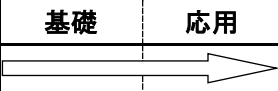
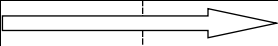


委託プロジェクト研究課題評価個票（終了時評価）

研究課題名	次世代育種・健康増進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～R3（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		
					
研究課題の概要					
<p><委託プロジェクト研究課題全体></p> <p>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みよ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。</p> <p>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、これら地方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。</p> <p><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～令和3年度）></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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プロジェクト開始時の3倍以上に向上させる技術を開発する。 <p><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～令和3年度）></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p><課題③：スマート養蚕システムの開発（平成29～令和3年度）></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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ヵ所において、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					
<p><課題①></p> <p>医薬品等成分の生産効率をプロジェクト開始時の3倍以上に向上させる。</p>					
<p><課題②></p> <p>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。</p>					
<p><課題③></p> <p>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ヵ所で実証する。</p>					
2. 事後に測定可能な委託プロジェクト研究課題としてのアウトカム目標（R8年）					
<p>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。</p>					

【項目別評価】**1. 研究成果の意義****ランク：A****① 研究成果の科学的・技術的な意義、社会・経済等に及ぼす効果の面での重要性**

研究成果の科学的・技術的な意義としては、遺伝子組換えカイコによる有用タンパク質の生産性が、プロジェクト開始時に比べて3~4倍に向上したことが重要である。また、ゲノムの狙った位置に外来遺伝子を導入する遺伝子ノックイン技術は、カイコではまだ効率が低かったが、本研究によってカイコで効率的に遺伝子ノックインができるようになったことは特筆すべきである。さらに、糖鎖修飾技術が劇的に向上し、これまで不可能であった2分岐シアル酸の付加に成功するとともに、疾患で機能を喪失した酵素活性を、カイコで生産した糖鎖付加酵素で回復させることができた。これらの技術開発は、遺伝子組換えカイコを用いた医薬品原薬の生産につながる成果であり、生産拠点の整備と併せ、重要な成果である。

社会・経済に及ぼす効果としては、地域拠点として新潟県、熊本県、鹿児島県の3ヶ所で遺伝子組換えカイコ飼育体制を整備した。具体的には、熊本県山鹿市、新潟県上越市では、中山間地の耕作放棄地や休耕田を桑園に整備し、カイコが飼育できるようになるとともに、雇用を創出した。また鹿児島県奄美市でも離島（奄美大島）にて桑園を整備し、遺伝子組換えカイコの飼育を実施した。さらに、研究開始後に、コンソーシアム外の沖縄県と茨城県の2ヶ所での生産拠点整備が開始されたため、本研究で開発された技術をそれらの拠点へ移転することで生産拠点が整備され、地方創生・地域振興に貢献できた。生産性向上技術および糖鎖改変技術に関しては企業3社に利用されており、今後の製品化に利用されるため、経済に及ぼす効果は大きいと期待される。

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：S****①最終の到達目標に対する達成度**

<課題①>

「医薬品等成分の生産効率をプロジェクト開始時の3倍以上にする」という目標（アウトプット）を掲げた。プロジェクト期間中に、ヒト型コラーゲン（化粧品原料）で繭1個当たりの生産量が2mgから7.8mgへ（3.9倍）、抗イヌCD20抗体（リツキシマブ、イヌ用抗ガン剤）で繭1個当たり0.4mgから1.8mgへ（4.5倍）向上し、目標を達成した。

<課題②>

「医薬等成分の有効性、安全性を向上する技術を開発し、糖鎖修飾医薬品を3種類作出する」という目標を掲げた。プロジェクト期間中に、2分岐シアル酸の糖鎖付加に成功する等、有効性を向上させる技術を開発し、抗イヌCD20抗体、GM-CSF、イズロニダーゼ等10種類以上の糖鎖修飾医薬品原薬を作出し、目標を達成した。

<課題③>

中課題3では「スマート養蚕システムの確立とモデル地域3ヶ所での実証」を目標に掲げた。大量飼育装置を用いての大量飼育実証試験を実施するとともに、AIを活用した成育センシングシステムを開発し、スマート養蚕システムの原型を確立した。また新潟県、熊本県、鹿児島県をモデル地域とし、遺伝子組換えカイコの飼育ができるように産業二種申請をして大臣確認を受けた。熊本県、鹿児島県では既に遺伝子組換えカイコの飼育を行っており、新潟県でも来年度に遺伝子組換えカイコ飼育を実施する予定であり、目標達成は確実である。

②最終の到達目標に対する今後の達成可能性とその具体的な根拠

上記の通り、当初掲げた目標は、<課題①>と<課題②>で既に達成済みである。<課題③>においても、新潟県での遺伝子組換えカイコ飼育は、既に今年度大臣確認を受けており、来年度の前半に飼育を実施する計画となっており、目標達成は確実である。

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、当初「令和8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」としていた。市場規模は、カイコが得意とする血液検査薬市場を対象に、(株)富士経済が調査を行った2019年市場調査結果の380億円という数字を元に再検討し、3年後（R5年）にその10分の1の約40億円を獲得し、5年後（R8年）にその2倍強の90億円に成長できると試算し、変更不要と判断した。

アウトカム目標を達成するため、本研究ではコンソーシアム外の地域2ヶ所への技術移転を前倒して進め、生産拠点5ヶ所の整備は来年にも達成見込みである。市場獲得に関しては、医薬品等成分の原料供給と製品化を行う企業計3社（コンソーシアム外2社）への技術移転を進めており、今後、製品生産への利用が見込まれる。タンパク質生産性のさらなる向上（低コスト化）が民間投資を呼び込むという聞き取り調査結果に基づき、本プロジェクト研究実施後も引き続き生産性向上を目指した研究体制を構築する。

生産拠点の拡大と投資の呼び込みにより、遺伝子組換えカイコを利用した医薬品等の供給量と需要量を高めていくことで、アウトカム目標は達成できる可能性は高いと判断している。

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、地方公共団体、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（2020年度の実績報告（未確定）より、学術論文31件、学会発表等32件、報道件数34件、シンポジウム等9件、アウトリーチ活動39件）。また既に、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、遺伝子改変技術に関して企業1社、タンパク質生産に関して企業2社（さらに2社へ技術移転中）、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。

内閣府プロジェクトSIP2（H30～R2）とも連携し、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・連携を進めている。これまでも製薬企業への個別訪問やマッチングを行ってきたが、今後も粘り強く連携強化の試みを行っていく。タンパク質生産を希望する企業と生産者（製造元）の橋渡しも随時進めている。

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（遺伝子改変技術等）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」の創出と、カイコによるものづくり技術の社会実装の加速化を、内閣府のプロジェクト（SIP2）で実施した（H30～R2）。SIP2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。更に、ライフサイクルコストアセスメント（LCA）による診断薬製造時の二酸化炭素排出量の評価において、カイコによるタンパク質生産系は、CHO細胞などの動物培養細胞による生産系に比べ、二酸化炭素排出量を90%削減できるという結果が出ている。このようにカイコ生産系は、SDGs実現にも貢献するものである。

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きたか等）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た。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た。その結果、人工飼料製造に関する実行課題1つ（熊本大）を廃止するとともに、実行課題1つ（ユウグレナ）の計画の見直しを行った。また、原料タンパク質生産や家畜（ウシ）での乳房炎治療薬の効果を検証するために、群馬県公設試（2機関）を新たにコンソーシアムに加え、研究を加速した。

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月頃と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。令和2年度はコロナウイルス感染拡大の影響もあり、上半期の運営委員会は9月にウェブ会議の形式で開催された。また、研究コンソーシアムの自主的な推進体制として、カイコに関するコア技術とリソースをもつ農研機構が大課題・中課題のリーダーとなって研究を強力に推進し、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。

③ 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。令和2年度は、参画機関同士の連携を強化するための計画変更があり、9月の運営委員会での了承後に、予算変更のための契約変更手続きを行って、研究を推進した。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全体の実績に関する所見

- ・カイコの活用によって新たな地域産業や雇用の創出を生み出す研究であり、あわせて農山漁村の活性化という観点からも非常に意義のある取組として、研究の重要性は非常に高い。
- ・研究の進捗については、バイオ医薬品などの効率的な生産、スマート養蚕システムの両方の目標において、技術開発に加えて、具体的な実証化の見通しも立っていることから、目標達成の可能性は高い。

2. 今後検討を要する事項に関する所見

- ・産業利用のステップに移行する段階では、出口戦略が重要になってくる。出口戦略を考える上では、地域への貢献だけではなく、全国、あるいはグローバルスケールでの市場開拓のような、より広範囲での取組も今後十分検討していただきたい。
- ・アウトカムについては、企業による技術開発や雇用創出が、地域振興を後押しする目標として強調されているが、耕作放棄地の復元、カイコの生産システムの整備など、環境保全、地域資源の活用といった取組も含めたアウトカムの総合的ビジョンを示していただきたい。

[研究課題名] 次世代育種・健康増進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のゲノムに導入し、新たな特性を付与したカイコ。	1
バイオ医薬品	大腸菌や培養細胞などの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を指す。スマートとは「賢い」という意味。	4
糖鎖を付加する技術	糖鎖とは、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。糖鎖の種類によって薬の有効性や分解性に違いが出ると言われている。	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

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)



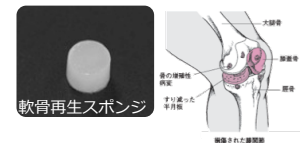
2. 医薬品

- ・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

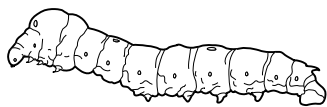
- ・軟骨再生スポンジ
- ・不織布透明シート（絆創膏）
- ・人工血管



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

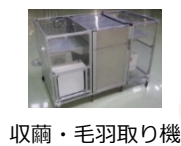
機能性かつ安全な糖鎖が付加されることで、アレルギーが解消され、薬効も格段に向上

○ スマート養蚕システム

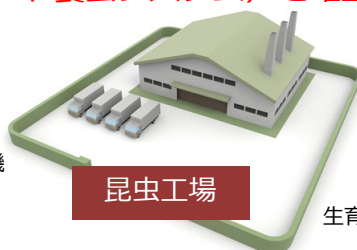
- ・**医薬品医療機器等法（薬機法）やカルタヘナ法に対応しつつ、遺伝子組換えカイコを効率的・安定的に飼育する技術（スマート養蚕システム）を確立**



農業生産法人が研究参画



収繭・毛羽取り機



昆虫工場



画像による
生育状況判断システム

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

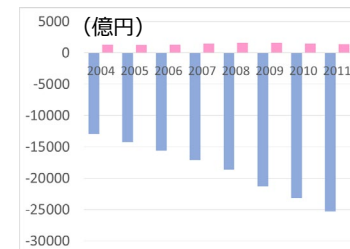
- 医薬品業界と連携して、**農山漁村地域に新たなバイオ産業・雇用を創出**



- 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。

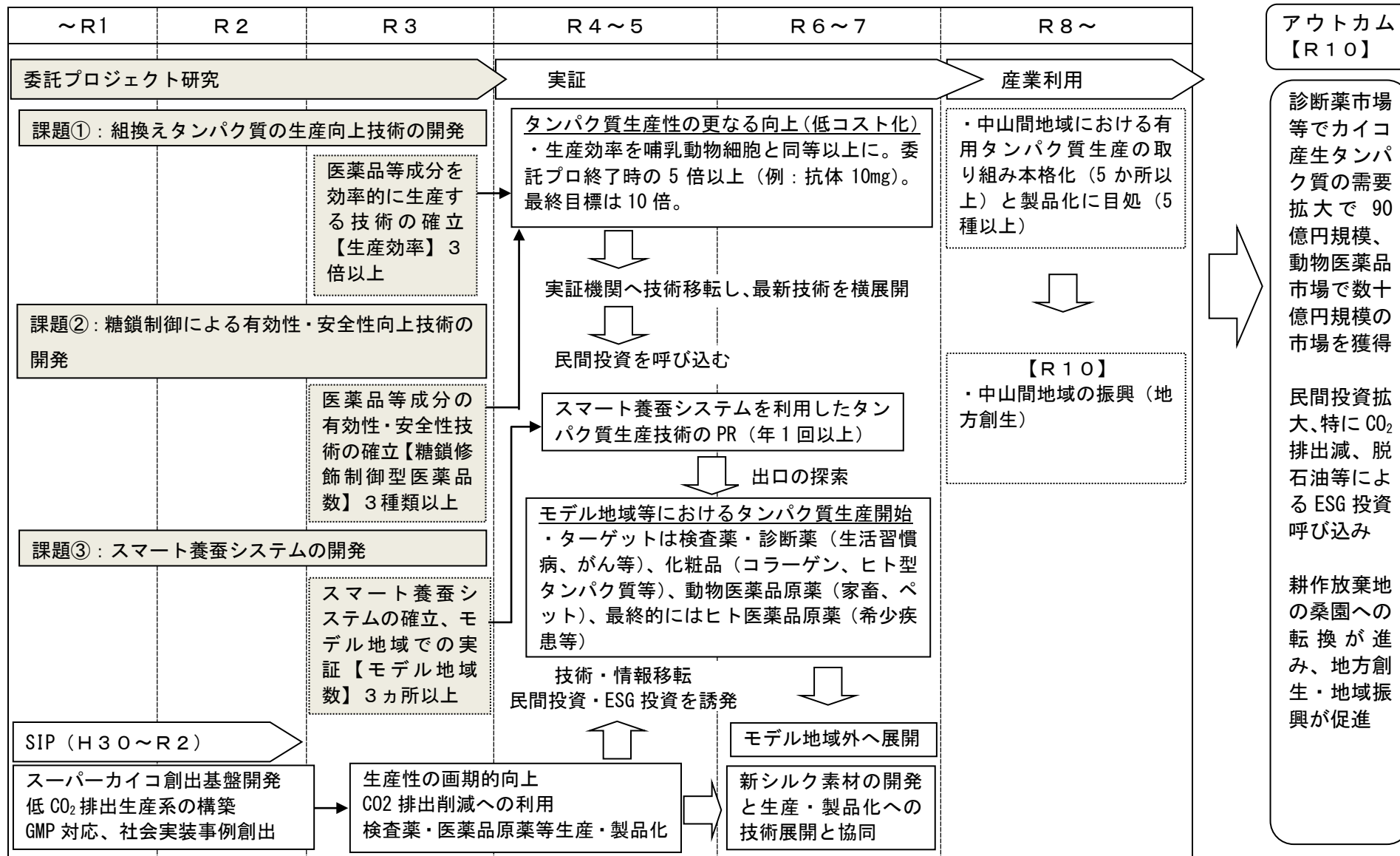
【ロードマップ（中間評価段階）】

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

～H28	H29	H30	H31、R1	R2	R3	R4～	R8～	
既往の成果 (知見)	委託プロジェクト研究						実証	産業利用
<ul style="list-style-type: none"> ・遺伝子組換えカイコの作出 (H12) ・カイコゲノム配列の解読 (H16) ・有用物質生産技術の開発 (H17) ・緑色蛍光シルク産生カイコの産業一種(隔離飼育試験)使用開始 (H27～) 	課題①：組換えタンパク質の生産向上技術の開発					スマート養蚕システムを利用した医薬品等成分の生産技術の周知(年1回以上) ↓ モデル地域などにおける遺伝子組換えカイコを用いた医薬品等成分の生産開始 ↓ 遺伝子組換えカイコを用いた医薬品等成分の生産の他の中山間地域への展開の加速化	【R8年】 全国各地の中山間地域等における医薬品成分や原料の生産に向けた取組の開始【取組地域数】5ヶ所以上	
	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系統の作出【系統数】1以上				医薬品等成分を効率的に生産する技術の確立【生産効率】3倍以上			
	課題②：糖鎖制御による有効性・安全性向上技術の開発					医薬品等成分の有効性・安全性技術の確立【糖鎖修飾制御型医薬品数】3種類	遺伝子組換えカイコを用いた医薬品等成分の生産の他の中山間地域への展開の加速化	【R8年】 遺伝子組換えカイコを用いた医薬品等成分の生産を行う産業の創出による中山間地域等の振興【開発された医薬品等の市場規模】90億円
	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系統の作出【系統数】1以上							
課題③：スマート養蚕システムの開発					「スマート養蚕システム」の確立、モデル地域での実証【モデル地域数】3カ所			
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の製作【装置台数】1台以上								

【ロードマップ（終了時評価段階）】

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

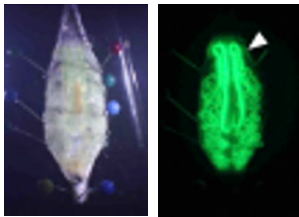
研究の概要

新たな遺伝子改変技術や組換えタンパク質発現系等を用い、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

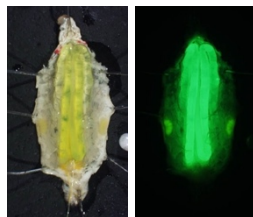
シルク遺伝子等への遺伝子ノックイン技術の確立

フィブロインL鎖



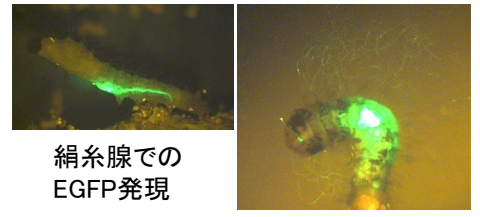
可視光 絹糸腺でのEGFP発現

セリシン1



可視光 絹糸腺でのEGFP発現

フィブロインH鎖



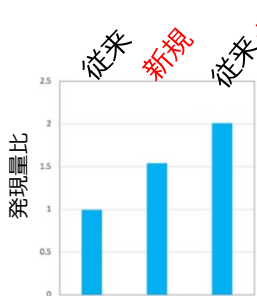
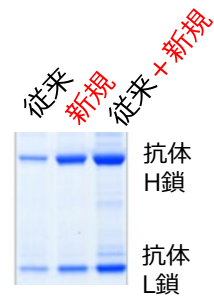
絹糸腺でのEGFP発現

足場糸でのEGFP発現

シルク遺伝子(フィブロインL鎖、フィブロインH鎖、セリシン1)領域へのノックイン技術を初めて確立、蛍光タンパク質が強く発現・分泌することを確認

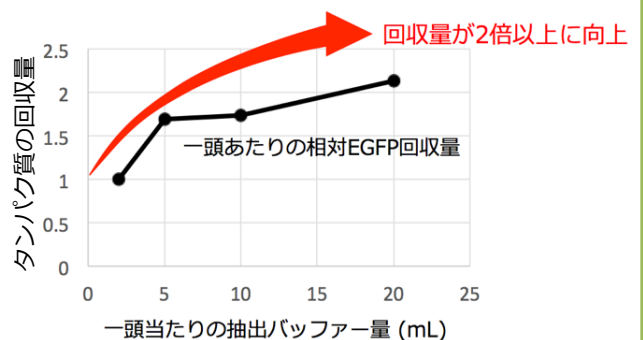
組換えタンパク質の生産効率向上技術の開発

新規の後部絹糸腺発現系の利用



従来：中部絹糸腺発現系（セリシン層へ分泌）
新規：後部絹糸腺発現系（フィブロイン層へ分泌）

抽出バッファーの変更



新規発現系の利用で発現量が2倍に向上

タンパク質回収量が2倍に向上

今後の方針

・開発した生産効率向上技術を組み合わせ、現行の3~4倍に向上したので(例:抗体 従来約0.5mg→1.5~2mg)、今後は企業へ技術を移転する(現在、企業3社へ技術移転済)。将来的には、哺乳動物細胞と同等以上の生産効率(例:抗体 現在2mg→10mg)を達成し、製品・市場拡大へ。

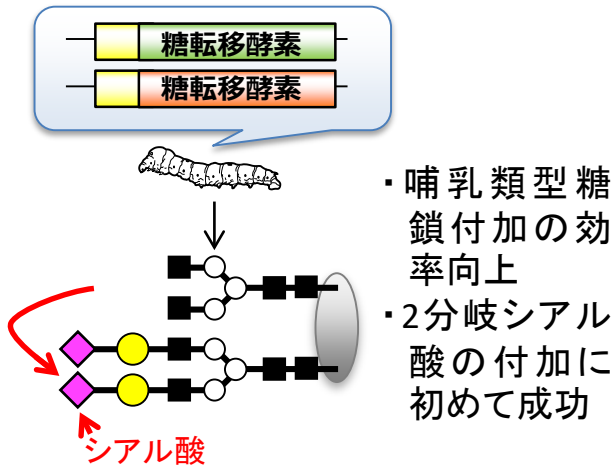
中課題2 糖鎖制御による有効性・安全性向上技術の開発

研究の概要

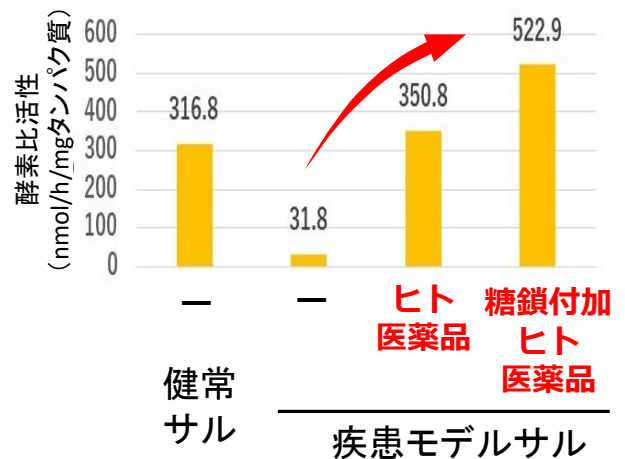
医薬品等成分の安定性、活性、免疫原性等に大きな影響を与える糖鎖について、遺伝子組換えカイコを用いて哺乳類型の糖鎖修飾が可能な技術を開発し、生物学的特性に対する影響を検証する。

主要成果

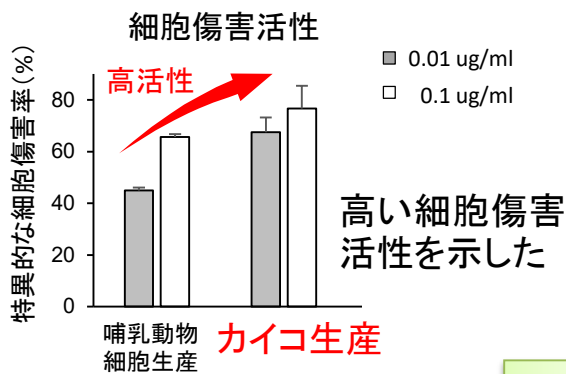
哺乳類型糖鎖修飾技術の向上



カイコで生産したヒト用医薬品成分の機能評価



カイコで生産したペット用医薬品成分の評価



カイコで生産したヒト用医薬品が、疾患モデルサル由来の培養細胞に取り込まれ、酵素活性が回復した

今後の方針

- ・モデル地域や他の中山間地域等における、高機能な医薬品等成分の生産に向けて、企業への技術移転(現在、企業2社に技術移転済)、GMPに対応した飼育態勢の整備(SIP2でGMP対応に目処をつけた)、医学関係者・製薬企業・ベンチャー等とのマッチングを行う。

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

成育センシングシステムの開発

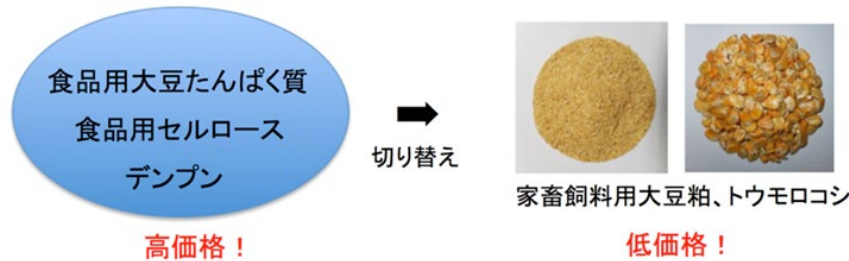


成長具合を判断し、停食のタイミングをアシストする成育センシングシステムの開発(特許出願済)

地域拠点における遺伝子組換えカイコの大臣確認

	アーダン (鹿児島県)	エムエーシー (新潟県)	あつまるHD (熊本県)
提出先	経済産業省	経済産業省	農林水産省
申請系統	蛍光シルク (2種類) 細胞接着性シルク	ペプチドホルモン含有シルク	蛍光シルク (2種類) 高染色性シルク
申請内容	化粧品用全齢飼育	蚕種製造 継代飼育 工業原料生産全齢飼育	糸繭生産全齢飼育

低コスト人工飼料プレミックスの開発



4~5齢のカイコを育てるためには、高価な成分を添加する必要は無いことがわかった。

価格を5分の1以下に!

今後の方針

- ・大量飼育装置および付随する機械(収繭毛羽取り機、繭切開機)の販売(一部特許出願済み)と、将来的には、飼育自動化技術の開発につなげる。
- ・地域拠点における遺伝子組換えカイコの大量飼育と原料生産の実施(現在モデル地域2ヶ所で試験済)と、他拠点へ技術を移転する(沖縄県、茨城県の拠点到技術移転済)。