特集

「バイオものづくり」のための共通基盤技術　5

先端メタボロミクス解析による培養状態の定量解析法の確立

バイオプロセスのトラブルをメタボロミクスで解決

馬場健史 Takeshi BAMBA　福崎英一郎 Eiichiro FUKUSAKI
和泉自泰 Yoshihiro IZUMI　松田史生 Fumio MATSUDA

NEDO（新エネルギー・産業技術総合開発機構）のプロジェクト「カーボンリサイクル実現を加速するバイオ由来製品生産技術の開発」において，ノンターゲットメタボロミクスによる培養プロセスの精密プロファイリング技術の開発が進められている。本稿では，バイオものづくりを加速させるために開発された，世界最高水準の代謝物計測技術とその社会実装に向けた取り組みを詳述する。

バイオものづくりプロセスの開発における代謝物計測の役割

バイオプロセスの実用化には，複雑な生物反応の制御という大きな壁がある。原料から最終製品に至るバリューチェーンにおいて，原料選定，副産物の同定，細胞内代謝ボトルネックの把握，培地の最適化，不純物評価など，解消すべき多くの課題が存在している。これら課題を解決し，開発期間を短縮するためには，細胞の内外で起きている現象を精密に可視化する「計測技術」が不可欠となっている。

そこでNEDOバイオものづくりプロジェクトの項目3.1では，「培養の良し悪し」を定量的に判断するための計測基盤の確立を目指して技術開発を行っている。高品質な計測データを活用して得られた知見を，次世代スマートセルおよびバイオプロセスへの設計とフィードバックすることで，データ駆動型のプロセス開発に寄与することを目指している。

ばんば・たけし
大阪大学大学院医学系研究科　教授
〔経歴〕2001年大阪大学大学院工学研究科博士後期課程修了，博士（工学）。同大学大学院薬学研究科助手・助教，同大学院工学研究科准教授，九州大学生体防御医学研究所教授などを経て，26年より現職。〔専門〕メタボロミクス，超臨界流体工学。〔趣味〕テニス，ゴルフ，お酒。
E-mail: bamba@sysmet.med.osaka-u.ac.jp



ふくさき・えいいちろう
崇城大学生物生命学部生物生命学科　教授
〔経歴〕1985年大阪大学工学研究科醗酵工学専攻博士前期課程修了，93年同大学論文博士（工学）。85年日東電工，95年大阪大学助教授，2007年同教授，26年同定年退職，名誉教授，同年より現職。〔専門〕フードメタボロミクス。〔趣味〕読書，お酒。
E-mail: fukusaki@bio.sojo-u.ac.jp



いずみ・よしひろ
大阪大学大学院理学研究科　教授
〔専門〕メタボロミクス。

まつだ・ふみお
大阪大学大学院情報科学研究科　教授
〔専門〕代謝工学・質量分析法を用いた代謝計測。

ターゲット計測技術の開発と活用例

バイオプロセスの最適化において，培地中の主要成分（糖，アミノ酸，有機酸，無機イオンなど）の挙動を把握することは極めて重要である。あらかじめ指定した既知成分を網羅的かつ高精度に定量するターゲット計測技術は，バイオものづくり企業がルーチンで実施する必要がある。

そこで本プロジェクトでは，糖，アミノ酸，有機酸，無機イオンを測定する4つの液体クロマトグラフィーHPLC法を開発し，これらを1台の装置で実施可能とした「培地成分自動連続定量分析システム（マルチHPLC分析システム）」を，島津製作所と共同で開発した。このシステムは，糖類5成分以上（グルコース等），アミノ酸20成分以上，有機酸10成分以上，さらにNa^+やNH_4^+などの無機イオン7成分以上を，1台の装置で全自動かつ連続的に分析することを可能にしている。これにより，従来は複数の装置で個別に行われていた分析が統合され，再現性の向上（相対標準偏差0.3〜5.3%）と高いスループットを同時に達成している。

活用例：油脂酵母の制限基質の特定

本技術を油脂酵母（*Lipomyces starkeyi*）を用いたバイオプロセスでの制限基質探索に適用した。本菌は細胞

増殖と油脂生産が分離した増殖非連動型の代謝特性を持つため，二段階培養の管理が重要である。マルチ分析システムによるモニタリングの結果，窒素源が残存しているにもかかわらずリン酸が枯渇することで細胞増殖が停止することを突き止めた。この知見に基づきリン酸濃度を最適化したところ，細胞密度は従来の約4倍に向上し，最終的に63.4 g/Lという極めて高い油脂生産を達成することに成功した[1)]。

ノンターゲット計測技術の開発と活用例

ターゲット計測では捉えきれない「未知の阻害物質」や「予期せぬ副産物」の特定には，ノンターゲット計測技術が威力を発揮する。あらかじめ測定対象を絞り込むターゲット解析とは異なり，サンプル中に含まれる代謝物を網羅的に「カタログ化」し，未知の成分や予期せぬ変化を捉えることが可能である。飛行時間型(TOF)やオービトラップなどの高分解能質量分析計と高度なインフォマティクス技術を組み合わせて実施する（図1）。

本プロジェクトでは，培地特有の多量の塩類や高濃度糖分という分析上の阻害要因を回避し，高品質なデータを取得する前処理・計測ノウハウを蓄積してきた。さらに，MS/MSスペクトルから代謝物の化学構造を自動推定するインフォマティクスパイプラインを構築している。MS-FINDERといった解析ツールの構造アノテーション情報を集約したシートを自動作成するツールを開発し，膨大なデータからの迅速な成分候補の可視化を可能とした。

活用例：スケールアップ時の増殖阻害原因の特定

大阪工業大学においてコリネ型細菌の培養を1 Lから20 Lへスケールアップした際，微生物の増殖が著しく遅延する問題が発生した。そこで，ノンターゲット解析を用いて滅菌方法（オートクレーブ vs 蒸煮滅菌）の異なる培地を比較したところ，蒸煮滅菌時に消泡剤由来のポリマー成分（PPG誘導体等）が変化していることを発見した。この知見に基づき消泡剤の添加方法を改善することで，増殖遅延を緩和し，プロセスの安定化に寄与した（未公表データ）。

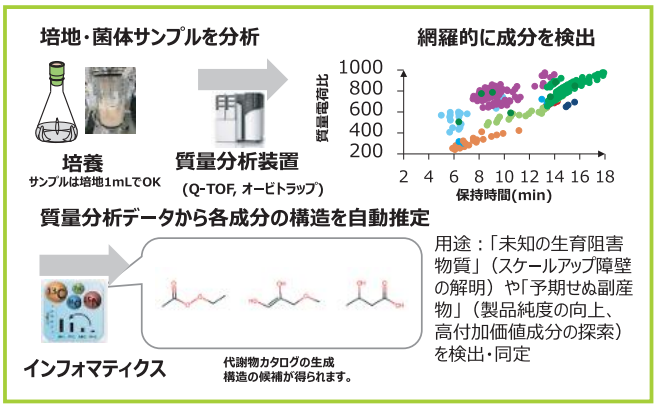


図1　ノンターゲット計測技術の概要

細胞内メタボローム計測技術の開発と活用例

微生物の物質生産能力を最大限に引き出すには，解糖系やTCA回路，アミノ酸生合成経路などの中心代謝中間体を網羅的に定量し，細胞中の代謝経路のボトルネックとなっている反応を特定する必要がある。物理化学的特性の異なる多種多様な代謝物をカバーするため，IC/MS/MS（陰イオン性）とPFPP-LC/MS/MS（陽イオン性）を組み合わせた分析メソッドを確立してきた。

活用例：酸素ストレス下における代謝動態解析

理化学研究所，地球環境産業技術研究機構（RITE）との共同研究により，コリネ型細菌の生産性に及ぼす酸素ストレスの影響を評価した。計268種の代謝物（陰イオン性141種，陽イオン性127種）について経時的な定量データを取得し，動的フラックス解析（動的FBA）と統合することで，シキミ酸経路におけるボトルネック反応の特定や，4-アミノ安息香酸生産における新規酵素導入の必要性といった，育種に直結する知見を得ることに成功した（未公表データ）。

微量分析技術の開発と活用例

バイオプロセスにおいて，nM（ナノモル）オーダーの極低濃度で作用する微生物間相互作用物質（シグナル物質）は，細胞の増殖や有用物質の生産を制御する重要な因子となる。しかし，これらは極微量であるため，従来は検出・同定に多量の試料（数百L）と長期間（年単位）の解析を要していた。

そこで本プロジェクトでは，ナノLC/MS技術とサンプルロスを極限まで低減した超微量前処理技術（ナノウェル等）を融合させ，1 amol以下の絶対感度を有する次世代計測システムを開発している。

活用例：新規細胞増殖因子の検出

産総研との連携により，共培養系において細胞増殖

を誘導するシグナル物質の探索を実施した。その結果，nM レベルで存在する可培養化因子の検出に成功し，コプロポルフィリン類（Coproporphyrin I, III）などの生理活性物質を数 fmol の絶対感度で同定できることを実証した（未公表データ）。この技術により，難培養微生物の活用や共培養プロセスの高度化が期待される。

排気ガス分析技術の開発と活用例

発酵槽から排出されるガスには，微生物の代謝活動を反映する揮発性有機化合物（VOCs）が含まれている。排気ガス分析技術は，これを非侵襲的にモニタリングすることで，培養槽内部の「健康状態」をリアルタイムに把握する技術である。

本技術では，光イオン化（PI）法を用いた小型質量分析計を活用している。PI 法はソフトなイオン化が可能であるため，成分の分子イオンを壊さずに検出でき，高感度かつオンサイトでの計測に適している。

活用例：排気ガス計測による目的物生産量の予測

モデル大腸菌を用いた培養試験において，排気ガス中の VOC プロファイルを説明変数，緑色蛍光タンパク質（GFP）生産量を目的変数とする回帰モデルを構築した。その結果，2-トリデカノン，1-プロパノール，酢酸など 8 つのバイオマーカー成分の変動から，生産量を高精度に予測できることを実証した。また，油脂生産酵母の油脂蓄積量についても同様の予測に成功している。さらに，ビール醸造においても，排気ガス中の VOC から糖，有機酸およびエタノール濃度を高精度に予測することに成功しており[2]，装置のさらなる小型化と実証を進めている。

大阪大学代謝計測拠点の紹介と今後の展望

大阪大学は，質量分析技術において理論・技術の両面で黎明期から世界をリードしてきた歴史を有している。この伝統を背景に，本プロジェクトでは工学，医学，理学，情報科学の各研究科が結集し，「バイオものづくり計測拠点（代謝計測ラボ）」を形成している（図 2）[3]。本拠点は，バイオものづくりにおける課題解決の「ハブ」として，3 つの機能を軸に社会実装を推進する。

受託分析サービスと共同研究：産業界・アカデミアが抱える「阻害物質の特定」「代謝ボトルネックの診断」といった課題に対し，最新装置と多数の民間企業との共同研究実績に基づくノウハウを用いた高度なデータ提供を行う。



図 2　バイオものづくり計測拠点の概要

技術の標準化とパッケージ化：開発した分析メソッドや装置（マルチ HPLC，小型排ガス分析計など）をパッケージ化し，バイオものづくり企業が自社で迅速に導入できる環境を整備する。

高度技術人材の育成：代謝計測技術とデータ解析の両輪を担える人材を育成するための教育プログラムを整備する。プロトコル，ノウハウを整理し[4, 5]，ラボと大学を柔軟に行き来できる仕組みにより，若手研究者のキャリアパスを多様化し，安心して研究開発に打ち込める環境を構築する。

計測はバイオプロセスの「目」であり，さらに医療など様々な分野に適応が可能な汎用性がある。装置メーカーとアカデミアに知見が蓄積した計測技術は日本の勝ち筋として，バイオ産業の国際競争力向上に大きく貢献し得る。今後は，関西圏バイオファウンドリ拠点やデータ共有基盤との連携をさらに深め，2030 年の 7 兆円規模のバイオエコノミー市場形成と，カーボンリサイクルの実現に不可欠な CO_2 削減への貢献を目指していきたいと考えている。

1) C. C. Wu, K. Okano, P. Religia, Y. Soma, M. Takahashi, Y. Izumi, T. Bamba, K. Honada, *Eng. Life Sci.* **2025**, *25*, e70003.
2) K. Yamauchi, F. Kimura, M. Furuno, K. Tamaru, K. Honda, E. Fukusaki, *J. Biosci. Bioeng.* **2026**, *142*, 61.
3) https://bioproduction.jp/（2026 年 8 月現在）.
4) 馬場健史，平山明由，松田史生，津川裕司編，実験医学別冊 メタボロミクス実践ガイド サンプル調製からデータ解析まで，あなたに合った実験デザインと達人テクニック，羊土社，**2021**.
5) 馬場健史，松本雅記，松田史生，山本敦史編，決定版 質量分析活用スタンダード 代謝物からタンパク質，食品・環境の分析まで質量分析のポテンシャルを活かしきる戦略とプロトコール，羊土社，**2023**.

© 2026 The Chemical Society of Japan