

科学技術振興調整費による
知的基盤整備研究評価報告書
(平成10年度～12年度 中間評価)

平成12年12月

科学技術会議政策委員会
知的基盤整備小委員会

目 次

．はじめに	1
．知的基盤整備の概要	1
．各研究課題の中間評価について	2
(1) 総括	3
(2) 各研究課題	7
1．高度標準体系の高度化に関する研究	8
2．組換えウイルス・コアバンクの創設とその高度利用 のための基盤技術に関する研究	1 1

．はじめに

本報告書は、平成9年度に創設された科学技術振興調整費による知的基盤整備推進制度における研究開発課題について、科学技術会議政策委員会知的基盤整備小委員会によって行われた中間評価結果である。評価対象課題は平成10年度に採択され平成12年度において研究実施3年目を迎える2課題である。

中間評価作業は、各課題の運営委員会において外部評価者が参加して行われた自主評価結果に基づいて、以下の経緯で実施した。

平成12年10月10日 第19回知的基盤整備小委員会

中核機関(研究代表者)から研究概要、研究成果及び自主評価結果の概要のヒアリングを実施し、1課題については再ヒアリングを実施することとなった。

平成12年10月31日 第20回知的基盤整備小委員会

再ヒアリングを実施し、評価項目に沿った厳正な評価を実施した結果、中間評価2課題とも第1期移行が適当であるとの評価を得た。

本報告書は、主として各課題の運営委員会における自主評価結果及び知的基盤整備小委員会におけるヒアリング結果に基づいて作成されている。評価の観点には、知的基盤としての研究成果の利用及び普及、研究体制、研究を継続する際の研究計画の見直しの有無である。

．知的基盤整備の概要

(1) 目的・趣旨

我が国における先端的、独創的な研究開発を積極的に推進するためには、解決すべき課題の増大、研究対象の複雑化・高度化に伴い、研究者の研究開発活動を安定的かつ効果的に支える標準、試験評価方法、研究用材料及び先端的な試験装置等の知的基盤を総合的に整備することが極めて重要となっている。また、知的基盤の整備を総合的かつ効果的に推進するに当たっては、各省庁の試験研究機関が連携をとり大学、民間研究機関等の協力を得て一体的に実施することが不可欠である。

科学技術基本計画(平成8年7月)においても、知的基盤の整備を研究開発施設・設備の整備、研究開発に関する情報化の促進と並び研究開発基盤の整備の重要な柱として位置づけられている。

このため、科学技術会議の方針に従い、科学技術振興調整費を活用して、知的基盤に関する研究開発を推進することによって、我が国の知的基盤の整備を加速し、もって我が国の研究開発環境の向上を図っていく。

なお、本分野の運用に当たっては、研究開発の成果が知的基盤の整備に結びつくこと及び幅広い分野で横断的に活用されることが重要である。

(2) 制度概要

本分野では、各省庁、大学、民間研究機関の研究ポテンシャルを結集し、連携して研究を進めることが効果的であり、かつ、その研究開発の成果により、多くの研究機関、研究者が先端的・独創的な研究開発活動を安定的かつ効果的に進めることが期待される以下の知的基盤に関する研究開発を対象としている。

研究用材料等の製作・保存等の技術の高度化に関する研究開発

計測、分析、試験評価方法の標準化及び計量標準に関する研究開発

計測、分析、試験評価に係る技術の飛躍的進歩をもたらす先進的なツールの研究開発 知的基

盤整備に関する情報のデータベース化に関する研究開発

研究参画機関は、国立試験研究機関、大学、民間研究機関その他研究能力を有する機関であり、研究代表者のイニシアティブの下、中核機関が中心となり課題全体の運営管理を行う。

研究課題は、科学技術会議政策委員会知的基盤整備小委員会での審査を経て、政策委員会にて選定される。研究期間は原則として5年以内であり、研究開始後3年目に知的基盤整備小委員会にて研究の打ち切りを含め中間評価を行い、研究終了後にも同小委員会にて事後評価を行う。

(3) 研究開発課題数

平成 9 年度採択	10 課題
平成 10 年度採択	2 課題 (中間評価対象課題)
平成 11 年度採択	2 課題
平成 12 年度採択	1 課題

・各研究課題の中間評価について

(1) 総括

平成 10 年度に採択し平成 12 年度に研究開始後 3 年目になる 2 課題について評価を行った。評価結果によると、課題「量子標準体系の高度化に関する研究」については十分に所期の目標を達成しており、課題「組換えウイルス・コアバンクの創設とその高度利用のための基盤技術に関する研究」については概ね所期の目標を達成している。

第 期への移行に当たり、課題「量子標準体系の高度化に関する研究」については研究計画どおり (評価 a) として課題「組換えウイルス・コアバンクの創設とその高度利用のための基盤技術に関する研究」については研究計画の一部修正を行った上で (評価 b) 第 期に移行することが適当であると認められた。

全体評価一覧 (平成 12 年度に第 期の研究を終了した課題)

研究課題名	全体評価			
	総合評価	成果普及	研究体制	期移行
量子標準体系の高度化に関する研究 (中核機関：計量研究所)	a	b	b	a
組換えウイルス・コアバンクの創設とその高度利用のための基盤技術に関する研究 (中核機関：理化学研究所)	b	c	b	b (一部)

注) 全体評価「期移行」のうち、「b (一部)」とあるのは研究計画の一部見直しが必要なものであることを示す。

知的基盤整備推進制度の評価項目

1. 知的基盤整備研究の総合評価

- a 知的基盤として、本研究成果が大いに利用されることが見込まれる。
- b 知的基盤として、本研究成果が利用されることが見込まれる。
- c 知的基盤として、本研究成果が利用されることが見込まれない懸念がある。

2. 研究成果の普及

- a 研究成果の普及（関係省庁の支援を含めて）が行われている。
- b 研究成果の普及をする体制（関係省庁の支援体制を含めて）が整っている。
- c 研究成果の普及をする体制は未整備（準備中も含む）である。

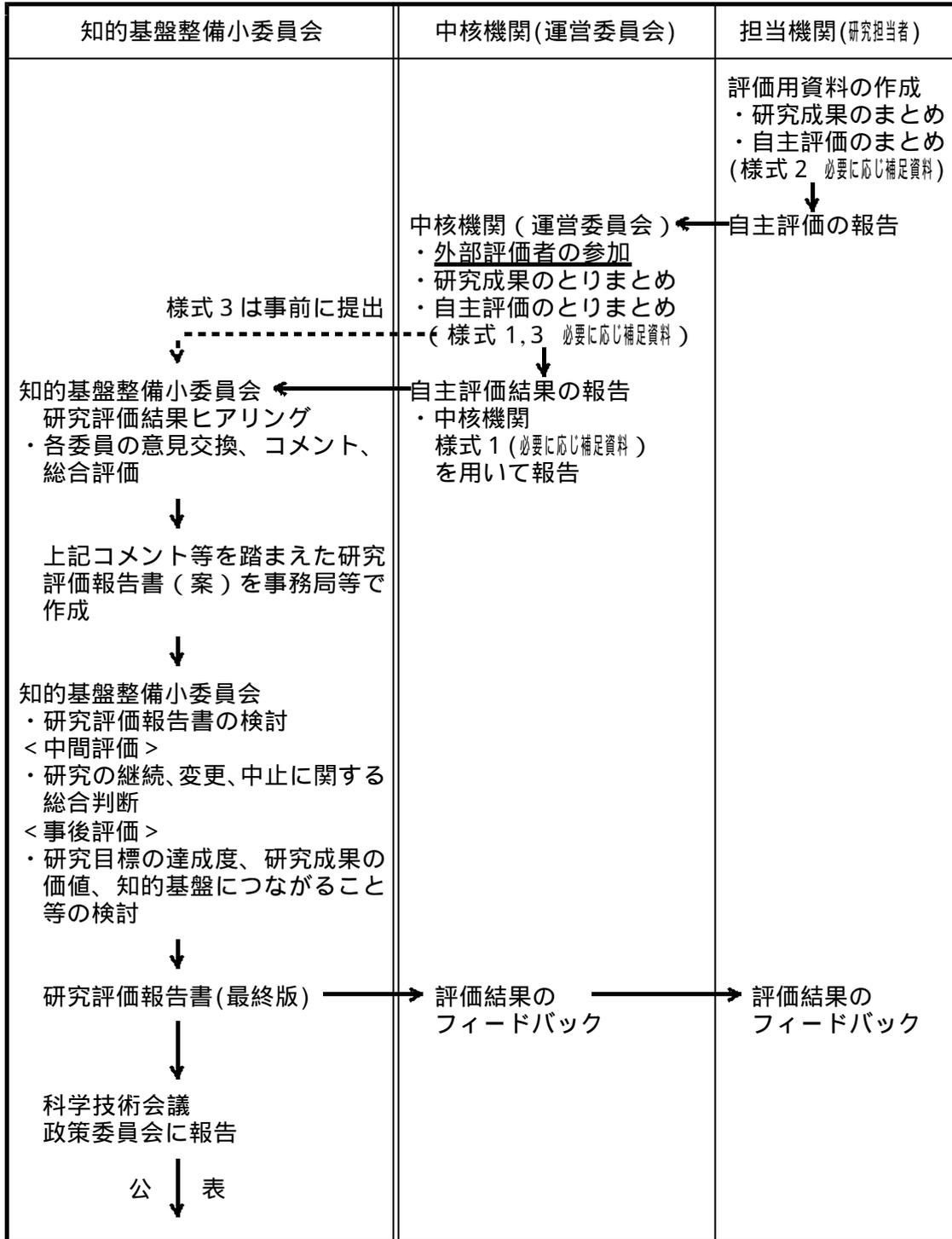
3. 研究体制

- a 中核機関を中心として各研究機関が全体として一体的・体系的に研究を行う体制が十分機能している。
- b 中核機関を中心として各研究機関が全体として一体的・体系的に研究を行う体制が機能している。
- c 中核機関を中心として各研究機関が一体的・体系的に研究を行う体制が十分とはいえない。

4. 研究の継続等の評価（中間評価のみ）

- a 研究計画にしたがって研究を継続することが妥当である。
- b 研究計画の [一部 ・ 抜本的な] 見直しが必要である。
- c 研究を中止すべきである。
- d 研究をとりまとめる中核機関を変更する必要がある。

知的基盤整備小委員会における中間評価・事後評価の流れ



知的基盤整備小委員会名簿

	氏 名	現 職
主 査	石 塚 貢	科学技術会議議員
委 員	飯 塚 幸 三	株式会社クボタ顧問
"	伊 理 正 夫	中央大学理工学部教授
"	岩 田 修 一	東京大学人工物工学研究センターセンター長
"	岡 徹 夫	協和メデックス株式会社取締役社長
"	菊 池 文 雄	東京農業大学国際農業開発学科客員教授
"	黒 木 登志夫	昭和大学腫瘍分子生物学研究所所長
"	佐 田 登志夫	豊田工業大学副学長
"	鈴 木 謙 爾	東海大学総合科学技術研究所教授
"	樋 口 俊 郎	東京大学大学院工学系研究科教授
"	松 本 和 子	早稲田大学理工学部教授
"	山 中 卓	横河電機株式会社技術最高顧問

* 主査以外五十音順

(2) 各研究課題 (一覧)

1 . 量子標準体系の高度化に関する研究	8
2 . 組換えウイルス・コアバンクの創設とその高度利用 のための基盤技術に関する研究	1 1

1. 量子標準体系の高度化に関する研究

研究代表者：松本 弘一（通商産業省工業技術院計量研究所量子部）
中核機関：通商産業省工業技術院計量研究所
実施期間：第 期（平成10年度～平成12年度）

1. 総評

本課題は量子標準を高精度化するとともに相互の技術的な結合を図ることにより、より高精度で整合性のとれた標準体系を構築し、S I単位系の高度化に貢献するものである。第 期においては期待していた研究成果が十分得られたといえ、高く評価することができる。第 期に移行するに当たっては、第 期の成果を踏まえ当初の研究計画どおり研究を継続することが適当である。

2. 評価結果

1) 時間・周波数標準の高度化に関する研究

- ・セシウム原子の原子泉実現に必要なレーザー制御システムなどの開発、原子泉にマイクロ波を相互作用させて得られたラムゼイ共鳴信号強度を全原子数で規格化し原子数揺らぎを低減する技術の確認、といった原子泉型時間・周波数標準器実現に必要な要素技術開発を完了している。また、非磁性高真空装置と光源の安定化されたレーザーシステムを開発し、高安定型時間・周波数標準器開発の見通しを得ている。さらに、新しく開発した共振器自動同調回路を組み込んだ水素メーザにより世界で初めて中・長期の領域 ($t > 10^4$ s) の特性が改善されている。所期の目標は十分達成しているといえ、今後原子泉型時間・周波数標準器及び高安定型時間・周波数標準器の開発を行う準備が整えられたことは高く評価できる。
- ・局内遅延時間の変動など、衛星双方向時刻比較法の課題の多くを解消・低減させ、 10^{-16} レベルの周波数比較技術の確立を目指した世界初のマルチチャンネル方式次世代時刻比較装置の開発を行い、今年度内に完了する目途をたてたことは評価できる。
- ・しかし、現状では国際原子時との差のデータは諸外国と比較してばらつきが多い。したがって本研究開発によって不確かさが格段と小さい高精度標準が供給され、外国からも高く評価される成果を上げることに注力する必要がある。

2) 光領域の絶対周波数計測に関する研究

- ・光周波数変換用光学結晶の高性能化技術の開発、並びに777 nm～1687 nmに亘る世界でも例を見ない超広波長域で安定に発信する光源、発生した光を精密に3分割する光周波数分割器及び光周波数間隔2分割器、を有する連続波光パラメトリック発振器(OPO)の開発等、所期の目標を達成し、光周波数計測システムの開発に必要なすべての要素技術の開発を完了した点は評価できる。

3) 高エネルギーフォトン量子標準に関する研究

- ・高エネルギーフォトン量子標準の要素技術である発生技術及び測定技術の開発はほぼ完了している。特に6 MeV高エネルギーフォトンビームに対して世界で初めてビームフルエンスの最適な測定方法を明らかにしたことは注目に値する成果といえる。

3. 第 期に当たっての考え方

第 期では主に量子標準体系の高度化のための要素技術開発が進められてきたところであるが、第 期ではこの第 期での成果を踏まえ、各研究機関の連携をより一層深め標準システム開発の推進を図るのが適当であると考えられる。その際、以下の2点に留意して研究開発を進める必要がある。

国際的なリーダーシップの発揮

標準確立のための実験データを裏付ける物理的な理論

なお、第 期において各研究項目で配慮すべき点として以下の点を挙げる。

1) 時間・周波数標準の高度化に関する研究

第 期で完了した要素技術開発の成果をもとに、 10^{-15} レベルの不確かさを目指して原子泉型時間・周波数標準器及び高安定型時間・周波数標準器を開発する。また、マルチチャンネル方式次世代時刻比較装置の開発を成功させ、比較精度 10^{-15} レベル以上の衛星双方向時刻比較システムを完成させる。

2) 光領域の絶対周波数計測に関する研究

第 期で開発した光パラメトリック発振器 (OPO) などの要素技術の高性能化を行うとともに、これらを光周波数計測システム開発に統合していく。

3) 高エネルギーフォトン量子標準に関する研究

第 期での成果をもとに、高エネルギーフォトン標準の基盤技術を世界に先駆けて確立していく。

後期 (平成 13 年度 ~ 14 年度) の考え方
量子標準体系の高度化に関する研究

前期 (平成 10 ~ 12 年度)

後期 (平成 13 ~ 14 年度)

1. 時間・周波数標準の高度化に関する研究

1. 時間・周波数標準の高度化に関する研究

(1) 高精度時間・周波数標準器の研究

(1) 高精度時間・周波数標準器の研究

原子泉型時間・周波数標準器の開発に関する研究

(計量研究所)

原子泉型時間・周波数標準器の開発に関する研究

高安定型時間・周波数標準器の開発に関する研究

(通信総合研究所)

高安定型時間・周波数標準器の開発に関する研究

冷却原子の特性に関する研究

(山口東京理科大学)

冷却原子の特性に関する研究

マイクロ波回路技術の高度化に関する研究

参照用発振器の開発に関する研究

(アンリツ(株), 近畿大学)

参照用発振器の開発とその高度化に関する研究

(2) 高精度時刻比較法の研究

(2) 高精度時刻比較法の研究

測地衛星による時刻比較法に関する研究

(計量研究所)

測地衛星による時刻比較法に関する研究

衛星双方向時刻比較法に関する研究

(通信総合研究所)

衛星双方向時刻比較法に関する研究

2. 光領域の絶対周波数計測に関する研究

2. 光領域の絶対周波数計測に関する研究

(1) 光周波数計測システムの研究

(計量研究所、電子技術総合研究所)

(1) 光周波数計測システムの研究

(2) 光周波数変換用光学結晶の高性能化

(無機材質研究所)

(2) 光周波数変換用デバイスの研究

(3) 光周波数計測用デバイスの研究

3. 高エネルギーフォトン量子標準に関する研究

(電子技術総合研究所)

3. 高エネルギーフォトン量子標準に関する研究

2. 組換えウイルス・コアバンクの創設とその高度利用のための基盤技術に関する研究

研究代表者：横山 和尚（理化学研究所遺伝子基盤研究部）

中核機関：理化学研究所

実施期間：第 期（平成10年度～平成12年度）

1. 総評

本課題は、ウイルスの収集・品質管理・保存・供給システムの構築等といった組換えウイルス・コアバンクの整備技術に関する研究と、組換えウイルス遺伝子の変異法則性、高感度検出法といった組換えウイルス・コアバンクをバックアップし高度利用を図るための研究を行い、この成果を踏まえ組換えウイルス・コアバンクを創設することを目標としており、第 期における所期の目標は概ね達成している。

しかしながら、本課題終了後組換えウイルス・コアバンクをどのように事業化・継続していくのかという将来の青写真が明確でない。

また、高度利用に関する研究についてはその必要性は理解できるものの、中長期的に進める必要のあるものも含まれており、バンク設立に向け第 期2年間で行うべき研究項目への重点化が必要である。

第 期に移行するに当たっては、上述の評価を踏まえ、研究計画の一部修正を行う必要がある。

2. 評価結果

1) 組換えウイルス・コアバンク創設のための整備技術に関する研究

組換えウイルス・コアバンク感染細胞の収集、受け入れ検査、大量生産、品質検査、保存及び分譲の一連のプロセスがほぼ完成している。またSTS/ETSマーカーク検索技術の開発（プライマースキャニング法）の考案により導入ウイルス遺伝子の検出が容易になり、組換えウイルスの変異株の同定法として新しいDNAフィンガープリント法が開発された。これらによりプロトタイプ・コアバンク構築のための整備技術の大枠は確立されたといえる。

これらの成果をみると組換えウイルス・コアバンクの設立に向けた整備技術に関する研究については所期の目標を達成していると高く評価することができる。

2) 組換えウイルス・コアバンクの高度利用に関する研究

免疫寛容反応を逸脱できる新しい型の組換えアデノウイルス株を作成したのは、世界的な成果であり、遺伝子治療のための組み換えアデノウイルスベクターの使用に「新しい道」を開くものといえる。

また、従来より高感度で組換えウイルス遺伝子を検出できるIM-PCR法、PNA-CSA法及びTRC-INAF法が開発がなされ、HIV、レトロウイルス、アデノウイルスにおいてウイルス感染による変異点が同定されており、その成果は評価できるものである。

ただ、今後はバンク設立に向け第 期2年間で行うべき研究項目への重点化が必要である。

3) 組換えウイルスの分子進化の数学的解析に関する研究

多重整列遺伝子配列データを用いて分子系統樹作成を行い遺伝子配列データからウイルス同定を自動的に行うためのシステムを構築した。さらに当該システムへ塩基置換速度・パターン推定機能を付加し、組換え領域推定方法及び遺伝子毎の可変領域推定方法の検討・開発が行われた。これにより、ウイルスの突然変異による問題点の解消等の可能性が大きくなったことは高く評価される。

4) 組換えウイルス遺伝子の高感度検出法のバリデーション（評価試験）とその標準化（SOP：標準実験操作手順）に関する研究

C型肝炎ウイルス（HCV）遺伝子等の高感度検出法のバリデーション、SOP化は、実用上重要であり、地味ではあるが推進する価値がある。しかし、この研究を進める体制は必ずしも充実しているとはいえない。

3. 第 期に当たっての考え方

第 期では組換えウイルス・コアバンクの設立とその後の継続を視野に入れて研究の推進を図ることが適当と考えられる。

したがって、コアバンク構築スケジュール、想定するユーザーニーズ、将来にわたって有用なベクターやウイルスを開発・収集する方策等、バンクを設立し継続するための方策を示すとともに、全体及び各研究項目の研究計画をそれに沿ったものに一部

修正して研究を進める。

各研究項目について研究開発を進めるに当たっての留意点を以下に示す。

1) 組換えウイルス・コアバンク創設のための整備技術に関する研究

バンク創設のための基盤技術の開発、例えば安定な保存・輸送方法の考案とSOP化、等を研究計画どおり進める。

また、組換えウイルスデータベースの充実と、本データベース及び科学技術振興事業団とのデータ連携を推進し、研究者の利便性の向上を図る。

2) 組換えウイルス・コアバンクの高度利用に関する研究

バンク設立に向け第 1 期 2 年間で成果の出る研究項目に重点化を図る。特にベクター開発については、特許可能な実用ベクターが創造できる研究開発体制を構築すること。

3) その他

研究計画どおり組み換えウイルスの分子進化の数学的解析に関する研究及び組換えウイルス遺伝子のバリデーション試験とそのSOP化を進める。後者を進めるにあたっては、他の研究機関によるフォロー体制等、研究推進体制を確立しておく。

知的基盤整備研究評価報告書
付 録
(研究概要、研究成果の概要)

目 次

1 . 高度標準体系の高度化に関する研究	1
2 . 組換えウイルス・コアバンクの創設とその高度利用 のための基盤技術に関する研究	8

1. 量子標準体系の高度化に関する研究

研究代表者：松本 弘一（通産省工業技術院計量研究所量子部）

中核機関：通産省工業技術院計量研究所

実施機関：第 期（平成10年度～平成12年度）

1. 研究の概要及び目標

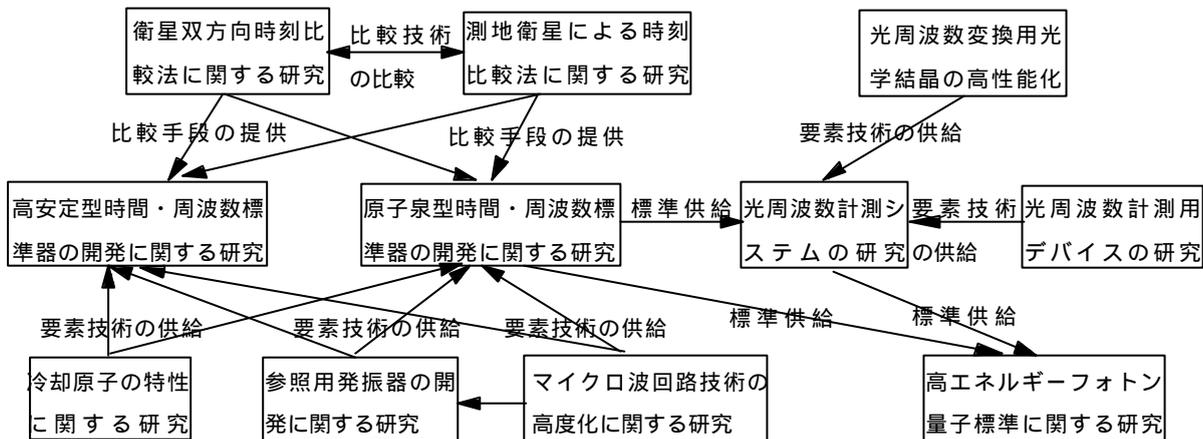
本研究は、量子標準を高精度化すると共に相互の技術的な結合を図ることにより、より高精度で整合性のとれた標準体系を構築し、SI 単位系の高度化への貢献を通じて、科学技術開発のための知的基盤整備に寄与することを目的とする。そのため、以下の研究を行う。

- (1) レーザー冷却技術を応用した国際的にトップクラスのセシウム時間・周波数標準器を開発し、それらを相互に比較するための技術開発を行い、さらにシステムとして完成させ、精度評価、相互比較、実証実験を行う。
- (2) セシウム時間・周波数標準器を用いて、光の絶対周波数を測定するための要素技術の開発を行い、さらに高効率化とシステム化を行い、光周波数の測定実験を行う。
- (3) 未整備の高エネルギーフォトン量子標準場を開発するための要素技術開発を行い、さらにシステム化して標準場を実現し、量子標準体系との整合性の確保のための研究を行う。

本研究の第 期は 11 の研究グループによって実施され、それら各課題相互の関係を下図に示す。

2. 研究成果の概要

2.1 時間・周波数標準の高度化に関する研究



(1) 高精度時間・周波数標準器の研究

原子泉型時間・周波数標準器の開発に関する研究(計量研究所)

以下のように、原子泉型標準器の基礎技術を確立すると共に、新たな知見を得ることができた。

- ・セシウム原子の原子泉実現に必要なレーザー制御システムを開発し、動く光モラセスを利用した原子の加速方法の研究を行い、冷却原子を加熱することなく加速するための条件を見出した。
- ・通常の6ビーム方式を用いて、高さ 80cm の単一エネルギー状態(F=3)セシウム原子泉を実現することに成功した。
- ・開発した原子泉にマイクロ波を相互作用させ、ラムゼイ共鳴信号を観測することに成功した。信号線幅が原子の打ち上げ高度に依存して変化することを確認し、目標の最小線幅 1Hz を達成した。
- ・信号強度を全原子数で規格化する方法を採用し、打ち上げごとの原子数揺らぎの影響を低減させることができた。
- ・原子の打ち上げ方法をシンプル化するために2本のレーザービームによる打ち上げ方式についての研究を行い、原子泉に直接適用することはできないものの、原子を大きく加速する必要のない小型冷却原子時計やスペースステーション用原子時計に利用できる可能性があることを明らかにした。
- ・将来、標準器を一層高性能化する上で必要な技術であるラマン速度選択を行うための光源として、9.2GHz 周波数オフセット位相同期半導体レーザーシステムを開発した。性能確認の目的でセシウム原子のコヒーレント・ポピュレーション・トラッピングの観測を行い、性能の指標として線幅 30kHz という良好な結果が得られた。

高安定型時間・周波数標準器の開発に関する研究(通信総合研究所)

標準器の高安定化のためにクリアすべき様々な課題を明らかにし、その多くを解決した。これにより、高安定な標準器開発の目途が立った。具体的な成果は以下のとおりである。

- ・非磁性高真空装置の真空度を目標値の 10^{-10} Torr 台にまで高めた。この残留ガス低減で相互作用時間の長時間化が可能になり、観測される原子のスペクトル線幅を狭めることができる。
- ・高安定化のために重要なレーザー光源の安定化を行い、出力の時間変動 1%以下、偏光の水平垂直

成分出力比の時間変動 10%以下という高い性能が実現できた。

- ・低速原子ビームの効率的利用のためにビーム位置のイメージ化・検出装置を開発した。
- ・レーザー光を用いた原子の吸収信号観測の効率化を行い、低速原子ビームの効率的生成のための最適条件を求め、信号対雑音比 (S/N) の大きな改善を可能にした。

冷却原子の特性に関する研究 (山口東京理科大)

- ・共同冷却のためのモデルとして、rf イオントラップ中にマグネシウムイオンをレーザー冷却してバリウムイオンを間接的に冷却する実験を行った。
- ・従来のイオン化法の欠点を克服するため、電荷移動によるイオン化を実行し、バリウムイオンを共同冷却することができた。
- ・共同冷却されたイオンの温度測定に必要な励起用レーザー光源を作成した。更に、共同冷却されたバリウムイオンの温度を測定し、共同冷却の効果を明らかにすることができた。緩衝気体冷却による温度 (4000K) と比較し、1/8 の温度 (500K) を達成することができた。
- ・共同冷却されたイオンの温度を理論的に再現するモデルを作ることができた。これにより高精度周波数標準への応用に適した実験パラメーターを理論的に探すことができるようになった。

マイクロ波回路技術の高度化に関する研究 (近畿大学)

- ・セシウムビーム標準用ラムゼイ共振器両端 2 箇所のビーム相互領域の位相を可変にできる電圧可変容量をループアンテナに使う技術の開発と、位相分布の影響を約 1/10 に少なくできるリング形共振器を開発した。
- ・マイクロ波技術を精度高く評価するのに必要な周辺技術である 2 周波光励起光源、リサイクル原子源等の整備を行った。
- ・水素メーザー用マイクロ波共振器の精密な周波数技術を開発するために、2 マイクロ波共振器系を製作した。この共振器のマイクロ波特性を予備評価して良好な結果を得た。この評価に必要となる既存の水素メーザーの周波数安定度予備評価と改良を行った。

参照用共振器の開発に関する研究 (アンリツ株)

- ・中・長期周波数安定度の劣化要因を分析し、共振器の共振周波数の経時的変動に着目して、その改善のための方法として共振器自動同調方式を調査した。併せて、現在 VLBI (超長基線電波干渉計) の周波数基準に用いられている水素メーザーの周波数ドリフトの様子を調査・解析した。その結果、短期の周波数安定度を劣化させずに中・長期の安定度を向上させる方法としては、キャリアフリー共振器周波数検出法が最も有効な手法であると判断することができた。
- ・共振器自動同調方式の効果を見極めるため、フリーラン型の水素メーザーを開発し、その中・長期の周波数安定度を測定した。一般空調環境下における周波数ドリフトとして $3 \sim 5 \times 10^{-15}/\text{day}$ という良い結果が得られた。
- ・上記水素メーザーに、開発した共振器自動同調回路を組み合わせて周波数安定度を測定したところ、中・長期の領域 ($> 10^4 \text{ s}$) では改善の兆候が見られたが、短期の領域 ($\leq 10^3 \text{ s}$) での周波数安定度の劣化は見られなかった。中・長期の性能の最終的な評価には時間を要するが、キャリアフリーによる方法が大変有望であると判断できた。

(2) 高精度時刻比較法の研究

測地衛星による時刻比較法に関する研究 (計量研究所)

- ・GPS 受信機を整備して時刻比較システムを構築し、UTC (NRLM) と GPS 時との差を、従来よりも 1 桁分解能の良い 0.1ns で測定できるようになった。
 - ・GLONASS 衛星による高精度時刻比較を行うために、受信機を整備しその調整を進めている。
- 衛星双方向時刻比較法に関する研究 (通信総合研究所)
- ・既存の商用時刻比較装置 (衛星地球局や双方向時刻比較装置) を用いたアジア・太平洋地域の衛星双方向時刻比較ネットワークを用いた実証実験を通じて、衛星双方向伝送時刻比較法の課題を明らかにした。
 - ・上記の課題の多くを解消・低減させ、 10^{-16} 台の周波数比較技術の確立を目指した次世代時刻比較装置の開発を進めた。当該装置の大きな特徴は、同一通信衛星のビームでカバーされる機関の間であれば、7 ~ 8 機関までの機関間で同時にかつすべての組合せの時刻比較が可能であり、衛星回線経費の低減、時刻比較を行うエポックの同時性確保などが実現でき、TAI、UTC 構築の上で多大な貢献が期待できる。

2.2 光領域の絶対周波数計測に関する研究

(1) 光周波数計測システムの研究 (計量研究所)

光周波数計測システムには要素技術として、798nm ~ 1596nm の 1 オクターブに渡る広い波長域で安定に発振する光源、発生した光を精密に 3 分割する光周波数分割器、2 つの光の周波数間隔を分割する光周波数間隔 2 分割器が必要である。上記をすべて満足できる可能性のある光源として連続波光パラメトリック発振器 (cw-OPO) を採用してその特性を確認し、以下のように重要な要素技術の開発にすべて成功することができた。

- ・cw-OPO の励起光源として波長 532nm、出力 2W 以上のスペクトル線幅の狭い励起光源が必要であるが、このため注入同期方式の波長 1064nm、出力 10W のレーザーを開発し、その出力から LBO 結晶を用いて第 2 高調波を発生させることにより波長 532nm においてスペクトル線幅 10kHz で、

出力 2.5W の光を安定に得ることに成功した。

- ・ 1064nm 域の光源として KTiOPO₄ 結晶を用いた光パラメトリック発振器(OPO)を開発し、その安定な単一縦モード動作の確認、系統的なモード選択方法、位相同期方法を確立した。
- ・ 同調幅が狭い KTiOPO₄ 結晶の欠点を補うため、5%MgO ドープ LiNbO₃ 結晶を用い発振波長域の拡大を行った。温度を 130 程度変化させることで 1 個の結晶で 777nm ~ 1687nm に渡る世界でも例を見ない超広波長域の発振を得ることに成功した。精密な温度制御により KTiOPO₄ 結晶と同様に単一縦モード対での安定な動作、系統的なモード選択法を確立できた。
- ・ 光周波数 3 分の 1 分周器実現のため、シグナル光とアイドラー光の発振波長を 798nm と 1596nm に調節し、周期分極反転 LiNbO₃ 結晶を用いたアイドラー光の第 2 高調波発生を行い、これをシグナル光と位相同期することにより OPO を用いた光周波数 3 分の 1 分周器を世界で初めて実証した。
- ・ 光周波数 3 分の 1 分周器で得られた 798nm と Nd:YAG レーザーからの 1064nm の光の周波数間隔をさらに半分に分割する光周波数間隔 2 分割器(Optical Frequency Interval Bisection)の技術開発を行った。798nm と 1064nm の和周波混合を KNbO₃ 結晶を用いて行い、また、RbTiOAsO 結晶を用いた OPO で発生させた 912nm の第 2 高調波発生を KNbO₃ 結晶で行うことで、cw-OPO を用いたものとしては世界初の光周波数間隔 2 分割器を実現した。

(2)光周波数変換用光学結晶の高性能化(無機材質研究所)

- ・ 2 重るつぼ法により、直径 50 mm、長さ 120 mm、重さ 1000 g の、定比タンタル酸リチウム単結晶を育成することができた。この定比結晶では、分極反転電圧が従来材料よりも 1 桁以上低いことを確認した。従来市販されている結晶では、室温で分極反転をおこなうと、分極(ドメイン)が三角形を示すのに対し、定比結晶では孤立したドメインが六角形を示し、平坦な分極壁が形成しやすいことが判明した。
- ・ 東北大電気通信研究所と共同で、育成した定比結晶を用いて、光パラメトリック発振(OPO)用に 2 mm 厚の周期的分極反転デバイスを作製できた。Q スイッチ Nd:YAG レーザーを当て、シグナル光(1.552 ミクロン)出力を従来材料(素子厚 0.5mm)と定比結晶と比較したところ、発振効率において本研究材料が従来材料の約 2 倍あることを確認した。また、従来材料では 0.5mm 厚の素子作成が限界であったが、本研究材料で、現在のところ 3 ミリ厚の周期的分極構造をもった素子を作製している。

(3)光周波数計測用デバイスの研究(電子技術総合研究所)

光ファイバループ内に導波路型光変調器、および光増幅器を配置した構造の光周波数コムデバイスを設計・試作し、特性を評価した。2 電極型変調器によるキャリア抑圧単一サイドバンド変調を採用し、損失を光増幅器で補償することにより、入力光の高周波側または低周波側にのみ広帯域光周波数コムを発生する。

- ・ 最初にコム発生動作の解析を行い、光増幅器利得の波長依存性を平坦化することにより、スパン 3THz 程度のコムが可能であることを明らかにした。
- ・ 次にコム発生デバイスを試作して動作確認を行った。変調周波数が 18GHz の場合、キャリアの低周波側に 1.1THz、高周波側に 0.6THz のコム発生が実現できた。スパンは増幅器利得の周波数依存性により制限されているが、利得の平坦化により一層の拡大が期待できる。

2.3 高エネルギーフォトン量子標準に関する研究(電子技術総合研究所)

- ・ 平成 10 年度にビームラインを設置し、高エネルギーフォトンの特性試験を実施した。その結果、電子とレーザー光との正面衝突領域の割合が大きいほどエネルギー広がり抑制され単色性の優れたビームが得られることを実験的に確認した。その結果、TERAS のリングサイズからとり得る最大の相互作用直線部(長さ 1.8m)を本研究で利用することになった。
- ・ 平成 11 年度に専用ビームラインの延長線上に試作した NaI シンチレーション検出器を置き、高エネルギーフォトン収量を測定した。特に 6MeV 高エネルギーフォトンビームに対して、既存の Ge 検出器へのビームの入射位置を変化させることによりビームフルエンスの最適な測定方法を明らかにした。また、電子・線カスケード計算プログラム EGS4 を用いて異なる鉛コリメータ直径に対するフォトンビームのエネルギー分布を求め、エネルギー広がりを定量的に解析した。

3. 研究成果の普及方法

3.1 研究発表などによる普及活動

第 1 期では、個々の要素技術開発を主に実施してきたため、それらの成果は国内外の学会誌への投稿、学会での発表、各種委員会等での報告などを通じて普及を行ってきた。第 2 期以降も、研究の日常的な活動として続けていく。

3.2 標準供給を通じた普及活動

第 1 期における標準器の開発・整備の後、以下のような普及活動を行う。

1)メートル条約関連の活動

- ・ セシウム一次標準器を運転し、国際原子時・協定世界時の校正活動を行う。
- ・ 衛星双方向時刻比較によるアジア・太平洋地域の国際ネットワークを構築し、さらに全地球的な高精度時刻比較システム構築に貢献する。併せて新規に開発を進めている次世代時刻比較用装置の普及を図り、世界標準としていく。

- ・各種波長標準の周波数絶対値を測定し、報告を行う。
- ・高エネルギーフォトン基幹比較の提案を行い、国際標準化に貢献する。
- ・それぞれの諮問委員会等において、成果の報告を行う。

2) 標準供給活動

- ・高精度標準の国内への供給を通じて、日本の標準時の高精度化、天文学・測地学等の基礎科学の基盤作りや産業界で用いられる周波数標準器の高精度化等を進める。
- ・他の標準決定のための基準として標準の供給を行い、それらの高性能化、高度化に資する。
- ・高エネルギーフォトン標準場による国内での校正活動を始める。

3.3 技術移転などによる普及活動

特許の取得とその普及、共同研究などを通じて産業界への技術移転を行う。例えば、非線形結晶の2重るつぼ法による単結晶育成法は、現在、装置メーカー、原料メーカー、結晶メーカーの6社に科学技術振興事業団を通して開発斡旋を進めており、平成12年9月までには特許実施契約を締結するべく手続きが進行中である。材料を用いたデバイスメーカーとは、4社とデバイス開発の共同研究契約を結び、更に他の3社とは試料提供を通して材料評価の共同研究を進めている。単結晶材料は平成13年度中には市場に出ることを予定しており、平成15年までには波長変換デバイスの商業化を計画している。このような、特に要素技術の開発過程での成果は、積極的に移転していきたい。

4. 研究発表等

(1) 研究発表件数

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表等	計
国内	6件(4件)	14件(2件)	76件(10件)	96件(16件)
外国	34件(10件)	21件(1件)	55件(1件)	110件(12件)
計	40件(14件)	35件(3件)	131件(12件)	206件(29件)

注) 括弧内は投稿中のもの

(2) 代表的な特許出願等

出願年月日	発明の名称	発明者氏名	特許番号等
H12.09 出願予定	双方向時刻比較用マルチチャンネル方式時刻比較装置	今江理人(通信総合研究所)	
H12.08.31	原子周波数標準器	萩本 憲、古賀保喜(計量研究所)、高幣謙一郎(アンリツ)	特 願 2000-263321
H10.08.28	Lithium Niobate single crystal and photo-functional devices	北村健二、古川保典(無機材研)、V.Gopalan, T.E.Mitchel(QSPREX研究所)	US09/143,568 米国出願
H10.10.30	Lithium tantalate single crystal and photo-functional devices	北村健二、古川保典(無機材研)、V.Gopalan, T.E.Mitchel(QSPREX研究所)	US09/143,568 米国出願
H11.11.09	ニオブ酸リチウム単結晶および波長変換素子	北村健二、古川保典、竹川俊二、宮本晃男、寺尾雅樹、須田晃(無機材研)	特 願 平 11-317565
H11.11.09	タンタル酸リチウム単結晶および波長変換素子	北村健二、古川保典、竹川俊二、宮本晃男、寺尾雅樹、須田晃(無機材研)	特 願 平 11-317572

H12.01. 24	引上げ法による単結晶の製造装置	北村健二,古川保典,井伊伸夫,木村茂行(無機材研)	特願 2000-017873
H12.03. 17	光学素子	北村健二,古川保典,竹川俊二,(無機材研),山本和久(松下電器産業)	特願 2000-75318
H12.03. 26	酸化物単結晶の製造方法および装置	北村健二,古川保典,竹川俊二,木村茂行(無機材研)	特願 2000-83448
H12.03. 09	SINGLE CRYSTAL OF LITHIUM NIOBATE OR TANTALATE AND ITS OPTICAL ELEMENT, AND PROCESS AND APPARATUS FOR PRODUCING AN OXIDE SINGLE CRYSTAL	北村健二,古川保典,竹川俊二,木村茂行(無機材研)	U.S. 09-521899 米国出願

5. 研究項目と実施体制（第Ⅰ期分）

（単位：百万円）

研究項目	担当機関／担当者	用経費
1. 時間・周波数標準の高度化に関する研究		
(1) 高精度時間・周波数標準器の研究		
原子泉型時間・周波数標準器の開発に関する研究	通商産業省工業技術院計量研究所 大嶋 新一	8.2
高安定型時間・周波数標準器の開発に関する研究	郵政省通信総合研究所 森川 容雄	6.7
冷却原子の特性に関する研究	山口東京理科大学 清水 忠雄	2.0
マイクロ波回路技術の高度化に関する研究	近畿大学 中桐 紘治	2.4
参照用発振器の開発に関する研究	アンリツ（株） 津田 正宏	5.1
(2) 高精度時刻比較法の研究		
測地衛星による時刻比較法に関する研究	通商産業省工業技術院計量研究所 中段 和宏	3.2
衛星双方向時刻比較法に関する研究	郵政省通信総合研究所 今江 理人	8.0
2. 光領域の絶対周波数計測に関する研究		
(1) 光周波数計測システムの研究	通商産業省工業技術院計量研究所 池上 健	8.9
(2) 光周波数変換用光学結晶の高性能化	科学技術庁無機材質研究所 北村 謙二	5.6
(3) 光周波数計測用デバイスの研究	通商産業省工業技術院電子技術総合研究所 土田 英実	4.1
3. 高エネルギーフォトン量子標準に関する研究	通商産業省工業技術院電子技術総合研究所 工藤 勝久	8.3
4. 研究運営	通商産業省工業技術院計量研究所 松本 弘一	1
合 計		62.8

6. 運営委員会

運営委員 及び外部評価者	所 属
○松本弘一 中段和宏 大嶋新一 池上 健 土田英実 工藤勝久 森川容雄 今江理人 北村健二 清水忠雄 中桐紘治 津田正宏 * 木原雅巳 * 中川 賢一 * 高橋浩之	通商産業省工業技術院計量研究所量子部長 通商産業省工業技術院計量研究所量子部主任研究官 通商産業省工業技術院計量研究所量子部量子標準研究室長 通商産業省工業技術院計量研究所量子部量子標準研究室主任研究官 通商産業省工業技術院電子技術総合研究所光技術部 創造フォトニクス・ラボ・リーダー 通商産業省工業技術院電子技術総合研究所量子放射部 シュートロン・アイ・ラボ・リーダー 郵政省通信総合研究所標準計測部長 郵政省通信総合研究所標準計測部時空計測研究室長 科学技術庁無機材質研究所第13研究グループ 総合研究官 山口東京理科大学電子基礎工学科教授 近畿大学生物理工学部電子システム情報工学科教授 アンリツ(株)厚木事業所研究所開発部長 NTT 未来ねっと研究所主幹研究員 電気通信大学 レーザー新世代研究センター助教授 東京大学大学院工学系研究科助教授

(注： ○は運営委員長、*は外部評価者)

2. 組換えウイルス・コアバンクの創設とその高度利用のための基盤技術に関する研究

研究代表者：横山 和尚（理化学研究所遺伝子基盤研究部）
中核機関：理化学研究所
実施機関：第 期（平成10年度～平成12年度）

1. 研究の概要及び目標

近年の組換え遺伝子工学の進歩発展に伴い、高発現能力を有し、広範囲な宿主に対して遺伝子導入が可能なウイルスベクターが注目を集めている。また、遺伝子治療の分野ではその遺伝子導入法のほとんどはウイルスベクターである。このウイルスが感染した組換え細胞、組換え個体及び組換え体マテリアルの総算出数は年々増大の傾向を示し、近年、膨大な数にのぼってきている。しかしながら、その安全性、生産性に関する審査規定は現在のところ皆無に等しい。例えば、組換えウイルス個体、マテリアル内での変異、組換え、再構成の規則性、及び体系的検出法の創出とそれを利用した組換えウイルスの多様性等の情報は全く整理されていない。遺伝子治療においては、使用したウイルスベクターに関する安全性試験は必須である。しかし、わが国で初めて実施された遺伝子治療の症例では、ウイルスベクターの安全性試験は100%米国の技術に頼らざるを得なかった。わが国には安全性試験の技術蓄積の基盤となる参照材料コレクションがないことも、その大きな原因である。遺伝子治療の場合に限らず、広く普及してしまった遺伝子組換え技術の産物の膨大さを考慮すれば、少なくとも参照コレクションのコアとなる「標準」及び「組換えウイルス」材料の整備は緊急に必要であろう。組換えウイルス粒子の収集、品質管理、保存、供給ができる「公的」なバンクを設立し、遺伝子工学を基盤とした組換えウイルスの体系的な検出法を開発してゆく、これが本プロジェクトでいう「組換えウイルス・コアバンク」の創設である。

本研究開発では(1)組換えウイルス・コアバンク創設を目指し、その整備技術に関する研究と(2)それをバックアップするための組換えウイルス・コアバンクの高度利用に関する研究の2本の柱を中心に研究を展開する。特に、組換えウイルス作製のための親株としての野生型ウイルス、組換えウイルスDNA、組換えウイルス株、それらの感染細胞の収集・品質管理・保存・供給システムの構築、野生型ウイルス株の蓄積と安全品質管理体制の構築、インターネット利用による遠隔地統合型バンク運営体制の構築をIのテーマとし、予想外に変異する組換えウイルス遺伝子の変異法則性、高感度検出法の研究、組換えウイルスの改変による高発現ウイルス作製、組換え個体及び組換えマテリアル内での新規体系的検出システムの開発をIIのテーマとして研究する。

2. 研究成果の概要と評価

I. 組換えウイルス・コアバンク創設のための整備技術に関する研究

組換えウイルス・コアバンクのプロトタイプ構築を第 期の目標とし、整備技術として組換えウイルス DNA、組換えウイルス、組換えウイルス感染細胞、STS/ETS マーカーの収集及び開発と保管、品質管理、保存、供給に関する技術開発とシステムの構築を行った。材料の収集のみならず、自ら、組換えウイルス株の生産、開発を行い、DNA バンク内に保存されているヒト及び齧歯類の完全長 cDNA、汎用性の高い各分野での代表的な遺伝子クローンの組換えウイルス化を行った。又、STS/ETS を利用した変異株の特異的検出法の研究開発も進めている。組換えウイルスデータ・ベースに関しては、組換えアデノウイルス、組換えレトロウイルス株に関するフォーマットが構築され、感染細胞の情報と組換えウイルス株の情報のリンクがなされた。これを年内に公開し、評価を受ける。又、仮開設として、理研 DNA バンク及びセルバンクに分譲システムの利用を依頼し、一時的な試験分譲を開始している（組換えウイルス 91 株、感染細胞 31 株）。今年度9月までに既に延べ100株以上が分譲され、高い品質評価をユーザーより受けている(DNAバンク内部資料)。

(1)組換えウイルス感染細胞の収集と保管に関する研究(理化学研究所)

・組換えウイルス・コアバンクのクリティカルマスを充実させるために組換えレトロウイルス感染細胞株 63 株の品質検査を行い、保存した。

・組換えレトロウイルスの検出方法及び条件を標準化するために SOP (標準実験操作手順、Standard Operation Procedure) 化を(株)ジャパンエナジーと行った。以上より本課題は目的を達したと考えられ、第 期にて終結する。

(2)組換えウイルス親株、組換えウイルス粒子及び組換えウイルス DNA の収集と保管に関する研究(理化学研究所)

・現在までに収集及び自己開発した組換えウイルス及び DNA は以下のとおりである：アデノウイルス標準株 29 株、組換えアデノウイルス 91 株、組換えアデノウイルス作製用コスミドベクター 107 株、組換えレトロウイルス産生用ベクター 49 株、アデノアソシエートウイルスベクター 3 株、組換えアデノウイルス作製用コスミドベクター及び組換えアデノウイルスでデータ登録中であるもの 130 株。

・組換えアデノウイルスの保存における凍結・融解・温度安定性の影響を詳細に検討したが、凍結融

解、保存剤の有無に関係なく安定であった。又、ウイルスの輸送に要する時間は一週間以内で、超音波破砕なしで低温発送するのがよいと結論された。この成果は、知的財産としての保存輸送技術に大いに貢献する。

(3) STS/ETS マーカーの検索と組換えウイルス改変技術に関する研究（理化学研究所）

・各系統の組換えウイルスに汎用される STS/ETS マーカーを 23 種、また、特にアデノウイルスベクターに関しては 17 種を連続的プライマースキャニング法で同定した。これらの塩基配列をデータベースに登録中である。

・組換えウイルス・コアバンクのクリティカル・マスを満たすため、ヒト、げっ歯類の寄託完全長 cDNA クローンや汎用度の高いクローンの組換えアデノウイルス化を続行中である。現在までに 130 株をデータベースへ登録中である。その他新規アデノキメラウイルスベクター株（札幌医大と共同研究）、リボザイム、アンチセンスベクター株の開発も継続中である。

・ウイルス感染における変異頻度の定量化のために、p53 をモデル系として新規変異ウイルスを同定する事に成功した。これと野生型ウイルスの遺伝子の DNA フィンガープリントを行い、その変異を "Overlap I" により編纂した。又、各々の STS/ETS マーカーの検索を完了した。

(4) 組換えウイルス・データベースの作成（農水省生物資源研究所）

・組換えアデノウイルス・レトロウイルス用の「組換えウイルスデータベース・フォーマット」を既存系統保存機関のデータベース、公開されているデータベース、理研 DNA およびセルバンクに存在する完全長 cDNA の遺伝子材料、感染細胞に関する情報のデータベースを基盤として、EMBL フォーマット様の形で策定した。このフォーマットをもとに、91 株の組換えウイルス及び 31 感染細胞のデータを登録し、班内外に向けて第 1 期年内に公開する。

II. 組換えウイルス・コアバンクの高度利用に関する研究

の整備技術開発を支える基礎研究開発を目標とする。組換えウイルスの改変を行い、新規の感染力の高い、宿主特異性の異なる新種有益組換えウイルスを作製した。又、その発現能力の改良、新規高感度検出法、変異同定法等の技術を考案した。変異の起こらないベクターの構築やワクチン化に役立てるために数学的にウイルスの分子進化を計算し、更に、これらより作出されたプロトコルを標準化して、SOPを作成した。

II-1 組換えウイルス遺伝子の高感度検出法に関する研究

(1) アデノ、レトロ組換えウイルスの改変と変異検出法に関する研究（札幌医科大学）

・細胞の生と死を決定するアポトーシス関連遺伝子(Fas/TNF、Fas ligand/Fas、Caspase8、Bcl-2、Bax、Bcl-XL)、癌抑制遺伝子 p53、CDKI 等の新規アデノウイルスベクターを作製した。

・宿主の免疫寛容を逸脱できる新規アデノウイルスである Adv-F/K20 や Adv-F/RGD、宿主細胞域の異なる Ad-F40S/Ad5F キメラウイルスの作製は世界に誇れる成果といえる。

(2) DNA および RNA 組換えウイルス遺伝子の新規検出法に関する研究（厚生省国立感染症研究所）

・汎用性の高い組換えウイルス群のうち、その野生型株、ヒトパピローマウイルス、ヒトサイトメガロウイルスなどの感染細胞から PCR、Light cyclers を用いて 1 コピーのウイルスの検出を行った。また、プライマー/テンプレート非依存性ポリメラーゼを利用した新規の AT-tailing 法を検討している。第 1 期にて期待される新規検出法の開発が遅れていること及び他のグループが同様の解析を済ませていることから第 2 期で終了する。

(3) 組換えアデノ随伴ウイルスの改変とその組込み機構に関する研究（自治医科大学）

・線照射による AAV ベクターの発現効率を、in vitro、in vivo 実験で調べ、発現効率の増強が確認された。

・AAVS1 領域への部位特異的組込み法では、Rep タンパク質発現プラスミドと目的の発現プラスミドの量比によって AAVS1 への部位特異的組込み効率を上げた。

・組換え AAV ベクターの遺伝子検出のため AAV ベクターのユニバーサル STS/ETS プライマーを ITR 領域にセットし、1000 コピーを検出限界とするセットを同定した。ユニバーサルプライマーを用いて AAV ベクターを検出できたのはこの研究が初めてである。

(4) 組換えウイルスの細胞内動態に関する研究（日本医科大学）

・レトロウイルス群と HIV ウイルス群の変異頻度を比較するため、HIV-TK と MLV-TK の変異を PCR-SSCP 及び塩基配列決定で比較し、共に約 10% 以上のクローンが変異を有することを発見した。しかし、TK 遺伝子を ADA 遺伝子に置き換えると変異率が減少することより、導入遺伝子による差であることが判明した。また、HIV、MLV 共に同様の変異率であるのでレトロウイルス共通の特徴ともいえる。これは、新規性に富んだ発見である。

II-2 組換えウイルス感染細胞、感染個体の分子診断学的研究と体系的検出法の実証試験に関する研究

(1) 組換えウイルス臨床検体の新規分子診断法に関する研究（京都大学）

・臨床検体の新規分子診断法として、IM-PCR (Intercalation monitoring-PCR) 法、PNA-CSA (Peptide nucleic acid-catalyzed signal amplification) 法、TRC-INAF (Transcription reverse transcription concerted reaction intercalation-activating fluorescence) DNA プロブを用いてリアルタイムで RNA の検出を行った。

・検体中のウイルス遺伝子を DNA の分離操作なしに直接 Ampdirect™A を加える事によって増幅、検

出する事が可能となった。

(2)FISH 法と高精度バンディング法による組換えウイルスの分子診断法に関する研究（東京医科歯科大学）

・AAV ベクターの宿主染色体への挿入座位を決定するため 293 細胞株を解析し、AAV ベクターは AAVS1(19q13.3-qter)以外に他の染色体(3p25-26、22q11.2)などへ挿入されていることを明らかにした。その他、19 番染色体 AAVS1 内での再配置による Ring、部分欠損、増幅などの現象も認められた。又、上記のクローン中、10-20 %の確立で全染色分体早期解離 [Total premature chromatid separation (PCS)]が起きていた。

(3)組換え SIV 感染個体を利用した組換えウイルスの分子診断法に関する研究（厚生省国立感染症研究所）

・サル個体のレトロウイルス間の変異を同定するため、SIV 感染サル個体の血清中の SIV ゲノムとサルエイズ由来単球系 SIV 産生細胞株(BM)の SIV ゲノムを比較し、env、nef、tat、rev 等の遺伝子内で変異を証明した。

・SIV と SRV/D(Simianretrovirus/type D)との二重感染による組換え現象も同定した。

・サルヘルペスウイルスとヒトヘルペスウイルスの間でキメラが形成されているものがあった。これらの発見はヒトへの遺伝子治療へのモデル系としてのサル個体内でもレトロウイルスや DNA ウイルス、ヘルペスウイルスで変異が多発していることを示す貴重なデータである。

III. 組換えウイルスの分子進化の数学的解析に関する研究（文部省国立遺伝学研究所）

・HCV、インフルエンザ、ロタウイルス、HIV ウイルスの変異データより多重整列遺伝子配列データを用いて分子系統樹を作成した。

IV. 組換えウイルス遺伝子の高感度検出法のバリデーション（評価試験）とその標準化（SOP）に関する研究 [(株)ジャパンエナジー]

・技術的成熟化を促進するため、開発元とは異なる研究施設による組換え体ウイルス遺伝子の高感度検出法のバリデーションを行い、標準化されたプロトコール (Standard Operation Procedure, SOP) の作成に関する研究を行った。HCV、AAV、レトロウイルスベクター検出の SOP 化を行った。

3. 研究成果の普及方法

I. 「組換えウイルス・コアバンク」プロトタイプの開設と普及

現在までに収集及び自ら開発した組換えウイルス遺伝子資源の品質管理を行い、試験を終了したもののについては、班内試験分譲をはじめた。また、一部は、理研ジーンバンクの分譲システムにのせて班外への試験分譲を行い（122 株）、ユーザーの評価、意見を募る。更に、現在、組換えウイルス・コアバンク設置に向けて、データベースを準備中であるが、これに先立ちインターネット上のホームページ <http://www.rtc.riken.go.jp> で公開している。年内には理研内に組換えウイルス・データベース専用サーバを設置する。

II. 組換えウイルス遺伝子の改良及び高感度検出法に関する研究で生みだされた新規技術、情報としてウイルス検出のための SOP 等はデータベースに組み込み、公開するだけでなく、原著論文、国際会議にて発表する。また、国内の各学会、日本遺伝子治療学会、日本癌学会、日本生化学会、日本分子生物学会等で発表する。

4. 研究発表等

(1) 研究発表件数

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表等	計
国内	20件(3件)	86件(0件)	245件(16件)	351件(19件)
外国	208件(14件)	15件(1件)	85件(9件)	301件(31件)
計	228件(17件)	101件(1件)	330件(25件)	659件(43件)

注) 括弧内は投稿中のもの(内数)

(2) 代表的な特許出願等
なし。

5. 研究項目と実施体制（第Ⅰ期分）

(単位：百万円)

研究項目	担当機関 / 担当者	所要経費
・組換えウイルス・コアバンク創設のための整備技術に関する研究 組換えウイルス感染細胞の収集と保管に関する研究	理化学研究所 大野 忠夫	3 5
組換えウイルス親株、組換えウイルス粒子及び組換えウイルスDNAの収集と保管に関する研究	理化学研究所 村田 武英	8 0
S T S / E T S マーカーの検索と組換えウイルス改変技術に関する研究	理化学研究所 横山 和尚	1 0 5
組換えウイルス・データベースの作成	農水省農業生物資源研究所 長村 吉晃	1 9
・組換えウイルス・コアバンクの高度利用に関する研究 (1) 組換えウイルス遺伝子の高感度検出法に関する研究 アデノ、レトロ組換えウイルスの改変と検出法に関する研究 DNAおよびRNA組換えウイルス遺伝子の新規検出法に関する研究 組換えアデノ随伴ウイルスの改変とその組込み機構に関する研究 組換えウイルスの細胞内動態に関する研究	札幌医科大学 濱田 洋文 厚生省国立感染症研究所 小島 朝人 自治医科大学 小澤 敬也 日本医科大学 島田 隆	4 8 5 5 2 1 1 5
(2) 組換えウイルス感染細胞感染個体の分子診断学的研究と体系的検出法の実証試験に関する研究 組換えウイルス臨床検体の新規分子診断法に関する研究 F I S H法と高精度バンディング法による組換えウイルスの分子診断法に関する研究 組換えS I V感染個体を利用した組換えウイルスの分子診断法に関する研究	京都大学 上田 國寛 東京医科歯科大学 池内 達郎 厚生省国立感染症研究所 向井録三郎	1 5 1 6 2 5
・組換えウイルスの分子進化の数学的解析に関する研究	国立遺伝学研究所 五條堀 孝	1 4
・組換えウイルス遺伝子の高感度検出法のバリデーション(評価試験)とその標準化(SOP)に関する研究	(株)ジャパンエナジー 三沢 悟	1 7
・研究運営	理化学研究所 横山 和尚	1 6
合 計		4 8 1

6. 運営委員会

運営委員会及び外部評価委員氏名	所属
大野 忠夫	理化学研究所、細胞材料室、室長
村田 武英	理化学研究所、細胞材料室、研究員
横山 和尚	理化学研究所、細胞材料室、副主任研究員
長村 吉晃	農水省農業生物資源研究所、DNAバンク科長
鶴川 義弘	宮城教育大学、環境教育実践研究センター、助教授
濱田 洋文	札幌医科大学、医学部、教授
小島 朝人	厚生省国立感染症研究所、感染病理部、室長
小澤 敬也	自治医科大学、分子病態治療研究センター、教授
島田 隆	日本医科大学、第二生化学教室、教授
上田 國寛	京都大学、生体反応設計研究部門、教授
池内 達郎	東京医科歯科大学、難治疾患研究所、助教授
向井 鎌三郎	厚生省国立感染症研究所、霊長類センター、主任研究員
五條 掘 孝	文部省国立遺伝学研究所、生命情報研究センター、教授
三沢 悟	(株)ジャパンエナジー、医薬バイオ研究所、研究員
天沼 宏 *	理化学研究所、分子細胞生物学研究室、主任研究員
榊 佳之 **	東京大学医科学研究所、医科学研究所、教授
斎藤 泉 **	東京大学医科学研究所、医科学研究所、教授
清水 信義 **	慶應義塾大学、医学部、教授
鶴尾 隆 **	東京大学、分子細胞生物学研究所、所長

運営委員長 * 理研内評価者 ** 外部評価者