

未来社会を支える温暖化対策技術シンポジウム in 関西
2019年9月26日

持続可能な社会の実現を目指した バイオリファイナー生産技術の開発

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

- SDGs、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

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)

5.終わりに 今後の展開

持続可能な開発目標 (SDGs)

2015年9月の国連サミットで全会一致で採択。先進国を含む国際社会全体の開発目標として、2030年を期限とする包括的な17の目標を設定。前身は2000年の「国連ミレニアム宣言」。発展途上国の目標に追加された、先進国を含む国際社会全体の目標。



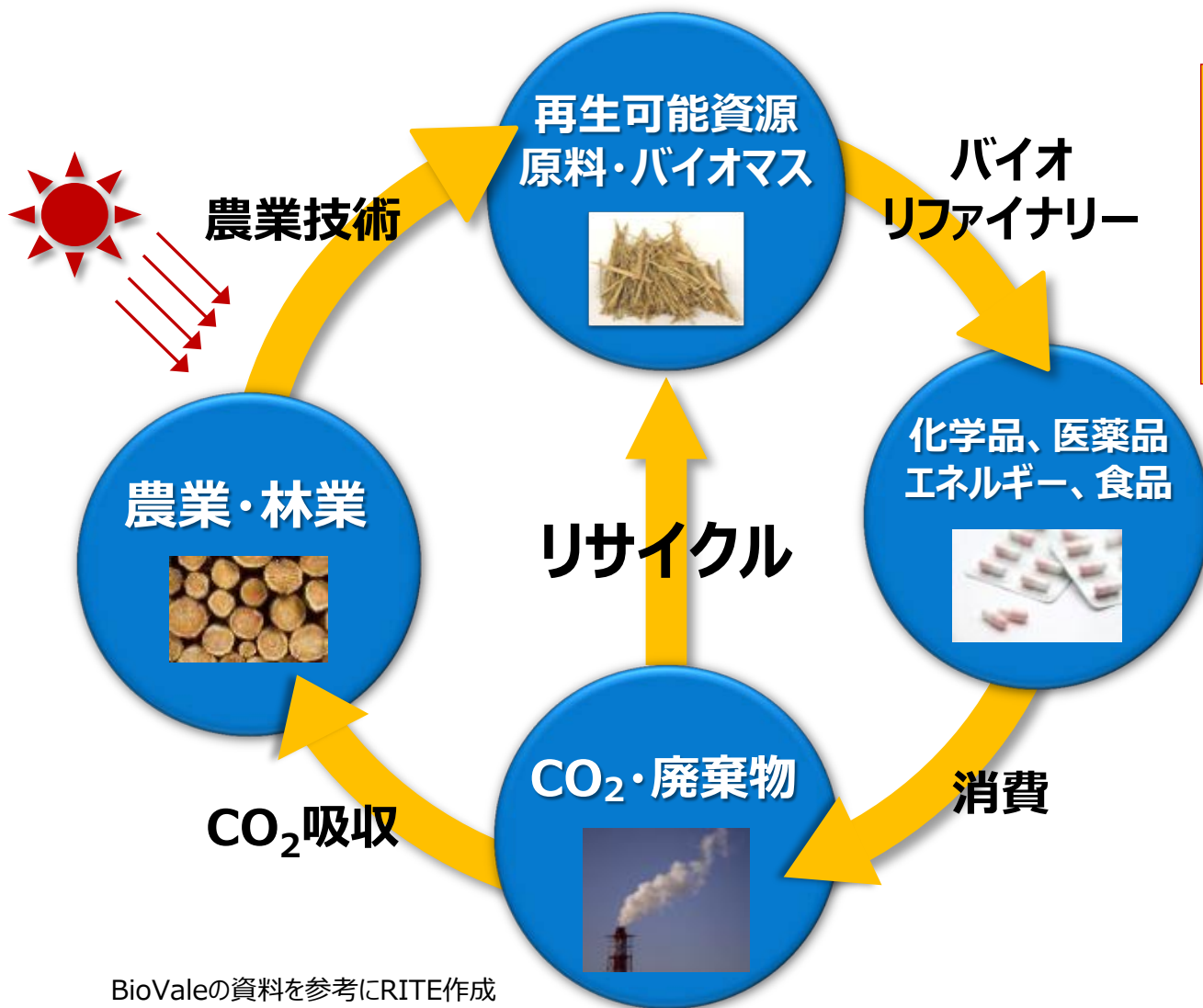
**バイオテクノロジーが貢献すべき目標は
17項目中10項目以上**

The Global Goals for Sustainable Development (SDGs)



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



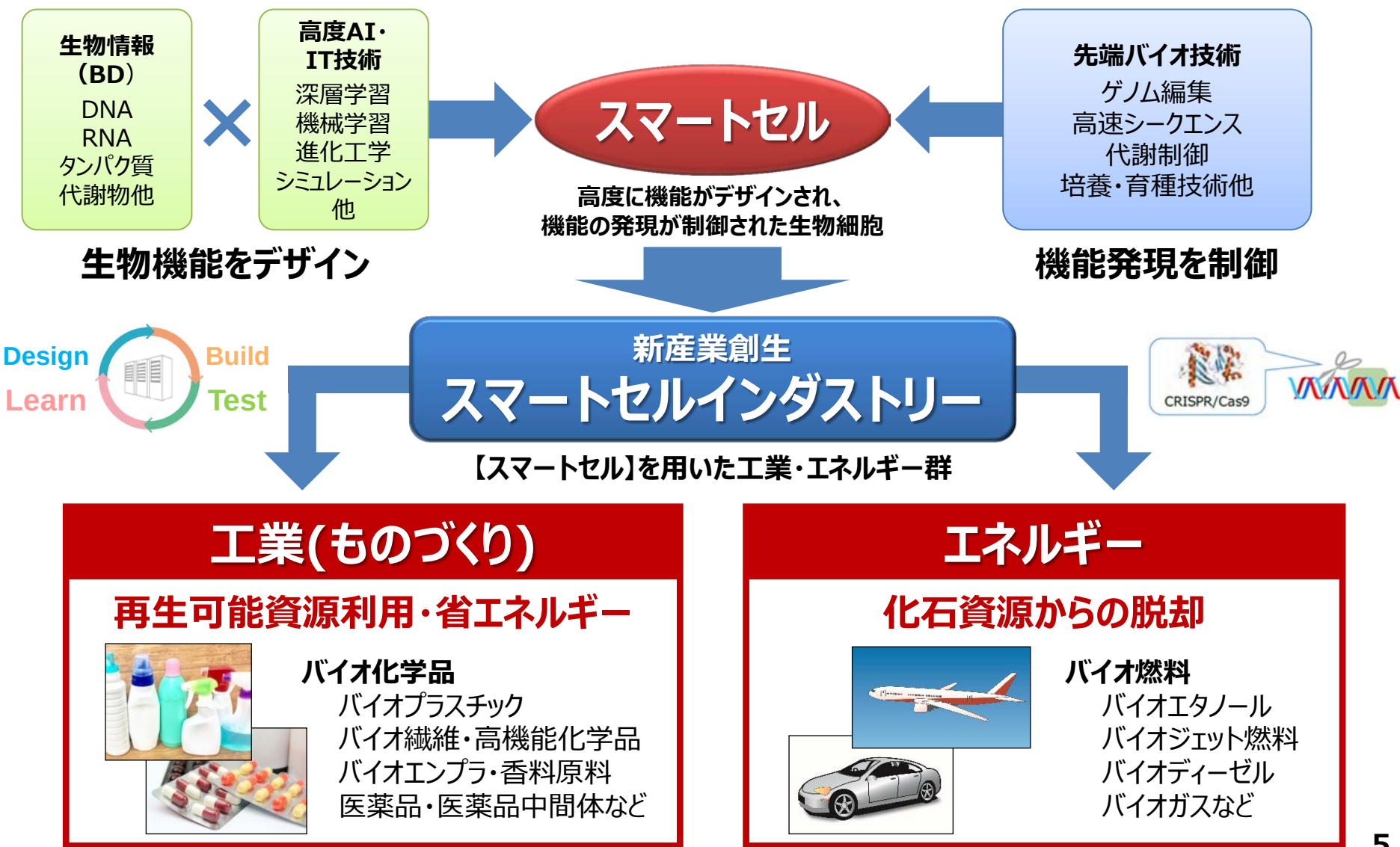
バイオ技術が
貢献する市場は
**2030年に
200兆円規模**

OECD加盟国全
GDPの2.7%と予測

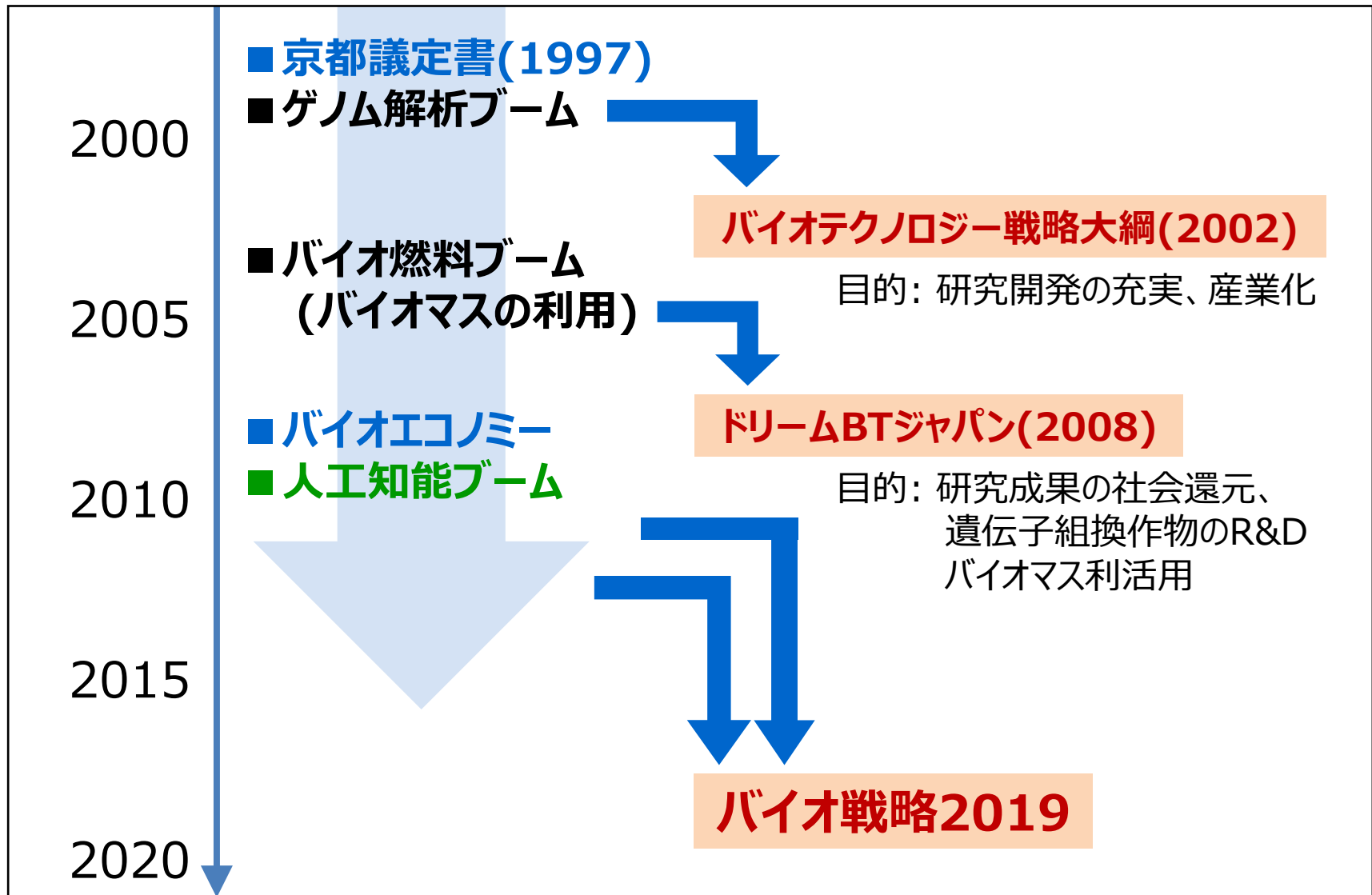
工業分野では全体の
39%を占める

出典: 経産省

バイオ×デジタルが変える工業／エネルギー分野



過去のバイオ戦略と時代背景



バイオ戦略2019の全体概要

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(バイオファーストの実現)

ポイント: 分散型から集約型へ

- ① 市場領域からのバックキャスト
- ② バイオ×デジタルを実現する
データ基盤の構築
- ③ 国際バイオコミュニティ圏
の創出
- ④ 戦略司令塔機能の強化

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

2019年度中に、市場領域ごとにロードマップを作成

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

特許: JP3869788 DE602004026192.0 JP4927297
 JP4451393 DK1647594 US7598063
 US7368268 FR1647594 EP1291428
 EP1647594 GB1647594 JP4294373
 CH1647594

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

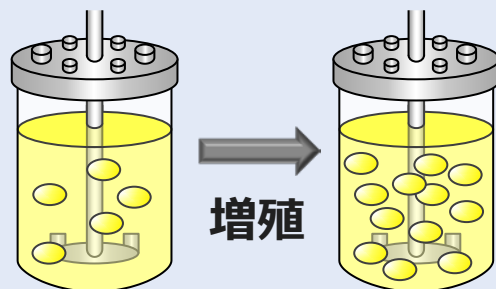
微生物が増殖しないため、

- 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。

* 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

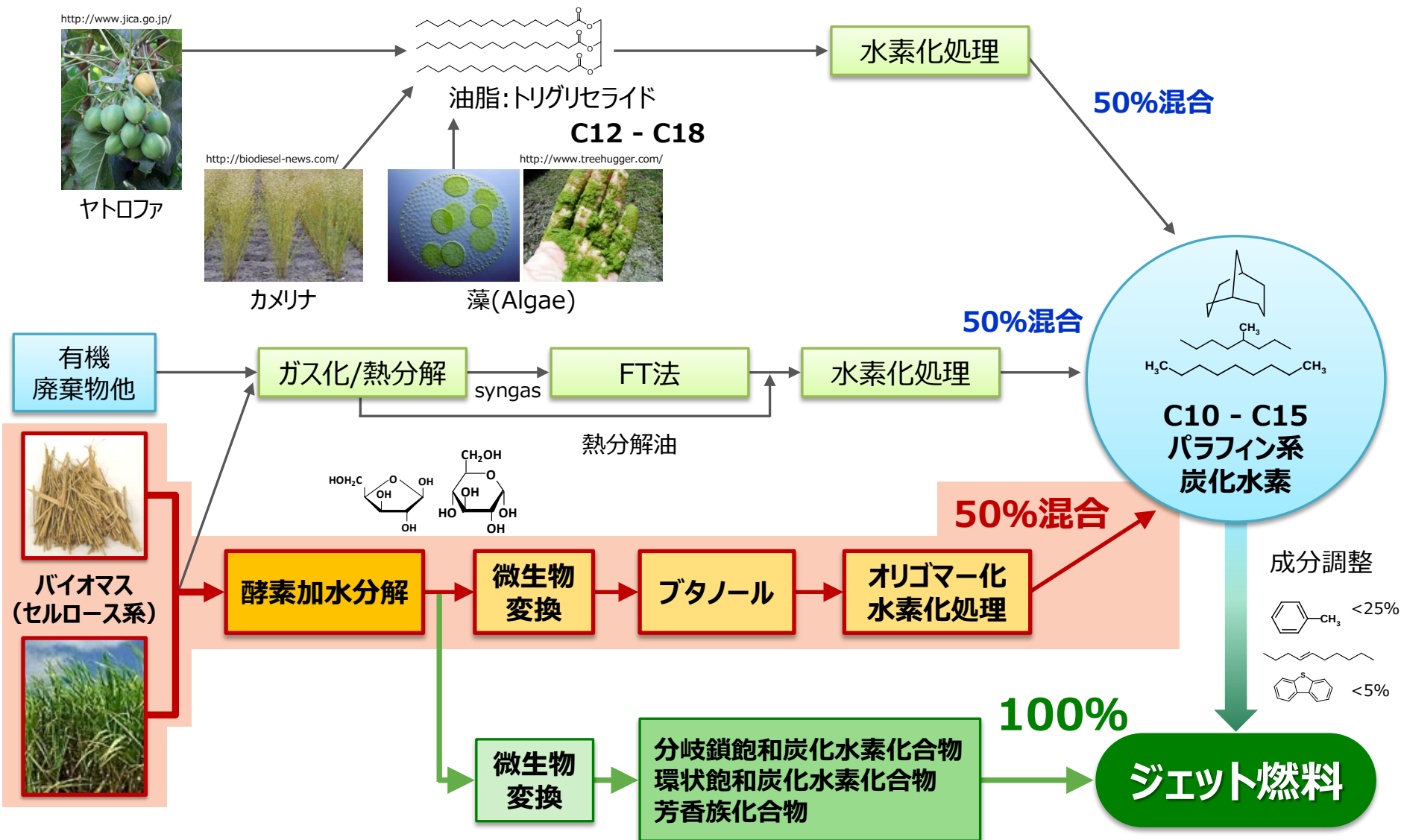


グリーン化学品

- 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)

バイオ燃料 生産技術の開発

2020年 東京オリンピックでの導入を目指して



バイオブタノール製造技術

原料バイオマス

製造技術 (微生物変換)

オリゴマー化

METI「国際共同研究開発
プロジェクト(H27～31年)」

非可食バイオマス



食糧系バイオマス

工業用 微生物

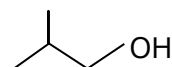
酵 母
大腸菌
コリネ型細菌

ABE
クロストリジウム

RITE

Butamax
Gevo

Isobutanol



n-Butanol

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

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

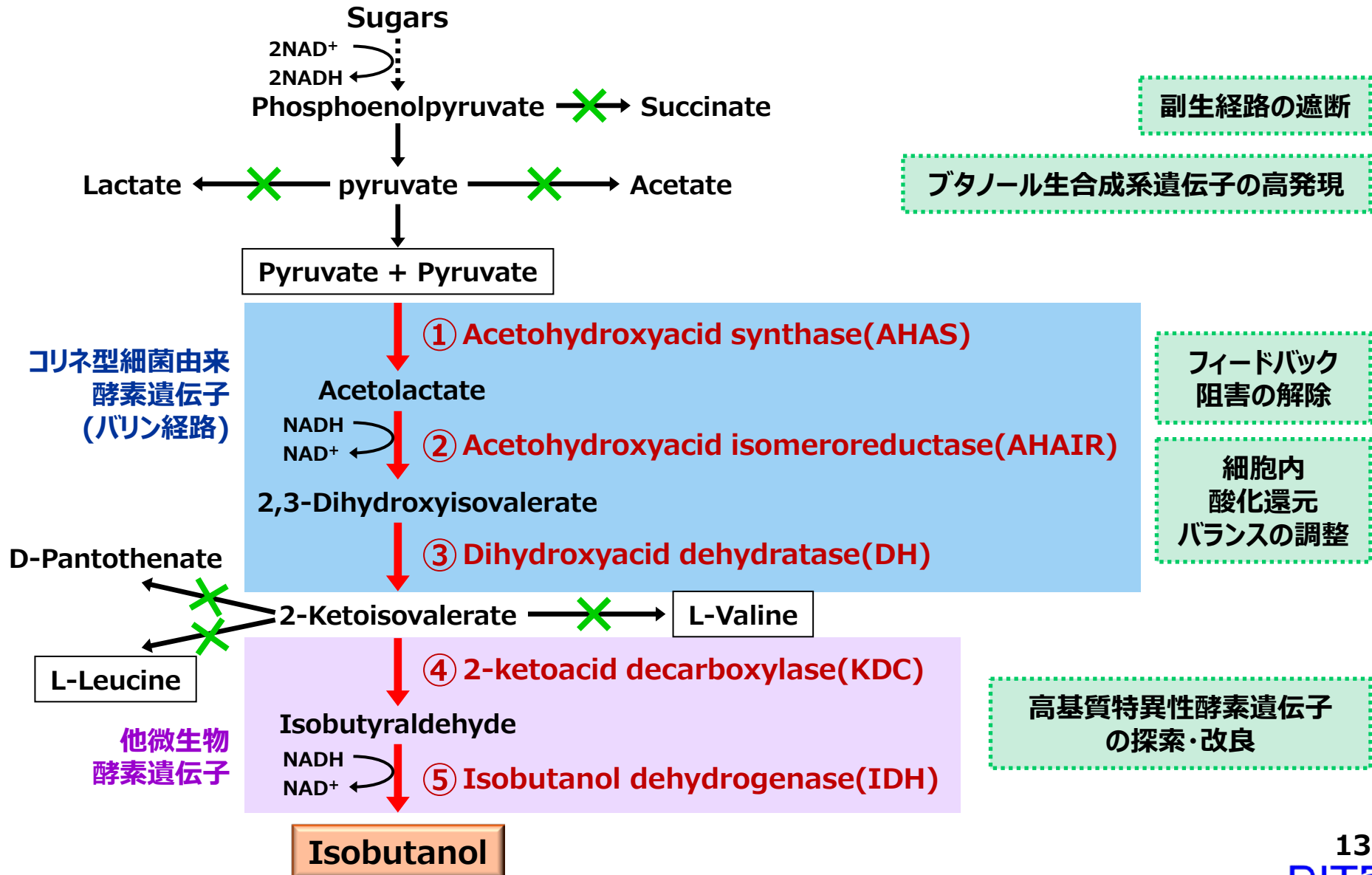
アセテート

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

コリネ型細菌におけるイソブタノール合成経路



生産性比較: イソブタノール生産

Microorganisms	Isobutanol (g/L)	Isobutanol productivity (g/L/h)	Aerobic / Anaerobic	KDC	ADH
<i>Escherichia coli</i> ¹⁾	22	0.20	Micro-aerobic	<i>kivD</i>	<i>adh2</i>
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ²⁾	0.63	0.007	Aerobic	<i>aro10</i>	<i>adh2</i>
<i>Bacillus subtilis</i> ³⁾	5.5	0.09	Micro-aerobic	<i>kivD</i>	<i>adh2</i>
<i>Synechococcus elongatus</i> ⁴⁾	0.45	0.003	Aerobic	<i>kivD</i>	<i>yqhD</i>
<i>Corynebacterium glutamicum</i> ⁵⁾	13	0.26	Shift to oxygen deprivation	<i>kivD</i>	<i>adh2</i>
<i>Corynebacterium glutamicum</i> ⁶⁾	27	1.1	RITE bioprocess	<i>kivD</i>	<i>adhP</i>

1) *Nature* **451**:86-90. 2008.

2) *Biotechnol. Biofuels* **5**:65. 2012.

3) *Microb. Cell Fact.* **11**:101. 2012.

4) *Nat. Biotechnol.* **27**:1177-1180. 2009.

5) *Appl. Environ. Microbiol.* **77**:3300-3310. 2011. (Germany)

6) *Biotechnol. Bioeng.* **110:2938-2948. 2013. (RITE)**

kivD : *Lactococcus lactis*

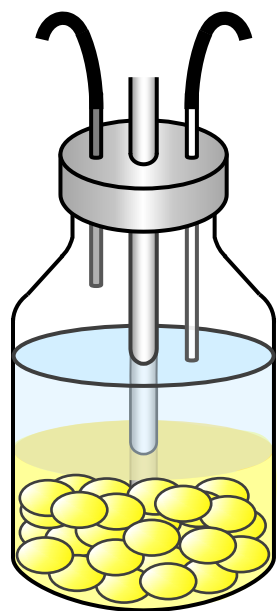
aro10: *Saccharomyces cerevisiae*

adhP: *Escherichia coli*

adh2: *Saccharomyces cerevisiae*

yqhD: *Escherichia coli*

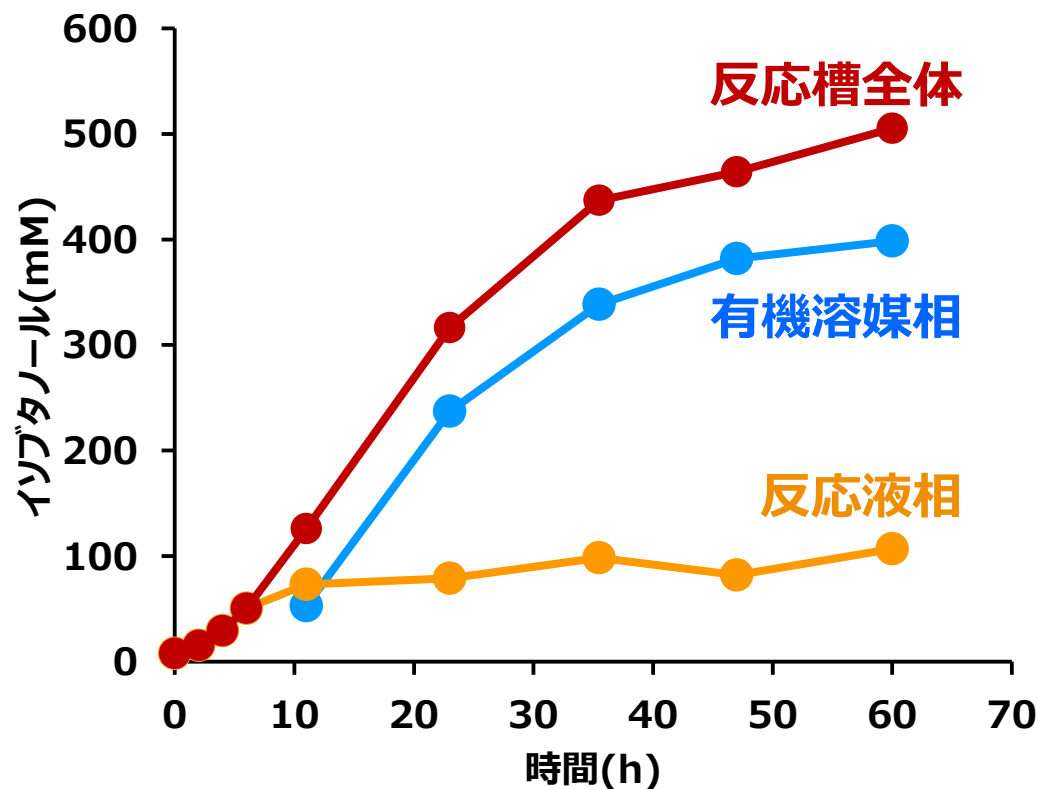
二相反応系を用いたイソブタノール生産



二相反応系

有機溶媒相

反応液相



	イソブタノール (mM)	生産性 (mol/mol%)
RITE Bioprocess®	240	57
RITE Bioprocess® + 二相反応系	505	78

JALバイオジェット燃料フライト

古着(綿)を原料とした、バイオジェット燃料の製造に挑戦

 phase 1
服を集める

消費者の衣料品などを、リサイクルイベントなどで回収します。



衣料品回収期間: 2018年10月18日(月)～12月30日(木)

 phase 2
ジェット燃料をつくる

回収した衣料品(綿)を原料にバイオジェット燃料の製造を試みます。

本バイオジェット燃料は、公益財団法人地球環境産業技術研究機構 (RITE) において開発され、Green Earth Institute株式会社が実用化を進めている革新的なバイオプロセスを使って生産されるものです。

バイオジェット燃料製造プロセス



Green Earth Institute
RITE
Research Institute of Innovative Technology for the Earth

 phase 3
飛行機を飛ばす！

2020年中にバイオジェット燃料を使った日本初のチャーターフライトに挑戦します。
また、衣料品の回収に参加された方から抽選でこの記念すべきフライトへご招待します。



日本航空株式会社は、環境にやさしい社会の実現に向け、CO₂の削減に効果があるバイオジェット燃料の普及にも努めています。

この度、皆さまの衣料品を原料とした国産バイオジェット燃料の製造に挑戦します。
まず初めに日本環境設計株式会社の協力のもと、全国の皆さまから古着を回収します。

その後、Green Earth Institute株式会社の技術的サポートのもと、

公益財団法人地球環境産業技術研究機構が開発したバイオプロセスを使用し、
衣料品から国産バイオジェット燃料の製造に挑戦します。

最終的には、2020年中にこのバイオジェット燃料を使用したチャーターフライトの運航を目指します。

スマートセル創製 技術開発

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(built)



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(Built)

DBTLサイクル

学習(Learn)

試験(Test)

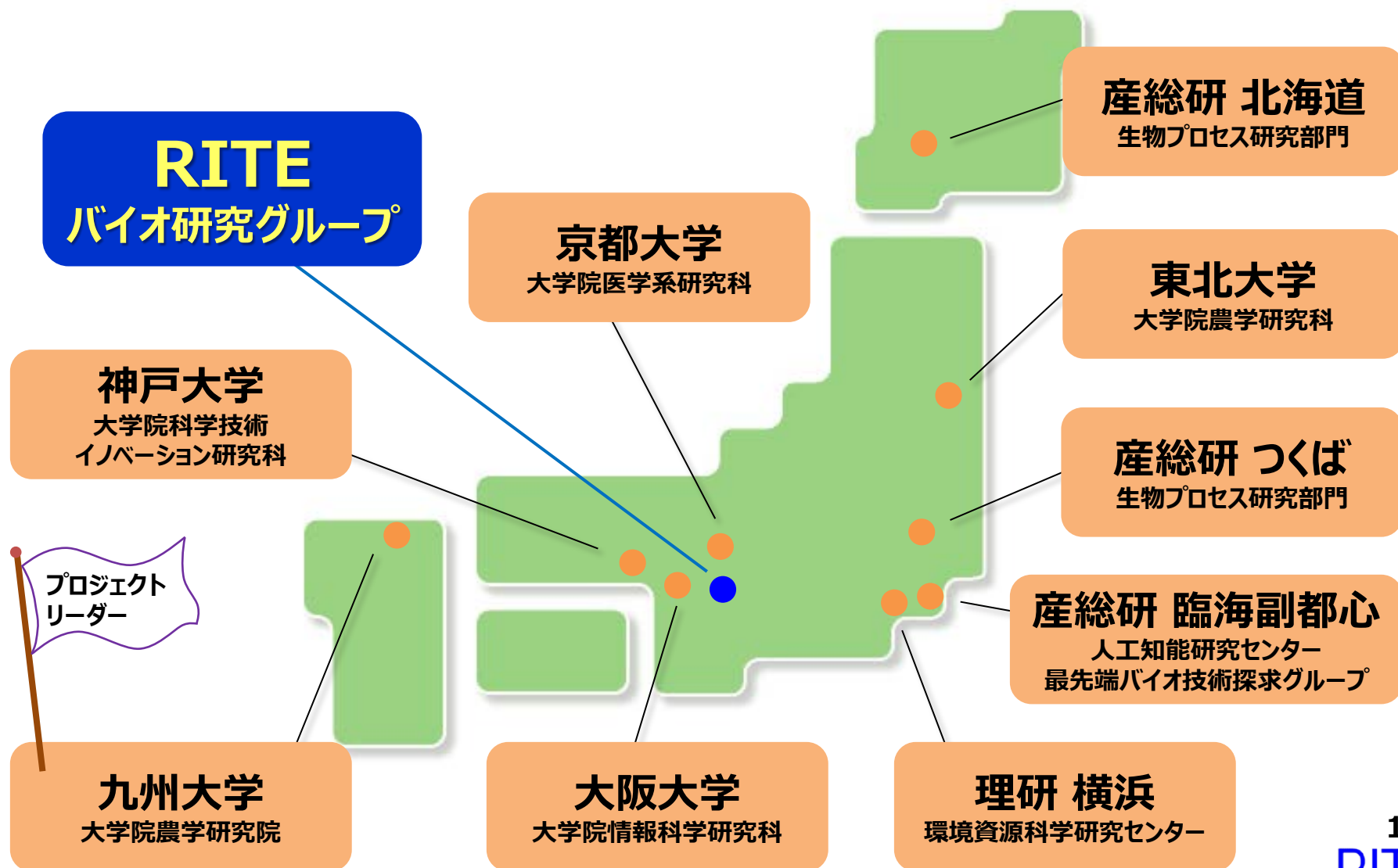
人工知能(AI)
機械学習等

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

全国の連携機関

RITEは全国の学術研究機関と連携



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
こっちをつなげて..
いや、やっぱりこっち？
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. *abcD* 遺伝子の破壊
2. *efgH* 遺伝子の導入
3. A133G 配列変換
- ⋮

- ・ 最小限の試行
- ・ 大規模データベースから
広範囲に検索
- ・ シミュレーションに基づく
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



芳香族ジオール

目的芳香族化合物	芳香族ジオール
単価(/kg)	2,000円
年間世界生産量	2.0万 t
世界市場規模	400億円
用 途	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

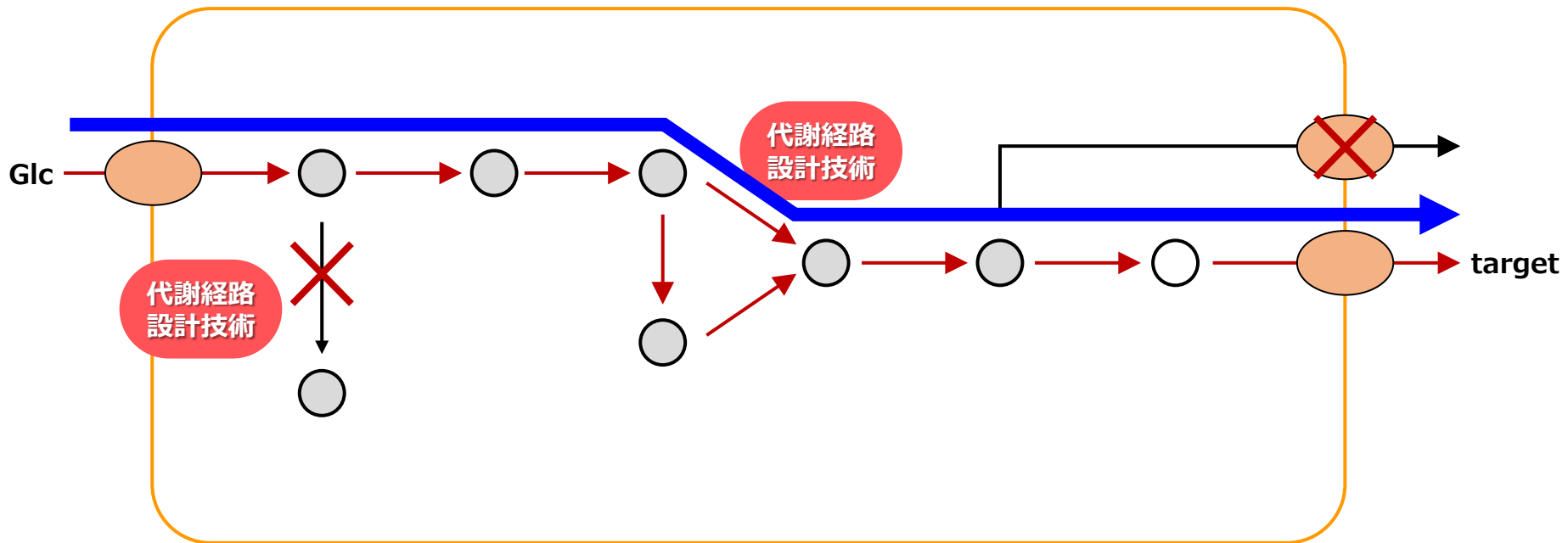
<ターゲットの選定理由>

- ・化粧品、医薬品等の原料であり、特に香料分野での需要が高く、今後大きな市場の伸びが期待される。
- ・微生物に対する毒性が強く従来技術では発酵生産が困難。

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

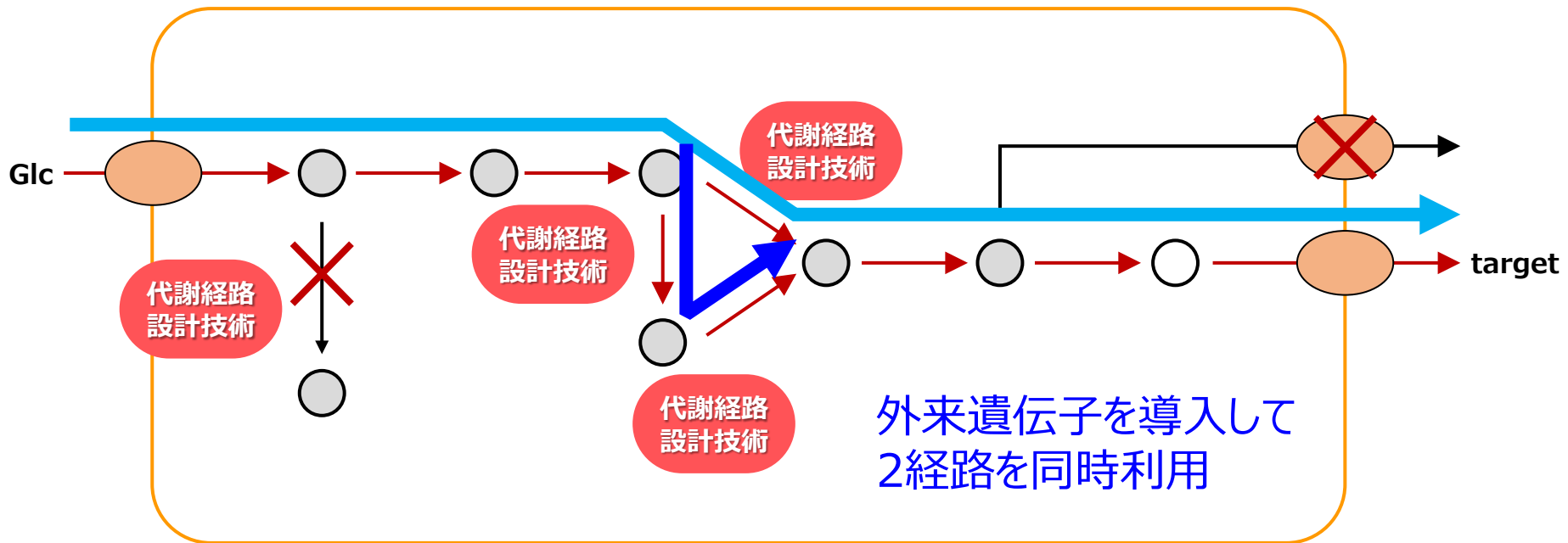


生産濃度比向上: 0 → 1.0

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



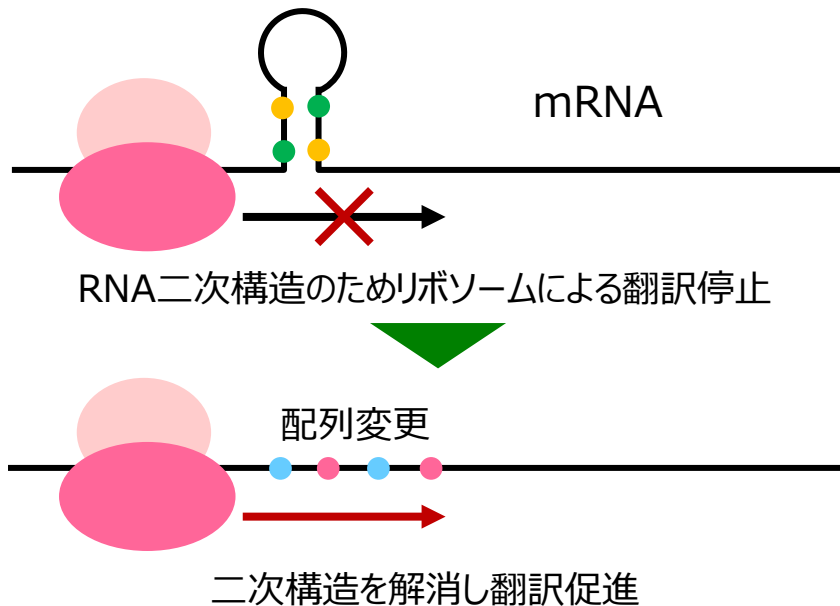
生産濃度比向上: 1.0 → 2.0

タンパク質発現量調節による生産濃度向上

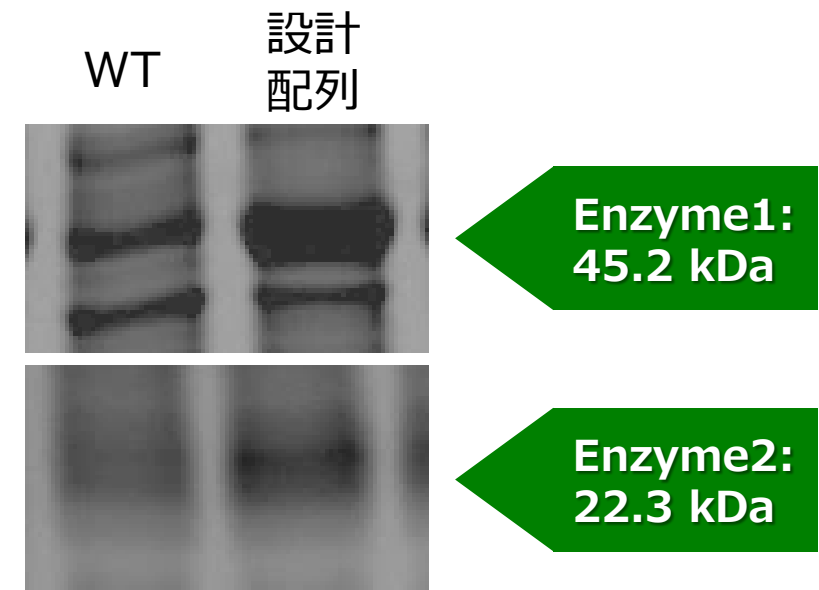
スマートセル設計システム: 導入遺伝子配列設計技術

- 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(産総研)



SDS-PAGEによる発現量比較(RITE)

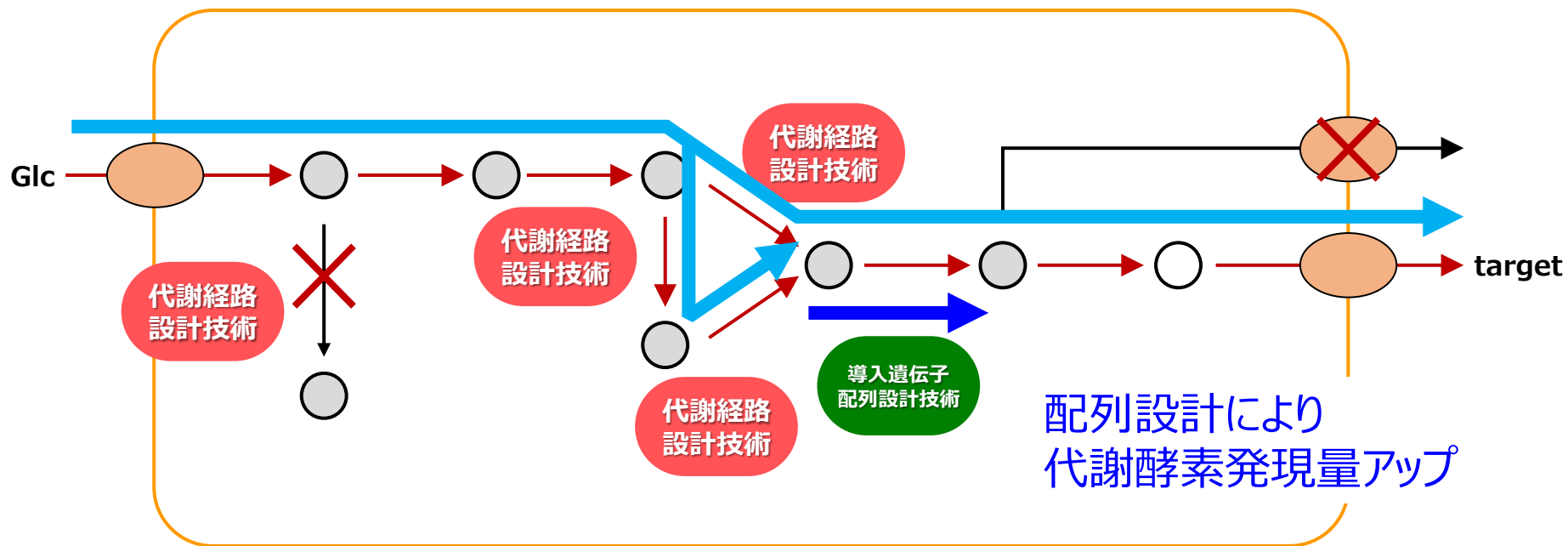


配列設計によりタンパク質発現量が大幅に増加
→ 生産濃度も向上

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

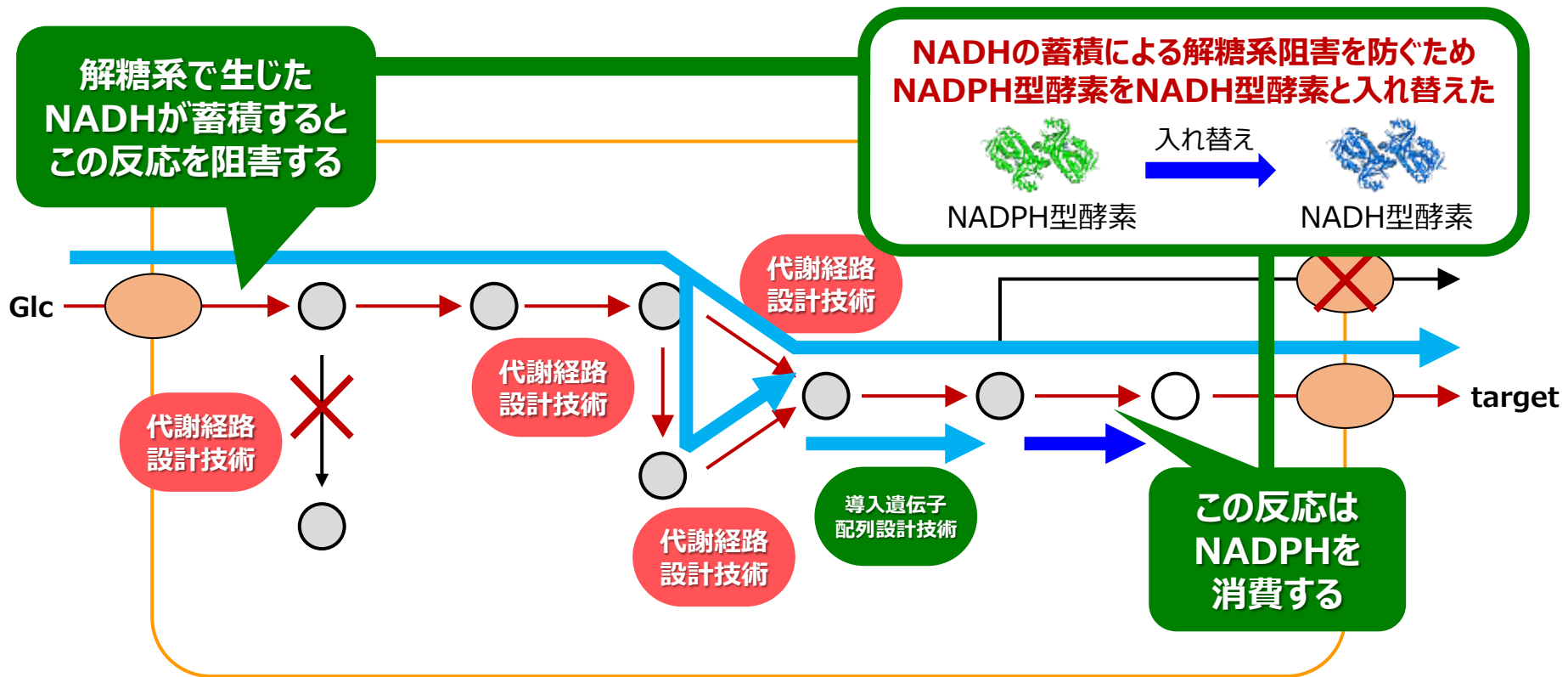


生産濃度比向上: 2.0 → 2.4

最適代謝経路探索による生産濃度向上

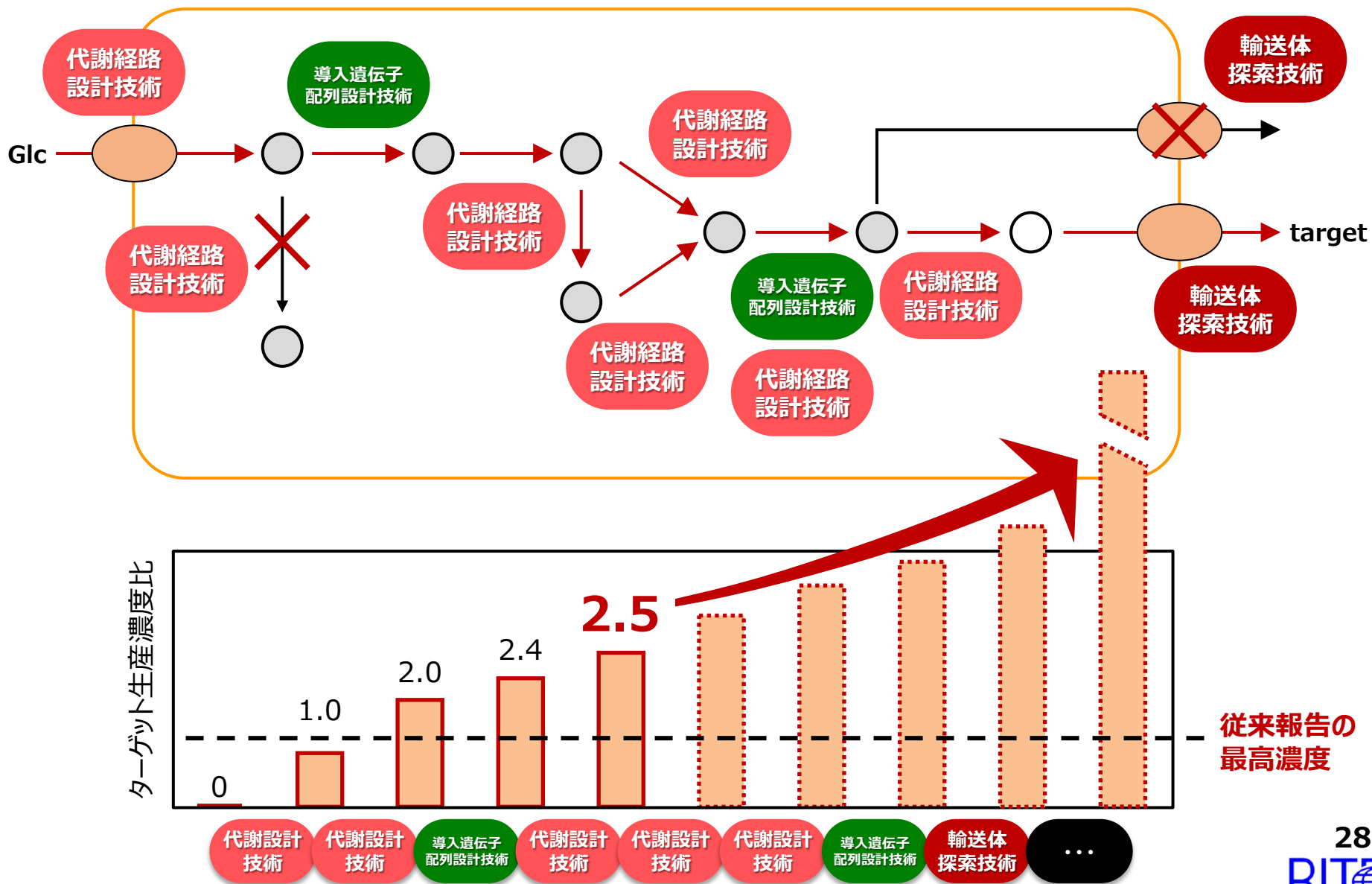
スマートセル設計システム: 代謝設計技術

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



生産濃度比向上: 2.4 → 2.5

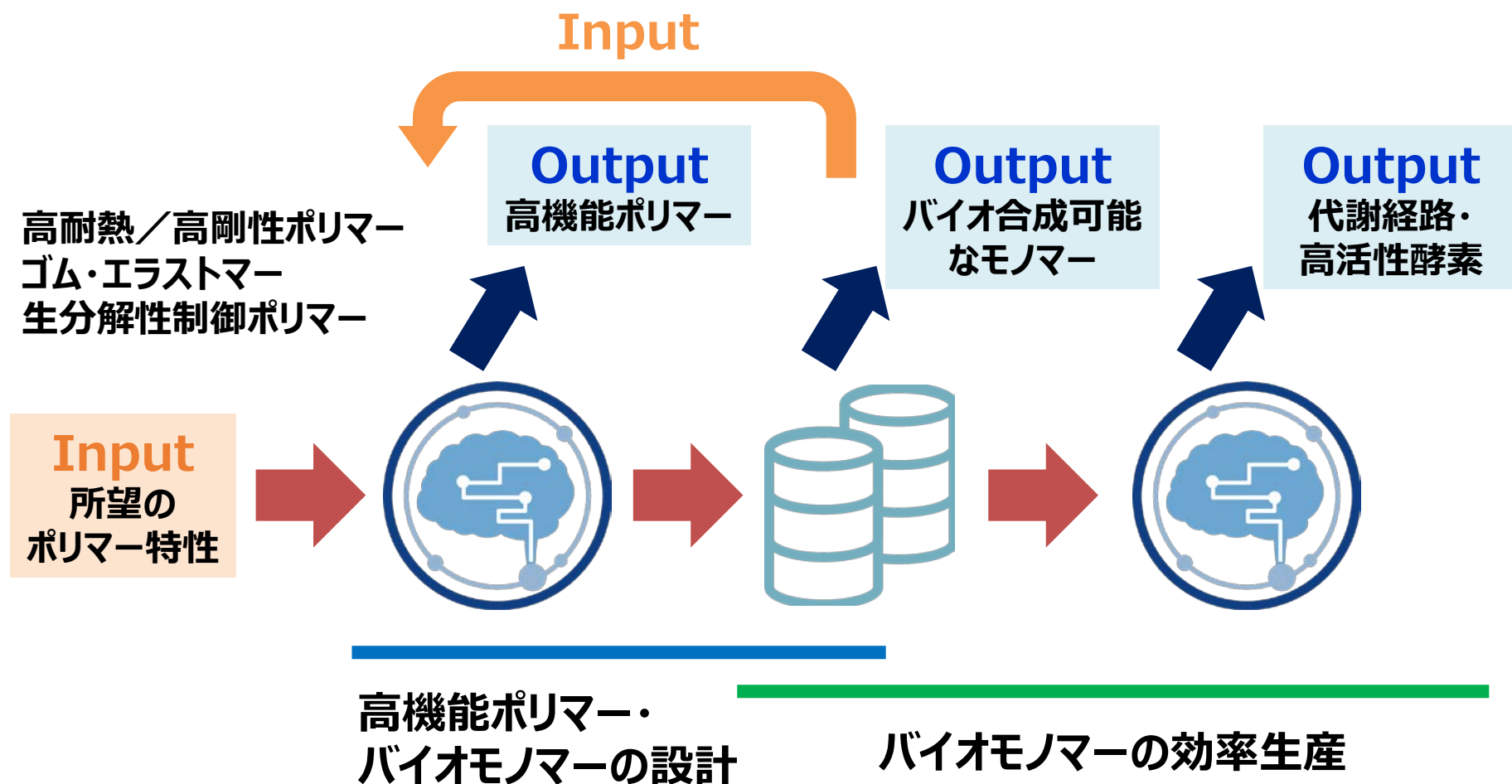
スマートセル設計システムによる生産濃度向上



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



バイオポリマー設計

高耐熱／高剛性ポリマー
ゴム・エラストマー
生分解性制御ポリマー

Input
所望の
ポリマー特性



機械学習
の活用



ポリマー合成
高次構造測定
量子化学・MDシミュレーション



代謝経路
デザインリスト化

Output

高機能ポリマー
既存バイオモノマー由来
新規バイオモノマー由来

Output

バイオ合成可能
なモノマー

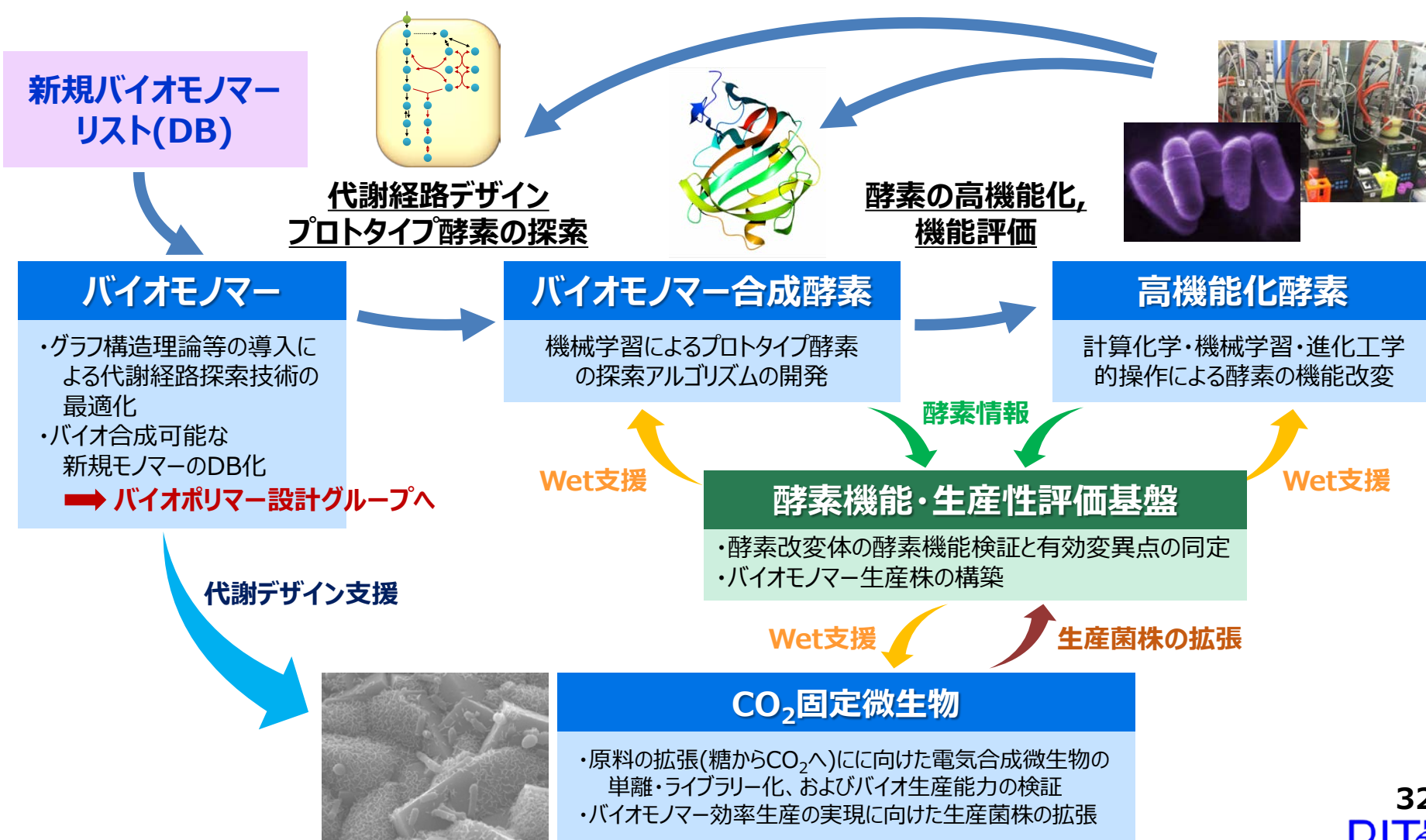
Input
ポリマー候補の特性
モノマー候補の特性

Input
バイオ合成可能な
モノマー候補の構造



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



研究実施体制

研究代表およびプロジェクトマネジメントチーム

理化学研究所

(経営企画部、イノベーション事業本部、情報システム本部等)

ポリマーMI開発グループ

■ 計算科学チーム

【メンバー】

理化学研究所、物質・材料研究機構、名古屋大学

■ 高分子化学チーム

【メンバー】

理化学研究所、産業技術総合研究所

■ 高次構造チーム

【メンバー】

理化学研究所、九州大学

バイオモノマー生産グループ

● バイオモノマー合成酵素開発チーム

【メンバー】

- ・代謝経路デザインサブチーム: 理研、産総研
- ・プロトタイプ酵素探索サブチーム: 京大
- ・酵素反応拡張サブチーム: SyntheticGestalt(株)
- ・活性中心改変サブチーム: 東北大、産総研、理研
- ・全体配列改変サブチーム: 理研、SyntheticGestalt(株)
- ・Wet評価サブチーム: RITE、東北大、産総研

● CO₂直接固定チーム

【メンバー】

産業技術総合研究所、理化学研究所

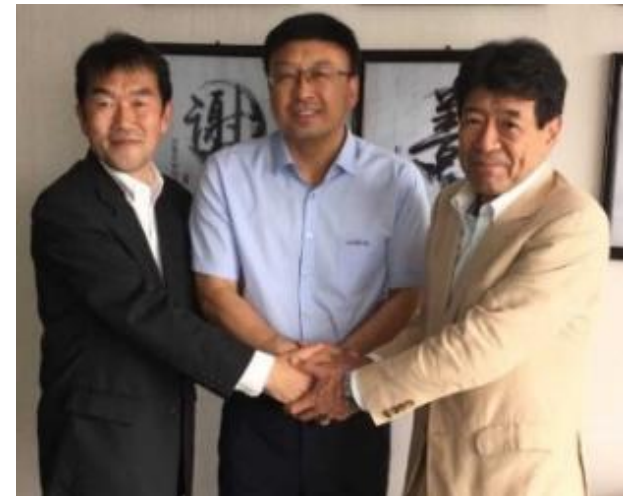
実用化に向けた取り組み

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プラザ
- **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
海外の複数の国で生産プロジェクトが進行中
 - 【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」プロジェクトに参画
 - 【化粧品原料】化粧品用エタノールの国内販売開始



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伊原社長

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:**

- ・NEDO事業を受託(H26.5～27.3)、千葉県かずさアカデミアパークにパイロット設備を設置、RITEが開発した2段工程法を利用したグリーンフェノールの生産に成功(住友ベークライト静岡工場内に移設)。
- ・NEDO事業助成により(H27.8～30.2)精製プロセスを導入、グリーンフェノールのバイオ生産～精製までの一気通貫生産を実現。
- ・同パイロット設備において各種グリーン化学品生産を検討中。



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)

スマートセル創製技術の開発

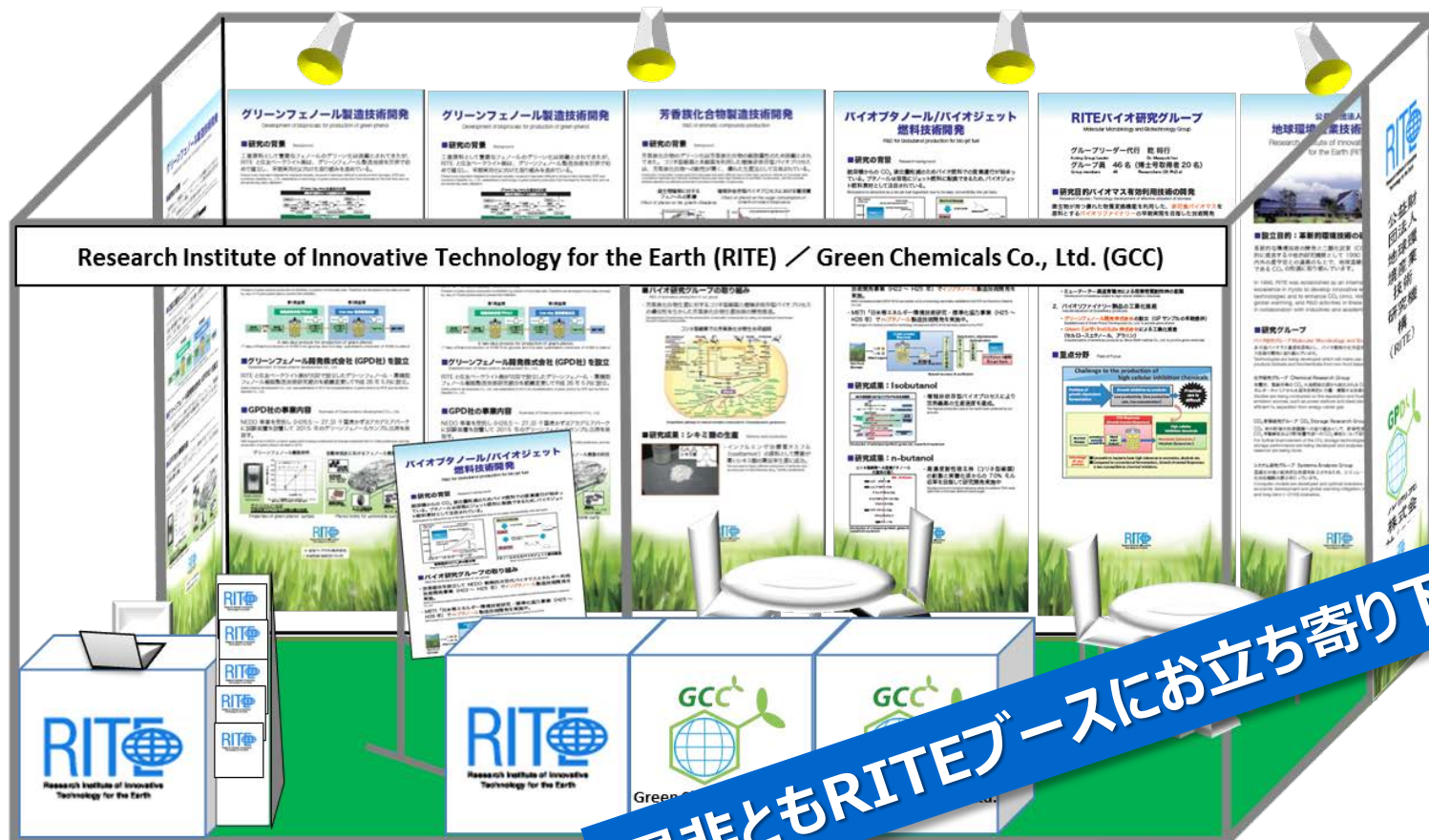
- バイオ技術 × デジタル技術の融合

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)

* BioJapan2019 に出展します *

日程: 10/9(水)~11(金)
場所: パシフィコ横浜 展示ホール
小間番号: D-16



是非ともRITEブースにお立ち寄り下さい!

Thank you for your attention

**Contact Information: mmg-lab@rite.or.jp
www.rite.or.jp**