

2.4 食料・農水産業、生物生産

2.4.1 環境微生物学・合成生物学

(1) 研究開発領域の定義

【環境微生物学】海洋、河川、森林土壌、湿地等の自然環境、ヒト、植物、昆虫等の宿主との共生環境、水田、畑土壌、廃水処理プロセス等の人工環境といった、幅広い環境に生息する微生物の生理生態を、遺伝子や酵素等の生体分子、単一細胞、群集等、様々なスケールで解析し、後述の合成生物学的手法も用いることで、地球上における物質循環の根幹や、生命・代謝機能の進化を理解することを目的とする。

【合成生物学】要素構成的なアプローチで分子～細胞～個体レベルの生命現象を理解、利用する研究領域。近年、特に微生物を用いた研究が盛んであるためまとめて記載する。その対象は多岐にわたり、核酸やタンパク質などの生体分子、遺伝子制御回路・代謝経路などの生命システムの人工的な設計、改変、(再)構築、評価解析などを通じた理解、利用を目的とする。

(2) キーワード

環境微生物学、進化、共生、系統分類学、マイクロバイーム、バイオインフォマティクス、合成（構成）生物学、ゲノム編集、ゲノム合成、オミクス解析、代謝工学、人工細胞、進化工学

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

本領域の意義として、国内外での取り組みが積極的に推し進められている Bioeconomy やスマートセルインダストリーの実現、およびエネルギー基本計画や水素基本戦略の達成に向けた基礎研究および応用技術開発への貢献等が挙げられる。

微生物は、地球上に存在する無機化合物、有機化合物、光エネルギー等を原資として、多様な代謝機能を運用、生命活動を維持している。その多様な代謝機能は食品分野ではアミノ酸、味噌、醤油、酒類や、医療創薬分野では必要不可欠な抗生物質の発酵生産に利用されている。また、下水処理施設から排出される余剰汚泥や工業プロセスから排出される高濃度有機性廃水は、酸素呼吸を行わない嫌気性微生物群の働きを利用したメタン発酵プロセスによりメタンガスに分解処理され、生じたメタンは再生可能エネルギーとして発電等に利用されている。このように、人間と微生物の繋がりは現代社会において益々強固なものとなりつつある。

その一方で、これまでに純粋分離されている微生物は地球上に存在している微生物の数％に過ぎないと言われており、95%を超える未培養微生物が有する代謝機能や遺伝子資源の探索と有効活用に向けた研究開発の必要性が高まっている。環境微生物学は、様々な環境に生息する微生物の代謝機能や生態学的役割を、微生物学、生化学、分子生物学、オミクス解析等の見地から多角的に解明することで、地球規模の物質循環や生命の進化、未知有用酵素や新規代謝経路といった学術的な新発見に寄与している。

これらの発見に加え、生物関連ビッグデータといった知識蓄積、次世代シーケンサーやゲノム編集技術に代表されるゲノム関連技術、さらには近年の情報処理・機械学習（人工知能）技術の非連続的な進展により、生命現象の理解、再現、設計、制御といった各プロセスの合成生物学のアプローチの技術的コスト・参入障壁は格段に低下した。このような状況を受け、合成

生物学は前述の SDGs などの社会ニーズ解決にマッチした育種、応用技術・シーズ開発の推進源として世界的に認識が高まっている。その出口としては、生命現象の理解はもちろんのこと、医薬品や化成品、燃料といった有用物質やエネルギーの低環境負荷生産、無細胞翻訳系に代表されるような新たな生物的ツールの開発、汚染物質の分解や有用資源の回収など、食品、医療、製造業、環境資源といった現在生物が利用されているほぼすべての領域がターゲットである。これらの既存領域革新に加え、新規領域開拓をも通じた学術、産業両面の発展への貢献が期待される。

【研究開発の動向】

【環境微生物学】微生物は原核生物であるバクテリアおよびアーキア、真核生物である藻類、菌類、酵母、原生生物等を含み、単体では肉眼での観察が難しい生物の総称である。微生物は表層土壌だけでなく、陸域地下圏、海洋、海底下など、植物が生息し得ない環境にまでその分布を広げている¹⁻³⁾。また、ヒト^{4,5)}、植物^{6,7)}、昆虫⁸⁻¹⁰⁾といった宿主生物との共生関係を構築し、宿主生物の栄養獲得や病理等に深く関与することも知られている。さらに廃水処理プロセスでは、微生物を利用した有機物や化学物質の分解除去が行われている¹¹⁻¹³⁾。

1900年代中頃にはPCR法や遺伝子クローニング技術が導入され、純粋分離を経ることなく環境中に生息する微生物の種多様性を解析できるようになった。特に、リボソームを構成するRNA分子である小サブユニットリボソームRNA (SSU rRNA) をバイオマーカーとして用いる新たな系統分類の概念がウーズらによって提唱され¹⁴⁾、クローンライブラリ法やDGGE法といった微生物群集構造解析技術が普及した。その結果、これまでに純粋分離されてきた微生物は地球上に存在する微生物の数%に過ぎないことが明らかとなり、残る大多数は近縁に純粋分離株が存在しない未知・未培養な微生物であることが示された¹⁵⁾。

2000年代に入り、次世代シーケンシング (Next Generation Sequencing, NGS) 技術と計算機科学が急激に発展したことで、高解像度で大規模な微生物群集構造解析や、微生物のゲノム全体を標的とするメタゲノム解析が米国を中心に精力的に推し進められた。そのプロジェクトの一つが2010年から開始されたEarth Microbiome Project (EMP) であり、2017年時点で43カ国から収集した2万点以上のサンプルの微生物群集構造解析を実施し、地球規模での微生物多様性のカタログ化に成功している。また、得られるデータの品質を統一化するMicrobiome Quality Control (MBQC) プロジェクトも派生的に進行している。EMPの開始とほぼ時を同じくして、米国エネルギー省 (DOE) のJoint Genome Institute (JGI) と、ドイツの微生物株保存機関DSMZとの共同研究で、Genomic Encyclopedia of Bacteria and Archaea (GEBA) プロジェクトがスタートした。本プロジェクトは、約11,000種にも及ぶバクテリアおよびアーキアの標準株のうち、全ゲノム配列が決定されていない標準株のゲノムを解読して微生物ゲノムの百科事典を編纂し、微生物の進化や新規代謝機能の発見に繋がる情報基盤整備を目的としている。当初、分離培養株のゲノムのみを対象としていたGEBAプロジェクトは、未培養微生物のメタゲノム情報をも対象とするGEBA-MDM (Microbial Dark Matter) プロジェクトに発展した。本プロジェクトではメタゲノムやシングルセルゲノム解析を駆使することで、9つの環境から29の未培養微生物群のドラフトゲノム情報を獲得し、それらの未培養微生物が有する基礎代謝機能を明らかにすることに成功した¹⁶⁾。その後も、GEBA-MDMプロジェクトに関連してメタン発酵プロセスにおけるメタゲノム解析が進めら

れている¹⁷⁻²¹⁾。このような DOE-JGI の研究プロジェクトの一部には、日本から海洋研究開発機構 (JAMSTEC) や産業技術総合研究所 (AIST) 等の研究グループも参画し、国際共同研究を遂行している。欧州では、欧州分子生物学研究所 (EMBL) が中心となり海洋環境における物質循環の全貌解明を目指す Tara Oceans science プロジェクトが進行、海洋微生物のマイクロバイーム解析が進められている。なお、本プロジェクトには日本から京都大学の研究グループが参画している。

メタゲノム情報の蓄積により微生物の系統分類もより高解像度なものになっており、2016 年、米国カリフォルニア大学バークレー校を中心とする研究グループは、多数の未培養微生物群を含む、バクテリア 92 門およびアーキア 26 門からなる新しい系統樹を発表した²²⁾。その後、2017 年にはオーストラリアのクイーンズランド大学の研究グループが、約 1,500 個のショットガンメタゲノムデータから約 8,000 個の微生物ゲノムを再構築し、カリフォルニア大学のグループとは異なる形状の系統樹を発表した²³⁾。これらの研究報告は、微生物が有する代謝機能の多様性と進化を紐解く重要な知見と認識されている。

米国を中心に進展する環境微生物のゲノム・メタゲノム解析と対をなす形で、日本や欧州では新規な代謝機能を有する微生物の発見とその分離培養に関する成果が目立っている。京都工芸繊維大学と慶應義塾大学の研究グループは、ペットボトルの原料となるポリエチレンテレフタレート (PET) を分解資化する微生物を純粋分離し、PET 分解酵素を特定することに成功した²⁴⁾。自然環境へのマイクロプラスチックの流出と蓄積が懸念される中、PET 分解菌の存在が証明されたことは科学的に大きな意義のある発見であり、PET 分解菌、PET 分解関連酵素群を利用したバイオプロセスへの展開も期待されている。

地球上の窒素循環において、アンモニアから亜硝酸を生じるアンモニア酸化菌と、亜硝酸から硝酸を生じる亜硝酸酸化菌が果たす役割は大きい。永らく、アンモニア酸化反応と亜硝酸酸化反応は、異なる系統群に属する微生物により個別に進行すると信じられてきたが、2015 年にウィーン大学の研究グループによってアンモニア酸化と亜硝酸酸化の両方の代謝機能を有する「コマモックス (complete ammonia oxidizer, comammox)」と呼ばれる微生物 *Nitrospira inopinata* が発見され大きな話題となった²⁵⁾。

また、メタン発酵プロセスのような嫌気環境においては、メタン生成アーキアが酢酸、水素、メチル化合物という限られた種類の基質を利用してメタンを生成することが知られているが、産業技術総合研究所の研究グループは石炭成分であるメトキシ化合物を利用してメタンを生成する *Methermicoccus shengliensis* AmaM 株を分離培養し、地球上における第 4 のメタン生成経路の存在を証明することに成功している²⁶⁾。これらの例が示すように、未培養微生物の分離培養技術に関してはわが国にも強みがあり、欧米等の諸外国に引けを取らない研究報告が多数なされている。

【合成生物学】生物学の実験手法は当初、非常に限られたものしか存在しなかったが、分子生物学の勃興後、20 世紀中頃から制限酵素、DNA リガーゼの発見、形質転換法、PCR 法などの画期的な手法が相次いで開発された。これにより遺伝子工学分野が大きく発展し、細胞融合技術などの細胞工学と合わせて適したモデルを作製して生命を理解することが可能となり、生命システムの構成要素、機能、関係性に関する知見が集積された。その一方で、生命を構成する要素を個別に調べる分子生物学的手法だけでは生命システムを理解できないということもま

た広く認識されるようになった。生命システムの振る舞いについて理解するための試みとして、システムズバイオロジーと呼ばれる生物学領域が 20 世紀の終わり頃から提唱された。これら生物学における知見を利用し、より人工的な設計指針、構築プロセスを用いて要素構成的に生物を理解、制御しようとするのが合成生物学である。さらに 21 世紀に入り、NGS 開発、DNA 合成ローコスト化、CRISPR-Cas9 に代表されるゲノム編集技術など、関連技術が大きく発達し人工ゲノムデザインを考える土壌が形成された。

合成生物学にも大きく分けて 2 通りのアプローチが存在し、既存の細胞、生命システムの改変によるトップダウン型のアプローチと、DNA やタンパク質といった要素を集めて再構成するボトムアップ型のアプローチが存在する。欧米では前者に加えて遺伝子部品の組合せによる遺伝子回路・代謝経路構築といった研究開発、日本においては無細胞翻訳系などに代表される後者に強みを有する傾向がある²⁷⁻²⁹⁾。

米国においては防衛戦略上の関心からか、公的研究では燃料、有用物質生産のような応用志向が強く、DOE、DARPA、NSF といった省庁主導による研究プログラムが積極的に進められている。FY2019 予算請求において DOE では引き続きバイオエネルギーに関するプログラムでの合成生物学研究が、DARPA においては引き続き Living Foundries プログラムが盛り込まれている³⁰⁾。NSF においては Strategic Plan FY2018-2022 に New Enabling Technologies として合成生物学が言及されており、2018 年度からは Understanding the Rules of Life (URoL) プログラムによる合成生物学研究がスタートしている。また、民間の動きも活発であり、DARPA やゲイツ財団の支援を受けて抗マラリア薬、アルテミシニンの生産プロセスを確立し、大きな脚光を浴びた Amyris に代表されるバイオベンチャーが多数設立されており、SynBioBeta といったイノベーション創出に向けた学際的コミュニティも形成されている。この他にも John Craig Venter のグループが進める人工生命、最小ゲノム研究や、Jef Boeke らが進める酵母の染色体を全て人工合成染色体で置き換える試みである Sc2.0、GP-write など世界的に注目度の高い取り組みが行われている。

欧州では枠組み作りを先行、2015 年には官庁主導で EU 全体でのリスクアセスメントをまとめるなど倫理面で他地域に先駆けた取り組みが進んでいる。Horizon2020 の研究プログラムでは EU 内で研究費調達時点から研究分担例が見られ国際色豊かである。国別では、英国が積極的に取り組みを進めており、Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC)、Engineering and Physical Sciences Research Council (EPSRC) の両機関が主導する。現在 7 つの大学が研究拠点とされている他、5 つの DNA 合成拠点、国立のビジネスインキュベーター、SynbiCITE が設けられている^{31,32)}。また UK Synthetic Biology Strategic Plan 2016 では専門労働力創出や産業、商業化の加速が推奨され、応用に注力している。この他、2017 年にドイツにおいて The German Association for Synthetic Biology (GASB) が、オランダにおいて人工細胞創出を目的とした Building a Synthetic Cell (BaSyC) が設立され、アカデミアではボトムアップ型の取り組みが目立つ。

中国においても、合成生物学の研究拠点が天津や深圳といった都市におかれ、海外トップラボの誘致や留学帰還者の積極的な登用により急速なキャッチアップを進めている³³⁾。上述の GP-write、Sc2.0 にも積極的に関わっており、米国に次ぐ中心的な役割を果たしているなど、ボトムアップ研究に対しても力を入れている。

いずれの国も共通して、合成生物学の推進にあたり NGS や質量分析装置、実験ロボット、

情報処理施設などが高度に集約された研究拠点を設立しており、もはや単独のラボレベルではカバーしきれない学際的領域であることが際立っている。近年では合成生物学を駆動するプロセスとして、Design、Build、Test、Learn からなる DBTL サイクルが提唱されており、Design 分野では情報処理技術・シミュレーションを活用した分子・システム設計が、Build・Test 分野では実験ロボットを活用したルーチンワークの省力化、各種オミクス解析などのデータ収集の効率化や自動化が行われている。Learn 分野では得られたデータ解析・機械学習結果をもとに、さらなる設計精度の向上に繋がるとされており、データ駆動型サイエンスとしての側面が非常に強くなっている³⁴⁾。実際に、Amyris、Ginkgo Bioworks、Zymergen といった米国ベンチャー企業においては、Build・Test 分野のハイスループット化と自動化に向けた IoT 技術の導入、ロボット化によるビッグデータ構築に関する技術開発の進展が著しい。また Design・Learn 分野においても、得られたビッグデータに対するデータ処理・機械学習（人工知能）技術の開発に注力している状況である³⁵⁾。

一方、わが国においては、この観点で大きく後塵を拝する状況である。以前より Build・Test 分野の個別の技術開発が注力され、DBTL サイクルを単独で機能できる拠点到に乏しく、情報処理技術の活用という点でも後れを取っている。こういった状況を受け、日本でも NEDO プロジェクト「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発」が 2016 年度にスタートした。本プロジェクトでは、情報処理技術開発も重点領域の一つとして、物質生産に資する細胞・微生物の開発期間短縮やコスト削減を目指しており、Build・Test 分野では、長鎖 DNA 合成・オミクスデータ測定を中心にハイスループット化と自動化を目指した技術開発が進められている。Design・Learn 分野においても、情報処理技術を利用した代謝経路設計、代謝モデル開発、遺伝子配列設計、遺伝子制御ネットワーク推定技術、文献情報等からの知識抽出によるデータ整理・人工知能（AI）技術基盤の開発が進められている。

しかし、他国と比較すると依然として予算規模は小さく、また関連したベンチャー企業も研究の一部を受託するサービスのものが多い。今後、日本がこの分野での競争力を維持するためには、前述のデータ構築、情報処理技術活用や、機材設備といった研究基盤の集約・効率化、産業の肥大化の両面に関する戦略が求められている。

（4）注目動向

【新展開・技術トピックス】

【環境微生物学】

- 微生物間相互作用の新たな展開として、電気共生（electric syntrophy）の概念が広まっている。2000 年代から盛んに行われている *Geobacter* 属や *Shewanella* 属細菌等の細胞間電子伝達機構に関する研究^{36, 37)} が進展する中、国内の研究グループによってヘマタイトやマグネタイトといった酸化鉄の添加で嫌気性微生物群による有機物の分解が促進されることが発見された³⁸⁻⁴⁰⁾。この原理を利用した微生物燃料電池やメタン発酵プロセスの高効率化研究が国内外において数多くなされている⁴¹⁾。
- 微生物の代謝機能を利用して低炭素なエネルギー・物質生産を目指す「光エネルギーから水素へ（solar-to-hydrogen）」、および「光エネルギーから有用物質へ（solar-to-chemical）」の概念が広まりつつある。例えば、光感受性半導体分子である硫化カドミウム（CdS）を細胞表面に沈着させることで光エネルギーからプロトン的人為的に生じさせ、微生物特有

のヒドロゲナーゼや酢酸合成代謝経路を経ることで光エネルギーからの水素⁴²⁾や酢酸⁴³⁾の生産に成功したという報告は注目に値する。

- 主に米国が主導してきた大規模シーケンシングが生み出した微生物群集構造、ゲノム、メタゲノム情報の蓄積は飽和状態を迎えつつあり、これらのデータを活用した次なる展開が期待されている。例えば米国では、遺伝子レベルの植物微生物間相互作用や⁴⁴⁾、牛ルーメンとヒト腸内マイクロバイオーームとの比較解析⁴⁵⁾が行われており、農業やヘルスケア分野への展開が進みつつある。
- 新たなアプローチとして、微生物群集構造、ゲノム、メタゲノム情報の利活用に向けた機械学習・AIプログラム開発に関する報告が近年目立っている⁴⁶⁾。例えば、遺伝子の機能推定^{47, 48)}、マイクロバイオーームデータと環境メタデータとの相関解析⁴⁹⁾、抗生物質耐性遺伝子のマイニング⁵⁰⁾等への適用が試みられている。

【合成生物学】

- 米国が主導するようなトップダウン型で物質生産を志向する合成生物学は既存の科学技術の集約と選択段階にあり、それぞれの個別技術要素の開発自体には目新しいものは少ない。ゲノム編集、ゲノム合成技術や、培養サンプルの各種オミクス解析、酵素活性評価などの各技術のハイスループット化、自動化、高精度化については未だ検討の余地があるが、米バイオベンチャー、Ginkgo Bioworksの担当者はもはやBuild、Test領域は律速ではない、とコメントしている。
- その一方で、課題となるDesign領域研究へのビッグデータ活用に向けて、実験ロボットやIoTを積極導入、ルーチンワークの合理化及び省力化と、高品質データ収集の自動化が欧米諸国で先行して行われた。近年ではデータ取得技術というよりは、得られたビッグデータ解析にシフトしており、ディープラーニング技術の応用等を含めた解析技術開発が進められている。米バイオベンチャー、Zymergenは、変異育種工程ロボット化によるビッグデータ構築と情報処理・機械学習技術開発に特化した生産プロセスの開発を推進、ソフトバンクよりファンディングを受けている。
- 物質生産のターゲットはテルペノイド、フラボノイド、アルカロイドなどの高付加価値化合物に移行しつつあり、オピオイド系アルカロイド生産は酵母、大腸菌双方で成功例がある^{51, 52)}。近年では遺伝子発現の調整、植物に限らない様々な種の酵素利用、既存の変異体利用、化学的知識に基づく迂回反応路の構築などによる最適化が盛んである⁵¹⁻⁵⁵⁾。
- ボトムアップ型の研究開発では、米国ベンター研究所による合成ゲノムマイコプラズマの作製とゲノム移植⁵⁶⁻⁵⁸⁾、その後のミニマム細菌の作製⁵⁹⁾、合成ゲノム酵母Yeast2.0^{60, 61)}などを発端として、長鎖DNA合成や、そのハンドリング（精製、細胞への導入など）技術、人工細胞系構築技術の開発が進められている。加えて慶応大学のグループが、光合成細菌ゲノムを丸ごと枯草菌に入れたシアノバチルス⁶²⁾の作製を報告しており、国内からの研究成果も顕著である。
- 本来生物が持たない非天然の核酸、アミノ酸、遺伝暗号などを利用する生物や生物学的装置の構築を目指す非天然生物学に顕著な研究例が目立つ。*in vivo*研究では、生物を非天然アミノ酸に依存型に改変することで生物学的封じ込めを目指す試みが新たな潮流として見られてきている⁶³⁻⁶⁶⁾。さらに、分子進化によって非天然アミノ酸をtRNAに結合させる酵素の活性を17日で45倍に向上させるなど、既存の酵素の改良手法も精力的に研究さ

れている^{67,68)}。*in vitro* 研究においても、試験管内で転写した tRNA によってほとんどの tRNA を置き換えた無細胞蛋白質合成系⁶⁹⁾、この系にフレキシザイムを組み合わせ、一本のポリペプチド中への複数 (5 種の) 非天然アミノ酸導入系⁷⁰⁾、RF1 欠損株由来の非天然アミノ酸導入効率の良い無細胞蛋白質合成系などの研究報告例がある⁷¹⁾。非天然核酸研究では NaM-TPT3 という非天然塩基対を大腸菌中に保持させ、さらにこの塩基対を転写、翻訳させ蛋白質合成や非天然アミノ酸導入成功事例が報告された⁷²⁾。

- 部品 (パーツ) となるゲノム・遺伝子配列の同定、機能アノテーション、設計といった観点から、情報処理・機械学習技術を活用した情報学的解析も進められており、データベースとしては NCBI (米国)、EMBL (英国)、DDBJ・KEGG (日本) といった生物データ (ゲノム配列、遺伝子アノテーション、代謝パスウェイ情報等) を網羅的に集積したデータベースが活用されている。一方、これらには合成生物学に必要とされるデータ・知識が必ずしも網羅されておらず、合成生物学に特化したデータ形式・フォーマットでないなどの理由で、SBOL (The Synthetic Biology Open Language) を中心に合成生物学のための標準言語策定も進められている⁷³⁾。また、合成生物に特化した知識抽出手法として、IBM Watson に代表される自然言語処理による文献データ等からの知識抽出も開始されている。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

【環境微生物関連】

<海外>

- DOE-JGI 「Genomic Encyclopedia of Bacteria and Archaea (GEBA)」(2009 年度 -)
純粋分離培養されている標準微生物株のゲノムや、環境微生物のメタゲノム情報をカタログ化し、生命の進化や生物多様性の解明を目指すプロジェクト。
- The John Templeton Foundation 等 「Earth Microbiome Project」(2010 年度 -)
世界各地の様々な環境から収集した 2 万点以上のサンプルの微生物群集構造を網羅的に解析し、他のメタデータと統合することで地球規模の物質循環の理解を目指すプロジェクト。

<国内>

- JST-ALCA 「共生微生物を活用した水生バイオマスの効率生産」(2011-2019 年度)
水生植物表層微生物叢と宿主植物の生物間共生作用を解明することで、高効率な二酸化炭素固定、栄養素吸収、バイオマス生産を可能にする遺伝子組換え技術フリーな高機能植生ユニットの創成を目指している。
- 科研費新学術領域「冥王代生命学の創成」(2014 年度 -2018 年度)
原始生命の誕生に必須であった地球惑星科学的、生命科学的および有機化学的な条件を特性し、メタゲノム解析や半人工生命実験系を用い、原始的生命体機能の推定に向けた検討が行われている。
- JST-ERATO 「野村集団微生物制御プロジェクト」(2015-2020 年度)
多種多様な微生物からなる集団におけるひとつの微生物細胞の挙動や微生物間の相互作用や、ある微生物集団と周辺環境の変化や他の生物との相互作用を、最先端の 1 細胞分析、イメージング、生化学的アプローチを駆使して解析することで、微生物集団の環境適応機構を明らかにすることを目指している。

【合成生物学】

<海外>

● DARPA「Living Foundries」(2011 年度 -)

DBTL サイクルを迅速に回すための基盤技術 (設計ツール開発、標準シャーシ株作製、評価) を開発し、ゲノム編集、機械学習などの技術も取り込み、化成品・医薬品など有用な 1000 の分子の生物生産法の開発を目指している。

● NSF「Understanding the Rules of Life (URoL)」(2018 年度 -)

遺伝子型から表現型の予測など、数学物理、コンピューターサイエンスを活用し、普遍的な生命のルール of 解明を目的とする。NSF が掲げる、「未来に向けて投資すべき 10 大アイデア」の一つ。

● Sc2.0

ボトムアップで酵母の染色体を化学合成 DNA で置き換えていくことを目的とした米国、中国、英国が参画する国際プロジェクト。

● GP-write

2016 年に発足した、ヒトゲノム全体のデザインとアセンブルを目的とした国際コンソーシアム。10 年以内にゲノム合成にかかるコストを 1/1000 にすることなどを掲げている。

<国内>

● 内閣府 ImPACT「超高機能構造タンパク質による素材革命」(2014-2018 年度)

重さあたりの強靱性が鋼鉄の 340 倍にもなるクモ糸をさらに超える「超高機能構造タンパク質」をつくる遺伝子を微生物に組み込み、人工的に量産できるようにする。異次元の性能を起こすメカニズムを解明し、新素材設計と加工技術基盤を確立し、素材産業革命を起こす。

● 内閣府 ImPACT「豊かで安全な社会と新しいバイオものづくりを実現する人工細胞リアクタ」(2015-2018 年度)

新しいバイオものづくりを実現する人工細胞リアクタによる非連続イノベーションを目指すプロジェクト。分子集積度と目的に応じた 3 段階 (はかる、つくる、ふやす) で開発を進め、小型・超高感度バイオセンシング装置、高速にバイオマスを処理するスーパー酵素、自己複製が可能な人工細胞によるバイオ技術を創出して社会実装する。

● NEDO「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発」(2016 年度 -2020 年度)

遺伝子設計に必要となる精緻で大規模な生物情報を高速に取得するシステム、細胞内プロセスの設計、ゲノム編集等の技術等を利用して、植物・微生物等の生物細胞内に物質生産プロセスを内含する「スマートセル」を構築し、省エネルギー・低コストな高機能品生産技術の確立を目指す。

● SIP 第 2 期「スマートバイオ産業・農業基盤技術」(2018 年度開始)

4 つの研究項目「健康寿命の延伸を図る「食」を通じた新たな健康システムの確立」「多様なデータの利活用による農林水産業・食品産業の生産性革命・競争力の強化」「生物機能を活用したものづくり」による持続可能な成長社会の実現」「バイオ・デジタル融合イノベーションを創出する研究開発基盤の構築」を遂行することで、食による健康増進社会の実現、農林水産業・食品産業の革新、持続可能な成長社会の実現、ひいては日本における Bioeconomy の拡大を目指す。

● JST-CREST/ さきがけ「ゲノムスケールの DNA 設計・合成による細胞制御技術の創出」

（2018 年度発足）

これまではゲノムを読んで生命現象を理解する研究が主流であったが、ゲノムを書くことで研究を加速・発展させるという視点から発足されたプロジェクト。「ゲノムの構造と機能の解明」、「ゲノム設計のための基盤技術」、「ゲノムスケールの DNA 合成技術」、「人工細胞の構築」の 4 つの課題を推進し、ゲノムの複雑な機能と構造に関する知見の創出とゲノム合成や人工細胞に関する新たな技術の構築を目指す。

（5）科学技術的課題

【環境微生物学】

メタゲノム情報の蓄積により、未培養微生物の遺伝子情報が蓄積され、その利活用に向けたバイオインフォマティクスの研究が盛んに行われており、効率的なプラットフォーム構築、共有が重要である。その一方で、分離培養の重要性も再認識されており、ハイスループットな培養技術、原位置培養技術、微生物の生息環境を模擬する培養技術、生物間相互作用を利用した培養技術等、これまでにない培養技術の開発が求められている。これらの技術開発には時間を要することも多く、長期的展望に基づく基盤研究計画が求められる。

また、合成生物学的アプローチの導入も本分野の課題である。ミニマムゲノム細菌が作成されたが、その 3 割の遺伝子は機能未知であり、「生命がどうやって生きているのか人類は理解できていない」ことが示された⁵⁹⁾。これらの遺伝子の機能解析は、さらなる生物学の発展や、物質生産に用いるシャーシ細胞作り等の応用研究においても必須である。難培養性微生物や増殖が極めて遅い微生物が有する多様かつユニークな代謝や機能の研究には、このようなシャーシ細胞、微生物を用いてのアプローチが特に有用であると期待される

【合成生物学】

Design 領域の課題は機能性分子、生命システムの設計指針に乏しいことである。成功例もほぼ全てが既存の分子、システムの流用、改変の域を脱していない。タンパク質分野では米国 David Baker 研にて *in silico* 設計の萌芽的研究が報告され始めているが、酵素などの機能性分子をゼロから設計するのは未だに極めて困難である。こうした設計には十分な知識・データの情報処理、機械学習などの援用が必須であり、機能性分子や生命システムの設計に向けた体系的なビッグデータ構築が課題である。Roberta は、1. 多くの要素がはっきりと定義されていないこと、2. 予測不可能性、3. 複雑性が扱いにくさを生じること、4. 多くの要素が両立不可能であること、5. 細胞の変動性がシステムの信頼性を下げることが課題としてあげている⁷⁴⁾。

Build 領域においては、～ 100kb 程度の長鎖 DNA の合成は可能になってきているが^{62,75)}、そのハンドリング（精製、細胞への導入など）技術が課題である。また前述のように望みの機能を有する遺伝子選択、遺伝子配列設計指針が確立されておらず、長鎖 DNA を安定的に機能発現させる方策も乏しい。現時点でデザインされた長鎖 DNA を宿主導入しても、機能発現しない、もしくは宿主の増殖が著しく低下する、などの課題もある。

Test 領域では、現況は既存技術の自動化、ハイスループット化といった点に注力しているが、計測技術のライフサイクルを考慮すると、次世代の計測技術（非破壊計測やマイクロ流体等）を活用した少量サンプルで高感度に計測可能な技術の開発が望まれる。また IoT 技術とビッグデータ構築技術など情報処理技術との継続的な連携が必要である。

Learn 領域では、公共データベースをもとに設計、学習を実施しているが、予測・推定をも

とにした設計を行うには十分な体系的データが供給されていない。解決には合成生物学に特化したデータが必要だが、現存のデータベースは一般生物情報・データの域を出ず、改めて文献等からの知識抽出や計測データの補完が必要である。IBM Watsonなどの既存技術は自然言語処理をもとに医療・創薬に特化したサービスを提供しているが、これを本分野でそのまま利用することは困難である。また近年ディープラーニングの活用が顕著だが、あらゆる問題に適用可能という訳ではなく、現状は見極めの段階であり、平行して次世代アルゴリズム開発も必要である。スマートセル設計システムの場合でも、代謝設計・モデル構築・遺伝子配列選択、設計・遺伝子制御相関解析など多様な問題があり、様々な統計解析・機械学習技術との併用や新しいアルゴリズム開発が求められている。

各領域に共通した問題として、各場面で先端技術を活用する一方で、技術のライフサイクルもまた早いことから、適切な問題設定とデータ・計測技術・解析技術・情報処理技術を適時選択することが望まれる。特にデータ構築については、安直にオミクスデータに依拠しても意味のあるデータが得られないケースが多々あり、大いに検討の余地がある。

（6）その他の課題

合成生物学は非常に学際的な領域であり、その性質上ライフサイエンス全般に関する知見の統合、体系化に向けた多様な人材の参画や様々な実験、解析設備を要する。そのため、効率的な研究にはこれらを集約、高度に連携するための技術開発、体制づくりが喫緊の課題となっている。この点でわが国は後塵を拝しており、微生物育種・代謝経路実装・酵素探索などの技術領域においては、国内企業の、先行する諸外国ベンチャー企業への依存、投資の傾向が見られ、研究費や知識の国外流出を防ぐという点でも重要である。

機材や設備などハード面からみると、個々の技術自体は成熟段階にあるものが多いが、実際に組み合わせると精度不足、技術同士がかみ合わないといったことが生じるため、要素技術のブラッシュアップ、すり合わせ、標準化を意識した技術開発が重要である。そのためには少量のサンプルでの検討を可能にする微細加工技術や、工程の高速、高精度、自動化に向けた制御工学の分野との連携が必要不可欠だが、全く不十分である。

また、本領域は得られた高品質なデータを蓄積、次の手を模索するデータ駆動型科学としての側面も強い分野であることから、ハード面だけでなくソフト面でも集約が求められる。しかし必要不可欠である情報科学分野の人材の参画もわが国は後れを取っており、バイオインフォマティクス人材不足、情報処理技術活用の遅れは深刻な問題である。徐々にではあるが遺伝子やタンパク質の情報を取り扱うバイオインフォマティクス関連の学科が設立されているにも関わらず、その修了者が定着するための土壌は整っているとは言い難い。バイオインフォマティクスの研究者が、ゲノム解析のデータ処理やシステムバイオロジーに留まっており、他分野との共同研究が進まないことも問題である。バイオとデジタルの融合として、米国 Synbiobeta、国内でも Life Intelligence Consortium・LINC で見られるような、オープンイノベーションの取り組みを本領域でも加速させる必要がある。

加えて、合成生物学の目標の一つとして生命システムの改変、創造が挙げられるため、常に ELSI、デュアルユースといった問題に向き合う必要がある。科学技術の視点のみならず、社会に与えるインパクトを考慮しながら研究開発を進めることが求められているが、わが国において関連した法規制整備は遅れている。

（7）国際比較：

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↑	【環境微生物】 ・PET分解菌や、石炭からメタンを生じる新規微生物分離培養などで顕著な成果が見られる^{19, 26)}。 ・JST等の国プロにより、微生物・微生物、植物・微生物間相互作用の新たな展開に向けた基盤研究が進展している^{39, 40)}。 【合成生物学】 ・各種計測・DNA合成技術や情報処理技術に関する要素技術レベルは高いものもある。発酵・微生物育種分野や情報解析関連研究者の参入も増え、基礎研究レベルの底上げ、技術統合も各種プロジェクトで実現されつつあるが、海外研究機関や研究者との協力は他国に比べ乏しい。
	応用研究・開発	○	↑	【合成生物学】 ・要素技術の統合をベースとした実用化、事業化は、米国には後れをとっているもののキャッチアップしつつある。 ・伝統的に強みをもつ発酵技術を背景に培養のスケールアップや発酵生産システムの開発に強みをもつ一方、情報処理技術の連携には課題も多い。 ・近年ゲノムサイズのDNA合成やゲノム編集に関するベンチャー企業が設立された。 ・経済産業省が平成24-28年に遺伝子組換え微生物による有用物質生産プロジェクトを実施した（総額18億円）。 ・国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構が「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発」に総額86億円を出している。
米国	基礎研究	◎	↑	【環境微生物】 ・EMPやGEBA等のプロジェクトにより、微生物ゲノムや様々な環境のマイクロバイオーム情報等、環境微生物学に関連するデータベースが充実している。 ・微生物の代謝機能と光エネルギーを利用した物質生産に関する基礎研究が進行している⁴³⁾。 【合成生物学】 ・計測技術、育種技術、情報処理技術などの先端技術や技術統合、データベース開発、標準化に向けた取り組みなど、世界をリードしている。 ・NSF、DOE、NIH、DARPAにより国内各地に合成生物学拠点を設置されている⁷⁶⁾。加えて、iGEM、BIOMODなどの国際学生コンテスト主催、またGP-write、Syn3.0、Build-A-Cellなどの主要推進国を担い、積極的に自国の研究基盤構築や他国との共同研究を推進する地盤ができている^{77, 78)}。合成生物学の次世代を担う地盤を固めている⁷⁹⁻⁸¹⁾。合成生物学国際学会（Synbiobeta, International meeting on Synthetic Biology, Build-A-Cell workshop）の主要開催国である⁸²⁾。 ・ボストン周辺には遺伝子回路構築の主要研究室が集積し、世界を牽引する研究を行っている⁸³⁾。 ・タンパク質の<i>in silico</i>設計研究において世界を牽引する研究室が米国に籍を置く⁸⁴⁾。
	応用研究・開発	◎	↑	【環境微生物】 ・上記データベースの利活用に向けた農業・ヘルスケア分野への応用研究が進展しつつある^{44, 45)}。 【合成生物学】 ・大手化学企業がバイオ合成品に注力するとともに、Amyris社、Ginkgo Bioworks社、Zymergen社といった米国ベンチャー企業を代表として実用化研究が進んでいる。また合成生物学ベンチャー企業のトップ50に連なる企業の内、31社が米国に籍を置く⁸⁵⁾。 ・Biobricks、SynBioBeta、SBOLなどのコミュニティを形成、世界スタンダードを目指すとともに、バイオ・デジタル関連企業の連携など知のインキュベーションも進む。 ・DARPAがGene Drive技術による危険生物撲滅プロジェクトを支援、同技術の世界最大の支援者になった。

欧州	基礎研究	○	↗	【環境微生物】 - 新規抗生物質生産菌の分離培養に成功している⁸⁶⁾。 - Tara Oceans science プロジェクトによる海洋環境における物質循環解明に向けた取り組みが目立つ。 - EU における合成生物学を発展させるためのネットワーク ERASynBio が構築されている。 【合成生物学】 - 英国を中心に、ドイツ・フランス・スイスなどでも合成生物分野の研究者の層が厚い。情報処理技術に関しても、EMBL を中心としたデータベース開発から合成生物関連の画期的なアルゴリズムなどが開発されている。 - Horizon2020 に基づく合成生物学関連の研究プロジェクトとして 286 件の研究が進行中である。 2015 年に EU が Opinion III として合成生物学に関する最終意見をまとめ、実際の研究に先行・主導する形で倫理指針がまとまっている⁸⁷⁾。2015 年にドイツでも関連する法規をまとめ、また、各関連機関での立場を意見という形で明確にしている⁸⁸⁾。 - BASF（独）、DSM（蘭）などの大手化学企業が積極的な基礎研究を進め、学会においても中心的な役割を果たしている。 - 英国では 7 つの大学において合成生物学センターが、5 つの大学・研究所に DNA 合成研究拠点が設けられ、各センター間で注力する分野を分担している⁸⁹⁾。 2017 年にドイツで合成生物学専門の新しい協会（GASB）が設立された。 - オランダでも人工細胞とその周辺技術創出のための研究プログラムがスタート^{90,91)}した。共に官庁主導。
	応用研究 ・ 開発	◎	→	【環境微生物】 - 廃水処理技術の応用開発として、高温条件下で稼働する新規な窒素除去リアクターが開発された⁹²⁾。 【合成生物学】 - BASF や DSM などの有力企業に加えて、EVOLVA（瑞）といったベンチャー企業ではステビアのバイオ合成、育種の委託事業などに特化した事業化を行っている。 - 欧州よりも欧米という枠組みでの応用化の風潮が見られ、ベンチャー企業のスタートアップも大型化している⁹³⁾。大学からスピンアウトしたベンチャーでは大学が大型出資に参画している例が散見される。 - 欧州委員会の "Towards a European Strategy in Synthetic Biology" プロジェクト最終報告書で示されたロードマップ通り、応用面では橋渡し資金調達、技術面では合成生物学に立脚した合成化学系の技術が達成されつつある。また、倫理規定などに関しても達成されている。

中国	基礎研究	○	↑	【環境微生物学】 - 微生物の代謝機能と光エネルギーを利用したエネルギー（水素）生産に関する基礎研究が進行している⁴²⁾。 【合成生物学】 - 基礎研究、国際共同研究の推進を背景に、研究論文の量の拡大、質の向上が進んでいるが、後追い研究もまだ多い。 - Cold Spring Harbor Asia Conference の 2016 年大会において Synthetic biology がテーマとして挙げられた。 - 酵母ゲノムの人工合成を目指した Synthetic Yeast 2.0 (Sc2.0) プロジェクトでは米国に次ぐ中心的な存在。 - 中国の合成生物学関連の学術論文数は 2012 年に日本を越え、2015 年にはドイツ、英国と同等まで成長⁹⁴⁾。 - 学生合成生物大会 iGEM では、2017 年参加チーム数が中国が欧米を抑え第一位となった。 2018 年 8 月、酵母の染色体を 1 本までまとめる、先駆的研究が報告された⁹⁵⁾。 - 清華大学を始めとし、合成生物学研究室ラボが増えている。特に Yuan Lu が率いるラボは Cell Free を用いて人工生命の創出を目指した研究を行っており、2017 年、2018 年に 11 本の論文を発表している。 - 科学技術省のガイドラインによると、中国科学院の研究室を 2020 年に現在の 3 倍近くにするとされており、優先的に支援を受ける分野として合成生物学が上がっている。
	応用研究 ・開発	○	↑	【合成生物学】 - 米国追従ではあるが、豊富な資金をバックに、キャッチアップのスピードが極めて速い。情報処理分野の技術についても、人的な優位性もあり、合成生物分野に関連の様々な応用研究が進められている。 - 合成生物学に関連するベンチャー企業として、Health Guard Biotech 社（組み換えタンパク創薬）、Ascletis 社（人工 siRNA 創薬）、sangon biotech 社（DNA 合成サービス）などがあるが、軌道に乗っているとはまだ言い難い。
韓国	基礎研究	○	→	【合成生物学】 - 特定の研究者レベルでは質の高い研究が見受けられるとともに、合成生物関連分野の研究者も増えてきている。 - シアノバクテリア合成生物学のためのプラットフォームとして SyneBrick Vector を開発⁹⁶⁾
	応用研究 ・開発	○	→	【合成生物学】 10 年間、4 億 4,200 万ドルで、100 以上の新薬候補の発見を目指す” Bio-Economy Initiative 2025” の一環として、3,800 万ドルで Korea Bio Grand Challenge 2018 がスタート。ゲノム編集、合成生物学、有用微生物の各分野から 3 プロジェクトの計 9 プロジェクトが採択された⁹⁷⁾。
シンガポール	基礎研究	◎	↑	【合成生物学】 合成生物学研究に 2018 年から 5 年間で 1,900 万ドルの予算をつけることを決定。2016 年度から 4,500 万ドル相当の予算がすでに投資されている⁹⁸⁾。
	応用研究 ・開発	◎	→	【合成生物学】 AI を利用した創薬ベンチャー Engine Biosciences が 1,000 万ドルではじまる。拠点はカリフォルニア^{98,99)}。

(註 1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

(註 2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註 3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) Bar-On et al. "The biomass distribution on Earth." *Proc Natl Acad Sci U S A* 115,25 (2018) :6506-6511doi: 10.1073/pnas.1711842115.
- 2) Kallmeyer, J et al. "Global distribution of microbial abundance and biomass in subseafloor sediment." *Proc Natl Acad Sci U S A* 109,40 (2012) :16213-6. doi: 10.1073/pnas.1203849109.
- 3) Nelson, M. B.et al. "Global biogeography of microbial nitrogen-cycling traits in soil." *Proc Natl Acad Sci U S A* 113,29 (2016) :8033-40. doi: 10.1073/pnas.1601070113.
- 4) Baumber, A. J. & Sperandio, V. "Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut." *Nature* 535,7610 (2016) :85-93. doi: 10.1038/nature18849.
- 5) Sonnenburg, J. L. & Backhed, F. "Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism." *Nature* 535,7610 (2016) :56-64. doi: 10.1038/nature18846.
- 6) Finkel, O. M.et al. "Understanding and exploiting plant beneficial microbes." *Curr Opin Plant Biol* 38 (2017) :155-163. doi: 10.1016/j.pbi.2017.04.018.
- 7) Baltrus, D. A. "Adaptation, specialization, and coevolution within phytobiomes." *Curr Opin Plant Biol* 38 (2017) :109-116. doi: 10.1016/j.pbi.2017.04.023.
- 8) Itoh, H.et al. "Detoxifying symbiosis: microbe-mediated detoxification of phytotoxins and pesticides in insects." *Nat Prod Rep* 35,5 (2018) :434-454. doi: 10.1039/c7np00051k.
- 9) Van Arnam, E. B., Currie, C. R. & Clardy, J. "Defense contracts: molecular protection in insect-microbe symbioses." *Chem Soc Rev* 47,5 (2018) :1638-1651. doi: 10.1039/c7cs00340d.
- 10) Ankrah, N. Y. D. & Douglas, A. E. "Nutrient factories: metabolic function of beneficial microorganisms associated with insects." *Environ Microbiol.* (2018) doi: 10.1111/1462-2920.14097.
- 11) Chen, Y., et al. "A review: Driving factors and regulation strategies of microbial community structure and dynamics in wastewater treatment systems." *Chemosphere* 174 (2017) :173-182.doi:10.1016/j.chemosphere.2017.01.129
- 12) Ferrera, I. & Sanchez, O. "Insights into microbial diversity in wastewater treatment systems: How far have we come?" *Biotechnol Adv* 34,5 (2016) :790-802. doi: 10.1016/j.biotechadv.2016.04.003.
- 13) Narihiro, T. & Sekiguchi, Y. "Microbial communities in anaerobic digestion processes for waste and wastewater treatment: a microbiological update." *Current Opinion in Biotechnology* 18,3(2007) :273-278.
- 14) Woese, C. R., Kandler, O. & Wheelis, M. L. "Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya." *Proc Natl Acad Sci U S A* 87 ,12 (1990) :4576-9.
- 15) Amann, R. I., Ludwig, W. & Schleifer, K. H. "Phylogenetic identification and in-situ detection of individual microbial-cells without cultivation." *Microbiological Reviews* 59,1 (1995.) :143-169.
- 16) Rinke, C., et al. "Insights into the phylogeny and coding potential of microbial dark matter." *Nature* 499 ,7459 (2013) :431-437. doi: Doi 10.1038/Nature12352.
- 17) Hawley, A. K., et al. "Diverse Marinimicrobia bacteria may mediate coupled biogeochemical cycles along eco-thermodynamic gradients." *Nat Commun* 8,1 (2017) :1507. doi: 10.1038/s41467-017-01376-9.
- 18) Nobu, M. K., et al. "Phylogeny and physiology of candidate phylum 'Atribacteria' (OP9/JS1) inferred from cultivation-independent genomics." *ISME J* 10,2 (2016) :273-86. doi: 10.1038/ismej.2015.97.
- 19) Nobu, M. K., et al. "Microbial dark matter ecogenomics reveals complex synergistic networks in a methanogenic bioreactor." *ISME J* 9,8 (2015) :1710-1722. doi: 10.1038/ismej.2014.256.
- 20) Pachiadaki, M. G., et al. "Major role of nitrite-oxidizing bacteria in dark ocean carbon fixation." *Science* 358,6366 (2017) :1046-1051. doi: 10.1126/science.aan8260.

- 21) Sunagawa, S., et al. "Ocean plankton. Structure and function of the global ocean microbiome." *Science* 348,6237 (2015) :1261359. doi: 10.1126/science.1261359.
- 22) Hug, L. A., et al. "A new view of the tree of life." *Nat Microbiol* 1:16048. (2016) doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.48.
- 23) Parks, D. H., et al. "Recovery of nearly 8,000 metagenome-assembled genomes substantially expands the tree of life." *Nat Microbiol* 2,11 (2017) :1533-1542. doi: 10.1038/s41564-017-0012-7.
- 24) Yoshida, S., et al. "A bacterium that degrades and assimilates poly (ethylene terephthalate) ." *Science* 351,6278 (2016) :1196-9. doi: 10.1126/science.aad6359.
- 25) Daims, H., et al. "Complete nitrification by *Nitrospira* bacteria." *Nature* 528,7583 (2015) :504-509. doi: 10.1038/nature16461.
- 26) Mayumi, D., et al. "Methane production from coal by a single methanogen." *Science* 354,6309 (2016) :222-225. doi: 10.1126/science.aaf8821.
- 27) Khalil, Ahmad S., and James J. Collins. "Synthetic Biology: Applications Come of Age." *Nature Reviews Genetics* 11, no. 5 (2010) : 367-79. <https://doi.org/10.1038/nrg2775>.
- 28) Agapakis, Christina M., and Pamela A. Silver. "Synthetic Biology: Exploring and Exploiting Genetic Modularity through the Design of Novel Biological Networks." *Molecular BioSystems* 5, no. 7 (2009) : 704-13. <https://doi.org/10.1039/B901484E>.
- 29) Endy, Drew. "Foundations for Engineering Biology." *Nature* 438, no. 7067 (2005) : 449-53. <https://doi.org/10.1038/nature04342>.
- 30) Pennisi, Elizabeth. "DARPA Offers \$30 Million to Jump-Start Cellular Factories." *Science* 333, no. 6039 (2011) : 147-147. <https://doi.org/10.1126/science.333.6039.147>.
- 31) Chambers, Stephen, Richard Kitney, and Paul Freemont. "The Foundry: The DNA Synthesis and Construction Foundry at Imperial College." *Biochemical Society Transactions* 44, no. 3 (2016) : 687-88. <https://doi.org/10.1042/BST20160007>.
- 32) Medema, et al. "Computational Tools for the Synthetic Design of Biochemical Pathways." *Nature Reviews. Microbiology* 10, no. 3 (2012) : 191-202. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2717>.
- 33) Schindler, et al. "Synthetic Genomics: A New Venture to Dissect Genome Fundamentals and Engineer New Functions." *Curr Opin Chem Biol* 46 (2018) : 56-62. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2018.04.002>.
- 34) Campbell, Kate, Jianye Xia, and Jens Nielsen. "The Impact of Systems Biology on Bioprocessing." *Trends in Biotechnology* 35, no. 12 (2017) : 1156-68. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.08.011>.
- 35) Check Hayden, Erika. "Synthetic Biologists Seek Standards for Nascent Field." *Nature News* 520, no. 7546 (2015) : 141. <https://doi.org/10.1038/520141a>.
- 36) Nealson, K. H. "Bioelectricity (electromicrobiology) and sustainability." *Microb Biotechnol* 10, 5 (2017) :1114-1119. doi: 10.1111/1751-7915.12834.
- 37) Lovley, D. R. "Electromicrobiology." *Annu Rev Microbiol* 66 (2012) :391-409. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150104.
- 38) Kato, S., Hashimoto, K. & Watanabe, K. "Methanogenesis facilitated by electric syntrophy via (semi) conductive iron-oxide minerals." *Environmental Microbiology* 14,7 (2012) :1646-1654. doi: doi 10.1111/J.1462-2920.2011.02611.X.
- 39) Kato, S. "Biotechnological aspects of microbial extracellular electron transfer." *Microbes Environ* 30,2 (2015) :133-9. doi: 10.1264/jsme2.ME15028.
- 40) Kato, S. & Igarashi, K. "Enhancement of methanogenesis by electric syntrophy with biogenic

- iron-sulfide minerals.” *Microbiologyopen*:e00647 (2018) . doi: 10.1002/mbo3.647.
- 41) Kouzuma, A., Ishii, S. & Watanabe, K. “Metagenomic insights into the ecology and physiology of microbes in bioelectrochemical systems.” *Bioresour Technol* 255:302-307. (2018) doi: 10.1016/j.biortech.2018.01.125.
- 42) Wei, W., et al. “A surface-display biohybrid approach to light-driven hydrogen production in air.” *Sci Adv* 4,2 (2018) :eaap9253. doi: 10.1126/sciadv.aap9253.
- 43) Sakimoto, K. K., Wong, A. B. & Yang, P. “Self-photosensitization of nonphotosynthetic bacteria for solar-to-chemical production.” *Science* 351,6268 (2016) :74-7. doi: 10.1126/science.aad3317.
- 44) Levy, A., et al. “Genomic features of bacterial adaptation to plants.” *Nat Genet* 50,1 (2018) :138-150. doi: 10.1038/s41588-017-0012-9.
- 45) Seshadri, R., et al. “Cultivation and sequencing of rumen microbiome members from the Hungate1000 Collection.” *Nat Biotechnol* 36,4 (2018) :359-367. doi: 10.1038/nbt.4110.
- 46) Camacho, D. M. et al. “Next-Generation Machine Learning for Biological Networks.” *Cell* 173,7 (2018) :1581-1592. doi: 10.1016/j.cell.2018.05.015.
- 47) Vidulin, V. et al. “The evolutionary signal in metagenome phyletic profiles predicts many gene functions.” *Microbiome* 6,1 (2018) :129. doi: 10.1186/s40168-018-0506-4.
- 48) Vervier, et al. “Large-scale machine learning for metagenomics sequence classification.” *Bioinformatics* 32,7 (2016) :1023-32. doi: 10.1093/bioinformatics/btv683.
- 49) Zakrzewski, M., et al. “Calypso: a user-friendly web-server for mining and visualizing microbiome-environment interactions.” *Bioinformatics* 33,5 (2017) :782-783. doi: 10.1093/bioinformatics/btw725.
- 50) Arango-Argoty, G., et al. “DeepARG: a deep learning approach for predicting antibiotic resistance genes from metagenomic data.” *Microbiome* 6,1 (2018) :23. doi: 10.1186/s40168-018-0401-z.
- 51) Galanie, Stephanie et al. “Complete biosynthesis of opioids in yeast.” *Science (New York, N.Y.)* 34,6252 (2015) (irailak 5) : 1095–100. doi:10.1126/science.aac9373.
- 52) Nakagawa, Akira et al. “Total biosynthesis of opiates by stepwise fermentation using engineered *Escherichia coli*.” *Nature communications* 7 (2016) : 10390. doi:10.1038/ncomms10390.
- 53) Paddon, C J et al. “High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin.” *Nature* 496 (7446) (apirilak 4) (2013) : 528–32. doi:10.1038/nature12051.
- 54) Li, Yanran et al. “Complete biosynthesis of noscapine and halogenated alkaloids in yeast.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 115 (17) (2018) : E3922–E3931. doi:10.1073/pnas.1721469115.
- 55) Furubayashi, Maiko et al. ” A highly selective biosynthetic pathway to non-natural C50 carotenoids assembled from moderately selective enzymes.” *Nature communications* 6 (2015) : 7534. doi:10.1038/ncomms8534.
- 56) Gibson, D. G., et al. “Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome.” *Science* 319 (5867) (2008) :1215-20.
- 57) Lartigue, C., et al. “Creating bacterial strains from genomes that have been cloned and engineered in yeast.” *Science* 325 (5948) (2009) :1693-6.
- 58) Gibson, D. G., et al. “Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome.” *Science* 329 (5987) (2010) :52-6. doi: 10.1126/science.1190719.
- 59) Hutchison, C. A., 3rd, et al. “Design and synthesis of a minimal bacterial genome.” *Science* 351 (6280) (2016) :aad6253. doi: 10.1126/science.aad6253.

- 60) Annaluru, N., et al. "Total synthesis of a functional designer eukaryotic chromosome." *Science* 344 (6179) (2014) :55-8. doi: 10.1126/science.1249252.
- 61) Pretorius, I. S. & Boeke, J. D. "Yeast 2.0-connecting the dots in the construction of the world's first functional synthetic eukaryotic genome." *FEMS Yeast Res* 18 (4) (2018) . doi: 10.1093/femsyr/foy032.
- 62) Itaya, M., Tsuge, K., Koizumi, M. & Fujita, K. "Combining two genomes in one cell: stable cloning of the *Synechocystis* PCC6803 genome in the *Bacillus subtilis* 168 genome." *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (44) (2005) :15971-6.
- 63) Rovner, Alexis J et al. "Recoded organisms engineered to depend on synthetic amino acids." *Nature* 518 (7537) (2015) : 89–93. doi:10.1038/nature14095.
- 64) Mandell, Daniel J et al. "Biocontainment of genetically modified organisms by synthetic protein design." *Nature* 518 (7537) (2015) : 55–60. doi:10.1038/nature14121.
- 65) Tack, Drew S et al. "Addicting diverse bacteria to a noncanonical amino acid." *Nature chemical biology* 12 (3) (2016) : 138–40. doi:10.1038/nchembio.2002.
- 66) Xuan, W & in Schultz - PG. "A New Strategy for Creating Noncanonical Amino Acid Dependent Organisms" . *Angew Chem Int Ed Engl.* (2017) doi:10.1002/anie.201703553.
- 67) Bryson, David I et al. "Continuous directed evolution of aminoacyl-tRNA synthetases." *Nature chemical biology* 13 (12) (2017) : 1253–1260. doi:10.1038/nchembio.2474.
- 68) Amiram, Miriam et al. "Evolution of translation machinery in recoded bacteria enables multi-site incorporation of nonstandard amino acids." *Nat biotech* 33 (12) (2015) : 1272–1279. doi:10.1038/nbt.3372.
- 69) Cui, Zhenling et al. "Semisynthetic tRNA complement mediates in vitro protein synthesis." *Journal of the American Chemical Society* 137 (13) (2015) : 4404–13. doi:10.1021/ja5131963.
- 70) Iwane, Yoshihiko et al. "Expanding the amino acid repertoire of ribosomal polypeptide synthesis via the artificial division of codon boxes." *Nat chem* 8 (4) (2016) : 317–25. doi:10.1038/nchem.2446.
- 71) Martin, Rey W et al. "Cell-free protein synthesis from genomically recoded bacteria enables multisite incorporation of noncanonical amino acids." *Nat commun* 9 (1) (2018) : 1203. doi:10.1038/s41467-018-03469-5.
- 72) Zhang, Yorke et al. "A semi-synthetic organism that stores and retrieves increased genetic information." *Nature* 551 (7682) (2017) : 644–647. doi:10.1038/nature24659.
- 73) Galdzicki, et al. "The Synthetic Biology Open Language (SBOL) Provides a Community Standard for Communicating Designs in Synthetic Biology." *Nature Biotechnology* 32, no. 6 (2014) : 545–50. <https://doi.org/10.1038/nbt.2891>.
- 74) Roberta Kwok." Five hard truths for synthetic biology" *Nature* 463 (2010) :288-290 doi:10.1038/463288a
- 75) Merryman, Chuck, and Daniel G. Gibson. "Methods and Applications for Assembling Large DNA Constructs." *Metabolic Engineering, Synthetic Biology: New Methodologies and Applications for Metabolic Engineering*, 14, no. 3 (2012) : 196–204. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2012.02.005>.
- 76) Si, Tong & Zhao, Huimin. "A brief overview of synthetic biology research programs and roadmap studies in the United States." *Synthetic and systems biotechnology* 1 (4) (2016) : 258–264. doi:10.1016/j.synbio.2016.08.003
- 77) http://igem.org/Main_Page (2018 年 12 月 28 日アクセス)

- 78) <http://biomod.net/> (2018年12月28日アクセス)
- 79) <http://engineeringbiologycenter.org/> (2018年12月28日アクセス)
- 80) Sleator, Roy D. “JCVI-syn3.0 - A synthetic genome stripped bare!” *Bioengineered* 7 (2) (2016) : 53–6. doi:10.1080/21655979.2016.1175847.
- 81) <http://buildacell.io/> (2018年12月28日アクセス)
- 82) <https://synbiobeta.com/> (2018年12月28日アクセス)
- 83) <http://synbio.mit.edu/> (2018年12月28日アクセス)
- 84) Huang, Po-Ssu S; Boyken, Scott E & Baker, David. “The coming of age of de novo protein design.” *Nature* 537 (7620) (2016) : 320–7. doi:10.1038/nature19946.
- 85) <https://synbiobeta.com/fifty-synthetic-biology-companies-raised-1-7b-2017/> (2018年12月28日アクセス)
- 86) Ling, L. L., et al. “A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance.” *Nature* 517 (7535) (2015) : 455–9. doi: 10.1038/nature14098.
- 87) European Committees “Final Opinion on Synthetic Biology III: Risks to the environment and biodiversity related to synthetic biology and research priorities in the field of synthetic biology” https://www.researchgate.net/publication/303941256_Final_Opinion_on_Synthetic_Biology_III_Risks_to_the_environment_and_biodiversity_related_to_synthetic_biology_and_research_priorities_in_the_field_of_synthetic_biology (2018年12月28日アクセス)
- 88) “State of discussion regarding synthetic biology in Germany” http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/ev_20151210_co09_en.pdf (2018年12月28日アクセス)
- 89) Clarke, LJ & Kitney RI. “Synthetic biology in the UK—An outline of plans and progress” . *Synthetic and systems biotechnology*. 1(4): 243–257 (2016) doi: 10.1016/j.synbio.2016.09.003.
- 90) <https://www.synthetischebiologie.org/about/> (2018年12月28日アクセス)
- 91) <http://www.basyc.nl/about-basyc/> (2018年12月28日アクセス)
- 92) Courtens, E. N., et al. “A robust nitrifying community in a bioreactor at 50 degrees C opens up the path for thermophilic nitrogen removal.” *ISME J* 10 (9) (2016) :2293–303. doi: 10.1038/ismej.2016.8.
- 93) https://cordis.europa.eu/search/result_en?q=%27synthetic%27%20AND%20%27biology%27%20AND%20programme/code%3D%27H2020%27&p=2&num=10&srt=Relevance:decreasing (2018年12月28日アクセス)
- 94) Shapira, Philip; Kwon, Seokbeom & Youtie, Jan. “Tracking the emergence of synthetic biology.” *Sci-entometrics* 112 (3) (2017) : 1439–1469. doi:10.1007/s11192-017-2452-5.
- 95) Shao, Yangyang et al. “Creating a functional single-chromosome yeast.” *Nature* 560 (7718) (2018) : 331–335. doi:10.1038/s41586-018-0382-x.
- 96) Wook Jin Kim, Sun-Mi Lee, Youngsoon Um, Sang Jun Sim and Han Min Woo. “Development of Syn-eBrick Vectors As a Synthetic Biology Platform for Gene Expression in *Synechococcus elongatus* PCC 7942.” *Frontiers in Plant Science*. (2017) doi.org/10.3389/fpls.2017.00293
- 97) <http://m.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=2305> (2018年12月28日アクセス)
- 98) <https://www.nature.com/articles/d41586-018-04123-2> (2018年12月28日アクセス)
- 99) <https://www.enginebio.com/> (2018年12月28日アクセス)

2.4.2 植物・農業

(1) 研究開発領域の定義

植物は地球上に豊富な光エネルギーを用いて、大気中の二酸化炭素を有機物として固定し、その生命活動に必要なすべての物質を自ら作りだすことができる、究極の物質生産系を有している。この生産物は食料として有用だけでなく、バイオマスエネルギーや医薬品といった次世代の重要資源の供給源でもある。ここでは、将来予測される気候変動下でも持続的な食料生産を可能にする農業と、バイオエコノミーにおける植物の重要性を念頭に置き、昨今の植物、農業研究の成果について、【1 圃場の物質循環モデルの開発】、【2 作物の収量決定に関わる生態生理学的な過程の解析】、【3 植物の代謝・メタボローム】、【4 トランスクリプトームを軸としたモデル開発】の4つの視点から概説する。

(2) キーワード

作物生育シミュレーションモデル、気候変動、生物地球化学的プロセスモデル、温室効果ガス抑制、温暖化適応・緩和技術、持続可能型農業、微気象（フラックス）計測、開放系環境操作実験、オミクス解析、環境ストレス、気候変動、ゲノミックセレクション、ゲノム編集、ゲノムワイド関連解析（GWAS）、光合成、個体群構造、転流、倒伏抵抗性、量的形質遺伝子座（QTL）、オミクス、質量分析計、多変量解析、気候変動、環境ストレス、食糧・資源の増産、エコメタボロミクス、フラクソミクス、光合成、二酸化炭素吸収、実環境、環境応答、トランスクリプトーム、気象、モデル化、遺伝学的設計、化学的介入

(3) 研究開発領域の概要

【本分野の意義】

【1 圃場の物質循環モデルの開発】

農業では作物（植物）を密集させて栽培するため、圃場の植物は互いに隣の植物の陰になったり、養分や水分を奪い合ったり、蒸散による微気象の変化の影響を受けたりするため、鉢植え個体とはかなり異なる生育を示す。密集して生育する植物群を群落と呼ぶが、群落は土壤から水分や窒素、リン、その他のミネラル成分などを吸収し、光合成によって大気中の（二酸化）炭素を体内に固定し、人間がその固定された炭素化合物を、食糧や燃料源、繊維や飼料など、様々な形で利用する。農業では人間が利用しなかった農業残渣（例えば稲藁など）を土壤に戻すことが多いため、光合成によって固定された炭素化合物や、土壤から吸収した窒素、リンなどは、ある程度土壤中に戻るようになる。農業残渣などの有機物は土壤中の微生物層によって分解され、有機物として地中に残ったり、二酸化炭素やメタンとして大気中に放出されたりする。また、土壤中の微生物の中には、植物に窒素やリンを供給するものがあることが知られている。このとき、植物は微生物に見返りとして炭素化合物を与える。このように、人間は作物（植物）を栽培することで、光合成産物である炭素を収穫しているように見えるが、実は圃場では、窒素、リン、炭素化合物、水分などの様々な物質が、土壤、作物、大気中といった圃場環境を循環しているのである。植物の生育を含む、こうした物質循環は、温度や湿度といった気象条件に大きく左右されるが、植物群落そのものが圃場の気象にも影響を与えることが知られている。例えば、植物の蒸散活動によって葉面温度が大きく変わり、また蒸散活動は土壤からの吸水速度

にも影響を与える。このように植物自身の活動が圃場の微気象に影響を与え、収穫量だけでなく、圃場の物質循環全体に影響を及ぼす。この圃場の物質循環を理解することは、より効率よく高収量を得るためだけでなく、農業の環境負荷を低減し、持続可能な農業へと転換するためのカギとなる。

これまで、土壌の物質循環や作物の生育過程を数学的に表すモデルは数多く開発されてきたが、それらは十分に統合されておらず、また、気候変動下の農業生産に役立てるには、土壌―作物過程の環境応答を精緻に測定した良質なデータが不足している。したがって、圃場の物質循環に関わるあらゆる分野の科学、すなわち、農学（作物学、遺伝学、農業気象学、土壌肥科学）、生態学、生物地球化学分野の連携により、精緻な環境操作実験によって、気候変動が作物の生産、および土壌―作物系における物質循環に及ぼす影響についてメカニズムを解明し、それらを定量的に表す包括的モデルを開発することが必要である。

【2 作物の収量決定に関わる生態生理学的な過程の解析】

農作物の収量は、圃場での作物（植物）の様々な生理学的な反応に左右される。作物の生態生理学分野では、作物の代謝や養水分吸収、環境ストレスに対する応答などを個体群のレベルから遺伝子のレベルまで幅広く解析し、得られた知見を、多様な圃場環境下における作物の収量増加・品質向上に繋げることを目標としている。近年、気候変動、化学肥料の過剰使用による土壌・水質汚染など、作物生産には多くの課題がある。気候変動に適応し、より環境負荷の低い作物品種の育成や栽培技術の確立が、作物の生態生理学に課された使命である。

1950～70年代には、作物の環境や栄養条件への個体レベルの応答が盛んに解析され、その結果は、施肥法の改良などを通じて大幅な収量増加に貢献した。その後、分子生物学の発展に伴い、タンパク・遺伝子レベルでの解析が進み、作物の環境応答や遺伝的差異に関する分子機構の解明が進んだ。一方、これら分子生物学研究は人為的にコントロールされた実験室環境で行われることが多く、得られた研究成果が実際の圃場環境下での増収に結びついていない、との指摘がある。近年、スループットの高い表現型評価法や次世代シーケンス解析・オミクス解析などの技術が発展し、圃場環境下においても多量の精緻なデータを得ることが可能になってきた。作物の生態生理学はこれら新技術の活用によって圃場環境下での作物現象を解明し、収量性と持続可能性の高い新規作物品種の育成や栽培技術の開発に貢献する。

【3 植物の代謝・メタボローム】

植物の代謝・メタボローム研究は、ゲノム研究の発展に伴う網羅的研究の発展に伴い、トランスクリプトーム、プロテオーム等とともに注目を集めるオミクスの一領域である。植物代謝・メタボローム研究は、食糧・資源としての主要要素を構成する一次代謝研究と、植物特異的な有用物質を含む二次代謝物研究に大別できる。一次代謝研究では、気候変動や環境ストレスに耐性を示す品種の改良、食糧・資源の維持と増産が主要な研究開発目標となる。二次代謝物研究では、香料、染料や医薬成分など植物特異的な代謝物を有効利用し、増産するための代謝工学的研究が含まれる。

メタボローム研究では、様々な質量分析計を駆使して、生物の代謝系を体系的に定量・解析し、物質の変換過程を定量的に可視化できる。例えば、多変量解析によって、遺伝子レベルの変異が代謝系に及ぼす影響を網羅的に可視化できる。逆に、ターゲットとする代謝物と一緒に

増減する代謝物を同定することにより、その有用代謝物を増産するためのターゲット遺伝子を絞り込むこともできる。本領域の歴史は比較的新しく、近年発展したオミクス解析の一つとして、研究手法の成熟とともに、得られたデータのデータベース化とその利用、応用に向けた技術整備が必要な分野でもある。

ゲノム解析により、遺伝子数がある程度確定され、核酸という一種の物質を検出対象とするトランスクリプトーム解析などと比べ、代謝物はそれぞれの性質が千差万別であるため、現在では 100 万種以上と見積もられている植物の代謝産物すべて網羅し定量・解析することは、現在の技術では不可能である。物質を正しく検出・定量するためには、個々の物質に適したシステムを選択する必要がある、それがメタボローム研究を困難にする原因となっている。メタボロミクスでは、「ターゲット解析」として特定の解析対象物の定量を行う場合と、「ノンターゲット解析」として、料間の差異を特徴付ける代謝物を探索する方法がある。

ゲノムや遺伝子の変化(ゲノミクス)、それが引き起こす遺伝子発現変化(トランスクリプトーム)、タンパク質の変化(プロテオミクス)を経て、最終的な生物の状態を直接反映する指標がメタボロミクスである。提示された多大な生データの中から、物質と物質、物質と遺伝子、物質と現象を結びつけるための解析手法が鍵となるが、メタボロミクスを用いることで、作物の成長や収量、ストレス耐性といった表現型と直結するバイオマーカーを探索することができる。気候変動や環境ストレスに耐性を示す品種の改良、食糧・資源の維持と増産のために、メタボロミクスは今後さらに重要性を増すと考えられる。本稿では、「メタボロミクスに使用される分析システム」、「植物メタボロミクスとその医薬分野での展開」について、以下に解説する。

●メタボロミクスに使用される分析システム

代謝産物は分子種により様々な性質を持つため、ターゲット物質に適した手法で分画した後、質量分析を行うことが多い。2018 年現在、単一のシステムですべての代謝物を一斉測定することはできない。メタボロミクスに使用される分析システムとその特徴は以下の通りである。

- ・ガスクロマトグラフィー質量分析 (GC-MS) : アミノ酸、有機酸、アミン、アミノ酸代謝中間体、キノン、脂肪酸などを検出。揮発性の低分子の検出に優れる。質量分析前に、サンプルを誘導体化する必要がある。
- ・液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) : タンパク質、脂質、炭化水素、ステロイド、糖、脂肪酸、ペプチド、リン脂質などを検出。高感度、高分解能、容易な前処理で測定でき、中性物質の分離に適している。
- ・キャピラリー電気泳動質量分析 (CE-MS) : アミノ酸、有機酸、アミン、糖リン酸、ヌクレオチド等、水溶性分子の検出に優れる。1 次代謝系 (光合成、TCA 回路、解糖系、ペントースリン酸経路、アミノ酸代謝) の一斉定量に適している。

生体機能維持に必須な代謝中間体の多くはイオン性の水溶性物質であるため、光合成、解糖系、呼吸といった主要一次代謝の変化を検出するためには、CE-MS を用いたメタボロミクスが有効である²⁴⁾。分離分画システムと連結する質量分析計としては、飛行時間型質量分析計 (TOFMS) が広く使用される。

●植物メタボロミクスとその医薬分野での展開

植物メタボロミクスのうち、光合成、呼吸、光呼吸などを解析する一次代謝研究は、気候変

動や環境ストレスに耐性を示す品種の改良、食糧・資源の維持と増産を主要な研究開発目標としている。近年、気候変動に適応する為の新たな育種に向けた動向として、「エコメタボロミクス」、「フラクソミクス」といった新たなオミクス分野も現れた（後述）。これらの分野では、環境データ、植物の生育や遺伝子発現、といったデータと、代謝変化を網羅的に計測・評価する技術の発展が著しい。また、前項にも記載があるように、FACE 実験施設を用いた野外生育植物個体のメタボロミクスや、ドローン等を用いたモニタリング、画像解析技術の開発が進められている。また二次代謝研究では、前述の薬用成分に加え、藻類を用いたバイオマスエネルギー生産などの代謝物合成と利用を目的とした物質生産科学分野が進行中である。植物メタボロミクスの医薬分野での応用展開としては、植物特異的な薬用成分の生産を目的とした代謝科学分野での研究が進行しており、薬用成分の高生産細胞の開発など、機能性代謝物をターゲットとした研究（ファイトケミカルゲノミクス研究）が行われている。

【4 トランスクリプトームを軸としたモデル開発】

これまで述べてきたように、実環境（野外）を対象とする分野と実験室を対象とする分野のそれぞれで、大きな知見の蓄積がなされてきた。しかし、現状ではそれぞれの分野を統合する試みは手つかずの状態で、各分野で得られた成果を統合して、現実の課題に取り組むことは困難な状況にある。そこで、これら各分野の知見を統合し、相互に利用可能とする基盤的方法論を確立することは、今後、食糧問題や気候変動まで様々な地球規模の現実的課題を解決するために極めて重要と考えられる。

先に述べた作物モデルや、いもち病発生予測モデルなどの、野外ベースの現象論的モデルと、実験室における分子レベルの環境応答メカニズムに関する研究とを統合し、各分野における知見を相互に活用するための有力な方法が、野外における大規模トランスクリプトームデータの取得と気象データとの統合解析である。トランスクリプトームは野外のサンプルからも比較的測定しやすく、高い網羅性と定量性を持つ。そのためトランスクリプトームは、野外における環境応答を観測・理解する際の測定対象として適している³²⁾。

【研究開発の動向】

【1 圃場の物質循環モデルの開発】

作物収量の予測に用いられる手法は大別すると二つある。一つは、回帰分析などを駆使した統計モデルで、実際の収量（実収量）を標準的条件で得られる平均収量とその変動要因との和で表すという考え方である。統計モデルは、過去の収量変動と気象条件との関係の解析に有用で、頻繁に利用されてきた¹⁾。しかし、統計モデルでは、過去のデータ範囲を超えるような中長期的な予測には、十分な根拠を持たない。もう一つは、収量を生育に伴う作物体の重量増加、収穫器官への分配といった生育プロセスの結果として表す、プロセスモデルと呼ばれるものである。これは、実収量を、潜在収量（養水分の過不足、病害虫、倒伏などの生育阻害がない条件下、気候のみからみた達成可能収量）が、種々の生育阻害によって制限された結果とみるもので、気候変動による影響を考慮した将来のシミュレーション収量予測では頻繁に利用される。一般に、プロセスモデルは統計的モデルに比べて複雑で、多くのパラメータを要するが、収量成立の道筋を捉えやすいといった利点がある。

こうしたモデルは 1960 年代から開発され始め、現在は様々な作物に適用されている。1980

年代からは作物生産に影響する土壌の養水分の動態を含むシミュレーションモデルも開発されるようになった。さらに、1990年代には、土壌からの温室効果ガスを含む微量ガスの放出を予測する生物地球化学モデルも開発されるようになった。これは、気候変動に関する政府間パネルの第一次報告書 (IPCC 1990) が温暖化への警鐘を鳴らし始めた時期に相当する。その後、生物地球化学モデルは、圃場レベルの予測から地域の温室効果ガスの放出の推定にも用いられるようになった²⁾。こうしたシミュレーションモデルの開発は、主に欧米 (米国、オランダ、英国など) が先行的に実施してきたが、イネや水田土壌のモデル化においては、日本の研究が大きく貢献してきた。たとえば、1987年、京都大学の堀江は、気象からみた潜在的な収量の予測について、シンプルでかつ主要な要素を取り入れた動的モデルを開発³⁾し、このモデルは気候変動の影響評価に利用された⁴⁾。近年は、国際的なコメモデル水田土壌では、欧米で開発されたモデルを水田に適用するための改良を施したものが広く使われている^{5), 6)}。

これまでに開発されたモデルは、現在農業モデルの相互比較と改良のための国際プロジェクト⁷⁾ (Agricultural Model Intercomparison and Improvement: AgMIP) の枠組みにおいて、不確実性要因の解析と予測精度の改良が進められている。例えば、世界で用いられている13のイネのプロセスモデルを比較検討したところ、13モデルの平均予測収量は、低緯度では温度上昇に伴って減収する傾向にあるのに対し、寒冷地では、3℃上昇程度までは減収は認められず、それ以上で減収する傾向にあった。これは、気候変動に関する政府間パネルが第5次報告書⁸⁾で取りまとめた傾向と類似しているが、13モデルの予測値に極めて大きな幅があったことから、温度に対する収量応答の予測における不確実性は大きく、その要因解明が必要であることがわかった。

モデルの評価および改良のためには、人工的に環境条件を変更して作物や土壌プロセスの反応を調べる環境操作実験が不可欠である。モデル開発と環境操作実験は、まさに将来の気候変動影響を予測する上での車の両輪であるが、後者の不足が研究推進上最大のボトルネックになっている。

環境操作実験は、主に閉鎖環境で温度やCO₂濃度を制御するものであったが、1990年以降は屋外の開放系の群落条件で将来の高CO₂環境を実現する開放系大気CO₂増加 (Free-Air CO₂ Enrichment : FACE) 実験などが世界各地で実施されるようになった。日本ではイネを対象としたFACE実験が1998年に岩手県雫石町で開始し、2010年からは茨城県つくばみらい市に場所を移し2017年まで実験が行われた⁹⁾。大気CO₂濃度を高めた場合、一般に光合成は促進され、乾物生産ひいては収量も増加する。実際、岩手県雫石町で7年、茨城県つくばみらい市で4年実施したFACE実験においても、両地点で共通して用いた品種「あきたこまち」の収量は、高CO₂ (外気よりも200ppm高い) によっておおむね増加したが、その程度は年次によって大幅に変動し、冷害年には増収が認められず、増収の程度は高温になるとともに低下した¹⁰⁾。さらに、つくばみらいFACEの実験からは、高CO₂濃度処理は、高温で頻発する白未熟粒の発生をさらに助長することがわかった¹¹⁾。以上の結果は、CO₂濃度と高温が複合的に作物の収量・品質に影響することを示す実例である。FACE実験の結果を、国際的な作物モデル精度比較に用いて、モデル改良に役立てる試みも開始しているが、今後環境要因や栽培管理、品種などの相互作用を検証できる実験データが強く望まれる。

高CO₂濃度が高温障害を助長するメカニズムとしては、高CO₂濃度では葉の気孔が閉じる傾向にあり、その結果、葉からの蒸散が抑制されて (放出される気化熱が減るため) 葉面温度

が上昇することが挙げられる。つまり、高 CO₂ 濃度になると、外気温より葉面温度が高くなるため、植物はさらなる高音障害を受けるのである。実際、低湿度、強風、多日射といった、植物の蒸散が極めて大きくなるような条件のオーストラリアでは、気温が 40℃を超える厳しい高温が頻発しても、稲の高温障害の発生は報告されていない。こうした気象条件の下では、蒸散冷却によって群落表面温度は気温よりも 7℃近く低い¹²⁾。一方、多湿で風が弱い中国長江中流域では、気温が 32 ~ 3℃であっても、高温に伴う稔実低下が観察され、このときの穂の温度は、気温よりも 3℃程度も高かった¹³⁾。これらの結果は、気候変化の影響を的確に評価し、それを回避するための技術を開発するには、群落の物理環境の精密計測が不可欠である。

【2 作物の収量決定に関わる生態生理学的な過程の解析】

●収量ポテンシャルの向上

環境ストレスが小さく、病害虫がほぼ無いような理想的な環境での作物の最大収量を収量ポテンシャルと呼ぶ。緑の革命によるイネやコムギの飛躍的な収量増加は、短稈化による耐倒伏性の向上や収穫指数の増加による収量ポテンシャルの増加と、施肥方法の改良が加わって達成された。しかし更なる短稈化や収穫指数改良の余地は小さく、化学肥料の多投入にも問題があるため、新たな考え方に基づく収量ポテンシャルの増加が必要である。Stephan Long らは、さらなる増収のためには、植物体全体の太陽光の受容効率の向上に加え、葉一枚あたりの光合成能力の向上が重要であると指摘している¹⁵⁾。特に葉の光合成能力は作物育種の過程で改良されておらず、今後の収量ポテンシャル増加の鍵であると考えられる。

太陽光の受容効率改良のための研究手法は、従来は成長解析や層別刈り取りといった手作業が主流であった。近年はプラントキャノピーアナライザー、3次元個体群画像解析、ドローンを用いたスペクトル解析、衛星画像の利用など、網羅的かつ迅速な評価を可能にする新たな測定システムやアルゴリズムが提案されている¹⁶⁾。

葉の光合成能力の向上には、(i) 遺伝子組換えによる光合成システムの改変、(ii) 高い光合成能力を持つ系統の選抜育種、(iii) C₄ 光合成システムの C₃ 作物への導入の 3つの方法が試みられている。(i) については、光化学系、炭酸固定系の電子輸送担体や関連酵素について、高次構造や酵素特性の解析、遺伝子発現の制御や他種生物からの遺伝子導入を通じて光合成能力の改良が試みられている。近年では光呼吸の抑制経路の導入、炭酸固定系酵素の含量増加、過剰光エネルギー除去システムの最適化、気孔開度の最適化などが生産性向上のために有望視されている¹⁷⁾。(ii) では、多様な測定指標を用いて種内や種間における光合成能力の変異が評価されている。具体的には葉の CO₂ ガス交換速度の直接測定に加え、ポロメーター、クロロフィル蛍光、熱画像解析、スペクトルメーターなどの間接手法を活用して非破壊かつ多検体の評価が行われ¹⁸⁾、光合成能力の高い種や系統が特定されている。(iii) トウモロコシやソルガム、サトウキビは C₄ 植物と呼ばれ、イネ、コムギなどの C₃ 植物とは異なる独自の光合成システムにより、高効率な光合成ができる。長年多くの研究者がイネへの C₄ 光合成機構の導入を目指して多角的な研究を展開しており、C₃ から C₄ への進化メカニズムについても解析が進んでいる¹⁹⁾。C₄ イネの育成にはまだ多くの課題があるが、実現すれば現在のイネ収量ポテンシャルを 50% 以上引き上げると期待されている。

●環境ストレスや気候変動への対応

深刻な干ばつの頻発や、塩害土壌など、多くの地域で環境ストレスによる収量低下が問題と

なっている。この問題を解決するため、作物の生態生理学では、植物の環境ストレス応答について、生理学的、分子生物学的な解析を続けてきた。干ばつ耐性・回避性、耐塩性、窒素やリンなどの栄養欠乏耐性、重金属耐性、冠水耐性、耐冷性などに関わる遺伝子群が明らかになり、それらを導入した作物系統が育成され、普及が進められている。また環境ストレス応答に関するシグナリング機構、エピジェネティックのレベルでの制御機構なども次々と解明されている。

現実の農業における最も困難な壁は、実際の圃場条件で発生する環境ストレスが地域ごとに大きく異なり、かつ複数のストレスが同時に発生することである。そのため単一の遺伝子導入のみで環境ストレスによる減収を解決することは難しく、遺伝子型 (G) × 環境 (E) との相互作用について十分に理解する必要がある。また、近年では施肥、水管理などの作物管理 (M) を加えた G × E × M の最適化が多収実現のために重要であるとの考え方が広まりつつある²⁰⁾。

●他分野との融合

作物の生態生理学の知見を生かした新品種育成のための研究 (Physiological breeding) が進められている²¹⁾。具体的には、生理生態学的な形質をターゲットにした量的形質遺伝子座 (QTL) 解析により生産性向上に関わる重要な生理形質の遺伝子座を特定し、DNA マーカー選抜を通じて既存品種に導入する方法である。高精度な QTL 解析を可能にする戻し交雑自殖系統や染色体断片置換系統などの実験集団も整備され、種子が配布されている。最近では次世代シーケンス技術に基づく QTL-seq 解析やゲノムワイド関連解析などの新たな遺伝解析手法も取り入れられ、育種学との連携は強まっている。またゲノム情報に基づいて優れた作物を選抜するゲノミックセレクションによって、高収量・環境適応型品種の開発も進められる。表現型のハイスループット解析のため、工学や情報科学の研究者と共同で新たな計測技術の開発が盛んに行われ、作物の草型、根系などの形態的形質のみならず、光合成、ストレス応答など複雑な生理形質に対しても遺伝解析が行われるようになってきている。病虫害抵抗性については、イネのいもち病、縞葉枯病、ダイズの茎疫病やシストセンチュウなど多数の抵抗性関連 DNA マーカーが作物ごとに作成され、品種育成に利用されている。またゲノム編集技術を用いて作物収量を向上するための研究も行われている。

圃場における作物の環境応答を理解するための手法としてオミクス解析 (メタボローム、トランスクリプトーム、プロテオーム) の利用が進められているが、これについては次項で詳説する。こうした試みを通じて、圃場での表現型と実験室環境で得られた分子メカニズムやオミクス情報とが融合し、圃場における理想的な作物デザインも可能になると期待される。

【4 トランスクリプトームを軸としたモデル開発】

実験室環境はシンプルな環境条件であるが、野外環境では温度や光が刻々と変化し、病虫害などの侵入もある、極めて複雑な環境である。この複雑な環境条件のせいで、実験室で見られる植物システムの応答は必ずしも野外環境では再現されない³³⁾。現実には解決が望まれる問題は、野外環境で起きているため、野外における植物システムの振る舞いを包括的に観測、理解し、それを利用した予測、設計、制御を実現するための技術開発が望まれている。野外における植物を主たる研究対象としている作物学、生物気象学、生態学などの分野では、実用上の要請から、現象論的モデルがこれまでも数多く作られている。【1】でも紹介したように、農業分野においては、収量や生育、病虫害などの予測に対応した様々なモデルが開発されてきた。国内では、モデルによるイネの生育・収量予測、いもち病発生予測などの結果が実際に活用されてい

る。国外では、オーストラリアの CSIRO を中心に開発が進められてきた、統合シミュレーション環境である Agricultural Production Systems sIMulator (APSIM) などがあり、基礎研究から実用レベルまで広く用いられている³⁴⁾。これらの現象論的モデルは、対象の予測に主眼があるため、分子的なメカニズムに必ずしも依拠せず、分子生物学などで明らかにされてきた知見をこうしたモデルに統合するのは容易ではない。

こうした野外ベースの現象論的モデルと、実験室における分子レベルの環境応答メカニズムに関する研究とを統合し、各分野における知見を相互に活用するための有力な方法が、野外における大規模トランスクリプトームデータの取得と気象データとの統合解析である。トランスクリプトームは野外のサンプルからも比較的測定しやすく、高い網羅性と定量性を持つ。そのためトランスクリプトームは、野外における環境応答を観測・理解する際の測定対象として適している³²⁾。

野外におけるトランスクリプトームの測定と気象データとの関係の解析は、2000 年代末ごろから各国で散発的に行われ始め、ポプラやトウモロコシ、イネ、シロイヌナズナなどで小規模なプロジェクトの結果が報告された。その後、日本の農水省・新農業展開ゲノムプロジェクトにおいて、農業生物資源研究所のグループを中心として、当時としては世界最大規模となる生育期間全体を通じた数百サンプル分の野外トランスクリプトームデータの取得が行われた。そのデータと気象データをもとに、環境応答・体内時計・日齢を取り入れた統計モデリングを行うことで、トランスクリプトーム変動の多くの部分を予測可能なモデルが得られた³⁵⁾。この研究は、野外環境のような複雑な環境においても、現実的な学習データ量からトランスクリプトーム変動の予測を行うモデルが作成可能であることを示した点で画期的であった。前述のイネの研究を発展させる形で、後続の農水省・次世代ゲノム基盤プロジェクトでは、トランスクリプトーム予測の精度・汎用性向上を目指し、また、トランスクリプトームから植物の形質を推定、予測する方法の検討も行われた。イネの野外トランスクリプトームに量的遺伝学を組み合わせた解析手法の開発や、野生植物（ハクサンハタザオ）の自然個体群を用いて、2 年間にわたる長期の野外トランスクリプトーム動態の調査も行われた。これらに加え、コムギ、オオムギの野外トランスクリプトーム研究を含むプロジェクトも進行中である。国外ではこれらに相当する規模の野外トランスクリプトーム研究のプロジェクトは現在見られない。実験室データをベースとした研究では、英国・エジンバラ大学で、環境からの入力と概日時計遺伝子など鍵になる遺伝子情報を盛り込んだシロイヌナズナの生育モデルが作成され、継続的に開発が進められている。

これまでも実験室環境でのトランスクリプトームデータは多数取得されてきたが、それらのデータは、特定の仮説検証のための実験デザインにより取得された、大きな偏りのあるデータの集合であり、野外環境との統合的な理解を得るための、汎用的かつロバストな予測を可能とするための学習データとしては適していない。実験室環境と野外環境の統合的な理解のために必要と考えられるのが、より偏りの少ないデータの取得である。そのためには、実験室内で多数の環境におけるデータを取得する技術が重要となる。近年急速に拡大している personal fabrication、IoT 関連技術を用いて、安価で、プログラマブル、かつスケーラブルな並列環境制御装置の作成が可能となっており、今後の活用が期待される。

(4) 注目動向

【1 圃場の物質循環モデルの開発】

2018年10月、IPCCは「1.5℃特別報告書」を発表した(IPCC 2018)。同報告書から重要なトピックスを拾ってリストにすると以下のようになる。

- ・現在までに放出された温室効果ガスの影響は、今後も長期的な温暖化に寄与する。
- ・温室効果ガスの放出を0に抑えることで今後の温暖化を鈍化させることはできるが大気中のCO₂を吸収したり、CO₂以外の温室効果ガスの放出を抑制しない限り、温暖化の抑制は困難である。
- ・気温が産業革命以前に比べて1.5℃以上上昇すると、主要穀類の減収リスクは高まり、適応は困難になる。
- ・土地面積当たりの作物の生産性を上げることは、食料供給と温暖化緩和の両立に貢献しうる。
- ・農業からのメタンや一酸化二窒素の放出の削減は、温暖化抑制に貢献する。

以上からも明らかなように、農耕地における作物・土壌の適切な管理は、将来の食料確保と地球温暖化抑制において極めて重要である。気候変動および農耕地管理が、作物生産や耕地の物質循環に及ぼす影響について、包括的かつ定量的に評価する手法は、管理技術の効果を測り、削減目標への貢献度を明確にするためにも必要不可欠である。IPCCは2019年には『気候変動と土地』に関する特別報告書を刊行予定で、ここでも農業における適応と緩和の両立が取り上げられる予定である。

前述したように、米国においては、農業分野で利用される予測モデルの不確実性を評価し、改良するためのプロジェクトAgMIPが2010年に立ち上げられた。AgMIPでは国際的に統一したデータによって作物モデルの比較を行い、精度の検証や改良を行うとともに、モデルの改良を行い経済モデルなどと融合して包括的な温暖化影響予測を行うことを目的にしている。米国主導で開始したプロジェクトであるが、現在は日本を含む世界各国のモデル研究グループが参画している。

欧州では、Modelling European Agriculture with Climate Change for Food Security (MACSUR) が FACCE-JPI (Joint Programming Initiative for Agriculture, Climate Change, and Food Security) と呼ばれる共同研究の中で立ち上がり、18か国70機関のグループが、モデルと各国のデータベースを活用したモデル評価が行われた。対象は、作物だけではなく、家畜や草地も含まれ、これらを横断して評価するような試みも行われた。MACSURとAgMIP間ではMOUが締結され、データやモデルの有効活用が図られている。

【2 作物の収量決定に関わる生態生理学的な過程の解析】

- ・光合成においてCO₂固定を行う中核酵素であるRuBisCOの、CO₂への親和性が低いため、C3光合成システムでは、CO₂濃度が低いとRuBisCOがCO₂だけでなくO₂とも反応してしまう、光呼吸と呼ばれる現象が起こる。光呼吸によって20～50%の収量ロスが起きていると考えられている。2019年1月、イリノイ大学のグループは、この光呼吸の経路に合成生物学的な手法でバイパスを設置することで、バイオマスを25%増加させることに成功した²³⁾。この研究グループは、メリンダ&ビル・ゲイツ財団が助成する、光合成効率増大に特化して研究を進めるグループRIPEの一員である。

- ・圃場における光合成関連形質を網羅的に評価するための計測機器の開発が急ピッチで進んでいる。David Kramer のグループはクロロフィル蛍光パラメータなどを簡易に評価可能できる低価格光合成測定システム PhotosynQ を開発し、世界的に普及している。またオーストラリア CSIRO の John Evans のグループはハイパースペクトルカメラを用いて葉の光合成に関わる生化学的性質を予測するモデルを開発した。日本では葉のガス交換速度を 15 秒程度で測定可能である迅速光合成測定装置 MIC-100 が 2018 年より市販されている。NDVI や群落温度を測定するスペクトルカメラや熱画像カメラ、その解析プログラム等は広く普及しており、トラクタやドローンなどに搭載するなど様々な方法が試みられている。
- ・発展途上国での貧栄養、干ばつ、塩害などの環境に適応した新たな品種と栽培技術の開発には継続して研究費が投入されている。これを主導するのは 15 の国際研究機関を束ねる国際農業研究協議グループ (CGAIR) であり、我が国でも JST・AMED・JICA が主導する地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS) が重要な役割を担っている。最近 Africa Rice Center が研究成果に基づいて農家の肥培管理を支援するモバイル・アプリケーションを開発し、その普及が進められている。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

- ・ 国際イネ研究所 (IRRI) が中心となり、C3 作物へ C4 光合成機構の導入を目的とした “C4 Rice project” が 1995 年から現在にかけて行われている。最近ではイネを C3 から C4 への進化の初期段階である Proto-Kranz 状態に改変することに成功した²³⁾が、ファンディングは近年縮小傾向にある。
- ・ 2014 年に開始された内閣府 SIP (第一期)「次世代農林水産業」ではゲノム編集技術を用いて多収が見込まれる遺伝子ノックアウトイネの圃場実験が実施されている。
- ・ JST CREST・さきがけ「CO₂ 資源化領域」、ならびにさきがけ「フィールド植物制御」において光合成、呼吸、変動光応答などが研究対象として取り上げられている。
- ・ 2016 年より文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「新光合成 光エネルギー変換システムの再最適化」が開始された。ここでは光合成の光エネルギー利用効率と過剰光からの防御バランスを制御する仕組みを解明することを目指している。
- ・ 2018 年より農林水産省戦略的プロジェクト研究推進事業「民間事業者等の種苗開発を支える「スマート育種システム」の開発」が開始された。1. 育種ビッグデータの整備および情報解析技術を活用した高度育種システムの開発、2. 民間事業者、地方公設試等の種苗開発を支える育種基盤技術の開発、の 2 課題を柱とし、ゲノム・作物形質のビッグデータデータベースの構築および育種の加速化・効率化技術の開発を目的とする。
- ・ 豪州では作物光合成改良を目的とするプロジェクト “ARC center of Excellence for Translational Photosynthesis” が行われ、Australian Research Council から 22M 豪ドル / 7 年の資金を受けている。(i) CO₂ 同化効率の向上、(ii) 光受容効率の向上、(iii) 自然変異の利用、(iv) 圃場生産性の検証をテーマに掲げ、遺伝子操作による植物改変、ハイスループット計測技術の開発などを進めている。
- ・ 欧州では植物のフェノタイピングに関わる国際コンソーシアム “European Plant Phenotyping Network” が組織されている。全 22 の研究機関が参加し、圃場環境や植物形質のハイスループットフェノタイピング技術の開発やその活用方法について研究が行わ

れている。同様のフェノタイピングプロジェクトは加、米、中、豪でも実施されている。

【3 植物の代謝・メタボローム】

●エコメタボロミクス (ecometabolomics)

多様な環境要因が生物の代謝プロファイルに及ぼす影響を解明する分野であり、Eco + Metabolomics の造語である。生化学・生理学の要素と、地理・気象といった生態学的要素を結ぶ、学際的な研究領域とも言える。予測される地球規模の気候変動に対処する為に十分な能力のある作物の開発を目指した研究が推進されている²⁵⁾。国内では、イネの高濃度 CO₂ への応答を解析する「つくばみらい FACE (2009 ~ 2018)」により、イネの高 CO₂ 環境下における、生態生理学的、分子生物学的な知見が蓄積されつつある。この FACE 実験の中で、イネの高 CO₂ 応答の分子メカニズムを解明するために、CE-MS を用いたメタボロミクス研究が行われた²⁶⁾。また、ラベンダーの芳香成分の地域特性と植物代謝に関するメタボロミクスを用いた研究が行われ、二次代謝物の変化は主として緯度に依存し、高度には依存しないことが解明された²⁷⁾。環境要因と植物代謝の関係を明らかにするエコメタボロミクスの好例と言える。

●フラクソミクス (fluxomics)

合理的な物質生産系の構築のためには、植物体内の代謝物の分配を理解し、最適化することが重要である。異なる品種間や環境条件における代謝の流れを比較解析する研究方法は、オミクス科学の一つとしてフラクソミクスと呼ばれている。初期の研究例では、細菌の細胞内代謝フラックスを解析するため、¹³⁾ C 標識した基質を与えて代謝物をラベルし、GC-MS や NMR を用いて ¹³⁾ C ラベルされた代謝物の動きを解析し、シミュレーションにより、¹³⁾ C の分配を説明しうる代謝フラックスを導出した²⁸⁾。この方法は植物にも応用され、シロイヌナズナやオウレンの培養細胞を ¹⁵⁾ N を用いてラベルし、代謝産物を CE-MS により検出し、アミノ酸等の含窒素代謝物に注目したフラックス解析が行われている²⁹⁾。計算により求められた物質代謝が、実際の代謝フラックスを完全に説明し、植物の成長制御と収量予測を実行するためには、未知の代謝系の存在や、細胞内のコンパートメンテーションの問題をどうクリアするかが課題となっている。

●NBT (New plant Breeding Techniques)

収量性や環境ストレス耐性に優れた植物の育種には、遺伝的変異や、遺伝子組換えに基づく植物個体の作出が不可欠である。近年、ゲノム編集に代表される新規育種技術 (NBT) の進歩が著しい。メタボロミクスとゲノム編集技術を組み合わせ、実用化を意識した有用新植物が誕生している。一例として、筑波大学ではゲノム編集により、トマトの代謝改変を行い、血圧をおさえる効果があると言われているアミノ酸の一種である、GABA を多く含むトマトを開発した。他にも、単為結果や日持ち性の向上、糖度の改善などを目指し、メタボロミクスによってターゲットとなる代謝系を捕捉し、NBT によって代謝改変を行い、新品種を作出する研究が進められている。リンゴやイチゴ等、これまで遺伝子組換えが困難であった実用作物でもゲノム編集が可能になってきており、実用化を見据えた遺伝子改変技術としてメタボロミクス研究との融合が進んでいる。

●NMR メタボロミクス

NMR メタボロミクスによりエンドウマメの変異系統における代謝物の比較を行い、変化し

ている代謝経路の同定から変異の原因となるゲノム領域の同定を行った。メタボローム研究を用いた遺伝子分析、および種子の品質に基づく成分育種につながる研究である³⁰⁾ (英国)。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

植物細胞や微細藻類を用いた有用物質生産系の確立を目指した、出口を求める代謝研究分野への予算措置が続いている。基礎研究は比較的個人ベースで行われている。

- ・ 理化学研究所ではフラッグシッププロジェクトとして「代謝ゲノムエンジニアリング」が設定されており、抗がん成分カンプトテシンの生産、キノリチジンアルカロイドの生合成などの物質生産を出口とした研究が進められている。
- ・ CREST・さきがけ (JST)「藻類・水圏微生物の機能解明と制御によるバイオエネルギー創成のための基盤技術の創出」(H23～H28)では、藻類・水圏微生物の持つ高い脂質・糖類蓄積能力や多様な炭化水素の産生能力、高い増殖能力に着目し、バイオエネルギー創成を目指した研究課題が多く採択された。多くの課題で植物代謝・メタボロミクス分野の技術を用いた研究開発が行われた。
- ・ CREST (JST)「環境変動に対する植物の頑健性の解明と応用に向けた基盤技術の創出」では、気候変動時代の食料安定確保を実現する環境適応型植物設計システムの構築を戦略目標として H27 より進行中である。植物メタボロミクスをテーマの主軸に添えた課題はないが、植物メタボロミクスの手法が使われている課題がいくつかある。
- ・ ALCA 先端的低炭素化技術開発 (JST) の実用技術化プロジェクトの中で、生物資源の制御によるバイオマス・有用成分の増産 (E7) において、植物バイオマスの有効利用を目指した応用志向の研究が行われている。
- ・ NEDO プロジェクト「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発」(H28 より) において、ゲノム編集技術の開発と合わせて代謝系遺伝子発現制御技術、など実用性を重視したプロジェクトが進行している。
- ・ 内閣府 SIP (第一期)「次世代農林水産業創造技術」の中で、「収量、糖分等の制御技術の開発」が目標として掲げられて開発研究が進められている。
- ・ The Metabolomics Society。代謝・メタボロミクス研究の国際学術団体として、2004 年に医学分野を中心として設立され、現在では 40 以上の国から微生物、植物、動物の研究分野を含む 1000 人以上の研究者が参加している³¹⁾。日本からは理化学研究所の斉藤和季博士が International committee として参画している。

【4 トランスクリプトームを軸としたモデル開発】

大規模トランスクリプトームデータから、そのデータ構造の統計的性質が研究されている。その結果、数万遺伝子からなるトランスクリプトームであっても、概ね 100～1000 次元程度に圧縮が可能な構造を持つことが明らかになってきている³⁶⁾。それをもとに、各種の次元削減手法の適用や、それによるノイズ除去、遺伝子間の制御関係の効率的な抽出が試みられている。また、逆に数百遺伝子程度の発現量の測定値からトランスクリプトーム全体の変動を精度よく推定できることもわかっている。NIH の CMap 計画では、狙った数百遺伝子の発現をより低コストで精度良く定量する手法の開発と、それを用いて 130 万サンプルをこえる超多サンプルの準トランスクリプトームデータの取得が行われた³⁶⁾。

【注目すべき国内外のプロジェクト】

- ・ CREST「植物頑健性 (2015-2022)」領域で、イネ、コムギ、オオムギなどの大規模野外トランスクリプトームが行われている他、さきがけ「フィールド植物制御 (2015-2020)」領域の一課題では、野外における大規模な虫害調査とトランスクリプトーム解析と GWAS を組み合わせた研究がおこなわれている。また、さきがけ「情報協働栽培 (2015-2020)」領域では、様々な野外データに対して多様な情報学的・統計学的なアプローチが試みられており、今後の発展が期待される。そのほか、JST CREST「ビッグデータ応用 (2013-2018)」領域、さきがけ「ビッグデータ」領域などにおいても、圃場での大規模なセンサー・画像データ取得、レガシーデータの活用などを行う研究が進められている。
- ・ 農水省委託事業としては、新農業展開ゲノムプロジェクト (2008-2012)、次世代ゲノム基盤プロジェクト (2013-2017) でイネの野外トランスクリプトーム研究が行われたが、現在では、直接対応するような後継プロジェクトは行われていない。
- ・ 米国では New York University の Michael D. Purugganan らのグループが、フィリピンの IRRI (International Rice Research Institute) と共同でイネの野外トランスクリプトーム研究を行っている³⁷⁾。サンプル数はそれほど多くないものの、熱ストレスや乾燥ストレスをかけたサンプルのデータと合わせた解析などに特徴がある。
- ・ モンサント傘下の Climate Corporation は高分解能の気象観測とシミュレーションをもとに農家向けに栽培管理支援から保険商品の提供まで統一に行っている。

(5) 科学技術的課題

【1 圃場の物質循環モデルの開発】

土壌、作物、そして群落の微気象モデルを融合して、環境と耕地管理との相互作用を定量的に評価する手法を開発し、圃場の物質循環をコントロールすることは、温暖化への適応、および環境負荷低減農業の実現のために不可欠である。しかし複合的な気象条件を取り扱い、土壌や作物の生態生理学的な特性を反映した包括的なモデルを構築して運用し、モデルの問題点を洗い出して、改良を進めていくには、十分なデータがない¹⁴⁾。

気候変動の研究に取り入れるには、組織的あるいは協調的な仕組みが必要である。

ようやく FACE などの環境操作実験を利用して、作物モデル精度比較と改良を行う試みが始まったが、これまでの環境操作実験では、CO₂ 濃度、温度、水といった単独の環境要因を扱うことが多かった。先にも述べたように現実の気候変動下では様々な環境要因が複合的に変化するので、それらを複合的に取り扱うことができる新規の環境操作実験プラットフォームを構築し、そこから精度の高いデータを取得して、モデル研究で問題となった新たな課題（仮説）に取り組む必要がある。

まずは、農耕地における作物生理や物質循環における環境と相互作用を研究する拠点を構築し、農学、生態学の研究者で連携しながらモデル化研究を進めることで、モデル開発に有益なデータを得ると同時に、物理的・数学的センスで複雑現象の解明に取り組む人材も育成することが重要である。

【2 作物の収量決定に関わる生態生理学的な過程の解析】

- ・ 光合成速度は、光強度、気温、湿度などの外部環境要因と、植物の生育段階や栄養条件といっ

た植物体内の内部要因によって大きく変化する。作物の成長や生産を正確に予測するためには、これらの変化しやすい両方の要因を踏まえて、圃場における光合成の制御メカニズムを明らかにし、これまで作成されてきた定常環境下における光合成モデルに加え、環境や植物特性を加味した精度の高い予測モデルを開発する必要がある。

- ・ C4 光合成機構の C3 作物への導入は将来の生産性向上のために必須であり、継続した取り組みが求められる。C4 光合成機構については形態的・生化学的な知見が多く蓄積されており、今後それらを最適に組み合わせるための技術開発が求められる。なかでも、C4 進化のマスターレギュレーターの発見が重要である。
- ・ 多数の植物体をハイスループットに評価するためのフェノタイピング技術開発については海外が先行している。特に野外環境における高精度な測定法の開発は、ゲノムワイド関連解析やゲノミックセレクションの実施に欠かせない。
- ・ 環境負荷を下げるために養水分投入は抑制されねばならず、水利用効率・肥料利用効率の向上の重要性が今後一層高まる。新たな遺伝要素の解明に加え、これまで特定された収量性や環境ストレス耐性に関わる遺伝子や育成系統を用い、遺伝子型 (G) × 環境 (E) との相互作用の解析研究が加速される必要がある。あわせて、地球温暖化による圃場環境の変化の予測と、それに適応した作物の育成研究の強化が求められる。
- ・ 転流や登熟など収量に直結するが解析が難しい生理学的性質について、その評価を容易にする手法の開発が求められる。また作物のシンク・ソース・転流のバランスの最適化が今後の課題となる。
- ・ 高温多湿な日本の気候に適した栽培品種や栽培技術が十分に確立されていないため、日本のコムギ・ダイズの収量水準は、海外に比べて著しく低い。食糧自給率向上のためにも、日本の気候に適した品種と栽培技術の確立を早急に確立する必要がある。

【3 植物の代謝・メタボローム】

- ・ オミクス統合の必要性：近年、メタボロミクス領域の中に、エコメタボロミクス、フラクソミクスといった新たな研究分野が定義されつつあり、学問領域とし進捗が著しい。現在のところ、植物メタボロミクス研究は、質量分析機器を所有する研究組織で、個々に行われる傾向があり、オミクス科学としての統合が不完全である。ゲノミクス、トランスクリプトミクス、フェノーム等とメタボロミクスを統合し、植物システム全体の理解を目指すシステム生物学との融合が必要である。さらにその成果をゲノム編集技術等を通して実用作物へ応用し、次世代型の環境適応・高バイオマス植物の分子育種へとつなげるスキームの構築が必要である。
- ・ イメージングメタボロミクスによるコンパートメンテーションの克服：メタボロミクス研究の中で大きな課題として認識されているのが、組織や細胞といったコンパートメンテーションの問題である。既存の手法では、対象物から代謝物を抽出して分析するため、サンプル内の代謝物の局在性や、細胞内局在を論じることができない。特に、高等植物の生育や物質生産を理解するためには、光合成器官である葉緑体の代謝を議論する必要があるが、現時点では葉緑体内の代謝だけをインタクトに検出する技術がなく、細胞全体の総和としての代謝物変動を捉える事しかできない。近年、注目されているフラックス解析も、現時点では基本的に細胞内区画がシンプルな細菌類を対象としたものがほとんどである。医学

分野では、近年、疾病のバイオマーカーの分布や特別な脂質の分布を切片上で捉えることができるイメージングメタボロミクスが重要なツールとなっている。例えば、脳の断面像上でスクレオチド、糖、アミノ酸、脂質、などの代謝物のイメージングが可能となっており、植物分野でも使用され始めているが、細胞小器官までを捉える解像度に至っていない。また、シングルセルメタボロミクスの技術開発も進められている。解像度、対象代謝物の拡大等が今後、必要である。

【4 トランスクリプトームを軸としたモデル開発】

あらゆる状況下におけるデータを取得することは不可能であるため、効率的に広い範囲の状況のデータを取得するための戦略的アプローチも重要と考えられる。ベイズ最適化などの統計的、情報科学的枠組みの積極的取り込みが必要である。

今後、予測に関しては作物モデルや生物気象学的モデル、温暖化をはじめとする気候変動影響予測に関するモデルなど、周辺の多様なモデルとの連携を進めることが望まれる。また、遺伝学的設計の実現のためには、量的遺伝学 (QTL など)、ゲノミックセレクションとの融合や、さらにはゲノム編集による精密なゲノムデザイン技術の応用が必要である。さらに、制御を実現するためには化学的介入が重要になると考えられる。

植物システムの包括的理解と予測を実現するための課題の一つとして、環境、ゲノムからのトランスクリプトーム予測の精度、汎用性の向上がある。例えば、根や茎頂などこれまで対象とされていない組織からの大規模データの取得や、病虫害や各種ストレス時におけるデータなどの収集が必要と考えられる。あわせて、気象データおよび種々の解像度の物理環境推定のための微気象物理モデルの整備、圃場における作物形質の調査など、生物気象学、作物モデリングでこれまでに進められてきた研究を着実に積み重ねることが重要である。また、野外環境を模した現実的な設定における実験室での分子生理学的研究も拡大が期待される。人工的に野外環境を完全に再現することは現実的ではないため、どの環境要因をどれだけ再現すると、植物システムの応答のどの部分がどの程度再現できるのかを、トランスクリプトームなどから評価しながら研究を進めることが重要となる。そのうえで、実験室で研究を行う生物学者が広く条件を共有して研究を行う体制づくりが望まれる。これは、野外での研究のみではそれぞれの研究者の結果の再現性の検証が難しくなりがちなためであり、効率的に知識を積み上げるために共有可能な条件を設定することは重要である。

植物システムの設計と制御のために今後特に取り組むべき課題として、NIH が主導するヒト **Connectivity Map (CMap)** を参考にした、植物版 **Plant CMap** の整備がある。**Plant CMap** では、遺伝子のノックアウトや過剰発現、温度や光など物理環境、化合物処理など様々な摂動を植物システムに与えた場合の応答を (準) トランスクリプトームデータとして網羅的に測定する必要がある。NIH の **CMap** はヒトの培養細胞について、遺伝子のノックダウン、過剰発現、化合物処理のタイムコース実験を網羅的行った 130 万サンプル分の準トランスクリプトームデータからなる。このデータから、効果既知の薬剤とのトランスクリプトームの類似性から、未知化合物の薬効や作用点を推定したり、化合物の副作用を予測する、など様々なことが可能となった。**Plant CMap** では培養細胞ではなく個体または組織レベルでのデータ収集が現実的と考えられる。**Plant CMap** は植物システムの設計と制御のために広範なインパクトをもたらす。例えば、個々の遺伝子の改変がトランスクリプトームにどのような影響を及ぼすかの情報

が網羅的にあれば、植物システムの設計において重要な基盤データとなる。また、システムを化学的介入などで制御するためには、システムの状態を測定し、その結果に応じた入力を行う。その際、入力によってシステムがどう応答するか、言い換えれば化学的介入によってトランスクリプトームがどう変化するかの定量的データが必要となる。Plant CMap として、多数の化合物処理時のトランスクリプトームデータを得ることは、制御のための基盤データとして重要である。また、そのデータによって化合物のデジタルスクリーニングや、ドラッグリポジショニングの効率化が可能になる。さらに、トランスクリプトームで評価しながら化合物のデザインを進めることで、特定のサブシステムのみを抑制・活性化する類縁体・誘導体を効率的に得ることも可能となる。このような化合物側からのアプローチに加えて、より積極的な植物システムへの入力手段として、合成生物学的手法による植物への入力方法の組み込みも今後、重要な技術となる可能性がある。

(6) その他の課題

【1 圃場の物質循環モデルの開発】

大規模な環境操作実験や作物—土壌モデルの国際的な連携を行うにあたり、サンプルやデータのやりとりに時間および労力を要する。多国間、多機関との MOU を締結するか、コンソーシアムのような包括的な枠組みが必要で、これらをサポートする体制が必要である。また、外国との機関で予算の配分を行う場合の事務的な手続きも混乱が予想される。効率的な研究運営のためには、これらの要素についての研究サポートの充実が不可欠である。

【2 作物の収量決定に関わる生態生理学的な過程の解析】

- ・ 収量ポテンシャルや環境ストレス耐性の高い作物育成のためには、作物、気象、遺伝、生理、分子、土壌、モデル、情報、育種などの分野横断的な連携が欠かせない。しかし現状ではこうした分野融合を支える仕組みが少なく、基礎研究で得られた知見を実際の圃場の作物に適用することが容易ではない。また遺伝子組換え作物の圃場試験サイトが少なく、かつ試験実施承認のハードルが高いことも要因の一つである。
- ・ 人材育成については、植物の分子機構の解明から圃場への応用までの幅広い研究課題を包含する学際的な研究チームを率いることのできるリーダーが求められる。同時に実験室や圃場における Wet な研究とゲノム解析、モデル解析、画像解析、情報処理などの Dry 研究の両方に対応できる人材が求められている。
- ・ 大学へ配分される運営費の削減によって研究農場の維持管理が困難になっている。特に農場技術員の人数削減や、肥料農薬など恒常的に必要となる資材費の不足、農業機械の修理や更新のための予算が不足し、農場維持のために販売作物の栽培に注力せざるを得ないなど、研究の継続が危ぶまれる状況にある。

【3 植物の代謝・メタボローム】

● 研究に必須な分析装置が極めて高額であることの弊害

前述したように、様々な代謝物を測定するには、多様な検出機器を取りそろえる必要があるが、あらゆる質量分析計とその全処理に使う分画システムが極めて高額であるため、一つの研究室ですべてのタイプの計測機器を取りそろえるのは、予算の都合上、不可能である。そのた

め、各研究室が研究対象とする代謝物は、それぞれが所有している機器のタイプに大きく左右されることになる。その結果、メタボロミクス全体を俯瞰した研究を展開できる研究者はほとんどいない。すべての代謝経路は最終的には互いに連結しているため、代謝系の効率的な改変には、全体の俯瞰が必須である。あらゆる代謝物の動きを捕捉し、メタボロミクス全体を俯瞰するような研究を展開するには、コンソーシアムを組織したり、研究機関がメタボロミクス研究グループを組織化するなどして、大型予算措置がなければ不可能である。現在、国内の大型プロジェクトは出口を求める傾向が強く、基礎研究は基本的に個々の研究者ベースで科研費等によって行われることとなり、高額な分析器を必要とするメタボロミクス分野の発展の妨げになっている。

【4 トランスクリプトームを軸としたモデル開発】

本領域の対象は植物科学やゲノミクスのみにとどまらず、作物学や農業気象学など圃場環境を対象とする諸分野や、情報科学、統計学、IoT など多岐にわたる。そのため、推進には複数の分野に通じた人材が必要となる。しかしながら、これらの分野の複数に通じた人材は現時点では極めて少なく、育成が急務である。

分野横断的な研究成果をもとめる声が強い一方で、そのような研究を行う研究者は安定的に研究を行えるポジションの獲得に苦勞する傾向にある。これは、大学を中心とする多くのポジションで従来の分野の枠組みで公募が行われることや、分野横断的な研究成果を正に評価するには評価する側にも広い分野への理解が必要となるため評価が難しいことなどが原因となっていると考えられる。

情報科学、統計学、IoT などの分野では世界的なニーズの急激な高まりから人材が不足していることは、改めて指摘するまでもない。一方で、農業気象学や生理生態学などの分野では、生物を対象としながら物理の知識や考え方が重要となるため学生に敬遠される傾向があり、その重要性にもかかわらず十分な人材が確保されているとはいえない。

Plant CMap の整備を行うにあたっては、大きな人的、経済的リソースが必要となるため、中長期的な視点で推進すべきである。合成生物学的手法による植物への入力方法の組み込みを行い、化学的介入の精度、汎用性を高めることは、植物システムの制御を目指すうえでは有望な方向性である。既存薬剤を用いることが可能となるため安全性評価のコストを低減できる一方で、植物体は遺伝子組み換え体となるため、社会的受容が問題となる。社会的な理解向上のための継続的な情報発信が重要である。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	野外トランスクリプトーム研究は他国と比べて大きく先行している ³⁵⁾ 。光化学系の分子機構の解析が盛んで研究レベルが高い ¹⁴⁾ 。乾燥などの環境ストレスに対する植物応答の生理・分子機構の解析は世界トップレベルである ³⁸⁾ 。イネに関しては、遺伝学的材料や作物モデル、水田微気象モデル研究などの蓄積もあり、一定の優位性が認められるものの、他国との差は縮小している。CREST、ALCA、NEDOを始めとする研究資金の投入により、有用化合物生産、新規バイオ素材の開発など、代謝工学研究を中心に進められている。出口を求める研究予算が多くなっており、純粋な基礎研究としての植物代謝・メタボロミクス研究は停滞気味。
	応用研究・開発	○	→	植物成分とその生産に注目したファイトケミカルゲノミクスが推進されており、薬用資源植物への展開が著しい。産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム OPERA「ゲノム編集による革新的な有用細胞・生物作成技術の創出」では、企業が参画する形でゲノム編集技術の開発と、これを使ったバイオ生産技術の創出が進められている。圃場における効率的なフェノタイピング技術の開発は遅れている。コメの収量モデルの相互比較では世界をリードしている。
米国	基礎研究	◎	→	実験室、圃場を問わず、植物科学全般において、基礎研究のレベルが高い。近年ではシロイヌナズナを扱っていた研究者が実用植物に対象を広げたり、移したりする例が目立つ。トウモロコシなどを対象として、圃場における大規模フェノタイピングとGWAS、ゲノミックセレクションが継続的に行われている。地球温暖化による作物収量予測のためのモデリングや生理解析、大規模FACE実験が行われている ³⁹⁾ 。
	応用研究・開発	○	↗	Seed central など、大学・公的研究機関と産業界の協働を促す場づくりが成功している。また、大学・公的研究機関からベンチャーとしてスピノフする流れも定着している。モンサントがトランスクリプトームからの形質予測の報告を行っている ⁴⁰⁾ 。近年では、大規模なデータ収集とシミュレーション、機械学習などを研究開発に積極的に活用し成果を上げている。また、大規模データ収集から、解析、製品・サービスの提供までを見据えて合理的な研究開発が行われている印象。遺伝子組換え作物への規制が緩いことに加え、2018年5月にはゲノム編集により作られた作物に対しても特段の規制をかけないことを発表したことにより、一層、農業分野への進出が進むと考えられる。植物フェノタイピング技術の開発が企業を中心に行われている ⁴¹⁾ 。
欧州	基礎研究	○	→	英国、ドイツ、スイスなどでは、植物科学全般において、基礎研究のレベルが高く、光合成に関わる代謝・生理解析やオミクス解析が盛んに行われている ⁴²⁾ 。光合成モデルや生産予測モデルの開発が盛んである ⁴³⁾ 。ベルギーでは複数の大学が共同で設立した Flanders Interuniversity Institute for Biotechnology (VIB) を中心としてメタボロミクス研究が推進されている。代謝物プロファイリングサービスをアカデミックのみならず、産業界にも提供している。
	応用研究・開発	○	→	Bioeconomy 拡大への対応策として、関連する諸分野への研究開発投資が拡大される動きが見られる。コムギゲノムの解読が完了したことから、今後は遺伝子機能の同定、応用に関する研究が急激に拡大すると思われる。光合成関連遺伝子の形質転換による作物多収技術開発が行われている ⁴⁴⁾ 。フェノタイピング技術開発を目的とした国際プロジェクト (European plant phenotyping network) が組織されている。

中国	基礎研究	△	↗	3000 を超えるイネ品種のゲノム解読とデータベース構築が進められている ⁴⁵⁾ 。野菜や果樹のゲノム解読においても中心的な役割を果たしている。豊富な研究資金で、各地で高温や高 CO ₂ などの環境操作実験が展開されている。現在のところ、それらの研究の連携は強くないように見受けられる。中国科学院南京土壤研究所は、イネーコムギ FACE 実験で顕著な成果を挙げている。日中 FACE による連携も継続中。
	応用研究・開発	△	↗	ゲノムワイド関連解析やゲノミックセレクションを加速化する MAGIC などの実験材料の開発が進んでいる。遺伝子組換えやゲノム編集による多収作物開発研究が推進されている。超多収ハイブリッドライスの育成が進められている。2017 年 Metabolon 社（米国）と上海ダイアン社が契約を結び、医薬および農業分野の拡大を目指している。2018 年には上海に共同でメタボロミクス研究所を設立した。遺伝子組換え作物の規制状況などから、今後、応用分野での伸びが見込まれる。情報分野に多くの予算と人材が集まっている。中国科学院、南京農業大学などで圃場・地域・グローバルケースの作物モデル研究が展開されている。
韓国	基礎研究	△	→	Korea Research Institute of Bioscience & Biotechnology の中に、Plant Systems Engineering Research Center が設置されており、地球規模の気候変動、食糧不足、エネルギー問題に対する解決を課題として研究が進められており、環境ストレス耐性植物や植物の効率的生産に関するオミックス研究が進められている。
	応用研究・開発	△	→	イネでは収量性より品質や病害抵抗性を高めるためのマーカー育種に注力 ²⁷⁾ 。

（註 1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

（註 2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註 3）トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

（8）参考文献

- David B Lobell et al., Climate trends and global crop production since 1980. *Science* 333 (2011) : 616.
- Sarah L Gilhespy et al., First 20 years of DNDC (DeNitrification DeComposition) : Model evolution. *Ecol Model* 292 (2014) : 51.
- Takeshi Horie, A model for evaluating climatic productivity and water balance of irrigated rice and its application to southeast Asia. *Southeast Asian Studies* 25 (1987) : 62.
- Takeshi Horie, Predicting the effects of climatic variation and elevated CO₂ on rice yield in Japan. *Journal of Agricultural Meteorology* 48 (1993) : 567.
- Tamon Fumoto et al., Revising a process-based biogeochemistry model (DNDC) to simulate methane emission from rice paddy fields under various residue management and fertilizer regimes. *Glob Chang Biol* 14 (2007) : 382.
- Tamon Fumoto et al., Application of a process-based biogeochemistry model, DNDC-Rice, to a rice field under free-air CO₂ enrichment (FACE). *Journal of Agricultural Meteorology* 69 (2013) : 173.
- Cynthia Rosenzweig et al., The agricultural model intercomparison and improvement project (AgMIP): Protocols and pilot studies.” *Agric For Meteorol* 170 (2013) : 166.
- Andrew J Challinor et al., A meta-analysis of crop yield under climate change and adaptation. *Nature Climate Change* 4 (2014) : 287.

- 9) 臼井靖浩他、FACE 実験による水田生態系の気候変動応答研究。 *化学と生物* 51 (2013) : 628.
- 10) Toshihiro Hasegawa et al., Rice free-air carbon dioxide enrichment studies to improve assessment of climate change effects on rice agriculture. In *Improving Modelling Tools to Assess Climate Change Effects on Crop Response*, (American Society of Agronomy, Crop Science Society of America, and Soil Science Society of America, (2016) 45–68.
- 11) Yasuhiro Usui et al, 2016. Rice grain yield and quality responses to free-air CO₂ enrichment combined with soil and water warming.” *Glob Chang Biol* 22 (2016) : 1256.
- 12) Tsutomu Matsui et al., Lower-than-expected floret sterility of rice under extremely hot conditions in a flood-irrigated field in New South Wales, Australia.” *Plant Prod Science* 17 (2014) : 245.
- 13) Xiaohai Tian et al., Heat-induced floret sterility of hybrid rice (*Oryza Sativa* L.) cultivars under humid and low wind conditions in the field of Jiangnan Basin, China.” *Plant Prod Sci* 13 (2010) : 243.
- 14) Reimund P Rötter et al., Linking modelling and experimentation to better capture crop impacts of agroclimatic extremes—A review.” *Field Crops Res* 221 (2018) : 142.
- 15) Stephan P Long et al., Can improvement in photosynthesis increase crop yields? *Plant Cell Env* 29 (2006) : 315.
- 16) Lei Li et al., A Review of Imaging Techniques for Plant Phenotyping. *Sensors* 14 (2014) : 20078.
- 17) Wataru Yamori et al., Strategies for optimizing photosynthesis with biotechnology to improve crop yield. *Handbook of Photosynthesis, Third Edition, ed. Mohammad Pessarakli* (CRC Press, 2016) : 741–759.
- 18) Matthew Reynolds et al., Physiological breeding I: *interdisciplinary approaches to improve crop adaptation*. (Texcoco: CIMMYT, 2012) .
- 19) Susanne von Caemmerer et al., The development of C₄ rice: Current progress and future challenges. *Science* 336 (2012) : 1671.
- 20) Jerry L. Hatfield and Charles L. Walthall, Meeting global food needs: realizing the potential via genetics × environment × management interactions. *Agron J* 107 (2015) : 1215.
- 21) Matthew Reynolds and Peter Langridge, Physiological breeding. *Curr Opin Plant Biol* 31 (2016) : 162.
- 22) Paul F South et al., Synthetic glycolate metabolism pathways stimulate crop growth and productivity in the field. *Science* 363 (2019) : eaat9077.
- 23) Wang, P. et al. Re-creation of a key step in the evolutionary switch from C₃ to C₄ leaf anatomy. *Curr Biol* 27 (2017) : 3278.
- 24) Kentaro Takahara et al., Metabolome and photochemical analysis of rice over-expressing Arabidopsis NAD kinase gene. *Plant Physiol* 152 (2010) : 1863.
- 25) Kristian Peters et al., Current challenges in plant eco-metabolomics. *Int J Mol Sci* 19 (2018) : 1385.
- 26) Ko Noguchi et al., Effects of elevated atmospheric CO₂ on respiratory rates in mature leaves of two rice cultivars grown at a free-air CO₂ enrichment site and analyses of the underlying mechanisms. *Plant Cell Physiol* 59 (2018) : 637.
- 27) Sonia Demasi et al., Latitude and altitude influence secondary metabolite production in peripheral alpine populations of the Mediterranean species *Lavandula angustifolia* Mill. *Front Plant Sci* 9 (2018) : 983.
- 28) Tomokazu Shirai et al., Precise metabolic flux analysis of coryneform bacteria by gas chromatography-mass spectrometry and verification by nuclear magnetic resonance. *J Biosci Bioeng* 102 (2006) : 413.

- 29) 清水浩他、メタボロームデータを用いた代謝フラックス解析。メタボロミクスの先端技術と応用、東京、シーエムシー出版、(2013)。
- 30) Noel Ellis et al., NMR metabolomics defining genetic variation in pea seed metabolites. *Front Plant Sci* 9 (2018) :1022.
- 31) Metabolomics Society Home Page, <http://metabolomicssociety.org/>
- 32) 永野惇, 工藤洋. 野外の環境における生物の環境応答の理解にむけて: トランスクリプトームデータと気象データの統合 Integration of transcriptomics and meteorology. 領域融合レビュー. 2014;3 (e009) :1.
- 33) Hendrik Poorter et al., Pampered inside, pestered outside? Differences and similarities between plants growing in controlled conditions and in the field. *New Phytol* 212 (2016) : 838.
- 34) Dean P Holzworth et al., APSIM – Evolution towards a new generation of agricultural systems simulation. *Environ Model Softw* 62 (2014) : 327.
- 35) Atsushi J Nagano et al., Deciphering and prediction of transcriptome dynamics under fluctuating field conditions. *Cell* 151 (2012) : 1358.
- 36) Aravind Subramanian et al., A next generation connectivity map: L1000 platform and the first 1,000,000 profiles. *Cell* 171 (2017) : 1437.
- 37) Anne Plessis et al., Multiple abiotic stimuli are integrated in the regulation of rice gene expression under field conditions. *Elife* 4 (2015) : e08411.
- 38) 篠崎和子 他、【特集】環境ストレス耐性作物の開発に向けて。月刊バイオインダストリー 32 (2015) .
- 39) Jindong Sun et al., FACE-ing the global change: Opportunities for improvement in photosynthetic radiation use efficiency and crop yield. *Plant Sci* 177 (2009) : 511.
- 40) Xiaofeng S Yang et al., Gene expression biomarkers provide sensitive indicators of in planta nitrogen status in maize. *Plant Physiol* 157 (2011) : 1841.
- 41) Sebastian Kuhlger et al., MultispeQ Beta: a tool for large-scale plant phenotyping connected to the open PhotosynQ network. *Royal Society Open Sci* 3 (2016) : 160592.
- 42) Mark Stitt et al., Arabidopsis and primary photosynthetic metabolism - more than the icing on the cake. *Plant J* 61 (2010) : 1067.
- 43) Xinyou Yin and Paul C Struik, Can increased leaf photosynthesis be converted into higher crop mass production? A simulation study for rice using the crop model GECROS. *J Exp Bot* 68 (2017) : 2345.
- 44) Andrew J Simkin et al., Overexpression of the RieskeFeS protein increases electron transport rates and biomass yield. *Plant Phys* 175 (2017) : 134.
- 45) Yan Li et al., Rice Functional genomics research: Past decade and future. *Mol Plant* 11, 359-380 (2018) .

2.4.3 水産

(1) 研究開発領域の定義

天然水産資源の保全と維持、また、持続可能な食料生産の重要性から、漁獲から養殖へのシフトは世界的な大きな潮流である。従って、本項では、効率的で持続可能な養殖生産技術の確立において重要な研究開発領域として、品種改良、養魚飼料開発および寄生虫・魚病対策を中心にその現状と課題、将来展望を概説する。

(2) キーワード

選抜育種、ゲノム育種、ゲノム編集、ニュートリゲノミクス、飼餌料代替材料、寄生虫ワクチン、魚病対策、多価不飽和脂肪酸、代理親魚、不妊魚

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

近年、水産物消費量は全世界的に急速に増加しており、水産物が世界の動物性タンパク質源の16%を担うに至っている。全世界での一人当たりの水産物消費量は過去半世紀で2倍になり、特に新興国での伸びが極めて大きい。このような一人当たりの消費増加と人口の増加が相まって、世界全体の水産物消費量は過去半世紀で5倍に上昇した。一方、我が国では、水産物は動物性タンパク質の40%を担っているうえ、嗜好品としても極めて重要な食材である。

世界の天然水産資源のうち、31%はすでに過剰に利用されており、58%は利用可能枠の上限まで漁獲されていることが明らかになっている。すなわち、両者の合計である89%に相当する水産資源はこれ以上利用できないばかりか、現状の漁獲強度を維持した場合、当該水産資源が崩壊することも危惧されている¹⁾。このような状況下において、漁獲から養殖へのシフトは世界的な大きな潮流である。実際に、世界の養殖生産量は過去30年で急増しており、2015年には、ついに水産物の全生産量の53%にまで達した。一方、我が国の養殖生産量は年間約110万トンと世界の養殖生産量の1%程度に過ぎないうえ、国内の沿岸における養殖適地はすでに飽和しており、少なくとも大きな技術革新がない限り、沖合域での養殖の試みもあるものの、今後大幅に養殖面積が拡大することは期待できない。このような現状下で、日本が養殖生産量、生産額を増加させていくためには、従来の経験ベースの養殖業のノウハウに加え、サイエンスベースの新たな技術開発が不可欠である。また、既存の養殖業では、排泄物に由来するN,Pの放出量も多いうえ、養殖魚の逃亡による天然魚の遺伝的攪乱といった問題も危惧されており、持続的養殖を展開していくうえでも新たなテクノロジーの開発は重要である。

[研究開発の動向]

養殖生産技術に関係する研究には様々なものがあり、全ての分野の開発動向を述べることは困難であるため、特に重要であると考えられる3つのテーマ、すなわち、【1. 育種】、【2. 飼餌料・代替飼料】、【3. 寄生虫・魚病対策】にしばって述べる。

【1. 育種】

● 古典的な選抜育種

品種改良は、養殖生産効率を高めるために特に重要である。養殖生産に用いる稚魚（以下、種苗）には、天然種苗と人工種苗があり、海水魚養殖においては、ブリ、カンパチ、クロマグロなどの養殖では主に天然種苗を用いている。天然種苗を用いた養殖では、ブリのように比較的種苗の漁獲が安定している魚種を除いては、クロマグロのように種苗供給が不安定であったり、天然資源の減少が問題となったりする。一方、マダイ、ギンザケ、シマアジ、トラフグ、ヒラメなどの完全養殖技術に基づく人工種苗を用いた養殖では、安定供給や天然資源に影響しないという利点の他に、品種改良が可能となるという大きなメリットがある。近畿大学では1960年代の前半からマダイの選抜育種（集団選抜）に取り組み、成長の速い養殖用品種を作出している²⁾。この品種では商品サイズの1 kgにまで成長するのに必要な養殖期間が天然種苗では約3年かかるのに対して、1年半と約半分の期間に短縮されている。海外ではノルウェー³⁾やカナダ⁴⁾が国家プロジェクトとして大西洋サケの品種改良に取り組み、大西洋サケでは家系選抜という方法で成長速度が約2倍、飼料効率を約2割向上させることに成功している。養殖大西洋サケの生産量は、ノルウェーのみでも100万トンに達している（この値はわが国の全養殖生産量に匹敵する）。これらの選抜育種には長い時間がかかっているが、その効果が高いのでいずれも産業化されて実用品種として利用されている。

● ゲノム情報を利用する育種

選抜育種に要する期間を短縮するための方法として、近年急速に大きく発展した次世代シーケンサーを用いたゲノム解析情報に基づく育種が注目されるようになった⁵⁾。次世代シーケンサーを用いたゲノム解析情報の利用が可能になるまでは、マイクロサテライト配列と呼ばれるCACACAといった2・4塩基などの繰返し配列の反復回数の多形性に基づいて連鎖地図作成が行われてきた。ゲノムデータベースが公表されている魚種では比較的容易にマイクロサテライトマーカーを得ることができるが、それができない魚種ではマーカーセットの取得から行わなければならない、多型性は高いマーカーではあるものの時間とコストがかかるものであった。

一方、畜産分野で広く用いられてきたBest Linear Unbiased Prediction (BLUP) 法も2000年前後から水産物の育種にも応用されるようになってきたが、この方法には家系記録が必要であるため、パナメイエビ等、その応用は限定的である。

有用魚介類では、2002年に、比較ゲノミクス研究のために、ゲノムサイズが小さいトラフグのゲノムが全ゲノムショットガン法によって解読された⁶⁾。その後、大西洋ダラ、ニジマス、大西洋サケ、カラアカシタビラメ、ティラピア、ヨーロッパスズキのゲノムが解読され公開されている⁵⁾。これらの研究はすべて海外で行われたものである。わが国ではクロマグロゲノムが水産総合研究センターを中心とするグループによって解読された⁵⁾。現在も、新たなゲノムプロジェクトが各国で進められており、近い将来ゲノム情報はさらに充実すると予想される。言うまでもなくこれらの情報は水産生物学、水産学のあらゆる領域でその利用が開始されており、今後の養殖産業への利用が期待される。

次世代シーケンサーの登場で複数個体のゲノム配列が利用できるようになり、一塩基多型 (SNP) マーカーがマイクロサテライトよりもより迅速で正確な遺伝子型判別が可能なものとして、魚類でも利用されるようになった。生物種集団のゲノム中に1塩基の変異が認められ、

その頻度が1%を越えるときにその祖先型と変異型を SNP という。この SNP の遺伝子型判定のコストは、解析対象となる遺伝子座が 3000 個程度に増えるとマイクロサテライトよりも安くなる。ゲノム育種を実施するためには、ゲノム全体に幅広く、しかもまんべんなく高精度に存在するマーカーを得ることが望ましく、数万から数十万以上のマーカーを得るのが望ましいとされている。近年では、SNP 情報を駆使し全ゲノム関連解析 (GWAS) も水産分野で利用されるようになってきた。大西洋サケにおいて本法を駆使することで成熟年齢に関わる遺伝子が同定されている⁷⁾。また、ブリでは百万以上の SNP マーカーが得られている。

ゲノム育種 (ゲノミックセレクション) では、SNP マーカーセットが得られると、連鎖地図の作成、対象となる表現型 (形質) と関連する SNP の同定を経て、SNP 遺伝子型データを用いた個体の育種価の予測を行う。その予測に基づいて親個体を選抜すれば、より短期間で効率的な品種改良が可能となる。これら一連のゲノムベースの育種はノルウェーにおける大西洋サケに関する研究が主導してきた感が強いが、最近、我が国においてもギンザケの成長に関するゲノミックセレクションの成功例が報告されている⁸⁾。

● ゲノム編集

遺伝子組換え食品の社会的受容が進まない中で、ゲノム編集という画期的な技術が登場した。ゲノム編集そのものについては、ここでは詳細は省略し、その養殖魚への応用について述べる。2012 年に最初に報告されたより簡単でより低コストなゲノム編集技術である CRISPR/Cas9 システムの魚類における利用は、モデル生物であるゼブラフィッシュ⁹⁾ やメダカ¹⁰⁾ でいち早く報告されたが、その後、大西洋サケ、マダイ、トラフグ、クロマグロなどの養殖対象魚においてもすぐにその応用に関する研究が開始され、2014 年には大西洋サケでの利用が報告された¹¹⁾。また、ミオスタチン遺伝子の機能を完全に欠損し、筋肉量 (可食部量) が大きく増大したマダイが得られている¹²⁾。このマダイは 2018 年 8 月現在、第 3 世代が得られており、量産化が可能な段階まで進んでいる。ゲノム編集は基本的に種を選ばない技法であるため、トラフグやクロマグロでも同様の結果が得られると考えられる。海外ではミオスタチンをターゲットにしたゲノム編集が、中国でコイ¹³⁾、アメリカとエジプトの共同研究でアメリカナマズ¹⁴⁾ を用いて行われている。また、dead end 遺伝子のノックアウトによる不妊化がニジマスで報告されている。ゲノム編集は従来の技術と比較して極めて効率の良い品種改良の手法であるが、今後、わが国においてこの技術を実用化するためには、成長評価や飼料効率などの養殖魚としての特性評価だけでなく、安全性に関する情報の収集や、環境への影響調査、法整備など様々なステップが必要である。

【2. 飼餌料・代替飼料】

養殖においては、飼餌料の開発・改良は重要な課題である。魚類は炭水化物の要求が極めて低いことがよく知られており、栄養要求としては、ミネラルに加え、アミノ酸と脂肪酸要求が重要となる。従来、養殖魚を対象とした栄養飼料学は実験魚に異なる組成の飼餌料を与え、その生残率や成長を評価することで、栄養要求を明らかにするという手法が長年用いられ、現在も主流である。しかし、近年各種アミノ酸と脂肪酸、さらには一部のミネラル類の代謝系が明らかにされつつあり、ゲノム情報の充実と相まって、上述の飼育試験を行わなくても新規の養殖対象魚種の栄養要求をある程度予測することが可能になっている。最近では、塩分濃度や水

温、さらには給餌履歴に応じて各種代謝酵素の発現が変化することも明らかになっており、飼育環境ごとに最適な飼餌料の開発もより効率的に進めることが可能になりつつある。また、各種飼餌料を給餌した際に個体の遺伝子発現にどのような変化が生じるかを知るニュートリゲノミクスが進展しており、ここから得られた基盤データは将来的にはより高性能な飼餌料の開発には欠かせないものになると期待される。

● 魚粉、魚油の代替材料

魚粉は、タンパク質含量が高く、必須アミノ酸も量的および質的に魚類の要求を充たすとともに、不消化成分が少なく、抗栄養因子の問題もないことから、特に肉食性の強い養殖魚種が多いわが国の海水魚養殖においては、配合飼料の主要な原料として使用されてきた¹⁵⁾。魚粉の生産および供給は、原料魚の資源量の変動や漁獲量に左右され、また近年の世界的な魚粉需要拡大による価格の高騰が、わが国の養殖経営を圧迫する大きな要因となっている。そこで、高品質な養魚飼料の安定供給を図る対策として、魚粉に代わるタンパク質源の探索が、世界各国で行われてきた。わが国の海水魚養殖では、かつては安価で大量に漁獲されていたマイワシなどの生餌が用いられていたために配合飼料の開発や普及が遅れていたが、1990年以降に二軸エクストルーダーを利用した配合飼料の製造方法が大きく進歩して、配合飼料の普及が進むとともに、魚粉代替源の探索に関する研究も盛んになった。例えば、わが国では特に海水養殖魚のタンパク質要求が高いことなどから、大豆粕はほとんどの飼料に配合されるようになってはいるものの、その利用は限定的である。

代替材料探索の一連の研究開発の結果、多くの肉食性海産魚においてもその飼料原料の少なくとも一部のアミノ酸源は植物性に、同様に一部の魚油は植物油に代替することが可能になっている^{16,17)}。また飼料設計の際に律速になる栄養素が明らかな場合（ブリにおけるタウリンのような）、植物性原料に不足分の栄養素を添加することでコスト面の問題も解決されている。さらに、近年はアミノ酸源として昆虫のミールを用いる研究も各国で行われている¹⁸⁾。昆虫ミールはアミノ酸源としては優秀であるが、供給量、コスト的に魚粉の代替になりうるかが今後の課題であろう。いずれにせよ、原料の確保という観点から考えると、その多様化は望ましい方向性であり、フェザーミール等の畜産副産物の有効利用も含め、多様な原材料の利用は重要な研究課題である。

一方、脂肪酸源としては、多くの養殖対象海産魚は長鎖多価不飽和脂肪酸を必須脂肪酸として要求するため、脂肪酸源の一部を植物性原料に代替することは可能であるが、程度の差こそあれ、いずれの魚種においてもある程度の魚油の使用は必須である。そこで、近年、遺伝子組み換え植物を用いることで、従来は不可能であった植物に長鎖多価不飽和脂肪酸を生産させるという研究も盛んになっている。これらの長鎖多価不飽和脂肪酸生産はそのコストが魚油よりも安くなければ産業応用は困難であると考えられ、その適切なホストの探索が行われてきた。近年になって、遺伝子組み換えカメリナ（和名：アマナズナ、アブラナの近縁種）は高レベルでDHAの生産が可能であることが報告されている¹⁹⁾。カメリナ油の生産は方法論的にも既存の植物油生産のシステムをそのまま利用できるため、コストの障壁（DHA高生産が期待されている多くの微細藻類は、生産コスト的に飼餌料利用が可能なコストに至っていない）も乗り越えられることが期待される。

【3. 魚病・寄生虫対策】

● ウィルス・細菌性疾病への対策

1990年代からマイクロサテライトマーカーを用いた遺伝的地図の作製が進み、量的形質遺伝子座（QTL）解析により、ニジマスの伝染性腭臓壊死症の耐病性遺伝子座の同定がなされて以降、前述の大西洋サケ、ニジマス、ヒラメなどで各種ウィルス病の耐性遺伝子座が同定されている。特にヒラメのリンホシスティス病耐性系統はマーカー選抜育種（MAS）によって作出され、現在その種苗が市販されるに至っている²⁰⁾。

魚類の個別の免疫学、比較免疫学に関しては、極めて速い速度で研究が進展している。ゲノム情報の利用が進み、例えば大西洋ダラの研究ではCD4、MHCclass2が存在せず、魚類の免疫系は哺乳動物とは異なることが証明された²¹⁾。2010年には新規のイムノグロブリンとしてIgTが魚類から同定され、この分子が腸管や体表での粘液における免疫に重要な役割を果たしていることが示唆されている²²⁾。従来、魚類ではワクチン投与後に血中の抗体価が上昇しないにもかかわらず、その免疫効果が認められる現象が多く知られてきたが、このような魚類特有の現象を理解し、効果的なワクチンを生産していくうえでも、基礎的な免疫学的知見は重要である。

一方、養殖業への応用を前提とした技術開発に関しては、新規の疾病の同定やその治療法の構築、さらにはワクチン開発が中心である。わが国の養殖においてはその対象種が多岐にわたるうえ、感染症の種類も膨大である。そのため、個別の感染症に対応するとなるとワクチンの開発コスト（水産用医薬品としての承認を得るためのコストも含め）がかかりすぎ、利益が得られないため市販化にたどり着けないという問題があった。このような場合、研究レベルでは有効なワクチンが開発されていても、実際に市販には至らないというケースが多く存在した。この問題を克服するために、DNAワクチンを実用化していこうという動きもみられる²³⁾。本ワクチンはその生産コストが安いという、多価ワクチンの生産も容易であるというメリットを兼ね備えている。本技法は1990年代から研究はされていたものの、産業利用された事例はカナダにおけるサケ科魚類の感染性造血器壊死症のみである。近年になってサケのアルファウイルス（SAV）のDNAワクチンがEUに承認されたが、現時点ではその商業利用には至っていない。農水省はDNAワクチンの接種動物はカルタヘナ法の規制の対象とはならないと判断しており、今後はこの観点からもDNAワクチンの産業利用が進むものと予想される。

● 寄生虫症対策

古くから現在まで長きにわたり、寄生虫による魚病被害は大きな問題である²⁴⁾。例えば、単生虫病のハダムシ症は、ブリの小割式網イケス養殖が始まってから現在まで、ブリ養殖において最も大きな被害をもたらしている寄生虫病である²⁵⁾。当初はブリ属のブリ、カンパチおよびヒラマサにのみ寄生するものであったが、1990年代に入るとブリ属の他にヒラメ、トラフグ、マダイなどにも寄生する別種が出現し、ハダムシ症はほとんどの海水養殖魚が罹病して大きな被害をもたらす疾病となった。魚体に寄生したハダムシは淡水浴あるいは過酸化水素製剤浴によって駆除、死滅させることが可能であるが、イケス内の全ての魚を処理するためには大きな労力が必要である。さらに、魚体の表面に寄生したハダムシの成虫は数分毎に産卵し、その虫卵はフィラメント状の付属物によってイケス網に絡まり、やがて孵化して幼生が魚に寄生する。このようにハダムシの生活史がイケス内で完結して異常な速度で増殖することから、淡水浴等

による駆除に加えて、イケス網の交換も必要となり、海水魚養殖において大きな給餌不足の原因や大きな作業負担となっている。経口投与によってハダムシを駆除する薬剤は市販されているものの、その薬剤を混合した飼料を魚は嫌う傾向があり、効果的な対策とはなっていない。

粘液胞子虫の寄生による疾病も長年に亘って大きな問題となっている。海水魚の体側筋に寄生して無数のシストを形成したり筋肉融解を引き起こしたりするものや、ブリ属に寄生して脊椎骨の側弯症を引き起こすものの他に、筋肉に粘液胞子虫 *Kudoa septeempunctata* が寄生したヒラメを生食することによってヒトが食中毒を起こすことが報告され²⁶⁾、その影響は魚だけでなく人間にも広がっている。微胞子虫の寄生によるべこ病は、以前からブリ属やマダイで知られていたが、かつては稚魚期のみの寄生で成魚では消失して被害がないものと考えられていたが、近年成魚でもそのシストが残存している場合があり、商品価値を著しく低下させるために問題となっている。これらの他にも白点病やエラムシなど寄生虫症の被害は古くから現在まで継続している。寄生虫は有効な薬剤が少ないことや、ワクチンによる予防が困難であることなど、その対策が難しい。生活史の解明に関する研究が進められているが、それらを予防に結びつける新しい発想の研究が必要である。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

● 世代交代の加速

マダイなど多くの海水養殖魚では、成熟するまでに2年以上の期間を要するため、品種改良の効果が得られるまでに時間がかかるという問題があったが、早期成熟が実現すればその問題の解決策の一つとなりうる。メダカにおいて、*foxl3* が生殖細胞において精子を形成するか卵を形成するかを決めており、*foxl3* 遺伝子をノックアウトすることにより、雌個体の卵巣において通常の成熟時期よりも早い発育段階で機能的な精子を作ることが明らかにされた²⁷⁾。この現象をマダイやトラフグで早期成熟に利用しようとする研究が進められている。このように特定の遺伝子のユニークな機能が明らかになると、その機能をゲノム編集技術により品種改良へと応用する展開が増えることが予想される。

世代交代を加速させる技術としては、代理親魚を利用する方法がある。これは、比較的大型の目的種の卵や精子を、より短期間で成熟する小型の代理親魚に生産させる技術で、最初にニジマスの卵や精子を生産するヤマメが作出された²⁸⁾。その後本法を用いてトラフグ、ブリ、ニベ、ティラピアなどの配偶子生産が可能になっている。また、類似の技術はゼブラフィッシュやペヘレイでも開発されている。実際に本技法を利用することでトラフグの卵や精子の生産期間を本来の成熟期間の半分程度にまで短縮することに成功した例もある²⁹⁾。

● 不妊魚の作出 — 品種の権利 —

種苗法は植物の品種にしか適用されないため、魚類で優良品種の作出に成功した場合品種の権利を保護することが難しい。この点は海外へと優良種苗を輸出する際には大きな障害になりうるため、優良形質を備えた種苗は、販売前に不妊化処理を施す戦略が重要である。実際、ニジマスを始めとするサケ科魚類では三倍体処理は有効な不妊化法であり、米国で市販されているニジマス種苗のほとんどは不妊化を期待して三倍体化処理されているが、その不妊化率は100%には至らないことが多い。さらに、他の魚類ではその生残率や三倍体化率が低い

ことが知られており、より確実な不妊化法が求められている。2015年に *in vivo morpholino oligonucleotides* 溶液への受精卵の浸漬により、*dead end*（生殖細胞の特徴維持に必須の遺伝子）をノックダウンすると、効率的に不妊魚が作成できることがゼブラフィッシュで報告された³⁰⁾。従来検討されてきたトランスジーンを用いる方法や化学薬品を用いる方法に比べ、その処理の容易さや効率の点、さらに GM とはならない点から注目を集めている。しかし現在のところ、他種への応用はサケ科魚類での部分的な成功にとどまっている。一方、我が国では前述の代理親魚を利用した不妊魚の大量生産法が考案され、その効果がメダカで立証されている³¹⁾。本法ではまず生殖腺刺激ホルモンの受容体（生殖腺の体細胞で機能する）をノックアウトすることで不妊魚を作成する。この遺伝的な不妊魚は次世代生産が不可能であるが、これらの個体の生殖細胞は正常に発生するため、この生殖細胞を単離し、正常な生殖腺刺激ホルモン受容体を保持する代理親魚に移植すると、親魚の雌雄を交配するだけで、次世代には不妊魚のみが大量生産できる。この方法は一旦代理親魚を作成すれば、これらの個体が寿命を迎えるまでの期間、不妊魚を繰り返し大量生産できるというメリットがある。将来的にはゲノム情報を駆使した育種法と世代の短い代理親魚を組み合わせることで優良品種を短期間で構築し、これを不妊化してから出荷する、というシステムが理想的な種苗の生産形態になる可能性がある。

● 寄生虫対策

マイクロサテライトマーカーを用いた解析によって、寄生虫耐性に関与する遺伝子マーカーは過去に同定済みであったが、最近、上述のようにゲノム解析情報を用いた詳細な連鎖地図作成および関連するマーカー探索が行われた結果、寄生虫耐性に関与する遺伝子が同定された。これによって寄生虫の寄生とそれを魚が防御する機構が明らかとなり、根本的な寄生防除技術の開発へと展開する可能性がある。このような事例は今後増加すると考えられ、新たな疾病対策の開発が進むと考えられる。また、最近、寄生虫（スクーチカ）の培養に成功し、ワクチンが開発されつつある（特許 5598820）。これは長年の問題であった寄生虫対策の新しい展開であり、今後の技術開発が期待される。

● ニュートリショナルプログラミングと代替飼料

ニュートリゲノミクス研究の活発化は上記のとおりであるが、近年、ニュートリショナルプログラミングと呼ばれる研究が注目されている。これは稚魚期に特定の栄養素を欠乏した飼料で飼育すると（プログラミング）、その後に正常な飼料に戻して飼育を継続した場合でも、稚魚期に不足していた特定の栄養素の合成系が活性化され続けるという現象である。例えば DHA 欠乏飼料で飼育をしたサケでは、DHA 合成にかかわる各種遺伝子群の発現が成魚になった段階でも活性化されており、植物油のみを添加した状態であっても DHA 合成能が通常の個体より高まることが報告されている³²⁾。このような性質を養殖業に利用するには、そもそも DHA 合成能を保持している魚種でないとその効果を期待できないが、この例にあるようなサケ科魚類の養殖では魚油の使用量を低減させることが可能になると期待されており、今後の展開が注目される。

また、品種改良によって低魚粉飼料でも良く育つ魚品種を作出する研究が行われており²²⁾、今後は上述のゲノム育種の応用による低魚粉飼料の利用性の改善や、微生物による飼料原料の生産など、魚粉不足の問題の根本的な解決に向けたブレイクスルーが期待される。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

- 近畿大学水産研究所が「21 世紀 COE プログラム」で「クロマグロ等の魚類養殖産業支援型研究拠点」に選定され、2003～2007 年までプログラムが実施された。また、引き続き、「グローバル COE」の拠点に選ばれ、「クロマグロなどの養殖科学の国際教育研究拠点」プログラムが 2009～2013 年まで実施された。
- 水産研究・教育機構の中央水産研究所が主体となって、クロマグロの全ゲノム解読を行った（論文発表 2013 年）。
- 文科省の国家基幹研究開発推進事業として「海洋生物資源確保技術高度化」プログラムが平成 23 年度より開始され、年間約 1 億円の予算がついている。代理親魚などの世代交代加速研究はこのプログラムによって支援されている。
- ノルウェーでは「大規模水圏養殖研究プログラム（HAVBRUK2）」が 2016 年～2025 年の予定で実施されており、年額約 15 億円を予定している。プログラムは基礎研究から産業での応用、社会的課題までを一括して含む大規模なものとなっている。前身の HAVBRUK プログラムは 2006～2015 年にわたって実施され、この時は年額 20 億円が投入された。
- 中国で、ゲノミクススペースの研究を国家主導で集約的に進めるプロジェクトが進行中である（Aquatic 10-100-1,000 Genomics Program）。このプロジェクトでは 10 種類の養殖魚をゲノム育種し、100 種類の魚種で全ゲノムを解読し、1,000 種類の魚種でトランスクリプトームデータを取得することを目指している。

(5) 科学技術的課題

● ゲノム編集

ゲノム編集された魚の扱いに関しては現在検討されているところであるが、遺伝子組換え生物であるとして扱うことになれば、現行の「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（カルタヘナ法）」に従い、適切な拡散防止措置のもとで飼育する必要がある。この場合には、養殖生産規模としては限定的となるが、配偶子を含めて拡散を防止するルールに従うため、現在の飼育技術および施設での対応となる。遺伝子組換え生物として扱わないことになれば、その飼育施設や方法については新たなルール作りが行われることが予想される。ゲノム編集等の遺伝子操作された魚が、子孫を残せないようにする技術が確立すれば、その規制を最小限にできる可能性がある。

● 世代交代の加速

育種を加速するためには、世代時間の短縮は極めて重要な課題である。すでに代理親魚を用いた世代進行の加速は概説済みであるが、今後はこの代理親魚の成熟までに要する期間をさらに縮めることも望まれる。代理親魚そのものは、あくまでも食用魚の卵、精子生産のために特化した個体であり、この個体そのものは食用には使用しない。したがって、これらの個体の成熟誘導のために外来遺伝子を導入したり、外因性のホルモン等を積極的に投与することで成熟を制御していくことも今後の重要な課題であろう。また、近年哺乳動物の研究分野では *in vitro* で卵や精子を生産するという試みに成功しており³³⁾、このような戦略も世代の加速のためには有効な策になりうる。

● ニュートリショナルプログラミング

前述のニュートリショナルプログラミングは基礎栄養学的にも、養殖学的にも極めて興味深い研究分野であるが、プログラミングを稚魚、幼魚に対してではなく、親魚に対して施し、その効果が次世代で得られるのであれば、その応用性は飛躍的に高まると期待できる。すなわち、親世代にプログラミングされたエピジェネティックな修飾が次世代へと伝達することで、新たな養殖技術の開発も可能になると期待される。

● 新規養殖魚種

新規養殖魚種の開発も古くて新しい課題である。わが国の食文化は極めて保守的であるために、食習慣のない魚種は、たとえその肉質が良くても高値で取引されることは少ない。このような魚種の多くは供給が不安定なうえ、その時期的制約が多いことが常である。しかし、養殖魚は周年にわたり安定供給が可能であることから、従来の食習慣にとらわれることなく新たな養殖魚種の開発も重要な研究課題である。今後、人工種苗を用いた養殖を進めていくにあたり、従来の固定概念にとらわれず、より高付加価値が期待される代替魚種への転換を図ること、さらにはそのための生物学的基盤研究や養殖応用を目指した技術開発を進めていくことも重要である。

● 寄生虫対策

寄生虫対策では、上述の通り耐性遺伝子の同定や、寄生虫の培養からのワクチン開発といった研究が進んでおり、それらのさらなる発展が期待される。しかし、寄生メカニズムや寄生虫そのものの生活環が不明である寄生虫が多く、そのような寄生虫の培養や飼育は非常に難しい。新しい技術を利用した対策の検討をすすめながら、生活環の解明などの地道な研究の重要性も認識すべきである。

(6) その他の課題

ゲノム編集のような新しい遺伝子操作技術の場合、国内でも海外でも、その扱いに関する法整備が、科学の現場の実情に追いついていない。研究段階から実用化されて食卓へのぼることまでを考えると、文部科学省、環境省、農林水産省（水産庁）、厚生労働省など複数の省庁での審議と法整備が必要であり、国際競争力の低下につながらないように、複数の省庁で同時に審議を進めることが重要である。

次世代シーケンサーの登場で比較的容易に膨大なゲノム解析データを得られるようになった。魚類の遺伝子解析に関わる研究者の多くは生物学あるいは化学をベースにしており、膨大なデータを処理するバイオインフォマティクスを得意とする研究者は少ない。生物系の研究者でデータ処理にも通じた研究者の育成が急務である。それに加えて魚類の飼育と遺伝子操作、さらに遺伝子解析の全てをできる研究者を育成することは極めて困難であり、生物や化学だけでなく、物理や数学といった異分野の研究者の連携が望まれる。

近年、研究者と実際の現場とが解離しているように感じられる。研究者は研究資金獲得においても論文を書くためにも「新奇性」が求められるが、養殖対象となる種を用いた論文はモデル生物で行われた実験の追認とみなされることが多く、新奇性が低いと判断されがちである。そのため、より多くの研究者が、産業用の養殖魚種ではなく、モデル生物を用いる研究へとシ

フトしていく傾向があると考えられる。論文数や競争的資金の獲得だけでなく、産業への貢献度についても、十分な重要性をもって評価できるような体制作りが必要である。また、新たな養殖技術をサイエンスベースで開発していくために、今最も必要とされているものは基礎と応用の両者を理解し、橋渡しとなる人材であろう。この20～30年の間に養殖学研究は極めて細分化し、研究者の分子生物学志向が大きく進んだ。その結果、現場の課題を抽出、解決できる研究者がアカデミアから減少している。本分野で我が国が世界をリードしていくためには、最新の分子、細胞生物学・生化学と現場の養殖学を高次元で統合できる人材を教育、輩出していくことが不可欠である。これを実現するためには産官学が連携した長期的な人材養成システムが必要であろう。本報告書でも繰り返し述べてきたように養殖対象魚種はその世代期間が長いこと、従来の競争的資金の枠組みでは、魚類の世代をまたぐような研究にはなかなか着手できないという問題があった。今後は競争的資金の研究期間を弾力的に、必要に応じて長期化することも実用化を目指すうえでは重要である。

また、我が国で養殖業を営むためには区画漁業権が必要である。これが大資本の企業が本領域へと進出しづらかった原因でもある。大規模経営やある程度の資本力を持った企業が養殖業に参入することの重要性は、ノルウェーで1980年ころから養殖場の大規模化、自動化が飛躍的に進んだ事例を見れば明らかであろう。

最近、漁業の不振が続いている。温暖化による水温上昇や下水処理の高度化にともなう栄養塩量の変化など様々な要因が考えられるが、漁獲規制などの資源管理が適切に行われていないのもその要因の一つであると考えられる。漁業資源の適切な管理は、魚粉の確保にもつながる養殖業にとっても重要な課題である。この問題に対する学会・研究者からのアプローチが不足している。積極的な発言と行動が期待される。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	- 水産研究・教育機構がニホンウナギ種苗生産技術の開発を精力的に進めており、この分野では独走状態である。しかし、量産体制が整う状況には至っておらず、いまだ基礎研究段階にある。 - ゲノミックセレクションによる育種を成功した事例は多くはなく、我が国では東大の水産実験所のグループのみである。本法は、莫大なコストと飼育スペースが必要なため、今後の展開は、公的機関の支援方針に大きく依存するだろう。 - 代理親魚を用いた種々の研究は海洋大、北大水のグループが先駆的な研究を進めている。基盤技術を水産上有用種へと応用する試みも進んでいるほか、上述のように不妊魚生産や、世代の加速等、新たな応用事例が報告されている。 - 寄生虫の基礎研究では日本は世界のトップレベルと言える。
	応用研究・開発	◎	→	- ゲノム編集では、マダイ、トラフグで応用に向けた取り組みが進んでいる。養殖の歴史が長いので、飼育技術が高く、応用研究に有利である。 - 近大水産実験所のグループがクロマグロの人工種苗生産技術では世界的にも独走状態にある。種苗の質的改善も進んでおり、民間養殖場への導入も進んでいる。水産研究・教育機構も、陸上でのクロマグロ受精卵の供給体制の構築を目指しているが、莫大なランニングコストが必要であり、費用対効果が本システムの持続性のカギとなる。 - 海産魚の種苗生産技術に関しては、前述の近大水産実験所、各都道府県の水産試験場、水産研究・教育機構（特に旧日本栽培漁業協会）、民間の養殖関連企業による技術開発は世界的にも突出している。ただし、いずれも飼育担当者の技術に大きく依存したシステムであり、マニュアル化できる類の技術として構築されている魚種はその一部のみである。 - 海洋大のグループが東南アジア、中南米のエビ類養殖で大きな問題になっている EMS (early mortality syndrome) の検出、診断法を世界に先駆けて構築し、今では国際獣疫事務局 (OIE) のマニュアルとして利用されている。
米国	基礎研究	◎	→	- モデル生物であるゼブラフィッシュを用いた基礎研究が進んでいる。 - 太平洋サケ属魚類の増殖を目指した遺伝学、保全生物学に関しては、古くから先駆的な研究が進められている（ワシントン大、オレゴン州立大、NOAA 等）。 - 前述のように不妊養殖魚の作出の研究がメリーランド大学で進められている。本技術に関しては特許も抑えられており、本グループが国際的に優位な状況にあるが、養殖対象種では、この方法でも不妊率が 50-80% 程度であり、応用までには大きな技術的改良が必要であろう。 - サケゲノムプロジェクトは国際共同研究ではあったが、代表はカナダのサイモンフレイザー大学とビクトリア大学であった。
	応用研究・開発	△	→	- 成長ホルモン遺伝子を導入した遺伝子組換えサーモンが FDA に認可されるなど、進展しているが、海面の養殖はないことなどから応用はそれほど進んでいない。 - サケの資源管理、増殖事業に関しての生物学的基盤情報を利用した資源管理、放流方策が検討されている（各州の Game & Wildlife Dept 等）。 - 新魚種開発も行われているが、その実用化例はバナメイエビ（ホワイトシュリンプ）が筆頭である。本種はハワイ太平洋大学の海洋研究所が BLUP 法を用いた育種により高品質種苗を生産し、かつ SPF の状態で世界中のエビ養殖場に種苗を出荷している。各国で養殖されるバナメイエビのほとんどは本海洋研究所産である。 - カナダでは IHN（感染性造血器壊死症）に対する DNA ワクチンが実用化し、市販に至っている。

欧州	基礎研究	○	↑	・ゼブラフィッシュを用いた基礎研究がドイツなどで進んでいる。 ・ノルウェーは大西洋サケを用いた基礎研究では他国を圧倒している。 ・英国のスターリング大学を中心に欧州各国でニュートリショナルプログラミングの研究が始まっている。大西洋サケについては成魚でのDHA要求や各種脂肪酸代謝系遺伝子群の発現制御結果が報告されている。 ・大西洋クロマグロの人工種苗生産に関するEUのプロジェクトがSELFDOT・TRANSDOTTと2期続いたが、現在その後継プロジェクトは稼働していない模様。 ・養魚飼料の低魚粉化に関する技術が大きく進歩している。 ・スペインなどで寄生虫研究が盛んである。
	応用研究・開発	◎	↑	・基礎研究同様、ノルウェーのサーモン養殖技術の開発はすべての分野で先駆的である。特に養殖用の資材や、システム開発は他の追随を許さない状況にあり、養殖システムそのものを輸出している。 ・ノルウェーにおける大西洋タラの人工種苗生産～養殖技術は極めてシステムティックにその生産系が組まれており、技術者養成を重視してきた我が国の養殖技術とは異質である。 ・魚粉の代替として植物性原料を用いた飼料の開発が、各飼料メーカーを中心に進められている（ノルウェー・Skretting等）。 ・ノルウェーでの寄生虫対策に関する技術開発も進んでいる。特に、寄生虫食の魚種を用いた寄生虫の駆除は注目に値する。 ・地中海のヨーロッパヘダイおよびヨーロッパアンシーバス養殖が大きく発展しており、巨大な飼料メーカーが高い技術で養魚飼料を供給している。 ・スペインなどで寄生虫研究が盛んである。また、大西洋サケの体表に寄生する寄生虫を水中レーザーで駆除する技術が開発されている。 ・上述のようにEUではSAVに対するDNAワクチンをすでに承認しており、今後各国での個別審査如何では、産業レベルでの利用が始まるものと期待される。
中国	基礎研究	○	↑	・国家主導でゲノミクススペースの研究プロジェクト（Aquatic 10-100-1,000 Genomics Program）が進行中である³⁴⁾。
	応用研究・開発	△	↑	・最近の中国の養殖生産量は急増している。多くは国内消費中心と考えられる、コイ科魚類の養殖であるが、今後は海産魚の養殖量も増加すると考えられる。 ・コイのゲノム編集に関する報告があるが、どこまで応用されているか未知である。
韓国	基礎研究	△	↑	・水産技術院主導で100種程度の魚介類の全ゲノム解析が始まっている。 ・寄生虫に関する基礎研究も進んでいる。
	応用研究・開発	○	→	・海水魚ではヒラメ養殖が盛んであり、品種改良も進んでいると考えられる。ヒラメのMAS育種も進んでいる。

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

（8）参考文献

- 1) 水産白書 平成30年版 水産白書（東京 農林統計協会、2018）。
- 2) Oamu Murata al., Selective breeding for growth in red sea bream. *Fish. Sci.*, 62（1996）845
- 3) Hans Magnus Gjønnet al., Past, present, and future genetic improvement in salmon aquaculture. *ICES J Mar Sci* 54（1997）:1009

- 4) Friars GW et al., Applications of selection for multiple traits in cage-reared Atlantic salmon (*Salmo salar*) . *Aquaculture* 137 (1995) : 213.
- 5) 菊池 潔「水産育種におけるゲノム情報の利用」『水産遺伝育種学』中嶋正道、荒井克俊、岡本信明、谷口順彦編、(仙台、東北大学出版会 2017) pp. 187-211.
- 6) Samuel Aparicio et al., Whole-genome shotgun assembly and analysis of the genome of *Fugu rubripes*. *Science* 297 (2002) :1301.
- 7) Fernando Ayllon et al., The *vgl3* locus controls age at maturity in wild and domesticated atlantic salmon (*Salmo salar* L.) Males. *PLoS Genet* 11 (2015) :e1005628.
- 8) Sho Hosoya et al., Assessment of genetic diversity in Coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) populations with no family records using ddRAD-seq. *BMC Res Notes* 11 (2018) :548.
- 9) Woong Y Hwang et al., Efficient genome editing in zebrafish using a CRISPR-Cas system. *Nat Biotechnol.* 31 (2013) : 227.
- 10) Satoshi Ansai and Masato Kinoshita, Targeted mutagenesis using CRISPR/Cas system in medaka. *Biology Open* 3 (2014) : 362.
- 11) Rolf Brudvik Edvardsen et al., Targeted mutagenesis in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) using the CRISPR/Cas9 system induces complete knockout individuals in the F0 generation. *PLoS One* 9 (2014) e108622.
- 12) Kenta Kishimoto et al., Production of a breed of red sea bream *Pagrus major* with an increase of skeletal muscle mass and reduced body length by genome editing with CRISPR/Cas9. *Aquaculture* 495 (2018) : 415.
- 13) Zhaomin Zhong et al., Targeted disruption of *sp7* and *myostatin* with CRISPR-Cas9 results in severe bone defects and more muscular cells in common carp. *Sci Rep* 6 (2016) : 22953.
- 14) Karim Khalil et al., Generation of *myostatin* gene-edited channel catfish (*Ictalurus punctatus*) via zygote injection of CRISPR/Cas9 system. *Sci Rep* 7, (2017) : 7301.
- 15) 青木秀夫「代替原料の有効利用」『改訂 魚類の栄養と飼料』渡邊 武編、(東京、恒星社厚生閣 2009) pp. 358-381.
- 16) Ana Sanz et al., Protein nutrition in fish: protein/energy ratio and alternative protein sources to fish meal. *J Physiol Biochem* 56 (2000) :275.
- 17) Georgina Lenihan-Geels et al., Alternative sources of omega-3 fats: can we find a sustainable substitute for fish? *nutrients* 5 (2013) 5:1301.
- 18) Arnold van Huis A. Potential of insects as food and feed in assuring food security. *Ann Rev Entomol* 58 (2013) :563.
- 19) Monica B Betancor et al., An oil containing EPA and DHA from transgenic *Camelina sativa* to replace marine fish oil in feeds for Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) : Effects on intestinal transcriptome, histology, tissue fatty acid profiles and plasma biochemistry. *PLoS One* 12 (2017) :e0175415.
- 20) 坂本 崇 連鎖解析とマーカーアシスト選抜 水産遺伝育種学中嶋正道 他編、(仙台、東北大学出版会、2016) pp.119-133.
- 21) Bastiaan Star et al., The genome sequence of Atlantic cod reveals a unique immune system. *nature* 477 (2011) :207.
- 22) Yong-An Zhang et al., IgT, a primitive immunoglobulin class specialized in mucosal immunity. *Nat Immunol* 11 (2010) :827.
- 23) 中西 照幸, 松浦 雄太. 魚類疾病の現状と課題. 日獣会誌 69 (2016) : 27.

- 24) Kazuo Ogawa Diseases of cultured marine fishes caused by Platyhelminthes (Monogenea, Digenea, Cestoda) . *Parasitology* 142 (2015) : 178.
- 25) 小川和夫「単生虫病」『魚介類の感染症・寄生虫病』江草周三監修、(東京、恒星社厚生閣、2004) pp. 353-379。
- 26) Takao Kawai et al., Identification of *Kudoa septempunctata* as the causative agent of novel food poisoning outbreaks in Japan by consumption of *Paralichthys olivaceus* in raw fish. *Clin Infect Dis* 54 (2012) : 1046.
- 27) Toshiya Nishimura et al., foxl3 is a germ cell-intrinsic factor involved in sperm-egg fate decision in medaka. *Science* 349 (2015) : 328.
- 28) Tomoyuki Okutsu et al., Production of trout offspring from triploid salmon parents. *Science* 317 (2007) : 1517.
- 29) Goro Yoshizaki and Seunki Lee Production of live fish derived from frozen germ cells via germ cell transplantation. *Stem Cell Res* 29 (2018) : 103.
- 30) Ten-Tsao Wong and Yonathan Zohar Production of reproductively sterile fish by a non-transgenic gene silencing technology. *Sci Rep* 5 (2015) : 15822.
- 31) Kazue Nagasawa et al., Novel method for mass producing genetically sterile fish from surrogate broodstock via spermatogonial transplantation. *Biol Reprod* 100 (2019) : 535.
- 32) Michael Clarkson et al., Early nutritional intervention can improve utilisation of vegetable-based diets in diploid and triploid Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) . *Br J Nutr* 118 (2017) : 17.
- 33) Takeshi Yamamoto et al., Amago salmon *Oncorhynchus masou ishikawae* juveniles selectively bred for growth on a low fishmeal diet exhibit a good response to the low fishmeal diet due largely to an increased feed intake with a particular preference for the diet. *Aquaculture* 465 (2016) : 380.
- 34) Yingjie Liu et al., China is initiating the Aquatic 10-100-1,000 Genomics Program. *Sci China Life Sci* 60: (2017) : 329

2.4.4 畜産

(1) 研究開発領域の定義

高品質で効率的な畜産物の生産は、育種と生産技術の向上によって支えられてきた。そこで、本項目では、育種技術とその基盤となる生殖工学技術、および生産の持続性や環境負荷低減など新たな価値観に基づく生産技術開発を中心に取り上げる。

(2) キーワード

生殖工学、SNP 解析、ゲノム編集、成熟卵子産生、飼養学、代謝プログラミング、牛肉生産、SDGs、ESG 投資

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

高品質で効率的な畜産物の生産には、育種による品種改良が欠かせない。優良形質を持つ品種の作出は、我が国の畜産分野においても 19 世紀の昔から行われてきた形跡があるが、科学技術の発展に伴って、現代においてはゲノム情報を利用したより高効率な育種が進められている。牛などの大動物では、計画に従った交配を行うためには、人工授精、精液の凍結保存、性判別、体外受精、胚培養、胚移植などの生殖工学技術が不可欠であり、実際に、我が国では、乳牛や肉牛の 98% 以上は人工授精や胚移植により生産されている¹⁾。こうした技術は、畜産領域の発展に寄与するばかりでなく、医学領域へと応用されている重要な技術領域である。また、モデル動物を利用した研究からは、最先端の生殖工学の知見が日々蓄積している。実際の畜産の現場では、必ずしも全ての技術があらゆる動物種で実用段階にあるわけではなく、地道な応用研究が必要である。

生産技術の分野では、主として、動物の 2 次性徴以降の飼料の質や量の工夫による、成長の促進や肉質の改善が行われてきた。その結果、アメリカを中心として、日本でも草食動物に対して高カロリーの穀物飼料を大量に与えることで成長を加速化し、また、筋肉脂肪割合が高められた。この生産方法により、現状では、世界の穀物の約 3 割、トウモロコシの 7 割が家畜飼料として消費されている。日本では、輸入穀物飼料に過度に依存しており、また、家畜に付着した無駄な脂肪を、例えば肉牛では 1 頭から 200kg 以上の脂肪を捨てている（出荷時の肉牛の体重は 720kg 前後）。こうした現状は国際的な目標である SDGs に合致しているとは言い難く、ESG 投資というビジネスの視点からも望ましい状況にない。ウシは本来、草食動物であり、そのポテンシャルを牧草などの粗飼料で引き出す革新的な技術が確立されれば、穀物飼料の量を減らすことができ、SDGs にも貢献できると考えられる。この問題を解決する糸口として、近年、ヒトの疫学調査から得られた知見である、代謝プログラミングという概念を基盤する、牧草などの粗飼料を有効活用する肉牛の新しい生産技術が開発されつつある。我が国の農業・畜産分野が国内外で優位性を築く為には、超エリート家畜の効率的な育種、従来の生殖工学技術で生じている諸問題を解決する中長期的な対策、さらに、畜産分野を切り拓く最先端の生殖工学技術の創出、および SDGs や ESG 投資といった新しい価値観に基づく生産技術開発が必要である。

〔研究開発の動向〕

【育種】

家畜育種の流れは、乳用牛、肉用牛、豚、卵用鶏、および肉用鶏を主な対象とし、後代検定と量的形質遺伝子座 (Quantitative Trait Locus; QTL) 解析が併用されてきた。QTL 解析は 1990 年代後半からさかんに行われてきた方法で、連鎖解析のため親世代の遺伝子の交雑で F1 を産出し、F1 の雄とさらに別の雌の遺伝子の交雑により F2 世代を産生する。F2 世代で親の優れた形質を受け継いだ家畜と受け継がなかった家畜の DNA 配列を解析し、どの DNA 配列がどの量的形質 (優良形質) と関係しているかを解析していくものである。QTL は当初、責任遺伝子の絞り込みが困難であったことから、マイクロサテライトマーカーの多型などを利用して数十～数 Mb の解像度で量的形質との関係が評価されていた (7) ため、精度はさほど高くなかった。しかし、最近では、次世代シーケンサーの普及で高速なゲノム解析が可能となり、1 塩基解像度で全 DNA 配列の情報が得られるようになった。同時に、量的形質に関連する遺伝子の機能や 1 塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism; SNP) の情報も蓄積されてきたため、連鎖解析を行わずに量的形質を評価することができるようになってきた。また、SNP チップの開発により、より簡便に QTL 解析ができるようになった。SNP チップは QTL 解析ツールとして確立されつつあるが、今後は、信頼性の高い SNP やさらに優れた形質が表れる SNP など SNP の評価を進めて行く必要がある。

【生殖工学】

より高品質で均質なウシを生産する上で、精液の凍結、人工授精および受精卵移植などの技術はもはや不可欠な技術となっている。乳用牛や肉用牛では 50 年前から人工授精が普及し、近年では、X 染色体を持つ X 精子と Y 染色体をもつ Y 精子を選別・分取した精液も凍結・販売され既に実用化されている¹⁾。育種や人工授精、その他の技術が普及した結果、例えば、乳牛 1 頭あたりが 1 年間で生産する平均乳量は、1963 年当時 4,840 kg であったのに対し、30 年後の 1993 年には 9,276 kg とほぼ倍増している。特に精液の凍結保存はヒト不妊への応用もあり、既に十分確立した技術であるかの様に錯覚するが、実は豚では国内外を通じて長らく実用化できなかった。日本の大規模養豚場では人工授精が普及しているものの、凍結精液を用いると受胎率が低いことから、凍結精液ではなく希釈精液が利用されてきた。従来法では冷蔵保存精液の保存可能期間が短く、1 回受胎させる為に精液の注入を複数回行うなど、多大な労力が必要であったが、近年、これまでより簡便でかつ 80% の高受胎率を可能にし、一度の分娩で 10 頭以上誕生させることが可能な、精液の凍結・融解・保存方法が我が国の研究者によって開発された²⁾。今後は、牛凍結精液と同様に X 精子や Y 精子を選別・分取する技術の確立も期待される。このように、ある種の動物や家畜で既に確立している技術であっても、他の種で万能に利用できるわけではないので、必要に応じて動物種個々の生殖技術を確立することも実は革新的である。

【肉用和牛の生産】

日本で 1 年間に消費される牛肉約 85 万トンのうち、約 32 万トン (約 38%) が国産である。いわゆる和牛の生産量はそのうち 14 万トンであり (2016 年、農畜産業振興機構のデータより)、和牛の約 80% を占めるのが日本固有の品種である黒毛和種である。神戸牛や松坂牛といった

有名ブランド牛はこの中に含まれる。黒毛和種の名称は1944年に制定されたが、第二次世界大戦後、耕作などの役用牛としての利用が廃れたため、1950年代以降、肉用牛としての品種改良が進められた。黒毛和種から生産される牛肉は、世界に類を見ない高い脂肪交雑度（いわゆる霜降り肉）を誇り、高級牛肉として世界に認知されている（2016年輸出量は2055トン）。一方、近年では、繁殖基盤の弱体化に伴って肉用子牛の出荷頭数が減少し、肉用子牛の販売価格が高騰している。また、2006年以降は飼料用トウモロコシがバイオエタノール生産に利用されるようになって、配合飼料が高騰しており、日本における牛肉生産は苦境に立たされている。こうした背景で、肥育農家の収入を少しでも改善するため、農水省が中心となって、肉用牛の肥育期間を短縮することにより、生産コスト低下の試みが進められている。2014年までは、黒毛和種の平均出荷月齢は29ヵ月程度であったが、現在これは短縮傾向にあり、技術的には24ヵ月でも出荷が可能であるとする論文もある³⁾。早期出荷を目指す各種の試みの中で、子牛や肥育前期の飼養管理の重要性が指摘されつつある⁴⁾ 前述。

【医療用家畜の生産】

畜産物の利用以外で生産される家畜に医療用家畜がある。これまで、ヒトの疾患の発症機序解明や治療法開発などには、主に疾患モデルマウスや疾患モデルラットが利用されてきたが、マウスやラットで得られたデータはそのままではヒトには応用しえないことが多い。ブタは生理学的、解剖学的にマウスやラットよりもヒトに近いと、近年、基礎医学実験にブタが用いられるようになってきた。我が国では、2009年にトランスジェニック技術で糖尿病モデルブタが作製され⁵⁾、現在までに様々な研究で利用されるようになった。疾患モデルマウスを作成するには、胚性幹（Embryonic Stem; ES）細胞を利用するが、家畜ではキメラ形成能を有するES細胞株が存在せず、キメラ家畜から遺伝子改変家畜を誕生させるまでに膨大な時間と労力が必要である。そこで、遺伝子改変家畜を作成するには体細胞クローン技術が活用されている。遺伝子組換えやゲノム編集などにより、体細胞で標的遺伝子の機能を喪失させ、この体細胞核を受精卵に核移植することにより、遺伝子改変ブタを産生することができる。直近では、遺伝子改変と体細胞クローン技術により筋ジストロフィー症モデルブタなどが作製されている⁶⁾。一方、ヒト人工多能性幹（Induced Pluripotent Stem; iPS）細胞から分化した細胞や組織の機能を評価するため、あるいはヒトの臓器を育てるために、ヒト細胞が拒絶されない免疫疾患ブタが作製されている⁷⁾。さらに、臓器移植のドナーが慢性的に不足するなか、臓器移植を必要とする疾患に対して、国外では既に、ブタの臓器がヒトに移植された例もある。ブタ臓器をヒトに移植するには、移植臓器がヒトの免疫システムに拒絶されないこと、ブタが感染症に罹患していないこと、ブタゲノム内に存在するレトロウイルスがヒトの体内で活性化されないこと、などが必要である。そのため、近年は遺伝子組換えやゲノム編集により、ヒトの体内で拒絶反応が起きにくいブタ、ブタゲノム内に多く潜在するレトロウイルスを失活させたブタなどの開発が進められている^{8, 9)}。臓器移植用に、ヒトの補体反応を抑える目的で、1～3遺伝子を改変したブタは1990年後半から報告されている⁹⁾。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

【SNP チップ】

牛では 53,714 と 640,000 の SNP が搭載されたチップ、豚では 62,163 の SNP が搭載されたチップ、鶏で 1,800,000 の SNP が搭載されたチップがいずれも米国の Affymetrix 社から販売されている。こうしたチップを使って、日本国内でも農家に向けた委託解析サービスが提供されている。また、最近では、これまで遺伝率が低いとされてきた飼料効率、繁殖性（早期成熟、繁殖サイクルの短期化）各種疾病の罹患リスクなどに関する SNP 解析が注目されており、家畜の生産過程の効率化に主眼がおかれている。

【医療用ブタの生産】

2015 年に米国のハーバード大学の研究チームが、ブタの培養細胞を用いて 62 コピー存在する内在性レトロトランスポゾンにゲノム編集により不活性化させることに成功し¹⁰⁾、2017 年にはこの細胞から体細胞クローン技術を用いてブタを生産したと報告した¹¹⁾。今後は、ブタ臓器がヒトに移植された際、免疫反応や血液凝固を引き起こす原因となる遺伝子群の改変が期待される。この研究が注目されたのは、臓器移植用のブタの生産が現実的になりつつあるだけでなく、62 コピーものレトロトランスポゾンにゲノム編集で変異を生じさせたことにある。こうした研究は米国が世界をリードしているが、我が国でも研究機関、大学、ベンチャー企業あるいは民間企業を含め精力的に医療用家畜の開発と生産を行っている。

【ゲノム編集技術の応用】

上記の医療用ブタ以外にもゲノム編集技術が家畜に応用され始めている。ブタの呼吸・繁殖障害症候群は致死性が高く、ウイルス感染によって発症する。このウイルスの受容体はブタの細胞表面で発現するが、2017 年、イギリスのロスリン研究所で、この受容体遺伝子の一部を欠損する受精卵がゲノム編集で作出された。この技術で誕生したブタは呼吸・繁殖障害症候群ウイルスに抵抗性を示す¹²⁾。イギリスではこのゲノム編集ブタを繁殖し、食肉として市場に流通させることが検討されている。我が国でも、ゲノム編集技術と体細胞クローン技術を併用して、牛の黒毛和種で発症するイソロイシル tRNA 合成酵素 IARS 異常症の原因遺伝子の修復に成功している¹³⁾。

ゲノム編集技術は日々進化しており、標的遺伝子の 1~数塩基の欠失あるいは挿入を引き起こすことで、標的遺伝子の機能を破壊するだけでなく、標的遺伝子座に相同組換えを利用して緑色蛍光タンパク質をコードする遺伝子（Green Fluorescent Protein; GFP）など数キロ程度までならば遺伝子を効率良く挿入することが可能である。さらに、ゲノム編集により、特定遺伝子座に DAN メチル化などのエピジェネティック修飾を付加することも可能になった。いずれもマウスでの研究結果ではあるが、ゲノム編集技術はマウス以外の動物への技術移行が比較的容易であることから、今後は家畜への応用も可能であろう。

【成熟卵子の体外産生】

家畜の育種・繁殖では、「雄」が遺伝資源の基盤となっている。これは、雄の生殖細胞である精子が、長期間にわたって大量に産生され続けるのに対し、雌が成熟卵子を産生できるのは

ごく短期間で、その数も極めて少ないことに起因している。しかし、当然ながら雄の遺伝的背景だけでなく、雌の遺伝的背景も子畜の優良形質に重大な影響を及ぼす。実際、同じ精液を用いて生産された牛の枝肉のランクは母親のランクに依存して上下する¹⁴⁾。そのため、優良な遺伝資源を有する雌の成熟卵子を量産することが可能になれば、超エリート家畜の増産につながると思われる。雌では卵巣内に未成長の卵母細胞が数十万も潜在している。さらに胎子期の始原生殖細胞 (Primordial Germ Cell; PGC) は増殖能があり、雌の遺伝資源として有効利用できる可能性がある。そこで、これらの未成長卵母細胞や PGC から、体外培養で成熟卵子を産生する研究が行われている。マウスでは、卵母細胞が分化する以前の PGC から成熟卵子の産生が可能であり¹⁵⁾、また ES 細胞や iPS 細胞から PGC 様細胞を分化させ、これらから成熟卵子を産生することに成功している¹⁶⁾。卵母細胞の成長培養技術、多能性幹細胞から PGC 様細胞や成熟卵子を産生する培養技術は、いずれも日本人研究者が世界に先駆けてここ数年の間に確立しており、他国の追随を許していない。

【人工知能を活用した胚移植成績向上に向けた研究開発】

牛では、30 年前と比較して 10% 程度受胎率が低下している。家畜では受精卵移植後に妊娠が不成立であったり流産を招いたりすると、その経済的損失は大きい。この問題を解決するため、全農とソニーの共同研究は、人工知能 (Artificial Intelligence: AI) により、優良な胚を選抜することで胚移植成績の向上を目指す、「牛受精卵 AI 解析システム」を開発している。一方、AI によって識別された受精前後のマウス卵の品質の差異を物質的に理解しようとする研究も始まっている。

【代謝プログラミングを活用した環境負荷の低い肉牛肥育技術の開発】

ヒトの疫学調査から、胎児期や生後の初期成長期に受けた栄養刺激により、その後の動物体の代謝システム、生理および形態、種々の器官の構造形成に多大な影響を及ぼすことが明らかになりつつある¹⁷⁾。この概念は代謝プログラミングと呼ばれ、医学分野では「成長過程の栄養状態や環境因子の作用に起因する疾患の発生 (Developmental Origins of Health and Disease: DOHaD)」として、エピジェネティクス研究分野と密接に関連しながら、実験動物を用いた基礎研究が進んでいる。反芻動物においても、妊娠期の栄養環境は、胎仔の筋形成、脂肪形成および結合組織等形成に影響することが報告されている¹⁸⁾。しかし、妊娠期の栄養が仔畜に与える効果は、胎盤構造の差異などの影響により、反芻動物でも動物種によって異なる¹⁶⁾。また、代謝プログラミングは、胎児だけでなく、新生仔期も感受性の高い時期であり、プログラミング効果が認められる。例えば、雌仔牛にとって初乳の摂取は、将来の乳生産の量に影響することが報告されている。初乳を 4L 与えた雌個体は、2L 与えた雌個体と比較すると、成熟後に生産する第 1 期と第 2 期の乳生産量が 10 - 15% 多くなった。このことは初乳に含まれているある種のホルモンが、仔牛の消化管の形成と発達、消化酵素の生産レベル、栄養吸収レベルを調節に関連していることを示唆した。また、生後 1.5 ~ 2 か月齢までの、全乳は、代用乳を与えられた仔牛と比較して、その仔牛が将来生産する乳量を増加させることも報告されている。こうした知見を活用し、鹿児島大学と九州大学、家畜改良センターの共同研究チームは、現在、輸入濃厚飼料に過度に依存した黒毛和種の飼養システムから、本来の草食獣の飼養形態を基盤とする、牧草等の植物資源 (粗飼料) を基盤とした肥育システムへのシフトを目指して、

精力的な研究を展開している。脂肪蓄積能力の高い黒毛和種においても、濃厚飼料を使用せず、粗飼料のみで飼育すると、生産される牛肉の量および質は、かなり低くなるため、この質と量の低下の解決が、粗飼料による肥育システムを成功させるためのカギとなる。育成期における代謝プログラミング効果を見るべく、黒毛和種を生後2ヶ月間通常哺乳し、3～10ヶ月の体重が3倍以上発育する、成長著しい育成期のみ濃厚飼料を給与し、その後は、粗飼料のみで26ヵ月齢まで肥育すると、体重は470 kg前後、筋内脂肪は10%前後になった。育成期に濃厚飼料を与えず、全期間を粗飼料で飼育した黒毛和種を26ヵ月齢まで育成すると、体重は360 kg前後、筋内脂肪は6%前後になった。ホルスタイン種でも同様かそれ以上の結果が得られた^{20), 21)}。さらに、哺乳期も考慮し、3ヵ月まで高タンパクおよび高脂肪の代用乳で強化哺育し、育成期には高栄養飼料を給与し、粗飼料でその後31ヵ月齢まで肥育したところ、体重は600 kg前後、筋内脂肪は13～14%に達した。この値は、和牛として十分に市場で通用する値であり、また、枝肉として3等級を獲得できた個体もあった。3ヶ月の通常哺乳後に粗飼料のみで飼育した群では、体重は530 kg前後、筋内脂肪は9%程度であった。この結果は、市場で通用する牛を粗飼料で飼養するという視点から、哺乳期から育成期までの高栄養飼料の給与が高い代謝プログラミング効果を持つ可能性があることを示した^{20), 21)}。粗飼料で肥育した牛群（代謝プログラミング牛群および対照区牛群）と一般肥育牛群のロース芯の肉質を比較すると、粗タンパク、多価不飽和脂肪酸、総遊離アミノ酸量、核酸関連物質総量、イノシン酸量、うまみ系アミノ酸、甘味系アミノ酸、苦味系アミノ酸において、粗飼料で肥育した牛群の方が一般肥育牛群よりも有意に多かった。また、プロのシェフの調理による試食試験では、育成期に高栄養飼料で代謝プログラミング処理をした後に、粗飼料で肥育された牛群のローストビーフは、45%の方が「十分に食べることができる」、50%の方から「非常においしい」という評価を得た（アグリバイオの²²⁾）。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

- SNPチップが民間会社から販売され、家畜のSNPそのものの解析を支援する研究助成は減り、QTLとしての各SNPの評価や予測の研究が助成の対象になってきている。
- 医療用ブタの生産に関する研究は、主に研究者自身が関与するベンチャー企業から出資されている。また、米国国立衛生研究所（National Institute of Health; NIH）の研究助成で異種間移植に関する課題が、単年度あたり数百万ドル規模の予算で複数採択されている。一方、我が国でも、米国ほどの予算は配当されていないが、臓器移植用のブタや疾患モデルブタが^{5-7, 23)}、農学・畜産学領域の研究者と医学領域の研究者の連携、民間企業のタイアップにより開発されている^{5), 6)}。これらの研究には、厚生労働省、文部科学省、農林水産省の研究助成金や寄付金なども充当されている。
- どの国でもブタの呼吸・繁殖障害症候群の予防対策に莫大な支出を強いられている。
- 2018年度から文科省の科学研究費の新学術領域研究で「配偶子インテグリティの構築」が採択され、生殖細胞系列の受精能力や発生能力を体外培養で再構築することを目指す研究が進められている。
- 2013～2017年に文科省の科学研究費の新学術領域研究で「動物における配偶子産生システムの制御」プロジェクト。このプロジェクトでは、「動物種を越えてPGCやGSC中で機能する細胞自律的な共通メカニズムに注目し、in vivoの解析とともにin vitroで配

偶子産生過程を再現することを目指した。

- 科学技術振興機構の ERATO「齋藤全能性エピゲノムプロジェクト」が 2011～2018 年まで行われ、生殖細胞のもつエピゲノム制御機構を、解明・再構成し、全能性獲得に至るゲノム制御基盤を明らかにすることを目指した。
- 2011-2012、総務省の戦略的情報通信研究開発推進制度（SCOPE）の支援により、九州大学と富士通の共同研究、「IT 技術を活用した高度放牧管理システム」が実施され、肉牛の放牧を遠隔管理する IT システムの構築の研究が行われた。この ICT を活用した放牧管理システムは農林水産省の「革新的技術開発事業・緊急展開事業」からも助成を受けた。
- 2011～2013、学術振興会の「頭脳循環を加速する若手研究者戦略的海外派遣プログラム」で、九州大学の「若手研究者による革新的家畜生産学術領域の構築と戦略的国际研究ネットワークの形成」が採択され、牛の代謝プログラミングについて、ドイツ、アメリカと共同研究が行われた。
- 肉牛の代謝プログラミングに関する研究は、科研費による助成と農林水産省の「革新的技術開発・緊急展開事業」及び「食品産業科学技術研究推進事業」などによって助成された。

（5）科学技術的課題

【家畜の多能性幹細胞とその応用】

家畜ではこれまでキメラ形成能および生殖細胞への分化能の両者を有する多能性幹細胞が樹立されてこなかったが、2015 年にこれらの能力を持つウシ iPS 細胞が日本人研究者によって樹立された²⁴⁾。研究は 30 年以上に及んでおり、マウスの研究結果を他の動物で実現させるのがいかに困難であるかを物語っている。本研究には、文部科学省科学研究費が助成されていた。生殖細胞への分化能を有する幹細胞には ES 細胞、iPS 細胞の他に、雄では生殖幹（Germline Stem; GS）細胞が存在する。マウスおよびヒトでは、ES 細胞および iPS 細胞から体外で始原生殖細胞（Primordial Germ Cell; PGC）様細胞に分化させることに成功しており²⁵⁾、GS 細胞は生殖細胞を欠損したマウスの精巣へ移植すること受性能を有する精子を分化させることに成功している²⁶⁾。生殖資源の量産に向けて、家畜の多能性幹細胞を樹立するための研究を中長期的に継続して行く必要がある。

（6）その他の課題

【家畜における基盤技術の強化】

種々の先端研究も、基盤技術が整備されなければ普及しない。牛の受精卵移植技術は現在では 40～50% の率で子牛を誕生させることに成功し、十分に経済的利益を生み出している。しかし、先にも述べた通り、30 年前と比較して受胎率は 10% 程度低下している²⁷⁾。AI による胚の判定は新規技術を取り入れたものであるが、繁殖生理学的な解析により根本的な原因究明やそれを克服する手法も重要な課題と言える。一方、ブタでは、体外受精時の正常受精率が低く、その後の発生率、移植後の出生率も牛と比較して低い²⁸⁾。従来から行われている基盤技術の強化のための研究には研究費が支出されにくく、研究者人口も減少傾向にある点は憂慮すべきである。

我が国では畜産家が長年かけて育種してきた優良家畜が多数現存し、今後も育成されていくであろう。しかし、和牛が海外から輸入されるという残念な事態が起きている。これらの遺伝

資源の海外流出を食い止める施策（国際的なパテントとその遵守の強化）も重要となってくる。また、国内で肥育される肉牛は黒毛和種が圧倒的多数を占めるが、日本固有種である褐毛和種などは良質な赤身肉を特徴としており、これらの育種や繁殖にも注目すべきである。一方、一戸あたりの家畜飼養頭数は増えているものの、畜産農家の戸数は減少の一途をたどっている。特に酪農家は就労時間が他の畜産農家より大幅に長く、作業の省力化、新規就労者の拡大も大きな課題と言える。

革新的技術によって、鳥インフルエンザウイルスに感染しない鶏をゲノム編集で作製する、経済的な形質に寄与する遺伝子をゲノム編集で改変するなどのアイディアは容易に予想できる。しかし、これらは遺伝子改変動物と同じ扱いになるのか、安全であることが保証されるのか、消費者に受け入れられるのかなど大きな問題も生じうる。かつて、クローン牛について国の食品安全委員会では安全と結論されたが、消費者には全く受け入れられなかった経緯がある。安全性に対して慎重を期すことは重要であるが、研究に過度なブレーキがかからぬよう、どのような目的のためであればどこまでの革新的技術の利用が許容されるのか、研究成果のみならず、畜産研究を発展させる為の国の指針や方策などを国民に発信し、国民の理解を得ることは重要だと考えられる。

牛肉ビジネスは、多額の資金が動くグローバルなビッグビジネスであり今後、ウシを用いた研究成果の社会的要求は高まると思われる。一方でウシの研究では個体の価格が高く、また最終的な産肉量や肉質まで検討しようとした場合、3～4年の時間を要する。またウシを維持するための飼料費用や管理するための人件費が高いなどの難点のため、多くの畜産研究者は、ハンドリングが楽でライフサイクルの短いニワトリ、マウス、ラット等のような実験動物研究に流れており、ウシのような大家畜を本格的に扱う人材は著しく減少している。

農場や牧場を所有している大学も全国にあるが、大学の牧場は主として実習という教育目的のために使われている。大学牧場を研究に活用するためには、施設整備の遅れなど、改善の余地があると思われる。また、各地方公共団体における公設の畜産試験場の設備等は充実しているが、そこで働く研究員は数年おきに異動することが多く、ライフサイクルの長いウシについて、長期的な戦略をたてて研究を行うには困難な環境である。大学と公設の畜産試験場が連携する、大家畜のための研究機関等の設置等も今後考慮する必要があるかもしれない。

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↑	生殖細胞の基礎研究は質・量ともに世界をリードしている。
	応用研究・開発	○	↑	粗飼料による肉牛飼養研究が展開されている。疾患モデルブタの研究も盛んである。牛受精卵 AI 解析システムがほぼ実用段階に入っている。
米国	基礎研究	◎	→	実験動物を用いた代謝プログラミングの研究が盛んであり、多くの成果が出ている。生殖工学の論文数では群を抜いている。
	応用研究・開発	◎	↑	医療用家畜の応用研究が盛んである。家畜 SNP チップが開発され、販売されている。
欧州	基礎研究	◎	→	ミュンヘン大学医学部が主催する Early nutrition project が欧州の代謝プログラミング研究をまとめている。
	応用研究・開発	○	→	Early nutrition project で得られた成果が活用されている。

英国	基礎研究	○	→	生殖工学の分野で欧州をけん引している。
	応用研究 ・開発	○	→	ゲノム編集ブタの研究で大きな成果が出ている。酪農の効率化について応用研究が進んでいる。
中国	基礎研究	◎	↗	生殖工学の論文数では米国に次いで2位につけている。
	応用研究 ・開発	◎	↗	米国、欧州を抜いて世界一の畜産物生産国となっている。効率的な生産管理や環境汚染防止対策に関して積極的な研究が進められている。
韓国	基礎研究	○	→	生殖工学研究では存在感があまりない。
	応用研究 ・開発	○	→	「韓牛」と呼ばれる良質な霜降り肉を生産する肉牛について、筋肉脂肪を高めるための肥育法が研究されてきた。国立畜産科学院を中心に、ブタの育種も盛んである。

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

（8）参考文献

- 1) 戸田昌平 牛の雌雄生み分け技術 畜産の情報、2017年6月号
- 2) Tetsuji Okazaki, and Masayuki Shimada New strategies of boar sperm cryopreservation: development of novel freezing and thawing methods with a focus on the roles of seminal plasma. *Anim Sci J* 83(2012): 623.
- 3) 宮部亜津子 他、黒毛和種去勢牛24ヵ月出荷体系における肥育前期のバイパスタンパク質飼料補給が肥育成績に及ぼす影響。日本畜産学会報 89 (2018) : 329.
- 4) 畜産経営対策部 肉用牛肥育経営課、肉用牛肥育経営課肥育期間短縮に取り組む黒毛和種肥育経営。畜産の情報、2016年12月号
- 5) Kazuhiro Umeyama et al., Dominant-negative mutant hepatocyte nuclear factor 1alpha induces diabetes in transgenic-cloned pigs. *Transgenic Res* 18 (2009) : 697.
- 6) Hitomi Matsunari et al., Modeling lethal X-linked genetic disorders in pigs with ensured fertility. *Proc Natl Acad Sci* 115 (2018) : 708.
- 7) Shunichi Suzuki et al., IL2rg gene-targeted severe combined immunodeficiency pigs. *Cell Stem Cell* 10 (2012) : 753.
- 8) Sara Reardon, Gene-editing record smashed in pigs. *Nature News* Sep, 2015 (doi:10.1038/nature.2015.18525)
- 9) Heiner Niemann and Bjoern Petersen, The production of multi-transgenic pigs: update and perspectives for xenotransplantation. *Transgenic Res* 25 (2016) : 361.
- 10) Luhan Yang et al., Genome-wide inactivation of porcine endogenous retroviruses (PERVs) . *Science* 350 (2015) : 1101.
- 11) Dong Niu et al., Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science* 357 (2017) : 1303.
- 12) Christine Burkard et al., Precision engineering for PRRSV resistance in pigs: Macrophages from

- genome edited pigs lacking CD163 SRCR5 domain are fully resistant to both PRRSV genotypes while maintaining biological function. *PLoS Pathog* 13 (2017) : e1006206.
- 13) Mitsui Ikeda et al., Correction of a disease mutation using CRISPR/Cas9-assisted genome editing in Japanese black cattle. *Sci Rep* 7 (2017) : 17827.
- 14) 島田浩明 肉質等級「4」以上の肥育牛卵子を使って生産する子牛の肉質は優れる 2010「関東東海北陸農業」研究成果情報 26.
- 15) Kanako Morohaku et al., Complete in vitro generation of fertile oocytes from mouse primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci* 113 (2016) : 9021.
- 16) Orié Hikabe et al., Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 539 (2016) : 299.
- 17) Peter Gluckman et al., Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol* 19 (2007) : 1.
- 18) Min Du et al., Fetal muscle development, mesenchymal multipotent cell differentiation, and associated signaling pathways. *J Anim Sci* 89 (2011) : 583.
- 19) Kimberly A Vonnahme, How the maternal environment impacts fetal and placental development: implications for livestock production. *Anim Reprod* 9 (2012) : 789.
- 20) Takafumi Goto, Potential of the application of epigenetics in animal production. *Anim Prod Sci* 55 (2015) : 145.
- 21) 後藤貴文、エピゲノムの食糧生産への活用：代謝プログラミングのウシ産肉制御機構のメカニズム解明と応用。 *Bio Clinica* 31 (2016) : 100.
- 22) Khounsaknalath Sithyphone et al., Comparison of feeding systems: Feed cost, palatability and environmental impact among hay-fattened beef, consistent grass-only-fed beef and conventional marbled beef in Wagyu (Japanese Black cattle) . *Anim Sci J* 82 (2011) : 352.
- 23) Yoshiaki Shimatsu et al., Production of cloned NIBS (Nippon Institute for Biological Science) and α -1, 3-galactosyltransferase knockout MGH miniature pigs by somatic cell nuclear transfer using the NIBS breed as surrogates. *Xenotransplantation* 20 (2013) : 157.
- 24) Takamasa Kawaguchi et al., Generation of naïve bovine induced pluripotent stem cells using piggybac transposition of doxycycline-inducible transcription factors. *PLoS One* 10 (2015) : e0135403.
- 25) Mitinori Saitou and Hidetaka Miyauchi, Gametogenesis from Pluripotent Stem Cells. *Cell Stem Cell* 18 (2016) : 721.
- 26) Masanori Takehashi et al., Generation of genetically modified animals using spermatogonial stem cells. *Dev Growth Differ* 52 (2010) : 303.
- 27) 家畜改良事業団 26 年間の年次別・種類別の受胎成績の比較。
<http://liaj.or.jp/giken/hanshoku/jyutai.html>
- 28) Maria A Gil, et al., Advances in swine in vitro embryo production technologies. *Reprod Domest Anim* 45 s2 (2010) : 40.

2.4.5 機能性物質・食品

(1) 研究開発の定義

本項目では医薬品ではないが、ヒトの身体に様々な影響を及ぼす生物活性物質である、「機能性物質」に着目し、前半では嗅覚を通じてヒトの生活に深い影響を与える「香り」の受容とその利用についての研究開発、後半では機能性成分を含む「食品」をめぐる研究開発について概観する。

環境中を漂う化学物質、「香り」には、動植物が外界の状況を察知したり、他の生物とのコミュニケーションをとる手段として用いられたりする。ヒトにおいては、香りは生活のあらゆる局面で人の心に作用し、生活の質を自然に高めるポテンシャルを持つ。香り、あるいは嗅覚の研究では、ヒトを含む、動植物における香りの受容、意味づけ、香りへの反応の各段階において、そのメカニズムを解明し、利用するための技術開発が行われている。具体的には、ヒトの嗅覚の仕組みに基づいた香りを設計、制御する技術、香りがヒトに及ぼす影響を科学的に評価する技術、ヒューマンインターフェースとして香りを再現する技術などがある。

また農林水産物や食品には各種機能性成分が含まれており、機能性成分のヒトへの効果を事業者自らが検証して機能性表示食品として販売することが2015年より可能となった。本研究開発領域は、産業の高まりと連動した新たな機能性の評価法の確立や機能性農林水産物の科学的根拠獲得に関する研究開発を通して、「食」を通じた人々の健康維持・増進に寄与することを目指す技術の確立を目指すものである。

(2) キーワード

香り、フェロモン、アレロパシー、嗅覚、嗅覚受容体、遺伝子多型、脳機能計測、嗅覚ディスプレイ、嗅覚センサー、機能性表示食品、特定保健用食品、栄養表示食品、機能性（関与）成分、機能性農林水産物、栄養健康機能性、健康・軽度不調評価

(3) 研究開発領域の概要

【本領域の意義】

【機能性物質】

香りは生活のあらゆる局面で人の心に作用し、生活の質を自然に高めるポテンシャルを持つ。ヒトでは約400種類もの嗅覚受容体がある上、各々が多数の香り物質を受容する。さらに嗅覚受容体遺伝子には多型があり、遺伝型により香りへの応答性が異なる。また香りは経験や文化、体調などの影響を受けて感じ方や嗜好が変わりやすい。その個人差を客観的に評価する技術が未熟であることから、香りの機能のエビデンスレベルが低く、香りを利用する上でボトルネックとなっている。

従って、「香り」を利用して生活の質を高めるサービスや産業創出のためには、香りの感じ方や個人差の客観的評価技術を開発することが重要である。具体的には、嗅覚受容体遺伝型や脳活動・生理反応計測の情報から、個人の香りの感じ方を客観評価／予測する技術を開発し、香りの機能のエビデンスレベルを高めることが必須だと考えられる。この技術をもとに、心の健康が高まるサービスを提供できる技術基盤開発、民族の遺伝的背景を考慮したテイラーメイド的な香りサービスの世界展開、おいしく健康的で楽しい食事が世界中で可能となる、といっ

たような技術開発が可能になると考えられる。

一方で、生活環境中の様々な香りを検出する香りセンサーの開発や、香りの記録、バーチャルリアリティや拡張現実（VR や AR）における香りの再現のための研究開発など、香りをめぐる研究開発においては日本が世界に先駆けてきた部分が多くある。

【機能性食品】

機能性表示食品市場は 2015 年 4 月に制度が施行されてから右肩上がりの成長を続け、2018 年度は 1975 億円に達する見込みとされている。特に、脂肪・糖の吸収抑制、血圧正常化、整腸、肌の潤い、アイケア、ストレス対策、歩行機能の改善、認知機能改善などがヘルスクレームとしては多い。しかし、機能性農林水産物についてみると、生活習慣病対策食品は特定保健用食品（トクホ）との差別化が難しいこと、農林水産物は複合食品であって明確な機能性効果が期待できないこと、対照群（プラセボ）が設計しにくいことなどから、臨床試験において境界領域の被験者を厳しく選択するなどしないと肯定的な結果を得にくい特徴がある。そこで、機能性評価の方法については、農林水産物はサプリメントなどとは異なることを意識して、農林水産物に適した評価を考えていく必要がある。特に、疾病に至る前の段階である未病領域や健康に近い軽度不調領域における機能性評価手法を確立して、健康の維持増進を農林水産物・食品や食生活の選択によって実施していく新たな「食」による健康維持増進システムの開発が急務である。

【研究開発の動向】

【機能性物質】

● 香りを感じする嗅覚受容体とその多型に着目した研究開発

特定の香りを感じさせる香り物質を探索する際、従来はヒトの鼻で香り进行评估する必要があり、スクリーニングできる物質の数が限られていた。一方近年、約 400 個のヒト嗅覚受容体の培養細胞系での機能的発現報告例が増えてきており、ハイスループットで香り物質をスクリーニングすることが可能となってきた。これにより、望ましい香りの質を持ちながら、より安全、安価で、環境負荷の低い香料を開発する道が開けてきた。

各々の嗅覚受容体がコードしている香りの質がわかりつつあり、例えば食品開発で甘い香りを演出したいとき、甘い質感をコードする受容体に着目して効率的に香りを選抜できるようになることが期待される。さらに嗅覚受容体の多型が香りの感じ方の個人差に及ぼす影響が解明されつつあり、遺伝型の影響を受けにくいユニバーサルに甘い香りや、特定の消費者の遺伝型に最適な甘い香りをデザインすることも可能となるだろう。

嗅覚受容体の情報は、悪臭の制御にも利用され始めている。従来の悪臭制御は、中和反応を利用した化学消臭、悪臭を多孔質表面に吸着させる物理消臭、別の香り物質を付加する感覚消臭（マスキング）が主軸であった。しかし近年嗅覚受容体のリガンドが明らかになるにつれ、問題となる悪臭を認識する嗅覚受容体が同定できるようになり、その活性化を阻害するアンタゴニストを利用した消臭技術が実用化されるようになった。今後、応用範囲が広がり、QOL の向上に繋がることが期待される。

嗅覚受容体の多型情報は産業利用の期待がかかっている。1000 ドル程度で個人の全ゲノム配列が決定できるようになった現在、医療の分野では、患者のゲノム情報に合わせて治療法を

カスタマイズする「プレシジョン・メディシン」が推進されている。香りの利用においても、個人の感性・ニーズにあわせた「プレシジョン・フレーバー」をデザインすることが、世界的な潮流になると予想される。遺伝型の多型を加味した香り制御は、個人差の大きい悪臭の制御にも、新規な対策方法を提供できる可能性がある。

● 匂いセンサーの開発

ヒトの官能試験に頼らない、様々な匂いの客観的な検出を目的として、「匂いセンサー」の開発が進んでいる。大別すると、香り物質の物理化学的な性質を検出し、その濃度を計測するガスセンサータイプと、生物の嗅覚受容体を利用したバイオセンサータイプに大別される。

やや古典的なガスセンサーとしてよく知られているものに、水晶振動子 (QCM) を利用したガスセンサーがある。これは、センサーに付着した分子の質量に比例した信号を検出でき、比較的安価で加工しやすいことから様々な香り分子の検出の研究に用いられている。応答特性が異なる QCM センサアレイを用いることで、洋酒や香水の香り、バラの品種などを識別することができ、また、毒性物質の検出に使われることもある¹⁾。QCM センサアレイから得られた信号パターンの特徴検出や、元の香りの種類を識別するには、様々な統計学的手法に加えて、ニューラルネットワークや学習ベクトル量子化法 (LVQ) などを用いることがある²⁾。また、近年、膜型表面応力センサー (Membrane-type Surface Stress Sensor: MSS) を用いた、「人工嗅覚システム」の開発競争が繰り広げられている³⁾。

【機能性食品】

日本において機能性農産物・食品では、1991 年から制度が始まったトクホを中心に研究開発が進められてきた。この制度では個別審査型のため、機能性成分の同定、作用機作の解明、安全性の担保、ヒト介入試験（無作為割付並行群間比較試験；RCT）による機能性の検証などが行われ、それぞれの食品、成分について審査され表示が許可されてきた。2001 年からは栄養機能食品制度が施行され、ビタミン 6 種、ミネラル 13 種、n-3 系脂肪酸については、含量を決められた範囲内に収めることができれば、生鮮食品でも決められた機能の表示を届出等なしに容器包装に記述することができる。2015 年に制度が施行された機能性表示食品では、主観的なスコアを使用して RCT を実施することや身体の部位表現も可能となったため、機能性の表示範囲が特定保健用食品より広がった。しかし、機能性農林水産物の評価は、プラセボを設計しにくい、複合食品であり機能性関与成分含量が少ないためマイルドな効果なので、群間比較では効果（有意差）が出にくい、という点で難しい。

今までの機能性評価は、生活習慣病を中心として内臓脂肪軽減、血圧正常化、血糖上昇抑制、中性脂肪上昇抑制、コレステロール改善、腸内フローラ改善、目の焦点調節改善、膝関節違和感緩和、疲労感軽減、睡眠改善、ハウスダストによる目や鼻の不快感軽減、骨の健康維持、認知機能改善、末梢体温維持、肌保湿・うるおい維持、健康な肝臓機能維持、筋肉維持、歩行能力維持、脚のむくみ軽減などについて実施されてきた。

また、農林水産物の機能性は、機能性をもつ農林水産物・食品開発プロジェクト¹⁵⁾（農林水産省補正予算、2012-2015 年度、総額 20 億円）において、RCT により検証されてきた。このプロジェクトの目的は、国立・公立研究機関、大学、民間企業等が連携して、健康上のリスク低減等に効果が期待される農産物やその加工品の開発及びそれらの生産・流通技術の確立を行うとともに、医療機関との連携により、農産物やその加工品について、疾病リスク低減への影

響をヒト介入試験にて評価し、栄養・機能性、安全性、特性情報等を盛り込んだ農林水産物データベース¹⁶⁾を構築して、個人の健康状態に応じたテーラーメイドな提供システム・栄養指導システムの開発を行うことである。本プロジェクトでは、急激な血糖値上昇を抑制する高アミロース米、高 β -グルカン大麦、小麦全粒粉、玄米、高テルペノイドゴーヤ、脂質代謝を改善する高リコピン人参、高タンパク大豆、高ルチンダッタンそば、高メチル化カテキン緑茶、肝機能を改善する高 β -クリプトキサンチンカンキツ、認知機能を改善する高ケルセチンたまねぎ、睡眠機能を改善する亜鉛・アスタキサンチン高含有牡蠣・鮭の検証が行われた¹⁵⁾。生活習慣病に関する評価が多く、プラセボは機能性成分を含んでいないか少量である同じ品目の農産物を供試し、1群50人、12週間摂取後の群間差を検証した。例えば、大麦の試験では、 β -グルカンを多く含むもち麦「キラリモチ」をアクティブとし、遺伝資源から探索した β -グルカンを含まない大麦系統 bgl をプラセボとして使用し白米に50%混合したパックご飯を被験食とした¹⁷⁾。大豆の試験では、 β -コングリシニンを多く含む「ななほまれ」をアクティブ、 β -コングリシニン含量が「ななほまれ」の約1/6の「なごみまる」をプラセボとした。農林水産物の場合は毎日同じものを多量に摂取し続けることが困難なため、乾燥フレーク、豆乳、蒸し大豆と喫食形態を変えて、1週間の中で、フレーク 7パック、豆乳 3パック、蒸し大豆 4パックを適宜選択してもらうことで機能性関与成分含量を担保するようにした。また、機能性農林水産物を組み合わせた機能性弁当のRCTも実施された^{1) 9)}。比較対照は、機能性農林水産物を使用しない「おかず」(レシピは20種類設計)、「茶」(麦茶)及び「米飯」(白米)の対照食品(プラセボ)、被験食品は、機能性農産物を使用した「おかず」、「茶」(カテキン高含有「べにふうき」緑茶)及び「米飯」(50%大麦「キラリモチ」および玄米)であり、4群に無作為に割り付け、3ヶ月間平日の昼食時のみ喫食した。全ての弁当のエネルギーは約700kcal、タンパク質は約28g、脂質は19g、炭水化物は約100g、塩分2.2gであった。3ヶ月後、内臓脂肪面積は被験米飯摂取で減少し女性で有意差が認められ、食生活全体の変化と機能性農産物を使用した機能性弁当の連続摂取により、内臓脂肪面積の低減効果等が期待された。

オランダ応用科学研究機構(TNO)ではThe International Life Sciences Institute (ILSI)のサポートを受け、2012年から、Phenotypic Flexibility (PhenFlex) Project (2015-2017); 食事性のストレスを与えた時に生じる代謝産物を網羅的に解析することで、ホメオスタシスに関連する、バイオマーカーを明らかにするプロジェクトを実施した。食品摂取後数時間で変化する160個の既知・新規のバイオマーカーをすでに明らかにしている。また、欧米ではパーソナライズドニュートリションのためのヘルスケアセンシングデバイス(生体成分を汗から計測するセンサー、涙から血糖値を測定するコンタクトレンズ、心拍等を光学的に測定するバンド等)やアプリ開発も積極的に行われていて、疾病に至る前の段階である未病領域や健康に近い軽度不調領域における機能性評価手法を確立して、健康の維持増進に貢献する食品や食生活を明らかにしようとする研究開発が活発になってきている。日本においても、農林水産物のような複合食品で機能性を評価する手法の開発が必要である。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

【機能性物質】

● 嗅覚受容体を利用した香料開発

2004年にDuke大学のグループが、嗅覚受容体の機能的発現を向上させるシャペロン分子を発見したことにより、香りと受容体の対応付けが劇的に進んだ⁴⁾。また、培養細胞系を用いた嗅覚受容体機能解析についても改善がされて、ハイスループットのスクリーニングが可能になっている⁵⁾。例えば、この技術で得られたムスク受容体は、産業的に重要なムスク香料のスクリーニングに有用となっている⁶⁾。また、嗅覚受容体のアンタゴニストを利用した消臭技術の実用化の例が出てきている。ジャーゲンズナチュラलगローは基材の不快臭の抑制にこの技術を利用している。また、花王株式会社による嗅覚受容体の応答パターンを利用した消臭技術の開発(悪臭抑制剤、特許 5646255。匂い抑制物質の選択方法、特許 WO2016/194788A1 など)。

● 嗅覚受容体の多型情報の産業利用

最近、多数の香り物質に対する官能評価のデータを収集し、香り物質の化学的特性から香りの知覚を予測するアルゴリズムが発表された⁷⁾。同チームを含むいくつかの研究グループでは、嗅覚に関わる遺伝型と香りの知覚の個人差との関係についての大規模なデータ収集も始めている(米国モネル化学感覚研究所 Mainland 博士、米国ロックフェラー大学 Voss 博士・Keller 博士)。米国の VINOME 社は、顧客の遺伝型を分析し、遺伝型に合うワインを推薦するビジネスを展開している⁸⁾。詳細は公開されておらず科学的な信憑性は不明であるが、ゲノム情報を利用した、新しい香りビジネス形態の先駆けといえる。

● 香りに対するヒトの脳活動や生理反応を活用した研究開発

ヒトが香りから感じる「香りの質」の基礎となるのは、嗅覚受容体の応答パターンである。しかし、ヒトが香りから感じる印象は、その人の経験や体調、香り源の見た目など様々な要因の影響を受けて変化することが知られている。現在、そのようなトータルな意味での香りの印象は、官能評価(評価者に香りを嗅いでもらって、質問に回答してもらう方法)を用いて計測されている。しかし、質感の官能評価は難易度が高いため、客観的な評価方法が求められている。近年、ヒトの脳の活動を測る脳機能イメージングの解析手法が発達し、脳の活動からその人の思考を解読する、脳情報の解読が可能となってきた。今後、脳活動データからその人の香りの感じ方を可視化する技術を開発することにより、より良い香りサービスが実現できると期待される。脳情報の解読については、視覚の研究分野では、機能的核磁気画像共鳴法(fMRI)で取得した脳活動データから、その人が見ていた映像を解読できるまでに技術が進んでいる⁹⁾。この技術は、視聴者が知覚している印象を定量的に捉えるサービス「NeM sweets DONUTs」として実用化されている。香りについては、まだ基礎研究の段階にあるが、fMRIによって計測した脳活動データから、感じている香りの質感を解読した研究が報告されはじめている¹⁰⁾。また、脳波計測において、嗅覚事象関連電位を詳細に見ることによって、嗅いでいる香りに対する注意度を測れるし、香りの意味記憶の一致度を 300-400 msec に渡る N400 という信号の大きさによって測ることができるようになっている¹¹⁾。

● 生物の嗅覚受容体を利用した嗅覚センサーの開発

生物の嗅覚受容体を利用した嗅覚センサーは、近年、目覚ましく開発が進んでいる分野である。ヒトの嗅覚受容体は約 400 種類しかないのに、ヒトは数万の香りをかぎ分けられるとされ

ている。これは、構造が似た異なる香り分子を一つの受容体が異なる強度で認識し、また、複数の嗅覚受容体が協調することによって生み出されたパターン認識により、多くの香り分子をかぎ分けているのではないかと考えられている。大阪大学の黒田俊一教授らのグループは、特定の香り分子に応答する嗅覚受容体群を特定すれば、このパターン認識機構を解明できると考え、マウスの嗅覚神経細胞のセルアレイを開発した。このセルアレイは、マウスの嗅覚神経細胞群を1細胞ずつ保持することができ、嗅覚受容体が香り分子と反応する際に生じる、細胞内Ca濃度変化をリアルタイムで蛍光として計測することで、特定の香り分子に反応する嗅覚受容体群を特定することができた¹²⁾。この技術は、任意の香り分子だけを高度に検出するバイオセンサーへの応用が期待されている。

一方、遺伝子工学を駆使して、嗅覚受容体を本来とは異なる細胞で強制的に発現させても、十分な活性を発揮しないことから、生物の嗅覚受容体を用いた嗅覚センサーの開発は難しいものと考えられてきた。しかし、2010年、東京大学の竹内昌治教授が率いる研究グループは、昆虫の触覚に存在するフェロモン受容体を発現させた細胞をチップデバイスに搭載し、細胞がフェロモン刺激に応答する際に生じる微弱電流を計測することで、香りを選択的に高感度で検出することができるようになった¹³⁾。現在では、ヒトの嗅覚受容体を搭載した嗅覚センサーの開発も行われている。

【機能性食品】

ASEANを含めたアジア諸国（台湾、韓国、タイ、ベトナム、インドネシア、シンガポール等）では、日本で実施されている機能性表示食品制度に非常に注目している。アジア諸国では、非感染性疾患（がん、生活習慣病など）が急増しており、その予防対策の1つとして機能性食品が使えるのではないかとということで研究開発が進んできている。機能性表示食品制度は、生鮮食品の機能性や安全性について事業者自らが責任を持って届出を行って、容器包装に機能性を表示できる制度ということで、各国で栽培されている農林水産物やハーブに新たな付加価値を付与することができるのではないかと、また、国民の健康維持・増進に寄与するのではないかとという期待が大きい。

【注目すべき国内外のプロジェクト】

【機能性物質】

- 東京大学の東原が率いる「ERATO 東原化学感覚シグナルプロジェクト（2013-2017）」では「匂い」「味」「フェロモン」といった化学感覚シグナルが情動や行動を引き起こすまでの生体内のメカニズムを、モデル生物として主にマウスを用いた研究が展開された。特筆すべきは、動物だけでなく、嗅覚がないかとも思われる植物の「嗅覚受容体」にせまった研究も展開された。昆虫に食べられた植物は、揮発性の危険情報シグナル物質を発して近隣の植物に危険信号を伝達する（アレロパシー）と言われてきた。植物体内で、揮発性の匂い物質と結合して遺伝子発現制御に関わる転写制御因子を特定し、植物では転写制御因子が匂い物質を感知する「匂い受容体」として機能している可能性を初めて示唆する結果となった¹⁴⁾。
- 内閣府が主導する「革新的研究開発推進プログラム（ImPACT:2014～2018）」において、九州大学の都甲潔教授が率いる「人工嗅覚システム」の研究が展開された。

- NEDO の「新産業創出新技術先導研究プログラム」にて、東京大学と高砂香料工業株式会社の共同研究による、ヒト嗅覚受容体を利用した「匂いセンサー」の開発が進められている（2018 年度採択、1 年間の予定）。
- 東京大学の竹内が率いる ERATO 竹内バイオ融合プロジェクト（2010 ～ 2015）では、昆虫の嗅覚受容体を利用した匂いセンサーの開発が行われた。
- JST 未来社会創造事業の、「ヒューメインなサービスインダストリーの創出」で、東京工業大学中本高道教授が率いるグループが「ヒューマン嗅覚インターフェースによる香りの再現とその応用」という課題で嗅覚ディスプレイの開発を行っている。本課題では、いくつかの要素臭を作成し、それらの組み合わせで様々な香りを VR のヘッドセットなどで「再現」する研究開発事業である。同じ枠組みで、東京大学の東原和成教授が率いるグループが「香りの機能拡張によるヒューメインな社会の実現」という課題で、嗅覚の仕組みに基づいて香りを設計・制御する技術、香りがヒトに及ぼす影響を評価する技術を用いて、香りの新たな機能・効能を引き出すサービスの創出に取り組んでいる。
- 米 国 で は NIH の 一 部 門 で あ る National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD) が Taste and Smell セクションを持っていて、基礎から応用までの幅広い香りの研究をサポートしている。
- 米国国立科学財団（NSF）は 2015 ～ 2019 年の 5 年間で嗅覚研究に 1500 万ドル（約 16.6 億円）の助成を行うことを決めた。主な研究テーマは、自然環境下での嗅覚による探知行動のメカニズム、昆虫の嗅覚神経回路の解析、哺乳類の嗅覚の認知と意味づけの仕組みの 3 つで、17 人の PI が参加している。この研究助成は米国の「ブレイン・イニシアティブ」の一環として実施される。
- EU の Horizon2020 では、NANOSMELL と題する嗅覚研究プログラムに対し、2015 ～ 2019 年の 5 年間で約 400 万ユーロ（約 5 億円）の助成が行われている。5 研究室が参加し、脳での嗅覚認知から DNA ナノロボットを用いた合成香料を用いたディスプレイといった応用研究までをカバーしている。
- スウェーデン国立人文・社会科学基金により、嗅覚の意味づけ、記憶、増強、認知症との関係といった心理学的な 7 つの課題に対し、2600 万クロナ（約 3000 万円）が助成されている。

【機能性食品】

機能性農産物や食品に関する研究では、国の委託プロジェクト等において生活習慣病予防食品開発を中心に多数実施されてきた。以前は、細胞試験や動物試験が散見されたが、近年は RCT を実施して効果を明らかにすることが多くなった。

内閣府のバイオ戦略検討ワーキンググループでは、食のヘルスケア産業創出による健康増進社会の実現（高機能食品、安心安全な食品、健康寿命の延伸、農林水産物の輸出拡大）に言及し、今後の方向性としては、日本人・日本食を対象に大規模コホート研究を推進することが議論された。具体的には、食品の健康維持・増進効果に関する科学的エビデンスや食品中の含有成分データの取得・解析等による、画期的な機能性作物（食品）の開発、日本人（アジア人）に特化した健康、軽度不調センシングシステムの開発、農林水産物（生鮮食品）の特性に応じた健康維持・増進効果評価手法の確立、健康、軽度不調センシングシステムと健康維持・増進

効果を持つ食品・日本食を組み合わせた食生活プロトコル（セルフ・フードプランニングシステム）の構築とモデル地域での実証、研究の進展に伴い蓄積される科学的根拠の保健機能食品制度への反映、機能性成分分析法や健康維持・増進効果評価手法の規格化・国際標準化、などを挙げ、戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）や PRISM で取り組むべきとしている。第2期 SIP では、「スマートバイオ産業・農業基盤技術」の中の（A）「健康寿命の「食」を通じた新たな健康システムの確立」（①健康状態の指標化と「軽度不調評価システム」の開発、②農林水産物・食品の健康維持・増進効果に関する科学的エビデンスの獲得、③腸内マイクロバイオームデータの整備と機能性食品のプロトタイプによる検証、④農林水産物・食品健康情報統合データベースの開発）の課題が公募され、2018年冬から実施されている。

また JST の未来創造社会事業「世界一の安心・安全社会に実現」領域で、健康寿命延伸のためのヘルスセンシング技術開発に関する研究が進められている。

（5）科学技術的課題

【機能性物質】

嗅覚受容体遺伝型の情報から香りの感じ方の個人差を予測する要素技術の開発において、最も困難が予想されるのは、嗅覚受容体のリガンド同定である。ヒトの嗅覚受容体 396 種類のうち、受容する香り物質（リガンド）が同定されている受容体は、現在のところ数割程度にとどまっている。その原因の一つは、全受容体を対象としたスクリーニングシステムの構築・運用に技術力と労力を要することである。もう一つの問題は、一部の受容体の培養細胞系での機能的発現の困難さにある。

香りの感じ方を客観的に評価する脳活動計測および解析技術は、視覚に比べて大幅に遅れている。その原因の一つは、計測に適した香りの呈示が技術的に難しい点にある。また、香りを表現する言語の種類が乏しいこと、香りの感じ方は人によって異なるだけでなく、文脈依存的にも変化することにある。一方、産業応用に向けては、より鋭敏で高度な解析方法を適用する必要がある、この点についても困難となっている。脳活動解読技術と人工知能の技術を融合させた、視覚的印象解読システムの実用化に習って開発を進める必要がある。

ヒトの嗜好や食欲、摂食行動と香りの関係については学際的な知見が蓄積している。また、アロマセラピーに代表されるように、経験的な香りの効果の知見は豊富に存在する。しかし、香りの影響や効果を、客観的・定量的に評価し、エビデンスを得る過程が困難である。その理由は、香りの生理影響や知覚を客観的に評価する技術が未熟である点と、香りの影響には個人差が大きく、再現性のある知見を得るのが難しい点にある。

【機能性食品】

ヒトはそれぞれ健康—軽度の不調—未病—疾病のような状態にあると考える。日本人の健康寿命、労働活動寿命を延伸するためには、疾病になる前の、特に、軽度の不調を早期に検出し、早期に介入して健康状態に戻すようなシステムを開発する必要がある。軽度の不調である一過性の精神的なストレスについて考えると、12歳以上でストレスを抱える日本人は48%（2016年調査による）おり、自律神経の乱れがストレス関連疾患（うつ、高血圧、冠動脈疾患、腰痛、潰瘍、糖尿病、肥満症、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、眼精疲労、ミニエール病、筋収縮性頭痛、顎関節症）を引き起こすとされる。そのため、心拍計や脈波計により自律神経の乱れを

計測してリアルタイムでストレス状態を可視化することが必要である。また、簡易脳波センサー等により睡眠中の脳波変化を計測し、睡眠の質（深さ、リズム）を判定することも必要である。

健康維持・増進のためには、健康状態を高精度・簡易・非侵襲・リアルタイム・経時的なセンシングを行って軽度体調変化判定システムを構築し、軽度不調を改善する農林水産物、食品を開発する必要がある。このような個人の軽度不調を評価するシステムを作るためには、1万人程度の観察研究（血糖、脂質、終末糖化産物、バイタル、生活習慣、食生活、健康状態、ゲノム情報、代謝マップ、腸・口腔・皮膚等のマイクロバイオームデータなどのデータ蓄積）が必要ではないかと考えている。また、時期によって状態も変化するため、四季のデータ取得も必要である。今後は、このような今までの評価とは全く異なる機能性評価手法の開発を積極的に行って、機能性表示評価手法を活用して新たな機能性農林水産物・食品を開発し、これらを活用した食生活を提案し、健康寿命の延伸をはかることが重要である。

このようなシステムが開発できれば、ウェアラブルの計測機器とスマートホンを利用して個人の日々の健康状態を計測し、健康維持・増進に貢献する機能性食品や食事を摂取して毎日の健康管理を行うことが可能となる。

（6）その他の課題

【機能性物質】

日本には嗅覚を含む五感の基礎研究をサポートするプログラムは今まで存在しない。五感の研究に関して現在までにサポートするプログラムが走っていない理由として、AMED、JSPS、JST のどこかに 100% マッチするものではなく、縦断する複合領域であることが挙げられる。ヒトの QOL および健康は外界の状況に応じて変化するものであるので、そのインプットである五感に関する研究は、健康寿命や未病が着目されている現在、重要かつ急務を要する研究領域であると言える。現在、日本では、嗅覚ディスプレイや各種嗅覚センサーの開発など、大規模な応用研究が進められているが、香りの感じ方の客観評価や、香りの意味付けの理解が進まなければ、応用研究の展開も、限定的なものとなってしまう。米国や欧州での嗅覚研究への投資は、基礎研究と応用研究がセットになっていることからわかるように、応用研究推進のためには基礎研究のさらなる深化は必須である。また、香りの研究は、基礎研究から応用研究までを見渡すと、化学感覚、神経科学、脳科学、人文・社会科学、工学、AI や機械学習といった情報科学など、極めて多分野に渡る研究者が同一のプログラムに参加できるような、分野横断的な取り組みも必要である。

【機能性食品】

日本では、機能性食品に関しては、2つの制度が関わっている。それは、機能性を表示する機能性表示制度及び機能性関与成分の分析法の規格化に関する制度である。それぞれ、各国で異なった表示制度があり、各国の戦略で分析法の規格化が進められている。特に、日本の機能性表示食品制度は世界で唯一、農林水産物（生鮮食品を含む）を届出により機能性表示することが認められている制度であり、ASEAN 諸国を中心に大きな注目を集めている。

今後、本研究開発をグローバルに推進するためには、機能性食品表示制度を ASEAN 中心にハーモナイズすることや機能性成分の標準化分析法を国際基準化（JAS 規格を含む）していく必要がある。

日本国内の機能性表示制度に関しては、前述したように、農林水産物（生鮮食品を含む）独自の機能性評価手法を定めるとともに、今後は個人の健康状態のリアルタイム・経時的計測が広がっていくことを考えると、現行の RCT で基準となっているプラセボとの群間差より個人の摂取前後の群内差についても重要性を討議していく必要がある。さらに、個人の健康情報などのやりとりが頻繁に行われるようになるため、パーソナルヘルスレコードのシステムなどについての基準も定めていく必要がある。

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	【機能性物質】 ・嗅覚受容体とそのリガンドの特定、香りの意味づけ、嗅覚受容体アンタゴニズムの発見など、嗅覚の基礎となる分子メカニズムの解明において世界をけん引する研究が展開されている。 【機能性食品】 ・高機能作物の機能性成分データベース開発が国研で実施され、国研、都道府県では独自の機能性農産物の探索が行われている。
	応用研究・開発	◎	↗	【機能性物質】 ・ImPACTやERATOなど、大規模な研究プロジェクトで嗅覚センサーや嗅覚ディスプレイの開発などが行われており、その研究開発競争においては、米国と1、2位を争う位置につけている。 【機能性食品】 ・2015年4月施行機能性表示制度により、機能性生鮮食品への関心が、自治体、企業、JA等で高まり、県独自の機能性食品開発支援事業が多くの県で立ち上がり、農林水産省食料産業局の支援事業も多く進行中である。企業による新たな機能性成分の探索も積極的に行われている。 ・既存のシステムティックレビューを用いて、機能性表示の届出を行うため、機能性成分の安定化を図るための技術開発研究が、大学、国研、公設試で積極的に行われている。
米国	基礎研究	○	→	【機能性物質】 ・モネル研究所など、味覚・嗅覚といった化学感覚研究の基礎研究が充実している。基礎と応用をセットにした一体型の研究開発が行われている。 【機能性食品】 ・デザイナーズフーズ計画（NCI）ではがん予防に効果的な抗酸化性の高い約40種のデザイナーズフーズピラミッド（農作物のリスト）を作成した。
	応用研究・開発	◎	→	【機能性物質】 ・嗅覚ディスプレイ、嗅覚センサ、ともに激しい研究開発競争が展開されている。自閉症やアルツハイマー病と嗅覚の関係についても研究が展開している。 【機能性食品】 ・機能性食品（体の調子を整える栄養成分を強化した食品）では、ヨーグルト、食物繊維含有シリアル（消化管の健康、心臓病予防）、栄養成分添加ジュースなどが開発上位にある。 ・ブロッコリスプラウト（スルホラファン）等機能性野菜開発も実施。 ・AOACでは様々な機能性成分の分析法が規格化されている。

欧州	基礎研究	○	→	【機能性物質】 ・ Horizon2020 での大規模研究プログラムもあるが、ドイツの大学で、神経科学からアプローチする嗅覚研究が盛んで、米国に次ぐ論文数を誇る。 【機能性食品】 ・ ポリフェノール（ファイトケミカル）に関する研究が盛んで、ブドウ、ベリー類、にんにくなどが研究対象。 ・ 疫学研究が多数実施されており、特に地中海食（オリーブ油、ナッツ、トマト等野菜、全粒粉パン、魚介類）と疾患との関連性を解明。
	応用研究 ・ 開発	○	↗	【機能性物質】 ・ ハンチントン病やアルツハイマー病など、様々な疾病と嗅覚センシングの関係について旺盛な研究が展開されている。 【機能性食品】 ・ 健康の新たなマーカー探索、健康に寄与する栄養・健康機能性成分探索、機能性食品開発が EU 全体（大学、企業、国の機関の連携）でプロジェクトとして実施されている。
中国	基礎研究	○	—	【機能性物質】 ・ 発表論文数も少なく、存在感がない。 【機能性食品】 ・ 漢方薬的動植物やその抽出物の機能性研究、生理作用の解明に基づく機能物質の探索を実施（トウモロコシペプチド等タンパク質、ペプチド、食物繊維、藻類等）
	応用研究 ・ 開発	○	—	【機能性物質】 ・ Scopus の論文数検索によると、e-nose と呼ばれる嗅覚センサ（生物受容体を搭載しないもの）の開発は良く進んでいる。 【機能性食品】 ・ 保健食品、普通健康食品とも急速に開発が進み（CFDA によると 2014 年は 2010 年の 3 倍の消費額で 3000 億元）、免疫力強化、疲労回復、栄養補助の順で上市が多い。 ・ 機能性農産物として、Se、Zn、Ca を強化した農産物（コメ、茶、野菜）の開発を推進。
韓国	基礎研究	○	—	【機能性物質】 ・ 発表論文数も少なく、存在感がない。 【機能性食品】 ・ 機能性食品素材として、告示型原料 67 種（栄養素（ビタミン、ミネラル、食物繊維））と 28 種（人参、クロレラ、緑茶抽出物）、個別認定型原料 243 種（食品医薬品安全処長 MFDS が個別に認めたもので、キキョウエキス、トウキの根エキスなど）が使用可能である。
	応用研究 ・ 開発	○	↗	【機能性物質】 ・ 目立った動きはない。 【機能性食品】 ・ キムチ等韓国伝統食の健康への寄与について乳酸菌、野菜、香辛料について研究応用がなされている。 ・ FOODPOLIS を中心に機能性食品開発が実施されている。特に、2018 年に全州に農業振興庁や韓国食品研究所の機能性研究部門が集約され、一体的に研究が進められるようになる。

（註 1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

（註 2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註 3）トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) 高野光雄ら、水晶振動子型においセンサを用いたバラの香りの測定。におい・かおり環境学会誌 36 巻 6 号、(2005) : 345。
- 2) Nitikarn Nimsuk and Takamichi Nakamoto, Improvement of robustness of odor classification in dynamically changing concentration against environmental change. *Trans IEEJ* 128 (2008) : 214-218.
- 3) Kota Shiba et al., Functional nanoparticles-coated nanomechanical sensor arrays for machine learning-based quantitative odor analysis. *ACS Sens* 3 (2018) : 1592.
- 4) Harumi Saito et al., RTP Family Members Induce Functional Expression of Mammalian Odorant Receptors. *Cell* 119 (2004) : 679.
- 5) Sayako Katada et al., structural basis for a broad but selective ligand spectrum of a mouse olfactory receptor: mapping the odorant-binding site. *J Neurosci* 25 (2005) : 1806.
- 6) Narumi Sato-Akuhara et al., Ligand specificity and evolution of mammalian musk odor receptors: effect of single receptor deletion on odor detection. *J Neurosci* 36 (2016) : 4482.
- 7) Andreas Keller et al., Predicting human olfactory perception from chemical features of odor molecules. *Science* 355 (2017) : 820.
- 8) <https://www.vinome.com>
- 9) Alexander G. Huth et al., Decoding the semantic content of natural movies from human brain activity. *Front Syst Neurosci* 10 (2016) article 81.
- 10) James D Howard et al., Odor quality coding and categorization in human posterior piriform cortex. *Nat Neurosci* 12 (2009) : 932.
- 11) Jonas K Olofsson et al., A designated odor-language integration system in the human brain. *J Neurosci* 34 (2014) : 14864.
- 12) Msato Suzuki et. al., Deciphering the receptor repertoire encoding specific odorants by time-lapse single-cell array cytometry. *Sci Rep* 6 (2016) : 19934.
- 13) Nobuo Misawa et. Al., A Highly Sensitive and Selective Odorant Sensor using Living Cells Expressing Insect Olfactory Receptors. *Proc Natl Acad Sci* 107 (2010) : 15340.
- 14) Ayumi Nagashima et al., Transcriptional regulators involved in responses to volatile organic compounds in plants. *J Biol Chem* (2019) in press.
- 15) http://www.naro.affrc.go.jp/project/f_foodpro/files/results_collection.pdf
- 16) <http://www.naro.affrc.go.jp/nfri-neo/contents/ffdb/index.html>
- 17) 青江誠一郎ら、内臓脂肪蓄積に対する高ベータグルカン大麦ご飯の影響：プラセボ対照二重盲検比較試験。肥満研究 21 suppl. (2015) : 191。
- 18) Mie Nishimura et al., Improvement of triglyceride levels through the intake of enriched- β -conglycinin soybean (nanahomare) revealed in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients* 8 (2016) : 491.
- 19) 山本 (前田) 万里ら 機能性農産物を使用した弁当のメタボリックシンドロームへの影響を検証するヒト介入ランダム化プラセボ対照比較試験。日本食品化学工学会誌 64 巻 1 号 (2017) : 23。