

**研究評価委員会**  
**「ゲノム創薬加速化支援バイオ産業基盤技術開発／有用天然化合物の安定的な生産技術開発」**  
**(事後評価) 分科会**  
**議事録**

日 時：平成 25 年 12 月 11 日 (水) 13:00～18:00

場 所：WTC コンファレンスセンター Room A (世界貿易センタービル 3 階)

出席者 (敬称略、順不同)

<分科会委員>

分科会長	早川 正幸	山梨大学 大学院医学工学総合研究部 医学・工学融合学域 教授 (生命環境学部長)
分科会長代理	及川 英秋	北海道大学 大学院理学研究院 化学部門 有機反応論研究室 教授
委員	江口 正	東京工業大学 大学院理工学研究科 物質科学専攻 教授
委員	五味 勝也	東北大学大学院 農学研究科 生物産業創成科学専攻 遺伝子情報システム学分野 教授
委員	中川 智	協和発酵バイオ株式会社 ヘルスケア商品開発センター 学術研究企画室 室長
委員	村田 道雄	大阪大学 大学院理学研究科 化学専攻 生体分子化学研究室 教授

<推進者>

山崎 知巳	NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 部長
加藤 紘	NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 プログラムマネージャー
三代川 洋一郎	NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 主任研究員
坂本 俊一	NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 主査

<実施者>

新家 一男 (PL)	独立行政法人 産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 次世代天然物化学技術研究組合 上級主任研究員
池田 治生	北里大学 北里生命科学研究所 教授
高橋 俊二	理化学研究所 基幹研究所 ケミカルバイオロジー研究領域 ユニットリーダー
南 多善	次世代天然物化学技術研究組合 専務理事
佐藤 文治	次世代天然物化学技術研究組合 研究開発部長
葛山 智久	東京大学 生物生産工学研究センター 准教授

<企画調整>

林 智佳子	NEDO 総務企画部 主任
-------	---------------

<事務局>

竹下 満	NEDO 評価部 部長
保坂 尚子	NEDO 評価部 主幹
成田 健	NEDO 評価部 主査

## 議事次第

### 【公開セッション】

1. 開会、分科会の設置について、資料の確認
2. 分科会の公開について
3. 評価の実施方法について
4. 評価報告書の構成について
5. プロジェクトの概要説明
  - 5-1. 事業の位置付け・必要性、研究開発マネジメントについて
  - 5-2. 研究開発成果および実用化に向けての見通し及び取り組みについて
  - 5-3. 質疑

### ◆非公開資料の取り扱いに関する説明（評価部）

### 【非公開セッション】

6. プロジェクトの詳細説明
  - 6-1. 合成遺伝子クラスターライブラリーの構築
  - 6-2. 安定生産技術の開発
  - 6-3. 実用化に向けた見通し及び取り組み
7. 全体を通しての質疑

### 【公開セッション】

8. まとめ・講評
9. 今後の予定、その他
10. 閉会

## 議事内容

1. 開会、分科会の設置について、資料の確認
  - ・開会宣言（事務局）
  - ・研究評価委員会分科会の設置について、資料1-1、1-2に基づき事務局より説明。
  - ・早川分科会長挨拶
  - ・出席者（委員、推進者、実施者、事務局）の紹介（事務局、推進者）
  - ・配布資料確認（事務局）
2. 分科会の公開について
  - 事務局より資料2-1及び2-2に基づき説明し、議題6.「プロジェクトの詳細説明」、議題7.「全体を通しての質疑」を非公開とすることが了承された。
3. 評価の実施方法について
  - 評価の手順を事務局より資料3-1～3-5に基づき説明し、了承された。
4. 評価報告書の構成について
  - 評価報告書の構成を事務局より資料4に基づき説明し、事務局案どおり了承された。
5. プロジェクトの概要説明
  - 5-1. 事業の位置付け・必要性、研究開発マネジメントについて
  - 5-2. 研究開発成果および実用化に向けての見通し及び取り組みについて
    - 推進部、実施者より資料6-1～6-2に基づき説明が行われた。

【早川分科会長】 ただいまの説明に意見、質問等お願いします。技術の詳細は後ほど議題6で議論します。

ここでは主に事業の位置付け・必要性、マネジメント等についてお願いします。

【及川分科会長代理】 研究の対象となる化合物はクラスターから生成が予想されるものにしたのですか。

【産総研：新家上級主任研究員 (PL)】 2通りの考え方で標的化合物を決定しました。エリスロマイシンやエバーメクチン、FK506、ラパマイシンなどの生合成遺伝子として報告されたものは絶対に作らせたいので対象にしました。それ以外に、シークエンスの結果として見つけた面白い遺伝子を対象にしました。

【及川分科会長代理】 我々も研究対象に設定して研究を展開していますが、狙って採ることは意外に難しい。化合物を40個採ることは厳しいハードルだったと思います。これだけ採ることができればかなりの数の論文を書くことができます。化合物の安定性や、導入遺伝子、PKS（ポリケチド合成酵素）などを扱った場合に勝手に組み換わることもあると思います。技術的なことですが、それはどうですか。

【産総研：新家上級主任研究員 (PL)】 対象化合物の選抜とは離れるかもしれませんが、SUKA株に関しては、タイプI PKSは非常に成績が良かった。できなかった化合物のほうが少なかったと思います。

【及川分科会長代理】 大腸菌などで行うと起こりそうなことが、この株では使えた、事業化はこれによって大きく進んだということですか。

【産総研：新家上級主任研究員 (PL)】 はい。BAC (Bacterial Artificial Chromosome) のクローンは大腸菌内でも安定していますが、コスミドは配列によっては不安定なものもあります。コスミドレベルでシークエンスする方はホスミドも使うとよく言います。我々の場合、コスミドで採った遺伝子が不安定なので、BACで作直す、またはBACに載せ換えることも行っていました。

ご質問は中で不安定に組み換えが起きるかどうかですが、放線菌内で培養中に組み換えが起きて壊れることは、我々が見ている中ではほとんどありませんでした。もっとも、SUKA株に入れる時にメチル化を外します。メチル化を外すと不安定になる現象があるので、遺伝子によっては不安定なものがあると思います。ただし、入れてしまえばゲノムに組み込まれる形で安定して保存されます。

【及川分科会長代理】 遺伝子の発現制御は難しい部分があります。我々も異種発現等を試みる場合は博打のような形で、入れて作るという感じで進めています。これだけの数を手がけてくると、何か見えてくるものがあると思います。そういう副産物はこの事業を通して何かありますか。

【産総研：新家上級主任研究員 (PL)】 個々の化合物ではあまりわかりませんでした。ホストによって好き嫌いがあるという傾向は若干見られました。それから、耐性遺伝子が重要と思われませんが、この事業の本来の目標は、何も行わないで、どの程度可能か確かめることでした。何も行わなくとも5割から6割はできる。きちんと生産する菌に入れればできることを証明したことが一つの成果です。制御はプロモーターを変えたり、耐性遺伝子を足して作ることができるので、目的にかなった化合物を作ろうと思えば作ることのできる時代になってきた。ただし、ホストによっては好き嫌いが多少あるため、良いホストをいくつか作っておくことが大切な点だと思います。

【五味委員】 及川分科会長代理の質問に関連しますが、多くの研究を行い、素晴らしい成果を挙げました。最初に研究対象となる化合物40個を選ぶ時、構造の特性でテルペンやPKS系、ペプチド系などいろいろある中で、バラエティを幅広く捉えたのか、重要性から進めたのか、化合物選択のプライオリティは何かありますか。

【産総研：新家上級主任研究員 (PL)】 まず、構造のバラエティは、この後にスクリーニングサンプルに加

えたいということと、どれだけ汎用性が高いかを証明するために、各グループ、一般的に分類されている化合物は全て行おうということで選びました。それぞれの中では、たとえばタイプⅠPKS で容易なものを選ぶのではなくて、医薬品になっているもの、タイプⅡであればアドリアマイシンなど、そういったものを狙う選び方をしました。

【早川分科会長】 今の質問ですが、最終的に、化合物の種類によって異種での発現が起きにくいものときやすいもの、そういう分類は何かできますか。

【産総研：新家上級主任研究員 (PL)】 確実にはできません。そういった傾向の存在がわかった程度です。できないわけではありませんが、絶対的なことは言えません。たとえばタイプⅡPKS ではアルプスが良いのではないかと、といった知識が経験的に増えてきました。

【早川分科会長】 ありがとうございます。そのほかに何かありますか。

【村田委員】 大変すばらしい業績で驚いています。天然物化学の立場から言うと、1 リッターに 5 ミリグラムは微妙な量です。実際に 5 ミリグラムをきちんと採ることができますか。

【産総研：新家上級主任研究員 (PL)】 最初に作るか、作れないかは 100 ミリリットルの培養で、UV や質量計測器の大きさでどの程度作るか算定して判断しています。作るものに関しては、全て 1 リットルから 2 リットル培養して、重さを測定した量をそこに記載しています。

【村田委員】 きちんと抽出して精製しているのですね。

【産総研：新家上級主任研究員 (PL)】 全部精製しました。そのまま配ることができる形になっています。

【村田委員】 それは素晴らしい。今後の課題になるかもしれませんが、実際に化合物を作って、こういう方法で使うとすれば、10 リッターで 50 ミリグラム採っても少し足りないことがあります。その場合、生産性を上げる方向性は、たとえば利用する企業などが行くとすれば、その後のことはお任せするのですか。

【産総研：新家上級主任研究員 (PL)】 いえ、今、後継プロジェクトでセットを作っています。たとえば、レギュレーターセットを作り、それを組み込むことによって生産性を上げる。それから、耐性を強くすることによって生産性を上げる。自分がだめになって作らなくなるパターンも多そうです。研究を進めていく中で、中間体まで作るのですが最終産物に至らないものがかなりありましたので、そうした方法で対処しています。それから、同じホストの中でも、皆さんも培地検討をよく行うと思います。培地検討を行うと一気に 10 倍上がることもあります。

もう一つ。これはまだ証明できていませんが、同じホストの中でもノンスコアを作るとたくさん作る場合もあるようなので、そういったことで上げている例もあります。

【村田委員】 後継プロジェクトも含めて、5mg/l から上げることも視野に入れて研究しているのですか。

【産総研：新家上級主任研究員 (PL)】 そうです。重要なもの、たとえばラパマイシンや FK506 は 1mg/l が達成できていないので、今作らせようと取り組んでいます。

それから、精製に関して全部実施したと言いましたが、このシステムの非常に良いところは、内在性の生合成遺伝子をカットしているので精製が容易なことです。推進委員会でもよく言うのですが、私の中学生の子供を液クロの横に立たせて「おまえ、やれ」と言ってもできるほどです。きれいに、そのピークしか出てきません。たとえば企業で使用してもらう時に、天然物のアイソレーションができる方は少なくなったと思いますが、たくさん作らせれば合成化合物よりも容易に精製ができるプロファイリングになっています。これは後でいろいろ例が出てくると思います。非常に精製が容易です。

精製が大変なためにもものが確保できない例がたくさんありますが、そうしたこともクリアできる優秀なシステムではないかと思えます。

【村田委員】 最終的な産業応用を考えると、スクリーニングにも、ライブラリーの拡充にも使うことができますね。それと、臨床試験などの物質生産とは話が違うといえますか、研究の方向性が違います。どちらに重点を置いて進めますか。

【産総研：新家上級主任研究員 (PL)】 両面行っています。ラパマイシンなどの重要なものはいかに生産性を上げるか研究しています。開発中の化合物で生産が少なく、かつ有機合成が難しい化合物は、NE DO の課題解決型実用化開発助成事業でいくつか受けているものがあります。もう一つは、海洋微生物が作るものを作らせようという応用面が広がっており、両面で進めています。

【村田委員】 確かに、ソースを変えてライブラリーを拡充することは重要と思ひ質問しました。

【早川分科会長】 そのほかにありますか。では、私から。

後継プロジェクトの話が出ました。差し支えない範囲で、この成果を後継プロジェクトにどのようにつなげていくのか、その観点から説明をお願いします。

【産総研：新家上級主任研究員 (PL)】 後継プロジェクトは経産省直執行のプロジェクトとして動いています。このプロジェクトの成果を後継プロジェクトにどう生かしていくか、一例として、今までメタゲノムを使う場合は BAC ではなくコスミドで採っていた。すると 50kbp 以内、メタゲノムで行うと短いものしか採れません。そこを BAC で大きく一度に採る研究に取り組んでいます。土壌や海綿、ホヤの中の微生物から BAC を作って、そのライブラリーを作ると、普通の放線菌では 384 ウェルプレート 2 枚程度で埋まります。生合成遺伝子のパターンがわかっているものだけですが、その中から欲しい対象を容易に引っ張ってくることができます。そうしたことを後継プロジェクトで進めています。

また、なぜ作るかということについて。このプロジェクトでは 40 化合物、実際には 64 個の化合物を手がけました。その結果として培地により作る、作らない、のパターンをたくさん持っています。しかも、違う生産菌のシークエンスを行い比べてもわからない部分が、同一のホストで作る、作らないを制御しているので、遺伝子発現パターンやメタボロームの部分で、なぜ作るか、なぜ生産性が上がるか、原因を究明しようとしています。

【早川分科会長】 ありがとうございます。そのほか、委員の先生方、何かありますか。よろしいですか。ほかにもご意見、ご質問があるかと思えますが、本プロジェクトの詳細はこの後説明してもらいます。その際に質問をお願いします。

#### 【非公開セッション】

#### 6. プロジェクトの詳細説明

- 6-1. 生合成遺伝子クラスターライブラリーの構築
- 6-2. 安定生産技術の開発
- 6-3. 実用化に向けた見直し及び取り組み

#### 7. 全体を通しての質疑

省略

#### 【公開セッション】

#### 8. まとめ・講評

【早川分科会長】 委員から講評をいただきます。村田委員から始めて最後に私という順番にします。まず村

田委員お願いします。

【村田委員】 研究の内容を聞き、様々なことが可能になったことに強い感銘を受けました。当初の研究目的が有用な天然化合物を安定的に生産することであったため、特にライブラリー構築等と関連して説明が行われました。それは非常に重要なことです。今後も継続していけば、我が国の製薬や伝統的な天然化合物を使った産業の復活につながるので、ぜひ強化すべき分野です。

加えて、派生してくるものがたくさんありそうです。素晴らしい技術から派生してくる少し違った分野にも役立ち、産業利用が進む方向で今後成果が利用されていくとなおよいと思います。

【早川分科会長】 ありがとうございます。次に中川委員、お願いします。

【中川委員】 2点あります。私は2年間、この研究を行っている時から推進委員として見ていました。当初の目的をほぼ達成するよい成果が出ています。今日も話を聞きながら、この成果でどのようにして儲けるか、どのようにすれば儲かるか、ここまでできればお金を儲けることができるのではないかと考えていました。ただ、組合員がどこまでお金儲けをしてよいかわかりません。シークエンスも含めて、組合に加入していない池田先生、北里大学も入っています。トータルシステムとして提供することが重要かもしれません。お金を儲ける手段を考えることができればよいと思います。

もう一つ、当初の目的に、この技術をもとにした天然化合物研究の復興があります。次のプロジェクトも始まっていますが、当初の目的を加速する戦略、方策を意識して、経済産業省の資金も使いながら、成果を日本が潤うところに早く直結させてほしいと思います。

【早川分科会長】 ありがとうございます。では、五味委員、お願いします。

【五味委員】 私は、ものづくりということではカビを使っています。今日、放線菌の偉大さを、バクテリアで育成も早いという有利な点を利用して実現したことを知り、感銘を受けました。2年間でこれだけ高いレベルの目標を達成したことは素晴らしい。もともと新家氏の産業総合研究所が様々な化合物のライブラリーを持ち、池田氏の放線菌の宿主-ベクター系とマッチして目標を達成した。同時に、シークエンスも、次世代または次々世代シークエンサーを使った正確、精度の高い技術が医療という別分野で利用できる波及効果もあった。このプロジェクトの成果、単なる天然化合物だけでなく、違う部分にも進展したことは素晴らしいと思います。

もう一つは、中川委員が言われた通り、日本の強い分野だった天然物化合物の技術をもとに企業と産官学が連携して、もう一度素晴らしいものに発展させてもらうとよいと感じました。

【早川分科会長】 ありがとうございます。それでは、江口委員、お願いします。

【江口委員】 ミリグラムの化合物を40個以上という最初の目的を2年間のプロジェクトで本当に達成できるのかと思っていました。それが早々と1年半ほどで達成して、もとのプロジェクトの目的だけではなく、幅広く様々なことに裾野を広げたことは、このプロジェクトの一つの成果であると思います。

もちろん、評価委員の皆さんが言われたように、日本の天然化合物の研究を再び盛んにする。日本の学問領域に成果を戻すことで日本の科学界、それに引き続いて産業界の活性化に貢献できるとよい。また、できると思っています。後継プロジェクトも含めて今後より一層努力してほしいと思います。

【早川分科会長】 ありがとうございます。及川委員、お願いします。

【及川分科会長代理】 我々も大学の研究室の中で細々と似た研究を続けており、企業がもう採れないと言って撤退する中で、なぜこれほどポテンシャルがあるのにと歯がゆい思いをしていました。ゲノムの解析技術の進展と共に、実はこういうふうに行けると事例を挙げたことは大きな成果だと思います。

クラスター技術の取得、特に大きな遺伝子は個人の実験室で扱えないと思っていました。しかし、ある程度のノウハウを習得すれば研究者も企業も使うことができるという視点を与え、もう一度見直してみようというところまで持ってきたことは大きな成果だと思います。

生物のシステムを使いこなすことはそう簡単なことではありません。材料の専門家と話をするとギャップを感じるのですが、やはり足し算ではなく、複雑なファクターを全部整理して解く必要があるという面があります。そこも含めて、短い期間ながらこれだけ使うことができる技術になったことを示したことは高く評価すべきです。

後継プロジェクトも走っています。その中から何か実用的なものが見付かってくれば、もう一度、こうした素晴らしい技術を日本は持っているとし示してみせることができると思いました。

**【早川分科会長】** ありがとうございます。それでは、私から。

各委員の話の繰返しになりますが、このプロジェクトは「健康安心イノベーションプログラム」の一貫として、最終的な目標は健康寿命の延長、新規産業の創出に結びつくと思います。創薬や企業の競争力強化につながる基礎的研究がこのプロジェクトで確立されたと高く評価できると思います。

先ほど来お話があったように、世界をリードしていた我が国の天然物化合物の研究、新家先生に代表される研究と、放線菌ゲノムに関する最先端の研究、池田先生の研究、BACベクターを用いた生合成遺伝子ライブラリーの構築やクローニング、異種放線菌への導入、そうした高い技術を企業でも導入可能なレベルまで押し上げた、一般化したことは評価できると思います。

既に新しいプロジェクトを進めています。私は微生物の多様性などを研究しているので、その観点から、ストレプトミセス以外の生物、希少な放線菌も含んだ生物にも今後、研究を発展させてほしいと思います。生物は無限なので、こうした天然物の研究もさらに発展していくと感じました。

委員の先生からご意見をいただきました。さらに補足はありませんか。よろしいでしょうか。

では、推進部長、プロジェクトリーダーから最後に何か一言あればお願いします。

**【NEDO：山崎部長】** バイオ部長の山崎です。本日は闊達な審議、また、大変ためになるコメントを多々いただき、ありがとうございます。

早川分科会長にまとめていただいたように、私ども、本プロジェクトへの高い評価とともに、今後、実用化に向けた期待をいただいたと理解しています。2年間という短期間でありましたが、当初の目標を超える成果を得ました。皆様が言われたように、世界をリードする技術をビジネスにつなげることが重要です。日本では「技術で勝ってビジネスで負ける」とよく言われますが、そうならないように、一つでも実用化の成功事例を作っていくことが大事だと思っています。

改めて、本日はどうもありがとうございます。

**【産総研：新家上級主任研究員（PL）】** プロジェクト開始当時は様々な改革が行われようとしていた時であり、このプロジェクトが成立するかどうかという時もありました。その時に、経産省の新階氏に尽力していただきました。同省製造産業局生物化学産業課の方々にも各省に働きかけていただき、プロジェクトを立ち上げることができたことに感謝します。また、これらの方々による後継プロジェクトへの支援にも感謝します。

NEDOにも多くの支援をしてもらいました。加速予算を1億円獲得して質量分析器を入れようとした時に、このような細かなことを聞くのかと思うこともありましたが、あれが入ったおかげで研究を早めることができました。プロジェクトの立ち上がり時に制度的なトラブルがあり、うまくいかない

のではないかと思った時に、主査から、予算が獲得できたのだからドンと構えて進めましようと言われたことを今でも覚えています。そうした形で多くの方々の支援に感謝します。

推進委員の先生方にも様々なコメントをもらいました。産総研ではよく「部隊」といいますが、この部隊は大変よく働きます。今この場にいませんが、そのスタッフたちにも感謝します。これができないという、池田先生がすぐに解決してくれました。その結果がこの成果になったと思います。プロジェクトを実施してもらった高橋先生、葛山先生、シークエンスを行ってもらった藤江氏、佐藤先生にも感謝したいと思います。

9. 今後の予定、その他

10. 閉会



## 配布資料

- 資料 1-1 研究評価委員会分科会の設置について
- 資料 1-2 NEDO 技術委員・技術委員会等規程
- 資料 2-1 研究評価委員会分科会の公開について (案)
- 資料 2-2 研究評価委員会関係の公開について
- 資料 2-3 研究評価委員会分科会における秘密情報の守秘について
- 資料 2-4 研究評価委員会分科会における非公開資料の取り扱いについて
- 資料 3-1 NEDO における研究評価について
- 資料 3-2 技術評価実施規程
- 資料 3-3 評価項目・評価基準
- 資料 3-4 評点法の実施について (案)
- 資料 3-5 評価コメント及び評点票 (案)
- 資料 4 評価報告書の構成について (案)
- 資料 5-1 事業原簿 (公開)
- 資料 5-2 事業原簿 (非公開)
- 資料 6-1 プロジェクトの概要説明資料 (公開)  
事業の位置付け・必要性、研究開発マネジメント
- 資料 6-2 プロジェクトの概要説明資料 (公開)  
研究開発成果、実用化に向けての見通し及び取り組み
- 資料 7-1 プロジェクトの詳細説明資料 (非公開)  
生合成遺伝子クラスターライブラリーの構築
- 資料 7-2 プロジェクトの詳細説明資料 (非公開)  
安定生産技術の開発
- 資料 7-3 プロジェクトの詳細説明資料 (非公開)  
実用化に向けての見通し及び取り組み
- 資料 8 今後の予定

## ○その他

以上