

ゲノム編集酵素の機能モジュール データ基盤構築

官民研究開発投資拡大プログラム (PRISM)

「バイオ領域」

【継続事業】

施策説明資料

令和4年3月
農林水産省

資料 1 「ゲノム編集酵素の機能モジュールデータ基盤構築」の全体像

課題と目標・出口戦略

- ・国内外でゲノム編集技術を活用した農林水産物の開発が進む
- ・ゲノム編集技術を利用したバイオ産業の国際的な競争が激化

民間企業等がゲノム編集技術を利用するうえで、
海外の基本特許に係る不透明な特許料や
許諾条件が実用化への懸念
(医療分野では、大手企業でCRISPR/Cas9の使用に
かかるイニシャルフィーだけで数百億円以上と言われる)



**海外の基本特許を回避し、国内企業等が利用
しやすい新規のゲノム編集酵素の開発が重要**

民間研究開発投資誘発効果等

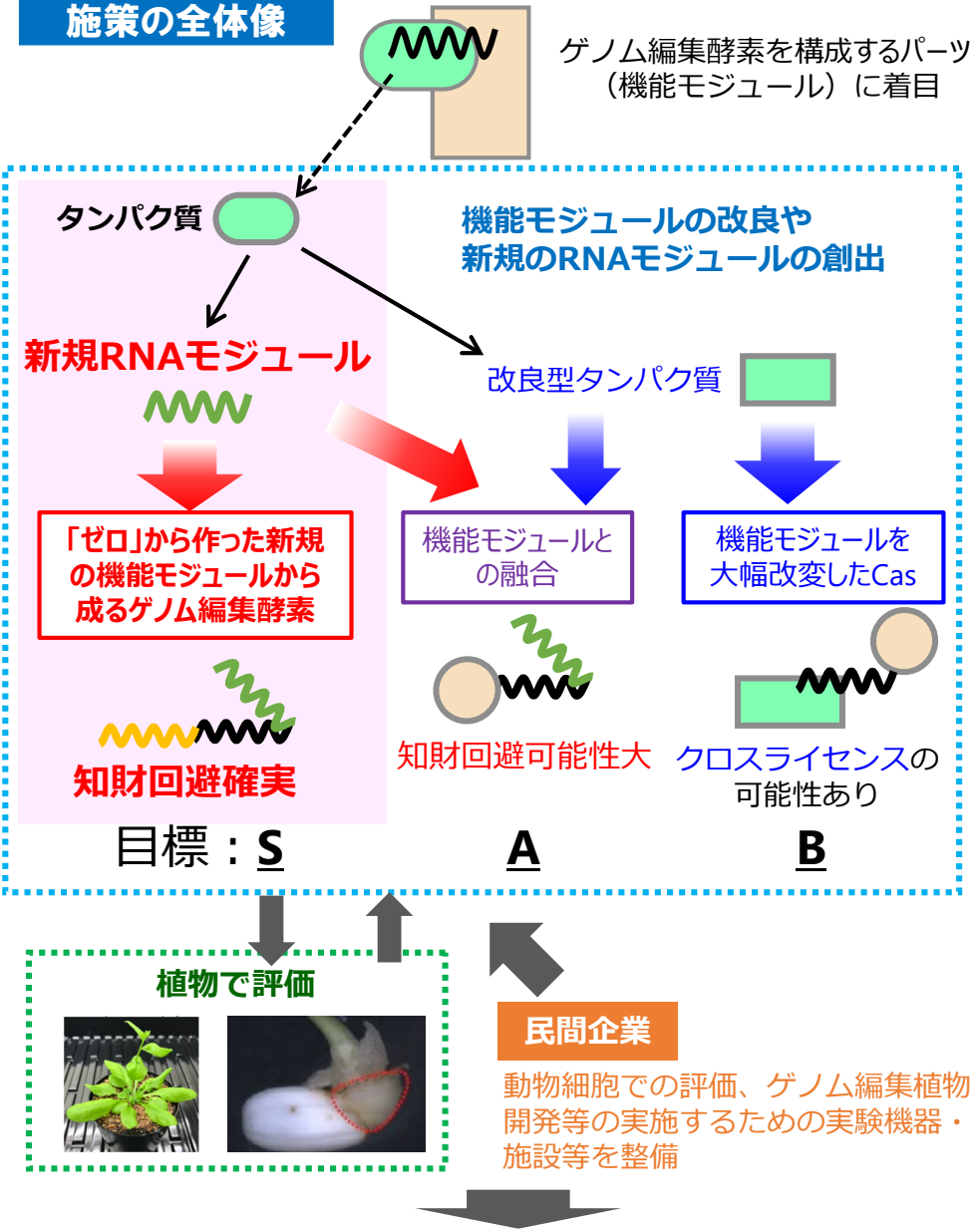
農業分野

- ・国内民間種苗会社等における農作物開発促進、
品種開発力強化
- ・主要品種の市場投入により年間60億円程度の経済効果

医療分野

CRISPR/Cas9等の基本特許の実施許諾を回避することで
少なくとも数百億円以上の経済効果が期待。

施策の全体像



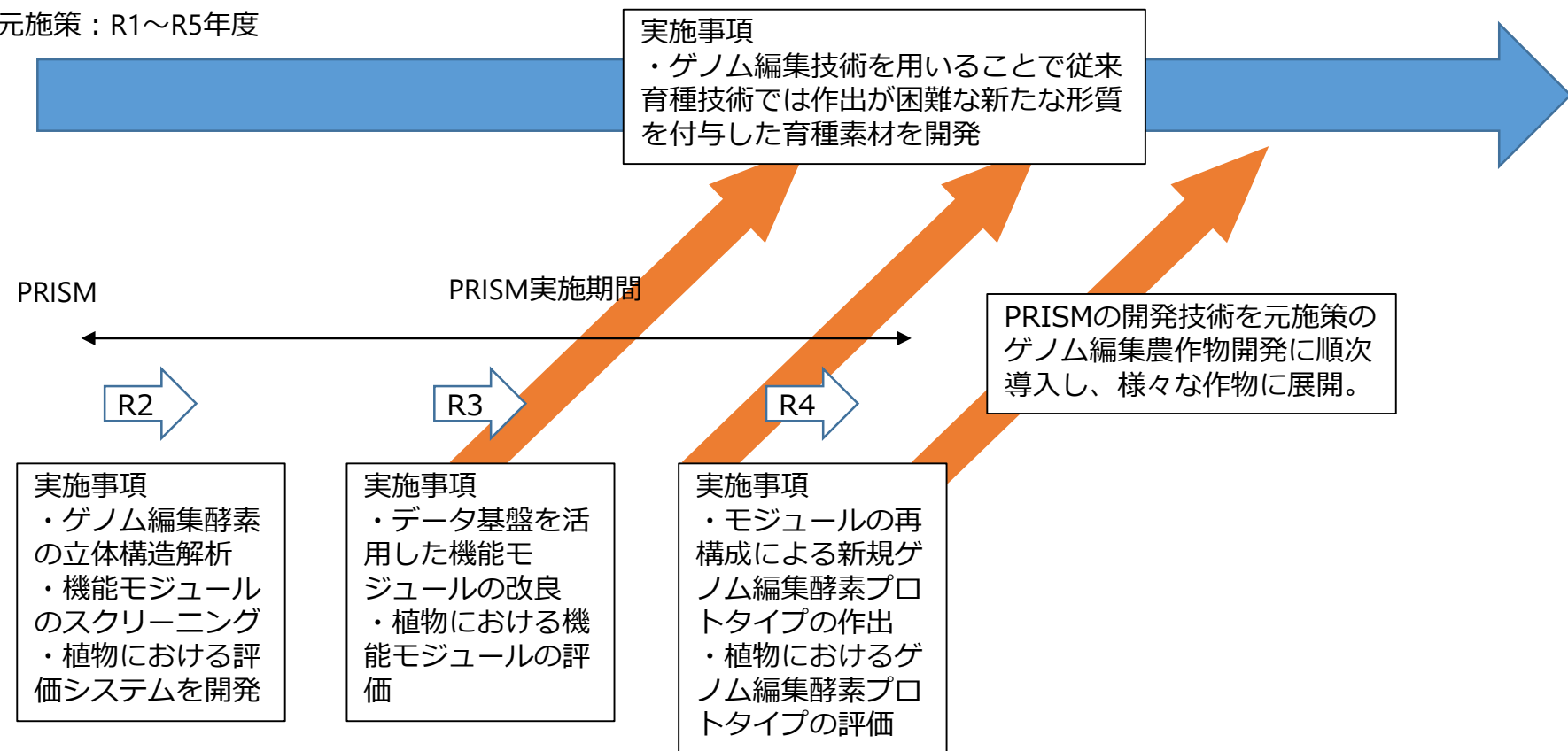
新規モジュール・改良型機能モジュールを組合わせ、**高機能かつ
既存知財に抵触しない新規ゲノム編集酵素を創出** 2

元施策：農林水産研究推進事業 次世代育種・健康増進プロジェクト
「ゲノム編集技術を活用した農作物品種・育種素材の開発」

研究期間：令和元年度～令和5年度

予算額：令和元年度 101百万円，令和2年度 152百万円，
令和3年度 132百万円，令和4年度 119百万円

元施策：R1～R5年度



背景・現状

- ゲノム編集技術を利用したバイオ産業の国際的な競争が進む中、国内企業が利用しやすいゲノム編集技術が強く求められている。
- 国内の民間種苗会社等がゲノム編集技術を活用した農林水産物等を開発するうえで、現状では海外の基本特許の利用に係る高額な特許料や不透明な許諾条件、交渉に要する時間等が実用化への障害となっている。

↓

多様化する消費者ニーズや農業の競争力強化にむけ、元施策等によりゲノム編集技術等も活用したスマート育種技術を駆使して、新品種開発を加速する取り組みを進めており、今後、民間種苗会社等の参入を促進するため、ゲノム編集技術の知的財産に係る課題を解決することが必要。

↓

解決法：新規ゲノム編集酵素の創出

実施内容

CRISPR/Cas9等のゲノム編集技術は基本特許を海外が押さえている
→海外特許を回避する新しいゲノム編集技術（酵素）の開発が必要

↓

R2年度
PRISM施策

ゲノム編集酵素の
立体構造情報

立体構造の詳細解析とモジュール設計

ゲノム編集酵素の
植物細胞内活性の情報

試作酵素の活性情報を蓄積

ゲノム編集酵素の
機能モジュール候補の情報

機能モジュール情報と候補を蓄積

ゲノム編集酵素の機能モジュールデータ基盤の作成
(①DNA認識モジュール、②DNAをほどくモジュール、③DNA切断モジュールなど)

↓ 機能モジュールの組合せ最適化

高機能新規ゲノム編集酵素の創出
(プロトタイプの作出 ~R4年度)

↓

ゲノム編集農作物開発を加速化

研究開発目標・出口戦略

- 高機能新規ゲノム編集酵素の創出に向けて、ゲノム編集酵素を構成する機能モジュールについて立体構造情報、塩基配列情報、生体内活性情報を収集しデータ基盤を構築する。
- 海外の基本特許を回避し、国内の民間種苗会社等が利用しやすいゲノム編集技術が開発されることにより、特許許諾に関するハードルが低下し、ゲノム編集技術を活用した農林水産物品種開発において、社会実装の早期実現を加速化。
- 構築したデータ基盤を利用した新規ゲノム編集酵素技術の開発により、農業分野のみならず、その他のバイオ産業にも幅広く貢献。

4

PRISMで推進する理由

- 農林水産省の委託プロジェクトでゲノム編集技術を活用した農作物品種・育種素材の開発を推進しているが、これらの素材の市場化には**海外の基本特許に係る許諾**が必要なため、国内の民間種苗会社にとって大きな障害となっている。我が国が多様なニーズや気候変動に対応した品種等を開発し世界市場の獲得を目指すうえで、これらの課題を解決し、**ゲノム編集農作物の社会実装を加速**することが重要。
- ゲノム編集技術は、農業分野のみならずその他のバイオ産業にも広範な応用可能性があるため国際的な技術開発競争が激化しており、**海外の特許に匹敵する強い技術**を創出することが必要であり、そのためには**新たなゲノム編集技術(酵素)の開発を促進するためのデータ基盤構築**が必要。
- このため、**ゲノム編集酵素を構成する機能モジュールに関するデータ基盤**を民間投資も活用して作成し、農林水産物の開発のみならず、ゲノム編集医療の開発等、他のバイオ産業にも貢献する新規ゲノム編集技術を開発するためPRISMを活用。

元施策がどのように加速されるか

- 元施策の「ゲノム編集技術を活用した農作物品種・育種素材の開発」（農林水産省・R1-5年度；令和元年度 101百万円，令和2年度 152百万円，令和3年度 132百万円）では、従来育種が困難な作物に有用形質を付与し、農業の競争力強化や生産者の収益向上に資する農作物の育種素材をゲノム編集技術を用いて開発。
- PRISM施策では、ゲノム編集酵素の機能モジュールデータ基盤を構築し、新たなゲノム編集技術(酵素)開発を促進して、元施策での農作物育種素材の開発と社会実装を加速する。
→今年度のPRISMでの研究により、クロスライセンスが可能と期待されるCas（目標B）の開発に見通しが立ったため、R4年度以降に元施策での育種素材開発に活用できる見込み。

戦略の位置づけ

- 「バイオ戦略2020（バイオ戦略フォローアップ）」の“第2章の2バイオエコノミーが拓く社会像”のうち、“② 多様化するニーズを満たす持続的な一次生産が行われている社会”における、以下の記述に対応
「人間の匠の技や勘だけに頼るのではなく、データ駆動型の育種、土づくりの AI 化などのバイオテクノロジーを活用」
- また、“第4章 市場領域”のうち、“2. 持続的な一次生産システム”、“(5) 取組”、“① 品種開発・スマート化等の推進”における、以下の記述に対応
「2022年度までにデータ駆動型育種の基盤を構築するとともに、都道府県・民間等も含め、効果的な育種が可能となるよう、育種ビッグデータやAIシミュレータと連動する育種プラットフォームを構築」

資料4 令和3年度の成果

①ゲノム編集酵素タンパク質の立体構造解析

令和3年度の目標：3種類のCasタンパク質や、課題②で得られる機能モジュールについて、立体構造を決定する。

成果：AsCas12fの立体構造を取得(図1)。DNA切断モジュールの情報をもとに、野生型に比べて**DNA切断活性を2倍以上高めた変異体3種を創出**することに成功(図2)。また、Cas12c2複合体の立体構造を決定し、DNAを認識する機能モジュールを同定した(図3)。核内でCas9によるDNA切断活性を抑制していると考えられる機能モジュールを推定できた。Cas13bの立体構造を決定し、RNA切断の特異性と活性を向上させる変異型機能モジュールを開発した。
→ 今年度、**重要な機能モジュールの改良に成功したことから、機能モジュールを大幅改変したCasの開発（目標B）に見通しが立った。来年度には、機能モジュールを組み合わせ、配列認識の自由度が向上した、機能拡張性が高い小型ゲノム編集酵素等を開発（目標B）できる見込み。**



図1. AsCas12fの立体構造

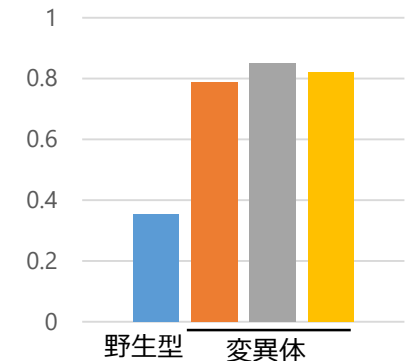


図2. AsCas12f変異体のDNA切断活性

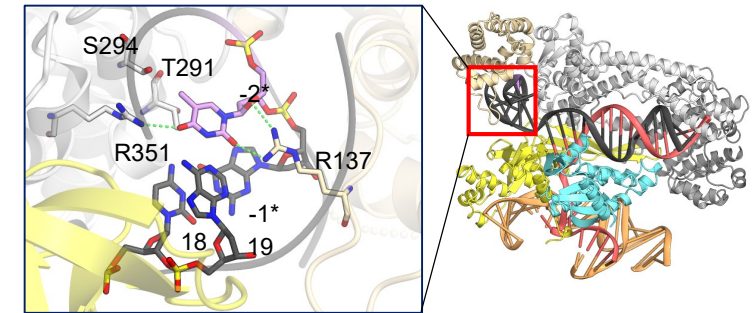


図3. Cas12c2の立体構造

Cas12c2のDNA認識モジュールが「T」1塩基を認識することにより標的DNAを切断することから、標的配列の認識自由度が高い。

②機能モジュールの候補となるRNA情報の集積

令和3年度の目標：DNAを切断する機能モジュールや2本鎖DNAをほどく機能モジュールをスクリーニングする。

成果：DNAを切断するRNA機能モジュールをスクリーニングする条件検討を完了し、スクリーニングを開始。現在複数の条件下でのスクリーニングが進行中。**今年度中に機能モジュール候補（目標AまたはSに利用）が得られる見込み。**
→ **来年度には、リボザイムを用いた新規ゲノム編集酵素プロトタイプ（目標Aのプロトタイプ）を開発できる見込み。**

③ゲノム編集酵素の植物への適用

令和3年度の目標：Cas12fや課題②で得られる機能モジュールの植物細胞内におけるDNA切断活性を評価する。

成果：改良型SpCas12fベクターにより、イネ培養細胞での変異導入に成功。Cas12fがイネで機能することを実証(図4)。

→ **来年度には、課題①②で開発される改良型ゲノム編集酵素、もしくは新規ゲノム編集酵素プロトタイプの植物細胞におけるDNA切断活性情報を取得。元施策へ順次適用。**



図4. SpCas12fによるイネのゲノム編集

令和4年度目標

これまでに得られたゲノム編集酵素の機能を再構成し、新規ゲノム編集酵素プロトタイプを構築し、植物細胞でその評価を行う。

対象施策の研究内容

令和4年度研究実施項目

1. ゲノム編集酵素の立体構造解析

- 異なるCasの機能モジュールを組み合わせた、最小サイズでDNA切断活性が高い改変体を作出し、それをベースに生体内で働く**革新的な精密ゲノム編集ツール（目標B）**を開発する。
→ 機能モジュールを大幅改変した、**クロスライセンスが可能と期待されるCasを開発（目標B）**
- 課題2でスクリーニングされるRNA（リボザイム）の電顕構造を決定し、これに基づき実用的な**新規Casリボザイムを創出する（目標A）**。
- Casを小型化するための機能モジュール候補としてCas12m、TnpB、Cas13bをターゲットとして、これらのタンパク構造情報から**最小の新規ゲノム編集モジュール情報を獲得**する。

2. 機能モジュールデータの集積

- dCas9とリボザイムを組み合わせたDNA切断機能モジュールのスクリーニングを完了し、スクリーニングされたモジュールの試験管内でのDNA切断機能効率、配列選択性などの機能を解析する。
→ 新規RNA型機能モジュール（リボザイム）を用いた、**新規ゲノム編集酵素プロトタイプ（目標Aのプロトタイプ）**を開発
- dCas9を用いずに、**リボザイム単独でDNA切断可能な機能モジュールのスクリーニング**を行う。

3. 植物細胞内での活性評価

- 令和2年度で構築した植物細胞でのDNA切断効率評価システムを用いて、1.2.で新たに選抜された機能モジュールの**植物細胞における活性を評価**する。
- 1,2の成果を元施策にスムーズに導入し、ゲノム編集作物開発を加速するため、**機能モジュールを植物細胞に効率的に導入するベクター**を作製する。
→ 機能モジュールの**植物細胞内でのDNA切断活性評価と元施策への順次適用**

課題②

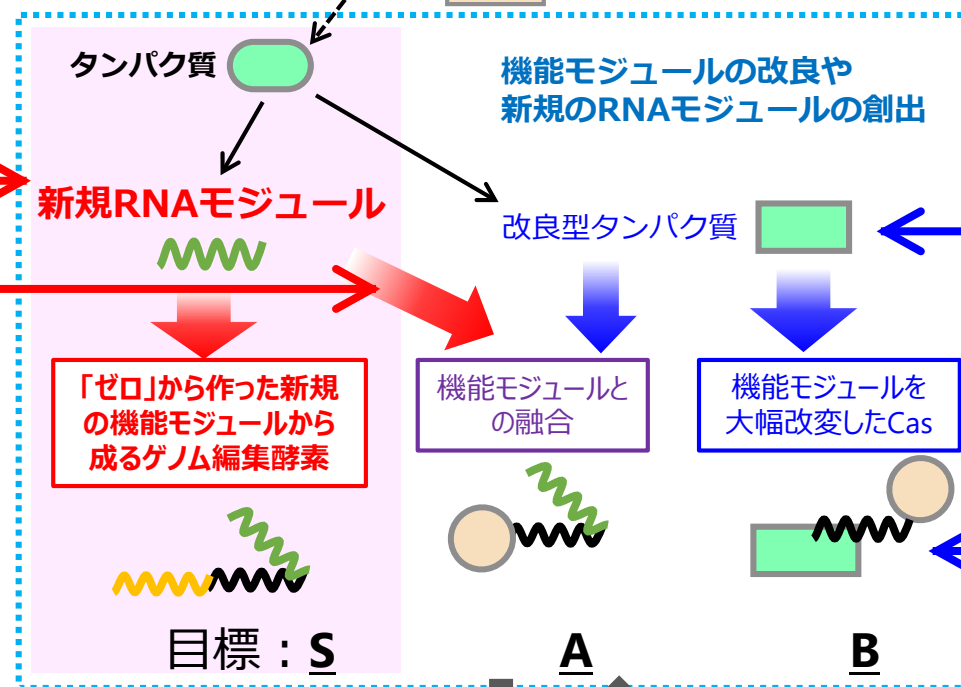
R3成果

スクリーニングの条件検討が完了。スクリーニング進行中。今年度中に機能モジュール候補が得られる見込み。

R4計画

リボザイムを用いたゲノム編集酵素プロトタイプを開発

ゲノム編集酵素を構成するパーツ
(機能モジュール) に着目



課題①

R3成果

重要な機能モジュールの改良に成功。機能モジュールを大幅改変したCasの開発に見通しが立った。

R4計画

機能モジュールを組み合わせ、配列認識の自由度が向上した、機能拡張性が高い小型ゲノム編集酵素を開発

課題③

R3成果 機能モジュールを同定したCas12fがイネで機能することを実証

R4計画 改良型ゲノム編集酵素、もしくは新規ゲノム編集酵素プロトタイプの植物細胞での評価



<最終年度（令和 4 年度）の目標達成の見通し>

- ・ 目標Bに関しては確実に達成する見込み。
- ・ 目標Aに関しては、令和 4 年度中にDNA切断活性の高いRNAモジュール（）が探索できるかに依存。
- ・ 目標Sに関しては、目標AのRNAモジュールに加え、標的遺伝子のDNAをほどくRNAモジュール（）を新たに探索する必要があるため、期間内での開発は不確実な状況。

「ゲノム編集酵素の機能モジュールデータ基盤構築」の実施により想定される成果

- 海外特許を回避するゲノム編集酵素が開発されることにより、ゲノム編集技術を活用した農作物に対する特許許諾に関するハードルが下がり、**民間種苗会社等の参入が促進**される。
- ゲノム編集酵素を構成する機能モジュールの構造が明らかになることで、様々な特徴を有する多様な新規ゲノム編集技術の開発が可能となり、農業のみならず**ゲノム編集技術を利用した医療等バイオ産業への貢献が期待**される。
- 新規の機能モジュールの構造と機能に関するデータ基盤の活用により、種々の酵素創出技術の開発が期待され、農業のみならず他のバイオ産業への貢献が期待される。

□ 民間研究開発投資誘発効果

民間種苗会社等における農作物開発が促進、品種開発力が強化され、主要品種の市場投入により、**年間60億円程度の経済効果**が見込まれる。加えて、**医療分野における基本特許の実施許諾回避等による経済効果が期待**できる。

□ マッチングファンド

研究に参画する民間企業から、**令和4年度は65百万円相当**の提供が見込まれる。

□ 出口企業

ゲノム編集技術を活用した農作物品種を開発する民間種苗会社、ゲノム編集技術支援サービス企業、ゲノム編集医療技術を開発する製薬会社、バイオ企業等

□ 政策転換

海外が基本特許を有するゲノム編集技術の利用から、新規技術の開発によるゲノム編集技術等の活用促進により、先端バイオ産業化への転換に貢献。

□ 国研・大学における研究への寄与度

農研機構及び大学が連携し、新規ゲノム編集技術の創出とその植物への適用のための技術基盤を提供。

□ 国研・大学等と民間企業との共同研究件数・受入金額

研究コンソーシアムに参画する民間企業との共同研究に加えて、施策終了後に新規ゲノム編集技術を活用した共同研究が見込まれ、合計4件（受入金額約50百万円）程度を見込む。