

農業技術の発展・向上を通して平和で豊かな世界を作る

# イネゲノム機能解析研究

—イネゲノム解読成果を活用した画期的新作物作出のための基盤技術の開発—

平成15年度～平成19年度

農林水産省農林水産技術会議事務局

# 我が国の農業政策におけるイネゲノム機能解析研究の位置付け

## 食料・農業・農村基本法(平成11年7月)

基本理念: ①食料の安定供給の確保 ②多面的機能の発揮 ③農業の持続的な発展 ④農村の振興

第29条: 農業並びに食品の加工及び流通に関する技術の研究開発及び普及の効果的な推進を図るため、これらの技術の研究開発の目標の明確化、国及び都道府県の試験研究機関、大学、民間等の連携の強化、地域の特性に応じた農業に関する技術の普及事業の推進その他必要な施策を講ずる。

## 農林水産研究基本目標(平成11年11月)

1. 現場を支える技術開発
2. 革新的技術の開発を目指した基礎的・先端的研究を両輪として推進

## 農林水産研究・技術開発戦略(平成13年4月)

—9分野に分けて策定—

### ・ゲノム等先端研究・技術開発戦略

#### ○重点化方向

- (1)ゲノム生物学等を利用した生命科学研究の加速
- (2)農林水産業の飛躍的発展を目指した革新技術の開発
- (3)新産業の創出を目指した研究
- (4)バイオテクノロジーを支える基盤技術の開発

#### ○効率的・効果的推進方策

- (1)産学官の特長を生かした連携を強化
- (2)国際的な交流と組換え体等に関する国民の理解の促進

## 食料・農業・農村基本計画(平成12年3月)

基本理念及び施策の基本方向を具体化し、基本的な計画を明確に示す

### 技術の開発及び普及:

農業並びに食品の加工及び流通に関する技術の研究開発の目標を明確化し、これに基づき具体的な技術の確立に向けた戦略を定め、麦、大豆、飼料作物等の品質向上や省力・安定栽培のための技術等農業生産の現場を支える技術、稲等主要作物の画期的な品種開発を図るためのゲノム解析等の革新的技術等に関する研究開発の効果的・効率的な推進を図る。

## 科学技術基本計画(平成13年3月)

## 第2章 重要政策

科学技術基本計画(平成13年3月)

### I. 科学技術の戦略的重点化

#### 2. 国家的・社会的課題に対応した研究開発の重点化

特に重点を置き、優先的に研究開発資源を配分すべき分野はライフサイエンス、情報通信、環境、ナノテクノロジー・材料の4分野

##### (1) ライフサイエンス分野

- プロテオミクス、タンパク質の立体構造や疾患・薬物反応性遺伝子の解明、それらを基礎とした新薬の開発とオーダーメイド医療や機能性食品の開発等の実現に向けたゲノム科学
- 食料安全保障や豊かな食生活の確保に貢献するバイオテクノロジーや持続的な生産技術等の食料科学・技術等の推進に重点を置く

### 重点4分野

平成15年度の科学技術に関する予算、人材等の資源配分の方針

#### ・ライフサイエンス:

食料供給力の向上と食生活の改善に貢献する食料科学・技術の開発

○食品の安全性確保

○イネ等のポストゲノム研究

活力ある長寿社会実現のためのゲノム関連技術を活用した疾患の予防・治療技術の開発

○再生医療を中心とした新しい治療技術、機能性食品や新しい診断・予防技術

・環境:ゴミゼロ型・資源循環型技術研究

・ナノテクノロジー・材料: 環境保全・エネルギー利用高度化材料

イネゲノム機能解析研究はライフサイエンス分野に位置づけられるが、  
環境分野、エネルギー分野の基盤研究としても重要

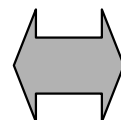
# イネゲノム機能解析研究の国家戦略

## 国際的な課題

- ・人口増加による食料不足
- ・地球規模の環境悪化

## 国内の課題

- ・安全・安心な生活の実現
- ・循環型社会の実現
- ・国内産業の活性化



## イネゲノム機能解析研究のターゲット

### 研究基盤の整備

### 遺伝子機能解明・相互作用解析

### 育種システムの高度化

- ・植物ゲノム研究の基礎となる全塩基配列の解読とゲノム研究リソースの整備・提供
- ・遺伝子の機能・相互関係等の解析による重要形質発現メカニズムの全容を解明
- ・DNAマーカーや、イネゲノムシミュレーターを用いた高度育種法の開発

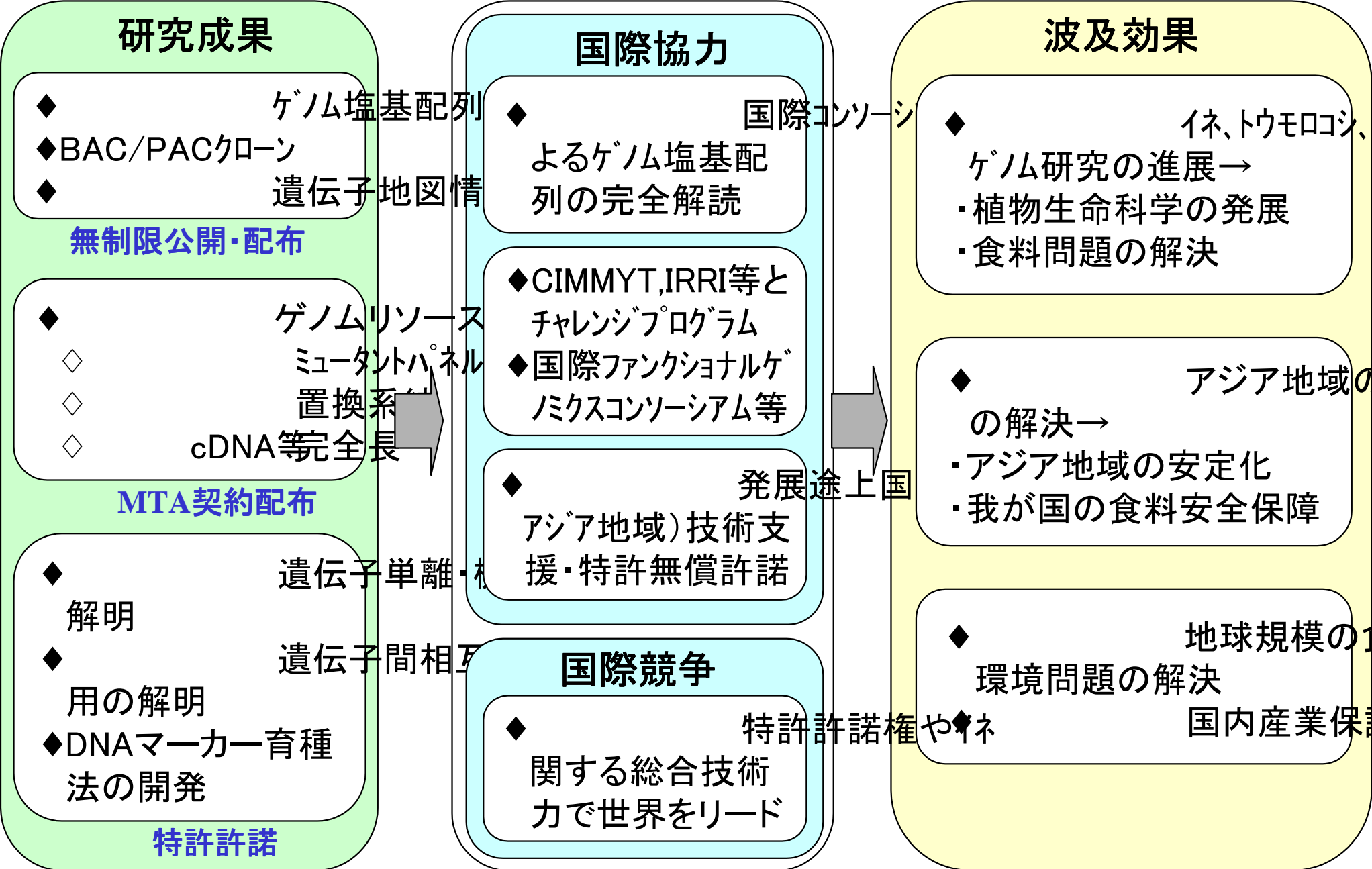
## 国際的な戦略

- ・ゲノム情報やリソースの積極的な提供により世界の穀物研究をリード
- ・遺伝子特許やトータルのイネ研究技術提供による、開発途上国支援、ブーメラン効果の抑止
- ・世界の食料安定供給に寄与し、我が国の食料安全保障を確保

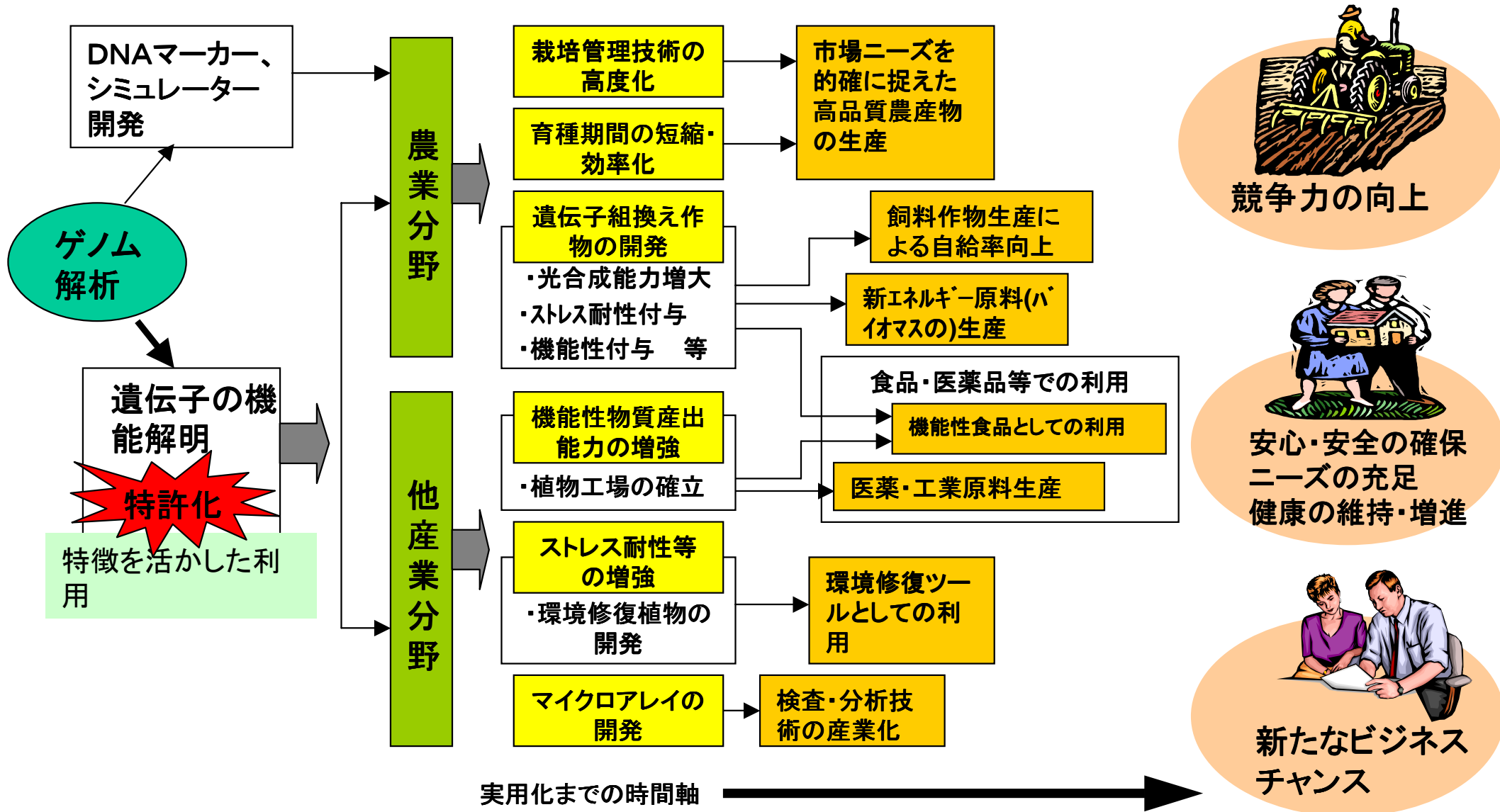
## 国内課題の解決

- ・画期的な品種育成により、自給率向上など国内食料生産へ貢献、我が国の自立性を確保
- ・植物工場、環境修復など非食用用途作物開発により新植物産業を創出
- ・健康機能性食品開発などにより、健康で長寿な社会に貢献
- ・検査・分析技術の高度化により、食品などの安全・安心を確保

# イネゲノム機能解析研究成果の国際戦略上の効果



# イネゲノム機能解析成果の活用ステップ



# イネゲノム機能解析研究成果の産業利用の効果

## バイオ産業の市場規模

＜現状＞                      ＜2010年＞

1. 2兆円    →    25兆円程度

(99年、日経バイオ年鑑)                      (関係5省基本方針)

☆農林水産・食品分野は、  
0. 3兆円→6. 3兆円へ拡大

## イネゲノム 機能解析研究

☆産業利用に結びつく  
有用遺伝子の機能解  
明等により、成長の基  
盤を構築

## 環境産業の市場規模

＜現状＞                      ＜2010年＞

24. 7兆円    →    40. 1兆円程度

(97年、農水省試算)                      (環境庁試算)

☆農林水産分野は、  
4. 2兆円→6. 1兆円へ拡大

## 研究成果活用により期待される効果の事例

### ＜品種開発の効率化＞

- ・ マーカー育種・シミュレーション技術の確立により現行の育種期間(イネで約15年)を1/3以下に短縮
- ・ 市場ニーズに即応した優良品種が短期に育成できることにより、種苗産業の国際競争力を確保
- ・ 種苗の輸入額(2000年:347億円)が減少する一方、輸出額(同:111億円)が拡大

(参考)米国の種苗輸入額:4億8千万ドル(99-00年)

### ＜植物研究用マイクロアレイの販売、検査・分析産業での利用＞

- ・ 3万種の完全長cDNAを活用すれば、イネ、ムギ類、トウモロコシ等の遺伝子機能解明研究に共通的に利用できるマイクロアレイの開発が可能であり、その市場は世界に広がる
- ・ また、食の安全・安心への関心が高まる中、品種識別、産地から食卓までの履歴追跡に関する検査・分析産業が注目されており、当該産業での利用も期待

### ＜植物工場によるフェルラ酸生産＞

- ・ フェルラ酸は紫外線吸収・酸化防止機能を有するが、高価格(1kg当たり20万円以上)のため用途が限定
- ・ 近年、コメから効率的に抽出する技術が確立したが、抽出率向上が課題(現在はコメ1tから300g抽出)
- ・ 含有量を飛躍的に高めた品種を開発すれば、更なる低価格化が実現し、医薬品や食品・化粧品等の用途・市場が拡大

### ＜花粉症治療(減感作)米生産＞

- ・ 日本人の10人に1人は花粉症であり、医療費負担・労働効率低下等による経済損失は年間約2,860億円(科技厅)
- ・ 減感作米では、通常どおりの生活を営みながら症状の改善が図られるため、通院・投薬等の追加的負担無しに経済損失を解消

### ＜特定疾患対応品種の生産＞

- ・ 糖尿病・肝臓病、アレルギー等により食事制限を受ける日本人は、高齢化と相まって増加傾向にあり、百万人規模に拡大
- ・ これら患者向け低タンパク米品種が開発されれば、百万人規模でコメ需要の拡大が期待(輸入小麦等と代替)
- ・ 患者1人あたりの消費金額を年間10万円(1食百円程度)と仮定すれば、1千億円の需要増

## イネゲノム機能解析研究成果

(組換え体作出に当たっての基礎的知見)

遺伝子情報

発現調節情報

完全長cDNA

## 培養・組換え技術の高度化

- ・選抜マーカーフリー
- ・相同組換え
- ・部位、時期特異的発現等

## ターゲット設定

病害虫抵抗性

食用(多収・良食味、健康機能性、加工適性、  
輸送適性)

食品工業原料用(高濃度成分集積能、低コスト、  
安定供給)

飼料用(多収、機能性、低コスト)

環境修復用(安定生育、大バイオマス、高吸収能、  
高代謝能、容易な収穫物処理) 等

## 要素技術開発と総合化

- ・識別性(色、味、形、香り等)
- ・遺伝子拡散防止(不稔性、  
ターミネーター、雑種致死等)

市場調査・長期食料予測

開発時リスク評価

安全性評価手法開発

植物工場・環境修復

高付加価値飼料

健康機能性

一般食品

ターゲット別開発時期



## 遺伝子組換え体開発に対する基本的な考え方

(1) 遺伝子組換え技術については、

- ① この技術の持つ大きな可能性について、正当に評価がなされること
  - ② 最新の科学的知見に基づき、環境や健康等に与える影響についての十分な評価が行われる必要があること
  - ③ 消費者の関心に対し、的確に応える必要があること
- が我が国の基本的な考えであり、国際的にも標準となる考え方である。

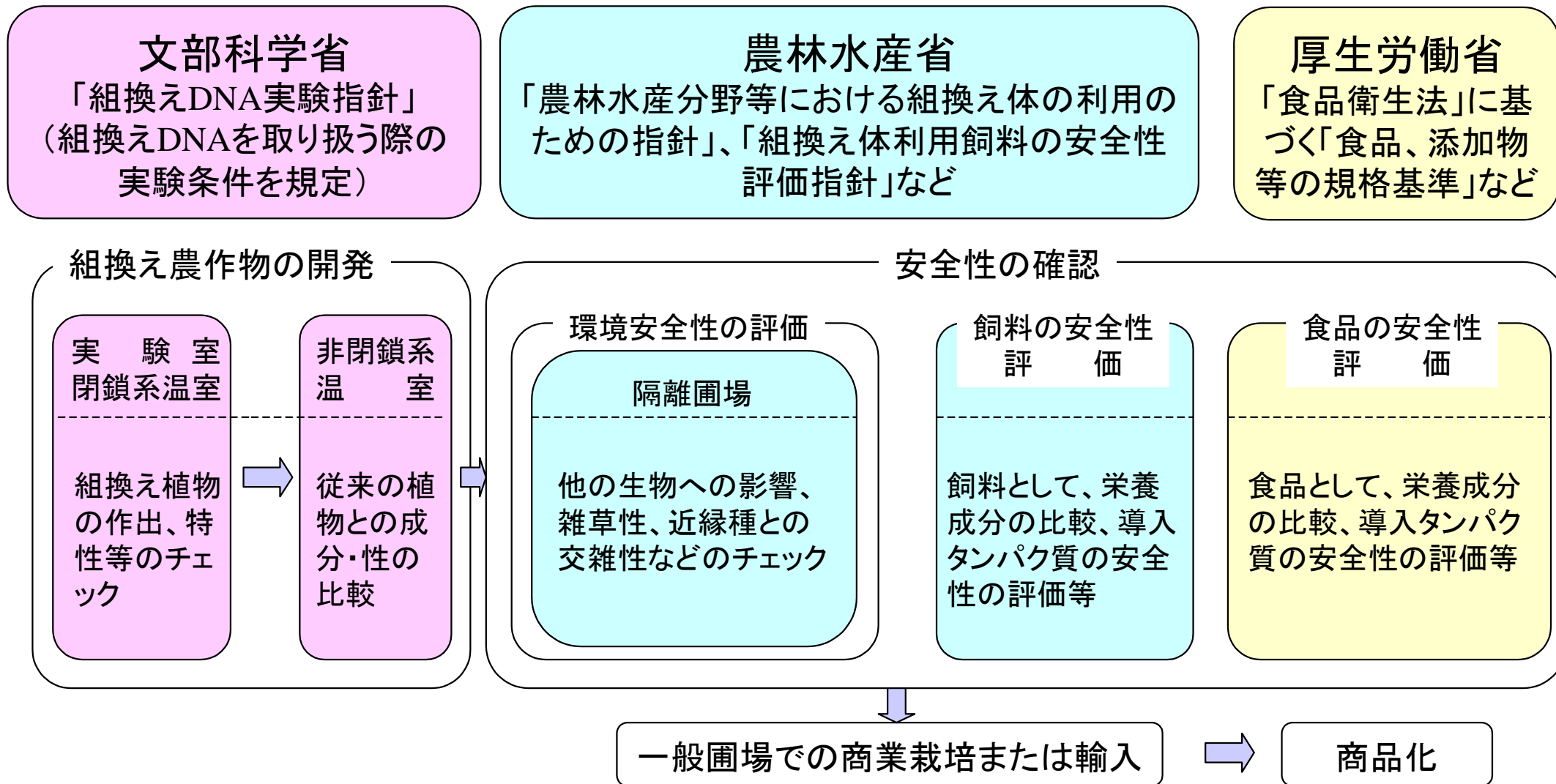
(2) このような考えのもと、

- ① イネゲノム研究等の研究開発を積極的に推進するとともに、
- ② 消費者の関心にも応えつつ、遺伝子組換え作物の安全性の確保には万全を期しているところである。
- ③ また、バイオテクノロジー体験研修、PAメディエーター養成研修、PA活動ソフト支援、シンポジウム・セミナーの開催、コミュニケーションハウスの運営、遺伝子組換え農作物を考える市民会議の運営などPA活動に力を入れている。

(3) 遺伝子組換え農作物に対する安全性の確保については、

科学的知見に基づき、開発段階、利用分野ごとに安全性評価を実施。

# 遺伝子組換え農作物の開発から安全性確認までのながれ



環境安全性評価は環境省、文科省、経産省、農水省共同で法制化に向けて作業中  
 飼料の安全性評価は「飼料の安全性の確認及び品質の改善に関する法律」での規定に向けて作業中

# 組換え体植物作出のために必要な技術要素と特許

## 遺伝子導入法

アグロバクテリウム法は平成16年に基本特許が切れることから、日本が取得した応用特許の重要性が高まる。

### 海外の基本特許

アグロバクテリウム法(マックスプランク研究所 ~H16)

バイナリーベクター法(ゼネカ社 ~H16)

パーティクルガン法(デュポン社 ~H23)(モンサント社~H24)

### 代替しうる国産技術など

単子葉植物へのアグロバクテリウム法(日本たばこ~H25)

単子葉植物の超迅速形質転換法(生物研~H31)

パーティクルガン法(空気圧力式)(レーボック商工 ~H24)

## 組換え体の選抜方法

環境や人体への影響を考慮し、抗生物質選抜マーカーは今後利用しないことが打ち出されている。そのため、今後は抗生物質耐性の選抜マーカー以外の技術が重要となる。すでに国産の技術が開発されており、組換え体作物作成のための障害とはならない。

カナマイシン耐性遺伝子(モンサント社~H16)

ハイグロマイシン耐性遺伝子(イーライ・リリー社~H16)

MATベクター法(日本製紙~H27)

変異型アセト乳酸合成酵素遺伝子(出願中)

## 遺伝子の発現調節

海外で取得されている両プロモーターともにすべての組織で絶えず働くプロモーターである。今後作成されるであろう組換え体作物は安全性のみならず、導入遺伝子の安定性や、目的の場所でのみ遺伝子を機能させることが必要とされており、組織特異的、時期特異的に働くプロモーターが求められている。イネ遺伝子は3万以上あり、おのおのがプロモーターを持つことから、今後も多数の有用なプロモーターが得られるため、組換え体作出のための障害は無いと考えられる。現在、「組換え体を用いた有用遺伝子の大規模解明と関連技術の開発」で取り組んでいる。

CaMV35Sプロモーター(モンサント社 ~H16)

ユビキチンプロモーター(マイコジェンPS社 ~H21)

光合成関連遺伝子プロモーター(生物研~H22)

カタラーゼプロモーター(生物研~H27) ほか

組換え体作成の障害はかなりの部分を解決しており、どのような遺伝子を握るかがもっとも重要な課題となっている

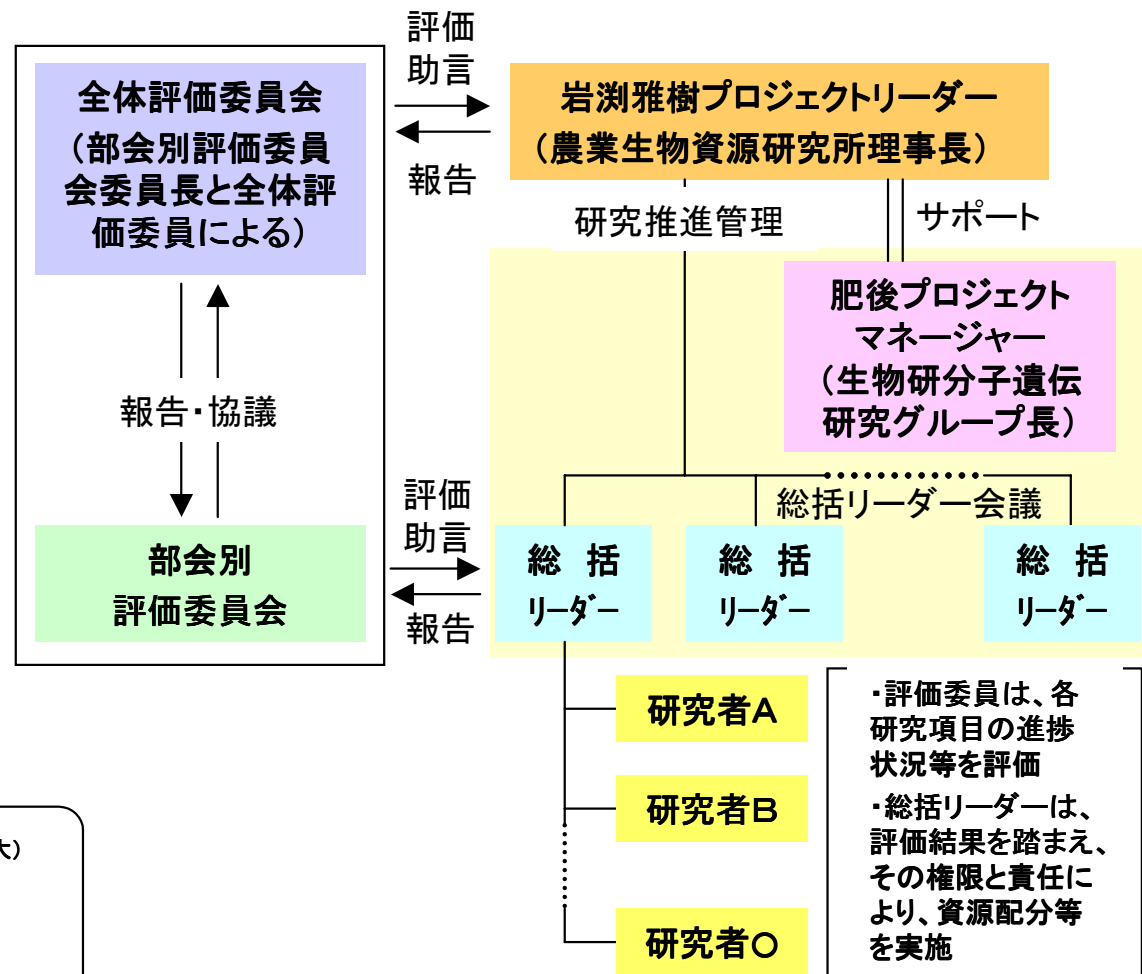
# イネゲノム機能解析研究の推進体制

○イネゲノム機能解明研究は、9つの研究項目により構成されており、それぞれの研究項目毎に、総括リーダーを置き、その責任と権限により研究を推進することとしている。

○一方、プロジェクト全体の推進管理は、農業生物資源研究所：岩淵雅樹理事長が行い、肥後プロジェクトマネージャーがこれをサポートすることとしている。

○具体的には、外部専門家により組織される評価委員会が毎年度行う評価の結果を踏まえつつ、各研究項目間の資源配分方針の決定、総括リーダーの任免等を行うこととなる。

イネゲノム機能解析研究の推進体制図



## 13年度の評価委員(◎は評価委員長)

- 全塩基配列: ◎高浪 満(京大)、榊 佳之(東大)、田仲可昌(筑波大)、森 浩禎(奈良先端大)
- ミュータントパネル: ◎内宮博文(東大)、岡田清孝(京大)、篠崎一雄(理研)
- マイクロアレイ: ◎西村 暹(萬有製薬)、久原 哲(九大)、米田好文(北大)
- プロテオーム: ◎荒田洋治(理研)、下西康嗣(関西文理学園)、西川 建(遺伝研)、松澤 洋(青森大)
- 大規模解析: ◎日向康吉(東北大)、宇垣正志(東大)、鎌田 博(筑波大)、平井篤志(東大)
- DNAマーカー: ◎武田元吉(玉川大)、金田忠吉(国際農林業協力協会)、渡辺和男(筑波大)
- シミュレーター: ◎八尾 徹(理研)、田畑哲之(かずさDNA研)、西尾 剛(東北大)

全体評価: 大石道夫(かずさDNA研)、大塩裕陸(日本グリーンアンドガーデン)、杉山達夫(理研)、中村靖彦(明治大)、山田康之(奈良先端大)

・評価委員は、各研究項目の進捗状況等を評価  
 ・総括リーダーは、評価結果を踏まえ、その権限と責任により、資源配分等を実施

## 総括リーダー

松岡信・名大

## 総括班

重要形質プロジェクトでは総括リーダーを補佐する総括班を置き、課題の審査や評価委員による評価を反映するなど、プロジェクトの運営に係わる。

## 公募の考え方

イネゲノム機能研究の重要な分野として5つの重点領域を定めた。これに合致する課題を広く募集し、その中から、審査基準を満たし、さらに、外部の評価委員の評価が高い課題を採択する(テーマ限定型公募)。

## ●平成14年9月19日より公募開始

技術会議HPからの案内、STAFF、生研機構、学会のHPへの掲載、メーリングリストへの投稿した。

## ●一次審査(10月)

評価項目(下記)を設定し、総括リーダーと総括班委員全員による応募課題の審査を行い、重要形質プロジェクトの方針に合致したものを選抜する。

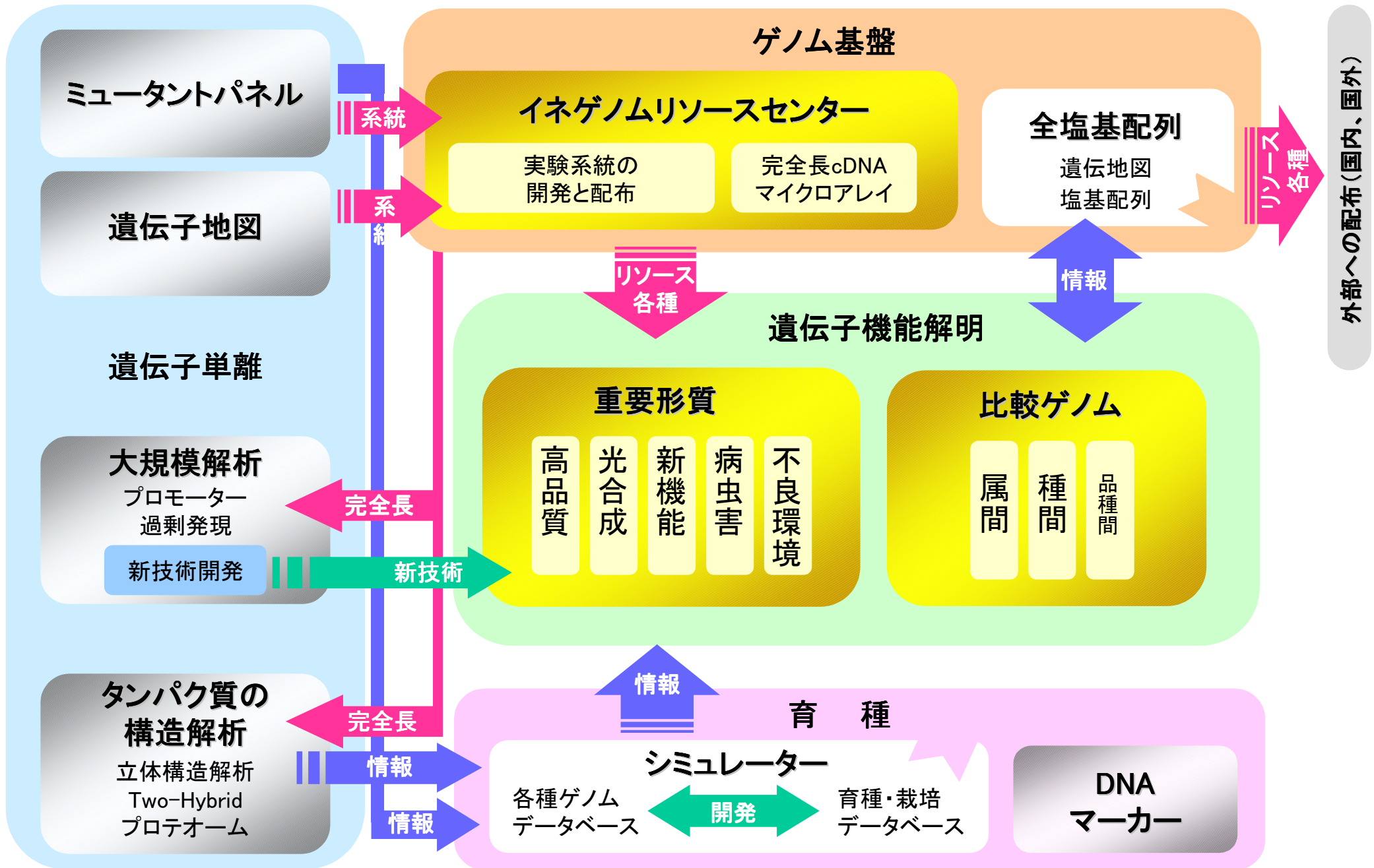
## ●二次審査(1月中旬)

予算案がほぼ確定した時点で、一次審査を通過した課題を外部評価委員が評価結果をもとに課題を採択する。基準は一次審査と同様で、さらに、各課題の内容を吟味した上で、順位付けを行う。

## 審査基準

- ①重要形質との合致(5つの柱に適合しているか)
- ②研究提案の水準(国際的なレベルに達しているか)
- ③期待される成果の経済的な価値  
(イネのどのような形質を改良できるのか)
- ④期待される成果の科学的な価値  
(サイエンスとしてどの程度インパクトがあるか)
- ⑤研究計画の妥当性  
(実現が可能であるか、ポストゲノム研究といえるか)
- ⑥研究代表者の実績、能力(過去の実績)
- ⑦総合評価(全体を通しての評価、応募課題内の相対評価)

# イネゲノム機能解析研究の課題相互の関係



外部への配布(国内、国外)

# イネゲノム機能解析研究の重点化

## 高品質(クroppデザイン等)

- ジベレリンなどの生合成機構を解析
- 分けつを制御するQTL遺伝子を単離し、解析
- ブラシノステロイドによる葉の傾斜制御機構を解析
- 形態形成異常を起こす変異体を得て解析

高付加価値飼料

一般食品

背を低くし、穂の数を増やし、  
効率的な受光体勢を作り、  
倒れにくくするなど、  
イネの草型をデザイン



## 光合成(バイオマス強化イネ等)

- 光合成酵素の転写後修飾による活性制御機構を解析
- 光合成によって葉に蓄積された炭水化物の胚乳への転流・蓄積過程を解析し、最適化

高付加価値飼料

一般食品

高収量のイネの作出、バイオマスを増大した新エネルギー植物の開発



## 病虫害(病害耐病性イネ等)

- いもち菌レセプター下流の遺伝子を単離し、機能を解析
- 病虫害シグナル伝達経路に係わる因子の応答の強化、迅速化
- 複数の病害抵抗性シグナル伝達経路を人為的に接続し、抵抗性機構を集積

植物工場・環境修復

一般食品

低農薬栽培を可能とする  
高度病害抵抗性イネの作出



## 不良環境(温度ストレス耐性イネ等)

- 低温や高温などに対するシグナル伝達系のメカニズムを解析
- シグナル伝達経路に係わる因子の応答性を高め、強化

植物工場・環境修復

一般食品

高品質品種の不適作地域での栽培を  
可能にするストレス耐性イネの作出



## 機能性付与(経口抗体・ワクチン蓄積等)

- 胚乳タンパク質遺伝子のプロモーターを改変し、胚乳への蓄積能を強化
- 誤った摂取を防ぐために、通常のコメとの識別を可能にする
- ヒトには見られない植物型糖鎖の付加を防ぐ
- ヒト型の糖鎖付加酵素を導入

植物工場・環境修復

健康機能性

- 経口虫菌抗体
- 経口HIVワクチン
- スギ花粉症の緩和のための経口による免疫寛容の誘導
- 抗体などタンパク性医薬品の生産



## イネゲノム機能解析研究の Q & A

### ①全塩基配列の解読は、期間内に可能と考えているのか

日本は第1染色体を完全解読したほか、現在、第7染色体の半分を完全解読した(セントロメア、テロメアを除く)。第7染色体解読に費やした期間は約半年であるが、12月のPhaseII解読終了に振り向けている資源(シーケンサー、試薬、人材)を完全解読にも投入するとすると、染色体1本の完全解読は約7ヶ月で完了すると試算できる。これを元に、現在程度の予算が確保されたと仮定すると日本が担当部分(残る4本と半分)の完全解読は約3年後に実現できると予測される。他国に関してもほぼ同様と考えられることから、期間内での実現の可能性は高い。なお、この間にセントロメア、テロメアの解析技術が開発された場合には、4年目以降の2年間で解読を行う。

### ②「機能性物質を作る遺伝子の解明」における、健康機能性物質、医療成分、有用酵素、プラスチックの原料とは具体的に何か。

機能性物質としては $\gamma$ -オリザノール、フェルラ酸、ビタミンEなど、医療成分としては経口抗体、経口ワクチンなど、有用酵素としてはイネ由来のタンパク質分解酵素など、プラスチックの原料としてはバイオマス増大によるポリ乳酸生産などを想定している。

### ③アノテーションのみによる特許の獲得の可能性は低いのではないか。また、特許の活用を考えた場合、アノテーションによる特許取得は意味があるのか。

我々が目指している個々の完全長cDNAの機能解析には、時間がかかるが、その間にシンジェンタなどのベンチャーが、判断基準が甘い米国で特許出願し、「新規物質」として登録する可能性がある。その場合、我々が新たな利用法を見つけて特許出願しても、物質特許をもっている者にロイヤリティーを払う必要が生じてしまう。ロイヤリティーを払うと言っても、その者が認めない可能性があるため、我々がシーケンスを既に知っている事、遺伝子の機能も予測してたことを公的な機関、特に特許庁、に認知してもらうことが一番の目的である。



④プロジェクト全体として、イネ・ゲノムシミュレーターの開発は必要なのか、また目的とするものは可能なのか。プロジェクト全体とどのような関係にあるのか。

13ページの通り、シミュレーターの目的はイネゲノム情報のデータベース化とその有機的なリンクや解析支援システムの開発にあり、イネゲノム研究全体を支えるゲノム情報科学の側面が大きい。シミュレーターの開発は完全な物理シミュレーションを目指すものではなく、さまざまなゲノム情報、育種情報そして、様々な栽培条件をコンピューター上で結びつける育種シミュレーションシステムであることから、育種の最適化、迅速化、コスト低減に貢献できるものと考えている。

⑤日本晴とコシヒカリの比較はどのような方法で行うのか。差が見つかって、「うまみ」とどのように関係づけるのか。

比較ゲノム研究は遺伝子機能を解明することを目的としており、日本晴の塩基配列と他のゲノム配列を比較することによって解析するものである。特に品種間差など比較的縁の近いものの間では差異の見られる遺伝子の数が少なく、遺伝子の機能解明が効率的に行える。コシヒカリは、良食味で知られるが、これ以外にも、穂発芽耐性、耐冷性や広域適応性など優れた形質があるため、イネの比較ゲノム研究の対象として適している。具体的な方法としては品種間差を検出できる一塩基多型(SNPs)マーカーを開発・利用し、良食味などに係わる遺伝子領域を特定し、マップベースクローニングにより遺伝子を単離・機能解明を行う。さらに、200程度の日本稲品種を用いた、SNPsとのアソシエーションスタディーを行うことでより効率的に遺伝子単離を行うことが可能となる。

⑥イネ・ゲノムリソースセンターの整備：イネ・ゲノムリソースセンターの役割、機能について、産業界、研究者などのそれぞれの立場から事例を元に説明されたい。

イネゲノムリソースセンターはイネゲノム研究で得られたリソース(完全長cDNAクローン、マイクロアレイ、ミュタントパネル、染色体置換系統など)をMTAを交わした上で、アカデミックユーザーに対しては実費程度、民間企業に対しては若干の上乗せをして配布することとしている。世界的なセンターを目指していることから、プロジェクトへの参加の有無や国内、国外の区別は付けられないが、MTA契約の内容で特許取得時には別途相談することを求めるため、権利に関してコントロールする手だてを確保している。産業の振興と国内産業の保護といった観点から交渉することとしている。