

異分野の融合・横断が拓く新たな科学技術イノベーション

未来のものづくりを変革する バイオ生産プロセスの創出

2018年8月30日

JST研究開発戦略センター

ライフサイエンス・臨床医学ユニット 山本 秀明



国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency

発表内容

- 概要

- データ駆動型検討が存在感を増す
- 情報、ナノテク、ロボットなど異分野からの参入活発化&産業構造変化

- 背景・現状認識

- 課題、研究、データ活用事例

- ①細胞・微生物

- ②植物（作物）

- ③動物（水畜産）

- まとめと今後の予定

【概要】バイオ生産プロセスによるものづくり

- ・ 生物を利用した、安価な資源からの高付加価値産物(物質や生物体)生産

微生物
細胞

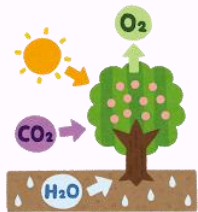
安価な資源

糖、無機塩類



植物

光、二酸化炭素



動物

飼料



関連科学技術

- ・ 育種
 - 生物の改良
- ・ 生産プロセス
 - 培養・栽培・飼育法改良

高付加価値産物

医薬品



燃料・化成品・素材



食料

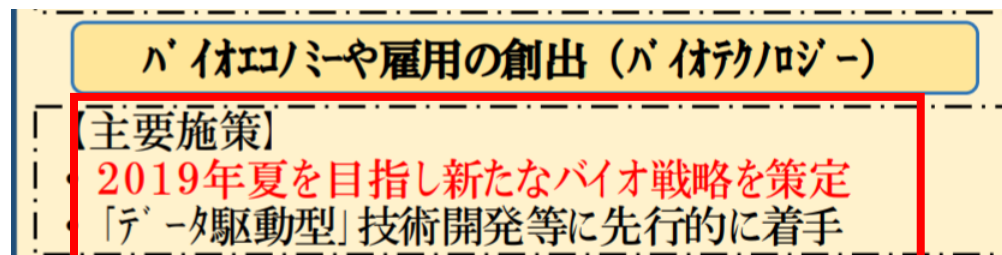


【背景】未来の課題解決貢献への期待

食料、医療健康、資源、環境などの課題解決に必須の科学技術



OECDにより提言された“バイオエコノミー”の概念も浸透
欧米各国で政策が発表されるとともに、バイオ生産技術が脚光を浴びる
⇒日本においてもバイオ戦略策定に向けた動き



出典:統合イノベーション戦略

【背景】バイオ生産プロセスの特徴と今後の方向性

【長所】

- 生物体の唯一の生産方法
- 低環境・エネルギー負荷
- 再生可能資源利用可能

【短所】

- 生産効率が低い
- 予測に基づく育種、生産プロセス設計困難
- 産物の品質制御が困難

社会や気候、環境の急激な変化

検討の
高速&高精度化

- 生物種により、用途や課題、現状の科学の段階は異なる

➤ 今後取るべき戦略が大きく異なる

【細胞、微生物】

ライフサイクル早く、研究基盤強い

• 生産環境

➤ 閉鎖系（タンクなど）

• 主な用途

➤ 物質生産（化成品、医薬品）

【植物、動物】

ライフサイクルが遅く、研究基盤弱い

• 生産環境

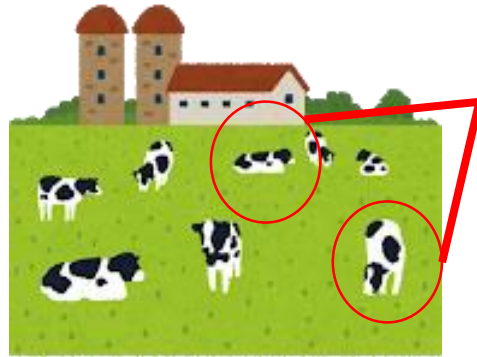
➤ 閉鎖～開放系（田、畑、山、海など）

• 主な用途

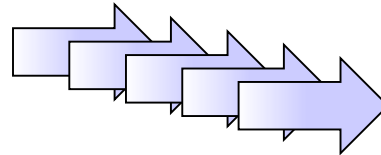
➤ 生物体生産（食料生産）

【背景】従来の品種、生産プロセス改良と技術革新

【従来】 育種 優良形質個体を選抜、試行錯誤で交配
生産 長年にわたる経験知

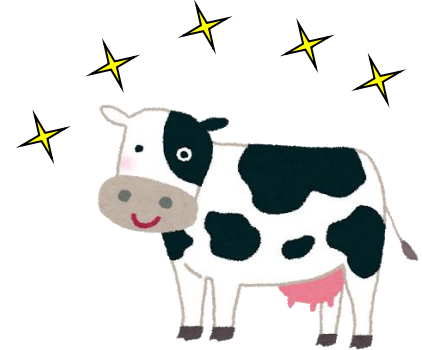


優良個体選別、交配



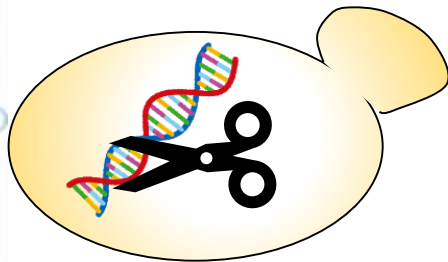
何十年...

優良品種創出、生産手法確立



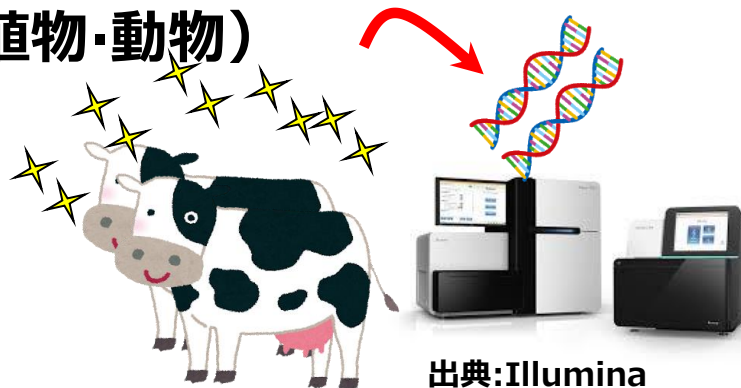
【近年】 育種、生産共にデータ活用・駆動型の検討事例増加

育種
(微生物)



ゲノム情報に基づく
ゲノム育種

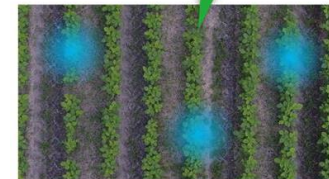
育種
(植物・動物)



出典: Illumina

優良個体のゲノム解析
⇒ゲノム配列指標の選抜

生産
(作物)



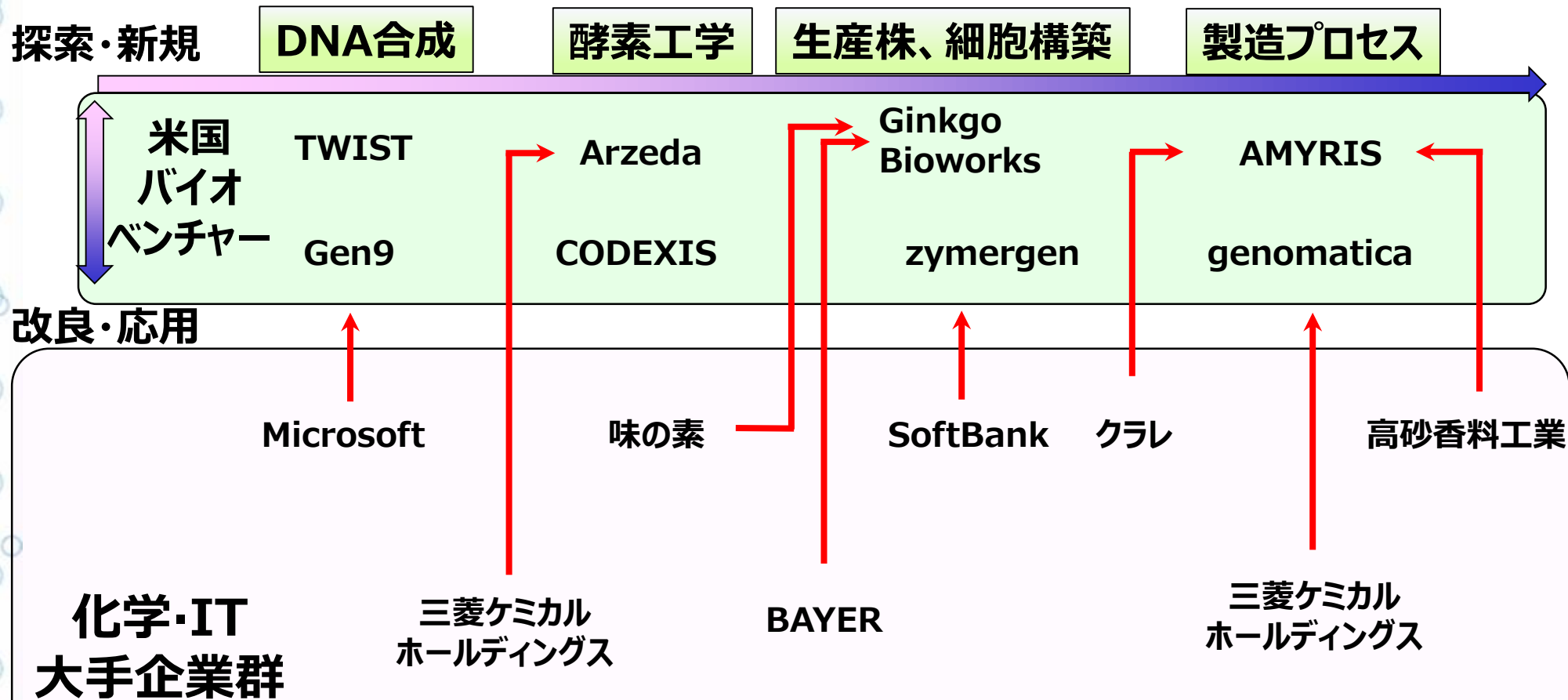
AI (人工知能) が
ピンポイントで農薬を散布

出典: OPTIM

ドローン、画像解析、AIなどを
活用した情報収集 & 介入⁵

【現状認識】産業動向（細胞・微生物）

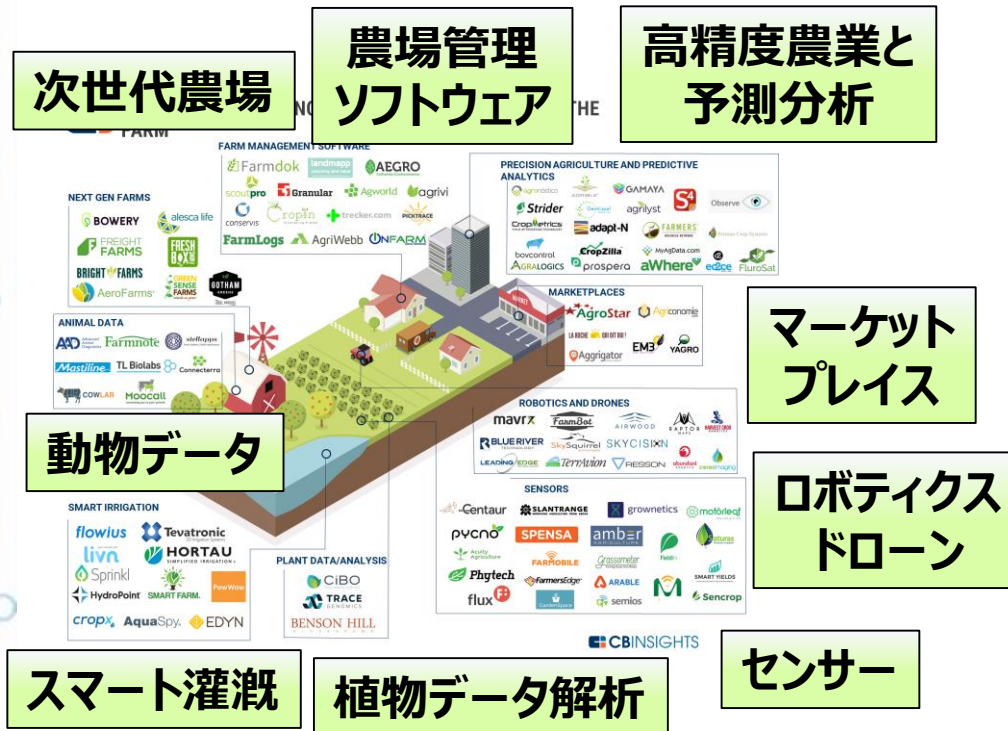
- ・ナノテク、情報技術を駆使、専門技術に特化したバイオベンチャーが米国を中心に多数設立、これらが研究エコシステムを形成
 - 大手化学企業との提携や、IT企業からの投資が進む



【現状認識】産業動向（農業）

- ・ 情報技術やドローンなど専門技術に特化した多数のバイオベンチャー群がエコシステムを形成
- ・ 農薬・種苗業界は大手による再編が進み、4強時代に入

研究エコシステム



農薬・種苗業界4大メジャー

米

Corteva
・ ダウ+デュポン

中

中国化工集团公司
・ 瑞シンジェンタ買収

独

BASF
・ BAYERの事業買収

独

BAYER
・ 米モンサント買収

出典: CBIINSIGHTS

①細胞・微生物

・細胞、微生物の利用は急速に高度化している

- 生産対象の分子構造、合成経路の複雑化（＝育種の複雑化）
- 基礎科学が追い付いておらず、予測に基づく育種が難しい

【従来】

探索した細胞・微生物そのまま、
あるいは変異体を選抜して利用

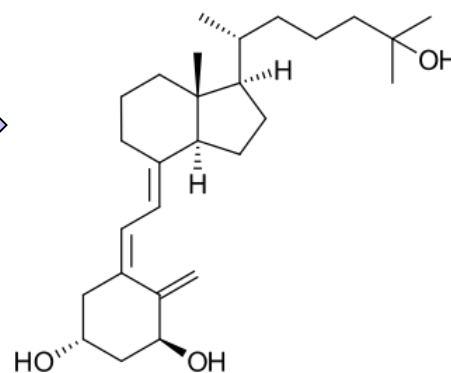


出典:gooヘルスケア

【現在】

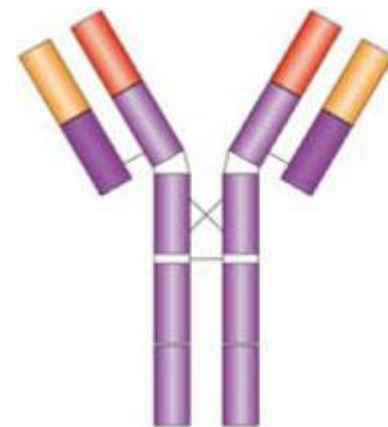
生産対象の高分子・複雑化
⇒多数の異種遺伝子の改変、導入

活性型ビタミンD3
(カルシトリオール)



出典:wikipedia

抗体医薬

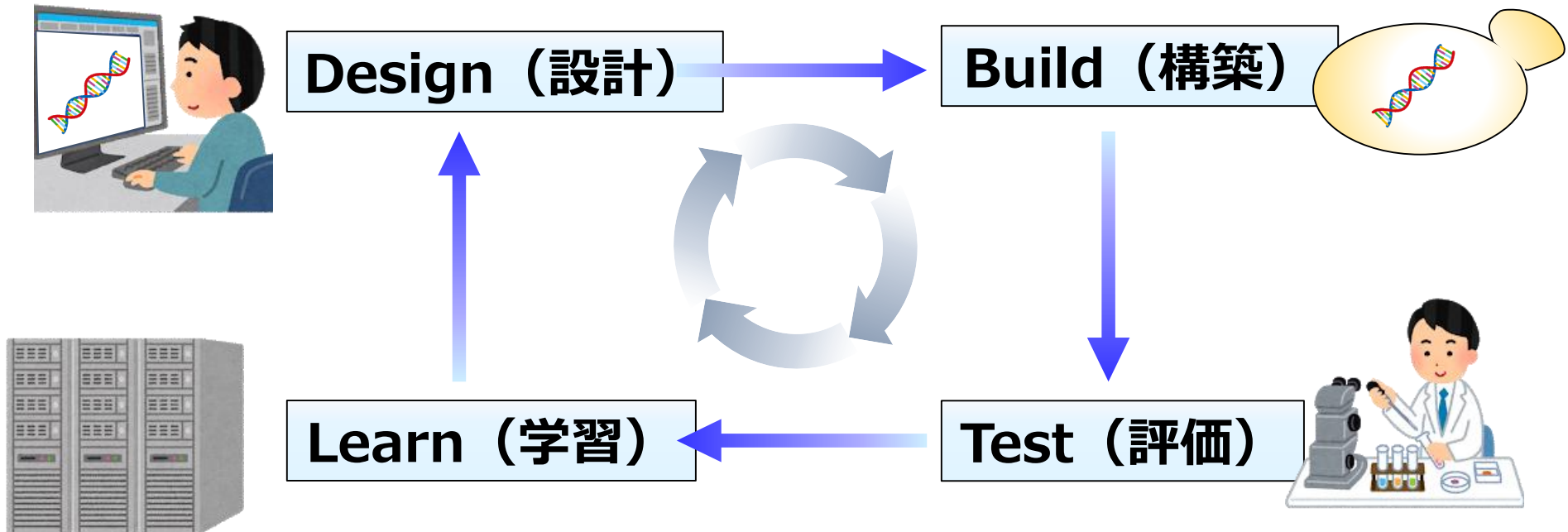


出典:フナコシ

【育種】細胞・微生物育種の潮流

- 試作品設計、構築、評価、学習、のサイクルを繰り返す
 - DBTL(Design-Build-Test-Learn)サイクルと呼ばれる
 - ⇒ 実験ロボットやIoT、AIを活用したデータ収集、解析効率化の推進
 - 得られた大量のデータを基に、細胞・微生物のブラッシュアップを行う

DBTLサイクルの概要



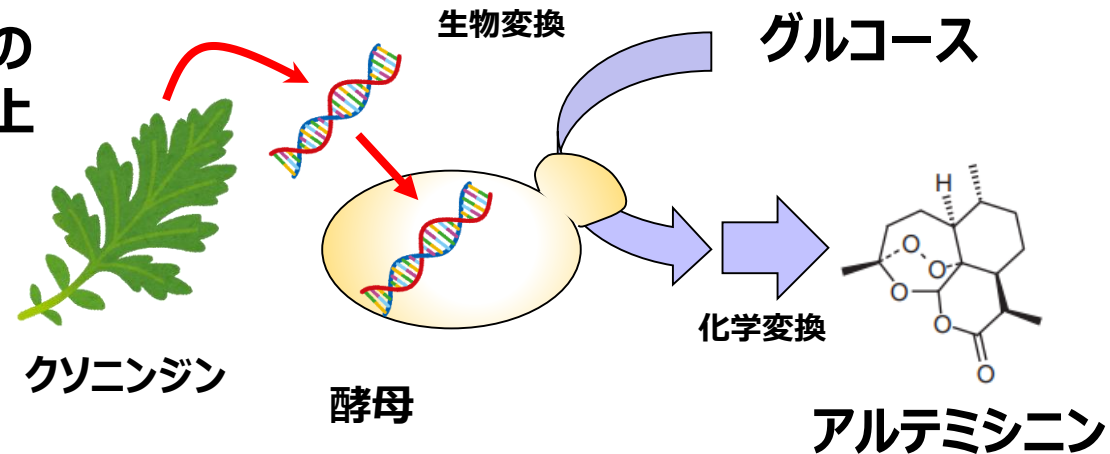
【育種】DBTLサイクル活用事例

【成功例】

組み換え酵母を用いた抗マラリア薬、アルテミシニン生産プロセス確立 (Amyris)

検討のポイント

- ・ アルテミシニン生産植物(クソニンジン)の遺伝子を酵母用に改良、酵素活性向上
- ・ 酵母の代謝経路改変
- ・ 改変、導入した遺伝子のバランス調整



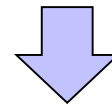
【進行中】

BAYER × GinkgoBioworksによる窒素固定菌作製

窒素固定

- ・ 化学肥料合成などに使われる
- ・ 全世界で使用されるエネルギー全体の1～2%が投じられているとされる
- ・ 一部の微生物も行うが効率低い

BAYER × GinkgoBioworks



ジョイントベンチャー
設立

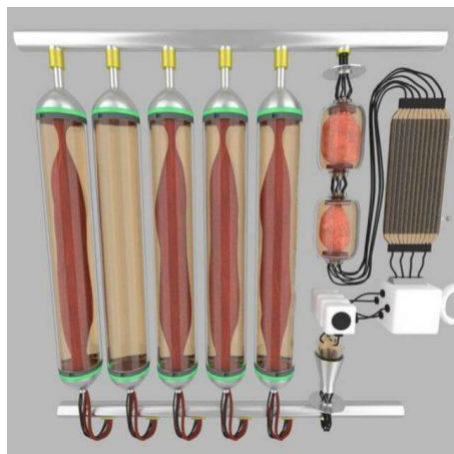
【生産】細胞・微生物培養技術

・培養技術は細胞・微生物分野における基幹技術の一つ

- 組織や臓器などの高度な機能構造体の構築
- ラボスケール～実製造スケールを結ぶスケールアップ技術

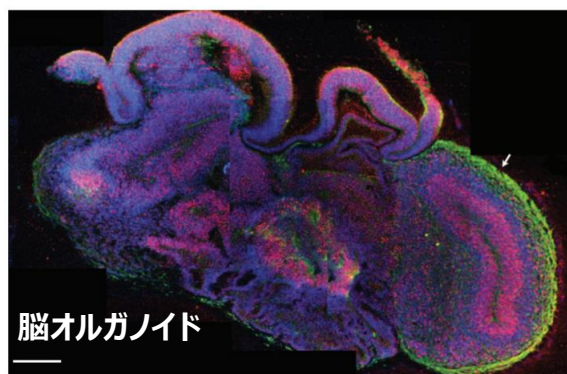
細胞培養による 培養肉やオルガノイド生産

汎用大規模細胞培養システム "Culnet System"



出典:インテグリカルチャー

オルガノイド：試験管内で 人工的にミニ臓器作出



脳オルガノイド

Lancaster et al. (2013)Nature

CFD※を活用した 攪拌・混合シミュレーション

※Computational Fluid Dynamics

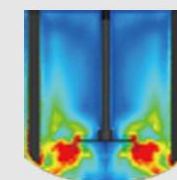


出典:日本ジェネティクス

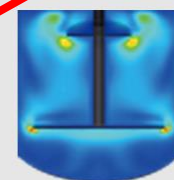
スケール
アップ



出典:中外製薬

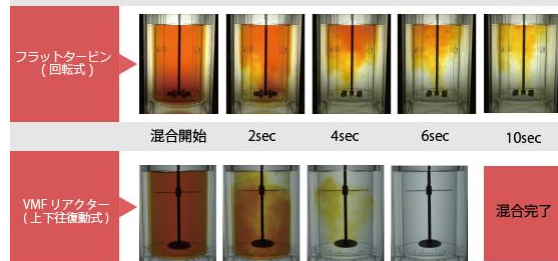


フラットタービン (回転式)



VMF Reactor (上下往復動)

(Pv = const)



出典:佐竹化学機械工業

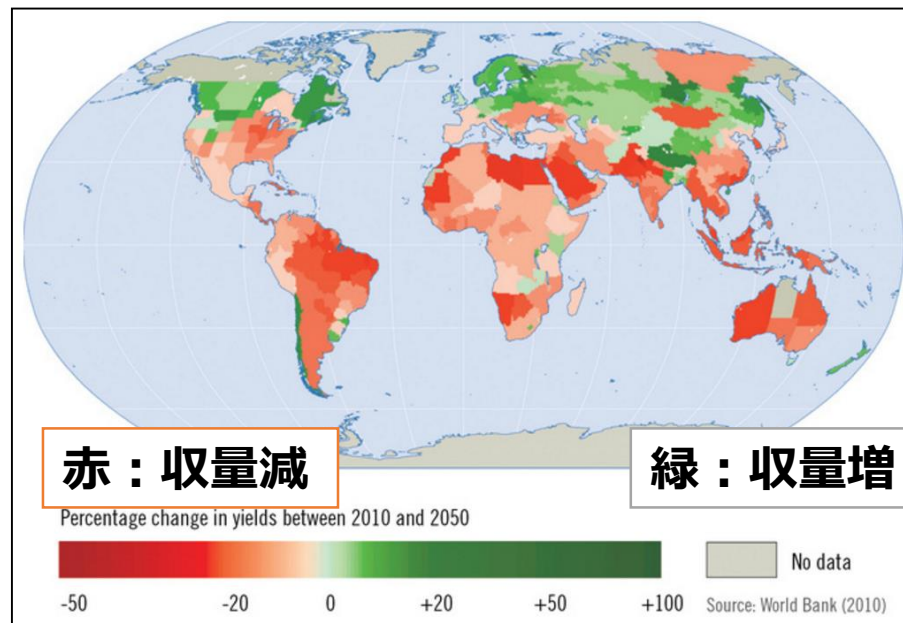
培養肉生産
(食料)

モデル臓器
(医療)

②植物（作物）

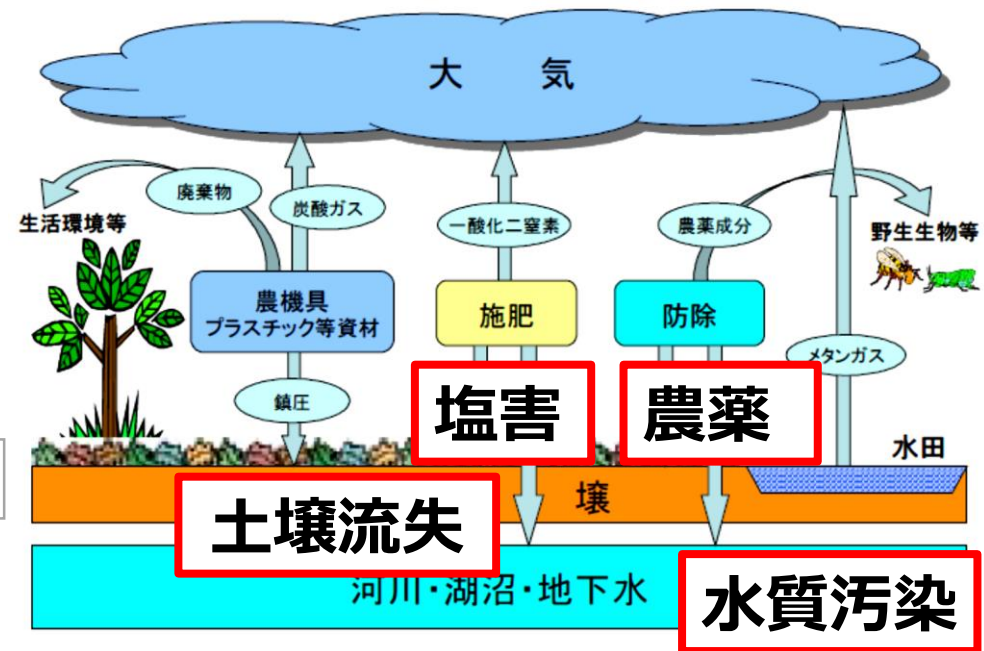
- ・気候変動への対応、持続可能性の向上が必要
 - 品質や生産性、ストレス耐性を兼ね備えた品種の創出
 - 堅牢かつ、環境・エネルギー負荷の低い低施肥栽培法の確立

気候変動による収穫量減少



出典:世界銀行

農業による環境汚染



出典:農林水産省

【育種】コメ品種改良へのゲノミックセレクション活用

・例) いもち病耐性とコシヒカリの食味を持つ品種の創出

➤コシヒカリは優れた食味を持つが、いもち病に弱い

いもち病
抵抗性品種
(陸稲)



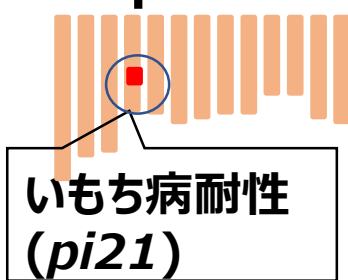
コシヒカリ

病気に強い
まずい

病気に弱い
おいしい

4

4



交配



ゲノム情報に基づく選抜
(ゲノミックセレクション)

4



新品種
「ともほなみ」
育成
(2009)

- ・ゲノムの大部分はコシヒカリのまま
- ・いもち病耐性遺伝子部分だけ陸稲から受け継ぐ

「ともほなみ」は、いもち病耐性と
コシヒカリの食味を併せ持つ



いもち病発生地での栽培試験

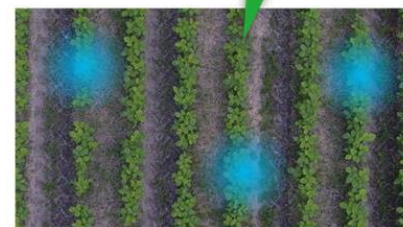
出典:農研機構資料を改変

【生産】ICTを活用したスマート農業

- ドローン/画像解析によるピンポイント農薬散布
 - 病害虫被害の早期発見、農薬使用量削減
- 遠隔監視システム・フィールドサーバー
 - 施肥や水やりのタイミングや量の最適化
- 自動操舵トラクター、収穫ロボット
 - 労力削減、適切な収穫時期を判断



出典:OPTIM



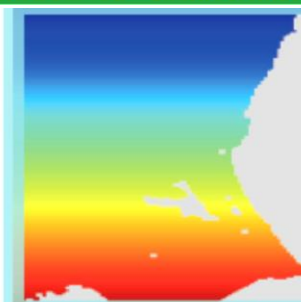
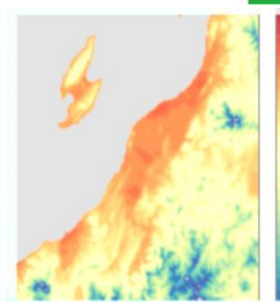
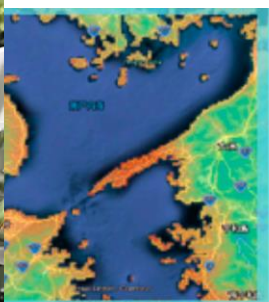
AI（人工知能）が
ピンポイントで農薬を散布



出典:eLAB experience



出典:Panasonic

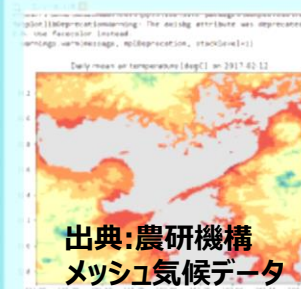


CropSpec

レーザー式生育センサー

生育状況を非接触で計測！
リアルタイムに肥料散布量を調整！

出典:Topcon



出典:農研機構
メッシュ気候データ

【生産】土壌、気候データの大規模収集、活用

【事例】Climate FieldView（モンサント:現BAYERに買収）

- 生産者に**無償で**タブレットやデータ収集機材を貸与
- 土壌、気候データを自動で大規模に収集
 - **収量増大に向けて、作物の選択、栽培生産法の提案を行う**



膨大なデータセットが、ビジネスの基盤、競争力の源泉として認識される

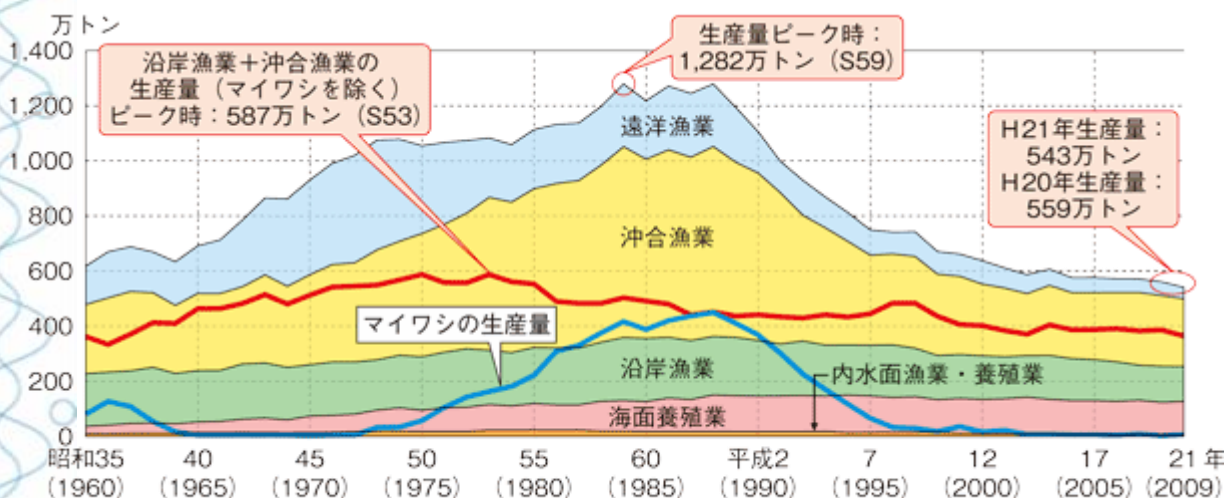


出典:Climate Corporation

③動物（水畜産）

- 生物資源の確保、生産プロセスの省コスト、効率化が必要
 - 生産性の高い品種の創出
 - 飼育、養殖法の改良

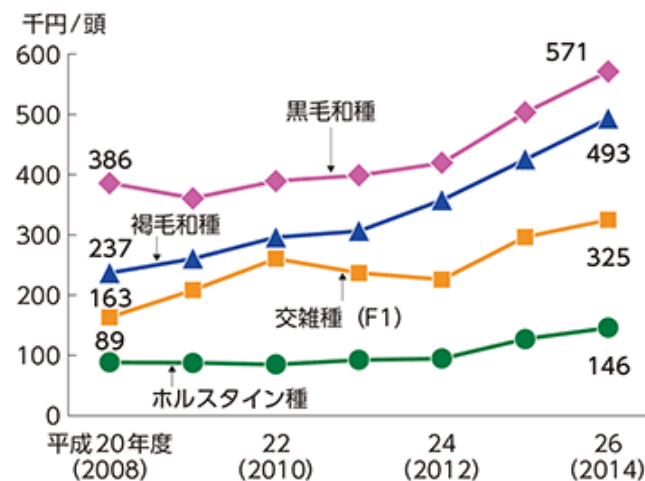
日本の漁業・養殖業生産量の推移 ⇒1980年代をピークに漁獲量は減少



資料：農林水産省「漁業・養殖業生産統計」に基づき水産庁で作成

出典：水産庁

肉用子牛の取引価格推移 ⇒価格は一貫して上昇傾向



資料：独立行政法人農畜産業振興機構調べ

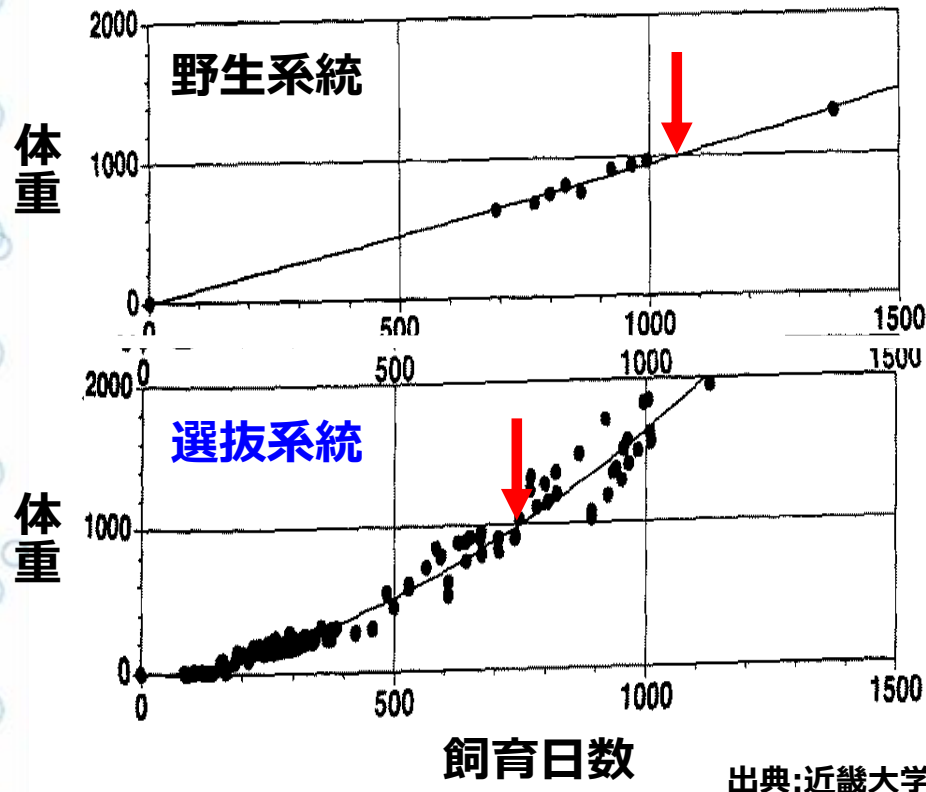
出典：農畜産業振興機構

【育種】集団選抜からゲノミックセレクションへ

【従来】

早期成長系統の集団選抜（マダイ）

1960年代から30年近くかけて選抜
出荷サイズ（1kg）までの期間が
3年⇒2年と大幅に短縮
関西を中心に広く実用



【今後】

ゲノム情報に基づく選抜、
ゲノミックセレクションでさらに
加速が期待

研究事例

- ・病虫害耐性
- ブリ
- ・雌雄比
- トラフグ
- ・高成長
- ギンザケ



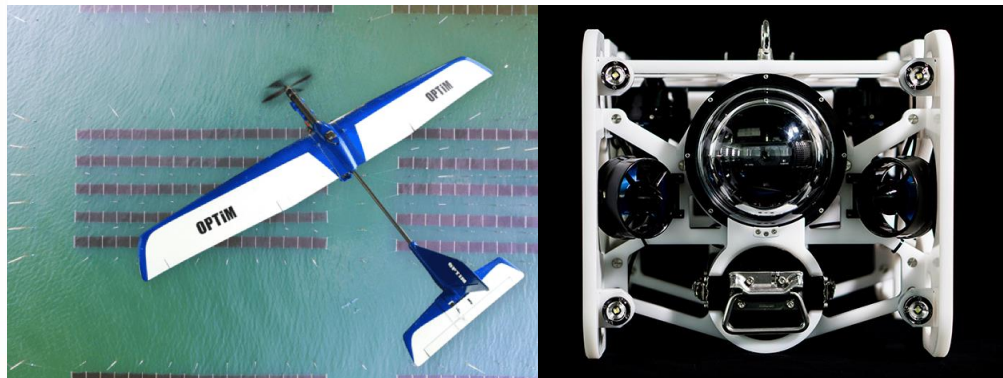
出典: Illumina

次世代シーケンサーの普及により、
優良品種だけでなく、従来淘汰されていた
奇形、疾病個体のゲノム解析も進む

【生産】ICTを活用したスマート化(省力、効率化)

水産：スマート水産

空中・水中ドローンやブイの活用
⇒赤潮の早期発見などに活用



出典:OPTIM

出典:FullDepth



出典:富士通

水産に深刻な影響をもたらす
赤潮や病害虫を早期に発見

畜産：ICT放牧、スマート畜産

放牧牛の呼び寄せや餌やりを自動化
遠隔地からスマートフォンでモニタリング



放牧牛の呼び寄せ



自動給餌機

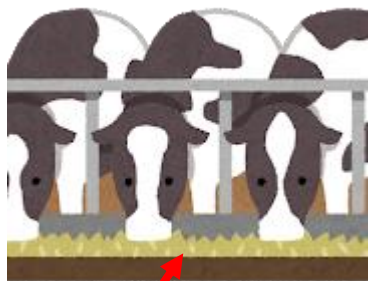
出典:九州大学、JST

【生産】代謝インプリンティングによる飼料コスト削減

- 日本の畜産は海外飼料への依存度が高く、生産コスト圧迫
- フードマイレージ、持続性の観点からも問題視
- 日本にも豊富に存在する草本資源活用が期待

【課題】

草飼養では肉付き、成長が遅い



…体重増加大



…体重増加少

【研究事例】

胎児、初期成長期の栄養制御により、
草飼養でも肉付きが良くなる形質を獲得



↓ ウシに応用



出典:九州大学

まとめとCRDSにおける取組

- ・気候変動、資源枯渇などの喫緊の課題
- ・バイオ生産の用途高度化
 - 育種、生産プロセス改良の高速化、予測の高精度化が求められる

バイオテクノロジー（ゲノム編集など）
×
データ活用・駆動型検討

大きな期待

【今後の展望】

大量のデータの収集、解析のための設備基盤整備の推進

【CRDSにおける取組】

データ駆動型検討も万能ではなく、以下のようなケースでは適用困難

- ・大量のデータ収集がコストや時間面で非現実的
- ・成功例が一度も得られない

どのような研究内容、
体制が求められるか？

⇒調査・提言予定

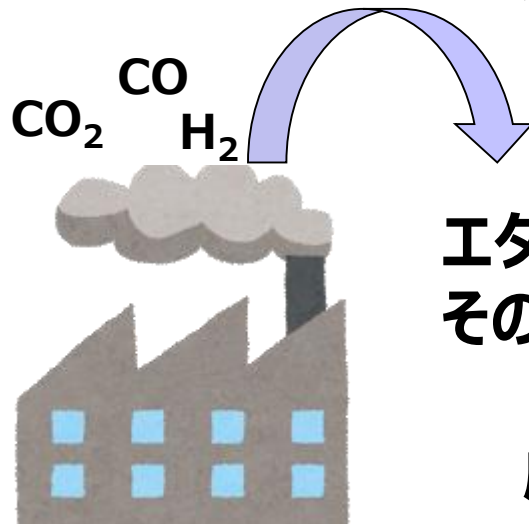
【生産】微生物による物質循環

- ・微生物は生態系で多様な物質を資化している
 - 汚染、難分解性物質を資化する微生物に着目した研究も

【研究事例】

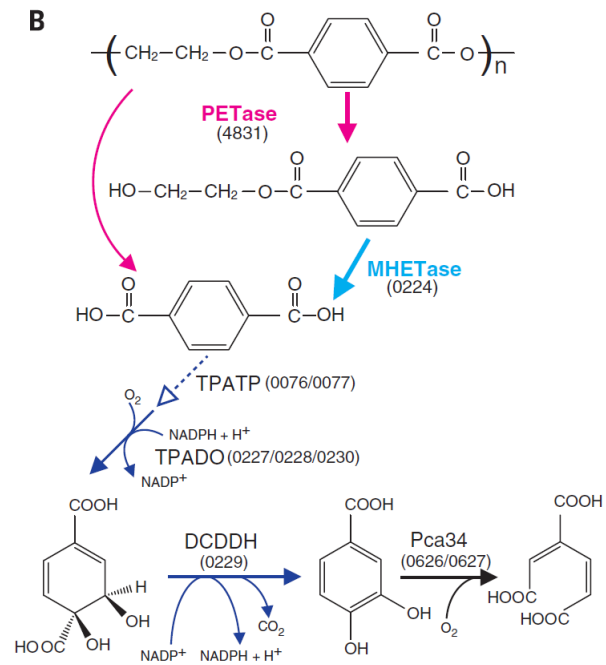
Lanzatech × (株) 積水化学工業による
排ガス (CO、CO₂) からの化成品生産

Lanzatech × 積水化学工業
CO、CO₂発酵
バクテリア 発酵阻害
成分除去



【研究事例】

日本人研究者によるPET分解菌、酵素発見



Yoshida et al. (2016) Science

廃棄ガス、PETが今後は微生物培養の資源に？

【生産】共生土壌微生物の解析

- 土壌からの栄養吸収には、土壌細菌が重要
 - 例) リン吸収にはアーバスキュラー菌根菌が必要
 - 糖とリンを相互に受け渡す共生関係



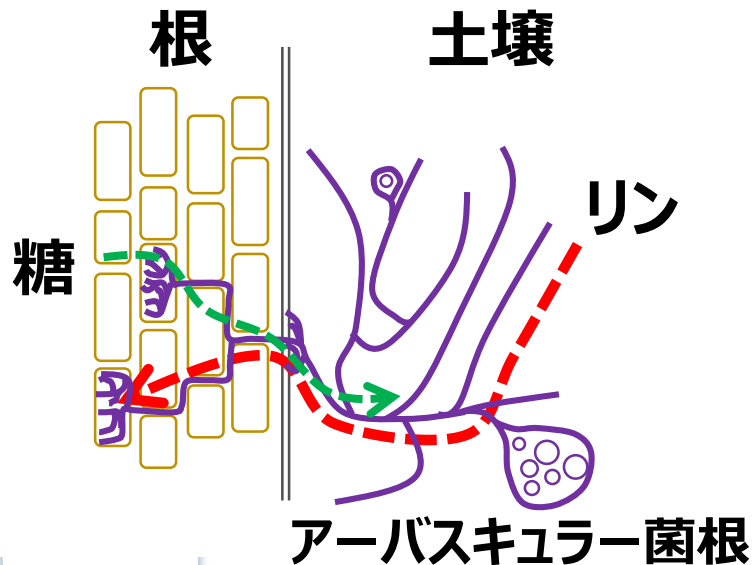
Galvan et al. (2011) Theor Appl Genet

菌根菌接種により、
リン欠乏土壌でも良く育つ

【課題】

実用化例はあるが、

- 共生菌のため培養が難しい
- 撒いても土着の菌に負けてしまう



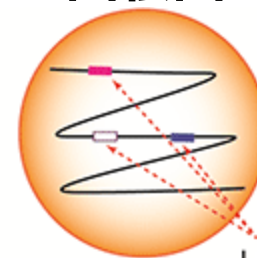
【研究事例】

菌根菌のゲノム解読による、植物共生
メカニズム解析

- 植物ごとに最適な菌根菌の同定
- 菌根菌が植物に依存する栄養の同定
⇒ 菌根菌単独での大量培養が期待

アーバスキュラー
菌根菌

ゲノム解読



出典: JST ACCEL

リボソーム DNA 遺伝子
(異なった塩基配列を持つ)

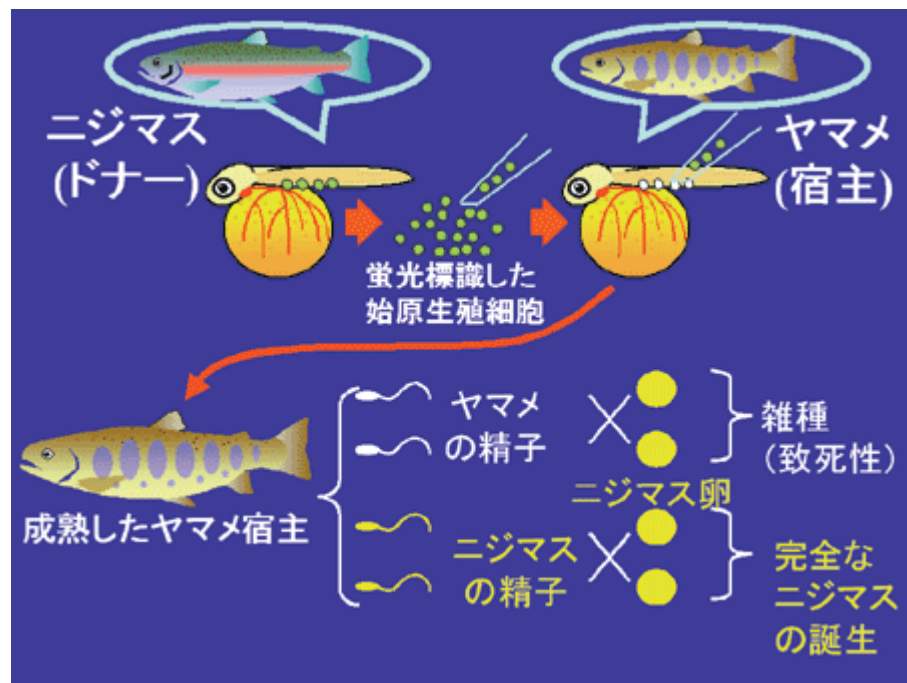


出典: Illumina

【生産】水産資源生産の省コスト、高速化

- ・大型種は成熟までに長い期間(マグロ:3~5年)、広大な飼育スペースを要し生産効率が低い
 - 小型種を代替親とした生産
 - 早期成熟系統の創出

ヤマメを代替親としたニジマス生産

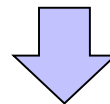


早期成熟系統の創出



出典:基礎生物学研究所

メダカ:fox13遺伝子破壊
⇒通常より早い段階で精子生産



成熟に長い期間がかかる

・トラフグ で研究が進められる
・マダイ

サバ⇒マグロ
クサフグ⇒トラフグ などの応用期待

出典:東京海洋大学、JST

出典:近畿大学