

バイオ研究グループ



グループリーダー代行
乾 将行

【コアメンバー】

サブリーダー・副主席研究員
佐々木朱実
副主席研究員 稲富 健一
副主席研究員 寺本 陽彦
副主席研究員 城島 透
副主席研究員 平賀 和三

主任研究員 渡辺 高延
主任研究員 田中 裕也
主任研究員 須田 雅子
主任研究員 北出 幸広
主任研究員 豊田 晃一
主任研究員 加藤 直人
主任研究員 長谷川 智
主任研究員 小暮 高久
主任研究員 渡邊 彰
主任研究員 小杉 浩史

研究員 久保田 健
研究員 生出 伸一
研究員 猿谷 直紀
研究員 橋本 龍馬
研究員 石田 純也

バイオリファイナリー生産技術開発及び実用化開発に向けた取り組み

1. はじめに

当グループでは、非可食バイオマスからバイオ燃料やグリーン化学品を製造するバイオリファイナリー技術の研究開発を進めている（図1）。最初に、バイオ燃料と近年、実用化開発が加速しているバイオ化学品について世界の概況を紹介する。

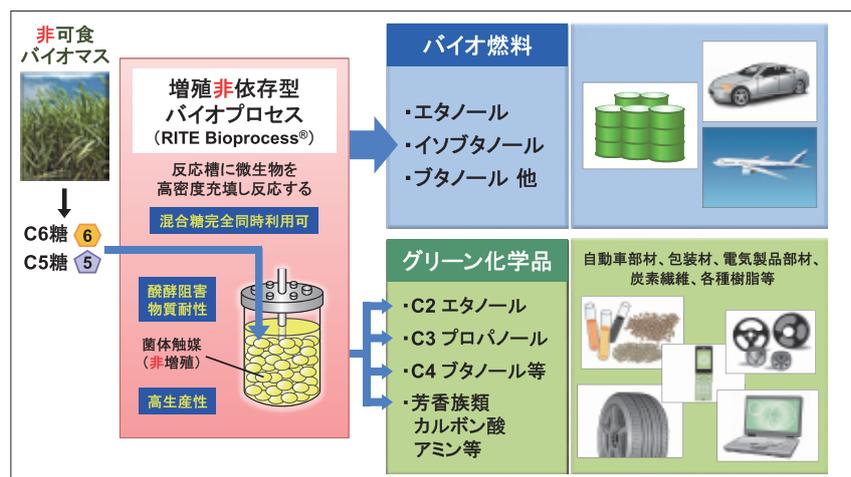


図1 バイオリファイナリーの概要

バイオ燃料

バイオ燃料は、再生可能資源であるバイオマスを原料として製造されることを特徴とする燃料であり、バイオエタノールやバイオディーゼル等がその代表である。生産拡大が続いており、2014年の世界生産量は、それぞれ246億ガロン（9,400万KL）、及び79億ガロン（3,000万KL）であった。バイオエタノール

は主に米国やブラジルで生産・消費され、欧州ではバイオディーゼルの消費が大きい。近年では、食料と競合しない非可食バイオマスへの原料転換を目指した実用化開発が進んでいる。

米国では、米国環境保護庁（EPA）がバイオ燃料の普及を強力に推進している。昨年11月にEPAは、2016年のバイオ燃料の使用目標値は181億ガロン、その中でセルロースバイオ燃料（第2世代バイオ燃料）については2.3億ガロンと発表した。セルロースエタノールは、トウモロコシ等の農業残渣を原料として生産されることからCO₂排出削減効果が大きく、食料資源とも競合しないことから、大きな期待が寄せられている。既に、10万KLレベルの大規模セルロースエタノールプラントが米国、欧州、ブラジルで稼働しており、米国では3番目となる大規模プラント（11万KL、DuPont社）が昨年11月に生産を開始した。

グリーン化学品

バイオ燃料と同様に、バイオ素材やバイオポリマー等のグリーン化学品の世界市場が拡大している。バイオプラスチック分野では、ドイツの調査会社によると2020年までに現在の3倍以上の1,700万トンを超える生産量に達し、プラスチックの生産量の4%を占めるまで増加する予測である。従来型のバイオ化学品の代表である乳酸やコハク酸樹脂に加えて、ペットボトル用のバイオポリエチレンテレフタレート（PET）やバイオポリエチレン（PE）の利用が進んでいる。

また、バイオプラスチックの高機能化が進んでいる。例えば、高耐熱性のポリ乳酸（PLA）や耐衝撃性や耐薬品性に優れるバイオポリアミド（PA）等である。PLAは繊維やフィルム、PAは自動車部品等の用途に使われている。また、原料をセルロース等の非可食バイオマスに原料転換したバイオプラスチックが登場しており、セルロースエタノールと同じように低コストで大量生産する技術開発が進められている。

2. RITEバイオプロセスの特徴

バイオ研究グループでは、これまでに新規技術コンセプトに基づく革新バイオ

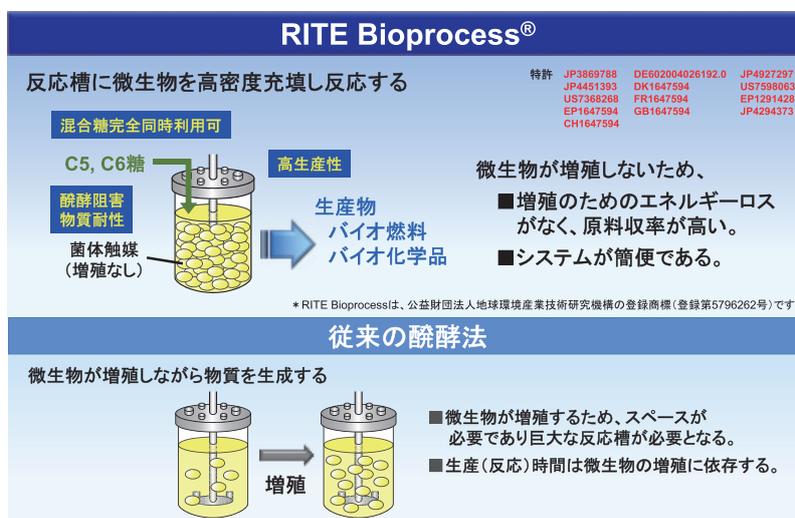


図2 RITEバイオプロセス（増殖非依存型バイオプロセス）の特徴

プロセス「RITEバイオプロセス（増殖非依存型バイオプロセス）」を確立し、バイオ燃料や有機酸を始めとしたグリーン化学品を、高経済性で製造する技術開発に大きな成果を上げ、国内外から高い評価を得ている。

本プロセスの特徴は、目的物質を効率的に生産できるように代謝設計したコリネ型細菌を大量に培養し、細胞を反応槽に高密度に充填後、嫌気的な条件で細胞の分裂を停止させた状態で反応を行う（図2）。高効率化の鍵は、微生物の増殖を抑制した状態で化合物を生産させることにあり、増殖に必要な栄養やエネルギーも不要である。これにより微生物細胞をあたかも化学プロセスにおける触媒のように利用することが可能で、通常の化学プロセスと同等以上の高い生産性を備えたバイオプロセスが実現した。また、コリネ型細菌の代謝系の改良により、C6糖類およびC5糖類の完全同時利用を達成し、効率的なセルロース系バイオマス利用を可能とした。さらに、本プロセスは、セルロース系バイオマスを加水分解した混合糖に存在するフラン類等の発酵阻害物質に対しても耐性が高い（詳細はRITE Today 2013～2014参照）。

現在、エタノール、L-、D-乳酸、アミノ酸等の高効率生産に加えて、ブタノールやジェット燃料素材、フェノール等の芳香族化合物など幅広い展開を図っている。次章では、当グループの主要ターゲットであるバイオ燃料の生産技術開発について紹介する。

3. バイオ燃料の生産技術開発

3.1 バイオブタノール

ブタノールは、ガソリン代替としてエタノールよりも優れた特性を持つ物質であり（表1）、また、化学的にオリゴマー化することでジェット燃料に変換可能なため、近年になってバイオマス原料の中でも、特に非可食原料であるセルロース系バイオマスからの生産が期待されている。

表1 ガソリン混合時のエタノールとブタノールの比較

	エタノール	ブタノール
腐食対策	△ 対策が必要	○ 対策は不要
水混入対策	× 水により相分離するため対策が必要	○ 水溶性が低く対策は不要
蒸気圧対策	× 蒸気圧上昇のため ガソリン側の蒸気圧低下対策が必要	○ 蒸気圧対策は不要

しかし、セルロースブタノール生産技術の開発は、セルロースエタノール生産技術の開発と比較して大きく遅れている。この理由は、ブタノールの持つ強い細胞毒性のため、発酵生産が著しく阻害されるためである。

コリネ型細菌によるRITEバイオプロセスを利用したブタノール生産プロセスは、高度な代謝工学および遺伝子的技術を投入することにより世界最高レベルの生産性を達成している（RITE Today 2014～2015参照）。さらに、当グループでは、経済産業省の「革新的エネルギー技術国際共同研究開発事業」に昨年採択され、革新的なブタノール製造技術の開発を推進している。本事業では、高度な育種技術により、RITEバイオプロセスの持つ高い生産性を更に引き上げると共に、NREL（米国立再生可能エネルギー研究所）との共同研究により、経済性ある非可食バイオマス由来の混合糖を原料としたブタノール生産プロセスの開発を目指すものである（トピックス参照）。

3.2 グリーンジェット燃料

石油系ジェット燃料は、炭素数C10～C15の分岐および環状飽和炭化水素と芳香族化合物を主成分とする混合物であり、その物理的性質は厳格に規格化され

ている。一方、植物油を水素化した代表的なバイオジェット燃料は、飽和炭化水素化合物のみから構成され、ジェット燃料成分として必須の芳香族化合物を補うために石油系ジェット燃料とブレンドしなければ利用できず、その混合割合は最大で50%である。

当グループは、2014年に提案した「生物・有機合成ハイブリッド微生物による100%グリーンジェット燃料生産技術の開発」がNEDO（国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構）に採択され、ジェット燃料の規格に適合する多様な分岐および環状飽和炭化水素化合物と芳香族化合物の全てをバイオマス由来の混合糖から製造可能な、世界初の100%グリーンジェット燃料生産技術の開発を進めている（表2、RITE Today 2015トピックス参照）。

表2 各種のグリーンジェット燃料製造法とRITE 技術との比較

製造法	ガス化FT法	油脂変換法	ファルネセン	アルコール重合法	RITE技術
原料	バイオマス (安価・豊富)	油脂 (高い)	サトウキビ (供給が限定)	バイオマス (安価・豊富)	リグノセルロース (安価・豊富)
製造される炭化水素	飽和炭化水素のみ	飽和炭化水素のみ	飽和炭化水素のみ	飽和炭化水素のみ	飽和炭化水素 芳香族化合物
化学変換	重合反応	必要	—	必要	不要
	異性化	必要	必要	—	不要
水素供給	必要	必要	必要	必要	不要
混合比率	上限50%	上限50%	上限10%		任意の混合 最大100%

安価で豊富なリグノセルロースを原料とし、コストがかかる重合や異性化反応が不要で、外部からの水素供給も不要。石油系ジェット燃料と任意の割合で混合可能。

本技術では、これまで発酵法では利用されていなかった有機合成反応を微生物細胞内に導入し、新規なバイオ触媒である「生物・有機合成ハイブリッド微生物」を創製し、これをバイオ触媒とする点に特徴がある。本ハイブリッド微生物を利用すると、非可食バイオマス由来のC5、C6糖から炭素数が10~15の範囲で多様な炭素数と、分岐鎖や環状といった多様な構造をもった化合物を同時に生産させることが可能となる。

これらの化合物は、既に炭素数がジェット燃料サイズであり、分岐鎖や環状構造を持っているため、重合や異性化といった変換反応は不要であることから、低コストにジェット燃料を生産することができる。更に、従来の発酵法では製造できなかった化合物の生産も可能になるため、応用範囲はジェット燃料製造にとどまらない。現在は、該ハイブリッド微生物の高効率化を進め、実用化の早期実現を目指して研究を加速している。

3.3 バイオ水素

水素は燃焼時に水のみが生成することから、究極のクリーンエネルギーとして期待されているが、現行の水素製造技術では化石資源に由来するCO₂が排出されるため、トータルのCO₂排出削減効果は限定的となる。微生物を利用した水素生

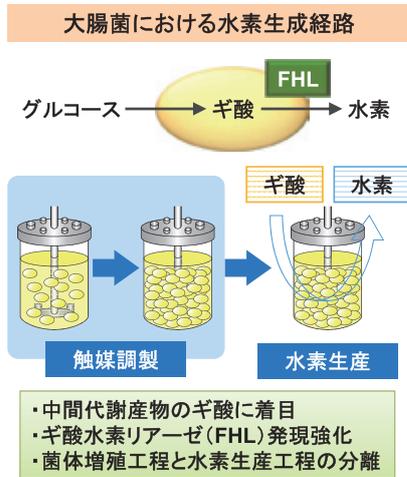


図3 大腸菌高密度菌体触媒による高速水素生産

産（バイオ水素生産）は、将来の持続可能なCO₂フリー水素製造技術となり得るため、多様な微生物の水素代謝に関して基礎および応用の両面から世界中で盛んに研究が進められてきた。しかしながら、生産性が低いことがネックとなり、経済性あるバイオ水素生産技術は確立していない。

当グループでは、シャープ株式会社との共同研究により、大腸菌の水素生成酵素複合体の発現を強化した遺伝子組換え株を作製し、これを高密度菌体触媒として利用した高速バイオ水素生産プロセスを開発した（図3）。このプロセスは、微生物増殖工程と水素生産工程が切り離されており、従来の増殖に伴う発酵水素生産と比較して生産速度は2桁程度高い（300L H₂/L・hr）。この成果を基盤として提案した「セルロース系バイオマスからの高効率バイオ水素生産プロセスの研究開発」は、経済産業省の「革新的エネルギー技術国際共同研究事業」に採択された。本研究は、NRELとの共同研究であり、非可食バイオマス原料あたりの水素収率を大幅に向上させるため、遺伝子工学による水素生産微生物の改良を行う予定である（トピックス参照）。

4. バイオ化学品の生産技術開発

4.1 バイオマス由来フェノール

フェノールは、フェノール樹脂やポリカーボネート等の原料として幅広い用途があるが、細胞毒性が強く、グリーン化は困難と言われてきた。当グループでは、バイオマス由来フェノールを実用レベルで生産するためには、コリネ菌株改良の他に、生産プロセスの工夫と改良が必要と考え、RITEバイオプロセスを利用した「2段工程法」によるフェノール生産法を考案した（図4）。これは、フェノールの前駆体である4-ヒドロキシ安息香酸がフェノールの約10分の1程度の低毒性であることを発見し、これを応用したものである。本生産法は、既存の報告を大幅に上回っており、今後はさらに高濃度生産を目指す。2段工程法は、これまでにない高濃度フェノール生産を可能とし、グリーンフェノール製造技術の実用化を実証するものであり、他の高細胞毒性な有用化学品のバイオ生産にも今後応用が期待される有用技術といえる（RITE Today 2015参照）。

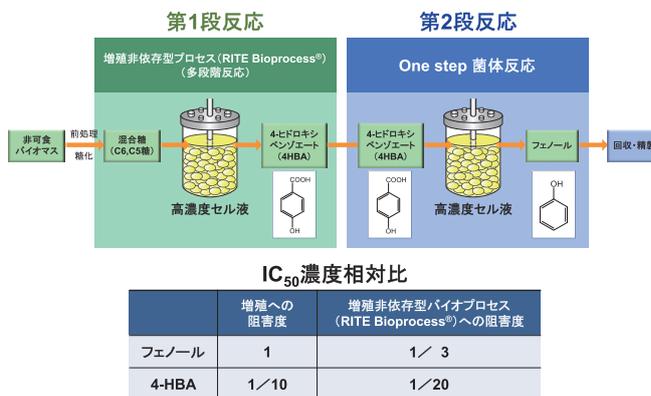


図4 2段工程法によるフェノール生産

世界 2030年、フェノールの世界生産量の50%をバイオマス由来フェノールに置換えた場合、約2600万トンのCO₂を削減可能。

日本 バイオマス由来フェノールへの置換によるCO₂排出抑制効果。



図5 石油代替によるCO₂削減効果

バイオマス由来フェノール利用拡大は、CO₂排出量の削減にも大きな効果があり、2030年までに石油由来フェノールを50%置換すると仮定すると、国内では約263万トン、世界では約2,600万トンのCO₂を削減可能と予測される（図5）。

4.2 様々な芳香族化合物への展開

芳香族化合物は、微生物では主にシキミ酸経路によって生合成され、医薬品、農薬、化粧品、香料、燃料など様々な分野で汎用されている。芳香族化合物は、糖からの生合成ステップ数が30以上と多く、また芳香族化合物自体による強い細胞毒性により、バイオ合成による高生産は極めて困難とされてきた。

しかし、当グループでは独自技術であるRITEバイオプロセスを様々な芳香族化合物生産に適用し、高生産可能であることを実証することに成功した。現在、遺伝子組換え技術、代謝産物解析技術、遺伝子発現解析技術、タンパク質解析技術を独自のRITEバイオプロセスに適用し様々な有用芳香族化合物の高生産に挑戦している（RITE Today 2015参照）。

本技術開発は、多数の反響を企業から頂いており、フェノールの実用化開発で得たノウハウを生かしながら、フェノール以外の高付加価値な芳香族化合物についても実用化開発を目指した共同研究や共同開発に繋げていきたいと考えている。

5. 実用化への取り組み

5.1 セルロースエタノール

非可食バイオマスを原料としたバイオプロセスを実用化するには、生産反応に利用される微生物は、原料に含まれるC5糖とC6糖を同時に利用可能であることに加え、バイオマス糖化液に含まれる各種の発酵阻害物質に対して高い耐性を有する必要がある。我々が開発したエタノール生産菌は（図6）、実験室レベルでこれらの技術課題をクリアーできたことから、現在は実用化へ向けた取り組みを進めている。2011年には、RITEバイオプロセスによるセルロースエタノールの実用化を念頭に、Green Earth Institute株式会社(GEI)を設立した（RITE Today 2012参照）。GEI社は、千葉県木更津市に研究所を整備し、RITEバイオプロセスのスケールアップ技術等の開発を進めている。ビジネス面では、国内外の企業との連携を模索し、グローバルにビジネスを展開している。

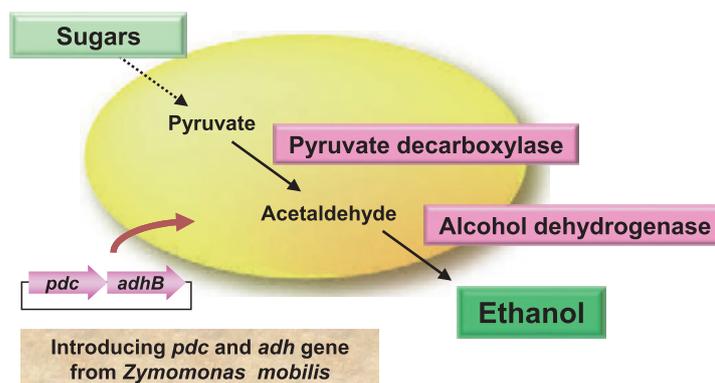


図6 遺伝子組み換えによるエタノール生産能の付与

5.2 フェノール

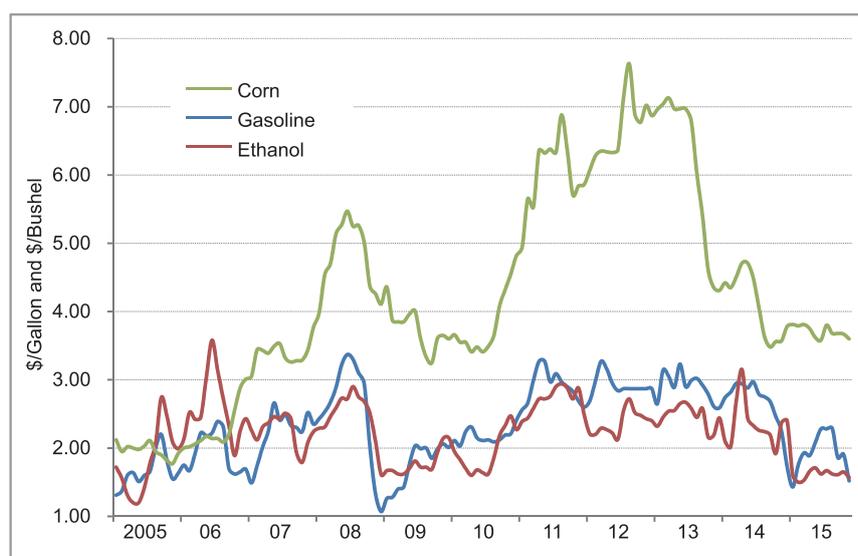
前章で述べた世界初のグリーンフェノール製造技術である2段工程法を利用して、世界初のフェノール生産を早期実用化するため住友ベークライト株式会社と共同で2014年5月にグリーンフェノール開発株式会社を設立した（RITE Today 2015参照）。現在まで、「グリーンフェノール及びこれを原料としたグリーンフェノール樹脂製造に関わる基盤技術開発（2010～2011年）」、及び「非可食バイオマス原料を用いたグリーンフェノール等の実用化開発（2014～2015年）」のNEDOプロジェクトを実施し、パイロットプラント（500L）を建設して糖を原料としたフェノール生産に成功した（図7）。さらに、「非可食バイオマス由来グリーンフェノールの工業生産に向けた技術開発（2015～2017年）」の採択により、上記の既存パイロットプラントへの濃縮精製プロセスの導入を予定している。このプロジェクトによって、非可食バイオマス由来の糖を原料としたバイオマス由来フェノールのバイオ生産、濃縮、精製までの一貫システムが完成する予定であり、2018年からの本格的な量産開始を目指している。



図7 フェノール製造パイロット設備

6. 終わりに

エネルギー分野では、原油価格の低下が継続しており、昨年12月には2008年
以来の1バレル35ドルを下回った。一方、米国では40年ぶりに原油輸出を解禁
したため、今年も原油価格の低下は続くとの予測である。昨年は原油安に伴い、
米国でのバイオエタノールの価格も下がったが（図8）、米国でのバイオエタノール
生産量は昨年とほぼ同じ約150億ガロンと予想され、バイオエタノール生産は
原油価格に影響を受けていない模様である。



Source: USDA Economic Research Service (<http://www.ers.usda.gov/data-products/us-bioenergy-statistics.aspx#30041>)

図8 バイオエタノール価格推移

バイオ研究グループでは、本年も本稿で紹介した次世代バイオ燃料であるブタ
ノールや水素、およびグリーンジェット燃料等の生産技術開発に注力し、また、「高
細胞阻害物質」であるフェノール類のような芳香族化合物のバイオプロセスによ
る効率的生産を目指し、実用化開発を進めていく予定である。今後とも、バイオ
リファイナリー技術開発を進め、地球環境保全や持続可能社会の実現に貢献して
いきたい。