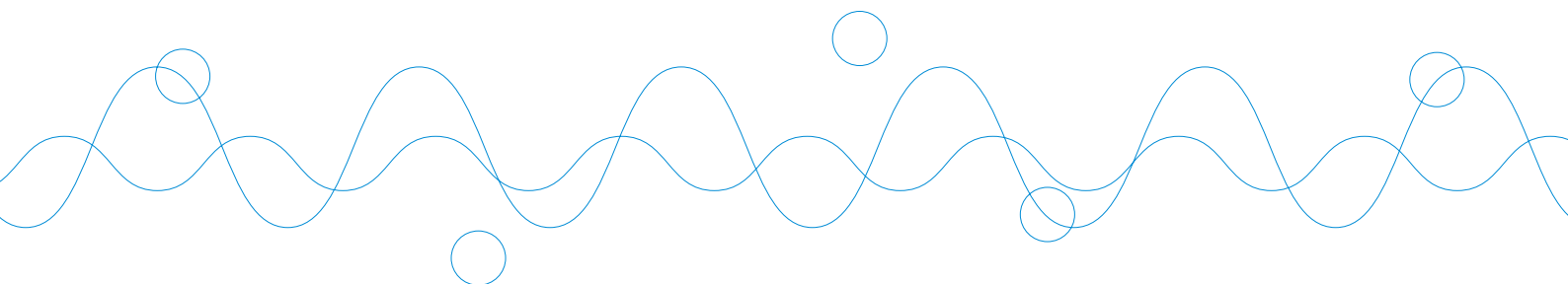


ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC  
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT  
CTC GCC AATTAATA  
TTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC  
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC  
TGA C CTA ACT CTCAGACC

# 戦略イニシアティブ 生命機能のデザインと構築

0101 000111 0101 00001  
001101 0001 0000110  
0101 11  
0101 000111 0101 00001  
001101 0001 0000110  
0101 11  
00110 11111100 00010101 011



平成 21 年 3 月



○**戦略イニシアティブ**

国として大々的に推進すべき研究で、社会ビジョンの実現に貢献し、科学技術の促進に寄与するもの

**戦略プログラム**

研究分野を設定し、各チームが協調、競争的に研究することによって、その分野を発展させるもの

**戦略プロジェクト**

共通目的を設定し、各チームがこれに向かって研究することによって、その分野を発展させると同時に共通の目的を達成するもの

## Executive Summary

バイオテクノロジーの次世代技術となる「生命機能のデザインと構築」を提案する。「生命機能のデザインと構築」とは、遺伝子やタンパク質など多数の生体分子が動的に相互作用することで生じる生命機能を人工的に付与した細胞や多細胞体を創ることである。

現在、微生物等を利用してエネルギーや化学工業原料などを製造する生物生産技術に注目が集まっている。その技術の実現において期待されているのは組換え DNA 技術である。しかし現在の組換え DNA 技術は 1 つまたは少数の遺伝子機能のみを用いた技術であり、ここから多数のタンパク質の複合体や、タンパク質以外の複雑な化合物を製造することは困難である。このような問題を克服し、将来的に生物利用産業や医療の分野において生物生産技術を高度に活用するには、遺伝子やタンパク質など多数の生体分子が動的に相互作用することで生じる複雑な生命機能を自在に制御し、またその機能を活用するための技術基盤が必要となる。

ライフサイエンスの発展により、遺伝子やタンパク質のネットワークが作り出す様々な生命機能のメカニズムが明らかになりつつあり、多くの知識や情報が蓄積されている。現在では、それらの知見を基にして、多数の遺伝子またはタンパク質を組み合わせたネットワークをデザインし、細胞内に構築することで、細胞が従来持っていなかった機能を新たに付与するような技術の基盤が得られつつある。

以上を踏まえ、本プロポーザルでは、(1) 代謝機能等を参考にして生物体内での物質生産に関わる生命機能を遺伝子やタンパク質のネットワークからデザインする技術の確立、(2) デザインされた生命機能を微生物等に付与して実際に機能を発揮させるための技術の確立、(3) 人工的に生命機能を付与した微生物等に関する安全性確保手法の確立とその標準化、(4) 既存の方法では製造困難な有用物質の製造法の研究開発、の推進を提案する。これらを通じ、ガソリンなどの石油成分や、その他の複雑な構造を持つ有用物質を生産するような生命機能をデザインし、それらを付与した微生物や細胞を創出することが可能になると期待される。

「生命機能のデザインと構築」に関する先駆的取組みにおいて、幾つかの成果が出始めている。欧米でも国による研究投資が活発化し、特に米国は本技術を活用したバイオ燃料の研究開発で一步先んじている状況にある。一方、わが国はバイオ燃料や生物による有用物質の生産技術では若干遅れを取っているものの、発酵や食品産業で培われた高い技術力や、iPS 細胞を始めとする重要な基

礎研究の成果があるため、現時点での研究水準は欧米と同等以上のものがある。従って、わが国が高い技術力を持つ遺伝子工学、蛋白工学、システムバイオロジー、合成生物学、MEMSなどを駆使する研究開発を速やかに推進することで、世界に先駆けた日本独自の成果も期待できる。

生命機能をデザインし構築するための研究は世界でも萌芽的段階にある。そのため多くの面で開発リスクが高く、民間企業のみでは研究開発はなかなか進まない。また組換え DNA 技術と同様に、生命倫理や社会的受容性へも十分に配慮する必要があることから、国が主体となって生命機能を自在に創出し、制御、活用するための安全な技術の基盤を構築する研究開発を行なうことが重要である。

# 目 次

## Executive Summary

1. 提案の内容：生命機能のデザインと構築 .....	5
2. 研究投資する意義 .....	7
3. 具体的な研究課題 .....	10
4. 研究開発の推進方法 .....	13
5. 科学技術上の効果 .....	15
6. 社会・経済的効果 .....	17
7. 時間軸に関する考察 .....	19
8. 検討の経緯 .....	21



# 1. 提案の内容：生命機能のデザインと構築

「生命機能のデザインと構築」とは、遺伝子やタンパク質など多数の生体分子が動的に相互作用することで生じる生命機能を人工的に付与した細胞や多細胞体を創ることである。具体的には、特定の物質が合成される酵素反応系をデザインして細胞内に構築し、もとの細胞が合成できない物質を生産できるようにする研究や、化学センサーを使って相互に情報伝達する機能をデザインし微生物に付与する研究などがある。このような研究開発は、これまでに蓄積されたゲノムやタンパク質に関する膨大な知識や情報を活用する環境が整った現在に至って初めて可能になったもので、遺伝子工学、蛋白工学、核酸化学、システムズバイオロジー、合成生物学、MEMS などの最先端の科学や技術を駆使して進められる研究である。

デザインと構築の対象は、分子レベルでは人工核酸、人工遺伝暗号、遺伝子ネットワークなどであり、オルガネラ（細胞小器官）レベルでは遺伝情報プログラム、人工遺伝子回路、ゲノム全合成、ミトコンドリアなどである。細胞レベルでは既知の生体材料から創成される人工細胞、代謝機能やセンサー機能を付与した微生物や細胞の創成などである。また、本提案の成果は、多細胞レベルの対象には細胞間コミュニケーションや、器官再生の実現にもつながるものである。そのため、基盤技術としてのデザイン理論や細胞を維持、制御する環境場の構築なども重要となる。

特定の生命機能をデザインする方法は2種類に大別される。それは、既存の生物から機能が生み出される原理を学びとり、その知識や情報を基にデザインを考案する方法と、工学、情報科学、化学などの分野で使われている制御理論、ネットワーク理論、化学反応論などを基にして、部品としての遺伝子やタンパク質などの組合せを考案し、デザインする方法である。いずれの方法にも生物特有の諸化学反応の相互依存性や、遺伝子やタンパク質といった部品の標準化、規格化などの技術的課題が含まれている。そのため本提案では、上記の2方法を組み合わせて個々の研究開発を進めていくことを提案する。

生命機能を新たに構築するためには、一連の遺伝子の組み合わせ（ネットワーク）をデザインし、DNAとして合成する必要がある。そのため当面は100万塩基対（1Mbp）を超える長鎖のDNAを正確に低コストで合成する技術が必要で、将来的にはゲノム全体（>数百Mbp）を正確に低コストで合成する技術開発が目標となる。また、DNAを細胞に導入して生命機能を発揮させる技術や、安全に管理でき取扱が容易な宿主となる細胞および人工細胞の作成と、それらを培養、制御する環境を構築する技術などを開発する。また本提案は、人工タンパク質など人工的な素材の利用も含めた生命機能のデザインと構築も課

提案の内容・生命機能のデザインと構築

研究投資する意義

具体的な研究課題

研究開発の推進方法

科学技術上の効果

社会・経済的效果

時間軸に関する考察

検討の経緯

題に含める。

推進すべき研究課題は下記のとおりである。成果の工業利用や医療応用へのつながりを考えて、デザインされた生命機能を持つ細胞の創成を、中心的な研究対象とする。また、下記の課題 1 から 3 では、理学と工学の複数の研究者が対等に技術やアイデアを提供できる形で研究開発を支援し、様々な生命機能をデザインし構築する萌芽的研究を国として推進する。そして、生命機能のデザインと構築のための基盤整備を進める。同時にハイリスクな課題を設定する課題 4 では、成功した場合に期待される大きな成果と、その取組みの過程で生じる多彩な成果を得るために、多様な分野のより多くの研究者が総力戦で取り組むことができる形で研究開発を推進する。これらは、有限な予算と人材を効果的に配分しながら並列して推進する必要がある。

- (1) 生命機能をデザインするための課題
- (2) デザインされた生命機能を構築するための課題
- (3) 安全性の確保、標準化、体系化のための課題
- (4) 既存の製法では製造困難な有用物質の製造法の確立

特定の生命機能を人工的に生物に付与する場合、遺伝子組換え生物の構築よりも高度かつ発展的な技術を伴うため、安全性および信頼性を高く保ちながら研究開発を展開させていくことが必要である。したがって研究開発を進めるにあたっては生命倫理、法規制、社会的受容、及び生物多様性に悪影響を及ぼすおそれのある生物の移送、取り扱い、利用の手続き等に関わる技術的配慮（カルタヘナ条約による要求）に対して十分な取組みを行なっていく必要がある。さらに遺伝子組換え植物に対する世論を踏まえ、推進にあたっては研究と並行してその重要性や安全性への取組み状況を積極的に社会に公開する必要がある。

なお、個々の実施主体が個別独立した形で研究開発に取り組むのではなく、新たな知識や情報などの成果を大学、企業が相互に連携して、研究開発を進めていく研究体制を構築することが望ましい。そのためには産学の多様なプレイヤー参画と相互の活発な連携が必要となるが、生命倫理の問題など公共的な課題も含まれる分野であるため、国がその連携構築の場を積極的に提供することが適切である。したがって大学や公的研究機関が研究開発の中核となり、その上で企業も加えた三者間での相互連携を保つことができる場の形成に必要な支援を国が行なう。



## 2. 研究投資する意義

第一の意義は、実際にデザインされた生命機能を発揮する細胞や個体を合成することにより、生命機能の利用と理解が促進されることにある。

生物体を利用する技術は本来生物が持っている機能を育種や選抜により強化することで発展してきた。1970年以降に登場した組換えDNA技術は1～少数の遺伝子を導入することにより、生物体に新たな機能を付与することを可能にした。インターフェロンやインシュリンなどを生産する遺伝子を導入した細胞による医薬品原料の生産や、農薬の抵抗性遺伝子を導入した作物、そして抗体を乳に分泌する動物など、遺伝子の機能を付与した細胞や個体が作られ、利用されてきた。このような少数の遺伝子の機能を活用する組換えDNA技術は極めて汎用的ではあるが、タンパク質やペプチドを生産することに限られることが多く、その限界も見え始めている。

今世紀になって石油代替エネルギーや石油代替原料など持続可能なエネルギー、原料生産を可能とする技術開発が進み始めている。ガソリンやアルカンなどの石油成分はエネルギーや化学工業原料として重要であるが組換えDNA技術だけでは生物にそれらを生産する機能を付与することが困難である。しかしながら、20世紀後半から遺伝子、タンパク質、糖、脂質など生命を構成する要素が解析され、その情報が大量に蓄積されるとともに、遺伝子ネットワークや代謝回路などの解析も進み始め、生物の機能がどのような仕組みで発揮されるのかも明らかにされ始めてきた。これらの知見をもとに、ガソリンやアルカンなどを合成する酵素反応系をデザインし、その機能を微生物などに付与することが可能になりつつある。

また、ライフサイエンス分野の解析的な研究でこれまで蓄積されてきた知識を使って生命機能をデザインし、構築して検証することにより、一段深いレベルで生命機能の理解が進む。例えば、デザインされた生命機能が実際の生物の機能の仕組みと異なっていたとしても、原理的なところでの理解が深まり、相違点からは新たな発見や理解につながることを期待される。これにより、これまでの要素還元的な解析型の研究アプローチで蓄積されてきた広範な知識と情報を素材として統合し、実証型の研究が可能となり、結果的に種々の生命機能の理解がこれまでとは異なる統合的な視点から深まる。

また、研究開発に着手する段階でどのような生命機能をデザインし、構築するかの目標が明確に設定されるので、例えば、ガソリンや生分解性プラスチック、医薬品原料などの合成機能を目標とした場合には、その成果は生物利用産業や医療におけるプロセスイノベーションのシーズとして権利化され、応用

フェーズへとスムーズに研究開発をつなげることができる。

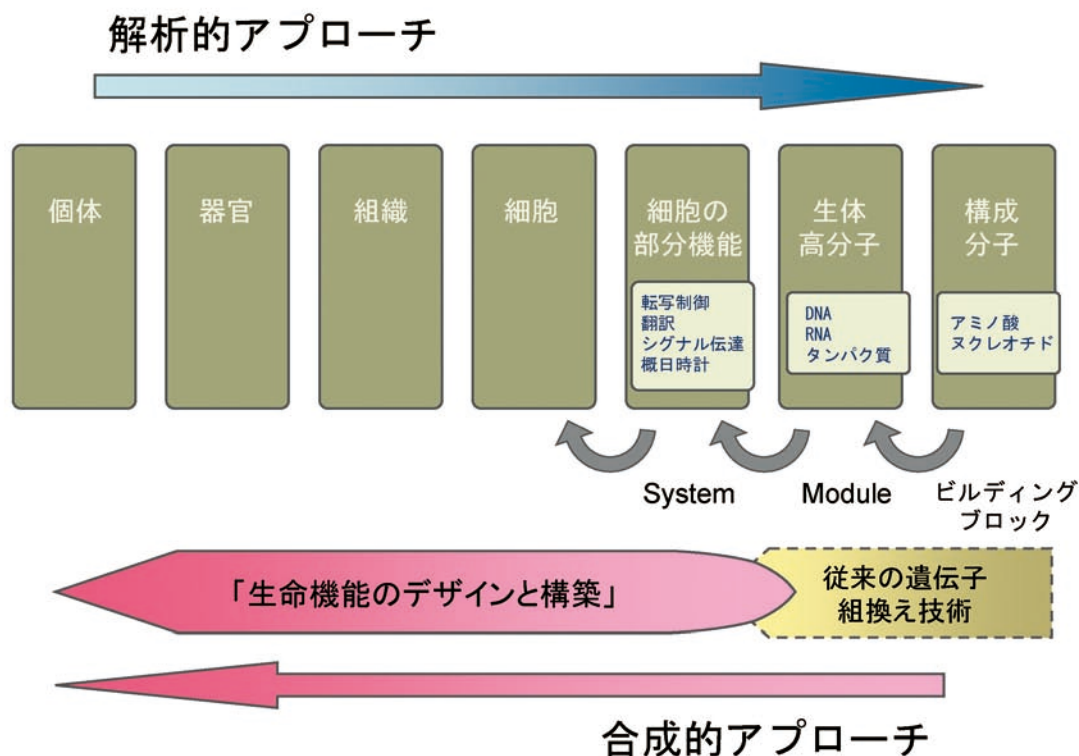


図 1 従来の解析的な研究アプローチと「生命機能のデザインと構築」で提案する研究アプローチの関係

### ■コラム 1 生物利用産業および医療への応用

カリフォルニア大学バークレー校の Jay Keasling らは、ヨモギ科の植物が生産するアルテミシニン（Artemisinin、マラリヤ治療薬の原料）を生産する機能を酵母菌で合成・再現し、結果としてアルテミシニンの製造コストを 100 分の 1 に低減させることに成功した。微生物は約 6 千種類、植物は約 2 万種類の化合物を生産することが知られているが、微生物に比べて植物は生長が遅いため、植物を使った物質生産は必ずしも工業化に向いていないと言われてきた。J.Keasling らは、植物のアルテミシニン生産機能を微生物で発揮させることができるよう微生物のゲノムをデザインし、実現させた。この成果によって、本来微生物にはなかった様々な生命機能を、他の生物の機能を参考にデザインし、付与して活用できる可能性が開けた。実際に J.Keasling らのグループはインドに医薬品原料を安価に製造する研究所の設置に着手した。

医療への応用には、京都大学の山中伸弥らが作製に成功した iPS 細胞（どのような細胞にもなりうる多分化能を付与した細胞）が例として挙げられ

る。山中らは、細胞を受精卵のような初期状態にリセットさせる機能を持つ遺伝子群をデザインして、体細胞中に導入することにより幹細胞の状態にスイッチさせることに成功した。iPS細胞が幹細胞のようなメカニズムはまだ十分解明されていないが、iPS細胞は再生医療の可能性を飛躍的に高めるものと期待され、世界各地で臨床応用に向けた研究開発が進められている。

国が本研究に投資すべき第二の意義は、生命機能をデザインし構築するための知識と技術の体系は、社会に役立つ体系として、国が安全性を担保しながら発展させていく必要があるという点である。

安全性を担保するためには、遺伝子やタンパク質などの部品の標準化や、材料の峻別、プラットフォームとなる微生物や細胞の作製、遺伝暗号の変更などにより生じうる遺伝子の不意な重複という危険性の除去などの課題に取り組む必要がある。これにより理論的にデザインされた生命機能を、特性の良く分かっている部品や材料から構築し、調整することが可能になる。このような研究開発を生命倫理、法規制、社会的受容性の枠組みの中で着実に進めていくことにより、生命機能を安全に利用できる知識と技術の体系へと発展させることができる。

生命機能を改変することによる危険性や懸念に対し、国が主体となって安全・安心への対応に取り組むことが重要である。研究成果に対する社会的受容性の低下は、最終的には生物利用産業や医療の現場への応用に際して阻害要因となる可能性が高いため、情報公開や社会的受容性向上への取り組みは常時進めていく必要がある。

### 3. 具体的な研究課題

生命機能のデザインと構築によって有用な生命機能を付与した細胞や多細胞体を安全に構築する技術を確立するために、以下の研究開発課題を設定する。

#### (1) 生命機能をデザインするための課題

核酸やタンパク質などの生体分子を構成する成分（塩基、糖、アミノ酸など）を人工的に作り変えた人工生体分子の開発や機能性の人工生体分子の創出のための研究である。また、多種多様な分子が共存する細胞内で、個々の分子間での特異的な相互作用（直交性、排他的選択性）を解明することで、自己増幅能、あるいは新しい代謝機能を有する新たな人工分子や低分子物質への開発に繋がる。

解析・計測によって得られた構造と動態に関するデータを基に、生命機能をシステムの動作として解析することにより生命機能の本質的な解明につなげ、その制御法を明らかにするための理論基盤の開発を行う。また、構成分子の解離会合を含む生体分子複合体システムの動作や、その中で大きなゆらぎを含む情報・エネルギーの流れを定量的に扱い解析して、柔らかいナノシステム特有の動作とナノエナジェティクス、そしてそれらの制御法を明らかにする技術の開発を行う。また、遺伝子ネットワークの上位概念である動きや形ができることのロジックを知ることが課題となる。

具体的な課題例を以下に示す。

- ・ DNA・RNA の効率的合成技術
- ・ 非天然の直交性相互作用モジュールの創出
- ・ バイオ - 人工物質（デバイス）間インターフェイスの創製
- ・ 既存の天然システム（酵素）と両立が可能な非天然分子の設計
- ・ 直交性のあるシグナルに応答した制御システムの構築（アゾベンゼンの系や人工リボスイッチなど）
- ・ 人工レプリケーションシステムの設計
- ・ 再帰性をしめす多段反応ネットワークの実験理論の構築
- ・ 粘菌や微小脳などの簡単な系からロジックの抽出
- ・ 形態形成システムの操作による器官再生手法の開発
- ・ メタゲノム解析による新規遺伝子の探索
- ・ 遺伝子やプロトコルの標準化



## (2) デザインされた生命機能を構築するための課題

人工生体分子を用いて、あるいは人工生体分子を生体システムに組み込むことで、細胞内の情報伝達や代謝の機能を有する人工生体システムを構築し、細胞内の特定の機能を再現する。また、細胞機能の再構築と新たな機能を組み込んだ機能性人工細胞を作り出す。細胞内のプラスミド、ミトコンドリア、葉緑体などの共生システムを人工的に再現する研究なども含まれる。脂質膜を土台にしたシステムや、機能発現のために解離会合を繰り返す不安定でヘテロなシステムも含む。一分子操作技術や半導体など無機素材の微細加工技術による無機・有機複合系も利用する。また、環境条件を制御するデバイスシステムを並列化、ハイスループット化して、個別かつ大規模なプログラミングが行えるような技術へと発展させる。微小スケールの流体制御や物理化学的な環境制御のためのハードウェア技術開発も必要である。

具体的な課題例は以下の通りである。

- ・ リボソームの再構成
- ・ 膜タンパク質 - 脂質膜システムの再構成と操作による新機能発現を目的とした支援要素技術開発（膜タンパク質の一分子工学）
- ・ 人工平面膜上に再構成した膜システム（エネルギー変換、小胞輸送、膜透過、タンパク質合成・分解）の1分子解析によるメカニズムの解明
- ・ 再構成ミトコンドリアによる細胞エネルギー変換機構の解明
- ・ 生物運動システムの階層構築
  - 1) “心臓”：ナノとマクロが直結する生体組織
  - 2) “細胞分裂装置”：外界とエネルギー・物質のやりとりがある散逸構造
- ・ 顕微操作や溶液混合・溶液添加を可能とする超微小システムの開発
- ・ ミニマルセル（PURE system と liposome で進化する疑似細胞）の創出
- ・ 外部環境と内部状態の協調的制御
- ・ 外部環境の制御（セルマシインターフェース）

## (3) 安全性の確保、標準化、体系化のための課題

安全性の確保における重要課題の一つは生命のセントラルドグマの根幹をなす遺伝子の人工設計である。中でも人工塩基を用いて DNA の遺伝情報を拡張するようなシステムの開発が必要になってきている。人工塩基や人工核酸を効果的に用いることで自然の生物との交雑を防ぐことが可能となり、自然界への遺伝子漏出の危険性を無くすることが期待されるからである。また、転写や翻訳など生命活動の根幹に関わる部分の制御を確実に行う技術や自殺誘導回路の実現なども安全性の確保に有効である。さらに、部品となる遺伝子やプロトコルの標準化、体系化はより高機能化を実現するためのデザイナビリティの向上だ

けでなく、安全性の向上にもつながる。

- ・ 遺伝子発現を制御する人工核酸技術
- ・ 人工遺伝暗号表
- ・ 複製、転写、翻訳の全てで機能する人工塩基対の開発
- ・ 遺伝子の文字を増やした人工細胞システムの創製

#### (4) 既存の製法では製造困難な有用物質の製造法の確立

ガソリン成分や医薬品原料となる複雑な化合物などをターゲットに、それらを効率よく生産する安全な微生物を開発し、その製造法を確立する。このような研究開発には上記 (1) ~ (3) の課題を解決する必要がある。これらに加えて、ハイスループット・メタゲノム解析技術、高性能コンピュータを活用した高速遺伝子探索技術、代謝回路設計プログラム、長鎖 DNA 合成・組立技術、ハイスループット菌・細胞培養解析技術などが必要であり、最終的にこれらをプラットフォーム化する。また、ベンチからパイロットプラント程度で実験が行える施設、設備を備えた規模で取り組む必要がある。

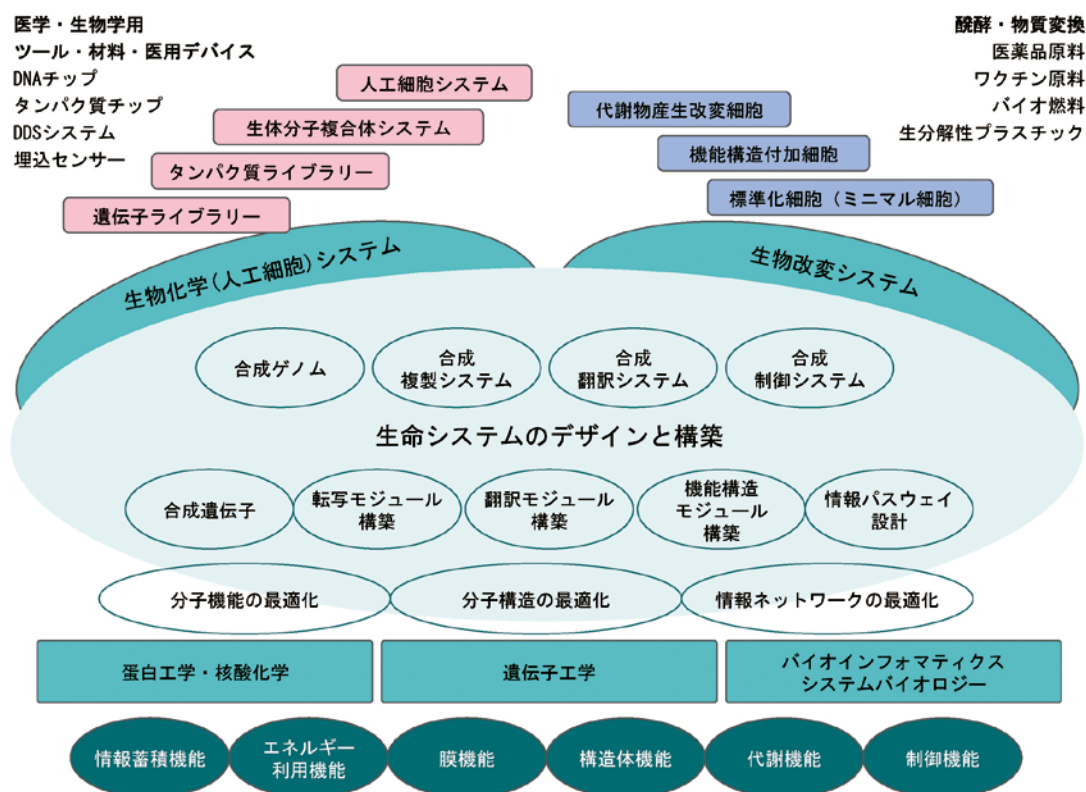


図 2 「生命機能のデザインと構築」で提案する研究開発課題とそれらの応用

## 4. 研究開発の推進方法

本研究開発では、多様なアイデアを実現する研究プログラムと、特定の目標の達成に向けて総力戦で挑む研究プロジェクトを、時間軸に沿って両者のバランスを戦略的に変化させながら並列的に推進する。これは、萌芽的な研究シーズと総力戦によって得られる様々な知識や技術が互いに異なる性質のものであり、かつ相互補完的に活用し得るためである。そのため欧米と比べて予算や人材に限られるわが国においても、これらの2方式を並列させ研究開発を推進することが結果としては効率的な推進方法となる可能性が高い。

### 1. マルチヘッド方式によるファンディング

ファンディングの際には、理学と工学双方の複数の研究者が共同PI(Principal Investigator) となって1つの研究領域を実施するマルチヘッド方式の公募を採用する。これにより遺伝子工学、細胞工学、イメージング、MEMS、計算科学、合成化学、システム工学など様々な分野の研究者間での連携促進を図る。なお本方式では、PI間での連携体制が実際は乏しいために、当初期待されているよりも分野融合的な研究開発が進まないケースが従来から懸念されている。そのためファンディングエージェンシーには、研究の進捗管理として各研究領域に積極的に関わり、必要に応じて軌道修正などを行いながら、研究者と共に研究開発を進めていく努力が求められる。

以上の試みは現在のわが国で十分に試され、洗練されているわけではないが、異なる分野の研究者が協力して新しい科学技術に取り組む文化をわが国に根付かせるための事例として本研究開発を活用することができる。

### 2. ハイリスク研究プロジェクトの実施

非常に価値が高いものの現状では生物を利用した生産に様々な困難が予想される工業製品(石油成分、バイオプラスチックなど)を対象として、製造法確立のための研究プロジェクト(ハイリスク研究プロジェクト)を実施する。これは、様々な研究開発シーズを集め、育成することで合成的研究アプローチの裾野を広げようとするマルチヘッド方式とは対照的に、大きな目標の下に多様な分野の研究者の技術や知識を結集させることで、その実現を推し進めようとするトップダウン的な研究プロジェクトと位置づけられる。

ハイリスクな研究課題となるため、これまでの経験則や試行錯誤の蓄積も少ない場合が多い。そのため目標達成までの過程においても画期的な理論や技術の発見が期待できる。したがって優れたリーダーのもとに世界中から様々な知識と技術を持つ英知を集め、最低でも10年以上の研究期間で、最新の技術、設備基盤を有する実施場所において、国が推進していく必要がある。

その他、上記 2 方式での研究開発推進を支える仕組みとして、下記 3 点も必要である。

### 1. 拠点の形成

研究開発の推進には拠点の形成が効果的である。大学に拠点を形成し、国際協同研究を進める。拠点では優秀な人材を国内はもとより国外からも集める。既存の概念にとらわれない自由な発想が本研究開発を進展させるため、欧米諸国のみならず途上国からも優秀な人材を確保する。また拠点には、人材が集まるよう技術、ツール、設備、およびそれらを相互に活用できる環境を構築する必要がある。

### 2. 研究開発と生命倫理、社会的受容性の摺り合わせの協調的实施

安全性や生命倫理への配慮から、研究開発の意義や推進体制に関する社会とのコミュニケーションは研究当初から迅速かつ明白な形で行なっていくべきである。これにより研究開発を社会的に受容されうる内容としていく努力が必要である。従って、研究開発は大学や公的機関が中心となり企業等がそれに参画する形で行うが、研究領域単位で生命倫理、法制度を研究し、社会的受容を実践するチームを研究グループに参加させることが必須である。

### 3. オープン・イノベーションにつながる場の形成

本研究開発においては、新たな知識や情報などの研究成果を産業界が積極的に取り入れることのできる体制を構築することが望ましい。さらに研究開発をイノベーションへと繋げるためには、リニアモデルで進行するのではなく、研究当初から大学、公的研究機関、企業などが社会との接点を常時持ち、受容側の意見を供給側が直ちに取組みに反映できるような場のなかで実施される必要がある。



## 5. 科学技術上の効果

生命現象の理解に向けて、生物学は従来、観察や分析により現象を細分化し情報化して知見を得る解析的なアプローチを取ってきた（コラム2参照）。またヒト・ゲノム解析やプロテオーム解析などの進展により遺伝子やタンパク質に関する広範な知識と情報が生命理解の素材として十分に集まるようになった。さらに分子生物学の著しい発展により遺伝子やタンパク質などの操作が容易となり、物質レベルで生命現象を実証的に解明することが可能となった。そして現在は、これらを統合的に利活用することが可能となる時代が拓かれようとしている。

理論的にデザインされた生命機能を細胞等で実際に作用させる研究により、複数の遺伝子やタンパク質が動的に相互作用することによって生じる生命機能を実証することができる。また多様な生命機能を対象とした試行錯誤を通じて、従来のように自然の生物を解析的に研究するだけでは得られない情報や知識を獲得することが期待できる。複雑な生命機能をデザインし構築することは必ずしも容易ではないが、その操作可能性を高めることによりライフサイエンスは大きく発展すると期待される。

また、生命誕生までに生じたと考えられている DNA や RNA、タンパク質がネットワークを形成していく過程の再現や、葉緑体やミトコンドリアなどが細胞と共生する過程など、分子進化のアプローチでは解明できなかった複雑かつ断続的な進化の研究にも実証的に取り組める可能性が高い。そのため複雑な代謝システムの再構成は、進化の各過程の検証や進化学上のミッシングポイントの解明などに新たな視点を付与する。

このような、実証型研究を可能にする新たなアプローチを試みることにより、これまで限られた条件下での理解のみに留まっていた生命全体の統合的な知見の蓄積を加速することが期待される。

### ■コラム2 生命機能・物質・情報から見た生物学の発展

これまでに生物学は3つの大きな変革を経てきた。まず20世紀初頭に Carl Correns、Erich von Tschermak、Hugo de Vries によりメンデルの法則が再発見され、遺伝学が誕生した。この再発見によりショウジョウバエの遺伝学、染色体地図、ファージや大腸菌の遺伝学が進み、生物の遺伝現象が科学的に解明されるようになった。しかしこの時代は現象の観察や解析による情報化を行うようなアプローチが主流であり、遺伝を担う物質やその振る舞いに関してはブラックボックスのままであった。

提案の内容・生命機能のデザインと構築

研究投資する意義

具体的な研究課題

研究開発の推進方法

科学技術上の効果

社会・経済的效果

時間軸に関する考察

検討の経緯

1953年にJames Watson、Francis CrickによってDNAの二重らせん構造が解明され、DNAそのものを材料とする分子生物学が発展した。また1970年代にはDNA組換え技術（制限酵素、DNAリガーゼ、形質転換など）に代表される遺伝子工学が発展し、生命機能を物質面から説明するような研究が行われるようになった。

2000年にはヒト・ゲノムが解読され、生物のゲノム解読時代が到来した。このゲノム解読により情報化が進み、比較ゲノムによる生命進化や生体分子間の相互作用などが研究されるようになった。

以上の変革は生命を分子レベルの構成要素にまで分解し、解析的に理解しようとする研究に大きく貢献した。しかしながら、そうして得られた膨大な知識や情報は、部分的には特定の生命機能の類推に役立つものの、それらを統合的に扱いながら生命機能を理解しようとすることは未だ難しい状況にある。

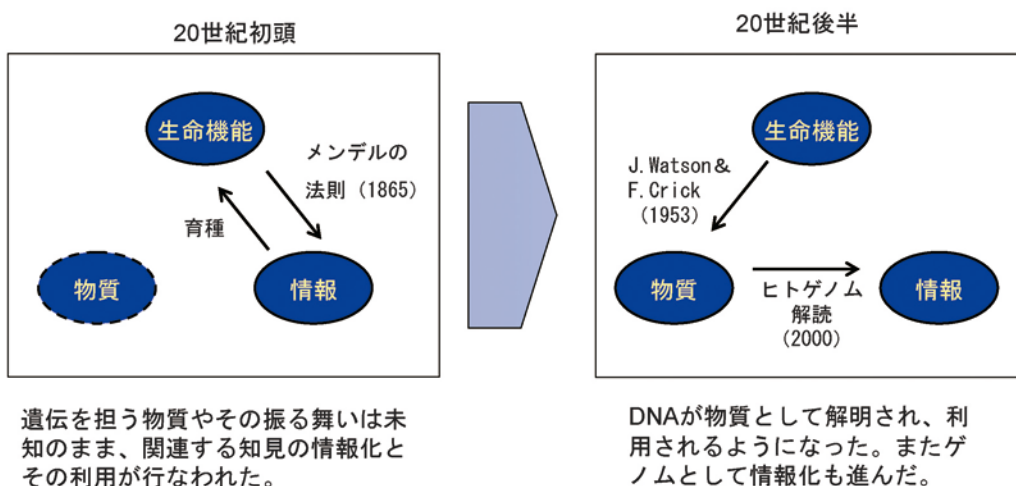


図3 要素還元型から実証型への研究の方向性の変化

欧米、特に米国では工学、情報科学、化学などの分野の研究者が本研究領域に参加し、制御理論、情報理論、化学反応論などライフサイエンス以外の知識を導入して生命機能のデザインと構築を進めようとしている。ライフサイエンスは分子から細胞、細胞から組織・器官、組織器官から個体へと階層性を越えた生命現象の解明を進めようとしているが、その課題を乗り越えるためには工学や情報科学などの知識や技術が役立つと期待される。

研究成果は論文だけでなく、特許や細胞の配布などを通じて普及させる。また、iPS細胞がそうであるように、得られる細胞などはそれ自身が研究対象にもなる。

## 6. 社会・経済的効果

社会・経済的効果を高めるため、研究開発目標の決定において製造業を中心とした社会・経済的ニーズを十分に考慮し、社会・経済的ニーズを充足するような生命機能を対象とすることが重要である。また、エネルギー生産や化学工業原料の持続的な製造に寄与する技術シーズを実現することも期待される。本提案により実現する具体的な成果の例として、以下の2つが挙げられる。

### (1) 長い工程を経る化学反応プロセスの細胞内での実現

現在の工業技術では実用化が困難なほど長い工程を経る化学反応プロセスを細胞内で実現できるようになると期待できる。工業的な化学反応プロセスでは、工程を1つ経るごとに複反応が起こり、各工程でそれが蓄積していく。結果として主要な化学反応プロセスの効率が低下するため、現在の工業技術ではあまりに多くの工程を必要とする化学反応プロセスを行なうことが事実上不可能であった。代謝機能をデザインすることで細胞内における一連の多工程の化学反応プロセスを精度よく進めることができれば、現在の工業技術が直面する課題を克服し、プロセス上のイノベーションを起こすことができると期待される。またその発展形として、有用物質の生産に直接活用できる人工細胞システムの実現が期待できる。これらを通じて医療への応用（診断・治療薬の開発・生産、疾患原因の解明など）やエネルギー変換技術（人工光合成細胞）への応用可能性が拓かれ、コストや実現性に問題があった化学反応プロセスに新たな技術が供給される。

ガソリン、アルカン、エステルなどの効率的な製造につながる成果が得られれば、エネルギーや化学工業原料の持続的な製造の実現に一步近づくことができる。また、がん細胞をセンシングして薬を運ぶキラー細胞のような医療応用の可能性も期待される。

### (2) 化学反応効率を格段に向上させた細胞等の創出

代謝などに係る機能を新たにデザインし細胞内に構築することで、化学反応の効率性向上や有用物質生産の安定化を可能にすると期待される。これには実例として酵母菌にアルテミシニンの生産機能を付与し、結果的にその製造コストを100分の1に低減させたJ. Keaslingらの研究を挙げることができる（詳細はコラム1参照）。

また、上記の成果に加えて、より高次の成果も期待される。

#### (1) 知財を要とする国際競争力強化の実現

本研究開発では、従来にない人工生体分子などの創出や化学反応プロセスの実現を狙いとするため、研究成果の知的財産を戦略的に確保することが可能である。特に人工生体分子やモジュール、生命機能を付与した細胞では物質特許などの取得が可能のため、強力な知的財産基盤を確保することができる。

## **(2) 安全かつ高い制御能を持つ技術の確立により産業化を促進する**

これまでのバイオテクノロジー産業は、生物が示す様々な現象の予測や制御が困難であったため、製造業として確立できず産業化が遅れていた。これに対して、理論的な理解に基づき生命機能を任意にデザインし構築する本研究開発では、有用物質を安定的かつ計画的に生産（製造）することが可能である。また新規産業のシーズ創出に直結するため、従来のバイオ産業と異なり企業化も見えやすい。さらに新規材料を各産業界に供給する可能性を持つ。以上から本研究開発はバイオテクノロジー産業全体に変革をもたらすことが期待される。



## 7. 時間軸に関する考察

本提案は実証型の研究を促進するものである。これにより、ライフサイエンスをより定量的な研究へと導き、他の学問分野との融合も期待する。一方で、生命機能の工業的活用により、物質製造、ツール開発、デバイス作成を可能にし、生物利用産業や医療にイノベーションをもたらす。この二つの意義を踏まえつつ、それらを実現するための技術基盤や情報基盤の整備を行いながら、着実に研究の進展させることが必要である。

従って、研究開発投資の初期にはファンディングにより実証型の研究を推進しながら、生命機能のデザインと構築の実現に必要な技術基盤や情報基盤の整備を進めなければならない。また、時間軸に沿って、ファンディングエージェンシー（JSPS、JST、NEDO等）、学会、行政等が主体となって研究の進展と人材の養成を進めることが重要であり、産業界からも積極的に国のプロジェクトへ参加することが求められる。基盤技術の成熟に応じて、産業界でも育成された人材を取り込みつつ独自の研究開発を活発化させることとなる。

### ◆現在～5年後

機能性をもつ天然・非天然分子を組み込んだ細胞の創出を目指す。細胞レベルで生命機能をデザインし、構築するために必要なコアの知識および技術の体系化が進むと期待される。これは、蛋白工学、核酸化学、遺伝子工学、バイオインフォマティクス、システムバイオロジーなどの発展による基盤技術の確立、遺伝子を含む生体分子の合成や代謝機能を再現するための情報パスウェイ設計などの研究の進展、転写・翻訳に係る部分機能構築のための研究の進展、さらに計測・解析技術基盤の開発の進展などの成果によって実現されうると期待される。またこれらを通じて得られるコアの技術や情報は、大学や公的研究機関が中心となって蓄積し、産学官が自由に成果を利用し個々の研究開発活動に活かせるような研究システムを作り上げることが必要である。

また、産業界でこれまで実現困難であった有用物質の製造法の確立というハイリスク研究を国が主導して着手する。

### ◆5～10年後

分子機能、分子構造、情報ネットワークの最適化技術が確立し、様々な合成遺伝子やモジュール群が開発されることが期待される。それにより、合成ゲノム、合成複製システム、合成翻訳システム、合成制御システムの研究が始まる。その結果、生物の自己・非自己認識機構等にみられる生体分子の直交性を理解し、活用するような研究開発がでてくるものと思われる。そして、非天然分子

を組み込んだ天然細胞・人工細胞を用いた研究が推進され、進化するバイオシステムの創出などが期待される。

この時期には、非天然分子を組み込んだ細胞を用いて、物質生産などの産業応用の取り組みが開始され、生分解性プラスチックなどの材料、バイオ燃料など具体的な生命機能活用技術が実現するものと期待される。

#### ◆ 10～15年後

上記で述べたような研究開発が進めば、合成遺伝子やモジュール群の技術が成熟し、合成ゲノムをはじめとする合成システム開発が本格化する。研究の進展により、人工細胞や生物改良のシステム構築を目指す研究が始まり、低分子増幅システムや共生ネットワークの構築につながるものと期待される。

また、人工細胞や生物改良のシステム構築に関する研究成果により、複雑な生命現象の再現に迫りながら、一方で非天然分子を組み込んだ細胞の産業応用が行われるようになると期待される。

この時期にはハイリスク研究の成果が企業化されていることが期待される。

新たに生命機能を付与した細胞から構成される、より高次の生命機能の構築へ向けた取り組みに着手する。また細胞内への生命機能付与においては、これまでの天然分子を用いた系だけではなく、非天然分子からなる生命機能を、非天然の細胞へと付与するような、より高度な生命機能のデザインと構築への発展が期待される。

## 8. 検討の経緯

本プロポーザルで扱う領域は、2006年8月にライフサイエンス・ユニットが開催した俯瞰ワークショップ「ライフサイエンス分野の俯瞰と重要研究領域」にて初めて抽出された。その後 JST-CRDS 内での公開形式の全体会議（フェロー戦略会議）で重要研究領域として討議され、検討チームの発足が決定した。チームは、国際学会参加や海外調査を通じて最新動向の情報収集や海外との比較検討（ベンチマーク）を重ねた。またワークショップやその分科会の開催を通じて、アカデミアや科学技術政策立案者との情報交換も行なった。以上で得られた成果を元にプロポーザル作成に向けた検討を進めた。

提案の内容・生命機能のデザインと構築

研究投資する意義

具体的な研究課題

研究開発の推進方法

科学技術上の効果

社会・経済的效果

時間軸に関する考察

検討の経緯

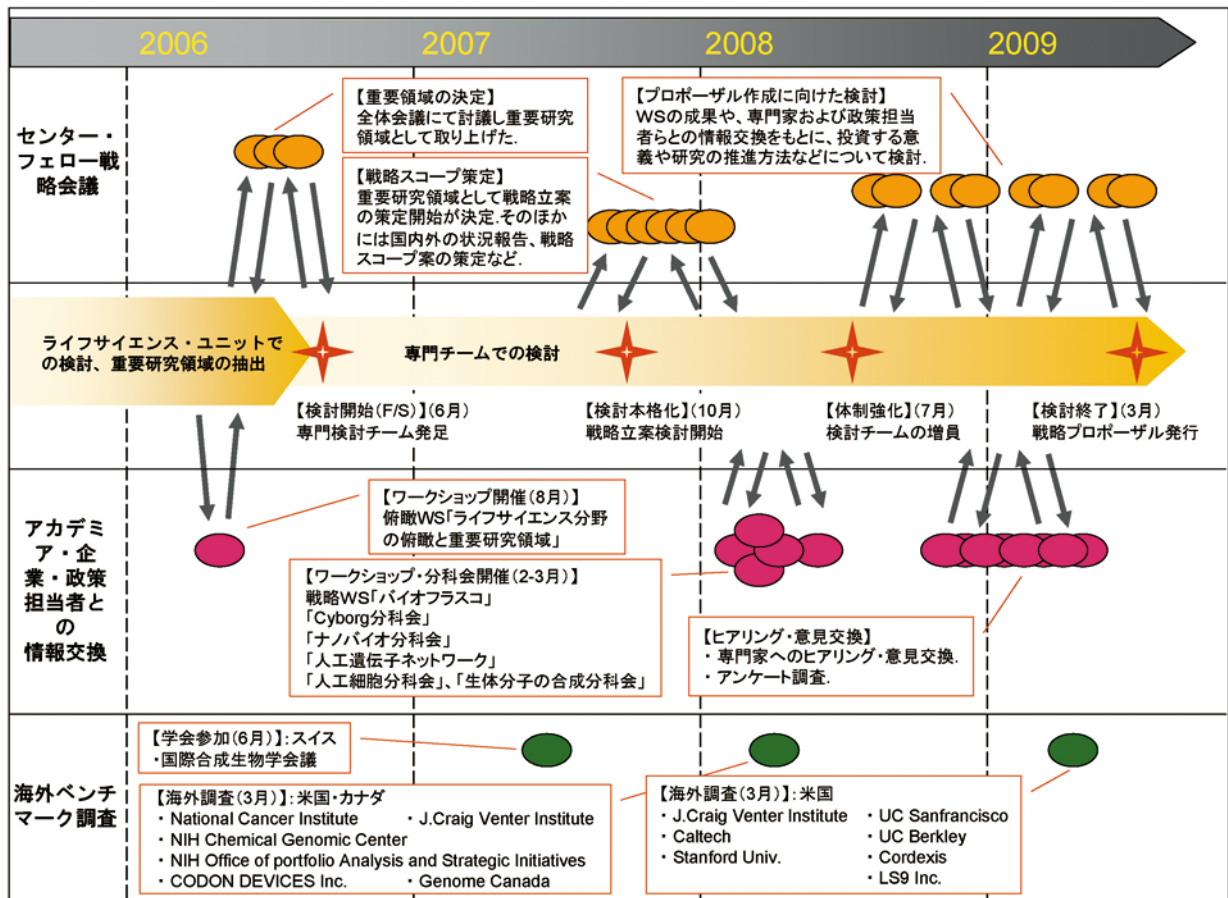


図4 検討の経緯

本プロポーザルに係る発行物：

- 1) 『俯瞰ワークショップ「ライフサイエンス分野の俯瞰と重要研究領域」報告書』（平成19年3月）
- 2) 『科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」報告書』（平成20年6月）



■ 戦略プロポーザル作成メンバー ■

野田正彦	フェロー	(ライフサイエンスユニット)
高野 守	主査	(戦略推進室)
沼田真也	フェロー	(臨床医学ユニット)
中村亮二	フェロー	(臨床医学ユニット)

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

## 生命機能のデザインと構築

CRDS-FY2008-SP-14

独立行政法人科学技術振興機構

研究開発戦略センター

平成 21 年 3 月

ライフサイエンスユニット

---

〒102-0084 東京都千代田区二番町 3 番地

電話 03-5214-7481

ファックス 03-5214-7385

<http://crds.jst.go.jp/>

©2008 JST/CRDS

許可無く複写／複製することを禁じます。  
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

---

ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC

CT CTCGCC AATTAATA

TAA TAATC

TTGCAATTGGA CCCC

AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC

ATAAGA CTCTAACT CTCGCC

AA TAATC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT

CTCGCC AATTAATA

ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

CTCGCC AATTAATA

TTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

ATTAATC A AAGA CCT

GA C CTA ACT CTCAGACC

0011 1110 000

00 11 001010 1

0011 1110 000

0100 11100 11100 101010000111

001100 110010

0001 0011 11110 000101

