

バイオ研究グループ

グループメンバー(2020年12月末)

グループリーダー.

主席研究員	乾	将行
副主席研究員	寺本	陽彦
副主席研究員	平賀	和二
副主席研究員	寺崎	肇
副主席研究員	宮本	正人
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	渡邊	彰
主任研究員	小暮	高久

主任研究員	久保田 健
主任研究員	大島 俊宏
主任研究員	生出 伸一
研究員	清水 哲
研究員	原 知明
研究員	肥後 明佳
研究員 THERESIA	Natalia Maria
研究員	柏木 紀賢
研究員	小林 淳平
研究員	橋本 龍馬
研究員	猿谷 直紀
研究員	野寄 裕貴
研究助手	渡邊 淳子
研究助手	池永 由布子

研究助手
研究助手
研究助手
研究助手
研究助手
研究助手
研究助手
研究助手
研究助手
研究助手
研究助手

水口 祥子
永守 美雪
内藤 香枝
池田 永子
米田 和代
小泉 真夕
西 淳子
森 佳代子
岩島 素巳
吉田 佳世
岡田 亜弥
岸 紀美代

持続可能な社会の実現を目指したバイオリファイナリー技術の開発

1. はじめに

新型コロナウイルス感染症の世界的な大流行が、経済社会活動に多大な影響を与えている。一方、地球温暖化や海洋プラスチックなどの環境問題は依然として深刻化している。こういった状況の下、バイオエコノミーの推進は、感染症収束後の経済回復、および環境問題の解決に向け、益々重要性が高まっている。

バイオエコノミーとは、バイオテクノロジーや再生可能な生物資源等を利活用して、地球規模での課題を解決しながら、持続的で、再生可能性のある循環型の経済社会の拡大を図るというコンセプトである(図1)。

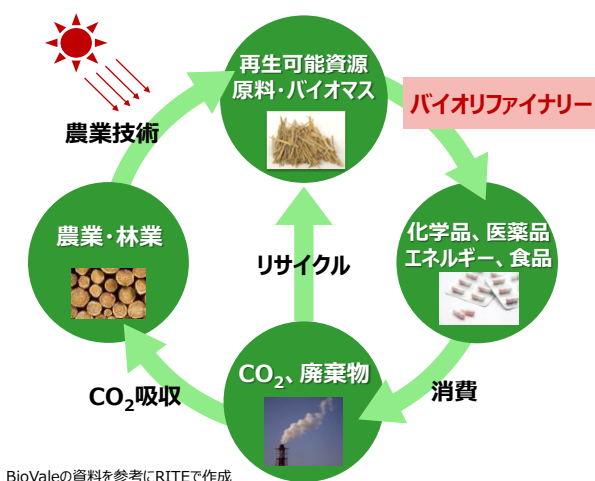
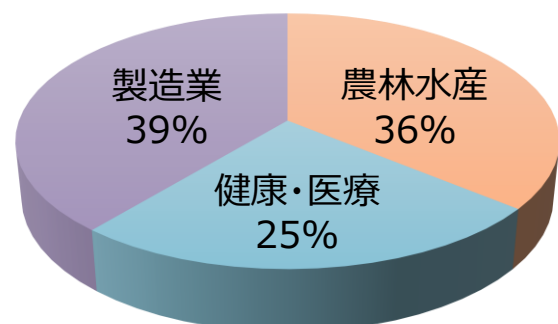


図1 バイオエコノミーのコンセプト

2030年、約1.7兆ドル



出典：The Bioeconomy to 2030. OECD(2009)、NEDO作成資料より

図 2 バイオエコノミー市場予測

経済協力開発機構(OECD)によると、「2030 年バイオ市場は加盟国全体で約 190 兆円規模に拡大、製造業分野は約 4 割に達する」と予測(図 2)されており、全産業がバイオ化するともいわれている。

そのような情勢の中、政府は、「2030 年に世界最先端のバイオエコノミー社会を実現」することを目標とする総合的な政策パッケージとして、2019 年 6 月に、「バイオ戦略 2019」を策定。これを毎年更新しながら推進することとしており、2020 年 6 月に、「バイオ戦略 2020(基盤的施策)」を、2021 年 1 月に「バイオ戦略2

020(市場領域施策確定版)」を公表した。

当グループでは、微生物を利用して、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、バイオ燃料やバイオプラスチック(汎用プラスチック代替)について概況を紹介する。

バイオ燃料

バイオ燃料の代表格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%ほど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、米国エネルギー情報局(EIA)によれば、2019年158億ガロン(5,981万kL)のバイオエタノールが生産された。OECD-FAOの「Agricultural Outlook 2020-2029」によれば、2019年は1.29億kLのバイオエタノールが世界で生産されており、その半分以上を米国が占めたことになる。この割合は、ここ数年変わっていない。

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。米国再生可能燃料基準(RFS)によるセルロース系原料からのバイオ燃料の2020年生産見込み(米国環境保護庁(EPA)、2020年3月改訂)は、5.9億ガロン(約223万kL)である。これは2007年に定められたRFS目標値の5.6%余りとどまっており、今後、商用化の加速が求められている。RITEでは、セルロース系バイオマスを効率的に利用できるバイオプロセスを開発している(第2章参照)。

航空燃料に関しては、国際民間航空機関(ICAO)が、2010年総会において、2020年以降温暖化ガスの総排出量を増加させないこと等を決定した。また、2016年の総会で、2020年以降に市場メカニズムを活用した温室効果ガス削減制度(GMBM: Global Market-Based Measures)を導入すると決定した。それに基づき国際航空運送協会(IATA)は、バイオジェット燃料の使用、排出権取引の活用などによる具体的な行動計

画を策定した(図3)。GMBMは、2021年から開始される予定である。それらに伴い、バイオジェット燃料は、主として欧米で年々普及が進んでおり、調理用廃油などを利用したサステナブルな航空燃料(SAF)として商業飛行が継続されている。

当グループでも、バイオ燃料に関する研究開発を行っており、日本航空株式会社(JAL)が主催するプロジェクトでは、国産バイオジェット燃料の製造に国内で初めて成功し、国内線定期便に搭載された(第4章1節参照)。

また、石油系燃料への混合比率の制限をなくしそのままジェット燃料に利用できるグリーンジェット燃料の研究開発も行っている(第4章1節参照)。

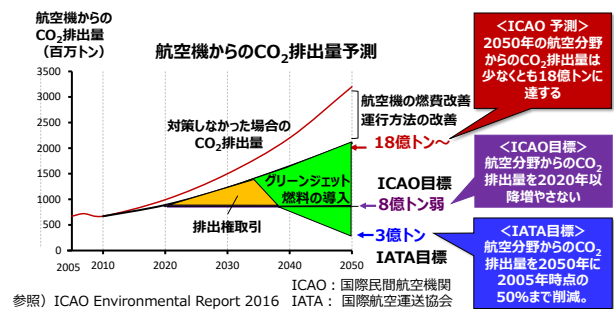


図3 航空機からのCO₂排出量削減対策

船舶燃料に関しては、一般財団法人日本船舶技術研究協会(JSTRA)等が連携して設立した、日本の国際海運GHG(温室効果ガス)ゼロエミッションプロジェクトにおいて、2050年ゼロエミッション目標に向けて、次世代の低炭素燃料(バイオ水素等)への代替などのイノベーションの推進など、ゼロエミッション実現に向けた取り組みの加速を図るロードマップを策定している。

バイオプラスチック(汎用プラスチック代替)

温室効果ガス削減に対応した化石資源に依存しないプラスチックの普及・汎用化が停滞していることや、海洋プラスチックごみによる環境汚染等が重大な世界的課題となっていることから、再生可能資源であるバイオマスを原料としたバイオプラスチックや生分解プラスチックに大きな期待が寄せられている。

「バイオ戦略2020」では、バイオ戦略2019で示さ

れた 9 つの市場領域の 1 つである「バイオプラスチック（汎用プラスチック代替）」についても、歩みを止めることなく、遅滞なく推進することが重要とされている。

当グループは、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)のムーンショット型研究開発事業プロジェクト(非可食性バイオマスを原料とした海洋分解可能なマルチロック型バイオポリマーの研究開発)に参画し、「非可食バイオマスを原料としたバイオモノマー生産とポリマー分解酵素の開発」に取り組むこととしている。

<https://www.rite.or.jp/bio/info/20200928MoonshotResearchandDevelopmentProgram.pdf>

2. バイオ研究グループのコア技術

当グループでは、新しい技術コンセプトに基づく革新的バイオプロセス「RITE Bioprocess®」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、高効率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 4)。

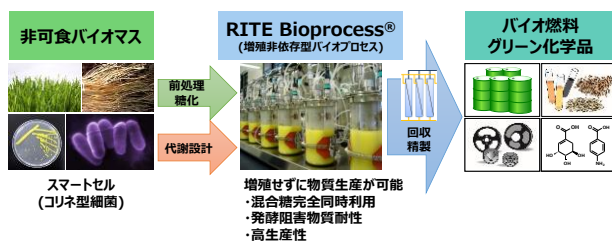


図 4 「RITE Bioprocess®」を利用した
バイオリファインリーの概念

2.1. 「RITE Bioprocess®」の特長

特長① 増殖非依存型バイオプロセス

「RITE Bioprocess®」では、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、増殖に必須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 5)。

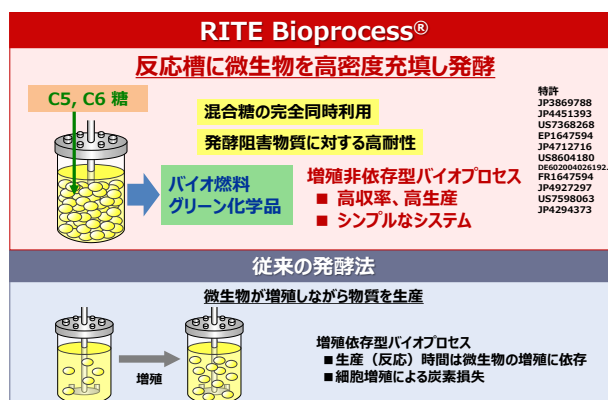


図 5 「RITE Bioprocess®」の特長①
(増殖非依存型バイオプロセス)

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という、増殖非依存型バイオプロセスにあり、増殖に必要な栄養やエネルギーが不要となる。これにより、微生物細胞を極めて効率的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を実現させることに成功した。

特長② C5&C6糖類の完全同時利用

セルロース系バイオマスは、キシロースやアラビノースなどの C5糖と、グルコースなどの C6糖の混合物から構成されるため、微生物バイオ燃料の効率的な生産には、C5糖と C6糖の同時利用が不可欠である。しかしながら、野生のコリネ型細菌は、グルコース(C6糖)に比べ、キシロース(C5糖)、アラビノース(C5糖)の利用速度が遅いため(図6左側グラフ参照)、原料を連続的に投入すると C5糖が蓄積され、やがて、化合物の生産効率が低下する。

当グループでは、C5糖の利用に関与するいくつかの遺伝子を導入することによってコリネ型細菌の代謝系を改良し、C5糖の利用速度を C6糖並みに高めることに成功している(図6右側グラフ参照)。

これにより、C5&C6糖類の完全同時利用が可能となり、セルロース系原料を効率的に利用できるようにした。

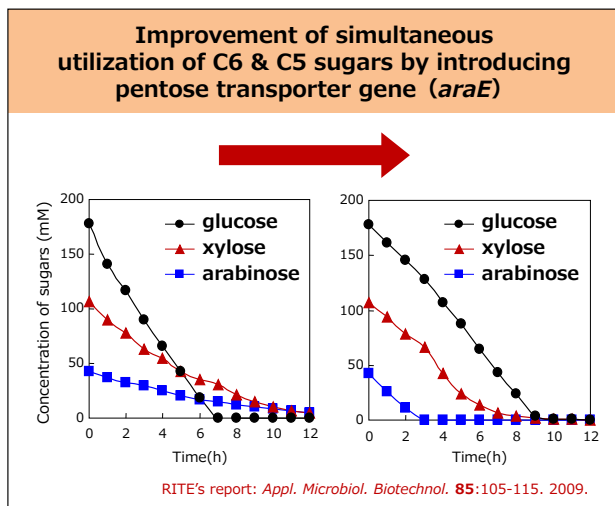


図6 「RITE Bioprocess®」の特長②
(C5&C6糖類の完全同時利用)

特長③ 発酵阻害物質に対する高耐性

リグノセルロース系バイオマスの前処理中に生成するフェノール類、フラン類などの発酵阻害物質は、目的物質の製造過程で強い阻害を示すことが知られている。

このため、目的物質を効率的に生産できるようにするには、微生物(細菌)の発酵阻害物質に対する耐性を高めることが不可欠である。

当グループが開発したコリネ型細菌は、いくつかの遺伝子を導入することによって、発酵阻害物質に対する高耐性を有することが実証されている(図7)。

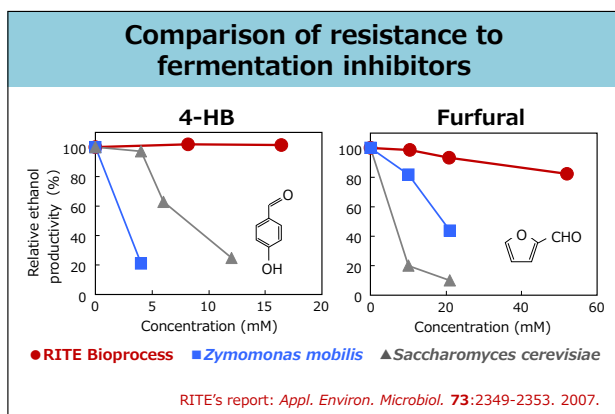


図7 「RITE Bioprocess®」の特長③
(発酵阻害物質に対する高耐性)

2.2. 「RITE Bioprocess®」による主な生産物質

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、芳香族化合物などの高機能化学品生産へ幅広い展開を図っている(図8)。

バイオ燃料	グリーン化学品
■ 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* ★ C9~C15 飽和炭化水素 + 芳香族化合物 ■ ★ バイオ水素	■ 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) ★ 4-アミノ安息香酸* (医薬品原料) ★ プロトカデク酸* (化粧品原料) ■ 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) ★ トリプトファン (次世代飼料用アミノ酸, 医薬品原料) ★ 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) *: ポリマー原料 ★ 赤色文字: 世界的高水準生産達成

図8 「RITE Bioprocess®」による主な生産物質

次章以降では、当グループが参画している国家プロジェクトにおける取り組みや、主要ターゲットであるバイオ燃料および芳香族化合物を含むグリーン化学品の生産技術開発について説明し、それらの実用化に向けた取り組みについても紹介する。

3. 基盤技術開発

3.1. NEDO スマートセルプロジェクト

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)に当グループは初年度の2016年から参画し研究開発を継続している(RITE Today 2019, 2020 参照)。このプロジェクトでは「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」いわゆるスマートセルを設計する技術の開発とその技術の有効性検証を行う。

当グループはこのプロジェクトで扱う宿主微生物をコリネ型細菌、生産ターゲットを芳香族化合物の1つと定め、研究開発を進めてきた。この化合物は産業的な利用価値は高いものの、これまで生物を利用して高濃度生産された例はない。微生物全般に対して毒性を示すことと、糖からの代謝経路のステップ数が多く複雑なことがその原因だと考えられる。また、コリネ型細菌は元来この目

的芳香族化合物の生産経路を持たない。スマートセルプロジェクトで開発する技術(スマートセル設計システム)を活用してコリネ型細菌の代謝経路を適切に改変することで、カテコール生産能の付与と高い生産性を示す生産株を短期間で開発することを目指した。

まず、既存の代謝経路に対しカテコール生産に必要な遺伝子のみを補うことで、シンプルな生産株を作製した。この初期生産株はごく微量のカテコールを培養液中に蓄積することがわかった。このような状況から開発を進め、高生産株の育種を行った。プロジェクトに参画している複数の大学、研究所、企業と連携することでスマートセル設計システムの高精度化を図るとともに多様な改変指針の提案を挙げることができた。例えば、コリネ型細菌の代謝モデルを利用したシミュレーションから、最適生産代謝経路や高発現すべき遺伝子、削除すべき遺伝子の提案が可能となった。また、mRNA 二次構造の自由エネルギー計算などから遺伝子の高発現が期待できる塩基配列が提案された。さらに過去文献の膨大なデータベースから生産性向上が期待できる遺伝子改変の提案も可能であった。このようにスマートセル設計システムを利用することで複数の改変提案が挙げられ、それらをコリネ型細菌に反映させることで生産株を育種した。その結果、目的芳香族化合物の生産濃度が段階的に向上し、これまで報告されていた世界最高の生産濃度を短期間で大きく上回った(図 9)。

https://www.rite.or.jp/news/press_releases/pdf/press20201202.pdf

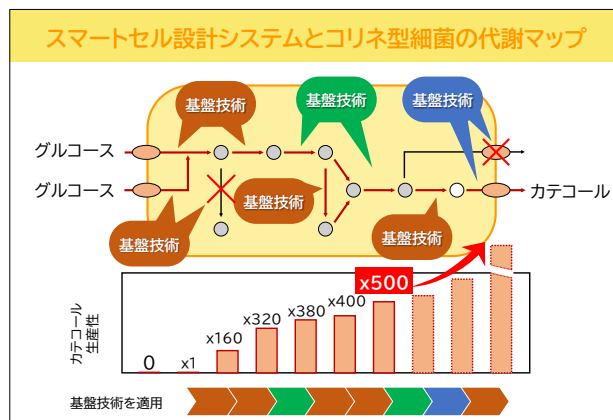


図 9 スマートセル設計システム適用による
カテコール生産性の向上

2020 年度はプロジェクトの最終年度にあたり、すでにプロジェクトでの目標値を超える生産性を達成している。現時点では未適用の改変提案においても生産性の改善を示唆する予備検討結果を得ているため、スマートセル設計システムを利用することで今後もさらなる生産性向上が期待できる。

3.2. NEDO バイオものづくりプロジェクト

2020 年度から新たな NEDO プロジェクト「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」(バイオものづくりプロジェクト)がスタートした。これまでスマートセルプロジェクトにおいて、生物が持つ物質生産能力を人工的に最大限引き出した細胞“スマートセル”を構築するための基盤技術を開発してきた。これを踏まえ本プロジェクトでは、生物機能を活用した産業用物質生産技術の開発を実施する。スケールアップや精製などまで含め、工業化に向けた生産プロセスに関わる技術を開発することで、バイオ由来製品の社会実装の加速化を目指す(図 10)。

当グループはこのプロジェクトに参画し、微生物による物質生産技術の実用化に伴う課題の洗い出しと、課題を解決するための“産業用スマートセル創出技術”の開発に貢献することを目指した。さらに生産目的物質をテルペン系化合物と定め、実用化を目指した生産株開発を行った。

まず、数か所の改変を加えた初期生産株を育種し、生

産目的物質を生産可能であることを示した。次に生産株を用いて詳細な培養プロファイルデータを取得した。データは連携機関と共有し、産業用スマートセル創出技術の高精度化に使用した。さらに、スマートセル設計システムで開発した代謝モデルシミュレーションを利用し、生産目的物質の生産性向上のための改変候補を抽出した。現在この提案を採用した生産株の構築を進めており、生産検討を今後順次行う。

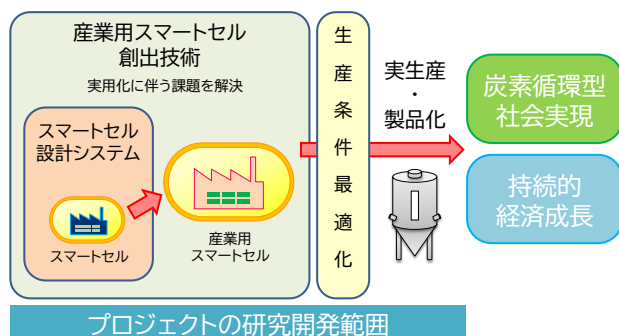


図10 バイオものづくり産業基盤開発

4. ターゲット別開発

4.1. バイオ燃料

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排出削減には原油から植物由来の原料に置換することが必須と認識され、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、商業フライトへ利用が可能となった。

こうした動きに先駆け、当グループでは、「RITE Bioprocess®」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2019年度まで、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」を実施した。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由来の混合糖を利用可能で、且つ高速・高収率生産が可能な点にある(図11)。

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、ブタノール生産株の耐性化を推進して「RITE Bioprocess®」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)との共同研究により、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た。

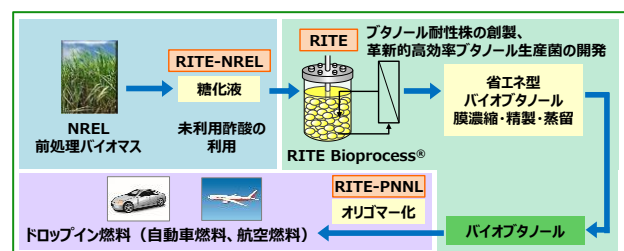


図11 「RITE Bioprocess®」によるバイオブタノールおよびジェット燃料生産

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)との共同研究により、ブタノールを化学的にオリゴマー化したり、ブタノールのバイオ生産時に原料由来の酢酸を同時にエタノール化し、ブタノール/エタノールの混合物をオリゴマー化したりする新しいアイデアに基づいて、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た。

ブタノール生産においては、蒸留におけるエネルギー消費が大きいことから、蒸留とPV(permeation)膜濃縮を組み合わせることによって、精製に必要なエネルギーを約10分の1に低減する省エネルギー型ブタノール回収技術の開発も並行して進めた。ブタノールのバイオ生産では、世界最高レベルの高生産性を達成し、生産株のブタノール耐性の向上、生産株の代謝経路の最適化、および上記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に成功し、当初の計画通り本プロジェクトを完成させた。

一方、事業化に向けた取り組みとして、RITEは、日本航空株式会社(JAL)が主催する「10万着で飛ばそう！」

JAL バイオジェット燃料フライト」プロジェクト(2018 年～2020 年)にて技術協力を行った。本プロジェクトは、JAL と日本環境設計株式会社が協力して回収した古着を原料とし、バイオジェット燃料を製造するものである。本プロジェクトには、RITE 発のベンチャー企業である Green Earth Institute 株式会社(GEI)も参画し、RITE が開発したコリネ型細菌を使用して、「RITE Bioprocess®」によりイソブタノールを生産した。2020 年には、このイソブタノールから製造されたバイオジェット燃料が、純国産として、初めて国際規格である ASTM D7566 Annex5 Neat に合格し、2021 年 2 月 4 日の JAL の羽田～福岡線に、初の国産バイオジェット燃料として使用された。

<https://www.rite.or.jp/news/20210215news.pdf>

今後は、これらの要素技術と数々のノウハウを組み合わせることにより、バイオブタノールからのジェット燃料生産と実用化・事業化を目指す。

グリーンジェット燃料

ジェット燃料は炭素数 C9～C15 のノルマルパラフィン、イソパラフィン、シクロパラフィンと芳香族化合物を主成分とする混合物であり、密度や析出点などの物理的性質が厳格に規格化されている。

これまでに、油脂を水素化処理して製造する HEFA、バイオマスを経由して液体燃料化して製造する FT-SPK、発酵生産したエタノールやブタノールを化学重合して製造する ATJ など 6 種類のバイオジェット燃料製造法が ASTM International によって認証されており、2020 年には当グループのバイオブタノール生産技術を用いたバイオジェット燃料も ATJ 燃料として認証を受けている。しかしこれら認証済みバイオジェット燃料はいずれもイソパラフィンを主成分とし、必須成分であるシクロパラフィンや芳香族化合物をほとんど含んでいないため単独ではジェット燃料の規格を満たさず、使用するには石油系ジェット燃料と混合して 50%以下の割合

にすることが必須となっている。そのため将来的にバイオジェット燃料の供給可能量が需要量に追いついたとしても、需要の 50%以上は石油系ジェット燃料を使い続けざるを得ない。

そこで我々は、既存のバイオジェット燃料に課されている混合比率の制限をなくすため、シクロパラフィンや芳香族化合物も含んで単独でも ASTM の規格を満たす高性能グリーンジェット燃料の開発も行っている。本高性能グリーンジェット燃料は石油系ジェット燃料の混合をほとんど必要とせず、単独使用も期待される。当グループでは関連する技術として、C2-C8 化合物を連結してジェット燃料サイズの C9-C15 分岐鎖・環状ジェット燃料前駆物質を生成できるバイオ触媒などをこれまでに開発している。

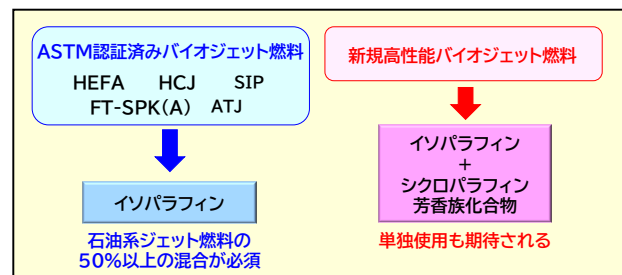


図 12 新規高性能バイオジェット燃料の開発

バイオ水素

水素は燃焼時に水しか生成しないため、究極のク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。2017 年に開催された「再生可能エネルギー・水素等関係閣僚会議」において策定された「水素基本戦略」では、2030 年前後の水素利用技術の本格的な普及に向けた目標を踏まえつつ、2050 年を見据えた水素社会の実現のために革新的な CO₂ フリー水素製造技術の中長期的な開発が必要とされている。

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。当グループは、シャープ株式会社との共同研究により、高密度菌体触媒を用いた

高速バイオ水素生産プロセスを開発し、従来技術と比較して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、現在、セルロース系バイオマスからのバイオ水素生産プロセスにおける収率の向上を目指し、代謝工学による水素生産微生物の改良に取り組んでいる。

光合成細菌は有機物の分解により生成する還元力(e^-)を用いて、 N_2 固定酵素(ニトロゲナーゼ)により水素(H_2)を生成する(図13)。 H_2 は、 N_2 からアンモニア(NH_3)を生成する窒素固定反応の副生物であるが、 N_2 非存在下ではプロトン(H^+)の還元により H_2 のみを生成する。この「光発酵水素生産」では光エネルギーを利用して、熱力学的に不利な「暗発酵水素生産」で副生する酢酸からの水素生産が可能となるため、暗発酵と光発酵の統合型水素生産プロセスの構築により大幅な収率の向上が期待できる。しかしながら、光合成細菌において、還元力は CO_2 固定、炭素貯蔵物質(ポリマー)合成などで消費されることにより、水素生産での利用が制限される。また、生成した水素は水素取り込み系酵素(ヒドロゲナーゼ)により細胞への還元力の供給に再利用される。これらの知見を踏まえ、H/C/N代謝経路の改変を組み合わせることにより、酢酸からの光発酵水素生産における収率が大きく向上することを示した。

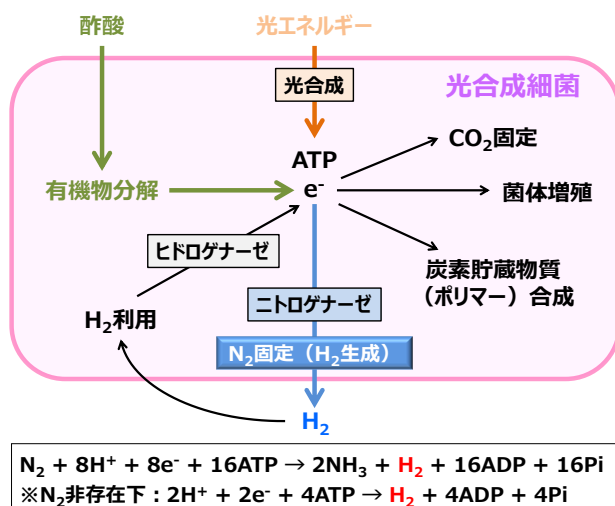


図13 光合成細菌における H_2 生成反応(N_2 固定反応)と還元力(e^-)の消費に関する競合

4.2. アミノ酸 (アラニン、バリン)

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がない「RITE Bioprocess®」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目的アミノ酸に応じた人工的な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 株式会社(GEI)を2011年9月に設立し、「RITE Bioprocess®」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(5章参照)。本共同研究において、アミノ酸の一種であるL-バリン生産に関しては、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、2019年には、GEIの海外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。さらに生産の大規模化も成功し、商用生産を実現している。また、L-アラニン生産に関しても、実用生産の段階に進んでおり、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ている。更に、他のアミノ酸についても同様の実用化を目指し、研究開発を進めている。

4.3. グリーン芳香族化合物

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数多く存在する。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。微生物細胞内ではフェニルアラニン、チロシン、トリプトファンといったアミノ酸や葉酸(ビタミン B₉)、補酵素 Q など種々の芳香族化合物が生成されている。これらの化合物は全てシキミ酸経路と呼ばれる代謝経路から派生する(図 14)。我々は適切な遺伝子組換えを施したコリネ型細菌を高効率バイオ変換技術へ適用することで、非可食バイオマスを原料として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、機能性ポリマー原料として有望な 4-アミノ安息香酸、そしてポリマー、医薬品、化粧品、接着剤原料として有望な芳香族ヒドロキシ酸の高生産プロセスの確立に成功してきた。

また、多種生物由来の遺伝子を導入することによりコリネ型細菌が本来合成できない有用芳香族化合物についても高生産菌株の育種を進めており、前述したスマートセルプロジェクトにおいて開発された技術を適用することで更なる生産性向上を図る。

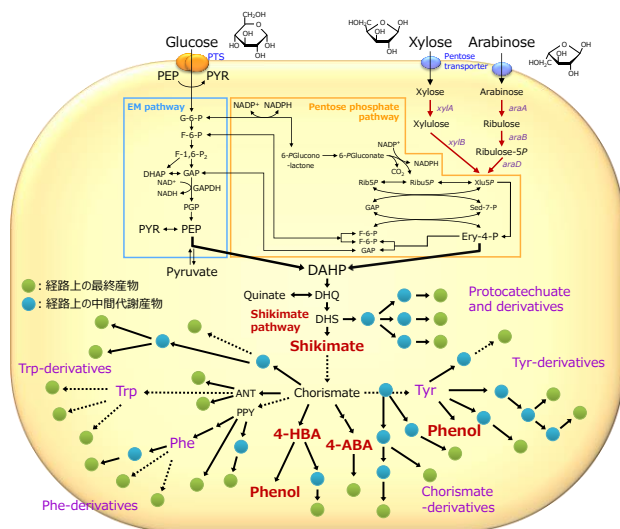


図 14 様々な芳香族化合物の生合成経路

4.4. SIP(高機能ポリマー用バイオモノマーの開発)

戦略的イノベーション創造プログラム(SIP: Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program)は府省・分野の枠を超えて基礎研究から実用化・事業化までを見据えた取組を産学官連携で進めるプログラムである。課題の一つ「スマートバイオ産業・農業基盤技術」では、バイオとデジタルの融合・データ活用により生物機能を活用したものづくりによる持続可能な成長社会の実現を目指している。

RITEは本課題のコンソーシアムの一つ「革新的バイオ素材・高機能品等の機能設計技術及び生産技術開発」に参画している。市場が所望する新機能を有するポリマーを、バイオマスなどの安価な原料から生合成されたモノマーを用いて合成することを目標としている。ポリマーグループとモノマーグループに分かれて取り組んでいる。目標達成のために、前者はポリマー設計技術、機能予測技術およびこれらの技術検証を行い、後者は生合成可能なモノマーの抽出、モノマーの生合成に向けた代謝設計、酵素機能改変技術の開発並びにその検証を行う。RITEはモノマーグループのリーダーとしてグループ内の各チームより提案される目的モノマー合成能を有すると推測された酵素候補および合成能を付与させるための改変候補について、機能検証を行う。

3年目となる2020年度は、芳香族ジオール生合成酵素、芳香族ジアミンの前駆体生成酵素を対象に技術検証を行い、機能の向上、拡張を達成した。さらなる確度の向上に向けた技術開発、技術検証を進める。

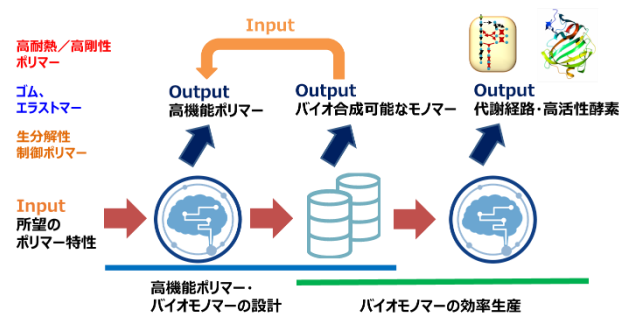


図 15 バイオマテリアル設計・生産技術統合システム

4.5. NEDO「ムーンショット型研究開発事業 ～非可食性バイオマスを原料とした海洋分解可能なマルチロック型バイオポリマーの研究開発～」

本プロジェクトでは、使用時には通常の石油由来のポリマー並みにタフで、使用後は海洋などの環境における外部刺激によって速やかに分解する「マルチロック型バイオポリマー」の開発を目指す。これにより、高分子分野における地球温暖化問題および環境汚染問題の同時解決を目指す。一般的にプラスチックの強靱性と海洋分解性(生分解性)はトレードオフの関係にあるが、本プロジェクトではこれらの両立を実現する。



図16 非可食性バイオマスを原料とした海洋分解可能なマルチロック型バイオポリマーの研究開発イメージ

https://www.nedo.go.jp/activities/ZZJP_10_0161.html

本プロジェクトにおいて、RITE は「非可食バイオマスを原料としてバイオモノマー生産とポリマー分解酵素の開発」を推進する。具体的には、① マルチロック型バイオポリマーの原料となる「バイオモノマー」を高生産可能とするバイオプロセスを確立するため、バイオモノマー高生産株の構築や、バイオモノマースケールアップ生産技術の開発を推進する。また、② マルチロック型バイオポリマーの実用化に向け、マルチロック機構における効率的な酵素分解のために、ポリマー分解酵素の高機能化や、該酵素の高生産技術の開発を推進する。

5. 実用化への取り組み

5.1. グリーンケミカルズ株式会社(GCC)

(本社・京都研究所:RITE 本体内、

静岡拠点:住友バークライト株式会社静岡工場内)

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、住友バ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(GPD)を設立した。2018年4月にはGPDはグリーンケミカルズ株式会社(GCC)へ社名を変更した。

現在、グリーンフェノール生産技術開発で培った量産技術とノウハウを活用し、従来は不可能と考えられていた芳香族化合物などの付加価値の高い様々なグリーン化学品の量産技術の確立を鋭意進めており、顧客ニーズに合致したグリーン化合物の商品化を加速している(第4章3節参照)。

図17に現在のGCCの開発品ラインナップを示した。2020年には、GCCが保有するパイロットスケールの発酵槽を用いて2つのターゲット化合物(プロトカテック酸とシキミ酸)の高濃度生産に成功し、実用生産の段階に進んでいる。

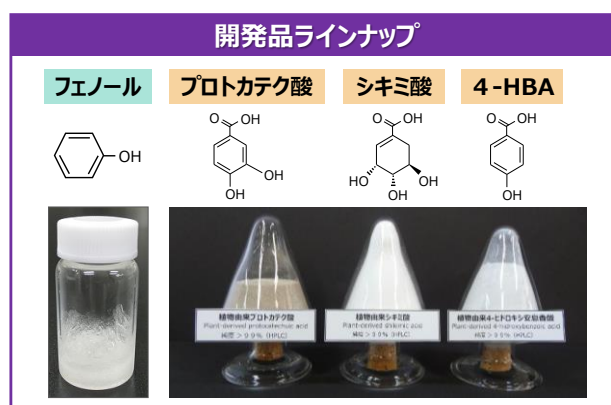


図17 GCCの開発品ラインナップ

5.2. Green Earth Institute 株式会社(GEI)

(本社:東京都文京区、研究所:千葉県木更津市かずさ)

Green Earth Institute 株式会社(GEI)は、RITE が独自開発した前述の革新的バイオプロセス「RITE Bioprocess®」の研究成果を早期に事業化するため 2011 年 9 月 1 日に設立した RITE 発ベンチャー企業である。同社は、RITE 開発の微生物(コリネ型細菌)を用いた「RITE Bioprocess®」によるアミノ酸等のグリーン化学品生産技術やブタノール等のバイオ燃料生産技術の実用化のため、RITE との共同研究や事業化を目指した活動を実施している。

アミノ酸では、前述のように、L-アラニンやL-バリンに関して RITE が開発した生産株による商用スケールでの生産に成功している。現在、国内外のパートナー企業とのライセンス契約により、商用生産を実現している(4 章参照)。また、L-アラニンに関しては、厚生労働省により食品添加物としての安全性が確認され、工業用途のみならず食品添加物としても利用可能になっている。

航空機からの CO₂ 排出削減に向けて大きな期待が寄せられている、非可食バイオマス为原料にしたバイオジェット燃料に関しても、RITE と継続的に共同研究を実施する等、事業化に向けた取り組みを行っている。(第 4 章 1 節参照)

その他化粧品素材などのグリーン化学品についても RITE と協力して開発を進め、事業化に向けたマーケティングや量産化に向けたスケールアップを行っている。

今後も、GEI は、RITE 発技術の事業化を実現するベンチャーとして、化石資源に頼らない社会の実現に向けて、バイオリファイナリー事業の発展に貢献していく。

6. おわりに

前述したように、バイオエコノミーの推進は、感染症収束後の迅速な経済回復を見据え、今後、益々重要性が増大してくるものと思われる。

そのような中で、近年、大量の生命情報から法則を発見するという「データ駆動型」のアプローチによる生命現象の理解が進展しており、それを背景に、生物機能について設計(Design)、構築(Build)、評価(Test)、学習

(Learn)のサイクル(DBTL サイクル)を繰り返すことによってデータを蓄積し、生物機能を理解していく合成生物学(バイオとデジタルの融合)が急速に発展している。当グループもそのような複数の国家プロジェクトに参画している(3 章参照)。

これらのプロジェクトでは、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し、エネルギーに加えて工業分野(ものづくり)にも大きな波及効果を与えることが期待されている(図 18)。

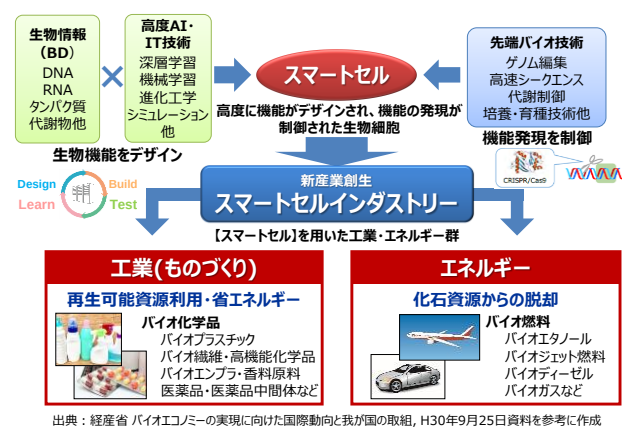


図 18 バイオ×デジタルが変える

工業／エネルギー分野の融合

当グループでは 2021 年も引き続き最先端バイオテクノロジーである「スマートセル」を中心とした革新的なバイオリファイナリー生産技術の開発に取り組み、低炭素社会の構築や持続可能社会の実現に貢献していきたい。

※「RITE Bioprocess®」は、RITE の登録商標(商標登録第 5796262 号)