

高松地域

(1) 事業概要

- 地方自治体：香川県
- 特定領域：希少糖（生理活性単糖）をライフサイエンスの新素材とする糖質バイオ産業の創出のための基盤技術の研究開発
- クラスター本部体制：本部長 真鍋 武紀（香川県知事）
副本部長 近藤 浩二（元香川大学長）
事業総括 辻阪 好夫
研究統括 何森 健（香川大学希少糖研究センター長）
研究副統括 徳田 雅明（香川大学希少糖研究センター副センター長）
科学技術コーディネーター 中野 智
- 中核機関：財団法人 かがわ産業支援財団
- 核となる大学・公的研究機関等：香川大学
- 概要：本地域では、世界で初めて全単糖の生産戦略 Izumoring（イズモリング）を構築し、六炭糖の全希少糖大量生産システムを開発し、希少糖の生理活性等を明らかにする研究を体系的に展開している。現在、希少糖そのものを実用化レベルで生産できるのは、世界の中で本地域のみであり、希少糖の基礎的研究が先駆的に行われていることを強みとして、産学官の連携のもと、希少糖の生産・管理体制を確立し、基礎・応用研究を進めるとともに、研究成果をもとに医薬品分野をはじめ幅広い分野で事業化を進めることにより、希少糖に関する知的財産を核とした世界水準のクラスターを形成することを目指す。

(2) 総評

全単糖の生産戦略 Izumoring の構築および大量生産システムの確立等、香川大学が主導する希少糖関連研究の学術的な意義は高く、国際的にみてもユニークで、優位性がある。希少糖の基礎研究を遂行する上での課題構成や課題間の連携、推進体制も良好であり、希少糖の生理活性についての新たな発見が報告されるなど成果を挙げている。また、国際希少糖学会の設立、知事のリーダーシップ、希少糖研究推進協議会の活動及び県のリソース投入を通じた生産研究・事業化支援、希少糖プロジェクト戦略委員会による産業クラスター計画との連携など、国・地方自治体の関連プログラムとの連携強化も進展している。

研究成果が企業に技術移転され、高価な一部希少糖が試薬レベルで生産が可能になり、従来に比べ低価格で供給されるようになったことは、高く評価できる。中間評価後、早期事業化が有望な分野（健康食品、試薬、植物生長調節剤等）に重点的に取り組んでいるが、事業化の側面では、希少糖以外の糖質による医薬品、化粧品、機能的食品に対する優位性確保のための戦略が明らかではない。実用化に向けて、特に、市場規模やコスト面の検討と、研究面での検証すべき課題について、早急な対応が望まれる。

事業化に向けては、地場企業のみならず、用途開発・商品開発においてノウハウを持つ域外大企業の研究開発への主体的な参画や高度な知財戦略が必要である。今後は、事業化戦略の強化と企業集積の薄さを補完するための域外企業や他地域との連携、商品化・事業化に向けたマーケティングや知財戦略に強い人材の強化が必要であり、マネジメントを担う中核機関及び県が実務面で強力なリーダーシップを発揮することが望まれる。

(3) 項目別評価結果

評価項目	評価	コメント
<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">(1) 事業計画の妥当性</p>	<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">① 事業の目的と意義</p> <p style="text-align: center;">A-</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 全単糖の生産戦略 Izumoring の構築および大量生産システム等、世界レベルでの学術的な意義は評価できる。この希少糖についての知的財産を核として、地域および日本全体の経済発展を目指すという目的は、地域クラスター事業の趣旨に沿っている。ただし、希少糖の生理活性を活用した産業化では、独創性は認められるものの、現状では具体性に乏しい面がある。クラスター形成の目的のひとつは産業化であるため、バイオクラスターの形成が他のクラスターに比してより長期間を要するという点を考慮しても、医薬品・食品・農業等の幅広い分野のうち短期・中期に産業化できる分野を特定していく必要がある。 ○ 希少糖に関する知的財産を核とした世界的クラスターを地域に創成しようとする目標は、地域にとっては意義深いものである。 ○ 産業クラスター計画の新生「四国テクノブリッジ計画」等との密接な連携を図り、また、平成 15 年 4 月に「糖質バイオクラスター特区」の認定も受けるなど、地域における意義は充分認められる。 ○ 希少糖の研究成果全般を事業化できる受け皿が地域にあるとはいえない。特定シーズを地域の産業に展開する戦略、または、中間製品のいずれかを地域に展開させるなどの戦略を備えていることがクラスター形成の前提となるが、報告書の内容を見る限り、このような戦略について十分でない面がある。そこで、将来的には県外の大企業の参画を得て、地域の参画企業と連携しながら事業化を図る可能性もあろう。 ○ 地域政策全体との関係では、希少糖という特定領域と他の分野との整合性は十分とれているとは言えない。 ○ 3 分野の研究テーマの目標設定には、それぞれ具体性がみられる。事業開発当初の目標のうち、新しい希少糖に関連したライフサイエンスの創出に向けた取組は、創薬などに関していえばかなりハードルは高いものであったが、食品分野などでは実現性のあるものであった。 ○ 地域経済に貢献する「糖質バイオ産業の創出」は、相当高度な戦略性を要求されるものであったと思われる。 ○ 一部に明確な目標設定がみられるものの、総じて曖昧な傾向が見受けられる。 ○ 産業化については、一般的には比較的時間のかからない食品分野においても、企業の積極的関与やマーケット分析力のある専門家との連携等、実現可能性としてはかなりハードルの高い目標設定を行なっているものと推察される。
	<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">② 事業計画の妥当性・戦略性</p> <p style="text-align: center;">B</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 研究開発計画については、用途開発を中心とした実現性の高い、手堅い計画であった。 ○ 香川大学における希少糖分野の学術的・技術的な意義は国際的にも認められる。希少糖分野から派生する広範な領域での産業化のポテンシャルは大きい。 ○ 計画には、生産技術の確立および用途開発という項目が含まれているものの、発想ができたものが商業ベースで売れるものにつながるはずだという前提に立っている（製薬への展開に関しては、コストはあまり関係ないが薬効の確立のため力のある企業の本格的参加が必要であり、報告書においてはこの点が明確でなかった）。テクノロジープッシュの研究開発の色彩が強く、マーケット調査等により、現実のニーズに相応するコスト目標などを明らかにするなどの点がやや手薄になっていたように思われる。平成 17 年に事業化推進室を設置しているが、事業期間の後半においてコストについて商品毎に詰めた議論が行われた形跡がみられない。

<p>妥当性</p> <p>(1) 事業計画の 性・戦略性</p>	<p>② 事業計画の妥当性</p>	<p>B</p> <p>○ バイオクラスターの形成にはかなり長い期間が必要とされる。そのためにも、人材、企業や資金面での強力な支援体制による持続可能な発展をめざすべきである。目標達成までのマイルストーンも、医薬品や食品等、広範な領域のなかから、短期・中期・長期の産業化のフレキシブルな見直しを図っていく必要がある、そのためには、金融面・事業面からの強力な経営力をもつ人材の投入が不可欠ではないか。</p>
<p>(2) 技術的評価</p>	<p>A-</p>	<p>○ Izumoring を用いて希少糖を得るという基盤技術での国際的な優位性がある。D-プシコース等の希少糖の大量生産方法を明らかにした点は評価できる。希少糖の量産に必要な酵素の研究、高効率で安定したバイオリクターの開発が進んでいる。研究テーマにも広がりが出てきている。</p> <p>○ 当初予期していなかった D-プシコースの植物に対する全身獲得抵抗性誘導作用を発見し、実用化に向けた試験研究へ進んでいる点は評価できる。</p> <p>このように研究計画は着実に実行され、希少糖の生理活性についての新たな発見も報告されるなど、一定の成果を挙げている。特許出願への取組も成果があがっている。投入研究開発資金に比べて、論文数はさほど多いとはいえない。本格的な医薬品開発には至っていない。</p> <p>○ 希少糖の生理活性の作用メカニズムを解析する上で、研究開発の目標設定に曖昧さが残る。この点は、研究開発の効率性に影響する。希少糖それ自体は物質特許の対象ではないため、競争力のある企業に対する優位性をいかに保つかが焦点になる。そのためには、生産プロセス面での技術関連の特許も含めた戦略が重要である。</p> <p>○ 希少糖の生理活性研究や、生産技術研究などの成果はあがっており、特許出願や、外部発表も行っている。</p> <p>○ D-プシコースなど3種類の希少糖について安価な試薬として、参画企業が販売を開始している。さらに、試薬・中間体分野では、新たに11種類の希少糖を試薬として上市する予定とされ、着実な取組が見受けられる。</p> <p>○ 製品ごとに、市場の求めるコストなどのニーズを基にした研究開発を行っているのかわ、報告書を見る限り事業期間の後半において、詰めた議論を基にした取組が行われていた形跡がない。今後の本格的な事業化のためには、さらなる研究成果に加えて、用途開発の戦略的な取組が必要である。</p> <p>○ D-プシコース、D-アロースに関しては、実用化に向けた開発が進んでいる。</p> <p>○ 本部に「希少糖事業化推進室」と「事業化マネジャー」を設置し、a 試薬・中間体、b 特定保健用食品、c 植物関連の分野を中心に推進。平成17年11月に参画企業が3種の希少糖を試薬として発売した点は、一応の成果が出ている。</p> <p>○ 知的クラスター創成事業の目標を達成するためには、高度な知的財産戦略が不可欠である。例えば希少糖の量産法について、製造能力の高い県外企業が特許共同出願人になっているが、将来は域外での生産になるのか。関係者に域内で生産しようとする合意があるのかどうかははっきりしない。その場合、域内企業に合致した川下製品の特許は、域内企業に保有させるなども配慮する必要があるかもしれない。</p> <p>○ 本格的な医薬品開発のためには、域外企業との相当密な（独占的な）連携も必要と考えられる。このような知財戦略策定は課題である。大学発ベンチャーの設立なども報告されているが、研究と人材育成の双方がミッションとされており、香川大学自身のミッションと重なり、体外的な窓口の混乱が懸念される。知財の取り扱い等の切り分けは課題になると考えられる。</p>

A-

- 医薬品分野は薬効データのストック等、甘味料分野ではコスト低減等で、事業化までの所要時間が長期化する見通しである。試薬発売前後の企業との折衝における具体的な情報が得られず、一定の成果に至る動きが鈍い。また希少糖以外の競合商品との差別化も課題である。用途開発・商品開発において、ノウハウをもつ企業の参画による、市場ニーズや価格設定に課題が残っている。機能性食品や植物生長制御剤など、さらに領域を広げるか、あるいは分野を絞り込んでマーケット分析力のある専門家のサポートによる商品開発体制の強化が必要ではないか。
- 研究テーマ①で、希少糖約 50 種すべてを体系的に生産する戦略を完成し、研究テーマ②において、数 kg から数百 kg のオーダーで生産することを可能にし、さらに研究テーマ③において、生産した希少糖について機能解析をして用途開発するとした連携システムが本プロジェクトの最大の特徴で、現在のところ、そのシステムは着実に機能していると判断できる。3 つの研究テーマが連携して展開されている間は国際的競争においてもきわめて優位性を維持できる。
- 希少糖を中心とした糖質クラスター事業の展開が、計画よりも速いか遅いかを評価することは困難であるが、当事業の成果が上がり、その地域における経済に貢献しはじめていることは評価でき、今後拡大したクラスター形成の促進が期待できる要素を多く含んでいる。また、地理的にも比較的狭い範囲で当プロジェクトが展開されていることは、それぞれの研究テーマによる連携の機動力を発揮することになっている。これは本事業のシーズとなった基礎研究成果とその事業化の展開の目標が明解であると共に、コアとなる人材が存在して当事業を展開しているためである。今後もこのシステムを維持することが、一定の成果を挙げるために必須であるが、更なる事業への発展を期待するためには組織を拡大する必要がある。
- 希少糖の基礎研究を遂行する上で、3 課題の構成は妥当と思われる。希少糖プロジェクトの提案者である、香川大学何森教授を中心として課題間の連携は比較的うまく行っているように思われる。
- 希少糖の Izumoring 酵素合成法の確立から工場レベルでの大量生産技術の確立そして医薬品・食品等へのスクリーニングは精力的に行われている。
- 研究テーマ①における、全単糖の知識の構造化と研究テーマ③における用途開発と生理活性のメカニズム解析との棲み分けが明確でない。明確に区別してそれぞれの研究テーマを展開することは困難であるが、研究テーマ③で明らかになったことが全単糖の知識の構造化に整理されることになるのではないかと。それぞれの研究テーマにおいて重複して展開していることはないか。また、生理活性解析 10 項目を展開する場合に、これらを明確に区別して解析・評価することが可能なのか。その役割分担はどのようにしているのか。全く新しい領域における希少糖の利用ということも考えられるが、これらの可能性の検討をどのように展開するのか不明である。
- 大半の課題が、香川大学を中心としてなされているため、周辺の大学を含めたレベルの高い研究グループと連携を組んだ方が良いという印象がある。また、希少糖と実用化された既存の糖との差別化のためにも、テーマ①ではもう少し物理化学的性質を検討して、それらとテーマ③の生理活性の関連を検討すれば（構造活性相関）、よりテーマ間のシナジー効果が得られたと思われる。参画企業リストにはレベルの高い企業名も上がっている。しかしながら、資料をみる限り、実用化にはなお時間を要するものと思われる。

<p>(2) 技術的評価</p>	<p style="text-align: center;">A-</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 希少糖の Izumoring 酵素合成法の確立から工場レベルでの大量生産技術の確立、そして医薬品・食品等へのスクリーニングは達成目標に遅れをとっているが精力的に行われている。特に、大量に保有している D-プシコースの実験動物レベルによる生物活性評価は、既存の α-グルコシダーゼ阻害薬であるアカルボースを含めて試験を実施し、医薬品としての可能性を検証することが重要である。D-アロースにおいても同様である。 ○ テーマ①は希少糖の基礎検討となっており、この中にテーマ③の主題である生理作用の課題が入っている点は整理した方がよい。 ○ 希少糖約 50 種すべてを体系的に生産する戦略を完成し、設計図が出来上がっているので、今後の研究開発は希少糖の低価格での生産と用途開発に絞られる。これまでの計画は順調に進捗し、国際出願を含め多数の特許を出願していることは評価できる。新しい希少糖の大量生産に成功して機能性解明が進むと、さらに特許出願に値する数多くの研究成果が期待できる。この特許出願に値する研究成果を元にビジネスプランが作成され、香川大学をはじめ地元自治体や団体が中心となって当プロジェクトの事業化戦略を構築し、体制整備を行い、地域産業の育成を図っていることは一定の評価に値する。 ○ すべての希少糖の総合的研究基盤を構築することにより、希少糖に関する優秀な研究者を国内外から集積し、新しいライフサイエンスを創出する糖質バイオ研究の国際的中枢拠点として、希少糖の研究成果を基に食品や医薬品をはじめ幅広い分野での産業創生が連続的に生み出せる糖質バイオクラスター形成を目指していることは、これまでの研究成果の進捗状況からも現実的であり、評価できる。 ○ 希少糖を作るための酵素に関して特許が取得されている点は、今後の実用化に向けては重要であり、評価できる。知的クラスター構築のための地域を挙げたサポート体制は大きく評価できる。また、国際シンポジウムが3回開かれており、同地域、あるいは香川大学の研究者、学生への希少糖に対する周知効果は評価できる。 ○ 希少糖類の研究成果の網羅的特許化及び育成、その産官学を含む統合的知的クラスターを高松地区に構築する努力はなされている。 ○ まだ十分な量的生産に成功していない希少糖に関しても、D-プシコースなどの成功を見ると数年のうちに大量生産が可能になるものと思われる。大量生産された希少糖の機能性評価は最重要課題となるので、その研究体制を早く確立する必要がある。一方、糖質クラスター事業を成功させるためには、希少糖生産コストを低減させることが重要であり、さらなる戦略が必要である。また、糖質バイオクラスター形成を目指すにあたっては、さらに大規模な他業種の連携が必要になるので、香川大学中心から脱皮した総合的な取組を展開する必要がある。さらに、知的財産の確保と活用をスムーズに行うシステムを構築する必要がある。 ○ 知的クラスター構築の範囲が狭い点が問題点としてあげられる。今後の実用化の成否、本知的クラスターの成果の利用を考えると、より広い範囲のクラスター構築が必要である。 ○ 特に、特許および成果の育成において、医薬品および機能性食品の生物活性評価系の体系的かつ世界レベルでの研究水準の導入が必要である。 ○ 希少糖の生産に関しては、絶対的な国際的優位性を有しているので、希少糖の物理化学的性状の解明、生理作用や薬理作用の検討、それらを用いた事業展開などは当プロジェクトの独壇場にあるといえる。当プロジェクトは世界的にもユニークであるので、その展開には期待が持てる。
------------------	--

<p>(2) 技術的評価</p>	<p>A-</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 当初の事業計画は修正されながら展開されて着実な成果を挙げているが、更なる発展のためには、現在の研究成果を見直した上で新たな戦略を立てる必要がある。事業化が現実のものとなってきているだけに、事業化戦略を間違えないように十分な組織を構築して検討する必要がある。 ○ 希少糖ライブラリーを作り、試薬あるいはサンプルとしての他の研究機関への供給は、糖の基礎研究を推進する上で有用であり、高く評価できる。 ○ 希少糖の生産に関して絶対的な国際的優位性を有しているために競争意識が低くなり、希少糖の事業化のテンポが遅いのではないかと危惧される。市場開拓や国際競争などを意識して大手企業の更なる参画を検討することも必要と思われる。新規希少糖の機能性評価体制が不十分である。評価すべき希少糖の種類が多い上に、検討項目が多いので、それに対応できる機能評価体制づくりが必須である。また、どのような生理活性に着目するかで、研究の方向性も、それに取り組む人材も変わってくるので、研究目標の設定を明確にする必要がある。研究における役割分担も明確にする必要がある。具体的な目標設定や戦略の方向性が明確でないために、体制づくりや役割分担ができないようにも思われる。 ○ 希少糖の生産戦略が具体化していることは理解できるが、これを企業化するためには生産コストを如何に低減するかが課題である。すでに、希少糖以外の糖質を用いた医薬品、化粧品、機能性食品が商品化されているので、これらに対する優位性を確保するためには、先ず価格を低廉にすることである。しかし、この一連の戦略の中でその辺の認識が甘いように見受けられるので、更なる検討が望まれる。また、得られた希少糖のマーケティング規模がどれくらいかを調査し、その生産プラントの規模などを構築しておく必要がある。それによって希少糖の価格やクラスター形成の異業種連携の規模が見えてくる。クラスター形成のためには、事業化戦略を見直す組織づくりが必要のように思われる。 ○ 生理作用については基礎的なレベルのものが多く、実際に機能を持つかは不明確である。今後、追求するに値するものもあるが、これほど大規模なプロジェクトは不必要である。 ○ 今後の展開としては実用化研究であるが、これには希少糖の生理作用が明確なエビデンスを持ち、さらに他の食素材より優れた特性を持つことに全てがかかっている。希少糖で生理作用が研究されているのはD-ブシコース と D-アロースであるが、D-ブシコースの血糖上昇抑制作用に関して、既に報告のある L-アラビノースや D-キシロースに対する明確な差別化が必要である。また他の作用に関しても、実用化されているトレハロースや他の多くのオリゴ糖との差別化が必要であるが、これらは全くなされていない。 ○ 安全性の確認は、変異原性試験、生分解度試験、急性毒性試験では不足である。動物、ヒトでの安全性の確認にはかなりの時間を要する。また、食経験の証明として、「様々な食品に含まれるブシコース含量を分析、微量ではあるが多くの既存食品にブシコースが含有されていることを確認」では不十分である。これらのことを考えると、現時点では実用化の可能性と時期は不確定である。D-ブシコースと D-アロースは早急に企業による実用化検証が必要である。
------------------	-----------	---

A-

- 学術論文に関して、インパクトファクターが1以下のものが大半であり、レベルの高いものは極めて少ない。また、掲載雑誌は日本食品科学工学会誌 (Journal of Bioscience and Bioengineering) が多く、この学会誌は、栄養生理や糖質科学の専門誌ではない。希少糖では世界をリードしているとしながら、これらの論文はピアレビューを受けているとは言い難い。「平成17年度資料編」に、比較的詳しく D-プシコースと D-アロースに関する多数の生理作用が記述されている。この記述からは、基礎研究としてはハイレベルなものと判断されるが、これらの成果の多くは学術論文では見あらず、記述の信頼性は確認できない。
- 生物活性の実験動物レベル評価系について、論文を読んでも断片的な情報しかわからない。医薬品および機能性食品の生物活性評価系の体系的かつ世界レベルでの研究水準の導入、さらにインパクトのある研究誌への発表が強く望まれる。
- 特許件数に、取り下げ・重複が含まれており、水増しと誤解されかねないので注意が必要である。
- 現時点における進捗状況からは、いまだ具体的市場性の目処がたたないため、焦点が絞られておらず、今後の開発研究を待たざるを得ない。
- これまで注目されなかった希少糖にあえて注目したユニークさは、高く評価できる。また、全種類の希少糖を生産するための、新規酵素を探索しその性質を解析して、製造法を理論的に確立した点も高く評価できる。国際特許も取得しており、世界的にみてもその生産、研究に優位な立場にある。これら特許によりテーマとして5～10年間陳腐化しないと思われる。また、酵素法による製造技術は化学合成などの代替技術より優れている。
- 香川大学何森教授に依存している面が大きく、地域の持つ特性が生かされているとは言えない。地域を挙げて取り組んだ姿勢は評価できるものの、製造に関しては研究室レベルに留まっており、実用化への技術的ポテンシャルは高いとは言えない。
- 希少糖の基礎研究を遂行する上で、3課題の構成は妥当と思われる。しかし、研究内容に重複する部分もあり整理が必要と思われる。また、それら実現のためにはより広範な研究者の参加が必要であったように思われる。
- 希少糖生産法の確立、バイオリアクターの構築、数種類の新たな生理作用の発見などの効果は期待通りといえる。しかしテーマ1での作用メカニズムは手つかず、大量生産技術も入り口の段階、医薬食品への応用に関しては、細胞、動物実験のレベルであるため、成果は不十分である。
- 研究計画は妥当なもの、その実現のための体制は不十分であったと考えられる。実用化に向けた戦略は極めて不十分。
- 肥満、糖尿病、虚血性疾患、アレルギーなど近年問題となっている疾病をターゲットに研究されており、市場ニーズを的確に捉えている。新規酵素を使った希少糖製造に関しては、技術革新も含まれる。
- 従来試薬としても高価であった数種の希少糖を、安価に供給できるようになったことは、基礎研究の進展という面での成果といえる。また、D-プシコースやD-アロースの生理作用に関しても、その可能性を大きく押し広げた研究結果は、糖質科学や機能性食品の分野で大きな成果といえる。一方で、研究資源から考えると、コストのかかる実用化研究がなされるべき額であり、この点では極めて不十分である。産業への貢献が不足していることは否めない。
- 希少糖の研究に特化した研究課題であり、実質的に香川大という狭い範囲で実施されたためテーマ間の連携は非常に行われやすい環境にあったと考えられるが、3つのテーマ間の連携は必ずしも充分だったとは言えない。

<p style="text-align: center;">(2) 技術的評価</p>	<p style="font-size: 24px;">A⁻</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 膨大な数の参画研究者（学生）は、大半が香川大学であり、この体制が適切だったとは考えにくい。また、実用化に重要と思われるいくつかの糖質関連大手企業の参加研究者は不十分である。 ○ 希少糖の生理作用が、既存のオリゴ糖などの糖類に対して明確に優れていることが示されていない。また、実用化に重要な製造コストも示されていない。従って、現段階での市場性が試薬以外不透明である。 ○ 希少糖の生産技術は大きな進展が見られ、また生理作用に関しても基礎的な部分での進展は見られた。前者は試薬供給と言う点で具体性があるが、後者に関しては学術論文などへの公表が少なく不十分である。 ○ 特許は多数取得されており技術移転の素地は十分に作られたと評価できる。しかしながら、事業化は目処が立っていないと考えられる。 ○ 新事業、ベンチャー創出には至っていない
		<p style="text-align: center;">(3) 知的クラスター形成のための取組</p>
<p style="font-size: 24px;">② 地域の取組・主体性</p>	<p style="font-size: 24px;">A⁻</p>	

(3) 知的クラスター形成のための取組	③ 産学官連携	A-	<ul style="list-style-type: none"> ○ 香川大学に本部を置く国際希少糖学会の設立で、産学官連携の取組もみられる。知事のリーダーシップの下、希少糖研究推進協議会の活動及び県のリソース投入を通じた生産研究・事業化支援、希少糖プロジェクト戦略委員会による産業クラスター計画との連携など、国・地方自治体の関連プログラムとの連携強化は構築されつつある。 ○ 企業への情報発信は行われているが、このテーマで知的クラスターの目標を達成するため、産学連携を効果的に進めるには、相当高度な知的財産戦略が不可欠である。例えば希少糖の量産法について県外の企業（域内企業よりも大規模）が特許共同出願人になっていること、今後本格的な医薬品開発に展開する場合には域外企業との独占的連携が必要になること、などを考慮すると、どのようなシナリオで、目標に掲げた地域産業の発展に貢献するのかについてはさらに検討する必要がある。 ○ 現状では、実質的に香川大学中心のプロジェクトであり、クラスターとしての広がりには欠ける。事業総括が非常勤でプロジェクトへの参画頻度が低く、企業のコミットメント確保と研究プロセスへのフィードバックの体制としては弱い。香川大学と香川医科大学の統合で研究センターの組織体制は強化されているものの、生産技術や広範な分野での連携を図る上で必須とされる工学部等との連携が相対的に少ない。
	④ 人材育成	A	<ul style="list-style-type: none"> ○ 糖質クラスター特区による外国人研究者受け入れ促進、人材育成の効果は上がっているように見受けられる。廃校となる小学校を研修センターとして利用する取組（三木町「希少糖の里」構想）なども評価できる。 ○ 香川大学農学部に平成18年4月「希少糖科学専攻」（定員10名）を創設して、将来の人的ネットワーク形成の充実を図っている点や共同研究先の公設試験研究機関の研究員1名が学位（農学博士）を取得した点は評価できる。 ○ 大学に招聘された外国人人材のうち優秀な者については、地域への定着を図る施策が必要となる。
	⑤ 広域化、国際化へ向けた取組	A-	<ul style="list-style-type: none"> ○ 香川大学における希少糖関連の学術的・技術的レベルは国際的に評価できる。また、全世界的規模のネットワーク形成のため、海外3大学、国内5大学、4研究機関と新たに共同研究を開始した点も評価できる。ただし、アカデミアの世界に閉じた国際化であり、人的ネットワーク・学術的なレベルでは国際連携はあるものの、事業化に向けた具体的な産業の連携には到達していない。 ○ 共同事業パートナーに適した県外の企業との連携が進められていることは評価できる。一方、研究面については香川大学に閉じた取組に見える。 ○ 香川大学の希少糖研究は、全学的な取組みにより、世界的な知名度を得つつある。海外特許出願にも取り組んでいることは評価できる。 ○ 市場開拓や競争相手の動向探索の視点から、国際希少糖学会等、学術レベルの国際的なリーダーシップや比較優位性は十分確保されている。ただ、産業としての視点では、国内大手企業との共同開発も実施することになり参画機関数も増加しているものの、国内外で大きな注目を集めるという段階には至っていない。

<p>(4) 地域への波及効果</p>	<p>B</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 新聞等の報道件数および視察件数の推移をみると、地域への情報発信は確認できる。また、2005年9月の日経BPのバイオクラスターアンケートの特色創出度で全国第3位に入っており、相応の評価を受けている。地域企業との事業化への取組が始まっている。将来的には外国人研究者の地域定着などによる地域貢献が期待できるかもしれない。 ○ 糖質バイオ分野の研究者の蓄積、事業化ノウハウの蓄積、大学内における産学官共同研究の進展、知的財産への認識の高まり等、研究開発資源への波及効果は認められる。しかしながら、産業面でみると、産業を通じて本格的に地域貢献できる段階には至っていない。
<p>(5) 今後の発展の可能性</p>	<p>B</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 中間評価後、早期に事業化が有望な分野（健康食品、試薬、植物生長調節剤等）に重点的に取り組んでいる点から、事業体制の維持・強化への前向きな姿勢が窺える。しかし、本事業で地域クラスターのイメージに合致し、事業化の可能性があるのは、食品分野への展開のみである。これが実現できるかどうか明らかでない。 ○ 企業集積の薄さを補完するための域外企業や他地域との連携をさらに強める必要がある。本技術の事業化では、大企業の研究開発への主体的な参画が必要であり、今後は、産業化を推進するための体制の強化が喫緊の課題である。
<p>(6) 総合評価</p>	<p>B</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 全単糖の生産戦略 Izumoring の構築および大量生産システム等、世界レベルでの学術的な意義は十分理解できる。ただし、希少糖の生理活性を活用した産業化は、マネジメントの視点からみると未だ具体性に乏しいと言わざるをえず、産業化を念頭においた取組みが望まれる。 ○ 元々企業集積が脆弱な地域において、クラスター形成の目的のひとつは産業化にあり、医薬品をはじめとした幅広い分野での事業化を具体化していく必要がある。 ○ 産業としてクラスター展開の可能性は、現段階ではやや低いといわざるを得ず、今後より一層の具体的な取組みが必要である。

(4) 研究テーマ別評価結果

①希少糖の基礎的研究基盤の確立—基本的性質の解明と分析法の確立および全単糖の知識の構造化

評価項目	コメント
(2) 技術的評価	<ul style="list-style-type: none"> ○ 希少糖約 50 種すべてを体系的に生産する戦略が完成し、設計図が出来上がっているのがこの地域の特徴で、技術ポテンシャルはきわめて高いと判断する。このため、希少糖の生産、物理化学的性質やきのうせいの解明、用途開発などにおいて、他の地域との競合はなく、また国際的競争においてもきわめて優位な状況にある。 ○ 一部のものを除いて、研究材料とする希少糖そのものが入手できないために、その性状や機能性などほとんど明らかにされていないのが現状である。 ○ 大量生産が可能となった希少糖について、その基本的性質や機能性が明らかになりつつあることは評価でき、今後生産される他の希少糖についても新しい特殊な機能性が発見できる可能性が期待できる。また、健康の保持増進、疾病の予防や回復、生命科学、農業生産、工学等の領域において、新しい用途が開けることは疑いない。新規希少糖は新しい研究素材となるので、無限の可能性を含んでおり、当分の間この分野の研究リーダーとして存在することができる。 ○ これまで注目されなかった希少糖にあえて注目したユニークさは、高く評価できる。また、全種類の希少糖を生産するため、新規酵素を探索しその性質を解析して、製造法を理論的に確立した点も高く評価できる。2種の希少糖生産酵素、D-タガトース 3-エピメラーゼとL-ラムノースイソメラーゼは、国際特許も取得しており、世界的にみてもその生産、研究に優位な立場にある。このテーマに関しては、目標設定も具体的で妥当である。 ○ 当該地域においては、香川大学希少糖研究センター長である何森教授が開発した全希少糖類の微生物由来酵素群による合成 (Izumoring) 法を核として、国際希少糖学会の設立、農学研究科に希少糖科学専攻設立、そして大学発ベンチャー、知的クラスター創成事業に 13 企業が参画している。このように希少糖の研究基盤が確立され世界的にもリーダーシップをとっている。 ○ 希少糖は約 50 種類存在するが、現在、大量生産が可能になっているのは数種類に過ぎない。理論的にはすべてを生産する設計図ができてはいるが、比較的容易に生産できる希少糖と、そうでないものが存在することが考えられる。重点的に生産を検討するものとそうでないものを区別し、ターゲットを絞り込む必要がある。また、すべての希少糖の基本的性質や機能解明が万遍に進むとは考えにくい。仮に、約 50 種類のいずれの希少糖も研究レベルの量が入手できているのであれば、基本的性質の解明や機能性解明の項目を明確にしてその手技・手法をルーチン化の方が効率的と考える。例えば、α-グルコシダーゼ阻害作用、抗酸化作用、急性・亜急性毒性試験などである。さらに、どのような希少糖をターゲットにして順次取り組むかを明確にした方が、このプロジェクトの重点とする方針が理解しやすい。 ○ 約 50 種類の希少糖はすべて単糖である。特定の単糖を単独に分析定量することは、それほど高度な技術は不要である。しかし、これらのうち数種類が混在した食品や複合物質において、それぞれの希少糖を分析定量することはきわめて高度な技術が必要になる。希少糖分析法の具体的な成果がどの程度まで進んでいる、不明である。また、当研究テーマにおける全単糖の知識の構造化と研究テーマ③の用途開発と生理活性のメカニズム解析との棲み分けが明確でないと思われる。

(2) 技術的評価

- 目標になっている、生理活性評価に関してはテーマ③と重複するが、目標に上げられているすべての糖に関しては実施されていない。希少糖間、あるいは既存の糖との生理活性の比較は非常に重要であるが、ほとんどなされていない。これらの達成は、それぞれの糖をある程度の量、製造できることが前提であるが、この点がテーマ②に盛り込まれておらず、テーマ間の整合性に欠く。希少糖分析法の確立に関しては、アロース結合たんぱく質を用いる点はユニークであるが、基礎検討に終わっている。5年の研究であれば実際に測定法の確立まで持って行けるはずである。他の分析法は、ほとんど定法である。
- 全希少糖生産確立については順調に進行しているように見えるが、論文を見る限り、効率的な有用微生物由来酵素の発見が全てなされている訳ではない。
- 当研究テーマにおける「全単糖の知識の構造化」ということが、どの範囲まで包括しようとしているか不明確。それぞれの希少糖の生理活性の解明まで含むのであれば、この研究テーマにその道の専門家を参画させて事業を展開する方が効果的であると思われる。
- 研究テーマ①に、生理作用に関する記述も多く含まれており、研究テーマ③との区別は明確でない。むしろ、重複して成果を述べているように思える。
- 全希少糖類の効率的な大量合成に使用できる酵素、これからもさらに探索が必要な酵素群を一覧できる表を作成し、計画的に探索することが必要である。

②希少糖の大量生産技術の確立—最適なバイオリアクターの構築と未利用資源の活用—

評価項目	コメント
(2) 技術的評価	<ul style="list-style-type: none"> ○ D-プシコース、D-アロース、アリトール、タリトールなど試薬レベルではあるが、商品化して販売に至ったことは評価できる。これらの希少糖の機能性解明や安全性検討のためには、kg 単位の量が必要になる。これらの研究を支えるための量的供給が可能になれば、用途開発が具体化して需要は拡大する。しかしながら、開発した希少糖製品が他の類似品に比べて高価であると、需要の拡大は期待できないので、最適なバイオリアクターの更なる開発など、低コスト生産に取り組む必要がある。特に、食品や農産物生産向上などへの用途開発は低価格であることが必須要件である。 ○ 「秋田スギ」などの未利用資源を原材料にした希少糖生産の試みは、わが国の限定された資源の有効利用の面からも評価できる。さらに、糖質食品素材メーカーで実績のある(株)林原生物化学研究所および松谷化学工業(株)を当糖質バイオクラスター事業に加えているのは妥当であるが、その役割を明確にする必要がある。 ○ 新しい酵素を見だし、固定化酵素を用いたバイオリアクターにより、従来入手できない、あるいは大変高価な一部希少糖が試薬レベルで生産が可能になった点は評価できる。 ○ Izumoring 法を用いた希少糖大量合成計画では、D-プシコースからの non カロリー甘味料として L-タガトース、および抗酸化作用が期待できる D-アロースを大量生産する計画を立てた。出発物質である D-プシコースの大量合成を行い、L-タガトースおよび D-アロースの実験室レベルでの酵素合成に成功している。すでに商品化されている D-タガトースに比べて价格的に優位性を示すべきである。伏見製薬が、純度の高い希少糖 3 種 (D-プシコース、アリトール、D-タリトール) を既存品の数分の一価格での販売に漕ぎ着けたことは、今後、これらの希少糖の有効利用法の開発に繋がると期待される。 ○ 当糖質クラスター事業で提示されている希少糖約 50 種類のうち、D-キシリトール、L-アラビノース、D-タガトース、L-ソルボース、D-ソルボースなどはすでに他の企業によって試薬や食品素材として商品化され、市販されている。これらの商品の価格に比べて、当糖質クラスター事業で生産したものが低価格で供給できなければ将来の発展は期待できない。当研究テーマでは、目的とする希少糖製品の価格を如何に低価格にするかが最大の課題である。最適なバイオリアクターの更なる開発、生産システムの改良、生産規模の拡大などによってどこまで低価格化できるかその可能性を提示する必要がある。本事業が成功するか否かは、如何に低価格で希少糖を提供できるかにかかっているといえる。クラスター事業本部体制を強化して低コスト化に真剣に取り組む必要がある。また、未利用資源の活用などによって希少糖生産価格がどの程度まで下げることができるかをシュミレーションしてみることも必要である。 ○ 機能性食品素材としては、未だ大量調製に関するコストが考慮されておらず、実用化という点ではかなり不十分である。安価な原料をうたっているが、この場合コストはむしろプロセスが問題と思われる。大規模プロジェクトの中心課題として、kg レベルの生産が可能になったのが、多数ある全希少糖のなかでわずか 2 種というのは少なすぎるように思われる。イズモリングに関して「理論的に全単糖の合成計画が完成」とされており、これは実際の合成に成功していないと受け取れる。 ○ 平成 14 年度当初の Izumoring 法を用いた希少糖大量合成計画では、平成 18 年度に伏見製薬が D-プシコースから L-タガトース、L-ガラクトースおよび D-アロースを 100kg スケールで生産する予定であったが、いまだ実験室レベルであり、今後の達成時期が不明である。 ○ 伏見製薬所が希少糖の生産を高松地区で行っているが、コスト削減を考えると実績のある(株)林原生物化学研究所や松谷化学工業(株)で生産させることも検討の余地があるのではないかと。 ○ このテーマで重要なのは、定量性(量と数)であるが、記述にはこの観点が欠落している。重要な成果に、大量生産が「年間を通じて実施」可能としているが、その重要性が理解できない。

③希少糖を用いた薬品・食品等の開発—用途開発と生理活性のメカニズムの解明—

評価項目	コメント
(2) 技術的評価	<ul style="list-style-type: none"> ○ すでに単糖やオリゴ糖、糖アルコールは食品素材として開発され、特定保健食品などのサプリメントに数多く使用されている。また、一部は医薬品の素材として用いられている。このような前例があるため、開発した希少糖の用途として医薬品や食品を考えることは妥当である。しかし、既存の糖質を用いた特定保健用食品や医薬品に比べて、機能性や価格が優勢でなければ後発商品としての意義は少ない。D-ブシコースが血糖上昇抑制効果や動脈硬化予防効果等を持っていることが明らかにされているが、類似した効果を示す D-ソルボース、L-アラビノース、D-タガトースなどと比較しても遜色ないこと、低価格であることなどアピールする必要がある。D-ブシコースをテーブルトップシュガーの特定保健用食品として申請する計画は評価できるが、既存の類似品に比べて特殊な保健の用途であるか、低価格であることなどを明確にすることである。 ○ 植物おけるエリター効果の発見は、今後の希少糖用途の拡大を示唆するもので評価できる。当プロジェクトはいろいろな希少糖を生産し、機能性を探索するので、予想しない用途が無限に拡大することが期待できる。 ○ 希少糖である D-ブシコース と D-アロースに関して、これまで知られていなかった生理作用が多数記載されており、これらの糖を含めて糖質の基礎科学を押し広げた点は大いに評価できる。その中でも、脳や肝臓における虚血保護作用は注目に値する。 ○ 希少糖類の利用価値を求めて広範な生物活性スクリーニングが実施された結果、D-ブシコースや D-アロースの生物活性として、現在までに種々の可能性を見いだしてきている。例えば、D-ブシコースの血糖降下作用、D-アロースの神経細胞保護作用など安全性と実験動物レベルにおける有効性が確認されれば、市場の開拓へと発展する可能性がある。 ○ 生理活性解析項目として 10 項目を挙げているが、各項目でどのようなことを明らかにするか具体性に乏しい。当糖質クラスター事業では約 50 種類の希少糖が入手できるが、共通した機能性を保有していることも考えられる。したがって、機能性解析のための項目を明確にしてその方法をルーチン化すると共に、役割分担を明確にするシステムを構築した方が効率的で、将来的にも意義があると思われる。例えば、抗酸化作用、α-グルコシダーゼ阻害作用、プレバイオティクス効果などでのチェックなどが考えられる。特定の希少糖が特殊な機能性を保有していることは十分考えられるので、それらについては独自の方法を用いて解析する必要がある。 ○ 機能性解析に 10 項目を挙げているが、それらに対応できる研究者を十分確保しているようには思われない。また、機能性解析項目において検討する内容が包括的であるために具体性が見えない。さらに、広い範囲から人材を集めた共同研究体制を構築した方が新しい機能性発見に繋がるのではないかと思われる。

- 生理作用分野の専門家からは、学術論文の精査の結果次のような点が指摘されている。機能性食品、あるいは特定保健用食品として最も実用化に近いと思われるのは、企業が検討を始めており、多くの生理作用が報告されている D-プシコースと思われる。多くが細胞レベルの試験に留まっており、エビデンスを得るにはまだかなりの検討が必要であるが、この中で血糖上昇抑制作用、体脂肪低減作用が in vivo ラット試験で検討されている。実用化を判断する上で、これらの論文を検証することは重要であるため、4 報の学術論文を詳細に確認した。D-プシコースの利用エネルギーが極めて少ないとした論文(H16, No.2 Matsuo et al. Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 2002)は信頼できる。一方、体脂肪低減、肝臓脂肪合成酵素低下作用に関しては、この根拠になっている論文(同論文の引用 11, Asia Pacific J Clin Nutr, IF なし)では、摂取エネルギーをそろえておらず、これらは根拠がない。2 報目(H16, No.9 Matsuo & Izumori, Journal of Oleo Science, 2004)では、D-プシコースに血糖低下作用は無いという結果である。3 報目(H18, No.6 Matsuo & Izumori, Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 2006)では、インスリンに関するパラメータの日内変動を追っており、D-プシコース摂取による有意な日内血糖値の低下とインスリン濃度の上昇を示している。これは肝臓グリコーゲン量の増加で裏付けられており、信頼性の高いデータである。4 報目の和文誌(松尾、日本栄養・食糧学会誌、2006)では、麦芽糖とショ糖負荷時の血糖上昇が D-プシコースによりやや低下しており、これらの消化酵素阻害作用が D-プシコースにあるとしている。しかし、論文においては同様の作用がある L-アラビノースや D-タガトースなどとの比較がなされておらず、その優位性は不明である。安全性をみた報告(H14, No.6 Matsuo et al. Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 2002)では、14 g/kg 体重、20%D-プシコース飼料摂取ラットが、数例死亡しており、幼児などではこのレベルを誤って摂取することも考えられるため、安全性について十分な検証をする必要がある。
- D-プシコースには確かに血糖上昇抑制作用があるが、強いものではなく、他の同様の作用をもつ糖類との差別化は難しいと判断される。体内にかなりの割合で吸収されると思われるが、その割合など重要な情報が得られていない。上記指摘した、大量摂取による危険性ととともに、D-プシコースの実用化を目指す場合には、早急に解決すべき問題と考える。
- PubMed による学術論文検索の結果、新たに 2 報の英語論文が公表されている。一報は、ラットを使った D-allose による腎臓の虚血再還流による傷害軽減作用に関するもので、対象の糖質がおかれていない上、用量が 1 ポイントのみで実験デザインに不備が見られる。他の一報は、D-psicose による動脈硬化予防作用を示唆する興味ある結果ながら、細胞の試験であり、入手できる資料からは、希少糖の生理作用に関して、依然明確に評価できるエビデンスが不足しているようである。
- 本プロジェクトが発足した平成 14 年度当初から、希少糖類の利用価値を求めて広範な生物活性スクリーニングが実施されている。in vitro レベル(試験管及び培養細胞レベル、以下同じ)では多くの可能性が見いだされ、D-プシコースの血糖上昇抑制作用に関してはラットにおける血糖降下作用と血中インスリンレベルの増加が報告されている(Matsuo and Izumori 2006)。D-プシコースの血糖上昇抑制作用の一部は α -グルコシダーゼ阻害作用に起因すると考えられることから、既存の α -グルコシダーゼ阻害薬であるアカルボースを含めて是非試験を実施されたい。また、D-アロースにおかれても同様である。すなわち、希少糖の in vitro における網羅的な活性評価から、実験動物レベルでの活性評価に移行する時に必ず競合する食品、試薬、医薬品を対象として実施すべきである。
- 各種糖質の機能性を研究している他の大学・研究機関および企業の研究者を積極的に参画させ、共同研究をさらに展開することによって、学術成果が挙げられ、事業化の促進にもつながる。