

# デジタルバイオ融合科学研究

研究代表者 細川 正人  
(先進理工学研究科 生命医科学専攻 准教授(任期付))

## 1. 研究課題

私達の身の回りに生息する微生物からは、産業用酵素・抗菌薬・抗がん剤・免疫抑制剤などの産業的・臨床的価値のある物質が発見されてきた。環境から単離されてきた微生物培養株は、微生物研究の基礎・産業への応用を担う重要な資源である。しかしながら現在、伝統的な微生物培養株を供給源とした生理活性物質の発見数が減少し、新規抗菌薬の開発などが進みにくい状況になっている。有用酵素や薬剤候補物等の供給を継続的に担保するためには、未だ分析されていない未培養微生物を探索する必要がある。

そこで本研究では、新規有用物質の探索と評価を効率的に循環させるための、生物情報資源利用プラットフォームを開発することを目的とする。本研究で開発する 1 細胞解析・合成生物学・バイオインフォマティクス技術群の統合により、「環境微生物群集から新規・有用種の存在・特性を検知し、そのデジタルゲノムデータを参照して理解・活用につなぐ」という研究プロセスを自在に設計し、次世代のバイオモノづくりに向けた情報・技術基盤を構築する。

## 2. 主な研究成果

研究代表者が開発してきた未培養微生物を対象とした網羅的 1 細胞ゲノム解析手法「SAG-gel」は、研究開始当時では 1 試料当たり約 800 個の微生物シングルセルゲノムデータを取得することができた。初年度の研究では、試料中の細菌を網羅的に解析する事を主眼とし、作業プロセスの再設計し、プロセスを効率化し 1 試料当たり 2000 から 3000 個のシングルセルゲノムデータ解析を可能とした。1 微生物ゲノムの解析コストを削減して、さらに他者の追随を許さないゲノム解析技術へと改良した。

さらに、生細胞特異的にゲノムの増幅・解析を可能にする新規法(学術論文 1)を開発し(Fig.1)、ヒト腸内細菌から酸素耐性がある菌株を糞便サンプルから特異的に検出し高精度なゲノムを獲得できることを報告した。

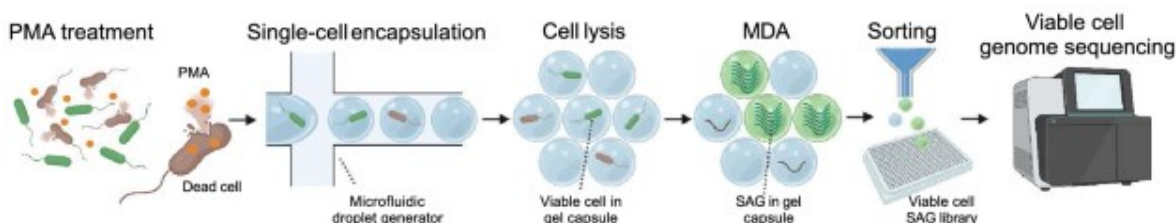


図 1 : 生菌特異的なシングルセルゲノム解析を実現する PMA-SAG-gel (学術論文 1 より改変)

また、従来のメタゲノム解析との統合解析手法(学術論文 3)を開発し(Fig.2)、メタゲノムまたはシングルセル解析単独では実現できない、高精度な菌株ゲノムを取得しプラスミドを含めた遺伝情報を皮膚常在菌や腸内細菌から取得できることを報告した。本研究成果は、本学プレスリリー

ス(<https://www.waseda.jp/top/news/75793>)などを通じ発信した。また、サウジアラビア KAUST との国際共同研究にて行った 1 細胞微生物解析装置の製造や使用に関する情報を論文として公開した(学術論文 2)。さらに、ナノポアシーケンサーを用いたロングリードシーケンスにより、未培養のヒト腸内細菌 1 細胞から完全長ゲノムを取得するワークフローを開発した。本研究成果は、現在プレプリントとして原稿を公開し、査読付き雑誌へ投稿している。

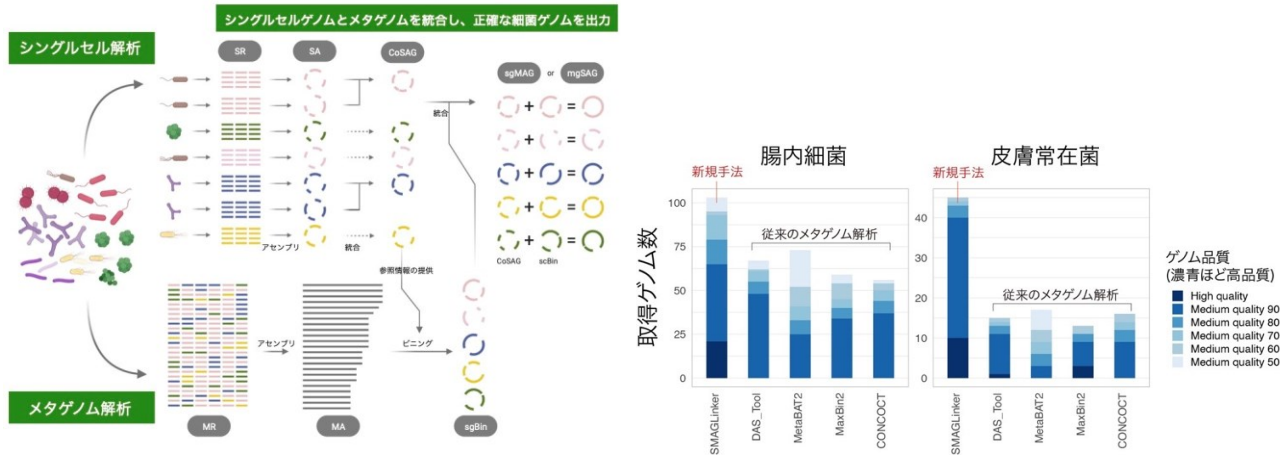


Fig. 2 シングルセルとメタゲノムの統合解析を実現するフレームワーク SMAGLinker の流れ(左) 新規手法は腸内細菌および皮膚常在菌の分析時に多種類・高品質の細菌ゲノムを取得できる(右) (学術論文 3 より改変)

その他、本開発に続いて微生物を対象とした 1 細胞トランスクリプトーム解析の開発も進め、技術改良要素の特定を行った。この他、共同研究にて進めている、生体組織を対象とした遺伝子発現解析技術の応用についても複数の学術論文(4,5)を報告した。以上より、本年度の研究計画は予定通り進行し、成果が得られている。

### 3. 共同研究者

- 竹山春子 (先進理工学部・生命医科学科・教授)
- 佐藤政光 (先進理工学部・生命医科学科・教授)
- 西川洋平 (ナノ・ライフ創新研究機構・次席研究員(研究院講師))
- 小川雅人 (ナノ・ライフ創新研究機構・次席研究員(研究院講師))
- 松永浩子 (ナノ・ライフ創新研究機構・次席研究員(研究院講師))
- 角井康貢 (高等研究所・講師)

### 4. 研究業績

#### 4.1 学術論文

1. Hosokawa M, Endoh T, Kamata K, Arikawa K, Nishikawa Y, Kogawa M, Saeki T, Yoda T, Takeyama H. Strain-level profiling of viable microbial community by selective single-cell genome sequencing. *Sci Rep.* 2022 Mar 15;12(1):4443.
2. Conchouso D, Al-Ma'abadi A, Behzad H, Alarawi M, Hosokawa M, Nishikawa Y, Takeyama H, Mineta K, Gojobori T. Integration of Droplet Microfluidic Tools for Single-Cell Functional Metagenomics: An Engineering Head Start. *Genomics Proteomics*

Bioinformatics. 2021 Jun;19(3):504-518.

3. Arikawa K, Ide K, Kogawa M, Saeki T, Yoda T, Endoh T, Matsuhashi A, Takeyama H, Hosokawa M. Recovery of strain-resolved genomes from human microbiome through an integration framework of single-cell genomics and metagenomics. *Microbiome*. 2021 Oct 12;9(1):202.
4. Ueda S, Hosokawa M, Arikawa K, Takahashi K, Fujiwara M, Kakita M, Fukada T, Koyama H, Horigane SI, Itoi K, Takeyama M, Matsunaga H, Takeyama H, Bito H, Takemoto-Kimura S. Distinctive Regulation of Emotional Behaviors and Fear-Related Gene Expression Responses in Two Extended Amygdala Subnuclei With Similar Molecular Profiles. *Front Mol Neurosci*. 2021 Sep 3;14:741895.
5. Sugeno A, Piao W, Yamazaki M, Takahashi K, Arikawa K, Matsunaga H, Hosokawa M, Tominaga D, Goshima Y, Takeyama H, Ohshima T. Cortical transcriptome analysis after spinal cord injury reveals the regenerative mechanism of central nervous system in CRMP2 knock-in mice. *Neural Regen Res*. 2021 Jul;16(7):1258-1265.

#### 4.2 総説・著書

なし

#### 4.3 招待講演

1. 細川正人「微生物シングルセル解析技術による植物・土壌微生物の理解と利用への展望」  
第二回植物微生物シンバイオロジー協議会シンポジウム 2022年1月25日
2. 細川正人「微生物シングルセル解析技術 bit-MAP®と大規模ゲノムデータが拓く革新的バイオ生産への道」KISTEC 先端科学技術セミナー2021 AI と融合するバイオテクノロジー  
| 越境と共創がもたらす革新的シングルセル解析 2021年12月22日
3. 細川正人「微生物のシングルセルゲノム解析を実現するツールたち」QIAGEN ユーザーウェビナー 2021年11月4日
4. Masahito Hosokawa “Development of technologies for single-cell genome sequencing of uncultured microbes” The 11th International Conference on Post-Genomic Technologies 2021年10月23日

#### 4.4 受賞・表彰

1. 2021年7月第5回「バイオインダストリー奨励賞」(一財)バイオインダストリー協会

#### 4.5 学会および社会的活動

日本生物工学会 代議員

### 5. 研究活動の課題と展望

ゲノムデータからバイオインフォマティクス技術を用いて、産業用途が想定される酵素を網羅的に探索し、それらをライブラリから選抜、PCRで増幅して異種で組み換え発現するという一連の物質生産プロセスを立ち上げる。本研究内容にて JST 創発的研究事業に採択されたため、構成員を増やし研究を強力に推進する。