

未来社会を支える温暖化対策技術シンポジウム in 関西
2020年9月24日

バイオエコノミー社会の実現を目指した グリーンバイオプロセスの開発

公益財団法人地球環境産業技術研究機構(RITE)
バイオ研究グループ／グループリーダー、主席研究員

乾 将行

Presentation Outline

(1) はじめに

- バイオエコノミー
- RITEバイオプロセス

(2) 研究開発

- バイオ燃料; バイオジェット燃料生産

(3) バイオ×デジタル基盤技術開発

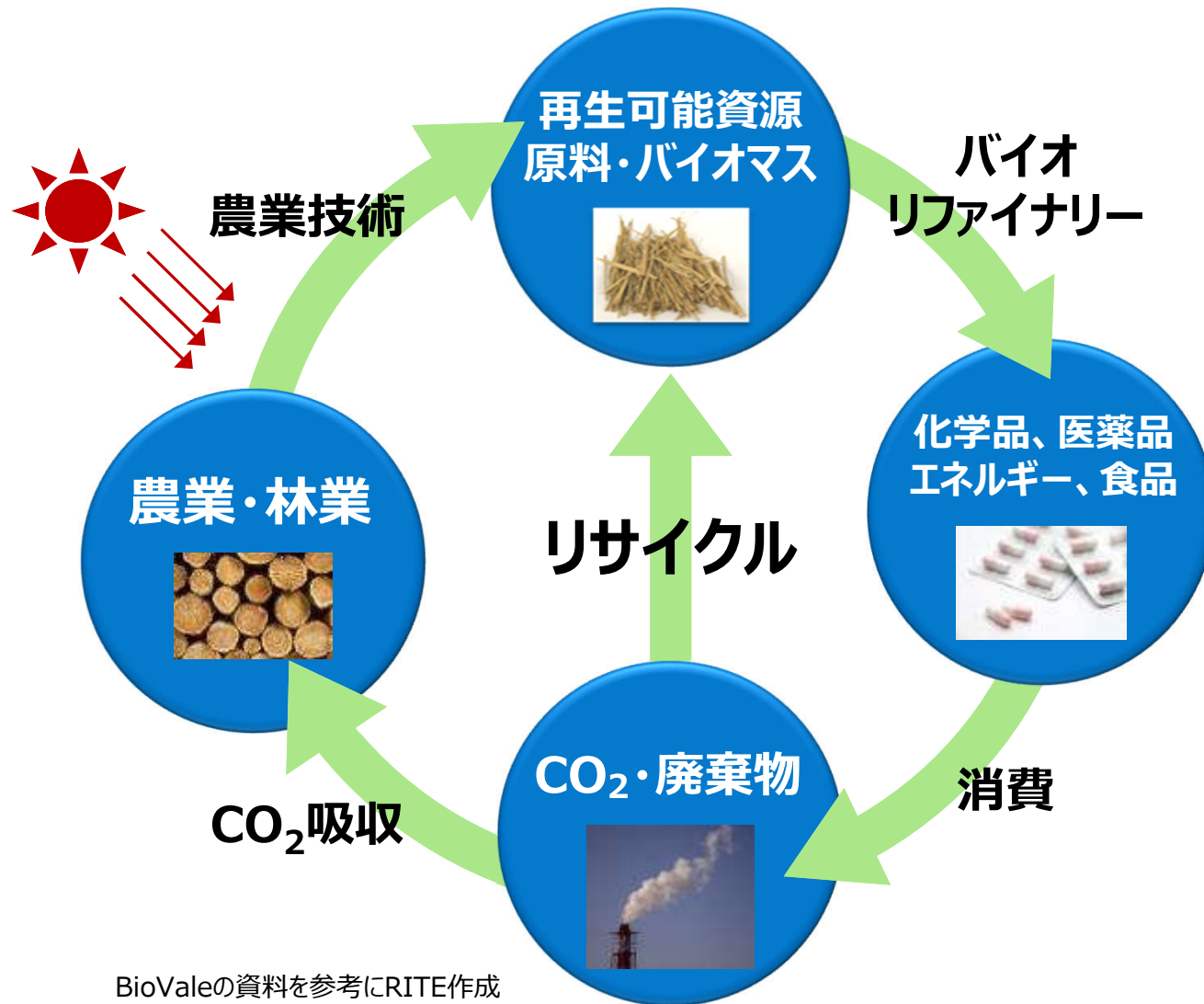
- NEDOスマートセル
- SIP戦略的イノベーション
- NEDOデータ駆動型統合バイオ生産マネジメントシステム

(4) 実用化事業

- GEI (Green Earth Institute株式会社)
- GCC (グリーンケミカルズ株式会社)

バイオエコノミー(Bioeconomy)

Bioeconomy: バイオ技術に基づく産業、循環型社会とバイオ産業が融合



バイオ技術が
貢献する市場は
**2030年に
200兆円規模**

OECD加盟国全
GDPの2.7%と予測

工業分野では全体の
39%を占める

出典: 経産省

BioValeの資料を参考にRITE作成

バイオ戦略2020

全体目標

2030年に世界最先端のバイオエコノミー社会を実現

9つの市場領域

- ① 高機能バイオ素材
- ② バイオプラスチック
- ③ 持続的・一次生産システム
- ④ 有機廃棄物・有機排水処理
- ⑤ 生活改善ヘルスケア、機能性食品、デジタルヘルス
- ⑥ バイオ医薬品・再生医療・細胞治療・遺伝子治療関連産業
- ⑦ バイオ生産システム
- ⑧ バイオ関連分析・測定・実験システム
- ⑨ 木材活用大型建築、スマート林業

基盤的施策

- ① 新型コロナウイルス感染症対策に係る
研究開発等の推進
- ② 市場獲得を実現するデータ連携促進
 - バイオデータ連携・利活用ガイドライン策定
- ③ グローバルバイオコミュニティ(2地域程度)
 - ・ 地域バイオコミュニティ(数都市程度)の形成
- ④ 市場領域に係る基盤的施策(未確定)
 - データ基盤の整備、バイオコミュニティ形成等
- ⑤ バイオ戦略を推進する司令塔機能の強化
 - KPI設定し有識者会議で評価
 - 市場領域ロードマップ策定、ガイドラインの策定

本年冬を目途に以下を策定

- ・市場領域ロードマップ
- ・「バイオ戦略2020(市場領域施策確定版)」

増殖非依存型バイオプロセスの概念図

RITE Bioprocess®

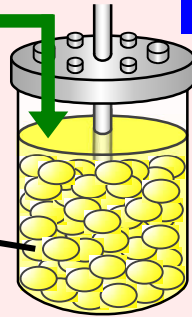
反応槽に微生物を高密度充填し反応

混合糖完全同時利用可

C5, C6糖

発酵阻害
物質耐性

菌体触媒
(増殖なし)



高生産性

生産物
バイオ燃料
バイオ化学品

微生物が増殖しないため、

- 増殖のためのエネルギーロスがなく、原料収率が高い。
- システムが簡便。

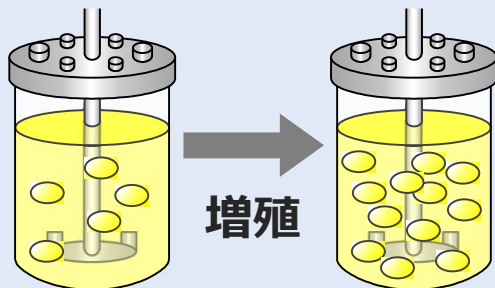
特許

JP3869788	JP4712716	JP4927297
JP4451393	US8604180	US7598063
US7368268	DE602004026192.0	JP4294373
EP1647594	FR1647594	

* RITE Bioprocessは、公益財団法人地球環境産業技術研究機構の登録商標(登録第5796262号)です。

従来の発酵法

微生物が増殖しながら物質を生成



微生物が増殖するため、

- スペースが必要
- 巨大な反応槽が必要
- 生産(反応)時間は微生物の増殖に依存

Product portfolio by RITE Bioprocess®

バイオ燃料

- ガソリン混合・代替
 - ・エタノール*
- バイオジェット燃料
 - ・イソブタノール*
 - ・n-ブタノール*
 - ・100%グリーンジェット燃料
 [C9~C15飽和炭化水素
 + 芳香族化合物]
- バイオ水素



グリーン化学品

- 芳香族化合物
 - ・シキミ酸 (インフルエンザ治療薬タミフル原料)
 - ・フェノール* (フェノール樹脂、ポリカーボネート)
 - ・4-ヒドロキシ安息香酸* (ポリマー原料)
 - ・アニリン* (石油外天然資源タイヤ原料(老化防止剤))
- 有機酸
 - ・D-乳酸*、L-乳酸* (ステレオコンプレックス型ポリ乳酸)
 - ・コハク酸*
- アミノ酸
 - ・アラニン (キレート剤)
 - ・バリン (次世代飼料用アミノ酸、医薬品原料、食品)
 - ・トリプトファン (飼料用アミノ酸、医薬品原料、飲料)
 - ・メチオニン (飼料用アミノ酸、調味料)
- アルコール
 - ・イソプロパノール (プロピレン原料)
 - ・キシリトール (甘味料)

赤字; 世界最高の生産性を達成済

*; ポリマー原料

バイオ燃料 生産技術の開発

バイオブタノール製造技術

原料バイオマス

非可食バイオマス



食糧系バイオマス

製造技術 (微生物変換)

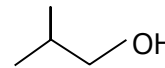


METI 国際共同研究開発プロジェクト (H27~R1年)

RITE

Butamax
Gevo

Isobutanol



Eastman Chemical (TetraVitae)
Ji-An Biochemical Co., Ltd.
Cathay Industrial Biotechnology Co., Ltd.
Green Biologics

n-Butanol



オリゴマー化

ジェット燃料

米海軍、米空軍

ディーゼル燃料

ジブチルエーテル

ガソリン添加剤

ブチルゴム

LANXESS 脱水→ブチレン

PET

東レ パラキシレン→テレフタル酸
Coca-Cola

アクリレート類

アセテート

溶剤

グリコールエーテル

ABE:アセトン・ブタノール・エタノール発酵法

生産性比較: イソブタノール生産

菌株	生産量 (g/L)	収率 (mol/mol Glc %)	反応時間 (h)	最大生産速度 (g/L·h)
<i>Escherichia coli</i>				
•University of California, Los Angeles ¹⁾	22	86	112	0.2
•California Institute of Technology ²⁾	13	100	24	0.56*
<i>Bacillus subtilis</i>				
•Tianjin University ³⁾	6	63	55	0.34
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>				
•Kobe University ⁴⁾	1.6	4	24	0.22
•Goethe University Frankfurt ⁵⁾	2	14	96	0.1
<i>Corynebacterium glutamicum</i>				
•University of California, Los Angeles ⁶⁾	5	23	120	0.09
•University of Ulm ⁷⁾	13	48	40	0.64
•RITE ⁸⁾	21	84	24	3.4

1) *Nature*, **451**:86-90. 2008.2) *Metabolic Engineering*, **13**:345-352. 2011.3) *PloS one*. **9**:e93815. 2014.4) *Microbial cell factories*. **12**:119. 2013.5) *Biotechnol Biofuels*. **2**:12:173. 2019.6) *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **87**:1045-1055. 2010.7) *Appl. Environ. Microbiol.* **77**:3300-3310. 2011.8) *Metab Eng.* **59**:24-35. 2020.

*全反応時間での平均値

10万着で飛ばそう！

Fly for it!
一着なら、もっと飛べる。

JALバイオジェット燃料フライト

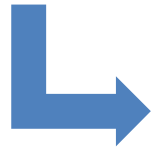
Confidential

国内初！国産バイオジェット燃料の製造に成功(国際規格に合格)



phase 1
服を集める

日本環境設計株式会社の協力のもと、全国から古着を回収。



phase 2
ジェット燃料をつくる

RITEが開発したバイオプロセスを使用し、
GEI社の技術的サポートのもと、
衣料品から国産バイオジェット燃料の製造に挑戦。



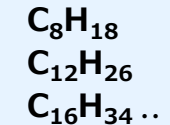
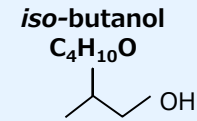
古着(綿)



コリネ型
細菌



RITE Bioprocess®
(RITEバイオプロセス)



イソパラフィン系
炭化水素



原料

前処理

糖化

イソブタノール生産

イソブタノール
濃縮

脱水・
オリゴマー化

ジェット燃料
との混合

"RITE Bioprocess" is a registered trademark of RITE.



phase 3
飛行機を飛ばす！



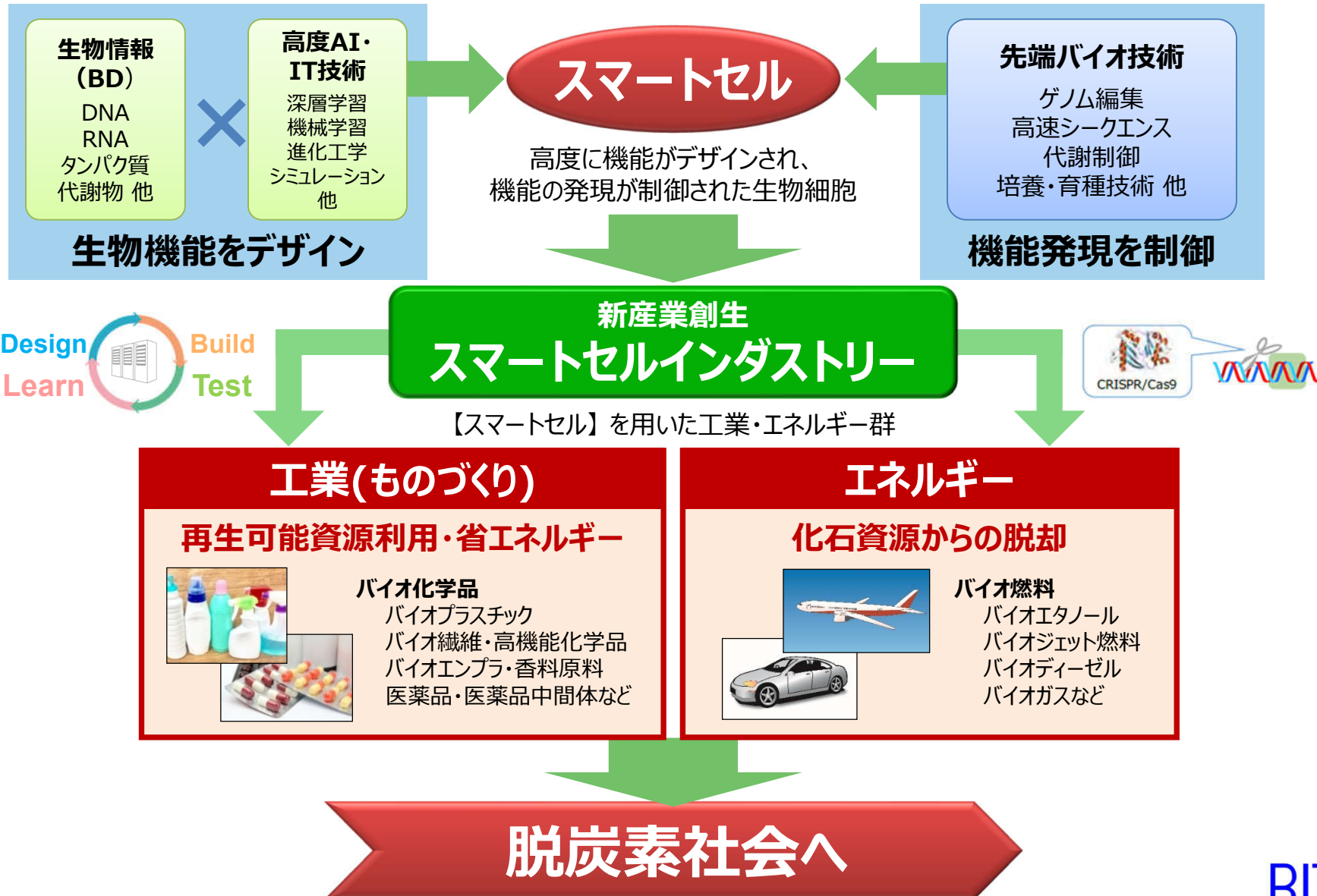
2020年3月にバイオジェット燃料の
国際規格であるASTM D7566 Annex5
Neatの適合検査に合格！！

- ◆ 日本航空株式会社 https://www.jal.com/ja/csr/biojet/biojet_msrs.html
<https://100000biojet.com/>
- ◆ 日本環境設計株式会社 <http://www.jeplan.co.jp/ja/2020/04/17/7272/>
- ◆ Green Earth Institute株式会社 http://gei.co.jp/ja/img/newsrelease/news_20200413.pdf
- ◆ RITE <http://www.rite.or.jp/bio/info/181030RITE100000biojet.pdf>

NEDO スマートセル 創製技術開発

バイオ×デジタルが変える工業／エネルギー分野

経産省 バイオエコノミーの実現に向けた国際動向と我が国の取組 H30年9月25日資料を参考に作成



合成生物学によるスマートセルの創製

従来型細胞育種

発見(discover)

解析(analysis)

設計(design)

組換え(build)

試験(test)

スマートセル

(高度に機能がデザインされた生物細胞)の創製

システム生物学ツール
新規遺伝子クラスター同定
統合オミクス解析
ゲノム解析
転写制御解析

合成生物学ツール
人工代謝パス構築
統合プラットフォーム構築
遺伝子クラスター合成
ゲノム編集

設計(Design)

構築(Build)

DBTLサイクル

学習(Learn)

試験(Test)

人工知能(AI)
機械学習等

自動ハイスループット
アッセイ

人工的な代謝経路・遺伝子回路を計算機科学的に設計し、合成生物学により設計通りに遺伝子を合成・編集し生産細胞を創製

スマートセル設計システムを用いたDBTLサイクル

従来の代謝設計



ここを止めて
こちをつなげて..
いや、やっぱりこち？
それとも全部試す？

- ・ トライアル・アンド・エラー
- ・ 多大な労力
- ・ 検索範囲に限界
- ・ 個人の経験に依存

スマートセル設計システム

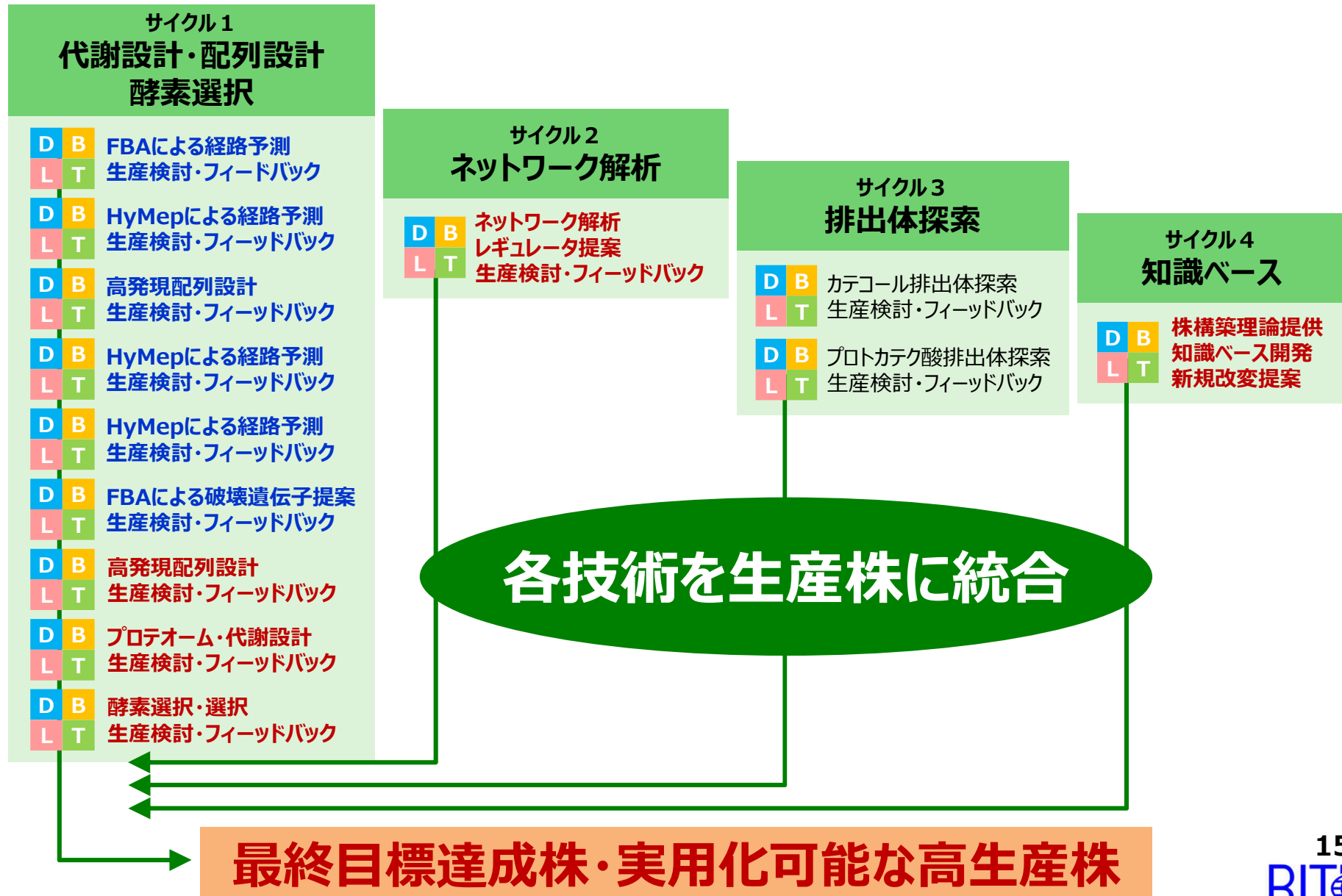


リンク付き改変提案
1. 遺伝子Aの破壊
2. 遺伝子Bの導入
3. A133G 配列変換
⋮

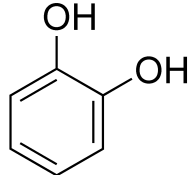

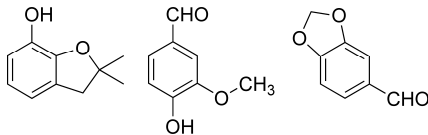
- ・ 最小限の試行
- ・ 大規模DBから広範囲に検索
- ・ 計算機を用いた
代謝経路の最適化
- ・ 人の発想を超えた改変提案

スマートセル設計システムを用いた DBTLサイクル

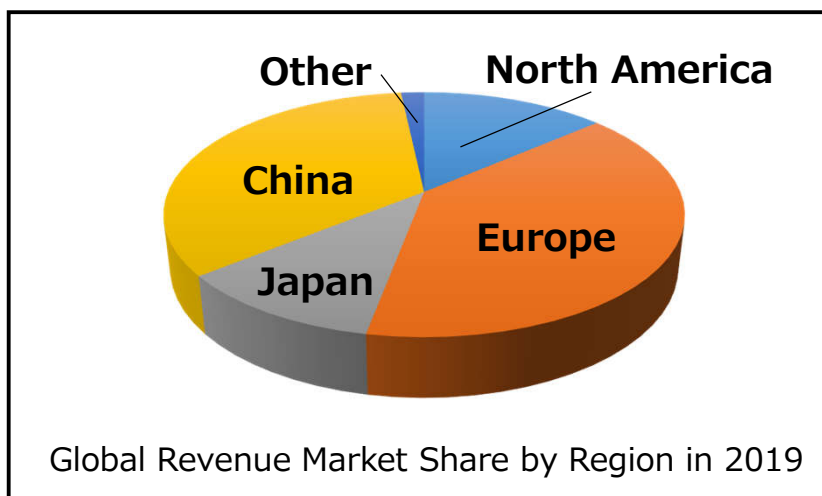
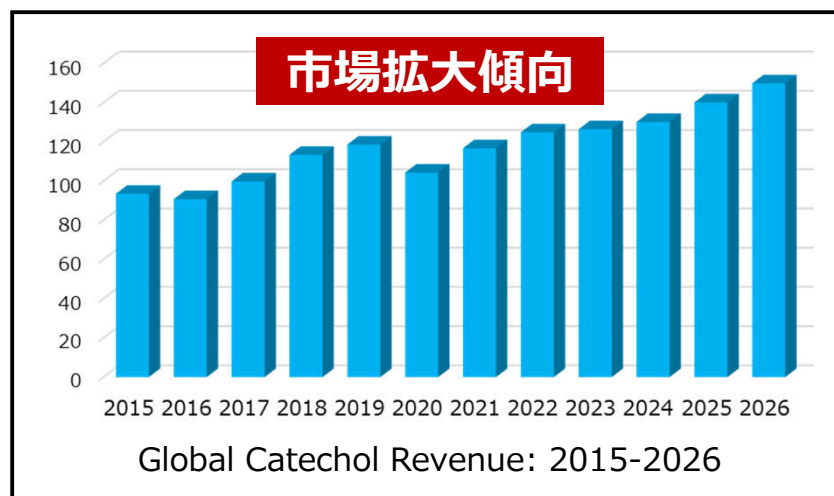
Confidential



カテコール

<p>目的芳香族 化合物</p>	<p>カテコール</p>	
<p>用途</p>	<p>香料、重合禁止剤、 抗酸化剤、医薬品、 農薬の合成原料、 レジストの剥離剤、脱酸素剤、 メッキ処理剤の原料</p>	 

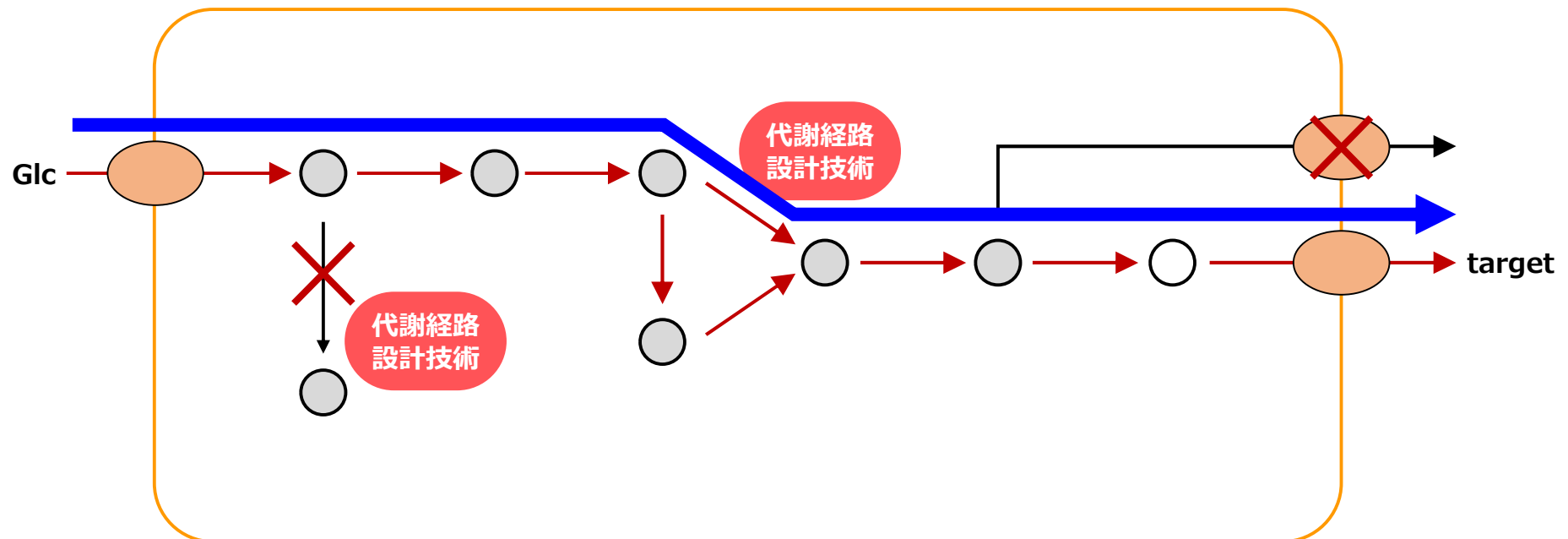
<https://www.openpr.com/news/766676/Catechol-Market-Key-Players-analysis-Solvay-UBE-Industries-Camlin-Fine-Chemicals-Sumitomo-Chemical-Co-Trivenichemical-Mitsui-Chemicals.html>



最短代謝経路探索による生産濃度向上

スマートセル設計システム: 代謝設計技術

Flux Balance Analysis, FBAにもとづく
代謝シミュレーションを行い、生産経路を選定

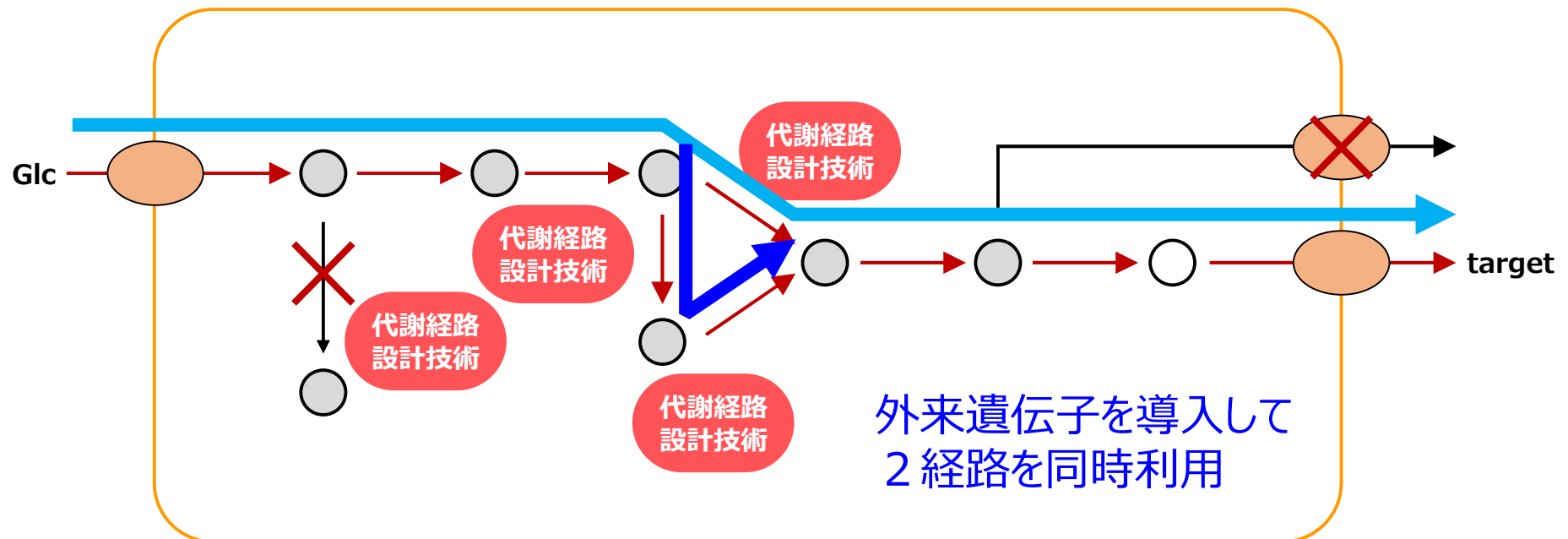


生産濃度比向上: 0 → 1.0倍

最適代謝経路探索による生産濃度向上

スマートセル設計システム: 代謝設計技術

Hybrid Metabolic Pathway design tool, HyMeP
にもとづく代謝シミュレーションを行い、生産経路を追加

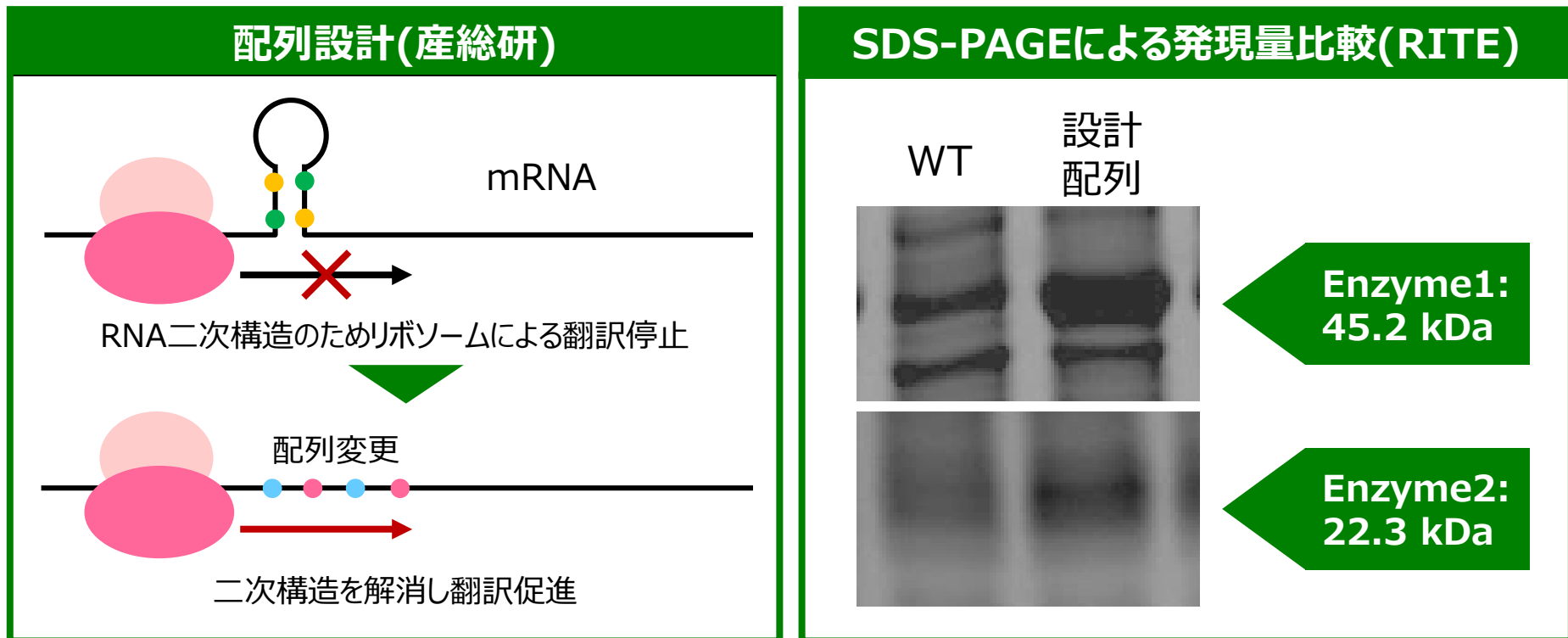


生産濃度比向上: 1.0 → 2.0倍

タンパク質発現量調節による生産濃度向上

スマートセル設計システム：導入遺伝子配列設計技術

- 全ゲノムから相対的に発現量が低い遺伝子を予測
- mRNAの5'側の二次構造を崩すことで翻訳を促進

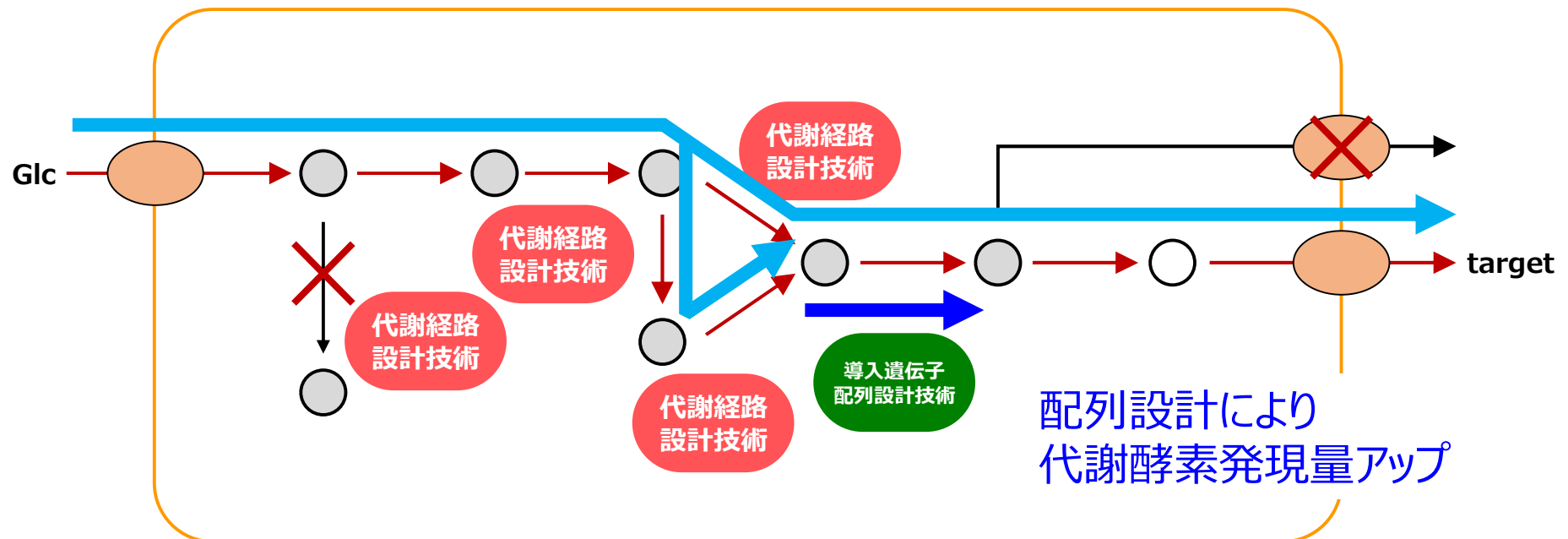


配列設計によりタンパク質発現量が大幅に増加
→ 生産濃度も向上

タンパク質発現量調節による生産濃度向上

スマートセル設計システム：導入遺伝子配列設計技術

コドン使用頻度、mRNAの二次構造形成能にもとづく
自由エネルギーシミュレーションを行い、高発現配列を設計

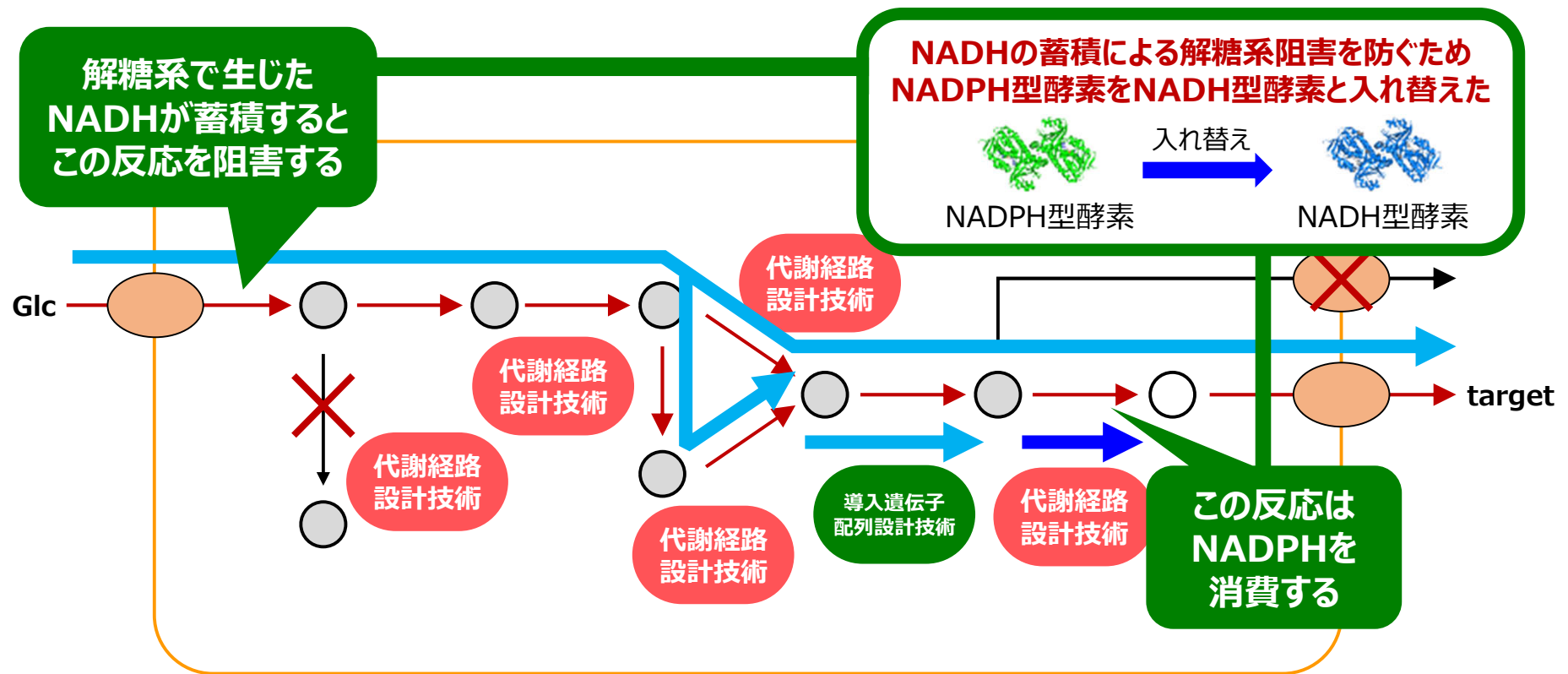


生産濃度比向上: 2.0 → 2.4倍

酸化還元バランス調整による生産濃度向上

スマートセル設計システム: 代謝設計技術

Hybrid Metabolic Pathway design tool, HyMeP
 にもとづく代謝シミュレーションを行い、酸化還元バランスを調整



生産濃度比向上: 2.4 → 2.5倍

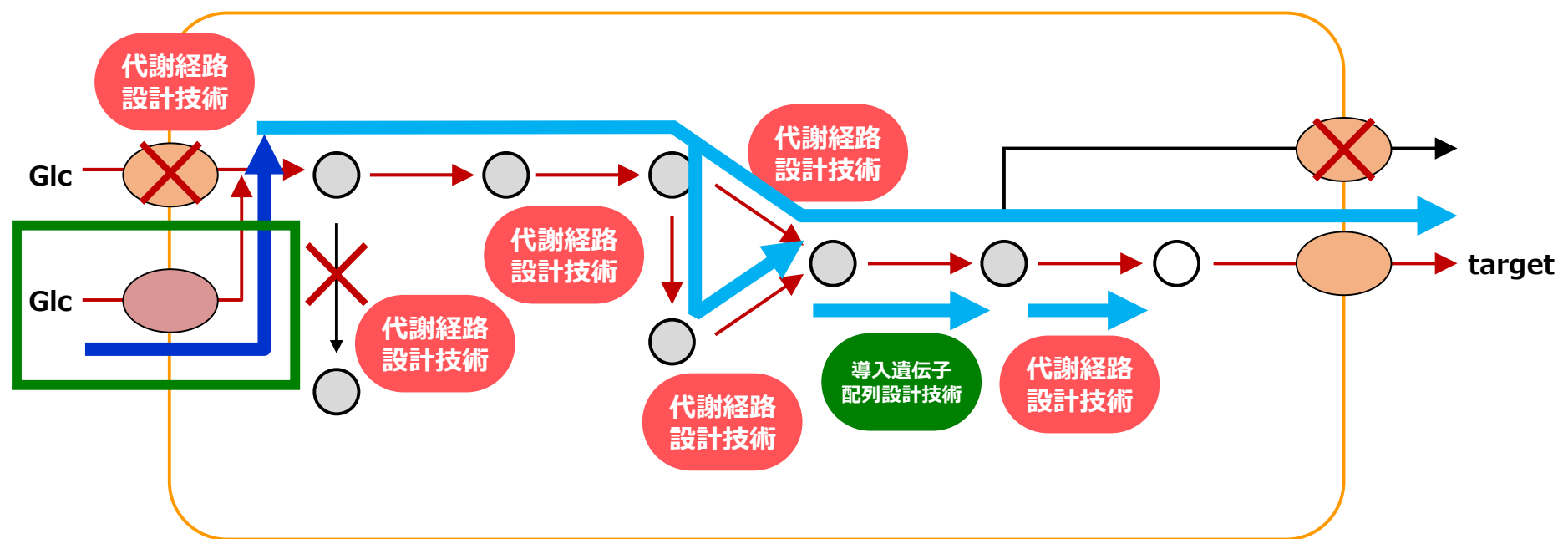
前駆体供給強化の試み

スマートセル設計システム: 代謝設計技術

Hybrid Metabolic Pathway design tool, HyMeP
 にもとづく代謝シミュレーションを行い、前駆体の消費を抑制

グルコース取り込み系を変更

前駆体を消費する系を破壊
 前駆体を消費しない系を追加



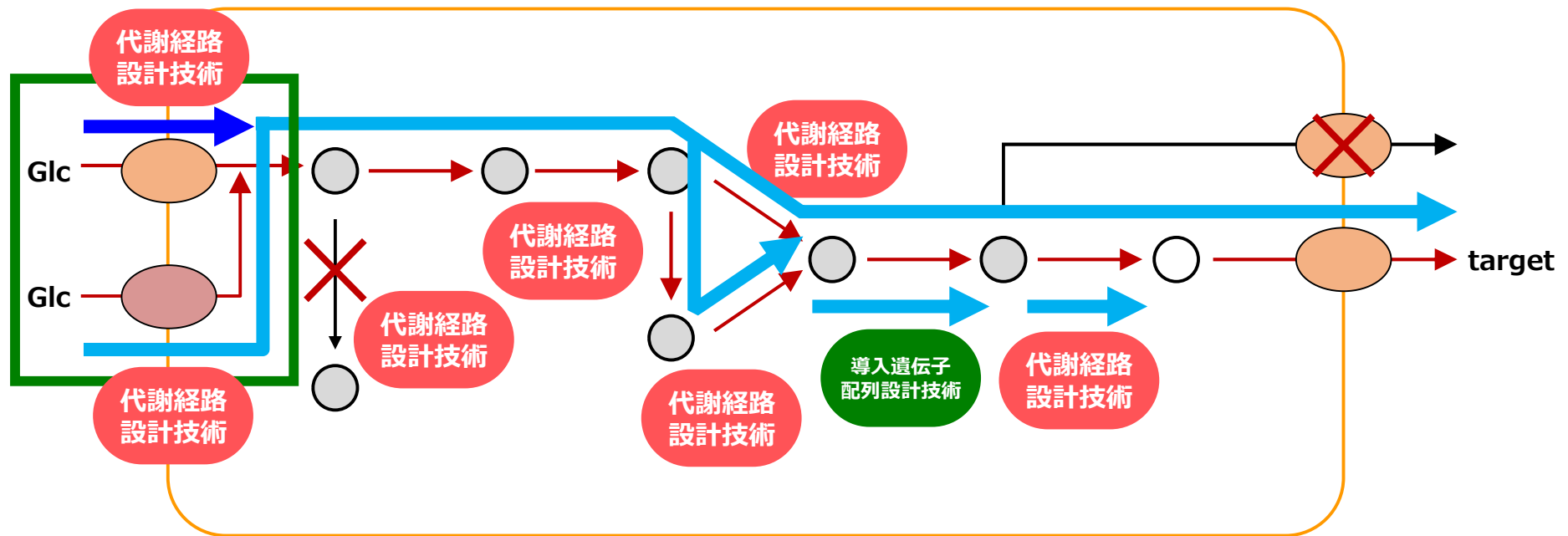
生産濃度比低下: 2.5 → 1.6倍

糖取込み強化による生産濃度向上

スマートセル設計システム: 代謝設計技術

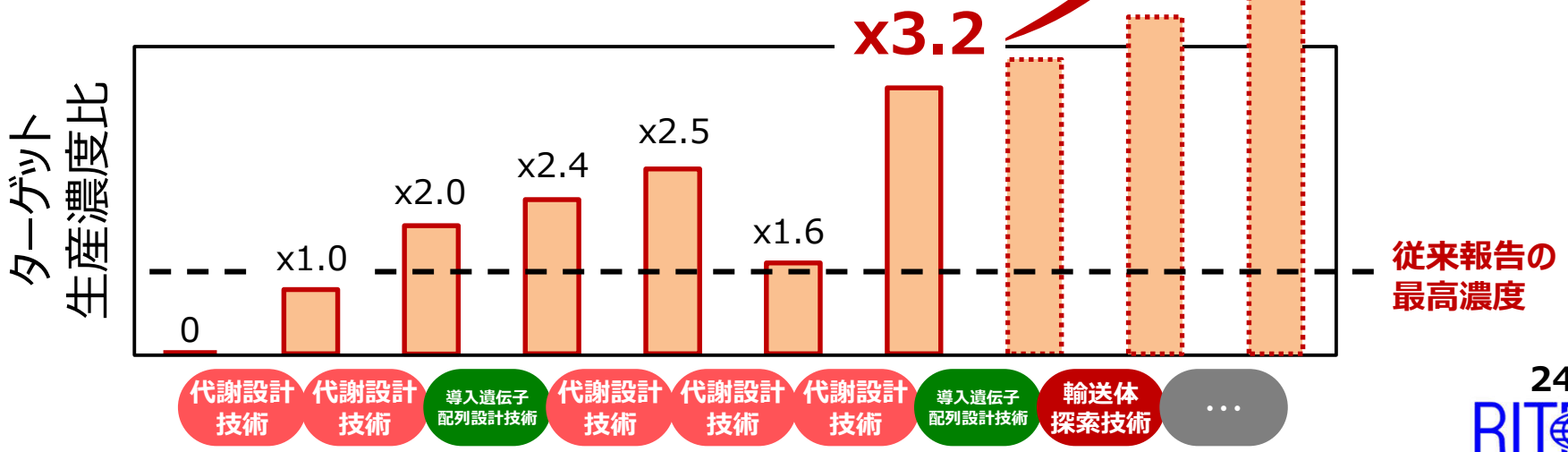
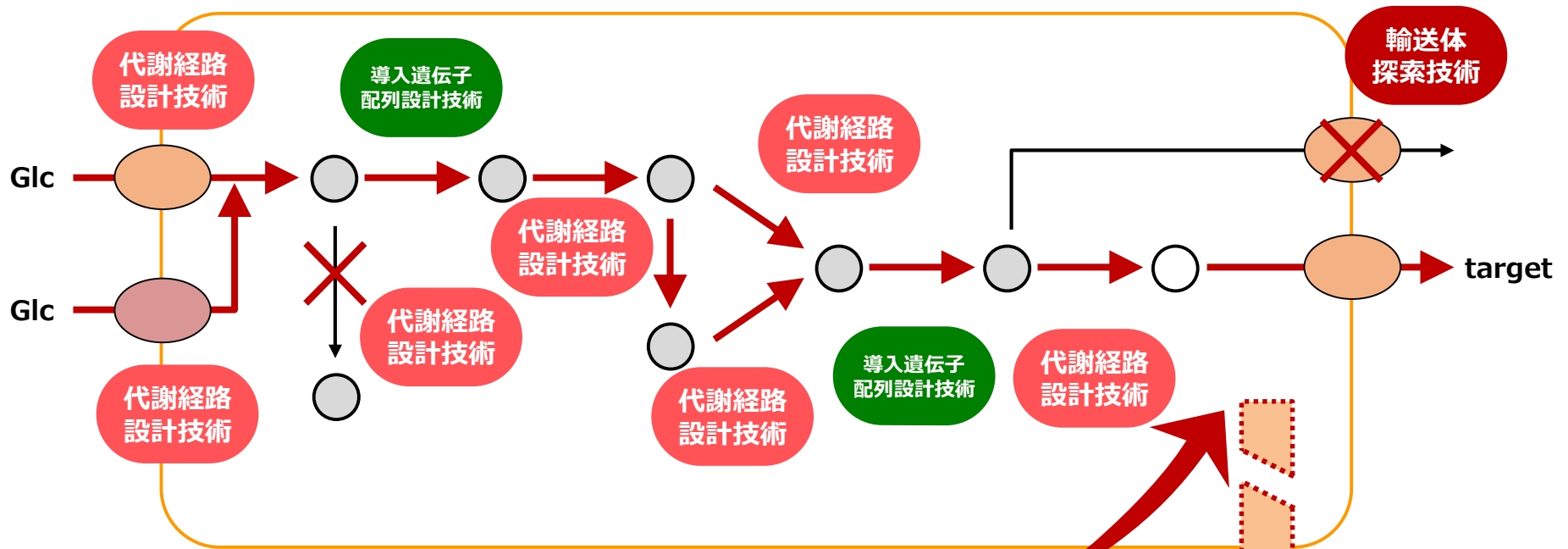
Hybrid Metabolic Pathway design tool, HyMeP
 にもとづく代謝シミュレーションを行い、糖取込み経路の強化

グルコース取り込み系を変更 2系統の取り込みを同時に利用



生産濃度比向上: 1.6 → 3.2倍

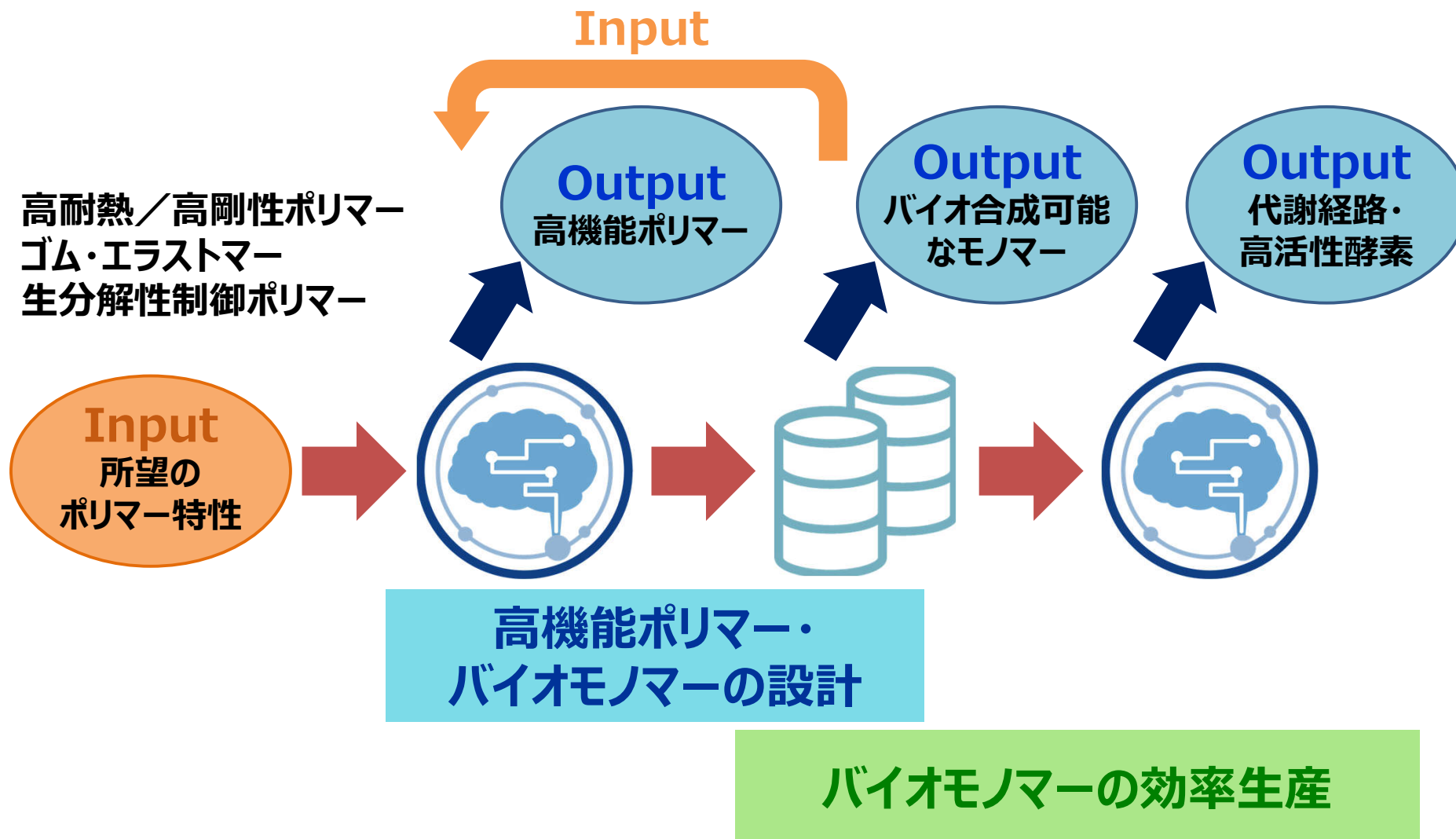
スマートセル設計システムによる生産濃度向上



SIP

革新的バイオ素材・高機能品等 の機能設計／生産技術開発

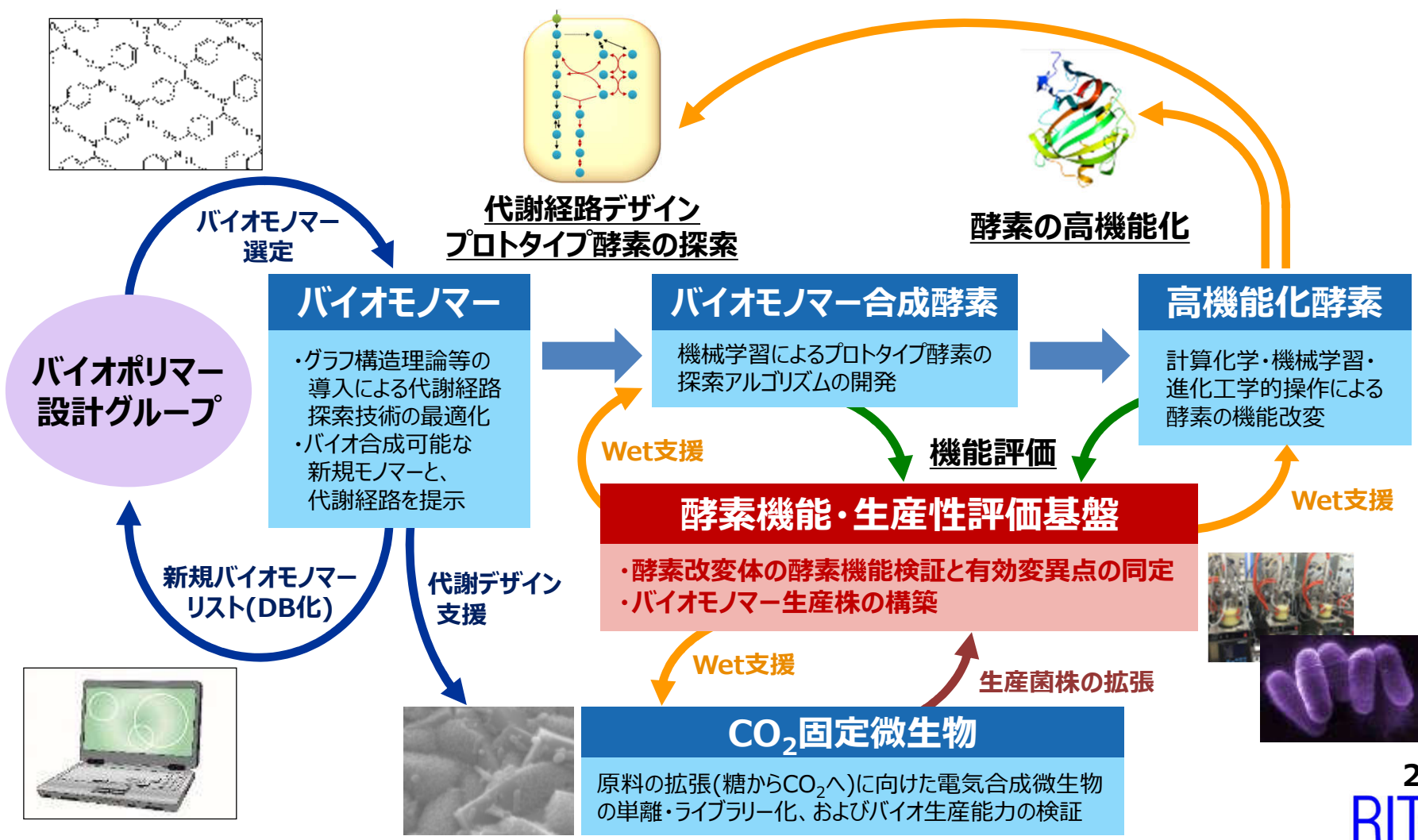
バイオマテリアル設計・生産技術統合システム



バイオモノマーの効率生産

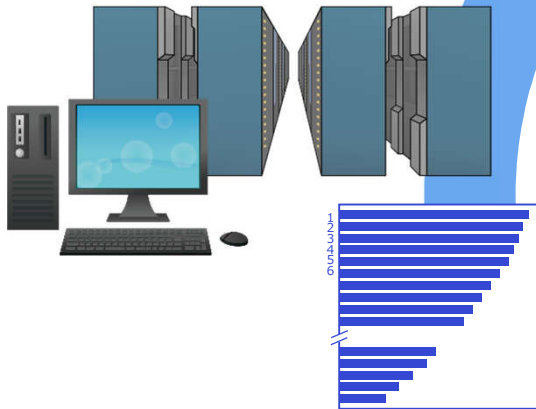
データ駆動型酵素開発と
バイオモノマーの効率生産の実現

高機能酵素を効率的に創製することで、
微生物によるバイオモノマーの生産を
飛躍的に効率化し、開発期間を大幅に短縮

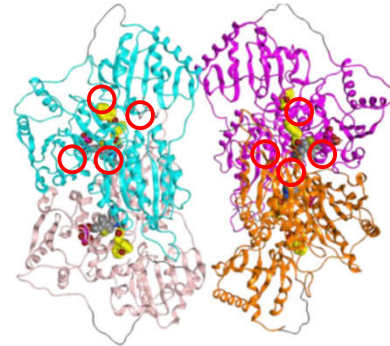


酵素改変技術開発

ランキング上位について
新たな変異体ライブラリ
構築・評価へ



評価結果を機械学習
(ベイズ推定)
有効変異のランキング



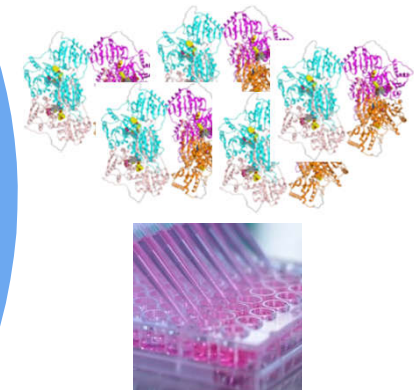
酵素の立体構造を元にした
分子動力学シミュレーションによる
変異導入点の推定

変異点N個を評価するには
20のN乗個の変異体の構築・評価が必要
例) 5箇所 = $20^5 = 320$ 万変異体

機械学習を組み合わせることにより
評価変異体数の削減

短期間で効率的な
酵素の改良を実現

100~1000の変異型酵素
ライブラリー作製・評価



酵素活性向上に成功

NEDO

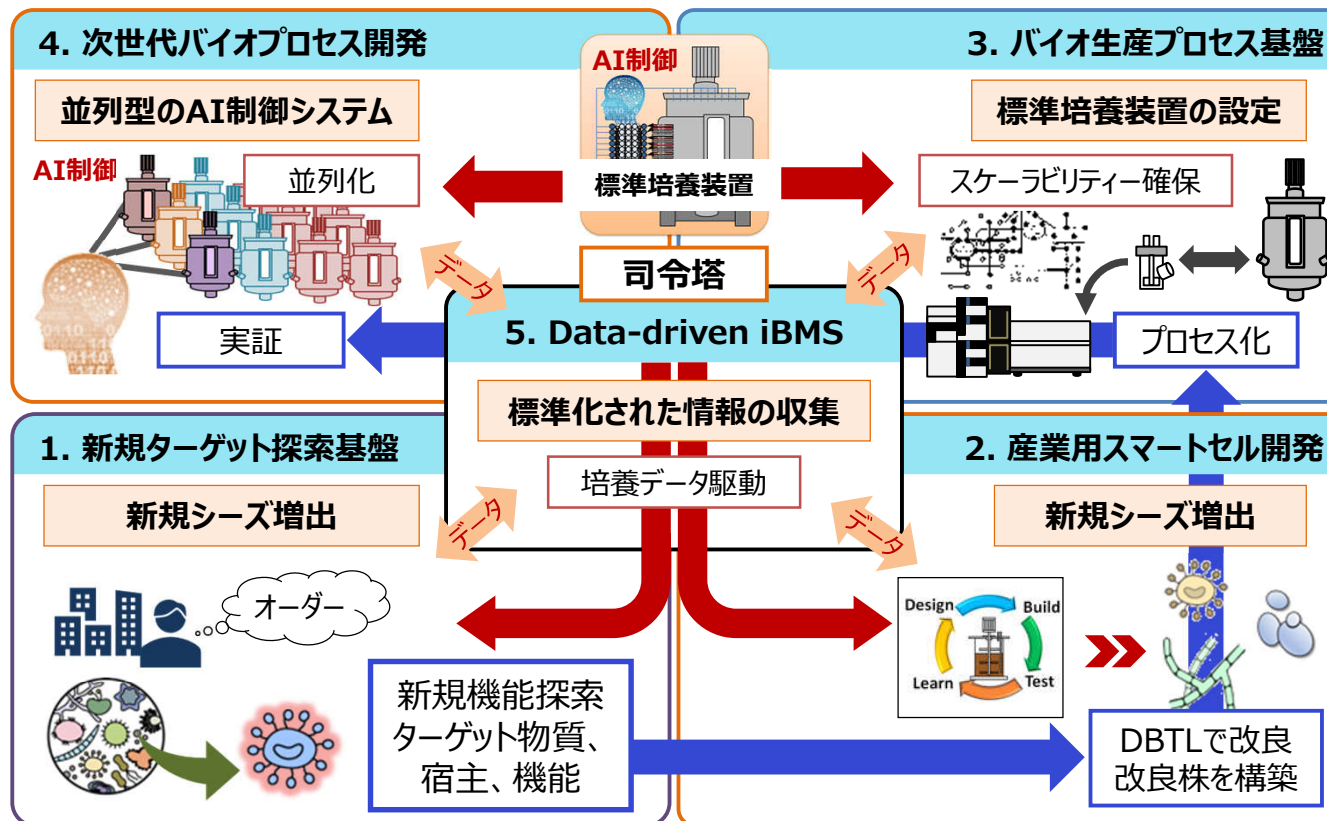
カーボンリサイクル実現を加速する バイオ由来製品生産技術の開発

データ駆動型統合バイオ生産マネジメントシステム (Data-driven iBMS)の研究開発

Confidential

【プロジェクト概要】

- A) 標準化された培養評価方法の共有
- B) あらゆる培養情報のデジタル化・標準化による共有により、バイオ生産開発の一気通貫マネジメントの強化
→ **バイオ生産・製品の社会実装を格段に推し進める。**
- C) 新規シーズを創出する微生物機能探索・育種基盤の構築
- D) 並列AI自動制御型の次世代生産プロセスの開発
→ **多様なニーズ・市場サイズに合わせた生産規模への対応力を大幅に強化する。**



■ 研究開発責任者 京都大学 小川 順 教授

- ・ 国立大学法人京都大学
- ・ 国立大学法人九州大学
- ・ 株式会社ニコンインテック
- ・ 独立行政法人製品評価技術基盤機構
- ・ 国立大学法人長岡技術科学大学
- ・ 学校法人早稲田大学
- ・ 国立大学法人広島大学
- ・ 株式会社オンチップ・バイオテクノロジーズ
- ・ 国立研究開発法人産業技術総合研究所
- ・ 国立大学法人東京大学
- ・ 花王株式会社 ・ 宇部興産株式会社
- ・ 不二製油グループ本社株式会社
- ・ 学校法人新潟科学技術学園新潟薬科大学
- ・ 公益財団法人地球環境産業技術研究機構
- ・ 国立大学法人東北大学
- ・ 佐竹化学機械工業株式会社
- ・ 合同酒精株式会社
- ・ 学校法人常翔学園大阪工業大学
- ・ 国立大学法人大阪大学
- ・ 株式会社ちとせ研究所
- ・ 一般財団法人バイオインダストリー協会

テルペン系化合物生産のための コリネ菌産業用スマートセル構築

ターゲット

「カロテノイド」

市場規模 = 2019年時点で1500億円



天然色素



医薬品原料
栄養補助食品



化粧品

連携

2.1.1 「培養データ駆動型細胞内
ダイナミクス解析技術開発」
(京大、産総研)

培養プロファイル予測モデル構築

2.1.3 「細胞内因子量制御技術開発」(産総研)

**可溶化タンパク質発現調節の
遺伝子配列設計**

本研究開発

目的：**産業レベルでカロテノイド生産可能なコリネ菌の創製**

- 課題：
- ・ カロテノイドの低生産性
 - ・ 生産物による細胞損傷ストレス
 - ・ 酸化による生産物の劣化
 - ・ 精製工程に影響を与える副生成物

- 開発項目：
1. カロテノイド高生産のための代謝設計と生産株構築技術の開発
 2. スケールアップに伴い現れる課題解決技術の開発
 3. 産業培養条件下での高生産可能な生産株構築技術の開発



実用化に向けた 取り組み

Green Earth Institute(株) (GEI)

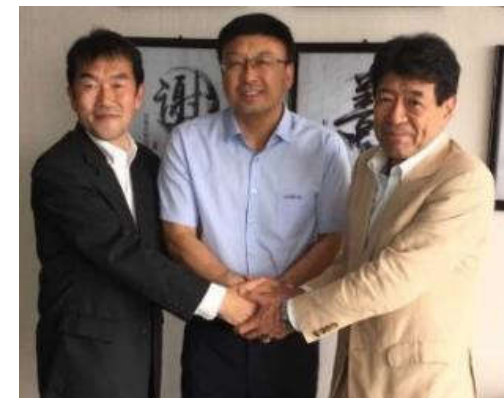
- **設立目的** : RITE Bioprocessの事業化
- **設 立** : 2011年9月1日
- **代表取締役** : 伊原智人
- **本 社** : 東京都文京区本郷7-3-1
東京大学アントレプレナーラボ
- **研 究 所** : 千葉県木更津市かずさアカデミアパーク
- **事業内容** : 非可食バイオマスを原料とした
バイオ燃料・化学品の生産
- **製 品** : **【アミノ酸】** 工業用、食品用アミノ酸(アラニン、バリン)
海外での商用生産を実施中

【バイオ燃料】 ブタノールを原料とした
「JALバイオジェット燃料フライト」プロジェクト
国産バイオジェット燃料の製造に成功

【化粧品原料】 化粧品用エタノールの国内販売実施



Green Earth 研究所



海外メーカーとのコラボレーション
右はRITE本庄専務理事、
左はGEI伊原代表取締役

グリーンケミカルズ(株) (GCC)

(グリーンフェノール開発(株)から社名変更)

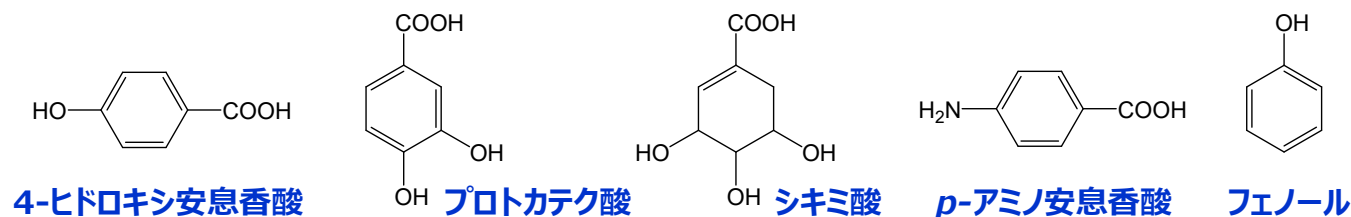
- **設立目的:** グリーン化学品の事業化
- **設 立:** 2014年5月27日
(RITEと住友ベークライト(株)で設立したグリーンフェノール・高機能フェノール樹脂製造技術研究組合を組織変更して設立)
- **代表者:** 代表取締役社長 林 茂 (住友ベークライト(株))
- **本 社:** 京都府木津川市木津川台9-2(RITE内)
- **拠 点:** ・RITE内
・住友ベークライト(株)静岡工場内
- **事業内容:** グリーンフェノール開発で培った技術を基盤に、各種グリーン化学品の製造技術に展開し、早期事業化を目指す。



パイロット生産設備



グリーンフェノールモノマー/樹脂



グリーンフェノール樹脂材料成形品



グリーンケミカルズ(株)(GCC)

まとめ

● RITE Bioprocess

- 高生産性
- 混合糖類(C6, C5糖)の完全同時利用性
- 発酵阻害物質への高度耐性

● バイオ燃料生産技術の開発

- バイオジェット燃料生産
(JALバイオジェット燃料フライトプロジェクト)

● NEDO : スマートセル創製技術の開発

- バイオ技術 × デジタル技術の融合

● SIP : 革新的バイオ素材・高機能品等の機能設計 / 生産技術開発

- データ駆動型酵素開発とバイオモノマーの効率生産の実現

● NEDO : 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

- データ駆動型統合バイオ生産マネジメントシステム(Data-driven iBMS)の研究開発

● 事業化に向けた取り組み

- Green Earth Institute(株)、グリーンケミカルズ(株)