

革新的研究開発推進プログラム（ImPACT）

終了時評価報告書（平成 30 年度）

「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」

平成 31 年 1 月 17 日

P M 名：野地 博行
P M補佐名：田端 和仁
：景山 茂樹
：高久 春雄
：千葉 陵太郎
：奥野 大地

目次

1. 研究開発プログラムの全体計画	14
(1) 研究開発プログラムの構想	14
① 解決すべき社会的課題	14
② 上記の社会的課題を解決し産業や社会のあり方に大きな変革をもたらす PM の構想	14
③ 出口目標及び出口に至るシナリオ	33
④ 解決のための発想・アイデア及びブレークスルーのポイント	55
(2) 研究開発プログラムの達成目標	88
(3) 研究開発プログラムの全体構成図	99
(4) 具体的な取組	1313
① 「はかる」プロジェクト	1313
② 「つくる」プロジェクト	1414
③ 「ふえる」プロジェクト	1515
④ 「基盤」プロジェクト	1616
(5) 研究開発プログラムの全体ロードマップ	1717
(6) 研究開発プログラムのマイルストーン	1919
(7) 研究開発プログラム実施期間	2121
2. 研究開発プロジェクトの計画及び実施状況	2222
(1) 「はかる」プロジェクト	2222
A) デジタル ELISA	2222
B) デジタル DNA 検出	2323
C) DNA computing	2424
D) デジタルインフルエンザウイルス検出	2424
(2) 「つくる」プロジェクト	2525
A) ALP	2525
B) バイオマス糖化酵素 (β -グルコシダーゼ)	2626
C) GPCR	2828
D) バイオフィルム阻害酵素	2929
(3) 「ふえる」プロジェクト	3030
A) ゲノム合成	3030
B) ゲノム導入	3131
C) 有用物質生産株創出	3232
(4) 「基盤」プロジェクト	3333
3. 研究開発プログラムの全体成果	3535
(1) 目標達成の状況 (目標達成できた場合の要因分析、目標達成が困難となった場合の原因分析も記載)	3535

(2) 参考指標	3838
① 民間企業等とのマッチング及び橋渡しの状況	3838
② 論文	4039
③ 学会発表	4039
④ 国際学会における招待講演	4040
⑤ 特許出願数	4040
⑥ 標準化等の取組状況	4140
⑦ アウトリーチ等の状況	4140
⑧ その他特筆すべき取り組み	4141
4. 研究開発プログラム予算の推移	4342
プログラム予算推移	4342
5. 研究開発プログラムの推進体制	4645
プログラム推進体制	4645
6. 研究開発プログラムの実施管理状況	4948
(1) 研究開発プログラムのガバナンス	4948
① 進捗状況の把握及び指導・管理状況	4948
② 新たな発想・アイデアの採用（若手・女性人材の育成を含む。）に関する取り組み	5453
③ 研究開発機関等の評価及び追加変更の状況	5655
④ 「選択と集中」に向けた取り組み	5857
(2) 研究成果の展開に向けた取り組み	5958
① これまでの取り組み	5958
② 今後の方針と具体的な取り組み計画	6059
7. PMの自己評価	6362
(1) PMが実施管理を行った研究開発プログラム（研究成果）に関する評価	6362
① 産業や社会のあり方の変革（漸進的でなく、非連続的なイノベーション）をもたらす見通しは得られたか？	6362
② 上記①以外の派生的な効果（派生的に生み出された成果、新たな学術的知見の創出、失敗から得られた知見等）として、どのようなものが得られたか。	6463
(2) PM自身の活動（プログラム・マネジメント）に関する評価	6564
① <目標設定>産業や社会のあり方変革を目指した研究開発プログラムとして、目標設定の水準は妥当であったか。	6564
② <作り込み>トップ研究者の採用や異分野研究者との融合、外部専門家からの助言聴取など、国内外から斬新なアイデアや最先端の知見等を結集して研究開発を推進できたか。また、研究開発の実施体制は適切であったか。	6665
③ <進捗管理>研究開発の進捗状況や国内外における研究開発動向（ベンチマーク）等に応じ、各プロジェクトの加速、減速、中止、方向転換等を果敢に行うことができたか。	6766

- ④ <関係者の巻き込み>研究開発に関連する産業界を巻き込み、それら関係者の自発的な研究開発投資を誘導することはできたか。…………… ~~68~~67
- ⑤ <成果の展開>得られた研究成果の産業界への橋渡しや将来的な実用化・事業化に向けた戦略（知財及び標準化を含む。）及び体制が構築できたか。…………… ~~69~~68
- ⑥ <PM 支援機能の活用>PM 補佐や JST、外部支援の活用など PM 支援機能を有効に活用できたか。…………… ~~69~~68
- ⑦ <アウトリーチ>アウトリーチ活動等が積極的に行われ、研究開発の意義・重要性等に関し、関連する産業界や一般の理解が深まったか。…………… ~~70~~69
- ⑧ <人材育成>若手や女性を含め研究人材の育成にどの程度貢献できたか。また、基礎研究からイノベーションを生み出す取り組みに関する参画研究者の意識改革がどのように進んだか。…………… ~~70~~69
- ⑨ <全体>更なる研究開発の発展や、我が国の産業競争力の強化、困難な社会課題の解決に向け、どれほどの貢献ができたか。…………… ~~71~~70
- ⑩ <全体>目標通りの成果が得られなかった事例等の原因分析や解析が適切に行われ、そこから得られた知見や教訓を次の挑戦に活かすことができるか。失敗を通して次の挑戦につながる道筋は描けたか。…………… ~~71~~71
- (3) その他、ImPACT プログラム全体に対する所感・提言（自由記載）…………… ~~72~~71

1. 研究開発プログラムの全体計画

(1) 研究開発プログラムの構想

① 解決すべき社会的課題

本プログラムは、総合科学技術・イノベーション会議が設定したテーマ 4「少子高齢化社会における世界で最も快適な生活環境の提供」を実現するべく、バイオ産業における様々な技術的課題やボトルネックを解決し、バイオイノベーションを創出することを目的とする。

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。健康寿命を延ばすための予防医学では、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。また、バイオ産業の基盤の一つは機能性分子である酵素である。様々なバイオ産業の分野において、反応速度や安定性において天然酵素を凌駕するスーパー酵素が切望されている。そのためには、スーパー酵素の理論設計技術および多種類の変異体をハイスループットにスクリーニングする技術が必要である。また、バイオ産業のもう一つの基盤である細胞も、現在は天然細胞およびその改変体にとどまっており、根源的な制約となっている。これを打破するには、人工ゲノムで起動する合成細胞によってその制約を取り除く必要がある。

② 上記の社会的課題を解決し産業や社会のあり方に大きな変革をもたらす PM の構想

本プロジェクトは、超微小溶液チャンバにバイオ分子を機能的に搭載・集積化した人工細胞リアクタ技術をコアテクノロジーと定め、バイオ分析、酵素開発、合成細胞技術を革新・創出しバイオ産業にイノベーションをもたらすことを狙いとする。具体的には、人工細胞デバイスおよび人工細胞技術を用いて「デジタルバイオ分析」「酵素の超並列スクリーニング」「人工細胞」を創出し、その成果を社会実装する道筋を確立する。

「はかる」プロジェクト：バイオ分析においては、反応のデジタル化による超高感度なバイオ分析技術を社会実装する。すなわち、反応溶液を多数の微小液滴に分画化し、ターゲット分子を確率的に 1 分子封入する。その結果、各液滴からの信号は 0 もしくは 1 と二値化される。この信号を数え上げることでターゲット分子を定量する手法を「デジタルバイオ分析」と呼ぶ。本プログラムでは、この反応の技術を社会実装することでバイオ分析のデジタル革命を引き起こす。これによって超早期の疾病診断を実現し、健康な長寿社会のための技術的基盤としたい。

「つくる」プロジェクト：酵素開発においては、天然酵素を凌駕する性能をもつスーパー酵素を効率的にスクリーニングする技術、および理論設計による酵素改変技術を確立し、酵素開発に技術革新をもたらす。すなわち、人工細胞リアクタ中でそれぞれ異なる酵素を無細胞タンパク質合成し、その中から最高性能の酵素を高精度にスクリーニングする技術を確立する。また、最新のタンパク質構造形成理論を用いることで酵素を安定化する技術の確立を目指す。これを用いて、バイオ分析やバイオマス処理で用いられる酵素、薬剤開発の基盤と

1. 研究開発プログラムの全体計画 (1) 研究開発プログラムの構想

なるタンパク質を開発し社会実装する。このような実践的取り組みを通して、次世代バイオ産業で求められる高機能なタンパク質開発技術を確立する。

「ふえる」プロジェクト：本プログラムの最大かつ最難関の目標は、「合成された人工ゲノムで起動・増幅する合成細胞」を創出する技術の確立と、その社会実装である。これは、バイオ研究とバイオ産業全体の基盤技術となる。取り組む開発項目は、試験管内ゲノム合成技術と、人工ゲノム起動技術である。



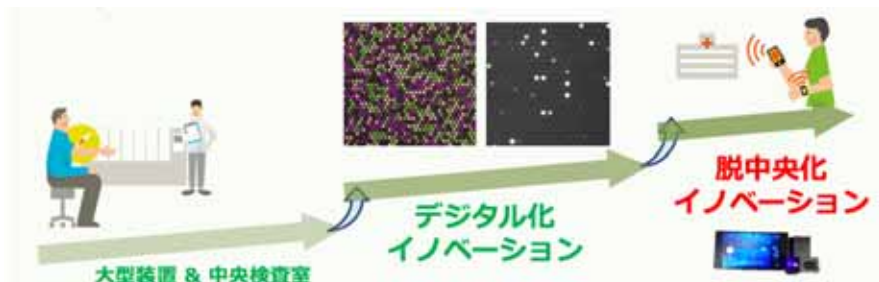
③ 出口目標及び出口に至るシナリオ

前述の通り、本プログラムは「はかる」「つくる」「ふえる」プロジェクトにわけてバイオノベーションを狙う。それぞれのプロジェクトは互いに密接に連携しているが、以下それぞれに記述する。

「はかる」プロジェクト

出口目標：1分子単位の感度を有する超高感度の「デジタル計測技術」を確立し、現在の臨床診断薬市場を革新するとともに、新たに勃興するRetail clinicにおける臨床診断薬市場を創出・牽引する。

目標実現までのストーリー：3年という研究開発期間と、臨床診断薬市場における市場規模および成長性を考え、主として免疫抗体反応(ELISA)と遺伝子診断薬のデジタル化に取り組む。本プログラム期間内に検査システムのプロタイプを完成させる。ImPACTプロジェクト後は、医療機関でのテストを経て臨床開発に取り組み、最短でプロジェクト終了後4年目に上市する。当初計画では、大病院等の中央検査室で用いられている臨床診断薬システムにデジタル技術を導入して「デジタル化イノベーション」を創出することを狙いとしていた。ImPACTプログラム開始後の調査結果から、Retail clinicと呼ばれるドラッグストア・小規模医療クリニック・在宅における診断薬市場が勃興し、「診断薬検査の脱中央化」が進む可能性があることが示された。そこで、デジタル計測技術の早期実用化も兼ねて、「臨床診断薬の脱中央化イノベーション」にもとりくみ、初期の「デジタル化イノベーション」への取り組みとの相乗効果を狙う。



開始当初からの主

な変更点：「診断薬検査の脱中央化イノベーション」への取り組みを推進するため、H29年度途中より迅速かつ携帯可能なデジタル診断薬技術を新たに目標として設定した。H30年より、市場規模および将来性を考えRNA検出のためのデジタル遺伝子診断技術も新たに目標として設定した。

「つくる」プロジェクト

出口目標：人工細胞リアクタを用いたスクリーニング技術の中核技術とし、これに理論設計技術を統合することで、酵素産業に技術革新をもたらすことを目標とする。

目標実現までのストーリー：本プログラムの3年間のうちに、スクリーニング技術および理論設計技術それぞれの有効性検証を行う。この時、ターゲットとして各分野における産業酵素を改変しスーパー酵素を開発する。開発後は速やかに事業化に取り組み、プロジェクト終了後3-6年で市場導入する。スクリーニング技術のターゲットは、臨床診断薬市場で用いられているアルカリフォスファターゼ(ALP)という酵素である。これを10倍以上高活性化し、デジタルバイオ計測を高速化する。これは「はかる」が目指す「臨床診断薬の脱中

1. 研究開発プログラムの全体計画 (1) 研究開発プログラムの構想

中央イノベーション」の加速につながる。また、日本独自のタンパク質構造形成理論をもとにタンパク質安定化技術を開発し、バイオマス処理酵素・薬剤ターゲット蛋白質 (GPCR) を飛躍的に安定化させる。これによって、バイオマス処理におけるコストを削減し、創薬シーズ探索を加速する。最終的には、理論設計技術・ライブラリ合成技術・プローブ技術・スクリーニング技術を統合した総合技術体系を確立することで、酵素開発技術に革新をもたらす。

開始当初からの変更点：各産業酵素に適した理論設計技術が必要であることが判明したため、理論設計のプロジェクトを追加した (H29 年度)。また、バイオフィルム阻害酵素は、より基礎的な研究が重要であることが判明したため、予算規模を縮小した (H29 年度)。バイオマス処理酵素は実際のプラントに近い環境で評価することが必要であると判断し、プロジェクトを追加した (H30 年度)。

「ふえる」プロジェクト

出口目標：設計された人工ゲノムで起動する合成細胞を創出する技術を社会実装し、バイオ産業全体にイノベーションを引き起こす。

目標実現までのストーリー：合成細胞創出のコア技術として、ゲノム合成技術とバクテリア細胞へのゲノム導入技術を開発する。ゲノム合成技術は、独立でも事業性が高いことに加え、他の研究者が利用できる環境を整えることで新しい技術革新のプラットフォームになることが期待できる。一方で、この技術は国際的な開発競争が激化している。そこで、ImPACT プログラム終了後すみやかにゲノム合成技術を事業化することをめざす (ImPACT 終了後 1-2 年以内)。さらに、ゲノム導入技術と統合することで合成細胞を作成し、次世代バイオ産業の基盤を確立する。

開始当初からの変更点：プログラム採択時、そもそもゲノム合成技術は開発項目に入っていなかった。作り込み期間の調査で、試験管内ゲノム増幅反応の再構成の成果を知り、「ふえる」のコア技術として定義した。開発した技術の事業戦略をさぐるために、開発した無細胞長鎖 DNA 連結&増幅技術をキット化して企業や研究者からヒアリングするプロジェクトを追加した (H29 年度)。また、この技術の有用物質生産細胞開発への利用可能性をさぐるため企業による試験研究を開始 (PJ3F 味の素)。

④ 解決のための発想・アイデア及びブレークスルーのポイント

「はかる」プロジェクト

従来の技術的壁：ここではデジタル分析法に対し、既存の測定手法をアナログ分析法と呼ぶ。アナログ分析法では、ターゲット分子を含まないリファレンス試料からの信号との差が S/N を決定するため、ターゲット分子の濃度が低くなるに従って S/N が低下し、これが測定限界値を決める。いかなる測定手法においても、S/N 改善のために複雑もしくは高価な測定手法／装置を必要とするため、実用化には大きなハードルがあった。

ブレークスルーのポイント：溶液を多数の微小溶液に分画し、そこからの信号を二値化するデジタル分析法では、一旦 0 と 1 の識別が可能となれば理論的な感度限界は存在しない。実効的な検出感度も、0 と 1 の信号強度比ではなく、微小溶液リアクタの数で決まる。デジタル分析法の原理は多くのバイオアッセイに応用可能であり、研究室レベルではいくつかのアッセイで原理検証及び有効性が示されている。

飛躍の程度と難易度：デジタル分析法を臨床診断薬で用いられているバイオアッセイに応用することで、測定感度を既存の最高レベルのものと比べて 100 倍以上向上させることを目標とする。本 ImPACT プログラムでは、まず臨床診断薬に用いられているアッセイのデジタル化を行う。次に、再現性の高いアッセイをハイスループットで行うためのデバイス及び測定システムを開発する。そして、臨床サンプルを用いて疑似陽性、疑似陰性などを極限まで低減させるプロトコルの開発を行う。これまで数え切れないほど種類の分析手法がアカデミアから提案されているが、臨床診断薬として社会実装される例は極めて少ない。たとえば ELISA 法では、この 20 年間本質的な技術革新が起こっていない。この事実は、この実用化ステップの障壁が極めて高いことを示している。

成功の鍵：一刻も早く臨床開発に向けたプロトタイプを開発する必要がある。そのためには、まず安価で再現性を損なわないデバイスの開発と、実験の再現性を高めるための自動測定装置がキーである。これが一旦開発されれば、溶液組成およびプロトコル開発が大きく加速する。そのためには、デバイス開発・自動化システム開発において最高レベルの技術を持つグループを組織化し、その緊密な連携を図る必要がある。本プログラムでは PJ1A および PJ1B がプロトコルの開発を担い、PJ4A および PJ4C がデバイス及び自動化システムの開発を行う。

「つくる」プロジェクト

従来の技術的壁：企業等で汎用される酵素スクリーニングの手法は、酵素活性と細胞増殖に相関をもたせた条件下での細胞増殖の評価である。多くの場合、コロニー形成能やその色から酵素活性を見積もる。簡便ではあるが定量性が極めて低く、効率的な手法とは言えない。それ以外には、自動酵素精製ロボットなどを用いたスクリーニングなどがあるが、一度にスクリーニングできる数が決まっているため、コストや時間の面で強い制限がある。

ブレークスルーのポイント：人工細胞デバイスで多種類 (1,000,000 程度) の酵素を一度に合成し、その活性を定量計測する技術を導入する。さらに、個別性の高い酵素反応を蛍光アッセイとして検出可能にするためにプローブ化学との統合化が重要である。また、より効率的

にアミノ酸配列空間を探索するために、理論計算によるヒットタンパク質のアミノ酸配列予測法の開発も必須である。これによって、酵素開発のコストと時間を桁違いに低減し、実質的に既存の技術では開発不可能であったスーパー酵素を創出する。

飛躍の程度と難易度：これまで、「ハイスループット」と称するスクリーニング技術は多数開発されているが、enrichment factor (EF) とよばれる「全候補分子のなかからヒット分子を濃縮する効率」が低く実効的ではない。例えば、類似手法として *in vitro* compartmentalization 法 (IVC 法) が上げらるが、フローサイトメトリー (FACS) と組み合わせた系でも、通常 EF 値は 10-100 程度で文献での最大値でも 500 である。これまで、酵素活性に基づくスクリーニングにおいて EF 値が 1,000 を超えた例はない。そのため、実質的に多種類の候補分子の中から極めて存在確率の低いヒット分子を見つけることができない。理論的アプローチによるタンパク質安定化に関しては、小型で水溶性の高いタンパク質を用いた理論研究はいくつか例がある。しかし、構造変化を伴って機能する酵素タンパク質や、膜タンパク質に対する成功例はほとんどない。なかでも、構造多型が顕著な膜受容体における理論的耐熱化設計は皆無である。

成功の鍵：まず、人工細胞リアクタの超並列性と高い定量性にもとづいたスクリーニング技術を確立する必要がある。また、遺伝子ライブラリ自体の設計方法および、酵素特性に合わせた蛍光プローブ開発も必須である。理論設計に関しては、様々なアルゴリズムの有効性を実際の実験結果と照らしあわせながら評価して、アルゴリズム修正に速やかにフィードバックする必要がある。また、出口戦略のために、実際の産業酵素を開発のターゲットとする必要がある。

「ふえる」プロジェクト

従来の技術的壁：C. Venter のグループに代表されるゲノム合成と、その細胞への導入による合成細胞創出の成果は、生物学史に残る歴史的成果である。しかし、技術的な面で見ると、ゲノム合成技術自体はこれまでのクローニング技術の集積化である。膨大な時間と人材が必要なプロトコルであったため、初期の開発では 14 年で 40 億円を費やしたと報告されている。また、用いられた細胞も *Mycoplasma* という特殊な寄生性バクテリアであり、この手法は産業用細胞には応用できない。

ブレークスルーのポイント：実用的な合成細胞技術を確立するには、ゲノム合成技術を革新し、産業利用されている細胞へのゲノム導入法を開発する必要がある。ゲノム合成技術の大きなボトルネックの一つは、膨大な回数の遺伝子クローニングである。毎回細胞培養が必要となるため、これが時間的及びコスト的なボトルネックとなっている。これを試験管内無細胞技術に置き換えることができれば、コストと時間で飛躍的な改善が可能となる。ゲノム導入技術は、ゲノム DNA を保護する化学的技術に加えて、マイクロ操作技術およびバクテリア細胞の新しい処理方法を検討する。

飛躍の程度と難易度：50 年以上にわたり使われ続けてきた細胞を用いたクローニング技術から脱却を図り、試験管内再構成反応を用いて高速化する。これによって、ゲノム合成反応は、時間とコストいずれも原理上 10 倍以上の短縮と低減が可能となる。また、*Mycoplasma* にしか

1. 研究開発プログラムの全体計画 (1) 研究開発プログラムの構想

可能でなかったゲノム導入を一般的なバクテリア細胞にも拡張することで、産業利用が一気に広まる。高速ゲノム合成技術と組み合わせれば、多種類の合成細胞を作成することができ、合成細胞を用いた産業的基盤が確立する。

成功の鍵：試験管内ゲノム合成技術自体は、まだ原著論文以前の段階であった。これを実用化レベルの技術に昇華させる必要がある。そのために、必要となる多種類の酵素を大量調製する技術基盤の確立が急務である。また、事業として成功させるためには、開発するゲノム合成技術がどのような分野で事業化するのか、その見極めが重要となる。さらにゲノム導入技術は、未だ探索的なフェーズにある。一つの研究戦略に絞ることなく、まず広く提案を募り、そのなかから有望な手法に絞り込んでいく必要がある。

1. 研究開発プログラムの全体計画 (2) 研究開発プログラムの達成目標

(2) 研究開発プログラムの達成目標

次の項目で示すとおり、本プログラムでは「はかる」、「つくる」、「ふえる」の3つのプロジェクトに加え、技術的に支える「基盤技術開発」プロジェクトを設置する。

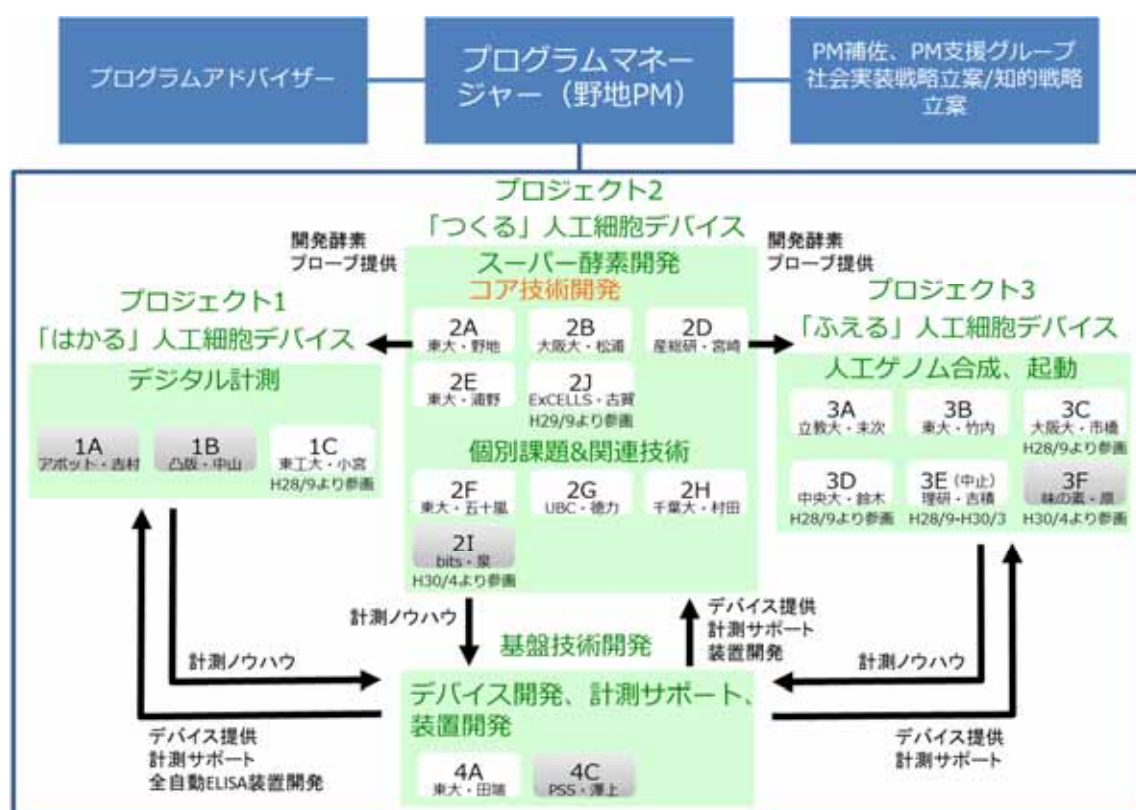
はかる	世界最高感度のデジタル ELISA とデジタル核酸検出法を確立する。さらに、実用化に適した低価格のデバイスと、疑似陽性／陰性が低く再現性の高いアッセイプロトコルを確立する。また、これらの開発の効率化と市販化を見据えて、「基盤技術開発」グループと連携して自動アッセイ装置を開発する。
つくる	ライブラリから活性向上した酵素分子を正確に回収する人工細胞デバイススクリーニング技術を確立する。これによって、臨床診断用酵素（アルカリフォスファターゼ等）の活性 10 倍以上に増強する。また、バイオマス処理酵素（ β -グルコシダーゼ）、創薬ターゲット受容体（GPCR）の耐熱性を 10 度以上向上させる。また、新しいバイオフィルム阻害酵素を開発する。
ふえる	50 断片以上の DNA をワンポッドで連結させる技術（無細胞 DNA 連結技術）、および 0.5Mbp 以上のゲノム DNA を試験管内増幅する技術（無細胞長鎖 DNA 増幅技術）を確立する。この二つの技術のキットを開発し、国内外のテストユーザーに配布し、その意見調査から事業化戦略を策定する。また大腸菌など産業利用される細胞にゲノム DNA を導入する技術を開発する。
基盤技術 開発	上記プロジェクトを社会実装する際に必須となる普及型ハードウェア（デバイス＋計測装置＝計測システム）のプロトタイプを開発し、実用化を目指す。全自動デジタル ELISA 装置開発では、関係医療機関との共同テストに資するプロトタイプ装置の開発を行う。また、各グループの先端的計測技術のサポートも行う。

(3) 研究開発プログラムの全体構成図

○全体構成説明

本プログラムでは研究組織を「はかる」「つくる」「ふえる」3つのグループを設置する。さらに、共通する技術サポートや基礎技術開発のために「基盤技術開発」グループも設置する。PMはマネージングにおける最高意思決定を行う。また日々のマネージング業務や技術・市場調査は「PM補佐・支援グループ」がサポートし、世界的な視点での技術的アドバイスを「プログラムアドバイザー」グループが担う。なお、各PM補佐メンバーの役割及び彼らに対するガバナンスは「6. 研究開発プログラムの実施管理状況

(1) 研究開発プログラムのガバナンス」で記述する。



○「はかる」グループ構成説明

デジタルバイオ計測法を事業化できる産業は多岐にわたるが、市場規模を考慮して臨床診断薬市場への導入を目指す。中でも、タンパク質を検出ターゲットとしている免疫抗体測定（主としてELISA）と、DNAもしくはRNAを検出ターゲットとしている核酸検出が成長市場であり、かつ技術イノベーションが望まれている。デジタルELISA法は免疫抗体測定の臨床診断薬市場でシェア世界トップのAbbott社グループのAbbott Japan (PJ1A)が担当する。Abbott JapanはAbbottグループにおいて、ELISA試薬の研究開発拠点の一つである。デジタル核酸分析法は核酸検出装置開発／販売で実績があり、微細加工技術も独自の技術を持つ凸版印刷社(PJ1B)が担当する。また、よりデジタルバイオ分

1. 研究開発プログラムの全体計画 (3) 研究開発プログラムの全体構成図

析法の適応範囲を拡大するために、DNA コンピューティング技術とデジタル分析法の融合を狙うアカデミアチームとして東工大・小宮(PJ1C)も招聘した(H28/9より参画)。

PJ1 「はかる」プロジェクト		
プロジェクト番号	研究タイトル リーダーの所属と氏名	連携プロジェクト
PJ1A	超高感度デジタル ELISA 計測システムの開発	PJ2A, PJ2D, PJ2E, PJ4A, PJ4C
	Abbott Japan 総合研究所・吉村徹	
PJ1B	デジタル計測技術を用いた遺伝子検査の実用化	
	凸版印刷・事業開発研究所・中山雅人	
PJ1C	ユニバーサルなデジタルバイオ分析を実現する核酸検査法の開発 (H28/9～)	PJ4A
	東京工業大学情報工学院・小宮健	

○「つくる」グループ構成説明

酵素は個別性が高いため、単一の技術プラットフォームによる酵素スクリーニングは難しい。少なく見積もっても、①ライブラリ作成技術、②リアクタ技術、③活性検出プローブ技術、④活性検出技術、⑤分離分取技術から構成される総合技術体系の確立が必要である。本プログラムにおけるコア技術は超並列スクリーニングであるが、これを有効に利用するためには関連技術をこれに適合させる形で開発する必要がある。そのため、以下の通りアカデミアを中心として多数のグループから構成した。

ライブラリ開発は酵素進化分子工学における飽和変異導入法開発で実績のある産総研・宮崎、スクリーニング技術開発はアレイ型の人工細胞デバイス研究をリードする東大・野地とリポソーム型の研究で実績のある阪大・松浦、プローブ開発は化学プローブで世界トップの東大・浦野、理論による酵素の安定化予測法開発は高安定タンパク質デザインに実績のある分子研(現所属は生命創成探求センター)・古賀が担当する。その他の技術は既存手法を各グループが必要に応じて改変するか、基盤グループや参画企業が開発を担当する。

今回開発する酵素は、酵素産業の主市場である臨床診断薬、バイオマスにおけるキー酵素から選出した。また、将来のより大きなイノベーションの可能性も探るために、バイオフィームと創薬に関わる酵素も選出した。それぞれを専門とするグループとして、臨床診断薬酵素は東大・野地、バイオマス糖化酵素は東大・五十嵐、バイオフィームは UBC(カナダ)・徳力、GPCR は千葉大・村田が担当する。バイオマスに関しては実用化テストを早期に行うために、三年目よりバイオマス事業で実績のある bits 社がプラント条件での酵素性能を評価する実験を担当する。

1. 研究開発プログラムの全体計画 (3) 研究開発プログラムの全体構成図

PJ2 「つくる」プロジェクト		
プロジェクト番号	研究タイトル リーダーの所属と氏名	連携プロジェクト
PJ2A	アレイ型人工細胞デバイスと進化分子工学的手法を組み合わせた最適・最高の活性を有する生体分子（酵素）スクリーニング技術の開発	PJ1A, PJ2D, PJ2E, PJ4A
	東京大学工学系研究科・野地博行	
PJ2B	リポソーム型リアクタを用いた膜タンパク質進化分子工学技術の開発	PJ2H
	大阪大学工学研究科・松浦友亮	
PJ2D	人工細胞デバイスを活用した高速進化実験系の開発と臨床診断用スーパー酵素の創生	PJ1A, PJ2A
	産業総合研究所・宮崎健太郎	
PJ2E	「豊かで安全な社会」の実現に資する蛍光プローブの開発研究	PJ1A, PJ2A, PJ2F PJ4A
	東京大学薬学系研究科・浦野泰照	
PJ2F	バイオマス糖化用スーパー酵素の作出	PJ2E, PJ2I, PJ2J
	東京大学農学生命科学研究科・五十嵐圭日子	
PJ2G	Development of novel anti-biofouling reagents	
	University of British Columbia・徳力伸彦	
PJ2H	理論計算と進化分子工学を融合した G 蛋白質型受容体（GPCR）の革新的耐熱化法の開発	PJ2B
	千葉大学理学研究科・村田武士	
PJ2I	バイオマス糖化酵素の実用化に向けた生産スケールアップと評価（H30/4～）	PJ2F, PJ2J
	Biomaterial in Tokyo (BITS) 社・泉可也	
PJ2J	タンパク質構造の合理的安定化手法の開発: β -グルコシダーゼの耐熱化（H29/10～）	PJ2F, PJ2I
	自然科学研究機構 生命創成探求センター・古賀信康	

○「ふえる」グループ構成説明

本グループが目指すのは、①無細胞ゲノム合成技術、②ゲノムに相当する長さ（0.5Mbp）の DNA を細胞内に導入する技術、の確立である。さらにこの二つを統合し、人工ゲノムで起動した細胞創出技術が最終目標である。ImPACT 採択時、予備的ではあるが立教大の末次らが無細胞でのゲノム複製反応に成功していた。これは、世界的に見ても唯一無二の技術であるため、人工ゲノム合成技術のグループとして指名した。②のゲノム細胞導入法はいくつか有望な技術はあるが、いずれも実際に試験する必要がある。そこで、公募班（H28/9 より参画）も含め複数のグループに探索してもらう。想定している宿主細胞は基礎研究で最も解析が進んでいる大腸菌である。これ以外にも、取り扱いの容易さから

1. 研究開発プログラムの全体計画 (3) 研究開発プログラムの全体構成図

枯草菌も用いる。まず、巨大 DNA を安定化させると同時にバクテリア細胞並みにコンパクトに凝縮させるための化合物開発を理研・吉積が担当する。次に、この DNA をリポソームに導入するプロトコルもしくはマイクロデバイスを中央大・鈴木と東大・竹内が担当。このリポソームと大腸菌の融合を東大・竹内と阪大・市橋が担当する。またゲノム合成技術の実用化（遺伝子回路構築）として味の素・原を招聘した（H30/4 より参画）。

PJ3 「ふえる」プロジェクト		
プロジェクト番号	研究タイトル リーダーの所属と氏名	連携プロジェクト
PJ3A	人工ゲノムの試験管内合成法の開発	PJ4A, PJ3F, PJ3B, PJ3C, PJ3D, PJ3E
	立教大学理学部・末次正幸	
PJ3B	ゲノムサイズ DNA のハイスループット導入法	PJ3A, PJ3C, PJ3D, PJ3E
	東京大学生産技術研究所・竹内昌治	
PJ3C	ゲノム導入と起動のためのリポソーム導入法（H28/9～）	PJ3A, PJ3B, PJ3D, PJ3E
	大阪大学情報科学研究科・市橋伯一	
PJ3D	リポソーム内 DNA 封入法の開発（H28/9～）	PJ3A, PJ3B, PJ3C, PJ3E
	中央大学理工学部・鈴木宏明	
PJ3E	核酸保護剤を用いたゲノム導入法（H28/9～H30/3）	PJ3A, PJ3B, PJ3C, PJ3D
	理化学研究所・吉積毅	
PJ3F	バイオ分子を高生産する菌株スクリーニング技術開発（H30/4～）	PJ3A, PJ4A
	味の素 バイオファイン研究所・原吉彦	

○「基盤技術開発」グループ構成説明

本グループは、各プロジェクトにデバイスを供給すること、デジタル分析法の基盤技術の開発、自動測定装置を開発することである。デバイス供給と基盤技術開発は、人工細胞デバイス開発で実績のある東大・田端が担当。デジタル計測用の自動システム開発はバイオ分析機器の開発で実績のある PSS 社の上田（現在の研究開発責任者は澤上）が担当する。なお、東大・田端は人工ゲノム起動技術に関して、C. Venter の研究で実績のある Mycoplasma もしくは人工細胞デバイスを用いた系の検討も担当する。これは本来「ふえる」プロジェクト PJ3 に入れるべきものであるが、予算配分の諸手続き簡略化のために便宜上「基盤技術開発」プロジェクトに統合している。

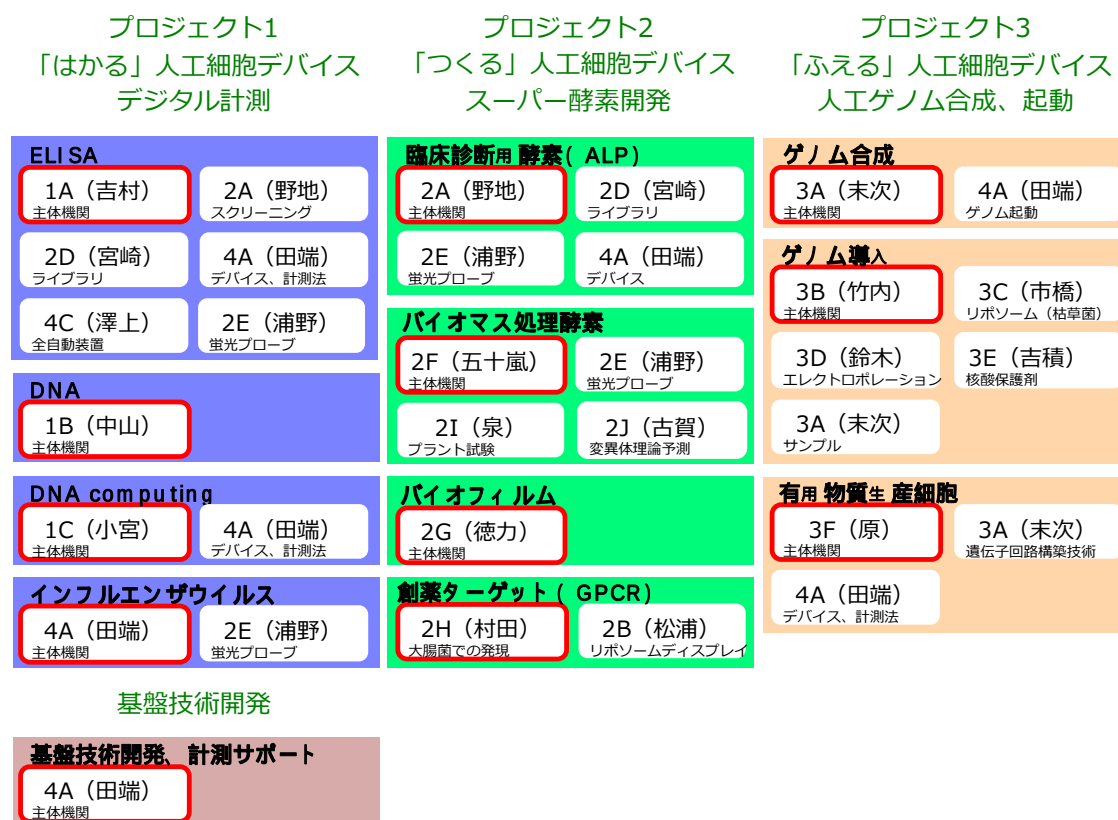
PJ4 「基盤技術開発」プロジェクト		
プロジェクト番号	研究タイトル リーダーの所属と氏名	連携プロジェクト

1. 研究開発プログラムの全体計画 (4) 具体的な取組

PJ4A	人工細胞デバイスおよび計測システム開発ならびに人工細胞デバイスを用いたゲノム起動法の開発	PJ1A, PJ1C, PJ2A, PJ3A, PJ3E
	東京大学工学系研究科・田端和仁	
PJ4C	臨床診断全自動デジタル ELISA 装置開発	PJ1A, PJ4A
	プレシジョン・システム・サイエンス (PSS) 社・澤上一美 (H30/4 より上田哲也から変更)	

(4) 具体的な取組

各プロジェクト体制は上述したとおりであるが、実際には各メンバーはそれぞれ有機的に連携している。例えば、「はかる」PJ1A が主体となるデジタル ELISA の開発であるが、迅速診断のためにスーパーALP 酵素を開発する「つくる」PJ2A, PJ2D, PJ2E に加えて、デバイス及び自動測定装置開発を担当する「基盤」PJ4A, PJ4C と連携する。それぞれの研究テーマの全体像も示すため、以下のように研究テーマごとの組織図を示す。なお、以下で適宜この研究テーマごとに記述する。



① 「はかる」プロジェクト

i) 研究開発の概要

デジタル ELISA およびデジタル DNA 計測、いずれも大学での基礎研究レベルの状態にある技術を、実用化段階にまでステップアップさせ、臨床有用性を速やかに示す。そのために、量産型デバイス及び測定自動化をすすめ、臨床試料に適したプロトコルの開発を確立することで、感度・迅速性・簡便性の点で既存手法を凌駕する臨床診断薬システムを開発する。実用化段階の具現化として、システムの臨床検査の現場への実装を目指す。また核酸 DNA コンピューティング技術とデジタル計測技術を組み合わせ、上記 DNA 検出原理とは異なる新たな核酸検査の計測技術を開発する。さらに基盤技術開発グループで蓄積してきたデジタル計測技術、ノウハウの適応範囲を拡大し、インフルエンザウイルスをターゲットとした技術を開立、実装化するため小型で安価なインフルエンザウイルス計測システムを開発する課題を H30 年度より追加した。

ii) 成果目標 (重要目標を抜粋)

- デジタル ELISA (主担当 PJ1A、協力 PJ2A, PJ2D, PJ2E, PJ4A, PJ4C)
 - 量産型デバイスおよび自動測定装置の開発
 - 検出感度 100 倍の向上
 - デジタル ELISA 検査項目の拡大
- デジタル DNA 計測 (主担当 PJ1B)
 - 検査システムのプロトタイプ開発
 - 検出感度 2fM
 - 検出反応時間 15 分以内
 - 医療機関での実証・デモンストレーション
- DNA computation 反応のデジタル化 (主担当 PJ1C、協力 PJ4A)
 - L-TEAM 反応のデジタル化
 - 100 分子/mL DNA 検出
 - 1fM 長鎖 DNA 中のターゲット配列検出
- デジタルインフルエンザウイルス検出 (H30 年度より新規設定。主担当 PJ4A、協力 PJ2E)
 - 射出成型デバイスの開発
 - 既存イムノクロマト法に比べ 100 倍高感度化
 - 小型検出器の開発

② 「つくる」プロジェクト

i) 研究開発の概要

産業用酵素として、臨床診断酵素アルカリフォスファターゼ (ALP)、バイオマス糖化酵素 (β グルコシダーゼ)、創薬ターゲット受容体 GPCR、バイオフィーム阻害酵素を対象として、酵素開発の革新に資する技術を開発する。ALP に関しては、人工細胞リアクタに基づく精度の高いスクリーニング技術を開発し、天然酵素と比較して 10 倍の活性増強を目指す。バイオマス糖化酵素および GPCR に関しては、最新のタンパク質構造形成理論を用いて 10 度以上の熱安定性を目指す。バイオフィーム阻害酵素に関しては、

バイオインフォマティクス技術及び人工遺伝子回路システムを用いてこれまでの酵素では処理できなかったバイオフィルム形成シグナル (AI-2, AIPs) を分解する新規酵素の獲得を目指す。

ii) 成果目標 (重要目標を抜粋)

- ALP (主担当 PJ2A, 協力 PJ2D, PJ2E, PJ4A)
 - 人工細胞デバイス用いたスクリーニング技術の開発
 - ヒット分子濃縮率 10^5
 - ALP の活性 10 倍向上
- β グルコシダーゼ (主担当 PJ2F, 協力 PJ2E, PJ2J, PJ2I)
 - β グルコシダーゼのスクリーニング法の開発
 - 理論的構造安定化法による $+10^\circ\text{C}$ 耐熱化
 - 酵素生産細胞の改良
 - 実用化に向けた生産スケールアップと評価
- GPCR (主担当 PJ2H, 協力 PJ2B)
 - リポソーム型リアクタを用いた GPCR display 法の開発
 - 構造エントロピー理論とスクリーニング技術の開発
 - 複数種類の GPCR の $+10^\circ\text{C}$ の耐熱化
- 新規バイオフィルム形成阻害酵素 (主担当 PJ2G)
 - 広スペクトルかつ高耐熱性の AHL 分解型阻害酵素の開発
 - AI-2 分解型阻害酵素の単離と耐熱化
 - AIPs 分解型阻害酵素の単離

③ 「ふえる」プロジェクト

i) 研究開発の概要

合成細胞創出のために、ゲノム合成技術およびゲノム導入技術を開発する。ゲノム合成技術開発では、ゲノム増幅反応の試験管内無細胞再構成系をコア技術として定義し、多断片 DNA のワンポッド連結反応およびゲノムサイズ (500 kbp) の試験管内増幅反応などの基盤技術を開発した上で、キット配布を行い超早期事業戦略を策定する。ゲノム導入技術開発では、マイクロ操作技術をはじめ公募を通して様々な有望技術をテストし、最終的に大腸菌もしくは枯草菌に 500 kbp DNA 導入技術を確立する。また、H30 年度よりゲノム合成技術および人工細胞デバイスを用いて、有用物質生産バクテリア株創出の可能性を検証する課題を追加した。

ii) 成果目標 (重要目標を抜粋)

- ゲノム合成 (主担当 PJ3A, 協力 PJ4A)
 - 50 断片の DNA 同時連結
 - 500 kb の長鎖 DNA 増幅
 - 連結法と増幅法のキット製造・外部評価
 - 人工マイコプラズマゲノム (Syn3.0) の合成と起動

1. 研究開発プログラムの全体計画 (4) 具体的な取組

- ゲノム導入（主担当 PJ3B, 協力 PJ3C, PJ3D, PJ3E, PJ3A）
 - 核酸保護剤を用いたゲノム導入法の開発（H30 年度で終了）
 - ゲノムのリポソーム内封入技術
 - ゲノム封入リポソームとバクテリア細胞の融合
- 有用物質生産株創出（H30 年度より新規設定。主担当 PJ3F, 協力 PJ3A, PJ4A）
 - ゲノム合成技術を利用した長鎖 DNA ライブラリ作成
 - 人工細胞リアクタを用いた培養法の確立
 - スクリーニングおよび遺伝子解析

④ 「基盤」プロジェクト

i) 研究開発の概要

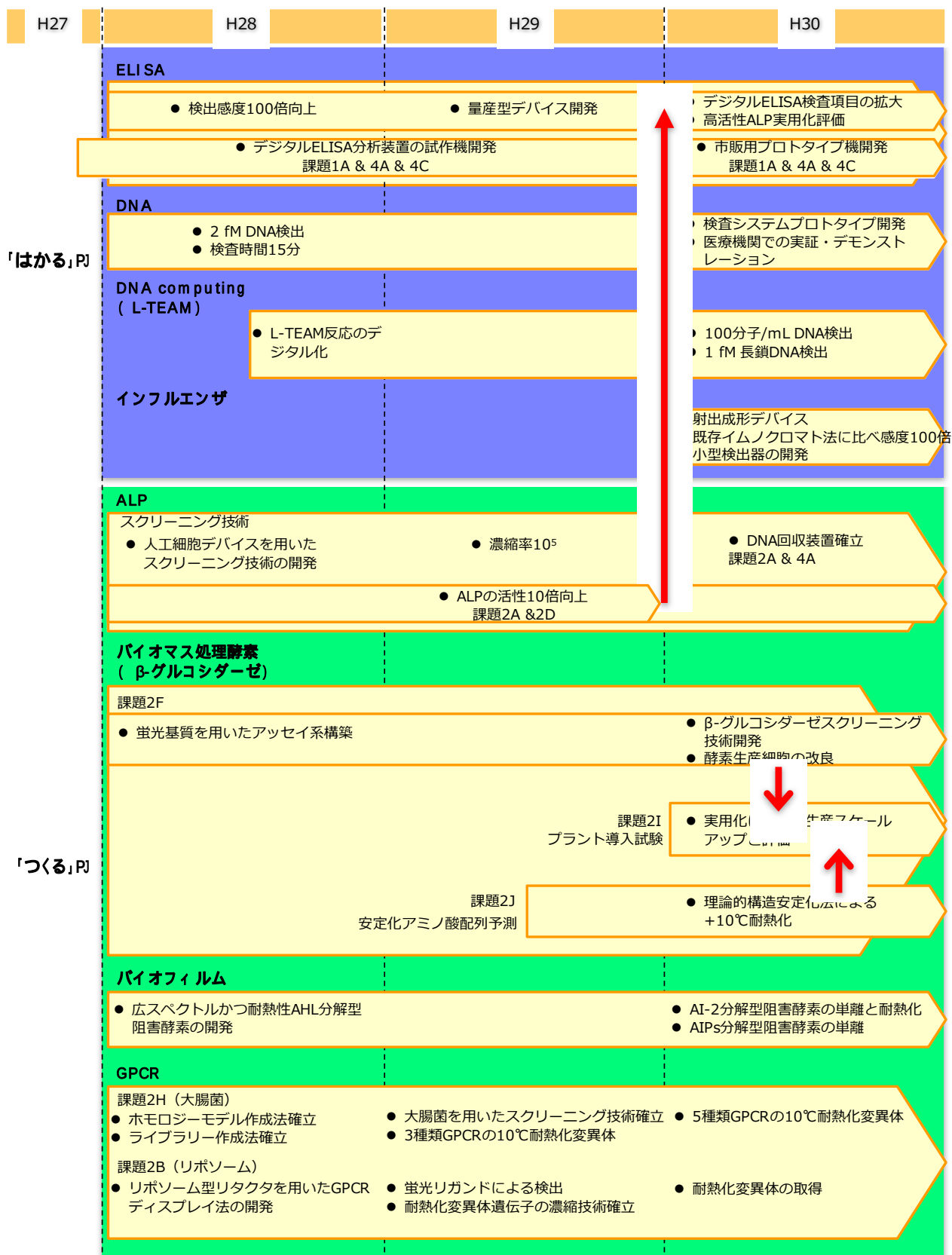
本プロジェクトは ImPACT プロジェクトに対して人工細胞リアクタデバイスの供給や、新しい測定法や測定装置を共同で開発することで、人工細胞リアクタデバイスの用途開拓と技術移転を目指す。

ii) 成果目標（重要目標を抜粋）

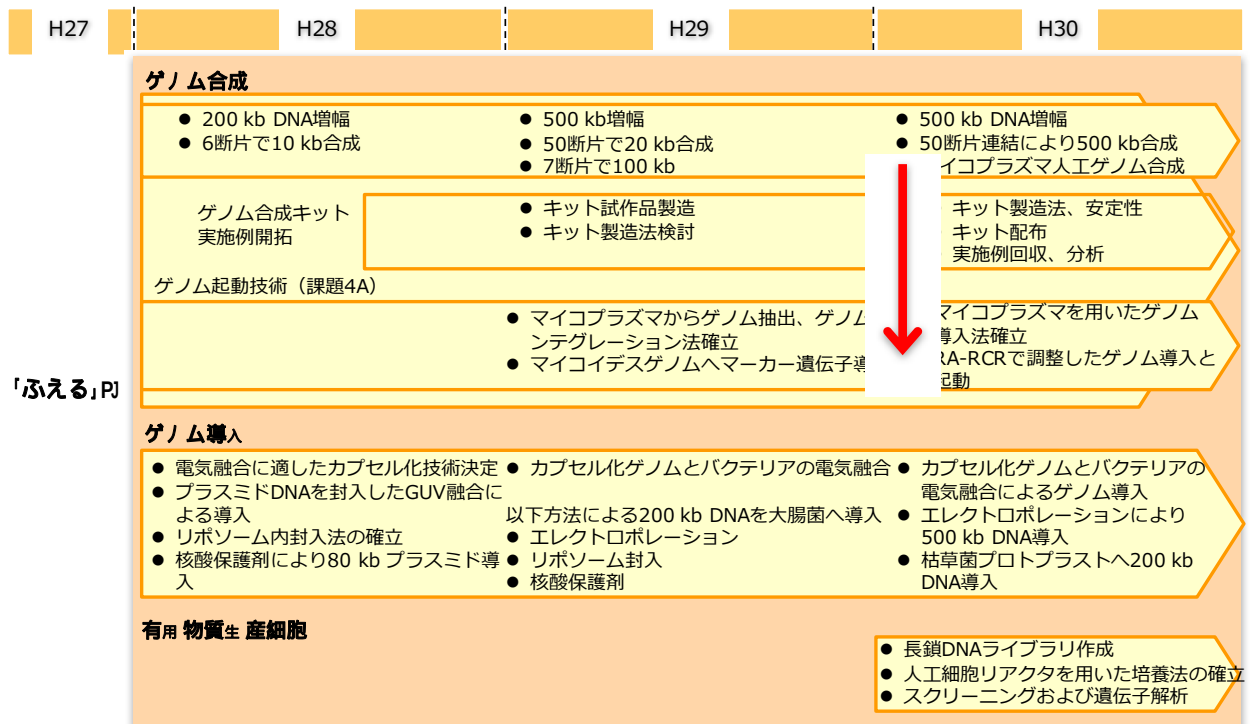
- デバイス作成と開発
 - 人工細胞リアクタの作成と供給：現状で最も利用される 24mm×36mm 基板で作成するデバイスを 1 日当たり 100 枚作成出来るようにする。
 - 市販化を見据えた普及型人工細胞リアクタ開発
- 測定機器、測定法開発
 - 各課題に応じた計測手法やデータ処理方法などを共同で開発
 - 機能分子スクリーニングシステム開発
 - 臨床用デジタル ELISA 装置開発

1. 研究開発プログラムの全体計画 (5) 研究開発プログラムの全体ロードマップ

(5) 研究開発プログラムの全体ロードマップ



1. 研究開発プログラムの全体計画 (5) 研究開発プログラムの全体ロードマップ



(6) 研究開発プログラムのマイルストーン

はかる	デ ジ タ ル ELISA	● 現在最高クラスの臨床検査システムより感度が 100 倍高い免疫抗体反応 (デジタル ELISA) 法の開発 (H28 年度) ● 量産型デバイス開発 (H29 年度) ● デジタル ELISA 分析装置試作機開発 (H29 年度) ● デジタル ELISA 検査項目の拡大 (H30 年度) ● PJ2A により作成された高活性 ALP 変異体の実用化検討 (H30 年度) ● 市販用デジタル ELISA プロトタイプ機開発 (H30 年度)
	デジタル DNA 検出	● 2 fM DNA 検出 (H28 年度) ● 15 分以内で終了するデジタル遺伝子検出法の確立 (H28 年度) ● 検査システムプロトタイプ開発 (H30 年度) ● 医療機関での実証・デモンストレーション (H30 年度)
	DNA computing	● L-TEAM 反応のデジタル化 (H28 年度) ● 100 分子/mL DNA 検出 (H30 年度) ● 1 fM 長鎖 DNA 検出 (H30 年度)
	デジタルイン フルエンザウ イルス	● 射出成型デバイス開発 (H30 年度) ● 既存イムノクロマト法に比べ感度 100 倍 (H30 年度) ● 小型検出装置の開発 (H30 年度)
つくる	ALP	● 人工細胞リアクタを用いたスクリーニング技術の開発 (H28 年度) ● 濃縮率 10^5 (H29 年度) ● 活性を 10 倍以上増強したバイオ分析用酵素 (Alkaline Phosphatase 等) の開発 (H29 年度)
	バイオマス糖 化酵素 (β -グ ル コ シ ダ ー ゼ)	● 蛍光基質を用いたアッセイ系構築 (H28 年度) ● 耐熱性 β グルコシダーゼスクリーニング技術開発 (H30 年度まで) ● 酵素生産細胞の改良 (H30 年度まで) ● 理論的構造安定化法による $+10^\circ\text{C}$ 安定化 (H30 年度) ● プラント試験による耐熱化 β-グルコシダーゼの効果確認 (H30 年度まで)
	GPCR	大腸菌 ● ホモロジーモデル作成法確立 (H28 年度) ● ライブラリー作成法確立 (H28 年度) ● 大腸菌を用いたスクリーニング技術確立 (H29 年度) ● 大腸菌用いて 3 種類 GPCR の 10°C 耐熱化変異体 (H29 年度) ● 大腸菌用いて 5 種類 GPCR の 10°C 耐熱化変異体 (H30 年度) リポソーム ● リポソーム型リアクタを用いた GPCR ディスプレイ法の開発 (H28 年度) ● 蛍光リガンドによる検出 (H29 年度) ● 耐熱化変異体遺伝子の濃縮技術確立 (H29 年度) ● 耐熱化変異体取得 (H30 年度)

1. 研究開発プログラムの全体計画 (6) 研究開発プログラムのマイルストーン

	バイオフィルム	● 広スペクトルかつ耐熱性 AHL 分解型バイオフィルム阻害酵素の開発(H28 年度まで) ● AI-2 分解型バイオフィルム阻害酵素の単離と耐熱化 (H30 年度) ● AIPs 分解型バイオフィルム阻害酵素の単離 (H30 年度まで)
ふえる	ゲノム合成	ゲノム合成 ● 200 kb DNA 増幅 (H28 年度) ● 6 断片で 10 kb DNA 合成 (H28 年度) ● 500 kb DNA 増幅 (H29 年度) ● 50 断片で 20 kb DNA 合成 (H29 年度) ● 7 断片で 100 kb DNA 合成 (H29 年度) ● 500 kb DNA 増幅 (H30 年度) ● 50 断片連結により 500 kb DNA 合成 (H30 年度) ● マイコプラズマ人工ゲノム合成 (H30 年度) ゲノム合成キット実施例開拓 ● キット試作品製造 (H29 年度) ● キット製造法検討 (H29 年度) ● キット製造法、安定性評価 (H30 年度) ● キット配布 (H30 年度) ● 実施例回収、分析 (H30 年度) ゲノム起動技術 ● マイコプラズマからゲノム抽出、ゲノムインテグレーション法確立 (H29 年度) ● マイコプラズマゲノムへマーカー遺伝子導入 (H29 年度) ● マイコプラズマを用いたゲノム導入法確立 (H30 年度) 長さ 0.5Mbp、反応時間 1 日以内、エラーレート 10^{-6} 以下 (H30 年度) ● RA-RCR 法で調整した人工ゲノム導入と起動 (H30 年度)
	ゲノム導入	● 電気融合に適したカプセル化技術決定 (H28 年度) ● プラスミド DNA を封入した GUV 融合による導入 (H28 年度) ● リポソーム内封入法の確立 (H28 年度) ● 核酸保護剤により 80 kb プラスミド導入 (H28 年度) ● カプセル化ゲノムとバクテリアの電気融合 (H29 年度) 以下方法により 200 kb DNA を大腸菌へ導入 (H29 年度) ① エレクトロポレーション ② リポソーム封入 ③ 核酸保護剤 kapuserukagi jyutu0.5Mbp の長鎖 DNA 取り込み技術の確立 (● カプセル化ゲノムとバクテリアの電気融合によるゲノム導入 (H30 年度) ● エレクトロポレーションにより 500 kb DNA 導入 (H30 年度) ● 枯草菌プロトプラストへ 200 kb DNA 導入 (H30 年度)

1. 研究開発プログラムの全体計画 (7) 研究開発プログラム実施期間

	有用物質生産 株創出	● 長鎖 DNA ライブラリ作成 (H30 年度) ● 人工細胞リアクタを用いた培養法の確立 (H30 年度) ● スクリーニングおよび遺伝子解析 (H30 年度)
--	---------------	--

(7) 研究開発プログラム実施期間

平成28年3月3日から平成31年3月31日まで(3.1年間)

2. 研究開発プロジェクトの計画及び実施状況

本項目も、研究テーマ毎に分けて記述する。「計画」および「体制」は、「1. 研究開発プログラムの全体計画 (4)具体的な取り組み」で示したため、「進捗状況」および「ベンチマーク」に関して記述する。なお、基盤プロジェクトPJ4Aは、本プログラム全体に対するデバイスの供給および測定サポートが主たる目的で設置された。その貢献についても記述する。

(1)「はかる」プロジェクト

A) デジタル ELISA

① プロジェクトの獲得成果及び目標達成への貢献度

- 獲得成果
 - 全自動測定装置および量産型デバイスを開発した。これによって、1日のアッセイのスループットは10-20倍に向上し、再現性はCV 15%以下を達成した。
 - 複数の検査項目において、現在の全自動臨床検査薬と比較して検出感度で100-300倍の感度を示した。PCRと比較した評価においてもPCR法と同等の検出結果を得た。健康人検体を用いた特異性の結果も市販試薬と同程度であった。
- 貢献度
 - 高感度化が切望されている2種類の検査項目において、疑似臨床検体を用いたテストで100-300倍の高感度化を達成した。また、多数の臨床検体を用いて疑似陽性・疑似陰性いずれも実用化されている臨床検査薬と匹敵することが確認された。PCR法との比較実験においても臨床検体を用いて同等の検出感度が確認できた。ELISA法はもともと検査時間と簡便性でPCRに優れている。今回の結果は、デジタルELISA法を実用化すれば、ELISA市場のみならずPCRの臨床診断薬市場も刷新する可能性があることを示している。この成果は、PMが考える「臨床診断薬のデジタル化イノベーション」の具現化に大きく貢献した。また、PJ2Aのスーパー酵素の導入も進めており、「臨床診断の脱中央化イノベーション」にも貢献している。
- 研究開発の進展状況

プロジェクト開始時のTRL	プロジェクト終了時のTRL
2 (原理・現象の定式化)	6 (実証・デモンストレーション)

② 競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

<獲得成果の革新性>

- **圧倒的感度**：現在市販の全自動免疫測定試薬に対し、操作性および反応時間はかわらないまま100-300倍の高感度化を達成した。
- **PCRに対する優位性**：臨床診断薬において最高感度をほこるPCR法に対して、匹敵する感度を達成。操作性およびアッセイ時間は、PCR法を圧倒。

- **スループット性**：デスクトップ型の安価な全自動装置を開発した。アッセイのスループットおよび再現性が格段に向上し、プロトコル開発や複数項目のデジタル ELISA 開発が加速。

＜獲得成果の独創性＞

- **反応のデジタル化**：PM が提唱する反応のデジタル化を活用した ELISA のデジタル化。Abbott Japan のグループが培ってきた抗原抗体反応開発技術と組み合わせることで、臨床検体においても圧倒的感度および高い再現性を達成。
- **自動装置**：既存の全自動 ELISA 装置に立脚しつつも、イメージングユニットおよびデバイスシステムを独自開発した。さらに、構成装置は市販品をベースとしているため、安価でかつ安定な装置が確立した。

B) デジタル DNA 検出

① プロジェクトの進捗状況、獲得成果及び目標達成への貢献度

- 獲得成果
 - 15 分の等温保温で 1 分子 DNA を定量するデジタル DNA 検出法を確立
 - 検査システムのプロトタイプを開発し、ロット間差 CV 10%を達成
 - プロトタイプデバイスを開発し、月産 300 以上を達成
 - 疑似臨床検体を用いて 2 fM 以下の検出感度を達成
 - 測定項目を DNA から RNA にまで拡充
- 貢献度
 - 現在、DNA の定量計測で最高性能を誇る droplet 型 digital PCR を、迅速性・簡易性で圧倒するデジタル invader 法を確立した。臨床検体を用いた比較実験でも、その優位性が実証された。本手法は等温増幅法であるため、システム全体の小型化にも適している。凸版印刷社は微細加工技術においても高い技術力を有しており、独自の量産型デバイスの開発にも成功した。これらの成果は、PM の考える「デジタル分析法による臨床診断薬バイオ分析のデジタル化イノベーション」及び「臨床診断の脱中央化イノベーション」の実現を大きく前進させた。
- 研究開発の進展状況

プロジェクト開始時の T R L	プロジェクト終了時の T R L
1（基本原理・現象の発見）	6（実証・デモンストレーション）

② 競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

＜獲得成果の革新性＞

- 現在、既存法（droplet digital PCR）は、反応に温度サイクルを必要とし、検出までに 2 時間以上を要する。一方、本プログラムで開発したデジタル DNA 計測法は、温度サイクルを必要としない等温増幅法で、検出反応時間はわずか 15 分である。このように、迅速性・簡易性で既存法を圧倒するデジタル DNA 計測法が確立された。温度サイクルを必要としないため、小型化も容易である。

＜獲得成果の独創性＞

- 本手法は、PM が提案する「アレイ型人工細胞デバイス」に適応したシステムであり、類似のデジタル DNA 計測技術はない。凸版社が得意とする微細加工技術を用いて安価なデバイスを用いることができるため、社会実装を迅速に進められる。定温反応でもあるため、測定項目（コンテンツ）の拡充が極めて容易である。すでに RNA 計測も達成している。

C) DNA computing

① プロジェクトの獲得成果及び目標達成への貢献度

- 獲得成果
 - 微小リアクタを用いて独自の DNA computing 反応である L-TEAM 法のデジタル化に成功
 - 10 pM の DNA 計測を達成（最終目標は 100 分子/mL=0.2 aM）
 - 1 pM のファージゲノム中のターゲット配列の検出に成功
- 貢献度
 - 本課題は、様々な情報処理が可能な DNA computing 反応のデジタル化であるため、成功すれば非常に応用性が広いと期待していた。結果は、想定していた感度に遠く及ばず、PM が掲げるイノベーション創出へあまり貢献度する結果は得られなかったのは残念である。しかし、その原因が判明し、解決への糸口が見出された。その内容は機密事項であるため詳細は記載できないが、検出法の改善、さらにはその原因をもとにした別用途へつながる技術となるかもしれない。
- 研究開発の進展状況

プロジェクト開始時のTRL	プロジェクト終了時のTRL
1（基本原理・現象の発見）	3（技術コンセプトの実験的な証明）

② 競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

droplet 型デジタル PCR（ddPCR）などのデジタル核酸検出技術。ddPCR は droplet 調整、反応、測定それぞれで異なる装置を必要とし煩雑。また、凸版印刷が PJ1B で開発したデジタル DNA 計測法は非常に簡便な手法で優れているが、中高温度での保温が必要であるため、試料の前調整を必要とする。本技術は室温で反応するため試料調整が簡略化できる。

D) デジタルインフルエンザウイルス検出

① プロジェクトの獲得成果及び目標達成への貢献度

- 獲得成果
 - ノイラミニダーゼ活性に基づくインフルエンザ検出法のデジタル化
 - 反応時間 10 分以内のインフルエンザ 1 粒子検出

- 先行技術（イムノクロマト法）より約 1,000 倍の高感度化（Sci.Rep, 2019 in press）
- 量産にむけた射出成型作成のデバイス作成
- スマートフォンを用いた計測システムの開発
- 貢献度
- PM の構想である「臨床診断薬のデジタル化イノベーション」と合致する簡易で超高感度なインフルエンザ検出法を短期間で確立した。しかも、スマートフォンという世界で最も普及している計測デバイスを用いた測定システムや、安価なデバイス開発にも成功しており、「臨床診断の脱中央化イノベーション」を具現化した成果でもある。特許も 2 件申請し、起業化に向けた取り組みもすすめて JST SATART 事業に採択されている。1-2 年後の起業を予定している。PM が掲げるイノベーションの実現に大きく貢献している。
- 研究開発の進展状況

プロジェクト開始時のTRL	プロジェクト終了時のTRL
1（基本原理・現象の発見）	8（システムの完成及び検証）

② 競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

<獲得成果の革新性（イノベーション）>

- 従来診断技術（イムノクロマト法）より 1,000 倍高感度化したことで、うがい液で検出する低侵襲性の道を拓いた。
- 高感度化は感染初期における検出につながり、重篤化の予防及び感染拡大を抑えることが可能となる。
- デジタル計測をスマートフォンを利用するシステムにしたことで、ドラッグストア・小規模クリニック・在宅におけるアッセイの可能性を示した。

<獲得成果の独創性（発見）>

- 人工細胞リアクタを利用したウイルス 1 粒子を検出する検出のデジタル化をするアイデアを思い付いたことで大幅な感度上昇に成功した。
- 通常ウイルスでも、10 万分の一程度の確率で阻害剤（商品名タミフル）耐性のある粒子が存在することを示唆する結果を得た。耐性獲得メカニズムの理解につながる可能性がある。

(2)「つくる」プロジェクト

A) ALP

① プロジェクトの獲得成果及び目標達成への貢献度

- 獲得成果
- 超並列スクリーニング技術（計測精度 CV<20%、DNA 1 分子回収）の開発
- 陽性遺伝子濃縮率 10^4 程度（Science Advances *in revision*）
- 10 倍以上に高活性化した ALP 変異体 10 種取得

- 貢献度
- PM の構想通りに人工細胞リアクタを用いた正確な酵素スクリーニング技術確立した。これを用いてデジタル ELISA の反応時間を大幅に短縮するスーパー酵素を 10 種類開発した。これは、PM が構想する「酵素開発の技術革新」のコア技術である。これを起点として、他のスーパー酵素作出が期待される。
- 研究開発の進展状況

プロジェクト開始時の T R L	プロジェクト終了時の T R L
1 (基本原理・現象の発見)	6 (実証デモンストレーション)

② 競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

遺伝子改変による生体分子（酵素）スクリーニングは、これまで多くは 96 穴プレートを使いスクリーニング数は多くて 10^3 レベルであり、また、多大な時間と労力を必要とした。本スクリーニングシステムは、その工程に破壊的イノベーションをもたらす。また、類似技術として In vitro compartmentalization (IVC) 法も挙げられるが、この技術と FACS を組み合わせた場合においても、陽性遺伝子の濃縮率は通常数十倍、最高値で 500 倍である。本手法はこれより 100 倍以上の濃縮率であり、酵素開発を大幅に加速する。

<獲得成果の革新性（イノベーション）>

- 超並列型生体分子（酵素）スクリーニング技術の開発：従来の 10^3 レベルのスクリーニングを 10^5 レベルまで拡大した。さらに、ヒット遺伝子を確実に回収する陽性遺伝子濃縮率もほぼ 10^4 に達し、既存手法（通常 10^{1-2} 程度。最大で 500）を大きく凌駕している。
- 手法の有効性を、実際に活性が 10 倍以上強化された ALP の作出することで確認した。この酵素は、PJ1A の超高感度デジタル ELISA の開発プロジェクトに応用され、ELISA による既存の臨床診断法の置き換えが進むと予想される。

<獲得成果の独創性（発見）>

- デジタルバイオアッセイの発想をスクリーニング手法に応用した。これによって高精度のスクリーニングを実現した。類似の技術はない。
- この研究で得られた変異体の詳細解析の結果、「分子間活性分布のばらつきは高活性化するに伴い低減する」ことを示唆するデータを得た。詳細な解析が必要だが、これは「分子間活性揺らぎが大きいほど進化能が高い」と解釈することができ、今後の酵素開発に新しい指針を与える可能性がある。

B) バイオマス糖化酵素（ β -グルコシダーゼ）

① プロジェクトの獲得成果及び目標達成への貢献度

- 獲得成果
- スクリーニング蛍光基質の開発に成功
 - ☆ ただし酵素が人工細胞リアクタ条件に適合せず開発中断

- 局所および非局所相互作用を安定化する配列探索アルゴリズムを開発
- 14 変異導入により耐熱性 10 度向上
- ピキア酵母の変異導入法の開発と、酵素生産量 1.3 倍の向上
- 酵素生産プラントを用いて改変体と既存品で比較評価を実施中
- 貢献度
- 本テーマは当初難航したが、PJ2J を招聘したことによって短期間で PM が構想する「タンパク質構造形成理論を用いた酵素の耐熱化」を実証した。その結果、14 箇所もの変異を導入することで 10 度の耐熱化を 1 年で達成した。14 箇所という数は、通常のスクリーニング法では達成が極めて困難であり、理論の有効性を産業酵素で実証した。本プロジェクトでは、主として酵素自体の開発に注目したが、実際の酵素を用いた物質生産では酵素生産量もボトルネックである。本プロジェクトでは、ピキア酵母に対する変異導入法を独自に開発し、実際に生産量を改善できた。これも大きな成果である。プラント条件での性能評価は最終結果を待たなければいけないが、社会実装にむけた目標値が正確にもとまることの意義は大きい。
- 研究開発の進展状況

プロジェクト開始時の T R L	プロジェクト終了時の T R L
1 (基本原理・現象の発見)	4 (研究室レベル実証) or 5 (想定環境下実証)

② 競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

バイオマス糖質分解酵素の多くは海外メーカー製がほぼ占有し、国内発の酵素を開発する余地は少なかった。本プロジェクトにより、国内発のバイオマス糖質分解酵素を革新する目標（性能・生産性）と必要とされる技術を把握できた。

<獲得成果の革新性（イノベーション）>

- **理論的酵素耐熱化**：産業用酵素をターゲットとして、タンパク質構造形成理論を用いて 10 度もの耐熱化に成功した。小型のモデルタンパク質を用いた安定化設計は報告例があるが、巨大な酵素分子での成功例はほとんどない。局所および非局所相互作用を満たす構造設計のため、酵素活性を損なっていない点も本手法の優位性を示す。
- **類似酵素への応用性**：糖質分解酵素は構造相同性が高いため、得られた知見は類似の酵素群の耐熱化設計への利用が可能と考えられる。
- **独自技術に基づく生産性向上株の開発**：これまでピキア酵母に対する変異導入は極めて困難であった。開発した新技術を用いることで、今後産業用ピキア酵母の改良が加速する。

<獲得成果の独創性（発見）>

- 産業用酵素の耐熱化法の理論的設計プロトコルが確立した点が独創的な成果である。しかも、構造的フラストレーションを蓄積しない戦略のためであると思われるが、ほとんどの変異が加算的である。そのため、変異を 1-2 箇所導入するこ

とにに実際の酵素の変性温度を精密に計測し、優位変異を積み重ねることで確実に耐熱化する。極めて実用性の高いプロトコルである。他の酵素へ展開し、プロトコルの有用性および一般化を目指したい。

C) GPCR

① プロジェクトの獲得成果及び目標達成への貢献度

- 獲得成果
 - リガンド結合活性がある GPCR を提示したリポソームの開発
 - エントロピー利得を基盤とした耐熱化理論を用いて 5 種以上の GPCR を耐熱
 - 大腸菌とセルソーターを用いた耐熱化変異体のスクリーニング技術を開発
 - 3 種類 GPCR 耐熱化（最大 26 化耐熱化に成功）
 - 耐熱化 GPCR の結晶化（Nat. Chem. Biol. 2019, Nat. Chem. Biol. 2018）
- 貢献度
 - PM が考えるタンパク質開発の技術革新において、理論的設計手法の確立はそのアイデアの中核をなす。創薬ターゲットの GPCR を対象に、その構造安定化を達成した成果はイノベーション実現の足がかりとなる。このテーマの出口戦略は、安定化 GPCR を用いて精密な立体構造を所得し、その情報から創薬シード化合物に導くというものである。リポソームディスプレイ法も日本独自の人工細胞リアクタ技術であり、今回の開発成果はより産業応用性の高く技術的難易度の高い GPCR にまで利用範囲を広げるものである。これらの成果が 7 件におよぶ製薬企業との共同研究契約締結に結びついたことは特筆に値するだろう。PM の構想の実現と、産業界へのコンセプトの浸透に大きく貢献した。
- 研究開発の進展状況

プロジェクト開始時の TRL	プロジェクト終了時の TRL
1（基本原理・現象の発見）	5（研究室レベル実証）

② 競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

<獲得成果の革新性（イノベーション）>

- **多くの耐熱化実例**：数多くの GPCR 耐熱化の成功により、設計手法の妥当性は確立し、プロトコルも確実になった。しかも、事例を重ねるごとに、構造安定化のためのホットスポット残基が浮き彫りになり、さらに設計精度がより向上するという正のスパイラルを生み出した。
- **立体構造**：GPCR は構造多型性あるため、特殊条件でないと結晶化しない。しかし、耐熱化設計した GPCR は安定化した構造状態を優先的にとるため、結晶化しやすい。これを用いて、GPCR の精密な立体構造をもとめれば、これと相互作用する化合物設計が容易になり、創薬シード化合物の発見につながる。

<獲得成果の独創性（発見）>

- **独自の理論**：耐熱化設計は、日本初の純基礎的な溶液理論に基づくタンパク質構造形成理論をタンパク質工学用に応用したものである。第一次原理に基づく計算より圧倒的に計算コストが低い。そのため、汎用性が高い。しかも、今回は膜タンパク質に最適化されており、成功例を重ねるごとに精度が高まる。
- **リポソーム display**：リポソーム内でタンパク質合成に成功する例は数多くあるが、膜タンパク質を合成している例は極めて少数である。ましてや、取り扱いが困難な膜タンパク質の中でさらに難易度の高い GPCR を機能的に提示している例はほとんどない。

D) バイオフィルム阻害酵素

① プロジェクトの進捗状況、獲得成果及び目標達成への貢献度

- 獲得成果
 - AHL 分解型酵素の耐熱化 (T_m 100℃以上) に成功
 - ✧ 調査により出口戦略が困難であるため中止→AI-2, AIPs 分解型酵素の探索に集中
 - AI-2 分解型酵素および AIPs 分解型酵素はスクリーニング法を検討中
 - ✧ AI-2 分解型酵素は、先行グループから論文発表があり、遺伝子入手し酵素の特性評価した結果活性が低いことが判明
- 貢献度
 - 残念ながら3年間の成果は PM が構想するイノベーションの具現化にあまり貢献しなかった。本プロジェクトでは、Bioinformatic 及び遺伝子回路を利用したアッセイを構築し、未発見の autoinducer 分解酵素の単離を目指した。しかし、いずれも成果を出すには至らなかった。担当グループの技術力は AHL 分解型酵素の耐熱化の成功から示されている。アッセイ系がない状態からスタートする新規酵素の単離はチャレンジングであった。新しいアイデアや、autoinducer のように無蛍光基質にも適応可能なスクリーニング技術の確立が先決かもしれない。
- 研究開発の進展状況

	プロジェクト開始時の T R L	プロジェクト終了時の T R L
AHL 分解型酵素	1 (基本原理・現象の発見)	4 (研究室レベルでの技術実証)
AI-2, AIPs 分解型酵素	1 (基本原理・現象の発見)	1 (基本原理・現象の発見)

② 競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

<獲得成果の革新性（イノベーション）>

- AHL 分解型酵素の耐熱化 (T_m 100℃以上) は学術的に優れた成果である。残念ながら、別グループ（アメリカ、フランス）が類似の酵素をもちいた事業を進行中で、事業戦略上の優位性を見いだすことができなかった。

<獲得成果の独創性（発見）>

なし

(3)「ふえる」プロジェクト

A) ゲノム合成

① プロジェクトの進捗状況、獲得成果及び目標達成への貢献度

- 獲得成果
 - 無細胞 DNA 連結法 (RA 法) を開発し 51 断片をワンポッドで連結することに成功
 - 無細胞長鎖 DNA 増幅法 (RCR 法) を開発し (Nucleic Acid Research 2017)、Mycoplasma ゲノム (約 500 kb) の増幅に成功
 - RA および RCR 法のキットを作成し、国内外の研究機関 17 カ所に配布しその利用方法・利用結果・要望などの情報を得た
 - RA および RCR 技術に基づくバイオベンチャーを設立 (2018 年 12 月)
- 貢献度
 - 日本が誇るゲノム複製に関する生化学研究の伝統を発展させ、ゲノム複製系の完全再構成に成功したこと自体が特筆すべき学術的業績である。かつて、転写・翻訳反応の無細胞再構成技術が、基礎研究のみならず様々なバイオイノベーションの土台になったことを考えると、ゲノム複製というセントラルドグマの中心反応を試験管再構成した本技術も新しいイノベーションの土台になることが期待できる。本プロジェクトでは、無細胞ゲノム増幅反応を RCR という技術に昇華し、さらに独自の DNA 連結反応 RA と合わせて、無細胞ゲノム合成技術のプラットフォームを確立した。さらに、その技術の普及と出口戦略をはかるためにキットを作成し、試用した合成生物学の分野で世界を牽引するグループを始めとするトップユーザーから高い評価を得ている。さらにベンチャー設立にも至り、味の素をはじめとするバイオ産業企業との共同研究も開始した。PM が構想する「合成細胞を用いたバイオイノベーション」の具現化に極めて大きな貢献をした。今後の展開が非常に期待できる。
- 研究開発の進展状況

プロジェクト開始時の TRL	プロジェクト終了時の TRL
1 (基本原理・現象の発見)	8 (システムの完成及び検証)

② 競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

従来の人工ゲノム合成法は、大腸菌や酵母などの細胞を用いたクローニングを多段階で繰り返すものであり、膨大な時間と人的リソースを必要とする。本 ImPACT で開発された RA-RCR 法は、細胞を一切使用しないため以下のような特徴や利点がある。

<獲得成果の革新性>

- **ゲノムサイズの DNA の指数増幅** : Mycoplasma ゲノム約 500 kbp の増幅に成功した。これに匹敵する試験管内 DNA 増幅技術は存在しない。細胞内ではさらに一桁巨大な DNA を複製していることを考えると、さらに向上すると思われる。
- **反応の迅速性** : kbp 程度の DNA であれば数時間で数十億倍に増幅できる。

- **高い正確性**：DNA複製時の正確性も高くエラー率は 10^8 回に1回程度。これは短いDNA複製で汎用されているPCR法の1万倍以上。
- **多断片連結技術**：ワンポッドで最大51種のDNA断片を連結。汎用されているGibson Assembly法および類似技術の上限値である約10断片を大きく凌駕する。なお、日本の別のグループから世界最高のDNA連結技術の一つであるOGAB法を用いた50断片連結が報告されており、この技術は起業化していることも付記する。
- **自由度**：細胞を用いた遺伝子クローニング技術と大きく異なり、細胞毒性などに影響されることなくゲノムサイズのDNAを増幅することが可能（1部キットユーザーによっても確認済み）。

＜獲得成果の独創性＞

- 長年にわたる良質な生化学研究に立脚しており、追従が困難で、独自性も高い。
- 生物が本来有するゲノム複製反応そのものを利用しているため、原理的に反応効率など性能に優れる。
- 無細胞技術であるため、細胞成長などに束縛されておらず自由度と拡張性が高い。デバイスへ集積化することで自動無細胞クローニング装置などが可能となる。また、他の反応システムと連動させることで、より複雑な反応を再構成することも可能。

B) ゲノム導入

① プロジェクトの進捗状況、獲得成果及び目標達成への貢献度

○ 獲得成果

- 長鎖DNAのリポソームへの封入 (PJ3B, PJ3C, PJ3D)
- リポソーム-プロトプラスト融合法を用いて200 kbp DNAの細胞への導入 (PJ3C)
- エレクトロポレーションを用いて200 kbp DNAの細胞への導入に成功 (PJ3D)
- 核酸運搬ペプチドを用いた技術で200 kbp DNAの細胞への導入に成功 (PLOS ONE, 2018) (PJ3E)

○ 貢献度

- PMが構想する人工ゲノムで起動する合成細胞創出のための、ゲノム合成技術と対になる技術開発である。技術的に極めてチャレンジングであることは想定済みで、全く成果を上げないことも織り込み済みで各アプローチを徹底的に追求してもらった。その結果、本プログラムが掲げた500 kbp DNAの導入技術にまで至らなかったが、その一歩手前の200 kb DNAの導入まで成功した。しかも、依然アプローチは複数残されており、継続的に開発を進めることで500 kbp以上のゲノム導入は確実に達成すると思われる。この見込みを得られたことの意義は非常に大きい。派手な成果ではないが、PMの構想の具現化に大きく貢献した。

○ 研究開発の進展状況

プロジェクト開始時のTRL	プロジェクト終了時のTRL
1 (基本原理・現象の発見)	4 (研究室レベルでの技術実証)

② 競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

2010 年に C. Venter らのグループが世界で初めて人工ゲノムで起動するバクテリア（マイコプラズマ）を創出に成功したが、彼らの成功の要因はマイコプラズマが外部の長鎖 DNA を細胞内に取り込みやすいという性質を元来保有していることにあり、特別なゲノム起動法を開発した訳ではない。マイコプラズマは寄生性のバクテリアであり、有用物質生産細胞としては使用できない。本プロジェクトでは有用物質の発酵生産に多用される大腸菌や枯草菌を人工ゲノムで起動するという目標を立てた。ゲノムサイズの 500 kbp の DNA 導入には到達しなかったが、200 kbp は複数グループが達成しており、ゲノムサイズ DNA 導入の成功は目前である。

＜獲得成果の革新性＞

- ゲノムサイズの数百 kbp の DNA はせん断力に弱く、通常の溶液操作法（ピペティング等）では確実に切断される。PJ3B, PJ3C, PJ3D, PJ3E を中心に開発したりポソーム封入法および核酸運搬ペプチドは、この切断を大幅に抑制することができる。しかも、バクテリア細胞への導入効率も向上させる。
- 複数の手法で 200 kbp DNA の導入が可能であることを示せた (PJ3C PJ3D, PJ3E)。これは、これまで考えられているより、遥かに大きな DNA をバクテリア細胞が取り込めることを示す結果である。産業用細胞へのゲノム導入技術の可能性を示せた。

＜獲得成果の独創性＞

- PJ3D の排除体積効果を利用したリポソーム変形および長鎖 DNA 濃縮技術は、これまでの日本の基礎的人工細胞研究の成果を、工学的発想で捉え直して開発された他に類のない独創性の高い技術である。
- PJ3C の大腸菌プロトプラストを用いた実験で細胞膜に穴を開けても細胞を死滅させないための「人工細胞質」バッファーが開発された。膜電位を失ったバクテリアは確実に死滅するという常識に反する結果である。慎重な解析が必要であるが、「生きている状態」に対する概念の拡張につながる非常に興味深い結果である。

C) 有用物質生産株創出

① プロジェクトの進捗状況、獲得成果及び目標達成への貢献度

- 進捗状況
 - RA-RCR 技術を用いてモデル代謝経路のランダムライブラリーを作製
 - マイクロアレイ上でモデル物質生産バクテリア細胞を培養・蛍光解析する手法を確立
- 貢献度
 - 本プロジェクトは、PM が当初想定していなかった技術応用のアイデアを実際に示

した点が最大の貢献である。当初、本プログラムでは、長鎖合成 DNA の用途として合成ゲノム作成を中心にイノベーション創出を主軸に考えており、代謝経路ライブラリ作成は想定していなかった。従来の遺伝操作技術では DNA 長が数十 kbp になる複雑な代謝経路の遺伝子回路のライブラリを作成するのは容易ではない。本プロジェクトは、無細胞系の RA-RCR 技術を用いることで大規模なランダム・アッセムブリ・ライブラリーを短期間に構築することを実証し、本プログラムで開発した技術の新しい利用法を確認した。同様に、本プログラムでは、人工マイクロアレイデバイスをバクテリア細胞培養・計測に利用することを想定していなかったが、多種類のバクテリア解析にも利用し得ることを示した。新しい技術革新の方向を示したという意味でも貢献度は大きい。

○ 研究開発の進展状況

プロジェクト開始時の T R L	プロジェクト終了時の T R L
1 (基本原理・現象の発見)	3 (技術コンセプトの実験的な証明)

② 競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

従来のバイオ分子産生菌株のスクリーニング法（発酵菌育種）は、ゲノムの突然変異に依拠しているため、効率性を高めるには限界がある。一方、RA-RCR 技術によるランダム・アッセムブリ・ライブラリー作成とマイクロリアクタ技術を組み合わせた効率的な大規模スクリーニングは、バイオ産業を革新するポテンシャルを有する。このポテンシャルを実証するため、本プロジェクトでは、モデル物質を生産する代謝経路のライブラリを大腸菌に導入し、コンセプト確認試験を進めた。

<獲得成果の革新性>

- RA-RCR 技術を用いて物質生産代謝経路のランダムライブラリーを作成し、性能の良い代謝経路をスクリーニングするというアプローチは他に例がない。RA-RCR 法の有用性を示すだけでなく、物質生産バクテリアを迅速に開発する道を拓く可能性がある。

<獲得成果の独創性>

- マイクロリアクタ技術を用いた物質生産バクテリアのスクリーニング技術も、他に例がない。生産される物質量の定量が技術的課題であるが、発想そのものに独創性がある。今後、他のマイクロシステムとの統合化により効果的なシステムの開発が期待される。

(4)「基盤」プロジェクト

本プロジェクトは本 ImPACT プロジェクト内に対してデバイスの供給や、測定法や測定装置の共同開発を実施することで、各 PJ の社会実装を促進したり、開発の後押しをすることを目的としている。そのため、ImPACT プロジェクトに対する貢献

度という形で評価する。また、基盤 PJ が開発したデジタルインフルエンザ検出に関しては「はかる」プロジェクトの一部として報告している。

① プロジェクトの進捗状況、獲得成果及び目標達成への貢献度

- 獲得成果
 - 人工細胞リアクタデバイス作成環境（インフラ）を整備
 - 期間中およそ 5,000 枚の人工細胞リアクタデバイスを配布
 - 人工細胞リアクタデバイスを利用した機能分子スクリーニング法のための自動化装置の作成
 - 臨床検査用デジタル ELISA 装置の開発（PJ1A, PJ4C と連携）
 - 新規デジタル計測法やスクリーニング法の開発
- 貢献度
 - 本 ImPACT プロジェクトの中核をなす人工細胞リアクタデバイスは手作業によって作成していた。そのため、まず ImPACT プロジェクト内にデバイスを供給する体制を整備させた。最終的には、多くの PJ(PJ1A, 1B, 1C, 2A, 2E, 2F, 3A, 3F)におよそ 5,000 枚の人工細胞リアクタデバイスを配布した。これにより、後述する計測法の開発と併せてデジタルアッセイをアカデミアや企業に浸透できたと考える。
 - 計測法に関しては、DNA 分子のデジタル検出法（PJ1C）や、ノイラミニダーゼ、グルコシダーゼ（PJ2F）、アルカリフォスファターゼ（PJ1A, 2A）、バクテリアスクリーニング（PJ3F）、機能分子スクリーニング（PJ2A）、DNA 増幅法（PJ3A）などの開発サポートを実施した。中でも、機能分子スクリーニングに関してはすべて手動で行われていた人工細胞リアクタから数十 fL しかない液滴回収を全自動化することに成功した。このような微小液滴を自動装置でハンドリングできた例はなく、開発を共同で担当した企業にとっても技術的ブレイクスルーとなっている。本装置を利用して、PJ2A はアルカリフォスファターゼの様々な高活性変異体の取得に成功した。このように、全く新しいスクリーニング手法を自動化することで産業での利用に道筋をつけることができたと考えている。
 - PJ1A, PJ4C と共同で全自動の臨床用デジタル ELISA 装置を開発した。これは、臨床現場で利用されることを想定したもので、高度に社会実装を意識したプロジェクトである。ベンチトップサイズの自動装置の開発に成功し、臨床現場でのテストに期待できるものである。また、デバイスに関しても、臨床現場で利用するには大量のデバイスを消費するため、デバイスを大量調製する必要がある。そこで、射出成形によるデバイス作成法を開発した。これらより、デジタルアッセイを社会実装するための下地を整えることができたと考えている。
 - 以上の通り、当初人工細胞リアクタの活用はデジタルアッセイのみであったが、本プロジェクトによって、新しい利用法の開拓のサポート、そして企業やアカデミアへの技術移転を後押しした貢献は大きい。加えて、基盤 PJ によってデジタルアッセイに関しても社会実装に大きく弾みをつけることができた。

3. 研究開発プログラムの全体成果 (1) 目標達成の状況 (目標達成できた場合の要因分析、目標達成が困難となった場合の原因分析も記載)

3. 研究開発プログラムの全体成果

(1) 目標達成の状況 (目標達成できた場合の要因分析、目標達成が困難となった場合の原因分析も記載)

「はかる」「つくる」「ふえる」の各テーマ毎に PM 自身による評価をまとめた表を示す。なお、全ての達成度評価項目に ImPACT 終了後 5 年以内の事業化の可能性として「事業可能性」を入れた。

	テーマ	主担当	協力	目標と達成度
「はかる」	デジタル ELISA	PJ1A	PJ2A, PJ2D, PJ4A	- 自動測定システムの開発→達成 - 検出感度 100 倍向上→達成 - 検出感度 100 倍向上→達成
	デジタル DNA	PJ1B		- プロトタイプ装置の開発→達成 - 感度 (2fM) →達成 - 変異体識別性 (0.2%) →達成 - 迅速診断 (15min) →達成
	デジタル DNA computation	PJ1C	PJ4A	- L-TEAM 法のデジタル化→達成 100 分子/mL の検出→未達成 1 fM 長鎖 DNA 中の目的配列検出→ 未達成
	デジタルインフルエンザ	PJ4A	PJ2E	- 射出成型デバイスの開発→達成 - 既存法より 100 倍感度の高い検出→達成 - 小型検出器の開発→達成
「つくる」	ALP	PJ2A	PJ2D, PJ2E, PJ4A	- スクリーニング装置の開発→達成 - 高い陽性遺伝子濃縮率 $10^5 \rightarrow 10^4$ まで達成 - 酵素活性 10 倍向上→達成
	バイオマス糖化酵素 (β グルコシダーゼ)	PJ2	PJ2E, PJ2I, PJ2J	- 新規蛍光基質開発→達成 - スクリーニング系の開発→中止 - 理論にもとづく耐熱化→達成 - 生産向上株の開発→達成 (確認中) - 生産条件における試験→進行中
	GPCR	PJ2H	PJ2B	- Liposome display→一部達成 - 理論的耐熱化技術およびスクリーニング技術の確立→達成 - 耐熱化 GPCR の結晶構造解析→達成 - 複数種類の GPCR 耐熱化→達成
	バイオフィルム阻害酵素	PJ2G		- AHL 分解型酵素の耐熱化→達成 - AI-2, AIPs 分解型酵素の単離と耐熱化→未達成 - AIPs 分解型酵素の単離→未達成
「ふえる」	ゲノム合成	PJ3A	PJ4A	50 断片 DNA 同時連結→達成

3. 研究開発プログラムの全体成果 (1) 目標達成の状況 (目標達成できた場合の要因分析、目標達成が困難となった場合の原因分析も記載)

				・ 500kb DNA 増幅→達成 ・ キット調整と配布→達成 ・ 人工マイコプラズマゲノムの合成と起動→ 進行中 (納品遅れ)
	ゲノム導入	PJ3B	PJ3C, PJ3D, PJ3E, PJ3A	・ 核酸保護剤を用いたゲノム導入法の開発→ 一部達成 ・ ゲノム DNA のリポソーム封入→達成 ・ ゲノム封入リポソームとバクテリアの融合→ 一部達成 ・ 500kbp DNA 導入→ 未達成
	有用物質生産細胞	PJ3F	PJ3A, PJ4A	・ スクリーニング用生産モデル細胞調整→達成 ・ 無細胞ゲノム合成技術を用いたライブラリ作成→達成 ・ 人工細胞リアクタを用いた培養法の確率→達成 ・ スクリーニングおよび遺伝子解析→ 進行中

「はかる」は、一部を除いて研究成果及び事業可能性がいずれも飛び抜けて高い。Abbott Japan と凸版印刷によるそれぞれの研究開発の成果は、本 ImPACT プログラムの最大の目玉の一つである。これまで、臨床診断のために膨大な数の新しい分析技術が提案されているが、診断薬として実用された例はほとんど無い。象徴的な例は ELISA である。ELISA の臨床診断薬における最も最近の技術革新は、1990 年代の化学発光の導入で、それからの 20 年間、マーケットを変えるほどの新技術は導入されていない。この事実からも、臨床診断薬市場への障壁の高さが示されている。本プログラムによって、デジタル ELISA およびデジタル DNA 計測、いずれにおいても自動装置およびキットのプロトタイプは完成し、既存手法を大きく凌駕する感度・計測時間にくわえ、臨床診断薬として十分に低い偽陽性・偽陰性が示された。今後の実用化は、各企業内部に委ねられる。本プログラムは、企業だけではチャレンジに二の足をふむハイリスクの初期段階の突破を強力に後押しできたと考える。また、これらのデジタルバイオ分析技術は今後とも広範な研究展開が期待され、PM 自身が新たに研究代表を務める「次世代型デジタルバイオアッセイのための動的フェムトリアクタ技術」という研究課題が、2019-2023 年度の科学研究費助成事業 (基盤研究 (S)) に採択された。

デジタルインフルエンザは、プログラム途中に原理検証から始まったにもかかわらず、具体的な成果をあげている。加えて、事業化の可能性も高く評価され、2018 年度途中からは JST START 事業の後押しも受け 1-2 年後の起業を予定している。一方、DNA computation 技術のデジタル化は、研究開発目標をはクリアできなかった。原因は、人工細胞リアクタと DNA computation 反応溶液の相性が悪かった点になる。今後は、より徹底的に人工細胞リアクタおよび DNA computation 反応の組み合わせを探索する必要があるだろう。

「つくる」に関しては、各テーマごとに成果が分かれた。人工細胞リアクタを用いた高活性の酵素 (ALP) のスクリーニング、タンパク質構造理論を用いた β -グルコシダーゼと GPCR

3. 研究開発プログラムの全体成果 (1) 目標達成の状況 (目標達成できた場合の要因分析、目標達成が困難となった場合の原因分析も記載)

の耐熱化に関しては、高い研究成果をあげたと考える。ただし、その成果が事業に結びつくのかは、現在のパートナー企業によるテスト結果およびその後の開発を待たなければならない。当初、GPCR 耐熱化技術の起業化のために、PM グループプロジェクト PMG-PJ2 を立ち上げ相当なサポートを行った。具体的には、このグループの毎週のセミナーへの参加と GPCR 関連ベンチャーの勉強会、ベンチャーキャピタル及び製薬企業など外部ヒアリング、特許解析などが含まれる。その結果、起業化するには創薬シーズ化合物を開発する体制がなければ、リスクが高すぎるという結論に達した。そこで、プログラム中盤以降、製薬企業との共同研究をくむことが社会実装への近道であると戦略を変えた。その結果、製薬企業と 7 件の共同研究につながったのは成果といえる。

研究および事業可能性の両面において成功に届かなかったのが、バイオフィーム処理酵素のプロジェクトである。実は、このプロジェクトは既存酵素を用いた開発では良好な成果を出した。しかし、PM グループによる調査から事業性が低いことが判明したため、新型の酵素探索にしばった計画に変更した。このプロジェクトでは様々なチャレンジを行なったが、新規酵素発見は非常に困難で 3 年では酵素発見には至らなかった。

一方、PM グループによるマネジメントで失敗を免れた例がバイオマス糖化酵素の耐熱化プロジェクトである。このテーマは、当初は人工細胞リアクタを用いたスクリーニング技術の導入も予定していたが、評価系の立ち上げに時間がかかってしまった。そこで、プログラム期間内に成果を上げるために、理論設計に基づく耐熱化に戦略を変更した(2017 年度)。当初は、GPCR の耐熱化で成果をあげた理論を用いたが、膜タンパク質に最適化されていたため耐熱化設計に失敗した。一方、de novo 設計タンパク質の設計では、耐熱性が極めて高い水溶性タンパク質が開発されていることを考え、日本における第一人者である古賀氏に参画を依頼した。De novo タンパク質設計理論を天然酵素に利用することはチャレンジであったが、理論設計した変異体を丁寧に評価して設計理論にフィードバックする取り組みを続けた結果、たった 1 年で 10 度の耐熱化に成功したのは特筆すべき成果であるとする。

また、予想外の学術成果として、ALP 酵素の開発研究から「分子間活性分布と進化能」の相関を示す結果がある。これは、工学的にみると「分子間活性分布が大きい場合には進化する余地がある」ことを意味するものであり、その一般性を確認することができれば進化分子工学に全く新しい指針を与えることになる。本プログラムで本格的に取り組む余裕はなかったが、今後の酵素開発の技術革新の基盤となり得るため、推進すべき研究課題である。

「ふえる」に関しては、PJ3A 末次グループによる「ゲノム合成技術開発」の成果は際立っている。「はかる」の成功と並んで、本プログラムの成果の目玉である。極めて萌芽的な結果を起点にしたにもかかわらず、極めて高い目標を完全に達成し、広くその後の展開が期待される研究テーマとなった。実際に、PJ3A の応用・発展研究として新たに提案した 2 件の研究課題が、CREST の研究領域「ゲノムスケールの DNA 設計・合成による細胞制御技術の創出」において採択された。1 件目は末次 PI が研究代表者を務める「人工ゲノムのセルフリー On chip 合成とその起動」(2018-2022 年度)であり、2 件目は PM 自身が研究代表者を務める「長鎖 DNA 合成と自律型人工細胞創出のための人工細胞リアクタシステム」(2019-2023 年度)である。唯一の未達成項目は 1 年前に新たに追加されたマイコプラズマのゲノ

3. 研究開発プログラムの全体成果 (2) 参考指標

ム完全合成である。これは、DNA 合成メーカーの再三にわたる納品延期によるものであり、その原因は末次グループにはない。事業化に関しても、研究成果が明らかになるにつれ内外の評価は急上昇し、2 年度目以降は多方面から起業を催促されるほどであった。その中で、慎重に検討した結果、2018 年末に末次 PI が CSO を務めるベンチャー (OriCiro OriCiro genomics, Inc) を設立した (<https://www.oriciro.com/>)。ImPACT 後の社会実装の加速はこのベンチャーが担うことになる。同社は設立されて 1 年も経たないが、既に合成生物学の分野において世界的に大注目されている。その一例として、科学者や起業家、ベンチャーキャピタリストらが集まる合成生物学の世界最大級のイベント「SynBioBeta」で特集が組まれて技術紹介された (<https://synbiobeta.com/why-you-should-look-to-tokyo-for-the-cell-free-amplification-of-large-genome-scale-dna/>)。

ゲノム導入に関しては、本 ImPACT では 4 チームに参画してもらい探索的に様々な手法を試してもらった。劇的な成果をあげたとは言いが、それぞれに困難な課題で結果を出した。例えば、PJ3B の竹内グループおよび PJ3D の鈴木グループはそれぞれ異なる方法でゲノムサイズの DNA のリポソームへの封入に成功した。また、PJ3C の市橋グループおよび PJ3D の鈴木グループは 100-200 kbp の長鎖 DNA をバクテリア細胞に導入することに成功した。本プログラムの目標はゲノムサイズといえる 500 kbp DNA の細胞内導入であり、手の届くところまで到達した。これが確立すれば、人工ゲノムを産業利用できる細胞に導入できることを意味する。学術的および産業的な価値は非常に高い。PJ3E の吉積グループは、試験管内ゲノム操作において DNA を保護する化合物のスクリーニングを行なった。ImPACT の趣旨に沿って設定したステージゲートにおける相対評価の結果研究中止としたが、有望な結果が出ていたことは付記したい。また、最終年度より味の素もプログラムに参加し、ゲノム合成技術と人工細胞リアクタを組み合わせた有用物質生産細胞の開発に取り組んだ。順調にライブラリ作成及びリアクタ内培養にも成功している。ImPACT 終了後も、本プログラムで開発された技術の有用性検証を予定している。

(2) 参考指標

① 民間企業等とのマッチング及び橋渡しの状況

3. 研究開発プログラムの全体成果 (2) 参考指標

「はかる」に関しては、民間企業が主体である。PJ1C も既に Abbott との連携が進んでいる。現在まで注力してきたのは、各事業主体の事業部との関係強化に加え、特許戦略である。Abbott Japan に関しては十分な関係が形成されているが、実際の事業を決定するのは Abbott 本社（シカゴ）である。これまで、少なくとも年 1 回は Abbott 本社から新規事業担当責任者が訪日し PM との直接面談を続けてきた。ImPACT 発足後は、新規事業担当責任者だけでなく、装置開発責任者、知財担当責任者、契約弁理士らが次々と訪日し、年に 3-4 回の頻度で面談を続けている。2017 年度は、Abbott 本社で、本 ImPACT プログラムが掲げる「臨床診断薬のデジタル化イノベーション」構想を発表した。この講演は、Abbott グループ全体に中継され、Abbott の全研究員に ImPACT のビジョンを伝えた。その後、各研究員および役員との話し合いを通じて、事業化に向けた強い意気込みを感じている。



また、凸版印刷社に関しても、2016 年度に PM は総合研究所に招待され、事業担当副社長と事業化への意思を確認をしている。この時も、凸版印刷社の総合研究所全員を対象とした研究講演を行い、本 ImPACT のビジョンを説明した。2018 年秋にも、凸版印刷社の理事や研究所所長らと面談をし、ImPACT 後もイノベーション実現に向けた取り組みを継続する意思を確認した。凸版印刷社のグループも、ImPACT プロジェクトで非常に大きな研究成果を挙げた。現在、その事業化に向けた取り組みは加速している。これをさらに強化するため、凸版社は東京大学工学系研究科に「デジタルバイオ分析」社会連携講座を設置し(2019-2023 年度 総額 2 億 5 千万円)、PM が掲げる「2 段階のバイオ分析のデジタルイノベーション」の実現に向けた取り組みを継続している。

「つくる」に関しては、それぞれ個別性が高い。臨床診断薬用に開発するスーパー ALP は既に Abbott への酵素提供が始まった。これは、「はかる」が狙いとする「臨床診断の脱中央化イノベーション」を推進することが目的である。酵素を高速化することで、短時間で強い信号を発するため、臨床診断システムの小型化および迅速化を可能とする。また、バイオマス糖化处理用の酵素は BITS 社がプラント規模での試験を行ない、その解析を行なっている(2019 年 1 月現在)。その解析結果は待たなければならないが、BITS 社は理論的設計の効果を高く評価している。GPCR 耐熱化技術も、多数の製薬企業と共同研究に繋がった。当初は、ベンチャーとして起業することを検討したが、創薬への近道は製薬企業との連携が優先されると結論し、製薬企業への橋渡しを行なった。その結果、7 件の新規共同研究として橋渡しすることに成功した。

「ふえる」に関してはゲノム合成技術を核とするベンチャーの設立に至った。これと並行して、この技術をキットとして多方面に配布し、国内外のアカデミアおよび企業からの意見を調査した。総じて高い評価を得ることができ、いくつかの企業からはより本格的な試験を行いたいという希望をもらうに至った。その一つの結果が、最終年度に参画した味の素社による「有用物質生産細胞の開発 (PJ3F)」である。また、アメリカの合成 DNA 会社からも、本

3. 研究開発プログラムの全体成果 (2) 参考指標

格的な共同研究の希望ももらっており、ImPACT 後の事業拡大が期待される。ゲノム導入に関しては、それ単独での事業化ではなく、ゲノム合成技術と組み合わせた事業化に可能性があると思われる。

	目標値	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度
企業の研究者数	30	—	0	17	25	(30)
協力企業数 ※	15	—	0	7	7	(16)

注：() は見込み数

※ 研究開発に参画する企業だけでなく、研究成果の展開に意欲を示し、ImPACT で得た機密情報を開示する秘密保持契約等を具体的に結んだ企業の数

② 論文

	目標値	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度
全 体 数	約 30 報	—	0	10	16	(21)
うち IP ファクター 10 以上	3 以上	—	0	0	1	(3)

注：() は見込み数

③ 学会発表

	目標値	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度
全 体 数	100	—	0	55	83	(109)
学会賞等の受賞数		—	0	5	3	(8)

注：() は見込み数

* 本プログラムでは、事業性の高さを最優先しており、そのために学術論文は後期に予定されている。

④ 国際学会における招待講演

	目標値	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度
全 体 数		—	0	5	11	(20)

注：() は見込み数

⑤ 特許出願数

	目標値	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度
国内	15	—	0	4	3	(5)
海外			0	0	3	(2)
合計			0	4	6	(7)

注：() は計画数

3. 研究開発プログラムの全体成果 (2) 参考指標

⑥ 標準化等の取組状況

「はかる」に関しては、臨床診断に関わる各種団体（赤十字社等）の研究会での啓蒙活動を行なっている。また、今後の臨床開発を見据えて、医薬機器承認審査に関する調査を開始予定。

⑦ アウトリーチ等の状況

	目標値	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度
アウトリーチ回数	25	—	0	9	15	(12)
新聞、TV等の報道数		—	0	2	6	(2)

注：() は計画数

⑧ その他特筆すべき取り組み

- バイオフィルム阻害酵素のプロジェクトに関しては、その事業性について広く有識者と議論する必要があると考え、学術価値に加えその事業性について議論するワークショップを開催した（平成28年10月11日）。

- バイオセキュリティ&バイオセーフティのセッションを開催し、ゲノム合成技術の潜在的危険性について識者や一般研究者等の意見交換を行った@BS2セッション in「細胞を創る」研究会 10.0（平成29年10月19日）。



- 野地プログラム国際シンポジウム「Artificial Cell Reactor Cell Science and Technology」を開催し、国内外から著名な研究者を招いて人工細胞リアクタ技術に関する最新の研究動向ならびに本プログラムの研究成果について意見交換を行った（平成30年4月5－6日）。
- 「ImPACT が拓くナノバイオテクノロジー」にて本プログラムの研究成果の紹介ならびにデジタルバイオインフルエンザウイルス検出小型装置のデモを実施予定@nano tech2019（平成31年1月30日－2月1日予定）。
- 野地プログラム終了シンポジウム「人工細胞リアクタが拓くイノベーション」を開催し人工細胞研究の著名な研究者による最新研究の紹介ならびに本プログラムの研究成果についての意見交換を行う予定（平成31年3月5日予定）。

3. 研究開発プログラムの全体成果 (2) 参考指標

- 長鎖 DNA 合成技術動向ならびにその課題として「ImPACT 野地プログラム調査報告書～長鎖 DNA 合成技術の進展と課題～」を調査資料としてまとめ野地プログラム HP に掲載して公表する予定（平成 31 年 2 月中予定）。

4. 研究開発プログラム予算の推移

プログラム予算推移

(百万円)

	平成 27 年 度	平成 28 年 度	平成 29 年 度	平成 30 年 度	合計
「はかる」プロジェクト		70 (60)	119.8 (60)	153.2 (60)	343 (180)
PJ1A		40	89.8 (40)	83.2 (40)	213 (120)
PJ1B		20	20	60 (20)	100 (60)
PJ1C(公募)		10	10	10	30
「ふえる」プロジェクト		96.5 (78)	123.4 (78)	119.6 (78)	339.5
PJ2A		38 (27)	38 (27)	38 (27)	114 (81)
PJ2B		20 (14)	20 (14)	20 (14)	60 (42)
PJ2D		6.5(5)	11(5)	11(5)	28.5 (15)
PJ2E		8	12 (8)	10 (8)	30 (24)
PJ2F		8	12 (8)	12 (8)	32 (24)
PJ2G		8	4 (8)	4 (8)	16 (24)
PJ2H		8	26 (8)	8	42 (24)
PJ2I				10	10
PJ2J			0.4	6.6	7
「ふえる」プロジェクト		79 (42)	124 (42)	141 (42)	344 (126)
PJ3A		45 (21)	88 (21)	93 (21)	226 (63)
PJ3B		21	16 (21)	16 (21)	53 (63)
・公募		5	10	10	25
・ステー		3	7.5	12	22.5
ジゲート		5	2.5		7.5
PJ3F				10	10
基盤技術開発	31.2	343.7	160	188.6 (112.6)	723.5 (647.5)
PJ4A	31.2	328.7	141	177.6 (101.6)	678.5
PJ4C		15	19	11	45
PM 裁量経費		210 (252.5)	109	0	0
研究費合計	31.2	589.2	527.2	602.4	1750

※表中カッコ内は当初予算

※PM 裁量経費は各年度ごとの研究費総額には含まれていない

4. 研究開発プログラム予算の推移 プログラム予算推移

※プログラム全体予算推移（百万円）：

- H28 年度：1,500（プログラム開始当初全体予算）
- H29 年度：1,630（+130）【デジタル ELISA 事業化加速、無細胞ゲノム増幅キット開発】
- H30 年度：1,750（+120）【Retail clinic（小型デジタル ELISA、小型デジタル核酸検出、小型デジタルインフルエンザウイルス検出）】

年月	変更事項
2016/8	PJ3A 予算増額（+15,000 千円、RCR キット化委託製造、プログラム内予算組み替え）
2016/9	公募にて PJ1C（デジタル核酸検査）、PJ3C（ゲノム起動のための技術開発）、PJ3D（リポソーム内 DNA 封入法）、PJ3E（核酸保護剤を用いたゲノム導入）新規採択
2016/11	PJ2D 予算増額（+1,500 千円、蛍光基質、消耗品、プログラム内予算組み替え）
2016/11	PJ3A 予算増額（+9,000 千円、RA キット化委託製造、プログラム内予算組み替え）
2017/1	PJ2B 予算増額（+6,000 千円、GPCR-RFP スクリーニング FACS 購入、プログラム内予算組み替え）
2017/2	PJ2A 予算増額（+11,000 千円、スクリーニング顕微鏡増設、プログラム内予算組み替え）
2017/4	PJ1A 予算増額（+63,000 千円、デジタル ELISA 実装化加速、プログラム予算増額）
2017/4	PJ2D 予算増額（+12,000 千円、増員による変異体酵素精製、評価、プログラム内予算組み替え）
2017/4	PJ2E 予算増額（+2,000 千円、新規蛍光プローブ、プログラム内予算組み替え）
2017/4	PJ2H 予算増額（+18,000 千円、細胞分収用 FACS 購入、プログラム内予算組み替え）
2017/4	PJ3A 予算増額（+103,000 千円、RA、RCR キット化・配布、【内プログラム予算増額 67,000 千円＋プログラム内予算組み替え 36,000 千円】）
2017/4	PJ2G 予算減額（-8,000 千円、AHL-QQ 酵素停止）
2017/4	PJ3B 予算減額（-10,000 千円、ハイスループットゲノム導入中止）
2017/9	PJ2J（タンパク質構造の合理的安定化手法開発）新規採択
2017/11	PJ2A 予算増額（+11,000 千円、熱変調スクリーニングシステム開発、プログラム内予算組み替え）
2017/11	PJ2E 予算増額（+4,000 千円、セルラーゼ活性検出プローブ開発、プログラム内予算組み替え）
2017/11	PJ2F 予算増額（+8,000 千円、研究員雇用、プログラム内予算組み替え）

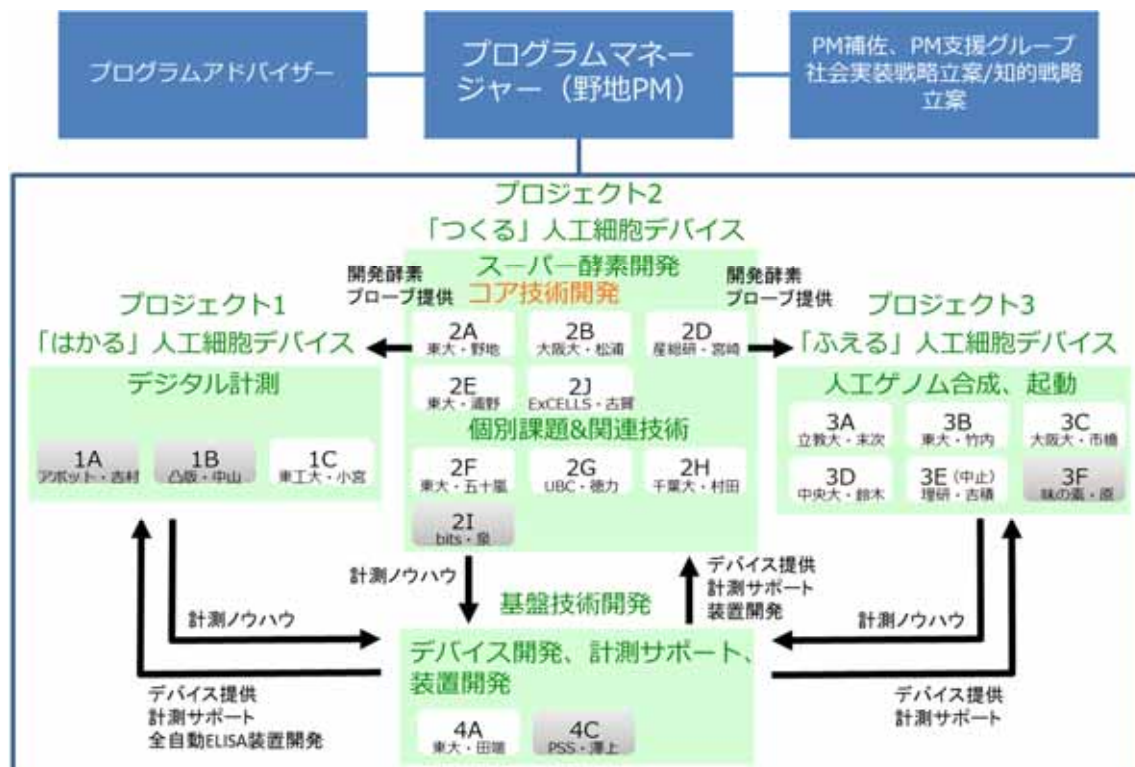
4. 研究開発プログラム予算の推移 プログラム予算推移

2017/12	PJ3D 予算増額 (+15,000 千円 (H29 : 3,000 千円、H30 : 12,000 千円) ステージゲート通過、プログラム内予算組み替え)
2018/1	PJ2B 予算増額 (+12,000 千円、蛍光プレートリーダー購入、プログラム内予算組み替え)
2018/4	PJ3E 離脱 (ステージゲート審査見送りのため H29 年度にて終了)
2018/4	PJ2I (Bits 社) 参画、(+10,000 千円、プログラム内予算組み替え)
2018/4	PJ3F (味の素) 参画、(+10,000 千円、プログラム内予算組み替え)
2018/4	PJ1A 予算増額 (+30,000 千円、Retail clinic 【スーパー酵素、蛍光プローブ】、プログラム予算増額)
2018/4	PJ1B 予算増額 (+40,000 千円、Retail clinic 【DNA 検出技術確立加速、RNA 検出構築】、プログラム予算増額)
2018/4	PJ4A 予算増額 (+50,000 千円、Retail clinic 【デジタルインフルエンザウイルス検出】、プログラム予算増額)
2018/4	PJ2A 予算増額 (+11,000 千円、ホモジニアスデジタル ELISA、プログラム内予算組み替え)
2018/4	PJ3A 予算増額 (+36,000 千円、人工細胞 PJ 【マイコプラズマゲノム試験管内人工合成】、プログラム内予算組み替え)
2018/4	PJ3C 予算増額 (+10,000 千円、ステージゲート通過、プログラム内予算組み替え)
2018/4	PJ4A 予算増額 (+26,000 千円、人工細胞 PJ 【PJ3A で合成されたマイコプラズマゲノムの起動】、プログラム内予算組み替え)

5. 研究開発プログラムの推進体制

プログラム推進体制

研究開発の体制は「1. (3) 研究開発プログラムの全体構成図」で記述したため、ここではPMを含むマネージンググループの構成について記述する。下記構成図の通り、(PM)を中心に、PM補佐・PM支援グループおよび、プログラムアドバイザーからなる。各構成員およびその役割は下記のとおり。



PM	● 野地博行（エフォート：PM 80%、東京大学教授 20%）
PM 補佐	● 奥野大地：全体取りまとめ補佐 ● 田端和仁：研究開発調査（東京大学講師と兼任） ● 景山茂樹：「つくる」担当、バイオセキュリティ調査担当 ● 高久春雄：「ふえる」担当、GPCR 担当 ● 千葉陵太郎：「はかる」担当（Abbott Japan）
PM 支援	● 神崎修：特許戦略担当 ● 青志津男：特許戦略担当（発明推進協会、知的財産プロデューサー）
プログラム・アドバイザーグループ	● 板谷光泰（慶應大学教授）：ゲノム合成 ● 柿澤茂行（産総研主任研究員）：マイコプラズマ、最小ゲノム ● 木賀大介（早稲田大学教授）：合成生物学 ● 相澤康則（東京工業大学准教授）：ゲノム生物学（真核生物） ● 柘植謙爾（神戸大学特命准教授）：長鎖 DNA 合成 ● 近藤昭彦（神戸大学教授）：細胞工学、合成生物学

PM: プログラムの総括

PM 補佐・支援: PM 補佐として専任 3 名および兼任 2 名、PM 支援として専任 1 名および派遣 1 名、事務補佐 1 名、計 8 名で PM をサポートする。

PM 補佐専任の奥野、景山、高久はそれぞれ化学分析機器、総合化学、製薬分野における企業での研究開発を経験している。PM 補佐・支援グループの中心は、奥野が担う。PM と、他の PM 補佐・支援メンバーおよび各 PI の橋渡しとしてプログラム全体のマネージングサポートを行う。景山は、総合化学メーカーでの開発及び事業化経験に基づき、主に「つくる」プロジェクトの管理・事業化戦略立案を担当する。高久は、製薬企業及びベンチャー企業経営の経験を生かし、主に「ふえる」プロジェクトの管理・事業化戦略立案を担当する。兼任の PM 補佐の田端は、PM の研究室講師であるため PM のマネージングスタイルおよび研究戦略を最もよく理解しているうえに、企業とのネットワークも広い。主として本プロジェクトに参加するアカデミアと企業とのコーディネートを担当する。もう一人の兼任の PM 補佐である千葉は、Abbott Japan 総合研究所のデジタル ELISA プロジェクトマネージャーである。その経験・視点を生かし、主に「はかる」プロジェクトの管理・事業化戦略立案を担当する。

PM 支援は知財戦略を担当する神崎と青の二人である。神崎は元国内最大手商社社員であり、ベンチャーキャピタルの代表取締役および JST 知財部での業務も経験している。その経験を生かし、企業化・事業化のための知財戦略のサポートおよび特許戦略会議のコーディネートを担当する。青も大学発ベンチャーの取締役経験者であり、現在の本務は発明協会の知財プロデューサーである。その経験を生かして、主に製薬分野における起業化・事業化のための知財戦略のサポートを担当する。

事務補佐員である下飼手は、元外務省職員であり、事務処理能力および英語コミュニケーション能力が飛び抜けている。そのため、PM 補佐・支援グループでの事務的業務に加え、海外研究者との連絡および国際会議関連業務を担当する。

このように、本 ImPACT プログラムにおける PM 支援体制は、他の ImPACT プログラムと比較しても充実している。PM は大学における研究開発では成果を上げて来たが、実際の事業化に関しては経験が不足していた。この部分を、全 8 名の補佐メンバーが強力にサポートしている。一方で、多くの人数からなる支援グループを抱える場合、構成員が円滑に活動するためのマネジメントが必要となる。PM の限られた時間的リソースで支援グループを動かすためには、グループ内に階層構造をつくる、もしくはまとまったミッションを与える、などの工夫が必要となる。本プログラムでは、各メンバーの特性等を考え、後者の手法をとった。これに関しては「PM グループによるプロジェクト」として以下で説明する。

プログラム・アドバイザー: PM の学術的専門性の中で相対的に弱いゲノム工学と合成生物学の専門家を招聘した。板谷氏は、長鎖 DNA クローニング技術の世界的第一人者である。ゲノム工学の世界的な技術動向のアドバイスをしている。柿澤氏は人工細胞研究で世界をリー

5. 研究開発プログラムの推進体制 プログラム推進体制

ドしている C. Venter 研との共同研究を行っており、最小ゲノム研究の動向に精通している。柿澤氏の仲介もあり、平成 29 年度 5 月より PM 補佐の田端は C. Venter 研究所を訪問し研究指導を受けてきている。木賀氏は合成生物学の黎明期から活躍する研究者であり、合成生物学全体におけるネットワークを持つ。合成生物学の最新動向調査やバイオセキュリティ関係の調査をサポートする。相澤氏は世界的ゲノム合成コンソーシアム（GP-Write）のメンバーであり、ゲノム生物学及びゲノム合成の世界的動向に精通している。近藤氏は応用微生物工学の権威であり、物質生産を目的としたゲノム合成の研究に精通している。さらに、合成生物学分野における世界的キーパーソンであるため、国際動向にも精通している。柘植氏は、合成生物学の長鎖 DNA 合成において高い研究実績を有し、DNA 合成技術の最新動向について精通している。

6. 研究開発プログラムの実施管理状況

(1) 研究開発プログラムのガバナンス

① 進捗状況の把握及び指導・管理状況

ガバナンス上の観点：ガバナンスの観点からみたとき、本プロジェクトには特に以下の課題があると考え、対応した。

i) **バラエティに富む出口戦略：**本プログラムが視野に入れる市場は、バイオ分析・臨床診断薬・バイオテク産業・製薬など幅広い。これだけ多数の市場の特性やニーズを正確に把握するためには、PM 自身が知見を広げる努力を続けることに加え、それぞれの項目を専任で担当する組織が必要となる。

ii) **PM が大学教授を兼任：**PM の所属は、JST ImPACT PM が本務でエフォート 80%、東京大学教授は兼務でエフォート 20%である。日々のガバナンスは、東京市ヶ谷にある JST の ImPACT 事務スペースと東京本郷にある東大の居室を拠点とした。JST への本所属の後、東京大学教員としての授業及び会議の負担は若干緩和されたが、それ以外の活動（研究室運営、学会発表、学会活動、他の制度の評価）の軽減は極めて難しい。そのため、如何に活動時間のフラグメント化を低減し、活動の質を高め維持するかが重要課題であった。

iii) **短い研究開発期間：**本プログラムは中途採択されたため、研究開発期間は実質 3 年しかない。そのため、途中で大幅に方針を変更するリスクを可能な限り低減させる必要がある。さらに、研究成果がでてからの出口戦略策定・サポートでは 3 年でイノベーションの足がかりをつけることは困難である。

対策： i) の課題に対しては、まず PM を支援するメンバーをできるだけ拡充することで対応した。その結果、分析化学・総合化学・製薬・商社・ベンチャー企業・官庁などでの実務担当経験のある総勢 8 名の PM 補佐グループを組織した。これによって、出身が大学教員である PM に対して、各市場調査および事業化戦略を強力にサポートする人的体制を整えた。

ii) の課題も、PM 補佐メンバーによるサポートにより、PM はガバナンスにおける重要問題により集中できるようになった。しかし、大きな補佐グループを組織するということは、同時に補佐グループに対する管理リソースも必要となることを意味する。そのため、補佐メンバーがある程度自律的に活動できる仕組みにも留意した。その一つの工夫が、PM グループプロジェクトである。長期にわたる作業が必要となると判断した場合、それを PM グループのプロジェクト (PMG-PJ) として定義して、PM 補佐メンバーがその責任のもとで自律的に活動してもらった。PMG-PJ に関しては、次の項目で説明する。PMG-PJ 以外にも、補佐メンバーと効率的な連携のために最新の cloud システムを導入するなどの工夫を行なったがここでは詳細は割愛する。

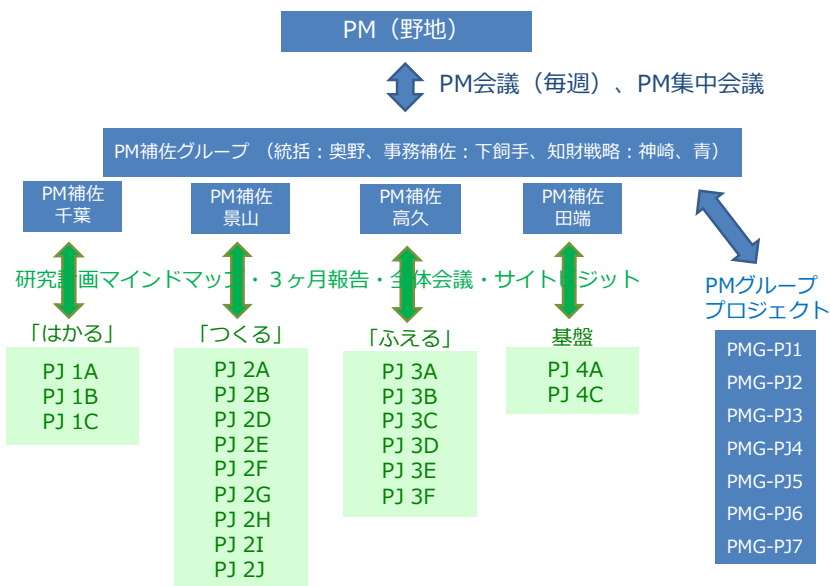
iii) に関しては、短期間だからこそ作り込みを重視した。当初、PM 自身はできるだけ速やかに研究活動を開始することを考えていた。しかし、ImPACT 有識者議員および内閣府・JST

職員から「短期間であるからこそ、初期の目標設定が重要である」という助言もあり、研究開始の前に、数ヶ月に渡って参画メンバーの再検討及び研究課題の再設定を行なった。PM 自身は大規模な研究プロジェクトのマネージングの経験と実績は少なからずあると自負していたが、ImPACT のように出口戦略及び出口成果を明確に求められるプログラムに関しては、この作り込みが極めて重要であった。

ガバナンスの基本体制：下図の通り、本プログラムの構造「はかる」「つくる」「ふえる」

「基盤」の4構造にあわせて担当するPM補佐を指名し、進捗状況把握を行なった。ImPACTプログラム開始直後は、担当するPM補佐による各プロジェクトの研究開発目標と計画の理解を深めるために、マインドマップを作成させた。研究開始後は、各PM補佐は担当するプロジェクトPIからの3ヶ月報告書やサイトビジットを通して進捗の管理にあたった。PMグループ全体での情報共有は、毎週のPM会議で行なった。PM会議で決定された重要な案件はPMから各PIに直接、定期連絡等に関しては担当PM補佐から各PIに連絡された。

毎週のPM会議によって情報はPMグループ全体で共有されたが、定期連絡会だけでは週毎の状況変化に議論が集中し、中長期的視点に基づく視点がかけるといふ弊害が発生した。そこで、プログラム途中から半日から1日をかけてプログラム全体に関して長期視野に基づいたマネージング上の



目標を設定することを目的としたPM集中会議を開催することにした。頻度は初年度は3ヶ月おき程度、2年目以降は半年に一度程度開催した。この時、必要に応じて、外部のアドバイザーや外部有識者を招聘し、特定課題に関する議論を行なった。これによって、中長期的目標を再確認しながら日々のガバナンスに集中することが可能となった。

集中会議や定例のPM会議で抽出された課題のうち、プログラム遂行上重要かつ中長期のサポート・調査が必要な案件に関しては、PMグループにおけるプロジェクト(PMG-PJ)と定義し、担当するPM補佐メンバーは日々の管理業務とは別途に活動した。PMG-PJは、必要に応じて随時発足し、ミッションが完了後終了させている。PMG-PJの具体的内容等に関しては次の項目で説明する。

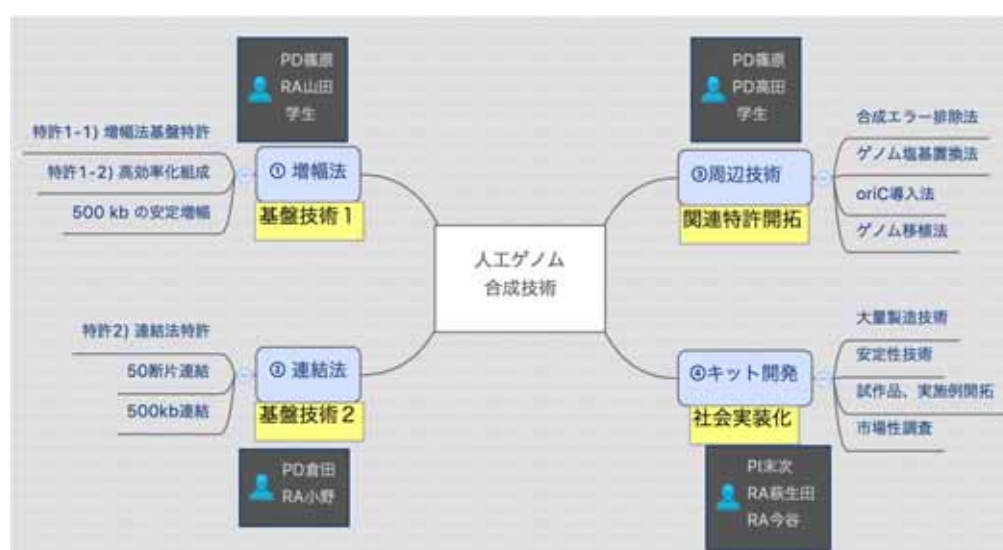
PM グループプロジェクト (PMG-PJ) : 上述の通り PM 会議および集中会議で抽出された重要課題に対しては、PM グループプロジェクト (PMG-PJ) として、各研究開発プロジェクトと同様にして遂行・管理を行なった。

最初に浮上した課題が、バイオセキュリティ・バイオセーフティー (BS2) 問題である。これは、末次グループの「長鎖 DNA 合成技術」に対する事業化戦略の議論から抽出された。様々な出口戦略を議論した際、この技術は潜在的に BS2 問題をはらんでいることが明らかとなった。そこで、科学倫理・BS2 問題に対するヒアリングをおこなったところ、ゲノム合成技術はあまりにも新しい概念・技術であるため、直接参考となる情報が得られなかった。この問題は、長期的に取り組む必要があると判断し、担当組織を形成した。これが PMG-PJ1 の発足の背景である。その後、他のプロジェクトにおいても、同様に中長期的対応が必要な課題が抽出されたため、機動的にプロジェクト化し、管理する体制を整えた。

この PMG-PJ 制度は、単に中長期的な課題に対する活動の枠組みとしての役割だけでなく、各補佐メンバーの自律的な活動にもつながった。PM 補佐メンバーの多くは、PM の研究キャリアより長い実務キャリアを積んでいるため、プロジェクト管理経験も十分に積んでいる。そのため、適切な情報と狙い及び方針をあたえることで、日々の活動を自律して行うことができる。PMG-PJ は、PM 補佐メンバーの自律的活動の枠組みとしても非常に有効に機能した。

PMG-PJ1 : バイオセキュリティ & バイオセーフティー (BS2) 問題対応 PJ	景山、田端、高久	人工ゲノム合成技術で予期される BS2 問題に対して対応策提示
PMG-PJ2 : GPCR 創薬事業環境研究 PJ	高久、景山、青	GPCR 安定化技術にもとづく事業の環境調査と事業戦略策定に関するレポート
PMG-PJ3 : バイオフィルム事業環境研究 PJ	景山、青	抗バイオフィルム技術にもとづく事業性調査と事業戦略策定に関するレポート
PMG-PJ4 : 人工ゲノム合成関連特許戦略策定	神崎、奥野、高久	包括的特許戦略の策定と人工ゲノム合成研究の調査
PMG-PJ5 : 人工ゲノム合成事業化戦略策定 PJ	高久、神崎、奥野	人工ゲノム合成の事業化戦略と、調査のためのキット配布に関する支援
PMG-PJ6 : デジタルウイルス検出事業化戦略策定 PJ	田端、景山、高久	デジタルウイルス検出技術の事業化戦略に関する支援
PMG-PJ7 : 長鎖 DNA 合成技術調査レポート作成	景山、高久、奥野	長鎖 DNA 合成技術の調査結果をレポートとしてまとめる。

マインドマップ：上述の通り、本プロジェクト発足から研究開始までの数ヶ月間、「つくりこみ」期間をとった。その間に、本プログラムの戦略に沿った研究グループを選定し、組織化した。参加グループは最終的に 20 グループになった。この期間、PM 補佐メンバーの募集と選定も行われた。その結果、上述のように充実した補佐体制が形成されたが、各補佐メンバーは、担当する研究に必ずしも精通していない上、アカデミアにおける研究慣例にも慣れていないという問題が発生した。そのため、各研究プロジェクトリーダーによる研究目標と計画の明確化、そして担当する PM 補佐メンバーの理解促進のために、PM 補佐メンバーに研究計画マインドマップを指示した。これは、おおよその研究概要を理解している PM および PM 補佐メンバーにとっても理解の基盤となり、特にプログラム初期は有効であった。



立教末次グループ全体の取り組みを示すマインドマップ。マイルストーン等は別途に記載し管理している。また、同様のマインドマップを全プロジェクトについて作成した。

定期的な進捗状況把握について：各プロジェクトの詳細な研究計画を確定したのち、各研究開発グループからは、3ヶ月おきに報告書を提出してもらった。ただし、「つくる」の酵素開発と、「ふえる」のゲノム起動法に関してはプロジェクト間の共同研究や調整が多いため、不定期ではあるが必要に応じて合同会議を開催して、進捗に加え共同研究のアレンジをPM自ら行なっている。また、年に2回は全体会議を開催し、プログラム全体としての進捗状況の相互確認をしている。

プロジェクト名	各PLとの調整状況
PJ1A	○調整状況： 12回程度/年でミーティング。(参画メンバーを交えて)
PJ1B	○調整状況： 6回程度/年でミーティング。
PJ1C	○調整状況： 4回程度/年でミーティング。
PJ2A	○調整状況： 週単位で研究進捗を把握。を進める。

6. 研究開発プログラムの実施管理状況 (1) 研究開発プログラムのガバナンス

PJ2B	○調整状況： 4 回程度/年でミーティング。
PJ2D	○調整状況： 8 回程度/年でミーティング。
PJ2E	○調整状況： 4 回程度/年でミーティング。
PJ2F	○調整状況： 8 回程度/年でミーティング。
PJ2G	○調整状況： 2 回程度/年でミーティング。
PJ2H	○調整状況： 4 回程度/年でミーティング。
PJ3A	○調整状況： 6 回程度/年でミーティング。
PJ3B	○調整状況： 3 回程度/年でミーティング。
PJ3C	○調整状況： 3 回程度/年でミーティング。
PJ3D	○調整状況： 3 回程度/年でミーティング。
PJ3E	○調整状況： 3 回程度/年でミーティング。
PJ4A	○調整状況： 週単位で研究進捗を把握。
PJ4C	○調整状況： 4 回程度/年でミーティング。

サイトビジット： 全ての研究機関の環境確認と各プロジェクトの参加メンバーとの交流を目的として、PM 自身が直接サイトビジットを行なった。28 年度目に Abbott Japan、凸版印刷、東大薬学部、東大農学部、阪大工学部、UBC（バンクーバー）、千葉大学、立教大学、東大生産研、PSS、のサイトビジットを行なった。29 年度目には、大阪大学 2 箇所および Abbott 本社（シカゴ）にも直接訪問した。事業化の観点で重視もしくは注視している立教大学末次研と千葉大村田研では、全メンバーに研究発表をしてもらい、その詳細を確認した。PM 補佐メンバーも頻繁にサイトビジットを行なっている。H30 年度よりバイオマス処理酵素のプラントテストを予定している BITS 社に関しては、北九州のプラントを PM 補佐の景山が訪問している。また、千葉大村田研に関しては安定化 GPCR を用いた事業戦略策定が明確でなかったため、技術の把握と特許性の観点から、景山と青（知財プロデューサー）が定期的に村田研セミナーに参加した。その際、景山からは安定化 GPCR 技術に基づく他のベンチャーの成功・失敗例の解析結果を村田研メンバーに紹介するなど、緊密な情報交換を行なった。これ以外にも、PM 自身が定期的に Abbott と立教大学をサイトビジットしており、研究の進捗状況と技術指導も行なった。

	26 年度	27 年度	28 年度	29 年度	30 年度
運営会議等の開催数	—	—	2	1	1
研究開発責任者との面談（サイトビジット含む）ならびにその他の活動	—	—	面談：25 その他：108	面談：31 その他：132	面談：19 その他：71

② 新たな発想・アイデアの採用（若手・女性人材の育成を含む。）に関する取り組み

本プロジェクトは実質3年という短期間であったが、成果の最大化のために新しいアイデアや発見に基づく柔軟な施策を多数実施した。

まず、PM 支援グループのガバナンスに関するアイデアとして、「5. 研究開発プログラムの推進体制」でも紹介した PM グループによる調査・支援プロジェクト (PMG-PJ) があげられる。すなわち、PM を支援する 8 名のメンバーに対して担当するプロジェクトを定義することで、補佐・支援メンバーが自律的に活動することを可能とした。これは、本 ImPACT プログラムで独自に立案したアイデアである。これによって、新しいアイデアや仮説を、迅速かつ徹底的に検証し、必要に応じて速やかにサポートする体制をとることが可能となった。以下で述べるように、本プログラムには多数のアカデミアグループが参画していたため、それらのいくつかは出口戦略が不明であったり途中で変更することになった。それでも、わずか3年で具体的な事業化戦略の可能性を判断し、道筋をつけることに成功したのは、この体制を採用したことが一因であったと考える。

次に、研究開発におけるアイデアの採用例として「ゲノム合成技術」をあげる。そもそも、ゲノム合成技術の開発は ImPACT でチャレンジするにしてもハードルが高すぎると判断し当初計画には含んでいなかった。しかし、「作り込み」の調査において PM 補佐の田端が立教大・末次グループを発見し、PM による末次に対するヒアリングにつながった。その結果、彼らの未発表成果がゲノム合成の基盤技術として応用できるという着想に至った。末次グループの成果は、本 ImPACT プログラムの中でも特筆すべきものであると考えるが、その採用は PM 補佐と PM による発見と着想が起点となっている。

しかし、末次氏による「ゲノム合成技術」開発は、その具体的な事業戦略を絞り込む必要があった。そのため、PM 支援グループプロジェクト (PMG-PJ5) を発足させ、仮説を複数立案し、企業や学識経験者へのヒアリングで検証した。しかし、応用範囲が広いことに加え、当時は原著論文も発表されいなかったこともあり、事業戦略を絞り込むことができなかった。そこで発想を変え、まず開発された技術に基づき、「長鎖 DNA 連結および増幅」の溶液キットとして開発し、希望する組織に配布し、事業化戦略のヒントを集めることにした。ここでは、その詳細を省くが、この取り組みは非常に好評かつ効果的で、合成細胞で世界をリードする C. Venter 研究所との共同研究や、合成ゲノム事業の企業をはじめとする多数の企業への情報発信に成功した。これが PJ3F（味の素社）による検証研究にもつながっている。さらに、2018 年 12 月にはこの技術を基にしたベンチャーの設立にも成功した。

もうひとつの例として、バイオマス処理酵素を耐熱化する開発プロジェクトがあげられる。当初は、進化分子工学的なアプローチを主体とする戦略を考えていたが、様々な技術的問題が発覚し暗礁に乗り上げた。そこで、PM を中心として研究戦略を練り直した結果、最新の de novo タンパク質設計技術が有効であると着想した。そこで、2 年目（2017 年度）途中から PJ-2J（生命創成探求センター 古賀）を採用した。さらに、基礎と出口をつなぐために Biomaterial in Tokyo 社の泉氏に参画を依頼し、PJ-2J, PJ-2F, PJ-2I からなるバイオマス

処理酵素グループの定期的な打ち合わせを行う体制をとった。これによって、基礎研究者の研究開発のモチベーションが明確に向上し、極めて短期間で 10 度の耐熱化に成功するなど、大きな成果につながっている。

また、研究現場からの新アイデアの採用の代表例として、基盤技術開発を担っている PJ4A (東大・田端) によるデジタルインフルエンザ検出技術があげられる。2017 年度途中、PJ4A のグループが独自に発案した実験によって、極めて簡便に超高感度インフルエンザ検出が可能になった。そこで、PM 補佐の景山を中心として PMG-PJ6 を発足し、この技術の事業可能性を調査した結果、社会ニーズは極めて高く、技術的優位性も高いという調査結果が得られた。加えて、本アイデアを起業アイデアを競うコンテスト (2017 年度冬 BRAVE アクセラレーションプログラムピッチコンテスト) で発表したところ準優秀賞 (3 位/63 チーム) を受けた。これらの調査結果をうけて、2018 年度より新たに予算を投入し研究を加速することにした。既に、具体的な起業化戦略も策定されいつでも起業する体制が整っている。ImPACT では測定デバイスの開発を実施しているが、臨床サンプルを用いた計測は JST による起業化支援プログラム START に引き継がれることになっている。

これ以外にも、セルラーゼによる結晶性セルロースの蛍光アッセイの確立、デジタル ELISA の新しい事業戦略の策定など、PM と参画メンバーによる相互作用が起点となった研究開発及び事業化アイデアの立案とその遂行に多数成功している。

最後に、人材育成に対する効果に関して、私見を簡潔に述べる。正直に言えば、研究プロジェクト発足時は、3 年間という短期間でしかも原著論文ではなく出口戦略を強烈に求められる本プログラムは、研究者育成と両立することは期待できないと考えた。実際、アカデミアのグループでは、人材として博士研究員よりも派遣の技術補佐員を採用する傾向が強い。そのため、現在も ImPACT はアカデミアを牽引する人材の育成とは整合性が取り難いと思う。一方、今回のプログラムは、通常は出会うことのない基礎分野の研究者と企業人が深く・広く関わるきっかけとなった。その効果として、企業によるアカデミア人材の積極的採用という予想外の現象があげられる。詳細データをここでは出せないが、企業による博士研究員や若手助教クラスの採用が活発に起こった。これは、アカデミアから人材が流出するという側面もあるが、若手にとってはキャリアパスの拡大であるとともに、研究に対する新しいインセンティブにつながっている。加えて、基礎研究が想像以上に社会還元につながるという事例をみることで、自らの研究の可能性をより具体的に考える契機になっていると感じる。一方、企業の若手研究者にとっても基礎分野で活躍する研究者との緊密な交流は強い刺激となっている。これらの効果は、まだ実データとして示すことができないが、今後若手の参画メンバー同士による産学共同プロジェクトの発足という形で結実することを期待している。

③ 研究開発機関等の評価及び追加変更の状況

○評価

評価方針：本プログラムでは、ImPACT 制度が目指す目標を鑑みて、特にアカデミアのプロジェクトに対しては「研究成果×事業可能性」を評価関数とした。すなわち、成果と事業可能性いずれかが極めて低い場合、もう一つの評価が高くても総合評価としては低くする。研究成果は年次毎の定量的マイルストーンの達成状況から、事業性に関しては事業主体の有無や、具体的な事業戦略の有無によって決定する。例えば、バイオフィルム阻害酵素を狙った PJ2G は、基礎研究としては高い評価であるが、事業可能性が低いことから総合評価が低く減額としている。

評価・研究計画変更・予算変更事例：

課題	評価・研究計画変更・予算変更事例
PJ1A	デジタル ELISA 実装化加速を企図した臨床有用性評価先行のための研究開発費増額 (H29/4)。さらに Retail clinic を指向し、PJ2A, 2D で開発されたスーパー酵素 (ALP)、PJ2E で開発された明るい蛍光プローブ、PJ4C で開発された全自動デジタル ELISA 装置を用いた迅速測定デジタル ELISA 開発に研究開発費を増額 (H30/4)。
PJ1B	Retail clinic を指向したデジタル遺伝子検査の開発のため、DNA 検出技術確立の前倒しならびに RNA 検出の技術開発加速に研究開発費を増額 (H30/4)。
PJ1C	「はかる」公募で当該研究機関を採択。H28 中の目標は達成したが人工細胞リアクタへの適応化に苦慮 (H28/9)。
PJ2A	スーパー酵素開発では PJ2D と連携して最終的に活性 10 倍以上の ALP 取得。高活性 ALP を PJ1A に提供しデジタル ELISA への適応性を検証中。他研究課題との酵素開発推進に必要なスクリーニングシステム増設のための研究開発費増額 (H29/2)。PJ2F で開発している耐熱化酵素のスクリーニングに必要な熱変調スクリーニングシステム開発に増額 (H29/11)。ホモジニアスデジタル ELISA 用 ALP 酵素開発に増額 (H30/4)。
PJ2B	GPCR のリポソーム上への提示検出確認項目の追加にともない必要な設備 (FACS) 導入のための研究開発費増額 (H29/1)。さらにモデル GPCR3 種類を追加し、リポソーム上に発現した GPCR と蛍光リガンドを確認するため蛍光プレートリーダー導入のための開発費を増額 (H30/1)。
PJ2D	適切な進化の方向に向けた進化実験に必要な消耗品などのための研究開発費増額 (H28/11, H29/4)。以降 PJ2A で実施する人工細胞リアクタによるスクリーニングに変異ライブラリを供した。
PJ2E	新規 ALP 用蛍光プローブ開発加速に向けた研究開発費増額 (H29/4)。PJ2F が担当する人工細胞リアクタを用いたセルラーゼスクリーニングに有効なプローブがなかったため、セルラーゼ活性検出用蛍光プローブ開発に予算配分 (H29/11)。
PJ2F	研究開発体制が不十分。追加予算でサポート (H29/11)。ただし、もとの候補酵素の種類が多く期間内にいずれの酵素の開発も達成できないおそれがあったため、PJ2I

6. 研究開発プログラムの実施管理状況 (1) 研究開発プログラムのガバナンス

	と開発担当の区分、かつ酵素を絞るように指示。さらにバイオマス酵素開発機関（PJ2F, 2I, 2J）を有機的に連携させるため約3ヶ月に一度のペースでお互いに進捗、方針、開発スケジュールを確認するように設定。
PJ2G	研究自身は順調に進んでいるが、成果の事業化めどが立っていない。また共同研究者がすでに顕著な成果をあげている開発項目（AHL QQ 酵素）を中止。それに伴い研究開発費削減（H29/4）。新規 AI-2, AIPs QQ 酵素探索はバクテリアを用いたスクリーニングシステム構築に難航。
PJ2H	大腸菌を用いた GPCR スクリーニング技術開発のハイスループット化のため研究開発費増額（H29/4）。10℃以上耐熱化した GPCR も3種類取得達成。
PJ2I	バイオマス処理酵素のプラントを用いた評価のため予定通り新規参画（H30/4）。Bits 社で用いている従来酵素と本プログラムから創出された開発酵素の比較を行い実装化可能性を判断。
PJ2J	理論計算による β -グルコシダーゼ（バイオマス処理酵素）の耐熱化予測法開発担当として新規参画（H29/9）。耐熱化予測により 10℃耐熱化した β -グルコシダーゼ取得に成功。期間中にプラント試験評価へ移行。
PJ3A	当初の実施内容、目標が研究開発体制に比べて過多だったため研究内容の整理を実施（H29/4）。ゲノム試験管内合成技術実施例開拓のためのキット製造および配布目的とした新たな研究開発項目として追加し研究開発費増額（H29/4）。新課題として人工細胞プロジェクト（完全化学合成された人工ゲノムを起動させるプロジェクト）設定にともない、人工ゲノム合成の担当に指名し、その予算を配分（H30/4）。
PJ3B	技術的ハードルが高く、基本的な技術開発に集中させるため「カプセル化ゲノムとバクテリアとのハイスループット融合」を中止。それに伴い研究開発費削減（H29/4）。
PJ3C-3E	「ふえる」公募で3件採択（H28/9）。ステージゲート審査（H29/10）にて PJ3D を通過、PJ3C を条件付き通過（対象宿主細胞の変更）、PJ3E を研究中止（H30/3 まで参画）。PJ3C では変更後宿主細胞（枯草菌）に 0.15 Mb プラスミド導入（H30/12）、PJ3D では大腸菌に 0.2 Mb プラスミド導入（H29/9）、PJ3E では提案手法により大腸菌に 0.2 Mb プラスミド導入（H30/3）を達成。
PJ3F	ゲノム合成技術の有用性実証評価（物質生産のための遺伝子回路構築）のため新規参画（H30/4）。
PJ4A	ゲノム起動法の開発は他研究課題と重複している部分もあり中止。代わって人工合成ゲノム起動の確認法を早急に立ち上げる必要との認識からマイコプラズマを用いたゲノム起動の確認法開発に注力（H29/4）。当初開発課題として取り上げていなかった「デジタルインフルエンザウイルス検出」の基盤技術確立が H29 年度内にめどが立ったため、事業化に向けた開発加速に予算増額（H30/4）。さらに H30 年度より PJ3A で完全化学合成された人工ゲノムを起動させるプロジェクトを推進するため、酵母を用いたマイコプラズマゲノム作成法、ゲノム交換法の開発に予算を配分（H30/4）。

	26年度	27年度	28年度	29年度	30年度
参画研究機関数	—	1	17	18	19
参画研究者数	—	1	108	136	131
うち中止（解任）	—	0	0	0	1
追加（新任）	—	0	4	1	2

④ 「選択と集中」に向けた取り組み

本プログラムでは、「選択と集中」するリソースとしては、PM グループ自体のサポートと研究予算の二つがあると考えている。まず、PM グループのリソースに関する選択と集中に関して記述する。

PM グループによる7つのプロジェクト（PMG-PJ1 からPJ7）から分かる通り、PM グループのマネージングのリソースは平等分配していない。事業性の高さやリスクなどを鑑みて、常に重要なプロジェクトを選択して集中的なリソース配分を行なった。プログラム当初は、バイオフィルム阻害酵素の事業性について専門家を集めたワークショップを開催するなど徹底的な調査を行なった。プログラムを通して最もリソースを割いたのはPJ3A のゲノム合成技術の研究開発である。当初は、ゲノム合成技術にともなうバイオセーフティ&バイオセキュリティ問題を議論する取り組みからスタートし、次に特許戦略の取り組み（PMG-PJ4）、その後事業化戦略策定のための取り組み（PMG-PJ5）へと拡大した。それ以外にも、GPCR の構造安定化技術に対する事業化サポートのために、2017 年度を中心に集中的に事業化環境の調査を行なっている。その結果、すぐに起業化することはリスクが大きいと判断し、当初予定していた起業化の計画は進展していないが、その過程でヒアリングした製薬企業との共同研究につながっている。このように、PM グループの活動を機動的にプロジェクト化して管理することで、マネージングのリソースは結果として選択と集中を行なった。

各研究テーマの「選択と集中」は、研究課題毎の評価に基づいた。特に、アカデミアの研究に関しては、「研究成果」×「事業性」の掛け算を評価関数として定義した。すなわち、研究そのもので成果がでたとしても、PM グループによる事業化戦略に関する調査の結果、その見込みが極めて難しいと判断した場合、もしくはその逆の場合その研究課題に対して研究予算の減額を行なった。その例がPJ2G やPJ3A である。一方、研究成果に基づき、事業性の可能性が高まっている場合、もしくは新しい事業性の可能性が見つかった場合においても増額を行なった。代表例が、マイルストーンを早期に達成したPJ2A、新しい事業可能性を示したPJ3A があげられる。また、「ふえる」プロジェクトにおいては、産業利用されている細胞への長鎖DNA導入技術の開発研究として、公募研究を3件採択した。この3つのプロジェクト（PJ3C, 3D, 3E）は、1年後にステージゲートを設定して1件の研究を中断とした。その際、絶対評価として設定した研究マイルストーンの達成度を評価関数とした。企業メンバーに関しては、企業内部予算増額と連動することが期待されるケースにおいて、必要経費の妥当性を鑑みて増額を行なった。具体的な例がPJ1A および1B に対する増額である。

以上のように、意識的にメリハリのあるリソースの選択と集中を行なった。

(2) 研究成果の展開に向けた取り組み

① これまでの取り組み

基本的な考え方：研究成果の展開促進に関しては、本プログラムでは以下の三段階に分けて考えて取り組んだ。

i) ビジョンの提示

ii) 出口戦略の策定

研究成果に基づいてイノベーションをもたらすには、関係者がその将来像に対するビジョンを共有している必要がある。そこで、PMが考えるイノベーションの全体像を様々なチャネルを通して発信した。そして、研究開発プロジェクトの具体的な出口戦略を立案・検証し、研究成果に基づいて起業化もしくは事業主体へ橋渡しを行った。

ビジョンの提示：「はかる」が目指す「バイオ分析のデジタル革命」は、事業部および研究開発部メンバーに直接伝える活動を行なった。例えば、PJ1Aが取り組むデジタルELISAに関してはAbbott本社（シカゴ）を訪問し、事業開発責任者及び研究開発責任者と3日間に渡り直接議論した。その間、研究及び事業メンバーに向けた1時間の講演を行った。この講演はイントラネットを介して世界のAbbottグループの研究メンバーにも配信された。PJ1Bが取り組むデジタル遺伝子診断に関しても、凸版印刷社の総合研究所を訪問し、事業担当の副社長及び研究所助所長と面談して事業化に向けた意見交換を行った。この際にも、研究所所長を対象とした講演会を行なった。加えて、より広く情報を発信するために、関係者が集まる研究会等で多数の講演を行った（7. PMの自己評価 アウトリーチを参照のこと）。「つくる」および「ふえる」に関しても、企業内部もしくは企業の研究者が主体となった会議での招待講演（日立製作所、新化学技術推進会議、など）、市民講演会、国際会議（ゴードン会議、GP-Write、アジア合成生物学シンポジウムなど）での招待講演を通して広く伝えた。

出口戦略の策定：本プログラムに参画している企業は比較的明確な出口戦略をプログラム当初からかかげていたため、PMグループとしての取り組みは主として研究開発を担う主体がアカデミアグループを対象とした。まず各プロジェクトごとにPMグループでその具体的な出口戦略を検討した。その際、まずPMグループで出口戦略の仮説を立案しつつも、その仮説を検証するために、あえて起業化を前提として多くのベンチャーキャピタル（VC）や投資家（エンジェル）などにヒアリングした。そのなかで中長期的に取り組んだものが上述したPMG-PJ2, 3, 5, 6である。そのなかから、起業化の可能性が高いものに関しては、さらに起業化アイデアコンテストに応募し、より客観的な外部評価を測った。その具体的例が、PMG-PJ6で取り組んだデジタルインフルエンザ検出技術である。まず、PMG-PJの中で起業後の研究開発計画をシミュレーションし、その現実性を確認したのち、コンテストで提案した。その結果、我々のアイデアは64チーム中で3位という非常に高い評価が与え

られた。さらに、起業化経験のあるエンジェルから具体的な助言ももらい、起業計画の精密化を進めた。

PMG-PJ2 で取り組んだ GPCR 構造安定化に立脚した事業化戦略に関しても同様に、起業することをあえて前提として起業化計画仮説を立案し、非常に多くの VC およびエンジェルから意見をもらった。その結果、十分に起業化の可能性があるが、創薬を目指す際には具体的な創薬ターゲットとなる GPCR を定義し、化合物スクリーニングの系も導入する必要があることがわかった。スクリーニングの系は GPCR ごとに異なるため、まずターゲットを定義する必要があるが、真に創薬につながる GPCR に関する情報は各製薬企業が極秘扱いとしている。そのため、ImPACT で全てを取り扱うことが不可能であることが判明した。そこで、PM グループとしては方針を変更し、この技術を各企業に紹介し個別の共同研究締結に結びつく活動を行った。その結果、7 件の共同研究締結につながっている。

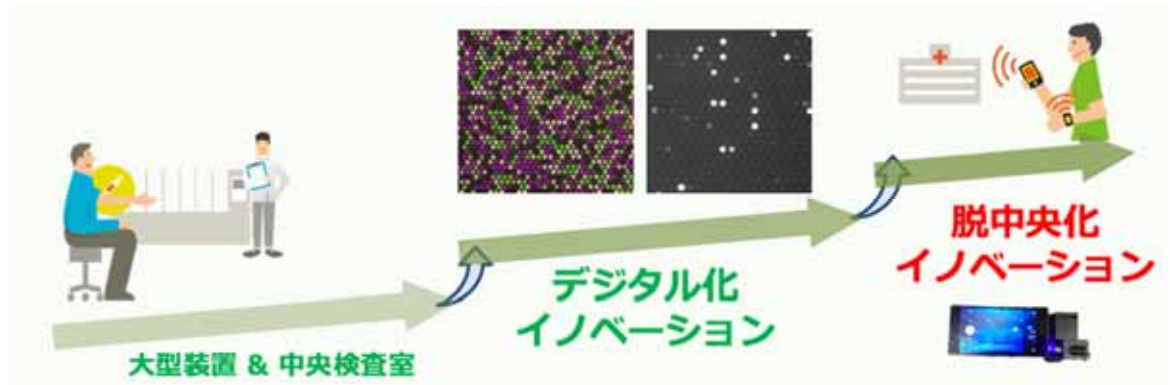
本プログラムで最も注力した一つが、PMG-PJ5 のゲノム合成技術に関する事業化戦略立案である。すでに「6. 研究開発プログラムの実施管理状況 新たな発想・アイデアの採用」でも記述したとおり、このプロジェクトも起業することを前提に様々な仮説を立案した。このケースの場合には、有力な仮説を絞り込むことができなかったため、発想を変えて事業化の仮説立案につながるアイデアを広く求める戦略をとった。具体的には、追加予算プロジェクトとして大量にゲノム合成の基礎となる試薬をキットとして開発し、これを国内外の重要な事業者もしくは研究者にキット配布することにした。そして、その使用目的・使用結果・使用後の意見などをアンケートとして回収し、それを元に事業化することにした。現在、アンケートは 15 件回収（未回収 2 件）しており、総じて評価が高い。その一例として PJ3F として味の素社が、このキットを利用した研究開発を開始している。さらに、2018 年 12 月に ImPACT ベンチャーとして起業化にも至っている。

このように、特にアカデミアの研究成果の展開をサポートする取り組みの基本は、PM グループによる事業戦略の立案である。まず、事業戦略の仮説を立案し、これを外部の様々な専門家からヒアリングすることで検証を行なった。その後、それらの結果をフィードバックした最終事業化戦略を立案した。そして、これにもとづき研究開発計画も随時修正し、さらに事業主体となる企業との橋渡しや実際の起業化活動を推進した。

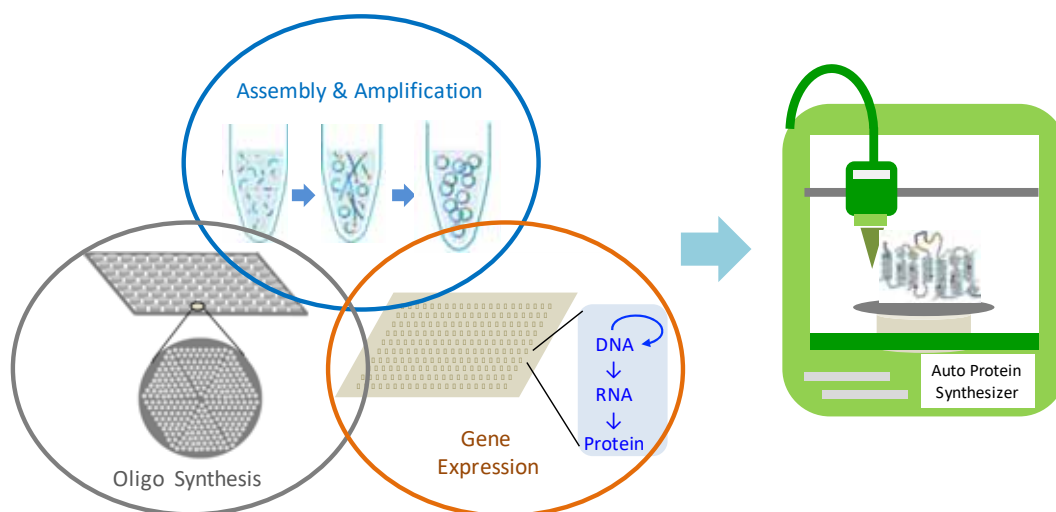
② 今後の方針と具体的な取り組み計画

「はかる」：診断薬キット及び促成装置のプロトタイプの開発に成功した。臨床診断薬としての検出感度および検出精度（臨床診断薬として認可されるために十分に低い偽陽性および偽陰性）も確認され、医療機におけるテストおよび臨床開発の段階に至っている。ImPACT 後は、各企業で本格的な事業化プロジェクトが進む。そのような観点からは、「はかる」プロジェクトに関しては PM が狙いとしたバイオ分析のデジタル革命は確実に起こると確信している。今後は、この流れを確実にするための活動および、第二弾、第三弾のイノベーションへつながるための施策が必要である。特に、本 ImPACT 後期に提案し着手した「臨床診断の脱中央化革命」は継続したい。これは、高齢化が進み過疎化地域が拡大する日本において、予防的医療を実現するために必須の技術である。このためには、単に高感度かつ高

精度だけでなく、小型で安価な臨床診断薬を開発する必要がある。この手がかりはすでに本 ImPACT で得られている。本 ImPACT では、スマートフォンを用いたデジタルバイオ分析装置の開発に成功した。現在は、検体処理が容易なインフルエンザ検出として開発中であるが、今後は無痛針からの微量体液サンプリングや血清分離デバイスと組み合わせることで、より高度な臨床診断技術に発展させる必要がある。今後、この「脱中央化革命」を推進するための、本 ImPACT プログラムに参画した企業や PM を含む研究者によって形を変えたプロジェクトとして発足させる予定である。デジタルインフルエンザ診断薬及び小型測定装置の開発は、すでに JST START 事業に採択され、1-2 年後の起業化を予定している。



「つくる」: 本プロジェクトでは、酵素エンジニアリングのためのハイスループットスクリーニングシステム及び理論設計技術を開発した。原理検証から開始し、臨床診断用のスーパー酵素の開発に成功した。今後は、開発した各スーパー酵素の実用化に向けた開発及びプロトコル開発が進む。これに関しても、PM は各企業におけるプロトコル開発やスーパー酵素のさらなる改変の技術指導を行う予定である。しかし、本プロジェクトの真の狙いは酵素開発のためのプラットフォーム開発による「酵素エンジニアリングのイノベーション」である。これの実現には、理論とハイスループットスクリーニング技術を統合する必要がある。そのためには、理論設計で作る多種類の候補配列を個別に合成し評価する必要がある。その中で選定されたヒット配列の最適化は本 ImPACT で開発したハイスループットスクリーニング技術で可能となったが、初期ステップである多種類の候補タンパク質のプロトタイピングは現在の技術では時間と費用が非常に必要である。しかし、本 ImPACT 後期にこれを可能とする構想が現実的になった。それは、スクリーニングのための人工細胞リアクタ上に、オンチップ DNA 合成技術と「ふえる」プロジェクトで開発した長鎖 DNA 合成技術を統合するというアイデア「タンパク質の超高速・超並列プロトタイピング技術」である。これによって、これまでの技術ではスクリーニングできなかった広大なアミノ酸配列空間を迅速に探索することが可能となる。本 ImPACT 後は、この「酵素エンジニアリングのイノベーション」を装置として具現化するために新たなプロジェクトを設立することを計画している。



On-chip 遺伝子合成技術と無細胞遺伝子連結・増幅技術を人工細胞リアクタに統合した超並列・超高速タンパク質プロトタイピング技術（タンパク質プリンタ）の概念図

「ふえる」：本 ImPACT プログラム期間内に、「長鎖 DNA 連結・増幅」技術の確立に成功し、それに基づく起業化に至った。このプロジェクトは、原著論文以前の原理検証からスタートしたにもかかわらず、知財申請・原著論文発表そして起業化まで極めて短期間に急発展した。今後、起業化したベンチャーは、日本とアメリカ西海岸を拠点とした活動に移り、主としてアメリカのバイオテック産業と連携しながら事業を拡大することになる。一方で、ImPACT 内での事業戦略の議論の段階から、「長鎖 DNA を合成するだけでなく、高付加価値を持つ長鎖 DNA」の作成がすぐに必要となると言われていた。PJ3F の味の素社による参画は、これを検証する研究プロジェクトとも言える。PJ3F は、PJ3A の長鎖 DNA 作成技術および人工細胞リアクタを組み合わせ、実際に有用物質生産のための長鎖 DNA がスクリーニングできるのかを検証する研究プロジェクトである。これはあくまでも考えられる案の一つであるが、同様の試みをこの ImPAC ベンチャーを通じて検証する必要がある。また、長鎖 DNA 合成技術自体のさらなる開発は、JST CREST プロジェクトに引き継がれ、人工細胞リアクタ技術と統合した形で推進される。

7. PMの自己評価

(1) PMが実施管理を行った研究開発プログラム(研究成果)に関する評価

- ① 産業や社会のあり方の変革(漸進的でなく、非連続的なイノベーション)をもたらす見通しは得られたか?

本プログラムでは、主として人工細胞リアクタ技術に立脚して次のイノベーション創出を狙いとした。

- i) 「はかる」プロジェクト:「バイオ分析のデジタル革命」
- ii) 「つくる」プロジェクト:「酵素エンジニアリングイノベーション」
- iii) 「ふえる」プロジェクト:「人工ゲノム・合成細胞イノベーション」

本プログラム発足時、「はかる」の基盤となるデジタルバイオ分析の一部は基本的原理は検証済みであったが、「つくる」と「ふえる」は基礎技術の開発および原理検証からスタートした。そのため、それぞれ異なる種類のハイリスクな研究開発であったが、3年間十二分にチャレンジできたと判断している。

「はかる」の技術基盤であるデジタルバイオ分析法は、PM自身による原理検証で確認されていたが、イノベーションをもたらすためには、最初に膨大な数のアッセイを再現性よく実現するためのシステム開発が必要であった。そのために、デバイスや測定装置をゼロから開発した。ImPACTの研究開発によってデバイス及び測定装置のプロトタイプが完成し、そこから非常に多くの臨床サンプルを用いたテストが可能となった。これにより、偽陽性・偽陰性を低減するためのアッセイプロトコルの開発が加速した。この開発プロセスの難易度は、数え切れないほど多くの高感度アッセイ法が提案にもかかわらず、現在の臨床診断薬が20年以上置き換わることなく使われ続けていることから明らかであろう。また、参加した企業の本気度は、彼らがImPACT期間に投入した社員数および使用した研究スペース面積の年ごとの変化から示すことができる。知財のライセンス契約の状況も、その指標になるだろう。しかし、公開を前提とする本資料には掲載ができないため、別の機会に示したい。

「つくる」に関しては、原理検証からスタートしたが、それぞれのプロジェクトで基本技術の確立に成功し、一部は実用化に向けた取り組みにまで繋げるところにまで到達した。例えば、「つくる」で開発したデジタルELIAS用の酵素開発は、活性が最大で20-40倍にまで増強し、当初掲げた数値目標である10倍を大きく越えた。文字通りこのスーパー酵素によって、デジタルELISAが高速化され、バイオ分析のデジタル革命に続きバイオ分析の脱中央化革命が推進されるだろう。バイオマス処理酵素に関しては、当初GPCRの耐熱化のために開発した理論の転用を試みたが、失敗に終わった。そこで、別の理論に基づく設計を行ったところ、1年という極めて短い期間にもかかわらず10度以上の耐熱化に成功した。これは、PMにとっても予想外の成果であった。タンパク質の理論的エンジニアリングでは、

それぞれのタンパク質の特性に応じた理論の使い分けが必須であることを痛感した。また、GPCR およびバイオマス処理酵素に関しては、事業化に向けた産業界との橋渡しにも成功した。このように、計画した研究はおおよそ当初目標値を達成したと言える。しかし、真の「酵素エンジニアリングのイノベーション」を考えると、まだ道筋が明確になったとはいえない。このイノベーションの真の目標は、最新のタンパク質設計理論と次世代のハイスループットスクリーニング技術の接続させ、酵素開発をさらに革新することであり、個別酵素のエンジニアリングではない。この3年間で、それぞれの研究戦略の妥当性は証明できたと思うが、これを統合することが必須である。この統合化自体は、容易ではない。しかし、「ふえる」プロジェクトから生み出された長鎖 DNA 連結&増幅技術を組み入れることで、この接続が現実的になった。本プログラム期間内には着手できなかったが、この構想をいくつかの企業及び関係組織と意見交換をすすめ、新規プロジェクトとして始動する計画を立案中である。

「ふえる」プロジェクトに関しても、ほぼ成果ゼロの状態からスタートしたにもかかわらず、ベンチャーとしての起業化、そして日本最大級のバイオテック企業(味の素)との共同研究、加えて JST CREST への研究プロジェクトの接続にも成功した。当初から「ImPACT らしくハイリスクなチャレンジであるが、ハイリスクすぎるかもしれない」と評価が二分していたプロジェクトである。それでも、このチャレンジを選択したのは正しかったと考える。無論、これだけの成果でイノベーションの道筋ができたとは言えない。今後、設立したベンチャーを起点として、世界を巻き込んだ人工ゲノム領域におけるイノベーション競争に飛び込み、新たに勃興する市場を創出・牽引する必要がある。この成果に基づきベンチャー設立をしたが、すでに世界的企業から共同開発に対する強いリクエストがくるなど、イノベーションに向けた歩みはより力強くなったとは断言できるだろう。

② 上記①以外の派生的な効果(派生的に生み出された成果、新たな学術的知見の創出、失敗から得られた知見等)として、どのようなものが得られたか。

当初全く計画していなかった派生成果の代表例は、インフルエンザのデジタル計測法であろう。これは、基盤プロジェクトのメンバーが好奇心で行った実験が発端になっている。デジタル ELISA の検出感度のボトルネックは、2次抗体の非特異的吸着であることが多い。そのため、PMの「検出対象そのものが酵素活性を持っていればよいのだが」という発言を聞いたプロジェクトメンバーが、文献調査に基づいて発案したアイデアである。インフルエンザ検査限定ではあるが、初期調査の結果、技術的優位性および事業性が高いため PMG-PJ6 として事業化戦略をサポートし、現在起業化を本格的に進めている。

さらに、この研究において計測データを詳細に解析した結果、ウイルス粒子の様々な不均一性が明らかとなった。最も興味深いのは、ウイルスの酵素活性部位をターゲットとした阻害化合物(商品名タミフル)による阻害効果が粒子毎に異なり、1/100,000の確率で極めて耐性の高い粒子が存在することが明らかとなった。これは、薬剤耐性を獲得する分子メカニ

ズムを考える上で非常に重要な発見であると考え。今後、このような耐性メカニズムが遺伝子に基づくものなのか？それとも構造多型によるものなのか？が非常に興味深い。ImPACT研究とは独立に、「つくる」PJ2Aで開発したスクリーニング技術を利用した1ウイルス粒子のゲノム解析を行い、分子メカニズムを解明する研究を計画中である。

また、PJ2Aでは、人工細胞リアクタを用いた超ハイスループットのスクリーニング技術を開発し、デジタルELISAで用いられるアルカリフォスファターゼ（ALP）の分子進化学を実施した。得られた変異体酵素の性能を1分子計測で評価したところ、平均の活性値に加えて分子間で活性強度に分布（活性揺らぎ）が測定される。これを定量解析したところ、「淘汰圧に沿って適応した変異酵素は、分子間活性揺らぎが低減する」ことを示唆する極めて興味深い傾向が観察された（原著論文としては未発表データ）。これは、個体進化の研究分野で提唱されている「生物は様々な環境変化に適応するため表現系が本質的にゆらいでおり、その範囲で個体レベルで環境適応する。その後、世代を重ねる毎に環境適応した遺伝型を持つ集団が定着する。その際、特定の環境適応がすすむほどその表現系ゆらぎは低減する。」という仮説を支持するものである。この進化理論は、文科省の新学術領域「進化制約方向性」で個体レベルの進化現象において検証中であるが、PJ2Aの研究分担者である上野は、本発見をもとに分子を対象とした仮説検証を提案し、公募研究として参加している。この理論の検証と適応範囲が明らかになれば、酵素をエンジニアリングする前から目的とする方向に進化する可能性が高いかを予言することも可能なるため、学術的インパクトに加えて工学的インパクトも非常に大きいと考える。

(2) PM自身の活動（プログラム・マネジメント）に関する評価

① <目標設定>産業や社会のあり方変革を目指した研究開発プログラムとして、目標設定の水準は妥当であったか。

「人工細胞技術」の社会実装を掲げる「ふえる」プロジェクトについてはハイリスク＆ハイインパクトを謳うImPACTプログラムにふさわしい非常に高い水準の目標設定であった。この高い目標をわずか3年で達成するため、「人工細胞技術」を無細胞ゲノム合成とゲノム起動の2つの技術基盤に分け、それぞれに国内トップレベルの研究者を招聘したキャストリングは妥当であった。特に、プログラム初期に立教大が保有する無細胞DNA連結&増幅技術に着目し、末次PI（PJ3A）をプログラムに招聘し、プログラム期間中に複数回の予算増額を決断したPM判断が高い目標設定を概ねクリアする研究成果に結びついた。更に、無細胞ゲノム合成技術を社会実装するため、ImPACTの最終年度に世界トップクラスの発酵生産技術を有する味の素に「ふえる」プロジェクトへの参画を要請し、「人工細胞技術」の事業化を指向した目標を新たに設定したことは、PMとしてタイムリーで適切な判断であった。

一方、「はかる」プロジェクトについては、技術基盤であるデジタルバイオ分析がPM自身により、ImPACT 開始前から原理検証されていたが、この技術基盤を事業化するためには、膨大な数のアッセイを再現性よく実現するためのシステム開発が必須であった。3年という短期間でデバイスや測定装置をゼロから開発し、多くの臨床サンプルを用いて S/N 比などの厳しい性能基準を達成するという目標設定はチャレンジングであったといえる。

また、「つくる」プロジェクトについては、コア技術は超並列スクリーニングであるが、酵素の個別性が極めて高いため、目標設定が困難であった。各酵素の研究課題を、①ライブラリ作成技術、②リアクタ技術、③活性検出プローブ技術、④活性検出技術、⑤分離分取技術の5つの技術基盤に分類し、適切な目標設定と進捗管理を行った。

- ② <作り込み> トップ研究者の採用や異分野研究者との融合、外部専門家からの助言聴取など、国内外から斬新なアイデアや最先端の知見等を結集して研究開発を推進できたか。また、研究開発の実施体制は適切であったか。

2015年10月にImPACT採択が決定し2016年3月に研究開発を開始するまで、「作り込み」作業を行なった。ImPACT議員および内閣府とJSTの担当者から助言に基づき、当初提案の骨格を保ちながらも、研究開発成果の社会実装化をできるだけ速やかにするために計画およびメンバーを変更した。その際、多くの外部専門家と面談を重ねた。当時のPM活動報告書をもとにした面談・訪問・会議の回数を示す。

i) 参画メンバーおよび研究計画立案のための打ち合わせ 38回

ii) 企業・業界団体・官庁へのヒアリング 18回

iii) ImPACT議員・内閣府・JST担当職員との打ち合わせ 16回

iv) その他ImPACT会議・打ち合わせ 9回

6ヶ月の間に計81回の面談・訪問をしており、この時期作り込みのために1週間に3-4件のヒアリングを重ねていたことになる。例えば、その際の成果の一つが、PJ3Aの末次氏(立教大)による試験管内ゲノム合成を見出したことにある。この成果は当時原著論文どころか学会発表もされていないほどの予備的なものであったが、ヒアリングの結果、非常に信頼できる実験結果であったため、ImPACTプログラムの一つの重点研究として参画を依頼した。PJ2IのBITS社、PJ4CのPSS社も、この時期に見出し参加を依頼したメンバーである。当初から想定していたメンバーに関しても、その多くは他の専門家から客観的な意見を求めた上で再度検討し決定した。例えば、日本バイオインダストリー協会、北海道大学農学部教授、総合化学メーカー研究所所長などの外部専門家からの意見を確認している。

「ふえる」研究は探索的な側面が強かったため、ImPACT研究開始後に公募を行い、候補者を選定した。その結果選ばれたのがPJ3Cの市橋氏(当時阪大、現在東大) 3Dの鈴木氏(中央大)、3Eの吉積氏(理研)である(その後ステージゲートにより3Eは2017年度で終了)。また、中途参加メンバーとしては、蛋白質構造形成理論を新たに導入するために

PJ2Jの古賀氏(当時分子研)、およびゲノム合成技術の産業利用を検討するPJ3Fの原氏(味の素社)を招聘し、DNAコンピューティング技術を用いたデジタル核酸検出法開発に小宮氏(東工大)を公募により選定した。

最終的に選定したメンバーは、そのほとんどが国内はおろか国際的にも非常に著名なアカデミアメンバーおよび企業メンバーとなっている。

- ③ <進捗管理> 研究開発の進捗状況や国内外における研究開発動向(ベンチマーク)等に応じ、各プロジェクトの加速、減速、中止、方向転換等を果敢に行うことができたか。

PMの最重要タスクの一つが、各プロジェクトに対する評価と、それに基づく加速・減速・中止・方向転換であると認識して取り組んだ。まず、アカデミアメンバーに対しては、当初計画していた予算を2-3割削減した予算配分とし、進捗に応じて再配分する形をとった。評価の方法は「6. 研究開発プログラムの実施管理状況 研究開発機関等の評価及び追加変更の状況」に示すとおり「研究成果 x 事業可能性」を評価関数とした。すなわち、学術的に非常に重要な成果が出る場合においても、事業可能性が低いもしくは極めて時間がかかる場合には大幅な減額もしくは中止とした。

一つの例が、バイオフィルム形成阻害酵素の研究(PJ2G)に対する評価である。PMはこの計画のオリジナリティーを高く評価していたが、関連するマーケットが非常に多岐にわたっており、作り込み期間を経ても事業戦略を絞ることが難しかった。そこで、PMグループのプロジェクト(PMG-PJ3)として定義し、徹底的な調査を行なった。まず、専門家として野村教授(筑波大・JST ERATO 総括)および菅教授(東京大学)を訪問した(2016年4月10-16日)。その後、関連特許解析・市場分析(外部委託)・PMによるPJ2Gへのサイトビジット(バンクーバー2016年6月15日)を経て、最終的にワークショップ(2016年10月11日)を開催した



(右ポスター)。国外の専門家(M. Elias教授 U. Minnesota)や企業の研究者などに講演を依頼し、主として企業から聴講参加者を募って、それぞれに意見をヒアリングした。その結果、PJ2Gの研究は非常に大きな可能性を有しているが、ImPACT終了までに事業の戦略が具体化しない可能性が高いことから、研究テーマを新規の抗バイオフィルム酵素探索に研究を絞ったうえで研究予算を減額した(当初総額24百万→最終総額16百万)。それ以外にも、ステージゲートによるPJ3Eの中止などを決定した。

一方、研究加速も行なった。中でも、最も加速を推進したのがPJ1A(吉村氏 Abbott Japan)のデジタルELISA開発と、PJ3Aのゲノム合成法の開発であった。前者は、プログラム初期から成果と進捗が目覚ましく、事業への意欲も並々ならぬものがあつた。吉村氏が日本人初

の Abbott fellow に選ばれたことが示すとおり、Abbott 本社からも高く評価され期待されていることがわかる。しかも、吉村氏を中心に事業戦略の新しいアイデアが提案されたことを評価し、最終的には当初予算の 2 倍近い予算を投入した(当初総額 120 百万→最終総額 213 百万)。PJ3A に関しては、原理検証からスタートしたプロジェクトであるが、サイトビジットを通じてリーダーの末次氏による研究室運営の精密さと、メンバーの士気の高さから、初期の段階で増額を行なった。さらに、増額に比例して成果も上がったことから、さらに増額を進め、最終的には当初の予算の 3 倍を超える増額(当初総額 63 百万→最終総額 226 百万)を行なった。

以上の通り、本プログラムでは極めてコントラストの高い予算配分を行なった。

④ <関係者の巻き込み> 研究開発に関連する産業界を巻き込み、それら関係者の自発的な研究開発投資を誘導することはできたか。

「はかる」プロジェクトに関しては、企業が主体となるプロジェクトであったため、参画企業の事業計画を決定するキーパーソンと直接面談を持ち、関係者の自発的な開発投資を誘導した。「3. 研究開発プログラムの全体成果 民間企業とのマッチングおよび橋渡しの状況」でも記述したが、2017 年夏には PM は Abbott 本社に招待され、事業担当の責任者および研究開発の責任者と 3 日間に渡り事業化への戦略を議論した。また、世界中に拠点を持つ Abbott グループの研究者全員に向けた講演も行なった。PJ2B の凸版印刷も、ImPACT プロジェクトを大きな事業として発展させることを検討しており、事業の決定に関わるメンバーとも複数回面談を行なっている。また、総合研究所にも直接足を運び研究所全員を対象とした講演を行なった。Abbott 社および凸版印刷社いずれも、ImPACT 後も ImPACT のアカデミアメンバーと大きな取り組みを継続している。特に、凸版印刷社は、ImPACT 終了直後に、東京大学工学系研究科に「デジタルバイオ分析」社会連携講座(総額 2.5 億円)を設置し、2019 年度から 5 年間 PM とともにバイオ分析のイノベーションに向けた取り組みを継続している。

「つくる」プロジェクトはアカデミア主体であるが、4 つ掲げたターゲット酵素のうち 2 つは当初から事業検討する企業への橋渡しにあらかじめ成功した(PJ2A および PJ2D が開発する ALP は Abbott 社、PJ2F および PJ2J が開発するバイオマス処理酵素は BITS 社)。PJ2A が開発したスーパー酵素は 2018 年度秋より Abbott Japan (PJ1A) が本格的にテストしており、診断薬アッセイの溶液条件においても活性が極めて高いことが確認されている。今後は、モデル検体を用いた試験に移行する。バイオマス処理酵素は、ImPACT 期間内に開発した酵素の有用性を BITS 社が試験する計画である。ただし、プログラム後期にプロジェクト戦略を一部変更したため、この試験は遅れている。しかし、BITS 社は ImPACT 終了後も PJ2F および PJ2J と共同研究を継続して、開発酵素の試験を行う予定である。

「はかる」に関しては、全くのゼロからスタートしたゲノム合成に関する研究成果が 3 年足らずでベンチャーの設立および味の素社との共同研究にまで発展したことを強調したい。

さらに追記するならば、ベンチャー設立自体は無理して急いだものではない。むしろ、ベンチャーキャピタルから1年以上にわたり強く促されても慎重に議論して導いた結論である。特に、CEOの人材の選定は、末次氏とベンチャーキャピタルと共にPM自身が候補者と面談を行った。その際、候補者と事業の方向性に関するアイデアおよびマネジメントの経験などを精査してCEOを決定した。

- ⑤ <成果の展開>得られた研究成果の産業界への橋渡しや将来的な実用化・事業化に向けた戦略(知財及び標準化を含む。)及び体制が構築できたか。

上記と内容重複するため、割愛する。

- ⑥ <PM支援機能の活用>PM補佐やJST、外部支援の活用などPM支援機能を有効に活用できたか。

本プログラムのPMグループの特徴は、アカデミア出身のPMの事業化戦略をサポートするためのメンバー構成にある。ImPACTの中でも最もPM補佐メンバーが大きいプログラムの一つである。技術補佐員を含めて8名になる。すでに、「5. 研究開発プログラムの推進体制」などでPM支援メンバーおよび支援プロジェクト(PMG-PJ)について説明したためここでは説明を繰り返さないが、本プロジェクトはJSTによるPM支援制度をフル活用したことは強調したい。また、支援メンバーの1名は、独立行政法人工業所有権情報・研修館の知的財産プロデューサー制度で発明推進協会から派遣されているメンバー(青氏)であり、PMの特許戦略に大きな貢献をしている。このように、PMに対する直接の支援制度はフル活用している。

次に、JSTおよび外部支援の活用に関して記述する。まず、JST ImPACT室メンバーおよび内閣府 ImPACT室のメンバーには、特に作り込みおよび研究開始時においては多大なサポートをしてもらった。内容を列挙すると紙面が足りない。ImPACTの事務的業務のサポートはもとより、本プロジェクトの事業計画に関わる企業の紹介など、本来の業務を超えたサポートが多々あったことを明記したい。非常に感謝している。

また、JSTの他の組織メンバーからも決定的な支援があった。特に、JST知財部は、デジタルバイオアッセイ関連の特許戦略および企業交渉に関して、当初より極めて熱心に対応してもらった。ゲノム合成の特許に関しても、初年度より特許戦略の全体像に関して多大なサポートをしてもらっている。PM実績報告書を読み返すと、知財部メンバーは、PM補佐メンバーとかわらないほどの頻度でPMと面談を行なっている。

さらに、シンクタンクとしてのJSTの機能を活用したことも記述したい。プログラム開始当初より、我々はPMG-PJ1としてバイオセキュリティおよびバイオセーフティー問題の調査をしてきた。調査がおよそ半年経過したとき、生命倫理の専門家へのインタビューの過程で、JSTが過去にゲノム編集に関わる同種の調査を行なっていたことがわかった。

これによって、JST でまとめられていた有用な参考資料の入手につながった。あらかじめそれを知っていれば、調査を半年ほど短縮できたと後悔しているが、JST のシンクタンクとしての活用の機能を早い段階で知ることができたのは、その後の各種調査に役立っている。

これ以外も、数多くのベンチャーキャピタルとは事業化戦略について、助言をいただいた。また、バイオセキュリティに関しても様々な団体および、専門家から多くの助言をもらっている。

⑦ <アウトリーチ>アウトリーチ活動等が積極的に行われ、研究開発の意義・重要性等に関し、関連する産業界や一般の理解が深まったか。

すでに上述の通り、関連する企業および関連団体の会合等で、PM は積極的に情報発信してきた。たとえば、PM が ImPACT 前後から提唱しているデジタル ELISA などは ImPACT 開始当初に Google 検索しても PM 自身の情報以外では全く見つからなかった。しかし、3 年経った現在は PM や ImPACT 関連情報以外にも様々なところで用いられている。このように、PM が ImPACT を通じて提唱してきたイノベーション構想の一部はすでに一般に定着しつつある。

一方、本プログラムでは事業戦略策定にリソースを割くため、一般に対するアウトリーチ活動に対するリソースは計画しなかった。それでも、PM 自身が学会等で講演する際の情報発信、成果のメディアリリース、JST ImPACT 室主導による企画展示などを通じて、少しずつ外部に知られるようになり、テレビ東京や日経新聞をはじめ様々なメディアで紹介されるに至った。

⑧ <人材育成>若手や女性を含め研究人材の育成にどの程度貢献できたか。また、基礎研究からイノベーションを生み出す取り組みに関する参画研究者の意識改革がどのように進んだか。

これに関しても、「6. 研究開発プログラムの実施状況 新たな発想・アイデアの採用(若手・女性人材の育成を含む)に関する取り組み」で記述した内容とかなり重複する。そのため、育成に関する記述は繰り返さない。ただ、基礎研究者の意識改革に関しては一部で大きく進んだことを明記したい。一部のアカデミアメンバーは、自分の研究成果が実用研究に直結する成果を出しうることに大きな驚きがあったようである。実際に作業を担当した研究者もモチベーションが高く取り組んだため、PM が予想しているよりはるかに短時間で成果を挙げた例もあった。また、PM 自身の研究室メンバー(学生を含む)も、基礎研究が実用化されているプロセスをリアルタイムで見ることで、大学での基礎研究に対する見方が大きく変わったように感じる。広い目で見ても、我々のようにもともと非常に基

礎的な研究を行っていた研究者もイノベーションを推進できることを実例として示すことが、他の基礎研究者に対しても「自分も関われるかもしれない」という意識づけにつながっていくことを期待したい。

⑨ <全体>更なる研究開発の発展や、我が国の産業競争力の強化、困難な社会課題の解決に向け、どれほどの貢献ができたか。

バイオ分析のデジタル革命は、Abbott Japan と凸版印刷に委ねられる。Abbott Japan に関しては本社がアメリカであるため、日本への還元が議論されることがあるかもしれない。ここでは、過去に Abbott Japan が開発した臨床診断薬が販売される際、それを構成する部材や試薬および測定装置は、実はかなりの割合が日本のメーカー提供しているという事実を指摘しておきたい。そのため、デジタル ELISA が実用化された場合にも、本 ImPACT で選定した日本メーカーの部材、試薬、装置がデフォルトとして用いられるだろう。凸版印刷社も含めてバイオ分析のデジタル革命が推進されれば、巨大な臨床診断薬マーケットが一新され、それに関わる日本企業の産業競争力強化に大きく貢献すると期待される。

「つくる」「ふえる」に関しては、イノベーションの種がまかれたところであり、その成果を見定めるにはもう少し経過を見る必要がある。しかし、これまでに記述した通り、特に「ゲノム合成技術」はアカデミア・産業界からその可能性が大きく期待されている。知財に関しても、今回の ImPACT で手厚く対応しており、日本初のゲノム合成の基盤技術として発展する条件を整えることに成功した。現在、「つくる」PJ2A で開発した人工細胞リアクタと組み合わせることで、on chip 自動遺伝子クローニング技術や、超並列・超高速タンパク質タイピング技術などに進化させる構想が進行中である。これに関しても日本を代表する企業との共同研究が計画されている。PM としては、我が国が比較的苦手とするプラットフォーム技術への道筋を歩むことに成功したと自負している。

⑩ <全体>目標通りの成果が得られなかった事例等の原因分析や解析が適切に行われ、そこから得られた知見や教訓を次の挑戦に活かすことができるか。失敗を通して次の挑戦につながる道筋は描けたか。

本プロジェクトのPMは、もともとアカデミア出身であり様々な分野をまたがって活動しているため、日本におけるトップの研究者へのアクセスには問題がなかった。そのため、メンバーの選定そのものは概ね成功しており、各分野における世界的研究者を揃えることができた。一方で、アカデミアの研究の出口戦略に関しては、必ずしもすべて成功したとはいえない。例えば、予算の減額や中止にみられるように、当初計画どおりの成果が出なかったプロジェクトもあるが、その理由の一部は実用化可能性に対する見積り

見誤りである。基礎研究の実用可能性の見定め難しさを感じる。一方で、当初から直感的に大きな可能性を見出したゲノム合成に関しては、その直感が正しいことが今のところまでは示されている。そのため、イノベーションの可能性に関して確信に至らない場合においては、まず丁寧な事前調査を行う必要あるだろう。そして、小規模予算からスタートしてその経緯を見定めることが必要だと考える。

また、アカデミアと企業をつなげる場合において、企業側の表面的な要望にアカデミアが寄り添いすぎるもの問題があるケースがあると感じる。マッチングにおいては、双方の要望及び技術特性を十二分に検討して、不必要な開発リソースをできるだけ割かない準備が必要であろう。

(3) その他、ImPACT プログラム全体に対する所感・提言 (自由記載)

まず、ImPACT 議員を始めとする内閣府・JST の関係者には、私のように事業計画書・社会実装の経験値が十分とはいえないアカデミアの人間に、今回のこのようなチャンスを与えてくれたことを心から感謝する。正直に告白すると、予想以上に出口戦略をもとめられ、当初は反発も含めた当惑する気持ちがあった。しかし、大学人としてこのような本格的なイノベーション創出に取り組むチャンスをもらうことは2度とないと考え、貴重な機会を生かして最大限に新しいことを学ぶというマインドのリセットに成功したのは、ImPACT 議員のコメントからプログラムを成功させたいという強い気持ちが見えたからである。有識者会議では厳しいコメントを発言する議員も、個人的に面談すると非常に丁寧かつ熱心に助言をしていただいた。例えば、菅議員および松見議員には、プログラムの進め方、事業化戦略の考え方、研究開発に関する助言を個人的にいただく機会を複数回いただいた。このようなサポートがなければ、おそらく私は早々に ImPACT から撤退していた可能性もある。もう一つの支えが、内閣府および JST の職員の方々からの支援である。彼らによる ImPACT 議員との橋渡しなど様々なサポートによって本プログラムを走りきることができた。心から感謝する。おそらく、ImPACT の成果と反省点を受けて、また新しい施策が始まると思う。今回の ImPACT の経験からは、新しい施策の成否はその制度自身の良し悪しに加え、関わる人間の力が極めて重要であると断言できる。ポスト ImPACT においても、今回のように人間力の備わっているメンバーによって指揮が取られることを強く願う。

今回、PM は大学とのクロスアポイントメント制度で 80%JST 職員、20%大学教授という立場でプロジェクトのマネージングにあたった。結果からいうと、業務がふえつづける大学教員との兼任は想像通り、極めて難しかった。PM が所属する東京大学工学系研究科執行部および応用化学専攻の教員の理解もあり、会議や授業に関しては半分近くまで軽減していただいた。しかし、PM の研究室に所属する学生の指導は、軽減できないことが 1 年目でわかった。ImPACT の 1 年度は研究室運営を若手スタッフに大幅に任せたと、その年度卒業の学生からその弊害に関する意見が複数あり、非常に反省した。その後、PM 補佐グループのさらなる協力もあって、研究室内教育で弊害が出ないように工夫を続けてはいるが、いまでも多少なりとも影響がある

ことを感じる。今後のクロスアポイント制度において、研究室内教育に対する影響をどう考えるか、真剣に検討する必要があるだろう。PMとしてのImPACTプログラムマネージングと才能ある若者の育成、どちらも日本の将来に関わるため手を抜くことはできない。同じ立場に置かれた大学人は皆ジレンマに苦しむと思われる。

本プログラムの特殊事情でもあるが、イノベーションを演出するのに3年はやはり短すぎた。正直に言えば、もう少し腰を据えた計画を進めたかった。とくに「つくる」「ふえる」は原理検証からスタートするものも多く、本来の可能性を引き出す以前に、縮小もしくは中止という判断を余儀なくしたケースもある。また、あまりに短いために研究指導や事業化戦略も近視眼的になってしまったケースがあったかもしれない。

研究期間が3年であることのもう一つの弊害が、人材確保である。今回、幸いにもPM補佐メンバーとして優秀な人材を集めることに成功した。しかし、その募集及び初期の教育期間を考えると、戦力になった期間は2.5年程度である。もっとも支援が必要となる作り込み期間は、PMと初期の支援メンバーだけで取り掛かったため、負担は非常に大きかった。また、そのような状態で作り込んだ計画は、細部がどうしても粗くなる。これが後々マネージングの負荷となるケースがいくつかあった。具体的な良案を思いつかないが、例えば1年間は準備期間としてPMグループの組織化と作り込み作業に集中するというのも一案かもしれない。