

IV. その他

1. 周辺技術動向等

(1) 国のライフサイエンス施策と世界の技術開発の競合状況の把握

2003年4月にヒトゲノムの解読が完了し、遺伝子配列を明らかにする「遺伝子構造解析」から、遺伝子の発現産物であるタンパク質による「機能解析」に軸足を移し、糖鎖解析や遺伝子発現解析などによる遺伝子機能解析、生体内での全代謝解析を目指すメタボローム解析などの新たな領域も発展している。

これまで、国は多くのライフサイエンス分野の振興施策を打ち出しており、「ヒトゲノム・イネゲノム解読実現ミレニアム・ゲノムプロジェクト(平成12年)」「健康、食糧供給、環境・エネルギーにバイオテクノロジーで変革をもたらすための戦略 バイテクノロジー戦略大綱(平成14年)」「最近のiPS細胞(人工多能性幹細胞)研究加速に向けた総合戦略(平成19年)」等がある。

特許庁ホームページでは、第3期科学技術基本計画(平成18年3月閣議決定)において重点推進4分野及び推進4分野と定められた8分野について、日米欧(最近は中国、韓国、インド)の出願傾向と重要特許を「特許出願技術動向調査報告」として公表しており、我々はライフサイエンス分野の下記の報告を重要な参考資料としてきた。

特許出願技術動向調査報告

- i) ポスト・ゲノム関連技術ータンパク質レベルでの解析(平成18年5月)
- ii) バイオインフォマティクス(平成17年3月)
- iii) ポスト・ゲノム関連技術ー産業への応用ー(平成16年3月)
- iv) 幹細胞関連技術(平成20年4月)
- v) 再生医療(平成16年3月)
- vi) バイオセンサー 酵素・微生物を利用した電気科学計測(平成20年4月)

「アグリバイオインフォマティクスの高度活用技術の開発」における、基本技術は次の4点から構成される。その基本技術と特許庁出願動向報告書の関係を以下に記す。

① タンパク質群解析技術(プロテオーム解析技術)、遺伝子機能解析

特許出願技術動向調査報告i)によると、次のような傾向がある。

基本技術としての遺伝子機能解析、タンパク質解析の外国特許出願は、WPINDEX(STN)の調査で2000年に特許出願のピークを迎えて何れの分野でも米国が優位であるが、2000年以降米国の出願が減少傾向で、日本は増加傾向を続けている。

また、ゲノム創薬の応用特許が多く、タンパク質の機能解析が続いている。

② バイオインフォマティクス（形質や病源性と遺伝子、タンパク質との相関関係解析）

特許出願技術動向調査報告 ii) によると、次のような傾向がある。

遺伝子解析分野では、cDNA 配列からの翻訳タンパク質の予測や、遺伝子の機能予測技術が開発され、タンパク質解析においては、アミノ酸配列からの二次構造予測や質量スペクトルとゲノムデータとの比較より、発現するタンパク質の網羅的同定と、タンパク質間の相互作用の解析が行われている。

この分野の知識を統合し、生物をシステムとして捉えるシステムバイオロジーが提唱され、細胞シミュレータなどのプラットフォームの開発が行われている。

また、配列比較、トランスクリプトームとシステムに関する日本の出願は、可視化、すなわち、ビジュアライゼーション技術の割合が多いのが特徴である。プロテオームにおけるデータマイニング技術に関する出願も、日本は、米国・欧州に較べて多い傾向にある。

1988 年～2004 年の日米欧 3 局の、累積出願 2,094 件の、分野別出願件数は、表Ⅳ－1－1 のとおりである。

<表Ⅳ－1－1>

技術分野	技術項目	累積出願件数(件)	件数構成比率(%)
バイオインフォマティクス	配列比較	216	8.7
	ゲノム解析	532	21.3
	生体分子構造・機能予測	477	19.1
	トランスクリプトーム	402	16.1
	プロテオーム	274	11.0
	システムバイオロジー	79	3.2
	ドラッグデザイン	513	20.6
IT 主導	データベース管理	293	36.8
	データマイニング/AI	187	23.5
	ビジュアライゼーション	162	20.4
	シミュレーション	125	15.7
	ネットワーク	29	3.6

③ 選抜指標開発（バイオマーカーなどの開発）

特許出願技術動向調査報告 iii) によると、次のような傾向がある。

ゲノム創薬、診断、ニュートリゲノミス（栄養素を摂取したときの遺伝子、タンパク質、代謝物の解析）などの多くの応用産業では、生体内の生物学的変化の指標となるターゲット分子が非常に重要となっている。これらの指標となる生体内分子はバイオマーカーと呼ばれ、DNA、RNA、タンパク質、タンパク質断片などをベースにした分子情報であると理解され、定量化・数値化されることで有用な指標となる。バイオマーカーの応用は、日米欧ともに診断、医薬品（疾病分野）に関する出願が最も多く、次に創薬への利用が多い。

2008 年 12 月の「バイオマーカー」での公報テキスト検索では、263 件の出願

があるが、多くは診断、疾病分野の医薬品開発に関するものであり、農業資源や食品分野への応用は、未だ非常に少ない状況である。関係すると考えられるものは次の4件で、本事業の開発内容は新規性が強いと言える。

- ・羊水内環境の非侵襲性評価（特表 2006-514284）
胎児の健康状態と成熟度の判別
- ・微生物の同定（特表 2004-536295）
熱ショックプロテイン Hsp60 の分子量で食品中等の微生物同定
- ・細菌の増殖及び病理発生を調節するための化合物ならびに方法
（特表 2003-532698）
細菌が宿主に定着、病原性に移行時のシグナル伝達分子と検出法
- ・バイオセンサ（特表 2003-503728）
魚、肉など鮮度低下と共に増えるヒスタミンなどの測定センサ

④ 農業資源の高効率生産・利用技術の開発

特許出願技術動向調査報告 iii) ~ vi) によると、次のような傾向がある。

産業への「ポスト・ゲノム関連技術」の利用では、遺伝子・タンパク質の機能解明が行われて、始めて応用が可能になる。これまでに、機能性食品の開発や RNAi のゲノム創薬への解析手段としての応用、抗体医薬の開発のための要素技術群の開発に例を見ている。

また、「幹細胞関連技術」は、「幹細胞の自己複製能と分化能のメカニズムを解析し、幹細胞の機能を制御し産業応用を図る上で必要な全ての技術」と定義されている。京都大学の iPS 細胞の技術確立で、俄然日本の技術が注目され、応用開発競争が厳しさを増している。この iPS 細胞の技術開発の大型哺乳動物の体細胞クローン胚の全能性、多能性発現の研究開発に、本事業の雇用研究員である近畿大学生物理工学部 講師 岸上哲士が参画している。

「再生医療」に関しては、日本の多くの研究は「骨組織」に集中・偏在しており、「循環器」、「血液・リンパ・組織液」、「神経及び感覚器」に関しては、欧米が比較的まんべんなく特許出願している。日本は研究に着手し始めた段階であり、再生医療機器を開発する理工系研究機関と、大型動物実験を用いた試験・評価を担当する医学系研究機関の連携強化が必須である。

「バイオセンサ」に関し、これまでの最大の市場は血糖計である。最近では身体への負荷低減のために 1 μ l 以下の血液で測定でき、この分野は、日本がリードしている。また、食品や環境における病原性微生物、環境ホルモン、アレルゲンなどの存在を計測する免疫センサや細胞センサの開発も進んできている。

(2) 技術動向と特許出願の位置づけ

新技術エージェント（うち弁理士1名を含む）は、研究者と協力し、特許出願書類（素案）チェックや先行技術調査結果に基づく新規性、進歩性の精査を行い、有効な特許出願になるように努めてきた。

本事業の研究成果に基づく特許出願 34 件の上述した4つの基本技術における分類は、以下のとおりである。

① タンパク群解析技術（プロテオーム解析技術）、遺伝子機能解析技術

農業資源から好条件で抽出した多くのタンパク質群や遺伝子群を網羅的に解析して、系統や農業資源としての多くの経済形質との関係を明確にするための技術開発を進めてきた。

【本事業での出願】

1) 遺伝子の機能特定：マダイの関係

- a) β -アクチンプロモータ遺伝子、発現ベクター、及び遺伝子導入魚類
(特願 2004-342562)

内 容: 生体内の全細胞で構成的に発現している β -アクチンプロモータ遺伝子を発見し、この遺伝子を含む発現ベクター及び、これが組み込まれた遺伝子導入魚を作製した。これにより、海産魚においても育種や遺伝子組換えが可能となった。

- b) α -アクチンプロモータ遺伝子、発現ベクター、及び遺伝子導入魚類
(特願 2005-081280)

内 容: 骨格筋で構成的に発現している α -アクチンプロモータ遺伝子を発見し、この遺伝子を含む発現ベクター及びこれが組み込まれた遺伝子導入魚類を作った。これにより、筋肉でのみ導入遺伝子を発現できるようになり、例えば腐りにくい魚を作れるようになった。

2) 遺伝子の機能特定：アコヤガイの関係

- a) マガキの炭酸脱水酵素遺伝子（特願 2005-082068）

内 容: 卵の生存確率に関係する母性遺伝子由来の転写産物を検出することによって、生存確率の高い貝の卵を選別する貝の選別方法を提供する。マガキの外套膜から炭酸脱水酵素の遺伝子を単離して、この遺伝子が母性遺伝子の一つであることを確認した。

- b) 変異型 nacrein（特願 2005-088644）

内 容: 炭酸カルシウム結晶形成能を増大させた変異型 nacrein のアコヤガイ外套膜中から真珠養殖のピースとして使用するのに適した領域を特定する方法を提供する。アコヤガイの nacrein から Gly-X-Asn repeat ドメイン（ここで、X は任意のアミノ酸を

す) を除去した変異型 nacrein、及び組織中の nacrein の発現の有無を決定する方法により、上記の課題を解決できる。

c) 真珠貝の貝殻又は真珠の構造遺伝子 (特願 2006-67288)

内 容 : アコヤガイ外套膜 cDNA の網羅的な解析 (EST 解析) と、高精度質量分析装置によるタンパク質の同定という 2 つのアプローチによって、外套膜において特異的に発現し、貝殻及び真珠の形成において構造的な強度に関連する複数の shematrin 遺伝子を同定した。

d) 真珠貝の貝殻、真珠の色調を制御する遺伝子とそのタンパク質

(特願 2006-173485 PCT/JP2007/062422)

内 容 : アコヤガイ外套膜 cDNA の網羅的な解析 (EST 解析) と、高精度質量分析装置によるタンパク質の同定という 2 つのアプローチによって、真珠及び貝殻の色調の制御に係る遺伝子の同定を効率的に行った。その結果、外套膜において特異的に発現する 2 種類の tyrosinase 遺伝子を同定した。

② バイオインフォマティクス (形質や病源性と遺伝子、タンパク質との相関関係解析)

遺伝子・タンパク質解析によって得られた膨大なデータと、有用経済形質の関係を解明するためのデータベースとデータマイニング (知識発見手法) に関する出願は次のとおりである。

【本事業での出願】

1) 遺伝子・タンパク質の特定方法 : 共通技術

a) 変異検出方法、変異検出プログラム及び記憶媒体 (特願 2005-237438)

内 容 : トランスポゾンディスプレイ法によって破壊された遺伝子を特定するための時間を短縮することによって、表現型とそれに関連する遺伝子を明確にし、遺伝子の機能をより速く解析する。トランスポゾンディスプレイ法において、ボトルネックとなっている電気泳動像の解析を、電気泳動マーカーを使用して自動化することによって、解析のスピードを向上する。

b) 生命情報の可視化方法、可視化プログラム及び記憶媒体 (特願 2005-275342)

内 容 : 遺伝子やタンパク質などの相関関係の全体像を把握し易くする方法などを提供する。複数の遺伝子 (又はタンパク質) 間の相関性の強い場合に、これをグループ化して 1 つのノードとして表示することによって、ノード数を少なくして見やすくするとともに相関関係を階層化して全体像を把握しやすくする。

c) DNA断片の増幅方法（特願 2006-208422 PCT/JP2007/64774）

内 容：片側 PCR を行って、トランスポゾンディスプレイに使用する核酸の増幅における S/N 比を向上することにより、植物の突然変異に関連する遺伝子を客観的、かつ効率よく単離できるようになった。

③ 選抜指標開発（バイオマーカーなどの開発）

本事業の共通目標は、農業資源の新品種作出のために、最も重要な経済形質を支配する責任遺伝子・タンパク質（選抜指標）を明らかにし、実用的なバイオマーカーを開発することである。

【本事業での出願】

1) 選抜指標：イネ、ウシ肉質、果樹、ウシ胚

a) 極穂重型イネを選別する方法及びキット（特願 2007-245442）

内 容：従来からある交配・栽培・選抜を繰り返す方法よりも少ない労力・時間で良登熟性の極穂重型イネを選抜する方法、及びそれに使用するキットを提供する。

b) 牛の判別方法及び牛の判別用キット（特願 2008-100138）

内 容：2次元電気泳動によって、牛の脂肪組織に含まれる特定のタンパク質の有無を調べ、それに基づいて牛の経済的形質を判定する方法、及びそれに使用するキット。

c) プライマーセット、耐ストレス性核果類植物のスクリーニング方法、耐ストレス性核果類植物、耐ストレス性核果類植物のスクリーニングキット（特願 2008-250446）

内 容：核果類植物が含んでいる特定遺伝子の種類を調べることによって、耐ストレス性を備えた優良な核果類植物をスクリーニングする方法。

d) 体細胞クローン胚の選抜方法、体細胞クローン胚、非ヒトクローン動物（特願 2004-365451）

内 容：胚中の特定の遺伝子の発現を、細胞融合直後と 60 時間後に測定し、その発現量がある一定量以上の胚を選択することによって、胚の卵割率や胚盤胞期胚の発生率を高める。これにより、胚移植による受胎確率を高めることができるようになった。

e) 哺乳動物核移植胚のスクリーニング方法、非ヒト哺乳動物核移植胚、クローン非ヒト哺乳動物、及びスクリーニングキット（特願 2008-247956）

内 容：ウシ体細胞核移植胚の産子作出効率に関連するタンパク質を特定し、これをバイオマーカーとして使用することにより、産子作出効率の高い核移植胚をスクリーニングする方法、及びそれに使用するキット。

④ 農業資源の高効率生産・利用技術

経済形質に優れた新品種の作出とともに、それらを高効率に生産し利用する技術の開発が本事業の最終目的である。

また、アパタイトに関しては、高度な加工技術が完成しており、バイオセンサや再生医療機器への用途開発に注力してきた。

【本事業での出願】

1) 果樹関係：遺伝子改変技術

a) ウメの不定胚誘導法（特願 2005-048772）

内 容：突然変異体を生じることなく、迅速かつ簡単に増殖能力を備えたウメ不定胚の誘導方法を提供することを課題とする。ウメの熟子葉切片を作成し、この未熟子葉切片をオーキシニン、サイトカイニン、ソルビトールを含む WP 寒天培地に置床して培養することにより、上記の課題を解決した。

b) バラ科果樹の形質転換法及び形質転換体（特願 2007-58198）

内 容：採取時期や使用する抗生物質を工夫することによって、従来は困難であったウメなどバラ科果樹の形質転換ができるようになった。これによって、優れた形質を備えた台木を作出できる可能性が見えてきた。

2) 果樹関係：種苗の大量増殖技術

a) 木本性植物の繁殖方法（特願 2005-023644）

内 容：難発根性の木本植物を省力かつ効率的に繁殖するため、低照度環境下で管理した母樹から採取した緑枝を挿し木することにより、挿し穂の発根率を向上させて苗木を得る繁殖方法

b) 植物の挿し木における発根促進方法（特願 2008-283047）

内 容：挿し穂に光合成条件を最大限にして発根を促進する方法。

3) 海藻関係：種苗の海中への展開技術

a) 海藻保護具及び藻類保護ユニット（特願 2006-188702）

内 容：食害防止効果を達成し、容易に設置が可能な藻類保護具及び藻類保護ユニットからなる海藻の育成用器具。ネットなど物理的な防止具。

b) 海藻類の増養殖方法（特願 2008-071165）

内 容：適当な粘度を有する水溶性高分子の水溶液で海藻の前駆体を基板の上に付着させ、この基板を海中に沈めることによって、植えた海藻の前駆体が自然繁殖並に生育することのできる海藻類の増殖方法。

4) 海藻関係：食用海藻養殖方法

a) ホンダワラ類の養殖方法（特願 2004-325333）

内 容：ヒジキなどホンダワラ類から摘出した組織片を静置培養、通気培養することにより、養殖用種苗を創り出すことに成功した。これまでヒジキは幼体を採取して養殖するため、労力が必要で、水産資源を枯渇させる可能性があった。

5) アコヤガイ関係：白色真珠付与アコヤガイの見分け方

a) 白色真珠の養殖方法（特願 2005-298686）

内 容：貝殻の真珠層が白い細胞貝の外套膜から作成したピースを使用することにより、白色良質の真珠をほぼ100%近い確率で生産する。

6) アコヤガイ関係：種苗の生産方法

a) アコヤガイ種苗の生産方法（特願 2005-284574）

内 容：高温耐性微細藻類を餌にしてアコヤガイの幼生を飼育することにより、餌の不足や餌の死骸による養殖環境の悪化を防ぎ、アコヤガイの種苗を効率よく生産する。

b) アコヤガイ、ヒオウギガイ種苗の生産方法とその種苗（特願 2008-209826）

内 容：高温で増殖する微細藻類を給餌することで、生残率を高める技術。

7) クローン関係：個体発生率の向上技術

a) 核移植卵子の作製方法（特願 2006-208565 PCT/JP2006/319311）

内 容：ドナー細胞の核を卵子に移植する工程と、核を移植した卵子を抗メチル化剤で処理する工程を包含する核移植卵子の作成法と移植によるクローン動物を作製する方法。

8) クローン関係：胎子体細胞の取得方法

a) 胎子由来細胞の採取方法、クローン牛の作出方法、及び種雄牛候補の検定方法（特願 2007-328617）

内 容：経膈法で採取する羊水から、その採種方法に工夫をする事で、種雄牛のクローン検定に使用するクローン牛を効率よく作出する胎子由来細胞の採取方法に関する。

9) クローン関係：胚培養器

a) 胚培養器（特願 2008-210756）

内 容：体細胞クローン胚のように多数の胚を作製することが困難であるため、集合培養が困難な胚を、一つ一つ個別に培養することによ

り、胚盤胞期胚まで効率よく発生させることができる胚培養容器。

10) クローン関係：胚、組織の採取保存方法

- a) 哺乳動物の組織の凍結保存方法、非ヒト哺乳動物の核移植胚及びクローン非ヒト哺乳動物（特願 2008-267648）

内 容：哺乳動物の組織を選別することなく、保存するための簡便、かつ低コストで保存することができる、哺乳動物の組織の凍結保存方法。

11) トランスジェニック関係：トランスジェニック動物の作成方法

- a) 標的内因性遺伝子の発現が抑制された ES 細胞の選抜方法及び該選抜方法を利用したトランスジェニック動物の作成法（特願 2007-118962）

内 容：ES 細胞に導入された標的外因性遺伝子の発現を標的に内因性遺伝子に対する siRNA の効果を評価・選抜し、その ES 細胞を利用してトランスジェニック動物を作製する。

12) アパタイト関係：再生医療機器

- a) 細胞培養足場および細胞培養方法（特願 2004-127341）

内 容：生体親和性を備えた生体親和部と非生体親和性を備えた難生体親和部が設けられている細胞培養足場である。これにより培養細胞を特定の形状となるよう培養でき、生体組織の再生が容易になった。

- b) 化学バイオセンサ及びその製造方法（特願 2004-127340）

内 容：ハイドロキシアパタイト薄膜上に一对の電極を離間して設ける。これによりハイドロキシアパタイトの高いタンパク質吸着力が利用できるため、安価で検出感度が高い化学センサが作れるとともに、プロテインセンサを容易に作ることもできる。

- c) 高生体親和性を持つ多孔質インプラント及びその製造方法（特願 2004-327663）

内 容：チタンビーズなどにより表面層に多孔質層が設けられているインプラントにおいて当該多孔質層の表面だけではなく、深層部にまでハイドロキシアパタイトの生体親和性膜を被覆する。これによりインプラントの多孔質深層部まで骨細胞などが侵入し、より短期間に強固に生体骨に固定することができる。

- d) 生体親和性透明シート及びその製造方法

（特願 2006-074254 PCT/JP2007/055028）

内 容：基材上に生体親和性セラミックスを成膜したのち、基材を溶解す

ることによって、可撓性及び柔軟性を備えたシートを得た。このシートは、生体関連物質の吸着性が高く、生きた細胞の増殖・分化などをリアルタイムで観察することができる。

e) 被覆ステント（特願 2006-317005）

内 容：生体親和性セラミックスからなるチューブをステントの内側と外側に配置する。これにより細胞の増殖・分化などを高めることができ、一度拡張した狭窄部が再狭窄しにくくなる。

2. 成果一覧

(1) 学術的、技術的、対外的活動調査表

様式 8 に記す。

(2) 学術的実績、技術的実績、地域への波及効果

様式 9 に記す。

(3) 他事業への展開、実用化、商品化、起業化実績

様式 10 に記す。

3. 参加者一覧

(1) 参加研究機関、企業一覧

様式 11 に記す。

(2) 参画研究者一覧

様式 12 に記す。

4. 研究テーマ一覧

様式 13 に記す。