

8連のバイオリアクターの前に立つ乾将行氏。遺伝子操作を施した *Corynebacterium glutamicum* を用いた発酵によってカテコールなどの有用化合物を生産できる。このリアクターは、温度、pH、酸素レベルをコンピュータで制御可能である。

持続可能な社会の実現を目指した 芳香族化合物生産のための代謝経路設計

香料や医薬品の原料として用いられる有用物質カテコールの遺伝子組換え菌による実用化を目指した高効率生産技術が開発されている。

公益財団法人地球環境産業技術研究機構（RITE）の研究者たちは、2030年の我が国の温室効果ガス排出量の削減目標達成を目指して、産業上重要な芳香族化合物を実用規模で生産する微生物の開発を進めている。

RITEが生産に成功した最も有望な芳香族化合物の1つが、香料産業や製薬産業で中間体として広く用いられているカテコールである。カテ

コールは微生物に対する毒性が強い上、原料である糖からの代謝経路が長くかつ複雑であるため、微生物発酵による実用的な生産は不可能と考えられていた。

RITEの研究者たちは現在、非病原性土壌細菌である *Corynebacterium glutamicum* を用いて世界最高レベルの濃度でカテコールを生産している。RITE バイオ研究グループのグループリーダー 乾将行氏

は、「この細菌は細胞膜に加え、ミコール酸と呼ばれる脂肪酸を含んだ厚い細胞壁を持つため、化学的ストレスにかなり強いです」と話す。「そのため、本来カテコール生産経路を持たないこの細菌に、スマートセル設計システムが提示した最適化代謝経路情報に基づき、カテコール生産酵素遺伝子を実際に導入することで、カテコール生産能を付与しました」と乾氏は説明する。

乾氏によれば、これは微生物発酵による市場創生の取り組みの一環としてスマートセルプロジェクトで開発された、日本の新しいスマートセル設計システムがなければ実現しなかったという。このシステムは複数の技術を含んでおり、各種オミクスデータを活用することで最適な生産代謝経路、高発現遺伝子配列の提案が可能である。また、生産に関わる遺伝子群の発



安全キャビネットの中で、マイクロピペットを使って、遺伝子組換え操作をしている乾氏。

現制御ネットワークをモデル化することで高生産に資する遺伝子を特定することもできる。

「複数のシステムから得られた遺伝子組換え指針を、単一の微生物生産株に集積・反映させました」と乾氏は語る。「これにより、世界最高レベルのカテコール生産濃度を短時間で達成することができました」。

この他にも RITE の研究グループは *C. glutamicum* の代謝経路を最適化することで、シキミ酸やフェノールなどをはじめとするさまざまな有機酸および芳香族化合物の高効率生産にも成功している。これらはいずれも医薬品、化粧品、プラスチックの製造

原料として広く使用される有用物質である。

「私たちは、 世界最高レベルの カテコール生産濃度 を達成することが できました」

実用化を見据えた 生産技術開発

上記の研究に加えて RITE の研究者たちは、効率的な物質生産プロセスを開発した。このプロセスでは、微生物はまずバイオリクターへと高密度で充填される。この状態で酸素を不足させると微生物は増殖を停止する。しかし、微生物の主要な代謝経路は活性化されたままなので、増殖に

必要な成分や外部からのエネルギーを投入しなくても有用物質の生産を行うことができる。この状態で目的とする物質の生合成に必要な原料を投入することにより短時間に多量の有用物質の生産が可能となる。

「他の産業で排出される CO₂ を発酵の基質として使う生産プロセスを構築し、炭素シンクとして働かせることによって、大気中の CO₂ 濃度を低下させたいとも考えています」と乾氏は付け加える。

「カテコール生産株の構築に成功したため、本プロジェクトで開発された代謝設計システムは他の多くの石油系芳香族化合物や生産困難物質の生産にも応用できる

と考えています」と乾氏は話す。「また、再生可能な資源を使った発酵技術を開発して普及させることにより、今後 10 年以内に化石資源に依存した社会から脱却して、持続可能な社会へ移行することができると信じています」。

本稿で紹介した代謝設計システムの開発も含め、この研究は、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) によるスマートセルプロジェクトの一環として行われたものである。■

RITE
Research Institute of Innovative
Technology for the Earth

www.rite.or.jp/en/