

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 中間評価の概要

平成27年2月23日
製造産業局生物化学産業課

0. 目次

1. プロジェクトの概要
2. 目的・政策的位置付け
3. 目標
4. 成果、目標の達成度
5. 事業化、波及効果
6. 研究開発マネジメント・体制等
7. 事前[中間]評価結果
8. 評価
9. 提言及び提言に対する対処方針

1. プロジェクトの概要

概要

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。

実施期間

平成24～28年度(5年間)

予算総額

18億円(委託)
(平成24年度:7億円 平成25年度:7億円 平成26年度:4億円)

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、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)、プレシジョン・システム・サイエンス(株)、三菱化学(株)、バイオインダストリー協会

プロジェクトリーダー

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(慶應義塾大学)、町田雅之(産総研)

1. プロジェクトの概要

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

H24年度予算額:700百万円、H25年度予算額:697百万円、H26年度予算額:431百万円、H27年度概算要求額:431百万円

事業の内容

事業の概要・目的

- 組換え微生物等バイオ技術による物質生産は、従来化学合成できなかった材料を高効率に生産できる技術として期待されています。
- しかし、生物内の遺伝子の働きが複雑なため想定外の抑制反応を起こすことがある、多数の遺伝子の組み込み作業は煩雑で時間がかかる試行錯誤となる、等の課題があり、実用化が十分図られていない状況にあります。
- このため、本事業では、微生物内の遺伝子の反応全体をシミュレートする技術の開発を行うとともに、人工的に制御領域も含む長鎖の遺伝子を合成し、安定的に細胞に組入れる技術の開発を行います。
- こうした革新的なバイオものづくり技術を用い、これまで存在しなかった新材料の生産や新たな製造技術の基盤等を開発し、我が国が抱えるエネルギー問題の解決に貢献する技術の実現を目指します。

条件（対象者、対象行為、補助率等）

委託

国

民間団体等

事業イメージ

これまでの遺伝子組換え技術

生物の予期せぬ抑制
反応により生産性低下

既存の遺伝子を取り出し、組み換えている

多数の遺伝子の組み込み作業は試行錯誤

将来の遺伝子組換え技術

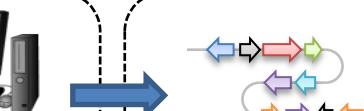
計算により組換え生物
の設計図を確定

設計図に合わせて必要
遺伝子を合成

巨大サイズの合成遺伝
子の効率的組み込み



シミュレーションによる
生物設計図の作成



長鎖DNAを合成し、
組入れる技術の開発



長鎖DNAを安定に保持し、新し
い代謝系を持つ生物の作製



創製した工業用生物を用いて、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

複雑な高分子化合物の合成

革新的基盤素材の合成

強度と伸縮性をあわせもつ **高機能繊維・樹脂等** の開発



防弾チョッキ



合成クモ糸



自動車



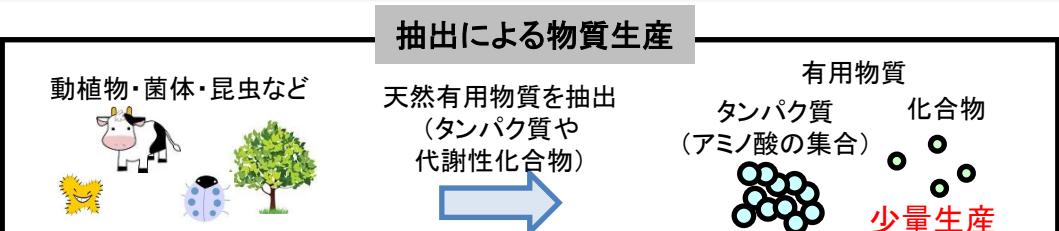
飛行機

超軽量・高強度の
次世代構造材料の
研究開発・実用化

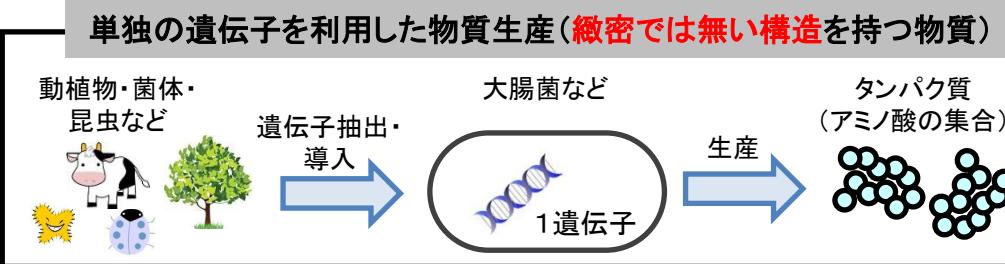
バイオ素材・ものづくり分野における革命的な基盤技術の開発

1. プロジェクトの概要

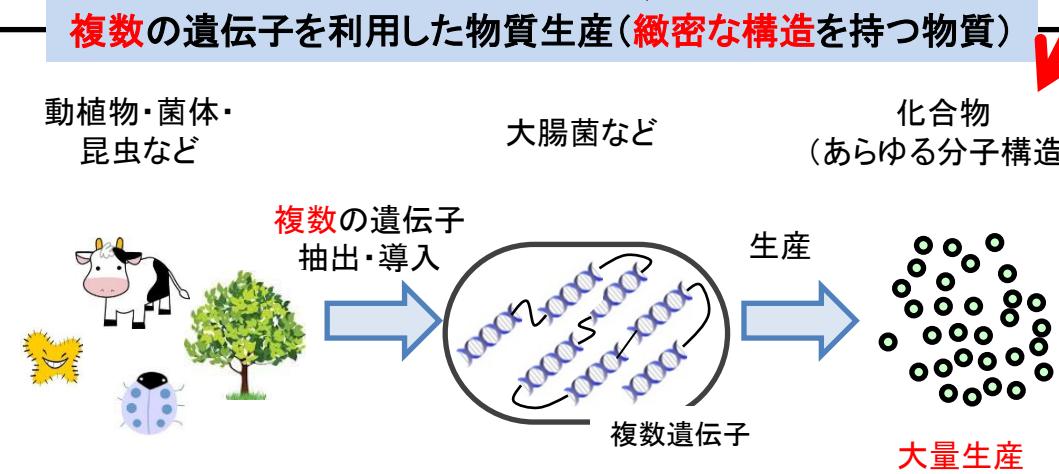
事業背景



遺伝子組換え技術を適用した物質生産



遺伝子クラスターによる
革新的物質生産

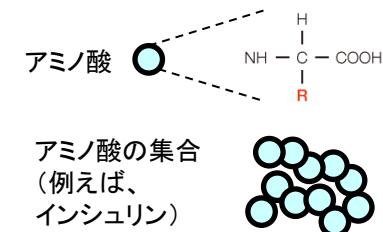


従来技術

- 含有量が少ない場合が多く効率的な物質生産が困難
- タンパク質(アミノ酸の集合)のみ生産可能
- 緻密な構造を持つ化合物の生産は不可能

製品例: 限定的

- 医薬品(タンパク製剤、抗体、酵素に限る)
- 酵素製品(洗剤、歯磨き粉、食品添加物など)



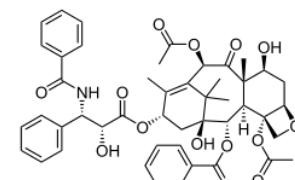
ゲノムデザインPJの技術

自由に化合物を創る技術の確立
生物の物質生産や分解を再現した製造手法

- 生物から抽出するしかなかった緻密で複雑な構造を持つ化合物の生産が可能

製品例: 非常に多岐

- 合成繊維(クモの糸)
- 合成ゴム(新規ラテックスなど)
- 医薬品(新型抗癌剤、抗生物質)
- 高機能化粧品
(新型界面活性剤)



パクリタキセル
(抗癌剤の一一種)

1. プロジェクトの概要 (ゲノムデザイン技術の国際動向)

- ⊕ 欧米諸国では、政府系機関による数十億円単位の支援。関連企業が急速に発展。
- ⊕ 日本は長鎖DNAの合成技術など研究水準は高いが、応用技術への対応が不十分。

→このままでは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。

地域	フェーズ	現状	コメント
日本	研究水準	◎	高い水準の研究。(慶應大学など。) しかし、本格的なファンディング不在。
	技術開発支援	○	本事業で支援
	産業規模	△	実用化に向けた支援が不十分なため、企業数が少ない(数社)
米国	研究水準	◎	質・量(200機関以上)ともに世界最高水準。活発な研究コミュニティ。
	技術開発支援	◎	政府系機関からの資金提供。米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、ゲノムデザイン関連研究開発を多岐にわたり実施中。
	産業規模	◎	DNA合成を請け負う会社が40社以上。
欧州	研究水準	○	数多くの政府系機関が研究支援。英国財務省の研究資金配分発表(6億ポンド、2013~2015年)。オランダで政府主導のBE-BASICプロジェクト進行中。
	技術開発支援	○	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、特許取得中。
	産業規模	○	DNA合成を請け負う会社が20社以上。

表は「ライフサイエンス分野 科学技術・研究開発の国際比較 2011年版」をもとにJST-CRDSが作成した資料をアレンジ

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何百億ドルの市場価値

(2016年予測※)

この巨大市場を獲得するためには、正に今、研究開発投資が必要！

2. 目的・政策的位置付け

本研究開発事業は、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、目的に合わせて物質生産にかかる遺伝子を設計し、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。

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、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事が可能となる。

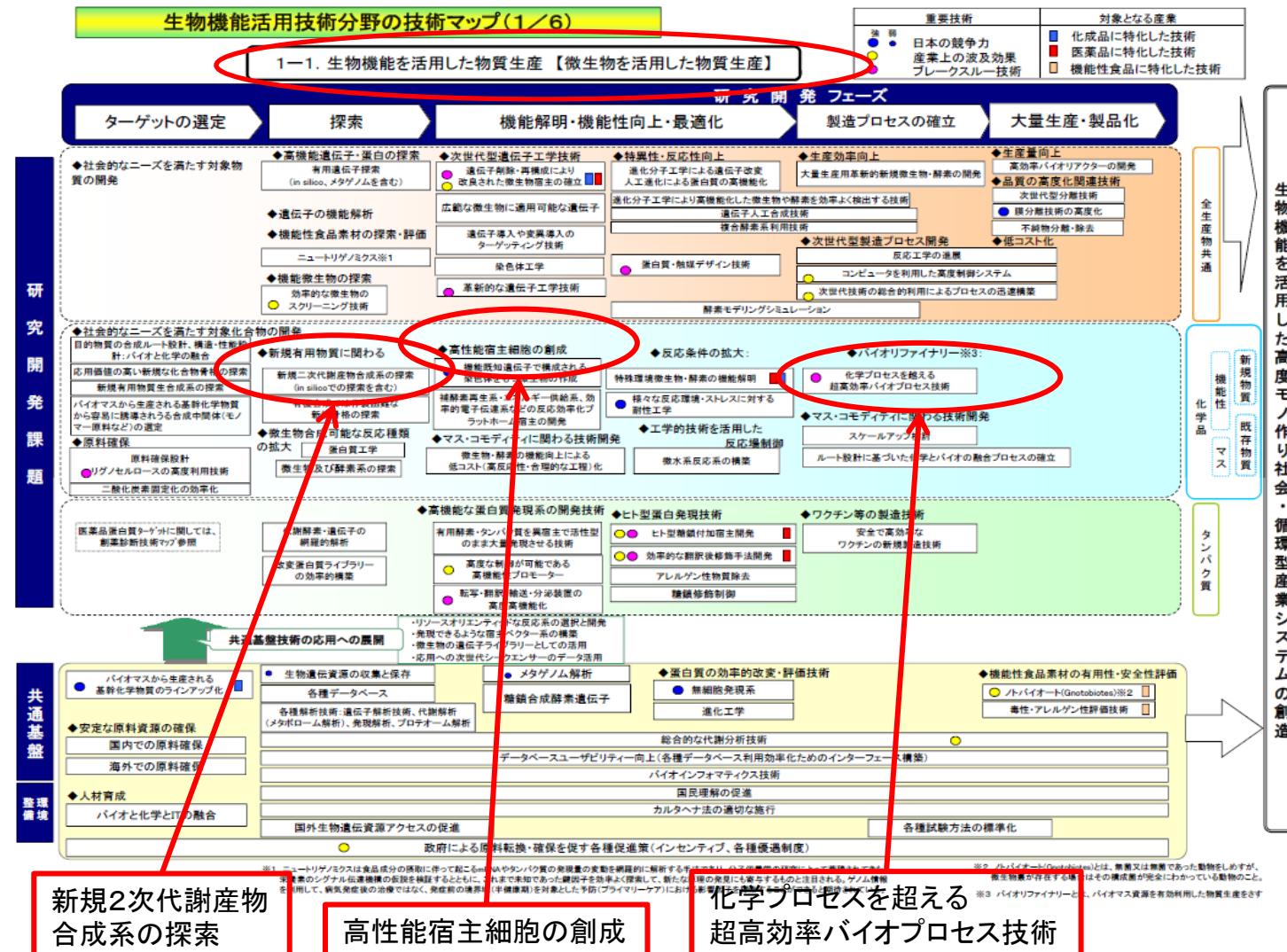
「技術戦略マップ2010」では、「生物活用技術分野」の“微生物を活用した物質生産”として分類されている。

また、工業プロセス等へのバイオテクノロジーの利用を促進することにより、生物機能を活用した高度ものづくり社会の構築を図る経済産業省の“環境安心イノベーションプログラム”の中に位置づけられている。

さらに、科学技術イノベーション総合戦略において、「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)”中においても位置づけられている。

2. 目的・政策の位置付け

(1) 生物機能活用技術分野の技術マップ(技術戦略マップ2010より)



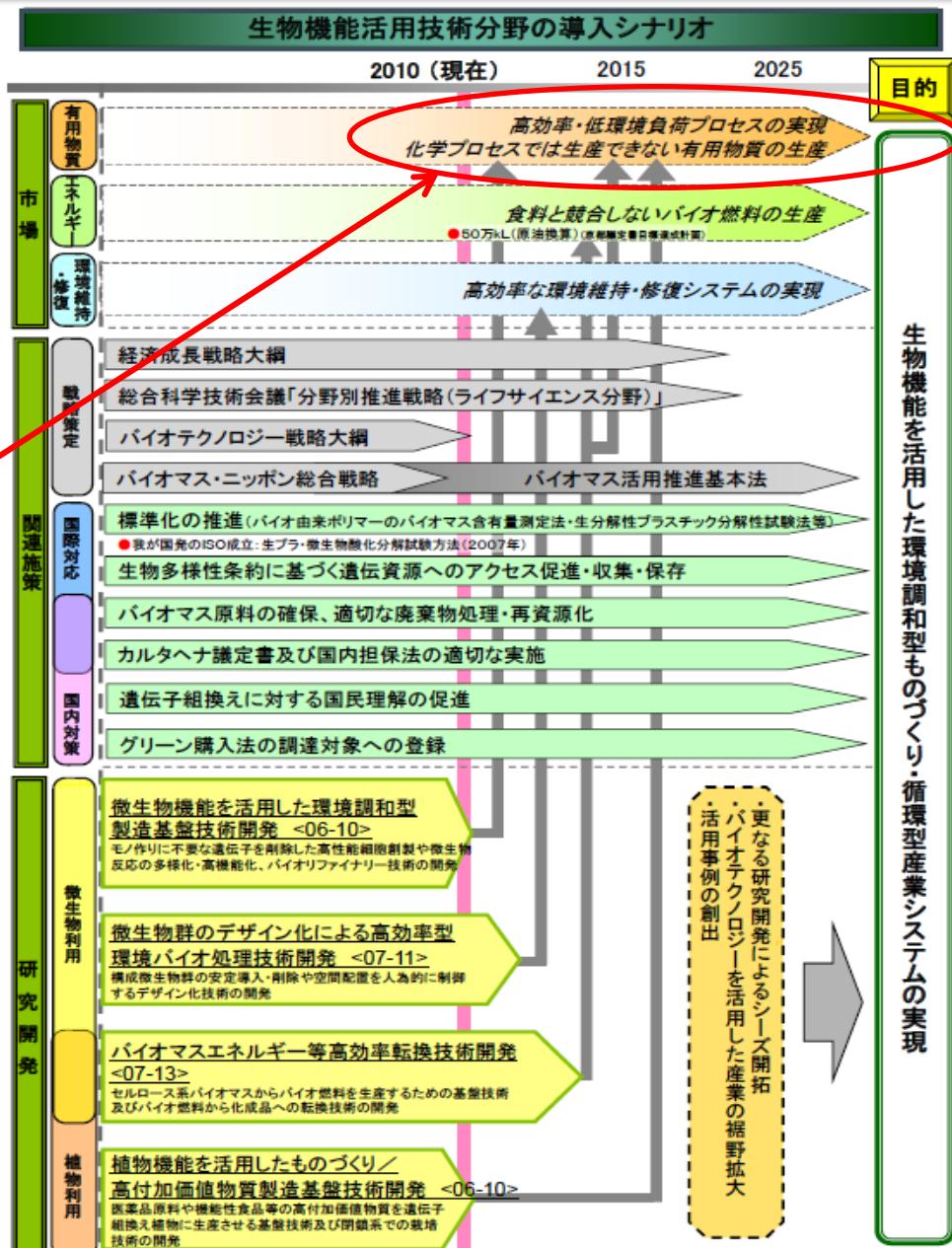
- 生物機能を活用した高付加価値物質生産技術など、国または民間において取り組まれるべき重要度が高いと思われる技術
 - バイオテクノロジーを活用した物質生産を実施する上で、市場インパクトが大きく、かつ技術的な難易度が高いと考えられるブレークスルー技術

2. 目的・政策的位置付け

(2) 生物機能活用技術分野の導入シナリオ (技術戦略マップ2010より)



化学プロセスでは生産できない
有用物質の生産



3. 目標(プロジェクト全体の目標)

事後評価時点での全体目標

- ◆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。

3. 目標(研究開発項目の目標)

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。

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。

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。

4. 成果、目標の達成度

代表的な中間目標・指標の達成度 ➔ それぞれの個別要素技術の発表で詳細に説明

要素技術	達成度
①-(1) 有用物質合成経路に関する遺伝子群の効率的な探索・解析・抽出技術の開発	達成
①-(2) 物質生産に係わる遺伝子の設計・構築技術の開発	達成
①-(3) 生産宿主微生物ゲノムの設計および解析支援システムの開発	達成
②-(1) 長鎖DNA合成技術の開発	達成
②-(2) 長鎖DNAによる効率的遺伝子組込技術の開発	達成
②-(3) 長鎖DNA合成の自動化技術の開発	達成
③-(1) 遺伝子クラスター導入微生物の最適化技術の開発	達成
③-(2) 有用物質の効率的生産技術の開発	達成

主な成果(事業全体)

項目	特許権数 (出願含む)	論文数	論文の 被引用度数	発表件数
件数	11	36	10	88

5. 事業化、波及効果

2012

2013

2014

2015

2016

2017

2020

2030

① 計算機を用いて生物の複雑な反応を解析し、遺伝子を設計する技術を開発

微生物の反応の
解析

微生物の反応のシミュレーション技
術の開発

遺伝子情報等の
取得

計算により遺伝子組換え微生物の
遺伝子を設計



遺伝子の設計
ソフトの実用化

② 設計どおりに遺伝子組換え微生物を創製する合成技術の基盤整備

設計どおりの遺伝子合成技術の開発

長鎖遺伝子合成技術の開発



長鎖遺伝子組換え
合成装置の製品化

③ 創製した工業用微生物による物質生産技術の開発

遺伝子組換え微生物による物質生産に適した培養技術の開発

バイオ繊維等遺
伝子の設計

バイオ繊維等
生産微生物の創製

バイオ繊維等の大量生産技
術の実証

新バイオ産業の創出



高機能繊維
(防弾チョッキなど)



高性能ゴム・ラテックス
(自動車・タイヤなど)



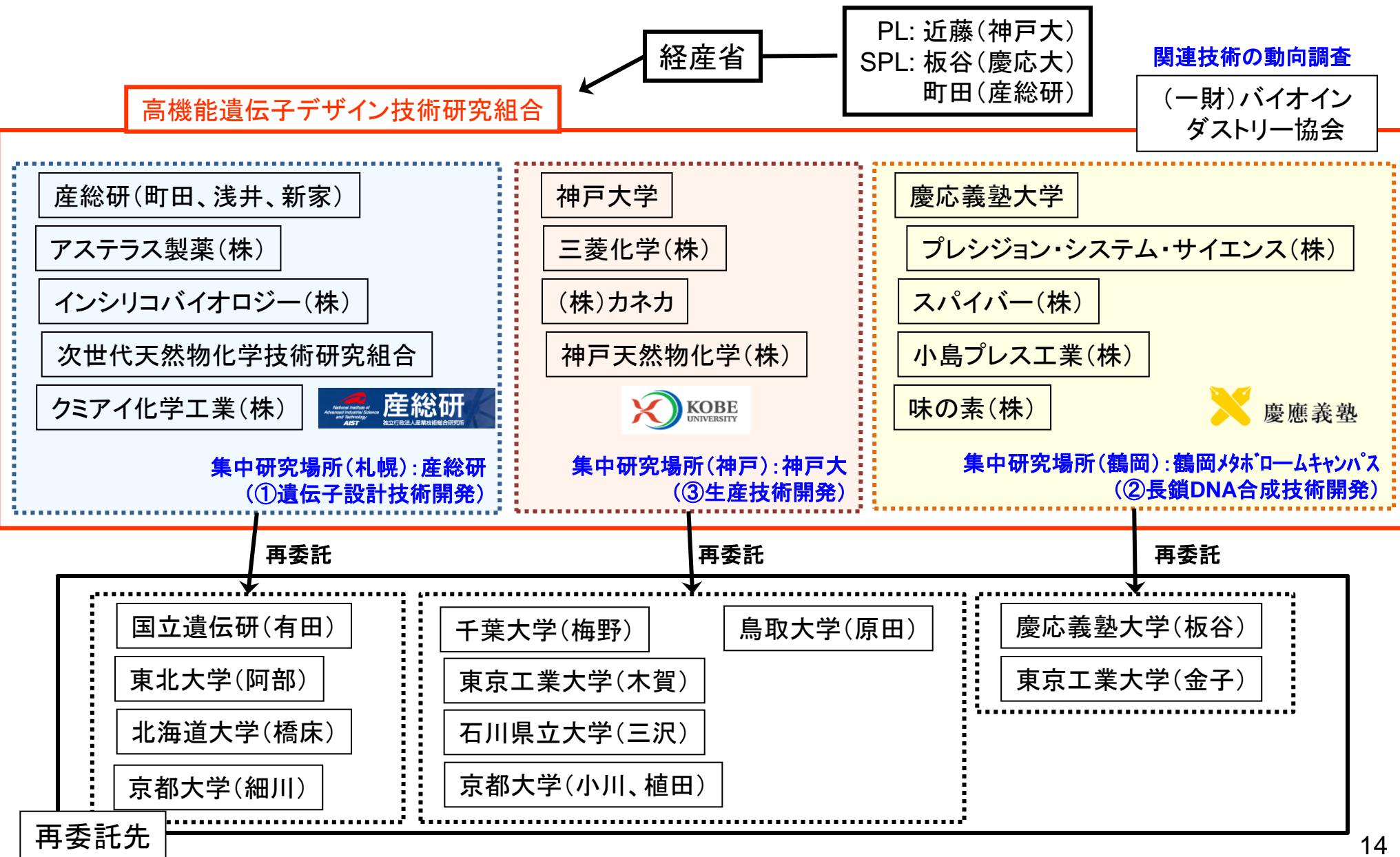
高機能化粧品



バイオ医薬品
(抗癌剤など)

省エネ・高効率な
物質の大量生産

6. 研究開発マネジメント・体制等 (1)



6. 研究開発マネジメント・体制等(2)

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」、

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」毎に下表に示す。

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 資金年度配分

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

(単位:百万円)

7. 事前評価の結果

事前評価コメント

(コメント①)

バイオやライフサイエンスに投じてきた資金がなかなか産業に結びついていない現状で、産業化に向けた経済産業省の役割は非常に大きい。

(コメント②)

人工遺伝子を使った微生物に何をさせるか、技術シーズ(工業微生物)をどの様に産業化や市場性に結びつけていくかといった視点を持って進めていくことが必要であり、その仕組みを組み込んだ計画とすべきである。物質生産を目指す場合既存の方式とのコスト競争力がポイントとなるが、汚泥等の処理に目的がある場合では処理コストが眼目であり副製品に割り付ける生産コストは第一義的には重要ではない。

提言に対する対処方針

(対処方針①)

大学、公的研究機関、民間団体等、産学官が連携した体制で実施する。

(対処方針②)

生産コストおよび市場性から産業化が可能と判断される物質を選択した計画とする。

8. 評価

8-1. 評価検討会

評価検討会名称

「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

座長

吉川 博文

学校法人 東京農業大学 応用生物科学部 教授

評価検討会委員

委員

久原 哲

国立大学法人 九州大学大学院 農学研究院 教授

高木 昌宏

国立大学法人 北陸先端科学技術大学院大学 教授

竹山 春子

学校法人 早稲田大学 理工学術院 教授

福崎 英一郎

国立大学法人 大阪大学大学院 工学研究科 教授

堀 克敏

国立大学法人 名古屋大学大学院 工学研究科 教授

8-2. 総合評価(コメント)(1)

【肯定的意見】

- 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がっている。
- 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。

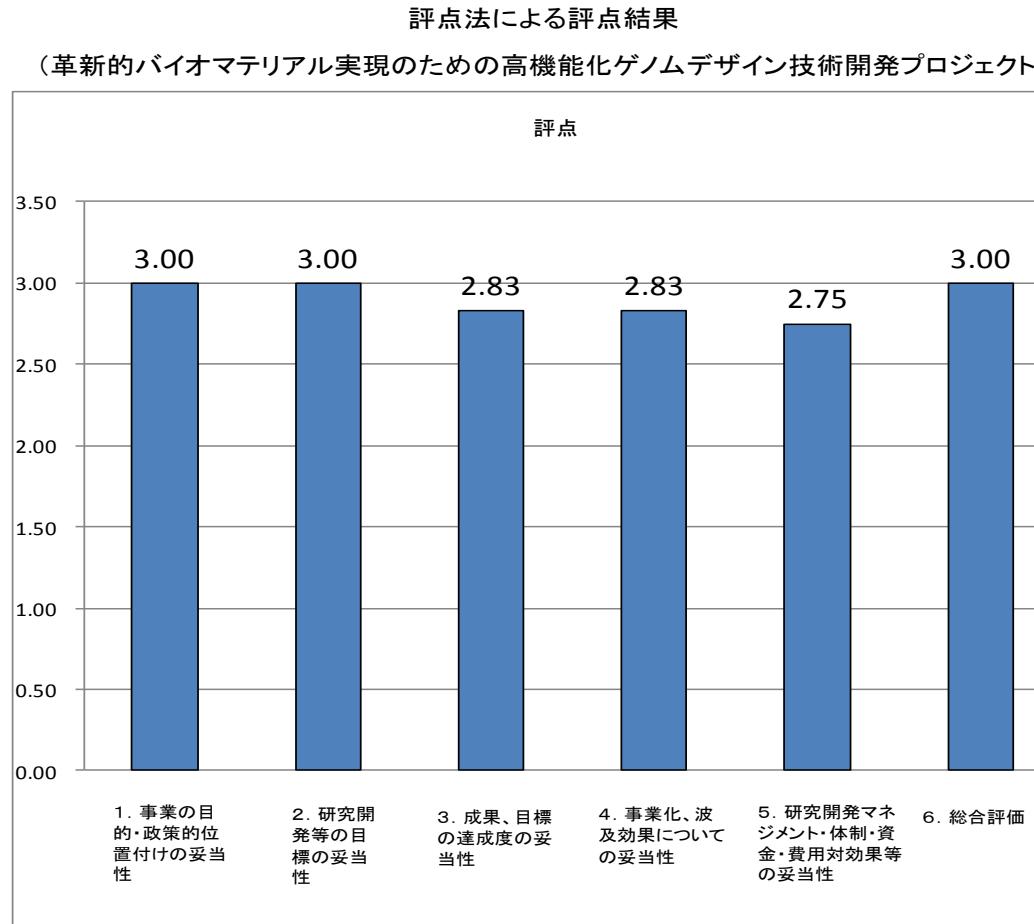
8-2. 総合評価(コメント)(2)

【問題点・改善すべき点】

- 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で、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。

8-3. 評点結果

○「経済産業省技術評価指針」に基づき、プロジェクト中間評価において、評点法による評価を実施した。



【評価項目の判定基準】

評価項目1.~5.

3点: 非常に重要又は非常によい

2点: 重要又はよい

1点: 概ね妥当

0点: 妥当でない

6. 総合評価

(中間評価の場合)

3点: 事業は優れており、より積極的に推進すべきである。

2点: 事業は良好であり、継続すべきである。

1点: 事業は継続して良いが、大幅に見直す必要がある。

0点: 事業を中止することが望ましい。

9. 提言及び提言に対する対処方針(1)

今後の研究開発の方向等に関する提言

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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。

提言に対する対処方針

- ①⇒ 二次代謝産物の多くは、一次代謝産物を共通の出発物質として用いる。そこで、酵母、糸状菌、コリネ型細菌を中心に、メバロン酸経路、アミノ酸経路等の重要な代謝経路について、代謝の特徴をカタログ化するとともに、代謝フラックスを増強するための最適化を行うことで基盤整備を行う方針である。また、GDCのデータベースと関連づける。
- ②⇒ GDCの実践には産業的に有望な宿主であるとともに、長鎖DNA導入が効率的に行える必要があり、酵母、糸状菌を主な宿主としているが、目的とする生産物に応じてコリネ型細菌や大腸菌などを宿主として選抜して開発をすすめているところである。
- ③⇒ 国家プロジェクトとして、国際競争力の高い技術基盤であるGDCを確立することを目指しており、開発の加速を図るため、有望な技術を持つ研究者やベンチャーに、必要に応じて柔軟に協力を求めていく方針である。
- ④⇒ 生物実験系技術者・研究者が利用するソフトに関して、基本骨格となる機能の開発はほぼ完了した。今後、神戸、札幌、鶴岡の拠点で活用しつつユーザーフレンドリーなソフトウェアとして改良し、インシリコバイオロジー社からライセンス供与・販売につなげていく方針である。
- ⑤⇒ GDCプラットフォームについては、最終的な姿を、設計、長鎖DNA合成、評価のサイクルを2か月で1回廻る姿を最終形とする。これらのサイクルを動かすために必要な知財について戦略的に取得することを目指す。また、遺伝子スイッチや重要な最適化代謝経路など必要な分子パーソ等に関しても整備する。さらにスクリーニングシステムや自動合成機等の試作により、事業化につなげる。
- ⑥⇒ GDCプラットフォームの完成が本技術開発プロジェクトの目的である。具体的なバイオマテリアル生産の効率化に取り組みつつ、共通となる技術開発を進め、GDCプラットフォームとして集約しているところである。本技術の改善には産業化の課題解決の経験が必須であるとともに、バイオマテリアル生産が成功すれば、これを広告塔として利用でき、事業化と普及の大きな推進力となる。

9. 提言及び提言に対する対処方針(2)

今後の研究開発の方向等に関する提言

- ⑦ 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。
- ⑧ 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。
- ⑨ 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。
- ⑩ 戦略的に特許を取得し、権利化されることを期待する。
- ⑪ 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企業を巻き込むような大胆な取り組みを提案したい。

提言に対する対処方針

- ⑦⇒ GDCの普及に関しては、本事業終了までに参画大学を中心として設立を検討する新事業体(ベンチャー)で行うことを計画している。現在、参画大学の社会科学系や実務家の協力を得てビジネスモデル策定を開始しているところである。この事業化を意識しながら、参画機関との連携を図って開発を進めていく方針である。また、本事業での各社の産業化の課題の克服は、多くの企業にGDCを浸透させるための重要な方策となり、新事業体によるGDCプラットフォームの事業化を促進する。さらに事業化に不可欠な、不足するバイオインフォマティクス系技術者の育成を進める方針である。
- ⑧⇒ プロジェクトの効率化や、出口としての産業化を常に意識して、最適なフォーメーションを組み、状況の変化に応じて柔軟に対応する方針である。
- ⑨⇒ アプリケーションとしては、多様な展開は可能と考えるが、開発が分散しすぎないために、まず各社が事業化を目指す現状のターゲットで開発を進め、状況に応じて魅力的な新しいターゲットについても取り組んでいく方針である。
- ⑩⇒ 基本的に、基盤技術は、知財一元管理による統合的な波及効果を、製品関連技術は知財個別管理による早期の事業化を目指す。基盤技術に関してはこれまでの出願に加えて、GDCプラットフォームの中核となる情報基盤技術を出願する予定である。また、組合を中心とした事業化を進めるための周辺技術を含めた出願、基本となる技術の海外出願も進めていく方針である。
- ⑪⇒ Dry系技術とWet系技術の融合が、GDC発展の鍵となるが、それを担う有能なバイオインフォマティクス系人材の不足は認識しており、その育成は重要である。したがって文部科学省や学会、IT企業等と協力してプロジェクト化を図っていく方針である。