

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」 事後評価（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. 事後評価の概要

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における事後評価の目的、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

2018年度採択研究課題

- (1) 大窪 章寛（東京工業大学生命理工学院 准教授）
ゲノム完全化学合成を指向した革新的フロー合成法の開発
- (2) 太田 邦史（東京大学大学院総合文化研究科 教授）
新規ゲノム再編成技術と長鎖DNA合成を活用したゲノム改修技術の開発
- (3) 香月 康宏（鳥取大学染色体工学研究センター 教授）
ヒト/マウス人工染色体を用いたゲノムライティングと応用
- (4) 白髭 克彦（東京大学定量生命科学研究科 教授）
機能的な人工染色体の設計と利用のための革新的研究
- (5) 末次 正幸（立教大学理学部 教授）
人工ゲノムのセルフリーOn chip合成とその起動
- (6) 杉本 亜砂子（東北大学大学院生命科学研究科 教授）
生殖システム進化を駆動するゲノム変化の原理解明と操作

2-3. 事後評価会の実施時期

2023年11月2日（木曜日）

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

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： ゲノム完全化学合成を指向した革新的フロー合成法の開発

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

大窪 章寛 (東京工業大学生命理工学院 准教授)

主たる共同研究者

橋谷 文貴 (名古屋大学物質科学国際研究センター 助教)

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

シアノバクテリアゲノムの有機化学合成の実現を目指し、世界最高峰の長鎖 DNA 合成技術の確立、ゲノム DNA 合成を指向した長鎖 DNA 合成フローシステムの構築に取り組んだ。その結果、長鎖 DNA 合成の実現に向けて鍵となる種々の要素技術を開発し、それらを実装した核酸合成フローシステムの構築に成功した。この核酸合成フローシステムにより、オリゴヌクレオチドプールの同時合成時の収量は 200 倍の増加、合成コストは 1/1,000 に低減可能となった。本研究は、核酸化学や化学工学という学術的観点からも評価されるが、それに加え長鎖 DNA の効率合成につながる技術開発という実用的側面でのインパクトも大きい。また、CREST 末次グループのアセンブリー技術と合わせてゲノム合成のパイプラインの起点となることが期待される。DNA 合成のコストを大幅に下げる技術であり、多くの基礎研究に広く波及効果のある基盤的な技術になりうるものと考えられる。今後、企業連携などを通じて本成果の社会実装が一層進むことを期待したい。

世界的に認知される活躍をするために publication は譲れない部分であり、論文をメジャーなジャーナルに出すことで、論文と知財をさらに強化して日本発の唯一無二の技術として世界を席卷してほしい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 新規ゲノム再編成技術と長鎖 DNA 合成を活用したゲノム改修技術の開発

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

太田 邦史（東京大学大学院総合文化研究科 教授）

主たる共同研究者

田代 聡（広島大学原爆放射線医科学研究所 教授）

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

独自に開発した TAQing システムを更に進化させ、Ex-TAQing や TAQing 2.0、MagTAQing などを開発し、生物種の適用範囲とアウトプットの幅を飛躍的に広げたことはすばらしい。従来の方法では取得が困難な変異体や新たな機能の獲得など、これまでのバイオテクノロジーを変えてしまうほどのインパクトがある技術である。この技術をもとに産業界から基礎研究者まで広く共同研究を展開し、開発と発見の両方を生み出している。本研究を通して開発された技術はいずれも基礎科学および応用開発の強力な基盤となるものであり、科学技術イノベーションと呼ぶにふさわしい。また、CREST 杉本グループとの共同研究は、動物（線虫）を用いた TAQing は新たな方向性として興味深く、種分化等の理解にも貢献するものと期待される。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： ヒト/マウス人工染色体を用いたゲノムライティングと応用

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

香月 康宏（鳥取大学染色体工学研究センター 教授）

主たる共同研究者

冨塚 一磨（東京薬科大学生命科学部 教授）

鈴木 輝彦（東京都医学総合研究所基礎医科学研究分野 首席研究員）

水谷 英二（筑波大学医学医療系 准教授）

大関 淳一郎（自然科学研究機構生命創成探求センター 特任助教）

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

人工染色体技術の改善とその応用を強力に展開し、各グループで総力を挙げて高い成果をあげた。これらの成果として、HAC/MAC ベクターへの効率的な複数遺伝子導入法やヒト iPS 細胞に保持された染色体をヒト iPS 細胞やマウス ES 細胞に異種細胞を介さずに直接導入する方法、マウス ES 細胞を介さずトランスクロモソミック (TC) マウスを迅速に作製する方法を世界で初めて確立した。特に、MMCT（微小核細胞融合法）の飛躍的な効率上昇は科学技術イノベーションと呼ぶにふさわしいものあり、実際にトリソミー疾患モデル細胞や動物の作出など重要な研究リソースの確立に結実している。この MMCT 技術は唯一無二の染色体導入法と言っても過言ではない。これらの技術により、今後、異種間の染色体移植などのアプローチから、染色体生物学に新たな展開をもたらすような基礎的発見が期待できる。また、想定される範囲内でもセントロメア機能の異種間での差異、進化などが考えられ、このアプローチから想定外の発見も導き出されうるものと期待できる。このように、HAC/MAC 技術を用いて世界的に見ても非常にオリジナリティの高い研究を展開しており、今後、ゲノム動作原理の解明のみでなく、疾患発症メカニズムの解明など、広く基礎研究や先端医療研究に貢献することが期待される。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 機能的人工染色体の設計と利用のための革新的研究

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

白髭 克彦（東京大学定量生命科学研究所 教授）

主たる共同研究者

相澤 康則（東京工業大学生命理工学院 准教授）

大杉 美穂（東京大学大学院総合文化研究科 教授）

竹内 昌治（神奈川県立産業技術総合研究所人工細胞膜システムグループ グループリーダー）

野澤 佳世（東京工業大学生命理工学院 准教授）

Andres Canela（京都大学大学院生命科学研究科 特定准教授）

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

コヒーシンのエンハンサーにおける役割（polII 転写伸長への寄与）について革新的な発見が生まれ始めている。特に、コヒーシンの ATPase 依存的な機能について転写伸長に果たす役割を明らかにしたことは、転写というゲノム制御のメカニズムに新たな機構の理解をもたらす発見であり、極めて価値が高い。この一連の研究は世界的にも評価されるすばらしい成果である。また in vitro の転写系はオリジナリティが高い。さらに、転写調節が RNA 代謝と関連するなど、今後の展開も楽しみである。コヒーシン依存的な転写の品質の制御という新たな視点が導入されることで、ゲノム合成や人工細胞における新たなイノベーションをもたらすことが期待される。論文も着実に出版しており、非常に高く評価できる。主たる共同研究グループからもリポソーム内の核様構造体の作出や UKiS 法などの優れた技術の確立に至っており、適切に取り組みがなされている。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 人工ゲノムのセルフリー0n chip 合成とその起動

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

末次 正幸（立教大学理学部 教授）

主たる共同研究者

田端 和仁（東京大学大学院工学系研究科 准教授）

車 兪徹（海洋研究開発機構超先鋭研究開発部門 主任研究員）

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

独自に開発した RCR 法を軸とした長鎖 DNA 合成技術を大きく進め、大腸菌染色体の分割、染色体の精製、合成時のエラー除去、増幅、移植など、計画の各ステップにおいて新規の技術が開発されており素晴らしい成果が出ている。このような独自の DNA 合成技術をもとに将来性の広がりを感じさせる大きな研究発展を示した。さらに、オリゴのアセンブリーから RCR、変異の除去など技術開発が目的に向けてひとつつながりになってデザインされており、そのことが研究の進捗を大きく促進した。セルフリーのゲノム合成では間違いなく世界のトップを走っている。オリゴプールを効率よくアセンブリーする新しい方法の確立や RA-RCR 法によるメガサイズの DNA の合成などオリジナリティが詰まった技術で他の追随の許さない研究を展開している。カーネルゲノムの完成はあと一歩であり、その起動についても計画が周到にデザインされていることから、達成が期待できる。タンパク質を熱凝集させて DNA をアセンブリーする技術は大変実用的であり、人工ゲノムの作成コストを大幅に削減することに成功している。大腸菌ゲノムを三分割できること、そして、1 M サイズのゲノムを移植できること等を示した論文は世界的にも注目されており、本領域が目指す戦略目標の達成にとって非常に価値が高い貢献を果たしている。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 生殖システム進化を駆動するゲノム変化の原理解明と操作

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

杉本 亜砂子（東北大学大学院生命科学研究科 教授）

主たる共同研究者

菊地 泰生（東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授）

吉田 恒太（新潟大学脳研究所 特任教授）

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

多様な線虫種を対象モデルとして、その研究対象としての利点を見事に昇華させた独創的で魅力的な新奇の比較ゲノム研究が展開された。ゲノムデザインの際に理解しておくべき染色体の特質が見事に提示された。また、染色体削減という予想外の発見が契機となった研究展開は興味深い。ゲノムは安定なものであるという固定観念を変えうる研究の方向性であり、新たなコンセプトを生み出す成果の創出が期待できる。さらに、TAQing システムを活用し、染色体数が変化した新線虫株を取得することができている。3 グループの共同体制及び CREST 太田チームとの共同体制が効果的に働き、学術的に重要な成果に結実させた点も賞賛に値する。領域の中でもっとも研究グループ間の連携が密に成されたチームであり、このことが線虫のゲノム比較からスタートした研究から生殖システムの多様性や種分化のメカニズムの発見、染色体削減という新たな研究対象の開拓に至るといふ、特筆すべき研究展開に繋がったと思われる。