

平成27年度沖縄県委託事業

平成27年度
知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業
委託業務報告書

平成28年3月

公益財団法人沖縄科学技術振興センター

目 次

第1章 事業の概要

1. 事業の概要	1
2. 実施体制	3
(1) 事業の実施体制	3
(2) 委託先における事業実施体制	4
(3) 再委託先における共同研究事業の実施体制	6
(4) 共同研究事業の実施計画	10
3. 共同研究事業の内容	11
3-1 研究テーマ①「沖縄生物資源の活用促進に向けた研究基盤の構築」	11
(1) 研究開発項目	11
3-2 研究テーマ②「沖縄生物資源を活用したオンサイト環境浄化及びオイル等 高付加価値産物の生産に関する研究開発」	13
(1) 研究開発項目	13
3-3 研究テーマ③「健康長寿改善の技術開発のための、有効成分の経皮吸収等の 新手法を利用したメタボロミックな基盤的研究」	15
(1) 研究開発項目	15
3-4 研究テーマ④「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」	16
(1) 研究開発項目	16
(2) 再委託先における研究機関	17
3-5 研究テーマ⑤「先端センサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」	19
(1) 研究実施項目	19
(2) 再委託先における研究機関	22

第2章 事業の内容

1. 研究拠点（オープンリサーチセンター/ORC）の管理・運営	23
(1) 主な実験室の仕様	23
(2) 主な汎用備品の管理・運営	23
(3) センサー活用調査	24
2. 情報発信・連携促進等	25
(1) 「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」シンポジウムの開催	25
(2) 「Bio Japan2015」出展参加およびスポンサーセミナーの開催	27
3. 共同研究事業の推進	31
3-1 研究テーマ①「沖縄生物資源の活用促進に向けた研究基盤の構築」	31
3-2 研究テーマ②「沖縄生物資源を活用したオンサイト環境浄化及びオイル等 高付加価値産物の生産に関する研究開発」	33
3-3 研究テーマ③「健康長寿改善の技術開発のための、有効成分の経皮吸収等の 新手法を利用したメタボロミックな基盤的研究」	34
3-4 研究テーマ④「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」	35

(1) 研究成果の概要	36
研究開発項目①「細胞スクリーニングを用いた抗菌薬候補の探索」	36
①-1「抗菌活性物質のアッセイ、単離・同定および活性物質の合成的展開」	36
①-2「抗菌活性物質のアッセイ、単離・同定」	38
①-3「抗菌活性物質の単離・同定」	39
①-4「抗菌、抗ウイルス活性物質の合成的展開」	40
研究開発項目②「宿主を標的としたスクリーニングによる抗ウイルス薬の探索」	41
②-1「抗ウイルス活性物質のアッセイ」	41
②-2「抗ウイルス活性物質の単離・同定」	42
②-3「活性物質スクリーニング用糖誘導体の合成」	43
(2) 研究推進委員会	44
(3) ネットワーク構築に向けた取り組み	46
3-5 研究テーマ⑤「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」	47
(1) 研究成果の概要	48
研究実施項目①「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」	48
研究実施項目②「有用放線菌のゲノム解析及び次世代型有用遺伝子資源探索法の開発」	49
②-1「有用放線菌のゲノム解析及び次世代型有用遺伝子資源探索法の開発（1）」	49
②-2「有用放線菌のゲノム解析及び次世代型有用遺伝子資源探索法の開発（2）」	50
研究実施項目③「有用乳酸菌のゲノム解析とアノテーション」	51
(2) 研究推進委員会	52
(3) ネットワーク構築に向けた取り組み	53
4. ネットワーク構築に向けた取り組み（事業全体）	54

参考資料

1. 「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」に関連する外部発表一覧	57
2. 「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」シンポジウム講演要旨	64

第1章 事業の概要

第1章 事業の概要

1. 事業の概要

「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」は、沖縄県の科学技術振興に寄与する研究開発拠点として「オープンリサーチセンター」を整備し、琉球大学や沖縄科学技術大学院大学等の県内大学、研究機関及び企業等を中核とした研究開発事業を推進する事によって、様々な研究者、研究機関、企業との共同研究を介したネットワーク形成を促進し、沖縄県における持続的かつ発展的な研究開発の原動力となる「知的クラスター」の形成を目指している。

日本で唯一亜熱帯気候に属する沖縄県には、一次産業としての農林水産物や発酵産業を支える有用微生物、琉球列島独自のサンゴ礁の海洋生物等、特徴的かつ多様な地域資源が存在し、これらを活用したバイオベンチャー企業の参入などによる産業振興が期待されている。一方で、沖縄県では平成 24 年に沖縄科学技術大学院大学が開学し、世界でトップレベルの研究者を中心とした研究が行われている。また、沖縄県では、ゲノム的高速解析が可能な先端シーケンサーをいち早く導入し、これらを活用した事業が推進された実績があり、その波及効果により県内での導入実績が増加しており、世界的に見ても有数のゲノム解析拠点としての地位を確立しつつある。

以上のような背景を踏まえて、本事業では、沖縄の生物資源の利用技術開発と高度化を目的とした研究開発事業を、県内の高度な研究基盤を活用して推進し、且つそこに県内外の様々な研究者、研究機関及び企業が参画する事によって、本事業の基本計画に掲げる「知的クラスター」の形成に向けた研究拠点の構築を図ることを目指している。

本事業は平成 22 年度より開始されたが、平成 22 年度に採択された<生物資源の活用分野>では、沖縄の生物資源の利活用に資する具体的な研究開発課題として、「沖縄生物資源の活用促進に向けた研究基盤の構築」を研究テーマとして、4 つの研究開発項目、①「共生工学の構築へ向けた共生機構モデルの研究」、②「未利用有用生物資源の探索と新規探索技術の開発」、③「有用生物資源の利用技術開発と高度化」、④「先端シーケンサーを活用した高効率・高精度ゲノム解析技術の開発」について、7 つの研究機関及び企業が共同で研究を推進し、当該分野の共同研究事業は平成 24 年度に終了した。

平成 23 年度に採択された<環境・エネルギー分野>では、「沖縄生物資源を活用したオンサイト環境浄化及びオイル等高付加価値産物の生産に関する研究開発」を研究テーマとして、2 つの研究開発項目、①「環境負荷の少ない環境浄化手法の開発」、②「沖縄生物資源を活用したオイル及び高付加価値産物生産に関する研究」について、9 つの研究機関及び企業が共同で研究を推進した。当該分野の共同研究事業は平成 25 年度に終了した。

同じく、平成 23 年度に採択された<医療・健康分野>では、「健康長寿改善の技術開発のための、有効成分の経皮吸収等の新手法を利用したメタボロミックな基盤的研究」を研究テーマとして、3 つの研究開発項目、①「メタボローム解析の技術開発と高度化」、②「沖縄産素材の探索とナノ化技術を応用した経皮吸収技術の開発」、③「沖縄長寿・肥満家系の調査と疫学ゲノム解析の研究」について、5 つの研究機関及び企業が共同で研究を推進した。当該分野の共同研究事業は平成 25 年度に終了した。

さらに、平成 24 年度には、<創薬分野>に関する研究テーマが新たに採択され、「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」を研究テーマとして、3 つの研究開発項目、①「細胞スクリーニングを用いた抗ウイルス・抗菌・抗真菌薬の探索」、②「宿主を標的としたスクリーニングによる抗感染症薬及び免疫・炎症疾患薬の探索」、③「Meiji Seika ファルマが提案するリード化合物からの抗菌剤探索」について、6 つの研究機関及び企業が共同で研究を推進した。

当該分野の共同研究事業は、平成 26 年度までは以上の様な研究開発項目および体制で行われたが、平成 27 年度においては、2つの研究開発項目、①「細胞スクリーニングを用いた抗菌薬候補の探索」、②「抗菌活性物質のアッセイ、単離・同定および活性物質の合成的展開」について、6つの研究機関及び企業が共同で研究を推進した。

平成 27 年度には、＜生物資源活用の高度化分野＞に関する研究テーマが新たに採択され、「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」を研究テーマとして、3つの研究開発項目、①「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」、②「有用放線菌のゲノム解析及び次世代型有用遺伝子資源探索法の開発」、③「有用乳酸菌のゲノム解析とアノテーション」について、4つの研究機関が共同で研究を推進した。

更に、今後のシーケンサーの有効活用について検討する為の調査を行った。

一方、これらの研究開発の場として、平成 23 年度までに整備を行った「オープンリサーチセンター/ORC（沖縄県工業技術センター3F）」を活用して、研究者らの交流及びネットワーク形成の促進を図った。

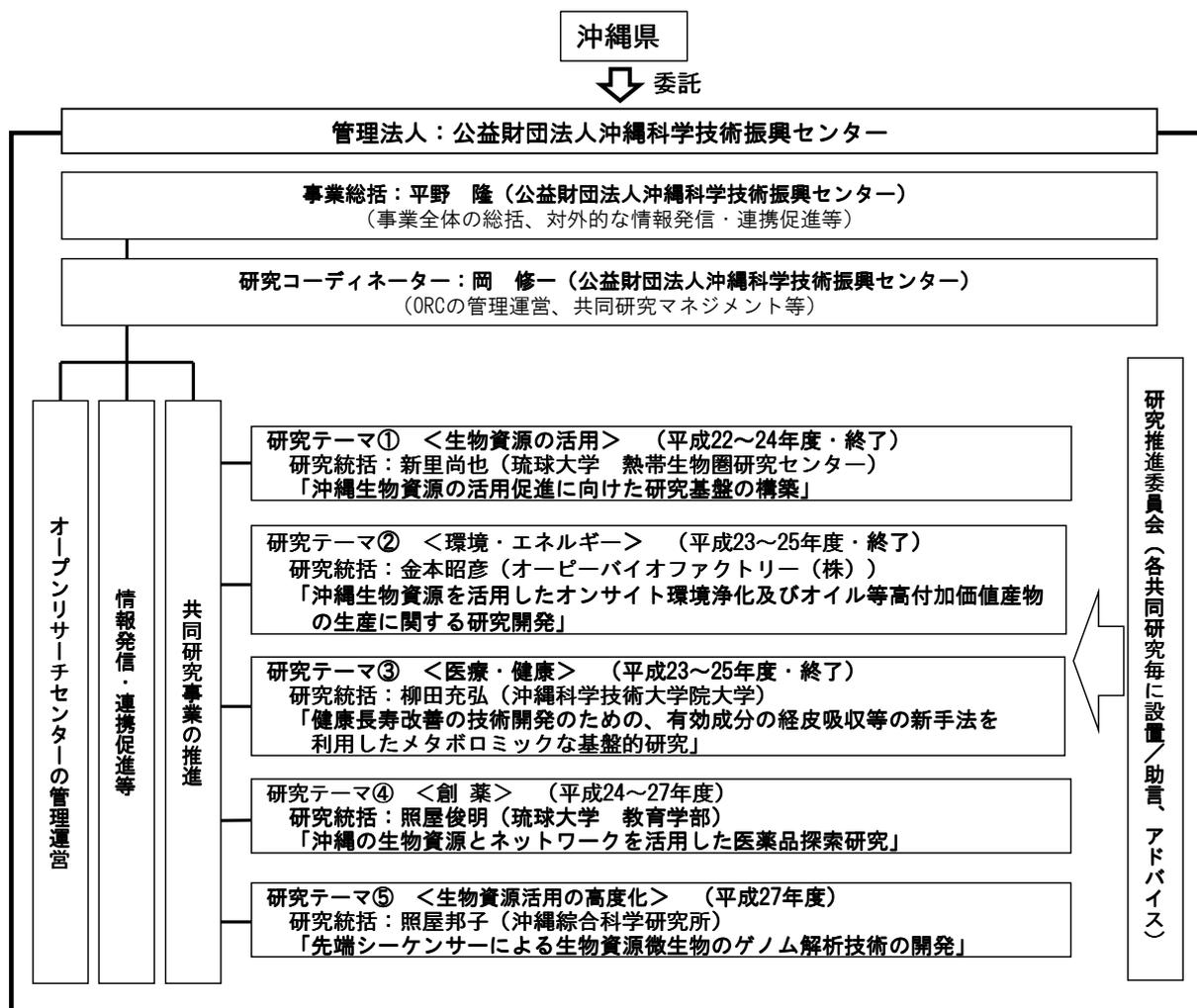
また、シンポジウムやセミナーを開催する事によって情報発信を行い、更なるネットワークの拡充を目指した。

2. 実施体制

(1) 事業の実施体制

「知的クラスター形成に向けた拠点構築事業」では、公益財団法人沖縄科学技術振興センターを管理法人として、下記の事業実施体制のもとで、1) 研究拠点（オープンリサーチセンター/ORC）の管理・運営、2) 情報発信・連携促進等、3) 共同研究事業の推進を図った。

【 事業実施体制図 】



(2) 委託先における事業実施体制

PL 等	氏名	所属・役職
事業総括	平野 隆	公益財団法人沖縄科学技術振興センター 事業総括
研究コーディネーター	岡 修一	公益財団法人沖縄科学技術振興センター 研究コーディネーター
研究統括 研究テーマ①「沖縄生物資源の活用促進に向けた研究基盤の構築」	新里 尚也	琉球大学 熱帯生物圏研究センター 准教授
研究統括 研究テーマ②「沖縄生物資源を活用したオンサイト環境浄化及びオイル等高付加価値産物の生産に関する研究開発」	金本 昭彦	オーピーバイオフィクトリー株式会社 代表取締役
研究統括 研究テーマ③「健康長寿改善の技術開発のための、有効成分の経皮吸収等の新手法を利用したメタボロミックな基盤的研究」	柳田 充弘	沖縄科学技術大学院大学 G0 細胞ユニット 教授
研究統括 研究テーマ④「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」	照屋 俊明	琉球大学 教育学部 准教授
研究統括 研究テーマ⑤「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」	照屋 邦子	一般社団法人沖縄総合科学研究所 研究開発部長

委託先	公益財団法人沖縄科学技術振興センター
業務管理者	所長 具志堅 清明
研究実施場所	<p>(主たる事業実施場所) 〒904-2234 沖縄県うるま市字州崎 12 番 2 号 沖縄県工業技術センター内 オープンリサーチセンター TEL : 098-989-0042 / FAX : 098-989-0043</p> <p>(その他の事業実施場所) 〒900-0029 沖縄県那覇市旭町 112-18 沖縄県旭町会館 2 階</p> <p>〒904-2234 沖縄県うるま市字州崎 5 番地 1 沖縄バイオ産業振興センター215 号室 TEL : 098-921-2500 / FAX : 098-921-4700</p>

(3) 再委託先における共同研究事業の実施体制

本事業の共同研究開発は、〈生物資源の活用分野〉、〈環境・エネルギー分野〉、〈医療・健康分野〉、〈創薬分野〉、〈生物資源活用の高度化分野〉の 5 分野で行われたが、〈生物資源の活用分野〉については平成 24 年度で、また〈環境・エネルギー分野〉および〈医療・健康分野〉では平成 25 年度でそれぞれ終了したため、本年度は、〈創薬分野〉および〈生物資源活用の高度化分野〉の研究テーマについて共同研究開発が行われた。

研究テーマ①「沖縄生物資源の活用促進に向けた研究基盤の構築」〈生物資源の活用分野〉
(平成 24 年度終了)

研究テーマ②「沖縄生物資源を活用したオンサイト環境浄化及びオイル等高付加価値産物の生産に関する研究開発」〈環境・エネルギー分野〉
(平成 25 年度終了)

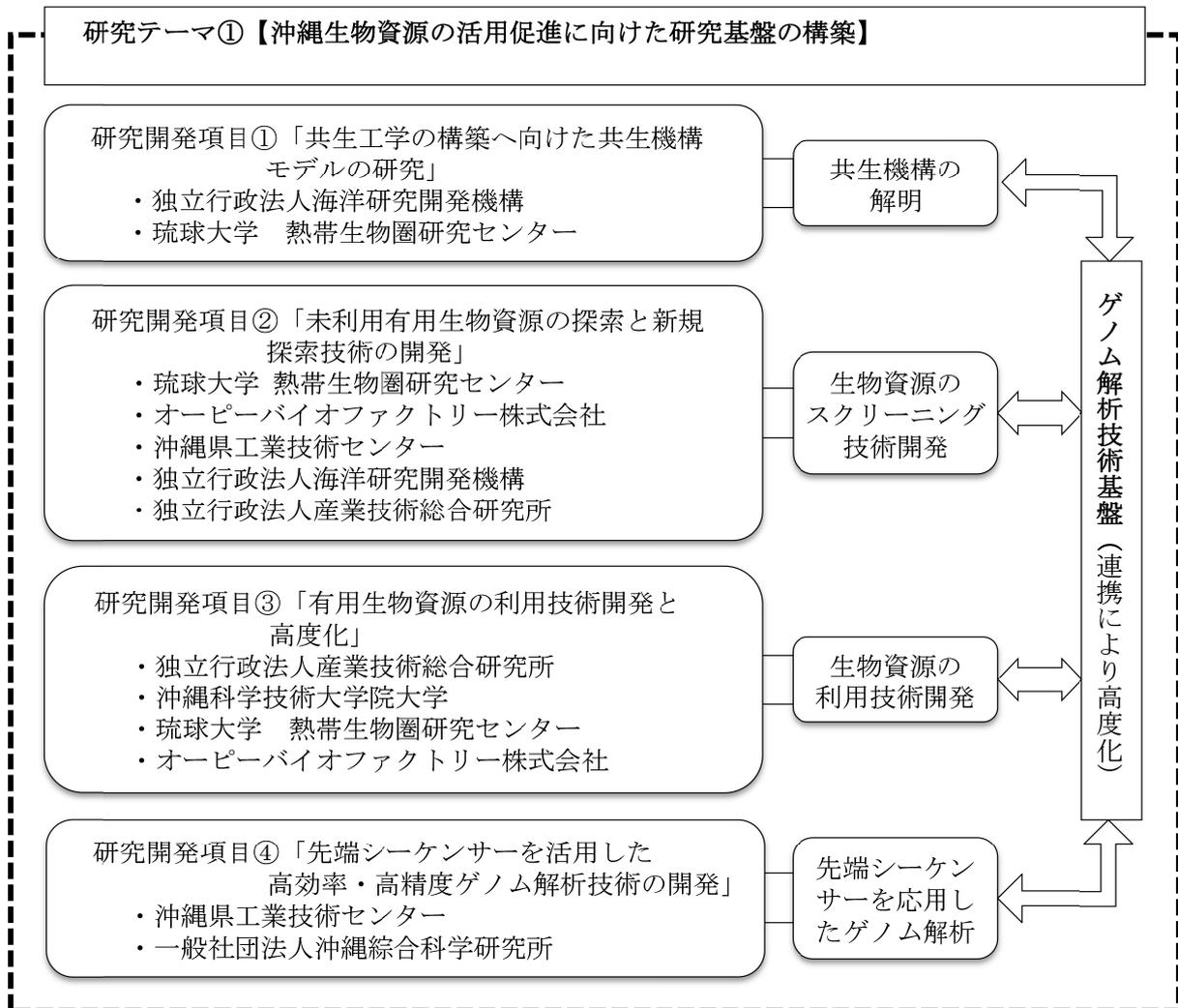
研究テーマ③「健康長寿改善の技術開発のための、有効成分の経皮吸収等の新手法を利用したメタボロミックな基盤的研究」〈医療・健康分野〉
(平成 25 年度終了)

研究テーマ④「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」〈創薬分野〉

研究テーマ⑤「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」〈生物資源活用の高度化分野〉

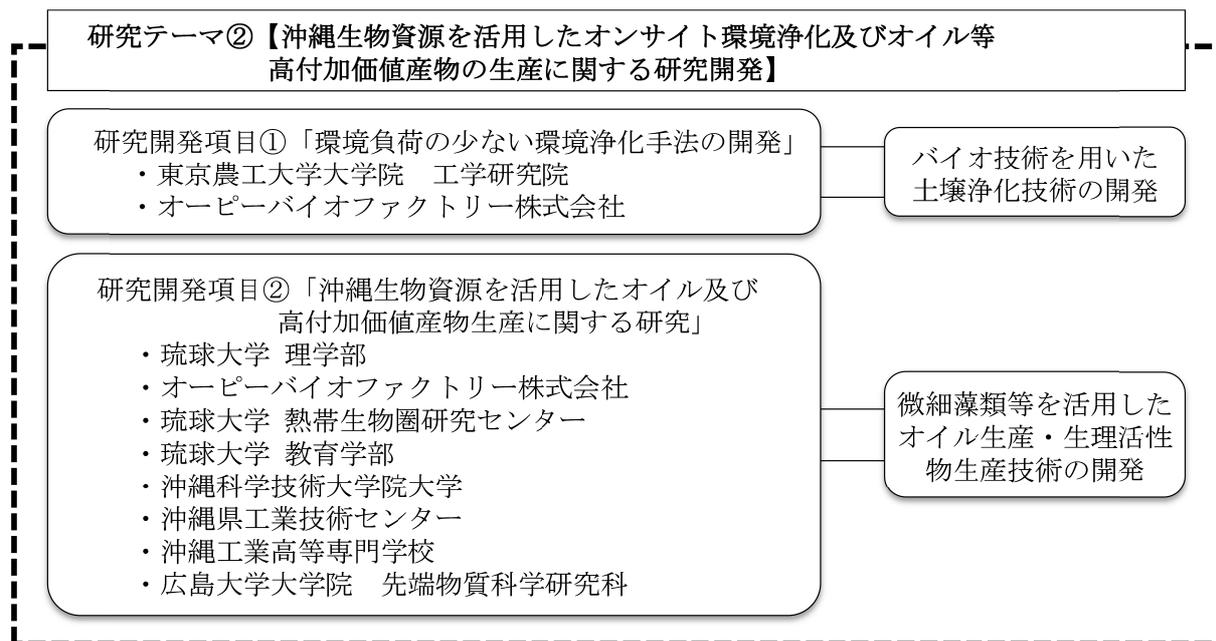
研究テーマ①「沖縄生物資源の活用促進に向けた研究基盤の構築」 再委託先における研究体制
 <生物資源の活用分野>

「沖縄生物資源の活用促進に向けた研究基盤の構築」では、琉球大学 熱帯生物圏研究センターの新里尚也研究統括の主導のもとで、7つの研究機関及び企業（琉球大学、沖縄科学技術大学院大学、独立行政法人海洋研究開発機構、独立行政法人産業技術総合研究所、沖縄県工業技術センター、オーピーバイオフィクトリー株式会社、一般社団法人沖縄総合科学研究所が、4つの研究開発項目について共同研究開発を行った。（平成24年度で終了）



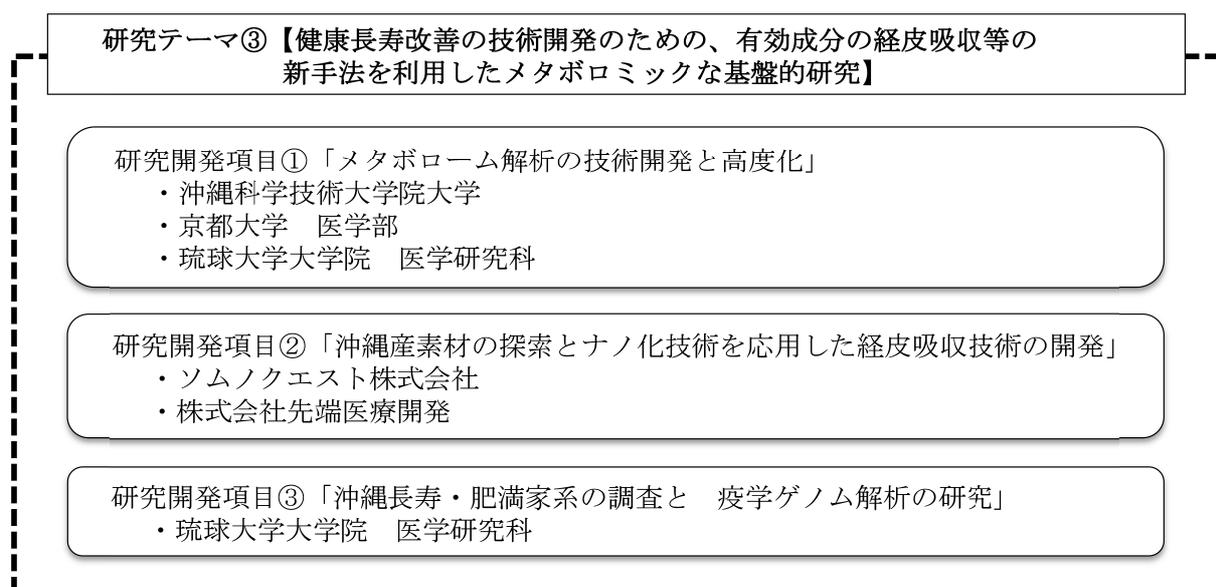
研究テーマ②「沖縄生物資源を活用したオンサイト環境浄化及びオイル等高付加価値産物の生産に関する研究開発」 再委託先における研究体制 <環境・エネルギー分野>

「沖縄生物資源を活用したオンサイト環境浄化及びオイル等高付加価値産物の生産に関する研究」では、オーピーバイオフィクトリー株式会社の金本昭彦研究統括の主導のもとで、平成25年より新たに参画した1機関を含め、計9つの研究機関及び企業（オーピーバイオフィクトリー株式会社、沖縄科学技術大学院大学、琉球大学 理学部、琉球大学 教育学部、琉球大学 熱帯生物圏研究センター、東京農工大学大学院、沖縄工業高等専門学校、沖縄県工業技術センター、広島大学大学院）が2つの研究開発項目について、共同研究開発を行った。（平成25年度で終了）



研究テーマ③「健康長寿改善の技術開発のための、有効成分の経皮吸収等の新手法を利用したメタボロミックな基盤的研究」 再委託先における研究体制 <医療・健康分野>

「健康長寿改善の技術開発のための、有効成分の経皮吸収等の新手法を利用したメタボロミックな基盤的研究」では、沖縄科学技術大学院大学の柳田充弘研究統括の主導のもとで、5つの研究機関及び企業（沖縄科学技術大学院大学、京都大学、琉球大学大学院、ソムノクエスト株式会社、株式会社先端医療開発）が3つの研究開発項目について、共同研究開発を行った。（平成25年度で終了）



**研究テーマ④「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」 再委託先における
研究体制 <創薬分野>**

「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」では、琉球大学 教育学部の照屋俊明研究統括の主導のもとで、平成 27 年度より新たに参画した 1 機関を含め、6 つの研究機関及び企業（オーピーバイオフィクトリー株式会社、北里大学 薬学部、琉球大学 教育学部、琉球大学 理学部、株式会社 AVSS、沖縄科学技術大学院大学）が、2 つの研究開発項目について共同研究開発を行った。

研究テーマ④【沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究】

研究開発項目①「細胞スクリーニングを用いた抗菌薬候補の探索」

- ・オーピーバイオフィクトリー株式会社
- ・北里大学 薬学部
- ・琉球大学 教育学部
- ・琉球大学 理学部

研究開発項目②「宿主を標的としたスクリーニングによる抗ウイルス薬の探索」

- ・株式会社AVSS
- ・琉球大学 理学部
- ・沖縄科学技術大学院大学

研究テーマ⑤「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」 再委託先における研究体制 <生物資源活用の高度化分野>

「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」では、沖縄総合科学研究所の照屋邦子研究統括の主導のもとで、4 つの研究機関（沖縄総合科学研究所、次世代天然物化学技術研究組合、琉球大学 熱帯生物圏研究センター、農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所）が、3 つの研究開発項目について共同研究開発を行った。

研究テーマ⑤【先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発】

研究実施項目①

- 「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」
- ・一般社団法人 沖縄総合科学研究所

研究実施項目②

- 「有用放線菌のゲノム解析及び次世代型有用遺伝子資源探索法の開発」
- ・次世代天然物化学技術研究組合
 - ・琉球大学 熱帯生物圏研究センター

研究実施項目③「有用乳酸菌のゲノム解析とアノテーション」

- ・国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所

(4) 共同研究事業の実施計画

委託期間：平成27年4月1日から平成28年3月31日まで

テーマ	項目	平成27年度											
		平成27年										平成28年	
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
ORC	研究拠点（オープンリサーチセンター/ORC）の管理・運営	→											
研究テーマ④	研究開発項目①「細胞スクリーニングを用いた抗菌薬候補の探索」	→											
	研究開発項目②「宿主を標的としたスクリーニングによる抗ウイルス薬の探索」	→											
研究テーマ⑤	研究実施項目①「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」	→											
	研究実施項目②「有用放線菌のゲノム解析及び次世代型有用遺伝子資源探索法の開発」	→											
	研究実施項目③「有用乳酸菌のゲノム解析とアノテーション」	→											

- * 研究テーマ①「沖縄生物資源の活用促進に向けた研究基盤の構築」の共同研究事業は、平成24年度で終了した。
- * 研究テーマ②「沖縄生物資源を活用したオンサイト環境浄化及びオイル等高付加価値産物の生産に関する研究開発」の共同研究事業は、平成25年度で終了した。
- * 研究テーマ③「健康長寿改善の技術開発のための、有効成分の経皮吸収等の新手法を利用したメタボロミックな基盤的研究」の共同研究事業は、平成25年度で終了した。

3. 共同研究事業の内容

3-1 研究テーマ①「沖縄生物資源の活用促進に向けた研究基盤の構築」

＜生物資源の活用分野＞（平成24年度終了）

（1）研究開発項目

研究テーマ①では、「沖縄生物資源の活用促進に向けた研究基盤の構築」を研究開発課題として掲げ、以下の4つの研究開発項目について研究を行った。

研究開発項目①「共生工学の構築へ向けた共生機構モデルの研究」

研究開発項目②「未利用有用生物資源の探索と新規探索技術の開発」

研究開発項目③「有用生物資源の利用技術開発と高度化」

研究開発項目④「先端シーケンサーを活用した高効率・高精度ゲノム解析技術の開発」

研究開発項目①「共生工学の構築へ向けた共生機構モデルの研究」

地球上には二つ以上の生物が互いに助け合う事により「共生」している生物が数多く存在する。生物の高い多様性を持つ沖縄の海においても、共生を営む生物が数多く見受けられる。沖縄周辺には熱水の噴出域や湧水域があり、このような環境には無脊椎動物と微生物の化学合成共生系が存在している。このように、共生は異なる生物システムが協調・融合する事によって、単一の生物が持ち得ない機能を獲得した新規な生物システムを誕生させる。

これは遺伝子変異の蓄積による段階的な生物進化の枠組みを超えた、まさに進化の飛び道具であると言える。これを人為的に構築・制御する事ができれば、共生を改変して新しい機能（物質合成能力など）の付与などにより新たな機能を有する共生系を作成するような、「共生工学」とも呼べる新たな生物学の分野を切り開く可能性がある。このような背景から、本研究開発項目では、将来的な共生工学の構築に向け、共生系を成立させているメカニズム、特に宿主と共生体の認識機構や、共生体がどのように宿主の生体防御機構を回避しているか等を、ゲノム情報等を活用する事により明らかにする事を目的として研究を行った。

研究開発項目②「未利用有用生物資源の探索と新規探索技術の開発」

太古より人類は経験的に発酵食品や薬用植物を利用するなど、生物の持つ有用機能の恩恵を受けてきた。現代においても生理活性物質や有用酵素の生産性など、生物の持つ有用機能を探索する試みが盛んに行われている。しかしながら、実際に利用されているものは地球上の生物のほんの一握りであり、今後も未利用生物資源の探索は重要な研究課題であるといえる。その中でも微生物に限っては、環境中の微生物のほとんどが難培養性である為に未だ利用されていない。培養に依存してきた既存のアプローチでは、培養できない微生物は研究の対象とはなり得なかった。これら共生微生物の中には有用物質の生産が認められているにも関わらず、難培養である為に利用に至っていないものもある。このような微生物を利用する為には、培養化技術の開発と培養を介さずに遺伝子資源を利用する2つの側面からのアプローチが必要であると考えられる。また、これと同時に既存の利用可能な生物資源から有用機能を発掘する為のスクリーニング技術の改変によっても、探索効率を飛躍的に改善できる可能性がある。このような背景において、本研究開発項目では、未利用生物資源を発掘する為のスクリーニング系の開発および最適化を行うと共に、難培養微生物等の未利用生物資源を利用する為の技術開発を行った。

研究開発項目③「有用生物資源の利用技術開発と高度化」

太古より人類は様々な形で生物の持つ有用機能を利用しており、その多くにおいて、利用条件の最適化や育種を行う事で、より効率的な利用が図られてきた。しかしながら、こうした古典的手法で生物の機能を利用するにはおのずと限界がある。今日、我々は生物の遺伝子情報を読み解く術を得ており、機能性の発現に関わる遺伝子やその制御機構を理解する事で、生物機能を適切な条件で利用し、時には改変する事が可能となっている。シーケンス技術が飛躍的に進歩した現在、ゲノム情報を有効に利用する事により、生物の持つ有用機能を最大限活用できると考えられる。その為には、機能性の発現に関わる遺伝子を特定すると共に、その制御を司る周辺領域の遺伝子構造を把握する必要がある。さらに、こうした遺伝子情報は類似の機能を持つ遺伝子の効率的な新規探索技術の開発をも可能にすると考えられる。このような背景において、本研究開発項目では、ゲノム解析により有用機能の発現に関与する遺伝子とその制御領域を明らかにする事で、効率的な利用技術開発に向けた情報基盤を構築すると共に、効率的な発現システムの構築を目的とした宿主-ベクター系の開発を行った。また、ジャーファーマンター等を用いた物質生産の効率化も併せて検討した。

研究開発項目④「先端シーケンサーを活用した高効率・高精度ゲノム解析技術の開発」

近年、シーケンサーの技術開発は急激に加速しており、次々と新規解析機器が開発・実用化され、その応用範囲も飛躍的に拡大しつつある。こうした先端シーケンサーは、これまで主流となっていたキャピラリーシーケンサーに比べて出力が数百倍～数万倍となったため、実質的に不可能であった全ゲノムを対象としたシーケンス解析や発現解析を短期間で行う事ができるようになり、これらの先端シーケンサーとその応用技術の普及は、生命科学全体に大きな変革をもたらすものと期待されている。

先端シーケンサーは、共通して高度に集積した反応系を画像データとして処理する事で、大量同時解析を実現している。しかしながら、各々の解析システムの反応や解析原理が異なり、試料の調製方法や出力されるデータが異なっていること、また、機器が開発されて間もないことなどから、利用技術が成熟しておらず、先端シーケンサーを有効に活用する為には、目的に応じた研究開発をそれぞれ確立していくことが必要不可欠となっている。具体的には、ゲノムライブラリー構築等のウェット研究における技術およびノウハウの高度化、出力される膨大なデータの整列化などのインフォマティクス技術の開発などが重要であり、本事業では主要な既存次世代（第2世代）シーケンサー（Roche FLX、Solexa、SOLiD）の利用とともに、リード長に優れる第3世代シーケンサー（PacBioRS システム）を導入し、*de novo* シーケンス解析を行う上での強力なツールとして活用する技術を開発した。

沖縄県では、平成20年度から平成22年度にかけて第2世代シーケンサー（SOLiD システム）の研究基盤構築に関する事業を推進しており、そのなかで第2世代シーケンサーの活用に関する技術基盤の構築及び人材の育成・確保を行ってきた。本研究では、この基盤及び人材を応用して、各種第2・第3世代シーケンサーを活用し、前述の研究項目①～③の各研究との間でゲノム解析に関して深く連携を持ちつつ、各シーケンサーのもつ特徴を生かした統合的なゲノム解析手法及び、高効率・高精度ゲノム解析技術の開発を行った。

3-2 研究テーマ②「沖縄生物資源を活用したオンサイト環境浄化及びオイル等高付加価値産物の生産に関する研究開発」 <環境・エネルギー分野> (平成 25 年度終了)

(1) 研究開発項目

研究テーマ②では、「沖縄生物資源を活用したオンサイト環境浄化及びオイル等高付加価値産物の生産に関する研究開発」を研究開発課題として掲げ、以下の 2 つの研究開発項目について研究を行った。

研究開発項目①「環境負荷の少ない環境浄化手法の開発」

研究開発項目②「沖縄生物資源を活用したオイル及び高付加価値産物生産に関する研究」

研究開発項目①「環境負荷の少ない環境浄化手法の開発」

沖縄は四方が海に囲まれた小さな島国であるため、限られた空間で生活を行うのは当然のことながら、廃棄物や有害物質についてもその中で処理しなければならない。このため、揮発性有機塩素化合物、油、PCB など、比較的浄化の難しい有害物質により汚染された土壌の浄化に対する問題は、広大な土地を有する他の地域に比べて、より深刻な課題であると考えられる。

地球環境の維持において微生物群は重要な役割を担っている。人類の活動において汚染された土壌や河川、海洋などの浄化においても、それらを活用した浄化技術であるバイオレメディエーションが最も有効で経済的である。バイオレメディエーションの効果は、存在する微生物群に依存しているため、不安定であり制御が難しいという問題がある。例えば、ポリ乳酸を主成分とする HRC (Hydrogen Releasing Compound) などの水素徐放剤を供給することによる脱塩素化を促進するバイオレメディエーション (バイオスティミュレーション) が揮発性有機塩素化合物で汚染された土壌の浄化方法として実用化されており、一定の成果が得られているが、水素徐放剤の添加は全ての汚染された土壌に有効ではなく、DCE からエテンまで分解を行う細菌が存在しなければ、有害な DCE や VC を生成するだけになってしまうことになる。こういった問題は揮発性有機塩素化合物以外の油や PCB による汚染の浄化でも比較的頻繁に発生しており、バイオレメディエーションによる浄化における大きな問題となっている。

そこで、培養した微生物群を投入して浄化を促進するバイオオーグメンテーション法が期待されている。しかし、浄化に関わる微生物の単離培養が困難であるという問題や、投入した環境中で微生物が安定に生育して増殖しない等の問題がある。単離培養と比較してコンソーシア (微生物群衆) での培養は比較的容易であるが、有効なコンソーシアの構築法が確立していないことや構築されたコンソーシアの安全性の評価が困難である等の問題がある。

本研究開発は、これらの問題点を解決するため、現場に生息する微生物 (原位置微生物) より浄化に有効なコンソーシアを構築し、その投入方法を開発すると共に、コンソーシアの安全性評価手法を開発することを目的としている。対象とする汚染は、揮発性有機塩素化合物、油、PCB などである。これまでの研究で実績のある、揮発性有機塩素化合物で汚染された土壌に関わる浄化を基本的な手法と位置づけ、各種汚染物質をターゲットとする浄化手法の研究を行った。

研究開発項目②「沖縄生物資源を活用したオイル及び高付加価値産物生産に関する研究」

沖縄県の産業の大部分を占めているのが観光業であり、青く透明で美しいサンゴや熱帯魚が生育する海は沖縄観光の魅力の重要な部分を占めている。現在のサンゴ礁はかつての健全なサンゴ

礁と比較すれば見る影も無いかもしれないが、現状を保全維持し、かつての状態に修復して行く努力を積み重ね、沖縄の大切な魅力を未来に残して行かなければならない。サンゴ礁の海の破壊は、さまざまな原因が取りざたされ、多くの研究もなされているが、未知の部分も多く解明されているとはいいがたい。しかしながら、少なくとも、サンゴの生育する沿岸域に対して、人為的な負荷を与える要因はできるだけ排除すべきであろう。

人の生活と営みがある限り、環境に対する何らかの負荷が存在する事は否めない。負荷とは、生活廃水や農業に伴う肥料、農薬、赤土、畜産廃水などの流入であり、有機体や無機体の栄養塩の流入ということになる。

本研究開発項目は、様々な沖縄の産業に伴って生じる廃水を資源としてとらえ、藻類等のバイオマス生産に利用して、環境浄化・修復を行なうとともに、得られたバイオマスから高付加価値な成分やオイル生産を行なおうというものである。

バイオ技術を活用したオイル生産は様々な観点から研究が進んでいるが、今回の研究では、沖縄で採集した生物資源のうち、直接的にオイルや有用物質等を生産する微生物、微細藻類を用いて、廃水（有機物を多く含んだ農業排水や工業廃水など）の浄化を行いながら物質生産を行い、継続的かつ複合的な資源利用の実現を目指している。

微細藻類は従来のバイオマス系のエネルギー生産に比較して単位面積あたりの収量が高く、相対的に生産コストを抑えられるという試算ができる。また、バイオ燃料として多用されているバイオマス系の素材は食料と競合するのに対して、微細藻類を用いたエネルギー生産は食料と競合しないという利点もある。また、微細藻類の研究が進む中、DHA やカロテノイド類、アスタキサンチンなどの有用物質を生産する株の利用が進められている。さらに、微細藻類は、約 10 万種にもおよぶ多様性を有しているといわれており、まだまだ未知の生理活性を有する化合物が多くあるものと考えられている。従って、医薬品や機能性食材の候補物質探索研究ターゲットの宝庫として有望視されている。

本研究を行うことにより、島しょ地域が抱える廃水処理コストの負担軽減に加え、エネルギー生産、そして更に機能性物質生産を行う複合システムの基盤技術を構築することを目指した。

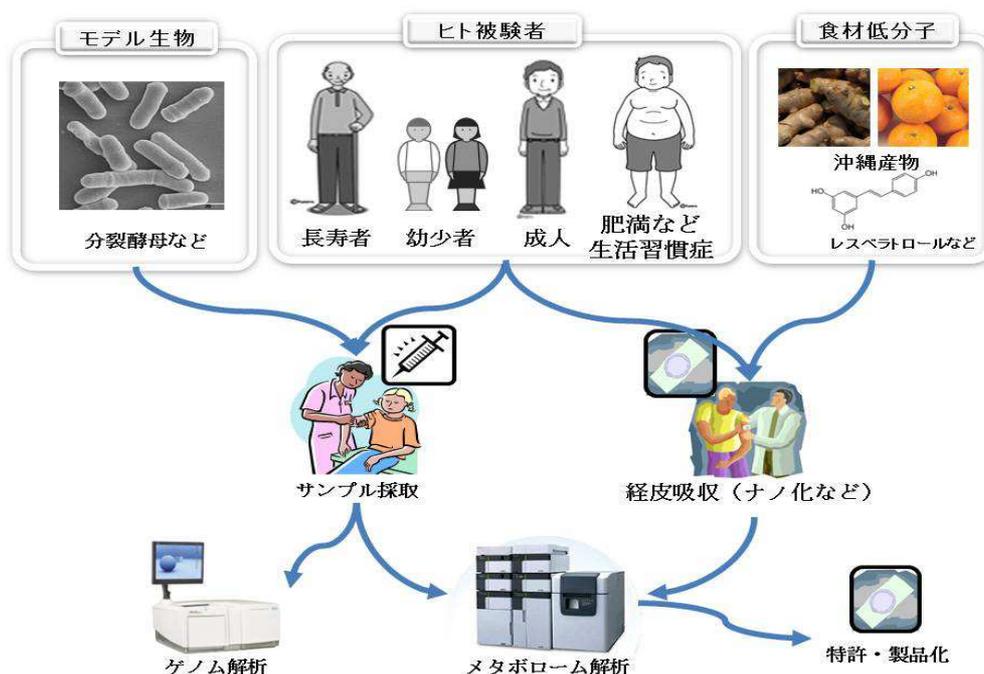
3-3 研究テーマ③「健康長寿改善の技術開発のための、有効成分の経皮吸収等の新手法を利用したメタボロミックな基盤的研究」〈医療・健康分野〉 (平成 25 年度終了)

(1) 研究開発項目

研究テーマ③では、「健康長寿改善の技術開発のための、有効成分の経皮吸収等の新手法を利用したメタボロミックな基盤的研究」を研究開発課題として掲げ、以下の3つの研究開発項目について研究を行った。

- 研究開発項目①「メタボローム解析の技術開発と高度化」
- 研究開発項目②「沖縄産素材の探索とナノ化技術を応用した経皮吸収技術の開発」
- 研究開発項目③「沖縄長寿・肥満家系の調査と疫学ゲノム解析の研究」

従来、沖縄県は長寿の県として知られてきた。一方で最近、沖縄男性の平均寿命は急速に低下しつつある。原因として急速に西欧化しつつある食生活の変化が考えられる。沖縄県ではメタボリックシンドローム・肥満率は全国1位である。食生活の変化が、肥満や生活習慣病増加とともに沖縄県民の寿命・長寿に影響したとするならば、長寿のカギのひとつは沖縄食材にあったのかもしれない。本事業では、沖縄の文化的遺産でもあり現在もなおかつ維持されている「長寿」という看板イメージを、科学的検証により強力なブランドにまで高めることを目的とし、①「メタボローム解析の技術開発と高度化」、②「沖縄産素材の探索とナノ化技術を応用した経皮吸収技術の開発」、③「沖縄長寿・肥満家系の調査と疫学ゲノム解析の研究」を行った。メタボローム解析とは、低分子化合物を質量分析装置により網羅的に計測する最先端技術であり、既知のサプリメントや沖縄産物のヒト被験者の血中吸収効率や、それによる代謝への影響が高感度に検出可能である。ナノ化とは、薬物封入 PLGA ナノ粒子を利用して薬物吸収性の向上、持続的治療効果を得ることができる技術である。沖縄食材のプロファイリングを活用することで沖縄独自の食材からの健康・寿命改善効果のある低分子を見つけ、ナノ化を応用した経皮吸収技術を開発することで製品化を目指した。また、沖縄県に集積している重症肥満家系、重症糖尿病家系および対照家系（長寿家系、痩世家系など）の代謝学的背景の分析、病態把握、ゲノム解析を行った。



3-4 研究テーマ④「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」 ＜創薬分野＞

(1) 研究開発項目

研究テーマ④では、「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」を研究開発課題として掲げ、以下の2つの研究開発項目について研究を行った。

研究開発項目①「細胞スクリーニングを用いた抗菌薬候補の探索」

研究開発項目②「宿主を標的としたスクリーニングによる抗ウイルス薬の探索」

研究開発項目①「細胞スクリーニングを用いた抗菌薬候補の探索」

多剤耐性菌や結核などの感染症に対して、新たな治療薬・予防薬が望まれている。このようなニーズに応えるべく、細胞スクリーニングを用いて抗菌物質等を探索し、グローバルに開発できる医療用医薬品候補を創出する。

本研究課題は、オーピーバイオフィクトリー株式会社、北里大学薬学部、琉球大学教育学部、琉球大学理学部（有光研究室）等が連携して研究を遂行した。

研究開発項目②「宿主を標的としたスクリーニングによる抗ウイルス薬の探索」

エイズウイルス、インフルエンザウイルス等のウイルス感染症に対して、新たな治療薬・予防薬が望まれている。このようなニーズに応えるべく、細胞スクリーニングを用いて抗ウイルス物質を探索し、グローバルに開発できる医療用医薬品候補を創出する。

本研究課題は、株式会社 AVSS、琉球大学理学部（田中研究室）、沖縄科学技術大学院大学等が連携して研究を遂行した。

(2) 再委託先における研究機関

再委託先	オーピーバイオフィクトリー株式会社
研究実施場所	(主たる研究実施場所) 〒904-2234 沖縄県うるま市字州崎 12 番 2 号 沖縄県工業技術センター3階 オープンリサーチセンター内

再委託先	学校法人北里研究所 北里大学 薬学部
研究実施場所	(主たる研究実施場所) 〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1 学校法人北里研究所 北里大学 薬学部 微生物薬品製造学教室

再委託先	沖縄科学技術大学院大学
研究実施場所	(主たる研究実施場所) 〒904-0495 沖縄県国頭郡恩納村字谷茶 1919-1 沖縄科学技術大学院大学

再委託先	株式会社 AVSS
研究実施場所	(主たる研究実施場所) 〒852-8137 長崎県長崎市若葉町 1-22 第 6 三光ビル 60D 株式会社 AVSS 中央研究センター (その他の研究実施場所) 〒904-2234 沖縄県うるま市字州崎 5 番 8 沖縄ライフサイエンス研究センター 112 号 株式会社 AVSS 沖縄研究所 〒904-2234 沖縄県うるま市字州崎 12 番 2 号 沖縄県工業技術センター3階 オープンリサーチセンター内

再委託先	琉球大学 教育学部
研究実施場所	(主たる研究実施場所) 〒903-0213 沖縄県中頭郡西原町字千原 1 番地 琉球大学 教育学部 照屋研究室

再委託先	琉球大学 理学部
研究実施場所	(主たる研究実施場所) 〒903-0213 沖縄県中頭郡西原町字千原 1 番地 琉球大学 理学部 田中研究室 有光研究室

3-5 研究テーマ⑤「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」＜生物資源活用の高度化分野＞

(1) 研究実施項目

研究テーマ⑤では、「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」を研究開発課題として掲げ、以下の3つの研究実施項目について研究を行った。

- 研究実施項目①「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」
- 研究実施項目②「有用放線菌のゲノム解析及び次世代型有用遺伝子資源探索法の開発」
- 研究実施項目③「有用乳酸菌のゲノム解析とアノテーション」

研究実施項目①「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」

研究実施機関：一般社団法人 沖縄総合科学研究所

担当機関では、昨年度まで本事業のうちの「先端シーケンサー解析基盤の活用」テーマにおいて、オープンリサーチセンター内に整備された先端シーケンサーを用いて沖縄県内外の多種多様な生物種を対象としたゲノム解析を実施し、解析基盤の高度化及び活用を図ってきた。ウイルス、細菌、寄生虫、植物、動物、ヒト等、様々な生物種についてのゲノム解析を行った実績を有するが、特に細菌については、病原性や薬剤耐性を有するもの、汚染物質分解能を有するもの、産業上有用な物質を産生するもの等を対象に完全長ゲノム配列の決定から機能解析に至るまで深度の高い解析を行ってきた。この取組の中で培った解析技術及び知的ネットワークを駆使し、さらに応用性の高い産業上の課題に対応するため、次世代天然物化学技術研究組合、琉球大学熱帯生物圏研究センター、畜産草地研究所との連携により、産業に利用されているあるいは利用可能性が高いものを中心とした有用物質産生微生物のゲノム解析を行い、産業利用に有用な遺伝子情報を獲得する手法の開発を目指す。

本研究実施項目においては、物質生産菌のうち、産業上有用な物質を多く生産することが知られている「放線菌」、「乳酸菌」及び「海洋由来微生物」を対象とした全ゲノム解析を行い機能解析に寄与するゲノム情報を獲得するとともに、研究開発の基盤となる完全長ゲノム配列の決定を目指す。特に遺伝子機能解析への寄与を意識し、その基盤となる完全長ゲノム配列決定のためのアセンブリ解析を中心としたゲノム解析技術の高度化を行う。これにより、有用物質産生微生物を利用した研究開発を加速し、既知・新規産生遺伝子の評価・探索へ貢献する。また、難培養微生物を含む生物資源から直接的に有用遺伝子を探索する手法として次世代天然物化学技術研究組合が取り組んでいる BAC を用いた遺伝子探索技術の新たな応用として、不特定微生物由来 BAC ライブラリーの効率的・効果的なゲノム解析技術の確立に取り組む。

研究実施項目②「有用放線菌のゲノム解析及び次世代型有用遺伝子資源探索法の開発」

②-1 「有用放線菌のゲノム解析及び次世代型有用遺伝子資源探索法の開発（1）」

研究実施機関：次世代天然物化学技術研究組合

放線菌は特に抗生物質をはじめとした活性物質を生産する菌が多く、産業的に利用価値の高い

微生物であり、創薬スクリーニングにおけるライブラリーとして、依然として第一選択に用いられる微生物である。また放線菌には、多数の生合成遺伝子が存在することが明らかになってきているが、従来の発酵法では人類はその3分の1程度しか利用出来ていないことが知られている。放線菌ゲノムは70%以上におよぶ高いGC含量と高度な繰り返し配列からなるため、そのゲノム配列解析に関しては、他の微生物（微生物に限定されず他の生物も含め）のゲノム解析と比較すると、遙かに高い技術が要求される。現在、米国では250億円もの資金を注ぎ込み、放線菌ゲノム解析が行われているが、どれくらい正確に解析出来ているかは未知数な状況である。このような状況を鑑み、本プロジェクトでは、未知生合成遺伝子を含む多くの生合成遺伝子情報を得ることを目的に、多くの放線菌ゲノム配列を決定する。

以上の研究開発に加え、当担当機関では次世代型の有用遺伝子資源探索法の開発を行う。沖縄県は、海洋生物資源が豊富であり、様々な生理活性物質が見出されて来ているが、それらの物質の真の生産者である微生物は難培養あるいは培養不可能な微生物であるため、物質生産法として従来の発酵法が適用できない。このようなボトルネックを克服する手法として、メタゲノムのアプローチがあるが、メタゲノムライブラリーの調製が出来ても、正確なゲノム配列が無いと、生合成遺伝子候補の取得が困難であると言う問題点が残っている。この問題を解決する手段として、メタゲノムライブラリーの混合シーケンス法の開発が有用であると考えられる。しかしながら、現在の次世代シーケンサーを用いて、どれ位の混合ライブラリーが解析可能かは未だ誰も確認できていない。そこで、上記の精密ゲノム解析を行う放線菌を対象にBACライブラリーを調製し、これらのBACライブラリーを混合し、シーケンス解析を行うことによりどれ位の混合状態で、元の放線菌個体のドラフトゲノム解析と同じ配列情報が得られるかを検討する。これにより、実際のメタゲノムBACライブラリーのシーケンスを行うための混合基準を設定する。

②-2 「有用放線菌のゲノム解析及び次世代型有用遺伝子資源探索法の開発（2）」

研究実施機関： 琉球大学 熱帯生物圏研究センター

沖縄の有用生物資源をより広範囲、効率的に利用する技術開発を目的として、共生微生物に代表される分離培養が困難な微生物のゲノム情報を解析する技術検討を行う。沖縄県では、特に海洋において抗がん剤シードに代表される独特な有用化合物を生産する、海綿等の海棲生物や藍藻等の微生物が数多く報告されている。近年の研究により、海綿等の産する有用化合物の多くは、その内部に生息する共生微生物である可能性が指摘されており、沖縄の微生物資源には大きな可能性が秘められている。しかしながら、これらのほとんどは、容易に分離培養して純化することができない、いわゆる難培養微生物であり、有用であることがわかっているにもかかわらず、それ以降の研究開発が進まないのが現状である。

分離や純化を前提とせずに、直接遺伝子情報を収集して解析、利用する方法として、メタゲノムのアプローチが考えられるが、この場合、同所的に近縁な種が混在しているような生態系では、いかなるインフォマティクス・ツールを駆使しても、ゲノムを正しく再構築することは不可能である。むしろほとんどの自然環境がこのケースにあてはまり、同様な問題に直面する。このような問題を回避するには、限界希釈やセルソーティング、マイクロマニピュレーション等の技術により純化した微量試料において、ゲノム解析を行うことが理想的である。

本研究開発では、超ロングリードが可能で、微生物の完全長ゲノム解析において威力を発揮しているPacBio RSを活用し、微量な微生物試料から酵素増幅したゲノムDNAを用いて、ゲノム

解析が可能となるか検討を行う。これらの技術開発には、近縁種や多くの従属栄養細菌と共存して存在する海棲の有用藍藻をモデルのひとつとして検討する。また、トランスポゾン配列等の繰り返し配列が多いために、イルミナ社やロシュ社のプラットフォームでは完全長解析が困難な共生微生物のゲノム解析を PacBio RS を用いて試みる。共生微生物では、宿主との共生関係下において、トランスポゾン様配列を起点としたゲノム縮退が進行する傾向があり、本技術開発は、環境中で共生条件下に生息する微生物資源を解析し、活用していく上で大きなブレイク・スルーになると考えられる。

研究実施項目③「有用乳酸菌のゲノム解析とアノテーション」

研究実施機関： 農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所

乳酸菌は食品への利用により整腸作用、花粉症緩和作用、ピロリ菌抑制作用をもつことが報告されており、これまでも世界的に利用されている。特に近年では、適量を摂取することで健康維持に有益な働きをするプロバイオティクス食品としての注目が高まっている。畜産草地研究所では、約 2,000 株の乳酸菌ライブラリーを保有し、乳酸菌の機能性について研究を行っており、近年では老化抑制作用を明らかにし、これをコンセプトとした製品化の支援などを積極的に行っている。

本提案では、畜産草地研究所が保有する産業利用可能性の高い乳酸菌を選定し、そのゲノムシーケンスにより遺伝子情報の取得を行う。これにより、特異的に有用物質を生産する菌株の遺伝的特性や、ターゲットとする物質の代謝経路に関する基礎的情報を得ることが可能となる。沖縄県には亜熱帯の気候に基づいた特有な発酵食品が数多く存在し、有用微生物の分離源として極めて有望である。これら沖縄県産の発酵食品等から乳酸菌の分離・同定及び特性解析を行い、既存の菌株に比して有用な菌株が得られた場合は、ゲノムシーケンスの対象とし、沖縄乳酸菌の有効利用を図る。

具体的には、畜産草地研究所の保有株および新たに単離する沖縄乳酸菌についてのゲノム解析を進め、産業利用に有用な基礎情報としての遺伝的特性や代謝、生産物の特性を明らかにする。

(2) 再委託先における研究機関

再委託先	一般社団法人 沖縄総合科学研究所
研究実施場所	(主たる研究実施場所) 〒904-2234 沖縄県うるま市字州崎 12 番 2 号 沖縄県工業技術センター3階 オープンリサーチセンター内 (その他の研究実施場所) 〒904-2234 沖縄県うるま市字州崎 5-8 沖縄ライフサイエンス研究センター

再委託先	次世代天然物化学技術研究組合
研究実施場所	(主たる研究実施場所) 〒135-0064 東京都江東区青海 2-4-7 国立研究開発法人産業技術総合研究所 臨海副都心センター別館 次世代天然物化学技術研究組合

再委託先	琉球大学 熱帯生物圏研究センター
研究実施場所	(主たる研究実施場所) 〒903-0213 沖縄県中頭郡西原町字千原 1 番地 琉球大学 熱帯生物圏研究センター 分子生命科学研究施設

再委託先	農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所
研究実施場所	(主たる研究実施場所) 〒305-0901 茨城県つくば市池の台 2 畜産草地研究所 畜産物研究領域

第2章 事業の内容

第2章 事業の内容

1. 研究拠点（オープンリサーチセンター/ORC）の管理・運営

「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」では、様々な研究者、研究機関、企業との共同研究を介したネットワーク形成を促進し、沖縄県における持続的かつ発展的な研究開発の原動力となる「知的クラスター」の形成を目指している。本事業では、沖縄科学技術大学院大学や琉球大学等の県内研究機関、及び企業等を中核とした研究開発事業を推進する事で、研究交流を促進し、組織間・研究者間のネットワークの構築を図ることを目指し、共同研究事業を推進した。

「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」で推進している共同研究事業に資することを目的に、沖縄県の科学技術振興に寄与する研究開発拠点として、これまで整備を進めてきたオープンリサーチセンターの管理運営を行った。

オープンリサーチセンターは、平成 22 年度より、電気、水道、ガス、通信網、セキュリティ等のライフラインを整備するとともに、事務局居室、会議室等を整備し、運営を開始した。また、安全キャビネット、ドラフトチャンバー、振とう培養機等の研究用基礎備品を導入することによって微生物実験室、細胞実験室、微生物培養室等を整備し、実験室の運営を開始した。更に、生物資源保管用備品の整備、生物資源探索用備品等の汎用備品を導入するとともに、DNA シーケンス用備品の整備を進めた。

平成 23 年度では、新たに、＜医療・健康＞分野、及び、＜環境・エネルギー＞分野の 2 テーマが採択されたことを踏まえて、実験室の整備を更に進めるとともに、関連する汎用備品の整備を進めた。また、DNA シーケンス用備品についても拡張・整備を進めた。

平成 25 年度～平成 27 年度では、オープンリサーチセンターの基本機能である「ゲノム解析研究基盤」、「生物資源保管及び活用」の機能について、引き続き、管理運営を行った。

オープンリサーチセンターでは、平成 27 年度は、＜創薬＞分野および＜生物資源活用の高度化＞分野での共同研究事業を担当している 3 研究機関の研究者が、当該事業での研究開発を行った。

(1) 主な実験室の仕様

- ・一般実験室

ドラフトチャンバーを配置し、有機溶媒等の薬品の使用が可能な実験室。

- ・微生物実験室の整備（P2仕様）

安全キャビネット及びオートクレーブを配置するとともに、実験室内の圧力調整が行なわれ、P2 レベルでの実験に対応可能な微生物実験室。

- ・細胞実験室の整備（P2仕様）

安全キャビネット及びオートクレーブを配置するとともに、実験室内の圧力調整が行なわれ、P2 レベルでの実験に対応可能な細胞実験室。

- ・微生物培養室

振とう培養機、試験管培養機、ジャーファーメンターが配置され、培養温度付近での温度管理が可能な恒温実験室。

- ・先端シーケンサー室

次世代シーケンサー等、種々の分析機器が配置され、温度および湿度が管理された分析室。

(2) 主な汎用備品の管理・運営

DNA シーケンス用備品：未利用生物資源の有用遺伝子に関する情報を取得し、遺伝子情報を利

用した生物資源の活用を図るために、一分子シーケンサー等の先端シーケンサーの管理・運営を行った。

(3) シーケンサー活用調査

ゲノム解析技術は、国内外における生物資源の活用や、医療・健康分野での基礎研究はもとより、臨床研究においても必要不可欠な技術となっている。

沖縄県では、平成 22 年度から「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」を推進する中で、オープンリサーチセンター内に先端シーケンサーを整備するとともに、ゲノム解析に関わる人材やノウハウを含めた高い解析能力をもつゲノム解析基盤の構築に努めてきた。

平成 24 年には、オープンリサーチセンター内に次々世代シーケンサー PacBio RS II が整備されたが、この装置は PCR による DNA 増幅を必要とせず、GC 含量に依存しないで均一にゲノム全域を読むことができ、現在、平均 14kb、最大 70kb の読取長を得ている。その結果、従来の次世代シーケンサーでは対応できなかった、大規模な構造多型（繰り返し配列、相同配列、挿入、欠失、逆位、転座）や高 GC 領域もつ配列の高精度解析が可能となっており、この様な PacBio RS II の優れた特性を活かして、これまで、本事業の中で多数の難解読ゲノムの解読を行ってきた。

この様にして構築されてきたゲノム解析基盤については、沖縄県における地域振興の基盤技術の一つとして、今後、様々な分野での応用の可能性を持っている。そこで、この度、沖縄県における更なるゲノム解析拠点の形成や高度化に向けて、沖縄県内外の大学・研究機関や企業等を対象として、ゲノム解析に対する更なるニーズに関する調査を行った。

「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」では、本年度は、＜生物資源活用の高度化分野＞では、PacBio RS II を活用して、放線菌、乳酸菌、難培養性原生動物の細胞内共生細菌等の全ゲノム配列の決定を行ってきたが、ニーズ調査の結果、PacBio RS II によるゲノム解析への期待としては、この様な各種の微生物にはじまり、藻類、植物、高等動物に至るまで、解析対象は多種多様な生物に向けられており、広範なニーズがあることが明らかとなった。そこで、これまで解析経験のない一部の試料等については、どこまで有用なデータが得られるかについてトライアルを行い、更に、聞き取り調査を実施した。

解析を希望する大学・研究機関としては、既に、既存の次世代シーケンサーによる解析を行ってきた実績を有する機関からの要望が多かった。このような場合、既存シーケンサーの技術的な限界に突き当たっており、その打開策として PacBio RS II による解析の必要性が認識され、新規に取得するデータ単体、あるいは既存のデータとを組み合わせ活用しようとするケースが多く見られた。現時点では、この様な活用方法では PacBio RS II を凌駕する機種は出現しておらず、PacBio RS II によるゲノム解析への期待は今後も続くと考えられた。

一方、これまで、次世代シーケンサーによる解析実績のない機関からの要望もあり、PacBio RS II によるゲノム解析への期待は、今後も幅広い層に広がるものと考えられた。

以上の結果を踏まえ、沖縄県では、これまでに「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」で構築されてきたゲノム解析基盤については、沖縄県における地域振興の基盤技術の核として位置づけ、今後も持続的に、解析に必要な人材育成やノウハウの蓄積を実施しつつ、更に高度に運用を展開する仕組みを検討していく必要があると考えられた。

2. 情報発信・連携促進等

(1) 「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」シンポジウムの開催

(1) - 1 シンポジウムの概要

「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」は平成 22 年度より開始し、本年で 6 年目が終了した。本事業の成果を県内外の皆様に広く紹介するとともに、関係者のネットワーク形成の促進を図ることを目的としてシンポジウムを開催した。

シンポジウムでは、＜創薬＞の分野より 3 件、本年度より開始した＜生物資源活用の高度化＞の分野より 3 件の口頭講演の他、特別講演では、日経 BP 社 宮田満先生による講演が行われた。

宮田満先生には、「沖縄における知的・産業クラスター形成への期待」と題し、成長している産業クラスターとして山形県鶴岡市の庄内バイオサイエンスパークにおける地域クラスターの取り組み状況を紹介頂いた後、次世代シーケンサーを用いた医療分野でのイノベーション、抗体医薬や分子標的薬に関する世界の最新動向等について紹介頂いた。また、地域におけるクラスター形成の大きな目的は、地域に質の高い雇用を生み出し、県外で活動する若い方々を呼び戻すことにあるとし、クラスターの持続的発展における人材育成の重要性について指摘された。更に、本事業によって形成されたクラスターが、今後の沖縄の基盤になることへの期待について話された。

シンポジウムには、沖縄県内のみならず県外からの参加者も得て、併せて 88 名となり、本事業への関心と期待の高さが伺われた。本シンポジウムについては、10 月に開催された BioJapan2015 の展示ブースでも開催予告をしたこともあってか、県外からの参加者もあり、本事業に関しては県外からも注目されていることも伺うことができた。また、本事業の研究推進委員の先生にも参加頂き、本事業が沖縄県内に深く浸透している様子が伺われたとのコメントを頂いた。一方、特別講演の講師の先生からは「大変良いシンポジウムとなり、最終年度ではあるが、是非とも次のプロジェクトへの展開を期待する。」とのコメントを頂いた。

(1) - 2 シンポジウムの内容

「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」シンポジウム

1. 開催日時：平成 27 年 12 月 17 日（木）13：30～17：00

2. 会場：パシフィックホテル沖縄 2 階 万座の間

3. 主催：公益財団法人 沖縄科学技術振興センター

後援：沖縄県、学校法人沖縄科学技術大学院大学学園、国立大学法人琉球大学

4. 参加者：88 名

5. 内容

主催者挨拶 (公財) 沖縄科学技術振興センター 理事長 平良初男

来賓挨拶 沖縄県企画部 科学技術振興課 課長 富永千尋

事業概要 事業総括 (公財) 沖縄科学技術振興センター 平野 隆

＜特別講演＞

・沖縄における知的・産業クラスター形成への期待 日経 BP 社 宮田 満

＜創薬＞：「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」

・共同研究事業の概要 研究統括 琉球大学 教育学部 照屋俊明

・沖縄海洋生物資源からの医薬シーズ探索

オーピーバイオフィクトリー株式会社 金本昭彦

- ・創薬を指向する化学合成と新規生物活性物質の探索

沖縄科学技術大学院大学 田中富士枝

<休憩>

<生物資源活用の高度化>

- ・共同研究事業の概要 事業総括 (公財) 沖縄科学技術振興センター 平野 隆
- ・国産・沖縄産有用乳酸菌の特性とゲノム解析への期待
農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所 鈴木チセ
- ・次々世代シーケンサーPacBio RS II の医療・環境・農工学へのインパクト 2015
(一社) 沖縄総合科学研究所 中野和真

(2) 「Bio Japan 2015」出展参加およびスポンサーセミナーの開催

(2) - 1 BioJapan2015 開催概要

BioJapan2015は、2015年10月14日(水)～10月16日(金)の3日間、パシフィコ横浜で開催された。BioJapanは1986年の初開催より数え、本年度で17回目の開催となる。大手製薬企業をはじめとする産業界、NEDO・JST等の政府及び関係機関、大学、研究組合等各種のバイオ団体、地域のクラスター、世界各国のバイオ関連企業等が多数出展する国内最大級のバイオテクノロジー産業のイベントである。「展示会」、「セミナー」の他、近年では特に、「ビジネスパートナーリング」による企業間のマッチングに力を入れている。

今回のBioJapan2015では、前回は更に超える31ヶ国の地域から、出展・パートナーリング企業は714社、来場者数は14,153名と過去最大規模となった。展示会への出展者は551社、うち、海外出展者は156社で、いずれも前年度を上回る出展があり、活気のある展示会となった。

開催期間中は、様々な企画やスポンサーセミナーが開催されるとともに「ビジネスパートナーリング」が活発に行われた。また、この機会に世界各地のバイオクラスタの交流を図ることを目的とするバイオクラスタサミットも昨年に引き続き開催され、多数の参加者があった。更に、この度、ノーベル生理学・医学賞の受賞が決定した、北里大学特別荣誉教授の大村智博士の特別講演会も急きょ開催されることとなった。

沖縄科学技術振興センターでは、「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」の成果を沖縄パビリオンで展示するとともに、スポンサーセミナーを主催し、特に、県外に向けて研究成果の情報発信を行った。また、会期中は大学、バイオ関連機関、企業との「ビジネスパートナーリング」の機会を設定して情報交換するとともに、国内のクラスタの出展ブース等にも出向き、担当者との交流を図った。

この様に、BioJapan2015を通して、「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」の成果を国内外に発信するとともに、バイオ産業分野における研究トレンド情報の収集、研究シーズの実用化情報の収集、製品サービス情報の収集等を積極的に行った。

1. 日時：2015年10月14日(水)～10月16日(金)
2. 場所：パシフィコ横浜(横浜市西区みなとみらい1-1-1)
3. 主催：BioJapan組織委員会、株式会社ICS コンベンションデザイン

(2) - 2 沖縄パビリオンでの展示

「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」の研究内容や各研究機関の成果について、ポスターやパンフレット等を展示し配布した。また、12月に開催した、「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」シンポジウムの開催案内についても配布した。

BioJapan2015に参加するにあたっては、「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」の取り組みと研究成果について、出展ブースでのポスター展示やスポンサーセミナーを通じて、県外の企業・大学・研究機関に広く発信することによってネットワークの構築を図るとともに、事業化に向けた取り組みを推進することを目的とした。また、本イベントでは世界各地のバイオクラスタが参加するバイオクラスタサミットが開催される他、国内各地域のバイオクラスタも数多く参加するため、クラスター形成における参考事例の情報収集、意見交換を行うことによって、事業に関連する沖縄県内外の研究機関とのネットワーク構築およびクラスター形成の一助とすることについても目的として取り組んだ。

展示会場は、沖縄県産業振興公社、沖縄 TLO/沖縄健康バイオテクノロジー研究開発センター/沖縄バイオ産業振興センター、琉球大学および沖縄科学技術大学院大学と合同で沖縄パビリオンとして出展した。全体の統一感を出すことによって多数の来場者が立ち寄り、盛況であった。

沖縄科学技術振興センターのコーナーでは、本事業の事業概要の他、共同研究機関からのポスターを掲示するとともに、事業概要、共同研究機関からのチラシ等を展示して配布した。また、12月に開催した、「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」シンポジウムの開催案内についても配布した。本事業に関する資料では、200部以上配布することができた。

出展に参加した共同研究企業では、展示内容について来場者から質問を受けるなど、会場ではビジネスマッチングの場として企業をアピールしていた。各機関の研究者は展示ブースに常時控えていたため、研究内容や成果の問い合わせに迅速に対応でき、マッチングに結びつく機会も増えたように考えられた。また、本年度は2社の出展企業から研究成果に関連した試作品やサンプルも配布され、来場者に好評であった。

今回の BioJapan2015 への参加では、スポンサーセミナーや沖縄パビリオンでの展示等により、沖縄県全体がバイオ産業に力を入れていることを県外の企業や大学にアピールすることができ、今後の事業展開に拍車がかかることが期待された。また、研究機関同士が連携する貴重な機会を提供することとなり、今後のネットワークの構築やクラスター形成に向けた更なる発展が期待されることとなった。

1. 展示日時：平成27年10月14日（水）～10月16日（金）10：00～17：00
2. 会場：パシフィコ横浜 展示会場（ブース No.B23）（横浜市西区みなとみらい1-1-1）
3. 共同出展者：（下記の5機関のポスターおよびチラシを展示した）
 - ・オーピーバイオフィクトリー株式会社
 - ・株式会社 AVSS
 - ・株式会社先端医療開発
 - ・農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所
 - ・一般社団法人沖縄総合科学研究所

（2）－3 スポンサーセミナーの開催

会期2日目の10月15日（木）に、「先端シーケンサーが拓く沖縄生物資源」と題するスポンサーセミナーを開催し、九州大学 江頭健輔教授をモデレーターとする4件の発表が行われた。

「次々世代シーケンサー PacBio RS II の医療・環境・農工学へのインパクト2015」では、オープンリサーチセンターに設置されている次々世代シーケンサー PacBio RS II を活用して行われている種々の生物種の主要なゲノム解析結果について紹介された。更に、解析によって得られた知見が、今後の医療・環境・農工学に対してどのようなインパクトをもたらすかについて紹介された。

「アズキの全ゲノム解読と、沖縄に生息するアズキのなかま」では、沖縄県に生息している耐塩性の高い野生種など、アズキの環境適応能力の紹介とゲノム解読による作物への応用の可能性について紹介された。

「有機塩素化合物環境汚染のバイオレメディエーションによる浄化とメタゲノム解析による安全性評価」では、沖縄県内の土壌汚染の浄化を目的とした原位置由来の微生物の混合培養系の構築や先端シーケンサーによる安全性評価の方法について紹介された。

会場には 114 名の参加者があり、ほぼ満席の状況で、盛況のうちに終了した。どの講演も好評で、来場された方々が熱心に聴講されている様子が窺えた。また、セミナー終了後には聴講された方々が、質問のために展示ブースを訪問されるケースもあり、県外の研究機関や企業に向けた情報発信の良い機会となった。

BioJapan2015 終了後には、セミナー参加者からの紹介により、本事業のゲノム解析基盤に興味を示した企業からの問い合わせや訪問もあり、スポンサーセミナーの主催は本事業の情報を県外に向けて発信する上で大いに役立っていることが示された。

1. 開催日時：平成 27 年 10 月 15 日（木） 13:30~14:30

2. 会場：パシフィコ横浜 セミナー会場（横浜市西区みなとみらい 1-1-1）

アネックスホール F203

3. プログラム

「先端シーケンサーが拓く沖縄生物資源」（知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業）

モデレーター：九州大学 循環器病未来医療研究センター・循環器病先端医療研究開発学部門
教授 江頭 健輔

13:30-13:35 来賓あいさつ 沖縄県 企画部 科学技術振興課 課長 富永 千尋

13:35-13:40 事業概要説明：「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」

公益財団法人 沖縄科学技術振興センター 研究コーディネーター 岡 修一

13:40-13:50 「次々世代シーケンサー PacBio RS II の医療・環境・農工学への
インパクト 2015」

一般社団法人 沖縄総合科学研究所 シーケンス マネージャー 中野 和真

13:50-14:10 「アズキの全ゲノム解読と、沖縄に生息するアズキのなかま」

農業生物資源研究所 遺伝資源センター 主任研究員 内藤 健
東京大学 先端生命科学研究科 客員准教授

14:10-14:30 「有機塩素化合物環境汚染のバイオレメディエーションによる浄化と
メタゲノム解析による安全性評価」

東京農工大学大学院 工学研究院 教授 養王田正文

(2) - 4 「ビジネスパートナーリング」の実施

BioJapan では、「ビジネスパートナーリング」に力を入れており、出展者間のパートナーリングを実現するために様々なアシストツールやマッチングシステムを取り入れている。このシステムでは、事前にマッチングメンバーエントリーを行い、公式ウェブサイト上でパートナーリングのアポイント申し込みや受諾、辞退、スケジュール管理等を行うことができる。

沖縄科学技術振興センターでは、バイオベンチャー企業と「パートナーリング」の機会を設定した。当該バイオベンチャー企業は、バイオインフォマテクスを駆使した、NGS データー元管理システムなどの「バイオ IT ソリューション」を企業、医療機関、研究機関向けに提供している会社である。

今回の「パートナーリング」では、先ず、当財団より、「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」の事業概要や沖縄県が導入した先端シーケンサーを用いたゲノム解析に関わる研究成果等を紹介した後、続いて、バイオベンチャー企業の取締役からは、「バイオ IT ソリューション」事業について紹介された。相手方のバイオベンチャー企業からは、本事業でのゲノム解析に関する

る研究成果に大変興味を持っていただき、「パートナーリング」終了後には、同社の取締役社長にも当センターの出展ブースを訪問して頂き、次世代シーケンシング対応ゲノム解析クラウドサービス等、更に詳細な意見交換を行った。

1. 日時：平成27年10月14日（水）10：00～10：30
2. 会場：商談室 No.20
3. 商談相手：バイオベンチャー企業

(2)－5 「バイオクラスターサミット」への参加

BioJapan2015では、世界の各地域のバイオクラスターも数多く出展しているが、国内外のクラスター間の情報交換とネットワーク形成を目指して、昨年引き続き、「バイオクラスターサミット」が開催された。

1. 日時：平成27年10月14日（水）12：30～14：30
2. 会場：アネックスホール F205/F206

サミットでは、フィンランド、リトアニア、ドイツ、フランス、ベルギー等、ヨーロッパを中心とした世界の各地域のバイオクラスターからの発表の他、日本からは、神戸医療産業都市からの発表の他、沖縄からも沖縄県産業振興公社より、「沖縄における知的・産業クラスター」への取り組みについて紹介された。報告された世界のバイオクラスターでは、資金調達から商業化までの広範囲な領域を支援しているクラスターがほとんどであり、日本のクラスターとの連携も期待されていた。各々のクラスターとの交流や連携を通して、ネットワーク形成を推進することの重要性も認識された。

(2)－6 国内各地域のバイオクラスターとの交流

国内各地域のバイオクラスターの展示では、例年通り、東京・神奈川県等の首都圏、近畿圏をはじめ、九州、四国、北海道など、国内全地域からのバイオクラスターの展示があった。

沖縄科学技術振興センターでは、各地域のバイオクラスターの展示ブースを訪問し、担当者との意見交換や交流を図り情報収集を行った。

この機会での交流がきっかけとなり、BioJapan終了後には、北海道のクラスターを訪問し、更なる交流を図ることとなった。

第2章 事業の内容

3. 共同研究事業の推進

「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」は、平成 22 年度より開始し、＜生物資源の活用分野＞、＜環境・エネルギー分野＞、＜医療・健康分野＞、＜創薬分野＞の 4 分野で共同研究が行われてきたが、＜生物資源の活用分野＞の共同研究は平成 24 年度で終了、＜環境・エネルギー分野＞および＜医療・健康分野＞の共同研究は平成 25 年度で終了し、平成 26 年度では、＜創薬分野＞の共同研究のみが行われた。本年度は、＜創薬分野＞および新たに採択された＜生物資源活用の高度化分野＞の研究テーマについて共同研究開発が行われた。

各研究分野の各研究開発項目、平成 26 年度研究成果の概要について、以下に示す。

3-1 研究テーマ①「沖縄生物資源の活用促進に向けた研究基盤の構築」

＜生物資源の活用分野＞（平成 24 年度終了）

研究開発項目①「共生工学の構築へ向けた共生機構モデルの研究」

①-1 「海産無脊椎動物に見られる共生機構の解明」 (独) 海洋研究開発機構

①-2 「微生物共生系を用いた細胞内共生機構の解明」 琉球大学 熱帯生物圏研究センター

研究開発項目②「未利用有用生物資源の探索と新規探索技術の開発」

②-1 「未利用有用生物資源の探索」

②-1-1 「亜熱帯微生物資源ライブラリーからの有用機能性探索」

オーピーバイオフィクトリー (株) / 沖縄県工業技術センター

②-1-2 「深海を含む海洋環境からの有用酵素資源の探索」 (独) 海洋研究開発機構

②-1-3 「未利用真菌が生産する抗真菌化合物のスクリーニング解析」

(独) 産業技術総合研究所

②-2 「有用生物資源の探索技術開発」

②-2-1 「新規微生物資源探索技術開発」

琉球大学 熱帯生物圏研究センター

②-2-2 「新規生合成遺伝子探索技術開発」

(独) 産業技術総合研究所

研究開発項目③「有用生物資源の利用技術開発と高度化」

③-1 「有用機能の発現に関わる遺伝子の解析」

③-1-1 「ホヤ類のセルロース合成系の解析」

沖縄科学技術大学院大学

③-1-2 「高温耐性に寄与するイソプレレン合成遺伝子の構造と制御機構の解析」

琉球大学 熱帯生物圏研究センター

③-1-3 「未利用真菌の有用物質生産に関連する遺伝子の解析」

(独) 産業技術総合研究所

③-2 「効率的な有用物質生産を目指した生産技術の高度化」

③-2-1 「有用物質の生産性向上に向けた培養条件の検討」

オーピーバイオフィクトリー (株)

③-2-2 「生合成遺伝子異種発現技術の開発と天然化合物ライブラリーの構築」

(独) 産業技術総合研究所

研究開発項目④「先端シーケンサーを活用した高効率・高精度ゲノム解析技術の開発」

④－1 「先端シーケンサーを活用したゲノム情報の高精度・高速解析技術の開発」

沖縄県工業技術センター／（一社）沖縄総合科学研究所

④－2 「先端シーケンサーのデータを有効活用するアプリケーションの開発」

沖縄県工業技術センター／（一社）沖縄総合科学研究所

3-2 研究テーマ②「沖縄生物資源を活用したオンサイト環境浄化及びオイル等高付加価値産物の生産に関する研究開発」 <環境・エネルギー分野>
(平成25年度終了)

研究開発項目①「環境負荷の少ない環境浄化手法の開発」

- ①-1 「原位置微生物群を応用した環境浄化技術の研究開発」 東京農工大学大学院
- ①-2 「原位置微生物群の培養技術開発及び実証研究」
オーピーバイオフィクトリー（株）／東京農工大学大学院

研究開発項目②「沖縄生物資源を活用したオイル及び高付加価値産物生産に関する研究」

- ②-1 「微細藻類、ラビリントウモウ類株の収集」
琉球大学 理学部／オーピーバイオフィクトリー（株）
／琉球大学 熱帯生物圏研究センター
- ②-2 「オイル、生理活性物質等有用物質探索」
琉球大学 教育学部／オーピーバイオフィクトリー（株）
- ②-3 「廃棄物（畜産廃水、養殖池廃水、し尿等）利用による培養法検討」
オーピーバイオフィクトリー（株）／沖縄県工業技術センター
- ②-4 「有用微細藻類、ラビリントウモウ類のゲノム解析」 沖縄科学技術大学院大学
- ②-5 「育種、スケールアップ、抽出法に関する研究」
オーピーバイオフィクトリー（株）／広島大学大学院／沖縄工業高等専門学校

3-3 研究テーマ③「健康長寿改善の技術開発のための、有効成分の経皮吸収等の新手法を利用したメタボロミックな基盤的研究」＜医療・健康分野＞
(平成 25 年度終了)

研究開発項目①「メタボローム解析の技術開発と高度化」

- ①-1 「経皮吸収メタボローム解析研究開発」 沖縄科学技術大学院大学
- ①-2 「メタボローム解析比較による血液新規代謝・老化マーカー探索と経皮吸収効果検証」
京都大学 医学部
- ①-3 「メタボローム解析の技術確立とヒト吸収効率の研究」 琉球大学大学院 医学研究科

研究開発項目②「沖縄産素材の探索とナノ化技術を応用した経皮吸収技術の開発」

- ②-1 「経皮吸収に適した沖縄産物候補の探索」 ソムノクエスト(株)
- ②-2 「沖縄産素材を用いたナノ粒子の製造技術開発」 (株)先端医療開発

研究開発項目③「沖縄長寿・肥満家系の調査と疫学ゲノム解析の研究」

琉球大学大学院 医学研究科

3-4 研究テーマ④「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」

＜創薬分野＞

本事業では、沖縄の生物資源の利活用に資する具体的な研究開発課題として、「沖縄の生物資源のネットワークを活用した医薬品探索研究」を研究開発課題として、平成 27 年度では、以下の 2 つの研究開発項目について共同研究を行った。

各研究開発項目における平成 27 年度研究成果の概要について、以下に示す。

研究開発項目①「細胞スクリーニングを用いた抗菌薬候補の探索」

- ①-1 「抗菌活性物質のアッセイ、単離・同定および活性物質の合成的展開」
オーピーバイオファクトリー（株）
- ①-2 「抗菌活性物質のアッセイ、単離・同定」
北里大学 薬学部
- ①-3 「抗菌活性物質の単離・同定」
琉球大学 教育学部
- ①-4 「抗菌、抗ウイルス活性物質の合成的展開」
琉球大学 理学部

研究開発項目②「宿主を標的としたスクリーニングによる抗ウイルス薬の探索」

- ②-1 「抗ウイルス活性物質のアッセイ」
（株）AVSS
- ②-2 「抗ウイルス活性物質の単離・同定」
琉球大学 理学部
- ②-3 「活性物質スクリーニング用糖誘導体の合成」
沖縄科学技術大学院大学

(1) 研究成果の概要

研究開発項目①「細胞スクリーニングを用いた抗菌薬候補の探索」

①-1 「抗菌活性物質のアッセイ、単離・同定および活性物質の合成的展開」

オーピーバイオファクトリー（株）

1. 目的

これまでの知見を活かして、薬剤耐性菌による感染症および動物病原菌に対する抗菌物質探索に焦点を絞って活性物質の抗菌アッセイ、単離・同定を進め、また、付加的に得られる抽出物を用いて、エキスライブラリーの充実および中分子ライブラリーの構築を行い、今後天然物創薬スクリーニングに役立てる事を目的とした。

2. 平成 27 年度研究計画

本年度は、1) アッセイ機関へのスクリーニングサンプルの提供、2) 自社スクリーニング、3) ライブラリー構築という項目で研究を進めた。

3. 平成 27 年度研究成果

1) アッセイ機関へのスクリーニングサンプルの提供

アッセイ担当機関へのスクリーニング用サンプル提供は、北里大学には、放線菌培養抽出物を 5,278 サンプル、糸状菌培養抽出物を 880 サンプル提供した。また、AVSS には、放線菌培養抽出物を 2,688 サンプル、糸状菌培養抽出物を 413 サンプル提供した。また、ヒットサンプルについては、北里大学には生産菌を貸与し、大学にて精製工程を実施（結果については北里大学のパートを参照）、AVSS 分については、当社で再培養、抽出物を作製して、精製担当の琉球大学に提供した（結果については琉球大学、AVSS のパートを参照）。

2) 自社スクリーニング

① 難治性の多剤耐性大腸菌群の中でも重要な肺炎桿菌をターゲットとして、カルバペネム系抗菌薬（イミペネム）と相乗効果を示す新規なシナジストの探索、② 同時に、グラム陰性多剤耐性菌への抗菌効果を示す化合物の探索、③ 更に、グラム陰性菌への抗菌効果を示す化合物の探索を行った。

構築したオンタイムスクリーニング法にて、87,531 株評価し、放線菌、カビから 105 株のヒットが得られた。また、既存、新規作製抽出物からカビ、放線菌抽出物 960 サンプル評価して 13 サンプルが二次評価通過、海洋生物 1,206 サンプルを評価して 35 サンプルが二次評価通過した。残念ながら微細藻類からは二次評価通過サンプルは得られなかった。また、琉球大学（田中教授、照屋准教授）にて精製化合物構造決定を行った（結果は、琉球大学のパートを参照）。一方、動物病原菌を用いて、7種の病原菌にブロードに効果のある抗生物質候補を探索した。その結果表 2 に示すように、FC07、FC09 から病原菌 7 種にブロードに効果のある 2 つの新規化合物を得ることができた。

3) ライブラリー構築

オンタイムスクリーニングを行う際に採集した微生物を用いて、3,000 抽出物を作製した。それらは、スクリーニング用にライブラリー化するとともに、それら抽出物を用いて、天然中分子ライブラリーの構築を行った。天然中分子ライブラリーについて、効率的に中分子を濃縮する技術を

確立し（原液に比較して中分子のみ 23 倍に濃縮可能）、天然中分子濃縮ライブラリーを作製開始した。3,000 抽出物から 600 濃縮物を作製した。

4. 考察（今後の課題と展望等）

本年度の研究からは、多剤耐性菌に対する医薬品シードおよび動物薬シードが得られているが、満足できるものではないと考えている。大きなヒットを得るには、スクリーニングをキャンペーンではなく、実施し続けてシードを探索し続けることが非常に重要である。スクリーニングを実施し続けるには、費用が必要であり、その費用を賄うために県の事業継続が重要である。しかし、今後天然物のクラスター形成を推進して行くには、スクリーニングを行うための費用を捻出できるくらいの周辺技術（受託研究、ライブラリー販売等）のサービスとしての提供による収益が上げられるシステムが必要であろう。県事業として単に研究予算を付けるだけではなく、上述のエコシステムを形成していくべく計画と予算執行が重要であると考えられる。

当社では、今回の医薬シード以外の成果から付加的に構築した抽出物ライブラリー、中分子ライブラリーを活用する形で、国内外のアカデミアや企業、研究機関との共同研究や連携が開始出来ている。世界は沖縄の生物資源に注目しており、活用したいと考えている証拠である。このチャンスを逸しないためにも、県は明確なビジョンと計画をもって生物資源を活用した事業形成に注力すべきであろう。我々は、企業としてその一部機能を担うべく今回の事業成果を活用して継続した事業活動を推進していきたいと考えている。

①-2 「抗菌活性物質のアッセイ、単離・同定」

北里大学 薬学部

1. 目的

本研究は、感染症に有効な生物活性物質を沖縄由来生物資源、海洋生物の抽出液や海洋微生物の培養液中から探索することを目的としている。現在、多剤耐性菌や結核菌等様々な感染症に対して新たな治療薬・予防薬が強く望まれている。このようなニーズに応えるべく北里大学のグループでは、特に多剤耐性黄色ブドウ球菌および非結核菌による感染症に着目し、これら起原菌を用いて抗菌物質等を探索し、医療用医薬品候補の創出を目指す。加えて LC-MSMS を用いたモレキュラーネットワーキングの手法を取り入れ、より効率的な新規活性物質の発見を目指した。

2. 平成 27 年度研究計画

北里大学（本年度より参画）では、提供された沖縄由来の生物資源の活性評価から始め、菌の培養、化合物精製、同定までの一連の工程を進める。具体的には、生物資源サンプル 6,608 を対象に検定菌として薬剤耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）および肺 MAC 症の原因菌である好酸菌（*Mycobacterium avium* および *M. intracellulare*）に対し抗菌活性を示すサンプルを選択する。また黄色ブドウ球菌に対しては、その感染因子である黄色色素の生成阻害活性も同時に評価する。それらの中からより強くかつ選択性のある活性を示すサンプルを選別し、微生物培養液の場合は大量培養を行い、目的の活性化合物（新規化合物を含む）の単離精製を行う。得られた化合物は MS や NMR 等の様々な機器分析手法を用いて、その構造を明らかとする。最終的にはそれら化合物の中から、薬のシーズとなりえる有望な化合物を選定する。またこの過程で得られる活性を示した培養液について、モレキュラーネットワーキングを行いなるべく早い段階で新規化合物生産菌を見極める。

3. 平成 27 年度研究成果

平成 27 年 7 月にオーピーバイオフィクトリーより 6,608 サンプルの提供を受けた。それらを対象に、予定した評価系すべてでスクリーニングを終了した。活性の強さと選択性を考慮した選抜から、抗 MRSA の評価系では微生物培養液 2 サンプル、肺 MAC 症の評価系では同じく 3 サンプルが選択された。このうち OPMA00631 からは活性物質として既知化合物 2 種を、OPMA01730 からは既知化合物 1 種と新規性が高いと考えられる 1 種の化合物を単離した。後者の化合物については現在 NMR を用いた構造解析を進めている。一方、肺 MAC 症の評価系で 2 次選抜された 41 サンプルすべてを LC-MSMS で分析し、モレキュラーネットワーキングの手法による選抜から、新規化合物を生産している確率が極めて高い 6 サンプルを選択した。現在再培養を進めている。

4. 考察（今後の課題と展望等）

新しい抗感染症薬の創製を目指しスクリーニングを行い、11 サンプルを選択している。これらの培養液は、その活性が強いことや活性の選択性（細胞毒性を示さない）を有することから、それらに含まれる活性物質に大きな期待が持たれている。今後は早急な活性物質の単離構造決定を進める予定であり、その中から有望な 1~2 化合物を創薬シードとして提供したい。

①-3 「抗菌活性物質の単離・同定」

琉球大学 教育学部

1. 目的

多剤耐性菌や結核などの感染症に対して、新たな治療薬・予防薬が望まれている。このようなニーズに応えるべく、細胞スクリーニングを用いて抗菌物質等を探索し、グローバルに開発できる医療用医薬品候補を創出する。

2. 平成 27 年度研究計画

抗菌活性物質の探索源としては海洋生物を用いる。陸上生物とは異なった環境で生育している海洋生物は、陸上生物とは異なった代謝系が存在し、これら生物が代謝する二次代謝産物には、新規な化学構造を有し、非常に強力で特異な生理活性を示す医薬シーズの存在が期待されている。また近年海洋生物クロイソカイメンから単離されたハリコンドリル B の構造をもとに創製されたエリブリン（商品名ハラヴェン）が乳がんの治療薬として上市されたことで、海洋生物が生産する二次代謝産物は医薬シーズとしてますます注目されている。本課題で用いる海洋生物、主に海綿、ホヤ、シアノバクテリア、海洋微生物などは沖縄県備瀬海岸、大渡海岸、また石垣島、宮古島で採集する。またこれら海洋生物とは別にオーピーバイオフィクトリー(株)が保有する海洋生物を用いる。作製した海洋生物の抽出物についてはオーピーバイオフィクトリー(株)で一次スクリーニングを行い、ヒットしたサンプルから優先的に化合物を探索する。まず抽出物を酢酸エチルと水で分配し、粗抽出物および分画した酢酸エチル層、水層を用いて抗菌活性試験を行う。抗菌活性についてはグラム陰性桿菌 (*Vibrio* 属) を用いてペーパーディスク法により評価する。抗菌活性が確認できた画分については、さらに分離を進め化合物を特定する。最終的に得られた抗菌活性物質については、オーピーバイオフィクトリー(株)で薬剤耐性を含むグラム陰性菌について詳細に抗菌活性を評価する。

3. 平成 27 年度研究成果

薬剤耐性を含むグラム陰性菌に対して抗菌活性を示す化合物として 7 種の実験動物から 8 種の化合物を単離した。7 種の実験動物についてはそれぞれ抽出物を作成し、抗菌活性物質を探索したが、複数の実験動物から同じ抗菌活性物質が得られた。4 種の実験動物から抗菌活性を示す化合物としてセプトリンを単離し、2 種の実験動物から 2-(2',4'-Dibromophenoxy)-3,5-dibromophenol を単離した。さらに残り 1 種類の実験動物から(6*R*, 7*S*)-7-amino-7,8-dihydro- α -bisabolene を単離した。また 7 種類の糸状菌の培養物について抗菌活性物質を探索し、2 種類の糸状菌培養物からグラム陰性桿菌 (*Vibrio* 属) に対して抗菌活性を示す化合物として penicilic acid とパツリンを単離した。

4. 考察 (今後の課題と展望等)

得られた化合物については今後詳細な抗菌活性を評価する必要がある。また、糸状培養菌については 7 種類の培養物から抗菌活性物質を探索しているが、5 種類の糸状菌培養物に含まれる抗菌活性物質については明らかとなっていない。今後はこれら抗菌活性物質の単離し、抗菌活性を評価する必要がある。

①-4 「抗菌、抗ウイルス活性物質の合成的展開」

琉球大学 理学部

1. 目的

まず、Aaptamine の創薬化に関しては、二つの観点より研究を推進する。一つは従来の全合成による誘導体合成により、Aaptamine の抗菌・抗ウイルス活性に必要な構造活性相関を明らかにする手法と、もう一つは Aaptamine を含む海洋天然物抽出物を直接的に化学変換することで、有望なリード骨格を見つけ出す手法である。この二つの方法を並行して行う事で、Aaptamine 由来の抗菌・抗ウイルス化合物を見出す。どちらの手法を優先的かつ重点的に行うかは、協力体制にある照屋研究室・田中研究室（琉大）およびオーピーバイオフィクトリーと連携して決定する。また、並行して当研究室で合成された数十種類の化合物ライブラリー（具体的にはフッ素化ピロジジン骨格、テトラヒドロフラン骨格など）を中心に、抗菌・抗ウイルス活性を評価する。生理活性向上に必須な構造活性相関を明らかにするために、立体化学の制御等を詳細に検討していく。

2. 平成 27 年度研究計画

Aaptamine に焦点をあて抽出物のまま誘導化する方法論を構築する事を目標とする。特に、反応の最適化を含め、反応の追跡方法、生成物の再現性確認・同定を早急に行える研究システムを構築する。また OP バイオにミクスチャーサンプルを提供し抗菌、抗ウイルス活性を評価する体制を整える。当研究室で保管してあるドラックライク化合物ライブラリーは化合物が出来たら随時、OP バイオと AVSS にサンプル提供を行う。テトラヒドロフラン骨格に注力し合成を進めて行くが、本年度は 3 位にあるフッ素の不斉点を制御する事を目標とし、その合成中間体の不斉モノフルオロ化反応の合成論を確立する。

3. 平成 27 年度研究成果

照屋先生、田中先生（琉大）により採取された海洋天然物抽出物を譲り受け、その一部をミクスチャーのまま反応させた。幾つかの反応において TLC 上で原料のスポットが消失し生成物のスポットを幾つか確認した。反応物を CH_2Cl_2 抽出と MeOH 抽出を行い、各抽出物に対して生理活性を評価した。その結果、 CH_2Cl_2 抽出したものにオリジナルの Aaptamine よりも高い活性を示す化合物が存在する事が判明した。

また、当研究室で保管してあるドラックライク化合物ライブラリーは OP バイオと AVSS にサンプルを提供し、抗菌・抗ウイルス作用を確認した。

4. 考察（今後の課題と展望等）

海洋天然物抽出物に直接化学反応をかける事で、新しい生理活性機能を付与できることが示された。この事実により沖縄の海洋天然資源を倍増させうる可能性が示唆される。反応の制御、使用できる反応に限りがあるので今後も引き続き研究を行う。当研究室の所有するドラックライク化合物ライブラリーに抗菌・抗ウイルス作用を確認された。今後、生理活性向上を目指し誘導体を合成する。

研究開発項目②「宿主を標的としたスクリーニングによる抗ウイルス薬の探索」

②-1 「抗ウイルス活性物質のアッセイ」

(株) AVSS

1. 目的

本研究は、エイズウイルス、インフルエンザウイルス等のウイルス感染症に対して、新たな治療薬・予防薬が望まれている社会的なニーズに応えるべく、細胞スクリーニングを用いて抗ウイルス物質を探索し、グローバルに開発できる医療用医薬品候補を創出する。

2. 平成 27 年度研究計画

①26年度からの引継ぎ評価物の検討

②新たな検体を受け入れ評価を行うと伴に新たにインフルエンザウイルスおよびデングウイルス、ロタウイルスの評価系を立ち上げる。

3. 平成 27 年度研究成果

- ① 26年度から進めた活性候補のうちアデノ、RSウイルスに関しては、活性候補物質の同定が進められてきたものの、精製品の細胞毒性が高く創薬候補としては断念した。
- ② 沖縄科学技術大学院大学田中富士枝先生から提供された検体に弱い抗FCV活性が見出された。その結果沖縄科学技術大学院大学田中富士枝先生のグループで活性物質の関連物質の合成等を進めていくこととなった。
- ③ 琉球大学田中研究室から提供された検体の抗HIV活性は活性物質の同定が難航しており、精製・同定を待つ今後、医薬品への応用展開の可能性を明らかにすることとなった。
- ④ オーピーバイオフィクトリーから提供された3,101検体は新たに抗インフルエンザウイルス活性等の評価を進め、1次スクリーンで23検体、2次スクリーンで6検体が有望と判断された。2次スクリーンで有望とされた6検体はいずれも放線菌由来であった。これら6検体はオーピーバイオフィクトリーで再培養される事となった。

抗デングウイルス活性は1次スクリーニングおよび2次スクリーニングで8検体の有望な活性が見出され、現在オーピーバイオフィクトリーで再度検体の調整を進めている。ノロウイルスは1次スクリーニングおよび2次スクリーニングが終了した。

4. 考察（今後の課題と展望等）

今後継続して評価をすすめていく事となった。27年度は研究グループの体制が確実に再構築できた為、効率的に検体評価が進められ有望な活性が複数見つかり、比較的短期間で医薬品応用への可能性が明らかになると期待している。

②-2 「抗ウイルス活性物質の単離・同定」

琉球大学 理学部

1. 目的

沖縄の海洋生物資源（サンゴ礁生物、ならびに共同研究先の OPBIO から提供される海洋微生物）に含まれる抗ウイルス活性物質、ならびに薬剤耐性菌に対して既存抗菌物質との併用で抗菌活性を示す物質の探索研究を行う。

2. 平成 27 年度研究計画

平成 26 年度までのスクリーニングでヒットしたいくつかのエキス、ならびに新規に提供される微生物培養エキス等の分画・精製・測定・解析を行い、新規リード化合物の同定を目指す。

3. 平成 27 年度研究成果

昨年度から継続して研究しているサンプルでは、ADV と RSV にヒットした OPMS-30976 から既知の portimine と新規関連イミン化合物を取り出し、後者の相対立体配置を推定している。ADV でヒットした MJ-JT-13-731-1,2 からは、一連の spongiatriol 関連ジテルペンを単離したが、ADV に対する活性は新規物質にはみられず、既知の spongiatriol などにしかみられなかった。RSV でヒットした MJ-JT-13-714-1 等のエキスには、petrosynone 類と aragusterol 類が含まれていた。後者については現在活性を確認中である。同じく、RSV に対してヒットした MJ-JT-13-1022-1 からは、zoanemonin と trigonelline を分離・同定し、活性の確認を行っている。HIV に対して活性を示した JT37-21-2 からは、2-(imidazole-5-yl)-ethanol と推定される低分子が得られた。一方、水溶性の分子量の高い分画には、多糖類と思われるシグナルを確認しているが、NMR シグナルが幅広く、詳細な構造解析が困難な状況である。

この他にも研究期間終了間際に Flu や Dengue ウイルスに対するアッセイでヒットした海洋微生物培養液を提供してもらっているが、粗分画の活性の確認段階である。

一方、抗ウイルス活性成分の他にも薬剤耐性菌を使用したスクリーニングでヒットしたエキスも提供してもらい、活性成分の同定を進めている。SP076 等の 5 つのエキスはいずれも同じ *Agelas* 属の海綿由来と推定されたことから、その 2 つについて分画を進めたところ、agelasidine A, agelasine A, D/E, G, epi-agelasine C と推定される一連の物質を単離した。これらの活性については、現在評価に提供している。DS025（および DS082）はホヤのエキスで、データの検討から acididemin と判断された。このものも評価中である。その他のサンプルについても検討を加えている。

4. 考察（今後の課題と展望等）

昨年度からのサンプルについては、ほぼ終了したものの、知的財産に至るほどの結果にはならなかった。一方、今年度からの培養エキスについては、アッセイ結果等を待っている状況である。このプロジェクトは終了するが、現在進行中の活性エキスについては、我々としては研究費がつかなくても今後も取り組む所存である。

②-3 「活性物質スクリーニング用糖誘導体の合成」

沖縄科学技術大学院大学

1. 目的

抗ウイルス活性などの生物活性機能を示す分子の創製を目指し、新規低分子糖誘導体、糖構造関連分子の設計、合成、および、高効率の合成法開発の検討を行なう。

2. 平成 27 年度研究計画

糖誘導体や糖構造関連分子は、生物活性分子、および、その候補分子として重要である。例えば、これらの分子には、遺伝子発現を調節する、酵素の活性化や阻害を行なう等の機能を示すものが知られている。生物種ごとに合成される糖やエネルギー源として利用できる糖が異なることから、人と病原微生物では糖の合成や分解に関わる酵素が異なる場合も多い。また、感染症の開始の際に酵素による糖鎖の切断が必要である例、癌細胞において通常の細胞とは異なる種類の糖が多く合成される例、なども知られている。従って、標的病原微生物やウイルスの糖に関わる分子変換を触媒する酵素の阻害剤や活性化剤、本来糖が結合する生体分子に結合する分子等は、病原菌やウイルスの増殖や感染を阻止する医薬、また、抗癌剤等となる可能性を有する。これらのことに基づき、本研究では、低分子糖誘導体、糖構造関連分子として、含酸素および含窒素ヘテロ環誘導体の設計と合成を行なう。特に、本研究テーマのこれまでの3年間の研究にて、生物活性が認められた化合物（弱い活性を示した化合物を含む）に関連する分子群の設計と合成を中心に行なう。また、これらの分子の合成に有用であると期待される、意図する一連の化合物を、穏和な条件下、短工程で簡単に合成するための方法論の開発、拡張を検討する。合成分子は、生物活性評価に提供し、活性評価で得られた情報は、分子設計に反映させる。

3. 平成 27 年度研究成果

糖誘導体、糖構造関連分子として合成し、生物活性が認められた分子に関連する分子として、スピロ置換オキシインドール基を有するテトラヒドロピラノン誘導体、ピルビン酸エステルから合成できるジヒドロピラン誘導体、および、それらから得られるピリジン誘導体等について合成を進めた。また、新たに、反応法や合成法を開発し、新規糖構造関連分子を合成した。例えば、 β -ケトエステルのアルドール反応により、トリフルオロメチル基置換三級アルコール誘導体を合成する方法を開発した。また、合成した化合物は抗ウイルス活性をはじめとする活性評価に提供した。

4. 考察（今後の課題と展望等）

合成した化合物の中から、弱いながらも抗ウイルス活性を示す分子が発見された。このことは、本研究での分子設計、合成法開発、および、合成による分子の多様化が、生物活性分子を探索する上で有用であることを支持するものであると考える。本研究で得られた結果を生かし、分子設計、合成をさらに発展させ、有用な生物活性分子創製に繋げることを検討する。

(2) 研究推進委員会

「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」の円滑な推進を図るため、本事業に関する研究推進委員会設置要綱に従って5名の研究推進委員を委嘱するとともに、2回の研究推進委員会を開催した。研究推進委員会では、研究推進委員を中心として活発な意見交換が行われた。

研究推進委員及び研究推進委員会の議事要旨は、以下の通りである。

(2) - 1 研究推進委員

- ・垣内 喜代三 (奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 教授)
- ・切替 照雄 (国立国際医療研究センター研究所 感染症制御研究部 部長/委員長)
- ・杉山 雄一 (独立行政法人理化学研究所 特別招聘研究員)
- ・只野 昌之 (琉球大学大学院 医学研究科 ウイルス学講座 准教授)
- ・永田 恭介 (筑波大学 学長)

(2) - 2 第1回研究推進委員会

1. 日時：平成27年6月24日(水) 13:30~17:00
2. 場所：パシフィックホテル沖縄 2階「カネオへ」
3. 議事：

開会

挨拶 (公財) 沖縄科学技術振興センター 専務理事 兼 所長 具志堅 清明
事務局

出席者紹介、研究推進委員長選出

研究推進委員長挨拶 委員長 切替 照雄

「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」について 事業総括 平野 隆

「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」の概要説明 研究統括 照屋 俊明

各研究開発項目の平成27年度研究計画と進捗状況 各研究実施機関

総合討論 委員長 切替 照雄

閉会

4. 議事概要

- ① 「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」について
事業総括より、「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」について説明が行われた。
- ② 「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」の概要説明
研究統括より、「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」の概要について、説明が行われた。
- ③ 各研究開発項目の平成27年度研究計画と進捗状況
プレゼンテーション資料に基づき、各研究機関の担当者より、平成27年度計画、及びこれまでの研究成果について説明が行われ、その後、質疑応答が行われた。
- ④ 総合討論
総合討論では、研究推進委員および各研究機関から追加のコメントがあった。

(2) - 3 第2回研究推進委員会

1. 日時：平成28年1月5日（火）13:30～17:00

2. 場所：パシフィックホテル沖縄 2階「カネオへ」

3. 議事：

開会

挨拶 (公財) 沖縄科学技術振興センター 専務理事 兼 所長 具志堅 清明

出席者紹介 事務局

研究推進委員長挨拶 委員長 切替 照雄

「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」について 事業総括 平野 隆

「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」の概要説明 研究統括 照屋 俊明

各研究開発項目の平成27年度研究成果報告 各研究実施機関

総合討論 委員長 切替 照雄

閉会

4. 議事概要

① 「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」について

事業総括より、「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」についてコメントがあった。

② 「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」の概要説明

研究統括より、「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」の概要について、説明が行われた。

③ 各研究開発項目の平成27年度研究成果

プレゼンテーション資料に基づき、各研究機関の担当者より平成27年度の研究成果について説明が行われ、その後、質疑応答が行われた。

④ 総合討論

総合討論では、研究推進委員を中心として追加のコメントがあった。

(3) ネットワーク構築に向けた取り組み

「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」事業を推進するに当たっては、各研究実施機関では、共同研究事業を担当している研究機関同士の共同研究・連携はもとより、本事業を直接担当していない沖縄県内外の研究機関との共同研究・連携を図りながら研究を推進した。

共同研究契約に基づく共同研究件数は、大学・独立行政法人・公設試等併せて 7 件、また、民間企業との共同研究数は、10 件、合計 17 件であった。

一方、連携研究件数では、大学・独立行政法人・公設試等併せて 10 件、民間企業との連携研究件数は 3 件、合計 13 件であった。

1. 共同研究件数 17 件
 - ・大学・独立行政法人・公設試等 7 件
 - ・民間企業 10 件
2. 連携研究件数 13 件
 - ・大学・独立行政法人・公設試等 10 件
 - ・民間企業 3 件

3-5 研究テーマ⑤「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」 ＜生物資源活用の高度化分野＞

本事業では、沖縄の生物資源の利活用に資する具体的な研究開発課題として、「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」を研究開発課題として掲げ、平成 27 年度では、以下の 3 つの研究実施項目について共同研究を行った。

各研究実施項目における平成 27 年度研究成果の概要について、以下に示す。

研究実施項目①「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」

一般社団法人 沖縄総合科学研究所

研究実施項目②「有用放線菌のゲノム解析及び次世代型有用遺伝子資源探索法の開発」

②-1 「有用放線菌のゲノム解析及び次世代型有用遺伝子資源探索法の開発（1）」

次世代天然物化学技術研究組合

②-2 「有用放線菌のゲノム解析及び次世代型有用遺伝子資源探索法の開発（2）」

琉球大学 熱帯生物圏研究センター

研究実施項目③「有用乳酸菌のゲノム解析とアノテーション」

農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所

(1) 研究成果の概要

研究実施項目①「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」

一般社団法人 沖縄総合科学研究所

1. 目的

オープンリサーチセンターに整備された先端シーケンサーを活用し、次世代天然物化学技術研究組合、琉球大学熱帯生物圏研究センター、畜産草地研究所との連携により、産業に利用されているあるいは利用可能性が高いものを中心とした有用物質産生微生物のゲノム解析を行い、産業利用に有用な遺伝子情報を獲得する手法の開発を目指す。

2. 全体計画

物質生産菌のうち、産業上有用な物質を多く生産することが知られている「放線菌」、「乳酸菌」及び「海洋由来微生物」を対象とした全ゲノム解析を行い機能解析に寄与するゲノム情報を獲得するとともに、研究開発の基盤となる完全長ゲノム配列の決定を目指す。また、難培養微生物を含む生物資源から直接的に有用遺伝子を探索する手法として次世代天然物化学技術研究組合が取り組んでいる BAC を用いた遺伝子探索技術の新たな応用として、不特定微生物由来 BAC ライブラリーの効率的・効果的なゲノム解析技術の確立に取り組む。

3. 平成 27 年度研究成果

①放線菌のゲノム解析、②メタ BAC ライブラリーのゲノム解析、③共生菌 TC1 のゲノム解析、④乳酸菌のゲノム解析、の 4 つの課題に取り組んだ。①放線菌のゲノム解析については、沖縄由来の 5 株を含む放線菌 10 株のゲノム解析を行い、全 10 株について線状染色体のほぼ全長の配列を決定することに成功した。②メタ BAC ライブラリーのゲノム解析については、15 混合 BAC クローンの解析を行い、14 クローンについて完全長配列レベルで BAC を同定することに成功した。③共生菌 TC1 のゲノム解析については、共生菌 TC1 の染色体およびプラスミドの完全長配列を得ることに成功した。④乳酸菌のゲノム解析については、沖縄由来の株を含む乳酸菌 15 株のゲノム解析を行い、5 株についてはアセンブリが完了し、いずれも完全長配列を得ることに成功した。

4. 考察（今後の課題と展望等）

本事業で開発したゲノム解析技術により、このような産業上有用な微生物のゲノム情報を高精度に獲得することが可能となった。これにより、これまで沖縄県に蓄積されてきた潜在的有用微生物の機能の解明が加速され、顕在的微生物資源としての更なる有効活用が期待される。

琉球大学は、沖縄の本島および離島より採取し、単離・保存した約 5,000 株の微生物からなる「沖縄微生物ライブラリー」を管理運営している。約 3,000 株については一部の活性が確認されているが、機能未知のままのものも多数存在している。同大学とは引き続き強固な連携を図り、本事業で確立したゲノム解析により、同ライブラリーの高付加価値化に寄与したい。また次世代天然物化学技術研究組合および畜産草地研究所は、それぞれ沖縄株を含む多くの放線菌や乳酸菌を所有している。今後も連携して機能解析を進め、新たな活性物質の発見や機能の解明を行い、知財化まで見据えた取り組みを図りたい。

研究実施項目②「有用放線菌のゲノム解析及び次世代型有用遺伝子資源探索法の開発」

②-1「有用放線菌のゲノム解析及び次世代型有用遺伝子資源探索法の開発（1）」

次世代天然物化学技術研究組合

1. 目的

放線菌は特に抗生物質をはじめとした活性物質を生産する菌が多く、産業的に利用価値の高い微生物であり、創薬スクリーニングにおけるライブラリーとして依然として第一選択に用いられる微生物である。また放線菌には、多数の生合成遺伝子が存在することが明らかになってきているが、従来の発酵法では人類はその3分の1程度しか利用出来ていないことが知られている。本プロジェクトでは、未知生合成遺伝子を含む多くの生合成遺伝子情報を得ることを目的に、種々の放線菌ゲノム配列を決定する。また、沖縄県は、海洋生物資源が豊富であり、様々な生理活性物質が見出されて来ているが、それらの物質の真の生産者である微生物は難培養あるいは培養不可能な微生物であるため従来の発酵法が適用できない。このようなボトルネックを克服する手法として、メタゲノム的アプローチを応用する手法が有効であるが、正確なゲノム配列情報を得ることが出来ないと、目的とする生合成遺伝子の同定は困難である。本プロジェクトでは、混合メタゲノム BAC ライブラリーを正確にシーケンスする手法を確立するための基盤技術の構築を、次世代型有用遺伝子資源探索法の開発の目的とする。

2. 全体計画

放線菌ゲノムは高度な繰り返し配列を持つものが多くゲノム解析が困難である。PacBio RS は、このようなゲノムに対しても有効ではあるが、低分子量のゲノムサンプルを用いるのではその威力は十分に発揮出来ない。そこで本担当機関は、種々の二次代謝産物を生産する放線菌について10株以上選抜し、高分子ゲノムの調製を行い解析チームに提供する。得られたゲノム情報を基に、アノテーションを行い、生合成遺伝子の同定を行う。同時に、これらの放線菌に関して、BAC ライブラリーを調製する。これらの BAC ライブラリーについて、大腸菌クローンを混合培養することにより、混合 BAC ライブラリーを調製する。本混合 BAC ライブラリーのシーケンス結果と、ドラフトゲノムシーケンス解析の結果を照合し、混合 BAC ライブラリーシーケンスの精度を検証する。

3. 平成 27 年度研究成果

本年度は、沖縄県分離の放線菌 5 株を含む計 10 株の放線菌について、PacBio を用いてドラフトゲノムシーケンス解析を行った。この結果、極めて contig 数の少ない配列情報を得ることに成功し、生合成遺伝子のアノテーションを行うことが出来た。また、混合 BAC ライブラリーに関しては、これまでに、16 クローンを混合したサンプルに関して、完全に全配列情報を得ることに成功している。

4. 考察（今後の課題と展望等）

放線菌ゲノムの正確なシーケンス情報を得ることが出来る様になったことから、未利用生合成遺伝子のクローニングが可能になり、今後これまで人類が手にすることが出来なかった新規化合物を創出して行くことが期待され、我が国の天然物スクリーニングへ大きく貢献すると考えられる。

②-2 「有用放線菌のゲノム解析及び次世代型有用遺伝子資源探索法の開発（2）」

琉球大学 熱帯生物圏研究センター

1. 目的

沖縄の有用生物資源を、より広範囲、効率的に利用する技術開発を目的として、共生微生物に代表される、分離培養が困難な微生物のゲノム情報を解析する技術開発を行う。

2. 全体計画

本研究開発では、ロングリードが可能な PacBio シーケンサーを活用して、微量な微生物試料から酵素増幅したゲノム DNA を用いて、ゲノム解析が可能となるか検討を行う。また、有用な微生物資源のひとつである共生微生物は、宿主との共生関係下においてトランスポゾン様の IS (Insertion Sequence) 配列を起点としたゲノム縮退が進行する傾向があり、ゲノム解析の障害となっている。本研究開発では、IS 配列の存により完全長解析が困難な状況にある原虫共生体をモデルとして、PacBio シーケンサーによる scaffolding が可能か検討する。

3. 平成 27 年度研究成果

アクチン重合阻害剤であるラントランクリンを生産する海綿、*Cacospongia* sp. をモデルとして、この生産に関わっていると考えられる共生微生物を分画し、ゲノム増幅後にゲノム解析を行って生合成クラスターを取得する技術開発に取り組んだ。その結果、共生微生物をフィルトレーションにより海綿の宿主細胞より効率的に分画する条件を確立することができた。また、トリミアマ原虫の共生体である TC1 をモデルとして、PacBio RS による完全長ゲノム解析を試みた。その結果、16 セルを用いた解析で、TC1 共生体の環状ゲノム DNA の解読に成功した。解読されたゲノムからは、200 近い IS 様配列が検出された。解析されたゲノムは GC 含量が 32.8% と低いことが示されたが、PacBio シーケンサーでは、このような極端な AT リッチ配列においても問題なくシーケンス解析が可能であることが示された。

4. 考察（今後の課題と展望等）

本研究開発では、研究開発期間中において、海綿の共生微生物をゲノム解析するまでには至らなかった。しかしながら、微生物画分を用いた、NGS による予備的なショットガン・ゲノムシーケンスでは、複数の生合成クラスターの存在が確認されており、数セル～数十セル単位で分画した微生物画分を用いることで、クラスターの全長取得も可能になるのではないかと期待された。

また、一方の原虫共生体のゲノム解析では、PacBio シーケンサーにより、ショートリード機では不可能であった完全長のゲノム解読に成功した。有望な生物資源だと考えられている海綿由来の生理活性物質は、海綿に付随する共生微生物が生産していると考えられており、そのゲノムについても極端な AT バイアスや IS 配列の挿入が予想される。また、ターゲットである生合成クラスターは、類似のドメインやモチーフの繰り返しが多く、ショートリード機でのゲノム解析が困難なことが多い。本研究での成果は、超ロングリードが可能な PacBio が、これらの解析において強力なツールとなることを示した。

研究実施項目③「有用乳酸菌のゲノム解析とアノテーション」

農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所

1. 目的

本研究は、産業利用可能性の高い乳酸菌を選定し、そのゲノムシーケンスにより遺伝子情報の取得を行うとともに、沖縄県産の発酵食品等から乳酸菌の分離・同定及び特性解析を行い、有用菌株の選抜・有効利用を図ることを目的とする。

2. 全体計画

本研究は、畜産草地研究所が保有する産業利用可能性の高い乳酸菌、特に発酵乳製造用乳酸菌として農林水産省畜産試験場（現畜産草地研究所）において長期間にわたり頒布していた乳酸菌や GABA 産生能やプラスミノゲン活性化能を有する機能性乳酸菌を選定し、高純度な DNA を精製し、沖縄総合科学研究所に提供して PacBio を用いたゲノム解析に供する。また沖縄県産の発酵食品等から乳酸菌の分離・同定及び特性解析を行い、有用菌株の選抜・有効利用を図る。

3. 平成 27 年度研究成果

乳酸菌ゲノム DNA を PacBio による解析可能なクオリティで精製する技術を確立し、沖縄由来の株を含む乳酸菌 15 株について、沖縄総合科学研究所に送付し PacBio RS を用いたシーケンシングを行った。これまでに、抗酸化物質カロテノイドを産生する *Enterococcus gilvus* CR1、ブタの腸内フローラの改善作用を有する *Lactobacillus plantarum* LQ80、沖縄の漬物から分離され皮膚機能促進作用を有する *Lactobacillus curvatus* FBA2 株の計 3 株についてクロモソーム及びプラスミド（一部）の完全長配列を得ることに成功した。FBA2 株は、*L. curvatus* としては初めて 1.85 Mbp の完全長配列が構築された。さらに *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* H61 と *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* EG9 についてもゲノム解析が終了した。今後、ゲノムレベルでの機能解析が期待される。

沖縄産有用乳酸菌を取得するため、主に乳製品・発酵食品から沖縄産乳酸菌の分離・同定を行い、6 属 22 種、173 株を得た。得られた株について、乳中での生育性、発酵乳中における γ アミノ酪酸(GABA)を含む遊離アミノ酸量、抗酸化活性、アンジオテンシン変換酵素阻害活性、デキストラン生産性、ペーパーディスク法による抗菌物質検定等の活性測定・特性評価を行った。

4. 考察（今後の課題と展望等）

乳酸菌が保有する数 kb の環状プラスミドは、長鎖のクロモソーム DNA と同時解析は困難であった。そこでプラスミドのみを含む画分を別途調製し、再度解析に供する。ゲノム配列が明らかになった乳酸菌株については、発酵基質や生育ステージによる遺伝子発現の違いを次世代シーケンサーを用いて明らかにすることが可能であり、菌株特異的な特性解明に繋げる。本事業で収集した乳酸菌については現在特性解析を進めており、有用菌株の選抜まで進めたい。本事業のサンプリングで訪問したことが端緒となり、沖縄県内の牧場、沖縄県工業技術センターおよび農研機構の 3 者で共同研究契約を締結して乳酸菌の有用特性を活用した製品開発を進めている。

(2) 研究推進委員会

「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」の円滑な推進を図るため、本事業に関する研究推進委員会設置要綱に従って 4 名の研究推進委員を委嘱するとともに、研究推進委員会を開催した。研究推進委員会では、研究推進委員を中心として活発な意見交換が行われた。

研究推進委員及び研究推進委員会の議事要旨は、以下の通りである。

(2) - 1 研究推進委員

- ・片寄 裕一 (農業生物資源研究所 農業生物先端ゲノム研究センター 室長)
- ・葛山 智久 (東京大学 生物生産工学研究センター 准教授/委員長)
- ・照屋 盛実 (沖縄県工業技術センター 主任研究員)
- ・中山 二郎 (九州大学大学院 農学研究院 生命機能科学部門 准教授)

(2) - 2 第 1 回研究推進委員会

1. 日時：平成 28 年 1 月 6 日 (水) 14:00~17:00
2. 場所：パシフィックホテル沖縄 2 階「カネオヘ」
3. 議事：

開会

挨拶 (公財) 沖縄科学技術振興センター 専務理事 兼 所長 具志堅 清明

出席者紹介、研究推進委員長選出 事務局

研究推進委員長挨拶 委員長 葛山 智久

「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」について 事業総括 平野 隆

「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」の概要説明

事業総括 平野 隆

各研究開発項目の平成 27 年度研究成果 各研究実施機関

総合討論 委員長 葛山 智久

閉会

4. 議事概要

- ①「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」について
事業総括より、「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」について説明が行われた。
- ②「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」の概要説明
事業総括より、「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」の概要について、説明が行われた。
- ③各研究開発項目の平成27年度研究成果
プレゼンテーション資料に基づき、各研究機関の担当者より、平成 27 年度研究計画、及びこれまでの研究成果について説明が行われ、その後、質疑応答が行われた。
- ④総合討論
総合討論では、研究推進委員の先生から追加の質問があり、質疑応答が行われた。

(3) ネットワーク構築に向けた取り組み

「先端センサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」事業を推進するに当たっては、各研究実施機関では、共同研究事業を担当している研究機関同士の共同研究・連携はもとより、本事業を直接担当していない沖縄県内外の研究機関との共同研究・連携を図りながら研究を推進した。

共同研究契約に基づく共同研究件数は、大学・独立行政法人・公設試等併せて 15 件、また、民間企業との共同研究件数は、8 件、合計 23 件であった。

一方、連携研究件数では、大学・独立行政法人・公設試等併せて 26 件、民間企業との連携研究件数は 5 件、合計 31 件であった。

1. 共同研究件数 23 件
 - ・大学・独立行政法人・公設試等 15 件
 - ・民間企業 8 件（製薬企業、食品企業他）
2. 連携研究件数 31 件
 - ・大学・独立行政法人・公設試等 26 件
 - ・民間企業 5 件（化学企業、バイオベンチャー他）

4. ネットワーク構築に向けた取り組み（事業全体）

「知的クラスター形成に向けた拠点構築事業」では、平成 22 年度より＜生物資源の活用分野＞の共同研究が開始され、翌平成 24 年度からは＜環境・エネルギー分野＞、＜医療・健康分野＞の事業が、平成 25 年度からは＜創薬分野＞の共同研究が、更に、平成 27 年度からは＜生物資源活用の高度化分野＞の共同研究が行われ、併せて 32 の研究機関および企業が再委託研究機関として参加し、共同研究が行われた。

なお、＜生物資源の活用分野＞の共同研究は平成 24 年度で、＜環境・エネルギー分野＞および＜医療・健康分野＞の共同研究は平成 25 年度でそれぞれ終了した。

生物資源の活用	医療・健康
琉球大学 熱帯生物圏研究センター (国) 海洋研究開発機構 沖縄科学技術大学院大学 オーピーバイオフィクトリー (株) (国) 産業技術総合研究所 沖縄県工業技術センター (株) トロピカルテクノセンター	沖縄科学技術大学院大学 京都大学 医学部 琉球大学大学院 医学研究科 ソムノクエスト (株) (株) 先端医療開発

環境・エネルギー	創薬
オーピーバイオフィクトリー (株) 東京農工大学 大学院工学研究院、 琉球大学 理学部 琉球大学 教育学部 沖縄科学技術大学院大学、 沖縄県工業技術センター 沖縄工業高等専門学校 広島大学 大学院先端物質科学研究科 琉球大学 熱帯生物圏研究センター	琉球大学 教育学部 琉球大学 理学部 沖縄科学技術大学院大学、 Meiji Seika ファルマ (株) (株) AVSS 北里大学 薬学部 オーピーバイオフィクトリー (株)

生物資源活用の高度化	
一般社団法人 沖縄総合科学研究所 琉球大学 熱帯生物圏研究センター	次世代天然物化学技術研究組合、 農研機構 畜産草地研究所

再委託研究機関一覧

各研究分野では、分野内での連携はもとより、本事業を直接担当していない沖縄県内外の研究機関、企業との共同研究・連携を図り、ネットワーク構築に向けた取り組みを図りながら研究を推進した。

事業に参画した再委託研究機関全体では、共同研究契約に基づく共同研究件数は、大学・独立行政法人・公設試等併せて 50 件、民間企業との共同研究件数は、27 件、合計 77 件であった。

一方、連携研究件数では、大学・独立行政法人・公設試等併せて 64 件、民間企業との連携研究件数は 26 件、合計 90 件であった。

1. 共同研究件数 77 件
 - ・大学・独立行政法人・公設試等 50 件
 - ・民間企業 27 件
2. 連携研究件数 90 件
 - ・大学・独立行政法人・公設試等 64 件
 - ・民間企業 26 件

参 考 資 料

1. 「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」に関連する外部発表一覧
2. 「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」シンポジウム講演要旨

1. 「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」に関連する外部発表一覧

「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」では、研究テーマ①「沖縄生物資源の活用促進に向けた研究基盤の構築」〈生物資源の活用分野〉、研究テーマ②「沖縄生物資源を活用したオンサイト環境浄化及びオイル等高付加価値産物の生産に関する研究開発」〈環境・エネルギー分野〉、研究テーマ③「健康長寿改善の技術開発のための、有効成分の経皮吸収等の新手法を利用したメタボロミックな基盤的研究」〈医療・健康分野〉、研究テーマ④「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」〈創薬分野〉、および研究テーマ⑤「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」〈生物資源活用の高度化分野〉の 5 つのテーマについて共同研究事業を推進してきたが、研究テーマ①については平成 24 年度で終了、研究テーマ②および研究テーマ③については平成 25 年度でそれぞれ終了し、平成 27 年度では、研究テーマ④および研究テーマ⑤について共同研究が行われた。

本年度では、〈創薬分野〉のテーマに関連して、誌上発表 10 件、口頭発表 13 件の外部発表を行った。

また、〈生物資源活用の高度化分野〉では、誌上発表 1 件、口頭発表 5 件の外部発表を行った。以下に、外部発表一覧を示す。

(1) 事業全体

誌上発表 3 件、口頭発表（ポスター発表を含む） 6 件

(1) - 1 誌上発表

1. The power of single molecule real-time sequencing technology in the *de novo* assembly of a eukaryotic genome.
Sakai H, Naito K, Ogiso-Tanaka E, Takahashi Y, Iseki K, Muto C, Satou K, Teruya K, Shiroma A, Shimoji M, Hirano T, Itoh T and Tomooka N.
Scientific Reports, 5, p16780 (2015)
2. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in a university hospital in Nepal reveals the emergence of a novel epidemic clonal lineage.
Shovita Shrestha, Tatsuya Tada, Tohru Miyoshi-Akiyama, Hiroshi Ohara, Kayo Shimada, Kazuhito Satou, Kuniko Teruya, Kazuma Nakano, Akino Shiroma, Jeevan Bdr. Sherchand, Basista Psd. Rijal, Takashi Hirano, Teruo Kirikae, and Bharat Mani Pokhrel.
Int. J. Antimicrob. Agents. 46(5), p526-531 (2015)
3. Complete annotated genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* (Zopf) Lehmann and Neumann (ATCC 35812) (Kurono).
Tohru Miyoshi-Akiyama, Kazuhito Satou, Masako Kato, Akino Shiroma, Kazunori Matsumura, Hinako Tamotsu, Hiroki Iwai, Kuniko Teruya, Keiji Funatogawa, Takashi Hirano, and Teruo Kirikae.
Tuberculosis, 95(1), p37-39 (2015)

(1) - 2 口頭発表 (ポスター発表を含む)

1. Complete genome sequence of a *Pseudomonas aeruginosa* ST357 strain, NCGM257, a representative strain isolated from a nosocomially infected patient in Japan, and comparative genomics of *Pseudomonas aeruginosa* strains
Tohru Miyoshi-Akiyama, Shiho Kubota, Tatsuya Tada, Kazuma Nakano, Kazuhito Satou, Namiko Mori, Kuniko Teruya, Mayumi Aminaka, Takashi Hirano, Midori Nishioka, and Teruo Kirikae
115th General Meeting, American Society for Microbiology (New Orleans, U.S.A.), May 2015
2. *Vigna* 属ゲノムプロジェクトのその後
坂井寛章, 内藤健, 佐藤万仁, 照屋邦子, 小木曾映里, 加賀秋人, 柴田朋子, 重信秀治, 西山智明, 長谷部光泰, 伊藤剛, 平野隆, 友岡憲彦
NGS 現場の会第四回研究会 (つくば市)、2015 年 7 月 3 日
3. 次々世代シーケンサー PacBio RS II の医療・環境・農工学に対するインパクト
入福濱寿
BioJapan2015 企業セミナー (横浜市)、2015 年 10 月 15, 16 日
4. 次々世代シーケンサー PacBio RS II の医療・環境・農工学に対するインパクト
中野和真
BioJapan2015 スポンサーセミナーシンポジウム (横浜市)、2015 年 10 月 16 日
5. アズキの全ゲノム解読と、沖縄に生息するアズキのなかま
内藤 健
BioJapan2015 スポンサーセミナーシンポジウム (横浜市)、2015 年 10 月 16 日
6. *de Novo* 高精度全ゲノム解析
一般社団法人 沖縄総合科学研究所
BioJapan2015 展示 (横浜市)、2015 年 10 月 14-16 日

(2) 研究テーマ①「沖縄生物資源を活用促進に向けた研究基盤の構築」

特許公開 1 件、誌上发表 1 件、口頭発表 1 件

(2) - 1 特許公開

1. 薬剤排出ポンプ阻害薬及びその用途
石見盛太, 小林啓子, 古賀啓太, 松本佳巳
特許公開 : 2015 年 6 月 22 日 : 公開番号 : 特開 2015-113290

(2) - 2 誌上发表

1. Heterogeneous composition of key metabolic gene clusters in a vent mussel symbiont population.
Tetsuro Ikura, Yoshihiro Takaki, Yukiko Nagai, Shigeru Shimamura, Miwako Tsuda, Shinsuke Kawaguchi, Yui Aoki, Koji Inoue, Morimi Teruya, Kazuhito Satou, Kuniko Teruya, Makiko Shimoji, Hinako Tamotsu, Takashi Hirano, Tadashi Maruyama, and Takao Yoshida.
ISME Journal. in press (2015)

(2) - 3 口頭発表 (ポスター発表を含む)

1. シチヨウシンカイヒバリガイ共生細菌における、エネルギー獲得機能の多様化したゲノム
高木善弘, 生田哲郎, 長井裕季子, 島村 繁, 津田美和子, 川口慎介, 青木 結, 井上広滋,
照屋盛実, 佐藤万仁, 照屋邦子, 下地真紀子, 保日奈子, 平野 隆, 丸山 正, 吉田尊雄
第10回日本ゲノム微生物学会年会 (東京都)、2016年3月4-5日

(3) 研究テーマ②「沖縄生物資源を活用したオンサイト環境浄化及びオイル等高付加価値産物の生産に関する研究開発」

特許出願1件、特許公開1件、口頭発表 (ポスター発表を含む) 1件

(3) - 1 特許出願

1. カロテノイド合成酵素およびその利用 (国際出願)
発明者: 秋 庸裕、岩坂宏明、佐藤矩行、小柳 亮

(3) - 2 特許公開

1. カロテノイド合成酵素およびその利用
秋 庸裕、岩坂宏明、佐藤矩行、小柳 亮
特許公開: 2016年1月21日: 公開番号: 特開2016-10347

(3) - 3 口頭発表 (ポスター発表を含む)

1. 有機塩素化合物環境汚染のバイオレメディエーションによる浄化とメタゲノム解析による安全性評価
養王田正文
BioJapan2015 スポンサーセミナーシンポジウム (横浜市)、2015年10月16日

(4) 研究テーマ③「健康長寿改善の技術開発のための、有効成分の経皮吸収等の新手法を利用したメタボロミックな基盤的研究」

マスコミ報道 (新聞、テレビ、ラジオ等による報道) 2件、口頭発表 (ポスター発表を含む) 1件

(4) - 1 マスコミ報道 (新聞、テレビ、ラジオ等による報道)

1. 「玄米成分病改善に光 生活習慣病・認知症へ期待 琉大研究グループが解明」
沖縄タイムス、2015年8月4日
2. 「玄米成分ドーパミンに作用 ガンマオリザノール糖尿病予防に期待 琉大・益崎教授ら解明」
琉球新報、2015年8月4日

(4) - 2 口頭発表 (ポスター発表を含む)

1. 沖縄発 玄米由来成分 (γ オリザノール) 封入ナノ粒子製剤を用いた高機能高付加価値の健康食品・医薬品の研究開発
株式会社先端医療開発
Bio Japan 2015 展示 (横浜市)、2015年10月14~16日

(5) 研究テーマ④「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」

誌上発表 10 件、口頭発表（ポスター発表を含む） 13 件

(5) - 1 特許出願

1. Nrf2 活性化剤（平成 26 年度成果）

発明者：照屋俊明、田中淳一、末吉康佑、山田美希、山野亜紀、村上省一

(5) - 2 誌上発表

1. Acidiscalide, A New Glycosylated Macrolide from the Marine Actinomycete *Streptomyces acidiscabies*

Akihisa Akena^a, Idam Hermawan^a, Takeshi Fujiwara^b, Akihiko Kanamoto^b and Junichi Tanaka^a

Natural Product Communications, 11(2), in press (2016)

2. 「海洋」に潜む創薬のシーズ

金本昭彦

月刊事業構想、2016 年 2 月号

3. Terretonin G, a New Sesterterpenoid Antibiotic from Marine-Derived *Aspergillus* sp. OPMF00272.

Fukuda T, Yuko Kurihara, Kanamoto A, Tomoda H

Journal of Antibiotics, 67, p593-595 (2014)

4. Graphiumins, new thiodiketopiperazines with a (3*S*)-3-Hydroxy-octanoate chain from the marine-derived fungus *Graphium* sp. OPMF00224.

Fukuda T, Shinkai M, Sasaki E, Nagai K, Kurihara Y, Kanamoto A, Tomoda H

Journal of Antibiotics, 68, p620-627 (2015)

5. Bafilomycin L, a new inhibitor of cholesteryl ester synthesis in mammalian cells, produced by marine-derived *Streptomyces* sp. OPMA00072.

Kobayashi K, Fukuda T, Usui T, Kurihara Y, Kanamoto A, Tomoda H.

Journal of Antibiotics, 68, p126-132 (2015)

6. Four cytotoxic spongian diterpenes from the sponge *Dysidea* cf. *arenaria*

M. Shingaki, T. Wauke, P. Ahmadi, J. Tanaka

Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 64(3), in press (2016)

7. Aldol reactions of ketone donors with aryl trifluoromethyl ketone acceptors catalyzed by 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) for concise access to aryl- and trifluoromethyl-substituted tertiary alcohols

Zhang, D.; Tanaka, F.

Advanced Synthesis & Catalysis, 357(16+17), p3458-3462 (2015)

8. Reaction-based mechanistic investigations of asymmetric hetero-Diels-Alder reactions of enones with isatins catalyzed by amine-based three-component catalyst systems

Cui, H.-L.; Chouthaiwale, P. V.; Yin, F.; Tanaka, F.

Asian Journal of Organic Chemistry, 5(1), p153-161 (2016)

9. Direct synthesis of C-glycosides from unprotected 2-*N*-acyl-aldohexoses via aldol condensation-oxa-Michael reactions with unactivated ketones
Johnson, S.; Tanaka, F.
Organic & Biomolecular Chemistry, 14(1), p259-264 (2016)
10. Catalytic asymmetric hetero-Diels-Alder reactions of enones with isatins to access functionalized spirooxindole tetrahydropyrans: Scope, derivatization, and discovery of bioactives
Cui, H.-L.; Chouthaiwale, P. V.; Yin, F.; Tanaka, F.
Organic & Biomolecular Chemistry, 14(5), p1777-1783 (2016)

(5) - 3 口頭発表 (ポスター発表を含む)

1. Actinobacteria isolated from marine animals collected from mesopelagic zone (relatively shallow deep sea)
金本昭彦
日本放線菌学会 (富山市)、2015年9月8日
2. Unlocking the Potential of the Oceans for the Drug Discovery
オーピーバイオフィクトリー株式会社
BioJapan2015 展示 (横浜市)、2015年10月14-16日
3. Discovering New Bioactive Compounds from Marine-derived Microorganisms
Takashi Fukuda, Akihiko Kanamoto, Hiroshi Tomoda
The 8th Japan-Korea Chemical Biology Symposium (Okinawa), 2016年1月18日
4. 海洋由来新規 graphiumin 類に関する研究
福田隆志、栗原祐子、金本昭彦、供田洋
マリンバイオテクノロジー学会 (東京都)、2015年5月30日
5. Graphiumins, New Thiodiketopiperazines from Marine-derived Fungus *Graphium* sp. OPMF00224
Takashi Fukuda, Akihiko Kanamoto, Hiroshi Tomoda
Gordon Research Conferences (Ventura, LA, U.S.A.), 2015年3月3日
6. 感染症治療薬ーウイルス感染症ーの開発に向けて
株式会社 AVSS
BioJapan2015 展示 (横浜市)、2015年10月14-16日
7. New cytotoxins from sponges of deeper coral reefs and a marine microorganism
田中淳一
Pacifichem2015 (Honolulu, U.S.A)、2015年12月17日
8. Highly stereoselective construction for α -fluorinated allylic structures using organocatalysts
有光 暁
第39回 内藤コンファレンス (札幌市)、2015年7月6日
9. 有機触媒を用いた α -位フッ素化アリル骨格の高立体選択的合成
有光 暁
第38回 フッ素化学討論会 (東京都)、2015年9月18日

10. フッ素化不斉四級炭素を α -位に有するアリル骨格の高立体選択的新規合成法
与那嶺綱希、有光 暁
第38回 フッ素化学討論会（東京都）、2015年9月18日
11. Stereoselective synthesis of C-glycosides from unprotected C6 aldopyranoses via amine-catalyzed aldol condensation-oxa-Michael addition reactions
Johnson, S.; Tanaka, F.
第8回有機触媒シンポジウム 兼「有機分子触媒による未来型分子変換」
第5回公開シンポジウム（那覇市）、2015年5月10-11日
12. 新規生物活性分子創製に貢献する分子合成
田中富士枝
第43回日本潰瘍学会（恩納村）、2015年6月19-20日
13. DBU-catalyzed regioselective aldol reactions to synthesize functionalized molecules with tetrasubstituted carbon centers
Zhang, D.; Tanaka, F.
The 38th Naito Conference The Chemistry of Organocatalysts（札幌市）、
2015年7月6-9日

(6) 研究テーマ⑤「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」
誌上発表1件、口頭発表（ポスター発表を含む）5件

(6) - 1 誌上発表

1. Identification and Characterization of the Streptazone E Biosynthetic Gene Cluster in *Streptomyces* sp. MSC090213JE08.
Shoto Ohno, Yohei Katsuyama, Yuka Tajima, Miho Izumikawa, Motoki Takagi, Manabu Fujie, Noriyuki Satoh, Kazuo Shin-ya and Yasuo Ohnishi.
Chembiochem, 16, p2385-2391 (2015)

(6) - 2 口頭発表（ポスター発表を含む）

1. Complete genome sequencing of TC1 symbiont in *Trimyema* ciliate using PacBio sequencer
Naoya Shinzato, Seiko Saitoh, Hiroaki Aoyama, Naruo Nikoh, Kazuma Nakano, Makiko Shimoji, Misuzu Shinzato, Kazuhito Satou, Kuniko Teruya, Takashi Hirano, Takanori Yamada, Park Sanghwa, and Yoichi Kamagata
日本微生物生態学会第30回大会（土浦市）、2015年10月19日
2. 次々世代シーケンサー PacBio RS II の医療・環境・農工学へのインパクト 2015
中野和真
「第二回 PacBio 現場の会」ワークショップセミナー（東京都）、2016年2月23日
3. PacBio RS II を用いた *Lactobacillus curvatus* FBA2 ゲノム完全長配列の構築
鈴木チセ、中野和真、保日奈子、小川智子、木元広実、小林美穂、守谷直子、青木玲二、佐藤万仁、照屋邦子、平野隆

日本農芸化学会 2016 年度大会 (札幌市)、2016 年 3 月 30 日

4. 次世代型天然物創薬

新家一男

第 7 回新たな創薬パラダイムの創出 (東京都)、2016 年 1 月 7 日

5. 沖縄由来乳酸菌の外用利用における有効性

農研機構 畜産草地研究所

BioJapan2015 展示 (横浜市)、2015 年 10 月 14-16 日

2. 「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」シンポジウム講演要旨

(1) 特別講演

沖縄における知的・産業クラスター形成への期待

日経BP社 宮田 満

(2) 口頭発表

「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」事業概要

事業総括 (公財) 沖縄科学技術振興センター 平野 隆

<創薬> : 「沖縄の生物資源とネットワークを活用した医薬品探索研究」

・共同研究事業の概要

研究統括 琉球大学 教育学部 照屋俊明

・沖縄海洋生物資源からの医薬シーズ探索

オーピーバイオフィクトリー株式会社 金本昭彦

・創薬を指向する化学合成と新規生物活性物質の探索

沖縄科学技術大学院大学 田中富士枝

<生物資源活用の高度化> : 「先端シーケンサーによる生物資源微生物のゲノム解析技術の開発」

・共同研究事業の概要

研究統括 (一社) 沖縄総合科学研究所 照屋邦子

・国産・沖縄産有用乳酸菌の特性とゲノム解析への期待

農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所 鈴木チセ

・次々世代シーケンサーPacBio RSIIの医療・環境・農工学へのインパクト 2015

(一社) 沖縄総合科学研究所 中野和真

講演要旨

以下は、シンポジウムの要旨を貼り付けます。

「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」 事業概要

公益財団法人沖縄科学技術振興センター
事業総括 平野 隆

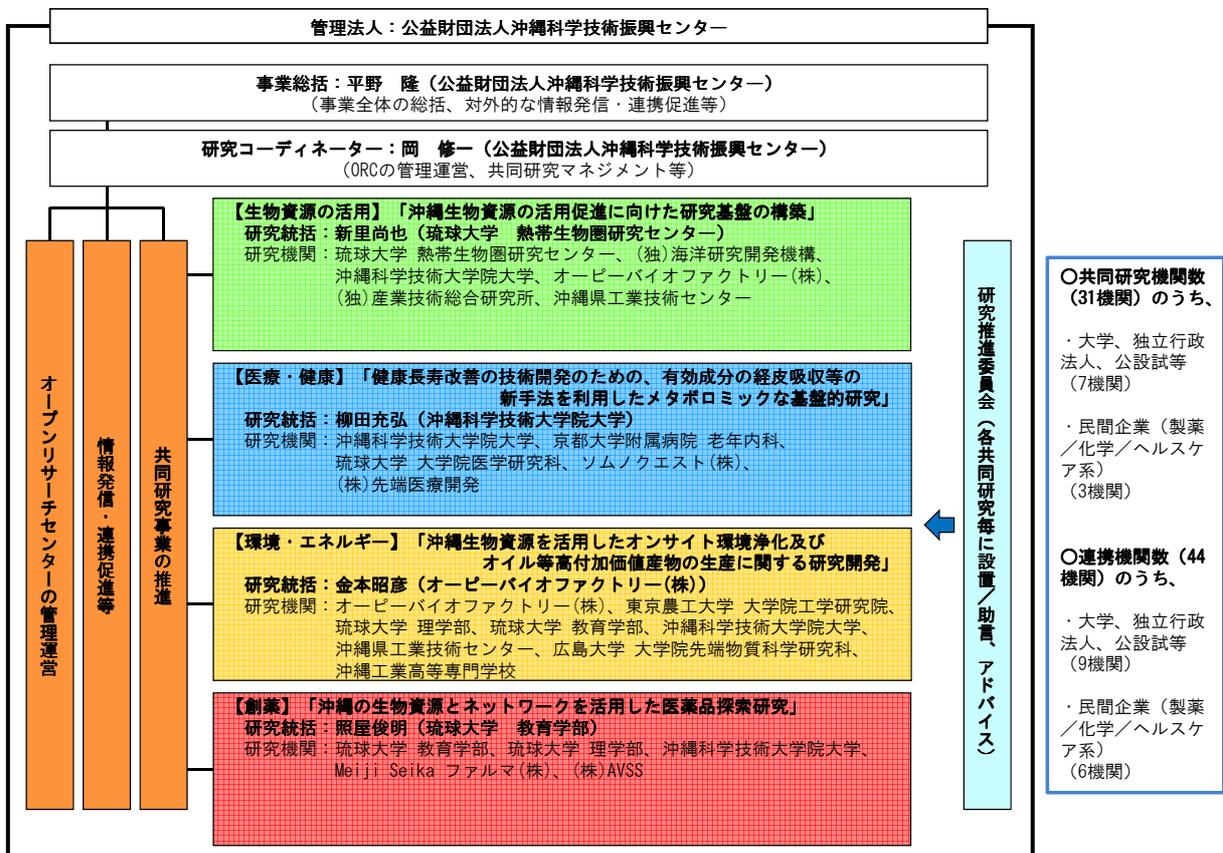
この概要は、昨年度のもので、本年度版に交換ください。岡

沖縄県委託事業「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」は、平成22年度に開始されましたが、本年度より、新たに＜創薬分野＞のテーマが加わり、現在、①生物資源の活用、②医療・健康、③環境・エネルギー、④創薬の4分野について研究開発事業を行っています。

本事業では、沖縄科学技術大学院大学、琉球大学、沖縄県内の研究機関、バイオベンチャー企業20機関と沖縄県外の大学、研究機関および企業7機関の参画のもとに、知的クラスターを形成し、沖縄県の産業育成に資することを目的としています。この目標達成のため、平成22年度にうるま市の沖縄県工業技術センター内に1,333平米のオープンリサーチセンター（ORC）を整備し、平成24年現在ベンチャー企業を中心とした10機関が入居し集中研究を行っています。

ORCには事業の核として、沖縄県が日本国内に先駆けて導入した先端シーケンサーが設置され、この先端ゲノム解析装置を動かす人材の育成を行っています。この装置を用いて、すでに県内研究機関との協力により、放線菌および有用物質生産菌のゲノム解析などを進めています。このようにORCの機能を充実発展させ、同所を中心として沖縄県内外の企業、研究機関の研究者との交流およびネットワーク形成の促進を図っています。

【実施体制図】 沖縄県委託事業「知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業」



沖縄県委託事業
平成27年度 知的クラスター形成に向けた研究拠点構築事業
委託業務報告書

平成28年3月31日

公益財団法人沖縄科学技術振興センター

〒904-2234 沖縄県うるま市州崎5-1 沖縄バイオ産業振興センター 215号室

TEL : 098-921-2500 / FAX : 098-921-4700

本報告書に記載されている記事を許可なく転載することを禁じます。