

戦略プロポーザル

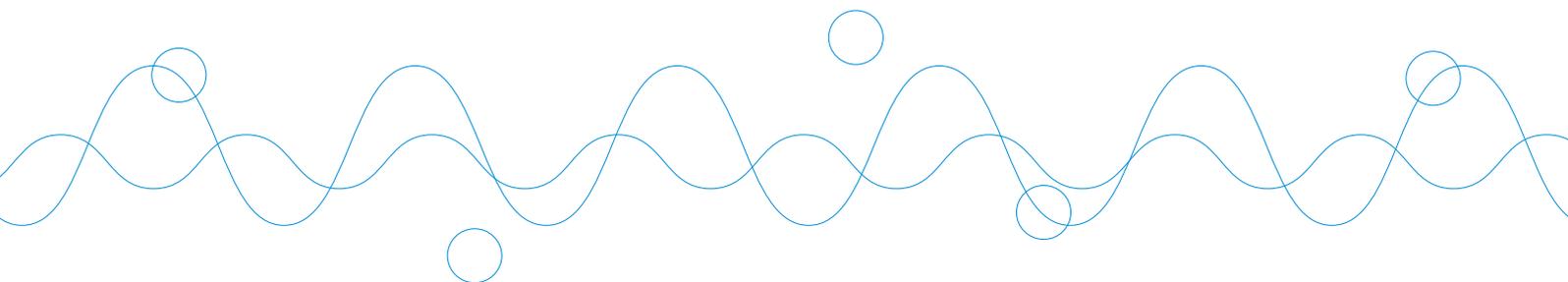
次世代育種・生物生産基盤の創成(第1部)

～核酸、タンパク質、細胞を結ぶ、多階層横断的サイエンス
推進による生体分子・生命システム設計ルールの創出～

STRATEGIC PROPOSAL

Building strong foundations for the transformative
research in next generation breeding &
bioproduction (Part 1)

-Establishment of guiding principles for the bioproduction design via
promotion of cross-sectional bioscience research: linking the molecular,
protein and cellular level bioscience-



研究開発戦略センター(CRDS)は、国の科学技術イノベーション政策に関する調査、分析、提案を中立的な立場に立つて行う公的シンクタンクの一つで、文部科学省を主務省とする国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)に属しています。

CRDSは、科学技術分野全体像の把握(俯瞰)、社会的期待の分析、国内外の動向調査や国際比較を踏まえて、さまざまな分野の専門家や政策立案者との対話を通じて、「戦略プロポーザル」を作成します。「戦略プロポーザル」は、今後国として重点的に取り組むべき研究開発の戦略や、科学技術イノベーション政策上の重要課題についての提案をまとめたものとして、政策立案者や関連研究者へ配布し、広く公表します。

公的な科学技術研究は、個々の研究領域の振興だけでなく、それらの統合によって社会的な期待に応えることが重要です。「戦略プロポーザル」が国の政策立案に活用され、科学技術イノベーションの実現や社会的な課題の解決に寄与することを期待しています。

さらに詳細は、下記ウェブサイトをご覧ください。
<http://www.jst.go.jp/crds/>

エグゼクティブサマリー

本戦略プロポーザルにおける「生物生産」とは、微生物・細胞、植物、動物などの生物を用い、低価値な資源（糖、無機塩類、光、二酸化炭素、飼料など）から、育種・生産プロセス（培養、栽培、飼育養殖）を通じ、高付加価値の物質や生物体自体を目的産物（食料、燃料、化成品、素材、医薬品、生物的ツールなど）として生産することを指す。本戦略プロポーザルは、効率的な育種、生産プロセス研究を行うための体系的な方法論創出に向けて、具体的な研究テーマや研究推進体制などに関する諸方策を提案するものである。またプロポーザル作成にあたり、研究の背景や基盤、想定される産業などの違いから①微生物・細胞、②動物（水畜産）、③植物（作物）の3分野をそれぞれ第1〜3部として分割して発刊することとした。第1部では微生物・細胞を用いた物質生産を中心として取り扱い、核酸、タンパク質などの生体分子や、それらが織り成す代謝などの生命システム設計精度向上を通じた育種・生産プロセス開発の効率化を目指す。

核酸やタンパク質はそれぞれDNA、RNAやアミノ酸からなる生体高分子であり、天然型のモノマーに限ってもその配列パターンは膨大に存在し、それらが織り成す代謝経路もまた同様に無数の組み合わせが考えられる。微生物・細胞を育種、培養し物質生産を行うには、この膨大な種類の生体分子、代謝経路の中から目的の機能を発揮するものを選択、あるいは新たに設計する必要がある。しかし現在の科学水準では、数学物理化学に基づくシミュレーションにより生体分子の機能を完全に予測、設計することは計算力などの制限から困難である。このためシミュレーションに加え、実際の実験データを統計、機械学習などの手法で解析した結果を組み合わせることで可能性が高い候補を選抜する、というのが現状の設計手段である。その際には元々天然に存在する生体分子、代謝経路をベースとして多数の改変体を作製し、それらを組み合わせで評価することで大量のデータ取得が行われる。しかしながら、この手法にも限界があり、天然に見本となる原型が存在しない機能を有する分子をゼロベースで新規 (*de novo*) 設計することは困難である。加えてある生物で実際に機能している生体分子・生命システムが他の生物で機能するか、また機能しない場合にその原因や回避方法を予測することすら実現していない。そのため、既に機能が明らかであるものであっても、それを他の生物で機能させる場合には試行錯誤の検討を要し、本分野進展の大きな障害となっている。

このような状況を打破する戦略として、本戦略プロポーザルでは核酸、タンパク質、代謝経路などを結ぶ多階層の生命現象のメカニズム解析を通じ、生体内で機能する生体分子・生命システムを設計するために最低限守るべき条件（拘束条件）を明らかにするための研究開発推進を提案する。これにより導き出された拘束条件を既存の設計指針と統合することで設計精度の向上を目指す。そのために取り組むべき具体的な研究開発課題を以下に示す。

課題1：生体分子の設計精度向上

DNAにコードされた遺伝情報の伝達プロセス（セントラルドグマ）や、これを経て合成されたタンパク質の機能発揮の障害となるチェックポイント・条件を網羅的に把握する。また障害となる場合のメカニズムを解析することで、生体分子設計の際の拘束条件の把握解明に取り組む。これらの研究を通じ、生体内で機能しないと予想されるものをあらかじめ検討候補から排除することで検討の高速化、生体分子設計精度向上に繋げる。

課題2：生命システム（代謝経路）設計精度の向上

代謝経路に必要な核酸、酵素、基質、エネルギーなどの細胞内のリソースや、その調達のための転写、翻訳などのプロセスのキャパシティを把握し、代謝経路成立のための最低条件を明らかにする。加えてその堅牢性（ロバストネス）維持のためのネットワーク構造条件や、堅牢性を保持可能な条件を把握し、培養時の多少の培地成分変動などの摂動では破綻しない代謝経路の設計を実現する。これらの研究を通じ、設計の時点で機能せず破綻する代謝経路を検討候補から排除することで設計精度を向上させるとともに、ラボスケールでの成果を商業生産へスケールアップさせる際の成功率向上に繋げる。

これらの研究開発課題の遂行には、従来のような核酸、タンパク質、代謝経路などの個別階層に留まらない、多階層横断的な解析を通じたデータ取得と体系的な統合が不可欠である。そのために必要な設備、機材は次世代シークエンサー（NGS）、質量分析装置、NMR、クライオ電子顕微鏡のように高額化の一途を辿っており、もはや単独のラボレベルでは関連機材をすべて導入し、維持、アップデートすることは不可能となっている。このような背景から、本領域はこれまでの生命科学に類を見ないほどのビッグサイエンス化の様相を呈しており、大学の個々の研究室、企業の研究所スケールで対応可能な領域は相対的に小さくなっている。そのため基礎研究と応用、社会実装研究の乖離はかつてないほどに大きくなり、優れた基礎研究シーズを社会実装に結びつけることが困難になっている。

また、前述の解析・分析法から得られたデータから、意味のある結果として拘束条件を導き出すためには、それらのデータがノイズの少ない高品質データであることが重要である。そのような整ったデータを大量に取得するためには、対象の生物や実験プロトコルを統一し、実験ロボットなどを用いた実験の自動化や、ロボット、解析・分析機器のIoTによる統合、制御を通じたデータ産出のハイスループット化を図ることが必要である。得られた膨大なデータの解析にはAIの活用などの取り組みも求められる。このように、本領域は高度に統合されたデータ産出・解析基盤を要するデータ駆動サイエンスとしての性質も高まっており、関連して機械工学、情報工学などの異分野の知見を有する人材の参画が必要不可欠であるなど、学際的側面も強くなっている。

研究開発予算に限られる中、わが国において本領域の体系的な研究推進、社会実装を効率的に行うためには、必要な設備機材を集約した橋渡し研究拠点の整備が重要である。この橋渡し研究拠点には、体系的データの収集、解析や導き出された設計指針の検証に向けて、①全体運営を統括するヘッドクォーター、②合成、解析機材を集約したデータ収集・統合拠点、③設計指針を小規模スケールで実証するためのパイロットプラント、の3つの中核機能を有することが求められる。

このような橋渡し拠点を設立することで、生体分子・生命システム設計に関する研究の推進のみならず、全体としての研究費抑制、個々のラボでは不可能な大規模研究のハイスループット化に繋がることが期待される。また、人材育成の観点からも、データ活用、分野横断型研究に適応した人材の育成、輩出の場という点で重要である。

Executive Summary

What is bioproduction?

Bioproduction is a research field which covers the whole process of that living organisms produce various types of products, such as materials for food, pharmaceutical products, biofuels, biological tools, bio-plastics. Extraction and purification processes are needed in certain types of products, while the living organisms themselves are often used as they are. Breeding and production process management are the key points in the research field.

Why bioproduction is important for us?

The bioproducts mentioned above are made from low cost materials, such as light, CO₂, inorganic salts, starch, and feed crops. Certain products can be produced by bioproduction with far lower cost than by chemical synthesis. Not only cost effective, bioproduction is regarded as environment friendly and more sustainable. Here we propose research strategies to promote the bioproduction research, particularly to build up the guiding principle for effective breeding and production process management in a systematic way. As the research background, current issues and relevant industries vary among the types of organisms used, our proposals are divided into three parts. The first one argues the bioproduction by microorganisms and cultured cells, the second is for fishery and animal husbandry, and the third part refers to agriculture (mainly plants).

Background and present state

Microorganisms and cultured cells deliver bioproducts via a series of bioreaction through their metabolic pathway. For the effective bioproduction, desired metabolic pathways have to be designed and implemented in the cells; however, the manipulation of metabolic pathways is not trivial. The number of possible metabolic pathways can be enormous; our current computing capacity is not enough to simulate the functions and behaviour of bio-molecules and bio-reaction in the cells. Thus, current bioproduction design mainly relies on the manipulation of natural metabolic pathways; numerous numbers of transgenic cell lines which carry various types of manipulated metabolic pathways are created and multiple combinations of them are tested. Vast amount of data is acquired from such experiments and analysed via advanced statistics and/or machine learning, leading to pick up the most possibly successful strains. Iterative process of such try and error (design-build-test-learn-redesign) is necessary to establish the successful strain for effective bioproduction.

Current Issues

As current bioproduction design relies on theory of chance to obtain the successful one, even if a certain bio-molecule or a bioproduction pathway works in certain cells/strains, it is unpredictable whether the molecule or the pathway works in other organisms or strains. Furthermore, when the system failed to work in other organisms/cells, it is neither possible to detect the causal factors nor to plan the bypass route to avoid the problematic processes.

Notably, it is currently impossible to de novo design of substances having functions which do not exist in nature.

Proposed research strategy

As we have defined that current issues are caused by the lack of guiding principle for the bioproduction design, we propose that it is essential to build the effective methodology to design bioproduction pathways, with uncovering the rules of life. We have identified two types of major design failures: the failure in bio-components, for example, enzymes in the introduced pathways fail to express/work properly, and the disruption/conflict in metabolic pathways in the microorganisms/cultured cells. Here we propose following two strategies to tackle the issues.

Theme 1: Efficient & effective design of bio-component used in the bioproduction process.

The genetic information of the introduced bio-component, such as the DNA code of an enzyme has to be correctly copied onto mRNA, then the relevant amino acids should be properly assembled and the whole protein should be folded, transported appropriately to work effectively. As everything has already been optimised in the naturally occurring bioprocess, it is very challenging to find out the focal point in the artificially introduced/manipulated bioprocess. To uncover such overlooked principle and constraint, in which nature has already optimised, provides both deeper understanding of the central dogma in molecular biology and transformative innovation in the bioproduction.

Theme 2: Efficient & effective design of metabolic pathway in the bioproduction process.

Shortage of cellular resource caused by the introduced/manipulated metabolic pathway is one of the common causes of the failure in bioproduction design. In addition to such cellular capacity, the robustness of the metabolic pathway at the whole cell level could be affected by the manipulation. To clarify the cellular capacity and fluctuations in metabolism in the manipulated cells would facilitate the essential conditions for the introduced/manipulated metabolic pathways to work properly. To estimate and eliminate the possible defective metabolic pathways at the point of design could provide efficient, accurate, and effective bioproduction design, including the efficient scale up to industry level production.

In addition to above described two research strategies, we would emphasise that it is inevitable to upgrade and strengthen the research environment and its foundation, to conduct such transformative research. As described above, bioproduction with microorganisms and cultured cells covers wide range of topics in cell biology, such as nucleic acids, proteins, metabolic pathways, cellular capacity to conduct all the biological events. All these components are tightly linked, thus have to be analysed and understood in a cross-linked and multi-level manner. Various types of analytical instruments and technologies are needed to meet such advanced research objectives; however, nowadays all the instrument/technology costs extremely high, which is not affordable for single laboratory.

Considering such circumstances, the most feasible strategy for the systematic promotion of the research and application in the industry could be: to establish an integrative research centre for basic and translational research. The research centre should provide following three nexus functions: (1) the research head quarter to manage whole research progress, (2) integrated research facility (providing a series of advanced analytical instruments and services) for data acquisition and analysis, and (3) pilot plants to test whether the designed system works at smaller scale.

As the data size gains and gains nowadays, such integrative research centre could contribute for both the promotion of corporation with informatics and career development for researchers to be fit in the inter- and cross-disciplinary research.

目次

エグゼクティブサマリー

Executive Summary

1. 研究開発の内容	1
2. 研究開発を実施する意義	3
2-1. 現状認識および問題点	3
2-2. 社会・経済的效果	5
1) SDGs、バイオエコノミーへの貢献	5
2) 医薬品など天然由来有用成分の安定供給	6
2-3. 科学技術上の効果	6
1) 生体内で機能する生体分子、生命システム設計精度の向上による研究加速	6
2) 新たなモデルや生物的ツール開発への応用	6
3) データ、設備の拠点化、集約化など研究基盤の整備による研究効率化、 人材の育成	7
3. 具体的な研究開発課題	8
4. 研究開発の推進方法および時間軸	12
4-1. 推進方法	12
4-2. 時間軸	14
付録1. 検討の経緯	16
付録2. 国内外の動向	20
付録3. 専門用語説明	27

1. 研究開発の内容

本戦略プロポーザルにおける「生物生産」とは、微生物・細胞、植物、動物などの生物を用い、低価値な資源（糖、無機塩類、光、二酸化炭素、飼料など）から、育種・生産プロセス（培養、栽培、飼育養殖）を通じ、高付加価値の物質や生物体自体を目的産物（食料、燃料、化成品、素材、医薬品、生物的ツールなど）として生産することを指す。本戦略プロポーザルは、効率的な育種、生産プロセス研究を行うための体系的な方法論創出に向けて、具体的な研究テーマや研究推進体制などに関する諸方策を提案するものである。またプロポーザル作成にあたり、研究の背景や基盤、想定される産業などの違いから①微生物・細胞、②動物（水畜産）、③植物（作物）の3分野をそれぞれ第1～3部として分割して発刊することとした。第1部では微生物・細胞を用いた物質生産を中心として取り扱い、核酸、タンパク質などの生体分子や、それらが織り成す代謝などの生命システム設計精度向上を通じた育種・生産プロセス開発の効率化を目指す。

本戦略プロポーザルでは生体内で機能する生体分子・生命システムを設計するために最低限守るべき条件（拘束条件）を明らかにするための研究開発推進を提案する。これにより導き出された拘束条件を既存の設計指針と統合、設計精度の向上を目指す（図1-1）。そのために取り組むべき具体的な研究開発課題を以下に示す。

課題1：生体分子の設計精度向上

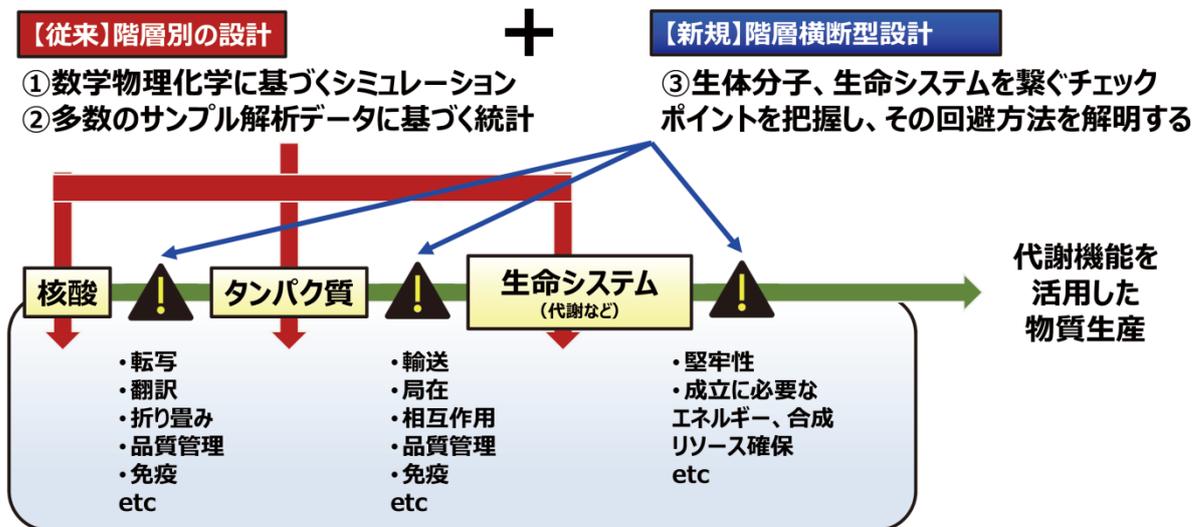
DNA にコードされた遺伝情報の伝達プロセス（セントラルドグマ）や、これを経て合成されたタンパク質の機能発揮の障害となるチェックポイント・条件を網羅的に把握する。また障害となる場合のメカニズムを解析することで、生体分子設計の際の拘束条件の把握解明に取り組む。これらの研究を通じ、生体内で機能しないと予想されるものをあらかじめ検討候補から排除することで検討の高速化、生体分子設計精度向上に繋げる。

課題2：生命システム（代謝経路）設計精度の向上

代謝経路に必要な核酸、酵素、基質、エネルギーなどの細胞内のリソースや、その調達のための転写、翻訳などのプロセスのキャパシティを把握し、代謝経路成立のための最低条件を明らかにする。加えてその堅牢性（ロバストネス）維持のためのネットワーク構造条件や、堅牢性を保持可能な条件を把握し、培養時の多少の培地成分変動などの摂動では破綻しない代謝経路の設計を実現する。これらの研究を通じ、設計の時点で機能せず破綻する代謝経路を検討候補から排除することで設計精度を向上させるとともに、ラボスケールでの成果を商業生産へスケールアップする際の成功率向上に繋げる。

これらの研究開発課題の遂行に向けて、従来のような核酸、タンパク質、代謝経路などの個別階層に留まらない、多階層横断的な生命現象の解析を通じたデータ取得、体系的な統合を行う。そのために必要な体制として、全体を統括するヘッドクォーターの運営の元で次世代シーケンサー（NGS）、質量分析装置、NMR、クライオ電子顕微鏡などの機材や培養設備を集約した拠点を構築する。その際、実験ロボットやIoTを活用した高品質データの収集の自動化や、AIを活用したデータ解析の取り組みも併せて行い、得られたデータから導き出した設計指針を基に構築した微生物・細胞をパイロットプラントで培養、評価することで設計指針の検証を行う。

核酸、タンパク質などの生体分子、それらが織り成すシステム（主に代謝）設計精度向上
研究の基盤構築を通じ、微生物・細胞を用いた物質生産プロセス開発の効率化を目指す



上記①～③の研究に必要な機材は高額化し、個別のラボでは体系的な研究推進は困難
⇒必要な機材を集約、体系的なデータ収集、データベース構築が可能な橋渡し研究拠点整備を通じ、①～③の知見を統合、拘束条件の把握を推進することで生体分子、システム設計精度向上を図る

図 1 - 1 多階層横断的な生命現象の理解による生体分子・生命システム設計精度向上

2. 研究開発を実施する意義

2-1. 現状認識および問題点

微生物などが有機物を代謝し、人間にとって有益な物質を生成する過程を発酵と呼ぶ。この発酵現象自体は古くから知られており、微生物の存在が理解される以前、数千年前からワインなどのアルコール製造や、食品保存など非常に幅広い分野で利用されてきた。食品分野では酒類、漬物や、わが国にも特になじみ深い味噌や醤油といった調味料などの多様な発酵食品製造に用いられている。医療分野では抗生物質や抗菌薬、抗体生産のプラットホームとして微生物・細胞は重要な役割を果たしている。この他にも、化学工業原料の生産、農業分野での窒素固定菌による土壌への窒素供給、環境分野における排水浄化、汚染物質分解、回収なども、生物的なプロセスにより低価値資源から高付加価値産物を生産していると見ることができる。このように、微生物・細胞を用いた物質生産は人類にとって欠くことのできない重要なプロセスとなっている。当初は目的の物質を生産する微生物の取得方法は自然界からのスクリーニング、あるいは変異体の作成といった手法に限られていた。20世紀中頃には分子生物学が勃興し、制限酵素、DNAリガーゼの発見、形質転換法、PCR法などの画期的な手法が相次いで開発された。これにより遺伝子工学分野が大きく発展し、細胞融合技術などの細胞工学と合わせることで研究に適したモデルの作製が容易となり、生命システムの構成要素、機能、関係性に関する知見が集積された。これらの知見やバイオテクノロジーにより、遺伝子組換えなどの手法を用いて育種することが可能になり、微生物・細胞は前述の抗生物質やアミノ酸などの低分子化合物だけでなく、インスリン（ホルモン）、エリスロポエチン（サイトカイン）、抗体などのバイオ/高分子医薬品の生産にも利用されるようになった。

このように遺伝子組換え技術などを用いた育種やその産業利用が進むその一方で、実用的な育種は既存の生体分子やそれらが織り成す生命システムを改変・流用した小規模なものに留まっており、複雑な育種を進めるためにはより高度な生命の理解が必要であった。そのような中、生命を構成する要素を個別に調べる分子生物学的手法だけでは生命システムを理解できないということもまた広く認識されるようになった。20世紀の終わり頃から生命システムの振る舞いについて理解するための試みとして、システムズバイオロジーと呼ばれる生物学領域が提唱された。これらの生物学の発展で得られた知見を利用し、より人工的な設計指針、構築プロセスを用いて要素構成的に生物を理解、制御しようとする試みとして、近年では合成生物学が台頭してきている。

合成生物学を駆動する研究開発サイクルとして、目的のDNA配列を設計構築し、目的の細胞に導入、評価を行い、その結果を再び設計にフィードバックするDBTLサイクル（Design-Build-Test-Learn）が提唱されている（図2-1）。このようなDBTLサイクルを活用した微生物育種の成功例としては、米国のバイオベンチャー、Amyrisによる抗マラリア薬、アルテミシニンの生産プロセス構築が挙げられる。この成功により、合成生物学的アプローチによる育種の可能性は世界的に認知されることとなり、他の生物と比較して研究サイクルが早く、倫理、規制面でのハードルも比較的低い微生物・細胞の育種には合成生物学的アプローチが有力なものとなっている。

近年ではこの流れはさらに加速しており、次世代シーケンサー（NGS）、各種オミクス、クライオ電子顕微鏡などの分析・解析手法の開発に加え、IoT技術などの情報技術も飛躍的に発展したため膨大な生物学的データが産出されるようになった。得られた膨大なデータの解析にAIが活

用されるようになり、その結果をフィードバックしたモデルを構築するために必要な DNA 合成コストも低下している。加えて、CRISPR/Cas9 システムに代表されるゲノム編集技術が開発されたこともあり、自由自在に目的の DNA 配列を設計、構築できる時代は目前になってきた。これらの技術も統合し、DBTL サイクルを高効率で駆動すべく、前述の Amyris や、Ginkgo Bioworks、Zymergen といった合成生物学分野で注目を集めるバイオベンチャーでは積極的な技術開発が行われている。

具体例を述べると、Design 領域では AI・シミュレーションを活用した分子・システム設計が行われている。Build・Test 領域ではルーチンワークの省力化、各種オミクスなどの解析データ収集の効率・自動化や、産出されるデータの高品質化を目指し、数千万ドル規模の巨額の資金を投じて実験ロボットや IoT による機器制御が導入されている¹⁾。Learn 領域では得られたデータ解析・機械学習結果をもとに、さらなる設計精度の向上に繋げる試みが行われている。このように合成生物学はデータ駆動型サイエンスとしての側面が非常に強くなっている。DBTL の個々の技術（特にタンパク質の立体構造解析など）に関してはハイスループット化、高精度化に未だ検討の余地があるものの、全体としては Build、Test 領域は成熟段階にあると認識されている。そのため近年ではデータ取得そのものというよりは、得られたデータから Learn、Design 領域でいかに効率よく学習し、少ないサンプル、試行数で目的の機能を有する生体分子、代謝経路を創出できるかが焦点となってきている。

当面はこの流れが続くものと予想されるが、DBTL サイクルを用いた手法にもコスト面での効率が悪いという問題がある。そのためターゲットが限定され、現状は検討にかかるコストを回収する見込みが立ちそうなもの、大規模市場が予想できるものに限られている。またお手本、原型となるものが天然に存在しない生体分子・生命システムの *de novo* 設計は依然として困難である。特に *de novo* 設計は既存の分子・システムの改変の場合とは比較にならない膨大な組み合わせから、求める機能を発揮できるものを選択する必要がある。そのためにはさらに高精度の設計指針、そしてそれを導き出すための体系的なデータ産出体制、基盤が求められることから、今後はこのような観点での研究開発が重要である。

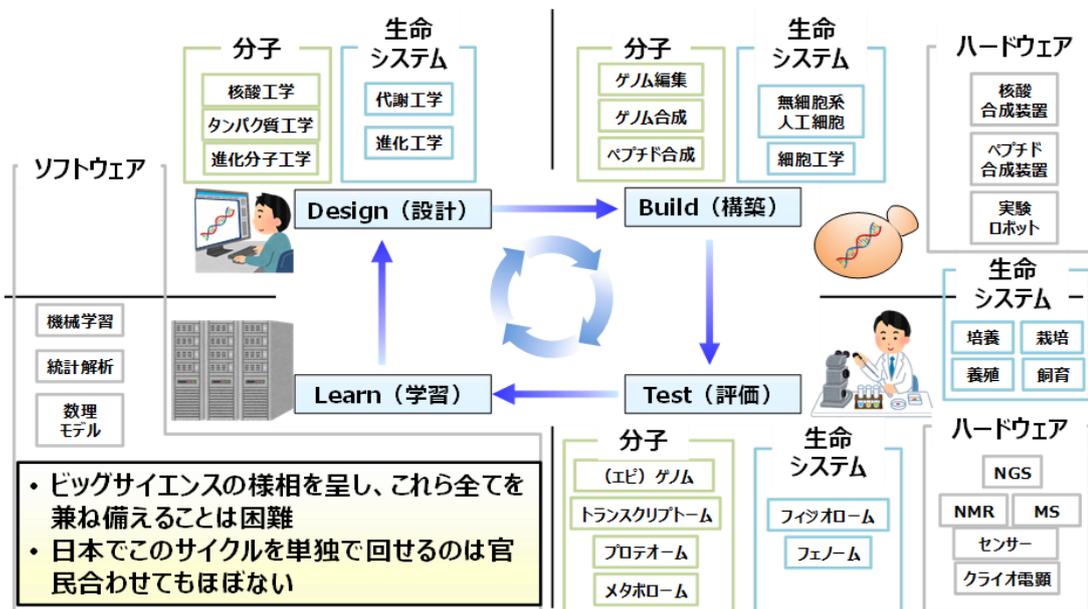


図 2-1 合成生物学を駆動する DBTL サイクル

また、微生物・細胞を用いた生産プロセスである培養に関しては、アカデミアに産業レベルの製造設備がほとんど存在しないこともあり、生物学の観点からの体系的な研究開発事例は少なかった。特に商業生産に向けてスケールアップを行う際には、一般的な化学工学的な問題に加え、生物は各種栄養成分、ホルモン、pHなどに起因する化学的条件や、温度、通気、浸透圧、水圧、せん断力などに起因する物理的条件に敏感に応答し、その挙動を変化させる。そのため培養のスケールアップ時には、予期せぬ要因によりラボスケールの結果を再現できない事例がしばしば生じ、化学的な生産プロセスと比較して予測精度、成功率が低いことが課題である。実際に製造、スケールアップを行っている産業側も解析などの技術的課題に加え、多額のコストを要する産業スケールでの培養を行う際は利益に繋がる製造を優先し、基礎研究には消極的であり、製造で得られた知見も競争力に直結するノウハウとして秘匿される傾向にあった。近年では化学工学的知見の適用に加え、シミュレーション、センシング、モニタリング技術などの向上、IoTの活用によりデータ収集が容易になった。これらから得られたデータをAI、機械学習で解析し、効率的なスケールアップ、培養制御に繋げる試みも見られるようになってきている。しかし、生物学的観点からのアプローチは依然として不足したままであり、この解決に向けた研究開発が必要である。

2-2. 社会・経済的効果

1) SDGs、バイオエコノミーへの貢献

微生物・細胞を利用した生物的な物質生産プロセスは、化学的プロセスと比較して、グルコースなどの再生可能資源を用いて複雑な化合物を高い選択性、特異性で生産可能といった特長を有する。また一般的に常温、常圧下での反応であり、有機溶媒や重金属の使用量も少ないことから、エネルギー消費、環境負荷の少ない生産方法である。技術革新により石油の可採年数は伸びているものの、石油資源が有限であることには変わりはなく、再生可能資源を用いた生産は全世界的にも重要視されており、石油化学資源に乏しいわが国にとっては特に大きな意味を持つ。また、石油資源利用増大による二酸化炭素濃度の増加に伴う地球温暖化や、重金属、難分解性の汚染物質による環境汚染も世界的な課題である。このためSDGsの観点からも、微生物・細胞を用いた物質生産はエネルギー消費、環境負荷の少ない生産方法として大きく注目を集めている。また、2009年OECD発行の「The Bioeconomy to 2030」によると、バイオテクノロジーが貢献する市場、バイオエコノミーの規模は2030年には最大でOECD加盟国のGVA(粗付加価値)の2.7%、1兆ドル強に達するとされる。その内訳は、健康・医療産業2590億ドル:25%、農林水産業3810億ドル:36%、製造業4220億ドル:39%である²⁾。一方、同レポートでは2003年におけるバイオテクノロジー関連民間企業の研究開発投資額の内訳は、健康・医療産業がその大半を占め87%、農林水産業4%、製造業2%、その他7%であるとされ、OECDが予測する産業構造と現況には大きな乖離が存在することが指摘されている。最も伸びしろがあると予想される製造業分野においては、様々な化学プロセスを代替する酵素の開発生産が最も有望視されており、本戦略プロポーザルの推進によりこのような酵素の開発、生産にも大きく貢献することが期待される。また、本分野には合成生物学的なアプローチが必要不可欠であるが、米国においては合成生物学関連ベンチャーに対する投資額は2018年度のみで38億ドル(4000億円強)に達しており、産業化に向けて高い関心を集めていることが窺える³⁾。

2) 医薬品など天然由来有用成分の安定供給

化学合成技術は日々進歩を続けているものの、天然物、特に植物に由来する有用成分は採算性の点から植物からの抽出に頼っているものが数多く存在する。医薬品では甘草由来で抗炎症作用があるとされるグリチルリチン酸や、ヨモギ属の植物クソニンジン由来の抗マラリア薬アルテミシニンがある。また産業利用上重要なものとしては、タイヤなどに利用されるゴムノキ由来の天然ゴムなどが挙げられる。植物による生産の課題として、一般的に①有用成分の蓄積に年単位の長い時間を要する、②天候不順の影響や生息地の限定に伴い供給、価格が不安定である、③乱獲による環境破壊への懸念、といったことが挙げられる。これらの有用成分の生産を微生物・細胞で代替することが可能になれば、これらの課題解消に繋がることが期待される。実際に、抗マラリア薬アルテミシニンに関しては、組換え酵母を用いて前駆体アルテミシニン酸を生産し、その後化学プロセスを用いてアルテミシニン酸をアルテミシニンへと変換する工業プロセスが米国 Amryis により確立されており⁴⁾、合成生物学を活用した育種の成功事例として世界的に認識されている。

2-3. 科学技術上の効果

1) 生体内で機能する生体分子、生命システム設計精度の向上による研究加速

生体分子の設計に関する技術として、現在においても、RNA の二次構造予測や、新規フォールドを有するタンパク質の *de novo* 設計技術は存在する。しかし、現状それらは構造レベルでの設計であり、化学反応触媒、多量体/複合体形成、構造変化、リガンド結合/相互作用など、機能性タンパク質の代表である酵素が有するような様々な機能を設計するためにはさらに高精度の予測設計技術が必要である。また、これらが達成できたとしても、それらの設計技術はあくまで個別の核酸、タンパク質としての階層内にとどまるものであり、目的の生物内で想定した構造、機能を発揮しうるのかは実際に細胞内に導入してみないと検証できない。

生体分子が織りなす生命システムの設計も同様である。代謝経路を例にすると、現状では代謝経路の成立に必要な酵素の合成能力、輸送、局在のキャパシティやエネルギー的リソースなどのパラメータに関するデータは不足、あるいは計算の簡略化のために捨象されている。そのため設計した代謝経路を導入しても予想通りの挙動を示さないことがほとんどである。第3章で述べる、生体分子や生命システムを設計する際に最低限考慮しなければならない拘束条件を明らかにすることで、生体内で機能しないと予想されるものをあらかじめ検討候補から排除することが可能となり、検証に要するコスト削減、時間の短縮や設計精度の向上が期待される。

2) 新たなモデルや生物的ツール開発への応用

生体分子・生命システムの設計精度が向上し、微生物・細胞の育種が容易となれば、産業応用はもちろんのこと、基礎～応用の幅広い研究推進に重要なモデル、ツール開発にも大いに貢献することが見込まれる。現在でもこのような研究は行われており、例えば、米国クレイグ・ベンター研で行われた最小ゲノム研究や⁵⁾、わが国が強みを有する無細胞系などが挙げられる⁶⁾。最小ゲノム細胞は様々な生物学的実験を行うためのモデル細胞として有用であるし、ツール開発のためのシャーシ、プラットフォームとしての活用も期待される。無細胞系は生命活動を行っていないことから、細胞毒性の強いタンパク質の調製などにすでに活用されている。また、その内容物の組成

などを各自で調整可能であり、生細胞と比較しそれらのモニタリングや挙動のシミュレーションが容易であることを利用し、複製、分裂、進化、転写、翻訳などの生命と非生命の間を繋ぐ、様々な生命現象を解析するためのツールとしても有望である。現在はあくまで既存の生物材料をベースとした研究が主流だが、前述の生体分子・生命システムの *de novo* 設計が可能となれば、プロセス、設計両面で人工細胞研究などにも大きく貢献することが期待される。

3) データ、設備の拠点化、集約化など研究基盤の整備による研究効率化、人材の育成

本領域は、核酸、タンパク質～オルガネラ、細胞レベルでの多様な階層からのアプローチや知見を必要とする。そのために必要な設備、機材は次世代シーケンサー、質量分析装置、NMR、クライオ電子顕微鏡のように高額化の一途を辿っており、もはや単独のラボレベルでは関連機材をすべて導入、維持、アップデートすることは不可能となっている。現状は設備機材が散在的に配置されており、わが国においては DBTL サイクルを回すために最低限必要な集約がなされている拠点は存在しない。そのため小規模の検討が乱立し、ネガティブデータも含めたデータの蓄積がなされず、研究費の効率的な運用がなされているとは言い難い状況である。本戦略プロポーザルが推進する、各設備・機材の連携、アップデートを前提とした拠点を設立することで、全体としての研究費抑制、個々のラボでは不可能な大規模研究のハイスループット化に繋がることが期待される。またその際の実験プロトコルを統一し、実験ロボットの活用などを同時に行うことにより、ポジティブ/ネガティブ両方の高品質ビッグデータの取得・蓄積に繋げ、データ活用、体系的データベース構築のさらなる効率化が望める。加えて、人材育成の観点からも、データ活用、分野横断型研究や成果の社会実装に適応した人材の育成、輩出という点で大きく貢献することが期待される。

参考文献

- 1) Zymegen 社ニュース (2019年2月25日アクセス) <https://www.zymergen.com/news/>
- 2) 「The Bioeconomy to 2030」(2019年2月25日アクセス)
<https://www.oecd.org/futures/long-term-technological-societal-challenges/42837897.pdf>
- 3) Synbiobeta News and features (2019年2月25日アクセス)
<https://synbiobeta.com/these-98-synthetic-biology-companies-raised-3-8-billion-in-2018/>
- 4) C. J. Paddon, P. J. Westfal, D. J. Pitera, et al. "High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin" *Nature* 496,(2013) : 528–532
doi:10.1038/nature12051
- 5) Daniel G. Gibson, John I. Glass, Carole Lartigue, et al "Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome" *Science* Vol. 329, Issue 5987, (2010): 52-56 DOI: 10.1126/science.1190719
- 6) Yoshihiro Shimizu, Akio Inoue, Yukihide Tomari, et al. "Cell-free translation reconstituted with purified components" *Nature Biotechnology* 19,(2001) :751–755

3. 具体的な研究開発課題

微生物・細胞を用いた物質生産プロセスの効率的開発には、核酸、タンパク質などの生体分子や、それらが織り成す代謝などの生命システム設計精度向上が必要である。そのためには、既存の設計手法のブラッシュアップに加えて、新たに最低限守るべき条件（拘束条件）を明らかにするための体系的な研究開発が重要である。取り組むべき研究課題として、以下の2つを提案する。

課題1：生体分子の設計精度向上

課題2：生命システムの設計精度向上

課題1：生体分子の設計精度向上

DNA、RNAなどの核酸、タンパク質など生体高分子の配列設計精度向上に向けて、品質管理、分解などの機能発揮の障害となるメカニズムに関するデータを収集、これを回避する設計指針の策定を行う。これにより既存生体分子の利用、改変効率化を図るとともに、*de novo*設計精度の向上に繋げる。

生物の遺伝情報は、DNA→mRNA→タンパク質の順で伝達される（セントラルドグマ）。DNAから対応するmRNAを合成する過程として転写、同様にmRNAから対応するタンパク質を合成する過程として翻訳といったプロセスが生物には共通して存在する。しかし、DNA配列を合成、細胞に導入すれば任意のDNA配列遺伝情報がタンパク質合成、機能発揮までのプロセスを迎えるわけではない。その障害となることが知られる要因の例としては、

- 1) 外来からの異物DNAとして認識され排除される
- 2) DNAの立体構造や、DNAに結合する分子による転写阻害が起こる
- 3) mRNAが二次構造を形成し、翻訳阻害が起こる
- 4) mRNAの安定性が低い、分解されやすい
- 5) 翻訳途中で合成されたペプチドのアミノ酸配列により翻訳阻害が起きる
- 6) 翻訳後、合成されたペプチドが適切にフォールディングされずタンパク質として機能しない

といったものが挙げられる。これらを引き起こすメカニズムや許容範囲を解明することで、設計した生体分子が生体内で機能するために最低限考慮すべき拘束条件の把握に繋がるものと考えられる。

1)～6)に関連した研究シーズを述べると、1)～4)に関しては、近年のシーケンサー、トランスクリプトーム解析の進展により、古典的RNA類に加え、mRNAの分解性や翻訳制御に大きく関わる各種ncRNAの網羅的解析や、免疫機構などのRNAを介した様々なネットワークに関する研究の進展が挙げられる¹⁾。この他にもRNAの二次構造予測²⁾やDNAの二次構造の一つG-quadruplex (G4)形成領域の同定が行われている³⁾。4)、5)に関連した研究としては、mRNA配列のコドンの種類が安定性に関わっていること⁴⁾、翻訳で合成されたペプチドの配列によっては翻訳の停滞⁵⁾、あるいはリボソーム複合体の不安定化を招き翻訳の中断を招くことが明らかになっている⁶⁾。近年ではリボソームプロファイリングと呼ばれる手法を用いた解析も進められている。6)に関しては、米国David Baker研により開発されたソフトウェア、Rosettaを用いた*in*

silico 設計の萌芽的研究が報告されており、いくつかの新規フォールドのタンパク質が設計、構築されている⁷⁾。一方、これは最初からタンパク質全長がある状態からのシミュレーションであり、ペプチド鎖が徐々に伸長される過程でフォールディングが進む生体内でのプロセスとは異なる。今後はこの差を埋める方向性の研究も重要である。また、これまでに得られた変異体データを解析し、タンパク質の不溶化の原因となるアミノ酸残基を予測する手法も開発されている⁸⁾。

一方で、現状はこれらの研究が異なる生物種、別個のプロトコールで行われており、得られたデータが体系的に統合されていないことが問題として挙げられる。また、上述のように、本分野では核酸、タンパク質のみではなく、免疫、品質管理、転写や翻訳、など生命科学分野だけでも多様な分野における知見が重要であるにも関わらず、その重要性が認識されておらず、参画する人材のバックグラウンドに偏りがあることも問題である。

課題2：生命システムの設計精度向上

物質生産などの観点から、世界的に特に関心が高い代謝経路の設計精度向上に向けて、その成立の前提となる条件やパラメータ把握のためのデータ収集、設計指針の策定を行う。

設計した代謝経路が機能しない、破綻するような要因としては、

- 1) 成立させるためのリソース、キャパシティが足りない
- 2) 代謝経路のシステムとしての堅牢性（ロバストネス）が不足している

といったものがあり、これらを満たす要件や、その許容範囲を解明することで生体内で安定的に機能、成立するための拘束条件の把握に繋げる。

それぞれに関して研究例を補足すると、1)に関しては、代謝経路の各反応を触媒する酵素の合成、その基質供給のためのリソースや、核酸・タンパク質全般の合成、フォールディング、輸送、局在、分解などの生物学的プロセスのキャパシティなどに関する定量的な解析が挙げられる。生きた細胞で物質生産を行う場合、限られた物質、エネルギー、空間的リソース内で、物質生産と細胞の成長や分裂、維持のバランスをとって配分する必要がある。また物質生産、細胞の生育のどちらにしても、必要な核酸、タンパク質は課題1で述べたセントラルドグマ、タンパク質のフォールディング、輸送、局在といったプロセスを経て供給され、過剰、あるいは役割を終えた分子の大半は分解されて再利用される。これらのプロセスのキャパシティを超えて核酸やタンパク質を供給することは不可能であるため、そのキャパシティを把握することは適切な代謝経路設計の上で必須である。またその際には核酸やタンパク質の種類によって、各プロセスのキャパシティの上下限は異なってくることに留意する必要がある。例えば、触媒する反応が生育に必須であったり、細胞毒性の強いものであったりするなど、生育に極めて大きな影響を与える酵素の場合には、その合成量の許容上下限域は狭い傾向にあることが知られている。

2)に関しては、培養中における培地成分、細胞内の基質、酵素量などの変動に対して、目的の代謝経路が許容できる変動幅の把握や、変動に対してロバストネスを有する代謝経路ネットワーク設計手法の開発が挙げられる。

細胞の培養過程では、培地中の成分組成や濃度、生育密度などが刻一刻と変化し、各状況に応じて細胞内の核酸、タンパク質などの量や酵素の活性も変動するといったことがある。また、温度や pH、通気条件によってもこれらは変動しうる。そのため、代謝経路のシステムとしてのロバストネスが低いと、生産プロセスにおいて許容可能な温度、pH の範囲が極端に狭く、わずか

な条件変動が即座にシステム破綻へ繋がってしまう。実用性の高い代謝系を設計するためには、基質や酵素の量、酵素活性の多少の変動で破綻してしまわないような高いロバストネスが求められる。代謝経路の成立、破綻に関する知見の蓄積は商業生産検討時におけるスケールアップ、生産安定化という観点からも重要である。

1)、2)に関連した研究シーズを述べると、1)に関しては、プロテオーム解析による酵母のタンパク質の発現キャパシティの網羅的解析が行われている⁹⁾。このような知見の蓄積を通じて、設計、導入しようとしている代謝経路に投入可能なリソース総量や、個々の酵素量の上下限域の予測精度は向上していくものと考えられる。2)に関しては、代謝反応のネットワーク構造から、酵素量や活性が変化した際のシステムの応答を予測する数理理論が構築されている¹⁰⁾。ロバストネスの高い代謝経路を設計するためには、このような観点を積極的に取り込んでいくことが必要である。また、予測に基づき生命システムの設計、評価を行うためには、微生物や細胞の状態を物理量を用いて定量的に記述できることが重要である。そのような観点の研究として、大腸菌の遺伝子発現量からの抗生物質耐性能予測の事例がある¹¹⁾。

この他にも本分野の基盤技術として、日本発の代謝経路設計ツール M-Path を用いた新規代謝経路設計や、ギャップとなる未知反応を触媒する酵素の候補予測の成功事例が報告されている¹²⁾。またコハク酸生産を対象に、代謝フローの最適化に FBA (Flux Balance Analysis) の手法を用い、律速となりうる酵素反応を推定、進化実験によりその阻害解除変異体を取得することで生産性を向上させた事例などが存在する¹³⁾。今後はこれらに加えて、AI を活用した文献からの知識抽出なども組み合わせ、酵素の阻害、活性制御などの情報をも組み込んだ手法の開発が望まれる。

参考文献

- 1) Uehata T, Iwasaki H, Vandenbon A, et al. "Malt1-induced cleavage of regnase-1 in CD4(+) helper T cells regulates immune activation." *Cell*. 153(5),(2013):1036-49. doi: 10.1016/j.cell.2013.04.034.
- 2) Michiaki Hamada, Hisanori Kiryu, Kengo Sato, et al. " Prediction of RNA secondary structure using generalized centroid estimators" *Bioinformatics*, 25, 4,(2009):465-473, <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btn601>
- 3) Wataru Yoshida, Hiroki Saikyo, Kazuhiko Nakabayashi, et al." Identification of G-quadruplex clusters by high-throughput sequencing of whole-genome amplified products with a G-quadruplex ligand" *Scientific Reports* (2018) 8:3116 DOI:10.1038/s41598-018-21514-7
- 4) Presnyak V, Alhusaini N, Chen YH, et al. "Codon optimality is a major determinant of mRNA stability." *Cell*:160(6),(2015):1111-24. doi:10.1016/j.cell.2015.02.029.
- 5) Koreaki Ito and Shinobu Chiba. "Arrest Peptides: Cis-Acting Modulators of Translation." *Annual Review of Biochemistry*, 82(2013):171-202 doi.org/10.1146/annurev-biochem-080211-105026.
- 6) Yuhei Chadani, Tatsuya Niwa, Takashi Izumi, et al. "Intrinsic Ribosome Destabilization Underlies Translation and Provides an Organism with a Strategy of Environmental Sensing." *Molecular Cell* 68, 3, (2017): 528-539.e5

- 7) Nobuyasu Koga, Rie Tatsumi-Koga, Gaohua Liu, et al. “Principles for designing ideal protein structures” *Nature* 491(2012): 222–227
- 8) Daisuke Matsui, Shogo Nakano, Mohammad Dadashipour, et al. “Rational identification of aggregation hotspots based on secondary structure and amino acid hydrophobicity” *Scientific Reports* 7: 9558(2017) DOI:10.1038/s41598-017-09749-2
- 9) Reiko Kintaka, Koji Makanae and Hisao Moriya. “Cellular growth defects triggered by an overload of protein localization processes” *Scientific Reports* 6,: 31774 (2016) DOI: 10.1038/srep31774
- 10) Takashi Okada and Atsushi Mochizuki. “Law of Localization in Chemical Reaction Networks.” *Phys. Rev. Lett.* 117, 048101(2016) doi.org/10.1103/PhysRevLett.117.048101
- 11) Shingo Suzuki, Takaaki Horinouchi, and Chikara Furusawa. “Prediction of antibiotic resistance by gene expression profiles” *Nat Commun.* 5: 5792. (2014) doi: 10.1038/ncomms6792
- 12) 「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発」 (2019年2月25日アクセス)
<https://www.nedo.go.jp/content/100883896.pdf>
- 13) Kento Tokuyama, Yoshihiro Toya, Takaaki Horinouchi, et al.” Application of adaptive laboratory evolution to overcome a flux limitation in an *Escherichia coli* production strain” *Biotechnology and Bioengineering* 115, 6(2018)

4. 研究開発の推進方法および時間軸

4-1. 推進方法

(1) 全体運営を統括するヘッドクォーターの設置

これまでに述べたように、本戦略プロポーザル関連領域は、非常に学際的な領域であり、その性質上ライフサイエンス全般に関する知見の統合、体系化に向けた多様な人材の参画や様々な実験、解析に関しての設備機材を要する。効率的な研究には長期的な展望に基づいて全体運営を統括し、これらを集約、高度に連携するための技術開発、体制基盤構築が求められる。また研究システムが時限性のもので終了せず、長期にわたって維持、アップデート可能なものとするところまでを含めた戦略立案（本項(2)~(4)も参照）を行うためのヘッドクォーターを国が主導して設置することが重要である（図4-1）。

(2) データ、設備機材の集約・拠点化を通じた研究体制の構築

本領域におけるわが国における喫緊の課題は、前述のヘッドクォーターに加えて、体系的なデータ収集・解析に向けて DBTL サイクル駆動が可能な設備と、検証用のパイロットプラントを備えた拠点を整備し、研究体制基盤を構築することである（図4-1）。そのうえで第3章で述べた、生体分子・生命システムの設計時に最低限守るべき拘束条件の把握に向けたデータ取得を推進することが重要である。本領域はデータ駆動型サイエンスとしての側面が非常に強くなっており、高品質データ産出基盤の整備という観点ではわが国は欧米諸国の後塵を拝している。その背景としては2-1で述べたように、合成生物学の台頭、ゲノム編集技術開発といったバイオテクノロジーに加え、NGS、各種オミクス解析、クライオ電子顕微鏡などの解析、分析技術向上による膨大なデータ産出、それらを効率的に収集、解析するためにIoT、AIの活用が進み、これまでの生命科学に類を見ないほどビッグサイエンス化し、学際的な様相を呈していることが挙げられる。これにより単独のラボスケールではもちろん、企業においてもこのようなデータ収集・解析設備は容易には導入が困難なものとなっている。そのため微生物育種・代謝経路実装・酵素探索などの技術領域においては、諸外国で先行するベンチャー企業への国内企業の依存、投資の傾向が見られ、研究費や知識、データの国外流出を防ぐという点でも重要である。

DBTL サイクルになぞらえて、拠点に必要な機能を挙げると、Build 領域においては、核酸(DNA、RNA)、ペプチドの安価、迅速な調達である。合成にあたり、必要な鎖長、目的（量や種数、純度や精度）に応じて最適な手法は異なるため、バイオテクノロジーのみに固執せず、ナノテクノロジーなども積極的に活用した技術開発を進めるべきである。また、合成した長鎖 DNA を細胞に導入可能な汎用技術開発も重要である。

Test 領域では、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどの各種オミクス、立体構造解析（NMR、クライオ電子顕微鏡など）、その他評価計測、イメージング技術関連機材、培養設備などが挙げられる。この中でも特に立体構造解析などはスループットが低いいため、技術革新、集約化によるハイスループット化が望まれる。また、Test 領域では特に、実験ロボットなどを活用した自動化の重要性が高い。これは省労力化、高速化はもちろんのこと、後段の Learn 領域においてはノイズや実験誤差の少ない、整った高品質データセットを大量に取得することが必要となるためである。また、培養設備はラボスケールはもとより、ラボスケールの成果を検証、商業スケールへと橋渡しするための、パイロットスケールの培養設備が必要である。

Learn・Design 領域に求められる機能としては、目的の生体分子・生命システムの設計時に最低限守るべき拘束条件の把握に向けたデータベースを構築、学習し、設計指針創出に繋げることが挙げられる。現在の DBTL サイクルは公共データベースをもとに学習、設計を実施しているが、これらのデータベースには予測に基づく設計を行うにあたり十分かつ体系的なデータが供給されていない。解決には目的に特化したデータが必要であり、Test 領域から産出されるデータや文献等からの知識抽出による補完が必要である。また近年ディープラーニングの活用が顕著だが、これもあらゆる問題に適用可能という訳ではない。得られたデータに理論・計算の知見も交えて、それぞれの問題に応じた新たなアルゴリズム開発を行うことも必要である。

各領域に共通した留意事項として、各場面で先端技術を活用する一方で、技術のライフサイクルもまた早いことが挙げられる。特に NGS などは最先端機種も数年で時代遅れのものとなってしまう。そのため、適切な問題設定とデータ・計測技術・解析技術・情報処理技術を適時選択すること、またあらかじめ標準化、機材のアップデート、拡張を前提としたシステム作りが望まれる。

(3) 産業界との交流による産業化に向けた取り組みの加速、持続的な研究エコシステムの構築

本戦略プロポーザルが提案する微生物・細胞の育種、生産基盤構築は、その成果が産業応用にも密接に影響する。成果を積極的に産業化に結びつけていくことで、産業力の強化、関連する分野の人材の受け皿を増やしていくことにも貢献する。特に、徐々にではあるがバイオインフォマティクス関連の学科が設立されているにも関わらず、同分野の人材不足、その他情報処理技術活用の遅れが指摘されるわが国においては、それらの人材を定着させるための土壌整備という観点からも意義深いことである。

また、わが国においてはそのシーズとなる発見がなされながらも、その応用、産業化は他国において実践されるケースがしばしば散見される。代表的なものとしては CRISPR/Cas システムなどが挙げられる。産業界との交流を積極的に行うことで、ニーズを常に把握し、有望なシーズを早期に見出し、知財の確保、申請支援といった知財戦略と並行しつつ、産業化を見据えて研究開発することが可能になることが期待される。

そして、本戦略プロポーザルは生体分子・生命システムの設計に向けた拘束条件の把握という、生命科学の根幹に関わる深く広範な領域を研究ターゲットとしている。通常の数年の時限性の研究プロジェクトの枠組みで終了の見込みが立つものではないと考えられ、構築した研究システムを持続可能なエコシステムとして成立させることを目指すことが重要である。そのためには産業界からの継続した資金を呼び込むことが必須であり、構築したデータベースへの早期アクセス、拠点設備の利用、共同研究の優先交渉権などでインセンティブを持たせる形で参画を促す施策を講じることが重要である。

(4) ELSI/RRI への取り組み

本戦略プロポーザルが推進する課題の一つとして生命システム設計精度向上があり、これは生命の改変、創造に繋がりうる技術である。そのため常に ELSI/RRI、デュアルユースといった問題に向き合う必要がある。これまでに述べたように、現在の技術では完全に人為的な設計に基づき微生物・細胞などの生命を合成することは非現実的である。そのため、防止策としては高い毒性に繋がる懸念される既存の DNA 配列、アミノ酸配列や、現在の技術による改変で容易に

それらを調達しうるものが可能とされるもののリスト化などを通じ、研究拠点間で相互に ELSI/RRR の観点から問題となるものの合成、調達が行われていないかを相互にチェックする仕組みの構築などが考えられる。また、悪意のない利用であっても、遺伝子組換えを施した微生物・細胞を用いて物質生産を行う際には、天災やヒューマンエラーに起因する培養液の漏出などにより環境中へ組換え体が漏洩し、遺伝的攪乱、環境汚染や生物多様性への悪影響に繋がるといったことが懸念される。フェイルセーフ、フルプルーフなどに則った設備設計を行うことに加え、微生物・細胞自体を設計する際にも環境中での増殖防止のため何らかの要求性を付与する、といったことに対するインセンティブを設けていくことも求められる。バイオテクノロジー全般に関して当てはまることだが、新興科学技術が台頭する度に対処療法的に議論するのではなく、将来を見据えてその潜在的な利益とリスクを考慮し続けること、そのような視点に基づき最新の科学技術進展を把握し、定期的に評価を行うための体制、枠組み作りを進めることが求められる。

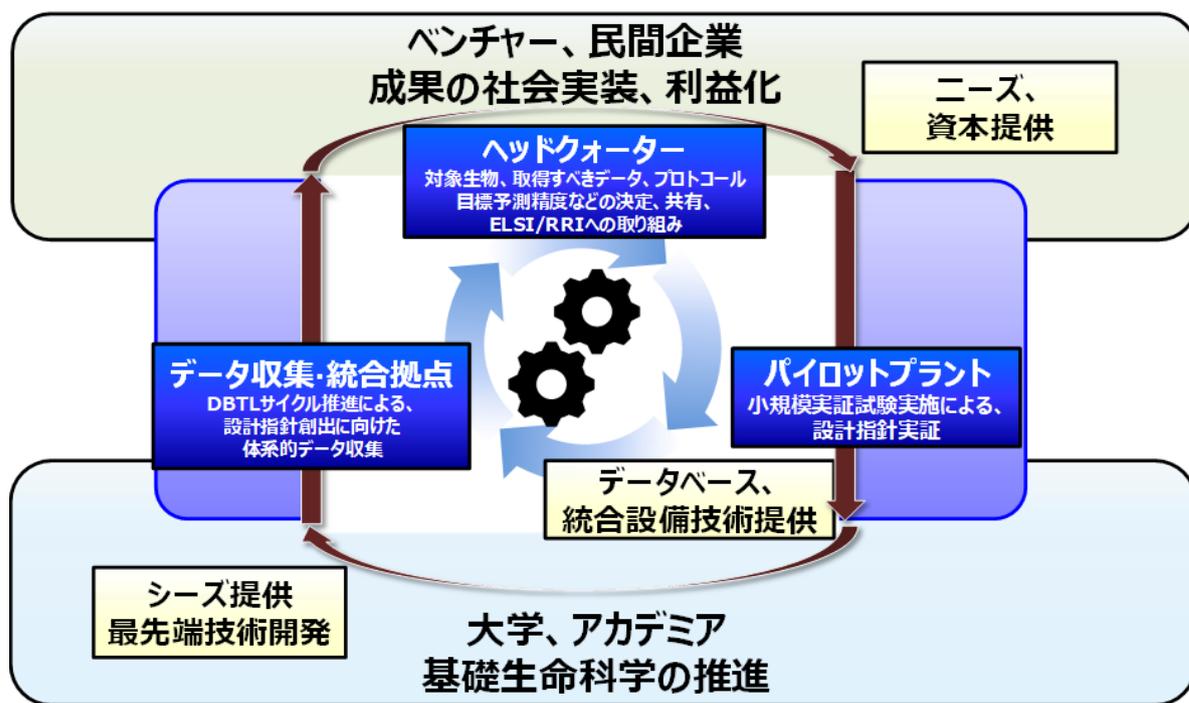


図 4-1 拠点整備による基礎、社会実装双方向の橋渡し研究の推進

4-2. 時間軸

本戦略プロポーザルの推進にあたり、まずは現在の技術や知見を棚卸し、対象とすべき適切な微生物・細胞の選択や必要なデータの種類の共有、研究プロトコルの手法や、目標とすべき実用レベルの予測精度などに関して統一的な見解を構築する必要がある(図4-2)。特に、データに関しては生物種や実験プロトコルなどを考えず、安易に積み重ねても意味のある結果が得られないケースも多々ある。取得すべきデータの選定やプロトコルなどの統一などが終了後、早急に研究拠点整備を進める。現在、多数の DNA オリゴを安価に供給できる拠点は少ないため、まずはプロトコルや生物種を統一して、比較的ハイスループットの解析が可能なトランスクリプトーム、プロテオームを中心に体系的なデータを収集し、生体分子・生命システムの設計の際

に、機能発揮の障害となりうる現象のバックグラウンドとなるデータベースを構築する。並行して、生体分子の設計においてはタンパク質を例にすると、対応する遺伝子を導入しても機能を発揮しないことが明らかとなっているものの発現ライブラリを作成し、課題1で取り上げた1)~6)、あるいはその他のどの要因で機能発揮の障害が起きているかを明らかにする。その後 DNA オリゴ供給体制が整った時点で、どのようなメカニズムで機能発揮障害が起きているかを明らかにするための変異体ライブラリを作成、評価し、その結果をもとに機能発揮障害のメカニズム解明と、それを回避するための設計指針の構築を行う。課題1のマイルストーンは、モデルとした微生物・細胞において、他の生物由来の遺伝子が機能を発揮するかを DNA 配列や、翻訳されて合成されるタンパク質のアミノ酸配列に基づき、実用レベルの精度で予測できることである。さらに将来的には、天然に存在しない *de novo* 設計の分子においても同様にモデル微生物・細胞内で機能するかを予測できることが求められる。

また、生命システム設計は代謝を例にとると、前述のデータベース構築と並行して、対象のモデル生物における核酸、タンパク質合成、フォールディング、輸送などのキャパシティに関する基礎的なデータを取得する。それらのデータ取得終了後、課題1の知見も活用しつつ新たな代謝経路を設計、モデル微生物・細胞へ導入し、生育や目的産物が想定通りとなっているかを検証する。マイルストーンは、こちらも代謝経路設計、実装を行った際、生育や目的産物生産量などを実用レベルの精度で予測できることである。

スケールアップ、培養安定化は課題2において構築された代謝経路を有するモデル微生物・細胞を用いてスケールアップを行い、ラボスケールの結果を再現できるか検討を行う。マイルストーンとしては、まずはラボスケール結果をスケールアップ時にも再現することである。さらに将来的には異なる条件でスケールアップした際の成績や、培養時に許容可能な条件の振れ幅の予測が可能となることである。

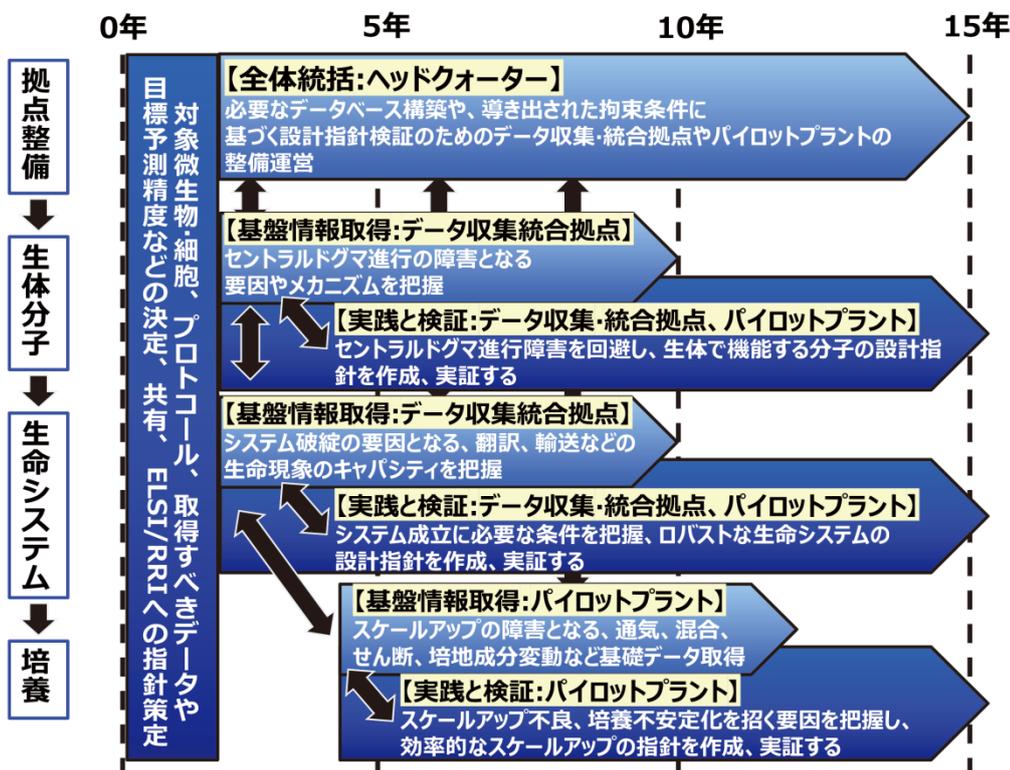


図4-2 研究開発の時間軸

付録1. 検討の経緯

JST 研究開発戦略センター（CRDS）ライフサイエンス・臨床医学ユニットでは、グリーン・ホワイトバイオ分野の俯瞰調査をもとに研究開発の俯瞰図（図5-1）を作成した。これら一連の俯瞰調査活動を通じた検討の結果、平成30年度に戦略プロポーザルを作成すべきテーマの候補として「次世代育種・生物生産基盤の創成」をCRDS戦略スコープ2018策定委員会において指定し、平成30年5月にCRDS内に検討チームを発足させた。その後、検討チームにおいてプロポーザル作成へ向けた調査・分析・検討を重ねた。チームの活動では、調査によって国内外の研究開発動向・技術水準を明らかにしながらスコープの焦点を絞り、その過程においてプロポーザルの方向性を検討するため、以下の有識者へのインタビュー・意見交換を実施した。その上で、生体分子・生命システム設計研究開発に関してCRDSが構築した仮説を検証する目的で、科学技術未来戦略ワークショップを開催した（詳細後頁）。

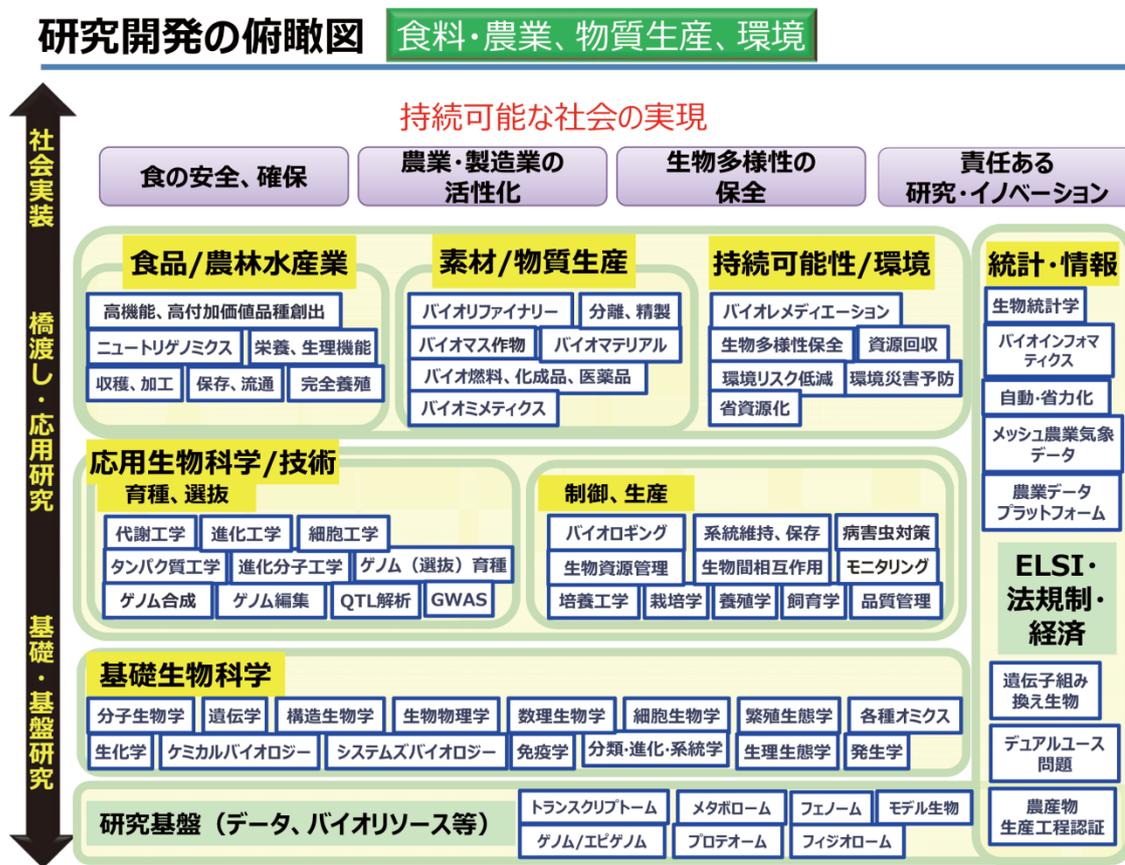


図5-1 グリーン・ホワイトバイオ分野俯瞰図

(1) 有識者インタビュー

本戦略プロポーザルの作成に当たり、関連する研究領域に高い専門性を有する有識者へ個別にインタビューを実施し、研究内容や推進体制、研究シーズなどについて意見を伺った（2017年7月～2018年5月に実施）。

- 古賀 信康（自然科学研究機構 分子科学研究所 協奏分子システム研究センター
階層分子システム解析研究部門 准教授）
- 松浦 友亮（大阪大学大学院 工学研究科 生命先端工学専攻 生物工学コース 准教授）
- 津本 浩平（東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 教授）
- 荘司 長三（名古屋大学大学院理学研究科 物質理学専攻 准教授）
- 本多 裕之（名古屋大学大学院工学研究科 生命分子工学専攻 教授）
- 梅津 光央（東北大学 大学院工学研究科 バイオ工学専攻 教授）
- 守屋 央朗（岡山大学 異分野融合先端研究コア 准教授）
- 竹内 理（京都大学ウイルス・再生医科学研究所 感染防御分野 教授）
- 古澤 力（理化学研究所 生命システム研究センター 多階層生命動態研究チーム
チームリーダー）
- 田口 英樹（東京工業大学 科学技術創成研究院 細胞制御工学研究センター 教授）
- 秋光 信佳（東京大学 アイソトープ総合センター 研究開発部門 教授）
- 岩崎 信太郎（理化学研究所 岩崎 RNA システム生化学研究室 主任研究員）
- 清水 浩（大阪大学大学院情報科学研究科 バイオ情報工学専攻 教授）
- 木野 邦器（早稲田大学理工学術院 教授 理工学術院総合研究所 所長）
- 天辰 健一（カマルク特定技術研究所株式会社 CTO 取締役 技術開発グループ長）
- 岩倉 路和（カマルク特定技術研究所株式会社）
- 二木 史朗（京都大学 化学研究所 生体機能設計化学研究領域 教授）
- 荒木 通啓（京都大学大学院 医学研究科 臨床システム腫瘍学 特定教授）
- 浅野 泰久（富山県立大学 生物工学研究センター 工学部生物工学科
工学研究科生物工学専攻 教授）
- 光山 統泰（産業技術総合研究所 人工知能研究センター オーミクス情報研究チーム
研究チーム長）
- 新家 一男（産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門 最先端バイオ技術探求グループ
研究グループ長）
- 廣瀬 哲郎（北海道大学 遺伝子病制御研究所 RNA 生体機能分野 教授）

(2) ワークショップ

本戦略プロポーザル作成に当たり、開催したワークショップの開催日時と参加者を記す。

科学技術未来戦略ワークショップ

「多階層研究の統合が拓くデザインバイオ～予測に基づく生命分子・システムの設計に向けて～」

場所: TKP 市ヶ谷カンファレンスセンター(新宿区市谷八幡町 8 番地)

日時: 2017 年 10 月 22 日 (日) 13:00~17:00

プログラム:

13:00~13:05

開会挨拶: 永井 良三 (JST-CRDS 上席フェロー)

13:05~13:15

趣旨説明: 山本 秀明 (JST-CRDS フェロー)

13:15~13:45

セッション1 核酸、セントラルドグマ

「トランスクリプトームの量的解析から質的解析へ、そして人工デザインへ」

秋光 信佳 (東京大学 アイソトープ総合センター 研究開発部門 教授)

「Toward deconstruction and reconstruction of translational program」

岩崎 信太郎 (理化学研究所 岩崎 RNA システム生化学研究室 主任研究員)

「新生鎖」研究から見えてきた拡大する蛋白質の世界」

田口 英樹 (東京工業大学 科学技術創成研究院 細胞制御工学研究センター 教授)

14:00~14:30

セッション2 タンパク質

「タンパク質分子の合理デザイン」

古賀 信康 (自然科学研究機構 分子科学研究所 協奏分子システム研究センター
階層分子システム解析研究部門 准教授)

「ドメインライブラリーの発想による機能性低分子抗体の創出」

梅津 光央 (東北大学 大学院工学研究科 バイオ工学専攻 教授)

「酵素活性化因子を利用する酸化反応系の開発」

荘司 長三 (名古屋大学大学院理学研究科 物質理学専攻 生物無機化学研究室 准教授)

14:45~15:15

セッション3 細胞

「過剰発現の限界測定から探る酵母プロテオームの拘束条件」

守屋 央朗 (岡山大学 異分野融合先端研究コア 准教授)

「大腸菌進化実験を用いた細胞状態の予測と制御に向けて」

古澤 力 (理化学研究所 生命システム研究センター 多階層生命動態研究チーム
チームリーダー)

「in silico デザインと代謝フラックス可動領域制御による細胞創製 -生命動作原理の
理解と合成生物学への展開-」

清水 浩 (大阪大学大学院情報科学研究科 バイオ情報工学専攻 教授)

15 : 35～15 : 50

コメンテーターの方々からのコメント

伊藤 久生 (味の素株式会社 理事)

永野 竜馬 (協和発酵キリン株式会社 研究開発本部研究機能ユニット 創薬基盤研究所
主任研究員)

野地 博行 (東京大学大学院 工学系研究科 応用化学専攻 教授)

15 : 50～16 : 55

総合討論

16 : 55～17 : 00

閉会の挨拶 : 永井 良三 (JST-CRDS 上席フェロー)

※本ワークショップの詳細は、以下の報告書に記載予定

科学技術未来戦略ワークショップ報告書「多階層研究の統合が拓くデザインバイオ～予測に基づ
く生命分子・システムの設計に向けて～」(2019年度発行予定)

付録2. 国内外の動向

本戦略プロポーザルに関連する分野の国内外の研究開発の動向（2010年以降）を記載する。

【海外の研究推進施策、ファンディング】

①米国

- ・NSF（全米科学財団）

Understanding the Rules of Life (URoL)

2018年よりスタートした研究プログラムで、2019年の予算規模は3000万ドルである。数学物理、コンピュータ科学や工学を活用した定量的アプローチにより、遺伝子型から表現型の予測、植物-動物相互作用などに関する普遍的な生命のルール of 解明を目的とする。そのため、NSFにおける生命科学の主担当部局である BIO(Biological Sciences)だけでなく、数学物理科学の主担当部局である MPS (Mathematical & Physical Sciences) などとの連携も盛り込まれるなど、部局横断的な取り組みが目指されている。また URoL は NSF が掲げる、「未来に向けて投資すべき10大アイデア」の一つにも取り上げられている。

2019年2月時点で、1) 合成(人工)細胞の構築 (Building a Synthetic Cell)、2) エピジェネティクス (Epigenetics) の二つのサブプログラムが設けられている。1) では既存の細胞をベースとした最小ゲノム細胞 (ミニマルセル) 創出などのトップダウン型アプローチ、新規分子や新規構造の活用も視野に入れたビルディングブロック分子を組み上げていくボトムアップ型アプローチの双方が研究内容に盛り込まれている。

- ・NIH (国立衛生研究所)

以下の3つの研究プログラムは NIH 傘下の研究所である NIGMS (一般医学研究所) が主導するものである。

Genomes to Natural Products

2014年からスタートした天然物に関する研究プログラムである。プログラム期間 (2014年～2019年) における予算総額は1125万ドルである。プロジェクトは1) バクテリア、2) 菌類、3) 植物の3つの区分に分かれており、

- 天然物の探索やその生合成遺伝子クラスターの同定
- 生合成経路やその制御ネットワークの解析
- ハイスループットスクリーニングに向けた新しいツール開発、生産モデル生物開発
- 天然物の生産能力を迅速に把握するための手法開発

といった研究内容が盛り込まれている。

Exploring Design Principles of Cellular Control Circuits

2010年からスタートした細胞制御回路の設計原理に関する研究プログラムである。プログラム期間 (2010年～2019年) における予算総額は1900万ドルである。カリフォルニア大学サンフランシスコ校を中心とした研究体制となっており、免疫細胞や幹細胞をベースとし、合成生物学的アプローチを活用した治療用細胞のデザインといった研究内容が盛り込まれている。

MIT center for Integrative Synthetic Biology

2013年からスタートした創薬研究プログラムである。プログラム期間（2013年～2018年）における予算総額は1175万ドルである。マサチューセッツ工科大学を中心とした研究体制をとっており、従来は個別に展開されていたシステムズバイオロジー、合成生物学、健康分野における知見を統合し、がん、糖尿病、感染症をメインターゲットとした次世代治療薬の開発を目指した研究開発が行われている。

・DOE（エネルギー省）

バイオエネルギー研究に関連した物質生産検討、合成生物学研究が精力的に推進されている。藻類によるバイオ燃料生産研究領域として Algal biofuels（2018年予算3000万ドル）が設定されている他、以下の研究所を拠点とした研究開発が進められている。

➤ Joint Genome Institute

2018年予算6930万ドル：バイオエネルギー、環境研究のサポートのためのDNAシーケンシング、合成及び分析業務推進

➤ Agile Biology Foundry

2018年予算2000万ドル：産業微生物解析のためのツール、統合バイオマニュファクチャリングのための堅牢なプロセス開発研究

以下の4研究所で2018年予算9000万ドル

➤ Great Lakes Bioenergy Research Center

リグノセルロースからの生物生産

➤ Center for Bioenergy Innovation

品種改良によるバイオマスとしての利用に適した作物の作出

➤ Joint BioEnergy Institute

植物バイオマスからの燃料、化成品生産の生産性最大化

➤ Center for Advanced Bioenergy and Bioproducts Innovation

植物による燃料や化成品の直接生産

・DARPA（国防高等研究計画局）

Living Foundries

生物が有する代謝プロセスの制御により、医薬品などの高付加価値化合物をオンデマンド生産することを目的とした研究プログラムである。合成生物学的アプローチを育種へ活用した成功事例として著名な、Amyrisによるアルテミシニン生産プロセス研究をサポートするなど、本領域において世界的に高いプレゼンスを発揮し注目を集めている。その内容は大きく分けて、1) Advanced Tools and Capabilities for Generalizable Platforms（ATCG）、2) 1000 Moleculesの2つのプログラムからなる。2011年から2018年にかけての合計支援総額はおよそ1億9000万ドルにのぼり、2019年現在も継続中の2) 1000 Moleculesに関しては2019年に1000万ドル強の予算請求が行われている。それぞれの研究内容は以下の通りである。

1) ATCG（2011年～2014年）

Design-Build-Test-Learn サイクルを迅速に駆動するための基盤技術（設計ツール開発、標準

シャーシ株作製、構築、評価)の開発

2) 1000 Molecules (2013年～)

実験ロボットを活用した実験の自動化、ゲノム編集や、結果の解析に機械学習を活用し化成品、医薬品など、国防の観点から有用な 1000 の分子の生物生産法開発

②欧州

EU 全体のフレームワークプログラムである Horizon2020 では、3つの優先事項、1)「卓越した科学 (Excellent Science)」、2)「産業リーダーシップ (Industrial Leadership)」、3)「社会的課題(Social Challenges)」が設けられており、このうちの2)「産業リーダーシップ (Industrial Leadership)」において合成生物学関連のテーマが取り上げられている。2019年2月の時点で Horizon2020 の枠組みにおいてこれまで支援された合成生物学関連プログラム数は200以上に上る。2017年10月には Horizon2020 の最後の3年間(2018~2020)の投資計画が発表されており、新たに発足した合成生物学に関連した領域としては以下がある。

Synthetic biology to expand diversity of nature's chemical production

2018年にスタートした合成生物学と天然物生産に関する研究領域である。2018年の予算規模は3000万ユーロ。バイオエンジニアリングの手法を用いて酵母、バクテリア、藻類などのゲノムを改変、代謝経路を最適化し、医薬、化成品として有用な物質の生産に繋げることが盛り込まれている。

③英国

欧州の中でも英国は生物学的プロセスを活用した有用物質生産をバイオエコノミーと関連付け、積極的な取り組みを進めている。これに関わる研究開発イニシアチブとして、以下の領域が設定され研究開発が行われてきた。

➤ 産業用酵素開発	4000万ポンド
➤ バイオ燃料開発	2500万ポンド
➤ バイオリファイナリー	600万ポンド
➤ バイオ医薬品製造	2440万ポンド
➤ バイオエネルギー	400万ポンド
➤ 合成生物学	1億400万ポンド

合成生物学領域では関連して、研究拠点として7つの大学が指定されている他、国立のビジネスインキュベーター、SynbiCITE が設けられている。また、Innovate UK において優先領域の一つとして、合成生物学が挙げられている。

④国際コンソーシアム、プロジェクト

Sc2.0、GP-write といった取り組みが進められている。この他にも、合成生物学コミュニティ SynBioBeta、合成生物学の国際的コンテスト iGEM などが米国を拠点として運営されている。

Sc2.0 (Synthetic Yeast 2.0)

ボトムアップで酵母の染色体を化学合成 DNA で置き換えていくことを目的とした米国、中国、

英国が参画する国際プロジェクト。単純に合成 DNA で置き換えていくわけではなく、必須でない遺伝子やトランスポゾンの除去、Cre-LoxP システムの導入による組み換え実験サポートといった取り組みが行われている。全体としての予算規模は不明。スポンサーとして、公的機関では米国 NSF、DOE、英国 BBSRC（生物工学・生物科学研究会議）、民間企業では Microsoft の他にバイオ関連企業として GenScript、Gen9、Agilent Technologies といった企業が参画している。

GP-write(Genome Project Write)

2016年に発足した、ヒトゲノム全体のデザインとアセンブルを目的とした国際コンソーシアム。10年以内にゲノム合成にかかるコストを1/1000にすることなどを掲げている。詳細な予算規模は不明だが、2017年5月時点で合計2億ドルが利用可能であるとしている。現在13のパイロットプロジェクトが進行中あるいは承認済の段階である。

【わが国の研究推進施策、ファンディング】

・内閣府

ImPACT

「超高機能構造タンパク質による素材産業革命」

2014年度に開始したプロジェクト。超高機能構造タンパク質を開発、生物生産による量産により素材革命を目指す。期間は2014年度～2018年度、配分総額は30～50億円である。重さあたりの強靭性が鋼鉄の340倍にもなるクモ糸をさらに超える「超高機能構造タンパク質」をつくる遺伝子を微生物に組込み、人工的に量産できるようにする。異次元の性能を起こすメカニズムを解明し、新素材設計と加工技術基盤を確立する。

「豊かで安全な社会と新しいバイオものづくりを実現する人工細胞リアクタ」

2015年度に開始した、人工細胞リアクタによる非連続イノベーションを目指すプロジェクト。期間は2015年度～2018年度、配分総額はおよそ15億円である。分子集積度と目的に応じた3段階（はかる、つくる、ふやす）で開発を進め、小型・超高感度バイオセンシング装置、高速にバイオマスを処理するスーパー酵素、自己複製が可能な人工細胞によるバイオ技術を創出して社会実装する。

SIP (Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program)

「スマートバイオ産業・農業基盤技術」

SIP 第二期プロジェクトとして2017年度補正予算により2018年度から開始。2018年度予算は32億円である。わが国におけるバイオエコノミー拡大と関連産業の競争力強化のため、バイオとデジタルの融合によるイノベーション基盤構築を目指す。研究開発内容として以下4つの領域が設けられている。

- (A) 「健康寿命の延伸を図る「食」を通じた新たな健康システムの確立」
- (B) 「多様なデータの利活用による農林水産業・食品産業の生産性革命・競争力の強化」
- (C) 「生物機能を活用したものづくり」による持続可能な成長社会の実現」
- (D) 「バイオ・デジタル融合イノベーションを創出する研究開発基盤の構築」

・文部科学省

新学術領域研究

「生合成マシナリー：生物活性物質構造多様性創出システムの解明と制御」

2010年度に開始した天然物に関する研究プロジェクト。期間は2010年度～2014年度、配分予定額は7億2330万円である。二次代謝産物の構造情報、バイオインフォマティクスを駆使してゲノム上の設計図を解読し、論理的に反応経路や出発物質を推定する方法論の開発を目指すとともに、天然物の代表的骨格合成酵素と、典型的な修飾酵素からなる生合成マシナリーを再構築し、有用物質の生産を行う。

「合成生物学：動的・多要素な生体分子ネットワークを理解するための合成生物学の基盤構築」

2011年度に開始した合成生物学に関する研究プロジェクト。期間は2011年度～2015年度、配分予定額は8億8030万円である。人工遺伝子回路のデザイン・解析、無細胞系の構築、細胞内の制御に必要となる情報科学、工学、生物学の技術を結集、有機的に連携することにより生体分子ネットワークを統合的に理解する。これを通じて合成生物学を展開するための技術基盤の構築を目指す。

「生合成リデザイン：生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学」

2016年度に開始した天然物に関する研究プロジェクト。期間は2016年度～2020年度、配分予定額は11億630万円である。生合成システムを合理的に再構築することで、複雑な骨格を有する機能性分子の創出、希少有用物質の大量安定供給や、対象物質生合成時における高い選択性・特異性を目指す。研究内容としては高効率遺伝子発現、代謝工学、大量生産系構築手法開発などが盛り込まれている。

JST-ERATO

「浅野酵素活性分子プロジェクト」

2011年度に開始したプロジェクト。期間は2011年度～2017年度で、支援総額は約14億円である。微生物、植物、動物などが有する高活性な酵素分子が示す反応を探求し、有用物質生産や健康診断法などに資する手法の基盤創出へと展開することを目指す。1) 酵素工学グループ、2) 生物有機化学グループ、3) 化学生態学グループ、の3つの研究グループからなる。

JST-CREST/さきがけ

「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」

2018年度に開始したプロジェクト。期間は2018年度～2025年度（CREST）。従来はゲノムを読んで生命現象を理解する研究が主流であったが、ゲノムを書くことで研究を加速・発展させるという視点から発足された。「ゲノムの構造と機能の解明」、「ゲノム設計のための基盤技術」、「ゲノムスケールのDNA合成技術」、「人工細胞の構築」の4つの課題を推進し、ゲノムの複雑な機能と構造に関する知見の創出とゲノム合成や人工細胞に関する新たな技術の構築を目指す。

・経済産業省

NEDO プロジェクト

「スマートセルプロジェクト：植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発」

2016年度に開始した植物、微生物による物質生産研究プロジェクト。期間は2016年度～2020年度、総事業費（NEDO負担分）は86億円の予定。遺伝子設計に必要な精緻で大規模な生物情報を高速に取得するシステム、細胞内プロセスの設計、ゲノム編集等の技術等を利用して、植物・微生物等の生物細胞内に物質生産プロセスを内含する「スマートセル」を構築し、省エネルギー・低コストな高機能品生産技術の確立を目指す。

参考文献

- 1) Understanding the Rules of Life: Building a Synthetic Cell (2019年2月25日アクセス)
https://www.nsf.gov/funding/pgm_summ.jsp?pims_id=505600
- 2) Genomes to Natural Products (2019年2月25日アクセス)
<https://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-GM-14-002.html>
- 3) Exploring Design Principles of Cellular Control Circuits (2019年2月25日アクセス)
https://app.dimensions.ai/details/grant/grant.2440545?and_facet_open_access=True
- 4) DOE バイオ燃料研究予算 (2019年2月25日アクセス)
<https://docs.house.gov/billsthisweek/20180319/DIV%20D%20EW%20SOM%20FY18-0MNI.OCR.pdf>
- 5) DARPA Living Foundries (2019年2月25日アクセス)
<https://www.darpa.mil/program/living-foundries>
- 6) Synthetic biology to expand diversity of nature's chemical production (2019年2月25日アクセス)
http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/wp/2018-2020/main/h2020-wp1820-leit-nmp_en.pdf
- 7) Sc2.0 (Synthetic Yeast 2.0) (2019年2月25日アクセス)
<http://syntheticyeast.org/sc2-0/>
- 8) GP-write (Genome Project Write) (2019年2月25日アクセス)
<https://engineeringbiologycenter.org/>
- 9) ImPACT 「超高機能構造タンパク質による素材産業革命」 (2019年2月25日アクセス)
<http://www.jst.go.jp/impact/program/06.html>
- 10) ImPACT 「豊かで安全な社会と新しいバイオものづくりを実現する人工細胞リアクタ」 (2019年2月25日アクセス) <https://www.jst.go.jp/impact/noji/>
- 11) SIP 「スマートバイオ産業・農業基盤技術」 研究開発計画 (2019年2月25日アクセス)
https://www8.cao.go.jp/cstp/gaiyo/sip/keikaku2/7_smartbio.pdf
- 12) 新学術領域研究「生合成マシナリー：生物活性物質構造多様性創出システムの解明と制御」 (2019年2月25日アクセス) <http://kanaya.naist.jp/machinery/soshiki.html>
- 13) 新学術領域研究「生合成リデザイン：生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学」 (2019年2月25日アクセス)

http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~tennen/bs_index.html

- 14) JST-ERATO 「浅野酵素活性分子プロジェクト」 (2019年2月25日アクセス)

<http://www.jst.go.jp/erato/asano/>

- 15) JST-CREST/さきがけ「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」 (2019年2月25日アクセス)

https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/research_area/ongoing/bunyah30-1.html

- 16) NEDO プロジェクト「スマートセルプロジェクト:植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発」 (2019年2月25日アクセス)

https://www.nedo.go.jp/activities/ZZJP_100118.html

付録3. 専門用語説明

用語	説明
育種	生物を遺伝的に改良すること。改良手法としては交配（同じ品種間）、交雑（異なる品種間）、突然変異導入などがある。近年ではゲノム情報に基づく育種であるゲノム育種や、ツールとしてのゲノム編集も盛んである。
オミクス (omics)	対象の生体物質、生命現象を網羅的、包括的に解析・解明するための研究分野である。研究対象+omics の形で様々なオミクスが提唱されており、ゲノム、転写産物 (RNA)、タンパク質、代謝物質などに関してはそれぞれゲノミクス (genomics)、トランスクリプトミクス (transcriptomics)、プロテオミクス (proteomics)、メタボロミクス (metabolomics) がある。これら各階層のオミクスデータを階層縦断的に統合し、解析・理解を目指すトランスオミクスが近年の潮流となっている。
人工細胞	本戦略プロポーザルでは、構成要素や機能、構成プロセスが人工的に設計され構築された細胞を指す。現在の科学水準では機能性の生体高分子を <i>de novo</i> 設計することは困難である。そのため人工細胞の成功例とされるものは既存生物由来の分子を主な構成要素とし再構成したものが多く。
代謝	生物が物質変換、エネルギー獲得のために行う一連の化学反応である。分子を分解してエネルギーを得る代謝過程を異化、逆に小分子からより大きな分子を合成する代謝過程を同化と呼ぶ。また、代謝の一連の化学反応ネットワークを代謝経路と称する。
二次構造	タンパク質や核酸などの生体高分子が形成する部分的な立体構造のこと。一次構造はタンパク質の場合は構成するアミノ酸配列、核酸の場合は DNA、RNA 配列に相当する。タンパク質の代表的な二次構造として、 α -ヘリックス、 β -シートなどが挙げられる。核酸の二次構造としては、バルジループ、ヘアピンループといったものがあり、翻訳などの生命現象の制御に大きな役割を果たしていることが明らかとなっている。
フォールディング	生体高分子（特にタンパク質）が特定の立体構造へと折りたたまれる現象、またはそのプロセスを指す。タンパク質はその機能を発揮するための特定の立体構造（天然構造）を形成するものが多い。「タンパク質はアミノ酸配列のみによって決定される天然構造をとる」という考え方を Anfinsen のドグマと呼ぶ。Anfinsen のドグマに沿って翻訳後、自発的にフォールディングを行うものもあれば、フォールディングを助けるシャペロンと呼ばれるタンパク質を必要とするもの、天然状態では特定の立体構造を形成しないもの（天然変性タンパク質）などが存在する。

FBA(Flux Balance Analysis)	代謝シミュレーション手法の一つ。化学反応を化学量論係数で表し、定常状態における増殖速度などを対象としてその最適パラメータを線形計画問題として解く。計算負荷が小さく、通常のPCで大規模モデルの定常状態の代謝フラックスを計算可能であるといったメリットがある。
リボソームプロファイリング	細胞内でリボソームが翻訳している mRNA を解析する手法である。リボソームが結合していない mRNA 領域を消化、その後リボソームと結合している RNA 配列を解析することで、リボソームの存在頻度が高い mRNA の種類や、その mRNA でリボソーム存在頻度が高い（≒翻訳速度がそこで低下している）部位を明らかにする。これを利用して翻訳速度の緩急が起きている部位を網羅的に解析するといった応用が可能である。またトランスクリプトームで mRNA 量を測定した場合と比較して、リボソームプロファイリングの手法の方がプロテオームとの相関が高いとされる。

■作成メンバー■

永井	良三	上席フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
山本	秀明	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
桑原	明日香	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
富田	英美	フェロー	(海外動向ユニット)
鈴木	雅博	副調査役	(プログラム戦略推進室)
相川	順一	JST PM育成・活躍推進プログラム研修生	
島津	博基	フェロー	(ライフサイエンス・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。

CRDS-FY2018-SP-07

戦略プロポーザル

次世代育種・生物生産基盤の創成 (第1部)

～核酸、タンパク質、細胞を結ぶ、多階層横断的サイエンス推進による
生体分子・生命システム設計ルールの創出～

STRATEGIC PROPOSAL

Building strong foundations for the transformative research in next generation breeding & bioproduction (Part 1)

- Establishment of guiding principles for the bioproduction design via promotion of cross-sectional bioscience research: linking the molecular, protein and cellular level bioscience -

平成 31 年 3 月 March 2019

ISBN 978-4-88890-635-7

国立研究開発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・臨床医学ユニット

Life Science and Clinical Research Unit,

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

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 K's 五番町

電話 03-5214-7481

ファックス 03-5214-7385

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

©2019 JST/CRDS

許可無く複写／複製を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.

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 C CT

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

ISBN 978-4-88890-635-7

