



NEDO技術開発機構  
バイオテクノロジー・医療技術開発部  
2006

# 目次

はじめに	i
プログラムのご紹介	ii
プロジェクトの展開	iii

## 健康バイオグループ

化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発	1
新機能抗体創製基盤技術開発	2
糖鎖機能活用技術開発	3
個別化医療の実現のための技術融合バイオ診断技術開発 / 染色体解析技術開発	4
個別化医療の実現のための技術融合バイオ診断技術開発 / バイオ診断ツール実用化開発	5

## 医療グループ

深部治療に対応した次世代DDS型治療システムの研究開発	7
心筋再生治療開発	8
三次元複合臓器構造体研究開発	9

## グリーンバイオグループ

微生物機能を活用した高度製造基盤技術開発	10
----------------------	----

## 化学物質管理技術グループ

高機能簡易型有害性評価手法の開発 / 培養細胞を用いた有害性評価手法の開発、 遺伝子発現解析技術を用いた発がん性予測試験手法の開発	11
ナノ粒子特性評価手法の研究開発	12
緊急アスベスト削減実用化基盤技術開発	13

## 健康バイオグループ

生体高分子立体構造情報解析	15
モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発 / 研究用モデル細胞の創製技術開発	17
モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発 / 細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発	18
細胞内ネットワークのダイナミズム解析技術開発	19
機能性RNAプロジェクト	21

## 医療グループ

分子イメージング機器研究開発プロジェクト / 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング研究開発プロジェクト	23
分子イメージング機器研究開発プロジェクト / 生活習慣病超早期診断眼底イメージング研究開発プロジェクト	25
次世代DDS型悪性腫瘍治療システム研究開発事業	27
再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発プロジェクト	29
ナノ医療デバイス開発プロジェクト	31
身体機能代替・修復システムの開発 / 生体親和性インプラント材料のテクノロジーアセスメント技術	33
国民の健康寿命延伸に資する医療機器等の実用化開発補助事業	35

## グリーンバイオグループ

生分解・処理メカニズムの解析と制御技術の開発	37
植物機能を活用した高度モノづくり基盤技術開発 / 植物の物質生産プロセス制御基盤技術開発	39
遺伝子組み換え体の産業利用におけるリスク管理に関する研究	41
ゲノム情報に基づいた未知微生物遺伝資源ライブラリーの構築	43
バイオプロセス実用化開発	45

## 化学物質管理技術グループ

化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発	51
既存化学物質安全性点検事業の加速化	53
揮発性有機化合物対策用高感度検出器の開発	55
有害化学物質リスク削減基盤技術研究開発	57
環境配慮設計推進に係る基盤整備のための調査研究	59
微生物を利用した石油の環境安全対策に関する調査	60

終了事業一覧	61
--------	----

NEDO技術開発機構バイオテクノロジー・医療技術開発部は、「健康バイオグループ」「医療グループ」「グリーンバイオグループ」「化学物質管理技術グループ(平成17年10月より)」の4つのグループで構成されています。それぞれのグループの立場から、日本の産業技術の発展に貢献する為の研究開発を推進しています。

「健康バイオグループ」では、テーラーメイド医療や予防医療、創薬の基盤となる遺伝子・蛋白質・糖鎖等の生体分子の解析と、それらをより効率化するためのバイオツール・バイオインフォマティクス技術の開発を行っています。

「医療グループ」では、疾病の早期診断や低侵襲治療、失われた身体機能の代替・修復といった新しい医療を可能とし、健康寿命の延伸を実現するための、医療機器技術の開発に取り組んでいます。

「グリーンバイオグループ」では、循環型社会の構築のため、微生物などの有用遺伝資源の確保と機能解明に努力し、更にそれらの資源を基に有用物質生産技術の開発を目指しています。

「化学物質管理技術グループ」では、身の回りにある、健康や環境に少なからず悪影響を及ぼす化学物質のリスクを最小限に止めるために、21世紀にふさわしい化学物質管理技術の開発に取り組んでいます。

本パンフレットでは、バイオテクノロジー医療技術開発部において、平成18年度に実施しているプロジェクトについてご紹介いたします。なお、NEDOホームページも随時更新して参りますのでぜひご覧下さい。

<http://www.nedo.go.jp/bioiryo/index.html>

# プログラムのご紹介

経済産業省では、政策目標の実現のため様々な「研究開発プログラム」の作成・推進を行っています。NEDOのプロジェクトも、各「プログラム」の中に位置づけられ運営されています。ここでは、NEDO技術開発機構バイオテクノロジー・医療技術開発部の各プロジェクトの基になる主なプログラムである、「健康安心プログラム」「生物機能活用型循環産業システム創造プログラム」「化学物質総合評価管理プログラム」についてご紹介します。

## 健康安心プログラム

～健康で安心して暮らせる社会の実現を目指して～

**【目的】** 今後、世界に類を見ない少子高齢社会を迎える我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現するため、遺伝子やタンパク質、糖鎖、RNA等の生体分子の機能・構造・ネットワーク解析等を行うとともに、それら研究を強力に推進するためのバイオツールやバイオインフォマティクスの開発、成果を高度に活用するためのデータベース整備や先端技術を応用した高度医療機器開発等を行う。これらにより、テーラーメイド医療・予防医療・再生医療の実現や画期的な新薬の開発、健康維持・増進に係る新しい産業の創出につなげる。さらに、医療機器、福祉機器等の開発・実用化を促進し「健康寿命の延伸」を実現する。

テーラーメイド医療:個々人の体質や薬剤感受性、あるいは病態の差異等を遺伝子解析情報等を基に判断し、個々人に応じた薬剤投与、治療を行っていく医療。

**【目標】** 健康で安心して暮らせる社会を実現するため、高度医療機器や高齢者等の健康で積極的な社会参加を支援する機器等の開発、疾患関連遺伝子やタンパク質等の生体分子の機能・構造等の解明に基づくテーラーメイド医療・予防医療・再生医療の実現に寄与する。さらに、バイオテクノロジーの応用によって幅広い分野における産業の創出に繋げ、画期的な治療を可能とする新薬等の開発に寄与する。これらにより、2010年までに健康で安心して暮らせる質の高い生活を実現するとともに、「健康寿命の延伸」を実現する。また、2010年における健康安心分野のバイオテクノロジー関連市場規模16兆円等の実現に寄与する。

## 生物機能活用型循環産業システム創造プログラム

～生物機能に学ぶ-産業システム変革への挑戦～

**【目的】** 工業プロセスや環境関連分野へのバイオテクノロジーの利用を促進することにより、生物機能を活用した高度モノ作り社会の構築を図りつつ、廃棄物、汚染物質等の生分解・処理技術の高度化を通じ、環境に調和した循環型産業システムの創造を図る。

**【目標】** バイオプロセスによって有用物質を生産し、廃棄物や汚染物質は微生物により処理又は再資源化するという、循環型の産業システムを実現するために必要な技術基盤の構築を図るとともに、遺伝子組換え体の産業利用における安全性に関する科学的知見の充実を図る。具体的には工業プロセスにバイオテクノロジーを導入することや、微生物や植物機能を活用したモノ作り技術の開発、バイオマス利用、及びバイオ技術による環境計測・汚染防止・修復技術の開発等を通して、2010年にバイオ環境・プロセス産業関連市場規模4.2兆円の実現に寄与する。

## 化学物質総合評価管理プログラム

～化学物質の効用を極大にリスクを極小に～

**【目的】** 環境と調和した健全な経済産業活動と安全・安心な国民生活の実現を図るため、化学物質のリスクの総合的な評価を行い、リスクを適切に管理する社会システムを構築する。

**【目標】** 化学物質のリスクの総合的な評価を行いつつ、リスクを評価・管理するための技術体系を構築すべく、化学物質のリスクに係る国民の理解増進のための基盤及び国が規制等の施策を講ずる際の手段として、化学物質のライフサイクルにわたるリスクの総合的な評価管理を行うための手法を構築するとともに、リスクの削減に資するプロセス、手法の開発、さらには知的基盤を整備する。

その他バイオテクノロジー・医療技術開発部のプロジェクトに関するプログラム

「ナノテクノロジープログラム」、「省エネルギー技術開発プログラム」、「燃料技術開発プログラム」、「3Rプログラム」

詳細は経済産業省ホームページに掲載されています。[http://www.meti.go.jp/policy/kenkyu\\_kaihatu](http://www.meti.go.jp/policy/kenkyu_kaihatu)

# プロジェクトの展開

H.12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11	'12
		生体高分子立体構造情報解析										
					モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発/研究用モデル細胞の創製技術開発							
					モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発/細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発							
						化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発						
						新機能抗体創製技術開発						
						糖鎖機能活用技術開発						
						個別化医療の実現のための技術融合バイオ診断技術開発/染色体解析技術開発						
						個別化医療の実現のための技術融合バイオ診断技術開発/バイオ診断ツール実用化開発						
						機能性RNAプロジェクト						
		細胞内ネットワークのダイナミズム解析技術開発										
					分子イメージング機器研究開発プロジェクト/悪性腫瘍等治療支援分子イメージング開発プロジェクト							
					分子イメージング機器研究開発プロジェクト/生活習慣病超早期診断眼底イメージング研究開発プロジェクト							
						次世代DDS型悪性腫瘍治療システム研究開発事業						
						深部治療に対応した次世代DDS型治療システムの研究開発(F/S)						
						再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発プロジェクト						
						心筋再生治療研究開発						
						三次元複合臓器構造体研究開発						
					ナノ医療デバイス開発プロジェクト							
					身体機能代替・修復システムの開発/生体親和性インプラント材料のテクノロジーアセスメント技術							
					国民の健康寿命延伸に資する医療機器等の実用化開発							
						微生物機能を活用した高度製造基盤技術開発						
					生分解・処理メカニズムの解析と制御技術の開発							
					植物機能を活用した高度モノづくり基盤技術開発/植物の物質生産プロセス制御基盤技術開発							
					遺伝子組み換え体の産業利用におけるリスク管理に関する研究							
					バイオプロセス実用化開発							
					ゲノム情報に基づいた未知微生物遺伝資源ライブラリーの構築							
					化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発							
					既存化学物質安全性点検事業の加速化							
						高機能型簡易型有害性評価手法の開発						
						ナノ粒子特性評価手法の研究開発						
						揮発性有機化合物対策用高感度検出器の開発						
					有害化学物質リスク削減基盤技術研究開発							
						環境配慮設計推進に係る基盤整備のための調査研究						
						微生物を利用した石油の環境安全対策に関する調査						
						緊急アスベスト削減実用化基盤技術開発						

# 化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発

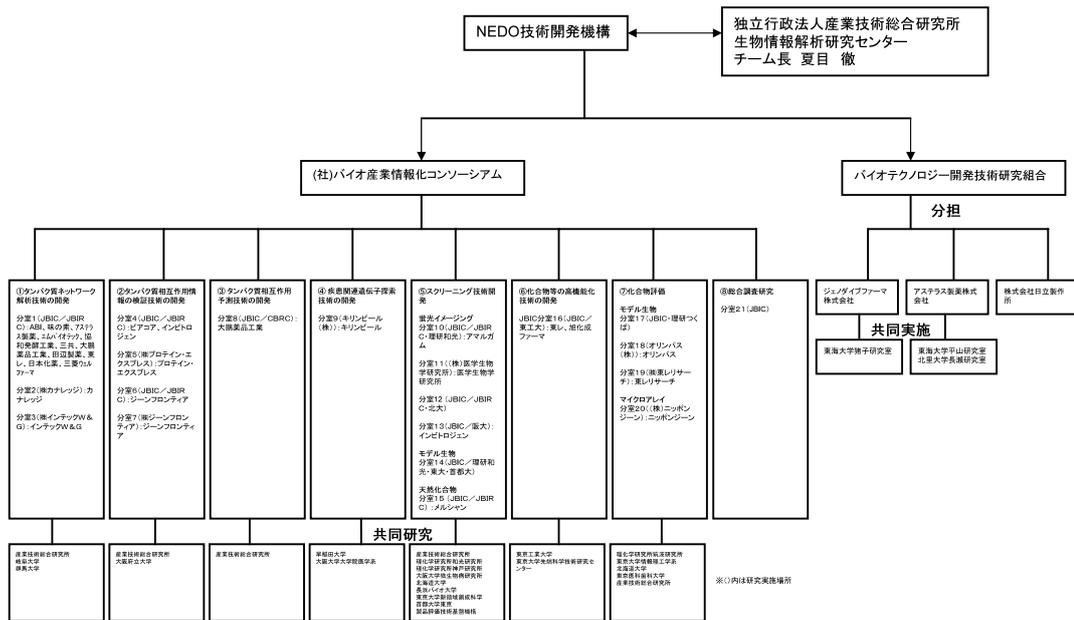
事業期間:平成18-22年度 平成18年度予算:2.2.8億円

## 背景・目的

近年、創薬の研究開発コストの増大、新薬承認件数の減少等により、創薬に関わる企業負担と開発リスクが増大しています。本プロジェクトでは、ポストゲノム研究の産業利用が期待される「ゲノム創薬」の加速を支援するため、我が国の強みとする完全長cDNAリソースや、世界最高レベルのタンパク質の相互作用解析技術等を最大

限に活用し、ターゲットとなるタンパク質相互作用の解析等により創薬ターゲット候補の絞り込みを行うと共に、疾患等の生物現象を制御する新規骨格化合物等の探索・評価を行うための技術開発を行うことにより、創薬等の研究開発を加速します。

## 実施体制図



## 内容

本研究開発ではタンパク質相互作用のネットワークを超高感度・高速で解析する技術を開発・確立します。ただ単に相互作用のネットワークを検出するのみならず、薬剤等外部の刺激によって変化する細胞の状態を、タンパク質相互作用ネットワークの変化等分子レベルで捉えることで新たな創薬ターゲット候補の同定、疾患メカニズムの解明を行います。また、細胞内の相互作用するタンパク質複合体と特異的に結合する分子プローブ等を高速に作製する技術を開発し、本技術を用いて、得られた相互作用タンパク質が創薬ターゲット候補として有効であるか等の検証とその相互作用を制御する低

分子化合物を予測する in silicoスクリーニング技術の開発も合わせて行います。これらのタンパク質相互作用ネットワーク解析により明らかとなった創薬ターゲットタンパク質候補及びその相互作用ネットワークにより関連するタンパク質・遺伝子候補について、遺伝子多型マーカータイピング等の遺伝学的な解析を行い、疾患とタンパク質及び疾患メカニズムを解明します。これらの成果により医薬品候補となる化合物を効率よく取得する基盤技術を開発し、医薬開発を大幅に加速することが出来ます。

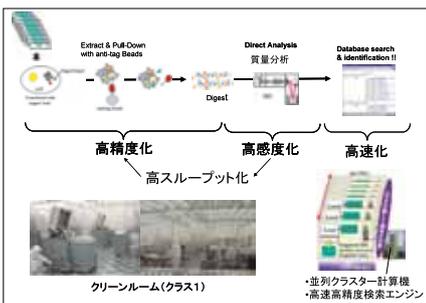


図1 大規模タンパク質相互作用ネットワーク解析

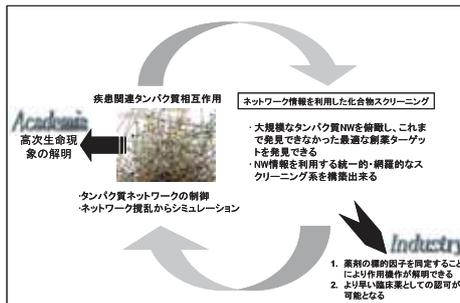


図2 ケミカル・バイオロジーとタンパク質ネットワーク

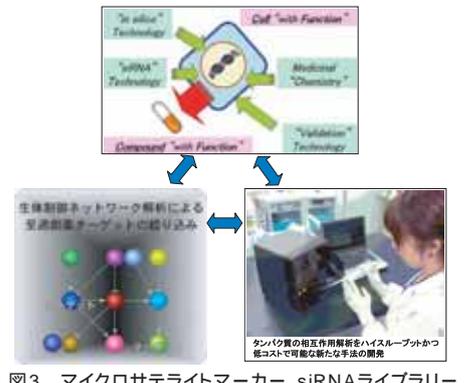


図3 マイクロサテライトマーカー、siRNAライブラリー等を利用した疾患関連遺伝子群の探索技術及び創薬標的検証技術の研究開発

# 新機能抗体創製技術開発

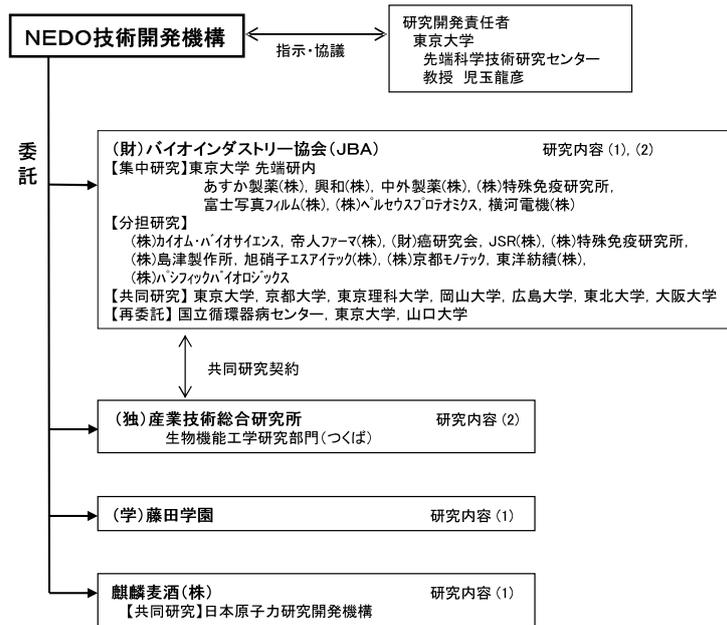
事業期間:平成18 - 22年度 平成18年度予算:11.4億円

## 背景・目的

背景・目的:近年、抗体はポストゲノム研究に重要であるとともに、創薬や診断等への応用が期待されることから、幅広い産業利用が期待されるため、極めて重要なものとなっています。本研究開発は、創薬等のポストゲノム研究の産業化において重要と考えられるタ

ンパク質やその複合体等について、タンパク質を抗原として特異性の高い抗体を系統的に創製するための抗原産生技術、抗原提示増強や免疫寛容回避等の基盤技術の開発及び抗体の分離・精製を効率化するための技術を開発することを目的としています。

## 実施体制図



## 内容

以下の研究開発項目について、研究開発を実施します。

### (1) 系統的な高特異性抗体創製技術

系統的な高特異性抗体の創製技術開発を構築するため、以下の技術開発を行います。

膜タンパク質及びその複合体等の機能を有した抗原の系統的な産生技術:創薬標的となりうる産生が困難な膜タンパク質やその複合体等を、生体内における機能を有した状態で、系統的に産生する技術。

高特異性・高親和性・高機能性を有する抗体の効率的な創製技術:抗原提示増強、免疫寛容の抑制等により、抗体が出来にくい標的に対する高特異性抗体の創製技術。

抗体を系統的に創製するための基盤技術及び創製された抗体の評価:抗原の系統的産生技術及び抗体の出来にくい標的に対し、高特異性抗体を創製する技術の検証及び実証を行い、その有用性を評価。

### (2) 高効率な抗体分離精製技術の開発

抗体製造の低コスト化を実現するため、以下の技術開発を行います。

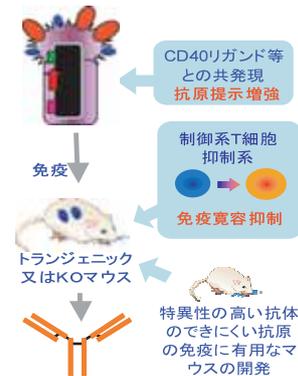
タンパク質分子リガンド技術開発:抗体精製用のアフィニティークロマトカラムに充填されるアフィニティリガンドについて、多品種の抗体分子に対応し、かつ結合解離特性の優れた分子の設計創製評価技術の開発。

高効率クロマト担体技術開発:クロマト担体表面修飾技術、高効

率リガンド-抗体結合技術、クロマトカラムの動的特性改良技術等、実際の抗体製造プロセスに適用しうる高効率なクロマト担体の技術開発。

溶出工程技術開発:抗体の不可逆的な変性凝集の検出および抑制技術の開発、スケールアップのためのモデルシミュレーションプログラムの開発等、抗体精製に用いる各種クロマトグラフィーの溶出工程の高度化および効率化に向けた支援技術の開発。

発芽ウイルス上に膜タンパク質及び複合体の多量発現



系統的な高特異性抗体創製技術

# 糖鎖機能活用技術開発

事業期間:平成18 - 22年度 平成18年度予算:11.3億円

## 背景・目的

糖鎖は、タンパク質等の安定性や局在性に深く関わっており、細胞表面にあっては認識分子として機能するなど、細胞の高次な生命機能の発現に重要な役割を果たしていることがわかりつつある重要な生体分子です。本研究開発では、これまでに我が国が世界に

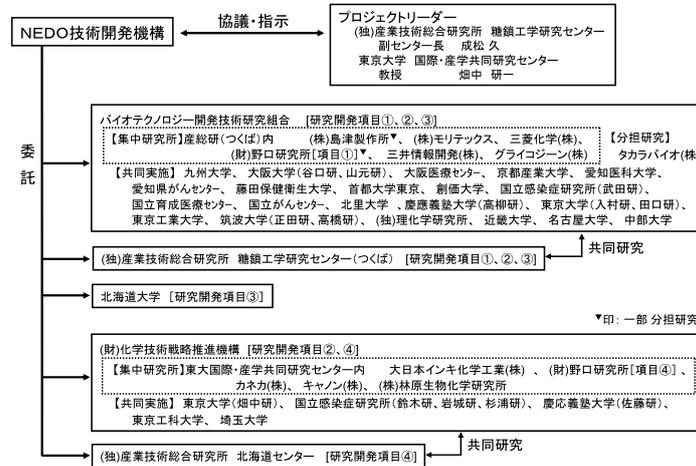
先んじて開発した糖鎖研究のための基盤技術(糖鎖合成関連遺伝子、糖鎖構造解析技術、糖鎖合成技術)を活用し、さらに発展させながら、糖鎖構造をその有用な機能に結びつけて根本的に解明し、新たな診断法や治療法、創薬につながる技術開発を行います。

## トピックス

バイオ分野の中で世界に対して優位にあるとされる糖鎖研究を、産業上においても優位なものにするために、国内の主要研究機関・

医療機関・民間企業の総合的な協力体制のもとで実施します。

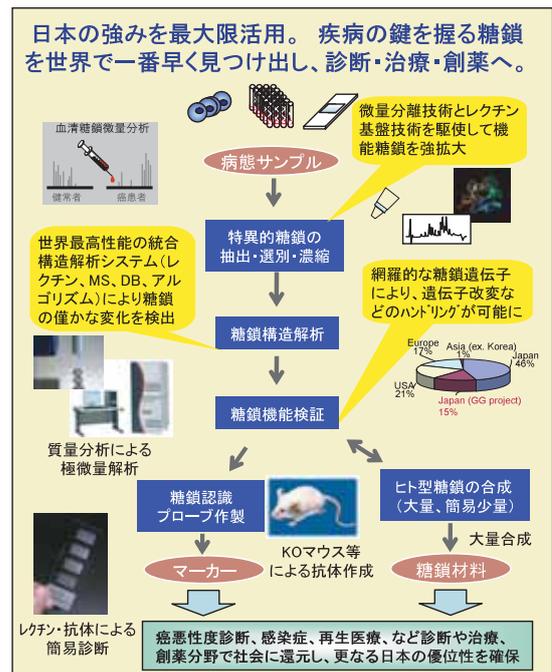
## 実施体制図



## 内容

以下の研究開発項目について実施し、有用な糖鎖マーカーや糖鎖材料を開発します。

糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発:生体試料中から、微量の糖タンパク質を、生化学的手法等を駆使して分画・精製する技術を開発します。精製(濃縮)したサンプルは質量分析装置、レクチンアレイ、ペプチドシークエンサー等で同定します。糖鎖の機能解析・検証技術の開発:有用な糖鎖マーカーを見出すため、重要と思われる糖転移酵素遺伝子の改変動物、細胞株を多数樹立し、糖鎖機能を解析します。また、合成したヒト型糖鎖ライブラリーを用いて、物質レベルでの機能検討も行います。糖鎖認識プローブの開発:糖鎖マーカーを実際の診断や治療、創薬へ役立てるために、当該糖鎖マーカーを特異的かつ感度良く認識しうる抗体などのプローブ作成技術を、in vitroの系も含めて検討します。さらに、作成したプローブの有用性を検証します。糖鎖の大量合成技術の開発:動物細胞にプライマーを与えることにより、多種のヒト型糖鎖を簡便に合成する技術開発を行います。さらに、糖鎖機能の検証や有用な糖鎖材料開発に糖鎖を資するため、糖鎖高分子等の機能性分子を構築します。



# 個別化医療の実現のための技術融合バイオ診断技術開発 染色体解析技術開発

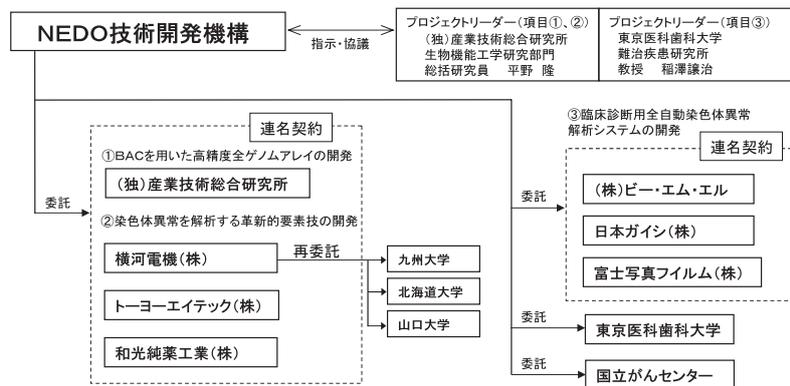
事業期間:平成18-22年度 平成18年度予算:2.9億円

## 背景・目的

近年ゲノム解析技術の進展により、数十万から数百万塩基対に及ぶゲノム染色体上の大規模な異常(増幅、欠失等)が存在し、癌や遺伝疾患などと密接に関係していることが解明され始め、診断分野への応用に対する期待が高まっています。しかし、このような染色体異常を高効率に解析し、診断応用に展開していくためには、性能、

コスト等、飛躍的な向上のための技術開発が必要となっています。本プロジェクトではこれらの課題を解決し、臨床現場で活用できる染色体異常解析システムのプロトタイプを開発することを目的としています。

## 実施体制図



## 内容

現状の染色体検査との整合性が高く、また、高感度化や低コスト化への期待が高いバクテリア人工染色体(BAC)を用いたゲノムアレイに着目し、以下の技術開発を行います。

### (1) BACを用いた高精度全ゲノムアレイの開発

十萬塩基対以下の領域での非コード領域を含む全ゲノムの染色体異常(増幅、欠失等)を解析可能な高精度全ゲノムアレイ技術を開発します。

### (2) 染色体異常を解析する革新的要素技術の開発

染色体異常(増幅、欠失等)を微量サンプルで高感度、高精度かつ迅速、安価に定量性・再現性を確保した染色体異常解析を行うた

めのDNA標識物質の高輝度・低コスト化、DNA標識技術、ハイブリゼーションの効率化、スキャニング技術についての要素技術を開発します。

### (3) 臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発

サンプル前処理の効率化・迅速化、検出感度の向上、測定時間の短縮、再現性の向上、低コスト化を図るため、診断用アレイモジュールを開発するとともに、機器性能を飛躍的に向上させ、個別化医療を行う臨床現場で活用できる全自動染色体異常解析システムのプロトタイプを作成し、臨床サンプルを活用して、その有用性を検証します。

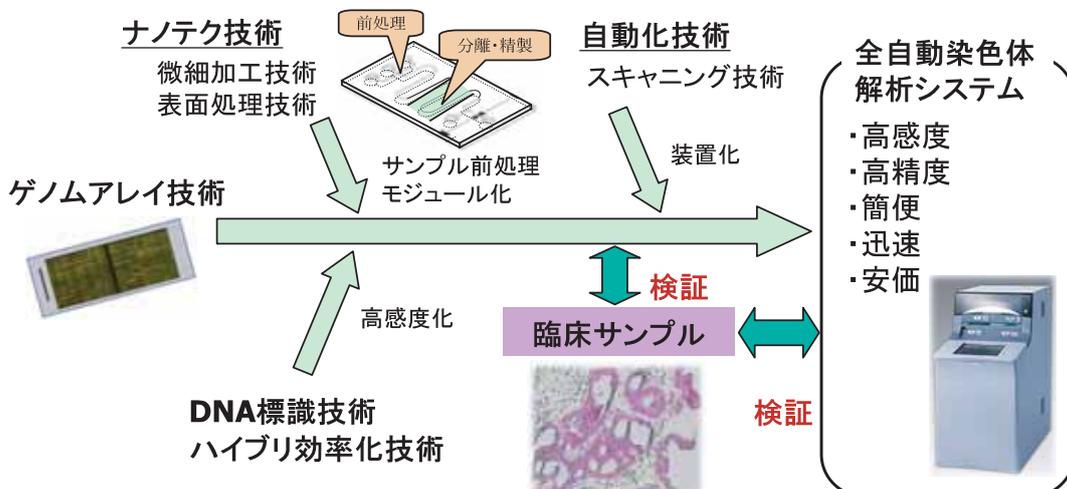


図1 染色体診断機器開発へのアプローチ

# 個別化医療の実現のための技術融合バイオ診断技術開発 バイオ診断ツール実用化開発

事業期間:平成18-20年度 平成18年度予算:3.3億円 助成事業(1/2)

## 背景・目的

バイオテクノロジー研究の進展により、遺伝情報と疾患の関係が着実に解明され、投薬前に患者の有する代謝酵素等の遺伝情報の診断により、医薬品の副作用予測が可能となりつつあり、また一部の患者が有する特定の分子に特異的に作用する薬効の高い分子標的薬が登場し、その投薬にあたっては事前に遺伝子診断をする必要がある等、個別化医療の実現の兆しが見えつつあります。一方でSNPs、mRNA、タンパク質等の遺伝情報を検出するための解

析ツールは研究では広く用いられていますが、個別化医療を行う臨床現場で活用するためには、サンプル前処理の効率化・迅速化、検出感度の向上、低コスト化、再現性の確保といった機器性能の飛躍的向上が求められています。本事業では微量サンプルから高感度・安価で再現性よく多様な遺伝情報を検出するためのバイオ診断ツールを開発し、臨床現場において有効性を検証することにより個別化医療の実現に寄与します。

## 個別化診断向けタンパク質発現プロファイル解析ツールの実用化開発

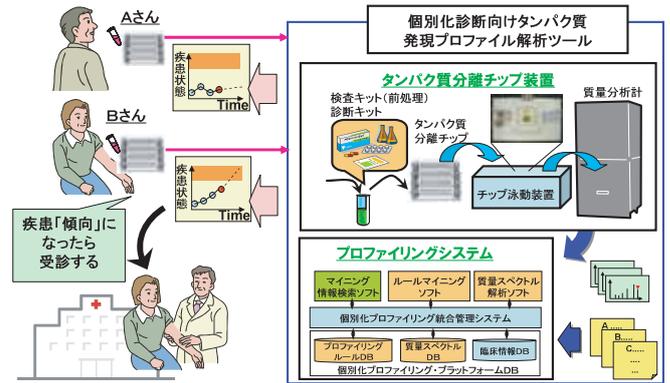
日本電気株式会社、株式会社MCBI、株式会社島津製作所

独自のナノテクノロジーを活かしたタンパク質分離チップと高感度の質量分析計および高精度プロファイル解析ソフトウェアの融合により、血液中の疾患マルチマーカーやタンパク質の修飾等のプロファイル解析を高精度と再現性で行う統合ツールを開発すると共に、本ツールのための再現性の高い血液前処理手法や検査・

診断キットの開発により、簡易・迅速かつ低コストで早期に病態を把握し個別化健康維持・医療を可能にする診断支援ツールを実用化します。さらに、心血管疾患と肝臓がんに対するバイオマーカーを対象に臨床現場での適用評価を行い、許認可用データ取得が可能なレベルの実用性実証を行います。

## トピックス

- ・臨床現場での高速タンパク質診断を可能に(1時間、1μL、低コスト)
- ・「個」に応じた診断ルールを提供するプロファイリングシステム



## 全自動集積型カートリッジによる遺伝子診断システムと末梢血疾病コンテンツの実用化

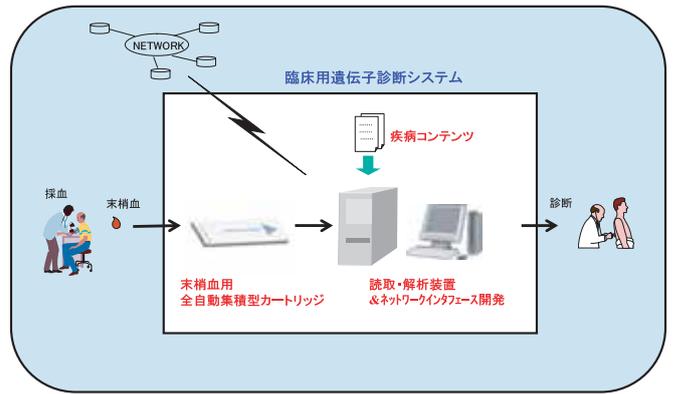
横河電機株式会社、株式会社DNAチップ研究所

末梢血からmRNAを抽出し、増幅及び蛍光ラベル化、DNAマイクロアレイによる解析に至るまでの全工程を全自動で行い、かつ、サンプルを容器外へ排出しない全自動集積型カートリッジ及び高感度読取装置による臨床用遺伝子診断システムの開発を行います。個別化医療実現は臨床現場で実用に耐えうる遺伝子診断機器の実現及び治療につながる疾病コンテンツの存在が大前提であるといっ

ても過言ではありません。その実現には機器の信頼性、安全性、簡便性、廉価そして迅速性が必須課題であり、治療に繋がり確度が高い疾病コンテンツが必要です。本事業では、医工連携により末梢血疾病コンテンツの実用化診断法を開発機器により検証し、現在臨床現場で強く求められている個人間の体質及び症状の違いによる薬剤選択の実現を目指し、個別化医療の実現に貢献します。

トピックス

- ・ 全自動集積型カートリッジによる臨床用遺伝子診断システム
- ・ mRNAを検体とした体質及び症状の違いによる薬剤選択コンテンツ



前処理装置を搭載した高感度遺伝子多型検出用バイオチップシステムの開発

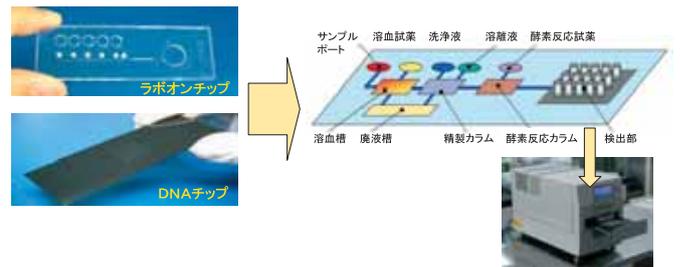
東レ株式会社

助成事業者保有の高感度DNAチップ技術やラボオンチップ技術を基盤に、種々の遺伝子多型情報を高感度、多項目で検出可能であり、かつ前処理工程が自動であるバイオチップシステムを開発します。このシステムにより、6時間以内に10項目以上の遺伝子多型を検査診断することが可能となり、集中治療室や一般病棟のベッド

サイドにおいて、遺伝子情報を迅速・簡便に得られるようになります。本研究は、臓器移植や救急集中医療における治療に直結する遺伝子多型情報を既に有している研究者との共同開発体制で進めることによって、臨床現場での早期の実用化を目指すものです。

トピックス

- ・ SNPsを含めた遺伝子多型を同時に多項目を1枚のチップで測定可能
- ・ 血液から遺伝子を抽出・精製・増幅・標識する機構を搭載



個別化医療のためのパーソナルプロテインチップの開発

学校法人片柳学園、シャープ株式会社、凸版印刷株式会社

疾患に関連する複数のタンパク質発現プロファイルを解析し、個別化医療に利用できるパーソナルプロテインチップの開発を行います。すなわち、患者サンプル由来タンパク質を高分離能、高再現性の高速全自動二次元電気泳動システムにより分離し、そのままの分離パターンでタンパク質を基板に写し取ったパーソナルプロテ

インチップを作製するシステムを開発します。また、次にパーソナルプロテインチップに患者血清や抗体カクテルを反応させ、疾患関連タンパク質を検出するシステムを開発を行います。本事業では、高速全自動パーソナルプロテインチップシステムの開発とこれを用いた脳腫瘍診断法を確立します。

トピックス

- ・ 迅速・小型・自動化機器の開発で、医療現場での検査、診断が可能
- ・ 薬効の個人差が大きい疾患に対応した個別化検査・診断ツール

パーソナルプロテインチップを用いて治療方法を選択



# 深部治療に対応した次世代DDS型治療システムの研究開発(F/S)

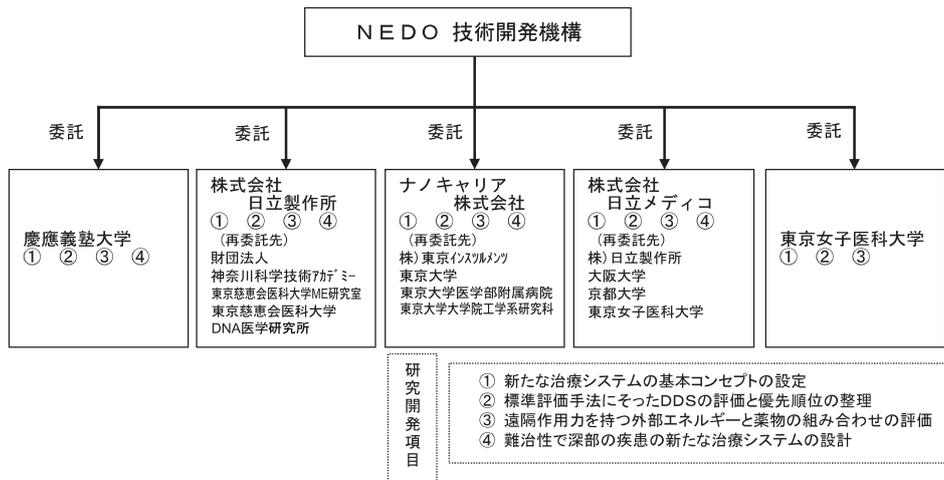
実施期間:平成18年度 平成18年度事業費:1.5億円

## 背景・目的

悪性腫瘍(ガン)は現在日本の死亡率の第一位となっており、また深部にある悪性腫瘍治療は未だ十分と言える状況でなく、ガン細胞の破壊・増殖抑制、対ガン免疫強化など、ガン細胞へのピンポイント治療すなわち最新のDDS(ドラッグデリバリーシステム)技術と医用エネルギー(超音波、放射線、磁場、光・レーザーなど)の融合での相乗

効果による画期的な治療システムの研究開発が急務となっています。本F/Sでは、DDS技術と医用エネルギーの中から最適組み合わせを探索し、H19年度より本格研究が予定されている次世代DDS型ガン治療の実現に向けての先導研究を目的としています。

## 実施体制



## 研究開発の概要

ドラッグデリバリーシステム(DDS)は、体内動態を精密に制御し、選択的かつ望ましい濃度 - 時間モデルのもとに薬物を作用部位に送り込み、薬物治療の最適化を実現することを目的とする薬物投与形態の総称です。優秀なDDSをもってしても、臨床において病巣のみを破壊できず、正常組織への副作用が生じているのが現状です。超音波、放射線、磁場、光・レーザーなど外部エネルギーを用いた治療システムを、DDSと融合することにより、リリース機能や局所濃度の向上、細胞内誘導の促進が期待されます。

本研究開発(F/S)では、DDS単独使用の技術的な限界を克服することを目的に、遠隔作用力を持つ前述の外部エネルギーと薬物の組み合わせの中で、難治性で深部の疾患(肺ガン・膵ガン等)に対する臨床への応用可能性及びニーズの明確な治療システムに対して、フィジビリティスタディを行います。

このような新たな治療システムの創造と普及により、ガン治療の低侵襲化による患者QOL(Quality of Life)の大幅な改善だけでなく、深部ガンの根治を可能にし、国民の健康寿命延伸並びに医療分野の産業振興に対して、大きな貢献を及ぼすものと期待されます。

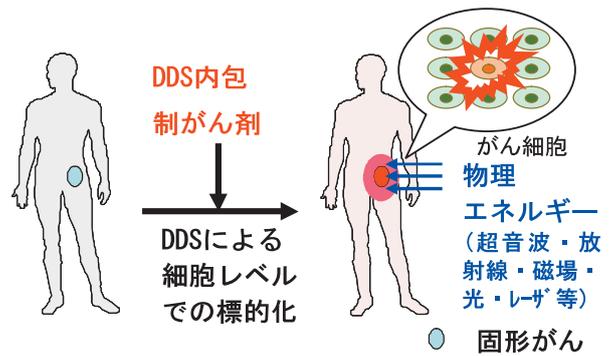


図1 次世代DDS型ガン治療

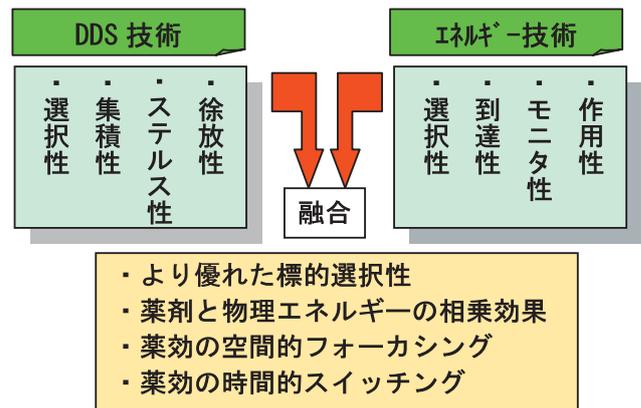


図2 DDS技術とエネルギー技術の融合システム

# 心筋再生治療研究開発

事業期間:平成18 - 21年度 平成18年度事業費2.9億円

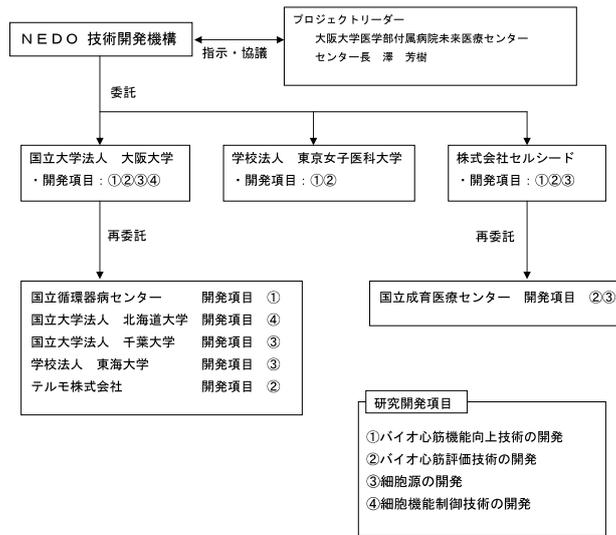
## 背景・目的

近年、食生活の欧米化並びに高齢化に伴い今後、虚血性心疾患に伴う重症心不全患者のさらなる増加が予想されています。本研究開発は、これまでの補助人工心臓や心臓移植などの置換型治療の問題点を克服できると期待されている再生型治療として注目を

集めている細胞シート工学を応用した心筋再生治療の早期実現を目指し、重症心不全患者の日常生活や社会復帰を支援し生活の質の著しい改善に資することとします。

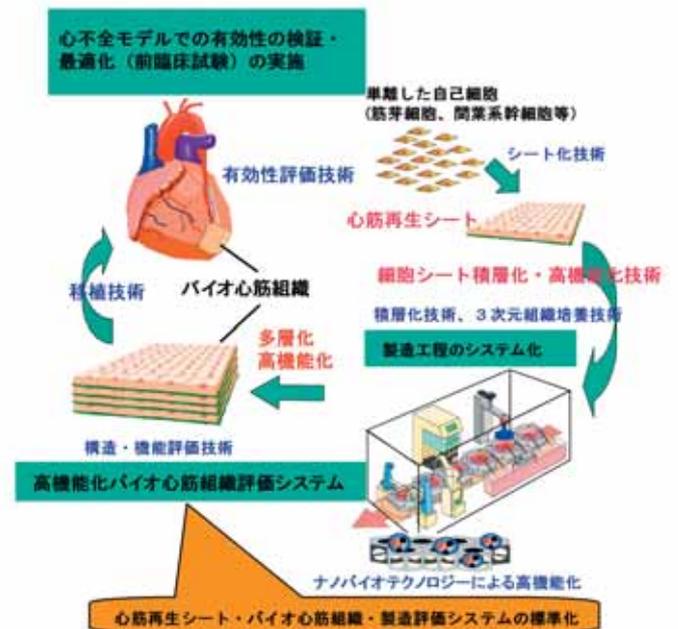
医療グループ

## 実施体制図



## 内容

これまで開発されている細胞シートでは、作製可能な厚みには酸素・栄養の透過性に起因する限界があります。本研究開発では、これまで開発されている細胞シートをさらに発展させ、シート状の細胞を積層化することにより内部に酸素や栄養を供給できるような血管網を有する厚い三次元的な心筋組織( バイオ心筋 )の作製技術の確立と安全かつ有効なバイオ心筋の製造工程のシステム化を行います。また、バイオ心筋を構成する細胞の形態、純度、機能、分化などを簡便、迅速かつ低侵襲で確認する技術や装置の開発、及び移植用バイオ心筋に適した細胞源・増殖因子の開発を行います。さらに、大動物による前臨床試験を行い長期的な有効性や安全性を評価し、臨床応用への基礎とします。



# 三次元複合臓器構造体研究開発

事業期間:平成18年 - 平成21年度 平成18年度事業費:1.9億円

## 背景・目的

悪性腫瘍の術後の大型欠損あるいは先天形態異常による複合組織欠損に対する再建の方法としては、マイクロサージャリーを用いた自家組織移植再建が用いられています。しかしこの術式は、ドナー部位に大きな侵襲が及ぶのに加えて、移植後の審美的・機能的問

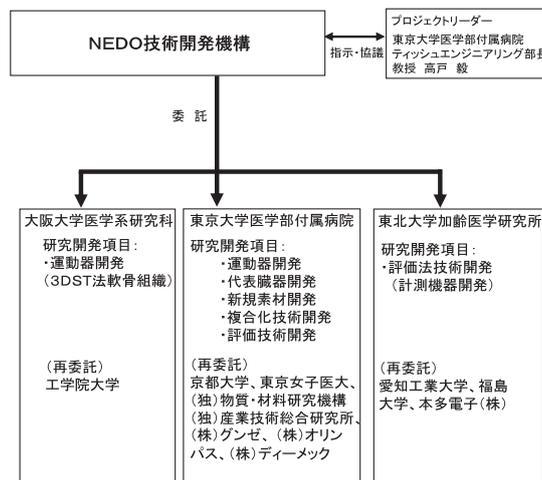
題が残り、患者側にとってまだまだ改善すべき余地は多いのが現状です。本研究開発では、形態的にも機能的にも生体に類似した三次元複合臓器構造体の実現を目的とします。

## トピックス

- ・本研究では、図1に示すような、共通横断的な要素技術(最新の材料・生物科学と三次元造型技術、非侵襲評価技術等)の集約により各種複合臓器構造体の開発を進めます。
- ・図2の体制図に示しましたように、産学独の緊密なる医工連携体

制を確保し、工学系機関と企業が主として開発する要素技術を、医療機関が評価する連携を早期に行える研究体制を確保することで、医療臨床現場における確実なる実用化の筋道につなげる事を目指します。

## 実施体制図



## 内容

従来のティッシュ・エンジニアリングによる再生組織を凌駕する、大きな体積を有し、生体に近い力学的強度、粘弾性を有し、血管系を始めとする付属器官なども含有した生体類似組織を構築する。そのために、再生組織への血管誘導化速度および自己組織化速度を向上させるとともに、従来の単層構造から三次元臓器様構造へと構築することにより、再生組織は運動器で構造体積が1L (10 cm×10 cm×10 cm)、体表臓器で厚さ10 mm以上、含有組織は従来の単一組織から3種類以上の複合組織含有化を実現します。加えてこれらの機能を有する生体類似組織を効率的に設計、製作、評価できる非侵襲計測・製作・評価技術を開発します。具体的には、臨床のニーズを踏まえ「運動器(骨、軟骨)」、及び「体表臓器(皮膚、皮下軟骨を含む)」の2分野に関して、運動器:大関節を含む荷重骨(大腿骨関節部)、体表臓器:形態、皮下構造が複雑な体表臓器(顔面凹凸部)に関する開発を行います。

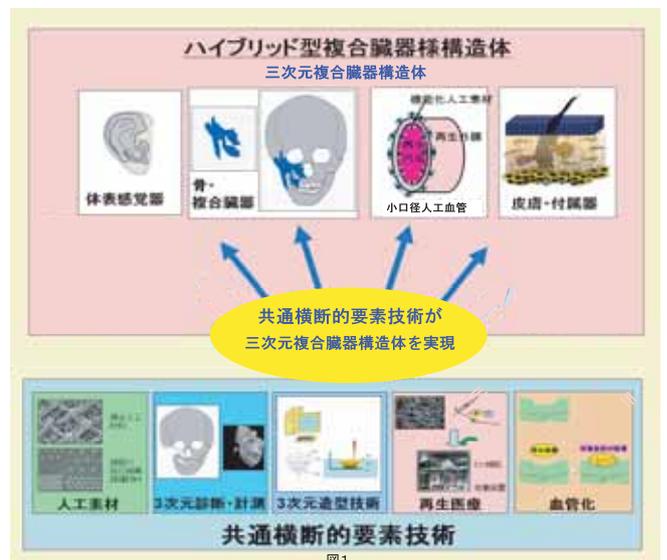


図1

# 微生物機能を活用した高度製造基盤技術開発

事業期間:平成18-22年度 平成18年度予算:15.7億円

## 背景・目的

資源枯渇やCO<sub>2</sub>等排出物の環境への影響が懸念されている中、一般にエネルギー消費が少なく、廃棄物も少ないといった特徴を有する、微生物機能を活用した有用物質の生産(バイオプロセス)技術の開発が環境調和型循環産業システムにおける製造技術基盤として必要とされています。

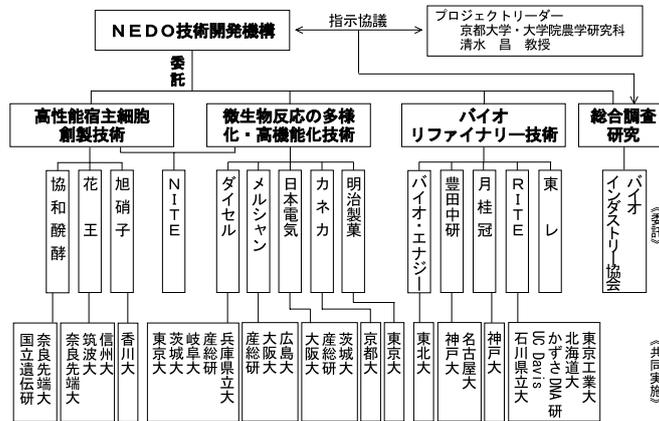
本プロジェクトでは、高性能宿主細胞の創製技術、微生物反応の多様化・高機能化技術やバイオマスを原料とした高効率生産技術(バイオリファイナリー技術)を確立することにより、エネルギー消費の低減、再生可能な資源であるバイオマスの利用等の達成を目指します。

## トピックス

- ・生産性向上に結びつく技術開発を目指し、基本計画の目標レベルを高く設定しています。
- ・実施機関ごとに、文献最高値を遙かに超え、且つ、基本計画目標に沿った最終目標・中間目標を設定して、技術開発に取り組んで

- います。
- ・我が国のオリジナル技術を伸ばすとともに、リスクではあるが波及効果の大きな技術開発を目指します。

## 実施体制図



## 内容

### (1) 高性能宿主細胞創製技術の開発

大部分が機能既知となるまでの遺伝子の多重削除により、設計どおりに遺伝子改変の効果が引き出されるように恒常性維持機能を低減させた微生物細胞に、特異的遺伝子発現制御機能を付与し、更に補酵素供給等の細胞ユーティリティ・機能を増強することにより、工業生産に適した高性能宿主細胞を創製し、有用物質の高生産を目指します。

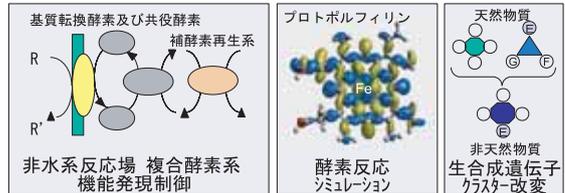
### 高性能宿主細胞創製技術の開発



### (2) 微生物反応の多様化・高機能化技術の開発

非水系生体触媒における細胞内反応場や複合酵素系の機能発現制御技術、酵素反応シミュレーション技術、生合成遺伝子クラスター改変技術等を開発します。これらを組み合わせてバイオプロセスの実用化適用範囲を拡大し、有用物質の高生産を目指します。

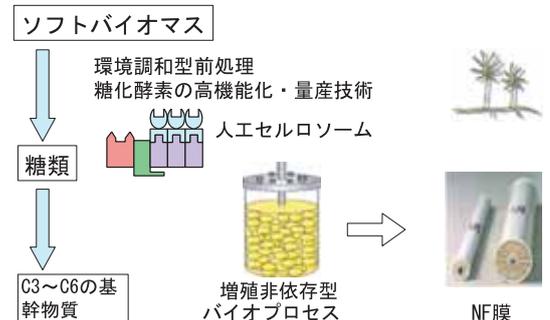
### 微生物反応の多様化・高機能化技術の開発



### (3) バイオリファイナリー技術の開発

草本系のソフトバイオマスの糖化技術、及び糖から基幹化合物(一連の化合物群を化学的に製造するための中心に位置する化合物)に導くための高効率糖変換技術を開発します。

### バイオリファイナリー技術の開発



### (4) 応用が期待される分野

有機酸・ヒドロキシカルボン酸等のバルク・ファインケミカルズ、抗生物質・ビタミン・医薬合成原料等のスペシャルティケミカルズ、産業用酵素、医薬向けポリペプチドなどの生産。

# 高機能簡易型有害性評価手法の開発

事業期間:平成18 - 22年度 平成18年度予算:4.8億円

## トピックス

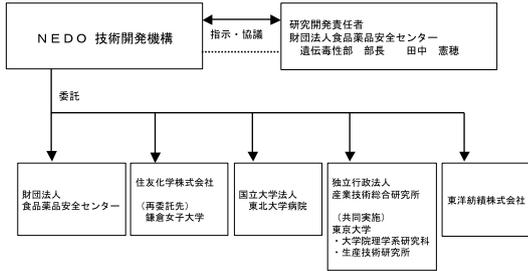
実績ある形質転換試験技術、最新の分子生物学的細胞シミュレーション技術、幹細胞分化誘導技術、生物発光技術といった各々最高レベルの技術要素を柔軟に組み合わせ、相乗効果を得ながら、発がん性、免疫毒性、催奇形性と、いずれも確立が難しいとされている

試験方法の確立に取り組みます。

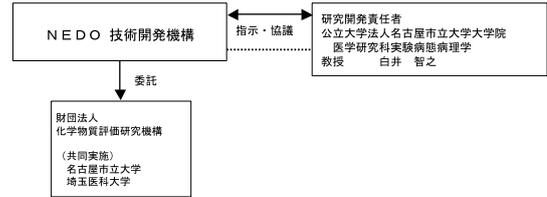
- ・短期動物試験における精度良い発がん性予測を目指す
- ・プロジェクトで構築したデータベースは将来公開予定

## 実施体制図

### (1) 培養細胞を用いた有害性評価手法の開発



### (2) 遺伝子発現解析技術を用いた発がん性予測試験手法の開発



## 内容

環境と調和した健全な経済産業活動と安心・安全な国民生活の実現を図るためには、化学物質のリスクを評価し、適切に管理する社会システムを構築することが必要です。このため、化学物質のリスクの総合的評価管理を行うための手法と知的基盤整備を目標とした化学物質総合評価管理プログラムを進めています。

化学物質のリスク評価においては、細菌等を用いた簡便な試験

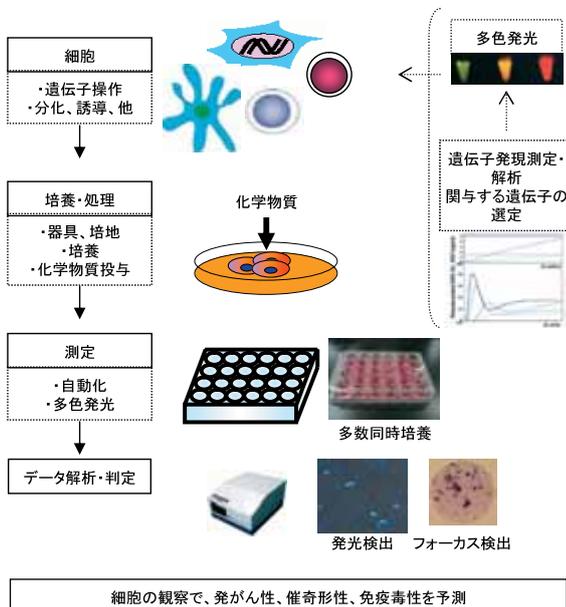
や動物を用いた長期間の毒性試験によって評価の基礎となる有害性情報を取得していますが、このような簡易試験で得られる情報の種類は限られており、また長期毒性試験についてはその費用や効率が課題として指摘されています。これらを解決するために、以下の2つのプロジェクトに取り組みます。

### (1) 培養細胞を用いた有害性評価手法の開発

培養細胞を用いた手法が注目されており、近年急速に発展してきた生命科学の手法と組み合わせることによって、短期間で精度よく効率的に有害性情報を取得する簡便な試験系を実現できる可能性が開けてきています。

本プロジェクトは、最新の技術を応用した高機能で簡易な培養細胞試験を開発し、化学物質のリスク評価管理の効率的な実施に貢献します。

#### 培養細胞を用いた有害性評価手法の開発



### (2) 遺伝子発現解析技術を用いた発がん性予測試験手法の開発

短期動物実験から遺伝子発現解析によってラット肝臓の発がん性を予測する手法で著しい進歩が見られており、その応用の拡大も期待されています。

本プロジェクトは、短期動物試験にトキシゲノミクス手法を応用した精度良い発がん性予測手法を確立し、化学物質のリスク評価管理の効率的な実施に貢献します。

#### 遺伝子発現解析技術を用いた発がん性予測試験手法の開発



# ナノ粒子特性評価手法の研究開発

事業期間:平成18 - 22年度 平成18年度予算:3.7億円

## 背景・目的

本研究開発では、工業ナノ粒子が人の健康と環境に及ぼすかも知れない潜在的な影響の可能性に関する知見の収集・整備に努める一方で、リスク評価に必要な物理化学特性をはじめとした工業ナノ粒子のキャラクタリゼーション手法、環境濃度、環境放出発生源、

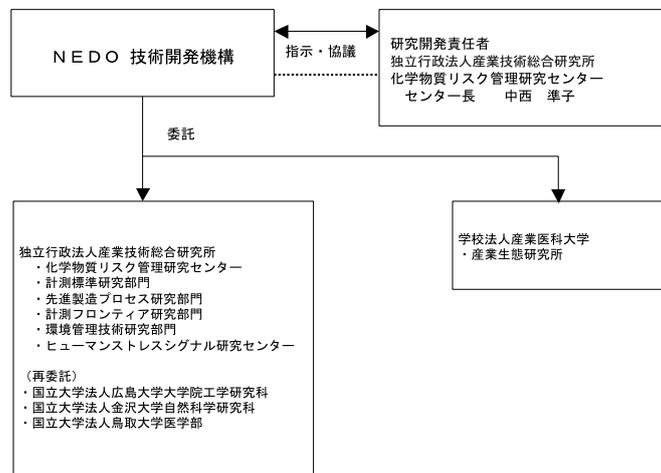
環境中の運命と挙動等の解析技術を含む暴露評価手法、及び基礎的な有害性評価手法を開発するとともに、これらを用いた工業ナノ粒子のリスク評価手法を確立します。

## トピックス

ナノ粒子のキャラクタリゼーション技術開発を中心に、これに基づく毒性評価、リスク評価に到る、高いレベルの個別技術が有機的

に連携した総合的研究開発を、国内で最先端の要素技術開発力を持つ研究組織を統合して推進する。

## 実施体制図



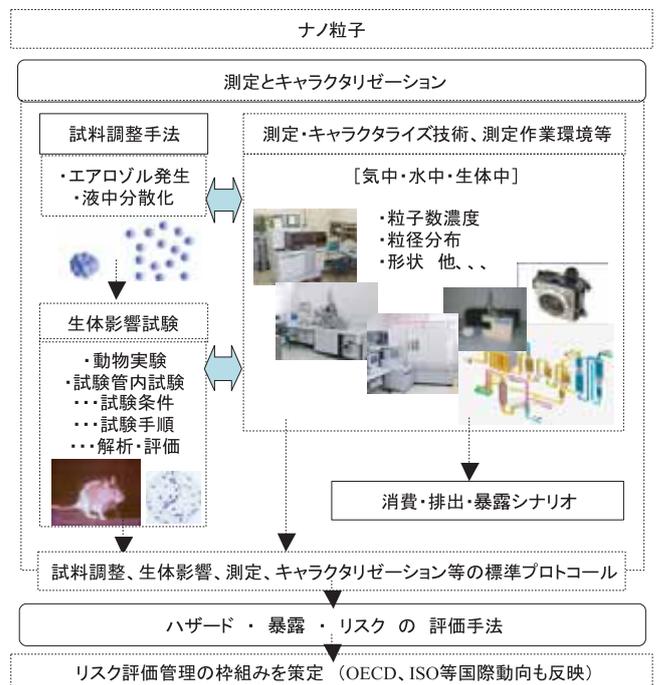
化学物質管理技術グループ

## 内容

ナノメートルスケールの物質は、同じ化学的成分を持っているバルク状態にある物質とは異なった特性を現しうることが知られており、世界各国で積極的な研究開発が進められています。一方、このような新しい技術の応用が人の健康と環境の面で新たな課題を引き起こす場合もあることが過去の事例から示唆されています。工業的に製造されるナノ粒子(工業ナノ粒子)が人の健康や環境に及ぼす影響についてはまだ明らかにされていませんが、最近欧米を中心にこの課題に対する関心が高まり、国際的な検討が始まったところです。

本プロジェクトでは、ナノテクノロジーの便益を最大限に引き出していくために必要な、国際的に活用できるリスク評価・管理手法を確立することを目的とし、カーボンナノチューブ、フラーレン、酸化チタン等の工業ナノ粒子の有害性評価、暴露解析、リスク評価等の基盤となるキャラクタリゼーション手法、環境濃度、環境放出発生源、環境中の運命と挙動等の解析を含む暴露評価手法、及び基礎的な有害性評価手法を開発するとともに、これらを用いた工業ナノ粒子のリスク評価を行って適正に管理するための提言を取りまとめる。

### ナノ粒子特性評価手法の研究開発



# 緊急アスベスト削減実用化基盤技術開発

実施期間:平成18年度 平成18年度事業費 約3.3億円

## 背景・目的

平成17年6月、民間企業によって、従業員や周辺住民等へのアスベストによる健康被害が公表され、その深刻さが甚大であることが明らかになりました。

アスベストは、天然に産する繊維状結晶鉱物(クリソタイル(白石綿)、アモサイト(茶石綿)、クロシドライト(青石綿))の総称で、耐熱性、耐酸性、耐摩耗性が優れることから、住宅の吹き付け材、化学プラント等の配管シール材、自動車ブレーキの磨耗材などの工業製品に使用されてきました。アスベストは、昭和25年ごろからカナダなどから輸入がスタートし、これまでに推計蓄積量970万トンが輸入されています。昭和47年ILO、WHOがアスベストの癌原性を公表してから、昭和50年に国内では吹き付け作業の禁止、平成16年から、建材、接着剤、ブレーキパッドなどの製造、使用が禁止されました。現在、代替製品が未だ十分な性能を有しないものについては、一部のシール材、絶縁材料等、使用・製造されているものもありますが、平成20年を目処に全面禁止を目指しています。

今後、数十年にわたって、住宅等の解体等により大量のアスベストが排出されると考えられ、今後も健康被害が継続する可能性があるため、経済産業省はじめ関連機関による対策が進められようとして

ています。

このような状況を背景に、特に緊急性が高い、以下の領域の技術開発を強く促進することを目的に、本事業を実施することとしました。まず手がけなければならないのは、アスベストが住宅や学校、工場などのどの場所で使用されているのか、アスベスト含有製品からのアスベスト飛散がないのかなど、環境中のアスベストを探知・計測する技術の開発です。アスベストの探知・計測技術には位相差顕微鏡やX線回折などを用いる手法がありますが、混合物系への対応、高感度検出、非接触計測、小型軽量化、簡便な取り扱いといった従来以上の性能・機能が求められ、高度な技術的ブレークスルーが求められているといっても過言ではありません。

もちろん、30年以上の使用を経た住宅、プラント等に使用されたアスベストを含む建材等が今後大量に排出されることが予想され、これまでよりも効率的にアスベストを分離・回収、無害化できる革新的な技術を開発する必要があります。

さらには、工業製品については、一部のシール材、家庭用品等では代替製品が開発できていないものも存在しており、実証試験を含めた代替製品開発を行うことが急がれています。

## オンサイト(現場)で、簡易、迅速にアスベスト含有製品を探知・計測できる技術

### 1 簡易偏光判定装置(PVS)の改良による建材中アスベスト検出技術の研究開発

株式会社レアックス

偏光判定法の改良により、以下の技術開発を行います。

アスベスト鉱物種の判定

微細繊維の判定向上

画像処理技術

簡便性の向上等の改良を行い現場スクリーニング装置の開発。

### 2 水溶性塩基染料の吹き付けによるアスベスト有無の簡易判別法

東北大学

水溶性染料により、建材中のアスベストとキレートを合成することにより、簡便・迅速にアスベストの有無を肉眼で判別できる技術を確立します。



検出・分析技術

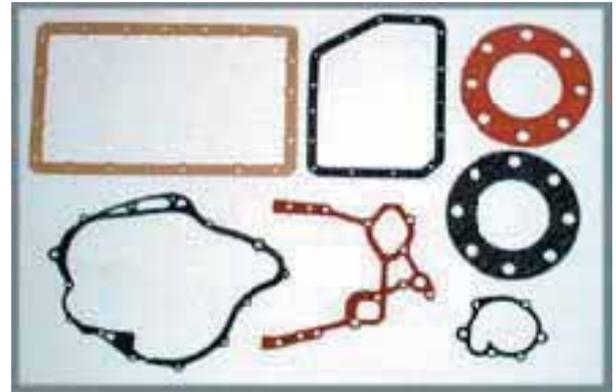
## ・非建材等の代替製品に係る実証技術・安全性試験

### 1 シール材の非石棉代替製品に関する高温寿命推定実証技術の研究開発

日本バルカー工業株式会社  
 ガasketやパッキンに用いる膨張黒鉛に無機素材や無機繊維を混合、整形させることで、高温下での耐酸性を検討し、長期寿命を推定する技術を確立します。

### 2 高温用非アスベストガスケット・パッキンの開発

独立行政法人産業技術総合研究所  
 ジャパンマテックス株式会社  
 丸善石油化学株式会社  
 粘土材料により膨張黒鉛製のガスケット等をコーティングさせ、耐熱性、耐久性、シール性の面で、アスベスト製品と同等の性能を有する製品を創成し、実証試験で確認します。



代替製品開発

## ・建材等の解体・除去、回収、無害化、リサイクルを安全、効率的にできる技術

### 1 オンサイト式(移動式)溶融・無害化处理システムの研究開発

北陸電力株式会社(再委託:東北大学、富士電機サーモシステムズ)  
 アルカリ融剤と誘導加熱によりアスベスト含有保温剤の低温溶融化及び無害化处理が行える、オンサイト式(移動式)システムを開発します。

### 2 吹き付けアスベスト無人化除去・回収工法の実用化に関する研究開発

大成建設株式会社  
 主として解体する建築物を対象に、吹き付けアスベストの剥離・除去に対して、高圧水噴射ガンを装着したロボットにより行い、その後のアスベストの回収も無人化できる、遠隔操作システムを開発します。

### 3 吹き付けアスベストを安全に剥離・圧縮・梱包できるクローズ型処理システムの研究開発

株式会社竹中工務店  
 主として、再使用する建築物を対象に、3次元マニピュレータとTV画像を用いて、出隅、入隅、ダクト周りなどの細かい除去が可能となる装置を開発します。この作業は、閉鎖されたクローズ型装置内で行います。



除去・回収技術

# 生体高分子立体構造情報解析

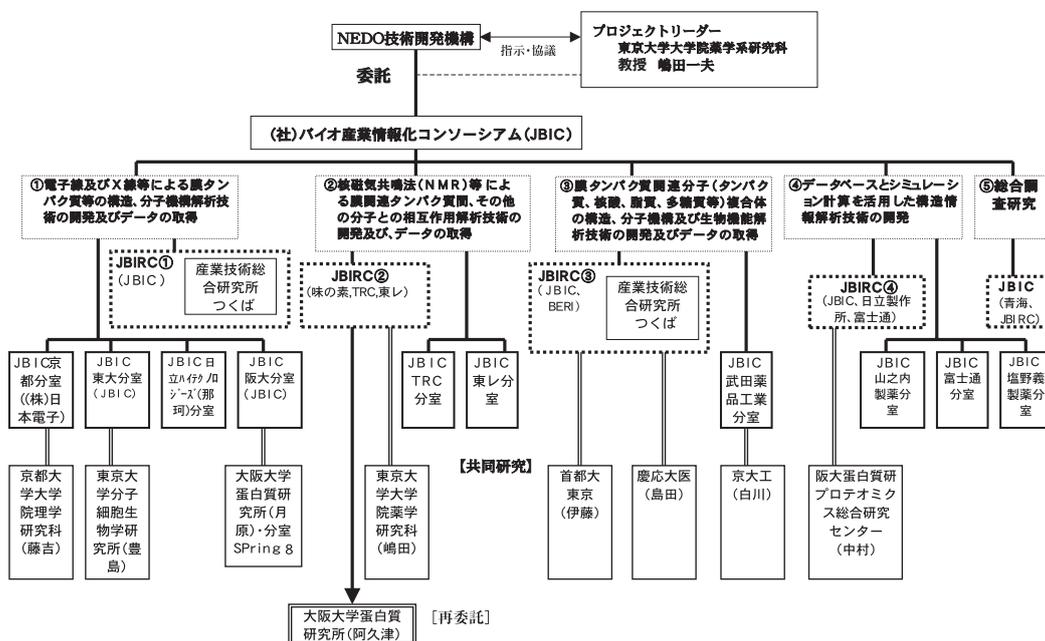
事業期間:平成14 - 18年度 平成18年度予算:10.9億円

## 背景・目的

遺伝子機能の中で重要な役割を担うタンパク質の機能を解明することがポストゲノムの重要な課題となっています。タンパク質の中でも特に重要な機能を持ち、役割を果たしているのが、研究の充分に進んでいるとは言えない膜タンパク質やそのリガンド複合体です。これらについて立体構造や機能の分子機構、分子間相互作用を高精度で明らかにするとともに、構造情報解析技術の確立を

目的として、高精度モデリング技術やシミュレーション技術の開発を併せて行います。更に、このような技術を駆使して、膜タンパク質やそのリガンド複合体等の構造と、その生理的な役割を明らかにしていきます。この研究で得られた成果は、創薬や新産業の創生に役立ちます。

## 実施体制図



## 内容

### (1) 電子線及びX線等による膜タンパク質等の構造、分子機構解析技術の開発及びデータの取得

細胞の情報伝達において最前線で機能している膜タンパク質の立体構造とその機能発現の分子機構の解析を目指して、構造解析に必要な膜タンパク質の大量の発現、精製、結晶化及び構造解析の開発を行います。構造解析においては、2003年のノーベル賞対象となったアクアポリンなど、膜タンパク質構造解析に使われた極低温電子顕微鏡を開発しました。さらに、この極低温電子顕微鏡の一層の小型化を図り、ソフト面では結晶化の困難な膜タンパク質でも構造解析が可能な単粒子解析法、及び細胞内での膜タンパク質の複合体をそのまま解析できる電子線トモグラフィー法を開発中です。(図1)また、SPring-8(放射光施設)を用いた最先端X線解析技術の開発を行います。と共に、電子線結晶学やX線結晶学、新しい結晶化技術などを総合的に用いて膜タンパク質の立体構造を解析します。

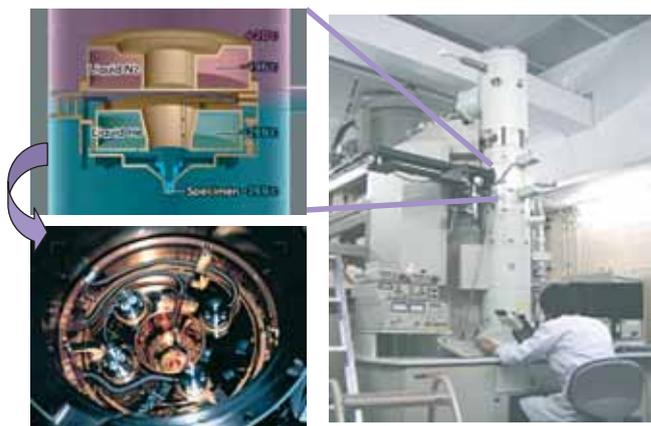


図1 極低温電子顕微鏡

(2)核磁気共鳴法(NMR)等による膜関連タンパク質間、その他の分子との相互作用解析技術の開発及びデータの取得

タンパク質が膜タンパク質などと結合する時に、その結合した部分がどこであるかが分かれば、創薬開発の設計に役立ちます。核磁気共鳴法(NMR)は、結晶化せずに溶液中でタンパク質の構造を解析でき、結合部分の構造や結合の強さを知るのに有効です。しかし、従来は、巨大な分子であるタンパク質や他の分子と結合したタンパク質は簡単には解析することが出来ませんでした。そこで、この問題を解決するためにNMRの新技术である「交差飽和法(Cross Saturation)」(図2)を開発しました。この手法を用いると、タンパク質の大きさに関係なく結合部分がどこであるかを知ることができます。

更に、タンパク質複合体ではその相互作用に直接寄与するのは側鎖原子であることに着目し、150Kを越えるタンパク質複合体の相互作用部位を迅速に決定する測定法を開発しました。

また、一方で固体状態での膜タンパク質や他の分子と結合した膜タンパク質の立結合部分の構造や結合の強さを解析できる固体NMR技術の開発も行うなど、色々な角度からNMR技術の可能性も追求しています。

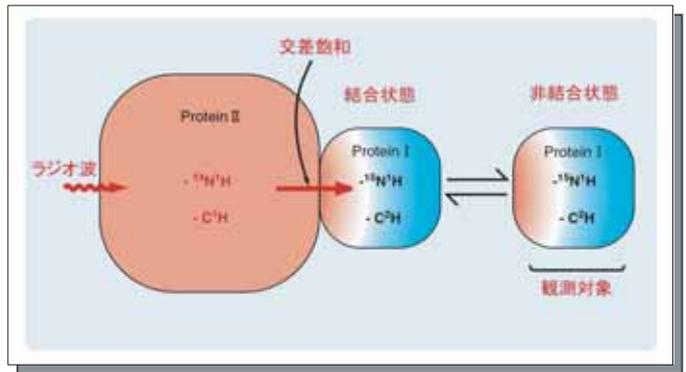


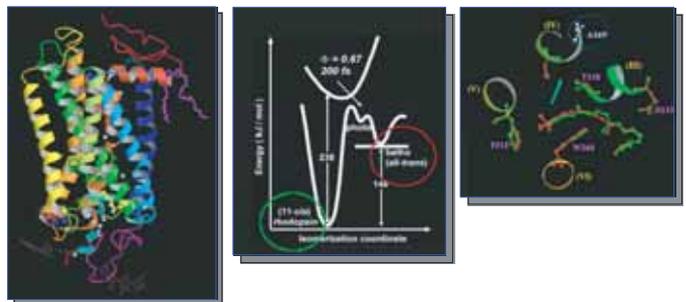
図2 NMR交差飽和法

(3)膜タンパク質関連分子(タンパク質、核酸、脂質、多糖質等)複合体の構造、分子機構及び生物機能解析技術の開発及びデータの取得

多様な生体内情報伝達経路で重要な役割を担うGタンパク質共役系における膜タンパク質及び複合体の構造・機能を明らかにして行きます。神経伝達物質受容体から細胞内への情報伝搬に係わる機能解析として、代謝型グルタミン酸受容体の細胞内での発現とシナプチックタンパク質解析を行いました。

また、動脈硬化の発症に深く関わるコレステロール代謝制御レセプターであるLOX-1(悪玉コレステロール)等についてNMRおよびX線結晶構造解析により、それぞれのレセプターの構造および、レセプターのリポタンパク質への結合様式を解明しました。

GPCRの内、唯一立体構造を解明しているロドプシンについては、精密な構造解析を進め、光異性化反応に伴う構造変化が明らかになりました。(図3)ロドプシンについては、複合体の結晶化についてさらに追求し、創薬標的Gタンパク質の構造解析を行います。さらに、リガンド要求型のGタンパク質の立体構造を、NMR等を用いて解析することで、具体的な構造・機能を明確にして創薬に有用な情報を得ます。



ロドプシン(2Å) → バソロドプシン

図3 光受容タンパク質ロドプシンの構造解析の精密化と励起型の結晶化

(4)データベースとシミュレーション計算を活用した構造情報解析技術の開発

数理統計学に基づいて高効率の分子構造探索エンジン(図4)を新たに開発して、高精度のシミュレーション計算を行い、自由エネルギーが相対的に低く実現確率の高い構造を得ることによって、ホモロジーが低い部位に対する立体構造モデリング、低分子化合物とのフレキシブルドッキング等に応用し、タンパク質の分子認識をエネルギー理論の面から評価してきました。このようなツールは、実験による実証を行っております。また、現在、100万種類の化合物、100種類のタンパク質の3次元データベースを構築し、相互作用行列の作成によりドッキング計算の高速化を図っております。今後、さらにデータベースを充実させ、本格的in silicoスクリーニングに用いる予定です。



図4 分子構造検索エンジン  
mypresto( Medicinally Yielding Protein Engineering SimulaTOR )

# モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発 研究用モデル細胞の創製技術開発

事業期間:平成17 - 21年度 平成18年度予算:7.1億円

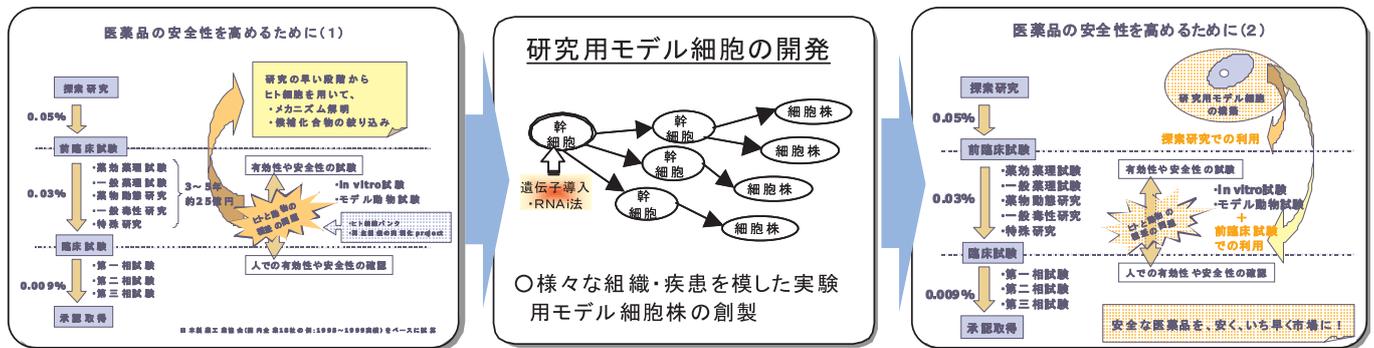
## 背景・目的

製薬産業界では、ライフサイエンス研究により蓄積されたゲノムの塩基配列情報や遺伝子発現情報、タンパク質の立体構造情報など、様々な情報を活用するゲノム創薬によって創薬プロセスの効率化し、医薬品を迅速かつ安価に上市することが期待されております。

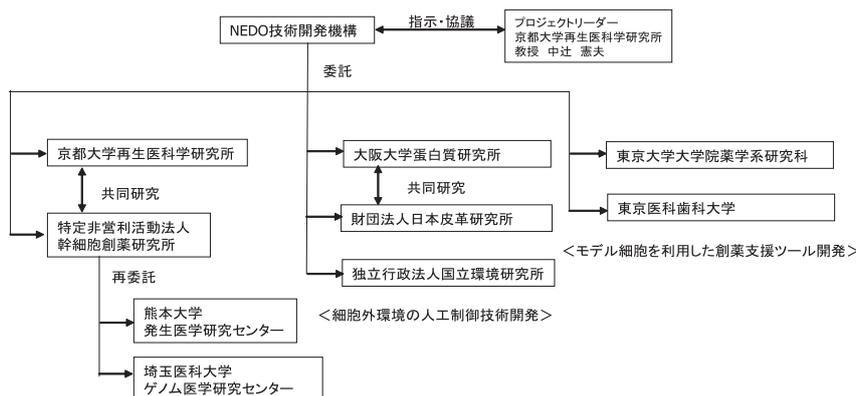
しかしながら、投入する研究開発が年々増加しているにもかかわらず、上市される医薬品の数はむしろ減少しており、ゲノム創薬におけるギャップが生じております。これは、近年のポストゲノム研究の進展により見出された創薬ターゲット候補から真のdruggablegeneを絞り込むことが困難であることや臨床試験以前での新薬の安全性評価及び薬理評価の制度が十分でないことが一因と考えられます。創薬プロセスの後期である臨床試験において薬剤候補がドロップアウトしてしまうと、それまでに投入した開発費が回収困難となってしまうことから、創薬プロセスの早い段階から効率的に創薬ターゲットや医薬品候補を絞り込むための新規な技術の開発が重要です。

遺伝子機能の解明や新薬の安全性や効果を評価する際には、従来、マウスやウサギなどの動物や長期間にわたって培養されている株化されたヒト細胞を利用して評価を行っています。しかし、これらの細胞とヒト生体内の細胞は異なった性質を持っているため、実際に生体内で起こる反応を高い精度で予測することは困難です。このため、臨床試験において安全性や薬効の点で開発を断念せざるを得ないケースが多々あり、実際の生体内の細胞に近い状態の細胞を用いた評価系の確立が望まれております。

本プロジェクトでは、無限に増殖できるとともに、あらゆる細胞組織に分化できる多能性を有するヒトES細胞(ヒト胚性幹細胞)由来の、均質な遺伝的背景を有したモデル細胞を利用することによって、前臨床試験の段階で臨床試験に進めるかどうかを、新薬の安全性と薬効の観点から、より確実に判断することを可能とする有用な研究用モデル細胞の構築を行います。



## 実施体制図



## 内容

### (1) ヒトES細胞の加工技術開発

外来遺伝子の導入や内在性遺伝子の改変、siRNAによる遺伝子機能抑制などの手法を利用し、研究用モデル細胞として有用な性質をあらかじめヒトES細胞に持たせるための加工技術の開発を行います。

### (2) ヒトES細胞の分化誘導制御技術開発

特定の組織系統への分化誘導に重要な役割を果たす外因性因子や増殖因子、加工された特性等を利用して、ヒトES細胞を特定の経路に沿った分化誘導を制御する技術の開発を行います。また、平成18年度から新たに、生体内における細胞外環境を人工的に再構築し、細胞の生存する空間を制御することによって、目的とする

特定の細胞への分化誘導を制御する技術等の開発に着手します。

### (3) 研究用モデル細胞の構築技術の開発

開発した技術を利用して、ヒト生体内において薬物候補物質が示す反応を高い確率で予測することを可能とし、遺伝子機能の解明や新薬の安全性と創薬研究の効率化のための基盤研究に重要な研究用モデル細胞を構築します。平成18年度から新たに、構築した細胞を利用し生体組織が有する機能をデバイス上に再構築することによって、より生体内の反応に近い条件下で、有効性を示す候補物質の探索や、毒性試験を簡便・迅速にスクリーニング可能な創薬支援ツールの開発に着手します。

# モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発 細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発

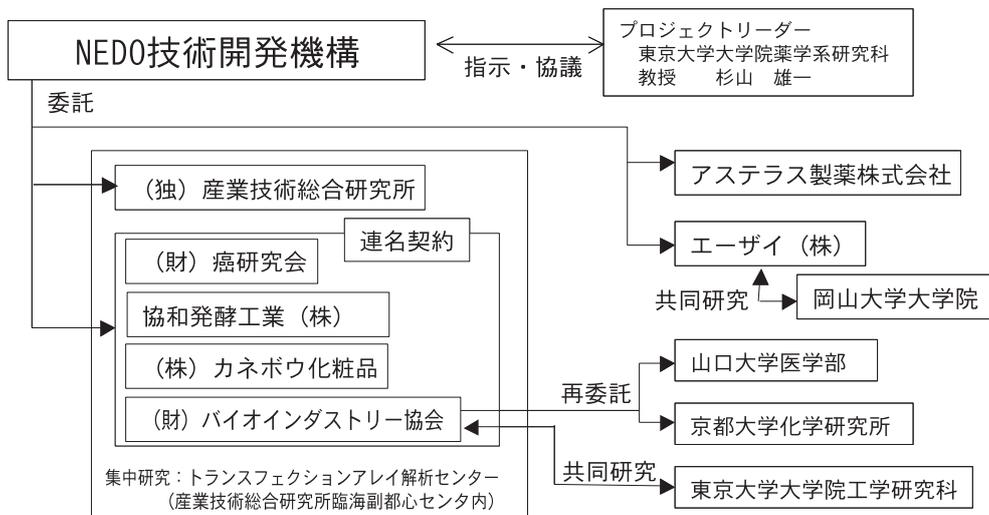
事業期間:平成17 - 21年度 平成18年度予算:3.3億円

## 背景・目的

製薬産業界では、ライフサイエンス研究により蓄積されたゲノムの塩基配列情報や遺伝子発現情報、タンパク質の立体構造情報など、様々な情報を活用するゲノム創薬によって創薬プロセスの効率化し、医薬品を迅速かつ安価に上市することが期待されている。しかしながら、投入する研究開発が年々増加しているにも関わらず、上市

される医薬品の数はむしろ減少しており、ゲノム創薬におけるギャップが生じている。本事業では、このギャップを埋めることを目的として、正常細胞と疾患細胞の比較から導き出される変動遺伝子の中から、創薬ターゲットを高い信頼性で選別・同定を可能とする解析ツールを開発することを目指しています。

## 実施体制図



## 内容

本研究開発は、刺激に対して細胞が示す応答を利用して、表現型と遺伝子発現情報の相関性から有望な創薬ターゲットの同定を可能とする解析ツールを開発するため、以下の技術開発を行います。

### (1)細胞モニタリング技術開発

DNAチップ解析の結果等から示される多数の変動遺伝子の相互関係を解析するため、多数の細胞に同時に異なる遺伝子や遺伝子発現レポーター等を高効率で導入する技術を開発するとともに、与えた刺激に対して細胞が示す反応の時系列計測を行う技術の開

発を行う。

### (2)細胞情報解析技術開発

細胞状態のモニタリング解析によって得られる種々の情報を整理・統合し、その中から必要な情報を引き出し、疾患と変動遺伝子の相関性を解析する技術の開発を行う。

### (3)創薬ターゲット同定技術開発

開発した技術を活用し、有望な創薬ターゲット遺伝子を信頼性高く、高効率に同定可能な技術の開発を行う。

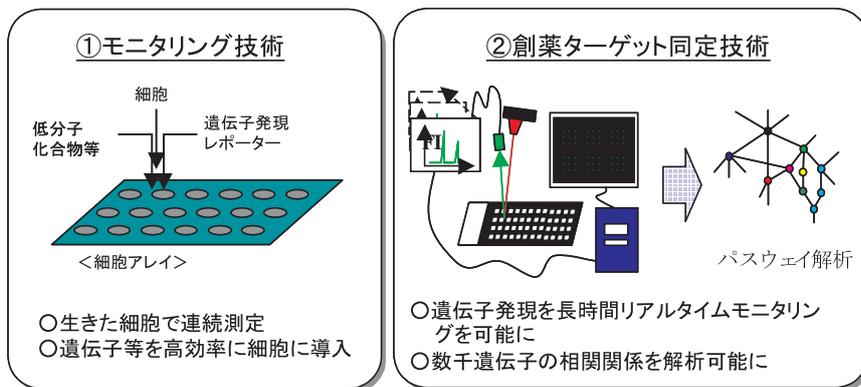


図1 細胞アレイを用いた遺伝子機能解析技術開発

ゲノム創薬、  
再生医療、  
テーラーメイド医療  
などの実現に寄与

# 細胞内ネットワークのダイナミズム解析技術開発

事業期間:平成14 - 18年度 平成18年度予算:7.0億円

## 背景・目的

ポストゲノム研究では、「複雑な遺伝子発現制御、代謝反応、信号伝達などのネットワークを統合システムとして理解し、生命の高次機能を解明する」ことの重要性が指摘されており、次世代を先取りした新しい解析技術の開発と、その効率的な産業化の実現が重要とされています。そこで本研究開発では、生体組織の構築・機能発現の基になる細胞内生体分子のネットワークの時間的・空間的な

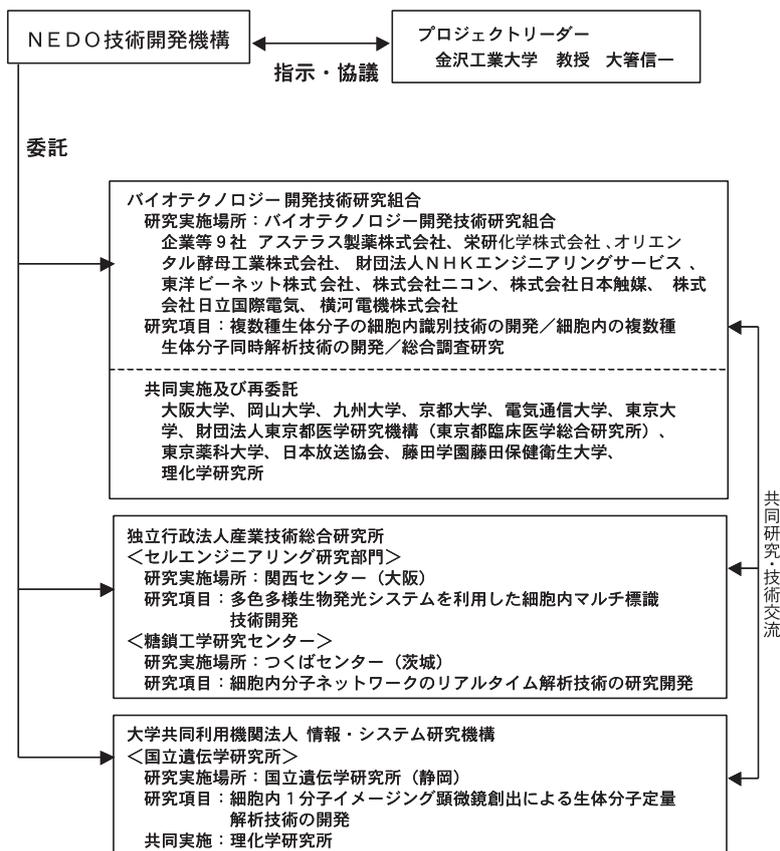
動的変化を生きた細胞内で効率的に計測し機能解析を可能にする技術の確立を目指すとともに、細胞内ネットワークに関する有意義なデータを取得することを目的として研究開発を進めています。本プロジェクトで得られる成果は、新たな作用機序を持つ画期的な新薬の開発や診断機器開発へ活かされるものと期待されています。

## トピックス

- ・産業技術総合研究所(関西センター)と東洋ビーネットは、3種類の同時遺伝子発現解析可能な発光タンパク質を世界で初めて開発し、東洋ビーネットが試薬キットとして発売(平成16年12月)
- ・横河電機は、3Dリアルタイム顕微撮像システム開発の成果を自社製品に組み込み、高速・高感度共焦点顕微鏡システムとして発売(平成17年6月)
- ・国立遺伝研は理研・免疫・アレルギー科学総合研究センターと共同で、抗原提示細胞からT細胞への情報伝達(免疫応答の開始)のメカニズムを、1分子イメージング顕微鏡システムを用いて解明。

- 免疫応答の開始が免疫シナプスの形成時ではなく、それより早いマイクロクラスター形成時であることを発見し、Nature Immunologyに発表(平成17年12月)
- ・理研は、積み荷タンパク質のゴルジ体内輸送機構が槽成熟モデルに従うことを、3Dリアルタイム顕微撮像システムを用いて証明することにより、十数年にわたる輸送機構論争(小胞輸送モデルか槽成熟モデルか)に決着を付け、Nature電子版に発表(平成18年5月)

## 実施体制図



内容

(1) 複数種生体分子の細胞内識別技術の開発

生細胞内解析対象ネットワークに関係する生体分子の識別技術(生体分子標識技術)及び標識された生体分子の細胞内発現、細胞外調製・細胞内導入技術(標識生体分子の細胞内調製・導入技術)の開発を行っています。

生体分子標識技術開発

- ・発光タンパク質:3種以上のルシフェラーゼによる同時併行遺伝子発現モニタリング技術等
- ・蛍光抗体:蛍光タンパク等と抗標的タンパク質抗体断片の融合体から成る2つのプローブ間の蛍光エネルギー移動によるシグナル伝達過程の検出技術
- ・蛍光基質:ポリペプチド末端に疎水場検出有機蛍光試薬を結合させ、リン酸化・脱リン酸化等による蛍光変化を検出する技術(図1)
- ・シリコンナノ粒子:蛍光の退色や点滅が無いシリコンナノ粒子の製造・プローブ化技術

標識生体分子の細胞内調製・導入技術開発

- ・細胞内発現制御:複数種cDNAの生細胞内同時導入、発現量自在制御技術、及び人工染色体を利用した同技術
- ・セミインタクト細胞利用:細孔を有する同細胞を用いた細胞内生命現象素過程の可視化・再構成技術、及び同細胞の自動調製・アッセイ装置開発(図2)
- ・カチオン性ポリマーによる細胞内導入:ポリエチレンイミンによるカチオン化を用いたタンパク質等の細胞内導入

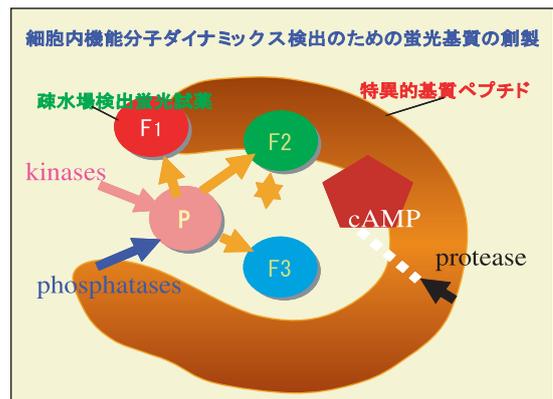


図1 蛍光基質標識

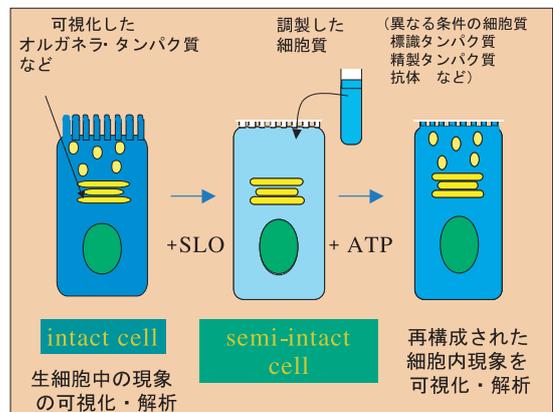


図2 セミインタクト細胞による細胞内現象の可視化・再構成

(2) 複数種生体分子同時解析技術の開発

生体分子解析装置を開発し、それを用いてシグナル伝達、輸送などの生命現象の解明を試みます。

・3Dリアルタイム顕微鏡システム

ニポウディスク方式の共焦点スキヤナー技術と高感度・HARP(High-gain Avalanche Rushing amorphous Photoconductor)撮像管技術を組み合わせた高速高精細3Dリアルタイム顕微鏡システムの開発(図3)

・1分子イメージング顕微鏡システム

薄層斜光照明法によりノイズ光を低減した1分子イメージング技術に基づく顕微鏡システムの開発

・細胞固定技術

小孔への細胞固定により、シグナル伝達に伴う細胞内物質濃度変化等の計測を可能とするツール開発

(3) 応用が期待される分野

- ・創薬化合物スクリーニング用標識試薬
- ・体外診断薬
- ・研究機器
- ・細胞内高度可視化診断システム 等

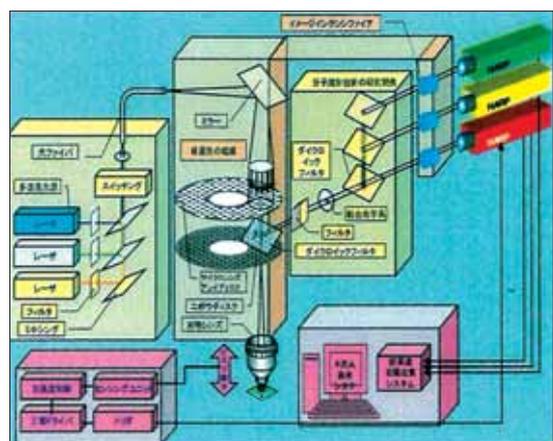


図3 高速高精細3Dリアルタイム顕微鏡システム

健康グループ

# 機能性RNAプロジェクト

事業期間:平成18 - 21年度 平成18年度予算:8.6億円

## 背景・目的

近年の研究により、我々哺乳類を含む高等生物の細胞中には、従来のタンパク質をコードするRNAとは異なり、タンパク質をコードしていないにもかかわらず転写されるnon-coding RNA( ncRNA: 非コードRNA )が多数存在することが明らかになりました。これらは、機能性RNAとして、発生や細胞分化の過程において重要な役割を果たしており、癌や糖尿病などの疾患の発生にも深く関わっているものと考えられております。

本プロジェクト推進により、本研究分野での我が国の優位性確立を目指します。また、成果を素早く特許化し、将来的な医療・診断分野における新産業の創出に貢献いたします( 図1 )。

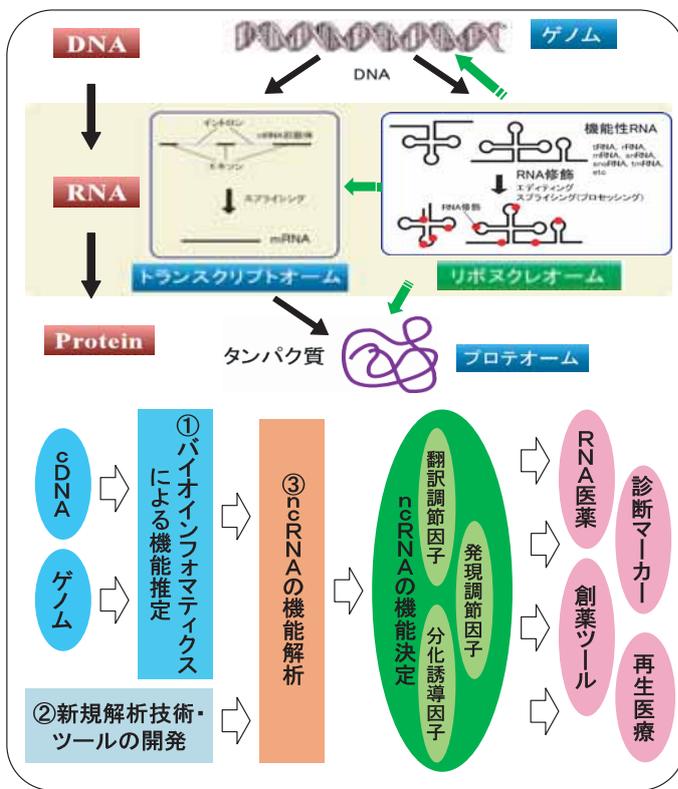
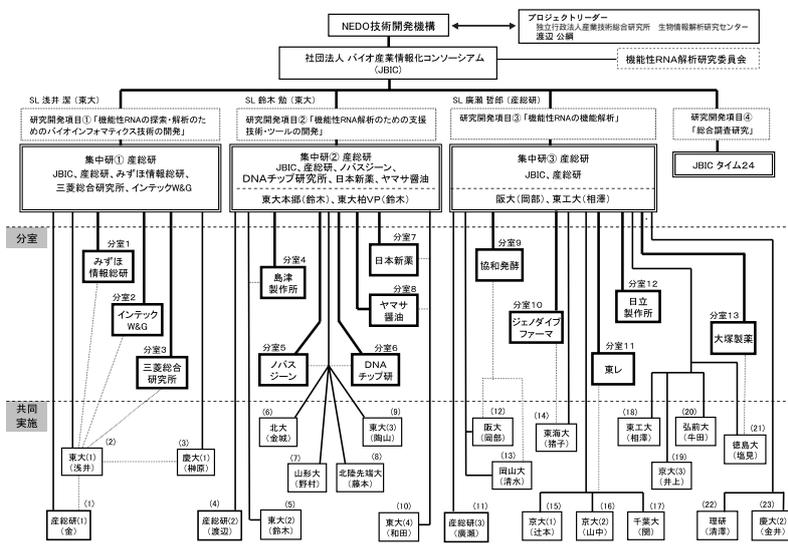


図1

## トピックス

- ・ RNAの2次構造予測のための新規アルゴリズムの開発に成功し、特許出願しました。
- ・ 精密質量分析計を用いた高感度RNA解析法を構築しました( 5fmol の測定に成功 )。
- ・ 疾患関連細胞から数十種類の新規miRNAのクローニングに成功し、特許出願準備中。

## 実施体制図



内容

(1) 機能性RNAの探索・解析のためのバイオインフォマティクス技術の開発

- ・ 配列の比較、検索、クラスタリングのための配列解析技術とcDNAからの機能性RNA予測、2次構造のパターンに基づくRNAの分類、検索のための情報技術の開発(図2)およびマイクロアレイ情報の解析技術の開発、
- ・ 遺伝子制御に關与する機能性RNAの網羅的予測とその情報解析、および複数のゲノム配列の比較によって機能性RNA配列の網羅的な予測、
- ・ 既知情報、予測結果を包含する機能性RNAに関する総合的なデータベースを構築し、研究グループ間の情報共有、を行います。

(2) 機能性RNA解析のための支援技術・ツールの開発

ncRNAは機能性高分子であり、RNA分子を“もの”として捉える新しい方法論の開発が必要であります。そのため、・RNAのマススペクトロメトリー法の開発(図3)、・機能性RNAをin vivoで計測するシステムの開発、・機能性RNAの高感度検出システムの開発、・RNAの新規合成基盤技術開発と化学分子設計、を行います。

(3) 機能性RNAの機能解析

ヒトに存在する膨大な数のncRNA群から機能性RNAを獲得し、それらの機能を解明するために、・ヒト疾患に關連する機能性RNAの迅速で高効率な同定、・機能性RNAに關する基盤的知見の獲得とそれを基にした機能性RNA同定、を行います。

RNAmine

二次構造に着目した革新的手法を特許出願！ 特願2006-049694

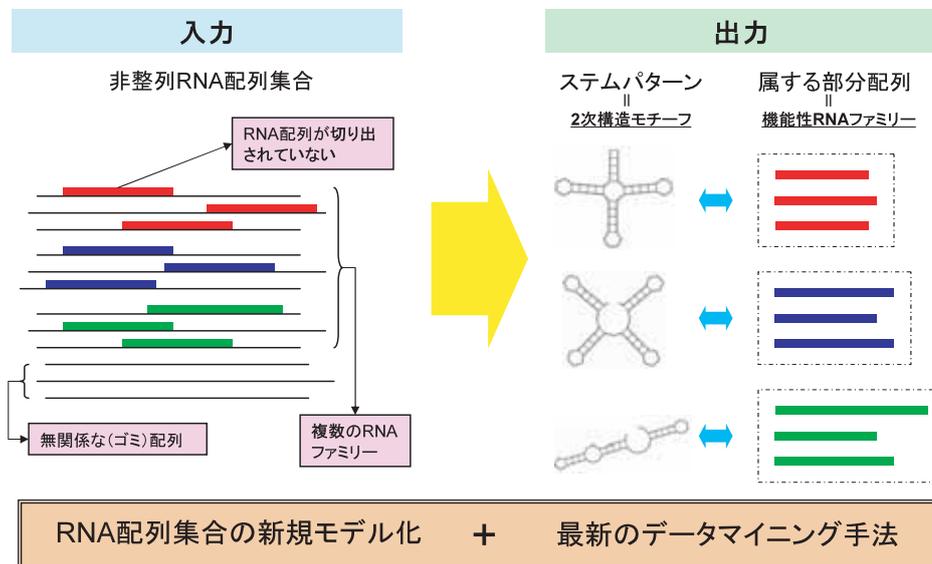


図2

- 世界的にRNAの質量分析研究は未だあまり行われていない。
- 微量RNAの高感度解析(数フェムト~サブフェムトモル)
  - ・ キャピラリーLC/ナノスプレーイオン化法
  - ・ イオンラップ型MALDI-TOFMS法
- RNAマスフィンガープリント法の開発
- 往復循環クロマトグラフィーによる全自動RNA精製装置の開発

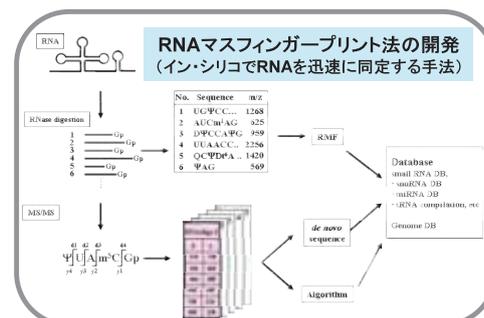


図3

健康グループ

# 分子イメージング機器研究開発プロジェクト

## 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング研究開発プロジェクト

事業期間:平成17 - 21年度 平成18年度予算:8.4億円

### 背景・目的

近年、我が国は高齢化・生活習慣の変化に伴い、悪性腫瘍、神経疾患等(以下「悪性腫瘍等」と記します)の患者数は増加する一方で。このため、悪性腫瘍等の患者の生存率やQOL( Quality of Life )の向上と悪性腫瘍等の診断・治療に係る医療費の抑制を実現するための早急な対策が必要とされています。本プロジェクトでは、良性

／悪性の区別や進行の程度も含めた悪性腫瘍等の超早期診断を実現するため、抗体・リガンド等のプローブ剤を利用することにより生体細胞の分子レベルの機能変化を描出・検出できる分子イメージング診断機器の開発を行うことを目的としています。

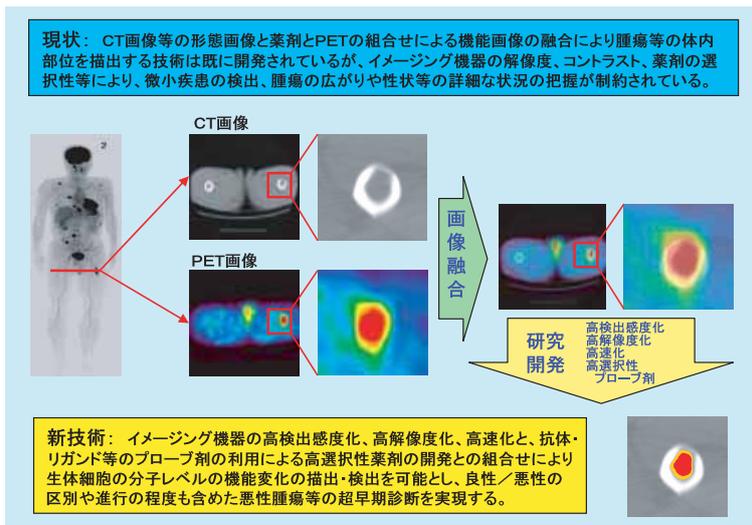


図1 悪性腫瘍等検出能の現行技術と新技術

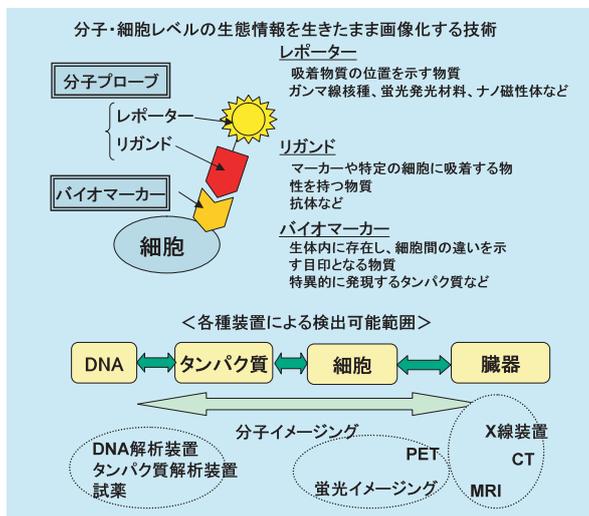


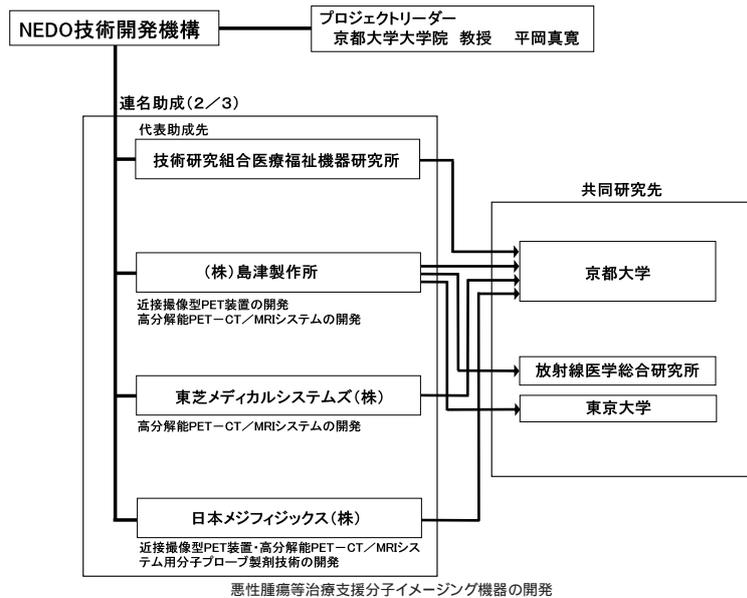
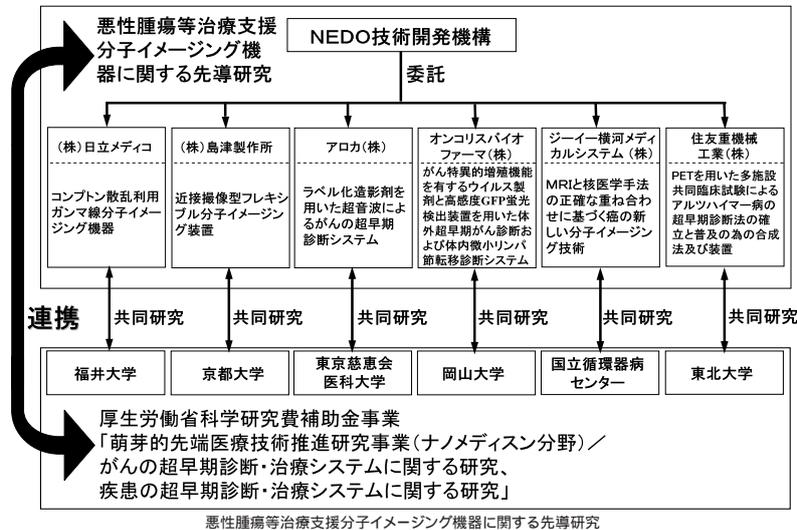
図2 分子イメージングのイメージ

### トピックス

- (1)悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究  
平成18年度は平成17年度からのテーマの外に、アルツハイマー病等の分野まで広げて新たなテーマを加えることとして、新規委託先の公募を実施いたしました。厚生労働省と合同で実施した厳正な審査を経て新規テーマ及び委託先を決定いたしました:「PETを用いた多施設共同臨床試験によるアルツハイマー病の超早期診断法の確立と普及の為の合成法及び装置の研究開発に係る先導研究」(住友重機械工業(株))
- (2)悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発  
平成18年度からは、平成17年度の先導研究で行なったフィージ

- ビリティスタディの結果に基づき、次の3つの開発課題を含む研究開発項目「PET、PET - CT / MRIシステムの開発」を設定して、実用化のための助成事業として実施することとして公募を実施し、各課題を担当する企業等を連名助成先としてまとめた実施体制を作りました(技術研究組合医療福祉機器研究所、(株)鳥津製作所、東芝メディカルシステムズ(株)、日本メジフィジックス(株))。
- 課題1)近接撮像型PET装置の開発
- 課題2)高分解能PET - CT / MRIシステムの開発
- 課題3)近接撮像型PET装置・高分解能PET - CT / MRIシステム用分子プローブ製剤技術の開発

実施体制図



医療グループ

内容

本プロジェクトでは、平成21年度末までに、悪性腫瘍等を超早期に検出・診断しうる分子イメージング機器のプロトタイプを開発することを目標として、次の二つの研究開発を実施しています。

(1)悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究

悪性腫瘍等について、悪性度や疾患の進行度も含めて分子レベルの機能変化を検出・診断できる種々の機器の実現手段について、その可能性をあらゆる技術について網羅的に把握するため、予備検討(実験を含む)を行う先導研究(プロトタイプ開発を要さ

ないで実用化を目指すものも含む)を、厚生労働省の学術研究費補助金事業「萌芽の先端医療技術推進研究事業(ナノメディスン分野) / がんの超早期診断・治療システムに関する研究、疾患の超早期診断・治療システムに関する研究」と連携して実施しています。

(2)悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発

先導研究の結果に基づいて、目標を達成するのに有望と評価された分子イメージングの実現手段について、高感度・高精度・高速の分子イメージング機器のプロトタイプを開発します。

# 分子イメージング機器研究開発プロジェクト

## 生活習慣病超早期診断眼底イメージング機器研究開発プロジェクト

事業期間:平成17 - 21年度 平成18年度予算:1.4億円 助成事業(2/3)

### 背景・目的

近年、高齢化・生活習慣の変化に伴い、生活習慣病(心臓病、糖尿病、脳卒中)が増加しており、死亡原因において高い比率を占め、また死に至らなくとも長期にわたり患者のQOLを低下させています。これらの病気では、初期段階から細胞レベルでの形態や代謝の異常を起こすことから、初期に人体の微細な変化を発見することで、超早期発見・予防が可能となります。

本事業では、高い国際競争力を有する我国の光学技術を利用し、全身の循環器系の“窓”である眼底血管とその周辺組織の形態と代謝機能を細胞レベルで観察・計測する眼底イメージング機器の開発により、生活習慣病の超早期発見・治療開始を可能にする高精度画像診断機器の開発を実施します。

### トピックス

・補償光学用液晶波面制御素子の試作に成功しました。該素子は生体眼の収差を除去し、眼底イメージングの分解能と信号対雑音比を飛躍的に向上させます。該素子が生体眼補償光学に必要な基本性能をもつことを確認しています。(図1)

・高速・高分解能の光コヒーレンス断層画像計測技術を開発しました。動物の摘出網膜サンプルでは空間分解能 $3\mu\text{m} \times 3\mu\text{m} \times 3\mu\text{m}$ を実現しています。(図2)

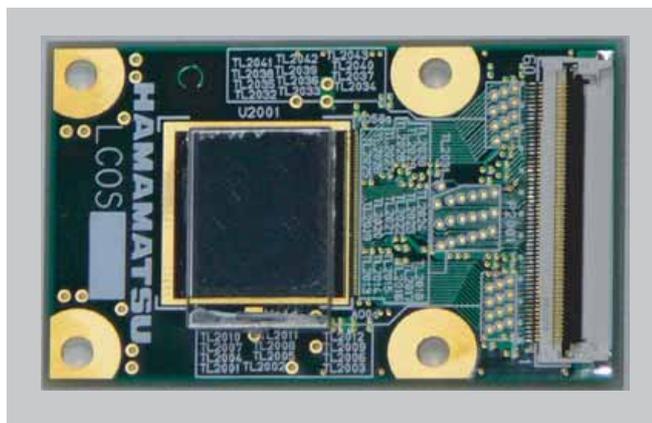


図1 試作した補償光学波面制御素子の概観写真

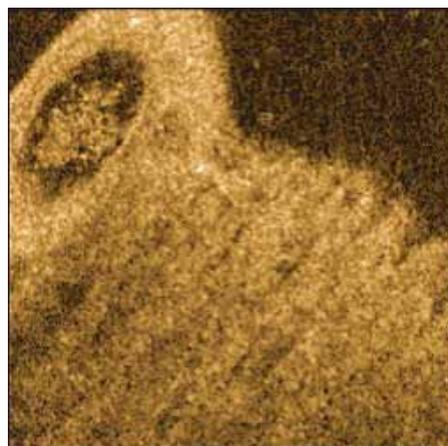
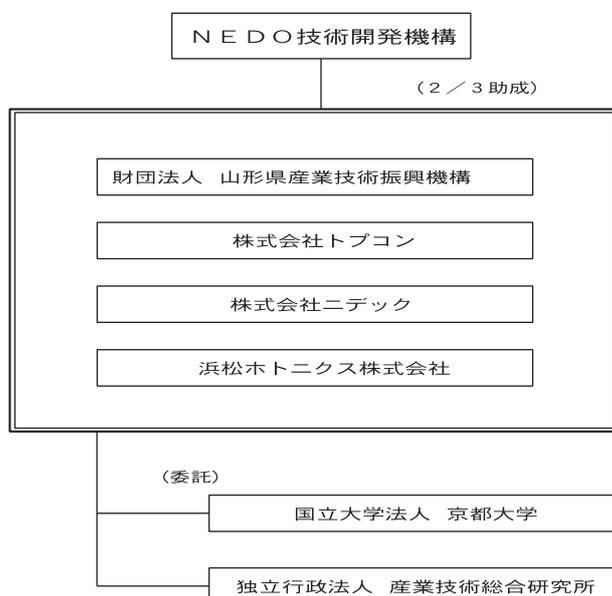


図2 網膜血管周囲部位の鉛直断面画像 (動物摘出サンプル使用)

### 実施体制図



内容

(1)生活習慣病超早期診断眼底イメージング機器の開発

脳卒中と心臓病の原因としての高血圧・動脈硬化や糖尿病といった主要な生活習慣病や、最近我が国で急増している加齢黄斑変性症のような網膜症を超早期に診断するため、網膜、血管壁、血流、血球の異常を細胞レベルで非侵襲かつ簡易に検出する生活習慣病超早期診断眼底イメージング機器を実現するために、以下の内容の開発を行います(図3、図4)。

<高速・高分解能3次元形態イメージング技術の開発>

ラクナ梗塞の原因となる細動脈の血管壁の肥厚や糖尿病による基底膜の肥厚等の微細な形状異常や、微小血栓の形成などを非侵襲で定量的に検出できるレベルの3次元的画像解像度(空間分解能:  $2\mu\text{m}\times 2\mu\text{m}\times 2\mu\text{m}$ )と、大血管でのプラークや血栓に係るイベントに由来する大型異物の流入、糖尿病による血流の低下や白血球のローリング異常等の血流、血球動態を非侵襲で観察・計測可能な

レベルの流体計測性能や撮影速度を得る。

<細胞機能イメージングのための眼底分光技術の開発>

細動脈硬化の原因である血管壁の肥厚に伴う血管壁の白濁、反射亢進等を非侵襲で短時間に検出する顕微分光技術や、眼底組織の酸素分圧の異常検出を可能にする眼底分光イメージング技術を得る。

(2)応用が期待される分野

本プロジェクトで開発する細胞代謝イメージング技術は、プローブ化により「内視鏡」「気管支鏡」「血管内カテーテル」「脳室内視鏡」「膀胱鏡」等への搭載が可能です。

また、この技術は眼底画像コンピューター診断への発展が期待されます。この診断技術が確立すれば、非侵襲的な計測方法であることから、健康診断を行う機器として普及することも想定されます。

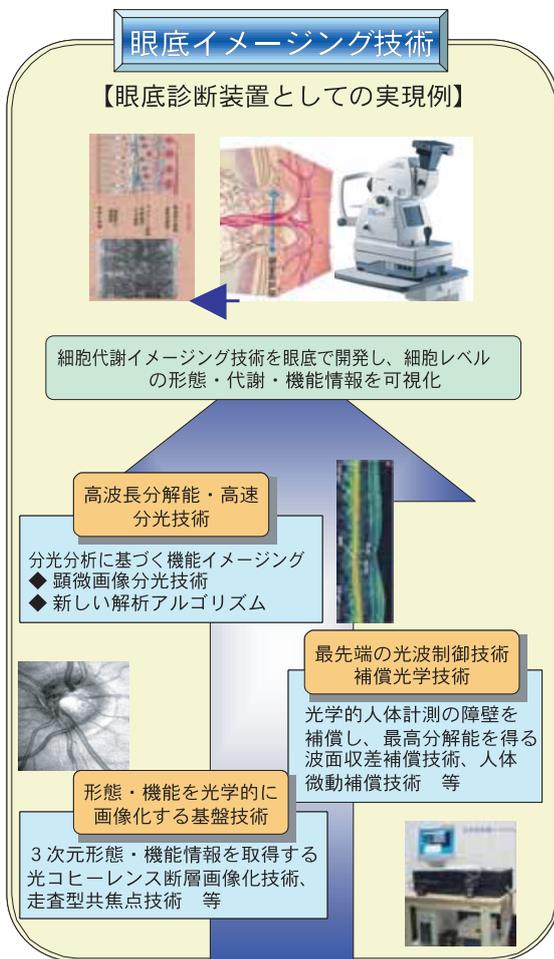


図3 眼底イメージング技術

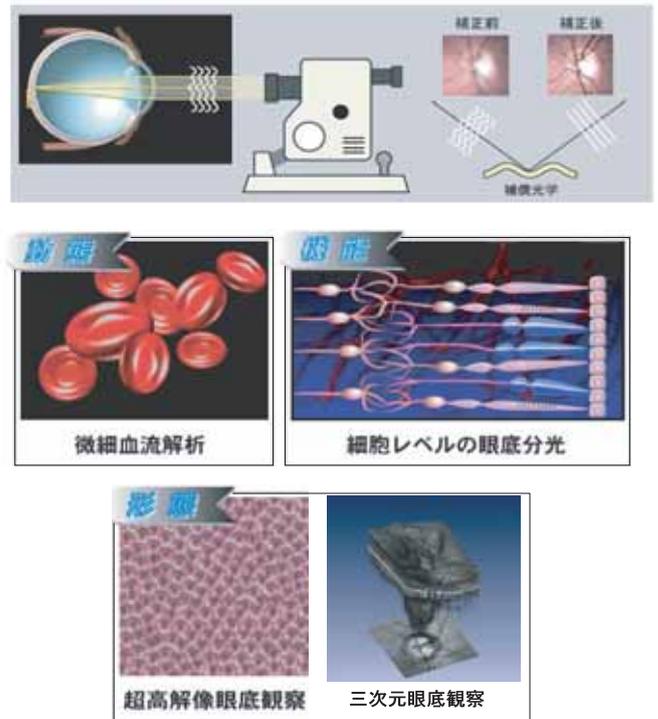


図4 研究開発の内容

# 次世代DDS型悪性腫瘍治療システム研究開発事業

事業期間:平成17 - 19年度 平成18年度予算:8.1億円

## 背景・目的

がんは脳卒中、心臓病と併せて、わが国の3大国民病であり、高齢化社会に移行するにつれ、患者数の急増が予想されます。がん治療技術が進歩しているにもかかわらず、日本人の死因の第一位を占め、3人に1人ががんで亡くなっている現状です。そのため、これまでの治療法とは異なり、がんに対する高い治療効果と低い副作用を持つ、新しい治療法、いわば次世代型の治療法の確立と、その基盤になる医療産業の早期育成が強く望まれています。

最近、機能と形態を温存できる放射線治療が注目され、中でも、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は、今までの放射線治療とは異なり、悪性腫瘍を細胞レベルで選択的に死滅させるという点から、正常細胞の損傷を与えない新たな可能性を持たらす治療法として期待

されています。しかしながら、臨床応用に必要とされる十分な熱外中性子線は、現在、原子炉から得られるのみで、臨床応用治療に大きな制約を与えています。

本プロジェクトでは、原子炉に代わり、病院内設置可能なBNCT用加速器を開発します。また、より治療効果を高めるため、新しいホウ素含有型DDS製剤(薬剤をがん細胞へ選択的に送達するためのDDS製剤)の開発、およびBNCTを利用した抗がん剤のコントロールリリース(徐放)の技術開発を行ないます。これらの技術を組み合わせ、正常組織への損傷の少ない、腫瘍選択的、きわめて効率の高い悪性腫瘍治療システムを開発します。(図1)

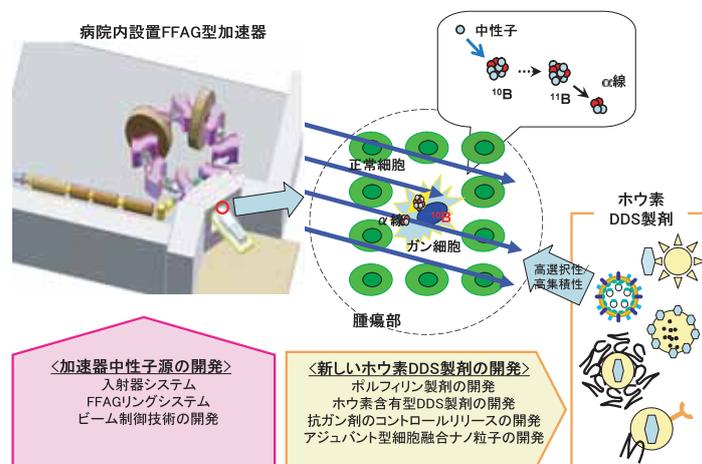
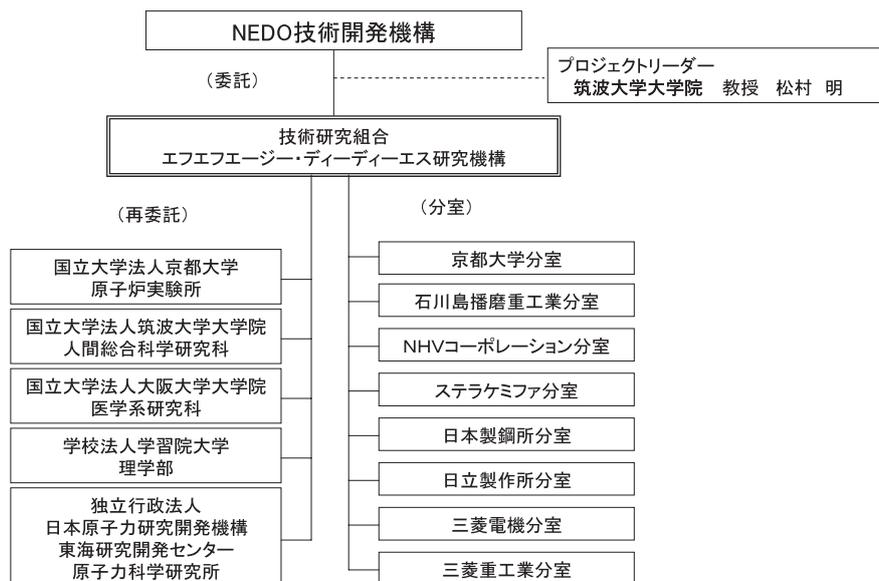


図1 中性子捕捉治療法概念図

## 実施体制図



## 内容

(1) 加速器中性子源の開発(図2、表1)  
次世代DDS型治療システム(BNCT療法を含む)における従来

の原子炉利用に匹敵する中性子強度を得ることのできる病院内設置可能な加速器型中性子源を開発します。

これを実現するために、陽子ビームを効率良く加速/貯蔵可能な中性子捕捉療法用小型FFAG加速器の研究開発、ビーム制御技術の開発を行います。

< 中性子捕捉療法用小型FFAG加速器の開発 >

原子炉級の中性子強度を、エミッタンス回復型内部標的(ERIT)方式と組み合わせて得るための小型FFAG加速器の原型機を開発します。

本プロジェクトにおいて開発する中性子捕捉療法用小型FFAG

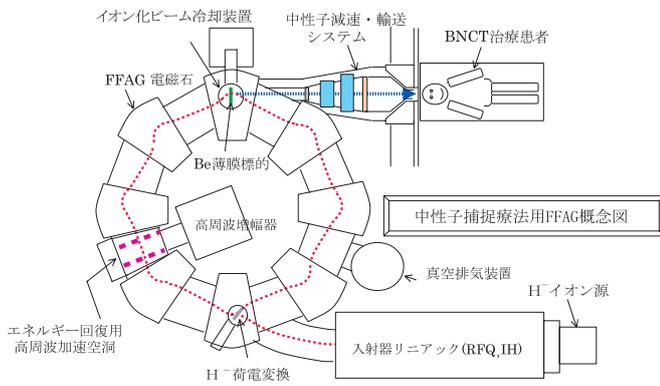


図2 中性子捕捉療法用小型FFAG加速器システムの構成概念図

(2) 腫瘍集積性と送達性能の高いホウ素DDS製剤及び抗がん剤のコントロールリリースの開発(図3)

ポルフィリンはこれまでにがん細胞への集積性を有することが知られており、光線力学的治療・診断に用いられてきました。BNCT療法においても、過去にはポルフィリン骨格にホウ素をつけた製剤が開発されてきましたが、光毒性、低溶解性、さらには反応率が低いという問題がありました。本事業では上記の点を克服できる新しいホウ素ポルフィリンDDS製剤の開発を行います。

また、標的導入のためのベクター開発は古くから行われており、受動的ターゲティングと能動的ターゲティングという2つの手法があります。本事業においては、これら2つの方法を組み合わせて腫瘍内集積をさらに向上させる標的導入ベクターを試作します。

さらに、がん細胞選択性の高いDDS製剤の開発に加え、さらに新規機能を付加します。1つはDDS製剤への抗がん剤の封入とそのコントロールリリース機能、2つめはDDS製剤に免疫活性化能です。これらの機能を持たせることで、BNCT療法で破壊したがんに対す

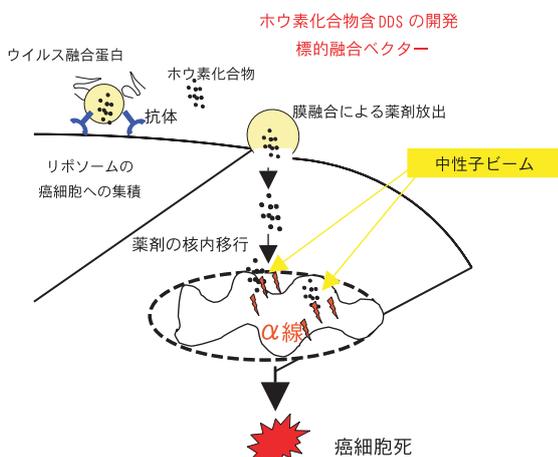


図3 ホウ素化合物の癌細胞への集積と中性子ビームによる癌治療のメカニズム

加速器の主要設計目標値を表1に示します。

< ビーム制御技術の開発 >

小型FFAG加速器と組み合わせて高強度の中性子ビームを得るためのERIT方式、および中性子ビームのエネルギー制御の研究開発を行います。主な研究開発項目は、内部標的、イオン化ビーム冷却装置、中性子減速用モデレータなどの中性子ビーム発生源および輸送系と、エネルギー損失回復用高周波加速装置の開発・製作です。

表1 中性子捕捉療法用小型FFAG加速器の主要設計目標値

項目	目標値
入射器	
入射方式	フルエネルギー入射
陽子エネルギー	5~10 MeV
ビーム電流	~1 mA
繰り返し	1 kHz
FFAGリング	
陽子ビームエネルギー	5~10 MeV
周回ビーム電流(ピーク値)	~10 mA
(平均値)	1~10 μA
ERIT系	
ビーム周回数	≥1000 回
内部標的膜厚	~10 μm
エネルギー回復用高周波加速周波数	~20 MHz
中性子ビーム強度	1時間程度の照射治療に必要な換算中性子線量を実現する。

る宿主免疫を同時に活性化させ、検出限界以下の転移巣や飛散したがん細胞を宿主の免疫機能によって抑制することを目指します。

(3) 治療計画システム・線量測定システムの開発(図4)

原子炉から発生する中性子照射に対するBNCT用治療計画システムはいくつか開発されていますが、加速器から発生する中性子に基づいた線量評価を高精度に実施できるシステムは開発されていません。本研究開発では、加速器中性子源に対応する治療計画システムを開発します。

また、中性子減速用モデレータからの中性子ビームをビーム照射孔まで導き、照射野内で最適な中性子束分布を得ることのできるコリメータの設計を行います。さらに、治療計画システムで求められた照射条件を高精度に再現するため、中性子ビームと生体内のホウ素濃度の変化を実時間で測定し、病巣および周囲組織に付与される線量を実時間評価、制御システムを検討します。

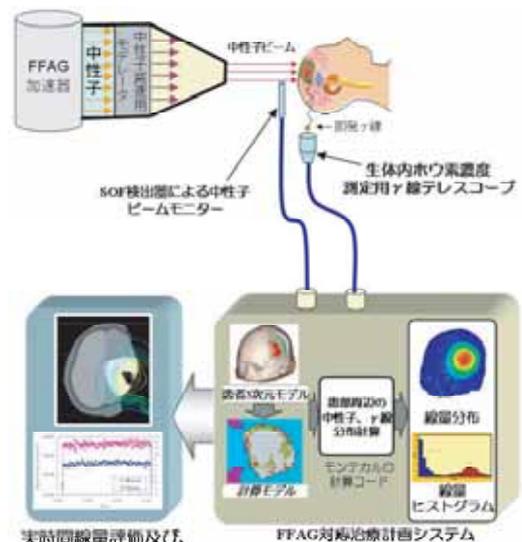


図4 加速器線源用治療計画システム・線量測定システムの概略図

医療グループ

# 再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発プロジェクト

事業期間:平成17 - 21年度 平成18年度予算:1.4億円

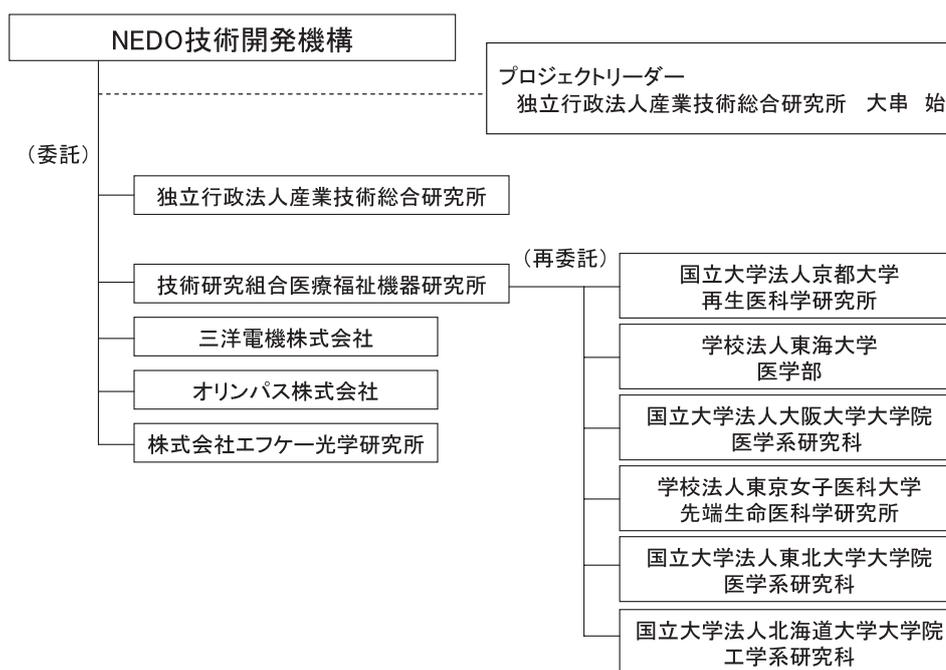
## 背景・目的

現在、日本は世界に例をみない急速な高齢化社会を迎え、高齢者人口は今後急速に増加することは確実です。また、加齢とともに生活習慣病は増え続け、これに伴って重篤な合併症も今後大幅に増加し、これまでの延長線上では治療の限界と共に、医療費が年々大きく増加することが予想されています。これらの課題を乗り越える新しい治療法の実現が、国民医療の向上のために、また活力ある長寿社会の実現のためにも希求されています。この点において、再生医療、すなわちヒト細胞を用いて、これを培養し、患部に移植する治療法が新しい有望な治療法として注目を集めています。しかし、我が国においてはこれら再生医療の製品化、実用化、すなわち企業化・産業化は進んでいません。

再生医療に際して、ヒトから細胞を採取し、これを培養し、場合によっては分化させ、また生体材料(バイオマテリアル)を足場材としてこれらと一緒に培養する一連のプロセスの効率化、移植に適切な細

胞であるか否か、あるいは感染の懸念がないか否か、などをチェックし、検証を行うといった一連の評価プロセスの確立、及び使用する細胞のバリデーション(有効性、妥当性の確認)、評価方法の確立と標準化等が早期の実用化、企業化を図る上で極めて重要です。現在、臨床研究が開始されている「間葉系幹細胞」、「骨」、「軟骨」、「心筋」及び「角膜」の5分野に関しては、早期の実用化が期待されています。そこで、これらの5分野に関して、本プロジェクトにおいて、再生評価技術ならびに計測機器を開発するとともに、これらの分野におけるJIS化を考慮したISO等への国際標準提案をおこないます。本プロジェクトは、経済産業省が推進する「健康安心プログラム」の一環として実施します。再生医療における評価技術の開発ならびに再生医療の実用化を促進し、「健康寿命の延伸」に資するために、産学官の連携を強化し、新しい医療技術の開発とともに、医療産業分野における産業競争力を強化することを目指すものです。

## 実施体制図



## 内容

平成17年度実施のNEDO 委託事業「再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発プロジェクトに係るフィージビリティスタディ」の成果を基礎に、間葉系幹細胞、骨、軟骨、心筋及び角膜の5分野について、再生評価技術開発や計測機器開発を実施します。並行して、これら5分野の評価技術ならびに評価装置の標準化提案を進めます。

～ の5分野の個別の概要を以下に記します。

間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発

1) 「間葉系幹細胞の培養モニタリング評価技術と計測機器開発」  
1-1) エバネッセント光を用いた間葉系幹細胞の特性の計測技術開発

間葉系幹細胞からエバネッセント光を用いて測定する全反射系システムについて、培養フラスコとスライドガラスとの比較検討をおこないます。この比較研究をもとに、実際の培養細胞を用いた検出システムの基礎づくりをおこないます。

1-2) 間葉系幹細胞増殖活性を評価するための、細胞厚みならびに細胞面積を測定する装置の開発

培養状態における細胞の増殖能と形態計測技術および装置開発にむけて、増殖能のことなる種々細胞の集団を選択的に回収して、これらの表面抗原分析ならびに細胞厚み・面積を測定します。

2) 「間葉系幹細胞のゲノムおよびエピゲノム変異の定量計測技術」  
ヒト間葉系幹細胞の一次培養プロセスにおいて発生するゲノム(K-

ras変異遺伝子検出)およびエピゲノム(p16遺伝子メチル化検出)変異測定をおこない、これら変異出現率と細胞増殖との関係を検定します。

骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

1)「間葉系幹細胞の骨基質形成能計測評価技術と計測装置開発」  
1-1)間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化過程における骨基質計測技術の開発

ヒト間葉系幹細胞の培養皿上ならびにその他の基盤(セラミックを含む)上でのin vitro骨形成過程による骨基質産生量を継続的、定量的に計測する技術開発システムの基礎を構築します。この為に、骨基質に含まれるカルシウムの定量をおこない、この定量値に相関する検出パラメータの設定をおこないます。パラメータとして、カルセイン、テトラサイクリン等の蛍光物質の選択をおこないます。

1-2)骨基質内カルシウム量を算定するための骨基質に取り込まれるカルセインを計測する装置の開発

骨基質産生時にカルシウムが取り込まれる。その為、カルシウムに親和性のある蛍光物質(カルセイン等)を非侵襲的に測定できる装置の基本設計をおこないます。この設計には励起波長の決定、照射ルートの検討、蛍光受光部装置の検討が含まれます。

軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

1)「三次元支持体内で培養中の軟骨組織の非接触・非侵襲的体積弾性率計測装置の開発」

再生用支持体を含む培養軟骨細胞の体積弾性率を非侵襲的に計測する装置開発の基礎研究をおこないます。具体的には弾性物体のモデルとしてシリコン等の既存の物質を用いて体積弾性率計測をおこなうとともに、予備実験としてコラーゲンをスキャホールドとして培養した軟骨の計測をおこないます。

2)「Diffusion Tensor - Magnetic Resonance Imaging(DT-MRI)技術を応用したin vivo生体力学的軟骨組織構造の判定評価技術の開発」

軟骨のin vivoでのMR撮像シーケンス、システム、装置の開発と

組織構造の判定技術構築を大動物の軟骨をもちいてDiffusion TensorImageの有用性検定をおこないます。

3)「超音波による培養軟骨物性・性状の非侵襲的評価技術の研究開発」

培養関節軟骨の非侵襲的粘弾性計測技術の装置開発の基礎技術確立のため、パルスレーザー照射により発生する超音波の緩和時間測定について、培養軟骨細胞を用いておこなう。また、レーザー照射を用いたコラーゲンの自家蛍光スペクトル分析をおこない、細胞外マトリックス性状評価の可能性検討をおこないます。

心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

1)「多点基板電極を用いた電気生理学的手法による心筋再生シートの機能評価技術とその計測評価装置」

筋芽細胞の電気生理学的特性と細胞の純度、分化度の関係を検討する予備実験として、細胞シートの電位測定をマルチチャンネル電位測定装置を用いておこない、電気生理学的意義の検討をおこないます。

2)「移植心筋再生シートのin situ機能計測評価技術」

移植細胞シートを含めた左室内の組織血流量を評価する装置開発の予備実験として酸素モニタリング等の検討をおこなうべく実験モデルの構築をおこないます。

角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

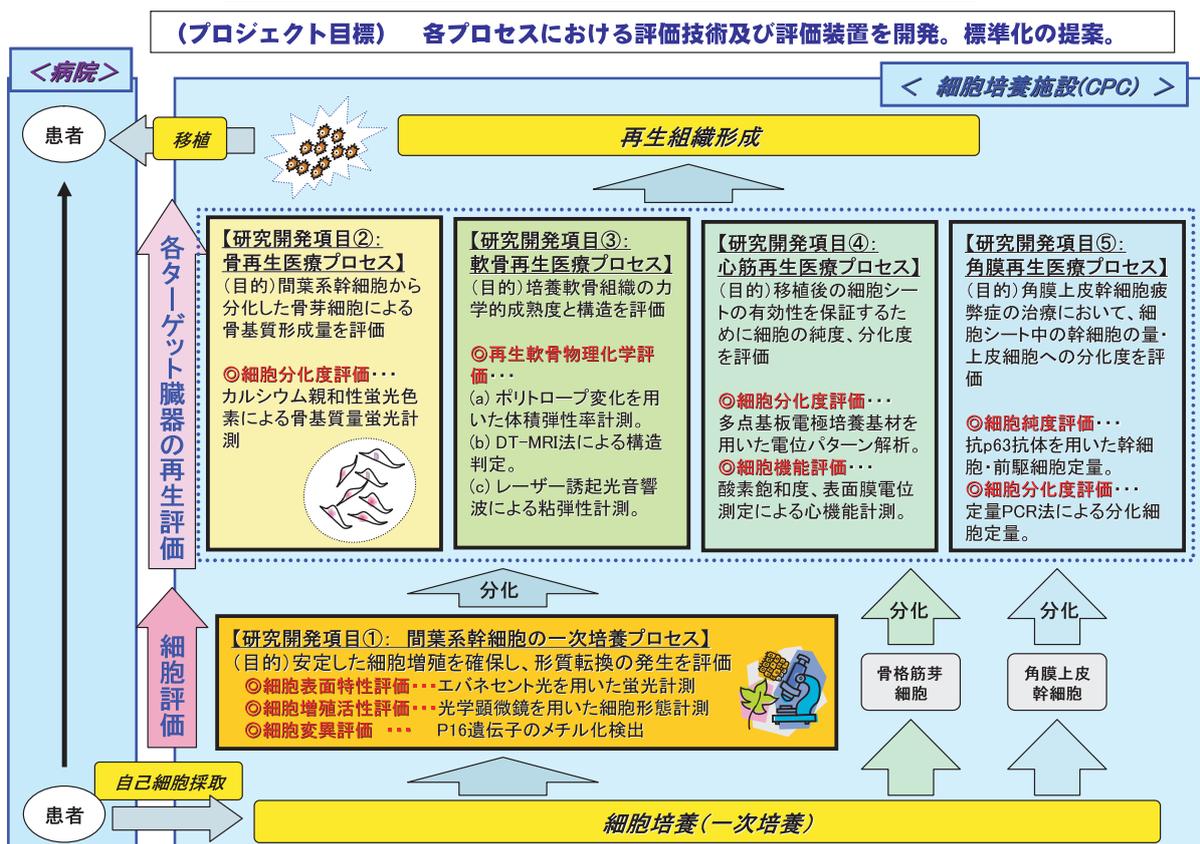
1)「細胞シート中の上皮幹細胞・前駆細胞の定量的評価システム」

細胞シート中の上皮幹細胞・前駆細胞の定量的評価を迅速かつ少サンプルでおこなうシステム構築を目指し、種々の抗p63抗体を用いてウエスタンブロットをおこないます。これらの結果をもとに前駆細胞ならびに幹細胞の定量に用いられるか検討します。

2)「細胞シート中の分化上皮細胞および粘膜上皮特異的機能の定量的評価システム」

細胞シート中の分化上皮細胞の定量的評価を迅速かつ少サンプルでおこなうシステム構築のために、種々上皮マーカーのリアルタイムPCRによる定量ならびにイムノブロットの検索をおこないます。

「再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発」



# ナノ医療デバイス開発プロジェクト

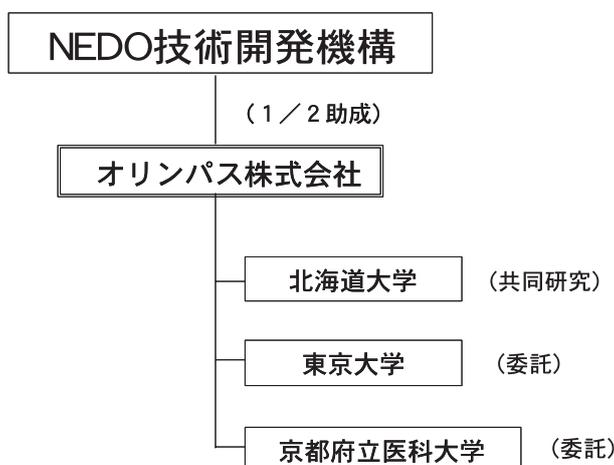
事業期間:平成16 - 18年度 平成18年度予算:1.0億円 助成事業(1/2)

## 背景・目的

近年、高齢化・生活習慣の変化に伴い、がんの患者数が増加傾向にあります。このため、がん患者の生存率向上とがんに係る医療費を抑制するための早急な対策が必要とされています。これに対する最も効果的な方法は、転移の危険のほとんどない段階での治療を可能にする発見・診断です。本研究開発では、より早期段階のが

んの検出・診断を内視鏡下で実現するため、ナノテクノロジーを利用した光学基盤技術を開発し、生体におけるがんを特徴付けるタンパク質等の病理的情報を内視鏡により蛍光分光情報として取得・解析する技術を開発しています。

## 実施体制図



## 内容

### 内視鏡的超早期光診断技術開発

本プロジェクトでは、がん検出のために体内での蛍光を検出する高度な分光機能を備えた内視鏡を実現する技術を開発します。これによりがんに由来する自家蛍光(生体が元々持っている蛍光現象)の変化や、がん診断用の蛍光プローブ(がんを特徴付けるタンパク分子等に特異的に反応する蛍光物質)の発する蛍光を検出して、超早期段階のがんを捉えることを可能にします。具体的には、内視鏡検査時に実在するがん組織をできるだけ漏れなく検出し、なおかつ、正常組織がまちがってがんと判定されるのを極力防ぐために蛍光スペクトルの違いを検出できる「超小型分光イメージング装置」と、これを内視鏡先端部に組み込み検出情報を画像表示できる「分光ビデオ内視鏡システム」を開発します。同時に、生体表面下2mmの深さにある大きさ2mm程度の超早期段階のがんを検出するため、「分光ビデオ内視鏡システム」に適用可能ながんの検出や診断に有用な様々な生体内蛍光現象や蛍光プローブの探索を行います。

#### (1) 主な研究開発項目

1) ナノテクノロジー技術を応用し、複数の微弱な蛍光波長を分光する可変分光素子フィルターを組み込んだ「超小型分光イメージ

ング装置」の開発。(図2)

2) 先端部に「超小型分光イメージング装置」を搭載し各種の波長帯の光を照射する光源装置を備えた「分光ビデオ内視鏡システム」の開発。(図3)

3) 生体表面下2mm程度の深さで2mm程度の超早期段階のがんを検出するための「分光ビデオ内視鏡システム」に適用可能な様々な蛍光色素及び蛍光プローブの探索。

#### (2) 応用が期待される分野

現在の内視鏡は、1cm～2cm程度のがんと疑われる組織の観察と同時に治療も行えることで低侵襲診断・治療に貢献していますが、より小さい2mm程度の超早期段階で診断することで、他臓器やリンパ節への転移リスクを劇的に減らせるほか、患者の生存率向上と低侵襲な治療が期待できます。

本プロジェクトでは、消化器がんでも症例数増が予想される大腸領域や、予後が比較的悪い食道領域を主な適用疾患として技術開発を進めます。

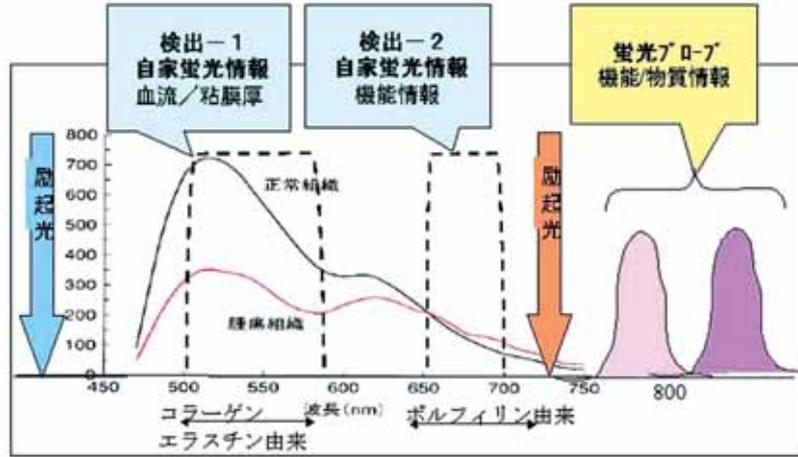


図1 癌に由来する複数のファクターとその検出

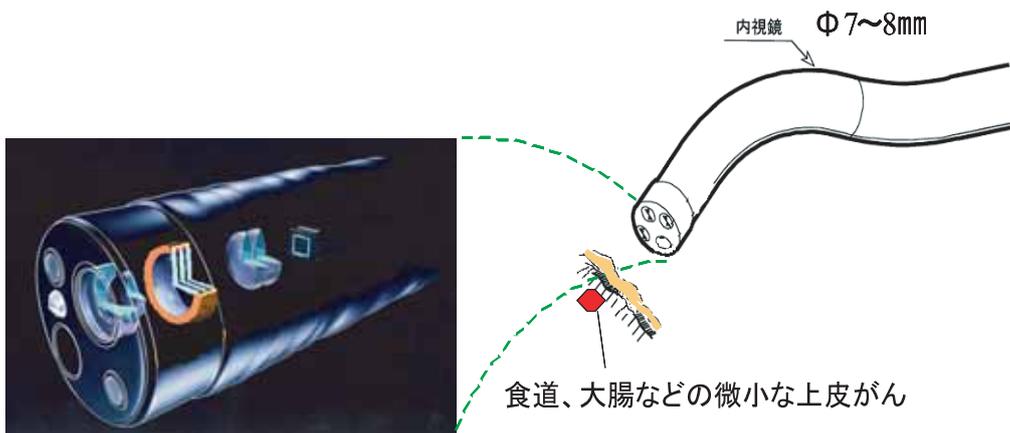


図2 可変分光素子フィルターを組み込んだ「超小型分光イメージング装置」

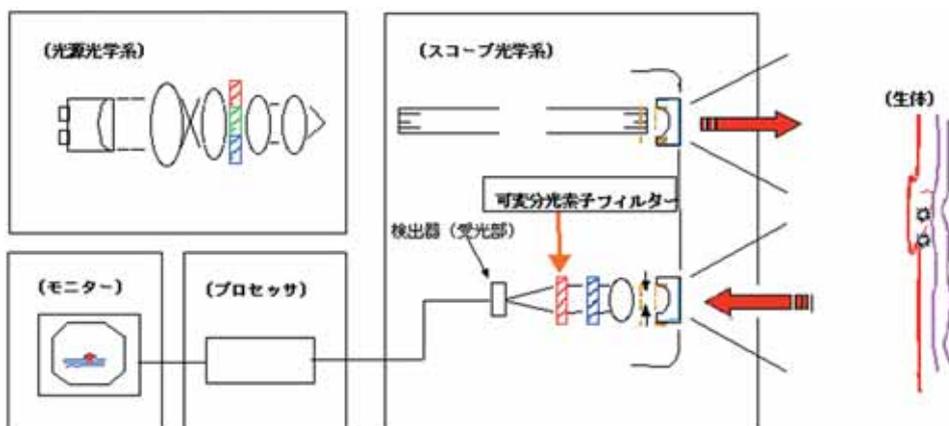


図3 分光ビデオ内視鏡システム

# 身体機能代替・修復システムの開発 生体親和性インプラント材料のテクノロジーアセスメント技術

事業期間:平成14 - 18年度 平成18年度予算:1.9億円

## 背景・目的

近年の高齢化に伴い、骨折用プレート、髄内釘、人工骨・関節等のインプラント材料の使用量が急増している中、それらの人体に対する長期間の安全性や、力学的な適合性等が必要とされています。

しかしながら、現在、我が国のインプラント材料の性能評価に関する標準化は、欧米に比べ著しく遅れており、医療分野の標準化戦略において、新製品開発のための基盤技術の整備、産業の育成等

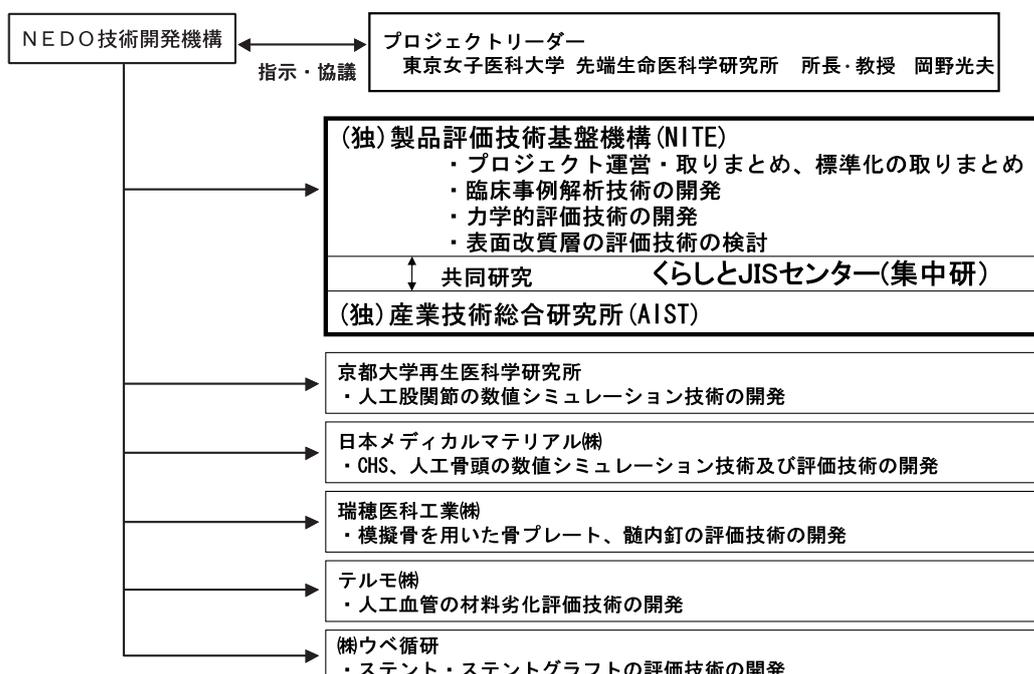
の観点から、外科インプラント材料及び再生医療技術分野の標準化を推進することが強く求められています。

本プロジェクトでは、臨床結果と相関があり、インプラント材料の寿命等の力学的性能を評価できるテクノロジーアセスメント技術の開発を目的に、下記の項目を実施します。(図1)



図1 テクノロジーアセスメント技術の開発内容

## 実施体制図



内容

臨床事例解析技術の開発

整形外科及び血管外科の主要なインプラントの不具合に関して、臨床調査、症例報告、文献或いは医学データベースを含め、1,000症例以上を整理・体系化します(図2)。また、CHS、人工骨頭及び人工股関節に関し、工学的シミュレーション技術を確認し、加速試験条件の選定に活用します。加えて、インプラントの耐婦負における長期安定性評価にも数値シミュレーション手法を活用し、標準化案を検討します(図3)。

(1)インプラントの性能評価技術の開発

骨プレート、CHS、 ネイル、 髄内釘、人工骨頭及び人工股関節に関して、曲げ、疲労試験等の力学試験により、製品の破損、寿命等の性能と材料特性との関係を体系化します。その結果を元に、加速試験条件を考慮した力学的評価技術を6以上確立します(図3)。

人工血管の強度、漏れ性や埋植劣化など物理化学特性に関する評価技術を開発し、材料劣化に関して加速試験法を1以上確立します。また、ステント、及びステントグラフトの耐久性の評価技術を1以上確立します。

(2)生体親和性材料評価技術の開発(基礎技術の確立)

整形外科分野で使用されるインプラントにおける3種類以上の表面改質技術について、剥離性、溶出特性の評価技術を検討し、将来の標準化の基礎を固めます。人工血管及びステントに使用される主要な材料について、表面性状、機能低下、材料劣化とその溶出物の安全性に関して体系的に整理し、生体適合性評価技術を確立します。さらに、血管内組織との適合性をもたらす表面処理に関する評価技術を確立します。

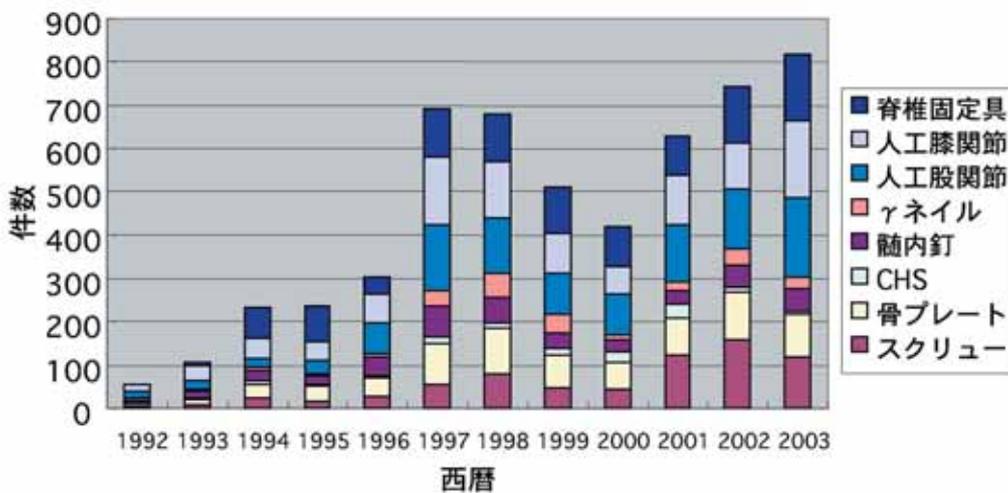


図2 整形外科インプラントの破損件数推移( FDA-DBによる )



図3 骨プレートの試験の様子

# 国民の健康寿命延伸に資する医療機器等の実用化開発

事業期間:平成13 - 18年度 平成18年度予算:1.1億円 助成事業(2/3)

## 背景・目的

健康寿命を延伸するために、がん・心疾患・骨折・痴呆・脳卒中、糖尿病等、近年急増している疾患の予防や早期の診断・治療を可能とする医療機器、並びに高齢者の活力ある生活の実現に寄与するため、積極的な社会参加を支援する機器の実用化段階の開発のうち、臨

床面と一体となって行う開発について提案公募による実用化開発を行います。なお、研究開発終了後3年以内に治験実施又は薬事法承認申請を行うなど、具体的な企業化の計画を有していることを要件としています。

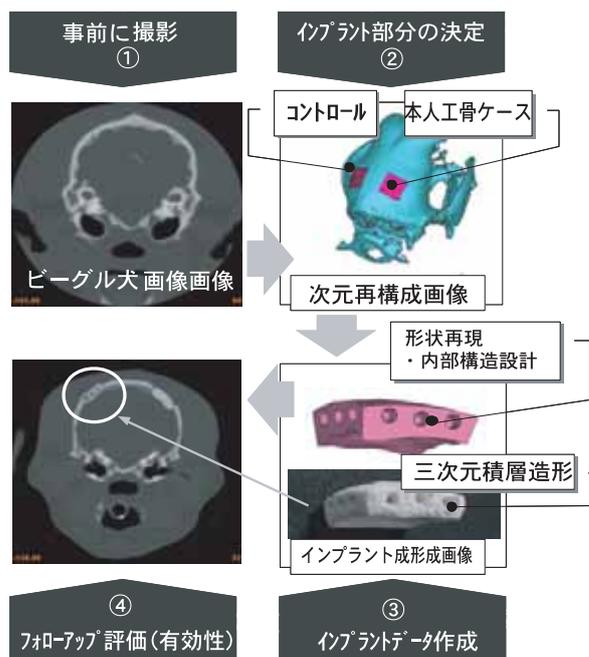
## 移植用テーラーメイド人工骨の成形技術開発

平成16 - 18年度

株式会社ネクスト

口蓋裂等の先天性疾患や骨腫瘍等手術後の欠損部には補填材が必要である。補填材は、吸収置換性、感染等の安全面、強度から自家骨が最適とされているが自家骨は骨盤等から摘出するため、サイズに制限があり、術後の痛みや合併症のリスクがある。代替である他家骨や人工骨は、感染症のリスク、吸収置換性、強度の面で一長一短である。本実用化開発では、インクジェット方式による三次元積層造形法を用いた新たな人工骨の成形技術を開発する。この技術は、次のような特徴をもち、これまでは困難であった自家骨に替わる移植用人工骨が可能となる。

1)内部に骨伝導や血管の導入に適した構造を設計でき、吸収置換性と強度を同時に実現。2)患者のCT画像より個人に最適な外形を再現。3)安全性が確認されている人工骨材料粉末(主に、リン酸三カルシウム)を材料に成形。4)インクジェット方式により、骨の生理活性物質を導入することが可能。



## 超高解像度と極低被曝を同時に実現する CTシステムの開発

平成16 - 18年度

GE横河メディカルシステム

耳小骨や蜂巣部など微小な構造を含む部位については、現在のCT解像度では撮影が困難であり解像度の向上が求められている。

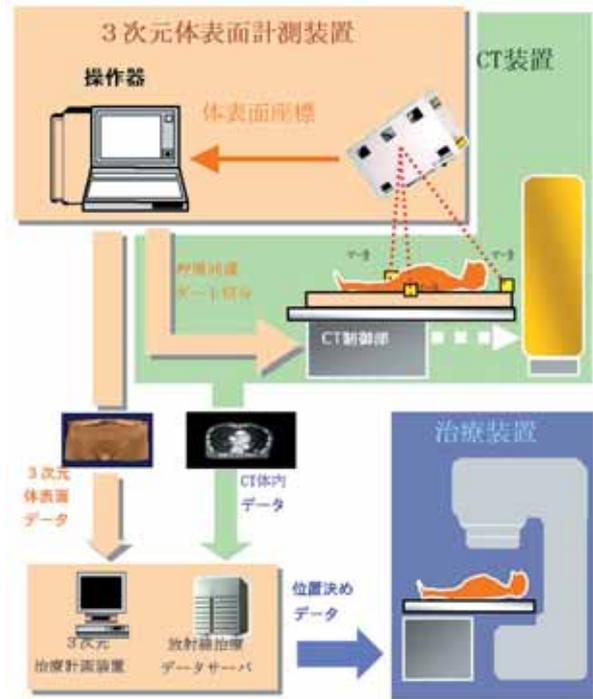
一方、X線被曝低減の要求も最近特に強くなって来ている。現在のマルチスライスCT技術をベースに大幅な解像度向上と被曝低減を同時に実現するCTを開発する。本実用化開発に当っては1)解像度:現在の高級機クラスCTの数倍。2)患者被曝:現在のCTの平均的被曝量の数分の1。3)現在の高級機クラス同等以上のScanスピード。4)現在の高級機クラスと同等以下のコストを目標として開発を進める。



悪性腫瘍に対する高精度3次元位置決めシステムの実用化開発

平成16 - 18年度  
株式会社イーアールディ

悪性腫瘍の放射線治療において放射線を高い精度で照射するため、光学計測した、患者体表面の3次元形状データとCT計測した腫瘍部位を含む体内形状データを統合し、照射方向の位置決めと患者腫瘍位置の呼吸性移動に同期させて照射することで、従来の装置で得られなかった照射精度を実現する。

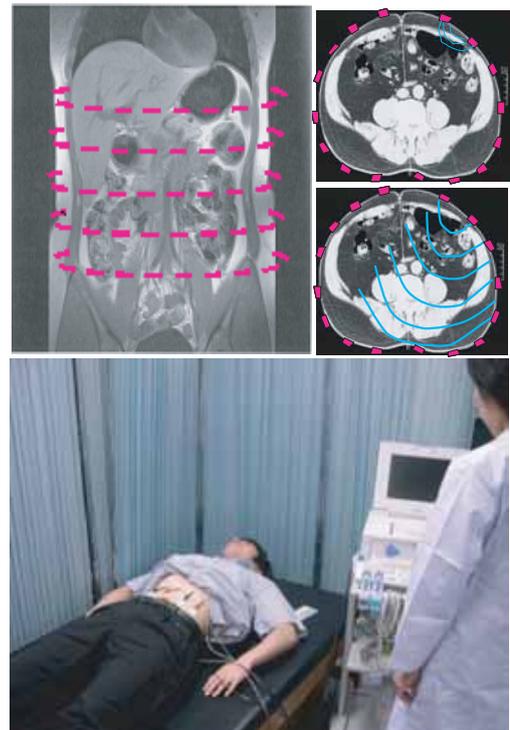


インピーダンスCT技術を応用した空間分解BIA法による内臓脂肪計の実用化開発

平成16 - 18年度  
オムロンヘルスケア株式会社

肥満は、糖尿病、高血圧症、高脂血症などをしばしば合併し、動脈硬化症を発症するメタボリック症候群の主要な原因となっている。こういった生活習慣病の早期発見には体組成の評価が重要であり、特に皮下脂肪と内臓脂肪を区別した体組成測定法が求められている。

本実用化開発では、X線等を使わずに、簡便、安全かつ安価に内臓脂肪を量として計測する事ができる装置の開発、実用化を行う。



# 生分解・処理メカニズムの解析と制御技術の開発

事業期間:平成14 - 18年度 平成18年度予算:4.4億円

## 背景・目的

地球環境に調和した循環型産業社会を実現するためには、静脈産業のさらなる低コスト化、省エネルギー化が不可欠です。廃棄物

処理、環境修復といった生分解処理のための環境対応技術の高度化には、嫌気性微生物の機能の活用・開発が必須です。

## トピックス

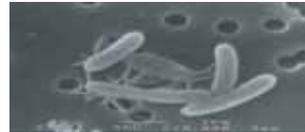
強力なPCE脱塩素化細菌を単離し、微生物機能と物化处理を組合せた新たなバイオオーグメンテーション処理技術を開発しました。さらに各種の安全性評価を実施し、「微生物によるバイオレメディエーション利用指針」に則って指針への適合確認(第一号)を完了させました。

### PCE嫌気脱塩素化細菌を用いた 新規バイオオーグメンテーション処理技術を開発 ～微生物によるバイオレメディエーション利用指針への適合確認完了～

実用性の高いPCE分解菌の探索  
*Desulfitobacterium* sp. KBC1株の単離

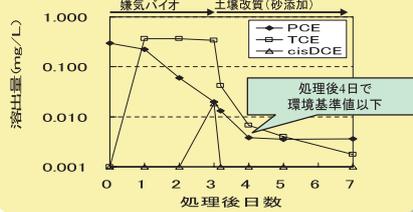
PCE汚染土壌への適用性評価  
バイオオーグメンテーション処理技術の確立

安全性評価試験  
パイレ利用指針への適合確認完了



◆*Desulfitobacterium* sp. KBC1  
(SEM × 20000)

#### ◆PCE汚染土壌(粘性土)の浄化効果



#### ◆安全性評価試験結果/指针对応

- 1) 利用微生物(KBC1株)の安全性
  - ・主要な動植物に対して影響を与えない
  - ・環境中での拡散の可能性が低い
- 2) 処理後土壌の安全性
  - ・投入した利用微生物は速やかに減少
  - ・投入した栄養物質は速やかに減少
  - ・土着の有害微生物に顕著な影響がない
- 3) 国による指針適合確認
  - ・指針への適合確認申請および審査
  - ・平成18年3月31日付けで大臣確認完了

## 実施体制図





# 植物機能を活用した高度モノづくり基盤技術開発 植物の物質生産プロセス制御基盤技術開発

事業期間:平成14 - 21年度 平成18年度予算:8.1億円

## 背景・目的

石油などの化石資源から各種化学製品を製造する化学工業プロセスでは、省資源、省エネルギー、環境負荷低減などの面で大きな課題を残しています。このような化学工業プロセスを代替する技術のひとつとして、植物が太陽光、炭酸ガス、及び水から光合成で物質を生産する機能を工業的に利用する方法が考えられています。

本研究開発は、まず、モデル植物が有用な物質を作る仕組みを解明してデータベースを構築し、次に、そのデータベースに基づき、さまざまな実用植物(パラゴムノキやユーカリなど)が有用物質を合成する経路を人工的に改変し、工業原料などの有用物質を生産させるため技術基盤を構築することを目的とするものです。

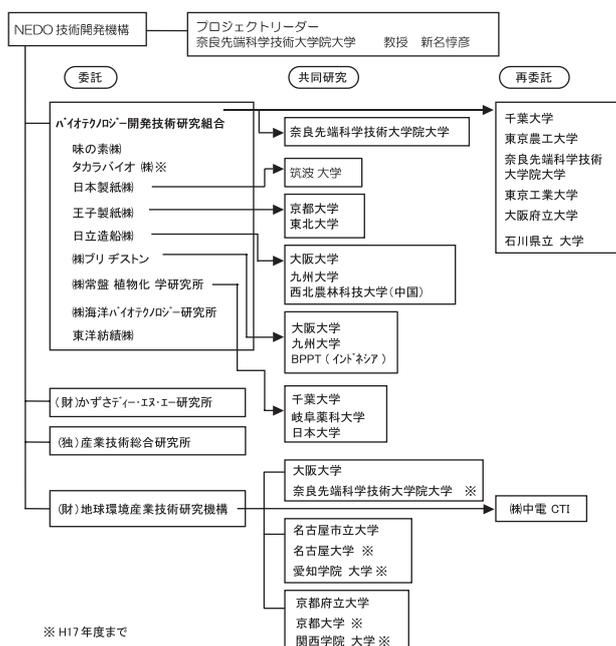
## トピックス

- ・世界最高水準の植物メタボロミクス基盤の整備に成功すると共に、トランスクリプトームとメタボロームデータを統合する植物パスウェイビューア-KaPPA-View等の統合データベースと解析ツールを構築・公開しました。( (財)かずさディー・エヌ・エー研究所 )
- ・アミノ酸合成鍵遺伝子の同定に成功しました。(味の素(株))
- ・有用遺伝子を導入したユーカリの作成に成功し、特定網室(外界と空気のやり取りはできるが、昆虫等の侵入防止や組換え植物の花粉等が外界に拡散・流出するのを防ぐ構造を持った栽培施設、写真1)を設置し、有用形質の評価や環境に与える影響等の試験を開始しました。(日本製紙(株))
- ・カロテノイド合成酵素遺伝子群をモデル植物のタバコに導入してカロテノイドを種子中に生産させることに成功しました。( (株)海洋バイオテクノロジー研究所 )
- ・ヒアルロン酸合成遺伝子を導入したモデル植物のタバコ培養細胞中でヒアルロン酸を生産することに成功しました。(東洋紡績(株))



写真1 特定網室(筑波大学に設置)

## 実施体制図



## 内容

### (1) モデル植物を用いた物質生産機能の解析

モデルとなる植物としてシロイヌナズナ(写真2)及びミヤコグサを選定し、植物全般に共通する物質の合成経路の解析とそれに関する遺伝子の取得、統合データベースの構築(図1)、物質生産系における調節遺伝子等の機能解析を行っています。また、タバコ



写真2 シロイヌナズナ

を材料に葉緑体に有用物質を生産させるための基盤技術開発も行っています。

なお、プロジェクトの前半でシロイヌナズナのほぼ全ての遺伝子の発現を網羅的に解析できる高性能なマイクロアレイを開発し(タカラバイオ(株))、遺伝子の解析に用いています(事業化済み)。

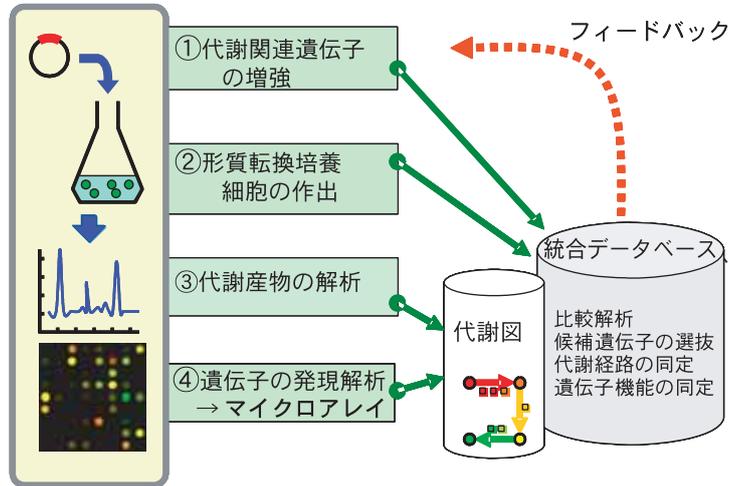


図1 代謝産物と遺伝子発現の統合データベースの構築

### (2) 実用植物を用いた物質生産制御技術の開発

有用物質を生産させる実用植物(図2)としてユーカリ(写真3)、パラゴムノキ、トチュウ、カンゾウ、アマなどを選定し、遺伝子組換え法を開発してモデル植物で解明した有用物質の合成経路に基づいて実用植物の物質生産能力を向上させることを試んでいます。さらに、実用植物に固有の有用物質生産に関連する合成経路の解析と関連遺伝子の取得と利用、および実用植物に異種生物の有用物質合成経路を付与することを目指しています。既に一部のテーマについては遺伝子を導入して有用物質の生産を実証しており(トピッ

クス(4)、(5)参照)、遺伝子情報が整備されてなかったトチュウ、パラゴムノキ及びカンゾウについてはESTの整備を進め、遺伝子発現解析による鍵遺伝子の同定を実施中です。今後は実用植物へ遺伝子の導入を進めていきます。

### (3) 応用が期待される分野

植物由来の油脂、繊維、ゴム、デンプン、建材など植物を利用した工業原料生産を中心にバイオテクノロジーが利用される共通基盤技術への応用が期待されます。

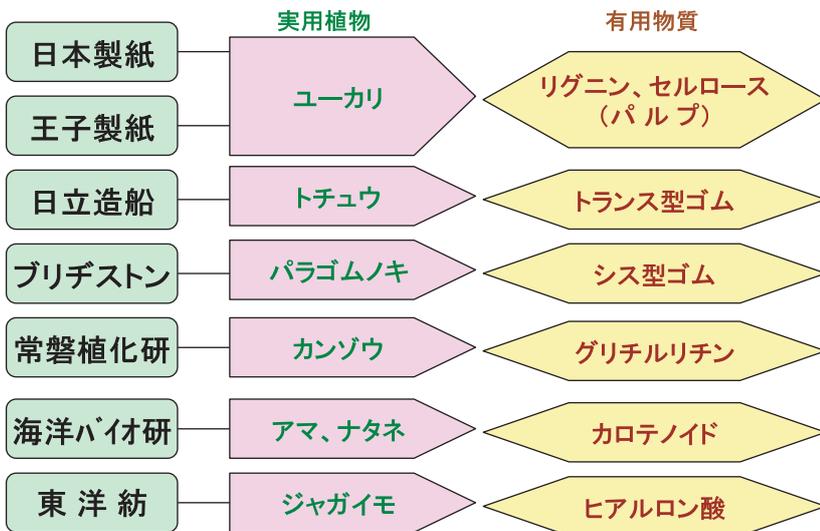


図2 実用植物を用いた有用物質の生産



写真3 有用遺伝子を導入した組換えユーカリ

グリーンバイオグループ

# 遺伝子組換え体の産業利用におけるリスク管理に関する研究

事業期間:平成14 - 18年度 平成18年度予算:0.7億円

## 背景・目的

今後の産業分野において、遺伝子組換え体の利用は急速に拡大することが見込まれています。一方、遺伝子組換え体の安全性については、依然として懸念されています。このような状況の中、遺伝子組換え体の安全性について正確な情報を把握するとともに、遺伝子組換え体を利用するために評価、管理する必要があります。

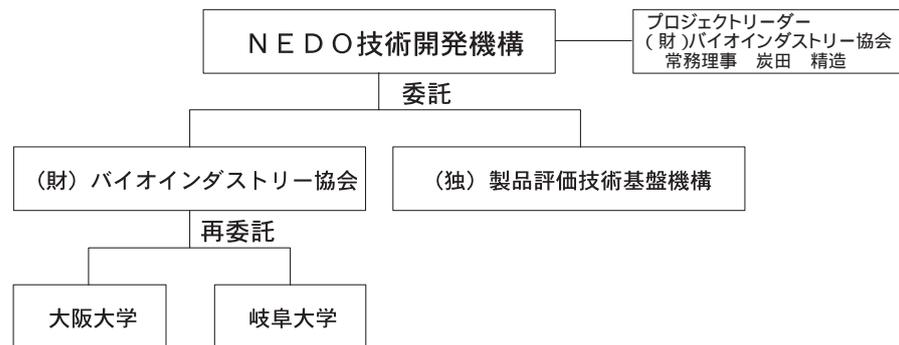
そのため、本プロジェクトでは、遺伝子組換え体の安全性に関する科学的知見等を体系的に整理したデータベースを整備して広く社会に提供するとともに、遺伝子組換え体の開放系での利用に係る事後的な管理手法を開発することを目指します。

## トピックス

- ・完成したデータベースは、平成18年度中に一般公開する予定です。
- ・これまでに作成したアレイやRT-PCR法による解析方法の実用

化を図るため、化学企業の工場排水処理施設等で実際に利用する予定です。

## 実施体制図



## 内容

1. 遺伝子組換え体の安全性に関するデータベースの開発  
遺伝子組換え体の安全性に関する情報は学術的情報から新聞報道に至るまで様々なレベルの情報が散在しており、体系的に把握することが困難なうえに不正確な情報も多く存在しています。  
そこで、国内外での遺伝子組換え体の安全性に関する科学的情報やリスク評価・管理に係る方法に関する情報を収集・分析したうえで、正確な情報を体系的に整備したデータベースを大学・企業や行政等の専門家に提供します。また、一般向けには遺伝子組換え体に関する基本的な内容を知ることができるように入門編、Q&Aや用語解説もデータベースに盛り込むことで、分かり易く使い易いデータベースを広く社会に提供します。(図1)
2. 事後管理手法の開発  
遺伝子組換え体を開放系で利用した場合のリスク管理に関する事例・問題を把握、分析し、適切なリスク管理手法の開発を目指します。  
具体的には、遺伝子組換え微生物を用いた汚染土壌及び地下水のバイオレメディエーションを想定し、修復期間中の組換え微生物の挙動、人体・生態系に及ぼすリスクを明らかにすることでリスク管

- 理手法について検討します。また、事後管理手法の開発のため以下の実験を行います。
- 実験課題1：自然環境下における組換え微生物の挙動の解析(大阪大学)  
遺伝子組み換え微生物の環境中への導入に伴い、組換え遺伝子が土着微生物の細胞内に侵入し、組み換え遺伝子を獲得した土着微生物が活動することで生じるリスクを評価することを研究目的として、本解析を行います。
- 実験課題2：マイクロアレイを用いた環境中の病原微生物等のモニタリング(岐阜大学)  
組換え微生物の環境放出以後には、導入細菌や特定の病原微生物が環境中で異常に増加していないか、特定の生物が異常に減少もしくは増加していないか等をモニタリングすることが重要と考えられます。そこで、本実験では、RT-PCR法とマイクロアレイを用いて、土壌、水などに存在する細菌病原体、菌類病原体、及び環境中の微生物叢を実際にモニタリングします。(図2)

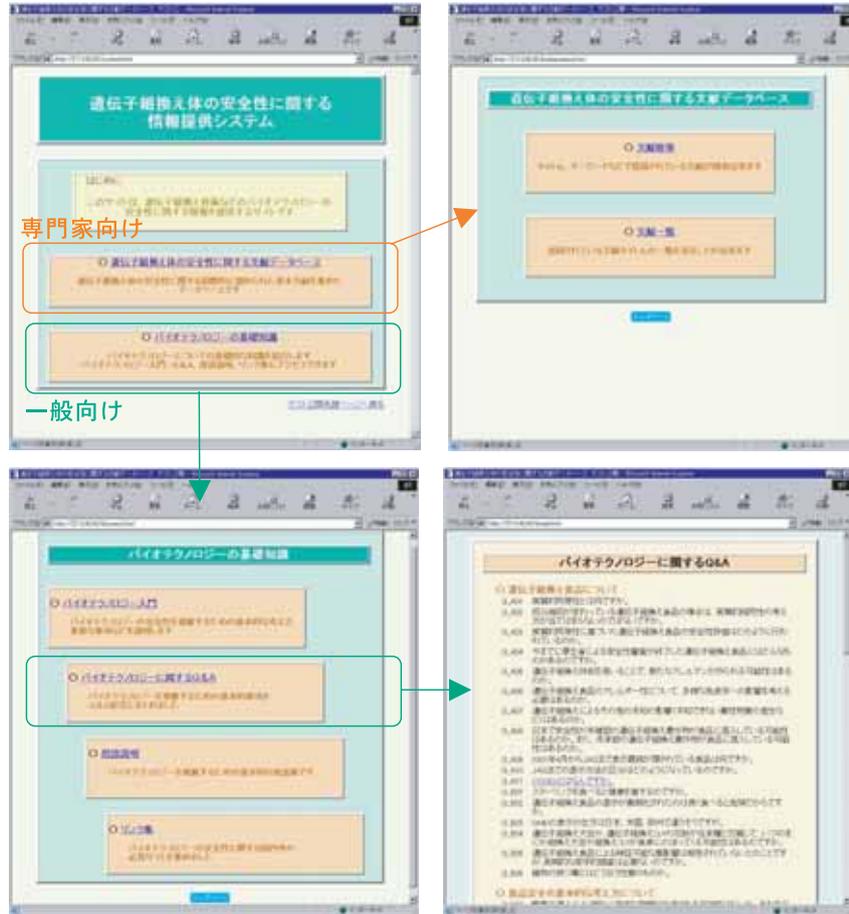
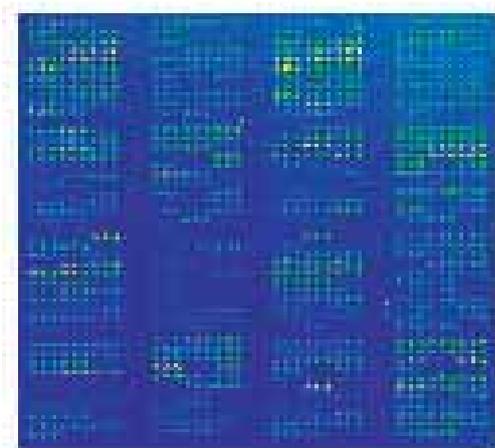
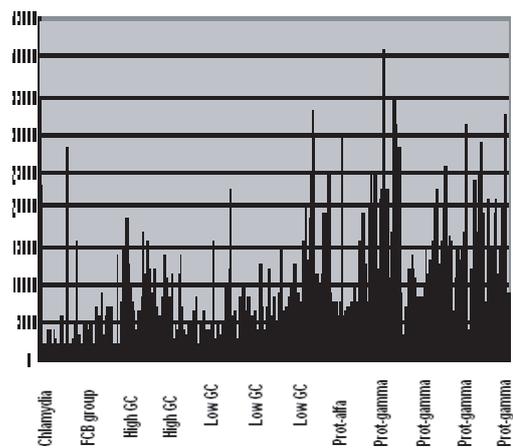


図1 遺伝子組換え体の安全性に関するデータベースのイメージ



マイクロアレイにより土壌中の病原微生物を検出



土壌中の病原微生物の有無、増減をデータ化

図2 マイクロアレイによる土壌中の病原微生物等のモニタリング

グリーンバイオグループ

# ゲノム情報に基づいた未知微生物遺伝資源ライブラリーの構築

事業期間:平成14 - 19年度 平成18年度予算:3.9億円

## 背景・目的

現在の化学工業による生産システムは、環境への負荷がより少ないシステムへの変革が求められています。工業的な化学反応の多くは、微生物などの各種生物によっても行われています。特に微生物は多様な物質を合成分解できるので、これらを組み合わせれば、バイオ中心の生産システムができると期待されています。しかし微生物の多くは培養が困難で、十分利用できていません。そこで本研究開発では、未発見微生物や難培養微生物、それらの「遺伝資源」

を環境中から取得する技術を開発し、「遺伝資源」を実際に取得して、有用な物質の生産に貢献します。

平成18年度は、微生物の収集培養及び保存技術を開発し、未知微生物を国内外から取得します。また未知微生物の系統分類及び有用機能解析を行い、難培養微生物遺伝資源の取得技術の開発を実施します。

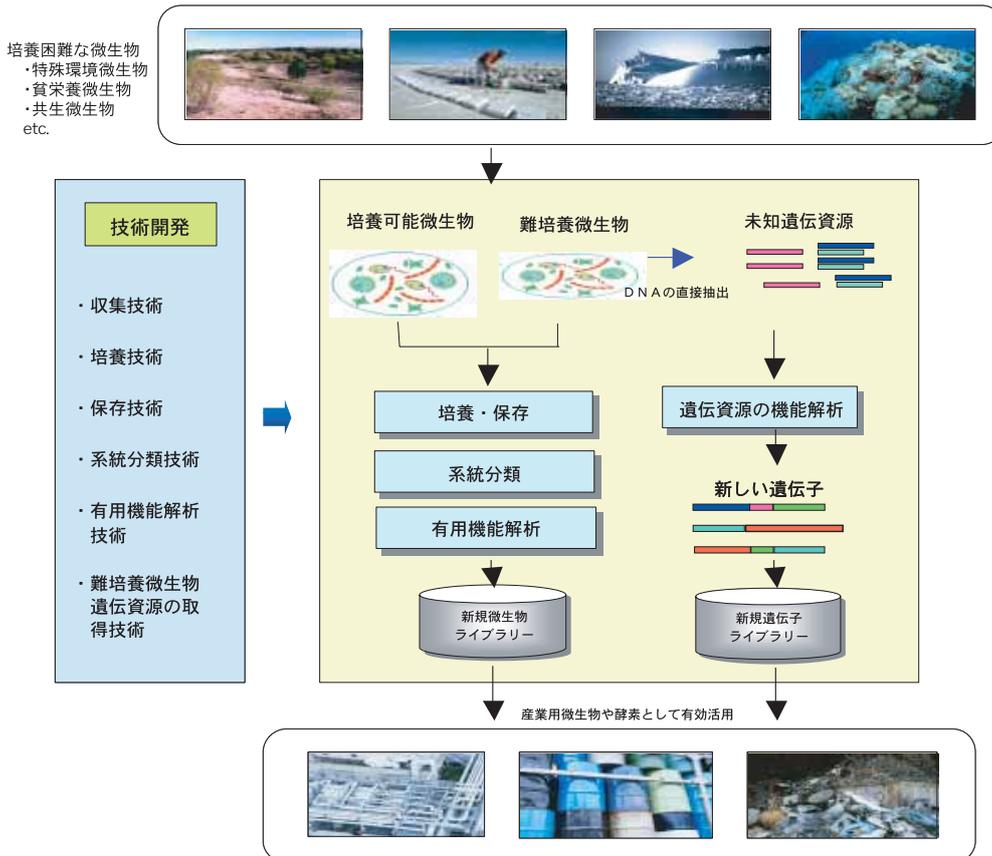
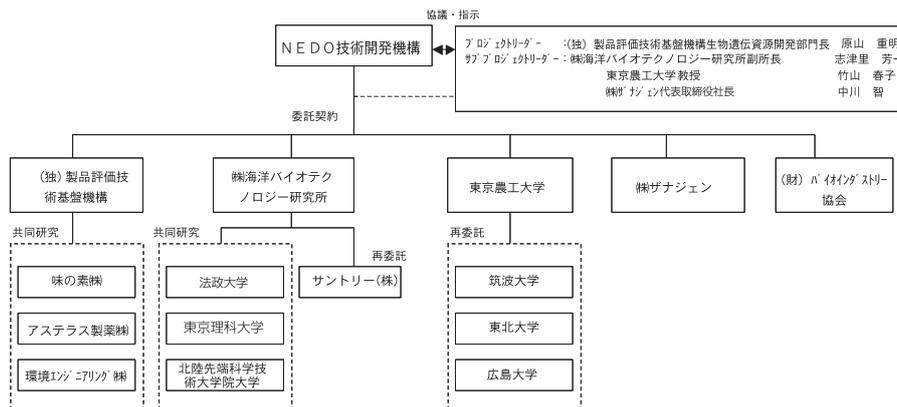


図1 ゲノム情報に基づいた未知微生物遺伝資源ライブラリーの構築の概念図

## 実施体制図



内容

(1) 収集培養保存

未知微生物を収集・培養・保存するための技術を開発し、未知微生物を収集、培養、保存します。

右の写真は海洋で人工スポンジによる新規機能を有する微生物を収集しているところです(図2)。

(2) 系統分類

微生物を簡易的、迅速、効率的に分類できる技術を開発し、収集された未知微生物の系統分類を行います。

(3) 有用機能解析

微生物の酵素活性等の有用な機能を効率的にスクリーニングする技術を開発し、収集された未知微生物の有用機能を解析します。

(4) 難培養微生物遺伝資源の取得技術の開発

上記(1)で収集培養できない難培養微生物の遺伝資源を収集、保存する技術を開発し、DNA等の遺伝資源を収集、保存します。

(5) 遺伝資源の機能解析

収集された遺伝資源について、機能性遺伝子等の有用機能を解析します。

(6) 応用が期待される分野

微生物の医薬、農薬、工業など産業利用

- ・ バイオマスの利用による再生可能資源への転換
- ・ バイオプロセスの利用による環境負荷の少ない工業プロセスへの変革
- ・ 廃棄物、汚染物質等の生分解・処理等



図2 海洋微生物収集

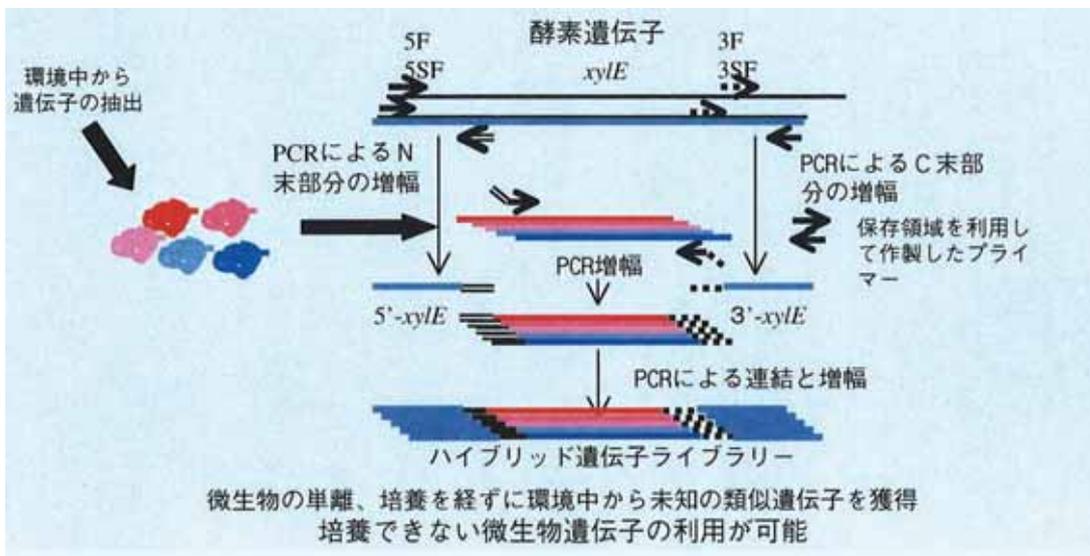


図3 カセットPCRによる有用遺伝子の分離とそれを用いた化合物ライブラリーの構築

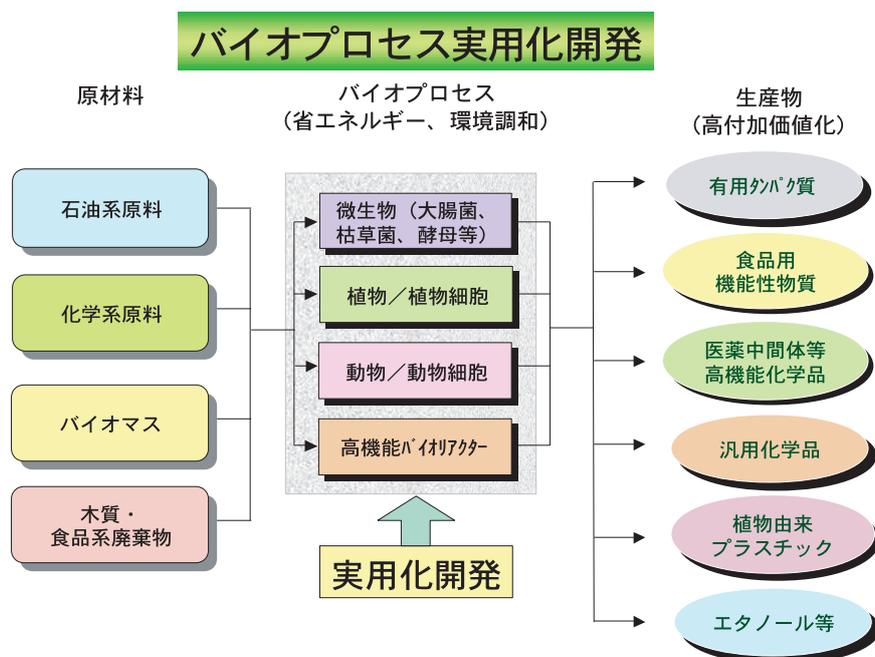
# バイオプロセス実用化開発

事業期間:平成16 - 18年度 平成18年度予算:12.1億円 助成事業(1/2)

## 研究開発の概要

本事業は、バイオプロセスの利用による環境負荷の少ない工業プロセスへの変革を加速するため、有用タンパク質(ヒトおよび動物の抗体や生理活性因子等)や食品用機能性物質(ビタミン、オリゴ糖、ペプチド、脂肪酸等)、医薬中間体等の高機能化学品、植物由来プラスチック、等の有用物質の生産プロセスに対して、民間企業

等が実施する実用化開発を支援するものです。その技術開発目標として、1)従来のパイロプロセスに比べて生産効率を50%程度以上向上、2)従来の化学プロセス等による生産プロセスに比べて生産コストを30%程度以上削減、3)従来の生産技術では生産困難な高機能物質の生産、のいずれかを目指します。

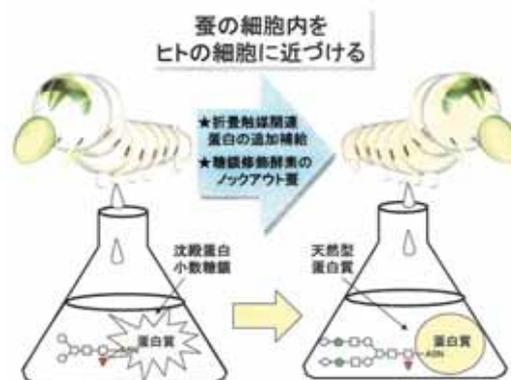


## 蚕を用いた蛋白質生産技術の改良による天然型蛋白質の生産

平成16 - 18年度

片倉工業株式会社

蚕とバキュロウイルスを用いた蛋白質の生産系は優れた技術ですが、それでも生産が困難な蛋白質があり、糖鎖構造も天然型と異なる場合があります。その原因は、蛋白質生産時に働く各種酵素の生物間の違いと推測されます。従って蚕に足りない酵素をバキュロウイルスを用いて補給したり、邪魔な酵素をトランスジェニック技術を用いてノックアウトし、蚕の細胞内をヒトの環境に近づけ、生産困難な蛋白質を天然型として正しく生産させる技術を開発いたします。

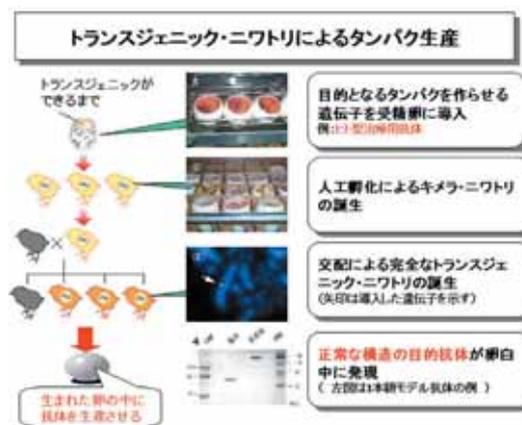


## トランスジェニック・ニワトリを用いた有用タンパク質生産系の実用化

平成16 - 18年度

株式会社力ネカ

医薬品などに使われる有用タンパク質の革新的生産法として、遺伝子組換え(トランスジェニック)動物が注目されています。中でもニワトリが産む卵中に有用タンパク質を生産する方法は、低コストで複雑な構造のタンパク質を生産でき、実用化が望まれています。本事業ではトランスジェニック・ニワトリを用いたタンパク質生産系の実用化を目指し、医療用ヒト型抗体などの生産を検討しました。その結果ヒト型のモデル抗体を、卵中に高発現するトランスジェニック・ニワトリの作出に成功し、医薬品生産への応用が実現に近づいています。

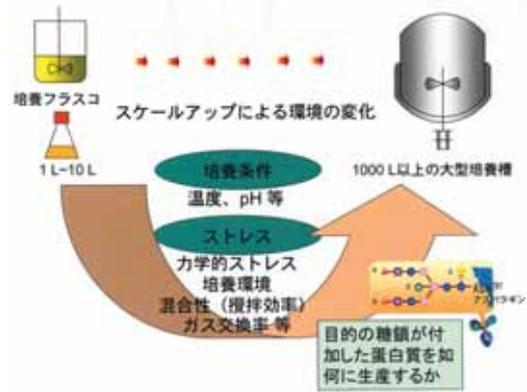


## 糖鎖制御を包含した抗体等糖蛋白質の生産方法の実用化研究

平成16 - 18年度

協和発酵工業株式会社

抗体等糖蛋白質は抗癌剤など新しいタイプの医薬品として有望視されています。当社が開発したPotelligent技術という抗体等糖蛋白質の活性を飛躍的に高める技術などを活用して、抗体等糖蛋白質を大量に生産する方法を開発し、製造技術の実用化を図ることが目的です。抗体等糖蛋白質に付加結合する糖鎖は多くの種類が混在し、培養方法や培養条件、スケールアップによりその存在比率と活性が変動します。そこで、糖鎖の存在比率を制御しつつ大量生産する方法について検討し、これらの課題を解決します。



## ヒト適応型糖鎖生産メタノール資化性酵母(ヒト型酵母)による糖タンパク質生産プロセス実用化

平成16 - 18年度

麒麟麦酒株式会社

ヒト適応型糖鎖生産メタノール資化性酵母(ヒト型酵母)を用いて、サイトカイン、(ヒト)抗体を始めとする医用糖タンパク質、及び工業用抗体の実用生産技術を開発します。現在までに育種されたヒト型酵母のプロトタイプを更に改良し、完全ヒト型酵母を育種する一方で、タンパク質の生産性を更に上げるため分子生物学的育種を行います。この酵母を用いて有用タンパク質を大量調製し、物性・効果について評価し、動物細胞で生産されるタンパク質との同等性、有効性、及びコスト優位性を検証・確認します。



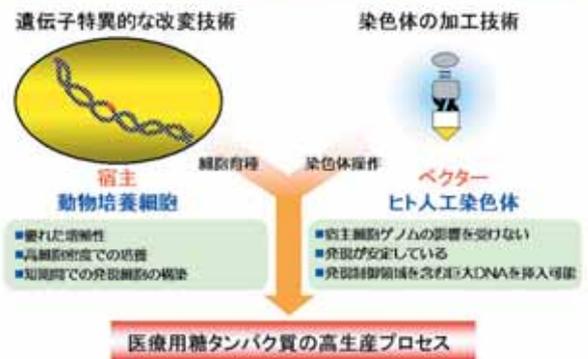
## 新規の宿主・ベクター系を用いた糖タンパク質生産系の実用化

平成16 - 18年度

麒麟麦酒株式会社

医療用糖タンパク質は発現ベクターを導入した動物細胞を培養して生産されますが、その生産性の低さから高い製造コストが課題となっています。本事業では、糖タンパク質を発現させるベクターと生産宿主である動物細胞を独自技術で改変し、生産効率の高い汎用的な生産プロセスの構築を目指します。具体的には、新規ベクター系として、従来の数倍以上の発現ユニットが導入でき、安定高発現が期待できる人工染色体を開発します。また宿主として、増殖やアポトーシスに関わる遺伝子を改変し、増殖性に優れ高密度で培養可能な培養細胞を育種します。

## 独自技術による新規の宿主・ベクター系の構築



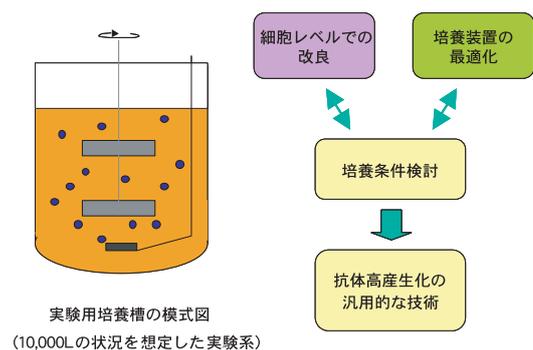
## 動物細胞による抗体高産生化のための技術開発

平成16 - 18年度

中外製薬株式会社

抗体医薬市場の拡大に伴う需要の増加に対応するため、抗体の生産効率を上げるための技術的なブレークスルーが求められています。抗体生産技術のうちで、生産効率を大きく左右すると考えられるのは、抗体産生細胞とその培養工程です。そこで、培養工程における効率化にフォーカスして、「細胞レベルでの改良」、「培養装置の最適化」、「培養条件検討」という3つのアプローチの組み合わせにより、抗体の産生量を著しく増大させる汎用的な技術の確立を目指します。

## 抗体高産生化のためのアプローチ方法



グリーンバイオグループ

## 動物用医薬品として利用する組換えタンパク質製造バイオプロセスの実用化研究

平成16 - 18年度  
日本全薬工業株式会社

猫の高齢化に伴って問題となっております「猫慢性腎不全」の治療薬として、「ネコHGF(肝細胞増殖因子)」を組換えバキュロウイルスを感染させたカイコにて生産するためのバイオプロセスの実用化研究を行います。本研究により、カイコ-バキュロウイルス生産プロセスの改善、生産コストの削減を行い、疾病治療のために大量に必要なとなるHGFなどの有用タンパク質を医薬原体として必要な規約を満たしつつ生産できるように製造コストを実用化レベルまで引き下げます。

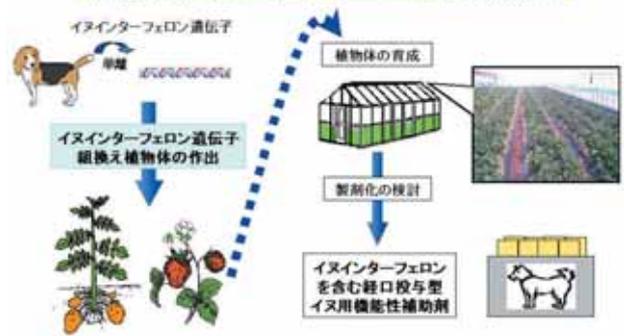


## 植物を利用したイヌインターフェロンの生産技術開発

平成16 - 18年度  
社団法人北里研究所

インターフェロンは、様々な疾患に対して臨床応用が期待されている生理活性物質です。本事業では、植物の遺伝子組換え技術を利用して、イヌインターフェロンを可食性植物で生産し、ペットに免疫賦活効果を与えることを目的としたイヌインターフェロンを含む機能性補助剤の事業化を図ります。植物を利用した有用タンパク質生産系は、従来のバイオプロセスでの生産に比べて、生産効率を向上、生産コストを削減することが可能となり、新規事業分野の開拓が期待されます。

### 「植物を利用したイヌインターフェロンの生産技術開発」



## 膜受容体及び抗膜受容体抗体の生産プロセスの実用化

平成16 - 18年度  
積水化学工業株式会社

膜受容体は細胞外の刺激を細胞内のシグナル伝達系に伝える分子で、創薬の標的となっています。またその抗体は医薬品開発や医薬品材料として重要ですが、膜受容体の生産量が非常に乏しいため抗体を作製することは困難です。当社が開発したシャペロニン融合発現技術により膜受容体の大量生産を可能とし、膜受容体に対する抗体を効率的に製造する技術を開発します。同抗体の有用性を確認して医薬品開発用試薬や治療用抗体としての実用化を目指します。

### シャペロニン融合技術を利用した抗膜受容体抗体製造プロセス

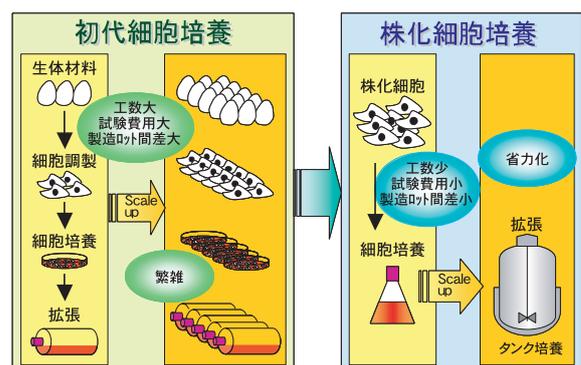


## 株化細胞を用いた遺伝子組換え生ワクチン生産方法の実用化研究

平成16 - 18年度  
財団法人 化学及血清療法研究所

遺伝子組換え生ワクチンは高い免疫誘導能と機能性から有用性が期待されており、ワクシニアウイルス等を用いた基礎的な研究が行われています。通常、これらの生産には生体材料の初代細胞が用いられますが、多大な工数とスケールアップの困難さ等から、工業化に向けた生産方法の改良が望まれています。そこで本事業では、株化細胞を用いた遺伝子組換え生ワクチンの効率的な生産方法の実用化を目指します。また、精製法の改良及び無菌的な製剤化方法の実現により、高い安全性を有する21世紀の医薬品としての遺伝子組換え生ワクチン生産技術を開発します。

### 遺伝子組換え生ワクチンの効率的な生産方法

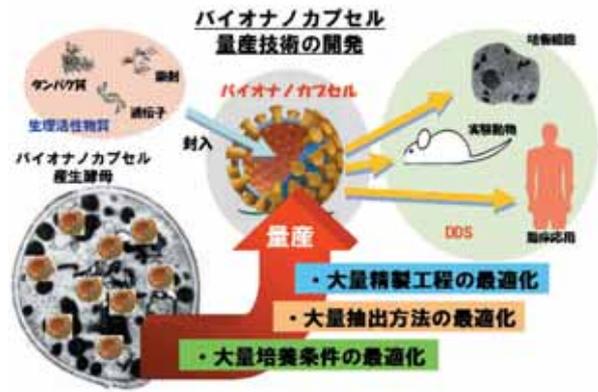


## バイオナノカプセルの大量生産技術の確立

平成16 - 18年度

株式会社ビークル

ウイルスベクターとリボソームの長所を併せ持つ新たなドラッグデリバリーシステムとして、また試薬・診断薬として、その実用化が期待されているバイオナノカプセルはB型肝炎ウイルスワクチンを利用するタンパク質を主成分とする中空ナノ粒子です。このバイオナノカプセルは遺伝子組換え技術により酒造酵母から生産することができます。本事業では、宿主の選定、培養液中の生産量向上、培養量および精製処理能力のスケールアップ、精製効率の向上、精製工程数の削減を検討し、商業プラント建設に適したバイオナノカプセルの高生産システムを開発します。

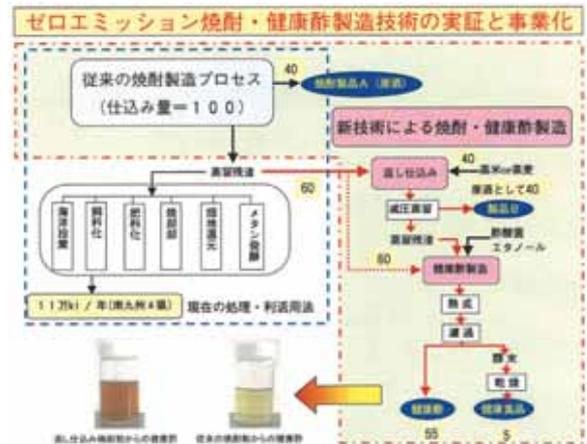


## ゼロエミッション焼酎・健康酢製造技術の実証と事業化

平成16 - 18年度

瑞鷹株式会社

第3次焼酎ブームにより大量に排出される焼酎粕を、設備投資することなく半減できる「返し仕込み法による焼酎製造」技術を実用化します。また、従来法や返し仕込み法の蒸留工程から排出される焼酎粕を用いて好気培養により抗腫瘍活性や血圧上昇抑制作用を有する機能性の高い健康酢を商品化します。そして、reduceやrecycleのプロセスを組み合わせることによりゼロエミッション焼酎・健康酢製造プロセスを事業化します。

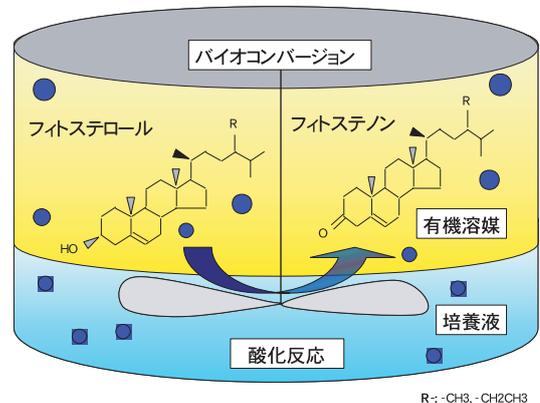


## バイオプロセスによる機能性食品素材フィトステノンの開発と実用化

平成16 - 18年度

株式会社東洋発酵

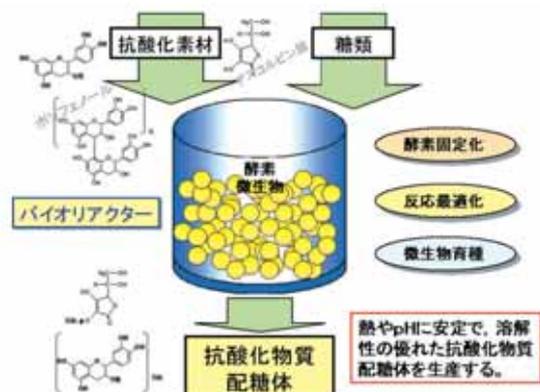
植物ステロール誘導体であるフィトステノンは、抗肥満効果があり、機能性食品素材として、食品や飲料に応用されることが、大いに期待される素材です。フィトステノンは植物ステロールを基質として微生物の発酵により製造可能であることを見出しましたが、この基質は水、油に溶けにくいしは溶けにくい性質を持っています。そこで、本基質がある種の有機溶媒に僅かに溶けることを利用し、有機溶媒中での選択的で効率的なバイオプロセスを確立し、フィトステノンを大量に、かつ、経済的に生産する技術の実用化を目指します。



## 健康志向素材としての抗酸化物質配糖体製造技術の開発

サントリー株式会社

機能性素材としてのポリフェノールやアスコルピン酸は緑茶・ウーロン茶・フラバン茶などの食品や嗜好品に含まれており、その抗酸化作用による効能が注目されています。健康食品として、さらに安定で溶解性の優れた抗酸化物質配糖体を酵素法により製造する技術を開発します。配糖化酵素の選択、酵素反応の最適化、酵素の固定化、育種酵母によるバイオコンバージョンなどの技術を確立することにより、安価で健康効能が期待される健康志向素材を効率的に製造するシステムの開発を目指します。



グリーンバイオグループ

## 酵母を宿主とした機能性ヒト型セラミド合成系の開発

平成16 - 18年度

サントリー株式会社

セラミドは皮膚角質細胞間脂質の主成分であり、皮膚の保湿機能と外部刺激から肌を保護するバリア機能に重要な役割を担っており、化粧品、美容健康食品の素材として大変注目されています。酵母のセラミド合成・代謝及び輸送システムをうまく制御することにより、人の皮膚に対して最も安全で高い効果が期待されるヒト型セラミドを効率的に生産するシステムを開発し、従来の動植物由来のセラミドに比べて高機能、低コストのセラミドを高効率で供給する事を目指します。

## 酵母を宿主とした機能性ヒト型セラミド合成系の開発

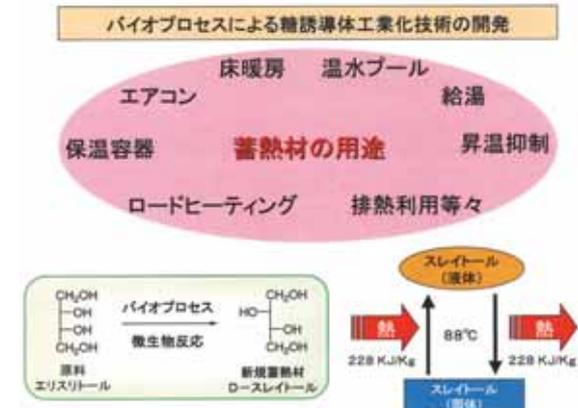


## バイオプロセスによる糖誘導体工業化技術の開発

平成16 - 18年度

株式会社 エーピーアイ コーポレーション

糖アルコールは糖に水素を付加したものの総称ですが、食品、医薬、化粧品など様々な用途に利用されます。その安全性、融解潜熱の大きさに着目し、高温用蓄熱材として最適なスレイトールの実用化を目指しています。水酸基を立体的に反転させる独自の微生物反応により、安価な糖質からの工業化技術を構築します。夜間電力を活用した暖房空調や給湯、排熱利用のコージェネレーション、地域省エネルギー、熱輸送、燃料電池等々、環境・エネルギー分野の進展に大きく貢献できると考えております。

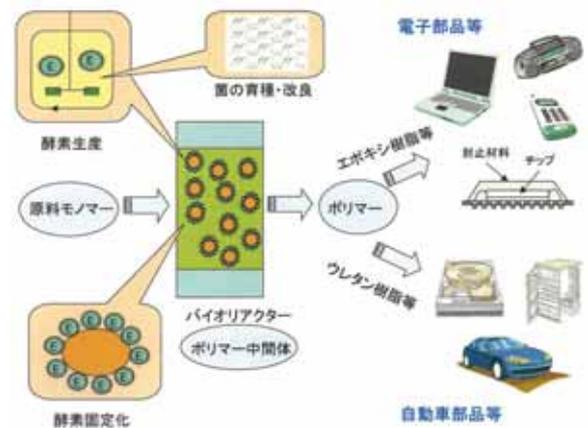


## 機能性ポリマー材料のバイオプロセスによる製造技術の開発

平成16 - 18年度

大日本インキ化学工業株式会社

電子部品や自動車部品などに広範に用いられるエポキシ樹脂やウレタン樹脂などの原料として大きな需要のある機能性ポリマー材料を酵素法により製造する技術を開発します。菌の育種改良、酵素の生産、酵素の固定化、酵素合成反応など各種要素技術の確立を図るとともに、樹脂合成およびその物性評価研究などを行ない、現行の化学法に比べて高品質で省エネルギー・環境に優しく、かつ安価に製造するバイオプロセスを開発します。

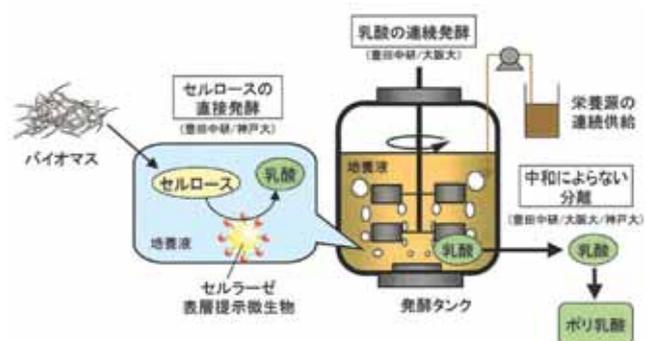


## バイオマスからの組換え酵母による高効率乳酸生産プロセスの開発

平成16 - 18年度

株式会社豊田中央研究所

環境に優しいプラスチックであるポリ乳酸の原料となる乳酸を、バイオマス原料から低価格で生産する技術開発を行います。バイオマス由来のセルロースを直接乳酸発酵できる微生物を開発し、さらに現行法でコスト高の主要因である乳酸の中和をすることなく連続的に生産できる発酵プロセスを開発します。食料と競合しないバイオマス原料を利用可能とし、さらに発酵プロセスへの投入エネルギーを低減することで、価格とエネルギーの両面から環境調和型プロセスの開発をめざします。



## 酸化還元バランス発酵技術による機能性化学品新製法の開発

平成16 - 18年度

株式会社日本触媒

微生物触媒を用いて再生可能資源であるバイオマスからポリエステル原料となる1,3-プロパンジオール、有機酸類を効率的に生産する技術を開発します。微生物ゲノム上の遺伝子を破壊したり、必要な遺伝子のゲノム上への導入することにより、新規な代謝経路を有した新規微生物触媒を開発します。新規微生物を用いた酸化還元バランス発酵によって、バイオマスから1,3-プロパンジオール、有機酸類を併産する新製法のプロセス開発を行います。

## 酸化還元バランス発酵技術による機能性化学品新製法の開発



## 植物原料由来コハク酸製造プロセスの開発研究

平成16 - 18年度

三菱化学株式会社 / 味の素株式会社

植物原料由来コハク酸を原料とした環境持続型生分解性プラスチック(GS PLA)を普及させるには、安価なコハク酸製造方法を確立することが必要となります。コハク酸は嫌気微生物の多くが生産する有機酸ですが、未だ本格的に商業生産されていません。商業生産には幾つかの課題を克服する必要があります。一つは工業生産可能な低コスト発酵プロセスの確立であり、一つは工業的に実施可能な低コスト脱塩・精製プロセスの確立です。現在までにラボスケールでの技術確立はほぼ終了し、本助成事業においてパイロットスケールでの実証を行います。

## プロセス概要



# 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発

事業期間:平成13 - 18年度 平成18年度予算:4.3億円

## 背景・目的

最近、化学物質による環境汚染の未然防止に関する関心が急速に高まっていますが、現状では、化学物質の有害性や暴露情報はもとより、これらの情報を評価する技術も、十分に整備・体系化されていない状況にあります。

今後、一般市民、事業者、行政の間で化学物質に関するリスクコミュニケーションを正確、迅速に図るには、リスクに関するデータの取得や新たな評価技術などの知的基盤を整備することが急務となっ

ています。

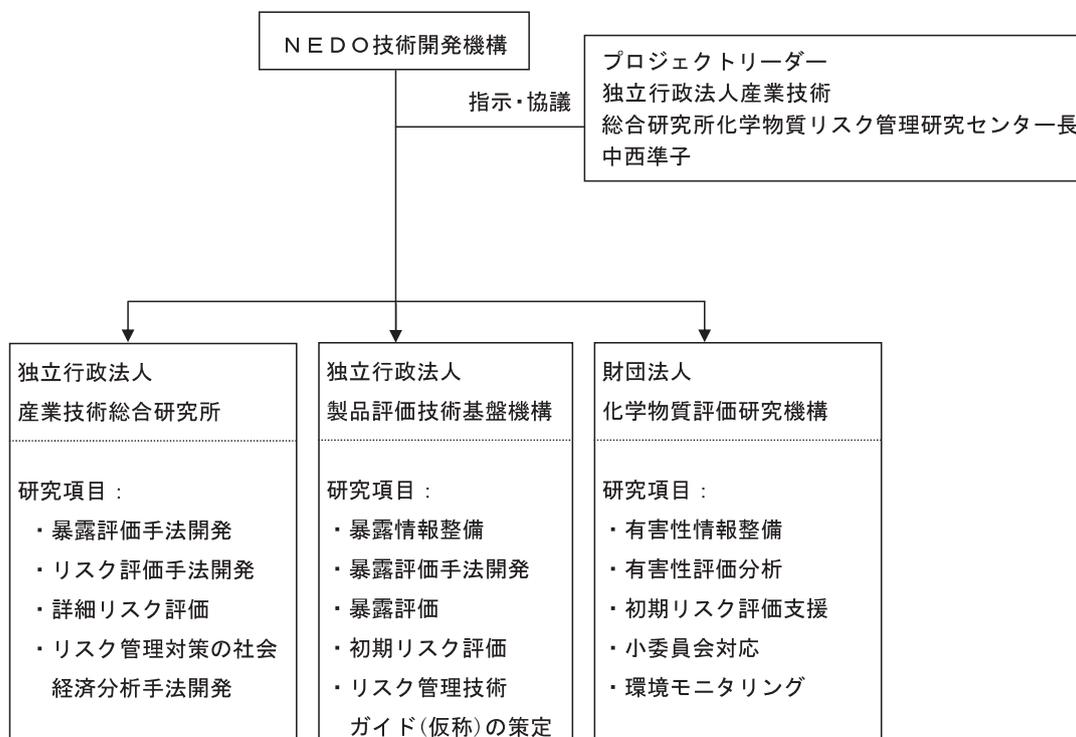
本プロジェクトでは、化学物質排出把握管理促進法対象物質(435物質)のうち、特にヒトへの健康リスクが高いと考えられる高生産・輸入量化学物質(1千トン/年以上)を中心に、当該物質の有害性情報、暴露情報等、リスク評価に必要な基礎データを収集して、化学物質毎(150物質)のリスク評価書を作成しています。併せて、これらの研究成果を利用した革新的なリスク評価技術を開発しています。

## トピックス

・ADMERを用いて、関東地方におけるキシレンの大気中濃度を推計した結果を図1に示しました。

・SHANELを用いて、多摩川流域におけるノニルフェノールの空間分布を推計した結果を図2に示しました。

## 実施体制図



内容

(1) 化学物質の初期リスク評価手法の開発及び初期リスク評価の実施

有害性情報を収集・整理して、初期リスク評価に必要な人の健康に対する無毒性量及び環境中の生物に対する無影響量を求めます。また、この過程で得られた有害性情報等を有害性評価書として整備しています。さらに、その過程で生じる問題点などを検討・解決して技術指針を作成するとともに、その結果を用いてリスクコミュニケーションを図るための基盤整備を行っています。

(2) 暴露情報の整備、暴露手法の開発及び初期リスク評価の実施並びに化学物質リスク評価・管理指針の策定

暴露情報を整備して、暴露評価を実施するとともに、無影響濃度を推定環境濃度で除した暴露マージンと試験結果の不確実係数の比較から、環境生物に対する初期リスク評価を実施しています。また、無毒性量を推定摂取量で除した暴露マージンと試験結果

の不確実係数の比較から、ヒト健康に対する初期リスク評価を実施し、初期リスク評価書を作成しています。

さらに、その初期リスク評価書を正しく理解し、活用して頂くための解説書として、化学物質管理ガイドを作成しています。

(3) リスク評価、リスク評価手法の開発及び管理対策のリスク削減効果分析

広域大気濃度推計モデル(ADMER)や河川濃度推計モデル(SHANEL)などのリスク評価ツールの開発を行っています。

また、それらのツールを用いて詳細リスク評価を実施し、詳細リスク評価書を作成しています。

さらに、複数のリスク管理対策の効率評価のため、各種有害影響による損失余命、支払意思額、生活の質に基づく便益分析、支払意思額に基づく費用便益分析等の社会経済分析手法の開発を行っています。

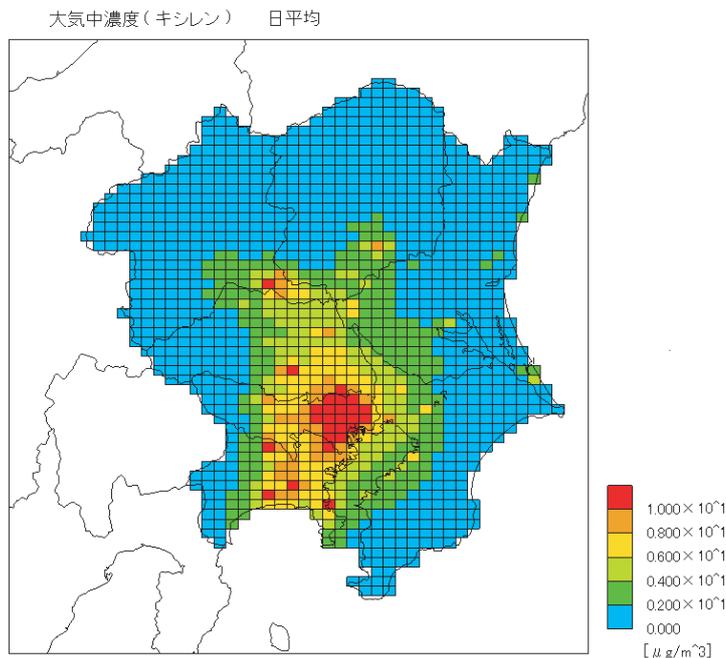


図1

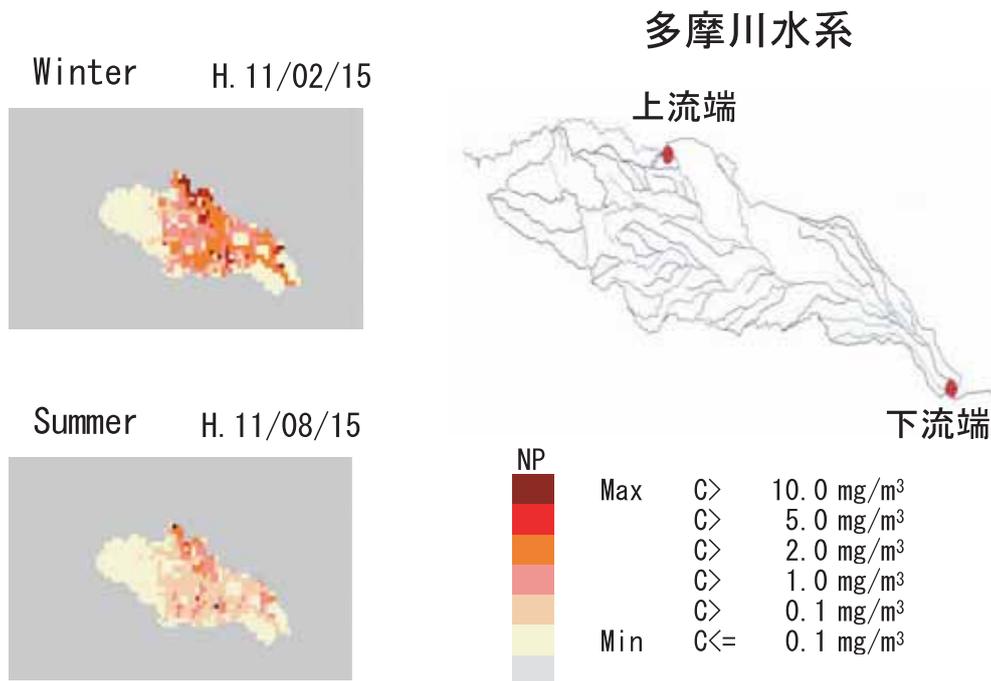


図2

# 既存化学物質安全性点検事業の加速化

事業期間:平成12 - 18年度 平成18年度予算:1.9億円

## 背景・目的

化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)制定時の国会付帯決議に基づき、経済産業省は既存化学物質(約2万物質)に関して点検事業を実施していますが、これまで約30年間で約1,200物質についての分解性・蓄積性のデータ取得に留まっており、十分な数のデータ(科学的知見)を取得したとはいえない状況にあります。今後も引き続き従来手法で点検を実施すると、全部の点検を終えるまでに膨大な年月と資金を必要とし、効率的ではありません。本プロジェクトは、化学物質の構造からその分解性・蓄積性を予測する(定量的)構造活性相関「(Q)SAR」手法を用いた予測システムを開発し、動物試験を実施することなく、コンピュータで高速かつ安価に既存化学物質の安全性を予測し、点検を加速化することを目的としています。(図1、2)

化審法(S48年)に基づく化学物質の点検状況

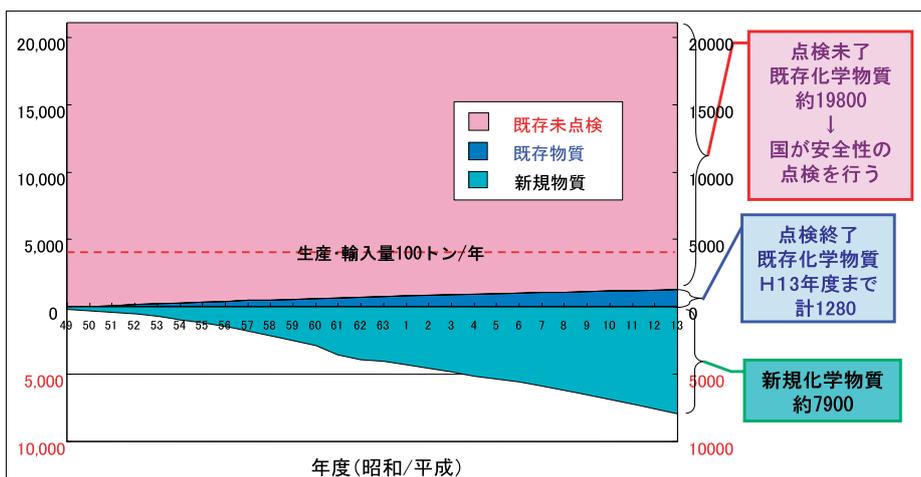


図1

## トピックス

- 平成17年度に、分解性・蓄積性に関する化学物質特性予測システム試用版をインターネットで公開しました。アクセス数は一年間で約7000件。  
(<http://qsar.cerij.or.jp/degacc/cgi-bin/index.cgi>)  
(<http://www.safe.nite.go.jp/management/project/2pro/2pro.html>)

- 化審法審査プロセス(3省合同審査委員会)の提出資料で、化学物質特性予測システムの予測結果を参考データとして、試験的に活用しています。

## 実施体制図

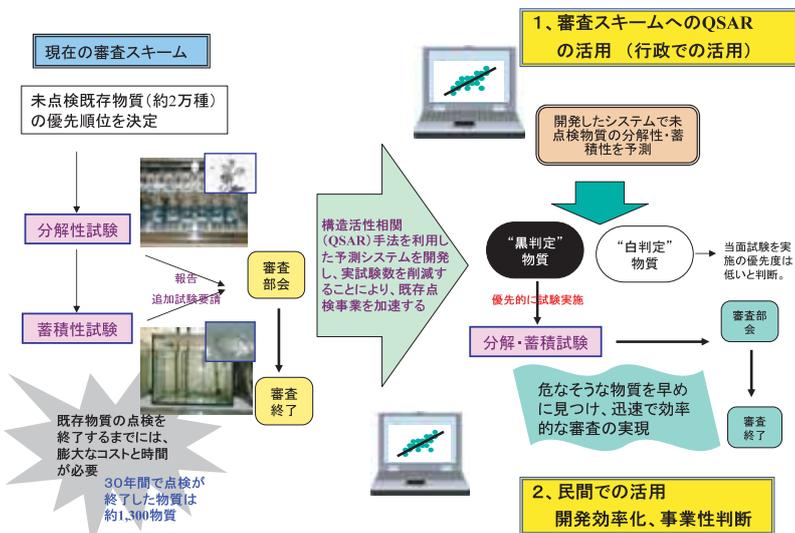
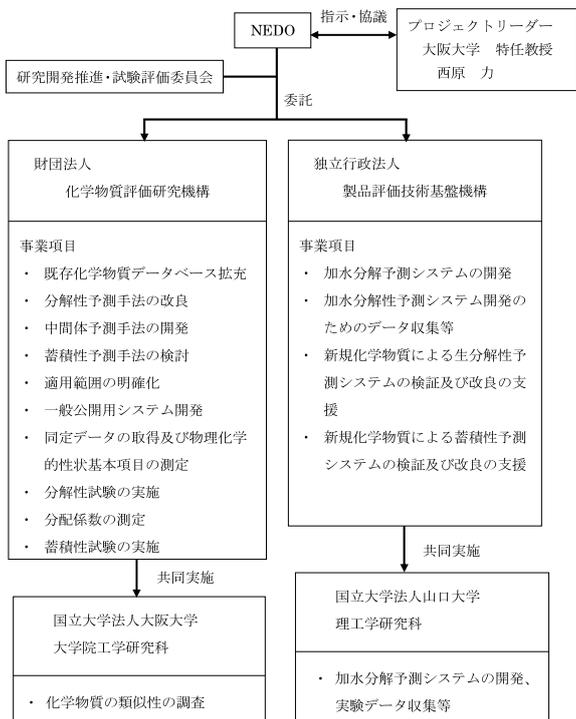


図2

内容

1.(Q)SAR手法による化学物質特性(分解性・蓄積性)予測システムの構築

分解性予測システムに関しては、部分構造記述子の追加と物質分類法の検討によるシステムの改良、並びに、生分解による分解生成物の有無の判定および構造の特定を可能にする機能を追加し、予測精度の高いシステムを完成させます(表1)。

蓄積性予測システムに関しては、既存の生物濃縮データを基にlogPow - BCFの相関を再解析・検証し、相関式に関する精度の向上を図り、平成15年度に構築したプロトタイプの改良を図り、予測精度の高いシステムを完成させます。(図3)

2.既存化学物質に関する分解性、蓄積性試験等の実施と安全性の確認

化審法上リスク管理の必要性の高い既存化学物質に関する分解性・蓄積性等の試験を実施(表2)します。また、本プロジェクトで開発

した(Q)SAR手法による化学物質特性予測システムを活用して、原則年間生産・輸入量100t以上の既存化学物質(約4,000物質)に関する分解性・蓄積性等の科学的知見に基づく点検を実施します。

3.加水分解予測システムの開発

現在、化審法における生分解性の審査では、難分解性で分解生成物を生じない物質や加水分解する物質の変化後の構造等、変化物を考慮した予測が早急に求められていますが、現段階のシステムではこれらへの対応は不十分です。そこで、加水分解を考慮した予測の強化に重点を置き、生分解性予測システムの前に加水分解性の予測を行うためのシステム開発を行っています。ここでは活性化エネルギーEaの実測値と、量子化学計算を用いた予測値(図4)との比較を行うため、いくつかの物質について加水分解性試験を実施しています。

表1

構造分類	予測結果			計
	易分解	難分解	予測困難	
アミノ酸・糖類	0	0	23	23
エステル	155	109	8	272
脂肪族鎖状	264	183	38	485
多環・縮合環・架橋環	0	111	3	114
ヘテロ単環・脂肪族単環	11	46	4	61
ピリジン・ピリミジン類	1	12	2	15
単環ベンゼン誘導体	51	157	21	229
ベンゼン環を含む2環	3	30	1	34
ナフタレン類	0	16	0	16
ベンゼン環×2	0	71	0	71
ヘテロ環類×2	1	9	3	13
計	486	744	103	1333

表2

試験項目と物質数	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18 計画	合計
物化性状	107	43	52	28	17	23	?	
分解性	91	34	42	25	17	23	18	250
内後続試験無し	34	13	10	2	4	4	4	67
分解生成物(内数)	0	0	0	2	0	0	0	?
水中安定性(内数)	3	1	2	0	0	0	0	?
逆転(内数)	7	4	3	2	1	0	0	?
Pow	9	4	22	21	13	14	18	101
内後続試験無し	9	4	22	18	11	14	18	96
解離定数(内数)	0	0	0	7	3	6	?	?
蓄積性	40	14	19	10	7	8	9	107
内後続試験無し	39	13	18	9	7	8	9	103
部位別・排泄(内数)	3	2	7	7	4	2	?	?
RI(内数)	1	1	1	1	0	0	?	?
点検着手した物質数	124	54	128	116	101	95		618
点検済み物質数	82	30	50	29	22	26	27	266
点検仕掛物質数	42	24	78	87	79	69		379

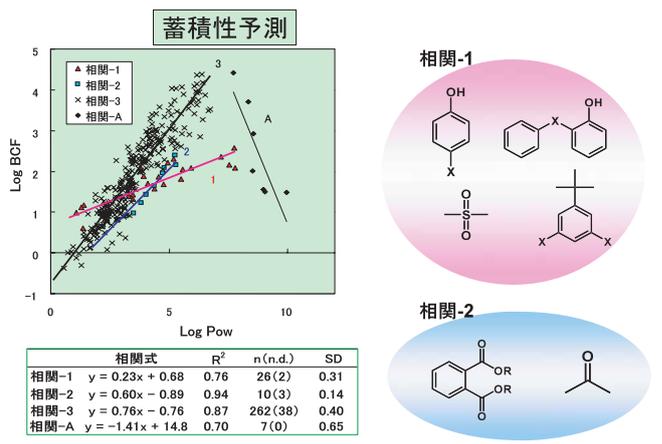


図3

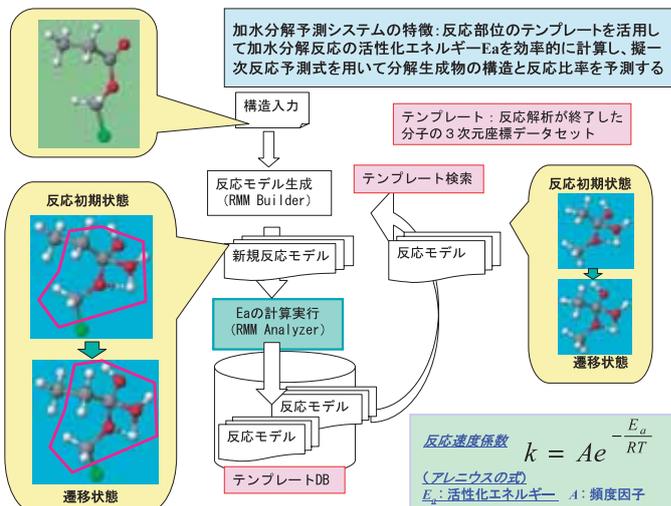


図4

# 揮発性有機化合物対策用高感度検出器の開発

事業期間:平成17 - 19年度 平成18年度予算:1.3億円

## 背景・目的

塗料、壁紙、建材、家具等から拡散された微量な揮発性有機化合物(VOC)による健康被害が問題となるなど、化学物質管理の観点からVOCに対する早急な対策が求められています。現場にてVOCをリアルタイムに高感度で検知できる検出器がないのが現状です。また、有害性を指摘されているVOCを効果的に管理する為には、VOCの全量(T-VOC)を検出すると同時に、有害性が指摘されている代表的なものを検出し、これを複合的に管理するための高感度な検出器の開発が求められています。

このため本事業では、現場において、T-VOCに加えて有害性が指摘されている代表的なものを選択的に検出できる揮発性有機化合物対策用高感度検出器を開発しています。この高感度検出器を用いることで、VOCを的確に管理し、快適で健康的な室内空気環境を実現するとともに、併せて換気量を最小限に抑えることで省エネルギー化の推進に貢献します(図1)。

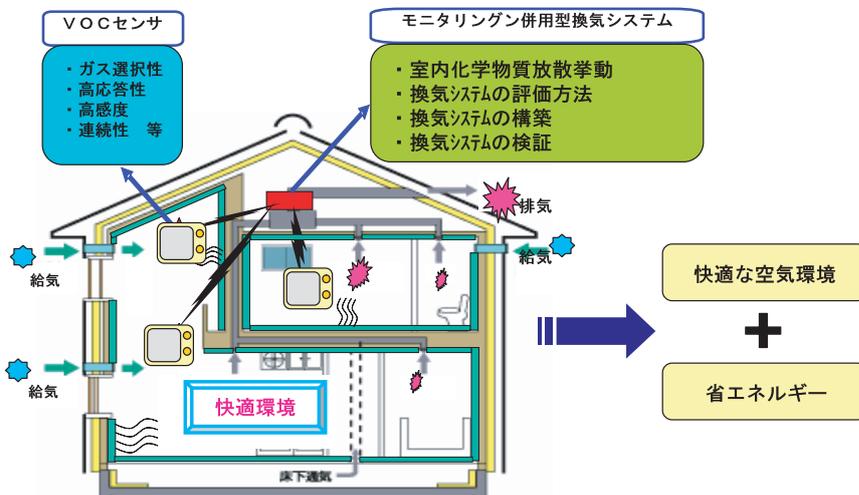


図1 研究開発の概念図(換気システムへ展開)

## トピックス

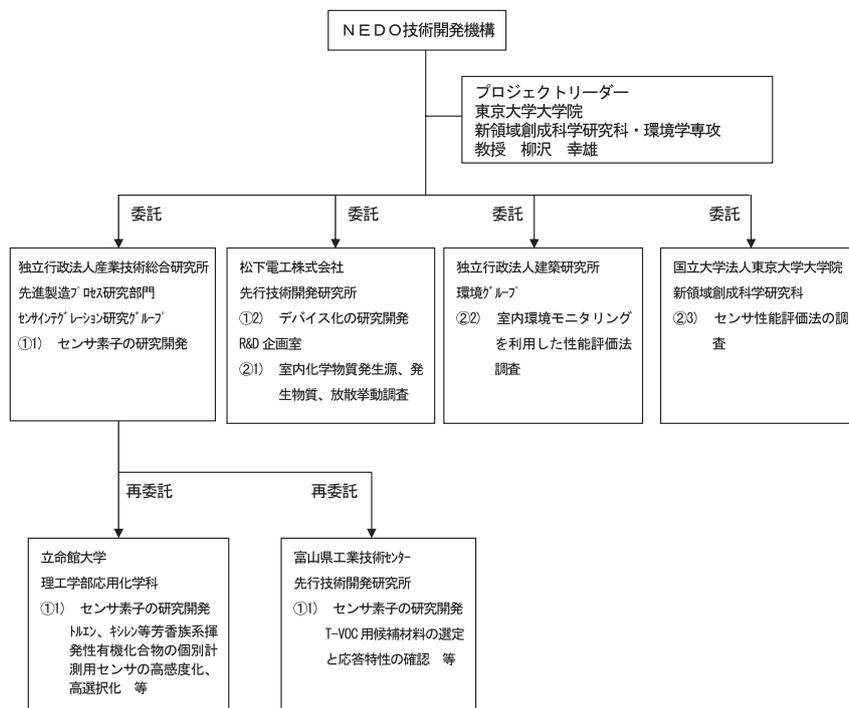
ホルムアルデヒドとアセトアルデヒドに対する応答感度が異なる2種類の有機無機ハイブリッド薄膜素子を作製しました。この2種類のセンサ素子出力を数値解析することで、各アルデヒドの濃度を分離して出力することが可能となります。

デバイス化の研究開発において、電極パターンの効果や基本成

膜データなどを蓄積しました。

戸建木造を対象に典型的なVOC成分と位置付けを明らかにし、擬似的な「基準T-VOCガス」を作製するとともに、混合VOCガスを用いた評価体制を構築しました。

## 実施体制図



内容

1.揮発性有機化合物対策用高感度検出器の研究開発

1)センサ素子の研究開発( 独立行政法人産業技術総合研究所 )

ホルムアルデヒド用( 有機無機ハイブリッド材料 )、芳香族系揮発性有機化合物用(  $WO_3$  )、およびT-VOC用( 4種類の金属酸化物 )のセンサ素子材料候補の特性評価と選定、およびセンサ性能の向上を図るためのデータ蓄積を行います。また、必要によりガス濃縮技術等による補助技術を開発し、ガス選択性、検出感度、応答性、および繰り返しモニタリング等の性能を持つ外熱式薄膜センサ素子を開発します。( 図2、図3 )

2)デバイス化の研究開発( 松下電工株式会社 )

センサ素子のデバイス化のために、『センサ素子のアレイ化技術の開発、センサデバイスの機構・構造設計など、素子周辺技術の開発、センサ駆動用回路、および素子からの信号処理用アルゴリズムと回路の開発』を行います。( 図3 )

2.揮発性有機化合物対策用高感度検出器利用のための周辺技術調査

1)室内化学物質発生源、発生物質、放散挙動調査( 松下電工株式会社 )

揮発性有機化合物対策用高感度検出器の住宅用換気システムへの応用を図るため、室内における塗料、壁紙、建材、家具などの揮発性有機化合物の発生源、発生物質とその放散挙動を把握し、化学物質の分布を可視化( シミュレーション )することによって、住宅用換気システムを制御する検出器の配置を最適化する手法を調査します。( 図4 )

2)空気環境のモニタリングを利用した性能評価法の調査( 独立行政法人建築研究所 )

実住宅でのVOC調査結果に既往データを併せて、室内におけるT-VOC発生状況を検討し、これに従って、VOC成分組成とそれぞれの濃度を提案します。また、揮発性有機化合物対策用高感度検出器の住宅用換気システムへの応用を図るため、システムの評価手法の調査と検証を行います。

3)センサ性能評価法の調査( 国立大学法人東京大学 )

本事業で開発を目指しています揮発性有機化合物対策用検出器に要求される応答性、再現性等の性能評価方法、および基準策定等に係わる基礎データを収集します。

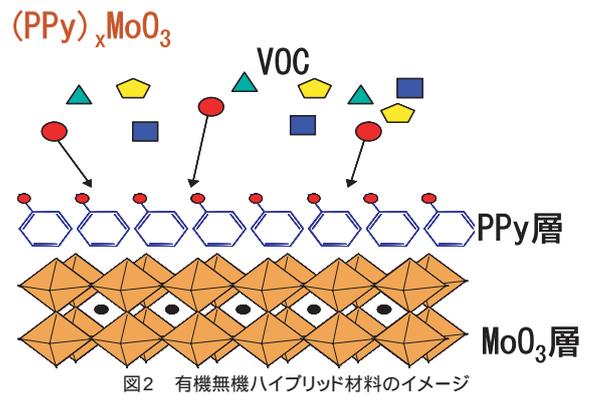


図2 有機無機ハイブリッド材料のイメージ

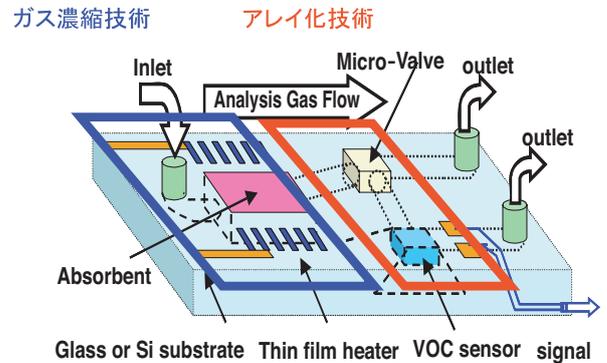


図3 センサデバイスのイメージ

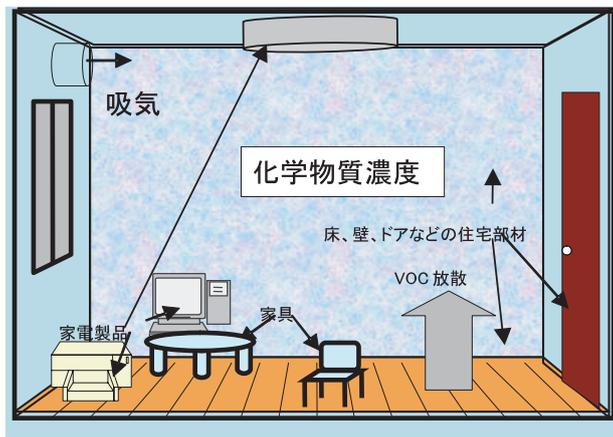


図4 室内の化学物質の放散源イメージ

# 有害化学物質リスク削減基盤技術研究開発

事業期間:平成16 - 20年度 平成18年度予算:7.2億円

## 背景・目的

化学物質は我々の身の回りには多くの製品に用いられており、快適な日常生活に不可欠である一方、ヒト健康や生態系に対してリスクが懸念されながら大量に環境中に排出されています。

このため、有害化学物質に関する製造、利用、廃棄段階における

適切な管理が強く求められるようになってきました。そこで、従来から事業者によって進められてきた自主的な化学物質管理を一層促進するために、多くの事業所が自主的に回収、無害化できる新しい技術を国が主体となって開発することが求められています。

## 実施体制

NEDO技術開発機構より下記 ~ に各々業務委託。各研究開発テーマ毎にPLを設置。

研究開発テーマ	プロジェクトリーダー	委託先	再委託先 / 共同実施先
	(株)西部技研 取締役 岡野浩志	(株)西部技研	
	東京大学生産技術研究所 教授 迫田章義	(財)産業創造研究所	東京大学
	(社)産業環境管理協会 常務理事 指宿堯嗣	(株)REO研究所、(独)産業技術総合研究所	
	ダイキン工業(株) 常務執行役員 井原清彦	エンパイロメント・テクノロジー・ベンチャーズ(株)、(独)産業技術総合研究所	東京大学、信州大学、国士館大学
	(指名中)	(株)タツノ・メカトロニクス、(独)産業技術総合研究所	
	(指名中)	イマジニアリング(株)	岡山大学、名古屋大学
	(独)産業技術総合研究所 環境化学技術研究部門 部門長 島田広道	昭和電工(株)、(独)産業技術総合研究所	
	山口東京理科大学 教授 戸嶋直樹	日本ペイント(株)	山口東京理科大学
	(指名中)	(株)創研	静岡大学、日本金属(株)
	(指名中)	JFEソルテック(株)	宇都宮大学、E&ENavi
	東京大学生産技術研究所 所長・教授 前田正史	(株)ダイヤリサーチマテック、(株)三菱総合研究所	(独)産業技術総合研究所、みずほ情報総研(株)

## 内容

### (1)概要

平成20年度までに、環境中に大量に排出されている有害化学物質(特にVOC:Volatile Organic Compound)によるリスクの大幅な削減を図ることを目的として優先的に削減すべき有害化学物質を選定(トルエン、ベンゼン、フェノール、キシレン、ジクロロエタン、等、30物質)し、有害化学物質に対する削減、無害化、回収、及び代替物質等に関する技術開発を行っています。

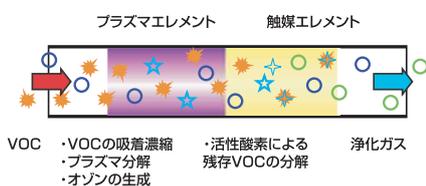
### (2)開発中の技術

#### 【エンドオブパイプ対策技術】

製造プロセス等で使用、生成した有害化学物質等を環境へ排出する直前の段階で回収、無害化等する技術

吸着エレメントとプラズマを組合わせた難処理有害化学物質除去の研究開発(平成16~17年度)

吸着剤を担持したハニカム吸着エレメントでVOCを吸着濃縮し、プラズマで分解無害化する技術を開発しています。吸着エレメントの中で直接プラズマを発生して分解する方式なので分解効率が高く、また分解途中の中間生成物による電極面汚染が少ないため、長期間安定した性能を発揮出来ます。



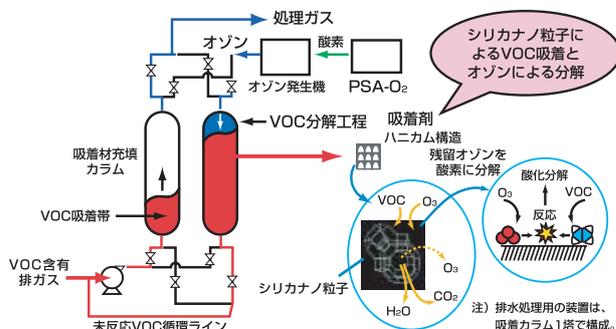
実証試験機 60m³/h 1010(L)×600(W)×1170(H)(mm)

吸着相オゾン酸化による排出有害物質の完全分解処理(平成16~18年度)

排ガス・排水中の有害化学物質を吸着剤(ゼオライト)に吸着濃縮させ、強力な酸化剤であるオゾンによる有害化学物質を高効率に分解・無害化する装置を開発しています。様々な事業者が導入しやすいよう、既存の処理技術(活性炭吸着等)に比べて、小型で安価な装置の実現を図ります。

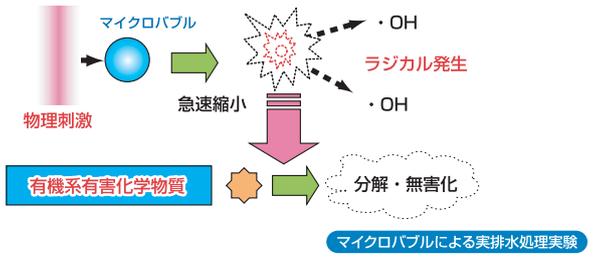


排ガス処理用装置  
試験装置 処理量:10m³N/h

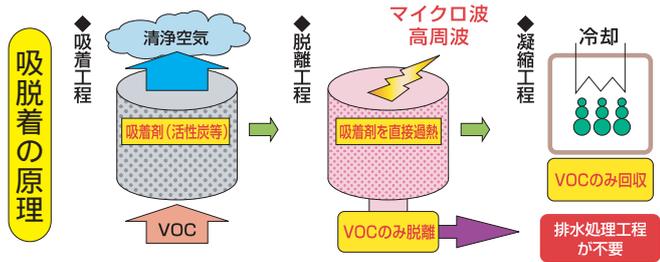


マイクロバブルの圧壊による有害化学物質の高効率分解技術の開発(平成16~17年度)

マイクロバブル(直径50µm以下の微小気泡)に物理的な刺激を与えることで、短時間に縮小・消滅(圧壊)させることで反応性の高いラジカルを多量に発生させます。オゾンを含むマイクロバブルを圧壊させれば、難分解性の有機系有害化学物質を含む汚水を高速かつ効率的に分解処理できます。



直接加熱式VOC吸着回収装置の研究開発(平成17~19年度)  
 VOC吸着回収における加熱脱離の工程を電磁場エネルギーを用いることで小型、低コスト、高効率を実現し、削減量を増大させます。電気・電磁場を使うことで従来のスチーム加熱に必要な付帯装置が要らなくなり、水溶性溶剤・高沸点溶剤へ展開できます。また総合的なモニタリング運用システムにより環境測定や最適な生産管理が行えます。



デュアルメンシステムによるガソリンペーパー回収装置の開発(平成18~20年度)

分子ふるい型無機膜と溶解拡散型膜のデュアルメン方式により、水分を含まないVOCを分離回収します。

大気圧・空気プラズマを利用したVOCの無害化技術の開発(平成18~20年度)

マグネトロンを中心とするマイクロ波発生装置と自動車用の点火システムを組合わせて、安定した大気圧・空気プラズマを発生させ、強いOHラジカル、オゾン発生により有害化学物質を分解します。

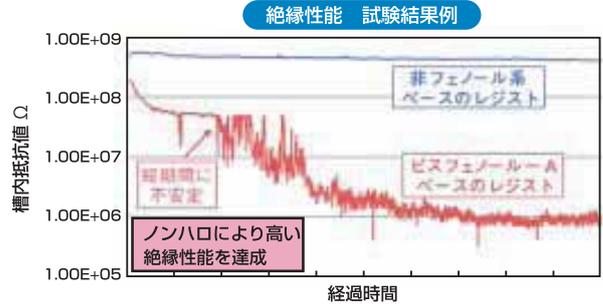
### 【インプラント対策技術】

製造、使用段階において、リスクの少ない化学物質への代替技術や、反応工程中における副生成物、有害化学物質の発生を抑制するプロセスに転換する技術

非フェノール系樹脂原料を用いたレジスト材料の開発(平成16~18年度)

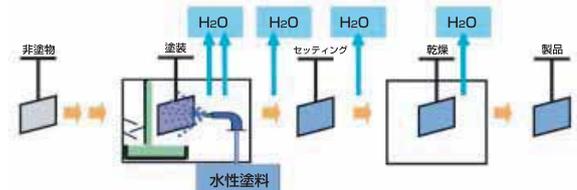
レジスト材料の製造にはビスフェノールA、ホルムアルデヒドなどの有害化学物質が用いられていますが、本事業では、非フェノール系原料と過酸化水素水を用いることにより、有害化学物質を用いない、あるいは排出しない高性能レジスト材料を開発しています。特に、新規製造法によるレジスト材料は、塩素系化合物を含まないため電気絶縁性に優れており、信頼度の高い次世代材料として期待されています。

	原料	エポキシ樹脂	レジスト材料
従来法	ビスフェノールA・ホルムアルデヒド・フェノール (PRTR削減対象物質)	エポキシ化剤	組合せ樹脂の開発
開発法	非フェノール系二官能性モノマー・脂肪族ポリオール	エポキシロホリン(塩素系化合物) 過酸化水素 + 新規開発触媒	エポキシへの酸無水物付加 新規開発ポリカルボン酸
			製品物性 塩素含有廃棄物量大 塩素フリー物性自由度大



革新的水性塗料の開発(平成17~19年度)

複合エマルジョン樹脂・顔料分散用グラフトポリマー・非揮散硬化性材料の塗料材料と、塗装技術、乾燥技術の総合システムにより、低コストでVOC排出を限りなくゼロにする水性塗料を開発しています。また、従来の水性塗料には必要であった予備乾燥設備を不要にします。



溶剤フリー塗装技術の研究開発(平成18~20年度)

PC、携帯電話などでの使用量が急激に増加しているマグネシウム合金の塗装において、蒸着重合法により、溶剤を使用しないで防湿塗膜を形成します。これにより、有害化学物質の発生をほぼゼロとすることができます。

含塩素VOC高効率分解固定化装置の研究開発(平成18~20年度)

ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン等をCaOと反応させ、塩素を分離固定化することにより、これらの有害化学物質を分解処理します。

### 【システム技術対策】

有害化学物質削減支援ツールの開発(平成17~19年度)

塩素系化合物、芳香族化合物の製造から使用、廃棄・処理・リサイクルまでのマテリアルフローを明らかにして、リスク削減対策の適用可能性を分析することで、排出削減対策を優先すべきポイントを明示するとともに、化学物質を取り扱う事業者の自主的管理を向上させる削減管理ツールを開発しています。



マテリアルフロー解析から様々な業種・工程における有害物質の排出実態を把握し適切なポイントでの対策を示唆することを目指します

# 環境配慮設計推進に係る基盤整備のための調査研究

事業期間:平成17 - 18年度 平成18年度予算:1.1億円

## 背景・目的

2006年7月より欧州にてRoHS規制(電気・電子機器中の特定有害物質の使用禁止令)が施行され、欧州市場向けに輸出される電気・電子機器に含まれる、鉛、水銀、カドミウム、六価クロム、特定臭素系難燃剤(2種類)の含有量は一定量以下に規制されました。

欧州向けの輸出企業では、当該物質の厳密な管理が必須となるが、極微量物質の定量は、計測手法や計測機器の精度等により大きな誤差を生じる危険性があります。本事業の目的は、計測結果に科学的な信頼性を与える標準物質(国家計量標準)を整備するものです。

## トピックス

- ・ABS樹脂を媒体とする重金属分析用標準物質(鉛、水銀、カドミウム、クロム)の作製方法の確立を行った。
- ・中国(NIM)および韓国(KRIS)の国家計量機関にABS樹脂を媒体とする重金属分析用標準物質を配布し、分析・評価方法に

- 関する共同研究を開始した。
- ・ポリスチレンを媒体とする臭素系難燃剤含有標準物質(ポリ臭化ジフェニルエーテル)の作製方法の確立を行った。

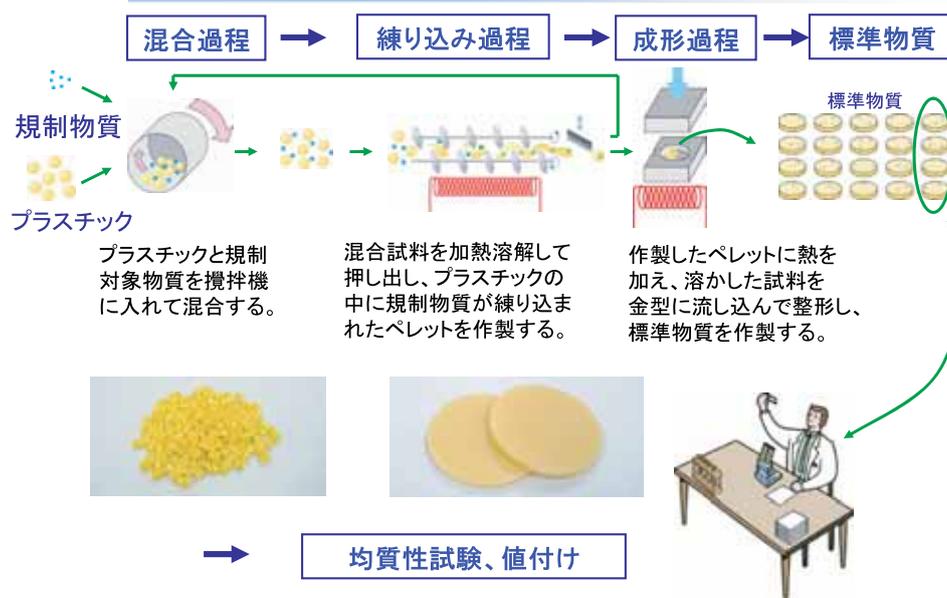
## 内容

電気・電子機器にはプラスチック部品が多く使われており、また、当該規制対象物質は着色や難燃化の目的でプラスチック中に意図的に混入されてきた経緯があります。各企業が規制対象化学物質を管理する上で必要となるのは、プラスチック中に対象物質を微量に含有させた形態の標準物質であります。現在、このニーズに対応する標準物質はほとんど存在していません。

そこで、本事業では、当該規制対象物質について標準物質を作製する上での製造条件の検討、および作製した標準物質の均質性

確認手法および値付け方法等の検討および評価を実施することにより、当該標準物質の迅速な整備を可能にし、我が国から輸出される電気・電子機器の国際競争力を増し欧州市場を確保することに寄与するとともに、我が国のこれら化学物質含有製品の円滑なリサイクルを可能とすることにより環境配慮設計の推進に貢献します。プラスチック媒体としては、ABS樹脂、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル等を使用します。

## プラスチック標準物質の製造プロセス



# 微生物を利用した石油の環境安全対策に関する調査

事業期間:平成17 - 20年度 平成18年度予算:2.5億円

## 背景・目的

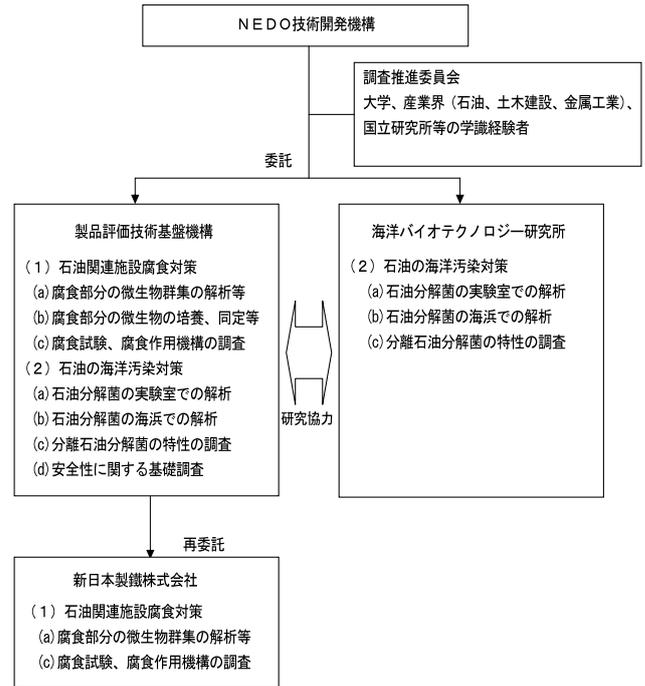
人類が直面する課題の一つに、エネルギー資源の確保とその利用における安全・環境の保全があります。このため、石油資源の輸送・保管の過程における安全の確保、事故や環境汚染への対処能力向上は、地球環境問題や関連諸国に対する国際的な貢献として意義があります。

本事業では、石油資源の輸送・備蓄などの過程における環境汚染や腐食漏洩事故の浄化・防止を目的とした微生物作用を活用するための情報整備を行うことで、地球環境問題や関連諸国に対して国際的に貢献します。

## トピックス

- ・石油関連施設微生物腐食対策
  - (1)石油備蓄タンク、石油採取地等より、多くの硫酸還元菌を中心とした嫌気性微生物の培養に成功しました。特に、石油タンク内の底水等から採取したスラッジからは、鉄片を激しく腐食させる菌の集積培養に成功しました。
  - (2)鉄鋼材料の腐食試験を行うための基礎的な調査として、試験条件の設定、腐食進行の把握方法などの実験・検討を行い、嫌気状態で硫酸還元菌の作用により電位が変化することを確認しました。
- ・石油の国際輸送における海洋汚染対策
  - (1)インドネシアおよび日本沿岸での海水を採取し、複数の集積系を用いて石油分解菌・乳化菌の集積を行い、石油分解菌・乳化菌を分離し、遺伝子の塩基配列を決定し、分類学的位置を同定しました。
  - (2)砂礫表面の油に付着した微生物によって、どの程度石油が分解・乳化されたかを調査しました。また、乳化活性の強い石油分解菌を分離し、その株の石油分解能を調べました。

## 実施体制図



## 内容

- 1 「石油関連施設微生物腐食対策」に関する技術調査
 

石油備蓄設備やパイプライン、タンカー等の維持管理における課題の一つとして腐食対策があり、近年の研究によって、腐食に微生物が関与することが明らかになってきていますが、その腐食のメカニズムについては、いまだ不明な点が多い状況です。(図1)

そこで、微生物腐食を起こす多くの菌株を分離・同定してライブラリーを構築するとともに、腐食の機構を解析することにより、それらの微生物を除去、若しくは腐食作用を低減させるための情報を整備し、データベースを構築する等、対策技術開発の基盤情報を整備します。
- 2 「石油の国際輸送における海洋汚染対策」に関する微生物浄化技術調査

石油の国際輸送における海洋汚染対策の一環として、石油分解菌を利用した浄化(バイオレメディエーション)技術がありますが、マラッカ海峡沿岸など表面海水温度が30℃に近い海域での研究は皆無であり、この海域での漂着油のバイオレメディエーション技術は、現時点では存在しません。

このため、インドネシア沿岸の生物遺伝資源を収集・分離し、石油分解能の解析、及び海浜模擬実験装置等を用いた石油分解試験を実施し、栄養塩添加など石油分解作用を増強する条件等の整備を図るとともに、環境に対する安全性の調査を行い、マラッカ海峡などでの汚染事故に対応するためのバイオレメディエーションの基礎的情報を整備します。(図2)



図1 腐食配管の例 腐食試験片の断面微細構造

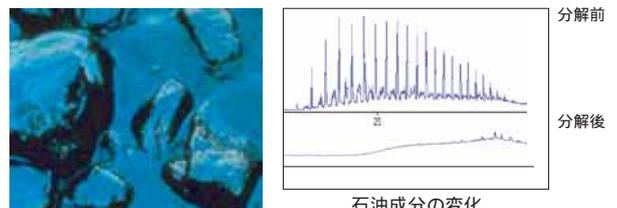


図2 汚染砂礫 石油成分の変化 (上:分解前、下:分解後)

## 【終了事業一覧】

### 【健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム】

- ・ゲノムインフォマティクス技術( H10～H14 )
- ・微粒子利用型生体結合物質等創製技術( H10～H14 )
- ・グリコクラスター制御生体分子合成技術( H11～H15 )
- ・糖鎖合成関連遺伝子ライブラリー( H12～H15 )
- ・糖鎖構造解析技術開発( H14下期～H17 )

### 【国民の健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム】

- ・早期診断・短期快復のための高度診断・治療システムの開発のうち以下の要素技術開発
  - a. 診断支援型超音波血管内三次元イメージングシステム( H10～H14 )
  - b. 体内三次元動態可視化診断・治療システム( H11～H14 )
  - c. 血管壁組織性状診断・治療システム( H11～H14 )
  - d. 共焦点レーザ顕微鏡による全染色体画像解析診断装置( H10～H14 )
  - e. 超音波治療システム( H10～H14 )
  - f. 次世代単色X線診断・治療システム( H11～H15 )
  - g. 医用化合物スクリーニング支援システム( H11～H15 )
  - h. 臨床用遺伝子診断システム機器( H12～H15 )
  - i. 心疾患診断・治療統合支援システム( H11～H15 )
  - j. 心疾患治療システム機器の開発( H10～H17 )
- ・身体機能代替・修復システムの開発のうち以下の要素技術開発
  - a. 光学的血糖値測定システムを応用した体内埋込み型インスリン注入システム( H12～H14 )
- ・高齢者等社会参加支援のためのシステムの開発のうち以下の要素技術開発
  - a. 高齢者生活作業支援システム( H12～H14 )
  - b. 身体機能リハビリ支援システム( H11～H15 )
- ・健康寿命延伸に資する医療福祉機器開発のための基礎研究のうち以下の要素技術開発
  - a. 循環器系疾患に対する予後診断を含む低侵襲診断治療システム( H10～H14 )
  - b. 微小電極利用遺伝子情報計測システム( H12～H14 )
  - c. 低侵襲超高度選択的 / 局所診断・治療一元化システム( H11～H15 )
  - d. 高次生体情報の画像化による診断・治療システム( H11～H15 )
  - e. 光干渉利用高機能断層画像測定システム( H12～H15 )
- ・タンパク質機能解析・活用プロジェクト( H15～H17 )
- ・糖鎖エンジニアリング技術開発( H14下期～H17 )
- ・遺伝子多様性モデル解析技術開発( H12下期～H17 )
- ・バイオ・IT融合機器開発プロジェクト( H14下期～H17 )
- ・先端ナノデバイスプロジェクト( H15～H17 )
- ・ナノ微粒子利用スクリーニング( H15～H17 )
- ・タンパク質相互作用解析ナノバイオチップ( H15～H17 )
- ・ナノカプセル型人工酸素運搬体製造プロジェクト( H15～H17 )
- ・微細加工技術利用細胞組織製造技術の開発( H15～H17 )
- ・遺伝子多様性モデル解析技術開発( H12下期～H17 )
- ・早期診断・短期回復のための高度診断・治療システムの開発( H10～H17 )

### 【生物機能活用型循環産業システム創造プログラム】

---

- ・植物の多重遺伝子導入技術開発( H11 ~ H14 )
- ・生物機能を活用した生産プロセスの基盤技術開発( H12下期 ~ H17 )
- ・植物機能改変技術実用化開発( H15 ~ H17 )
- ・環境中微生物の高精度・高密度モニタリング( H13 ~ H17 )

### 【化学物質総合評価管理プログラム】 H17年10月にバイオ部に移動後終了プロジェクト

---

- ・化学物質総合リスク評価管理システムの開発( H13 ~ H17 )
- ・高精度・簡易有害性( ハザード )評価システムの開発( H13 ~ H17 )



独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構  
バイオテクノロジー・医療技術開発部

〒212-8554 神奈川県川崎市幸区大宮町1310 ミューザ川崎セントラルタワー19F  
Tel 044-520-5230 Fax 044-520-5233  
<http://www.nedo.go.jp>