

研究領域「ゲノムスケールのDNA設計・合成による細胞制御技術の創出」 中間評価（課題評価）結果

1. 研究領域の概要

本研究領域はゲノムの構造と機能に関する基本原理（ゲノムの動作原理）の解明とその知見に基づく細胞利用の基盤技術の創出を目指すものです。特に、長鎖DNAの活用を通して細胞の制御を目指すことで生命科学、ゲノム科学、細胞工学などのライフサイエンスのフロンティアの開拓と技術基盤の確立を目指します。

近年、世界的に長鎖DNAを活用した研究開発が加速しています。これらはいずれも合成生物学の流れを汲むものであり、米国、中国、英国では複数の拠点形成され、基礎研究や技術開発、ベンチャー企業の育成など戦略的な投資が行われています。しかしながら、各国の取り組みを見ると、細胞を任意に制御するためのゲノムの設計指針にまで踏み込んだ研究開発は少ないように見受けられます。

そこで、本研究領域では将来的なゲノム設計の基盤技術の構築に向けゲノムの動作原理の解明を目的とした研究開発に取り組みます。ここでは、進展が著しい長鎖DNAの活用を視野に「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します。

2. 中間評価の概要

2-1. 評価の目的、方法、評価項目及び基準

戦略的創造研究推進事業・CRESTにおける中間評価の目的、方法、評価項目及び基準に沿って実施した。

2-2. 評価対象研究代表者及び研究課題

2020年度採択研究課題

- (1) 市橋 伯一（東京大学大学院総合文化研究科 教授）
自己再生産し進化する人工ゲノム複製・転写・翻訳システムの開発
- (2) 北野 潤（国立遺伝学研究所ゲノム・進化研究系 教授）
種分化を規定するゲノム構造
- (3) 榊原 康文（慶應義塾大学理工学部 教授）
深層学習を用いたゲノムスタイル特徴抽出とDNA配列de novo設計と合成
- (4) 鈴木 志野（宇宙航空研究開発機構宇宙科学研究所 准教授）
超還元環境ゲノムの代謝・遺伝機能再現から紐解く初期生命進化
- (5) 平谷 伊智朗（理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー）
潜在的不安定性から読み解くゲノム設計原理
- (6) 松永 幸大（東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授）
異種ゲノム制御による光合成作動細胞の創製

2-3. 中間評価会の実施時期

2023年11月10日（金曜日）

2-4. 評価者

研究総括

塩見 春彦 慶應義塾大学医学部 教授

領域アドバイザー

朝倉 陽子	味の素（株）R&B企画部 シニアマネージャー
石井 浩二郎	高知工科大学 理工学群 教授
今井 由美子	医薬基盤・健康・栄養研究所感染症制御ワクチンプロジェクト プロジェクトリーダー
岩崎 信太郎	理化学研究所開拓研究本部 主任研究員
岡崎 寛	理化学研究所創薬・医療技術基盤プログラム プログラムディレクター
小比賀 聡	大阪大学大学院薬学研究科 教授
角谷 徹仁	東京大学大学院理学系研究科 教授／情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 教授
北島 智也	理化学研究所生命機能科学研究センター 副センター長・チームリーダー
黒川 顕	情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 教授
菅野 純夫	千葉大学 未来医療教育研究機構 特任教授
鈴木 勉	東京大学大学院工学系研究科 教授
二階堂 愛	東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授
横川 隆司	京都大学大学院工学研究科 教授

外部評価者

該当なし

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：自己再生産し進化する人工ゲノム複製・転写・翻訳システムの開発
2. 研究代表者：市橋 伯一（東京大学大学院総合文化研究科 教授）
3. 中間評価結果

増殖する人工分子システムの作製を目指し、セントラルドグマの再構成（再生産）を進めた。20 の aaRS の再生産、21 の tRNA の PURE system 中での全合成など、工夫をこらしながら着実な進捗を見せた。合成生物学的な技術は高度であり、今後も順調な発展が期待できる。本グループの成果は本領域を代表する成果の 1 つである。特に、DNA 合成系とタンパク質合成系を共存させた時、各系が相互に阻害することを見出し、その阻害因子も同定した点は非常に面白い。また、本研究により、初めてすべての tRNA を無細胞転写・翻訳系中で DNA から合成できるようになり、tRNA の改良や人為進化が容易になるとともに、tRNA について自己再生産への道筋開いた。研究計画も前倒しで達成しており、非常に順調に進んでいる。エンジニアリング的な観点のみならず、生物学的なクエスチョンを解決する・見出すような方向性を取り入れることを、さらなる発展の可能性として検討されても良い。また、最終的にはリボソームのアセンブリーが目標になるが、国際的に活躍しているリボソームの基礎研究者らと連携しながら効率の良い方法を模索してほしい。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：種分化を規定するゲノム構造
2. 研究代表者：北野 潤（国立遺伝学研究所ゲノム・進化研究系 教授）
3. 中間評価結果

本グループは染色体の構造の変化が、環境適応や進化の原動力になっているという仮説について、多種類のトゲウオのゲノム構造決定、東日本大地震後の津波による淡水イトヨと海水イトヨの交雑と分離過程での個体のゲノム解析を行い、交雑集団から種のゲノムが固定されるまでの経時的な変化について初めての記述を得た。これは世界でも前例のない貴重な研究であり、インパクトのある成果として発表されることが期待できる。さらに、スラウェシ島古代湖のメダカ集団のゲノム解析にて検証し、また、イトヨやメダカに染色体構造変化を起こさせる実験的方法を開発し、上記の仮説を実験的に確かめようとしている。研究は順調に進んでおり、トゲウオ、メダカの配列解析についてはデータの取得が終わり、染色体の構造の変化と、環境適応との関係を示す解析結果が得られつつある。実験的な染色体構造変化も 1Mbase 程度の変化なら、起こすことが可能となった。今後は、これらの成果を合わせて、ゲノム解析で見出された関係を、「ゲノム合成」らしく、実験的に検証するため、実験的に作り出せる染色体構造変化の規模を 1Mbase から飛躍させる必要がある。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：深層学習を用いたゲノムスタイル特徴抽出と DNA 配列 de novo 設計と合成

2. 研究代表者：榊原 康文（慶應義塾大学理工学部 教授）

3. 中間評価結果

本研究は、ゲノムスタイルに合わせた DNA 配列の変換を行うことを目的としている。当初は深層学習手法 CycleGAN を用いる計画であったが、途中から生成 AI の深層学習手法 Transformer を用いる方針に変更した。この弾力的な方針変更と、アライメント形式のデータ入力、逆翻訳機構などを取り入れるなどの工夫をこらした改良から、独自の DNA 配列変換の開発に成功した。少ないデータ・計算規模で性能を出している点が評価できる。生成 AI はデータ量と計算量に応じて性能が上がっていくことが明らかになっており (scaling law)、研究競争力を保つためには計算機の利用料などを積極的にサポートしていく必要がある。最初のターゲットとした PETase の配列変換から、in vitro の活性測定にまでこぎ着けた。今後、各酵素のタンパク質としての合成量、各酵素の活性、特に菌体内および外に取り出した場合の活性などの細かい実態の把握が必要だろう。それらのデータは、活性状態の酵素の発現を増加させた場合に、ゲノムスタイルとしてどの側面を強調すべきかを考えるキッカケにもなる。また、PETase 活性をもつ枯草菌創出を狙っているが、そもそも現在の Transformer を使った計算であれば枯草菌ということにこだわる必要もないように見えるので、適切な生物種に PETase を導入する等、より目的に即した実験設計を期待する。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：超還元環境ゲノムの代謝・遺伝機能再現から紐解く初期生命進化

2. 研究代表者：鈴木 志野（宇宙航空研究開発機構宇宙科学研究所 准教授）

3. 中間評価結果

本研究は、極限環境に生息する微生物の、エネルギー代謝、翻訳、転写系の機能を、ゲノム比較解析と合成生物学的手法にて再現・評価することを目指しており、本領域にとって重要な役割を持つ研究である。既に、初期地球と似た環境にいる微生物に着目し、ユニークな炭素固定と ATP 産生を行う微生物の発見、リボソームの生合成に関わる因子の同定など、着実に研究を進展させている。鈴木グループの進捗は順調であり、特許の取得も終わり、論文化も進みつつあり、今後の方向性も妥当と考える。特に、蛇紋岩サイトを利用した初期的炭素固定経路の同定は高い意義を認める。ゲノム解析に基づくリボソーム生合成因子の抽出も優れた成果で、今後の高い発展性を有する。また、極限環境にある微生物からの高機能タンパク質を同定することは、これまで利用されてこなかった資源の利用開発に貢献することが期待できる。さらに、リボソームの再構成とその高機能化は合成生物学の大きなゴールの一つであり、波及効果が望める。ただ、清水グループは、*in-vitro* 系の確立に苦労している。鈴木グループと清水グループは情報交換により相乗的な研究が展開されていると考えるが、現時点ではやや 2 チームが独立してプロジェクトが動いている側面もあるように思えるため、両チームにおいて、実際に実験・解析を動かしている若手研究者を含めた連携が望まれる。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：潜在的不安定性から読み解くゲノム設計原理
2. 研究代表者：平谷 伊智朗（理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー）
3. 中間評価結果

本研究グループ独自に開発した **scRepli-seq** を中心に、手法の高度化、核内 A/B コンパートメント化や染色体不安定化の理解と遺伝子発現制御などとの関係の解明を進めている。特に、発生初期に、多くの複製フォークがゆっくり動いている状態があるという発見は、とても意外であり興味深い。「新たなパラダイムの創生」に近い発見であり、そこからいろいろと新しい生物学の問題へも派生することが期待される。観察された結果をもたらす分子メカニズムの解明が一層進むと、現象を制御する糸口となりより望ましいが、成果の論文化も進めていて、全体として順調に進んでいる。領域内外での共同研究なども活発であり、さきがけ「ゲノム合成」研究領域の近藤周博士を新たに CREST チームに加えたことによる更なる発展も期待している。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：異種ゲノム制御による光合成作動細胞の創製
2. 研究代表者：松永 幸大（東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授）

3. 中間評価結果

シゾンと動物培養細胞の融合細胞の作成、導入植物ゲノムからの遺伝子発現のメチル化による制御の可能性、藻類の光合成に必要な遺伝子群の同定、動物培養細胞へのそれらの光合成遺伝子群の導入と発現の可能性の検証などを、短期間に前倒しの形で進め、本領域を代表する成果を生み出していることを評価したい。細胞周期を同調して細胞融合することが植物細胞と動物培養細胞の融合に有効とする技術の特許化も、しっかりと進めており、企業連携も始まっている。一方で、現段階では、動植物ハイブリッド細胞のデータを網羅的に収集した感が否めず、タイトルにある「異種ゲノム制御」で光合成作動細胞の創製を目指すための研究アプローチが丁寧にとられているかということについて、少々懸念している。宿主である動物培養細胞における光合成の作動を促進するような補助処理を追加で施すことに、より力を注ぐ必要があるように感じる。また、細胞融合で樹立した細胞株に何らかの選択圧をかけてシゾンゲノムを取り込むことにより新しい形質を進化させるようなことを考えてもよいのではないかとと思われる。