

## 革新的バイオマテリアル実現のための 高機能化ゲノムデザイン技術開発

### 中間評価用資料

平成 26 年 11 月 26 日

経済産業省製造産業局生物化学産業課

研究開発実施機関名：

高機能遺伝子デザイン技術研究組合、  
(独) 産業技術総合研究所、神戸大学、北海道大学、  
東北大学、慶應義塾大学、千葉大学、国立遺伝学研究所、  
東京大学、東京工業大学、京都大学、鳥取大学、  
石川県立大学、味の素(株)、アステラス製薬(株)、  
インシリコバイオロジー(株)、(株)カネカ、  
クミアイ化学工業(株)、小島プレス工業(株)、  
神戸天然物化学(株)、次世代天然物化学技術研究組合、  
スパイバー(株)、プレジジョン・システム・サイエンス(株)、  
三菱化学(株)、(一財)バイオインダストリー協会

## 目 次

1. 事業の目的・政策的位置付け.....	3
1-1 事業の目的.....	3
1-2 政策的位置付け.....	5
1-3 国の関与の必要性.....	10
2. 研究開発目標.....	11
2-1 研究開発目標.....	11
2-1-1 全体の目標設定.....	13
2-1-2 個別要素技術の目標設定.....	13
3. 成果、目標の達成度.....	15
3-1 全体目標に対する成果・達成度.....	15
3-2 具体的成果・達成度.....	16
4. 事業化、波及効果.....	18
4-1 事業化の見通し.....	18
4-2 波及効果.....	19
5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等.....	21
5-1 研究開発計画.....	21
5-2 研究開発実施者の実施体制・運営.....	22
5-3 資金配分.....	28
5-4 費用対効果.....	29
5-5 変化への対応.....	30

## 1. 事業の目的・政策的位置付け

### 1-1 事業目的

本研究開発事業（以下、本事業とする）は、これまで生物では合成が困難であった機能性材料等の生産のために、物質生産にかかわる遺伝子を設計し、DNAとして正確に合成し、微生物に導入して機能させることで、物質生産を超高効率に行うための新たな遺伝子工学技術の確立を目的とする。

DNA上にタンパク質をコードする遺伝子のトリプレット暗号の解読、DNAを特定の位置で切断する制限酵素やDNAを連結するリガーゼの発見などを経て、1970年代には有用遺伝子（数百～数千塩基対）を生物から取り出し、組み換えて、生物の性質を改変する遺伝子組換え技術が成立し、現在に至るまで発展してきた。バイオテクノロジー産業では、遺伝子組換え技術を基盤として、既存の様々な生物から有用物質の生産等に関わる遺伝子を特定・クローニングし、微生物や動植物等の生産宿主に組み込むことにより、有用物質の生産を行ってきた。プロモーターの改変や、宿主の突然変異の利用など、さまざまな工夫がされてきたが、試行錯誤が多く、宿主生物の代謝経路の思わぬ抑制反応への対策など、さらなる生産性の向上には膨大な実験量が必要になってきた。

一方で、1995年に、初めてゲノムの全塩基配列（約1,400万塩基対）が微生物で決定されて以降、微生物から植物やヒトまで多種多様な生物のゲノム情報が解読され、データベース化されている。さらに、それぞれの遺伝子発現情報などのオミクス解析データが蓄積され、遺伝子の生化学的機能の解明が進み、それら膨大な情報もデータベースとして公開されている。近年では、こうしたデータベースの充実とバイオインフォマティクスの進展により、さまざまな遺伝子が比較され、共通性が抽出され、機能解明や機能改変に貢献できるようになってきた。

2010年には、米国のベンター研究所が、マイコプラズマの全ゲノム（約100万塩基対）のDNAを化学合成して細胞に組み込むことで、化学合成した遺伝子だけで細胞を増殖させることに成功した。我が国でも、慶応大学の板谷教授グループが、枯草菌を用いて約350万塩基対からなる光合成細菌の全ゲノムDNAのクローニングに成功しており、ゲノムサイズの長鎖DNAの合成及び操作技術を開発している。

これらのバイオテクノロジー関連技術の延長線上には、目的に合わせて組み合わせた多数の遺伝子を設計し、その設計通りに長鎖DNAを合成し、目的の性質をもつ遺伝子組換え微生物を作製して利用する新たな遺伝子工学技術の確立が望まれる。

たとえば、物質生産におけるバイオプロセスは、中・高分子量の物質を、省エネルギー・環境適合型で生産する上で化学プロセスに対して特に優位性を持

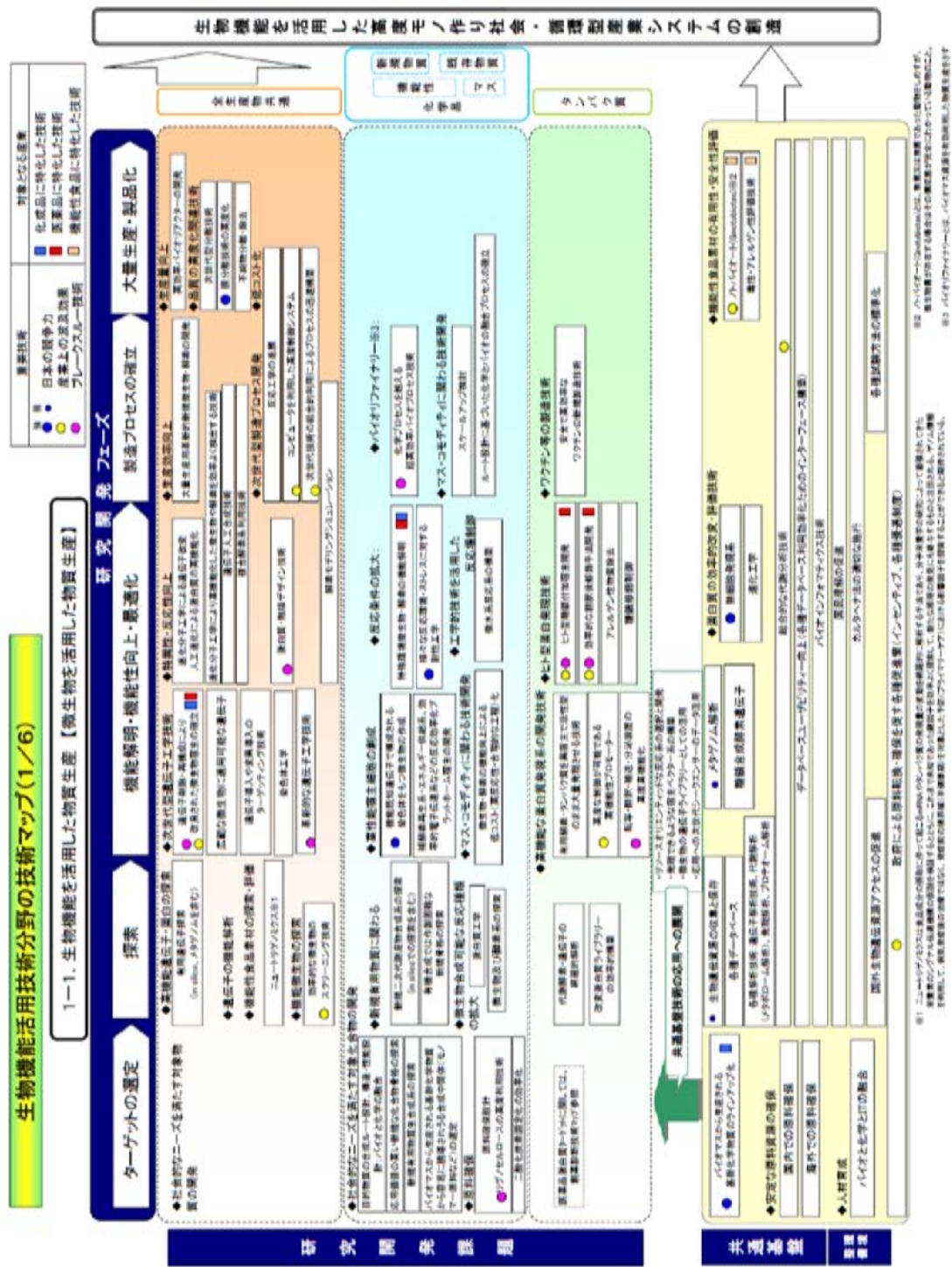
っているが、その基盤技術は遺伝子組換え技術である。しかし、複雑な構造を持つ化合物の生産を高収率に行うことは難しく、微生物の防御反応等により期待されるほどの生産性をあげることができない。二次代謝をはじめとする高付加価値な物質の生産に関わる代謝系の遺伝子は多様性が高く、多数の遺伝子が機能未知であったり、遺伝子設計技術の限界から、目的とする機能を発現させることができない。さらに、代謝系遺伝子や遺伝子制御因子等の高機能な分子パーツ群を用いて、遺伝子回路や遺伝子クラスターを設計する技術も確立していない。このような背景から、遺伝子クラスターの長鎖 DNA を正確に合成し、宿主微生物に効率よく安定に導入することにより、正確かつ迅速に DNA を合成する技術の確立が求められている。

そこで本事業では、大規模なゲノム情報をもとに物質生産のための遺伝子クラスターを設計、設計通りに長鎖 DNA を正確に合成、宿主微生物に効率よく安定に導入、目的物質の発現を評価し、再設計を繰り返す新規技術「高機能化ゲノムデザイン技術」の開発を行う。高効率物質生産用組換え微生物の作製技術を確立することにより、従来は合成が困難であった物質の生産、有用物質生産効率の大幅な向上、環境負荷の低減、組換え微生物による生産プロセスの開発効率を飛躍的に向上させることが可能となる。

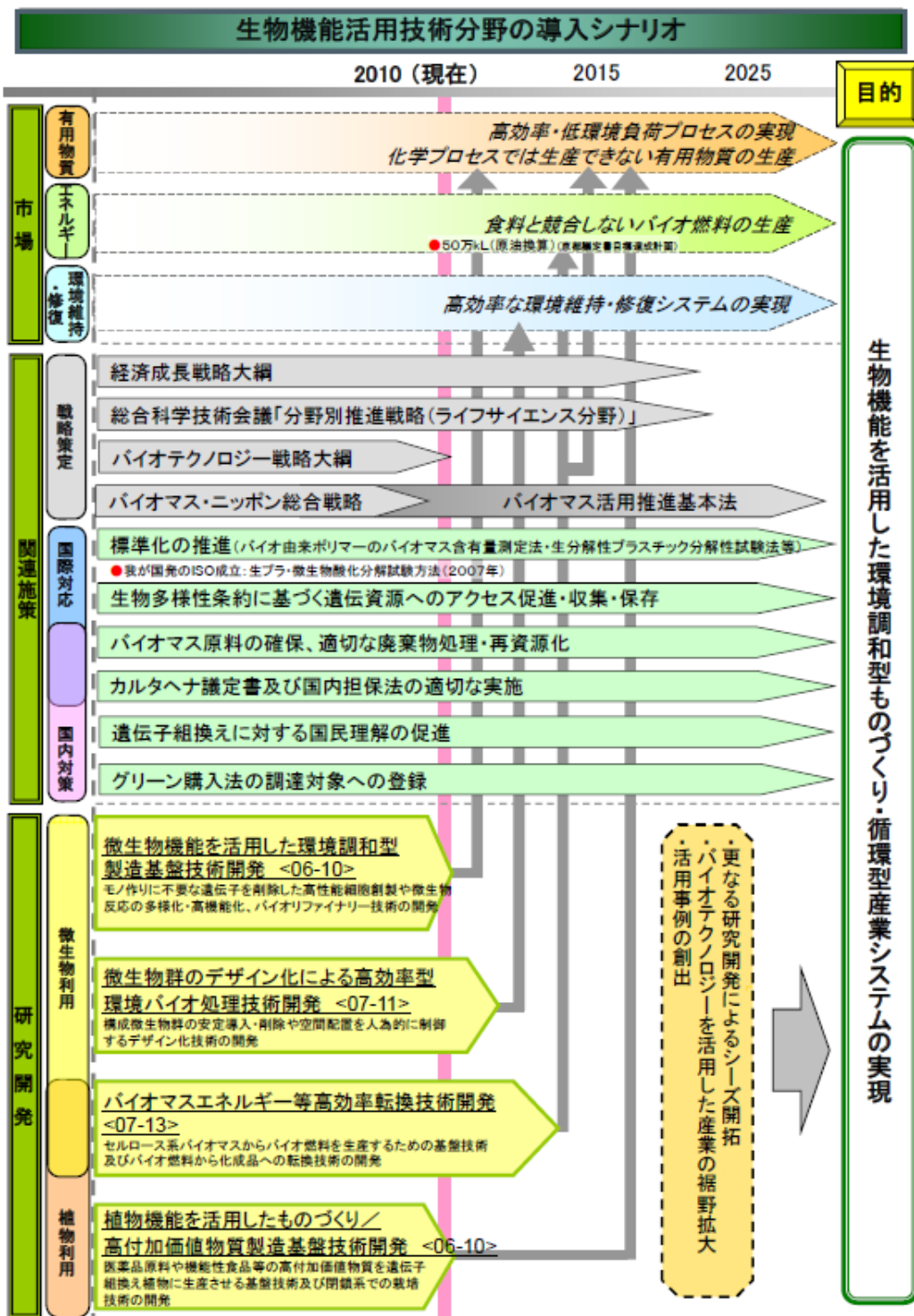
## 1-2 政策的位置付け

本事業は、2010年経済産業省の技術戦略マップ（平成22年6月）中の「生物活用技術分野の技術戦略マップ」の中に、今後必要となる技術課題として「微生物を活用した物質生産」として分類されている。「生物機能を活用した高付加価値物質生産技術など、国または民間において取り組まれるべき重要度が高いと思われる技術」「バイオテクノロジーを活用した物質生産を実施する上で、市場インパクトが大きく、かつ技術的な難易度が高いと考えられるブレークスルー技術」として本事業は位置づけられる。

また、科学技術イノベーション総合戦略（平成25年6月7日閣議決定）において、「第2章・科学技術イノベーションが取り組むべき課題」の「1.クリーンで経済的なエネルギーシステムの実現」の重点課題である「新規技術によるエネルギー利用効率の向上と消費の削減（消費）」の「(5)革新的構造材料の開発による効率的エネルギー利用」の記載において、「新材料開発、部材特性に適した設計及び接合技術等を研究開発する。これら高機能材料を、エネルギー消費の大きな輸送機器等に適用し、機器の軽量化や長寿命化による省エネルギー効果の向上を図る。この取組により、エネルギーの効率的な利用と、国際展開をねらう先端技術を有する社会を実現する。」とあり、本事業はこれに位置づけられる。

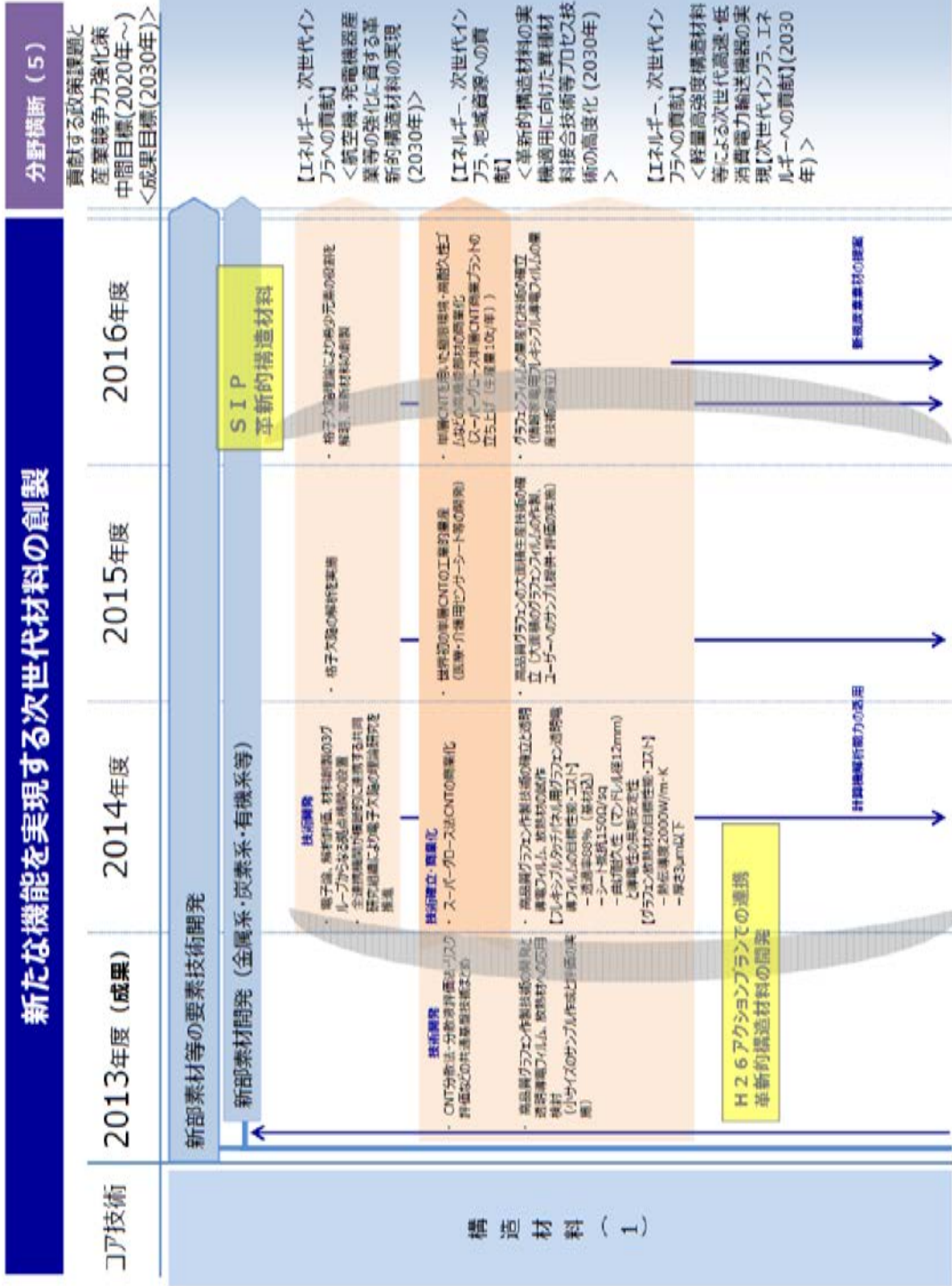


1-2-図1 生物機能活用技術分野の技術マップ  
(出典：技術戦略マップ 2010)



1-2-図2 生物機能活用技術分野の導入シナリオ  
(出典：技術戦略マップ 2010)





1-2-図3 新たな機能を実現する次世代材料の創製  
 (出典：科学技術イノベーション総合戦略 2014 ～未来創造に向けたイノベーションの懸け橋～)



### 1-3 国の関与の必要性

本事業は、以下に詳細に述べるように、次世代型の遺伝子工学技術を確立しようとする科学的にも一大事業であり、一民間企業が単独で実施しうるものではなく、国の事業として実施すべきものである。

大規模な遺伝子組換え技術を利用して、物質生産に適した微生物を作ること、超高効率なエネルギー物質や機能性材料の生産を実現したり、これまで存在しない新材料・医薬品を生産する微生物を作製するなど、バイオテクノロジーによるものづくり産業における「産業革命」にもなりうる波及効果の大きい技術である。また我が国が抱えるエネルギー問題や高齢化の解決に貢献する技術を実現する事業である。本技術を早急に実用化するためにも、国が積極的に推進すべき課題である

化学プロセスによる物質生産は、製造業のエネルギー消費の30%を占めるほどエネルギー消費量が多く、また、複雑な分子を合成することが困難である。そのためバイオ技術は、省エネで高効率にもものづくりができること、またこれまで存在しなかった複雑な化合物を生産できる技術として期待されている。これまでも部分的な遺伝子組換えの研究開発は多々行われていたが、本事業では高効率生産能力をもつ工業用微生物を作製するために、微生物の遺伝子を人工的に合成し、大規模に組み換える技術を開発し、バイオプロセスによるバイオマテリアルの生産技術を飛躍的に向上させるものである。

米国では、エネルギー省によるバイオ燃料創成プログラム（450億円／5年間）において、研究開発を多岐にわたり実施中である。また、2010年には、米国のベンチャー研究所が細菌の全遺伝子を化学合成し、別の細菌に移植して機能させることに成功した。さらに、欧州委員会が合成クモ糸の医療応用を目指して中小企業に資金提供するなど、欧米諸国では、政府系機関による数十億円単位の支援があり、関連企業が急速に発展してきている。このままでは我が国はバイオマテリアルの産業化で後塵を拝し、他のバイオ分野と同様、大きな遅れと損失を被ることになる。

ゲノムデザイン関連技術の世界市場は 108 億ドル、さらにその下流はそれぞれ数百億ドル以上にのぼる市場価値（2016 年予測）がある。この巨大市場を獲得するためには、研究開発への投資が急務である。本事業は、我が国のバイオ分野での競争力の強化とそれに伴う経済効果が期待され、欧米との競争に打ち勝つためにも、緊急に国をあげて行うべきプロジェクトである。

## 2. 研究開発目標

### 2-1 研究開発目標

次世代の遺伝子工学技術を確立するために、本事業の最終目標として掲げた「遺伝子組換え微生物による物質生産を向上させるための遺伝子設計技術を確立する。設計に基づいて5万塩基対以上の長鎖DNAを正確に合成する手法を開発し、長鎖DNAを宿主となる微生物に安定に導入する技術を確立する。作製した遺伝子クラスター導入微生物を用いることにより、従来、合成が困難であった産業上有用な物質群の合成、あるいは、従来の数十倍以上の高効率、大量生産、環境負荷低減での産業上有用な物質の生産を実現する。」ことを平成28年度末までに達成することは必須である。理由は以下のとおりである。

遺伝子設計技術としては、これまでも、強力なプロモーター、発現制御するためのプロモーター、活性の高い酵素や強い構造をもつタンパク質などのDNA塩基配列の設計が行われていた。しかし、我々が目指しているのは、ゲノムデザインの一部である長鎖DNAとして合成する遺伝子クラスターの設計技術である。そのためには、プロモーターの各要素やORFとの間の介在配列、あるいは遺伝子と遺伝子との間の介在配列をどのように設計するか、mRNAの二次構造の影響を考慮したDNA塩基配列の設計、さらに将来的には、ヌクレオソーム構造をどう配置させるかを考慮した遺伝子クラスターの設計が必要である。その第一歩として、本事業では、公開されているゲノムデータ、オミクスデータ、目的に応じて取得する実験データ等を取り入れて、物質生産を向上させるために必要なプロモーター、ORF、mRNAの二次構造等を含む5万塩基対の遺伝子クラスターのDNA塩基配列設計技術を確立する。

設計に基づいて、長鎖DNAを低コストで、正確に合成することは、次世代遺伝子工学技術において、極めて重要な課題である。DNA塩基配列解析であれば、解析回数を増やすことで正確性を向上させることができるが、DNA合成においては、細胞に導入されるDNA分子の塩基配列が正確である必要がある。ベンター研究所のマイコプラズマのゲノム入れ替え実験が当初計画よりも数カ月遅れたのは、導入したゲノムに1塩基対の間違いがあったことだといわれている。このように、導入する遺伝子クラスターには、1塩基対でも間違いがあれば遺伝子として正常に機能しない可能性があるため、正確にDNA合成する技術の確立は必須である。本事業においては、具体的には、5万塩基対以上の長鎖DNAを正確に合成するための技術を、枯草菌を用いて開発する。

5万塩基対以上の長鎖DNAを細胞外にとりだすと、物理的にきわめて脆弱であり、壊れやすく、大学や研究機関など限られた研究室でしか扱えない。産業用に利用されるためには、合成した長鎖DNAを安定に保存し、細胞から取り出して操作するなどDNAを不安定化させずに、他の生物種に移行させる技術の開

発を合わせて行う必要がある。そのため、異種間接合などの現象を利用した技術の開発を行う。

設計・合成した遺伝子クラスターについては、産業生産のための微生物に導入し生産性を評価しなければならない。特に、従来、生物プロセスでは合成が困難であった産業上有用な物質の合成ができることが本事業の目標である。そこで、次世代遺伝子工学技術が生産性の画期的な向上をもたらすことを示すために、戦略的に選定した有用化合物や革新的な材料原料について、従来の数十倍以上の高効率生産、大量生産、あるいは生産における環境負荷低減などを実証することを試みる。そして、その結果を設計技術にフィードバックすることもきわめて重要である。

次世代遺伝子工学技術は、設計、合成、評価をして、その結果を設計にフィードバックするサイクルを回すことにより発展させることができる。したがって本事業では、次世代遺伝子工学技術の各過程の開発を我が国最強のドライ系およびウェット系の研究グループがそれぞれを担当して進める。ドライ系とウェット系の研究者は、データの種類も表記方法も異なるため、それぞれが扱っているデータそのままをやり取りしても、必要とされるコミュニケーションが成立しない。そこで、研究データを各研究グループの方法で共通サーバに入力し、各研究グループの研究者が把握しやすい様式で表示できるようにして、各グループ間でデータを共有し、容易に相互利用できるようにする。このデータに基づいて、設計、合成、評価し、その結果を設計にフィードバックするサイクルを、ゲノム・デザイン・サイクル（GDC）と定義し、この方法論をシステムとして機能させることにより、GDCを確立することを本事業の共通の目標とする。

## 2-1-1 全体の目標設定

大規模なゲノム情報を基盤とした遺伝子設計技術と長鎖 DNA 合成技術の融合により、新たに設計された遺伝子クラスターを組み込んだ微生物を作製する。これにより、従来化学合成では困難であった物質の生産、有用物質生産効率の大幅な向上、生産における環境負荷の低減、およびこれら微生物による生産プロセスの開発効率を飛躍的に向上させる技術の開発を目指す。

## 2-1-2 個別要素技術の目標設定

本事業では、遺伝子組換え微生物による物質生産を向上させるための遺伝子設計技術を確立する（①遺伝子設計技術の開発）とともに、設計に基づいて 5 万塩基対以上の長鎖 DNA を正確に合成する手法を開発し、長鎖 DNA の宿主となる微生物を安定に導入する技術を確立する（②長鎖 DNA 合成・操作技術の開発）ことを目指す。さらに、作製した遺伝子クラスター導入微生物を用いることにより、従来化学合成では困難であった産業上有用な物質群の合成、あるいは従来の数十倍以上の高効率、大量生産、生産における環境負荷低減での産業上有用な物質の生産を実現する（③革新的バイオマテリアルの生産技術の開発）ことを目指す。具体的には下表に示す。

表 個別要素技術の目標

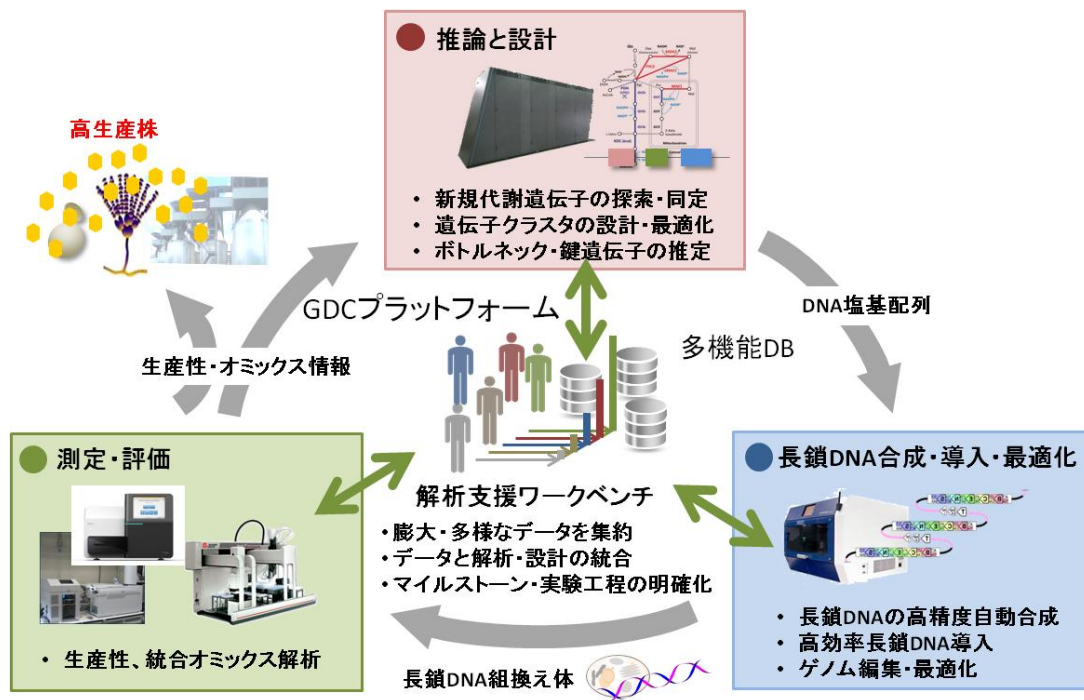
研究開発項目	目標・指標 (事後評価時点)	目標・指標 (中間評価時点)	設定理由・根拠等
① 遺伝子設計技術の開発	バイオ産業プロセスの研究開発効率の革新的な向上を目的として、ウェットとドライの解析の高効率な連携システムを開発する。これにより、研究開発項目③の微生物による有用物質の高効率生産実現のために、5 万塩基対以上に対応できる新規遺伝子クラスターの設計技術を確立する。	有用な物質生産、および生産性に鍵となる遺伝子を効率的に解析する技術および遺伝子クラスター設計のための要素技術を開発する。また、ゲノム設計・解析支援システムのプロトタイプを完成させ、利用者への提供を開始する。	ウェットとドライの融合により、高効率な有用物質生産を実現する長鎖 DNA 遺伝子クラスターの設計技術を確立し、バイオ生産プロセスの研究開発効率を革新的に向上させるため。

<p>② 長鎖 DNA 合成・操作技術の開発</p>	<p>設計された 5 万塩基対以上からなる遺伝子クラスター DNA を正確に迅速に合成する手法を開発し、長鎖 DNA を宿主となる微生物に組み込む技術を確立する。</p>	<p>遺伝子クラスター長鎖 DNA 合成技術の汎用プロトコルを確立すると共に、宿主微生物への速やかな導入システムを開発する。</p>	<p>長鎖 DNA 遺伝子クラスターを活用した微生物によるバイオ生産プロセス開発を迅速かつ確実に達成するため。</p>
<p>③ 革新的バイオマテリアル生産技術の開発</p>	<p>生産コストや環境負荷低減など社会から求められる産業上の観点から、創製した人工遺伝子組換え微生物を用いて、産業上有用な物質の革新的バイオプロセスを確立し、従来の数倍以上の高効率、低コスト化あるいは環境負荷低減を実現する。また、従来合成できなかった有用物質群について、その合成を実現する。</p>	<p>迅速な宿主ゲノムの改変技術を確立するとともに、研究開発項目①で設計された遺伝子を導入した微生物について、有用物質生産状態の細胞内応答の解析技術を開発する。また、タンパク質系、化合物系の物質群それぞれ 1 種類以上について、遺伝子クラスター導入微生物のプロトタイプを複製し、目的物質を生産させた際の微生物の応答について解析データを取得し、研究開発項目①に提供する。</p>	<p>研究開発項目①②で開発した基盤技術を応用し、長鎖 DNA 遺伝子クラスターを設計・合成・導入することで、産業上有用なバイオマテリアルの革新的バイオ生産プロセスを実現するため。</p>

### 3. 成果、目標の達成度

#### 3-1 全体目標に対する成果・達成度

物質生産システムとしての微生物を高度に制御して目標とする生産を実現するためには、先端の要素技術を開発し、有機的に結びつけて包括的に利用する仕組みが必要不可欠である。本事業では、目的物質の高生産化に必要な基本となる遺伝子を取得・改変する技術に加え、プロモーターや制御因子を選択・改変・設計する技術を開発した。また、多数の遺伝子ユニットを接続して配列全体の最適化を行うことにより、目的とする物質生産を可能にするための高機能な遺伝子クラスターを設計する技術を開発した。この遺伝子クラスターおよびこれを導入した宿主のゲノムの効率的な改変と最適化を可能にするため、ウェット実験系を含めたユーザーインターフェイスを備えた設計システムの開発も行った。これらを統合する GDC プラットフォームの開発を進めた。



ゲノム・デザイン・サイクル (GDC)

中間評価時点における進捗は良好であり、設定された目標に対する成果は妥当であると判断された。

### 3-2 具体的成果・達成度

研究開発項目①②③における具体的成果・達成度を下表に示す。

3-2-表1 各研究開発項目における成果・達成度

研究開発項目	目標・指標 (中間評価時点)	成果	達成度
①遺伝子設計技術の開発	有用な物質生産、および生産性に鍵となる遺伝子を効率的に解析する技術および遺伝子クラスター設計のための要素技術を開発する。また、ゲノム設計・解析支援システムのプロトタイプを完成させ、利用者への提供を開始する。	遺伝子クラスター設計のための要素技術として、MIDDAS-M法や新規代謝経路探索ツール、多機能データベースなど、鍵となる遺伝子を解析する技術を開発した。また、ゲノム閲覧・遺伝子クラスター設計支援機能や実験データを管理する実験データマネージャーなどの開発を進め、利用者への提供を開始した。	100%
②長鎖DNA合成・操作技術の開発	遺伝子クラスター長鎖DNA合成技術の汎用プロトコールを確立すると共に、宿主微生物への速やかな導入手法を開発する。	枯草菌をユニークな宿主とするDNA合成法として、OGAB法とドミノ法の改良に取り組み、それぞれ第2世代の手法開発に成功した。枯草菌を利用する有効性と汎用性を示すことに加えて、遺伝子クラスターを酵母、麹菌に迅速に導入するパイプラインも確立した。	120%
③革新的バイオマテリアル生産技術の開発	迅速な宿主ゲノムの改変技術を確認するとともに、研究開発項目①で設計された遺伝子を導入した微生物について、有用物質生産状態の細胞内応答の解析技術を開発する。また、タンパク質系、化合物系の物質群それぞれ1種類以上について、遺伝子クラスター導入微生物のプロトタイプを作製し、目的物質を生産させた際の微生物の応答について解析データを取得し、研究開発項目①に提供する。	迅速に宿主ゲノムを改変する技術に加え、細胞内応答を解析するためのゲノム解析・発現解析・代謝解析からなるマルチオミクス解析技術を確認した。また、マルチオミクス解析技術を利用した。目的代謝経路のボトルネック探索法の開発を進めた。さらに、タンパク質系、化合物系の物質群の標的について、遺伝子クラスター導入微生物のプロトタイプを作製し、物質生産時の細胞内応答について解析データを取得し、研究開発項目①に提供した。	100%



3-2-表2 各研究開発項目における論文、特許、外部発表の件数

研究開発項目	論文数	論文の 被引用度数	特許等件数 (出願を含む)	その他 外部発表数
① 遺伝子設計技術 の開発	28	10	4	79
② 長鎖 DNA 合 成・操作技術の開 発	2	0	1	0
③ 革新的バイオマ テリアル生産技術 の開発	6	0	6	9
計	36	10	11	88

## 4. 事業化、波及効果について

### 4-1 事業化の見通し

#### ○各研究開発項目に関する事業化の見通し

##### 研究開発項目①「遺伝子設計技術の開発」

本事業から生産性向上に寄与する遺伝子が多数見出され、そして GDC を円滑に回転させることで、迅速かつ効率的な微生物育種（二次代謝産物の生産性向上）が可能となる。また、本成果で得られる代謝パスウェイマイニング用ツールを確立することにより、人工合成代謝経路の設計と有効経路の絞り込みと特定が可能となる。高コストかつ不確実性の高い実験検証を行う前に、当該手法のように従来知識を十分に活用して様々な合成ルートの可能性を検討し、バイオ合成ルートの設計を行うことは大きな利点があり、実証実験の成功確率を高めることに加えて、鍵要素を事前に把握できることにより特許戦略の策定にも極めて有効である。今後、我が国独自の製造技術を確立し、産業利用に供することが可能となり、また、他機関への知財ライセンス等により実施料収入を得ることも想定される。

##### 研究開発項目②「長鎖 DNA 合成・操作技術の開発」

これまで複雑で困難であった長鎖 DNA 合成技術を自動化装置で実現することで、煩雑な手作業で行われていた長鎖 DNA 合成を容易にハイスループットに行えるようになり、この技術を誰でもどこでも行うことのできる汎用技術として広めることができる。（1）OGAB 法を応用した DNA 合成受託企業への導入、（2）企業などへの販売等、2 つのビジネスモデルが考えられる。

##### 研究開発項目③「革新的バイオマテリアル生産技術の開発」

本事業での技術開発で得られた成果は、順次事業期間内でも産業活用できる部分から積極的に活用していく。また本事業終了後にも、得られた成果をもとにして、我が国独自の製造技術を確立し、産業利用に供することが可能となり、また、他機関への知財ライセンス等により実施料収入を得ることも想定される。

## 4-2 波及効果

### ○各研究開発項目における波及効果

#### 研究開発項目①「遺伝子設計技術の開発」

本事業において、ウェット／ドライの融合により得られた変異遺伝子解析技術、発現遺伝子解析技術、代謝産物解析技術は、依然ブラックボックスのままである微生物の代謝制御ネットワークを可視化するために必須の技術である。これらの技術革新は、日本のお家芸と言われる発酵工業の発展に大きく貢献し、日本発の微生物由来医薬品、農薬、化成品の開発に大いに役立つことが期待できる。また、医薬品原料をターゲットとして安価な製造法を開発することは、医薬品原料の枯渇や生産国の事情に左右されるという問題点を回避でき、社会的、医療経済的にもメリットが大きい。バイオ合成ルート設計を行う作業自体は、バイオプロセスの開発において最も上流側にあり、その設計ルートの優劣が事業の価値を大きく左右することから、社会・経済的にも広くインパクトを与えるものである。

#### 研究開発項目②「長鎖 DNA 合成・操作技術の開発」

長鎖 DNA 合成技術、長鎖 DNA による効率的な遺伝子組込技術が開発されると、次には微生物宿主そのものの *de novo* 創製、つまり宿主ゲノムのデザインとその設計塩基配列に基づいて完全にゲノムを合成する課題が待っている。本事業で利用する枯草菌はプラスミドサイズからゲノムサイズまでの DNA をクローニングする能力が示されており、長鎖 DNA 合成がハイスループットとなると、オーダーメイドされたプラスミドから、さらに巨大なデザインされたゲノムをほぼ同様のプラットフォームに移行させられると期待される。長年にわたって築かれたゲノムクローニング、ゲノム合成のポテンシャルを最大限に引き出すために、本事業での成果をもとに加速させれば課題のいくつかはより迅速に低価格で実現可能と期待され、基礎研究だけにとどまらず目的志向型の物質生産設計が見えてくる。その結果として日本の国際競争力を一段と高め、さらには地球環境改善にフィードバックさせられると考えている。

#### 研究開発項目③「革新的バイオマテリアル生産技術の開発」

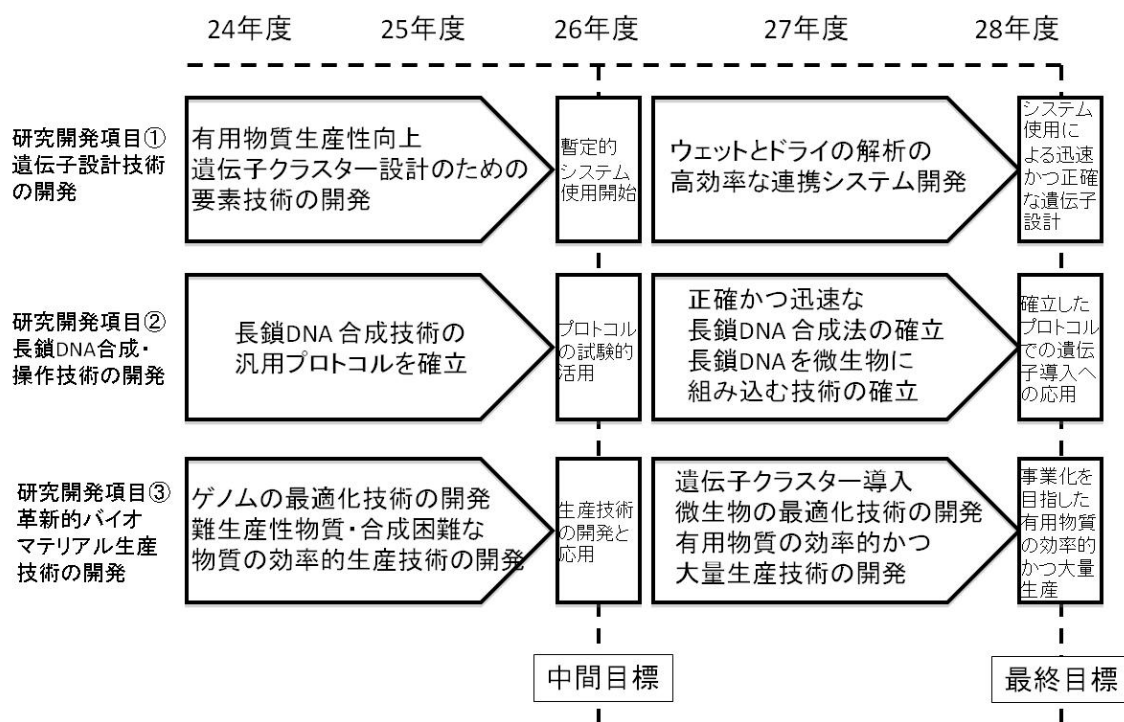
微生物を用いての革新的なバイオマテリアル生産に関しては、世界的に激しい競争が繰り広げられている。これは、医薬品原料となる生理活性物質や化粧品原料のような高付加価値物質から、ポリマーや繊維などのようなバルク製品に至るまで、幅広い領域で、バイオマスの様な再生可能な資源からの微生物生産（バイオマスから生産されるものをバイオベース製品と呼ぶ）が増大しているためである。これは、石油枯渇や地球環境問題への意識の高まりから、世界

的に市場がバイオベース製品を強く求めているためである。OECD（経済協力開発機構）の白書によれば、バイオベース製品の市場は 2007 年の 5.3 兆円から 2017 年の段階で、36 兆円規模に急速に成長すると予想され、その後も、大きく拡大していくと考えられている。こうした巨大なバイオベース製品市場を日本が大きく獲得していくには、革新的なバイオマテリアルの微生物を用いた生産法を、いち早く実現していくことが極めて重要である。また、従来生産が困難であった物質の微生物生産を可能とする技術を確立できれば、さらに大きな市場になると期待される。ここで鍵となるのが、多くの遺伝子群やその精密制御を行う遺伝子クラスターを迅速に創製して、それを一気に組み込むことで最適化した微生物を短時間で創製する技術である。もともと日本は微生物利用技術には強みを持っており、参画企業とともに基盤技術を構築するとともに、実際の革新バイオマテリアル生産を実現することで検証し、この技術を確立できれば、日本の国際競争力を一段と強化でき、幅広い産業界に大きなインパクトを与えると期待される。

## 5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等

### 5-1 研究開発計画

本研究開発事業は、経済産業省から高機能遺伝子デザイン技術研究組合への委託事業として、平成24年度から行われ、当初の3年間を終了したところである。本事業の研究開発計画は、大規模ゲノム情報を基盤とした遺伝子設計技術と長鎖DNA合成技術の融合により、従来は困難であった物質の生産、有用物質生産効率の大幅な向上、環境負荷の低減、およびこれら微生物による生産プロセスの開発効率を飛躍的に向上させる技術の開発を目指している。本研究開発終了後には、研究開発成果の産業面での活用のビジネスモデルを立案するとともに、実際に実行に移し、成果の活用を進める。



## 5-2 研究開発実施者の実施体制・運営

また、研究開発の実施に当たっては、研究開発を統括するためにプロジェクトリーダー（近藤昭彦・神戸大）、サブプロジェクトリーダー（板谷光泰・慶応大、町田雅之・産総研）を配置し、高機能遺伝子デザイン技術研究組合および再委託先機関と連携した研究開発体制を取っている。プロジェクトリーダーおよびサブプロジェクトリーダーは、研究開発全体の管理・執行に責任を有する経済産業省と密接な関係を維持しつつ、本事業の目的および目標に照らして適切な運営管理を実施している。これらの各研究開発拠点では、各拠点のリーダー及び副拠点長を中心に定期的に研究報告会を開催し（後述）、研究計画に基づく研究開発が効率的に推進されているかを確認し、以降の研究がより成果を上げるように努めてきた。



## プロジェクトリーダー（PL）及びサブプロジェクトリーダー（SPL）会議

本委託事業を適切に推進するために、プロジェクトリーダー（PL）及びサブプロジェクトリーダー（SPL）を中心に、各拠点の副拠点長を交えてPLが招集し、研究開発を適切に推進した。

### A. 平成 24 年度事業

- ・平成 24 年 10 月 30 日（火）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター
- ・平成 24 年 12 月 23 日（日）  
会場：高機能遺伝子デザイン技術研究組合会議室
- ・平成 25 年 2 月 13 日（水）  
会場：高機能遺伝子デザイン技術研究組合会議室
- ・平成 25 年 3 月 9 日（土）  
会場：高機能遺伝子デザイン技術研究組合会議室

### B. 平成 25 年度事業

- ・平成 25 年 9 月 5 日（木）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター
- ・平成 25 年 9 月 27 日（金）  
会場：高機能遺伝子デザイン技術研究組合会議室
- ・平成 25 年 11 月 17 日（日）  
会場：高機能遺伝子デザイン技術研究組合会議室
- ・平成 25 年 12 月 29 日（日）  
会場：高機能遺伝子デザイン技術研究組合会議室
- ・平成 26 年 1 月 14 日（火）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター
- ・平成 26 年 2 月 1 日（土）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター
- ・平成 26 年 2 月 10 日（月）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター
- ・平成 26 年 2 月 18 日（火）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター
- ・平成 26 年 2 月 25 日（火）  
会場：高機能遺伝子デザイン技術研究組合会議室
- ・平成 26 年 3 月 9 日（日）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター
- ・平成 26 年 3 月 11 日（火）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター



- ・平成 26 年 3 月 13 日（木）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター

C. 平成 26 年度事業

- ・平成 26 年 4 月 29 日（火）及び 30 日（水）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター
- ・平成 26 年 5 月 25 日（日）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター
- ・平成 26 年 7 月 15 日（火）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター
- ・平成 26 年 8 月 7 日（木）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター
- ・平成 26 年 8 月 11 日（月）  
会場：高機能遺伝子デザイン技術研究組合会議室
- ・平成 26 年 9 月 15 日（月）  
会場：高機能遺伝子デザイン技術研究組合会議室
- ・平成 26 年 9 月 26 日（金）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター
- ・平成 26 年 9 月 29 日（月）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター
- ・平成 26 年 10 月 17 日（金）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター
- ・平成 26 年 10 月 25 日（土）  
会場：（独）産業技術総合研究所臨海副都心センター

## 研究討論会

本委託事業を推進する経済産業省製造産業局生物化学産業課担当者、委託事業委託先である高機能遺伝子デザイン技術研究組合員機関関係者、さらに委託事業の再委託先となっている大学の研究者が総勢約 100 名程度出席し、本委託事業のプロジェクトリーダーを原則大会委員長として、各年度の委託事業の実施計画に基づく、再委託先も含めた研究計画に沿った研究の推進成果を報告し、以降の研究方針を討論した。

### A. 平成 25 年度事業

第 1 回研究討論会 平成 25 年 7 月 4 日（木）及び 5 日（金）

会場：（独）産業技術総合研究所北海道センター

第 2 回研究討論会 平成 26 年 1 月 22 日（水）及び 23 日（木）

会場：国立大学法人神戸大学統合研究拠点

### B. 平成 26 年度事業

第 1 回研究討論会 平成 26 年 7 月 3 日（木）及び 4 日（金）

会場：鶴岡市先端研究産業支援センター

## 研究開発推進委員会

研究開発推進委員会により、外部委員から評価並びに適切な助言を得て、以降の研究開発の見直しを行いながら、研究開発を推進した。

### <外部委員（五十音順、敬称略）>

委員長	柳川 弘志	慶應義塾大学 名誉教授
委員	猪股 勲	日本バイオプラスチック協会 顧問
委員	岡本 正宏	九州大学 教授
委員	常田 聡	早稲田大学 教授
委員	原島 俊	大阪大学大学院 教授
委員	森 浩禎	奈良先端科学技術大学院大学 教授
委員	養王田 正文	東京農工大学 教授

### <出席者>

実施者：経済産業省 製造産業局生物化学産業課 担当者

事業委託先：

プロジェクトリーダー 近藤 昭彦 神戸大学教授

サブプロジェクトリーダー 板谷 光泰 慶應義塾大学教授

サブプロジェクトリーダー 町田 雅之 産業技術総合研究所  
主幹研究員

高機能遺伝子デザイン技術研究組合員機関 関係者

再委託先大学関係者

A. 平成 24 年度事業

第 1 回研究開発推進委員会

平成 25 年 3 月 28 日（木）13:30～17:30

会場：経済産業省 本館 2 階西会議室

B. 平成 25 年度事業

第 1 回研究開発推進委員会

平成 25 年 10 月 3 日（木）13:30～17:30

会場：経済産業省 本館 2 階西会議室

第 2 回研究開発推進委員会

平成 26 年 3 月 14 日（金）13:30～17:00

会場：経済産業省 本館 2 階西会議室

C. 平成 26 年度事業

第 1 回研究開発推進委員会

平成 26 年 9 月 16 日（火）13:00～17:35

会場：経済産業省 別館 1 階 104 各省庁共用会議室

各拠点での打合せ記録（事業開始～平成 26 年 10 月 31 日まで）

於産総研拠点 57 回

於神戸拠点 20 回

於鶴岡拠点 34 回

TV 会議 15 回

## 実施体制・運営を支援する仕組み

### A. 遠隔地拠点間会議

Polycom および Skype の多地点間会議機能およびコンテンツ画面共有機能を利用した拠点間研究者会議を頻繁に実施している。

### B. 研究情報共有

オープンソース CMS である Joomla! および Extension である Kunena をベースとした研究フォーラムを構築し、研究拠点内および拠点間の研究者間の意見交換、議論、および質疑応答、解析ソフトウェアのリリース情報などが共有されている。2014 年 10 月末現在、フォーラム数 30、トピックス 297、フォーラム参加者数 72 名を数える。

### C. プロジェクト進捗管理

技術開発スケジュール作成および業務進捗管理のためにオープンソースプロジェクト管理ソフトウェア RedMine をベースにしたプロジェクト管理システム PJM を実装した。PJM はプロジェクトを構成する研究開発項目別に階層構造をもつサブプロジェクトとして管理されている。全体概要スケジュールから詳細タスクまでの進捗状況はガントチャートとして視覚的な表示が可能となっている。平成 26 年 10 月末現在のスケジュール件数は 1,326 件である。

### D. 実験・解析データ管理

実験データは、実験データマネージャーによって集中的に管理され、NGS データなどの一括転送など、拠点間の大量データ受け渡しに利用されている。平成 26 年 10 月末現在運用されているセクション数は 5 で、そのうちウスチロキシンの生産性向上に使用されている UST セクション上には、2,207 件の実験データが登録されており、その他のセクションには 3,335 件の実験データが登録されている。

### E. 知財情報の管理（試行中）

知財情報は研究者フォーラムと同様オープン CMS である Joomla! 上に実装され、運用試行が行われている。各研究者の発案、発明による知財情報が保存・管理されている。平成 26 年 10 月末現在、本格利用に向けた試用が実施されている。

### F. 購買・予算管理情報、業務情報の統合管理

購買・予算管理情報は市販会計システム上に電子化されており、発注、納品・請求情報等の予算執行状況が数日遅れ程度で正確に把握可能である。

### 5-3 資金配分

本委託事業の平成24年度から26年度の予算（実績額、ただし平成26年度は予定）の推移を、研究開発項目①「遺伝子設計技術の開発」、研究開発項目②「長鎖DNA合成・操作技術の開発」、さらに研究開発項目③「革新的バイオマテリアル生産技術の開発」毎に表1に示す。

なお、研究開発項目③は、鶴岡市において再委託先として研究開発を進めている慶應義塾大学先端生命科学研究所とは別に、高機能遺伝子デザイン技術研究組合の研究開発拠点と神戸大学統合研究拠点内の研究開発拠点における予算交付額の合計を示している。

表1 資金年度配分

（単位：百万円）

年度 平成	24	25	26※	合計
研究開発項目① 「遺伝子設計技術の開発」	261.2	232.6	150.6	644.4
研究開発項目② 「長鎖DNA合成・ 操作技術の開発」	37.0	58.0	5.0	100.0
研究開発項目③ 「革新的バイオマテ リアル生産技術の開 発」	392.1	396.4	269.0	1,057.5
関連技術の動向調査	9.7	9.5	6.0	25.2
合計	700.0	696.5	430.6	1,827.1

※

平成26年度の委託事業として約40%の減額となったが、一方で「平成26年度次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発（国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術）」において、次世代抗体医薬製造技術の要素技術として「高生産宿主構築の効率化基盤技術の開発」が公募されたので、高機能遺伝子デザイン技術研究組合として提案書を提出し、採択された。

#### 5-4 費用対効果

本事業の基本コンセプトの一つである GDC では、オミクス情報を駆使して、有用物質生産に関わるゲノム（遺伝子群）をデザインし、生産性を評価し、そのデータをもとにさらに改良したゲノムデザインを行うというサイクルを駆動させる。この考え方自体は、本事業が嚆矢というわけではないが、現時点で最新の技術を取り入れてオミクス情報を取得し（研究項目①「遺伝子設計技術の開発」）、それを最新の解析技術を駆使しながら遺伝子配列の設計を行い、本事業で広く展開が図られるようになったゲノム構築技術を駆使し（研究開発項目②「長鎖 DNA 合操作技術の開発」）、医薬品、化成品から化粧品まで多様な目的物生産（研究項目③「革新的バイオマテリアル生産技術の開発」）を評価する体制で進められている。つまり、本事業では、①、②の現時点の最新の基盤技術の構築と共に、それらを駆使して実際の物質生産で評価する（③）ことで、基盤技術の評価と産業への波及効果を並行して行っていることになる。

我が国の伝統的な発酵産業に源をもつ微生物を用いた多様な化成品製造技術は、世界を牽引してきた。しかし、燃料やコモディティーケミカルへの技術展開では、有機資源の調達量、質の両面で我が国には不利の点が多く、新しい観点からの取り組みが必要であった。本事業での検討は、比較的高付加価値品目で遂行されているが、その成功事例での基礎的なコンセプトは、大量安価な品目での研究開発にも展開できるものであり、さらに、ここに述べる波及効果は、微生物のみならず、動物、植物、細胞など生物生産全般に応用できる技術、アイデアであり、大変に幅広い。

本事業での費用対効果を数値的に表すことは、多様な生産物の現在の製品の市場の占有率とその増加に加え、新しい市場の創出の両面から考える必要がある。

医薬品分野では、バイオ医薬の割合が 2005 年の 15%から 2011 年の 34%へ拡大していること、微生物を中心とした天然物が関連する医薬品は半数を超える現実がある。温室効果ガスの CO<sub>2</sub> 排出削減を目的とした化石資源の消費削減では、化成品では 35%、燃料でも 20%の転換が目標とされている。栄養飼料、食品、農産物では機能性への要求が高まりつつある。さらに、これまで利用されてこなかった新しいバイオ素材への展開も期待されている。当事業でも、機能性のクモの糸を微生物生産することを検討がなされている。

本事業での研究開発投資は、これらの広大な市場への波及効果の広さを考えれば十分に費用対効果を満たすものであり、我が国の微生物産業分野が将来も世界を牽引するためには、当該分野の他の研究開発を加えても、必須のレベルにも満たないと考える。

## 5-5 変化への対応

微生物を活用した物質生産系への期待は、いろいろな分野で拡大してきている。伝統的な発酵食品に端を発した食品産業では、微生物の生産する多様な物質の機能性を生かした健康保健食品への期待されている。生産系としての微生物を用いることで、天然物由来という表示上の価値を上乗せするケースもある。

微生物や生物の生産する物質は、複雑な生合成経路と高い特異性を持つ酵素反応の結果、特徴的な化学構造を持つケースが多く、その化学構造的な多様性が極めて高い。そのために、生理活性をもつ物質の探索源として使われてきた。また、最近では、炭素源としての化石資源の代替えとして植物資源を用いることで、大気中への温室効果ガスである CO<sub>2</sub> 排出を削減する目的で、微生物を用いた燃料やプラスチック生産システムの研究開発が取り上げられている。

本事業でも、そのコンセプトや類似の研究開発プロジェクトについて、海外の研究者へのインタビュー、国内外の国際学会への参画を行い、ネットワーク情報検索を含め、技術情報を中心に収集し、最新技術情報についての動向調査を継続し、共有化することで、本事業のかじ取りに役立てている。