

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

2019年度採択研究課題

- (1) 伊藤 隆司（九州大学大学院医学研究院 教授）
ゲノム配列の新解釈による設計自由度と進化可能性の獲得
- (2) 岩崎 渉（東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授）
DNA配列空間に新規機能を予測する情報技術
- (3) 小林 武彦（東京大学定量生命科学研究科 教授）
遺伝子増幅装置と染色体ベクターの構築
- (4) 野地 博行（東京大学大学院工学系研究科 教授）
長鎖DNA合成と自律型人工細胞創出のための人工細胞リアクタシステム
- (5) 宮田 真人（大阪公立大学大学院理学研究科 教授）
合成細菌JCVI syn3.0Bとゲノム操作を用いた細胞進化モデルの構築
- (6) 山西 陽子（九州大学大学院工学研究院 教授）
電界誘起気泡及びDNAナノ粒子結晶による長鎖DNAの導入・操作技術の研究

2-3. 中間評価会の実施時期

2022年10月28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 環境理工学群 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： ゲノム配列の新解釈による設計自由度と進化可能性の獲得

2. 研究代表者： 伊藤 隆司（九州大学大学院医学研究院 教授）

3. 中間評価結果

「複製フォーク進行の操作による内在性ゲノム領域の重複」という新しい概念のゲノム編集の基盤技術 PNAmpl および BiTREx の開発に成功した。これはメガベースサイズの領域について重複を誘導できる技術であり、しかも、リピート形成という広い分野に関係する成果になっている。これらは想定を超える高性能の技術開発であるとともに、遺伝子重複による進化の究極である「多重遺伝子族の創出」とそれに基づく「機能的に多様化したクローン集団の創出」に挑戦できるレベルに引き上げており、合成ゲノムが進化研究における強力なツールになることが期待される。また、これら新規開発された技術は有用遺伝子の有望な探索基盤技術になる可能性がある。さらに、現時点では酵母に限定されている技術であるが、研究グループに特徴的な緻密な研究の進め方によって他種生物への技術応用の可能性も期待され、新たな科学技術分野への貢献も予感させる。新たな方向性として、ゲノムの標的配列を縦列反復させる際にシチジンデアミナーズで変異を導入する技術は哺乳動物ゲノムの進化の過程で遺伝子重複を繰り返しながら多様なパラログが生成する過程を再現できる可能性を感じる。研究の進め方そのものが、これまでの研究の蓄積に裏打ちされた戦略性の高い内容であり、自らのチームの運営のみならず、さきがけ「ゲノム合成」研究領域の卒業生の編入を積極的に活用し柔軟性が高い。進捗は極めて順調であり、今後も高い成果が期待できる。本プロジェクトが開発する技術はいずれもオリジナリティが高く、世界的な激しい競争がある中で、成果報告も含めて如何にプレゼンスを高めていくかが重要である。

以上

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： DNA 配列空間に新規機能を予測する情報技術
2. 研究代表者： 岩崎 渉（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

対偶遺伝子、対偶遺伝子ネットワークという独自の視点から、新規機能配列を発見出来る独自のソフトウェア開発に成功したのみならず、AlphaFold2 を積極的に取り入れるなど、技術革新に余念がない。ファミリーごとの遺伝子の獲得と欠失の多様性を考慮したゲノム進化を解析する新しいツールを開発し論文発表した。また、比較ゲノム・ゲノム進化研究のための基盤となるベンチマークを開発する国際コンソーシアム Quest for Orthologs に日本から唯一参加、バイオインフォマティクス分野最大の国際学会 International Society for Computational Biology に日本から唯一のボードメンバーとして参加するなど、国際的なネットワークを形成しその中で影響力を発揮している。領域内でも複数の共同研究を行い、成果創出に貢献している。本プロジェクトは、独自のアイデアを実装し、超高速な比較ゲノム技術をベースに既知のゲノムデータやメタゲノムデータから機能配列の抽出や新規遺伝子の同定に果敢にチャレンジしている。今後、このチームの技術を元に具体的な成果を得るためには様々な研究者と積極的な共同研究を展開することが望ましい。大規模な比較ゲノムの解析技術、ゲノムの進化解析など、基礎研究への寄与は大きく、すでに様々なツールが出そろっている状況において、本プロジェクトで開発したツールがどの部分で優れているか、使いやすさなどついて、一般ユーザーへの広報活動にも力を入れて欲しい。

以 上

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 遺伝子増幅装置と染色体ベクターの構築
2. 研究代表者： 小林 武彦（東京大学定量生命科学研究所 教授）
3. 中間評価結果

出芽酵母における rDNA (リボゾーム RNA 遺伝子) の増幅維持機構に着目し、そのメカニズムを理解し利用するアプローチで染色体ベクターの構築に成功している。実際、既に多数の異種遺伝子を組み込むことに成功している。アイデアはユニークであり *in saccharo* (酵母を試験管として使用) 実験系はオリジナリティと汎用性が高い。また、rDNA の安定性維持に寄与する遺伝子として CLB5 を見つけた成果は論文化され価値が高い。rDNA の増幅およびその安定性維持機構の解析では今後さらに大きな成果が期待される。また、*in saccharo* の実験系が物質生産などの分野で利用される可能性があり、新産業の創出への展開が期待される。

研究代表者はこの分野では世界的に認知されており、Nature review 誌の執筆を行うなど、この分野をリードする活躍をしている。一方で *in saccharo* の実験系は日本の学会誌に掲載されているが、より circulation の高いジャーナルに method 論文を出すことが望ましい。提案内容は非常に明確であり、順調にプロジェクトを進行している。後半に向けて rDNA の増幅およびその安定性維持機構の更なる研究成果を期待したい。今後、染色体ベクターを用いた *in saccharo* の実験系がどのような応用研究につながるかを注視したい。特に RNA 干渉のシステムを導入した出芽酵母でどのような研究が展開されるか、非常に興味深い。2022 年 4 月からこのチームに編入したさきがけ「ゲノム合成」研究領域 1 期生の岩川准教授との相互作用を大きく期待する。

以 上

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 長鎖 DNA 合成と自律型人工細胞創出のための人工細胞リアクタシステム

2. 研究代表者： 野地 博行（東京大学大学院工学系研究科 教授）

3. 中間評価結果

均一系微小リアクタ調整技術の確立、長鎖 DNA 増幅の定量計測、自己成長型人工細胞モデル、光操作によるドロップレット操作技術など、計画通りの進展がみられる。それぞれの研究項目が、自律的に自己増幅する人工細胞モデル創出というゴールに向かって構成されており、よくデザインされた研究の進め方である。さらに、水系二相分離（LLPS）を用いた人工細胞技術という独自の分野を切り開いている。遺伝子増幅や遺伝子発現に伴う人工リアクタの体積成長を実現することに成功した成果は特筆に値する。これらは生命起源や進化研究などに応用できる技術である。研究代表者オリジナルの人工細胞技術を大きく展開させるために、必要な要素技術を着実に開発しながらプロジェクトを推進している。また、村岡グループとのチーム内連携や他の共同研究者との連携がうまく行っている。遺伝子増幅や発現に応じてドロップレットの体積を膨張させるなど、非常に興味深い成果を得ている。Dex/PEG 系による LLPS を利用した人工細胞技術は完全に研究代表者オリジナルなシステムであり、遺伝子増幅に応じてドロップレットの体積を変化させるなど、既に人工細胞と定義づけするに相応しい成果が出ている。今後はドロップレットの融合や分裂、移動など、様々な機能が実現されることが期待される。プロジェクト後半に向けて、更なる成果と有用なアプリケーションの実現に期待したい。

以 上

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 合成細菌 JCVI syn3. 0B とゲノム操作を用いた細胞進化モデルの構築

2. 研究代表者： 宮田 真人（大阪公立大学大学院理学研究科 教授）

3. 中間評価結果

JCVI-syn3. 0B に MreB 等のタンパク質を発現させ、細胞形態と遊泳を再現しており、研究が順調に推移している。マイコプラズマ・モービレの滑走運動モーターの構造をクライオ顕微鏡を用いて解析し、滑走運動の分子メカニズムや進化に関する興味深い知見を得たことは特筆に値する。Robinson グループの細胞骨格に関する新たな知見は、細胞進化における運動能獲得の過程を理解することに繋がる重要な成果である。塩見グループの研究である大腸菌 L-form では、分裂環が形成されたままで機能しないこと、分裂面での細胞壁合成を再開すると分裂環依存的な分裂が開始されること、また細胞全体が細胞壁に覆われなくても分裂面に細胞壁を獲得することで一様な細胞形態を示すことを見出し、進化の過程における細胞壁獲得の意義を明らかにした。また、投薬された患者の体内で L-form として生存した細菌が、その後、元の状態に戻り再発すると考えられるため、本研究での知見は、化合物ライブラリーで大腸菌が L-form 化するかの検討により、新たな β ラクタム系抗生物質またはペプチドグリカン合成経路阻害剤が同定できる可能性がある。細胞形態と運動に焦点をあて、着実に成果を形にしつつある。cryoEM や X 線結晶構造解析を用いたバクテリアの滑走モーターの解析はすばらしい成果であり、是非いい形で発表していただきたい。ペプチドグリカンの再構成などチャレンジングなテーマも成果を期待したい。一方、チーム内の各研究者が独立で研究しているように映り、チームグラントである意味がどれほどあるのか疑問符が付く。今後は特に研究代表者のリーダーシップが強く求められ、更に 3 グループの有機的な連携を強め、研究を推進して欲しい。

以 上

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 電界誘起気泡及び DNA ナノ粒子結晶による長鎖 DNA の導入・操作技術の研究

2. 研究代表者： 山西 陽子（九州大学大学院工学研究院 教授）

3. 中間評価結果

本プロジェクトは電界誘起気泡法と DNA ナノ粒子結晶技術を用いて長鎖 DNA を細胞に導入することを目指している。また領域内において積極的に共同研究を進めながら二つの手法の実用化を目指している。これまでの成果として、DNA 修飾金ナノ粒子結晶を使った手法を確立し論文発表している。また Lab on a chip (2022)等、代表論文が認められたように、マイクロバブルインジェクターを用いて、電気機械的手法で細胞に穿孔をつくり、巨大なゲノム情報を持つ大きな分子を細胞へ導入できる“Electromechanical Poration”と命名された新しい分子導入の原理を確立、論文発表し、世界をリードしている。この新しい手法に基づく分子導入法は、実用化されれば本領域のみならず、合成生物学分野全体にとっても貢献度が大きい。特に既存の手法で遺伝子導入が難しい細胞や組織に対して適応することができれば大きなインパクトが期待できる。遺伝子導入効率と粘性などの物性についての理解が深まっており、今後は、菅野グループ、坪内グループからの分子生物学的知見も含めた遺伝子導入効率の理解を進め、基礎学理の構築を通して基盤技術として広がるような取り組みに期待したい。

以 上