

バイオものづくりフォーラム設立準備勉強会
「バイオものづくりの社会実装支援サービスを提供する機関の紹介」 第5回
ちとせ研究所の発酵技術基盤を活用した育種と培養の課題解決

2024年11月12日

CHITOSE GROUP



CULTIVATE THE EARTH!

微生物、細胞、藻類、菌叢などの小さな生き物たちの力を借りて、化石資源中心の消費型社会からバイオマス資源基点の循環型社会に変えることで、
千年先まで人類が豊かに暮らせる環境を残すための活動をしています

ちとせグループ概要

■ ちとせグループには現在、日本国内の他東南アジア各国に拠点が7箇所、連携拠点が9箇所あります。

○拠点：神奈川県川崎市(KSPラボ、野川ラボ)、シンガポール、マレーシア（キャメロンハイランド、イポー、クチン）、ブルネイ

○連携拠点：京都府京都市(京都大学内)、新潟県長岡市(長岡技術科学大学内)、静岡県掛川市、山梨県北杜市、香川県三豊市、佐賀県佐賀市、マレーシア（クアラルンプール、サンダカン）、大阪府吹田市（国立循環器病研究センター内）



バイオ基点の社会とは



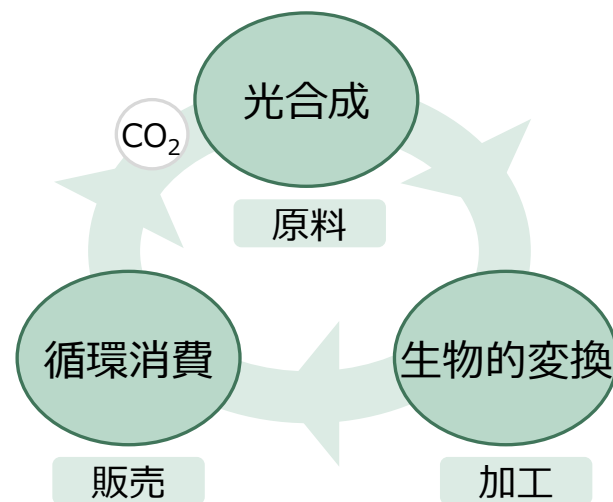
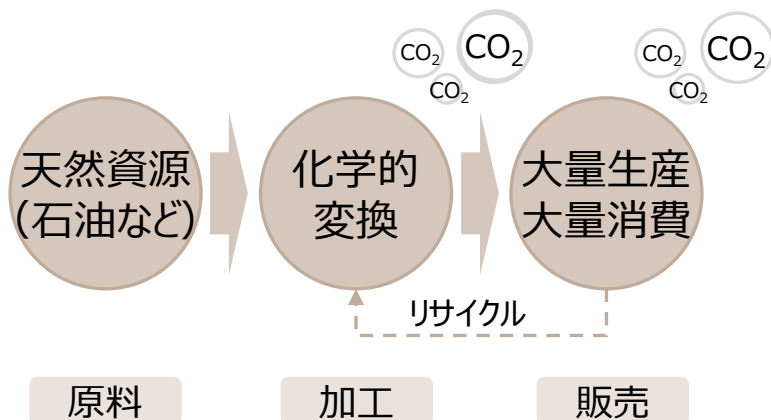
一方向の大量消費活動である化石資源前提の世界から、
太陽光起点のエネルギーを循環させることのできるバイオの時代を到来させます。

化石資源の社会

から

バイオの社会

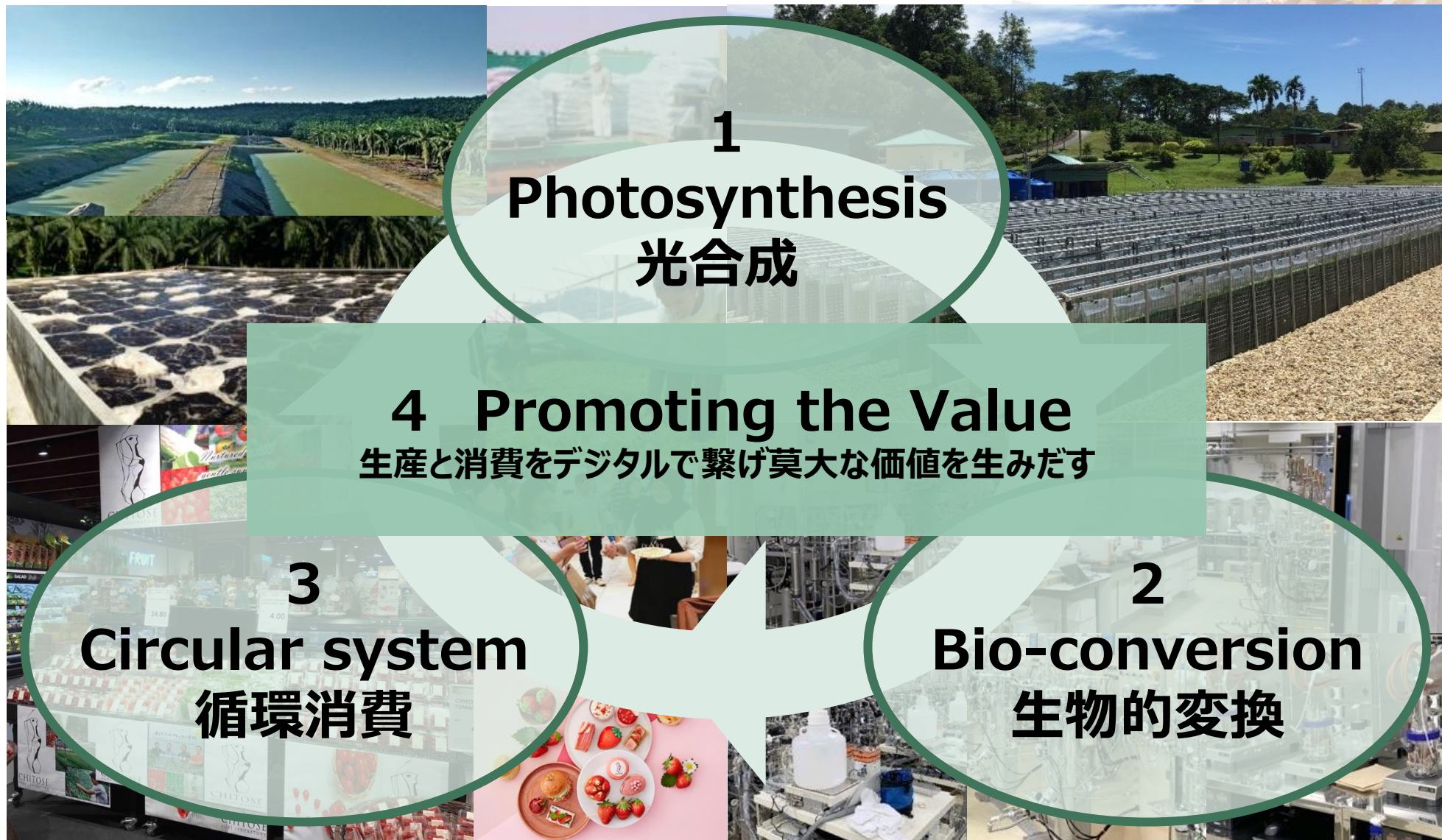
へ



バイオの社会を構築する鍵は、光合成と微生物にあります。

光合成
Photosynthesis

微生物
Microorganisms



MATSURI

MicroAlgae Towards Sustainable & Resilient Industry

化石資源を卒業し、藻類を基点とする産業を世界で初めてつくり出す。
ビジョンの共有にとどまらず、産業の実体を構築し世界に提示する。

そんな人類史上に残るお祭りに参加しませんか。



千年祭
CHITOSE MATSURI

発起人：星野孝仁/ 藤田朋宏

ちとせの基盤技術

微生物・細胞・藻類などの生き物を「創出」「培養」「把握」する技術群を
15年間で200億円以上の投資をして作り上げました。
独自の技術でバイオによるものづくりを躍進させる技術があります。

バイオものづくりにおける ちとせの独自技術

育種技術

不均衡変異導入法による高機能微生物の創出



ゲノムのファインチューニングにより
微生物の生産性能の最適化・最大化



培養技術

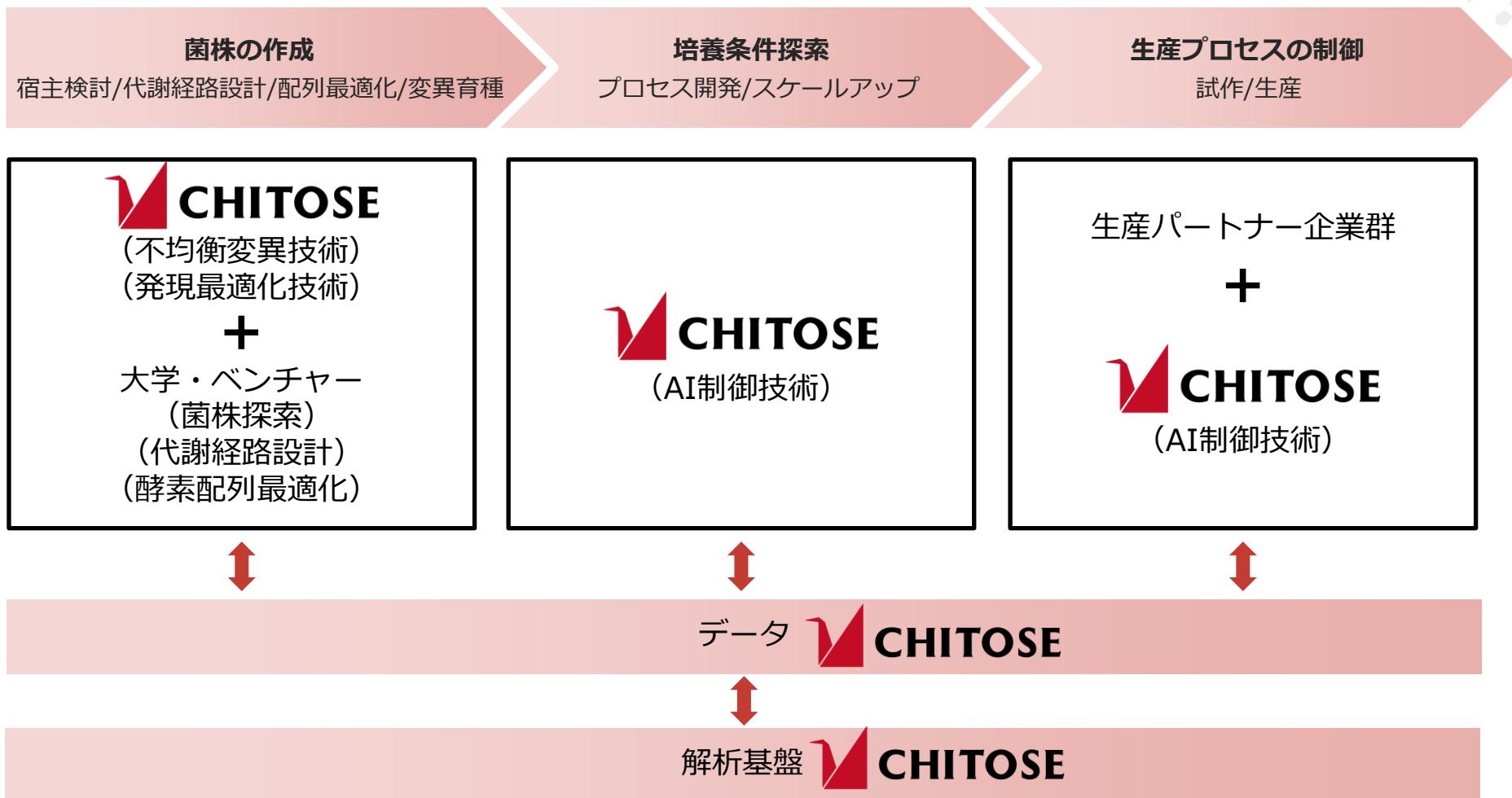
AIによる培養の把握・最適制御・自動化



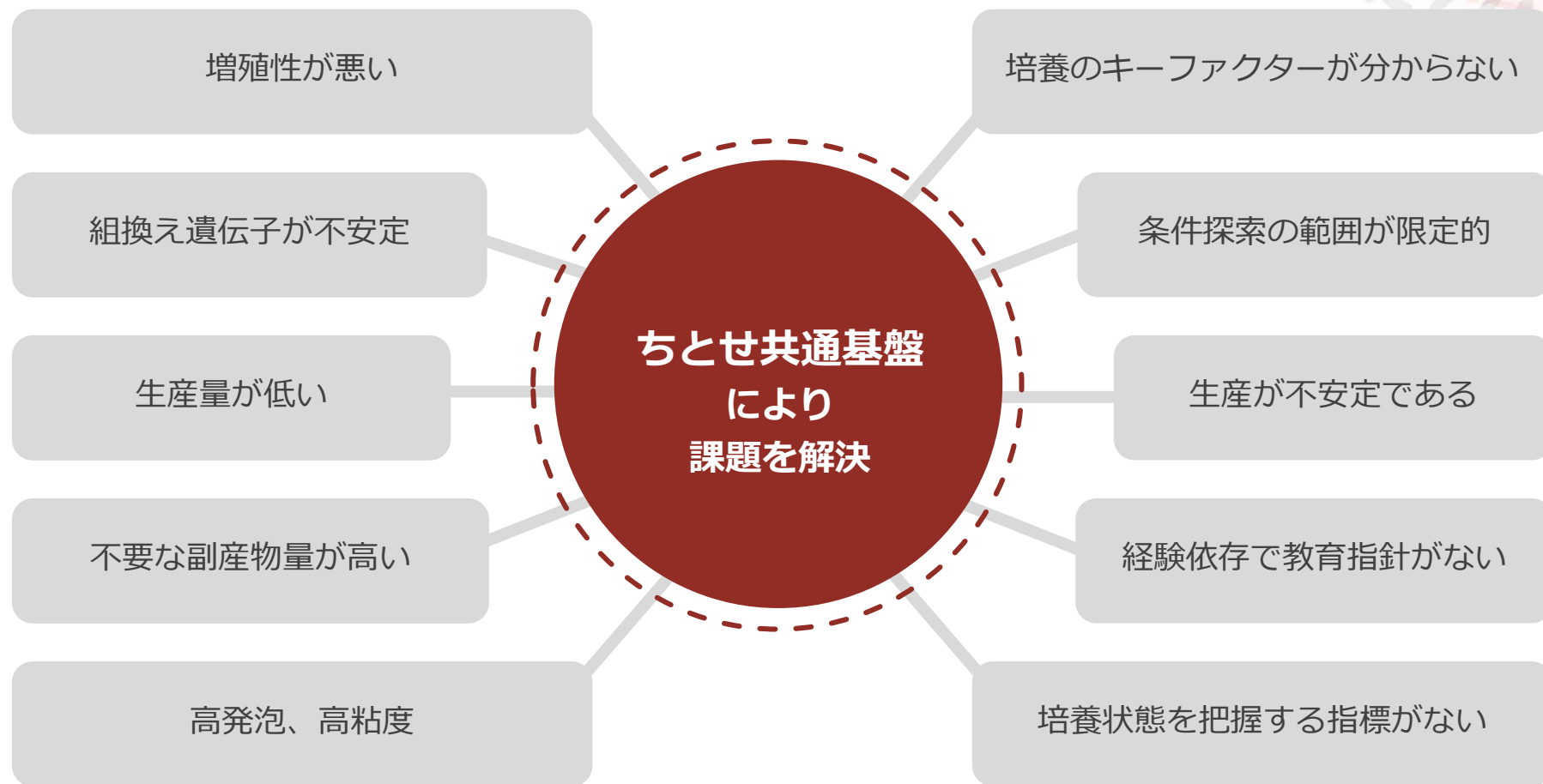
データ駆動で微生物培養を最適化し
生産量を最大化

ちとせ共通基盤

工業生産に向けて最も効率的なワンストップ開発基盤



発酵課題を解決する



ちとせの育種技術 -不均衡変異導入法-

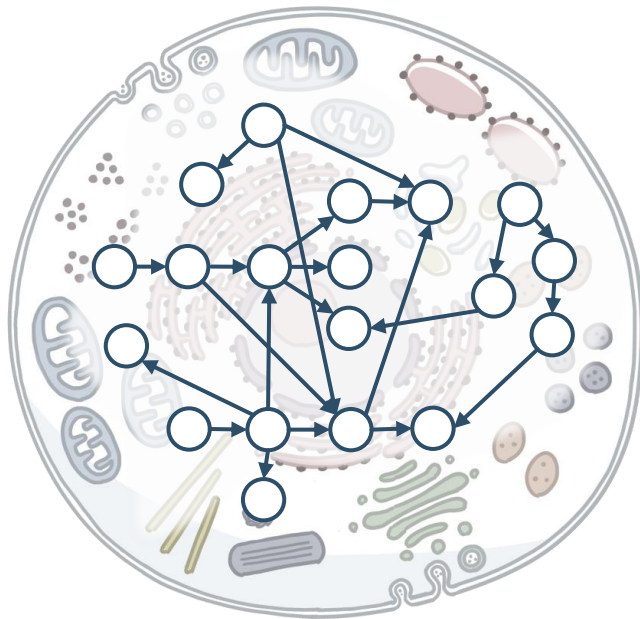
CHITOSE GROUP

生物を扱うことの難しさ

- 合成生物学に代表される育種技術の革新が起きた一方で、欧米育種ベンチャーの再編が進んでいます。また、フォーカスも狭まっています（代謝全体→酵素配列）。
- その原因は、生物全体を理解して最適化することは現状の技術でも難しいためです。Natureなどの学術誌でも同様の指摘がありました。

遺伝子改変における理想

- ✓ 生き物の原理を理解し、必要な改変をDNAレベルでダイレクトに行う
- ✓ 狙った改変をピンポイントで起こし、自由自在に意図した改変生物を生み出す



微生物改変の現実

- ✓ 生き物の原理はほとんど解明されていない
- ✓ 解明することに多大な時間と労力がかかり効率が悪い
- ✓ 目的とする部分を改変しても、思いもけない相互作用により目標とする性質にたどり着けないこともある。

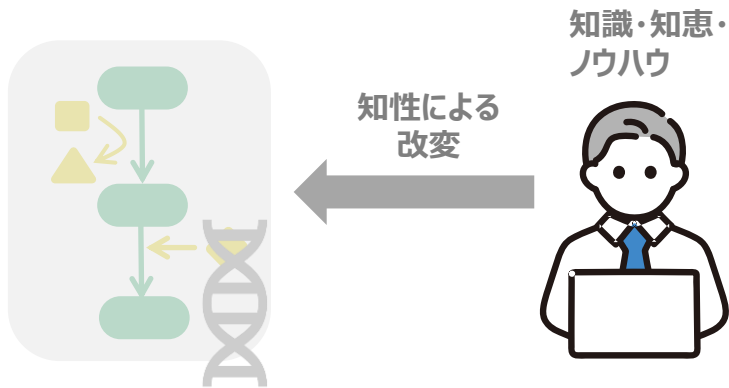


対象の特性に応じた適切なアプローチの選択



演繹的アプローチ

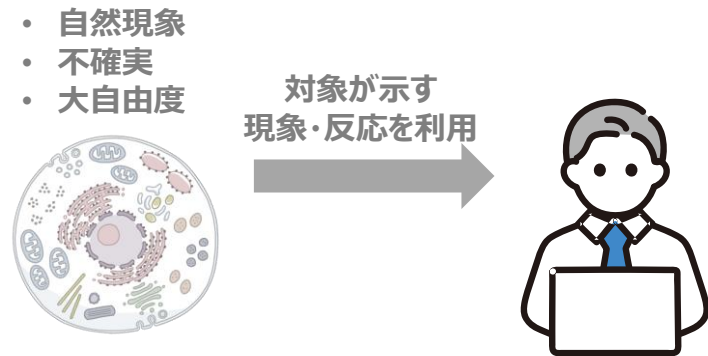
- ✓ 原理原則が分かっている場合に使用
- ✓ 人間の知性ではわからない・記述しづらいものへの対応は苦手



合成生物学・遺伝子組み換え等

帰納的アプローチ

- ✓ 原理原則が分からない場合に使用
- ✓ 複雑・大自由度な事象について、普遍的性質を得て利用する

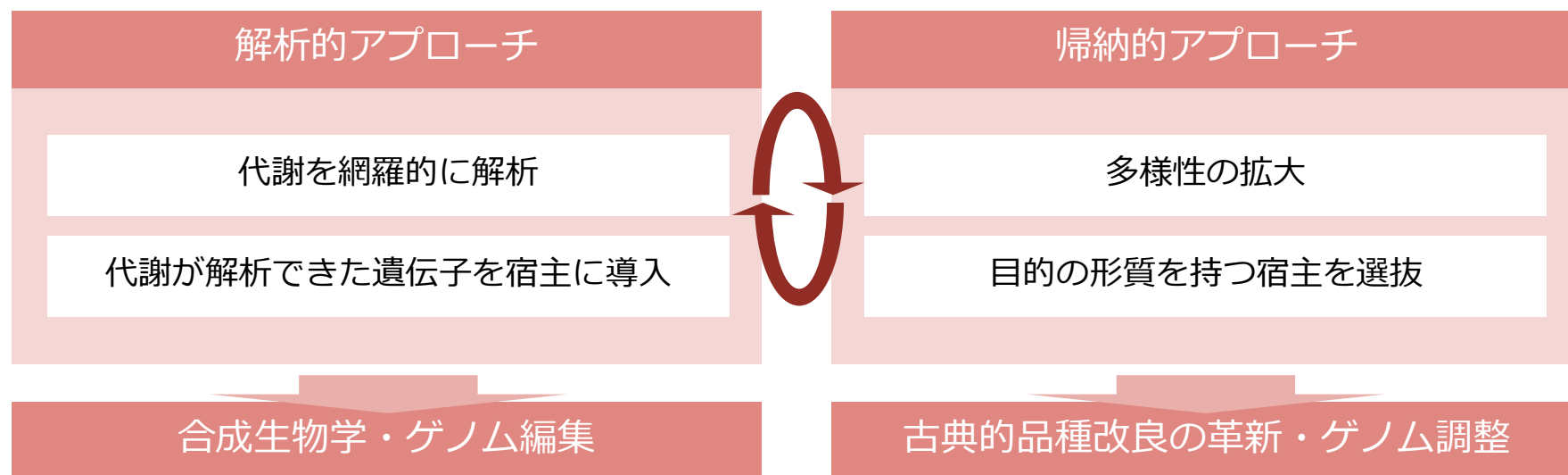


集積培養・馴養培養・変異育種
Adaptive Laboratory Evolution

ちとせの宿主開発の考え方

様々な生物のゲノムが読めるようになりましたが、
読めるようになったことと、意味がわかるようになったことの間には大きな隔たりがあります。

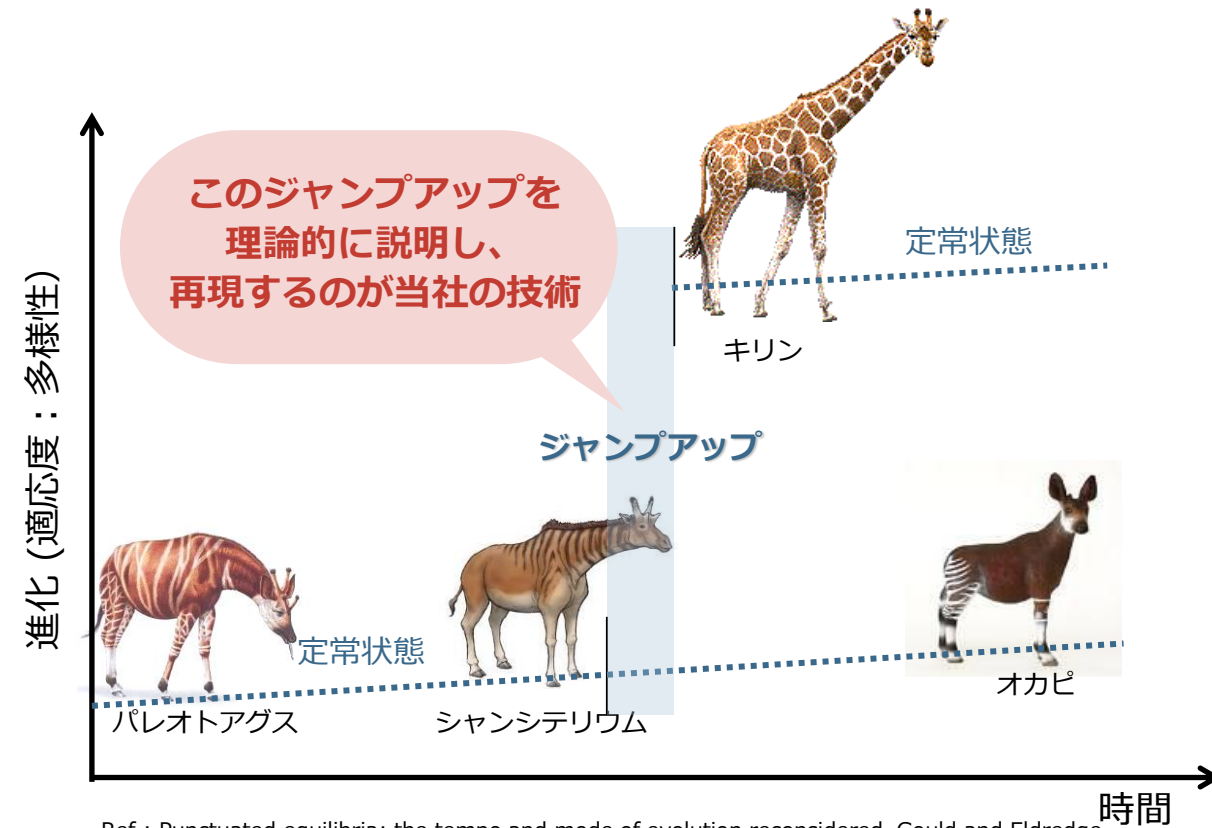
合成生物学の今後の発展に期待をしつつも、
まだ当分の間は解析的アプローチと帰納的アプローチを組み合わせることが
産業に資する宿主を開発する上で必須と考えてています。



不均衡変異導入法の技術的背景

不均衡進化論：

ダーウィンの自然選択説では説明しきれない進化のジャンプアップ現象を説明する理論



Ref.: Punctuated equilibria: the tempo and mode of evolution reconsidered, Gould and Eldredge, Paleobiology 3:115-151.

断続平衡説

古生物学者のスティーヴン・ジェイ・グールドとナイルズ・エルドリッジが1972年に提唱。

三葉虫や巻貝の化石の比較研究から、生物は急速な変化（ジャンプアップ）と長い停滞を繰り返して進化してきたと主張。

ERATO

プログラムの概要 研究領域の紹介 研究成果 評価 募集 お問い合わせ

JSTトップ > 戦略的創造研究推進事業 > ERATO > 研究領域の紹介 > 終了領域 > 古沢発生遺伝子プロジェクト

古沢発生遺伝子プロジェクト

トップに戻る



総括責任者 古沢 清
(第一副総括) 取締役、分子生物研究室長
研究期間 1987年10月～1992年9月

生物の初期発生過程における形態形成と、生殖細胞の分化を支配する遺伝子の探索および制御機構の解析に重点を置いて研究しました。

研究では、まず、超微量のDNAを微量に増幅・取得する方法、異なる細胞・細胞間の微妙なDNA構造の違いを認識して分離する方法、完全なmRNAのカタログを作成する際の均一化DNAライブラリーの作成、正常な機能・性状を持つ不活化細胞の樹立法等の応用範囲の広い技術を開発しました。

さらに、これをもとに研究を進め、アフリカツメカエルの初期生殖細胞で発現しているvasa-like遺伝子や、マウスの胎生生殖細胞に特異的に発現している新しい転写制御因子遺伝子を発見したり、マウスの脳に特異的にDNA一次構造変異が起こっていること等を見出しました。

また、進化についても考察し、新しい不均衡説を提唱しました。

生物のDNA複製機構の非対称性のなかに進化の原動力が存在している

J. theor. Biol. (1992) 157, 127-133

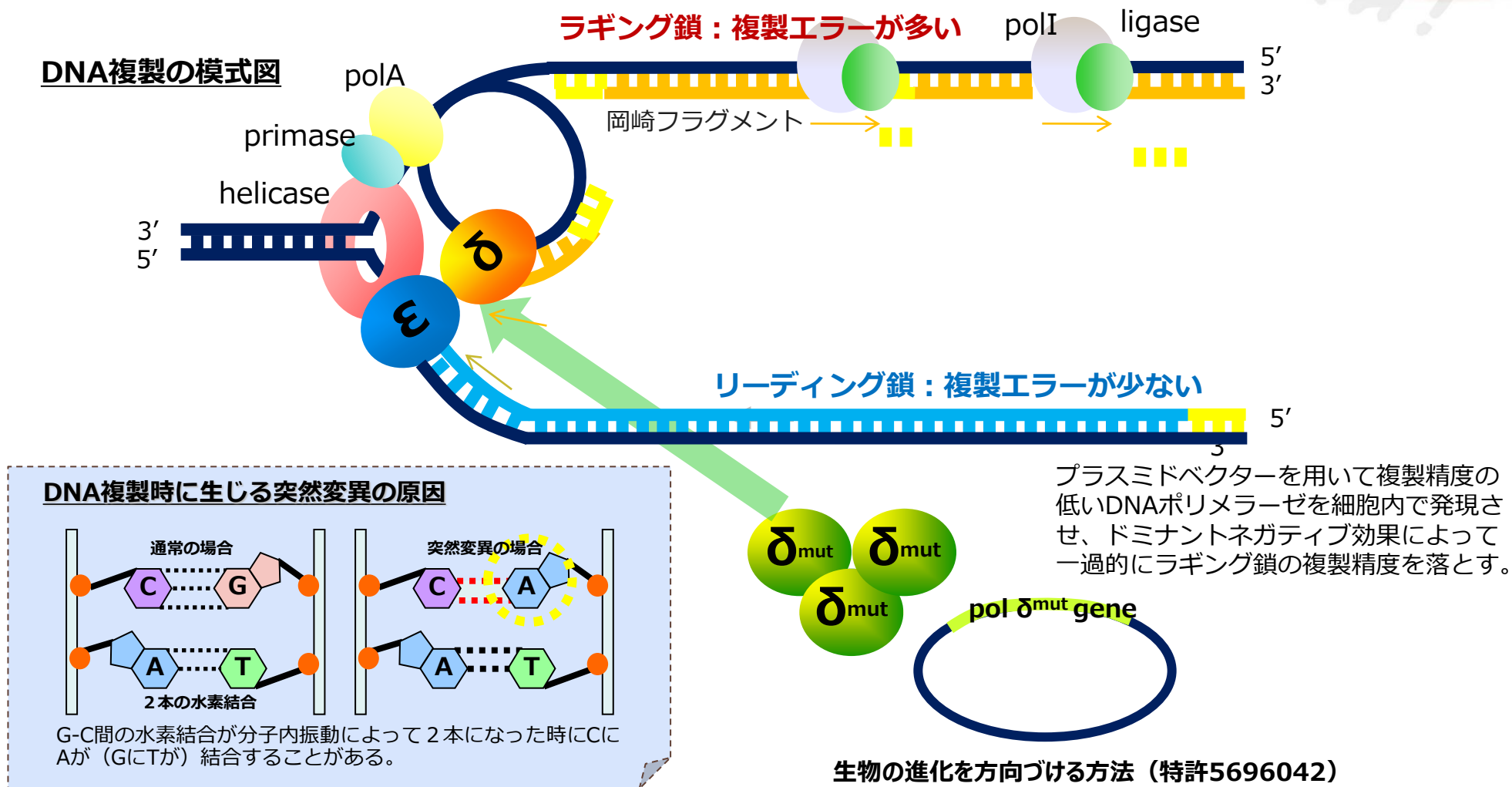
LETTER TO THE EDITOR

Promotion of Evolution: Disparity in the Frequency of Strand-specific Misreading Between the Lagging and Leading DNA Strands Enhances Disproportionate Accumulation of Mutations

There are various mechanisms by which base-changes are introduced in the genome, including spontaneous misreading of bases during DNA synthesis which seems to act as a major factor in evolution. Since mispairs are removed by a 3'-5' exonuclease and a mismatch proofreading system exists (Alberts *et al.*, 1984), the practical fre-

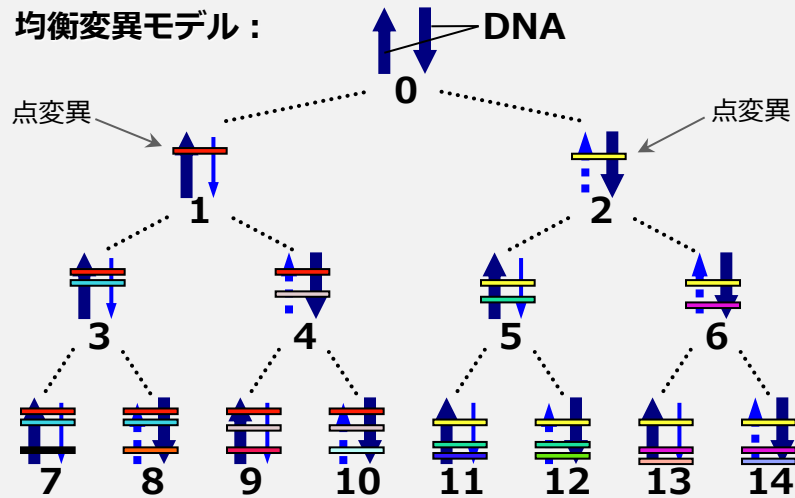
DNA複製依存的な変異導入

- DNA複製プロセスにおける2本の複製鎖の突然変異率を、分子生物学的手法・各種化学物質等を駆使して自在にコントロールする手法を確立し、産業用生物の育種に活用しております。

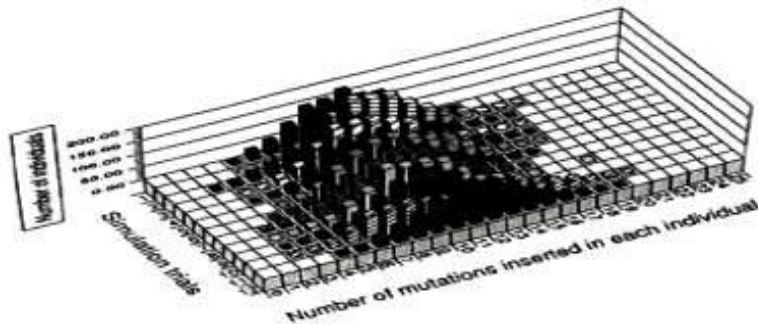


不均衡変異モデル

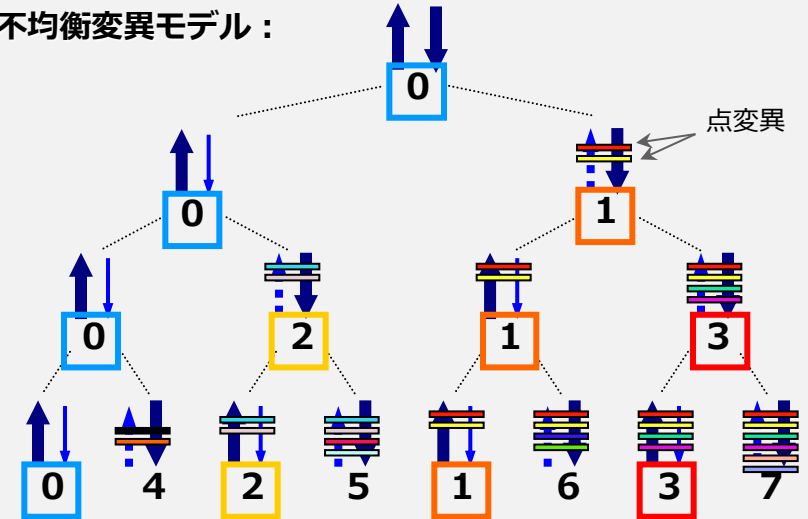
均衡変異モデル：



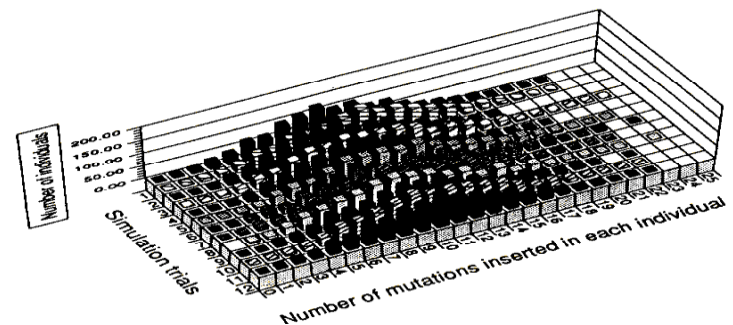
均等に変異が入るため、野生型がいなくなる。
変異率を上げると元の形質がなくなるため、集団は消滅する。



不均衡変異モデル：



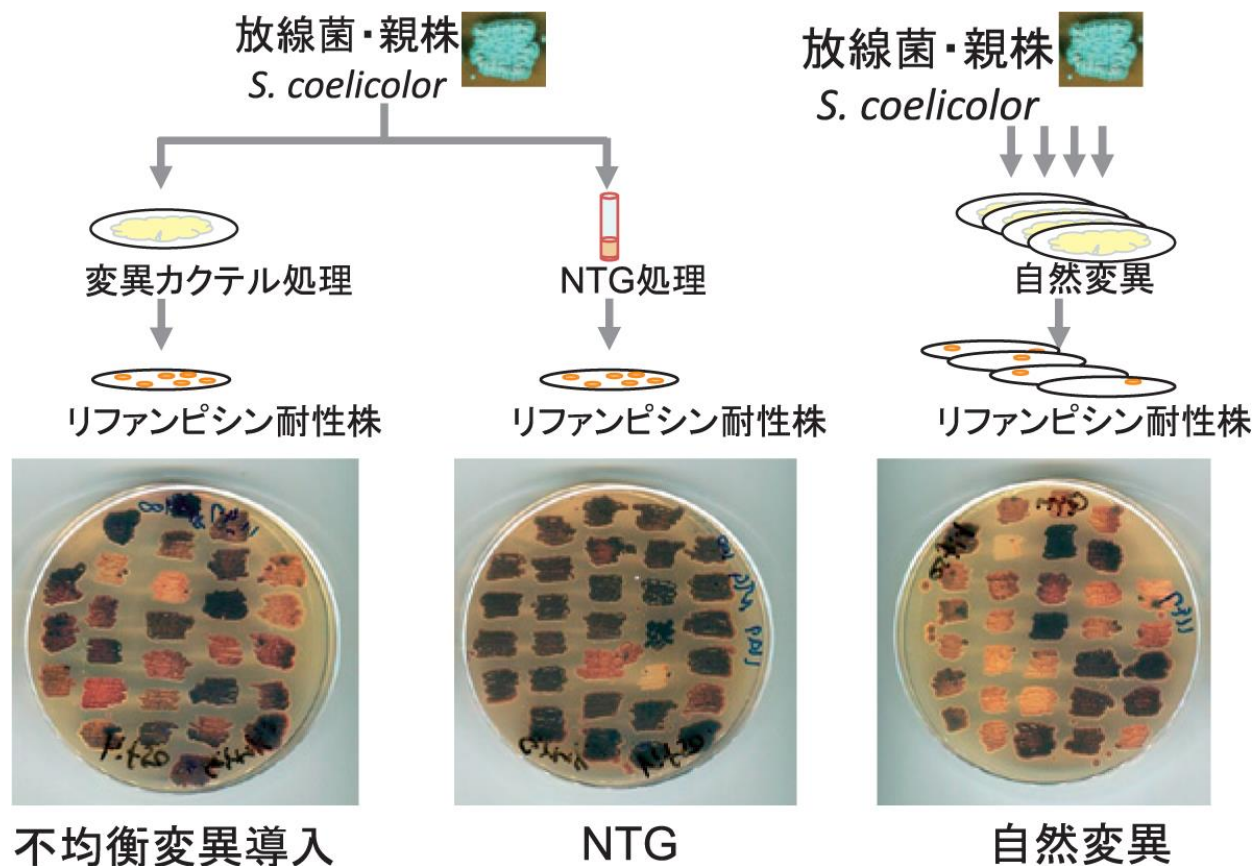
片方の鎖にのみ偏って変異が入ると野生型は保持されつつ、
多くの変異を有する集団が出現する。



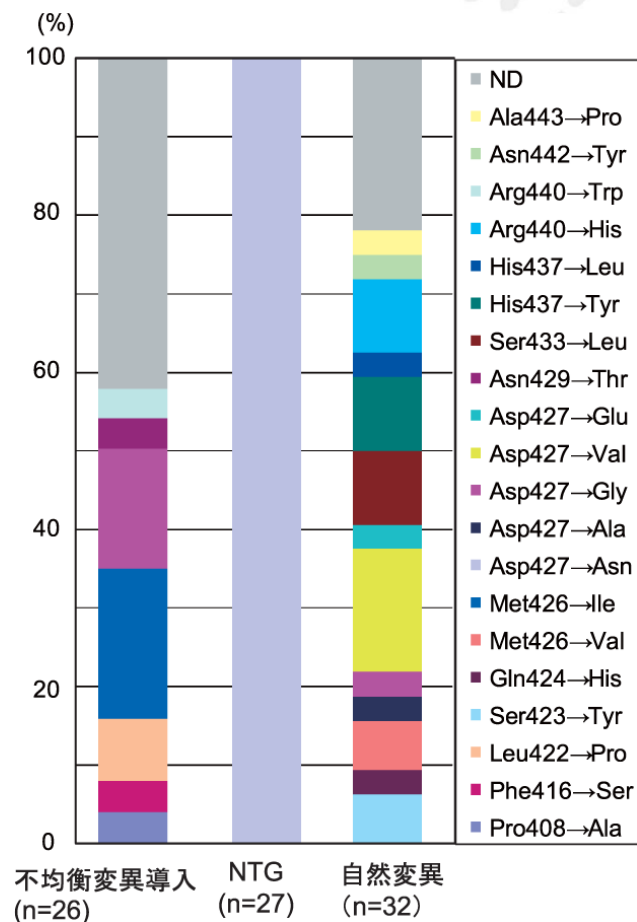
多様な変異ライブラリーの構築による目的形質の獲得



菌株の高速進化による多様な耐性の獲得



遺伝子の変異パターン



変異をかけながらのゲノム全体最適化



ゲノム編集された生物を、ゲノムの最適状態までファインチューニングする

環境への適応

- ✓ ストレス耐性（温度、pH、浸透圧）
- ✓ 原料に含まれる阻害物
- ✓ コンタミ菌
- ✓ 酸素要求度
- ✓ 低発泡
- ✓ 高いロバスト性

代謝改変後のファインチューニング

- ✓ 生産性、生産速度、安定性
- ✓ エネルギー消費
- ✓ 副産物量の低減
- ✓ 増殖と生産のバランス
- ✓ 制御の解除
- ✓ 補酵素バランス
- ✓ 酸化還元バランス

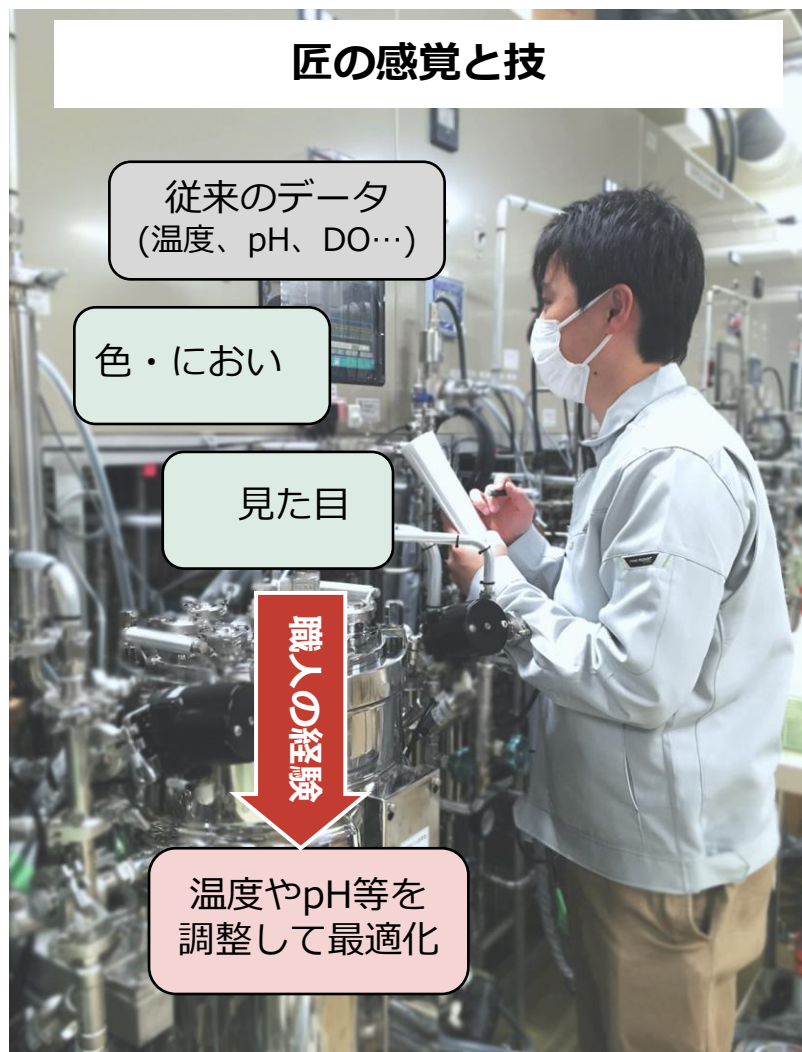
- 関与している遺伝子が分からない形質は、遺伝子組換えで付与することができません。
- コンピューターシミュレーションと、metabolic engineered strainの挙動には隔たりがあります。
 - ✓ 手持ちの遺伝子組換えのツールでは、希望通りの代謝制御が難しい場合があります。
 - ✓ 現時点でまだ解明されていない経路・反応が多くあり、直接には関係のなさそうな経路が、新たに導入した物質生産経路に影響を与えていることがあります。

ちとせの培養技術 -AIによる培養制御技術-

CHITOSE GROUP

AI技術を活用したバイオ生産マネジメントシステムを開発

- 従来は限られたデータと職人の五感・経験知によって培養制御条件を決めています。我々は、AI技術や新規センシング技術を活用することで、匠不在でも高精度な培養制御が可能な自動制御を目指しています。



説明されていない現象に対する適切なアプローチ

AI（人工知能）

演繹的：知性によるモデリング

- ✓ 原理原則が分かっている場合に使用
- ✓ 人間の知性ではわからない・記述しづらいものへの対応は苦手



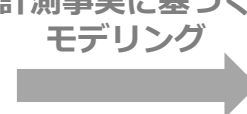
帰納的：計測事実に基づくモデリング

- ✓ 原理原則が分からない場合に使用
- ✓ 大自由度の自然現象から、現象を説明する有限の情報を計測できるか

- 自然現象
- 不確実
- 大自由度

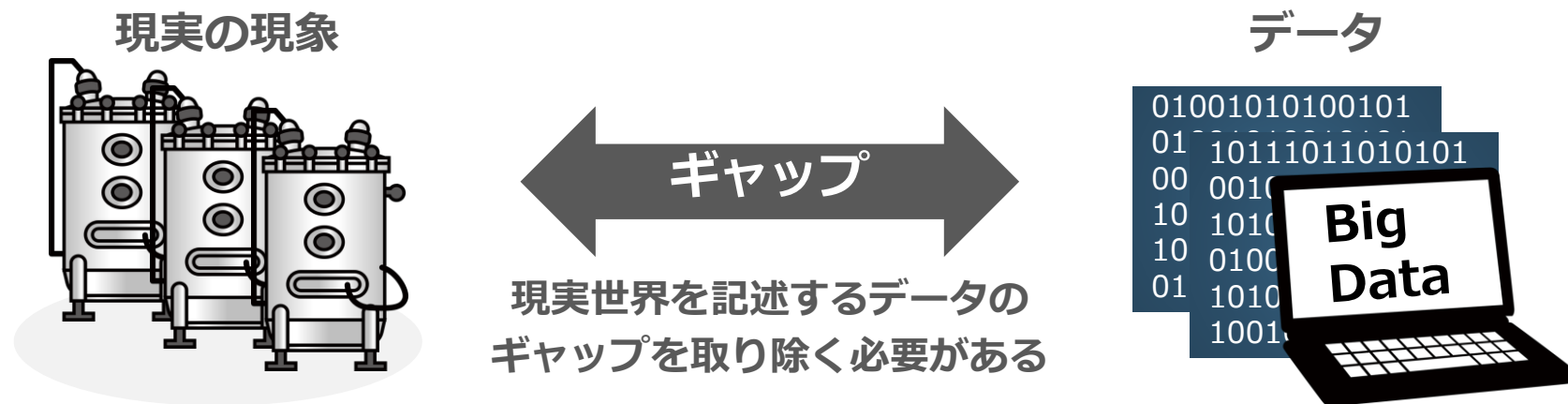


計測事実に基づく
モデリング



**機械学習
(データ駆動型)**

AIの活用に必要なデータとは



従来のデータは、人間の頭で理解することが前提のデータ（pH、温度、溶存酸素など）



人間には因果関係がわからなくても、目標と相関関係があり、経時的・連続的に安価に取得できる**AI学習に特化したデータセット（=コンボリューショナルデータ®）**を取得する



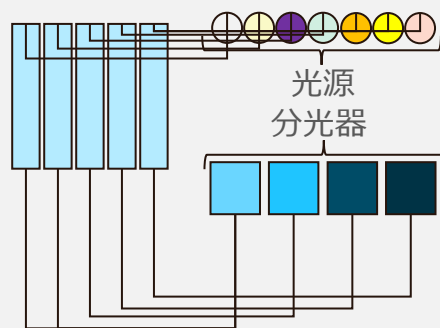
これによりギャップを埋めることを目指す

キーデータを取得するためのデータ取得基盤の構築

コンボリユーションナルデータ®（AI学習専用データ）を取得するセンサーデバイス群

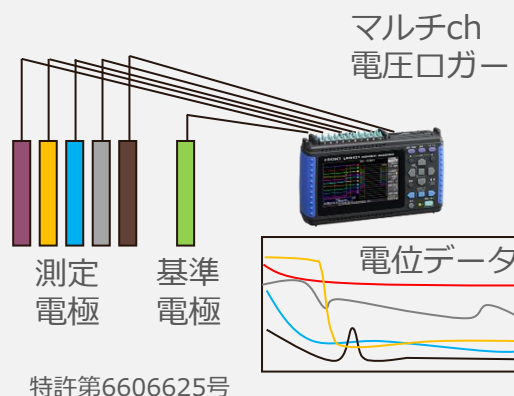
光学系センサー

広範囲の波長情報を連続的に取得する技術を開発した。



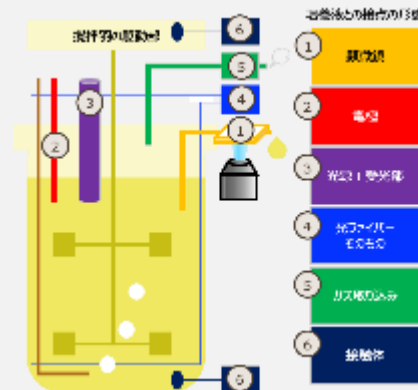
電位センサー

多様な酸化還元電位情報を取得する新規センサーを開発した。



その他（色/ガス/匂い）

匂いや振動など、光学系・電位以外で、安価・時系列・多変量にデータを取得できるセンサー群を開発した。



何をしようとしていますか？—AI技術の活用案のご紹介



現状の課題	原因	目指す姿	AI技術の活用案
生産量が安定しない	一般的な指標からは不安定な原因が突き止められない	生産の安定化に繋がる因子の発見および本因子に基づく培養の制御	生産量が低減した培養データから、ヒトが気づけない違いをコンボリユースショナルデータとして学習し、安定化する制御を実現する
収率が低い	基本的な培養条件は検討したが、それ以上の解決策が見出せない。	収率向上に繋がる因子の発見および本因子に基づく培養の制御	収集した学習データから、収率向上に強く相関する因子を見出し、学習モデルに反映する
スケールアップ工程が長期化する	経験則に依存するため、そこから外れるケースへの対応が困難	スケールアップの指標となる因子の同定、期間の短縮	スケールの違いによる差異をコンボリユースショナルデータとして学習させ、学習モデルに基づいてスケールアップ条件を決定する
コンタミが生じる	ハードウェアによる対応以外に対応法がない	早期のコンタミ検知による損害の最小化	ヒトが気づけない異常をAIにより検知し、スケールアップ段階など各工程でコンタミを検出する
目的物の純度が低い	副生成物が生産される	副生成物の抑制に繋がる因子の同定、本因子に基づく培養の制御	副生成物が生産される培養条件データの学習過程で、副生成物の生産に強く相関する因子を見出し、学習モデルに反映する

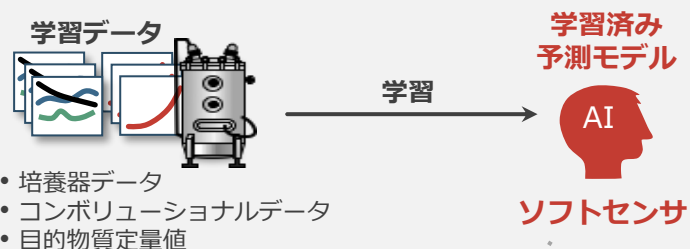
課題解決に活用するAIモデル

AIモデル

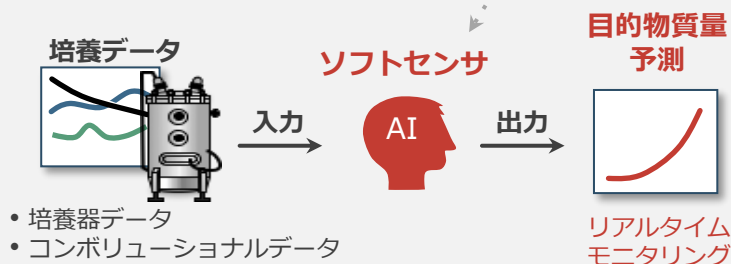
培養の予測

(特定の物質量を予測するソフトセンサ)

Step1 学習・モデル作成



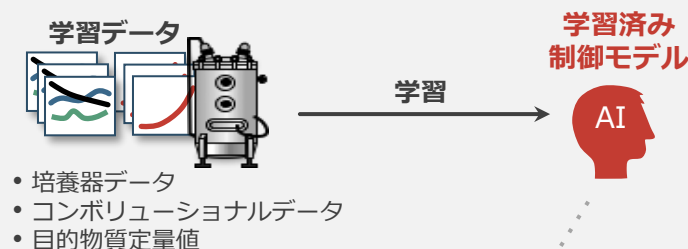
Step2 培養時リアルタイムモニタリング



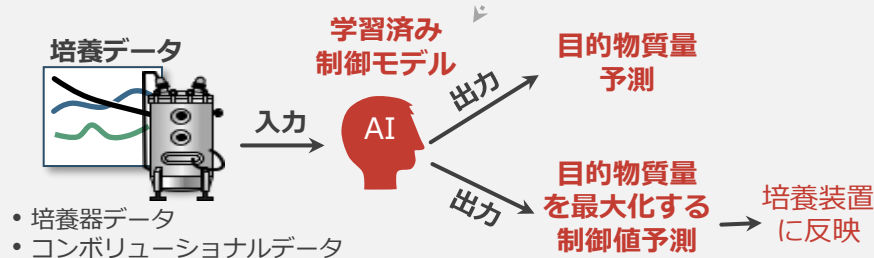
培養の最適化

(最適な制御パラメータを予測する制御モデル)

Step1 学習・モデル作成



Step2 培養時の最適制御値予測



ちとせサービス活用の進め方

- ユーザーが抱える課題の種類や状況に合わせて適切なアプローチをご提案いたします。
- ご面談時により詳細な弊社技術のご紹介も致しますので、まずはお問い合わせからご検討ください。

