

バイオものづくりで挑むグリーントランスフォーメーション



夢はバラ色

本田 孝祐*

Challenge to Green Transformation by Bio-manufacturing

Key Words : Bio-manufacturing, Green transformation, GteX

バイオものづくりとグリーントランスフォーメーション (GX)

微生物を用いた発酵製造による化学品生産技術は、バイオマスなどの再生可能資源からの有用化学品生産を可能とする持続可能なものづくり技術として古くから注目されてきた。糖や油脂を原料とした古典的な発酵製造に加え、近年では、光合成微生物や化学合成独立栄養微生物（水素などの化学物質に由来する還元力を利用し、CO₂を固定できる微生物）を用いてCO₂を直接資源化しようとする取り組みも活発化しており、これら一連の技術はしばしば「バイオものづくり」技術と総称される。メタン発酵による有機性廃棄物の減容化とここで生じたメタンガスのエネルギーとしての利用もバイオものづくり技術のひとつとみなすことが可能であり、バイオものづくりは動脈産業・静脈産業の別を問わず、経済活動の活性化と資源循環の促進を両立できる有望な技術分野として期待を集めている。米国ではエネルギー省により、バイオマス資源からの生産が期待される基幹物質が定められ、バイオものづくりによるこれらの物質の商業生産プロセス開発に重点的な支援が行われてきた。また環境保護庁では、環境に配慮した化学品製造プロセスの開発事例を表彰するグリーンケミストリーチャレンジという制度を設けており、その受賞対象の中にも微生物を用いたバイ

オものづくりに分類されるものが数多く見受けられる（表1）¹⁾。わが国では、国と民間が連携し、脱炭素に向けた投資を加速させていくことを目的に、政府がグリーントランスフォーメーション（GX）経済移行債を発行し、これを原資とした様々な民間支援が開始されている²⁾。その一環として、NEDOやJSTから複数の大型プロジェクトが立ち上がっており、バイオものづくりもそれらの主たる支援分野のひとつに挙げられている。本稿では、そのうちのひとつ、JST・革新的GX技術創出事業（GteX）にて筆者が代表を務めるプロジェクトの取り組みについて紹介する。

JST・GteX事業の概要

GteXでは、政府のグリーン成長戦略で定められた14の分野に関連し、日本のアカデミアの貢献が特に期待できる領域として「蓄電池」「水素」「バイオものづくり」の3領域が設定されている。GX移行債を原資として立ち上げられた大型事業のうち、NEDOが主幹となるものでは産業界あるいは産学官連携による実用化研究に重きが置かれるが、GteXでは主としてアカデミアにおける基礎研究力の蓄積と活用に焦点が当てられている。ただし国債、すなわち国民から借り入れたお金が原資となっていることから、基礎研究のみに終始するものではなく、ここで得られたシーズ技術を産業界との共同研究へとスピニングアウトし、将来的な社会実装につなげることが責務となっている。またそれぞれの領域の持続的な発展のため、若手人材の育成に取り組むことも求められており、プロジェクトに参加した学生の博士後期課程への進学や関連分野への就職数などもプロジェクトの評価項目のひとつとなっている。バイオものづくり領域には、筆者が代表を務める微生物中核チームのほか、植物を用いたGX技術の開発を



* Kohsuke HONDA

1975年12月生まれ
京都大学大学院農学研究科博士課程修了
(2003年)
現在、大阪大学 生物工学国際交流センター 教授 博士(農学)
専門/応用微生物学、合成生物学、酵素工学
TEL : 06-6879-7438
FAX : 06-6879-7454
E-mail : honda.kohsuke.icb@osaka-u.ac.jp

表1 グリーンケミストリーチャレンジの受賞対象となった微生物による有用化学品の発酵製造の例

受賞年	受賞団体・受賞者	技術概要
2020	Vestaron Corporation	組換え酵母による抗菌性ペプチドの生産
2020	Genomatica	組換え大腸菌による 1,3-ブチレングリコールの生産
2019	Kalion	組換え大腸菌によるグルカル酸の生産
2016	Newlight Technologies	改変型ポリマー化酵素を有する微生物を用いたメタンからの耐熱性プラスチック生産
2016	Verdezyne	組換え酵母によるナイロン原料の生産
2015	Algenol	光合成機能を強化したラン藻によるエタノール生産
2015	LanzaTech	化学合成独立栄養微生物の代謝改変による合成ガスからのエタノールおよび 2,3-ブタンジオールの発酵生産
2014	Solazyme	組換え藻類による油脂（トリアシルグリセロール）生産
2014	Amyris	組換え酵母によるファルネサン（代替ディーゼル燃料）の発酵生産

目指す植物中核チーム、また用いる生物種の別によらず、バイオものづくりで共通して必要となる基盤技術開発に取り組む3つのチームが設けられている。それぞれのチームの代表、副代表は自身らのチーム研究の統括だけでなく、1~2カ月に一度の頻度で開催される領域ステアリング会議に出席し、プログラムオフィサー（神戸大学副学長・近藤昭彦教授）とともに領域の運用指針について議論を行うなど、領域全体が一体となったプロジェクト運営がなされている。

微生物中核チームの取り組み

微生物中核チームには、現在、16機関・35名のPIが参画し、バイオマスやCO₂から燃料や樹脂素材などのバルクケミカル類の発酵生産につながるシーズ技術の開発に取り組んでいる。チームは大きく3つの研究開発グループ（サブチーム1~3）からなっており（図1）、このほか、企画や運営などチームのステアリング機能を担うサブチーム4が設けられている。サブチーム1では、大腸菌や酵母など、バイオものづくり分野で汎用される微生物に対して、有用物質の商業生産のために共通して必要となる生

物機能を強化した「ベーシックセル」を創出することを狙いとしている。具体的には、アセチル CoA のように油脂やアルコール、樹脂原料の共通前駆体となりえるハブ代謝物の生産能力の最大化や、生産物の過剰な蓄積や細胞の高密度化に伴うストレスへの耐性強化に取り組んでいる。また汎用微生物の代表格である大腸菌に CO₂ や C1 化合物の資化能力を付与し、これらの物質の資源化のための新たなアプローチを提供することを目指している。

サブチーム2では、汎用微生物にはないユニークな特性を有した微生物を探索・育種し、これらを次世代のベーシックセルへと発展させる試みを進めている。欧米や中国をはじめとする諸外国のバイオものづくり研究では、汎用微生物に対する合理的な機能強化と育種に重きが置かれてきた。わが国でも同様の取り組みに力が注がれているが、その一方で、土壌などの環境サンプルからのスクリーニングにより、有用物質生産に資する多様でユニークな機能を持った微生物を獲得する探索型研究で優れた実績を有する点もわが国のバイオものづくりの特徴である。これは、バイオものづくりの主要プレーヤーが、欧米では一部の大手化学品メーカーに集約されてきた

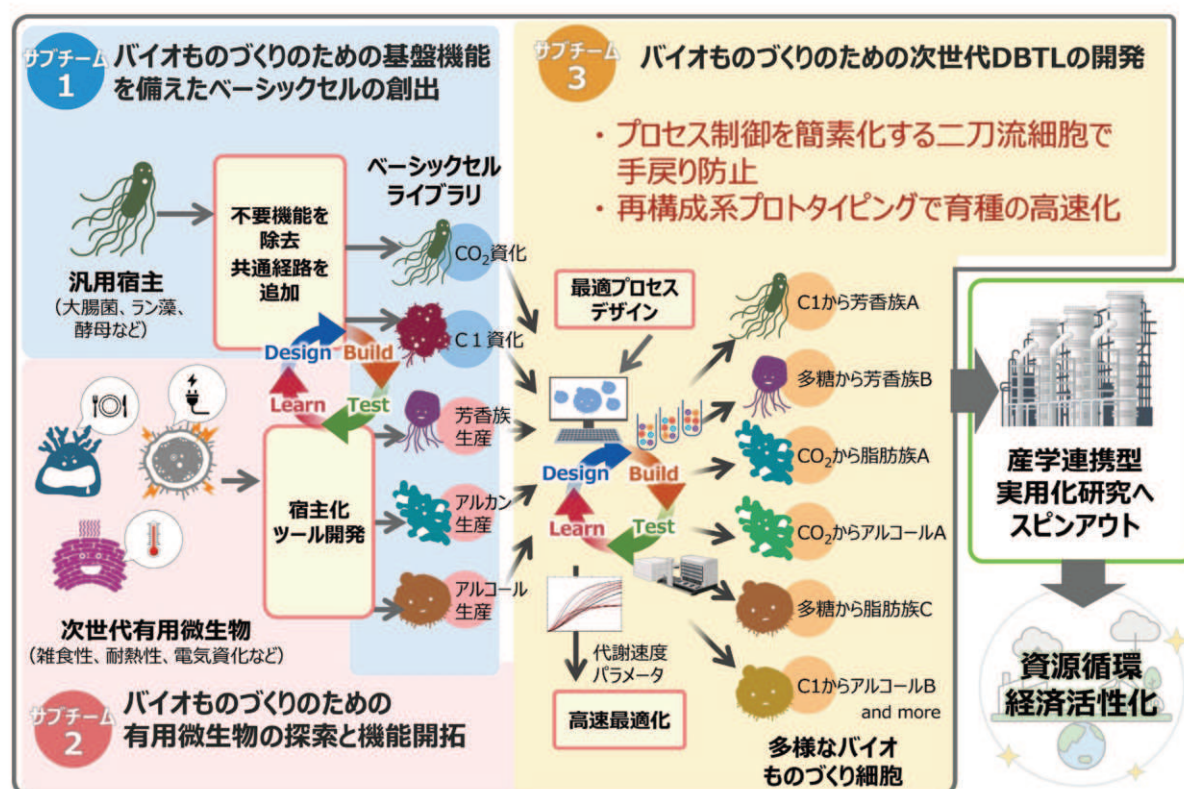


図1 GteX・バイオものづくり領域・微生物中核チームでの研究開発概要

ことに対して、わが国では発酵食品製造で独自の微生物利用技術を培ってきた多くの中規模食品メーカーがその役割を担ってきたためと分析できる。わが国が強みを有するこの探索力を推進力とし、サブチーム2では、電極から受け取った電子でCO₂を固定化する微生物、廃油や揮発性物質などを資化する雑食性微生物、70℃を超える高温域で増殖可能であり、未滅菌培地でも雑菌汚染なく培養可能な高度好熱菌などの機能開発を進めている。また日本全国から収集した環境サンプルから新種を含む数多くの酵母を収集し、バイオものづくりに資する特性の有無をプロファイリングする取り組みも進めている。

サブチーム3では、サブチーム1、2で取り扱われる多様な微生物に共通して利用可能な基盤的育種技術を開発することを目的としている。バイオものづくり分野における微生物育種では、有用物質生産のための代謝経路の合理的設計 (Design)、設計された経路を迅速に構築するための細胞機能改変技術の高度化 (Build)、得られた育種株のパフォーマンスを精密かつハイスループットに評価するための計測技術開発 (Test)、計測結果の解析と次なる育

種ポイントのあぶり出し (Learn) の4つのステップからなるDBTLサイクルという概念が広く受け入れられており、わが国でもNEDOスマートセルプロジェクトなどでDBTLの各ステップの高度化に資する要素技術が開発されてきた。GteX事業ではこれらの開発済み技術の利用を念頭に置きつつも、改めてこれら一連の要素技術を俯瞰し、そこにアドオンされるべき技術を洗い出した。こうして立案された具体的取組みのひとつとして、ゲノムワイドな代謝スイッチの創出により、発酵生産プロセスを微生物の増殖フェーズと有用代謝物の生産フェーズに分けて制御するための技術開発 (二刀流細胞の創出) が挙げられる。バイオものづくりでは実験室スケール (おおむね5~10 Lスケールの培養槽を用いた評価まで) で良好な成績を示した育種株が、商業スケール (数百L~数kt) にスケールアップされた場合に同等のパフォーマンスを示すことができず、プロセス開発の大幅な見直しが求められる「手戻り」がしばしば生じる。発酵生産プロセスのスケールアップには、培養槽の通気攪拌による酸素供給、攪拌に伴う細胞への物理的ストレス、部分的な攪拌

ムラによる培地成分の不均一性、培養槽上部と下部の圧力差など複数の物理化学的パラメーターが複雑に関わりあっており、これら全てを記述しうる統合的な数学モデルは未だ完成していない。しかしながら、増殖フェーズと物質生産フェーズを明確に切り分けることができれば、それぞれのフェーズで特に注意して制御すべき操作パラメーターを限定し、スケールアップを容易にできる。そのほか、サブチーム3では、細胞外での代謝経路の再構築と最適化(代謝プロトタイピング)、機械学習を用いた酵素機能の合理的改良技術、遺伝子導入操作の自動化などが進められている。

研究開発の実働部隊となるサブチーム1~3に加え、チーム全体の運営や、若手人材育成、アウトリーチなどの各種イベントを企画するための独立した組織(サブチーム4)を設けている点も、微生物中核チームの特徴である。また、サブチーム4では、公共政策学の専門家をメンバーに含め、バイオものづくり研究と社会の交錯領域(食品安全、バイオエコノミー、国際保健等)におけるガバナンスやELSIにかかわる研究を推進し、これを研究開発の指針のひとつとしている。

おわりに

GXの実現が地球規模での喫緊の課題であることは言を俟たない。またGteXは国債、すなわち国民からの借金を原資としており、プロジェクトに携わる筆者らは重い責任を負う立場にある。さらに

GteXでは、プロジェクト参加メンバーの入れ替えも含めた定期的な研究計画の見直しが求められており、メンバーは常に緊張感をもって研究開発に取り組んでいる。一方で、バイオものづくり分野に限らず、あらゆる研究開発は必ずしも当初計画どおりに進捗するものではない。特に新規有用微生物の取得に取り組むサブチーム2のように探索研究としての性格が強いものに関してはより大きな不確実性が伴う。しかしながら、上にも述べたとおり、日本のバイオものづくりは探索力を強みのひとつとして世界と渡り合ってきた実績を有する。これには、多くの発酵製造メーカーの貢献のみならず、日本人ならではの粘り強さや観察力が優れた研究開発の推進力のひとつとなってきたと分析することもできよう。本プロジェクトにおいてもこうした忍耐力や観察力を武器にわが国発のGX技術をひとつでも多く産み出したと考えている。その中には当初の計画には含まれなかった、「斜め上」な技術も含まれるのではないかと、筆者自身も期待をしているところである。

参考文献

- 1) 米・環境保護庁ホームページ
<https://www.epa.gov/greenchemistry/green-chemistry-challenge-winners>
- 2) 財務省ホームページ
<https://www.mof.go.jp/jgbs/topics/JapanClimateTransitionBonds/index.html>

