

産業技術研究開発（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）
プロジェクト終了時評価補足資料

平成29年8月8日
商務情報政策局 商務・サービスグループ
生物化学産業課

目次

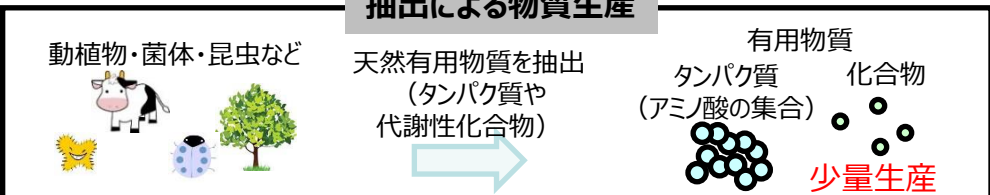
1. 事業の概要
2. 事業アウトカム
3. 事業アウトプット
4. 当省（国）が実施することの必要性、政策的位置付け
5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ
6. 研究開発の実施・マネジメント体制等
7. 費用対効果
8. 外部有識者の評価等
9. 提言および提言に対する対処方針

1. 事業の概要

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年度～平成28年度（5年間）
実施形態	国からの直執行（高機能遺伝子デザイン技術研究組合への委託）
予算総額	24.5億円 （平成24年度：7.0億円 平成25年度：4.3億円 平成26年度：4.3億円 平成27年度：4.3億円 平成28年度：2.0億円）
実施者	高機能遺伝子デザイン技術研究組合、（国研）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）、Spiber（株）、三菱化学（株）、次世代天然物化学技術研究組合、プレジジョン・システム・サイエンス（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・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） 町田雅之（産総研・チームリーダー）

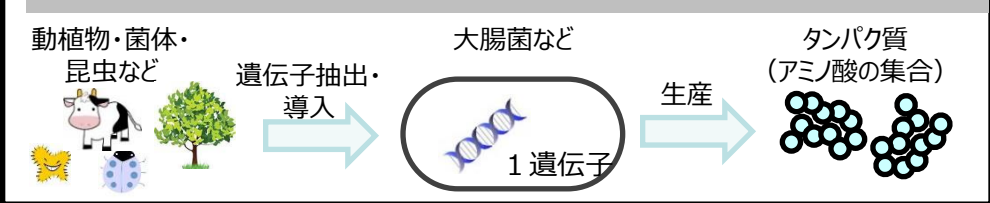
1. 事業の概要

抽出による物質生産



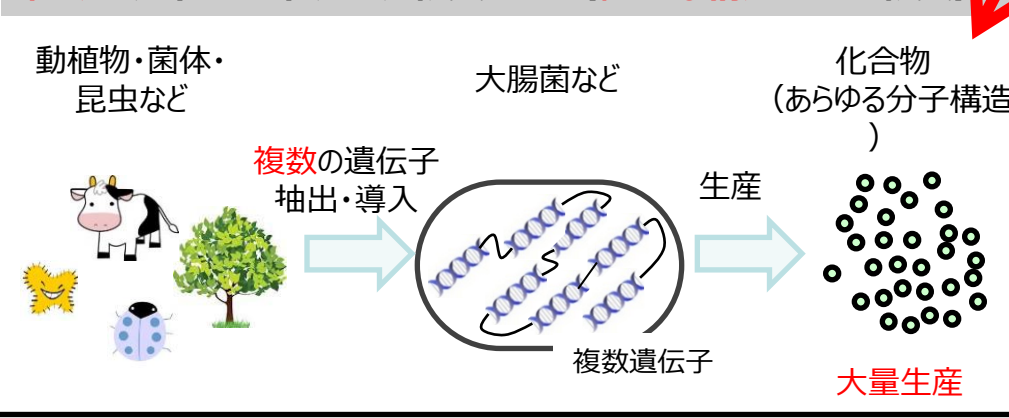
遺伝子組換え技術を用いた物質生産

単独の遺伝子を利用した物質生産 (緻密では無い構造を持つ物質)



遺伝子クラスターによる革新的物質生産

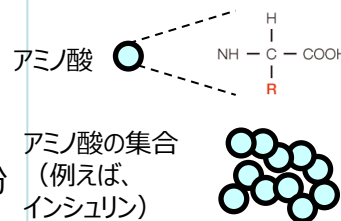
複数の遺伝子を利用した物質生産 (緻密な構造を持つ物質)



- 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)



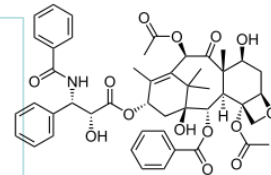
ゲノムデザインPJの技術

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 (抗癌剤の一種)

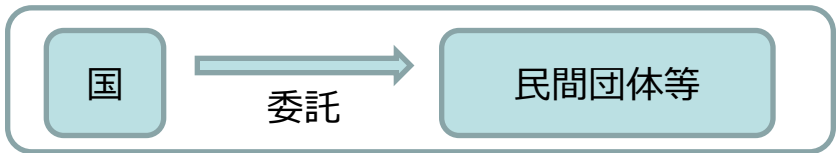
1. 事業の概要

事業の内容

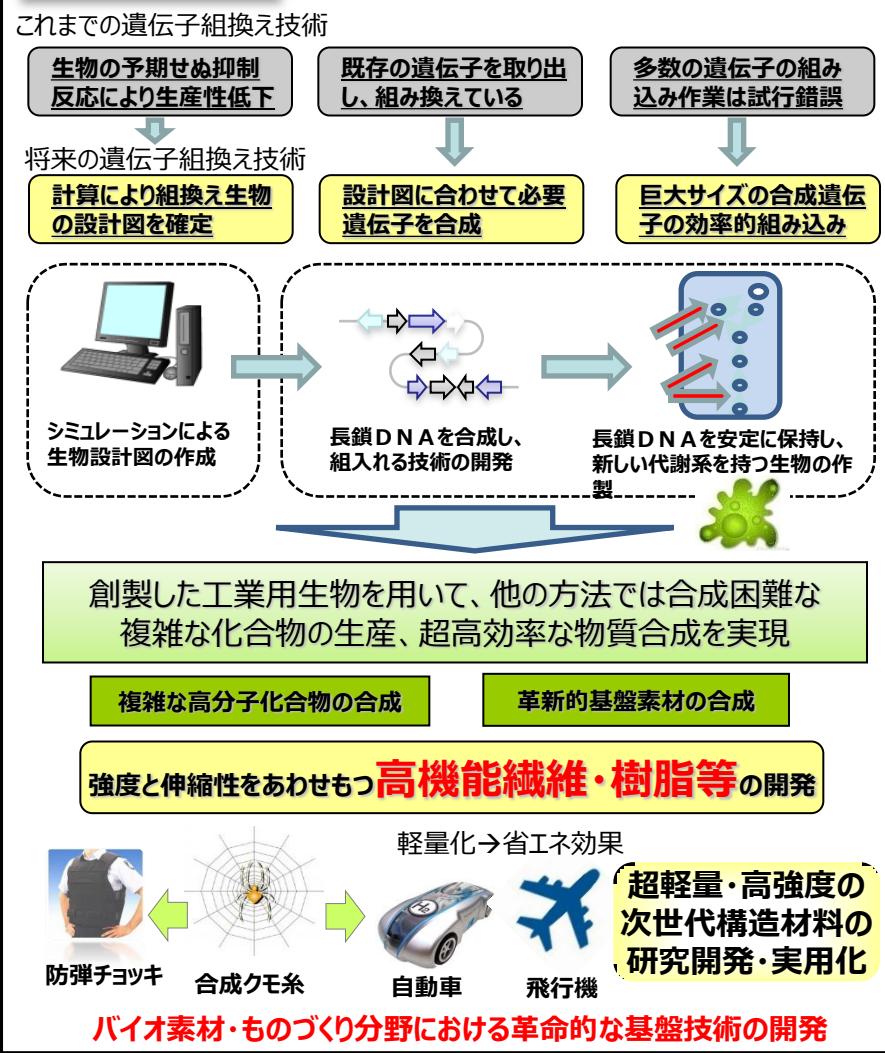
事業の概要・目的

- 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）



事業イメージ



1. 事業の概要（目標）

事後評価時点での全体目標

1. 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。
2. 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。
3. 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。

2. 事業アウトカム

事業アウトカム指標

指標：「本事業で開発した技術を用いて製品化・事業化された数」

本事業において開発した技術シーズや知見を利用し、製品化、あるいは事業化を進めた数（件数）。

指標目標値

事業開始時（平成24年度）	計画：-	実績：-
中間評価時（平成26年度）	計画：3件	実績：3件 （達成）
事業終了時（平成28年度）	計画：3件	実績：6件 （達成）

事業目的達成時
（平成48年度予定）

事業化、製品化した技術群により、従来の生産プロセスの20-200倍の効率化を達成、今後の事業展開により以下のアウトカムが期待。

- 世界で200兆円の市場となると予測されるバイオエコノミー創出に向け、ドライ・ウェット融合の革新的な基盤技術を展開、これまでの生産株開発期間を1/2-10に短縮し、国内産業の競争力を確保。
- フィブロイン構造ペプチド繊維材料の開発に貢献、プラスチック市場（市場の成長率は毎年5~10%、バイオプラスチックは25~50%の成長）での新素材展開を加速。
- 国内農薬市場（約3000億円）における天然物由来農薬生産による環境負荷低減。
- 国内市場500億円／年である制がん剤材料としてのテルペン化合物生産の国内競争力確保、および環境負荷低減。

3. 事業アウトプット

代表的な終了時目標・指標の達成度

開発項目	成果目標・指標	成果	達成度
①遺伝子設計技術	新規遺伝子クラスター設計技術開発	遺伝子クラスター設計のための要素技術として、ゲノムデザインサイクルプラットフォーム(GDCPF)の構築を行い、利用者に提供できるGDCPFの製品化を行った。	100%
②長鎖DNA合成・操作技術	5万塩基対DNA合成技術の開発	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、5万塩基対以上の正確な長鎖DNA合成に成功。合成についての知財化、知財を活用したベンチャー企業を立ち上げ、本事業の事業化を進めた。	100%
③革新的ハイオマテリアル生産技術	従来の生産プロセスの数十倍の効率化	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、GDCPFを活用、その解析技術を確立。また、目的代謝経路のボトルネック探索法の開発を進めた。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プロセスを確立し、従来法の数十倍以上の高効率化生産を実現。ゲノム編集の知財を活用したベンチャー企業を立ち上げ、事業化を行った。	100%

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	22	71	157	203

4. 当省(国)実施することの必要性、政策的位置付け

- バイオエコノミーの市場規模は、2030年に200兆円の市場となると予測されており、欧米諸国では政府系機関が数十億円単位の支援を行う等、世界的に本分野の競争が激化し、本分野の研究開発が世界的に加速している。グローバルな視点での競争力強化と市場獲得のため、国内産業やアカデミアが保有するシーズ技術の早期の事業化が不可欠であり、そのためには国による投資が必要である。
- バイオテクノロジーによる物質生産は、化学プロセスに比べて省エネで高効率、これまで存在しなかった機能性材料等の複雑な化合物を生産できる技術として期待されている。そのため、我が国が抱えるエネルギー問題等の解決に貢献する技術を実現する技術開発であり、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。
- 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、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。その広範な応用分野を考えれば、我が国の産業創成の観点から国が積極的に進める必要がある。
- 本事業は、基礎的研究要素が高く、ドライとウェットの異分野の融合が不可欠な次世代型の遺伝子工学技術を確立しようとする事業である。民間企業単独では技術開発が十分に進まない革新的な基盤技術の開発を行うものであり、先端的基盤技術を保有するアカデミアに集中研を整備し、産業界を集結させる必要があるため、国が主導して研究機関等を束ね、強力に研究開発を進めることが必要不可欠。

4. 当省(国)実施することの必要性、政策的位置付け

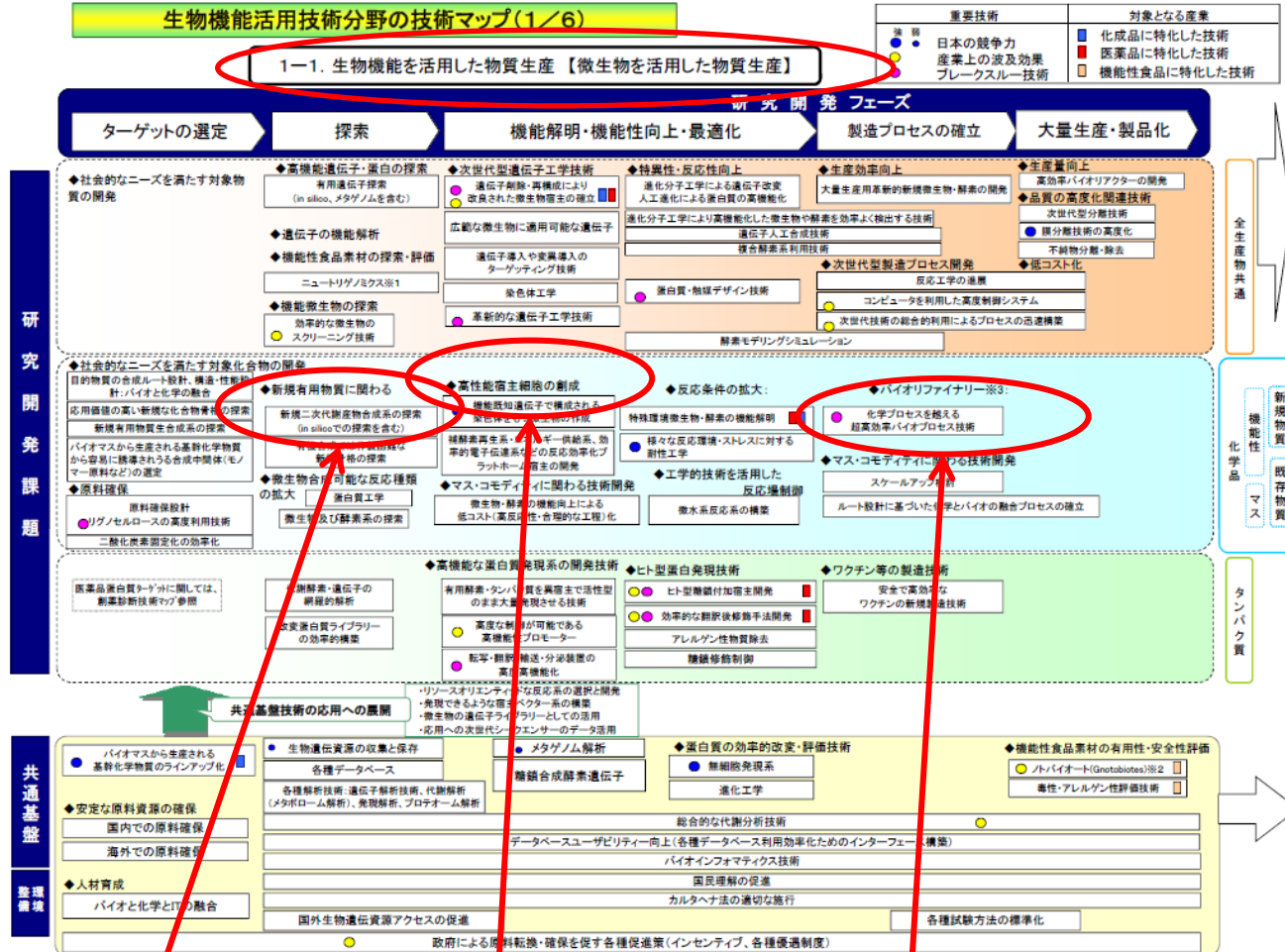
- 本研究開発事業は、これまで生物では合成が困難であった機能性材料等の生産に向け、目的に合わせて物質生産にかかわる遺伝子を設計し、DNAとして正確に合成し、微生物に導入して機能させることで、物質生産を超高効率に行うための新たな遺伝子工学技術の確立を目的とする。これにより従来は合成が困難であった物質の生産、有用物質生産効率の大幅な向上、環境負荷の低減、組換え微生物による生産プロセスの開発効率を飛躍的に向上させる事が可能となる。
- **「技術戦略マップ2010」**では、「生物活用技術分野」の“微生物を活用した物質生産”として分類されている。
- また、工業プロセス等へのバイオテクノロジーの利用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。

4. 当省(国)実施することの必要性、政策的立場

(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)

**技術戦略マップ
2010**

平成22年6月
経済産業省 編



生物機能を活用した高度モノ作り社会・循環型産業システムの創造

全生産物共通

新規物質

機能性

既存物質

マス

タンパク質

新規 2 次代謝産物合成系の探索

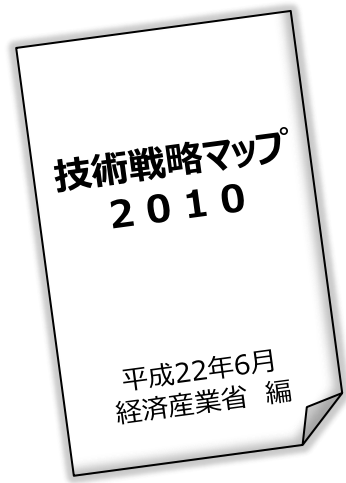
高性能宿主細胞の創成

化学プロセスを超える超高効率バイオプロセス技術

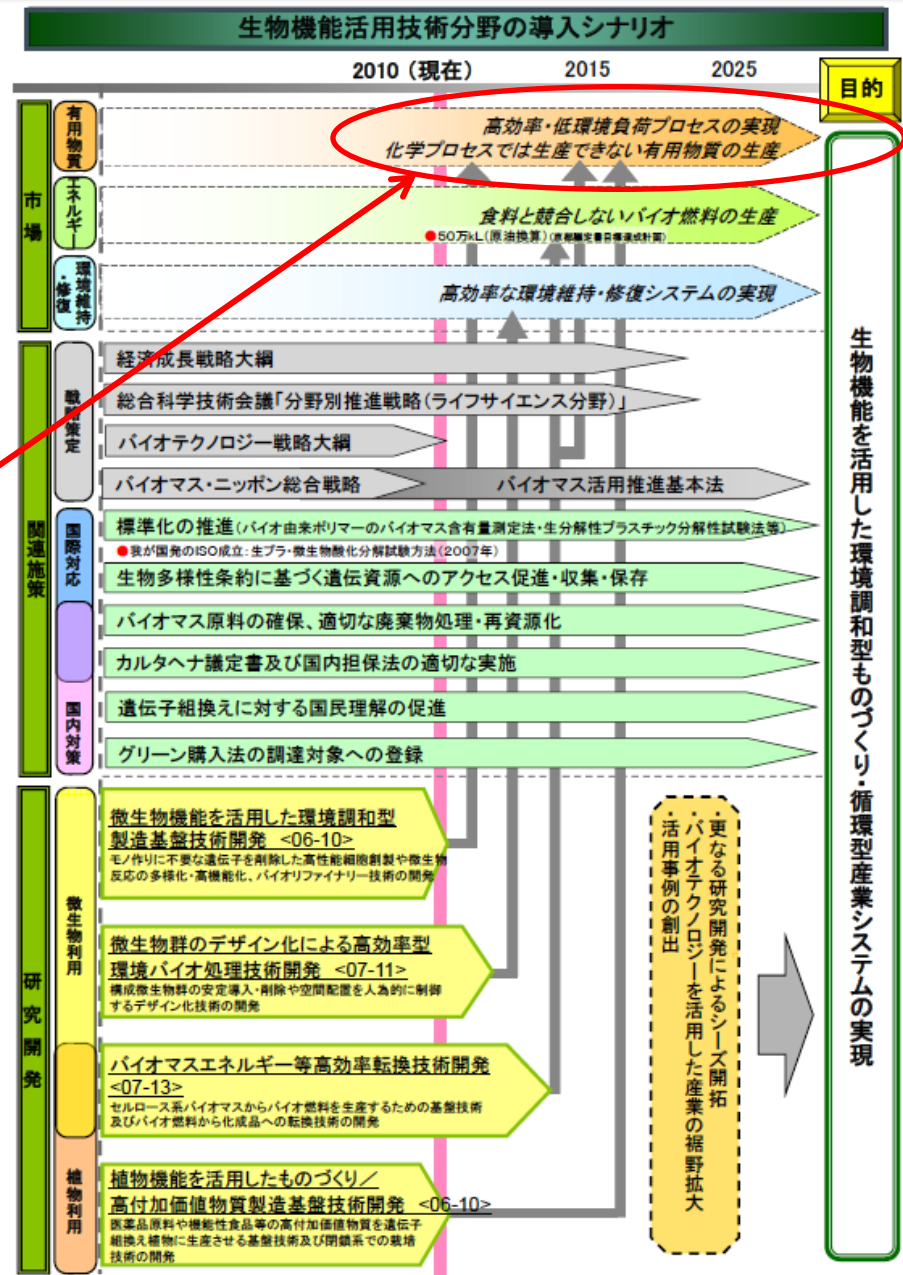
- 生物機能を活用した高付加価値物質生産技術など、国または民間において取り組まれるべき重要度が高いと思われる技術
- バイオテクノロジーを活用した物質生産を実施する上で、市場インパクトが大きく、かつ技術的な難易度が高いと考えられるブレークスルー技術

4. 当省(国)実施することの必要性、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)

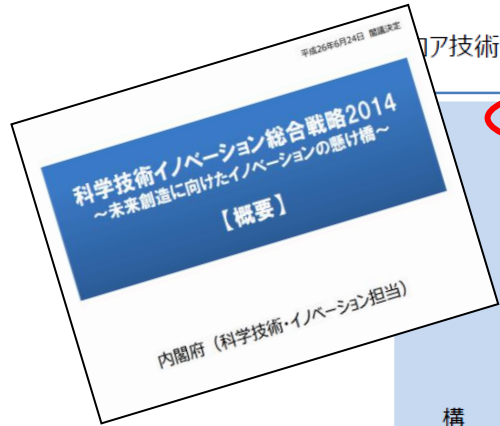


化学プロセスでは生産できない
有用物質の生産

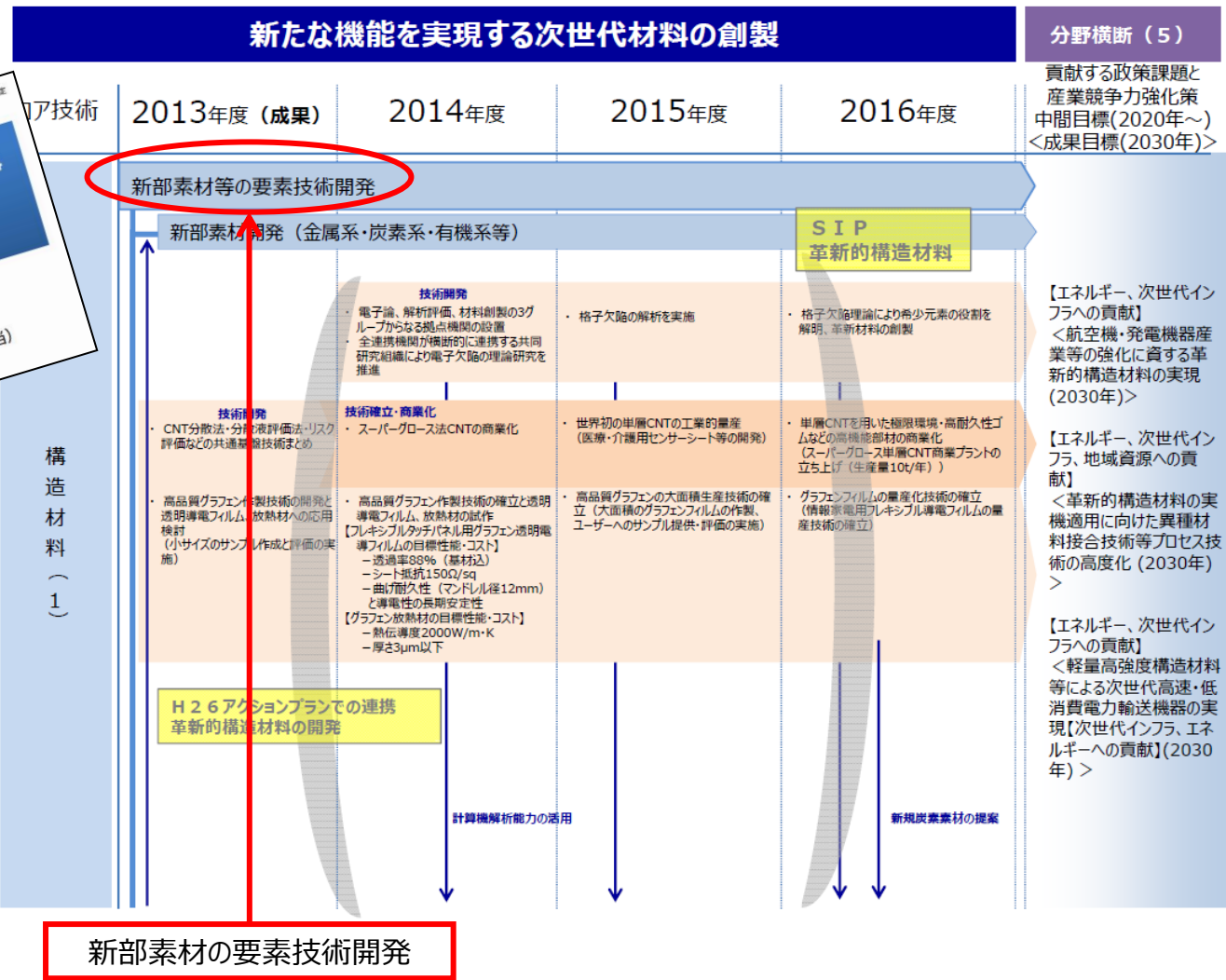


4. 当省(国)実施することの必要性、政策的位置付け

(3) 新たな機能を実現する次世代材料の創製 (科学技術イノベーション総合戦略2014より)



2014年6月24日
閣議決定



- 高機能材料を、輸送機器等に適用し、機器の軽量化による省エネルギー効果の向上を図る。
- 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。

5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

アウトカム達成に向けた事業化への取り組み

本事業における成果の事業化

■ OGAB法長鎖DNA合成

ベンチャー会社（株式会社シンプロジェン）を立ち上げ、長鎖DNA合成の技術展開、普及を推進する。

■ ゲノム編集技術

ベンチャー会社（株式会社バイオパレット）を立ち上げ、ゲノム編集の技術展開、普及を推進する。

■ 大腸菌によるセスキテルペン等バイオケミカル品の効率的生産技術

ベンチャー会社（株式会社カロテノイド生産技術研究所）により、本事業の革新的技術開発の展開、普及を推進する。

本事業で開発された製品

■ GDCPFにおける解析ソフトウェア技術の製品化

GDCPFにおける *in silico* ソフトウェアの利活用、普及に向けて取り組んでいる。販売に向けたビジネスモデルの想定も進めている。

6. 研究開発の実施・マネジメント体制等

PJマネジメント体制

経産省

PL: 近藤 (神戸大)
SPL: 板谷 (慶応大)
町田 (産総研)

関連技術の動向調査

(一財) バイオインダストリー協会

高機能遺伝子デザイン技術研究組合

産総研 (町田、浅井)

アステラス製薬 (株)

インシリコバイオロジー (株)

次世代天然物化学技術研究組合

クマイ化学工業 (株)



集中研究場所 (札幌) : 産総研
(① 遺伝子設計技術開発)

神戸大学

三菱化学 (株)

(株) カネカ

神戸天然物化学 (株)



集中研究場所 (神戸) : 神戸大
(③ 生産技術開発)

慶應義塾大学

プレジジョン・システム・サイエンス (株)

Spiber (株)

小島プレス工業 (株)

味の素 (株)



集中研究場所 (鶴岡) : 鶴岡メカトロームキャンパス
(② 長鎖DNA合成技術開発)

再委託先

再委託

再委託

再委託

東北大学 (阿部)

北海道大学 (橋床)

京都大学 (細川) [~H26]

国立遺伝研 (有田) [H26~]

千葉大学 (梅野)

東京工業大学(現:早稲田大学) (木賀)

石川県立大学 (三沢)

京都大学 (小川、植田)

鳥取大学 (原田) [H25~]

理研 (白井) [H27~]

慶應義塾大学 (板谷)

東京工業大学 (金子) [~H25]

6. 研究開発の実施・マネジメント体制等

○研究推進のための研究討論会の開催（年2回）

- 本委託事業を推進する事務局、組合員機関関係者、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、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、以降の研究方針を討論。

○研究開発推進委員会（年2回）

- 研究開発推進委員会を開催、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。

○知財化の方針

- 委託事業では基本的に特許出願を主たる成果として捉え、開発技術を確実に知財化することを優先。
- 有効な開発技術は速やかに同事業実施企業への技術提供を行い、企業実施課題の実用化を加速させるマネジメントを実施。
- 知財情報はオープンソースCMSであるJoomla！上に実装、運用を実施。各研究者の発案、発明による知財情報を保存・管理し、その知財の見える化をサポート。

6. 研究開発の実施・マネジメント体制等

本技術開発は平成24年度から平成28年度までの5年間の委託・補助事業である。資金配分については各個別要素技術開発を遂行するのに必要な資金をそれぞれ配分。事業期間を通じ**研究開発の実施において予算執行率はほぼ100%**であり、予算の過不足はない。

革新的バイオマテリアル実現のための高機能ゲノムデザイン技術開発 資金度配分
(単位：百万円／上段：執行予定額、下段：執行額)

研究項目 / 年度	24年度	25年度	26年度	27年度	28年度	合計
研究開発項目① 「遺伝子設計技術の開発」	261.2	232.6	153.4	153.4	61.3	861.9
	235.2	243.8	163.0	150.7	65.2	857.9
研究開発項目② 「長鎖DNA合成・操作技術の開発」	37.0	58.0	8.3	8.3	4.0	115.6
	31.8	41.8	8.6	8.6	4.0	94.8
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	262.9	262.9	131.6	1445.9
	364.8	391.6	251.7	265.3	126.0	1399.4
関連技術の動向調査	9.7	9.5	6.0	6.0	3.0	34.2
	3.8	6.0	5.7	5.9	2.4	23.8
合 計	700.0	696.5	430.6	430.6	199.9	2457.6
	635.6	683.2	429.0	430.5	197.6	2375.9

※ 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。

7. 費用対効果

○事業全体

事業開始から5年間で総額約24億6千万円の費用で行われた。本事業の技術開発が波及する製品化・事業化対象分野の市場規模は、500億円（国内市場、制がん剤材料としてのテルペン化合物）から約10兆円（バイオ由来の化学分野での世界市場規模、2010）と非常に大きい。コモディティケミカル、ポリマー、ファインケミカルなどの化学市場は今後も成長し、250兆円規模の市場になると予測（2025）。その内、10-20%はバイオ由来の製品（約50兆円、バイオプロセスに転換可能）になると推定。本事業の成果は今後の持続的発展社会を形成において継続的に拡大していくものであると容易に推測される。

○事業全体として期待される波及効果

1. ヒト・動物用医薬品、医薬品原材料、新規素材の製品化・事業化

- 安全・安心、低コストで高度な高付加価値有用物質の製造プロセスを確立し、実用化することで、人々の健康で快適な生活に貢献する。同時に、大規模な市場（例：制がん剤材料としてのテルペン化合物、500億円、国内）への参入による経済効果が見込まれる。
- 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。本事業では、機能性のクモの糸といった微生物生産をはじめとした新規バイオ素材生産技術開発に成功。これからのプラスチック市場成長は毎年5~10%、バイオプラスチックは25~50%の成長が見込まれている。

2. エネルギー・環境分野への貢献

- 従来の動物細胞製造に比べ、生産エネルギーコストを大幅削減し、省エネルギー型、持続的産業構造に基づいた生産系の構築と二酸化炭素排出量の低減化に貢献する。

3. 社会的受容性への寄与

- 遺伝子組換え微生物の有益性に関する正しい情報の発信により、国民の理解を深める。

8. 外部有識者の評価等

8-1. 評価検討会（平成29年5月30日、7月6日）

評価検討会名称

産業技術研究開発（革新的バイオマテリアル実現のための高機能ゲノムデザイン技術開発）研究開発プロジェクト終了時評価検討会

座長

五味 勝也 国立大学法人東北大学大学院 農学研究科 教授

評価検討会委員

委員

竹山 春子 学校法人早稲田大学 理工学術院 先進理工学部
生命医科学科 教授

堀内 貴之 株式会社ちとせ研究所 取締役 最高技術責任者

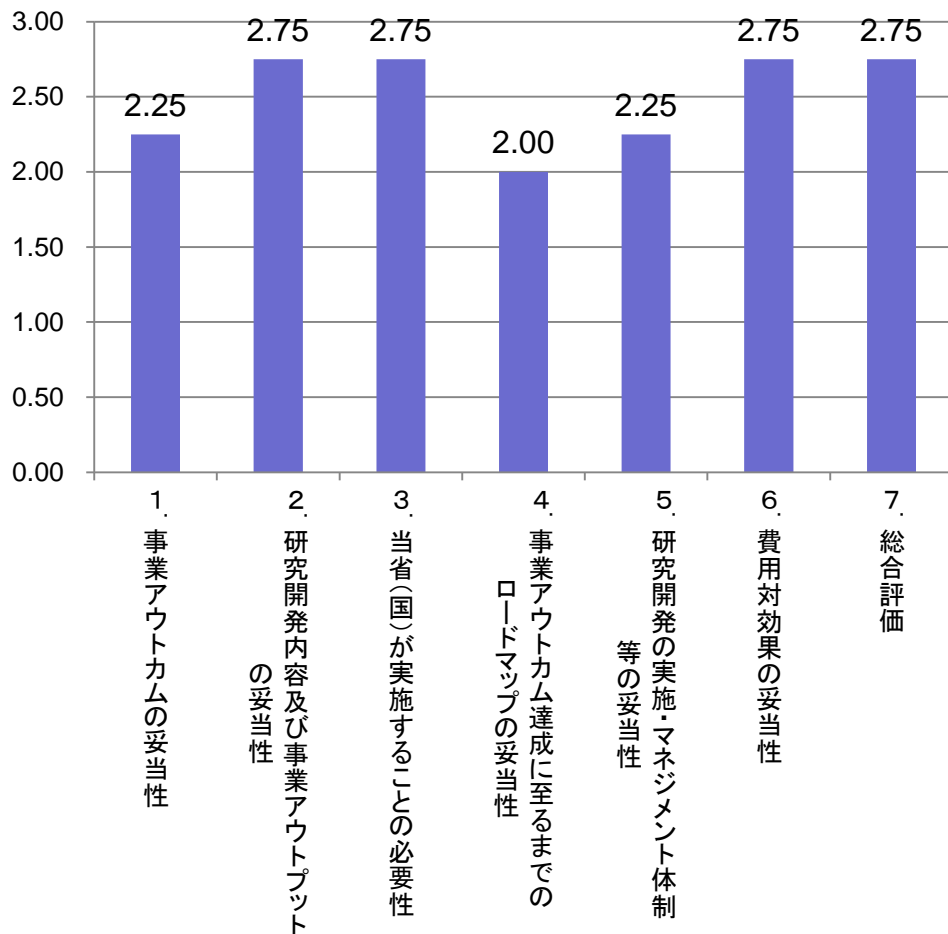
吉川 博文 学校法人東京農業大学生命科学部
バイオサイエンス学科 名誉教授

（敬称略・五十音順）

8-2. 評点結果

○「経済産業省技術評価指針」に基づき評点法による 評価を実施した。

評点



【評価項目の判定基準】

評価項目 1.～6.

3点：極めて妥当

2点：妥当

1点：概ね妥当

0点：妥当でない

評価項目 7. 総合評価

3点：実施された事業は、優れていた。

2点：実施された事業は、良かった。

1点：実施された事業は、不十分なところがあった。

0点：実施された事業は、極めて不十分なところがあった。

8 - 3. 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 審査会での発言にもあったが、他の生物種を宿主とした時に速やかに応用出来るプラットフォームの構築が望まれる。本事業の成果はグラム陽性菌や動物細胞といった宿主による、新たな環境での物質生産にも寄与できるコンセプトであるので、特にデザインのステップにおける宿主環境の多様性を考慮したプラットフォームを期待したい。コンビナトリアルバイオエンジニアリングは既に多くの人々が発想出来る段階に来ており、新規抗生物質の開拓等、さらに大きな産業に繋げる分野への発展や、さまざまなアイデアを吸収して成長する人工知能的学習を取り込んで行くべきであろう。また、アカデミズムへのフィードバックも必要である。ユーザー講習会やキット化を通して普及させるとともに、部分的に興味のある研究者への提供を通じて、さらに裾野を広げることがバイオ産業全般にとって極めて重要である。

② 我が国がバイオマテリアル産業界で後れをとらぬよう、実用的な基盤技術の開発を目指して、引き続き宜しく願います。また、総合評価にも記述したが、国費を使った責務として、その技術の普及戦略をよく考えてほしい

提言に対する対処方針

- 今後の関連研究開発につきましては、平成28年度よりNEDOにおいて、「植物工場の基盤技術」と「植物の二次代謝に着目した有用物質生産」について、「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発」プロジェクトを立ち上げ実施し、AI技術開発を含め継続的に必要な研究開発の加速を進めています。引き続き、国内産業の競争力を確保するための取り組みを進めます。
- 研究開発成果につきましては、これまでも論文公表や学会での発表、学会展示会での成果普及などの取り組みを継続的に実施して参りました。今後はそれら成果普及に係る活動を強化し、広く学会にも成果を利用頂ける仕組みを検討いたします。
- 今後経産省においては、各事業者が主体的に他事業者と連携しながら、開発技術を事業化していくためのサポートを実施する予定です。

8 - 3. 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

③ 合成生物学とシステム生物学の融合による「何でも作れる」基盤技術の開発は、世界的には米国zymergen社などが牽引する形で着実に進みつつあります。日本は数歩ほど出だしが遅れている状況ではありますが、巨大な化成品市場の相当程度がバイオマテリアルに移行していく未来を思えば、さらなる開発を進め、世界に追いつき、さらには世界を牽引する存在にならねばなりません。基盤技術への投資ですので、短期的な回収の目途が立ちづらい点が懸念されますが、ならばこそ、国が主導で行うべき技術開発、事業構築であるだろうと考えます。是非とも、本プロジェクトの後継となる発展型のプロジェクトを引き続きご計画いただき、バイオとITの融合による「何でも作れる」基盤技術の完成を目指していただきたいと存じます。その基盤技術が実用的なものであるためには、本プロジェクトで開発を目指した技術フレームワークでは物足りないものがあります。評価コメント中にも再三述べさせていただきましたように、DesignしてBuildした微生物を、Fine-tuningするために育種（ランダム変異導入とハイスループットスクリーニングによる菌株の最適化および培養系の最適化）するというプロセスがなければ、TestにおいてLearnに資するデータを取得することができません。後継のプロジェクトでは、Fine-tuningパートを新たに設置し、相応の予算配分と、育種に精通した開発担当の選任をお願いしたく存じます。

提言に対する対処方針

- 今後の関連研究開発につきましては、平成28年度よりNEDOにおいて、「植物工場の基盤技術」と「植物の二次代謝に着目した有用物質生産」について、「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発」プロジェクトを立ち上げ実施し、AI技術開発を含め継続的に必要な研究開発の加速を進めています。引き続き、国内産業の競争力を確保するための取り組みを進めます。
- 経済産業省においては、今後の新たな産業の事業化に向け、隘路となる技術的、制度的課題を抽出し、その解決に取り組んでおります。今後も将来の産業化をにらみながら、適切なシーズを発掘する取り組みを継続してまいります。