

〈話題提供〉

バイオものづくり研究動向



2023年3月13日

国立研究開発法人理化学研究所
環境資源科学研究センター(CSRS)

センター長 齊藤 和季

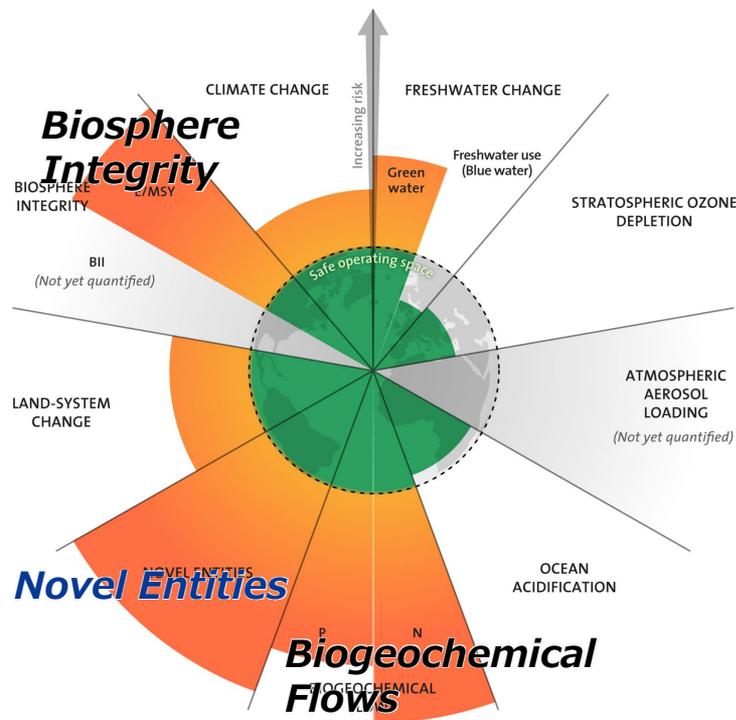


2022年1月に初めて

○ 「**Novel Entities: 新規化学物質**」が、地球の限界を超え、**レッドゾーン**にあると報告

○ 「*Biogeochemical Flows: 窒素・リンの生物地球科学的循環*」、「*Biosphere Integrity: 生物多様性の喪失*」も依然としてレッドゾーン

Modified "Azote for Stockholm Resilience Centre, based on analysis in Wang-Erlandsson et al 2022"



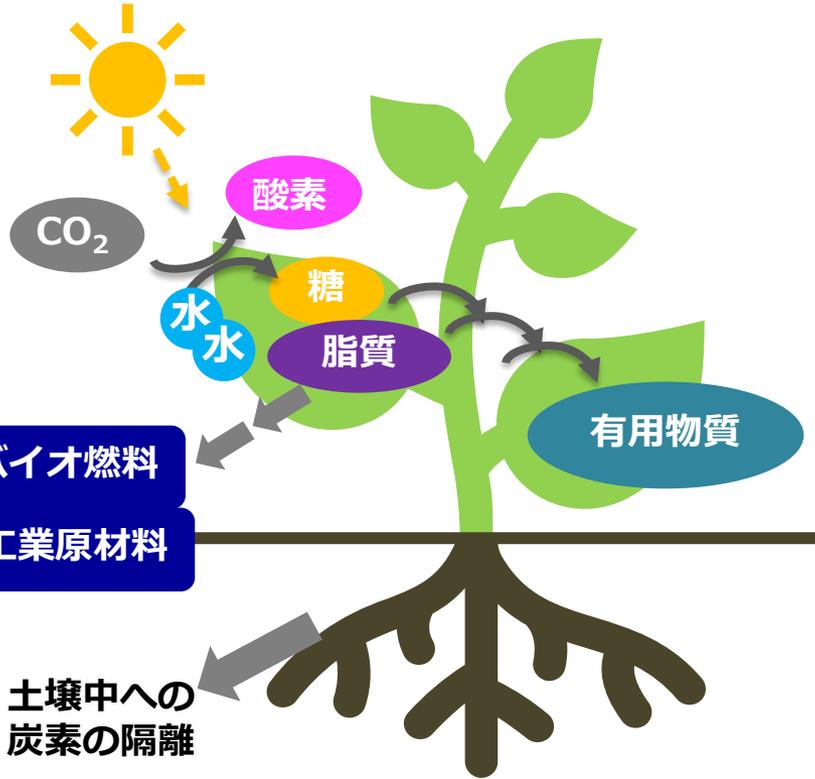
カーボンニュートラル
社会の実現

= バイオものづくり

カーボンニュートラル社会実現の鍵“植物・微生物”①

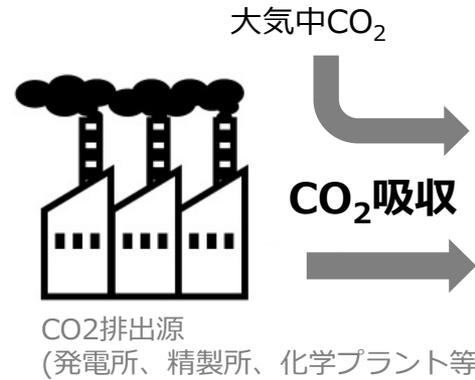
植物は、自然条件下においてCO₂を吸収して光合成により、**糖（エネルギー源）・脂質（バイオ燃料源）**を生産する能力を有している。

⇒宇宙船地球号を支える「精密化学工場」



植物のCO₂を吸収する能力を活用し、環境に優しく、かつ、CO₂を大量に削減するネガティブエミッション技術の開発が、世界的に激化

①大気中のCO₂を吸収



②CO₂バイオリファイナリ (バイオものづくり)

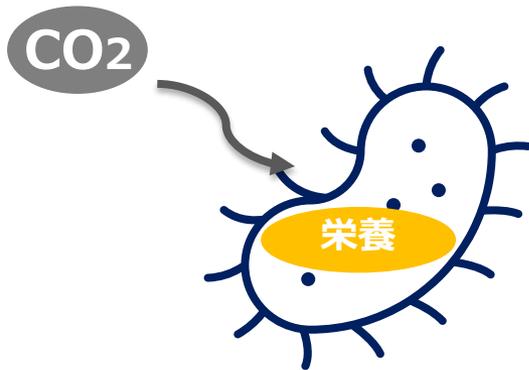


カーボンニュートラル社会実現の鍵“植物・微生物”②

地球史約35億年前に誕生されたとされる、海洋に生息する **微生物**(シアノバクテリア)の光合成によって**初めて大気中に酸素を放出した**とされている。

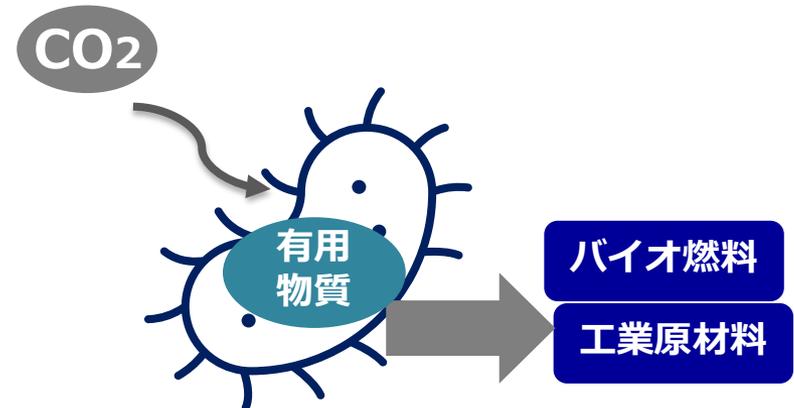
現在知られている微生物は1万種程と報告されているが、地球上には数百万種いるとされている。報告されている微生物の中には、**CO₂を炭素源として活動している種**がいることが明らかになっている。

自然界



また、微生物は、発酵に例示されるように、古くから様々な有用物質（アルコール、アミノ酸、核酸、有機酸、脂質、ビタミン、抗生物質など）の生産に用いられている。

微生物や藻類が**CO₂を吸収し**、かつ**有用物質を生産する能力**を有していることに着目し、これまで**化石資源由来等の物資を微生物により創出する**ネガティブエミッション技術の基礎研究開発、実用化に向けた競争が世界的に激化。



カーボンニュートラルな植物によるバイオものづくり例

*化石燃料/原料とは異なり、植物が現大気中のCO₂を吸収し、その植物から燃料/物質を生産。
これらを燃やしCO₂が発生しても、もともと大気中にあったものが戻るだけであり、カーボンニュートラル。

○**バイオ燃料** (バイオエタノール、バイオディーゼル、バイオジェット)

○**バイオプラスチック**

○**バイオゴム**

○**有用二次代謝物** (アルカロイド、テルペノイド、フラボノイド)



上記を可能とする植物の特長として

○未利用の生理活性物質の膨大な供給源 (>100万種)

→生来、**中間体の合成能力を保持** (少ないステップでの合成が可能。

この能力を生かすためにはすべての植物の脱分化、再分化制御技術が必要)

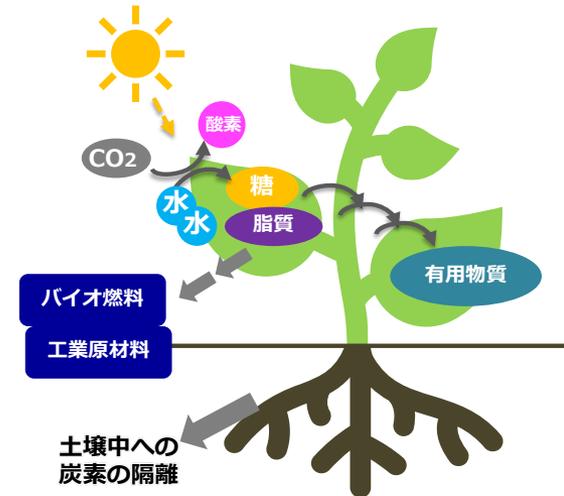
→その他、**経済的に高付加価値な医薬品原料等も生産可能**

○様々な組織や器官により、経路や毒性中間体を区分け可能

→**微生物では生産不可能な物質も生産可能**

○多くの植物酵素は、微生物系では適切に機能しない

○環境的・**経済的に持続可能な解決ツール**



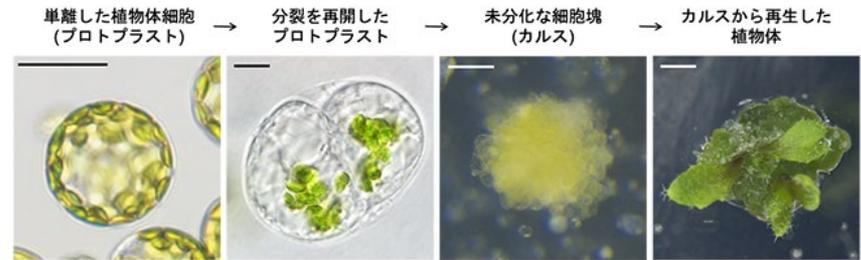
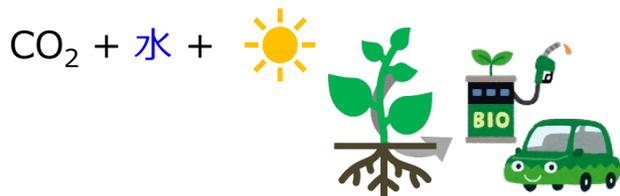
植物の体細胞は、完全に分化した後でもリプログラミングを起こし、細胞分裂と細胞分化を通して、完全な植物個体を再生可能。しかし、その仕組みは未解明。

分化した細胞を単離し、リプログラミングを起こす再現性の高い実験系を新たに確立。

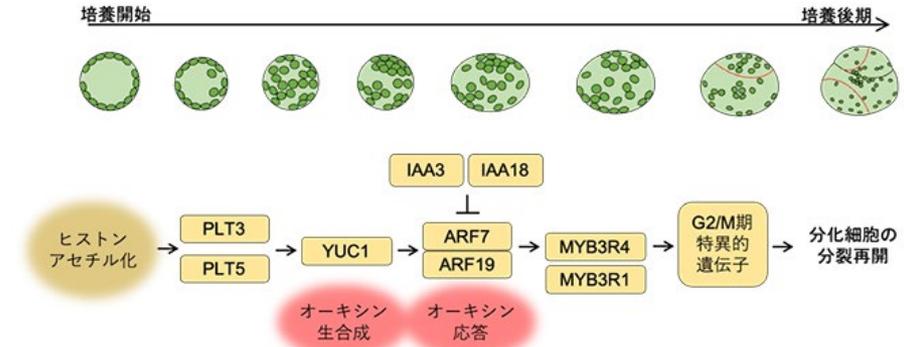


リプログラミングと再生は、植物の遺伝子組換えに必須のステップ。リプログラミングと再生の仕組みが分かると、全ての植物種で遺伝子組換えが可能となり、植物による有用物質生産の実用化が大幅に加速。

例：CO₂と水と太陽があれば、植物によるバイオ燃料の実生産が持続的に可能に。



分化した体細胞がリプログラミングし、細胞増殖を繰り返して植物個体を再生するまでの過程



ヒストンのアセチル化を介した分化細胞のリプログラミングの仕組み

(参考) 植物を利用したCO₂吸収プロジェクトの国際動向

米国



CO₂除去に10年間で110億ドル投資

~Energy Futures Initiative (EFI) Reports(2020.12)~

・EFIが「Clearing the Air」を発表。より多くのCO₂除去(Carbon Dioxide Removal Technologies; CDR) 戦略を展開するための研究・開発・実証 (RD&D) プログラムに110億ドル/10年(2019.9~)。

・気候危機の解決を加速する最先端CDR戦略3案のうちの1つ「技術的に強化された陸域/生物学的CDR」に15.75億ドル

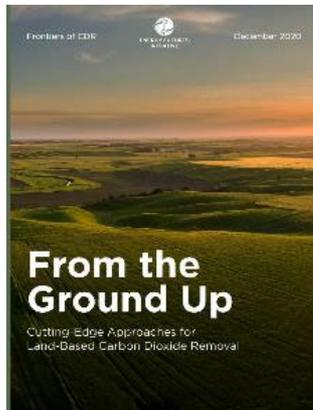
○植物の有用形質*の解明のための基礎研究

○栽培作物、樹木への合成生物学の適用

○一年生植物の多年生植物への転換

→

CDRに加え、土壌有機炭素の補充による生態系と農業の健全化



*有用形質:

光合成能力の向上、大気中の二酸化炭素の回収・配分、生産性の維持・向上、バイオマスの増加、根の構造・深根化・分岐増加、**水と養分の利用効率**、生物学的**ストレス耐性**、栄養価の維持、根と微生物と土壌の相互作用、生物多様性の保全。

引用：
<https://www.ourenergypolicy.org/resource/s/from-the-ground-up-cutting-edge-approaches-for-land-based-carbon-dioxide-removal/>

英国



植物科学研究費は総計270ポンド超

- ・基礎研究費は増加傾向、FY2019: 56百万ポンド。
- ・FY2019の植物科学に焦点を当てた戦略的公的資金は、112.2百万ポンド。戦略的優先分野23のうち少なくとも4つは植物科学と深く関係(下記HP3プロジェクトを含む)。さらに2021年に2課題予定。

引用：<https://www.ukri.org/wp-content/uploads/2021/03/BBSRC-120321-PlantScienceStrategy.pdf>



革新的な植物学/微生物学に110万ポンド提供

~Healthy Plants, Healthy People, Healthy Planet (HP3)~

ジョン・イネス・センターとセインズベリー研究所のHP3プロジェクト [Healthy Plants, Healthy People, Healthy Planet: 健康な植物 (病害虫にやられない) 健康な人々 (植物を食べて健康に) 健康な地球 (環境に優しい)*] に **Wolfson財団が110万ポンドを提供** (引用: 2022.1.12 ジョン・イネス・センター PRESS RELEASE)

*世界への食糧供給、抗菌剤耐性やウイルスの大流行など、世界的な健康への脅威への対処、環境の変動に強く低炭素な投入物を必要とする作物の開発により、英国の植物・微生物科学における世界的リーダーとしての地位を強化



引用：<https://www.hp3.org/>

カーボンニュートラルな微生物によるバイオものづくり例

○工業原料

アルコール（エタノール、イソブタノール等）、芳香族化合物（プロトカテク酸、シキミ酸等）
*現状、工業的な生産時に膨大なエネルギーを要するが、微生物を利用することでCO₂を削減可能

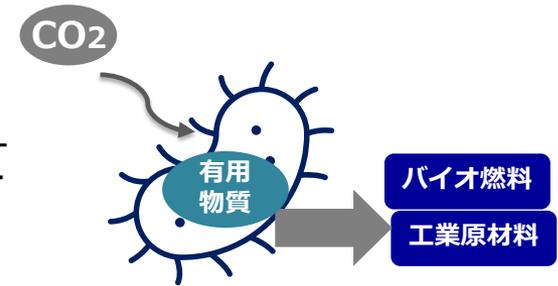
○タンパク質素材、繊維、化粧品原料

クモの糸の人工合成（日本Spiber社）、ファルネセン（スクワランの原料、米国Amyris）

○バイオ燃料



上記を可能とする微生物の特徴・有用性として



○**合成生物学、インシリコ設計、DBTLワークフロー**を適用することで、多機能な微生物の**代謝経路や生物学的回路を人工構築**

○ものづくりの基盤としての微生物**バイオリソースの整備と拡充**
(新規微生物の探索とその分類・同定、極限環境微生物や難培養微生物と微生物群集の解析・取扱技術の開発)

○バイオリソースの**生物資源から情報資源への変換**
(マルチオミックスデータ、データベース)

○生物間相互作用におけるシグナル物質の生産を利用した**バイオスティミュラント、バイオ肥料への応用展開**

- ミドリムシから作られる**バイオ燃料**に貢献する基盤研究。ミドリムシは増殖可能なバイオ資源であり、**化石燃料からの脱却により、CO₂削減が期待**される。
- 現状のバイオ燃料などは化石燃料に比べて価格が高く、**生産コストを下げるための技術開発が重要**であり、ユーグレナ社と共同研究により、ミドリムシの生産性向上に関するゲノム研究（ゲノム編集）を実施。

カーボンニュートラル実現に向けて

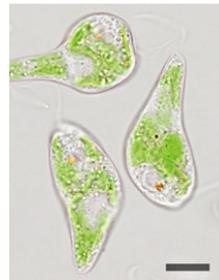


ジェット機等に使われる規格は、発熱量等に厳格な条件があり、**全てを電化することは困難**。そのため、化石由来ではない燃料を使用することが必要。

バイオ燃料(SAF)の実用化が必要

画像引用 <https://www.euglena.jp/times/archives/15205>

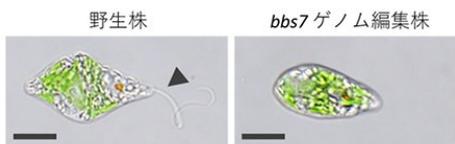
バイオ燃料の原料



微細藻類は、**単位面積当たりの油脂生産性が高く**、なかでも**ミドリムシは、生産性向上に向けたゲノム編集技術が確立でき**、健康食品など燃料以外の用途もあり、**社会実装の点で優位**。

ミドリムシを用いた開発が有効

基礎研究での研究開発



ゲノム編集技術により作出したべん毛が無いミドリムシの一例

- ・油脂高生産のためのミドリムシ改変に向けて、**高効率ゲノム編集方法を確立**。
- ・培養したミドリムシを回収するコストは、生産コストの約2～3割を占めるともいわれ、回収の効率化が課題。
- ・2022年には、べん毛が無い（＝泳げない）ミドリムシの作出により、培養液を静置するだけでほぼ全量のミドリムシが沈澱。回収がしやすくなり、**産業利用における回収効率の向上が期待**。

株式会社ユーグレナの 研究開発

ミドリムシ等由来の次世代バイオ燃料に関し、**生産コスト低減等の技術開発や、実証試験を実施**。



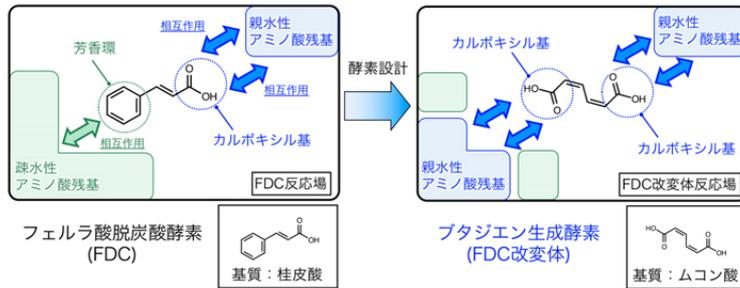
バイオ燃料の製造実証プラント

引用：
株式会社ユーグレナ
HPより

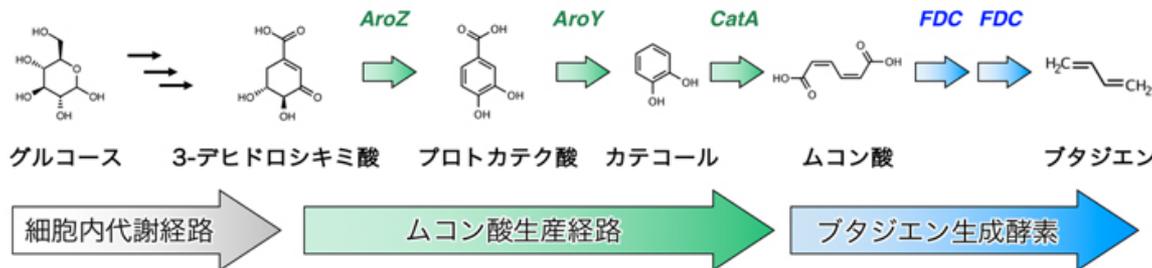
ブタジエンは、合成ゴムやエンジニアリングプラスチックなどの主原料であり、世界市場規模は年間1200万トン以上。**現在、ブタジエンは化石資源から化学合成によって生産**されている。

本研究では、大腸菌を菌体触媒とすることで、**ブタジエンをバイオマス資源由来の原料から発酵法により直接生産することに初めて成功**。

有用化合物（ペットボトル原料のテレフタル酸、ジェット燃料原料のイソブテンなど）を化石資源からの化学合成ではなく、バイオマス資源から直接作ることが可能になれば、**持続可能なカーボンニュートラル社会の実現に大きく貢献**。



ブタジエン生成酵素のための酵素デザイン



ムコン酸生産経路とブタジエン生成酵素を組み合わせることで、大腸菌代謝経路内に構築した新しいブタジエン合成経路

植物におけるバイオシステムデザイン

○新しい学際領域

システム生物学、合成生物学、遺伝子工学、環境における相互作用、計算科学等+人文社会科学の**異分野融合**

○Design → Build → Test → Learn アプローチ

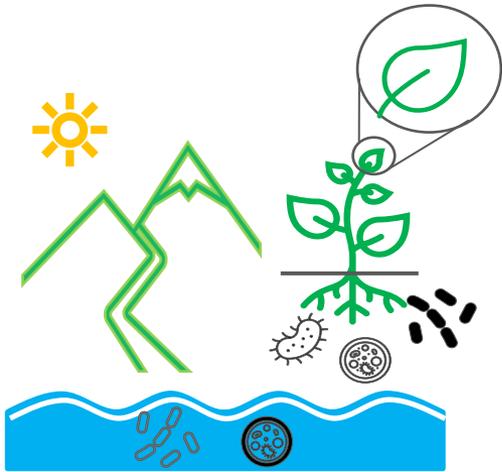
バイオ燃料/製品/マテリアルの原料の加工・生産の最適化と土壌への炭素源の貯留

○生産プラットフォームとしての植物の利用

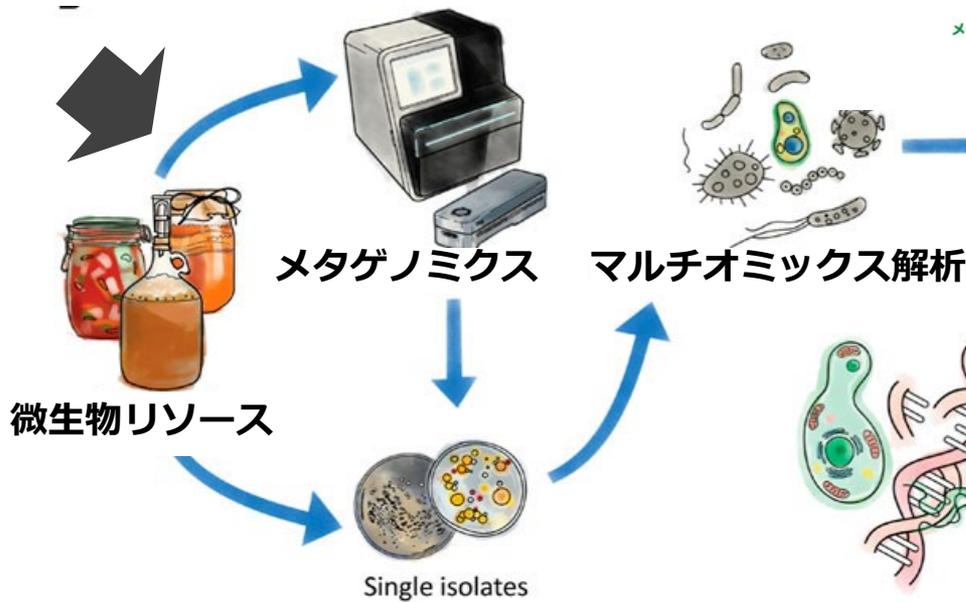
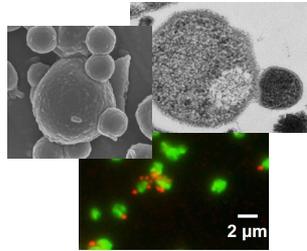
「成長を妨げない物質生産」、「代謝の異なる複数の植物種での生産を最適化」、「植物の代謝の複雑さの理解」が必要。



植物によるバイオものづくりでカーボンニュートラルなバイオエコノミーを実現

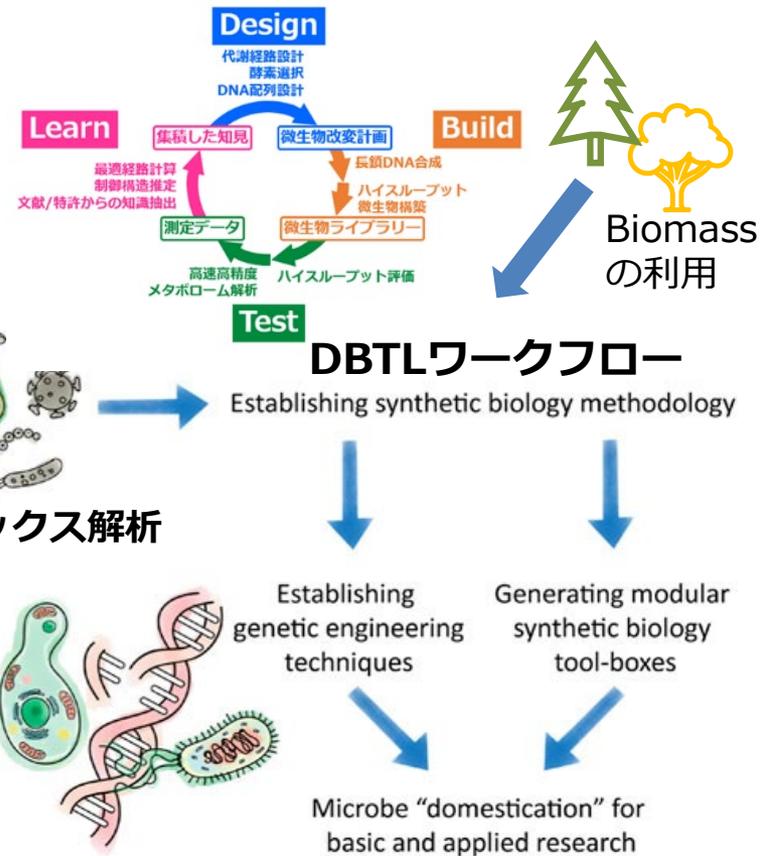


様々な環境からの微生物コレクション
(土壌細菌、海洋性細菌、難培養菌等)



微生物によるバイオものづくり

= バイオリソース x マルチオミックスデータ x DBTL x DX



カーボンニュートラル社会実現には

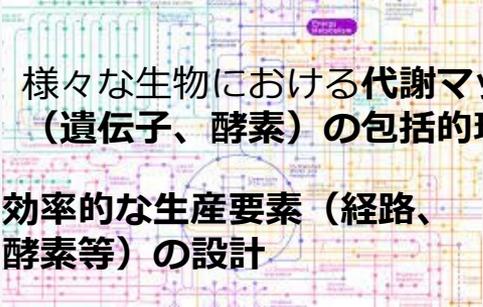
様々な生物における代謝マップ
(遺伝子、酵素)の包括的理解

効率的な生産要素(経路、
酵素等)の設計

遺伝子発現の空間的/
時間的制御機構の解明

持続可能な生物生産に向けた
最適宿主の探索と選抜

オミックス解析技術の高度化・開発
シングルセルレベル～生態系レベル

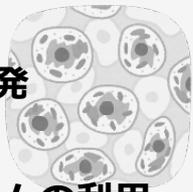


長鎖DNAの合成技術開発

微生物での生産
スマートセルの開発

無細胞システムの利用

植物での生産
遺伝子導入技術の開発
(脱分化/再分化系の構築)



実証に向けた人文社会科学的観点
からの検討

データの共通言語化
データの統合的な理解
データの共通資産化
(データベース構築と維持)

データ解析、構造同定
手法の開発

バイオリソースの維持保管と
配布事業の整備

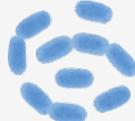
分野横断的な人材の育成



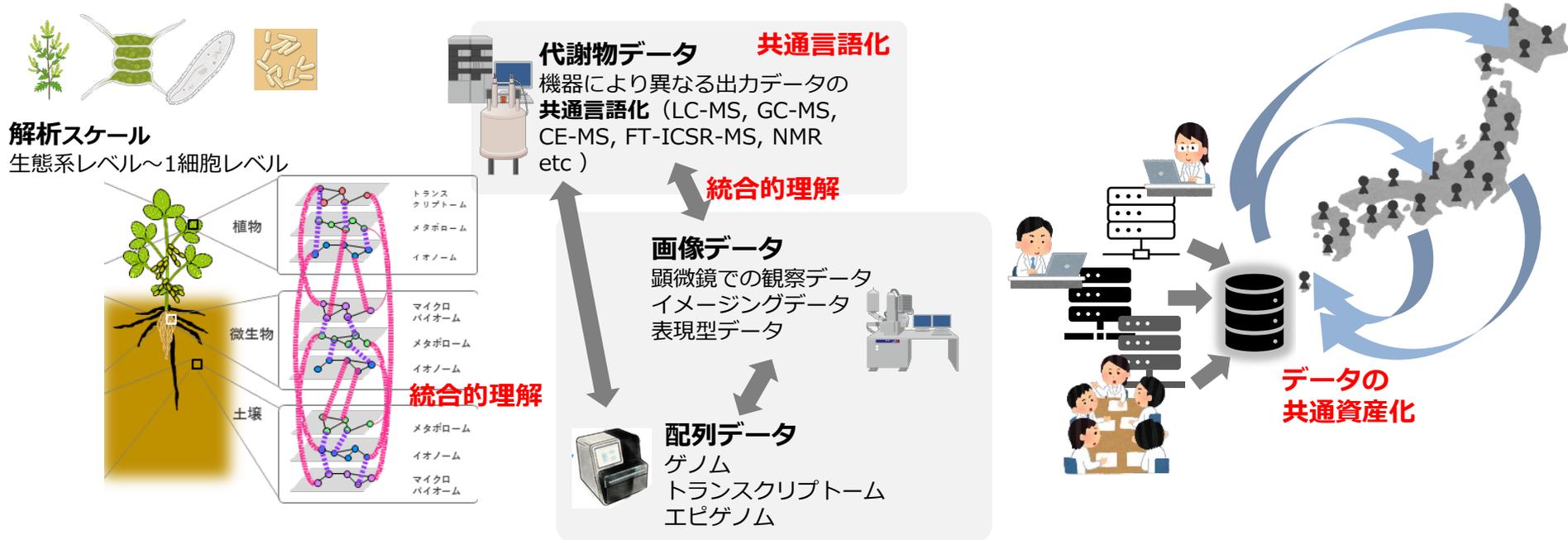
Build & Test

持続可能な生物生産に向けた
最適宿主の構築

持続可能な生産に向けた
生存と両立する物質生産の検証



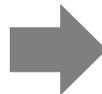
データの共通言語化と統合的な理解と共通資産化が必須



- 多種多様な植物、微生物のマルチオミクスデータを取得、標準化したデータベースに集約
- 全国の研究者がデータベース、バイオリソース利用可能、かつ研究結果を集約

【課題】

- ・ 解析装置/手法が高度化
- ・ 解析装置が高額、保守維持コスト
- ・ データフォーマットが独立
- ・ 人材分野のたこつぼ化



【必要な措置】

- ・ 高度なスキルを持つ解析専門人材の育成
- ・ 解析装置の集約化、共用利用
- ・ 国際社会を見据えたデータ標準化の提唱と整備
- ・ 分野の橋渡し人材を育成

例)植物科学分野に明るいデータサイエンティスト
人文社会科学分野を学ぶ合成生物学者

植物・微生物代謝理解

統合メタボローム解析基盤

- 植物に100万種類以上（動物は数千種類）存在する代謝産物の網羅的計測
- 植物メタボロームおよびホルモノーム解析のための質量分析の推進
- 質量分析と顕微鏡観察技術の併用によるイメージング



植物フェノタイプ、組織・細胞理解 表現型解析および顕微鏡解析基盤



全自動植物表現型解析システムRIPPS



画像引用：
<https://www.10xgenomics.com/jp/instruments/chromium-x-series>

組織/細胞観察に用いる顕微鏡機器

生成物理解

構造解析基盤（化合物、蛋白質）

- 構造決定に必要な核磁気共鳴（NMR）や質量分析（MS）に関する新しい手法と技術開発の推進
- 生体成分構造解析法の開発および構造解析の応用研究の推進

核磁気共鳴装置（NMR）

質量分析装置（MS）



天然化合物ライブラリー（RIKEN NPDepo）

- 天然化合物ライブラリー（NPDepo）の整備と活用のためのプラットフォーム、代謝産物データベース（NPPlot）の構築
- 微生物や植物由来の天然化合物の保管・提供
- 化合物アレイを用いた化合物探索



シングルセルオミクス解析

- ハイスループットなシングルセルオミクスパイプラインの確立
- シングルセル遺伝子発現解析、シングルセルATAC





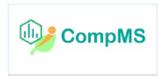
メタボロームの定量データ解析、ネットワーク解析、シミュレーションに必要な基盤ソフトウェアの開発。また、代謝産物の同定に役立つデータベースを構築。

PRIME



PRIME: Platform for RIKEN Metabolomics
理研CSRSが公開しているメタボロミクスとトランスクリプトミクスに関するWebサイト

公開先 : <http://prime.psc.riken.jp/>



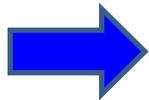
CompMS: Computational Mass Spectrometry
オミックスデータサイエンスのためのアノテーション用システム



PMM: RIKEN Plant Metabolome Meta Database
理研CSRSで取得した植物メタボロームに関するデータリポジトリ

現状は、植物の膨大なオミクスデータの一部が、独自のデータ形式による公開に留まっている。

バイオものづくりを推進するには、各種オミクスデータが有機的につながる、
**一機関、一解析装置に依存しない、標準化されたデータに基づく、
様々なオミクスデータの総合ベース**が必須。



CSRS×かずさDNA研究所×遺伝学研究所

世界標準を目指した、生命科学研究データに関するデータベース共同運用管理を推進

微生物ダークマターの培養とリソースへの整備例



微生物ダークマター（機能未知の未培養微生物群の総称）の代表格である難培養性DPANNアーキアの2系統（ナノアーキア、マイクロアーキア）について、それぞれ他種アーキアとの共培養に成功し、リソースとして利用可能に整備。培養性状・宿主特異性・ゲノム解読で、機能や生態も推定

- *Nanobdella aerobiophila* JCM 33616
with *Metallosphaera* sp. 新綱を提唱
- *Microcaldus variisymbioticus* JCM 33787
with several archaea hosts 新門を提唱

ニーズの高い未培養系統の研究材料が利用可能となったことで、新しい代謝機能の解明が期待される

