

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

【コアメンバー】

サブリーダー・副主席研究員
副主席研究員
副主席研究員
副主席研究員
主任研究員
主任研究員
主任研究員
主任研究員
主任研究員
主任研究員
主任研究員

佐々木朱実
稲富 健一
寺本 陽彦
平賀 和三
田中 裕也
須田 雅子
北出 幸広
豊田 晃一
加藤 直人
長谷川 智

主任研究員 渡邊 彰
主任研究員 小暮 高久
主任研究員 小杉 浩史
主任研究員 久保田 健
研究員 生出 伸一
研究員 橋本 龍馬
研究員 清水 哲
研究員 橋詰 正義
研究員 原 知明

低炭素社会の実現を目指したバイオリファイナリー生産技術の開発

1. はじめに

生物機能を利用したバイオテクノロジーは、医療や農業、工業などの分野に幅広く貢献している。近年、この技術を利用する産業と循環型社会を融合させた市場である「バイオエコノミー」の概念が提唱され、欧米を中心に総合的なバイオ戦略として注目を集めている（図1）。当グループでは、このバイオエコノミーの中核技術であるバイオリファイナリー技術、即ち再生可能資源（バイオマス）を原料としてバイオ燃料やグリーン化学品を製造する技術の開発を進めている。本項では、まずバイオ燃料やグリーン化学品生産について、世界の概況を紹介する。

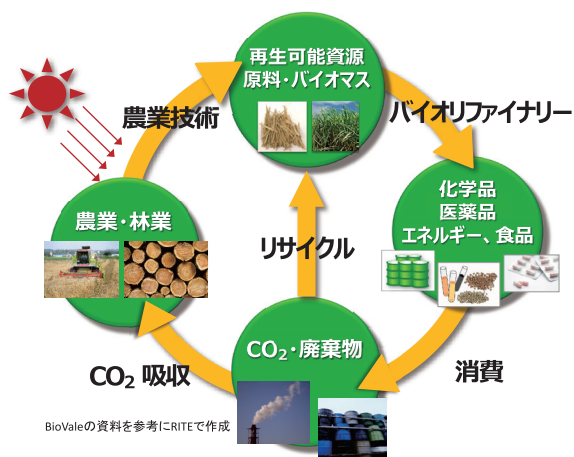
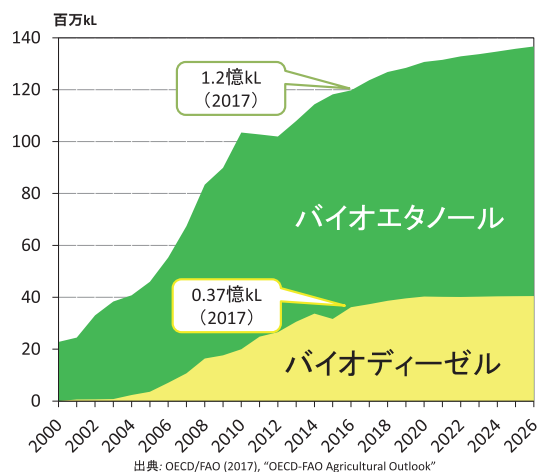


図1 バイオエコノミーのコンセプト

バイオ燃料

バイオ燃料の代表であるバイオエタノールは、米国ではトウモロコシ、ブラジルではサトウキビを原料として生産され、ガソリンに10～25%混合されて自動車用燃料として供給されている。最大の生産・消費国である米国では、2017年もトウモロコシは豊作であり、2016年を僅かに超える150億ガロン（5,700万kL）のバイオエタノールが生産された。OECD-FAOの「Agricultural Outlook 2017-2026」によれば、2017年は1.2億kLのバイオエタノールが世界で生産され、その約半分の生産を米国が占めた。

バイオディーゼルは、欧州では主に菜種、米国では大豆を原料として生産されており、2017年のバイオ



出典: OECD/FAO (2017), "OECD-FAO Agricultural Outlook"

図2 世界バイオ燃料生産の見通し

ディーゼル生産量は0.37億kLと予測されている（図2）。最大の消費地は、ディーゼル自動車の割合が多いフランスやドイツなどの欧州である。

2017年、英国やフランスから2040年までにガソリン車・ディーゼル車の販売を終了するというニュースが流れ、世界に衝撃を与えた。欧州では、パリ協定を踏まえた低炭素化長期目標に沿った措置としており、将来的に欧州を中心に従来の自動車用ガソリン／ディーゼルエンジンは減少する方向と予測される。一方、航空機や大型船舶は自動車と異なり電動化が困難であるため、今後も液体燃料への依存は変わらないとみられる。従って現状では、運輸部門からのCO₂を削減するためにも、バイオ燃料については引き続き需要が発生し続けると予想されている（図2）。

原料が食料資源と競合しない第2世代バイオ燃料である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排出削減への大きな期待が寄せられてきた。しかし、2017年は欧州で稼働していた10万kLレベルの大規模プラントの操業停止が伝えられ、その原因は、維持費や製造コストと言われている。現在、米国とブラジルの2か国で大規模セルロースエタノールプラントが稼働中である（各社website）。

航空機からのCO₂削減の切り札であるバイオジェット燃料は、年々普及が進んでおり、海外では調理用廃油などを利用したバイオジェット燃料による商業飛行が継続されている。我が国でも、2017年4月に微細藻類および木質バイオマスを原料とした2件の技術開発が国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）に採択された。共に2030年の実用化を目指した一貫プロセス（パイロットスケール）でのバイオジェット燃料生産が検証される予定である。

グリーン化学品

バイオ素材やバイオポリマー等のグリーン化学品の生産は、化石資源からバイオマスへの原料転換やCO₂の削減に有効である。さらに循環型社会の実現や持続的なモノづくりに貢献する重要な素材として期待が高い。欧州バイオプラスチック協会によると、2017年のバイオプラスチックの世界生産量は440万トン、2021年は611万トンの予測である。従来予想よりも市場拡大の速度が遅くなっているのは、製造コストな

どの経済性が原因と考えられる。しかし、自動車部品や携帯電話の筐体、衣料品などにバイオプラスチックやバイオ繊維を採用するユーザー企業は増えており、今後も市場拡大が予想されている。国内でも、生分解型のポリ乳酸や、ドロップイン型のバイオポリエチレンテレフタレート（PET）の消費が増えており、今後は、モノマーの種類拡大やバイオ生産性の向上に、後述するスマートセル技術の応用が期待されている。

2. RITEバイオプロセスの特徴

当グループでは、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、バイオ燃料やアミノ酸、芳香族化合物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。

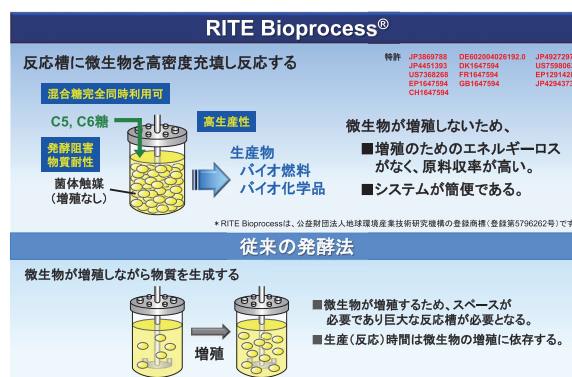


図3 RITEバイオプロセス（増殖非依存型バイオプロセス）の特徴

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高度に代謝設計されたコリネ型細菌（スマートセル）を大量に培養し、細胞を反応槽に高密度に充填後、嫌気的な条件や、増殖に必要な因子を削除することにより細胞の分裂を停止させた状態で反応を行う（図3）。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 2013～2017参照）。

現在、エタノール、L-乳酸、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エネルギー密度が高く、蒸気圧が低く、水と混和しにくいという優れた特性を有している。さらにブタノールを出発原料として化学変換によってジェット燃料を製造することができる。即ち、植物由来のバイオブタノールから製造したバイオジェット燃料で航空機を飛ばすことができる。航空機からのCO₂排出削減にはこれが必須と認識され、業界団体の動きが加速している。ブタノールを原料としたジェット燃料は、Alcohol to Jetを略してATJ燃料と呼ばれ、2016年に米国材料試験協会（ASTM）の規格をクリアしたことから、商業フライトへの利用が可能となった（<http://www.gevo.com/>）。

こうした動きに先駆け、当グループでは、RITEバイオプロセスを利用した高効率バイオブタノール生産プロセスの開発を進めている。2015年度からは、経済産業省の「革新的なエネルギー技術の国際共同研究開発事業」を推進中である（RITE Today 2016トピックス参照）。我々の生産技術の特徴は、原料としてセルロース系バイオマスを利用可能で、且つ高速・高収率生産が可能点にある（図4）。

しかし、ブタノールは細胞毒性が強い問題がある。そこで、本事業では高度な育種技術により、RITEバイオプロセスの高い生産性を更に引き上げると共に、米国立再生可能エネルギー研究所（NREL）と連携し、

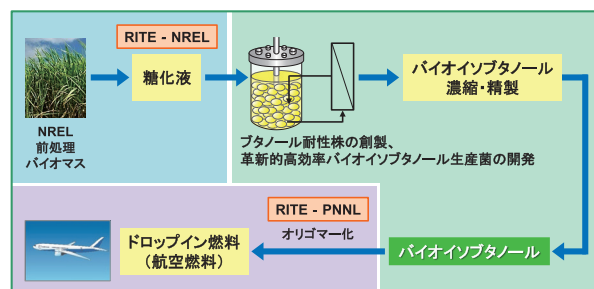


図4 RITEバイオプロセスによるバイオブタノールおよびジェット燃料生産

非可食バイオマス由来の混合糖を原料としたバイオブタノール生産技術の開発を加速させている。

更に、2017年からは米パシフィック・ノースウエスト国立研究所（PNNL）と連携し、ブタノール等を化学的にオリゴマー化してジェット燃料などのdrop-in燃料に変換する技術開発を進めている。

ブタノール生産においては、世界最高レベルの高生産性を達成しており、生産菌のブタノール耐性の向上、生産菌の代謝経路の最適化、および省エネルギー型ブタノール回収技術の開発、などの個別要素技術開発を進め、更にバイオブタノールの高速・高収率な生産を目指している。

3.2. グリーンジェット燃料

ジェット燃料は炭素数C10～C15の直鎖・分岐鎖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、安全性のために析出点や引火点などの物理的性質が厳格に規格化されている。

現在ASTMの認証によって商用利用が可能となっているバイオジェット燃料は、いずれも必須な成分の不足などによって単独では使用できず、石油系ジェット燃料と混合する必要がある、いずれも混合比率は最大でも50%までとなっている。

航空機からのCO₂排出量削減対策として、国際民間航空機関（ICAO）は2020年以降、航空機からのCO₂排出量を増やさないという目標を立て、国際航空運送協会（IATA）は2050年時のCO₂排出量を2005年時の50%まで削減するという目標を立てている。これらの目標を達成するには2050年時において、ジェット燃料消費量の60%以上をバイオジェット燃料で代替させる必要がある、混合比率50%までのバイオジェット燃料では目標を達成できない。そこで当グループでは、芳香族化合物も含んだ様々な炭化水素成分からなる、最大で100%使用も可能な「100%グリーンジェット燃料」製造技術の確立を目指している。

本技術では、有機分子触媒を細胞内に導入することで、酵素では困難な反応も可能な新規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用いれば、様々な非可食バイオマスを原料として、炭素数が10～15個の分岐鎖や環状の多様な構造をもったジェット燃料前駆体を生産させることが可能となる。これまでの研究の結果、グルコースからC10のジェット燃料前駆体を生産さ

せることに成功している。さらに石油化学企業の協力のもと、生産させたC10ジェット燃料前駆体をジェット燃料として利用しうる炭化水素成分に変換させることにも成功しており、実用化の早期実現を目指して研究を加速している（図5）。

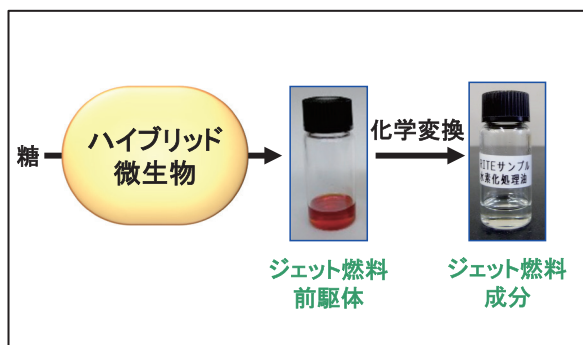


図5 ハイブリッド微生物を用いたジェット燃料製造

3.3. バイオ水素

水素は燃焼時に水しか生成しないため、究極のグリーンエネルギーとして期待される。しかしながら、現行の主要な水素製造技術は化石エネルギーを原料とするため、これに由来するCO₂の排出が大きな課題となる。この課題を克服するため、再生可能エネルギーから水素を安定的かつ安価に製造する技術について中長期的な基盤の研究が必要とされており、経済産業省のロードマップでは、2040年頃までにCO₂フリー水素供給システムを確立することが目標として掲げられている。

微生物を利用した水素生産（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が、経済性あるバイオ水素生産技術の確立には、生産性の飛躍的な向上が必要とされる。バイオマス由来糖類などの有機物を原料としたバイオ水素生産は、光エネルギーに依存しない「暗発酵水素生産」と光エネルギーを利用する「光発酵水素生産」とに大別される。当グループは、シャープ（株）との共同研究により、ギ酸を介する暗発酵水素生産経路を利用した高速バイオ水素生産プロセスを開発し、従来の発酵水素生産と比較して2桁程度高い生産速度を達成している。この成果を基盤として2015年に提案した「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」が、経済産業省の「革新的なエネルギー技術の国際共同研究開発事業」に採択され、現在本事業の中で、京都大学、NREL、フランス国立科学研究セン

ター（CNRS）と連携して研究開発を進めている。

本研究開発では、バイオマス由来糖類からの水素収率の向上のため、新たな水素生産経路の導入、暗発酵で副生する酢酸から光発酵により水素を生産する光合成細菌の改良、セルロース系バイオマス（コーンストーパー）からの水素生産における条件検討を進めている（図6）。

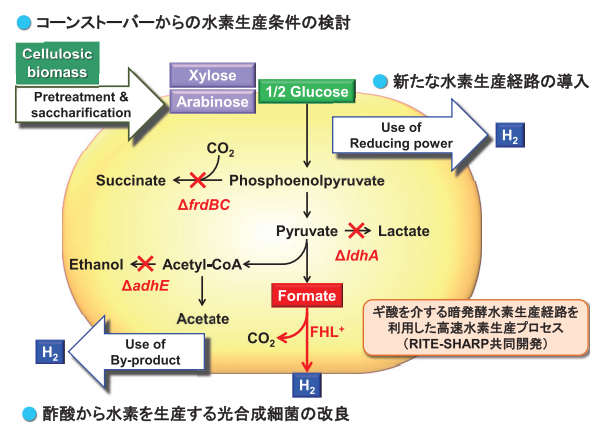


図6 セルロース系バイオマスからの高効率バイオ水素生産プロセスの研究開発

4. バイオ化学品の生産技術開発

4.1. NEDOスマートセル

バイオテクノロジーの急速な進展により、これまで利用し得なかった、潜在的な生物機能を引き出すことが可能となった。この大きな技術革新の流れを背景に、経済産業省は「高度に機能がデザインされ、機能の発現が制御された生物細胞」をスマートセルと定義し、これを活用した新産業（スマートセルインダストリー）創出の戦略を示した。

これを受けてNEDOが実施する「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発」（スマートセルプロジェクト）に当グループは参画し、コリネ型細菌に特化した高精度な代謝モデルの開発を開始した。細胞の持つ有用物質生産に関する潜在能力を最大限引き出すよう、このモデルを用いて代謝設計を行い、実際にこの生産菌（スマートセル）を構築して生産性を検証することで代謝モデルを利用した情報解析システムの有効性を示すことを目指す（図7）。

2017年度は5年計画の2年目にあたる。目的有用物質に対する高耐性株の取得と解析および生産に必須な遺伝子のスクリーニングを行った。並行して神戸大学、産業技術総合研究所と連携して代謝モデル開発とその

高精度化、さらにモデルから提案された代謝経路の有効性検証を進めている。

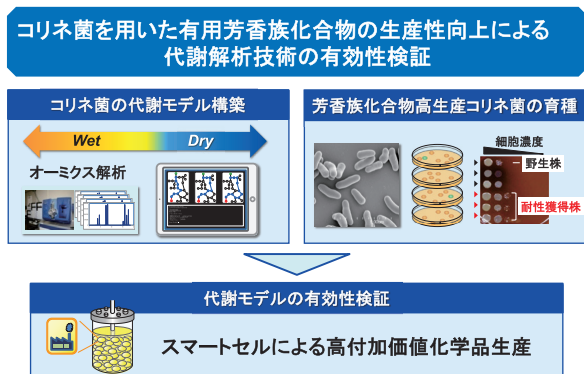


図7 スマートセルプロジェクトの概要

4.2. 様々な芳香族化合物への展開

芳香族化合物はポリマー等の原料として重要な基幹工業化学品であると同時に、医薬品、機能性栄養素材、香料、化粧品等の原料となる高付加価値な化合物が多く存在する。芳香族化合物は現在、石油や天然の植物等を原料として製造されているが、脱石油依存、環境保全、および生産性の観点から、高効率なバイオ生産法の確立が望まれている。このような背景の下、我々はコリネ型細菌を用いた高効率バイオ変換技術を用いて、様々な有用芳香族化合物を非可食バイオマスを原料として高効率生産させる技術開発に取り組んでいる。これまでに芳香族化合物合成の中間体であり、インフルエンザ治療薬タミフルの原料とされるシキミ

酸、ポリマー原料として有望な4-アミノ安息香酸、および医薬品や化粧品原料として有望な芳香族ヒドロキシ酸のバイオ高生産プロセスの確立に成功しており、企業と共同で実用化に向けた研究を加速させている。また、他の種々の有用芳香族化合物についても代謝改変を駆使して高生産菌株の育種を進めている（図8）。特に菌株改良においては、前述したスマートセルプロジェクトでの情報解析技術や統合オミクス解析技術を融合させ、最適な代謝設計を生産菌株に反映させることにより、生産性を飛躍的に向上させた有用芳香族化合物高生産菌の開発に取り組んでいる。

5. 実用化への取り組み

5.1. フェノール

現在の工業生産されているフェノールはすべて石油由来の原料から製造されている。我々は地球環境保全や温室効果ガス削減の観点からグリーン化が困難とされてきたバイオ法によるフェノール製造技術開発を進めてきた。我々の開発した2段工程法を利用した実用生産を早期に実現するため、住友ベークライト（株）と共同で2014年5月にグリーンフェノール開発（株）（GPD）を設立した（RITE Today 2015参照）。2015年にはNEDOプロジェクト「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）」が採択され、既存のGPDのバイオ変換プラントに併設する形で濃縮精製プラントが新設された（2016年6月、住友ベークライト（株） 静

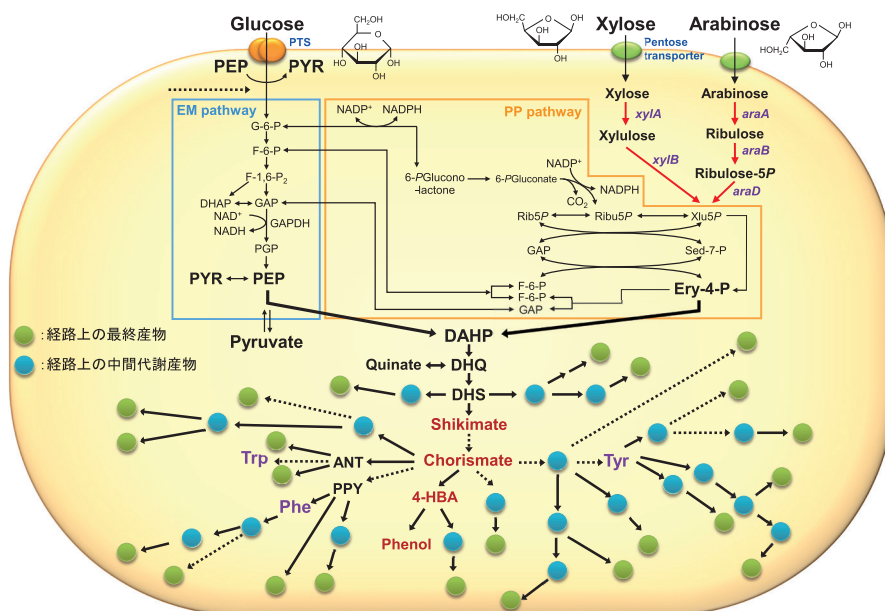


図8 様々な芳香族化合物の生産技術開発

岡工場内)。これにより、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生産におけるバイオ変換工程と濃縮精製までの一貫製造システムが完成した。図9は、グリーンフェノールを原料としたフェノール樹脂成型品である。現在、実用化を目指して各種原料の検討、フェノールのバイオ生産、精製濃縮、および実廃液のリユースなどを有機的に統合すべく実用化検討を進めている。

フェノール樹脂成型品（ギア）

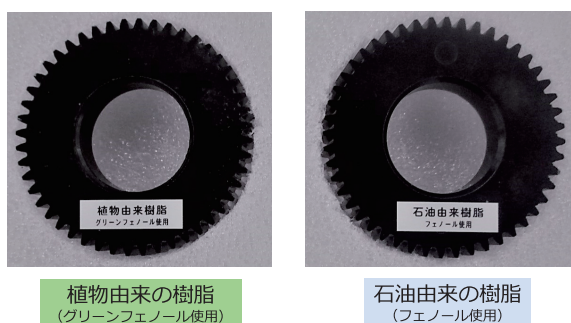


図9 BioJapan2017でのフェノール生産展示

5.2. アミノ酸

一般的なアミノ酸発酵は、微生物の培養と発酵生産に通気（酸素）を必要とし、この通気量が適切にコントロールされることが、高生産性の達成に重要である。これに対してRITEでは、前述したように通気の必要のないRITEバイオプロセスを用いて、シンプルなプロセス制御による省エネルギー、高生産なアミノ酸生産プロセスの開発を進めてきた。非通気条件でアミノ酸を生産するには、酸素を使わずに細胞内の酸化還元バランスを適正に保つ仕組みが必要であり、この目的のためには非天然型のアミノ酸生合成経路を細胞に導入する必要がある。当グループでは、こうした課題を解決した非通気条件でのアミノ酸生産プロセスのコンセプトを2010年に学術雑誌に発表した (Appl. Microbiol. Biotechnol. 87: 159-165. 2010.)。

RITEは、RITE発ベンチャー企業Green Earth Institute (株) (GEI) を2011年9月に設立し、RITEバイオプロセスによるアミノ酸等のバイオ化学品やバイオ燃料の事業化を目指した共同研究を実施している。本共同研究において、アミノ酸の一種であるアラニン生産に関しては、生産菌株の開発、スケールアップ検討やコスト低減のための各種検討を進め、2016年には、GEIの国内パートナー企業が保有する商業スケールの発酵槽を用いた試験生産に成功し、実用生産

の段階に進んでいる。試験生産には、当グループの研究員も参加し、現地の職員と力を合わせて成功へ導いた。RITEが開発したアラニン生産株を利用して生産されたL-アラニンは、2017年8月、厚生労働省食品安全委員会による評価の結果、食品添加物としての安全性が確認され、工業用用途のみならず食品添加物としても利用可能になった。現在、海外の複数の国でのアラニン生産プロジェクトが進行中である。また、アミノ酸の一種であるバリン生産に関してもGEIとの共同研究を本格化させ、生産性向上のための菌体改良や、スケールアップによるサンプル製造等に取組んでいる。

6. おわりに

2017年10月、経済産業省は「Connected Industries」東京イニシアティブ2017を発表した。Connected Industriesとは、第4次産業革命において我が国が目指す産業の在り方を示す新しいコンセプトであり、2030年以降の超スマート社会 (Society 5.0) に向けた行動計画である。この中の重点分野の一つであるバイオ・新素材では、前述したスマートセルを利用したバイオリファイナリー技術が中核技術として大きな役割を果たすことは間違いない (図10)。

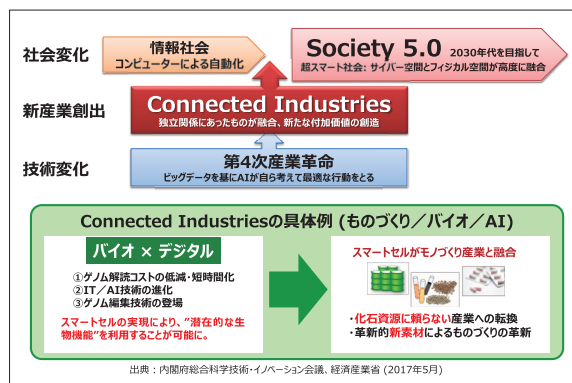


図10 バイオ技術 × デジタルの融合 (Connected Industries)

当グループでは、2018年も次世代燃料であるバイオブタノールやバイオ水素、およびグリーンジェット燃料等の生産技術開発や、「スマートセル」技術を活用した芳香族化合物生産などの高機能化学品のバイオプロセスによる効率的生産を目指した研究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、地球環境保全や低炭素社会の実現に貢献していきたい。