

微生物シングルセルゲノムデータが実現する バイオものづくり

bitBiome 会社概要

沿革

- 2018年11月 早稲田大学発スタートアップとして創業
- 2019年1月 UTECより3.5億円調達
- 2020年8月 シリーズBとして7.3億円調達

基本情報

- 本社所在地：東京都新宿区早稲田鶴巻町513
早稲田大学リサーチイノベーションセンター内
- 従業員数：26名（2023年12月末現在）
- 主要株主：UTEC、細川(創業者)、鈴木（CEO）、UMI
- 役員
 - 代表取締役社長CEO 鈴木悠司（元Mckinsey、HMT）
 - 取締役CSO 細川正人（早稲田大准教授）
 - 社外取締役 宇佐美篤（UTEC）
 - 監査役 坂本教晃（経産省OB、UTEC）

主な受賞・ 採択歴

- 2022年9月 大学発ベンチャー表彰2022 経済産業大臣賞
- 2021年8月 NEDO TRY採択
- 2021年7月 Japan-US Innovation Awards Innovation Showcase受賞
- 2021年3月 Japan Venture Award 2021 JVCA特別奨励賞
（中小企業基盤整備機構主催）
- 2020年10月 HVC京都主催者賞（JETROら主催）



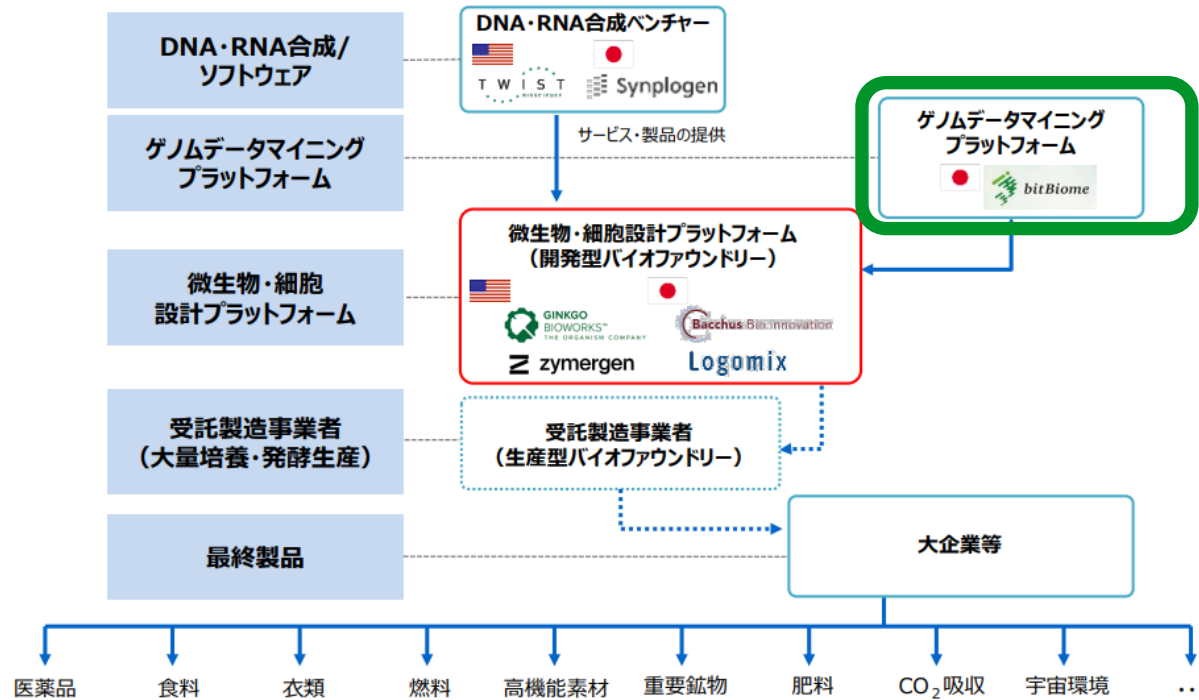
唯一無二の存在として日本政府も注目

「バイオものづくり」プレイヤーとして、新しい資本主義実現会議資料にbitBiomeもご掲載

大学発ベンチャー表彰で
経済産業大臣賞も受賞

バイオものづくり バイオものづくり分野のベンチャー企業等

○ 米国を中心に多数のバイオものづくり分野のベンチャーが勃興し、バイオ製品製造のための技術の組み合わせ（オープンイノベーション）も生まれている。



(出所) 経済産業省資料

31



Source; 内閣官房 新しい資本主義のグランドデザイン及び実行計画、新しい資本主義実現会議 (2022年3月8日; 第4回) 基礎資料
https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/atarashii_sihonsyugi/kaigi/dai4/shiryou1r.pdf

経済産業大臣賞

企業名
 bitBiome株式会社

代表者氏名
 鈴木 悠司 (代表取締役社長CEO)

支援大学等
 早稲田大学 理工学術院 准教授 細川 正人

事業内容
 独自技術で構築した膨大かつユニークな微生物ゲノムデータベースを活用した、バイオものづくり産業の革新

会社概要
 シングルセル技術を用いた微生物のゲノム解析を行っており、世界最大・最高解像度の微生物ゲノムデータベースを構築している。当社が開発したゲノム解析技術bit-MAP®は、世界唯一の微生物を対象としたシングルセルゲノム解析技術であり、微生物のゲノム情報をたった1つの細胞から高精度に解読することを可能としたものである。微生物に新たな目的物質を生産させるテクノロジー「バイオものづくり」が昨今国の重点産業とされてきているが、その起点となるのは微生物の設計図である「ゲノム (DNA)」であり、bitBiomeは独自の解析技術によって膨大かつユニークな微生物ゲノムデータベースを構築し、これを基にバイオものづくり産業を飛躍的に発展させることに寄与していく。

大学等による支援内容
 早稲田大学 細川准教授が開発したゲノム解析技術に係る知財創出や共同研究により、事業化を促進した。また、学内インキュベーション施設を活用した起業支援に加え、リサーチイノベーションセンター (121号館) の実験室を活用した事業加速を支援している。

受賞理由
 bitBiome社は、シングルセルゲノム解析により世界最大・最高解像度の微生物ゲノムデータベースを構築し、微生物遺伝子を活用した産業構造を刷新することを目指す企業である。国の重点産業とされるバイオものづくり分野においての唯一無二のゲノムマイニングプラットフォームとして位置づけられており、今後の成長が期待される。

鈴木 悠司

— 微生物には膨大な未利用資源としての価値が存在

地球上の微生物の遺伝子情報（ゲノム）は

0.001%

しか解明されていない
バイオものづくりに使われているゲノムは
さらにそれ以下

弊社の技術で残り**99.999%**の

未知の遺伝子情報が
活用可能に

既存手法より30倍高精度の微生物遺伝子解析、8億遺伝子収録のデータベース、 世界最速の酵素探索・改変技術をバイオものづくりに貢献

bit-MAP®

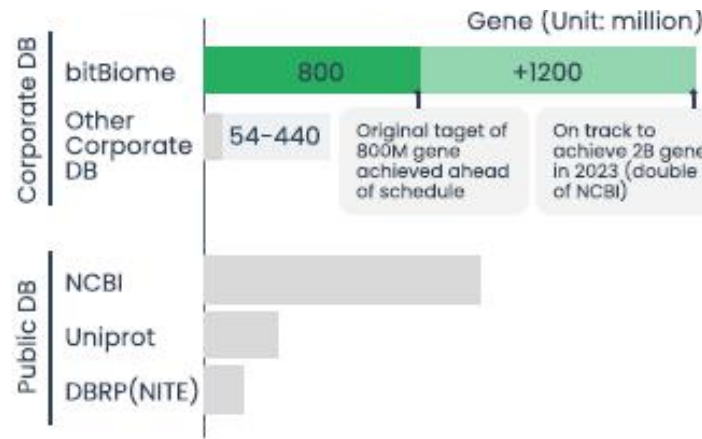
- ユニークかつ特許取得済みの微生物シングルセルゲノム解析技術
- 遺伝子収集性能において、従来手法（ショットガンメタゲノム解析）と比較して90%以上の低コスト、**30倍以上の精度**

	Culture	Shotgun Metagenome	Single-cell genome bit-MAP®
Isolation	✓	✗	✓
Whole Genome Sequencing	✓	✗	✓
Throughput	✗	✓	✓

Need 3-4 years for isolation of single microbe

bit-GEM

- 世界最大級の企業微生物ゲノムデータベース（**8億遺伝子**）
 - 世界最大のバイオフィアウンドリ企業Ginkgoを凌駕する規模
- 公共データベースにはない遺伝子が多数収録（約50%）



bit-QED

- Dry技術とWet技術を駆使したハイスピードな酵素探索・改変技術
 - Google AlphaFold2の500倍の速さで絞り込み可能**
 - 3次元構造予測や機械学習による膨大な候補配列の高精度な絞り込み・改変箇所提案
 - ウェットによる評価、遺伝子機能改変も可能



微生物シングルセルゲノム解析技術bit-MAP[®]であらゆるサンプル中の微生物を1細胞単位でゲノム解析

サンプル取得

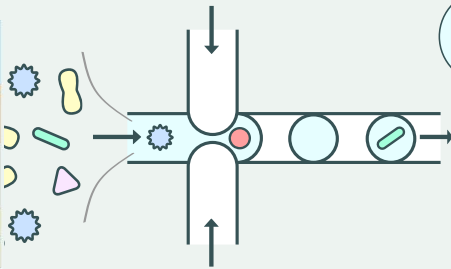
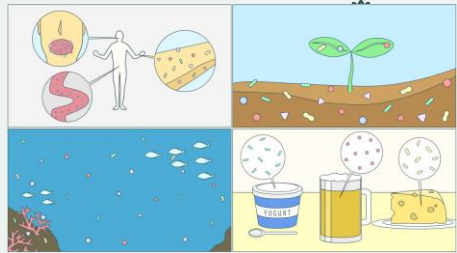
微生物単離

溶菌・
ゲノム増幅

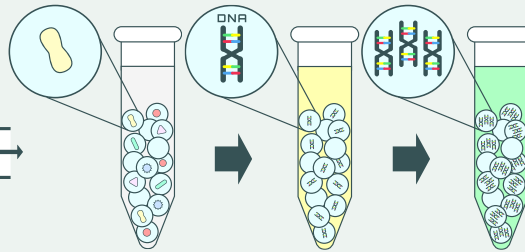
ゲルカプセル
選別

シーケンシング・
解析

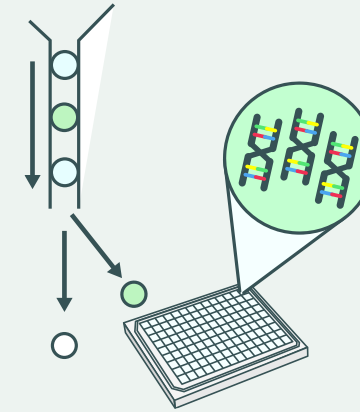
Microfluidics



Gel-encapsulation



Massively
parallelized process



```
ACCTGGAATCAATCGGT  
CCGGGTACGGACGATCGG  
GCAAAAAGCTGGCTTACCG  
GGAGTCGATTACGCCGATC  
ACCAGCCACGGTACGTTTA
```

あらゆる微生物からシングルセルゲノムベースでデータベースを構築

- 培養が困難な微生物もシーケンス可能
- 「微生物」×「シングルセルゲノム」は、bitBiomeだけ
- 8つの出願済み特許（うち、2つは登録済み）

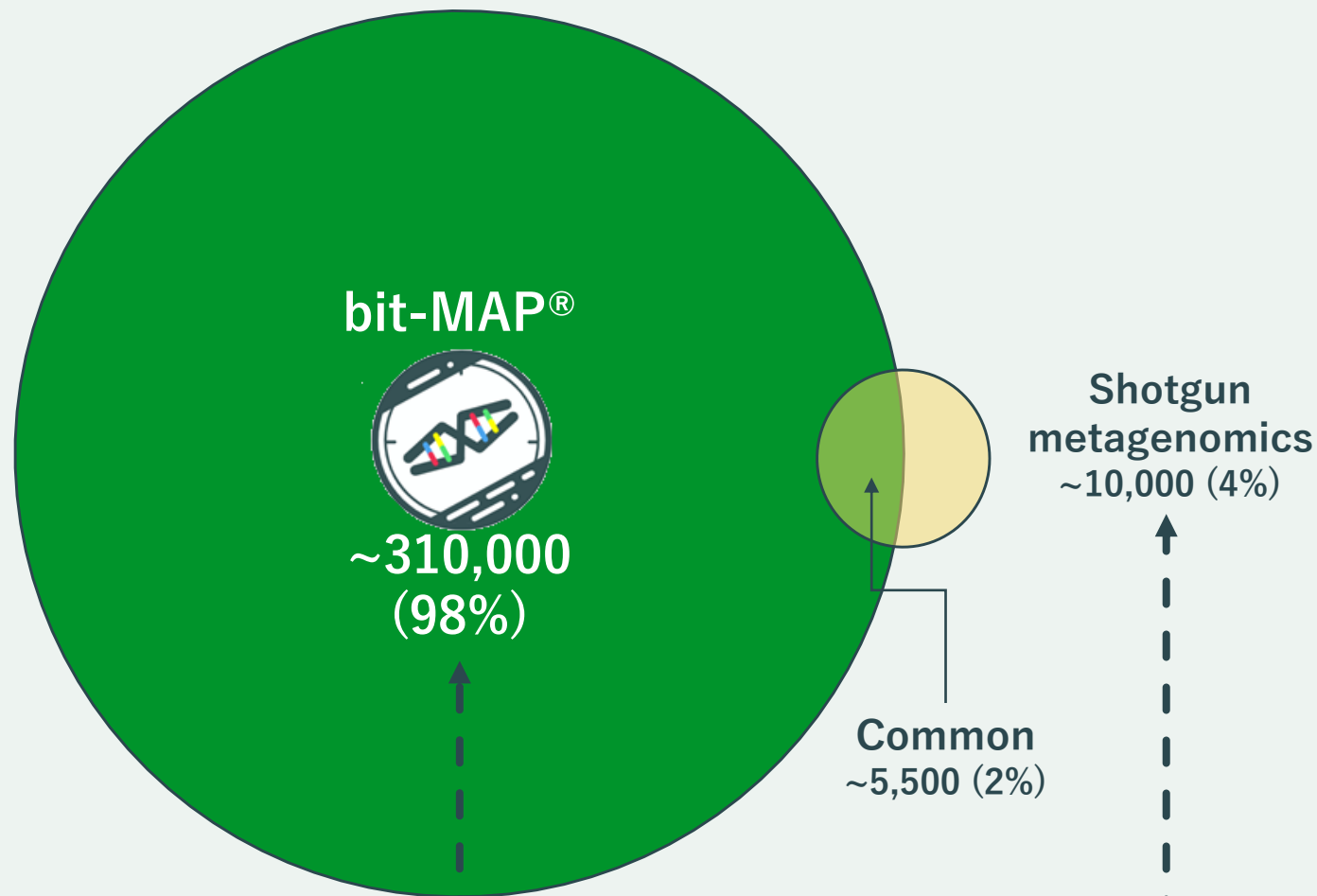
bit-MAP[®] はショットガンメタゲノム解析では獲得が出来ない 未知の遺伝子も獲得可能

of CDS obtained (>200 a.a. residues)

bit-MAP[®] vs

ショットガンメタゲノム解析

- 解析サンプル：同一土壌
- データ量：40 Gbp



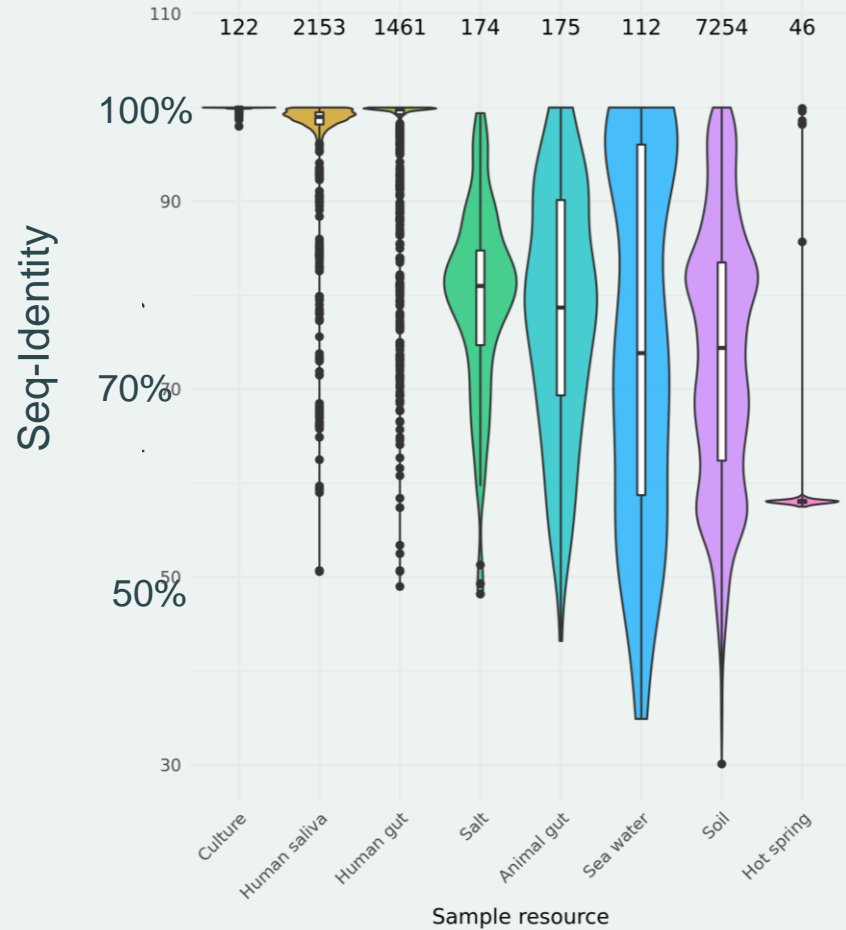
Assemblyに
利用されたショート
リードの割合

73%

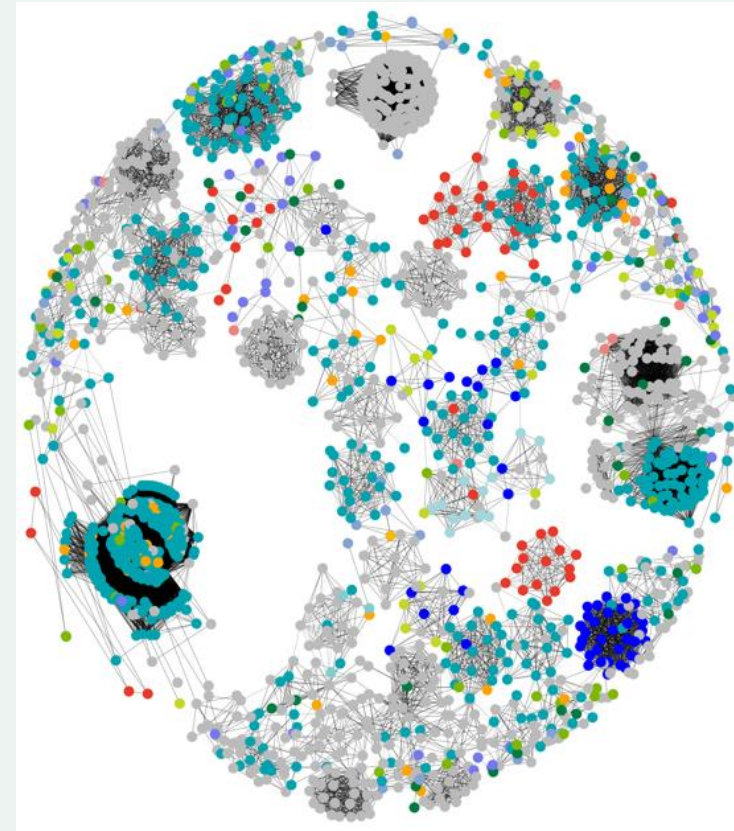
8%

bit-GEMには公共DBとは異なる配列情報が多く含まれており、 バイオインフォマティクス技術を活用して特定の配列を探索可能

公共Db中の同種遺伝子と相同性が
低い遺伝子を多く収録



公共DBとbit-GEMの遺伝子を比較し、
ユニークな遺伝子を特定・選別可能



Genes from...

Public
database

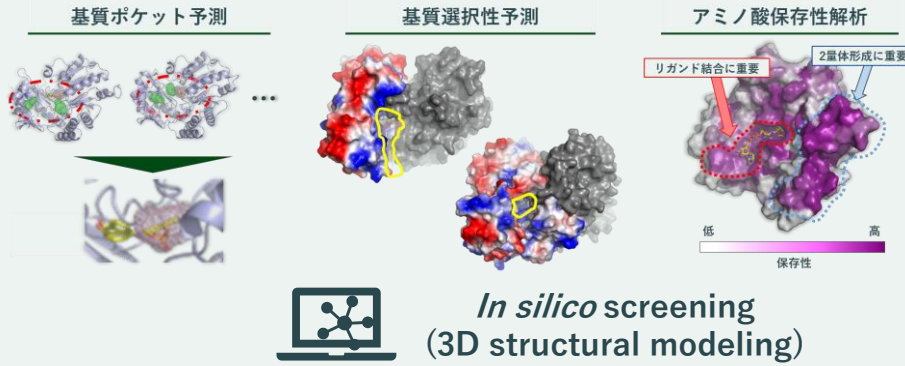
bitBiome's
private data

Soil, fecal,
oral, skin,
etc.

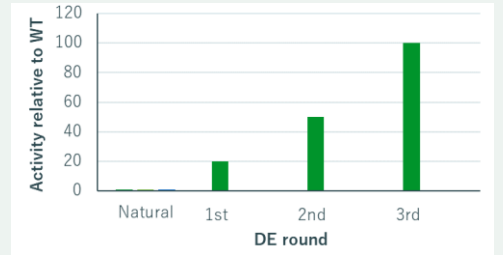
Rock salt

bit-QED : シングルセルゲノムデータベース (bit-GEM) からの 酵素探索・改変支援プラットフォーム

構造情報から目的酵素の絞り込み / 標的残基の特定



機械学習で変異箇所特定・
機能向上



Machine Learning-based
mutant design

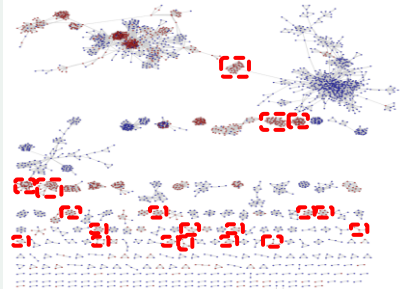


bit-GEM

bit-MAP®で収集した
8億超の遺伝子

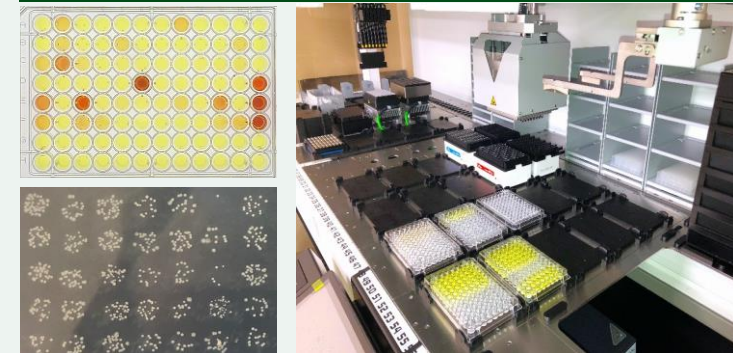


配列情報から
目的遺伝子の絞り込み



High-throughput screening by robotics

実験支援ロボットによる大量スクリーニング



【bit-QED酵素探索】独自の酵素探索プラットフォームで目的の反応を持つ酵素を効率的に獲得可能

機械学習モデルxタンパク質構造予測で目的酵素をマイニング



- 配列情報から大腸菌での発現可否（可溶化）を予測

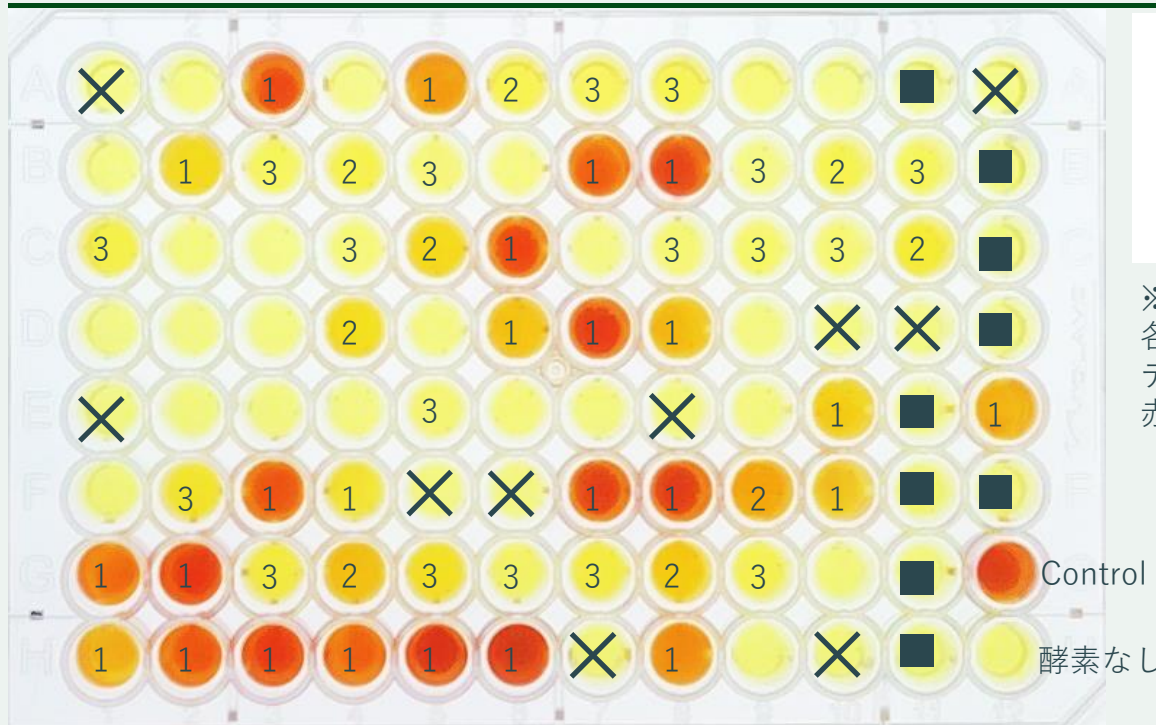


- タンパク質構造予測データ同士を比較し、機能を予測
- タンパク質構造予測データから、目的基質との反応を予測



- 遺伝子の採取源（温泉、鉱山排水、天日塩など）、由来微生物種などの背景情報から機能を予測

bit-GEMの配列を選抜し、62%で活性陽性を達成

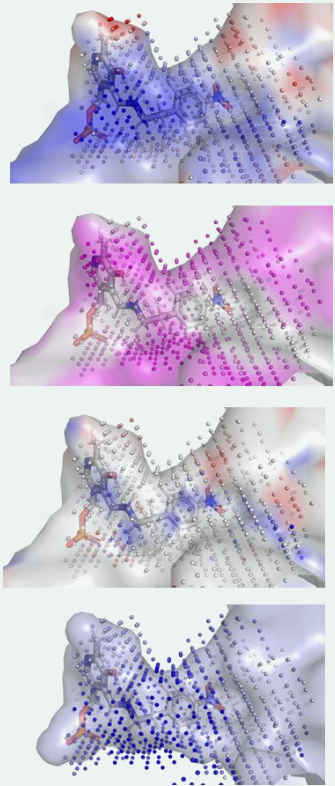


- 1: 高活性
- 2: 中活性
- 3: 小活性
- X: 非発現 (E.coli)
- : 未評価

※左図の反応プレートでは、各ウェルで異なる酵素がテストされている
赤が濃いほど高活性を示す

- ✓ 85種のうち、75種は大腸菌での生産に成功（88%）し、そのうち52種（62%）で活性を確認
- ✓ 既知酵素より高活性な酵素も取得

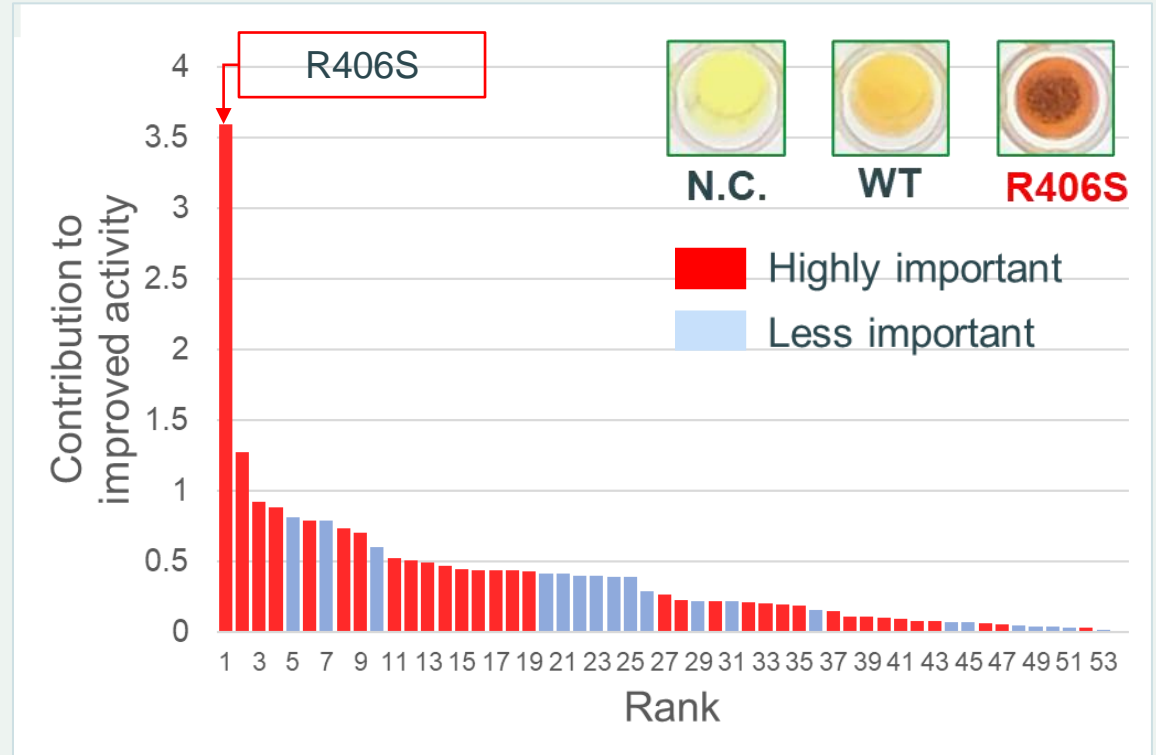
【bit-QED酵素改変】 3次元構造予測を駆使し、独自のアルゴリズムで変異標的残基をランク付けし、高精度に高活性変異体を取得



91	AA	Remark1
156	TYR	
169	MET	
172	LEU	
234	ALA	
318	GLU	
406	ARG	
417	ARG	
418	ALA	Highly important
419	VAL	Highly important
171	ALA	
30	GLN	
395	ARG	
158	GLY	
265	ILE	
154	ASN	
25	PHE	
188	GLN	
190	TYR	
62	LEU	
320	TYR	
235	GLU	Less important
403	ILE	Less important
420	GLY	
421	ASP	
324	THR	
93	GLN	
317	GLY	
63	TRP	
91	PHE	
264	VAL	
265	ILE	

3次元構造予測から変異標的残基を予測

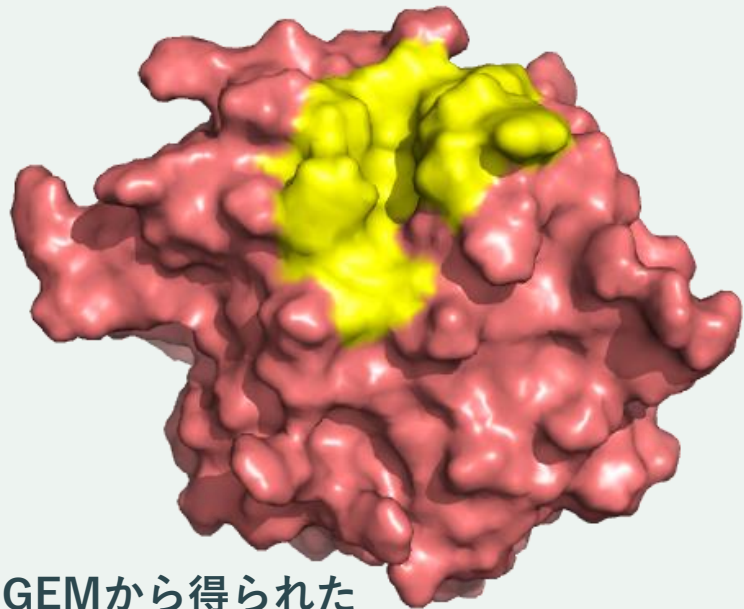
標的残基を重要度でランク付け



- 変異標的残基に対して、1塩基変異を導入
- **Top20のうち17がHighly important**と予測された標的残基の改変により、活性向上を実現

- ✓ 機械学習を活用した変異標的残基の予測により、高精度に高活性変異体を取得
- ✓ Automationを活用したWetスクリーニング系により、TAT2週間で1ラウンドの評価が可能

PET分解酵素をbit-GEMから探索し、短期間で機能向上を実現

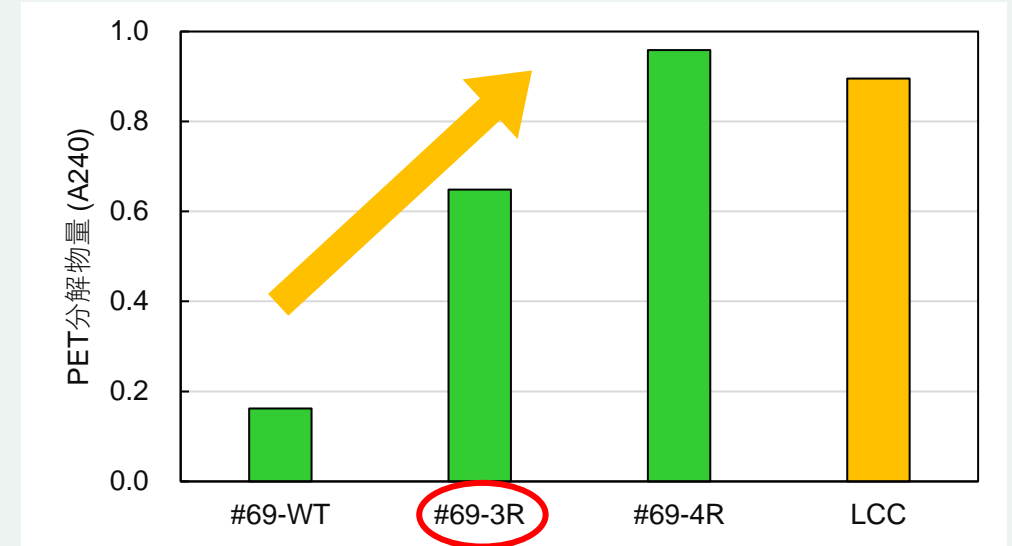


bit-GEMから得られた
PET分解酵素

変更すべき
アミノ酸を予測

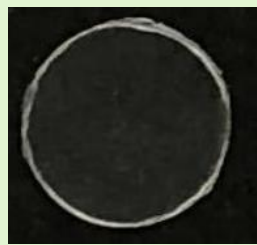
変更型酵素の調製
性能評価

各ラウンドで最も高い酵素活性値の比較



未処理のPETのフィルムを実際に分解することを確認

変更型酵素(3R)を添加



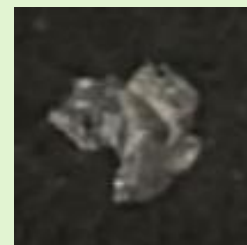
未処理の
PETフィルム



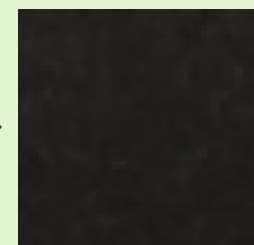
11日目



14日目
午前



14日目
午後



15日目

特徴

- ・ 酵素の追加なし
→ 安定性が高い
- ・ 40°Cでの反応
→ 環境負荷低い

3つのコアアセットbit-MAP[®], bit-GEM, bit-QEDを活用した事業を展開中

bitBiomeサービス概要



酵素探索

- bit-GEMから配列情報ベース、3次元構造予測ベースでin silicoでスクリーニング
- In silico絞込み後の候補配列のWetスクリーニングも対応可能
- プロジェクトに合わせたフレキシブルな契約形態をご案内



酵素改変

- 達成したい酵素の特性に合わせて、酵素改変の変異標的アミノ酸残基を予測
- In silico絞込み後の候補配列のWetスクリーニングも対応可能
- プロジェクトに合わせたフレキシブルな契約形態



微生物ゲノム解析

- bit-MAP[®]を活用した1サンプルから384微生物細胞のゲノムデータ解析
- その他、ショットガンメタゲノム解析やバイオインフォマティクス解析およびデータベース構築など各種サービスを受託、共同開発形式で展開中



自社/共同開発事業



酵素開発

- 自社開発もしくはパートナーリングでの特定の酵素開発を実施
 - PET分解酵素開発
 - 抗菌タンパク質エンドライシン開発



バイオプロセス開発

- バイオマス由来の素材開発を生体触媒を使って実現



bitBiome

Appendix : bit-MAP[®]



シングルセルとメタゲノム解析によって、 食物繊維の消化吸収に関わる菌を株レベルで特定

[Source] "Single-cell genomics of uncultured bacteria reveals dietary fiber responders in the mouse gut microbiota" **Hosokawa et al.** *Microbiome* 2020-01-23

BMC Part of Springer Nature

Microbiome

Home About Articles Submission Guidelines

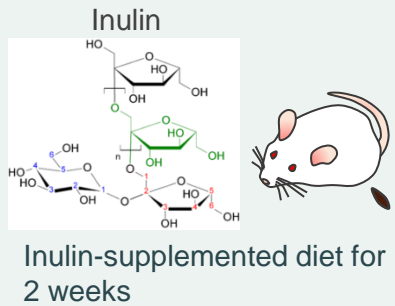
Research | Open Access | Published: 23 January 2020

Single-cell genomics of uncultured bacteria reveals dietary fiber responders in the mouse gut microbiota

Rieka Chijiwa Masahito Hosokawa Masato Kogawa Yohei Nishikawa Keigo Ide Chikako Sakanashi Kai Takahashi & Haruko Takeyama

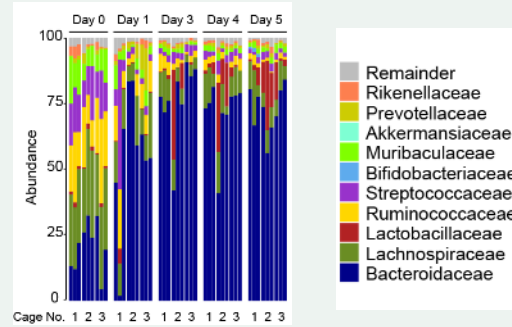
Microbiome 8, Article number: 5 (2020) | Cite this article

1613 Accesses | 61 Altmetric | Metrics



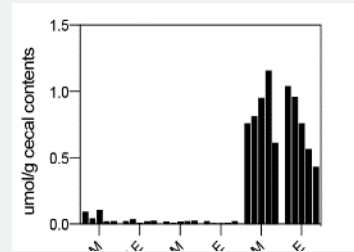
Metagenomics

Increase of *Bacteroides* sp.



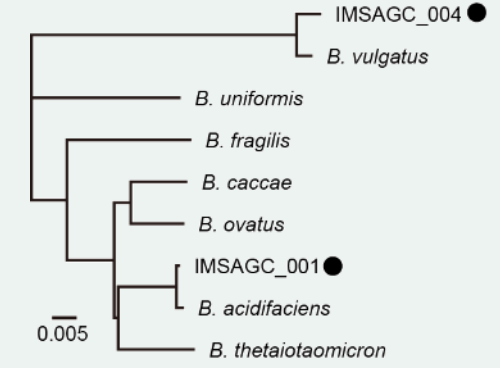
Metabolomics

Increase of succinate in ceacum

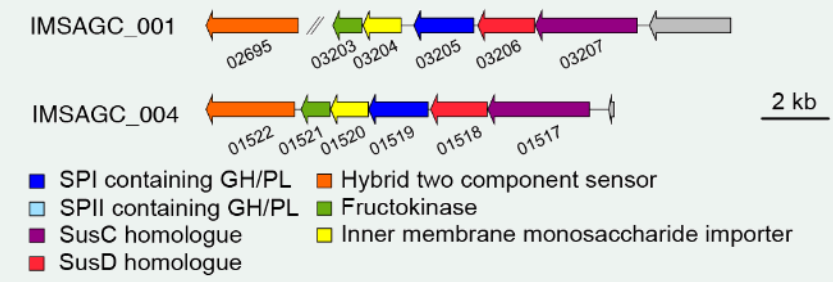


Single-cell genomics

Analysis of more than 300 single-cell genomes
Identification of uncultured *Bacteroides* sp. genomes



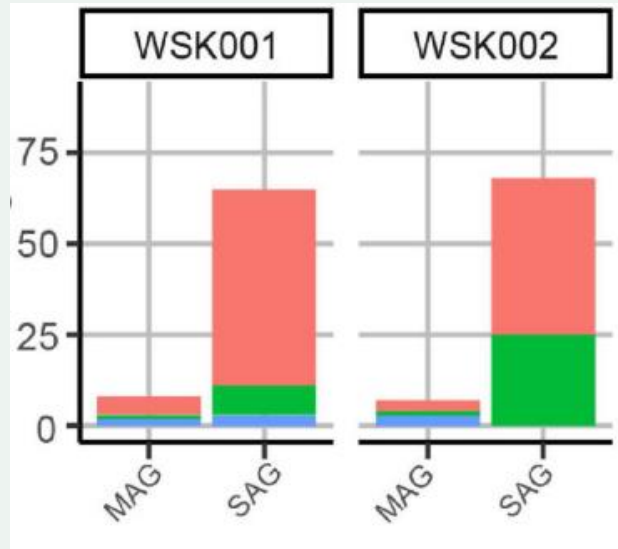
Identification of inulin-utilization gene cluster and succinate synthesis pathway from draft genomes



ヒトにおける食品や薬剤の代謝に関わる菌を特定し、
プレ・プロバイオティクス製品やバイオマーカーの開発につなげていく

シングルセルゲノム解析なら高品質ゲノムを多数獲得可能 プラスミド・プロファージを株レベルで比較も可能に

bit-MAP®でメタゲノムの
10倍以上の中・高品質ゲノムを取得

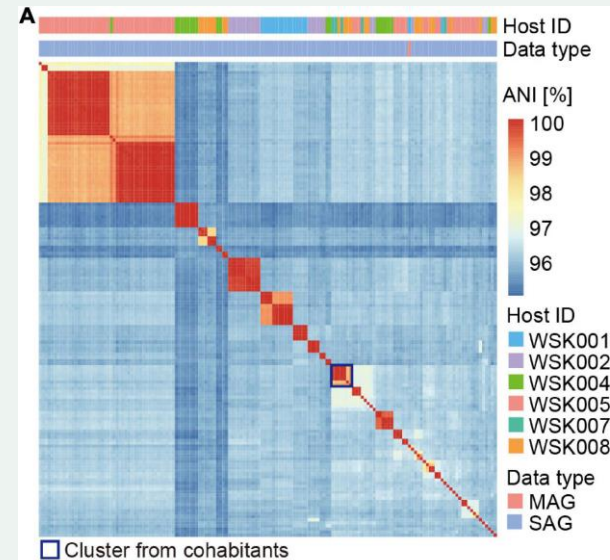


MAG : Metagenome-Assembled Genome
SAG : Single-Amplified Genomes

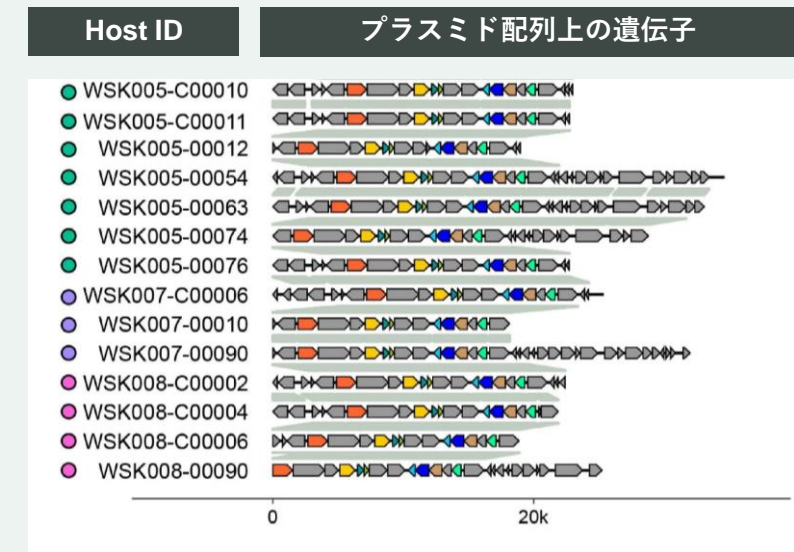


ヒト皮膚常在菌

8名の日本人から得られた *Moraxella osloensis* sp. のゲノムを株レベルで比較し、株レベルでの多様性を解明



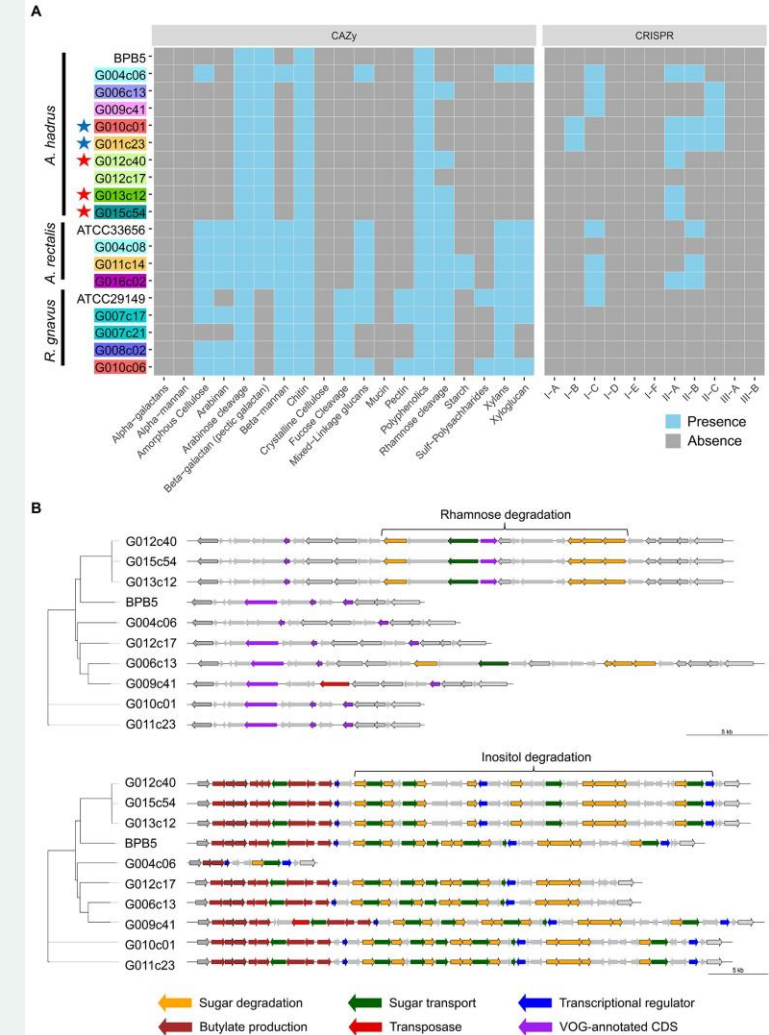
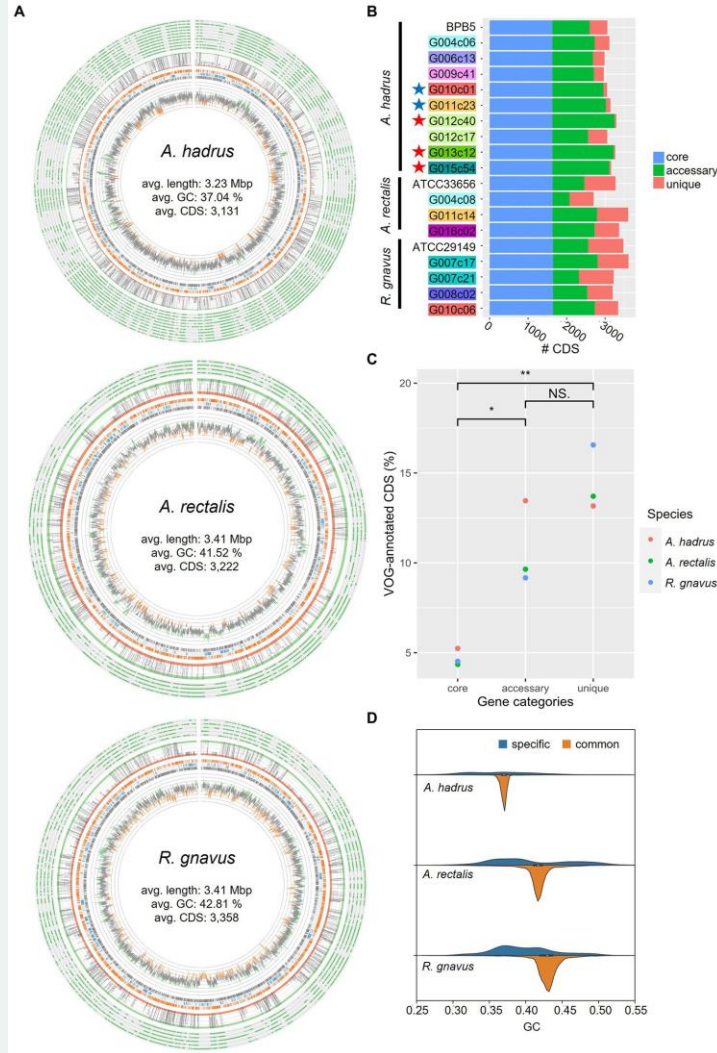
M. Osloensis sp.由来の
プラスミド配列を取得



ロングリードシーケンサーとの併用で未培養微生物から環状ゲノムも獲得可能

腸内細菌サンプルから3種12の環状ゲノムを獲得

ゲノム情報から代謝情報を解析し、それぞれの菌株ごとの比較ゲノム解析を実施



List of publications (1/2)

1. Kogawa et al. "Revealing within-species diversity in uncultured human gut bacteria with single-cell long-read sequencing." *Frontiers in Microbiology* 14 (2023)
2. Ide et al. "Targeted single-cell genomics reveals novel host adaptation strategies of the symbiotic bacteria *Endozoicomonas* in *Acropora tenuis* coral." *Microbiome* 10.1 (2022): 1-16.
3. Ide et al. "Exploring strain diversity of dominant human skin bacterial species using single-cell genome sequencing." *Frontiers in Microbiology* 13 (2022).
4. Nishikawa et al. "Validation of the application of gel beads-based single-cell genome sequencing platform to soil and seawater." *ISME Communications* 2.1 (2022): 1-11.
5. Hosokawa et al. "Strain-level profiling of viable microbial community by selective single-cell genome sequencing." *Scientific Reports* 12.1 (2022): 1-12.
6. Aoki et al. "Massively parallel single-cell genomics of microbiomes in rice paddies." *Frontiers in Microbiology* 13 (2022): 4400.
7. Alma'abadi et al. "Identification of Lipolytic Enzymes Using High-Throughput Single-cell Screening and Sorting of a Metagenomic Library." *New Biotechnology* (2022).
8. Kogawa et al. "Single-cell metabolite detection and genomics reveals uncultivated talented producer." *PNAS Nexus* 1.1 (2022): pgab007.
9. Arai et al. "Male-killing-associated bacteriophage WO identified from comparisons of *Wolbachia* endosymbionts of *Homona magnanima*." *bioRxiv* (2022).

— List of publications (2/2)

10. Arikawa et al. "Recovery of strain-resolved genomes from human microbiome through an integration framework of single-cell genomics and metagenomics." *Microbiome* 9.1 (2021): 1-16.
11. Conchouso et al. "Integration of droplet microfluidic tools for single-cell functional metagenomics: an engineering head start." *Genomics, Proteomics & Bioinformatics* 19.3 (2021): 504-518.
12. Chijiwa et al. "Single-cell genomics of uncultured bacteria reveals dietary fiber responders in the mouse gut microbiota." *Microbiome* 8.1 (2020): 1-14.
13. Yoda et al. "High-Quality Draft Single-Cell Genome Sequences of Two Gammaproteobacteria Strains Sampled from Soil in a Strawberry Farm." *Microbiology Resource Announcements* 9.35 (2020): e00743-20.
14. Lewaru et al. "Draft Genome Sequence of *Okeania* sp. Strain KiyG1, Assembled from Single-Amplified Genomes Collected from Cape Kiyan, Okinawa, Japan." *Microbiology Resource Announcements* 9.46 (2020): e00837-20.