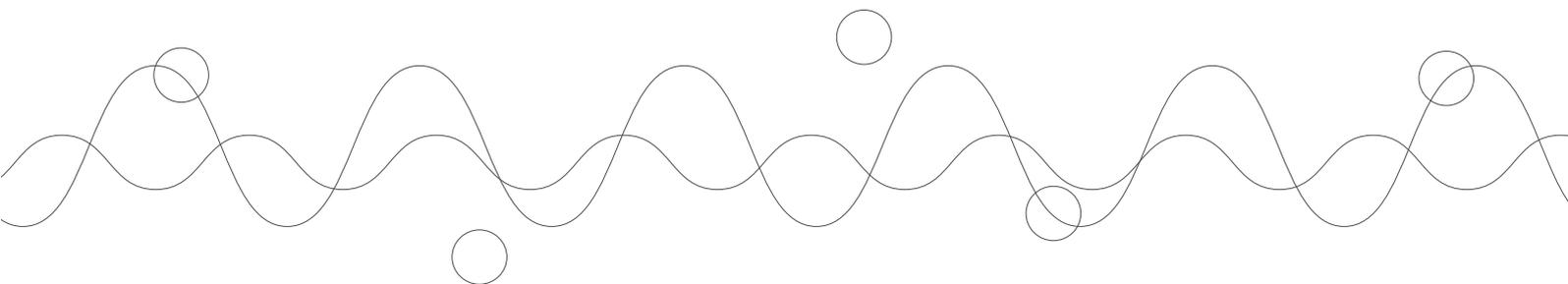


Benchmarking Report on Synthetic Biology

特定課題ベンチマーク報告書 「合成生物学」

平成 22 年 3 月



はじめに

合成生物学 (Synthetic Biology) はこの数年の間に急速に進展してきた学際的、複合的学問分野である。しかしながら、この合成生物学は今に始まったのではなく、20 世紀前半からオパーリンやミチュリンなどの水や窒素、炭酸ガスなどでタンパク質や核酸をつくろうとしたことに始まるといっても良いであろう。

この根底にあるものは「生命とは何か」ということについて「生命の要素」を理解して「作って」それを「生命の理解」につなげ、更に「モデル化」することによって、より普遍的なものにしようとする流れである。

このところ、ヒトも含めたゲノムの解読や細胞内の情報、細胞の理解などが急速に進んだことにより、生物、化学、物理、工学、進化学、数学、バイオインフォマティクスなど、いろいろな学問の融合と学際的分野として大きく国際的に発展しつつあるのがこの合成生物学である。今後、倫理的観点からの考察も更に必要になろうが、生体分子システムの人工設計のみならず、人工細胞を作り出し、今や生命の理解にとどまらずこれを利用した産業も生じようとしている。このような学問や研究、社会の流れの中で「合成生物学」のめざすところは、単に「生命の理解」や「モデル化」にとどまらず、今や大きな国際的な流れがビジネスと結びついているだけに日本としての対応策と今後のあり方を検討しておくことが必要である。

ライフサイエンスユニット
上席フェロー 浅島 誠

* 本報告書作成にあたり、下記 CRDS 既刊発行物を参照及び引用した。

- 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）
- 3) 戦略イニシアティブ「生命機能のデザインと構築」（平成 21 年 3 月）
- 4) ライフサイエンス分野 科学技術・研究開発の国際比較 2009 年版

** また海外ベンチマーク調査訪問、また、執筆に際し下記各位の御協力を得た。
(所属は各ベンチマーク調査実施当時のもの)

菅野純夫 (東京大学大学院新領域創成科学研究科、CRDS 特任フェロー)
梅野太輔 (千葉大学大学院工学研究科)
市橋伯一 (大阪大学情報科学研究科)
佐藤真輔 (文部科学省研究振興分析官)
橋爪 淳 (在カナダ日本国大使館 一等書記官)
石黒 傑 (米国 JST 事務所) *現地協力

エグゼクティブサマリー

近年の分子生物学の進展により、生体分子情報や分子間のネットワークの知見が飛躍的に増加した。一方、コンピューティング技術の進展により、データベースの整備も目覚ましい。さらに、核酸やタンパク質合成の効率化が進んだ結果、欧米主導の形で生体分子システムの人工設計や、モデル細胞における生体分子ネットワークの構築の研究が推進されつつある。

米国は工学的アプローチを志向しており、物質生産等、出口を意識した研究を深めている。MITに国際的な研究コミュニティを中心に、学生チームの国際コンペティションを2005年より毎年開催し裾野を広げる一方、戦略的なファンディングが複数立ち上がっており、DNA合成技術を中心とした。ベンチャーキャピタルによる投資も積極的に行われている。

欧州は、米国の工学的な流れを追い、グラントとしてもFP6ならびにFP7によって構成生物学が積極的にサポートされはじめた。共同研究チーム構成にコミュニティ部門が設置されるなど、戦略的なネットワーキングを進めている。

上記、欧米の動向に対し、日本は基礎研究活動が盛んである。基礎研究者を中心に、「細胞を創る」研究会が2007年より発足し、異分野間の交流を深めている。

ファンディングについては、欧米が戦略的なファンディングを複数立ち上げているのに対して、日本では、個別研究を中心に再構成研究の流れを作り出しつつあるものの、戦略的なファンディングが存在していない。

次ページ以降の本報告書内容でも随所に触れているように、欧米と日本では合成生物学へのスタンスが多少異なる。我々ファンディング機関は、両者の強みを相補する形で、国の方針の元、明確な目標設定を行うと共に、長期的投資戦略に基づいた誘導を行う必要がある。

Executive Summary

The relationship and/or network of each biological molecule had well studied by the recent molecular biology development. On the other hand, progress of the computing technology deliver us remarkable performance for operating the massive database, and also advanced nucleic acid and protein synthesis technology has gradually advanced the study of artificial design and the construction of the biological molecule network in the model cell. This field, called as “Synthetic Biology”, has promoted mainly in USA and EU.

USA intends to make engineering approach and material production study that is conscious of biz-exit relatively. Several strategic funding already started and the international competition held every year (since 2005) as International Genetically Engineered Machine competition (iGEM) in MIT (Massachusetts Institute of Technology) especially for young scientists with enlarged the international study community. Also the venture capitals are investing actively.

EU is following USA engineering style basically, and already started supporting Grant of 6th and 7th Framework Programme for Research and Technological Development (FP6 and FP7). Community section is set up for collaboration team constitution and pushes forward strategic networking.

Compare to USA and EU, fundamental researches activity is prosperous in Japan. Basic researchers has operating the community of " Japanese Society for Cell Synthesis Research " from 2007 for deepens and interchange their scientific knowledge in this field from different aspects.

Although Europe and USA have conducted plural funding, however, in Japan, there is no strategic funding in this area. As the stance to the field of synthetic biology in Japan is rather different from USA or EU, the funding agency in Japan may play important role for promotion of synthetic biology to complement USA and EU strength, with the aspect of long term investment.

目次

はじめに

エグゼクティブサマリー

1. 背景と目的1
2. 調査方法3
3. 調査留意点4
4. サイトレポート5

<Appendix>

Synthetic Biology の研究動向

- A 1 発表文献数の推移 36
- A 2 研究政策及びファンディング状況
- ① 国内状況 37
- ② 海外状況 38

1.背景と目的

ライフサイエンスのゲノム・機能分子研究は、これまで、生命を遺伝子やタンパク質などの要素に分解して、理解する要素還元的研究中心に進められてきた。その中から、従来とは異なる発想として、これまでの知見を活用し、遺伝子やタンパク質などの要素から生命システムの再構成を通じた生命理解、またその技術を応用したシーズを生み出そうとする「合成生物学」という研究領域が欧米を中心に定着しつつある（図1）。

（独）科学技術振興機構研究開発戦略センターでは、当該研究領域の研究者の参画を得て戦略ワークショップ¹を開催する等、動向に着目してきた。生命システムを要素から人工的に再構成することにより、生体分子が自己組織化により機能発現する原理を解明し、その原理をもとに物質生産、医療等に应用する技術基盤を構築する研究領域を検証し、国として研究開発を推進する必要性とその理由、具体的な研究開発課題の提案²をすでに行っている。

これまでの検討により、生命システムを再構成するという今回のアプローチは、生物学の新たなブレークスルーをもたらし、ライフサイエンス研究を大きく発展させること、生体と人工物からなる人工細胞などのハイブリッド生命システム等が、新規材料の開発や医療に应用可能であることなどが確認された。また、前述の戦略ワークショップにおける「研究領域の定義」、「研究に投資する意義とその理由」、「具体的な研究課題とその理由」、「研究推進方法」、「研究領域の5年ごとの発展の方向性」、「その他、関連事項」、「個別研究課題」などについても、比較的詳細な検討を行うことが出来た。

この検討をさらに深めるために戦略ワークショップの成果をもとに海外の研究開発状況の比較を行い、生命システムを再構成する合成生物学研究が重点的に推進すべき研究開発領域・課題であるかどうかについて、調査した結果が本報告書である。

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を生産することに利用が限られることが多く、その限界も見え始めている。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の機会に、合成生物学の海外動向の把握に努めた。

¹ 『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」

² 戦略イニシアティブ「生命機能のデザインと構築」

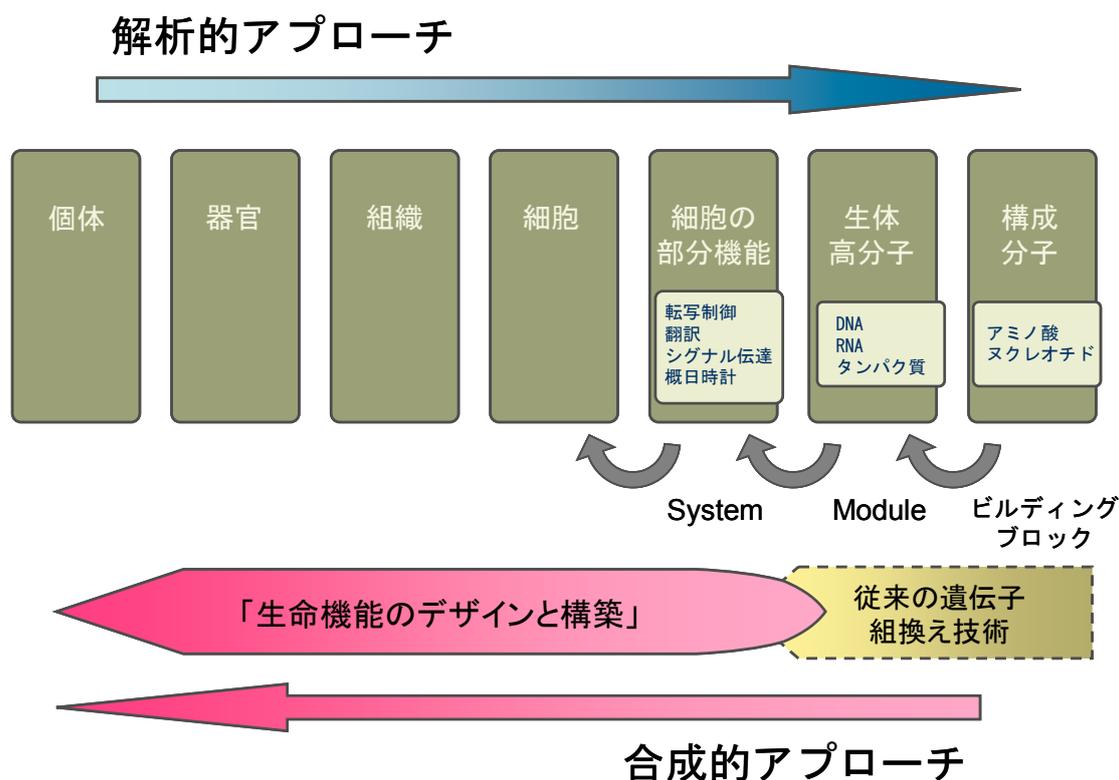


図1 従来の解析的な研究アプローチと「生命機能のデザインと構築」で提案する研究アプローチの関係

従来の研究方向は解析的アプローチ(図中右向矢印)が中心であったが、解析知見の蓄積、物質の解明が進むことで合成的アプローチ(図中左向き矢印)の推進が可能になりつつある。

コラム：合成生物学と構成生物学

本報告書では、**Synthetic Biology** を「合成生物学」という言葉に統一して使用しているが、構成(的)生物学という訳語も良く使われている。生命の基本性質を構築し人工的な物質生産を目指す場合に前者を使う例が見られ、生物機能の構築を通じ生命の理解を目指す場合に後者を使う例が見られるが、逆に使われる場合もあり、明確な使い分けは定着しているとは言えない。

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査留意点

[4] サイトレポート

[5] Appendix

2. 調査方法

CRDS ライフサイエンスユニットでは合成生物学分野を投資すべき領域と定めその具体的な戦略を報告書にまとめている。その経緯を図 2 に示す。ワークショップ開催を通じ、本分野の概要把握を深化する一貫として、先行的位置付けにある米国を中心に海外調査を平成 19 年より計 3 回行った（図 2 最下段：海外ベンチマーク調査の緑色○部）。

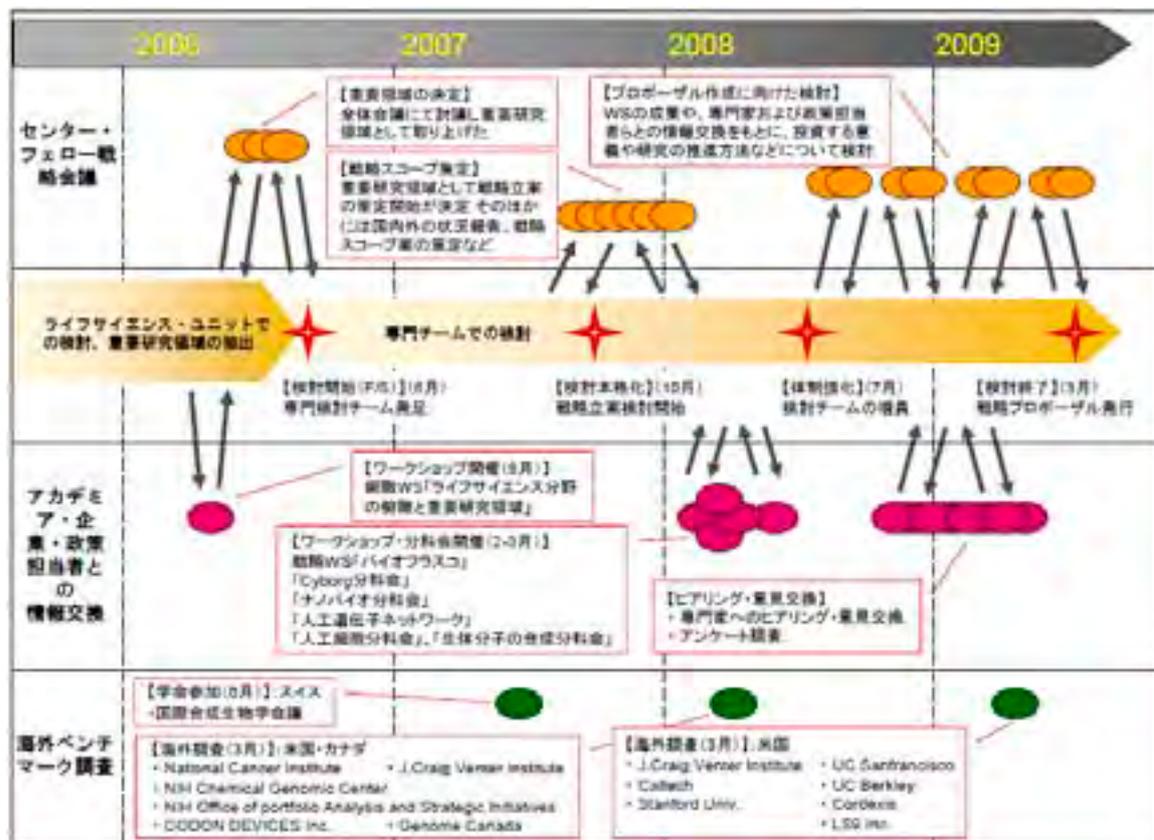


図 2 検討の経緯

図中最下段に示すように本報告書をまとめるにあたり 3 回のベンチマーク調査を行った。尚、それぞれの調査は、図中上中段にあるよう、CRDS ライフサイエンスユニットのプロポーザル作成の全体の流れの中で行った。

3. 調査留意点

訪問先の選定は、先駆的な分野であることも考慮し、先端研究を行っている研究者を中心に、その動向を把握することに主眼を置いた。CRDS のミッション、調査目的を先方に理解してもらうことに努め、研究内容だけに留まらない、幅広いコメントを得ることに留意した。

コラム：合成生物学とナチュラルヒストリー 浅島 誠 (CRDS 上席フェロー)

人はこれまで、生命を理解するために色々な生物種を使い、生命とは何か人の尊厳とは何かについて長い間取り組んできた。しかしながら、21 世紀に入って人の全ゲノムが解読されたにも拘わらず生命とは何か、人とは何かについて答えを出すには全く至っていない。

生命のもつ DNA の記号は理解できたとしても、DNA の塩基配列は単なる要素に過ぎず、DNA と生命という全体像を解決するものではなかった。そのような中で、生命の重要な要素である細胞膜や遺伝子を合成する方法も研究が急速に進んできた。細胞膜は脂質二重層からなるが、有機化学の発達と相まって、この二重膜層を人工的につくるようになってきた。また、遺伝子は 4 つの塩基の合成によって再現可能になってきている。つまり、生物に近い膜としての基本単位はできたのである。ただし、膜の基本単位はできたが、もちろん実際の生体膜における脂質二重層の中に埋め込まれるタンパク質や糖鎖など様々な他の要因は今のところ再現に至っておらず、まだ細胞膜としては不完全である。

しかしながら、生命として観たときに細胞は基本単位の一つであり、細胞の大きな要素である膜が人工的にできたことは大きな発展といえる。すでに、その膜の中に DNA などの遺伝子を組み込み、そこに DNA ポリメラーゼや転写因子 ATP や膜の活性化に必要な要素を細胞の中に注入することによって細胞分裂に似た様相も現在では可能になってきている。すなわち、生命の基本的な現象をつくって理解するという第一歩の段階にすでに来ている。今後も、更に正常に近い細胞を作り、細胞小器官などの合成も考えていくことによって、人工的に細胞をつくるという研究もこれから盛んになるであろう。また同時に、人工細胞が有機物の化学合成や無機物の注入などによって正常にどれだけ近い細胞になるか等、生命の本質に迫ることを目的とした比較研究もこれからも進むであろう。

しかしここで考えておかなければならないのは、人工細胞をつくって生命を理解するということへのアプローチは、「ナチュラルヒストリーがない細胞を扱う」ということを認識する必要がある。むやみに新しい歴史をもたない細胞をつくりだすことについては、関係者は倫理観を持ち、そのリスクを常に慎重に考えなければならない。研究の透明化プロセスも含めた科学者コミュニティのみならず、国民の理解も必要となってきた。

註) 近刊 「現代生物科学入門」第 9 巻『合成生物学』岩波書店より抜粋、一部改変

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査留意点

[4] サイトレポート

[5] Appendix

4. サイトレポート

平成 19 年—平成 21 年にかけて下記主要研究会議・機関へ訪問およびインタビューを行った。（*訪問先名称は訪問当時のもの。）

1. 2007 年（6 月）：スイス・国際合成生物学会議参加
2. 2008 年（3 月）：米国・カナダ
 - National Cancer Institute
 - J.Craig Venter Institute
 - NIH Chemical Genomic Center
 - *NIH Office of portfolio Analysis and Strategic Initiatives
 - *CODON DEVICES Inc.
 - Genome Canada
3. 2009 年（3 月）：米国
 - J.Craig Venter Institute
 - Caltech
 - Stanford Univ.
 - UC Sanfrancisco
 - UC Berkley
 - Cordexis
 - LS9 Inc.

上記概要を次頁より記す。

I. 2007年(6月): スイス・国際合成生物学会議

参加日時: 平成19年6月24日~26日

場所: スイス連邦技術研究所(ETH)、チューリヒ

参加者: 約300名(日本10名)

調査実施者: 野田正彦(CRDSフェロー) (カッコ内所属は調査実施期間当時)

各国の研究動向

A. 米国

米国における合成生物学の推進グループは Craig Venter Institute の C.Venter, H. Smith ら、ハーバード大メディカルスクールの G.Church、Systems Biology 学部の P. Silver、MIT の D.Endy、T.Knight らボストン地区の大学グループ、それに、UC Berkley の J. Keasling、UCSF、Caltec など西海岸の大学グループである。また、DOE の Genome To Life プログラムが彼らの研究を支えている点大きい。米国の合成生物学研究者の考え方の主流は、生物はある機能を持つ構造単位(Module)のデザイン(Design)でできており、生物学は構造単位化と抽象化であって、それによって生物の複雑性を還元し、理解することにつながる、と捉えている(Knight, Church ら)。また、そのアプローチは工学への応用が可能で、バイオ・エネルギーの創製や気候変動の解決にもつながる新しい生物工学を生み出す可能性を秘めている重要な技術であると期待し、その基礎を固めようとしていると思われる(Endy ら iGEM グループ)。特に、計算化学、人工知能、電子工学、情報工学、数学(化学は低調)などの分野から参入する研究者が活躍しているのも特徴で、彼らが新しい概念を導入し、生物学分野から参入した研究者がその概念を受け入れ発展させている様子が伺われる。

内容としては、生体分子、遺伝子回路やシステムの工学的観点からの設計、設計、製作のコンセプトなど工学的な側面の強い研究、欧州で根強い微生物の代謝研究、代謝工学から発展した研究、生物時計や足場タンパクを用いたシグナル伝達研究など生物研究に新しいツールやアプローチを持ち込む試み、バイオコンピューター、MEMS や計測技術などの発表が取り上げられていた。

また、「安全、危機管理、社会的受容性」、「産学間で想定される知的所有権の問題」、「合成生物学と倫理」、「合成生物学のコミュニティ」などのセッションが設けられていた。

米国からは3名の Keynote Speaker が招待され、彼らの講演内容から米国の研究動向が伺えた。

最初の Keynote Speaker である G.Church(Harvard U)は、「生物学は例えば、協同できる、明確なモジュール化、コンピューター利用設計などの基礎的な工学概念を包含するがゆえ、生物は千兆もの関連するデザインから選択により進化するという特徴を有している。」とし、この創発的進化と指数関数的成長は長鎖のオリゴヌクレオチドの合成や自動的組換えなど

合成生物学の技術が持つ潜在的能力の恩恵を受けるとした。合成生物学研究のプロセスは Top Design, CAD-PAM (polymerase assembly multiplexing), Synthesis, Combinatorics, Evolution, Sequence であり、長鎖のゲノム合成は約 70bp のオリゴヌクレオチドをつないで 1.5kbp とし、それらをつないで数 Mbp の合成ゲノムを作成することが主流になることなどの発表があった。

2 番目の H. Smith(Craig Venter Institute)は、13 種の Mycoplasma ゲノムの解析から 173 遺伝子が共通、220 遺伝子がコアであることなどを解析した結果を報告した。また、それらゲノムの遺伝子をノックアウトし、485 遺伝子がタンパクをコードし、そのうち 100 遺伝子が分裂に関与していることなど、ミニマムゲノム化の可能性を検討した結果を報告した。さらに、580kbp のゲノムを 101 の互いにオーバーラップする Genome cassettes に分割し、Bac に組み込んで、カセットから全体を一つのゲノムに組み上げることに成功した。この合成ゲノムにテトラサイクリン耐性を持たせ、他の耐性のないマイコプラズマ種に組み込んで分裂させ、テトラサイクリンで合成ゲノムのみを持つ機能する細胞を選択することに成功したことを報告した。1000 ドルゲノムプロジェクトなどによる安価な DNA 解析技術が市場に出てくるまでの間、このような大規模なゲノム研究は一部のごく限られた研究機関でのみ可能であると思われる。

クローニングは、人工知能研究や ARPANET 研究をバックグラウンドにもつ T.Knight が発表した。同氏は、生物はある機能を持つ構造単位(Module)のデザイン(Design)でできており、生物学は構造単位化と抽象化であって、それによって生物の複雑性を還元し、理解することにつながる、と捉えている。また、ツールが様々な「問い」に答えを導くので、新しいツール野開発を進めるべきであるとした。最後に、合成生物学は生物学を基礎とする工学でこれまでのアプローチを置き換えるというより、むしろ補完する関係にあると述べた。

その他、一般講演の内容は以下の通り。

「パーツ、デバイス、システム」のデザインのセッションでは、以下の口頭発表があった。

- ① Imperial College で開催された iGEM プロジェクト (MIT の Endy らが主導的に進めている学生による遺伝子パーツを使った新回路等の設計コンペ) でのオッシレーター回路デザインの成果 (C.Sander、インペリアル・カレッジ)
- ② 揮発性のアルデヒド、ガス化したビタミン由来分子や抗体などを介したマウス細胞間、あるいは、マウス細胞とバクテリアや酵母間の相互作用を及ぼしうる合成エコシステムのデザイン (W.Weber,ETH)
- ③ 野生型の大腸菌を用いて約 600 種の異なるプロモーターと転写物、あるいは S-factor を組換えその適応度を解析した成果 (L.Serrano, EMBL)
- ④ MAPK パスウェイの足場タンパク (Ste5) を分子回路板に見立て、これを合成生

物学的に改変させて、I/O 制御を行った成果(C.Bashor (W.Lim の研究室), UCSF、QB 3 センター)

⑤ 部品から組み上げるタイプのミニマル細胞の成果、Puresystem と名付けられたミニマル細胞は 36 種の最小酵素セットとリボソーム、いくつかの低分子量分子からなる。脂肪酸合成酵素の遺伝子セットと脂肪酸の前駆体を導入したところ、脂肪酸の生産が見られた (G.Murtas、U Roma Tre)

⑥ カウンター (分裂回数を数える) とメモリー機能をデザインした遺伝子回路を酵母に導入して働かせた成果 (P. Silver, Harvard Medical School)

⑦ 自然免疫の受容体である TLR のシグナル伝達回路のハブのように関与する MyD88 に働くフィードバックループ遺伝子回路をヒト細胞に導入し、反応性を解析した成果 (A. Oblak, U of Ljubljana)

⑧ AND、OR、NOT の論理遺伝子回路を作成した成果 (G. Seeling, Caltech)

このセッションでは、④の発表がこれまでのライフ研究にフィットした研究に思え、これからも生物学からのアプローチとして重要ではないかと思われた。

製作のコンセプトのセッションでは、以下の発表があった。

① インフルエンザ菌 (H. Influenzae) のゲノムを約 4000 のクローンに分割し、反復クローンの組換えによるゲノムの再構築法 (RL Warren, Canadas Michael Smith Genome Science Centre)

② 微量流体デバイスを用いた遺伝子合成法。1kb 間での遺伝子を合成し、その誤り率は 560bp に 1 の割合であった (D. Kong, MIT Media Lab.)

デザインのコンセプトのセッションでは以下の発表があった。

① 数学モデルを用いた生物学的ネットワークの解析がコアであるシステムバイオロジーのインフラについて、良質のソフトウェア開発が行われていない、現行のデータベースは良くできているがモデリングには使えない、など現状と対策について言及 (M. Cassman)

② 化学反応のネットワーク理論とヒト・ジヒドロ葉酸還元酵素を用いた例の紹介 (M. Freinberg Ohio State U)

③ 生化学システムの工学的作成 (M. Riedel, U of Minnesota)

応用：化学のセッションでは以下の発表があった。

① in vitro における代謝反応を触媒するリボザイムのコンビナトリアルなライブラリーからの選択について (M.Famulok, U of Bonn)

② 1970 年代の混合培養の時代から、多段の代謝反応に遺伝子操作を加えた 1980 年代を経て、遺伝子回路の機能と特性の解析から代謝パスウェイの設計と制御を行う

1990 年代以降、格段の進歩を遂げている代謝工学の現状と多重遺伝子の特性をいかに引き出すかについて (G. Stephanopoulos)。

③ 合成生物学の安全性向上を図る目的で、UGC トリプトファンコドンをヒスチジンに変換する試みについて (V.Doring, Isthmus)

④ 自然界に存在しない代謝産物や進化の過程で選択されなかった代謝物を代謝回路に組み込む試みについて (P. Marliere, Heurisko SAS)

⑤ 機械的圧力を生化学的シグナルに変化する機械-化学スイッチ機構について、その構造-機能相関研究に有用なナノテクと計算科学的手法について (V.Vogel, ETH)

応用：材料のセッションでは以下の発表があった。

① シグナル伝達における細胞表面のオリゴサッカライドとグリコグルコサミノグリカンなど糖生物学に重要なグリコサッカライド合成機、イメージング・アレイについてと、それらの応用として、医療や食品分野での病原菌の検出、ワクチン開発の現状(P. Seeberger, ETH)

② 化学的走化性に関し、リガンド依存性の 1 遺伝子の転写を制御するリボ・スイッチを合成して大腸菌に組み込み、望む化学刺激に反応して走化性を発現させることに成功 (J.Gallivan, Emory U)

③ MIT で開発された赤色蛍光タンパクとシグナル物質としてアシルホモセリンラクトン (AHL) の合成を触媒する酵素 (LuxI) が Lac オペロンの制御下にある大腸菌 (送信側) と AHL の存在下で緑色蛍光タンパクを産生する Lux オペロンを持つ大腸菌を光ピンセットで 3 次元マイクロアレイに配置し、その細胞間コミュニケーションを計測した成果(W.Timp, MIT)

④ 調整したセントロメアを持つヒト人工染色体作成の試み (W.Earnshaw, NIH)

⑤ 動物細胞の生物時計の設計と制御(H.Ueda, RIKEN)

応用：システムのセッションでは以下の発表があった。

① 明暗境界を計算する生物学的コンピュータの試みとして、暗部に存在すると膜透過性の遺伝子発現の誘因物質を産生する大腸菌 (a)、明部では誘因物質は産生しないが反応する大腸菌(b)を作成し、それらを混成培養して光の二次元境界のもとで反応させた。明暗境界では a の誘因物質により b のレポーター遺伝子が発現し、それによって明暗境界の計算ができる (J.Tabor, UCSF)

② 幹細胞を材料に、バクテリアの定量センシング酵素とその応答物質を持つ細胞と転写因子を分泌する細胞を幹細胞に組み込んでパターン形成を人工的なシグナル伝達パスウェイで制御する試み (R. Weiss, Princeton U)

③ 数学モデルから遺伝子回路の設計に有用なツールについての発表。数学モデルが実際の現象の一部分を再現しながら、他の部分で乖離が起こるのはパラメータの情報

不足していることに言及 (H. El-Samad, QB3, UCSF)



II. 2008年(3月): 米国・カナダ

国立がん研究所 (National Cancer Institute)
 Building 31, 10A07, Bethesda, MD 20892-2580

調査実施者:

菅野純夫 (東京大学大学院新領域創成科学研究科教授、CRDS 特任フェロー)
 野田正彦 (CRDS フェロー)
 石黒 傑 (米国 JST 事務所長) *現地協力
 (カッコ内所属は調査実施期間当時)

面会者:

Daniela S. Gerhard, Ph.D. Director Office of Cancer Genomics, NCI
 Joe Vockley, Ph.D., Director of Cancer Genomics, Science Applications
 International Corporation

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査留意点

[4] サイトレポート

[5] Appendix

訪問目的

- ① Cancer Genome Atlas プロジェクトの進捗動向
- ② 同プロジェクトにおける技術・ツール、プラットフォームの開発動向
- ③ 当該研究領域のベンチマーク調査

概要と結果

がん研究所 (NCI) は年間 47 億ドルの予算で運営している。Cancer Genome Atlas プロジェクトはゲノム研究所 (NHGRI) との共同プロジェクトで 2007 年度 (5,846 千ドル、2008 年度予算要求額 : 19,145 千ドル) から始まっている。

プロジェクトで検証している技術は以下の通り。

- スニップ解析、コピーナンバー変異解析については Affymetrics、illumina、Agilent のチップを、RNA 発現プロファイルについては Affymetrics、Agilent のチップを試している。現在はどのチップがプラットフォームとして適当かの検証段階にある。
- ゲノムを調べるが、シーケンスはまだそれほどやっていない。シーケンスについては、サンガー・シーケンサーでやっている。
- シーケンスしている遺伝子は 600、既に、200 については結果がでている。あと 700 ほどシーケンスする予定。
- ゲノムセレクションのために Nimblegen、Agilent のチップを試している。これらはシーケンスの前処理に使う。現在は、PCR で増やして、サンガー・シーケンスを行っているが、それを新しいシーケンサーでやるかどうかを検討中。
- Cancer Genome Atlas で対象としているがんは膠芽腫 (悪性脳腫瘍)、肺扁平上皮がん、卵巣上皮性がんである。これら 3 種のがんについて各 200~250 サンプルを収集することとしている。これら 3 種のがんは手遅れになると大きな腫瘍になるので、しっかりしたサンプルが取りやすい。その他のがん、たとえば乳がんなどは、少量しか取れない。
- サンプルについては、収集が大変である。また、DNA、RNA の必要量を集めるのにも大変苦労している。各々の腫瘍には病理診断基準があり、サンプルを腫瘍毎に病理学者とチェックしているが、一つの病院から 1000 個のサンプルを集めても最終的には 2~3 個しか使えない状況である。
- しっかりした臨床検査と診断結果を合わせて、詳細なデータがあるものを選ぶこととしている。
- 米国では亡くなった方の同意書を得る必要がないので、同意についての手続きは比較的容易であるが、日本もがんのサンプルを集める体制をしっかりつ

くっておく必要がある。

- 基本的にはデータは匿名化して公開することが基本方針である。しかし、全ゲノム、スニップ情報など個人の同定が可能になるデータは、コントロールデータ（制限データ）と称して、公開には委員会ベースの承認が必要な仕組みとなっている。個人を特定するようなもの、データ中に日本人がいるかなどの問いには答えられないだろう。NIH も病気がらみは完全公開しない。
- 日本人の全ゲノムが解析されたものは、コントロールデータとして扱われる。また、遺伝病に関係するデータが含まれるものも同様の扱いとなる。
- ゲノムか、プロテオミクスか、のどちらにするかについては今年の秋に評価することとしている。ゲノムだけでは片手落ちではないかとの批判がでないかという意見もあるが、NCI ではゲノムに固執しているわけではなく、プロテオミクスもやっている。批判がでたら答える準備はあるとのこと。

がん・ゲノム地図 Cancer Genome Atlas

- 概要
 - 全てのがんは細胞増殖の制御の破綻をきたすDNA変異やエピジェネティックな変化などゲノムに起因する病気である。ゲノム配列決定はがん研究に決定的に重要であり、特定の遺伝的変異を持つがん細胞に対する診断や治療の開発が進められており、がん・ゲノムの地図作製を進める。
- 関連するプロジェクト(Extramural研究)
 - Cancer Genome Atlas(with NCI)がん・ゲノム地図(ガン研究所と共同)
膠芽腫(悪性脳腫瘍)、肺扁平上皮がん、卵巣上皮性がんのゲノムを解析し、ゲノムの変異とがん化の関連を明らかにする。

J.クレイグ・ベンター研究所 (J.Craig Venter Institute)

9704 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850

面会者：

Robert L. Strausberg, Ph.D., Deputy Director

Robert M. Friedman, Ph.D., Vice President, Public Policy

John I. Glass, Ph.D. Senior Scientist

Karen E. Nelson, Ph.D., The Institute for Genomic Research(TIGR)

Steve Ferriera, Sr. Manager, Sequencing Production

Tina McIntosh, Scientist/Project Manager, New Technology Development

訪問目的：

- ① Synthetic Biology 関連研究の取組状況とベンチマーク調査
- ② Meta genome 関連研究の取組状況とベンチマーク調査
- ③ 技術・ツール、プラットフォームの開発動向

概要と結果

(Meta genome 関連研究)

- J.C.Venter 研究所 (JCVI: 人員 430 人、うち Ph.D.100 人) では NIH Road Map1.5 の NIH Human Microbiome プロジェクト(HMP)に参加している。HMP は Road Map では JumpStart に位置づけられている。HMP の JumpStart の役割は、低コストで大規模な HMP を進めるのに必要なデータを提供することであり、そのため、JCVI は NIH がファンドする 4 つの大規模シーケンス・センターの一つとして参加している (他は、ブロード研究所、ベイラー医科大学、ワシントン大学)。
- JumpStart では、当面、参照用微生物のうち 200 種のゲノム解析、ショットガン・メタゲノミクス、16SrRNA の塩基配列解析を行うこととなっている。JCVI ではヒトの身体の様々な部分に散らばっている表現型を構成する参照用の 50 種の微生物の注釈付きのゲノム配列解析とメタゲノム解析の標本から small-subunit(SSU/16S)rRNA の配列抽出を行うこととしている。
- JumpStart で最終的にどこまでデータを提供するかの詳細は完全には決まっていない。しかしながら、微生物叢の特徴を把握するため口腔、皮膚、子宮、腸管を含む身体の少なくとも 30 部位から、400 種の参照用微生物のゲノムについて、メタゲノム解析、16SrRNA、ショットガンシーケンスなどの技術を用いて解析することになるであろう。
- HMP の次の解析段階ではヒトの疾患と微生物叢の変化の相関について研究することになる。このイニシアティブでは、ヒトの健康と微生物叢の変化の相関の研究は個別研究で進められる。HMP ではヒト微生物叢に関する知識を増大させる新技術やコンピュータ解析の新技術の開発も進められる。
- Karen E. Nelson が米国の HMP の計画作りの中心になっている。病気というよりはヒトのいろんなところ、皮膚、口腔などのメタゲノム解析をしている。
(参考文献 Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome, Science 2 June 2006: Vol. 312. no. 5778, pp. 1355 - 1359 DOI: 10.1126/science.1124234)
- メタゲノムに関する国家プロジェクトとしては、DOE が鉱山の酸性環境のメタゲノム解析を行っている。

- 欧州には活性汚泥や体内細菌のメタゲノムを研究するグループがいる。
- 環境メタゲノムというのは、バーミューダやサルガッソー海の海洋細菌のメタゲノム解析を報告した我々の論文が最初の実績である。この研究は、現在、ゴードン&ベティ財団の支援を受けて、いろいろな海域で 165 の海洋微生物について配列解析、配列のアセンブリ、自動注釈付けを行っている。その時々、天候、気候で全然結果が異なる。

(Synthetic Biology 関連研究)

- **Synthetic Genomics** は、計算科学的手法による DNA のデザインと DNA の化学合成を組み合わせた技術である。この技術によれば、例えば、染色体の組み換え、遺伝子回路の作成、さらにはゲノムの全合成といった、これまでのバイオテクノロジーの手法では不可能で、実際的でない様な遺伝子材料を構築することができる。
- この手法は新規な医薬品の創出やバイオ燃料の生産、新興の感染症に対するワクチンの迅速生産などに応用できる大きな可能性がある。
- 一方、このような技術が実現する過程では誤用、事故といった危険性もあり得る。従って、研究の実施にはそれらの誤用や事故を防ぐガバナンスが必要であり、JCVI (Robert M. Friedman ほか) は **Center for Strategic and International Studies(CSIS)**及び MIT (Drew Endy ほか) と「合成ゲノミクスに関する選択可能なガバナンス」に関わる報告書を発表している。
- このような研究活動に関して、日本の研究者の紹介依頼があったので、加藤和人京大准教授の名前を挙げた。後日、連絡先等を紹介することとしている。
- 合成ゲノミクスに関して、John I. Glass らは **M.mycoides Large Colony** のミニマルゲノムを合成した。このゲノムは元々、450 位の遺伝子からできているが、それを 300 位に縮小させてある。今後、このミニマルゲノムをゲノム取り除いた別のマイコプラズマ菌体に導入して、ゲノムが働くかを確認する予定である。マイコプラズマは生育が遅いので、実験は大変とのこと。
- John I. Glass らは 2007 年に外側の細胞壁を欠く **M.mycoides Large Colony** のゲノム (108 万塩基の環状の DNA) を抽出、近縁の **M.caplicorum** の菌体を入れた試験管に添加して、近縁種にゲノムを導入するとともに近縁種のゲノムを排除して、ゲノムを完全に入れ替えることに成功したという報告を **Science** 誌に発表している。
- 彼らの研究グループは微生物が生存に不可欠な遺伝子セット (ミニマルゲノム) を研究してきたグループである。環境浄化やエネルギー生産に有用な工業用微生物を育種するために、まずミニマルゲノムを決定、その後、バイオ燃料生産などに必要な代謝系酵素群の遺伝子を導入して、自在に微生物を開

発する合成生物学技術を開発しようとしている。

- スクリーニングにロボットを使うなど技術・ツールの積極的な活用を計画している。

(技術・ツール、プラットフォームの開発動向)

- シークエンス・センターを見学した。
- シークエンス・センターにはサンガー方式のシーケンサー(3730)が60台、454が1台、ソリッド2台が導入されている。これらのシーケンサーは全て稼働していて、454とソリッドが調整フェーズを終えたところ。
- サンガー方式のシーケンサーはあと数年つかえるところ。
- 454、ソリッドの両方の装置ともシーケンスのためのサンプル作製に1週間かかる。現在、そのプロトコルを完成させているところ。
- メタゲノムには454を使うつもりで準備中である。ソリッドはこのような解析には不向きである。
- 454は現在5-250bpを6時間で解析しているが、夏までに400bpを10時間で読めるようにバージョンアップされる見込みである。
- 454、ソリッドとも装置の運用に特に大きな問題はない模様。

表 市販される主なDNAシーケンサー

製品名 (上市年)	国 開発企業	手法	解析塩基数	解析能力
Next-Gen (2008?)	米国 ZS Genetics	電子顕微鏡 High Z Tagging	10,000塩基>	1.7G/ラン
HeliScope (2008)	米国 Helicos	単一分子合成	20塩基>	25-90M/hr
ABI SOLiD (2007)	米国 ABI	ライゲーション反 応	35塩基 25塩基×2tag	3G/8Day
Solexa (2007)	米国 Illumina	可逆的ターミネー タ法	25~50塩基	1.5G/2.5Day
454FLX (2006)	米国 454 Life Science	Pyrosequencing	250塩基	20M/4.5hr
DeNOVA (2006)	日本 島津製作所	サンガー法	800塩基	4M/ラン
3730xl (2002)	米国 ABI (日立OEM)	サンガー法	700~1.000塩基	1.6M/24ラン

NIH Chemical Genomic Center
9800 Medical Center Drive, Building B, Room 3005
MSC 3370, Bethesda, MD 20892-3370
<http://www.jcvi.org/>

面会者：

Anton Simeonov, Ph.D. Group Leader, Bio-organic Chemistry & Assay Technologies

訪問目的

- ① Chemical Genomics Center の研究進捗動向
- ② 当該領域のベンチマーク調査
- ③ 技術・ツール、プラットフォームの開発動向

概要と結果

- ケミカル・ゲノミクス・センターにはハイスループットスクリーニング用のロボット装置が数種類導入されている。
- 使用されるプレートは 384×4 穴で一穴の試料ボリュームが 1~数マイクロリットルのアッセイになる。ナノリットルの試料、試薬を正確にプレートに撒くロボット装置が導入されており、個別にアッセイ系を組み、大量にスクリーニングをすることができる。
- ロボットには 3 種類の分光検出器を備えており、インフラレッドから紫外まで様々な波長の蛍光試薬をそろえて試料毎に組合せ測定している。一般に、低分子はそのものが光るので使いにくい。
- 現在、スクリーニングに使用している化合物は企業等から提供されたものも含めて約 250 万種類ある。それらの化合物は DMSO 中に 3 段階の希釈で溶解させ、384×4 (1536 穴) のプレートに分注、保管されている。スクリーニング系が出来ると直ぐにそれらの化合物プレートを用いてアッセイできる体制になっている。
- ロボット化するのはヒトの手を触れないようにすることで、プレートの取り違いや毀損、データの記載間違いなどヒューマンエラーを無くせることが大きなメリット。このため、様々なスクリーニングに対応できる汎用のロボットシステムを設計して使っている。現在出来上がっているシステムの開発費は 27 億円であった。このようなロボットシステムの開発はそれ自身が研究対象にもなっている。また、センターでのロボットシステムの研究成果は製薬会社にフィードバックされ、製薬会社のラインの改善に使われている。

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査留意点

[4] サイトレポート

[5] Appendix

- 2008年現在、17億の予算でさらにフレキシブルなロボットシステムを開発している。今のロボットシステムではアッセイ系は変えられるが、ロボット・アームなど物理的な機械の位置が変えられない。開発中のものは機械のセッティングも変えることが出来る。開発はパナソニックと共同で行っており、同社は廉価版を販売する可能性があるとのこと。
- 成果も出始めており、昨年は35個ぐらいの化合物をスクリーニングでピックアップすることに成功した。論文も7、8本出ている。マンソン充血吸虫の薬が出来そうで、動物実験に入るところ。
- スクリーニングのために化合物を提供した会社等は先行するアドバンテージがあるので、そんなに損にはならない。また、スクリーニング費用はNIHもちなので会社としても無料でスクリーニングして貰えるメリットがある。スクリーニングでピックアップされる化合物シーズの大部分は患者の少ないオーファンドラッグになるようなものなので、大企業とほうまくいっている。
- 化合物を大学や企業から提供して貰うやりかたは、研究者にリソースを吐き出させる効果もありそう。
- 同センターの入っているビルディングにはキャノンが研究所を設置している。

NIH Office of Portfolio Analysis and Strategic Initiatives
1 Center Drive, Bldg 1/258 Bethesda, MD 20892
<http://opasi.nih.gov>

面会者：

Alan M. Krensky, M.D., Director, Office of Portfolio Analysis and Strategic Initiatives

訪問目的

- ① NIH Road Map1.5(Microbiome Project, Epigenesis)の動向調査
- ② Synthetic Biology の取組状況調査
- ③ Office of Portfolio Analysis and Strategic Initiatives (OPASI) の調査

結果

- Office of Portfolio Analysis and Strategic Initiatives (OPASI) は Office of Director の中に新しく出来た組織である。医学研究のための NIH ロードマップの成功を受けて、NIH がこれからも継続的に最先端の研究を見だし、ファンディングするのを加速するために設立された。
- OPASI は①NIH の研究所やセンターの多様な考え方を調整しつつ、萌芽的な研究領域、あるいは、公衆衛生の変化対応する研究といった重要な研究領域を見出す、②見出された領域で新規なアイデアを実現するように投資を加速する、ことが設立目的。OPASI はこれまで以上に NIH 横断的に対話や意思決定、ファンディングを進めるための組織である。
- OPASI のビジョンは健康を向上させる重要な研究領域について、分かりやすく、優先順位付けするプロセスを確立することであり、NIH 横断的な計画やイニシアティブの支援を行う。
- このプロセスの確立には NIH ロードマップが成功裏に終わるよう、全ての研究所とセンター及び研究コミュニティを含んだシステムティックな検討を通じて、即座にイニシアティブに資源を配分し、様々な角度から評価を受けることができる仕組みを必要としている。OPASI は縦割りの研究所やセンター単独ではやりにくく、様々な研究領域で確実に成果をもたらす科学を NIH が迅速に進めるための組織である。
- OPASI は NIH 横断的で重要性の高い臨界的な研究を加速するインキュベータースペースを提供する。NIH にとっては今が 2 以上の組織横断的なイニシアティブにファンディングすることについてコーディネーションする時期である。

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査留意点

[4] サイトレポート

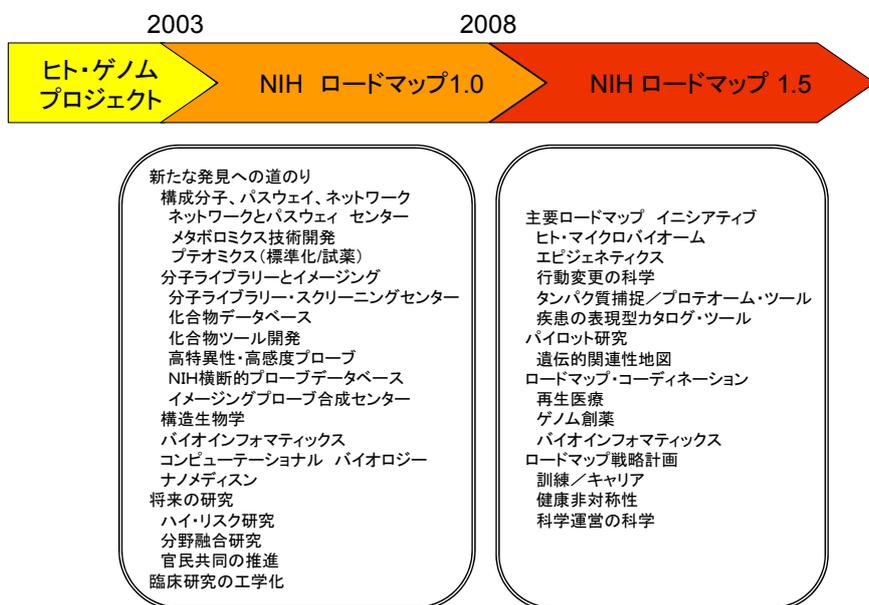
[5] Appendix

- OPASI には 3 つの部門がある。
 - ①Division of Resource Development and Analysis(DRDA)
データベース、解析ツールや方法論を駆使して、NIH 全体に係る興味ある科学領域の優先順位付け、ポートフォリオ解析の支援など評価のための詳細なデータを作成する。
 - ②Division of Strategic Coordination(DSC)
NIH 横断的戦略イニシアティブの形成において NIH の優先順位付けと意思決定のための推薦書 (Recommendation) を作成するプロセスの運営及びそのための情報の統合をする役割。ここでいうイニシアティブとは NIH Roadmap、ニューロサイエンス・ブループリントや肥満イニシアティブの様なサイエンティフィックに考えて研究を開始するのに好機であるとか、健康問題など公共のニーズ対応する必要があるなどの特に緊急性が高いイニシアティブである。
 - ③Division of Evaluation and Systematic Assessments(DESAs)
プログラム評価の計画、実施、調整や支援を行う。評価は NIH Roadmap の様な NIH 横断的なイニシアティブが対象で、NIH の研究所やセンターが独自に行うものは除く。また、評価では Government Performance and Result Act(GPRA)や OMB プログラム評価レーティング・ツール(PART)で要求されるシステムティックな評価を行う。
 - ④人員は現在 3 つの部局で 29 人である。将来的には 76 人にする予定。
 - ⑤OPASI ではドイツから研究員を受け入れている。
- NIH ロードマップの背景は 2004 年に NIH 共通のファンドができたことによる。このファンドは 2006 年の NIH 改革法につながり NIH 横断プログラムとなった。
- 年間予算は \$ 495M で NIH の 1.7% の予算規模である。各研究所が少しずつ予算を供出している。ケミカルゲノミクスには \$ 170M の予算が付けられている。
- ロードマップは主に研究のツール、技術を開発するのが狙い。また、新しいアイデアを試すテストベッドの性格も持っている。
- 現在、基礎研究が進展していて、ゲノムの技術ががんや、心臓病などにも応用が可能となった。各研究所はリスクが高いのでやらないが、各研究所長が集まった会議で投票して、何をやるか決めている。Krensky はその作業全般を監督する立場である。
- ロードマップの第一段階はケモゲノミクス、未来の方法、融合分野が重要課題、第二期ではジャンプスタートとしてマイクロバイーム、エピゲノムをスタートさせる。第三期はプロテインキャプチャー、行動変更の科学 (健康

のためにお酒の常用やエクササイズの実施など行動を変えることに関わる研究)を実施する。そのほか、ヒト免疫表現型解析、肥満などを考えている。

- CTSA (トランスレーショナルリサーチ) は 29 から 60 課題にする予定
- NIH の予算が倍増して以降、予算の伸びが止まってしまった。Extramural の予算が倍加したのに採択率が下がっていると不満が出ているが、この背景には研究費のインフレが 30%あり、予算が倍加に対して申請が 3 倍になったことがある。(下記図は 2008 年当時)

米国の政策動向(NIH)



[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査留意点

[4] サイトレポート

[5] Appendix

CODON DEVICES 社

One Kendall Square Building 300, 3rd Floor, Cambridge, MA 02139

面会者：

Brian M. BAYNES, PhD, Founder and President
Michael FITZPATRICK, Vice President, Sales
David P. SMITH, PhD, Vice President of Operating
Marco A. MENA, PhD, Field Applications Scientist
Meghan WRIGHT, Product Manager

訪問目的

- ① Synthetic Biology の動向調査
- ② 技術・ツール、プラットフォーム開発の動向調査

概要と結果

- コドン・デバイス社は 2004 年に、ジョージ・チャーチ（ハーバード大）、ドルー・エンディ（MIT）、ジェイ・キースリング（UCB）、ジョセフ・ジェイコブソン（MIT・Media Lab）らが創設したベンチャー企業である。
- コドン・デバイスでは半導体チップ製造に利用されるフォトマスクやリソグラフィ、ステッパー等の技術を応用し、超並列多重微量オリゴ合成技術という BioFAB と名付けたプラットフォームを開発した。これにより 15~100bps の合成 RNA、2~3kb の合成 DNA を受注、生産している。販売面から言うと、90~95%が kb の合成 DNA で 30~40 の企業と取引している。
- 現在の技術では、Mb を安定的に作るのは難しい。短い 1kb 以下の DNA を早く、精度良く作成するのは容易であるが、それ以上に長くアッセンブルするにつれて難しくなる。特に、5kb を超えるとシーケンスが必要となる。
- 合成 DNA の米国のユーザーは主に企業である。例えば、キナーゼなどの遺伝子ライブラリーが不完全である場合、足りない遺伝子をいちいち抽出するより合成 DNA を使うほうが容易等のメリットがある。特にライブラリーが大きい場合には合成 DNA がコスト的にも有利である。
- Synthetic Biology に関しては、米国政府はこの研究が生物学を大きく変えると考えているのではないか。特に、バイオ燃料の分野で DOE が相当の投資をしている。また、シェブロン、ロイヤル・ダッチシェル等も民間でも巨額の投資をしていると聞く。
- 社会の受容性に関して、FDA が最近、クローン動物、例えば、牛、豚、山羊などの肉やミルクを毎日食べても安全であると公表した。クローンは GMO では

ないが、遺伝子アレルギーは徐々に低下しつつあるのではないか。

- マサチューセッツ州の知事が幹細胞や RNAi 等の先進医療に多額の投資をする
 といっているが、詳細についてはよくわからないとのこと。



[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査留意点

[4] サイトレポート

[5] Appendix

Genome Canada

150 Metcalfe Street, Suite 2100, Ottawa, ON K2P 1P1

<http://www.genomecanada.ca>

面会者：

Cindy Bell, Ph.D., Vice-President, Genomics Program

Karen Kennedy, Ph.D., Director, International Genomics Program

Robert G. Korneluk, Ph.D., Director Children's Hospital of Eastern Ontario

訪問目的

- ① Synthetic Biology の動向調査
- ② 国際コンソーシアム等の活動について

概要と結果

- ゲノムカナダはカナダの全てのライフサイエンス研究（農業、環境、漁業、林業及び健康）においてゲノム研究とタンパク質研究の能力向上を図るために、公益法人として 2000 年に設立された。
- いわゆる補助団体と異なり、ゲノムカナダはバンクーバー、カルガリー、サスカトーン、トロント、モントリオール、ハリファックスの 6 カ所に大小、規模の異なるゲノム・センターを設置している。これらのゲノム・センターは自らも研究するが、連邦や州政府機関、公益団体、民間から財政支援を得ている国際的な水準にある大規模で学際的な研究プロジェクトに資金やサービスを提供する拠点としても機能している。また、ゲノム、タンパク質研究関連の技術プラットフォームの開発も行っている。
- 連邦政府からは 2005 年度末までに \$600M、2007 年度末までに \$840M の資金提供を受けている。研究プロジェクトや技術プラットフォームへの資金提供は総額の 50% で、残りは他の資金源から得ることになっており、総額で \$ 1.64B の投資を行うこととしている。
- 資金供給源の内訳は、ゲノムカナダ（49%：連邦政府）、州政府（20%）、産業界（11%）、外国機関（8%）、連邦局と独立庁（7%）、大学、研究機関（5%）となっており、官民、外国の比率は、官 81%、民間 11%、外国機関 8% となっている。
- どのような研究プロジェクトを立ち上げるかは、CRDS 同様、Position paper 方式で決めている。ゲノムカナダは内容もアプローチも様々な Position paper を国際的な評価委員会にかけ、そこでの議論を踏まえて選考している。
- 最近、バイオ生産物、バイオ燃料の 2 領域を選択した（synthetic Biology にも関連する）。

- 選択された領域では研究プロジェクトを公募し、採択している。
- これとは別に、DNA シークエンシング、DNA マッピング、ジェノタイピング、マイクロアレイ、遺伝的解析、プロテオミクス、インフォマティクス、DNA 合成、の分野で科学技術プラットフォームの構築を進めている。プラットフォームはビクトリア、バンクーバー（2カ所）、カルガリー、トロント、モントリオールの計6カ所に設けているが、その設置もマッチング・ファンド方式で、年間10M \$ずつ資金供給している。
- プラットフォームの役割はゲノムカナダの研究プロジェクトやプラットフォームにジェノミクス、プロテオミクス及びバイオインフォマティクスの技術を提供することであるが、活動の20%はゲノムカナダ以外のプロジェクトにも向けられている。
- ゲノム科学はもはや単独のプロジェクトとしては存在し得なくなっており、様々な分野と協力、共同し、社会に役立つ研究プロジェクトの推進を指向している。
- 2008年4月には、ヒト・ゲノム研究から農業、海洋養殖、林業の経済に貢献する科学技術を展望、俯瞰する国際シンポジウムを開催した（日本からは加藤和人京大准教授が参加）。このシンポジウムは「倫理、環境、経済、法制、社会要因に関連するゲノミクス分野：Ethical, Environmental, Economic, Legal, and Social issues related to Genomics(GE³LS)」でリーダーシップを発揮しようとするゲノムカナダが企画し、ゲノミクスと自由主義、公共の利益、公共政策、学際・学術横断の方法論及び萌芽的科学技術の5テーマについて議論した。萌芽的科学技術では、新規で潜在的に発展要素を秘める破壊的(disruptive)技術に開発を集中させる、いわゆる萌芽的収斂的(converging)技術に分類されるナノテクノロジー、幹細胞研究、システムバイオロジー、合成生物学等が議論された。
- 2007年度の国際シンポジウムは「2020年のビジョン：環境変化への適応」で、2009年度は「社会への科学のインパクト」を予定している。
- 国際コンソーシアムに関しては、ノックアウトマウス、1000人ゲノム、国際ヒト・マイクロバイオーム、国際がん・ゲノミクス・コンソーシアムが進められている。
- このような計画は最初、Cold Spring Harbor Symposiumで話し合われた。次いで2007年の秋に開催された国際協力ファンディング・ミーティングで詰められた。
- このような取組も、ボトムアップ・プロセス、対話方式(dialogue base)、Position paper方式で検討されている。
- ゲノムカナダでは、海洋養殖(Aquaculture)をチリ、スペイン、ノルウェーと共同で進める計画を話し合っている。

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査留意点

[4] サイトレポート

[5] Appendix

- Cancer Stem Cell に関しては、カリフォルニア州と 3B\$ の共同プロジェクトを組んでいる。実のところ、カリフォルニア州にはカナダ人が多く、そういった意味でもこのプロジェクトが進めやすかった。
- ビル&メリンダ・ゲイツ財団もゲノム科学には興味を示している。

III 2009 年 (3 月) : 米国

調査実施者 :

梅野太輔 (千葉大学大学院工学研究科)

市橋伯一 (大阪大学情報科学研究科)

野田正彦 (CRDS フェロー)

(同行 佐藤真輔 (文部科学省研究振興分析官))

(カッコ内所属は調査実施期間当時)

本稿は大阪大学情報科学研究科 市橋伯一助教に執筆戴いたものに一部追記した。(文責 : CRDS ライフサイエンスユニット)

全体概要

米国では、日本に比べて **synthetic biology** の研究者が多く研究者に厚みがある。しかも、多くの有名な研究者は 30 代や 40 代の若手であり、全員から強い情熱を感じた。また同時に、**synthetic biology** の黎明期の終わりも感じた。すなわち、単純に工学的な考えを分子生物学に当てはめるだけの研究ではなく、複雑な現象の解明にむけて、より高次ネットワークを人工的に機能させる難しい領域に入ってきたように思われる。今後、どの程度発展していくかは楽観視できないが、多くの研究者がまだ若いことから、10 年は **synthetic biology** の熱は冷めないだろう。

米国でこれだけ **synthetic biology** という新しい学問分野が盛り上がったのは、研究室の体制と米国の国民性によるものだろう。米国ではポストドクを終えたばかりの若手研究者でも PI となり、自らの考えで研究テーマを選べる。助教が所属研究室のテーマに縛られる日本とは大きな違いである(いい悪いは別として)。新たな分野に挑戦するのは常に若者であり、この米国のシステムは **synthetic biology** を志す研究者人工の増加に貢献しただろう。また、米国には挑戦を評価する気質があり、研究者が新しい分野に乗り込むことを後押しする。**synthetic biology** は工学と生物学、加えて計算機科学の融合分野である。したがって分野変更の容易さは、重要な条件であったと考える。さらに付け加えると、**synthetic biology** は現在のエネルギー問題を解決する可能性を秘めている。そこに資金が投資され、優れた設備とポストを作り、さらに **synthetic biology** の発展に寄与したと推察される。しかし投資過剰の感は多少ある。

synthetic biology の定義については研究者によって様々だった。最も狭義では、細胞内に人工的なネットワークを作り、有用物質の生産につなげることのように。そして、それに役に立つような基礎知識、例えばプロモーター活性や、酵素の活性、安定性を変えるような遺伝子工学等、DNA の合成技術も含まれる場合もある。さらに広義では、工学的な考え、手法に基づいた研究、つまり、DNA を建築単位とした nanotechnology など全て synthetic biology に含まれると考える研究者もいた。ただし、いずれにしても共通しているのは、ただ対象を分析するという手法だけではなく、デザインしてつくるという構成的な手法を採用していることであった。

Synthetic biology には有用物質生産に繋がる可能性があり、エネルギーや食料不足がさらに深刻化すれば、重要になってくるのは間違いない。また、単なる応用だけではなく、人工ネットワークのデザインを行う過程で得られる基礎生物学的な知見は、既存の生物学では得られない成果である。例えば表現形の確率性や振動パスウェイの性質などの知見は、生命の持つネットワークの動作原理の理解をするために必要であり、かつ、synthetic な手法により初めて明らかになった知見である。この点に関しては、従来推進されてきた systems biology と同じ研究目標を掲げている。ただし、方法論が synthetic であることにより、さらに定量的で予測性の高い研究になると期待される。したがって私は、日本においても synthetic biology を振興することが必要だと思う。問題はやり方であるが、USA と同じような研究を目指すことは得策ではないだろう USA にはかなりのアドバンテージがあり、すでに実用化まで進んでいる例もある。また、前述したように synthetic biology の発展に適した体制も備えており、同じ方法で日本は比肩することもできないだろうし、研究資源（人材、資金）の浪費を避けるためにも、同じことを行う必要もない。日本は、独自の方向性を持った研究したほうがいい。例えば、日本独自のバイオマスに着目するとか、日本で歴史の長い発酵技術、無細胞翻訳系を利用する等である。既に日本には、無細胞翻訳系などの *in vitro* 再構成系を使った広義の synthetic biology を行う「細胞をつくる会」がある。例えば私は、異なる分野の研究者とつながりをこの会で得ることができている。こういった研究会の発展が、日本らしい synthetic biology の発展に寄与すると思う。

寄稿コラム：米国の本分野の研究者と研究支援の状況

佐藤真輔（文部科学省研究振興分析官）

本調査に同行し、米国において特徴的だと感じたのは、本分野に物理分野や計算分野から多くの科学者が参入してきているということである。我が国においてはそれほど傾向は見られないが、同国においては、大学や大学院等で複数の分野を専攻する（double majors）自由度と関係があるようであり、我が国でも、研究の学際化に応じた人材養成が望まれるところだろう。

研究者全体はかなり若く、例えば UC サンフランシスコ校のボイクト教授は、まだ 33 歳、概ね主力は 30 代～40 代前半（時に 20 代も）のようである。柔軟な頭脳により新たな発想が期待される。

米国では新たな研究を立ち上げる際、5、6 千万円～1 億円程度の研究費を大学側が出し、研究者はリスクを伴わずにポスドクを雇って 5 年程度は研究ができる環境が整うようである。我が国の研究費とどのように違うか一概には言えないが、今後、ファンディング体制等と併せ調べてみる必要があると感じた。

Verenium Corp.

研究内容

ユーザーの望む活性、安定性（pH,温度）をもつ酵素を探索し、改良して提供している企業である。目的の活性を持つ酵素の探求方法は、まず、世界各地の土壌から細菌を回収し、その DNA から遺伝子を全てクローニングする。わざわざ各地から収集する理由は、高温や低 pH などの環境が異なる土壌で、異なる性質の細菌、酵素を集めるためであるようだ。そして、各遺伝子を 1 枚あたり 100 万種類の遺伝子を発現するマイクロチップを使って、目的の活性を有する遺伝子を検索する。もし、目的の活性は有するものの、活性が低い、あるいは安定性が低い場合には、候補遺伝子をお互いにシャッフルすることにより、より目的の性質をもつ酵素を選択している。実際に紹介された例では、リパーゼ活性をもつ酵素の遺伝子を複数種類シャッフルし、より低 pH、高温で働く酵素を作り出していた。その酵素は、工業過程で発生する脂質（高温、低 pH）を分解するのに使われている。

特筆すべき点

世界中から集めたという DNA ライブラリーと 100 万種類の酵素活性をテストできるチップは、当企業独自の資産である。決して特殊な技術や材料を使っているわけではない。彼らが優れていたのは、いち早く実用化までこぎつけたことである。

遺伝子ライブラリーから酵素を探し、その機能の改変をすることで、実際に収益を上げていることに驚きをもった。はじめの商品が出来上がるまでには、かなりの時間がかかったと思われるが、それを達成したことが彼らの成功のポイントだと思う。それは、彼らが言うには、資金が保障されていたことと、同じようなコンセプトの会社が元々たくさんあり、それらが選択、統合されたことが重要だとのこと。日本でも、多くのベンチャー企業に十分な資金的バックアップを長期間行うことと、失敗した企業を淘汰する方法を学ぶべきだろう。

この DNA ライブラリーと選択系を使えば、必要な活性を持つ酵素を、検出用の基質があればどんなものでも探してくることができる。この企業で行っていることはスクリーニングであり、それ自体は *synthetic biology* ではないが、得られた新規活性を持つ酵素により、*synthetic biology* はかなり発展するだろう。

Verenium corp では、現在は DNA ライブラリーの仕事は終了しており、主に得られた酵素による販売に力を入れているそうである。しかし、DNA ライブラリーサイズやスクリーニングサイズについては、まだ改良の余地はあるように感じた。それぞれ 1 桁以上上げることができれば、同じ方法でも今からやる価値はあるのではないか。

Scripps Institute

面談者： Dr. T. Otomo

研究内容

まだ、テーマを絞っている段階で（2009年3月当時）、具体的な内容は聞けなかった。オートファジーについて、従来の細胞生物学では行われていないアプローチを行いたいそう。

主に、米国での研究者が何を考えて PI になるのか、米国の仕組みなどについて話を聞いた。

特筆すべき点

大友先生は、「米国でポストドクや大学院生が安心して研究できるのは、その後のキャリアパスがはっきりしているからだ」と、おっしゃっていた。つまり、博士課程をとれば、皆ポストドクかどこかに就職していき、ポストドクで結果ができれば PI なる。PI になれなくてもどこかの企業に就職していくという前例がたくさんあるということ。米国のポストドク、研究者は幸せだと感じた。努力や成果が目に見える形で報われる。日本で、ポストドク、博士課程修了者が不安なのは将来像がイメージできないからであろう。

優秀なポストドクに十分なスタートアップ資金（3年間、1-2人のテクニシャン、ポストドクの給料こみ）と場所を提供する仕組みがあるといい。そうすれば、彼のような優秀な研究者が日本に帰ってくるだろう。

Caltech

面談者： Dr. Niles Pierce

研究内容

1 本鎖 DNA, RNA を使った Molecular programming を行っている。一部の配列がお互いに相補的な配列を使うことにより、特定の刺激（短い相補配列添加）などにより、ヘアピンの解烈のカスケードを作り出すことができる。さらに mRNA と相補配列を作らせることにより、イメージングや RNAi を利用した特異的な遺伝子発現低下、それに伴うがん細胞の破壊が可能となる。

特筆すべき点

相補配列形成をスイッチとして使うという考えは、日本でも利用されている。異なるのは、システムティックにやっていることと、そのアプリケーションであろう。Pierce は独自のプログラムで、一部相補配列をお互いにもつフラグメントの挙動を計算するソフトを開発している。そしてその研究は、FISH による発生過程の遺伝子発現のイメージングやがんの治療など、具体的な応用につなげようとしている点である。本当に応用価値があるのかは、未だ納得していないが、その姿勢はあるべき姿のひとつだと思う。

in vitro で行われる synthetic biology でも医療や、別の分野の科学に応用ができることを学ぶべきだと感じた。我々の研究は、自分が考えているよりも、広い利用価値があるかもしれない。

面談者： Dr. Erik Winfree

研究内容

DNA を構築単位として、お互いに相補配列を持たせることにより、スマイルマークなどの構造を自由に構築させる方法を開発した。他にも、ハイブリダイゼーションを繰り返すことにより、配列上を動く DNA などの開発を行った。何かのマークを DNA で作ることはただのデモンストレーションであり、重要なのは、そのくらい自由にナノスケールの構造物が作れることである。

特筆すべき点

オリジナルな点は、DNA をただの建築材料だとみなせたことだろう。そして、その構築原理をソフトウェアに落とし込み、誰でも設計ができるようにした点にある。

本研究領域は、nanotechnology であるが、デザイン原理の抽出という研究方針は synthetic biology と共通部分がある。DNA という誰にでも手に入れやすい材料で、ナノスケールのある程度自由な構造ができるというのは大きな利点であり、うまく使えば細胞内で自在に構造物を作ることができるかもしれない。

面談者： Dr.Anand Asthagiri

研究内容

細胞をひとつの **building block** と捉え、その性質を解析することにより、多細胞組織の配置を理解し、制御を目指す。現在は、1細胞の建築単位としての性質を明らかにしている。例えば、表面の粘性と細胞間相互作用の強さの関係、増殖因子濃度と接触抑制の強さの関係を調べていた。

特筆すべき点

彼の細胞を **engineering unit** として捉え、その構造物としての性質、細胞の接触時間、増殖と接触の関係、を調べていた。未だ基礎データ集めの段階であり、特に現段階で成果は上がっていなかった。

Caltech というスターがたくさんいるなかで、地道に細胞の相互作用を測っているやり方には、強い信念を感じる。おそらく、私にはまだイメージできないゴールを目指しているのだろう。

面談者： Dr. Frances Arnold

研究内容

細胞内の代謝システムを改変し、**Directed evolution** により、システムを調整することで、効率的なネットワークの改変を行っている。今回参加させてもらったグループミーティングでは、P450 の基質の部位特異性を変化させた変異 P450 をジーンシャッフリングや **Directed evolution** により取得していた。

特筆すべき点

米国における **synthetic biology** について、俯瞰的な話を聞いた。米国では **synthetic biology** という名目の研究費はないが、その応用性から **Military, Industry** から研究費を受け取っている。そのせいで、USA の **synthetic biology** には応用の傾向が強いのだろう。

米国では学生が **synthetic biology** をやりたがるという。それは **Endy** らにより行われている **iGEM** などの宣伝効果が大きいのだろう。優秀な学生は、数年後の成果に直結するため、重要なポイントである。日本でも国内大会をやったらおもしろいかもしれない。ただ、やりたくない先生にとっては迷惑だろうが。

Dr. Arnold 曰く、**synthetic biology** は **engineering mind** をもってやっていれば、何をやろうと **synthetic biology** だと。つまり、その範囲は恣意的だということ。とくに明瞭な境界を意識してはいないことが分かった。今回話を聞いた中でも、最も広い定義である。例えば **artificial cell** の人も **synthetic biology** とみなすこともあるらしい。研究費申請時には、定義は明確にすべきだと感じた。

UC Davis

面談者： Dr. Y. Yokobayashi

研究内容

リボスイッチをつかった、遺伝子発現制御の開発を行っている。チアミン、セオフィリンを使って、タンパク発現を on/off(50 倍)させることができる。

横林先生には、研究内容というよりも、米国と日本の *synthetic biology*、研究のしかたの違いについて伺った。

現在の *synthetic biology* を構成する研究者のバックグラウンドとして、従来の生物学や化学を基礎とする研究者と、物理や計算機科学、工学を基礎とする研究者がいる。F. Arnold は前者であり、Winfly や Pierce は後者にあたる。日本には後者のような研究者が少ないが、米国では *synthetic biology* での主流を成している。米国でそれが可能となるのは、米国の研究者が研究分野を変えることに抵抗がないためだろう。元々、米国では学部と大学院では分野を変更する。

synthetic biology の枠組みの中で、既存の細胞を改変し有用な物質をつくらせるというトップダウンのアプローチと、タンパク質や DNA といった要素から生命システムを *in vitro* で再構成するというボトムアップのアプローチがある。米国では前者が強く、すでに多くの企業が立ち上がっており、スピードでは日本には太刀打ちできないという印象のようだ。一方で、後者のアプローチは米国にはあまりなく、逆に日本では何人もの研究者がおり、世界をリードできる可能性があるだろう。あとは、ボトムアップで何か応用ができればいいのではないかとのこと。

特筆すべき点

異分野に移ることの容易さを日本は学ぶべきだと感じた。新しい分野は、常に異分野の融合によって生まれる。強制的に分野を変えさせるしくみは、大変重要だと思われる。学部と大学院での分野変更を義務づけるのは、日本でも効果的ではないか。もしくは、分野を変更した研究者だけが応募できる研究費などがあればいいだろう。

設備については米国より日本のほうが整っていることが驚きだった。成果は負けている気がするのですが、なんだか申し訳ない気持ちになった。機器については、むしろ足りなくらいのものを共同で使ったほうが、コミュニケーションの機械が増え、共同研究が促進されていいのかもしれない。

面談者： Dr A. Arkin

研究内容

主に計算機科学的な手法を使って、*synthetic biology* に貢献している。ネットワークの数理モデルや確率的な現状のモデルで枯草菌の分化などを説明している。最近では、計測技術

を発展させて、*in vivo*イメージングを行っているようだ。Palm microscope による 1 分子 GFP の画像を紹介された。計算機によるシミュレーションが **synthetic biology** で重要になるのは、人工ネットワークの挙動は複雑で直感的には理解できないレベルだからである。しかしながら、現在においては、各パーツの振る舞いは予測できても、ネットワークの振る舞いを予測するレベルにはない。したがって、さらに計測技術を発達させて、細胞内で起きている現象を詳細に捉えて、モデルに反映させていこうとしている。**synthetic biology** のコミュニティでリーダーシップを発揮しており、米国の主要大学で SynBERG という **synthetic biology** のネットワーク組織をつくっているらしい。

特筆すべき点

論文を見る限りコンピューターサイエンティストという印象だったが、広いウェットのラボがあり、何人もの研究者が実験をしていた。Dr.Arkin 自身も計測の重要性を強調しており、ウェットとドライの両方を自身で行おうとしているようだ。

研究者間の連携の強さを学ぶべきだと感じた。Dr.Arkin 曰く、**synthetic biology** の進歩には、材料の標準化が必要だ。つまり、各研究者が同じ生物、株を使うことにより、情報を共有でき、基礎的な研究が容易に応用まで繋がるからである。さらに、加えて、各研究者がお互いの仕事を知って、気軽に共同研究できるような雰囲気学ぶべきだと思う。

synthetic biology の安全性について、そしてその説明のしかたについて、とても考えていると感じた。**synthetic biology** を普及させていく中で、安全性の確保と、その説明能力は必要不可欠な能力だろう。

大柄な体の全体からエネルギーがほとぼしっているかのような人物だった。圧倒された。元々コンピュータを使っていた人だと思うが、新しい技術をどんどん取り込んでいき、かつ、他の研究者の仕事も良く知っていて、良いリーダーシップを発揮していると感じた。彼のような人が何人もいることによって、**synthetic biology** が米国で発展しているのだろう。

面談者： Dr C.Voigt

研究内容

光を受容して色素を合成する大腸菌や、可燃性ガスを生産する細菌を代謝工学的な手法により作成している。彼の考えでは、**synthetic biology** の第一段階は、個別の装置を細胞に組み込むこと、継ぎに、より複雑なプログラム（10-50 サーキット）を組み込む、あるいは、細菌以外の高等生物に組み込むこと、そして、応用につなげることである。その継ぎの段階を目指すなかで、さらにその方法が追うように繋がっていくだろうとの認識を示していた。理論的な研究を行う研究者もおり、数理的な手法を重要視していた。すなわち、**kinetics, thermodynamics, statics** である。設備は共通であるが、最新のものが揃っていた。

次世代シーケンサー、微細加工用のクリーンブースや、ピペッティングロボット、プラスチックの自動加工装置など生物学ではあまりないものが揃っており、工学に特化した施設のようなのだ。

特筆すべき点

理論的な研究を行う研究者もおり、数理的な手法を重要視していた。しかし従来の網羅的知見から作った複雑で予測力のないネットワークには価値がないといていた。syntheticな手法で人工ネットワーク（彼は、サーキットあるいはデバイスと言っていた）の振る舞いを定量的に記述する必要があるとの認識を示していた。この点に関しては、完全に同感である。予測力を持つくらいの定量的な数理モデルは、人工的に導入したようなインタラクションの少なく、パラメータの分かっているネットワークか、もしくは、*in vitro*のネットワークに対してならば構築可能だろう。

彼の考えでは、synthetic biologyとは細胞内で、人工的なネットワークを機能させることである。したがって、単なるDNA合成法や、*in vitro*の再構成的な仕事はsynthetic biologyの役にはたつが、synthetic biologyではないらしい。Dr. Arnoldとは違う考えであり、ひとそれぞれ定義は違うようだ。

彼は教授だが、まだ33歳だという。若くして高いポジションや研究費が取れる理由は、研究提案が内容で評価されるためだという。日本では、内容よりも業績の数や、著名かどうかで判断される傾向があるが、これでは若くて精力的な時期に自由な研究ができない。研究能力を無駄にしていると感じる。しかし見方を変えれば、日本の年功序列のシステムは急激な変化を許さない頑強性を持っているともいえる。米国でのsynthetic biologyの急激な推進は、他の地味な分野の研究費を圧迫している弊害もあるかもしれない。研究体制にも多様性があつたほうがよく、あえて米国方式を採用する必要もなく、日本方式に合った研究のしかたを模索したほうがいいと思う。

The Joint BioEnergy Institute、JBEI

面談者： Dr. Jay Keasling

研究内容

酵母に人工的な酵素を発現させて、抗マラリア薬の前駆体を合成している。化学合成するのに比べて1/10のコストで合成が可能となった。JBEIでは、バイオマスを利用しバイオ燃料の合成につなげる研究に取り組んでいる。

特筆すべき点

synthetic biologyの成果を使って、実用化まで到達しているところが、他の研究者と大きく異なる点である。synthetic biologyの有用性を示す広告塔としての役割を果たしているようだ。彼のようなスターが出てくることにより、synthetic biologyだけではなく、広く

科学全体に対する一般の人々の理解が得られるようになるだろう。

JBEI における研究手法は包括的であり Molecular biology, Biochemical analysis, chemistry, plant biology の各部門が同じ施設にあり、機械に関して多数の質量解析装置、HPLC, GC, ロボットによる high through put 解析装置が配備されていた。あれだけの機械を1つの施設で備えているところは世界的にも少ないだろう。潤沢な資金があるようだ。

「細菌によるバイオ燃料の生産」にはそこまでの価値があるのか、私にはわからない。一時的な熱狂かもしれないので、今後、注視する必要がある。

一研究者が、資金を集めて産物をつくるまで、組織できるところに驚きを覚えた。あのチャレンジ精神が旺盛さは学びたい。

また、目的を完全に応用側に振っている。実際、応用が synthetic biology を drive しているとの発言もあり、応用の重要性を強調していた。自然の謎を解いて、世界の見方を変えるのもいいが、実際の物質で世界を変えることが一研究者でもできることを実証していると言える。

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査留意点

[4] サイトレポート

[5] Appendix

<Appendix>

Synthetic Biology の研究動向

A 1	発表文献数の推移	36
A 2	研究政策及びファンディング状況	
①	国内状況	37
②	海外状況	38

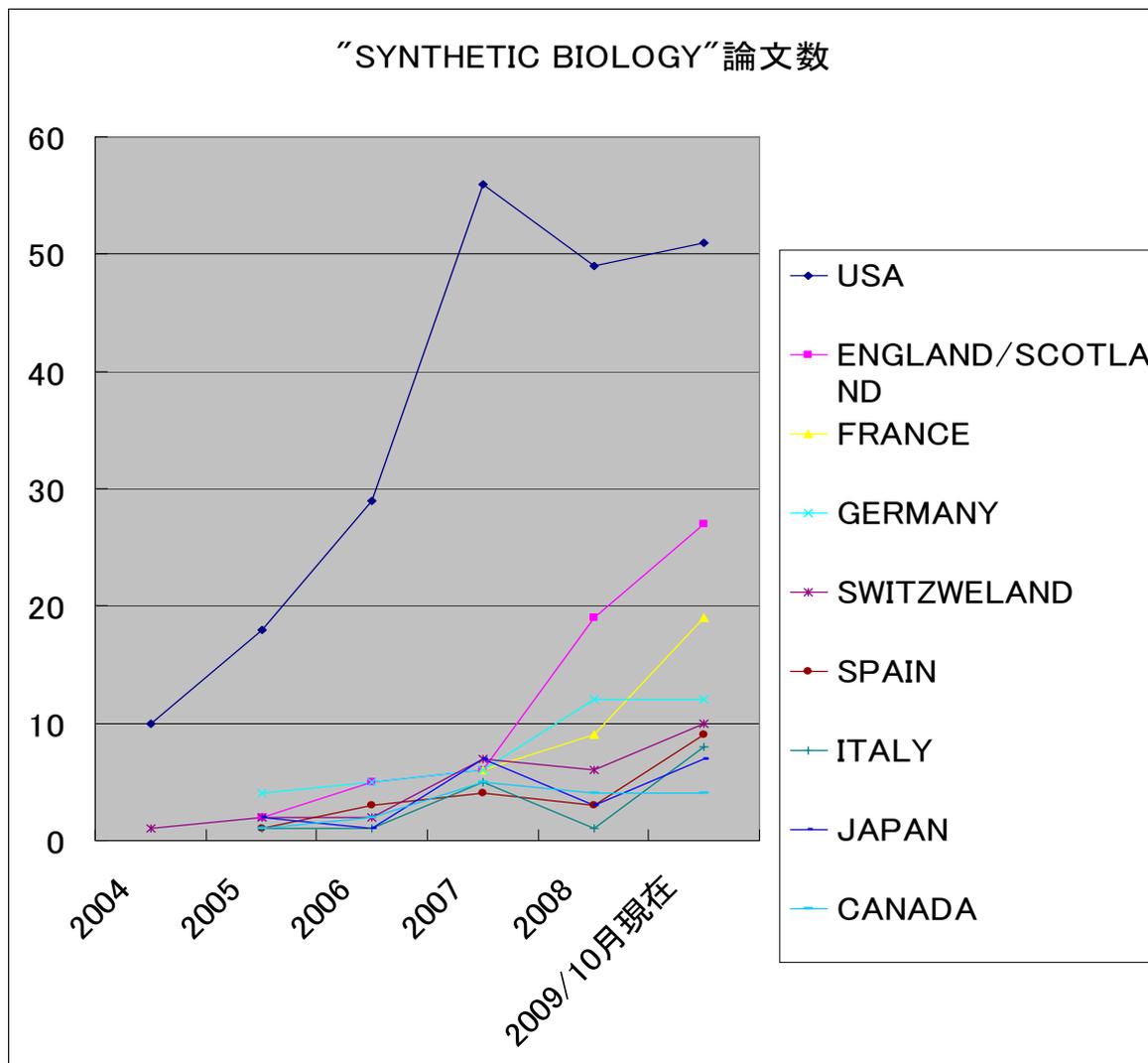
<Appendix>

Synthetic Biology の研究動向

A1 発表文献数の推移

文献の標題、抄録、キーワード中に、"synthetic biology"というフレーズのある文献数の各国別推移を下図に示した。調査は Web of Science 収録文献を対象とし、サーチ結果をまとめている。

"synthetic biology"の文献は、2000 年以降より急増し、米国が群を抜いている構造が継続してるが、2007 年以降は英国を中心とし、ヨーロッパでも顕著に増加している。著者所属国・地域は、2004 年の 4 カ国から 2009 年現在 21 カ国に広がっており、"synthetic biology"が世界に普及していく様子を示している。



[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査留意点

[4] サイトレポート

[5] Appendix

A2 研究政策及びファンディング状況

①国内状況

我が国における合成生物学に関する取り組みは2つの省の政策の中に見ることができる。経済産業省が NEDO を通じて実施した「生物機能活用型循環産業システム創成プログラム」(平成12年～17年)は我が国の合成生物学研究の先駆けといえる。本プロジェクトは、生物機能の非水系での活用を目的に微生物等の抜本的な機能改変を行う研究開発として実施された。この中では、代謝のシミュレーションや細胞のモデリングなど、計算機を活用した研究開発の推進が図られている。本プロジェクトでは、大腸菌や酵母の機能改変により汎用性宿主(細胞工場)として有用な性質を持つ複数の株が創成されている。

文部科学省で実施されている「革新的細胞解析研究(セルイノベーション)」は、高速シーケンサーによるゲノム情報等の解析や細胞イメージングの手法を活用した生命機能の解読を主たる目的とするプログラムである(平成21年～)。本プログラムでは「シーケンス拠点」と「データ解析拠点」を整備し、ここを基盤とした先導研究の実施が掲げられている。具体的には、ゲノム、RNA 発現、エピゲノム解析研究等と、イメージング等を用いたリアルタイム細胞・組織情報解析研究、システムバイオロジー研究等を一体とした研究を実施することとしており、この中で細胞機能の設計や再現といった合成生物学の手法を用いた課題が採択されている。

また、研究者自らの提案による基礎研究を行う科学研究費補助金における当該分野の実施状況については(「科学研究費補助金データベース」<http://kaken.nii.ac.jp/>)、2009年10月までに、「合成生物学」をキーワードに持つ研究課題は合計72採択された実績があることがわかった。直近の3年(2007年度以降)では、17件が採択されているが、その研究種目は基盤研究(S)2件、同(B)4件、特定領域研究4件、学術創成研究1件、若手研究(A)2件、特別研究員奨励費4件、と多岐にわたっている。研究者層としては、大学院生、ポスドクレベルから准教授など、若手研究者の割合が高い。

②海外状況

諸外国では、合成生物学をイノベーションの要素を多分に内包する重要な研究領域と位置付け、既に研究助成等をはじめ様々な取り組みが行われている。以下に各国の概況を記す。

【米国】

米国で合成生物学に関する大規模な投資を行っているのは DOE (Department of Energy)である。DOE は主にエネルギー生産に関する技術開発を振興しているが、この中のバイオ燃料創成プログラムにおいて合成生物学に関する研究開発が実施されている。本プログラムは細胞機能の理解から微生物を活用したエネルギー生産に至るまで、広範囲に亘り助成が行われているのが特徴といえる。

また NIH (National Institute of Health)では、リスクアセスメントに対する取り組みが行われている。合成生物学的な研究開発手法は DNA の組換え技術と同等のリスクとして扱われているが、今後の進展によってはガイドライン等の策定を行うこととしている。

NSF (National Science Foundation) では当該分野をライフサイエンスの重要な萌芽的研究領域と捉え、細胞の機能の包括的な理解を中心とした研究開発に助成が行われている。プログラムの一部は、英国の EPSRC とのジョイントプログラムとなっており、両国の若手研究者の交流と新しい知の創成を主たる目的とし、2000年より 2009年10月までに合計 91 のプログラムが実施されてきた (Award Database <http://www.nsf.gov/funding/>)。その結果、2009年10月時点では、合計 79 の研究プログラムは 189 課題に属する Synthetic Biology に関係した要素技術の開発や基礎研究への投資が行われ、分野別プログラムの内訳は、数理・物理科学を含むプログラムが 30 と最も多く、以下、工学（医工学、生物工学を含む）22、生物学 19、社会科学（行動科学、経済学等を含む）13 であり、コンピューター・情報通信工学分野を含むプログラムとして検索されたものはわずか 2 つであった。このことは、米国における Synthetic Biology は、数理科学、物理学、工学、生物学の複合領域であるだけでなく、その対象領域が社会科学系の研究にまで及んでいることを示唆しているといえる。研究課題の約半数（104 件）は、Standard grant と呼ばれる通常 3 年間の研究期間で終了することを義務付けられた研究資金が配分されている。研究資金の配分額は \$10,000～\$200M まで幅があるが、\$0.3～0.6M の課題が多い。次に多いのは、1 年間の研究助成を受けた後、得られた成果の評価に応じて研究期間の延長と増額投資がうけられる Continuing grant 枠で、74 件が実施されている。延長期間は 7 年目（2003 年開始、現在 2010 年まで研究期間延長）がもっとも長く、多くは 2-3 年目の研究課題（35 件）となっている。現時点で保障されている研究期間内の配分総額は 2-3 年目の研究課題において \$70,000～\$1.3M とばらつきがあるが \$0.3M～0.5M の配分を受けているところが多い。その他、連邦政府の他の研究プログラムとの連携、調整を経て契約されている

Cooperate Agreement プログラムにおいて 5 件、フェローシップ型の助成プログラム Fellowship において研究プログラムにおいて 5 名が採択されている。

各研究プログラムの詳細については <http://www.nsf.gov/pubs/2002/nsf02151/gpm2.jsp> より入手可能である。

【EU】

欧州の主な資金配分組織は欧州委員会の Seventh Framework Programme for Research and Technological Development (FP7)である。2009 年はバイオエコノミープログラムにおいて環境浄化技術の創出を目的とした研究開発に着手した。具体的なテーマとしては、微生物の機能設計と導入による人工細胞の創成に関する研究開発を行っている。本課題は産業応用をにらみつつも萌芽的プログラムとして位置付けられている。Synthetic Biologyに関連した研究プロジェクトを個別に見ると、FP7の Cooperation (EU加盟国以外の国の研究者も参加可能な目標達成型国際共同研究)の Health 枠 (3 件)、そのほか、先端科学の知識を集約して革新的技術の創出を目指し、EU加盟国の各 Research Councilを通して配分されるチーム主導型研究である Ideas 枠 (22 件)、当該分野の人材育成を推進する個人型研究支援である People 枠 (14 件)において実施されている (CORDIS (Community Research and Development Information Service) http://cordis.europa.eu/fp7/home_en.html)

FP7の Cooperation (国際共同研究) 枠の研究代表者の所属国を見るとスペイン 2 件、イタリア 1 件であり、Ideas 採択課題の研究代表者の所属国は英国 (7 名)、スペイン (6 名)が突出しており、以下、フランス (2 名)、イスラエル (2 名)、と続き、イタリア、ベルギー、フィンランド、オランダ、ドイツ、スイス 各 1 名が採択されている。People 枠では 8 カ国の研究者に配分されているが、英国が最も多く (6 名)以下スペイン 2 名、フランス、イスラエル、オーストリア、スイス、ドイツ、アイルランド 1 名と続いている。このように、欧州委員会の配分額からは、当該研究における英国、スペインの優勢と、フランス、イスラエルの追従という構図が見られる。上記 Cooperation プログラムは 4 年実施で€5.5-6.0M、Ideas プログラムは 5 年実施で€1.0-2.5M、People 枠のプログラムは、おもにマリー・キュリー財団を通して配分され、ほとんどの課題が 2 年の助成期間で€0.1-0.2Mの規模となっている。FPの研究枠では、技術開発のみならず、合成生物学の社会受容や倫理に関する研究プログラムも採択されている。FP6においては、Synthetic Biology (合成生物学)の安全性と倫理面を扱った Synbiosafe が 2007 年 1 月から 2 年間実施され、FP7においても SYBHEL (Synthetic biology for human health: Ethical and legal issues) プロジェクトが採択されている。

【英国】

欧州において最も積極的な投資を行っている国は英国である。英国では、政府が合成生物学に関する総合戦略を策定し、リサーチカウンスル：(RC : BBSRC, EPSRC, MRC 等)を通じて当該領域の研究開発を推進している。現在の投資額は総額£10M で、関連施策として追加で£7M の増資を予定している。さらにそれらのネットワーク構築に£1M を投入予定である。

既述の通り英国の EPSRC は米国 NSF と国際共同プロジェクトスタートさせている。すでに公募は終了し、170 の提案から 30 の課題が選定されている。教育や人材の育成にも積極的であり、英国では国内の大学に Synthetic Biology 学部を設置したり、企業による高等教育への積極的な参入を促すなど、当該分野への人材基盤の構築に様々な取り組みを行っている。

【中国】

中国では合成生物学を推進するための基盤構築が着実に進められている。具体的には、北京ゲノムセンター内に高速のゲノム解読装置を多数導入し 1000 人規模のゲノム解読に着手している。本プロジェクト自体は合成生物学そのものを対象とするものではないが、将来、本センターのインフラや解読されたゲノム情報を活用し、合成生物学による生命機能の再現科学に取り組むことを表明している。

[1] 背景と目的

[2] 調査方法

[3] 調査留意点

[4] サイトレポート

[5] Appendix

■報告書作成メンバー■

浅島 誠	上席フェロー
及川 智博	フェロー
川口 哲	フェロー
鈴木 響子	フェロー
高野 守	フェロー
福士 珠美	フェロー
野田 正彦	フェロー (平成 21 年 3 月まで)

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2009-GR-02

特定課題ベンチマーキング報告書

「合成生物学」

Benchmarking Report on Synthetic Biology

平成 22 年 3 月 March 2010

独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター ライフサイエンスユニット

Lifescience Unit, Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency

〒102-0084 東京都千代田区二番町 3 番地

電 話 03-5214-7487

ファックス 03-5214-7385

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

© 2010 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。

No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission.

Application should be sent to crds@jst.go.jp. Any quotations must be appropriately acknowledged.
