

「微生物機能を活用した環境調和型製造基盤技術開発」

微生物機能を活用した高度製造基盤技術開発」

事後評価報告書（案）概要

目 次

分科会委員名簿	1
プロジェクト概要	2
評価概要（案）	8
評点結果	15

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 研究評価委員会

「微生物機能を活用した環境調和型製造基盤技術開発／
微生物機能を活用した高度製造基盤技術開発」(事後評価)

分科会委員名簿

(平成23年4月現在)

	氏名	所属、役職
分科会長	ふくだ まさお 福田 雅夫	長岡技術科学大学 工学部 生物系 教授
分科会長 代理	きりむら こうたろう 桐村 光太郎	早稲田大学 理工学術院 先進理工学部 応用化学科 教授
委員	あだち ひろゆき 阿達 弘之	日本曹達株式会社 研究開発本部 小田原研究所 所長
	あべ けいえつ 阿部 敬悦*	東北大学大学院 農学研究科 生物産業創成科学専攻 教授
	きの くいき 木野 邦器	早稲田大学 理工学術院 先進理工学部 応用化学科 教 授
	こやま やすじ 小山 泰二	公益財団法人 野田産業科学研究所 所長
	もりなが やすし 森永 康	日本大学 生物資源科学部 食品生命学科 教授

敬称略、五十音順

注*：実施者の一部と同一大学であるが、所属部署が異なるため（実施者：東北大学多元物質研究所、東北大学大学院工学研究科バイオ工学専攻）「NEDO 技術委員・技術評価委員規程(平成23年7月7日改正)」第34条（評価における利害関係者の排除）により、利害関係はないとする。

プロジェクト概要

概要

		作成日	平成23年4月12日				
プログラム（又は施策）名	環境安心イノベーションプログラム						
プロジェクト名	微生物機能を活用した環境調和型製造基盤技術開発／微生物機能を活用した高度製造基盤技術開発	プロジェクト番号	P06014				
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術開発部/渡辺章夫（平成18年4月～平成19年3月） バイオテクノロジー・医療技術開発部/大菅康一（平成19年4月～平成20年3月） バイオテクノロジー・医療技術開発部/吉田准一（平成20年4月～平成20年5月） バイオテクノロジー・医療技術開発部/田辺信吾（平成20年6月～平成21年3月） バイオテクノロジー・医療技術開発部/芝上基成（平成21年4月） バイオテクノロジー・医療技術開発部/林耕造（平成21年5月～平成22年3月） バイオテクノロジー・医療技術部/山下恭平（平成22年4月～平成23年4月）						
0. 事業の概要	近年、資源枯渇やCO ₂ 等排出物の環境への影響が懸念されている中、微生物機能を活用した有用物質の生産技術の開発が環境調和型循環産業システムにおける製造技術基盤として必要とされている。本プロジェクトでは、高性能宿主細胞の創製技術、微生物反応の多様化・高機能化技術、及びバイオリファイナリー技術（バイオマスを原料とした高効率生産技術）の開発を通じ、バイオプロセスによって効率的に有用物質を生産するために必要な基盤技術を開発することを目的とする。本技術の確立により、エネルギー消費の低減、再生可能な資源であるバイオマスの利用等が達成され、環境調和型循環産業システムへの変革が期待される。						
1. 事業の位置付け・必要性について	本プロジェクトの技術開発は試行錯誤的でリスクの大きい面を持ち合わせているため、民間では開発費用を負担しきれない可能性がある。また、我が国の得意としてきたバイオ産業に欧米の参入の動きが進んでいるため、国際競争力を確保し更に高めることが可能な基盤技術開発を国が促進する必要がある。						
II. 研究開発マネジメントについて							
事業の目標	(1) 大部分が機能既知となるまでの遺伝子の多重削除により設計どおりに遺伝子改変の効果が引き出される微生物細胞開発及びその機能増強による高性能宿主細胞創製技術の開発 (2) 複合酵素系や非水系などにおける反応制御及び酵素の高機能化による微生物反応の多様化・高機能化技術の開発 (3) 草本系ソフトバイオマスの効率的糖化及び高効率糖変換による基幹物質（化学品）の高効率生産体系であるバイオリファイナリー技術の開発、及び (1)(2)の(3)への技術集約によって、環境負荷の少ない微生物機能を活用した高度製造基盤技術を開発する。						
事業の計画内容	研究開発項目	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy	
	高性能宿主細胞創製						▶
	多様化・高機能化						▶
	バイオリファイナリー						▶
	総合調査研究						▶
開発予算実績額 (単位：百万円)	会計・勘定	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy	総額
	一般会計	0	0	0	0	0	0
	特別会計（歳給）	1,645	1,235	917	892	402	5,091
	総予算額	1,645	1,235	917	892	402	5,091
開発体制	経済産業省 担当原課	産業技術環境局研究開発課、製造産業局生物化学産業課					
	プロジェクトリーダー	東レ株式会社 先端融合研究所 所長 専任理事 京都大学名誉教授 清水 昌					
	サブプロジェクトリーダー	財団法人バイオインダストリー協会 事業企画部長 穴澤秀治 大阪大学大学院工学研究科 大竹久夫 教授 財団法人地球環境産業技術研究機構 理事 湯川英明					
委託先	(財)バイオインダストリー協会、協和発酵キリン(株)、花王(株)、旭硝子(株)、ダイセル化学工業(株)、メルシャン(株)、日本電気(株)、(株)カネカ、Meiji Seika ファルマ(株)、(独)製品評価技術基盤機構、(財)地球環境産業技術研究機構、東レ(株)、バイオ・エナジー(株)(H19まで)、(株)豊田中央研究所(H19まで)、月桂冠(株)(H19まで)、						

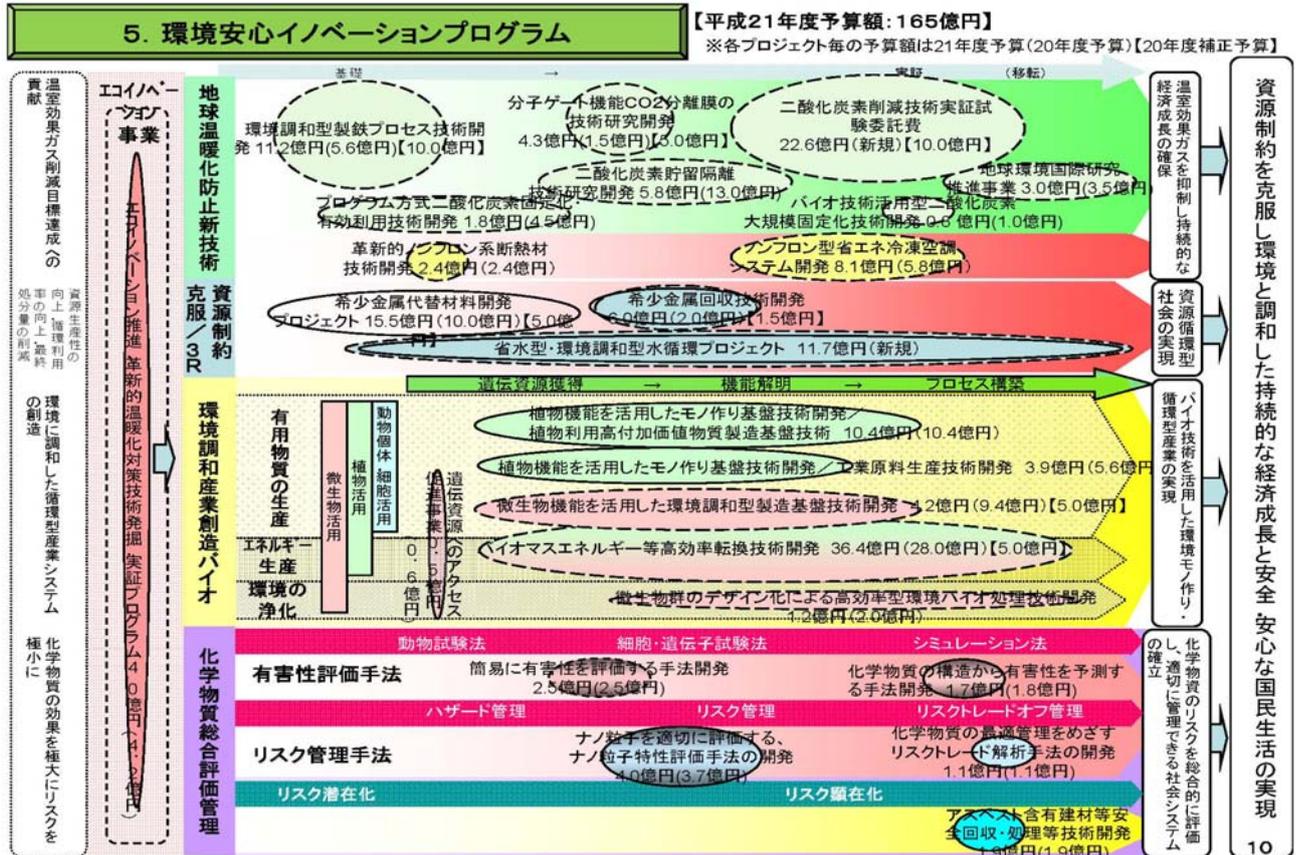
情勢変化への対応	バイオリファイナリー技術開発においては、新エネルギー技術部との連携を図り、実施内容を整理した。	
中間評価結果への対応	グループ間で有用な遺伝子と機能の情報を共有化し、プロジェクトとしての統合的な目標を設定し各グループを連携させるべく、研究者間レベルの合同研究開発委員会及び PL・SPL クラスのテーマ検討会を開催した。	
評価に関する事項	事前評価	平成17年度実施
	中間評価	平成20年8月4日 中間評価分科会 実施
	事後評価	平成23年4月21日 事後評価分科会実施

<p>Ⅲ. 研究開発成果について</p>	<p>1. 事業全体 本事業の研究開発は計画どおり順調に進捗し、最終目標とする事項に対して達成できた。</p> <p>2. 個別テーマ (1) 高性能宿主細胞創製 ①大腸菌 DGF の研究開発では、野生株と同等以上の生育特性を示す DGF-298 株(ゲノムの 35%削除)の作製に成功した。染色体縮小化株群の ATP 供給能力は、野生株に比べ大幅に向上した。実験的な評価から、残存する削除できない機能未知遺伝子の割合は、目標の 10%以下(3.1%程度)であると結論した。また 4 つの重要機能未知遺伝子の機能解明を完了した。タイリングアレイ解析から、有用プロモーター群を見出した。成果を総合的に活用し、複数の化合物について、既報値を超える生産株育種に成功した。 ②枯草菌 RGF の研究開発では、枯草菌細胞において、有用酵素生産に不要な遺伝子領域を 1.5Mbp 削除した株を構築する事に成功した。また、有用酵素分泌生産に関わる制御が窒素および炭素代謝制御により可能である事の特徴とする特異的遺伝子発現制御技術の構築にも成功した。細胞膜・壁の人工改変による溶菌抑制、分泌装置の増強を特徴とするユーティリティー機能増強技術の確立に成功した。これらの技術を創製枯草菌 RGF 株(924 株)に適用し、モデル酵素として採用したセルラーゼの生産性をプロジェクト開始時の世界最高値の 2.5 倍向上させる事に成功した。 ③分裂酵母 IGF の研究開発では、野生株と増殖性能が遜色ない 657.3kbp の染色体大規模削除株を完成し、この株の異種タンパク質生産性向上をヒト成長ホルモンおよびヒトトランスフェリンをモデルとして確認するとともに、そのメカニズムを解析した。さらに多座組込・誘導発現・分泌強化・糖鎖改良に関する技術開発を終了し、合わせて異種タンパク質生産性向上例を示した。 ④発現タンパク質解析による微生物機能利用のための技術基盤の研究開発(独立行政法人製品評価技術基盤機構)では、高性能宿主細胞 DGF について、網羅的・定量的プロテオーム解析を実施した。結果として、解析対象菌株の代謝変化や有機溶媒耐性機構の解明につながるタンパク質の発現状況を捉えることに成功した。これらの成果は、解析対象菌株の新規バイオプロセスの実現に向けた基礎的なデータとなる。</p> <p>(2) 多様化・高機能化 ①非水系反応場におけるバイオプロセスの構築では、有機溶媒耐性 <i>K. rhizophila</i> DC2201 株(以下 DC2201)の発現系の開発、外來酵素遺伝子の発現検討、有機溶媒-水二相系反応場における物質生産検討を実施した。DC2201 の宿主ベクター系を開発し、ニトリラーゼ、不斉還元酵素、補酵素再生系酵素遺伝子の発現に成功した。医薬品中間体として有用な (R)-マンデル酸(RMA)、(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル(ECHB)の生産に関して検討を行ない、大腸菌と比較して飛躍的に生産性が上がり、蓄積量(RMA 211 g/L、ECHB 355 g/L)も世界最高レベルであった。 ②酸素添加酵素の高機能化・多様化技術の研究開発では、進化工学的手法、酵素結晶解析情報による機能改変したビタミンD水酸化酵素遺伝子を育種最適化した放線菌宿主に導入することで現行プロセス変換菌の数倍の STY の向上を達成した。 ③酵素反応シミュレーション技術の開発では、構築したシミュレーション技術により一連の酵素反応のメカニズムを解析することが可能になった。本プロジェクトでは、P450 VDH 系に対して基質結合過程、水酸化反応、反応生成物解離過程を含む一連の流れに対するシミュレーションを実施し、反応メカニズムに関する多くの知見を得た。メルシャン社保有の P450 において、新規基質に対する変異部位予測を行い、水酸化反応の副反応を 1/3 に低減することに成功。シミュレーション技術の有効性が示された。 ④補酵素再生系を含む複合酵素系による生産プロセスの開発では、複数の酵素の組み合わせや、補酵素の再生系、補欠因子族等を複合して使用する産業用触媒の創製によって、非天然L体アミノ酸類、キラルアルコール類において 100g/Lレベルの、またキラルアミン類、リン酸化糖類、ヒドロキシアミノ酸類、共役脂肪酸類、水酸化脂肪酸類などにおいて 30~50g/Lレベルでの生産が可能な各種の酵素的生産プロセスを開発した。 ⑤非天然型抗生物質生産の基盤技術となる人工遺伝子クラスター法の開発では、人工遺伝子クラスター法技術を用いて非天然型抗生物質Bの発酵生産に成功した。その後、種々の生産性向上検討を実施し、約 50 倍に生産性を向上させることができた。その際の生産速度は 175mg/L/D-培養液であり、最終目標をほぼ達成できた。 ⑥発現タンパク質解析による微生物機能利用のための技術基盤の研究開発(独立行政法人製品評価技術基盤機構)では、有機溶媒耐性菌 <i>R. opacus</i> B4 株、<i>K. rhizophila</i> DC2201 株について、網羅的・定量的プロテオーム解析を実施した。結果として、解析対象菌株の代謝変化や有機溶媒耐性機構の解明につながるタンパク質の発現状況を捉えることに成功した。これらの成果は、解析対象菌株の新規バイオプロセスの実現に向けた基礎的なデータとなる。</p> <p>(3) バイオリファインリー ①好気性工業微生物(コリネ型細菌)による高機能セルラーゼ(人工セルロソーム)の生産に成功した。 ②酵素再利用法による連続糖化システムを構築、リグニン含有古紙の糖化で糖化率 80%を維持したまま、長時間連続糖化を確認し、糖化酵素コスト大幅低減の可能性を示した。 ③糖代謝速度向上、細胞内酸化還元バランスの調整、代謝遺伝子発現レベルの最適化などの要素技術を確立、各種化合物(D-乳酸、L-アラニン、キシリトール、バリン)の高効率生成(10 g/L/h 以上)を示した。 ④バイオマス由来混合糖(グルコース、キシロース、アラビノース、マンノース、セロビオース)完全同時利用こいいいを確立、D-乳酸、キシリトール、バリンの高効率生成を確認した。 ⑤膜利用発酵プロセスのパイロットスケール試験装置を開発し、D-乳酸発酵で STY10g/L/h を達成。高純度 D-乳酸が得られる NF/RO 膜を用いた膜利用精製プロセス基本技術を確立した。</p>
----------------------	---

	投稿論文	「査読付き」312件、「その他」96件
	特許	「出願済」152件(うち国際出願15件、PCT出願26件)
	その他の外部発表 (プレス発表等)	701件
IV. 実用化、事業化の見通しについて	<p>(1)高性能宿主細胞創製</p> <p>①大腸菌DGFの研究開発では、作製した染色体縮小化株群は自社での利用以外にも他社へのライセンスアウトを交渉中である。また更に活用範囲を広げるため、アカデミアのグループへの分与を計画中である。2～3年後には、実用化の具体的な事例が出てくるように普及活動に努めている。実用化の事例ができれば、そこから2年以内には事業化に結びつくものとする。</p> <p>②枯草菌 RGF の研究開発では、得られた高機能性宿主細胞を用いて、セルラーゼ、プロテアーゼなどの産業用酵素ならびに異種生物由来蛋白質の微生物工業生産技術を確認し、経済的生産性アップとコストダウンを実現する。また、得られた研究成果は国内外の学会発表及び論文発表として公開し、条件が合えば幅広くライセンスアウトし、実用化を加速する。</p> <p>③分裂酵母 IGF の研究開発では、旭硝子における異種タンパク質生産受託ビジネスへのIGF宿主ならびに技術の提供、および社外への積極的なライセンスアウトを行う。また公的・民間菌株分譲機関を活用し、宿主ならびに周辺ライブラリーを恒久的に保管・分譲し、かつ同様の技術移転機関を活用し、開発成果の普及を図る。</p> <p>④発現タンパク質解析による微生物機能利用のための技術基盤の研究開発(独立行政法人製品評価技術基盤機構)では、高性能宿主細胞 DGF は、代謝変化により、効率的な増殖を行うことで製薬分野における利用が推進される。</p> <p>(2)多様化・高機能化</p> <p>①非水系反応場におけるバイオプロセスの構築では、有機溶媒耐性 <i>K. rhizophila</i> DC2201 に各種の反応を触媒する酵素遺伝子を導入することによって有機溶媒反応場で難水溶性化合物を原料とした医薬品中間体等の生産を3～5年後の実用化を目指して、検討して行く。</p> <p>②酵素添加酵素の高機能化・多様化技術の研究開発では、プロジェクトで達成した成果をビタミンD類水酸化体の製造に活用を検討するほか、独自に保有する P450 水酸化酵素遺伝子ライブラリーを活用して、同様な開発手順で医薬としての新たな有用水酸化化合物の製造開発の展開を図ってゆく。</p> <p>③酵素反応シミュレーション技術の開発では、将来的には、製薬企業や化学関連企業に向けた解析サービスやコンサルティングが事業として有望であるが、まずは、弊社内での実用化を検討する。具体的には、自社内で事業化に向けて研究開発を行っている抗体や酵素を利用した分子センサの高度化に利用する。</p> <p>④補酵素再生系を含む複合酵素系による生産プロセスの開発では、非天然アミノ酸生産プロセス等の実用化レベルに達した生産プロセスについては、プロジェクト終了後数年以内での工業規模使用に向けて、製品の市場調査とコスト評価、及び技術導入時の経済的妥当性の検証を進め、必要に応じて製品化や設備取得に向けた工業化技術検討に移行する。</p> <p>⑤非天然型抗生物質生産の基盤技術となる人工遺伝子クラスター法の開発では、非天然型抗生物質Bの培養生産性についてはほぼ目標を達成し実用化可能なレベルにある。一方、実用化のためには、本物質が新規物質であるため培養液からの精製プロセスの開発が必要である。また、本物質は医薬品原体の合成中間体として利用されるため、合成工程への適用確認、得られた原薬の不純物プロファイル等の確認も必要である。</p> <p>⑥発現タンパク質解析による微生物機能利用のための技術基盤の研究開発(独立行政法人製品評価技術基盤機構)では、有機溶媒耐性株の非水系バイオプロセス中の酵素の発現状況が判明。物質変換可能な反応系が見いだされた。非水系バイオプロセスによる物質変換系が可能となった。</p> <p>(3)バイオリファインリー</p> <p>①国内企業との共同により増殖非依存型バイオプロセスによる各種化学品・燃料の工業化研究を開始した。</p> <p>②本技術の実用化、事業化促進のため、有機酸以外の有用物質製造への適用実証、実用システム構築に重要な発酵・精製システムの運転技術開発、および汎用発酵システムとしての既存発酵システムとの優位性の明確化を行うことにより、高効率な微生物発酵プロセスの実用化・事業化に目処をつける。</p>	
	V. 基本計画に関する事項	作成時期
	変更履歴	平成19年2月改訂、対象物質範囲拡大のため研究開発の目標の最終目標および達成目標の改定。 平成20年7月改訂、イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1)研究開発の目的」の記載を改訂

技術分野全体での位置づけ

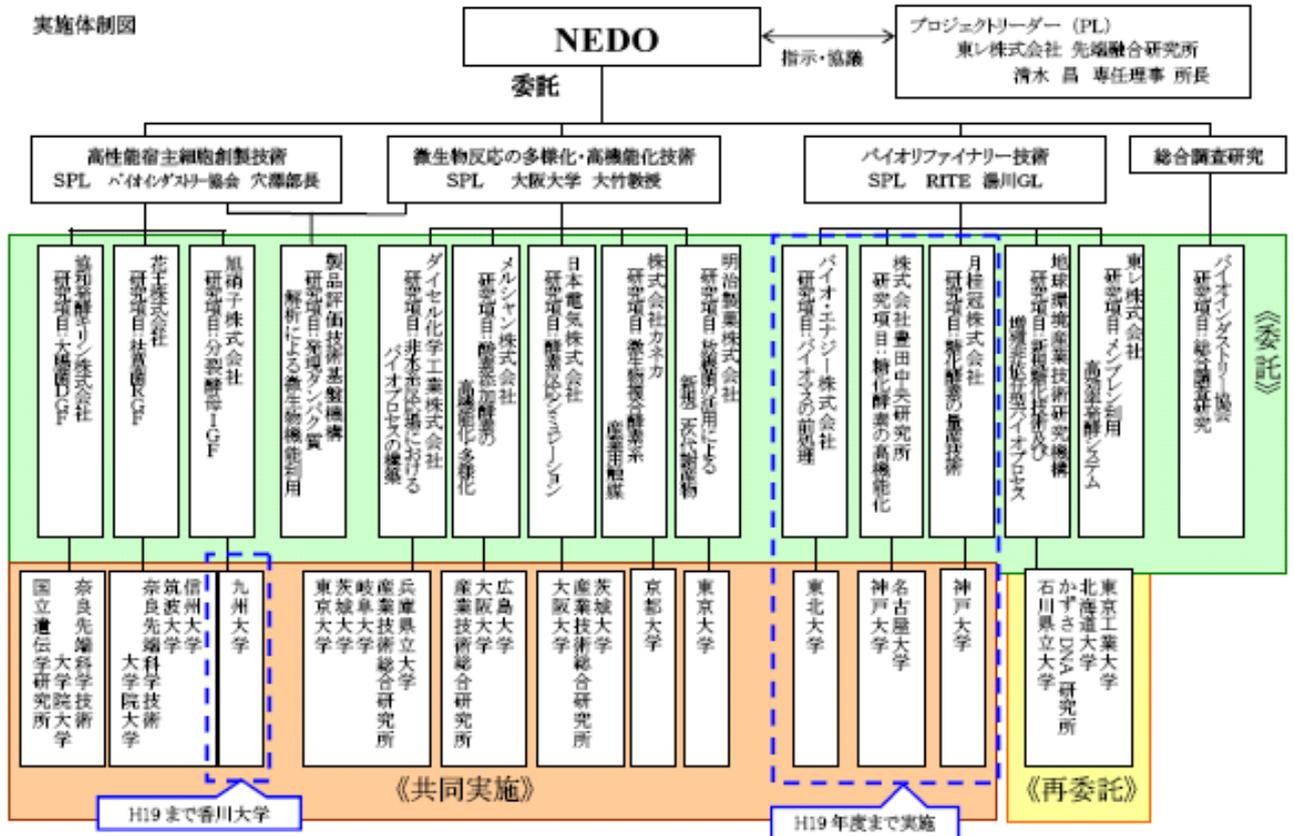
(分科会資料6より抜粋)



「微生物機能を活用した環境調和型製造基盤技術開発」

微生物機能を活用した高度製造基盤技術開発」

全体の研究開発実施体制



「微生物機能を活用した環境調和型製造基盤技術開発」

微生物機能を活用した高度製造基盤技術開発（事後評価）

評価概要（案）

1. 総論

1) 総合評価

本プロジェクトは、日本が強みを持つ微生物による有用物質生産における産業の技術蓄積・インフラストラクチャー・人的資源を基盤に、微生物機能にかかわるバイオ技術を利用して、環境調和型製造基盤技術の開発を目指すものであり、日本のバイオ技術の復権と国際競争力強化を通じて日本の経済力を高める公共性を備えるNEDOの関与すべき事業である。当該分野で実績に優れたプロジェクトリーダーならびにサブリーダーの下、産・官・学のトップクラスの研究開発者が大規模に参加する強力な実施体制が組まれている。染色体縮小化技術、水／有機溶媒二相系反応場利用技術、共役複合酵素系を用いた生産技術、増殖非依存型バイオプロセスを用いた生産技術、膜利用発酵リアクターを用いた生産技術において世界最高水準あるいは世界をリードする成果を上げ、新たな技術領域を形成した。これらの生産技術は多様な物質生産に有効で汎用性があり、他の競合技術と比較して優位性があるとともに、新たな汎用技術として更なる展開が期待される。本プロジェクトの成果を出発点として新たなステージに進むことで大きな成果が期待でき、積極的な成果の情報開示と利用許諾ならびに後継プロジェクトの設置が強く望まれる。

しかし、各研究課題で実施された多様なテーマの成果を横断的に検証することで技術の汎用性と優れた内容をより明確に示せたと思われるが、課題間の連携が不十分で、実際の連携による相乗効果を十分には出せなかったきらいがある。また、実用化までの道筋を具体的に示せていないテーマもあったが、汎用性を持つ技術と固有な技術を整理し、それぞれの実用化に向けた一層の努力をお願いしたい。

2) 今後に対する提言

開発された技術を着実に実用化するだけでなく、国内の企業やアカデミアが広く利用できるようにして日本の発酵産業全体に成果が波及することを期待する。例えば、次なる参入希望者に対して可能性を示せるように、宿主細胞および酵素等のライブラリー整備、必要・不要遺伝子に関する遺伝子データベース、微生物の機能性向上にかかわる遺伝子欠失データベースの作成が期待される。

本プロジェクトの強力な展開により、新たなバイオ産業の可能性が拓けてきたと考えられる。グリーンイノベーション事業の一環として、新たなステージに進むことでさらに大きな成果が期待できるので、本プロジェクトの成果を核にした後継プ

プロジェクトの設定が強く望まれる。

2. 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

環境負荷の少ない製造プロセスの開発は時代の要請に応えるものである。本プロジェクトは、リスクが高く、民間活動のみでは実施困難な課題と考えられ、それぞれの得意企業が参画し効率的に研究推進できる NEDO 主導のプロジェクトとして妥当である。

また、醸造・醗酵に始まる微生物利用産業は様々な独創的技術開発により国際競争力を維持してきたが、近年、その差が縮まりつつある。日本のバイオ技術の復権、国際競争力の観点、さらに省エネ、CO₂ 削減、バイオマスの利用促進の観点でも、事業目的は極めて妥当と判断される。

今後、成果が社会インフラとして定着するよう、開発者のプライオリティを尊重しつつもオールジャパンで成果を活用できる仕組みづくりが必要である。

2) 研究開発マネジメントについて

研究開発実施の事業体制・計画は、大規模なプロジェクトでありながら、いずれも現在の情勢を踏まえた戦略的な目標が設定されている。また、個別研究テーマごとに示された実施スケジュールは、設定した目標＝指標への合理的な道筋を提示しており、妥当である。プロジェクトマネージャーやサブリーダーは的確に業務をこなし、本プロジェクトでの研究推進や成果創出に貢献している。さらに、個々の研究テーマに関連をもつ有力な企業を実施者に加えており、実用化につながる体制を整え、研究開発委員会において各受託者における実用化の見通しについての議論を行うなど、実用化に向けて積極的な姿勢が維持された。

しかし、3つのグループでの研究開発は、それぞれに独立した展開と成果を挙げているが、他グループとの連携や協調性は十分にとられておらず、プロジェクト中間段階で全体的な構想や研究計画を再確認するなどして、最終的に社会への力強いアウトプットを示せるような一体化した連携研究として仕上がっていると更に良かった。

3) 研究開発成果について

成果は、有意義かつ独創性が高いものが多く、当初の目標を達成していると判断される。高性能宿主細胞創製技術では染色体の縮小化とその効果において、検討した大腸菌、枯草菌、分裂酵母のすべてにおいて、世界水準の独自性の高い成果を上げており、染色体の縮小が実際に大きな効果＝生産性向上をもたらすことを世界で初めて示した。特に大腸菌においては、世界最高水準の生産性と多様な生産物における生産性向上が示されており、染色体縮小技術の汎用性が示された。微生物反応の多様化・高機能化技術の開発では有機溶媒耐性菌を水／有機溶媒二相系反応場で用いて(R)-マンデル酸と 4-クロロ-3-ヒドロキシアセト酪酸エチルの世界最高レベル

の生産を達成し、水／有機溶媒二相系反応場の優位性を明確にした。バイオリファイナリー技術では、増殖非依存型バイオプロセスと膜利用発酵リアクターを利用した乳酸などの生産でそれぞれ世界をリードする成果を達成した。これらの生産技術は多様な物質生産に有効で汎用性があり、他の競合技術と比較して優位性をもつ新たな技術領域を形成しており、発酵生産における新たな汎用技術として展開が期待される。さらに、知的財産権等の取得も実用化計画に沿って適切に行われ、論文発表や学会等での成果発表も活発に行われた。

一方、成果の普及をどのように図るかは今後の課題である。大きな波及効果を生むには日本の国益と開発者のプライオリティを両立させるライセンス・ポリシーが必要である。日本が強みをもった分野の優位技術であるが故に、海外での知財戦略と情報発信をしっかりと行う必要がある。

4) 実用化の見通しについて

高性能宿主細胞創製技術では各宿主で高い生産性が、微生物反応の多様化・高機能化技術の開発では水／有機溶媒二相系反応場ならびに水酸化酵素の改良、共役反応複合酵素系の活用で多様な物質の高い生産性が、バイオリファイナリー技術でも乳酸などで優れた生産性を示しており、実用化イメージ・出口イメージは具体的かつ明白になっている。それぞれの生産技術は自社での活用以外に他社へのライセンスアウトやアカデミアとの共同研究が計画されている。また、開発された技術は汎用性・基幹性があることから、産業菌への適用や、化学プロセスとの補完的組み合わせなど、波及性も期待される。

しかし、プロジェクト終了後の各企業での具体的な取り組みが明確になっていないため、成果の社会への還元や実用化の見通しは確実でない。

今後、成果が実施企業にとどまることなく、ライセンスアウトのための積極的な情報発信や共同研究の拡大などを通じて、広く社会に還元される努力が必要である。

個別テーマに関する評価

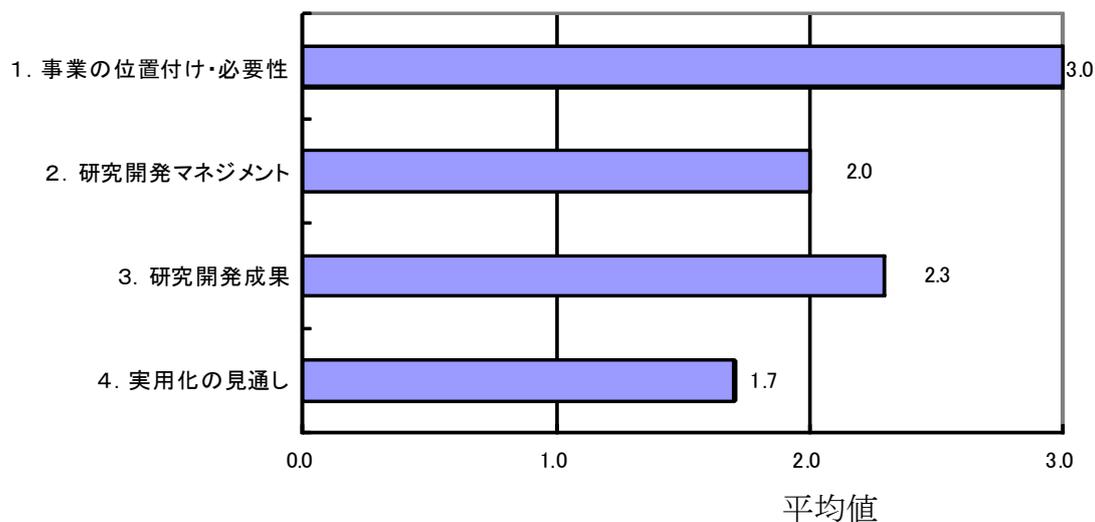
	研究開発成果について	実用化の見通しについての評価	今後に対する提言
高性能宿主細胞 創製技術の開発	<p>大腸菌、枯草菌と分裂酵母を供試菌としてゲノム縮小化技術の開発や実際のゲノム縮小化細胞の作製により、染色体の縮小が実際に生産性向上をもたらすことを世界で初めて示した。本技術は微生物による有用物質生産の汎用性のある基盤技術として独創的で革新的なものであり、海外で行われている合成ゲノム的アプローチと比較して有用産業株を出発材料に出来る点において、優位にある。特に大腸菌では、一方的な縮小だけでなく、目的に応じて遺伝子を戻すチューニングにより目的産物の生産性を向上させるなど、達成された技術レベルは世界最高水準であり、新たな技術領域の開拓が期待される。</p> <p>また、今回開発された宿主は国</p>	<p>大腸菌の2倍以上の生産性をはじめ各宿主で高い生産性が示され、それぞれの宿主においては、数種の有用物質の生産への適用性が検討されており、具体的な実用化イメージ・出口イメージは明白である。</p> <p>また、染色体縮小化による微生物機能の高度化というコンセプトの国内外に対するインパクトは大きく、世界をリードする多くの可能性を秘めた革新的な成果である。今後の取り組みの中で実施例を増やして、本技術の有用性を実際に示して行く必要がある。</p> <p>しかし、出口研究への展開には企業が積極的に本技術を取り込む姿勢が重要であり、企業サイドから、これら成果をどのように活用・展開するのか、明確な計画や考え方が、順次、示されることが望まれる。</p>	<p>成果にかかわる基盤情報の開示により、本技術の有用性を、実用化をもって世に知らせ、コリネ菌・放線菌・糸状菌などの有用産業菌に、本研究開発成果が応用展開されて、発酵工業における強い日本の復活につながることを期待したい。</p> <p>各種バイオ産業における理想的な宿主細胞の創製を世界に先駆けて行うことは国策としても極めて重要であり、今後も引き続き研究を深化させ、ゲノム削減を日本バイオものづくりに生かすための技術基盤と知財基盤の構築を進める必要がある。</p>

	<p>家的資産とも言えることから、知的財産権の確保を行いつつも、わが国の産業と学問の発展に資する努力を継続してほしい。</p>	<p>実施企業のノウハウとして保有する部分と、国家的資産として共有すべき部分を、十分に検討してミニマムゲノム宿主の普及を図って欲しい。特に産業技術の普及にとって重要な企業間ライセンスの整備をお願いしたい。</p>	
<p>微生物反応の多様化・高機能化技術の開発</p>	<p>多くの新たな反応を取り扱い、whole cell から in vitro 解析、シミュレーション技術も併用して酵素反応を詳細に解析し、新たな物質生産を検討して目標を順調に達成した。特に、複数酵素系による物質変換システムの開発や複雑な二次代謝産物の微生物による生産は、微生物利用における新領域を開くものとして高く評価できる。</p> <p>酵素反応における副反応の抑制はバイオプロセスの実現にかかせない技術であり、分子シミュレーションによる高精度な予測が可能になれば、研究開発のスピ</p>	<p>マンデル酸の生産技術、水素酸化細菌を利用した生産技術、水酸化ビタミン D 生産技術、キラル化合物生産技術、非天然型抗生物質生産技術等は、それぞれの担当企業で個々の物質生産における実用化が表明されており、各技術を活用した新たな物質生産への展開も考えられていることから、実用化イメージ・出口イメージは明確になっている。</p> <p>また、個別のアイテムの生産効率の向上が目的になっているため当面の波及効果は小さいが、技術が体系化され、新しい技術分野へと発展することができれば波及効果も大きくなると期待される。</p>	<p>プロジェクトの成果は化学工業において非常に有用なツールになると考えられるが、応用範囲の拡大を継続的に検討することが必要で、プロジェクトの成果をどのように我が国の競争力強化につなげて行くかという視点で積極的に情報発信を行って欲しい。国益という視点から、特許等のライセンスに関しても国内企業に対してはできるだけ柔軟に考えて、技術の応用が幅付広く展開できるよう心掛けて欲しい。</p> <p>一方、本事業を通じて得られた成果を統合し、新たな産業利</p>

	<p>ードアップにつながり、産業に大きく貢献することが期待できる。</p> <p>しかしながら、個々のテーマが単独で行われた印象が強く、全体としての統一感を欠き、テーマ間の連携による総合力発揮という点で物足りなさがある。</p> <p>成果が出ていることから、長期的に取り組むべき重点課題については次のプロジェクト提言につなげてほしい。</p>	<p>但し、本研究対象は反応特異性が高く、その方法論も特異的であり、他の基質に対しても応用できるかは課題である。</p> <p>今後、コモディティケミカルでは本格的な実用化において生産規模と設備投資が障壁になることが多いので、実用化を戦略的に支援する政策提言に反映してほしい。</p>	<p>用の可能性を検討することが重要である。我が国の技術開発レベルであれば、目的化合物製造に対する新規バイオプロセスの構築は可能であり、食品、医薬品、化成品、農林水産関連物質など、関連分野との連携を深めるプログラムの立案が望まれる。</p>
<p>バイオリファイナー技術の開発</p>	<p>ソフトバイオマス糖化技術・増殖非依存型バイオプロセス・トータルシステムの開発における成果は世界をリードするレベルにあり、発酵生産における新たな汎用技術に結び付くことが期待される。また、膜利用発酵プロセスや膜利用精製プロセスについては、膜利用バイリアクターを支援する技術として高く評価され、本事業を通じて、実生産に利用できることを示すデータが提示さ</p>	<p>研究成果はそれぞれ出口を明確にしたものであり、実用化への可能性は高い。また、資源循環型のバイオプロセスを強く意識した現代社会のニーズを満足する研究戦略として、国内外に受け入れやすい研究として仕上げられており、今後、連携企業を選抜して実用化を加速してほしい。</p> <p>しかし、コスト競争力という観点からの解析がまだ不十分である。今後、解析を十分行って、その結果が</p>	<p>ソフトバイオマス糖化技術・増殖非依存型バイオプロセス・トータルシステムの開発において開発した要素技術を有機的に連携させる研究により、世界トップに迫る大きな成果になる。膜利用発酵プロセスや膜利用精製プロセスは、今後の展開が期待できる成果が得られており、実際の工業生産では、スケールをどの程度まで増大させることが可能なのかど</p>

	<p>れており、成果の波及効果も大きいと判断される。</p> <p>但し、それぞれの要素技術が独立に開発されており、要素技術の組み合わせによる優位性発揮にまでは至っていない。</p> <p>バイオマス資源に乏しい我が国がバイオリファイナリーで活躍するには、諸外国が考え付かないユニークなプロセス技術の開発と総合力の発揮が求められる。本プロジェクトの成果は我が国が誇る優れたプロセス技術と考えられ、今後どう組み合わせ総合力を発揮させるか継続的な検討が必要である。</p>	<p>プロセス改善にフィードバックされて、真に競争力あるプロセス技術へと発展していくことを期待する。</p>	<p>うか、酵素生産などタンパク質の生産にも有効なのかどうか、など適用性の拡大に向けてのさらなる検討が望まれる。</p> <p>21世紀の課題である資源循環型プロセスによる持続的社会的構築に大きく貢献すると考えられるバイオリファイナリー技術は、政策的な面からの支援が望まれる。本プロジェクトで開発された要素技術と他のプロジェクトの優れた要素技術を組み合わせ、オールジャパンで競争力のある技術体系を構築すべきであり、NEDOの主導的役割を期待したい。</p>
--	--	--	--

評点結果 [プロジェクト全体]



評価項目	平均値	素点 (注)							
		A	A	A	A	A	A	A	A
1. 事業の位置付け・必要性について	3.0	A	A	A	A	A	A	A	A
2. 研究開発マネジメントについて	2.0	B	B	C	B	B	A	B	B
3. 研究開発成果について	2.3	A	B	B	B	B	A	B	B
4. 実用化の見通しについて	1.7	B	B	C	B	C	B	B	B

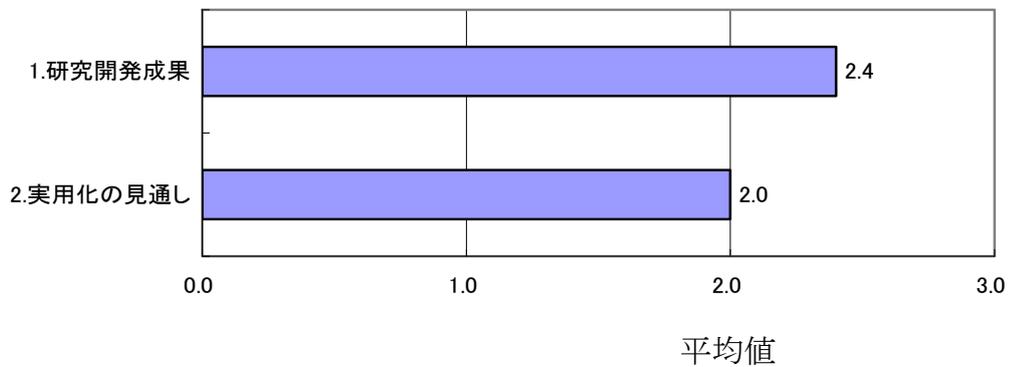
(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

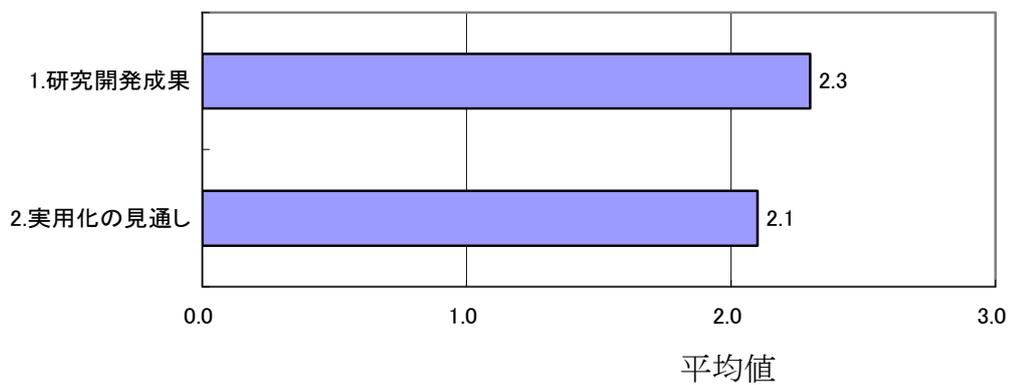
1. 事業の位置付け・必要性について	3. 研究開発成果について
・非常に重要 →A	・非常によい →A
・重要 →B	・よい →B
・概ね妥当 →C	・概ね妥当 →C
・妥当性がない、又は失われた →D	・妥当とはいえない →D
2. 研究開発マネジメントについて	4. 実用化の見通しについて
・非常によい →A	・明確 →A
・よい →B	・妥当 →B
・概ね適切 →C	・概ね妥当であるが、課題あり →C
・適切とはいえない →D	・見通しが不明 →D

評点結果〔個別テーマ〕

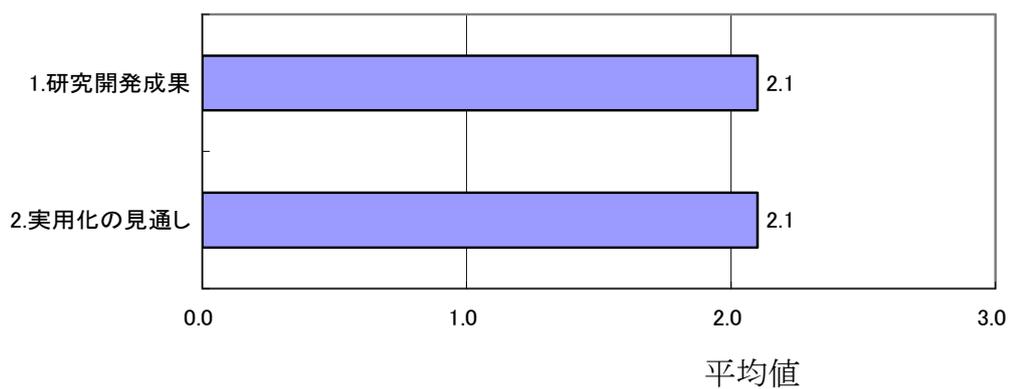
高性能宿主細胞創製技術の開発



微生物反応の多様化・高機能化技術の開発



バイオリファイナリー技術の開発



個別テーマ名と評価項目	平均値	素点 (注)							
高性能宿主細胞創製技術の開発									
1. 研究開発成果について	2.4	A	A	B	B	B	A	B	
2. 実用化の見通しについて	2.0	A	B	C	B	C	A	B	
微生物反応の多様化・高機能化技術の開発									
1. 研究開発成果について	2.3	B	B	B	B	B	A	A	
2. 実用化の見通しについて	2.1	A	B	C	B	B	A	B	
バイオリファイナリー技術の開発									
1. 研究開発成果について	2.1	B	B	B	B	A	B	B	
2. 実用化の見通しについて	2.1	B	B	A	B	B	B	B	

(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

1. 研究開発成果について

- ・非常によい
- ・よい
- ・概ね適切
- ・適切とはいえない

2. 実用化の見通しについて

- A ・明確
- B ・妥当
- C ・概ね妥当であるが、課題あり
- D ・見通しが不明