

## バイオ DX を加速するスマートバイ オラボの構築

細胞分子工学研究部門 グループ長 今井賢一郎



産総研で重点的に推進している開発の1つである、「バイオ DX を加速するスマートバイオラボの構築」についてご説明いたします。この開発課題は、バイオ実験における、実験手技、計測、成果といった一連の

流れをデジタルデータとして取得し、実験の自動化、遠隔化、支援に向けて、それらデータを共有・活用可能とするプラットフォーム（スマートバイオラボ）の構築を目指すものです。

### ・この技術の必要性

2021年度の戦略的創造研究推進事業の戦略目標の一つとして掲げられている「バイオ DX による科学的発見の追求」でも謳われているように、今後のバイオ分野では、実験の自動化により網羅的かつ均一なデータが生産・共有され、AI による統合解析から仮説を提唱し、それを実証することで「多様、大量のデータセットからの新しい生命現象やその法則の発見」を可能としていく研究スタイルの確立が期待されています。このような研究スタイルの確立の為に、それぞれのプロセスを DX により加速させていくことが重要であり、様々なラボ間において、実験手技から成果までのあらゆるデータをデジタルデータとして取得・統合し、データの価値を最大化し、それらのデータを共有・活用可能とする仕組みが必要だと考えられます。この仕組みこそ、上記のスマートバイオラボであり、スマートバイオラボを構築できれば、産総研の新たな強みとなると考えられます。

### ・開発内容

スマートバイオラボ構想は大きいものですので、我々は、その第一段階として、実験手技をデジタル化し、得られたデータ

から実験に影響を与える手技パラメータを明確にすると共に、それらのデータを共有可能なかたちにするという研究を行っています。これには、バイオ実験における長年の問題である実験の再現性の難しさがその背景にあります。これは、技術と経験が暗黙知として、個人にとどまっており、その共有が難しいからです。すべてのバイオ実験のプロセスが自動化に向いている訳でないので、実験自動化に向けた、ロボットへの手技の伝承だけでなく、「人に技術を伝える・共有する」ことも重要です。DX で解決すべき問題だと思っています。そこで、我々は、実験手技のデジタル化として、実験手技をセンシング可能とするマルチモーダルセンサグローブの開発、実験動画分析による実験プロトコルの自動アノテーションとパフォーマンス分析技術の開発を行い、iPS 細胞の継代培養において本技術の実証を行っています（下図）。本技術により、熟練者と初心者の手技を見分けられるパラメータ群を得ることができ、今後、研究をさらに進め、本技術により、実験結果に影響を与える手技パラメータの明確化、実験の最適化ができることを実証していきたいと考えております。

### ・アピールポイント

本研究で開発しているマルチモーダルセンサグローブは、他に例を見ないもので、今後、触覚センシング機能の追加によるセンシンググローブの高度化も視野に入れ研究を進めています。また、本技術の社会実装のひとつのかたちは、トレーニングツールだと考えており、XR 技術と組み合わせることで、新しい教育コンテンツを生み出せる可能性があると考えております。我々は、独自にヒアリングを行い、バイオ実験以外の応用先の調査も行っており、横展開も視野に研究を進めておりますので、分野に関わらず、ご興味のある方は、遠慮なくお声がけいただけると幸いです。



## 第7回バイオインダストリー大賞 特別賞 インタビュー Part 2

16号に引き続き受賞者にインタビューを行いました。今回は旭化成ファーマ株式会社 診断薬事業部 開発研究部 酵素研究グループの村松周治 主幹研究員と小西健司 主任研究員へのインタビューを掲載いたします。産総研の酒瀬川信一 総括研究主幹は昨年まで旭化成ファーマの所属でしたので、両方の立場で語っていただいています。（敬称略）



村松周治氏（左）、小西健司氏（右）

### ■産総研との共同研究のきっかけは？

酒瀬川) 最初、産総研の TLO が資料持ってきてくれて、その人と話したのがきっかけでした。そのとき産総研には放線菌の発現系があり、それがそのまま生産に使えるとは思っていませんでしたけれども、大腸菌で活性発現しないようなタンパク質を放線菌で発現できる可能性があるということでした。そこでまずその実験系で活性タンパクを発現して、本当に使えるのかどうか実用性を評価し、よければ大腸菌とは別の方法で発現させるスクリーニングツールとして使おうと考えていました。

研究上必要のあるものが産総研にあったので、ちょうどマッチできました。

当時は市販のものも試していましたが、放線菌のツールだけはありませんでした。産総研のものはうまくできていて、ベクターもいくつかあり、マルチクローニングサイトが凄く綺麗に作られて

いて実験ツールとしてとても使いやすかったです。そこで実験がうまく行ったから発展しました。

### ■産総研と組んでよかったと感じることは？

小西) 高生産株を得た後に、原因遺伝子の特定まで進めることができた点です。企業の研究だと目的の生産株が取れた後に秘匿することもあります。基礎研究により原因遺伝子の特定まで行い、最後には特許出願ができたのは、やはり産総研の人と組んだために成し遂げられたと感じています。あと、個人的なことですが学位が取れたことも産総研と組んでよかったことです。

### —基礎まで調べるというのは普通やられますか？

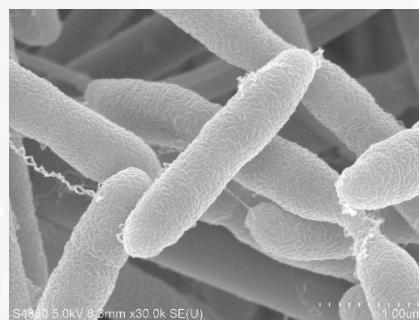
小西) 場合によりけりですが、調べないこともあると思います。特に変異育種で生産量を上げた場合ですと、変異が多数入っているというもあり、なぜ生産量が上がったかまでは調べないと思います。

### —基礎を担当したのは産総研それとも旭化成ファーマでしょうか？

小西) 基礎は両方で担当しました。旭化成ファーマ内でも基礎研究ができたのは、産総研と組んでいたというのは大きいと思っています。もちろん、特許出願に必要な情報の取得のためにやるべきことではありましたが。

### —産総研との連携で、こういうふうな方がちょっとよかったなとか思ったこととかあったりはしますか？

小西) 足りていない点は特にはなかったと思います。こまめに打ち合わせさせていただきまし、研究者同士は密に連携を取れましたので研究のディスカッションもかなり盛り上がり、よい方向に向かっていったと思います。



コレステロールエステラーゼ生産菌  
*Burkholderia stabilis*



## ■工場の製造ラインへの移行で考慮することは？

小西) 一般論になりますが、製造での培養を見越して条件がぶれないように気をつけておく点があります。例えば培地条件の pH が少し変わるだけで生産量が変化することがありますので、例えば培地組成を工夫して pH のブレに耐えられるような培地組成にしておくような対策が必要です。研究レベルで安定して生産できる条件にしておく必要があります。

村松) スケールアップする時に工場にある設備がそのまま研究所にあるわけではないです。例えば、菌体を分離する装置などは、単にスケールが違うのではなく、同じ原理のものがなかったりするので、うまくモデルを構築して評価してもきちんと再現するかどうかは、実機で確認するまでは分からないという現状があります。今回は初めての菌種だったので、特にスケールアップが難しかったです。

—いろいろな蓄積が企業にはあると思いますが、それとはまた違うことをやると出来ないのですね

小西) 今回はノウハウが蓄積されていない新しい菌でしたので、苦労しました。

—外に出てこない培った経験は相当蓄積されているのでしょうか

小西) たくさんあると思います。特に工場には相当蓄積されていると思います。

酒瀬川) 営業もそうですね。人と人のつながりは引き継いだつもりでも、人と人の関係でしか残せない面があるので。

—スケールアップの難しさは？

村松) 酵素によりますね。今回のパターンもそうですけど、小スケールでは問題なく生産できるけど、大スケールにすると生産量が減る場合は苦労します。原因がわからないことが多いです。大スケールでしか再現しない場合は、大スケール設備を使って検討するしかないため苦労します。

小西) スケールアップでの課題は一過性ですが、安定製造は、確実な予算編成、顧客のフォアキャストに基づく製造計画、適切な製造人員の確保、顧客に約束した品質の維持、

などの観点からさらに重要です。今回の製品についての安定製造は始まったばかりですので検討していきます。



—本日は遠いところお越いただき大変ありがとうございます

## 長岡バイオエコノミーシンポジウム 2024

2月27日に新潟県長岡市のアオーレ長岡とミライエ長岡において、シンポジウムが開催されました。このシンポジウムは、持続可能な地域資源循環型の産業を形成するために、さまざまな産業分野が融合してバイオエコノミー構築を目指すシンポジウムです。磯田達伸 長岡市長のご挨拶に続き、「産総研とともに挑む社会実装」のセッションでは、鈴木馨 北海道センター所長から「北海道センターが取り組む地域イノベーション推進」について講演がありました。その後、酒瀬川信一 総括研究主幹から「産総研とともに歩んだ社会実装研究～診断薬製品と原料酵素の開発を例に～」の講演がありました。「地方から日本の発酵を支える事例紹介」のセッションでは、(株)フジワラテクノアートの「微生物のチカラによる循環型社会構築への貢献」の講演がありました。その他、(株)ネオス、新潟放送や東北大学からの講演がありました。講演会の後にはポスターセッションが開催され 90 件の発表があり、活発な議論が行われていました。



## 研究グループ紹介

### 細胞分子工学研究部門

#### AIST-INDIA 機能性資源連携研究室

##### ・グループのミッション

AIST-INDIA DAILAB のミッションは、様々な手法を用いて生きた細胞の正常および異常な（ストレス、がん、神経の変性、循環リズムなど）状態の制御機構を理解する基礎研究を行うことです。基礎研究から得られた知識と結果に基づいて、細胞の寿命と機能的な特性を操作し、疾病（がん、脳の機能不全など）の治療に使える試薬や技術を提供し、生活の質を向上させることを目指しています。私たちは、生物情報学、先端バイオテクノロジー、国際的な協力の特別な強みを活かして、成果と実績を上げていきます。



##### ・グループの研究内容

私たちは、ヒトの細胞を様々なプラットフォームや培養条件で培養することで、生体の機能を模倣したシステムを構築しています。正常および病態モデルの培養細胞（がん、ストレス、脳の病態などを含む）を用いて、疾患の表現型に関与する主要な遺伝子/タンパク質を特定するためのメカニズム解析と、病態を改善するための天然および合成化合物のスクリーニングを行っています。選ばれた遺伝子/タンパク質（例：Mortalin、CARF、Nestin）や化合物（アシュワ



ワダワ レヌー 室長

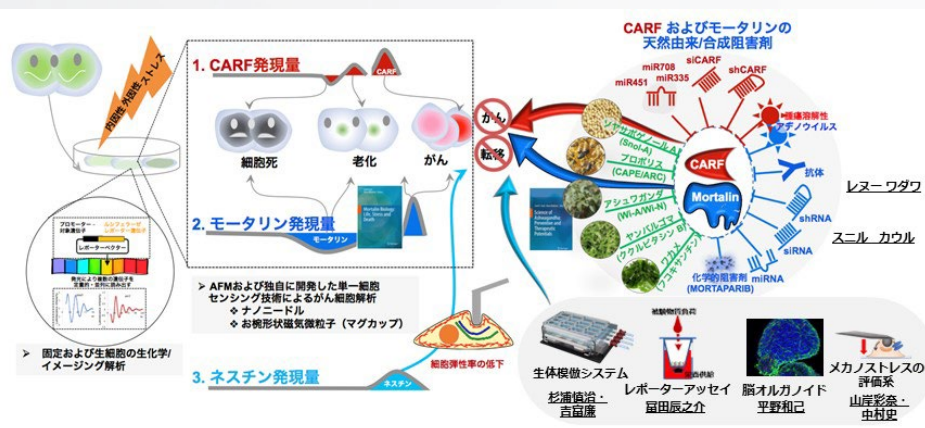
ガンダ、蜂蜜プロポリス、大豆、ワカメなどからの天然の生体活性成分や合成された小さな分子を含む）を、薬物標的や候補薬・補助食品として利用すべく検証を進めます。

##### ・アピールポイント

急速に進む高齢化と徐々に増加する環境ストレスへの対応が社会的に求められています。長い歴史を持つインドのアーユルヴェーダなどの伝統医療では、抗ストレス、抗老化、健康増進の活性を持ついくつかのハーブや植物由来物質が知られています。しかしながら、これらの効果は科学的な検証が十分ではありません。私たちはインドの伝統医療の知識と独自の細胞培養評価モデルとを融合させ、アクセス可能な天然資源を特定し、ストレスの管理や老化に関連する病態の治療を通じて生活の質を向上させることを目指しています。

##### ・グループ長のメッセージ

伝統医療の知識と最新のバイオテクノロジープラットフォームとを国際連携のもとで結びつける独自のアプローチは、産総研の研究成果から社会の利益を生み出し、世界的に注目を集める研究を推進する強みとなると信じています。





## 健康医工学研究部門

### バイオセンシング研究グループ

#### ・グループのミッション

当グループは、健康状態を可視化する独自のバイオセンシング技術の産業技術化を目指して、高感度生体分子検出、バイオチップ、1細胞解析技術などを中心に、基礎から応用まで幅広い研究開発を進めています。特に検査・診断システムとして、がん、血栓症（心筋梗塞、脳梗塞等）、生活習慣病（糖尿病等）、感染症などの疾患診断から、食品、環境、美容業界に至る様々な分野で研究展開しています。その中で1分子・1細胞レベルといった高感度測定から簡易、迅速計測にまで考慮した先進バイオセンシング技術の創出を目指します。

#### ・グループの研究内容

高感度生体分子検出：

ナノ材料を用いた表面増強ラマン散乱（SERS）によって、糖尿病の指標である糖化ヘモグロビン（Hba1c）等を非標識に1分子レベルで識別しています。それに加えて、糖尿病関連ホルモンを従来検査より簡易かつ高精度に検出するペプチドプローブも開発しています。また、血栓症の新しい評価・診断法として、抗血栓薬の血中濃度測定法の開発等を医療機関等と進めています。

バイオチップ：

その場で簡易・高感度な検査・診断用マイクロ流路チップ（スマート ELISA）によって、食品中のアレルゲン検査、皮膚の角層検査、新型コロナウイルス検査等を従来法の100倍以上の高感度で検出しています。また1細胞を分離、解析、回収まで行える細胞チップを開発しており、製品化にも成功しています。

1細胞解析技術：

数百万～数千万個の細胞から標的1細胞を検出する高

集積型細胞チップによる転移がんの予後の指標である循環がん細胞（CTC）の検出、1細胞



山村昌平 グループ長

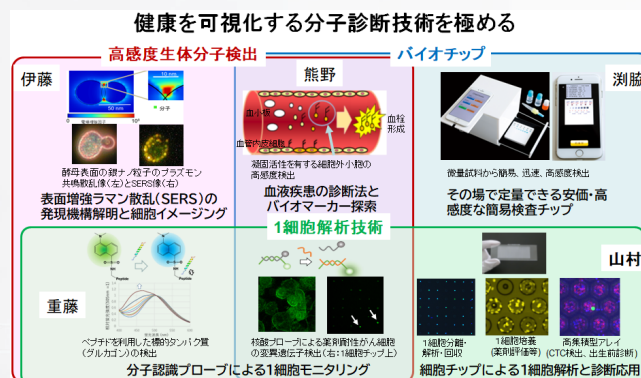
培養チップによる薬剤耐性/感受性がん細胞の評価、ペプチド核酸（PNA）プローブによる抗がん剤耐性を示す遺伝子変異がん細胞の高感度検出や患者検体計測も進めています。

#### ・アピールポイント

バイオセンサと言っても千差万別ですが、新しいセンシングの原理・現象の機構解明（SERS、CHEMICAL REVIEWS (IF:62.1) 等）では先駆的な研究を行いつつ、一方でバイオチップの社会実装に向けて複数の企業連携（食物アレルゲン検査チップ、1細胞チップなど）で製品化を進めています。このように1つのグループ内で基礎、応用、実用化研究を遂行しているラボとしては稀少でかつ、各々が尖っている技術なので、大学、企業、医療機関等との外部連携も積極的に推進して、インパクトが高い知見や技術の創出から社会実装まで貢献したいです。

#### ・グループ長のメッセージ

おもしろい研究開発を楽しみながら深く進めたいと思っており、物理系から生物系まで幅広い分野の尖った技術で基礎から応用まで広く連携できるので、是非お声掛け下さい。



健康状態の可視化を実現するため、最先端のバイオセンシング技術を駆使し、  
 1) 分子診断技術の確立と実用化を目指した高感度生体分子検出  
 2) 生体試料中のマーカー物質や細胞などを解析するバイオチップ  
 3) 新しい研究ツールや診断などを目指した1細胞解析技術  
 以上の目的基礎研究と産業界への橋渡しを推進します。

## バイオメディカル研究部門

### 生体分子創製研究グループ

#### ・グループのミッション

当グループは生物に関わるさまざまな高分子を新技術に基づいて創製・制御する研究を行っています。研究成果は健康、環境、バイオ産業などへ展開を図っており、企業様と一緒に新しい製品やサービスを提供することで社会実装を目指していきます。

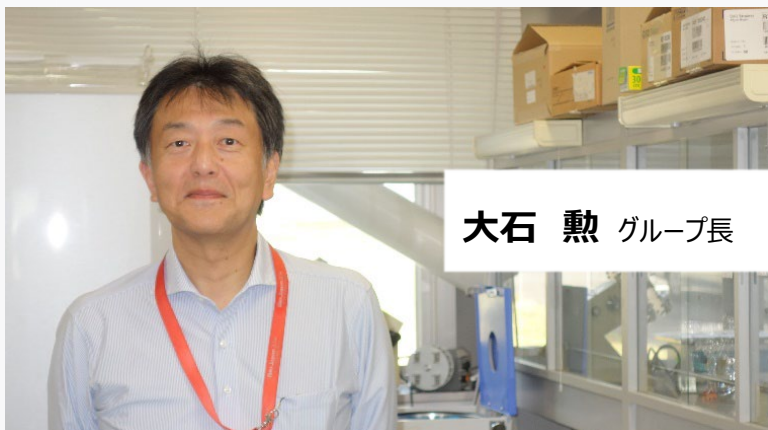
#### ・グループの研究内容

#### 生体高分子の理解と制御を通じた新たなバイオマテリアルの創出と産業利用研究

タンパク質の構造機能相関を解明し、人工タンパク質やその複合体のデザイン、制御の研究を行っています。具体的には酵素タンパク質の機能強化や、分子会合の化学修飾による酵素複合体の機能制御などで世界に先駆けた研究成果をあげています。また、VHH抗体、酵素などとセルロース素材との複合化技術を開発し、タンパク質材料としての新たな産業利用を目指した取り組みを行っています。さらに、タンパク質だけでなくバイオプラスチックなどのバイオ由来高分子材料の開発やこれらの利活用技術の研究を行っています。

#### 海洋生分解性材料の開発と社会実装に向けた標準評価法の整備

近年、プラスチック廃棄物やマイクロプラスチックによる海洋汚染が指摘され、その解決手段として期待される生分解性プラスチックですが、その分解性については、活性汚泥や土壌分解については多くの報告がある一方で、水環境での報告例は少なく、その有効性が疑問視されています。我々は、水環境で高い分解性をもつ素材を開発しつつ、分解性を評価する方法の標準化に取り組んでいます。



大石 勲 グループ長

#### ・アピールポイント

#### 光に応答するオンデマンド型生分解性プラスチックの開発

生分解性プラスチックは、使用中や保管中にも微生物の作用によって徐々に分解が進行し、耐久性が低下することが汎用化に向けた課題です。しかし、生分解性と耐久性はトレードオフの関係にあるため、両立させることは困難です。私達は光が当たる環境下でさまざまな生分解性プラスチックの分解を抑制できる技術を開発しています。これにより使用中は物性を保持し、廃棄後に環境中に漏洩しても土中や水中などで生分解されるプラスチックの実用化に繋げていきたいと考えています。

#### 人工交互リング状ヘテロオリゴマータンパク質の作製

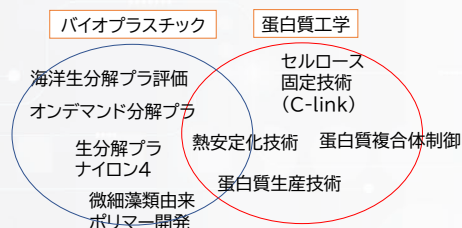
タンパク質変異体に化学修飾を施し、人工的な相互作用を付与することで、交互に並んだ非天然のタンパク質環状集合体の作製に成功しています。人工タンパク質複合体形成の化学修飾による制御は世界でも珍しく、複雑なタンパク質複合体の機能制御に向けた基本原理の構築につながると期待されます。

#### ・グループ長のメッセージ

基礎から応用、社会実装、標準化までバランスよく取り組む良いグループだと誇りに思います。



#### 生体分子創製研究グループ





## 生物プロセス研究部門

### 合成生物工学研究グループ

#### ・グループのミッション

バイオものづくりを始めとするバイオ産業で利用される微生物、特に細菌や酵母は、ゲノムやタンパク質など多様な分子の働きによって増殖する単細胞生物ですが、個々の細胞の挙動を正確に捉え、細胞集団全体のパフォーマンスを自在に制御するには至っていません。また、様々な微生物種が相互作用することでシステムはさらに複雑化します。

私たちの研究グループでは、分子生物学、生態学、情報科学など様々な分野の技術を統合させることで、微生物を始めとする様々な生物の機能と動態を 1 細胞・1 個体レベルから集団レベルで分析して制御する新技術を開発し、バイオエコノミー社会の実現に資する生物資源利用技術の高度化を目指しています。

#### ・グループの研究内容

最先端の分析技術や独自の実験系を用いて、微生物や昆虫等が有する有用遺伝子や生理機能を解析・改良することで、それらを利活用した新技術開発を進めています。特に、1 細胞レベルの表現型の“ばらつき”に着目し、産業微生物等の“ばらつき”を利用・操作した新しい微生物育種法に貢献する研究も進めています。また、単独の生物の機能だけでなく、生物同士が関わり合うことで生まれる新しい機能、すなわち生物間相互作用を利活用すべく、そのメカニズムを学際的なアプローチで解析しています。環境保全や温暖化対策において中核的な役割を果たす微生物(叢)の生理機能や生態的特徴を解き明かし、その改良技術開発を進めています。微生物のみならず動植物もリソースとし、微生物とそれら



宮崎 亮 グループ長

高等生物の機能的融合を基盤とした新技術創出にも取り組んでいます。

#### ・アピールポイント

この研究グループの名称にも使われている合成生物学という分野は、バイオものづくり研究のコア技術ともいわれていますが、実はそんなに大袈裟なものではありません。微生物の遺伝子工学をしっかりと大学で学んだ人なら日常的に使っている技術であり、今から四半世紀も前、自在に発現制御できる人工オペロンを作ることが私の修士課程のテーマ（しかもいくつかあるテーマの 1 つ）でした。当時より情報処理や理論解析の分野が進み、いわゆるドライのアプローチは充実しましたが、生物を構成的に理解・制御しようというシステム生物学的視点は変わっていません。むしろ我々のグループが目指すべきはその先、より複雑な生物間相互作用や微生物叢をいかに構成的に理解・制御できるか、それに向けた技術開発を進めています。

#### ・グループ長のメッセージ

グループ長に着任して 2 年目の新しいグループですが、メンバーの高い基礎研究に裏打ちされた知識と技術で、社会課題の新しい解決法を創出したいと考えています。



### 生物プロセス研究部門 合成生物工学研究グループ



宮崎 亮 研究グループ長  
研究グループのマネジメント  
表現型ダイナミクスと微生物共生



山本 京祐 主任研究員  
微生物間相互作用  
微生物-植物間相互作用



木村 忠史 主任研究員  
ペプチド医薬品開発  
膜タンパク質を標的とした創薬

## 若手紹介 津村遼介 主任研究員

健康医工学研究部門

医療機器研究グループ

### ・研究内容

医療を支援するロボットの研究を行っており、特に超音波検査を自動で行うロボットの研究開発を行なっています。超音波検査は健康診断などでも用いられておりますが、さまざまな疾患の診断において無被曝・非侵襲で安全に行うことができる検査です。しかし課題として診断の精度が術者のスキルに依存することや長時間の作業負担が術者の筋骨格系の障害につながる事が挙げられます。私の研究では、ハードウェア・ソフトウェアの技術を横断的に活用し、医療現場の課題を解決することを目指しております。

### ・目指す社会実装

今後日本は超少子高齢化社会に突入し、医療現場においても人手不足が懸念され、現状の医療サービスの質を維持することが困難であることが予想されており、また医師の働き方改革が求められていることから、医師のタスクシェア・タスクシフトを促進する技術開発は今後ますます重要になると確信しております。私はロボットを始めとする様々な先端技術を活用し、また医療機関や企業、行政を巻き込み、医療現場の課題を解決していくことで、研究成果の社会実装を目指していきたいと考えております。

### ・産総研の良いところ

産総研では多岐にわたる専門家が揃っており、多様な研究の着想を得やすい環境だと思います。また若手のうちから裁量を持って仕事ができるため、もちろん責任もありますが、医療現場での課題抽出、解決方法の案出、社会実装までを一貫して経験することができます。



### ・メッセージ

日本の医療機器の研究開発を盛り上げたいです。皆様のお持ちのシーズを医療応用したいという思いがある方は、一緒に活用方法を考えさせていただきますのでぜひお声がけください！

## プレスリリース

・フェノールを含む廃水の処理の成否を左右する微生物群を特定

－メタン生成アーキアと共生する微生物の管理が鍵－

2024年2月13日（生物プロセス研究部門）

・昆虫は腸内微生物で病気に強くなる

－腸内微生物が腸管を突破して昆虫の免疫系を活性化することを発見－

2024年3月5日（生物プロセス研究部門）

## 産総研・産技連 LS-BT 開催案内

日程：6月18日、19日

場所：産業技術総合研究所つくばセンター共用講堂

詳細はお待ちください。

■発行 国立研究開発法人産業技術総合研究所  
生命工学領域

〒305-8560 茨城県つくば市梅園 1-1-1 本部

<https://unit.aist.go.jp/drp-lsbt2022/index.html>

■編集 生命工学領域 研究企画室

■第18号：2024年3月14日発行

本誌記事写真等の無断転載を禁じます。

© 2024 AIST