

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2019～2023

課題番号：19H05626

研究課題名（和文）モデルベース設計を基盤とした指向性進化による高効率細胞プロセス創製の確立と展開

研究課題名（英文）High performance microbial cell factories development by model based metabolic design and adaptive laboratory evolution

研究代表者

清水 浩 (SHIMIZU, Hiroshi)

大阪大学・大学院情報科学研究科・教授

研究者番号：00226250

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 144,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、統一的に生命現象を取り扱えるゲノムスケール代謝モデルを利用し、in silico代謝デザインプラットフォームを構築した。また、多系列の指向性進化を可能とするロボティクスとマイクロドロプレットを用いたハイスループット培養系を構築した。これらのプラットフォームによる増殖連動型の目的物質生産代謝デザインと細胞増殖を選択圧とした指向性進化を組み合わせ、多様な目的物質に対して生産を高度化した。多系列の培養データに基づいて指向性進化過程を解明し、代謝状態を自在に誘導する手法の開発し、その有用性、汎用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

持続可能な社会の形成を目指して、微生物による環境調和型バイオ化成品・燃料の製造が注目されている。細胞は複雑に相互作用する数千の代謝反応を有するため、目的物質生産にとって最適な代謝状態となるように細胞を改変するのは容易ではない。本研究においては、目的の化合物生産のための合理的な代謝デザインと微生物への実装、指向性進化による高増殖、高生産株の取得が可能となった。指向性進化過程と物質生産の高度化の関係性を解明しており、今後、本研究で開発された手法が様々な物質の微生物生産への応用展開が可能となると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, in silico design platform for bioproduction of valuable compounds was established based on a genome scale metabolic model. Robotics and microdroplets based high throughput cultivations systems were developed for directed evolution processes. Growth-coupled production of targets products was designed and evolved strains were obtained as hyper-producing strains. Based on the analysis of the genome and phenotypic data of multiple evolution processes, a systematic way to control of central carbon metabolism for production of target products was successfully developed.

研究分野：バイオ機能応用およびバイオプロセス工学関連

キーワード：代謝工学 ゲノムスケールモデル 指向性進化 ロボット マイクロリアクタ

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

持続可能な社会の形成を目指して、微生物の代謝変換による環境調和型バイオ化成品・燃料の製造が注目されている。細胞は複雑に相互作用する数千の代謝反応を有するため、目的物質生産にとって最適な代謝状態になるように細胞を改変するのは容易ではない。これまでの有用細胞創製の研究は一部の成功事例に留まっており、より汎用な方法の開発が望まれていた。

2. 研究の目的

本研究では、代謝物質の物質収支の概念に立脚し、統一的に生命現象を取り扱えるプラットフォームを構築することで代謝改変を合理的に行う手法の有用性を示すことを目的とした。化学量論式を基盤とするゲノムスケールモデルを利用し代謝経路デザイン法を構築した。また、多系列の指向性進化を可能とするロボティクスとマイクロドロプレットを用いた培養系を構築した。このプラットフォームによる増殖連動型目的物質生産代謝デザインと細胞増殖を選択圧とした指向性進化を組み合わせ、代謝状態を自在に誘導する手法を確立することを目的とした。さらに、代謝や細胞に制限やストレスをかけた際に細胞が適応進化する過程を明らかにすることで代謝を自在に変化させる手法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

目的物質を生産する大腸菌の代謝経路を *in silico* デザインする方法を開発した。すなわち細胞増殖と目的物質の生産が連動するように代謝をコンピュータによりデザインし、必要な酵素遺伝子の導入や削除を実施し、有用物質生産のための基盤株を構築するプラットフォームを開発した。増殖連動型生産株としてデザインされた生産大腸菌は、増殖能力向上に伴って生産性が向上することが期待されるため、実験室進化によって、増殖速度が上昇した進化株を取得し、目的物質の生産性を向上させた。また、ロボットを用いて全自動で細胞濃度測定、培地の交換を行うシステムを導入し、実験室進化を行わせる方法を開発した。さらに、マイクロドロプレットを用いたシングルコロニー培養・選択系、多系列連続培養系を開発し、一細胞レベルの微生物の進化過程を多次元化する培養系の開発を行った。

デザインされた基盤株を実験室進化に供し、取得された進化株を解析することで、どの反応が律速点となり、どのように障壁を乗り越えることができるのかを明らかにした。最終的には、培われた手法を統合し新たな目的物質生産に適用することでその有効性の検証を行った。また、得られた株の性能を引き出すための培養プロセスの運転が重要となるため、これをジャーファーマンタで最適化する方法を開発した。最後に、代謝のデザイン、進化株の取得、障壁となる反応の特定と解除による代謝系の改良方法と得られた株の解析から有用物質生産株構築のために代謝を自在に操るための代謝予測、制御法の開発を行った。

4. 研究成果

(1) *in silico* 代謝デザイン・育種

目的物質を生産する大腸菌の代謝経路を *in silico* デザインするプラットフォームを整備した(図 1. a-c)。この方法を用いて、様々な原料から多様な目的物質生産のための代謝経路デザインを行った。細胞増殖と目的物質の生産が連動するように代謝をデザインし、必要な代謝経路の導入、不要な経路の削除を実施し、有用物質生産のための基盤株セットを構築した。

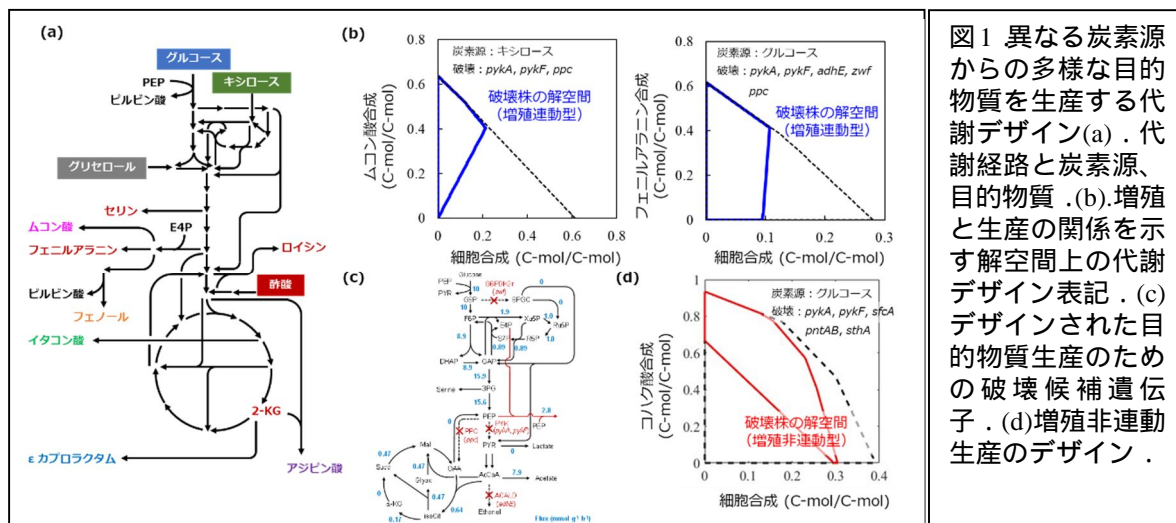


図1 異なる炭素源からの多様な目的物質を生産する代謝デザイン(a). 代謝経路と炭素源、目的物質. (b). 増殖と生産の関係を示す解空間上の代謝デザイン表記. (c) デザインされた目的物質生産のための破壊候補遺伝子. (d) 増殖非連動生産のデザイン.

また、当初計画にはなかった研究として、以下の2点の開発を行った。中枢代謝の反応速度論を

基盤とした非線形動的モデルを利用した律速点同定の方法を開発し、その有用性を実証した (Kitamura, *Jour Biosci Bioeng* 2021)。さらに、実生産プロセスでより重要となる増殖と生産を分ける増殖非連動の代謝デザイン法を開発し、コハク酸生産においてその有用性を示した (Toya, *Jour Biosci Bioeng* 2022, 日本生物工学会論文賞受賞)(図 1 . d)。これにより、増殖連動・非連動、両方の代謝デザイン法が確立した。

(2) ロボットによる実験室進化

適切な選択環境下での実験室進化によって進化株を取得し、目的物質の生産性を向上させることを試みた。(1) で述べたように、生産大腸菌は増殖連動型生産株としてデザインされているので、大腸菌の増殖能力向上に伴って生産性向上が望まれる。効率的に有用株を得るためには、多系列での実験室進化を行うことが望ましい。ロボットを用いてハイスループットに全自動で細胞濃度測定、培地の交換を行う実験室進化ロボットシステムを開発した。開発したシステムにより 1 万を超える独立した植え継ぎ培養を安定して行うことが可能となった。このシステムの有用性を検証するため、様々な異なるストレス環境下での大腸菌の実験室進化を行い、十分な数の進化株が取得できることを確認した (Horinouchi *Sci Rep*, 2020) 後、(1) で開発した特定の代謝経路の利用を強いた独立 4 系列の植え継ぎ培養により指向性進化実験を行った。その結果、増殖と標的経路フラックスを上昇させる進化株の取得に成功した。

また、実験室進化を用いた微生物の合理的な代謝デザインをさらに改良するため、様々な異なる選択圧の下で実施した実験室進化を解析する手法を開発した。95 種類の異なるストレス環境下で実験室進化を実施し、得られた約 200 の進化株のゲノム変異データと遺伝子発現量データから、その表現型進化を特徴づける発現量変化を抽出することに成功した。機械学習で広く用いられる手法であるランダムフォレスト回帰と主成分分析を組み合わせ、数千という高次元の遺伝子発現量データから、ストレス耐性進化と関連する 10 次元程度の重要な状態量を抽出し、その状態量がゲノム変異とおおよそ対応することを見出した(図 2)(Maeda, *Nature Commun* 2020)。この解析手法は代謝律速点同定やその解消をデザインする上で基盤となると考えている。また、実験室進化の過程で、複数のストレス環境への耐性能を評価することにより、表現型進化の時系列データを取得する手法を構築した。得られたデータをもとにして進化過程を支配する適応度地形を推定することに成功し、選択圧を適切に切り替えることにより微生物の進化を予測し、制御することが可能であることが示唆された (Iwasawa, *PLOS Biol* 2022)。

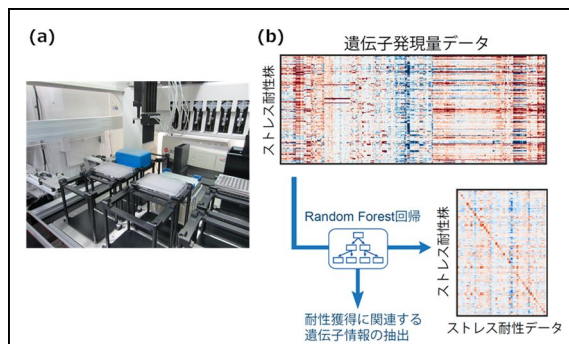


図 2 .(a)進化実験ロボットの外観 .(b) ストレス耐性株の遺伝子発現量と様々なストレスに対する耐性能から、機械学習の手法を用いることにより、耐性獲得に関連する遺伝子情報の抽出を行う。

(3) マイクロ流路連続培養系の開発

集積化した多系列連続培養マイクロ流路系の開発に向け、その要素プロセスの構築を行った。また、増殖率を指標とした指向性進化を加速させるためのシングルセル由来コロニー・スクリーニングとして油中水滴(ドロップレット)培養系の開発を行った(図 3. a)。培養液中に細胞を懸濁することで、それらがドロップレット中に取り込まれ、大腸菌をシングルセルから培養できることを確認した(図 3. b 1-day、2-day)。また、ドロップレット(正確にはドロップレットから抽出したコロニー内封マイクロゲルボール)から選択的にコロニーを抽出し、再培養するプロセスを開発した。この系により、増殖率の高い細胞の個体を取得することができ、かつ、系列数と選択圧の種類を増やすことで微生物の進化プロセスを多次元化することが可能となった。コハク酸生産株の実験室進化過程を、この系で検証しており、論文化の予定である。この系のスループットを拡張するためには、細胞コロニーを含むドロップレットの選択分取を効率的に行うことが必要であるため、シングルセルやシン

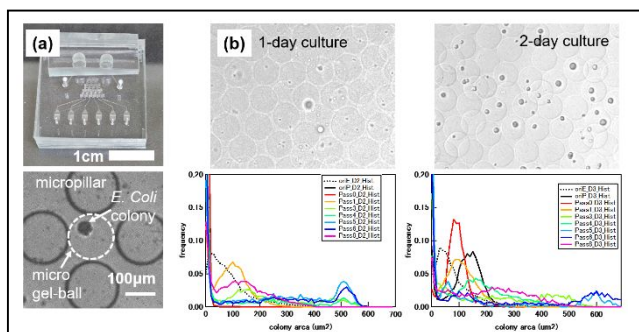


図 3 (a)多系列グラジエント連続培養マイクロ流路の概観と培養部分にゲルドロップレットをトラップして大腸菌培養を行っている顕微鏡写真。(b) ドロップレット内大腸菌培養を行った際のコロニーの顕微鏡写真とそのサイズ分布。

グルドロップレットの大アレイ化を簡便に行うためのオープン型マイクロ流路を開発し、選択分取を実現した(Murakami, *iScience* 2024)。この技術は汎用性が高く、今後、様々な細胞スクリーニング系への応用展開も期待される。

(4) 進化株の評価と機能解析

(1)で基盤代謝をデザインしたイソプレノール生産株について、指向性進化実験によって進化株を取得した。取得した進化株について、ゲノムと代謝の両面から解析を行い、代謝経路のどの反応が潜在的に律速点となり、どのような酵素の変異や発現量変化により、この障壁を乗り越えることができるのか検討をおこなった。イソプレノール生産進化株について全ゲノムシーケンス解析を行ったところ、4系列の独立実験から得た進化株に共通の変異を同定した。ゲノム編集によって、進化株の変異を親株に与えたところ、メバロン酸生産の取り込み能力を向上させる遺伝子変異であることが確認され、この進化株をイソプレノール生産に応用したところ、生産速度が著しく向上することが確認された(図4.c)(Kawai, *Biotech Bioeng*, 2021)。

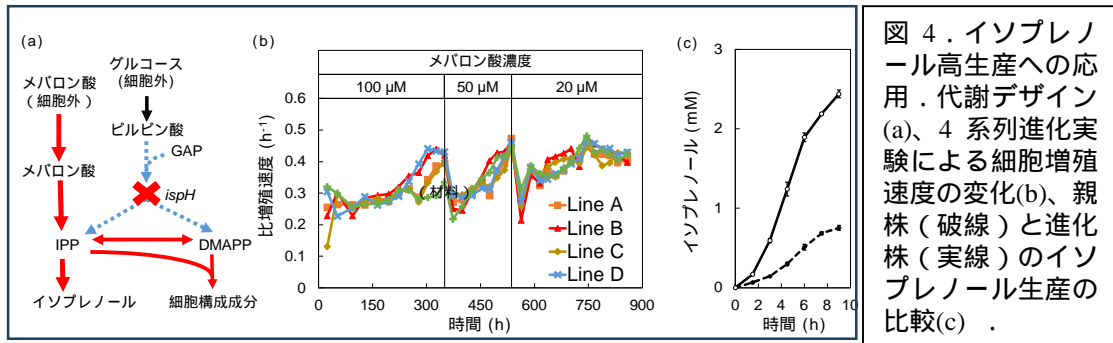


図4. イソプレノール高生産への応用. 代謝デザイン(a)、4系列進化実験による細胞増殖速度の変化(b)、親株(破線)と進化株(実線)のイソプレノール生産の比較(c)。

また、開発された方法を複数の化合物(フェニルアラニン、チロシン、アセトン、アセトール、 α ケトグルタル酸、4ヒドロキシ安息香酸、メバロン酸、3ヒドロキシプロピオン酸、酢酸、コハク酸)に展開し、合理的代謝デザインと指向性進化の統合により、有用物質生産を行えることが実証された。一例を挙げると2種の相利共生を利用したアミノ酸(フェニルアラニン)生産において生産性の向上に成功した(図5)。

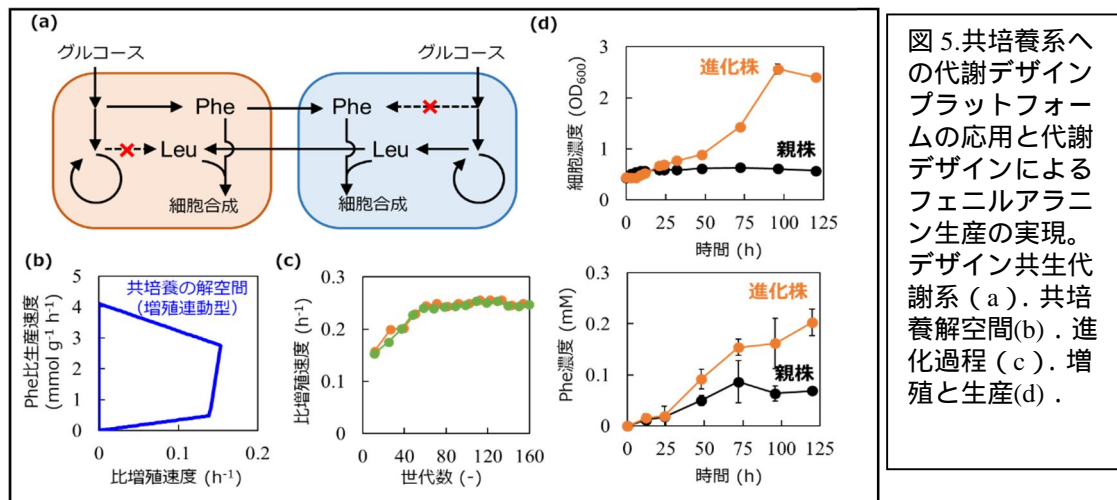


図5. 共培養系への代謝デザインプラットフォームの応用と代謝デザインによるフェニルアラニン生産の実現. デザイン共生代謝系(a). 共培養解空間(b). 進化過程(c). 増殖と生産(d)。

フェニルアラニン生産系では、新たな生産法として、2種の微生物を利用した共生系による代謝デザインと指向性進化を統合することにも成功しており、本手法の適用範囲を単一微生物による物質生産系から複数の有用微生物を同時に利用する共培養系の合理的代謝デザインと指向性進化に拡大した(Kawai, *Biopr Biosys Eng* 2022)。

さらに、本研究では、天然の大腸菌が有する解糖経路で生じる二酸化炭素排出量を低減することを目的として非酸化解糖経路(Non-oxidative glycolysis; NOG)を導入し、酢酸生産を実施した。構築した大腸菌は、天然の大腸菌に比較して理論最大収率を上回ることがデザインにより予測された、実際にその生産収率は理論収率を上回ることが実証された。この株をより有効利用するため、代謝デザインプラットフォームにより、どのような目的化合物を標的として物質生産を行うと利用価値が高くなるかをシミュレーションし理論収率を改良することが可能な物質を探索した(Miyoshi *Jour Biosci Bioeng* 2023)。以上のように、本研究では基盤的な代謝デザインを *in silico* プラットフォームによるシミュレーションを実施後、指向性進化系に供することで多様な

化成品生産株を得る方法として完成させた。NOG 経路の利用による CO₂ 排出抑制株に適した標的化合物とそのデザインについては論文内でリストを公開した。

(5) 培養プロセス最適化

得られた株の性能を引き出すためには、培養プロセスにおいて得られた菌株の代謝状態を監視したり、制御したりする方法の開発が菌株構築とともに重要である。本研究においては、代謝状態を蛍光によってセンシングするシステムを開発し、これを用いて物質生産を行うことを可能とする方法を開発した。酸素取り込みに応じて代謝状態をモニタリングできる細胞が構築されれば多くの物質生産株の培養プロセスに適用が可能である。本研究では酸素の取り込み活性と相関を示す転写因子 ArcA を用い、比酸素消費速度を監視するフラックスセンサの開発に成功した (Nochino, *Biotech Jour* 2020)。また、細胞数を即時監視制御するための手法 (Kusuda, *Biotech Jour* 2021)、中枢代謝における主要分岐点の代謝フラックス比を制御するオプトジェネティックスイッチを開発することで、得られた細胞を物質生産のためにバイオリアクターで監視制御する方法の開発を行うことに成功した (Akagi, *Biotech Bioeng* 2023)。

このセンサや制御系を用いて指向性進化の選択を行うことが可能であり、増殖連動型の高生産株取得のみならず、生産性の高い、あるいは特定の代謝フラックスの強化された進化株を選択することが可能になった。また、指向性進化をロボット回分植え継ぎ操作で実施した場合、バイオリアクターによる連続培養系で制限基質濃度を低濃度に保って進化株を得る場合とで異なるゲノム変異が生じることを見出し、異なる選択圧によって指向性進化の方向性を制御できる可能性が示唆された。

(6) 代謝を自在に操る技術開発

本研究では有用物質生産を目的として代謝デザインプラットフォームと指向性進化を統合させることで、目的物質の高生産株の取得ができることを実証してきた。しかし、代謝をより自在に操る技術を開発するために、微生物の代謝の適応進化過程の理解とその応用が必要である。そこで、本研究では代謝や細胞に負荷をかけた際に細胞がどのように適応進化するかを明らかにする2つのアプローチを試みた。

一つ目のアプローチでは、細胞に薬剤でストレスをかけた状態でロボットによるハイスループット実験室進化を行ったデータの解析から、大腸菌の表現型変化を記述する方法で、10 次元程度の重要な状態量を抽出することに成功した。さらにその状態量が複数のストレス環境への耐性能によって推定できることが示唆された (Maeda, *Nature Commun* 2020)。

また、実験室進化の過程で、複数のストレス環境への耐性能を植え継ぎごとに計測することにより、表現型進化の時系列データを取得する手法を構築した。得られたデータをもとにして進化過程を支配する適応度地形を推定することに成功し、さらに選択環境を適切に切り替えることにより微生物の進化を予測し、制御することが可能であることが示唆された (Iwasawa, *PLOS Biol* 2022)。この結果に基づいて、複数のストレス物質を混合した選択環境を用い、その環境条件に適切なフィードバック制御を加えることにより、大腸菌進化をターゲットとする表現型へ向かわせるように制御する手法を開発した。今後、この手法を用いることにより、増殖に連動をさせることが難しい目的有用物質についても、環境に適切なフィードバック制御をかけることで、指向性進化により生産能の高い進化株を構築できると期待される。

目的物質生産に進化過程を統合させるもう一つの方法として大腸菌が中枢炭素代謝で冗長に備えている6経路各々を必ず通るように代謝をデザインし、どのように進化過程で増殖を回復するかについて、ロボットを用いた指向性進化により明らかにすることを目的とした。また、指向性進化により増殖速度の高い株が取得できれば、それぞれの経路の特性を生かした物質生産につなげることができると期待された。ペントースリン酸 (PP) 経路などを利用するように代謝デザインされた株は、細胞に悪影響を及ぼすため、これを回避するよう環境適応変異が起こったと考えられた。ゲノム解析の結果、必要変異が明らかとなり、これを物質生産へと統合することも行って、特定経路利用デザイン、指向性進化、物質生産系の統合方法の有効性を実証した。

以上のように、中枢代謝の特定の代謝経路を利用することを強制する株のデザインと構築や細胞に環境ストレス負荷をかけ、環境適応が生じるかを統一的に理解することによって、代謝を自在に変動させ物質生産を増強する手法の確立への道筋を明らかにすることに成功した。

引用文献

1. Toya, Y. and Shimizu, H., Flux controlling technology for central carbon metabolism for efficient microbial bio-production, *Current Opinion in Biotechnology*, **64**, 169-174 (2020)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Akagi Hayato, Shimizu Hiroshi, Toya Yoshihiro	4. 巻 121
2. 論文標題 Multicolor optogenetics for regulating flux ratio of three glycolytic pathways using EL222 and CcaSR in Escherichia coli	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biotechnology and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 1016 ~ 1025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bit.28628	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Toya Yoshihiro, Shimizu Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Coupling and uncoupling growth and product formation for producing chemicals	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Current Opinion in Biotechnology	6. 最初と最後の頁 103133-103133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.copbio.2024.103133	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Murakami Tomoki, Teratani Hiroto, Aoki Dai'ichiro, Noguchi Masao, Tsugane Mamiko, Suzuki Hiroaki	4. 巻 26
2. 論文標題 Single-cell trapping and retrieval in open microfluidics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 108323 ~ 108323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.108323	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kanai Yuki, Tsuru Saburo, Furusawa Chikara	4. 巻 36
2. 論文標題 Insertion sequences: Simple mobile elements with rich ecological and evolutionary structures	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Opinion in Systems Biology	6. 最初と最後の頁 100481 ~ 100481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.coisb.2023.100481	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maeda Tomoya, Furusawa Chikara	4. 巻 13
2. 論文標題 Laboratory Evolution of Antimicrobial Resistance in Bacteria to Develop Rational Treatment Strategies	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Antibiotics	6. 最初と最後の頁 94 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antibiotics13010094	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi Kenta, Kawai Ryutaro, Niide Teppei, Toya Yoshihiro, Shimizu Hiroshi	4. 巻 135
2. 論文標題 Functional evaluation of non-oxidative glycolysis in Escherichia coli in the stationary phase under microaerobic conditions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 291 ~ 297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2023.01.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugiki Sou, Niide Teppei, Toya Yoshihiro, Shimizu Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Logistic Regression-Guided Identification of Cofactor Specificity-Contributing Residues in Enzyme with Sequence Datasets Partitioned by Catalytic Properties	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Synthetic Biology	6. 最初と最後の頁 3973 ~ 3985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssynbio.2c00315	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawai Ryutaro, Toya Yoshihiro, Shimizu Hiroshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Metabolic pathway design for growth-associated phenylalanine production using synthetically designed mutualism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioprocess and Biosystems Engineering	6. 最初と最後の頁 1539 ~ 1546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00449-022-02762-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toya Yoshihiro, Shimizu Hiroshi	4. 巻 134
2. 論文標題 Metabolic pathway engineering for the non-growth-associated succinate production in Escherichia coli based on flux solution space	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 29 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2022.04.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 徳山健斗、清水浩	4. 巻 86
2. 論文標題 バイオによるものづくりに貢献する機械学習・深層学習技術	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 化学工学	6. 最初と最後の頁 161-164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwasawa Junichiro, Maeda Tomoya, Shibai Atsushi, Kotani Hazuki, Kawada Masako, Furusawa Chikara	4. 巻 20
2. 論文標題 Analysis of the evolution of resistance to multiple antibiotics enables prediction of the Escherichia coli phenotype-based fitness landscape	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Biology	6. 最初と最後の頁 3001920-3001920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.3001920	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawai Ryutarō, Toya Yoshihiro, Miyoshi Kenta, Murakami Manami, Niide Teppei, Horinouchi Takaaki, Maeda Tomoya, Shibai Atsushi, Furusawa Chikara, Shimizu Hiroshi	4. 巻 119
2. 論文標題 Acceleration of target production in co culture by enhancing intermediate consumption through adaptive laboratory evolution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biotechnology and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 936 ~ 945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bit.28007	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Hiroshi、Toya Yoshihiro	4. 巻 132
2. 論文標題 Recent advances in metabolic engineering -integration of in silico design and experimental analysis of metabolic pathways	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 429 ~ 436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2021.08.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kusuda Minoru、Shimizu Hiroshi、Toya Yoshihiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Reactor control system in bacterial co culture based on fluorescent proteins using an Arduino based home made device	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biotechnology Journal	6. 最初と最後の頁 2100169 ~ 2100169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/biot.202100169	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 徳山健斗、清水浩	4. 巻 80
2. 論文標題 発酵生産プロセスにおけるDX: データ駆動型のリジン発酵自律制御システムの開発	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 バイオサイエンスとインダストリー	6. 最初と最後の頁 26 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maeda Tomoya、Kawada Masako、Sakata Natsue、Kotani Hazuki、Furusawa Chikara	4. 巻 11
2. 論文標題 Laboratory evolution of Mycobacterium on agar plates for analysis of resistance acquisition and drug sensitivity profiles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-94645-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maeda Tomoya, Shibai Atsushi, Yokoi Naomi, Tarusawa Yumeko, Kawada Masako, Kotani Hazuki, Furusawa Chikara	4. 巻 823
2. 論文標題 Mutational property of newly identified mutagen l-glutamic acid -hydrazide in Escherichia coli	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis	6. 最初と最後の頁 111759 ~ 111759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mrfmmm.2021.111759	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furusawa Chikara, Tanabe Kumi, Ishii Chiharu, Kagata Noriko, Tomita Masaru, Fukuda Shinji	4. 巻 24
2. 論文標題 Decoding gut microbiota by imaging analysis of fecal samples	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103481 ~ 103481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103481	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanai Yuki, Tsuru Saburo, Furusawa Chikara	4. 巻 50
2. 論文標題 Experimental demonstration of operon formation catalyzed by insertion sequence	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 1673 ~ 1686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkac004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 古澤力	4. 巻 76
2. 論文標題 微生物進化実験を用いた進化過程の定量解析	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 遺伝 : 生物の科学	6. 最初と最後の頁 26-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikawa Katsunori, Ogawa Kenichi, Toya Yoshihiro, Akimoto Seiji, Matsuda Fumio, Shimizu Hiroshi	4. 巻 4
2. 論文標題 Mutations in hik26 and slr1916 lead to high-light stress tolerance in <i>Synechocystis</i> sp. PCC6803	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-01875-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kitamura Sayaka, Shimizu Hiroshi, Toya Yoshihiro	4. 巻 131
2. 論文標題 Identification of a rate-limiting step in a metabolic pathway using the kinetic model and in vitro experiment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 271 ~ 276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2020.10.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maeda Tomoya, Iwasawa Junichiro, Kotani Hazuki, Sakata Natsue, Kawada Masako, Horinouchi Takaaki, Sakai Aki, Tanabe Kumi, Furusawa Chikara	4. 巻 11
2. 論文標題 High-throughput laboratory evolution reveals evolutionary constraints in <i>Escherichia coli</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19713-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Toya Yoshihiro, Shimizu Hiroshi	4. 巻 64
2. 論文標題 Flux controlling technology for central carbon metabolism for efficient microbial bio-production	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Opinion in Biotechnology	6. 最初と最後の頁 169 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.copbio.2020.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nochino Naoya, Toya Yoshihiro, Shimizu Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Transcription Factor ArcA is a Flux Sensor for the Oxygen Consumption Rate in Escherichia coli	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biotechnology Journal	6. 最初と最後の頁 1900353 ~ 1900353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/biot.201900353	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Horinouchi Takaaki, Furusawa Chikara	4. 巻 12
2. 論文標題 Understanding metabolic adaptation by using bacterial laboratory evolution and trans-omics analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Reviews	6. 最初と最後の頁 677 ~ 682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12551-020-00695-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Horinouchi Takaaki, Maeda Tomoya, Kotani Hazuki, Furusawa Chikara	4. 巻 10
2. 論文標題 Suppression of antibiotic resistance evolution by single-gene deletion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60663-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 古澤力、堀之内貴明	4. 巻 59
2. 論文標題 微生物進化実験の定量解析：予測・制御・細胞状態論へ向けて	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生物物理	6. 最初と最後の頁 262 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophys.59.262	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 戸谷吉博、清水浩	4. 巻 78
2. 論文標題 光照射により代謝フラックスをコントロールする技術の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 バイオサイエンスとインダストリー	6. 最初と最後の頁 31～32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計128件 (うち招待講演 36件 / うち国際学会 22件)

1. 発表者名 Hiroshi Shimizu
2. 発表標題 Metabolic Engineering Based on in Silico Design and Experimental Analysis for Bioproduction
3. 学会等名 ASBA2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshihiro Toya
2. 発表標題 Metabolic Engineering Using Optogenetic Tools for Efficient Bio-Productions
3. 学会等名 ASBA2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shogo Sawada, Yoshihiro Toya, Hiroshi Shimizu
2. 発表標題 Optimal production of mevalonate by modification of ribosome-binding sequences of Escherichia coli chromosome
3. 学会等名 Metabolic Engineering 15 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshihiro Toya, Mikoto Sano, Ryo Tanaka, Kentaro Kamata, Fumio Matsuda, Jun Ishii, Yoko Hirono-Hara, Kiyotaka Y. Hara, Hiroshi Shimizu
2. 発表標題 Light-driven ATP regeneration for enhancing 3-hydroxypropionic acid and isoprenol productions in Escherichia coli
3. 学会等名 Metabolic Engineering 15 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Teppei Niide, Sou Sugiki, Yoshihiro Toya, Hiroshi Shimizu
2. 発表標題 Machine learning-guided cofactor specificity conversion of a malic enzyme using sequence datasets divided by catalytic properties
3. 学会等名 Metabolic Engineering 15 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kenta Miyoshi, Teppei Niide, Yoshihiro Toya, Hiroshi Shimizu
2. 発表標題 Metabolic design of butyrolactam-producing Escherichia coli introducing non-oxidative glycolysis by elementary mode analysis
3. 学会等名 Metabolic Engineering 15 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hayto Akagi, Hiroshi Shimizu, Yoshihiro Toya
2. 発表標題 EL222-based optogenetic flux control on the glycolytic pathways in Escherichia coli
3. 学会等名 Metabolic Engineering 15 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 櫻井 翔太、清水 浩、戸谷 吉博
2. 発表標題 大腸菌におけるメパロン酸生産のための光遺伝学技術を利用した代謝工学
3. 学会等名 化学工学会第89年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 赤木 駿斗、清水 浩、戸谷 吉博
2. 発表標題 マルチカラー光による大腸菌代謝経路のフラックス制御技術の開発
3. 学会等名 化学工学会第89年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 戸谷吉博
2. 発表標題 光を利用して微生物の代謝を駆動・制御するための技術開発
3. 学会等名 JPC 関西・ABPI 研勉強会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 戸谷吉博
2. 発表標題 微生物を利用した物質生産のための代謝経路設計とフラックス分布制御
3. 学会等名 新化学技術推進協会 ライフサイエンス技術部会 反応分科会 講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水 浩、戸谷 吉博、古澤 力、芝井 厚、堀之内 貴明、鈴木 宏明、徳山 健斗、二井手 哲平
2. 発表標題 モデル基盤代謝デザインと指向性進化による微生物創製
3. 学会等名 化学工学会第54回秋季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 戸谷 吉博、赤木 駿斗、櫻井 翔太、川西 寿和、塚本 雅士、清水 浩
2. 発表標題 光遺伝学技術を利用した代謝フラックス制御とその応用
3. 学会等名 化学工学会第54回秋季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 二井手 哲平、杉木 創、森 聖也、戸谷 吉博、清水 浩
2. 発表標題 機械学習を活用した酵素の分子認識特性の変換
3. 学会等名 化学工学会第54回秋季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上野航一郎、澤田将吾、石橋真衣、神田義貴、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 蛍光タンパク質センサを利用した大腸菌の新規NADPH再生反応の同定
3. 学会等名 第75回日本生物工学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 二井手哲平、杉木創、森聖也、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 酵素の基質特異性決定残基の同定におけるロジステック回帰モデルの有用性
3. 学会等名 第75回日本生物工学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤木駿斗、清水浩、戸谷吉博
2. 発表標題 マルチカラー光による大腸菌の代謝フラックス分布の光遺伝学的制御
3. 学会等名 第75回日本生物工学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三吉健太、一色衣香、二井手哲平、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 非酸化的解糖経路を導入した大腸菌によるブチロラクタム生産のための代謝経路改変
3. 学会等名 第75回日本生物工学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林祐摩、佐野海瑚人、弘埜陽子、松田史生、石井純、原清敬、清水浩、戸谷吉博
2. 発表標題 光駆動プロトンポンプを利用した大腸菌の酸耐性の強化と有用物質生産への応用
3. 学会等名 第75回日本生物工学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林祐摩、佐野海瑚人、弘埜陽子、松田史生、石井純、原清敬、清水浩、戸谷吉博
2. 発表標題 光駆動プロトンポンプを利用した大腸菌の酸耐性の強化と有用物質生産への応用
3. 学会等名 第75回日本生物工学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 櫻井翔太、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 光遺伝学による複数酵素を対象とした代謝フラックス抑制技術の開発
3. 学会等名 第75回日本生物工学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮脇佳汰、二井手哲平、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 進化と構造の情報を組み込んだ酵素の耐熱化デザイン
3. 学会等名 第75回日本生物工学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川西寿和、櫻井翔太、清水浩、戸谷吉博
2. 発表標題 光遺伝学代謝フラックス制御を利用した大腸菌の1,3-プロパンジオール生産
3. 学会等名 第75回日本生物工学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 下谷朋輝、澤田将吾、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 リボソーム結合配列の改変による幅広い解糖系のフラックス比を持つ大腸菌ライブラリの構築
3. 学会等名 第75回日本生物工学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 巽慶太郎、小林祐摩、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 大腸菌におけるギ酸資化経路を稼働させるための培養条件の探索
3. 学会等名 第75回日本生物工学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森聖也、二井手哲平、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 機械学習を用いた代謝酵素の基質特異性決定残基の推定と変換
3. 学会等名 第75回日本生物工学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水浩
2. 発表標題 計算機工学を基盤とするバイオテクノロジーの高度化
3. 学会等名 化学工学会バイオプロセス講演会「生物機能を利用したモノづくり」に貢献するプロセス強化（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hiroto Teratani、Tomoki Murakami、Hiroaki Suzuki
2. 発表標題 Deterministic Cell-Particle Paring Device in the Open Microfluidic Architecture toward Single-cell RNA sequencing
3. 学会等名 The 27th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鈴木宏明、村上友樹
2. 発表標題 自発毛管流れを利用したオープン型シングルセルアレイチップ
3. 学会等名 51 回 可視化情報シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 寺谷浩登、津金麻実子、鈴木宏明
2. 発表標題 オープン型マイクロ流路による細胞・粒子のペアリングと回収
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第 48 回研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 番匠由香梨、寺谷浩登、米山遼太郎、鈴木宏明
2. 発表標題 オープン流路型シングルセルトラップ技術の大アレイ化の検討
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第 48 回研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yusuke Himeoka、Chikara Furusawa
2. 発表標題 Disruption of homeostasis and death in kinetic models of Escherichia coli metabolism
3. 学会等名 STATPHYS28 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Chikara Furusawa、Tomoya Maeda、Junichiro Iwasawa、Atsushi Shibai
2. 発表標題 Analysis of evolutionary constraints using bacterial experimental evolution
3. 学会等名 STATPHYS28 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tomoya Maeda、Kumi Tanabe、Atsushi Shibai、Hazuki Kotani、Chikara Furusawa
2. 発表標題 Comparative analysis of antibiotic resistance dynamics by high-throughput laboratory evolution of 9 bacterial species
3. 学会等名 10th Congress of European Microbiologists (FEMS2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Chikara Furusawa
2. 発表標題 Exploring the universality of symbiosis: constructive and quantitative approaches to symbiotic evolution
3. 学会等名 Wolbachia Conference 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuki Kanai, Saburo Tsuru, Chikara Furusawa
2. 発表標題 Consequences of Insertion Sequence-mediated Genome Reduction in Endosymbiotic Organisms Theory and Experimental Reconstruction
3. 学会等名 Wolbachia Conference 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 芝井厚、古澤力
2. 発表標題 ロボット駆動の大規模自動実験による細菌進化の予測と制御
3. 学会等名 化学工学会 第54回秋季大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 姫岡優介、古澤力
2. 発表標題 代謝ネットワークの構造と摂動への応答性の関係
3. 学会等名 「細胞を創る」研究会16.0
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野大樹、津留三良、古澤力
2. 発表標題 細菌の二種共培養実験から探る種間相互作用の傾向
3. 学会等名 第39回個体群生態学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野大樹、津留三良、古澤力
2. 発表標題 細菌の生育環境中に存在する炭素源の種数が種間相互作用に与える影響
3. 学会等名 第71回日本生態学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 後藤琉、小谷葉月、吹谷智、古澤力、前田智也
2. 発表標題 ST合剤を用いた大腸菌の二剤併用薬剤耐性進化実験
3. 学会等名 日本農芸化学会2024年度大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 前田智也、吹谷智、古澤力
2. 発表標題 ヒト腸内細菌叢の大規模継代培養実験による微生物相互作用の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2024年度大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Chikara Furusawa
2. 発表標題 Exploring the universality of symbiosis: constructive and quantitative approaches to symbiotic evolution
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 姫岡優介、古澤力
2. 発表標題 Disruption of metabolic homeostasis: Responsiveness due to the cofactor dynamics and network sparsity
3. 学会等名 日本生物物理学会第61回年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 Computational analysis of generalization capacity in evolution of gene expression network
3. 学会等名 日本生物物理学会第61回年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金井雄樹、芝井厚、横井直美、津留三良、古澤力
2. 発表標題 挿入配列に駆動された高速ゲノム構造進化実験系の開発
3. 学会等名 第18回日本ゲノム微生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 ラボオートメーションを用いた大規模微生物進化実験 ~進化の予測と制御へ向けて~
3. 学会等名 発酵と代謝研究会 講演会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 実験室で進化を観察する～進化の予測と制御へ向けて～
3. 学会等名 生命誌研究館30周年公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroshi Shimizu
2. 発表標題 In silico and Experimental Metabolic Flux Analyses and their Applications to Fermentation Processes
3. 学会等名 2022 Agricultural Biotechnology Symposium, Metabolomics for Food and Human Health, Center for Food and Bioconvergence, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshihiro Toya
2. 発表標題 Optogenetic approaches for efficient microbial bio-productions
3. 学会等名 2022 KSBB Fall Meeting and International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸谷吉博、三吉健太、川本優一、芝井厚、古澤力、清水浩
2. 発表標題 モデルベース指向性進化による中枢代謝の各経路における律速の解放
3. 学会等名 化学工学会第88年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三吉 健太、二井手哲平、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 エレメンタリーモード解析による非酸化的解糖経路を導入したブチロラクタム生産大腸菌の代謝デザイン
3. 学会等名 化学工学会第88年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水浩
2. 発表標題 In silico代謝デザインプラットフォームと代謝フラックス解析による微生物発酵の育種とプロセス開発の高度化
3. 学会等名 生物工学会中部支部第9回CHUBU懇話会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸谷 吉博
2. 発表標題 光を利用したバイオプロセスの開発に関する研究
3. 学会等名 第74回日本生物工学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三吉 健太、一色 衣香、二井手 哲平、戸谷 吉博、清水 浩
2. 発表標題 非酸化的解糖経路の有望な目的化合物の検討とin silico代謝デザイン
3. 学会等名 第74回日本生物工学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤木 駿斗、戸谷 吉博、清水 浩
2. 発表標題 青色光応答タンパク質を利用した中枢代謝フラックスの制御技術の開発
3. 学会等名 第74回日本生物工学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村上茉奈美、川井隆太郎、三吉健太、芝井厚、前田智也、堀之内貴明、古澤力、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 異なる炭素源を消費する2種類の大腸菌株を用いた共培養によるイソプレノール生産
3. 学会等名 第74回日本生物工学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川本優一、二井手哲平、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 微生物共培養のための精製タグ付きタンパク質を利用した13C代謝フラックス比解析技術の開発
3. 学会等名 第74回日本生物工学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林祐摩、佐野海瑚人、弘埜陽子、松田史生、石井純、原清敬、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 大腸菌におけるロドプシンの光駆動プロトンポンプが弱酸耐性に及ぼす影響
3. 学会等名 第74回日本生物工学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻井 翔太、戸谷 吉博、清水 浩
2. 発表標題 アンチセンスRNAを利用した光照射による代謝フラックス制御技術の開発
3. 学会等名 第74回日本生物工学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 澤田将吾、松田史生、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 大腸菌の染色体上リボゾーム結合部位改変を利用した中枢炭素代謝フラックスの精密制御
3. 学会等名 化学工学会第53回秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川井 隆太郎、戸谷 吉博、清水 浩
2. 発表標題 人工的な相利共生関係を利用した指向性進化による有用物質生産菌の開発
3. 学会等名 化学工学会第53回秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中恒作、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 CO ₂ 排出を抑制した物質生産に向けた大腸菌における逆グリオキシル酸経路の利用
3. 学会等名 化学工学会第53回秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田一紀、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 共培養チロシン生産に適した代謝改変の検討
3. 学会等名 化学工学会第53回秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川井 隆太郎、戸谷 吉博、 清水 浩
2. 発表標題 人工的な相利共生関係を利用した指向性進化による有用物質生産菌の開発
3. 学会等名 化学工学会第53回秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Chikara Furusawa
2. 発表標題 Toward prediction and control of microbial evolution: Analysis of phenotypic constraints in laboratory evolution
3. 学会等名 OIST workshop "Cell, Energetics, and information: New perspectives on nonequilibrium systems" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Chikara Furusawa
2. 発表標題 Toward prediction and control of microbial evolution: Analysis of phenotypic constraints in laboratory evolution
3. 学会等名 ELSI Symposium on Evolution and Emergence of Living Systems:from Geochemistry to Synthetic Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 微生物の大規模進化実験～進化の予測と制御へ向けて～
3. 学会等名 第16回バイオ関連化学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 微生物の大規模進化実験～進化の予測と制御へ向けて～
3. 学会等名 第5回分子サイバネティクス・第49回分子ロボティクス定例研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 一井俊介、姫岡優介、古澤力
2. 発表標題 細胞内部の空間構造による反応の最適制御の変化
3. 学会等名 定量生物学の会第十回年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 前田智也、田邊久美、芝井厚、小谷葉月、古澤力
2. 発表標題 9種細菌の薬剤耐性進化実験による薬剤耐性進化ダイナミクスの比較解析
3. 学会等名 第17回日本ゲノム微生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 芝井厚、古澤力
2. 発表標題 細菌の薬剤耐性空間上の進化軌跡を自動フィードバック制御する
3. 学会等名 日本進化学会第24回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 芝井厚、古澤力
2. 発表標題 細菌の複数薬剤耐性実験進化をラボオートメーションでフィードバック制御する
3. 学会等名 2022年日本バイオインフォマティクス学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 姫岡優介、古澤力
2. 発表標題 代謝ネットワークの構造と緩和ダイナミクスの定性的特徴
3. 学会等名 日本物理学会2022秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 一井俊介、姫岡優介、古澤力
2. 発表標題 触媒反応ネットワークにおけるコンパートメントの進化的獲得
3. 学会等名 第60回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金井雄樹、津留三良、古澤力
2. 発表標題 オペロン構造が組み上がる過程を実験的に再構成する
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 芝井厚、古澤力
2. 発表標題 マイクロタイタープレート上のウェル間に温度勾配を生じさせる微生物培養装置の開発
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomoki Murakami, Hiroaki Suzuki
2. 発表標題 Single-cell trapping in open microfluidics
3. 学会等名 The 26th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μTAS 2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大竹理寛、佐藤玲子、戸谷吉博、清水浩、鈴木宏明
2. 発表標題 指向性進化を目的としたマイクロ流路細胞培養システムの開発
3. 学会等名 日本機械学会2022年度年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤玲子、大竹理寛、高昱偲、戸谷吉博、清水浩、鈴木宏明
2. 発表標題 マイクロドロプレットを用いた大腸菌指向進化実験のとりくみ
3. 学会等名 第74回日本生物工学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺谷浩登、村上友樹、鈴木宏明
2. 発表標題 オープン型マイクロ流路による細胞・粒子のペアリング配置の試み
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第46回研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三吉 健太、川井 隆太郎、二井手 哲平、戸谷 吉博、清水 浩
2. 発表標題 大腸菌における非酸化的解糖系の機能評価と有用物質生産への応用可能性の検討
3. 学会等名 化学工学会第87年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林 祐摩、佐野 海瑚人、弘埜 陽子、松田 史生、石井 純、原 清敬、戸谷 吉博、清水 浩
2. 発表標題 ロドプシンによる光駆動プロトンポンプが大腸菌の弱酸耐性に及ぼす影響
3. 学会等名 化学工学会第87年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤木駿斗、清水浩、戸谷吉博
2. 発表標題 マルチカラー光による代謝経路のフラックス制御に向けた検討
3. 学会等名 化学工学会第87年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多田一紀、清水浩、戸谷吉博
2. 発表標題 共培養代謝工学のための経路分断方法の検討
3. 学会等名 化学工学会第87年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川本優一、清水浩、戸谷吉博
2. 発表標題 微生物共培養のための精製タンパク質を利用した ¹³ C代謝フラックス比解析技術の開発
3. 学会等名 化学工学会第87年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 戸谷 吉博
2. 発表標題 目的物質生産フラックス強化のためのシミュレーションに基づく増殖連動型の代謝設計 英文タイトル: Growth associated metabolic design for enhancing flux to target production based on in silico simulation
3. 学会等名 第68回日本放線菌学会学術講演会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水 浩
2. 発表標題 環境調和型ものづくり-発酵技術の高度化-
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会 ランチタイムセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸谷 吉博、一色 衣香、施 欣馳、清水 浩
2. 発表標題 目的物質生産フラックス強化のためのシミュレーションに基づく増殖連動型の代謝設計
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤田 将吾、松田 史生、戸谷 吉博、清水 浩
2. 発表標題 大腸菌染色体上のリボソーム結合配列改変による中枢代謝フラックスの調節
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三吉 健太、川井 隆太郎、二井手 哲平、戸谷 吉博、清水 浩
2. 発表標題 大腸菌生体内における非酸化的解糖系経路の代謝フラックスの評価
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上野 航一郎、戸谷 吉博、清水 浩
2. 発表標題 mBFPセンサーを使った栄養飢餓大腸菌における細胞内NADPHレベルの摂動解析
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉木 創、二井手 哲平、戸谷 吉博、清水 浩
2. 発表標題 機械学習を利用した代謝酵素の補酵素特異性の設計と活性測定による検証
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 恒作、戸谷 吉博、清水 浩
2. 発表標題 逆グリオキシル酸経路を導入した大腸菌の開発と代謝評価
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上 茉奈美、川井 隆太郎、前田 智也、堀之内 貴明、古澤 力、戸谷 吉博、清水 浩
2. 発表標題 メバロン酸取り込み能力が強化された進化株のゲノム変異解析
3. 学会等名 第73回日本生物工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤木 駿斗、塚本 雅士、戸谷 吉博、清水 浩
2. 発表標題 青色光による遺伝子発現制御系を用いた大腸菌代謝制御の検討
3. 学会等名 化学工学会第52回秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉木 創、二井手 哲平、戸谷 吉博、清水 浩
2. 発表標題 機械学習を用いたリンゴ酸酵素の補酵素特異性の予測
3. 学会等名 化学工学会第52回秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸谷 吉博, 川井 隆太郎, 三吉 健太, 村上 茉奈美, 一色 衣香, 堀之内 貴明, 前田 智也, 古澤 力, 清水 浩
2. 発表標題 代謝シミュレーションと指向性進化に基づく有用物質生産微生物の開発
3. 学会等名 化学工学会第52回秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 ロボット駆動実験による新たな生命科学
3. 学会等名 日本ロボット学会 若手ロボティクス研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 ロボットによる大規模実験系を用いた共生進化機構の解析
3. 学会等名 第23回日本進化学会年大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 生きている状態をどのように理解するか～理論と実験からのアプローチ～
3. 学会等名 生命情報科学若手の会第13回研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 細胞の壊し方：進化実験によるアプローチ
3. 学会等名 細胞を創る研究会14（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 大腸菌の大規模進化実験：進化の予測と制御に向けて
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芝井厚、古澤力
2. 発表標題 ラボオートメーションで細胞の表現型を動的に制御する
3. 学会等名 ウイルス学若手研究集会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 生物進化の予測と制御へ向けて：進化実験によるアプローチ
3. 学会等名 新化学技術推進協会ライフサイエンス技術部会講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chikara Furusawa
2. 発表標題 Toward prediction and control of microbial evolution: Analysis of phenotypic constraints
3. 学会等名 2nd AsiaEvo Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chikara Furusawa
2. 発表標題 Toward prediction and control of microbial evolution: Analysis of phenotypic constraints in laboratory evolution
3. 学会等名 BDR Symposium 2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大竹理寛、佐藤玲子、戸谷吉博、清水浩、鈴木宏明
2. 発表標題 指向性進化を目的とした細胞長期培養マイクロデバイスの開発
3. 学会等名 日本機械学会第12回マイクロ・ナノ工学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshihiro Toya
2. 発表標題 Optogenetic control of the central carbon metabolism in Escherichia coli
3. 学会等名 The 22nd Academic Exchange Seminar between Shanghai Jiao Tong University and Osaka University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水浩
2. 発表標題 モデル基盤代謝デザインと指向性進化による高効率細胞工場の創製
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸谷吉博
2. 発表標題 微生物の中枢代謝経路フラックスを制御するための技術
3. 学会等名 関西スマートセルフォーラム2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸谷吉博
2. 発表標題 フラックスバランス解析を利用した増殖連動型物質生産のための代謝設計とその応用
3. 学会等名 2020年日本バイオインフォマティクス学会年会・第9回生命医薬情報学連合大会(IIBMP2020) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀之内貴明、榎森啓真
2. 発表標題 微生物の継代培養の全自動化 ～実装・運用・応用～
3. 学会等名 Laboratory Automation Developers conference 2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀之内貴明
2. 発表標題 若手主導で考えるポストコロナ研究の未来
3. 学会等名 生物工学Webシンポジウム2020：「(WS11)理学・工学分野から若手主導で考える酵母研究の未来」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 楠田みのり、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 蛍光タンパク質を利用した共培養のための菌体比率制御技術の開発
3. 学会等名 化学工学会第86年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上茉奈美、川井隆太郎、前田智也、堀之内貴明、古澤力、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 連続培養を用いた指向性進化実験による大腸菌のメバロン酸取り込み能力の強化
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川井隆太郎、三吉健太、堀之内貴明、前田智也、古澤力、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 代謝モデルを利用した指向性進化による大腸菌イソプレノール合成のボトルネック解消
3. 学会等名 日本生物工学会【関西支部】2020年度 学生オンライン発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水浩 戸谷吉博
2. 発表標題 微生物物質生産の代謝デザインと細胞性能評価
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北村 さや香、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 試験管内反応系を利用した代謝経路の律速段階の同定
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川井隆太郎、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 相利共生関係を利用した増殖連動型の有用物質生産株の代謝設計
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚本雅士、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 光誘導スイッチを利用した代謝フラックスの動的な調節技術の開発
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三吉健太、川井隆太郎、堀之内貴明、前田智也、古澤力、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 実験室進化実験による大腸菌の非酸化的解糖経路のフラックス増強
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shimizu Hiroshi
2. 発表標題 Integration of in silico Genetic Modification Design and Adaptive Laboratory Evolution to Increase in Productivity of Target Compounds
3. 学会等名 International Conference on Metabolic Science 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimizu Hiroshi
2. 発表標題 Metabolic Engineering to Create Microbial Cell Factories
3. 学会等名 The 21st Academic Exchange Seminar Between Shanghai Jiao Tong University And Osaka University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三吉 健太、川井 隆太郎、堀之内 貴明、戸谷 吉博、清水 浩
2. 発表標題 In silico代謝デザインに基づく非酸化的解糖系依存の大腸菌株の創出
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川井隆太郎、戸谷吉博、清水浩
2. 発表標題 大腸菌の共培養によるイソプレノール合成経路のボトルネックの解消
3. 学会等名 第71回日本生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀之内貴明
2. 発表標題 大腸菌の大規模実験室進化とオミクス解析による適応進化動態の解析
3. 学会等名 第35回個体群整体学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀之内貴明
2. 発表標題 全自動実験室進化システムと大規模計測を用いたストレス耐性大腸菌の育種
3. 学会等名 日本生物工学会バイオインフォマティクス相談部会第三回講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 清水浩	4. 発行年 2023年
2. 出版社 CMC出版	5. 総ページ数 8
3. 書名 微生物を活用した有用物質の製造技術 第3章化成品原料の生産、13C代謝フラックス解析を利用したイソプロピルアルコール生産大腸菌の代謝改良	

1. 著者名 戸谷吉博、松田史生、石井純、原清敬、	4. 発行年 2023年
2. 出版社 CMC出版	5. 総ページ数 6
3. 書名 微生物を活用した有用物質の製造技術 第1章、光をエネルギー源として利用する有用物質生産大腸菌の開発	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼを活性化することができるポリペプチド	発明者 松村浩由、戸谷吉博、清水浩 他7名	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2023-211404	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

清水浩研究室
<https://metabolic-engineering.jp/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	戸谷 吉博 (TOYA Yoshihiro) (70582162)	大阪大学・大学院情報科学研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	鈴木 宏明 (SUZUKI Hiroaki) (20372427)	中央大学・理工学部・教授 (32641)	
研究分担者	古澤 力 (HURUSAWA Chikara) (00372631)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー (82401)	R3.4.1から
研究分担者	堀之内 貴明 (HORINOUCI Takaaki) (60610988)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・主任研究員 (82401)	R.3.3.31まで

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------