

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

中間評価報告書 (案)

平成27年2月

産業構造審議会産業技術環境分科会

研究開発・評価小委員会評価ワーキンググループ

中間評価報告書概要

プロジェクト名	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			
上位施策名	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～ （新たな機能を実現する次世代材料の創製）			
事業担当課	製造産業局生物化学産業課			
プロジェクトの目的・概要				
本事業では、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、及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。 遺伝子組換え微生物の生産性を現状より大幅に向上させると共に、抑制反応を起こさずに物質生産を行えるような複雑な遺伝子操作が可能となるよう、以下の研究開発を行う。 ①計算機を用いたシミュレーションにより生物の複雑な反応を解析し、それを制御するための遺伝子の設計をする技術を開発する。 ②設計した複数遺伝子を合成・連結し、微生物に組入れ、遺伝子組換え微生物の培養を行う手法を開発する。 ③創製した工業用微生物を用いて、他の方法では合成困難な複雑な化合物の生産、超高効率な物質合成を実現する技術の開発を行う。				
予算額等（委託）（単位：千円）				
開始年度	終了年度	中間評価時期	事後評価時期	事業実施主体
平成 2 4 年度	平成 2 8 年度	平成 2 6 年度	平成 2 8 年度	高機能遺伝子デザイン技術研究組合
H24FY 予算額	H25FY 予算額	H26FY 予算額	総予算額	総執行額
700,000	696,535	430,689	1,827,224	1,318,831
* 予算額の欄には、直近 3 年間の予算額を記載すること。				

目標・指標及び成果・達成度

(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。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。

個別要素技術	目標・指標		成果	達成度
	最終時点	中間時点		
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。	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。	達成
②長鎖 DNA 合成・操作技術の開発	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。	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	達成

			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。	
③革新的バイオマテリアル生産技術の開発	創製した人工遺伝子組換え微生物を用いて、革新的バイオマテリアル、産業上有用な物質、革新的バイオプロセスを確立し、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、従来の数十倍程度以上の効率、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。	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立した。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。	達成

(2) 目標及び計画の変更の有無
なし

＜共通指標＞

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

評価概要

1. 事業の目的・政策的位置付けの妥当性

本研究開発事業は、これまで生物合成が困難だった機能性材料等の生産のため、物質生産に関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新たな遺伝子工学技術の確立を目的としている。

近年のゲノム解析技術の急速な発展によりゲノム情報の蓄積が進む一方で、ゲノムの取扱い技術も進歩してきた。我が国には、伝統的な発酵技術と先進的なバイオテクノロジー技術が基盤として存在し、ゲノム情報の有効活用によりイノベーションを生み出すだけの、十分な条件が整っている。天然資源に恵まれない我が国にとってゲノムデザインに基づいたバイオマテリアル生産は、避けて通る事ができない。化成品等が生物生産可能となれば、環境面からも意義があり、本事業のような技術開発が望まれている。

以上の背景から、生物に導入した複合遺伝子の機能により有用物質の生産を目指す本事業は、生産基盤の画期的進展を促進するタイムリーな事業と言える。科学的な先進性を持っており、21 世紀の日本のバイオ産業の根幹となるべきテーマである。国内バイオ産業を活性化し、将来、世界でイニシアティブをとるには不可欠な事業である。その広範な応用分野を考えれば、ポストゲノムプロジェクトとして位置づけられる本事業を、我が国の産業創成の観点から積極的に進める必要がある。

本事業において、基盤技術開発は大学、国の研究所等が行い、応用研究開発は企業が受け持つ等、官民の棲み分けも十分出来ており、また日本発信の新規開発ターゲットがハード、ソフトの面から盛り込まれているなど十分なグランドデザインがなされており、研究の進展が期待できる。

一方、アメリカで推進されるプロジェクトと比較して、対象とする生産物質が広範囲に及んでおり、研究目標が散逸し、技術開発が集約できないリスクがある点が懸念される。費用対効果の面でどのように評価するのか、もう少し評価軸を設定する必要がある。少なくとも各個別の参加研究室、企業が得意分野を提供し合い、有機的に連携するシステムを事業の進捗状況に応じて幾重にも強化しておくべきであろう。

2. 研究開発等の目標の妥当性

遺伝子設計技術、DNA 合成技術、バイオマテリアル設計技術という 3 つの研究開発項目は具体的で、

研究開発項目ごとに目標が定められている。中間評価における達成すべき水準も極めて明確に設定されている。これまでの知識が蓄積している対象をモデルとして基盤技術のプラットフォームやデータベースを構築しようとしている点は評価できる。3つの研究開発項目に基づいた、ゲノムデザインサイクル（GDC）が有機的に機能し、回っていくことで顕著な成果が上げられるものと考えられる。

一方、3つの研究開発項目は、このままでは個別の技術に過ぎない。全体の包括的な進行、項目間の研究を有機的に連携して進めるための目標設定があいまいである。本事業の最終目標は、3つの研究開発項目を「融合」させ GDC を構築する事である。よって、「融合」に関する目標を明確に定め、各グループの協力に基づいて達成に向けて努力する必要がある。どのような姿が見えればこれができると言えるのか、わかりやすく記述されるとよい。例えば、長鎖 DNA 合成技術が完成し、マテリアル、宿主微生物などを統一させて少なくとも一つ、従来は合成が困難であった物質の生産ができるようになれば最終目的を達したと言えるので、それが効率的にできるシステムが構築されたことを評価する指標を明確にされたい。

また、今後予想される広範なターゲット展開において直面するであろう技術的問題点を予測し、対応策を準備する計画も徐々に強化すべきである。ゲノム編集については、もう少し目標の明確化が可能と思われる。

3. 成果、目標の達成度の妥当性

3つの要素研究開発項目の目標は着実に達成されている。一部技術については目標を上回る成果が出ている。論文発表及び日本の強みになるような特許出願も順調で、コンセプトが明確化しており、非常に期待できる。

遺伝子設計技術においては、解析支援ワークベンチのアウトラインも完成しており、試験的な研究で新規代謝経路の発見につながる重要な知見が得られており、今後の完成形が期待できる。特に注目すべきは、長鎖 DNA 合成技術である OGAB 法とドミノ法について画期的な手法の開発に成功した点である。生産技術についても、イソブタノール高生産酵母を得たことや、モデルケースとはいえ、ウスチロキシン生産効率を向上させた糸状菌を開発した点は注目に値する。

ゲノム操作の手法面でも、日本発の新規技術の芽が生まれており、将来に向けて高いレベルで結実する可能性があり、この点、予想以上の目標が達成できている。

要素技術開発の進展は素晴らしいものがある一方で、3つの要素研究開発項目のブリッジが遅れている。長鎖 DNA 合成などは、非常に成果が顕著であるが、他に関しては個別研究的な進展であり、現時点では各グループ間の協力関係、融合研究が不足しており、コンソーシアムの醍醐味は出ていない。結果として、現時点ではゲノムデザインサイクル（GDC）の完成形が見えていない。今後はその点が評価として問われるので、プランニングを緻密にお願いしたい。個別の要素を寄せ集めるのではなく、例えば宿主を絞ってでも、遺伝子群の探索、合成・デザイン、測定評価のサイクルをしっかりと循環させる目標を立て、GDC をもっと早急にまわすべきである。また、GDC が普遍的に機能することを示す応用展開も増やしていくことが望まれる。最終的に GDC が目に見えるわかりやすい形で成果となっていくことを、今後期待したい。

4. 事業化、波及効果についての妥当性

参加の企業がターゲットを明確にする等、全体的な事業化の見通しは示されている。また、事業化に

対する問題点を明らかにし、その解決方法も示している。日本初の技術開発が期待できることから、事業化は大きなインパクトがある。日本の研究者、サイエンスに貢献する項目が想定されており、パイロット事業に関する取り組みによって、他の事業に対する波及効果も大いに期待できる。具体的には、クモの系のタンパク質フィブロインなど、将来大きな期待のかかるバイオ材料の開発に本プロジェクト技術が利用されており、波及効果は大変大きい。知財化についても委員会を作り、11 件の知財をすでに取得している事は評価できる。

一方、事業化の詳細なシナリオはまだ明確化していない。GDC の成果をどう事業化していくかなど、より詳細な事業化プランが見えてくるとよい。また、プロジェクトの方向性と参加事業者の計画において密接な連携が見られていない面がある。

事業途中からでも日本の研究者に技術を使ってもらうプロトタイプの事業を展開してほしい。通常の事業は、終わってからでないと技術を波及させようとしないので、サイエンスの進展速度ににあっていないことが多い。ここでは、新しい方法を是非取ってほしい。

知財や事業化で最も重要なのは、どの分野の何についての知財を得るかである。知財の総数は十分であるものの、ゲノムデザインの「エンジン」に相当する GDC プラットフォームの実体やその基盤となる知財は脆弱である。知財に関しては、総合的な知財戦略を委員会において策定して頂きたい。

5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等の妥当性

3 項目の研究開発は、関連分野で実績を挙げてきた研究者と企業群によって構成されており、基盤プラットフォームの構築には適切である。近藤 PL の強力なリーダーシップの下、各拠点間での情報交換、技術提携も積極的に行われている。SPL の配置も効果的で、実施体制・運営はうまくいっている。事業化できるところ、実現が早い要素技術からどんどん進めていくというマネジメントは、高く評価できる。長鎖 DNA 合成等の十分な成果が生まれており、中間評価時点での資金配分、費用対効果も期待通りであり、今後の進展が期待できる。

一方、評価軸や共通目標を明確にし、そのエフォートを融合させる資金面も含めた仕掛けが必要である。プロジェクト全体の PDCA サイクルを回し、GDC 基盤プラットフォームをきちんと構築するマネジメントが今後重要となる。プラットフォームの構築後は、広範囲な応用展開を推進すべきであり、その中から基盤技術の更新をしていく必要がある。

国外に競争相手も多く存在する分野であることから体制強化、特にグループ間連携を深める事が重要である。さらに実施企業が最適化されているとは言えない感もあるため、新規参入等も考慮して、当事業の積極的な展開に力を注ぐべきである。

6. 総合評価

十分な成果が期待できる中間報告である。モデルマテリアルの選定にあたって十分な背景があり、GDC プラットフォームをデザインした点は大きく評価できる。更なる応用展開を見据えた問題点の認識、解決への方策等も十分に考慮されており、インフォマティクス技術の積極的活用により試行錯誤を減らせる展望を築いた点は、大きな社会貢献に繋がるであろう。

ライフサイエンス分野における技術開発では、日本は非常に劣勢である。その中で、本事業により国力に資するような成果を促す基盤技術が産み出される事が期待できる。

各研究開発項目においても、極めて有益な成果が挙げられている。特に長鎖 DNA デザインについては、

国産の価値ある技術であり、知財等を十分考慮して活用できる様にしてほしい。

現状ではゲノムデザイン技術の完成前に個別のテーマが走ってしまい、統一感に欠ける。また、各グループの連携が希薄であり、研究内容が散逸する懸念が感じられる。要素技術開発に成功している事は評価できるが、それを使った応用研究がこれからなので、GDC プラットフォームの成否に集約する事を考慮してほしい。

また今後の応用展開を目指した場合の最適化技術を早急に整備し、合わせて知財の総合的戦略を考えていただきたい。

運営体制に問題はないが、産官学連携で、それぞれの持ち味を生かした研究協同、進展の仕方を進めてほしい。多くの研究機関が参画して多額の研究費を使っているのもう少し項目ごとの費用対効果を厳密に評価してほしい。

○ モデルマテリアルの選定にあたって十分な背景があり、プラットフォームの構築に到った点は大きく評価できる。更なる応用展開を見据えた問題点の認識、解決への方策等も十分に考慮されており、インフォマティクス技術の積極的活用により試行錯誤を減らせる展望を築いた点は、大きな社会貢献に繋がるであろう。

○ 十分な成果が期待できる中間報告である。特に長鎖 DNA 合成等に関しては十分世界に対抗できる物であり、知財等を十分考慮して活用できる様にしてほしい。今後の進展が期待できる。

○ 国内屈指の優秀な研究者が、ゲノムデザインに向けて立ち上がっている。

○ 各テーマに於いて、極めて有益な成果が挙げられている。

○ 長鎖 DNA デザインや、標的化塩基変換酵素システムなど、国産の価値ある技術が育っている。

○ 高発現の成功例が、着実に増えている。

○ ライフサイエンス分野における技術開発では、日本は非常に劣勢である。その中で、本事業は国力に資するような成果を生むことが期待できる。特に、差別化できる特有の技術や、すでに先行されている技術を打破できるような技術などが顕著に成果を上げており、高く評価できる。

○ 新技術については、世界一の新技術開発を目指していることを明確に宣言している。ぜひとも有言実行を期待したい。

○ 全体的に、大変素晴らしい成果が出ている。特に要素技術は、将来の日本のバイオを牽引するようなものもあり、大いに期待される。GDC についても、難しいとは思いますが構築に向かって進めていることはわかる。ウェットとドライの融合は非常に重要なことなので、これを最終目的に設定しているプロジェクト自体、高い位置づけにあると評価できる。中間評価の段階では、ここまでは目に見える形になってきたとは言い難いが、これまでの進捗やマネジメントを見る限り、きっと達成されるものと期待して

いる。なお各評価項目の問題点・改善すべき点に記載した事項は、中間評価の段階で実際に問題視している点ではなく、中間評価後に、今後進める際の留意事項であり、むしろ肯定的な提言と捉えていただきたい。

○ 酵母において構築しつつあるプラットフォームと大腸菌や麹菌による生産例等、個々の事業展開は進展しており、全体像としてのゲノムデザイン技術は開発されているが、今後の応用展開を目指した場合の最適化技術を早急に整備する必要がある。

○ 知財の総合的戦略を考えていただきたい。

○ 目的は「ゲノムデザイン技術」、技術開発の完成前に個別のテーマが走ってしまっている。

○ 大規模 DNA を導入する宿主が、テーマ毎に別々であり、統一感に欠ける。

○ 各グループの連携が希薄であり、内容が散逸する懸念がある。

○ GDC プラットフォームの成否に集約すべきである。

○ 運営体制に問題はないが、産官学連携で、それぞれの持ち味を生かした研究協同、進展の仕方を進めてほしい。多くの研究機関が参画して多額の研究費を使っているのもう少し項目ごとの費用対効果を厳密に評価してほしい。現時点では、要素技術開発には成功しているが、それを使った応用研究がまだこれからなので、スパイラルを早急に成果として示してほしい。

○ 生産プラットフォーム（微生物）として酵母を採用しているが、バクテリアではなく、酵母を選んだことに対する合理的な説明が不足している。また、生産ターゲットについては最適化が検討されているかについて疑問が残る。

○ 総合評価としては、問題点・改善すべき点は特になく、この調子でプロジェクトを進めていってもらいたい。

7. 今後の研究開発の方向等に関する提言

○ 今後、多くのバイオマテリアルが本事業の対象となり、様々な代謝経路と宿主を扱うようになることが期待される。よって、代謝の特徴をカタログ化しておくことも基盤整備の一つと思慮する。

○ 宿主によっては代謝経路の改変に適不適なパスウェイがある事から、宿主を増やすと共に、ターゲットに対し最適化していくような育種技術が有効である。

○ 従来技術を発展的に応用した育種技術を持つ研究者やベンチャーを加えていくことが望まれる。

○ ユーザーフレンドリーなソフトの提供を期待する。開発したソフトをどのように販売するのか、ライ

センス供与するのかといったビジネス戦略も必要である。

○GDC プラットフォームについて、「構築完了の定義」と「知財戦略」を踏まえ、再考する必要がある。

○要素技術を融合して世界一の GDC プラットフォームの完成を優先させるのか、それともプラットフォームの完成より個別のバイオマテリアル生産に波及する事を優先するのか、共通目標を定めるべきである。

○GDC の事業化と普及化をしっかり考えて進めるべきである。

○費用対効果を考えると参画機関の選択、入れ替えも時として必要かと思うので、研究代表者の大胆な采配を期待する。

○アプリケーションについては、もう少し魅力的なものが考えられるはずである。

○戦略的に特許を取得し、権利化されることを期待する。

○本プロジェクトを土台に、人材育成にしっかりと取り組めるプロジェクトを、文部科学省と協力して立てる事を検討してもらいたい。バイオインフォマティクスの人材が圧倒的に足りず、例えばソフトバンクなどの情報分野の IT 大企業を巻き込むような大胆な取り組みを提案したい。

評点結果

評点法による評点結果

(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プロジェクト)

	評点	A 委員	B 委員	C 委員	D 委員	E 委員	F 委員
1. 事業の目的・政策的位置付けの妥当性	3.00	3	3	3	3	3	3
2. 研究開発等の目標の妥当性	3.00	3	3	3	3	3	3
3. 成果、目標の達成度の妥当性	2.83	2	3	3	3	3	3
4. 事業化、波及効果についての妥当性	2.83	3	3	3	3	2	3
5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等の妥当性	2.75	2	3	3	2.5	3	3
6. 総合評価	3.00	3	3	3	3	3	3

