

「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発」 （中間評価）

（2016年度～2020年度 5年間）

プロジェクトの概要 **（公開）**

5.1 「事業の位置付け・必要性」、「研究開発マネジメント」

NEDO

材料・ナノテクノロジー部

2018年8月29日

I. 事業の位置づけ・必要性



II. 研究開発マネジメント



NEDO

- (1)事業の目的の妥当性
- (2)NEDOの事業としての妥当性

- (1)研究開発目標の妥当性
- (2)研究開発計画の妥当性
- (3)研究開発の実施体制の妥当性
- (4)研究開発の進捗管理の妥当性
- (5)知的財産等に関する戦略の妥当性

植物テーマ
研究開発項目

微生物テーマ
研究開発項目

①・②

③

III. 研究開発成果



IV. 成果の実用化・事業化に向けた取組及び見通し

SPL

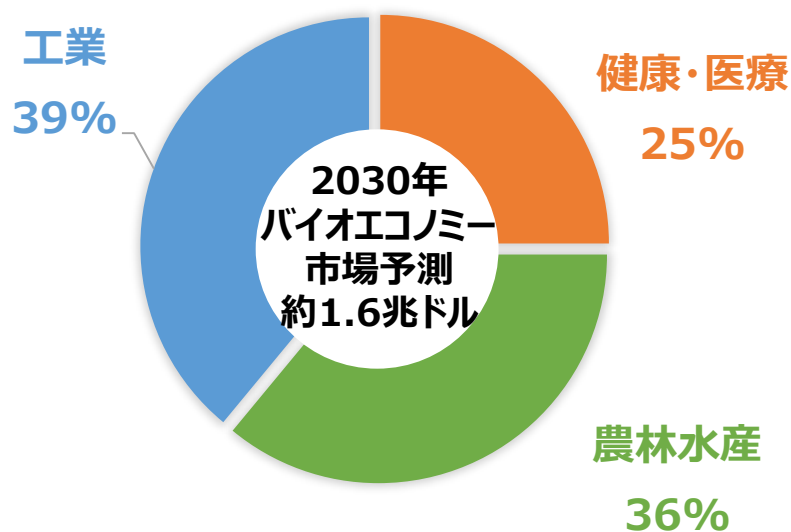
PL

- (1)研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義
- (2)成果の最終目標の達成可能性
- (3)成果の普及
- (4)知的財産権の確保に向けた取組

- (1)成果の実用化・事業化に向けた戦略
- (2)成果の実用化・事業化に向けた具体的取組
- (3)成果の実用化・事業化の見通し

◆ 事業実施の背景

- OECDがバイオテクノロジーと経済活動を一体化させた バイオエコノミーという概念を提唱。バイオエコノミー市場は、2030年にOECDのGDPの2.7%（約1.6兆ドル）に拡大し、工業分野は約4割に達すると予測。
- 各国が国家主導でバイオテクノロジーによる産業振興と課題解決を目指し早い段階からバイオエコノミー政策を展開。マレーシア、タイ等のアジア各国にも広がりを見せている。



出所：OECD（2009年）
「The Bioeconomy to 2030」よりNEDO作成

	欧州	米国
直近のバイオエコノミー政策	Innovation for Sustainable Growth: A Bioeconomy for Europe, 2012	National Bioeconomy Blueprint (2012) Federal Activities Report on the Bioeconomy (2016)
政府目標	【2030年目標】 ・7年間で約5,180億円投資 ・石油由来製品の30%を生物由来に置換 ・輸送燃料の約25%を生物由来に置換	【2030年目標】 ・10億トンのバイオマスを用い、化石由来燃料25%を代替、2,300万トンのバイオ由来製品、850億KWhの電力供給 ・170万人の雇用と2,000億ドルの市場創出

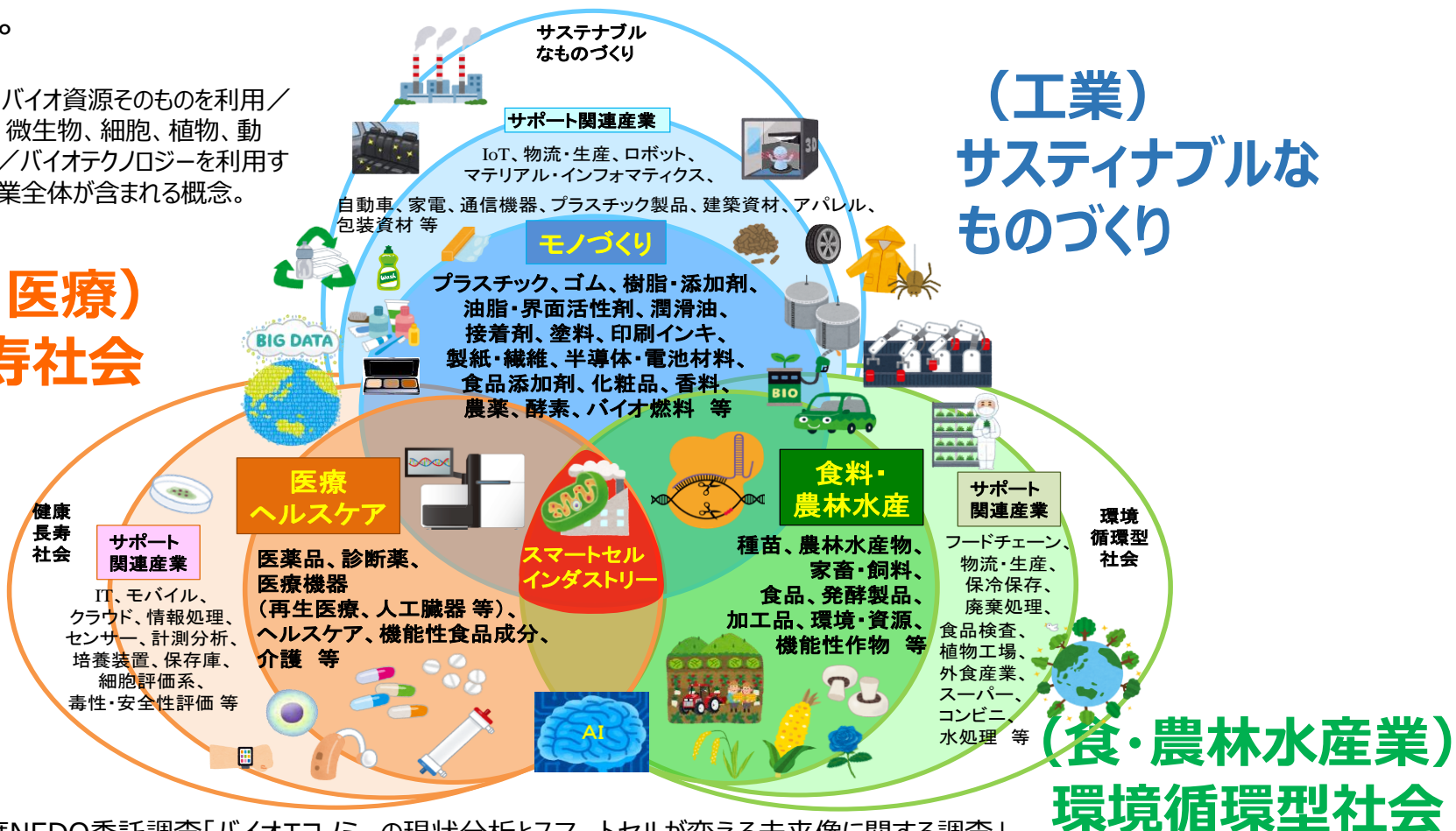
1. 事業の位置付け・必要性 (1) 事業の目的の妥当性

◆ 事業実施の背景

- 2015年に国連本部が掲げた持続可能な開発目標（SDGs）が採択され、深刻化する環境課題などへの解決に向けて持続可能な社会の構築を目指す必要。
- サステナブルなものづくりを加速する技術が必要となり、我が国のバイオエコノミー*を活性化させる必要。

*バイオエコノミー：バイオ資源そのものを利用／バイオ資源（酵素、微生物、細胞、植物、動物）の機能を利用／バイオテクノロジーを利用する経済活動及び産業全体が含まれる概念。

(健康・医療) 健康長寿社会



出所：2016年度NEDO委託調査「バイオエコノミーの現状分析とスマートセルが変える未来像に関する調査」
(委託先：三菱化学テクニサーチ、2016)

◆事業実施の背景

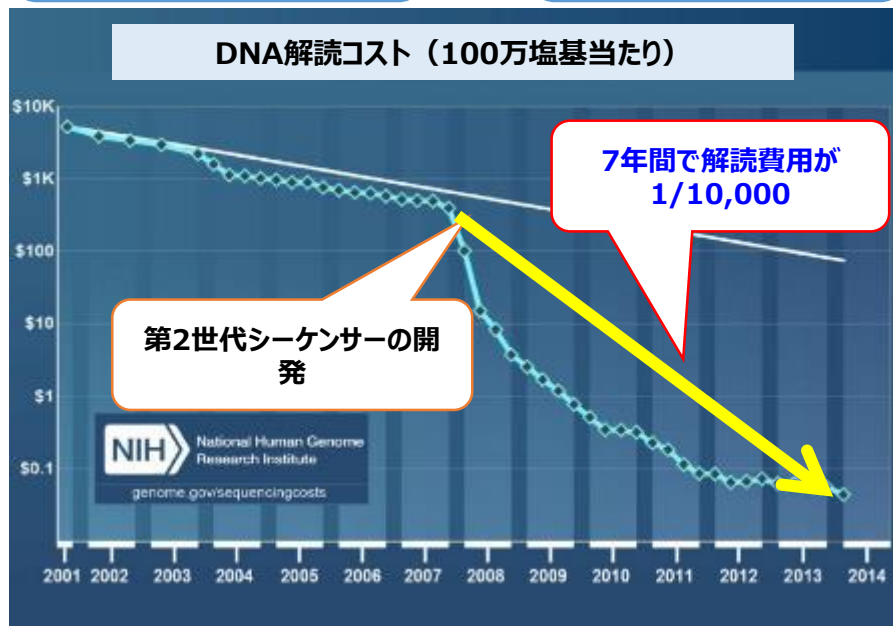
- 「早く、安く、情報集積」、「大量かつ高速な情報分析・ゲノム設計」、「高精度・低コストに機能制御を実現する新規ツール」など、バイオテクノロジー分野での大きな技術革新によりバイオエコノミーを拡大させる新たな潮流が形成されてきた。

ゲノム解読技術の進展

ヒトゲノム計画時
(1990年)
13年、30億ドル



現在
1日、1000ドル



次世代シーケンサー (DNA解析装置) の開発

- 生物の遺伝情報 (固有の特性や変化状況) を低コストでデジタル化
- 蓄積される情報量の増大 (5年前の20倍)

IT/AI技術の進展

実用レベルへの進展

- 膨大な情報から、鍵を握る遺伝情報等をより高精度に抽出
- 抽出された情報をもとにした、ゲノムの設計



ゲノム編集技術の進展

次世代型ゲノム編集技術

- (CRISPR/Cas)が登場。より高精度・低コストに生物機能発現を実現可能
- より容易に遺伝子を切断・編集可能に
- 固有の特性を人工的に付加した生物の作成が可能に



1. 事業の位置付け・必要性 (1) 事業の目的の妥当性

◆政策的位置付け

- 生物機能を活用した新たな産業群「スマートセルインダストリー」の創生を経済産業省の政策にかかげて本事業を立案・着手



出所：総合科学技術・イノベーション会議 戦略協議会・ワーキンググループ 農林水産戦略協議会（第5回）
経済産業省生物化学産業課資料より抜粋

◆政策的位置付け

科学技術イノベーション総合戦略2017 [2017.6.2 閣議決定]

○バイオテクノロジー：生物機能の高度活用による新たな有用物質の生産システムによる、革新的なものづくり体系・バイオ産業を構築するため、技術基盤を構築する。

未来投資戦略2017 [2017.6.9 閣議決定]

生物を活用した機能性物質生産のための産学官による技術開発を推進するとともに、革新的なバイオ素材等による炭素循環型社会や食による健康増進・未病社会の実現等に向け、本年度中を目途に我が国のバイオ産業の新たな市場形成を目指した戦略を策定し、制度整備も含めた総合的な施策を推進する。

統合イノベーション戦略 [2018.6.15 閣議決定]

i) 「データ駆動型」の技術開発・社会実装及びそれらを加速化する環境整備
＜革新的新素材・製品の創出＞

・ゲノム情報等のビッグデータの解析をもとに機能をデザインし、ゲノム編集技術、長鎖DNA合成技術等により機能の発現を制御した「スマートセル」によって、化学合成が困難な新規の有用化合物等を工業生産するための技術の開発

◆ 国内外の研究開発の動向と比較

- 欧米各国では、バイオ資源の活用や合成生物学等のバイオテクノロジーを利用したモノづくりに可能性を見出して国費を投じている。

国・地域	プロジェクト/団体名	研究開発費	研究内容
EU	Bio-Based Industries Joint Undertaking	約96億円 (2015～)	バイオ素材、油料作物、バイオ潤滑剤、化粧品、バイオプラスチック変換の工業規模の検証等の10以上の課題を実施。
英	Industry Biotechnology Catalyst	約92億円 (2010～ 2015)	生物資源材料、化学薬品、バイオエネルギーの加工・生産に関する研究開発支援。バイオポリエステル、バイオメタン燃料等の20以上の課題を実施。
米	Advanced Tools and Capabilities for Generalizable Platforms (ATCG)	約35億円 (2011～ 2013)	合成生物学生産技術の時間・コストの削減による新素材、燃料、医薬品等の開発の効率化
	1000 Molecules Program	約129億円 (2013～)	ATGC で開発したツールを活用。石油系原料では不可能な物質の創製、既知物質の高効率生産、新規物質の開発のための原料化合物の合成。

1. 事業の位置付け・必要性 (1) 事業の目的の妥当性

◆ 他事業との関係

本事業を契機に、植物代謝工学が認知される

NEDO
植物機能改変技術実用化開発
(1999-2005)

植物への多重遺伝子導入技術など遺伝子高発現化による有用物質を高効率・高生産させる遺伝子組換え植物の開発

植物での物質生産（タンパク質）の要素技術を開発

経済産業省
植物機能を活用した高度モノ作り基盤技術開発／植物利用高付加価値植物製造基盤技術開発(2006-2010)

閉鎖型植物栽培施設を活用し、遺伝子組換え植物を生産宿主として、稀少なまたは高額な有用物質を効率的かつ安定的に生産する技術の開発

NEDO
植物の物質生産プロセス制御基盤技術開発(2002-2009)

モデル植物としてのミヤコグサのゲノム解析および有用物質を高効率・高生産させる遺伝子組換え植物の開発

代謝系の一連の遺伝子群を制御する調節因子の探索、基幹代謝系改変植物を作出

次ページ
経済産業省事業

不要な遺伝子を削除し、必要最小限（ミニマム）のゲノムを残す基礎研究の蓄積

NEDO
生物機能を活用した生産プロセスの基盤技術開発（ミニマムゲノムファクトリーPJ）(2001-2005)

物質生産プロセスに使える宿主細胞創製技術、細胞モデリング技術、微生物遺伝資源ライブラリーの開発

ミニマムゲノムファクトリーの要素技術を開発

NEDO
微生物機能を活用した高度製造基盤技術開発(2006-2010)

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、バイオリファインリー技術の開発

NEDO助成
バイオプロセス実用化開発
(2004-2006)

有用タンパク質・食品用機能性物質・高機能化学品・植物由来プラスチック等の有用物質を対象に、生産プロセス改良／コスト削減／生産性向上。

◆ 他事業との関係

これまでの経産省事業において、密閉型植物工場における生産技術、遺伝子配列デザインのための解析・合成手法等の要素技術を構築してきた。実用化に至る事例がでてきているものの、生物機能を活用した物質生産分野技術の実用化に向けた課題は多い。

経済産業省
密閉型植物工場を活用した遺伝子組換え植物
ものづくり実証研究開発(2011-2015)

- 遺伝子組換えタンパク質高発現(植物)技術
- 物質生産目的遺伝子組換え植物工場開発・実証技術

課題

未確立の要素技術開発の着手と多様な生物情報の活用、実用システムとして機能させるための技術融合・プラットフォーム化

経済産業省
革新的バイオマテリアル実現のための高機能化ゲノムデザイン技術開発(2012-2016)

遺伝子設計技術
長鎖DNA合成基本技術
高効率化生産技術

事業化事例

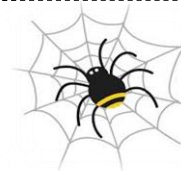
前ページの経産省事業(2006-2010)の成果活用により事業化に至った



NEDO
植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発事業(2016-2020)

ImPACT 超高機能構造タンパク質による素材産業革命(2014-2018)

SIP 次世代農林水産業創造技術(アグリイノベーション創出)(2014-2018)



文部科学省 科研費 新学術領域研究
生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の
新的創成科学(2016-2020)

◆事業実施の目的

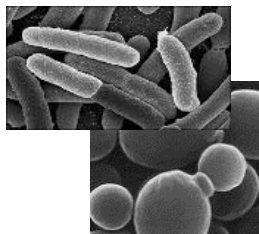
- 技術革新による「化学プロセスからバイオプロセスによる物質生産への転換」や「化学プロセスでは合成が困難な物質の生産」の実現可能性の高まり。
- 物質生産分野への適用とそれに伴う工業利用の市場拡大の見通し。競争力強化が急務。
- 地球規模で深刻化する環境課題への対応として、環境負荷低減、CO₂排出量の削減、炭素循環社会の構築等に関する要請の高まり。



生物プロセスを高度に制御された工業生産技術に改変し、省エネルギー・低コストな高機能品生産技術の確立を目指す。これにより、化学合成では生産が難しい有用物質の創製、従来法の実産性の凌駕や環境負荷低減を実現し、CO₂排出量の削減、炭素循環社会の構築、持続可能な社会の実現、スマートセルインダストリー創出等に貢献する。



- ・国産ゲノム編集技術の開発
- ・代謝系遺伝子発現制御技術の開発
- ・栽培・生育環境による発現制御技術の開発

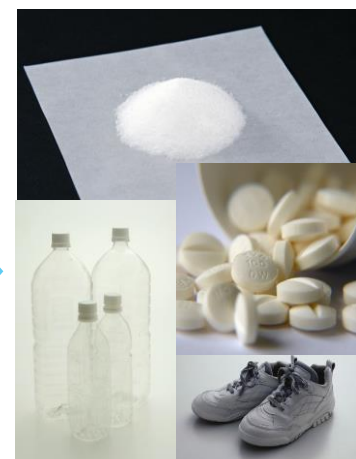


- ・高生産性微生物設計システムの開発
- ・ハイスループット合成・分析・評価手法の開発
- ・情報解析システムの有効性検証

スマートセル



細胞内に
生産プロセス
を構築

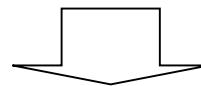


機能性ポリマーなど
高機能材料原料

◆NEDOが関与する意義

生物機能を活用した高機能品生産技術の開発は、

- 社会的必要性：大
(環境負荷低減、CO₂排出量の削減、炭素循環社会の構築等、地球規模の課題解決に貢献)
- 工業（モノづくり）産業の競争力強化に貢献
- 開発する基盤技術は医療・ヘルスケア分野、エネルギー分野、農畜水産分野へも展開可能
- 一社単独での研究開発の難易度：高
(生物工学、化学工学、情報科学等の複数分野の融合が必要、課題解決のための様々な要素技術を実用システムとして機能させるために産学官連携体制でプラットフォーム化)



N E D O が も つ こ れ ま で の 知 識 、 実 績 を 活 か し て 推 進 す べ き 事 業

◆実施の効果（費用対効果）

期間	2016～2020年度（5年間）				
総事業費 (NEDO負担分)	86億円（予定）（委託・助成1/2,2/3）				
	2016	2017	2018	2019	2020
政府予算額 (億円)	17.2	21.0	24.0	-	-

＜アウトプット目標＞

本事業を通じて、化学合成では生産が難しい有用物質の創製、又は従来法を凌駕する生産性の実現に資する基盤技術及び実用化技術の確立を目指す。

＜アウトカム目標＞

- 植物・微生物スマートセルによる物質生産の基盤となる技術を確立し、2030年に7兆円／年程度の市場獲得に貢献する。
- 化学プロセスから植物等による生産に代替されることで、2030年時に85.8万kl相当の原油削減に貢献する。

◆ 本事業のコンセプト

- スマートセル構築のための基盤技術開発、特定の生産物質における実用化技術の確立

生物機能をデザイン

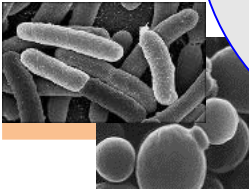
潜在的な生物
機能の引き出し

機能発現を制御

植物細胞



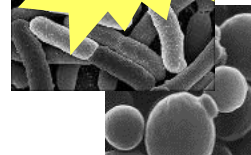
微生物細胞



- ・有用物質の生産性を高める代謝システムをデザイン
(遺伝子の発現制御による代謝反応の増強・抑制・遮断、酵素設計等)
- ・環境条件の最適化
(培養条件、栽培環境、栽培技術の適用)

など

スマートセル*

有用物質の
生産性が大幅に向上

合理的な設計を可能とする情報解析システム

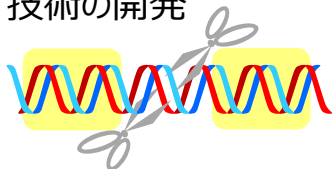
細胞内
プロセスの設計設計に基づいた
遺伝子改変生物を利用した
物質生産の
最適化海外技術に依存
しない国産ツール目的物質の生産を
最適化する発現制
御技術

* スマートセル：高度に機能がデザインされ、物質生産能力が人工的に最大限引き出された生物細胞

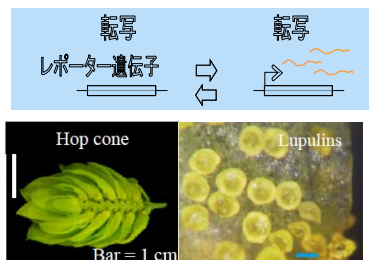
2. 研究開発マネジメント (1) 研究開発目標の妥当性

◆ 産業利用上の課題と技術開発項目の設定

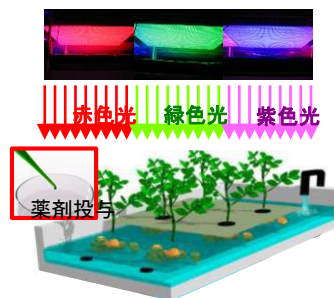
(1) 国産ゲノム編集技術の開発



(2) 代謝系遺伝子発現制御技術



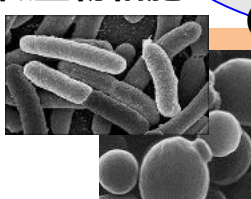
(3) 栽培・生育環境による発現制御技術



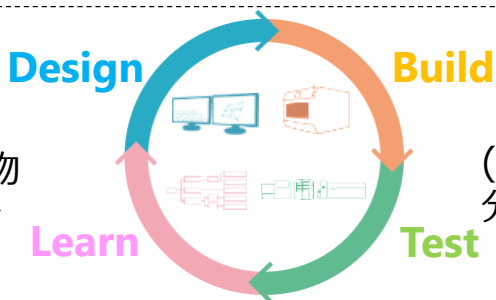
植物細胞



微生物細胞



・有用物質の生産性を高める代謝システムをデザイン
(遺伝子の発現制御による代謝反応の増強・抑制・遮断、酵素設計等)
・環境条件の最適化
(培養条件、栽培環境、栽培技術の適用)



(2) 高生産性微生物設計システムの開発

(1) ハイスループット合成・分析・評価手法の開発

(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

・海外技術の産業利用には莫大な特許実施料が必要

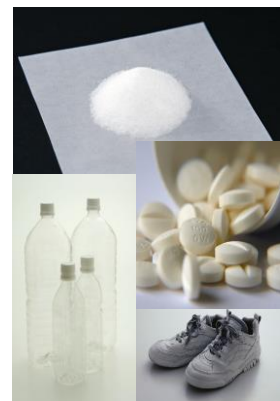


・生産量がごく微量
・植物体の生長時間が長い、栽培技術の未確立
・国内生物資源・供給量が不十分
・個々の代謝系の詳細が未解明

スマートセル



有用物質の生産性が大幅に向上



機能性ポリマーなど高機能材料原料

・試行錯誤の要素大
・開発時間が長い
・コストが莫大
・生産できない物質がある

2. 研究開発マネジメント (1) 研究開発目標の妥当性

◆ 研究開発項目の構成

PL 久原 哲
(九州大・名誉教授)
SPL 松村 健
(産総研・植物分子工学研究グループ長)

指示
協議

NEDO

技術推進委員会

委託

助成(1/2,2/3)

委託

助成

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)

- (1)ゲノム編集技術
- (2)代謝系遺伝子発現制御技術
- (3)栽培・生育環境による発現制御技術



技術の適用

- ・ゲノム編集技術
- ・DNA/ヒストン(脱)メチル化
- ・遺伝子の高発現化、安定化
- ・蓄積・輸送制御
- ・生産(栽培)環境条件

フィードバック

実用化を目指す

研究開発項目②
植物による高機能品生産
技術開発 (助成)

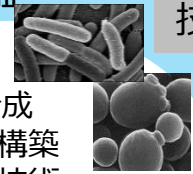
(個々の実用植物種における
特定物質の生産実用化
技術開発・実証)

- ・実用植物の栽培
- ・代謝経路の解明
- ・特定遺伝子の改変
- ・環境条件の最適化

事業化を目指す

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)

- (1)ハイスループット合成・分析・評価手法の開発
- (2)高生産性微生物設計システムの開発
- (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



- ・長鎖DNA合成
- ・HTP微生物構築
- ・非侵襲評価技術
- ・各種オミクス解析技術
- ・スマートセル設計システム
など

実用化を目指す

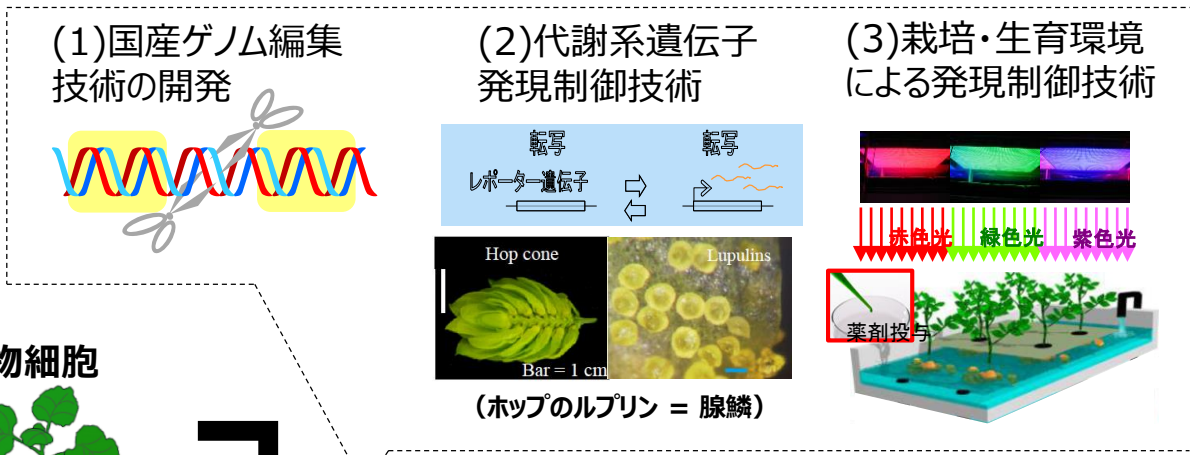
研究開発項目④
微生物による高機能
品生産技術開発
(助成)

2019年度から開始

事業化を目指す

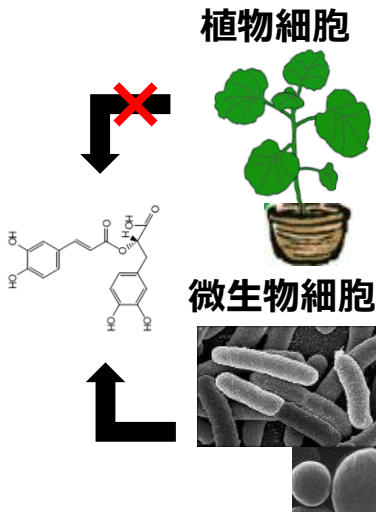
フィードバック

◆ 共通基盤技術の汎用化に向けた将来イメージ(赤字)

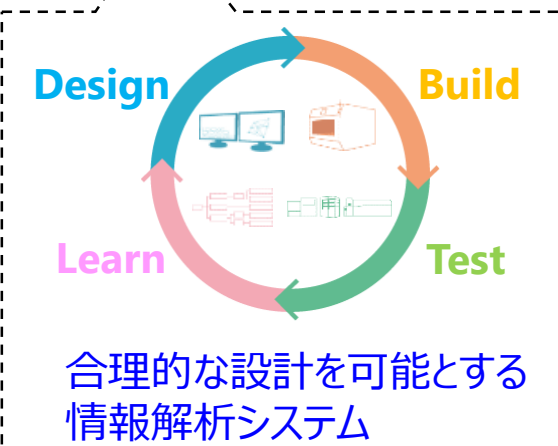
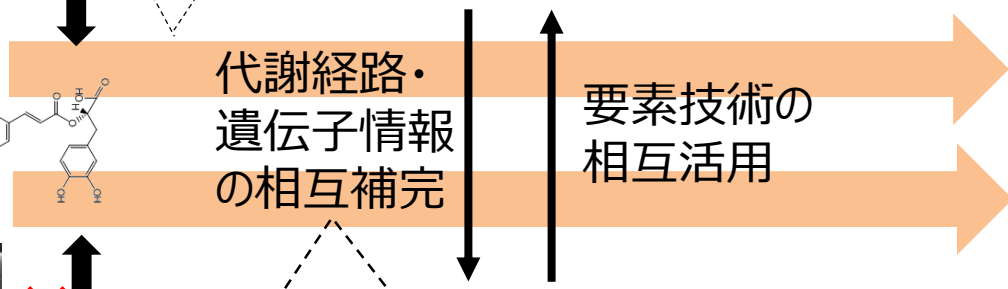


その他、動物細胞等にも活用が期待される

植物スマートセル構築への応用展開



植物での物質生産課題／微生物での物質生産課題に対して相互の知見を活用



- ・微生物スマートセル構築の高効率化事例
- ・微生物スマートセルによる有用物質の生産事例等を示す

2. 研究開発マネジメント (1) 研究開発目標の妥当性

◆ 研究開発目標と根拠

	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	(2)代謝系遺伝子発現制御技術	(3)栽培・生育環境による発現制御技術
中間目標 (2018年度末)	<ul style="list-style-type: none"> 既存のゲノム編集では対応できない独自の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）の<u>基本技術の確立と新規性、有効性の検証</u> 成果の産業利用に向けて、<u>知財戦略を策定する</u> 	<ul style="list-style-type: none"> メチル化誘導、遺伝子発現制御因子解析等の<u>基本技術の確立</u>する 目的代謝系遺伝子の発現を2倍以上増強又は<u>1 / 5 以下に抑制する技術の確立</u> 	<ul style="list-style-type: none"> 栽培環境因子と代謝系主要遺伝子の<u>半数の解析の完了</u>
最終目標 (2020年度末)	<ul style="list-style-type: none"> 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の確立 開発項目②の実用植物において、開発した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 	<ul style="list-style-type: none"> 目的代謝系遺伝子の発現を5倍程度増強又は / 10 以下に抑制する技術の確立 開発項目②の実用植物において、開発した遺伝子発現制御技術の有効性を示す 	<ul style="list-style-type: none"> 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の確立 開発項目②の実用植物において、開発した栽培・生育環境による発現制御技術の有効性を示す
根拠	<ul style="list-style-type: none"> 海外技術に席卷されている。産業利用には莫大な特許実施料が必要 産業競争力確保のため、独自のゲノム編集関連要素技術を開発し、植物での有用性を検証する必要がある 	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子抑制に関して、定量性のある既報の平均的抑制レベルを超える値として設定 	<ul style="list-style-type: none"> 栽培環境因子による高生産関連の既報では目的産物2-3倍程度増加。事業化の優位性向上のためさらに高い目標値を設定。

2. 研究開発マネジメント (1) 研究開発目標の妥当性

◆ 研究開発目標と根拠

研究開発項目② 「植物による高機能品生産技術開発」	
中間目標 (2018年度末)	<ul style="list-style-type: none"> 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の確立 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
最終目標 (2020年度末)	<ul style="list-style-type: none"> 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
根拠	<ul style="list-style-type: none"> 生産量、コスト性、他との競合比較は、個々の目的産物によって大きく異なるため、一律的な目標値の設定は行えない、しかし、どの製品の事業化においても、従来技術・製品に対する優位性は必須である。したがって、個々の研究開発課題において、上記優位性を具体的に示すことを設定目標として要求した。

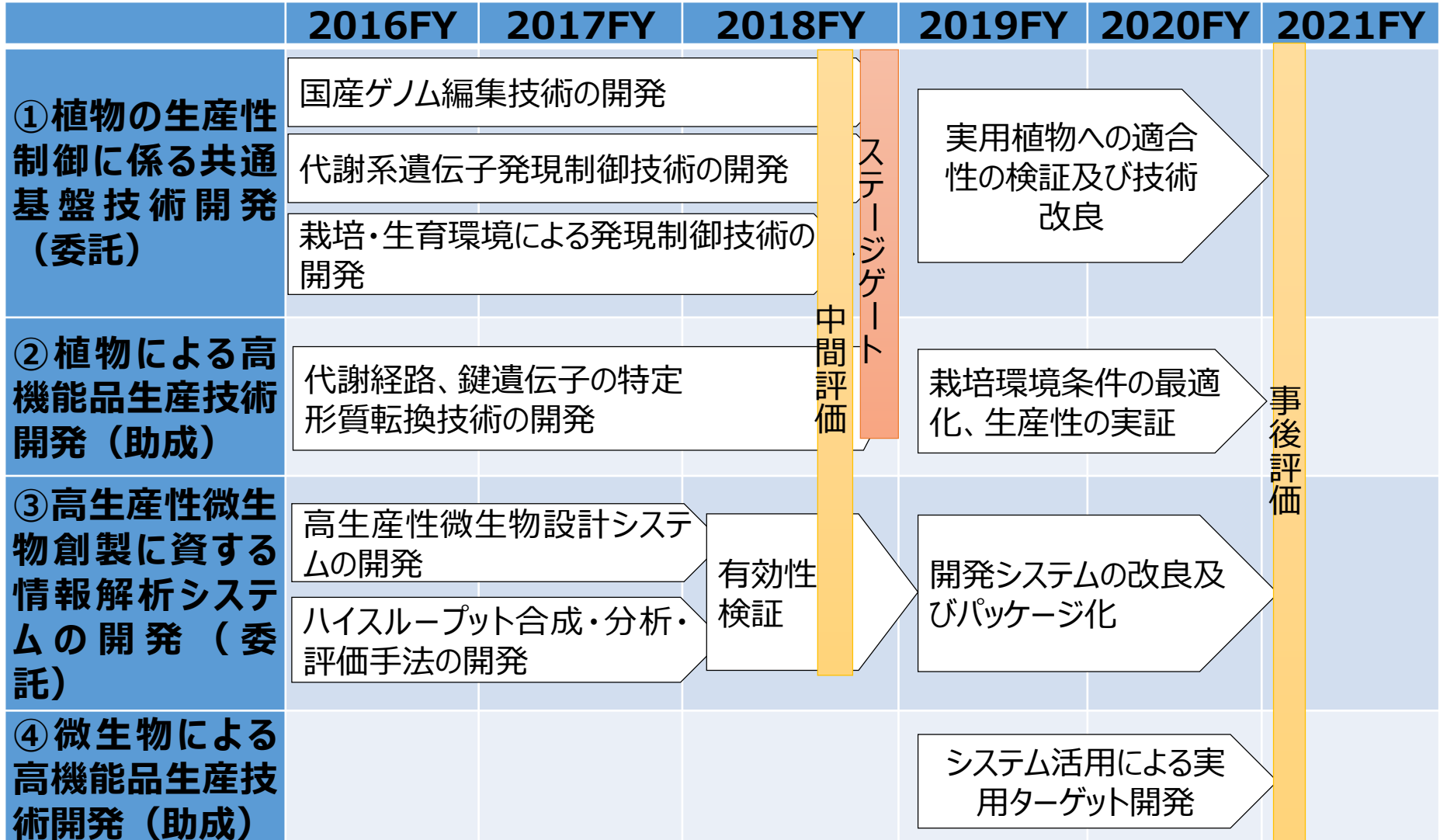
2. 研究開発マネジメント (1) 研究開発目標の妥当性

◆ 研究開発目標と根拠

	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	(2)高生産性微生物設計システムの開発	(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
中間目標 (2018年度)	<ul style="list-style-type: none"> 30kb超のDNA合成時間を従来の1/2に短縮する技術の確立 LC-MSのハイスループット化により、現状と比較して10倍の分析速度の実現 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確立 	<ul style="list-style-type: none"> 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 オミクス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 	<ul style="list-style-type: none"> (1)(2)で開発したシステムを用いて、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)の策定
最終目標 (2020年度)	<ul style="list-style-type: none"> (1)(2)で開発した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。 (1)(2)で開発した要素技術、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。 		
根拠	<p>情報解析によるスマートセル設計システムを高度化するには、デザインした物質生産細胞の検証や多様性のある細胞データを多数取得することが重要である。</p>	<p>微生物による物質生産における収量向上を最大化するためには、ターゲット物質の生合成経路を制御し、改良するための遺伝子改変候補を効率的に探索する技術が必要である。</p>	<p>欧米などの競合と勝負するには従来法を遙かに凌駕する1/10という育種期間の短縮の実証が必要。 本分野では世界的な進展と競争が進んでおり、早期の市場参入と競争力強化が急務である</p>

2. 研究開発マネジメント (2) 研究開発計画の妥当性

◆ 研究開発のスケジュール



2. 研究開発マネジメント (2) 研究開発計画の妥当性

◆プロジェクト費用

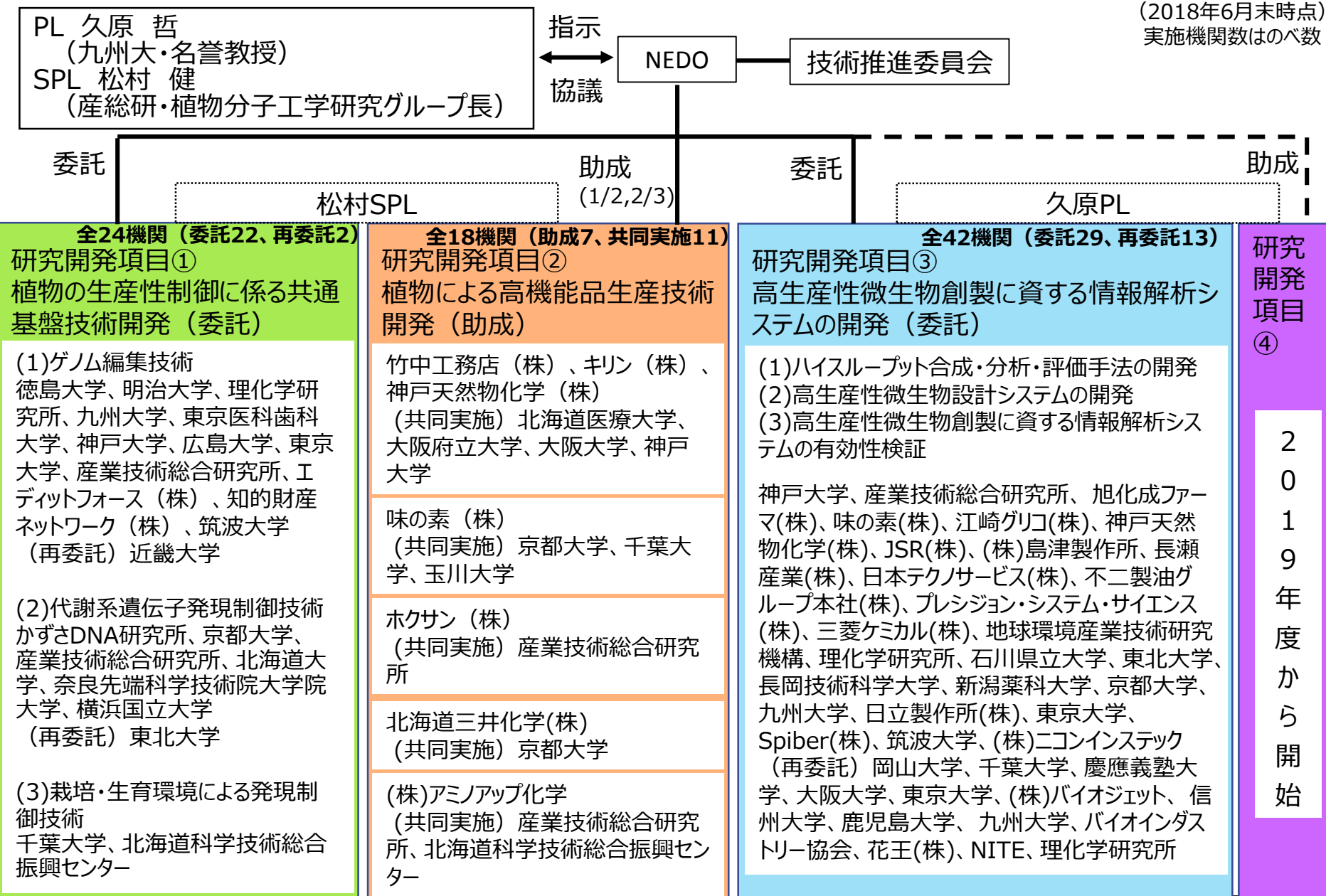
(単位：百万円)

研究開発項目	2016	2017	2018	2019	2020	合計
①植物の生産性制御に係る共通基盤技術開発（委託）	519	618	730	－	－	1,867
②植物による高機能品生産技術開発（助成）	180	192	187	－	－	559
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）	885	1,187	1,216	－	－	3,288
④微生物による高機能品生産技術開発（助成）	－	－	－	－	－	－
その他（調査研究等）	29	10	153	－	－	192
合計	1,613	2,007	2,286	－	－	5,906

注：2016年度、2017年度は実績額。2018年度は計画額。

(2018年6月末時点)
実施機関数はのべ数

2. 研究開発マネジメント (3) 実施体制



2. 研究開発マネジメント (4) 研究開発の進捗管理の妥当性

◆ 研究開発の進捗管理

方法	概要	頻度	備考
研究開発目標の見える化 (達成指標の作成)	中間目標、最終目標に関して各研究開発項目ごとに具体的な達成指標を作成。	都度	2017年までに研究開発15項目について達成指標を作成し、NEDOと事業者で共有。
実務者会議 (個別テーマ/ チーム単位)	PM/PL/SPLによるテーマ/チーム単位での研究進捗確認、研究計画の軌道修正指示等。	1-2回/ 年度	毎年、各テーマについて進捗確認と軌道修正を実施。
個別ヒアリング	個々の検討課題に応じて、PM/PL/SPLによる個別ヒアリングを実施。研究現場確認、課題解決に向けた協議・指導等。	随時	2017年度までに全委託と助成の58機関を訪問。
技術推進委員会	外部有識者による研究進捗確認及び委員コメントを受けて次年度計画に反映。該当年度にステージゲートを実施。	1回/年 度	植物テーマ技術推進委員：6名（植物分野・規制動向などに知見がある企業・アカデミアの外部有識者で構成） 微生物テーマ技術推進委員：5名（微生物分野・生物工学分野などに知見がある企業・アカデミアの外部有識者で構成）

2. 研究開発マネジメント (4) 研究開発の進捗管理の妥当性

◆ 研究開発成果の普及・利用に向けた取組

方法	概要	頻度	備考
植物テーマ連携推進会議	研究開発項目①と②の連携推進を目的とした会議。	1回／年度	研究開発項目①と②の全事業者が参加。研究開発項目③の代表者も参加し情報共有。
シンポジウム開催、イベント出展（BioJapan等）	本プロジェクトの成果発信とマッチングを目的に、NEDOセミナー、展示を実施。	1～2回／年度	初年度、一般向けにキックオフシンポジウムを実施。2017年度からは、Bio Japanに出展。2018年度は技術相談スペースを設け技術利用マッチングを増やす取組を行う。また、個別の成果発表シンポジウム等も企画・実施。

プロジェクト全体での連携状況（共通基盤技術の活用）

		研究開発項目①	研究開発項目③*
連携形態	A：委託-委託	11件	0件
	B：委託-助成	10件	1件
	C：プロジェクト外との連携	10件	0件

（*テーマ全体で知財合意書締結済）

◆ 研究開発成果の普及・利用に向けた取組

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」での連携例

		(1)国産ゲノム編集技術の開発	(2)代謝系遺伝子発現制御技術の開発 (3)栽培・生育環境による発現制御技術の開発
連携形態	A: 委託-委託	5件	6件
	B: 委託-助成	2件	8件
	C:プロジェクト外との連携	2件	8件

連携形態 B：委託-助成の例

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」

- ・ゲノム編集
- ・DNA/ヒストン(脱)メチル化
- ・遺伝子の高発現化、安定化
- ・蓄積・輸送制御
- ・生産(栽培)環境条件等々

共通基盤技術の評価、評価のフィードバックによる改良
新規開発技術候補

↓
実用化を目指す

技術の適用



フィードバック

研究開発項目②

「植物による高機能品生産技術開発」

- ・実用植物の栽培
- ・代謝経路の解明
- ・特定遺伝子の改変
- ・環境条件の最適化

実用化・事業化の加速
ニーズの提供

↓
事業化を目指す

2. 研究開発マネジメント (4) 研究開発の進捗管理の妥当性

◆ 動向・情勢の把握と対応

- NEDO調査事業等により、国外政策動向・技術動向などを把握。
 - ・2016年度「遺伝子組換え生物等の閉鎖系使用に係る規制のあり方に関する検討」
 - ・2016年度「スマートセルによる物質生産分野の研究開発の方向性に係る検討」
 - ・2016年度 経産省海外調査団に参加（米国、欧州、中国）
 - ・2017-2018年度「スマートセルによる物質生産分野に係る環境・経済への波及効果分析及び関連技術動向調査」
- 産業界の課題検討会合への参加による情報収集。政策動向の把握。
- 実施者主体で先行技術動向を把握。

情勢	対応
高生産性微生物創製に資する情報解析システムの開発は欧米が先行、「学習（AI）」による高度な制御を取り込んだ工業プロセスは開発段階であることを把握。	2017年度の追加公募で、AI基盤開発等の実施者を新たに採択し研究体制を強化した。また、先行技術調査・解析を精力的に進め、現行実施体制の強み・弱みを明確にした上で開発戦略を策定した。
ゲノム編集技術に関して欧米の出願数増加、周辺技術である導入技術の出願数増加を把握。国内外での特許成立状況の動向を把握。	2017年度に新規ゲノム編集技術、導入技術等の開発内容に予算を重点配分した。また、関連情報はプロジェクト内事業者に速やかに情報共有され、開発戦略へ反映した。
2017年から総合科学技術・イノベーション会議の政策討議を受け、バイオテクノロジーによるイノベーションの推進に向けた政府の戦略（バイオ戦略）の検討が開始された。	政策サイドとの情報交換を密に行って状況を把握している。他省庁事業との連携可能性による成果の最大化を意識して関係機関との調整を随時行っている。

◆ 知的財産権等に関する戦略

- 共通基盤技術に関しては、プロジェクト内で競争するのではなく、各技術の強みを活かして我が国の競争力を上げることを優先。プロジェクト内で開発する技術毎に実用化が促進されやすい形で合意形成をし、知財ポートフォリオを作成して研究開発を推進。

「研究開発項目①(1)ゲノム編集技術開発」

異なる提案3グループで一つの知財合意。3グループ一体の知財ポートフォリオを作成し研究開発を促進。

「研究開発項目①(2)(3) 遺伝子制御、環境制御・生育制御」

研究開発内容に応じて共同研究契約を締結し研究開発を促進。

「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」

追加公募で採択した4グループが先行する1グループの知財合意内容を受け入れて合流。一体となってスマートセル創出プラットフォームの構築のため情報共有・技術開発を推進。

<共通基盤技術>

- 開発した技術の競争的価値が守られる場合には国内外への特許出願等により権利化を推奨（出願後の維持管理方策も考慮）、守られないことが想定される場合はノウハウ化を推奨。
- 論文等での成果の公表は知財化状況に応じて適切なタイミングで行うこと。

- 実用生産技術（研究開発項目②）については、各助成事業者の事業化方針に沿った知財化を推奨。

◆ 知的財産管理

▶ プロジェクト知財マネジメント基本方針

テーマ参加者で以下の事項について合意することを規定。

- ・知財運営委員会の設置
- ・秘密保持
- ・プロジェクト成果のテーマ外への開示
- ・発明等の成果の届出及び権利化等の方針決定手続
- ・権利化等の方針
- ・フォアグラウンドIPの帰属・実施
- ・バックグラウンドIP・フォアグラウンドIPの実施許諾

等

▶ 知財運営委員会の運用

- ・メンバーは、PL、個別のテマリーダー、プロジェクト参加者の代表者、知的財産の専門家等で構成。
- ・プロジェクト成果のノウハウ化・特許化について審議・認定等
- ・プロジェクト期間中、計42回開催（2018/6月末時点）

「植物等の生物を用いた高機能品 生産技術の開発」(中間評価)

(2016年度～2020年度 5年間)

プロジェクトの概要 (公開)

5.2 「研究開発成果」、「成果の実用化・事業化に向けた取組及び見通し」

- 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)

発表内容

I. 事業の位置づけ・必要性



II. 研究開発マネジメント



NEDO

- (1)事業の目的の妥当性
- (2)NEDOの事業としての妥当性

- (1)研究開発目標の妥当性
- (2)研究開発計画の妥当性
- (3)研究開発の実施体制の妥当性
- (4)研究開発の進捗管理の妥当性
- (5)知的財産等に関する戦略の妥当性

植物テーマ
研究開発項目

①・②

III. 研究開発成果



IV. 成果の実用化・事業化に向けた取組及び見通し

SPL

微生物テーマ
研究開発項目

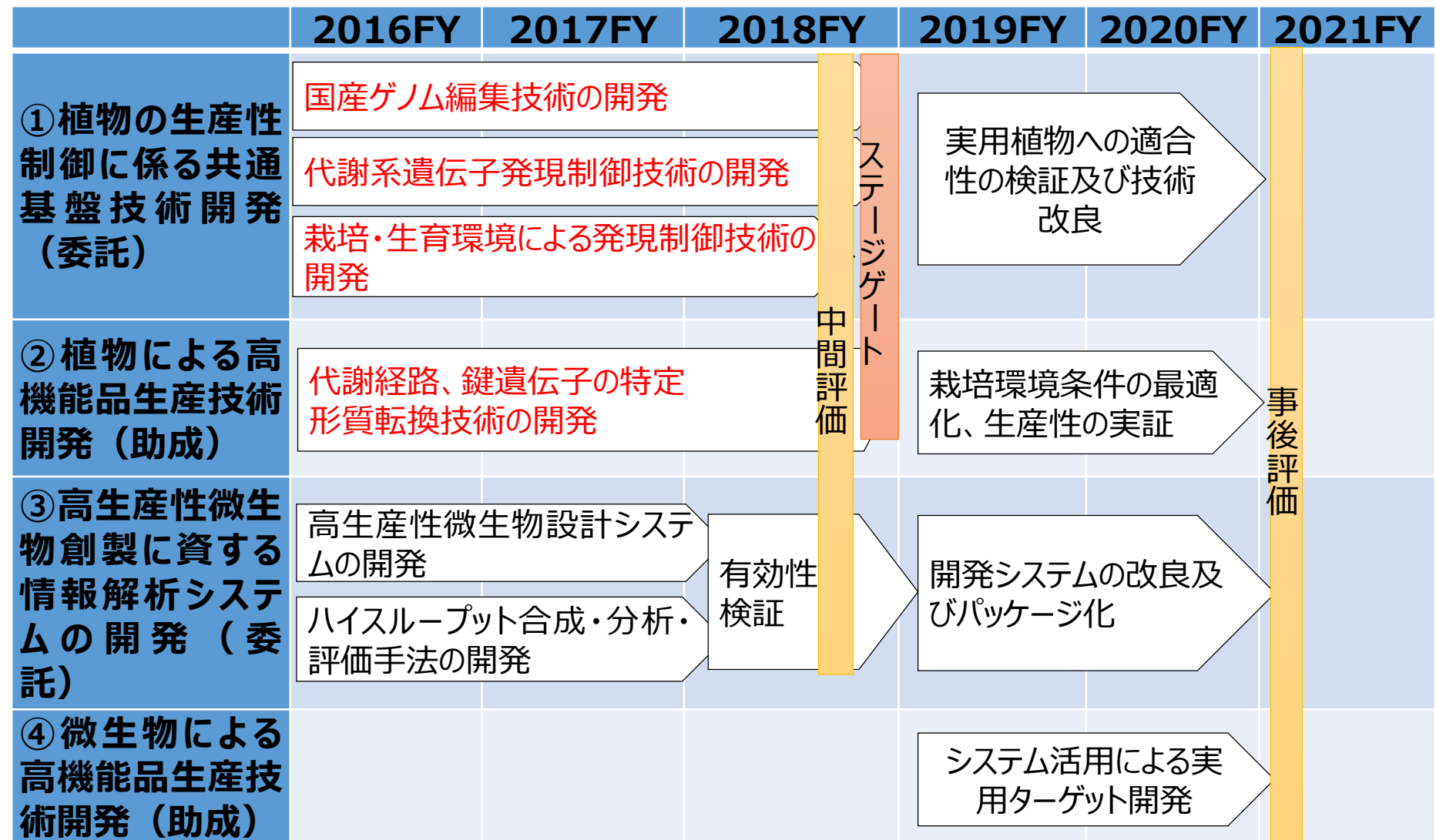
③

- (1)研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義
- (2)成果の最終目標の達成可能性
- (3)成果の普及
- (4)知的財産権の確保に向けた取組

PL

- (1)成果の実用化・事業化に向けた戦略
- (2)成果の実用化・事業化に向けた具体的取組
- (3)成果の実用化・事業化の見通し

◆ 説明する研究開発項目



研究背景

現在、多種多様な化合物が製品、およびその原材料として産業利用されている。今後の社会・産業発展において、これら化合物の需要は高まる一方であると容易に推察される。



これらの有用物質は、化学合成技術の発展に伴い、低コスト・大量生産系として産業利用されてきているが、未だ生物資源材料に依存するところも大きい。



一方、薬用植物等に代表される有用化合物を生産する植物種は、栽培による安定・計画的生産が困難なものが多く、材料供給源としては極めて不安定かつ、零細であるのが現状である。

特に国産での供給は、1割程度しか無く8割以上を海外に依存、それも輸出制限等、将来的な安定供給も担保しがたい。



生物機能を利用した有用化合物の国内高効率生産技術開発も重要である

植物体(培養細胞)を利用した高機能化合物の高効率生産技術開発

植物は約20~100万種類の化合物を天然に生合成しており、天然資源としての産業における利用度は非常に高い



植物は元来多種多様な化合物を生合成する経路を有している。

Ex; テルペノイド系で言えば、イソプレン類、モノテルペン類、セスキテルペン類等々は、植物が生合成可能

元来の生合成代謝経路を有効に活用する。

もしくは、オリジナルの植物種以外、生育が早い、栽培が容易、収穫量が多い等の優位性を有した植物種を代替え利用することで、高率生産系を開発する。

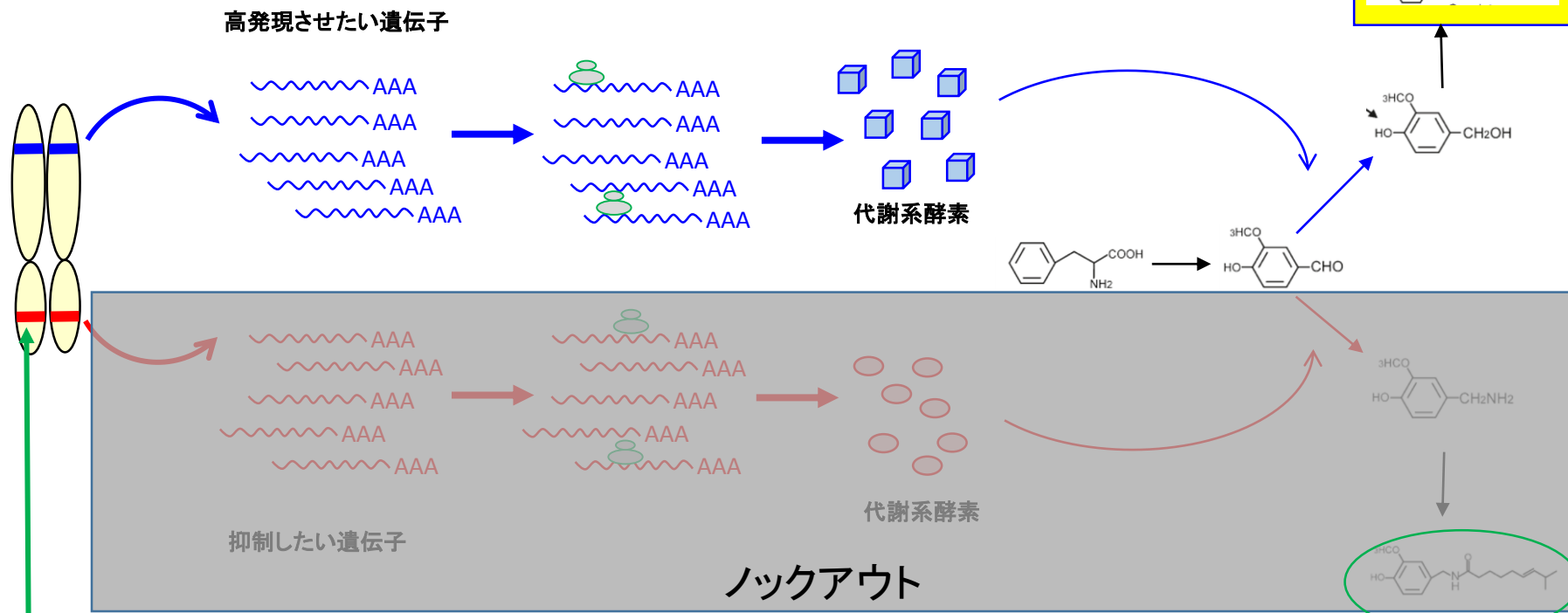


植物は、光合成による独立栄養型生物であり、低エネルギー投入型の生産系を開発できる可能性が高い。

また、植物体は生分解性であり、環境負荷の軽減も見込まれる。

(1)ゲノム編集技術

植物の生産性制御にかかるゲノム編集技術の用途例



(2)代謝系遺伝子発現制御技術

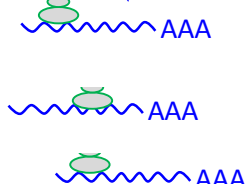
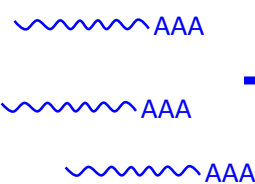
クロマチン構造変化誘導による遺伝子発現ON

目的配列特異的DNA脱メチル化誘導

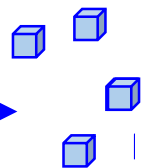
新規の発現アクティベーター

mRNAの安定化技術

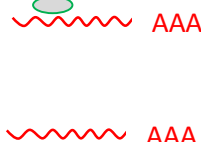
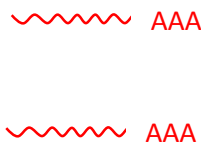
高発現させたい遺伝子



代謝系酵素



抑制したい遺伝子

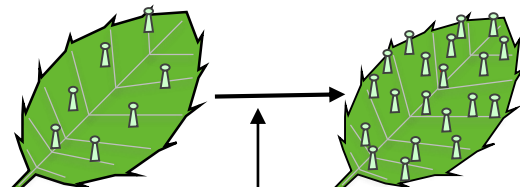


代謝系酵素



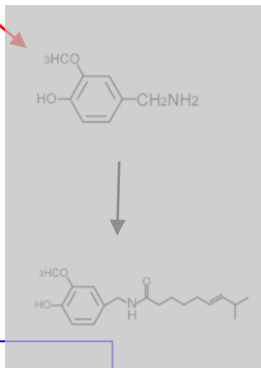
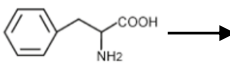
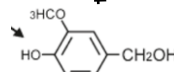
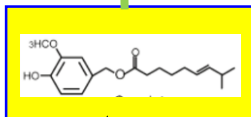
目的配列特異的DNAメチル化誘導

クロマチン構造変化誘導による遺伝子発現OFF



遺伝子操作で物質の蓄積場所増加

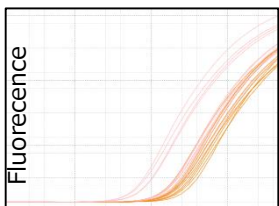
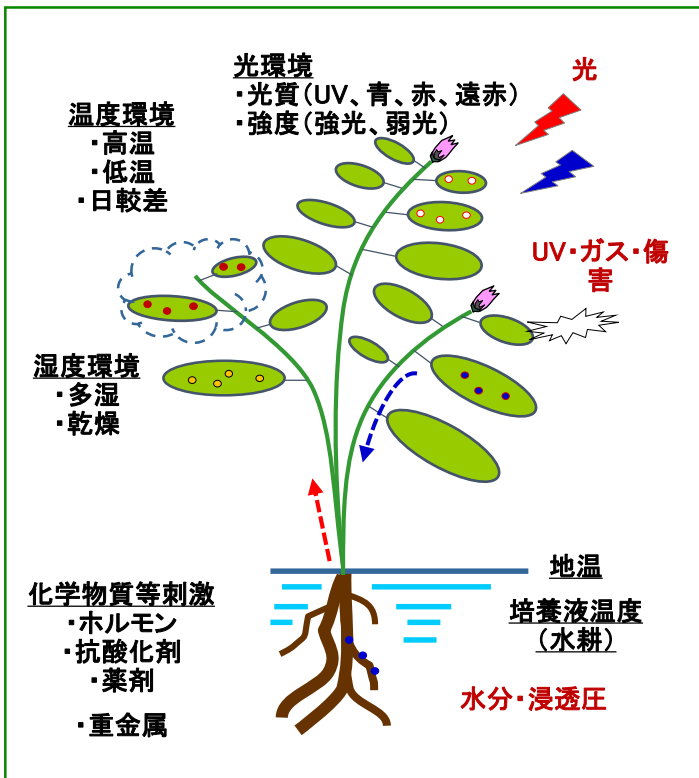
遺伝子操作で物質輸送能力up



植物体内での目的代謝産物の高効率生産には、関連代謝系遺伝子（酵素）の高発現、および、適度に抑制する技術も必要

(3)栽培・生育環境による発現制御技術

植物は環境ストレスや環境刺激に対抗・適応する能力として、多種多様な二次代謝産物の生合成調節能力を有している。

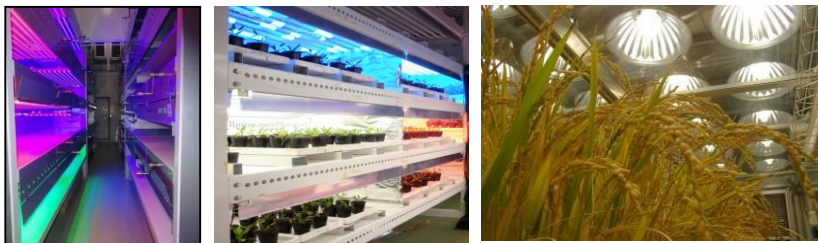


遺伝子
発現解析

生合成系	モニタリング 遺伝子	光処理 A	光処理 B	...	薬剤処理 A	葉
テルペノイド系	HMGR	↑	→	→	↑	
	DXS	↑	→	→	↓	
	...	↓	→	→	↓	
アルカロイド系	QPT	→	↑	↑↑	→	
	MPO	→	→	→	→	
フラボノイド系	CHI	↑↑↑	→	→	→	
	F3H	→	→	→	→	
	...	→	↓	→	↓↓↓	
アントシアニン系	F3H	→	→	→	→	
	DFR	→	↓	↓	→	
	...	→	→	→	↓	

人工環境・栽培技術と
二次代謝系遺伝子発現の関連を
インデックス化

代謝産物増強のための
汎用性のある栽培・環境基盤技術の開発を目指す



自然環境の影響を受けない高性能完全人工光型植物工場実験

目的変動環境要因以外は、常に一定の
再現性のある環境で実験を実施することが
他の環境要因の影響を排除する意味で重要

3. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

◆ 研究開発項目毎の目標と達成状況

	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	(2)代謝系遺伝子発現制御技術	(3)栽培・生育環境による発現制御技術
中間目標 (2018年度)	<ul style="list-style-type: none"> 既存のゲノム編集では対応できない独自の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）の<u>基本技術の確立と新規性、有効性の検証</u> 成果の産業利用に向けて、<u>知財戦略を策定する</u> 	<ul style="list-style-type: none"> メチル化誘導、遺伝子発現制御因子解析等の基本技術の確立する 目的代謝系遺伝子の発現を2倍以上増強又は1/5以下に抑制する技術の確立 	<ul style="list-style-type: none"> 栽培環境因子と代謝系主要遺伝子の半数の解析の完了
成果	新規認識モジュール、切断酵素（特許2件）、他	モデル実験系において、目的代謝系遺伝子の発現を2倍以上増強、および1/5以下への抑制が確認できた	設定した栽培環境因子の半数以上において代謝系主要遺伝子の発現変動解析を終了した
達成度	○	○	○
今後の課題と解決方針	課題間連携を密にする	-	-

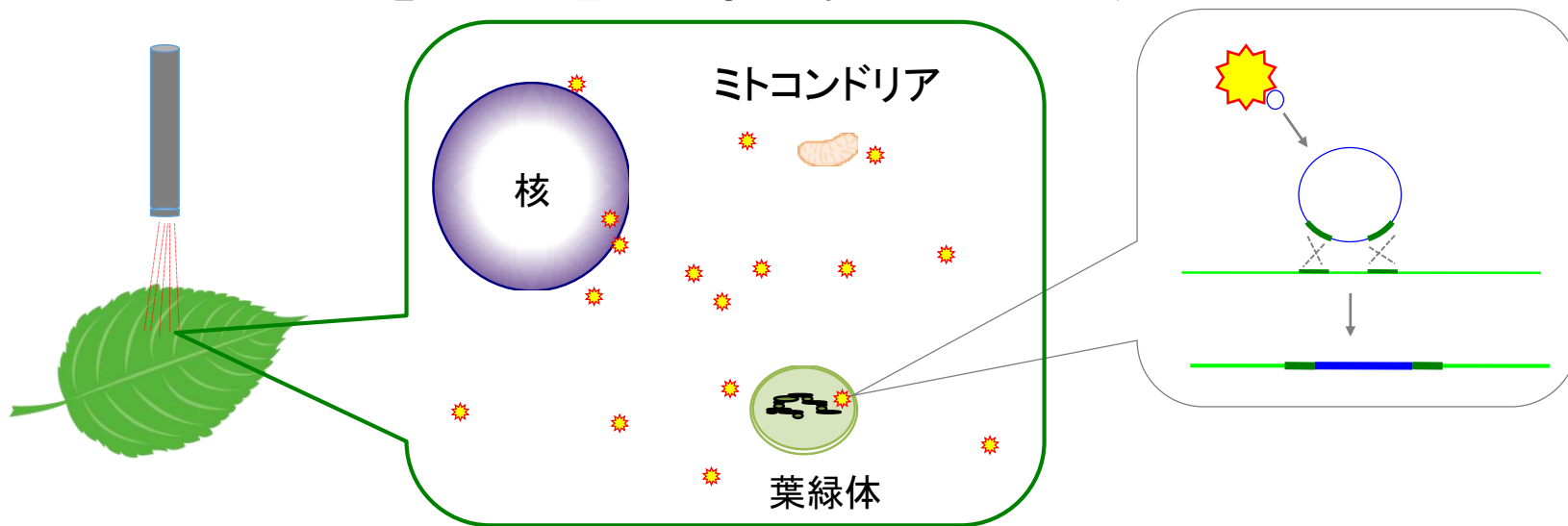
3. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

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」：研究開発成果例

① – (1)ゲノム編集技術 「オルガネラのゲノム編集技術」 (理化学研究所)

従来のオルガネラ(葉緑体)ゲノム編集技術

パーティクルガンを用いた遺伝子導入(従来法)により、



金粒子がたまたま、葉緑体に命中した結果、外来遺伝子が相同組換えを介して、葉緑体ゲノムに挿入される(ゲノム編集)。

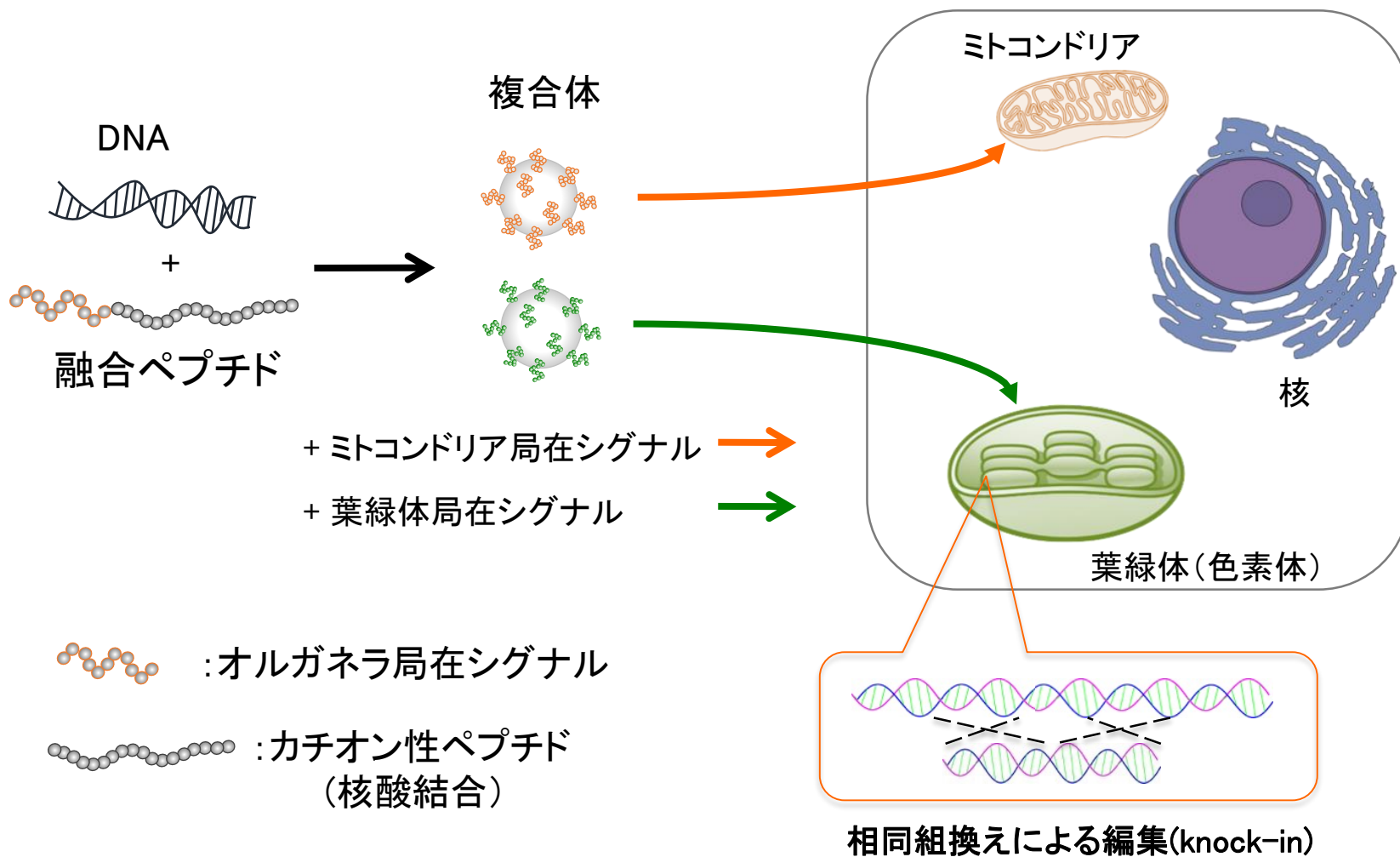


「偶然」に頼った不確定な方法で(選択性なし)、
サイズの小さいミトコンドリアへのゲノム編集の報告は植物ではない。

3. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

① - (1) ゲノム編集技術「オルガネラのゲノム編集技術」(理化学研究所)

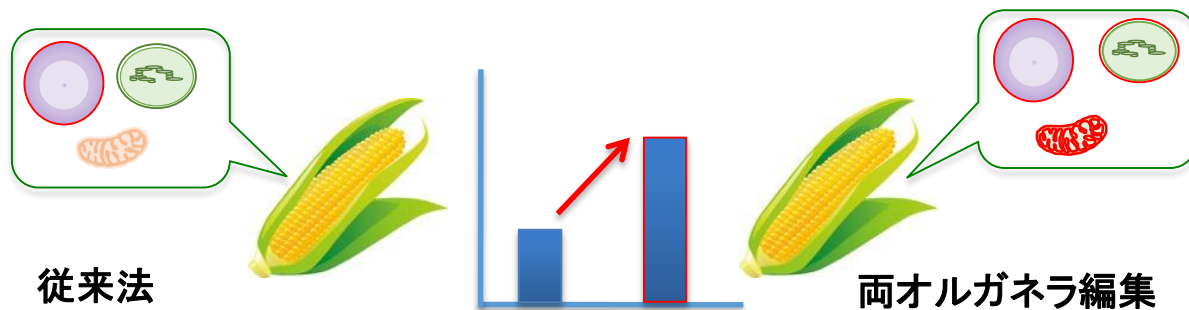
融合ペプチドを用いた選択的オルガネラゲノム編集技術



3. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

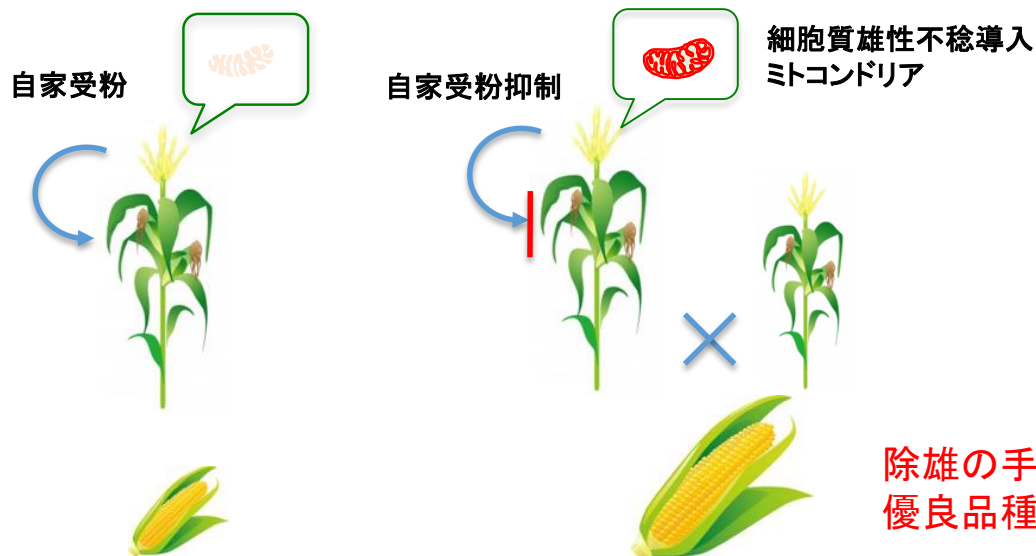
① - (1) ゲノム編集技術「オルガネラのゲノム編集技術」(理化学研究所)

核ゲノムの編集に加えて、両オルガネラゲノムを編集することで、物質生産の効率を上げる。



核(細胞質)や葉緑体に加えて、ミトコンドリアを生合成の反応場とすることで、生産量を上乘せすることができる。

農業形質として有用である細胞質雄性不稔を人工的に導入する。

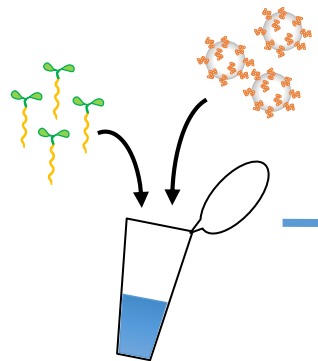


除雄の手間がいらない交配が簡単な優良品種の作出

3. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

① - (1) ゲノム編集技術「オルガネラのゲノム編集技術」(理化学研究所)

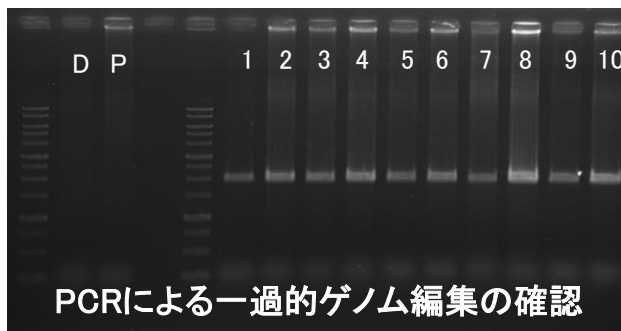
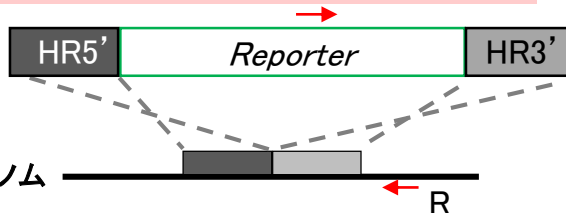
一過的タバコミトコンドリアゲノム編集



シリンジを用いた減圧/加圧による複合体の芽生えへの取り込み



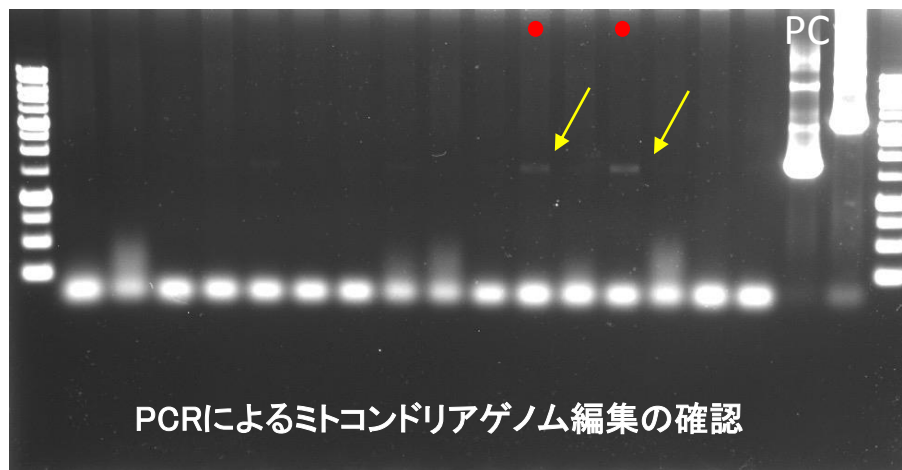
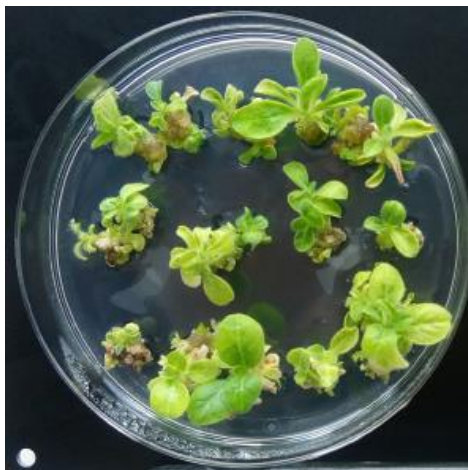
タバコミトコンドリアゲノム



D: DNAのみ
P: ペプチドのみ
1-10: 複合体を処理したタバコ芽生え

安定的タバコミトコンドリアゲノム編集個体作出

選抜剤を含む培地上で再生したタバコゲノム編集シュート



PC: 導入したコンストラクト

PCRにより薬剤耐性遺伝子を増幅している。赤丸で示したシュートでPCと同じ位置に薬剤耐性遺伝子が増幅されている。

3. 研究開発成果 (2) 成果の最終目標の達成可能性

◆ 成果の最終目標の達成可能性

	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	(2)代謝系遺伝子発現制御技術	(3)栽培・生育環境による発現制御技術
現状	ほぼ計画通りに進捗 (一部前倒し)	モデル実験系において、 目的代謝系遺伝子の発現を2倍以上増強、および1/5以下への抑制が確認できた	設定した栽培環境因子の半数以上において代謝系主要遺伝子の発現変動解析を終了した
最終目標 (2020年末)	<ul style="list-style-type: none"> 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の確立 開発項目②の実用植物において、開発した遺伝子発現制御技術の有効性を示す 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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の確立 開発項目②の実用植物において、開発した遺伝子発現制御技術の有効性を示す 	<ul style="list-style-type: none"> 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の確立 開発項目②の実用植物において、開発した栽培・生育環境による発現制御技術の有効性を示す
達成見通し	独自のゲノム編集技術基盤の確立、パテントプール形成	現時点では順調な進捗を見せている上、既に一部においては開発項目②と連携が開始されている	解析系が確立されている。期間内に目標到達可能である

◆ 成果の普及

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」

年度	論文		その他外部発表				受賞実績
	査読付き	その他	学会発表・講演	新聞・雑誌等への掲載	展示会への出展	その他	
2016	2	3	29	3	0	2	1
2017	6	9	66	11	3	6	1
2018 (実施済み) ()内は予定数	2 (22)	0 (9)	20 (36)	3 (9)	0 (3)	0 (1)	0 (0)
2020年度末までの 累積の見通し	35	10	128	25	6	0	3

※2018年6月30日現在

3. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

◆ 研究開発項目毎の目標と達成状況

	研究開発項目② 「植物による高機能品生産技術開発」
中間目標 (2018年度)	<ul style="list-style-type: none"> ・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の確立 ・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
成果	<p>これまで報告例の少ない実用目的植物種において、一過性遺伝子発現系、および比較的効率の良い遺伝子組換え系の開発に成功した。また、人工環境下栽培技術、および、細胞培養技術開発により、目的植物体および細胞の飛躍的増収が可能になりつつある。</p>
達成度	○
今後の課題と解決方針	<p>現時点で、目標到達への障害となる明確な課題は無いが、プロジェクト参画機関における現開発技術内容に拘らず、各機関が保有する実績・技術等をより効果的に連携活用を推進することで、設定目標値に関わらず、より短期間に、より目標値上方への到達を図る。</p>

3. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

研究開発項目②「植物による高機能品生産技術開発」

〈目的〉

「**機能性成分を高含有化**」したシソを「**安定的**」に栽培する技術の開発

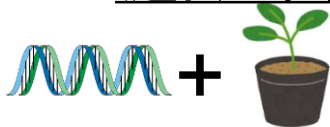
〈弊社事業戦略的背景〉

- ・露地栽培原料の大部分が使用不可
(規格外品の発生:天候変動、年次/地域間差)
- ・海外向け製品:ニーズ:機能性成分の高規格化

既存の品種の含量では、さらなる高規格化に対応できない。

◆事業実施の内容

課題1: シソ機能性成分
代謝系遺伝子の操作
(遺伝子組換え)



併用

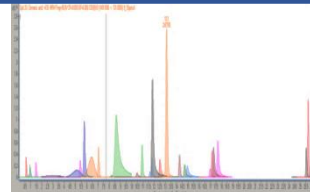
課題2: ストレス栽培技術による
シソ機能性成分の製造基盤技術
(植物工場)



・最終目標値
機能性成分A 10倍
機能性成分B群 5倍

開発促進

課題3: シソ含有機能性成分の
ハイスループット解析技術の確立
(機能性成分一斉分析)



開発促進

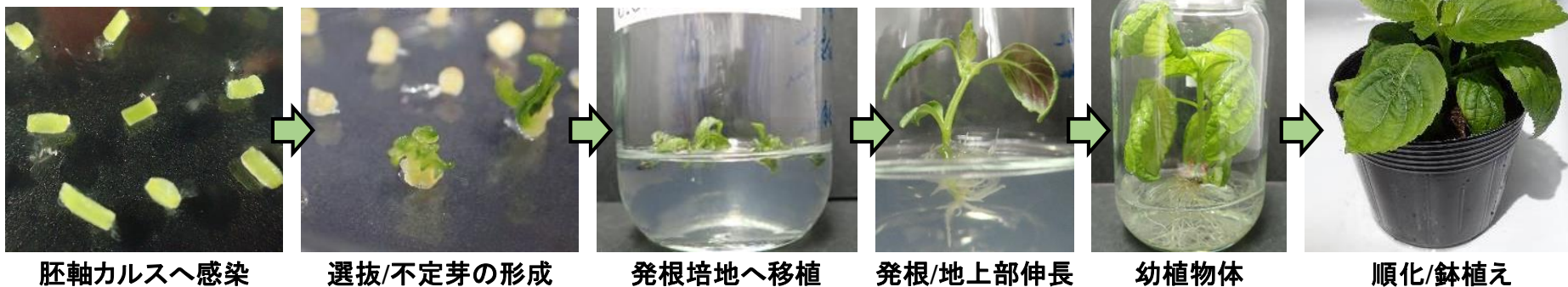
課題4: 遺伝子組換え作物を用いた機能性素材の海外販売に係る調査研究

3. 研究開発成果

(1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

研究開発項目②「植物による高機能品生産技術開発」

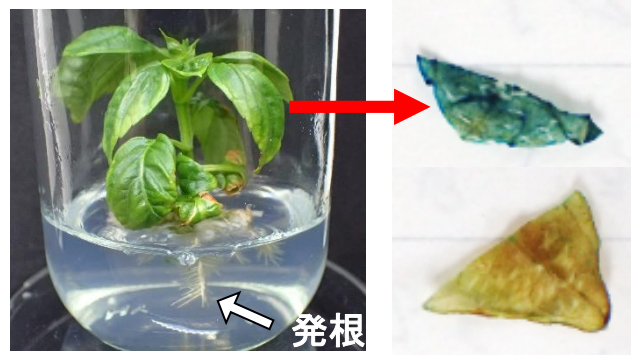
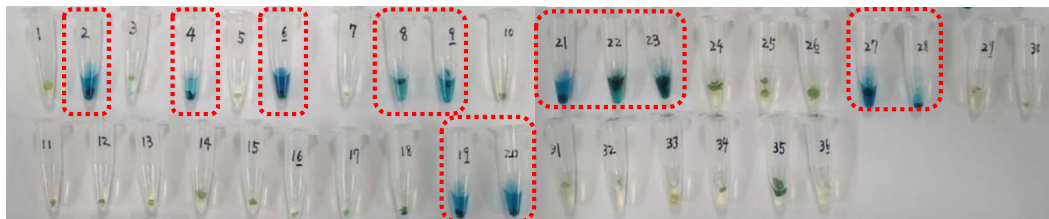
シソの効率的遺伝子組換え系の開発



～β-glucuronidase (GUS) 遺伝子組換えシソ: シソ形質転換法の確立～

不定芽を用いたGUS染色

再生したシソ幼植物体を用いたGUS染色



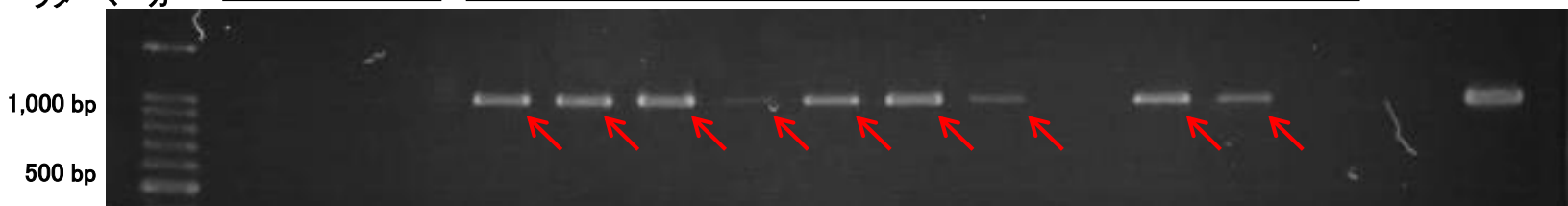
～PCR反応による目的遺伝子の組換え確認(例)～

100 bp
ラダーマーカー

野生型不定芽

代謝系遺伝子の導入不定芽

N.C. P.C.



導入遺伝子
特異的PCR産物

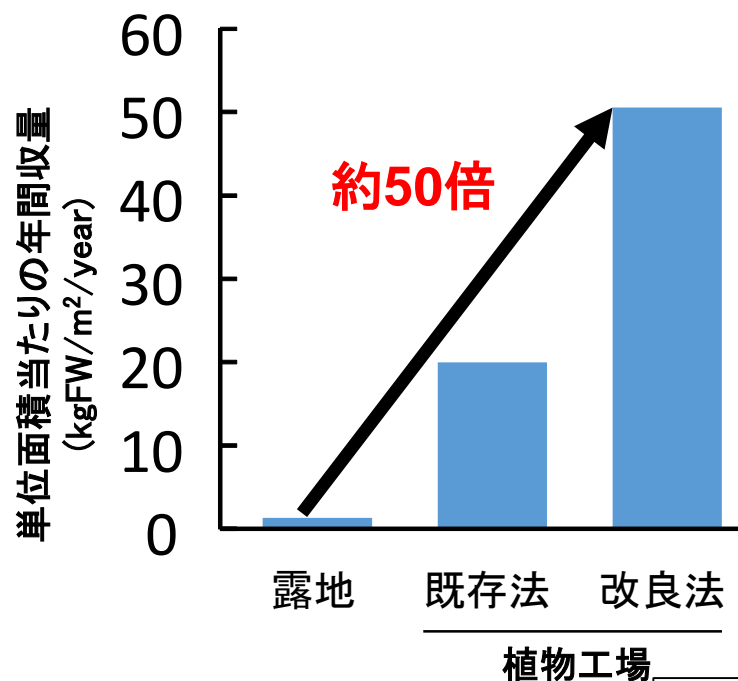
N.C.: 陰性対照、P.C.: 陽性対照

研究開発項目②「植物による高機能品生産技術開発」

～植物工場での好適(高収量化)条件の確立～



栽植密度、光強度/光質、養液処方、養液濃度を検討し、最適条件を組み合わせることで(改良法)露地栽培の約50倍、既存水耕法の約2倍以上の年間収穫が可能になった。

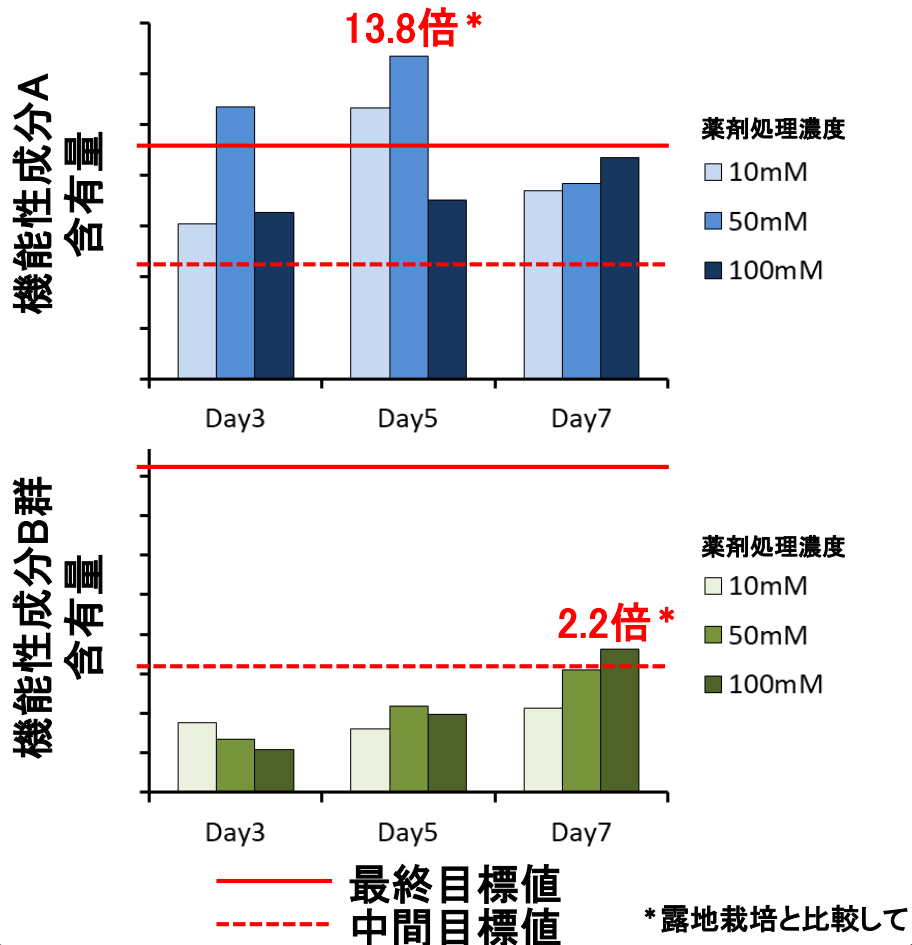


研究開発項目②「植物による高機能品生産技術開発」

～栽培スケジュール～

・播種 (2-3週間) ・育苗 (3-4週間) ・定植 (3-7日間 薬剤処理) ・収穫

代謝系促進剤処理



～水耕栽培での薬剤処理～



水耕栽培の養液へ薬剤を添加することで
容易に処理が実施可能

ストレス栽培技術により
機能性成分A、機能性成分B群ともに
中間目標値を達成した。

3. 研究開発成果 (2) 成果の最終目標の達成可能性

◆ 成果の最終目標の達成可能性

	研究開発項目② 「植物による高機能品生産技術開発」
現状	目的実用化植物種での遺伝子組換え系の確立に成功、一部ゲノム編集による遺伝子ノックアウトに成功、目的代謝系遺伝子導入、もしくは一過性発現系において、目的ないしは中間代謝産物の増加を確認している。
最終目標 (2020年末)	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
達成見通し	当初設定した中間目標値をおおよそ到達している、もしくは年度内に到達可能と推測可能なところまで来ている。現時点においては、大きな問題点も新たに見出されていないことから今後も、順調に研究開発が進行すれば、最終目標に到達可能と推察できる。

◆ 成果の普及

研究開発項目② 「植物による高機能品生産技術開発」

年度	論文		その他外部発表				受賞実績
	査読付き	その他	学会発表・講演	新聞・雑誌等への掲載	展示会への出展	その他	
2016	0	0	1	3	0	3	0
2017	0	0	6	1	1	2	0
2018 (実施済み) ()内は予定数	0 (7)	0 (0)	2 (10)	0 (2)	0 (3)	0 (1)	0 (0)
2020年度末までの 累積の見通し	16	0	30	8	4	8	0

※2018年6月30日現在

3. 研究開発成果 (4) 知的財産権等の確保に向けた取組

◆知的財産権の確保に向けた取組

※2018年6月30日現在

共通基盤技術に関しては、プロジェクト内で競争するのではなく、各技術の強みを活かして我が国の競争力を上げることを優先

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」

年度	特許出願		
	国内	外国	PCT
2016	1	0	0
2017	1	0	1
2018 出願済み ()内は予定数	1 (9)	1 (1)	0 (1)
2020年度末までの 累積の見通し	22	23	21

研究開発項目②「植物による高機能品生産技術開発」

年度	特許出願		
	国内	外国	PCT
2016	0	0	0
2017	3	0	0
2018 (出願済み) ()内は予定数	1 (6)	0 (0)	0 (4)
2020年度末までの 累積の見通し	17	2	11

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」

「実用化」に向けた取組および見通し

本研究開発課題は、個々の物質生産目的に特化したものではなく、植物を利用した有用化合物高効率生産に資する共通・基盤技術の開発を行うものである。

したがって、個々の技術開発要素において、

- 基本的に特許等の知財化を前提に、技術の優位性、有効性を学会・シンポジウム等々において広く周知する活動を実施していく。
- 上記の結果から、実用化・事業化を担う企業等との新たな連携・共同研究等を開始、個々の事業目的物質において当該開発技術の有効利用を図る。

一例として、ゲノム編集技術開発においては、

- ゲノム編集の運用に必要な技術群(DNA認識、編集、導入、評価)をパッケージ化したパテントプールを形成し、実用化を促進

その他の基盤技術においても、

- 既に特許出願を経て、複数の助成事業者、プロジェクト外企業との、情報交換、新たな共同研究が開始されつつある。

研究開発項目②「植物による高機能品生産技術開発」

「事業化」に向けた取組および見通し

本研究開発課題は、各実施企業において、事業目的とする個々の物質生産目的に特化した技術開発である。

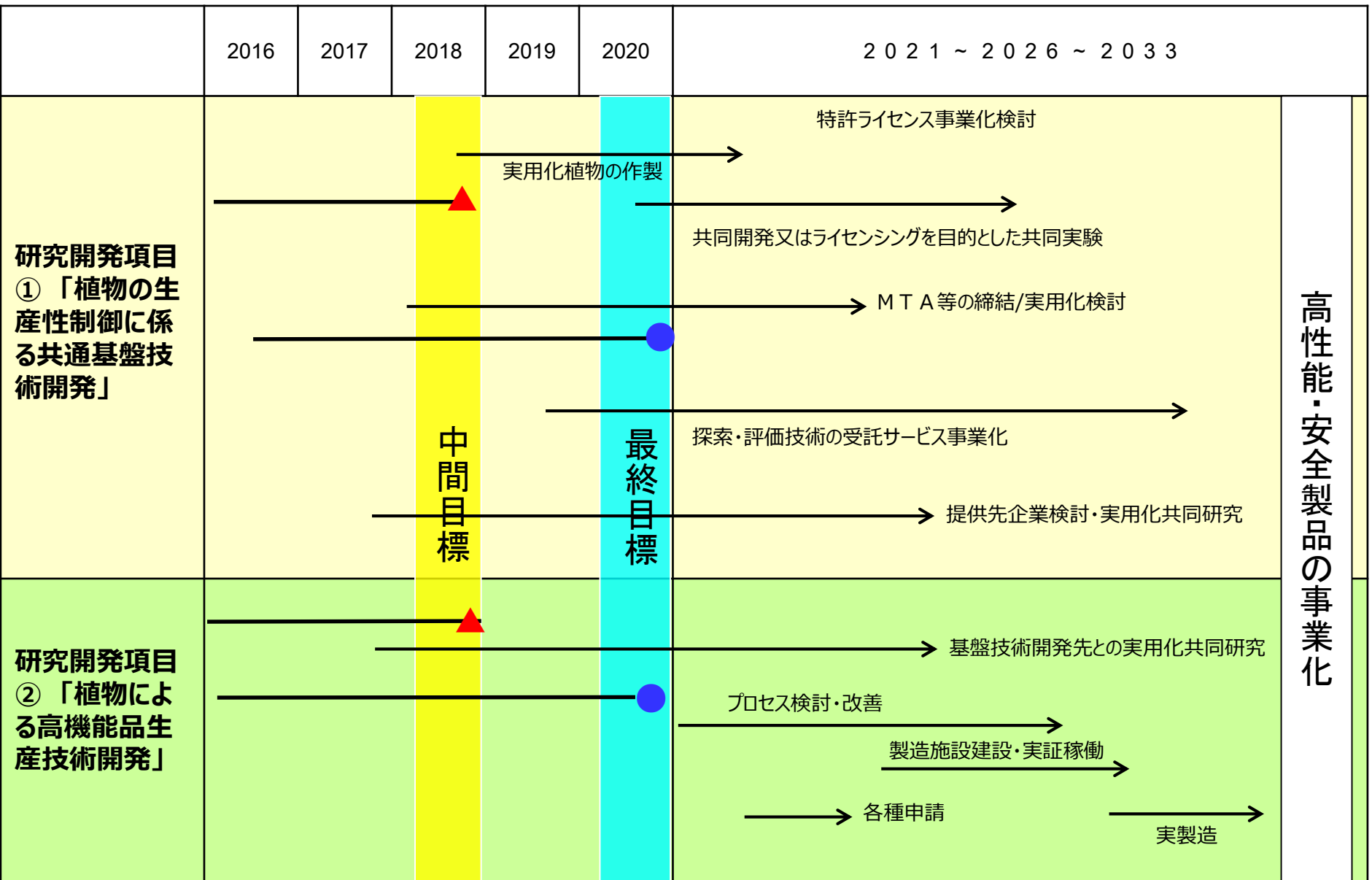
したがって、個々の事業化目的有用化合物生産において、

- 基本的に特許等の知財化を前提に、公開がそぐわない場合は、企業のノウハウとして蓄積する。
- プロジェクト内基盤技術開発で有用な技術・知見があれば、積極的に活用していく。必要に応じて、新規の共同研究・MTA締結による先行利用等々。
- 既に、プロジェクト内で新規の共同研究・MTA締結による有用化合物の提供等の実績があり、研究開発を加速させている。

一方、

- 遺伝子組換え技術の利用等、事業化において種々の法・規制等に対応していく必要があり、これらに関しても企業独自の検討に加え、プロジェクト内で情報交換・共有が見受けられ、事業化へ向けた取り組みが遅滞なく進められている。

4. 成果の実用化・事業化に向けての取組及び見通し (2) 成果の実用化・事業化に向けた具体的取組



高性能・安全製品の事業化

▲: 基本原理確認

●: 基本技術確立

「植物等の生物を用いた高機能品 生産技術の開発」（中間評価）

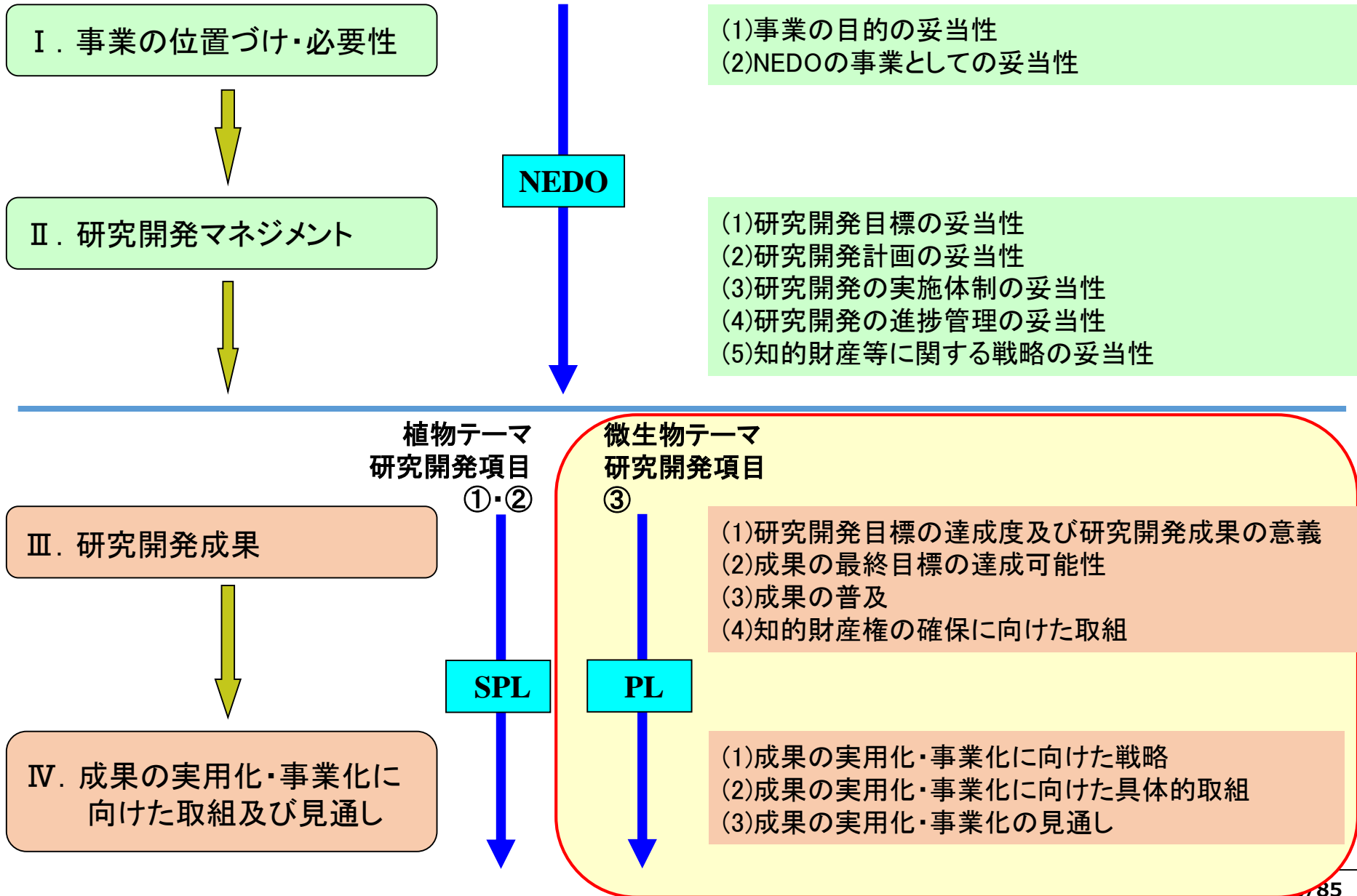
（2016年度～2020年度 5年間）

プロジェクトの概要 **（公開）**

5.2 「研究開発成果」、「成果の実用化・事業化に向けた取組及び見通し」

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）

発表内容



◆ 説明する研究開発項目

	2016FY	2017FY	2018FY	2019FY	2020FY	2021FY
① 植物の生産性制御に係る共通基盤技術開発 (委託)	国産ゲノム編集技術の開発			ステータジゲート	実用植物への適合性の検証及び技術改良	
	代謝系遺伝子発現制御技術の開発					
	栽培・生育環境による発現制御技術の開発					
② 植物による高機能品生産技術開発 (助成)	代謝経路、鍵遺伝子の特定形質転換技術の開発			中間評価	栽培環境条件の最適化、生産性の実証	
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)	高生産性微生物設計システムの開発			有効性検証	開発システムの改良及びパッケージ化	
	ハイスループット合成・分析・評価手法の開発					
④ 微生物による高機能品生産技術開発 (助成)					事後評価	
					システム活用による実用ターゲット開発	

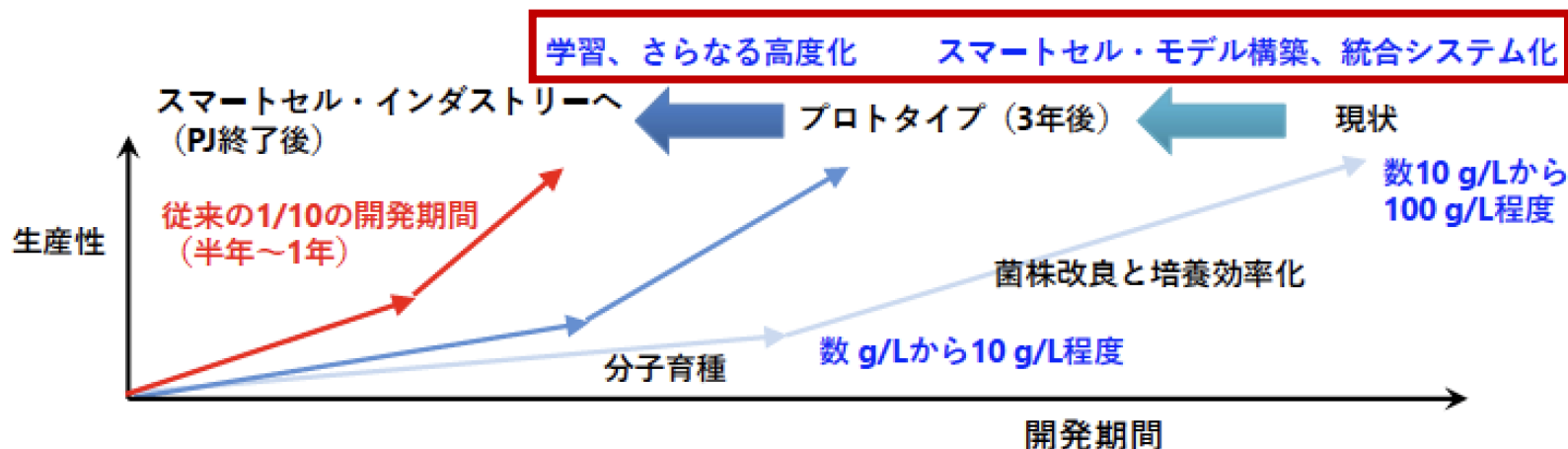
1. 目標・計画の妥当性 (1) 本研究開発の位置づけ・目標値

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

代謝経路設計・遺伝子配列設計等の情報解析技術、長鎖DNA合成技術、メタボロミクス技術といった要素技術を構築してきた

強化、システム化

新規情報解析システムの開発、長鎖DNA導入微生物の高速育種技術の開発、高速高精度な代謝評価技術の開発、それらの統合システム化により、**世界的に競争力のある微生物育種技術の開発**を目指す



スマートセル・モデルに基づく分子育種，学習を活用したシステムティックな菌株改良と培養最適化，による開発期間の大幅短縮

◆スマートセル創出プラットフォームの基盤技術

(1) ハイスループット合成・分析・評価技術の開発

1-3. 高精度オーミクス解析技術の開発
自動化による効率化

オーミクスデータ

4. ハイスループット長鎖DNA合成技術の開発
30KBの長鎖DNAを低価格で素早く

長鎖DNA導入

6. 測定データのQC、標準化DBの構築
プロジェクトDB

多様な
微生物情報

5. ハイスループット微生物構築・評価技術の開発
自動化による効率化

(2) スマートセル設計システムの開発

1. 代謝経路と酵素を設計する
情報解析技術の開発

新規化合物の経路設計、最適経路の設計

モデル導入

2. 遺伝子発現制御を最適化する
情報解析技術の開発

物資増産に関与する遺伝子の同定

モデル導入

3. スマートセル設計システムの開発

各課題に対するスマセル設計システムの選択

活用

(3) スマートセル創出プラットフォームの有効性検証
(産業微生物でのターゲット化合物生産の事業化検討)

新規産業形態の創出、
産業競争力の確立

2. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

◆ 研究開発項目毎の目標と達成状況

	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	(2)高生産性微生物設計システムの開発	(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
中間目標 (2018年度)	<ul style="list-style-type: none"> ・30kb超のDNA合成時間を従来の1/2に短縮する技術の確立 ・LC-MSのハイスループット化により、現状と比較して10倍の分析速度の実現 ・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確立 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・オミクス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 	<ul style="list-style-type: none"> ・(1)(2)で開発したシステムを用いて、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)の策定
成果	<ul style="list-style-type: none"> ・自動DNA合成装置、プラスミド自動構築装置により目標値は達成できた。 ・LC-MSの自動前処理装置により目標値を達成できた。 	<ul style="list-style-type: none"> ・多数の情報解析手法を搭載した遺伝子配列設計システムの基盤を構築し、有効性検証課題での有効性を試した。 	<ul style="list-style-type: none"> ・少なくとも2つのターゲットでシステムの有効性を検証できた。 ・知財戦略に基づく事業化モデル(案)を作成した。
達成度	○	○	○
今後の課題と解決法	特に問題はないが、より統合化を行うことにより最終目標以上を達成する	—	現時点で、障害となる明確な課題は無いが、より一層の連携を行うことにより、目標値より上位を目指す。

情報解析を核とした独自プラットフォームの確立

データ/知識ベースを利用した スマートセル・モデルの構築

- 新規代謝経路の生成
- 最適代謝経路のデザイン
- 酵素の選定
- 発現制御ネットワークのデザイン



Design

スマートセル設計システム



Learn

AIによる 代謝ルールの抽出

- 機械学習, 代謝ルールの抽出
- 発現制御ネットワークの推定
- 感度解析

長鎖DNAを用いた ハイスループット微生物合成

- 遺伝子配列設計
- 長鎖DNAライブラリの合成
- 長鎖DNA導入微生物の構築
- ゲノム編集

Build



Test

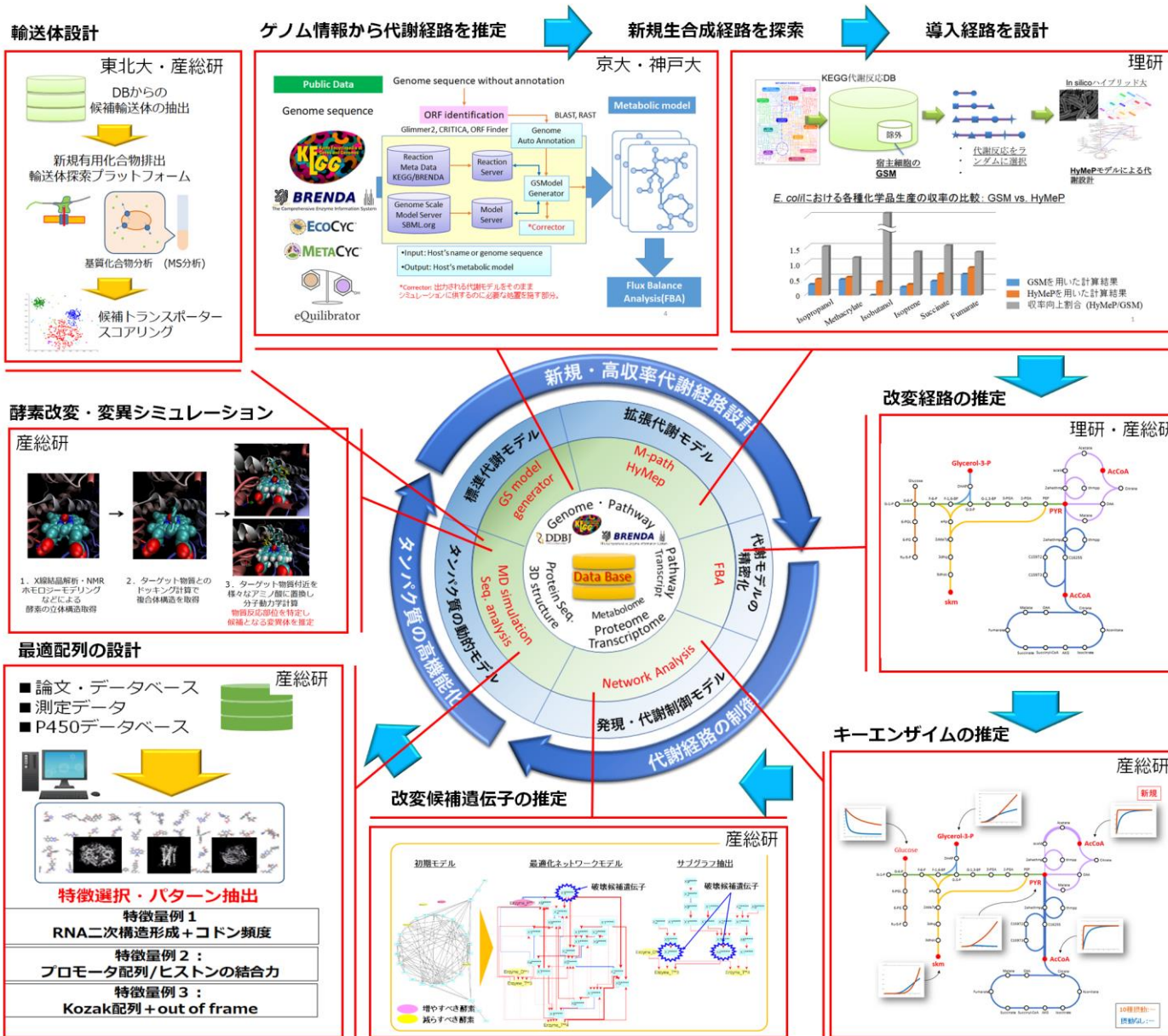


高精度オミクスを活用した ハイスループット微生物評価

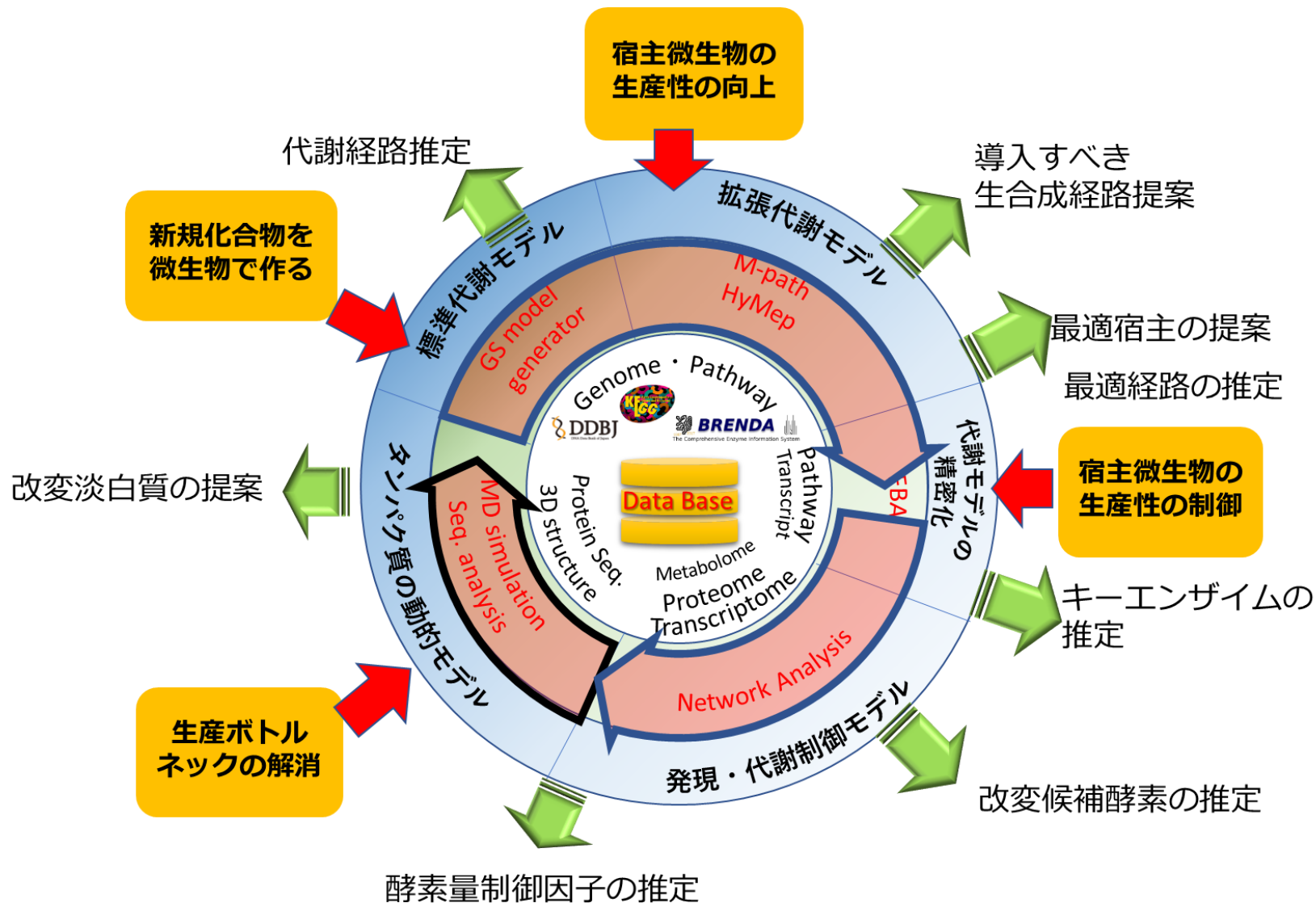
- 物質生産性評価
- 高精度メタボロミクス
- 定量プロテオミクス
- 高精度トランスクリプトミクス

2. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

スマートセルをデザインする設計システムの全体像

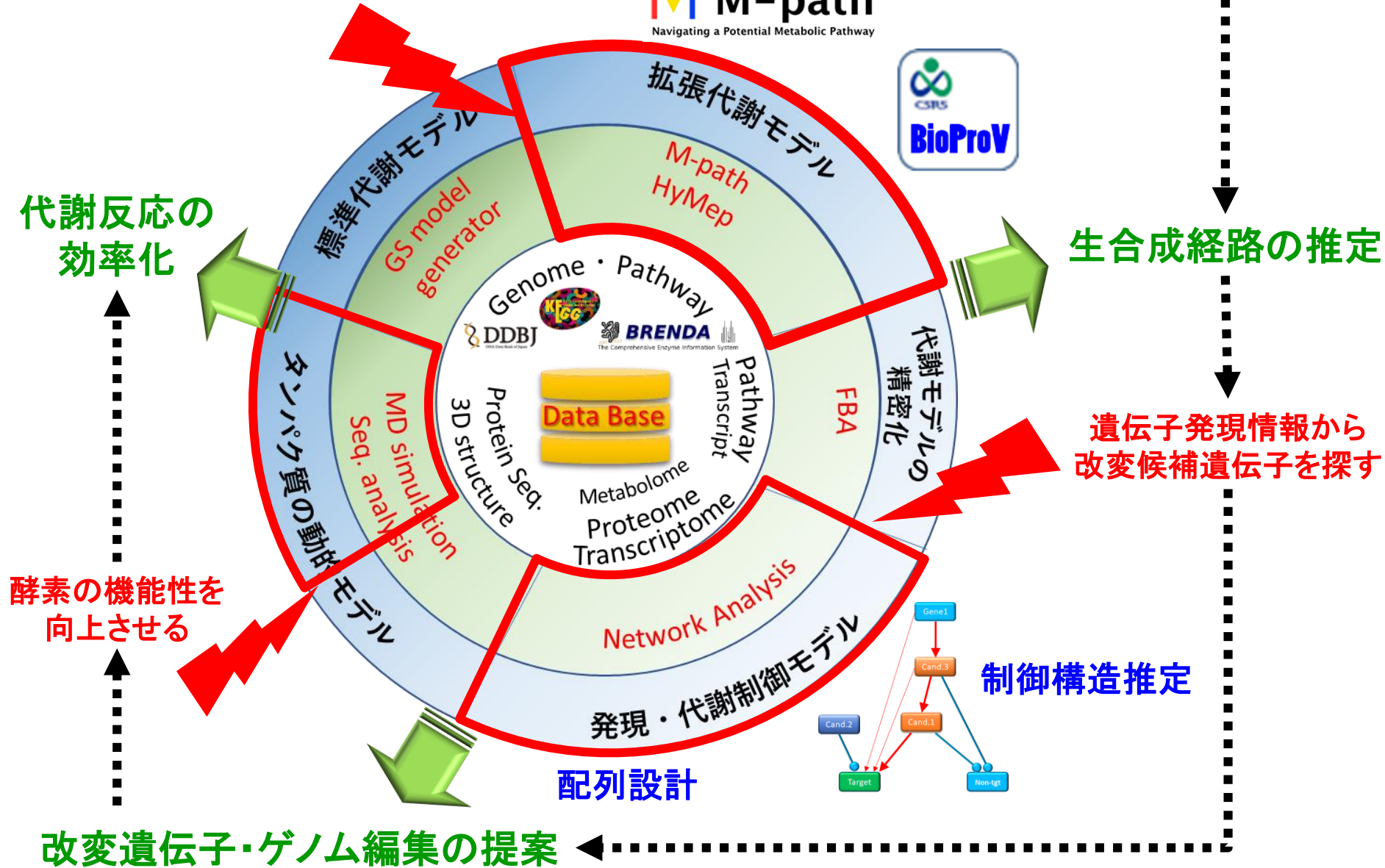


スマートセル設計システムの概要

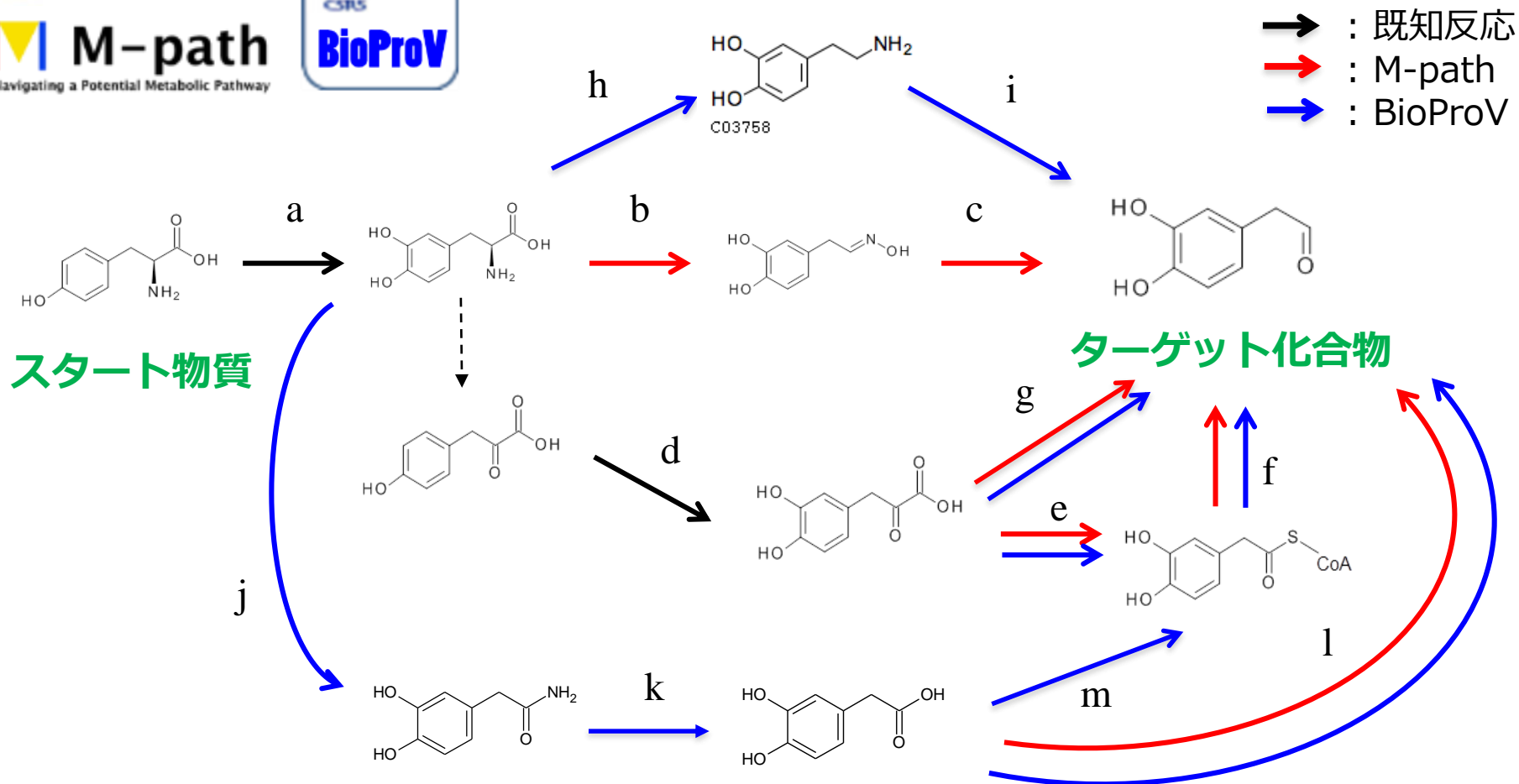




特定の遺伝子情報から
ターゲット物資の整合性経路を推定する



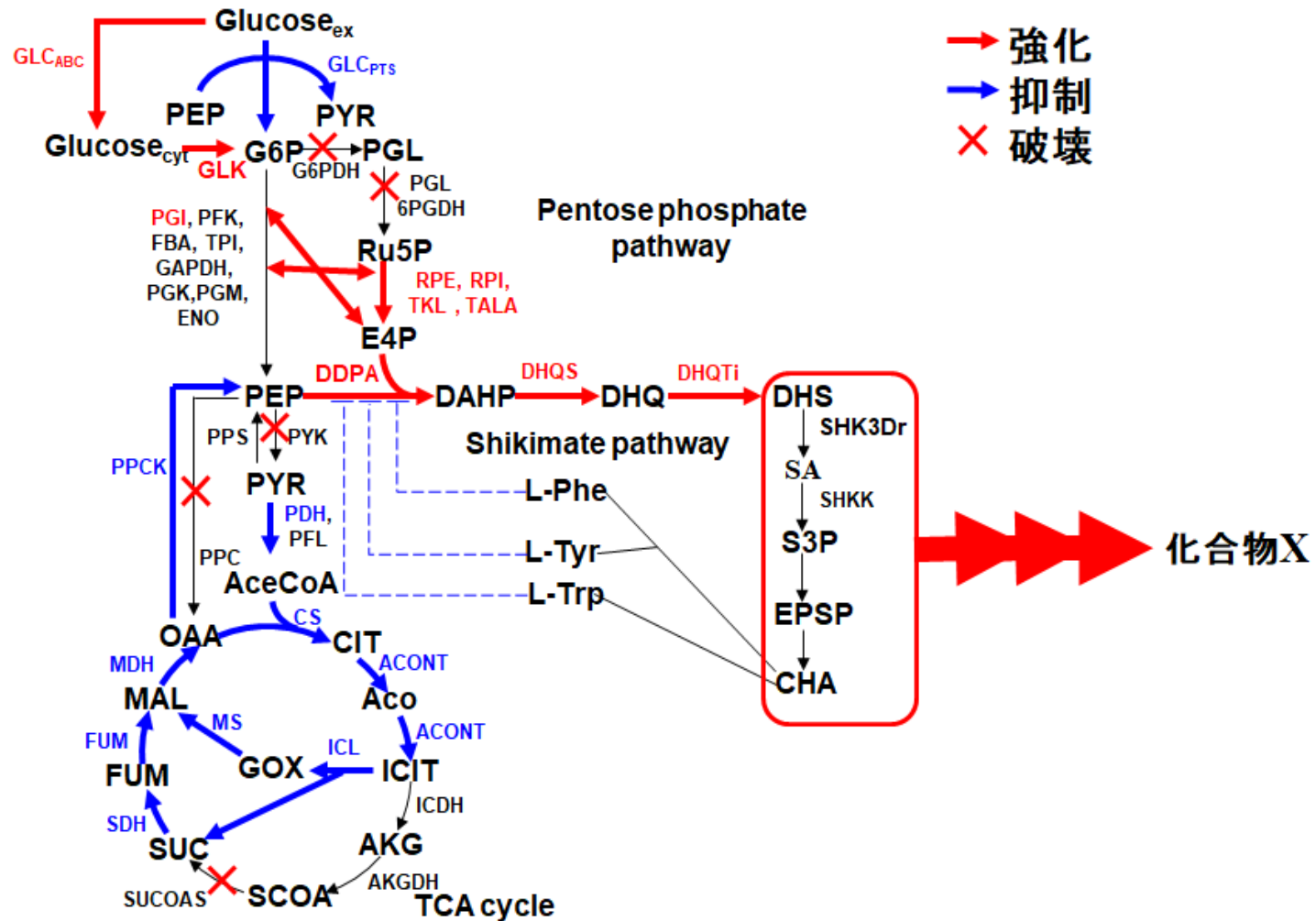
「新規化合物をつくる」ための新規代謝経路設計



設計した新規経路上の各反応を促進する酵素を提案

「生産性を向上する」ための最適代謝経路設計

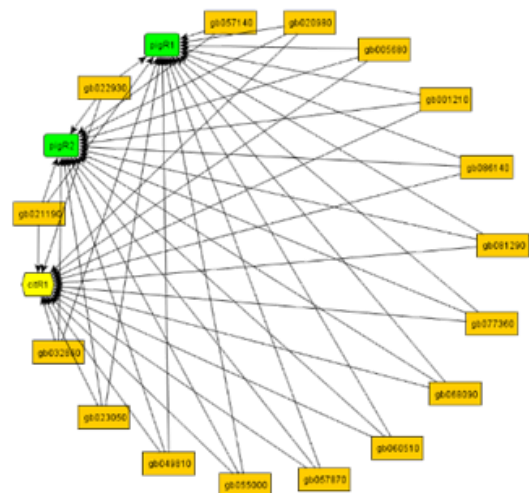
グルコースからの化合物Xの改善方策提案



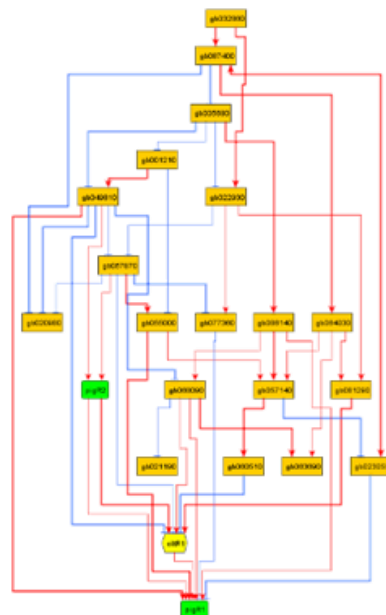
生産量を制御する遺伝子のネットワークによる同定

推定ネットワークモデルと改変候補遺伝子推定

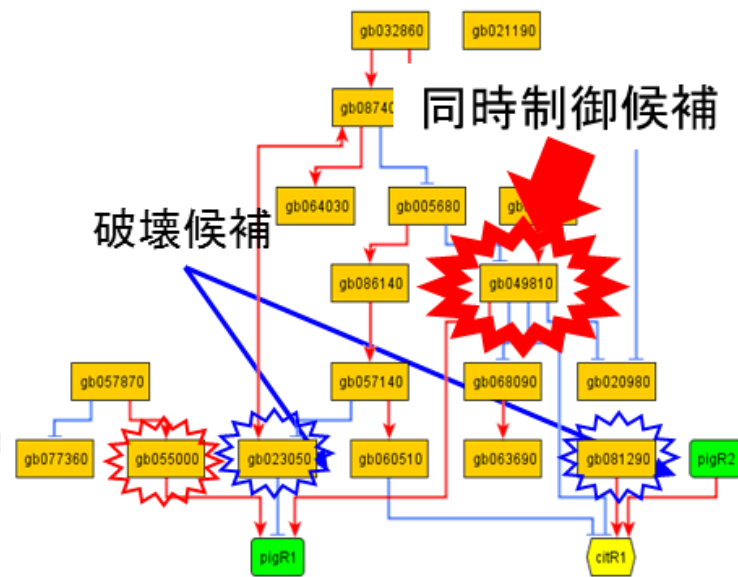
初期モデル



最適化ネットワークモデル



サブグラフ抽出



増やすべき遺伝子
 減らすべき遺伝子

実験で検証

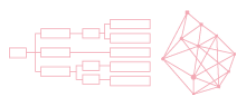
本プロジェクトの戦略

データ/知識ベースを利用した スマートセル・モデルの構築

- 新規代謝経路の生成
- 最適代謝経路のデザイン
- 酵素の選定
- 発現制御ネットワークのデザイン



Design



Learn

AIによる 代謝ルールの抽出

- 機械学習, 代謝ルールの抽出
- 発現制御ネットワークの推定
- 感度解析

長鎖DNAを用いた ハイスループット微生物合成

- 遺伝子配列設計
- 長鎖DNAライブラリの合成
- 長鎖DNA導入微生物の構築
- ゲノム編集

Build



Test



高精度オミクスを活用した ハイスループット微生物評価

- 物質生産性評価
- 高精度メタボロミクス
- 定量プロテオミクス
- 高精度トランスクリプトミクス

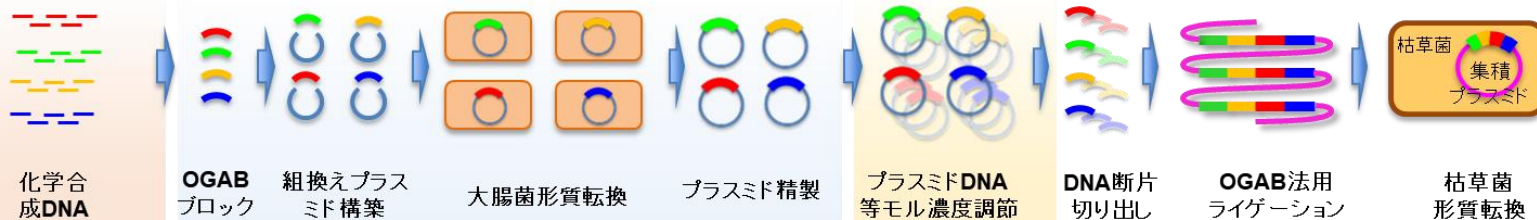
データベース

2. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

HTP合成・分析・評価技術の開発

Build Test

① HTP長鎖DNA合成技術



化学合成DNA OGABブロック 組換えプラスミド構築 大腸菌形質転換 プラスミド精製 プラスミドDNA等モル濃度調節 DNA断片切り出し OGAB法用ライゲーション 枯草菌形質転換



DNA化学合成装置

世界レベルの価格と速さ、販売予定



プラスミド自動構築・自動精製装置



長鎖DNA合成装置



システム全景

遺伝子集積までの一気通貫システムの構築



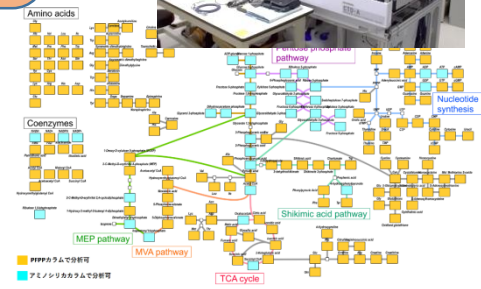
多数の遺伝子の導入が可能

④ 高精度メタボローム解析

代謝制御メカニズムに関するデータのHTP

- 自動前処理システムの開発
 - サンプルングからサンプル調製までのスループットと再現性の向上
- 超臨界流体を用いた代謝物回収技術の開発
 - 代謝解析上、重要な微量成分の検出を実現
- オンライン導入システムの開発
 - 正確性とスループットの向上

世界初の自動化システム販売予定



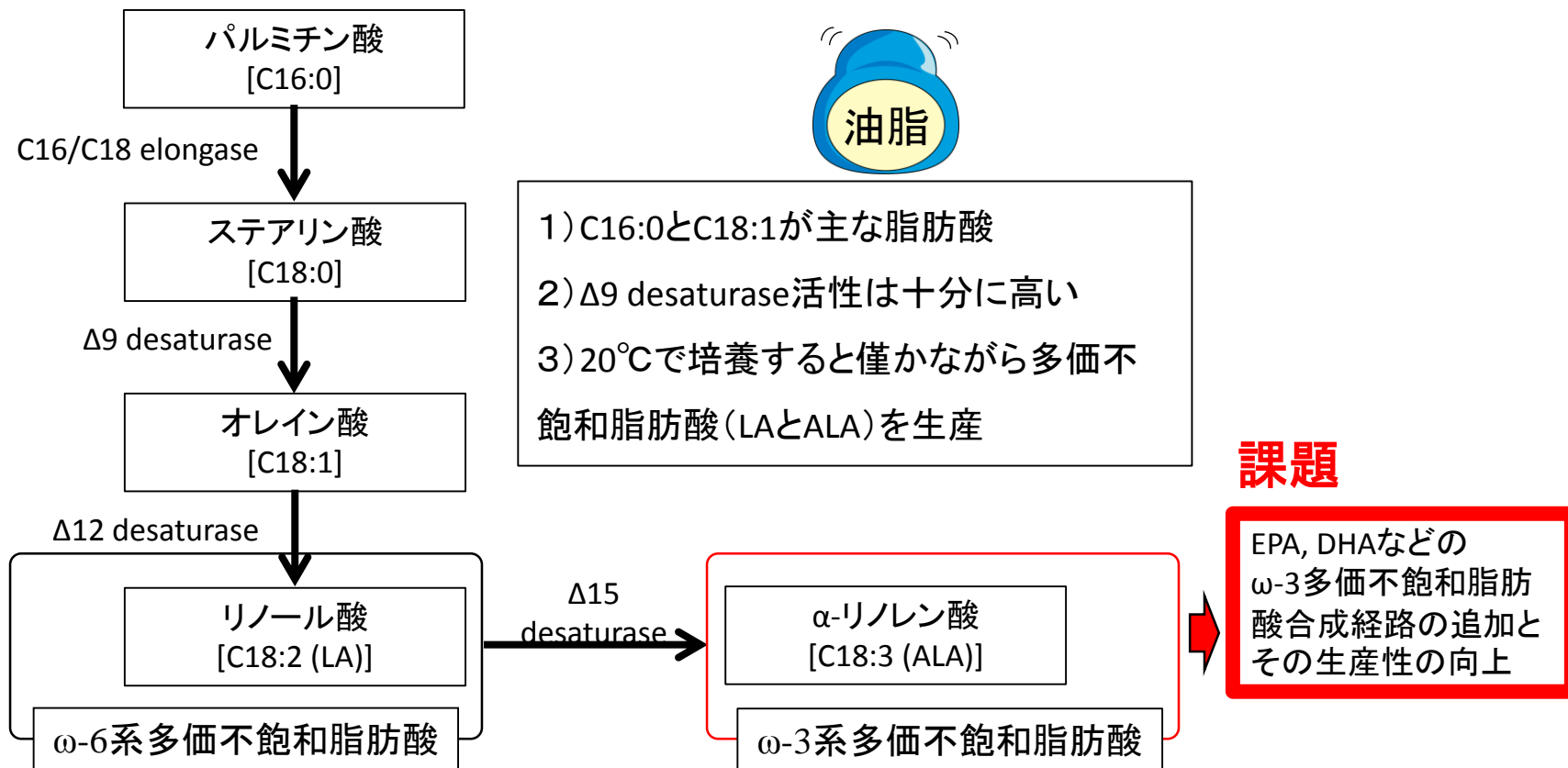
大規模かつ体系的なデータセット

有効性検証課題への応用例 1

酵母を用いた ω -3系多価不飽和脂肪酸の新規合成

～新規合成経路の導入と物質生産の増強～

新潟薬科大学
高久洋暁

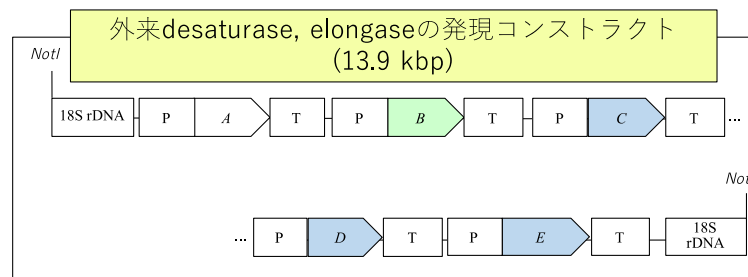
油脂酵母 *L. starkeyi* 産生油脂の脂肪酸組成の特徴

2. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

スマートセル設計システムの適用



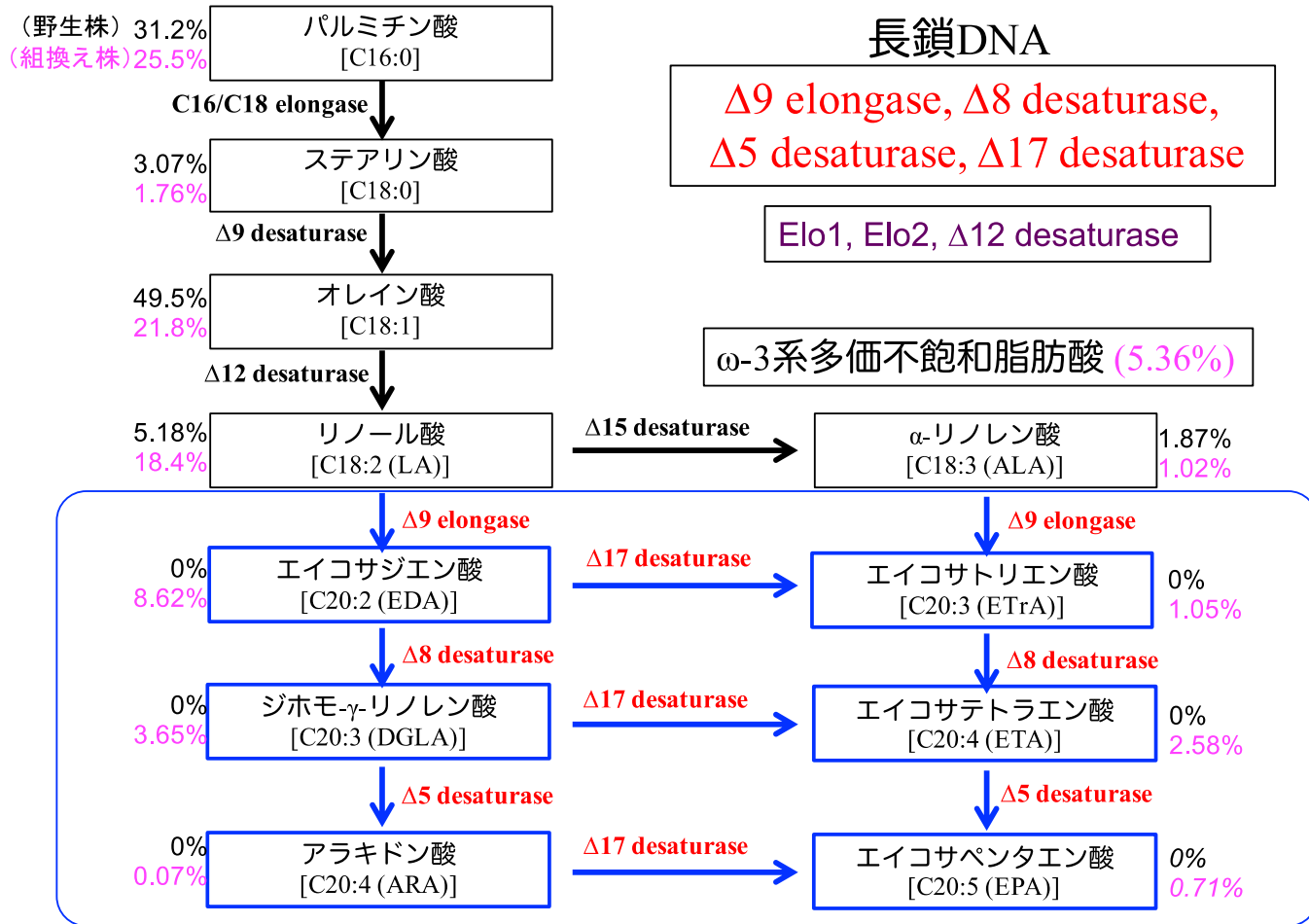
長鎖DNA技術を利用した複数遺伝子の導入



1. desaturase, elongaseをコードする外来遺伝子の選択
2. desaturase, elongaseをコードする外来遺伝子のコドンの最適化 (*L. starkeyi*)

2. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

外来遺伝子導入による油脂酵母 *L. starkeyi* におけるEPA生産



EPA生産のための代謝経路の設計・導入



EPA合成経路導入・生産成功



酵素選択・機能改変技術
 ・ ω-3系多価不飽和脂肪酸含有率向上
 ・ EPA含有率向上

有効性検証課題への応用例 2

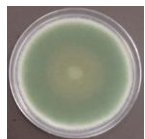
糸状菌を用いた 有用タンパク質同時生産制御

～複数の酵素遺伝子を制御する因子の解明～

長岡技術科学大学
小笠原 渉

2. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

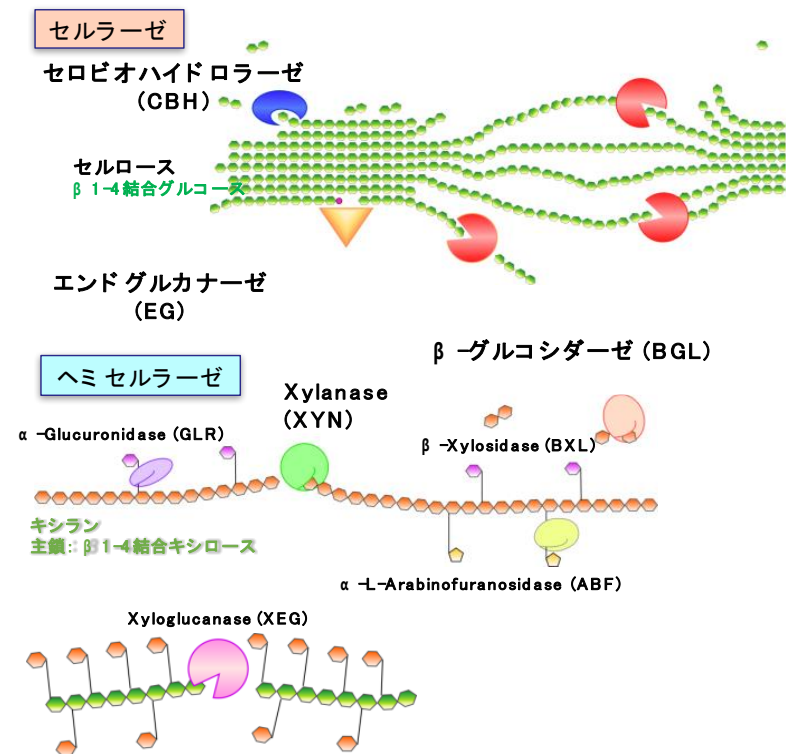
糸状菌 *Trichoderma reesei*



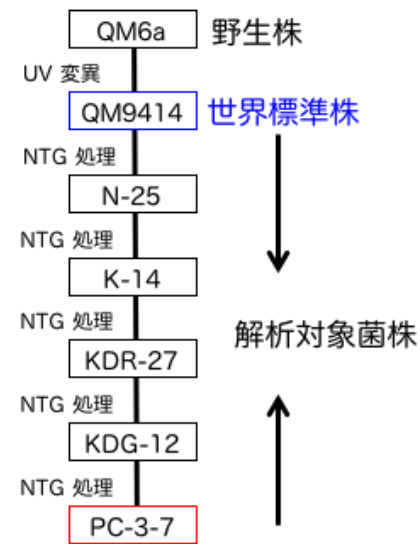
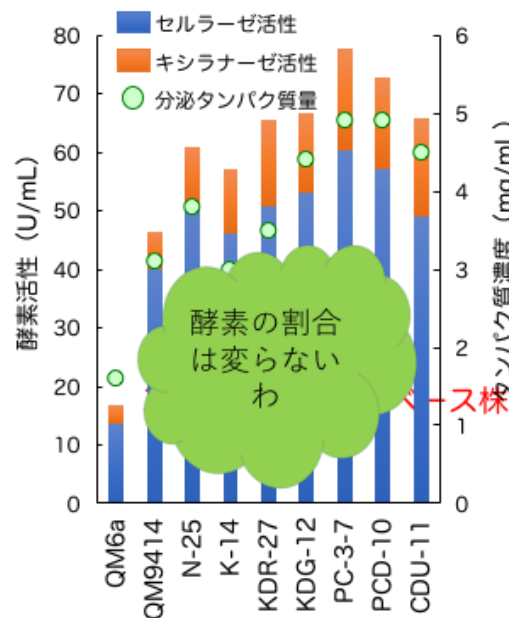
植物バイオマスの糖化に必要な種々の糖質加水分解酵素を大量に生産

本PJ 遺伝子発現ネットワークの解明
新規転写調節因子の同定

酵素の発現バランスを変化させることで多様なバイオマス分解に対応

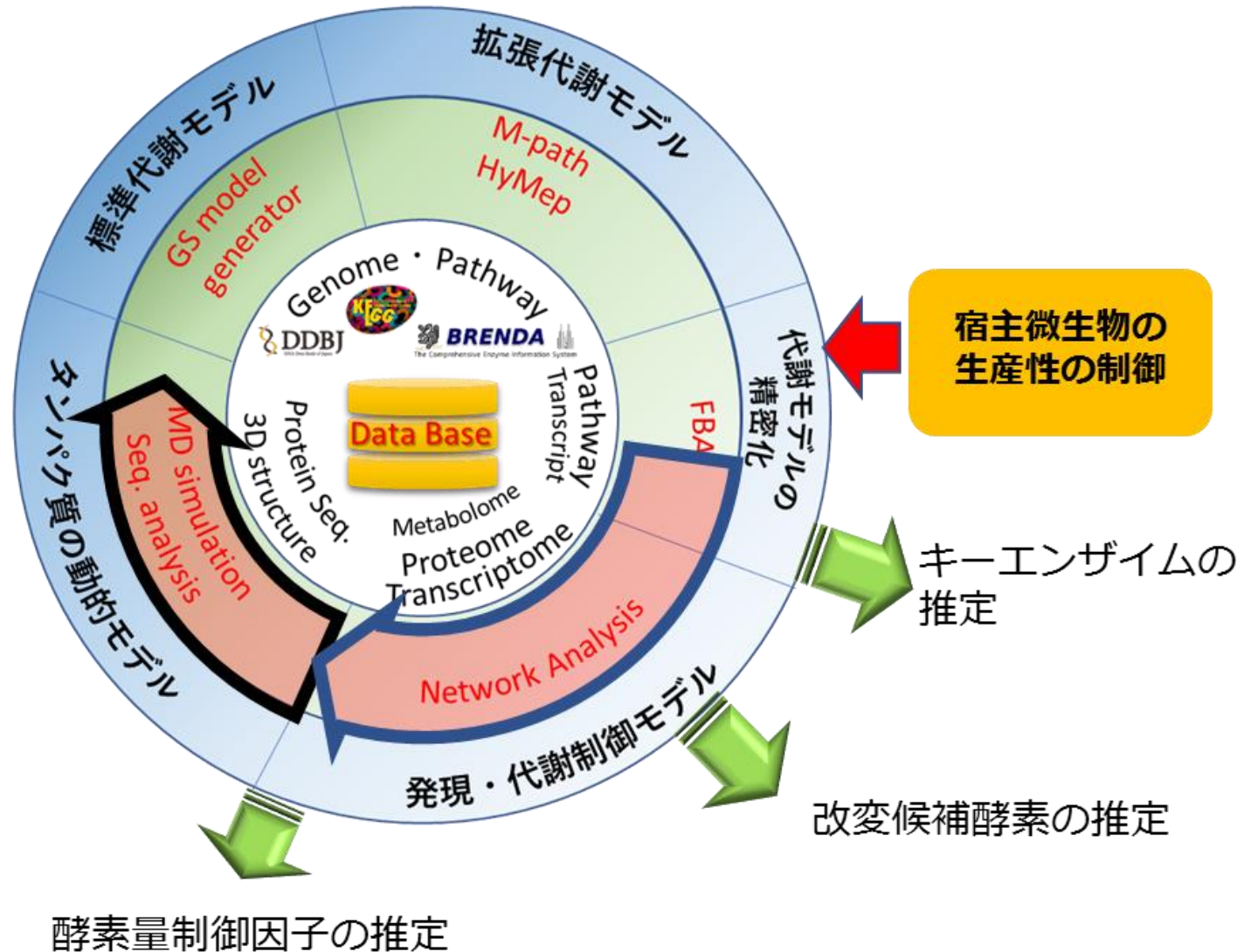


各変異株の酵素生産性



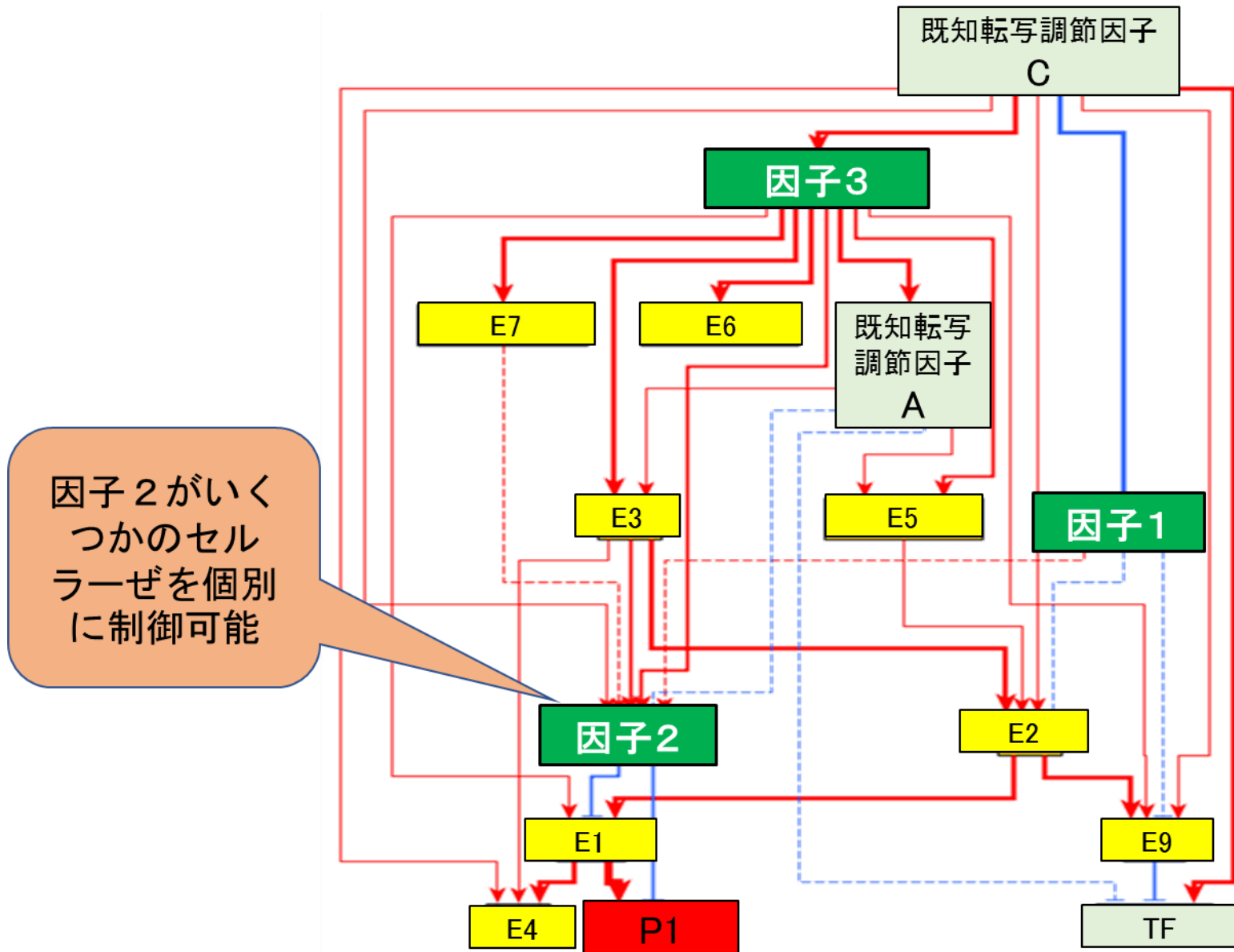
この菌の酵素の割合を変化させることにより、より高効率な糖化能を引き出す

スマートセル設計システムの適用



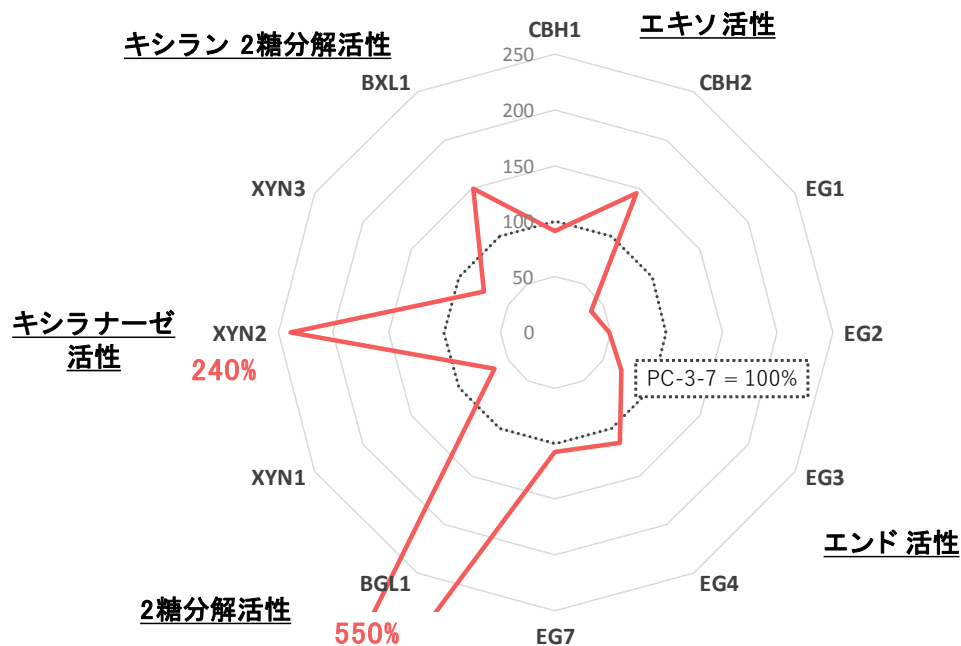
2. 研究開発成果 (1) 研究開発目標の達成度及び研究開発成果の意義

構築されたネットワーク (プロトタイプ)



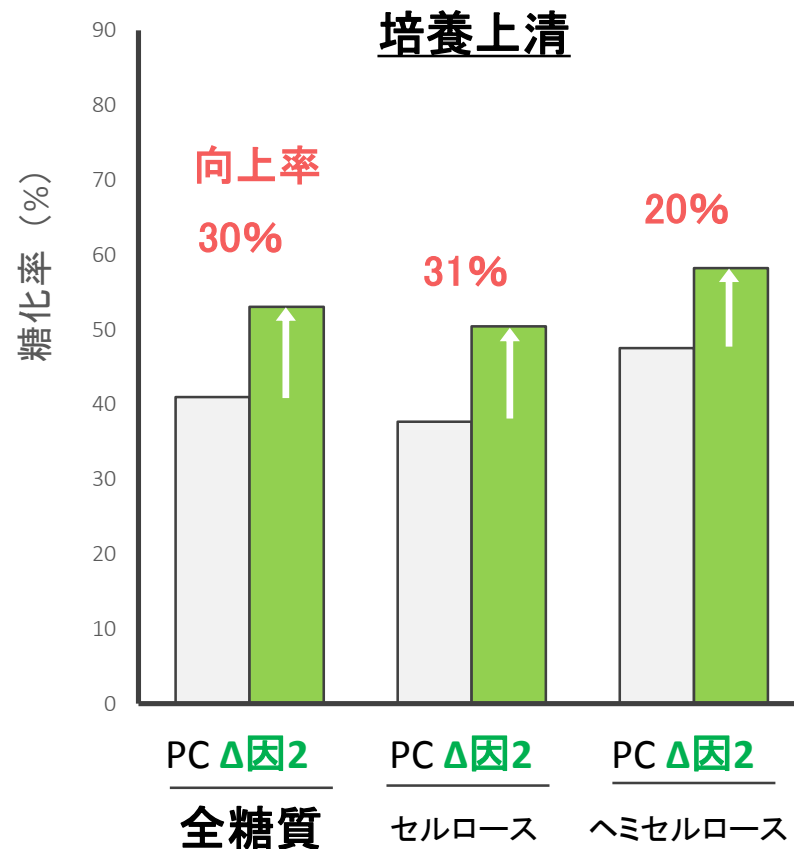
制御遺伝子破壊の効果

生産する酵素組成比率



酵素組成比率の改変に成功

バイオマス糖化能



糖化能が大きく向上

2. 研究開発成果 (2)最終目標の達成可能性

研究開発項目	現状 (2018年6月)	最終目標 (2020年度末)	達成見通し
(1)ハイスループト合成・分析評価手法の開発	<ul style="list-style-type: none"> 30kb超の長鎖DNA合成の時間を従来の1/2の1か月程度に短縮することを達成した。 	<ul style="list-style-type: none"> 30kb超の長鎖DNAを、10日程度で合成する技術を開発する。 	<ul style="list-style-type: none"> DNA化学合成装置の3号機の完成が近づいており、この完成により低コスト化と時間短縮が見込まれているため、達成できる見込みである。
	<ul style="list-style-type: none"> スループト性と再現性を向上した自動前処理システムの試作機を完成し、150代謝物の高感度分析系を構築した。 	<ul style="list-style-type: none"> スループト性に加え、100以上の代謝化合物の一斉検出が可能で、既存のシステムより高感度かつ、再現性の高いメタボローム解析技術を開発し、産業微生物での実証を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> 各種産業微生物での実証と、トータルプロセス化／性能向上のための最適化を行う予定だが、プロトタイプシステムを構築しており、達成できる見通し。
	<ul style="list-style-type: none"> 酵母と大腸菌のHTS微生物構築を可能とするセミオートメーション自動形質転換システムを確立した。 画像解析によるカラー値定量や質量分析メソッドの高速化、人工経路敷設によるメタボライトセンサなど、ハイスループト評価のための基盤技術を確立した。 	<ul style="list-style-type: none"> 対応可能なライブラリや標的化合物を拡張するとともに、確立した基盤技術を運用して膨大な数の微生物構築評価を行い、高生産性微生物設計システムに供する膨大な数のデータを取得する。 	<ul style="list-style-type: none"> すでにHTS微生物構築・評価のための基盤技術は確立しており、βカロテン生産をモデルに約5000株の酵母遺伝子破壊株の評価に成功している。本基盤を元に対象拡張とデータ取得を進めることができるため、目標達成は十分に可能であると考えられる。

2. 研究開発成果 (2)最終目標の達成可能性

研究開発項目	現状 (2018年6月)	最終目標 (2020年度末)	達成見通し
(2)高生産性微生物設計システムの開発	<ul style="list-style-type: none"> • ゲノム情報から代謝経路の再構築可能。 • ゲノム情報と遺伝子発現情報から物質生産時に活性化している生合成経路が同定可能。 • 複数の酵素タンパク質量を調節するための遺伝子発現ネットワークモデル構築可能。 • 油脂生産モデルと複数色素生産モデルにおいて、ネットワークモデル構築を行い、実証課題による検証中。 	<ul style="list-style-type: none"> • 代謝設計手法や代謝流束推定、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。 • 遺伝子の操作による収量向上を行うため、遺伝子発現データから遺伝子相互間の制御関係を明らかにし最適な操作を提示する数理科学的手法を開発する。 • 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。 	<ul style="list-style-type: none"> • 達成可能 • 統合モデルの検証と高度化については、各実証課題に開発した手法を用いた改変指針の検証結果を受けて、課題の洗い直しを行っている。特にゲノム情報からの活性化経路探索については、方法論の改良を実施する予定。 • 階層縦断的な情報解析手法を開発については、モデル生物において一次代謝経路上のハブ化合物生産量増加に必要なタンパク質量バランス計算と遺伝子発現量からのタンパク質量推定モデルを構築中であり、これらを組み合わせることで階層縦断的な解析手法を開発可能。

2. 研究開発成果 (2)最終目標の達成可能性

研究開発項目	現状 (2018年6月)	最終目標 (2020年度末)	達成見通し
(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	<ul style="list-style-type: none"> • 2つのターゲットで有効性を実証され、他の課題でも成果が挙がりつつある • 左記の成果を受けて、技術目録にまとめられた実用化技術と、複数のビジネスモデルの紐付けに着手した。 	<ul style="list-style-type: none"> • (1)(2)で開発した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。 • 本プロジェクトの成果であるところの実用化技術を有効活用して、競争力を持ちうる事業化モデルを最低1つ策定する。 	<ul style="list-style-type: none"> • すでに2つのターゲットで、従来法をしのぐ有効性が実証されており、最終目標は達成される見通し • 本プロジェクトの成果であるところの基盤技術を活用する、神戸大学を中心にバイオワークス型企業立ち上げの具体的な検討に入っているなど、事業化モデルの実現に向けた取り組みもすでに始まりつつあり、最終目標は達成される見通し。

2. 研究開発成果 (3) 成果の普及

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」

年度	論文		その他外部発表				受賞実績
	査読付き	その他	学会発表・講演	新聞・雑誌等への掲載	展示会への出展	その他	
2016年度	4	1	21	1	1	1	0
2017年度	4	2	73	3	9	2	2
2018年度 実施済みの件数を記載 ()内は今後の予定数	4 (27)	4 (9)	17 (103)	19 (24)	3 (16)	10 (6)	1 (1)
2020年度末までの 累積の見通し	85	23	284	62	37	20	5

※2018年6月30日現在

普及活動

○微生物成果報告会 2018.7.19

モノづくり日本会議「第20回新産業技術促進検討会」

テーマ「バイオで切り拓くモノづくりの新潮流」～スマートセル創出プラットフォームの構築と実証～

○出版

・微生物専門書「スマートセルインダストリー」 2018.6.20

－微生物細胞を用いた物質生産の展望－ (シーエムシー出版)

○展示会

BioJapan2017 2017.10.11-13

BioJapan2018 2018.10.10-12 (出展予定)

2. 研究開発成果 (4) 知的財産権等の確保に向けた取り組み

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」

戦略に沿った具体的取組

外部調査機関（（独）工業所有権情報・研修館）から知財PDの派遣を受け、先行技術調査（特許文献、非特許文献）を行った結果を基に、領域ごと以下の方針で取組む。

- ・Design、Learn領域は先行する企業の例と同じく、開発した技術の多くはノウハウとして保全し、実用化レベルとする。
- ・Build、Test領域は出願、公開化を積極的に推し進める。

年度	特許出願		
	国内	外国	PCT
2016年度	1	0	0
2017年度	2	0	1
2018年度 出願済みの件数を記載 ()内は今後の予定数	5 (26)	0 (1)	0 (5)
2020年度末までの 累積の見通し	59	17	30

※2018年6月30日現在

3. 成果の実用化・事業化に向けた取り組み及び見通し

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」

基盤技術の知財化方針について ～先行技術調査～

【ハイスループット分析・評価技術】

解決手段	2001 - 2003	2004 - 2006	2007 - 2009	2010 - 2012	2013 - 2015
a) 高速定量分析メソッド	0	1	0	1	0
b) 高速スクリーニング	93	86	41	51	30
c) ゲノム、トランスクリプトーム解析	115	118	90	92	86
d) メタボローム解析	73	81	35	49	35
e) プロテオーム解析	134	164	93	96	93

【長鎖DNA合成技術】

解決手段	2001 - 2003	2004 - 2006	2007 - 2009	2010 - 2012	2013 - 2015
g) 自動形質転換システム	85	103	58	70	52
i) Gibson Assembly	0	0	0	1	2
j) Golden Gate	1	0	3	2	8
k) LCR	20	31	23	37	19

■ BT領域はハイスループット分析・評価技術ではゲノム・トランスクリプトーム解析及びプロテオーム解析の出願が多く、長鎖DNA合成技術及び微生物構築技術では自動形質転換システムの出願が多かった。

【微生物構築技術】

解決手段	2001 - 2003	2004 - 2006	2007 - 2009	2010 - 2012	2013 - 2015
g) 自動形質転換システム	3	0	2	4	14
i) Gibson Assembly	0	0	0	0	4
k) LCR	1	0	0	0	0

■ DL領域では先行する出願は少なく、ノウハウとして保全していると考えられた。

＜技術課題に対する出願傾向(解決手段ごと)＞

方針・取組み)

領域ごと、下記の方針で取組み、実用化の核とする。

- DL領域: ノウハウとして保全し実用化レベルとする。
- BT領域: 本プロジェクトにおいても出願、公開化を積極的に推し進める。

3. 成果の実用化・事業化に向けた取り組み及び見通し

要素技術とビジネスモデル

事業化検討委員会

- ①事業環境(市場)分析
- ②ベンチマーク分析(ビジネスモデルの抽出と類型化)

要素技術とビジネスモデルの紐付け

基盤技術開発

POCから実用化

実用化から事業化へ

Design

- 代謝経路および発現制御ネットワーク設計技術
- 酵素選定技術
- 発現制御ネットワーク設計技術
- 遺伝子配列設計技術
- タンパク質配列設計技術
- 排出輸送体探索技術 ...

Build

- 長鎖DNA合成技術
- HTP微生物構築技術
- マルチターゲットゲノム編集技術
- シャーシ株構築技術
- 長鎖、リピート配列アセンブリ技術
- ...

Test

- HTP物質生産評価技術
- HTPトランスクリプトーム解析技術
- 高精度メタボローム解析技術
- 定量ターゲットプロテオーム解析技術
- サンプル非破壊型顕微鏡画像取得技術
- ...

Learn

- 代謝ルール学習技術
- 酵素機能学習技術
- 発現制御ネットワーク学習技術
- 遺伝子配列・発現の相関学習技術
- タンパク質配列・機能の相関学習技術
- 特許・文献等からの知識の抽出・整理技術 ...

有効性検証

参加企業等の産業微生物に適用し有効性を実証する

- ・ 超高速育種の実現
- ・ 従来育種を超える生産性向上
- ・ 新規の物質生産株の創出

情報解析ビジネス

<Designの場合の例>

生産細胞モデルと遺伝子配列情報を提供する

ライセンスビジネス

<Buildの場合の例>

長鎖DNA合成技術をライセンスする

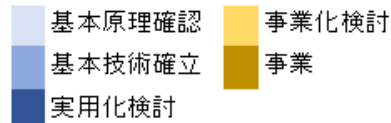
バイオワークス

生産ニーズに基づき開発を受託する

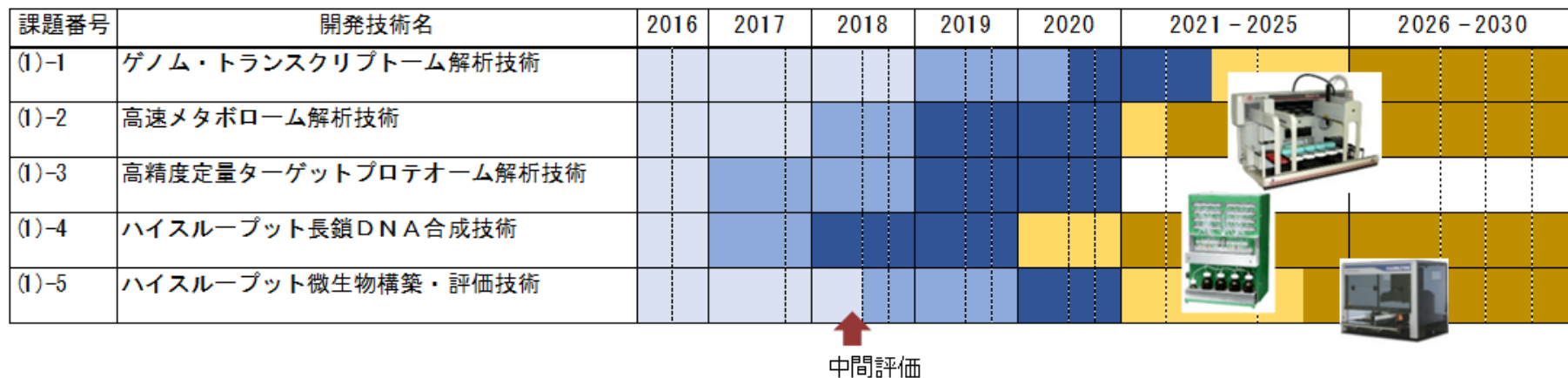
Design+Build+Test+Learn (デジタルによる統合必須)

3. 成果の実用化・事業化に向けた取り組み及び見通し

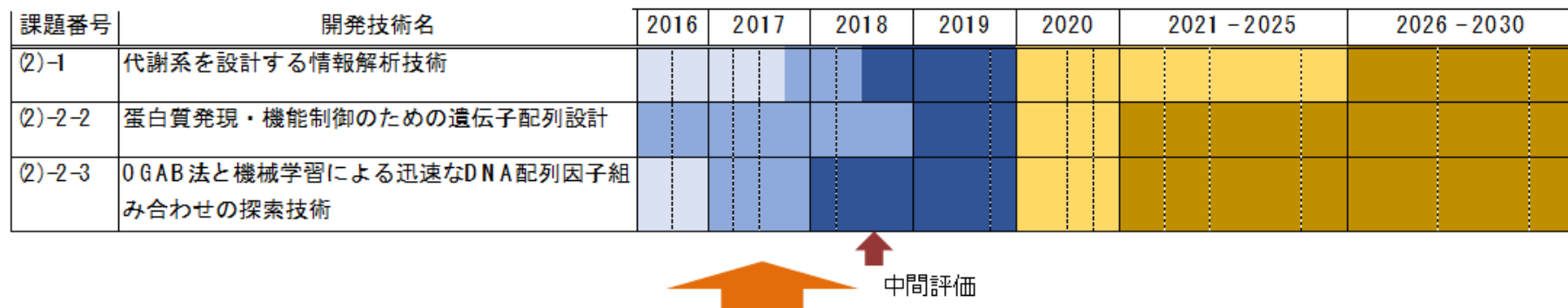
基盤技術開発ロードマップ



(1) ハイスループット合成・分析・評価手法の開発



(2) 遺伝子配列設計システム(情報解析技術)の開発



有効性検証課題への提供により実用化の可能性を検証