

## 2. 事業実施報告

### (1) 事業の取り組み状況（総括）

埼玉県地域結集型共同研究事業は、高機能の分子を目の前で進化させて創り出すという新しいバイオテクノロジーを発展させ、医療分野と環境分野への応用を推進するものである。バイオテクノロジー、ライフサイエンス系の多彩な知的資源を活用しながら、埼玉県として独自の分野における地域COEの構築を目指した。

本共同研究事業は、事業総括のもと、進化分子工学のパイオニアとして著名な埼玉大学大学院理工学研究科長伏見教授を研究統括とし、埼玉大学、理化学研究所を始めとする約20の研究機関・企業が参加し、約20名の雇用研究員・雇用技術員と約50名の共同研究員によって研究を実施し、研究は順調に進展して来た。

本共同研究事業の運営にあたっては、研究の拠点を「さいたま新産業拠点（SKIPシティ）」内の埼玉県産業技術総合センターに置き、このコア研究室を中心として各大学、研究機関等をネットワーク化して実施して来た。

また、研究成果の事業化、特許化などに精通した新技術エージェントの尽力を得て、研究事業は順調に推移してきた。

その結果として、本共同研究事業からベンチャー企業3社（医療分野2社、環境分野1社）が立ち上がり、順調に事業の展開を図りつつある。

#### ①事業総括

事業総括は、本共同研究事業の総合的統括者として、事業全般の運営に当たった。すなわち、事業推進体制づくり、主として事業運営会議を通じての事業全般の運営、JSTや埼玉県など関係機関等との調整等に努力した。

特に、フェーズⅡにおいては、中間評価の指摘事項を踏まえて、企業への技術移転に向けた取り組みを強化し、企業等に魅力のある研究成果の創出を目指した。

具体的には、研究の成果を医療分野や環境分野での事業化につなげるため、その一つの方策として「REDSディスカッション」（非公開）と称する会議の場を設定し、研究が指向する事業の周辺における技術あるいは新製品開発の動向や市場の動向などについて情報の検討を行い、研究者に対して事業への認識を高め、必要と見られれば研究の方向を調整するなどの努力を行った。

また、研究成果発表会などを通じて、研究者に対して積極的な取り組みを要請すると共に、新技術エージェントに対しては、特許化の促進など知財を意識した研究者に対する強力な指導を要請した。

さらには、フェーズⅢに向けた戦略テーマなどを検討する「REDS戦略会議」を開催し、本共同研究事業の後継事業を審議・決定した。その結果として、「都市エリア申請準備委員会」を立ち上げ、平成19年度の都市エリア産学官連携促進事業【一般型】への応募・採択に結び付けた。

〈主な活動内容〉

- ・ 共同研究推進体制の運営
- ・ 研究交流促進会議の主催及び運営
- ・ 実行計画の立案及び執行管理
- ・ JST、埼玉県など関係機関との総合調整
- ・ 各種会議の主催・運営

事業運営会議（月1回）、事業スタッフ会議（週1回）など

#### ②研究統括

研究統括は、埼玉大学大学院理工学研究科長であり、進化分子工学の世界的権威である。本共同研究事業の基本テーマである高速分子進化技術に精通し、その幅広い見識と研究管理能力により、各共同研究機関の研究員や雇用研究員の指導・調整を行うとともに、研究者の力を集約して本共同研究事業を強力に推進した。

中間評価の指摘事項を取り入れ、フェーズⅡでは、研究テーマの絞り込みと再編（15テーマから11テーマへ）を行い、研究資金と研究員を効率的に投資する研究組織に改編した。

具体的な活動としては、4つのサブテーマ毎の班会議を始め、テマリーダー及びサブリーダーで構成する事業運営会議、研究員全員参加の共同研究推進委員会・拡大会議など、あるいは小テマミーティングやテマ横断的なワーキンググループ、また個別面談等を通じて、研究者との意見交換、助言を行った。雇用研究員・技術員に対しては、プロジェクトに関する情報の共有化や研究者同士の交流、コミュニケーションを円滑にするため、定期的に雇用研究員等連絡会議を開催し、指導を行った。

また、フェーズⅢにおいて、本共同研究事業の主要テーマを引き継ぐ文部科学省の都市エリア産学官連携促進事業【一般型】の応募に際して、計画策定の総括責任者となり、都市エリア事業の研究統括にも就任している。

〈主な活動内容〉

- ・研究計画の作成、進行管理、調整
- ・共同研究推進委員会（拡大会議）の主宰及び運営
- ・関係研究グループの総合調整
- ・参加研究者への指導及び助言
- ・各種会議の運営
  - 事業運営会議（月1回）、事業スタッフ会議（週1回）
  - 研究班会議（4グループ、四半期毎）、ワーキンググループ会議（随時）
  - 雇用研究員等連絡会議（年2回～4回程度）
  - 国際シンポジウムの開催（分催）

### ③新技術エージェント

本共同研究事業では、その主たる研究テーマである医療や環境などの分野において、その研究成果を新技術や新産業の創出に結びつける役割を持つ新技術エージェント（2名）を配置した。

1名は、企業において医薬・食品等の研究開発などに従事し、研究組合で通商産業省（現経済産業省）のバイオ関連研究開発プロジェクトを担当した実績を持ち、他の1名は、製薬企業において先端的な研究から医薬品開発まで創薬に係わる研究開発全般の業務に従事し、国内外の大学、ベンチャー企業等との共同研究開発プロジェクトをも担当した実績を有している。

新技術エージェントの二人は、本共同研究事業の研究成果を新規事業へと展開するため、詳細は後述するが、まずは研究員に対して研究の成果を特許化することの重要性を認識させるための努力を行い、個々の研究についてその研究方向の確認を行い、研究成果の特許化について指導し、特許化の推進を図るなどして、事業化への環境づくりに務めた。また、参加研究機関等との接触を密に行い、研究成果の技術移転に向けて積極的に活動した。

そして、本共同研究事業の研究成果を活用して、医療分野で2社のベンチャー企業が、環境分野で1社のベンチャー企業が立ち上がり、それぞれが事業を展開しつつあるが、それらベンチャー企業の創業から事業展開まで深く関わり、協力、支援を行って来た。

この他、本共同研究事業の後継事業である都市エリア産学官連携促進事業（埼玉・圏央エリア）を始め、本事業から派生した幾つかの新規研究テーマについて競争的資金獲得のための計画づくりなどを推進した。

なお、新技術エージェント1名は、平成19年6月から、都市エリア産学官連携促進事業（埼玉・圏央エリア）の科学技術コーディネーター（専任）に転籍している。

### ④参加機関

本共同研究事業は開始時点（平成15年4月）においては、4大学、公的研究機関6機関、企業6社の計16機関でスタートした。その後、中間評価の指摘を踏まえ、本事業のPRと本事業への参加企業の取り込みを前向きに進め、事業完了の最終年度（平成

19年4月)では、8大学、公的研究機関4機関、企業10社の計22機関に増加した。これらの共同研究機関は、埼玉大学、理化学研究所、埼玉県産業技術総合センター(コア研究室)を核として、良好な連携関係を保ちつつ共同研究を実施してきた。

#### ⑤埼玉県

埼玉県は、新たに平成15年4月、「さいたま新産業拠点(SKIPシティ)」内に、埼玉県産業技術総合センターを整備し、本共同研究事業のコア研究室をこのセンターのインキュベートルボ内に確保した。具体的な財政支援として、コア研究室の整備費、コア研究室使用料の免除、コア研究室什器類の整備などの負担を行った。

また、県は、中核機関としての公社に、事業総括、研究統括、新技術エージェント(2名)、事業総括スタッフ(県派遣3名、民間派遣1名)を配置した。そして、本共同研究事業を推進するための事務室を県産業技術総合センター内に確保した。

これに係る具体的な財政支援として、事業総括スタッフ等人件費を負担し、事務室使用料を免除し、事務室光熱水費、その他維持管理費を負担した。

さらには、研究成果を活用したベンチャーの立ち上げに際しては、「埼玉県創業・ベンチャー支援センター」(平成16年4月設置)などが支援し、研究成果を利用した新たな産学連携や競争的資金の獲得には、「産学連携支援センター埼玉」(平成18年6月開設)が必要に応じて支援する体制を構築している。

### (2) 他機関との連携状況

本事業と自治体との連携としては、埼玉県の施策と一体的に事業を進めていくため、県(新産業育成課)の関係者は毎月開催する事業運営会議に出席し、県の事業や計画の情報提供を行い、研究関係者からは県に対して意見・要望を提出するなど、良好な連携を図ってきた。なお、埼玉県は、新5か年計画「ゆとりとチャンスの埼玉」(平成19年度～23年度)とこれを受けた埼玉県第2期科学技術基本計画(平成19年度～23年度)を策定した。基本計画の中では、重点戦略プロジェクトとして4つの分野(バイオ、オプト(光学)、環境、医療・福祉機器)が先導する「産業創造ネットワーク」の構築を目指すとしており、バイオプロジェクトは、安心埼玉を支える新技術・新産業を創造する基幹事業に位置付けられている。

大学との連携においては、地元大学である埼玉大学、東洋大学、埼玉医科大学を始めとして、九州大学、新潟大学、東京大学、豊橋技術科学大学、日本大学との共同研究を展開した。なお、平成19年3月には、埼玉県と埼玉大学の間で、相互協力に関する包括協定が締結され、一層の連携強化が図られつつある。

国の行政機関等との連携については、「首都圏バイオ・ベンチャーネットワーク」を通じて、情報交換等の連携を図ることができた。また、本共同研究事業の成果を活用してJST(科学技術振興機構)やNEDO(新エネルギー・産業技術総合開発機構)などのプロジェクトに応募することができ、新たな事業展開などの連携を図ることができた。特に、フェーズⅢへの展開としては、本共同研究事業の後継事業として、文部科学省の都市エリア産学官連携促進事業【一般型】に採択(平成19年6月事業開始)されて、事業化に向け更なる共同研究が発展しつつある。

### (3) 基本計画に対する達成度

#### ①地域COEの構築状況

様式3のとおりである。

#### ②研究開発による独自技術の確立と新技術・新産業創出に向けての進捗状況

様式4, 5のとおりである。

## ①地域COEの構築状況

基本計画の目標・構想 (箇条書きで)	目標・構想達成状況	未達の場合の原因
①コア研究室の整備		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 研究機器の整備</li> </ul>	<p>フェーズⅠ、Ⅱ          県産業技術総合センター内にコア研究室(研究室2、実験室2)を設置し研究機器は、研究の進捗に併せ、計画的に整備を行った。          (主要設備：蛍光イメージャー、蛍光偏光プレートリーダー、生体分子間相互作用測定QCM装置、高速液体クロマトグラフィー 他)</p> <p>フェーズⅢ          ネットワーク型地域COE(後述)の構想をもとに再整備を行う。</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 研究員の配置</li> </ul>	<p>フェーズⅠ、Ⅱ          研究の進捗に併せ計画的に配置し、欠員については逐次補充を行った。</p> <p>フェーズⅢ          平成19年(最終年度)に都市エリア事業が採択されたことにより一部研究員が段階的に移り、引き続き研究を行う。また、共同研究企業への異動もあった。</p>	
②産学官のネットワークの形成		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 会社のコーディネーターの活用</li> <li>・ 埼玉県創業・ベンチャー支援センターとの連携</li> </ul>	<p>フェーズⅠ          研究成果の受け皿の可能性がある企業についての情報収集のため、産学コーディネーターとのネットワークの形成を行った。</p> <p>フェーズⅡ、Ⅲ          平成18年度に新しく開設された産学連携支援センター埼玉との連携を継続強化していく。</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ コア研究室を中心とした産学官連携強化</li> </ul>	<p>フェーズⅠ、Ⅱ          コア研究室を中心とした参加研究機関の研究者間の情報交換を進めた。</p> <p>フェーズⅢ          フェーズⅢの研究拠点の1つとして、引き続きコア研究室を活用し、情報交換・研究交流を進める。</p>	

基本計画の目標・構想 (箇条書きで)	目標・構想達成状況	未達の場合の原因
③スキルバンクの整備・活用		
	<p>フェーズⅠ、Ⅱ 埼玉県知的所有権センターや当財団の専門家、各参加機関で活動している弁理士などとの協力関係を築いた。</p> <p>フェーズⅢ 平成17年度に新しく開設された知的財産総合支援センター埼玉を拠点として、技術移転に関わる専門家に直接協力を仰ぐ。</p>	
④成果の移転方策		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・新技術エージェントの配置・市場調査</li> <li>・事業化・技術移転の促進</li> </ul>	<p>フェーズⅠ、Ⅱ 新技術エージェント（2名）を配置し、研究成果の特許化を促進するとともに、高速分子進化技術の活用に向け市場ニーズ調査と事業化の促進を図った。</p> <p>フェーズⅢ 平成19年6月に採択された都市エリア産学官連携促進事業(文部科学省)に所属する科学技術コーディネーターが引き続き活動する。 都市エリア事業の採択により、医療応用に関する課題についてはシームレスに移行できた。</p>	
⑤埼玉県の取り組み		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・新産業拠点の整備及びインキュベータ機能の整備促進・産業育成支援</li> </ul>	<p>フェーズⅠ 平成15年4月、産業技術総合センターを開設し、研究開発支援、技術支援、起業化支援などからなるインキュベータ機能を整備した。</p> <p>フェーズⅡ、Ⅲ 理化学研究所敷地内に中小企業整備基盤機構、和光市、理化学研究所の3者が連携して運営するビジネス・インキュベーション施設を開設する。</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・中核機関の体制整備支援及び産業創出へ向けての総合的支援体制の充実</li> </ul>	<p>フェーズⅠ 平成15年4月、中核機関に新事業支援センターを設置し、産学コーディネーター、起業化コーディネーター等を配置するなどして、新事業創出に向けた支援体制を整備した。</p> <p>平成16年5月、創業・ベンチャー支援センターをさいたま新都心に開設整備するなど、起業支援体制を充実させた。</p>	

基本計画の目標・構想 (箇条書きで)	目標・構想達成状況	未達の場合の原因
	<p>平成17年5月、中核機関に知的財産支援センター埼玉を開設し、知財に関する総合相談等、知財に関する支援体制を整備した。</p> <p>フェーズⅡ 平成16年度、県内中小企業等の知的財産の創造・保護・活用の促進を目的とした「埼玉県知的財産戦略」を策定し、新事業創出を知的財産の面から支援する体制を充実強化するとともに関係機関の連携強化を図った。</p> <p>フェーズⅢ 継承すべき事業、事務処理については公社産学連携支援部が担当する。</p>	
<p>・フェーズⅢに向けた地域COE形成の検討 (県公設試験研究機関再編整備・むさしの研究の郷構想地域先導事業計画の検討)</p>	<p>フェーズⅠ 「むさしの研究の郷構想地域先導事業計画」が、見直す方向に方針が転換されたため、さいたま新産業拠点に整備したコア研究室を中心として構築を進めている地域COEネットワークの活用を含め、フェーズⅢにおける新たな地域COE形成に向けた検討を進めた。</p> <p>フェーズⅡ 本事業を継承し、その埼玉バイオプロジェクトの研究開発及び技術移転をさらに推進する中核機関の体制づくりについて、科学技術基本計画改定時(H18)に、より明確に位置付けるよう準備を進めた。</p> <p>フェーズⅢ 埼玉県は、埼玉大学及び理化学研究所との連携強化を進めるため、相互協力に関する包括協定を締結した。また、理化学研究所と埼玉大学の間では既に連携大学院の協定が結ばれている。これにより、埼玉県産業技術総合センター・コア研(川口市)、埼玉大学(さいたま市)及び理化学研究所(和光市)を研究拠点とするネットワーク型地域COEが構築されつつある。 今後、都市エリア産学官連携促進事業、その他の事業等とおし、県内外の大学・研究機関と連携を拡大し、埼玉県産業技術総合センター(コア研)、埼玉大学、理化学研究所を研究拠点とするネットワーク型地域COEを更に強固なものとしていく。</p>	

## ②新技術・新産業創出に向けての達成状況

基本計画の目標・構想（箇条書きで）	目標・構想達成状況	未達の場合の原因
<b>A：高速分子進化のための基盤技術の開発</b>		
<b>A1：進化リアクタープロセスの改良と応用</b>		
(フェーズⅠ)<1-a>分子多様性作出技術の展開		
①効率的淘汰を実現するための変異体ライブラリーの作成 ②DNAアプタマー進化系の改良とカテプシンE活性調節DNAの創出 ③ IVV ( <i>in vitro virus</i> )進化系の改良とカテプシンE活性調節ペプチドの創出 ④新規クローニング・スクリーニングマシンの開発	①YLBS組換え変異法により、各種（ブロックの種類・連結数・コンストラクト）のライブラリーを実現した。（必要分完全達成） ②カテプシンE阻害DNA分子を複数種、獲得し、その過程で淘汰に関する方法的整備（SFリンク法の導入など）を行った。（完全達成） ③IVVを用いて、ペプチド型カテプシンE阻害分子（未成熟）を獲得した。（完全達成） ④ゲルや光硬化性樹脂を用いたMMV (Multi-micro-vessel ; 100 $\mu$ mサイズ)-4SR (3次元ゲル泳動システム)を開発し、実用予備実験を始めた。（完全達成）	
(フェーズⅡ)		
①迅速淘汰解析システムの迅速・効率化  ②カテプシンE制御アプタマーの高機能化  ③アミロイド $\beta$ (A $\beta$ ) を標的としたアプタマーの創出  ④サブテマCとの応用展開	①前年度までに開発したDNAアプタマー淘汰法、ペプチド型IVV法、およびこれらに対する二次ライブラリー作成・淘汰技術、さらには多重並列微量容器MMVを用いた迅速淘汰解析システムに磨きをかけて、迅速・効率化を図った。（完全達成） ②前年までに、カテプシンEの発現や活性度合を制御（阻害/活性化）する機能分子を得たが、これらをさらに高機能化する。同時に、このためのデータベースを整備した。（95%達成） ③A $\beta$ に結合するアプタマー（ペプチド/核酸）としてえたライブラリーの特性を評価し、今後、高機能な診断薬・治療薬の創生に役立つ情報に纏め上げる。（50%達成） ④ジンジパイン阻害ペプチドの淘汰に成功した。（ほぼ達成）	③アッセイ系の整備に手間取った。
<b>A2：配列空間適応歩行技術の展開</b>		
(フェーズⅠ)<1-b>遺伝子型表現型のウイルス的対応付け技術の展開		
①カテプシンD/E活性測定用バイオプローブの開発	①GFPと化学発色団をリンカーペプチドで結合したもののFRETが、リンカーペプチドの切断により失われることを基礎とするカテプシンD/E感受性バイオプローブを作成した。カテプシンE感受性バイオプローブは高感度であったがカテプシンD感受性バイオプローブは感度が低く改良が必要である。（60%達成）	

<p>②IVV (<i>in vitro virus</i>) ライフサイクルの簡略化と進化フローリアクターの検討</p> <p>③バクテリオシンの最適化。階層的進化による高活性ペディオシンの創出、及び <i>in silico</i> selection</p>	<p>②簡略化されたライフサイクルで再現性の高いものの検討を行った。IVVのための進化リアクターを最終目的として、等温核酸増幅を基礎とするDNA進化フローリアクターを試作している。(ほぼ達成)</p> <p>③1) ペディオシンをN・C末端側ドメインに分割し、点変異を導入したペプチド集団および相同組換えによる変異ペプチド集団から出発して、抗菌活性の改善したペプチドを獲得した。(ほぼ達成)</p> <p>2) 計算科学的技術 (CONFLEX) を用いてペディオシンの立体構造予測を行った。(ほぼ達成)</p>	
<p>(フェーズ I) &lt;1-c&gt;配列空間適応歩行技術の展開</p>		
<p>①Biased mutation assembling法による、アルデヒド還元酵素の耐熱化</p> <p>②進化分子工学の理論の整備</p>	<p>①アルデヒド還元酵素の酵素活性検出を効率よく行う方法を確立し、酵素変異体スクリーニングシステムを整備した。(完全達成)</p> <p>②種々の適応度地形上の適応歩行過程の数理モデルを解析し、進化過程が熱力学過程とアナロジーが取れることを発見した。これにより「適応度情報量」なる新概念を得た。(80%達成)</p>	
<p>(フェーズ II)</p>		
<p>①バクテリオシンの抗菌活性と抗菌スペクトルの進化的改変</p> <p>②アルデヒド還元酵素の耐熱化</p> <p>③ハミングライブラリー作成技術の開発</p> <p>④配列空間適応歩行戦略</p>	<p>①フェーズ I で作成した1アミノ酸置換体のペプチドライブラリーを、様々な細菌に対する抗菌ペプチドの進化的創出に適用し、ペディオシンの抗菌スペクトルを改変した。(完全達成)</p> <p>②アルデヒド還元酵素のアミノ酸置換体で、常温での活性は保持したままで耐熱性が向上するものを選択し、これらを組み合わせることで超高耐熱性を有する突然変異体を取得する。(50%達成)</p> <p>③全ての1アミノ酸置換体を系統的に作成する技術を開発する。(50%達成)</p> <p>④理論的に重要な適応度地形の統計的描像を計算機実験で求め、その結果を「配列空間適応歩行戦略」に適用する。(ほぼ達成)</p>	<p>②組み合わせ単位となるアミノ酸置換の数が少なかった。BMA法においてランダム組換え効率が悪かった。</p> <p>③CeEDTAの溶液の状態が不安定であり、Ce切断における速度解析に時間がかかった</p>
<p>A3: マイクロリアクターアレイ進化リアクターの開発</p>		
<p>(フェーズ I) &lt;1-e&gt;マイクロリアクターアレイ進化リアクターの開発</p>		
<p>①ナノテクノロジーと磁性体ビーズを利用したマイクロリアクターアレイシステムの開発</p> <p>②IVV (<i>In vitro virus</i>) と 磁性体ビーズを利用したタンパク質-DNA分子操作法の開発</p>	<p>①磁性薄膜を付与したマイクロリアクターアレイチップを用いて、100万個の磁気ビーズを自己整合により個々のマイクロリアクター内に短時間で配置する技術を開発し、充填率99%以上を達成した。(90%達成)</p> <p>②IVVを用いてmRNAを磁気ビーズ上に固定し、無細胞翻訳系を使いビーズ上で合成したタンパク質(アルデヒド還元酵素)をそのままビーズ上に固定化する方</p>	



とアルデヒド還元酵素耐熱化への応用	法を確立した。この固定化酵素が活性あることも確認した。(90%達成)	
(フェーズⅡ)		
①高感度酵素活性計測システムの構築及びモデル系での1分子酵素アッセイ ②機能分子のスクリーニングモデルの実証 ③IVVに適した機能タンパク質のダウンサイジング法のモデルを構築	①マイクロリアクターチップ上での高感度な酵素活性計測が可能なシステムを構築し、モデル系での1分子酵素アッセイを行った。(90%達成) ②IVVを用いた親和性以外の機能分子のスクリーニングモデルをマイクロプレートやチップを用いて実証する。(70%達成) ③IVVに適した機能タンパク質のダウンサイジング法のモデルを構築する。(90%達成)	スクリーニング条件の検討に予想以上に時間を要した。
A4: マイクロバイオ分析デバイスの開発 H17~H18		
(フェーズⅠ)<1-d>マイクロバイオ分析デバイスの開発		
①マイクロ流体物理の基礎の確立 ②磁性微粒子を用いたマイクロミキサーの開発 ③生体適合性プラズマ重合膜による表面処理とバイオセンサーへの応用 ④マイクロリアクター・マイクロ流体デバイスの作製技術の開発	①マイクロ流体物理の理論的基礎を確立し、マイクロ流体の流動制御への応用が可能なことを確認した。(完全達成) ②磁性微粒子の自己組織化・自己集積化現象を利用したマイクロミキサーを実現し、酵素反応での攪拌効果を確認した。(ほぼ達成) ③グルコース等を原料とするプラズマ重合膜が生体適合性の材料表面処理に応用できることを示した。ポルフィリンを原料とするものは半導体特性を持ちバイオセンサーへの応用が可能であることを示した。(ほぼ達成) ④高分子材料としてPMMAを選び、その精密加工技術の開発とその実用化に向けた基礎研究を行った。(ほぼ達成)	
(フェーズⅡ)		
①核酸増幅マイクロリアクターチップの試作、評価 ②各種のバイオセンサー・アプタマーセンサーの試作、評価	①核酸増幅マイクロリアクターチップを試作し、評価を行った。(ほぼ達成) ②各種のバイオセンサー・アプタマーセンサーを試作し、評価を行った。(ほぼ達成)	
テーマ1		
(フェーズⅠ)<1-f>ゲノムデータからの知識抽出手法の開発と評価(～H15)		
①コンピュータ環境の整備 ②gclust ソフトウェアによるクラスタリング ③光合成生物に共通に存在する遺伝子の機能解析	①コンピュータ環境の整備により、計算効率が向上した。(80%達成) ②17種の生物にコードされた全タンパク質の総当たりクラスタリングを行い、系統樹解析によってその妥当性を確認した。(80%達成) ③光による転写産物の蓄積と遺伝子産物であるタンパク質の葉緑体へのターゲティングについて調べ、それぞれ約半数以上の遺伝子について、予想通りである結果を得た。(80%達成)	

B：相同組換えによる高速ゲノム進化法の開発

B1：相同組換えの頻度制御と高速ゲノム進化への応用

1. ニワトリ Bリンパ球細胞による特異抗体作製システム (フェーズ I)

- 抗体遺伝子座における DNA 相同組換え頻度の向上
- 組換え抗体の多様性拡大
- 抗体表示細胞の細胞レベル SELEX (Systematic evolution of ligands by exponential enrichment)

(フェーズ II)

- 抗体遺伝子座相同組換えに関与するクロマチン関連因子ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC1 と HDAC2) 等の機能解析。これに関する論文作成・発表。
- 多様な抗原に対する抗体作製、活性中和や免疫染色などの実施例獲得。
- DT40 細胞の抗体遺伝子再編成の活性化代替手法の検討
- DT40 ライブラリーの多様化評価系の整備

- トリコスタチン A (TSA) 処理により抗体遺伝子の組換え頻度を約 100 倍も活性化することに成功した。(完全達成)
- 組換え抗体を発現する細胞比率を 90% 以上まで増大することに成功した。(完全達成)
- ヒト IgG、ヤギ IgG、ストレプトアビジンに対して特異的に結合性を示すモノクローナル抗体を 1 週間程度で作製する ADLib システムを確立した。(完全達成)

- これまで抗体が得にくかった高度に保存されたタンパク質や、糖鎖、脂質、低分子化合物などに対するモノクローナル抗体の作製に成功した。(完全達成)

- HDAC2 遺伝子破壊の方法を用いて抗体作製のライブラリーの多様性をさらに向上させることに成功した。本手法は TSA を用いるオリジナル技術の代替法になり得る。論文は投稿してリバイス中。(完全達成)

- 中和活性を持つ抗体の作製に成功したほか、免疫染色に利用可能な抗体の作製も実施した。(完全達成)
- 西垣グループと共同で、ゲノムプロファイリング・マイクロ TG 技術で DT40 ライブラリーの抗体遺伝子多様化モニタリングに成功した。(ほぼ達成)

<p>2. 赤パンカビでの相同 DNA 組換え利用 (フェーズ I)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●RIP 現象を利用した高頻度突然変異誘導</li> <li>●アカパンカビでの相同組換え誘導</li> </ul> <p>(フェーズ II)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●アカパンカビ・麴菌での相同組換え誘導</li> </ul>	<p>・RIPに働く可能性のあるゲノム中の 4 個のシチジンデアミナーゼ遺伝子の内 2 個を破壊し、RIPに対する効果を調べたが、これらとRIP現象との関係を確認する事はできなかった。(中断)</p> <p>・非相同末端結合に関わるKU遺伝子破壊株を作製し、これを宿主として遺伝子ターゲットを行なったところ、この株は野生型と比較しても、著しく高い相同組換え頻度を示した。(完全達成)</p> <p>・非相同末端結合でのみ働くLig4を破壊し遺伝子ターゲット実験を試みた。その結果、100bpほどの相同領域を持ったDNAでの形質転換頻度は著しく低下するものの、相同部分への組み込みの割合は100%の効率で起こった。さらに他の非相同末端結合に関わる遺伝子、XRCC4/Lif1、Lif2などの破壊も同様の結果を示した。(完全達成)</p>	
<p>3. マウス ES 細胞における相同組換えクロン単離技術の改善 (フェーズ I)</p> <p>①相同組換え体をマーカー遺伝子の発現で検出する方法の確立と、相同組換え誘導物質の探索</p> <p>(フェーズ II)</p> <p>①DNA ligase IV の欠失が、アカパンカビの場合と同様、相同組換えの効率を上げるか否かを検討する。</p> <p>②ECFP と EGFP の 2 つの遺伝子間での組換えとトリコスタチン A 等の効果を検討する。</p>	<p>①HPRT遺伝子の有無により相同組換えを検出する実験系は確立できたが、相同組換えを誘導する物質の同定はできなかった。(未達成)</p> <p>①DNA ligase IV の欠失が、アカパンカビの場合と同様、ベクターのゲノムのランダムな位置での挿入を押さえることにより相同組換えの効率を上げるか否かを検討する。(未達成)</p> <p>②ゲノム上で、ECFP と EGFP の 2 つの遺伝子が近傍に存在するとき、これら 2 つの遺伝子間で、ジーンコンバージョンが起こるか否かを検討し、起こる場合、細胞のトリコスタチン A 等による処理によりその変換の頻度が上昇するか否かを検討する。(未達成)</p>	<p>左記のごとく、HPRT遺伝子座における相同組換えを検出できるシステムは確立したが、このシステムがハイスループットに可能性のある物質をスクリーニングするのに適しておらず、トリコスタチン A を含む数種の物質のみの検討しかできなかったことが原因である。</p> <p>①に関してはDNA ligase IV 遺伝子のノックアウトES細胞が樹立できなかったため、目的を達成することができなかった。</p> <p>②に関しては、テトラサイクリン非存在下でECFPを安定に、かつ高発現する細胞を樹立したが、各種薬剤を添加してもジーンコンバージョンを起こした細胞が同定できなかった。出発材料をES細胞ではなくて免疫系の細胞を用いるべきであった可能性が考えられる。</p>

C : 高速分子進化の医療応用

C1: 神経疾患等に関連した機能分子の創出 H17~H18

(フェーズ I) <3-1-c>が がん・神経疾患・免疫疾患等に関連した機能分子の解析及び創出

① 疾患モデル動物から新規標的因子の探索と創薬

① 1) 小児型神経軸索ジストロフィーのモデル INAD マウスを作成し原因遺伝子が第 1 染色体上にあることを明らかにし、特定遺伝子(遺伝子 a と仮称)の変異を同定した。(完全達成)  
2) カテプシン E ノックアウトマウスを作成し、カテプシン E のアトピー性皮膚炎抑制効果を明らかにした。カテプシン E 試料を作製し、これに対するアプタマーの創出を支援した。(完全達成)

② 神経疾患関連因子の標的因子としての評価と創薬

② 1) アルツハイマー病を標的としたアミロイド β (Aβ) 結合性機能分子のメカノケミカル装置による測定系を評価した。(完全達成)  
2) ヌクレオチドリン酸キナーゼと神経細胞分化を指標として創薬標的因子としての適性を評価した。(完全達成)

③ 分子進化標的機能分子の探索と応用

③ 1) アルデヒド還元酵素の腎透析等への医療応用の有用性の検討を進め、実用化のためには耐熱性の向上を図る必要があることを明らかにした。(完全達成)  
2) 大腸がん手術材料・病理標本を用いアポリポタンパク A1 が大腸がん浸潤・転移に伴い発現増強することを明らかにした。(完全達成)

(フェーズ II)

① 神経軸索ジストロフィー等の神経変性疾患に関連する機能分子の創出

① 1) INAD マウスで発見した遺伝子変異が、神経変性の原因であることを証明するために、同一遺伝子変異を導入したノックインマウスを作成し表現型の解析を行う。(完全達成)  
2) 想定した原因遺伝子の変異により産出した変異タンパク質の特性を神経細胞毒性に焦点を当てて解析する。(完全達成)  
3) 想定遺伝子の領域にリンクすることが示唆されているある種のパーキンソン病患者での変異をスクリーニングし、ヒト疾患の原因遺伝子としての可能性を検索する。(一部達成)  
4) INAD マウスで蓄積する凝集蛋白のプロテオーム解析を行い、神経変性の分子機序を検索する。(完全達成)  
5) ヒトの疾患で同一の遺伝子変異が見つかれば、この変異タンパク質に対するペプチド/核酸アプタマーを A 1 と共同で開発し、診断薬、治療薬への可能性を検討する。(未達成)

② Aβ を標的としたアルツハイマー病の診断・治療薬の創出

② 1) Aβ モノマーおよび各種ポリマーに特異的に結合するアプタマー(ペプチド/核酸)を作成し、検査診断薬の可能性を検討する。(一部達成)

① 5) ヒトでの変異を発見できなかった。

② 1) Aβ に対するアプタマーが十分量作製できなかったため

	2) 作成されたAβに対するアプタマーの特性をMC装置で解析する。 (一部達成) 3) Aβに対するアプタマーの毒性中和能、ヒトアルツハイマー病切片標本への結合能等を測定し、検査診断薬としての可能性を探る。(一部達成)	に、いずれの項目も一部の達成に留まった。
C2: がん診断・治療に関連した機能分子の創出		
(フェーズⅠ)<3-1-a> がん治療の標的として有用なサイトカインの機能解析と創薬		
①LIFに対するDNAアプタマーの創出	①LIFによって誘導されるHGFと特異的に結合し、その作用(癌細胞の浸潤)を阻止するDNAアプタマーを創出した。(完全達成)	②標的蛋白質が未精製のため、電気泳動度が同一でSTAT3と異なる蛋白質にDNAが結合した。
②STAT3に特異的なデコイDNAの創出	②STAT3とSTAT1のcDNAをクローニングし、細胞に遺伝子導入することによって標的蛋白質を調製した。結合DNAを分離し、塩基配列を解析した。(未達成)	
③STAT3の新規標的遺伝子の探索と評価	③血管新生促進作用や癌細胞に対する運動促進作用によって癌細胞の転移を促進するHGFがSTAT3の標的遺伝子であることを解明した。(完全達成)	
(フェーズⅡ)		
①がん診断・治療に有用なDNAアプタマーの開発	①1)DNAアプタマーによる血清HGF定量法を開発した。(ほぼ達成) 2)STAT3の新規標的遺伝子としてNNMTを同定し、NNMTが大腸癌組織の86%で高発現していることを明らかにした。論文印刷中。(完全達成)	
(フェーズⅠ)<3-1-b>生体高分子相互作用解析のためのバイオセンサーの開発		
①ハンディSPR装置の高感度化、特異性向上	①セル形状、高分子基板膜、蛋白質固定化法、測定ソフトウェアの改善によりBSAにして200ng/mLの感度を実現した。非特異的応答を低減する補正ソフトを考案した。(ほぼ達成)	
②ハンディSPR装置のニーズ、用途探索と特定医療診断装置の開発	②ハンディSPRの特定医療診断機器用途として診断用ウイルス測定装置を見出しウイルスの検出に成功した。(ほぼ達成)	
C3: 新規生理活性物質等に関連した機能分子の解析と創出		
(フェーズⅠ)<3-1-d>モデル動物やその細胞株を用いた脳機能・細胞増殖因子の解析と創薬		
①形質の異なる下垂体由来の培養株からのプロテオーム解析技術の確立とそれによる生理的病的に重要なタンパク質の探索	①クローン培養株を樹立し2次元電気泳動スポットのプロテオーム解析技術により新規タンパク質の同定を行い有望なタンパク質の発見に成功した。(完全達成)	
②新規成長因子の探索	②下垂体前葉のクローン細胞株間の増殖に関わる成長因子の存在を発見し、これらの精製を行った。タンパク質の性質を明らかにし初期精製技術は確立し新規物質をsomatogeninと命名した。(完全達成)	
(フェーズⅡ)		
①新規生理活性物質somatogeninの機能解析と医療応用	①1)これまでの研究からsomatogeninはヒトの正常組織やガン組織に発現することが明らかになり、ヒト疾患との関連が高いことが明らかになりつつあ	

<p>②カテプシンEの生理機能の解明と制御因子に関する研究</p>	<p>る。このため、さらにヒト疾患との関連を明確にする。(50%達成) 2)Somatogeninの血液濃度などの測定系を開発する。この方法の診断薬、研究試薬としての商品化を目指す。本研究では(有)蛋白精製工業との連携を強めて研究を進める。測定に必要な抗体の作成を進めている。(50%達成) 3)Somatogenin 受容体の解明を進める。(未達成)</p>	<p>3)新規物質の探索と機能解析に多くの時間を要し、受容体の解析は未達成。受容体の探索は続行する。</p>
<p>③アルデヒド還元酵素の分子進化と医療適性評価</p>	<p>②カテプシンE 遺伝子改変動物(ノックアウトマウスやトランスジェニックマウス) およびこれらに由来する各種培養細胞を用いて、カテプシンEのがん、神経疾患、免疫疾患等の病態発症・進展機構における機能を解析した。(完全達成)</p>	<p>③目的の性質を持つ改変酵素が得られなかったため。</p>
<p>④成長遅延症マウスに関する研究</p>	<p>③高速分子進化で改変されたアルデヒド還元酵素(A2で実施)の活性、耐熱性、安定性などの酵素化学的性質を検討し、新規分子種の医療用途適性に目処をつける。(未達成)</p>	
<p>⑤グレリン受容体に対するDNAアプタマーの創出</p>	<p>④成長遅延症マウスの原因遺伝子(物質)を明らかにし、その創薬標的としての可能性を探る(50%達成) ⑤1)成長ホルモン分泌促進因子グレリンの受容体に対する DNA アプタマー取得実験系の確立(完全達成)。 2)グレリン受容体に対するDNAアプタマー候補を創出した。(ほぼ達成)</p>	

D：高速分子進化の環境応用

D1:環境浄化・環境耐性微生物の分子育種

(フェーズ I) <3-2-a>環境浄化・環境耐性微生物の分子育種

- ①ゲノムシャフリング(GS)法の有効性の検証  
グラム陰性細菌 Pp502 株の細胞融合条件を検討する。グラム陽性の難分解物質分解菌を、GS法により高機能化・高活性化の育種を行う。
- ②次世代ゲノムシャフリング法の開発  
研究対象として取り扱いの平易な枯草菌などのバチルス属細菌を用いる。
- ③新規脱窒菌の探索と育種

- ①Pp502株のスフェロプラスト化に成功した。しかし、GS法に必要な細胞融合には成功していない。(未達成)  
Biphenyl分解菌として単離されたグラム陽性菌*Rhodococcus sp.*のプロトプラスト化に成功した。(一部達成)
- ②枯草菌にGS法を施し、有機溶媒耐性を指標とした耐性向上を行っている。枯草菌野生株の溶媒耐性を検定し、自然突然変異と薬剤による耐性向上株を取得した。(中断)
- ③脱窒能を有する好熱好アルカリ菌を分離し、脱窒素能を確認した。

①ゲノムシャフリング法の基軸技術である細胞融合を自然界から分離した微生物に適応するためには、いくつかのクリアしなければいけない問題点があることが明らかとなった。今後のGS法の適用拡大のための問題点の抽出を行うことができた。

<p>環境汚染物質としての窒素酸化物に着目する。 ④農産/畜産廃棄物、悪臭物質分解菌のスクリーニング</p>	<p>(完全達成) ④農産/畜産廃棄物、悪臭分解菌の研究状況、動向調査、特許調査を行い、スクリーニング系の検討を開始した。(完全達成)</p>	
(フェーズⅡ)		
<p>①悪臭分解菌(アンモニア分解菌)へのGS法の適用による高機能微生物の分子育種 ②耐高温耐アルカリ性脱窒菌へのGS法の適用による高機能微生物の分子育種 ③制限酵素 TaqI を用いたゲノム組換え法による高機能微生物の分子育種への適用 ④極限環境から分離された有用微生物の遺伝子資源ライブラリーの増強</p>	<p>①悪臭物質としてのアンモニアに着目して研究を行っている。H19年度は、H18年度までに分離した新規悪臭分解菌 <i>Bacillus licheniformis</i> AD-1 株へのGS法適用による高機能・高活性微生物への創製を行う。(ほぼ達成) ②環境汚染物質としての窒素酸化物に着目して研究を行っている。H19年度は、H18年度までに分離した耐高温耐アルカリ性脱窒菌 <i>Anoxybacillus pushchinensis</i> AT-1 株へのGS法適用による高機能・高活性微生物への創製を行う。(ほぼ達成) ③変異株の効率的な取得方法として制限酵素 TaqI を用いた相同組換え促進法のAT-1株への適応のために、バチルス属細菌を用いて組換え促進頻度が上昇する条件を確立し、その条件をAT-1株へ適応し、高機能・高活性微生物への創製を行う。(未達成) ④有用微生物ライブラリーの増強を進めるとともに有用微生物の工業的利用を目的とした研究調査を実施し、ライブラリーから有用酵素の探索を開始した。(ほぼ達成)</p>	<p>③微生物内でのTaqIを用いたゲノム組み換え法を確立することが出来なかったため、AT-1株への適用が出来なかった。しかし、AT-1株には、もう一つの高速分子進化法であるゲノムシャプリング法を適用して、有用微生物の育種に成功した。</p>
D2:浄化槽微生物群集の最適化		
(フェーズⅠ)<3-2-b>土壌細菌の遺伝子発現解析と有用土壌細菌のデザイン		
<p>①ゲノム解析の進んだ枯草菌の分泌分解酵素遺伝子の転写誘導を、生ゴミ基質を用いて測定する。転写誘導物質の探索。 ②浄化槽・低曝気法の有効性を確かめると共に浄化槽微生物のプロファイリングを行う。</p>	<p>①遺伝子のプロモーターにlacZを融合し、枯草菌分泌分解酵素遺伝子の転写誘導を測定できる35株を作成し400種類の食材で試験した。(ほぼ達成) ②大小の浄化槽で低曝気法の有効性を確認した。微生物群集解析(ゲノムおよび硝酸還元酵素遺伝子のプロファイリング)のメドがたった。(ほぼ達成)</p>	
(フェーズⅠ)<3-2-d>ゲノム変化簡易解析システムの開発		
<p>①ゲノムプロファイリング(GP)法の標準化をめざす装置の改良 ②ゲノム情報サービス(迅速同定等)ビジネスのための産業価値のある生物を対象とし</p>	<p>①簡便で汎用の新規ダブル内部標準試料の作製に成功した。プレキャストゲルの大量生産方式について、連続製造法を検討している。(未達成:外部委託メーカー撤退のため) ②イネの品種識別、野菜病害フザリウム菌の迅速菌株判定、病原性酵母の種レベルの識別ができることを確認した。浄化槽微生物群集について群集解析法と</p>	

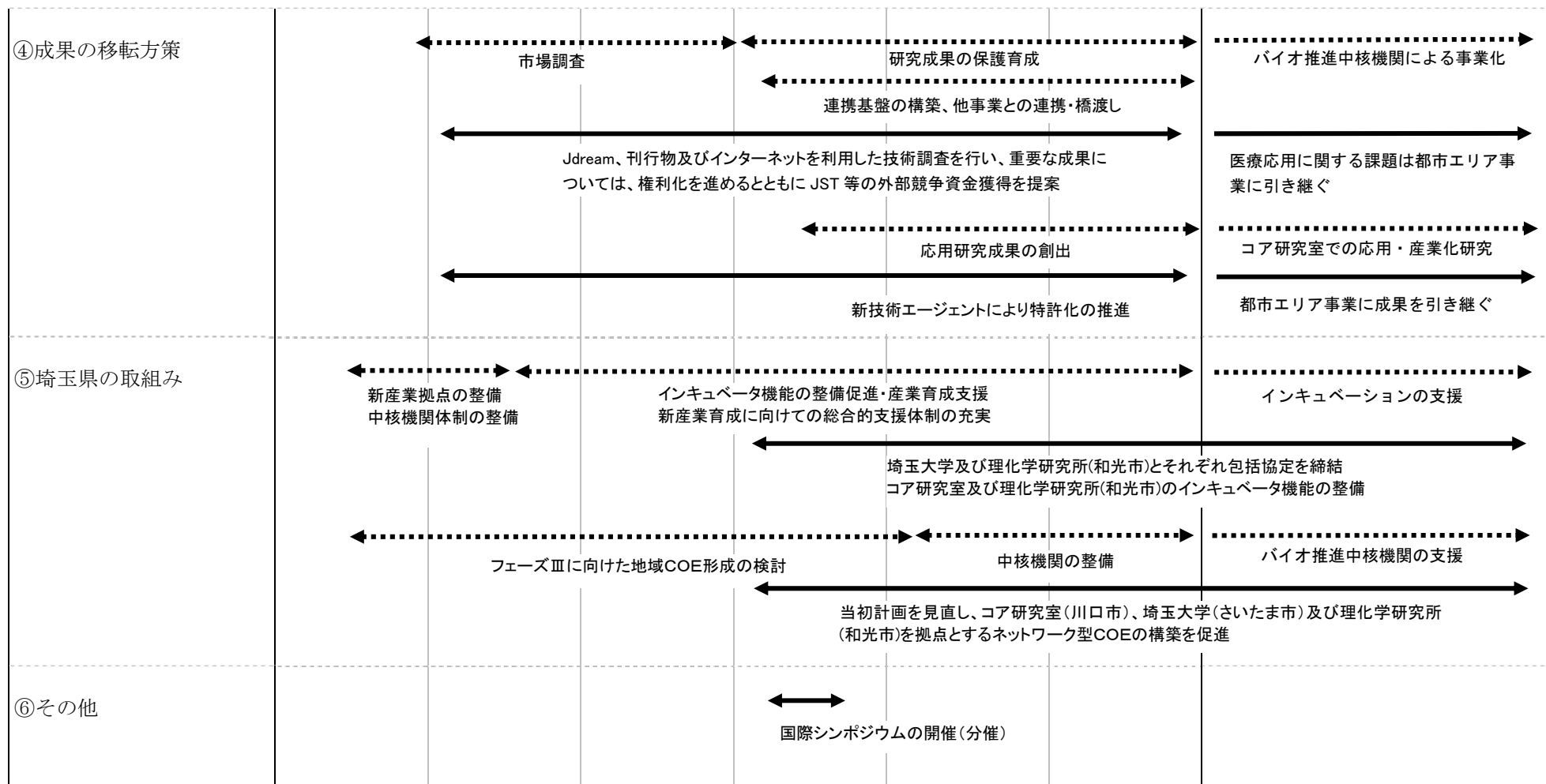
たG P基本データの収集	して使えることを確認した。(ほぼ達成)	
(フェーズⅡ)		
①メタゲノム解析による浄化槽微生物集団の管理法の開発	①複数の低曝気活性汚泥法の模擬実験と実証実験から微生物試料を調製し、浄化槽微生物のメタゲノム解析による浄化槽微生物集団の管理法を開発した。(ほぼ達成)	②複雑であるから分子レベルでの原理を確立するまでに至っていない。現象的には達成している。
②生理活性を持つ処理水の概要把握及び原理の確立	②低曝気活性汚泥法により醸成する生理活性を持つ処理水の醸成条件、主要成分および機能について概要を把握し、原理を確立する。(70%達成)	
D3:病虫害耐性等植物の分子育種		
(フェーズⅠ)<3-2-c>病虫害抵抗性植物の分子育種		
①イネのツマグロヨコバイ耐性系統と感受性系統の育苗とF <sub>2</sub> 個体の生物検定	①イネのツマグロヨコバイ耐性系統と感受性系統を交配して得たF <sub>2</sub> 個体について、ツマグロヨコバイによる生物検定を実施した。(完全達成)	
②ツマグロヨコバイ耐性の遺伝子解析(AFLP, RDAによる多型解析)	②イネ遺伝子の解析条件を確立した。AFLP法による解析の結果、ツマグロヨコバイ抵抗性に連鎖するマーカー開発の可能性が示唆された。RDA法を行いツマグロヨコバイ耐性イネ系統由来のDNA断片を得た。(ほぼ達成)	
(フェーズⅡ)		
①準同質遺伝子系統集団の育成、生物検定により耐性、感受性系統の選抜	①ツマグロヨコバイ耐性を有する準同質系統を育成し、有望系統の固定化を図った。(完全達成)	④DNA解析に予定以上時間を要し、機能解析できなかった。
②耐性品種特異的DNAマーカーの作出、検出手法の開発及び選抜手法(MAS)の検討	②継続してRDAによるDNA断片の解析を実施し、その結果を基にしてDNAマーカーの開発を実施した(完全達成)	
③DNAマーカーの特許出願の可否を判断	③DNAマーカーの特許出願を想定して関連分野の研究進歩情報を検索した。(70%達成)	
④耐性機構の解明を目指した機能的解析	④耐性系統より検出したDNA断片がどのように抵抗性に影響しているかを検討する。(未達成)	



基本計画スケジュール表に対する進捗状況(地域COEの構築)

..... 計画  
 —— 実施

項目	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	将来の展開計画
地域COEの構築	← (フェーズⅠ) →		← (フェーズⅡ) →			← (フェーズⅢ) →	
	← 準備推進段階 →		← COEの核形成段階 →			← COEの機能発展拡充段階 →	
							ネットワーク型COE形成
①コア研究室の整備	..... 研究機器の整備、研究員等の配置						
	← 県産業技術総合センター内にコア研究室(研究室2、実験室2)を設置 研究員は事業の進捗に合わせ計画的に配置し、欠員は逐次、補充						研究室1、実験室1を引き続き設置
	..... 基盤技術開発						
	← サブテーマA及びDの研究を実施						
②産学官のネットワーク	..... コア研究室を中心とした連携強化		..... 基盤技術と応用技術との連携ネットワーク				地域産業への技術移転ネットワーク
	← 参加研究機関の研究員との情報交換を行う						ネットワーク型COEの拠点の一つとする
	← 理化学研究所と埼玉大学との間での結ばれている連携大学院の協定を基に、さらに連携を深めていく。						
③スキルバンク	..... スキルバンク整備		..... スキルバンク活用				..... 県知財関連コーディネータとの連携
	← スキルバンクの整備を行うとともに、県、中核機関の知財関連機能を活用						..... 公社・産学連携支援部に事務を引き継ぐ







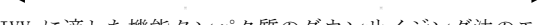



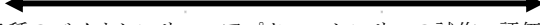

基本計画スケジュール表に対する進捗状況(新技術・新産業創出に向けての達成状況)

..... 計画

————— 実施 (ゴシック体は基本計画及びフェーズⅠ)

項目	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	将来の展開計画
新技術・新産業創出に向けての達成状況	<p>フェーズⅠ</p> <p>準備推進段階 → 本格的な研究推進段階</p> <p>フェーズⅡ</p> <p>応用研究段階 → 試作評価段階</p> <p>都市エリア産学官連携促進事業【一般型】(H19.06~H22.03)</p> <p>サブテーマの再編 (小テーマ数)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <p>〈1〉高速分子進化のための基盤技術の開発(6)</p> <p>〈2〉相同組換えによる高速ゲノム進化法の開発(2)</p> <p>〈3-1〉生理的・病的に重要な蛋白質の解析と創出(4)</p> <p>〈3-2〉環境浄化能等のある微生物・植物の分子育種(4)</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-left: 20px;"> <p>A: 高速分子進化のための基盤技術の開発(4)</p> <p>B: 相同組換えによる高速ゲノム進化法の開発(1)</p> <p>C: 高速分子進化の医療応用(3)</p> <p>D: 高速分子進化の環境応用(3)</p> </div> <p>小テーマの統合</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; display: inline-block; margin-left: 20px;"> <p>A: 4テーマ</p> <p>B: 1テーマ</p> <p>C: 3テーマ</p> <p>D: 3テーマ</p> </div> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; display: inline-block; margin-left: 20px;"> <p>A: 3テーマ</p> <p>B: 1テーマ</p> <p>C: 2テーマ</p> <p>D: 2テーマ</p> </div>						フェーズⅢ
	〈1〉高速分子進化のための基盤技術の開発	基本計画	<p>進化リアクター各要素技術の改良</p> <p>汎用高速進化リアクタープロセスの開発</p> <p>バクテリオシン等の進化系での例証</p>				
A: 高速分子進化のための基盤技術の開発	<p>進化リアクタープロセスの各要素技術の改良と新規開発</p> <p>汎用高速進化リアクタープロセスの開発</p> <p>バクテリオシン、アルデヒド還元酵素等の改変、カテプシンE阻害アプタマー等の創出</p>						オーダーメイド高速分子進化技術 超並列分子機能解析技術 など、BT+IT+NTの融合分野の開拓

項目	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	将来の展開計画
<p>&lt;1-a&gt; 分子多様性作技術の展開</p>	<p>YLBS 変異法によるライブラリー構築と SF リンク法の開発</p>			<p>各種アプタマー、機能性ペプチドの創成</p>		<p>DNAアプタマーチップ診断の開発 高機能ペプチド・タンパク質分子の創成 汎用細胞型進化リアクターの提供</p>	
<p>A1: 進化リアクタープロセスの改良と応用</p>				<p>迅速淘汰解析システムの迅速・効率化化</p>		<p>都市エリア事業</p>	
				<p>カテプシンE 阻害/促進アプタマーの機能高度化</p>		<p>都市エリア事業</p>	
				<p>カテプシンE 阻害分子の創出</p>			
				<p>アミロイドβを標的としたアプタマーの創出</p>			
				<p>サブテーマCとの応用展開</p>			
<p>&lt;1-b&gt; 遺伝子型と表現型のウイルス的対応付け技術の展開</p>	<p>カテプシンD/E感受バイオプローブの作成。 バクテリオシンの進化的最適化</p>			<p>IVV 進化フローリアクター構築、機能性蛋白質の創出 ペプチドの <i>in silico</i> selection</p>		<p>高速ドラッグスクリーニング、診断用 プロテインチップへの応用。 高抗菌化ペディオシンの抗菌剤への応用展開。</p>	
	<p>BMA法によるアルデヒド還元酵素の耐熱化</p>			<p>BMA法の改良とアルデヒド還元酵素の特異性改変</p>			
<p>&lt;1-c&gt; 配列空間適応歩行技術の展開</p>	<p>進化分子工学理論の整備。熱力学とのアナロジー</p>			<p>合理的進化分子工学の展開</p>		<p>実益性を有する新規機能性生体高分子を創出する。</p>	
<p>A2: 配列空間適応歩行技術の展開</p>				<p>バクテリオシンの抗菌活性と抗菌スペクトルの進化的改変</p>		<p>変異型ペディオシンの更なる改変</p>	
				<p>アルデヒド還元酵素の耐熱化</p>		<p>常温の活性を維持したままの耐熱化</p>	
				<p>ハミングライブラリー作成技術の開発</p>		<p>ランダム非相同組換え法への転用</p>	
				<p>配列空間適応歩行戦略</p>		<p>Bahadur 展開を利用した適応歩行</p>	

項目	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	将来の展開計画
<1-e> マイクロリアクターアレイ進化リアクターの開発		 IVVとマイクロリアクターアレイからなる超並列細胞型進化リアクターの構築		 超並列細胞型進化リアクターによるアルデヒド還元酵素等の有用酵素の改変と最適化			汎用進化リアクタープロセスへの応用展開を図る
A3: マイクロリアクターアレイ進化リアクターの開発				 高感度酵素活性計測システムの構築及びモデル系での1分子酵素アッセイ			汎用進化リアクターによる環境・エネルギー・医療領域における有用機能分子の創出  抗体医薬領域のペプチドアプタマーによる低分子化と新機能付加をした高機能ペプチド医薬の開発
				 機能分子のスクリーニングモデルの実証			
				 IVV に適した機能タンパク質のダウンサイジング法のモデルを構築			
<1-d> マイクロバイオ分析デバイスの開発		 マイクロリアクター・マイクロ流体デバイスの要素技術の確立。		 マイクロリアクター・マイクロ流体デバイスの進化リアクターを始めとする実用化。			マイクロ分析デバイスの医学・環境分野への応用展開。
A4: マイクロバイオ分析デバイスの開発				 核酸増幅マイクロリアクターチップの試作、評価			各種分析・解析分野への応用展開
				 各種のバイオセンサー・アプタマーセンサーの試作、評価			医療・環境分野への応用展開
<1-f> ゲノムデータからの知識抽出手法の開発と評価		 ゲノムデータからの知識抽出手法の開発と評価					

項 目	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	将来の展開計画
<2>相同組換えによる高速ゲノム進化法の開発 基本計画							抗体製品の実用化 蛋白工学、代謝経路工学への展開
B: 相同組換えによる高速ゲノム進化法の開発							相同組換え高速ゲノム進化技術の実用化
<2-a> 相同組換えの頻度増大と、抗体の創出を例とする高速ゲノム進化への応用 ・ニワトリBリンパ球細胞による特異抗体作製システム ・酵母ゲノム高速進化  ・アカバカンカビでの高頻度突然変異、相同組換え誘導							抗体大量生産技術 ハイスループット化 事業化
<2-b> マウスES細胞における相同組換えクローン単離技術の改善							同定された物質の、変異マウス作成並びに再生医療への応用

項 目	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	将来の展開計画
B1: 相同組換えの頻度制御と高速ゲノム進化への応用				←	←	←	都市エリア事業 → 都市エリア事業 →
				抗体の創出を例とする、超高頻度相同組換えの高速ゲノム進化への応用			
				非相同組換え機構の破壊による相同組換え頻度増大 遺伝子ターゲットの効率化と部位特異的突然変異導入			

項 目	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	将来の展開計画
〈3-1〉生理的病理的に重要な蛋白質の解析と創出				←	←	←	難病の診断薬・治療薬の創製
				がん・脳疾患などの難病のキーとなる蛋白質の同定			
				←	←	←	
				分子機能測定用新型バイオセンサの開発			
				←	←	←	
				核酸アプタマー等の創製			
C: 高速分子進化の医療応用				←	←	←	創製した機能性分子について医療・福祉応用を展開する。
				がん、神経疾患などの難病のキーとなる蛋白質の同定、SPRバイオセンサーの改良			
				←	←	←	
				核酸アプタマーの創製			
				←	←	←	
				同定した分子を標的とする調節分子の進化的創製			
〈3-1-b〉高速分子進化の福祉応用、生理的病理的に重要なタンパク質の解析と創出				←	←	←	様々な医療用診断機としての応用
				SPRバイオセンサーの高感度化、特異性改善			
				←	←	←	
				特定医療診断装置への応用			

項 目	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	将来の展開計画
<p>&lt;3-1-c&gt; がん・神経疾患・免疫疾患に関連した機能分子の解析と創出</p>	<p>モデルマウスの創出と遺伝子変異の同定、マウス・ヒト症例での遺伝子変異の検出</p>			<p>INAD マウスのアルツハイマー病・パーキンソン病の病態解明への応用</p>		<p>神経変性疾患の診断薬・治療薬の創出</p>	
				<p>神経変性疾患に関連する標的分子の評価</p>			
				<p>アミロイドβ 結合性アプタマーの創出</p>			
	<p>アルデヒド還元酵素の医療応用への評価</p>					<p>血液透析への応用</p>	
<p>C1: 神経疾患等に関連した機能分子の創出</p>				<p>神経軸索ジストロフィー、パーキンソン病等の神経変性疾患に関連する機能分子の創出</p>			
				<p>アミロイドβを標的としたアルツハイマー病の診断・治療薬の創出</p>		<p>都市エリア事業</p>	
<p>&lt;3-1-a&gt; がん治療の標的として有用なサイトカインの機能解析と創薬</p>	<p>癌悪性化に関するサイトカインを阻止するDNAアプタマーの創出</p>			<p>癌悪性化サイトカインアプタマーの診断薬としての評価と開発。新規標的分子に対するDNAアプタマーの創出と創薬シード評価。</p>		<p>癌の悪性度を判定する診断用DNAアプタマーチップ・癌の転移を抑制する治療薬への展開</p>	
<p>C2: がん診断・治療に関連した機能分子の創出 (H19 アプタマーの医療応用)</p>				<p>がんの診断および治療に利用できる DNA アプタマーの開発</p>			
				<p>グレリン受容体に対する DNA アプタマーの創製</p>		<p>都市エリア事業</p> <p>グレリン受容体に対するペプチドアプタマーの創製</p>	



項目	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	将来の展開計画
<p>&lt;3-1-d&gt; モデル動物やその細胞株を用いた脳機能・細胞増殖因子の解析と創薬</p>	<p>← 下垂体由来細胞株を使用したプロテオーム解析技術の確立と、有用タンパク質の探索。</p> <p>← 有望なタンパク質の機能解析。進化分子工学へのシード分子の提供</p> <p>← 新規成長因子の探索。精製技術の確立</p> <p>← ヒト成長因子の分離・精製と機能解析、進化分子工学へのシードの提供。</p>						<p>医薬品開発への可能性を探る。</p> <p>医薬品開発への可能性を探る。</p>
<p>C3: 新規生理活性物質等に関連した機能分子の解析と創出</p>	<p>← 新規生理活性物質、somatogenin の機能解析と医療応用</p> <p>← カテプシンEの生理機能解析と制御因子の評価</p> <p>← アルデヒド還元酵素の評価</p> <p>← 成長遅延マウス遺伝子の解析</p>						<p>都市エリア事業</p>

項目	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	将来の展開計画
<p>&lt;3-2&gt; 環境浄化能等のある微生物・植物の分子育種</p>	<p>← 有用微生物の分離法の確立</p> <p>← 芳香族化合物分解菌等の人工進化</p> <p>← 環境浄化・環境耐性微生物の分離と選択</p> <p>← 取得微生物の機能解析</p> <p>← 高機能微生物への分子育種</p>						<p>植物と土壌微生物利用を基礎とするグリーンテクノロジーの展開</p>
<p>D: 環境浄化能等のある微生物・植物の分子育種</p>	<p>← 環境浄化・環境耐性微生物の分離と選択 ゲノムシャプリング法の確認 浄化槽微生物群集のGP法による解析 病虫害耐性植物の遺伝子解析</p> <p>← 微生物ゲノムと微生物群集へのシャプリング法等高速進化技術の適用 病虫害耐性植物の分子育種</p>						<p>単離創製された有用微生物、有用微生物集団および植物ゲノムの活用事業の展開、これらを支える迅速簡易支援システムの展開</p>

項目	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	将来の展開計画
<3-2-a> 環境浄化・環境耐性微生物の分子育種	環境浄化・環境耐性微生物の分離と選択 ゲノムシャプリング(GS)の有効性の検証			高機能育種微生物(群集)のバイオレメデーション等への適用 次世代GS法による環境耐性微生物の創製 枯草菌同一種でのGS法の検討 GS法による分子育種 異種微生物間でのGS法の検討 GS法の検討 GS法等を用いた高機能を有するオーダーメイド型環境耐性微生物の創製			各種産業(食品、化学、医薬、計測等)、農業に有用な環境耐性微生物の創製及び微生物製剤としての実用化。
D1:環境浄化・環境耐性微生物の分子育種				新規環境浄化・環境耐性微生物の性質・機能解析 取得微生物を用いたGS技術の確立 取得微生物のGS法を適用しての高機能微生物への分子育種 極限環境から分離された有用微生物の遺伝子資源ライブラリーの増強			各種産業(食品、化学、医薬、計測等)、農業に有用な環境耐性微生物の創製及び微生物製剤としての実用化
<3-2-b> 土壌細菌の遺伝子発現解析と有用土壌細菌のデザイン	ゲノム解析の成果を利用した分解酵素遺伝子の発現解析 浄化槽微生物のプロファイリング			生体高分子物質の分解の効率化のデザイン 現場大型浄化槽の改良運転と浄化槽微生物プロファイリングの相関性の構築、土壌微生物改良への応用			ゲノムサイエンスの成果に立脚した微生物による環境浄化・土壌微生物群の改良を行う企業の設立
<3-2-d> ゲノム変化簡易解析システムの開発	GP法の標準化、基本GPデータの収集			産業的付加価値の高い生物のGPデータを系統的に収集。			感染症診断(医)、生物品種鑑別・プロバイオティクス(食)、微生物生態(環境)の個々におけるゲノム情報サービスをGP技術を用いてビジネス展開し、安価かつ迅速同定を提供する。とともにこれらの情報をネットワーク化し多様な生物種ゲノムの比較サービスを展開する。

項 目	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	将来の展開計画
D2:浄化槽微生物群集の最適化				← 低曝気活性汚泥法の原理の解明と最適化 →	← 低曝気活性汚泥法により醸成する生理活性を持つ処理水の機能解析と応用 →	← 微生物メタゲノムのモニタリング法確立 →	..... 環境浄化微生物集団の呼吸制御と有用汚泥・汚泥水の生理活性の普及 ..... 微生物ゲノムサイエンスの発展を基盤とした迅速汚泥微生物集団解析の普及
<3-2-c> 病虫害抵抗性植物の分子育種		← ツマグロコバイ耐性F <sub>2</sub> 個体作成、準同質遺伝子系統 (NIL)の育成 耐性株特異的DNA断片の検出 →		← NIL解析 NILの育成・遺伝子固定 DNA断片の機能解析 検出手法確立 高速遺伝子進化 →			..... ツマグロコバイ耐性を有するコメ新品種の育成 検出手法を利用した育種法の確立 麦、花など他の植物有用系統選別への技術応用
D3:病虫害耐性等植物の分子育種				← 準同質遺伝子系統集団の育成、検定により抵抗性、感受性系統の選抜 →	← 耐性品種特異的 DNA マーカーの作出、検出手法の開発及び選抜手法 (MAS) の検討 →	← 耐性機構の解明を目指した機能解析 →	..... 開発したDNAマーカーと既存DNAマーカーを用いた複合抵抗性分子育種 ..... 新規遺伝子検出手法の開発・展開 ..... DNA断片がどのように耐性に影響しているか機能的解析

事業費概算	J S T	6 3	2 5 0	2 4 9	2 5 5	2 4 9	1 2 0	1, 1 8 6
	地 域	4 6 0	1 8 8	2 0 1	1 9 7	1 5 4	6 4	1, 2 6 4
百万円	合 計	5 2 3	4 3 8	4 5 0	4 5 2	4 0 3	1 8 4	2, 4 5 0

#### (4) 今後の予定と展望（総括）

フェーズⅢの取り組みとしては、既に地域結集型事業の成果を基にして、1つのプロジェクトが実施されつつある（図Ⅲ.2.1）。すなわち、文部科学省の平成19年度の都市エリア産学官連携促進事業【一般型】に採択され、平成19年6月から事業がスタートしており、(財)埼玉県中小企業振興公社（産学連携支援部）が中核機関となり、事務局を担当している。

この都市エリア事業は、テーマ名を「タンパク質の高速分子育種を基盤とする先端バイオ産業の創出」とし、事業期間は、平成19年度～21年度としている。この研究事業は地域結集型共同研究事業によって得られてきた研究成果を基に、これらを更に発展させ、事業化により近づくための研究である。

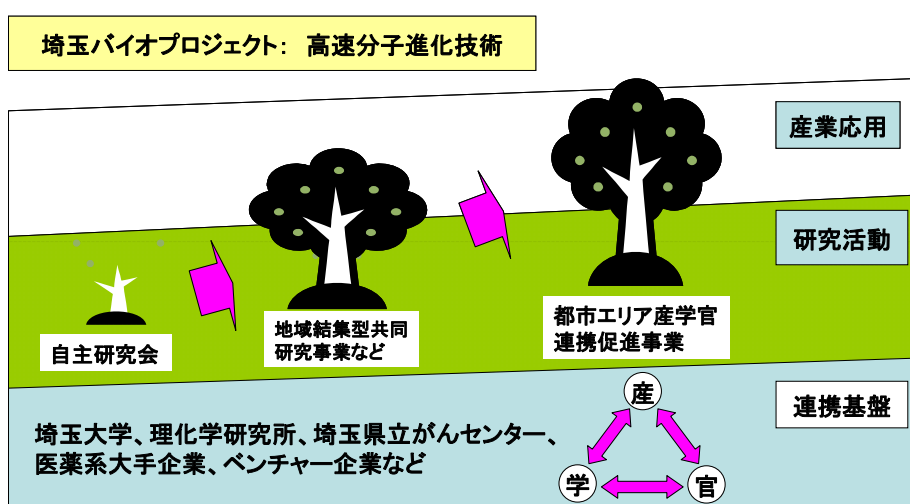
すなわち、がん、メタボリックシンドローム、老化性神経変性疾患などの難治性疾患の病因・進行などに係わる生体分子の探索を行い、これら標的分子その他に対する特異的な阻害または促進の作用を有する分子を、高速分子進化技術の活用により抗体またはアプタマーの医薬シーズとして創製し、先端バイオ医薬産業の創出・育成を目指そうとするものである。参加研究機関は、5大学、3公設研究機関、6企業の計14機関である。

地域結集型事業における、サブテーマA「高速分子進化のための基盤技術の開発」、サブテーマB「相同組換えによる高速ゲノム進化法の開発」、サブテーマC「高速分子進化の医療応用」を更に発展させようとするものであり、これらに関係した研究機関、研究者が参加して、共同研究を開始しつつある。また、新たに東京大学と2企業がこの共同研究事業に参加している。

さらには、環境応用の研究において、JSTの重点地域研究開発推進プログラム（研究開発資源活用型）の平成20年度事業への応募を検討しつつあり、この他にも幾つかの新たなプロジェクトが始動しようとしている。

地域COEの構築については、埼玉大学、理化学研究所、埼玉県産業技術総合センター（コア研究室）を研究拠点として、トライアングルのネットワーク型地域COEを形成しつつあり、これをさらに強固にするとともに、ネットワークの拡大と発展を図っていく。このため、中核機関（公社）は、引き続き県産業技術総合センター内のコア研究室の運営管理を継続することとしている。

以上、フェーズⅢにおいては、埼玉県地域結集型共同研究事業の成果を、発展、継続させ、埼玉県の先端バイオ産業の創出、育成に結び付くよう共同研究開発を推進していく。



図Ⅲ.2.1 埼玉バイオプロジェクトの発展図

(5) その他  
なし