バイオものづくりプロジェクト 技術集

カーボンリサイクル実現を加速する バイオ由来製品生産技術の開発

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
New Energy and Industrial Technology Development Organization

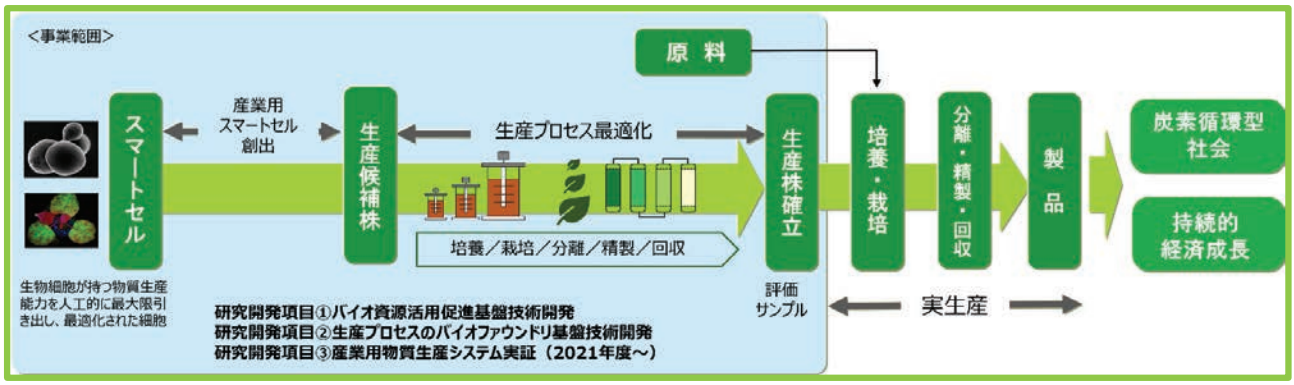
バイオものづくりプロジェクト技術集

目 次　Contents

プロジェクト主旨　1
プロジェクト概要　2
プロジェクト実施体制　3
技術紹介
　パウダー化微生物を用いた機能スクリーニングシステム（京大）　4
　複合酵素系・複合微生物系の新しい設計技術（京大）　5
　未培養 / 難培養微生物の可培養化技術（産総研、長岡技科大、広大）　6
　ミリオンスクリーニング技術（長岡技科大、産総研、オンチップバイオ）　7
　ハイスループット酵素活性評価システム（神大）　8
　テンプレート酵素選定技術（神大・理研）　9
　物質交換が可能な無細胞合成反応場の構築（九大）　10
　酵素の特異性改良技術（千葉大）　11
　微生物とその関連情報の保管提供（NITE・九大）　12
　培養データ駆動型ダイナミクス解析技術開発（産総研）　13
　発酵槽培養における生産性低下因子探索技術開発（産総研）　14
　代謝モデルバリエーション生成技術（京大、医薬基盤研）　15
　可溶化蛋白質高発現化手法（産総研）　16
　ジャー環境下での安定蛋白質変異体設計法開発（産総研）　17
　バイオものづくりのための実用性評価支援（阪大）　18
　人工知能を活用した微生物培地コンサルティング（北見工大）　19
　培養状態の定量的記述技術（阪大・九大）　20
　バイオ生産プロセスの LCA/TEA シミュレーター（東大）　21
　AI を活用した自動培養制御システム（ちとせ研究所）　22
　微生物用シングルユース（SU）（大阪工大）　23
　遺伝子組換え植物を利用した大規模有用物質生産システムの実証開発
　　（産総研、北大、東大、鹿島、デンカ）　24
バイオファウンドリ
　DBTL バイオファウンドリによる超高速スマートセル育種（神戸大）　25
　大阪工業大学・バイオものづくりラボ（大阪工大）　26
　関東圏バイオファウンドリ拠点の形成（GEI）　27
　高性能 CFD ソフトウェア・スケールダウンモデルを利用した
　　バイオ生産プロセスの最適化手法とスケールアップ実証手法の開発（GEI）　28
　バイオ生産プロセスへのマイクロ波技術の適用（マイクロ波化学）　29
　バイオマス残渣の前処理技術としての新加水分解技術の適用（GEI、小桝屋）　30
　バイオ生産プロセスにおける LCA による排出 CO_2 の算出方法の確立（GEI）　31
バイオものづくり人材育成　32

プロジェクト主旨

「カーボンリサイクル実現を加速するバイオ由来製品生産技術の開発」プロジェクト（2020～2026年度）は、前身のプロジェクト「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発」で開発した物質生産能力を人工的に最大限向上させた生物細胞「スマートセル」について、各産業分野の高機能品を生産するプロセスに活用されるために、産業用スマートセルの創出に向けたバイオ資源の拡充や、スマートセルの特徴に応じた培養・分離・精製・回収の一連のバイオ生産プロセス条件を最適化する統合解析システムを開発し、原料から最終製品に至るバリューチェーン上のボトルネック解消を図ります。また実生産への橋渡しを効果的に行うバイオファウンドリ基盤の整備やバイオものづくり人材の育成を行い、バイオエコノミー社会の実現を目指します。



プロジェクトの概要

バイオエコノミー社会の実現

プロジェクト概要

研究開発の目的

微生物等を活用したバイオによるものづくりは、従来の化学プロセスに比べ、常温常圧下での反応が進行する等、省エネルギーな物質生産プロセスが組み入れられる可能性があるとともに、原料を化石資源に依存しないバイオマスからの物質生産も期待されることから、炭素循環型社会実現に資するものづくりへの大きな変革が期待できると考えています。バイオマス等を原料としたものづくりへの転換、炭素循環型社会の実現を目指す上で強化すべき取組として、バイオ資源活用促進のための各種技術や従来法にとらわれない次世代生産技術の開発等について情報解析技術を活用して確立することが急務です。
本プロジェクトでは、バイオものづくり産業の基盤として、バイオ資源活用促進のための各種技術や従来法にとらわれない次世代生産技術開発を実施します。次世代生産技術としてはスケールアップや後工程の回収・破砕、分離、精製等まで含め、工業化に向けた生産プロセスに関わる技術の開発と検証を目指します。

研究開発の内容

研究開発項目①「バイオ資源活用促進基盤技術開発」
環境中から直接回収されたゲノムDNA情報や二次代謝関連遺伝子群をデジタル技術との融合による解析を活用しつつ、新たな酵素群・微生物資源・植物等の取得を進め、あわせて関連する技術の開発を行います。

研究開発項目②「生産プロセスのバイオファウンドリ基盤技術開発」
既存の設備等も活用しつつ、実生産への橋渡しを可能とするスケールを有し、一気通貫で生産プロセスを検証し評価サンプルを創出できるバイオ生産システム基盤の構築とその周辺技術開発を行います。さらに、生産プロセスから得られる情報等に基づく産業用スマートセル開発の実現を目指し、生産パラメーター情報等をフィードバック可能とする情報解析技術を開発します。LCA評価手法も取り入れて技術課題の解決と新たな技術を理解する人材の育成も図ります。

研究開発項目③「産業用物質生産システム実証」
炭素循環型社会の実現に向けて特定の生産ターゲットを設定した上で、目的物質の生産性向上を狙うとともに、量産化を見据えて生産プロセスの最適化を図り、産業用スマートセル等の生物機能を活用した物質生産による生産物のサンプル評価を行います。

URL: https://www.nedo.go.jp/activities/ZZJP_100170.html

プロジェクト実施体制

2020-2022年度研究実施体制

技術推進委員会

外部評価による研究進捗確認、計画改善指摘

NEDO

関　実　プロジェクトリーダー（PL）
千葉大学

中川　智　サブPL
バイオインダストリー協会

松村　健　サブPL
元産総研

委託事業

研究開発項目①「バイオ資源活用促進基盤技術開発」

研究開発項目②「生産プロセスのバイオファウンドリ基盤技術開発」

●京都大学/小川 順
データ駆動型統合バイオ生産マネジメントシステム（Data-driven iBMS）の研究開発

●神戸大学/近藤 昭彦
データベース空間からの新規酵素リソースの創出

●GEI/伊原 智人
スマートセル時代のバイオ生産プロセス実用化を促進させるためのバイオファウンドリ拠点の確立

●産総研/福澤 徳穂
遺伝子組換え植物を利用した大規模有用生産システムの実証開発

助成事業
（一部委託含む）

研究開発項目③「産業用物質生産システム実証」

2021年度から、毎年公募により採択

●実証(助成フェーズ)

●実証(委託フェーズ)

社　会　実　装

バイオ資源活用促進基盤技術

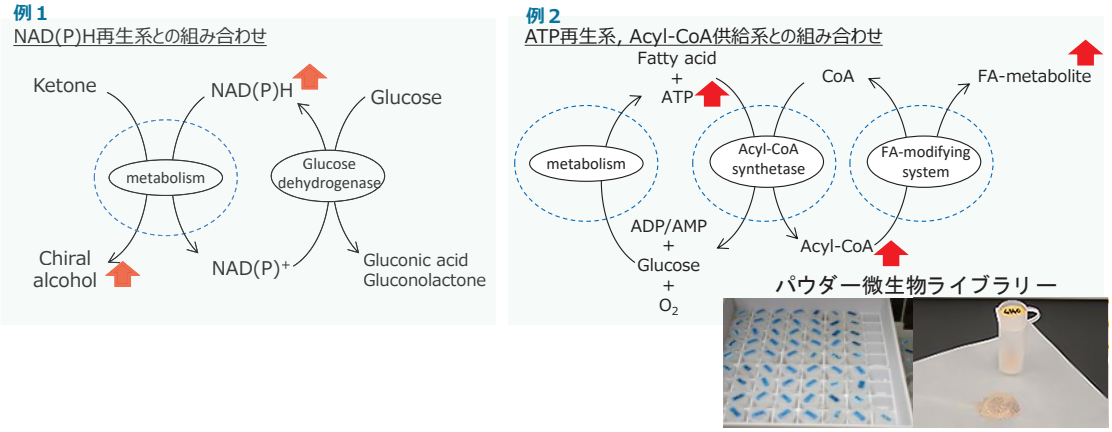
パウダー化微生物を用いた機能スクリーニングシステム

京都大学

技術の説明

表現形顕在化処理菌体スクリーニング技術（パウダースクリーニング技術）

- あらかじめ培養した菌体をパウダー化して保管しているため、スクリーニング時に菌体を培養する期間が不要であり、効率的に探索できる。
- パウダー化により膜透過性が向上し、細胞内の機能を、制限要素を排除して顕在化させ評価することができる（図）。（制限要素：エネルギー（ATP量）、還元力（NAD(P)H量）、補酵素量、電子伝達メディエーター量、など）
- 酵素や代謝系は菌体内に保持されており、外環境に対し安定化されている。
- 負荷の存在下で菌体処理を施すため、あらかじめノイズレベルの弱い活性はキャンセルされ、ロバストな活性が顕在化している。そのため、産業応用に資するものが選抜されやすい。
- 水を排除する処理が施されているため、疎水性化合物や溶媒に対する親和性が高く、疎水性化合物への変換活性を評価しやすい。



応用先

- 迅速かつ簡便な微生物機能探索、特に、広範な微生物種を対象とした一次スクリーニング
- 安定性の高い酵素、微生物触媒の提供
- エネルギー（ATP）・補酵素（NADH等）の供給による活性向上・反応持続性向上、原料の多様化
- 適度な膜透過性（細胞間物質供給）が必要な微生物変換プロセス、例えば、疎水性化合物生産

参考資料

パウダースクリーニング技術の活用事例

- Hibi, M. *et al.*: Multi-enzymatic synthesis of optically pure β-hydroxy α-amino acids, *Adv. Synth. Catal.*, 357(4), 767-774 (2015)
- Hibi, M. *et al.*: Attempt to simultaneous generation of three chiral centers in 4-hydroxyisoleucine with microbial carbonyl reductases, *Bioorg. Med. Chem.*, 26(7), 1327-1332 (2018)

お問合せ先

京都大学　小川　順

E-mail: ogawa.jun.8a@kyoto-u.ac.jp　**URL:** http://www.hakko.kais.kyoto-u.ac.jp/index.html

バイオ資源活用促進基盤技術

複合酵素系・複合微生物系の新しい設計技術

京都大学

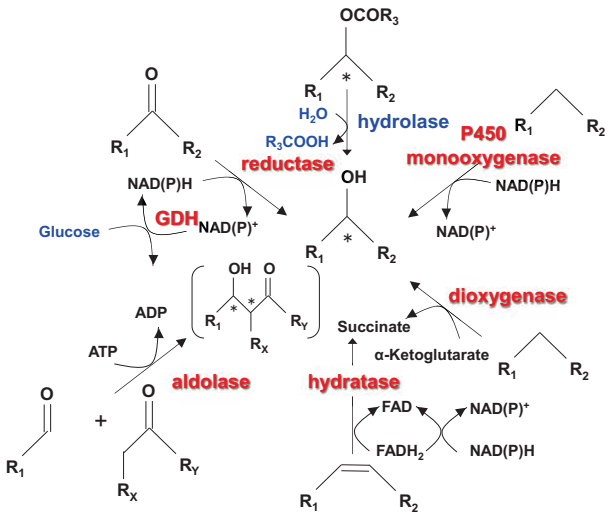
技術の説明

複合酵素系の新しい設計技術

- 補基質・電子伝達分子等が関与する複合酵素系（図）、阻害物質（活性酸素等）除去を配慮した複合酵素系、生産物を多様化するカスケード反応のための複合酵素系の新規設計技術開発。

複合微生物系を用いたプロセス開発のための基盤技術

- 嫌気性菌や植物根圏菌などの難培養菌からなる複合微生物系の機能を、共培養菌を用いて顕在化する技術 。
- 共培養することにより複合微生物系の機能を、制限要素を排除して顕在化させ評価する技術。例えば、腸内細菌機能発現のための嫌気条件・還元環境を提供する共培養技術（水素産生菌を用いた共培養、NAD(P)H産生菌を用いた共培養など）。



応用先

- 補酵素、エネルギー要求性複合酵素系の設計、開発
- 生産物を多様化するカスケード反応のための複合酵素系の設計、開発
- 難培養微生物コミュニティーの機能を活用した技術
- 還元力（水素、NAD(P)Hなど）がコミュニケーション分子となる複合微生物系プロセス開発

参考資料

複合酵素系の活用事例
- Horinouchi, N. *et al.*: One-pot microbial synthesis of 2'-deoxyribonucleoside from glucose, acetaldehyde, and a nucleobase, *Biotechnol. Lett.*, 28(12), 877-881 (2006)

共培養因子の解析事例
- Watanabe, H. *et al.*: Evaluation of electron-transferring cofactor mediating enzyme systems involved in urolithin dehydroxylation in *Gordonibacter urolithinfaciens* DSM 27213, *J. Biosci. Bioeng.*, 129(5), 552-557 (2020)

複合微生物機能の解析事例
- Saijai, S. *et al.*: Analysis of microbial community and nitrogen transition with enriched nitrifying soil microbes for organic hydroponics, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 80(11), 2247-2254 (2016)

お問合せ先

京都大学　小川　順

E-mail: ogawa.jun.8a@kyoto-u.ac.jp　**URL:** http://www.hakko.kais.kyoto-u.ac.jp/index.html

未培養/難培養微生物の可培養化技術

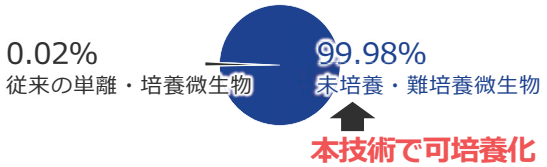
未だ培養出来ていない微生物を培養する

(国研)産業技術総合研究所、長岡技術科学大学、広島大学

技術の説明

この技術で何ができるか？

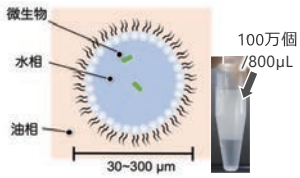
地球上の微生物のうち、0.02%しか利用できておらず、99.98％は利用できていない未培養・難培養微生物と言われています。これら微生物の可培養化率向上こそが、新規宿主・機能（遺伝子資源）を入手して新製品につなげていく上での最初の障壁です。本技術では従来に無い圧倒的な可培養化率を実現し、迅速な新製品・シード開発等に寄与する新規宿主・機能探索に必須な培養技術を実現します。



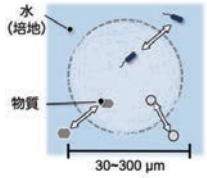
中核となる培養技術

直径100μm程度のサイズのドロップレットである液中液滴water-in-oil w/o droplet、（WODL）およびWODLをゲル化剤によって固定化したGel Microdroplet（GMD）1つ1つを微小培養器として用います。本技術は様々な条件での培養と、次ページの”ミリオンスクリーニング技術”と組み合わせ100万検体単位の微生物探索が可能です。

WODL (w/o droplet)



GMD (Gel microdroplet)



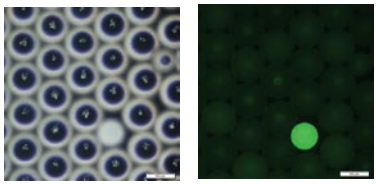
WODL培養例

好気培養・
嫌気培養が可能

バクテリア　糸状菌　酵母

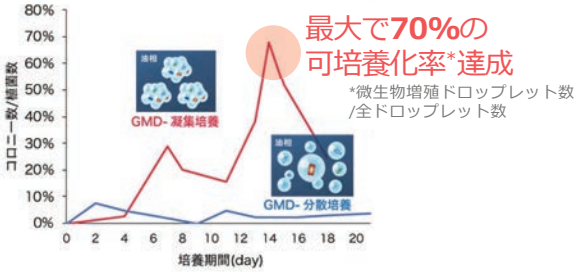
環境微生物探索への応用例

浸透圧耐性環境微生物のスクリーニング



培養実績例

ドロップレットを跨いだ微生物間相互作用の再現や、環境サンプルからの未培養・難培養微生物・新規微生物候補株の単離にも成功しており、可培養化率は最大で70%に達しています。



難培養微生物群	Verrucomicrobia、Bdellovibrionota、Planctomycetes
未培養微生物	Candidate Phyla Radiation SR1
新規微生物候補株	10株以上獲得

応用先

宿主・遺伝子資源探索のための培養として、以下のような応用例があります。

- 100万～1000万単位で微生物を培養
- 未培養・難培養微生物の可培養化
- 新規微生物の獲得
- 複合微生物系の再現
- 単独での培養が難しいような微生物の培養
- 一般的な環境微生物・単離株の培養・育種

お問合せ先

国立研究開発法人産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門

E-mail: tamaki-hideyuki@aist.go.jp　**URL:** https://unit.aist.go.jp/bpri/bpri-gene/index.html

ミリオンスクリーニング技術

100万検体をスクリーニングする

長岡技術科学大学、(国研)産業技術総合研究所、
(株)オンチップ・バイオテクノロジーズ

技術の説明

この技術で何ができるか？

ミリオンスクリーニング技術は、従来技術では数ヶ月から年単位かかっていた作業を、1,000倍効率化することで、数日から数週間に短縮可能な技術です。”未培養・難培養微生物の可培養化技術”による可培養化率向上と組み合わせて、従来はアクセス不能であった生物資源（宿主・遺伝子資源など）も獲得可能になります。

本事業では従来のドロップレット培養スクリーニング技術と比較して、検出系の拡充による汎用性向上や所要時間の短縮や作業者の負担軽減も実現しています。

		従来技術１ ・寒天培養・液体培養 ・スクリーニング法	従来技術２ ・ドロップレット培養 スクリーニング法	本事業技術 ・改良ドロップレット培養 スクリーニング法
100万検体に要する	所要時間	×数ヶ月～年単位 △ロボットを使った力業 ×再培養と多段階スクリーニング必須	△数日～数ヶ月 ○ドロップレット技術で高速化 ×再培養と多段階スクリーニング必須	◎数日～数週間 ○ドロップレット技術で高速化 ○再培養不要で完結
	培養空間	×96ウェルマイクロプレート 1万枚	○1.5 mLマイクロチューブ 1本	
条件検討の容易さ		×マイクロウェルプレートの培養スペースに依存	○チューブ1本ごとに条件検討可能	
検出系	手法 対象	○蛍光、比色 ○活性、増殖	△蛍光 △活性	◎蛍光、比色、画像 ◎活性、増殖、形態
作業者の扱いやすさ		○容易 ・一般的な技術で扱える	×困難 ・デリケートな作業が多く、作業者に技術が必要	△容易 ・デリケートな手作業を減少
		可培養化率・検出系限界 数ヶ月～年単位、労力・工数 大	→	可培養化率・検出系向上 数日～数週間、労力・工数 小

取得可能な資源増加・1000倍以上の効率化

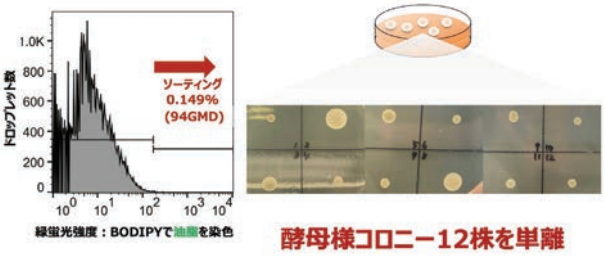
”未培養・難培養微生物の可培養化技術”と本技術を組み合わせて実現

1. **広域な生物資源・遺伝子資源の探索範囲**
   可培養化率の劇的向上による探索範囲の拡大
2. **ウルトラ-ハイスループット**
   種々の条件下(培養条件・評価方法)で100万～1,000万検体を1日で解析可能
3. **生育・物質生産状況で選択的に選抜**
   ドロップレット1つ1つが「培養器」であるため、微生物の生育や代謝物を評価可能（シングルセルのスクリーニングシステムでは不可能）

微生物探索・育種対象例

酵素活性：ペプチダーゼ、セルラーゼ、アミラーゼ、RNaseなど
物質生産性：様々な脂肪酸組成の油脂
生育能：比活性、代謝能、耐性等を検出

GMDを用いて新規な油脂生産微生物を探索



酵母様コロニー12株を単離

応用先

活性・機能に基づいた環境微生物の探索や微生物の育種に利用可能です。以下の例があります。

- 従来よりも比活性が高い酵素を探索
- 新規な活性を有する微生物を探索
- 全く新しい遺伝子資源を有する微生物を探索
- 菌体あたりの生産性が向上した/低下した株を育種。生産性に関わる遺伝子資源を獲得
- 特定の培養環境に適応した菌株を育種

参考資料

- Nakamura, A. *et. al.*: 7-Aminocoumarin-4-acetic acid as a fluorescent probe for detecting bacterial dipeptidyl peptidase activities in water-in-oil droplets and in bulk, *Anal. Chem.*, 94(5), 2416-2424(2022)

お問合せ先

長岡技術科学大学 技術科学イノベーション専攻 発酵科学研究室

E-mail: owataru@vos.nagaokaut.ac.jp **URL:** https://www.microorganisms.jp/ogasawara-lab/

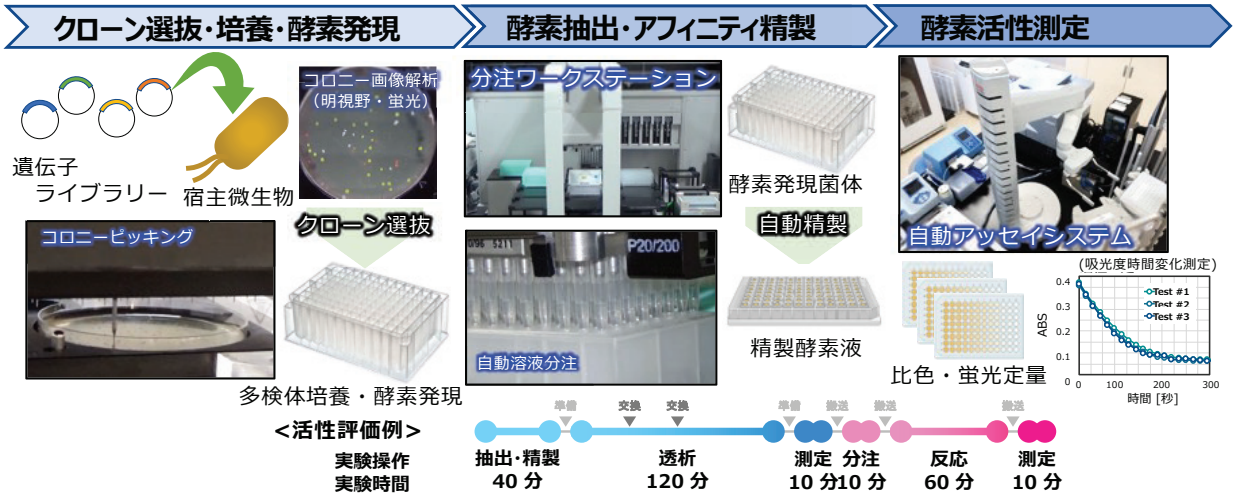
ハイスループット酵素活性評価システム

自動化設備を活用した並列多検体酵素活性評価

神戸大学

技術の説明

バイオものづくりに資する酵素資源拡充のために、データベースの未知酵素や人工改変型酵素の活性評価は重要です。一般に活性評価では、酵素遺伝子発現クローンの選抜、培養・発現、宿主生物から酵素抽出・精製、酵素反応液の調製、酵素反応測定の順に作業を行います。クローン選抜や溶液調製は、複雑な作業のため時間がかかっており、処理する検体の増加に伴う人的ミスが起こるなどして、酵素活性データのハイスループット取得を困難にしています。我々は、クローン選抜や溶液調製の工程で自動化設備を導入し、自動化に適合した酵素活性評価ワークフローを構築することで、「ハイスループット酵素活性評価システム」を開発しました。
開発したシステムのスループット性として、１日あたり並列処理で2,000種類の酵素活性データを再現性よく取得できます。本技術は、触媒効率データの大規模取得、エラープローンなどを通して創出した大規模改変酵素ライブラリーや環境中の未知天然酵素群の活性評価などに有効です。



「ハイスループット酵素活性評価システム」の概要

応用先

- 新規活性酵素や超高活性酵素の取得をお考えの方
- 新規物質バイオ生産系の創出をお考えの方
- 有用物質の生産性向上をお考えの方
- データ駆動型研究にご興味のある方

参考資料

- 蓮沼誠久ほか：微生物の高速育種を実現するスマートセル創出プラットフォーム, 化学工学, 86, 157-160 (2022)
- Vavricka, CJ. *et al.*: Machine learning discovery of missing links that mediate alternative branches to plant alkaloids, *Nat. Commun.*, 13,1405 (2022)

お問合せ先

神戸大学 先端バイオ工学研究センター

E-mail: hasunuma@port.kobe-u.ac.jp
hidese@people.kobe-u.ac.jp

URL:http://www.egbrc.kobe-u.ac.jp

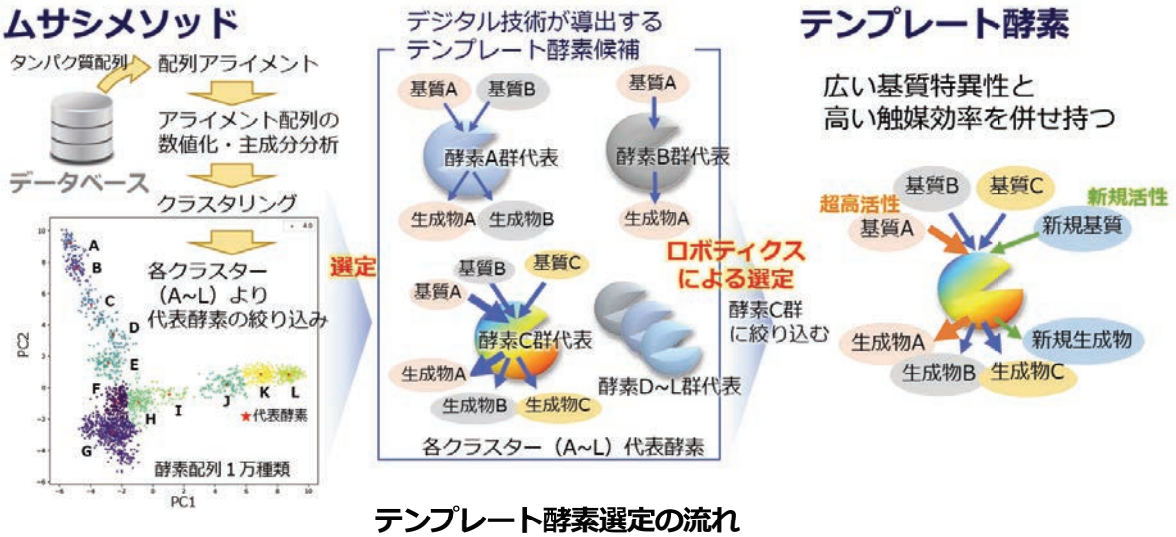
テンプレート酵素選定技術

データベース空間からの有用酵素の絞り込み

神戸大学、(国研)理化学研究所

技術の説明

バイオものづくり産業において、バイオ変換に最適な酵素の選定は産業競争力の源泉です。従来、酵素の選択は既知の情報から人間の頭脳で行われているため、利用する酵素変換と酵素活性はEC番号に限定されています。データベースの酵素遺伝子情報は増加の一途を辿り、膨大な酵素配列情報からバイオものづくりに最適な酵素を選定する必要があります。
我々は、反応特異性の観点から『テンプレート酵素（広い基質特異性と高い触媒効率を併せ持つ）』を探索する技術「ムサシメソッド」を開発しました。この技術によってデータベースに存在する数万種類を超える酵素配列から迅速にテンプレート酵素候補を絞り込み、ロボティクスによって基質特異性や触媒効率などのデータを幅広く集積することで、テンプレート酵素を体系的に取得できます。これによって、EC番号に基づく酵素探索に捉われず、『超高活性型酵素』や『新規活性酵素』を網羅的に獲得することができます。



テンプレート酵素選定の流れ

応用先

- 新規活性酵素や超高活性酵素の取得を目指している方
- 新規物質バイオ生産系の創出をお考えの方
- 有用物質の生産性向上をお考えの方
- データ駆動型研究にご興味のある方

参考資料

- 蓮沼誠久ほか：微生物の高速育種を実現するスマートセル創出プラットフォーム, 化学工学, 86, 157-160 (2022)
- Vavricka, CJ. *et al.*: Machine learning discovery of missing links that mediate alternative branches to plant alkaloids, *Nat. Commun.*, 13,1405 (2022)
- 特願2022-57114

お問合せ先

神戸大学 先端バイオ工学研究センター
E-mail: hasunuma@port.kobe-u.ac.jp
hidese@people.kobe-u.ac.jp
URL:http://www.egbrc.kobe-u.ac.jp

物質交換が可能な無細胞合成反応場の構築

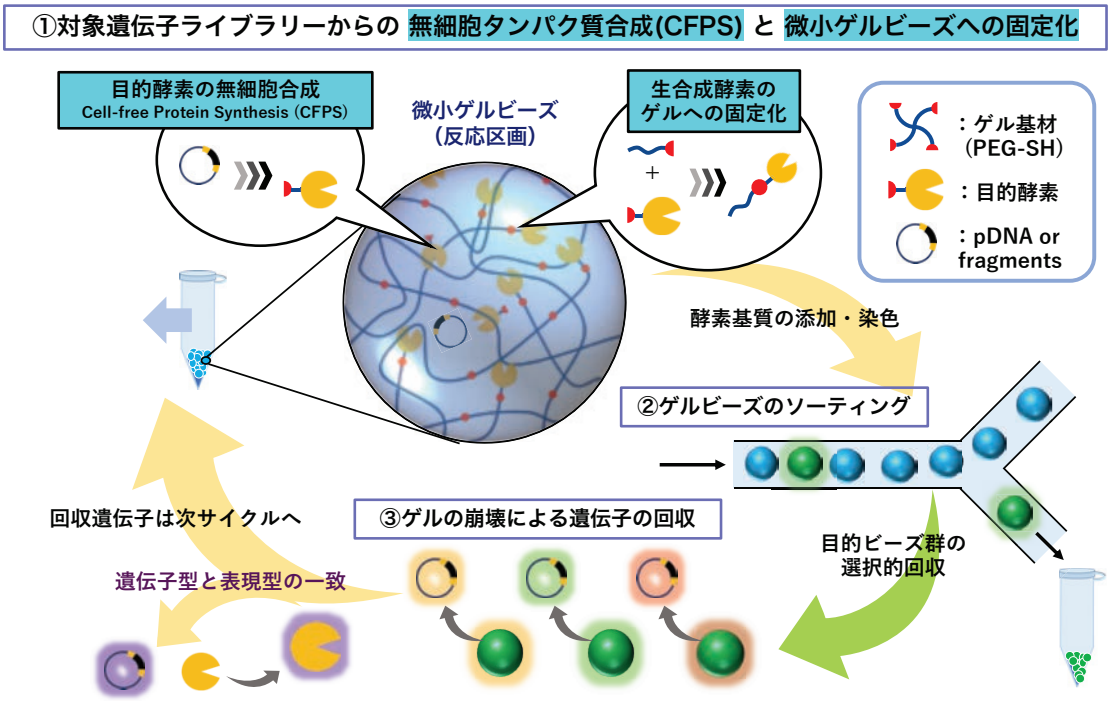
微小ゲルビーズを活用した迅速酵素機能評価系の構築

九州大学

技術の説明

本技術では、酵素やタンパク質の分子進化システムの反応場として、微小な酸化還元応答性ハイドロゲルビーズを利用します。ゲルビーズにより形成された区画の中で、無細胞合成により酵素・タンパク質を発現・固定化し、その機能に応じてビーズを染色する系を構築します。回収されたビーズは穏やかな還元条件下で崩壊することから、目的の遺伝子を容易に回収可能です。

技術の優位性：・無細胞合成→評価→内包物の回収の一連の操作をゲルビーズの中で実施可能
・微生物から生細胞まで優しく包括→評価・選抜→回収が可能なシステム



応用先

- 無細胞合成系を活用した酵素・タンパク質の分子進化工学のための反応場の提供
- 組換え酵素・タンパク質を発現した微生物の迅速スクリーニング並びに回収
- 微生物・細胞からの分泌物を指標とした迅速スクリーニング並びに回収

参考資料

- Kamiya, N. *et al.*: Liquid marbles as an easy-to-handle compartment for cell-free synthesis and *in situ* immobilization of recombinant proteins, *Biotechnol. J.*, 1800085 (2018)
- 特許第6573873号, 国際特許US2017239356

お問合せ先

九州大学大学院 工学研究院

E-mail: kamiya.noriho.367@m.kyushu-u.ac.jp **URL:** https://www.kyushu-u.ac.jp/ja/

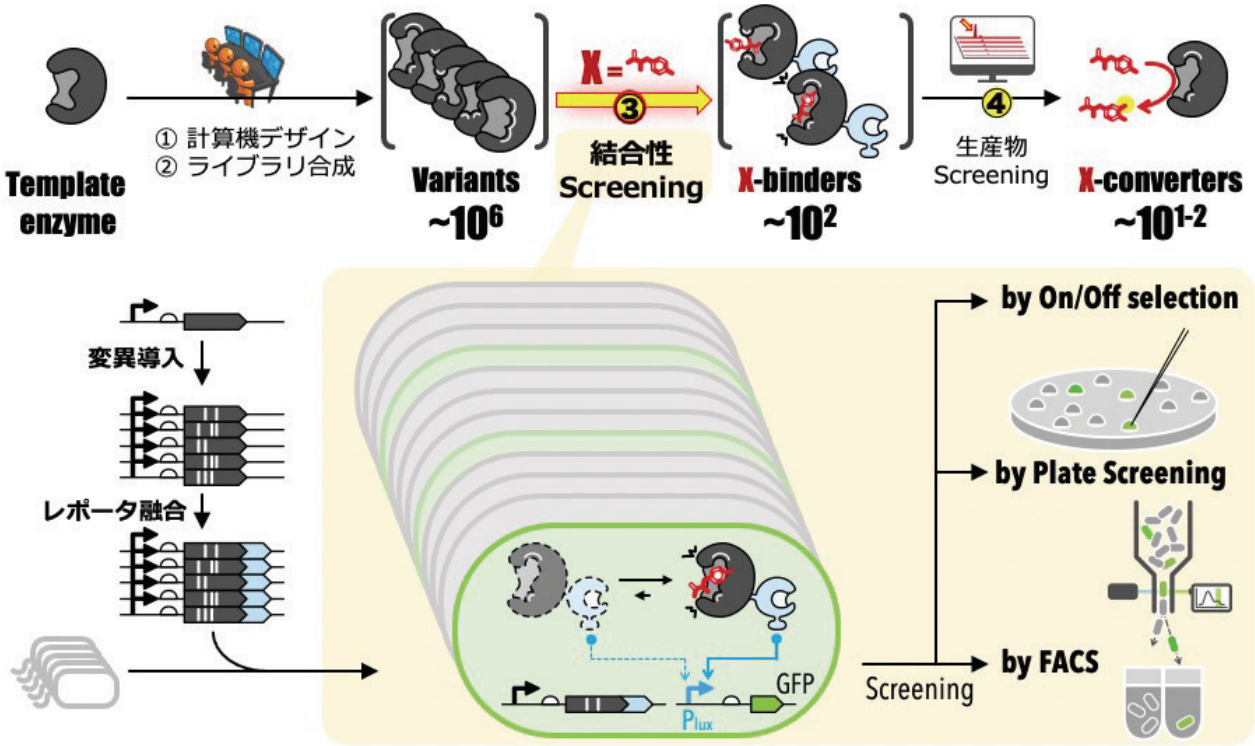
酵素の特異性改良技術

基質結合に伴う安定性を指標としたスクリーニング

千葉大学

技術の説明

我々は、任意の酵素の基質結合イベントを細胞蛍光シグナルに変換する技術を開発しました。
この技術によって、様々な生合成中間体の可視化が可能となり、様々な酵素反応の生産物スクリーニング、とくに酵素の基質特異性の高速変換が可能となると期待されます。



応用先

- 酵素活性の改良（とくに生産物解析が困難なもの）
- 酵素安定性・可溶性の改良
- 化成品・バイオ燃料の微生物生産・発酵生産系の育種

参考資料

- 特願2020-034548：代謝物センサ及び酵素活性のスクリーニング方法
- 特願2018-057314：多入力・多出力型遺伝子スイッチおよびその製造方法
- 特許5904494：遺伝子スイッチおよび遺伝子回路の高速開発方法
- 特許5757608：遺伝子スイッチおよび遺伝子回路の選択方法

お問合せ先

千葉大学大学院 工学研究院

E-mail: umeno@faculty.chiba-u.jp **URL:** https://www.chiba-u.ac.jp/

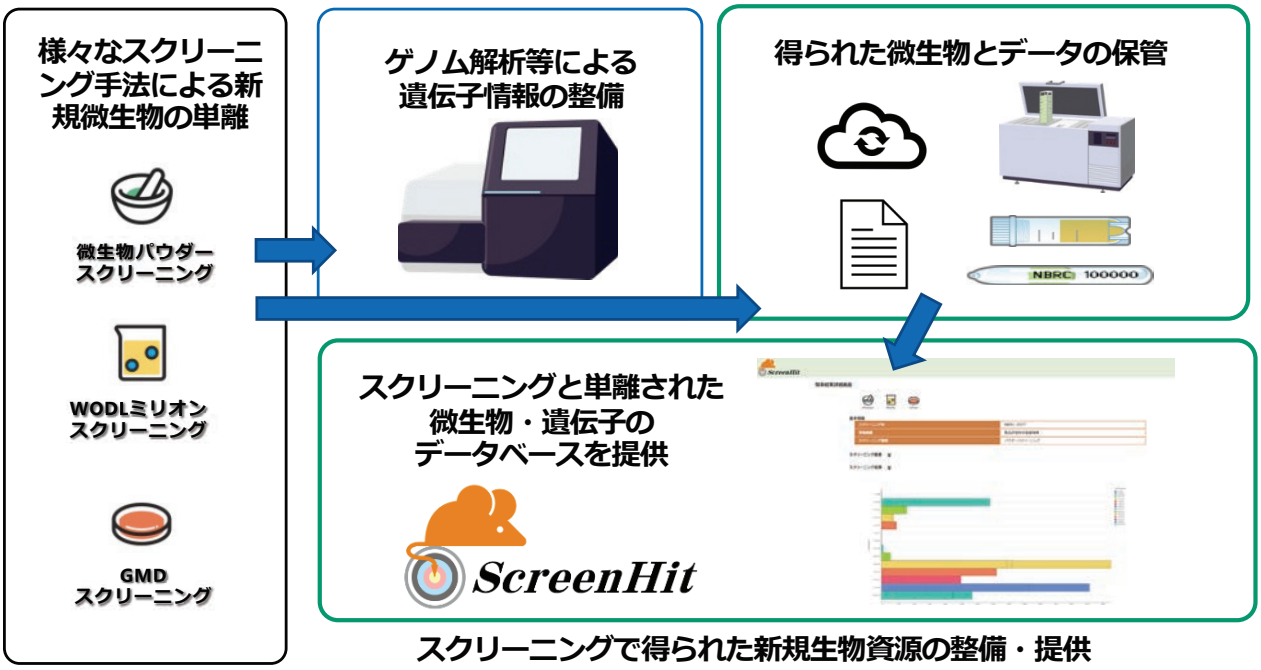
微生物とその関連情報の保管提供

～スクリーニングデータと微生物の保管提供～

(独)製品評価技術基盤機構、九州大学

技術の説明

研究開発項目①では、バイオものづくりに活用できる新たな宿主となる微生物や新たな候補遺伝子を見いだすために、独創的な手法を用いて様々な活性を指標に微生物のスクリーニングが実施されています。実施されたスクリーニングの情報とスクリーニングで単離された有用な微生物及びその遺伝子について、データベース化して提供していきます。



応用先

- 新たな宿主の候補として、スクリーニングにより得られた有用微生物を検索・利用できる
- 微生物の持つ機能性をグラフでわかりやすく微生物の特性を知ることができる
- 新たな候補遺伝子として、スクリーニングで得られた微生物のゲノム情報から遺伝子を利用できる

参考資料

お問合せ先

独立行政法人製品評価技術基盤機構

E-mail: bio@nite.go.jp　　**URL:** https://www.nite.go.jp

培養データ駆動型ダイナミクス解析技術開発

～細胞の表現型を予測する動的モデル～

(国研)産業技術総合研究所

技術の説明

本技術は、測定された培養データをもとに宿主微生物の代謝反応経路の効果的な改変箇所を提案するものである。前身のNEDO『植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発』事業において、目的の有用化合物を高生産する微生物の代謝設計手法の開発[1)]が行われ、また、設計した宿主微生物の表現型予測が実データを使って検証されている[2)]。そこで本事業で経時的に変化する培養挙動に対し、それぞれの時点での細胞の表現型の1つである代謝フラックスを予測し、「収率」や「生産速度」の最適化のための代謝改変を提案する手法を開発している。使用する基本的な技術はフラックスバランス解析（FBA）であり、フラックス(v) は、各微生物のゲノムスケールレベルの代謝モデル (S) を用いて、種々の束縛条件のもと以下のように計算できる。

$$\sum_{j=1}^{M} S_{ij} v_j = 0 \qquad \forall i \in N$$
$$v_{glc_uptake} \leq GUR_{max}$$
$$v_{o2_uptake} \geq OUR_{min}$$
$$v_{atp} \geq NGAM$$
$$v_{growth} \geq \mu_{min}$$
$$v_{upperbound} \geq v_j \geq 0 \qquad \forall j \in M_{irrev}$$
$$v_{upperbound} \geq v_j \geq v_{lowerbound} \qquad \forall j \in M_{rev}$$

M：代謝反応数、N：代謝産物数
GUR：グルコース（基質）消費速度
OUR：酸素消費速度
NGAM：最低必要獲得ATP量
μ：比増殖速度

FBAにより各タイムポイントにおける増殖速度や目的物の生産速度などが算出でき、そこから培養プロファイルが予測できる（右図）。
　予測値と実際の培養試験結果とギャップが生じた場合に解析するポイントを提示し、フラックスの差異から強化・欠損などの代謝反応の改変箇所の提案が可能になる。

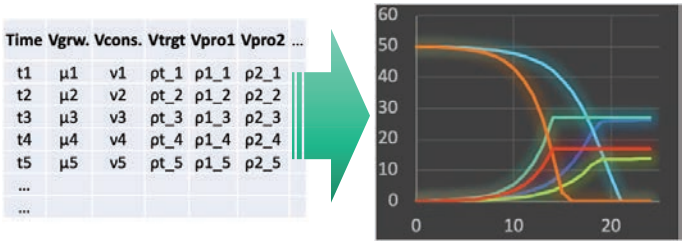


図 FBAによる各時間における表現型（比速度）の予測および、動的培養プロファイルの作成

応用先

- 各企業における微生物生産による事業化の支援・技術コンサル

参考資料

1. Shirai, T. and Kondo, A.: *In silico* design strategies for the production of target chemical compounds using iterative single-level linear programming problems, *Biomolecules*, 12(5), 620 (2022)
2. Kuriya, Y. and Araki, M.: Dynamic flux balance analysis to evaluate the strain production performance on shikimic acid production in *Escherichia coli*, *Metabolites*, 10(5), 198 (2020)

お問合せ先

国立研究開発法人産業技術総合研究所

E-mail: t.taniguchi@aist.go.jp　　**URL:** https://www.aist.go.jp/

発酵槽培養における生産性低下因子探索技術開発

～細胞状態の変化をとらえる統計手法の開発～

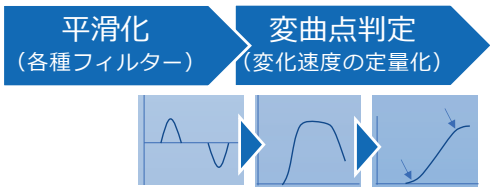
(国研)産業技術総合研究所

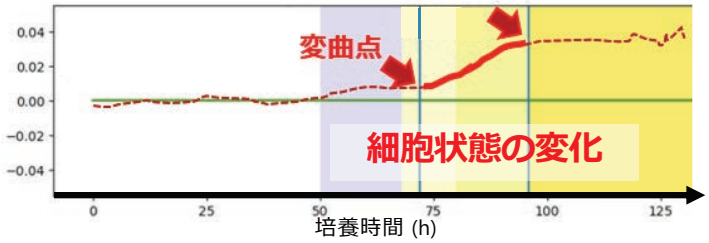
技術の説明

ラボスケールのフラスコ培養において物質生産能を最適化された微生物は、ジャーファーメンター等を用いた発酵槽培養では物質生産性が低下することが知られている。本技術は、槽発酵培養のパラメータや遺伝子発現データ等から、①生産性や生育性不全に関わる要因の推定、②生産性低下を改善するための改変候補遺伝子の推定、③生産性を最適化する条件設定をするものである。

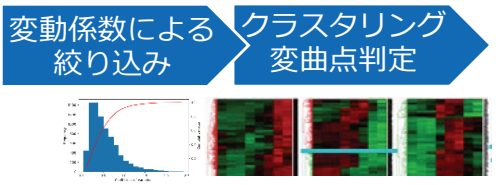
①や③の技術は、培養槽培養の各種培養パラメータや遺伝子発現データの変曲点を検出し、細胞状態の変化に影響を及ぼす要因を提案する。

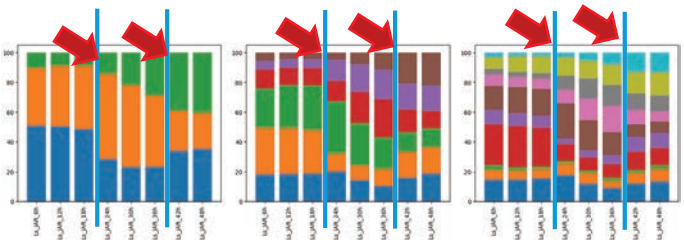
培養パラメータ変曲点の検出





遺伝子発現プロファイル変曲点の検出

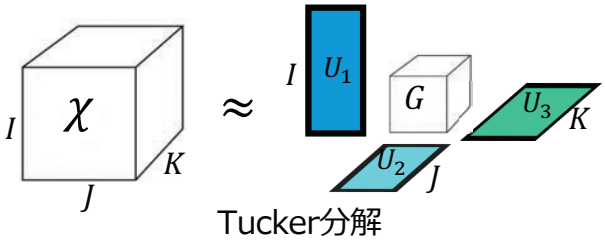




②の技術は、発酵培養槽における複数の培養条件において取得された時系列データに対してテンソル分解を適用することで、応答の強さをランキングするスコアを求め、ランキングにもとづいて培養条件や時刻に応答する遺伝子を提案する。

$$x_{ijk} = \sum_{l_1 l_2 l_3} G(l_1 l_2 l_3) u_{l_1 i} u_{l_2 j} u_{l_3 k}$$

培養時間
培養条件
遺伝子



Tucker分解

応用先

- 各企業における微生物生産による事業化の支援・技術コンサル

お問合せ先

国立研究開発法人産業技術総合研究所

E-mail: t.taniguchi@aist.go.jp　　**URL:** https://www.aist.go.jp/

代謝モデルバリエーション生成技術

探索空間の拡張と測定空間の縮小

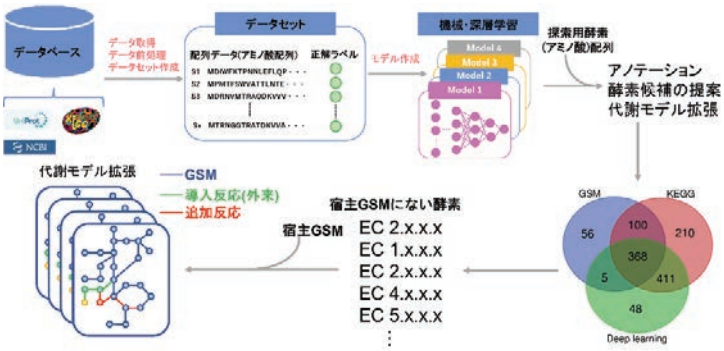
京都大学、(国研)医薬基盤健康栄養研究所

技術の説明

代謝ダイナミクスの予測には代謝モデルの高精度化、様々な条件・状態を包括するバリエーションが重要です。そのため、我々は以下のような酵素反応・遺伝子アノテーション技術や代謝バリエーション生成技術を開発しています。

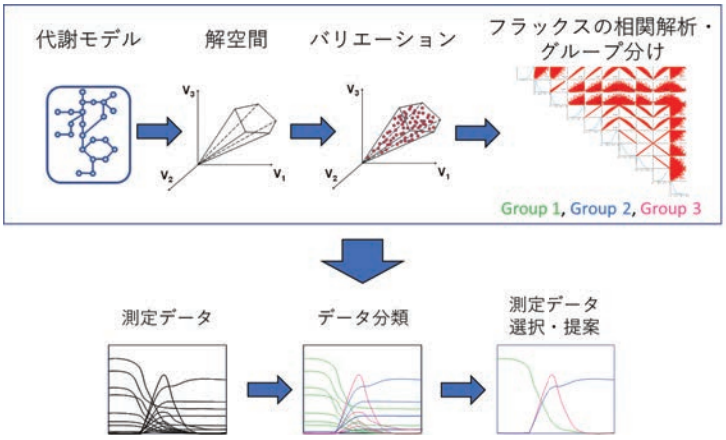
1) 代謝モデル拡張

公開データベース等の酵素配列を用いて、機能アノテーションのための機械・深層学習モデルを作成し、酵素配列の機能アノテーション、酵素探索等を実施します。得られる情報を利用して、既存のゲノムスケールモデル（GSM）にない酵素反応等を追加、代謝モデルを拡張します。



2) 代謝バリエーション生成

代謝モデルを利用して、培養条件や代謝設計を包括するような代謝フラックス分布のバリエーションを生成します。得られるバリエーションをもとに、相関・類似度解析により、代謝フラックスの分類を行うことで、各種条件・状態を反映した代謝シミュレーションに重要な測定データ等を推定・提案します。



応用先

- バイオ合成・代謝デザインのための酵素アノテーション・酵素候補の探索・代謝モデルの拡張
- 目的化合物の生産性向上を目指した酵素遺伝子・培養条件・代謝設計・測定項目の予測・探索

参考資料

- Watanabe, N. *et al.*: Exploration and evaluation of machine learning-based models for predicting enzymatic reactions, *J. Chem. Inf. Model.*, 60(3), 1833-1843 (2020)
- Kuriya, Y. *et al.*: Knowledge extraction from literature and enzyme sequences complements FBA analysis in metabolic engineering, *Biotechnol. J.*, 16(12), e2000443 (2021)

お問合せ先

国立研究開発法人医薬基盤健康栄養研究所

E-mail: araki@nibiohn.go.jp　　**URL:** https://www.nibiohn.go.jp/

細胞内因子量制御技術開発

可溶化蛋白質高発現化手法

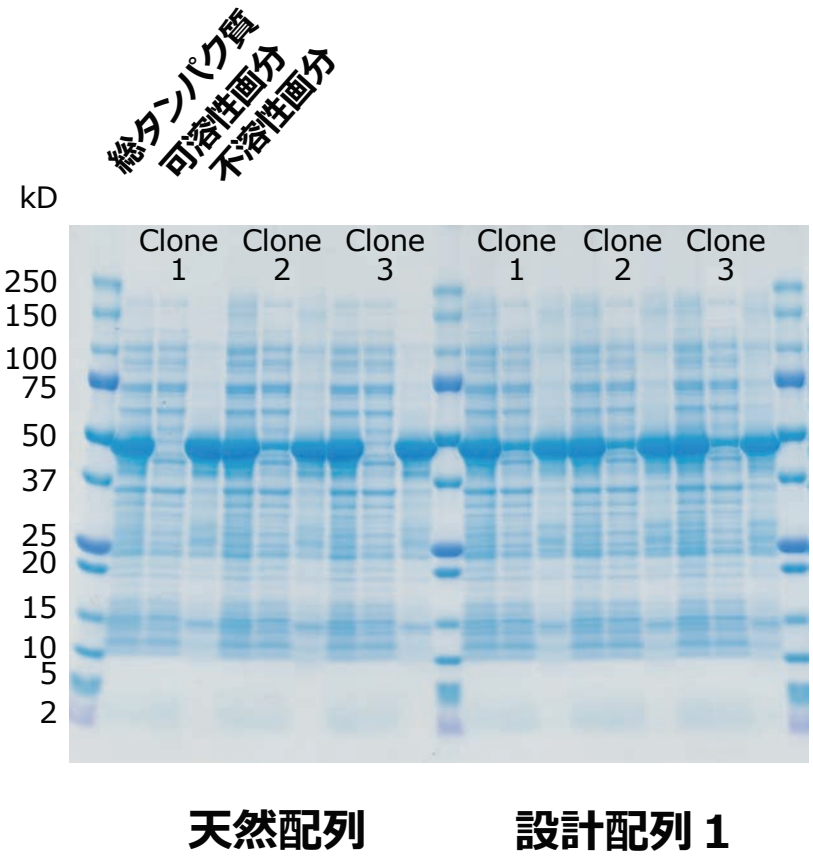
(国研)産業技術総合研究所、岡山大学

技術の説明

蛋白質発現量増大に向けた配列改変法・設計法は様々なものが提案されており、実際、我々もいくつかの手法を開発・提案している。

しかし、その手法を用いて蛋白質生産を行うと、しばしば、蛋白質が不溶化してしまい、失活するなど、蛋白質が本来の機能を発揮できないことがある。

そこで、我々は蛋白質の可溶性を保ちつつ、高発現させる手法を開発している。



応用先

- 様々な難溶性蛋白質の可溶化

参考資料

- Saito, Y. *et al.*: Developing a codon optimization method for improved expression of recombinant proteins in actinobacteria, *Sci. Rep.*, 9(1), 8338 (2019)
- Moriya, H. *et al.*: Robustness analysis of cellular systems using the genetic tug-of-war method, *Mol. Biosyst.*, 8(10), 2513-2522 (2012)

お問合せ先

国立研究開発法人産業技術総合研究所

E-mail: kameda-tomoshi@aist.go.jp　　**URL:** https://www.aist.go.jp/

細胞内因子量制御技術開発

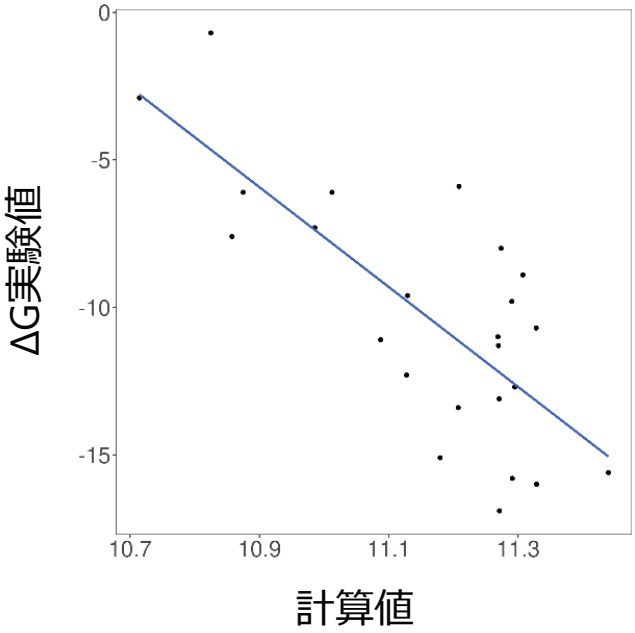
ジャー環境下での安定蛋白質変異体設計法開発

(国研)産業技術総合研究所、東北大学、鹿児島大学、信州大学

技術の説明

ジャーファーメンターなど大規模設備での培養では、培養液の環境がしばしば過酷なものとなる。具体的には、pH、酸化・還元条件が変化する。また反応生成物が、酵素と反応し、結果毒性をもたらすこともしばしば起こる。

そこで、我々は、特殊な環境下でも機能するように安定化する手法を開発している。これまでに分子動力学（MD）シミュレーションを用いて、様々な変異体の熱安定性を調査し、耐熱性が高いと思われる変異体を予測してきたが、それらを実験による合成・測定を行い、実際に熱安定性があること、活性が保たれることを確認できている。今後は、ジャー培養時に起こる特殊な溶媒環境（低pH、酸化条件など）を計算機上に再現し、その環境下で多数変異体のシミュレーションを行い、ジャー環境下でも安定・失活しない変異体の探索を行う予定である（図）。



変性剤による蛋白質安定性

応用先

- 様々な過酷な環境（pH、酸化、反応性が高い化合物共存下）での蛋白質の安定化

参考資料

- Irumagawa, S. *et al.*: Rational thermostabilisation of four-helix bundle dimeric *de novo* proteins, *Sci. Rep.*, 11(1), 7526-7526(2021)

お問合せ先

国立研究開発法人産業技術総合研究所

E-mail: kameda-tomoshi@aist.go.jp　　**URL:** https://www.aist.go.jp/

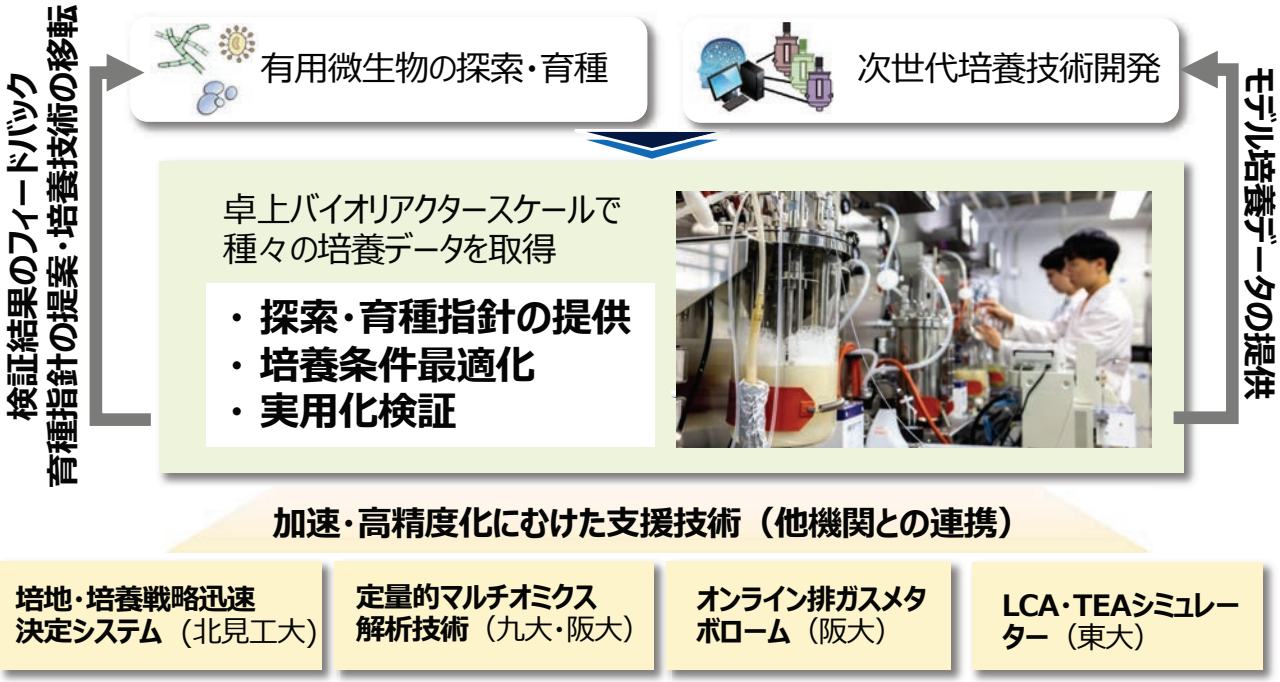
バイオものづくりのための実用性評価支援

プロセス開発の視点から有用微生物の探索・育種を支援

大阪大学

技術の説明

時間をかけて探索・育種した微生物株がバイオリアクターではうまく生育しない…そんなトラブルを未然に防ぐため、卓上バイオリアクターを用いた培養特性評価試験により、有用微生物の探索・育種を支援します。また他機関との連携により、得られた培養データを次世代培養技術開発に活用します。



応用先

- 有用微生物の探索・育種指針の提供
- 有用微生物の培養特性の評価と実用プロセスへの橋わたし
- 微生物培養技術の相談窓口（NEDO特別講座との連携）

参考資料

- 改訂増補版 実践有用微生物培養のイロハ ～試験管から工業スケールまで～, エヌ・ティー・エス(2018)

お問合せ先

大阪大学 大学院 工学研究科 生物工学専攻 生物化学工学領域（担当・大政　健史）
大阪大学 生物工学国際交流センター 分子微生物学研究室（担当・本田　孝祐）

E-mail: omasa@bio.eng.osaka-u.ac.jp （大政）
honda.kohsuke.icb@osaka-u.ac.jp （本田）

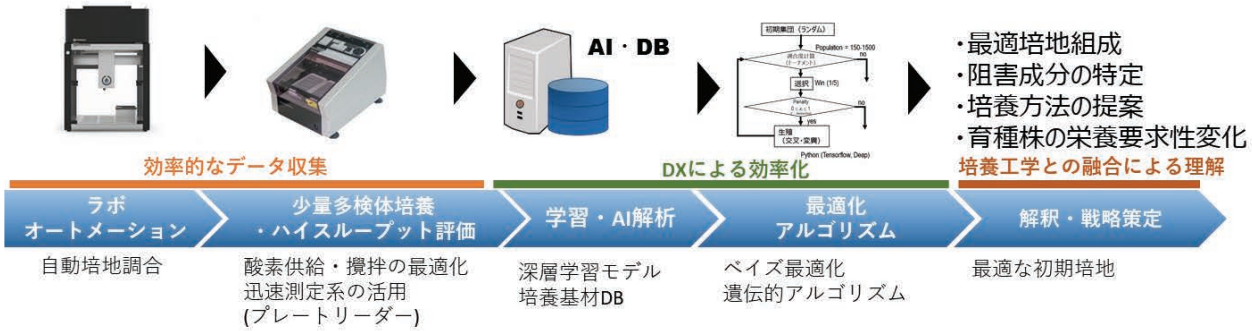
URL: https://biochemicalengineering.jp/
https://hondalab.sakura.ne.jp/Molecular-M/

人工知能を活用した微生物培地コンサルティング

~ロボット・人工知能を活用した最適培地提案システム開発~

北見工業大学

技術の説明

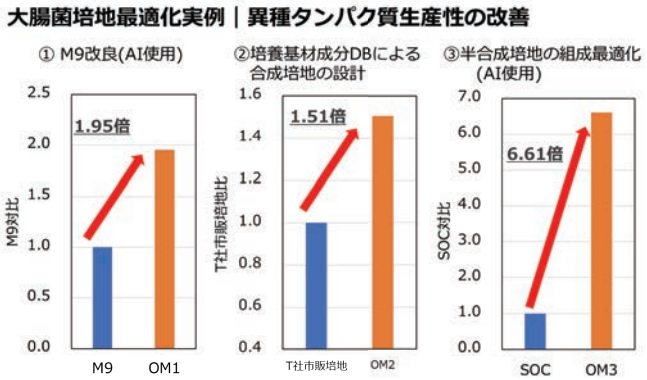


ラボオートメーションおよび多検体培養によるハイスループット培養データ収集・エキス類成分DB・AIや最適化アルゴリズム支援による最適培地組成の探索・バイオものづくりに適した培地や培養方法の提案を一貫して支援するためのシステムの開発。

【大腸菌によるタンパク質生産(PoC)】

- AIを用いた最適化アルゴリズムでM9培地を改変して、生産量を1.95倍に増加。
- エキス成分DBを活用して優れた合成培地を設計(T社市販培地の1.51倍)
- 半合成培地を設計(SOC培地の6.61倍)

※ 培地最適化システム検証のため、大腸菌による緑色蛍光タンパク質生産を例に有効性を検証



応用先

- 培地コンサルティングサービスの提供（例；生産性を改善する培地の提案、増殖や物質生産を阻害する物質の特定、育種株(スマートセル等)と野生株の栄養要求性の変動の検出および特定、解析結果に基づく培養方法の提案）
- バイオファウンドリサービス提供企業への培地最適化システムの提供・システム構築支援

参考資料

- Tachibana, S. *et al.*: Machine learning modeling of the effects of media formulated with various yeast extracts on heterologous protein production in *Escherichia coli*, *Microbiology Open*, 10(3), e1214 (2021)
- 小西正朗: 成分分析と機械学習を用いた微生物培地解析に関する研究，生物工学会誌，100(3), 125-130 (2022)

お問合せ先

北見工業大学 工学部 応用化学系　小西　正朗

E-mail: konishim@mail.kitami-it.ac.jp　**URL:** https://biofoodeng.er.kitami-it.ac.jp/bioprocess/

培養状態の定量的記述技術

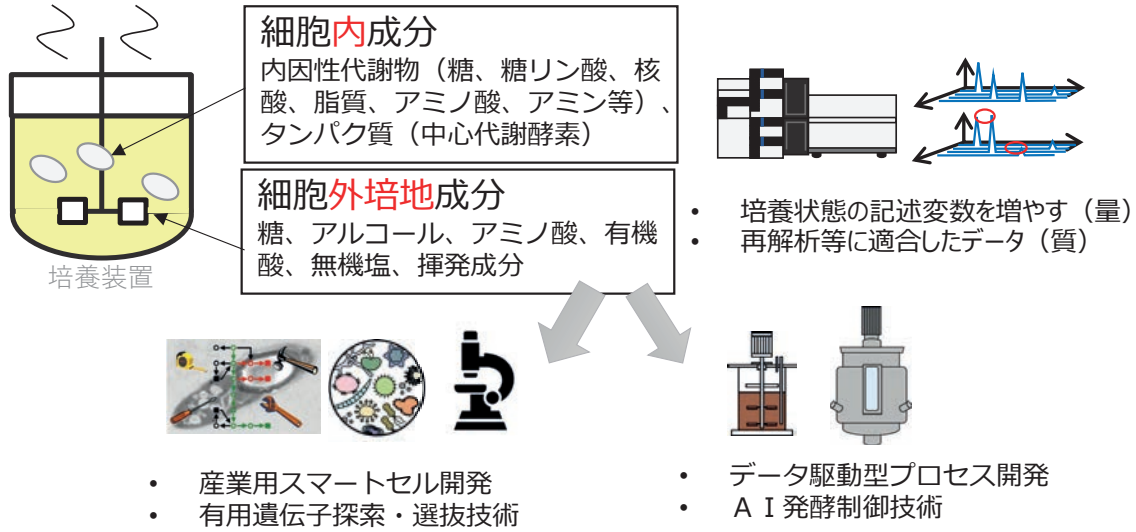
～菌体内外の成分変化を測定～

大阪大学、九州大学

技術の説明

最先端のメタボロミクス技術、質量分析技術を活用して、細胞外成分および細胞内成分の計測を行い、プロセスと関連付けた育種、プロセス開発に必要な「培養の良し悪し」を判断するためのデータを取得します。

取得対象：細胞外培地成分（糖、アルコール、アミノ酸、有機酸、無機塩、揮発成分等）
細胞内：内因性代謝物（糖、糖リン酸、核酸、脂質、アミノ酸、アミン等）、タンパク質（中心代謝酵素）



研究開発の期間短縮に貢献

応用先

- バイオプロダクション用微生物発酵プロセスの解析
- 食品微生物発酵プロセスの解析
- 医薬品生産用動物細胞培養プロセスの解析

参考資料

- 「メタボロミクスの先端技術と応用 」バイオテクノロジーシリーズ、シーエムシー出版(2013)
- 「メタボロミクス実践ガイド」別冊実験医学、羊土社(2021)

お問合せ先

大阪大学大学院 工学研究科生物工学専攻　福崎　英一郎

E-mail: fukusaki@bio.eng.osaka-u.ac.jp　**URL:** https://www-bio.eng.osaka-u.ac.jp/

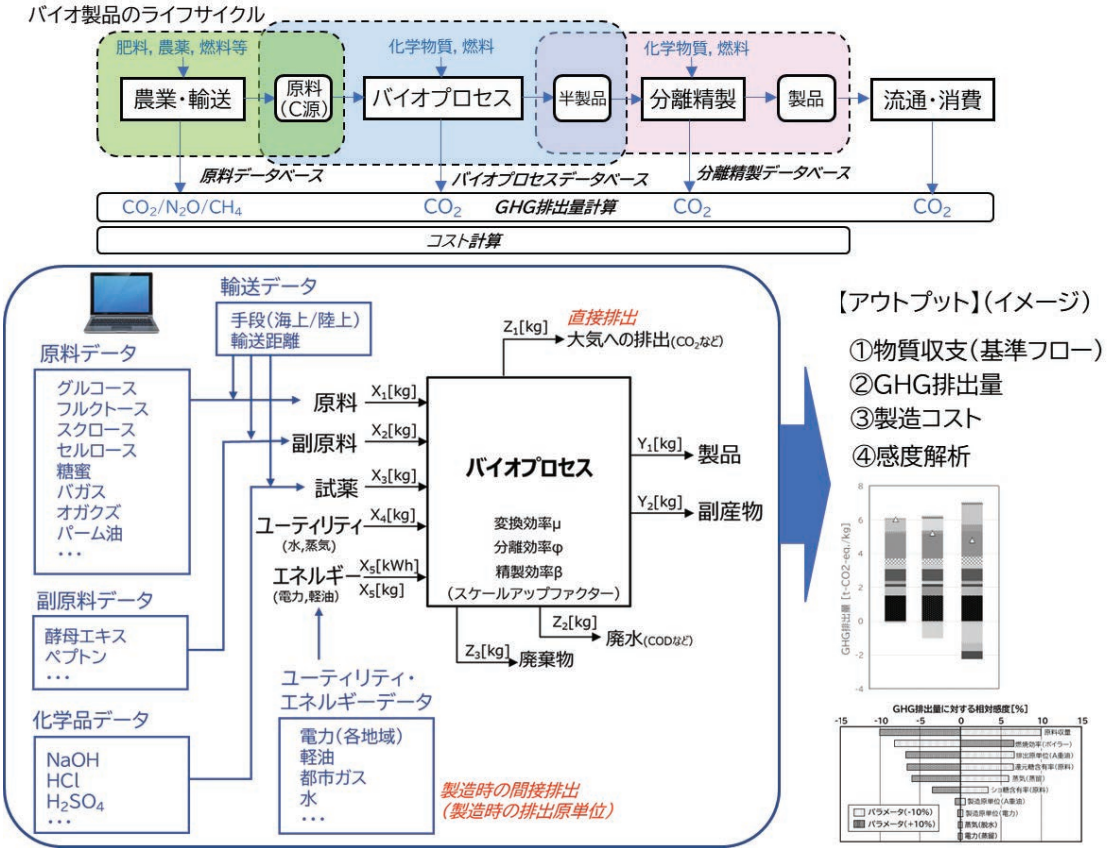
バイオ生産プロセスのLCA/TEAシミュレーター

環境影響評価(LCA)および技術経済性分析(TEA)ツール

東京大学

技術の説明

完成したバイオ生産プロセスを評価するのではなく、これから開発するバイオプロセスについて、
（１）研究初期段階のデータを基にした「社会実装段階での環境影響性、経済性」の予測評価
（２）感度解析による「影響度の高い要素（技術開発ポイント）」の抽出
（３）定量的な技術開発目標の設定や効率的なバイオプロセス設計の支援
を可能とする「未来志向型のLCA／TEAシミュレーター」を開発する。



応用先

- バイオ産業：製品ライフサイクル（資源消費、生産等）におけるGHG排出削減の実現
  改良効果の高い技術の特定とその効果の見える化による研究開発の優先順位付け
  事業戦略、マーケティング戦略策定の定量的根拠の提示

参考資料

- 小原聡，菊池康紀：技術経済性分析に関する最近の動向と課題, 日本LCA学会誌, 15(4), 325-331 (2019)

お問合せ先

東京大学 未来ビジョン研究センター　小原　聡

E-mail: ohara@ifi.u-tokyo.ac.jp　　**URL:** https://ifi.u-tokyo.ac.jp

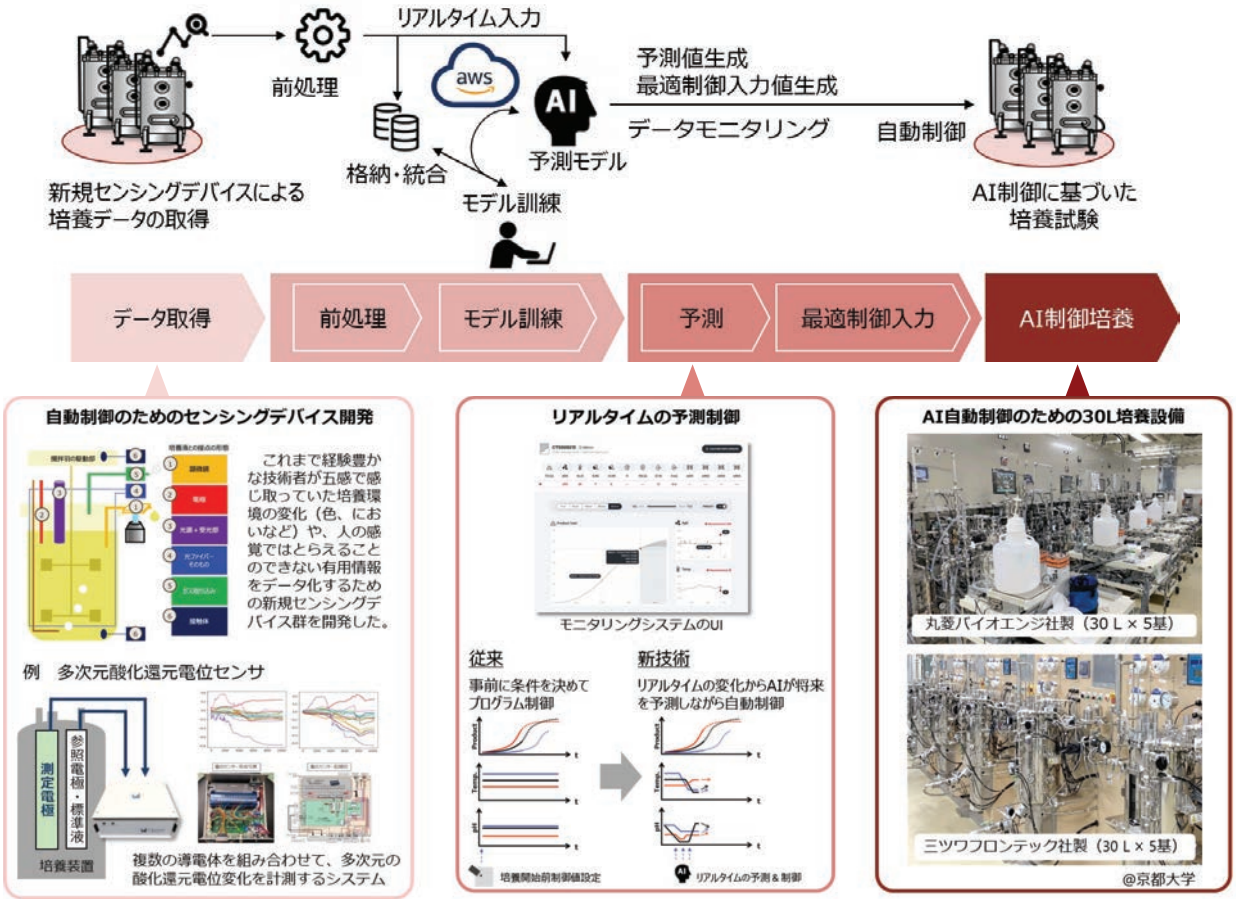
AIを活用した自動培養制御システム

～オペレーター不要のリアルタイム制御による培養最適化～

（株）ちとせ研究所

技術の説明

本事業では、菌体や酵素をはじめとした多様な培養に応じて有効なセンシングデバイスを提供し、取得されたデータを活用して自動で培養状態を最適化するバイオとデジタルの融合した共有基盤を構築します。本基盤を通じて、各企業課題を解決する匠不要の次世代培養技術の社会実装を目指します。



応用先

- 微生物を用いたバイオ生産品（食品、化粧品、化学品等）のための迅速な試作生産
- 新規センシングデバイスによる培養データの取得ならびに取得データを活用した培養条件の最適化

参考資料

- 特許第6606625号：「酸化還元電位を用いた測定対象系の動態推測用システム」
- 長森英二, 笠原 堅：微生物物質生産系開発の最適化期間を短縮するための方法論・自動化, 化学工学会誌, 86(4),165-168 (2022)
- 庄野暢晃ほか：コンボリューショナルデータを活用したバイオ生産マネジメント, 生物工学会誌 98(7), 392-394(2020)

お問合せ先

株式会社ちとせ研究所

E-mail: info@chitose-bio.com

CHITOSE

URL: https://chitose-bio.com/jp/

微生物用シングルユース(SU)システムの開発

～多様な品目を、素早く、試作するために～

常翔学園 大阪工業大学

技術の説明

ニーズ：微生物用SUバッグ培養システムは、バイオ生産で高額になりがちな固定費（高額な設備導入に伴う減価償却費、人件費など）を削減する効果が期待される。異物混入のない生産、低頻度生産における維持費削減、定置滅菌・洗浄では不安が残る菌種、など、SUに必然性がある場合も。

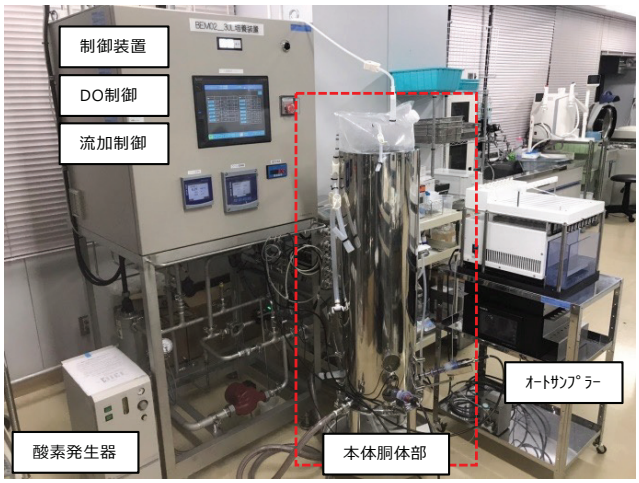
課題：SUバックの低コスト化。動物細胞用に開発されたSU培養システムの構造（通気・攪拌型）を微生物用に転用すると、SUバックは更に高コストに。

取組み：低コスト化が可能な気泡塔型（攪拌羽根レス）構造で、標準培養条件を満たす酸素供給能を有するSUバック培養システムの開発。微細泡発生器の活用。センサー類の光学化（非侵襲化）、シングルユース化。微生物培養用の運用策定による無菌接手類の使用点数削減。

ベンチマーク

		シングルユース（SU）	マルチユース（MU, steel tank）
設備導入コスト（減価償却）		low	high
維持コスト（人件費）		no	high
洗浄コスト（人件費）		no	CIP
チェンジオーバー		short	long
滅菌		γ線,膜ろ過 low	SIP, high
基本構造		simple	complex
バリデーション（人件費）		simple	very complex
実現可能な容量		< 5 kL	> 400 kL
消耗品		バッグ,継手,使い捨て	少ない
CO_2排出	化石燃料エネ使用国	中程度	高い
	再生可能エネ使用国	中程度	低い
適用		mammalian	all

開発システムの外観



応用先

- 多様な品目の試作品製造、および実製造
- 高純度（異物混入を避けねばならない場合）な品目の試作品製造、および実製造
- 胞子など培養後の滅菌・洗浄に難易度が高い品目の試作品製造、および実製造

など

参考資料

※実機は大阪工業大学バイオものづくりラボに設置されています。気軽にお問合せください。

お問合せ先

常翔学園 大阪工業大学　長森　英二

E-mail: eiji.nagamori@oit.ac.jp　**URL:** http://www.oit.ac.jp/bio/labo/~nagamori/

遺伝子組換え植物を利用した大規模有用物質生産システムの実証開発

(国研)産業技術総合研究所、北海道大学、東京大学、
鹿島建設(株)、デンカ(株)

技術の説明

光合成によって二酸化炭素を固定する植物の物質生産への利用はGHG排出量の大幅削減に効果的であると考えられます。
我々は、植物の一過性発現系を用いて独自の効率性を追求した『植物による物質生産システム』を構築するための技術開発を実施しています。すなわち、遺伝子組換えやゲノム編集技術を用い目的タンパク質の高発現を可能にする宿主植物の改変・改良から、飛躍的にバイオマスを増加させるための環境調節・栽培技術の開発、大量の植物試料からの効率的な抽出・精製方法の開発まで一気通貫で、省エネルギーで高効率に生産可能なプロセスを構築するための実証開発を目指しています。

日本国内での"宿主改変から抽出精製まで"
一貫した大規模植物生産系の実用化技術の開発を目指す

応用先

- 植物を用いた有用タンパク質（医薬品原材料等）の高生産技術全般
  例：医薬品（ワクチン・抗体等）、診断薬、試薬（アニマルフリー培地成分等）、機能性食品、化粧品、工業用酵素等の有用タンパク質など

参考資料

技術紹介　https://unit.aist.go.jp/bpri/bpri-pmt/result.html

お問合せ先

国立研究開発法人産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門（北海道センター）　福澤　徳穂
E-mail: noriho-fukuzawa@aist.go.jp　**URL:** https://www.aist.go.jp/

神戸DBTLバイオファウンドリ

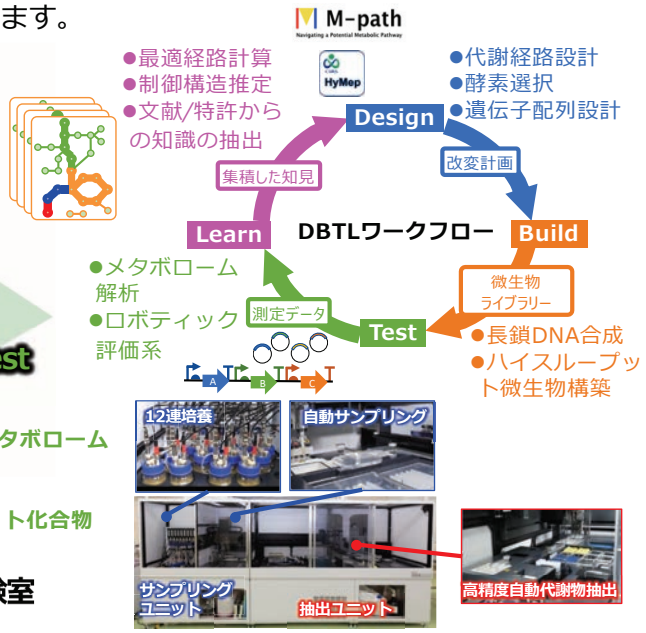
DBTLバイオファウンドリによる超高速スマートセル育種

神戸大学

技術の説明

神戸DBTLバイオファウンドリでは、独自に開発した長鎖DNA合成技術やハイスループット組み換え技術、高速・高精度の細胞代謝物測定技術を組み合わせることで、目的物質の生産能力を大幅に高めた細胞である「スマートセル」を従来の5分の1以下の期間で開発できます。バイオファウンドリ実験室をオープンイノベーション拠点に「スマートセル開発プラットフォーム」のプロトタイプとして広く活用することにより、ターゲットとする特定の物質に対するスマートセルを高速で構築し、高機能な化学品や医薬品原料などをバイオプロセスにより効率よく生産する次世代産業「スマートセルインダストリー」の創出を目指しています。

ロボティクス×デジタル融合型バイオファウンドリ実験室



メタボローム解析自動前処理ロボット

応用先

- 化学合成では生産が難しい有用物質創製をお考えの方
- 有用物質の生産性向上をお考えの方
- データ駆動型研究にご興味のある方

参考資料

- Vavricka, CJ. *et al.*: Mechanism-based tuning of insect 3,4-dihydroxyphenylacetaldehyde synthase for synthetic bioproduction of benzylisoquinoline alkaloids, *Nat. Commun.*, 10(1), 2015 (2019)
- Hilton, N. *et al.*: Building a global alliance of biofoundries, *Nat. Commun.*, 10(1), 2040 (2019)
- Vavricka, CJ. *et al.*: Machine learning discovery of missing links that mediate alternative branches to plant alkaloids, *Nat. Commun.*, 13(1), 1405 (2022)
- 蓮沼誠久ほか：微生物の高速育種を実現するスマートセル創出プラットフォーム, 化学工学, 86(4), 157-160 (2022)
- 特願2020-203335

お問合せ先

神戸大学 先端バイオ工学研究センター

E-mail: hasunuma@port.kobe-u.ac.jp
hidese@people.kobe-u.ac.jp

技術の詳細についてご興味のある方

https://www.jba.or.jp/nedo_smartcell/ 検索

URL: http://www.egbrc.kobe-u.ac.jp

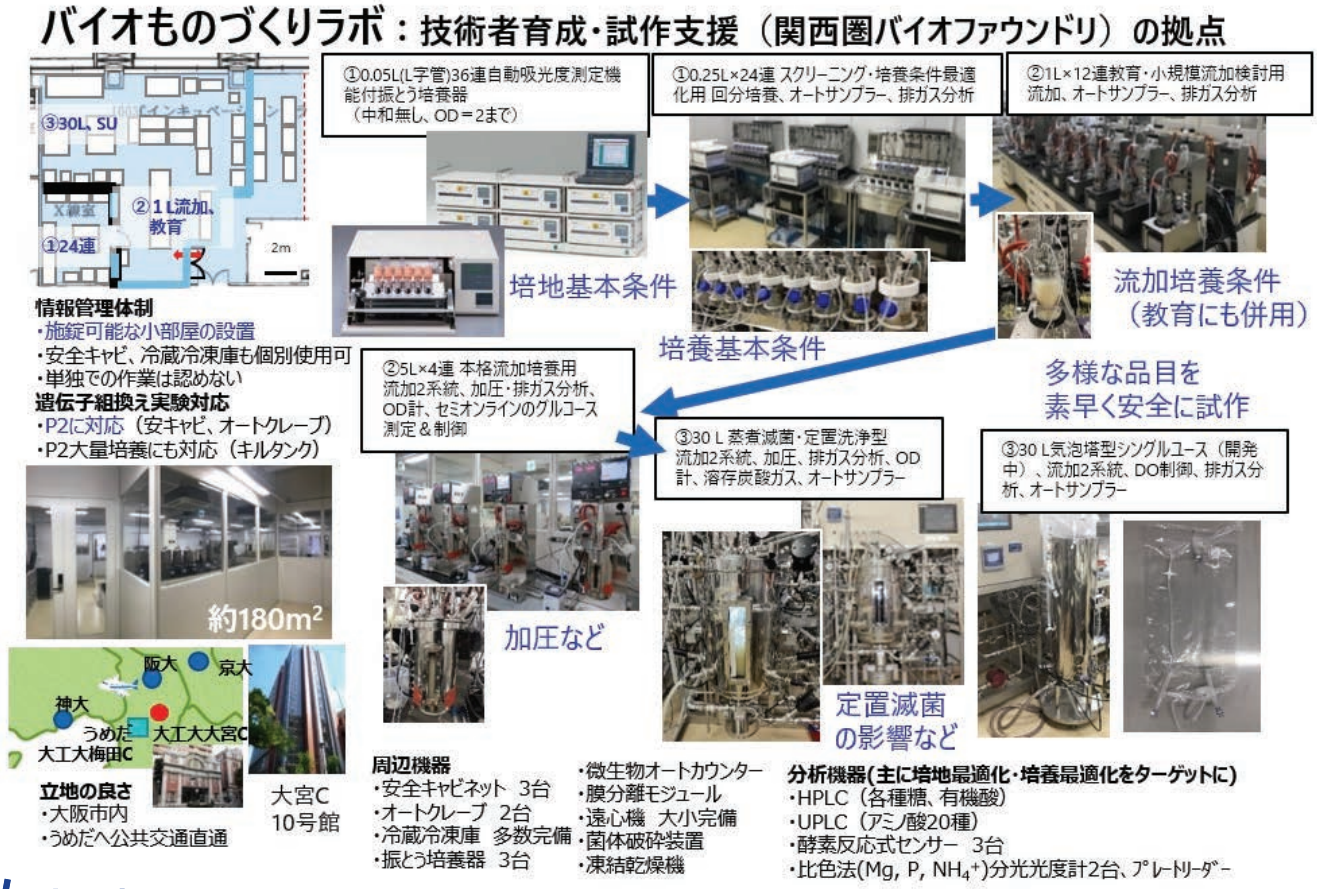
大阪工業大学・バイオものづくりラボ

～多様な品目の試作支援・培養技術者育成の拠点～

常翔学園 大阪工業大学

技術の説明

実験室レベル（フラスコレベル）で有望とされる選抜株や育種株を、新しいバイオものづくり（社会実装）に次々に導くために、生産実証や試作品製造を支援します。本事業で開発される要素技術群を活用し、小型バイオリアクターを用いた培養最適化（培養条件、培地の最適化、流加培養制御など）から、中規模培養槽（定置滅菌型）を用いた生産実証までをサポートします。中規模培養槽まで生産実証が済んだ菌株は、東のファウンドリや培養受託企業各社に速やかに引き継ぐことが可能です。



応用先

- 新規参入を目指す候補株保有企業

参考資料

- 長森英二, 笠原 堅：微生物物質生産系開発の最適化期間を短縮するための方法論・自動化, 化学工学会誌, 86(4), 165-168(2022)

お問合せ先

常翔学園 大阪工業大学　長森　英二

E-mail: eiji.nagamori@oit.ac.jp　**URL:** http://www.oit.ac.jp/bio/labo/~nagamori/

関東圏バイオファウンドリ拠点の形成
～バイオものづくりプラットフォームの構築～

Green Earth Institute(株)

技術の説明

＜背景＞

微生物による発酵生産（バイオ生産）は、原料を化石資源に依存せず、有機物残渣を含むバイオマスからの物質生産が可能であり、カーボンリサイクルやサーキュラーエコノミーの実現に資するものづくりといえる。バイオ生産による事業化には原料調達から製品生産まで一貫して低コストで生産できるプロセス開発が必須であるが、原料・人件費・エネルギーコスト等の高騰、生産拠点の海外移転、人材・教育機会の減少等の要因から、日本におけるバイオものづくりそのものが減退してきている。

＜本研究開発の内容＞

関東圏バイオファウンドリ拠点（千葉県茂原市）においては、日本におけるバイオ生産プロセスのプラットフォームになること、幅広いユーザーが利用することを念頭に置き、できる限り多くのニーズに対応できる設備設計を目指し、開発施設を新設する。（ただし、前処理や精製については状況に応じて外部委託も検討。）

また、カルタヘナ法や環境規制等の法令を遵守し、菌体等のセキュリティを保持する、安心かつ公平な管理体制を整備・運用する。

＜設置予定の設備＞

建屋名称		主な設備、装置（予定）	使用目的
既存建屋（バイオエンジベンチ）		発酵槽（30L×3、300L×3、1,500L）	・一般的な発酵槽によるプロセス検討
新設建屋	前処理糖化室	二軸押出加熱器、糖化槽、セラミックフィルタ、UF膜	・バイオマス原料の前処理および糖化反応
新設建屋	技術開発室・培養室	模擬培養槽、気泡径・ボイド率・kLa測定装置、CFDソフトウェア、DoE解析システム、発酵槽（5L×3、30L×2）、8連ジャー、HTST（高温短時間殺菌機）、スケールアップデータ採取用発酵槽運転システム、連続培養用膜分離装置	・高性能CFD・スケールダウンモデルを用いた最適条件決定、スケールアップシステム開発 ・連続発酵システム検討 ・試製の種培養、前培養
新設建屋	試製室	発酵槽（300L、3,000L）、フィードタンク、菌体分離用膜分離装置、分離板型遠心分離機	・スケールアップ、高性能CFD実証 ・300L、3,000L槽規模の試験生産
新設建屋	精製室	イオン交換塔、活性炭カラム、濃縮装置、晶析装置、膜分離装置	・低分子～中分子の生産物の精製、サンプル製造
新設建屋	分析室	HPLC、GC、LC-MS、GC-MS、IC、電子天秤	・各工程開発に必要な分析
新設建屋	ユーティリティ室	コンプレッサ、チラー、用水関係設備	・ユーティリティ供給

応用先

- バイオ生産のパイロットテストの実施及び商用サンプルの製作
- バイオ生産の知識・経験を有する人材の育成

お問合せ先

Green Earth Institute株式会社

E-mail: entry@gei.co.jp　　**URL:** https://gei.co.jp/ja/

高性能CFDソフトウェア・スケールダウンモデルを利用したバイオ生産プロセスの最適化手法とスケールアップ実証手法の開発

Green Earth Institute(株)

技術の説明

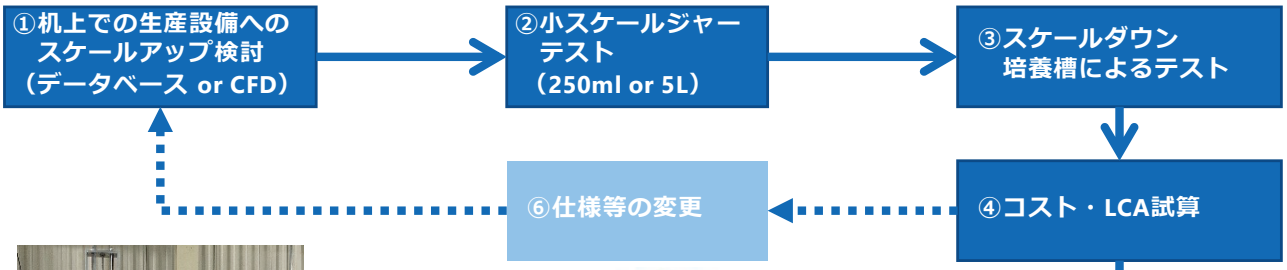
<背景>

バイオ生産プロセスの最適化・スケールアップ実証は今でもプロセスの実用化のためには避けて通ることができないステップである。これまでに様々な取組みが行なわれているが、時間、費用、工数がかかるとともに、各社固有でノウハウ化されており、業界共通の手法が確立されてるとはいえない。

<本研究開発の内容>

動物細胞による医薬品等の開発では多く使われているQbD（Quality by Design）やスケールダウンモデルを用いたプロセス開発手法を、微生物を用いたバイオ生産プロセスの開発に適用する。具体的には、高性能CFDシステムを構築し、本システムを利用したスケールダウンモデルや実験計画法を用いることによって、スケールアップの実証やプロセス最適化、コスト試算、省エネ運転法の開発を行う。

<高性能CFDソフトウェア・スケールダウンモデル利用手法のフロー案>



CFD開発用模擬培養槽

CFD計算結果イメージ

応用先

- 商用生産に向けたバイオ生産プロセスの開発
- スケールアップと併せた低コスト・省エネな生産条件の検討
- 研究開発段階における運転コストの試算
- 事業化に必要なLCA評価

お問合せ先

Green Earth Institute株式会社

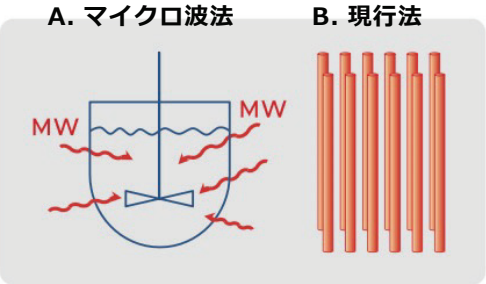
E-mail: entry@gei.co.jp　　**URL:** https://gei.co.jp/ja/

バイオ生産プロセスへのマイクロ波技術の適用

～蒸留、培地滅菌プロセスにおける低炭素化の追求～

マイクロ波化学(株)

技術の説明

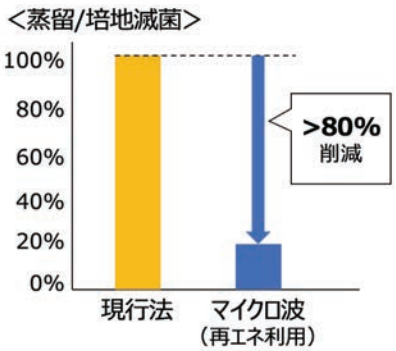


	マイクロ波法	現行法
エネルギー源	再生可能エネルギー	化石燃料
エネルギー伝達	内部から直接的に	外部伝熱面から間接的に
スケーリング	無し	有り
装置構造	簡素	多管式･複雑

従来では、バイオ生産といえど、製造過程で化石燃料をエネルギー源として使用することもあったため、プロセス面においてCO_2排出の課題が残されていた。

今回、電化技術であるマイクロ波をバイオ生産プロセスに適用させ、より高度なグリーンものづくり技術を開発する。

直接的、選択的、効率的にエネルギーを伝達できるマイクロ波と再生可能エネルギーを組み合わせることにより、製造プロセスにおけるCO_2排出量の大幅な削減を目指す。



本研究開発において、2021年度は蒸留、培地滅菌プロセスに対するマイクロ波適用の検証を行い、適用の可能性を確認した。

従来の蒸留におけるリボイラー、培地滅菌の連続方式はともに多管式構造であることが想定されるが（図B）、マイクロ波の利用により、装置の簡素化（図A）が期待される。

また、マイクロ波加熱は高温の伝熱面を必要としないことから、スケーリングの発生が抑制され、メンテナンス負荷が軽減できる可能性がある。

各プロセスへのマイクロ波の適用性が確認できたことを受け、簡易的にCO_2排出量の削減効果を試算した。その結果、蒸留、培地滅菌、どちらにおいても従来の化石燃料を使用するプロセスに比べ、80%以上のCO_2削減効果が見込まれることが分かった。

応用先

- バイオ生産のうち、基礎化学品（バイオエタノール等）の蒸留工程への適用
- 熱に弱い製品の製造プロセスへの適用（特に、従来の伝熱加熱では熱源付近で高温にさらされ、劣化、変質が避けられなかったものには効果的である可能性あり）

お問合せ先

マイクロ波化学株式会社

E-mail: info@mwcc.jp　　**URL:** https://mwcc.jp/

バイオマス残渣の前処理技術としての新加水分解技術の適用
～廃棄されている非可食バイオマスを化学品原料に～

Green Earth Institute(株)、(株)小桝屋

技術の説明

茶粕

パンくず

じゃがいも残渣

野菜くず

おがくず

コーヒー粕

<背景>

現在の発酵産業では、原料として、トウモロコシやサトウキビ等を原料とした糖が使われているが、日本はもっぱらこれらの糖を輸入している。そのため、国産の発酵製品は値段が高く、海外品に比べてコスト競争力が弱い要因の1つとなっている。

<本研究開発の内容>

本研究開発では、日本国内で廃棄されているようなバイオマス残渣（非可食バイオマス）を発酵原料として使うことを目的として、以下の2つのアプローチを行う。

- バイオマス残渣を発酵原料としようとする場合、糖化の前の処理（前処理）が必要なことが多い。前処理技術としては、酸処理、アルカリ処理等多くの方法があるが、いずれも課題を抱えており、コストを上げる要因となっている。本研究開発では、新しい前処理技術によって、短時間・高効率で前処理を実施し、糖のコストを下げることを目指す。
- バイオマス残渣といっても、数多くの種類のものが廃棄されており、それらの中で、バイオリファイナリーの原料として適したものを選別し、検証を実施する。

<現在（2022年6月末）までの実施内容>

- 前処理装置の発注を完了し、新設の研究施設（関東圏バイオファウンドリ拠点）において、2023年3月からの稼働を目指す。
- バイオマス残渣のリストを作成しつつ、その中で、バイオリファイナリーの原料として有用性の高い6種類のバイオマスについて成分分析を実施した。

応用先

- 食品残渣や農業残渣をバイオリファイナリーの原料として活用するための前処理
- 発酵メーカーが国内で原料を見つけるための選別

参考資料

食品残渣や農業残渣等のバイオマス残渣のリスト（例）

大項目	中項目	名称	発生量（t/年間）	価値（処理費用/kg）	現在の利用方法	成分			
						含水率（%）	炭素（乾物%）	炭素（現物%）	炭素絶対量（t/年）
動植物性残渣	飲料粕	コーヒー粕	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

お問合せ先

Green Earth Institute株式会社

E-mail: entry@gei.co.jp　　**URL:** https://gei.co.jp/ja/

バイオ生産プロセスにおけるLCAによる排出CO_2の算出方法の確立
～排出CO_2を意識したバイオ生産プロセスの開発～

Green Earth Institute(株)

技術の説明

<背景>

地球温暖化問題の深刻化に伴い、化学品について、その生産過程でどの程度のCO_2排出があるのかが問題となっており、バイオ生産プロセスの開発にあたっても、様々な生産条件がCO_2排出量に与える影響を考慮する必要がある。一方で、現在、CO_2排出量を算出するには、バイオ生産プロセスにおける生産条件が一通り確定した後にLCAを実施しており、研究開発段階で、様々な条件を柔軟に設定してCO_2排出量の推計をしながら、製品開発を進めるといったことができていない。

<本研究開発の内容>

本研究開発では、バイオ生産プロセス全体を通じて、 CO_2排出を伴う全てのプロセスを明確にしたうえで、実験ごとに変動するデータについては、研究開発をしながらインプットし、 CO_2排出量が算出できるような算定モデルを作成し、バイオ生産プロセスの開発とLCAを同時に実施可能とすることを目的とする。

<現在（2022年6月末）までの実施内容>

バイオ生産プロセスのうち、前処理・糖化・発酵の各プロセスを対象範囲としてLCAを実施し、CO_2排出量の寄与が特に大きいフローを特定した。また、バイオ生産プロセスの開発の生データにおける各項目から、特に寄与の大きいフローが算出されるまでの関係性についても整理した。

バイオ生産プロセスの研究開発におけるLCAシステムの比較

	従来システム	本研究開発によるシステム
概要	生産技術開発が先行した後にLCAを実施	生産技術開発とLCAを同時に実施
LCAのプラットフォーム	Excel等	SimaPro※
LCAの方針	1件1件の製品のLCAをアドホックに実施	パラメータ化されたLCAモデルにより複数の生産プロセスの評価を同時に実施
本研究開発のシステムのメリット	• 多数の生産パターンにおけるLCCO_2（ライフサイクルCO_2）排出量等の環境影響の定量的な把握 • 早い時点における製品ごとのCO_2排出にかかるホットスポットや重要なKPIとなるパラメータの把握 • CO_2排出削減のための代替原材料（産地等含む）の検討の推進	

※SimaPro：高度なパラメータ分析が可能なLCA専用ソフトウエア

応用先

- CO_2排出量を意識したバイオ生産プロセスの研究開発
- バイオ生産プロセスに特化したLCAの実施

お問合せ先

Green Earth Institute株式会社

E-mail: entry@gei.co.jp **URL:** https://gei.co.jp/ja/

バイオものづくり人材育成

～人材育成プログラム概要（NEDO特別講座）

本プロジェクトでは、バイオ生産推進拠点（バイオファウンドリ拠点）の整備と並行して、バイオものづくりの社会実装を拡大・促進するため、各拠点でバイオものづくりを担う人材育成を目的とした「人材育成プログラム（NEDO特別講座）」を開講します。（https://www.nedo.go.jp/news/press/AA5_101556.html）

受講生は、微生物の持つ物質生産能力を高度に制御した細胞「スマートセル」について、その構築方法から培養装置の使い方、バイオプロセスの実用化方法まで、バイオものづくりに必要な各種技術などを体系的に習得できます。講義に加えて実習も行うことで、バイオものづくりに必要な理論から実践までを学ぶことができます。

バイオものづくりプロジェクト技術集
2022年10月
発行　(一財)バイオインダストリー協会、(国研) 新エネルギー・産業技術総合開発機構
〒104-0032東京都中央区八丁堀2-26-9 グランデビルディング8階
TEL：03-5541-2731　URL：https://www.jba.or.jp/b-production