

CREST・さきがけ「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」
複合領域中間評価報告書

1. CREST

(1) 研究領域としての研究マネジメントの状況

1) 戦略目標の達成に向けて研究課題の選考方針について

本研究領域が設定した4つの柱、すなわち、研究課題①ゲノムの構造と機能の解明、研究課題②ゲノム設計のための基盤技術、研究課題③ゲノムスケールの DNA 合成技術、研究課題④人工細胞の構築 について、研究課題①②、あるいは研究課題③④を横断する研究課題もあるが、分子生物学・合成化学・情報学などの幅広い領域において大きな研究成果につながる可能性を有する挑戦的かつ創造的な研究テーマが適切に選出されている。

また、年度を経て、ゲノム合成からゲノム導入、新規細胞の創出へと研究者の人選が変わっており、プロジェクトの流れに沿った研究者構成が出来ている。ただし、ポートフォリオでは研究課題①・②・③・④は互いに循環したものとして描かれているが、研究課題④で構築した人工細胞を用いて、研究課題①の研究者などが生物学的研究をいかにして幅広く展開しうるのかについては今後の課題のように感じられる。

なお、採択された研究代表者のうち、女性研究者が19名中3名であり、海外のプロジェクトリーダー的な研究者も見受けられないなど気になる点もあり、より多様な人材から構成されるとさらによいと思われる。

2) 領域アドバイザーの構成について

アカデミアと企業からの領域アドバイザーが人選されており、基礎と応用の両面がカバーされているなど、新たな学術領域の創生に相応しい陣容となっている。分子生物学寄りの研究者が若干多めではあるが、各領域アドバイザーの専門領域についてのみならず、世代（年齢）構成についての工夫も行われていることは高く評価される。

ただし、女性の領域アドバイザーが14名中3名と少ないことや、AI／機械学習に関する国際的専門家がいけないことなどを踏まえ、領域アドバイザーの構成バランスについて更なる検討が望まれる。

3) マネジメントについて

コロナ禍という社会情勢の中であり、マネジメントには困難も伴ったと思われるが、そのような状況下でも、オンライン会議等を駆使し、領域会議をはじめ、研究領域の広報のためのシンポジウムなどのイベントが定期的に行われたのに加え、国際共同研究、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)他事業との連携についても積極的に行われたことから、十分

なマネジメントが行われたと評価される。国際的に急速に進展している当分野の状況に鑑み、個々の研究が世界的研究に発展するよう、柔軟な運営が展開されていくことを期待したい。

4) その他、マネジメントに関する特記事項について

CREST 若手チャレンジ研究支援は興味深い取り組みで、他の研究領域にも広く周知し、様々な研究領域で導入の検討がなされるとよいと思われたとともに、今後の評価報告書ではこの成果を分析していただきたい。また、複合領域内における研究チーム間の共同研究も増えているのは優れている点である。

ただし、これまでは1チーム対1チームの共同研究が主であるように思われる。本研究領域がより実り多きものになるには、海外の研究領域外の国際的研究者グループを含め、各分野の複数の研究チームの総力を挙げた共同開発が有効であると考えられる。合成生物学は、急速に発展している分野であり、たとえば、海外では、2019年にJason Chinのグループが大腸菌の全ゲノム合成に成功している¹。その中で、本研究領域の事業期間の後半ではプロジェクトの複数の研究チームの総力を挙げて、上記1)に示す研究課題①～④の4つの柱を連携させ、インパクトのある研究成果が今後創出されることを期待したい。そのためには、CRESTの特徴であるチーム型研究、ネットワーク型研究を生かして、それに相応しい論文発表や共同研究の実施など、研究総括や領域アドバイザーの総合的なマネジメント力によって、アクティビティをさらに上げるとよいであろう。

また、研究チーム内の若手研究者の昇進や受賞が多数あり、本研究領域が大きな影響力を持っていることがうかがえる。

(2) 研究領域としての戦略目標の達成に向けた状況

1) 研究成果の科学的・技術的な観点からの貢献

本研究領域は「研究総括のねらい」²に述べられているように、「拙速な成果は求めず、領域終了後5年～10年後に大きな成果が期待」される研究開発を実施するというものであり、本研究領域が設定した研究課題①～④のそれぞれ及びそれらを跨ぐ内容について、高い水準で研究が行われており、人工細胞構築のための要素技術の開発と機能解析が進むなど、いくつもの興味深い研究成果が創出された。

特に、独創的な研究を実施している例として、新規ゲノム再編成技術TAQing2.0(太田)、大腸菌ゲノムの分割システムのセルフリーOn chip合成(末次)、人工細胞リアクタシステム(野地)、化学修飾核酸技術(阿部)、複製進行阻害によるゲノム編集技術(伊藤)、自己再生産型の進化システム(市橋)、染色体ベクター構築技術(小林)、真核生物のゲノムライ

¹ <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1192-5>

² 研究領域中間評価用資料

ティング（香月）、長鎖 DNA の細胞内への導入法（山西）など、各グループが開発を進めている複数の要素技術において実質的な進展がみられた。また、ダウン症モデルマウスの作成技術（香月）や、抗体プローブによる転写可視化技術（松永）、エンハンソーム解析技術（白髭）、遊泳運動を行う最小合成細菌構築（宮田）など、ゲノムに関連した細胞機能のメカニズム解明のための技術開発も進んでいる。

以上のように、取り組みは順調に進められており、産業応用への可能性も広がりつつある。これらの研究を基に世界的に利用されるレベルの技術が数多く生み出されていくことに期待するとともに、国際的コミュニティ（例：GP-write³）への参加や国際共同研究を通して、本研究領域の国際的プレゼンスを更に高めていくことも期待する。

2) 研究成果の社会的・経済的な観点からの貢献

いくつもの魅力的な研究成果が創出され、また、すでに 15 件の国内特許出願と 5 件の海外特許出願がなされており、社会的・経済的な貢献に繋がり得ると感じさせるものではあるが、現時点ではこの点についての評価は難しい。この点を評価するためには、例えば、本研究領域で創出された知的財産等に関するライセンス契約やライセンス収入に関する情報が提示されることも考えられる。

また、ゲノムを扱う研究領域ということもあり、安全面、ならびに社会への理解のため、倫理面での議論と社会への発信、いわゆる ELSI（倫理的・法的・社会的な課題）への取り組みが重要であるが、本研究領域では、「ゲノム倫理」研究会⁴と連携して、積極的にその課題に取り組んでいる。継続的に取り組むことを期待するとともに、将来的には日本のみならずアジアにおける「ゲノム生物学」の ELSI リーダーとして存在感を示すことも期待する。

さらに、クロマチンループ構造に関与するタンパク質因子コヒーシンの転写増強活性という新規機能の発見は、近い将来教科書に掲載される可能性もあり、学術的な側面から、知の創生を通じた社会貢献であるといえるだろう。国際競争も激しい分野であるが、本研究領域では、現時点ではマルチプルパートナーによる国際共同研究は少ないものの、数多くの国際共同研究が進行しており、国際社会への寄与についても評価できる。

2. さきがけ

(1) 研究領域としての研究マネジメントの状況

1) 戦略目標の達成に向けての研究課題の選考方針について

本研究領域が設定した 4 つの柱、すなわち、研究課題①ゲノムの構造と機能の解明、研究課題②ゲノム設計のための基盤技術、研究課題③ゲノムスケールの DNA 合成技術、研究課

³ The Genome Project-write (<https://engineeringbiologycenter.org/>)

⁴ https://www.jst.go.jp/ristex/internal_research/elsi/genome/genome_member.html

題④人工細胞の構築、とこれらのうち複数にまたがる横断的研究課題について、研究課題①の採択数が多いというバランスの点は若干気に掛かるものの、多彩な研究者の研究課題が採択されている。本研究領域の将来的な進展も考慮し、生命科学・化学・情報学分野における将来有望な研究者、特色ある人材が適切に選出されており、研究領域のテーマに沿った優れた研究テーマが提案されている。

また、採択にあたっては、「文章表現力のインパクトや発表の流暢さで短絡的な判断はしないことを心掛けた」⁵という研究総括の意向は非常に評価できる。今後、採択後に文章や発表のスキルを上げるような教育がなされ、その成果が出つつあるのかという点について示してほしい。

一方、さきがけは、CREST とは異なり、若手研究者を対象としていることから、ジェンダーバランスにもより配慮することが望ましいと思われる。

2) 領域アドバイザーの構成について

領域アドバイザーの分野構成としては、採択課題と同様に分子生物学に若干偏りが見られるが、本 CREST 領域と同様、基礎と応用の両面をカバーするアカデミアと企業からのアドバイザーが人選されており、各分野で活躍している方の人選が適切に行われている。

ただし、14 名中 3 名と女性アドバイザーの比率が低いこともあり、AI/機械学習の専門家を含めて、今後国内のみならず海外からも追加招聘するとよいかもしれない。

3) マネジメントについて

31 名というさきがけ研究者に対して、可能な限りサイトビジットを実施し、また研究者と研究総括との面談も実施されている。また、CREST と同様、領域会議・交流会などのイベントの開催が定期的に行われており、順調にマネジメントが進められている。後述するが、さきがけ研究者の CREST への編入という仕組みは注目すべきものである。これらはコロナ禍での困難な状況下でのマネジメントであり、評価に値する。

なお、研究成果を論文として発表できていないなど自身のプレゼンスを示すことができていない研究者が見受けられるので、今後は研究総括のみならず CREST 研究代表者が指導するなど複合領域としての強みを生かしてほしい。

4) その他、マネジメントに関する特記事項について

分野集中ディスカッション企画を CREST さきがけ合同で行うことで、具体的で踏み込んだ議論が行われたものと推察される。

若手研究者の育成面では、既に 18 名の研究者がキャリアアップを果たし、11 名の研究者が大型の研究費を獲得しており、育成が順調に行われている。

3) で述べたように、さきがけ卒業生の CREST 編入制度は、複合領域の特長を生かした興

⁵ 研究領域中間評価用資料

味深い試みであり、若手研究者のモチベーション向上に一定の効果を与えるものと評価できる。各研究者の養成・サポートに関して継続的な議論と運営がなされていくことを期待する。

また、多様性および多様であること (diversity and inclusivity) が創造的アイデアを駆り立てる、あるいは、イノベーションを切り拓くためのよい手段であるため、CREST 編入の審査にあたっては、研究総括、領域アドバイザーだけでなく、外部レビューアに諮問することなど、一工夫あるとよいかもしれない。

(2) 研究領域としての戦略目標の達成に向けた状況

1) 研究成果の科学的・技術的な観点からの貢献

人工細胞構築技術の創出、もしくはゲノムの動作原理の解明に関連した挑戦的かつユニークな研究課題が本研究領域において採択され、いくつもの興味深い研究成果が創出された。

特に、リン脂質による人工細胞創出技術 (車) や、階層的 DNA 構築法 (近藤)、ゲノム配列に基づく細胞モデリング技術 (海津)、RNA ゲノムを用いた進化法 (水内) など、人工細胞の創出に関連する多様な技術の開発における進展が認められる。一方で、H3-H4 オクタソームの発見 (野澤) や、3 次元原子間力顕微鏡像のシミュレーション技術の開発 (炭竈)、リピート配列を含む長鎖 DNA の合成 (石川) など、ゲノムの動作原理の解明に関わる研究にも多くの進展が見られた。各テーマは高い水準の萌芽性が認められるものであり、今後、人工細胞の創出の研究と、ゲノムの動作原理の解明の研究にさらなる相互作用が生まれ、双方の研究に互いに寄与するような取り組みがさらに活発に行われていくことを期待する。

その一方で、特筆される研究成果の中には、「さきがけ」らしい大胆で挑戦的な部分も感じられるものもあるが、「さきがけ」が「ミニ CREST」になってしまわないように、もっと大胆で挑戦的なものをさきがけ研究者には求めたい。

また、国際的なインパクトをもたらすためにも、タイムリーに論文発表を行うなど戦略的な仕掛けも必要であろう。そうするためには、構想通りに研究が進まないところも多く出てくると思われるが、そこでこそ、CREST 研究者も含めて有機的な連携、チーム編成がなされて、当初想定しなかった形で壁を乗り越えるという事例が本研究領域の中から出てくることを期待する。

2) 研究成果の社会的・経済的な観点からの貢献

CREST 同様、いくつもの魅力的な研究成果が創出され、また、すでに 17 件の国内特許出願と 4 件の海外特許出願がなされており、社会的・経済的な貢献に繋がり得るものであることを感じさせるが、企業との連携等についての成果が可視化されるとよい。すべての研究課

題が技術成熟度レベル (TRL⁶) 1~2 に相当する基礎的な研究ステージではあるが、それら技術に興味を示す企業とディスカッションを行い、企業が求めるものとのギャップを早い段階で知ることが今後の社会的、経済的貢献に強く繋がるであろう。

また、本研究領域での実施内容以外の活動への波及効果がどれだけ起こっているかについて今後示すことが望まれる。政策的研究事業の最大の成功事例である米国のいわゆる1000ドルゲノムプログラム(NHGRI⁷の Advanced Sequencing Technology awards)は、2.3億ドルの政府事業であったがこの総額をはるかに上回る投資を関連業界に呼び込み、目標達成と社会実装に繋げた。本研究領域にもそのような展開を期待する。

これらの点はCRESTでも同様である。

以上より、本研究領域は戦略目標の達成に資する成果の創出に貢献が期待できると評価できる。

以上

⁶ https://www.nasa.gov/topics/aeronautics/features/trl_demystified.html

⁷ 米国立ヒトゲノム研究所