



テーマ名	酵母・カビ・キノコ等微生物の可能性を引き出す純国産オリジナルゲノム編集ツール・技術
組織名	株式会社 MycoGenome (東京理科大学発ベンチャー)
技術分野	その他

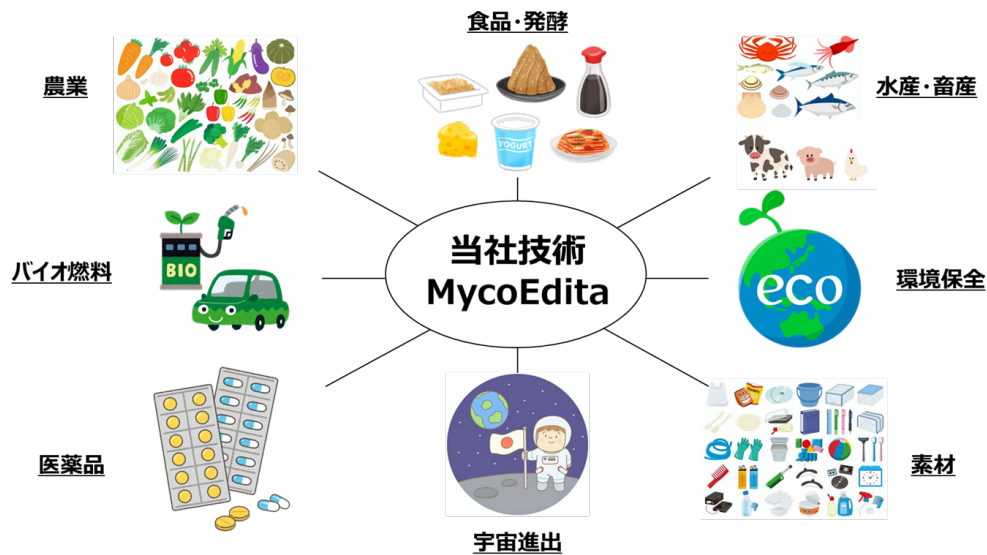
### 概要

近年、CRISPR/Cas9 をはじめとしたゲノム編集ツール (DNA を切るハサミ) の発展により、生命の設計図であるゲノム情報をより高度に操作できるようになってきました。しかし、真菌類 (キノコやカビ、酵母) でのゲノム編集では、CRISPR は高額で、かつ真菌類に対して十分に機能しない場合や、マーカー遺伝子 (外来遺伝子) をゲノムに組み込むプロセスが必要となる場合もあり、産業利用にはいくつかの技術的な障壁が存在しました。

株式会社 MycoGenome は細胞内で自律的に複製するベクター系や、CRISPR に依存しない純国産オリジナルゲノム編集ツール・技術の開発に成功しました。これらの技術で、真菌類の新たな分子育種手法を提供し、産業用微生物の機能向上や生産物の増加に寄与します。

### 簡略図

様々な分野で活用されている微生物の可能性を当社技術で最大限に引き出し、人と自然が共生する持続可能なバイオ社会の実現を目指します



### 背景

真菌類は、酵母・カビ・キノコを含む真核微生物であり、味噌・醤油などの発酵生産に利用されるほか、抗生物質を含む有用物質の生産や、きのこや培養肉などの食用としても注目されています。しかしながら、有用形質を持つような特徴をもつ真菌は交配ができない種が多く、植物のように育成をすることは難しいという課題があります。



ゲノム編集技術は、遺伝子組み換えと違い、自然界で起こり得る遺伝子のランダムな突然変異を人為的に狙って変異・配列の導入を起こす技術であり、この技術を活用し、真菌類の生命の設計図であるゲノム情報を正確に改変することで、効率的な遺伝子機能の解析や、機能改良（品種改良）を行うことができます。

しかしながら、従来のゲノム編集ツール CRISPR-Cas9 は、画期的で簡便なため研究現場でよく使われる技術であるものの、真菌でのゲノム編集には対応しないことが多く、またライセンス料が高額であること、マーカー遺伝子の利用が必要（遺伝子組み換え）となることが課題でした。

私たちは、これらの課題を解決する新規の自律複製配列の同定と、新規ゲノム編集ツール、及び新規ゲノム編集技術の確立に成功しました。

## 技術内容

### ■従来技術

ゲノム編集は、核酸を切断する酵素（ヌクレアーゼ）を人工的に作り、狙った場所で DNA 切断し、それに続く修復反応を起こすことで遺伝子改変を行うものです。これまでもいくつかの手法が開発されていますが、それぞれに課題があり広く実用されるに至っていません。

#### ・ ZFN (zinc finger nuclease : ジンクフィンガーヌクレアーゼ)

最初に開発された人工ヌクレアーゼで、DNA の特定の配列を認識し、切断する能力を持っています。高い精度で特定の遺伝子を編集できますが、作製が難しく、コストが高いという課題があります。

#### ・ TALEN (Transcription activator-like effector nuclease : 転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ)

ZFN と同様に DNA を認識し、切断する能力を持っています。より多くの塩基配列を認識できますが、意図しない DNA 部位を切断する可能性があります。

#### ・ CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats-CRISPR associated protein 9 : クリスポー・キャスナイン)

現在最も使われている手法です。特定の RNA ガイドを使用して DNA を認識し、Cas9 酵素が切断します。ライセンス料が高額であることなどの課題があります。

加えて、同社がターゲットとする真菌におけるゲノム編集においては、タンパク質型であるゲノム編集ツール ZFN、TALEN が比較的有効であり、一方、操作が簡便である CRISPR-Cas9 は大部分の菌に機能しないという課題があります。

また、真菌の場合外来 DNA やたんぱく質の導入効率が低いため、マーカー遺伝子を

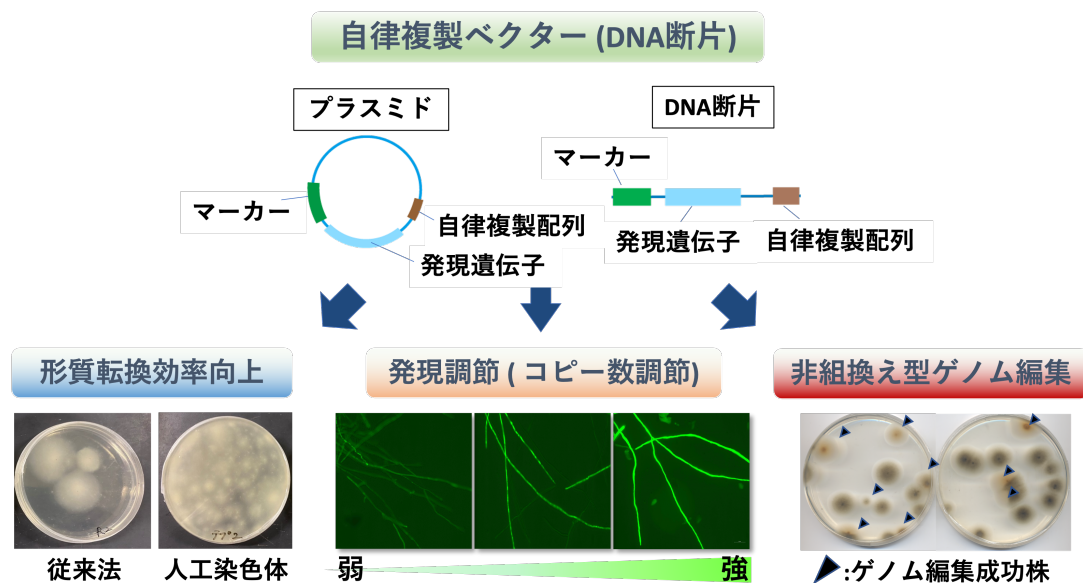


利用し、一度ゲノムの中に外来 DNA を組み込んだ後に除去する方法をとります。そのため、工程が複雑であること、また遺伝子組み換えであるため世間的な抵抗が強いという課題があります。一方、自律複製ベクターを利用するとゲノムに組み込む必要はなくなりますが、非常に長い自律複製配列であるためベクター作成に高度な技術が必要であり、また利用可能な真菌はごく一部に限られます。

## ■新規自律複製ベクターの提供

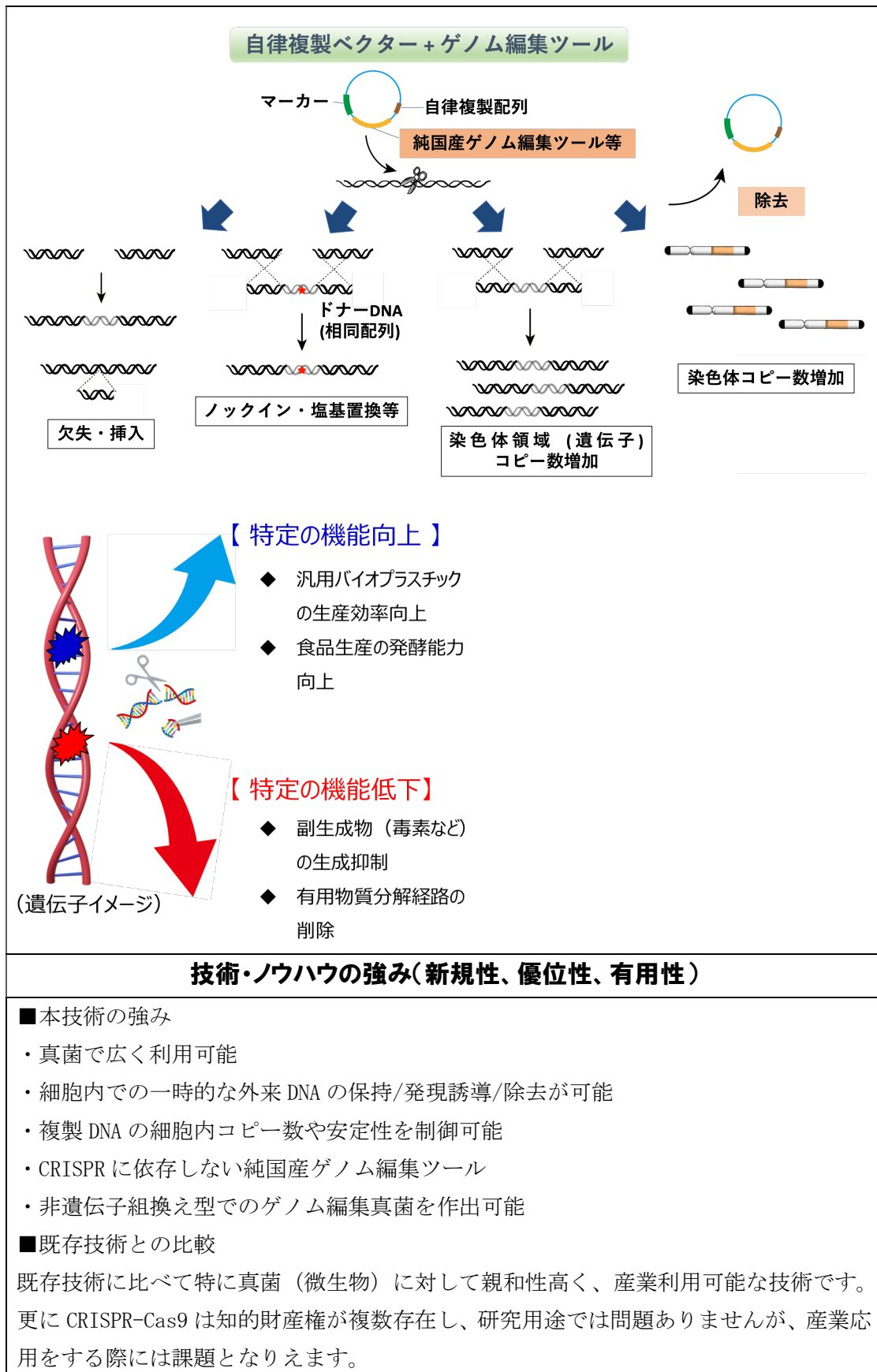
そこで同社は、従来の自律複製配列に比べて短く、広範囲な真菌で利用することができる新規自律複製配列を同定しました。この配列を付加したプラスミドベクターは、細胞内でのコピー数（遺伝子発現量）や安定性を容易に調整することができ、一時的な遺伝子発現の誘導とその後の除去を簡便に実施できるため、細胞への遺伝子導入効率を大幅に向上します。

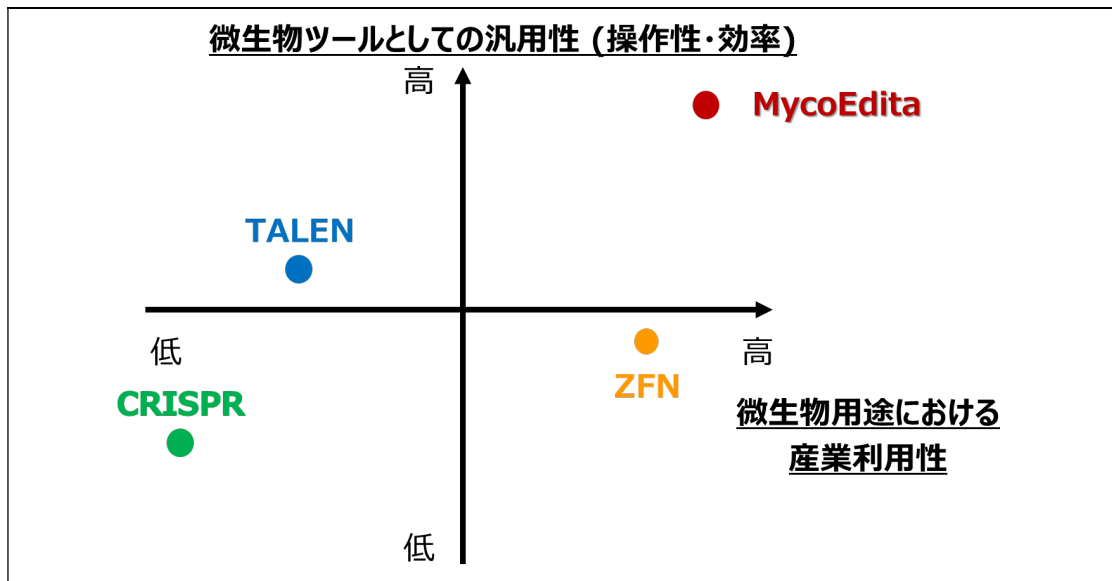
同社は、この新規自律複製ベクターを多くの方に利用いただけるキットとして提供します。研究機関や企業が手軽に微生物へのベクター導入を実施できます。



## ■新規非遺伝子組み換えゲノム編集ツール『MycoEdita』

同時に同社は、既存技術 ZFN をベースに、ライセンスフリーかつ編集効率の高い新規ヌクレアーゼドメインを同定し、CRISPR に依存せず安価かつ真菌に十分に機能する純国産の新規ゲノム編集ツール『MycoEdita』を開発しました。MycoEdita を同社が開発した新規自律複製ベクターの編集に利用することで、非遺伝子組み換え型で高効率なゲノム編集が可能になります。





**連携企業のイメージ**

- ・すでに微生物を活用して商業化している企業
- ・今後、微生物に着目した新規事業を検討されている企業 など

真菌を活用したワクチン開発などはもちろんのこと、昨今取り組みが増えている微生物を利用したバイオマス発電の高効率化など活用分野は多岐にわたります。お気軽にお問合せください。

作物の栄養吸収促進	土壌改良と健康回復	農業廃棄物のリサイクルと再利用	抗菌・防腐効果	風味向上	健康機能性の付加	養殖魚の成長促進	抗菌・抗ウイルス作用の強化	飼料の消化効率向上
作物の成長促進	<b>農業</b>	作物のストレス耐性強化	低糖・低脂肪食品の製造	<b>食品・発酵</b>	腸内環境の改善	水産廃棄物のリサイクル	<b>水産・畜産</b>	免疫力向上成分の強化
耐乾燥性の向上	重金属の吸収と無害化	病虫害耐性の付与	新規発酵食品の創造	食品廃棄物のリサイクル	代替タンパク質の生成	養殖魚の病害耐性の付与	飼料の代替タンパク質の生成	飼料の消化酵素強化
バイオエタノール生産	バイオディーゼル生産	バイオマスの前処理効果	<b>農業</b>	<b>食品・発酵</b>	<b>水産・畜産</b>	土壌汚染の浄化	廃棄物分解	プラスチック分解
新規バイオ燃料	<b>バイオ燃料</b>	メタン生成	<b>バイオ燃料</b>	<b>Myco Edita</b>	<b>環境保全</b>	窒素循環の改善	<b>環境保全</b>	メタン削減
廃棄物バイオ燃料	持続的な炭素固定の促進	セルロース分解の効率化	<b>医薬品</b>	<b>素材</b>	<b>その他</b>	廃液、排水の浄化	バイオマス分解と再利用	生態系修復
新規抗生物質の発見	バイオ医薬品の製造	ワクチン開発	バイオプラスチックの生産	セルロースの改質	防音・吸音材としての活用	宇宙産業	災害復興	バイオエレクトロニクス
免疫治療薬の開発	<b>医薬品</b>	天然物由来の薬剤生成	バイオフィilmやコーティング材	<b>素材</b>	自己修復性のある素材	建設・インフラ	<b>その他</b>	化粧品・美容
遺伝子治療薬の製造	プロバイオティクス治療薬	酵素治療薬の開発	金属結合材や腐食防止材	エコセメントの生成	耐熱性・耐候性の向上	ペット	海洋産業	アパレル・アート



### 技術・ノウハウの活用シーン(イメージ)

- ・微生物（真菌）の遺伝子機能解析
- ・有用微生物（真菌）の機能向上/作出
- ・微生物（真菌）生産物の収量増加

### 技術・ノウハウの活用の流れ

本技術の活用にご興味があれば、お気軽にお問い合わせください。企業様のご要望に合わせてカスタマイズ設計可能です。

### 専門用語の解説

- ・ CRISPR/Cas9 (CRISPR) : DNA の特定部位を精密に編集できる革新的なゲノム編集技術として、2020 年にノーベル化学賞を受賞した技術
- ・ ベクター : 遺伝子を細胞に導入するためのツール、であり、挿入する遺伝子断片の大きさや挿入目的によって使い分ける
- ・ ZFN (zinc finger nuclease) : 一最初に開発されたゲノム編集技術で、操作精度は高いが、ターゲット配列の範囲が狭いという特徴がある

### お問合せ先

下記よりお問合せください。

<https://www.open-innovation-portal.com/corporate/mycogenome.html>