

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

はじめに

研究開発の評価は、研究開発活動の効率化・活性化、優れた成果の獲得や社会・経済への還元等を図るとともに、国民に対して説明責任を果たすために、極めて重要な活動であり、このため、経済産業省では、「国の研究開発評価に関する大綱的指針」（平成24年12月6日、内閣総理大臣決定）等に沿った適切な評価を実施すべく「経済産業省技術評価指針」（平成26年4月改正）を定め、これに基づいて研究開発の評価を実施している。

経済産業省において実施している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、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ため、平成24年度より実施しているものである。

今回の評価は、この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の中間評価であり、実際の評価に際しては、省外の有識者からなる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検討会（座長：吉川 博文 東京農業大学応用生物科学部教授）を開催した。

今般、当該検討会における検討結果が評価報告書の原案として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（座長：渡部 俊也 東京大学政策ビジョン研究センター教授）に付議され、内容を審議し、了承された。

本書は、これらの評価結果を取りまとめたものである。

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

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

委 員 名 簿

座長	渡部 俊也	東京大学政策ビジョン研究センター教授
	大島 まり	東京大学大学院情報学環教授 東京大学生産技術研究所教授
	太田 健一郎	横浜国立大学工学研究院グリーン水素研究センター長 ・特任教授
	亀井 信一	株式会社三菱総合研究所人間・生活研究本部長
	小林 直人	早稲田大学研究戦略センター副所長・教授
	鈴木 潤	政策研究大学院大学教授
	高橋 真木子	金沢工業大学虎ノ門大学院工学研究科教授
	津川 若子	東京農工大学大学院工学研究院准教授
	西尾 好司	株式会社富士通総研経済研究所主任研究員
	森 俊介	東京理科大学理工学研究科長 東京理科大学理工学部経営工学科教授
	吉本 陽子	三菱UFJリサーチ&コンサルティング株式会社 経済・社会政策部主席研究員

(座長除き、五十音順)

事務局：経済産業省産業技術環境局技術評価室

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中間評価検討会
委員名簿

座長	吉川 博文	東京農業大学 応用生物科学部 教授
	久原 哲	九州大学大学院 農学研究院 教授
	高木 昌宏	北陸先端科学技術大学院大学 教授
	竹山 春子	早稲田大学 理工学術院 教授
	福崎 英一郎	大阪大学大学院 工学研究科 教授
	堀 克敏	名古屋大学大学院 工学研究科 教授

(敬称略、五十音順)

事務局：経済産業省製造産業局生物化学産業課

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の評価に係る省内関係者

【中間評価時】

(平成26年度)

製造産業局 生物化学産業課長 江崎 禎英 (事業担当課長)

大臣官房参事官 (イノベーション推進担当)

産業技術環境局 研究開発課 技術評価室長 福田 敦史

【事前評価時】 (事業初年度予算要求時)

製造産業局 生物化学産業課長 荒木 由季子 (事業担当課長)

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中間評価

審 議 経 過

○第 1 回中間評価検討会（平成 2 6 年 1 1 月 2 6 日）

- ・ 評価の方法等について
- ・ プロジェクトの概要について
- ・ 評価の進め方について

○第 2 回中間評価検討会（平成 2 7 年 1 月 2 0 日）

- ・ 評価報告書(案)について

○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（平成 2 7 年 2 月 2 3 日）

- ・ 評価報告書(案)について

目 次

はじめに

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 委員名簿
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検討会 委員
名簿

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の評価に係る省内関係
者

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	審議経過 ページ
中間評価報告書概要	i

第1章 評価の実施方法

1. 評価目的	1
2. 評価者	1
3. 評価対象	2
4. 評価方法	2
5. プロジェクト評価における標準的な評価項目・評価基準	2

第2章 プロジェクトの概要

1. 事業の目的・政策的位置付け	5
2. 研究開発等の目標	1 2
3. 成果、目標の達成度	1 6
4. 事業化、波及効果について	1 9
5. 研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等	2 2

第3章 評価

1. 事業の目的・政策的位置付けの妥当性	3 3
2. 研究開発等の目標の妥当性	3 6
3. 成果、目標の達成度の妥当性	3 8
4. 事業化、波及効果についての妥当性	4 1
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	4 3
6. 総合評価	4 5
7. 今後の研究開発の方向等に関する提言	4 8

第4章 評点法による評点結果

5 1

参考資料

参考資料 1 経済産業省技術評価指針

参考資料 2 経済産業省技術評価指針に基づく標準的評価項目・評価基準

参考資料 3 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事前評価報告書

参考資料 4 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基本計画

中間評価報告書概要

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） <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">開始年度</th><th style="width: 20%;">終了年度</th><th style="width: 20%;">中間評価時期</th><th style="width: 20%;">事後評価時期</th><th style="width: 20%;">事業実施主体</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>平成 24 年度</td><td>平成 28 年度</td><td>平成 26 年度</td><td>平成 28 年度</td><td>高機能遺伝子デザイン技術研究組合</td></tr> <tr> <td>H24FY 予算額</td><td>H25FY 予算額</td><td>H26FY 予算額</td><td>総予算額</td><td>総執行額</td></tr> <tr> <td>700,000</td><td>696,535</td><td>430,689</td><td>1,827,224</td><td>1,318,831</td></tr> </tbody> </table> * 予算額の欄には、直近 3 年間の予算額を記載すること。					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 24 年度	平成 28 年度	平成 26 年度	平成 28 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
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 24 年度	平成 28 年度	平成 26 年度	平成 28 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																				

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たと言えるのか、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。

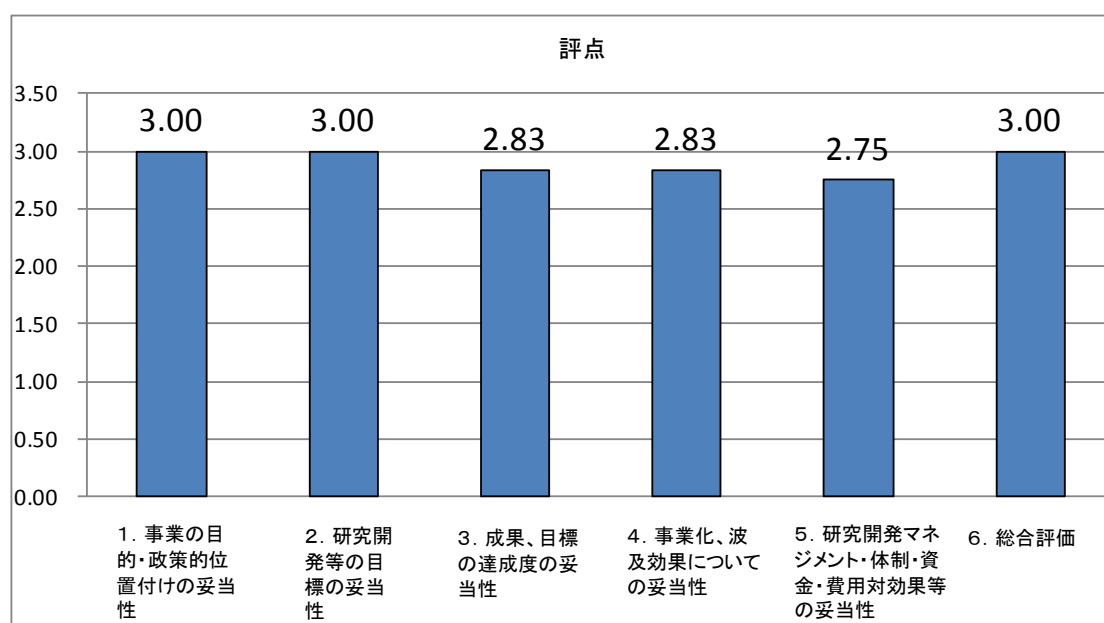
○本プロジェクトを土台に、人材育成にしっかりと取り組めるプロジェクトを、文部科学省と協力して立てる事を検討してもらいたい。バイオインフォマティクスの人材が圧倒的に足りず、例えばソフトバンクなどの情報分野の IT 大企業を巻き込むような大胆な取り組みを提案したい。

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



第 1 章 評価の実施

第1章 評価の実施方法

本プロジェクト評価は、「経済産業省技術評価指針」（平成26年4月改定、以下「評価指針」という。）に基づき、以下のとおり行われた。

1. 評価目的

評価指針においては、評価の基本的考え方として、評価実施する目的として

- (1) より良い政策・施策への反映
- (2) より効率的・効果的な研究開発の実施
- (3) 国民への技術に関する施策・事業等の開示
- (4) 資源の重点的・効率的配分への反映

を定めるとともに、評価の実施にあたっては、

- (1) 透明性の確保
- (2) 中立性の確保
- (3) 継続性の確保
- (4) 実効性の確保

を基本理念としている。

プロジェクト評価とは、評価指針における評価類型の一つとして位置付けられ、プロジェクトそのものについて、同評価指針に基づき、事業の目的・政策的位置付けの妥当性、研究開発等の目標の妥当性、成果、目標の達成度の妥当性、事業化、波及効果についての妥当性、研究開発マネジメント・体制・資金・費用対効果等の妥当性の評価項目について、評価を実施するものである。

その評価結果は、本プロジェクトの実施、運営等の改善や技術開発の効果、効率性の改善、更には予算等の資源配分に反映させることになるものである。

2. 評価者

評価を実施するにあたり、評価指針に定められた「評価を行う場合には、被評価者に直接利害を有しない中立的な者である外部評価者の導入等により、中立性の確保に努めること」との規定に基づき、外部の有識者・専門家で構成する検討会を設置し、評価を行うこととした。

これに基づき、評価検討会を設置し、プロジェクトの目的や研究内容に即

した専門家や経済・社会ニーズについて指摘できる有識者等から評価検討会委員名簿にある6名が選任された。

なお、本評価検討会の事務局については、指針に基づき経済産業省生物化学産業課が担当した。

3. 評価対象

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研究開発（実施期間：平成24年度から平成28年度）を評価対象として、研究開発実施者（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、慶応義塾大学他）から提出されたプロジェクトの内容・成果等に関する資料及び説明に基づき評価した。

4. 評価方法

第1回評価検討会においては、研究開発実施者からの資料提供、説明及び質疑応答、並びに委員による意見交換が行われた。

第2回評価検討会においては、それらを踏まえて「プロジェクト評価における標準的評価項目・評価基準」、今後の研究開発の方向等に関する提言等及び要素技術について評価を実施し、併せて4段階評点法による評価を行い、評価報告書(案)を審議、確定した。

また、評価の透明性の確保の観点から、知的財産保護、個人情報で支障が生じると認められる場合等を除き、評価検討会を公開として実施した。

5. プロジェクト評価における標準的な評価項目・評価基準

評価検討会においては、経済産業省産業技術環境局技術評価室において平成25年4月に策定した「経済産業省技術評価指針に基づく標準的評価項目・評価基準について」のプロジェクト評価（中間・事後評価）に沿った評価項目・評価基準とした。

1. 事業の目的・政策的位置付けの妥当性

(1) 事業目的は妥当で、政策的位置付けは明確か。

- ・事業の政策的意義（上位の施策との関連付け等）
- ・事業の科学的・技術的意義（新規性・先進性・独創性・革新性・先導性等）

- ・社会的・経済的意義（実用性等）
- （２）国の事業として妥当であるか、国の関与が必要とされる事業か。
 - ・国民や社会のニーズに合っているか。
 - ・官民の役割分担は適切か。

２．研究開発等の目標の妥当性

- （１）研究開発等の目標は適切かつ妥当か。
 - ・目的達成のために具体的かつ明確な研究開発等の目標及び目標水準を設定しているか。特に、中間評価の場合、中間評価時点で、達成すべき水準（基準値）が設定されているか。
 - ・目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

３．成果、目標の達成度の妥当性

- （１）成果は妥当か。
 - ・得られた成果は何か。
 - ・設定された目標以外に得られた成果はあるか。
 - ・共通指標である、論文の発表、特許の出願、国際標準の形成、プロトタイプの作製等があったか。
- （２）目標の達成度は妥当か。
 - ・設定された目標の達成度（指標により測定し、中間及び事後評価時点の達成すべき水準（基準値）との比較）はどうか。

４．事業化、波及効果についての妥当性

- （１）事業化については妥当か。
 - ・事業化の見通し（事業化に向けてのシナリオ、事業化に関する問題点及び解決方策の明確化等）は立っているか。
- （２）波及効果は妥当か。
 - ・成果に基づいた波及効果を生じたか、期待できるか。
 - ・当初想定していなかった波及効果を生じたか、期待できるか。

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

- （１）研究開発計画は適切かつ妥当か。
 - ・事業の目標を達成するために本計画は適切であったか（想定された課題への対応の妥当性）。

- ・採択スケジュール等は妥当であったか。
 - ・選別過程は適切であったか。
 - ・採択された実施者は妥当であったか。
- (2) 研究開発実施者の実施体制・運営は適切かつ妥当か。
- ・適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか、いたか。
 - ・全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか、いたか。
 - ・目標達成及び効率的実施のために必要な、実施者間の連携／競争が十分に行われる体制となっているか、いたか。
 - ・成果の利用主体に対して、成果を普及し関与を求める取組を積極的に実施しているか、いたか。
- (3) 資金配分は妥当か。
- ・資金の過不足はなかったか。
 - ・資金の内部配分は妥当か。
- (4) 費用対効果等は妥当か。
- ・投入された資源量に見合った効果が生じたか、期待できるか。
 - ・必要な効果がより少ない資源量で得られるものが他にないか。
- (5) 変化への対応は妥当か。
- ・社会経済情勢等周辺の状況変化に柔軟に対応しているか（新たな課題への対応の妥当性）。
 - ・代替手段との比較を適切に行ったか。

6. 総合評価

第2章 プロジェクトの概要

第2章 プロジェクトの概要

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。

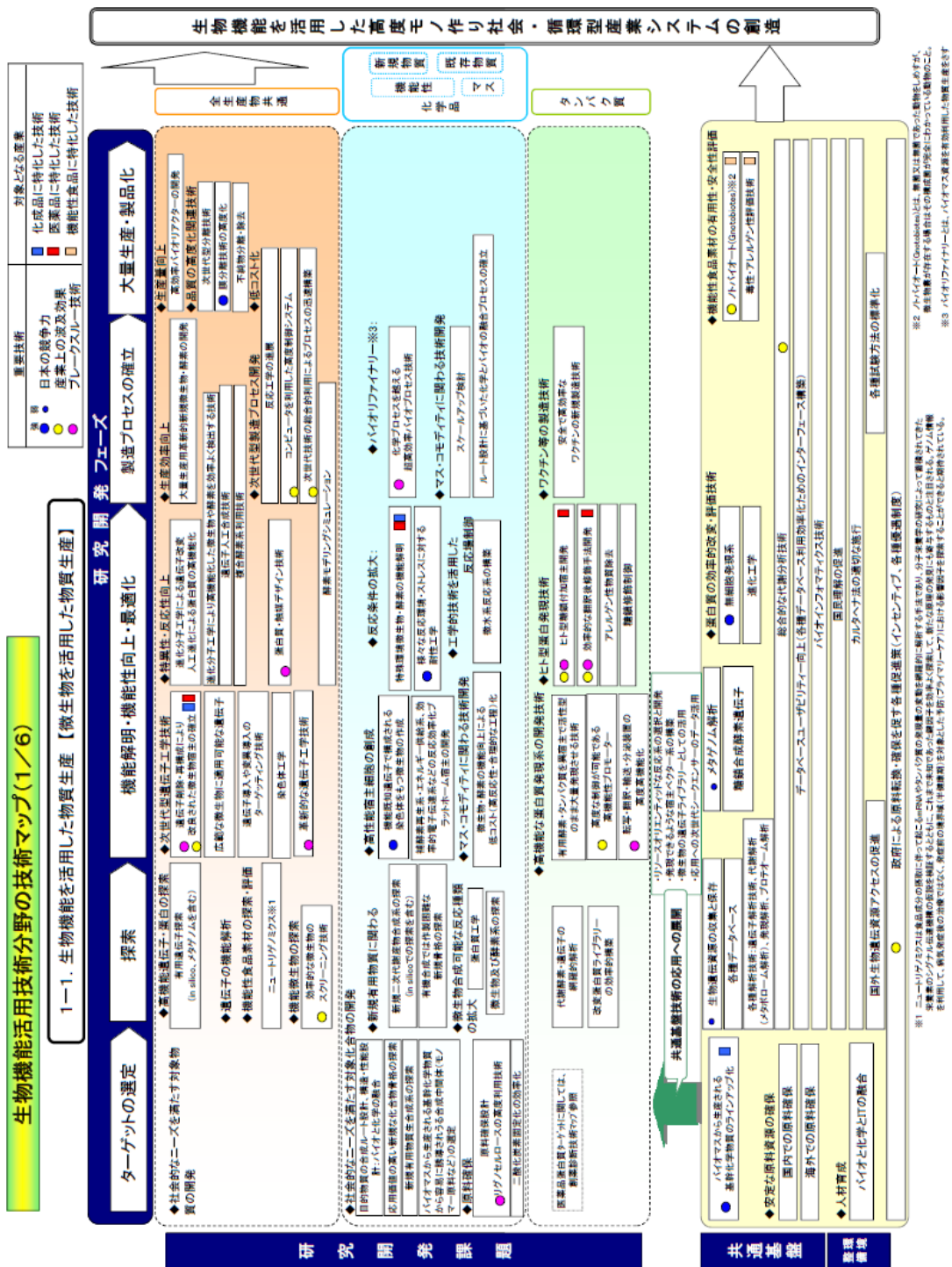
たとえば、物質生産におけるバイオプロセスは、中・高分子量の物質を、省エネルギー・環境適合型で生産する上で化学プロセスに対して特に優位性を持っているが、その基盤技術は遺伝子組換え技術である。しかし、複雑な構造を持つ化合物の生産を高収率に行うことは難しく、微生物の防御反応等により期待されるほどの生産性をあげることができない。二次代謝をはじめとする高付加価値な物質の生産に関わる代謝系の遺伝子は多様性が高く、多数の遺伝子が機能未知であったり、遺伝子設計技術の限界から、目的とする機能を発現させることができない。さらに、代謝系遺伝子や遺伝子制御因子等の高機能な分子パーツ群を用いて、遺伝子回路や遺伝子クラス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

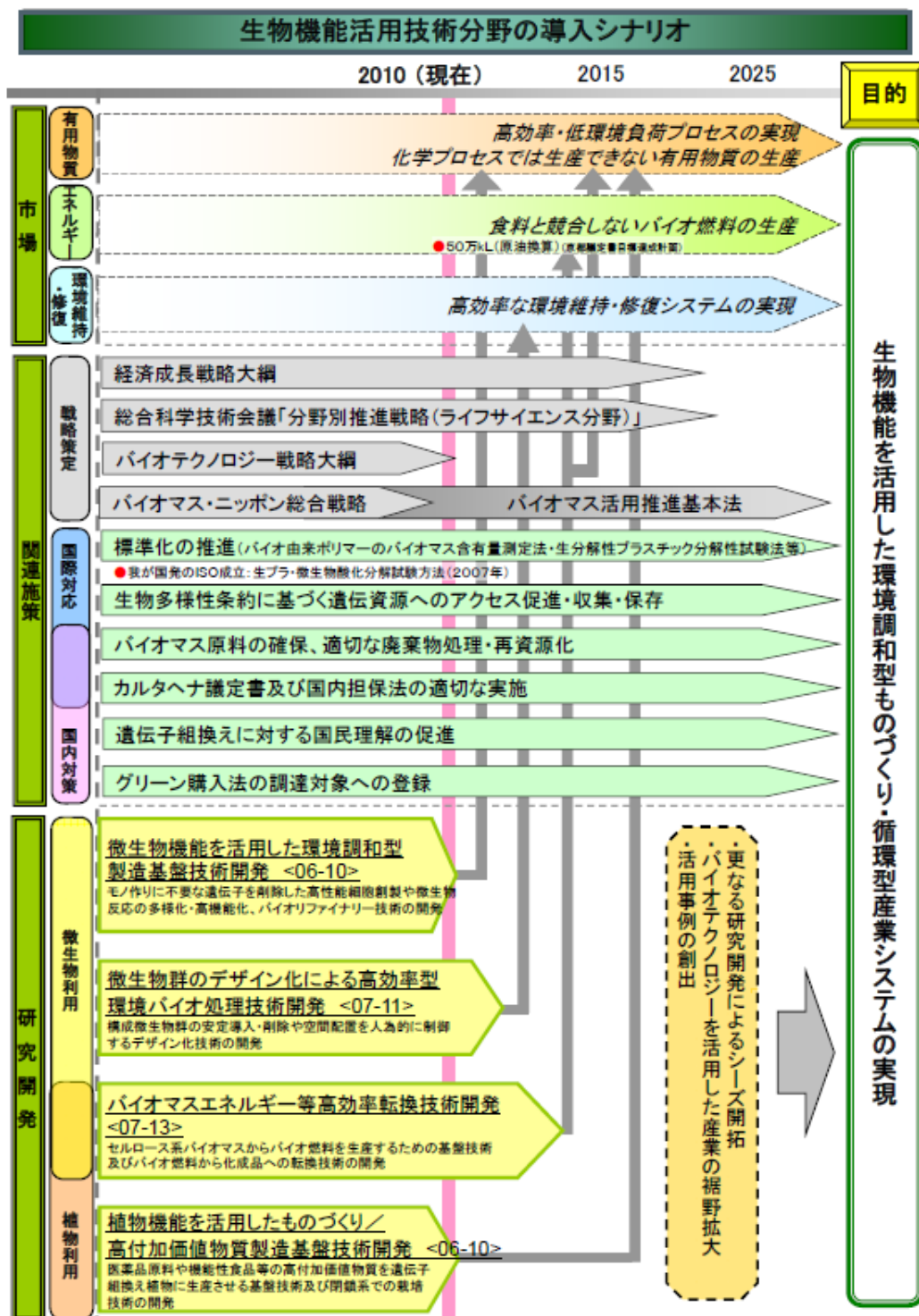
本事業は、2010 年経済産業省の技術戦略マップ（平成 22 年 6 月）中の「生物活用技術分野の技術戦略マップ」の中に、今後必要となる技術課題として「微生物を活用した物質生産」として分類されている。「生物機能を活用した高付加価値物質生産技術など、国または民間において取り組まれるべき重要度が高いと思われる技術」「バイオテクノロジーを活用した物質生産を実施する上で、市場インパクトが大きく、かつ技術的な難易度が高いと考えられるブレークスルー技術」として本事業は位置づけられる。

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「I.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)

1－3 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、は、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、米国のベンタ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。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。

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マテリアル原料について、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。

2-1-2 表 1 個別要素技術の目標

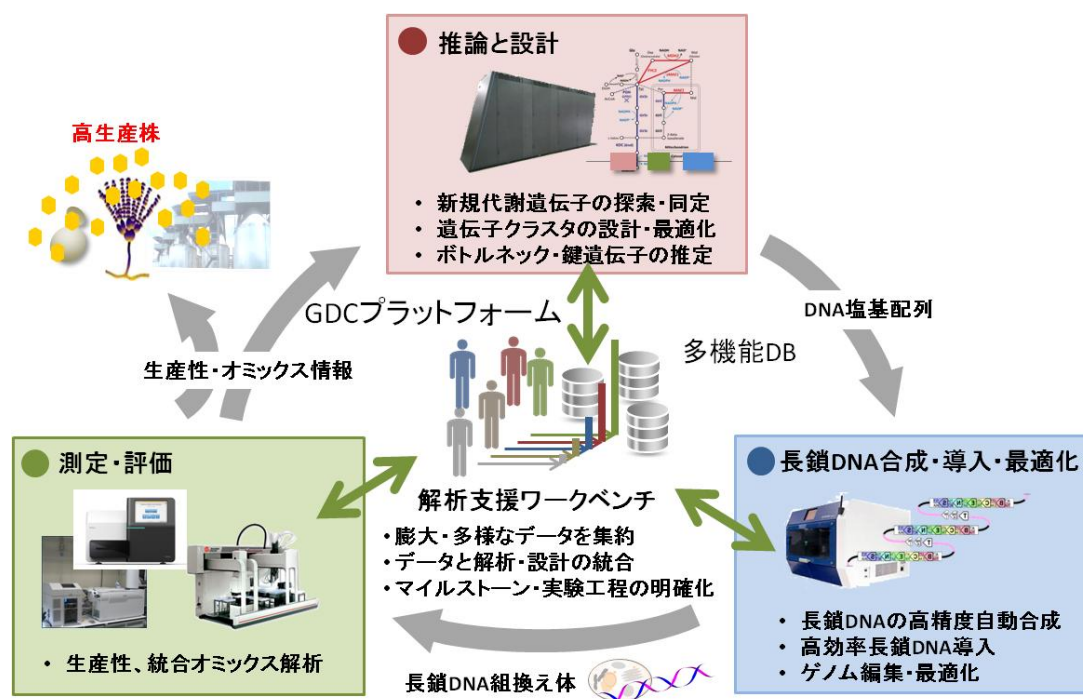
研究開発項目	目標・指標 (事後評価時点)	目標・指標 (中間評価時点)	設定理由・根拠等
① 遺伝子設計技術の開発	バイオ産業プロセスの研究開発効率の革新的な向上を目的として、ウェットとドライの解析の高効率な連携システムを開発する。これにより、研究開発項目③の微生物による有用物質の高効率生産実現のために、5 万塩基対以上に対応できる新規遺伝子クラスターの設計技術を確立する。	有用な物質生産、および生産性に鍵となる遺伝子を効率的に解析する技術および遺伝子クラスター設計のための要素技術を開発する。また、ゲノム設計・解析支援システムのプロトタイプを完成させ、利用者への提供を開始する。	ウェットとド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

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システムを開発する。	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。
③ 革新的バイオマテリアル生産技術の開発	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、従来の数十倍以上の高効率、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。	迅速な宿主ゲノムの改変技術確立するとともに、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。	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。

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。



3-1 図1 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。	達成
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。	達成

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を開発を進めた。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
---------------------	---	--	----

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。バイオ合成ルートの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」

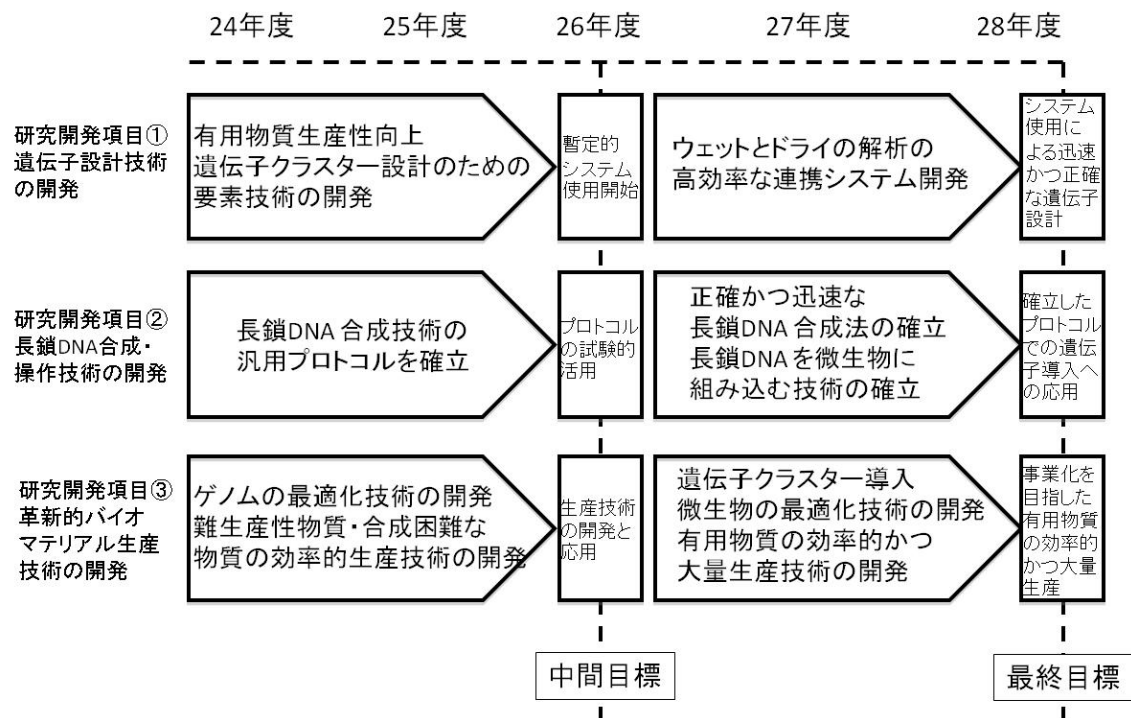
微生物を用いての革新的なバイオマテリアル生産に関しては、世界的に激しい競争が繰り広げられている。これは、医薬品原料となる生理活性物質や化粧品原料のような高付加価値物質から、ポリマーや繊維などのようなバルク製品に至るまで、幅広い領域で、バイオマスの様な再生可能な資源からの微生物生

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年間で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
- ・平成 26 年 11 月 24 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 12 月 22 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 12 月 23 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 12 月 29 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 27 年 1 月 9 日（金）
会場：国立大学法人神戸大学統合研究拠点

・平成 27 年 2 月 1 日（日）

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

第 2 回研究討論会 平成 27 年 2 月 5 日（木）及び 6 日（金）

会場：国立大学法人東北大学片平キャンパス さくらホール

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	原島 俊	大阪大学大学院 教授	(H26 年度~)
委員長	柳川 弘志	慶應義塾大学 名誉教授	(H24-5 年度)
委員	猪股 勲	日本バイオプラスチック協会 顧問	(H24-5 年度)
委員	岡本 正宏	九州大学 教授	(H24 年度~)
委員	常田 聡	早稲田大学 教授	(H24-5 年度)
委員	原島 俊	大阪大学大学院 教授	(H24-5 年度)
委員	本多 裕之	名古屋大学大学院 教授	(H26 年度~)
委員	森 浩禎	奈良先端科学技術大学院大学 教授	(H24 年度~)
委員	山中 唯義	(株)ベンチャーラボ 代表取締役	(H26 年度~)

委員 養王田 正文 東京農工大学 教授

(H24 年度~)

<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

第 2 回研究開発推進委員会

平成 27 年 2 月 16 日（月）13:00～16:40

会場：経済産業省 本館 1 階西共用会議室

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。

5-3 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 CO₂ 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思う。

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 CO₂ 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。

第 3 章 評価

第3章 評価

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。

【肯定的意見】

- （委員A）近年のゲノム解析技術の急速な発展により、ゲノム情報の蓄積は膨大なものになりつつあり、一方でゲノムの取り扱い技術も進歩してきた。このような時代背景の下、複合遺伝子の機能により有用物質の生産を目指すゲノムデザイン技術の開発は、まさにタイムリーな事業であり、その広範な応用分野を考えれば、国の

事業として積極的に進め、世界レベルでの競争をリードする必要がある。

- （委員B）生物による生産基盤の画期的進展を狙っての基盤技術開発から応用までを見据えた事業であり、我が国における強みを強化できるものになっている。科学的な先進性を持っており、世界をリードできる可能性が高い。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いる。
- （委員C）事業目的は妥当で、政策的位置付けは明確であると考えられる。
 - (1) 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は、国際的にリーダーシップを発揮する必要がある。
 - (2) 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。
 - (3) 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。
 - (4) 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、技術開発が望まれている。
- （委員D）ライフサイエンスの分野では、国内生産の研究機器、試薬が非常に少なく国力となる新規開発は政府が推し進める科学技術イノベーションの推進に合致する。本事業では、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おり非常に意義深いと考えられる。
- （委員E）21世紀のバイオ産業の根幹となる基本技術開発に係る課題であり、政策的に重要である。
- （委員F）本事業は、日本のバイオ技術の根幹となるべきテーマを対象としており、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。国が産業創成の観点から主導していくべき事業である。

【問題点・改善すべき点】

- （委員A）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。
- （委員B）大きな問題点はないが、各グループ間の技術相互乗り入れが本格化することが重要。
- （委員C）研究目標が散逸しており技術開発に集約できていない。
 - (1) 頂いた資料に基づけば、米国は、「バイオエネルギー」、欧州は「合成クモ糸」と、資金規模の大きさととは逆に研究ターゲットが明確である。しかし、本プロジェクトの場合には、「新規バイオマテリアル」のターゲットが広範囲に及んでおり、基盤技術開発へのエネルギーや資金が分散してしまう点を懸念して

いる。

(2) 目標あるいは、成果物が「技術」なのか「マテリアル」なのかを、まず明確にするべきである。私としては、マテリアルにチャレンジする前に、確固たる技術開発を行う事に重点を置くべきであると考ええる。

- （委員D）事業全体としての目的は適正だが、産官学連携の非常に大きなコンソーシアムであることから、税金を使うことにおいて、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。
- （委員E）社会実装を考えるうえで川下メンバーは重要である。
- （委員F）特になし。

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たと言えるのか、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。

【肯定的意見】

- （委員A）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を構築しようとしている点は評価できる。
- （委員B）
 - (1) 遺伝子設計技術の開発については、長鎖 DNA 遺伝子クラスターの設計手法の開発
 - (2) 長鎖 DNA 合成・操作技術の開発については、微生物による合成法の開発
 - (3) 革新的バイオマテリアル生産技術の開発については、有用物質生産に関する解析技術の開発これらの目標を達成するためにデータベースを構築し、3テーマの融合を計る計画になっており、3テーマのサイクルが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。
- （委員C）具体的な目標、目標水準が設定できている。
 - (1) 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点の目標は、明確であり、必要不可欠な目標である。

- (2) 5万塩基以上の遺伝子クラスターを設計・操作するという水準が明確に設定できている。
- (3) 新規バイオマテリアルについて従来の数十倍以上の生産効率を達成するという目標も明確であり妥当である。
- (委員D) 研究項目ごとに目標があり、それに対してきちんと評価が行われている。
- (委員E) 大規模DNA合成については、適切な目標がなされているように感じる。
- (委員F) 研究開発の目標は具体的で明確である。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。研究開発項目ごとに目標達成度を判断するための指標も設定されている。

【問題点・改善すべき点】

- (委員A) 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。
- (委員B) 特になし
- (委員C) 遺伝子設計技術、DNA合成技術、バイオマテリアル設計技術これらは、個別の技術としての開発目標に過ぎない。本来のゲノムデザインとは、上述した個別の技術を「融合」させた「技術体系」である点を見逃してはならない。
- (委員C) 関連して、その為には、「融合」に関する目標を今後に向けて明確に定め、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。例えば、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のバイオマテリアルに関しては、ゲノムデザインという名にふさわしい成果物を得る事を目標として設定する必要があると感じる。
- (委員D) 全体の包括的な進行、例えば、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すこしあいまい。
- (委員E) 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。
- (委員F) 中間評価の段階では要求しないが、中間評価後の最終目標に向かうにあたっては、三つの研究開発項目をGDCでつなぐことが最終目標であると認識しているので、どのような姿が見えればこれができたと言えるのか、わかりやすく記述されるとよい。単に、長鎖DNA合成技術が完成し、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は言えないと思うので、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。

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。

【肯定的意見】

- （委員A）目標に対する達成度は妥当である。一部技術については目標を上回る成果が出ており、プロトタイプの作製にも成功した点は評価できる。
- （委員B）遺伝子設計技術：解析支援ワークベンチのアウトラインも完成しており、試験的な結果も得られており、今後の完成形が期待できる。
- （委員B）長鎖 DNA 合成・操作技術：長鎖 DNA 合成については OGAB、ドミノ法等の手法が完成しており、十分な結果が出てきている。
- （委員B）革新的バイオマテリアル生産技術の開発：生産技術の開発についても多くのターゲット物質について高生産系の確立が徐々に行われてきており、今後の進展が期待できる。目標の達成度という点では十分に達成できている。
- （委員C）それぞれの研究グループに於いて、明確な成果が得られている。
 - (1) 5 万塩基以上の遺伝子合成・操作、そして新規バイオマテリアルの数十倍に及

ぶ生産性向上が達成されており、着実に研究が進んでいると言える。

(2) ゲノムデザイン手法により、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、今後の発展が大いに期待できる。

(3) 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。

○ (委員D) 日本の強みになるような特許、コンセプトが明確化しており、非常に期待できる成果である。

○ (委員E) 良い。

○ (委員F) 各要素技術の目標は着実に達成され、一項目だけ98%のものもあったが、これも内容的にはほぼ達成したと言える。逆に、120%を達成した項目もあった。これら達成率の自己採点は、理由も述べられており、妥当である。

論文発表や特許出願も順調に出ている。

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第二世代までの開発に成功しており、またこれを酵母に導入してイソブタノール高生産株を得たことや、モデルケースとはいえ、糸状菌に導入してウスチロキシシン生産効率を向上させた点は注目に値する。

【問題点・改善すべき点】

● (委員A) 各要素技術に対してこれまでの研究基盤を生かした成果は表れているが、デザインサイクル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。

● (委員B) GDC サイクルをもっと早急にまわすことを考えてほしい。

● (委員C) 各グループ間の協力関係、融合研究が不足している。

(1) 求められているのが個別の成果なのであろうか？それとも個別の目標達成に寄与できる基盤技術なのであろうか？この疑問は最後まで残る。

(2) GDC プラットフォームの名の下で、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るべきである。

(3) 例えば糸状菌由来 Ustiloxin B を例にとると、ゲノムデザインにより、遺伝子クラスターに酵母で機能する発現因子、遺伝子スイッチなどを組み込み、酵母を宿主として大量に生産できる。このような研究成果を目標として設定し、達成ができあがれば、システム開発の成功例となり得る。

● (委員D) 現時点では、キーとなる研究項目と本来であればそれらの技術を用いて成果をつなげる項目とのブリッジが遅れている。パラレルに研究をスタートさせていることから研究初期では仕方がないところであるが(現時点が初期かどうかは不

明だが)、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。具体的には、本事業での基盤技術になる長鎖合成などは、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、現時点ではコンソーシアムの醍醐味は出ていない。

- (委員E) 特になし。
- (委員F) 要素技術開発の進展は素晴らしいものがある一方で、中間評価の段階なのでやむを得ないと認識しているが、GDCのところがまだよく見えていない。これ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、クモの糸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。

【肯定的意見】

- （委員 A）全体的には事業化の見通しは大いに立っており、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。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を期待できる。
- （委員 B）知財化についても委員会を作っていることは評価できる。革新的バイオマテリアル生産技術の開発に参加の企業がターゲットを明確にしていることは事業化の可能性が高いと思われる。
- （委員 C）知財取得に関しても、11 件と多数に上っており、今後の事業化についても十分に期待できる。
 - (1) 抗生物質、農薬、バイオ燃料、抗癌剤、人工糸など、極めて付加価値の高い物質の生産性向上が本プロジェクトによって達成されており、今後の大規模生産や事業化に向けて期待できる。
 - (2) 特に大規模遺伝子合成・操作技術は、国産技術として世界に誇れる。海外との競争に耐えうる、日本発の技術として大きく羽ばたかせて欲しいと考える。

- （委員D）日本初の技術の開発が期待できることから、それらの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、波及効果は大いに期待できる。
- （委員E）当該領域技術のアプリケーションについて正確に限定することは極めて困難なのでこれで良いと思われる。
- （委員F）クモの糸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と思われる。PLが事業化を大変重視しており、特許戦略も経産省と一緒に検討しながら進めており、事業化には大いに期待できる。

【問題点・改善すべき点】

- （委員A）一部において、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。
- （委員B）知財に関しては、総合的な知財戦略を早く明確にしていきたい。
- （委員C）プロジェクトリーダーである近藤先生のコメントに「エンジンを造りながら走っている。」というのがありました。技術で勝負するのかマテリアルで勝負するのか？
 - (1) 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。本プロジェクトでは、基盤技術である GDC プラットフォームの成否が全ての鍵を握っている。
 - (2) 果たして GDC プラットフォームの実体やその基盤となる知財となると、脆弱であると言わざるを得ない。
 - (3) 欧米との競争に勝つためには、まさしく「エンジン」で勝負する必要がある。本プロジェクトはプロジェクトリーダーが仰るところの「エンジン開発プロジェクト」である。その他の知財が無駄だとは決して思わないが、総数では無く主と副の関係については、しっかりと意識する必要がある。
- （委員D）事業化は、必須であるがそのシナリオはまだ明確化していない。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。
- （委員E）事業化が明確になっているとは言えないので今後、明確な着地点の設定が望まれる。
- （委員F）中間評価後は、GDCやドライの成果をどう事業化していくかについて、より詳細な事業化プランが見えてくると、なおよい。

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。

【肯定的意見】

- （委員A）研究開発計画は概ね関連分野で実績を挙げてきた研究者、企業によって構成されており、基盤的プラットフォームの構築には適切である。各拠点間での情報交換、技術提携も積極的に行われており、サブリーダーの配置も効果的である。中間評価時点での資金配分、費用対効果も期待通りであったと思う。
- （委員B）開発の3項目について計画は適切であり、相応の結果が達成されている。また、実施体制も GDC サイクルが回る様に組まれている。長鎖 DNA 合成等の十分な成果が生まれており、対費用効果も十分であり、今後の進展が期待できる。
- （委員C）開発計画、実施体制、資金配分、費用対効果など、いずれも妥当である。
 - (1) 実施者は、いずれも日本を代表する優秀な研究者である。
 - (2) 実施者が各専門性を活かし、高機能ゲノムデザイン技術を開発する計画は適切である。
 - (3) プロジェクトリーダーのリーダーシップが発揮され、各グループ内の研究が順調に進んでいる。
- （委員D）近藤代表の強力なリーダーシップと質の高いコア研究者が参画していることから、研究開発実施者の実施体制・運営はうまくいっているかと思う。まさに、ニッチな研究内容であり、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は重要である。

- （委員E）PL、副PLともに研究遂行能力、マネージメント能力とも申し分ない。
- （委員F）巨大なプロジェクトだけに全体をまとめるのは大変なことで理解している。それを目指しながらも、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ージメントは、高く評価できる。投じた資金をいち早く社会に還元し、日本経済の発展に貢献するためには、現実に合わせて柔軟なマネージメントが求められる。その点、PLによるマネージメントは非常にうまくいっていると評価できる。また、常に世界、特にライバルである米国の状況をみながら対応していこうという姿勢も強く感じられ、この点も大変よい。

【問題点・改善すべき点】

- （委員A）基盤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。柔軟な対応性を持たせるため、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。
- （委員B）費用の漸減が少なくなる様に努力していただきたい。
- （委員C）グループ間の連携について、さらに関係を深めるべきである。
 - (1) グループの能力が高いために、共同・連携している部分が見えにくくなっている。
 - (2) 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。
- （委員D）他の項目でも指摘したが、産官学連携の大規模コンソーシアムであり、莫大な研究費を使っていることから費用対効果が不明瞭である。評価軸をもっと明確化してほしい。研究計画の柔軟性は不明である。
- （委員E）実施企業が最適化されているとは言えない感がある。
- （委員F）やはりGDCをきちんと構築できるかが、プロジェクト全体のPDCAサイクルが回っているかに関わってくると思うので、その構築を着実に進めていけるようなマネージメントが、今後は重要である。

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。

【肯定的意見】

- （委員A）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。
- （委員B）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。
- （委員C）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。
- （委員C）各テーマに於いて、極めて有益な成果が挙げられている。
- （委員C）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。
- （委員C）高発現の成功例が、着実に増えている。

- （委員D）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。
- （委員E）新技術については、世界一の新技术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。
- （委員F）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、難しいと思う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がたいが、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。

【問題点・改善すべき点】

- （委員A）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。
- （委員B）知財の総合的戦略を考えていただきたい。
- （委員C）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。
- （委員C）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。
- （委員C）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。
- （委員C）GDCプラットフォームの成否に集約すべきである。
- （委員D）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に、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は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。
- （委員E）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。

- （委員F）総合評価としては、問題点・改善すべき点はとくになく、この調子でプロジェクトを進めていてもらいたい。

【評点を付けるに当たり、考慮した（重要視した）点】

- ◆ （委員A）代謝経路やボトルネックの予測ならびに生合成の最適化に、従来の微生物学的知見にバイオインフォマティクスを活用して、大きな成果を挙げた点。一方で、国際競争に打ち勝つ基盤整備としては、応用展開を急ぐべきだという視点から問題点を指摘した。
- ◆ （委員B）特になし。
- ◆ （委員C）実施担当者の能力：素晴らしい研究グループである点、疑問の余地は無い。国内の研究者ならベストのグループが組まれていると断言できる。
- ◆ （委員C）協力体制：グループ間の能力がシナジーを生むかどうか、極めて重要である。今後、個別のテーマが深まると、協力関係が希薄にならないように、マネジメントを強化する必要がある。
- ◆ （委員C）新規性：新たな知見、成果が次々と生まれている。個々の研究能力のレベルの高さは、国際的にも評価される。
- ◆ （委員C）将来性：将来に向けての知財戦略は、より明確にすべきである。「世界に誇れる欧米に負けない技術」のイメージをしっかりとって、競争に勝ってもらいたい。
- ◆ （委員D）実用化の可能性。研究の効率性。
- ◆ （委員E）プロジェクトの基幹技術が世界でオンリーワンの地位を占められるかどうか。
- ◆ （委員F）中間評価なので、これまでの成果、特に全体の整合性よりも、各要素技術の重要性、事業化や波及効果を重視した。

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と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、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。

【各委員の提言】

- （委員A）ターゲットの多様化と個別の問題点に対する対応：今後、多くの生理活性物質、化学工業用前駆体、新規複合系合成物質等のバイオマテリアルが対象となっていくことが期待されるが、さまざまな代謝経路には宿主特有の性質が問題となる場合が多い。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ではないか。
- （委員A）有効な宿主の選別と宿主の育種：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と予想される。また GC 含量やコドン使用頻度のバイアスもある。したがって多様なターゲットに対応するためには、代表的な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も有効であろう。
- （委員A）育種技術の発展と従来法の併用：インフォマ的手法だけではなく、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。

- （委員A）ユーザーフレンドリーなソフトの開発：最終的には各ステップの技術開発を利用者が使いやすいソフトウェアとして提供してくれることを期待する。
- （委員B）特になし
- （委員C）そもそも GDC プラットフォームとはどのような物なのだろうか？今一度、考え直す必要がある。要素技術が集まって、シナジーを生むイメージが今一つ伝わっていない。

個別のマテリアル生産で有効利用ができていいるのは理解できるが、以下の点が不明確である。

(1) どの時点で、プラットフォームが構築できたとするのか？（ゴールの問題）

(2) 海外との勝負になった際にどのように優位に立つのか？（知財の問題）

この2点については、プロジェクト後半に向けて、実施者から明確な線引きが行われ、後半に向けてのゴールが明示されるべきである。

ゲノムデザインで世界に勝つという状況は、ヒトゲノムを全部読むというヒューマンゲノムプロジェクトに比べて、目標が曖昧です。その点、しっかりとゴールを見据えて頂きたい。

- （委員C）融合か波及か？例えば、欧米の動向については、十分に調査する必要があります。海外では、人工クモ糸やバイオ燃料をターゲットにしつつも、プラットフォームそのものに多大なエネルギーが注ぎ込まれている感があります。

その上で、本プロジェクトを融合させるのか？それとも個別のバイオマテリアル生産に波及させるのか？この点については、強く共通目標を意識してプロジェクトを推進すべきです。

個別の研究テーマについては、極めて能力の高い実施者が揃っています。当然ながら、論文や特許も出ると思います。

しかし、大切なのは、その優れた能力の何割かを、確実に融合研究（つまりは、世界一のゲノムデザインプラットフォーム構築）に費やして、国際的な競争に勝てるレベルに引き上げる必要を感じます。

- （委員D）非常に面白く国力に資する研究事業なので、是非成功させてほしい。

現時点で、基盤的要素技術開発が非常に順調に行っているので、早くそれらを活用した応用研究を動かしてそこからの新しい成果を生んでほしい。まだ、それらのブリッジがうまくいっていないので、各論的な個別研究が沢山あり心配である。分子生物学的解析、オミックス解析等は今、どこの研究室でもできるものである、この事業のオンリーワンの成果が必要である。

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。

評価委員会での成果報告は、時間も限られていることからもう少し工夫が必要で

あろう。

- （委員E）基幹技術（ゲノム編集、DND 合成等）については、PL、副 PL の説明を聞く限り素晴らしい。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、漏れの無いように権利化されることを期待する。

- （委員F）GDCなどのドライのシステムをどのように事業化または普及させるのか、しっかりと検討していただきたい。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になってくる。一方で、プロジェクトに参加しなかった我々のような研究者が、利用できて、バイオによる革新的なものづくり技術の構築に大いに役立てることができるように、システム基盤、インフラ基盤を整備することが、巨額な国費を投入している以上、絶対に求められることである。無論、我々がとにかく利用したいというシステムが構築されることが大前提ではある。またそのためには、ウェットとドライの融合は重要であり、特にどちらもある程度わかる人材育成が重要である。現状はそのような人材は圧倒的に不足している。このような人材は極めて貴重であり、今後は人材育成にも力を入れられることを期待している。しかし、単にプロジェクトから人材が育つだけでは、この分野で日本がリードするにはとても足りず、そのような人材を育てる教育システムを構築・確立する必要性を強く感じている。これはこのプロジェクトだけでは難しいことであるので、本プロジェクトを土台に、これにしっかりと取り組めるプロジェクトなりを、文部科学省と協力して立てるぐらいのことを、検討してもらいたい。

特に、バイオインフォマティクスの人材が圧倒的に足りず、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。いずれにせよ、本プロジェクトを今後ますます盛り立てるか、さらに発展的なプロジェクトを企画することを期待している。

個別の要素技術の事業化については大いに期待できるプロジェクトである。これらを有機的に繋ぎ、システム化して大きな事業、産業分野に育て上げていく戦略がなければ、バイオ分野で水をあげられた米国に対して巻き返しを図り、世界でイニシアティブをとることはできない。このプロジェクトはこのようなシステムの構築を視野にいれ、最終目的としていると見えるが、これは研究者だけでは達成できることではなく、また個別の企業がばらばらの状態で参加していても難しく、サポート体制をしっかりと敷いて、連携を密にするような舵取りをしながら、進めてもらいたい。

第 4 章 評点法による評点結果

第4章 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」に係るプロジェクト評価の実施に併せて、以下に基づき、本評価検討会委員による「評点法による評価」を実施した。その結果は「3. 評点結果」のとおりである。

1. 趣 旨

評点法による評価については、産業技術審議会評価部会の下で平成 11 年度に評価を行った研究開発事業（39 プロジェクト）について「試行」を行い、本格的導入の是非について評価部会において検討を行ってきたところである。その結果、第 9 回評価部会（平成 12 年 5 月 12 日開催）において、評価手法としての評点法について、

(1) 数値での提示は評価結果の全体的傾向の把握に有効である、

(2) 個々のプロジェクト毎に評価者は異なっても相対評価はある程度可能である、との判断がなされ、これを受けて今後のプロジェクト評価において評点法による評価を行っていくことが確認されている。

これを踏まえ、プロジェクトの中間・事後評価においては、

(1) 評価結果をできる限りわかりやすく提示すること、

(2) プロジェクト間の相対評価がある程度可能となるようにすること、

を目的として、評価委員全員による評点法による評価を実施することとする。

本評点法は、各評価委員の概括的な判断に基づき点数による評価を行うもので、評価報告書を取りまとめる際の議論の参考に供するとともに、それ自体評価報告書を補足する資料とする。また、評点法は研究開発制度評価にも活用する。

2. 評価方法

- ・ 各項目ごとに4段階（A（優）、B（良）、C（可）、D（不可）〈a, b, c, d も同様〉）で評価する。
- ・ 4段階はそれぞれ、 $A(a) = 3$ 点、 $B(b) = 2$ 点、 $C(c) = 1$ 点、 $D(d) = 0$ 点に該当する。
- ・ 評価シートの記入に際しては、評価シートの《判定基準》に示された基準を参照し、該当と思われる段階に○を付ける。
- ・ 大項目（A, B, C, D）及び小項目（a, b, c, d）は、それぞれ別に評点を付ける。
- ・ 総合評価は、各項目の評点とは別に、プロジェクト全体に総合点を付ける。

3. 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

