

経済産業省 産業構造審議会 商務流通情報分科会
第11回 バイオ小委員会

新規生物機能の創出加速に向けた セルフリー合成バイオプラットフォーム

株式会社 日立製作所
研究開発グループ 基礎研究センタ
伊藤 潔人

■ 新規物質生産など新しい生物機能の創出加速に向けて

- Design起点の生物機能開発 ⇒ セルフリー合成バイオを活用したラピッドプロトタイピング

■ セルフリー技術の研究開発動向

- 合成バイオ技術との融合で研究用途から物質生産等へ適用対象が拡大 = セルフリー合成バイオ
 - ・ 欧州では合成バイオの研究プラットフォームとしてセルフリー技術に再注目
 - ・ 酵素生産・DNA合成などを中心にスタートアップ投資が増大、物質生産での産業活用が萌芽段階

■ セルフリー合成バイオを活用した新規生物機能構築

- デジタル技術×セルフリー合成バイオ：条件探索やAIモデル作成の観点で生体細胞よりも優位
- ユースケース：ハブ化合物からの新規物質生産：
セルフリー代謝経路設計と物質生産株構築のハイブリッドアプローチ

■ 今後の研究開発の方向性

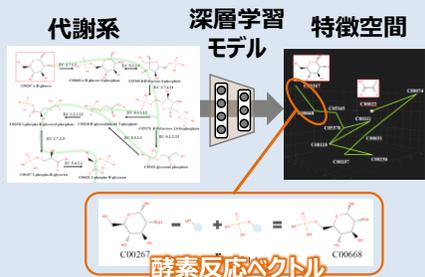
- 合成バイオパーツを規格化し、設計・合成/評価・アセンブリを密結合
 - ①セルフリー設計システム
 - ②合成・評価オートメーション
 - ③アセンブルプラットフォーム(セルフリーキット、シャーシ株)
- 規格化をめざしたパーツの互換性・接続性の担保や品質・安全基準の策定

微生物創製サイクル(DBTLサイクル)を支援するIT/AI技術を開発

– 公開データ・文献からの学習による設計知識提示により微生物開発を加速

物質生産酵素反応の予測技術

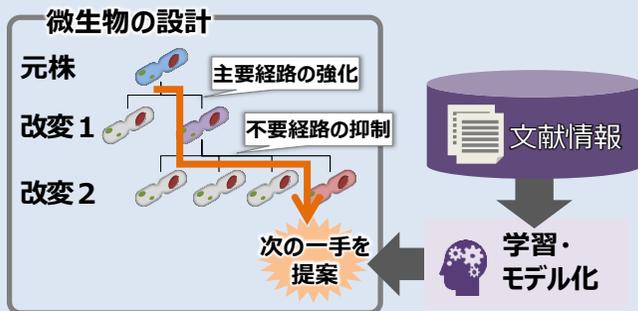
- 未知の酵素反応を予測し新規代謝経路を探索



- 酵素反応をベクトル演算で表現する手法を開発
- 新規物質の代謝経路探索などに応用

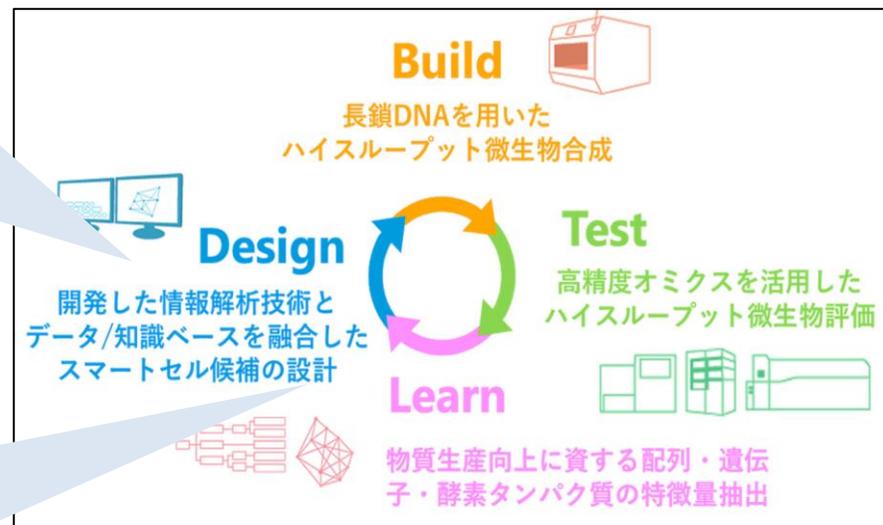
文献情報を用いた代謝設計提案AI

- 遺伝子改変履歴から「次の一手」をAIが提案



- AIで文献情報の代謝設計知識をモデル化
- 設計を補完する遺伝子改変を提案

高生産性微生物創製の Design-Build-Test-Learn(DBTL)サイクル



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

- **現状**：ドライとウェットの境界で、人間の洞察や知見が必要
 - Designを選択には、Build/Testの試行錯誤が不可欠
- **次のチャレンジ**：よりDesign起点の新規生物機能開発へ
 - 設計段階のラピッドプロトタイピングで新規機能を探索

ドライ(Design/Lean)とウェット(Build/Test)の境界で人間の洞察や知見にもとづく判断が不可欠



Design起点の新規生物機能開発

ラピッドプロトタイピング

セルフリー合成バイオによるハイスループット条件探索
× デジタルによる生物機能AIモデル作成

Design & Cell-free

Build

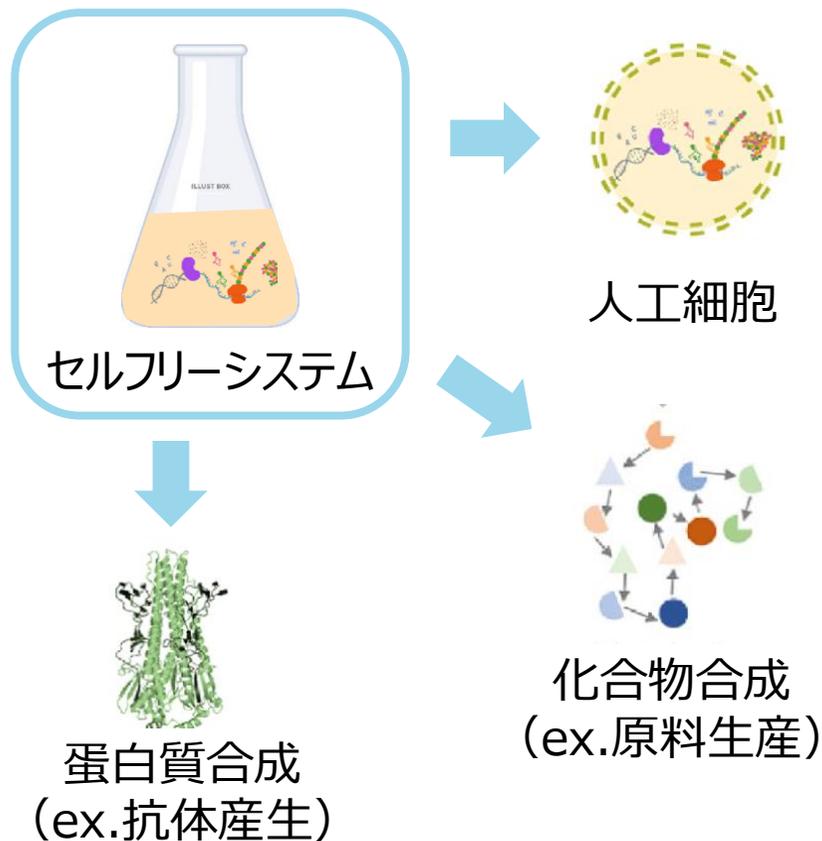
Test

例：
物質
生産

ラピッドプロトによる
代謝系網羅探索

有望代謝系の
確認

- DNA・タンパク質や代謝経路等を人工的に設計し、
in vitroの新たな生体反応系として実現する技術



【生体細胞に対する特長】

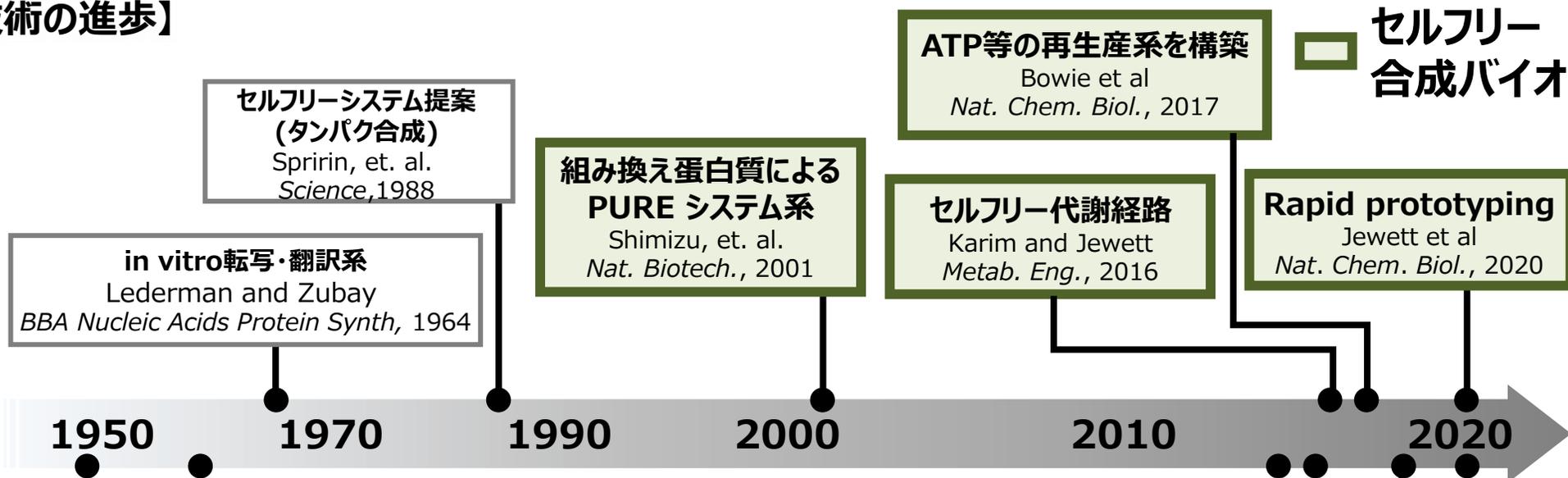
- 必要な反応経路に絞って導入するため
単純設計が可能
- 解析・評価が早く
デジタル技術との親和性が高い

【生体細胞に対する欠点】

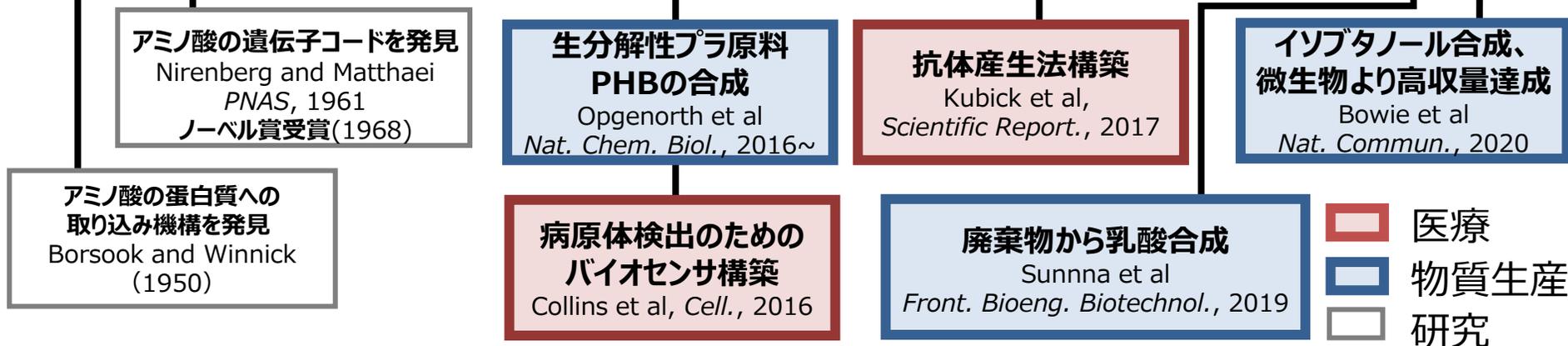
- 増殖・再生機能がなくスケールアップに課題
- 複雑な反応経路の実装が困難

合成バイオ技術との融合で研究用途から物質生産等へ適用対象が拡大

【技術の進歩】



【応用の進歩】



- 欧州では合成バイオの研究プラットフォームとしてセルフリーに再注目
- 酵素生産・DNA合成などを中心にスタートアップ投資が増大
- 物質生産での産業活用は萌芽段階、今後の成長が期待

欧州アカデミアの動向

英：ケンブリッジ大

- セルフリー合成バイオに関する学際的研究プログラムを開始
- 低コストのDNAプログラム環境として、物理学者・工学者と連携した新アプローチを模索



<https://www.synbio.cam.ac.uk/initiatives/cell-free-synthetic-biology>

独：MaxSynBio

- マックスプランク研究所を中核とする合成バイオ研究コンソーシアム
- セルフリー等非生命系の構成要素で生命活動を再現することが狙い(“ボトムアップ”アプローチ)



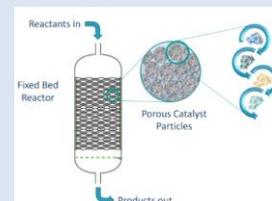
<https://www.maxsynbio.mpg.de/home>

スタートアップ/投資動向

典：EnginZyme

- セルフリー系の酵素反応を長期安定化するビーズ技術開発
- '20/4に€6.4Mの資金調達

<http://enginzyme.com/>



米：Y Combinator

- 脱炭素技術の有望投資先としてセルフリーシステムを公募

<http://carbon.ycombinator.com/cell-free-systems/>



日：OriCiro

- セルフリーによる長鎖DNA合成
- 大腸菌でクローニングできないDNA配列も増幅可能

<https://www.oriciro.com/>

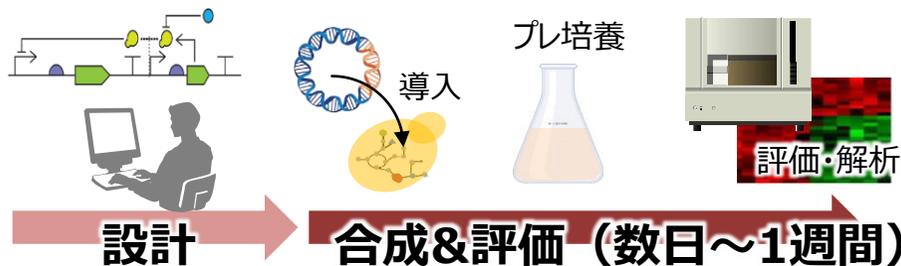


- 条件探索やAIモデル作成の観点で生体細胞よりも優位
- AI技術との親和性がよく、設計自動化にポテンシャルあり

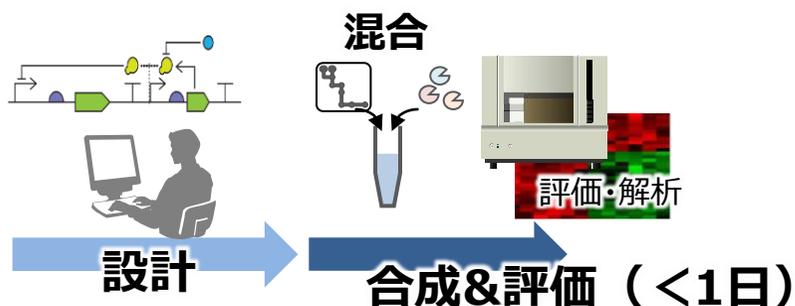
ハイスループットな条件探索

- 試薬や原料を混合するだけで評価可能
- 手順が少なく自動化が容易

細胞



セルフリー



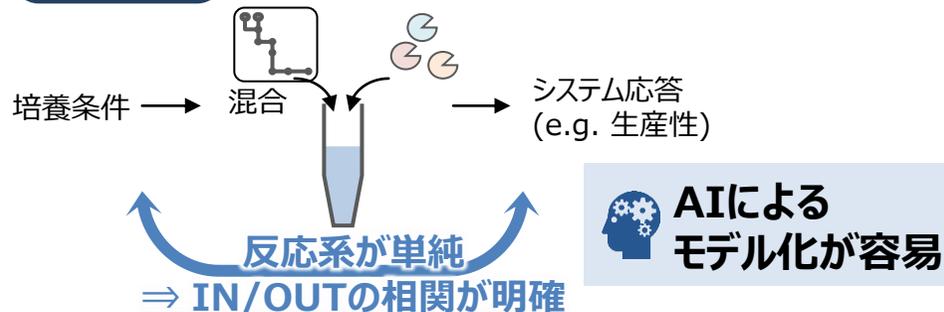
デジタルによる生物機能AIモデル作成

- 入力量や反応条件を自由に調節/制御可能
- 調節機構が働かず、相関解析が容易

細胞



セルフリー



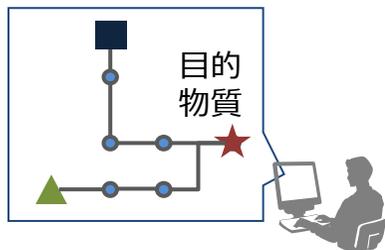
セルフリー代謝経路設計と、物質生産株構築のハイブリッドアプローチ

- ハブ化合物 (物質生産で頻用される前駆体) から目的物質までの経路をセルフリーでラピッドプロト
- 増殖・再生機能をもつシャーシ株に導入、スケールアップして物質生産へ展開

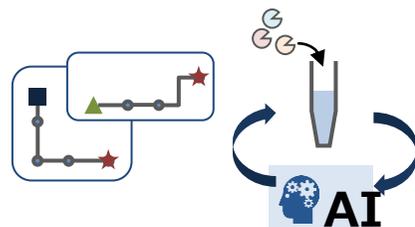
セルフリー代謝経路探索

セルフリー系で多くの条件を作り出しAIで学習
⇒ 反応条件の最適化モデルを構築

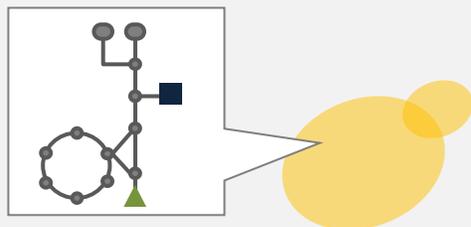
in silicoで代謝設計



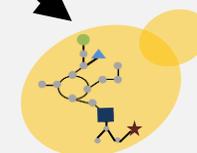
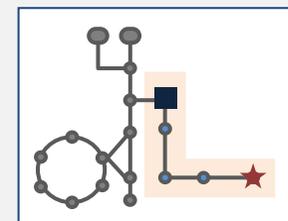
最適構成・反応条件を
セルフリー系で探索・学習



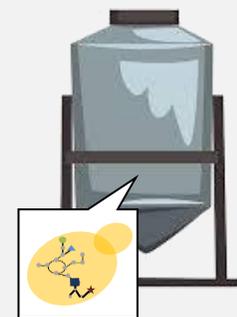
シャーシ株：ハブ化合物生産に最適化された微生物



シャーシ株へ
設計代謝系を
導入



スケールアップ

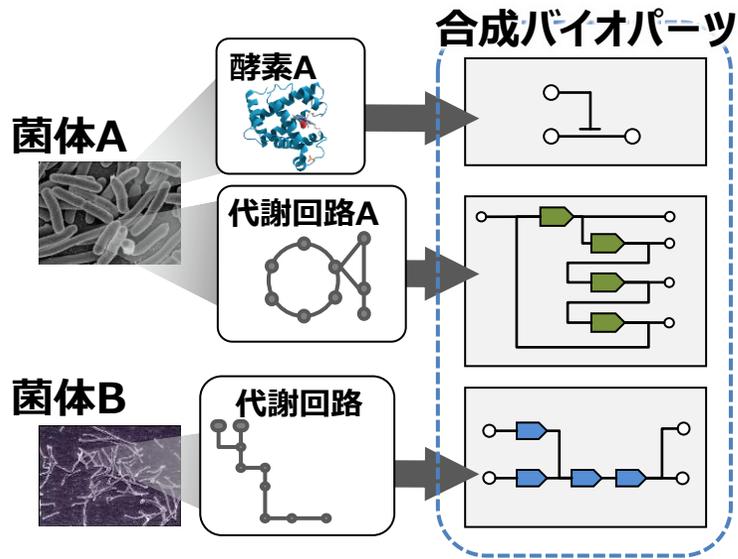


生物機能をパーツ化、最適組合せをセルフリー合成バイオでラピッドプロトタイピング

– パーツ間の互換性・接続性の担保で、設計資産の転用や応用領域の拡大を促進

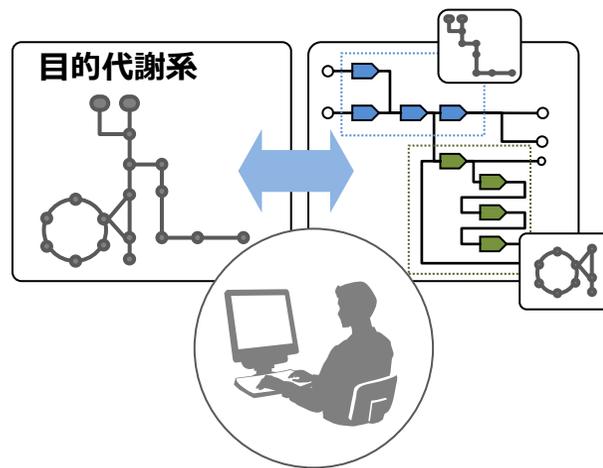
生物機能をパーツ化

セルフリーで用いる生物機能を
予め“バイオパーツ”として準備



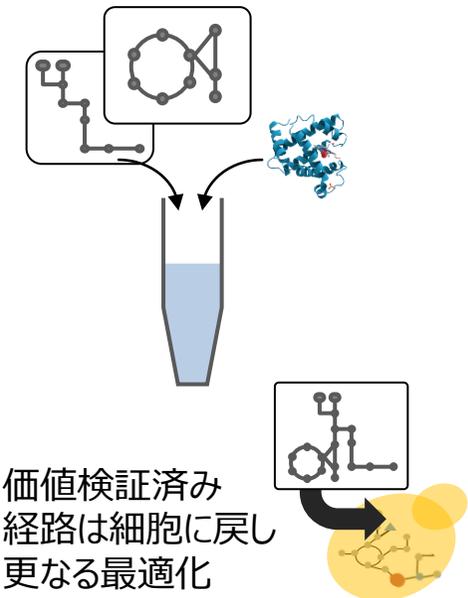
システム設計

パーツの最適な組み合わせを
コンピュータ上で設計



アセンブリ

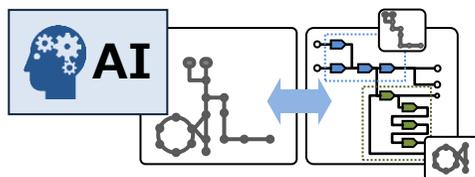
パーツの混合を自動化で
最適反応系を迅速構築



合成バイオパーツを規格化し、設計・合成/評価・アセンブリを密結合

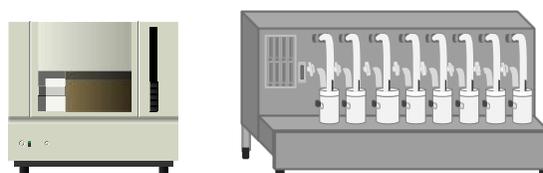
– 標準化/規格化をめざしたパーツの互換性・接続性の担保や品質・安全基準の策定

セルフリー設計システム



- パーツの最適化モデル構築
- 目的に最適なパーツの組合せ探索

合成/評価オートメーション



- セルフリーに必要なDNA/酵素等の製造やアセンブリ・評価の自動化

アセンブリプラットフォーム



- 統合を容易化する基板としてのキットやシャーシ株の拡充・整備

セルフリー合成バイオパーツの規格/標準

性能・品質が設計されたバイオ物質生産システムの実現

- ① ラピッドプロトによる迅速価値検証
- ② 設計段階からの性能・品質担保

■ 新規物質生産など新しい生物機能の創出加速に向けて

- Design起点の生物機能開発 ⇒ セルフリー合成バイオを活用したラピッドプロトタイピング

■ セルフリー技術の研究開発動向

- 合成バイオ技術との融合で研究用途から物質生産等へ適用対象が拡大 = セルフリー合成バイオ
 - 欧州では合成バイオの研究プラットフォームとしてセルフリーに再注目
 - 酵素生産・DNA合成などを中心にスタートアップ投資が増大、物質生産での産業活用が萌芽段階

■ セルフリーを活用した新規生物機能構築

- デジタル技術×セルフリー合成バイオ：条件探索やAIモデル作成の観点で生体細胞よりも優位
- ユースケース：ハブ化合物からの新規物質生産：
セルフリー代謝経路設計と物質生産株構築のハイブリッドアプローチ

■ 今後の研究開発の方向性

- 合成バイオパーツを規格化し、設計・合成/評価・アセンブリを密結合
 - ①セルフリー設計システム
 - ②合成・評価オートメーション
 - ③アセンブルプラットフォーム(セルフリーキット、シャーシ株)
- 規格化をめざしたパーツの互換性・接続性の担保や品質・安全基準の策定

HITACHI
Inspire the Next 