

革新的 GX 技術創出事業 (GteX) チーム型研究
「バイオものづくり」領域
年次報告書

令和 6 年度
研究開発年次報告書

令和 5 年度採択研究開発代表者(チームリーダー)

[研究開発代表者(チームリーダー)名:馬場 健史]

[九州大学生体防御医学研究所・教授]

[研究開発課題名:次世代バイオものづくりを駆動する高度オミクス計測・解析基盤の
開発]

実施期間 : 令和 6 年 4 月 1 日～令和 7 年 3 月 31 日

§1. 研究開発実施体制

(1)「竹山」グループ 有用微生物のハイスループット選抜法の開発

① グループ参画者:

グループリーダー:竹山 春子 (早稲田大学 理工学術院、教授)

主たる研究者:安藤 正浩 (早稲田大学 ナノ・ライフ創新研究機構、次席研究員(研究院講師))

主たる研究者:中島 琢自 (早稲田大学 ナノ・ライフ創新研究機構、上級研究員(研究院教授))

主たる研究者:田中 大器 (早稲田大学 ナノ・ライフ創新研究機構、次席研究員(研究院講師))

主たる研究者:谷井 孝至 (早稲田大学 理工学術院、教授)

② 研究項目

- ・コロニーラマン計測法の高速化
- ・大腸菌 KO 株や有用物質生産株のラマン計測
- ・マイクロ流路とラマン分光計測の統合

(2)「相馬」グループ 微生物のハイスループット培養システムの開発

① グループ参画者:

グループリーダー:相馬 悠希 (産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門、主任研究員)

② 研究項目

- ・ハイスループット培養・サンプリング技術
- ・マルチオミクス対応サンプル調製法
- ・ハイスループット培地分析法
- ・大腸菌有用物質生産株群の構築

(3)「細川」グループ 次世代トランスクリプトーム計測技術の開発

① グループ参画者:

グループリーダー:細川 正人 (早稲田大学 理工学術院、准教授)

主たる研究者:高橋 一樹 (早稲田大学 理工学術院、次席研究員(研究院講師))

② 研究項目

- ・大規模トランスクリプトーム解析技術の開発
- ・マルチオミクス計測のための試料分画プロトコルの開発

(4)「松本」グループ 次世代プロテオーム計測技術の開発

① グループ参画者:

グループリーダー: 松本 雅記 (新潟大学 大学院医歯学総合研究科、教授)

主たる研究者: 押川 清孝 (新潟大学 大学院医歯学総合研究科、准教授)

主たる研究者: 幡野 敦 (新潟大学 大学院医歯学総合研究科、助教)

主たる研究者: 小林 大樹 (新潟大学 大学院医歯学総合研究科、助教)

主たる研究者: 金光 祥臣 (新潟大学 大学院医歯学総合研究科、助教)

主たる研究者: 高見 知代 (新潟大学 大学院医歯学総合研究科、特任助教)

② 研究項目

- ・高深度・高速プロテオミクスの開発
- ・大規模内部標準調製法の確立
- ・マルチオミクス計測のための試料分画プロトコルの開発

(5)「馬場」グループ 次世代メタボローム計測技術の開発

① グループ参画者:

グループリーダー: 馬場 健史 (九州大学 生体防御医学研究所、教授)

主たる研究者: 中谷 航太 (九州大学 生体防御医学研究所、助教)

② 研究項目

- ・高深度・高速メタボロミクスの開発
- ・大規模内部標準調製法の確立
- ・マルチオミクス計測のための試料分画プロトコルの開発

(6)「和泉」グループ 質量分析データからの未知代謝物の構造推定法の開発

① グループ参画者:

グループリーダー: 和泉 自泰 (九州大学 生体防御医学研究所、准教授)

主たる研究者: 高橋 政友 (九州大学 生体防御医学研究所、助教)

主たる研究者: 秦 康祐 (九州大学 生体防御医学研究所、特任助教)

② 研究項目

- ・In silico epimetabolite database (IEMDB) の開発
- ・大腸菌未知代謝物の網羅的構造推定

(7)「井貫」グループ 未知代謝物の構造決定のための戦略的有機合成法の開発

① グループ参画者:

グループリーダー: 井貫 晋輔 (徳島大学 大学院医歯薬学研究部、教授)

② 研究項目

- ・可視光酸化還元触媒、CH 結合官能基化を活用した代謝物の合成手法の確立
- ・複合脂質・糖質の合成・分離精製法の確立
- ・代謝物の合成ルートの確立

(8)「宇田」グループ 数理モデルに基づくマルチオミクスネットワークの解析

① グループ参画者:

グループリーダー:宇田 新介 (山口大学 情報・データ科学教育センター、准教授)

② 研究項目

- ・統計科学に基づく相互作用ネットワークの推定法の開発
- ・KO 情報定量評価法の開発

§2. 研究開発成果の概要

本研究は、世界をリードする実績と技術を有する研究者が一同に集結し、「I. 新たな表現型解析に基づく標的選抜・自動培養システムの開発」×「II. 世界最高精度のハイスループットマルチオミクス計測技術の開発」×「III. 代謝マップ拡張のための未知代謝物の戦略的同定法の開発」×「IV. 多階層における相互作用ネットワークの解析手法の開発」を行い、統合することで、「次世代バイオものづくりを駆動する高度オミクス計測・解析基盤の創成」を目指す。

今年度の成果として、竹山 G は「有用微生物のハイスループット選抜法の開発」を実施し、寒天培地上の微生物コロニーを対象とした微生物株の非破壊・迅速ラマン分光スクリーニング法やマイクロ流路・マイクロドロプレットを用いた微生物分別とラマン分光計測技術が大幅に進展した。相馬 G の「マルチオミクス対応サンプル調製法」では、大腸菌の 96 well plate 培養に適用可能な多階層オミクス分析のためのサンプリング・フレームワークを構築した。細川 G の「次世代トランスクリプトーム計測技術の開発」では、低コスト・省力で高感度の分析が可能な微生物 RNA シーケンスのプロトコルが概ね完成し、松本 G の「次世代プロテオーム計測技術の開発」では、一日に 100 サンプルまでのスループットの向上を達成し、馬場 G の「次世代メタボローム計測技術の開発」については、ワンショットで親水性・疎水性代謝物の同時計測を可能とする革新的なメタボローム分析法を開発した。和泉 G の「質量分析データからの未知代謝物の構造推定法の開発」と井貫 G の「未知代謝物の構造決定のための戦略的有機合成法の開発」は、大腸菌由来の未知代謝物の構造推定・同定を協調的に進めた。宇田 G の「数理モデルに基づくマルチオミクスネットワークの解析」については、ノンパラメトリックモデルを用いたネットワーク推定法および遺伝子 KO 情報定量評価法の技術開発を行った。

【代表的な原著論文情報】

1. Suwa S, Ando M, Nakashima T, Horii S, Anai T, Takeyama H.

In Situ Raman Hyperspectral Analysis of Microbial Colonies for Secondary Metabolites Screening

Analytical Chemistry, 96 (37), 14909-14917 (2024)

DOI: 10.1021/acs.analchem.4c02906

【研究概要】 固体培地上の微生物コロニーの非破壊的な二次代謝産物分析を可能にする新規ラマン分光解析技術を開発した。コロニーに適した計測機器、解析手法を構築することで、高 S/N で非破壊解析を実現した。本手法により、モデル生物として用いた放線菌において undecylprodigiosin や actinorhodin 生産の定量的評価、さらには標準スペクトルなしでの amphotericin B 生産の検出に成功した。この基盤技術は、有用二次代謝産物の高効率スクリーニングへの応用が期待される。

2. Yoshida Y, Takeuchi H, Arichi N, Oishi S, Ohno H, Inuki S.

Approach to Spirocyclohexadienes via Visible Light-Mediated ipso-Cyclization of Amino Acid Derivatives with N-(2-Phenyl)benzoyl Groups.

Asian J. Org. Chem., 13, Article number e202400140 (2024)

doi: org/10.1002/ajoc.202400140

【研究概要】 可視光応答性光触媒を用いたスピロ環合成法を確立した。特に光触媒によって生成する α -アミノメチルラジカルによる芳香環へのイプソ環化反応によって、微生物や植物由

来の天然物に含まれるスピロ環構造を構築する手法を開発した。

3. Matsuoka T, Takasaki R, Akiba H, Ogata K, Hattori A, Arichi N, Takeya H, Yamasaki S, Ishihama Y, Ohno H, Inuki S.

Visible light-mediated photocatalytic coupling between tetrazoles and carboxylic acids for biomolecule labelling.

Chem. Commun., 61, 6320-6323 (2025).

doi: [org/10.1039/D4CC04452E](https://doi.org/10.1039/D4CC04452E)

【研究概要】 可視光に応答する触媒反応を利用した生体分子の化学修飾法を開発した。本手法では、可視光照射という穏和な条件下において、生体分子中のカルボン酸を化学修飾することが可能である。本手法を用いて、タンパク質修飾、細胞表面修飾を達成した。