

令和六年度論文賞

Validation and standardization of DNA extraction and library construction methods for metagenomics-based human fecal microbiome measurements

モレキュラーバイオシステム研究部門

バイオシステム応用研究グループ

上級主任研究員 Dieter Tournousse

今回、理事長論文賞を受賞しました。受賞に至るまで研究等をサポートくださった部門、生命工学領域の関係の皆様へ感謝申し上げます。また本研究に従事した様々な機関の関係者に感謝します。また、受賞者に名前を連ねておりませんが、ラボのテクニカルスタッフの皆様にも多大なご協力をいただきました。お礼申し上げます。

本論文はヒトマイクロバイーム解析の標準化に関するものです。ヒトマイクロバイームの産業化を進めるためには、方法論の標準化、特に次世代 DNA シーケンシングによるマイクロバイーム解析（どのような微生物がどの程度存在しているかを計測）の結果の比較互換性の担保が不可欠です。私は 2018 年、米国国立標準技術研究所（NIST）での 1 年間の在外研究で、本分野の研究開発、特にマイクロバイーム解析での標準化等に関わる世界の第一線の専門家たちと議論、共同研究等を進める機会を得ました。本分野の標準化等の推進には産業界の深い関与が必須であることがその議論におけるコンセンサスでしたが、諸外国では産業界が一体となった連携体制の構築に課題がありました。一方、我が国では 2017 年に日本マイクロバイーム・コンソーシアム（JMBC）が設立され、関係の国内企業が一体的に取り組む対応が比較的早い時期に構築されていました。受賞の研究は、JMBC と産総研との強い協力体制のもと達成できたものであり、このような産業界の深い関与がある取り組みは本分野においては世界で初めてのものです。

今回の研究では、腸内マイクロバイーム解析のための標準物質の開発、標準化されたプロトコルの確立、それらを活用した複数機関による共同試験を実施しています。それら研究を進めるため、JMBC の多数の関係者、標準物質の開発、微生物コレクションに特化した専門知識を持つ製品評価技術基盤機構（NITE）や理化学研究所の研究者が関与しました。産



授賞式での理事長と Dieter さん

総研では、関口総括研究主幹が研究全体のデザインと実施を担当、私がバイオインフォマティクスとデータ統合解析を担当、三浦主任研究員は LCMS 等による標準物質評価方法の開発に関与しました。これら組織間、産総研内での連携がなければ本研究の遂行は不可能でした。NITE および理化学研究所のご協力により、最終的に世界最高レベルの精度を有するマイクロバイーム解析用標品（菌体モック標品、ゲノム DNA モック標品）が完成し、それらは NITE から現在頒布されています。また、これら標品を活用し、産業界で広く活用でき、かつ最も優れた精度をもつマイクロバイーム解析プロトコルを開発することができました。国内の様々な産業界の複数の機関でこれらのプロトコルを検証、その利用において高い比較互換性を確認しています。また、NIST との連携を通し、国際的なベンチマーク研究で開発プロトコルの性能を検証、その性能の高さを確認しました。これらの結果をもとに、マイクロバイーム解析に関する NIST ワークショップにおいて本成果に関する招待講演を実施しています。

開発した標品やプロトコルはすでに日本の産業界で広く採用されています。現在、さらに皮膚や口腔マイクロバイーム解析において同様の取り組みを進めています。ヒトマイクロバイーム分野での医薬品開発、検査等において解析の信頼性確保に資する研究開発を今後も継続していきます。

産総研論文賞 2024 URL :

https://www.aist.go.jp/aist_j/aist_award/2024/abpa.html

第 71 回大河内記念技術賞

スマートセル活用によるコレステロール エステラーゼ大量生産技術開発

バイオものづくり研究センター

フェロー 田村 具博

総括研究主幹 酒瀬川 信一

主任研究員 安武 義晃



授賞式当日の記念撮影(右から順に田村さん、酒瀬川さん、安武さん)
写真提供：旭化成ファーマ株式会社

臨床検査は、病気の診断や健康状態の評価、適切な治療方針の決定に重要な情報を提供します。特に血液や尿などの生体試料を用いた検査では、酵素を利用して特定の分子を検出することで臓器機能を評価することができます。これらの酵素には、類似物質に影響されない特異性、容易に失活しない安定性、微量成分を検出できる高い反応性が求められ、その品質が検査結果の正確性を支えています。

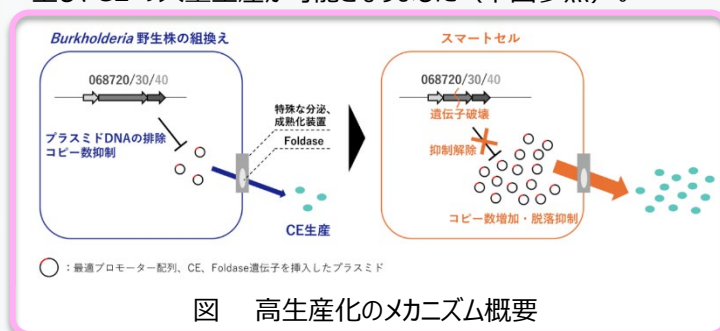
酵素の製造には、微生物や動植物からの抽出、あるいは遺伝子組換えによる方法がありますが、臨床診断用酵素では安定高品質が必要とされるため製造コストが高くなります。そのため、近年では育種や遺伝子工学を活用し、高生産性の微生物株を開発して製造に用いることが一般的です。

コレステロールエステラーゼ（CE）は脂質検査に用いられる酵素で、従来は *Burkholderia stabilis* 野生株や育種株で生産されてきました。しかし、大腸菌などの一般的な組換え宿主では、CE が細胞内で不活性状態のまま蓄積し、実用化が困難でした。これは、CE の膜分解活性を避けるために *B. stabilis* が持つ、CE 特有の複雑な分泌発現機構が、大腸菌などには備わっていないためです。

そこで本研究では、*B. stabilis* 野生株自体を組換え宿主とする新たな戦略を採用しました。まず全ゲノムを解読し、構造的

に高発現するプロモーターを利用して CE 発現ベクターを構築し、野生株に導入しました。その結果、従来の 5～7 倍の CE 活性を持つ組換え体の取得に成功しました。

さらに、変異導入により得た約 4,000 株の中から高生産株を選抜し、CE 発現ベクターを導入したところ、野生株の 12 倍の活性が得られました。この高生産株では第 3 染色体の脱落が確認され、そこに存在する 3 つの遺伝子が外来プラスミドの排除やコピー数抑制に関与していることが明らかになりました。これらの遺伝子を破壊することで、プラスミドの安定性とコピー数が向上し、CE の大量生産が可能となりました（下図参照）。



得られたスマートセルを用いて、実験およびスケールアップ条件での培養・精製を最適化し、工業的な大量製造に成功しました。過去数十年に渡って積み重ねてきた酵素生産技術を活かすことで、精製効率と品質の両立も実現しました。

この新技術により、CE の生産性は従来比で 30 倍以上に向上し、加えて、製造工程におけるエネルギー効率も改善され、CO₂排出量は年間約 23 トン、従来比で 96%削減される見込みです。これにより、環境負荷の低減にも大きく貢献します。

CE と構造が類似し、産業用途が広いリパーゼにも本技術の応用が期待されます。また、外来遺伝子制御に関する新知見は他のスマートセル開発にも展開可能であり、産業的・学術的に大きな意義を持つ成果といえます。

本技術は現在特許出願中で、2023 年度より製品販売を開始しました。世界的な健康意識の高まりにより脂質異常症の検査と、それに用いる体外診断用医薬品への需要が高まっており、その原料についても今後も需要が拡大することが見込まれていることから、国際市場での拡大が期待されています。

（編集部補足）大河内記念技術賞：故大河内正敏博士の業績をしのび、国内において生産工学に関連する科学技術の振興を目的に創設された伝統と権威のある賞で、公益財団法人大河内記念会が贈賞事業を運営しています。

公益財団法人大河内記念会のウェブサイト：<https://okochi.or.jp/>

産総研ウェブサイトのニュース記事 URL：

https://www.aist.go.jp/aist_j/news/prize/prz20250325.html

若手紹介 相馬 悠希 主任研究員

バイオものづくり研究センター

微生物システム創発研究チーム

・研究内容

バイオものづくりは、再生可能資源を原料に、生物の物質変換能力を活用して多種多様な有用化合物の供給を目指す枠組みとして、持続可能な社会の実現に向けてその発展が期待されています。例えば、人工的な代謝経路を構築し、それらが大腸菌などのモデル微生物に導入することで、従来は生産できなかった様々な有用化合物の生産が可能となりつつあります。ただし、工業化に耐える生産性が達成された例は依然として限られており、まだまだ発展途上の研究分野です。

私はこの課題を解決するために、微生物の代謝の働きをリアルタイムで自由自在に制御するための遺伝学的な仕組み（「人工遺伝子回路」や「バイオセンサー」）を開発しています。例えば、微生物がまずは自分の成長に必要な活動を優先する状態（増殖モード）で効率よく増殖し、その後で全ての微生物細胞が目的の物質を効率よく作り出す状態（生産モード）に切り替わると、物質生産能効率が改善することが理論的には明らかにされています。微生物のもつ各遺伝子の発現を、動的・定量的かつ精密に制御することで、発酵生産やその他のバイオプロセスの各工程に必要なタスクに合せて、微生物の状態変化を人為的に「プログラム」することができます。これにより、バイオ燃料や薬品の原料となる物質の生産効率を大きく高めることに成功しています。さらに、代謝の状態を正確に調べるための新しい技術（定量メタボローム解析）を開発したり、微生物を育てる環境のわずかな違いが生産に影響を解析する技術（微量元素分析）を活用したりして、安定して高い生産性を保つための環境管理についても研究しています。このように微生物の働きをうまくコントロールし、持続可能で効率の良いバイオ生産システムを実現することを目指しています。これらの成果は、環境にやさしいものづくりや次世代のバイオ技術の発展に貢献するものです。



写真提供：(一財)化学及血清療法研究所

・目指す社会実装

世の中には微生物を活用している産業や、知らず知らずに微生物が活躍している現象があまに存在しています。そのなかで、「微生物遺伝子の精密制御」や「微生物代謝の精密解析」が役立つのか、その可能性すらよくわかっていない分野も数多くあると思います。私の開発する技術が、近年大きく注目されているバイオものづくりの社会実装に貢献することは勿論ですが、未だ誰も目をつけていない課題にもアプローチし、微生物の世界の未常識（自然の摂理）を、人間社会の常識（産業）に変え得る研究に取り組んでいきます。

・産総研の良いところ

個々の研究者が異なるバックグラウンドや技術をもって研究しているだけでなく、産業や社会とのつながりも自然と意識する研究環境であり、私自身、産総研に所属してから研究課題の捉え方やアプローチの幅も広がったと感じています。また、生命工学領域には国内外で各分野をリードする研究者も多数在籍しているため、日々多くの刺激を受けています。

・メッセージ

『世の中には「基礎研究」も「応用研究」もない、あるのは「良い研究」と「その応用」だけ』というレイ・パスツールの言葉を信条に、世に役立つ研究者を目指します。

■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/dlsbt/index.html>

■編集 生命工学領域 研究企画室

■第32号：2025年5月30日発行

本誌記事写真等の無断転載を禁じます。

© 2025 AIST

産総研