

# スマートセル構築を加速する バイオフィアウンドリ設備の遠隔化・完全自動化

官民研究開発投資拡大プログラム（PRISM）

「バイオ技術領域」

令和2年度成果

令和3年3月

経済産業省

# 資料1 「スマートセル構築を加速するバイオファウンドリ設備の遠隔化・完全自動化」の概要

アドオン額:70,000千円(経済産業省)

新規

## 課題と目標

- (課題) バイオ技術領域においては、世界的に遠隔化・自動化による無人ラボ化への流れは加速している一方で、日本におけるバイオ産業の自動化・遠隔化は遅れており、その対応は急務である
- (目標) 本事業では、バイオエコノミーを加速する中核技術としてのバイオファウンドリ設備の遠隔化・完全自動化を実現することで、バイオ製品の研究開発期間を飛躍的に短縮することを目指す。また、これにより、新型コロナウイルス等の感染症に対する診断・治療薬の研究開発の促進や、遠隔操作による感染拡大予防にも貢献できる。

## 「スマートセル構築を加速するバイオファウンドリ設備の遠隔化・完全自動化」の概要

- 元施策NEDO「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発(スマートセルプロジェクト)」では、バイオエコノミー市場の拡大に向け、スマートセル(微生物細胞がもつ物質生産能を最大限引き出した細胞)の構築の基盤技術を開発し、技術を集約したバイオファウンドリの構築を進めてきた。(R2年度:2,600,000千円)

### ■ PRISMで実施する理由:

スマートセルプロジェクトで確立したスマートセル構築のワークフローの完全自動化・遠隔化を実現することで、研究開発期間の大幅な短縮が可能となれば、関連バイオ産業の市場拡大に伴う民間投資誘発効果が期待されるため、PRISMで実施する。

### ■ テーマの全体像:

本事業では、バイオファウンドリ設備の自動化・遠隔化に取り組み、スマートセル開発期間の大幅な短縮化を実証する。具体的には、① Build(微生物構築工程)設備の自動化・遠隔化(膨大なサイズの微生物ライブラリーの構築・評価工程の一部自動化/遠隔化)と②遠隔操作可能な一気通貫型データ統合システムの構築(自動取得した多次元(DBTL)バイオデータの遠隔地での統合と、統合データを利用したスマートセル再設計)を行う。

## 出口戦略

本事業により、バイオファウンドリ設備の遠隔化・完全自動化が標準的な微生物開発技術となれば、バイオ生産の産業化が加速するとともに、バイオ技術領域における遠隔化・自動化に関連した新産業分野の市場の拡大が期待される。

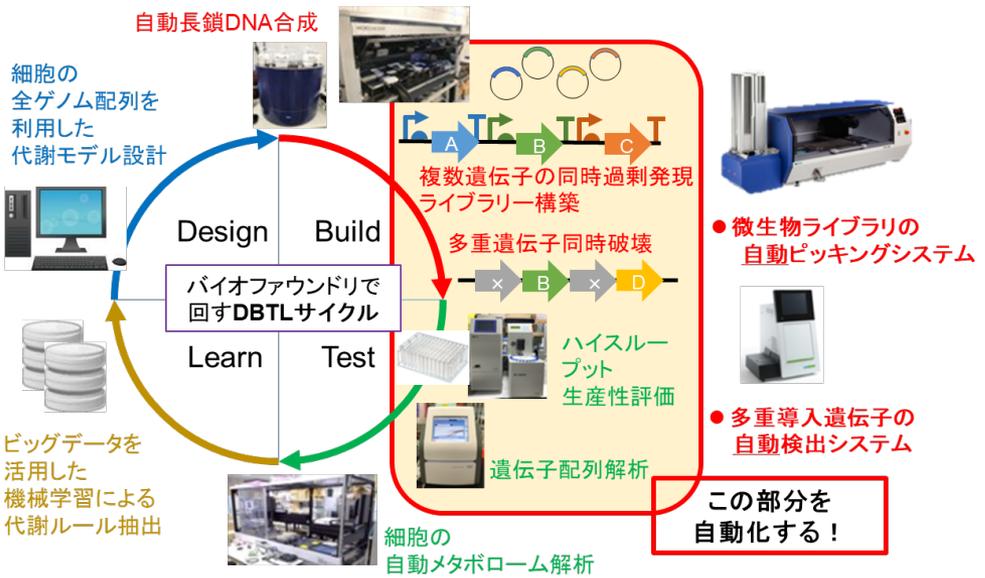
## 民間研究開発投資誘発効果等

- 本事業終了後、遠隔化・完全自動化したバイオファウンドリを利用したマッチングファンドとして平均1,000万円×8社/年を想定している。
- 民間からの貢献額:  
当該バイオファウンドリ設備の開発にむけて、島津製作所は協力機関として参画し、PJ終了後の事業化に向けた検討を行っているが、PJ終了後、事業化に向けた開発予定費(設計・装置開発・改良など)として、少なくとも45,000千円を想定している。

アドオン(経済産業省):70,000千円  
 元施策名:(植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発)2,600,000千円

バイオエコノミー市場の拡大に向け、元施策NEDO「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発(スマートセルプロジェクト)」において、スマートセル(微生物細胞がもつ物質生産能を最大限引き出した細胞)の開発基盤技術を開発し、技術を集約したバイオファウンドリの構築を進めている。

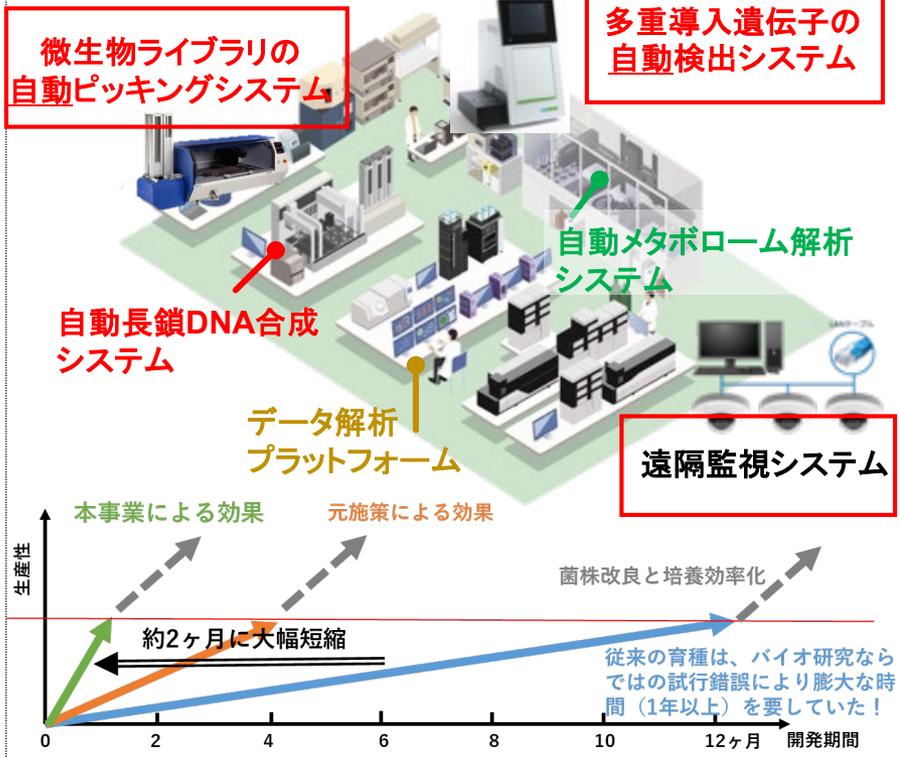
バイオ×デジタルの世界最先端プラットフォーム;DBTL



【開発のイメージ】

効率化を進めたワークフローでも、最短で4ヶ月以上の微生物開発期間を要してきた。課題と分かった、人手の介在が多いBuild・Test工程を遠隔化・自動化することにより、要時間短縮、処理数増大、マニュアル操作による誤差縮減(正確性向上)等が実現する。

バイオファウンドリ実験室完成イメージ



【PRISM】

・Build設備の自動化・遠隔化と遠隔操作可能な一気通貫のデータ統合システムの構築により、バイオ由来製品の研究開発期間を短縮することを目指す。

- BuildおよびTestの各作業工程を自動化することで、従来の3倍以上のスループットを実現する。
- 自動実験インフラの遠隔・監視システムの構築、データ一元管理システムの構築により、省人化を実現する。

**【施策全体の目標】** スマートセル創出におけるDBTLワークフローのBuild-Test工程の一部自動化・遠隔化により、正確性の高いデータをハイスループットに取得し、Learn(機械学習)効率を向上させることでDBTLのサイクル数を飛躍的に減らし、微生物開発期間が短縮できることを実証する。また、取得したデータセットの一元管理システムを構築することで、正確性のさらなる向上と省人化を実現する。

事業名等	当年度目標	目標の達成状況
スマートセル構築を加速するバイオファウンドリ設備の遠隔化・完全自動化	①シャーシ株(産業上有用な微生物株)構築ワークフローにおけるBuild・Test工程の一部自動化とプロトコル化	Learn(機械学習)効率を向上させる上で必須な遺伝子配列決定法の自動化技術「多重遺伝子の自動検出システム」の開発に成功した。 また、自動化に必要なシステムの連結を検討し、スループット3倍向上の見込みが立った。 現在はスループット性をさらに向上させるための動作を実機にて検証中。
	②Test工程のネットワーク制御・データ管理の一元化	菌株情報や遺伝子情報、各種分析データを自動で紐付けして管理することができる神戸大統合データ管理システム(KIDS)サーバーに展開した。 各種自動実験インフラをKIDSサーバーに接続してネットワーク化することで、データの一元管理および遠隔操作できるシステムを構築した。

### ①シャーシ株構築ワークフローにおけるBuild・Test工程の一部自動化とプロトコル化

★本PJで自動化する項目

**Build**

微生物ライブラリの自動ピッキングシステム  
／多重遺伝子の自動検出システム

組換え  
宿主 → 組換え微生物株ライブラリー

★ 微生物株ライブラリーの作出  
★ 長鎖DNA導入有無の判定

#### Build工程の自動化

ランダムな配列を有する長鎖DNAを自動合成し、微生物内にて発現させることがスマートセルプラットフォームの強み。微生物株ライブラリーの作出、および、作出後の判定(長鎖DNA導入有無の判定)を自動化するシステムを検討し、スループットを3倍向上させる目処が立った。

**Test**

高速生産性評価システム  
／多重遺伝子の自動検出システム

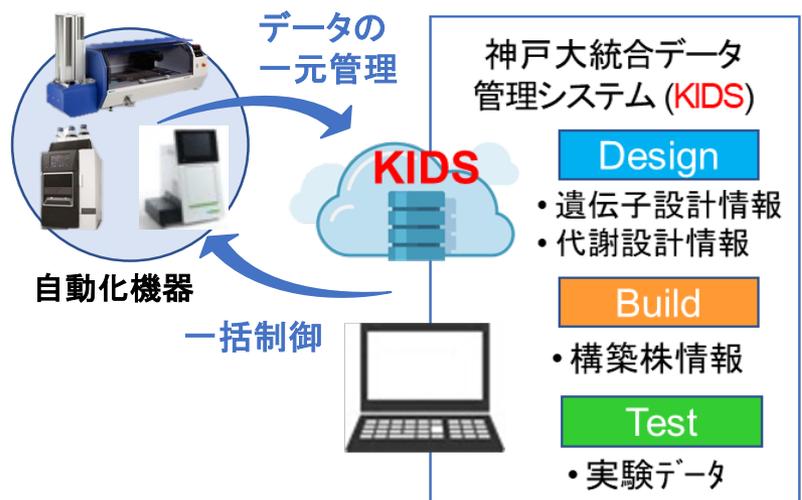
多検体の超高速培養 → 自動化した配列解析

★ バイオ生産の超高速評価 ★ 自動化した配列解析

#### Test工程の自動化

多検体(1000種類以上の細胞)を超高速培養し、高精度評価を行うことがスマートセルプラットフォームの強み。評価プロトコルへの液体ハンドリングロボットの実装により、1000サンプル/日以上のスループットを実現。導入した長鎖DNAの塩基配列を自動的に決定する手法を新たに開発した。

### ② Test工程のネットワーク制御・データ管理の一元化



#### データ統合システムの構築

バイオ×デジタルのスマートセルプラットフォームでは質の高い多次元データ(菌株情報、培養環境、オミクスデータ等)から独自の情報解析技術により細胞内代謝を設計できることが強み。他方課題となるデータの管理に関し、各種データを自動で紐付け、整理可能な神戸大統合データ管理システム(KIDS)に展開した。データ管理にかかる労力の大幅縮減、データ共有による工程間連携の向上、入力ミス等のヒューマンエラーの回避につなげた。

また、各種自動実験インフラをKIDSサーバーに接続してネットワーク化することで、データの一元管理および遠隔操作できるシステムを構築した。

資料5 「スマートセル構築を加速するバイオファウンドリ設備の遠隔化・完全自動化」の民間からの貢献及び出口の実績

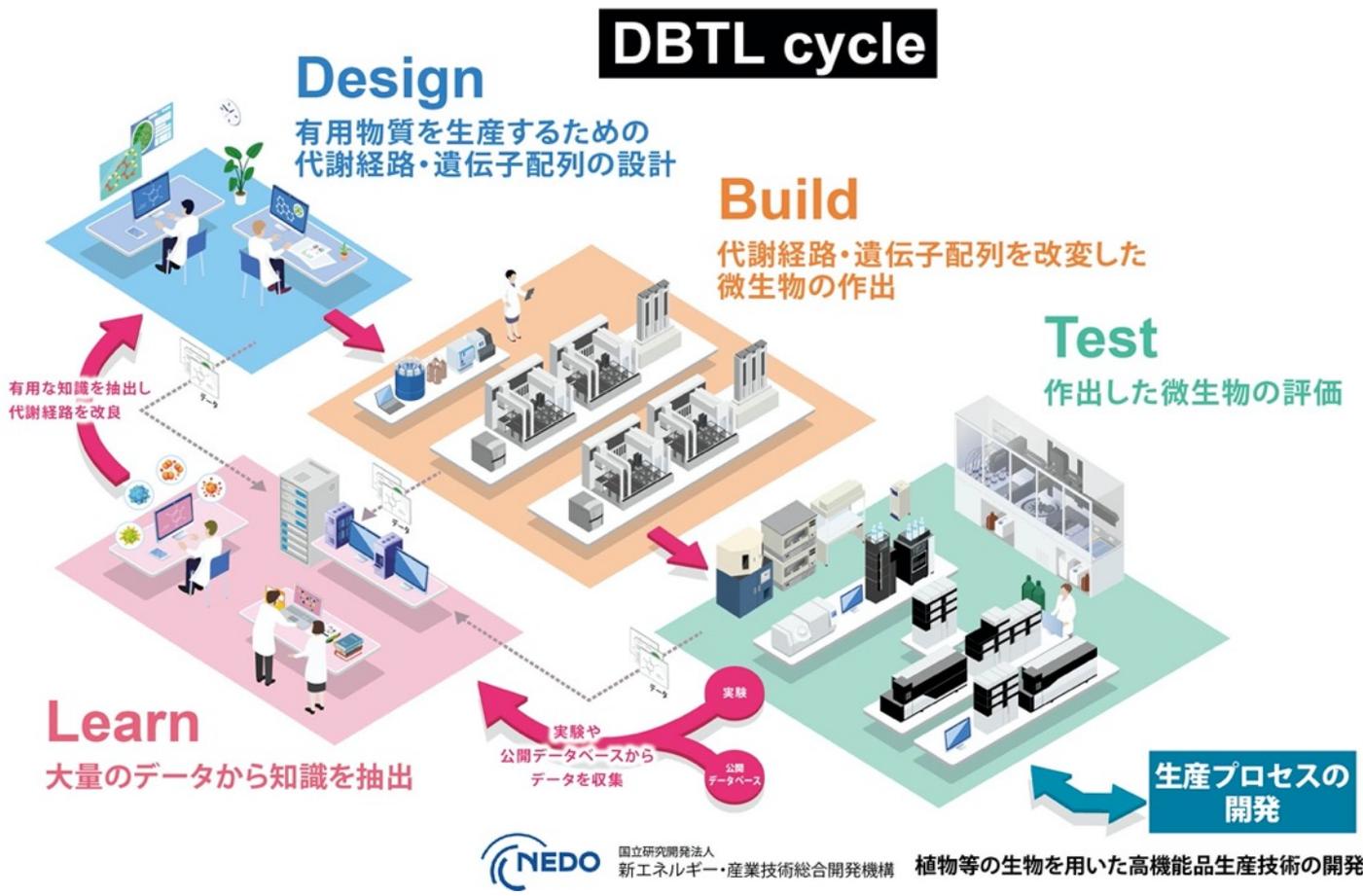
○民間からの貢献額:1年で45,000千円以上に相当  
 当該バイオファウンドリ設備の事業化に向けた開発予定費(設計・装置開発・改良など)および開発業務に従事する研究者など人件費

当年度当初見込み	当年度実績
「遠隔化・完全自動化に適したバイオファウンドリ設備」の事業化に向けた共同研究開発契約の締結(島津製作所)	「遠隔化・完全自動化に適したバイオファウンドリ設備」の事業化に向けた共同研究開発契約の締結(島津製作所)

○出口戦略:  
 シャーシ株(産業上有用な微生物株)構築ワークフローを実践し、改良を進める中で、遠隔化・完全自動化に適したバイオファウンドリ設備の改良を施し、仕上げていく。これにより、バイオ技術領域における遠隔化・自動化に関連した新産業分野の市場拡大が期待される。  
 一方、育種(微生物開発)事例を増やすために、バイオ生産に関連する企業とのマッチングファンド方式による産学連携研究開発を進める。得られた結果をアウトリーチ活動などにより積極的に発信して、バイオファウンドリ設備の市場拡大を狙う。  
 同時に、バイオ生産の産業化の加速にもつなげていく。

当年度当初見込み	当年度実績
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 当年度は、PRISMを実施する</li> <li>■ バイオ関連企業を対象とした、遠隔化・自動化ニーズのヒアリング調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ シャーシ株構築ワークフローのBuild-Test工程の一部自動化・遠隔化を実施</li> <li>■ 大手バイオ関連企業8社を対象に、ヒアリングを実施</li> </ul>

# バイオ × デジタルによる超高速微生物育種プラットフォーム



バイオフィャンドリラボ @神戸大学 統合研究拠点



自動長鎖DNA合成システム



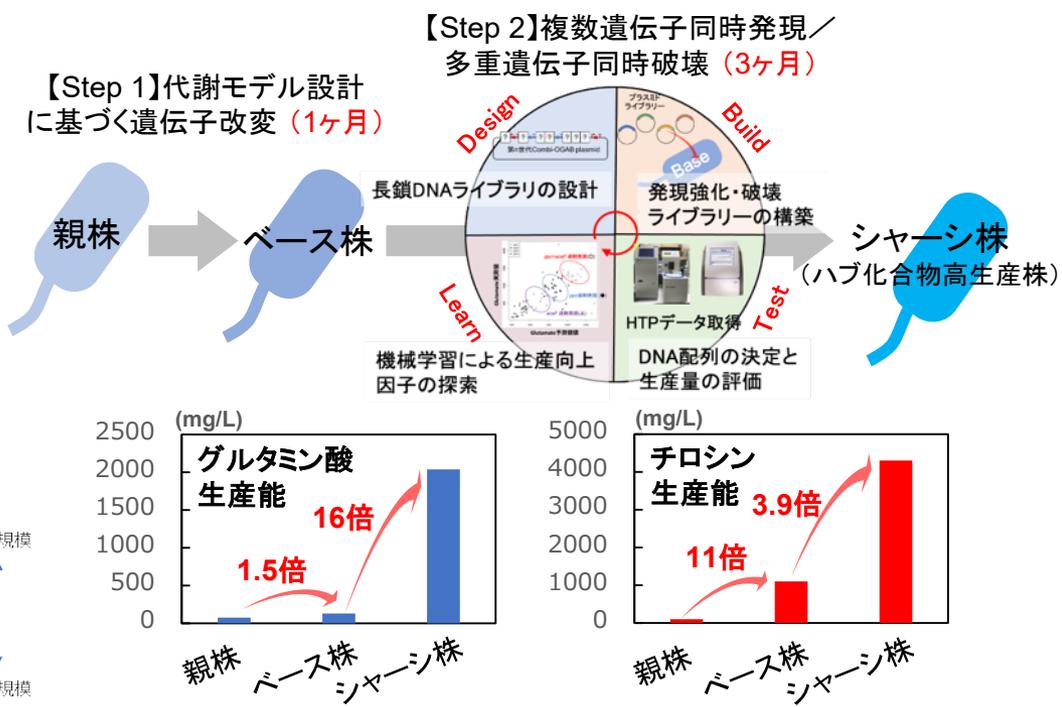
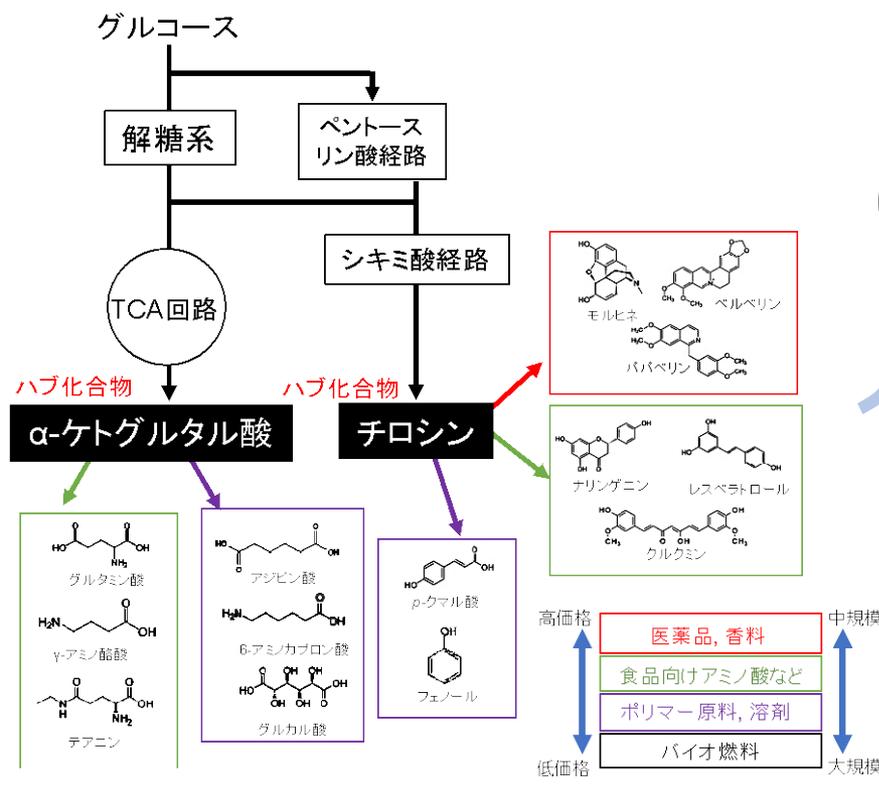
自動メタボローム解析システム



データ解析プラットフォーム

バイオ産業で求められる有用物質は共通のハブ化合物から生合成されるため、ハブ化合物の生産性が高い株(シャーシ株)を宿主として開発しておく、目的生産物を高生産できるスマートセル(微生物細胞がもつ物質生産能を最大限引き出した細胞)の育種期間を大幅に短縮できる。

神戸大学チームで開発した生産株構築ワークフロー



✓ 有用物質はハブ化合物を起点として生合成される

✓ フラスコレベルのバッチ培養での世界最高値を達成  
\*培養条件検討により、さらなる高生産化可能

ハブ化合物を高生産する微生物株の高速育種プロトコルの開発に成功した！

「合理的な生物機能設計システム」「長鎖DNA合成技術」「ハイスループット微生物構築技術」等の要素技術を統合し、シャーシ株を短期間(従来1年以上 ⇒ PJにより4カ月程度)で取得できるDBTL型ワークフローを構築することに成功したため、産業競争力がある。