

経済産業省 御中

令和4年度重要技術管理体制強化事業
(バイオテクノロジー分野に係る重要技術・新興技術等の動向調査)

調査報告書

2023.2

みずほリサーチ&テクノロジーズ

目次

0. 調査概要	3
1. バイオインフォマティクス	5
A) 対象技術の概要調査	5
B) 対象技術の技術提供規制の必要性の調査	26
C) 戦略的不可欠性の獲得に繋がりうる育成すべき関連技術の調査	33
D) 戦略的自律性の確保のための関連技術のサプライチェーン等の調査	44
2. バイオリアクター	51
A) 対象貨物・技術の概要調査	51
B) 対象貨物・技術の輸出規制(技術提供規制)の必要性の調査	69
C) 戦略的不可欠性の獲得に繋がりうる育成すべき関連貨物・技術の調査	77
D) 戦略的自律性の確保のための関連貨物・技術のサプライチェーン等の調査	91

調査概要

事業の概要

【調査の背景】

- 近年、安全保障分野のすそ野は経済・技術分野に急速に拡大。また、感染症の世界的拡大による、サプライチェーンの特定国への依存という脆弱性がもたらすリスクが浮き彫りになるなど、経済安全保障の重要性がこれまで以上に高まっている。



【実施目的・内容】

- 外国為替及び外国貿易法の運用に影響を与え得る重要技術等の内、特に、近年各国の関心が高まり開発競争の激化しているバイオテクノロジー分野について、先端技術の技術概要、研究開発状況等を調査・分析することで、外国為替及び外国貿易法の運用の強化と執行体制の整備に役立つ基礎資料を得ることを目的とし、以下の項目の調査を実施する。
- 調査対象技術を「バイオインフォマティクス」及び「バイオリクター」とし、以下の調査を実施する。
 - (A) 対象貨物・技術概要の調査
 - (B) 対象貨物・技術の輸出規制(技術提供規制)の必要性の調査
 - (C) 戦略的不可欠性の獲得に繋がりうる育成すべき関連貨物・技術の調査
 - (D) 戦略的自律性の確保のための関連貨物・技術のサプライチェーン等の調査

1. バイオインフォマティクス

A. 対象技術の概要調査

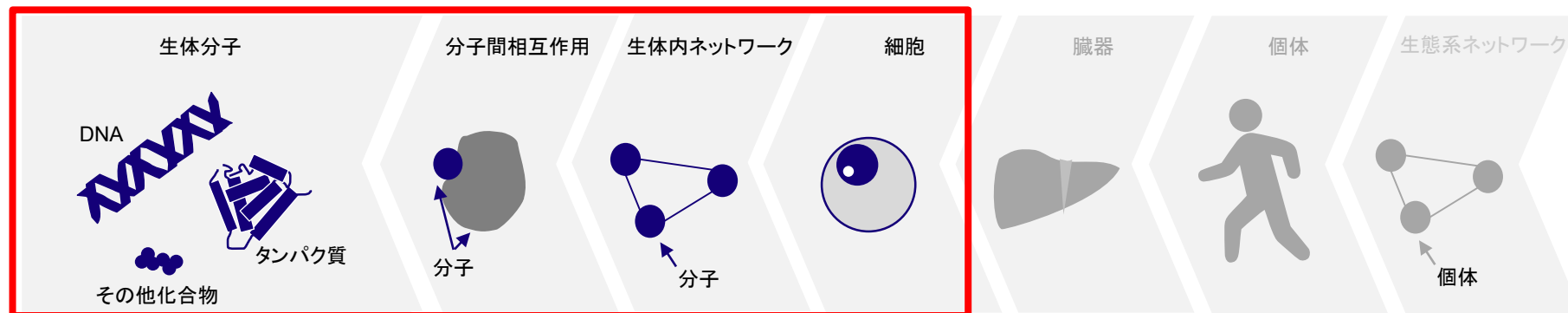
本調査におけるバイオインフォマティクスの定義と調査範囲

■ バイオインフォマティクスの定義と調査範囲

- バイオインフォマティクスは、生命現象をコンピュータを使って研究する分野であり、日本においては生物情報学、生命情報科学、情報生命科学などとも呼ばれている
- 本調査では、バイオインフォマティクスの中でも合成生物学や物質設計において活用される範囲を調査対象とし、医療分野の範囲は除くこととする

調査対象範囲

生命現象の種類 バイオインフォマティクスは、主に生体分子～細胞（調査対象範囲）、生態系ネットワークを対象とする。その他の生命現象としては臓器や個体が挙げられ、主に医学・医療分野で研究されている。



今回の調査対象範囲

生体情報(入力データ)の種類 技術・学問の発達で増加する。

DNA(遺伝子・ゲノム)	RNA	タンパク質	化合物	画像(生体分子・細胞・組織・医用)	カルテ・PHR
				動画(生体分子・細胞・個体など)	バイタルデータ

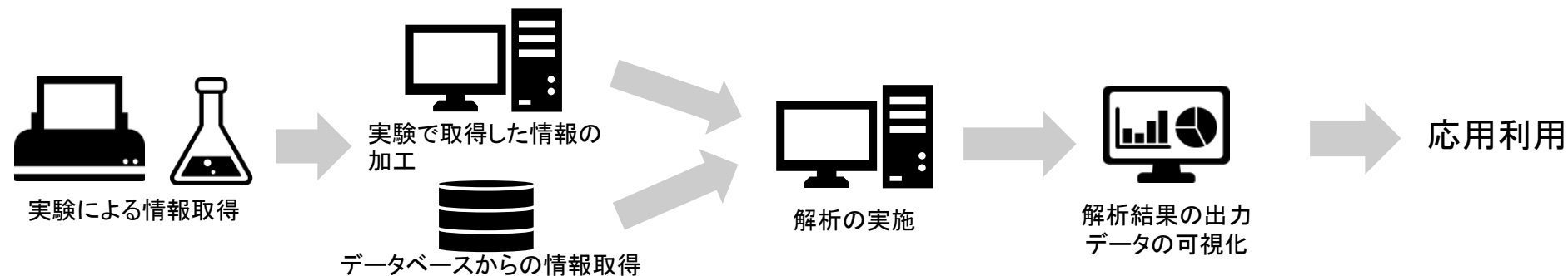
本調査対象の解析において利用される主な入力データ

(出所) 日本バイオインフォマティクス学会 HP、各種情報を基に、みずほリサーチ&テクノロジーズが作成

※各用語の説明はP.23の用語集に記載

バイオインフォマティクスの手順と領域

- バイオインフォマティクスの解析は基本ソフトウェアによって実行される
 - 生命科学研究におけるバイオインフォマティクスの領域を以下に示す



実験	データ加工・取得	解析	結果	応用利用
実験により情報を取得する。 ○ 実験で利用する装置 <装置の例> ・次世代シーケンサー ・DNAマイクロアレイ※1 ・クライオ電子顕微鏡	解析で利用するデータを取得するために、実験で取得した情報の加工やデータベースの参照を実施する。 ○ 実験で取得した情報の加工 <加工の例> ・マッピング ・アノテーション※2 ○ データベースからの情報取得	加工または取得したデータを活用し、解析を実施する。 ○ 解析 <解析の例> ・遺伝子予測 ・SNP解析※3 ・遺伝子ネットワーク推定 ・二次構造予測 ・代謝ネットワーク推定	解析結果を出力、可視化などを行う。 ○ 解析結果の出力 ○ データの可視化	解析結果を活用し応用的な利用を行う。 ○ 応用利用 <応用の例> ・バイオマーカー開発 ・タンパク質デザイン ・疾患関連遺伝子特定 ・代謝経路設定 ・酵素選択 ・最適経路選択

バイオインフォマティクスの領域

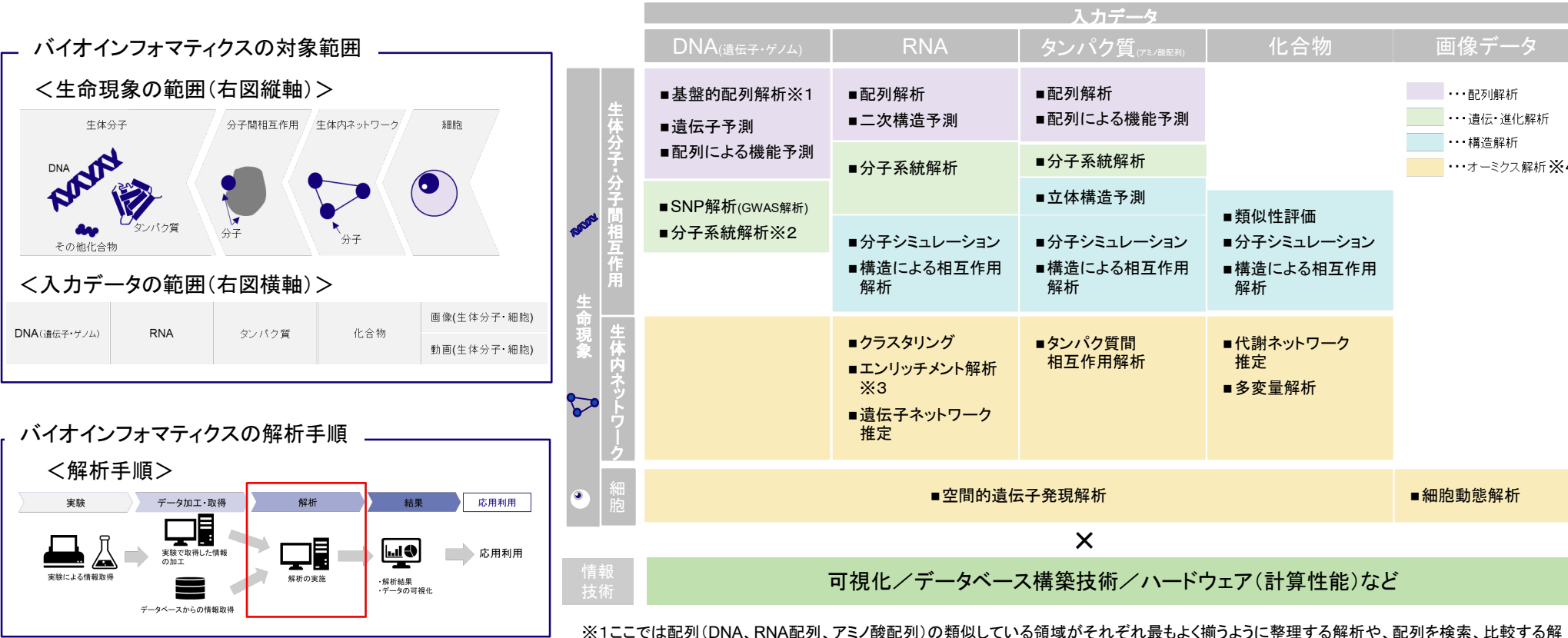
※バイオインフォマティクスの定義、バイオインフォマティクス学会編バイオインフォマティクス入門[第2版](2021)が扱っている内容を参考に、みずほリサーチ&テクノロジーズが作成

※1 検体の遺伝子発現を解析するために、多数のDNA断片を高密度に配置した分析ツール。DNAチップとも言われる。
※2 生物機能にもとづいた解析を行うために、データに対して関連する情報(遺伝子名など)をタグ付けすること。
※3 DNA塩基配列の一塩基の置き換えにより発生する変化を解析すること。SNP(スニップ)はSingle Nucleotide Polymorphismの略称

バイオインフォマティクスの解析手法の俯瞰図(生命現象と入力データの種類で整理)

- バイオインフォマティクスの主な解析手法を、対象とする生命現象と入力データを軸とし以下のように整理した
 - 基盤技術として情報技術が存在し、ハードウェアの計算性能の向上がバイオインフォマティクスの進展に寄与する

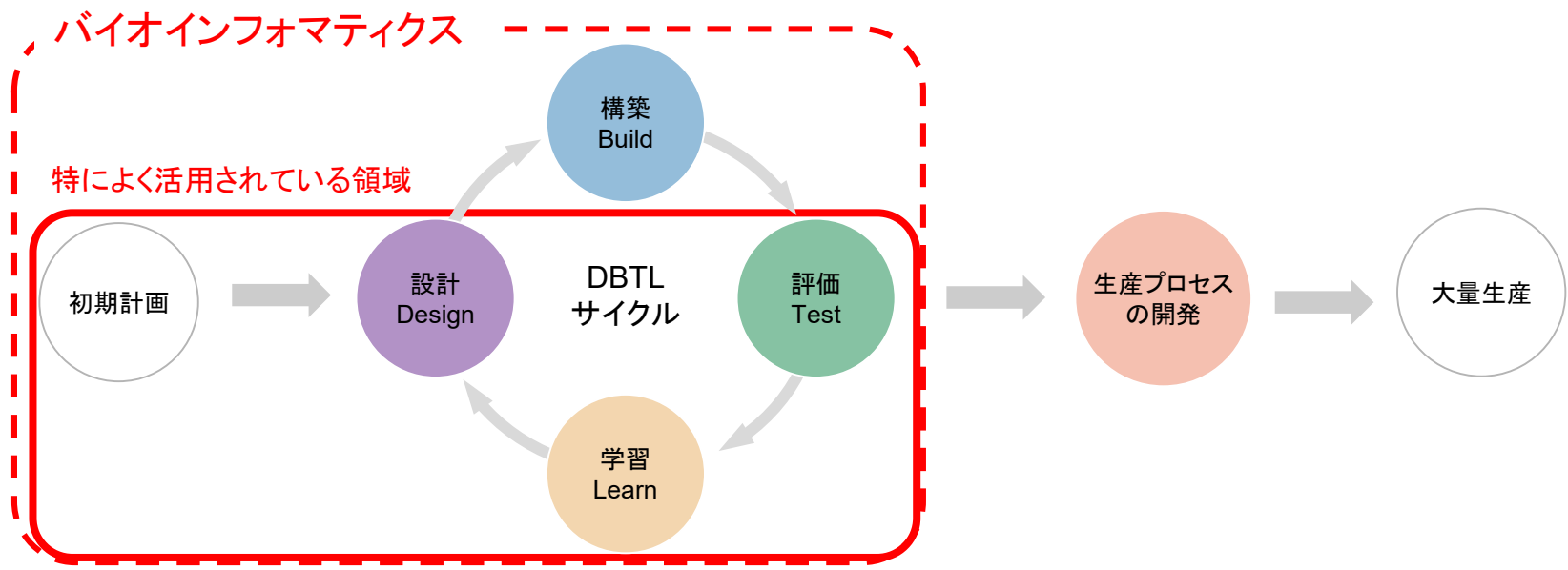
バイオインフォマティクスの解析手法



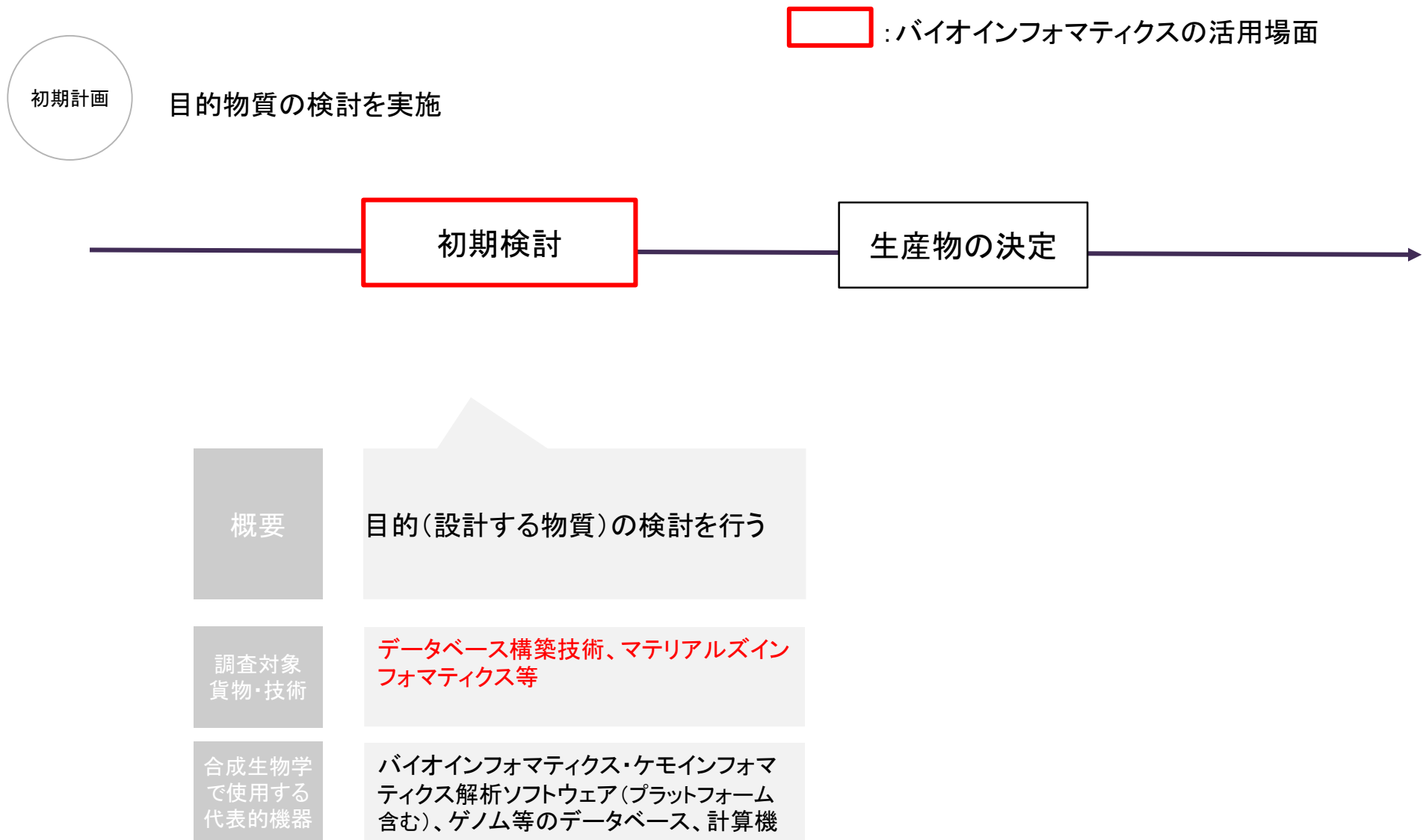
バイオインフォマティクスの解析手法の俯瞰図(合成生物学のプロセスで整理)

- 合成生物学とは、組織、細胞、遺伝子といった生物の要素を部品とみなし、それらを組み合わせて生命機能を人工的に設計したり、人工の生物システムを構築したりする学問分野である
- 合成生物学とバイオインフォマティクスの関係
 - バイオインフォマティクスは何を設計するか決める初期計画、合成生物学におけるDBTLサイクルにて活用される
 - 各DBTLに関連する解析手法の技術力をすべて総合的に上げることが必要である

バイオインフォマティクスと合成生物学の関係性



バイオインフォマティクスの解析手法の俯瞰図(合成生物学のプロセスで整理)



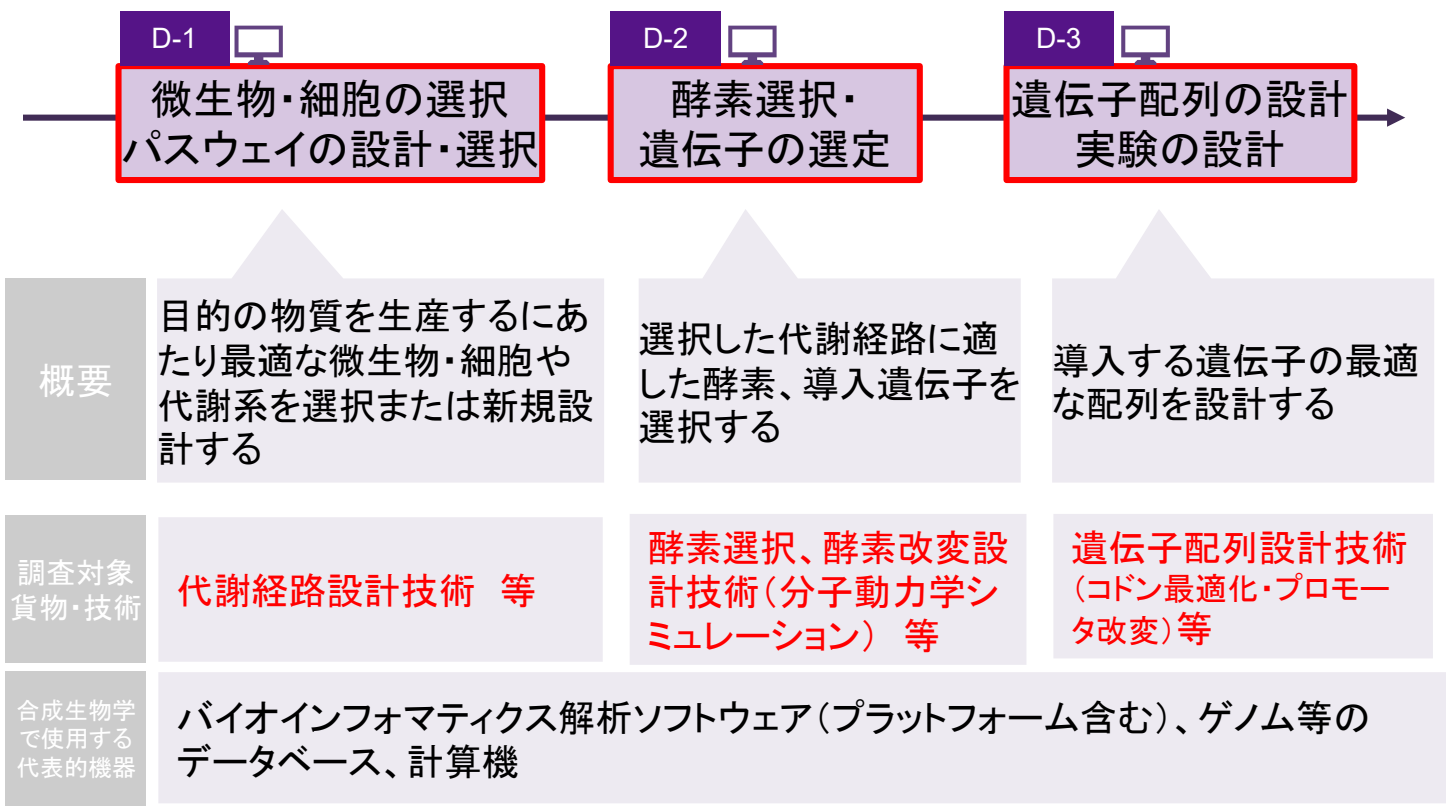
※ 代表的な物質製造フロー及び関連する調査対象貨物・技術を整理した。

バイオインフォマティクスの解析手法の俯瞰図(合成生物学のプロセスで整理)

: バイオインフォマティクスの活用場面



目的物質を特定・産生するための代謝・合成経路を設計



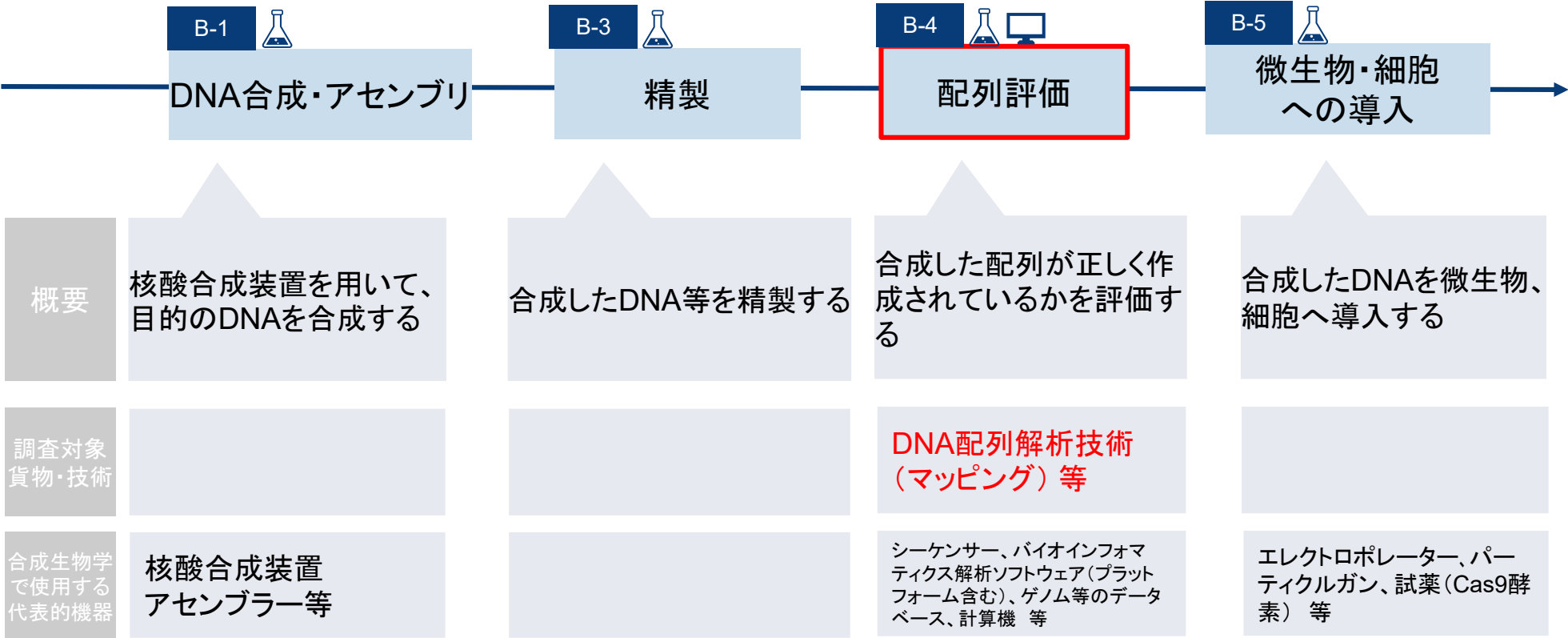
※ 代表的な物質製造フロー及び関連する調査対象貨物・技術を整理した。

バイオインフォマティクスの解析手法の俯瞰図(合成生物学のプロセスで整理)

 : バイオインフォマティクスの活用場面

構築
Build

遺伝子導入やゲノム編集により設計した微生物/細胞株を物理的に構築



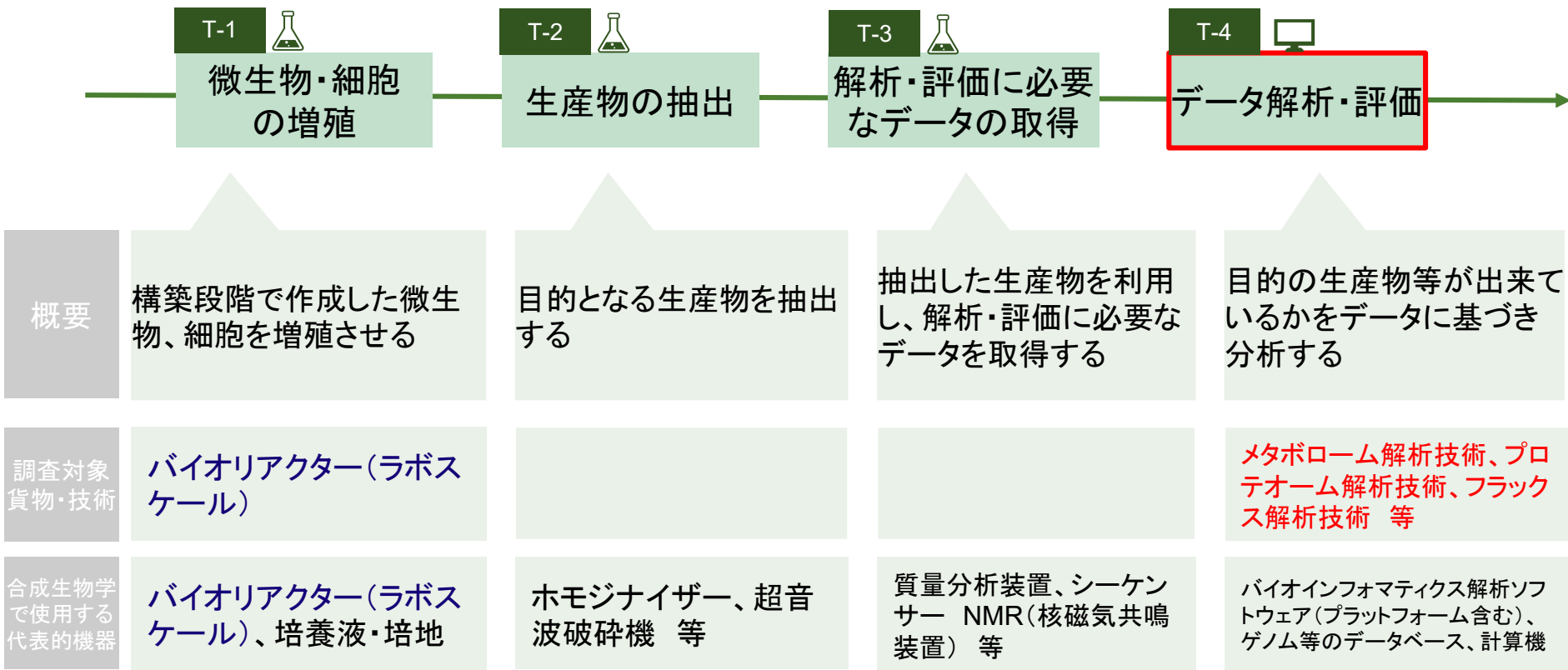
※ 代表的な物質製造フロー及び関連する調査対象貨物・技術を整理した。

バイオインフォマティクスの解析手法の俯瞰図(合成生物学のプロセスで整理)

 : バイオインフォマティクスの活用場面

評価
Test

構築した発現系をプロトタイプ化し、目的の物質の産生試験を実施



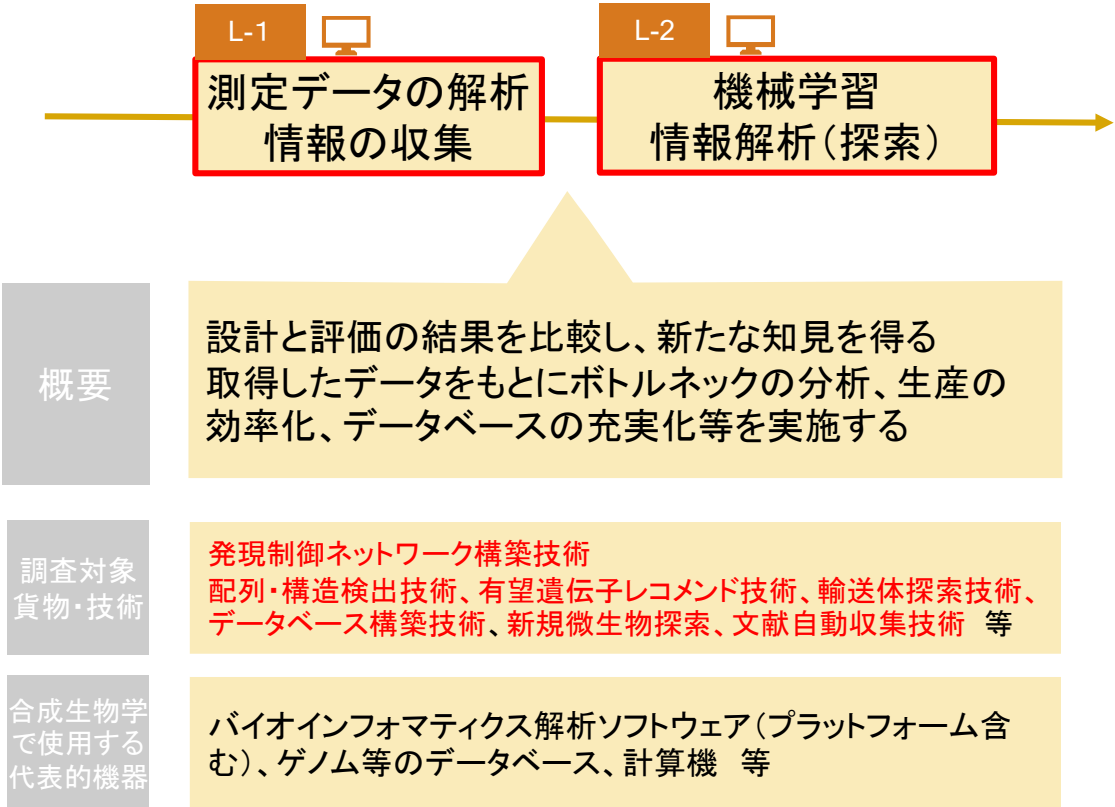
※ 代表的な物質製造フロー及び関連する調査対象貨物・技術を整理した。

バイオインフォマティクスの解析手法の俯瞰図(合成生物学のプロセスで整理)

 : バイオインフォマティクスの活用場面



機械学習を用いて産生物質を評価・解析、産生プロセスを最適化



※ 代表的な物質製造フロー及び関連する調査対象貨物・技術を整理した。

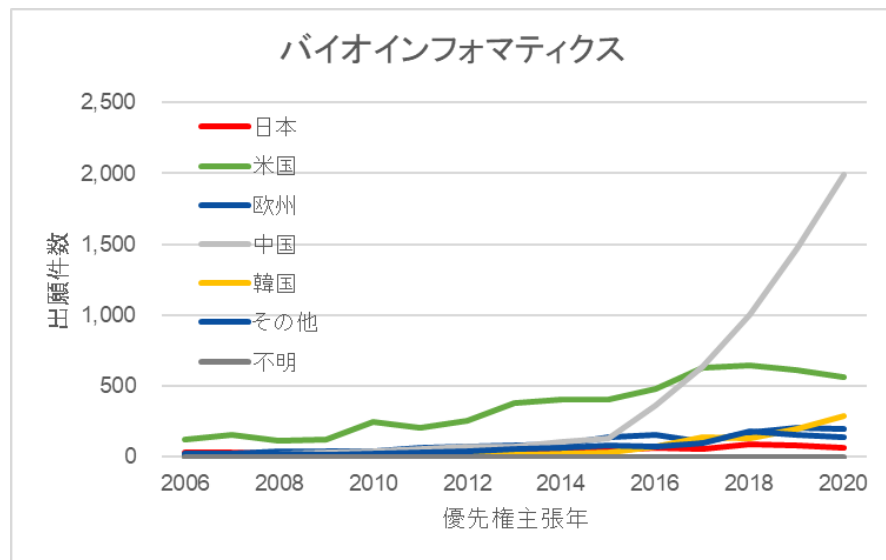
バイオインフォマティクスに関する特許動向調査(全体推移)

■ バイオインフォマティクス(2006-2020年)における特許動向

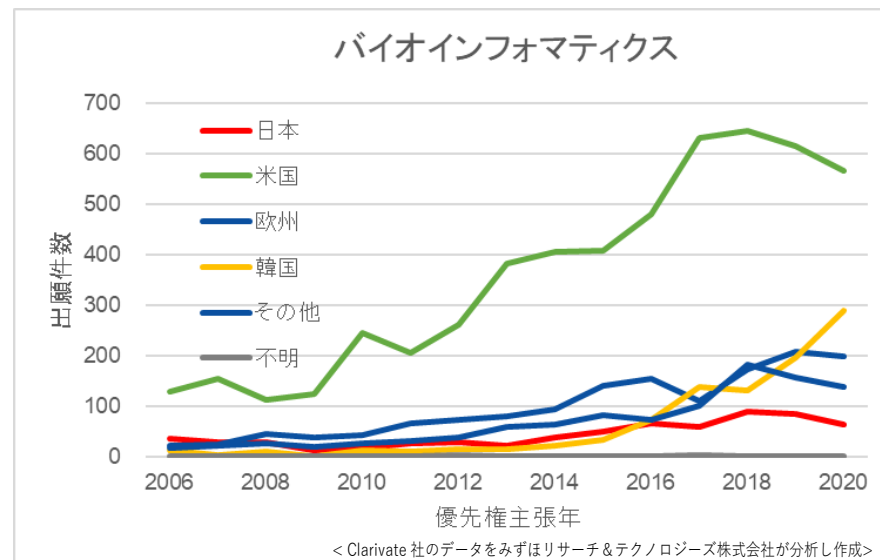
- バイオインフォマティクスに関する特許出願件数は、2006-2020年の期間に約16,000件であり、2006年以降増加傾向にあったが、中国、韓国を除き、2019年以降、減少傾向にある
- 出願人の所在国の割合に関しては、**中国が約38%、米国が約34%、欧州が約9%、日本が約4%**である
- 中国の出願件数は、主に大学等の研究機関であり、**2015年以降増大、2018年には1,000件を超える状況**である
- 中国では、2011年開始の「**科学技術イノベーション第12次五カ年計画**」において**戦略的産業にバイオ技術が選定**され、この計画で**特許申請件数の拡大も目標**とされたため、その成果が2015年度より急増したと推察される

特許動向調査(全体)

<全データ>



<中国を除いたデータ>



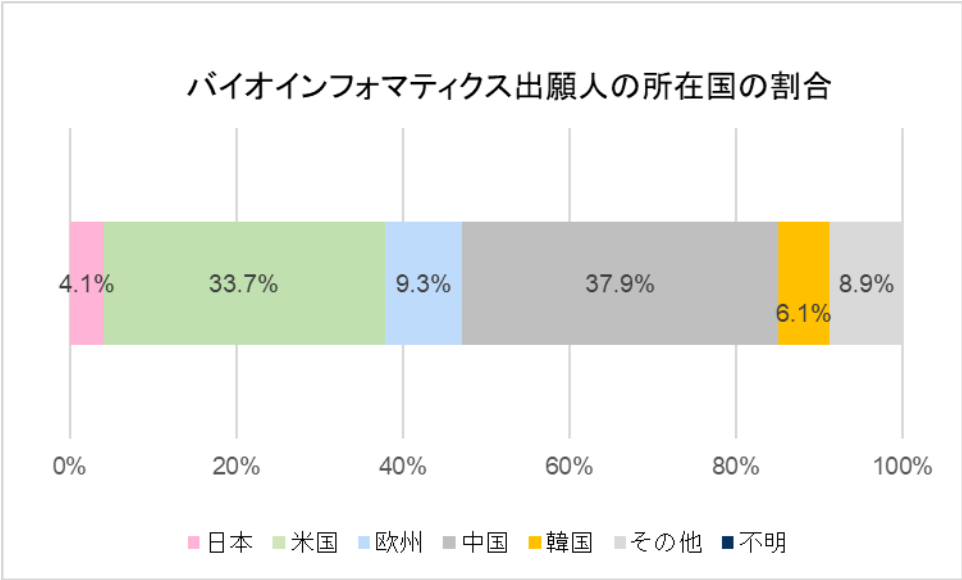
※ 特許情報における譲受人/出願人の情報に含まれる所在国を抽出し、記載のないものに関しては発行コードを所在国として分析をした。
上位6カ国の割合を整理し、上位6カ国以外の数値をその他に分類している。また、上記のデータは優先権出願年の不明なデータは除いて作成。

バイオインフォマティクスに関する特許動向調査(特許国別割合・上位組織)

- バイオインフォマティクス(2006-2020年)における特許動向
 - 出願数の上位ランキング10には、**米国の8機関がランキング**されており、欧州1社、中国1大学がランキングされており、**日本企業は含まれない**
 - 上位ランキング10には、企業が6社、大学が4機関であり、まだまだ**研究開発要素が強い分野**であることがわかる

特許動向調査(全体)

<出願人の所在国の割合>



<出願数上位組織リスト:全体>

譲受人(組織名)	国籍	出願件数
IBM	米国	194
ILLUMINA INC	米国	135
UNIV CALIFORNIA	米国	130
Zhejiang University of Technology	中国	117
LIFE TECHNOLOGIES CORP	米国	117
KONINKLIJKE PHILIPS NV	オランダ	116
HEARTFLOW INC	米国	104
MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY	米国	78
UNIV LELAND STANFORD JUNIOR	米国	73
GUARDANT HEALTH INC	米国	65

■ : 米国、■ : 欧州、■ : 中国

※ 特許情報における譲受人/出願人の情報に含まれる所在国を抽出し、記載のないものに関しては発行コードを所在国として分析をした。上位6カ国の割合を整理し、上位6カ国以外の数値をその他に分類している。

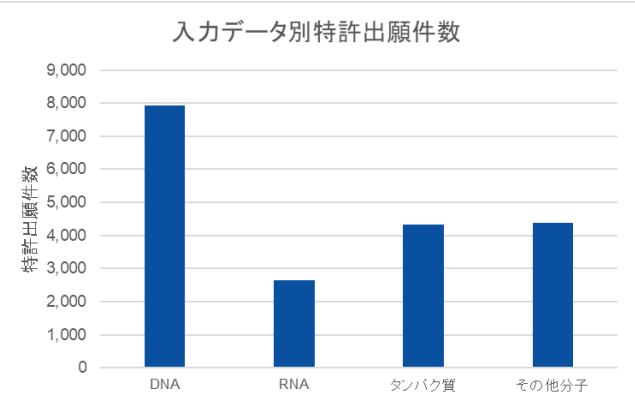
< Clarivate 社のデータをみずほリサーチ&テクノロジーズ株式会社が分析し作成 >

バイオインフォマティクスに関する特許動向調査(入力データ別)

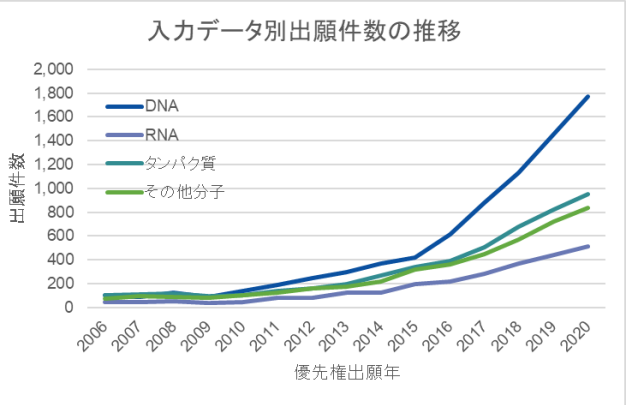
- バイオインフォマティクス×入力データ(2006-2020年)における特許動向
 - 入力データ別の出願件数に着目すると、DNA(遺伝子・ゲノム)に関する出願件数が多く、次いで分子関連とタンパク質関連(ペプチド・アミノ酸含む)の順番であり、各入力データとも増加傾向にある
 - 出願人上位組織は、すべての入力データにおいて、米国が8機関以上がランキングされており、バイオインフォマティクス全体が、米国の強い分野であることが分かる

特許動向調査(入力データ別)

<入力データ別特許出願件数>



<入力データ別特許出願件数の推移>



<DNA: 出願数上位組織リスト>

譲受人(組織名)	国籍	出願件数
UNIV CALIFORNIA	米国	86
IBM	米国	80
KONINKLIJKE PHILIPS NV	オランダ	73
ILLUMINA INC	米国	69
GUARDANT HEALTH INC	米国	58
MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY	米国	55
UNIV LELAND STANFORD JUNIOR	米国	53
BROAD INST INC	米国	52
UNIV HONG KONG CHINESE	中国	48
GRAIL INC	米国	46

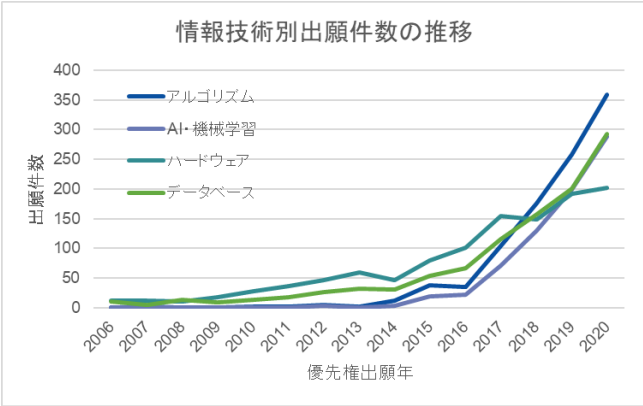
■ : 米国、■ : 欧州、■ : 中国
< Clarivate 社のデータをみずほリサーチ&テクノロジーズ株式会社が分析し作成 >

バイオインフォマティクスに関する特許動向調査(情報技術別)

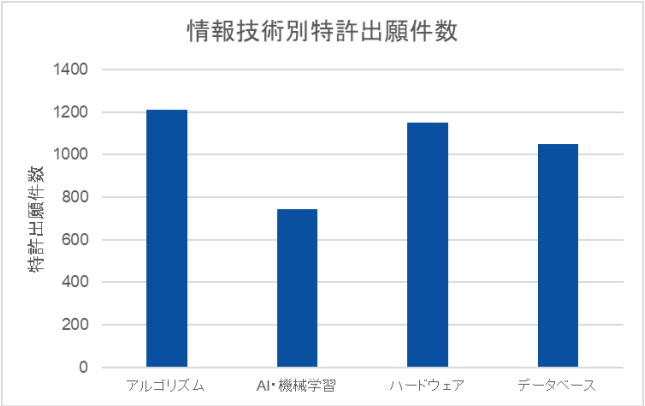
- バイオインフォマティクス×情報技術(2006-2020年)における特許動向
 - 情報技術に係る技術の出願件数に着目すると、アルゴリズム(AI・機械学習を除く)に関する出願件数が多く、次いでハードウェア、データベースの順で出願件数が多く、AI・機械学習は近年増加傾向にある
 - 出願件数は、各入力データとも増加傾向にあるが、2016年以降アルゴリズム、AI・機械学習の開発が大きく伸びる傾向にある
 - 出願人上位組織からは、情報技術においても米国の強い分野であることが分かる

特許動向調査(情報技術に係る技術)

<情報技術に係る特許出願件数の推移>



<情報技術に係る特許出願件数>



<アルゴリズム: 出願数上位組織リスト>

譲受人(組織名)	国籍	出願件数
Illumina Inc.	米国	34
IBM	米国	25
Micron Technology Inc.	米国	18
KPN INNOVATIONS LLC.	米国	14
DeepMind Technologies Limited	米国	11
Deep Genomics Incorporated	カナダ	9
浙江工业大学	中国	9
LIFE TECHNOLOGIES CORPORATION	米国	6
KPN INNOVATIONS LLC.	米国	6
GUARDANT HEALTH INC.	米国	6

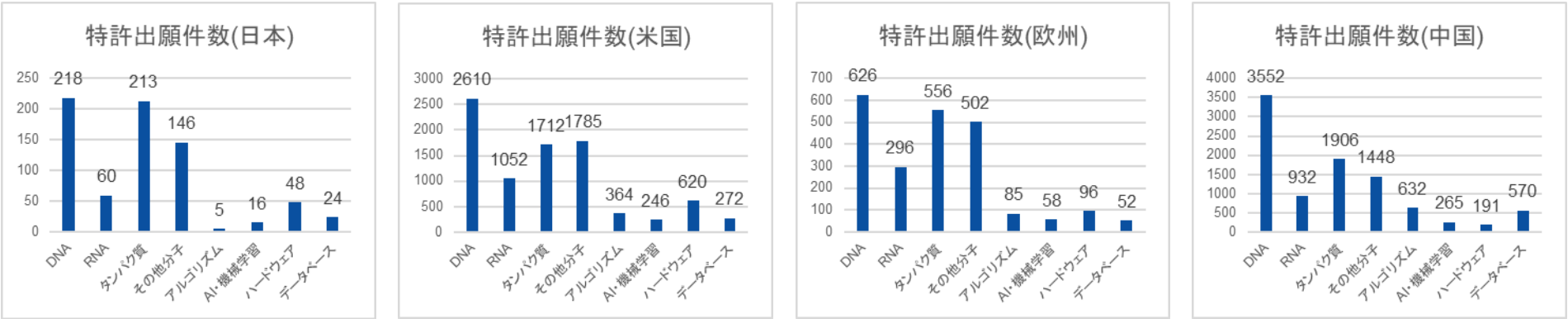
■: 米国、■: 中国、■: カナダ
< Clarivate 社のデータをみずほリサーチ＆テクノロジーズ株式会社が分析し作成 >

※ 特許情報における譲受人/出願人の情報に含まれる所在国を抽出し、記載のないものに関しては発行コードを所在国として分析をした。
上位6カ国の割合を整理し、上位6カ国以外の数値をその他に分類している。また、上記のデータは優先権出願年の不明なデータは除いて作成。

バイオインフォマティクスに関する特許動向調査

- バイオインフォマティクス(2006-2020年)における特許動向
 - 各国のバイオインフォマティクスの特許動向についての傾向を確認した
 - 各国とも、**情報科学技術に係る特許出願に比べ、生物学に係るDNA等の入力データに係る特許出願件数が多い**
 - 各国とも、入力データである**DNAの特許出願件数が多く、次いでタンパク質又はその他分子が多い傾向にある**
 - 情報科学技術に係る特許動向に着目すると、**日米欧は計算性能等のハードウェア技術に係る特許出願件数が多いが、中国ではアルゴリズムに係る特許出願が最も多い**
 - **AI・機械学習**については、2016年に4地域合計で約200件であったが、2020年で800件以上と約4倍になっており、**今後拡大するものと思われる**

特許動向調査(各国別、技術別)



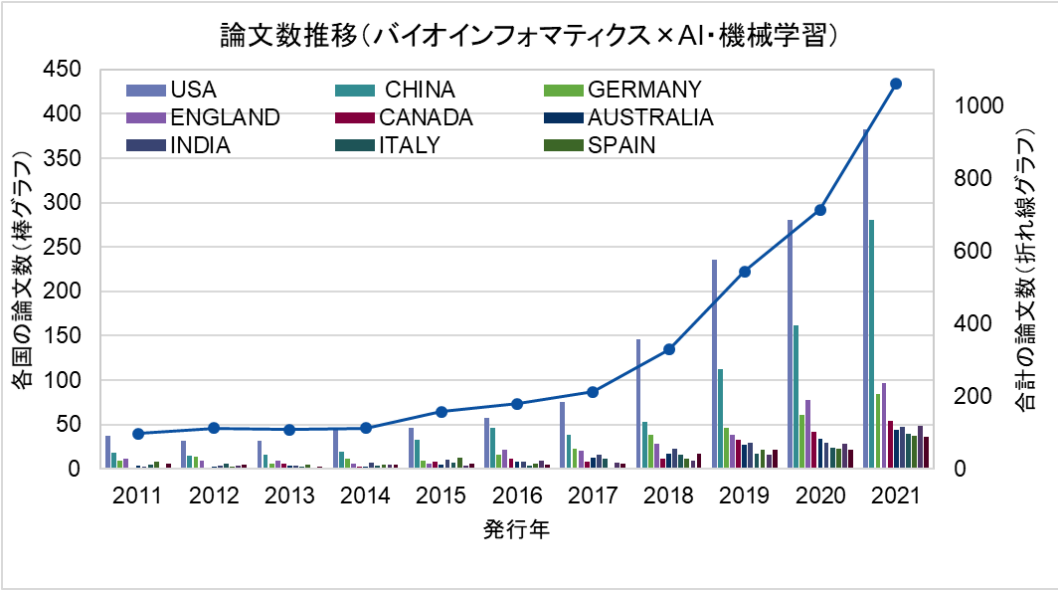
< Clarivate 社のデータをみずほリサーチ＆テクノロジーズ株式会社が分析し作成 >

バイオインフォマティクスに関する論文動向

- バイオインフォマティクス×デジタル技術（機械学習、AI等）に係る2011～2022年の学術論文数の推移を調査
- 全体の論文数は2017年以降急増した
 - － AIはハードウェアの進化とともに研究開発が進み、AI全体においても2017年より急増する傾向があり、バイオインフォマティクス分野においても、同様に研究開発が進み始めた
 - － 全ての国にて学術論文数は増加傾向であり、国別の論文数は、上位より米国（約34%）、中国（約22%）、ドイツ及び英国（8%）、中国、米国の論文数が全体の半数以上を超え、日本は国別で11位（約3%）であった※1

論文動向調査のまとめ

<論文数推移グラフ>



<発表数上位組織リスト>

組織名	国籍	発表数
UNIVERSITY OF CALIFORNIA SYSTEM	米国	188
HARVARD UNIVERSITY	米国	158
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES	中国	134
UDICE FRENCH RESEARCH UNIVERSITIES	フランス	87
HARVARD MEDICAL SCHOOL	米国	86
UNIVERSITY OF LONDON	イギリス	81
HELMHOLTZ ASSOCIATION	ドイツ	78
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS	フランス	73
MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY MIT	米国	73

■ : 米国、■ : 欧州、■ : 中国

※1 国別の論文数は著者（共著者含む）の所属機関の所在国をカウントしている。そのため、論文数と国別の論文数の数は一致しない。
論文数の割合は（国別の論文／論文の総数）で算出した。

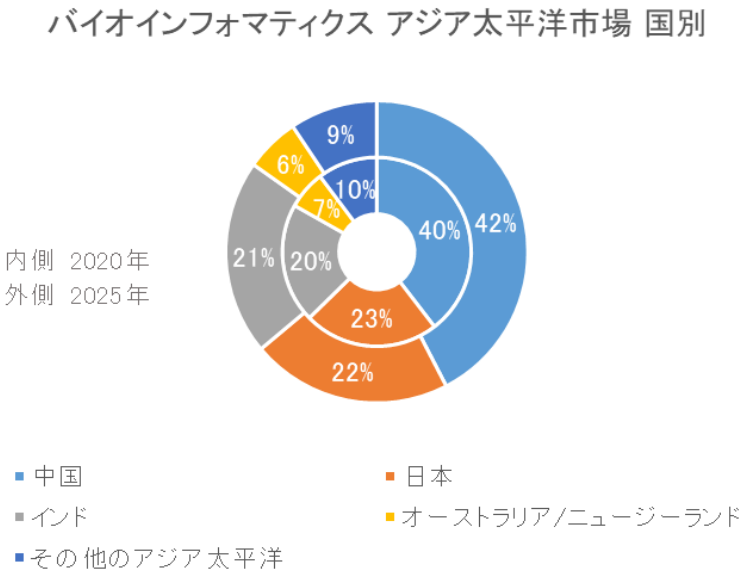
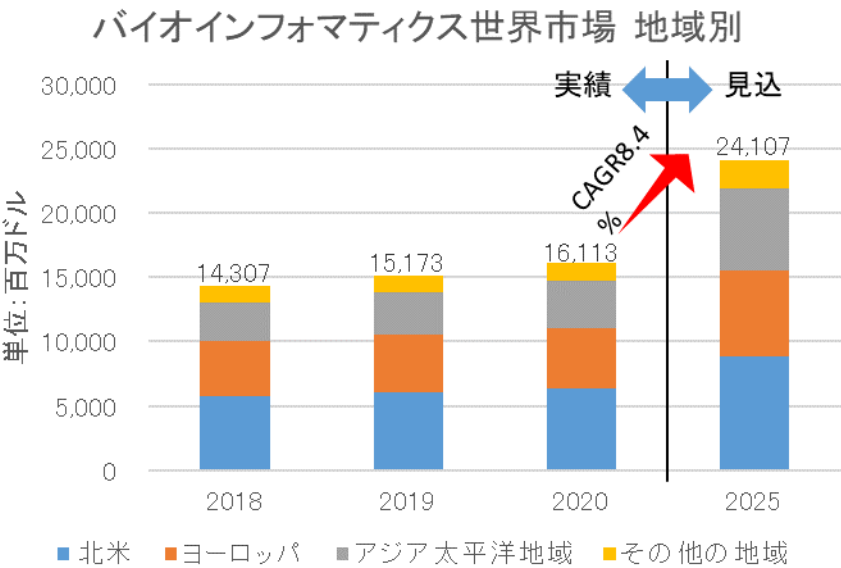
< Clarivate 社のデータをみずほリサーチ＆テクノロジーズ株式会社が分析し作成 >

バイオインフォマティクスの世界市場の推移と将来予測

■ バイオインフォマティクスの市場動向

- バイオインフォマティクスの市場(※)は、2020年の実績で全世界で約161億ドルであり、2020年～2025年にかけて年率8.4%程度で上昇することが予測されている
- 北米、欧州ではそれぞれ年率7.0%、7.1%の伸びが予測されており、アジア太平洋地区では11.5%、その他の地域で9.6%の伸びが予測されている
- アジア地域においては、中国が40%を占め、次いで日本、インドの順である

市場調査のまとめ(地域別・国別)



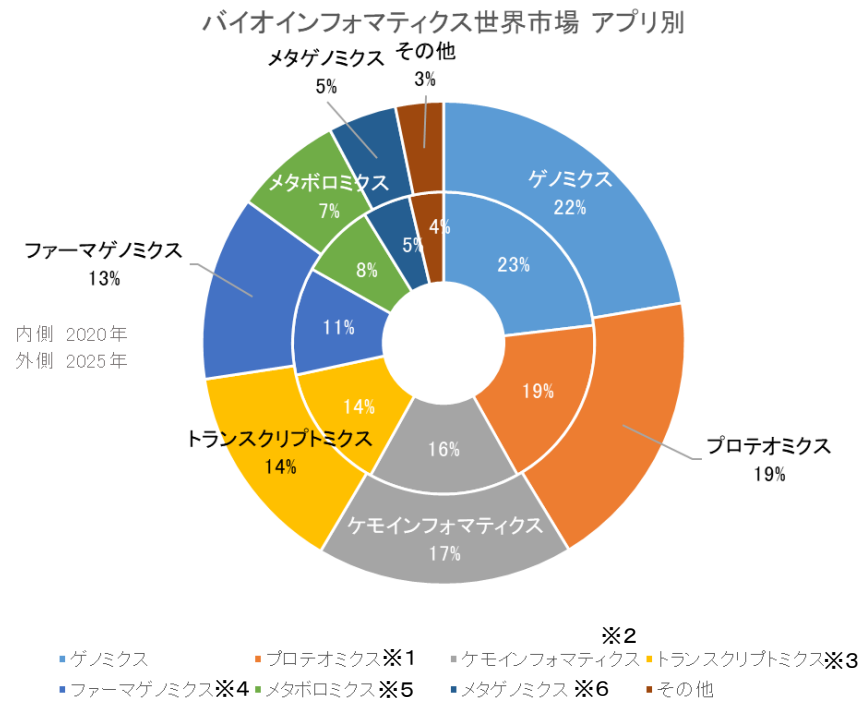
※: バイオインフォマティクスの市場は、ソフトウェア及びデータベース等の購入費・利用料の他、シーケンサー等の機器の市場も含んだ市場である
(出所)「Bioinformatics: Technologies and Global Markets」(BCC Research LLC)を参考に、みずほリサーチ&テクノロジーズ作成

バイオインフォマティクスの世界市場の推移と将来予測(分野別)

■ バイオインフォマティクスの市場動向

- バイオインフォマティクスの分野別のアプリケーションに着目すると、ゲノミクス関連がもっとも多く20%を超え、次いでプロテオミクス、ケモインフォマティクス関連のアプリケーションである

市場調査のまとめ(アプリケーション別)



(出所)「Bioinformatics: Technologies and Global Markets」(BCC Research LLC)を参考に、みずほリサーチ&テクノロジーズ作成

添付資料：用語集(バイオインフォマティクス)

単語	解説
DNA	- 生体内で遺伝情報を保持している分子 - DNAはヌクレオチドと呼ばれる糖リン酸と塩基からなる分子によって構成され、遺伝情報は塩基が異なる4種類のヌクレオチドの並び方によって保持される
RNA	遺伝情報をタンパク質へとつなぐ橋渡しとなる分子
タンパク質	- 生体内での化学反応(代謝)や、遺伝子の制御、細胞構造の構築など多くの生体機能を担う分子 - タンパク質はアミノ酸が直鎖状に結合した分子で、直鎖状では機能せず、三次元の立体構造をとることで機能する
分子間相互作用※	複数の分子が互いに影響しあうこと、この報告書では、タンパク質同士、タンパク質と核酸、タンパク質と低分子間の相互作用および結合のことを指す
生体ネットワーク※	- 生体分子の相互作用によって形成されるネットワーク - 表記する際は、分子を点、分子間相互作用(化学反応)を線で表記する
生態系ネットワーク※	生物間の関係(捕食者-被食者、共存など)によって構築されるネットワーク
生体分子・細胞・組織画像※	- 生体分子画像とはタンパク質やDNAといった生体分子を電子顕微鏡等で撮影した画像データ - 細胞・組織画像ないし動画データとは、細胞・組織を撮影した画像ないし動画データであり、必要に応じて染色や蛍光標識等を行い、特定の分子を可視化して撮影を行う
医用画像※	診断のために取得される画像データ
PHR	個人の健康診断結果や服薬歴等の健康等情報をまとめた電子記録データ
バイタルデータ	心電図や血圧、呼吸など個体から取得できるデータ
配列解析※	配列情報(核酸配列、アミノ酸配列)を対象とした解析
遺伝・進化解析※	遺伝学・進化学で用いる解析

(出所) 各種資料を参考に、みずほリサーチ&テクノロジーズ作成、※一部報告書の理解のために独自に定義した用語があるため留意する

添付資料：用語集(バイオインフォマティクス)

単語	解説
構造解析※	立体構造を対象にした解析
オーミクス解析	生体内にあるRNAやタンパク質などの分子の全体像や、表現型(個体が有する特徴)の全体像を把握する解析
基盤的配列解析※	配列(DNA、RNA配列、アミノ酸配列)の類似している領域がそれぞれ最もよく揃うように整理する解析や、配列を検索、比較する解析、配列断片をつなぎ合わせる解析を指す
遺伝子予測	調べたいDNA配列から遺伝子をコードする配列を予測する解析手法
配列による機能予測	アミノ酸配列からそのタンパク質の機能を予測する解析手法
RNAの二次構造予測	- RNA配列からその配列がとりうる立体構造を予測する解析手法 - RNAはタンパク質に情報を伝達する以外に、RNAのままで機能するものがあり、その際にはRNAがとる立体構造が重要となる
SNP解析	- 一塩基多型(SNP)を対象とした解析手法 - SNPとは同一生物種のゲノムで対応するDNAの一塩基が異なっている現象であり、SNPの違いが身長や風邪のひきやすさといった性質に関与することが知られており、有用な情報となる
分子系統解析	遺伝子の塩基配列やタンパク質のアミノ酸配列を基に生物間、遺伝子間の進化的道筋を予測する解析手法
立体構造予測	立体構造が未知のタンパク質の立体構造を予測する解析手法
分子シミュレーション	分子の立体構造を計算機上で表現し、物理法則に従って分子を動かしていくことでその動的性質や安定構造を予測する解析手法
構造による相互作用解析※	タンパク質-タンパク質、タンパク質-低分子化合物などの複数の分子がどのような位置関係、構造で結合するかを解析あるいは予測する解析手法
類似性評価	低分子化合物間の構造や性質の類似性を評価する解析手法

(出所) 各種資料を参考に、みずほリサーチ&テクノロジーズ作成、※一部報告書の理解のために独自に定義した用語があるため留意する

添付資料:用語集(バイオインフォマティクス)

単語	解説
クラスタリング	与えられたデータをいくつかの排他的な集合(クラス)に分類する手法、ここでは遺伝子発現データをいくつかの集合に分類する手法を指す
エンリッチメント解析	ある細胞、組織で発現している遺伝子はどのような分子機能、生理学的機能等を有するものが多いのかを調べる解析手法
遺伝子ネットワーク推定※ (WGCNA解析)	マイクロアレイ等から取得したデータから高度に相関がある遺伝子群を見つける手法
タンパク質間相互作用 解析	あるタンパク質と相互作用するタンパク質を実験的に確かめられたタンパク質間の相互作用情報をまとめたデータベースを用いて推定する解析手法
代謝ネットワーク推定	細胞や組織内に含まれる代謝物の濃度情報等から代謝経路を推定する解析手法
多変量解析	多変量データを統計的に扱う手法で、ここでは代謝の動きや表現型、遺伝型などの関係を見出す手法
空間的遺伝子発現解析・ 局在解析※	- 次世代シーケンサーを用いて組織切片における遺伝子発現を解析する解析手法 - ここでは、空間的遺伝子発現解析で使用するデータ解析手法を指す
細胞動態解析※	- 細胞動態研究で使用するデータ解析手法 - 細胞動態とは細胞内の小器官及び分子の時空間的ふるまいまたは組織内での細胞の時空間的ふるまいを指す

(出所) 各種資料を参考に、みずほリサーチ&テクノロジーズ作成、※一部報告書の理解のために独自に定義した用語があるため留意する

1. バイオインフォマティクス

B. 技術提供規制の必要性の調査

バイオインフォマティクスに係る国内規制の分析

■ バイオインフォマティクスの形態

- バイオインフォマティクスは、各種データを処理するソフトウェア(アプリやプログラム)の形態で提供されるものであるため、**外為法上の“技術”に相当**する

外国為替及び外国貿易法第25条第1項及び外国為替令第17条第2項の規定に基づき許可を要する技術を提供する取引又は行為について(役務通達)における「技術」の解釈

- ・ “技術とは、貨物の設計、製造又は使用に必要な特定の情報をいう。この情報は、技術データ又は技術支援の形態により提供される。”
- ・ “技術データとは、文書又はディスク、テープ、ROM等野媒体若しくは装置に記録されたものであって、青写真、設計図、線図、モデル、数式、設計仕様書、マニュアル、指示書等の形態をとるもの又はプログラムをいう。”

■ 通常兵器又は大量破壊兵器のうち、**バイオインフォマティクスが関与する可能性があるものは“生物兵器の設計”**が考えられる

- “生物兵器の設計”に関連する規制としては

- 外為令1項 輸出令別表第1の1の項(※1)の中欄に掲げる貨物の設計、製造又は使用に係る技術
- 外為令3の2項(1) 輸出令別表第1の3の2の項(1)(※2)に掲げる貨物の設計又は製造に係る技術

- ※ 1: 輸出令1項(13) 軍用の細菌製剤、化学製剤若しくは放射性製剤又はこれらの散布、防護、浄化、探知若しくは識別のための装置若しくはその部分品
- ※ 2: 輸出令3の2項(1) 軍用の細菌製剤の原料として用いられる生物、毒素若しくはそのサブユニット又は遺伝子であつて、経済産業省令で定めるもの

- となっているため、軍用の細菌製剤等の設計に使用される**バイオインフォマティクスの技術は全て規制の対象**となっている。

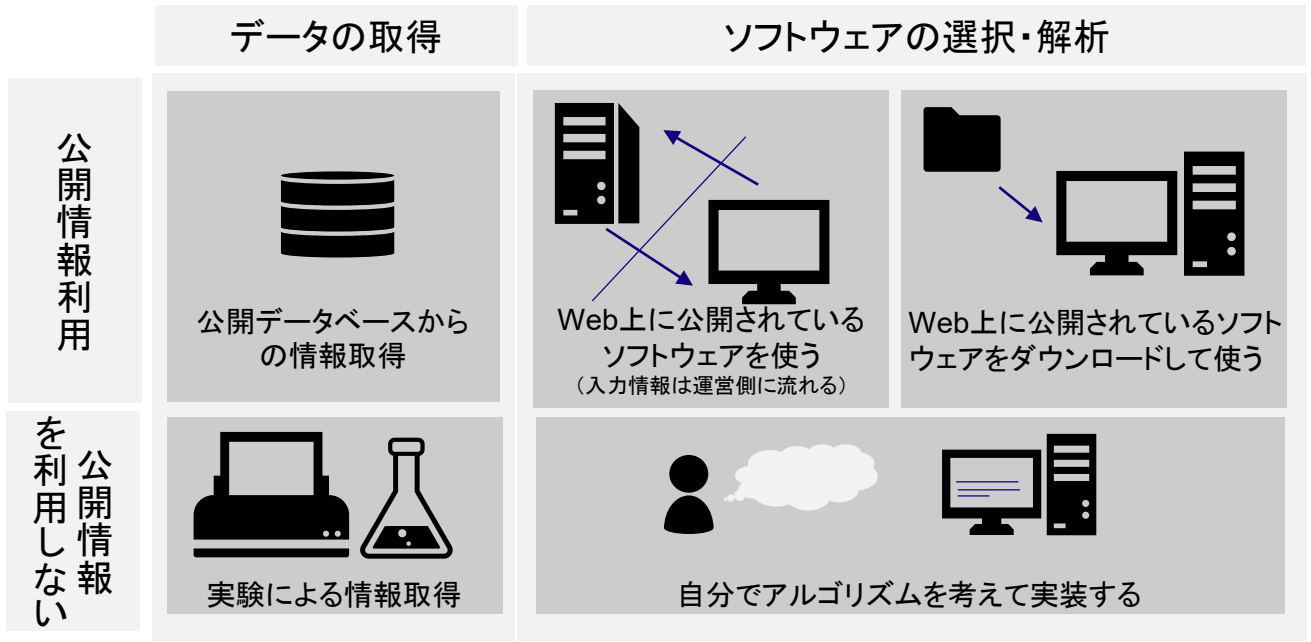
■ ただし、不特定多数の者への情報提供を目的としている場合は、許可を要しない役務取引等を定めた貿易外省令第9条2項第九号の**“公知の技術を提供する取引又は技術を公知とするために当該技術を提供する取引”に該当するため規制の対象外**となる

多くのバイオインフォマティクスのソフトウェアや各種バイオデータはHPやデータベースとして一般公開されているため、技術提供規制の対象外となる

バイオインフォマティクスのデータベース・ソフトウェアの現状

- バイオインフォマティクスのデータベース・ソフトウェアの現状
 - バイオインフォマティクスの実施に用いられるデータベース・ソフトウェアは、最先端のアプリケーションなどを含めてインターネット上に世界中で一般公開され、アクセス制限はない
 - ※ タンパク質立体構造解析予測ソフトウェアAlphaFold2など、ただし一部は有料のアプリケーションも存在する
 - データについては、自ら実験により取得することが可能であるが、一般公開されているデータベースからデータを取得することも可能である
 - 解析のためのソフトウェアについても、自ら開発することが可能であるが、一般公開されているソフトウェアの利用、改変することも可能である

バイオインフォマティクスに用いられるデータベース・ソフトウェアの利用ケース



バイオインフォマティクスで活用される代表的なデータベース

- バイオインフォマティクスには様々なバイオデータが用いられ、主にデータベース（以下DB）という形で管理、公開されている
 - DBは主に**各国の研究機関によって運営**されており、多くが**一般公開され、アクセス制限はない**
 - DBは、配列情報、構造情報、発現量データ等、バイオデータの種類ごとに構築される

代表的なDB

カテゴリ	DB名
国際塩基配列DB (International Nucleotide Sequence Database)	GenBank, ENA (European Nucleotide Archive), DDBJ (DNA Data Bank of Japan)
タンパク質立体構造DB	RCSB PDB (RCSB Protein Data Bank), PDBe (Protein Data Bank in Europe), PDBj (Protein Data Bank Japan)
遺伝子/タンパク質配列DB	UniProt (The Universal Protein Resource), RefSeq (Reference Sequence)
ゲノム/比較ゲノムDB	UCSC Genome Browser, Ensembl, H-InvDB (Annotated Human Gene DB), RAP-DB (Rice Annotation Project), COGs (Cluster of Orthologous Groups), NBGD (Microbial Genome Database for Comparative Analysis)
モチーフDB	InterPro (Pfam, ProDom, PROSITE, HAMAP, PIR-PSD, PRINTS, SMART, TI-GRFAMs)
化合物DB	ChEMBL, PubChem, CSD
代謝パスウェイDB	KEGG pathway
遺伝子発現DB	NCBI GEO, ArrayExpress
遺伝子多型DB	NCBI dbSNP, HapMap
遺伝子オントロジー	The Gene Ontology (GO)
文献DB	PubMed

(出所) バイオインフォマティクス学会編 バイオインフォマティクス入門[第2版] (2021) を基にみずほりサーチ&テクノロジーズ株式会社が作成

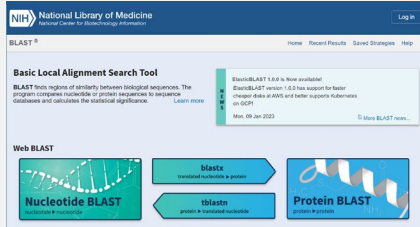
バイオインフォマティクスで活用される代表的なソフトウェア

- バイオインフォマティクスのソフトウェアはその解析の目的に応じて開発され、基本的に世界中で一般公開され、アクセス制限はない
 - バイオインフォマティクスの標準的なアルゴリズムは複数存在するが、ソフトウェアとしては多数の研究者が開発を実施しており、目的(計算の高速化、可視化、利便性)に応じて無数のソフトウェアが存在する
 - 公開方法はWebブラウザでの公開、研究室のサイトやGitHub※1にコードを公開する
 - 以下に配列解析、構造解析、可視化を目的に使用されるソフトウェアの一部を紹介する

バイオインフォマティクスソフトウェア(例)

BLAST(配列解析)

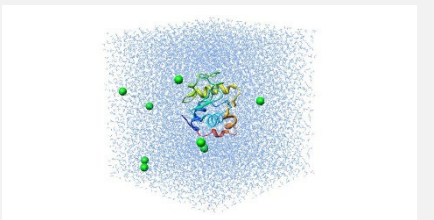
入力配列※2に対して類似の配列を検索するアルゴリズムまたはアルゴリズムを実装したプログラム



NIHが運営するBLAST Webサイト

GROMACS(構造解析)

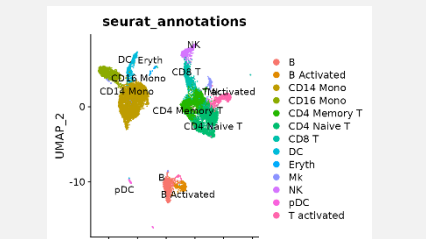
分子シミュレーション※3を実施する際に使用する計算方法の一つである分子動力学法を実装したソフトウェア



GROMACSによる解析

Seurat(発現量解析)

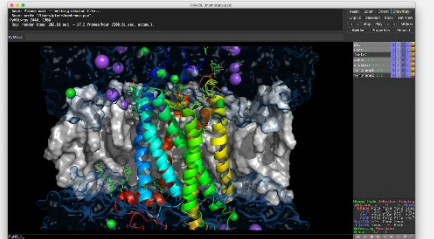
単細胞内に含まれているRNA配列を解析する(Single cell RNA-seq解析)ために設計されたR※4パッケージ



Seuratによって出力された解析結果

PyMOL※5(可視化)

タンパク質の立体構造情報を可視化したり、計算(解析)結果を可視化するソフトウェア



PyMOLの操作画面

(※1) GitHubは、米国に拠点を置くGitHub社(2018年よりマイクロソフト傘下)が保守・運営を行っているソフトウェア開発のプラットフォームであり、2023年にはユーザー数が1億人を突破した世界的なサイトである。(※2)ここでは配列とは、塩基配列(DNA、RNA配列)、アミノ酸配列を指す。(※3)分子シミュレーションとは分子の動的性質を調べたり安定構造を探索する際に分子の立体構造を計算機上で表現し、物理法則に従って分子を動かすことを指す。(※4)Rとは統計解析向けのプログラミング言語で、パッケージとは一からコードを書かずに済むように事前に作成されたプログラムらを指す。(※5)PyMOLは無料版と有償版が存在する。

バイオインフォマティクスの大量破壊兵器の設計への寄与

- バイオインフォマティクスの解析手法ごとに大量破壊兵器(生物兵器)への寄与を分析した
 - ― バイオインフォマティクスは生物兵器の設計にも転用しうる技術であり、設計の手順と方法は一般的な生物設計(微生物、代謝産物等)と同様であることから、デュアルユース技術である
 - ― 大量破壊兵器とバイオインフォマティクス技術の関係性を整理し、各技術の成熟度と転用可能性を評価した
 - ・ 前頁に示した各解析技術を生物学機能に基づいた知見の収集(基礎研究)、設計に利用しうるバイオデータの収集に寄与、設計時に利用の3つに分類し、3つの寄与度をそれぞれ小中大で評価した
 - ・ データの可視化技術、DB構築技術はプレイヤーの増加、開発速度の向上に資するため評価を大とした

大量破壊兵器の設計の寄与度の評価基準



寄与度(情報技術)

解析手法	設計寄与度	技術概要と設計への寄与度
可視化技術・GUI※の実装	大	・ 計算結果を図や表といった人に分かりやすい形で可視化する技術および、ソフトウェアにGUIを実装し、解析操作性を高める技術 ・ 設計への敷居を下げ、プレイヤーが増加するため、寄与は大きい
データベース構築	大	・ バイオデータのデータベースを構築 ・ 開発に有用な情報を有し、および利便性の高いデータベースは多くの利用者に使用される

MIZUHO ※GUIとは、グラフィカルユーザインターフェース(Graphical User Interface)の略語で、コンピュータへ出す命令や指示等を、ユーザが画面上で視覚的に捉えて行動を指定できるもの

バイオインフォマティクスの技術提供規制の必要性の調査のまとめ

■ バイオインフォマティクスに係る技術提供の規制の現状

- 軍用の細菌製剤等の設計に使用されるバイオインフォマティクスの技術は全て規制の対象となっている
- バイオインフォマティクスに係る技術(データベース、解析ソフトウェア)については、**日米欧を中心に世界中で公開が原則となっており、世界中の不特定多数の者がアクセスが可能な状況であるが、このような一般公開されている技術は公知の情報として規制の対象となっていない**

■ 一般公開されているバイオデータやソフトウェアの現状

- バイオインフォマティクスの実施に用いられる**データベース・ソフトウェアは、最先端のアプリケーションなどを含めて一般的にはインターネット上に世界中で一般公開され、アクセス制限はない**

■ バイオインフォマティクスに係る技術提供の規制の評価

- 生物兵器の設計に係る技術は規制の対象になっているものの、現状として**バイオインフォマティクスで活用可能なデータベースやソフトウェアは一般公開**されており不特定多数の者がアクセス可能な状況であり、**新規生物兵器設計に悪用されるリスクはある**と評価
- データベースとソフトウェアは開発途上ではあるが、技術進展速度が速く、今後、生物兵器の設計に繋がる顕在的な技術として注目される可能性は高い。**今後の動向に応じ、対策を検討することが必要**

1. バイオインフォマティクス

C. 戦略的不可欠性の獲得に繋がりうる 育成すべき関連技術の調査

重要技術の調査／各国の政策動向調査(日本)

- 日本のバイオ政策である「バイオ戦略」では、基本方針としてバイオとデジタルの融合を提示し、主にものづくり・医療分野でのバイオイノベーションの促進とDBの構築および統合に取り組む

バイオ戦略におけるバイオインフォマティクスに関する記述

バイオ戦略の概要		バイオインフォマティクスに関する記述
名称	- バイオ戦略2019 - バイオ戦略2020 - バイオ戦略フォローアップ	＜バイオ戦略2019:2.2 5つの基本方針 ② バイオとデジタルの融合＞より 「市場領域・科学の発展に必要なビッグデータ収集・バイオデータ基盤構築の方向性と持続可能な方策を提示。測定機器やバイオデータ基盤を活用し、我が国の強みや匠の技をAI化。これを支える研究開発人材等を、質を重視して育成」と記載 ＜バイオ戦略2020:6.バイオとデジタルの融合のためのデータ基盤の整備＞より 現状として、データベースが連携なく散在し、イノベーションに必要なビッグデータはほとんど構築されていない。産業界やアカデミアの情報も集まらず、主要な国際連携に参画できていない状況と記載。 ＜バイオ有識者提言＞より バイオ分野を起点とした異分野融合を促すイノベーション・エコシステムの構築につながる以下の施策に重点的に取り組むべきと記載。 産業:バイオものづくりのための微生物設計プラットフォーム事業者の育成、基盤技術開発、生物遺伝資源関連ビッグデータの利活用プラットフォームの強化 医療:研究で得られたゲノムデータの安心・安全・効果的な利活用体制の整備 - がん、難病に関する10万ゲノム規模の全ゲノム解析の実施と利活用体制 - 国内バイオバンクの成果を連携させた大規模ゲノム・データ基盤の構築 AIを活用したオミックス情報・臨床情報解析、創薬ターゲットを探索するAIプラットフォーム活用 - 疾患予防やヘルスケア製品開発につながるマイクロバイオームDB・AI機能強化 - ヘルスデータの解析手法の開発 共通:国際連携も見据えたバイオデータ連携、利活用に関するガイドラインの策定
年	2019年 2020年 2021年	
目標	2030年に世界最先端のバイオエコノミー社会を実現	
基本方針	- 市場領域設定・バックキャスト・継続的なコミット - バイオとデジタルの融合 - 国際拠点化・地域ネットワーク化・投資促進 - 国際戦略の強化 - 倫理的・法的・社会的問題への対応	
所轄官庁	内閣官房が戦略を策定し、関連省庁が実施	

(出所) 令和3年度商取引・サービス環境の適正化に係る事業生物化学産業に係る国内外動向調査、バイオ戦略2019本文、バイオ戦略2020(基盤的施策)本文、バイオ有識者提言(令和4年4月4日)、バイオ戦略フォローアップ本文を基にみずほリサーチ&テクノロジーズ作成

重要技術の調査／各国の政策動向調査(米国)

- バイオテクノロジーと大規模計算・AIとの融合を重視し、バイオデータセキュリティとバイオ関連ソフトウェア開発を推進
- 近年(1-2年)の米国はバイオデータの保護とCovid-19の解決におけるバイオインフォマティクス技術に注力
 - 米国は従来から各省庁で合成生物学等、バイオインフォマティクスの関与が推察されるプロジェクトを実施
 - 主に保健福祉省公衆衛生局(HHS: Department of Health and Human Services)傘下の国立衛生研究所(NIH: National Institutes of Health)が主にバイオインフォマティクス研究を支援
 - NIH内のNCBI(米国国立生物工学情報センター)は、国際塩基配列データベースを運営

バイデン政権におけるバイオインフォマティクスに関する記述

FACT SHEET	概要・コメント
President Biden to Launch a National Biotechnology and Biomanufacturing Initiative (2022.9)	大規模計算とAIをバイオテクノロジーと組み合わせる ことでバイオ経済を大きなブレイクスルーをもたらすと記載。連邦データへのアクセスを改善し、高品質かつ安全で広範な生物学的データへのアクセスを効率化すると記載。国内のバイオ経済を保護するため、ヒト生物学データのプライバシー保護と、バイオデータのサイバーセキュリティ慣行、 バイオ関連ソフトウェアの(標準)開発 をすることで敵対国によってもたらされるリスクを軽減すると記載
Biden Administration Announces \$1.7 Billion Investment to Fight COVID-19 Variants (2021.4)	Covid-19の変異に対抗するため米国救済計画(American Rescue Plan)から資金を受け、以下の計画を実施 • ゲノム解析拡大(10億ドル) • ゲノム疫学分野の拠点新設を含むイノベーション支援(4億ドル) • バイオインフォマティクス・インフラの構築(3億ドル)

米国国立生物工学情報センター(NCBI)



名称: 米国国立生物工学情報センター
(NCBI: National Center for Biotechnology Information)
創設: 1988年
国立医学図書館(NLM)の一部門として創設
活動: バイオインフォマティクス関連のデータ収集とDB提供
バイオインフォマティクス研究の実施、講習の実施等

重要技術の調査／各国の政策動向調査(欧州)

- EUの政策であるHorizon Europeでは、注目取り組み領域の第2の柱の内、クラスター6(食料、生物経済、資源、農業、環境)の一部にバイオインフォマティクスに関する記述がある
 - EUでは微生物叢を対象にしたバイオインフォマティクスに注目している点が特徴である

Horizon Europeにおけるバイオインフォマティクスに関する記述

Horizon Europeの概要		プログラム名	バイオインフォマティクスに関する記述
名称	Horizon Europe (EUの第9期研究・イノベーション枠組プログラム)	2024-FARM2FORK-01-9 Microbiome for flavour and texture in the organoleptic dietary shift	微生物の技術革新の可能性を最大限に引き出すためには、 微生物叢の香りや味を予測するバイオインフォマティクス技術を開発 する必要があると記載。
年	2021年～2027年	2022-CIRCBIO-01-07 Marine microbiome for a healthy ocean and a sustainable blue bioeconomy	効率的な海洋微生物叢データの生成と、 データの利用を促進するための基盤の構築 を行い、 ヨーロッパにおけるバイオインフォマティクスの基盤向上と、散逸防止を克服 するプロジェクトを実施すると記載。
目標	EUの研究・イノベーションの支援、促進	2022-CIRCBIO-02-05-two-stage Life sciences and their convergence with digital technologies for prospecting, understanding and sustainably using biological resources	このプロジェクトにおいては バイオインフォマティクスとケモインフォマティクスと人工知能 を活用して、生物学またはバイオテクノロジーに利用できることを狙いとする と記載。 生物資源と バイオインフォマティクス等の生物機能に基づいた解析とデータを統合する生物設計モデルの開発 および、 生物多様性情報(種、生息地、環境プロセス)を統合するための科学的基盤を強化・維持する等のプロジェクト を実施すると記載。
注力取り組み領域	第1の柱:卓越した科学 第2の柱:グローバルチャレンジ・欧州の産業競争力 - 健康 - 文化、創造性、包摂的な社会 - 社会のための市民の安全 - デジタル、産業、宇宙 - 気候・エネルギー・モビリティ 食料、生物経済、資源、農業、環境 第3の柱:イノベティブ・ヨーロッパ	2021-GOVERNANCE-01-20 Data economy in the field of agriculture – effects of data sharing and big data	気候等の農業データはバイオインフォマティクスの入力データとして、農業アプリケーションに利用できると記載。農業データの共有の拡大と、データの効果的かつ効率的な利用をするプロジェクトを実施すると記載。
所轄官庁	European Commission		

重要技術の調査／各国の政策動向調査(中国)

- 中国は近年国際DBに匹敵する生物DBの構築に注力している
 - ― “十三五”生物产业发展规划(バイオテクノロジー革新のための 第13次5カ年計画)では、日欧米が管理・運営している国際DBを意識した記述がある
 - ― 2022年5月に公開された“十四五”生物经济发展规划(生物経済開発のための第14次5カ年計画)ではDBを、国内のイノベーションに利用する旨を記載している

中国のバイオ戦略の概要と生物情報(Bioinformation)※に関する記述

“十三五”生物产业发展规划 (バイオテクノロジー革新のための第13次5カ年計画)		バイオインフォマティクス※に関する記述
年	2016年	【導入部分】 次世代シーケンシング、ゲノム編集などのブレークスルーと、産業化およびバイオインフォマティクスの解析の急速な発展を認識。 【5. イノベーションと開発のための新規プラットフォームの構築】 高度な遺伝子DBの構築 遺伝子DBと生物資源DB、生物情報DBを統合したDBの構築 ・ “国際的な権威あるDBとのデータ交換と共有を実現するためのグローバルアライアンスシステムを確立する”と記載 他疾患と遺伝を紐づけるDB、漢方薬の標準物質DB、家畜・畜産家禽の塩基配列DB、タンパク質ライブラリDB等様々なDBを構築する
目標	基礎・応用・開発研究を強化しバイオ強国へと転換する	
所轄官庁	科学技術部が戦略を策定し、中国科学院・生物技術発展中心などが各施策を実行	
“十四五”生物经济发展规划 (生物経済発展のための第14次5カ年計画)		バイオインフォマティクス※に関する記述
年	2022年	【16.セキュリティシステムの構築の改善】 生物情報、人類の遺伝資源の保存、細菌(ウイルス)の保存、動植物の遺伝資源の保存などの 国家戦略資源プラットフォームの構築 を加速する。(産業応用およびバイオセーフティの加速) 【12.生命情報産業の促進】 AIや生物医学、健康ビッグデータを活用した診断モデル や測定技術の開発を支援すると記載。生物情報産業の発展の加速することを記載。
目標	バイオテクノロジーと情報技術の融合とイノベーションを促進し、バイオ産業・経済の発展と規模を拡大させる	
発表元	国家発展改革委員会	

※中国語のバイオインフォマティクスに相当する単語は生物信息学であり、5カ年計画の内で生物信息学での記載はないが、生物信息は生物情報(生命情報)という意味であることから、今回は5カ年計画の内、生物情報の記載がある所を取り上げた。

重要技術の調査／各国の政策動向調査

- バイオインフォマティクスの各国の政策動向
 - ― バイオテクノロジー全般における各国施策の重点分野としては、**合成生物学を活用したバイオものづくり、バイオエコノミーを共通して掲げている**

各国のバイオインフォマティクスに係る政策

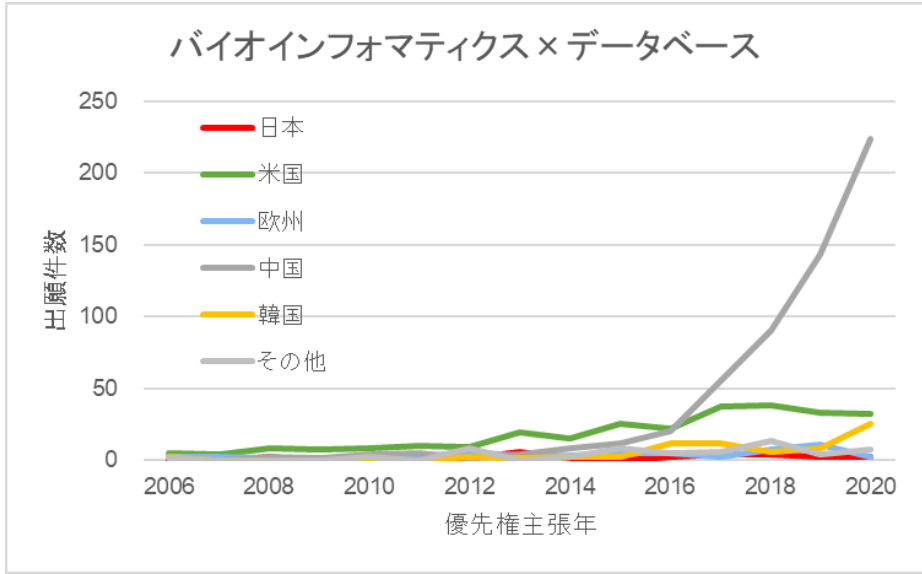
対象国	日本	米国	欧州	中国
バイオテクノロジー全般	- 統合イノベーション戦略（2022年）、バイオ戦略（2019、2020、フォローアップ） ✓ 合成生物学（バイオものづくり全般） ✓ 再生医療	- 最先端技術の特定に向けた技術分野リスト（2018年） ✓ 合成生物学 ✓ 遺伝子工学 - 国家安全保障戦略 ✓ バイオ製造	- バイオエコノミー戦略更新版 ✓ バイオ由来産業を強化・拡大 ✓ バイオエコノミーの展開 - 英国版バイオエコノミー	- 生物経済発展のための第14次5カ年計画（2022年）の重点分野 ✓ 医療・ヘルスケア ✓ 食品 ✓ グリーン・低炭素排出 ✓ バイオセーフティー
バイオインフォマティクス関連分野	- データベース関連 ✓ バイオデータ基盤構築 ✓ ビッグデータ利活用プラットフォーム、等 - AI関連 ✓ AIを活用したオミックス情報 ✓ 創薬探索AIプラットフォーム、等	- データベース関連 ✓ バイオインフォマティクスインフラ構築 ✓ ゲノム解析拡大 - AI関連 ✓ 大規模計算とAI	- データベース関連 ✓ データ利用を促進するための基盤構築、等 - AI関連 ✓ バイオインフォマティクスとケモインフォマティクスのAI化、等	- データベース関連 ✓ 遺伝子DB、生物資源DB、生物情報DBの統合 - AI関連 ✓ 生命情報産業促進のためのAI

“ビッグデータを管理するデータベース”の技術動向／特許動向

- バイオインフォマティクス×データベース(2006-2020年)における特許動向
 - バイオインフォマティクス×データベースに係る特許出願件数は、2018年までは米国が多く徐々に増え、2018年では約40件であった
 - 中国においては、2016年よりバイオインフォマティクス×データベースに係る特許出願件数は急増し、2016年では20件であったものが、2020年には224件であった
 - 中国においては、日米欧が運用する国際塩基配列データベース(INSDB)に相当するデータベースを開発を開始したことから、バイオインフォマティクスのデータベースに係る研究開発が急増している

特許動向調査(バイオインフォマティクス×データベース)

＜データベースの特許出願件数の推移＞



＜データベース:出願数上位組織リスト＞

譲受人(組織名)	国籍	出願件数
浙江工业大学	中国	14
The Broad Institute Inc.	米国	7
Zymergen Inc.	米国	6
同济大学	中国	6
迈凯基因科技有限公司	中国	6
BostonGene Corporation	米国	5
Illumina Inc.	米国	5
KONINKLIJKE PHILIPS N.V.	欧州	5
The Regents of the University of California	米国	5
中山大学	中国	5

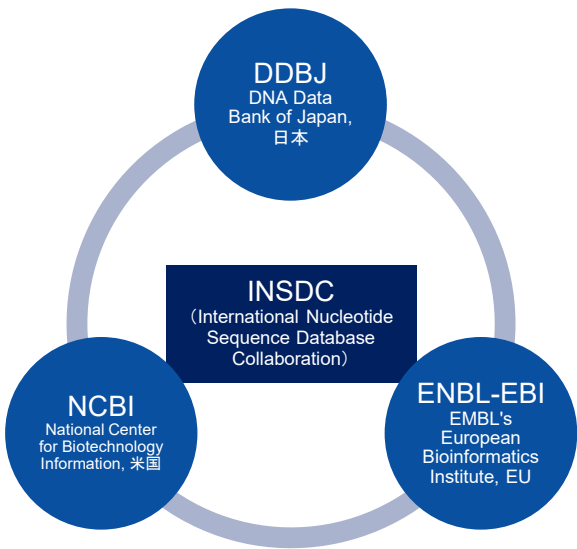
■ : 米国、■ : 欧州、■ : 中国

< Clarivate 社のデータをみずほリサーチ&テクノロジーズ株式会社が分析し作成 >

“ビッグデータを管理するデータベース”の技術動向／代表的なデータベース

- 各国のデータベースの状況
 - 欧米日中それぞれがデータベースの運用を行っている
 - 国際塩基配列データベース(INSDC)については、日米欧の3機関(INSDC)で管理を行い、元データについては各々が共有
 - 各DBに保存されている情報は、基本的に誰でもアクセス可能(一部有料なデータは存在)
 - 国内では、遺伝子やタンパク質、化合物等からなる生体内ネットワークDB「KEGG」が世界的に利用されている
 - 中国においても、INSDCに相当するデータベースの開発を行っている

INSDCの体制図



米国国立生物工学情報センター

NCBI ホームページ

名称: 米国国立生物工学情報センター
(NCBI: National Center for Biotechnology Information)
創設: 1988年
国立医学図書館(NLM)の一部門として創設
活動: バイオインフォマティクス関連のデータ収集とDB提供
バイオインフォマティクス研究の実施、講習の実施等

中国の塩基配列データベース

CNCBdb ホームページ

名称: China National GeneBank DataBase (CNCBdb)
公開: 2018年
特徴: 論文投稿に必要な研究データの投稿およびIDの取得※主要な論文も含む、INSDCとはID非共有
CNCB、NCBI、EBI、DDBJ等国内外のDBの情報を統合AI駆動型検索エンジンの実装

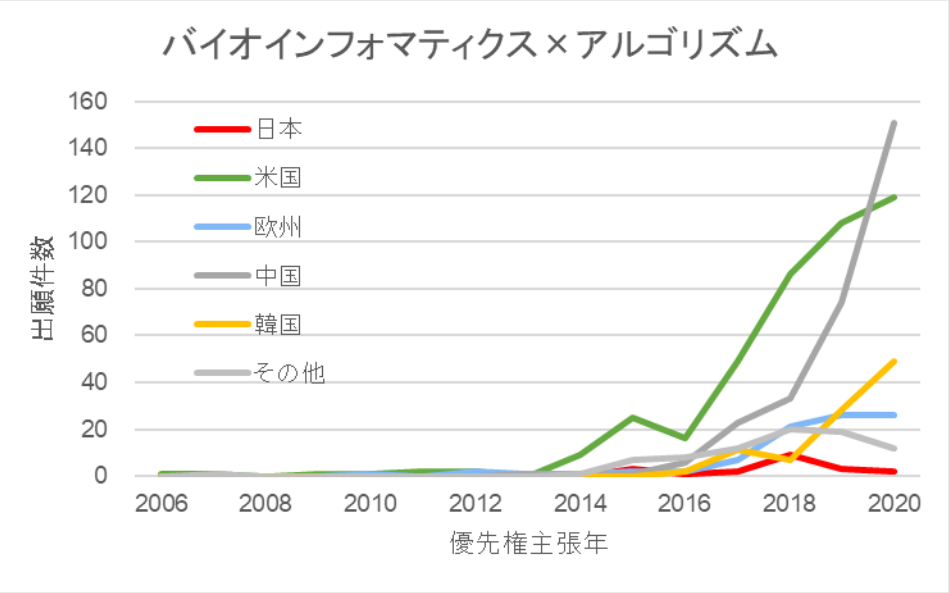
(出所) DDBJ HP、NCBI HP、China National GeneBank DataBase HPを参考にみずほリサーチ&テクノロジーズが作成

“バイオインフォマティクスのアルゴリズム”の技術動向／特許動向

- バイオインフォマティクス×アルゴリズム(2006-2020年)における特許動向
 - バイオインフォマティクス×アルゴリズム(AI・機械学習を除く)に係る特許出願件数は、2018年までは米国が多く徐々に増え、2018年では約40件であった
 - 中国においては、2016年よりバイオインフォマティクス×アルゴリズムに係る特許出願件数は急増し、2016年では20件であったものが、2020年には224件であり、近年ではアルゴリズム開発も活発である
 - 出願数上位10組織のうち、8組織が米国であり、米国企業・研究機関がアルゴリズム開発を圧倒している

特許動向調査(バイオインフォマティクス×アルゴリズム)

＜アルゴリズムの特許出願件数の推移＞



＜アルゴリズム：出願数上位組織リスト＞

譲受人(組織名)	国籍	出願件数
Illumina Inc.	米国	34
IBM	米国	25
Micron Technology Inc.	米国	18
KPN INNOVATIONS LLC.	米国	14
DeepMind Technologies Limited	米国	11
Deep Genomics Incorporated	カナダ	9
浙江工业大学	中国	9
LIFE TECHNOLOGIES CORPORATION	米国	6
KPN INNOVATIONS LLC.	米国	6
GUARDANT HEALTH INC.	米国	6

■ : 米国、■ : 欧州、■ : 中国

＜ Clarivate 社のデータをみずほリサーチ＆テクノロジーズ株式会社が分析し作成＞

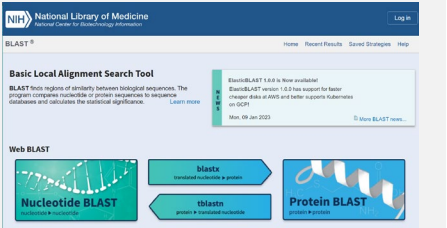
“バイオインフォマティクスのアルゴリズム”の技術動向／海外ソフトウェアの動向

- バイオインフォマティクスのソフトウェアはその解析の目的に応じて**アルゴリズムおよびソフトウェアが開発**され、基本的に**世界中で一般公開され、アクセス制限はない**
 - バイオインフォマティクスの標準的なアルゴリズムは複数存在するが、ソフトウェアとしては多数の研究者が開発を実施しており、目的(計算の高速化、可視化、利便性)に応じて**無数のソフトウェアが存在する**
 - 公開方法は**Webブラウザでの公開、研究室のサイトやGitHub※1**にコードを公開する
 - 以下に配列解析、構造解析、可視化を目的に使用されるソフトウェアの一部を紹介する

バイオインフォマティクスソフトウェア(例)

BLAST(配列解析)

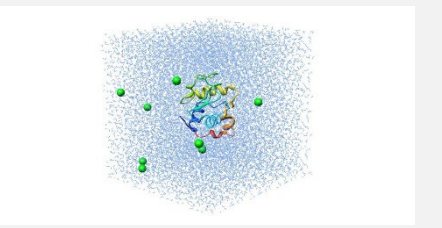
入力配列※2に対して類似の配列を検索するアルゴリズムまたはアルゴリズムを実装したプログラム



NIHが運営するBLAST Webサイト

GROMACS(構造解析)

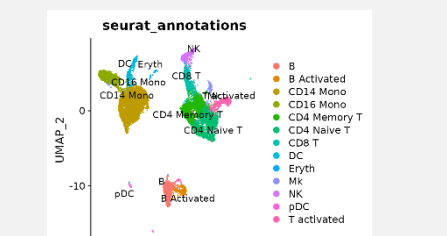
分子シミュレーション※3を実施する際に使用する計算方法の一つである分子動力学法を実装したソフトウェア



GROMACSによる解析

Seurat(発現量解析)

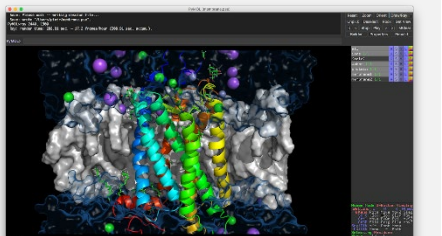
単細胞内に含まれているRNA配列を解析する(Single cell RNA-seq解析)ために設計されたR※4パッケージ



Seuratによって出力された解析結果

PyMOL※5(可視化)

タンパク質の立体構造情報を可視化したり、計算(解析)結果を可視化するソフトウェア



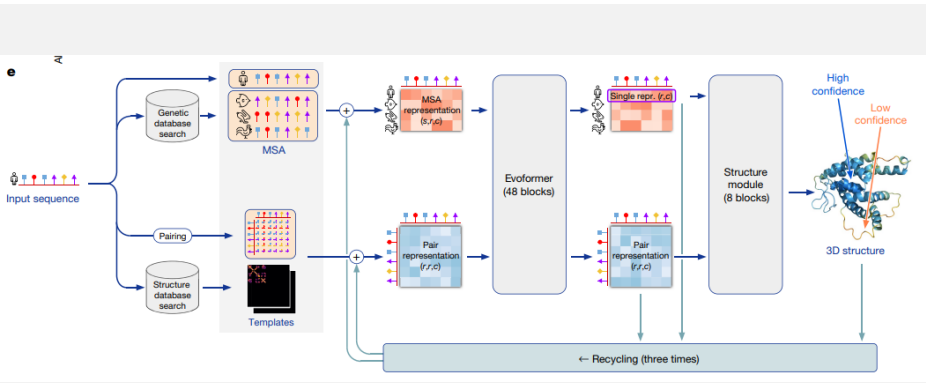
PyMOLの操作画面

(※1) GitHubは、米国に拠点を置くGitHub社(2018年よりマイクロソフト傘下)が保守・運営を行っているソフトウェア開発のプラットフォームであり、2023年にはユーザー数が1億人を突破した世界的なサイトである。(※2)ここでは配列とは、塩基配列(DNA、RNA配列)、アミノ酸配列を指す。(※3)分子シミュレーションとは分子の動的性質を調べたり安定構造を探索する際に分子の立体構造を計算機上で表現し、物理法則に従って分子を動かすことを指す。(※4)Rとは統計解析向けのプログラミング言語で、パッケージとは一からコードを書かずに済むように事前に作成されたプログラムを指す。(※5)PyMOLは無料版と有償版が存在する。

“バイオインフォマティクスのAI・機械学習”の技術動向／AIを活用したソフトウェア

- バイオインフォマティクスにおけるAIを活用した事例として以下の2つの事例を挙げる
 - AlphaFold2は、これまで予測が困難であったタンパク質の立体構造を高精度に予測することを実現した
 - 近年ではAIを活用することで開発期間を短縮する技術開発が行われている

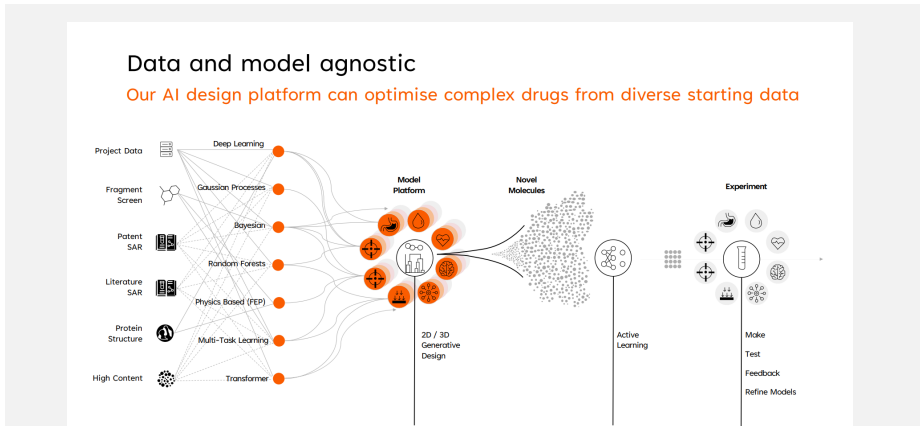
AlphaFold2



AlphaFold2(英Deep Mind社)のアーキテクチャ

- AlphaFold2は、アミノ酸配列からその配列が取りうる立体構造を予測するソフトウェア
- 従来の構造予測で重要と言われていたアミノ酸配列内のアミノ酸間の立体的な相互関係をDeep Learningを利用し解決した
- AlphaFold2は入力されたアミノ酸配列にマルチプルアライメントを実行してその結果を入力とし、Evoformerにコンタクトマップ(アミノ酸間の三次元的な距離)の考え方を取り入れた

AIを活用した創薬開発



(英) Exscientia 社のAI design platform

- 近年創薬のターゲットに対する候補分子探索に機械学習を取り入れた手法が用いられており、国内外で様々なモダリティ(抗体医薬、ペプチド医薬、タンパク質医薬、核酸医薬、遺伝子治療)を対象としたAI創薬スタートアップが誕生している
- 英国ダンディー大学からスピンアウトしたExscientiaは平均で4年半ほどかかると言われている化合物の探索に対し、AIを活用したことで1年足らずで探索研究を終了させた

(出所) John Jumper et. al. 「Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold」(Nature 2021)、Exscientia Corporate Presentation(2023.2.3)、CRDS「AI×バイオ DX時代のライフサイエンス・バイオメディカル研究」(2020.9)、日経バイオテク「低分子化合物だけじゃない、多様化するAI創薬のモダリティ」(2022.04.27)、田中大輔著MEDCHEM NEWS「人工知能(AI)創薬の最前線と海外製薬企業からの視線」を参考にみずほリサーチ&テクノロジーが作成、図はJohn Jumper et. al. 「Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold」(2021)、田中大輔著MEDCHEM NEWS「人工知能(AI)創薬の最前線と海外製薬企業からの視線」から引用

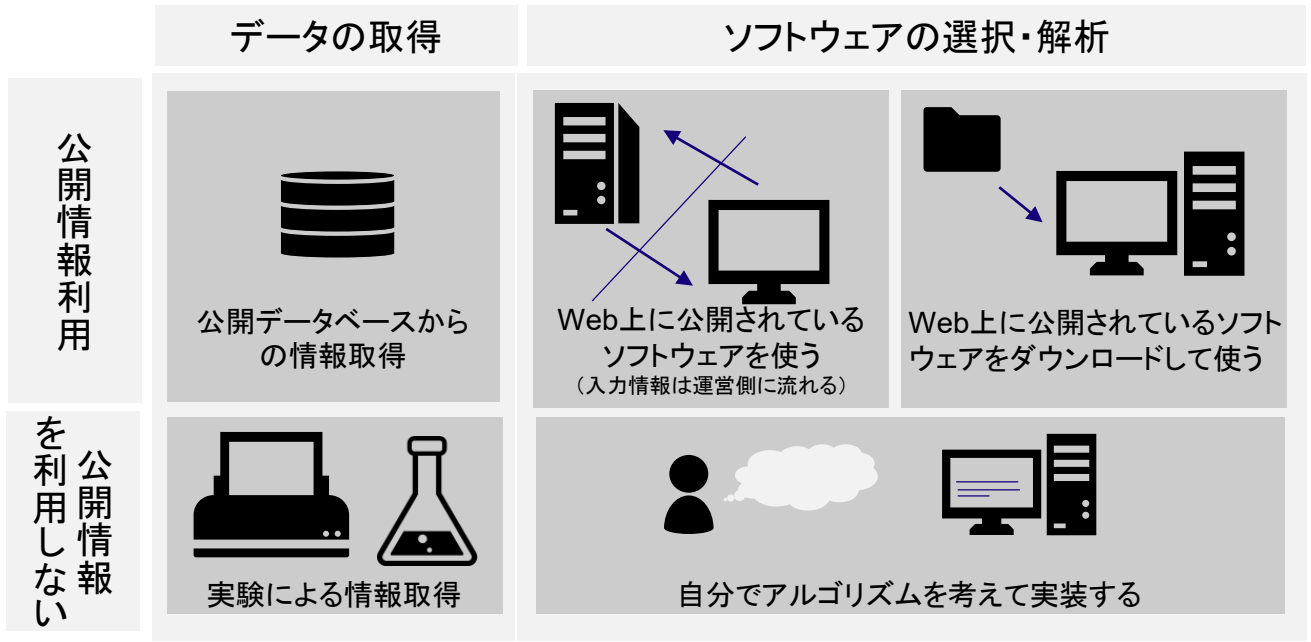
1. バイオインフォマティクス

D. 戦略的自律性の確保のための 関連技術のサプライチェーン等の調査

構成品目の明確化／バイオインフォマティクスを構成する品目

- バイオインフォマティクスを構成する品目
 - バイオインフォマティクスを構成する品目として、大きく分けて以下の2つに集約される
 - 。 解析で利用するデータ
 - 。 解析で利用するソフトウェア（結果評価のための可視化ソフトウェアも含む）
 - 一方、データについては自ら実験することにより、ソフトウェアについては自ら開発することにより、必ずしもこれらを手に入る必要はないが、開発の加速化のためには、一般に先人が取得したデータ・開発したソフトウェアを活用し、バイオインフォマティクスの研究を行うことが一般的である

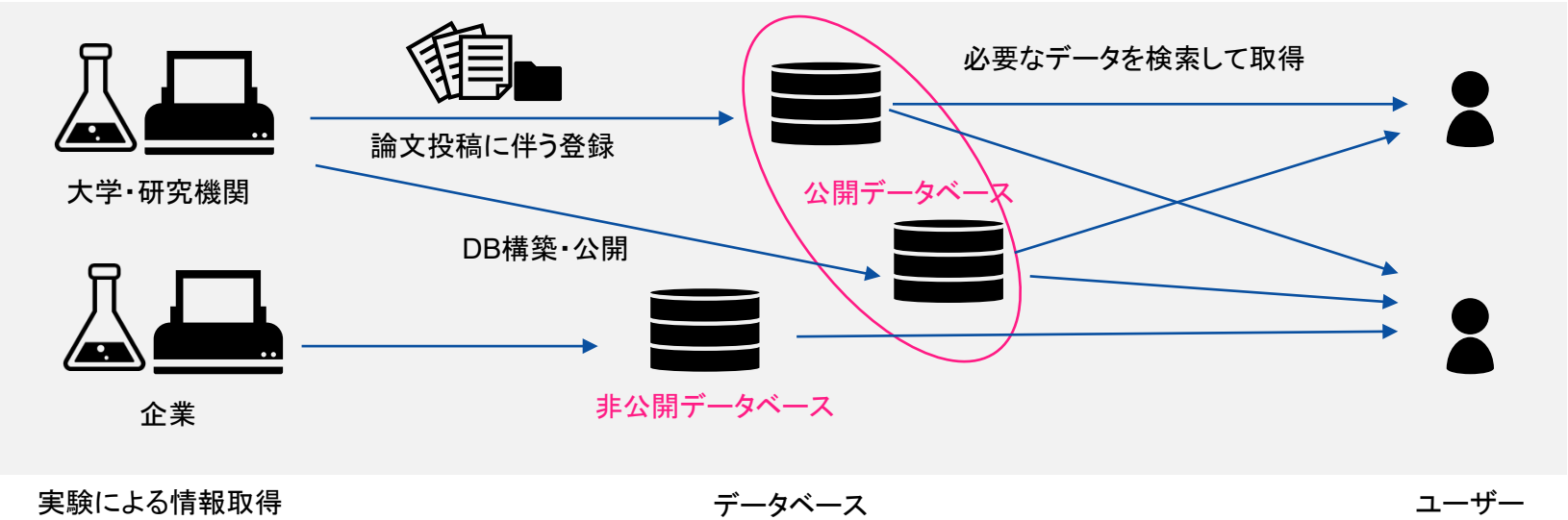
バイオインフォマティクスに用いられるデータベース・ソフトウェアの利用ケース



バイオデータのサプライチェーン構造

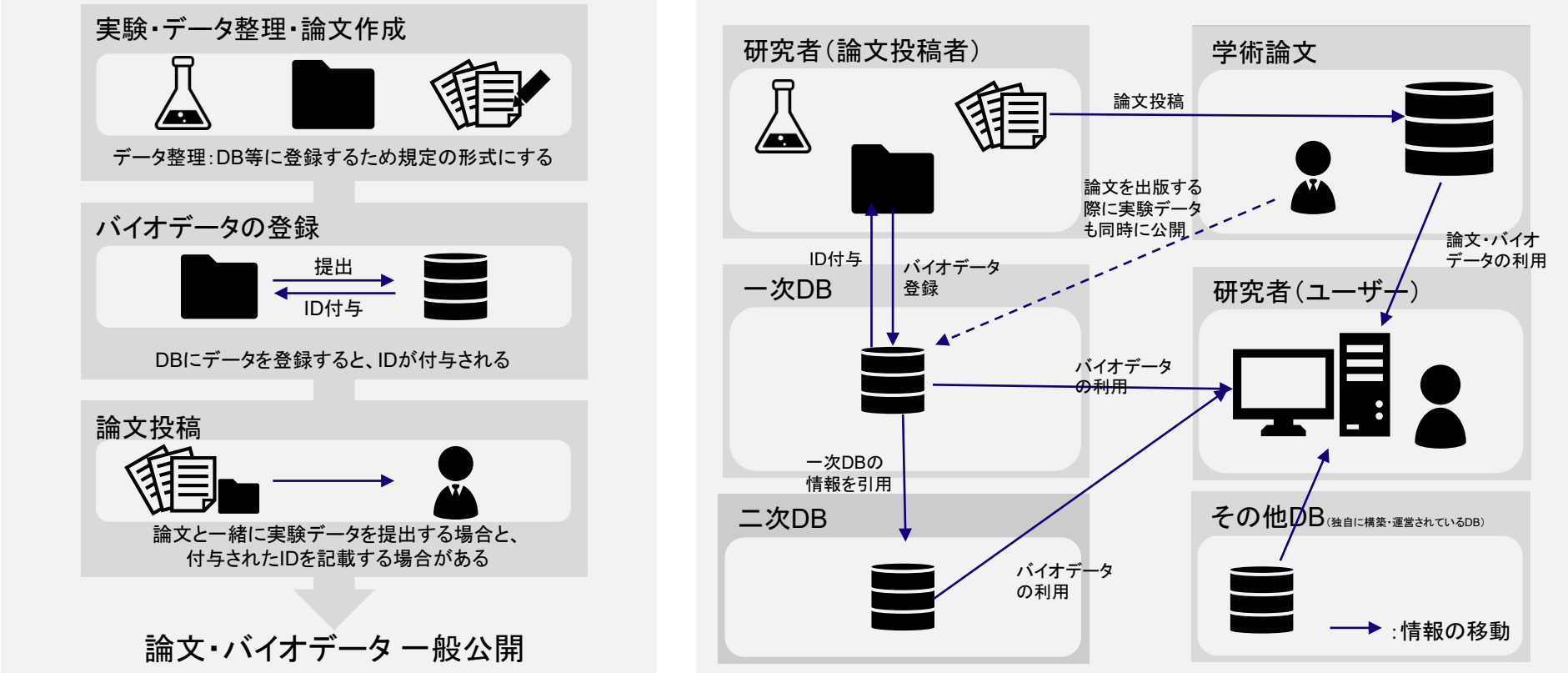
- バイオインフォマティクスのサプライチェーン構造
 - バイオデータの発生源は、主に大学や企業の研究機関であり、その多くはデータベースに登録される
 - 学術論文として投稿したバイオ関連データはデータベースに登録される仕組みがある
 - データベースはデータの種類によって複数存在するが、一部のデータベース間ではデータが共有される仕組みになっている
 - データベースに保存されたデータは基本的に誰でもアクセス可能であり、研究用途など様々な用途に自由に活用できる

バイオデータのサプライチェーン



バイオインフォマティクスで利用されるデータベースの活用方法

- 生物学ではバイオデータは国際的に集約され、共有される仕組みが構築されている
 - 解読した塩基配列を使って論文投稿する際には一般的に国際塩基配列DBである日米欧の3機関のDB (DDBJ、GenBank、ENA) のどれかに登録し、公開する必要がある
 - サプライチェーンが分断された場合には、国内の研究開発に大きな影響を与える可能性がある
- 論文公開までのバイオデータのサプライチェーン アカデミアにおけるバイオデータのサプライチェーン

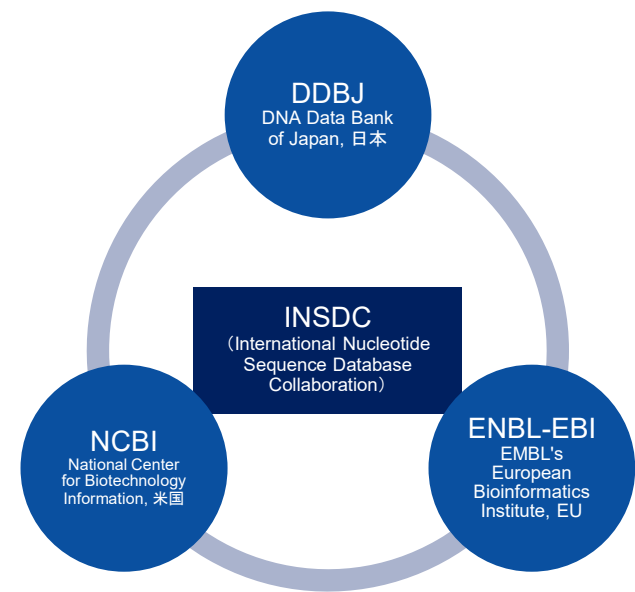


(出所) DDBJ HP等を基にみずほリサーチ&テクノロジーズが作成

データベースの管理・運営

- バイオDBには日欧(英)米によって運営されている国際塩基配列データベース(INSDC)が存在する
 - 1980年代頃から日本(DDBJ)、EU(EMBL-EBI)、米国(NCBI)の3機関が共同して塩基配列DBを運営する体制(INSDC; International Nucleotide Sequence Database Collaboration)を構築
 - 3機関は実験で取得された塩基配列をはじめ、塩基配列DB、実験情報DB等を構築・運営する
 - 3機関のDBは相互にデータを共有し、公開しているため、どのDBにアクセスしても同じデータを取得できる

INSDCの体制図



INSDCの枠組みで維持されているDB名称

DBの種類	DBを維持する機関		
	NCBI(米)	EMBL-EBI(欧)	DDBJ(日)
Next Generation reads※1	Sequence Read Archive	European Nucleotide Archive	Sequence Read Archive
Assembled / Annotated Sequences※2	GenBank		DDBJ
Samples (サンプルの情報)	BioSample		BioSample
Studies (実験プロジェクトの情報)	BioProject		BioProject

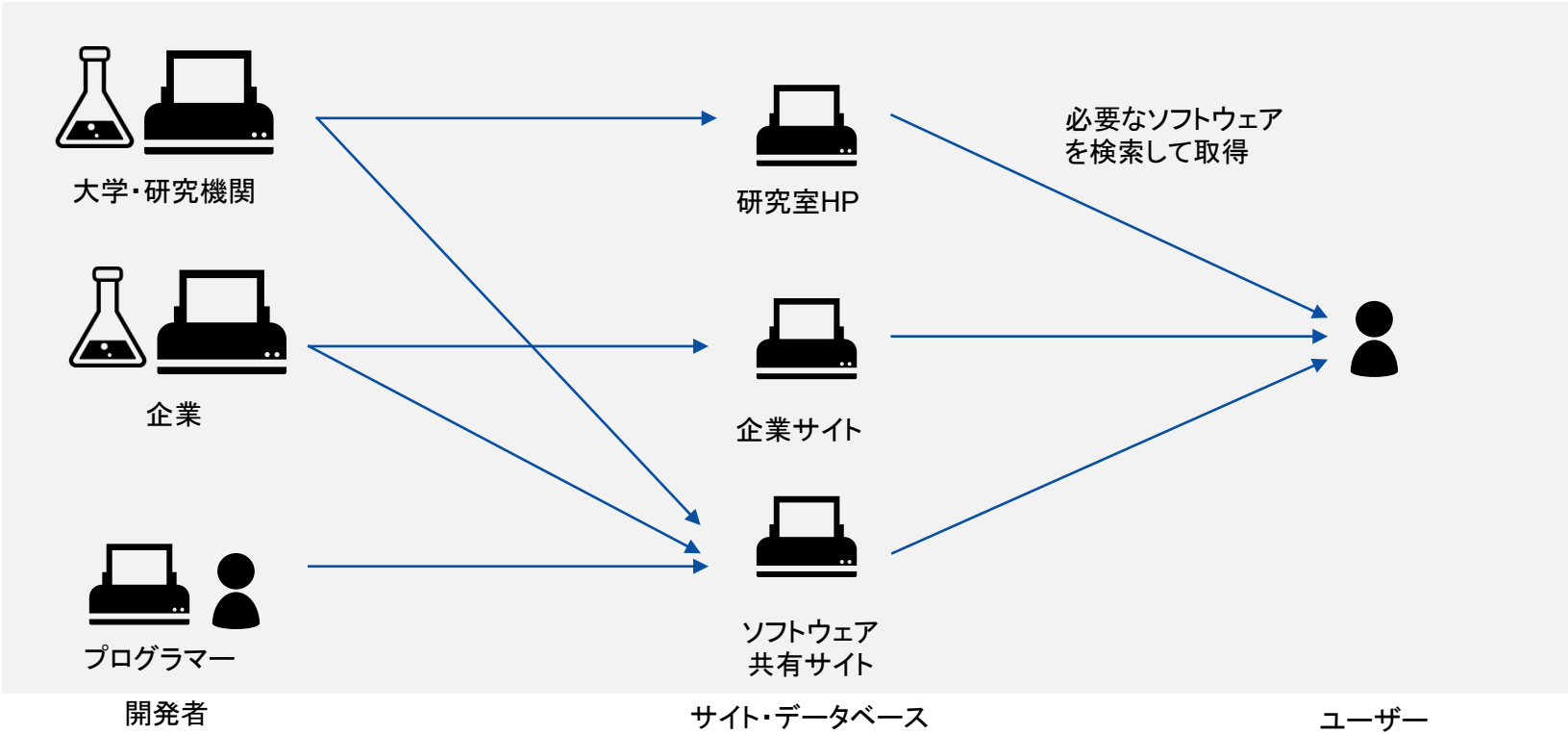
※1実験(次世代シーケンサー等)で取得した塩基配列
※2生物学機能に基づいた注釈が既につけられている塩基配列

(出所)INSDC HP、DDBJ HP、wwPDB HP、坊農英雅著「Dr.Bonoの生命科学データ解析」(2017)を基にみずほリサーチ&テクノロジーズが作成

解析ソフトウェアのサプライチェーン構造

- 解析ソフトウェアのサプライチェーン構造
 - 解析ソフトウェアの発生源は、主に大学等の研究機関、企業、個人であり、サイトや研究室HPなどを介して有料又は無料で自由に取得できる仕組みになっている。
 - 取得したソフトウェアを改修して作成した新たなソフトウェアをサイトを通じて提供することが可能

解析ソフトウェアのサプライチェーン



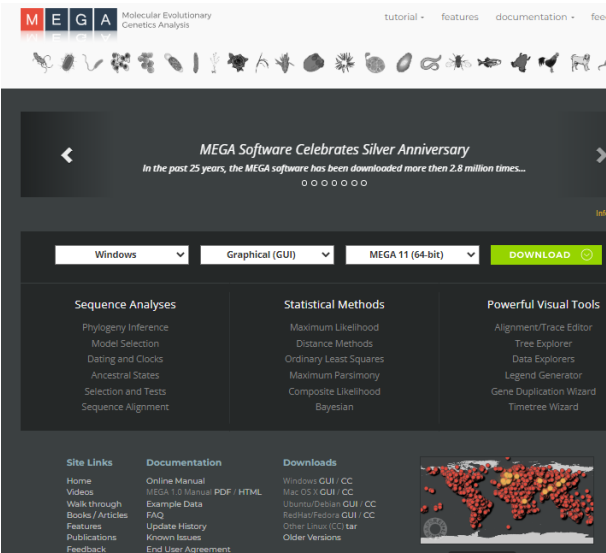
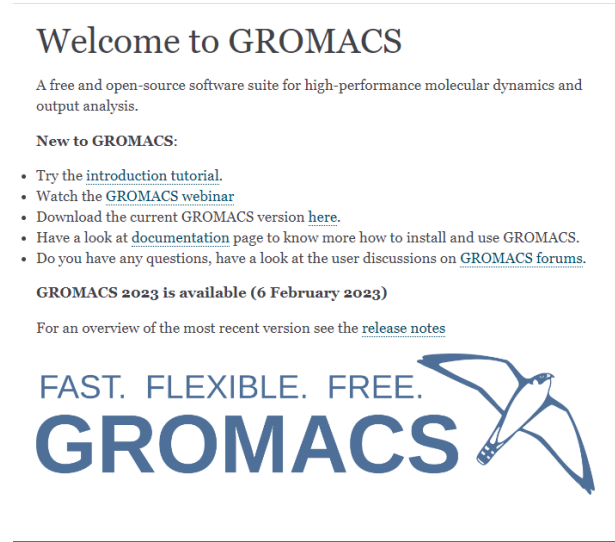
ソフトウェアの管理・運営

- バイオインフォマティクスのソフトウェアの管理・運営についても欧米のサービスの利用が浸透
 - ― バイオインフォマティクスで用いるソフトウェアについては、各研究機関、大学の研究室のサイトの他、GitHub等のソフトウェア開発のプラットフォームを通じ、他の研究者が開発したソフトウェア等を入手し、利活用し、自らの研究に用いる場合がある
 - ― GitHubは、米国に拠点を置くGitHub社(2018年よりマイクロソフト傘下)が保守・運営を行っているサイトであり、2023年にはユーザー数が1億人を突破した世界的なサイトである
 - ― GitHubは、日本国内においても多数のユーザーが活用し、バイオインフォマティクスの開発者も利用する

GitHub HP(米国)



GROMACSダウンロードサイト(オランダ) MEGAダウンロードサイト(日本)



(出所) 図はGitHub HP、GROMACS HP、MEGA HPより引用

2. バイオリアクター

A. 対象貨物・技術概要の調査

本調査におけるバイオリアクターの定義と応用範囲

■ バイオリアクターの定義

- バイオリアクターとは、酵素や微生物などの生体触媒を用い、生化学反応や細胞の増殖を行う装置をいう
- 主な生体触媒としては、微生物、動物細胞、植物細胞、昆虫細胞が挙げられる

バイオリアクターで培養する細胞、応用範囲



ステンレス製
バイオリアクターの例



ガラス製
バイオリアクターの例

＜主な生体触媒＞

生体触媒	代表例
微生物	菌類、藻類、藍藻、細菌
動物細胞	ヒト細胞、幹細胞、CHO細胞
植物細胞	カルス、不定胚、イチイ細胞
昆虫細胞	Vero細胞

＜主な応用分野＞

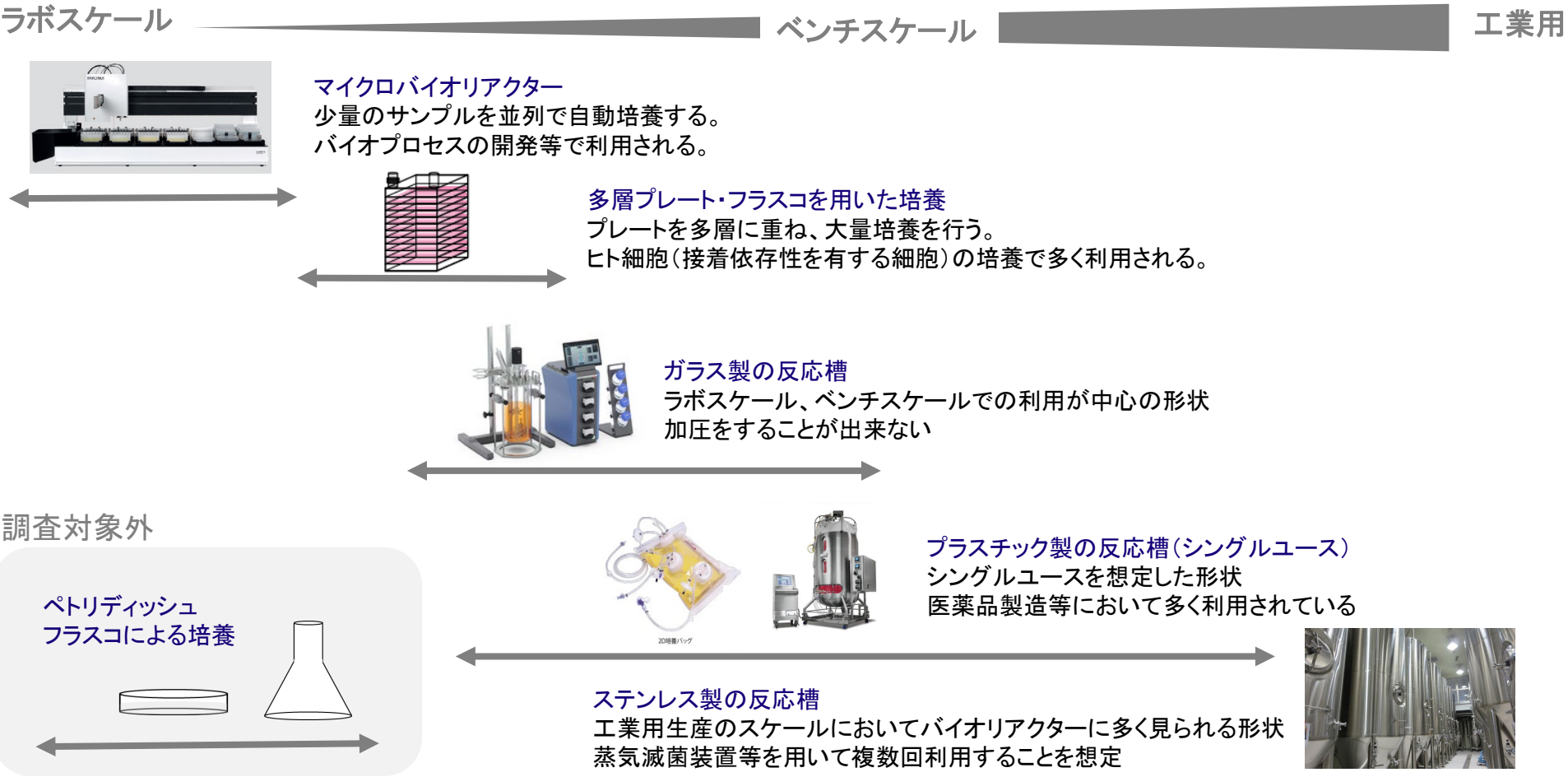
分野	代表例
食料	醸造、発酵食品、パン酵母、アミノ酸、酵母
家畜・水産	肥料、添加物
化学・繊維	化成品、加工用酵素
医薬品	バイオ医薬品、抗体医薬品、核酸医薬品、生薬、色素
再生医療	細胞培養、組織製造
エネルギー	バイオ燃料
環境	排水処理、空気処理
その他	基礎研究、医療診断検査

(出所) IKAジャパンHP(細胞培養用バイオリアクター HABITAT)
株式会社BET HP(カスタムメイドタンク)

調査対象範囲

- 本調査では、培養環境や培養する微生物・細胞を高度に制御できるバイオリアクター(フラスコ培養を除く)を対象として調査を実施

調査対象範囲(スケールを軸にして整理)

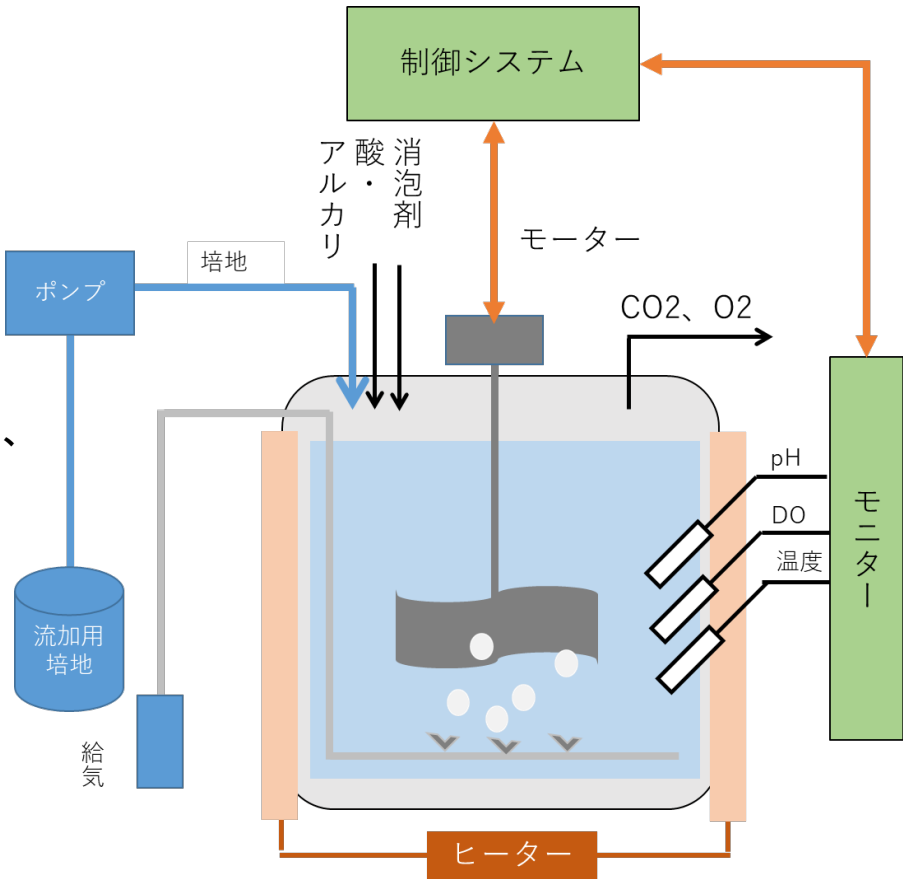


(出所) 画像の出所はザルトリウス社カタログ、サイティバ社HPカタログ、IKAジャパンHP、エイブル社HP、BET社HP

バイオリアクターの作動原理

■ バイオリアクターの作動原理(流加培養の場合)

- 流加培養とは、培養中に栄養成分である培地を加える培養手法である
- 効率的な培養には、培養槽の酸素濃度、培地成分、温度を均一に保つ必要があり、これらを実施するため、内部流体をモーター等で攪拌する場合がある
- また、通気を制御することで、酸素濃度、二酸化炭素の濃度を制御する
- 最近のバイオリアクターは、培養槽の内部のpH、溶存酸素、温度を制御する機能が備えられ、必要に応じて酸やアルカリ、消泡剤等の投入や、O2、CO2の排気を行う
- 各種パラメーターの主な制御方法を以下に示す
 - pH低下 → アルカリ投入(ポンプ)
 - pH上昇 → 酸投入(ポンプ)
 - DO(※)値低下 → 攪拌回数増大
 - 温度低下・上昇 → ヒータON、冷却水循環ON
 - 栄養不足 → 培地流加ON
 - 発泡 → 消泡剤投入



※DOとは、「溶存酸素(Dissolved Oxygen)」の略語
(出所)岸本道雅 他著「新生物化学工学」(2008) を参考にみずほリサーチ&テクノロジーズが作成

バイオリアクターの技術俯瞰

- バイオリアクターの技術俯瞰として、「培養環境制御技術」、「滅菌・その他技術」に分類して技術を整理
 - 培養環境制御技術: 培養槽内の培地の環境を整える技術であり、培地を攪拌、通気するとともに、槽内の各種パラメーターをセンサーを活用し測定し、適宜攪拌、通気、O2、CO2を調整し、最適な状態に保つ
 - 滅菌・その他技術: 培養槽を材料、培養槽を滅菌する技術

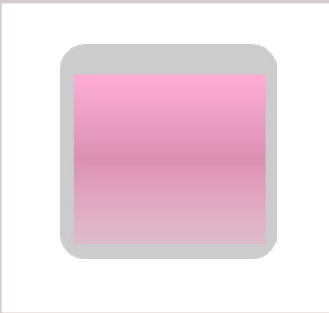
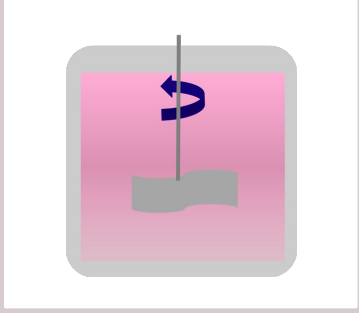
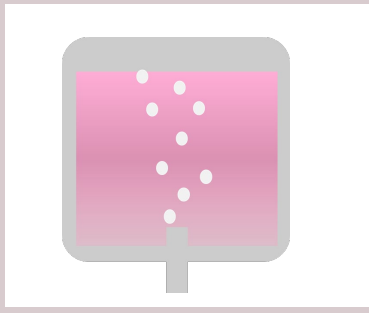
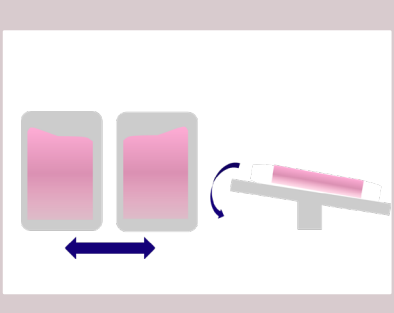
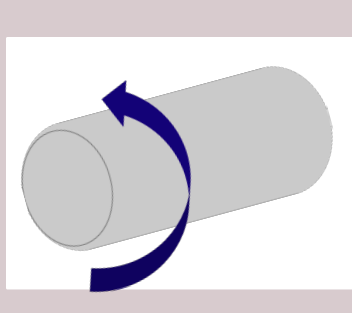
技術俯瞰図

培養環境制御技術							滅菌・その他技術			
技術	分類(タイプ)		構成部品		技術	測定項目・構成部品		技術	構成部品	
攪拌技術	静置	攪拌翼	回転	攪拌体	測定技術 非接触測定技術	pH	生産物・基質	槽構造	培養槽(ステンレス鋼、プラスチック、ガラス)	
	エアリフト	振とう		モーター		流量	DCO ₂ 濃度			
通気技術	通気攪拌	回転	排出口	空気圧縮機	温度制御技術	ヒーター	冷却装置	無菌技術 (閉鎖系)	コネクタ	チューブ
	エアリフト	上部からの通気	流入口						継手	
流量制御技術	回分培養	流加培養	ポンプ		培地濃度制御	液の供給	初期値の設定	滅菌技術	培養槽(シングルユース)	
	ケモスタート	灌流培養	ボトル・バッグ							
分離・除去技術	連続培養(灌流培養等)		細胞保持装置		画像処理技術	細胞品質	培地の状態	滅菌装置	滅菌装置	
	※連続的な培養の液交換時における 分離・除去を行う技術		フィルター			最適化 自動化	AI			

バイオリアクターの技術俯瞰(攪拌技術)

- 攪拌技術
 - 攪拌は、酸素供給、培地成分や温度分布の均一化、酸素の分散を目的とする
 - 攪拌方法は、スケールをはじめ、培養する微生物・細胞、最終生産物を考慮して選択する

<代表的な攪拌方法>

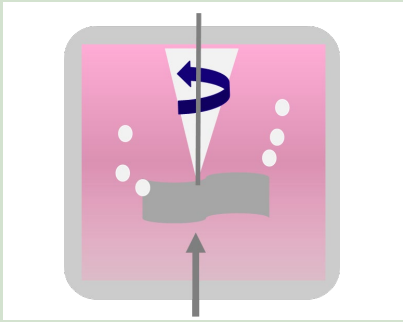
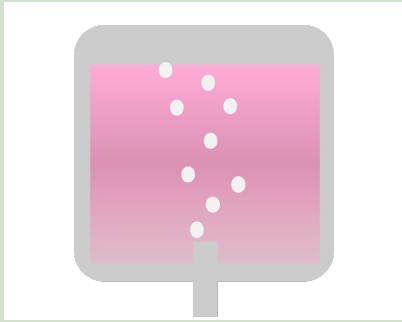
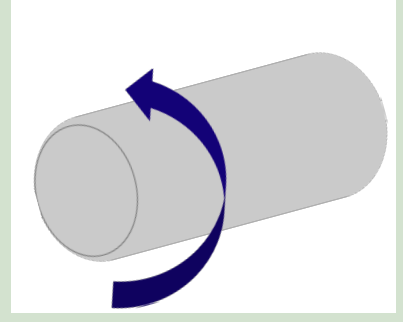
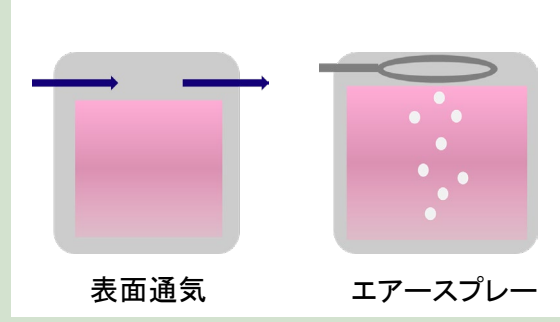
静置	攪拌翼	エアリフト	旋回(振とう)	回転
				
• 静置する方法	• 攪拌翼を利用する方法	• 通気のみで液を攪拌する方法	• 培養槽を振り動かす方法	• 培養槽を回転させる方法
• 多層式バイオリアクターで用いられる技術 • 少量のバイオ医薬品に適用される	• 構造的に最も一般的な攪拌方法 • 100mLクラス～2000Lクラスまで適用される技術	• 食品、飲料等の大規模培養を中心に適用される技術	• 1L～50Lまでのバイオ医薬品の研究開発に用いられる技術	• 研究開発レベルで用いられる技術で、近年iPS培養の開発に用いられた事例あり

バイオリクターの技術俯瞰(通気技術)

■ 通気技術

- 通気は、酸素濃度・二酸化炭素濃度の制御や液の混合を目的とする
- 通気方法は、スケール、培養する微生物・細胞、最終生産物を考慮して選択する

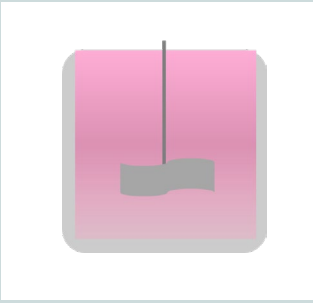
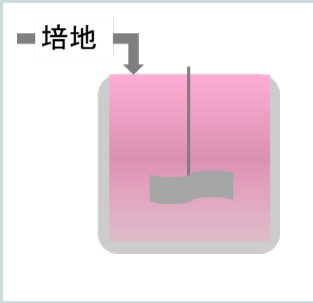
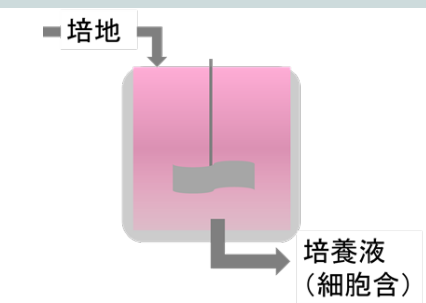
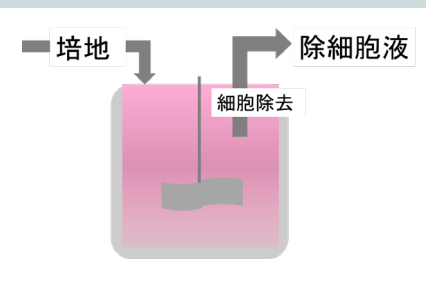
<代表的な通気方法>

通気攪拌	エアリフト	回転	上部からの通気
			
• 培養槽下層部より通気するとともに攪拌翼を回転させる方法	• 培養槽下層部に散気管やスパジャーを設置させる方法	• 培養槽ごと回転をさせる方法	• 培養槽上部に空気を通すことで通気を行う方法(表面通気) • 培養槽上部より液面に吹き付ける方法(エアースプレー)
• 構造的に最も一般的な攪拌方法 • 100mLクラス～2000Lクラスまで適用される技術	• 食品、飲料等の大規模培養を中心に適用される技術	• 研究開発レベルで用いられる技術	• 研究開発レベルの小型培養槽(シャーレ等を含む)で用いる手法

バイオリクターの技術俯瞰(流量制御技術)

- 流量制御技術
 - 培地の投入、排出の特徴で培養技術を分類する
 - 培養中に栄養成分を加えるシンプルな流加培養から、培地を供給するとともに細胞を残しながら培養液のみを抜き出して培養液量を一定に保つ効率的・効果的な流量制御をする灌流培養等が存在する。

<代表的な液の供給方法>

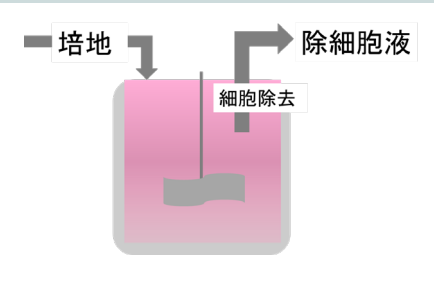
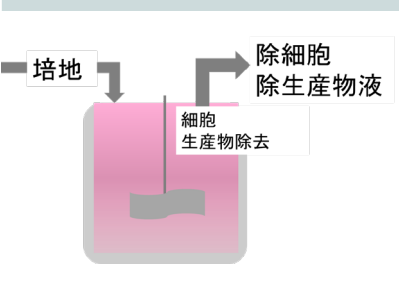
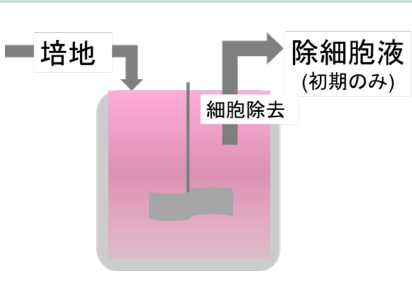
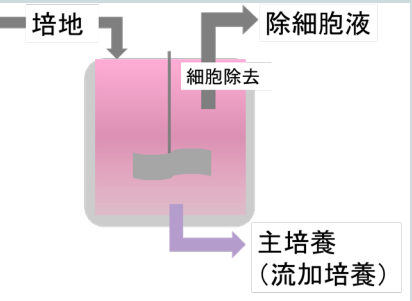
	回分培養	流加培養	ケモスタート	灌流培養
				
利点	- 培養開始時に必要な栄養素をすべて培地に入れる方法 - コンタミネーションを防ぐ	- 栄養成分を培養中に加えていく方法 - 培地濃度の制御が可能	- 培養槽へ連続的に新鮮培地を供給し、同時に同量の培養液を細胞ごと培養槽外に排出する方法 - 連続的に新しい培地を加えることが可能	- 培地を供給するとともに、細胞を残しながら培養液のみを抜き出して培養液量を一定に保つ方法 - 連続的に新しい培地を加えるとともに細胞を残す
欠点	培養の品質がばらつく	比較的欠点が少ない手法である	生産物を除去する	培地コスト増、生産物濃度低下による精製コスト増

(出所) 培養工程連続化の現状と課題(生物工学会誌 第97巻 第6号)を参考にみずほリサーチ&テクノロジーズが作成

バイオリクターの技術俯瞰(流量制御技術)

- 流量制御技術
 - その他の流量制御技術として、灌流培養を発展させた手法が提案されている

<その他の液の供給方法>

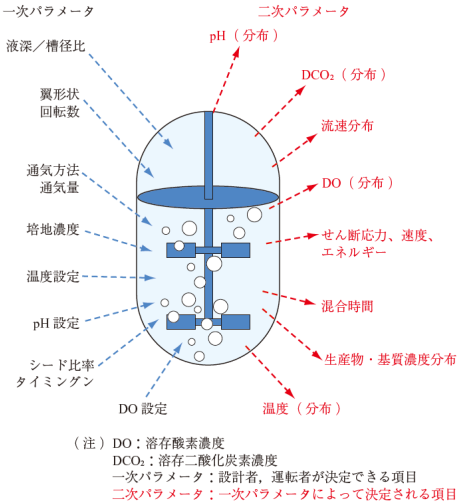
	灌流培養(再掲)	濃縮流加培養	ハイブリッド灌流・流加培養	灌流種培養
				
利点	- 培地を供給するとともに、細胞を残しながら培養液のみを抜き出して培養液量を一定に保つ方法 - 連続的に新しい培地を加えると同時に細胞を残す	- 細胞と生産物を培養槽内に残しながら老廃物を排出する方法 - 灌流培養と比較し、生産物除去を減少	- 培養初期に灌流培養を行い、細胞増殖後に流加培養に切り替える方法 - 細胞増後に未使用培地の減少を抑制	- 生産培養前の種培養を灌流培養で行い、その後の生産培養を流加培養で実施する方法 - 時間当たりの生産性が向上
欠点	培地コスト増、生産物濃度低下による精製コスト増	培地消費量の減少に効果はなく、流加培養に比べコスト高	消費培地あたりの生産量の効果について、現状確認されていない	消費培地あたりの生産量の効果について、現状確認されていない

(出所) 培養工程連続化の現状と課題(生物工学会誌 第97巻 第6号)を参考にみずほリサーチ&テクノロジーズが作成

バイオリアクターの技術俯瞰(制御パラメータ)

- バイオリアクターにおける制御パラメータについて
 - 細胞培養の実施にあたっては、培養環境を整える(制御)することが重要である。
 - 近年のバイオリアクターにおいては、温度、pHの他、CO2、溶存酸素、培地濃度等が適切に制御されている
 - これらの制御技術及びその自動化に関する技術開発が多くなされている

パラメーター	目的
温度	細胞培養の最適温度は、細胞が分離された宿主の体温に大きく依存するため、最適な温度に保つことにより、効率的な培養が可能になる
pH	正常な哺乳類細胞系の大部分は、pH7.4で良好に生育するため、効率的な培養を行うためにはpHの制御が必要になる
CO2	- 培地のpHは、CO2によって変化するため、pHを一定にするためには、CO2の制御が必要である - また、CO2の増加は細胞増殖に負の作用があり、適度に調整する必要がある
溶存酸素	細胞の生育には、培地内の溶存酸素を最適な状態に保つ必要がある
培地濃度	- 培地は、細胞の成長に必要な栄養素、成長因子及びホルモンを供給し、培養液のpH及び浸透圧を制御するため、最も重要な要素である - 培地濃度を制御するため、培地を攪拌することにより、濃度・温度を一定にし最適な状態を保つ
攪拌技術に係る制御	- 培地内の濃度・温度を一定に保つため、内部流体を攪拌する技術がある - 内部流体の粘性に応じ攪拌速度、回転数を制御可能な製品も存在する
通気技術に係る制御	- 溶存酸素濃度、二酸化炭素濃度の制御や液の混合を行うため、通気を行う技術がある - 給気流量、圧力等の制御可能な製品も存在する



バイオリアクターの制御項目

(右図の出所) バイオ医薬品製造プラント (IHI技報 Vol.49)

バイオリアクターの技術俯瞰(センシング技術の動向)

- バイオリアクターにおける各制御パラメータのセンシング技術の動向について
 - ― バイオリアクターの各制御に係るセンシング技術について、その技術動向を調査した
 - ― pHセンサーについては、欧米での特許出願が年間10件程度あるが、その他の技術については、日米欧での特許出願件数は合計で10件未満であり、現状、活発な技術開発が行われているといった情報はない
 - ― 以上から、温度、CO2、溶存酸素、培地濃度のセンシング技術の成熟度は高いものと思われる

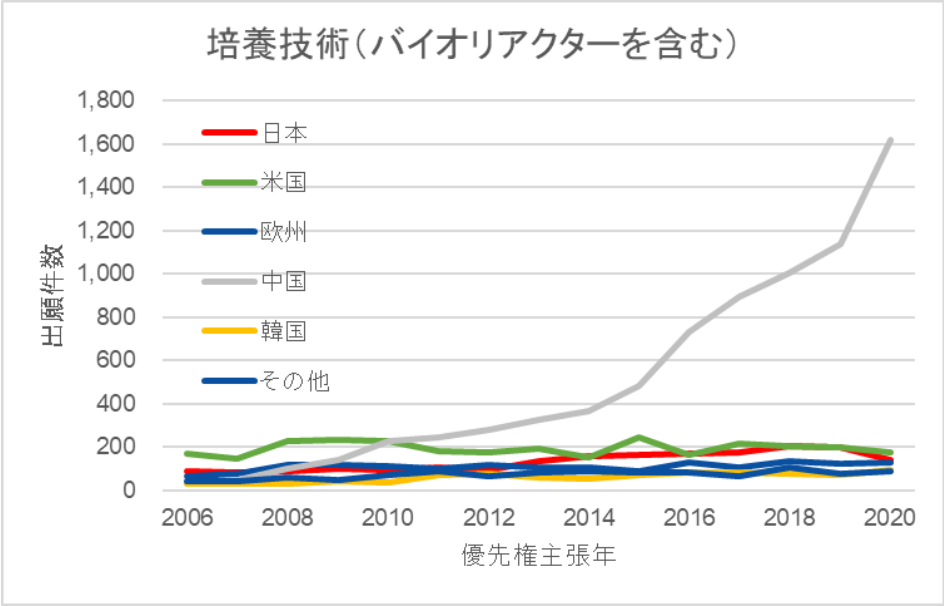
パラメーター	技術開発動向	成熟度
温度	2006年以降、日米欧で特許の出願件数がそれぞれ10件未満であり、新たな技術開発は積極的に行われていないと判断 - 中国においては、現在でも特許出願件数(主に中国国内での出願)が増加傾向にある	高
pH	- pHセンサーは、1950年から存在する技術であり、マイクロバイオリアクターで用いられる等、小型化も進んでいる。 - 一方、バイオリアクターにおけるpHセンサー関連の特許出願は、現在でも欧米で年間10件程度の特許出願されており、技術開発は現在でも行われている	中
CO2	- 特許出願件数が直近15年で50件程度であり、新たな技術開発は行われてないものと推察 - 温度センサー同様、古い技術であり、成熟度は高い	高
溶存酸素	- 特許出願件数が直近15年で250件程度であり、日米欧での特許出願件数が毎年10件未満 - 他のセンサー同様、古い技術であり、成熟度は高い	高
培地濃度	- 特許出願件数が直近15年で150件程度であり、日米欧での特許出願件数が毎年10件未満 - 他のセンサー同様、古い技術であり、成熟度は高い	高

培養技術(バイオリアクター含む)に関する特許動向調査

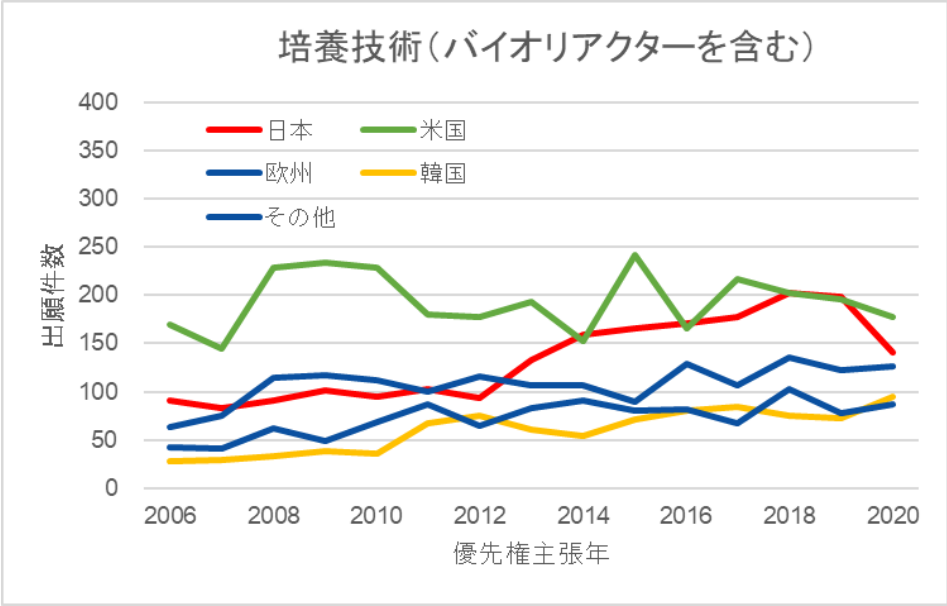
- 培養技術(バイオリアクターを含む:2006-2020年)における特許動向
 - 培養技術に関する特許出願件数は、2006-2020年の期間に約16,000件であり、増加傾向にある
 - 16,000件のうち、バイオリアクターに関する特許出願数は、約3,700件
 - 出願人の所在国の割合に関しては、**中国が約47%、米国が約17%、日本が約12%**である

特許動向調査(全体)

<全データ>



<中国を除いたデータ>



< Clarivate 社のデータをみずほリサーチ&テクノロジーズ株式会社が分析し作成 >

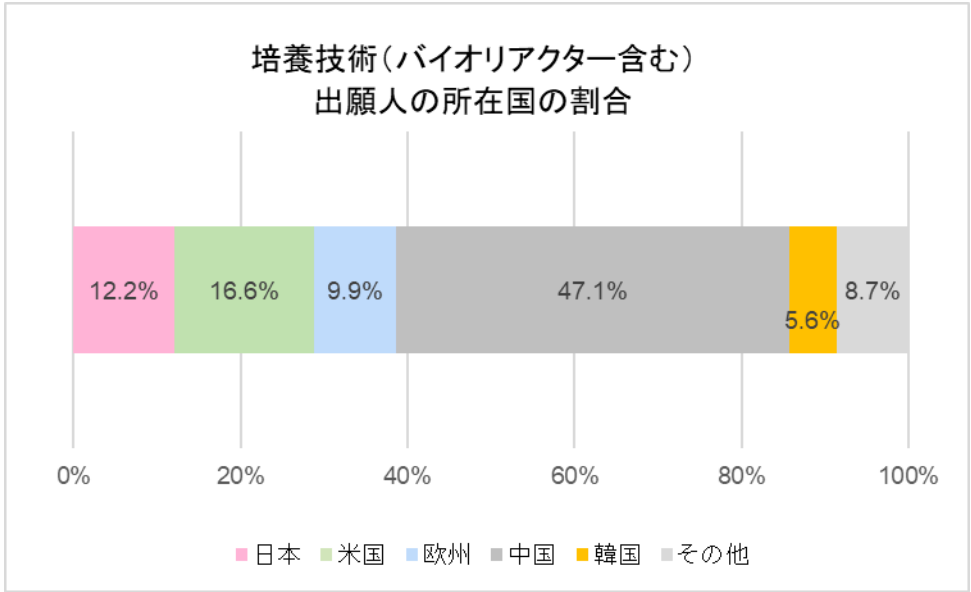
※ 特許情報における譲受人/出願人の情報に含まれる所在国を抽出し、記載のないものに関しては発行コードを所在国として分析をした。
上位6カ国の割合を整理し、上位6カ国以外の数値をその他に分類している。また、上記のデータは優先権出願年の不明なデータは除いて作成。

培養技術(バイオリアクター含む)に関する特許動向調査

- 培養技術(バイオリアクターを含む:2006-2020年)における特許動向
 - － 出願数の上位ランキング12企業、大学には、日本企業が7企業ランキングし、次いで米国3企業・大学、欧州、中国がそれぞれ1企業・大学である

特許動向調査(全体)

＜出願人の所在国の割合＞



＜出願数上位組織リスト＞

組織名	国籍	出願件数
HITACHI LTD	日本	122
NIKON CORP	日本	111
OLYMPUS CORP	日本	91
CORNING INC	米国	78
TERUMO CORP	日本	78
SARTORIUS STEDIM BIOTECH GMBH	ドイツ	66
FUJIFILM CORP	日本	66
DAINIPPON PRINTING CO LTD	日本	65
UNIV CALIFORNIA	米国	58
UNIV ZHEJIANG	中国	51
TOYO SEIKAN GROUP HOLDINGS LTD	日本	51
INSCRIPTA INC	米国	51

■: 日本、■: 米国、■: 欧州、■: 中国

※ 特許情報における譲受人/出願人の情報に含まれる所在国を抽出し、記載のないものに関しては発行コードを所在国として分析をした。
上位6カ国の割合を整理し、上位6カ国以外の数値をその他に分類している。また、上記のデータは優先権出願年の不明なデータは除いて作成。

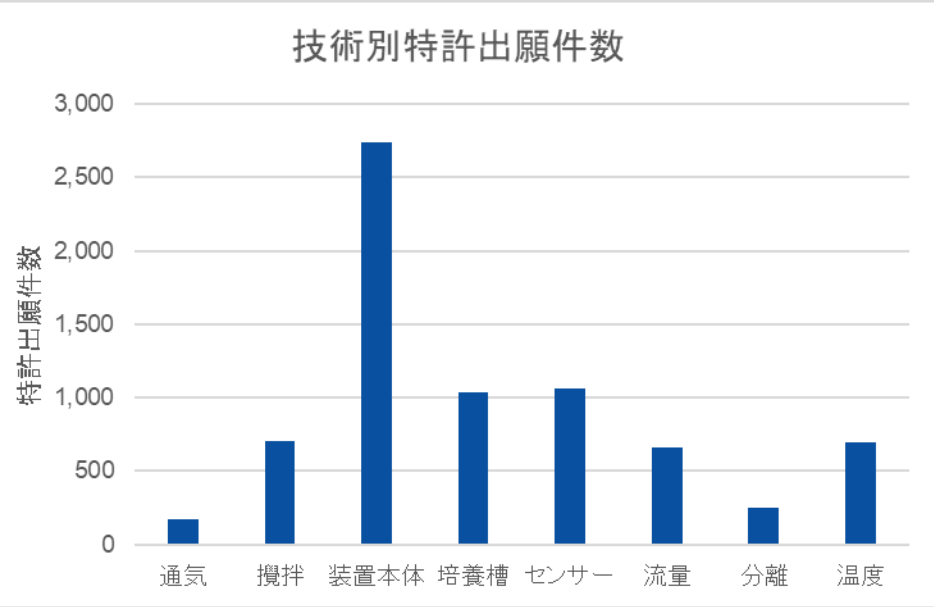
＜ Clarivate 社のデータをみずほリサーチ＆テクノロジーズ株式会社が分析し作成＞

培養技術(バイオリアクター含む)に関する特許動向調査

- 培養技術(バイオリアクターを含む:2006-2020年)に関する特許動向
 - 技術別の特許出願件数に着目すると、**装置本体の出願件数が多く、約15年間で約2,700件**であり、個別の技術開発より、商品開発に特化した技術が中心であると推察される
 - 装置本体に次いで、培養槽、センサー技術の出願件数が多く、技術開発が活発に行われているものと思われる
 - 装置本体の出願件数は、**日立製作所の出願件数が多く**、次いでSARTORIUS、CORNINGといったバイオリアクターの大規模企業がランキングされている

特許動向調査(技術別)

＜技術別特許出願件数＞



＜装置本体 出願数上位組織リスト＞

譲受人(組織名)	国籍	出願件数
HITACHI LTD	日本	35
SARTORIUS STEDIM BIOTECH GMBH	ドイツ	32
CORNING INC	米国	30
GLOBAL LIFE SCIENCES SOLUTIONS USA LLC	米国	27
NIKON CORP	日本	20
LANZATECH NEW ZEALAND LTD	米国	16
GE HEALTHCARE BIO SCIENCES AB	米国	14
GEN ELECTRIC	米国	14
TERUMO BCT INC	日本	13
THERAPEUTIC PROTEINS INT LLC	米国	13
CYTIVA SWEDEN AB	米国	13

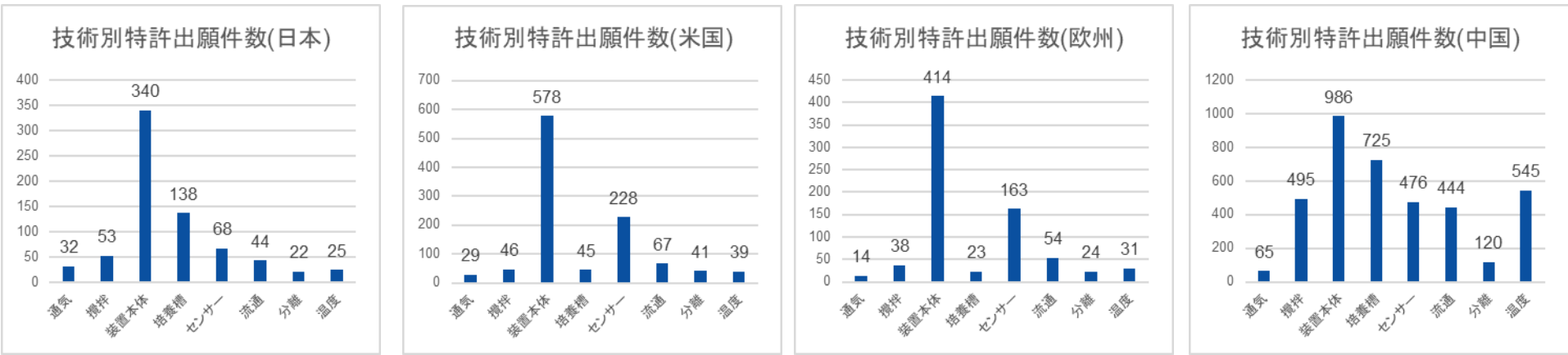
■ : 日本、■ : 米国、■ : 欧州

＜ Clarivate 社のデータをみずほリサーチ&テクノロジーズ株式会社が分析し作成＞

バイオリアクターに関する特許動向調査

- バイオリアクター(2006-2020年)における特許動向
 - 各国のバイオリアクターの特許動向についての傾向を確認した
 - 各国とも、装置本体に係る特許出願件数が多い
 - 日本においては、装置本体に次いで培養槽の特許出願件数が多く、センサー、攪拌が続くが、米国及び欧州ではセンサーの出願件数が多く、流量、攪拌が続く
 - 日米欧では、バイオリアクターに係る技術は成熟していることから、装置本体以外の個別要素技術に関する特許出願件数が少ない
 - 一方中国では、バイオリアクターの研究開発が近年活発になっていることから、全体的に出願件数が多い

特許動向調査(各国別、技術別)



< Clarivate 社のデータをみずほリサーチ&テクノロジーズ株式会社が分析し作成 >

培養技術(バイオリアクター含む)に関する学術論文動向調査

- 培養技術(バイオリアクター含む:2011-2021年)に関する学術論文調査結果
 - 培養技術に関する特許出願件数は、2011-2021年の期間に約20,000件であり、緩やかに増加傾向にある
 - 国別の論文数は、中国(約25%)、米国(約16%)、ドイツ(8%)であり、日本は国別で10位(約4%)であった※1
 - 特許の傾向と異なる理由としては、論文発表者が主に大学であることが影響していると考えられる
 - 中国において論文投稿が多いテーマは、バイオリアクター装置本体(約4700件)であり、次いで攪拌(647件)である

論文動向調査のまとめ

<発表数上位組織リスト>

組織名	国籍	発表数
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES	中国	605
JIANGNAN UNIVERSITY	中国	344
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS	フランス	337
INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY SYSTEM IIT SYSTEM	インド	323
HARBIN INSTITUTE OF TECHNOLOGY	中国	310
UNIVERSITY OF CALIFORNIA SYSTEM	米国	250
TSINGHUA UNIVERSITY	中国	232
UNIVERSITY OF CHINESE ACADEMY OF SCIENCES CAS	中国	223
NANYANG TECHNOLOGICAL UNIVERSITY	中国	222

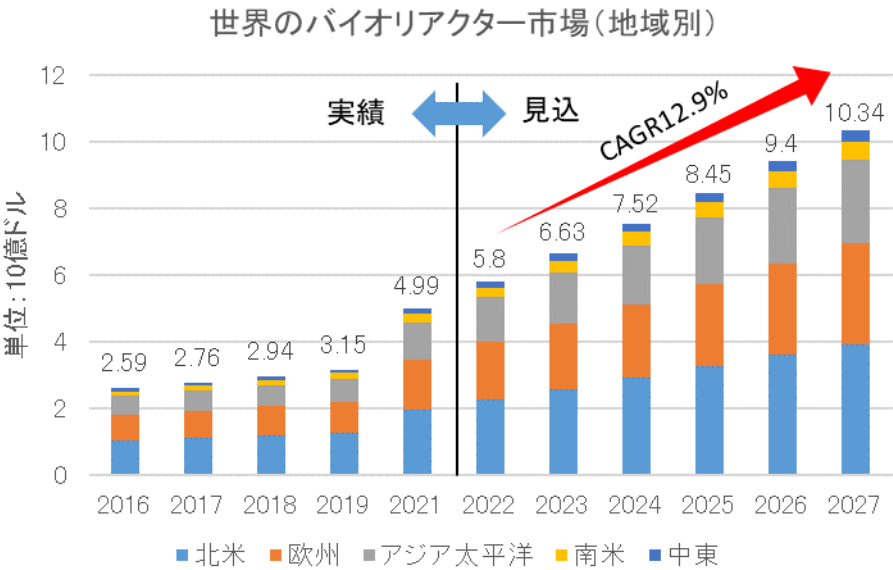
< Clarivate 社のデータをみずほリサーチ＆テクノロジーズ株式会社が分析し作成 >

※1 国別の論文数は著者(共著者含む)の所属機関の所在国をカウントしている。そのため、論文数と国別の論文数の数は一致しない。
論文数の割合は(国別の論文/論文の総数)で算出をした。

バイオリアクターの世界市場の推移と将来予測

- バイオリアクターの市場動向
 - バイオリアクターの市場は、2021年の実績で全世界で約50億ドルであり、2016年から2019年までゆるやかに増加していたが、新型コロナウイルスの感染拡大に伴い、2020年～2021年にかけて大幅に増加傾向である
 - 増加傾向は世界的に発生、メガファーマも欧米以外に拠点が存在することに起因するものと推察
 - 2021年以降の見込みは、年率12.9%の増加が予測されている

バイオリアクターの市場



(出所) IMARC、Bioreactor、Market Report

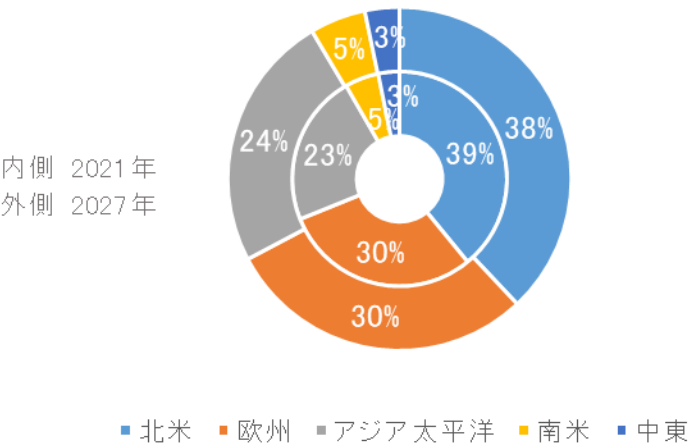
バイオリアクターの世界市場動向／地域別・種類別シェア

■ バイオリアクターの世界市場動向

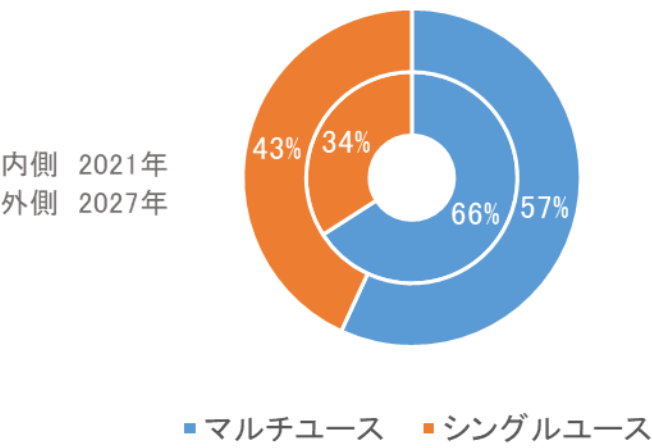
- バイオリアクターの世界でのシェアは、北米が最も多く約40%程度、欧州が30%、アジア太平洋地域で23%程度であり、2021年と2027とでは大きな変化はないものと予測されている
- 種類別のシェアは、現状はマルチユースが66%、シングルユースが34%程度であるが、今後の伸びは、マルチユースに比べ、シングルユースの増加傾向がみられ、2027年には、マルチユース57%、シングルユース43%と予測されている

バイオリアクターの世界市場

世界のバイオリアクター市場 地域別内訳



世界のバイオリアクター市場 種類別内訳



(出所) IMARC、Bioreactor、Market Report

2. バイオリアクター

B. 対象貨物・技術の輸出規制(技術提供規制) の必要性の調査

国際レジームと各国規制の概観

- バイオリアクターは生物兵器になりうる細菌や毒素の培養の場として利用されうる可能性があるため、国際レジーム(Australia Group: AG)において輸出規制を実施
 - 以下に、国際レジーム及び主要国の輸出規制状況を整理する(具体的な規制条文は参考資料として添付する)

【国際レジームにおける規制】

- 国際レジームでは以下に該当するバイオリアクターが規制されている
 - 内容積20L以上の密閉式の発酵槽
 - 内部の滅菌・殺菌機能を有するもの
 - 培養槽、保時装置を含む
 - 2つ以上のパラメーターを同時に監視・制御できるユニットを保持する(例: 温度、pH、栄養成分濃度、攪拌、溶存酸素、通気条件、泡沫制御)
 - 発酵槽には、バイオリアクター、使い捨てバイオリアクター、ケモスタット、連続培養システムを含む

【国内・国外における輸出規制】

- AG参加国である日本、米国、欧州、英国における発酵槽の輸出規制は、**国際レジームと同様の輸出規制がなされており、独自規制は実施されていない**

国際レジームと各国規制の概観

■ 米国、EU、日本ともに国際レジーム (AG) に基づく輸出規制を実施しており、独自規制はなし

区分	規制法令等	規制条文
国際 レジーム	AG	Fermenters capable of cultivation of microorganisms or of live cells for the production of viruses or toxins, without the propagation of aerosols, having a total internal volume of 20 litres or greater. Components designed for such fermenters, as follows: a) cultivation chambers designed to be sterilized or disinfected in situ; b) cultivation chamber holding devices; or c) process control units capable of simultaneously monitoring and controlling two or more fermentation system parameters (e.g. temperature, pH, nutrients, agitation, dissolved oxygen, air flow, foam control). Note 1 – Fermenters include bioreactors (including single-use (disposable) bioreactors), chemostats and continuous-flow systems. Note 2 – Cultivation chamber holding devices include single-use cultivation chambers with rigid walls.
米国 欧州	ECCN 2B352.b	b. Fermenters and components as follows: b.1. Fermenters capable of cultivation of micro-organisms or of live cells for the production of viruses or toxins, without the propagation of aerosols, having a total internal volume of 20 liters or greater. b.2. Components designed for such fermenters, as follows: b.2.a. Cultivation chambers designed to be sterilized or disinfected in situ; b.2.b. Cultivation chamber holding devices; or b.2.c. Process control units capable of simultaneously monitoring and controlling two or more fermentation system parameters (e.g., temperature, pH, nutrients, agitation, dissolved oxygen, air flow, foam control). Technical Notes to 2B352.b: 1. Fermenters include bioreactors (including single-use (disposable) bioreactors), chemostats and continuous-flow systems. 2. Cultivation chamber holding devices controlled by 2B352.b.2.b include single-use cultivation chambers with rigid walls.
日本	輸出令 3の2項 (2)2 貨物等省令 第2条の22項 第二号	発酵槽又はその部分品であって、次のいずれかに該当するもの イ 使い捨て式以外の発酵槽又はその部分品であって、次のいずれかに該当するもの （一）内容積が20リットル以上の密閉式の発酵槽であって、定置した状態で内部の滅菌又は殺菌ができるもの （二）（一）に該当する発酵槽に用いるように設計された培養容器であって、定置した状態で内部の滅菌又は殺菌ができるもの （三）（一）に該当する発酵槽に用いるように設計された制御装置であって、発酵装置を制御するための2以上のパラメーターを同時に監視及び制御することができるもの ロ 使い捨て式の発酵槽又はその部分品であって、次のいずれかに該当するもの （一）内容積が20リットル以上の密閉式の発酵槽 （二）（一）に該当する発酵槽に用いるように設計された使い捨て培養容器の収容装置 （三）（一）に該当する発酵槽に用いるように設計された制御装置であって、発酵装置を制御するための2以上のパラメーターを同時に監視及び制御することができるもの ※パラメーターの例として運用通達に、「発酵槽の運転温度、pH、栄養成分濃度、かくはん条件、溶存酸素量、通気条件、泡沫制御を含む。」と記載あり

現行規制における規制対象外範囲の明確化

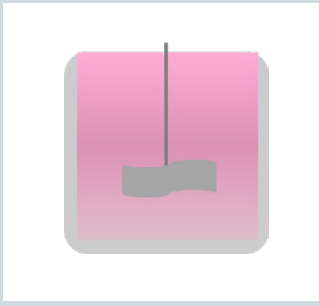
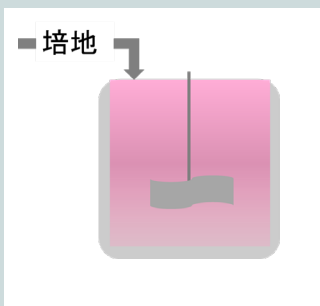
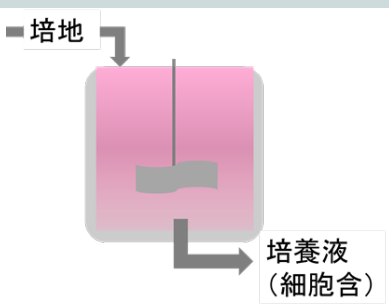
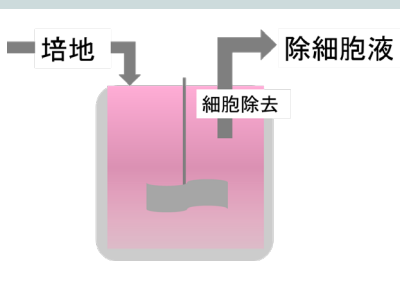
- 現行の輸出規制内容の分析
 - ― バイオリアクターの輸出規制の範囲を以下に示す

	使い捨て以外の発酵槽・培養容器						使い捨ての発酵槽・培養容器				
容量	20L未満	20L以上					20L未満	20L以上			
規制対象	発酵槽・培養容器	発酵槽・培養容器	発酵槽・培養容器	発酵槽・培養容器	制御装置		発酵槽・培養容器	発酵槽・培養容器	発酵槽・培養容器	制御装置	
開放/密閉	—	開放式	密閉式		密閉用		—	開放式	密閉式	密閉用	
滅菌の方法	—	—	定置で滅菌不可能	定置で滅菌可能	—	—	—	—	—	—	—
制御パラメーター	—	—	—	—	1	2以上	—	—	—	1	2以上
規制対象	対象外	対象外	対象外	○	対象外	○	対象外	対象外	○	対象外	○

- 現状、規制対象外のバイオリアクターは以下の通りである
 - ― 内容積が20L未満(すべてのタイプ)
 - ― 開放式(すべてのタイプ)
 - ― 制御装置のうち1つのパラメーターしか同時に監視及び制御ができないもの(すべてのタイプ)
 - ― 定置で滅菌が不可能なもの(使い捨て以外)

バイオリアクターの技術動向／流量技術

- 流量制御技術による効率的・効果的な培養の可能性
 - ― 槽の容量以上に培地を流入する技術として、ケモスタット、灌流培養が挙げられる

項目	回分培養	流加培養	ケモスタット	灌流培養
概要図				
液の供給方法	・ 培養開始時に必要な栄養素をすべて培地に入れる方法	・ 栄養成分を培養中に加えていく方法	・ 培養槽へ連続的に新鮮培地を供給し、同時に同量の培養液を細胞ごと培養槽外に排出する方法	・ 培地を供給するとともに、細胞を残しながら培養液のみを抜き出して培養液量を一定に保つ方法
容量以上の培養可能性	・ 液の流入流出がないことから、想定外の培養の可能性なし	・ 培養中に培地を加える方法で、容器の大きさ以上の培養の可能性なし	・ 液の流入流出があるが、細胞も排出する手法であり、大量破壊兵器への転用可能性なし	・ 液の流入流出があり、流出した培養液から細胞を抽出する技術があることから、容量以上の培養が可能
容量以上の大量培養の可能性	容量以上の培養の可能性: ×	容量以上の培養の可能性: ×	容量以上の培養の可能性 ×	容量以上の培養の可能性 ○

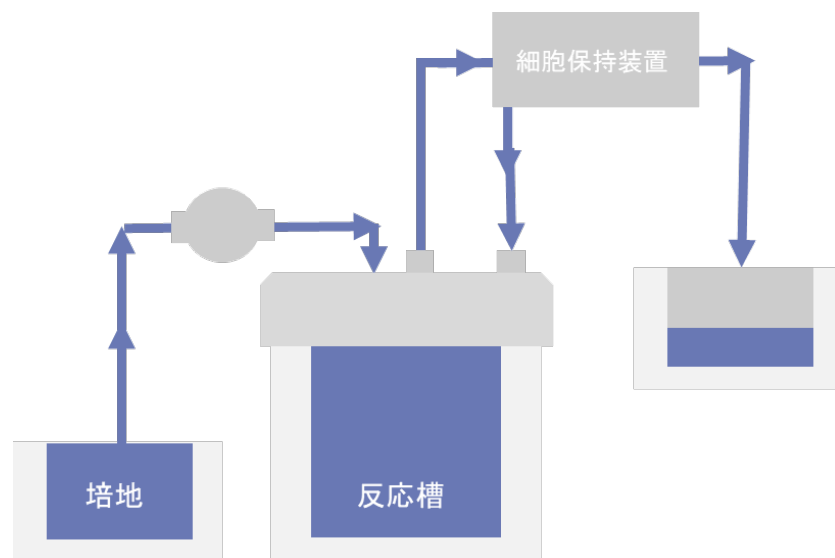
(出所) 培養工程連続化の現状と課題(生物工学会誌 第97巻 第6号)を参考にみずほリサーチ&テクノロジーズが作成

バイオリクターの技術動向／流量技術

■ 灌流培養の概要

- 灌流培養は、培地を供給するとともに、細胞を残しながら培養液を抜き出すことで、培養液を一定に保ち、連続的に培養が可能なバイオリクターである
- 近年では、すべての灌流操作(バイオリクター、細胞保持、流体管理及び自動化)を1つのプラットフォームで統合されたシステムが存在する

<灌流培養の概要>



<製品例: Xcellerex Automated Perfusion System CYTIVA社>

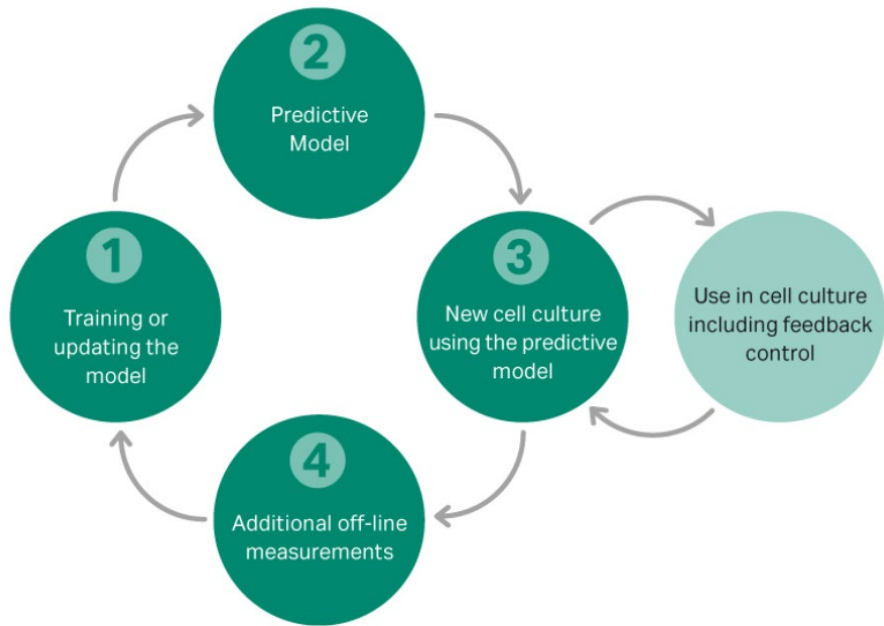


(出所)CYTIVA社、エクセラレックス™カタログ

バイオリアクターの技術動向／グルコースの測定

■ グルコースの測定について

- 有識者ヒアリングにより、グルコースがリアルタイムに測定でき、制御に用いることが可能となった場合、さらに効率的・効果的な培養が可能となることが分かった
- 現状、グルコースの測定はオフラインにてサンプリングを実施する必要がある、リアルタイムに監視・制御する技術が開発されていない
- 以上の状況に応じ、グルコースを予測するモデルが開発されている



<グルコース濃度のリアルタイム予測モデル>

- CYTIVA社では、バッチ培養におけるグルコース、乳酸、VCDを予測する多変量解析モデルを開発
- モデルの開発は、左図に示すようなルーチンでモデルが検討された
- グルコースとVCDの予測モデルの開発にあたっては、以下の情報が適用されている
 - ✓ 細胞(株)
 - ✓ pH
 - ✓ 溶存酸素
 - ✓ 観測条件(プルーブの設計)
 - ✓ 攪拌条件
 - ✓ グルコース及び乳酸の上昇

(出所)CYTIVA社 HP

バイオリアクターの技術動向／パラメーター制御

- 最新のバイオリアクターの製品情報
 - 最新のバイオリアクターにおいては、製造用、研究用とも温度、pH、溶存酸素、CO2、攪拌等の多数のパラメーターを制御することにより、効率的・効果的な培養を実施している

メーカー・製品名	製品	製品情報
ザルトリウス Generation 3 バイオリアクター		【製品情報】 - 容量レンジが50L～2,000Lと広範囲なバイオリアクター - ステンレス製で、マルチユース、シングルユースのどちらにも対応 - バイオ医薬品を想定 【培養できる細胞】微生物、動物など 【制御できる項目】温度、溶存酸素濃度、PH、給気(CO2、濃縮空気)、等 【消耗品】シングルユース培養バッグの販売あり
アンバー 15 Generation 2 ザルトリウス		【製品情報】 - 容量1mL、5mL、10～15mLが適用可能 - プロセス開発、スケールダウンにおける検討での利用 - 灌流式の液システム 24連または96連のサンプルを処理 - シングルユースのベッセル - 実験の処理、モニター制御、データ収集を自動で実施 【培養できる細胞】微生物、動物細胞、幹細胞、T細胞 【制御できる項目】温度、攪拌、pH、溶存酸素、給気(CO₂、N₂、O₂)

(出所)ザルトリウス社 カタログ

2. バイオリアクター

C. 戦略的不可欠性の獲得に繋がりうる 育成すべき関連貨物・技術の調査

経済安全保障上、重要な技術・産業の調査

- 各国における経済安全保障上、バイオリアクターに関する重要な技術・産業の分析を実施
 - ― 日本においては、「統合イノベーション戦略2022」において、経済安全保障の確保強化に向けた重要産業としてバイオテクテクノロジーを位置付け、バイオリアクターに係わる領域として、**合成生物学**、**再生医療**が挙げられている
 - ― 米国においては、最先端技術(emerging technology)の特定にむけた技術分野リストの公開(2018)において、**合成生物学**(遺伝子工学も広義の意味では合成生物学に含まれると思われる)、**バイオ製造**が挙げられている
 - ― 欧州では、バイオテクノロジーを活用して、気候変動や食糧問題といった地球規模の課題を解決し、長期的に持続可能な成長を目指す概念である**バイオエコノミー戦略**を掲げ、技術開発が進められている
 - ― 中国では、「**第14次5か年バイオエコノミー計画**」において、重点分野として、医療・ヘルスケア、食品、グリーン・低炭素、バイオセーフティーといったキーワードで、技術開発を推進する。

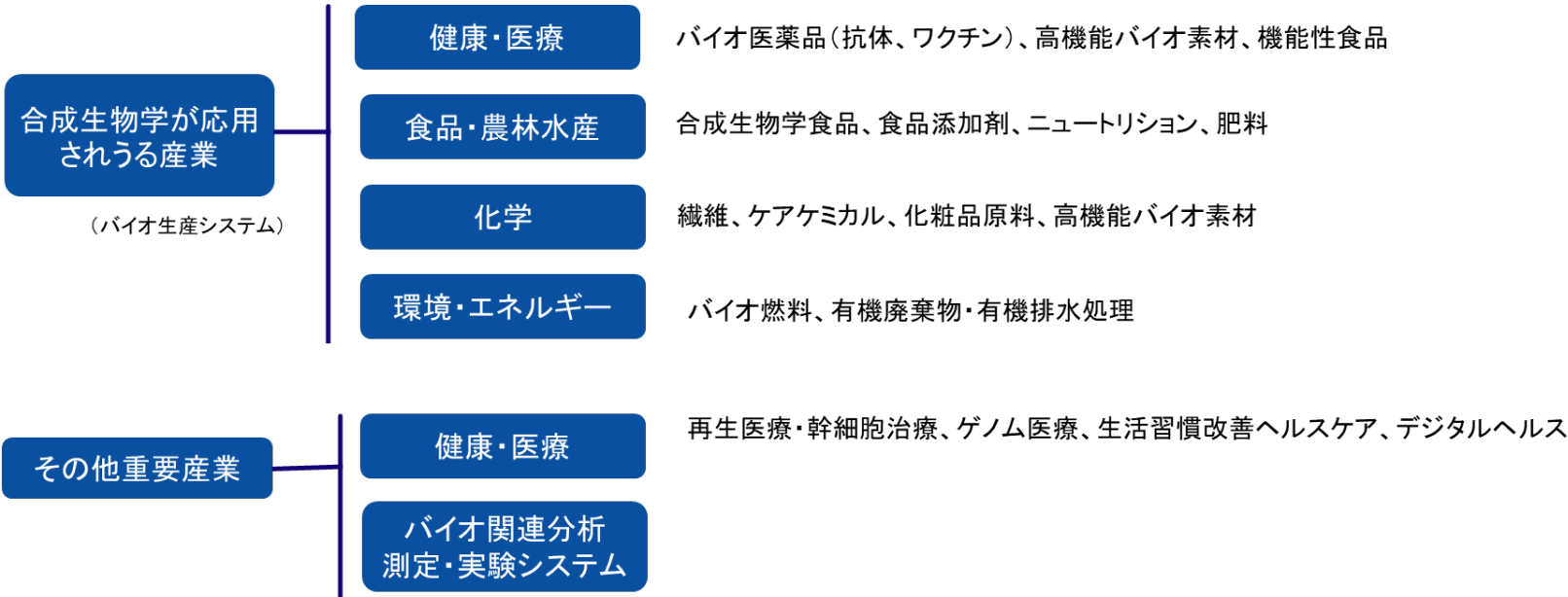
経済安全保障上の重要な技術・産業

対象国	日本	米国	欧州	中国
経済安全保障上の重要技術・産業	- 統合イノベーション戦略 ✓ 合成生物学(バイオものづくり全般) ✓ 再生医療	- 最先端技術の特定に向けた技術分野リスト ✓ 合成生物学 ✓ 遺伝子工学 - 国家安全保障戦略 ✓ バイオ製造	- バイオエコノミー戦略更新版 ✓ バイオ由来産業を強化・拡大 ✓ バイオエコノミーの展開 - 英国版バイオエコノミー	- 重点的に発展を目指す分野リスト ✓ 医療・ヘルスケア ✓ 食品 ✓ グリーン・低炭素排出 ✓ バイオセーフティー

経済安全保障上、重要な技術・産業の調査

- 経済安全保障上、重要な技術・産業と日本のバイオリクター
 - ― 「統合イノベーション戦略2022」において、経済安全保障の確保強化に向けた重要産業のうちバイオリクターに係わる領域として、**合成生物学(バイオものづくり)**、**再生医療**が挙げられている
 - ― 米国、欧州においても、合成生物学は重要な産業という位置づけであり、またこれらの分野は必ずしも世界的に成熟している分野でないことから、日本においても育成すべき分野の1つである
 - ― 以下に合成生物学及び再生医療と産業の相関を示す

合成生物学と係わりある産業と再生医療分野



重要な技術・産業とバイオリアクターの相関

- 経済安全保障上、重要な産業の概要とバイオリアクターの活用場面
 - ― 各分野とも、産業化の成功にあたっては、**大量培養が必要**であり、**バイオリアクターを含む培養技術の進化が必要**な技術分野である
 - ― エネルギー、食品、医薬品・医療とも世界各国で**経済安全保障上重要な技術として位置づけ**られており、日本においても育成すべき重要な技術の1つである

経済安全保障上、重要な技術・産業との関係性の分析のまとめ

分野	分野の概要	バイオリアクターの活用場面
医薬品	・ 医薬品の中でも近年はバイオ医薬品や核酸医薬品が注目なされている。 ・ 複雑な構造や糖鎖の修飾を要するバイオ医薬品の製造においてはCHO細胞をはじめとする動物細胞が用いられている。	・ バイオ医薬品の製造においてはバイオリアクターは動物細胞、微生物等の培養において利用する。 ・ 核酸医薬品においては、化学合成で製造がされる、が反応の場としてバイオリアクターに係る技術が用いられる。
食料 (培養肉)	・ 食料不足、環境問題の観点から食肉の代替が検討されており、人工肉が候補である。その中でも、動物の細胞を培養してつくられる代替肉を培養肉と呼ぶ。	・ 主に、動物細胞(培養肉の種となる細)の培養、微生物を使ったタンパク質生産において利用する。
化学 バイオプロセッシング	・ 合成生物学は、組織、細胞、遺伝子といった生物の要素を部品とみなし、組み合わせて生命機能を人工的に設計したり、人工の生物システムを構築したりする学問分野である。	・ 構築した細胞、微生物の培養、大量培養において利用する。
エネルギー (バイオ燃料、SAF)	・ バイオ燃料はバイオマスを原料として製造される化石燃料に代わる再生可能な燃料である。その中でも航空機分野の脱炭素化が高い目標(国内で2030年230万KL)が設けられ、SAF(持続可能な航空機燃料)の研究開発が実施されている。	・ オイルを生産する藻類、酵母等の微生物の培養に利用する。 ・ 太陽光を活用したフォトバイオリアクターも利用されている。
再生医療 細胞治療	・ 再生医療はヒトの幹細胞、細胞を培養した後に組織や臓器の構造にして根本的な治療を実施する分野である。また、細胞治療は細胞そのものを用いて治療を行う分野である。	・ 再生医療、細胞治療に用いる細胞の培養に利用する。

各分野における特許動向調査

- 各分野における特許動向調査
 - ―（培養技術×各分野）の特許出願動向を整理した

経済安全保障上、重要な技術・産業における日本の特許動向

出願件数上位組織	医薬品	食料・農林	化学	エネルギー	再生医療
	東洋製罐グループ(21)	3M INNOVATIVE PROPERTIES CO (17)	日立製作所 (4)	LANZATECH NEW ZEALAND LTD (21)	ニコン(18)
	ATYR PHARMA INC (20)	KIVERDI INC (10)	73100 SETENTA E TRES MIL E CEM LDA (3)	COSKATA INC (12)	東洋製罐グループ (17)
	GREENE LESLIE ANN (20)	LOCUS IP CO LLC (7)	東京大学(2)	KIVERDI INC (11)	テルモ (16)
	CHIANG KYLE P (20)	日立製作所(5)	BIOMERIEUX SA (2)	CALYSTA INC (10)	日立製作所 (16)
	VASSEROT ALAIN PHILIPPE (20)	INDUC SCIENT CO LTD (5)	HELIAE DEV LLC (2)	UNIV ZHEJIANG (7)	東京エレクトロン (15)
	QUINN CHERYL L (20)	BIOMERIEUX SA (4)	NATURALLY SCIENT TECH LTD (2)	COBALT TECHNOLOGIES INC (6)	富士フィルム (14)
	MENDLEIN JOHN D (20)	BOLEA PHILLIP A (4)	FREITAS OLIVEIRA RUI MANUEL (2)	UNIV TEXAS (6)	京都大学 (12)
	PANGU BIOPHARMA LTD (19)	H R D CORP (4)	ANDRADE DE FREITAS MARIA FILOMENA (2)	東レ(6)	I PEACE INC (11)
	HONG FEI (19)	FRAUNHOFER GES FORSCHUNG (4)	CENTRE NAT RECH SCIENT (2)	APELT CHRISTINE (6)	UNIV CALIFORNIA (11)
	LO WING-SZE (19)	UNIV CALIFORNIA (4)	ALLERGAN INC (2)	CHINA PETROLEUM & CHEM CORP (6)	大阪大学 (9)

■ : 日本、■ : 米国、■ : 欧州、■ : 中国、■ : その他

医薬品分野におけるバイオリアクターの活用

- バイオリアクターによるバイオ医薬品の開発
 - ー 医薬品の開発にあたっては、コンタミネーションの混入を防ぐため、現状では、シングルユース(使い捨て)のプラスチック製のバイオリアクターが用いられている

プラスチック製バイオリアクター

メーカー・製品名	製品	製品情報
ザルトリウス Generation 3 バイオリアクター		【製品情報】 ・ 容量レンジが50L～2,000Lと広範囲なバイオリアクター ・ ステンレス製で、マルチユース、シングルユースのどちらにも対応 ・ バイオ医薬品を想定 【培養できる細胞】微生物、動物など 【制御できる項目】温度、溶存酸素濃度、PH、給気(CO2、濃縮空気)、等 【消耗品】シングルユース培養バッグの販売あり
佐竹マルチミクス シングルユース バイオリアクター VMF50L/200L- SUB		【製品情報】 ・ 容量レンジが50L～200L(最大1,000Lまで開発予定) ・ シングルユースのみ対応 ・ 【培養できる細胞】微生物、動物など 【制御できる項目】温度、溶存酸素濃度、PH、O2流量、攪拌速度 【消耗品】シングルユース培養バッグの販売あり

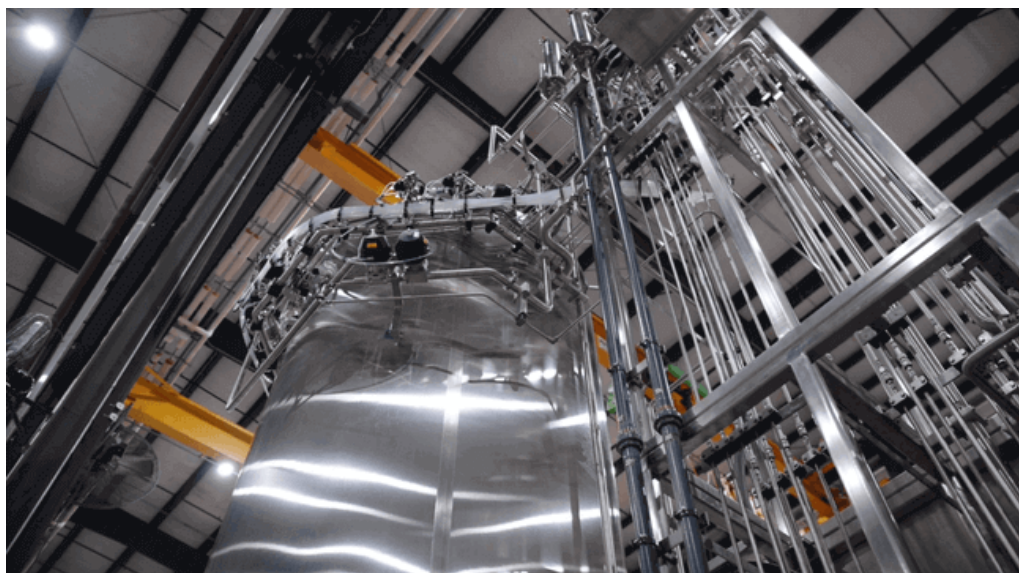
(出所)ザルトリウス社 HP、佐竹マルチミクス社 HP

食料分野におけるバイオリアクターの活用

■ バイオリアクターによる培養肉の開発

- 食料分野におけるバイオリアクターの活用事例として、培養肉が挙げられる
- 米国スタートアップの培養肉メーカーであるEat Just社は、2020年12月にシンガポールにて人工鶏肉の販売が認可された企業である
- 販売を加速するため、鶏類及び哺乳類の細胞を培養するための「最大のバイオリアクター(25万L、4階建て建物に匹敵)」を設計、製造、10機が米国に導入、2024年後半の操業開始を目指す
- 同製造所では、鶏肉と牛肉を生産する予定

最大のバイオリアクターのイメージ

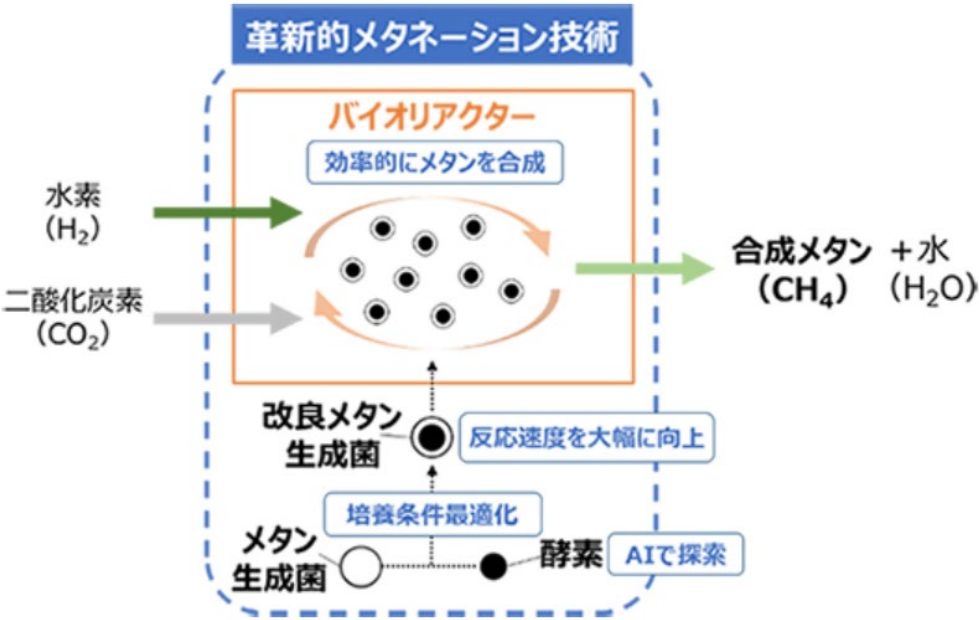


(出所)FOODTech HP

エネルギー分野におけるバイオリアクターの活用

- バイオリアクターによるメタネーション技術実証に向けた産学共同研究
 - 東京ガスでは、SyntheticGestalt社、東京工業大学と共同で、バイオリアクターを活用したメタネーションの実証を開始
 - 都市ガス原料であるメタンの合成にバイオリアクターを活用
 - メタン生成菌の反応速度を向上させるため、AIを活用した酵素機能予測モデル、酵素探索技術、メタン生成菌と酵素の培養条件の最適化技術を活用し、反応速度を大幅に向上させた改良メタン生成菌の開発を実施

メタネーションにおけるバイオリアクターの活用



バイオリアクターによるメタネーションのイメージ

(出所) 東京ガスHP

再生医療分野におけるバイオリアクターの活用

- バイオリアクターによるiPS細胞の開発(国内)
 - 日立製作所では、iPS細胞の自動培養装置「細胞自動培養装置iACE2 (ACC-200)」を開発
 - iPS細胞の培養、分化培養を自動で実施
 - シングルユースの閉鎖系モジュールであり、コンタミネーションのリスクを下げる
 - 熟練者の手作業による培養と同等の細胞を培養・分化できることが実証

細胞自動培養装置iACE2(ACC-200)



(出所)日立製作所 HP

再生医療分野におけるバイオリアクターの活用

■ バイオリアクターによるiPS細胞の開発(海外)

- 仏TreeFrog Therapeutics社は、同社独自の C-Stem™ 技術を用いて 10L バイオリアクターで生産されたヒト人工多能性幹細胞 (iPS細胞) の大量生産を示すデータを公表
- 10Lバイオリアクターで幹細胞の品質を維持しながら週あたり 276 倍の iPS細胞増幅を実証

iPS細胞の培養におけるバイオリアクターの活用

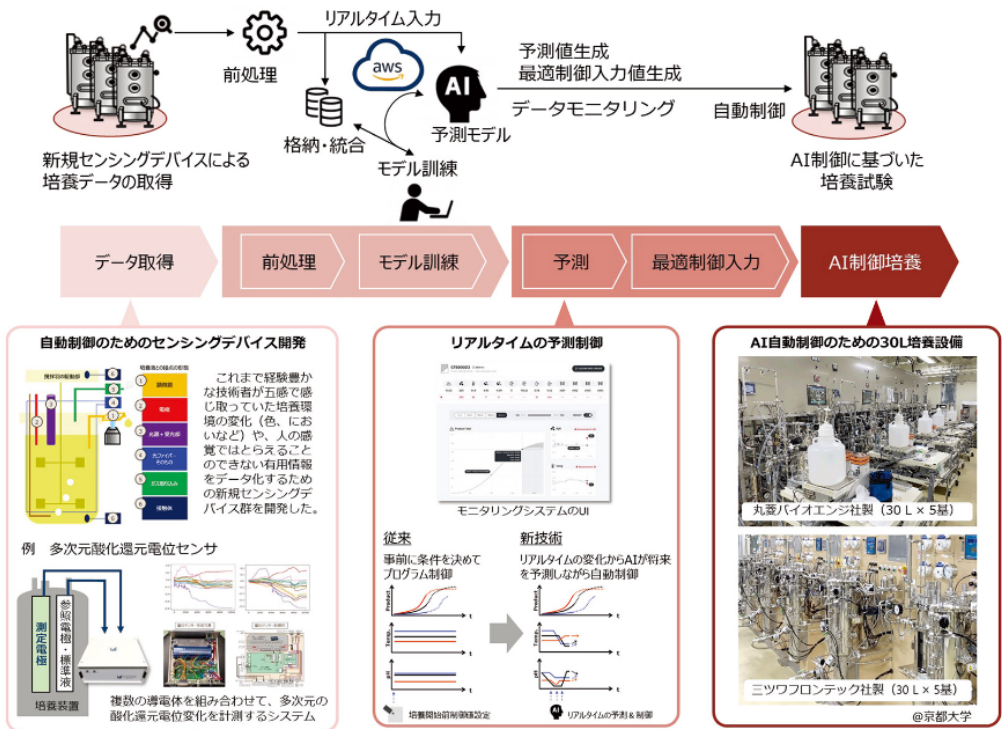


(出所) TreeFrog Therapeutics社HP

培養技術にAIを活用した事例

- エネルギー分野において今後AIを活用する実証事例が実施されるが、既にちとせ研究所では、「データ×AI」で効率的・安定的なバイオ生産技術の開発の研究を実施済みである
 - NEDOが実施する「Connected Industries推進のための協調領域データ共有・AIシステム開発促進事業」にて、技術開発を実施
 - 菌体や酵素等、多様な培養に応じて有効なセンシングデバイスを用い、取得されたデータを活用して自動で培養する技術を開発

ちとせ研究所が実施した「データ×AI」の研究の概要



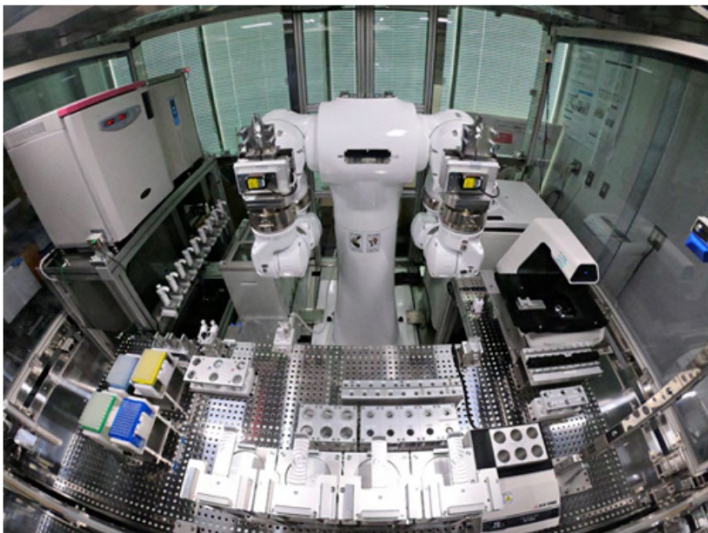
（出所）バイオものづくりプロジェクト技術集（NEDO）

培養技術にAI・ロボットを活用した事例

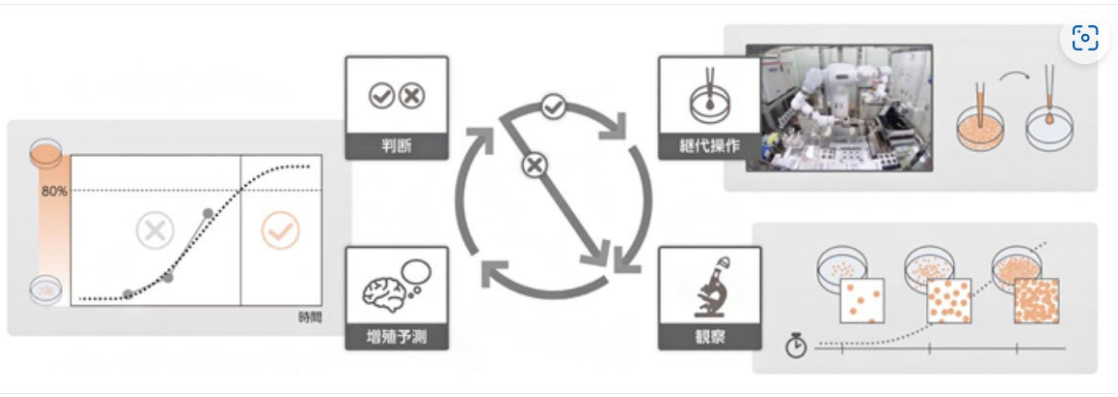
- 理化学研究所においては、AIとヒューマノイドロボットを組み合わせることで自律細胞培養システムを開発
 - ― これまで人間が行ってきた基礎研究における細胞培養の動作・判断を、ロボットとAIに置き換えるシステムを開発
 - ― 培養動作を行う「手」に相当する部分として既存の汎用ヒト型ロボットLabDroid「まほろ」(※1)を用い、細胞の観察結果を判断する「頭」に相当するAIソフトウェアを新たに開発し、結合
 - ― 本システムの性能の実証実験としてヒト胎児腎(HEK293A)細胞(※2)の維持培養を行い、実際に自律細胞培養が実行可能である

理化学研究所のAI・ロボットによる培養技術の研究の概要

＜人間の代わりに実験をするヒューマノイドロボット＞



＜自律培養システムの概要＞



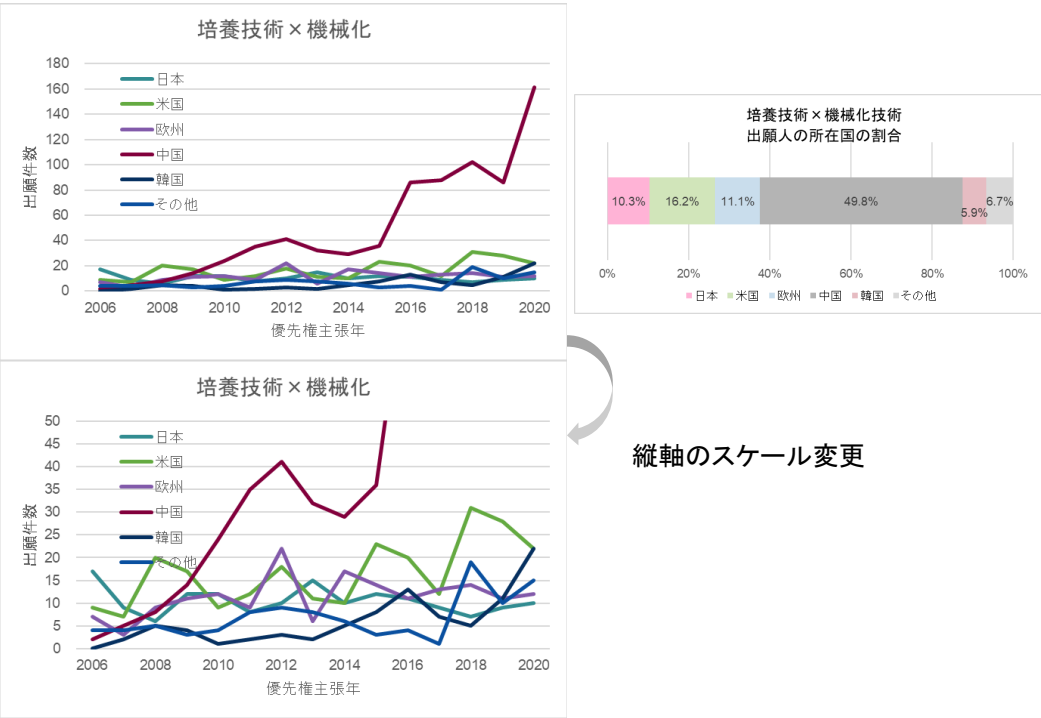
※1) 汎用ヒト型ロボットLabDroid「まほろ」: ロボティック・バイオロジー・インスティテュート株式会社(株式会社安川電機の完全子会社)により開発された生命科学実験用のヒューマノイドロボットシステム。株式会社安川電機の産業用7軸双腕ロボットの周辺に、人間が実験で用いるものと同じ実験器具を配置している。ピペット操作やインキュベータの扉の開け閉めなど、人間が手で行っていた実験操作がロボットでも実行可能になった。

※2) ヒト胎児腎(HEK293A)細胞: 細胞生物学実験に一般的に用いられるHEK293の細胞株の一つ。ヒト胎児の腎細胞から樹立された。単層に増殖するため観察しやすく、またプレート上への接着が強く扱いやすいなどの性質から、本実証実験に用られた。

特許動向調査(培養技術×機械化)

- 培養技術×機械化技術(2006-2020年)に関する特許動向
 - － (培養技術×機械化)に関する特許出願件数は、2006-2020年の期間に約1,600件であり、増加傾向にある
 - － 出願人の所在国の割合に関しては、中国が約50%、米国が約16%、日本が約10%である
 - － 出願数上位組織も中国が4機関ランキングされている
 - － 日本は特許出願割合は約10%であるが、日立製作所の出願数が最も出願数が多く、川崎重工業も10件の出願件数である

特許動向調査(バイオリアクター×機械化技術)



<出願数上位組織リスト>

hita	国籍	出願件数
日立製作所	日本	26
EMD Millipore Corporation	米国	10
川崎重工業	日本	10
Corning Incorporated	米国	9
ADVANCED TECHNOLOGY INC.	韓国	8
Chengdu Tecbond Biological Products Co. Ltd.	中国	8
FLASKWORKS LLC	米国	8
GLOBAL LIFE SCIENCES SOLUTIONS USA LLC	米国	8
Ningbo Jianyi Biotechnology Co. Ltd.	中国	8
China Astronaut Research and Training Center	中国	7

■: 日本、■: 米国、■: 欧州、■: 中国、■: 韓国

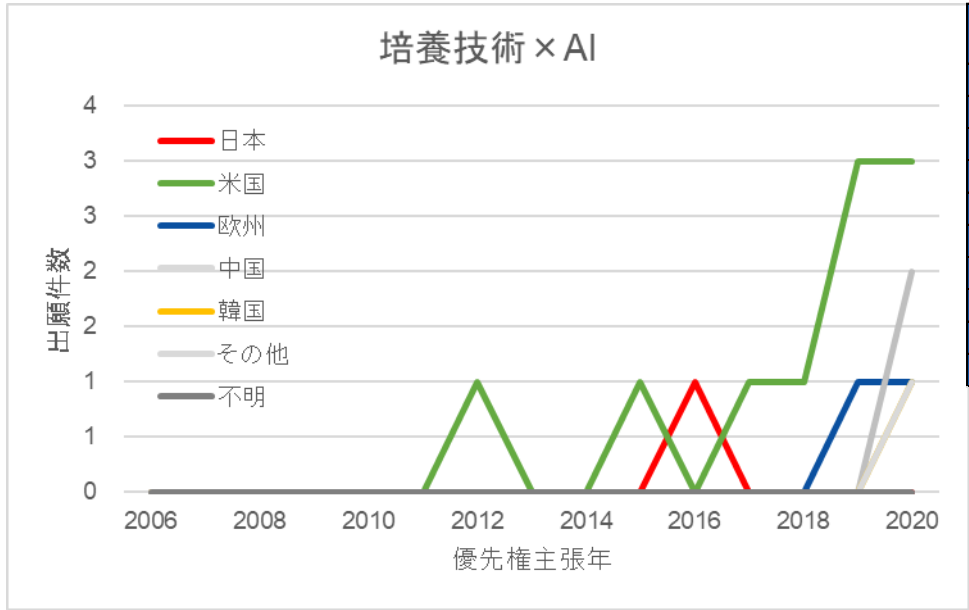
< Clarivate 社のデータをみずほリサーチ&テクノロジーズ株式会社が分析し作成 >

特許動向調査(培養技術×AI)

- 培養技術×AI(2006-2020年)に関する特許動向
 - － (培養技術×AI)に関する特許出願件数は、2006-2020年の期間で調査したが、最も古いデータで2012年であり、現状の合計においても17件であった
 - － 出願人の所在国は、米国の10件がトップであり、次いで欧州、中国の2件であり、日本は1件である
 - － 培養技術×AIについては、現状は出願件数も少なく、世界的に研究開発が開始された状況であると思われる

特許動向調査(バイオリアクター×AI)

＜特許出願件数の推移＞



＜出願数国リスト＞

優先権主張年	日本	米国	欧州	中国	韓国	その他	不明	合計
2012	0	1	0	0	0	0	0	1
2013	0	0	0	0	0	0	0	0
2014	0	0	0	0	0	0	0	0
2015	0	1	0	0	0	0	0	1
2016	1	0	0	0	0	0	0	1
2017	0	1	0	0	0	0	0	1
2018	0	1	0	0	0	0	0	1
2019	0	3	1	0	0	0	0	4
2020	0	3	1	2	1	1	0	8
合計	1	10	2	2	1	1	0	17

＜ Clarivate 社のデータをみずほリサーチ＆テクノロジーズ株式会社が分析し作成＞

2. バイオリアクター

D. 戦略的自律性の確保のための 関連貨物・技術のサプライチェーン等の調査

GMPの国内導入と国内の状況

- コロナ禍の中、GMPに対応可能な医薬品製造のためのプラスチック製品が不足した
 - 2018年7月、日・欧州共同体相互認証協定によりGMP相互承認がほとんどの医薬品に拡大した
 - 医薬品製造を行うためには、GMP (Good Manufacturing Practice: 製造所で遵守すべき製造管理・品質管理の基準) 認証の取得が必要となる
 - GMPを取得した製造所が医薬品製造を行う際、海外製のシングルユースバイオリクターを用いた場合には、海外の消耗品を活用することになる
 - これらの消耗品は製造工程に必要な製品であり、代替品を利用するためには、別途GMPの認証が必要となる
 - 以上から、コロナ禍の際に、プラスチック製の消耗品が輸入が滞り、サプライチェーンの脆弱性が明らかになった

バイオリクターの種類と用途

バイオリクターの種類	主な用途	培養規模	経済安全保障の観点
マイクロバイオリクター	研究	0.8mL～15mL	△ 研究開発に限定
多層プレート・フラスコ	研究	50mL～5Lクラス	
ガラス製	研究～産業化	0.5L～10Lクラス	
プラスチック製 (シングルユース)	産業	10L～2,000Lクラス	◎ 主に医薬品製造に活用
ステンレス製	産業	50L以上	○ 様々な用途に適用

- 経済安全保障の観点から、医薬品製造に用いられるプラスチック製バイオリクターに関連する製品について、サプライチェーンを明らかにする

バイオリアクターを構成する部品等

- シングルユースのプラスチック製バイオリアクターを構成する代表的な部品を整理
- 培養する物やリアクターのタイプ(主に利用回数や培養方法)によって形状や素材が異なる

バイオリアクターを構成する部品

基本部品	詳細					消耗品
培養槽	培養槽(プラスチック)					培地
攪拌装置	攪拌体	モーター	シャフト	その他		試薬
通気装置	排出口	流入口	空気圧縮機	その他		プラスチック製品
温度制御装置	ホットプレート	冷却装置	その他			
流量制御装置	ポンプ	チューブ	フィルター	ボトル・バッグ	その他	
光量調整装置	光取り入れ口	LED	その他	(一部の微生物・植物細胞のみ)		
センサー	温度	pH	DO濃度	その他		
その他	滅菌装置	コネクタ	継手			
	: 消耗品					

シングルユースに欠かせないプラスチック製品

- 調査対象品目の明確化
 - 医薬品製造に用いられるシングルユースのプラスチック製のバイオリアクターは、培養槽本体がプラスチックバッグであり、チューブやコネクタ等消耗品もプラスチック製品である
 - これらのプラスチック製品は、1回しか利用できない使い捨てとなり、次の製造にあたっては、新たにプラスチックバッグ等が必要となる
 - コロナ禍の状況において、このサプライチェーンが切断された場合には、国内での医薬品の製造が困難になることが明らかになった
 - 以上から、プラスチック製品のサプライチェーンについて明らかにする
 - 併せて、培地、試薬といった消耗品についても調査を加える

シングルユースバイオリアクターに欠かせないプラスチック製品

	製品	装置機能上の不可欠性	耐久性	使用される技術の高さ
部品	培養槽 (プラスチックバッグ)	○	×	高
消耗品等	プラスチック製品 (チューブ・コネクタ等)	○	×	高
	センサー	○	×	高
	培地	○	×	高
	試薬	○	×	高

シングルユースバイオリアクターを製造する代表的な企業

■ シングルユースバイオリアクターを製造する代表的な企業を以下に示す

国	会社名	本社所在地	URL
ドイツ	Sartorius AG	ドイツ、ゲッティンゲン市	www.sartorius.com
米国	Thermo Fisher Scientific Inc.	米国マサチューセッツ州	www.thermofisher.com
米国	Cytiva	米国マサチューセッツ州	www.cytivalifesciences.co.jp
中国	バイオリンク・ファーマシューティカル・テクノロジー	中国上海市	www.biolink.com.cn
日本	日立製作所	東京都千代田区	www.hitachi.co.jp
日本	佐竹マルチミクス	埼玉県戸田市	www.satake.co.jp
日本	エイブル	東京都新宿区	able-biott.co.jp

代表的なシングルユースバイオリアクター製品

- 最新の海外製医薬品対応シングルユースバイオリアクターの製品情報
 - シングルユースの国内外で流通しているバイオリアクターの製品情報の調査を実施
 - バイオリアクターの容量は、50Lから、最大で2,000L程度まで対応可能な製品が確認された
 - 最新の製品では、バイオ医薬品を想定した製品が確認され、シングルユース、マルチユースに対応できるものも確認された

メーカー・製品名	製品	製品情報
ザルトリウス Generation 3 バイオリアクター		【製品情報】 ・ 容量レンジが50L～2,000Lと広範囲なバイオリアクター ・ ステンレス製で、マルチユース、シングルユースのどちらにも対応 ・ バイオ医薬品を想定 【培養できる細胞】微生物、動物など 【制御できる項目】温度、溶存酸素濃度、PH、給気（CO2、濃縮空気）、等 【消耗品】シングルユース培養バッグの販売あり
サーモフィッシャー HyPerforma™ 5:1 シングルユースバイオリアクター		【製品情報】 ・ 容量レンジが50L～2,000Lと広範囲なバイオリアクター ・ ステンレス製で、シングルユース対応 ・ 灌流培養、浮遊培養、 ・ バイオ医薬品を想定 【培養できる細胞】動物細胞 【制御できる項目】温度、溶存酸素濃度、PH、等 【消耗品】シングルユース培養バッグの販売あり

(出所) ザルトリウス社カタログ、サーモフィッシャー社カタログ

二次利用未承諾リスト

報告書の題名：令和4年度重要技術管理体制強化事業 バイオテクノロジー分野に係る重要技術・新興技術等の動向調査
調査報告書

委託事業名：令和4年度重要技術管理体制強化事業（バイオテクノロジー分野に係る重要技術・新興技術等の動向調査）

受注事業者名：みずほリサーチ&テクノロジーズ株式会社

頁	図表番号	タイトル
30		NIHが運営するBLAST Webサイト
30		GROMACSによる解析
30		Seuratによって出力された解析結果
30		PyMOLの操作画面
35		NCBIホームページ
40		NCBIホームページ
40		CNGBdbホームページ
42		NIHが運営するBLAST Webサイト
42		GROMACSによる解析
42		Seuratによって出力された解析結果
42		PyMOLの操作画面
43		AlphaFold2（英Deep Mind社）のアーキテクチャ
43		（英） Exscientia 社のAI design platform
50		GitHub HP
50		GROMACSダウンロードサイト
50		MEGAダウンロードサイト
52		ステンレス製バイオリアクターの例
52		ガラス製バイオリアクターの例
53		調査対象範囲に記載するバイオリアクターの例
60		バイオリアクターの制御項目
74		CYTIVA社エクセラレックスパンフレット
75		CYTIVA社のグルコース濃度のリアルタイム予測モデル
76		ザルトリウス社Generation3バイオリアクターカタログ
76		ザルトリウス社アンバー15 Generation 2カタログ
82		ザルトリウス社Generation3バイオリアクターカタログ
82		佐竹マルチミクス社HP
83		FOODTech社 HP
84		東京ガスHP
85		日立製作所HP
86		TreeFrog Therapeutics社HP
87		バイオものづくりプロジェクト技術集（NEDO）

(様式 2)

88		理化学研究HP（ヒューマノイドロボットとAIによる自律細胞培養）
96		ザルトリウス社カタログ
96		サーモフィッシャー社カタログ