

# 「豊かで安全な社会と新しいバイオものづくりを実現する人工細胞リアクタ」

ImPACTプログラム・マネージャー

**野地 博行**

**Hiroyuki NOJI**

**東京大学 教授(兼任)**



- 1997年 東京工業大学大学院博士課程修了(博士・理学)
- 1998年 JST CREST博士研究員
- 2000年 JST PRESTO研究員
- 2001年 東京大学生産技術研究所 助教授
- 2005年 大阪大学産業科学研究所 教授
- 2010年 東京大学工学研究科 教授
- 2015年 ImPACTプログラム・マネージャー

## プロフィール

- ・大型研究プロジェクト代表経験; 特定領域、CREST等
- ・実用化研究; ABBOTT社、凸版印刷など、企業コンサルティング
- ・学術賞; 日本学術振興会賞、井上学術賞、中谷奨励賞、山崎貞一賞、読売ゴールドメダル等

## < 研究開発プログラム構想の概要 >

バイオ分子による超高感度デジタル分子検出システムと超並列型機能分子スクリーニング技術を発展させ、自在に高機能物質の生産が可能な人工細胞を実現し、バイオものづくり分野に革命を起こす。

## < 非連続イノベーションのポイント >

**「人工細胞リアクタ」がもたらすバイオイノベーション**

< はかる >

- ・現在の最高感度の手法より感度が100倍高い臨床診断法の実現

< つくる >

- ・活性と安定性が大幅に向上した超高機能酵素の創出

< ふえる >

- ・人工ゲノムの合成法と起動法の開発による新バイオ産業創成



## < 期待される産業や社会へのインパクト >

**超小型・高感度分子検出システムによる安全社会の実現**



農林水産物の生育・品質管理技術革新による安全・安心向上

空港での感染体高感度モニタリング・バイオテロ対策改革

携帯型検査システムによる予防医学の発展

**人工細胞によるバイオものづくりの革新**



超高効率な再生エネルギー生産

バイオ創薬効率の向上

自在に設計された物質生産による新産業の創出

# 研究開発プログラム構想

## 解決すべき社会的課題等

バイオ産業は総GDPの2%(\*)、GDP成長ではその7%(\*)を占める最重要分野の1つとなった。しかし、様々な場面で、基盤技術であるバイオ分析に技術革新が求められている。例えば、農林水産物に対する簡易でかつ正確な遺伝子検査、人や家畜に対する感染症パンデミック防止のための超高感度な検出技術が切望されている。また、健康寿命を延ばすための予防医学においても、疾病マーカーを超高感度に定量計測する技術の社会実装は喫緊の課題である。一方、バイオ生産の現場では、天然酵素をはるかに凌駕するスーパー酵素や、新規の機能を持つ細胞を探索・発見するためのハイスループットな自動技術が切望されている。化学的視点から見た時、バイオ産業の根本的制約は天然の細胞システムへの依存にある。その解決には、人工ゲノムで起動する人工細胞を創出する技術開発を避けて通ることは出来ない。(\*アメリカの統計値)

## PMの挑戦と実現したときのインパクト

### ・アプローチ

人工細胞デバイス研究における産学クラスタを形成し、上記社会的課題に取り組む。バイオ産業のドメイン構造に沿って「はかる」「つくる」「ふえる」の3つのプロジェクトを推進する。

- 「はかる」；人工細胞デバイスによって可能となった1分子感度のデジタル計測技術を遺伝子診断・臨床検査の現場に実装する。
- 「つくる」；莫大な種類の生体分子を超微量合成・スクリーニングする技術確立し、天然酵素を凌駕するスーパー酵素を生み出す。
- 「ふえる」；シンプルかつ迅速な人工ゲノム合成技術確立し、人工ゲノムで起動する自己増幅可能な人工細胞を創出する。これによって人工細胞のビジネスを勃興させる。

3つのプロジェクトは互いに連携しつつそれぞれイノベーションを連続発生させる。

### ・産業や社会に与えるインパクト

簡易で圧倒的感度を有するデジタルバイオ分析技術を市場導入することで、3兆円のバイオ検査市場の勢力図を一新する破壊的イノベーションをもたらす。また、機能分子スクリーニング技術は、医薬分野においてはバイオ医薬品の開発分野、産業バイオにおいては0.85兆円の酵素市場のみならず3兆円を超えるバイオものづくり分野において技術革新をもたらす。そして、人工ゲノム細胞技術が創出された場合、あらゆるバイオ産業におけるイノベーション創出の基盤となる。近視眼的には、今後勃興・拡大する合成ゲノムビジネスにおいて日本が中核技術とビジネスを席卷する。

プロジェクト	マイルストーン	実用化のシナリオ	インパクト
「はかる」 バイオ産業	<ul style="list-style-type: none"> <li>・実際の検体を用いて、現在最高クラスの臨床検査システムより感度が100倍高い (LOD=0.1fM) 免疫抗体反応 (digital ELISA) 法の開発</li> <li>・15分以内で終了するデジタル遺伝子検出法の確立</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・H30年; 研究用デジタルバイオアッセイ計測装置のプロトタイプを関係者に配布</li> <li>・H31年; 研究用測定装置販売 &amp; 臨床開発開始</li> <li>・H35年; デジタルバイオアッセイ用の臨床検査装置の販売</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・デジタル臨床診断で数兆円規模の世界市場の開拓</li> <li>・汎用性と携帯性の高い超高感度遺伝子検査の社会実装による農林水産物検査の革新</li> <li>・超早期疾病診断の実現による予防医学のための技術的基盤の確立</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・活性を10倍以上増強したバイオ分析用酵素、バイオマス処理用酵素、抗バイオフィルム酵素の開発</li> <li>・熱安定性を10度以上向上させた産業用酵素の開発</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・H30年; スーパー酵素を用いたデジタルELISAの開発開始 and バイオマス処理酵素を用いたプロセス開発開始</li> <li>・H30年; 機能分子スクリーニング装置プロトタイプを関係者に配布</li> <li>・H31年以降; スクリーニング装置の販売 and 機能分子スクリーニングの事業化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スーパー酵素の臨床診断分野への投入による感度向上と検出装置の小型化 → 上述インパクトにつながる</li> <li>・超高機能酵素の創出技術による生物系産業の技術革新</li> <li>・生物系産業を革新する超高機能酵素の創出</li> </ul>
「ふえる」 人工細胞 デバイス	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本予算&amp;期間内での人工ゲノム全合成; 長さ0.5Mbp、反応時間1日以内、エラーレート <math>10^{-6}</math> 以下</li> <li>・人工ゲノムをもった細胞による細胞分裂</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・H30年度まで; 巨大DNAクローニング技術のキット実用化</li> <li>・H31-35年; 試験管DNAクローニング技術の実用化</li> <li>・H35年度以降; 産業用人工細胞創成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・遺伝子クローニングイノベーション</li> <li>・人工ゲノム合成ビジネス創成</li> <li>・人工細胞イノベーション</li> </ul>



# プログラム構想のブレークスルー（「はかる」）

## 非連続イノベーション、リスクの大きさ

### ✓ ブレークスルーとなるポイントとその効果の難易度・失敗の可能性

バイオ分析の高感度化に加え、ハイスループット化が必須である。これらを社会実装するには、廉価版の測定装置も実現する必要がある。この技術イノベーションをバイオ分析の最大市場である臨床診断マーケットにもたらし、臨床開発を突破する必要がある。そのために、ImPACT期間に再現性のよいプロトコルを確立することが必須である。

### ✓ 従来技術では越えられなかった壁はどこか？

現在の免疫抗体反応アッセイの限界は例えば各種感染症(インフルエンザ、肝炎、HIV、エボラ等)の初期検出には感度が足りない。一方、遺伝子診断の感度は非常に高いが、煩雑な作業を必要とし検出までに時間がかかる上、定量性に劣る。遺伝子診断並みの感度で、免疫抗体反応並みの迅速さを両立した手法が望まれている。

### ✓ どのアイデアを持ち込むことにより、それを突破しようとしているのか？

人工細胞デバイスがもたらす反応リアクタの超微小化を利用することで、バイオ分析の感度・定量性・検出時間を劇的に改善する。ここに「つくる」プロジェクトで開発するスーパー酵素を利用することで性能をさらに向上させる。さらに、汎用型測定システムを開発し、この技術の社会実装を実現する。

### ✓ その飛躍の程度はどのくらいか?(定量的に表現できるか?)

本技術の社会実装は、現在の免疫抗体反応と感染症遺伝子診断の市場(2-3兆円/年)における勢力図を大きく塗り替える。汎用的で小型の測定装置も導入した場合、インパクトはバイオ分析市場全体に及ぶため、さらに大きな市場(数-10兆円規模)につながる。

### ✓ 技術あるいはマネジメント等において最も困難なポイント

臨床検体の不均一性に由来するノイズ(≒擬陽性)があげられる。これは、多重標識によるノイズ低減技術(野地特許申請中)の応用を考える。また、臨床開発は極めて高い再現性と安定性が求められる。この点は、経験豊富な企業の中核メンバーの参画で突破する。また、競合企業対策のために、知財マネージャーを招へいし、的確な戦略を立てる体制を取る。

# プログラム構想のブレークスルー（「つくる」）

## 非連続イノベーション、リスクの大きさ

### ✓ ブレークスルーとなるポイントとその効果の難易度・失敗の可能性

莫大な種類の機能性分子(=酵素)の中からベストな機能を有する酵素のDNA配列を同定する革新的スクリーニング技術を開発する。バイオ産業の各分野で用いられている酵素を超進化させながら、総合的な技術体系を確立する。ただし、各バイオ産業が酵素に求める性能は異なるため、効率的にイノベーションをもたらすために最適な市場と最適な事業形態を見定めることが重要となる。

### ✓ 従来技術では越えられなかった壁はどこか？

酵素の機能改変や新機能酵素探索で用いられる機能スクリーニングは、分析できる分子の種類の数とその定量性が非常に低い。これが、開発プロセスの1つの大きなボトルネックとなっている。

### ✓ どのアイデアを持ち込むことにより、それを突破しようとしているのか？

人工細胞リアクタ中で酵素を合成し、これを様々な分光手法で定量評価することで莫大な種類（目標 $10^6$ 以上）から最適な酵素を同定するスクリーニング技術を開発する。臨床診断用酵素・バイオマス処理酵素の活性の劇的向上に加え、抗バイオフィルム酵素・創薬ターゲット膜タンパク質の構造安定化を実現する。

### ✓ その飛躍の程度はどのくらいか?(定量的に表現できるか?)

これまでの工学技術で開発不可能だったスーパー酵素（活性10倍以上、熱安定性10度以上）を開発する。これを、様々なバイオ産業に導入することで、事業化するために最も効果的な市場の見定めと戦略策定を行う。これによって8500億円規模の産業酵素市場だけでなくバイオマス産業・酵素医薬品市場を開拓する。

### ✓ 技術あるいはマネジメント等において最も困難なポイント

技術的ポイントは、各酵素の「進化能」の見極めに加え、スクリーニング装置の廉価版開発となる。そのため、基盤PJでの新技術開発が重要。マネジメントにおいては、産業的価値の高い酵素の見極めとなる。これは、各バイオものづくり産業の関係者への継続的ヒアリングが重要となる。

# プログラム構想のブレークスルー（「ふえる」=人工ゲノム起動）

## 非連続イノベーション、リスクの大きさ

### ✓ ブレークスルーとなるポイントとその効果の難易度・失敗の可能性

試験管内人工ゲノム合成&増幅法と、人工ゲノムの起動技術の確立である。これらが確立されれば、人工設計したゲノムの物理シミュレーションが可能となり、将来のバイオ産業の根幹技術となる。難易度は極めて高いが、これが成功すればバイオ工学&産業の様相は一変するだろう。

### ✓ 従来技術では越えられなかった壁はどこか？

既存技術で世界最小ゲノムの化学合成が報告されているが、少なく見積もっても1種類あたり数億円かかる。また、人工ゲノムは感染性バクテリアからしか起動しない。そのため、社会イノベーションを起こすには至っていない。

### ✓ どのアイデアを持ち込むことにより、それを突破しようとしているのか？

日本が培ってきたゲノム複製反応の試験管内再構成法を導入することで、数時間のワンポッド反応でバクテリアゲノムを合成する技術の開発を目指す。これによって、ゲノム合成にかかる時間と費用が劇的に低減される。さらに、産業利用されている各種バクテリアへの人工ゲノム導入技術も開発する。このとき、各処理ステップで、非常に稀な現象を見逃さずに検出するため、基盤Gが開発する超並列スクリーニング技術を利用する。

### ✓ その飛躍の程度はどのくらいか？(定量的に表現できるか？)

試験管内人工ゲノム合成技術が確立すれば、費用はほぼ材料費（合成DNAの調達費；2-3千万円）のみとなり、人工ゲノム産業が生まれる。まず最初に、研究用市場を開拓する。次に、ゲノム起動技術の確立によって最終的には生物系産業全体(現在35兆円規模)を動かす。

### ✓ 技術あるいはマネジメント等において最も困難なポイント

萌芽的な分野であるため本来は探索的プロセスを経る必要がある。しかし、研究期間が3年ないため、本PJでは現時点で最も有望な方法論の「正否」を明確にする。そこで有望テーマと萌芽的（=探索的）テーマにメリハリの利いた予算配分をする。これと同時に、単なる研究費だけでは換算できない人工細胞学全体の雰囲気づくりも企画する。

# 達成目標

## 達成目標（プログラム終了時の具体的アウトプット）

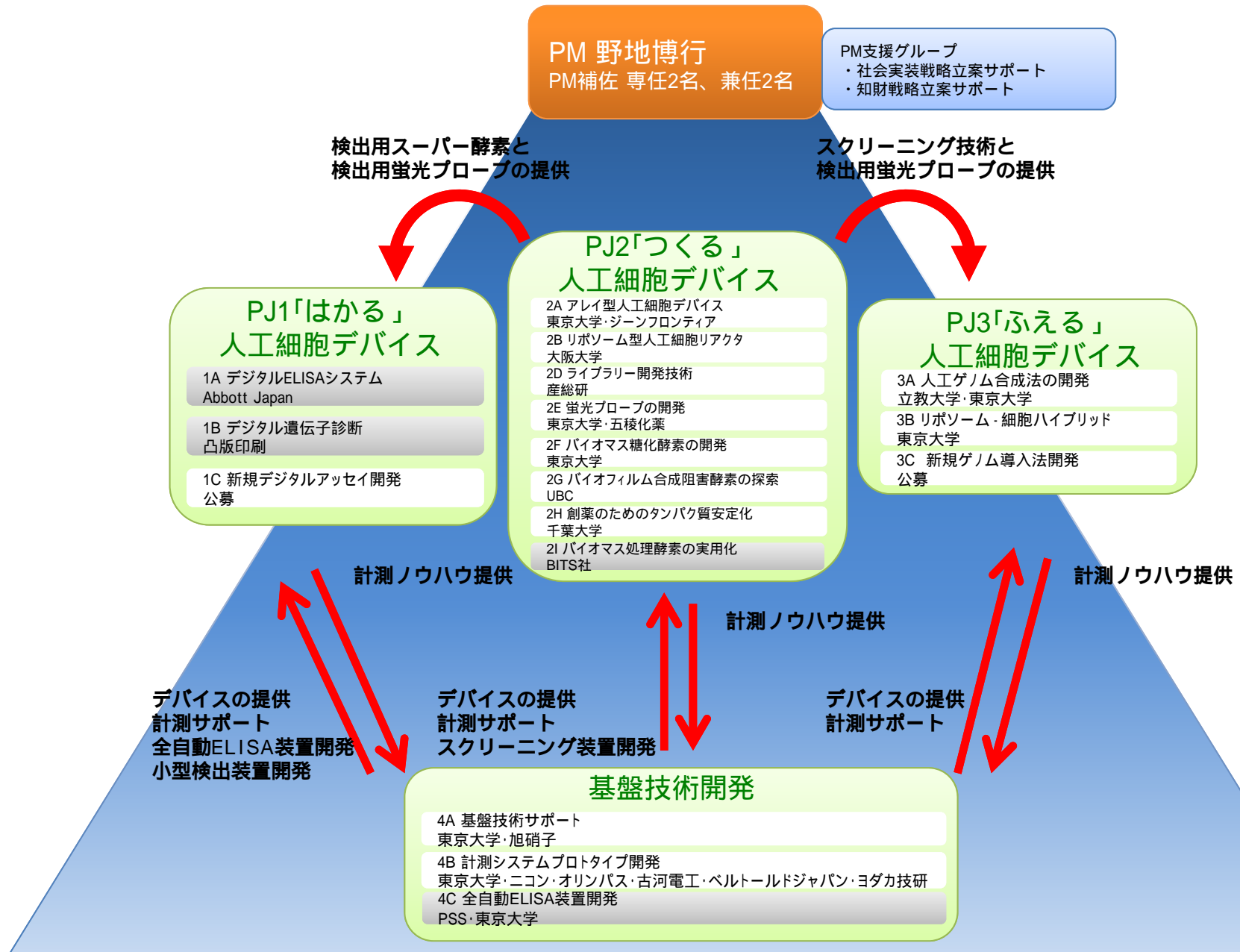
- ✓ 「はかる」産業へのアウトプット；世界最高感度のデジタルELISAシステムとデジタル核酸検出法のキット・デバイス・測定装置を実用化する。ImPACT期間に研究市場への製品投入と医療機関へのプロトタイプ配布を実現する。これを基礎としてImPACT後も臨床開発を推進し、ImPACT4年後に臨床診断市場への製品投入を実現する。一方、研究用製品の上市は、各企業による新しいバイオマーカーの発掘とそれに伴う新しい市場開拓にもつながる。これによって安心安全の基礎となる超高感度バイオ分析技術を社会実装する。
- ✓ 「つくる」産業へのアウトプット；活性を10倍増強したスーパーセルラーゼによるバイオエタノール生産（BITS社）などスーパー酵素を用いた事業を実現する。また、安定な抗バイオフィルム酵素を開発し、酵素医薬品や抗バイオフィルム産業を創出する。このような各分野へのスーパー酵素実用化の取り組みを通じて、機能分子スクリーニング技術で最大インパクトを与える事業計画を策定し、ImPACTを礎とする産業を生み出す。
- ✓ 「ふえる」産業へのアウトプット；巨大DNAクローニング技術を実用化する。さらに、これを基礎として、完全試験管内遺伝子クローニング技術が実用化し、コーエン以来の遺伝子クローニング産業を革新する。また、圧倒的に迅速かつ安価な人工ゲノム作成技術を実用化し、人工ゲノム産業を創出する。ここまでImPACT後数年を見込む。これと連動する形で人工細胞産業が勃興し、バイオ産業に破壊的イノベーションを引き起こす。

## 達成目標の実現に向けた戦略(主にマネジメント)

- ✓ 成果に応じた予算配分；一部の基盤的研究を除いて、すべてのプロジェクト予算を成果達成報酬型とする。PJ1からPJ3は主としてマイルストーン達成型、機器開発が種となる基盤PJはマイルストーン達成型に加えてステージゲート型を用いる。
- ✓ 個別課題に対する対応；上記成果主義とのバランスをとるため、個別訪問を通じて各PJの課題の早期抽出と解決に取り組む。技術課題には集団知の活用、社会実装シナリオに関する課題には企業マッチングや専門家とのブレインストーミングなどによって対応する。ただし、現場に最優秀な人材を配備しないなど、PJに根本的問題がある場合にはPJ自体を停止する。
- ✓ 企業との協働促進；本PGは基盤技術開発が多いためアカデミア主導のPJが多い。これらのPJが社会実装から逸脱しないように企業との協働を強く推進する。民間のニーズを強く意識した取り組み自体を成果と見なし、予算配分に反映させる。
- ✓ 大きなチャレンジに向かうインセンティブ；企業との協働を過度に推奨すると研究の矮小化を導く。「企業との協働促進」とのバランスをとるため、直ぐに民間のニーズに応えるものでなくても、明確な社会実装のシナリオに沿った精力的かつ野心的な研究にも予算配分を行う。ただし、これは推進会議で承認されることを条件とする。これによって、ImPACTが本来目指すべき大チャレンジを推奨する雰囲気醸成を行う。
- ✓ 基盤技術開発；本PGでは、殆どの課題(60-70%)で共通のマイクロデバイスを利用する。加工装置は高額であるため1カ所に集約する必要がある。そこで、基盤技術開発Gを設置しデバイス開発とハードウェア開発を連動させて行う。知財と技術的ノウハウが集中する東大に設置する。



# 研究開発プログラム全体構成





# 各プロジェクトの取組

## プロジェクト1:「はかる」人工細胞デバイス (1/2)

### プロジェクトの目的

人工細胞デバイスを用いてバイオ分析にデジタル革命をもたらす。すなわち、人工細胞デバイスの各リアクターの極小反応空間を用いて各種バイオアッセイを行い、反応の有無からターゲットを1分子単位で検出する。免疫分析(ELISA)・遺伝子診断などニーズの高いアッセイをすべてデジタル化し、さらにデバイス・測定システムのプロトタイプ開発を行う。デジタルELISAはAbbott社、デジタル遺伝子検出は凸版社が中心に担当予定。

### プロジェクトの計画

デジタルELISAとデジタル遺伝子診断の社会実装を目指す。そのために、基本プロトコルの確立を最優先する。具体的には、モデル臨床検体を用いたノイズ対策、多検体計測に取り組む。基盤Gと連携して、汎用的自動測定システムのためのデバイスと装置開発も推進する。

- ✓ **課題1A**; デジタルELISAの基本プロトコルの開発を行う。特に、臨床検体モデル試料（市販血清にマーカー分子を添加したもの）を利用して、より実際に近い条件での計測プロトコルの開発を行う。ノイズ低減が既存のプロトコルで改善が難しい場合、複数のプローブ（酵素標識抗体）で多重ラベルをすることで擬陽性低減効率を高める。
- ✓ **課題1B**; デジタル遺伝子解析法を開発する。遺伝子診断技術は極めて多岐にわたる。既に予備的成果のある等温増幅法を中心に開発を進める。H28年度中にデジタル化の確認を行い、H29年度以降は実際の検体に近い試料を用いたアッセイで、有効性の確認とプロトタイプ開発を行う。
- ✓ **課題1C**; AとB以外に将来性の高いデジタルバイオアッセイ開発研究を公募する。特に、遺伝子の等温増幅法は種類が数多くあるため、広くアイデアを募り有望な提案を採択する。このとき、PMの開発するアレイ型微小リアクタデバイスに限らず、他のシステム（例：flow through typeのemulsion）を利用した物も含めて広く公募する。

## 各プロジェクトの取組

### プロジェクト1: 「はかる」人工細胞デバイス (2/2)

#### プロジェクトの体制

- ✓ **課題1A**; デジタルELISAの実用化を目指すABBOTTジャパン研究所所長の吉村氏が担当する。ABBOTT社の研究員2名と非常勤技術補佐員2名が専任で対応する。PMとのこれまでの共同研究で、既に臨床検体モデル試料を用いた計測の準備を進めており、多検体測定用のデバイスの開発にも既に着手している。
- ✓ **課題1B**; 遺伝子等温増幅法のデジタル化で成果を上げている凸版印刷総合研究所部長の中山氏がリーダーとして担当する。凸版社研究員数名で担当する。
- ✓ **課題1C**; 公募で選定予定(H28年度7月)

#### 検討状況

「はかる」人工細胞デバイスを用いたデジタルバイオアッセイは、既にABBOTT社、凸版印刷社との連携が進んでいる。**課題1A**のデジタルELISAは、精製標品を用いた計測で計測感度がfM以下まで達している。しかし、臨床検体のモデル試料を用いた予備実験では、ノイズが10倍以上高いことが判明。多重染色法（野地特許申請中）を用いてノイズの低減に取り組む予定。なお、多重染色法にはPJ2で開発される新しい酵素開発が必要となる。**課題1B**の凸版社は、遺伝子診断に向けたDNAの等温増幅法についてデジタル化を検討中。良好な予備データが得られている。**課題1C**は、公募予定。

# 各プロジェクトの取組

## プロジェクト2: 「つくる」人工細胞デバイス (1/2)

### プロジェクトの目的 (事業化に向けたシナリオ)

「人工細胞デバイスを用いた機能分子スクリーニング」の技術体系の確立を目指しつつ、バイオ産業からニーズのある酵素をスーパー酵素化する (高活性化/構造安定化)。プロジェクト後半は、それぞれのスーパー酵素自体を用いた実用化を進める。

### プロジェクトの計画

- ✓ **課題2A;** 遺伝子発現機能を搭載したアレイ型人工細胞デバイスを用いて、最適・最高の活性を有する生体分子をスクリーニングする手法を開発する。目標スクリーニングサイズは $10^{8-9}$ 、目標濃縮率 $10^{6-8}$ と設定する。課題1Aが利用する臨床診断用酵素をモデルとして進化実験を実施する予定。
- ✓ **課題2B;** 2Aが主に可溶性酵素をターゲットとしているのに対し、ここではリポソームソーティング技術を利用した膜タンパク質のスクリーニング技術を開発する。医薬品開発のターゲットとなる受容体スクリーニングや、立体構造解析のための構造安定化スクリーニングなどを実施する。
- ✓ **課題2D;** 本PJでは、これまでに存在しないハイスループット性の高い機能性スクリーニングを行うため、これまでのライブラリー作成方法を再考する必要がある。そこで、上記2課題が開発する新しいスクリーニング技術に対応したライブラリー作成技術を行う。特に変異導入率の最適化やDNAシャッフリングの最適条件などを、進化適応地形の計測などから検討する。
- ✓ **課題2E;** スクリーニングに必要な様々な蛍光指示薬の開発を行う。デジタル計測や機能性分子スクリーニングに要求される特性 (高い水溶性、大きなストークシフト、大きな量子効率変化) を持った蛍光アッセイ用化合物を開発する。
- ✓ **課題2F;** 固液界面で働くセルラーゼの高活性化、および酸性化・高温下で安定なβグルコシダーゼを開発し、糖化効率の向上を図る。
- ✓ **課題2G;** バイオフィルム阻害酵素を探索・開発することで、様々な腐食や疾病を解決する技術基盤を確立する。
- ✓ **課題2H;** 創薬標的として有名なGPCRをターゲットにした構造安定化を行う。これによって、創薬に必須となる立体構造解析のみならず、構造認識性の高い抗体医薬候補のスクリーニングを可能とする。
- ✓ **課題2I;** 課題2Fで開発した酵素を実際のプラントに応用するための試験実験 (大量調整・バイオエタノール生産条件検討) を実施する。

# 各プロジェクトの取組

## プロジェクト2: 「つくる」人工細胞デバイス (2/2)

### プロジェクトの体制

- ✓ **課題2A**; アレイ型人工細胞デバイスを用いたスクリーニング技術を習熟する野地が担当する。人工細胞デバイス中での遺伝子発現に初めて成功した研究員も採用予定。各微小溶液チャンバーからの遺伝子回収で用いる装置は、基盤Gと古河電工、ベルトールドジャパン、ヨダカ技研が提供するものの中から最も適合性の高い装置を選別して利用する。
- ✓ **課題2B**; リポソームディスプレイ技術を保有し、実際に膜タンパク質の進化実験で実績のある阪大松浦博士を指名予定。松浦氏は、これまで無細胞遺伝子発現系のタンパク質合成量の最高記録も達成しているため、無細胞蛋白質合成系の改善にも寄与してもらおう。
- ✓ **課題2D**; 機能に基づく酵素スクリーニングのための遺伝子ライブラリで実績のある産総研・宮崎氏を指名予定。進化適応地形図を測定しながら最適なライブラリ作成技術を開発する。
- ✓ **課題2E**; 蛍光性酵素アッセイ指示薬開発の第一人者である東大薬学の浦野氏が担当する。
- ✓ **課題2F**; バイオマス処理酵素に関する基礎・応用研究の第一人者である東大農学の五十嵐氏が担当する。
- ✓ **課題2G**; 進化分子工学で独自理論を構築し実用酵素開発でも実績のあるUBCの徳力氏が担当する。
- ✓ **課題2H**; GPCRの安定化と立体構造解析、抗体開発で高い実績を持つ千葉大の村田氏が担当する。
- ✓ **課題2I**; 糖を軸としたバイオ技術でバイオマス活用へ精力的に取り組んでいるBITS社・泉氏が担当する。

### 検討状況

**課題2A**; Abbott社・凸版社とデジタルアッセイ用に求められるスーパー酵素の開発計画を策定中。**課題2B**; リポソームディスプレイ法は確立済み。課題2Hと連携して創薬ターゲットの膜タンパク質の構造安定化の研究計画策定。**課題2D**; 人工細胞デバイスの特徴に関して意見交換済。**課題2E**; 人工細胞用の色素を用いたパイロット実験を実施済み。**課題2F**; BITS社と意見交換をしターゲット酵素を策定済み。**課題2G**; バイオフィルム形成誘導化合物であるautoinducerの分解を蛍光で検出するアッセイの開発に着手。**課題2H**; 安定化GPCRスクリーニングのためのC末GFP蛍光標識法を確認。安定化GPCRを用いた事業化を見据えて、ターゲットを選定。**課題2I**; 課題2Fで開発される予定の改良型酵素のプラント応用における問題点の整理。



# 各プロジェクトの取組

## プロジェクト3:複製可能人工細胞 (1/2)

**プロジェクトの目的** 「人工ゲノム合成技術」の開発(3A)と「人工ゲノム起動技術」の開発(3B)を二本柱とし、各技術的課題を克服毎に事業化することを計画。3Aでは企業と連携し、巨大DNAクローニングキットの早期実用化を進める。さらに、合成DNAアッセムブリ技術を確立する。これを用いて、ウイルスやバクテリアゲノムの合成に挑戦する。最後に、3Bによる人工ゲノム起動技術と組み合わせることで人工細胞イノベーションを生み出し、あらゆるバイオ産業にインパクトをもたらす技術基盤を形成する。

### プロジェクトの計画

**課題3A;** 人工細胞研究の中核テーマ。試験管内ゲノム複製反応を応用し、人工ゲノムの全合成法を開発する。多数の断片DNAを接続するために、相同組み替え酵素を用いた独自のキットも作成予定。非常に巨大なDNAは物理的に切断されやすくなるため、ずれ応力による切断を回避するDNA凝集条件も検討する。細胞内でゲノムDNAの構造安定化に寄与していると考えられている蛋白質の添加と、DNA凝集効果が確認できている人工分子の添加などを検討する。合成されたゲノムの品質は、次世代シーケンサーで適宜確認する。また、これらの研究と平行してゲノムの起動法も検討する。プロトプラストへの直接導入法に加えて、人工細胞デバイスに予め人工ゲノムを封入しそこにバクテリアプロトプラストを融合させるサイボーグ法も検討する予定。サイボーグ法は、細胞分裂できないゲノムでも、遺伝子発現活性などの評価に用いる。

**課題3B;** ゲノム起動法を検討するもう1つの中核テーマ。マイクロ加工技術を駆使して均一形リポソームを作成し、さらにベシクル同士をペアリングさせるマイクロ流体技術を組み合わせることを検討予定。これ以外にも、アレイ型人工細胞デバイスに電極を配置することでゲノムを強制導入する方法も検討する。

**課題3C;** 若手研究者から、人工ゲノム起動技術に関する野心的な技術開発を公募する。短期間のステージゲートは本来適さないが、科研費にありがちな中弛みをさけるために、選定件数を厳密には定めないステージゲートを設置する予定。公募予定数1-2件。1.5年後のステージゲートで1-2件を選定予定。

# 各プロジェクトの取組

## プロジェクト3:複製可能人工細胞 (2/2)

### プロジェクトの体制

- ✓ **課題3A**; バクテリアゲノムDNAの複製反応に関する試験管内再構成で近年大きな成果をあげ、関連する知財確保も精力的に行っている立教大学の末次氏を指名する。末次氏は、試験管内ゲノム再構成に必要なフラグメントアッセムブリー法や、巨大DNA操作技術に関しても技術開発を行っており本プロジェクトに不可欠な人材である。また、この課題では、バクテリアのプロトプラスト（外膜除去操作）に、ゲノムDNAを導入し起動させる技術の開発にも取り組む。方法論としてはL-form 状態へのゲノム添加法、膜チャンバーへゲノム封入したのちプロトプラストを融合・発芽させるバクテリアサイボーグ法を検討する。そのため、プロトプラストの操作技術とバクテリアサイボーグ法に習熟している東大・田端氏を研究分担者として指名する。
- ✓ **課題3B**; マイクロデバイスのバイオ応用で傑出した成果をあげる東大の竹内氏を指名する。浮遊するリポソームとバクテリア細胞を融合させるには、物理的手法で2つを近接させることが必須である。竹内博士は、マイクロ粒子ペアリング技術で大きな成果を挙げている。
- ✓ **課題3C-3D**; 特に、合成生物学コミュニティの若く野心ある研究者から「人工ゲノム起動技術」に関する公募を行う。特に、3Aや3Bで検討していない手法の開発を選抜する。

### 検討状況

**課題3A**作り込みの段階でコンタクトした末次氏より、非常に有望な予備データが出つつあることを確認。その後も着実な成果が確認され、今後の進展が非常に期待されるためプロジェクトリーダーとして指名。末次氏はゲノム導入法に関しても明確なアイデアがあり、田端氏のバクテリアサイボーグ法と共通性も高いため、田端氏を研究分担として指名予定。**課題3B**の竹内氏とは、前回の打ち合わせでリポソームアレイと流体デバイスの融合したデバイスの具体的なアイデアを考案済み。

# 各プロジェクトの取組

## 基盤技術開発グループ(1/2)

### グループの設置目的

効率的に人工細胞デバイスを作成し測定するためのハードウェア技術全般を整備・提供するために設置する。また、人工細胞デバイス計測に利用可能な普及型検出装置や全自動デジタルELISA装置の開発も担当する。より詳細な目的は以下のとおり。

- ・ デバイス作成の集約化：人工細胞デバイスは14グループ中8-10グループが利用予定である。人工細胞デバイス自体は市販化されていないため自作する必要がある。しかし、個々にデバイスを作成するためには装置・人材が散逸し大きな無駄となる。これをさけるために、一括して人工細胞デバイスを作成する事を目的とする。
- ・ デバイス精密計測サポート：人工細胞デバイスを用いた各種アッセイは、一度計測プロトコルが確立すれば通常の蛍光顕微鏡装置で計測が可能であるが、プロトコル開発の過程では自家蛍光・非特異的吸着・溶液乾燥などのトラブルを同定し解決する必要がある。そのためには、デバイス内部の状態を精密にイメージングすることが必須となる。そこで、この技術サポートを人工細胞デバイス開発とプロトコル開発経験のある組織に設置する。
- ・ 普及型人工細胞デバイス計測システムの開発：人工細胞デバイスを用いた各種技術を社会実装するには、デバイスとその計測装置を含めたシステムを開発する必要がある。この目的のために、人工細胞デバイス作成と計測が出来る設備が揃った環境で、市販化を目指した人工細胞デバイス計測システムのプロトタイプを開発する。
- ・ 全自動デジタルELISA装置の開発：デジタルELISAを広く一般的に普及させるには、研究用のみならず臨床の現場において利用してもらう必要がある。そのため、臨床で利用されている安価で小型の全自動ELISA装置をベースにして全自動デジタルELISA装置の開発を行う。開発に当たっては、PJ4CのPSS社を主体に、PJ1のAbbott Japanの協力のもとで開発を進める。
- ・ 機能分子スクリーニング装置開発：PJ2における人工細胞デバイスを利用したスクリーニングを自動化する装置を開発する。機能分子スクリーニングの自動化はスクリーニングのスループットに直結しており、いかに高機能分子をスクリーニングできるかにかかってくるため、開発を行う。開発に当たっては古河電工、ベルトールドジャパンやヨダカ技研の協力を得て行う。

### グループの場所

・ サポートとプロトコル開発：人工細胞デバイス開発・計測におけるノウハウは東京大学・野地研究室がすべて保有している。また、普及型人工細胞デバイス計測システムのプロトタイプ開発は人工細胞デバイス作成と連動しており、既に野地研究室で予備的開発も進んでいる。そのため、これら装置群は東大・野地研究室に設置する。ただし、現在の設備は大学教育を目的としており、本プロジェクト全体のニーズに答えるだけのキャパシティは無い。そこで、ImPACT用の設備を設置する（装置は一部野地研のものを流用）。

# 各プロジェクトの取組

## 基盤技術開発グループ(2/2)

### グループの体制と活動計画

- ✓ **課題4A**：基盤技術支援サポートを行う。本プロジェクトを構成する研究開発グループが必要とする各種デバイスを試作&提供する。また、各アッセイのプロトコル開発の過程で、精密測定が必要となった場合の技術支援を主業務とする。これとあわせて、より高い感度や効率的なスクリーニングを可能とするデバイスの開発を行う。また、市販化を目指した普及型の人工細胞デバイス計測システムを開発する。部材メーカー（旭硝子）と連携して、低コストのデバイス開発する。研究員1名と技術補佐員1-2名
- ✓ **課題4B**：デジタルアッセイ用の普及型計測装置を開発する（デジタルELISA用は4C）。顕微鏡メーカーと連携して独自開発する小型イメージングシステムと組み合わせることで開発する。機能分子スクリーニング用の装置は、自動細胞分取装置を開発している企業（古河電工、もしくはベルトールドジャパン、もしくはヨダカ技研）にカスタムオーダーとその評価を繰り返すことで開発する。研究員1名と技術補佐員1名。
- ✓ **課題4C**：PSS社が主体的となって全自動デジタルELISA装置を開発する。PJ1Aで開発したデジタルELISA技術を基盤技術として稼働するように既存のELISAの自動測定装置（PSS社）を改造し、独自開発する小型イメージングシステムと組み合わせることで開発する。

### 検討状況

基本的なデバイス作成技術と計測技術は東大で確立している。これまで、東大・田端氏を中心として部材メーカー、顕微鏡メーカー、装置メーカーと面談を持ち、ImPACTの趣旨と開発する技術目標について説明。積極的に開発途中の部材の適用、特殊光学システムの開発・提供などで協力することを確認。自動デジタルELISA装置に関しては、PSS社を訪問し研究参画してもらうことになった。課題4Aと4Bは実質的に連動しているため、本Gリーダーとして、技術に習熟しすべての企業とのインターフェースとなっている田端氏を任命予定。



# 各プロジェクトで選定する実施機関の考え方 1/5 PJ1

## 研究開発機関選定に際して重要視するポイント等

プロジェクト1A デジタルELISAシステム開発  
デジタルELISA法の実用化を目的とする。診断薬開発に経験があり、グローバルな販売ネットワークを有する事が必要。主力研究者を参加させる事を重視。



## 選定に至る考え方・理由

- ◆ 選定方法: 非公募指名、研究機関: ABBOTTジャパン研究所・所長吉村徹氏
- ◆ ELISAの臨床診断薬で世界1のABBOTT社におけるELISA開発の研究拠点。デジタルELISAの実用化研究も進んでおり、研究員も能力が高い
- ◆ PM関係機関: 共同研究

プロジェクト1B デジタル遺伝子診断システム開発  
デジタル遺伝子診断の実用化を目的とする。遺伝子解析キット・装置の実用化経験があり、グローバルな販売ネットワークを有する事が必要。主力研究者を参加させる事を重視。



- ◆ 選定方法: 非公募指名、研究機関: 凸版印刷事業開発研究所 部長 中山雅人
- ◆ 先進的な遺伝子解析技術の実用化研究で高い実績と、グローバルな販売網。デジタル等温増幅法の予備的成果も良好。研究員の能力が高い
- ◆ PM関係機関: 5年以内にPMによる技術指導

プロジェクト1C 新規デジタルアッセイ開発  
新しいデジタルアッセイの開発。独自性が高く、実用化へのシナリオが明確な提案を選定。1Aや1Bと競合する場合、実際の研究員の能力と、実用化への実現性に応じて、予算配分を変更する。



- ◆ 選定方法: 公募
- ◆ 提案技術やアプローチに独自性がある事を重視する。また、目指す市場と、スペックが明確である事。さらに、実用化に至るマイルストーンが明確である事。

# 各プロジェクトで選定する実施機関の考え方2/5 PJ2-1

## 研究開発機関選定に際して重要視するポイント等

プロジェクト2A アレイ型人工細胞デバイス  
アレイ型人工細胞デバイスを用いた機能分子の確立を目的とする。高いスループット性と定量性を併せ持つ開発目標を持つことに加え、実用性の高い酵素を開発する事。



## 選定に至る考え方・理由

- ◆ 選定方法: 非公募指名、研究機関: 東京大学 野地博行
- ◆ 人工細胞デバイスの第一人者。関連特許と基本技術を有する。既にCV30%でスクリーニングサイズ10°を達成。リーダー候補のPD育成を進めており、交代する予定(H28年度)。
- ◆ PM関係機関: 本人

プロジェクト2B リポソーム型人工細胞リアクタ  
2Aがカバーできない「膜タンパク質」のスクリーニング技術を目指とする。高いスループット性と定量性を併せ持つ開発目標を持つことに加え、実用性の高い酵素を開発する事。



- ◆ 選定方法: 非公募指名、研究機関: 大阪大学 松浦友亮
- ◆ リポソームディスプレイ技術の第一人者。膜タンパク質の進化分子工学で高い実績。既に製薬企業と共同研究を予定しており、実用製の高いターゲットを持つ。

プロジェクト2D ライブラリー開発技術  
新しいスクリーニング技術に最適な遺伝子ライブラリ作成手法を開発する。独自のライブラリ作成技術開発経験があり、人工細胞デバイスを理解していることが必要。



- ◆ 選定方法: 非公募指名、研究機関: 産総研 宮崎健太郎
- ◆ Saturation mutagenesisなど新しいライブラリ作成プロトコルで高い実績。企業研究者の指導経験も豊富で、酵素開発の実情を熟知。人工細胞デバイスの特徴も理解。

プロジェクト2E 蛍光プローブの開発  
開発酵素にあった蛍光性アッセイを開発する。Fluorogenic化合物に関する原理を熟知し、その合成経験とバイオ応用に高い実績を有する事が必要。



- ◆ 選定方法: 非公募指名、研究機関: 東京大学 浦野泰照
- ◆ Fluorogenic化合物や蛍光プローブ開発で世界トップの成果。量子効率の改良など、原理に基づく高い分子設計技術。
- ◆ PM関係機関: 5年以内に緊密な共同研究

プロジェクト2F バイオマス糖化酵素の開発  
実用性の高い酵素の活性強化、もしくは新しい機能酵素の探索。学術的価値ではなく、実用性の高さと、実用化への具体的シナリオを重視。



- ◆ 選定方法: 非公募指名、研究機関: 東京大学 五十嵐圭日子
- ◆ セルラーゼ、キチナーゼなどバイオマス加水分解酵素のメカニズムに関する高い研究成果のみならず、バイオマス処理産業に関する深い理解 (NEDOのバイオマス処理プロジェクトへの参画、フィンランドのバイオマス処理プロジェクトアドバイザ)
- ◆ PM関係機関: 5年以内に緊密な共同研究

# 各プロジェクトで選定する実施機関の考え方 3/5 PJ2-2

## 研究開発機関選定に際して重要視するポイント等

プロジェクト2G バイオフィルム合成阻害酵素の探索  
進化分子工学とメタゲノムスクリーニングで実績があり、  
バイオフィルム形成を促進するオートインデューサーの  
アッセイ系を有する、もしくは具体的な計画を有すること。



## 選定に至る考え方・理由

- ◆ 選定方法: 非公募指名、研究機関: Univ. British Columbia (UBC) 徳力伸彦
- ◆ 酵素の進化分子工学で高名なTawfic研で一級の成果を上げた後独立。毒物分解酵素をモデルとした進化実験で高い業績。現在、autoinducer分解酵素スクリーニング系を開発中。PMとskype会議を入れて5度の会議で計画を立案。

プロジェクト2H 創薬のためのタンパク質安定化  
膜タンパク質、なかでもGPCRの抗体開発・生化学・立体  
構造解析で実績があり、製薬におけるニーズを理解して  
いること。



- ◆ 選定方法: 非公募指名、研究機関: 千葉大学・村田武士
- ◆ 岩田ERATOプロジェクトでGPCRの生化学・抗体開発・立体構造解析で大きな成果。独立後は、GPCR安定化のための独自技術を開発(京都大学木下氏と共同)。既にGPCR安定化研究で製薬3社と共同研究中
- ◆ PM関係機関: 5年以内に緊密な共同研究

プロジェクト2I バイオマス処理酵素の実用化  
セルロースなどの植物繊維の糖化技術およびバイオマ  
ス活用に積極的に取り組み、プラントレベルでの検証が  
可能なこと。



- ◆ 選定方法: 非公募指名、研究機関: Biomaterial in Tokyo (bits) 泉 可也 (H30年度より参画予定)
- ◆ 糖を基軸とした技術開発に取り組み、糖化酵素の最適化などによりセルロースなどの植物繊維のバイオマス活用に精力的に取り組んでいる。またプロジェクト2Fで開発した酵素のバイオエタノールプラントでの試験的使用も検討。

# 各プロジェクトで選定する実施機関の考え方 4/5 PJ3

## 研究開発機関選定に際して重要視するポイント等

プロジェクト3A 人工ゲノム合成法の開発  
現在、膨大な人件費と時間を必要とする人工ゲノム作成技術を、革新的に簡易化する事を目的とする。予備的データと具体的アイデアを有すること。



- ◆ 選定方法: 非公募指名、研究機関: 立教大学 末次正幸/\*東京大学 田端和仁
- ◆ ゲノム複製反応の試験管内再構成実験の第一人者。人工ゲノム合成に必要な多段階連結反応、超長鎖DNA保存法などについても知財に結びつく成果。また、人工細胞デバイスへの人工ゲノムの細胞導入法も計画。
- ◆ \*PMとの関係: PMと密接な師弟関係

プロジェクト3B リポソーム - 細胞ハイブリッド  
人工ゲノムを導入したリポソームを細胞と融合させる事で、人工ゲノムを起動する技術開発を目指す。スループット性と精度の高いリポソーム操作技術が必要。



- ◆ 選定方法: 非公募指名、研究機関: 東京大学 竹内昌治
- ◆ MEMSと生体試料のハイブリッド研究における世界的第一人者。リポソーム作成や、マイクロ粒子のペアリング技術でも高い成果。実用化研究でも数々の成果。

プロジェクト3C 新規ゲノム導入法開発(1-2件)  
3Aや3Bとは視点が異なる人工ゲノム起動技術の提案を公募する。



- ◆ 選定方法: 公募
- ◆ 機能リポソームの作成技術や、それに資するデバイス技術開発など、新しい提案を重視する。一方で、それを実現するための技術的な基盤も重視する。



# 各プロジェクトで選定する実施機関の考え方 5/5 PJ4

## 研究開発機関選定に際して重要視するポイント等

プロジェクト4A 基盤技術サポート  
他のプロジェクト遂行に必要な人工細胞デバイスを試作・提供し、その精密計測のサポートには、人工細胞デバイス作成の実績と先端顕微システムを駆使した計測の実績を有することが必要。そのための技術補佐員が直ぐに確保できることも重要。



## 選定に至る考え方・理由

- ◆ 選定方法: 非公募指名、研究機関: 東京大学 田端和仁
- ◆ 人工細胞デバイス開発を牽引しているグループの技術責任者。野地と共同もしくは独立で、マイクロ/ナノデバイスを用いた技術の開発と知財化の経験。1分子蛍光イメージングによる定量計測の実績。
- ◆ PM関係機関: PMと密接な師弟関係

プロジェクト4B 計測システムプロトタイプ開発  
実用化のための人工細胞デバイスとその計測装置(デジタルアッセイ、スクリーニング)の開発を遂行する。人工細胞デバイス開発と計測の実績に加え、計測システム開発の経験が重要。



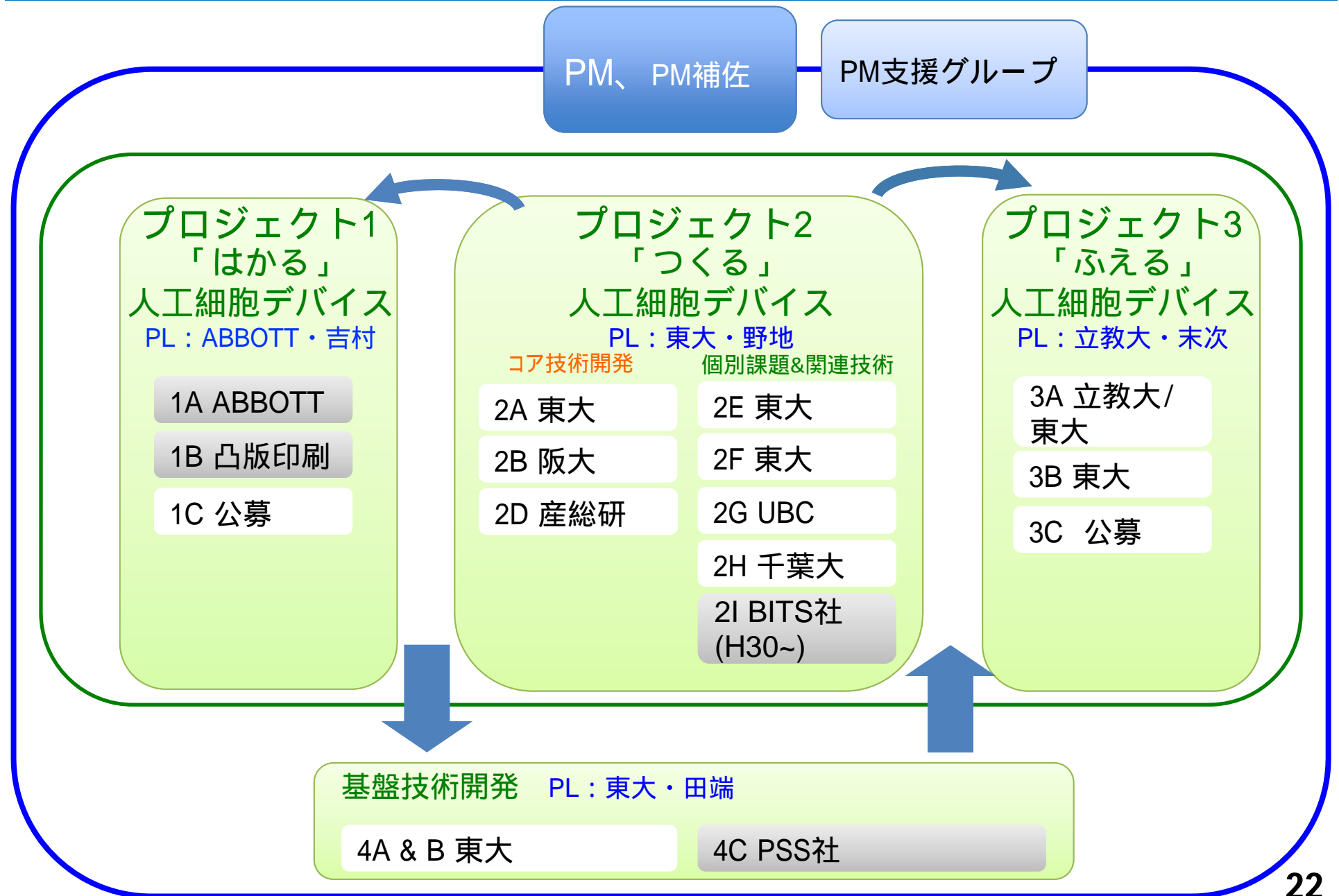
- ◆ 選定方法: 非公募指名、研究機関: 東京大学 田端和仁
- ◆ 人工細胞デバイス開発を牽引しているグループの技術責任者。野地と共同もしくは独立して、デバイスを用いた技術の開発と知財化の経験。脂質二重膜計測のための顕微システムとレーザー暗視野顕微鏡システムの開発経験あり。企業(古河電工)と連携した機能性分子スクリーニング装置の予備的開発を遂行中。
- ◆ PM関係機関: PMと密接な師弟関係

プロジェクト4C 全自動デジタルELISA装置開発  
全自動デジタルELSIA装置開発を目的とする。自動検査、解析装置開発の実績。特注機対応などの柔軟性を重視。主力研究者を参加させることも重視。

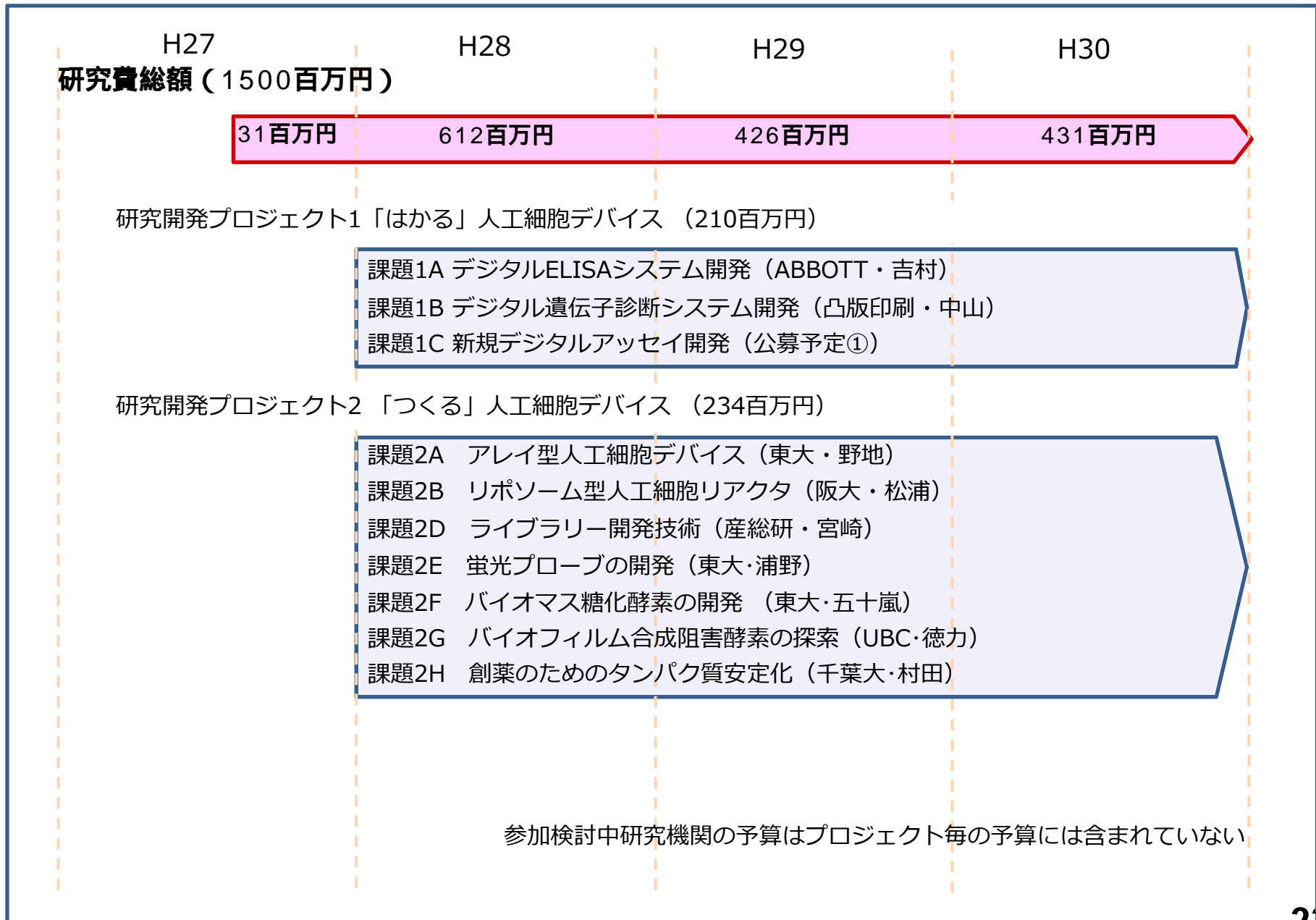


- ◆ 選定方法: 非公募指名、研究機関: プレジジョン・システム・サイエンス株式会社・診断システム開発本部・本部長 上田哲也
- ◆ 遺伝子、タンパク質検査の自動化装置の開発に実績あり。特注機などにも柔軟に対応するポテンシャルを有し、ある程度装置の見通しを持っている。Abbottとの連携も装置開発促進を期待できる。

# 研究開発プログラム全体の体制図



# 研究開発プログラム予算の想定



# 研究開発プログラム予算の想定

