

## 平成 2 8 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 1 5 条第 1 号ニ及び第 3 号、第 9 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

な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①「植物の生産性制御に係る共通基盤技術開発」

##### 【最終目標（平成32年度）】

###### (1) ゲノム編集技術

- ・ 植物等による物質生産機能の制御・改変において、既存のゲノム編集では対応できない新しい機能を有する国産のゲノム編集関連技術（対象領域、精密性、ゲノム設計、細胞毒性、導入効率等）を確立する。
- ・ 研究開発項目②で対象とする実用植物において、開発した新規の国産ゲノム編集技術の有効性を示す。
- ・ ゲノム編集を産業利用するために必要な要素技術を戦略的に集約し、国産ゲノム編集技術基盤を確立する。

###### (2) 代謝系遺伝子発現制御技術

- ・ 目的代謝系遺伝子の発現を5倍程度増強又は1/10以下に抑制する技術を確立する。
- ・ 研究開発項目②で対象とする実用植物において、開発した遺伝子発現制御技術の有効性を示す。

###### (3) 栽培・生育環境による発現制御技術

- ・ 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する。
- ・ 研究開発項目②で対象とする実用植物において、栽培・生育環境による発現制御技術の有効性を示す。

##### 【中間目標（平成30年度）】

###### (1) ゲノム編集技術

- ・ 既存のゲノム編集技術では対応できない独自の新しい機能を有するゲノム編集関連技術（対象領域、精密性、ゲノム設計、細胞毒性、導入効率等）の基本技術を確立し、その新規性、有用性を検証する。
- ・ 開発した成果の産業利用に向けて、他国の動向も踏まえた知財戦略を策定する。

###### (2) 代謝系遺伝子発現制御技術

- ・ メチル化誘導、遺伝子発現制御因子解析等の基本技術を確立する。
- ・ 目的代謝系遺伝子の発現を2倍以上増強又は1/5以下に抑制する。

###### (3) 栽培・生育環境による発現制御技術

- ・ 栽培環境因子と代謝系主要遺伝子の半数の解析を終了させる。

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」

##### 【最終目標（平成32年度）】

- ・ 開発した情報解析システムを用いることにより、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する。
- ・ 開発した要素技術、システムを維持・運営するための事業化モデルを策定する。

##### 【中間目標（平成30年度）】

(1) 遺伝子配列設計システムの開発

- ・ 階層内、階層間の制御ネットワークを推定する階層縦断的な情報解析手法を開発する。
- ・ 上記解析手法や代謝流束推定、人工酵素設計技術等を統合し、特定物質の生産性向上に資する重要因子、改変すべき遺伝子配列を提示する汎用的な情報解析システムを構築する。

(2) ハイスループット合成・分析・評価手法の開発

- ・ 30kb 超の DNA 合成時間を従来の 1 / 2 に短縮する技術を確立する。
- ・ LC-MS のハイスループット化により、現状と比較して 10 倍の分析速度を実現する。
- ・ その他、遺伝子配列設計システムを効率的に運用するために必要となるハイスループット評価技術を確立する。

(3) 遺伝子配列設計システムの有効性検証

- ・ (1) (2) で開発した技術の一つのシステムとして統合し、生産性の大幅な向上に資することを最低 1 つのターゲットで実証する。
- ・ 各国の類似事業・研究開発動向を調査し、我が国の優位性を生かした独自の知財戦略及び事業化モデル(案)を策定する。

[助成事業(助成率: 2 / 3 以内)]

研究開発項目②「植物による高機能品生産技術開発」

【最終目標(平成 32 年度)】

- ・ 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す。

【中間目標(平成 30 年度)】

- ・ 対象とする実用植物の栽培、培養系の確立及び遺伝子組換え技術を確立する。
- ・ 生産性向上に寄与する遺伝子を明らかにし、コスト、性能等の面で総合的に競争力があるとの見通しを得る。

研究開発項目④「微生物による高機能品生産技術開発」

【最終目標(平成 32 年度)】

- ・ 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す。

#### 4. 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 哲をプロジェクトリーダーとし、以下の研究開発項目を実施する。実施体制については、別紙を参照のこと。

##### 4. 1 平成 28 年度(委託) 事業内容

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

植物における物質生産機能の制御・改変及びその産業化に向けて、既存のゲノム編集では対応できない新規の国産ゲノム編集関連技術の開発を開始する。

研究開発と並行して、開発した成果の実用化を睨んだ知財戦略を策定するために、他国の特許動向等を調査する。

## (2) 代謝系遺伝子発現制御技術

生産効率の向上、コスト低減に向けて、遺伝子メチル化誘導技術や遺伝子発現の抑制を効率的に複数の遺伝子で制御する技術、目的代謝物の蓄積機構を制御する技術等の開発を開始する。

## (3) 栽培・生育環境による発現制御技術

複数の栽培環境要因が代謝主要経路群に与える影響を各代謝系の主要遺伝子の発現レベルで解析し、目的代謝産物の効率的生産に効果的な栽培環境条件を利用可能にする技術の開発を開始する。

### 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) 遺伝子配列設計システムの開発

微生物のゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームという各オミクス情報を高精度かつ網羅的・体系的に取得し、そのビックデータから機械学習等の情報解析技術を用いて DNA、mRNA、タンパク質、代謝物の階層内、階層間の制御ネットワークを推定する手法（方法論、アルゴリズム）の開発を開始する。並行して酸化還元バランス等も考慮した代謝流束推定手法や人工酵素設計手法の開発も開始する。

また、測定データの規格化、体系化されたデータベースの構築、公開データからの知識整理等も併せて実施する。

なお、解析微生物としては、企業等の有する既存株及びそれを基にした組換え株を活用する。

#### (2) ハイスループット合成・分析・評価手法の開発

微生物への遺伝子配列の効率的な導入のために、DNA 断片の合成からプラスミドの構築、精製、長鎖 DNA 合成までをハイスループットで行う長鎖 DNA 合成技術の開発を開始する。

また、メタボロームを高速に取得するために、前処理や解析の自動化、分析装置の改良等を行い、LC-MS のハイスループット化を図る。

その他、遺伝子配列設計システムを効率的に運用するために必要となるハイスループット評価技術の開発を開始する。

## 4. 2 平成28年度（助成）事業内容

### 研究開発項目②「植物による高機能品生産技術開発」

実用植物種における特定物質の生産実用化技術の開発環境を整備し、研究開発を開始する。

## 4. 3 平成28年度事業規模（予定）

需給勘定 1,720百万円（委託、助成）

※事業規模については、変動があり得る。

## 5. 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、外部有識者による研究開発の中間評価を平成30年度に実施する。

### (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し、次に掲げる事項を実施する。

#### ①研究開発の進捗把握・管理

PMは、プロジェクトリーダーや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、外部有識者で構成する技術検討委員会を組織し、定期的に海外の技術動向も踏まえた評価を受け、目標達成の見通しを常に把握するとともに、必要に応じて研究開発の加速、中止を検討する。

#### ②技術分野における動向の把握・分析

PMは、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研究開発テーマの評価

研究開発を効率的に推進するため、研究開発項目①及び②を対象として、ステージゲート方式を適用する。PMは、外部有識者による審査を活用し、平成31年度以降の研究開発テーマの継続是非を平成30年12月に決定する。

研究開発全体の管理・執行に責任を有するNEDOは、経済産業省及びプロジェクトリーダーと密接な関係を維持しつつ、本事業の目的及び目標に照らして適切な運営管理を実施する。具体的には、必要に応じて、技術推進委員会等における外部有識者の意見を運営管理に反映させる他、適宜プロジェクトリーダーとともに事業の進捗について報告を受けること等により進捗の確認及び管理をものとする。

また、必要に応じて、ユーザーとの連携を促す等、成果の早期達成が可能になるよう努める。早期実用化が可能と認められた研究開発については、期間内であっても研究を完了させ、実用化へ向けた実質的な研究成果の確保と普及に努める。

#### (3) 複数年度契約の実施

平成28～30年度の複数年度契約を行う。

#### (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。

#### (5) 研究開発項目間の連携

研究開発成果のうち研究開発項目①及び③の共通基盤技術に係るものについては、研究開発項目を超えてプロジェクト内で共有し、継続的に相互利用の可能性を検討すること。また、研究開発項目①と②並びに③と④については、①及び③で開発する共通基盤技術の有効性検証のために、必要に応じて秘密保持契約や共同研究契約を締結し、密接に産学官で連携すること。連携の枠組みはPMとPLが主導して構築する。

### 7. 本年度のスケジュール

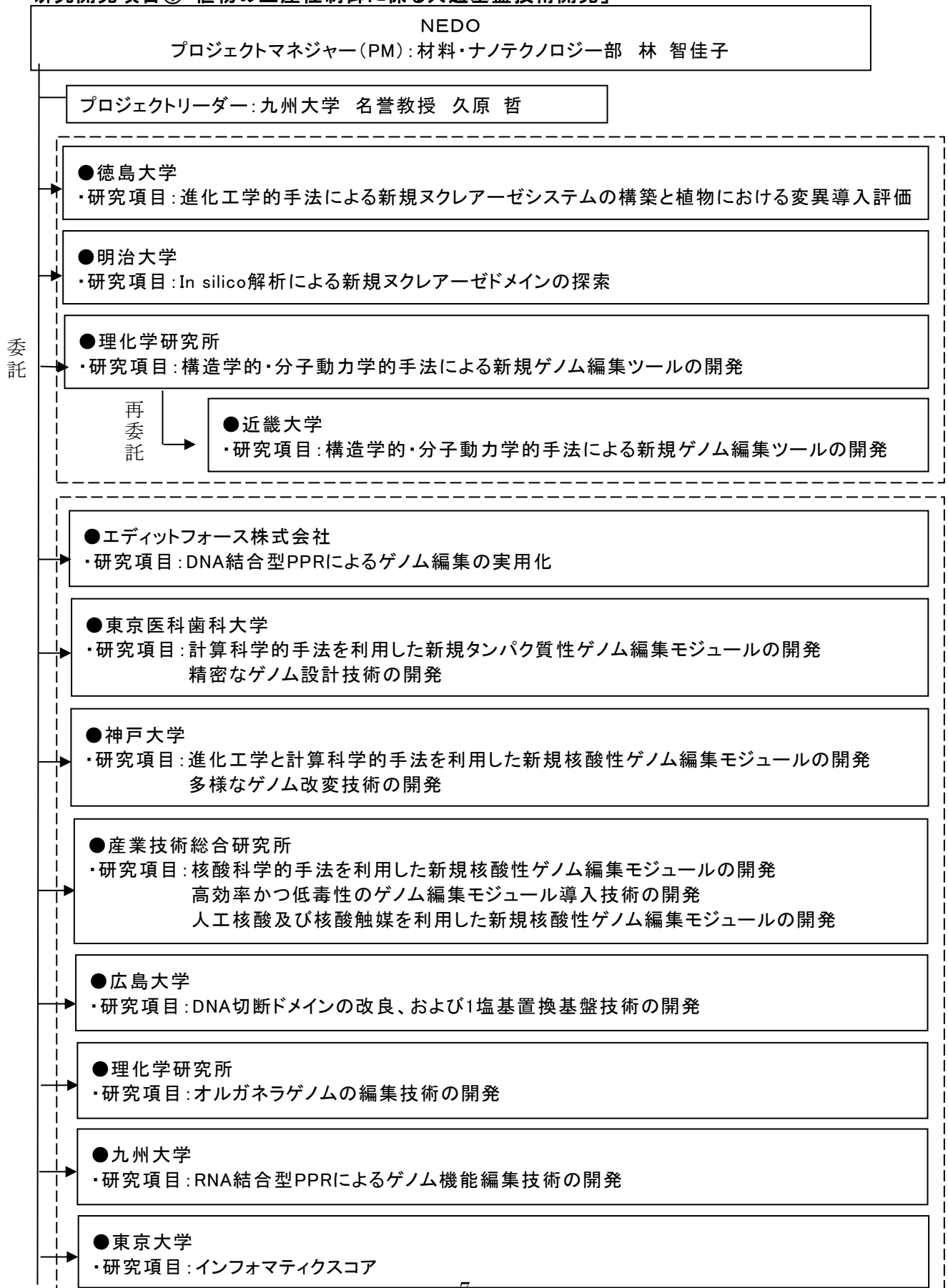
平成28年3月25日	公募開始
4月5日、6日	公募説明会
5月10日	公募締切
6月14日	契約・助成審査委員会
6月23日	採択決定

### 8. 実施方針の改定履歴

(1) 平成28年3月、制定

(2) 平成28年8月、プロジェクトマネージャーの交代および実施体制図の追加に伴う改訂

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」

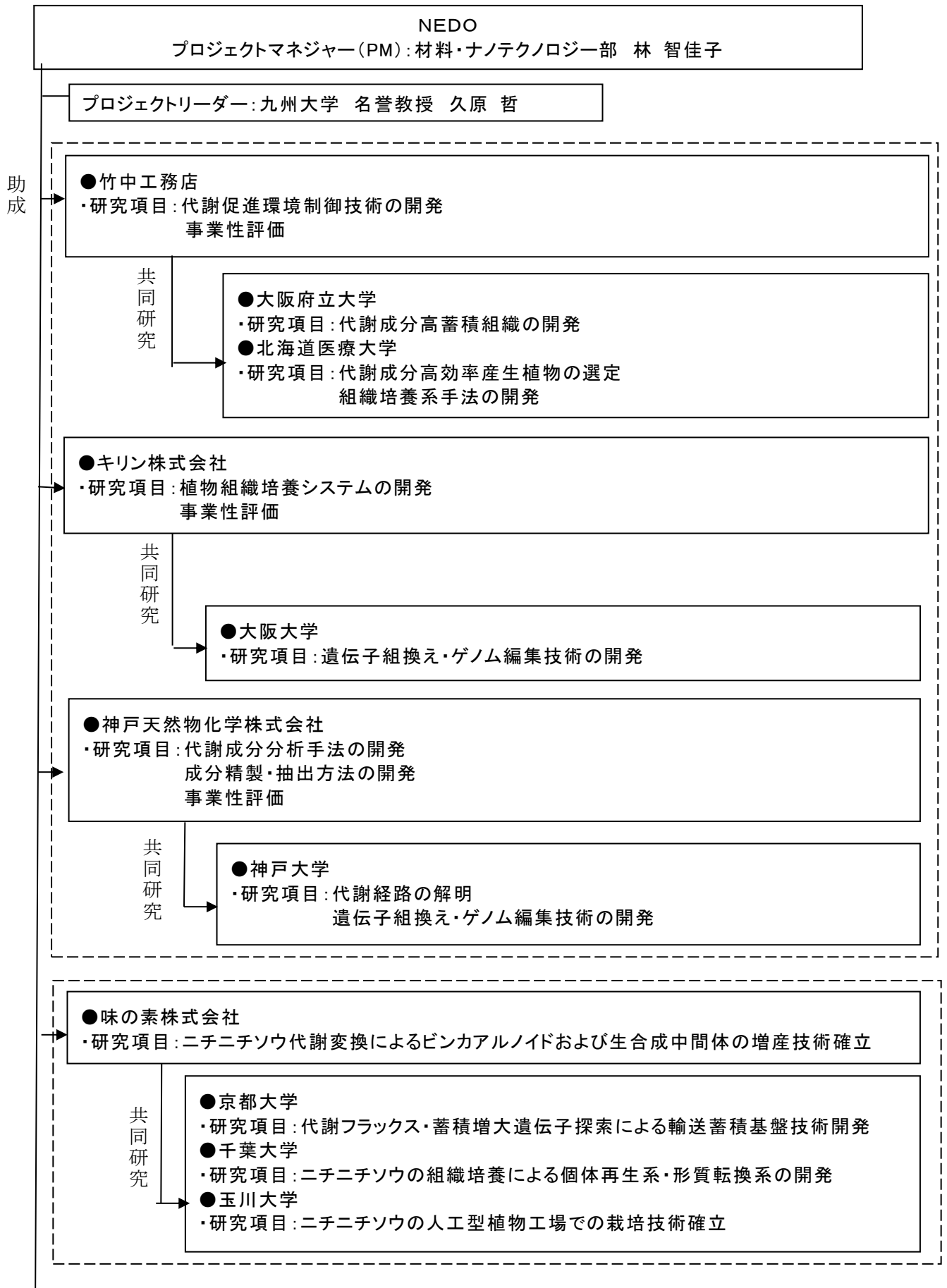


委託





## 研究開発項目②「植物による高機能品生産技術開発」



助成



### 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」



委託

●神戸天然物化学

- ・研究項目:(2)-1-3 酵素反応機構推定に基づく選択・機能改変
- ・研究項目:(3)-3 カルボンの生産性向上による代謝解析・酵素設計技術の有効性検証

●JSR

- ・研究項目:(2)-1-2 代謝モデル構築・解析技術の開発
- ・研究項目:(3)-5 有用イソプレノイドの生産性向上による代謝解析技術の有効性検証

●島津製作所

- ・研究項目:(1)-2 高精度メタボローム解析技術の開発

●長瀬産業

- ・研究項目:(2)-1-2 代謝モデル構築・解析技術の開発
- ・研究項目:(3)-4 機能性アミノ酸の生産性向上による代謝モデルの有効性検証

●日本テクノサービス

- ・研究項目:(1)-4 ハイスループット長鎖DNA合成技術の開発

●不二製油グループ本社

- ・研究項目:(2)-3-1 遺伝子発現制御ネットワークと代謝モデルの連結技術の開発
- ・研究項目:(3)-9  $\omega$ -3系多価不飽和脂肪酸含有油脂の生産性向上による有効性検証

●プレジジョン・システム・サイエンス

- ・研究項目:(1)-4 ハイスループット長鎖DNA合成技術の開発

●三菱化学

- ・研究項目:(2)-1-2 代謝モデル構築・解析技術の開発
- ・研究項目:(3)-5 有用イソプレノイドの生産性向上による代謝解析技術の有効性検証

●地球環境産業技術研究機構

- ・研究項目:(2)-1-2 代謝モデル構築・解析技術の開発
- ・研究項目:(3)-6 コリネ菌を用いた有用芳香族化合物の生産性向上による代謝解析技術の有効性検証

●理化学研究所

- ・研究項目:(2)-1-2 代謝モデル構築・解析技術の開発

●石川県立大学

(三沢)

- ・研究項目:(2)-1-1 新規代謝経路の設計・最適化手法の開発
- ・研究項目:(3)-8 微生物を用いたパブリカ由来カロテノイドの新規生産法の有効性検証(南)
- ・研究項目:(2)-1-1 新規代謝経路の設計・最適化手法の開発
- ・研究項目:(3)-10 微生物を用いたアルカロイド等の新規生産法の有効性検証

委託

●東北大学

- ・研究項目:(2)-2-2 配列設計によるタンパク質発現・機能制御
- ・研究項目:(2)-2-3 Combi-OGAB法と機械学習による迅速なDNA配列因子組み合わせの探索技術の開発

再委託

●鹿児島大学

- ・研究項目:(2)-2-3 Combi-OGAB法と機械学習による迅速なDNA配列因子組み合わせの探索技術の開発

●信州大学

- ・研究項目:(2)-2-3 Combi-OGAB法と機械学習による迅速なDNA配列因子組み合わせの探索技術の開発

●長岡技術科学大学

- ・研究項目:(2)-2-1 遺伝子発現制御ネットワークモデルの構築と標的遺伝子の探索
- ・研究項目:(2)-3-1 遺伝子発現制御ネットワークと代謝モデルの連結技術の開発
- ・研究項目:(3)-2 糸状菌を用いた有用タンパク質同時生産制御による有効性検証
- ・研究項目:(3)-9  $\omega$ -3系多価不飽和脂肪酸含有油脂の生産性向上による有効性検証

再委託

●花王

- ・研究項目:(2)-2-1 遺伝子発現制御ネットワークモデルの構築と標的遺伝子の探索
- ・研究項目:(3)-2 糸状菌を用いた有用タンパク質同時生産制御による有効性検証

●バイオインダストリー協会

- ・研究項目:(2)-2-1 遺伝子発現制御ネットワークモデルの構築と標的遺伝子の探索
- ・研究項目:(3)-2 糸状菌を用いた有用タンパク質同時生産制御による有効性検証

●九州大学

- ・研究項目:(2)-2-1 遺伝子発現制御ネットワークモデルの構築と標的遺伝子の探索
- ・研究項目:(2)-3-1 遺伝子発現制御ネットワークと代謝モデルの連結技術の開発
- ・研究項目:(3)-2 糸状菌を用いた有用タンパク質同時生産制御による有効性検証
- ・研究項目:(3)-9  $\omega$ -3系多価不飽和脂肪酸含有油脂の生産性向上による有効性検証

●新潟薬科大学

- ・研究実施場所:新津キャンパス応用生命科学部研究棟(新潟)
- ・研究項目:(2)-3-1 遺伝子発現制御ネットワークと代謝モデルの連結技術の開発
- ・研究項目:(3)-9  $\omega$ -3系多価不飽和脂肪酸含有油脂の生産性向上による有効性検証