

【公報種別】 特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載
【部門区分】 第 6 部門第 3 区分
【発行日】 令和 7 年 6 月 5 日(2025.6.5)

【国際公開番号】 WO2024/095564
【出願番号】 特願 2024-554268(P2024-554268)
【国際特許分類】

G 1 6 B 5/00(2019.01)
C 1 2 Q 1/02(2006.01)
C 1 2 M 1/00(2006.01)
C 1 2 M 1/34(2006.01)
C 1 2 M 3/00(2006.01)

10

【F I】

G 1 6 B 5/00
C 1 2 Q 1/02
C 1 2 M 1/00 C
C 1 2 M 1/34 D
C 1 2 M 3/00 Z

【手続補正書】

20

【提出日】 令和 7 年 3 月 24 日(2025.3.24)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 特許請求の範囲

【補正対象項目名】 全文

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

細胞の代謝フラックス分布の推定方法であって、
第 1 株細胞および比較対象の第 2 株細胞の各々について、細胞外へ排出される物質の時
系列データを含む排出データを取得するステップと、
前記排出データに基づいて、前記細胞外への物質の排出フラックスを算出するステップ
と、
前記排出フラックスに基づいて、複数の一次フラックスパターンを推定するステップと
、
前記複数の一次フラックスパターンの互いの類似性に関する情報を使って、前記複数の
一次フラックスパターンをクラスタリングして出力するステップとを備え、
前記排出フラックスは、細胞増殖速度のフラックスである増殖フラックス、および、細胞外へ排出される代謝物である細胞外代謝物の排出のフラックスである細胞外フラックスを含む、代謝フラックス分布の推定方法。

30

40

【請求項 2】

前記出力するステップは、前記複数の一次フラックスパターンをクラスタリングすることにより、代表的な代表フラックスパターンを推定するステップを含む、請求項 1 に記載の代謝フラックス分布の推定方法。

【請求項 3】

前記代表フラックスパターンを順位付けするステップをさらに備える、請求項 2 に記載の代謝フラックス分布の推定方法。

【請求項 4】

前記第 1 株細胞の前記代表フラックスパターンと、前記第 2 株細胞の前記代表フラックスパターンとを比較することにより、相違点を検出するステップをさらに備える、請求項

50

3 に記載の代謝フラックス分布の推定方法。

【請求項 5】

前記複数の一次フラックスパターン、前記代表フラックスパターン、前記順位付けされた代表フラックスパターンおよび前記相違点の少なくとも 1 つを出力するステップをさらに備える、請求項 4 に記載の代謝フラックス分布の推定方法。

【請求項 6】

前記第 1 株細胞および前記第 2 株細胞は、同一系統である 2 種類の菌株に各々属する細胞である、請求項 1 に記載の代謝フラックス分布の推定方法。

【請求項 7】

前記排出データは、細胞の量の時系列データである細胞データ、および、前記細胞外代謝物の量の時系列変化データである細胞外代謝物データを含む、請求項 1 に記載の代謝フラックス分布の推定方法。

10

【請求項 8】

前記細胞外代謝物は、アミノ酸類、ビタミン類、アミノ酸代謝に関わる代謝物、核酸代謝に関わる代謝物、および、T C A サイクル (Tricarboxylic Acid Cycle) に関わる代謝物の少なくとも 1 つを含む、請求項 7 に記載の代謝フラックス分布の推定方法。

【請求項 9】

前記細胞外代謝物データは、前記細胞外代謝物の総体のデータである細胞外メタボロームデータに基づいて算出される、請求項 7 に記載の代謝フラックス分布の推定方法。

【請求項 10】

20

前記第 1 株細胞および前記第 2 株細胞は、特定代謝物の生産量が異なる細胞であって、前記複数の一次フラックスパターンを推定するステップは、

細胞内のフラックスを説明変数とし、前記細胞増殖速度の計測値と推定値との誤差、および、前記特定代謝物の排出量の計測値と推定値との誤差を目的関数とした、最適化問題を解くことにより、最適化フラックスパターンを推定するステップと、

前記最適化フラックスパターンにおいて、前記説明変数、前記細胞増殖速度および前記特定代謝物の排出量を維持した状態で、細胞内の各フラックスについて、フラックス変動解析を行ない、最小値と最大値とを得るステップと、

前記最小値と前記最大値との差が所定の閾値以上であるフラックスについては、さらに、フラックスを前記最小値とした場合およびフラックスを前記最大値とした場合の各々について、フラックスバランス解析を用いて前記一次フラックスパターンを推定するステップとを含む、請求項 9 に記載の代謝フラックス分布の推定方法。

30

【請求項 11】

前記クラスタリングして出力するステップは、前記排出フラックス間の類似度に基づいて、前記複数の一次フラックスパターンをクラスタリングするステップをさらに含む、請求項 1 に記載の代謝フラックス分布の推定方法。

【請求項 12】

前記順位付けするステップは、前記排出フラックスについての計測値とフラックスバランス解析による推定値との誤差に基づいて前記代表フラックスパターンを順位付けするステップを含む、請求項 3 に記載の代謝フラックス分布の推定方法。

40

【請求項 13】

細胞の代謝フラックス分布の推定方法であって、

所定の株細胞について、細胞外へ排出される物質の時系列変化データを含む排出データを取得するステップと、

前記排出データに基づいて、前記細胞外への物質の排出フラックスを算出するステップと、

前記排出フラックスに基づいて、複数の一次フラックスパターンを推定するステップと、

前記複数の一次フラックスパターンの互いの類似度に基づいて、前記複数の一次フラックスパターンをクラスタリングして出力するステップとを備え、

50

前記排出フラックスは、細胞増殖速度のフラックスである増殖フラックス、および、細胞外へ排出される代謝物である細胞外代謝物の排出のフラックスである細胞外フラックスを含む、代謝フラックス分布の推定方法。

【請求項 14】

細胞の代謝フラックス分布を推定する解析装置であって、

第1株細胞および比較対象の第2株細胞の各々について、細胞外へ排出される物質の時系列変化データを含む排出データを記憶するメモリと、

プロセッサとを備え、

前記プロセッサは、

前記排出データに基づいて、前記細胞外への物質の排出フラックスを算出し、

前記排出フラックスに基づいて、複数の一次フラックスパターンを推定し、

前記複数の一次フラックスパターンの互いの類似度に基づいて、前記複数の一次フラックスパターンをクラスタリングして出力し、

前記排出フラックスは、細胞増殖速度のフラックスである増殖フラックス、および、細胞外へ排出される代謝物である細胞外代謝物の排出のフラックスである細胞外フラックスを含む、解析装置。

【請求項 15】

コンピュータによって実行されることにより、前記コンピュータに請求項1に記載の代謝フラックス分布の推定方法を実施させる、プログラム。

10

20

30

40

50