

経済産業省 安全保障貿易管理政策課 技術調査室 御中

令和3年度重要技術管理体制強化事業
バイオテクノロジー分野に係る重要技術・新興技術等の動向調査
調査報告書

調査対象技術の概要

I. 核酸合成装置

II. ペプチド合成装置

III. バイオ3Dプリンター

(付録)用語集

調査対象技術の概要

- 本調査の対象とするのは、バイオテクノロジー（特に合成生物学分野）の中でも比較的近い将来に実用化や普及が見込まれる「核酸合成装置」「ペプチド合成装置」「3Dバイオプリンター」の3技術。
- これらの技術は用途次第では安全保障上のリスクが想定されるほか、基盤的な技術として様々な産業への応用が期待されていることから経済安全保障の面でも十分な技術競争力を持っておく必要があり、適切な輸出管理が重要である。

技術成熟度

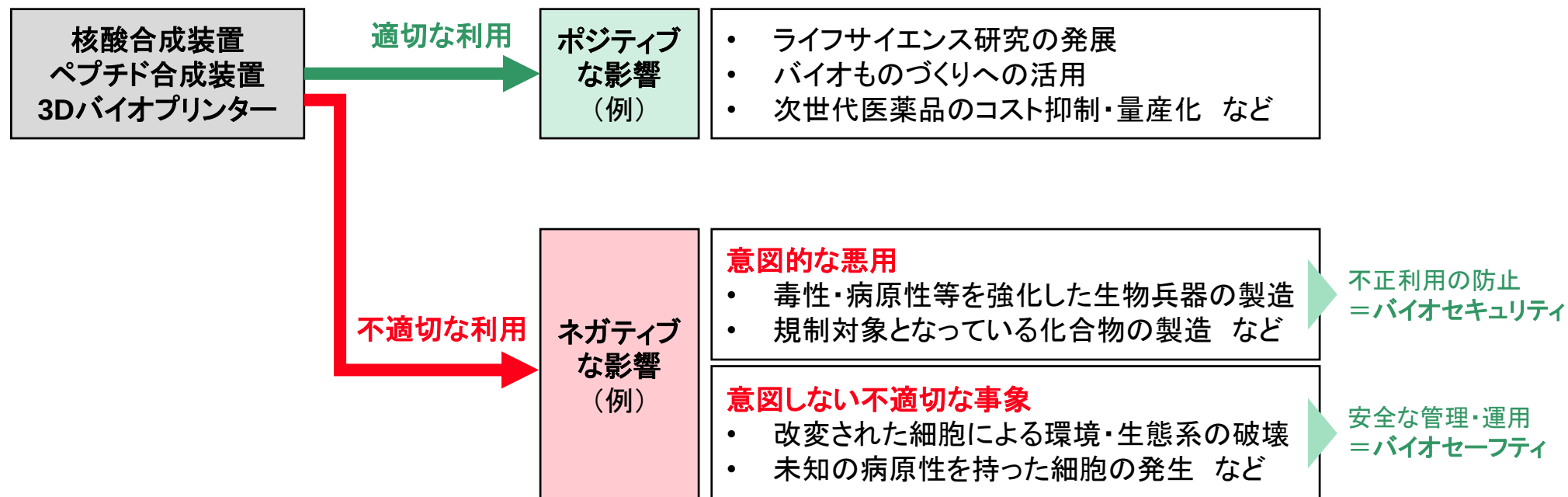
実用化済み

開発中

	細胞機能の部分的な再現・改変	細胞機能の大規模な設計・再現・改変	組織（＝細胞の集合体）の設計・再現	臓器（＝組織の集合体）の設計・再現
手法・技術の例	遺伝子組み換え ゲノム編集	核酸合成装置 ペプチド合成装置	3Dバイオプリンター	（未来の3Dバイオプリンター？）
医療への応用例 （レッドバイオ）	- 医薬品の製造 - 遺伝子治療 - ゲノム創薬	- 核酸医薬 - ペプチド医薬	- 再生医療等製品（移植用組織片など） - 非臨床/臨床試験の代替	- 再生医療等製品（移植用臓器など） - 非臨床/臨床試験の代替
農業への応用例 （グリーンバイオ）	品種改良	←の効率向上	培養肉（？）	培養肉（？）
工業への応用例 （ホワイトバイオ）	物質生産（燃料・プラスチックなど）	←の効率向上 - 分子ロボット（？）	動物実験の代替（化学物質の毒性評価など）	動物実験の代替（化学物質の毒性評価など）
その他の応用例		データ保存（DNAストレージ）	本調査の対象	

調査対象技術の及ぼす影響

- 「核酸合成装置」は人工ゲノムや人工細胞の作製に係る技術であり、幅広い活用が想定される。汎用的な技術として普及した際には、技術や製品が医療や経済発展等にポジティブな影響を与えうる一方、バイオテロや環境破壊などのネガティブな影響を及ぼす可能性も想定される。
- 「ペプチド合成装置」「3Dバイオフィンター」は直接細胞の機能を改変する技術ではないが、医薬品・再生医療等製品の製造をはじめとした産業応用が想定される。経済安全保障に影響を及ぼし得る技術として、本調査対象に含めている。



調査対象技術の概要

I. 核酸合成装置

II. ペプチド合成装置

III. バイオ3Dプリンター

(付録)用語集

目次

I. 核酸合成装置

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

当該技術概要 — 核酸とタンパク質の関係

- 核酸はDNA (Deoxyribonucleic Acid; デオキシリボ核酸) とRNA (Ribonucleic Acid; リボ核酸) の総称であり、生物の持つ遺伝情報を保持・制御している分子である。
- DNAは「生命の設計図」とも言われており、DNAを操作することで、生物に任意の機能を持たせることもできる(=遺伝子組み換え生物)。一方で、生物が実際に機能を発揮する際に用いられるのは、「生命の設計図」そのものではなく、設計図をもとに作られる「部品」にあたるタンパク質である。
- 上記のとおり、DNA(をはじめとする核酸)とタンパク質は生体内における役割が大きく異なる。しかし特定の分子が鎖状に連なった分子構造をしている点は共通していることから、人工的に合成する際には類似の手法が用いられており、核酸合成装置とペプチド*合成装置も構造が似通っている。

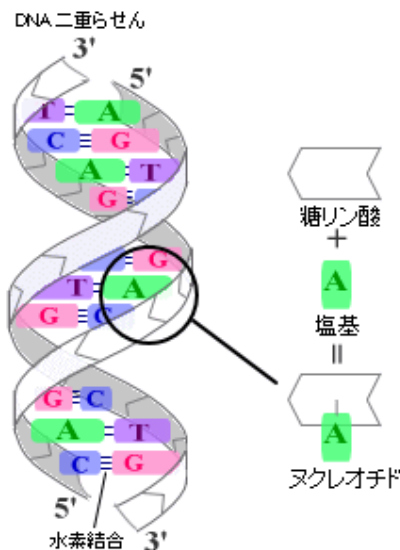
DNAとタンパク質



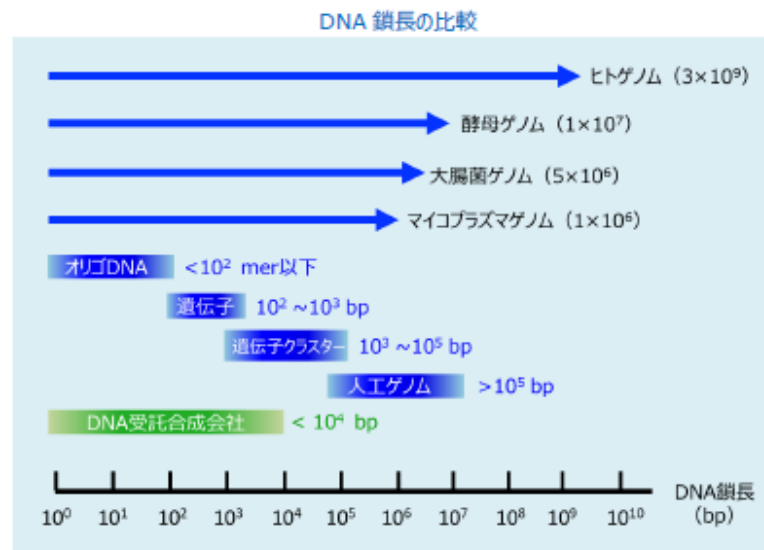
当該技術概要 — 核酸のしくみ

- 先述の通り、DNAには生物の持つ遺伝情報、すなわちタンパク質を構成するアミノ酸の種類や順番を決める情報(=ゲノム)が保持されている。分子構造を見ると、DNAは糖リン酸と塩基から成るヌクレオチドが対になって鎖状に繋がった二重らせん構造をしており、この塩基の配列がアミノ酸の配列を決定している。
- DNAからタンパク質が合成される過程で用いられるRNAも、DNAと同様にヌクレオチドが鎖状に繋がった構造をしているが、糖の分子構造が一部異なるほか、二重らせん構造を持たない一本鎖の分子である。
- DNAとRNA、すなわち核酸は生物の遺伝情報に関わる重要な分子であり、研究においても様々な場面で活用される。そこで、目的の配列を持った核酸を合成するために用いられるのが核酸合成装置である。
- 昨今ではオリゴDNA等の短鎖の核酸に関してはより短時間に大量の目的分子を合成することができるようになっており、その技術を用いた受託合成サービスも広がっている。またこれら短鎖の核酸どうしを段階的に繋ぎ合わせるための技術も開発が進んでおり、近年ではこれまで難しかった長鎖の核酸(10^5 bp~)の合成も可能になりつつある。

DNAの二重らせん構造

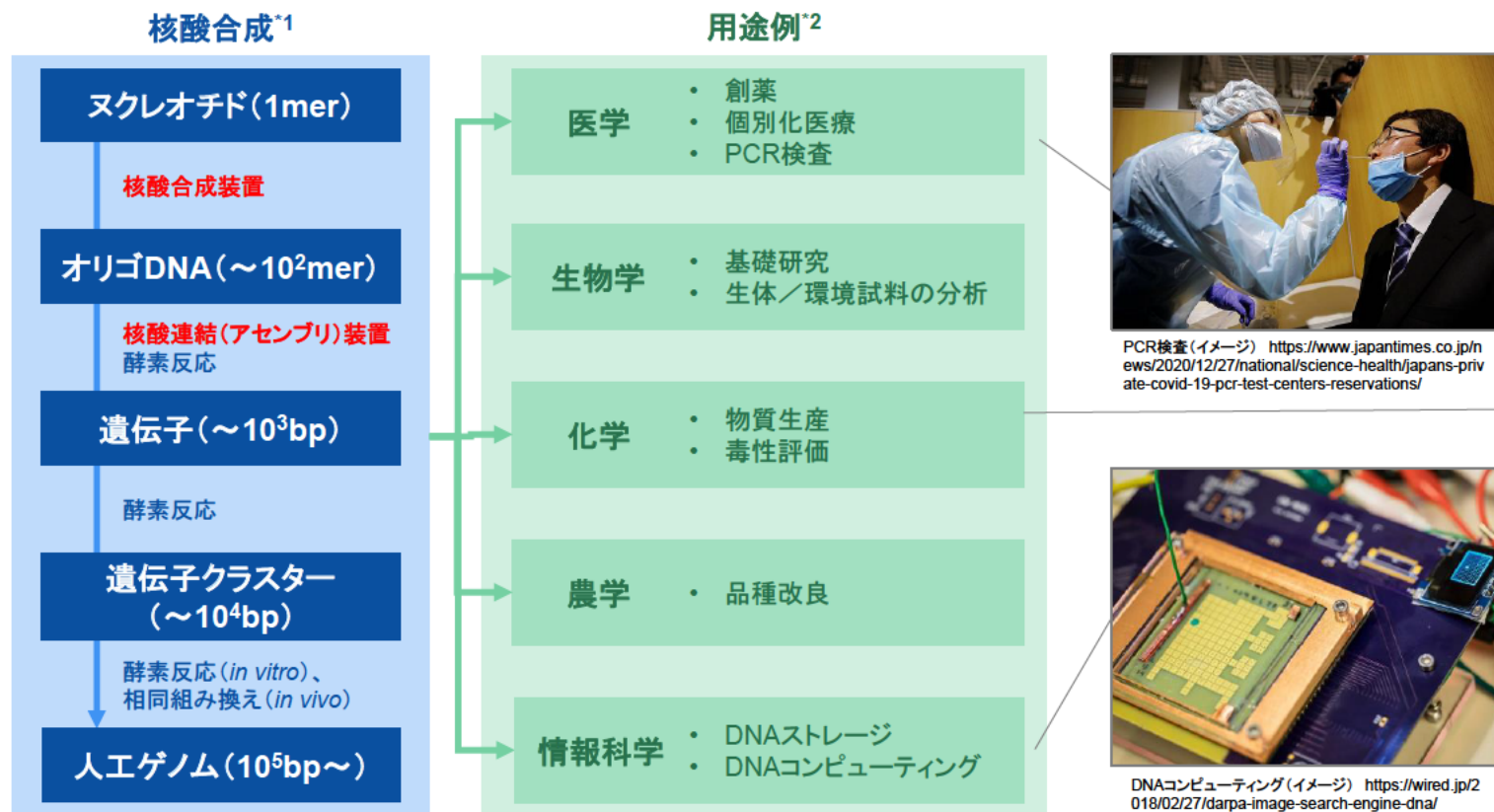


DNA鎖長の比較



応用領域

- 核酸合成装置は医学・生物学・化学・農学・情報科学やその融合領域など、様々な領域で活用可能性がある。
- 特に遺伝子組み換え生物の物質生産への利用は幅広い産業への波及効果が期待されており、バイオ燃料・バイオプラスチック・機能性材料などの生産に向けて、世界的に研究開発が進められている。
- また医薬品への活用についても研究が盛んにおこなわれており、核酸そのものを投与する核酸医薬に加えて、遺伝子操作を加えた細胞を疾病治療に用いる再生医療等製品・細胞治療・遺伝子治療なども実用化されつつある。



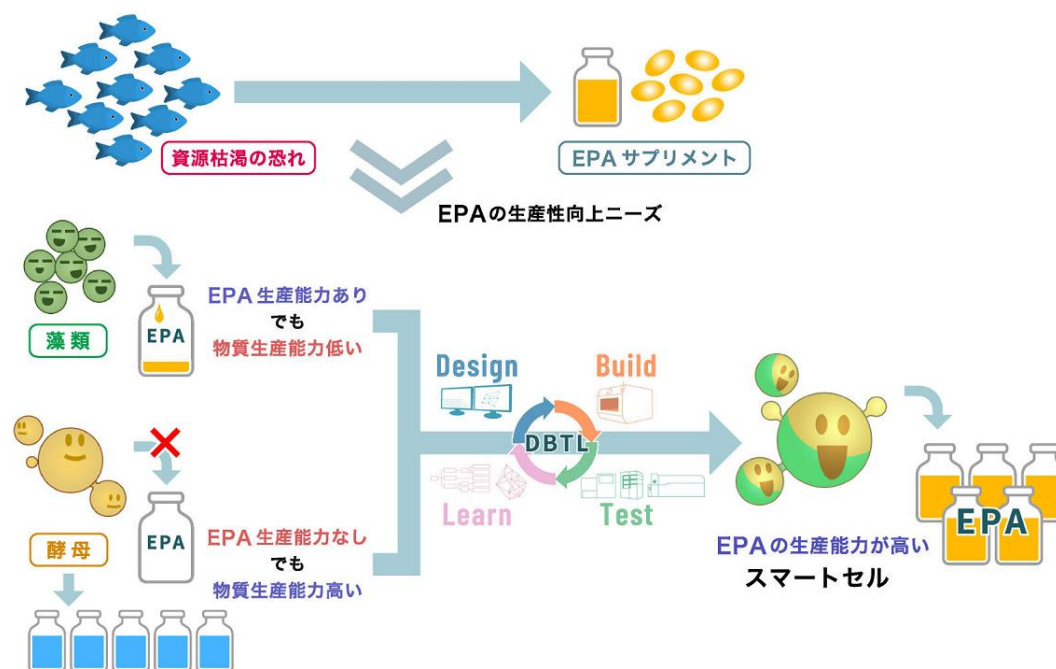
^{*1} 核酸合成は基本的にオリゴDNAの合成を出発点とし、それらを段階的に連結させることで鎖長を伸ばしていく手法を用いる。目的の核酸の大きさや、配列上の特徴等に応じて適した手法は異なるが、現状の核酸合成装置で自動的に合成できるのは $n \times 10^2 \sim 10^3$ bp程の核酸である。

^{*2} 用途によって、用いる核酸の大きさは異なる。

応用領域

- 下記は核酸合成技術を物質生産に用いる場合の応用事例。
- EPA(「血液をサラサラにする」効果のある物質)は現在イワシ・サバ等の魚から抽出しているが、天然資源を消費しない方法での生産が求められている。一方、魚以外でEPAを作る能力がある藻類は生産能力が低く、そのままでは製造効率が悪い。そこで物質生産能力の高い酵母に藻類の持つEPA生産遺伝子を組み込むことで、効率的にEPAの製造ができるようになる。
- 細胞の機能を設計(Design)、構築(Build)、評価(Test)、学習(Learn)するDBTLサイクルのうち、「構築」を担うのが核酸合成装置。

物質生産への応用

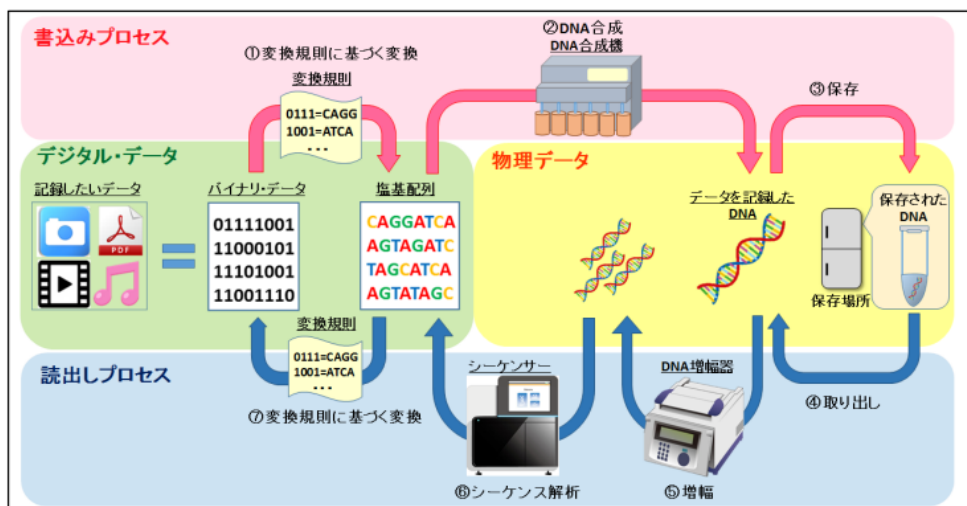


応用領域

- 下記は核酸合成技術をデータストレージに用いる場合の応用事例。
- 現在、種々のデジタルデータは基本的にバイナリデータ(0/1)として記録されているが、同様のデータ記録をDNAの塩基配列(A/T/C/G*)を使って行う技術がDNAストレージ。DNAは生物の遺伝情報の記録を担うため非常に安定な分子であり、一般的な実験室用の冷凍庫を使って低コストで長期保存が可能である。また体積あたりに記録できる情報量も多い。
- このようなDNAストレージ技術において、目的の配列を持ったDNAを生成する「書き込み装置」として用いられるのが核酸合成装置。

DNAにデータを記録する際の手順

図表 1. DNA を用いたデータ記録の概要 (イメージ)



備考: シーケンサーと DNA 増幅器のイメージは DBCLS TogoTV によるものを使用 (© 2016 DBCLS TogoTV)。

既存の記録媒体とDNAの比較

STORAGE LIMITS

Estimates based on bacterial genetics suggest that digital DNA could one day rival or exceed today's storage technology.

	Hard disk	Flash memory	Bacterial DNA
Read-write speed (μs per bit)	~3,000–5,000	~100	<100
Data retention (years)	>10	>10	>100
Power usage (watts per gigabyte)	~0.04	~0.01–0.04	<10 ⁻¹⁰
Data density (bits per cm ³)	~10 ¹³	~10 ¹⁶	~10 ¹⁹

WEIGHT OF DNA NEEDED TO STORE WORLD'S DATA



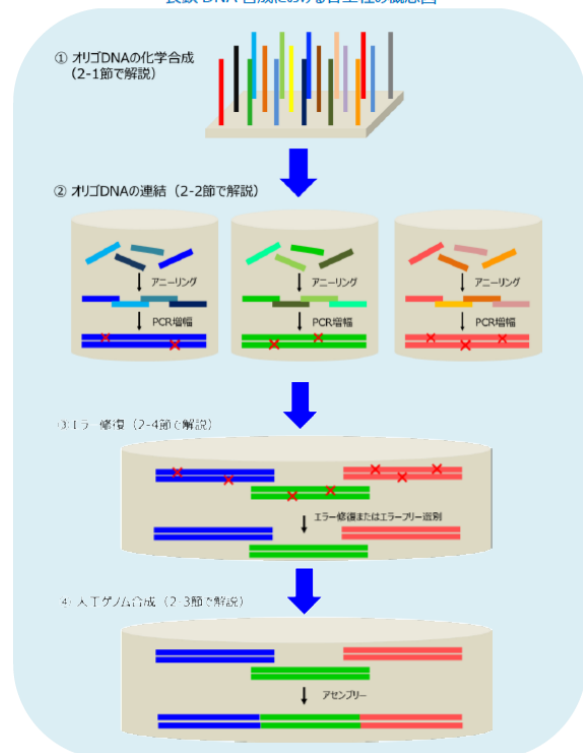
~1 kg

* GとCの含量が多い配列や、同じ塩基が連続する配列はエラーが起きやすくなる。そのため、実際には4つの塩基全てを均等に使うわけではない。

原理・方式・種類(概要)

- 核酸合成は基本的にオリゴDNAの合成を出発点とし、それらを段階的に連結させることで鎖長を伸ばしていく手法を用いる。各工程ごとに複数の方式が開発されており、目的の核酸の大きさや、配列上の特徴等に応じて選択される。
- 現在市販されている核酸合成装置は主に初期段階であるオリゴDNAの新規合成を担っており、安定的に自動合成できる鎖長は $n \times 10 \sim 10^2$ bp程度である。これ以降の工程(核酸どうしの連結)は技術者によるマニュアル操作か、自動化する場合一般的なラボ用ロボットが用いられている。 $n \times 10^4$ bp程度までは受託サービスとして合成を担う企業もあるが、更に長いゲノムレベルの合成はまだ研究段階にある。

長鎖 DNA 合成における各工程の概念図



長鎖DNAの合成ステップ

オリゴDNAの合成 ($\sim 10^2$ mer)

- 化学合成法: ホスホロアミダイト法 (カラム／マイクロアレイ)
- 酵素法 など

遺伝子の合成 ($\sim 10^3$ bp)

- PCA法 など

エラー修復

- 酵素法
- 次世代シーケンサー法 など

遺伝子クラスターの合成 ($\sim 10^4$ bp)

- Gibson Assembly法
- Golden Gate法
- LCR法
- 酵母集積法 など

ゲノム合成 (10^5 bp $\sim$)

自動化度合い

高

専用の装置(=核酸合成装置)が市販されている

中

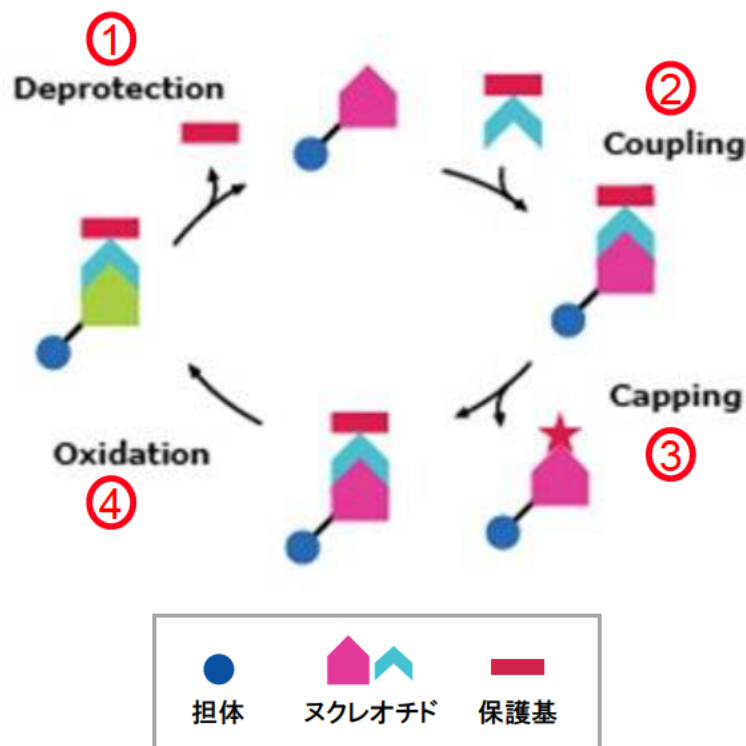
一般的なラボ用ロボットを用いた自動化が可能
核酸合成に特化した装置は発展途上

低

鎖長が長いほど繊細な取り扱いが必要
自動化の難度は高い

原理・方式・種類(概要)

- 核酸合成装置においては、ペプチド合成と同様、核酸の保護・脱保護を繰り返して1分子ずつ結合していくことで鎖長を伸ばす方法が取られる。原理の概要を以下に示し、より詳細な説明は「B) 技術俯瞰図」に述べる。
- 核酸合成においては始点となる核酸を担体に固定しておく固相合成法(ホスホロアミダイト法)が主流である。担体としてはカラム型のものが主に用いられており、昨今はマイクロアレイを用いる方法も一部で活用されている。
- 高価かつ有害なホスホロアミダイトを用いない全く新しい方法として酵素法も開発が進められており、2021年に同手法では初となる装置の販売が始まった。



① 脱保護

核酸合成で用いるヌクレオチドは意図しない反応が起きないように反応基が保護されているため、この保護基を外す。

② カップリング

次のヌクレオチドを添加し、結合させる。ここで用いるヌクレオチドとして、既に保護基がついているものが市販されている。
なお「ホスホロアミダイト」や「酵素」はこの工程で用いる化合物の名称。

③ キャッピング

②で目的のヌクレオチドと結合し損ねた分子が残っていると、次のサイクルで目的外の塩基が反応して、1塩基だけ欠損した核酸ができてしまう。
そのためキャッピング剤を使って反応点を不活性化させ、これ以降の反応が起きないようにする。

④ 酸化

②でできた結合(亜リン酸エステル結合)は不安定なため、酸化させて安定なリン酸エステルに変える。

切り出し

目的の鎖長になるまで①～④を繰り返したら、保護基を取り除いて担体から切り出し、最終的な核酸を回収する。その後、精製や生成物の評価等を行う。

原理・方式・種類(概要)

- 現在核酸合成装置として市販されているものは、担体としてカラムを用いるものが主流である。他の手法は主に受託製造サービスにおいて活用されている。
- 手法によって特徴や適した用途が異なるため、今後は一律に装置の製造販売ビジネスに発展するのではなく、用途ごとに異なるサプライチェーンが構築される可能性がある。

手法	技術成熟度	スループット	環境負荷	設備コスト	消耗品コスト	合成できる鎖長	主な用途	主なプレイヤー	主なビジネス
ホスホロアミダイト法(カラム担体)	◎	○	△	○	△	約20～30mer	PCR用プライマー等	- ラボ機器メーカー(小～中規模) - サービスビューロ	- 装置の製造販売 - 受託合成サービス
						～約200mer	長鎖DNA合成 等		
ホスホロアミダイト法(マイクロアレイ担体)	○	◎	△	△	○	～約200mer	アッセイ用ライブラリ、長鎖DNA合成 等	- ラボ機器メーカー(グローバル規模) - サービスビューロ	受託合成サービス
酵素法	△	○	◎	?	◎	～約200mer	長鎖DNA合成 等	サービスビューロ	- 受託合成サービス - 装置の製造販売(一部企業)

製品例 — 核酸合成装置(Nucleic Acid Synthesizer)

➤ 以下にオリゴDNAの新規合成を担う装置の製品例を示す。いずれも合成できる断片は数十～数百bp。

Dr. Oligo 768XLc

Biolytic Lab Performance社(米)



M-96-LD 長鎖DNA合成用核酸合成機

日本テクノサービス社(日)



SYNTAX System

DNA Script社(フランス)



- ハイスループット性を特長とする同社の最新機(2020年発売)。研究開発だけでなく、生産用途にも使えるとしている。
- 384プレート2枚をセットできるため、1ランで最大768ウェル分のオリゴDNAを合成できる。
- 768ウェルの場合、ランタイムは約3時間(約9分／サイクル、20mer)。

- NEDOプロジェクトで日本テクノサービス社と神戸大学が共同で開発した装置(2018年発表)。
- 200merのDNA96本を20時間で合成できる(約6分／サイクル?)。これは従来品の半分に相当する。
- また合成コストも従来の1/10に削減されている。

- 酵素法を用いた装置(2021年発売)。酵素法でのデスクトップ装置が市販されるのは、本製品が世界で初めて。
- 60merのDNA96本を13時間で合成できる(約13分／サイクル)。
- 制御用のソフトウェアが付帯するほか、60サイクル分の試薬類を全てセットにした消耗品キットを販売している。

(出典) "Dr. Oligo 768XLc" (Biolytic Lab Performance) <https://www.biolytic.com/t-dna-rna-oligo-synthesizer-768xlc.aspx>

「化学合成 DNA を高速で安価に生産可能な核酸合成機を開発」(日本テクノサービス)

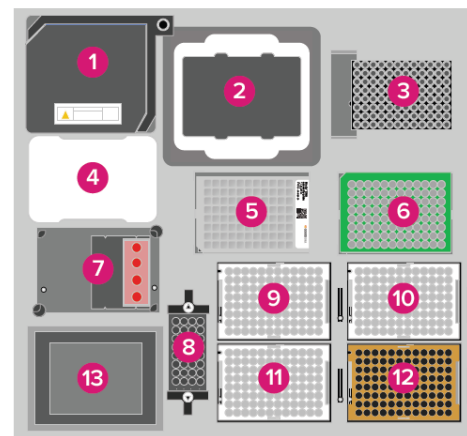
<https://www.ntsbio.com/library/5785fcc351fc3cd15dbb1211/5bbbf13a01f909903bf46e15.pdf>

"SYNTAX System" (DNA Script) <https://www.dnascript.com/products/>

製品例 ー 核酸連結装置(Nucleic Acid Assemblers)

- 以下にオリゴDNAどうしの連結を担う装置の製品例として、Codex DNA社のBioXp 3250(2020年発売)を示す。核酸の連結を自動化することを目的とした市販の装置は、確認できている限りでは本製品のみ。

BioXp 3250 Codex DNA社(米)



- | | |
|-------------------------|-----------------|
| 1. Thermocycler lid | 8. Strip holder |
| 2. Thermocycler | 9. Tip tray 1 |
| 3. Purification station | 10. Tip tray 2 |
| 4. Thermal cover | 11. Tip tray 3 |
| 5. Chiller 1 | 12. Tip tray 4 |
| 6. Chiller 2 | 13. Tip waste |
| 7. Ethanol reservoir | |

Figure 3. Deck map

- BioXp 3250ではヌクレオチドからオリゴDNAを合成する工程は行わない。専用のポータルサイトからユーザーが目的の配列を入力すると、Codex DNA社が必要なオリゴDNA断片一式を合成し、装置に読み込ませるプロトコルや必要な試薬類と併せたキットとして納入する仕組み。
- Codex DNA社から提供されるDNA断片は各数十bp程度だが、ユーザーがこれを装置上で連結することで、最大7.2kbのDNA*を得ることができる。
- なお連結にはGibson Assembly法を用いており、同社のCTOはこの手法の発明者であるDG Gibson氏が務める。旧親会社は細菌の全ゲノム合成で著名なJC Venter氏によるSynthetic Genomics社。

開発の方向性

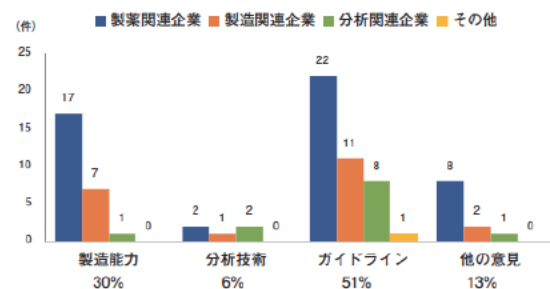
- 「応用領域」に示したように、核酸の活用は幅広い分野で進んでおり、従来より長い鎖長の核酸を用いるケース（例：物質生産、DNAストレージ等）も増えている。実用化のためには現在よりも短期間でかつ安価に目的の核酸が手に入る必要があり、オリゴDNA合成のハイスループット化とコスト削減が求められている。
- 長鎖DNAを目的とする場合は、オリゴDNAの効率的な製造のほか、断片どうしを連結する工程の効率化も必要である。このためには作業の自動化によって人的コストを削減するほか、生じたエラーを検知・修復し、目的とする配列の収率を上げるアプローチも重要になる。
- また天然に存在しないヌクレオチドを使った特殊な核酸の合成技術も開発されており、これは核酸医薬やDNAストレージ等の用途において活用が期待されている。

開発の方向性	アプローチの例	開発された技術の例
ハイスループット化	並列化によるスケールアップ（特にカラム方式）	• OligoMaker（デンマーク）： 384プレート4枚＝1536種類のオリゴDNAを一度に合成できる装置 “OligoMaker 1536” を発売
	高集積化（特にマイクロアレイ方式）	• Evonetix（英）： シリコン基板を利用したDNA合成技術の開発 • Affimetrix（米）（現Thermo Fisher）： 半導体製造技術を活用した高集積マイクロアレイの販売
コスト削減	酵素法の活用	• DNA Script（仏）： 酵素法を用いた核酸合成装置の販売
長鎖DNA合成の効率化	高度な自動化	• Codex DNA（米）： アセンブリを自動化する装置 “BioXP 3520” を販売 • Boston Univ.（米）、Imperial College London（英）、神戸大学（日）、中国科学院（中）等： DBTLサイクルを自動化するバイオフィアウンドリーの構築
	エラー修復効率の向上	• ゲノム編集ツールCRISPR/Cas システム
特殊な核酸の合成	人工塩基の活用	• ATGCに加えて4つの人工塩基を含むDNA “Hachimoji DNA”
	人工糖骨格の活用	• 糖鎖にデオキシリボース・リボース以外の糖を使う「ゼノ核酸（XNA）」

開発の方向性

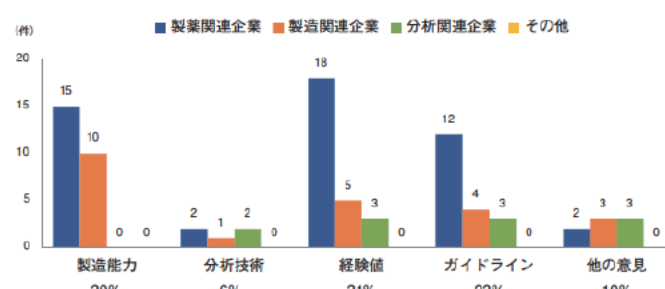
(参考) 核酸医薬の製造における課題

- 核酸合成装置が最終製品の製造に用いられる例として、核酸医薬が挙げられる。
- 核酸医薬の製造に関わる企業に対してアンケートを行った先行調査によると、国際的にはコスト高、国内では原料・装置の海外依存が主に課題視されている模様。
- 技術面で注目されているのは、固相合成(ホスホロアミダイト法)以外の合成法であり、新たな手法によるスケールアップ・コストダウンが求められていることが推測される。



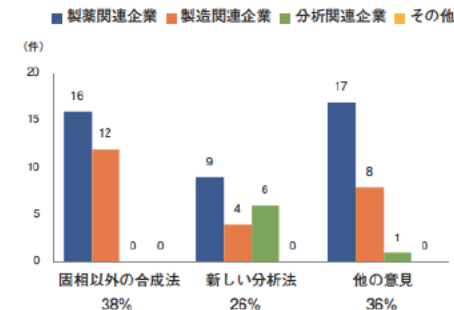
製造能力: コストが高い、生産能力が低い、C(D)MOが限定される
 分析技術: 不純物(副生成物)の分離や確認が困難
 ガイドライン: 品質管理の標準方法・ガイドラインがない

図1 国際的な課題は何か(回答83件)



製造能力: 原料や合成機が海外に依存、C(D)MOが限定される
 分析技術: 不純物の分離や確認が困難、分析機器が海外に依存
 経験値: 実サンプルでの製造・分離精製・分析の経験値
 ガイドライン: 品質管理のガイドラインがない

図2 国内の課題は何か(回答83件)



固相以外の合成法: 液相合成、フロー合成、ブロックマー合成、バイオ合成
 新しい分析方法: 2DLC、DHPLC、IM、HILIC、SFC、配列・修飾解析ソフトウェア
 他の意見: キラル制御ホスホロアミダイト法、長鎖RNA合成、コンジュゲーション化などのDDS、国産合成機開発、オフターゲット評価と制御

図4 今後注目すべき技術は何か(回答73件)

(出典)「核酸医薬の原料供給・製造・品質担保に関する課題の抽出とその解決に向けた提言」

<http://nats.kenkyuukai.jp/images/sys/information/20200529121535-AAD04504B9330B325E1B51519B6022095A1BFD12CC7CE4C200C40D4DB3013DD8.pdf>

周辺技術

- 核酸合成装置の周辺技術としては、主に核酸合成工程の前後に関わる技術が想定される。また工程全体の自動化に関わるロボティクス・センシング関連技術や、応用領域における技術等も周辺技術として挙げられる。より詳細な説明は「B) 技術俯瞰図」に述べる。

分析・評価

シーケンシング

周辺技術の例① ゲノムシーケンシング技術

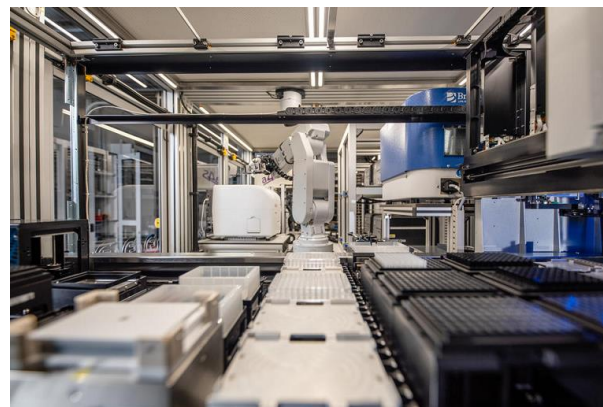


- ゲノム配列を解読するための技術。これを行う装置をゲノムシーケンサーと呼ぶ。
- 核酸合成においては合成した核酸が目的の配列通りになっていることの確認や、実際の合成に至る以前、どのような核酸が必要かを研究するためのデータ収集でも用いられる。
- 合成生物学には実際の核酸を用いた実験(「ウェット」)とゲノムの配列データを用いたコンピュータ上での解析(「ドライ」)の両面がある。これらを往復するためには、配列データから核酸を得る核酸合成装置と、核酸の配列データを解読するシーケンサーの両方が必要になる。

自動化

ロボティクス

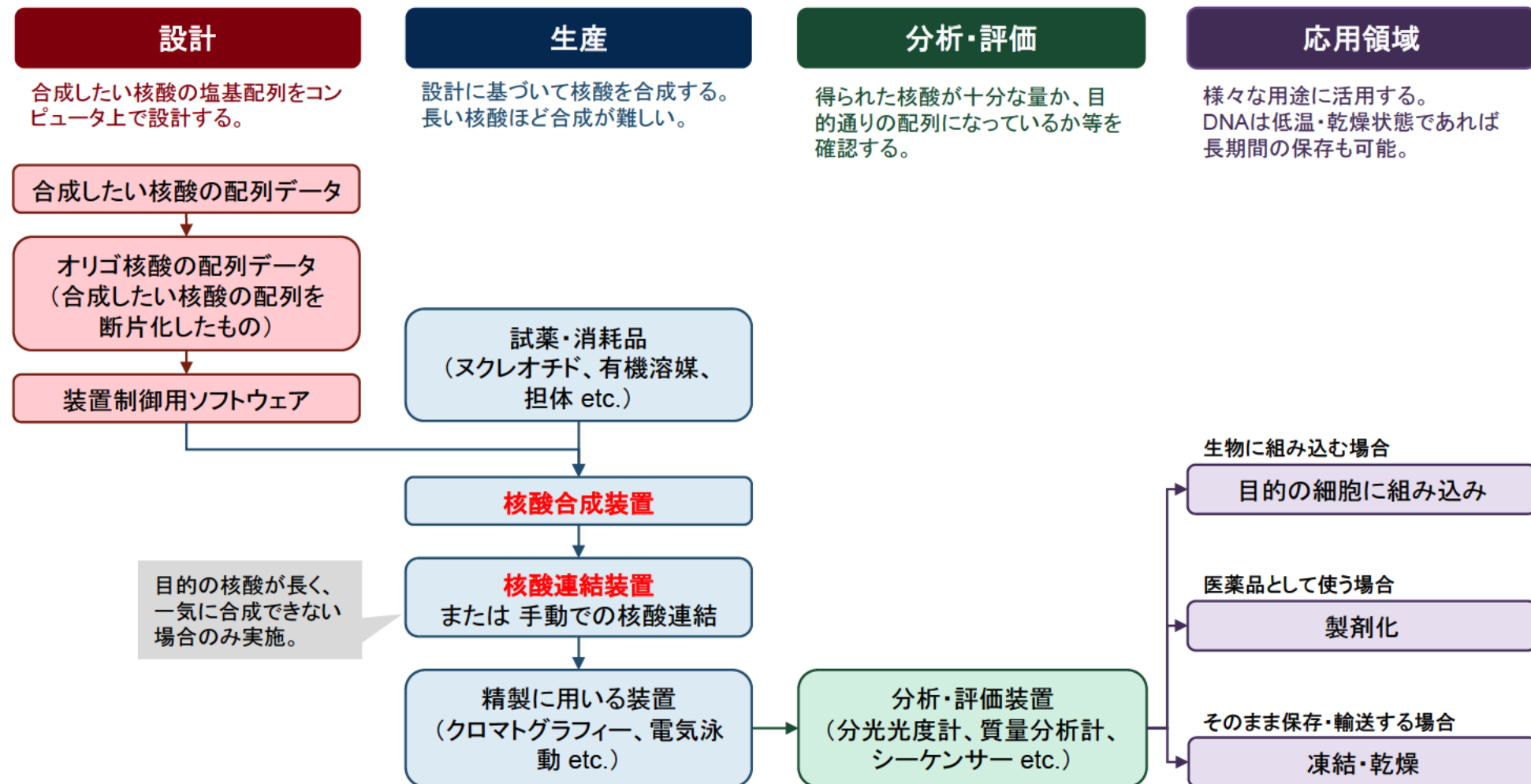
周辺技術の例② ラボオートメーション技術



- ロボット等を使って実験手順を自動化する技術。液体の分注や培地の交換などの繰り返し作業を自動化するための装置が市販されているほか、一部のラボではこれらの装置をロボットアーム等で繋ぐことで複数の工程を全自動で行えるようにしている。
- ラボオートメーションの導入には相応のコストや知見が必要になる反面、研究者の作業負担軽減や再現性の向上などの観点でメリットがある。核酸合成においても、合成したオリゴDNAの連結等に自動分注装置が用いられているほか、DBTLサイクルを自動化する施設「バイオフィアウンドリー」が世界各所で立ち上がりつつある。

周辺技術

➤ 核酸合成の全体フローを示す。各工程で使用する周辺技術については「B) 技術俯瞰図」も参照。



目次

I. 核酸合成装置

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

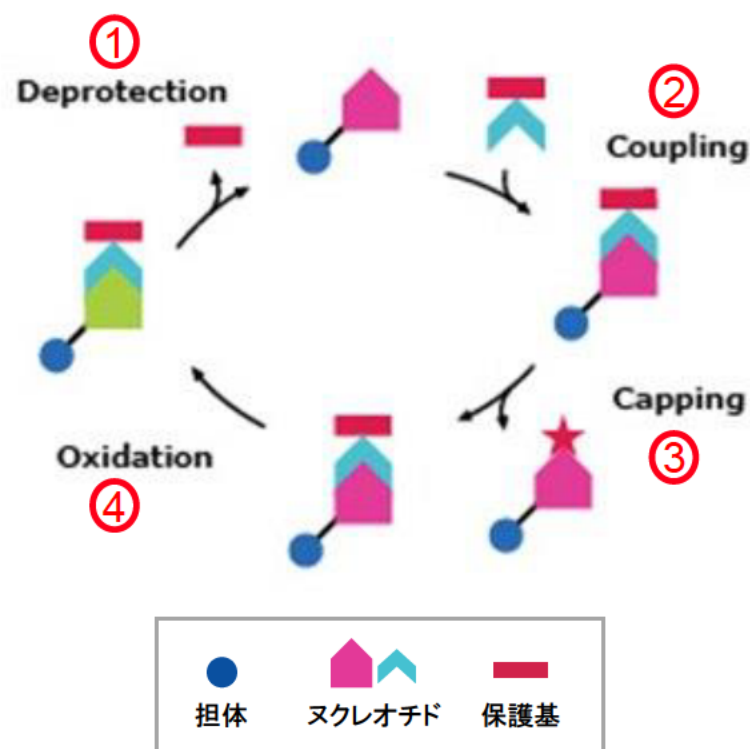
- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

原理・方式・種類(詳細) — ホスホロアミダイト法:カラム担体

- 短鎖の核酸を化学的に(非細胞系で)合成する場合、ホスホロアミダイト法・酵素法のいずれの場合でも、工程の全体的な流れは共通である。市販の装置として最も一般的なのはカラム型の担体を用いた手法。
- アセンブリまで行う場合は、この後にベクターへの組み込みの工程が発生する。



① 脱保護

核酸合成で用いるヌクレオチドは意図しない反応が起きないように反応基が保護されているため、この保護基を外す。

② カップリング

次のヌクレオチドを添加し、結合させる。ここで用いるヌクレオチドとして、既に保護基がついているものが市販されている。

なお「ホスホロアミダイト」や「酵素」はこの工程で用いる化合物の名称。

③ キャッピング

②で目的のヌクレオチドと結合し損ねた分子が残っていると、次のサイクルで目的外の塩基が反応して、1塩基だけ欠損した核酸ができてしまう。そのためキャッピング剤を使って反応点を不活性化させ、これ以降の反応が起きないようにする。

④ 酸化

②でできた結合(亜リン酸エステル結合)は不安定なため、酸化させて安定なリン酸エステルに変える。

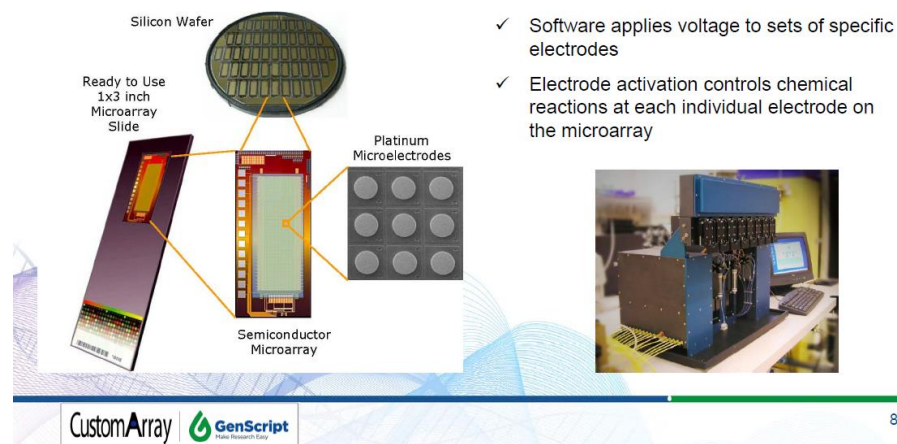
切り出し

目的の鎖長になるまで①～④を繰り返したら、保護基を取り除いて担体から切り出し、最終的な核酸を回収する。その後、精製や生成物の評価等を行う。

原理・方式・種類(詳細) — ホスホロアミダイト法: マイクロアレイ

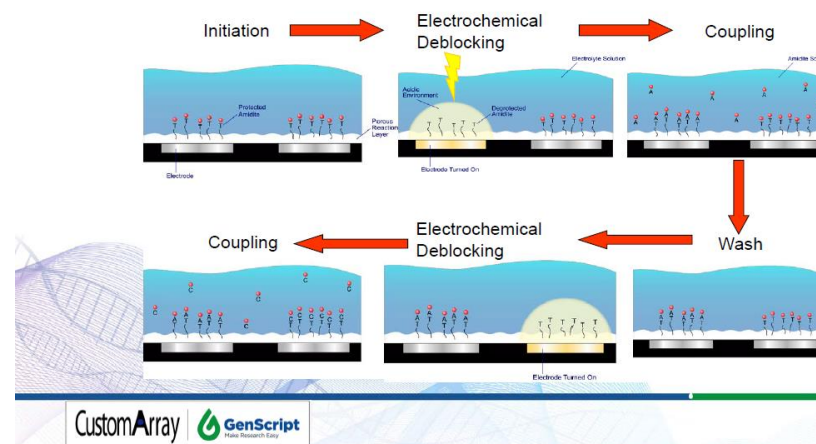
- 担体としてマイクロアレイを用いる場合、塩基の伸長に酵素を用いる場合(酵素法)等で手法ごとに異なる点はあるものの、核酸を担体に固定し1塩基ずつ伸長を繰り返す点は共通している。
- 基本的な流れはカラムを用いる場合と同じだが、カラムごとに合成する核酸を分けるのではなく、マイクロアレイ上に固定した核酸を選択的に反応させる方法を取る。
- 反応を制御する手法は各社ごとに異なり、インクジェットの場合はカラムの場合と同様の手法が用いられるほか、一部企業では電気化学・光などを「1. 脱保護」の刺激として用いる方法が用いられている。
- 以下では電気化学的な手法を用いた例を示している。

Electrochemical oligo synthesis using CMOS technology



8

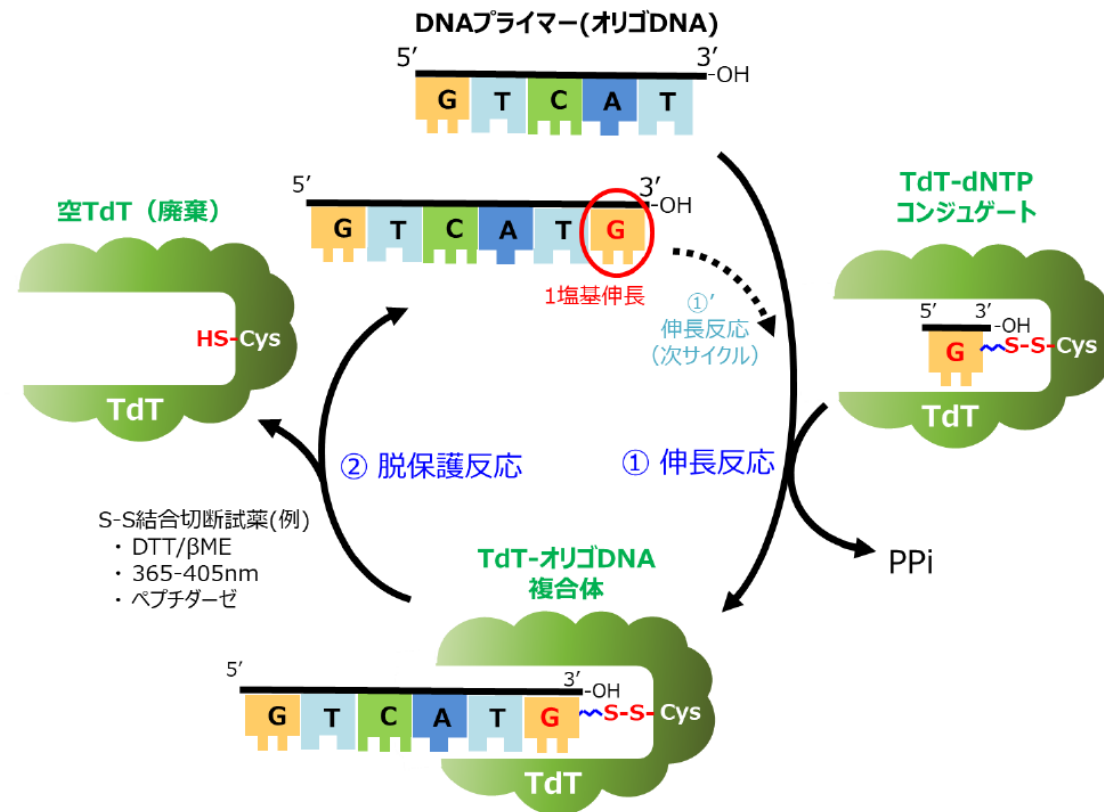
Electrochemical synthesis



14

原理・方式・種類(詳細) — 酵素法

- 脱保護→伸長反応→保護を1塩基ずつ繰り返す流れはホスホロアミダイト法と同じだが、化学試薬の代わりにDNAポリメラーゼの一種であるTdT(Terminal Deoxynucleotidyl Transferase)と塩基の複合体を用いる。
- この方法では塩基の伸長を触媒する酵素(TdT)が保護基の代わりに用いられるため、高価かつ有害な試薬を用いて保護・脱保護反応を起こす必要がない。TdT法とも呼ばれる。



当該技術を構成する要素技術の俯瞰図、規制対象となり得る技術の有無

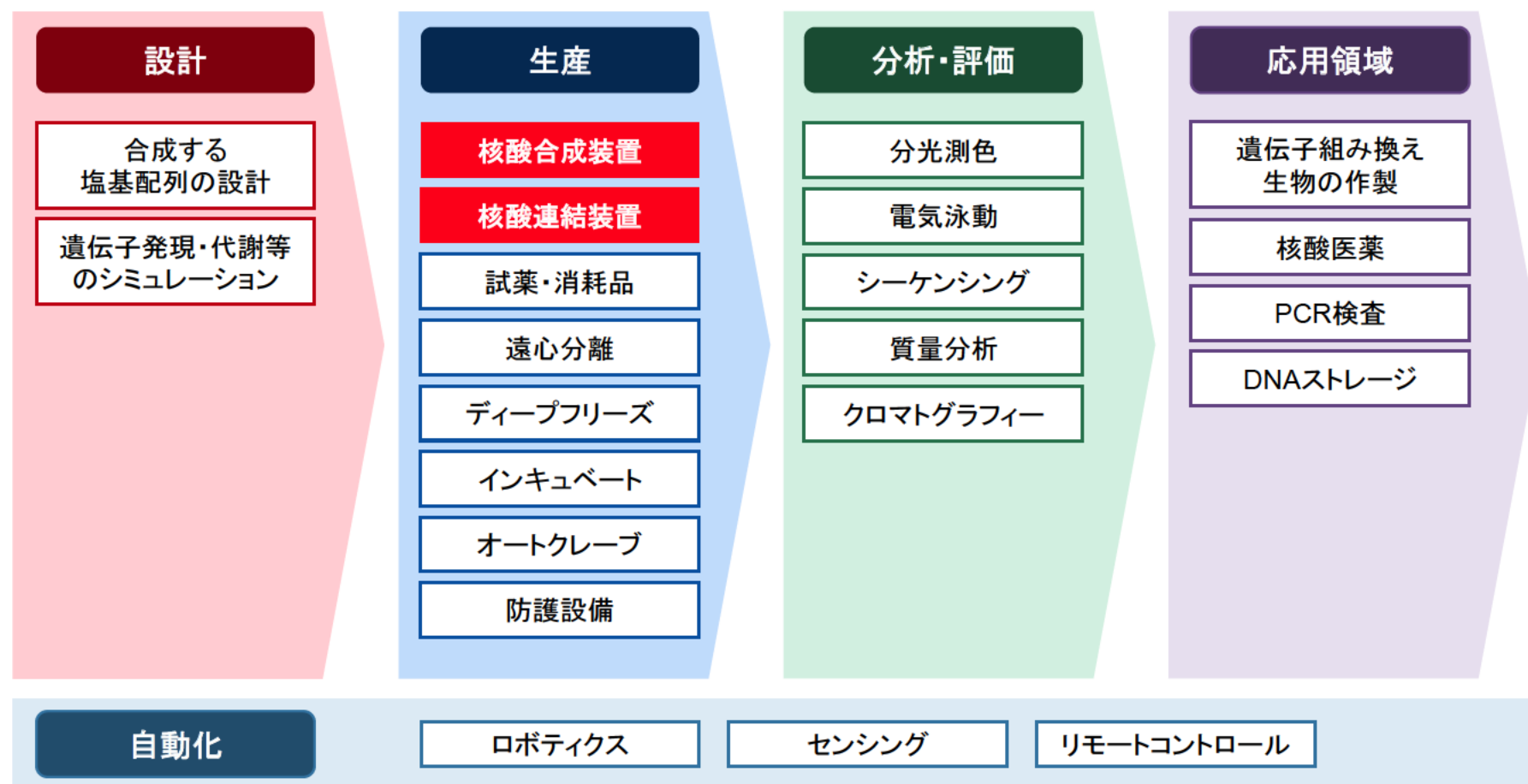
- 各工程で求められる、または将来的に求められる可能性のある機能・技術等は以下のとおり。実際に装置を運転する際は、装置本体以外にも消耗品(各種試薬・カラム・プレート等)が必要になる。
- なお赤下線はリスト規制に該当する可能性のあるものを指す。ただしリスト規制では一定以上の性能・大きさの製品のみを規制としている項目もあり、実際に規制対象になるか否かは個別のケースによる。

工程	各工程に必要な機能・技術等	
	現状	将来
全工程共通	- 送液制御(<u>弁</u>、<u>ポンプ</u>等) - プレート等の駆動技術(モーター、<u>ポンプ</u>等?) - 電源 - 装置制御用コンピュータ及び<u>ソフトウェア</u>	ハイスループット化 - 並列化: より高度な送液制御(弁、ポンプ等)、プレート等の駆動技術(モーター、<u>ポンプ</u>等?) - 高集積化: 微細な液滴制御技術、より高度な<u>集積回路</u> コスト削減 - 酵素法の活用: 加熱・冷却装置 長鎖DNA合成の効率化 - 高度な自動化: <u>ロボット</u>
1. 脱保護	(一部のマイクロアレイ式)<u>光検出器</u>、<u>半導体モジュール</u>	—
2. 縮合	—	—
3. キャッピング	—	—
4. 酸化	—	—
(アセンブリ)	加熱・冷却装置	—

「長鎖DNA合成の効率化」のエラー修復効率に関する技術及び「特殊な核酸の合成」に関する技術は、使う試薬や合成後の後工程が変わるものの、装置自体に大きな変更は起きないと思われる。

周辺技術・応用領域の俯瞰図

- 核酸合成装置の周辺技術を、核酸の設計→構築→分析・評価の工程ごとに示す。作製された核酸はそのまま活用する場合と、細胞に組み込んで用いる場合の両方が考えられる。
- また応用領域において核酸の利活用に関わり得る技術と、全工程に影響し得る自動化関連の技術も併記している。



目次

I. 核酸合成装置

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

現在までの技術推移

- 核酸合成技術には約70年の歴史があり、技術の進展に伴ってオリゴDNA 1断片あたりのコストや所要時間は大きく減少してきた。オリゴDNA同士を連結する技術についても開発・改良が進み、2010年には生物の全ゲノムを合成した世界初の例が報告された。
- 手法そのものには大きな変化がなく、長年にわたってホスホロアミダイトを用いる方法が活用されてきたが、コストや環境負荷も課題になっている。これを根本的に解決する新たな手法として、直近10年程で酵素法の実用化が進みつつある。

	化学合成法	酵素法	その他の主要な技術進展
1950年代	初の核酸合成 (Michaelson, Todd) リン酸ジエステル法の開発 (Gilham, Khorana)		DNAの二重らせん構造の解明 (Watson, Crick)
1960年代	リン酸トリエステル法の開発。副生成物の生成を防ぐことで反応効率が向上。(Reese他)		
1980年代	ホスホロアミダイト法の開発。収率が大幅に向上。(Beaucage, Caruthers) ホスホロアミダイト法を用いた世界初の核酸合成装置 が開発される。(Applied Biosystems、米) ※現Thermo Fisher Scientific		
1990年代	以降、並列化等によりハイスループット化・コスト削減が進められる。	マイクロアレイ上でオリゴDNAを合成する技術が開発 される。(Affymetrix、米) ※現Thermo Fisher Scientific	
2000年代			各種アセンブリ手法が相次いで開発される。
2010年代		TdTを用いたオリゴ核酸の合成法が確立される。(Palluk他)	全合成ゲノムで増殖する生命体の作製例が初めて報告される。(Gibson他)
2020年～		初の酵素法による核酸合成装置が発売。 (DNA Script, 仏)	

技術発展の推進・阻害要因

- 技術発展を推進・阻害し得る要因として、文献調査及び有識者ヒアリングから示唆された点を下記に示す。
- 現状では市場ニーズが技術発展を推進している状況だが、将来的にはバイオセキュリティ面での警戒感が高まり、規制が厳格化する可能性もある。
- また日本は国内市場が小さいため海外向けビジネスに注力する必要がある反面、中小企業にとっては輸出規制への対応がハードルになっているとの声もあった。

	推進要因	阻害要因
短期 (既に実用化・影響が見えている)	● 市場ニーズがある ・ 物質生産を目的とした長鎖DNA合成 ・ 核酸医薬の開発 ・ 新型コロナウイルス検出薬の開発 ・ 基礎研究、核酸化学(従来からある分野)	● サプライチェーン断絶による関連製品の不足 ・ 消耗品: 特にプラスチック製品は輸入に頼っており、現在も物流が停滞中 ・ 専門性の低い核酸試薬: 中国・インドが供給を担っており、原薬と同じく供給不足に陥る可能性がある ● [国内] 該非判定への対応が負担(特に中小)
中長期 (将来的に実用化・影響が想定される)	● 市場ニーズがある ・ DNAストレージ ● 受託合成サービスの活用による研究データ流出を避けるため、核酸合成のインハウス化が進む可能性がある	● [国内] 国内市場が小さい上、輸出規制により海外向けビジネスのハードルが高い ● 受託合成ビジネスが価格競争になりつつあり、ビジネスとしての魅力が落ちる可能性がある ● バイオセキュリティ面での議論が加熱した場合、規制が厳格化する可能性がある

技術の将来予測、実用化の目途

- 市場側の強いニーズにより、今後も技術の発展は続く見込み。
- ハイスループット化やコスト削減は主に企業（装置メーカー及び受託合成サービス）、長鎖DNA合成の効率化と特殊な核酸の合成は企業＋アカデミアの両方が担うと見られる。

開発の方向性	アプローチの例	実用化状況	
ハイスループット化	並列化によるスケールアップ（特にカラム方式）	実用化済み	- 企業の市場競争力に直結する技術として、ハイスループット化（特にマイクロアレイ方式）やコスト削減は開発が進むと推測される。 - 特に酵素法は環境負荷の軽減効果による後押しもあり、今後ラボレベルでの合成ではホスホロアミダイト法に代わって主力になる可能性あり。
	高集積化（特にマイクロアレイ方式）	実用化済み	
コスト削減	酵素法の活用	研究開発～実用化段階	
長鎖DNA合成の効率化	高度な自動化	研究開発～実用化段階	- 官民両方の投資を受けて、今後も進展する可能性大。 - バイオセキュリティ面でのリスクが指摘されており、並行して規制の議論も行われると思われる。
	エラー修復効率の向上	実用化済み	
特殊な核酸の合成	人工塩基の活用	研究開発～実用化段階	- 研究用の試薬キット等は既に広く販売されており、医薬品として確立されている例もあるが、研究開発課題もまだ多い。 - 自然界に存在しない核酸であることから、バイオセーフティに関する議論の対象にもなっている。
	人工糖骨格の活用	研究開発～実用化段階	

目次

I. 核酸合成装置

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

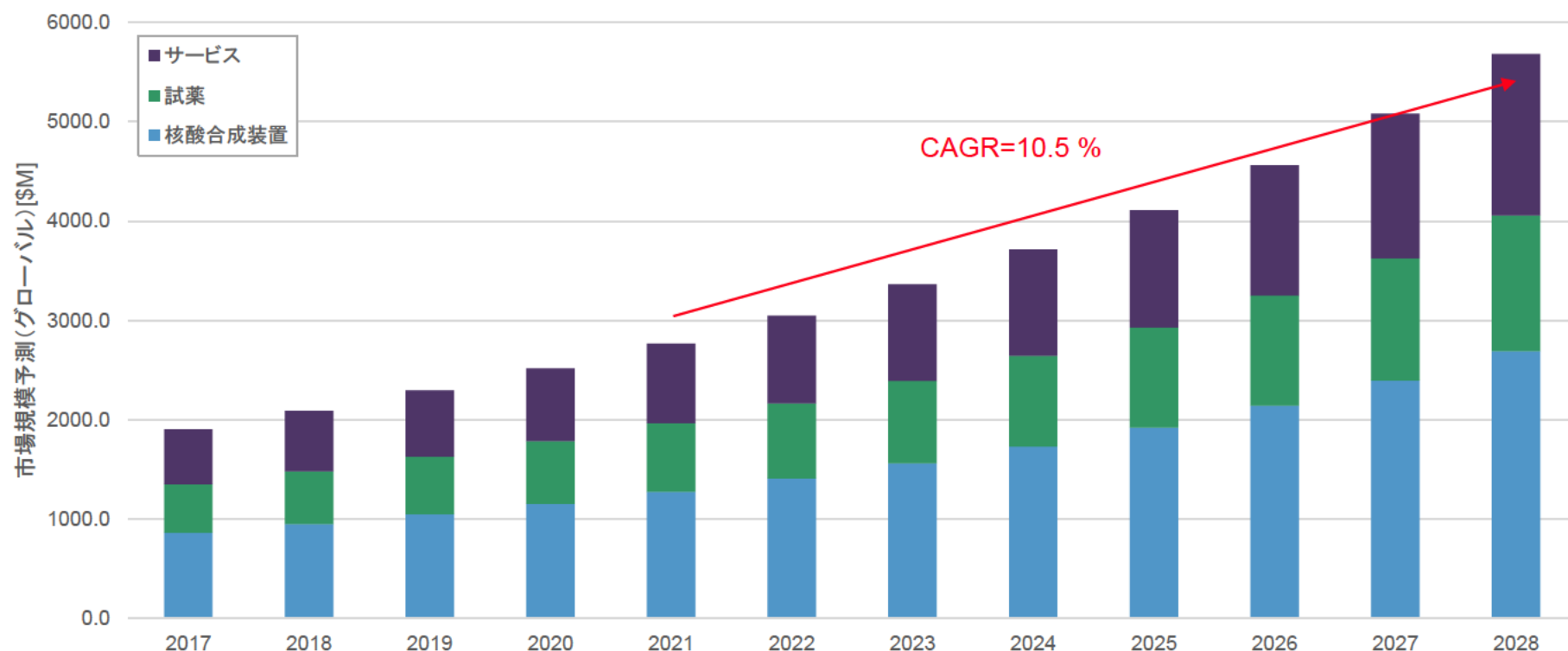
調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

シェアの獲得状況、今後のシェアの推移予測

- 核酸合成の市場規模は2021～2028年の期間にCAGR 10.5%で増大、周辺産業も含めると2028年には約6,250億円規模になるとの予測がされている。
- 内訳を見ると、最も市場規模が大きいのは装置市場であり、2028年時点で約2,700億円規模になるとされている。受託サービス、試薬の市場規模は同程度。ただし下記の試算では核酸合成に特有の試薬のみを考慮している可能性があり、核酸合成の過程で用いる一般的な試薬(有機溶媒など)も含めると、市場は更に大きいことが見込まれる。

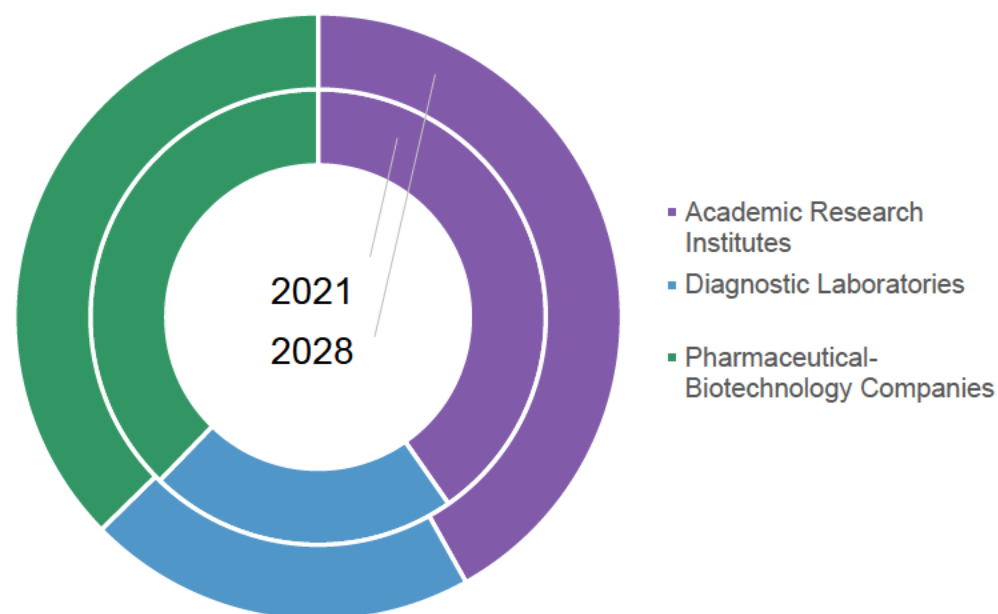
市場規模 [\$M] *



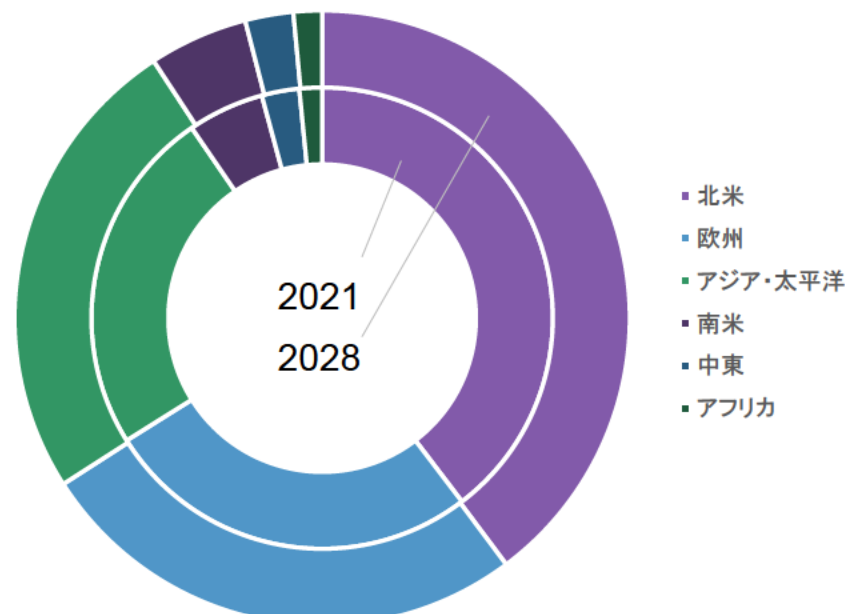
シェアの獲得状況、今後のシェアの推移予測

- ユーザーの割合は研究機関・企業がほぼ同程度で、次いで診断機関。各ユーザーにおける対象市場の内訳は不明だが、研究機関・企業は装置および受託サービス、診断機関は試薬が中心の可能性はある。
- 地域ごとのシェアに大きな変化はなく、2021年時点でも2028年時点でも、北米、欧州、アジアが市場の大部分を占める。

核酸合成+ペプチド合成のユーザーごとの市場シェア *

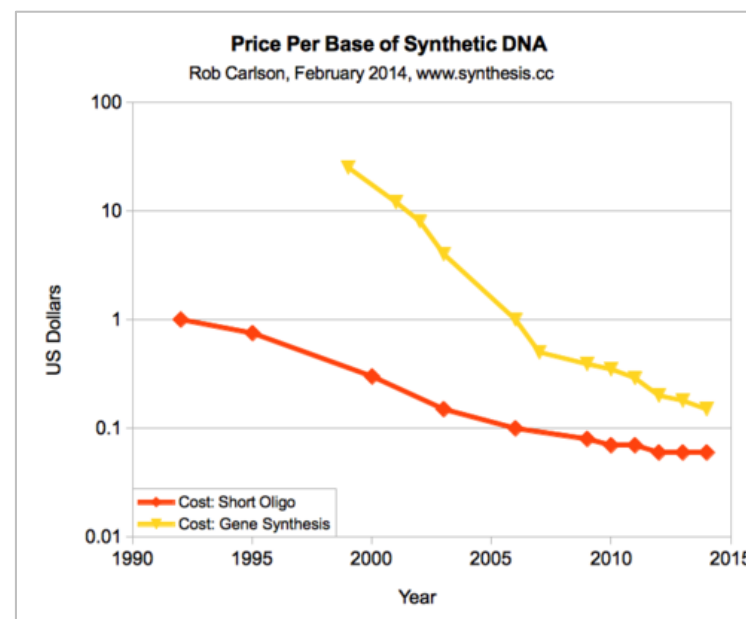


地域ごとの市場シェア **



(参考) 1塩基あたりの合成コスト

- DNAを合成する際の1塩基あたりのコストを示した先行文献の例によると、DNAの合成コストは徐々に安くなっており、オリゴDNAであれば0.1ドル(≒11円)／塩基を切りつつあることが示されている。
- 一方、コストが減少するペースは緩やかになっており、「これ以上大きく下がることは考えづらい」との見解も示されている。これは装置の改良により試薬・消耗品の使用が効率化された結果、コスト源が試薬・消耗品ではなく固定費(主に人件費・設備費用)に移りつつあるためである。より長い鎖長のDNAほど固定費がかかるため、塩基あたりの価格は最終的な鎖長に依存することになる。
- したがって、今後DNAの合成コストを大きく削減するためには、下記の2つのアプローチが必要になる。
 - ① 何らかの方法による固定費の削減 (例:より高度な自動化、バイオファウンドリーへの集約)
 - ② ホスホロアミダイト法を根本的に代替する新たな手法の開発 (例:酵素法)



(注) 図示されているのは一般的なカラム方式の場合の価格。マイクロアレイ方式の場合はこれより安くなるが、得られる核酸のクオリティは低くなる。

(出典) “Time for New DNA Synthesis and Sequencing Cost Curves”

<https://synbiobeta.com/time-new-dna-synthesis-sequencing-cost-curves-rob-carlson/>

目次

I. 核酸合成装置

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

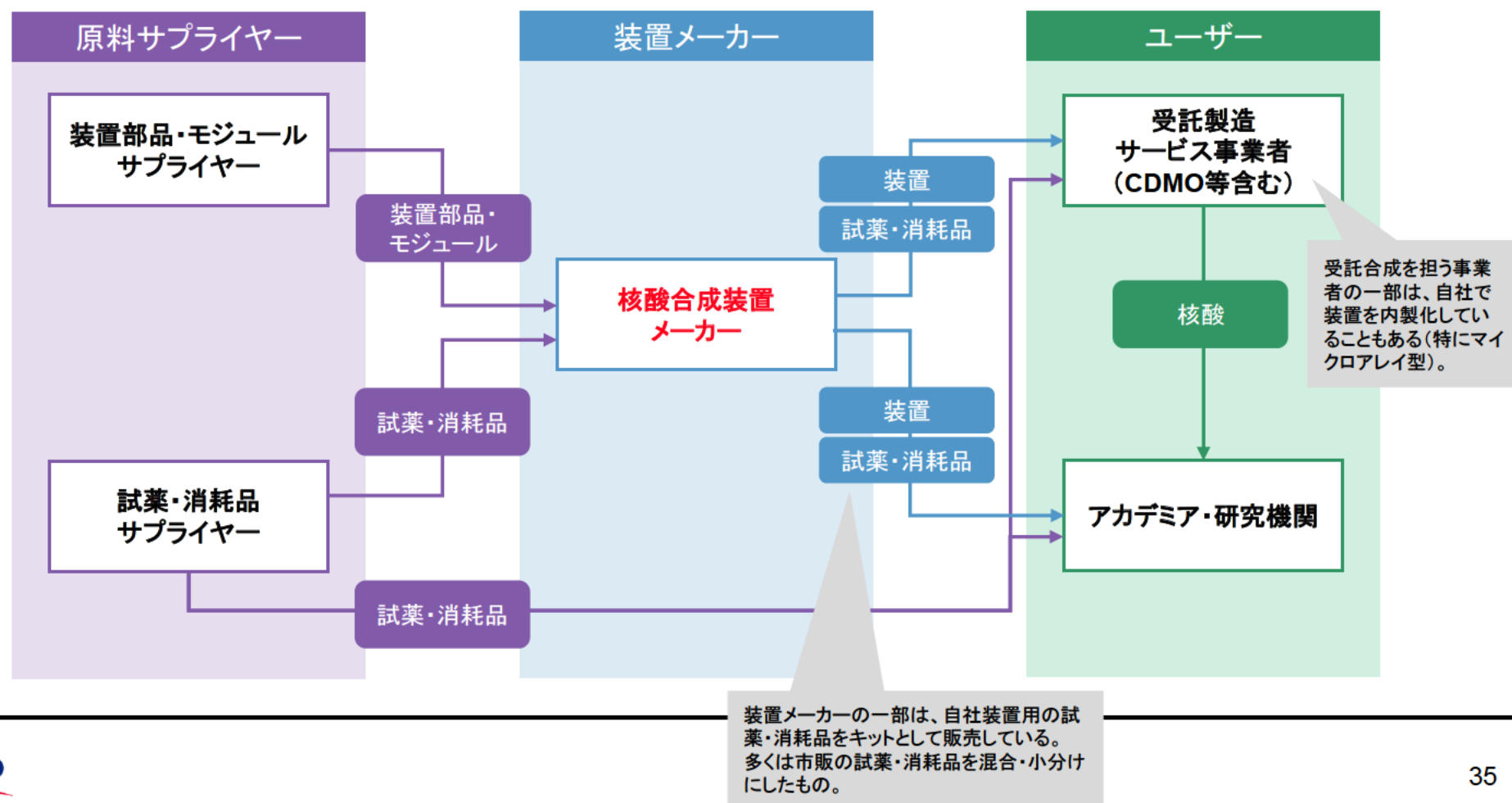
- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

業界の相関図とサプライチェーン

- 核酸合成装置のサプライチェーンは一般的な装置産業と同様であり、装置本体の開発・製造を担うメーカーのほか、装置の動作時に用いる試薬・消耗品を提供する企業、装置を使った受託製造サービスを提供する企業等がそれぞれ存在している。これらのうち複数の事業を単一の企業が保有していることも多く、様々な立ち位置の企業が存在する。
- 下記に業界全体の相関図(サプライチェーン)を示す。なお図中では省略しているが、実際には随所で販売代理店が介入している。



特定国への依存状況、国内企業の立ち位置(1/2)

- 核酸合成装置に関する企業は主に米国に集中しており、特に大手グループが中堅企業を買収して傘下に収めているケースが多い。
- 以下に国内外の主要企業、その事業内容、所在国を示す。なお前ページ「業界相関図とサプライチェーン」に記載の事業内容のうち、「装置部品・モジュールサプライヤー」及び「アカデミア・研究機関」は核酸合成装置メーカーが担うことが少ないため、下表では省略した。

国	企業名	装置	試薬・消耗品	受託製造	URL
米国	Thermo Fisher Scientific (Applied Biosystems, GeneArt)	×	○	○	https://www.thermofisher.com/
米国	Danaher Corporation (IDT, Aldevron)	○	○	○	https://www.danaher.com/
米国	Ginkgo Bio (Gen9)	×	×	○	https://www.ginkgobioworks.com/
米国	Viridos (Synthetic Genomics)	×	×	○	https://www.viridos.com/
米国	Maravai Life Sciences (TriLink, Glen Research)	×	○	○	https://www.maravai.com/
米国	Twist Bioscience	×	×	○	https://www.twistbioscience.com/
米国	Synbio Technologies	×	×	○	https://www.synbio-tech.com/
米国	Agilent Technologies	×	×	○	https://www.chem-agilent.com/
米国	GenScript	×	×	○	https://www.genscript.com/overview.html
米国	CS Bio	○	○	×	https://www.csbio.com/
米国	Biolytic	○	○	×	https://www.biolytic.com/
米国	Codex DNA	○	○	○	https://codexdna.com/

特定国への依存状況、国内企業の立ち位置(2/2)

- 欧州では大手グループが受託製造を行っているほか、ベンチャー企業がホスホロアミダイト法以外の装置開発を行っている模様。
- 国内では核酸医薬を扱う受託製造事業者が複数存在するが、装置メーカーは数が限られている。海外製品を輸入して使っている機関が多いことが予想される。

国	企業名	装置	試薬・消耗品	受託製造	URL
ドイツ	Merck (Sigma Aldrich)	×	○	○	https://www.sigmaaldrich.com/
ルクセンブルク	Eurofins Scientific (Eurofins Genomics)	×	×	○	https://eurofinsgenomics.jp/
英国	Biosearch Technologies (BioAutomaton, LINK, Berry & Associates, Prime Synthesis)	○	○	○	https://shop.biosearchtech.com/
英国	Evonetix	△ ^{*1}	×	×	https://www.evonetix.com/
英国	Nuclera	△ ^{*1}	△ ^{*1}	×	https://www.nuclera.com/
オーストリア	Kilobaser	○	○	×	https://kilobaser.com/
フランス	DNA Script	○	○	×	https://www.dnascript.com/
日本	日本テクノサービス	○	△ ^{*2}	○	https://www.ntsbio.com/
日本	シンプロジェン	×	×	○	https://www.synplogen.com/
日本	日東電工	×	○	○	https://www.nitto.com/
日本	味の素バイオフーマサービス	×	○	○	https://www.ajioligos.com/
日本	ボナック	×	×	○	https://www.bonac.com/
日本	藤本化学製品	×	×	○	https://www.fujimoto-chem.co.jp/

^{*1} 開発段階。 ^{*2} 代理店機能のみ。

(注) 企業名のうち、カッコ内に記載があるものは被買収企業のうち核酸合成関連の事業を持っていた企業の名前。実質的に買収前と変わらない体制で運営を続けているケースも、完全に統合されているケースもある。

目次

I. 核酸合成装置

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

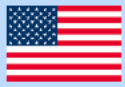
- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

主要な国外の経済安全保障・サプライチェーンに関する政策の状況

- 近年、日本を含む世界各国では経済安全保障に関する規制や取り締まりを強化している。下記に、国外における主要な経済安全保障関連の施策および取組の概要を示す。
- 先進的な科学技術は経済活動と安全保障の両面に影響することから、国家間の覇権争いの中核になりつつあり、各国が対策を強化しつつある。最も重要視されているのはデジタル技術だが、バイオテクノロジーにも注目が集まっている。

国・地域	年	主な施策・取組
米国 	2018	2019年国防授權法 NDAA (National Defence Authorization Act) ※2021年に改訂あり 輸出規制の強化、機微技術への投資の事前審査強化、研究セキュリティの強化等
	2021	サプライチェーンに関する報告書 “Building Resilient Supply Chains, Revitalizing American Manufacturing, and Fostering Broad-Based Growth” - 製造業の強化、サプライチェーンのレジリエンス向上、新興技術の支援と保護等に関する提言 - 重要なサプライチェーンとして半導体製造と先進パッケージング、大容量バッテリー、重要鉱物、医薬品および原薬が挙げられている
欧州 	2020	グローバルな変革のための新たな環大西洋協力アジェンダ “EU-US: A new transatlantic agenda for global change” 重要インフラ、特にハイテク分野におけるサプライチェーンの安全保障について米欧協力を提言
	2020	共通投資審査制度 “Regulation (EU) 2019/452 of the European Parliament and of the Council of 19 March 2019 establishing a framework for the screening of foreign direct investments into the Union” - EU外からの直接投資に対する審査制度 - 審査すべき重要技術として、人工知能(AI)、ロボティクス、半導体、サイバーセキュリティ、航空・宇宙、防衛、エネルギー貯蔵、量子・核技術、ナノテクノロジー、バイオテクノロジーが挙げられている
	2021	米EU貿易技術評議会(TTC)開催 主なアジェンダは投資審査、輸出管理、人工知能、半導体、国際通商課題
	2021	2020 新産業戦略アップデート “Updating the 2020 New Industrial Strategy: Building a stronger Single Market for Europe’s recovery” サプライチェーン上のリスクがある戦略分野として原材料、電池、医薬有効成分(API)、水素、半導体、クラウドエッジ技術を提示、自立化を進めるとした。

主要な国外の経済安全保障・サプライチェーンに関する政策の状況

- 中国でも各種の施策・取組が行われており、昨今は特に米国との対立激化を受けた対抗措置が講じられている。
- 医薬・バイオ関連技術に着目する向きも見られるが、欧米ほどの重要性は置かれていない模様。

国・地域	年	主な施策・取組
中国 	2015	「軍民融合」戦略 民間のイノベーションを効率的に軍事力向上に直結させる考えが国家戦略化
	2015	中国製造2025 2025年までに「世界の製造強国の仲間入り」、2049年に「世界の製造強国の先頭グループ入り」を目指すとした政策 10の重点分野として次世代情報技術、CNC工作機械・ロボット、航空・宇宙、海洋工程設備・ハイテク船舶、先進軌道交通設備、省エネ・新エネ自動車、電力、農業、新素材、バイオ医薬・高性能医療機器が挙げられている
	2020	輸出管理法 主に大量破壊兵器関連のモノ、技術、サービス、データ等の輸出管理を強化
	2020	外商投資安全審査弁法 - 対中投資の事前審査を規定 - 対象は軍事関連と各種重要産業（エネルギー・資源、インフラ、輸送サービス、情報技術等）。
	2021	外国法律と措置の不当な域外適用阻止弁法 外国法・措置の不当な域外適用に対する対抗措置を可能にする規定
	2021	反外国制裁法 中国公民・組織に対する差別的な制限措置や、中国への内政干渉に対する対抗措置の権利を規定

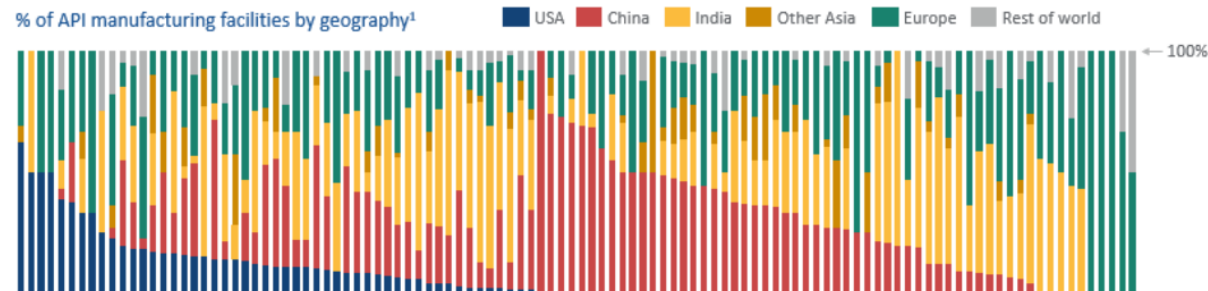


主要な国外の経済安全保障・サプライチェーンに関する政策の状況 - 米国

- 米国の経済安全保障・サプライチェーン関連施策において、バイオテクノロジーは ①医薬品(重要物資)のサプライチェーン確保に関する技術、②将来的なイノベーションの源泉になり得るエマージング技術 の2つの側面から議論がされている。
- ①医薬品(重要物資)のサプライチェーンについて特に課題視されているのが、米国が原薬の供給を中国に、ジェネリック医薬品の供給をインドに依存している点である。なおインドもジェネリック医薬品の原薬は中国から輸入している。
- このことから、2021年に発表されたホワイトハウスによる報告書では、特に医薬品・原薬の国内生産の増強、及び先進的な生産技術の開発促進が提言されている。なお、後者に関する技術としてはフロー合成、液液抽出、相分離等が挙げられており、主に低分子医薬の生産を想定しているものと推測される。

重要な118の医薬品のうち、米国内で生産が可能なのは約半数

Of 120 critical medicines, roughly only half have domestic API manufacturing sites (relative volume domestic vs. foreign being researched)



For these critical Medicines . . .

- ~50% do not have any domestic API facilities
- ~4% do not have API facilities in US, Canada or Europe
- ~8% can only be sourced from one continent

Source: Newport Sourcing API Manufacturing Locations, Clarivate Analytics 2021



主要な国外の経済安全保障・サプライチェーンに関する政策の状況 - 米国

- ②将来的なイノベーションの源泉になり得るエマージング技術としてのバイオテクノロジーについては、米商務省BISが想定するエマージングな基本技術(Emerging and Foundational Technologies)の1つとして挙げられており、2018年にはその輸出管理のありかたについてのBIS内議論やパブコメ募集が始められた。
- これは米国内の研究開発において民間による支出の割合が増えつつあること、そのために開発途上の技術に関する情報が早期から外国の企業・団体に知られやすくなっていることを受け、より早期から実効的な規制を行う必要があるとの考えに基づいている。
- 検討の結果、2021年10月には核酸合成／連結装置に加えて、それらに関するソフトウェアも生物兵器の製造用途で使用されるおそれのある技術として管理するよう定められた。ペプチド合成、バイオ3Dプリンターについては不明。

エマージングな基本技術(Emerging and Foundational Technologies)

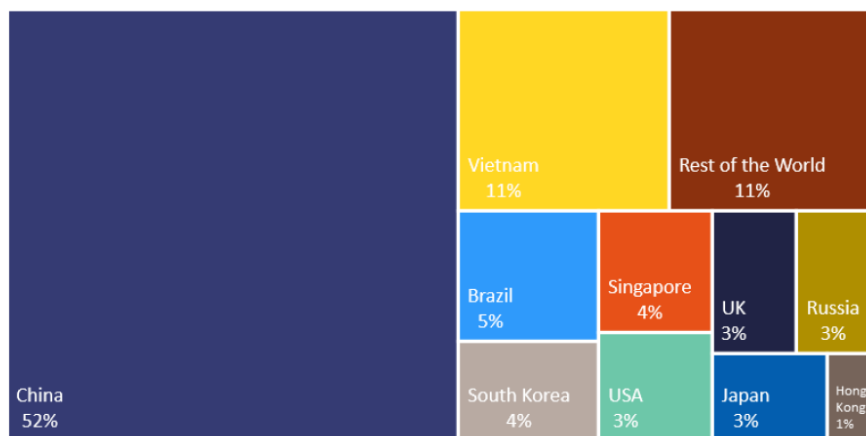
#	大項目	小項目	#	大項目	小項目
1	バイオテクノロジー	ナノバイオロジー、合成生物学、遺伝子工学、神経工学	8	ロジスティクス技術	携帯電力、モデリング・シミュレーション、総資産可視化 etc.
2	AI・機械学習	ニューラルネットワーク、遺伝的コンピューティング、強化学習 etc.	9	3Dプリンター	—
3	測位技術	—	10	ロボティクス	マイクロドローン、群制御技術、自己組織化ロボット、分子ロボット etc.
4	マイクロプロセッサ	SoC、チップ上スタックメモリ	11	BCI (Brain Computer Interface)	ニューラルコントロール、マインドマシンインターフェース etc.
5	先進コンピューティング	メモリ集約型論理	12	極超音速	飛行制御アルゴリズム、推進技術、熱防御システム、特殊材料 etc.
6	データ分析	視覚化、自動分析アルゴリズム etc.	13	先端材料	適応迷彩、機能性繊維、バイオ素材
7	量子情報・量子センシング	量子コンピューティング、量子暗号 etc.	14	先進セキュリティ	顔認証、声紋認証



主要な国外の経済安全保障・サプライチェーンに関する政策の状況 - 欧州

- 欧州においても、サプライチェーン上のリスクが懸念される領域として医薬品が挙げられている。
- 「2020 新産業戦略アップデート」ではEUにとって海外依存度が高い137品目を特定。うち原薬や医療物資など14品目が、エネルギー関係の原材料に次いで2番目に重要な領域としている。当該領域は欧州においても中国（原薬）及びインド（ジェネリック医薬品）への依存度が高く、改善の必要性が示された。ただし欧州ではイタリアに一定規模の原薬サプライヤーが存在しているため、一律な域内回帰ではなく、海外依存度の高い原薬を絞り込むことを次のステップとしている。
- また中国・インドに本社を持つCMOは主に低分子医薬の製造を担っており、バイオ医薬品の製造は韓国・米国が中心になっていることも示されている。したがって、核酸医薬やペプチド医薬のサプライチェーンは状況が異なると推測される。

重点137品目の輸入元



Source: European Commission based on BACI database

CMOの本社所在地

Country ISO	All CMO	Biologics CMO	CMO supplying EU companies	CMO with EU GMP (*)
CN	102 (23)	4 (0)	12	36
IN	90 (56)	1 (0)	14	43
KR	40 (12)	13 (3)	5	10
EU	32 (3)	8 (1)	22	2*
US	31 (9)	9 (4)	17	5
TW	28 (14)	3 (2)	5	2
JP	19 (3)	2 (1)	4	7
CH	7 (5)	0	5	5
GB	6 (1)	1 (0)	4	1
Other	23 (11)	1 (1)	5	5
Total	378 (137)	43 (14)	93	116

Source: Based on FactSet and EudraGMP database

Notes: (*) Only sites located in third countries are considered.

* Pfizer、Merck等のメガファーマも含む数。受託製造を専門とするCMOの数は括弧内に記載。



主要な国外の経済安全保障・サプライチェーンに関する政策の状況 - 中国

- 中国におけるサプライチェーン戦略としては、「『国内循環』を主体とし、国内・国際の2つの循環が相互に促進する」という「双循環」のコンセプトが打ち出されている。これは①国内消費の拡大(国内大循環)、②輸出の促進(国際循環)を両輪として促進することで、グローバルなサプライチェーンの中国依存を強化することを目的としている。
- ①国内消費の拡大(国内大循環)、②輸出の促進(国際循環)のいずれも、主にハイテク分野を対象としているものと見られる。特に②に関しては独自の輸出規制法を敷いており、デュアルユース品に関する言及もされているものの、現時点では具体的な管理品目リストは提供されていない模様である。したがって、これらの政策が核酸合成装置・ペプチド合成装置・バイオ3Dプリンターにどのような影響を与えるかは不明。

中国の考える「双循環」

IV-3 ③. サプライチェーン強靱化・自立に向けた産業政策 (中国)

- 「国内大循環を主体とした国内・国際双循環」の下、内需を拡大しながら、**巨大市場の魅力により諸外国の投資・技術を惹き付ける「重力場を形成」。**
- 「科学技術の自立自強」を掲げ、「自主的・コントロール可能なサプライチェーンの能力強化」としてサプライチェーン(SC)の主要部分は国内に留めておくなど**コア技術の国産化を推進。**
- これにより、**中国依存を強化。**外部からの**SC断絶に対する強力な反撃力と抑止力を構築。**

研究開発

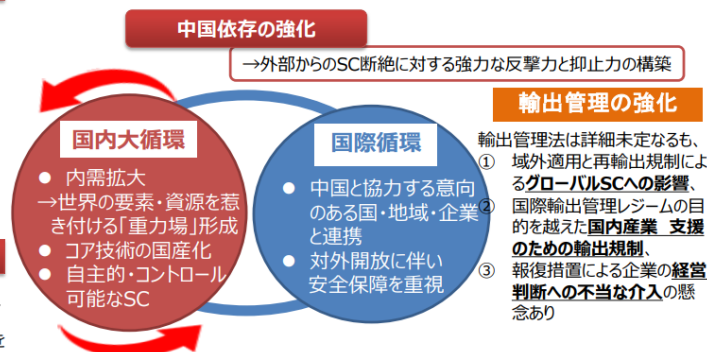
「中国製造2025（重要分野の7割国産化目標）」を継続

- **R&D投資の伸び率**
→年平均7%以上
- **国家科学技術プロジェクト**
→AI、量子情報、集積回路、生命・健康、宇宙等
- **製造業の競争力強化**
→新素材、重要技術設備、スマート製造、ロボット、航空等

大規模基金等による技術振興

- 「**国家集積回路産業投資基金**」設置('14, '19年)
→半導体関連技術に計5兆円を超える大規模投資

中国が第14次5か年計画等で打ち出した「双循環」



輸出管理法における規制品目について(CISTEC解説から抜粋)

- ・中国商務部の報道官は、中国輸出管理法の施行直後の20年12月3日の定例記者会見で、次のように述べている。

現在、我々は輸出管理法に関連する付属法規の立法活動を積極的に進めており、管理品目リストをさらに拡充して、適切な時期に公布する。

施行から1年1ヶ月が経過し、今回のような輸出管理法のポータルサイトが開設され、具体的な実務面でのアウトリーチ活動が始まったことから見て、早晚、本来の通常兵器関連の両用品リストが公表されるのではないと思われる。後述の「中国輸出管理白書」公表の際のプレス会見録においても、上記報道官の説明と同趣旨の、「輸出管理法の関連規制の完成を急ぐとともに、統一輸出管理リストの策定を迅速化」を図る旨が記載されている。

ただ、このポータルサイト及び「輸出管理白書」本体では、通常兵器関連の両用品リストを検討中である旨や策定期限等の明確な説明は避けられているような印象がある。

主要な国外の技術開発促進に関する政策の状況

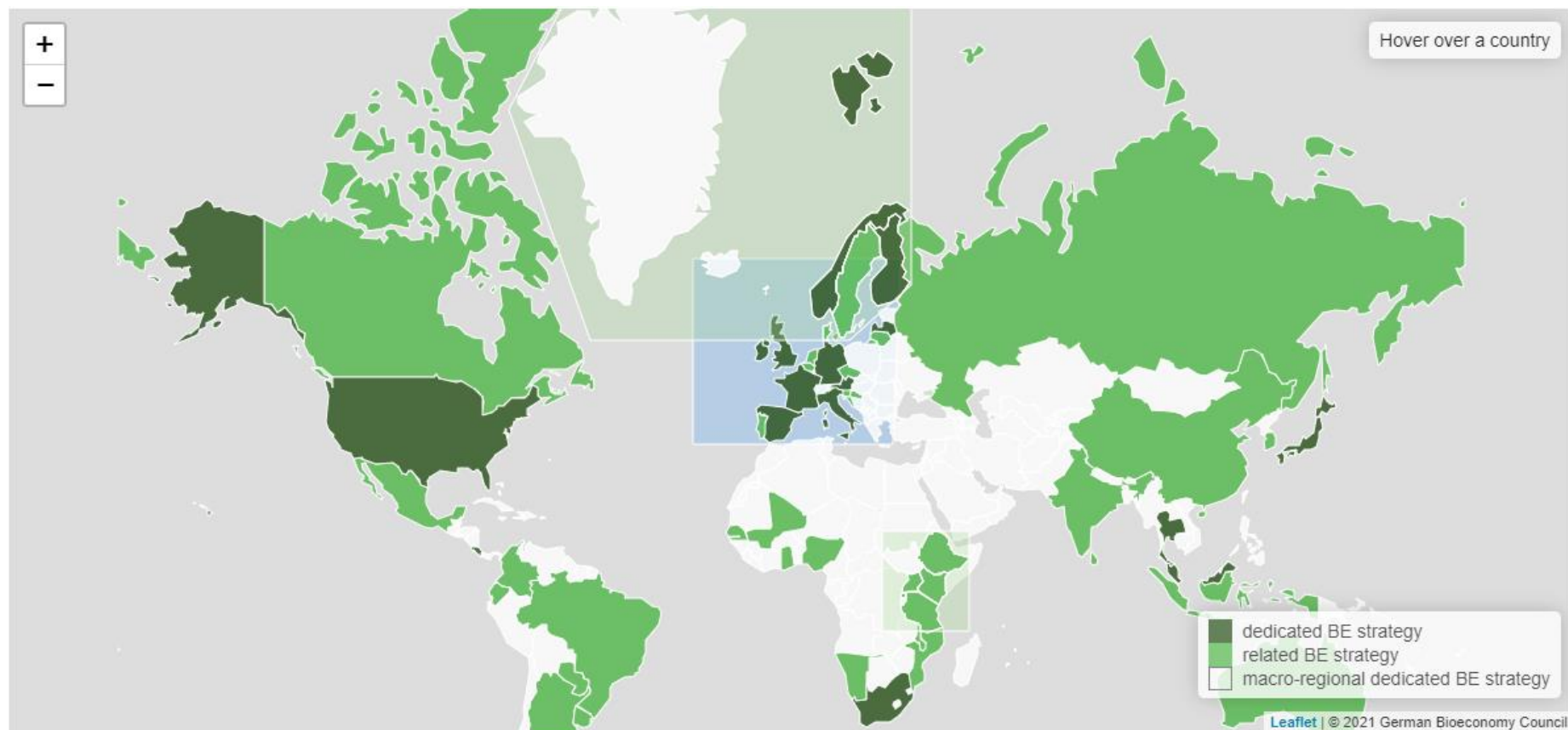
- バイオ産業については2010年頃から「バイオエコノミー」として注目が集まっており、現在は世界各国で独自の戦略が設けられている。これらはいずれも国内産業の振興を目的としており、技術開発・投資・人材育成等の要素が含まれる。

国・地域	年	主な施策・取組
OECD 	2009	The Bioeconomy to 2030: designing a policy agenda - 初めて「バイオエコノミー」の概念が提唱されたレポート。 - 世界経済に大きく貢献できる市場として、バイオエコノミーへの期待感を表した。
米国 	2012	National Bioeconomy Blueprint 米国における最初のバイオ戦略。
	2020	Safeguarding the Bioeconomy - NASEM (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine) によるレポート。 - 米国におけるバイオエコノミーの課題を分析、実現のために必要な取組を提言した。
欧州 	2012	Innovation for Sustainable Growth – A Bioeconomy for Europe 欧州委員会による最初のバイオ戦略。
	2018	A sustainable bioeconomy for Europe: strengthening the connection between economy, society and the environment 2012年の戦略の更新版。特に持続可能性や循環性の観点が補強された。
中国 	2016	国家イノベーション駆動発展戦略綱要(2016～2030 年) 中国にバイオエコノミーに特化した戦略は無いが、全体戦略の中でバイオテクノロジーやライフサイエンスが重点領域として挙げられている。
日本 	2019	バイオ戦略 ※2020に更新 日本における最初のバイオエコノミー戦略。(バイオテクノロジーに関する戦略は過去にも存在したが、「バイオエコノミー」は初めて)

主要な国外の技術開発促進に関する政策の状況

- 2020年時点では、世界で約50か国がバイオエコノミー関連の戦略、うち15か国ではバイオエコノミーに特化した戦略を設けている。特に欧州ではEU全体戦略に加えて各国個別の戦略が公表されていることもあるほか、南アフリカ、タイ、マレーシア等でも国としての方向性が示されている。

世界のバイオエコノミー戦略策定状況



主要な国外の技術開発促進に関する施策の状況

- 各国のバイオエコノミー戦略では、バイオテクノロジーの応用先としてもものづくり(いわゆるホワイトバイオ)が医薬品と並ぶ重要な産業として取り上げられている。
- 特に細胞の人工合成はバイオものづくりにおける基盤技術として着目されており、核酸合成→連結の工程を含むDBTLサイクル全体を自動化、ユーザーの要望に応じた細胞を製造する「バイオファウンドリー」の整備が各国で進んでいる。

世界各国のバイオファウンドリー(Global Biofoundry Alliance*の参加機関)

国	機関名	国	機関名
米国	Agile BioFoundry	デンマーク	DTU Biosustain BioFoundry
	BIOFAB, University of Washington	フィンランド	VTT Technical Research Centre of Finland
	Colorado Cyberbiofoundry	豪州	Australian Genome Foundry
	DAMP lab, Boston University		Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology
	iBioFAB – Illinois Biological Foundry for Advanced Biomanufacturing		CSIRO BioFoundry
	Living Measurement Systems Foundry, NIST	中国	SIAT Biofoundry, Shenzhen
カナダ	Biofactorial		SJTU Synbio BioFoundry
	The BioFoundry at UBC		Zhejiang University
	Concordia Genome Foundry		Tianjin BioFoundry – Tianjin Institute of Industrial Biotechnology
英国	Earlham DNA Foundry		Tianjin University BioFoundry
	Edinburgh Genome Foundry	韓国	K-Biofoundry (KAIST)
	GeneMill, Liverpool		K-Biofoundry (KRIBB)
	London BioFoundry ICL		SKy Biofoundry, Sungkyunkwan University
	SYNBIOCHEM, Manchester	日本	Kobe Biofoundry
ドイツ	CompuGene, TU Darmstadt	シンガポール	SynCTI, Singapore BioFoundry
	Lara, Laboratory Automation Robotic Assistant Biochemistry	インド	BioFoundry India

* Global Biofoundry Allianceは非営利団体向けの協会。上記のほか、営利企業として運営しているバイオファウンダリーが存在する可能性がある。

目次

I. 核酸合成装置

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

日本として重点的に管理(確保・流出防止)すべき重要技術の分析

経済安全保障の観点から

- 長鎖DNA合成のより高度な自動化、それを集中的に担うバイオファウンダリーの構築・発展・普及が今後の重要領域。
 - 長鎖DNA合成に必要な基盤的技術については国内にも優れた独自技術を持つ研究者や企業が存在しており、これらの保護・流出防止は日本の競争力維持のために必要と考えられる。
 - また周辺技術として、分析装置やロボティクスも日本が強みを持っている領域でもある。これらの活用も産業競争力に繋がる可能性がある。
- 医薬品用途の核酸については、国内にもGMP対応での受託合成を担う企業(CMO, CDMO)が存在しており、多くはないものの一定の製造機能は確保されていると言える。
- 一方、長鎖DNAの合成と核酸医薬の合成の両方に影響し得るリスクとして、サプライチェーンの断絶に対する脆弱性がある。一般的なサプライチェーンリスクと同様の議論が適用され则认为られる。
 - 試薬(ホスホロアミダイト試薬、有機溶媒等)、消耗品(プラスチック製品)、装置部品(電磁弁、プラスチック部品)が海外企業に依存している主な製品。国内で製造しても人件費やスケールメリットの面で海外製品に対する価格競争力を持つことが難しく、単純な誘致は難しい。
 - 試薬は中国・インド、電磁弁はドイツに依存している。プラスチックは特定国への依存よりも原料の物流が課題。

輸出管理の観点から

- 核酸合成装置や合成産物は既にリスト規制に含まれており、一定の安全保障策が取られている。
- 将来的には受託合成サービスの盛り上がりやDBTLサイクルの自動化の実現を受けてサプライチェーン構造の変化が見込まれており、モノ(装置、核酸分子)に加えて情報(ソフトウェア、配列データ等)の管理が重要になると想定される。

目次

I. 核酸合成装置

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

規制・枠組みの修正・新規設置の必要性の分析

- 遺伝物質のバイオセキュリティに関してはAG以外でもある程度議論がされており、既に一定の枠組ができている。
- 核酸の合成または連結が可能な装置を輸出する場合 → リスト規制の対象(下記の(2)－9)。
 - 既知の毒性・病原性遺伝子そのものを輸出する場合 → リスト規制の対象(下記の(1))。
 - 毒性・病原性遺伝子を新規に設計、受託合成企業に外注する場合 → IGSC (International Gene Synthesis Consortium) 加盟企業による自主規制プロトコルがある。依頼を受けた配列のスクリーニングや、顧客のスクリーニングをしている。

輸出令第3の2項		外為令別表3の2項
項番	項目	
(1)	軍用の細菌製剤の原料として用いられる生物、毒素若しくはそのサブユニット又は遺伝子であつて、経済産業省令で定めるもの	• 左記に該当する貨物を設計、製造又は使用するために設計したプログラム • 左記に該当する貨物の設計、製造又は使用に係る技術 • 上記プログラムの設計、製造又は使用に係る技術
(2)	次に掲げる貨物であつて、軍用の細菌製剤の開発、製造若しくは散布に用いられる装置又はその部分品であるもののうち経済産業省令で定める仕様のもの	
1	物理的封じ込めに用いられる装置	
2	発酵槽又はその部分品	
3	遠心分離機	
4	クロスフローろ過用の装置又はその部分品	
5	凍結乾燥器	
5の2	噴霧乾燥器	
6	物理的封じ込め施設において用いられる防護のための装置	
7	粒子状物質の吸入の試験用の装置	
8	噴霧器若しくは煙霧機又はこれらの部分品	
9	核酸の合成又は核酸と核酸との結合を行うための装置	

規制・枠組みの修正・新規設置の必要性の分析

- 今般米国BIS(The Bureau of Industry and Security)で新たに設けられたのが、ソフトウェアに対する規制。ただし対象はCountry Chart内でCB2(化学・生物兵器関連拡散防止)とAT1(対テロリズム)に該当する国に限られる。
- このようなソフトウェアは核酸合成を自動化する上で必須であり、将来的なDBTLサイクルの全自動化を見込んだものと思われる。

2D352

“Software” designed for nucleic acid assemblers and synthesizers controlled by 2B352.j that is capable of designing and building functional genetic elements from digital sequence data.

2B352.jで規定される核酸連結／合成装置用に設計された「ソフトウェア」であって、デジタル配列データから機能を有する遺伝的因子を設計・構築することができるもの。^{*}

この規定で
防げること
(例)

- 悪意を持った人物が装置部品と自動化ソフトをバラバラに入手して独自にバイオフィounダリーを構築、有害な細胞を開発・量産すること
- 悪意を持った人物が自動化ソフトを入手して解析し、既存のバイオフィounダリーにサイバー攻撃を実施、有害な細胞を量産させること
- 悪意を持った人物が自動化ソフトを入手して解析し、既存のバイオフィounダリーのセキュリティホールを利用して研究開発上の機密データを盗み取ること

まだ防げて
いないこと
(例)

- 悪意を持った人物が装置部品とソフトウェアを完全に自作してバイオフィounダリーを構築、有害な細胞を量産すること
- 悪意を持った人物が有害な遺伝子の配列をバラバラに断片化して複数の受託合成サービスに発注、納入されたものを連結して有害な細胞を製造すること

調査対象技術の概要

I. 核酸合成装置

II. ペプチド合成装置

III. バイオ3Dプリンター

(付録)用語集

II. ペプチド合成装置

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

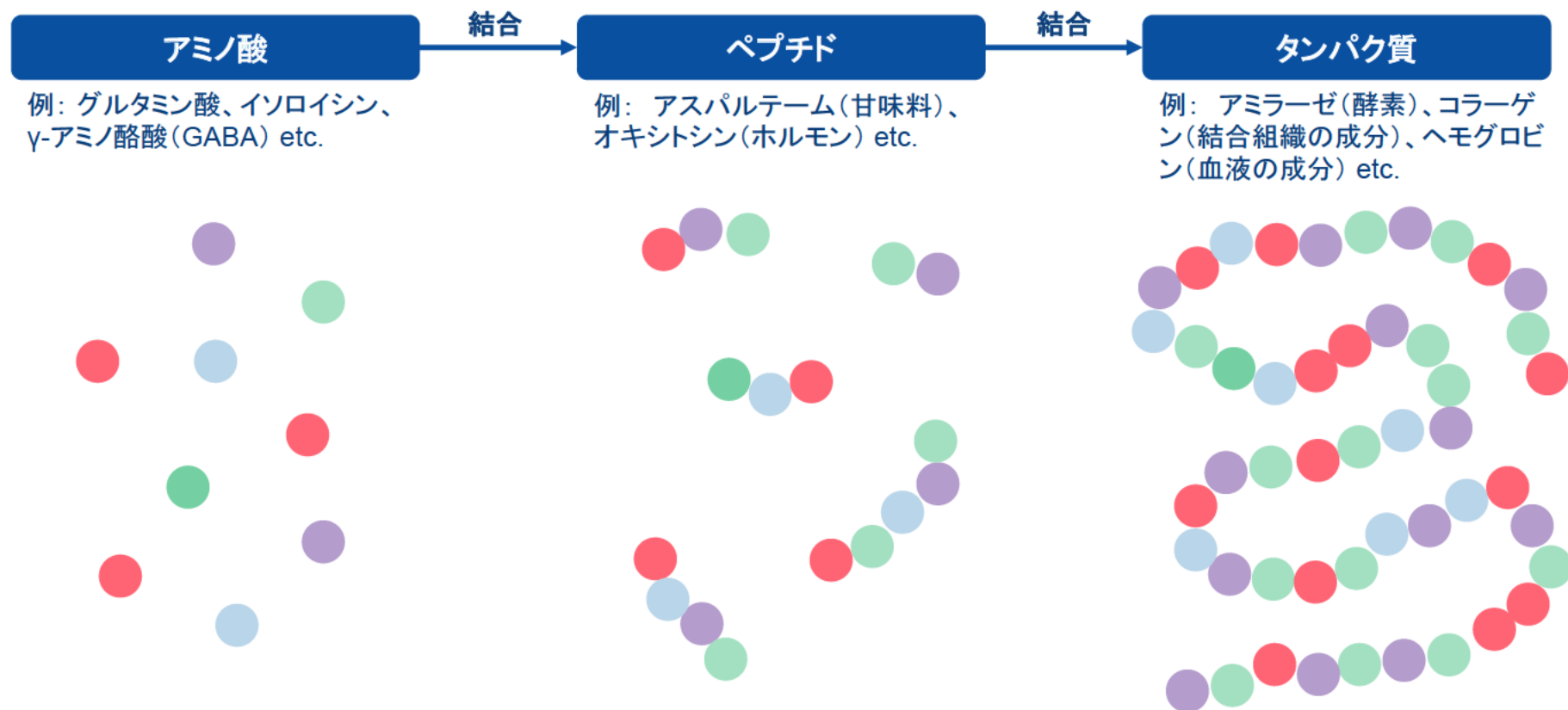
- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

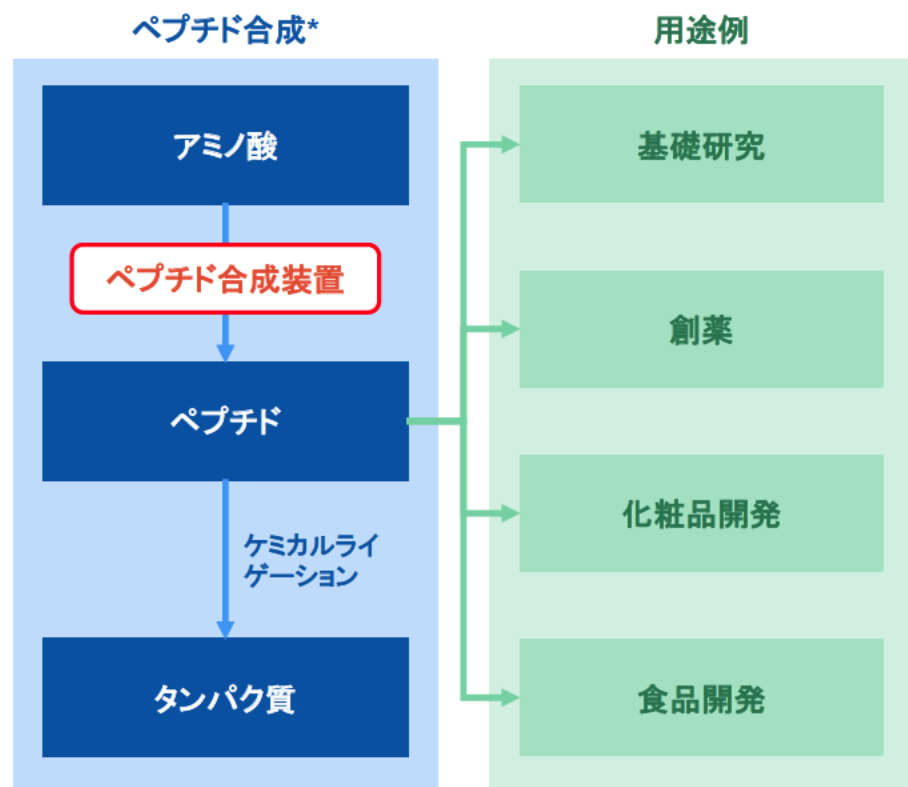
当該技術概要

- ペプチドは複数のアミノ酸が鎖状に連なった分子の総称であり、多くのペプチドがホルモンや伝達物質として生体内で重要な役割を担っている。また長いペプチド分子（明確な定義はないが、目安としては40～50個以上のアミノ酸が連なったもの）はタンパク質と呼ばれ、同様に生体内で様々な働きをしている。
- 上記のようにペプチドは様々な生体現象に関わっていることから、研究の上で活用される場面が多い。そこで、目的の配列を持ったペプチドを合成するために用いられるのがペプチド合成装置である。



応用領域

- ペプチド合成装置は主に研究用途で用いられており、ライフサイエンス系の基礎研究や、化粧品・食品の開発など、様々な目的で活用されている。
- 昨今は特に医薬品としてのペプチド(ペプチド医薬)に注目が集まっている。ペプチド医薬は高分子医薬(抗体・核酸)よりも安価でありながら、従来の低分子医薬ではアプローチできなかった症状・疾患に対応し得る医薬品として世界的に研究開発が進められており、これに伴ってペプチド合成装置の活用場面も増えていると考えられる。



創薬(イメージ) <https://www.asahi.com/articles/ASL8J563RL8JPLFA002.html>



食品開発(イメージ) <https://corporate.kyusai.co.jp/news/detail.php?p=803>



化粧品開発(イメージ) <https://www.bellpalette.jp/shopdetail/000000000201/>

応用領域

- 下記は創薬研究における応用事例。
- 特定のタンパク質(例:疾患の原因物質)に対して効果があり得るペプチドをコンピュータ上で選び出した後、ペプチド合成装置を使って実際に化合物を合成している。この後、薬の候補として様々な実験に用いられる。



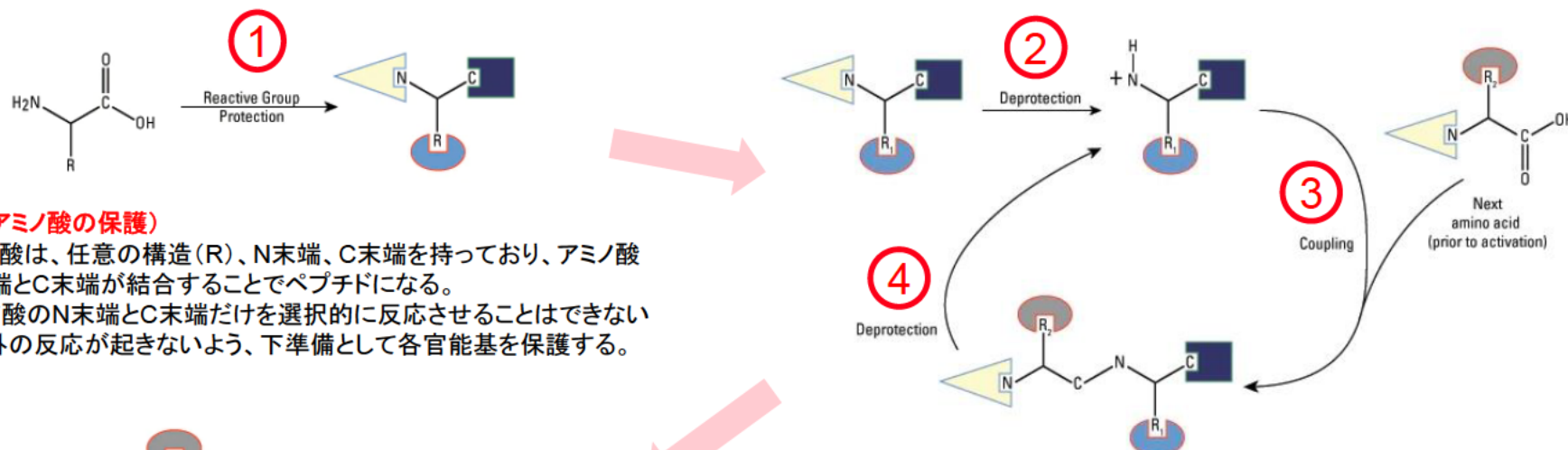
写真1 「PDPS」を含む、標的タンパク質に対する「特殊ペプチド」探索・合成のプロセス。標的タンパク質をシーケンサに入れるとタンパク質が約1兆の「特殊ペプチド」群から活性の高いものを「ディスカバリー」する(左)、その結果はコンピュータ・ディスプレイに表示され(中央)、選択した「特殊ペプチド」が合成される(右)



写真2 合成された「特殊ペプチド」は最終的に凍結乾燥装置で精製されて(左・中央)、粉末状の固化物となる(右)。試料の入ったフラスコが凍結乾燥装置に設置されている様子(中央)

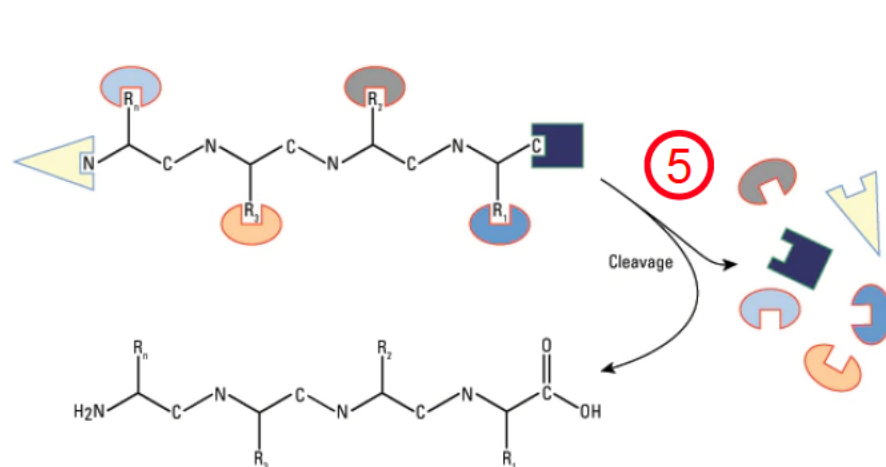
原理・方式・種類(概要)

- ペプチド合成装置においては、アミノ酸の保護・脱保護を繰り返して1分子ずつ結合していくことで鎖長を伸ばす方法が取られる。原理の概要を以下に示す。
- この時、始点となるアミノ酸を担体に固定しておく方法(固相合成)としない方法(液相合成)等、様々な方式があるが、基本的な原理は共通である。より詳細な説明は「B) 技術俯瞰図」に述べる。



① 下準備(アミノ酸の保護)

全てのアミノ酸は、任意の構造(R)、N末端、C末端を持っており、アミノ酸同士のN末端とC末端が結合することでペプチドになる。
特定のアミノ酸のN末端とC末端だけを選択的に反応させることはできないため、目的外の反応が起きないように、下準備として各官能基を保護する。



② 脱保護(1回目) 始点になるアミノ酸のN末端だけを脱保護する。

③ 縮合 C末端だけを脱保護したアミノ酸を加え、②で脱保護したN末端と縮合(結合)させる。反応が終わると、1分子分伸びたペプチドができる。

④ 脱保護(2回目以降) ②～③の工程(ペプチドのN末端を脱保護→C末端を脱保護したアミノ酸を縮合...)を繰り返す。

⑤ 保護基の除去、切り出し ペプチドが目的の配列・長さになったら、保護基を全て取り除き、最終的なペプチドを回収する。この工程はペプチド合成装置の機能として組み込まれていることも、専用の別装置を用いることもある。

製品例

➤ 販売されているペプチド合成装置の多くは固相合成用のものが主流である。以下に示す製品例も全て固相合成用。

Liberty PRIME CEM社(米)



- 最大24種類のペプチドを連続合成できる装置。最大で27種類のアミノ酸+4種類の添加材をセットできる。担体からの切り出し・精製は別装置を使う。
- 独自技術(洗浄工程の削減、マイクロ波による反応促進など)により、1サイクルあたりの所要時間を2分10秒に短縮+廃液量を削減している。
- 同社はアレイ作製用の装置や、生産用途を想定した大容量向けの装置も販売している。

Symphony X Gyros Protein Technologies社(米)



- 最大24種類のペプチドを並行して合成できる装置。最大で40種類のアミノ酸をセットできる。担体からの切り出し・精製まで同じ装置内で可能。
- 高精度な送液制御技術によりコンタミネーションの発生を抑え、目的ペプチドの収率を向上している。またIHヒーターにより急速かつ均一な反応促進を可能にしている。サイクルタイム等は不明。
- 研究・プロセス開発・生産への活用を想定しており、同社製品では最も大型の模様。

SPSシリーズ ヤマト科学社(日)



- 医薬品製造向けの大型装置で、反応器の大きさは最大30L。オリゴ核酸等、他の固相合成にも使える。
- アミノ酸と溶剤を合計で最大7種類までセットできる(=全てアミノ酸にすれば最大7種類)。
- 受託製造会社である神戸天然物化学との共同で開発した製品であり、特定の化合物の大量生産に特化している。そのため反応器の数(1つ)や、反応促進のための加熱機能、自動化度合い等は左の2製品に比べると低い。

開発の方向性

- ペプチド合成装置に関しては、主に各工程における反応効率の向上(所要時間の短縮、コストの削減、環境負荷の軽減)等を目的とした技術開発が行われている。またペプチドの中には合成が難しいものもあり、このような特殊なペプチドの安定合成を目指した技術開発も進められている。
- 更に、ペプチド合成装置が安定的に合成できるのは50mer程度の大きさのペプチドであり、より大きなペプチド(≒タンパク質)を得るためには合成した短いペプチド同士を繋ぎ合わせる処理(ライゲーション)を行うか、全く別の手法である細胞培養が必要になる。これらの方法はいずれも所要時間が長く品質管理が難しいため、大きなペプチド(タンパク質)の安定的な化学合成に向けた開発も行われている。

開発の方向性	アプローチの例	開発された技術の例
反応効率の向上	分子運動の促進	- CEM(米)、Biotage(スウェーデン)、東京理化工機(日)等: マイクロ波による加熱 - Gyros Protein(米): IHヒーターによる加熱
	固相合成・液相合成のハイブリッド合成法	- JITSUBO(日): 疎水性タグの付加による液液分離「Molecular Hiving」法 - 味の素(日): 疎水性タグの付加による沈降精製「AJIPHASE」法
	フロー合成の活用	Amide Technologies(米): フロー合成の自動化・高速化
特殊ペプチドの合成	環状ペプチドの合成	Cycle Pharma(英): 大型の環状ペプチド「Macrocycles」を用いた創薬
	立体構造の作成	- JITSUBO(日): 架橋構造の導入「Peptune」法 - Aileron Therapeutics(米)、FogPharma(米): 架橋構造を付与したペプチド「Stapled Peptide」
大きなペプチドの安定合成	タンパク質の化学合成	Amide Technologies(米): >100merの自動合成

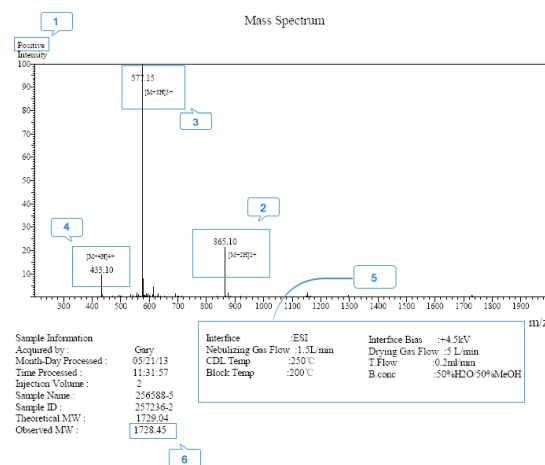
周辺技術

- ペプチド合成装置の周辺技術としては、主にペプチド合成工程の前後に関わる技術が想定される。また工程全体の自動化に関わるロボティクス・センシング関連技術や、化学合成以外の手法によるペプチド生産技術、応用領域における技術等も周辺技術として挙げられる。より詳細な説明は「B) 技術俯瞰図」に述べる。

分析・評価

質量分析

周辺技術の例① 質量分析技術



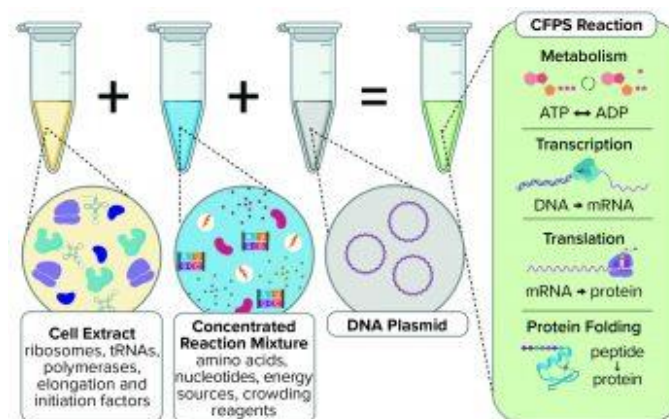
- 試料中に含まれる物質の分子量を算出できる装置。様々な分野で活用されており、ペプチド合成においては合成後の品質評価に用いられている。
- なお算出された分子量から分子構造を逆算することもできるため、構造の分からないペプチドが含まれている試料を分析し、そのペプチドの構造を同定するといった使い方もできる。
- 上図はGenScript社(米)による品質保証書のサンプル(質量分析の結果)。

生産

遺伝子工学的手法

無細胞系

周辺技術の例② 核酸を利用した無細胞系での合成技術



- 生体内ではDNA・mRNA等の核酸を利用してペプチドやタンパク質が合成されている。ペプチド合成装置のような化学合成手法と並んで、この原理を利用した遺伝子工学的な手法も用いられている。
- 昨今は遺伝子組み換え細胞を用いず、in vitroで同様の反応を起こす手法(無細胞系)の開発が進んでおり、より短時間での生産が可能になりつつある。
- ペプチドリーム社(日)では「フレキシザイム」「ペプチドディスカバリー翻訳システム」の2つの独自技術を活用することで、特殊アミノ酸を含む多種多様なペプチドを無細胞系で合成している。

II. ペプチド合成装置

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

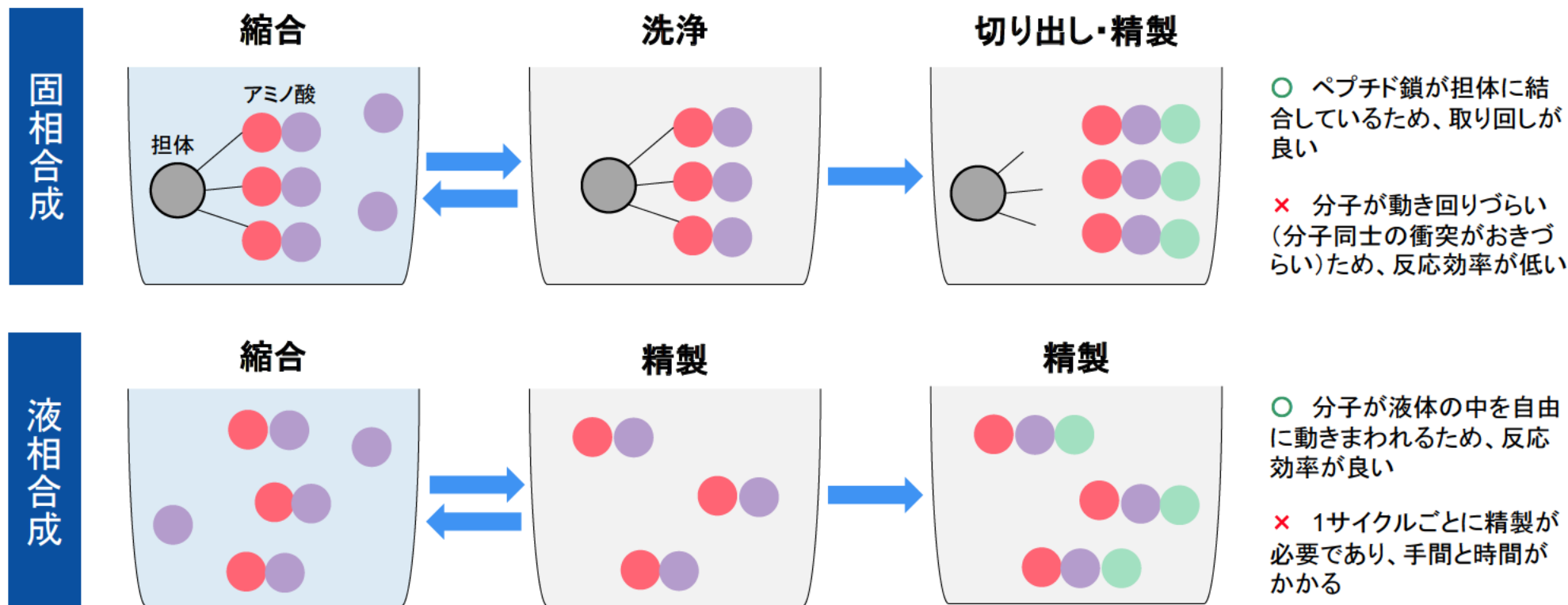
- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

原理・方式・種類(詳細)

- ペプチド合成技術は、大きく分けて始点となるアミノ酸を担体に固定しておく方法(固相合成法)としない方法(液相合成法)の2種類に分かれる。それぞれに特長があるが、簡便さや反応効率の高さから、市販されているペプチド合成装置は基本的に固相合成法を用いている。
- なおペプチド合成で用いられる試薬には強酸性や毒性を示す物質が含まれている。作業者の安全確保・環境負荷の軽減・コスト削減などの観点から、より少量の試薬で反応を起こす方法や、より安全性の高い試薬を用いる方法等の研究が進められている。



当該技術を構成する要素技術の俯瞰図、規制対象となり得る技術の有無

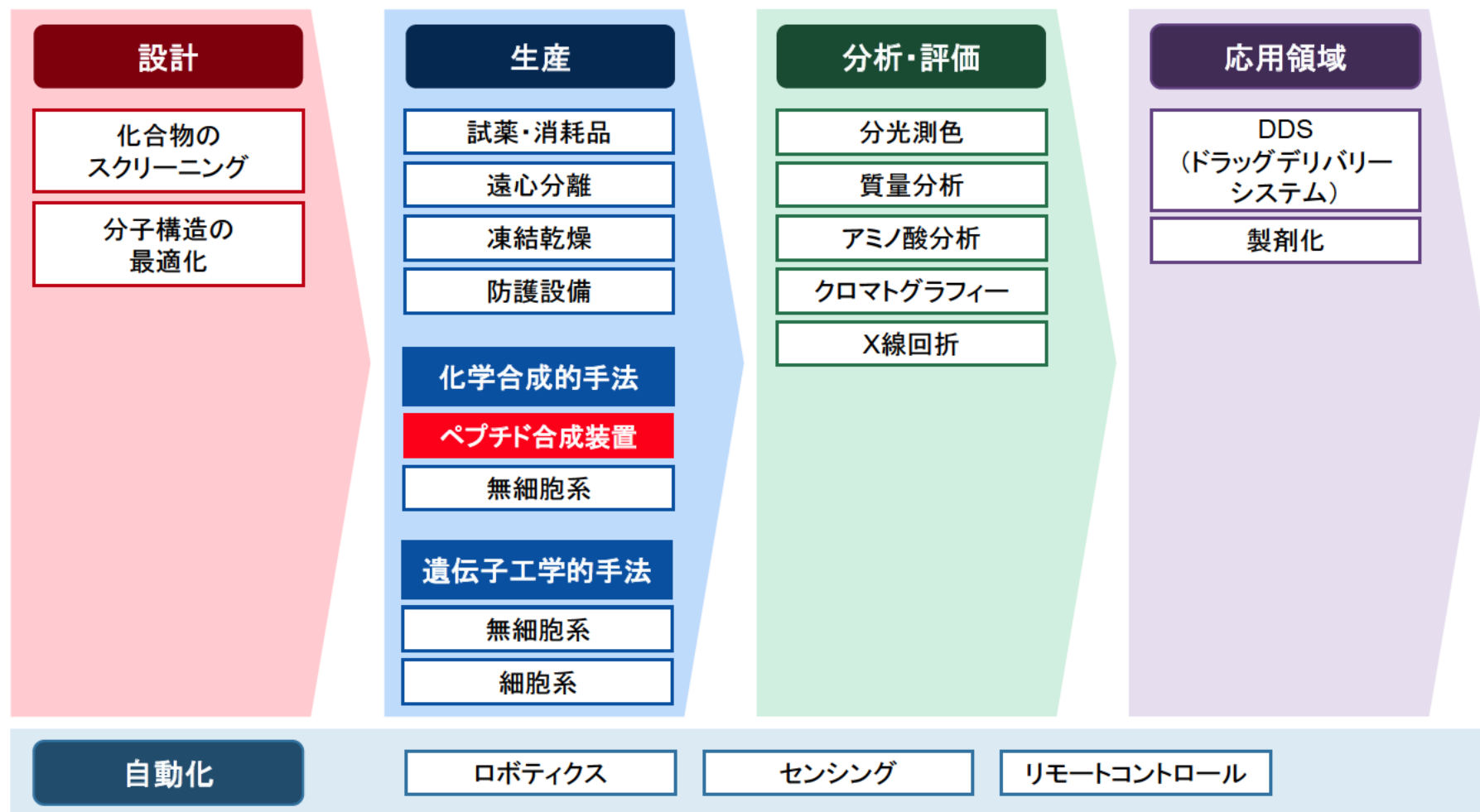
- 各方式で求められる、または将来的に求められる可能性のある機能・技術等は以下のとおり。ペプチド合成装置で一般的に用いられている固相合成を想定した記載としているが、液相合成の場合も必要な機能・技術に大きな差異はない。
- なお赤下線はリスト規制に該当する可能性のあるものを指す。ただしリスト規制では一定以上の性能・大きさの製品のみを規制としている項目もあり、実際に規制対象になるか否かは個別のケースによる。

工程	各工程に必要な機能・技術等	
	現状	将来
全工程共通	・ <u>反応器</u> ・ <u>貯蔵容器</u> ・ 送液制御(<u>弁</u>、<u>ポンプ</u>等) ・ <u>攪拌機</u> ・ 電源 ・ 装置制御用コンピュータ及びソフトウェア	反応効率の向上 ・ 固相＋液相のハイブリッド合成： より大きな<u>反応器</u>、<u>攪拌機</u>？ ・ フロー合成の活用： マイクロ流路、<u>多重管</u>、より高性能な送液制御(<u>弁</u>、<u>ポンプ</u>等)
1. 担体との結合	—	—
2. 脱保護・縮合	・ 加熱装置(ヒーター、 <u>マイクロ波</u> 等)	—
3. 洗浄		
4. 切り出し・精製 (ライゲーション)	・ クロマトグラフィー	—

装置自体に大きな変更が起きるのは、実験の手順そのものが変わる場合。「反応効率の向上」に関する技術は現状と異なる操作を行うので、使う機能・技術も変わる。
一方、「特殊ペプチドの合成」「大きなペプチドの安定合成」に関する技術は、使う試薬が変わるだけで装置に大きな変更は起きないと思われる。

周辺技術・応用領域の俯瞰図

- ペプチド合成装置の周辺技術を、ペプチドの設計→生産→分析・評価の工程ごとに示す。
- また応用領域においてペプチドの利活用に関わり得る技術と、全工程に影響し得る自動化関連の技術も併記している。



II. ペプチド合成装置

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

現在までの技術推移

- ペプチド合成技術には核酸合成よりも更に古い歴史がある。保護基を用いた手法そのものには大きな変化がなく、長年にわたって1960年代に開発された固相合成法が用いられている。一方、より効率的に反応を進めるために液相合成法との「良いところ取り」をするハイブリッド手法も開発されている。
- また基本的に一定の構造を取る核酸と異なり、ペプチドは環状構造や多量体の形成等により複雑な立体構造をもつものも多い。これらの構造を正確かつ効率的に作るための開発も進められている。

	固相合成法	液相合成法	その他の主要な技術進展
1930年代		保護基を利用したオリゴペプチドの合成手法が開発される。 (Bergmann, Zervas)	
～			
1950年代			ホルモン的一种オキシトシン(9mer)の全合成に成功。(du Vigneaud他)
1960年代	精製工程のいらない簡便な手法として固相法が開発される。これを自動化する世界初の ペプチド合成装置 も開発。(Merrifield)		二量体であるインシュリン(21mer)の全合成に成功。(複数の研究機関がほぼ同時に発表)
	可溶性の担体を用いた固相-液相のハイブリッド法へのアプローチが進む。 (Shemyakin他)		
1970年代	危険な試薬(フッ化水素)を必要としない保護基として、Fmoc基を用いた方法が開発される。(Carpino, Han)		
1980年代	以降、ハイブリッド法の改良、フロー合成法の活用、縮合剤の改良等によりハイスループット化・コスト削減が進められる。		
1990年代			無保護のペプチド鎖同士を連結させる手法として、NCL法が発表される。(Kent他)
2000年代			特殊ペプチドの合成を容易にするフレキシザイム技術が開発される。(菅 他)
～			

技術発展の推進・阻害要因

- 技術発展を推進・阻害し得る要因として、文献調査及び有識者ヒアリングから示唆された点を下記に示す。
- 現状は特に医薬品用途での市場ニーズが技術発展を牽引している状況。バイオセキュリティ面での懸念は、核酸合成装置と比べて低いと推測される。

	推進要因	阻害要因
短期 (既に実用化・影響が見えている)	● 市場ニーズがある ・ ペプチド医薬の開発・生産 ・ 基礎研究、ペプチド化学(従来からある分野)	● サプライチェーン断絶による関連製品の不足 ・ 試薬・消耗品: 核酸合成と同様、海外輸入に頼っている部分あり ● [国内] 国内市場が小さい
中長期 (将来的に実用化・影響が想定される)	● 市場ニーズがある ・ ペプチド医薬の開発・生産(※ペプチド医薬市場は増大見込み)	● 化学合成以外のペプチド生産手法(微生物培養等)と競合する可能性あり ● 製薬企業の主力パイプラインが他のモダリティに移った場合は市場の伸びが減速する可能性あり

技術の将来予測、実用化の目途

- ペプチド医薬の生産を主要な出口産業として、今後も技術の発展が続く見込み。
- 反応効率の向上や特殊ペプチドの合成は医薬品の開発・生産に有用な技術であり、アカデミアと企業の両方が開発を担っている。大きなペプチドの安定合成については主にアカデミア（＋大学発ベンチャー）が取り組んでいる段階。

開発の方向性	アプローチの例	実用化状況	
反応効率の向上	分子運動の促進	実用化済み	ペプチド医薬の生産需要は今後も新薬の登場や適応の拡大等に伴って増えると見られ、その効率化に必要な技術も開発が進むと推測される。
	固相合成・液相合成のハイブリッド合成法	実用化済み	
	フロー合成の活用	研究開発～実用化段階	
特殊ペプチドの合成	環状ペプチドの合成	実用化済み	- 特にペプチド医薬の開発に役立つ技術であり、特定の構造を持つペプチドを専門に合成を受託する企業等も既に存在している。 - 多種多様な構造が作れるほど医薬品の候補も増えるため、今後も開発は進むと考えられる。
	立体構造の作成	実用化済み	
大きなペプチドの安定合成	タンパク質の化学合成	研究開発段階	非天然型タンパク質のニーズがある基礎研究や医薬品開発等の用途向けに研究が進んでいる。

II. ペプチド合成装置

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

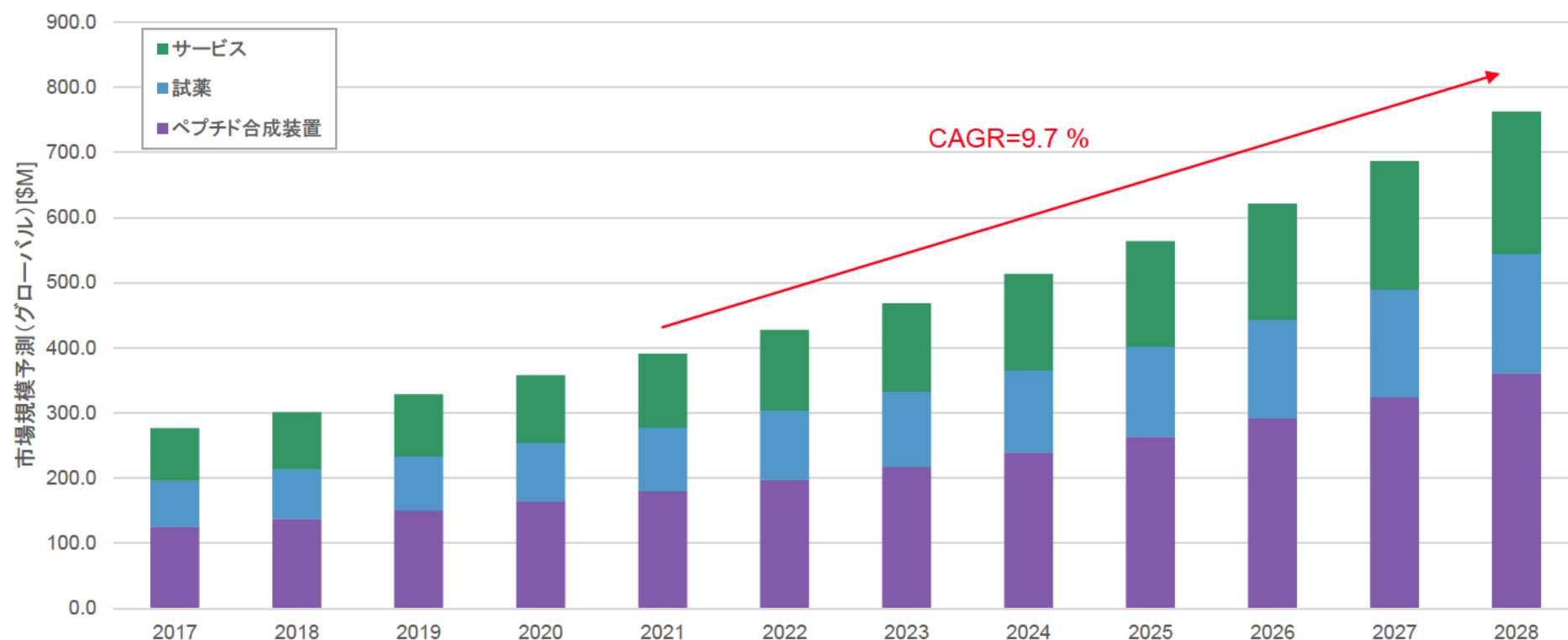
調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

シェアの獲得状況、今後のシェアの推移予測

- ペプチド合成の市場規模は2021～2028年の期間にCAGR 9.7%で増大、周辺産業も含めると2028年には約840億円規模になるとの予測がされている。
- 内訳を見ると、最も市場規模が大きいのは装置市場であり、2028年時点で約400億円規模になるとされている。受託サービス、試薬の市場規模は同程度。ただし下記の試算ではペプチド合成に特有の試薬のみを考慮している可能性があり、ペプチド合成の過程で用いる一般的な試薬（有機溶媒など）も含めると、市場は更に大きいことが見込まれる。

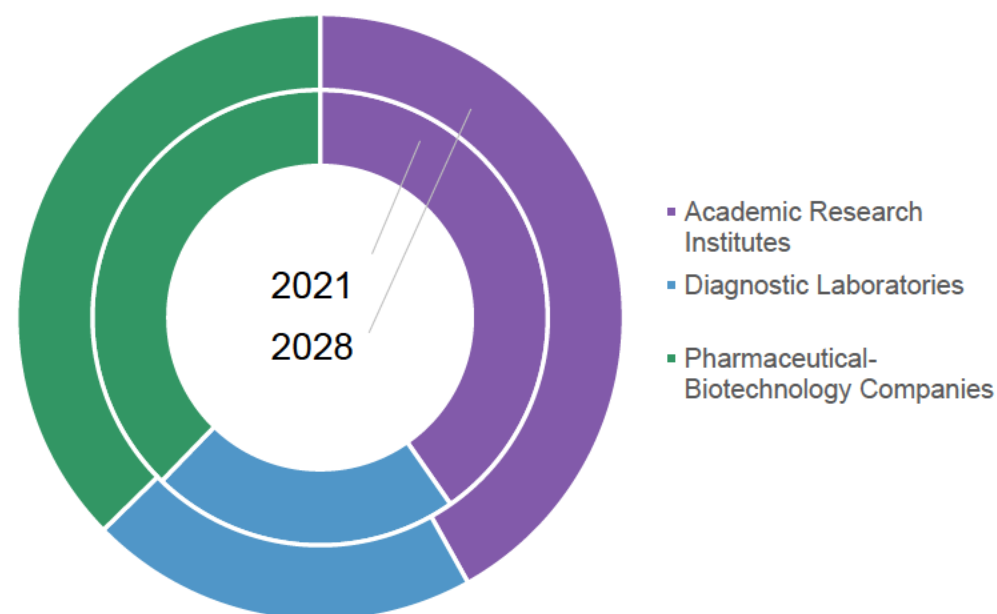
市場規模 [\$M] *



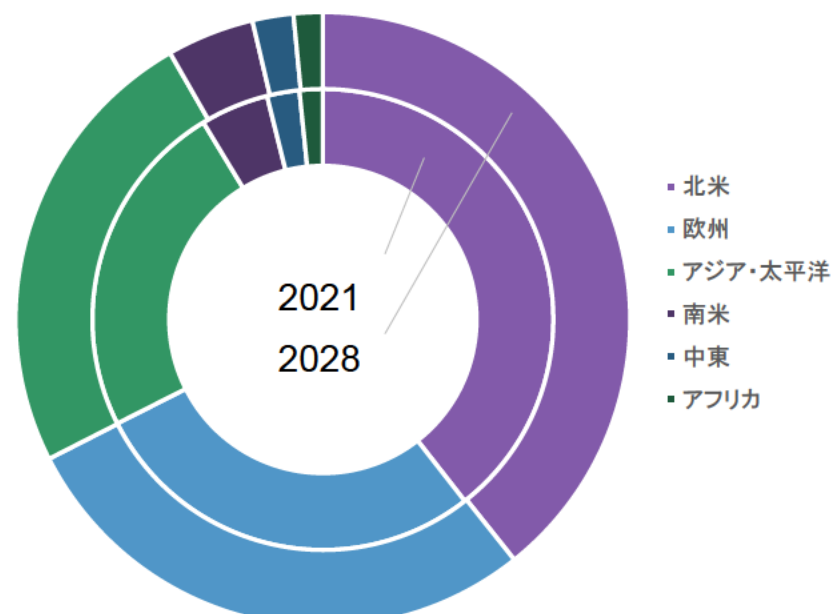
シェアの獲得状況、今後のシェアの推移予測

- ユーザーの割合は研究機関・企業がほぼ同程度で、次いで診断機関。各ユーザーにおける対象市場の内訳は不明だが、研究機関・企業は装置および受託サービスが中心の可能性はある。また診断機関では診断・検査目的の核酸合成関連製品／サービスが主体と考えられ、ペプチド合成の需要は少ない可能性がある。
- 地域ごとのシェアに大きな変化はなく、2021年時点でも2028年時点でも、北米、欧州、アジアが市場の大部分を占める。

核酸合成+ペプチド合成のユーザーごとの市場シェア*



ペプチド合成の地域ごとの市場シェア**



* 装置それぞれのユーザー比率は不明。なおアフリカにおけるユーザーシェアは欠値のためグラフに含まれない。

** 元のデータでは「試薬」「サービス」は核酸／ペプチドの区別がされていない。上記では装置市場の比率をもとに案分した数値を示している点に留意。
(出典) "OLIGONUCLEOTIDE SYNTHESIS MARKET (2021-2028)" (Coherent Market Insights) をもとに作成

II. ペプチド合成装置

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

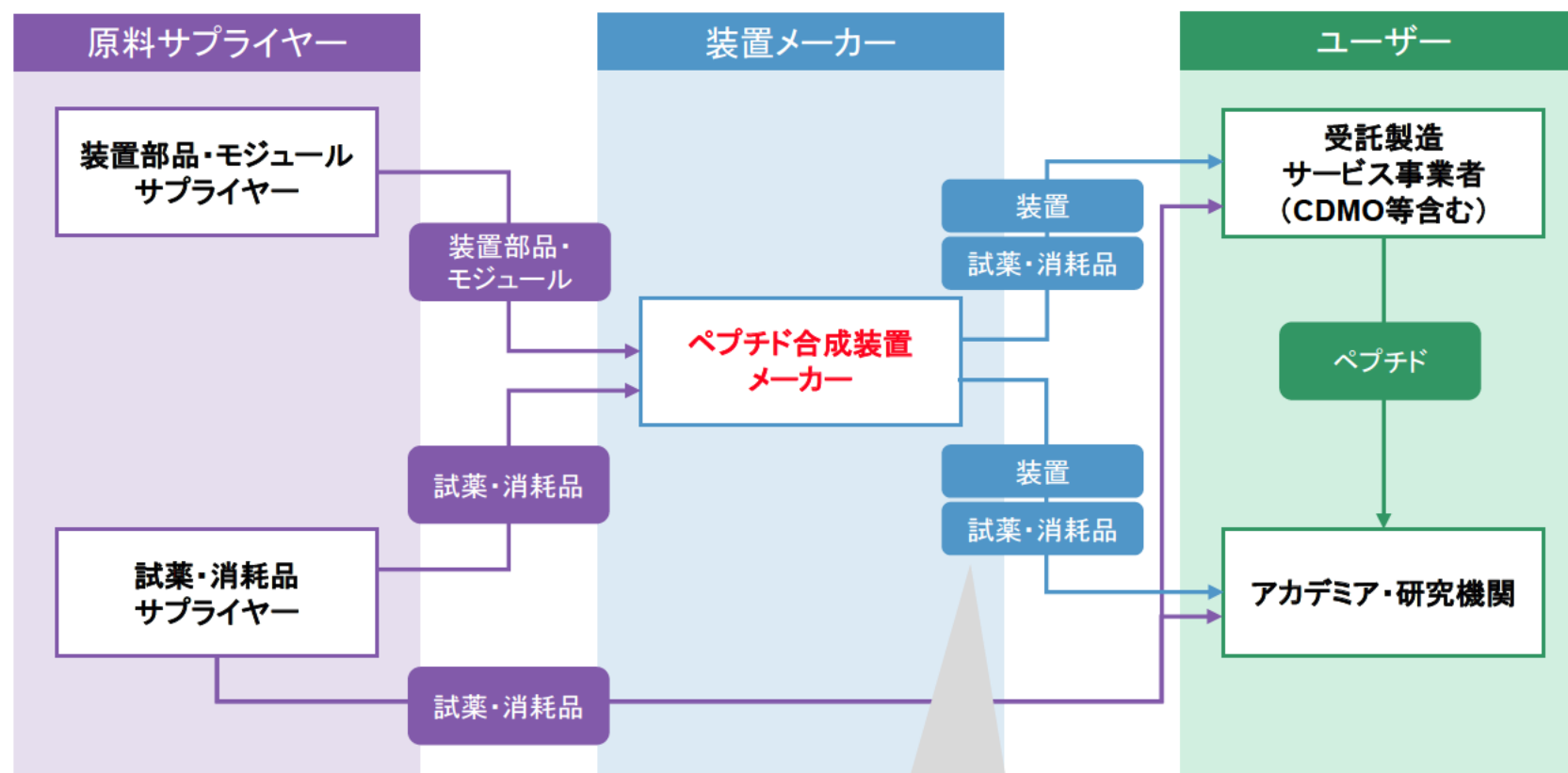
- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

業界の相関図とサプライチェーン

- ペプチド合成装置のサプライチェーンは核酸合成装置と同様であり、装置メーカー、試薬・消耗品サプライヤー、装置を使った受託製造サービス事業者等が存在する。
- 下記に業界全体の相関図(サプライチェーン)を示す。なお図中では省略しているが、実際には随所で販売代理店が介入している。



装置メーカーの一部は、自社装置用の試薬・消耗品をキットとして販売している。多くは市販の試薬・消耗品を混合・小分けにしたもの。

特定国への依存状況、国内企業の立ち位置(1/2)

- ペプチド合成装置メーカーは主に米国に集中している一方、ペプチド医薬の受託製造を行うCDMOは欧州に大手企業が集まっている。ペプチド合成と核酸合成は技術的に共通する部分が多く、両方を扱う企業も多い。
- 以下に国内外の主要企業、その事業内容、所在国を示す。なお前ページ「業界相関図とサプライチェーン」に記載の事業内容のうち、「装置部品・モジュールサプライヤー」及び「アカデミア・研究機関」は兼業するケースが少ないため、下表では省略した。

国	企業名	装置	試薬・消耗品	受託製造	核酸の取扱	URL
米国	AAPPTec	○	○	○	×	https://www.peptide.com/
米国	CEM	○	○	△*	×	https://cem.com/
米国	CS Bio	○	○	×	○	https://www.csbio.com/
米国	Gyros Protein Technologies	○	○	×	×	https://www.gyrosproteintechologies.com/
米国	Thermo Fisher Scientific	×	○	○	○	https://www.thermofisher.com/
米国	Agilent Technologies	×	○	×	○	https://www.chem-agilent.com/
米国	LifeTein	×	×	○	×	https://www.lifetein.com/
米国	Ambio Pharma	×	×	○	×	https://www.ambiopharm.com/
カナダ	Biomatik	×	×	○	○	https://www.biomatik.com/
ドイツ	Merck (Sigma Aldrich)	×	○	○	○	https://www.sigmaaldrich.com/
スイス	Bachem	×	×	○	×	https://www.bachem.com/
スウェーデン	Biotage	○	○	×	×	https://www.biotage.co.jp/
スウェーデン	PolyPeptide Group	×	×	○	○	https://www.polypeptide.com/
スペイン	BCN Peptide	×	×	○	×	https://www.bcnpeptides.com/
中国	GL Biochem	×	○	○	×	http://www.glbiochem.com/en/
中国	Chinese Peptide Company	×	×	○	×	https://chinesepeptideco.com/

特定国への依存状況、国内企業の立ち位置(2/2)

- 国内にもペプチド合成に関する装置を扱う企業は存在するが、機能が限られており、海外製品とは別物である。過去には大手実験機器メーカーがペプチド合成装置を販売していたが、既に製造を終了している模様。
- 一方でペプチド合成に関する基盤的な技術を保有する企業(ペプチドリーム、JITSUBO等)やCDMOは国内に複数存在しており、国内の技術的ポテンシャルは高いと考えられる。

国	企業名	装置	試薬・消耗品	受託製造	核酸の取扱	URL
韓国	AnyGen	×	×	○	×	http://www.anygen.com/eng/
日本	ヤマト科学	○*1	×	×	○	https://www.yamato-net.co.jp/
日本	東京理化器械	△*2	×	×	×	https://ssl.eyela.co.jp/
日本	横河電機	△*3	×	×	×	https://www.yokogawa.co.jp/
日本	富士フイルム(和光純薬)	×	○	○	○	https://labchem-wako.fujifilm.com/
日本	ペプチド研究所	×	○	○	×	https://www.peptide.co.jp/
日本	コスモバイオ	×	○	○	△*4	https://www.cosmobio.co.jp/
日本	ペプチドリーム	×	×	○	×	https://www.peptidream.com/
日本	JITSUBO	×	×	○	×	https://www.jitsubo.com/
日本	ペプチスター	×	×	○	×	https://peptistar.com/
日本	味の素ヘルシーサプライ	×	×	○	○	https://www.ahs.ajinomoto.com/
日本	浜理薬品工業	×	×	○	○	https://www.hamarichemicals.com/
日本	日本触媒	×	×	○	○	https://www.shokubai.co.jp/
日本	神戸天然物化学	×	×	○	○	https://www.kncweb.co.jp/
日本	積水メディカル	×	×	○	×	https://www.sekisuimedical.jp/
日本	東レリサーチセンター	×	×	○	×	https://www.toray-research.co.jp/

II. ペプチド合成装置

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

国・地域ごとの各種政策動向

- ペプチド合成は既に技術・市場ともに成熟しており、アカデミアと民間企業が自走している状態と見られる。
- 医薬品としてのペプチドも、国内外においてペプチド医薬のみを対象とした政策は特に見られない。昨今のサプライチェーンリスクについても、ペプチドに特化した政策ではなく、医薬品全体として対策が議論されている。
- 国内では、核酸医薬が実用化され始めたことを受けてペプチドと核酸を総称した「中分子医薬」との文言が政策文書等で使われているケースもある。とはいえ、国外では「中分子医薬」を対象とした政策は特に設けられておらず、プロジェクト単位でペプチド医薬に関する支援が行われている模様である。

国・地域	政策動向
米国 	• NIH, NSF等が個別に研究開発支援を行っている。 • 最近のプロジェクトは環状ペプチドの合成や、ペプチドとタンパク質の相互作用解析に関するものが多め。
欧州 	• Horizon Europeのほか、各国で個別の研究開発支援を行っている。 • 特定の疾患領域についての研究や、そのためのDDS技術等の開発が多め。
中国 	• 国全体として海外でのビジネスを目した施策（PCT出願の増加、ハイテク企業の税制優遇等）が取られている。 • 一方、ペプチド医薬の特許は国内での出願が多く、海外での権利取得意識は低めの模様。
日本 	• 主にAMEDが中分子医薬に関する研究開発支援を行っている。 • 例： 中分子化合物のライブラリー構築（2015～）

II. ペプチド合成装置

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

日本として重点的に管理(確保・流出防止)すべき重要技術の分析

経済安全保障の観点から

- 医薬品の用途のペプチドの生産については、国内にGMP対応での受託合成を担う企業(CMO, CDMO)が存在しており、製造機能は確保されていると言える。また特殊ペプチドの受託合成を担う企業も国内におり、創薬段階においても、一定の存在感を示していると考えられる。
- 一方、核酸と同様に、海外製の装置・試薬・消耗品を使用していることによるサプライチェーンの断絶に対する脆弱性は想定される。
 - ・ 今後ペプチド医薬の普及が進むことで、供給が断絶した際の影響が大きくなることが想定される。一般的な原薬のサプライチェーンリスクと同様の検討が必要と考えられる。
 - ・ 国内に装置メーカーがない点も、保守・修理の観点で不利になり得る。ただし大規模な生産用途の場合は、国内で一般的に用いられる部品が流用可能なケースも多いと推測される。

輸出管理の観点から

- ペプチド合成装置は現状輸出管理の対象になっておらず、合成産物であるペプチド分子がリスト規制に含まれている。
- 現状で日本が強みを持っているのは特定の製品ではなく、ペプチドの合成に係る基盤的な技術である。輸出管理(=モノの流れ)が影響する領域は少ないと考えられるが、国内の受託合成サービス(特に合成難易度の高いペプチドの小スケール製造)の合成した産物については、引き続き管理が必要と思われる。

II. ペプチド合成装置

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

規制・枠組みの修正・新規設置の必要性の分析

- ペプチド合成装置は現状規制の対象外。核酸と違って細胞の機能そのものを変えられるわけではない(=改変された細胞が増殖するおそれがない)ため、核酸合成装置よりもリスクは低いと思料。
- とはいえ、ペプチド合成装置を使って毒物を作ることは可能。基本的には既存の「3項 化学兵器」「3の2項 生物兵器」の対象になると思われるが、今後高度に自動化が進んで多種多様なタンパク質を量産できるようになった場合や、反応機序が効率化されて小規模な設備でも劇的な効果を持つ化合物が大量に造れるようになった場合はリスクになり得る？

既存の規定で
防げること
(例)

- 有害なペプチドそのものの輸出 → リスト規制(3の2(1)第三項)
- 悪意を持った人物がペプチド合成装置に使う部品(規制対象のもの)をバラバラに入手して自力で装置を構築、有害な化合物を大量に量産すること → リスト規制の対象(3項)

まだ防げて
いないこと
(例)

- リスト規制に入っていない有害なペプチドそのものの輸出 ※別の規制の対象になる？
- 悪意を持った人物がペプチド合成装置を入手し、有害な化合物を合成すること
- 悪意を持った人物がペプチド合成装置に使う部品(規制対象でないもの)をバラバラに入手して自力で装置を構築、有害な化合物を合成すること
- 悪意を持った人物が有害なタンパク質／ペプチドの配列をバラバラに断片化して複数の受託合成サービスに発注、納入されたものを連結して有害なタンパク質／ペプチドを製造すること

調査対象技術の概要

I. 核酸合成装置

II. ペプチド合成装置

III. バイオ3Dプリンター

(付録)用語集

III. バイオ3Dプリンター

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

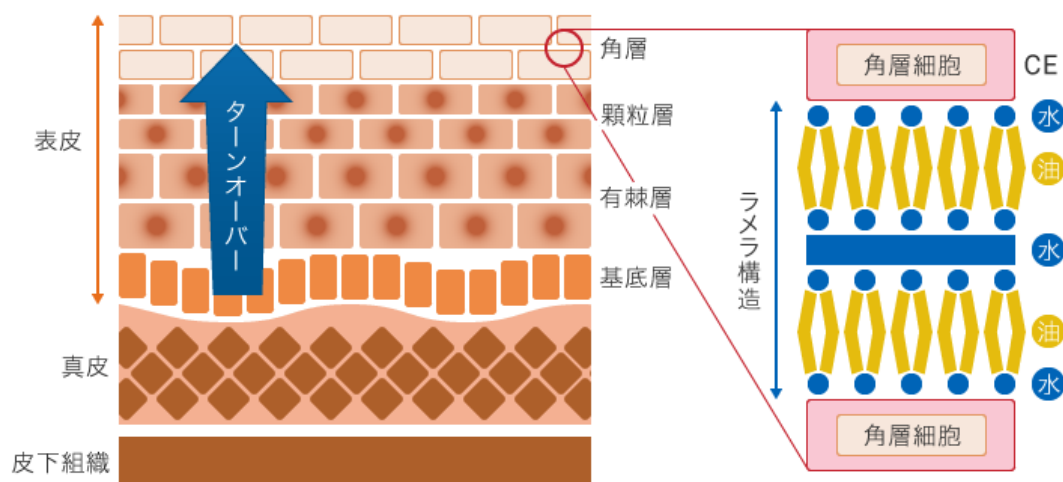
調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

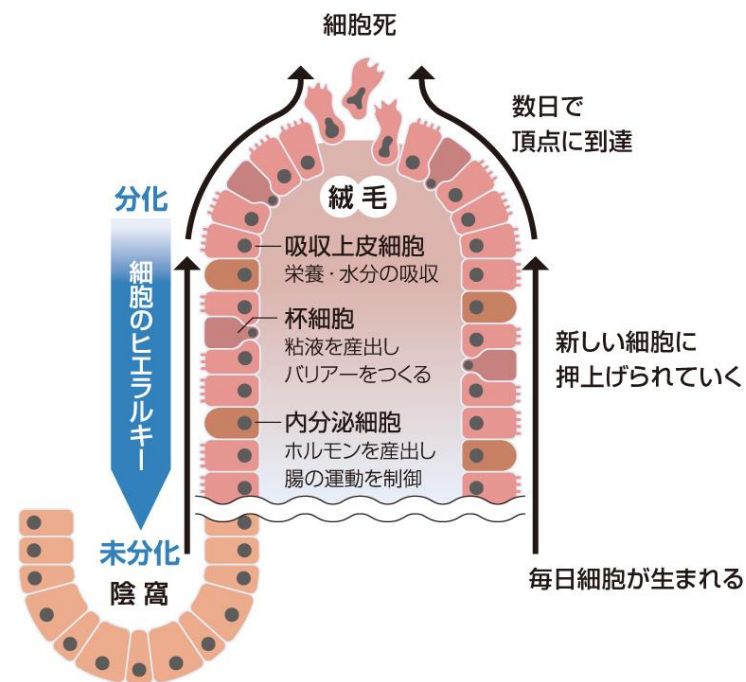
当該技術概要

- ヒトやマウス等の多細胞生物の組織は異なる種類の細胞から成る複雑な立体構造を持っている。これらの細胞はそれぞれ相互に作用しあいながら働いており、化学的な物質の交換による相互作用のほか、物理的な刺激による相互作用もはたらいっている。
- 組織や臓器の機能を再現するためには、その組織・臓器の持つ立体構造を再現することが重要であると考えられている。そのため、細胞を目的の構造に積み上げることで、組織の立体構造を人工的に造形するために用いられるのが**バイオ3Dプリンター**である。

組織の立体構造の例 — 皮膚



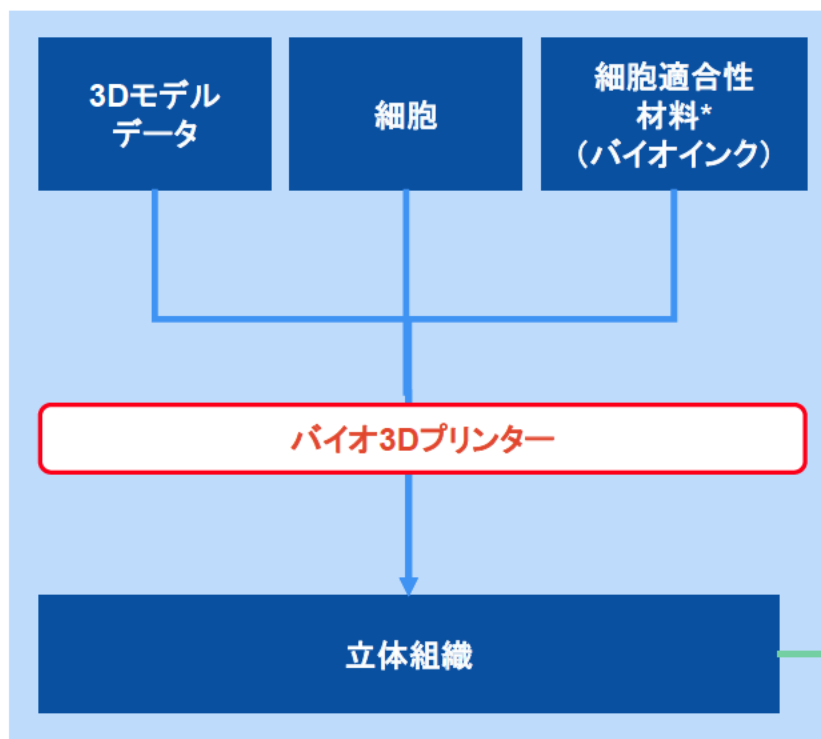
組織の立体構造の例 — 小腸



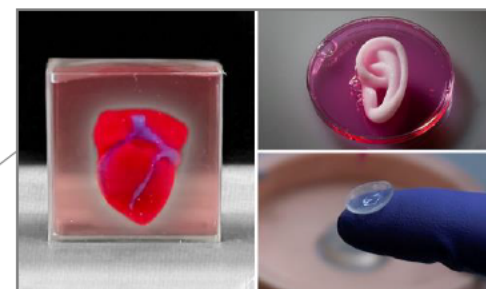
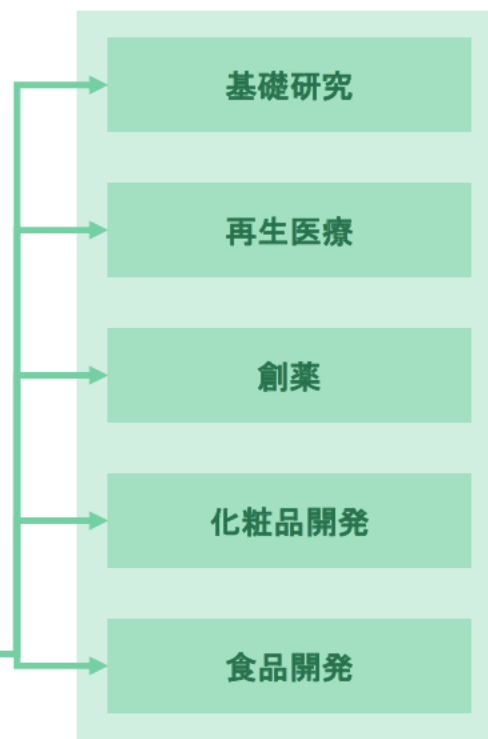
応用領域

- 現在のバイオ3Dプリンターは主に研究用途で用いられており、ライフサイエンス系の基礎研究や、医薬品・化粧品・食品等の開発における臨床試験の代替など、様々な目的で活用されている。
- また今後の応用領域としては再生医療への活用が注目されている。移植用の組織片や再生医療等製品の製造を目的とした研究開発が世界各地で行われているほか、究極的には臓器を作れるようになる可能性のある技術として期待が集まっている。

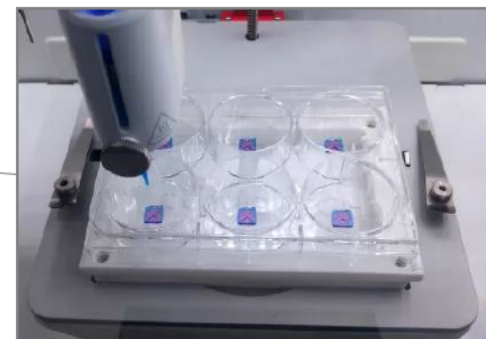
バイオ3Dプリンティング



用途例



再生医療(イメージ) <https://www.3dnatives.com/en/bioprinting-projects-3d-printed-organs-070420205/>



化粧品開発(イメージ) <https://www.basf.com/jp/ja/media/news-releases/global/2019/09/p-19-318.html>

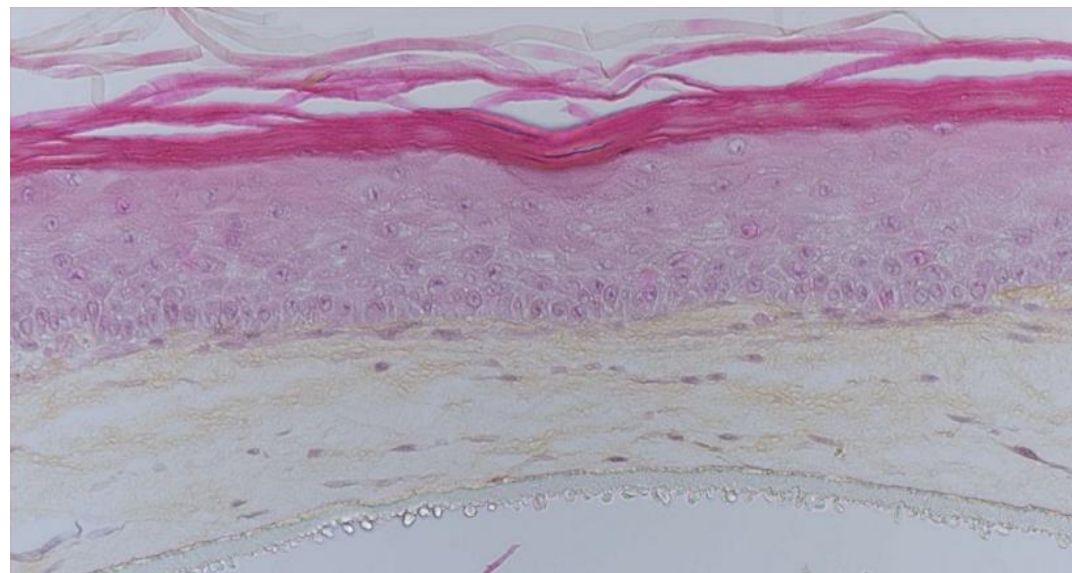
応用領域

- 下記は3Dバイオプリンタを使って作られた皮膚モデルの例。
- 真皮および表皮を構成する細胞のプリントと培養を順番に行うことで、皮膚の階層構造をプレート上に再現している。
- 皮膚モデルは基礎研究のほか、特定の物質が皮膚についた際の反応を見る(例:化粧品で炎症が起きないか、外用薬で予想外の副作用が起きないか等)目的でも広く活用されている。近年は特に動物実験を細胞モデルで代替する動きも進んでおり、再現度の高い皮膚モデルのニーズは大きいと考えられる。

皮膚モデルの外観

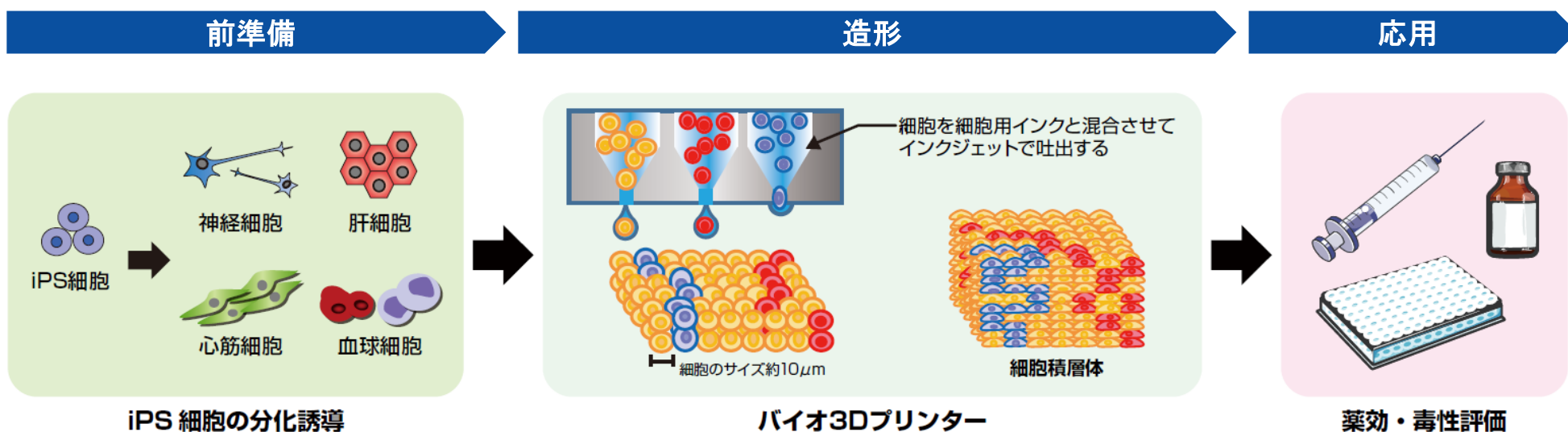


階層構造の顕微鏡写真



原理・方式・種類(概要)

- バイオ3Dプリンターには様々な造形手法があるが、ここでは一例としてインクジェット式のバイオ3Dプリンターを使ってiPS細胞から組織を造形する場合の流れを示す。
- バイオ3Dプリンター自体が担うのは、細胞をもとに立体構造を造る部分である。一方、実際にはその材料となる細胞の準備や、準備した細胞を専用の溶液(「バイオインク」)と混合させる工程、造形した構造が組織として機能するように培養する工程など、用途によって様々な工程が必要であり、幅広い技術が必要とされる。



原理・方式・種類(概要)

- バイオ3Dプリンターの代表的な手法として、下記の4方式について概要を示す。
- 手法によってメリット／デメリットが異なるため、材料・細胞種や目的とする造形物との相性も異なる。したがって現時点では標準的といえる手法は特段存在せず、ユーザーが各々の目的に適した手法を選択している。
- なお各手法の詳細については、「B) 技術俯瞰図」に記載する。

手法	造形 解像度	造形 速度	細胞 密度	細胞 生存率	コスト	メリット	デメリット
インクジェット (Inkjet)	○～◎	◎	△	◎	◎	- 同時に複数種類の材料を扱える - 比較的細かい造形が得意	- 粘性の高い材料は扱いが難しい(プリントヘッドが詰まる) - 高さ方向の堆積が困難
押出し (Extrusion)	△	△	◎	△～○	○	- 同時に複数種類の材料を扱える - 密度の高い材料を扱える	- 造形解像度が低い - 造形時の機械的負荷が細胞生存率を下げることもある
レーザーアシスト (Laser-assisted)	◎	○	◎	△～○	△	- 非接触で機械的負荷を軽減できる - 高密度な造形が可能	- 一度に複数の材料は扱えない - 細胞がレーザー照射でダメージを受ける
光造形 (Stereolithography)	○～◎	◎	○	◎	○～◎	- 複雑な構造でも造形時間が変わらない - 非接触で機械的負荷を軽減できる	- 扱える材料に制限がある(光硬化性が必要) - 細胞が紫外線でダメージを受ける

製品例

国内ではリコーがインクジェット方式を開発中。市販はしていない？

Allevi 3 3D Systems社(米国)



- 押し出し式。プリントヘッドに加熱／冷却機能、UV／青色LED照射機能が付属しているため、幅広い材料を扱える。約400万円～*。
- 位置決め精度が高く、X/Y/Z軸全てで1um単位の調整が可能。
- 同社は細胞種に応じた種々のバイオインクを販売しているが、サードパーティ製品も利用できる。
- 元の開発・販売企業であるAllevi社は2014年に設立され、2021年5月に大手3Dプリンターメーカー3D Systemsに買収された。価格は不明。

R-GEN 200 Bioprinting Station Regen HU社(スイス)



- インクジェット式。ただしプリントヘッドの交換により、押し出し式への換装や、加熱／冷却機能、光照射機能等の追加が可能。約2,000万円～*。
- 造形物が置かれるステージも換装が可能であり、温度のコントロールや、ナノファイバー作製用のステージに変更ができる。
- 同社ではデスクトップ型の装置R-GEN 100を先行して発売しており、R-GEN 200は後続機として発売されたもの。より高性能な装置のニーズがあった可能性がある。

製品例

NGB-R

Poietis社(フランス)



- レーザーアシスト式、押し出し式、インクジェット式を併用できるハイブリッド。加熱／冷却機能、光照射機能等の追加も可能。約3,000万円～*。
- シングルセルの制御ができる点を特長としており、造形中に細胞の配置・分布をモニターするシステムをオプションで追加することができる。
- 同社では研究開発用のNGB-Rに加えて、医療用の後続機NGB-Cを開発中。スピノフ元である Inserm(フランス国立保健医療研究所)等との共同で、臨床活用を進めるものと考えられる。

現時点で光造形(SLA)の市販装置は見つかっていない。
(Allegro 3D社が近いものを開発中?)
関連論文では、各研究者が独自に装置を組み上げている模様。

S-PIKE

サイフューズ社(日本)



- サイフューズ社独自の造形方式を使った装置。価格は不明。
- スフェロイドをニードル上に固定し、そのニードルを並べて培養することで目的の三次元構造を作る仕組み。他の方式と違って細胞のみを材料としている(＝細胞密度100%)点が特徴。
- 同社は先立ってワークベンチ型の装置Regenovaを販売している。S-PIKEの登場により、ユーザーは二種類のモデルから選択できるようになった。

開発の方向性

- 現状のバイオ3Dプリンターは装置と細胞の両方の扱いに長けた技術者によるオペレーションが必要であり、広く普及するためにはより安定的な稼働による再現性の向上が求められる。装置については製造業で用いられる一般的な3Dプリンターの技術が活用され得るほか、細胞については組織工学における研究開発の成果が実装されるものと想定される。
- また用途によって開発の方向性は異なると考えられ、生体モデルの製造を目的とする場合は現実的に販売可能な価格にするための効率化、再生医療を目的とする場合は細胞を生体内と同様に活動させるための体液循環構造（特に血管）の造形が主な開発ターゲットになると推測される。

開発の方向性	アプローチの例	開発された技術の例
造形の安定化・再現性向上	工業用途の3Dプリンティング技術の応用	3D Systems(米): 1umスケールの高精度な位置決め技術
	細胞の高精度な分化誘導・制御	Poietis(仏): 細胞の増殖と自己組織化をシミュレーションする「バイオ4Dプリンター」
コストパフォーマンスの向上 (生体モデル製造用途の場合)	精緻・複雑な造形	- Envision TEC(米)、Poietis(仏)、Brinter(フィンランド)等: 小型カメラによる造形位置のモニタリングとキャリブレーション - Cellink(米)、RegenHU(スイス)等: 熱可塑性樹脂と光硬化性樹脂を組み合わせたマルチマテリアル造形 - Poietis(仏): シングルセルレベルのセルハンドリング
	新たな方式の実用化	- Cellink(米)、Allegro 3D(米): 光硬化性材料を用いた装置 - サイフューズ(日): バイオインクを使わない細胞100%の造形法
体液循環の再現 (再生医療用途の場合)	高解像度での直接造形	3D Systems(米)+テルアビブ大学: 融点の異なる複数種の材料を用いた複雑な立体構造の造形技術「FRESH方式」による心血管の作成
	細胞の高精度な分化誘導・制御	(主にアカデミアレベルで研究開発が進展中。現時点では市販装置での実現は困難?)

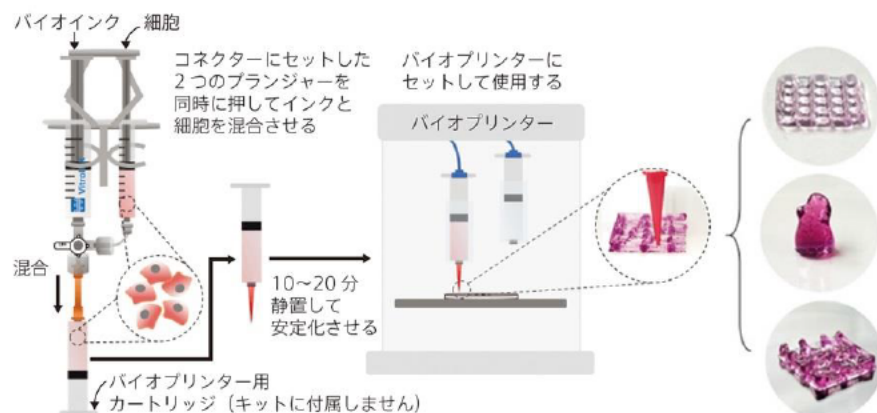
周辺技術

- バイオ3Dプリンターの周辺技術としては、インクとして用いられる材料(バイオインク)や、造形後の培養に関わる技術等が想定される。また工程全体の自動化に関わるロボティクス・センシング関連技術や、化学合成以外の手法によるペプチド生産技術、応用領域における技術等も周辺技術として挙げられる。より詳細な説明は「B) 技術俯瞰図」に述べる。

材料の調製

バイオインク

周辺技術の例① バイオインクを選択・調製

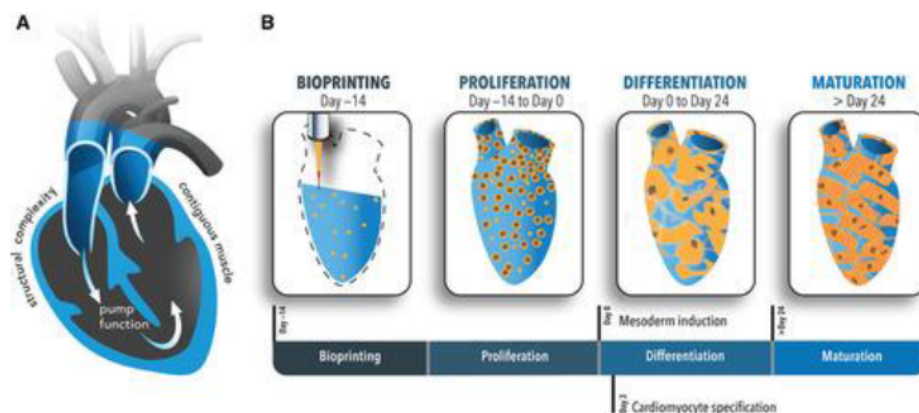


- バイオ3Dプリンターでは、通常のインクの代わりに「バイオインク」を用いて造形を行う。そのためバイオインクに用いる材料には下記のような条件が要求される。
 - 細胞毒性が無いこと
 - 細胞に適した条件下(温度、pH等)で扱えること
 - 細胞が移動・増殖・相互作用できるような多孔質であること
- バイオインクは用いる細胞腫や、造形物の用途等に応じて適切に選択・調製する必要があり、現在は装置メーカー各社が自社装置に適した材料を販売していることが多い。

造形・後加工

インキュベート

周辺技術の例② 造形後の培養工程の最適化



- バイオ3Dプリンターで造形した直後の細胞は単に並んでいるだけの状態であり、細胞間のネットワークができていない。そのため造形後に一定時間培養することで、生体内のような相互作用を持った密な組織にする必要がある。
- 一部の細胞は周辺環境に応じて形態や機能を変えることが可能であり、造形後の培養時にこの特性を利用することで、直接造形が難しい微細かつ複雑な構造を誘導することができる。
- 臓器などを再現できる高機能な組織を造るためにはこの技術が重要であり、現在研究開発が進められている。

III. バイオ3Dプリンター

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

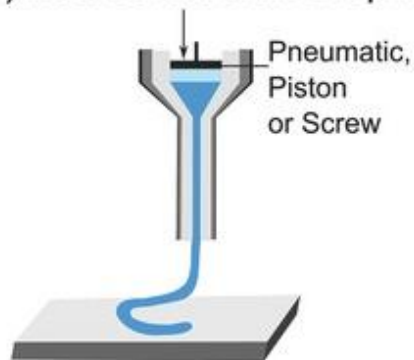
調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

原理・方式・種類(詳細) — 押出し式・インクジェット式

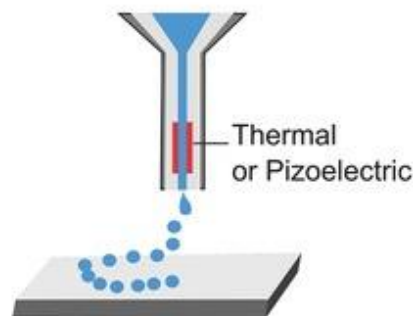
- 代表的な手法として、押出し式・インクジェット式・レーザーアシスト式・光造形式の4方式について概要を示す。
- いずれの造形手法でも、材料であるバイオインク(ハイドロゲルと細胞の混合物)を一層ずつ成型し、高さ方向に積層していく点は共通である。

(B) Microextrusion Bioprinting 押出し式



- 家庭用の樹脂3Dプリンタと同様に、圧力をかけてバイオインクをヘッドから押し出す方式。バイオインクを押し出す方法は装置によって異なり、空気圧を用いる方法や、機械的に圧迫する方法等がある。
- 押し出せる粘度の材料であれば何でも扱えるため、幅広い材料に対応している。またノズル自体は比較的安価なため、複数のノズルを並列化することで複数の材料を同時に扱える。
- 一方、ノズルにある程度の太さが必要なため、造形解像度を高めることが難しい。また押し出す際のずり応力が細胞の生存に影響する場合がある。

(A) Inkjet Bioprinting

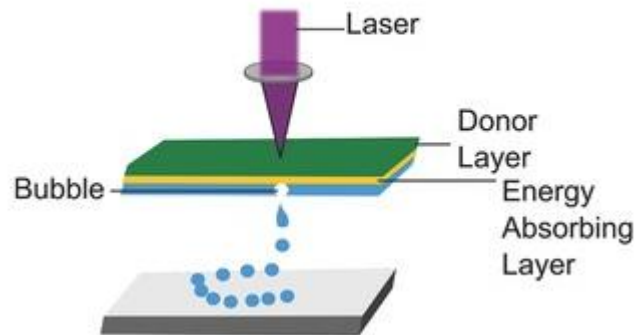


インクジェット式

- 通常の印刷用プリンタにおけるインクジェット技術と同様に、バイオインクをヘッドから液滴として吐出する方式。液滴を作る方法は装置によって異なるが、熱やピエゾ素子を用いる方法が主。
- 作れる液滴の大きさが造形の解像度に直結するため、ノズルや液滴の制御技術によっては比較的高解像度での造形が可能。また押出し式と同様、複数のノズルを並列化することで複数の材料を同時に扱える。
- 一方、粘度の高い材料を使うと液滴が正常に作れずヘッドが詰まってしまうため、使える材料が粘度の低いものに限られる。そのため高さ方向の造形は難しい。

原理・方式・種類(詳細) — レーザーアシスト式・光造形式

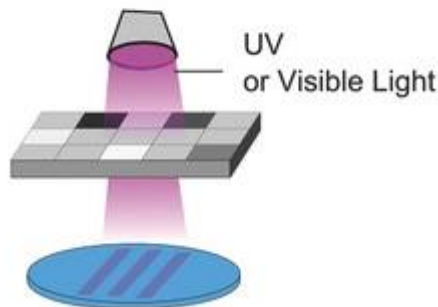
(C) Laser-assisted Bioprinting



レーザーアシスト式

- 透明な基板・エネルギー吸収層・バイオインクを重ねた構造のプレートに対し、バイオインクと反対側からレーザーパルスを当てることで、バイオインクを液滴として吐出させる方式。エネルギー吸収層は金属(主に金)が多いが、無いこともある。
- レーザーのスポット径や動作制御の精度等によっては非常に高い解像度での造形が可能であり、シングルセルでの制御ができるものもある。そのため押し出し式・インクジェット式等と比べて、細胞の分布をより厳密に操作できる。
- 一方、複雑かつ繊細なシステムのためコストが高く、扱うためにはユーザー側の修練も必要。またレーザー照射が細胞の生存に影響する場合がある。

(D) Stereolithography Bioprinting



光造形式

- 光架橋性や光硬化性を持つ材料と細胞を混合したバイオインクに対して、選択的に光を照射することで目的の部分だけを反応させる方式。レーザー光を走査させる方法や、マスクの上から光を面で照射する方法、微小なミラーを並べて照射パターンを変化させる方法等がある。
- 機械的な動作が少ないため、複雑な構造の場合も造形速度が変わらない。また装置本体には複雑な動作が求められないため、比較的安価であると考えられている。
- 一方、材料は光反応性のあるものに限られる。また短波長(特に紫外)への感受性を持つ材料の場合は、光照射による細胞毒性が懸念される。

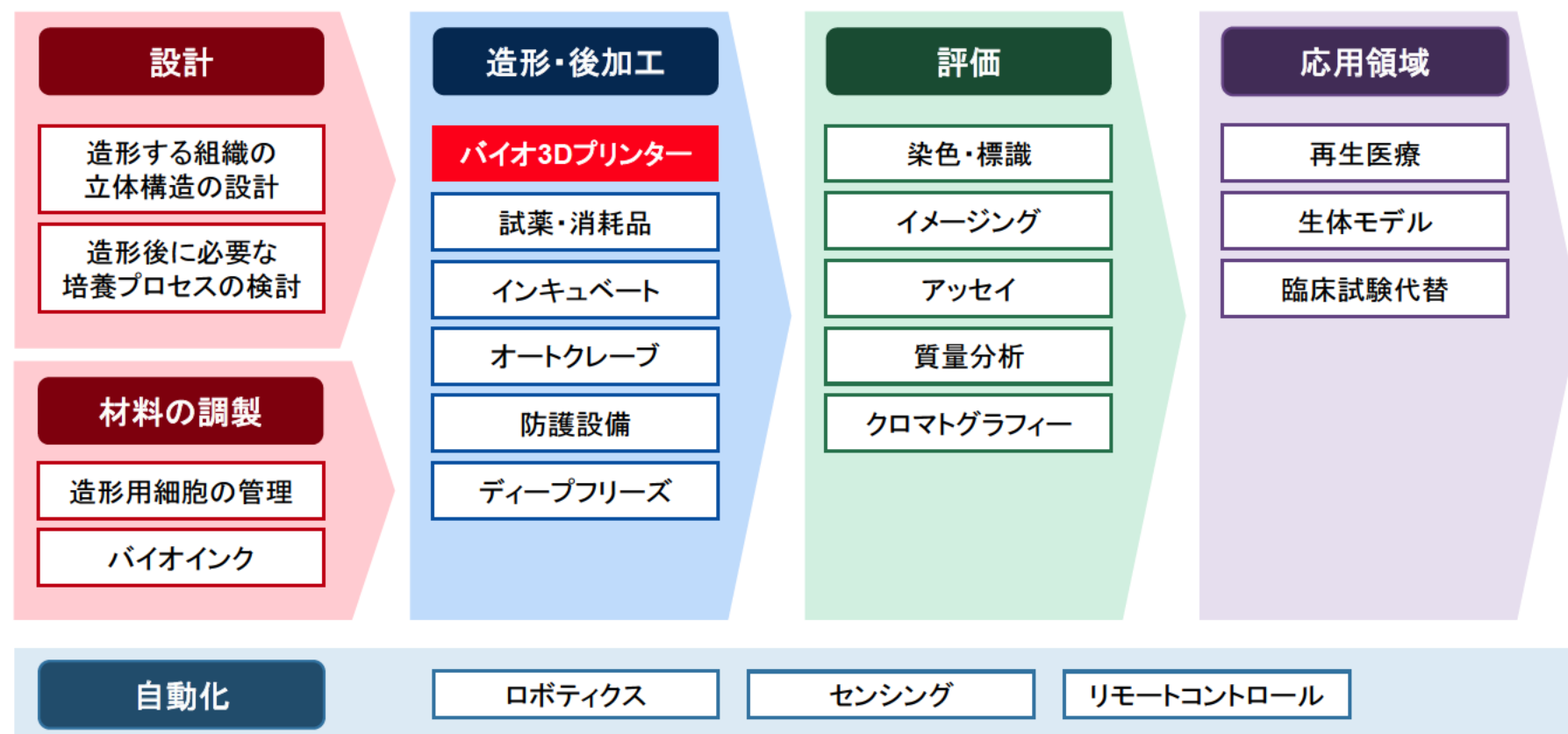
当該技術を構成する要素技術の俯瞰図、規制対象となり得る技術の有無

- 各方式で求められる、または将来的に求められる可能性のある機能・技術等は以下のとおり。赤下線はリスト規制に該当する可能性のあるものを指す。

方式	各方式に必要な機能・技術等	
	現状	将来
共通	BSL2クラスの拡散防止／封じ込め技術(<u>安全キャビネ</u>、フィルタなど)	- 装置の大型化→<u>BSL3クラス封じ込め装置</u>？ 自動化・ロボット化 - 多軸ロボット 造形の安定化・再現性向上 - モニタリング技術(<u>光検出器</u>、<u>センサー用光ファイバー</u>) 新たな方式の実用化 - 熱・圧力・レーザー照射以外の液滴発生技術？ - 細胞＋バイオゲルを混合した状態での販売？
押出し (Extrusion)	- 圧力制御技術(空圧／機械圧) - プリンタヘッドの駆動制御技術 - 温度制御技術	- 残存インクの削減(プリンタヘッド内径の表面加工など？) - 造形ミスの削減(実験プロトコル等の整備)
インクジェット (Inkjet)	- インクジェット技術(熱／ピエゾ素子) - プリンタヘッドの駆動制御技術 - 温度制御技術	精緻・複雑な造形 <u>測定装置</u>？
レーザーアシスト (Laser-assisted)	- レーザーシステム周辺技術(<u>レーザー発振器</u>、<u>反射鏡</u>、<u>光学部品の制御装置</u>、レンズ等) - ドナー側の駆動技術(ロボットアーム？)	精緻・複雑な造形 - マイクロミラーアレイの制御用集積回路？
光造形 (Stereolithography)	光制御／フォトマスク関連技術(マイクロミラー等)	新たな方式の実用化 <u>レジスト</u>？

周辺技術・応用領域の俯瞰図

- バイオ3Dプリンターの周辺技術を、設計および材料の調製→造形・後加工→評価の工程ごとに示す。これらの周辺技術のうち、どの技術を実際に利用するかは用途によって様々である。
- また応用領域において組織の利活用に関わり得る技術と、全工程に影響し得る自動化関連の技術も併記している。



III. バイオ3Dプリンター

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

現在までの技術推移

- バイオ3Dプリンターは核酸合成装置やペプチド合成装置に比べると若い技術であり、世界発のバイオ3Dプリンターが発表されたのは2002年になってからである。
- 一方でバイオ3Dプリンターを支える基盤領域である組織工学・再生医療・3Dプリンティング等の技術はそれよりも歴史が長く、それぞれの領域において独自に技術の発展が進んできた。技術開発や商業化の進展を受け、その融合領域であるバイオ3Dプリンターについては昨今各社が様々なアプローチから改良に取り組んでいる。

	組織工学・再生医療関連	3Dプリンター関連
1980年代		3Dプリンターの基礎的な造形手法(光造形法、押し出し法)を3D Systems社等が商業化。各種装置が発売される。
1990年代	生命科学と工学を組み合わせることで、臓器や組織の代替を目指す「組織工学(Tissue Engineering)」の概念が提唱される。(Langer, Vacanti)	
2000年代	マウスおよびヒトにおいて、iPS細胞の作製に成功。再生医療が実用化に向けて大きく進展。(山中 他)	造形手法に関する基本特許が切れ、新規参入企業が続出。装置の低価格化により普及が進む。
	2002年に世界初の 押し出し式バイオ3Dプリンター 、2003年に世界初の インクジェット式バイオ3Dプリンター が報告される。前者はその後EnvisionTEC社(現: Desktop Metal)から商品化された。(Landers, Wilson, Boland 他) 2009年にはバイオフィabrication(≒バイオ3Dプリンティング)の国際ジャーナルが発足、学問領域として確立される。	
2010年代	以降、新たな造形法の開発、造形精度の向上、コスト削減など様々な開発が進められる。	米国オバマ大統領が一般教書演説において3Dプリンターが起こし得るイノベーションに言及。世界的に3Dプリンターブームが巻き起こる。
	2019年、患者の細胞を材料とした「心臓」の造形が報告され、広く話題になる。血管構造を持つ心臓の造形は世界初。(Noor 他)	
2020年～		

技術発展の推進・阻害要因

- 技術発展を推進・阻害し得る要因として、文献調査及び有識者ヒアリングから示唆された点を下記に示す。
- 技術・市場ともにまだ成熟途上であり、将来的な市場のポテンシャルが技術発展を推進している。バイオセキュリティ面でのリスクは低く、輸出規制よりも薬事関係の規制の方が影響が大きいと見られる。

	推進要因	阻害要因
短期 (既に実用化・影響が見えている)	● 技術・市場ともにまだ未成熟で比較的ビジネスチャンスがある ● 工業用の3Dプリンタの普及が進むことで、ノウハウの蓄積・流用が加速する ● [国内] 蓄積されているものづくりの素養が活かせる	● バイオと3Dプリンタの両方に詳しい人材が少ない ● [国内] 規制が厳しく検体からの細胞採取や再生医療目的での活用のハードルが高い、結果的にマーケットインが遅れてシェアが取れない ● [国内] 出口産業が小さく、スケールメリットの出せる海外製品と比べて価格競争力が落ちる
中長期 (将来的に実用化・影響が想定される)	● 市場ニーズがある ・ 動物実験や臨床試験の代替 ・ 再生医療等製品の製造	● 技術・市場の成熟に伴って競争が激化、レッドオーシャン化する可能性あり ● 生命倫理、宗教的な議論に派生し得る

技術の将来予測、実用化の目途

- 直近では生体モデルの製造、中長期的には再生医療を用途として、今後も技術の発展が続く見込み。
- 幅広かつ高度な知見が必要とされるため、多くの領域で装置メーカーとアカデミアが共同で研究開発を行っている。特に細胞の制御については基礎研究に近い段階であり、アカデミアが主体となって研究が進められている。

開発の方向性	アプローチの例	実用化状況	
造形の安定化・再現性向上	工業用途の3Dプリンティング技術の応用	研究開発～実用化段階	- 比較的安価なラボ向けの装置にとっては足下の市場獲得のために必要な技術であり、装置メーカー各社が注力している。 - 特に工業用途の3Dプリンティング技術の応用は、大手3Dプリンタメーカーの参入が進むことで加速する可能性がある。
	細胞の高精度な分化誘導・制御	研究開発段階	
コストパフォーマンスの向上 (生体モデル製造用途の場合)	精緻・複雑な造形	研究開発～実用化段階	- いずれも装置として既に製品化しており、ユーザーとの共同で高度化が進められている。 - 市場が拡大期にあるため、装置をある程度の完成度で市場に投入し、販売後にブラッシュアップが重ねられる傾向が強い。
	新たな方式の実用化	研究開発～実用化段階	
体液循環の再現 (再生医療用途の場合)	高解像度での直接造形	研究開発段階	- 実際に再生医療に活用するためには承認取得のハードルがあるため、現時点ではアカデミアによる非臨床～臨床試験が主体。 - とはいえ、実用化された際には大きな価値が見込まれるため、精力的に研究開発が行われている。公的な投資も活発。
	細胞の高精度な分化誘導・制御	研究開発段階	

III. バイオ3Dプリンター

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

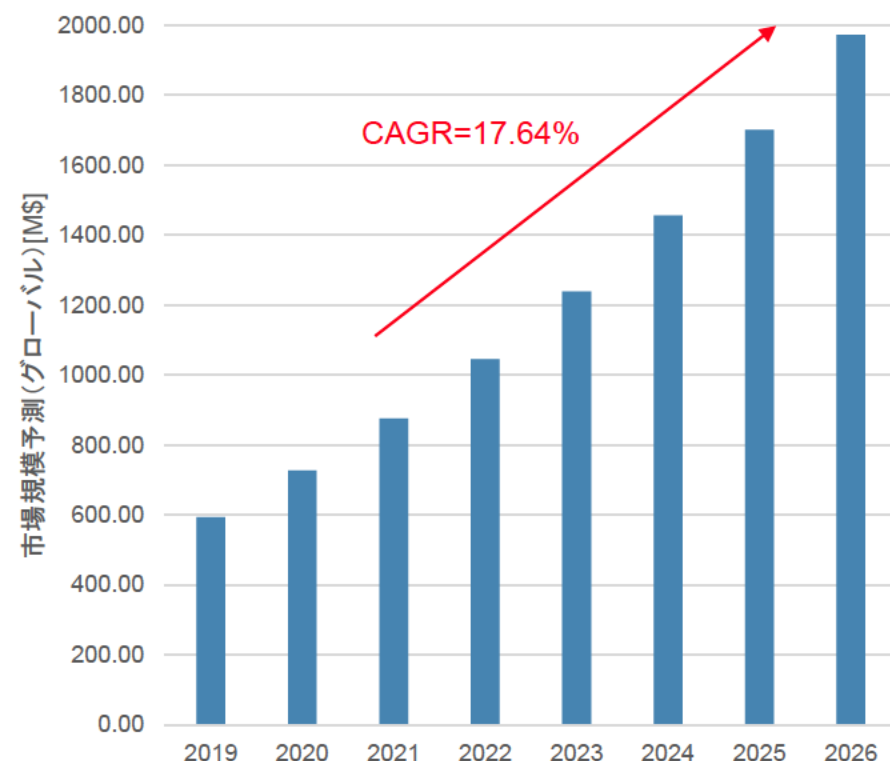
調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

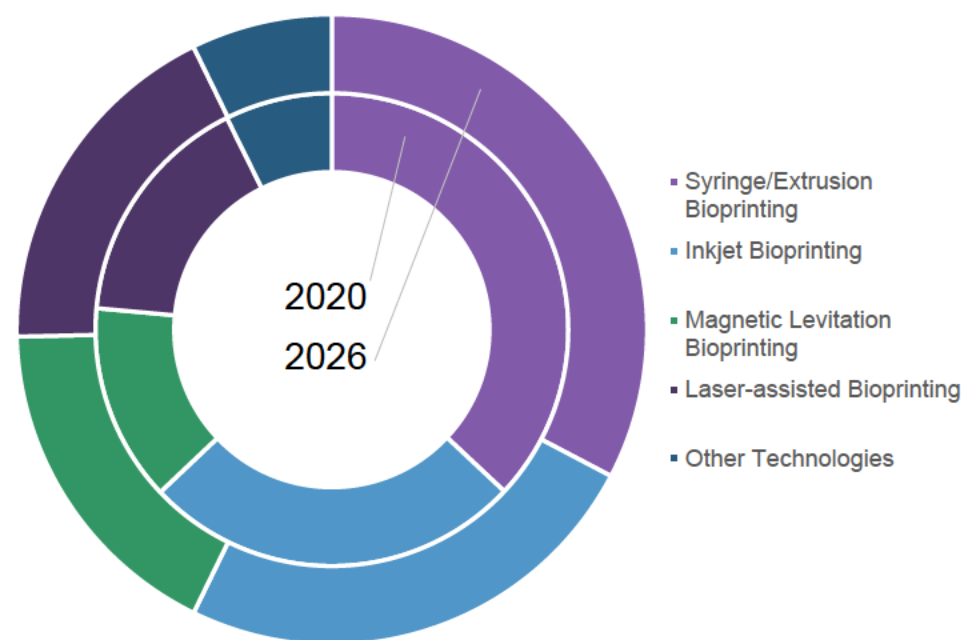
シェアの獲得状況、今後のシェアの推移予測

- バイオ3Dプリンターの市場規模はCAGR 17.64%で増大、2026年には約2000億円規模になるとの予測がされている。
- 方式ごとに見ると、2020年時点では押出し式・インクジェット式が2/3近くを占めているのに対して、2026年にはレーザーアシスト式等の新興技術がシェアをやや伸ばすことが見込まれている。
- なおMagnetic Levitationは細胞に磁性を持つナノ粒子を取り込ませ、磁石を使って浮上させながら培養する方法。一般にバイオ3Dプリンターと呼ばれる技術よりも造形自由度が低く、三次元培養の手法として含められることが多い。

市場規模 [\$M]



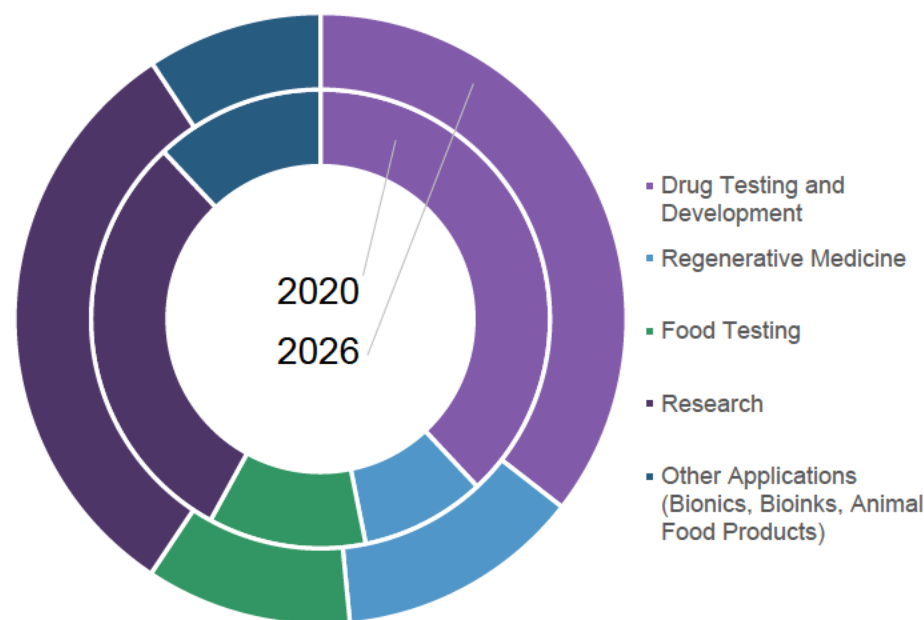
造形方式ごとの市場規模 [\$M]



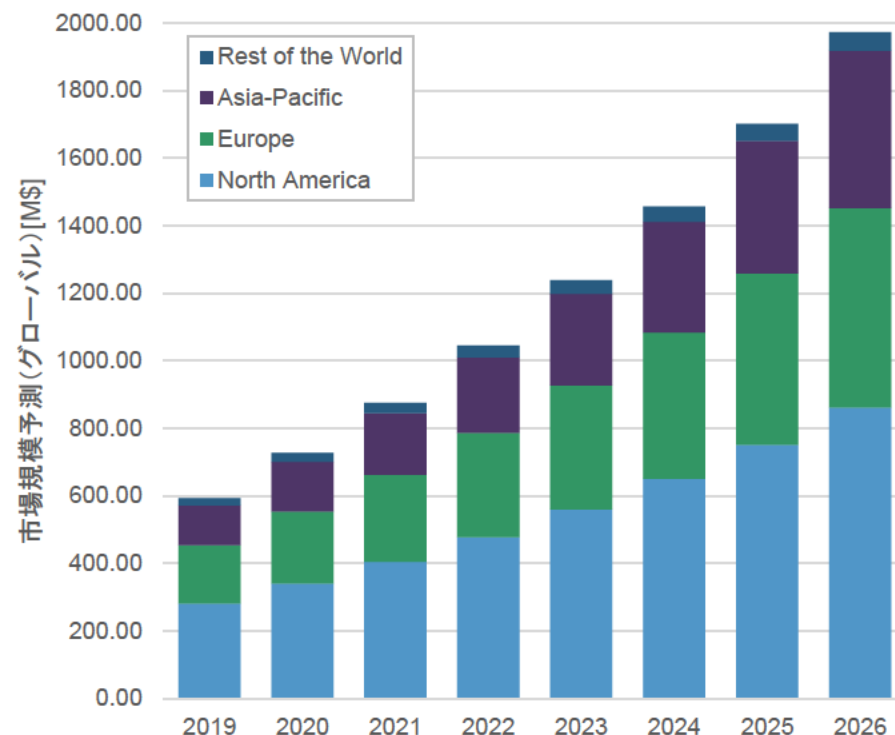
シェアの獲得状況、今後のシェアの推移予測

- 用途は創薬 (in vitro試験) と研究開発が主であり、現状のユーザー層は製薬企業やアカデミアが中心と考えられる。 2026年まで大きな割合の変化は無いと見られるが、今後は再生医療用途での活用が増える、すなわち非臨床だけでなく臨床も見据えた活用がされる可能性がある。
- 国別で見ると、現状の市場規模は欧米が中心であり、これはユーザー層にあたる大手製薬・化学メーカー等の存在や、臓器移植を必要とする患者が多い(人工臓器の需要が大きい)こと等も影響している可能性がある。一方、市場の伸びが最も大きいのはAPACエリアであり、2026年には500億円近くに到達するとされている。

用途ごとの市場規模 [\$M]



国ごとの市場規模 [\$M]



III. バイオ3Dプリンター

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

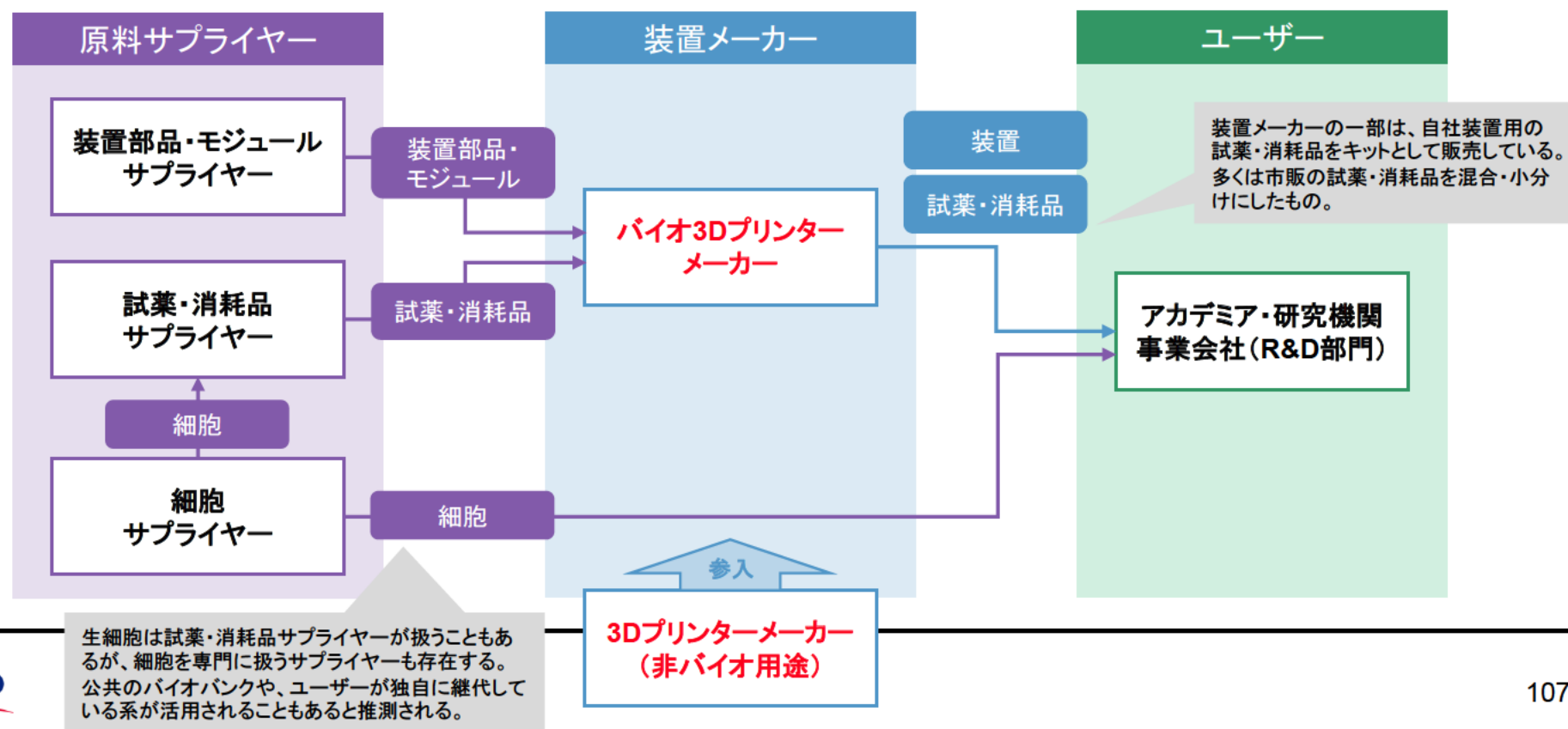
- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

業界の相関図とサプライチェーン

- バイオ3Dプリンターのサプライチェーンは発展中であり、核酸合成装置やペプチド合成装置と比べて、まだ固定化された構造には至っていないものと見られる。
- 現状では装置本体の開発・製造を担うメーカーがサプライチェーンの中心になっており、これらのメーカーが自社装置で用いる試薬・消耗品も併せて販売するのが主流である。最終産物が長期保存や長距離輸送の難しい生体組織であるため、受託製造ビジネスもまだ盛んではない。一方、製造業で用いられる(非バイオ用途の)3Dプリンターの市場の発展に伴って、大手の3Dプリンターメーカーがバイオ3Dプリンターメーカーを併呑する動きが生じつつある。
- 下記に業界全体の相関図(サプライチェーン)を示す。なお図中では省略しているが、実際には随所で販売代理店が介入している。



特定国への依存状況、国内企業の立ち位置 (1/2)

- バイオ3Dプリンターの装置メーカーはベンチャー企業が多く、所在地は欧米に分散している。
- 特に米国には細胞も含めた手厚い供給体制を備えるCellink及び3D Systems (Allevi) があるほか、3D Systems及びDesktop Metalはいずれも工業用3Dプリンターを主事業とする比較的大きな企業である。一方で欧州にはLonzaやMerck (Sigma Aldrich) 等の試薬・消耗品大手が存在しており、今後これらの企業が中心になってサプライチェーンが収束していく可能性がある。
- 以下に国内外の主要企業、その事業内容、所在国を示す。なお前ページ「業界相関図とサプライチェーン」に記載の事業内容のうち、「装置部品・モジュールサプライヤー」及び「アカデミア・研究機関」は装置メーカーが担うことが少ないため、下表では省略した。

国	企業名	装置	試薬・消耗品	細胞	URL
米国	Cellink	○	○	△ ^{*1}	https://www.cellink.com/
米国	3D Systems (Allevi)	○	○	△ ^{*1}	https://www.allevi3d.com/
米国	Desktop Metal (EnvisionTEC)	○	○	×	https://envisiontec.com/
米国	Allegro 3D	○	○	×	https://allegro3d.com/
米国	Thermo Fisher Scientific	×	○	○	https://www.thermofisher.com/
スイス	RegenHU	○	○	×	https://www.regenhu.com/
スイス	MimiX Biotherapeutics	？ ^{*2}	○	×	https://www.mimixbio.com/
スイス	Lonza	×	○	○	http://www.lonzabio.jp/
ドイツ	GeSiM	○	○	×	https://gesim-bioinstruments-microfluidics.com/
ドイツ	Merck (Sigma Aldrich)	×	○	○	https://www.sigmaaldrich.com/
ドイツ	PromoCell	×	○	○	http://www.promocell.com/

特定国への依存状況、国内企業の立ち位置 (2/2)

- 装置メーカーはいずれも自社装置で用いるための試薬や消耗品を販売しているが、細胞は販売していないケースがほとんどである。
- 国内企業のうち、広く装置を販売しているのはサイフューズ社である。同社の装置はバイオインクを用いない独自の手法であり、海外企業とは技術的に異なる立ち位置を取っていると考えられる。

国	企業名	装置	試薬・消耗品	細胞	URL
フランス	Poietis	○	○	× ^{*3}	https://poietis.com/
フィンランド	Brinter	○	○	×	https://www.brinter.com/
オーストリア	UpNano	○	○	×	https://www.upnano.at/
スペイン	Regemat 3D	○	○	×	https://www.regemat3d.com/
トルコ	Axolotl Biosystems	○	○	×	https://www.axolotlbio.com/
日本	サイフューズ	○	○	×	https://www.cyfusebio.com/
日本	リコー	△ ^{*4}	×	×	https://www.ricoh.co.jp/
日本	富士フイルム(和光純薬)	×	○	○	https://labchem-wako.fujifilm.com/
韓国	Rokit Healthcare	○	○	× ^{*5}	https://rokithealthcare.com/

III. バイオ3Dプリンター

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

国・地域ごとの各種政策動向

- バイオ3Dプリンターについては、装置そのものの開発を目的とした研究開発ではなく、細胞の三次元構造を造るための工法として再生医療や臨床試験代替等に関する研究開発に含められていることが多い。
- 再生医療については既に各国で基礎～実用化までの様々な研究開発支援が行われているほか、規制システムや民間による投資の促進等の環境整備も進められている。
- 臨床試験代替についてはファンディングエージェンシーのほか規制当局も積極的に関与しており、産官学が集まるためのコンソーシアムやシンポジウム等が組成されている模様。

国・地域	政策動向
米国 	- NIHやFDAが研究開発やその支援に取り組んでいるほか、DoDも大型の投資を行っている。 - 再生医療用途でのバイオ3Dプリンター技術については産官学連携の場であるBioFabUSA、臨床試験代替への活用については大手製薬企業の集まるIQ Consortium等で開発から規制対応まで幅広く扱われている。
欧州 	- Horizon Europeプロジェクト内で産官学コンソーシアムを設立、EU内連携を進めていることが多い。 - 特に臨床試験代替については世界の中でも取り組みが進んでおり、例えば3D組織と機械刺激を組み合わせる生体を模倣するOrgan-on-a-Chip技術を扱うEUROoCs等が組成されている。
中国 	「中国製造2025」戦略における重点10分野のうち、「バイオ医薬・高性能医療機械」の中でバイオ3DプリントやiPS細胞の実用化について言及されている。具体的なプロジェクト等の詳細は不明。
日本 	- 再生医療用途と臨床試験代替用途のいずれも、AMEDが主体となって各種支援事業を実施している。 - うち「未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業」ではバイオ3Dプリンターを使った製造技術の開発を行っているほか、「再生医療実用化研究事業」で臨床研究への活用もされている。

III. バイオ3Dプリンター

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

日本として重点的に管理(確保・流出防止)すべき重要技術の分析

経済安全保障の観点から

- 核酸合成装置やペプチド合成装置と異なり、バイオ3Dプリンタで用いられる装置部品・細胞・試薬等は広く一般に用いられているものと共通しているため、複数の供給元が確保できる。サプライチェーンリスクは比較的低いと考えられる。
- 現状では国内市場が小さい、薬事関係の規制が厳しく承認取得や検体採取のハードルが高い等の構造的な課題が存在しており、ビジネスの妨げになっていることが伺える。バイオ3Dプリンタの活用先(生体モデルによる非臨床・臨床試験の代替、再生医療等)はいずれも医療の発展の上で欠かせない領域であり、国外企業の装置がデファクト化した場合、経済安全保障上の影響は大きいと推測される。

輸出管理の観点から

- バイオ3Dプリンタは現状輸出管理の対象になっておらず、また化学兵器・生体兵器等の製造に直結する技術ではないため、将来的にも輸出管理の対象とする必要性は低いと考えられる。
- ただし悪意を持った人物がバイオプリンタを使って生体モデルを構築し、そのモデルを使って化学兵器や生物兵器を開発する等の間接的な影響はあり得るため、ハイリスク先への販売を避けるための配慮は有効な可能性がある。

III. バイオ3Dプリンター

調査事項① 技術概要

- A) 調査対象技術や関連する製品等の説明
- B) 技術俯瞰図(当該技術を構成する要素技術等)
- C) 技術動向(現在までの技術推移、技術発展の推進・阻害要因、将来予測)

調査事項② 市場動向

- A) 国内及び主要な国外の市場プレイヤー、市場規模の推移・予測
- B) 当該技術に関する業界の相関図
- C) 主要な国外の各種政策動向

調査事項③ 当該技術の輸出管理

- A) 外国為替及び外国貿易法等の国内法への適用状況
- B) 国際枠組み(国際輸出管理レジーム等)に係る評価

規制・枠組みの修正・新規設置の必要性の分析

- バイオ3Dプリンターは現状規制の対象外。単純に細胞を積み上げるだけの装置であり、バイオ3Dプリンター単体で有害な細胞や臓器を作ることにはできない。リスクは低いと思料。
- 有識者ヒアリングでは、「実際の輸出の際には輸入側の国での(薬事関係の)規制当局対応が必要になる」との意見もあった。例えば受け入れ側の国に医療機器とみなされた場合は、そのための承認取得が必要になる。

既存の規定で
防げること
(例)

- ・ 有害な細胞そのものの輸出や、その細胞を用いたバイオ3Dプリンティング → リスト規制(3の2(1))

まだ防げて
いないこと
(例)

- ・ 悪意を持った人物が、通常の細胞で生体モデルを構築、そのモデルを使って化学兵器や生物兵器を開発すること

目次

調査対象技術の概要

I. 核酸合成装置

II. ペプチド合成装置

III. バイオ3Dプリンター

(付録)用語集

用語集

核酸	DNA (Deoxyribonucleic Acid; デオキシリボ核酸) と RNA (Ribonucleic Acid; リボ核酸) の総称。生物の持つ遺伝情報を保持・制御している。
ペプチド	アミノ酸が2～50個ほど繋がった分子。さらに多くのアミノ酸が繋がると、タンパク質と呼ばれるようになる。
ヌクレオチド	糖リン酸と塩基から成る分子。DNAを構成する塩基にはA(アデニン)、T(チミン)、C(シトシン)、G(グアニン)の4種類があり、AはTと、GはCと選択的に結合する。RNAではTの代わりにU(ウラシル)が使われる。
b (base)	塩基。DNA及びRNA分子の一部を形成する分子を指し、塩基の配列によってそのDNAがコード化するタンパク質の構造が決まる。 DNAは多数の塩基が連なった構造をしていることから、一本鎖DNAの長さを示す単位としても用いられる(例: 塩基100つから成るDNAの鎖長は「100b」)。大きな数字を表す場合は接頭語としてk(キロ; 10^3) / M(メガ; 10^6) / G(ギガ; 10^9) 等がつけられることもある。
bp (base pair)	塩基対。核酸の異なる鎖上にあり、結合している2つの塩基のこと。 上記のb (base) と同じく、二本鎖DNAの長さを示す単位としても用いられる(例: 塩基対100つから成るDNAの鎖長は「100bp」)。一本鎖DNAの場合は塩基が対をなさないため、bpではなくbを使う。
mer	塩基同士、アミノ酸同士の結合の長さ(=分子の大きさ)を表す単位。核酸においてはb (base) またはbp (base pair) とほぼ同義。
<i>in vitro</i>	「試験管内で」。特定の現象や実験操作が、試験管内＝生体外で行われていることを表す。
<i>in vivo</i>	「生体内で」。特定の現象や実験操作が、生体内で行われていることを表す。
相同組み換え	2つの類似または同一の核酸分子の間で、ゲノム配列が交換される現象。 また、この現象を利用した遺伝子組み換え技術。
ベクター	目的の塩基配列を、細胞または核内に導入するための「運び屋」を担うDNA。核酸合成においては細菌由来の環状DNAを用いることが多く、人為的に扱いやすくするために改変したものが市販されている。
アセンブリ	DNA断片同士を結合し、長いDNAを構築すること。ゲノムに匹敵する大きさのDNAを合成する場合は、段階的にアセンブリを繰り返すことで徐々に長さを伸長する。

用語集

Gibson Assembly法	アセンブリ手法の一つ。核酸どうしの共通配列を利用して連結する。
Golden Gate法	アセンブリ手法の一つ。制限酵素を利用して核酸どうしを連結する。
LCR法	アセンブリ手法の一つ。DNAの熱変性を利用して核酸どうしを連結する。
酵母集積法	アセンブリ手法の一つ。酵母の持つ相同組み換え機能を利用して核酸どうしを連結する。
マイクロアレイ	細かく区切られた基板の上に、特定の物質（遺伝子工学分野では主にDNAの部分配列）を高密度に整列させたもの。DNA断片を回収してより長い核酸の合成に用いたり、遺伝子発現解析に用いたりする。
プライマー	DNAの複製が起きる際の起点となる短い塩基配列。プライマーの配列によって、DNAのどの部分が増幅されるかが決まる。
DBTLサイクル	細胞の機能を設計（Design）、構築（Build）、評価（Test）、学習（Learn）する一連の工程のこと。目的の機能を持つ細胞を作るためには、D→B→T→Lを繰り返しながらブラッシュアップしていく必要がある。
スキヤフォールド	細胞が増殖して構造を形成する際の足場となるもの。
スフェロイド	細胞同士が凝集して塊になったもの。三次元培養によって作られ、一般的な二次元培養の場合よりも、元の臓器の持つ構造や機能を再現できることが多い。
ピエゾ素子	圧電素子。電圧を加えると変形する。インクジェットプリンタでは、この動きを利用してインクを少量ずつ押し出している。
コンタミネーション	実験の過程で、意図しない物質が試料に混入し、汚染が起きること。略して「コンタミ」とも。外部環境からの汚染（例：空気中のホコリ、実験者の皮膚常在菌 etc.）のほか、別の試料が汚染源になることもある（例：実験装置内での液漏れにより試料Aが試料Bに混入 etc.）。後者の場合は「クロスコンタミネーション」。
フロー合成	目的の試薬を管状の器具に流しながら反応を起こさせる合成手法。フラスコ等の容器に試薬を投入して反応を起こさせる一般的な手法（「バッチ法」）と異なり、少量かつ短時間での反応が可能。ただし目的の分子の構造が複雑な場合（複雑な手順が必要な場合）は適用することが難しい。
ドラッグデリバリーシステム（DDS）	体内における医薬品の分布をコントロールする技術。体内の「適切な場所に」「適切な量を」「適切な時間作用する」ように届けることで、薬剤の効果を最大限に引き出したり、副作用を軽減したりすることができる。

二次利用未承諾リスト

報告書の題名	令和3年度重要技術管理体制強化事業 バイオテクノロジー分野に係る重要技術・新興技術等の動向調査調査報告書
委託事業名	令和3年度重要技術管理体制強化事業 バイオテクノロジー分野に係る重要技術・新興技術等の動向調査
受注事業者名	みずほリサーチ&テクノロジーズ(株)

頁	図表番号	タイトル
6		DNAとタンパク質
7		DNAの二重らせん構造
7		DNA鎖長の比較
8		PCR検査(イメージ)
8		物質生産(イメージ)
8		DNAコンピューティング(イメージ)
9		物質生産への応用
10		DNAにデータを記録する際の手順
10		既存の記録媒体とDNAの比較
11		長鎖DNA合成における各工程の概念図
12		カップリング試薬・ヌクレオシド
14		Dr. Oligo 768XLc
14		M-96-LD 長鎖DNA合成用核酸合成機
14		SYNTAX System
15		BioXp 3250
17		核酸医薬の製造における課題
18		ゲノムシーケンシング技術
18		ラボオートメーション技術
22		Electrochemical oligo synthesis using CMOS technology
22		Electrochemical synthesis
23		酵素法
33		Price per Base of Synthetic DNA
41		重要な118の医薬品のうち、米国内で生産が可能なのは約半数
43		重点137品目の輸入元
43		CMOの本社所在地
44		中国の考える「双循環」
44		輸出管理法における規制品目について
46		世界のバイオエコノミー戦略策定状況
56		創薬(イメージ)
56		化粧品開発(イメージ)
56		食品開発(イメージ)
57		創薬研究における応用事例
58		ペプチド合成
59		Liberty PRIME
59		Symphony X
59		SPSシリーズ
61		質量分析技術
61		核酸を利用した無細胞系での合成技術
85		組織の立体構造の例 - 皮膚
85		組織の立体構造の例 - 小腸
86		再生医療(イメージ)
86		化粧品開発(イメージ)
87		皮膚モデルの外観

(様式2)

頁	図表番号	タイトル
87		階層構造の顕微鏡写真
88		バイオ3Dプリンター
90		Allevi 3
90		R-GEN 200 Bioprinting Station
91		NGB-R
91		S-PIKE
93		バイオインクを選択・調製
93		造形後の培養工程の最適化
95		(B) Microextrusion Bioprinting
95		(A) Inkjet Bioprinting
96		(C) Laser-assisted Bioprinting
96		(D) Stereolithography Bioprinting