

研究領域

「ゲノムスケールのDNA設計・合成による細胞制御技術の創出」

CREST・さきがけ複合領域

研究総括：塩見 春彦（慶應義塾大学 医学部 教授）

戦略目標

「ゲノムスケールのDNA合成及びその機能発現技術の確立と 物質生産や医療の技術シーズの創出」

【達成目標】

ゲノムスケールのDNAを合成する技術の確立と、合成したDNAの活用によるゲノム機能の本質的解明及び細胞機能の制御を目指す。具体的には、以下の達成を目指す。

1. ゲノムが持つ機能を理解し、人工的にゲノム配列を設計するための基本的な原理の発見と手法の創出
2. ゲノムスケールのDNAを設計、合成して細胞に導入し、期待する機能を発現させる技術の開発
3. 設計・合成したDNAを用いた細胞機能の制御技術の創出

Genome Project-write (GP-write) の組織

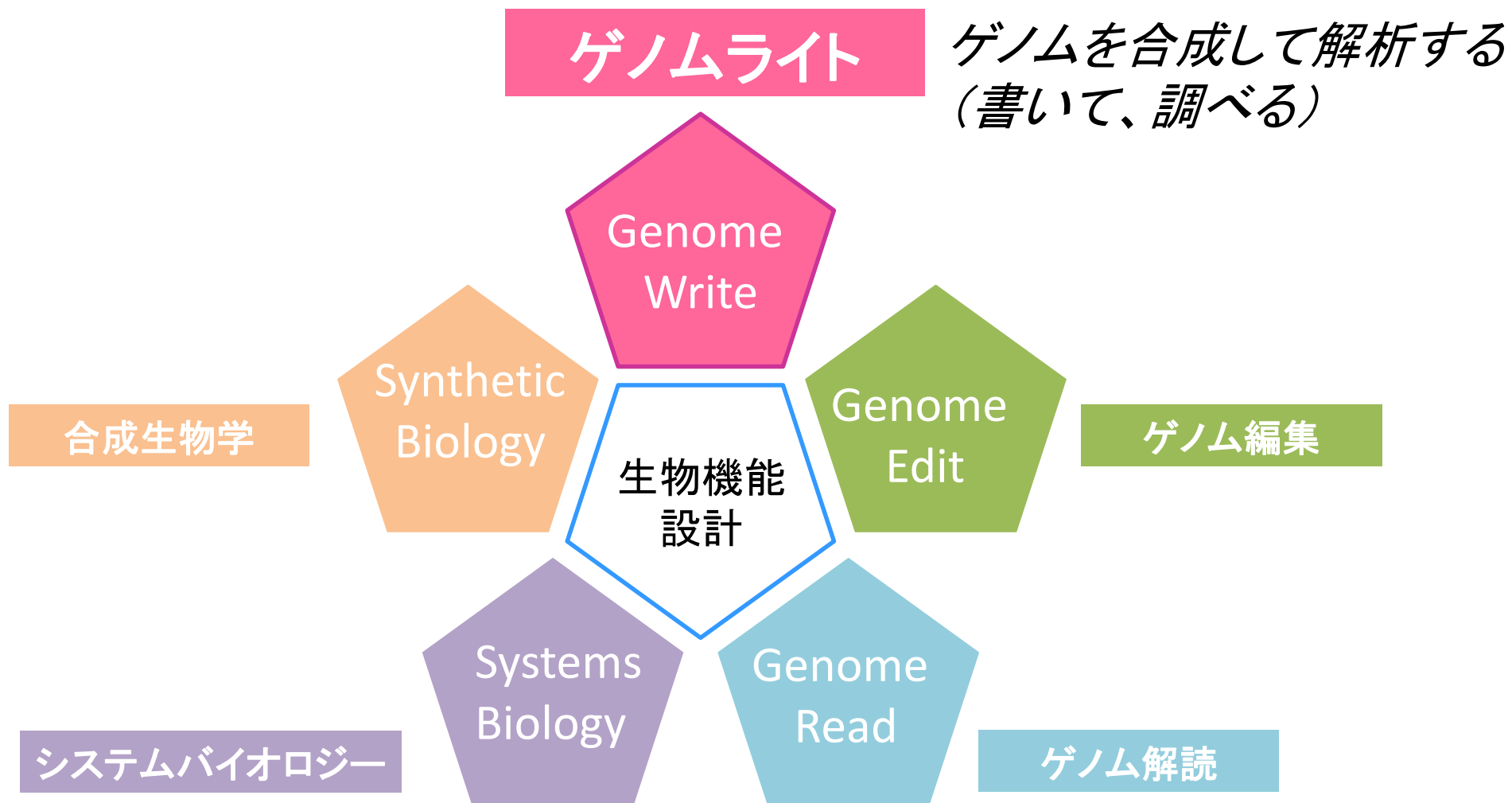
GP-writeコンソーシアム 参加表明メンバー

(167名、15カ国、106組織(約50社の企業を含む)、2018年4月現在)



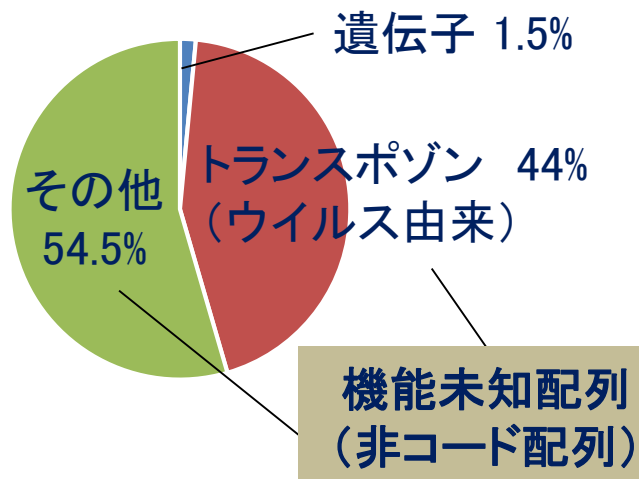
生物機能を設計する動きが加速

生物機能設計に必要な技術



科学的インパクト

例：ヒトゲノムの構成



- 未だ多くの遺伝子の機能は不明
- 配列情報だけでは機能は不明
- 繰り返し/相同/相似配列が存在、改変は困難
- 従来のゲノム編集や組換え技術では解析困難

低コストなゲノムスケールのDNA合成技術と
容易な導入技術

研究の加速効果

- ◆ 機能未知な配列の機能解明
- ◆ 種特異的細胞メカニズム
- ◆ 進化を遡る研究

インパクト 産業分野

フェーズ

応用技術
農業・ICT・医療

DNAメモリ

次世代発酵
微生物生産

植物工場
生物農薬

抗体医薬
ペプチド医薬
核酸医薬

臓器再生
移植医療

ゲノムライト

- ・ ゲノム起動回路
- ・ 発現ソフトウェア
- ・ 高速ゲノム合成装置
- ・ 人工細胞

ゲノム編集

オミクス解析

システムバイオ

合成生物

ゲノム合成

AI・ディープラーニング・ビッグデータ利用

分子

個体

基礎技術
要素開発

研究領域(CREST・さきがけ複合領域) 「ゲノムスケールのDNA設計・合成による細胞制御技術の創出」

概要

- 長鎖DNAの活用を通して細胞の制御を目指す
- ゲノムの構造と機能に関する基本原理(ゲノムの動作原理)の解明と細胞利用の基盤技術を創出



- ① 「ゲノムの構造と機能の解明」
- ② 「ゲノム設計のための基盤技術」
- ③ 「ゲノムスケールのDNA合成技術」
- ④ 「人工細胞の構築」

領域が目指すビジョン(8年後の姿)

- ゲノムスケールのDNA合成、ハンドリング、細胞導入、細胞評価等の基盤技術が創出され、長鎖DNAを用いたライフサイエンス研究が普及している。
- ICTとバイオロジーの境界を簡単に行き来する研究者の数が増えることを起点とし、ゲノム研究の新時代を迎えている。
- 長鎖DNAの設計・合成に存在する研究上の律速点が解消し、長鎖DNAを応用する物質生産等の工学研究やモデル動物作成、医療応用研究等が世界に先駆けて推進されている。
- 全く新しい大規模なゲノム改変を可能にする技術が次々に開発されている。

※ 本研究領域では10kbp以上のDNAを長鎖DNAと考えています

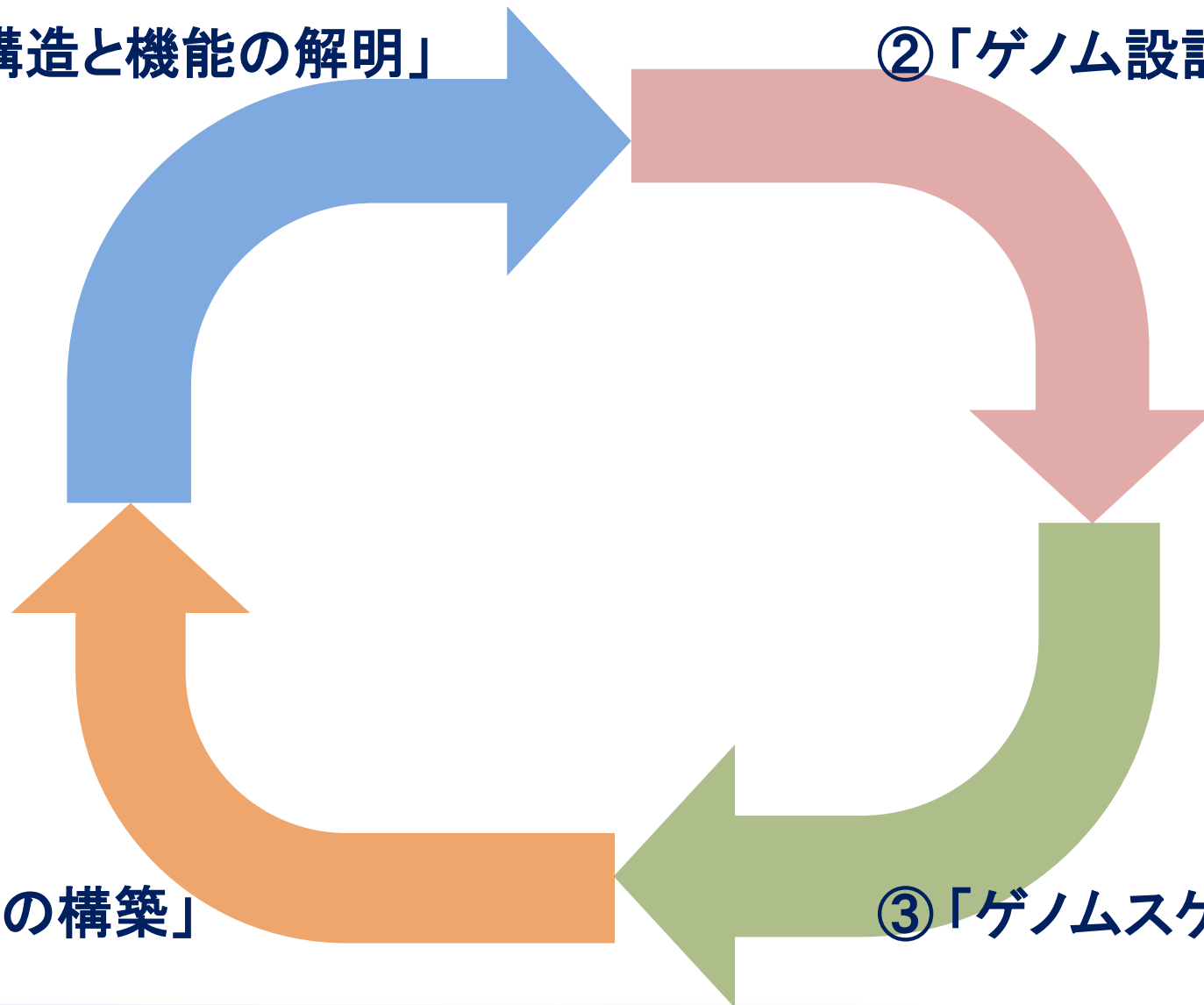
ゲノムの動作原理(ゲノムが作られる際の法則)の解明

①「ゲノムの構造と機能の解明」

②「ゲノム設計のための基盤技術」

④「人工細胞の構築」

③「ゲノムスケールのDNA合成技術」



① ゲノムの構造と機能の解明

- 核や染色体の構造と機能の相関解析
- ゲノム配列や遺伝子配置の規則の理解
- 未知なゲノム領域の機能解明
- 複雑な代謝経路を(効率よく)起動させる仕組みの理解

② ゲノム設計のための基盤技術

実験的アプローチ

(例)ゲノム配列・構造解析

- 最小ゲノムを利用した機能解析
- 真核生物ゲノムの反復配列やその他の機能未知領域の機能解析
- 異種間ゲノムハイブリッド(ヒト化ゲノム等)を利用した形態・機能発現機構の解析

情報学的アプローチ

(例)ネットワーク解析

- 情報学が主導する仮説検証型の研究
・データベースやAIの活用
- 細胞内の代謝や情報伝達のネットワーク情報からゲノムを再設計
- ゲノムの機能発現を可能とするゲノム設計アルゴリズムの開発

情報の集約

➤ ゲノム設計ルールの解明

③ ゲノムスケールのDNA合成技術

- 短鎖および長鎖DNAの合成効率を向上させる技術
- 同DNA合成の正確性やコストの改善をめざす提案 など…

(DNA合成 世界の潮流)

DNAの化学合成 (～数100塩基)

ハイスループット化・マルチプレックス化による単価の減少

- 個別合成

従来型個別DNA合成機のハイスループット化(～1万種/日)

- 多種同時合成

マイクロアレイ製造技術を用いたマルチプレックス合成(～数万種/1枚)

遺伝子・クラスターサイズ (数100～100,000塩基)

酵素(PCR、制限酵素、リガーゼ、修復酵素)を用いた反応／機械化による煩雑・熟練工程の回避

- 自家合成

Gibson Assembly法

- コンビナトリアル

Golden Gate法

- 正確・多断片

OGAB法

- 汎用法

PCR Assembly法

- 校正

Survayor、MutS

ゲノムサイズ (100,000塩基以上)

生物を用いる遺伝子集積が必須

- 出芽酵母

相同組み換え

- 枯草菌

ドミノ法

④ 人工細胞の構築

■ 人工長鎖DNAの導入や染色体の大幅改変

- 例)
- ・合成した遺伝子クラスターを導入し既存の機能を向上させた細胞の構築
 - ・微生物にヒトや植物のゲノムを移植し機能を発現する系の構築
 - ・人工染色体を動物細胞に導入し形質発現を誘導したマウスの開発
 - ・ゲノムの種間交雑を通じた種分化の機構に迫る研究 など…

■ 基本的なハンドリングに関する研究開発も歓迎

長鎖DNAの活用に向けた、調製、操作、細胞導入、機能発現、quality-control等、汎用化のための技術の開発や普及

■ 海外動向(特に、米国、中国、欧州)に精通した研究者の提案も歓迎

これらの国々の主要な研究者、研究機関との情報共有や連携体制の構築に強みをもつ提案者の参画

採択方針

CREST

- ◆ ①～④を組み合わせた提案を基本とするが、特定の課題のみを少人数の単独のグループで提案することも可
- ◆ 小規模タイプは、少人数の単独のグループによる独創的な提案を期待
- ◆ 若手研究者の挑戦的な提案も積極的に採択する方針
- ◆ 「④ゲノムスケールのDNA合成技術」については、必要であると判断した場合には、研究拠点体制への移行を検討

さきがけ

- ◆ 基礎研究もしくは技術開発において(両面でも可)斬新な発想に基づく挑戦的な提案を採択する方針
- ◆ 研究期間終了時の評価結果に基づき、最大2年間の研究期間延長を認める場合あり

領域運営方針

◆ 情報集約

本研究領域の研究で得られたデータの集積拠点を整備する可能性を検討
→情報集約を行う場合、データ提供にご協力いただきます。

◆ 国際連携

国際コンソーシアムとの情報共有や成果発信にご協力頂きます。

◆ ELSI

人文社会科学系の研究者と議論を深め、課題の対応について検討します。
この活動にご協力頂きます。

◆ 人財育成

- 若手研究者が気楽に討論に参加できる自由闊達な雰囲気を持つ領域をつくります。
- 中堅研究者がシニア及び若手研究者と活発に相互作用を積み重ねることによって骨太な優れた研究成果へと結実することを目指します。

Q1. 人工細胞はどのようなものを指すのでしょうか？

A. 細胞の機能の一部を人工的に再構成したものを意味します。

Q2. 募集方針にある研究開発項目(1)～(4)と研究提案の関係性を明記する必要はありますか？

A. 研究構想において明記して頂くと、研究領域との適合性を示す事につながります。

Q3. 募集方針にある基本的なハンドリングに関する研究開発を主とする提案は可能ですか？

A. 提案は可能です。

FAQ

Q4. 募集・選考の方針のCREST(1)に、「将来、長鎖DNAが調達されることを想定し、具体的なアプローチ等について提案書に記載してください」とあります。研究期間終了後を含めた将来を指すのでしょうか？

A. 研究期間内に長鎖DNAを調達し、利用する前提で研究計画を策定してください。

Q5. 募集方針に「相同組換えやゲノム編集などの従来技術を用いた提案も認めますが、成果の検証等での長鎖DNAの活用を必須としますので、将来、長鎖DNAが調達されることを想定し、具体的なアプローチ等について提案書に記載してください。」とあるが、長鎖DNAは提案者で作成する必要があるか、それとも外注を前提としているか？それらの費用や人員計画を提案書に盛り込む必要はあるか？

A. どの様な長鎖DNAを、どの様に活用するのか、物量としてどの程度を必要とするかについて、提案書に記載してください。ただし、該当の長鎖DNAの作成費用や作成に必要な人員については、提案時に計上する必要はありません。長鎖DNAの取り扱いや長鎖DNAを用いた研究に必要な人員・費用等は計上してください。

- Q6. 募集方針にある「情報共有と情報拠点の整備」における、領域参加研究者にデータの提供を求めることがある、というのは、募集要項にある「バイオサイエンスデータベースセンターへの協力」を指すのでしょうか？
- A. バイオサイエンスデータベースセンターへのご協力に加えて、本研究領域における研究推進の目的で、データの提供を求められますので、ご協力頂く様をお願いします。

Q7. CRESTでは4つの要素をすべて取り込むことが必須か？

A. 1チームで全ての要素を組み込む事を求めるものではありませんが、複数の要素を組み込むことを基本とします。
ただし、特定の要素のみを少人数の単独のグループで実施する提案も可能としています。

Q8. CRESTでは一つのグループで4つの要素を取り込んで提案することは可能か？

A. 可能です。

Q9. CRESTの中間評価で継続が不可になるのはどの位の割合が想定されているか？

A. 課題中間評価は相対評価ではありません。個々の研究課題の進捗状況等に基づく厳正な評価の結果によって決定します。

Q10. さきがけの期間延長の審査はいつ頃行われるのか？どの位の課題が延長されるのか？

A. 課題終了年度に評価を実施し、その結果をもって決定します。評価は厳正に行い、延長対象となるのは非常にハードルが高いことをご承知おきください。