

2021年度実施方針

材料・ナノテクノロジー部

1. 件名：植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発

2. 根拠法

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第十五条第一号ニ及び第三号、第九号

3. 背景及び目的・目標

バイオテクノロジーは、経済活動の様々な分野で利用される技術体系となっており、近年欧米や米国を中心に、バイオテクノロジーを用いた経済活動を“Bioeconomy”と称して政策提言に取り上げられている。OECDでは2009年に「The Bioeconomy to 2030: Designing a policy Agenda」というレポートを取りまとめ、2030年にはこの“Bioeconomy”がOECD諸国のGDPの2.7%（約192兆円）に成長すると予想し、中でもこれまで中心であった健康・医療分野での利用から、物質生産などの工業利用の市場が拡大していくと見込んでいる。

このような“Bioeconomy”の成長見込みの背景には、次世代シーケンサーをはじめとした各種解析装置が急速に進化し、遺伝子情報や生産物情報を正確かつ高速に入手できるようになったこと、及び2000年代前半からゲノム上の遺伝子を能動的に組み替える、いわゆるゲノム編集技術が開発されたことが挙げられる。これらの技術により、例えば特定の物質の生産量が最大になる条件など、目的に適した遺伝子配列をコンピュータ上で設計し、更なる設計に基づき、様々な生物の遺伝子を能動的に操作することが可能になってきたことで、様々な物質生産への適用拡大に期待が高まっている。

しかしながら、このような取り組みは欧米が先行しており、我が国としても同分野での競争力強化が急務である。また、現状は基礎学理が構築され、コンセプトが上がってきた段階であることから、国として生物を利用した高機能品生産に寄与することを実証していくことも重要である。

本プロジェクトでは、植物等の生物が持つ物質生産能力を人工的に最大限引き出した細胞“スマートセル”を構築し、化学合成では生産が難しい有用物質の創製、又は従来法の生産性を凌駕することを目的に、必要となる基盤技術を開発するとともに、特定の生産物質における実用化技術を確立する。なお、物質生産に係るコストや安全性の面から、本プロジェクトでは植物と微生物による生産技術を対象とし、それぞれの特性を踏まえて以下の技術開発を実施する。

植物については、植物自身が有する豊富な代謝系を最大限活用することを前提に、生産性向上に資するゲノム編集技術等の基盤技術の開発、代謝系遺伝子発現制御の基盤技術及び人工栽培環境による代謝系の効率化技術開発を行うとともに、実用植物における高機能品生産の実用化技術を開発する。

微生物については、動物や植物に比べてゲノムサイズが小さく、実験的に全細胞レベルの観察が可能である。これらの特徴を活かして特定物質を生産する細胞プロセスをコンピュータ上で解析し、最適なプロセス設計を可能とする統合オミクス解析等の情報解析技術を開発する。また、細胞における物質生産プロセス解明のために必要なオミクス情報の取得に資する分析・評価手法や、解析結果に基づく遺伝子改変を効率的に行う長鎖DNA合成関連技術も並行して開発する。これら技術を複合的に活用する仕組みを構築し、具体的高機能品生産の実用化技術を開発する。

以上の研究開発により、持続可能な社会の構築に資するスマートセルによるものづくり“スマートセルインダストリー”の実現を狙う。

[委託事業]

研究開発項目③「高生産性微生物創製に資する情報解析システムの開発」(PRISM 事業)

【最終目標 (2021年度)】

- ・ 微生物ライブラリーの構築プロセスの自動化により、さらなる開発期間の短縮化を図る。

4. 実施内容及び進捗 (達成) 状況

プロジェクトマネージャー (PM) に NEDO 材料・ナノテクノロジー部 林 智佳子 主査を任命し、プロジェクトの進行全体を企画・管理して、プロジェクトに求められる技術的成果及び政策的効果を最大化させた。

九州大学 名誉教授 久原 哲 氏をプロジェクトリーダー (PL)、産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門 植物分子工学研究グループ長 松村 健 氏をサブプロジェクトリーダー (SPL) とし、以下の研究開発項目を実施した。

4. 1 2020年度 (委託) 実施内容

研究開発項目①「植物の生産性制御に係る共通基盤技術開発」

(1) ゲノム編集技術

DNA 認識モジュール、機能モジュール (ゲノム改変技術)、導入関連技術を統合 (パッケージ化) した国産ゲノム編集ツールの開発を推進した。パッケージ化においては本プロジェクト内で開発された各要素技術が最大限に活用できるように設計を行い、開発したツールは植物細胞、植物個体での評価を行った。データベースより見出した新規ゲノム編集ツール開発に関しては、植物におけるゲノム編集の評価を行った。核酸性ツールに関しては精製タンパク質を用いた結晶構造解析、計算機科学的手法による構造特性の解析結果をもとに改良検討を行った。タンパク性ツールに関しては選抜された候補配列について wet の実験での評価を行った。微生物の薬剤耐性獲得系を模した核酸導入による新規ゲノム編集法の開発に関しては、藻類での本手法の優位性が示されたので、産業上有用な藻類の創製に適用を試みた。要素技術の開発ならびにパッケージ化した国産ゲノム編集ツールの植物への適用を加速するために、安全性を考慮した評価法の開発も視野にいたした評価系の構築と評価を継続して行った。開発した国産ゲノム編集ツールを含めゲノム編集技術の有用性を研究者のみならず国民に正しく伝えるためのアウトリーチ活動を実施した。

(2) 代謝系遺伝子発現制御技術

代謝系遺伝子のメチル化・脱メチル化については、まずメチル化では目的遺伝子の発現を 10%以下に抑制する、次に脱メチル化では目的遺伝子のメチル化レベルを元の 70 から 80%まで低下させる技術を確認した。代謝系遺伝子の安定化技術については、mRNA の不安定要因を高精度に予測できるシステムを構築した。転写・発現調節因子による遺伝子発現制御技術については、ハイスループット発光レポーター法を用いて二次代謝関連遺伝子の高効率多重遺伝子発現を実証し、5 倍以上の高効率化に寄与する技術を開発した。遺伝子発現の ON/OFF 制御技術については、ゲノム編集ステーションを開発し、代謝系遺伝子群を 20 倍以上発現させた。腺鱗の分化制御による蓄積技術については、ゲノム編集技術による「腺鱗」の分化促進法を確認した。また、輸送マシナリーによる蓄積機構制御技術については、候補遺伝子の単離とその応用を通して、脂溶性物質のアポプラスト蓄積を制御する技術を開発した。実用植物での技術の有効性検証を行った。

(3) 栽培・生育環境による発現制御技術

複合的な処理栽培における代謝系遺伝子発現変動解析を完了した。また、遺伝子発現変動解析で得られたインデックス情報のデータベース化について検討を完了した。複合的な環境ストレスを与えた場合の遺伝子発現の変動を解析し、目的代謝系における主要遺伝子/産物の発現を5倍程度増強させる技術を確立した。また、実用植物での技術の有効性検証を行った。

(実施体制：国立大学法人徳島大学、国立研究開発法人理化学研究所、学校法人明治大学、学校法人近畿大学、国立大学法人九州大学、エディットフォース株式会社、国立大学法人神戸大学、国立研究開発法人産業技術総合研究所、国立大学法人広島大学、国立大学法人東京大学、学校法人高崎健康福祉大学、国立大学法人筑波大学、公益財団法人かずさDNA研究所、国立大学法人京都大学、国立大学法人北海道大学、国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学、国立大学法人横浜国立大学、国立大学法人千葉大学、公益財団法人北海道科学技術総合振興センター、一再委託先：国立大学法人東北大学、株式会社アミノアップ)

研究開発項目③「高生産性微生物創製に資する情報解析システムの開発」

(1) ハイスループット合成・分析・評価手法の開発

ハブ化合物の生産性に優れたシャーシ株の開発や、有効性検証課題で Design-Build-Test-Learn (DBTL) サイクルを複数回まわし、スマートセル創出プラットフォームを最適化する。高生産微生物設計システムの開発と連携を進め、スマートセルの設計に必要なデータの質と量を明らかにするとともに、体系的なデータ取得・管理システムを構築した。開発してきた長鎖DNA合成技術やハイスループット技術(メタボライトセンサ、化合物排出輸送体探索プラットフォーム、オミクス解析、自家蛍光顕微鏡)についても、有効性検証課題、委託事業を通して、各種産業微生物への適用による検証とフィードバックによる最適化を行った。さらに、膨大なサイズの微生物ライブラリーの構築・評価工程の一部自動化/遠隔化を行い、遠隔操作による動作最適化のためのデータ統合を開始した。

(2) 高生産性微生物設計システムの開発

助成事業課題、および有効性検証課題に対し、これまで個別に開発してきた各種情報解析技術を統合的に活用するとともに、最終的に必要な技術改良を行った。新奇代謝経路設計ツールは新規酵素反応予測アルゴリズムと連携させ、高機能性物質の創製技術の高機能化を実現した。各種課題で得られた実証結果の正誤フィードバックの利用方法を検討し、代謝流速推定による収率予測技術の高精度化、遺伝子間の制御関係推定手法の最適化アルゴリズムの改良、遺伝子配列設計技術、MDシミュレーションによる高活性化酵素設計技術の改良を行った。知識ベース、標準化データベースの最終的な整備を実施し、プロジェクト終了後にシステムとして利用可能な形を整備した。

(3) 高生産性微生物創製に資する情報解析システムの有効性検証

上記(1)および(2)で開発したスマートセル創出プラットフォームを企業などで将来事業化を想定する対象物質に適用し、従来育種と比較し、物質生産株の開発期間を1/10に短縮することを実証した。本プラットフォームが、大幅な生産性向上、新規な物質生産実現あるいは育種期間の短縮化に有効であることを検証すると共に、事業化の実現に向けたスマートセルの創成を行った。

(実施体制：国立大学法人神戸大学、国立研究開発法人産業技術総合研究所、味の素株式会社、江崎グリコ株式会社、神戸天然物化学株式会社、JSR株式会社、株式会社島津製作所、不二製油グループ本社株式会社、三菱ケミカル株式会社、公益財団法人地球

環境産業技術研究機構、国立研究開発法人理化学研究所、石川県公立大学法人石川県立大学、国立大学法人東北大学、国立大学法人長岡技術科学大学、学校法人新潟科学技術学園新潟薬科大学、国立大学法人京都大学、国立大学法人九州大学、株式会社日立製作所、国立大学法人筑波大学、株式会社ニコンインステック、国立大学法人東京大学、独立行政法人製品評価技術基盤機構、一般財団法人バイオインダストリー協会、一再委託：国立大学法人大阪大学、国立大学法人岡山大学、国立大学法人千葉大学、株式会社バイオジェット、国立大学法人鹿児島大学、国立大学法人信州大学、花王株式会社、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所)

4. 2 2020年度（助成）実施内容

研究開発項目②「植物による高機能品生産技術開発」

設定した生産ターゲット物質における実用植物での基本生産プロセスを構築し、化学合成等による競合品と比較して、コスト、性能等の面で総合的に競争力があることを示し、事業化の見通しを確認した。

（実施体制：株式会社竹中工務店、キリンホールディングス株式会社、神戸天然物化学株式会社、味の素株式会社、ホクサン株式会社、北海道三井化学株式会社、株式会社アミノアップ、一共同研究：公立大学法人大阪府立大学、学校法人東日本学園北海道医療大学、国立大学法人大阪大学、国立大学法人神戸大学、国立大学法人京都大学、学校法人玉川学園玉川大学、国立研究開発法人産業技術総合研究所、公益財団法人北海道科学技術総合振興センター、国立大学法人徳島大学）

研究開発項目④「微生物による高機能品生産技術開発」

設定した生産ターゲット物質における実用微生物での基本生産プロセスを構築し、化学合成等による競合品と比較して、コスト、性能等の面で総合的に競争力があることを示し、事業化の見通しを確認した。

（実施体制：東レ株式会社、旭化成ファーマ株式会社、長瀬産業株式会社、福岡県醤油醸造協同組合、天野エンザイム株式会社、一共同研究：国立研究開発法人産業技術総合研究所、国立研究開発法人理化学研究所、国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学、国立大学法人神戸大学、国立大学法人東北大学、国立大学法人九州大学、国立大学法人京都大学）

4. 3 実績推移

	2016年度		2017年度		2018年度		2019年度		2020年度	
	委託	助成	委託	助成	委託	助成	委託	助成	委託	助成
実績額推移 需給会計 （上段）	1435	190	1816	192	2099	187	2045	392	2117	396
一般会計 （下段） （百万円）	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—
特許出願件数（件）	2	—	5	—	7	—	43	—	43	—
論文発表数（報）	10	—	21	—	40	—	69	—	73	—
フォーラム等（件）	0	0	2	0	1	0	2	0	2	1

5. 事業内容

プロジェクトマネージャー（PM）にNEDO 材料・ナノテクノロジー部 林 智佳子 主査を任命して、プロジェクトの進行全体を企画・管理やそのプロジェクトに求められる技術的成果及び政策的効果を最大化させる。

九州大学 名誉教授 久原 哲 氏をプロジェクトリーダー（PL）、産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門 植物分子工学研究グループ長 松村 健 氏をサブプロジェクトリーダー（SPL）とし、以下の研究開発を実施する。実施体制については、別紙を参照のこと。また、本事業の運営等に活用するため必要に応じて調査を行う。

5. 1 2021年度（委託）事業内容

研究開発項目③「高生産性微生物創製に資する情報解析システムの開発」

PRISM のターゲット領域「バイオ技術領域」における研究設備の遠隔化・自動化に係る対象施策として、スマートセル構築を加速する研究設備の自動化・遠隔化に取り組む。具体的には、膨大なサイズの微生物ライブラリーの構築・評価工程の一部自動化/遠隔化を行い、遠隔操作による動作最適化のためのデータ統合に取り組む。

5. 2 2021年度事業規模（予定）

一般勘定 60百万円（委託）（PRISM 事業予算）

事業規模については、変動があり得る。

6. その他重要事項

（1）評価の方法

NEDOは技術評価実施規程に基づき、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果等について、外部有識者によるプロジェクト評価を行う。

（2）運営・管理

NEDOは、研究開発全体の管理及び執行に責任を負い、研究開発の進捗のほか、外部環境の変化等を適切に把握し、必要な措置を講じるものとする。運営管理は、効率的かつ効果的な方法を取り入れることとする。

PMは、PL、SPL及び研究開発実施者と緊密に連携し、研究開発の進捗状況を把握する。また、プロジェクトで取り組む技術分野について、内外の技術開発動向、政策動向、市場動向等について必要に応じて調査し、技術の普及方策を分析、検討する。なお、調査の効率化の観点から、本プロジェクトにおいて委託事業として実施する。

（3）複数年度契約の実施

複数年度契約を原則とする。

（4）知財マネジメントにかかる運用

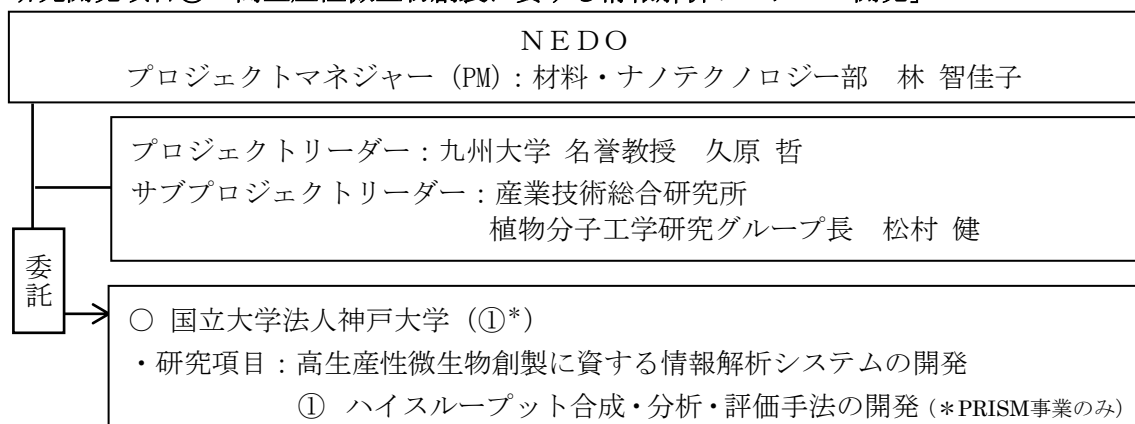
「NEDOプロジェクトにおける知財マネジメント基本方針」に従って事業を実施する。（研究開発項目①及び③）

7. 実施方針の改定履歴

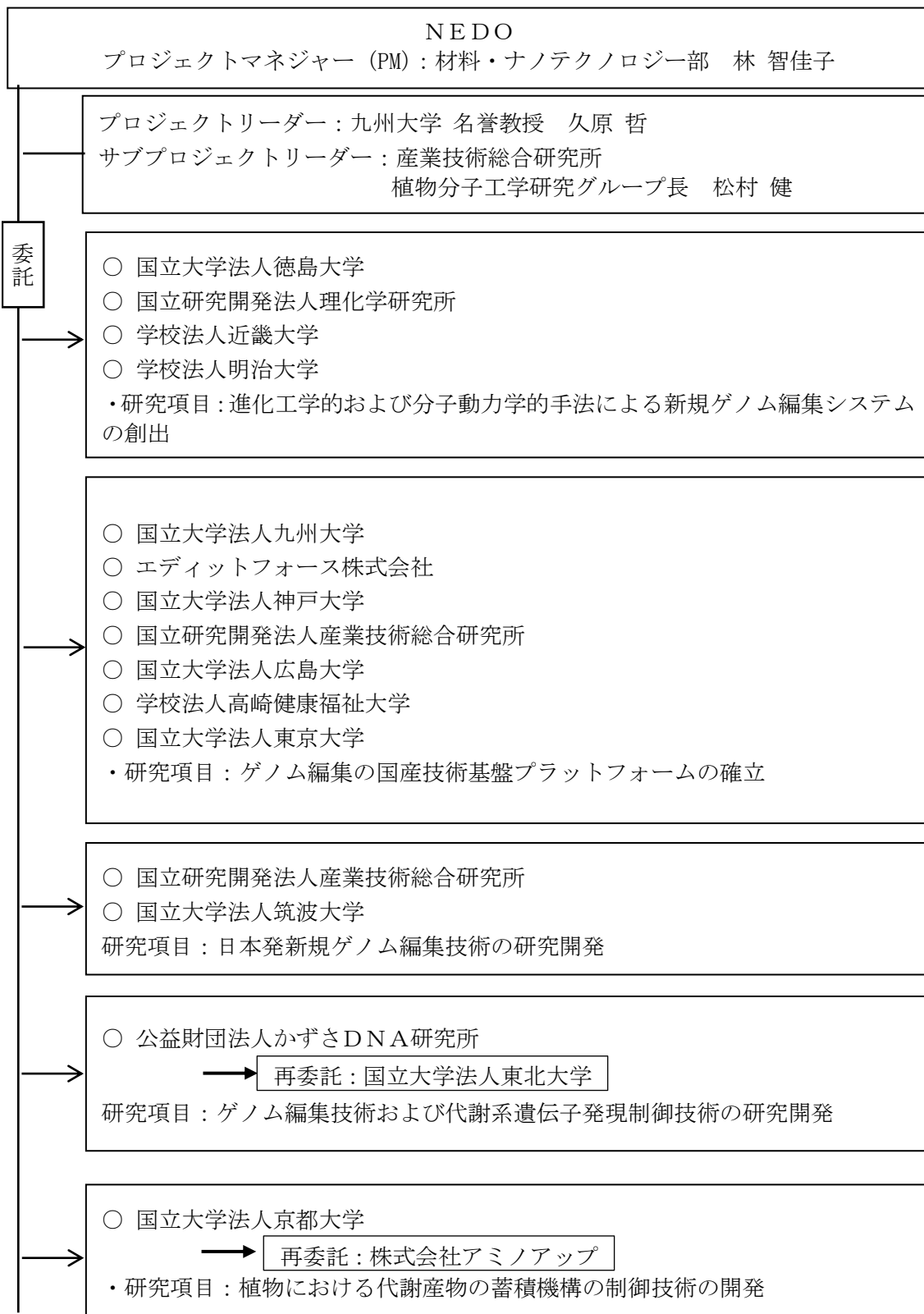
（1）2021年3月、制定

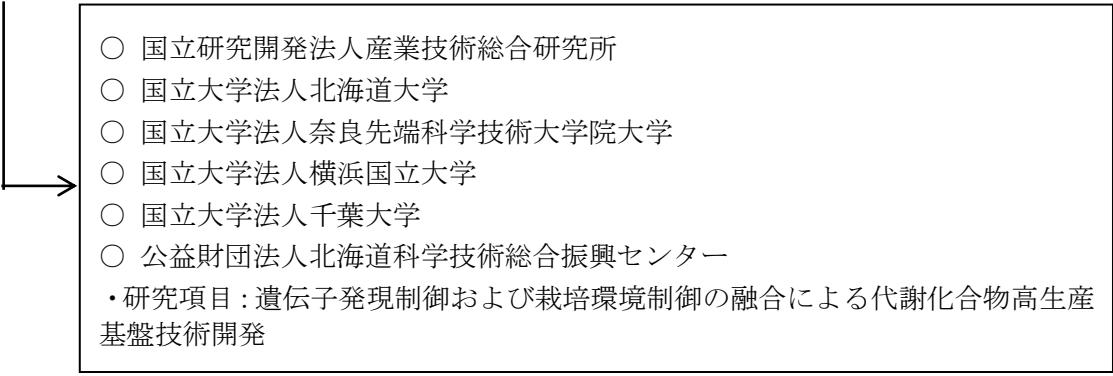
(別紙) 実施体制図

研究開発項目③「高生産性微生物創製に資する情報解析システムの開発」

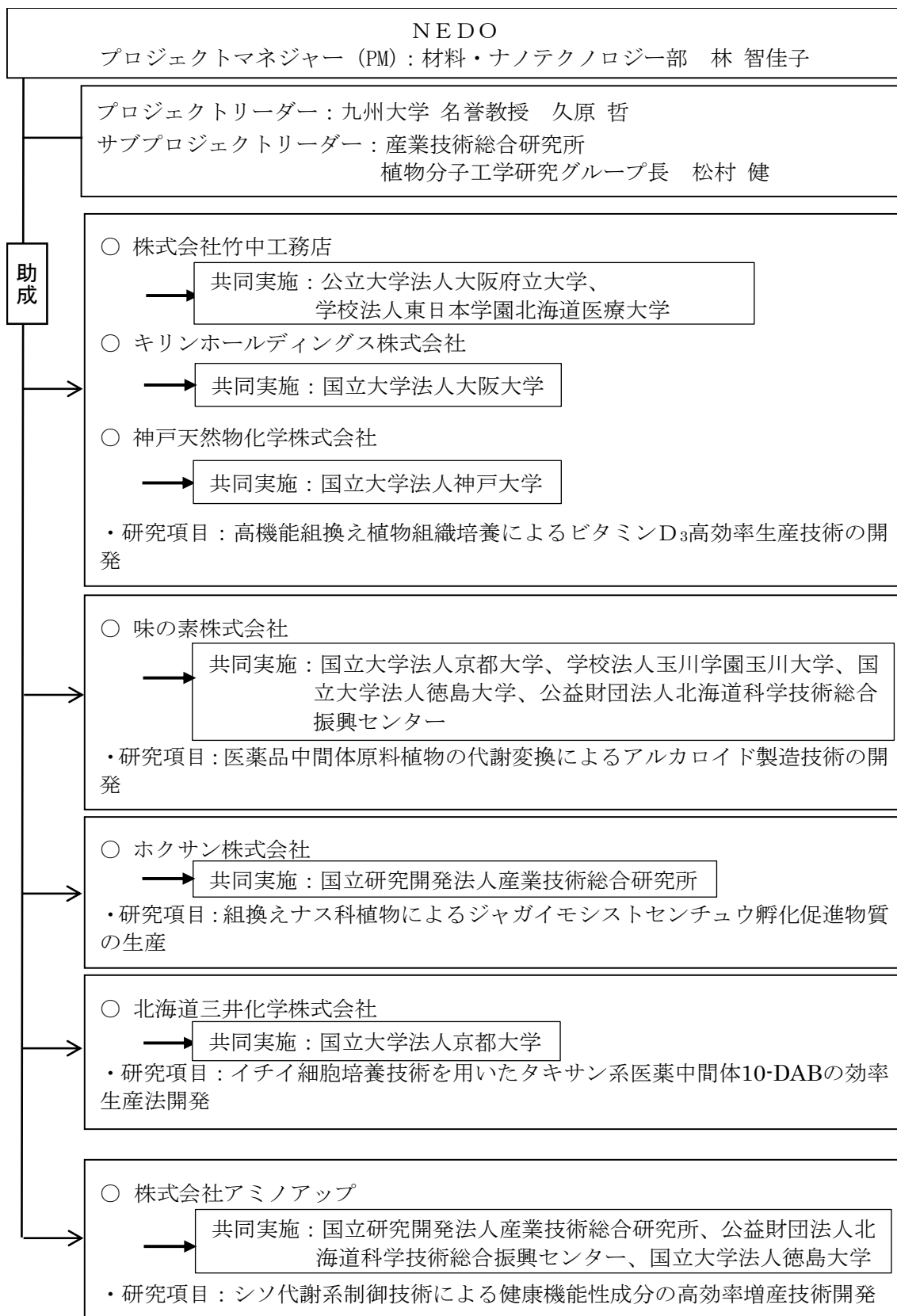


研究開発項目①「植物の生産性制御に係る共通基盤技術開発」(終了)

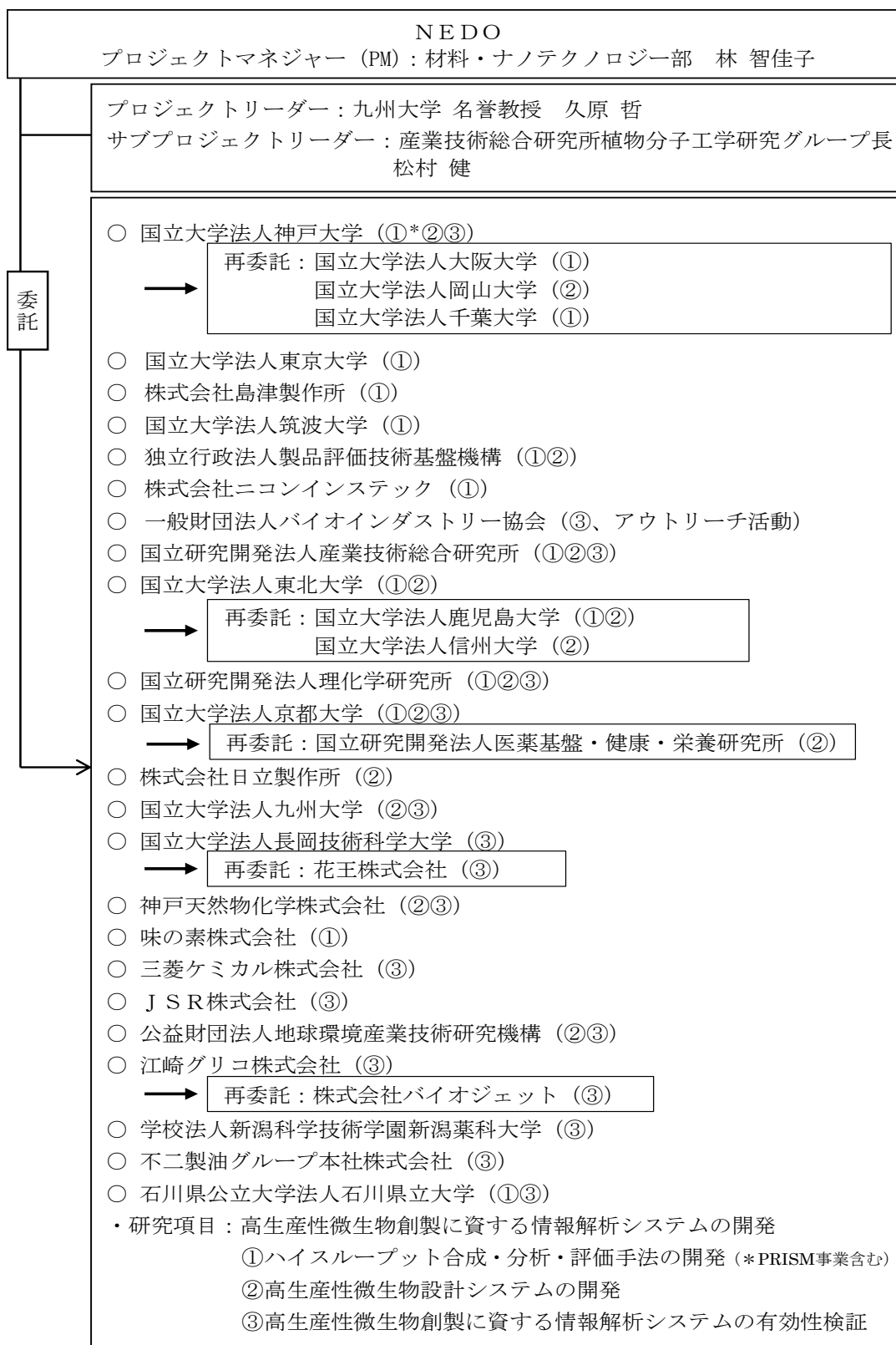


- 
- 国立研究開発法人産業技術総合研究所
 - 国立大学法人北海道大学
 - 国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学
 - 国立大学法人横浜国立大学
 - 国立大学法人千葉大学
 - 公益財団法人北海道科学技術総合振興センター
- ・研究項目：遺伝子発現制御および栽培環境制御の融合による代謝化合物高生産基盤技術開発

研究開発項目②「植物による高機能品生産技術開発」(終了)



研究開発項目③「高生産性微生物創製に資する情報解析システムの開発」(終了)



研究開発項目④「微生物による高機能品生産技術開発」(終了)

