inui, H., Yamada, R., Yamada, T., Ohkawa, Y. and Ohkawa, H. “A selectable marker using cytochrome P450 monooxygenases for Arabidopsis transformation” <i>Plant Biotechnology</i> , 22(4), 2005, 281-286						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	N.D.
累積	-	-	-	-	-	N.D.

主要論文 8

Kawahigashi, H., Hirose, S., Ozawa, K., Ido, Y., Kojima, M., Ohkawa, H. and Ohkawa, Y. “Analysis of Substrate Specificity of Pig CYP2B22 and CYP2C49 towards Herbicides by Transgenic Rice Plants” <i>Transgenic Research</i> , 14(6), 2005, 907-917						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	0
累積	-	-	-	-	0	0

主要論文 9

Hirose, S., Kawahigashi, H., Inoue, T., Inui, H., Ohkawa, H. and Ohkawa, Y. “Enhanced expression of CYP2C9 and tolerance to sulfonylurea herbicides in transgenic rice plants” <i>Plant Biotechnology</i> , 22(2), 2005, 89-96						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	N.D.
累積	-	-	-	-	-	N.D.

主要論文 10

Kawahigashi, H., Hirose, S., Inui, H., Ohkawa, H. and Ohkawa, Y. “Enhanced herbicide cross-tolerance in transgenic rice plants co-expressing human CYP1A1, CYP2B6, and CYP2C19” <i>Plant Science</i> , 168(3), 2005, 773-781						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	1	1
累積	-	-	-	-	1	2

主要論文 11

Kawahigashi, H., Hirose, S., Ohkawa, H. and Ohkawa, Y. “Phytoremediation of metolachlor by transgenic rice plants expressing human CYP2B6” <i>J. Agric. Food Chem.</i> , 53(23), 2005, 9155-9160						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	0
累積	-	-	-	-	0	0

主要論文 12

Hirose, S., Kawahigashi, H., Ozawa, K., Shiota, N., Inui, H., Ohkawa, H. and Ohkawa, Y. “Transgenic Rice Containing Human CYP2B6 Detoxifies Various Classes of Herbicides” <i>J. Agric. Food Chem.</i> , 53(9), 2005, 3461-3467						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	2	3
累積	-	-	-	-	2	5

主要論文 13

H.Inui and H.Ohkawa “Herbicide resistance in transgenic plants with mammalian P450 monooxygenase genes” <i>Pest Management Science</i> , 61(3), 2005, 286-291						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	4
累積	-	-	-	-	0	4

主要論文 14

Kawahigashi, H., Hirose, S., Ohkawa, H. and Ohkawa, Y. “Broad range of herbicide tolerance of glutinous upland rice variety ‘Yumenohatamochi’ carrying human cytochrome P450 genes” <i>Plant Biotechnology</i> , 23(2), 2006, 227-232						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	N.D.
累積	-	-	-	-	-	N.D.

(3) 特許リスト

A. 事業期間中出願特許の状況

■ 薬物代謝能を持つ植物及びその用途

出願人	農林水産省農業生物資源研究所が代表する日本国、生物系特定産業技術研究推進機構（米国以外） 大川秀郎、大川安信、小沢憲二郎、廣瀬咲子（米国）		
発明者	大川秀郎、大川安信、小沢憲二郎、廣瀬咲子		
出願年月日	1999年3月26日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP99/01573	パテントファミリー	CA2344674 A1
公開番号	WO00/017352		US6613961 B1
特許成立年月日			
特許番号			

■ タバコ由来の誘導性プロモーター領域

出願人	神戸大学長		
発明者	大川 秀郎、今石 浩正		
出願年月日	1999年9月6日	海外出願	なし
出願番号	特願平 11-251615	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2001-069989		
特許成立年月日	2001年12月10日		
特許番号	特許 3236890		

B. 2001年以降の主要特許

■ 抗ビスフェノールA抗体をコードする遺伝子、組換えタンパク質およびその製造方法

出願人	株式会社バイオ・アプライド・システムズ		
発明者	大川 秀郎、中田 昌伸、西 甲介、三宅 司郎		
出願年月日	2001年3月2日	海外出願	なし
出願番号	特願 2001-58673	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2002-253259		
特許成立年月日			
特許番号			

■ トリアジン系除草剤に対する抗体をコードする遺伝子、組換えタンパク質およびその製造方法

出願人	株式会社バイオ・アプライド・システムズ		
発明者	大川 秀郎、中田 昌伸、西 甲介、三宅 司郎		
出願年月日	2001年3月12日	海外出願	なし
出願番号	特願 2001-68347	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2002-262881		
特許成立年月日			
特許番号			

■ トリフルラリン化合物、免疫学的反応体、ハイブリドーマ及びトリフルラリンの測定方法

出願人	大塚化学ホールディングス株式会社		
発明者	大川 秀郎、森宗 孝介		
出願年月日	2001年11月30日	海外出願	なし
出願番号	特願 2001-366162	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2003-166991		
特許成立年月日			
特許番号			

■ Ah受容体リガンド特異的な遺伝子発現誘導因子及びその機能に基づく異種遺伝子誘導発現系の利用技術

出願人	神戸大学長		
発明者	大川 秀郎		
出願年月日	2002年8月30日	海外出願	有
出願番号	特願 2002-254640	パテントファミリー	US2004043394 A1 US2006150284 A1
公開番号	特開 2004-089068		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 植物の再分化能に関する遺伝子およびその利用

出願人	独立行政法人農業生物資源研究所		
発明者	川東 広幸、萱野 暁明、大川 安信		
出願年月日	2002年10月29日	海外出願	有
出願番号	特願 2002-314937	パテントファミリー	US2003188342 A1
公開番号	特開 2004-000125		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 環境ホルモンに対する結合能を有する蛋白質およびその製造法

出願人	日本エンバイロケミカルズ株式会社		
発明者	大川 秀郎、藤本 茂、郷田 泰弘		
出願年月日	2003年2月28日	海外出願	有
出願番号	特願 2003-53460	パテントファミリー	AU2003211342 A1 EP1482043 A1 EP1482043 A4 NO20044178 A US2005019833 A1 WO03074705 A1
公開番号	特開 2003-319779		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 環境ホルモンに対する結合能を有する蛋白質およびその製造法

出願人	武田薬品工業株式会社		
発明者	大川 秀郎、藤本 茂、郷田 泰弘		
出願年月日	2003年2月28日	海外出願	有
出願番号	PCT/JP03/02312	パテントファミリー	AU2003211342 A1 EP1482043 A1 EP1482043 A4 NO20044178 A US2005019833 A1 WO03074705 A1
公開番号	WO03/074705		
特許成立年月日			
特許番号			

■ アラクロールハプテン、アラクロールに対する抗体およびそれを用いる免疫学的測定方法

出願人	株式会社ホリバ・バイオテクノロジー、大塚化学株式会社		
発明者	松尾 良子、西 甲介、森宗 孝介、大川 秀郎、三宅 司郎		
出願年月日	2003年7月15日	海外出願	なし
出願番号	特願 2003-197082	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2005-035893		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 抗原抗体反応を用いた分析方法および装置

出願人	株式会社ホリバ・バイオテクノロジー		
発明者	大川 秀郎、奥村 弘一、佐竹 大輔		
出願年月日	2003年9月30日	海外出願	なし
出願番号	特願 2003-339534	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2005-106587		
特許成立年月日			
特許番号			

■ コブラナーPCBハプテン、コブラナーPCBに対する抗体およびそれを用いる免疫学的測定方法

出願人	株式会社ホリバ・バイオテクノロジー、大塚化学株式会社		
発明者	乾 秀之、武内 哲也、今井 哲弥、大川 秀郎、三宅 司郎		
出願年月日	2004年5月25日	海外出願	なし
出願番号	特願 2004-154896	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2005-247822		
特許成立年月日			
特許番号			

■ 内分泌攪乱化学物質モニタリング植物、その生産に使用するDNA、発現ベクター、同植物の生産方法、および、同植物を用いたモニタリング方法

出願人	国立大学法人神戸大学		
発明者	乾 秀之、下村 直史、大川 秀郎		
出願年月日	2004年11月2日	海外出願	なし
出願番号	特願 2004-319828	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2006-129733		
特許成立年月日			
特許番号			

(4) 2001年以降の主要獲得グラント

採択課題	研究費区分	研究者	代表/分担	実施年度	金額 (千円)
環境浄化・モニタリング植物の開発	生研センター新事業創出研究開発事業	大川秀郎	技術コーディネーター	2000-2004	
環境健康影響物質のバイオモニタリング技術の開発研究	地域連携推進研究費	大川秀郎	代表	2001	10100
外因性内分泌攪乱科学物質のバイオモニタリング技術の開発	基盤研究(B)	大川秀郎	代表	2001-2002	5400
植物の薬物代謝遺伝子を用いた内分泌攪乱化学物質代謝型新品種の作出	基盤研究(B)	今石浩正	分担	2001-2002	4200
		大川秀郎	代表		
異物代謝酵素系を利用した難分解性有機汚染物質の負荷軽減技術の開発	独立行政法人農業環境技術研究所委託研究	神戸大学遺伝子実験センター		2003-2007	
残留農薬評価のための地域特産作物の分類法および迅速検出法の開発	独立行政法人農業環境技術研究所委託研究	神戸大学遺伝子実験センター		2003-2005	
ナノレベル内分泌攪乱化学物質のモニタリングと浄化用形質転換植物の開発	地球環境産業技術研究機構(RITE)研究費	大川秀郎	代表	2003-2004	
抗体・レセプター機能を利用した環境負荷化学物質の高感度検出・計測技術の開発	新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)委託研究「生物の持つ機能を利用した環境中化学物質の高感度検出・計測技術の開発」	大川秀郎	代表	2003-2004	
難分解性有機汚染物質の超高感度モニタリング用の受容体遺伝子系導入花卉植物の開発	基盤研究(A)	乾 秀之	代表	2005-2006	34580
ダイオキシン類モニタリング用植物の実用化	農林水産省(生研センター)生物系産業創出のための異分野融合研究支援事業(起業化促進型)	大川秀郎	研究代表者	2005-2006	

(5) 2001 年以降の受賞

受賞年	受賞者	賞の名称
2006	大川秀郎	平成 18 年度日本農学賞「シトクロム P450 モノオキシゲナーゼによる生物変換に関する遺伝子工学的研究」
2003	大川秀郎	2003 年度アメリカ化学会国際賞農薬研究 (ACS International Award for Research in Agrochemicals)

(6) 関連プレス記事

(大川 秀郎)

- バイオインダストリー協会など、グリーンバイオシンポ開催 (短信) (2001/01/19, , 化学工業日報, 14 ページ)
- 大学・ベンチャー協力模索、教授自ら V B 役員に 兼業規制緩和追い風。
(2001/01/22, , 日経産業新聞, 24 ページ)
- 生物機能を利用した事業創出プロジェクト : 生研機構 (2) 神戸大農学部・大川秀郎氏
(2001/03/14, , 日本工業新聞, 10 ページ)
- 本紙食品ニューテクノロジー研究会講演、神戸大学・大川秀郎氏 (2001/07/30, , 日本食糧新聞, 7 ページ)
- 遺伝子組み換え / 米をめぐる最新情報を / 芦屋で 1 1 日 (2001/08/04, , 神戸新聞朝刊, 9 ページ)
- 大学発 V B 関西で活発に、「先端」続々ナノテクも V C も期待、出資積極化。
(2001/08/23, , 日本経済新聞 地方経済面 (兵庫), 46 ページ)
- 関西・バイオの挑戦 (4) 研究成果実現へ - 教官自ら役員就任も (2001/09/04, , 日刊工業新聞 近畿圏版, 35 ページ)
- P 4 5 0 遺伝子 D B 全ゲノム配列を用いて配列データを自動収集 (2001/09/11, , 日刊薬業, 2 ページ)
- 神戸大学 / ダイオキシンを検出する組換えタバコを開発, バイオセンサーへ
(2001/11/05, , 日経バイオテク, 14 ページ)
- ヒトの遺伝子持つジャガイモ 神戸遺伝子実験センターのグループが作る (2002/01/09, , 大阪読売新聞 朝刊, 29 ページ)
- 堀場製、バイオ本格進出、技術 5 1 件を買収 計測機器と融合、V B で。
(2002/01/16, , 日経産業新聞, 1 ページ)
- 医療関連 V B、神大から続々、農・医学部発、3 社誕生 膠原病薬開発など。
(2002/07/09, , 日本経済新聞 地方経済面 (兵庫), 46 ページ)
- 農薬の役割と安全性考える / 盛岡でシンポ / 日本農薬学会 (会長・大川秀郎)
(2002/07/25, , 河北新報朝刊, 17 ページ)
- J B A、「バイオ I S O」提唱へ支援活動、1 2 月に東京で会合 (2002/11/14, , 化学工業日報, 9 ページ)
- 神戸大、環境ホルモンやダイオキシン、土壤汚染植物が「警報」。(2003/05/05, , 日本経済新聞 朝刊, 15 ページ)
- 【豆ニュース】免疫化学測定法研究会、2 1 日に学術集会 (2003/06/18, , 日刊工業新聞, 5 ページ)
- 花の色、土壤汚染知らせる、サントリー・神戸大が基礎技術。(2003/07/10, , 日経産業新聞, 1 ページ)
- 花の色で汚染監視 残留農薬・ダイオキシン... 土壤の有害物質に反応 (2003/11/15, , 朝日新聞 夕刊, 7 ページ)
- 環境汚染や感染症 学が公開セミナー 2 9 日、姫路工業大 (2004/01/20, , 神戸新聞地方版, 25 ページ)
- 神大 教授 3 2 人 定年退職へ 北村副学長や芹田教授 (2004/02/18, , 神戸新聞朝刊, 22

ページ)

- 土壌浄化 イネやシダの吸収力を活用(地球を救う植物力: 2)(2004/03/17, 朝日新聞 朝刊, 25 ページ)
- 産学バイオ交流会 福山大や地元企業(2004/05/14, 中国新聞朝刊, 10 ページ)
- 福山大、微生物利用の医薬品開発で研究組織を発足(2004/09/10, 日刊工業新聞, 25 ページ)
- 環境・健康 研究拠点に 福山大グリーンサイエンス 初代センター長 大川教授(2004/09/23, 中国新聞朝刊, 28 ページ)
- 【学の独立】福山大学 地元産業の振興拠点へ G S 研究センター開設(2005/02/07, 産経新聞 大阪朝刊, 27 ページ)
- 大学内に環境と健康の研究所、大川秀郎さん オンリーワン目指す(ここが聞きたい)(2005/03/30, 日本経済新聞 地方経済面(中国・四国特集), 33 ページ)
- 福山大開学30周年 地域と歩む研究拠点(2005/05/07, 中国新聞朝刊, 24 ページ)
- 環境・健康研究センター開所 福山大 青バラ開発者が講演(2005/06/04, 中国新聞朝刊, 31 ページ)
- Trend - P 4 5 0 が産業酵素として注目化合物の種類拡大に貢献(2005/07/15, 日経バイオビジネス, 14~16 ページ)
- 農業・生物機構、基礎・生物研究委託事業に東大など31 課題(2005/07/25, 日刊工業新聞, 32 ページ)
- 第43 回読売農学賞 受賞者決まる = 特集(2006/03/20, 東京読売新聞 朝刊, 29 ページ)
- 第43 回読売農学賞の授賞式、8 人受賞(2006/04/06, 東京読売新聞 朝刊, 33 ページ)

10. 味覚シグナリングの分子機構の解析と食品の品質設計基盤の展開

総括代表研究者 (現所属・役職)	阿部 啓子 (東京大学大学院 農学生命科学研究科 生物機能開発化学研究室 教授)
調査協力者	同上
研究のキーワード	Taste、taste signaling、sweet protein、gustatory neuron

	中課題	研究代表者	現所属先および役職
1	味覚受容と細胞内シグナリングの分子機構	阿部 啓子	東京大学大学院 農学生命科学研究科 生物機能開発化学研究室 教授
2	味覚シグナリングに関与する味細胞・味神経の分子生物学的解明	榎森 康文	東京大学大学院理学系研究科 生物化学専攻 分子生物学 助教授

10.1. 基礎研究推進事業において実施された研究の状況

10.1.1. 基礎研究推進事業における研究の目的と背景

味物質がどのような機構で味覚を与えるかという課題はこれまで未解明の部分が多かった。本研究者らによる味覚レセプターの分子クローニング(J. Biol. Chem, 1993)以来、この分野の研究は国際的に激化している。本研究は、味覚の入口から味神経伝達を含む出口までの味覚シグナリング全体の分子機構を解明することを目的としている。

10.1.2. 研究の実施体制

東京大学の阿部を代表者とする中課題1においては、新しい味覚レセプターの検索と味覚レセプターの作動機構の解析、味覚シグナリング系路に関与する各種分子マーカーの探索と機能解析などを行うほか、X線照射ラットを用いた味蕾細胞の消失・再生機構の解析、味蕾細胞の培養系の検討を行った。これにより、味物質の感知から味神経の応答までのしくみと情報の流れを分子レベルで解析することを目指した。

東京大学の榎森を代表者とする中課題2においては、哺乳類より感度の高い魚類を用いて味覚レセプター機構を解析するほか、味細胞の出口からの味神経伝達に係わるシグナリングを中心とした味神経伝達機構の解析や味神経分子論を与える基本システムの解明を目指した。

10.1.3. 基礎研究推進事業における研究成果

(1) 脊椎動物の味覚の味蕾細胞内での情報伝達(シグナリング)機構の解明

味蕾細胞は 80-120 個の不均一な細胞の集合体で、その約 20%が味覚シグナリングの主要な系であるカルシウムシグナリング因子群(G_{i2} 、PLC $_2$ 、IP3R3)を共発現する細胞であった。その一部では、苦味物質 T2R9 G_{gust} IP3R3 Ca^{2+} 上昇という一連のカスケードが進行していることを解明した。

(2) X線照射ラットを用いた味蕾細胞の消失・再生機構の解析

放射線治療を受けた癌患者は味覚障害に陥る。これとほぼ同等量の X 線をラットに照射すると味蕾はすべて消失した。しかしこれは一過的で、徐々に舌の乳頭上皮の増殖再生が起こり、ついで味蕾が新生した。これを細胞レベルでみると、味蕾細胞そのものの増殖・分化が進行し、速やかに正常化し、分子レベルでみると、正常化過程の初期には一般細胞の基本骨格の形成および基本機能の発現に關与する分子が、後期には味蕾細胞を特徴づけるシグナリング分子が発現することを解明した。

(3) 味蕾細胞の培養

ラット舌の有郭乳頭の味蕾細胞を 1 週間以上も生細胞の状態に維持することに世界で初めて成功した。この初代培養細胞に味覚レセプターと同様に G タンパク質共役タンパク質の ($1-AR$) 遺伝子をアデノウイルスを介して導入し、これが機能的に発現したことを確認した。

(4) 味覚に關与する神経伝達機構の分子的特性の解析

口腔内に神経終末を投射する三叉、鼓索、舌咽神経細胞体(TG、GG、PG)における分子的特性解析を行った。GG と PG の $trkB$ 陽性細胞からの神経が味細胞が伝える基本味を、一方、TG と PG の VR1、TREK-1、あるいは SP 陽性細胞の神経終末が基本味以外の味を直接受容し、伝達することを示した。

10.1.4. 基礎研究推進事業終了時点において残された課題

味物質の感知から味神経の応答までのしくみと情報の流れを分子レベルで解析し、味覚受容の全体像の解明に向けた基礎研究の成果が数多く得られた。しかし、従来からの大きな課題であった味覚レセプターの特異性の解明や、実際の味覚シグナリングの検証、味細胞同士の対応関係の解明など、まだ多くの課題が残っているとされた。

10.2. 基礎研究推進事業終了後の研究の発展状況

10.2.1. 研究チームの動向

東京大学の応用生命化学研究室は、味覚受容と細胞内シグナリングの分子機構を阿部を中心にほぼそのままの態勢で継続した。さらに阿部は、「食品の品質設計基盤の確立」に対する別のアプローチであるニュートリゲノミックスについて新たな展開を開始した。特に、2001年に阿部を中心に設立された ILSI（国際生命科学会）ジャパンの寄付講座「機能性食品ゲノミックス」には企業 31 社が参加した。

10.2.2. 研究の継続・発展状況

味覚受容と細胞内シグナリングの分子機構については、味覚受容体細胞における細胞齡特異的な電圧依存性カリウムチャネルの発現、味覚シグナリングのモデュレーターとしてのアラキドン酸の発見、甘味タンパク、ネオクリンなどについての成果を発表した。ニュートリゲノミックスについては、「セサミン」、及び「ココア」についての成果を発表した。

10.2.3. 研究成果

(1) 味覚受容体細胞における細胞令特異的な電圧依存性カリウムチャネルの発現

味蕾細胞において、2種類の電圧依存性カリウムチャネル KCNQ1 及び KCNH2 が発現されること、及びそれらの発現特性を明らかにした（*Chemical Senses* 31, 739-746 (2006)）。

(2) 味覚シグナリング調節剤としてのアラキドン酸

脂質活性化剤としてのアラキドン酸が味覚細胞内の TRPM5 チャネルに及ぼす効果を明らかにした。これは、アラキドン酸が味覚シグナリング経路における TRPM5 のモデュレーターとして作用する可能性を示唆するものである（*J. Comp. Neurol.*, 494, 876-886 (2006), *Biochim. Biophys. Acta* 1761, 1078-1084 (2006)）。

(3) 甘味タンパク、ネオクリン

A. 基礎的な検討

味覚修飾タンパク、ネオクリンの X 線結晶構造を詳細に明らかにした最初のものである。さらに、甘味として作用する機構を解明した。

B. ヒト T1R2・T1R3 によるネオクリンの受容

果実から精製した天然ネオクリンの甘味活性を培養細胞系を用いて測定し、ネオクリンがヒト甘味レセプター-hT1R2・T1R3 によって受容されることを明らかにした (Neuroreport 17, 1241-1244 (2006))。

C. 麹菌 (*Aspergillus oryzae*) によるネオクリンの菌体外分泌生産

ネオクリンの菌体外分泌生産技術を確立した。また、組み換え型ネオクリンの甘味及び味覚修飾活性は、天然のネオクリンに匹敵するものであることを明らかにした (Appl. Environ. Microbiol. 72, 3716-3723 (2006))。

(4) モデル魚を用いた味覚シグナリングの解析

A. PLC 2 の味蕾における発現

PLC 2 は哺乳類の味覚シグナリングに重要な分子である。メダカから PLC 2 (mf PLC 2) をクローン化し、*in situ* ハイブリダイゼーションを行い、mf PLC 2 が口唇、鯉髭、咽頭の味蕾に発現することを明らかにした。この結果は、魚の味覚シグナリングが哺乳類と同様であることを示唆するものである (Mec. Dev. 121, 985-989 (2004))。

B. 魚の味覚受容体の解析

脊椎動物の味覚システムの共通基盤を解明するために、モデル魚であるゼブラフィッシュ・メダカの味覚受容体を解析した。魚も哺乳類も、T1R 系と T2R 系が存在し、T1R 系と T2R 系は細胞レベルで別々になっているなど、脊椎動物の味覚システムの共通性を明らかにした (Mech. Dev. 122, 1310-1321 (2005))。

(5) ニュートリゲノミクス関連

具体的な成果として、サントリーとの「セサミン」の開発 (Biosci. Biotechnol. and Biochem. 69, 179-188(2005)) 及び森永製菓との「ココア」の開発 (Nutrition, 21, 594-601 (2005)) がある。

10.2.4. 研究の波及効果

(1) 科学的・学術的波及効果

基礎的推進事業及びその後の継続研究は、味覚伝達機構の解明として先鞭をつけた。特に、味物質ネオクリンと受容体との結合を立体構造から予想する研究は、あらたな領域を拓くことが期待される。

基礎的推進事業終了時に課題とされた多くは研究が進展したが、「味細胞 - 味神経の対応関係の解明」については、今後の課題として引き続き解析中である。

(2) 産業技術的・経済的波及効果

味覚伝達機構に関する成果は、基礎的なレベルのものが多いが、味覚修飾物質ネオクリンについては、非血糖性の甘味料としての産業面での利用が期待できる。また、ネオクリンの構造解析は味覚受容体との結合の解明へとつながる成果である。

ニュートリゲノミクスに関しては、基礎的推進事業及びその後の継続研究において蓄積された基礎技術が企業の製品開発に応用された。

(3) 社会的波及効果

日本を含めて世界の先進国で健康増進を目指した機能食品の開発がさかんである。機能性食品においては最近“味覚”に関心が持たれている。“おいしさ”は食品の最も大切な要素であることに加え、“味”の情報が中枢を介して生体に与える効果の重要性が注目されている。阿部はニュートリゲノミクスの手法を取り入れ、「機能性食品」と「味覚科学」を柱とする“食品”の研究・開発を行っている。学会や研究会でのシンポジウム講演の依頼が多い。

(4) 人材育成効果

総括研究代表者であった阿部は「食と味覚の分子科学とその応用」で、2005年度の安藤百福賞・大賞を受賞した。また「味覚に関する分子生物学的・食品科学的研究」で2007年度日本農芸化学会賞を受賞した。

10.3. 外部有識者の見解

基礎研究推進事業で実施した研究については、味覚レセプターのクローニングからシグナル伝達機構までの分子生物学的解析から新しい知見を多数あげ、この分野に大きく貢献していると一定の評価がなされている。

「食品の品質設計基盤の展開」としてニュートリゲノミクスに関連する一連の成果そのものは高く評価されているが、基礎研究推進事業での研究の発展として考えた場合、その関連性には疑問も指摘されている。

10.4. 参考資料

(1) 事業期間中の主要論文および被引用件数 (2006年12月末時点)

主要論文 1

Kusakabe, Y., Abe, K., Tanemura, K., Emori, Y. and Arai, S. “GUST27 and closely related G protein-coupled receptors are localized in taste buds together with Gi-protein α -subunit.” <i>Chem. Senses</i> , 21(3), 1996, 335-340											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	0	2	3	3	1	1	0	0	1	0	0
累積	0	2	5	8	9	10	10	10	11	11	11

主要論文 2

Misaka, T., Kusakabe, Y., Emori, Y., Gonoi, T., Arai, S. and Abe, K. “Taste buds have a cyclic nucleotide-activated channel (CNGgust).” <i>J. Biol. Chem.</i> , 272(36), 1997, 22623-22629											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	0	5	13	9	5	9	3	3	2	3
累積	-	0	5	18	27	32	41	44	47	49	52

主要論文 3

Kusakabe, Y., Yamaguchi, E., Tanemura, K., Kameyama, K., Chiba, N., Arai, S., Emori, Y. and Abe, K. “Identification of two α -subunit species of GTP-binding proteins, Ga15 and Gaq, expressed in rat taste buds.” <i>Biochim. Biophys. Acta.</i> , 1403(3), 1998, 265-272											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	0	1	5	3	2	2	0	1
累積	-	-	0	0	1	6	9	11	13	13	14

主要論文 4

Asano-Miyoshi, M., Kusakabe, Y., Abe, K. and Emori, Y. “Identification of taste tissue-specific cDNA clones from a subtraction cDNA library of rat circumvallate and foliate papillae.” <i>J. Biochem.</i> , 124(5), 1998, 927-933											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	1	3	5	1	2	1	0	2
累積	-	-	0	1	4	9	10	12	13	13	15

主要論文 5

Misaka, T., Ishimaru, Y., Iwabuchi, K., Kusakabe, Y., Arai, S., Emori, Y. and Abe, K. “A gustatory cyclic nucleotide-gated channels CNGgust, is expressed in the retina.” <i>Neuroreport</i> , 10(4), 1999, 743-746											
被引用件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	3	2	0	1	0	0	0
累積	-	-	-	0	3	5	5	6	6	6	6

主要論文 6

Yasuoka, A., Endo, K., Asano-Miyoshi, M., Abe, K. and Emori, Y. “Two subfamilies of olfactory receptor genes in medaka fish, <i>Oryzias latipes</i> : genomic organization and differential expression in olfactory epithelium.” <i>J. Biochem.</i> , 126(5), 1999, 866-873											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	2	2	2	0	3	0	1
累積	-	-	-	0	2	4	6	6	9	9	10

主要論文 7

Asano-Miyoshi, M., Suda, T., Yasuoka, A., Ohshima, S., Yamashita, S., Abe, K. and Emori, Y. “Random expression of main and vomeronasal olfactory receptor genes in immature and mature olfactory epithelia of <i>Fugu rubripes</i> .” <i>J. Biochem.</i> , 127(5), 2000, 915-924											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	1	1	0	1	3	1	4
累積	-	-	-	-	1	2	2	3	6	7	11

主要論文 8

Asano-Miyoshi, M., Abe, K. and Emori, Y. “Co-expression of calcium signaling components in vertebrate taste bud cells.” <i>Neuroscience Lett.</i> , 283(1), 2000, 61-64											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	1	3	3	4	4	5	4
累積	-	-	-	-	1	4	7	11	15	20	24

主要論文 9

Yasuoka, A., Emori, Y. and Abe, K. “Addition of signal leader sequences to the N-termini of olfactory receptor proteins enhances their expression in <i>Xenopus</i> oocyte.” <i>Biosci. Biotechnol. Biochem.</i> , 64(8), 2000, 1688-1695											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	1	1	1	1	1	1
累積	-	-	-	-	0	1	2	3	4	5	6

主要論文 10

Kusakabe, Y., Yasuoka, A., Asano-Miyoshi, M., Iwabuchi, K., Matsumoto, I., Arai, S., Emori, Y. and Abe, K. “Comprehensive study on G protein α -subunits in taste bud cells, with special reference to the occurrence of Gai2 as a major G_{α} species.” <i>Chem. Senses</i> , 25(5), 2000, 525-531											
被引用 件数	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	5	1	3	1	0	6
累積	-	-	-	-	0	5	6	9	10	10	16

(2) 2001 年以降の主要論文および被引用件数 (2006 年 12 月末時点)

主要論文 1

Matsumoto, I., Emori, Y., Nakamura, S., Shimizu, K., Arai, S. and Abe, K. “DNA microarray cluster analysis reveals tissue similarity and potential neuron-specific genes expressed in cranial sensory ganglia.” <i>J. Neurosci. Res.</i> , 74(6), 2003, 818-828						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	0	0	0	0
累積	-	-	0	0	0	0

主要論文 2

Yasuoka, A., Hirose, Y., Yoda, H., Aihara, Y., Suwa, H., Niwa, K., Sasado, T., Morinaga, C., Deguchi, T., Henrich, T., Iwanami, N., Kunimatsu, S., Abe, K., Kondoh, H. and Furutani-Seiki, M. “Mutations affecting the formation of posterior lateral line system in Medaka, <i>Oryzias latipes</i> .” <i>Mech. Dev.</i> , 121(7-8), 2004, 729-738						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	2	2	3
累積	-	-	-	2	4	7

主要論文 3

Matsumoto, I., Nagamatsu, N., Arai, S., Emori, Y. and Abe, K. “Identification of candidate genes involved in somatosensory functions of cranial sensory ganglia.” <i>Mol. Brain Res.</i> , 126(1), 2004, 98-102						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	0	1	0
累積	-	-	-	0	1	1

主要論文 4

Ishimaru, Y., Okada, S., Naito, H., Yasuoka, A., Matsumoto, I. and Abe, K. “Two families of candidate taste receptors in fishes.” <i>Mech. Dev.</i> , 122(12), 2005, 1310-1321						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	0	2
累積	-	-	-	-	0	2

主要論文 5

Ohmoto, M., Matsumoto, I., Misaka, T. and Abe, K. “Taste receptor cells express voltage-dependent potassium channels in a cell age-specific manner.” <i>Chem. Senses</i> , 31(8), 2006, 739-746						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0
累積	-	-	-	-	-	0

主要論文 6

Yamashita, H., Nakamura, N., Abe, K., Asakage, T., Ohmoto, M., Okada, S., Matsumoto, I., Hosoi, M., Sasano, N., Yamakawa, S., Ohtomo, K. and Nakagawa, K. “Relation between acute & late irradiation impairment of four basic tastes and irradiated tongue volume in patients with head and neck cancer.” <i>Int. J. of Radiat. Oncol. Biol. Phys.</i> , 66(5), 2006, 1422-1429						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0
累積	-	-	-	-	-	0

主要論文 7

Oike, H., Wakamori, M., Mori, Y., Nakanishi, H., Taguchi, R., Misaka, T., Matsumoto, I. and Abe, K. “Arachidonic acid can function as a signaling modulator by activating the TRPM5 cation channel in taste receptor cells.” <i>Biochim. Biophys. Acta.</i> , 1761(9), 2006, 1078-1084						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0
累積	-	-	-	-	-	0

主要論文 8

Shimizu-Ibuka, A., Morita, Y., Terada, T., Asakura, T., Nakajima, K., Iwata, S., Misaka, T., Sorimachi, H., Arai, S. and Abe, K., “Crystal structure of neoculin: insights into its sweetness and taste-modifying activity.” <i>J. Mol. Biol.</i> , 359(1), 2006, 148-158						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	1
累積	-	-	-	-	-	1

主要論文 9

Nakajima, K., Asakura, T., Maruyama, J., Morita, Y., Oike, H., Shimizu-Ibuka, A., Misaka, T., Sorimachi, H., Arai, S., Kitamoto, K. and Abe, K. “Extracellular Production of Neoculin, a Sweet-Tasting Heterodimeric Protein with Taste-Modifying Activity, by <i>Aspergillus oryzae</i> ” <i>Appl. Environ. Microbiol.</i> , 72(5), 2006, 3716-3723						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	0
累積	-	-	-	-	-	0

主要論文 10

Oike, H., Matsumoto, I. and Abe, K. “Group IIA phospholipase A2 is co-expressed with SNAP-25 in mature taste receptor cells of rat circumvallate papillae.” <i>J. Comp. Neurol.</i> , 494(6), 2006, 876-886						
被引用件数	2001	2002	2003	2004	2005	2006
年次	-	-	-	-	-	3
累積	-	-	-	-	-	3

(3) 特許リスト

A. 事業期間中出願特許の状況

■ 培養味細胞

出願人	東京大学長		
発明者	阿部啓子、榎森康文		
出願年月日	2000年11月29日	海外出願	なし
出願番号	特願 2000-363018	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2002-165590		
特許成立年月日			
特許番号	-		

B. 2001 年以降の主要特許

■ 免疫賦活剤及び該免疫賦活剤を含有する食品

出願人	森永製菓株式会社		
発明者	阿部 啓子、松本 一朗、松井 直子、伊藤 良一、西村 栄作、加藤 正俊、亀井 優徳、柴田 治樹、橋爪 秀一		
出願年月日	2003 年 6 月 6 日	海外出願	なし
出願番号	特願 2003-161454	パテントファミリー	なし
公開番号	特開 2004-359621		
特許成立年月日			
特許番号	-		

(4) 2001 年以降の主要獲得グラント

採択課題	研究費区分	研究者	代表/分担	実施年度	金額 (千円)
味細胞株樹立の技術設計および味覚工学創出の基盤解析	基盤研究(A)	阿部啓子 榎森康文	代表 分担	2001-2002	43940
腸管粘液分泌を担うゴブレット細胞における AQP9 の特異的発現および機能の解析	特定領域研究	阿部啓子	代表	2001-2004	33600
食糧種子タンパク質モジュレーターに関するプロテオミクスの展開	基盤研究(B)	阿部啓子	代表	2001-2002	13300
多チャンネルマイクロ電極を用いた感覚機能代替システムの設計手法	基盤研究(B)	阿部啓子	分担	2001-2003	13400
食品が与える物理感覚とくに口腔ソマトセンサー応答の分子生物学的解析	萌芽的研究	阿部啓子	代表	2001	2200
巨大遺伝子ファミリーの発現遺伝子選択過程における CpG メチル化の解析系の探索	萌芽研究	榎森康文	代表	2001-2002	2000
食物質による免疫作動機構の解明と応用技術の開発	学術創成研究費	阿部啓子	分担	2002-2005	395330
クラスターを構成する嗅覚受容体遺伝子の発現制御と進化の解析	特定領域研究	榎森康文	代表	2001-2002	9900
新しい甘味修飾タンパク質の活性構造に関する解析と物質生産	萌芽研究	阿部啓子	代表	2002-2003	3400
小型魚類の嗅覚受容体遺伝子ファミリーのエピジェネティックな転写制御機構の解析	特定領域研究	榎森康文	代表	2003-2004	9400
センサーゲノミクスの展開と味覚の生体情報工学の基盤解析	基盤研究(S)	阿部啓子	代表	2004-2006	85930

(5) 受賞 (2001 年以降)

受賞年	受賞者	賞の名称
2005	阿部 啓子	安藤百福賞・大賞「食と味覚の分子科学とその応用」

(6) 関連プレス記事 (2001 年以降)

(阿部 啓子)

- ミツカン, 東大/ラット味蕾細胞の初代培養方法を確立, 遺伝子導入に成功 (2001/04/09, , 日経バイオテク, 25 ページ)
- 本紙食品ニューテクノロジー研究会講演、東京大学・阿部啓子氏 (2001/06/04, , 日本食

糧新聞, 8 ページ)

- 東大とミツカン、味らい細胞 1 週間培養、味覚研究の素材に。(2001/07/02, , 日経産業新聞, 10 ページ)
- 東大教授ら、味蕾細胞の培養に成功(2001/07/31, , 日刊工業新聞 , 7 ページ)
- ニュース&レポート - バイオ技術が納豆市場を変える ミツカンが「おかめ」猛追(2002/01/15, , 日経バイオビジネス, 68~72 ページ)
- 日本食品科学工学会、盛大に創立 50 周年式典開催
- サントリー、東大/ゴマ・セサミンの機能を DNA チップで解明(2003/10/27, , 日経バイオテク, 18 ページ)
- サントリーと東大、ごま成分に肝臓脂肪酸分解などの効能発見(2003/11/07, , 日刊工業新聞, 29 ページ)
- サントリー、脂質などの代謝促進、ゴマの成分で確認。(2003/11/17, , 日経産業新聞, 18 ページ)
- サントリー、東大 セサミンの脂質代謝促進を確認(2003/11/18, , 日本工業新聞, 2 ページ)
- 東大 - 企業コンソーシアム、遺伝子解析で食品成分の健康機能検証へ(2003/11/28, , 化学工業日報, 11 ページ)
- 二日酔い「治れゴマ」 サントリー健康研と東大が効能発表(2003/12/02, , 産経新聞大阪朝刊, 29 ページ)
- サントリー、ゴマ成分セサミンの生理活性機能で成果まとめ(2003/12/09, , 化学工業日報, 9 ページ)
- 「食と健康」の産学連携を 阿部啓子(直言)(2003/12/24, , 朝日新聞 朝刊, 25 ページ)
- NEWS SCAN - 東大機能性食品ゲノミクス講座に味の素、明乳など食品企業が殺到(2004/03/15, , 日経バイオビジネス, 31 ページ)
- ストレス克服食品を研究 - 23 日、静岡県立大でセミナー(2004/07/06, , 静岡新聞社朝刊, 23 ページ)
- [編集委員が読む] ゲノム研究と栄養学 食品で生活習慣病を予防 平山定夫(2004/07/17, , 東京読売新聞 朝刊, 11 ページ)
- NEWS SCAN - 注目高まる食品「機能評価」 コンサルティング事業も出現(2004/11/15, , 日経バイオビジネス, 25 ページ)
- サントリー、カゴメ/植物性乳酸菌の免疫調節機能を相次ぎ学会発表(2005/03/14, , 日経バイオテク, 9 ページ)
- Trend - プロバイオティクス研究飛躍への分岐点 - 腸内の細菌遺伝子を総解説 始動するか、巨大プロジェクト(2005/03/15, , 日経バイオビジネス, 22~23 ページ)
- うま味研究会、公開シンポジウム「素材のおいしさを科学する」開催(2005/05/25, , 日本食糧新聞, 3 ページ)
- 東大農学部、18 日に公開セミナー(2005/06/07, , 日刊工業新聞, 34 ページ)
- 食品産業文化振興会「機能性食品と味覚の科学の接点を求めて」7月28日開催(2005/07/04, , 日本食糧新聞, 1 ページ)
- ソルト・サイエンス研究財団、阪大、東大ほか/“ソルトゲノミクス”の成果を発表(2005/08/01, , 日経バイオテク, 18 ページ)
- 食品産業文化振興会、「機能性食品と味覚の科学の接点を求めて」テーマにセミナー(2005/08/05, , 日本食糧新聞, 2 ページ)
- 特集 1 - ニュートリゲノミクスが変える - 網羅的に食品の機能探索(2005/09/15, , 日経バイオビジネス, 52~55 ページ)
- 東洋食品研究所、第 44 回顧問会開く 研究成果 3 件を発表(2005/10/17, , 日本食糧新聞, 4 ページ)
- シンポジウム 遺伝子時代の「医食同源」 ニュートリゲノミクス(社告)(2005/11/01, , 東京読売新聞 朝刊, 37 ページ)

- 「東京テクノ・フォーラム21」シンポジウム開催（2005/11/30, , 東京読売新聞 朝刊, 37 ページ）
- 東京テクノ・フォーラム21 遺伝子時代の「医食同源」= 特集（2005/12/15, , 東京読売新聞 朝刊, 19 ページ）
- 安藤百福賞大賞、阿部東大教授と山本阪大教授に、ヒトの味覚研究で。（2005/12/22, , 日経産業新聞, 31 ページ）
- 17年度食創会・安藤百福賞大賞 「味覚の研究」で阿部氏・山本氏が共同受賞（2005/12/23, , 日本食糧新聞, 1 ページ）
- 食創会、05年度「安藤百福賞」に阿部東大大学院教授ら7人（2005/12/28, , 日刊工業新聞, 10 ページ）
- 機能性食品開発の背景は■浜松で東大大学院・阿部啓子教授が講演（2006/01/20, , 静岡新聞社 朝刊, 19 ページ）
- 機能性食品開発支援フォーラム 千葉で15日開催 = 千葉（2006/02/10, , 東京読売新聞 朝刊, 32 ページ）
- 千葉県産振センター、15日に機能性食品でフォーラム（2006/02/11, , 日刊工業新聞, 11 ページ）
- 17年度食創会・安藤百福賞、大賞に阿部・山本両教授（2006/03/03, , 日本食糧新聞, 1 ページ）

IV . 調査のまとめ

1. 本調査をふりかえって

本調査は、「基礎研究推進事業で取り組まれた研究テーマがその後も継続され、研究が進展あるいは深化したか」、「どのような研究成果が新たに生まれたか」、「研究成果がどのような波及効果を及ぼしたか」の3つの調査視点に基づき、概況調査と詳細調査によりその現状を把握することを目指したものである。調査視点ごとに本調査結果を総括すると以下のように整理される。

(1) 研究が継続され、進展あるいは深化したか

概況調査の結果からは、研究が中止になったとする回答はなく、ほとんどの研究課題においてその後も研究が継続されていることが確認された。研究の進展あるいは深化としては、基礎研究から応用研究への広がり、新たな知見の発見や解明につながった研究の深まりの両方が認められた。

(2) どのような研究成果が新たに生まれたか

基礎科学における発見・解明に関する成果が最も多いが、基礎研究推進事業は「新技術・新分野の創出」に結びつけることを目的とした基礎研究であり、その後の実用化への発展的成果も期待されるところである。このような観点から見ると、カンキツやお茶といった機能性食品に関する分野での研究の進展が目立ったといえる。遺伝子組換え植物の応用については、基礎研究としては高いレベルに達しているものが多いが、実用化を想定した場合は野外での利用が前提であり、実用化に向けて、各種データの蓄積、パブリックアクセス等を進めていく必要がある。

(3) 研究成果がどのような波及効果を及ぼしたか

研究成果との関連から、科学的・学術的波及効果が最も高い波及効果として表れており、海外でも高い評価を受けている研究成果も散見される。

産業技術的・経済的波及効果としては、現段階では、研究成果が経済価値の創出に結びついているというよりも、普及拡大や実用化に向けた研究を進めていく上での研究開発基盤の整備につながっている状況となっている。

社会的波及効果については、事業終了後5年経過時点の現段階では、その効果を計るには十分な期間ではないと思われる。

2. 今後の課題

追跡調査を行う目的は、国の研究費を活用して進められた研究がその後どのように発展し、どのような成果につながり、どのような波及効果を及ぼし、社会貢献につながっているかを見るためである。今回の追跡調査は、第1回基礎研究推進事業を対象として実施したものであるが、生研センター採択事業の追跡調査としても初めてのものであり、今回の調査は試行的実施と位置づけ、次年度以降本格的に追跡調査を進めていくにあたっての基礎資料を得ることを目的とした。そこで本章では、今回の調査結果を踏まえ、今後の追跡調査の本格実施に向け、課題を整理し、次年度以降の追跡調査に当たっての留意点を取りまとめる。

なお、本章は、詳細調査で課題に対し、外部有識者よりいただいた追跡調査の進め方や内容・項目の妥当性についての見解、内容も踏まえる。

(1) 調査実施時期

追跡調査は、事業終了後5年が経過したのを契機として実施している。これは、基礎研究の成果が事業終了後すぐに何らかの価値創出に結びつくということは稀であり、その後の発展性や波及効果を見る上では、事業終了後ある程度の期間を要するとの考えに基づいている。

この事業終了後5年という調査実施時期については、それ以上期間が開くと研究メンバーが分散して追跡が困難になることや、研究の継続性という観点からも適切な時期であると思われる。有識者見解でも終了後5年にフォローアップを行うことが妥当であるとの見方がほとんどである。

(2) 調査項目

本調査の調査視点は、「基礎研究推進事業で取り組まれた研究テーマがその後も継続され、研究が発展あるいは深化したか」、「どのような研究成果が新たに生まれたか」、「研究成果がどのような波及効果を及ぼしたか」の3点である。この視点は、今後追跡調査を行う上でも大きく揺らぐものではない。しかしながら、基礎研究推進事業の採択課題の分野・内容が非常に幅広く、また目標とするところも課題ごとに様々である。したがって、一律の定型的基準のもとにその成果や波及効果を判断することは難しい面がある。

特に、調査実施時期を事業終了後5年経過時点とすると、たとえば食品に応用する場合と遺伝子組換え植物品種を作出する場合との実用化までの期間の差にみられるように、課題、分野ごとに、成果や波及効果に結びつくまでの時間が大きく異なることに留意する必要がある。

(3) 調査内容と調査課題数

今回の調査対象となった第1回基礎研究推進事業の課題数は全20課題であり、その半数の10課題については詳細調査を実施している。全課題をひとまとめにし、その後の研究の発展や成果、波及効果を総合的に概観した内容が概況調査であり、個別の課題について深く調査した内容が詳細調査である。

最も望ましい形としては、全ての課題について詳細調査を行い、それを統括して全体像を取りまとめることであろう。しかし、基礎研究推進事業の課題構成は大課題の下に複数の中課題が連立したものであり、その結果調査対象となる課題や研究者の数は大規模なものとなる。したがって、実際にはそのような調査を実施することは困難である。一方、概況調査はあくまで研究者自身の認識に基づいた回答であり、その結果だけから成果の大きさや基礎研究推進事業の制度としての有効性を浮き彫りにできるものではない。そのため、概況調査をさらに補完し、事業全体を総括的に見る上での何らかの調査手法や指標が検討される必要があると思われる。科学的・学術的な成果を見る上では発表論文数や掲載雑誌のインパクトファクター、経済的成果に関連する指標としては特許出願数、科学的波及効果を見る指標としては論文の被引用件数などの定量的に示されるデータを集めて集約的に分析を行うべきという、有識者の意見もある。

しかしながら、論文の被引用件数が少ないことがその研究が注目されていないといった結論にはならないように、定量的指標が、必ずしも成果を実態どおりに表しているとは限らない。また、事業で得られた成果に対する評価が、事業終了時点では必ずしも高くなかったにも関わらず、その後優れた成果をあげている研究が散見されることから、その解離の大きいものについて、研究成果を再検証する必要性を指摘する意見もある。追跡調査において個別の課題について詳細な研究内容を記述する必要性はないといった意見もあるが、ある課題については深く掘り下げていくといった調査も必要になるとと思われる。今回行った調査をベースに、調査の種類、対象等の改善の必要性について検討することが重要である。

(4) 調査手法

本調査における調査手法は、概況調査は選択回答式の質問票による簡便なものとし、詳細調査においては、調査協力者である各研究者に対して研究内容とその後の発展状況についてヒアリングを実施し、調査実施者で聴取内容をとりまとめるという手法をとった。今回の調査手法は、課題採択当時および課題終了当時には追跡調査を実施することが明示されていなかったことを鑑み、研究者個人への調査回答に要する負担を極力軽減することで協力を得られやすいように配慮したことが背景にある。

有識者からは、各課題の研究内容については、研究者の意見と調査者の視点の区別がつきにくいことや、研究内容に関する情報の正確性を期す上から、研究者自身がとりまとめ

たほうがよいとの意見もある。各研究課題の内容を出来る限り正確に把握する上では、研究者自身に研究内容を記述してもらい、論文や特許などのとりまとめたデータの提供も研究者から受けるほうが望ましいことは事実である。一方で、今後追跡調査を本格的に実施していくにあたり、調査に関する情報提供を研究者に求めるとすれば、日々の研究業務に忙殺されがちな研究者にとっては、新たな追加業務が発生することにもなり、その負担を懸念する意見もある。研究者にかかる負担が増大すればかえって研究者の協力が得られず、必要な情報が得られないということにもなりかねない。ヒアリングの場合、文書化された情報だけでは得られない多くの情報を得ることができるというメリットがあり、また研究者に対する情報提供の負担も低く、今回の調査では各研究者からは概ね協力的な対応が得られた。

どちらにも一長一短があるが、いずれにしても追跡調査を行うにあたっては、当事者である研究者の協力を得ることは必須である。その場合、どこまで委ねるべきかは、これらの状況を踏まえてさらに検討される必要があると思われる。

(5) 第三者視点

今回の調査における概況調査への回答、および詳細調査におけるヒアリング結果は、いずれも研究者自身の意見が反映されたものとなっている。

追跡調査では、まず事実を把握することが第一であり、研究者からの情報提供は必須ではあるものの、その研究成果や波及効果がどれほど有用なのかを見る上では、第三者的視点からの見方を取り入れることも必要である。

一方で、新たに生まれた成果がどのようなものであり、どのような波及効果を及ぼしたのか、事実だけの収集であればそこまで必要ないとの考え方もできる。今回の調査では有識者として選考・評価委員のコメントをいただき、とりまとめに反映させているが、各課題に対する否定的な見方も含めて、関連分野の研究者からも幅広く意見を聴取して、研究成果や波及効果に対する評価を重視するということも、事業そのものの有効性を見る上では必要な内容である。外部評価の視点をどこまで反映させるべきか、追跡調査そのものの趣旨とも関わってくる内容であり、検討を必要とする。

(参考) 追跡調査に関する有識者の見解

(1) 追跡調査の内容や手法、調査の時期（終了後 5 年の妥当性）等について

- 調査の内容、手法などについては妥当なものと判断される。
- 調査内容については、基本的には、ここに書かれている内容でいいのであろう。ただ、当時の研究がどう発展したかという方向だけではなく、現在の研究代表者や分担者の研究（さらに広がりが出ている可能性もあるので）からみて、当時の研究がいかに役に立っているか、という視点からの記述も欲しいところである。なお、時期としては、終了後 5 年というのは適切な時期であろう。
- 研究委託した側からすれば、このような追跡調査は必要。終了後 5 年は適切な時期だと思う。
- 研究者の側からみれば、追加的業務が増えるので大変。
- どこまでが研究者の意見で、どの部分を調査機関が記述したのかが分かりにくい。
- 質問内容はよい。研究終了後 5 年は、調査時期として丁度よい
- たとえば、意見を異にする研究者や立場の異なる人物に風評または悪口を聞いてみることも必要ではないか。選考・評価委員の見解はその一つ、平たく言えば、味方の意見に過ぎない。
- 追跡調査にあたって、研究内容のその後の発展を追うだけでなく、実用性という点でどれほどの展開があったのか、当初の目標にどれだけ近づいたかという点も調査の重要なポイントにすべき。選考した側はその目標を可として採択したのだから。
- 調査時期については 5 年程度がいいところ。それ以上になると、メンバーが分散してしまう。
- 実施した研究者自身が（その後の研究の発展内容を）書く方がよいのではないか。
- 大型の研究資金が一定の研究グループに数年間投入されることは決して一般的なことではない。年月をおいて「その後の成果」を追跡調査すれば、それなりの成果が認められることはいわば当然のことかもしれない。やはり、「事業において得られた斯く斯くの成果がなければ、その後の斯く斯くの成果は有り得なかった」と言うところまで踏み込んでの記載が欲しいところ。
- これと関連するが、書類上、事業で得られた成果がかならずしも良くないのに、その後の成果が優れていると感じられる研究が散見される。解離の大きいものについては、レトロスペクティブに「研究成果」を再検証する努力がもう少しあってもよいと思う。
- 終了後 5 年というのはほぼ妥当と思われる。高額の研究費でもあり、追跡調査をすることはポジティブに評価できる。
- 追跡調査の内容や手法について：事業実施期間中とその後の継続研究期間とに分けて研究成果などを簡潔に述べてあり評価しやすかった。ただ、研究成果の記述が果たして正しいのか疑問に思えた箇所もあり正確を期して欲しい（専門家が研究成果を纏めているのか）。また、簡潔すぎてさらに情報が欲しい面もあった。
- 調査時期については 5 年程が適当と考える。5 年程度では研究者は継続して同じ研究テーマで研究をしていると考えられる。
- 我が国の研究評価に欠けているのは追跡調査である。我が国の発展のためには、このような追跡調査は必要である。

(2)次年度以降の追跡調査本格実施に向けて

- 本格的な追跡調査ということであれば、個々の研究のその後だけでなく、それらをまとめた統計的なとりまとめが必要となるであろう。つまり、本制度のメタ評価という意味で、全体として、どのくらい有効（目的に対して）であるかを示し、今後の予算獲得などに利用することが必要。その場合、統計処理に耐えるデータが、今回の調査内容以外に、あるいは調査内容を数値で表す、何かが必要となるかもしれない。それはたとえば、産業化につながっているものがあるとすると、その経済的効果の数字などかもしれない。あるいはまた、特許などなら、それに由来するライセンス収入などかもしれない。しかし、追跡調査としては、そこまではやらないという判断も、もちろんあり得る。
- これ以上の内容、項目を増やさないでほしい。
- この追跡調査は生研センターが援助した研究が研究終了後 5 年してどのように社会に貢献しつつあるのかみることによって、選考のありかたを考えるひとつとする。すなわち 5 年経っても出口の見えないような研究については、文科省や他省庁の競争的資金との棲み分けもっと明確にする。追跡調査の全文はホームページ等に公表し、次回応募の際の判定の参考にできるように学術振興会、他省庁に働きかけネットワークを構築する。
- この調査は専門でない人も参加するので、調査内容をできるだけわかりやすく書いてほしい。
- 有識者コメントが調査内容をなぞるようなものになっては意味がないので、コメントの書き方についても工夫が必要。コメントが褒め称えるものだけでは研究者の役に立たない。
- 追跡調査で 5 年後に有意義であったと判定されるためには、学術雑誌への報告数、マスコミへのプレゼン、特許申請または取得数、事業化またはそのプランなど、一般にもわかりやすいものにする必要がある。その後の研究内容についての詳細な記述はほとんど意味がないと思う。
- 大型の公的研究資金で遂行された研究の追跡調査は、相当の資金を投じても行うべきものと信じる。従来ともすれば、「そんなお金があるのなら、研究費に回せ」が主流の考えであったが、今の一般的な社会の倫理観からいえば、公平性、透明性、研究の質を担保するためには必須の要件である。例えば、企業の研究ではその研究が生み出した価値が、商品価値、企業価値の向上などを通じて客観的に評価されるが、大学等の研究機関の研究評価については、このような自律的な機能が欠落しているのが通例。もちろん「研究の全てを詮索する」は、コストパフォーマンスの視点から如何なものかと思うが、本事業にあっては率先追跡調査し、何らかの形で公表することが義務と考える。
- 追跡調査の案件が大幅に増えれば、レビューできる人材の確保が大変。
- 本格的に追跡調査することに賛成である。ただし、追跡調査結果を今後の課題採択などに反映させる方策を考える必要がある。これからの課題募集に際して、追跡調査のあることを知らせることが必要であろう。
- 第 1 回ということでしたしかたないところもあるが、社会への波及効果については、より具体的なアンケート調査のようなものがあったらよいと思う。

謝辞

本調査の実施にあたり、研究者及び外部有識者の各氏に対し、そのご協力に対して心より感謝の意を表します。