

戦略的創造研究推進事業  
－ CREST・さきがけ複合領域－

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  
(略称：ゲノム合成)」

研究領域中間評価

研究総括：塩見春彦

2023年2月

# 平成30年度戦略目標

## 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

### 達成目標

本戦略目標では、ゲノムスケールのDNAを合成する技術の確立と、合成したDNAの活用によるゲノム機能の本質的解明及び細胞機能の制御を目指す。具体的には、以下の達成を目指す。

- (1) ゲノムが持つ機能を理解し、人工的にゲノム配列を設計するための基本的な原理の発見と手法の創出
- (2) ゲノムスケールのDNAを設計、合成して細胞に導入し、期待する機能を発現させる技術の開発
- (3) 設計・合成したDNAを用いた細胞機能の制御技術の創出

# 研究総括のねらい：『創って調べて制御する』

ゲノム研究は、ゲノム配列を読む（read）という段階から、ゲノムを編集（editing）し、自在に書き変える（writing）という段階に来ている。

本研究領域では、ゲノムスケールのDNA合成という新たな技術の発展とゲノムに存在する原理の探求に向けて多様な叡智を集め、特に『創って調べて制御する』ライフサイエンスを指向する。

単に欧米や中国のゲノム合成プロジェクト（GP-Writeコンソーシアム）を追従するのではなく、わが国の科学技術の飛躍的な進展と社会、経済が抱える様々な課題に対応する独自の新技術の創出および当該分野の人材育成を行う。

## 本研究領域の目標

- ・ゲノムスケールのDNA合成（数百kb～数Mbサイズ）、そのハンドリング・細胞導入および導入DNAの起動を可能にする基盤技術の創出
- ・ゲノム合成の低コスト化に向けた新しい合成法の開発（“ゲノム合成の民主化”）
- ・ゲノム設計ルール解明のための計算科学及びシミュレーション
- ・自ら代謝を行い進化する人工細胞の構築のための革新的な技術の創出
- ・ゲノムの動作原理を理解するための人工エピゲノムの創出及びクロマチン構造を自在に操作する技術の開発
- ・有用作物や創薬に繋がる革新的な応用の突破口となるゲノム人工合成・改変の基盤的技術の創出

# 本研究領域の4つの柱（課題）

- 各項目に属する領域内研究者を**有機的に連携させ、研究を推進・加速していくことで、既存の知見との組み合わせから新たな機能を創出し、合目的なゲノム配列の組み合わせが可能となるゲノム設計技術を創出する。**

## ① ゲノムの構造と機能の解明

- 核や染色体の構造と機能の相関解析
- ゲノム配列や遺伝子配置の規則の理解
- ミニマルゲノムと外界との相互作用の理解
- 比較ゲノム研究

## ② ゲノム設計のための基盤技術

- 細胞内で機能を発現できるゲノム配列の予測技術の開発
- AIによる遺伝子発現要素の同定・情報学的推定、アルゴリズム開発
- 計測と計算による機能未知のゲノム配列の機能の解明

## ④ 人工細胞の構築

- ゲノム・染色体操作による細胞機能の制御
- 有用物質生産や医療応用に資する基盤技術
- 細胞融合や微小流体デバイスによる長鎖DNAの細胞への導入
- ゲノムの種間交雑を通じた種分化の機構の解明
- 自ら進化する人工細胞のための技術開発

## ③ ゲノムスケールのDNA合成技術

- 長鎖および短鎖DNAの高速かつ正確な合成法の開発と低コスト化
- 多種同時合成
- 長鎖DNAの操作・解析のためのデバイス開発

# 運営方針

## 基本理念

ゲノムスケールのDNA合成とその利用を念頭に、「創って調べて制御する」ライフサイエンスを目指して4つの研究開発項目を推進する多様な人材を集める。それら多様な人材の相互作用により、わが国の科学技術の飛躍的な進展と、社会や経済が抱える様々な課題に対応する成果を産み出すとともに、そのための人材育成を行う。目標達成のために拙速な結果は求めず、領域終了後5年～10年をかけて成果となることが期待される挑戦的で創造的な研究開発を実施する。

## 目指すビジョン

- ① 本研究領域から、ゲノムスケールのDNA合成、長鎖DNA（10kbp 程度以上）のハンドリング、細胞導入、細胞評価等の基盤技術が創出され、その結果として一般の研究室でも長鎖DNAを用いたライフサイエンス研究が実施されている。
- ② 長鎖DNAを応用する物質生産等の工学研究や、モデル動物作成、ミトコンドリアゲノム置換等の医療応用研究など、本研究領域から新たなサイエンスのフロンティアが世界に向けて発信されている。
- ③ 本領域研究から複数の生物種でゲノムに存在する原理が明らかになり、それを用いたゲノムのデザイン技術と新規人工細胞が構築されている。一般にも人工細胞構築のための普遍的なゲノム設計方法が普及している。
- ④ ICTとバイオロジーの境界を簡単に行き来する研究者が多数現れ、この領域から複数のトップサイエンティストが輩出されている。更に複数の研究機関で本研究領域関連の研究室が創設され、合成生物学、ゲノム合成等の分野で国内に世界のトップ拠点が形成されている。

# 領域アドバイザー

領域発足時平均年齢：49.6歳（30代2名、40代5名）

- ✓ **中堅・若手**：“同僚（colleagues/peers）”として現役研究者の視点から本研究領域の研究を評価し、研究がより良い方向に進むよう助言・激励するという雰囲気を生むことを期待
- ✓ **経験豊富なシニア**：若手のアドバイザーが言いにくいことを代弁してくれる役割を期待

氏名（専門分野）	所属	役職
朝倉 陽子（微生物育種）	味の素株式会社 R&B企画部 ※企業	シニアマネージャー
石井 浩二郎（染色体再構成）	高知工科大学 環境理工学群	教授
今井 由美子（エピゲノム、インフルエンザ）	医薬基盤・健康・栄養研究所 感染病態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（RNA、翻訳、解析技術）	理化学研究所 開拓研究本部	主任研究員
戎家 美紀（細胞パターンの再構成）	EMBL Barcelona ※2021年度末で退任	Group Leader
岡崎 寛（バイオテクノロジー、人工細胞）	理化学研究所 創薬・医療技術基盤プログラム ※企業(領域発足時)	プログラムディレクター
小比賀 聡（核酸合成）	大阪大学 大学院薬学研究科	教授
角谷 徹仁（植物遺伝学、エピジェネティクス）	東京大学 大学院理学系研究科／国立遺伝学研究所	教授
北島 智也（染色体分配機構）	理化学研究所 生命機能科学研究センター ※2019年度より任命	副センター長・チームリーダー
黒川 顕（バイオインフォマティクス、ゲノム進化）	国立遺伝学研究所 生命情報研究センター	教授
菅野 純夫（トランスクリプトーム解析）	千葉大学 未来医療教育研究機構	特任教授
鈴木 勉（RNA修飾、ケミカルバイオロジー）	東京大学 大学院工学系研究科	教授
二階堂 愛（バイオインフォマティクス、情報解析）	東京医科歯科大学 難治疾患研究所	教授
広田 亨（染色体構築）	（公財）がん研究会 がん研究所 ※2018年度末で退任	部長
横川 隆司（デバイス）	京都大学 大学院工学研究科	教授



# 研究課題の選考

## CREST

- 長鎖DNAの活用を通して「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。
- これらの課題が融合した新規研究分野を開拓できるような斬新な提案を積極的に採択
- ゲノム科学、染色体工学、ウイルス学、微生物学、植物学、医学などのライフサイエンスに加え、核酸化学、材料科学、ナノテクノロジー、計測科学、情報科学（人工知能・機械学習を含む）、工学、光科学など多様な学問領域を想定

## さきがけ

- 基本方針はCRESTに準拠
- 将来的に他のさきがけ研究者またはCREST研究者との共同研究により研究の大きな飛躍が期待できる提案を重視

## 複合領域として

- CREST研究者とさきがけ研究者が互いに経験や知識を共有し、領域内共同研究を強力に推進することで、ゲノムの動作原理の理解に繋がる研究開発を行うことが期待される提案を重視
- 優れた研究成果を修めたさきがけ研究者のうち、希望する者を研究期間終了後に本研究領域のCRESTチームの主たる共同研究者として編入させ、研究費の支援を最長2年間行う

# 研究課題の選考：CREST採択実績

1期

2期

3期

## 2018年度：7 課題

平均46.8歳、最年少40歳

主たる共同研究者：計12名

採択倍率 9.5倍

## 2019年度：6 課題

平均年齢：51.0歳、最年少36歳

主たる共同研究者：計9名

採択倍率 9.3倍

## 2020年度：6 課題

平均年齢：47.8歳、最年少41歳

主たる共同研究者：計9名

採択倍率 6.7倍

※年齢は応募時点

### ① ゲノムの構造と機能の解明

宮田 真人(大阪公立大)  
合成細菌(進化)

北野 潤(遺伝研)  
ゲノム構造・種分化

鈴木 志野(JAXA)  
ゲノム機能(初期生命)

杉本 亜砂子(東北大)  
ゲノム機能(進化)

伊藤 隆司(九大)  
ゲノム設計(進化)

白髭 克彦(東大)  
染色体デザイン&導入

香月 康宏(鳥取大)  
ゲノムの効率的導入

### ② ゲノム設計のための基盤技術

平谷 伊智朗(理研)  
ゲノム設計

岩崎 渉(東大)  
ゲノム設計・  
バイオインフォマティクス

榊原 康文(慶應大)  
ゲノム設計・DNA合成

### ④ 人工細胞の構築

市橋 伯一(東大)  
自己再生産・人工細胞

太田 邦史(東大)  
ゲノム再編成・人工細胞

松永幸大(東大)  
融合細胞・長鎖DNA導入

野地 博行(東大)  
長鎖DNA合成・人工細胞

小林 武彦(東大)  
染色体ベクター

山西 陽子(九大)  
長鎖DNA導入・操作技術

### ③ ゲノムスケールのDNA合成技術

阿部 洋(名古屋大)  
化学合成

大窪 章寛(東工大)  
化学合成

末次 正幸(立教大)  
セルフリーゲノム合成  
大腸菌ミニマムセル

※マジェンタは女性研究代表者



# 研究課題の選考：さがけ採択実績

1期

2期

3期

**2018年度：9課題**

平均38.7歳、最年少33歳  
採択倍率12.7倍

**2019年度：11課題**

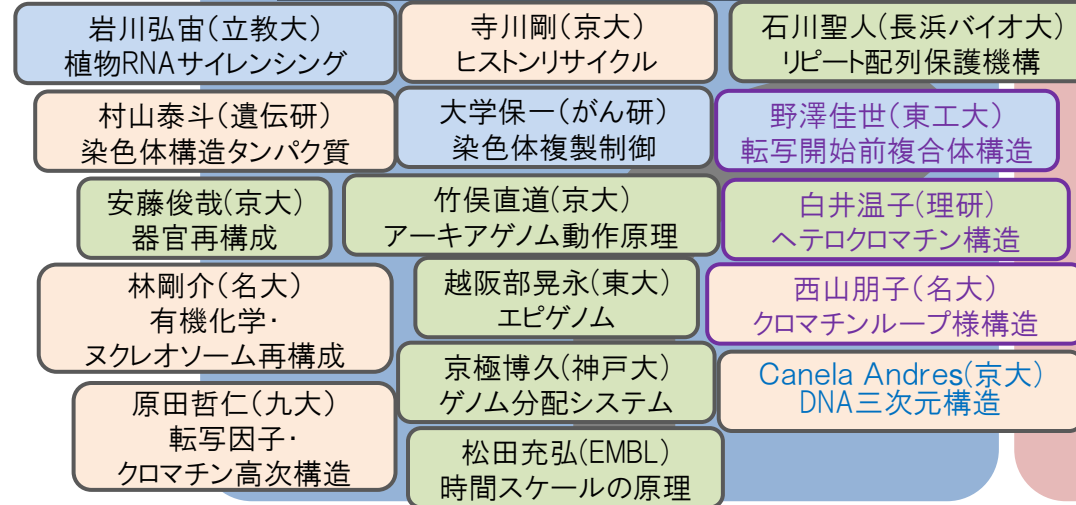
平均35.8歳、最年少28歳  
採択倍率 8.5倍

**2020年度：11課題**

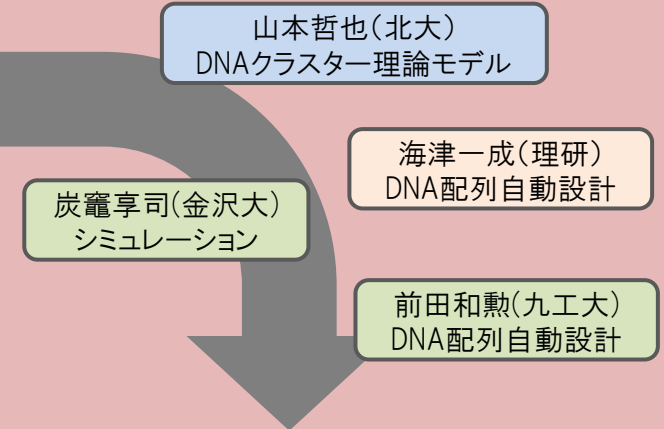
平均35.7歳、最年少32歳  
採択倍率 4.5倍

※年齢は応募時点

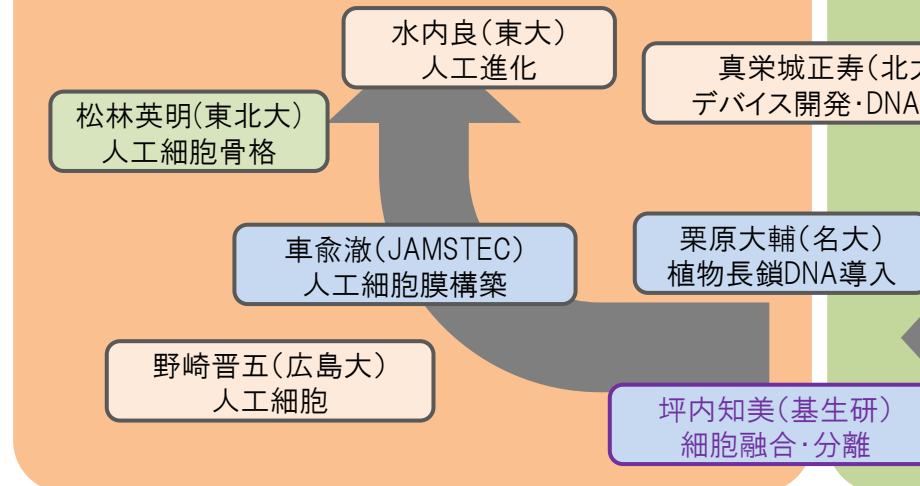
## ① ゲノムの構造と機能の解明



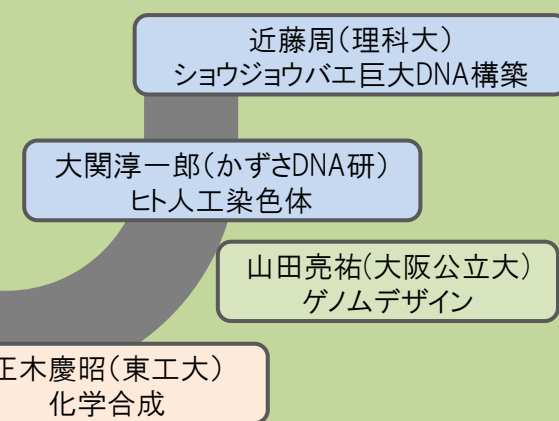
## ② ゲノム設計のための基盤技術



## ④ 人工細胞の構築



## ③ ゲノムスケールのDNA合成技術



※マジェンタは女性研究者、青字は外国人研究者

# 研究課題の選考：応募者の属性

- CREST研究代表者

		書類選考時		採択時		
年度	応募数	女性(%)	外国籍(%)	採択数	女性(%)	外国籍(%)
2018	67	3(4.5)	2(3.0)	7	1(14.3)	0(0.0)
2019	56	6(10.7)	2(3.6)	6	1(16.7)	0(0.0)
2020	40	2(5.0)	1(2.5)	6	1(16.7)	0(0.0)

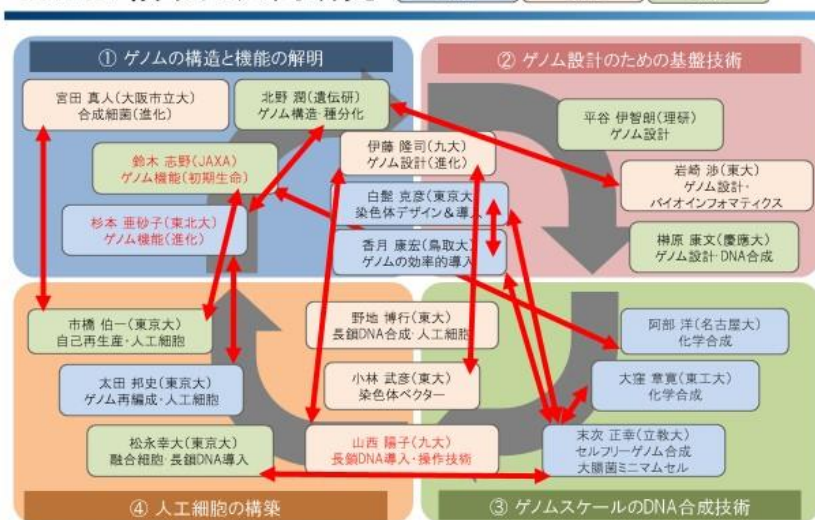
- さがけ個人研究者

		書類選考時		採択時		
年度	応募数	女性(%)	外国籍(%)	採択数	女性(%)	外国籍(%)
2018	114	13(11.4)	2(1.8)	9	2(8.0)	0(0.0)
2019	93	9(9.7)	4(4.3)	11	1(4.3)	1(4.3)
2020	50	3(6.0)	2(4.0)	11	1(5.3)	0(0.0)

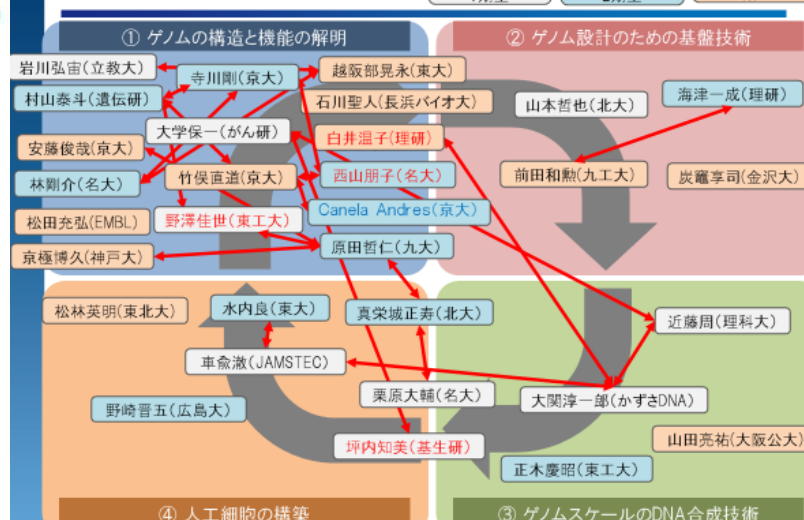
# 領域マネジメント：領域内共同研究の推進

- CREST/さきがけの枠にとらわれず、**領域全体の研究の加速や成果の高度化**に向けて、**研究課題間の情報共有や連携**（“**領域内共同研究**”）を促進。
- 追加支援**することで成果がより高度化・加速することが期待できる課題には、予算の追加を積極的に検討。
- 現時点の領域内共同研究実績**  
 CREST研究者間：13件  
 さきがけ研究者間：20件  
 CREST研究者とさきがけ研究者間：17件

## CREST領域内共同研究



## さきがけ領域内共同研究



## CRESTさきがけ間共同研究



# 領域内共同研究（CREST）

※研究者からの申告に基づき集計

研究者・チーム名		内容
香月チーム	末次チーム	RA-RCRと人工染色体によるデザイン染色体の構築
香月チーム	相澤康則（白髭チーム）	最小化染色体構築によるゲノム機能の解析
末次チーム	松永チーム	複数の合成遺伝子の連結による長鎖DNAを作成
末次チーム	白髭チーム	人工膜小胞を利用したメガダルトンタンパク質複合体のCryo-EM観察
末次チーム	大窪チーム	大窪チームアレイ合成オリゴからのダイレクト環状DNA合成技術の開発
杉本チーム	太田チーム	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
伊藤チーム	小林チーム	ゲノム編集プラスミドシリーズの共同開発
岩崎チーム	北野チーム	ゲノム進化過程における遺伝子のコピー数変化（CNV）解析
宮田チーム	市橋チーム	枯草菌L-formの生育を早める試験管内進化に関する研究
市橋チーム	清水義宏（鈴木チーム）	tRNAの自律合成系の開発、tRNA合成を共役させた試験管内DNA複製・翻訳系の開発
鈴木チーム	阿部チーム	細胞膜を透過する核酸の開発
松永チーム	菅野茂夫（山西チーム）	長鎖DNAを特定領域に挿入する技術の開発

他、北野チームと杉本チームとの連携も実施中

# 領域内共同研究（さがけ）

※研究者からの申告に基づき集計

研究者名		内容
岩川 弘宙	越阪部 晃永	試験管内エピゲノム解析を可能にする植物変異体由来の新規セルフリー系の開発
大関 淳一郎	車 兪澈	最小因子から構成されるゲノム・染色体 分配機構の再構築
大関 淳一郎	近藤 周	ヒト-ショウジョウバエ間をシャトル可能な人工染色体の開発
大関 淳一郎	白井 温子	セントロメア-ペリセントロメアヘテロクロマチン配列を利用した安定性の高い人工染色体の開発、長鎖反復配列の異所的発現系の構築
栗原 大輔	真栄城 正寿	マイクロ流体デバイスの共同開発
車 兪澈	水内 良	無細胞翻訳系 (PURE system) を用いたタンパク質の進化工学手法 (mRNA display, cDNA display) の効率化
近藤 周	大学 保一	Pu-seq法による生体組織での複製起点プロファイリング
大学 保一	坪内 知美	ゲノム複製制御の多様性とゲノム恒常性維持への影響
野澤 佳世	村山 泰斗	転写を促進するクロマチン3次元構造の機能構造解析
野澤 佳世	原田 哲仁	新規クロマチンユニットH3H4オクタソームのゲノム構造機能の解析
海津 一成	前田 和勲	遺伝子回路プラスミドと宿主システムの相互作用のシミュレーション
Andres Canela	竹俣 直道	Characterization of SMC-dependent long-range interactions in prokaryotic genomes.
寺川 剛	村山 泰斗	ナノポアシーケンサによるヒストンリサイクルの分子機構の解明
寺川 剛	林 剛介	合成H3を用いたヌクレオソームカーテンの作成、DNAカーテン法による修飾ヌクレオソームの解析
西山 朋子	寺川 剛	λ DNA (50kbp) 改変技術の共有
西山 朋子	竹俣 直道	バクテリアSMCによるDNAループ形成機構の解明
林 剛介	越阪部 晃永	蛍光Turn-on型プローブを用いた新規エピゲノム修飾検出系の開発
原田 哲仁	安藤 俊哉	昆虫におけるノックイン技術及びChIL-seq法を活用した色素細胞分化制御遺伝子群のエピゲノム動態解析法の開発
原田 哲仁	京極 博久	初期胚も用いたChIL-seq技術の開発
原田 哲仁	真栄城 正寿	ゲノム編集酵素搭載脂質ナノ粒子の作成において連携
村山 泰斗	竹俣 直道	アーキアが持つ機能未知SMC様タンパク質の研究



# 領域内共同研究（CRESTさがけ間）

※研究者からの申告に基づき集計

※CREST編入に繋がった課題はここでは除く ※緑字はさがけ、青字はCREST

研究者・チーム名		内容
阿部チーム	車兪澈	チオリン酸化 NTPsによりタンパク質合成量がバーストした人工細胞の実証実験
大窪チーム	正木慶昭	活性化材内包型固相を利用したDNA合成における信頼性評価
太田チーム	竹俣直道	ブドウ糖飢餓時のリボソーム重複遺伝子群におけるヘテロクロマチン化機構
末次チーム	坪内知美	長鎖DNAを用いた網羅的阻害因子の抑制と細胞融合を組み合わせた高効率多能性誘導系の開発
末次チーム	大関淳一郎	巨大な合成反復DNAを試験管内で増幅・連結させる方法の開発
岩崎チーム	石川聖人	非モデルバクテリアの遺伝子破壊解析
山西チーム	大学保一	Polymerase-Usage Sequencing (Pu-seq) を用いたES細胞における複製起点分布の特定
田川美穂・菅野茂夫（山西チーム）	炭竈享司	タンパク質分子封入のためのDNA修飾ナノ粒子結晶の表面及び内部構造の三次元原子間力顕微鏡による計測とシミュレーションの検討
安齋賢（北野チーム）	安藤俊哉	メダカにおける高効率ノックインDNA鋳型の検討
鈴木チーム	越阪部晃永	シロイヌナズナヒストンの翻訳後修飾解析
清水義宏（鈴木チーム）	松林英明	プロリンの連続配列を含むタンパク質の発現と精製方法
清水義宏（鈴木チーム）	林剛介・越阪部晃永	エピゲノム修飾の質量分析による定量解析
平谷チーム	京極博久	scRepli-seqおよびライブイメージングによるマウス初期胚のゲノムDNA複製と染色体分配機構の解明
平谷チーム	白井温子	半減期の短いGFPタンパク質を用いたモニター系の構築
松永チーム	栗原大輔	ヒストン修飾ライブイメージング



# 領域マネジメント：領域内共有機器の導入

## C-Trap光ピンセット蛍光顕微鏡システム

一分子マニピュレーションと一分子蛍光の同時観察を可能にした世界初の装置。

高分解能の光ピンセット機能、一分子観察機能（共焦点/STED/IRM）、さらにマイクロ流路が統合され、高い分解能・低ドリフト性を獲得。

- 本研究領域では長鎖DNAとそれに結合する相互作用因子の挙動および相互作用因子によるDNA構造の変化に着目した研究が多いことから、本顕微鏡システムの有効活用が期待される。  
例：コヒーシンのループ形成やDNA圧縮活性、転写複合体形成から伸長反応への遷移の再構成等
- すべての領域研究者は、自身の研究期間が終了した者も含め、本研究領域が終了する2026年3月31日まで機器を使用できるものとする。

■管理責任者：白髭克彦（CREST 1期研究代表者）

■設置場所、利用時間

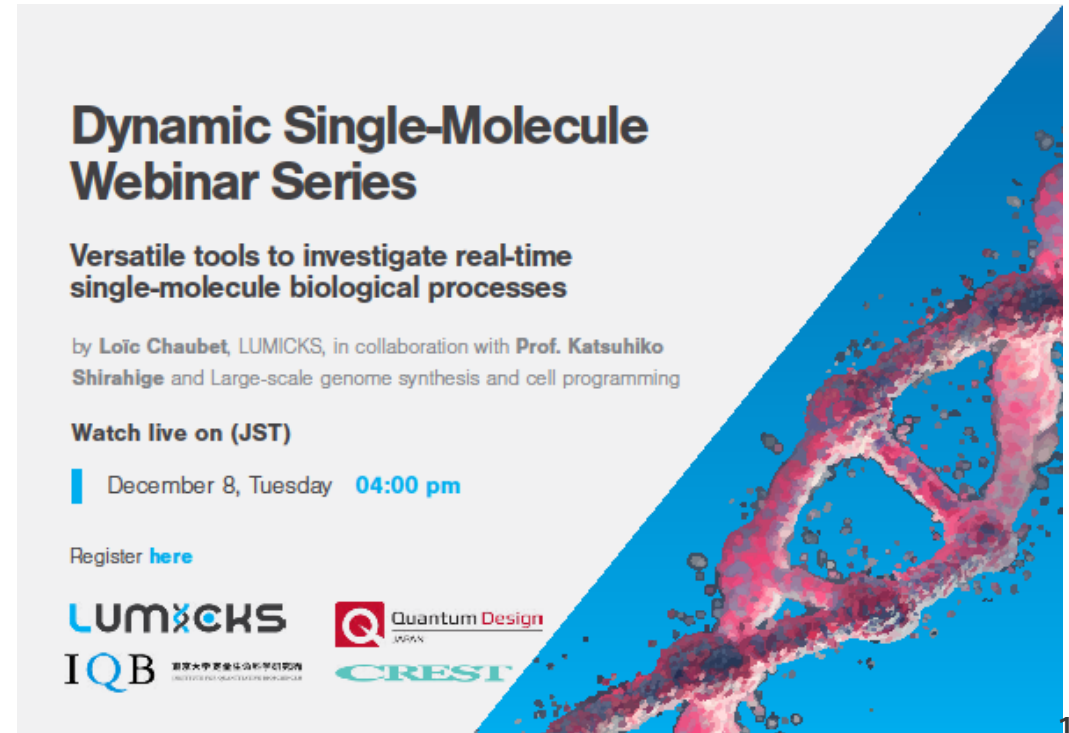
- ・ 東京大学定量生命化学研究所 白髭研究室
- ・ 利用時間は平日10時～17時

■使用希望者へのレクチャー開催

2021年12月8日 Webinar (Zoom) @ LUMICKS

2022年7月8日 Webinar (Zoom) @ 東京大学

2022年7月10-11日 オンサイトワークショップ@東京大学

A poster for the 'Dynamic Single-Molecule Webinar Series'. The background is a blue and red abstract image of a DNA molecule. The text is white and yellow. The title 'Dynamic Single-Molecule Webinar Series' is in large white letters. Below it, the subtitle 'Versatile tools to investigate real-time single-molecule biological processes' is in smaller white letters. The speakers 'by Loïc Chaubet, LUMICKS, in collaboration with Prof. Katsuhiko Shirahige and Large-scale genome synthesis and cell programming' are listed in small white letters. The date and time 'Watch live on (JST) December 8, Tuesday 04:00 pm' are in yellow. A link 'Register here' is in small white letters. Logos for LUMICKS, IQB, Quantum Design, and CREST are at the bottom.

**Dynamic Single-Molecule Webinar Series**

Versatile tools to investigate real-time single-molecule biological processes

by Loïc Chaubet, LUMICKS, in collaboration with Prof. Katsuhiko Shirahige and Large-scale genome synthesis and cell programming

Watch live on (JST)  
December 8, Tuesday 04:00 pm

Register [here](#)

LUMICKS IQB Quantum Design CREST

# 領域マネジメント：交流・助言

## 領域会議

- ・「CREST・さがけ合同」「さがけ単独」の年2回
- ・さがけ終了生の発表機会も設け、研究期間終了後の連携も維持
- ・現地会場&Zoomによるハイブリッド開催
- ・コロナ禍下ではオンライン開催となったが、オンライン交流ツールの活用により交流機会を提供



## 領域会議開催実績（2018年度～2022年度）

開催日	会場・開催形式	会議名
2018/10/24	JST東京本部別館	キックオフ会議（CRESTさがけ合同）
2019/2/27-28	レクトーレ湯河原	第1回領域会議（CRESTさがけ合同）
2019/11/25-27	静岡県総合コンベンション施設プラサヴェルデ	第2回領域会議（CRESTさがけ合同）
2021/1/13-15	オンライン（Zoom）	第3回領域会議（CRESTさがけ合同）
2021/6/23-25	オンライン（Zoom）	第1回さがけ単独領域会議
2021/11/16-19	オンライン（Zoom）	第4回領域会議（CRESTさがけ合同）
2022/4/19-21	日本科学未来館 およびZoom	第2回さがけ単独領域会議
2022/12/6-9	神戸市産業振興センター およびZoom	第5回領域会議（CRESTさがけ合同）

## コロナ禍下：定期的なオンライン報告会

- ・ 2020年度末～2022年度に実施
- ・ 対面での交流機会が制限される環境においても批評・助言し合える場を提供
- ・ 月2回程度

CREST 1チームあたり1時間、さきがけ研究者1名あたり30分の進捗状況の発表

- ・ オンライン報告会の枠を活用し、**JST社会技術研究開発センター（RISTEX）が運営する「ゲノム倫理」研究会によるオンラインセミナー**も実施

本研究領域の倫理的・法的・社会的課題（ELSI）問題に関する意見交換の場とし、問題意識の向上に努めた

## オンライン報告会実施実績

開催日	発表者
2021/3/23	阿部チーム、岩川研究者、大関研究者
2021/4/6	大窪チーム、栗原研究者、車研究者
2021/4/27	太田チーム、近藤研究者、大学研究者
2021/5/13	香月チーム、坪内研究者、野澤研究者
2021/5/28	白髭チーム、山本研究者、海津研究者
2021/6/8	末次チーム、Canela研究者、寺川研究者
2021/7/6	杉本チーム、西山研究者、野崎研究者
2021/7/20	伊藤チーム、林研究者、原田研究者、四ノ宮成祥氏（「ゲノム倫理」研究会）
2021/8/6	岩崎チーム、正木研究者、真栄城研究者
2021/8/17	小林チーム、水内研究者、村山研究者
2021/9/7	宮田チーム、越阪部研究者、京極研究者
2021/9/14	野地チーム、安藤研究者、石川研究者
2021/9/28	山西チーム、白井研究者、炭竈研究者
2021/10/12	市橋チーム、竹俣研究者、前田研究者
2021/10/26	北野チーム、松田研究者
2021/11/9	榊原チーム、松林研究者
2021/11/24	鈴木チーム、山田研究者
2021/12/7	平谷チーム、松永チーム、田川陽一氏（「ゲノム倫理」研究会）
2022/5/17	大窪チーム、海津研究者、Canela研究者
2022/6/14	太田チーム、寺川研究者、西山研究者
2022/6/24	香月チーム、野崎研究者、林研究者
2022/6/28	白髭チーム、野澤研究者（CREST編入後）、原田研究者
2022/7/26	杉本チーム、真栄城研究者、水内研究者
2022/8/9	伊藤チーム、大学研究者（CREST編入後）、村山研究者、神里達博氏（「ゲノム倫理」研究会）
2022/8/23	宮田チーム、安藤研究者、石川研究者、横野恵氏（RISTEX「ゲノム倫理」研究会）
2022/9/13	末次チーム、車研究者（CREST編入後）、正木研究者、炭竈研究者
2022/10/4	野地チーム、京極研究者、竹俣研究者、中村崇裕氏（「ゲノム倫理」研究会）
2022/11/8	小林チーム、岩川研究者（CREST編入後）、松田研究者、白井研究者
2022/12/27	山西チーム、坪内研究者（CREST編入後）、松林研究者
2023/1/17	鈴木チーム、市橋チーム
2023/2/7	平谷チーム、近藤研究者（CREST編入後）、越阪部研究者
2023/3/7（予定）	北野チーム、松永チーム

## JST社会技術研究開発センター（RISTEX）「ゲノム倫理」研究会との連携活動

2021年度	「ゲノム倫理」研究会によるオンラインセミナー ( <a href="https://www.jst.go.jp/ristex/internal_research/elsi/genome/genome_seminar.html">https://www.jst.go.jp/ristex/internal_research/elsi/genome/genome_seminar.html</a> )		
	2021/7/20	四ノ宮成祥（防衛医科大学校 学校長）	バイオセーフティ
	2021/11/19	松尾真紀子（東京大学 公共政策大学院 特任准教授）	振興技術ガバナンス
	2021/12/7	田川陽一（東京工業大学 生命理工学院 准教授）	発生工学者からみた倫理
	CRESTさがけ「ゲノム合成」領域研究者の研究計画書を提供。研究計画書はグループインタビューやワークショップの設計、ELSI論点および責任ある研究とイノベーション（RRI）の推進に係る論点の整理に活用。		
2022年度	2022/2 CRESTさがけ「ゲノム合成」領域研究者に対するグループインタビュー：ELSI/RRIに関する意識調査、意見交換		
	2022/3/18 合同ワークショップ：グループインタビュー内容に基づくグループディスカッション		
	2022/7/25 CRESTさがけ「ゲノム合成」領域塩見総括と「ゲノム倫理」研究会信原代表による対談		
	「ゲノム倫理」研究会によるオンラインセミナー		
	2022/8/9	神里達博（千葉大学 国際教養学部 教授）	過去事例に学ぶ
	2022/8/23	横野恵（早稲田大学 社会科学部 准教授）	国内外法制度
	2022/10/4	中村崇裕（九州大学 大学院農学研究院 教授）	社会実装・事業化の事例
	CRESTさがけ「ゲノム合成」領域研究者の研究計画書を用いたELSI/RRI論点の抽出・分析		

# 領域マネジメント：交流・助言

## サイトビジット

- ・ 1課題に対し少なくとも1回は実施するよう調整
- ・ 実際の研究現場を確認、今後の研究方針について議論、総括とアドバイザーから助言

日付	研究者名	実施場所・実施方法
2019年1月24日	岩川弘宙	東京大学定量生命科学研究所
2019年2月25日	山本哲也	名古屋大学 東山キャンパス
2019年2月25日	栗原大輔	名古屋大学 東山キャンパス
2019年3月11日	野澤佳世	東京大学定量生命科学研究所
2019年3月14日	大関淳一郎	かずさDNA研究所
2019年3月19日	近藤周	国立遺伝学研究所
2019年10月8日	大学保一	東北大学 片平キャンパス
2019年10月15日	坪内知美	基礎生物学研究所
2019年11月12日	車兪澈	JAMSTEC
2020年1月29日	山西チーム	九州大学 馬出キャンパス
2020年1月31日	原田哲仁	九州大学生体防御医学研究所
2020年11月4日	岩崎チーム	東京大学 本郷キャンパス
2021年8月4日	太田チーム舩本グループ、大関淳一郎	かずさDNA研究所
2021年10月5日	海津一成	オンライン
2021年10月20日	村山泰斗	国立遺伝学研究所
2021年11月2日	寺川剛	京都大学 理学部1号館
2021年11月5日	大窪チーム	東京工業大学 すすかけ台キャンパス
2021年11月5日	正木慶昭	東京工業大学 すすかけ台キャンパス
2022年1月14日	松永チーム	東京大学 柏キャンパス
2022年1月18日	宮田チーム	大阪市立大学（当時）/オンライン
2022年1月18日	山田亮祐	大阪府立大学（当時）/オンライン
2022年1月20日	末次チーム、野崎晋五	立教大学

日付	研究者名	実施場所・実施方法
2022年2月28日	市橋チーム、水内良	東京大学 駒場キャンパス
2022年6月22日	野地チーム	東京大学 本郷キャンパス
2022年6月22日	越阪部晃永	東京大学 本郷キャンパス
2022年6月30日	伊藤チーム、大学保一（CREST編入後）	九州大学病院
2022年7月1日	前田和勲	九州工業大学
2022年7月8日	小林チーム	東京大学定量生命科学研究所
2022年7月13日	安藤俊哉	京都大学 吉田キャンパス
2022年7月14日	Canela Andres	京都大学 放射線生物研究センター
2022年7月14日	竹俣直道	京都大学 桂キャンパス
2022年8月5日	西山朋子	名古屋大学 東山キャンパス
2022年8月5日	林剛介	名古屋大学 東山キャンパス
2022年8月26日	杉本チーム	東北大学 片平キャンパス
2022年8月26日	松林英明	東北大学 青葉山キャンパス
2022年9月9日	白髭チーム、野澤佳世（CREST編入後）	東京大学定量生命科学研究所
2022年9月22日	真栄城正寿	北海道大学
2022年10月5日	太田チーム	東京大学 駒場キャンパス
2022年11月7日	香月チーム	鳥取大学 米子キャンパス

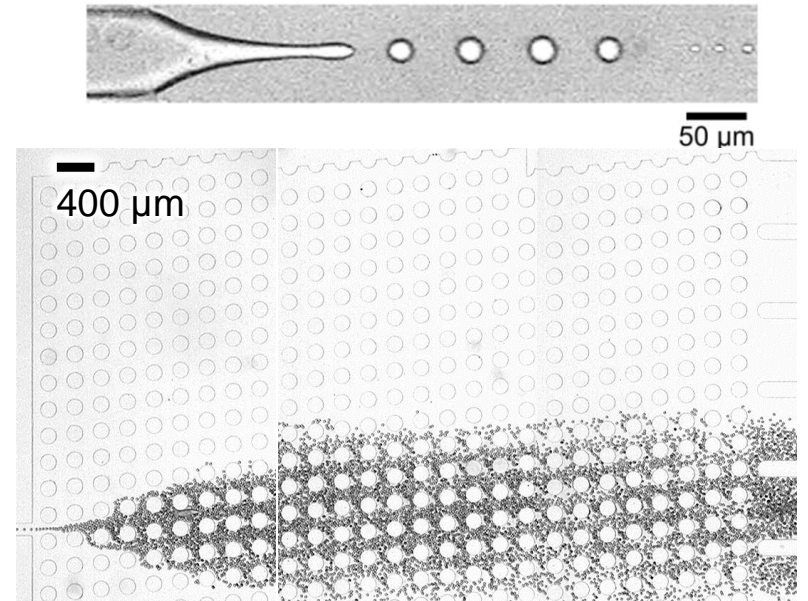
※未実施の課題は2023年度中に実施予定



## CREST若手チャレンジ制度

- 本研究領域の裾野を広げるような萌芽的研究の支援によって、本研究領域の目標である「物質生産や医療の技術シーズの創出」を推進
- 若手研究者が本研究領域全体の研究進展やポートフォリオ的に重要なテーマに主体的に関わることで、自身の研究を見直し、新たなモチベーションを持って研究に取り組むよう促す
- 採択実績：11件（2020～2022年度）  
いずれも博士研究員、研究員、特任助教、助教による課題

若手チャレンジの成果（CREST山西G/鳥取助教）  
ー細胞融合マイクロ流体デバイスの開発ー





# 領域マネジメント：人材育成

## さがけ卒業生CREST編入制度

- さがけを修了した研究者の中で優れた研究成果を修めた者のうち、本研究領域のさらなる発展に資する研究を行うことを希望する者をCRESTチームの主たる共同研究者として編入させ、その研究費支援を行う。
- 総括および関連分野の領域アドバイザーにより、以下の点を勘案して審査

※領域目標に合致することが前提

- ①編入希望者のこれまでの実績
- ②提案する計画の準備状況
- ③実現可能性

- 採択実績：

さがけ1期生6件・さがけ2期生3件

さがけ3期生についても2023年度に募集予定

## さがけ1期生・2期生採択実績

さがけ終了生	CREST受入チーム	題目	支援期間
野澤 佳世	白髭チーム	コヒーシン依存的な転写制御とクロマチン構造変換の構造機能解析	2022.4～2024.3
車 兪澈	末次チーム	リン脂質を合成する人工細胞のサブゲノム構築	2022.4～2024.3
近藤 周	平谷チーム	メガベース級染色体配列の生体内人工構築と機能評価	2022.4～2024.3
大学 保一	伊藤チーム	遺伝子重複を形成するDNA複製フォーク動態	2022.4～2024.3
岩川 弘宙	小林チーム	小分子RNA増幅機構の酵母内再構成	2022.4～2024.3
坪内 知美	山西チーム	マイクロ流体デバイスを用いた融合技術の確立と細胞形質転換技術への応用	2022.4～2024.3
Andres Canela	白髭チーム	Characterization of the molecular mechanisms of Topoisomerase II in cohesion compaction of chromatin.	2023.4～2024.3
水内 良	野地チーム	ゲノム複製・発現の制御と評価のための液-液相分離システム	2023.4～2025.3
正木 慶昭	榊原チーム	長鎖核酸合成と深層学習の融合による大規模に塩基配列を改変したタンパク質設計・合成法の開発	2023.4～2025.3

## 国際連携

- コロナ禍下でその多くが計画の段階でとどまっている。
- 開催できたもの：
  - BBSRC-JST Virtual Workshop on Synthetic Biology
  - 2020年10月23日@Zoom会議
    - 英国（The UK's Biotechnology and Biological Sciences Research Council）および
    - 日本（JST）の合成生物学の現状をそれぞれ紹介
    - 研究総括により本研究領域の概要を説明、本研究領域研究者 5 名が成果発表
- 現在、BBSRCとの連携を維持・推進中  
BBSRCによる日本人研究者との共同研究に対する英国内グラント（International Partnering Awards Plus with Japan）による共同研究の展開を推奨
- 現在、Genome Canadaとの合同ワークショップ開催を計画中

## 国際共同研究

- CREST：9チームによる26件
- さきがけ：8名の研究者による10件

# 人材輩出の状況

## キャリアアップ

### CREST

- ・採択時からの昇進  
研究代表者：准教授→教授へ昇進 4名中3名  
(1名は国立研究開発法人チームリーダーに昇進)  
主たる共同研究者：3名が教授に昇進

### さがけ (※研究期間終了後を含む)

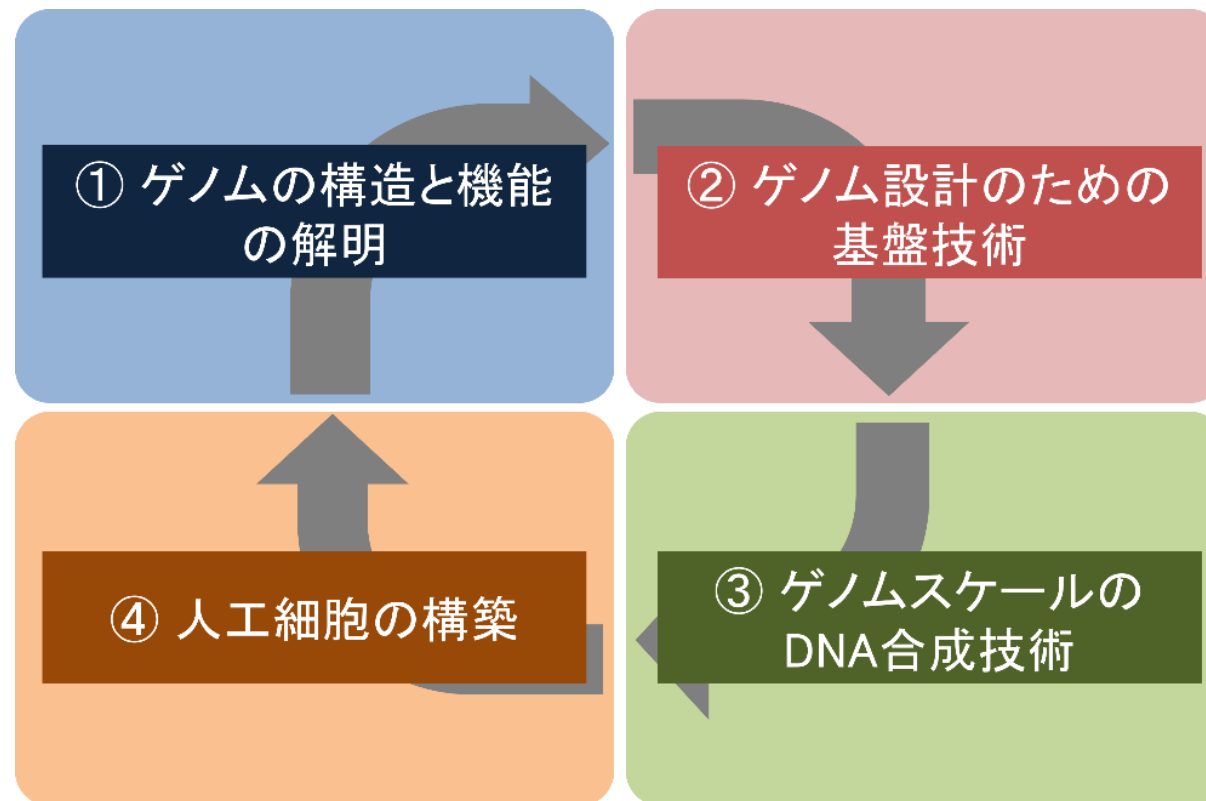
- ・採択時からの昇進：助教→准教授へ昇進 12名中9名 (7名は研究室を主宰)  
准教授→教授へ昇進 1名
- ・2名ががん研究所及びJAMSTECで独立ポジション (准教授・教授相当) を獲得

## 主な競争的資金獲得実績

- ・AMED-LEAP： CREST 阿部洋研究代表者 ※採択によりCREST研究課題は早期終了
- ・Human Frontier Science Program (HFSP)： さがけ 車兪澈研究者
- ・科研費 学術変革領域研究 (A) 領域代表： さがけ 西山朋子研究者
- ・JST 創発的研究支援事業： さがけ研究者8名が採択 (1期生5名・2期生2名・3期生1名)

# 研究領域としての戦略目標の達成に向けた状況

- 4つの課題を領域設計の柱として、募集・選考を行い、研究を推進してきた。
- それらの課題を軸に、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。
- 4つの課題は互いに独立したものではなく、**それぞれが互いに密接に絡み合い、循環することによって最終的な目標に向かって進む。**



# 成果（論文・特許申請・口頭発表等）

## 論文・特許申請・口頭発表

	採択年度	論文		特許出願		口頭発表 (招待講演)	
		国内	国際	国内	海外	国内	国際
CREST	2018年度	2	72	15	6	167 (98)	53 (29)
	2019年度	1	51	3	1	161 (57)	35 (23)
	2020年度	1	41	2	0	38 (21)	11 (8)
	CREST全体	4	164	20	7	366 (176)	99 (60)
さきがけ	2018年度	1	56	3	0	38 (24)	18 (13)
	2019年度	1	54	14	4	81 (61)	23 (19)
	2020年度	0	6	0	0	20 (7)	3 (1)
	さきがけ全体	2	115	17	4	139 (92)	44 (33)
	研究領域全体	6	279	37	11	505 (268)	143 (93)

※CRESTの成果は2021年度年次報告時点。

※さきがけ研究課題事後評価時点。ただし2020年度採択研究者については2021年度年次報告時点。

※論文数の研究領域合計は、研究課題間の共著論文があるため各年度の単純合計とは一致しない。

## JST共同プレスリリース

- CREST：10件
  - さきがけ：3件
- ※ 2023年1月時点

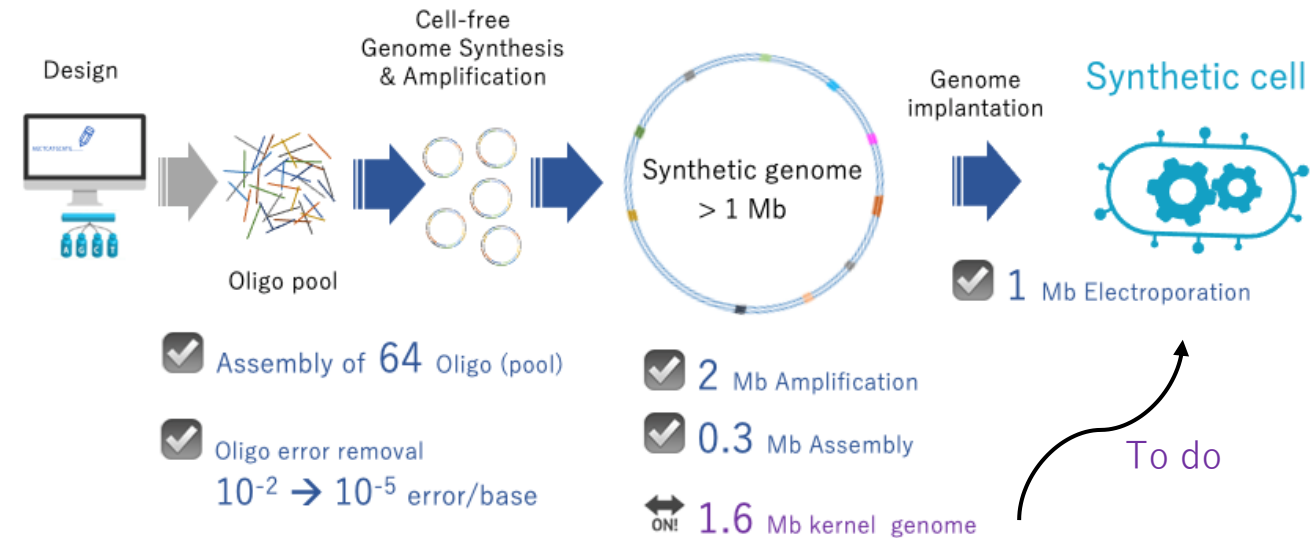
## 特許出願

- 企業との共同出願事例あり  
（香月チーム、太田チーム等）
- 出願済み特許について、企業との共同研究実施および技術移転交渉中の事例あり（野地チーム、大窪チーム等）
- 真栄城研究者、大窪チーム等では企業とのライセンス協議中の案件あり

## CREST 末次グループ

自ら開発した複製サイクル試験管内再構成系(Replication Cycle Reaction /RCR)に改良を加え、世界初のMbpサイズDNAのセルフリー操作技術を開発

- ・ 2 Mbサイズまでの染色体を完全長のまま in vitro増幅する技術確立
- ・ 1 Mbサイズまでの染色体を細胞（大腸菌）に移植する技術確立
- ・ 4.6 Mbサイズまでの染色体を細胞から精製し、スーパーコイル化反応、アガロースゲルによるサイズ計測技術の確立



大腸菌における「カーネルゲノム、そして真正ゲノム合成とその移植・起動」の期待



# CREST末次：OriCiroの創設者/CSO



Prof. Masayuki Su'etsugu, Ph.D

CSO and Co-founder

[https://investors.modernatx.com/news/news-details/2023/Moderna-to-Acquire-OriCiro-Genomics/default.aspx#:~:text=\(NASDAQ%3AMRNA\)%2C%20a,acquire%20OriCiro%20for%20%2485%20million.](https://investors.modernatx.com/news/news-details/2023/Moderna-to-Acquire-OriCiro-Genomics/default.aspx#:~:text=(NASDAQ%3AMRNA)%2C%20a,acquire%20OriCiro%20for%20%2485%20million.)

<https://www.nikkei.com/article/DGXZQOGN033AK0T00C23A1000000/>

A screenshot of the Moderna website's news section. The header is dark blue with the Moderna logo and navigation links: About Us, The Power Of MRNA, Research, Responsibility, COVID-19. Below the header is a lighter blue navigation bar with links: Overview, News, Events &amp; Presentations, Stock Info, Financials, Governance, Resources, Statements &amp; Perspectives. The main content area has a light blue background. It starts with a link "VIEW ALL NEWS" and a headline "MODERNA TO ACQUIRE ORICIRO GENOMICS". Below the headline is the date "JANUARY, 04, 2023" and a "DOWNLOAD" button. The text describes OriCiro's synthetic biology and enzyme technologies and mentions the acquisition value of \$85 million.

A screenshot of a Nikkei article titled "米モデルナ、オリシロ社買収 約110億円で" (Moderna acquires OriCiro for about 110 billion yen). The article is dated January 4, 2023, at 21:00. It mentions that the acquisition is for \$850 million (about 110 billion yen) and that OriCiro's CEO, Masayuki Suetsugu, will remain as CEO. The article also notes that the acquisition will accelerate mRNA drug development.

## About OriCiro Genomics

OriCiro Genomics, founded in December 2018, is focused on the development and commercialization of cell-free synthesis and amplification of plasmid DNAs for applications in gene/cell-based therapies and synthetic biology. OriCiro's proprietary technologies are positioned to unlock and expedite the possibilities of advanced therapeutics and synthetic biology by providing a powerful tool to be used for research, development and manufacturing of plasmid DNA. The company is located in Tokyo, Japan.

Visit [www.oriciro.com](http://www.oriciro.com).

## CREST香月グループ

哺乳類細胞において安定にMb単位のDNAの自立複製・分配が可能  
なヒト人工染色体(Human Artificial Chromosome/HAC)  
およびマウス人工染色体(MAC)の技術開発・改良


- ・新規微小核形成法を開発し、HAC/MACの異種細胞への導入効率の劇的改善に成功
- ・麻疹ウイルスエンベロープタンパク質を用いた染色体導入法をヒトiPS細胞に適用し、HAC/MACのヒトiPS細胞への導入に成功
- ・新たなダウン症候群モデルラット「TcHSA21rat」の作製に成功

「ゲノム動作原理の解明」と「産業応用・医療応用」のための  
基盤整備として極めて重要な進展

## Trends in Genetics

### Spotlight

A new Down syndrome rat model races forward

Randall J. Roper <sup>1,\*</sup> and  
Charles R. Goodlett<sup>2,3</sup>

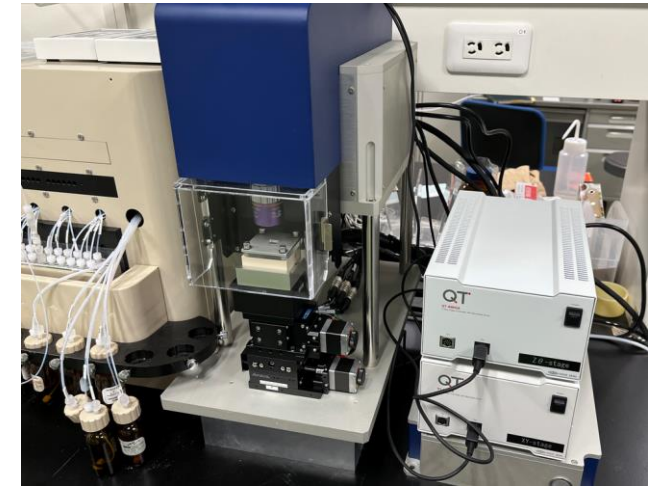


Animal models of Down syndrome (DS) provide an essential resource for understanding genetic, cellular, and molecular contributions to traits associated with trisomy 21 (Ts21). Recent genetic enhancements in the development of DS models, including the new TcHSA21rat model (Kazuki *et al.*), have potential to transform our understanding of and potential therapies for Ts21.

## CREST大窪グループ

- 「**多種のDNAオリゴマーを同時かつ高効率に合成できる手法**」を開発、活性化剤を導入したポーラスガラスを用い縮合反応の効率を大幅に向上
- 板状ポーラスガラスを特定の有機溶媒に浸潤させUV光の透過性を高めることで、ポーラスガラス上での核酸合成の光制御を可能にし、数百種類のオリゴヌクレオチドをpmolオーダー以上で同時合成することに成功

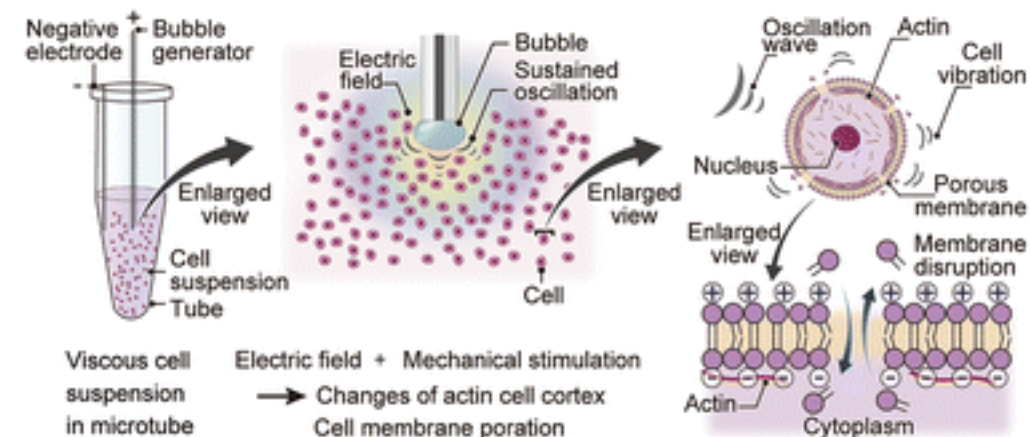
既存の技術に比べ、反応効率は2倍以上、6,000倍以上の合成スケール、1/200の合成コストを可能にする合成法



## CREST山西グループ

- 細胞へのDNA導入法として電気・物理刺激による新規導入手段「**“Electromechanical Poration”/電界誘起気泡**」法を開発
- 本手法は動植物細胞に適応可能

細胞種非選択的導入法として、他の技術に対する優位性



# 新規ゲノム再編・増幅技術開発

## CREST太田グループ

- 新形質を示す「最小改修ゲノム」の合成及び種分化の理解に迫るゲノム再編を可能にする「**TAQingシステム**」（細胞内で制限酵素により条件的にゲノムを切断し、再編成を誘発する技術）を改良・活用
- TAQing/TAQing2.0を用い、酵母、植物細胞、線虫、ヒト細胞で多様に形質が変化した人工細胞及び個体（植物、線虫）を取得
- 得られた変異体のゲノム解析から有用遺伝子を迅速に同定する手法を開発

## 有用物質合成の生成・性能向上に関する遺伝子の迅速同定

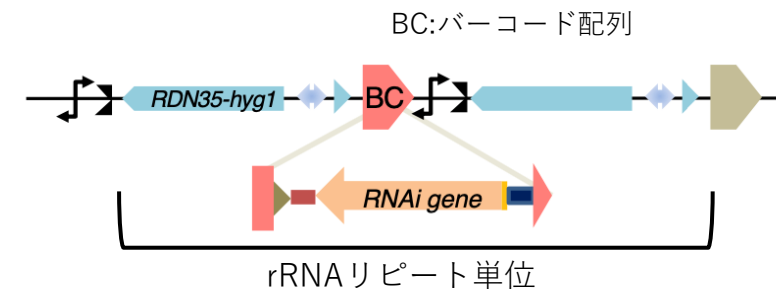
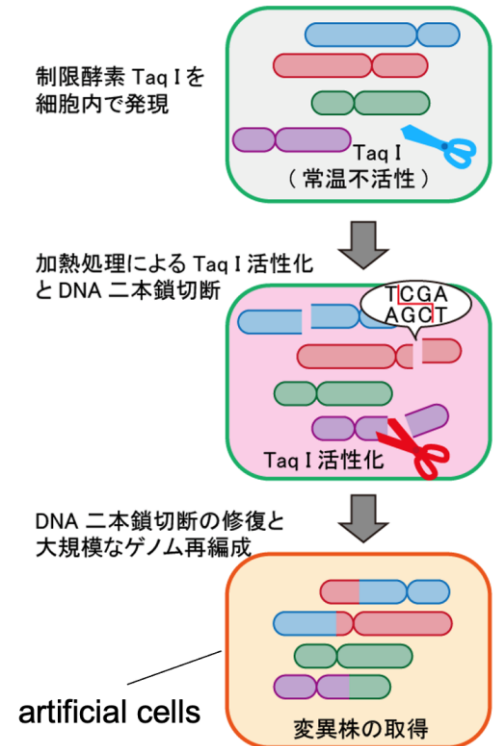
遺伝子配置効果や染色体再編成が種分化（人為的種分化）に及ぼす影響の理解

## CREST小林グループ

- 出芽酵母のリボソームRNA（rRNA）遺伝子の遺伝子増幅・維持機構の基礎研究の知見に基づき、**新奇「染色体ベクター」を作製**
- rRNA遺伝子増幅、維持機構を利用し、約50遺伝子を同時に組み込むことができる「染色体ベクター」を作製

異種生物のタンパク質複合体や代謝系遺伝子をまるごと組み込んだ「*in saccharo*実験系」の確立

## TAQing system





# 新規ゲノム再編・増幅技術開発

## CREST伊藤グループ

- 「複製フォークの操作による内在性ゲノム領域の重複」をCas9ニッケース (nCas9) の戦略的配置によって実現するゲノム増幅・編集技術の開発
- PNAm法: Mbサイズの単一コピーゲノム領域でも高い効率で縦列重複できる技術
- BiTREx法: 縦列反復構造を数百コピー (Mbサイズ) にまで伸長できる技術

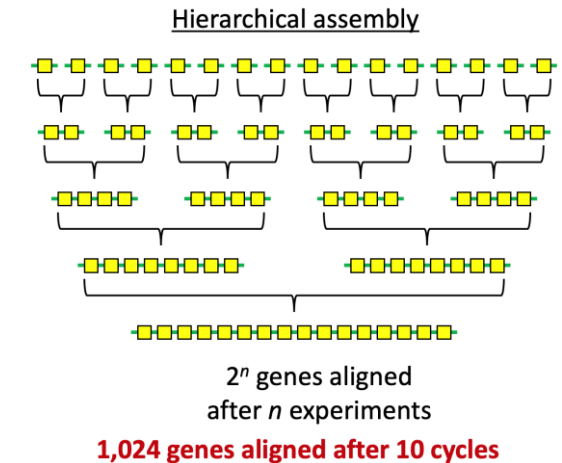
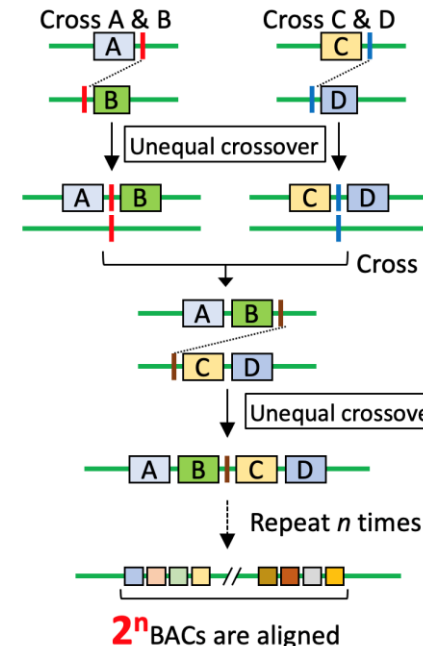
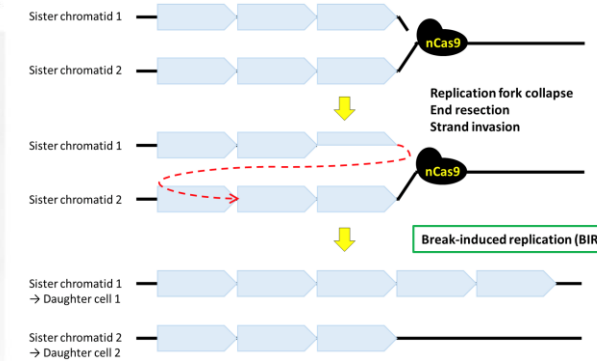
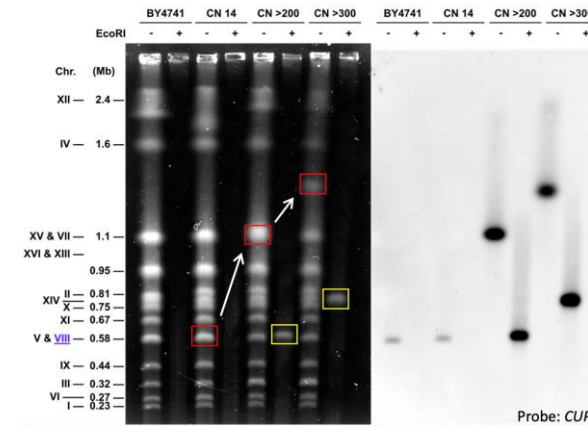
## 人工多重遺伝子ファミリーの生成を可能

### さきがけ 近藤研究者

- ショウジョウバエ遺伝学・染色体工学を利用した長鎖DNA合成の方法論とプラットフォームの開発
- ショウジョウバエの生体内で大量のDNA断片をアセンブルする「階層的DNA構築法」を開発

3種のセリン・リコンビナーゼを逐次使用することにより、無限に連結反応を繰り返すことができる極めて画期的な技術

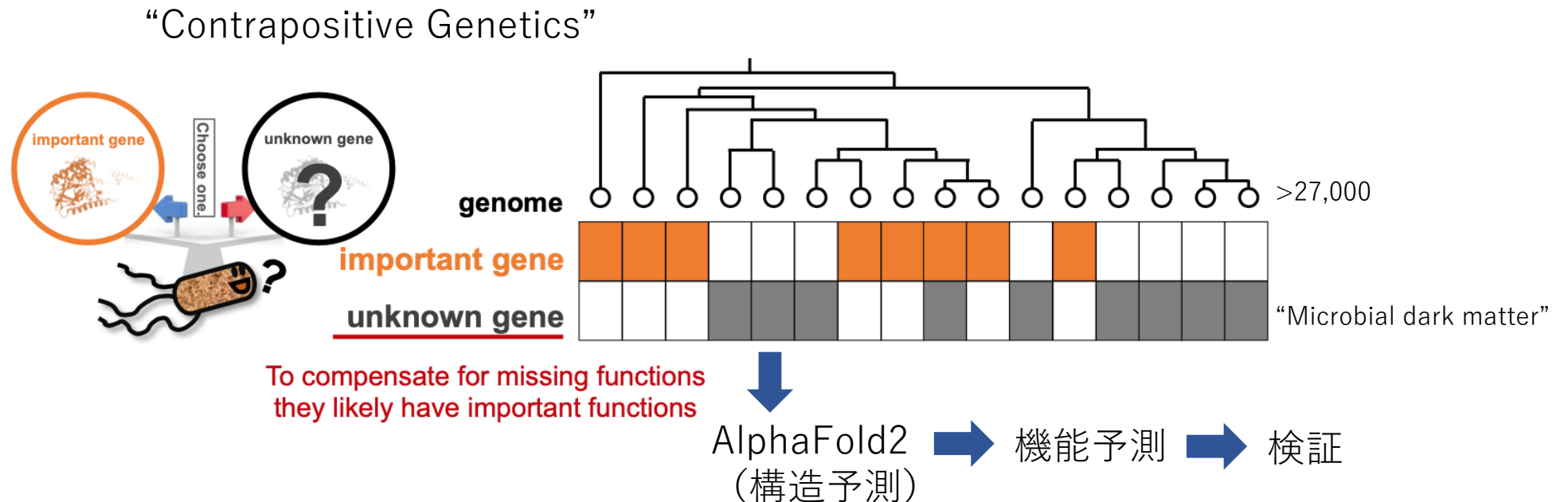
### Pulsed Field Gel Electrophoresis



## CREST岩崎チーム

- バクテリアの比較ゲノム学を通して、DNA配列空間の中に新たな遺伝子機能や生命システム機能を予測する超高速情報解析技術を開発
- 「対偶遺伝学」という新しいコンセプトの提唱とその実践

## 新規有用遺伝子の発見ツール





# 人工細胞

## CREST野地チーム

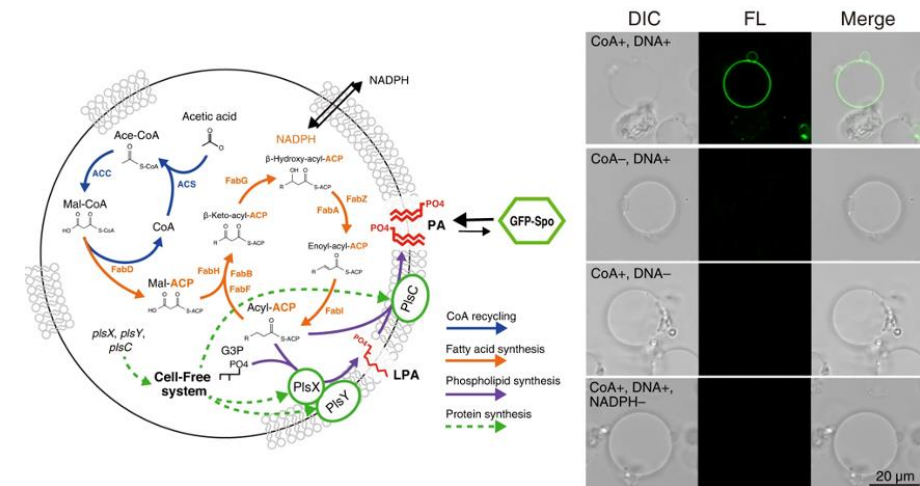
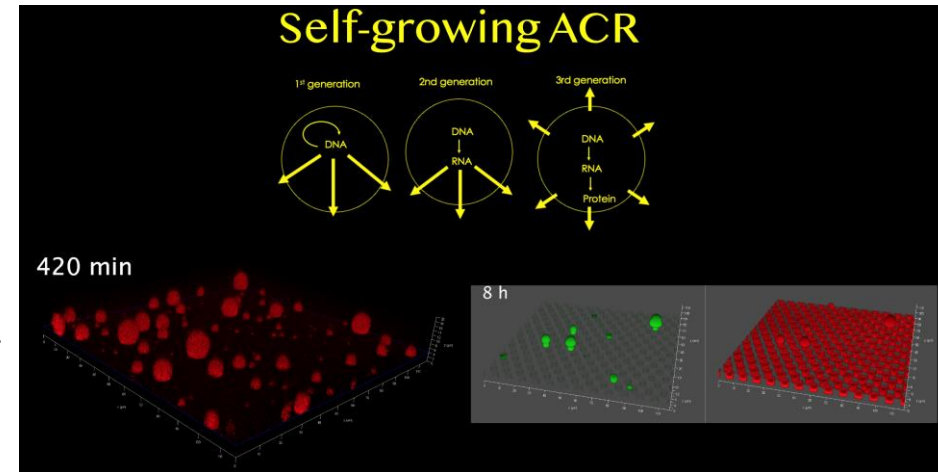
- 無細胞転写翻訳システムを組み込んだ人工細胞リアクタを調製  
微小空間で1分子DNAから遺伝子発現活性を定量計測する系を開発
- フェムトリットルサイズの相分離ドロップレットをアレイ化した、無細胞遺伝子発現システムを構築
- DNA複製による自己成長型人工細胞モデルの作成に成功
- LLPSドロップレット界面を安定化させる分子ツールや光操作によって、Dexドロップレットを融合させる分子ツールを開発
- 特定の波長の照射により膜構造を変え、外液を取り込む「光エンドサイトーシス」ナノ粒子を開発

## 自律的に機能する人工細胞モデルの創出

## さきがけ 車研究者

- 細胞の自己複製を再現するために、リン脂質から形成される膜の中でリン脂質を合成する人工細胞を構築

## 自律的に増殖する人工細胞創出のための基盤技術

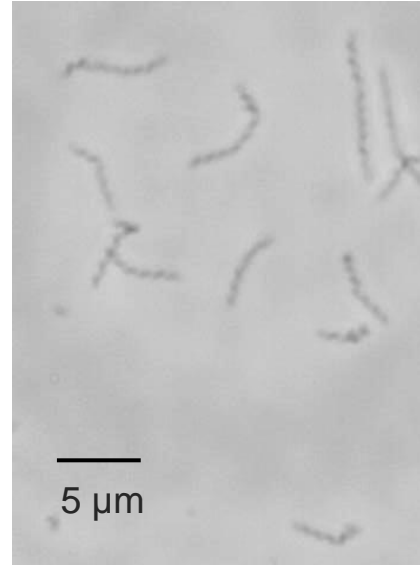


# 人工細胞：動く細胞

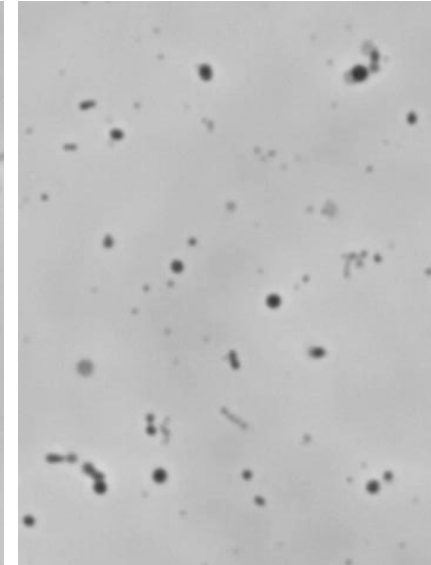
## CREST宮田チーム

- 最小合成細菌JCVI-syn3.0Bを用いて、MreBタンパク質を発現させることでスピロプラズマの遊泳運動の再構成に成功

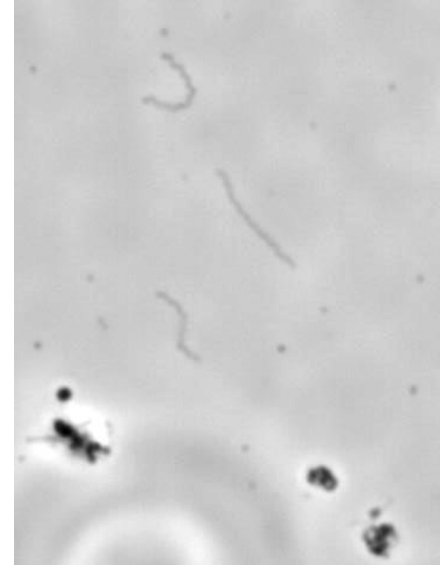
*Spiroplasma*



syn3B

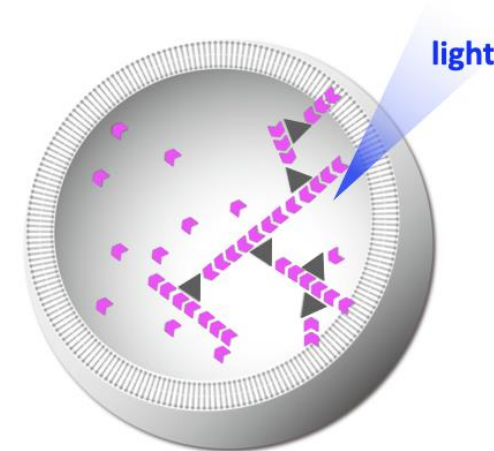


Swimming syn3B



## さがけ 松林研究者

- タンパク質光操作により、人工細胞内での非対称で可逆的な反応の操作を実現
- アクチン重合の光操作による細胞運動の再構成の世界で初めての例



細胞進化を理解するための鍵

注: 未発表データのため公開資料ではイラストに差し替え

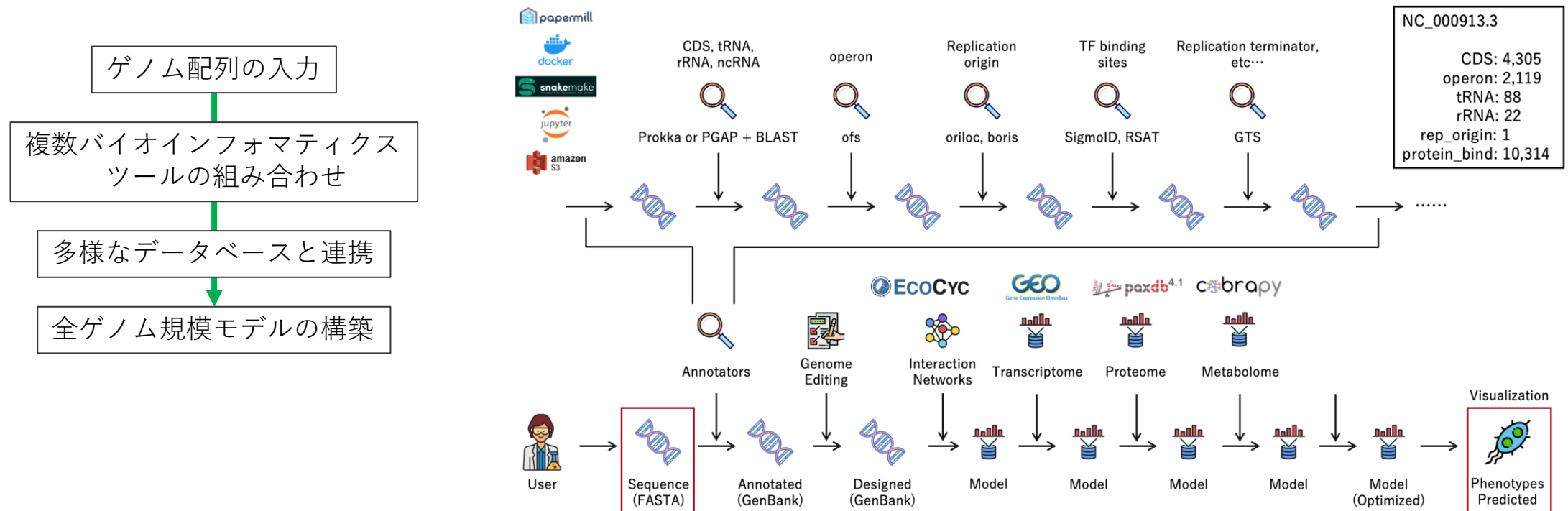
# 全ゲノムのモデリング・シミュレーション

## さがけ 海津研究者

- ゲノム配列から自動で全細胞モデリングを可能にする技術を開発
- 1細胞1分子レベルのシミュレーションにより細胞のふるまいを再現・予測する技術を開発

塩基配列レベルの様々なゲノム設計を計算機上で試すことが可能

## Automated Modeling Workflow



## 研究領域としての目標の達成状況

- 領域アドバイザーの積極的な参加（建設的批判、助言、鼓舞等）と異分野領域の活発な融合・共同研究により、戦略目標の達成に向けて期待以上に研究が進展している
  - ・ ゲノムサイズのDNA合成とそれらの細胞移植技術に関する世界に冠たる成果（例；CREST末次チーム）
  - ・ 新しい比較ゲノム学の創生（例；CREST岩崎チーム）
  - ・ 人工細胞開発（例；CREST野地、白髭、宮田チーム、さきがけ車、松林）
  - ・ ゲノム設計のための設計アルゴリズムやソフトウェアの開発（例；さきがけ海津）

## 今後の方針

- 本研究領域で開発された技術の改良や融合、各技術要素の組み合わせにより全く新しい技術の創出を促す領域マネジメント
- シアノバクテリアや大腸菌の完全人工ゲノム合成の達成
- ヒト染色体（まずは21番染色体）の完全合成とそのマウスへの導入
- ゲノム合成コストの大幅な低減：現在の1/1,000、将来的には 1/10,000