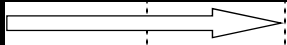


委託プロジェクト研究課題評価個票(中間評価)

研究課題名	次世代バイオ農業創造プロジェクトのうち、蚕業革命による新産業創出プロジェクト			担当開発官等名	研究開発官(基礎・基盤、環境)
				連携する行政部局	生産局地域対策官
研究期間	H29～H33(5年間)			総事業費(億円)	6.6億円(見込)
研究開発の段階	基礎	応用	開発	関連する研究基本計画の重点目標	重点目標 25
					

研究課題の概要

<委託プロジェクト研究課題全体>

中山間・離島地域を中心に基幹産業たる農林水産業の弱体化が深刻化する中で、近年、遺伝子組換えカイコ(※1)を利用した新たな機能性シルク素材やバイオ医薬品(※2)等の産業化に取り組もうとする地方自治体や民間企業が現れている。このような地方の取組を研究開発からさらに支援することで、地域の生物資源(桑、カイコ)を活かした新たな市場を創出し、地域の産業・雇用に貢献できる可能性がある。

本プロジェクト研究では、日本の独自技術である遺伝子組換えカイコの産業利用の用途をさらに医薬品等成分(タンパク質)の生産用途に拡大し、これら地域創生の取組を加速化・支援するため、カイコの物質生産能力を飛躍的に高める技術、ICT(※3)等を活用したスマート養蚕システム(※4)の開発等を進める。

<課題①：組換えタンパク質の生産効率向上技術の開発(平成29～平成33年度)>

・カイコに医薬品等成分を効率的に生産させるため、組換えタンパク質の生産性を現行の3倍以上に向上させる技術を開発する。

<課題②：糖鎖制御による有効性・安全性向上技術の開発(平成29～平成33年度)>

・薬効が高く免疫原性の低い医薬品をカイコに生産させるため、組換えタンパク質に哺乳類型の糖鎖を付加する技術(※5)を開発する。

<課題③：スマート養蚕システムの開発(平成29～平成33年度)>

・カイコに医薬品等成分を生産するために必要となるカルタヘナ法(※6)や薬機法(※7)等の規制対応を図りつつ、省力かつ安定的に飼育するためのICT等を活用したスマート養蚕システムを開発し、モデル地域3カ所において、省力化かつ安定的な生産が可能であることを実証する。

1. 委託プロジェクト研究課題の主な目標

中間時(2年度目末)の目標	最終の到達目標
<課題①> 組換えタンパク質の発現量が現状よりも高い遺伝子組換えカイコ1系統以上を獲得する。	<課題①> 医薬品等成分の生産効率を現行の3倍以上に向上する。
<課題②> 医薬品等成分の有効性・安全性を向上する糖鎖修飾酵素を導入した遺伝子組換えカイコ1系統以上を獲得する。	<課題②> 医薬品等成分の有効性・安全性を向上する技術を確立し、糖鎖修飾制御型医薬品を3種類作出する。
<課題③> 遺伝子組換えカイコの効率的な飼育のためのICTを導入した大量飼育装置を1台製作する。	<課題③> カルタヘナ法や薬機法に対応しつつ、カイコを効率的に生産する技術体系(スマート養蚕システム)の確立とモデル地域3カ所で実証する。

2. 事後に測定可能な委託プロジェクト研究課題全体としてのアウトカム目標(H38年)

遺伝子組換えカイコを利用した医薬品等の供給量(需要量)が高まり、医薬品等成分や原料(カイコや繭)を供給する中山間地域の数が5ヶ所以上、開発された医薬品等の市場規模を約90億円獲得。

【項目別評価】**1. 社会・経済の諸情勢の変化を踏まえた研究の必要性****ランク:A****① 農林水産業・食品産業、国民生活の具体的なニーズ等から見た研究の重要性**

中山間地域等の農山漁村の振興が社会的な課題となっており、中山間地域の自治体等から地域資源の活用による産業・雇用の創出についての要望が寄せられている。本プロジェクト研究は、我が国独自の技術である遺伝子組換えカイコを活用することにより、農山村地域に新たな産業・雇道を創出し、農山村地域の振興を図ることを目的としている。近年、このような新たな養蚕への取組に対して、農山村地域の関心が高まっており、既に群馬県、鹿児島県、熊本県などで高付加価値のシルクや化粧品等の生産が開始され、地域振興への関心・期待が示されている。また、本プロジェクト研究は、農業者や民間事業者、学識経験者等のヒアリングに基づいて企画・立案しており、国民や社会のニーズを反映したプロジェクト研究となっている。

抗がん剤等のバイオ医薬品の需要が世界的に伸びている中、今後も高齢化の進展により国内需要も伸びると予想され、現状では我が国はそのほとんどを海外から輸入している。日本独自技術である遺伝子組換えカイコを医薬品製造等の分野に応用することは、バイオ医薬品市場の開拓に向けた国内製薬企業の事業活動の支援、医薬品産業の国際競争力の強化に資するほか、多様なバイオ医薬品の供給等を通じた国民生活の向上にもつながる重要な取組である。

② 引き続き国が関与して研究を推進する必要性

科学技術基本計画（平成 28 年 1 月閣議決定）において、「ICT やロボット技術を活用した低コスト・大規模生産等を可能とする農業のスマート化（中略）を推進し、収益性を高め、新たなビジネスモデルを構築して農林水産業を魅力あるものにする」とされている。また、統合イノベーション戦略（平成 30 年 6 月 15 日閣議決定）においても、「生物機能（中略）を利用した有用な物質・素材の生産技術の開発」、バイオ戦略検討ワーキンググループの中間とりまとめ（平成 30 年 6 月 13 日）においても、実現を目指す経済社会像として、「地域の生物資源を活用した高付加価値品生産により、農山村地域などに産業・雇道を創出」等が謳われ、「スマート養蚕施設」や「革新的バイオ製品」が例示されている。さらに、農林水産研究基本計画（平成 27 年 3 月 31 日）において、農山漁村に新たな産業や雇道を生み出すため、地域資源を活用した新産業創出のための技術開発として、「中山間地域や離島の利点を活かし、医薬品や機能性素材等を植物やカイコ等に作らせる技術の開発」を進めるとされている。

このように、本プロジェクト研究は、日本が関連知財をほぼ独占する状況にある遺伝子組換えカイコ技術を利用して、医薬品等成分を効率的に生産する技術等を開発し、原料（カイコや繭）を供給する農林水産業・農山漁村地域と医薬品業界とが連携して地域に新産業を創出しようとする取組を技術的に支援するものであり、科学技術政策および農業政策上、国が主導する意義・必要性及び優先度は極めて高い。

2. 研究目標(アウトプット目標)の達成度及び今後の達成可能性**ランク:A****① 中間時の目標に対する達成度**

<課題①>

ゲノム編集技術（※8）を用い、カイコで高発現しているシルク遺伝子（フィブロインL鎖及びセリシン1遺伝子）に、蛍光タンパク質遺伝子を導入（ノックイン）すること成功し、蛍光タンパク質が高発現することを確認した。また、ゲノム編集を行う条件の最適化に成功した。生産性向上については、組換えタンパク質を発現する新たな手法（新規発現系）を用いることで、医薬品等成分となるタンパク質5種の生産量が1.5倍以上向上した。さらに、抽出バッファーを改良することで、タンパク質の回収率が約2倍向上する等、各課題が順調に進捗しており、目標の達成度は十分以上である。

<課題②>

哺乳類型糖鎖修飾を可能にするための糖転移酵素遺伝子等を選定し、8種の遺伝子組換えカイコ（糖鎖機能改変カイコ）を作出した。これら糖鎖機能改変カイコの一部について糖鎖修飾の状態を解析した結果、哺乳類型糖鎖で見られる糖鎖修飾の増加を確認した。また、カイコで生産したペット用医薬品成分は、哺乳動物細胞で生産した成分より高い効果（活性）を示した。さらに、カイコで生産したヒト用医薬品成分を、ヒト疾患モデルマウスに投与した結果、治療効果が確認された。その他、ウシ用治療薬の糖鎖構造と活性の確認、医薬品等成分の糖鎖構造解析等を行い、各課題が予想より順調に進捗しており、目標の達成度は十分以上である。

<課題③>

遺伝子組換えカイコの効率的な飼育のための大量飼育装置を1台製作し、生育センシングシステムを

構築するとともに、2万頭の遺伝子組換えカイコを飼育することに成功した。また、医薬品等成分を生産する遺伝子組換えカイコの飼育に必要なカイコ人工飼料の開発では、茶葉刈り取り機を利用することで、10アールあたりの桑収穫の作業時間を300分から20分に短縮し、また、収穫した桑葉の粉末を用いた人工飼料を作製した。その他、モデル地域1カ所（鹿児島県）では、カルタヘナ法に対応した遺伝子組換えカイコの大量飼育開始に成功する等、各課題が予想より順調に進捗しており、目標達成度は十分以上である。

② 最終の到達目標の今後の達成可能性とその具体的な根拠

<課題①>

これまでに、ゲノム編集技術を用いた効率的な遺伝子導入技術、組換えタンパク質の生産量を現行の1.5倍以上に向上する技術や抽出効率を現行の約2倍に向上する技術等を開発した。今後は、カイコで高発現する遺伝子領域に目的遺伝子をゲノム編集技術等で導入、各要素技術を組み合わせることにより、組換えタンパク質を現状の3倍以上に向上する技術を開発することは可能である。

<課題②>

哺乳類型糖鎖修飾を可能にする遺伝子を導入した遺伝子組換えカイコ（糖鎖機能改変カイコ）を作出するとともに、糖鎖構造を解析する技術を開発した。今後は、糖鎖機能改変カイコに医薬品等を産出させることで、哺乳類型糖鎖が付加された医薬品が生産されることから、医薬品等の有効性・安全性を向上する技術を確立し、糖鎖修飾制御型医薬品を3種類作出することは可能である。

<課題③>

カイコ大量飼育装置や生育センシングシステムの開発、遺伝子組換えカイコを飼育するための人工飼料の開発も順調に進んでいる。また、モデル地域1カ所では遺伝子組換えカイコの大量飼育を開始し、カイコを効率的に生産する技術体系の確立とモデル地域3カ所で実証は可能であり、薬機法への対応についても、規制対応を担当する行政部局と相談を開始したことから、最終目標の達成は可能である。

3. 研究が社会・経済等に及ぼす効果（アウトカム）の目標の今後の達成可能性とその実現に向けた研究成果の普及・実用化の道筋（ロードマップ）の妥当性

ランク:A

① アウトカム目標の今後の達成の可能性とその具体的な根拠

測定可能なアウトカム目標として、平成38年までに医薬品等成分や原料（カイコや繭）を供給する中山間地域の数が5ヶ所以上、開発された医薬品等の市場規模が約90億円としている。アウトカム目標を達成するため、研究課題の最終目標（アウトプット）以降の実証過程で必要な要素を洗い出し、達成プロセスに必要な全体の流れを明確にすることで、本プロジェクト研究実施後に証拠に基づきより効果的な事業へと見直すことができる体制を構築している。

本プロジェクト研究の課題は、計画通り進捗しており、最終目的の達成も見込まれることから、アウトカム目標は達成できる可能性は高い。

② アウトカム目標達成に向け研究成果の活用のために実施した具体的な取組内容の妥当性

本研究成果を普及・実用化するため、参画企業が生産及び販売を迅速に事業化するように推奨している。また、遺伝子組換えカイコの需要拡大を見据え、地域公共団体、民間事業者等を参集し、遺伝子組換えカイコの飼育に必要な条件整備や産業化について、情報提供を行うと共に現場からのニーズを把握するため、遺伝子組換えカイコの利用に関する勉強会、シンポジウムや報道による情報発信を積極的に行っている（学術論文・学会発表等27件、報道件数30件、シンポジウム等5件、アウトリーチ活動29件）。すでに、本研究で開発された技術をコンソーシアム以外の企業に対しても技術移転を開始しており、ゲノム編集技術に関して企業1社、タンパク質生産に関して企業6社、遺伝子組換えカイコの飼育に関して企業2社に技術移転を進めている。

動物用医薬品やヒト用医薬品の実用化に必要な医薬品等成分の品質管理や安全性確保に必要な情報を収集するとともに、各種規制対応を担当する行政部局との相談・連携を進めており、今後は製薬企業への個別訪問やマッチングを強化していく。企業と生産者（製造元）の橋渡しも随時進めており、必要に応じて、製品化を担う企業のコンソーシアムへの新規参画を検討している。

このように、研究成果の活用のための取組は妥当である。

③ 他の研究や他分野の技術の確立への具体的貢献度

本プロジェクト研究で開発する基盤技術（ゲノム編集技術等）や効率的に養蚕する技術体系をベースとして、新たなデータ駆動型研究（各種遺伝子発現データ等を駆使した遺伝子ネットワークの構築と改変）と組み合わせることで、現在のカイコの生産能力等の限界を超える「スーパーカイコ」や様々なニーズに応えられる「オーダーメイドカイコ」の創出と、社会実装の加速化を内閣府のプロジェクトで実施している。内閣府のプロジェクトでは、検査薬や医薬品等の開発による医療分野へ貢献に加え、魚病

診断キットや病原菌防除フィルターの開発による水産分野への貢献、ウェアラブルシルクデバイスの開発による工学分野への貢献、環境負荷低減生産法の確立による環境分野への貢献等、他分野の技術確立に広く利用可能なものである。

4. 研究推進方法の妥当性

ランク:A

① 研究計画（的確な見直しが行われているか等）の妥当性

外部有識者5名と関連する行政部局及び参画する研究代表者により構成する「委託プロジェクト研究運営委員会」を設置し、最終年度の研究目標を達成するために必要な研究開発のマイルストーンを各小課題毎に細かく設定し、運営委員らが各マイルストーンの達成度を評価している。行政ニーズや各小課題の進捗状況を踏まえ、実施計画の見直し等も検討し、的確な進行管理に努めている。

本プロジェクト研究の課題は、計画通り進捗しており、最終目的の達成も見込まれることから、研究計画は妥当である。

② 研究推進体制の妥当性

本プロジェクト研究の実施に当たっては、委託プロジェクト研究運営委員会を年に2回（6～8月頃、1～3月頃）開催し、推進状況の確認、研究計画・推進体制の見直し、研究成果の共有と知財戦略等について、助言等を行っている。また、研究コンソーシアムの自主的な推進体制として、推進会議を随時開催し、コンソーシアム内の情報共有や意見交換、推進体制の検討などを行っていることから、研究推進体制は妥当である。来年度から、新たに遺伝子組換えカイコの大量飼育を行う機関を加え、社会実装に向けた研究推進体制を強化している。

③ 研究課題の妥当性（以後実施する研究課題構成が適切か等）

本プロジェクト研究は、国産技術である遺伝子組換えカイコを用いた組換えタンパク質生産系の開発と普及を進めてきた国立研究開発法人を中心に、基礎研究を担う大学と実用化を担う企業等が連携したオールジャパン体制で、遺伝子組換えカイコの基盤技術の開発からスマート養蚕システムの開発を一貫通貫して実施している。本プロジェクト研究の課題は、計画通り進捗しており、最終目的の達成も見込まれることから、研究課題は妥当である。

④ 研究の進捗状況を踏まえた重点配分等、予算配分の妥当性

委託プロ全体で課題の進捗状況、研究成果の有効性や緊急性等を踏まえ、予算配分の重点化を行っている。本プロジェクト研究の課題は、計画通り進捗しており、最終目的の達成も見込まれることから、予算配分は妥当である。

【総括評価】

ランク:A

1. 委託プロジェクト研究課題の継続の適否に関する所見

・中間時の目標は達成しており順調に進捗していることから、本研究を継続することは妥当である。

2. 今後検討を要する事項に関する所見

・カイコの利用だけではなく、餌となる桑の栽培方法やカイコの品種、耕作放棄地対策、利用後のカイコ残渣の活用等、川上から川下まで、全体を通した最適化を考え研究を進めることを期待する。
・アウトカム目標である90億円の市場規模の獲得について、医薬品は法規制などクリアすべきステップも含めて研究を進める必要がある。
・また、製品化を進める際には、特許の扱いも考慮して進めることが重要である。
・研究成果の普及・実用化の道筋（ロードマップ）の表記が不適切であるため、しっかり再検討いただきたい。

[研究課題名] 次世代バイオ農業創造プロジェクトのうち、蚕業革命による新産業創出プロジェクト

用語	用語の意味	※番号
遺伝子組換えカイコ	ある生物から取り出した有用遺伝子をチョウ目カイコガ科に属する昆虫の一種であるカイコに導入し、新たな特性を付与したカイコ。	1
バイオ医薬品	生物から作り出される医薬品を指す。主にタンパク質の医薬品のこと。	2
ICT	情報通信技術のことであり、Information and Communications Technologyの略。	3
スマート養蚕システム	ICT技術等を活用して、省スペース、省エネルギーかつ高い歩留りで生産できる次世代の養蚕システム。スマートとは「賢い」という意味。	4
糖鎖を付加する技術	グルコース、ガラクトース、マンノース等の糖が複雑に連なったものを指し、タンパク質に結合した糖鎖の構造を酵素の働きによって改変させる技術。	5
カルタヘナ法	「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」の通称。	6
薬機法	「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」の通称。	7
ゲノム編集技術	人工ヌクレアーゼ（DNAの特定の配列を狙って切断する酵素）等を用いて、特定の遺伝子を狙って変異させる技術。目的の性質を持つ品種を効率的に、短期間で作ることができる。	8

次世代バイオ農業創造プロジェクト 蚕業革命による新産業創出プロジェクト

背景と目的

- 最近、日本の独自技術である遺伝子組換えカイコを利用した**新たな機能性素材や医薬品等の生産が開始**されつつあり、その技術開発・普及を加速化することにより、地域の生物資源（桑・カイコ）を活かした**新たな市場を創出し、農山漁村地域の産業・雇用の創出に貢献**できる可能性がある。
- 遺伝子組換えカイコを活用して**新たな地域産業・雇用を創出**するため、バイオ医薬品等に必要な**有用物質を効率的に生産する基盤技術**や**ICTを導入した新たな養蚕システム**を開発する。

1. 新シルク素材

- ・蛍光シルク
- ・強靱シルク
- （クモ糸シルク）



2. 医薬品

- ・診断検査薬
- ・化粧品（ヒトコラーゲン）
- ・ヒト医薬品（フィブリノゲン等）



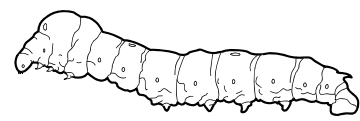
3. 医療用素材

- ・軟骨再生スポンジ
- ・不織布透明シート（絆創膏）
- ・人工血管



研究内容

- **バイオ医薬品等を効率的に生産する技術**
 - ・付加価値の高い**バイオ医薬品等を効率的に生産する基盤技術を開発**

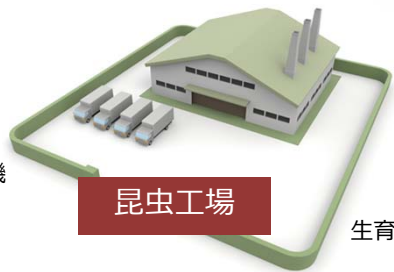


医薬品等の成分（タンパク質）が
3～4倍に向上

機能性かつ安全な糖鎖が付加されることで、アレルギーが解消され、薬効も格段に向上

○ スマート養蚕システム

- ・**医薬品医療機器等法（薬機法）やカルタヘナ法に対応**しつつ、遺伝子組換えカイコを**効率的・安定的に飼育する技術（スマート養蚕システム）を確立**



農業生産法人が研究参画

安定した品質の有用物質を効率的に生産

期待される効果

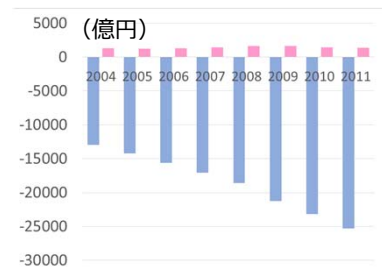
- 医薬品業界と連携して、**農山漁村地域に新たなバイオ産業・雇用を創出**



- 桑を活用して地域の**耕作放棄地等を復元・保全**



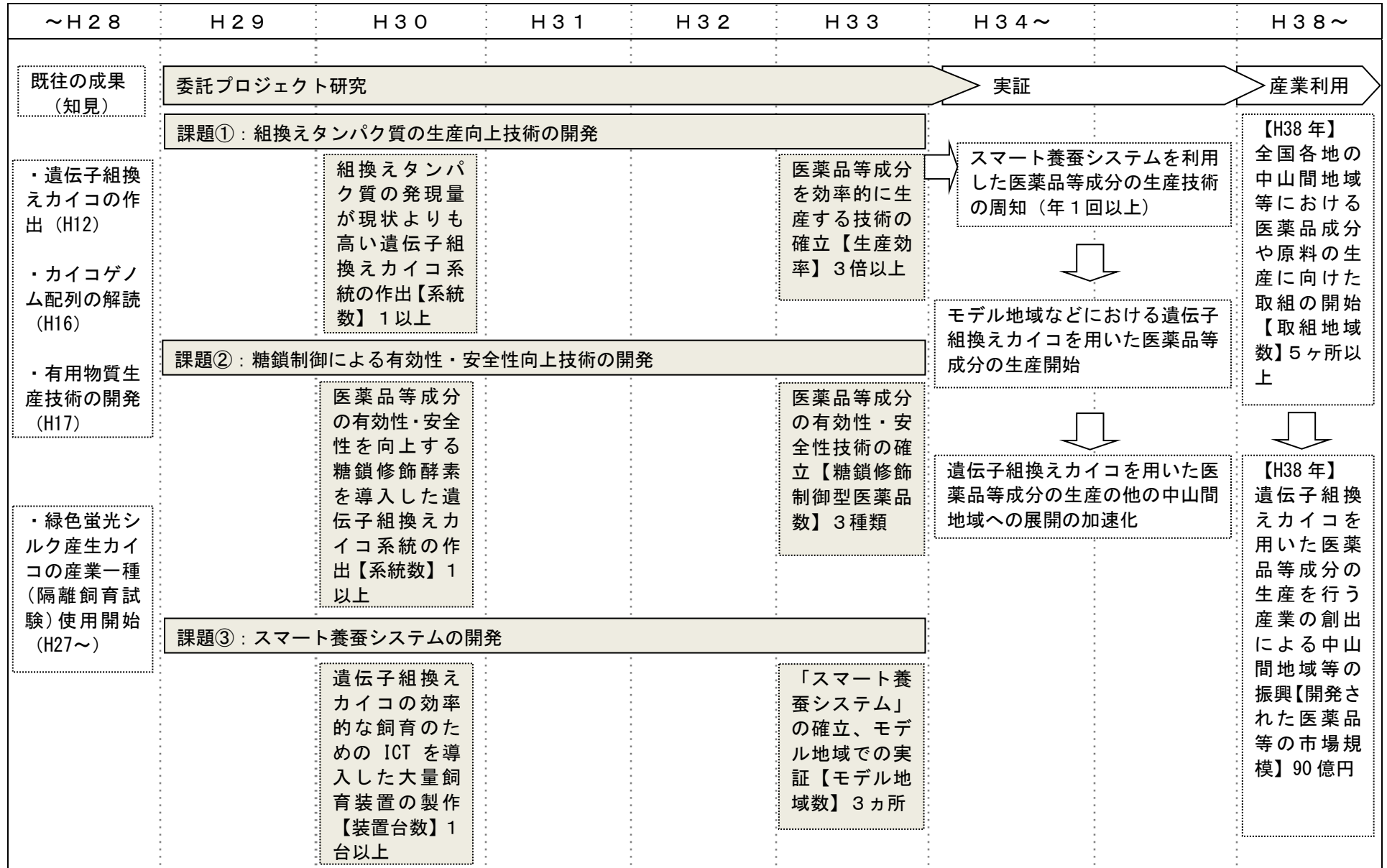
- バイオ医薬品の国内供給力を高め、現在、**海外に流出する医療費を地域経済に還元**



平成23年には約2.4兆円の**輸入超過**を記録。

【ロードマップ（中間評価段階）】

次世代バイオ農業創造プロジェクトのうち、蚕業革命による新産業創出プロジェクト



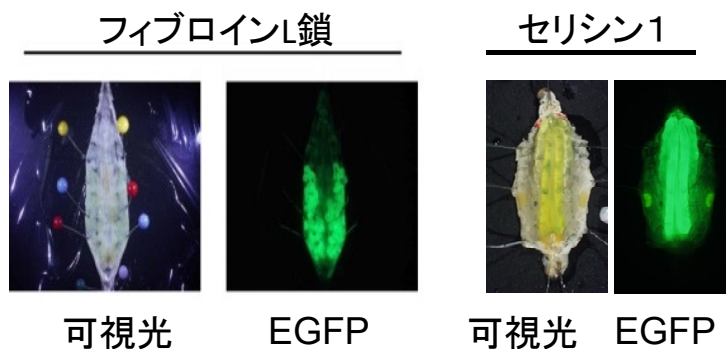
中課題1 組換えタンパク質の生産効率向上技術の開発

研究の概要

ゲノム編集技術等を用い、遺伝子組換えカイコが産出する医薬品等成分の生産効率を向上する技術を開発する。

主要成果

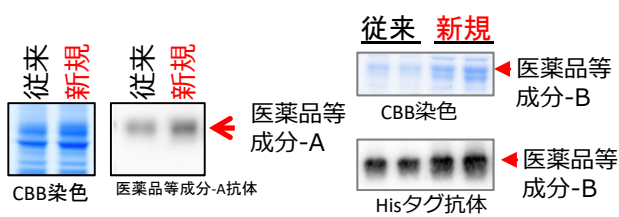
ゲノム編集技術による蛍光タンパク質遺伝子の導入技術の開発



ゲノム編集技術により、シルク遺伝子(フィブロインL鎖、セリシン1)領域への蛍光タンパク質遺伝子の導入に成功し、蛍光タンパク質が強く発現することを確認

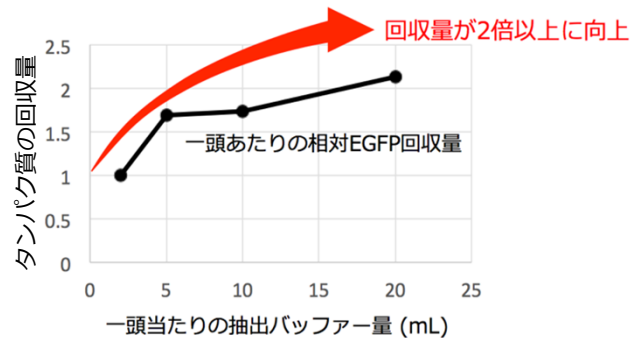
組換えタンパク質の生産性向上技術の開発

新規発現系の利用



新規発現系で1.5倍以上の生産性向上

抽出バッファーの変更



タンパク質回収量が2倍以上に向上

今後の方針

- ・効率的なゲノム編集技術等を利用し、医薬品等成分を現行の3倍以上に向上 (例: 抗体 従来約0.5mg→1.5mg以上)

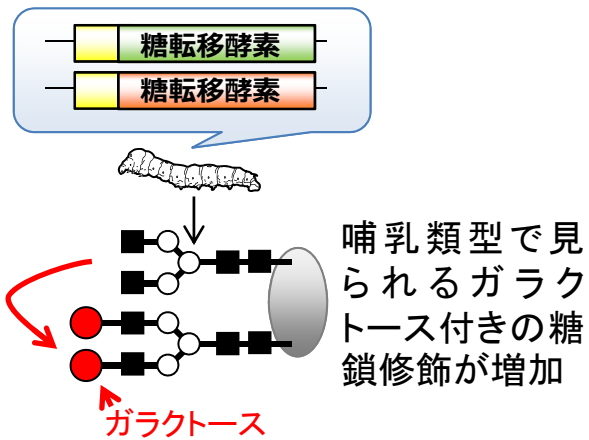
中課題2 糖鎖制御による有効性・安全性向上技術の開発

研究の概要

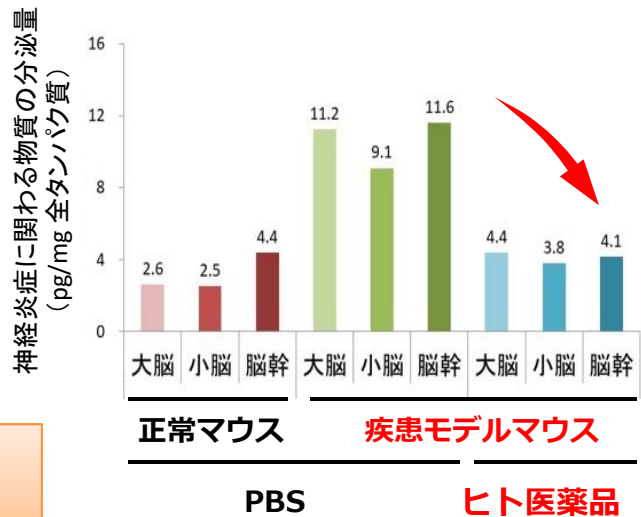
医薬品等成分の安定性、活性、免疫原性等に大きな影響を与える糖鎖について、遺伝子組換えカイコを用いて哺乳類型の糖鎖修飾が可能な技術を開発し、生物学的特性に対する影響を検証する。

主要成果

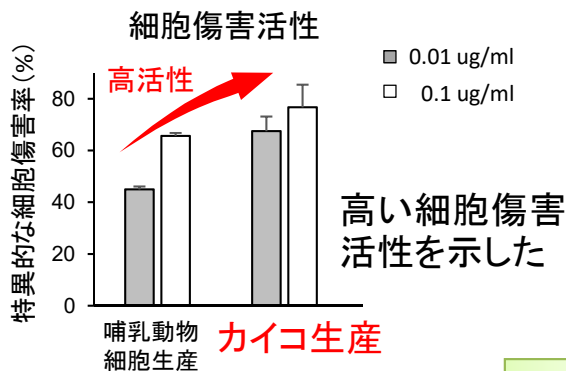
哺乳類型糖鎖修飾技術の向上



カイコで生産したヒト用医薬品の機能評価



カイコで生産したペット用医薬品成分の評価



神経炎症に関わる物質の分泌が抑制され、治療効果が確認された

今後の方針

- ・遺伝子組換えカイコで哺乳類型の糖鎖修飾を付加する技術の開発
- ・カイコで生産した医薬品等成分の安定性や活性等の生物学的特性を評価

中課題3 スマート養蚕システムの開発

研究の概要

遺伝子組換えカイコを省力かつ安定的に飼育するためのICT等を活用したスマート養蚕システムを開発し、モデル地域において省力かつ安定的に生産が可能であるかを実証する。

主要成果

大量飼育装置の導入



大量飼育装置で2万頭の遺伝子組換えカイコを飼育することに成功

地域拠点における遺伝子組換えカイコ飼育開始



モデル地域1カ所(鹿児島県)での遺伝子組換えカイコ(化粧品原料)の飼育実証開始

茶葉刈り取り機の使用による桑収穫の省力化



茶葉刈り取り機の利用により、10アールあたりの作業時間が300分→20分に短縮



刈り取った葉を乾燥粉末にして人工飼料に

今後の方針

- ・カイコを効率的に飼育するスマート養蚕システムの開発
- ・遺伝子組換えカイコの大量飼育が可能な拠点を3カ所以上構築