

# 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・共同先進健康科学専攻 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、産業的・臨床的価値のある様々な物質が発見されてきた。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。

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、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

今年度は、2022年より開始したJST創発型研究開発事業に関連する研究成果を報告した。細菌1細胞のトランスクリプトーム解析(RNA-seq)に着手し、1細胞単位でmRNAの発現解析を高精度に行う手法を確立した。RA学生を担当に当て、当該学生を筆頭著者とした論文を報告した。(学術論文3)。当該学生は博士後期課程へ進学し、本研究を継続する。また、1細胞ゲノム解析技術に関する総説(Fig. 1, 学術論文1、公共ゲノムデータベースに登録されたデータの属性や課題を考察した論文を報告した(学術論文2)。

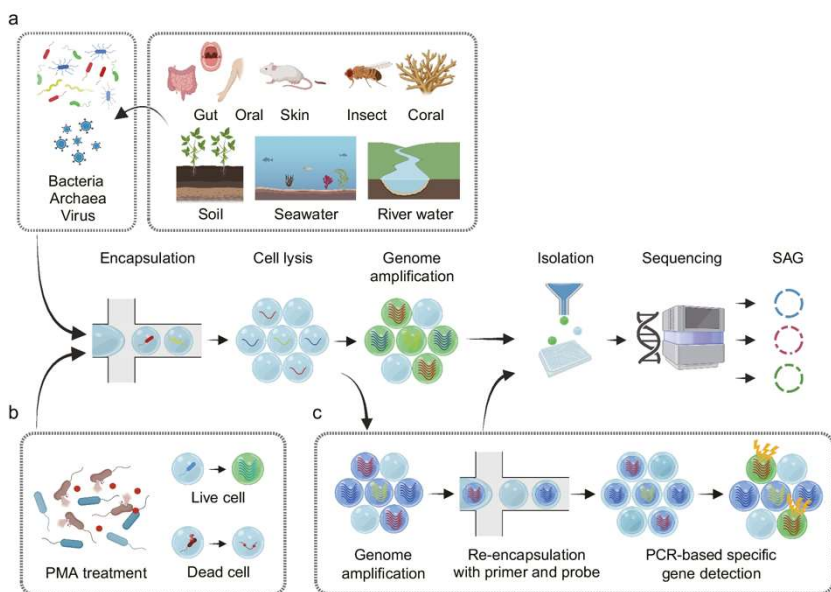


Fig. 1 単一細胞増幅ゲノムのゲルビーズシーケンス (SAG-gel) とその応用の模式図。b PMA-SAG-gel は、死細胞からのゲノム増幅を防ぐことで、生存細胞からゲノム情報を得ることができる。c 全ゲノム増幅後のPCRによる標的遺伝子検出は、標的細胞の増幅ゲノムの選択に役立つ。学術論文1

創発型研究開発事業の主題としては、微生物集団の精密な制御を目的としている。その研究の中で、ファージ由来分子を標識剤として利用して、唾液からレンサ球菌を検出し単離培

養できることを実証し、論文報告した(学術論文 4)。現在、様々な細菌種に対応した特異的結合・殺菌用ファージ由来タンパク質を開発中である。

このほか、2023年度は JST GteX に採択(グループリーダー)、NEDO 若サポ事業に採択(代表者)、科研費挑戦的萌芽研究に採択(代表者)、科研費基盤研究(S),(A),(B)に採択(いずれも分担者)、企業共同研究複数件の獲得などを達成し、研究遂行に必要な外部資金を多数獲得することができた。研究室としては、遺伝子組換え実験室等の整備により、活動内容を拡張した。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)、大島登志男(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)、仙波憲太郎(先進理工学部・生命医科学科・教授)、由良敬(先進理工学部・生命医科学科・教授(任期付))、西川洋平(ナノ・ライフ創新研究機構 招聘研究員)、峯田克彦(ナノ・ライフ創新研究機構・上級研究員(研究院教授))、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)、小川雅人(ナノ・ライフ創新研究機構・客員次席研究員)

### 4. 研究業績

#### 4.1 学術論文

1. Tools for microbial single-cell genomics for obtaining uncultured microbial genomes. Hosokawa M, Nishikawa Y. *Biophys Rev* 16, 69–77 (2024).
2. Uncultured prokaryotic genomes in the spotlight: An examination of publicly available data from metagenomics and single-cell genomics. Arikawa K, Hosokawa M. *Comput Struct Biotechnol J*. 2023 Sep 12;21:4508-4518.
3. Enhancing the sensitivity of bacterial single-cell RNA sequencing using RamDA-seq and Cas9-based rRNA depletion. Nishimura M, Takeyama H, Hosokawa M. *J Biosci Bioeng*. 2023 Aug;136(2):152-158.
4. Target enrichment of uncultured human oral bacteria with phage-derived molecules found by single-cell genomics. Hosokawa M, Iwai N, Arikawa K, Saeki T, Endoh T, Kamata K, Yoda T, Tsuda S, Takeyama H. *J Biosci Bioeng*. 2023 Jul;136(1):58-66.
5. Combined actions of bacteriophage-encoded genes in Wolbachia-induced male lethality. Arai H, Anbutsu H, Nishikawa Y, Kogawa M, Ishii K, Hosokawa M, Lin SR, Ueda M, Nakai M, Kunimi Y, Harumoto T, Kageyama D, Takeyama H, Inoue MN. *iScience*. 2023 May 10;26(6):106842.
6. Linking antigen specific T-cell dynamics in a microfluidic chip to single cell transcription patterns. Ide H, Aoshi T, Saito M, Espulgar WV, Briones JC, Hosokawa M, Matsunaga H, Arikawa K, Takeyama H, Koyama S, Takamatsu H, Tamiya E. *Biochem Biophys Res Commun*. 2023 May 21;657:8-15.

#### 4.2 総説・著書

1. 実験医学、【あなたのラボから薬を生み出す アカデミア創薬の実践 All JAPAN 体制の先端技術支援を利用した創薬の最前線】(第1章)最新の疾患標的分子の探索・評価技術 シン

グルセル/微小组織マルチオミクス解析、由良 敬, 松永 浩子, 細川 正人, 和泉 自泰, 村松 知成, 福永 津嵩, 浜田 道昭, 馬場 健史, 竹山 春子、42(2) 199-204 2024

2. 生物工学会誌、バイオものづくり成功のためのコンパス、細川正人、101(7) 378-379 2023
3. 酵素工学ニュース、未培養微生物遺伝子の大規模データを活用した酵素探索、細川正人, 津田宗一郎、(90) 2023

#### 4.3 招待講演

1. 細川 正人、微生物ビッグデータ・AI 技術を統合した酵素探索技術、日本農芸化学会 2024 年度大会シンポジウム「CO<sub>2</sub> 固定能を有する微生物とそのデータの利活用によるカーボンニュートラルへの貢献とバイオものづくり産業の活性化に向けて」、2024 年 3 月 26 日
2. 細川 正人、マイクロバイオームの精密解析、ビッグデータからものづくりへの展開、日本化学会 第 104 春季年会(2024) イノベーション共創プログラム (CIP) : デジタルヘルスケアの最前線、2024 年 3 月 19 日
3. Masahito Hosokawa、Advances in Single-Cell Technologies: Analyzing Bacterial Genomes and Gene Expressions、UQ-Waseda University Joint Symposium、2024 年 2 月 29 日
4. 細川 正人、未培養微生物の可能性を解き放つ: シングルセル解析からバイオものづくりへの展望、化学生命工学講演会「化学生命の最前線 2」、2024 年 2 月 8 日
5. 細川 正人、微生物ビッグデータ・AI・ロボティクスを統合した 次世代のバイオものづくり、第 452 回 CBI 学会講演会 「自動化が拓く新たな価値の創造〜コア技術×自動化〜」、2024 年 1 月 26 日
6. 細川 正人、1 細胞/微小组織マルチオミクスのオールインワン解析による生命科学研究支援、臨床薬理学会、2023 年 12 月 15 日
7. 細川 正人、次世代バイオものづくりのための未培養微生物ゲノムデータベース、第 61 回日本生物物理学会年会 2SKP 超越分子シンポジウム: 基礎研究を超越し社会実装へつなげる、2023 年 11 月 15 日
8. 細川 正人、土壌微生物を知り理解するためのゲノム解析技術、バイオインダストリー協会 植物バイオ研究会・Food Bio Plus 研究会 公開講演会、2023 年 10 月 25 日
9. 細川 正人、未培養微生物の遺伝子獲得に向けたシングルセルゲノミクスの活用、第 75 回日本生物工学会大会 合成生物学が切り拓く次世代型天然物創薬、2023 年 9 月 4 日
10. 細川 正人、微生物遺伝子データで実現するバイオものづくり、JBA バイオリーダーズ研修 2023、2023 年 7 月 20 日
11. 細川 正人、ヒト共生・未培養微生物におけるシングルセルゲノム解析の活用法、第 27 回腸内細菌学会学術集会 シンポジウム 1、2023 年 6 月 27 日
12. 細川 正人、バクテリアのシングルセル RNA-seq で何ができるか、大隅基礎科学創成財団 微生物コンソーシアム定例会、2023 年 6 月 12 日

#### 4.4 受賞・表彰

#### 4.5 学会および社会的活動

日本生物工学会 代議員、日本化学会バイオテクノロジー部会 役員

### 5. 研究活動の課題と展望

計画通りに進捗している。今後は、構成員を増やし研究を強力に推進する。