

神戸大学

バイオものづくり領域の動向について

神戸大学 副学長

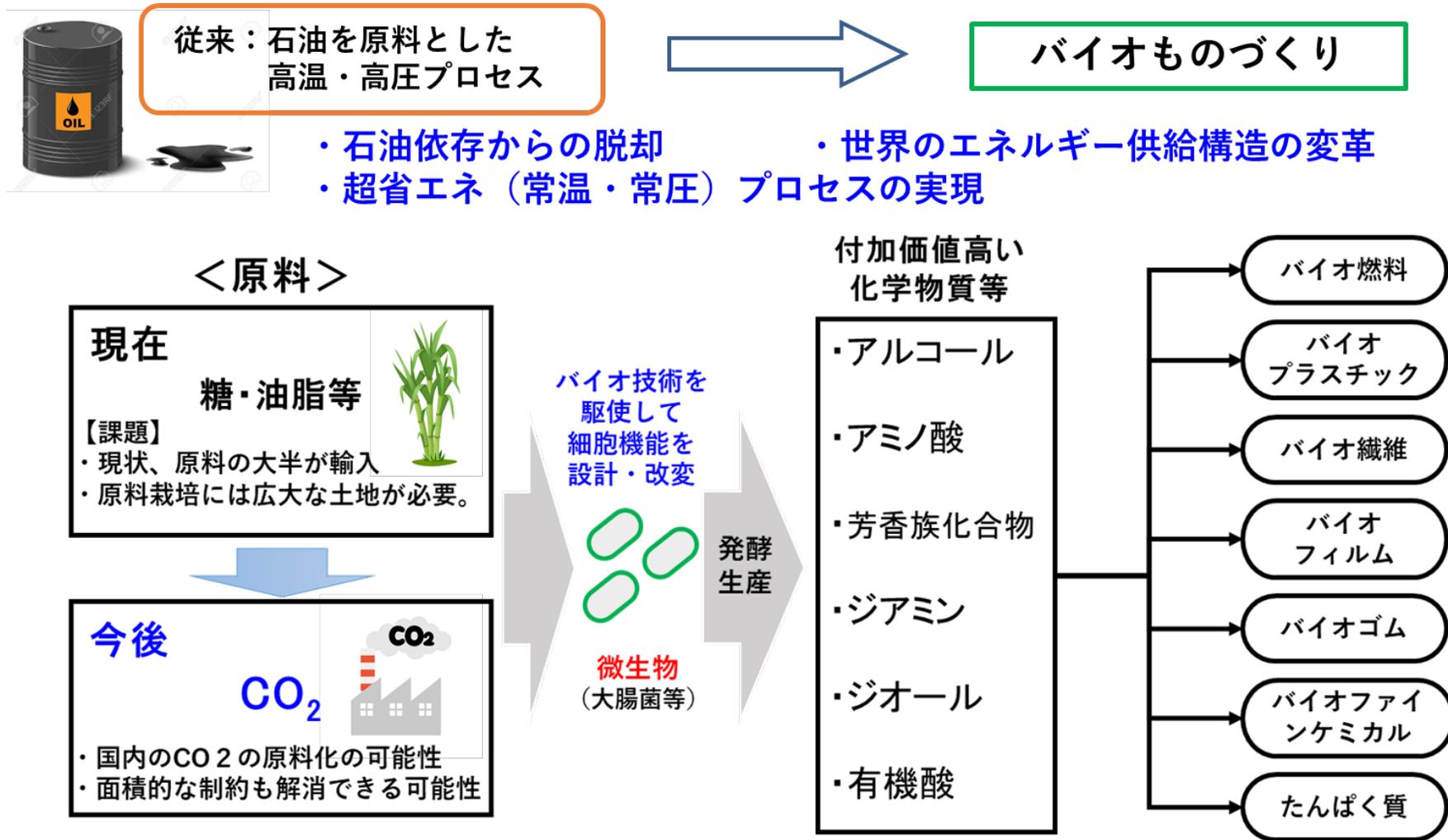
(文部科学省 科学官)

近藤昭彦

-
1. バイオものづくりによるGX、カーボンニュートラルと経済成長への貢献
 2. 米国・中国等の国際的な政策動向（研究開発投資等）や、アカデミアの研究開発動向、産業界・アカデミアの連携の事例など。
 3. 日本のアカデミアの研究開発動向（ポテンシャルや課題）、人材に関する現状認識など。
 4. GXに貢献する革新的なバイオものづくり研究例

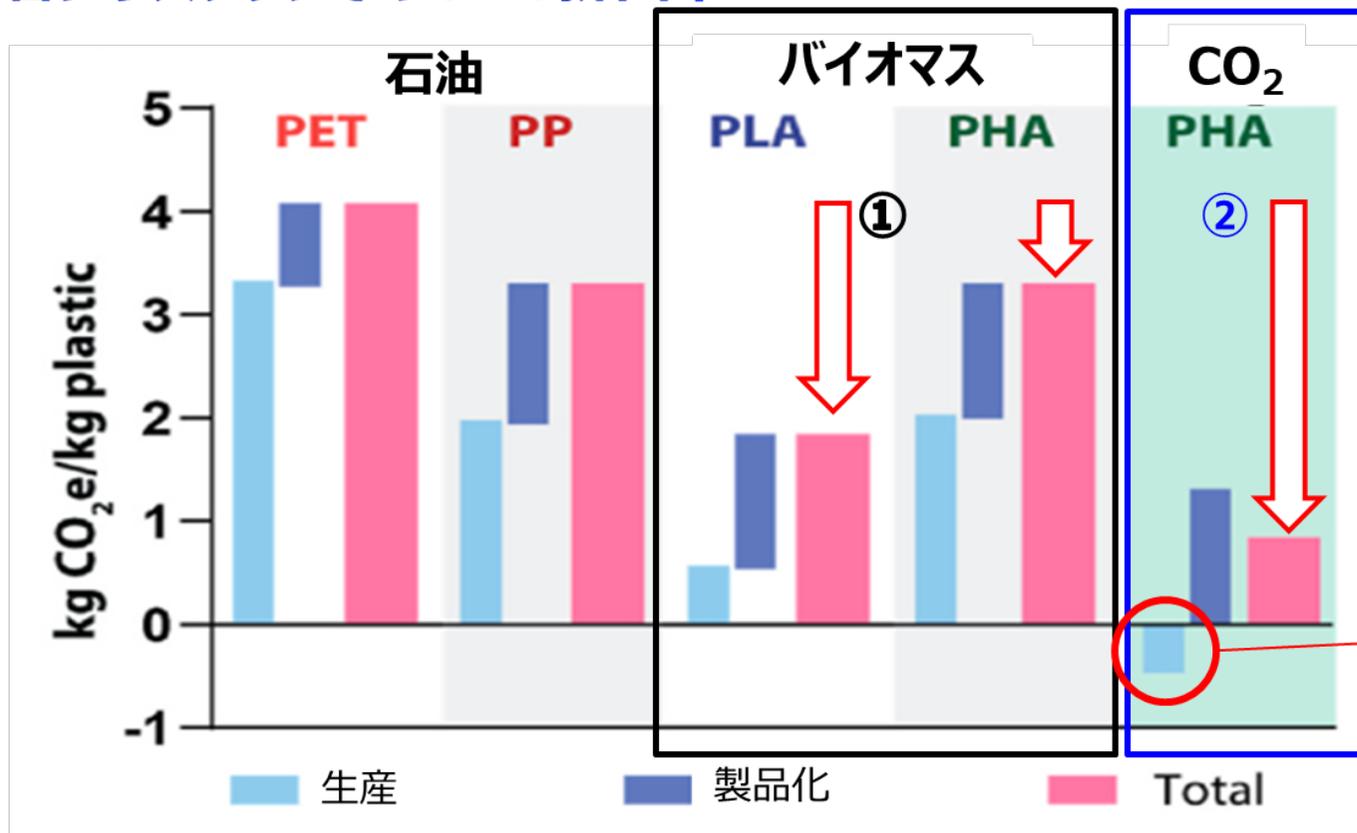
バイオものづくりによる産業革命

バイオマスやCO₂など多様なグリーン炭素源からの物質生産の実現
産業規模は約200-400兆円(OECD加盟国、2030年予測)に成長する見通し



→ 化学合成には向かない**複雑で高機能的な物質の生産も可能。**
素材、繊維、燃料、食品、医薬品など適応可能な分野は広い。

各プラスチックでのGHG排出率



Nangle et al., Metab Eng (2020)
 Zheng et al., Nature climate change (2019)
 Posen et al., Environ Sci Tech (2016)

**生産工程においては
 CO₂吸収により、
 生産すればするほど
 CO₂を削減**

- ① バイオマス資源由来のバイオものづくりでも、化石資源プロセスと比べて省エネだが、生産培養に必要なエネルギー投入のため、少なからずCO₂排出はある。(再エネ利用等の電気のグリーン化で低減可能)
- ② 生産工程をCO₂からの直接生産にすることで、原料生産段階でのCO₂吸収の効果が見込めるため、さらにバイオマス由来のバイオものづくりと比べて約1/3以下のGHG削減効果が期待できる。

バイオフィアウンドリとは… 機能をデザインした微生物（スマートセル）を創製して、
バイオ由来製品の生産性向上や、非石油由来原料などを生産するシステム・サービス



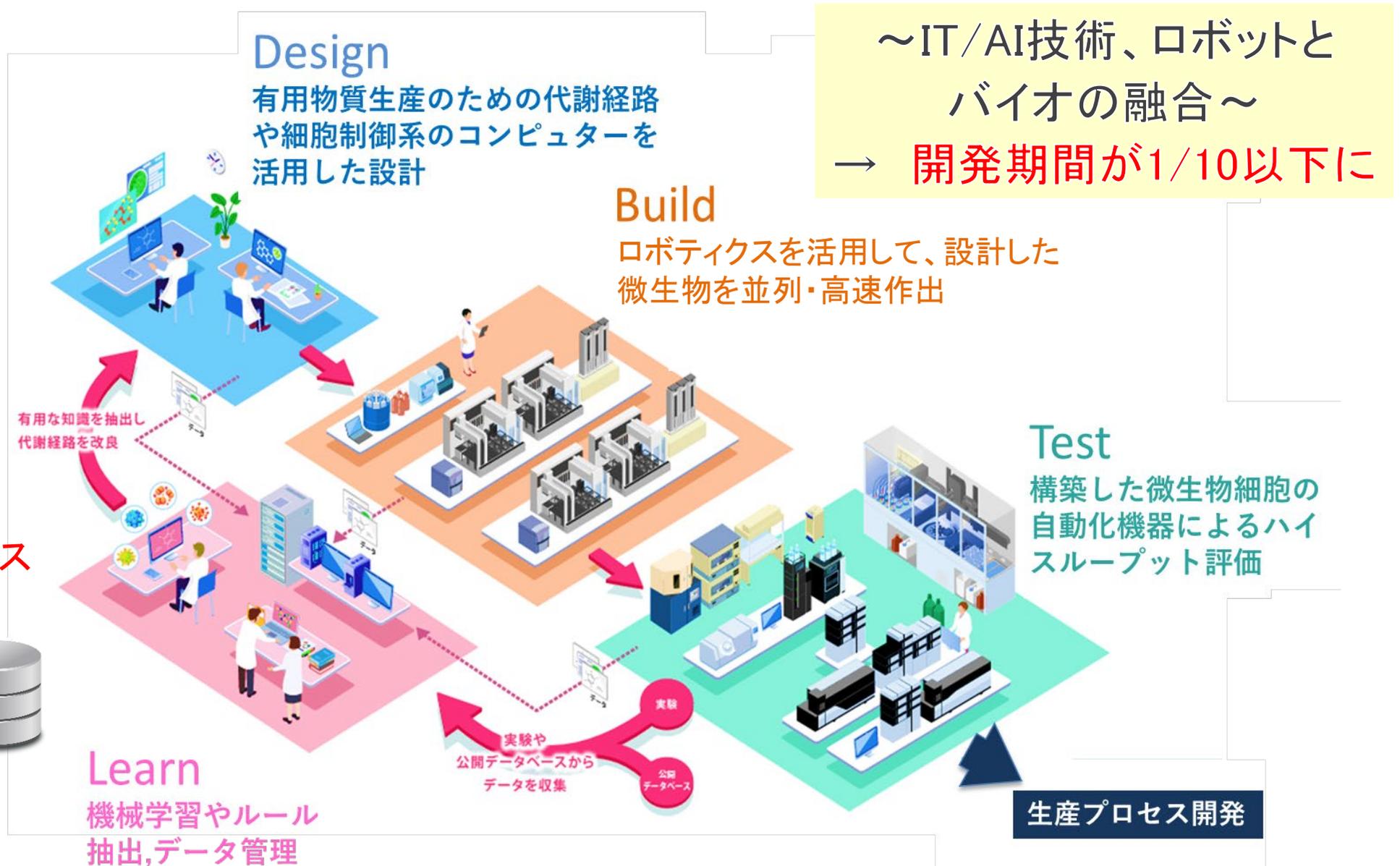
バイオフィアウンドリ：バイオ高速開発プラットフォーム

健康・医療；
従来は不可能だった根本治療の実現

工業バイオ；
持続可能・環境適合型の素材供給の実現

農業；
世界的な食糧安全保障の実現

バイオ開発を大幅に加速する「DBTLサイクル技術」 バイオファウンドリ



各国の研究助成動向

日本は、欧米各国や米国と比べて、研究開発助成は小さい。

	合成生物学関連の 中央政府予算*1	主な所轄官庁	注力助成領域	その他
日本	約100百万ドル (2021)	<ul style="list-style-type: none"> 内閣府 経済産業省(NEDO) 文部科学省 		
中国	約140百万ドル (2021)*2	<ul style="list-style-type: none"> 生物技術発展中心 国家自然科学基金研究委員会 		<ul style="list-style-type: none"> 地方政府からも大規模な研究助成支出を実施(累計900百万ドル以上)
米国	約1,300百万ドル (2022)	<ul style="list-style-type: none"> エネルギー省 国防総省(DARPA) 		
インド	約130百万ドル (2020)	<ul style="list-style-type: none"> バイオテクノロジー庁 科学技術庁 	n/a	
オーストラリア	約20百万ドル (2020)	<ul style="list-style-type: none"> 連邦科学産業研究機構 教育・技能・雇用省 	n/a	
欧州	約610百万ドル (2022)	<ul style="list-style-type: none"> 欧州委員会(EC) 欧州イノベーション会議(EIC) 		
英国	約160百万ドル (2021)	<ul style="list-style-type: none"> 英国研究・イノベーション機構(UKRI) 		<ul style="list-style-type: none"> 2021年以降のイノベーション戦略において、合成生物学は注力テーマから外れる

出所:アーサー・ディ・リトル作成

*1 各国・地域での合成生物学に関連する研究助成事業の予算総額。合成生物学以外のテーマも対象とする研究助成事業については、採択テーマ内訳が公表されている場合は採択テーマ数に占める合成生物学関連テーマ数の割合を制度全体の予算に掛けて合成生物学関連予算を概算・採択テーマ内訳が公表されていない事業は除外して合計額を算出した。特記のないものは2021年度予算。1ドル115円として計算

2022年9月に、サプライチェーン強化、国内バイオ製造拡大、イノベーション促進、次世代研究者育成等のため、National Biotechnology and Biomanufacturing Initiativeを発表

THE WHITE HOUSE



BRIEFING ROOM

Executive Order on Advancing Biotechnology and Biomanufacturing Innovation for a Sustainable, Safe, and Secure American Bioeconomy

SEPTEMBER 12, 2022 • PRESIDENTIAL ACTIONS

By the authority vested in me as President by the Constitution and the laws of the United States of America, it is hereby ordered as follows:

Section 1. Policy. It is the policy of my Administration to coordinate a whole-of-government approach to advance biotechnology and biomanufacturing towards innovative solutions in health, climate change, energy, food security, agriculture, supply chain resilience, and national and economic security. Central to this policy and its outcomes are principles of equity, ethics, safety, and security that enable access to technologies, processes, and products in a manner that benefits all Americans and the global community and that maintains United States technological leadership and economic competitiveness.

Biotechnology harnesses the power of biology to create new services and products, which provide opportunities to grow the United States economy and workforce and improve the

<https://www.whitehouse.gov/briefing-room/presidential-actions/2022/09/12/executive-order-on-advancing-biotechnology-and-biomanufacturing-innovation-for-a-sustainable-safe-and-secure-american-bioeconomy/>



PRESIDENT JOE BIDEN

概要

- 世界の産業はバイオテクノロジーを原動力とする革命の入り口に立っている。**10年以内に、世界の生産高の3分の1以上を占める製造業で「合成生物学:原文ではEngineering Biology」利用の可能性があり、金額では30兆ドル。**
- バイオ関連の素材・製品で中国など他国からの輸入に頼らず、**自国のサプライチェーンを強化し、経済基盤の強化と雇用創出を図る**

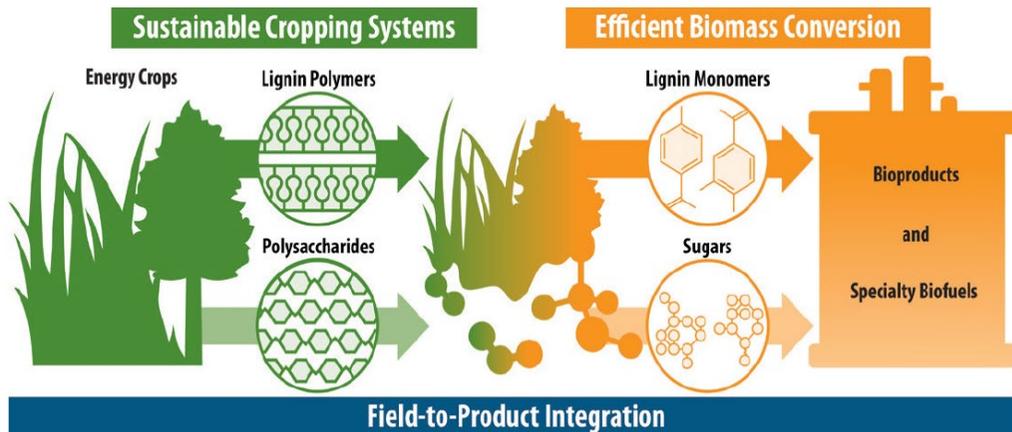
当該分野について

- バイオ技術はすでに医療や公衆衛生、食糧、材料などの幅広い分野で使われており、**産業規模はGDPの5%以上(\$950B~)を占める**
- コロナや気候変動など**人類規模の課題解決のために鍵になる産業**で、米国は世界をリードするポジション
- ただし、世界的に競争は加速しており、すでに英独、そして中国が当該分野への大規模な支援をし、大きな成果を挙げている
- 米国においても、当該分野への**国家規模の投資とイノベーションの促進が必要**

背景・問題意識

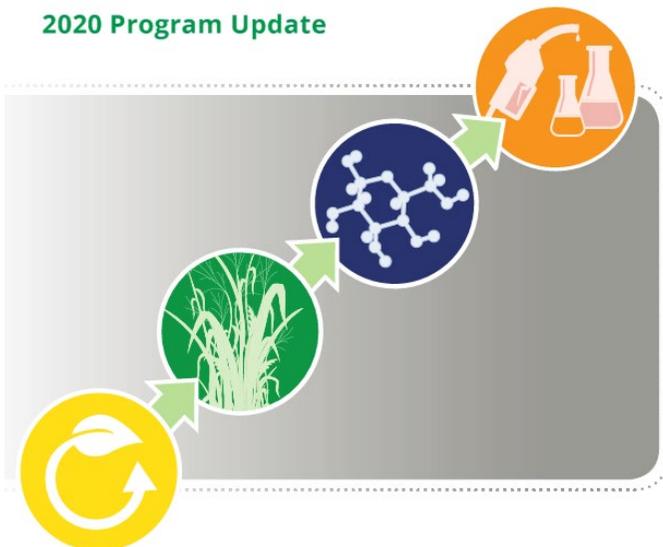
- バイオ関連の生産や素材の供給網の脆弱性(外国への過度の依存)が、コロナ禍で顕在化
- **今後益々重要となる化学製品や医薬品などの安定的な調達**が不可欠になるため、国内や同盟国での生産の強化と連携が必要

バイオテック関連について、約4億ドルの投資により、革新的な研究開発を促進



Bioenergy Research Centers

2020 Program Update



拠点+ネットワーク型センター

DOE Bioenergy Research Center Strategies at a Glance

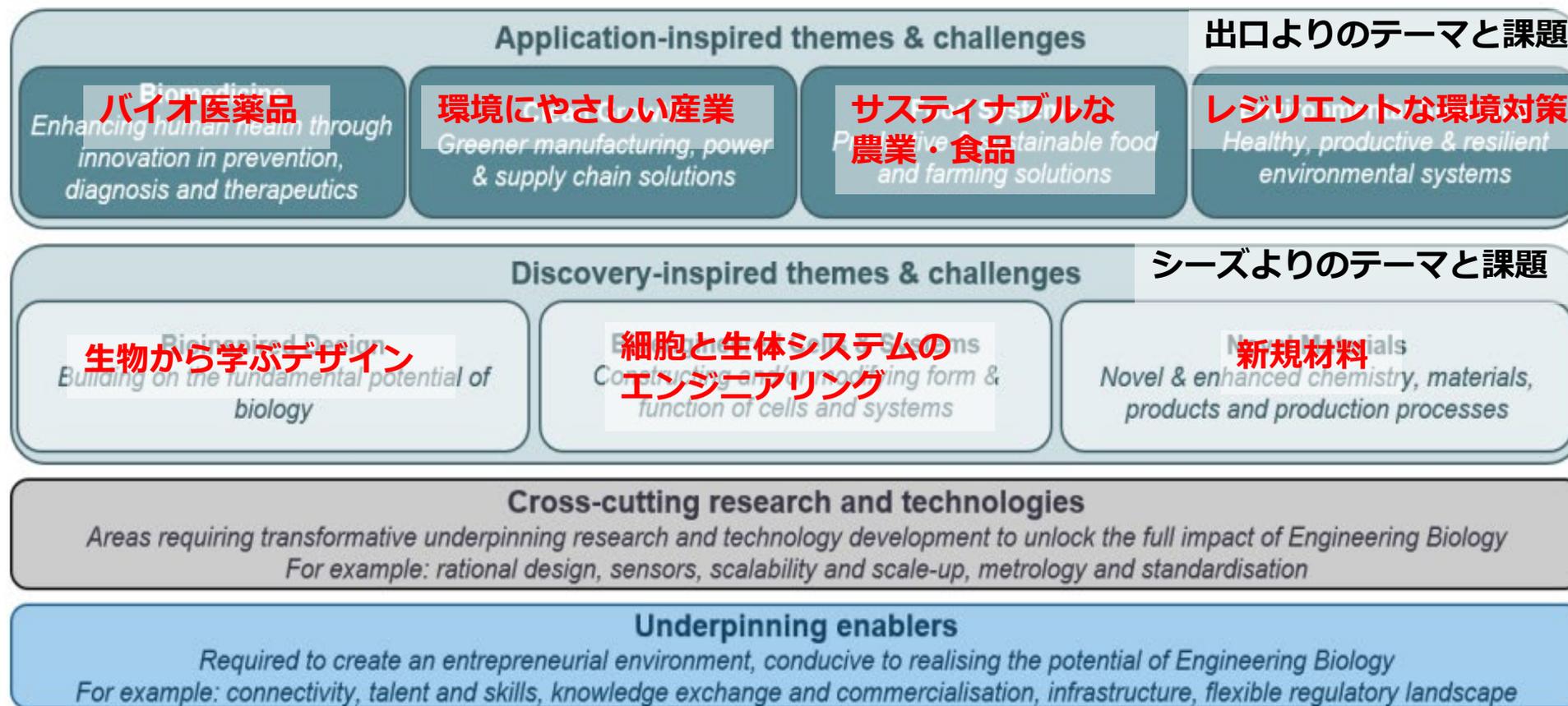
Overcoming the critical basic science challenges to cost-effective production of biofuels and bioproducts from plant biomass requires the coordinated pursuit of numerous research approaches to ensure timely success. Collectively, the DOE Bioenergy Research Centers (BRCs*) provide a portfolio of diverse and complementary scientific strategies that address these challenges. These BRC strategies are listed briefly below.

	Sustainability	Feedstock Development	Deconstruction and Separation	Conversion
CABBI	Integrate economic and environmental analyses for a sustainable biomass supply.	Develop "plants as factories" for biofuels and bioproducts.	Develop process and extraction technologies for plant oils and sugars.	Establish an automated biofoundry for fuels and bioproducts.
CBI	Optimize water and nutrient use in dedicated, high-yielding bioenergy crops.	Create genomic tools for accelerating the domestication of bioenergy crops.	Advance integrated and consolidated thermophilic bioprocessing.	Generate drop-in biofuels and bioproducts from biomass and lignin residues.
GLBRC	Conduct long-term studies of growing energy crops on nonagricultural land.	Design productive and high-value energy cropping systems.	Develop cost-effective biomass deconstruction and separation strategies.	Identify and engineer novel biomass conversion microbes.
JBEI	Study environmental resilience of engineered bioenergy crops.	Engineer plants for atom-economical conversion into biofuels and bioproducts.	Develop feedstock-agnostic biomass deconstruction processes using renewable ionic liquids.	Develop high-throughput biosystems design tools and hosts for scalable, atom-economical biofuels and bioproducts.

- ・ 合成生物学分野について、基礎研究・開発に対する助成などを以前より実施。例えば、6つの合成生物学拠点に資金の拠出などを実施。
- ・ 現在は、英国エンジニアリングバイオロジープログラム（2021）に基づく助成を実施中。

英国エンジニアリングバイオロジープログラム（2021）

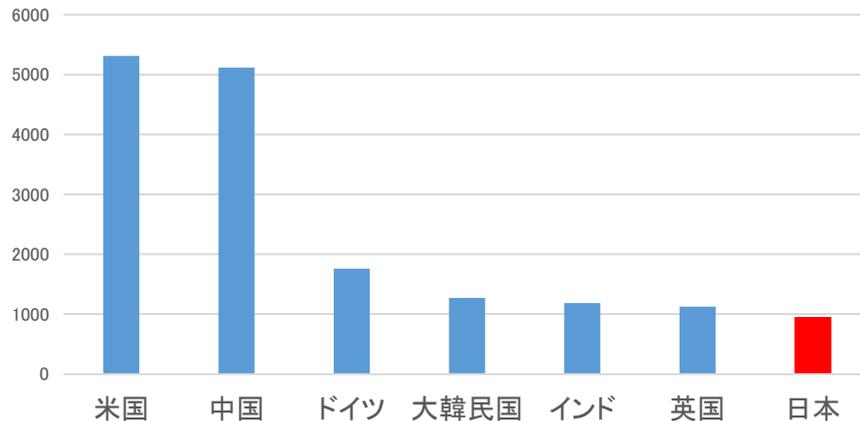
Annex 1: Overview of the themes within the National Engineering Biology Programme



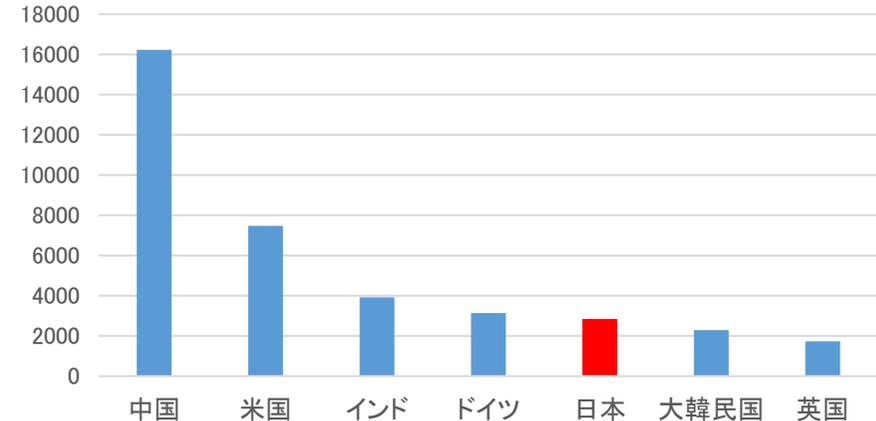
バイオものづくりに関する論文動向

- 最新10年間の論文動向(2012年~2021年)によれば、代謝工学(7位)、植物生合成(5位)、光合成細菌(3位)、ゲノム編集(4位)、であり、アメリカや中国からは引き離されているものの、その他の国は横一線の状況であり、国際的な競争力は確保しており、巻き返しが可能な状況。

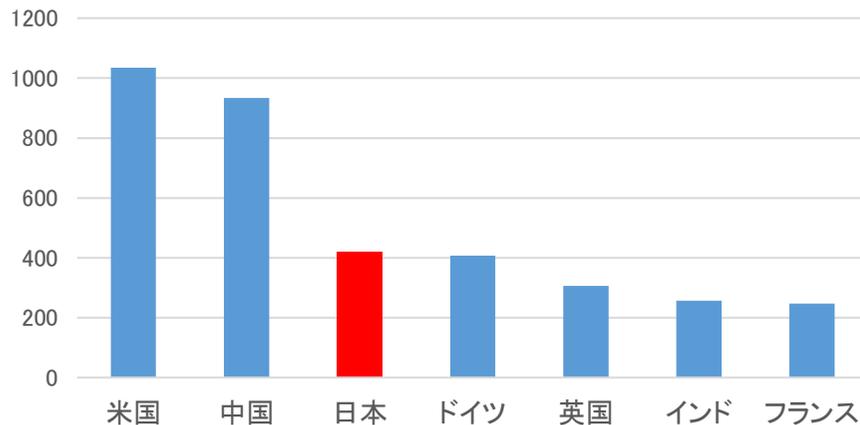
代謝工学



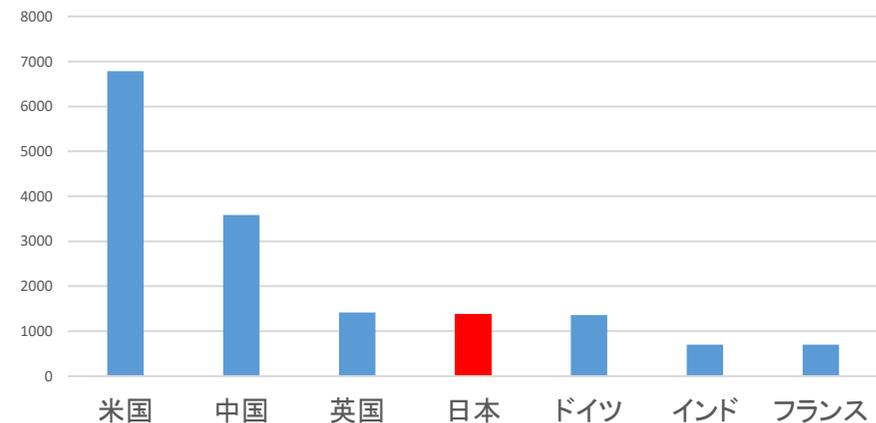
植物生合成



光合成細菌



ゲノム編集

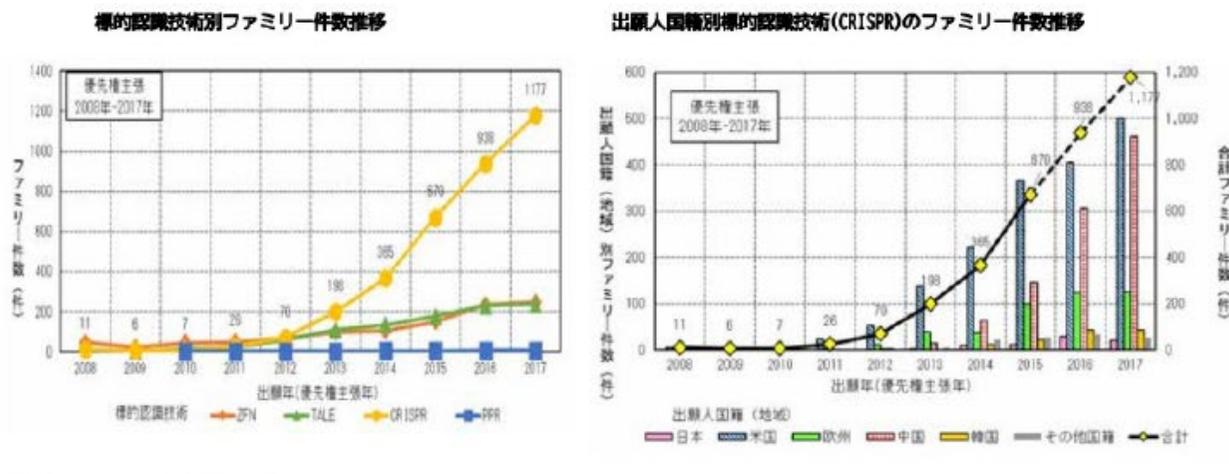


ゲノム編集に関する論文及び特許について、日本は他国に比べてシェアが小さい。

	日本	米国	欧州	中国
出願人国籍別 ゲノム編集関連 特許ファミリー数 (2008～2017年)	416件 (4.1%)	5,617件 (54.8%)	1,686件 (16.4%)	1,808件 (17.6%)
(参考) 著者所属機関国籍別 ゲノム編集関連論文発表数 (2008～2019年)	1,192件 (6.2%)	6,238件 (32.6%)	5,680件 (29.6%)	3,184件 (16.6%)

評価指標の概説

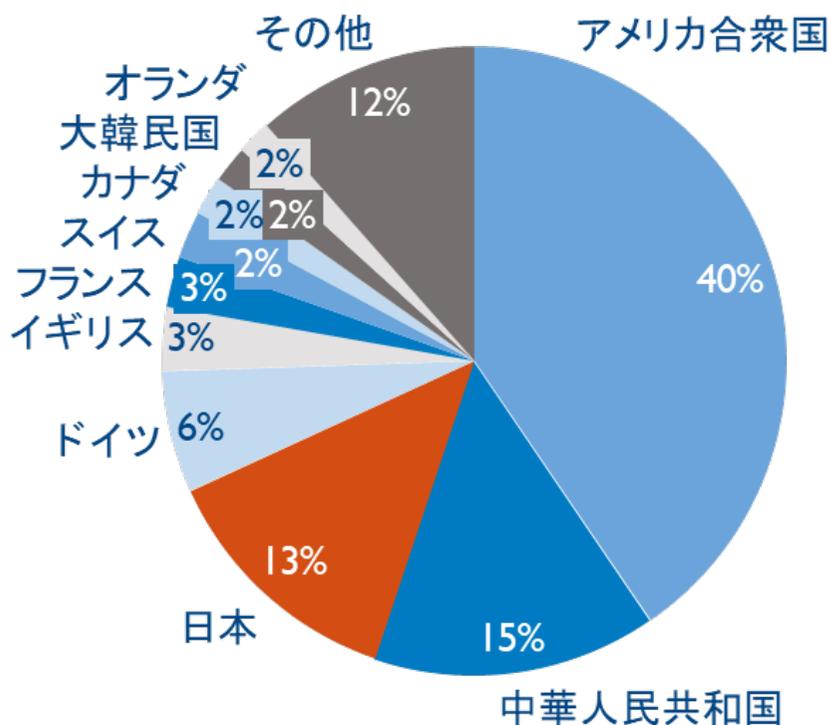
- 2013年にCRISPR-Cas9が開発されて以降、ゲノム編集技術の特許出願数は急速に増加しており、特にCRISPR関連技術の開発が盛ん
- 中国はCRISPR関連技術の出願数で米国に急迫してきており、中国科学院上海生命科学研究所、中国科学院遗传与发育生物学研究所等のアカデミアで活発に研究開発が行われている



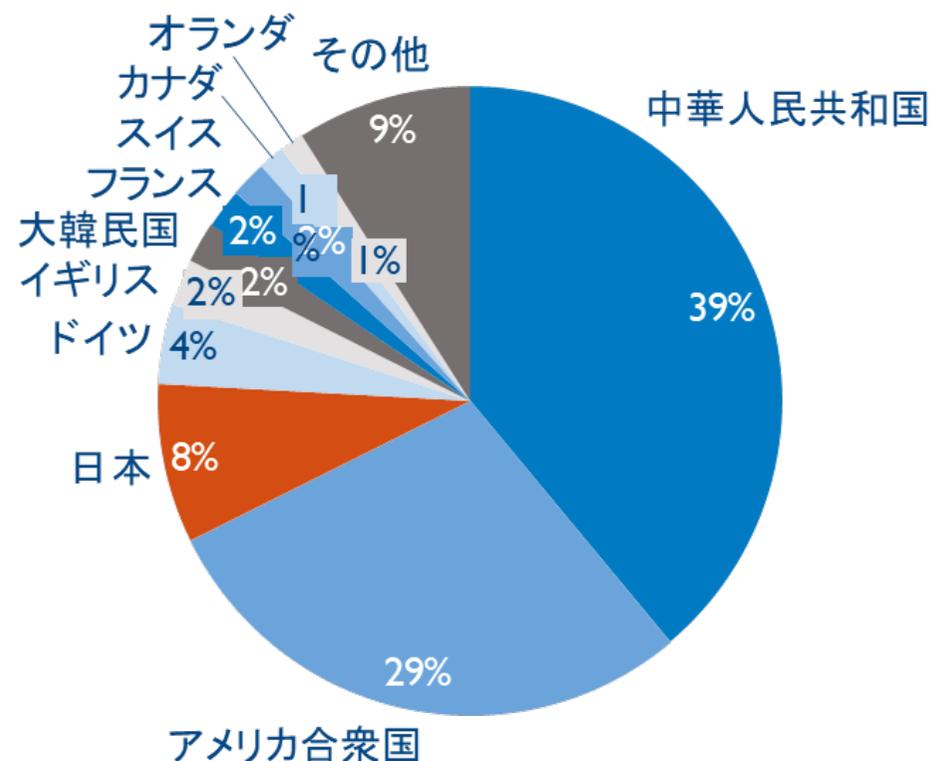
出所: 特許庁「ニーズ即応型技術動向調査「ゲノム編集」(令和元年度機動的マイクロ調査)」(令和2年2月)

出願国籍は、米国、中国が過半数を示している。日本は第3位であり、一定のシェアを維持している。

出願人国籍の分布(ファミリー単位)*1
2000-2010年



出願人国籍の分布(ファミリー単位)
2000-2021年



合成生物学の専門人材について、日本は、他の地域と比べて不足している可能性が高い。

	日本	米国	欧州	中国
(参考)世界最大の合成生物学大会 iGEM competition参加者数 (2021年)	8団体	53団体	83団体	132団体

評価指標の概説

【DNA配列設計】

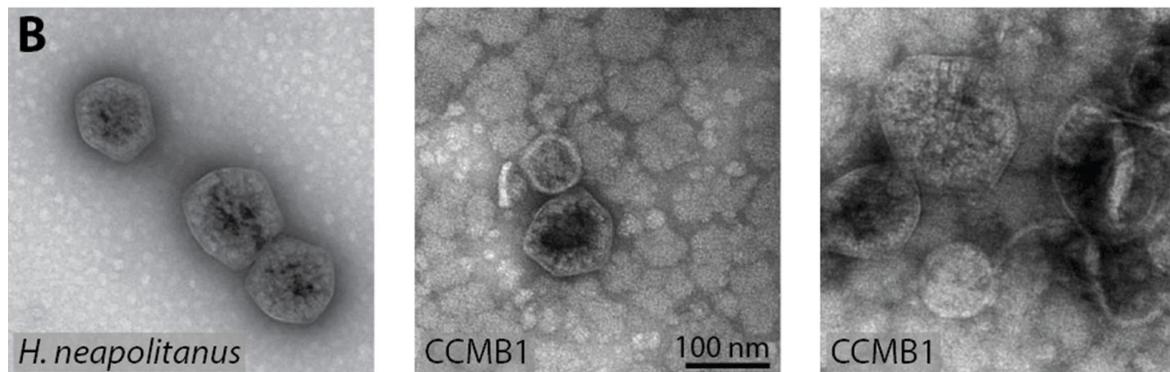
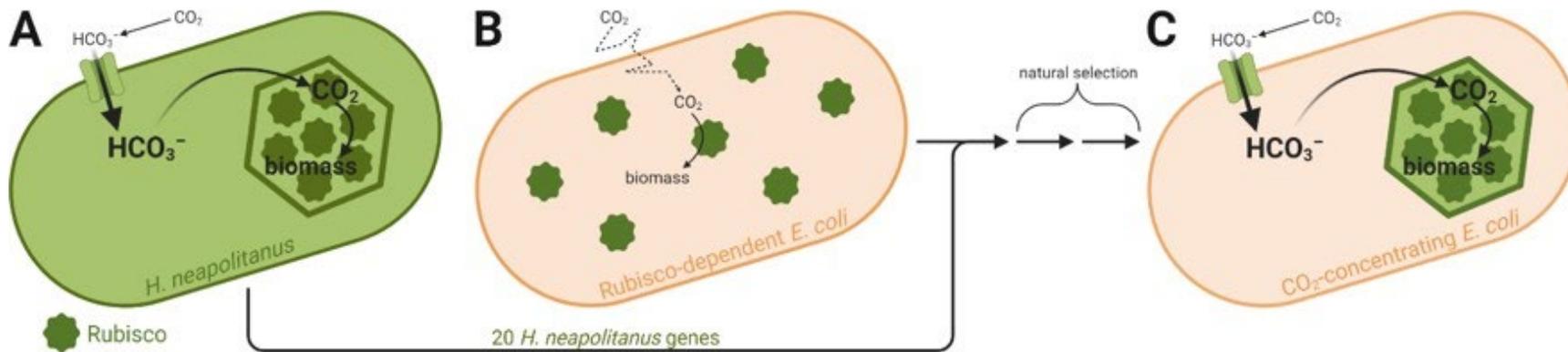
- 宿主内で特定の構造や機能を発揮するDNA配列の標準化がマサチューセッツ工科大学、スタンフォード大学カリフォルニア大学サンフランシスコ校等により推進されており、BioBrick Partsと呼ばれる
- International Genetically Engineered Machine(iGEM) Foundationは世界最大のBioBricksレジストリーであるiGEM Parts registry(20,000種類以上のBiological partsが収載)の管理を行っている非営利団体である
- iGEM competitionはiGEM Foundationにて運営されている世界最大の合成生物学の大会であり、2003年設立以降、毎年世界各国から主に大学生からなるチームが集結して機能性微生物の作製を競う
 - iGEM competitionの参加団体は本registryにアクセスして独自のDNAを設計、構築、測定、評価することで新たな機能を発現する微生物を作製することができ、大会内で作製された新たなBioBricksも登録される
 - 本大会はBioBricksの普及促進を狙っており、DNA配列や代謝経路設計に関する知見を保有する専門人材のグローバル輩出プログラムとして機能していると考えられる

出所: Front Microbiol. 2021 Jan 21;12:593979. doi: 10.3389/fmicb.2021.593979. eCollection 2021., International Genetically Engineered Machine Previous competitions iGEM 2021 Team List(2021年1月22日閲覧)
https://igem.org/Previous_Competitions、有識者インタビューよりアーサー・ディ・リトル作成

微生物/CO₂直接利用

光合成細菌の遺伝子を組み込み、大気中CO₂で生育できる大腸菌を開発

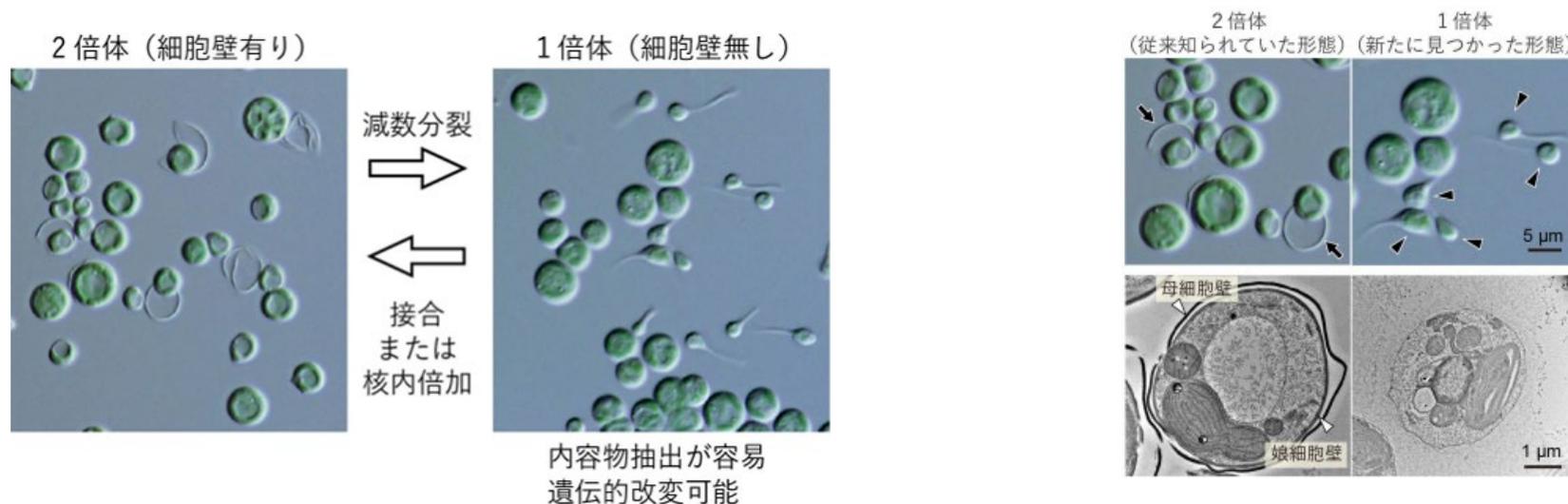
- 光合成細菌からCO₂吸収、**糖生産に関する機能を大腸菌に移植**
- 代謝経路を改変した大腸菌は、成長が緩慢であるものの、**空気中のCO₂だけで生育**。
- **代謝シミュレーションを駆使**した代謝経路の設計が行われた。



モデル藻類「シゾン」の近縁種 温泉微細藻類 ガルデリアの産業利用

- 細胞壁のない1倍体の発見で劇的な抽出コスト削減。藻類による物質生産の障壁を解決。
- 超酸性環境下での超高密度培養可能により、異生物混入しない大規模培養技術を確立
- 高付加価値特化代謝物(エルゴチオネイン)含有
- 遺伝的改変技術の開発にも成功。本方法では他生物の遺伝子産物を作らせるような組換え体だけでなく、外来配列を一切導入しないセルフクローニング※も可能

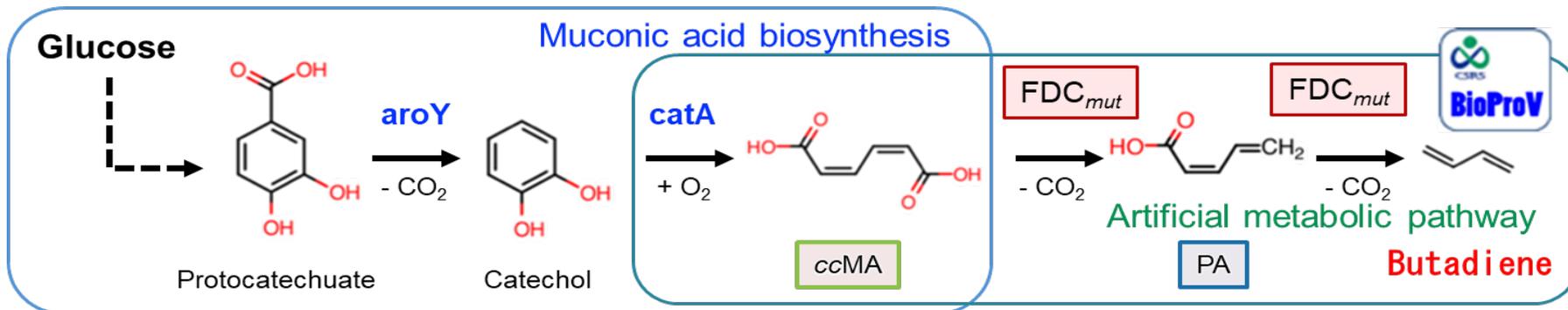
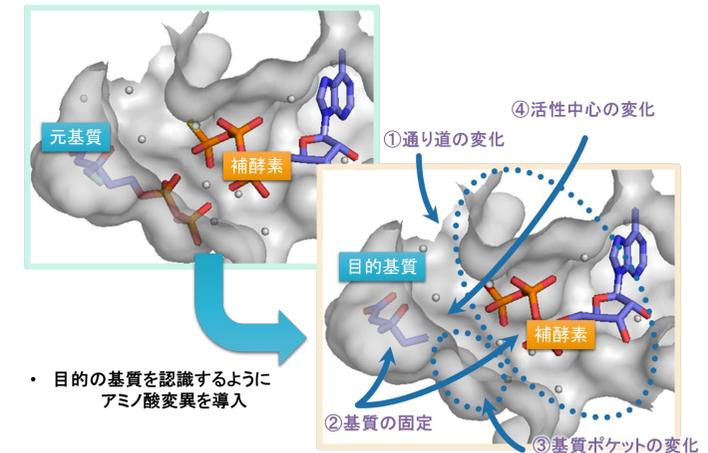
※同一種由来の DNA を移植し、その種が持つ任意の遺伝子の機能を強化したり抑制したりする遺伝的改変技術。



微生物/石油化学製品の生合成

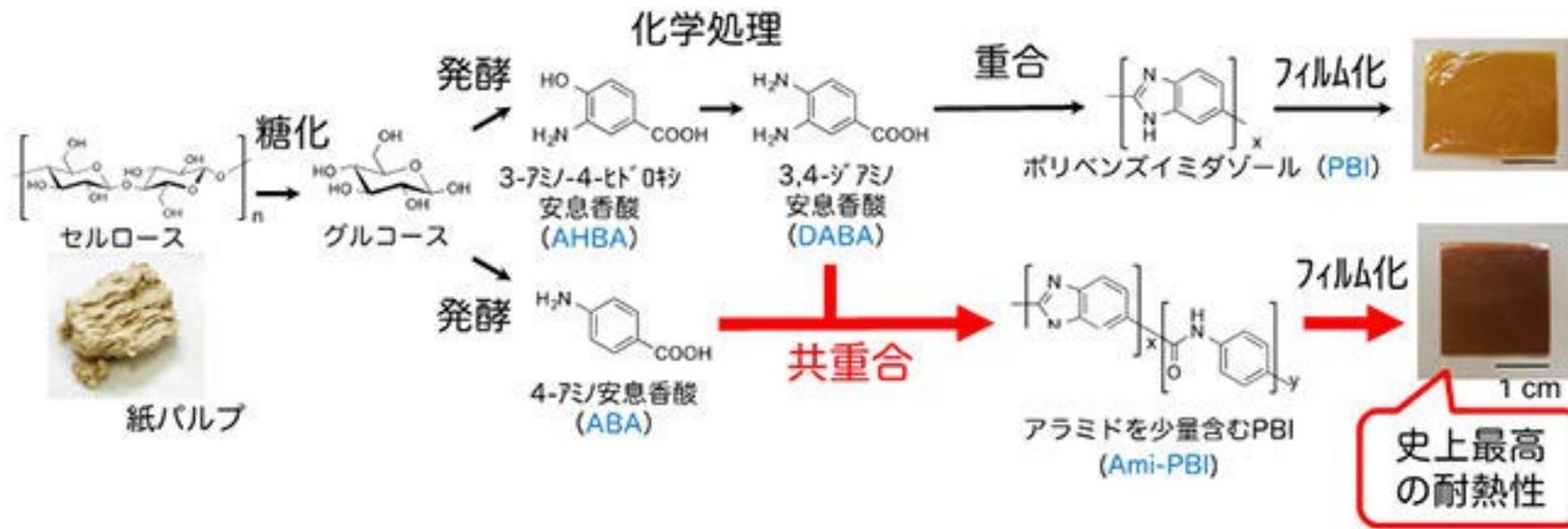
人工代謝経路設計・酵素の論理的設計によるブタジエンのバイオ生産に成功

- 機械学習を搭載した遺伝子代謝設計プログラムBioProVを活用し、自然界では生物が生合成しない**ブタジエン**(**合成ゴムの成分**)を**大腸菌で生合成**することに成功。
- 人工的に組み込んだ酵素の活性を高めるため、タンパク質の3D構造に基づいたMDシミュレーションと論理計算により、**酵素を人工的に改良**



史上最高耐熱のプラスチック植物原料から開発

- バイオプラスチックは耐熱性が低いという**これまでの常識を覆す研究開発**。
- **紙パルプを原料にして超高耐熱性プラスチックであるポリベンズイミダゾールを生産する新規プロセスを開発した。**
- 強度や軽量性にも優れており、さまざまな用途で利用が見込めるため、**脱石油化・低炭素化社会の構築に貢献**できると期待



バイオものづくりに関するポテンシャルと課題

- バイオものづくり技術は、地球規模での社会的課題の解決と経済成長との両立を可能とする、二兎を追える分野。
- CO₂を原料として効率的に有用物質の生産を可能とする微生物、植物の開発を世界がしのぎを削っている状況。特に、CO₂を原料とした新たな代謝経路を解明し、実際に微生物で物質生産できるところまでの技術開発や、ゲノム編集技術の高度化、植物において有用物質を大量に生産するための技術開発など、**アカデミアが担うべき研究内容が多い**。
- このため、本分野の激しい国際競争のなかで我が国が一定の地位を占めるには、アカデミアにおける研究力を高めることが必要であり、**我が国の優れた研究者を糾合する仕組みづくりや、研究に必要な高度な機器・装置等を使用できる研究環境を整備することが重要**。
- さらに、アカデミア・産業界ともにバイオものづくりに係る人材が不足している状況であり、**人材供給源となる拠点が必要**。