

【バイオテクノロジー分野】

仮訳

## 迅速なバイオ製造に向けた菌株作製の最短化(米国)

2023年9月19日

貴重な医療品や化学物質を生産する微生物の製造に要する時間とコストの飛躍的な削減を可能にするモデルベースの新手法

### 重要ポイント:

- ・ LBNL は、従来の手法よりも迅速、簡易、低コストで微生物の新しい菌株を開発するワークフローを有する。
- ・ このワークフローを利用し、農業や森林管理で廃棄されることの多い植物組織の一種を変換し、ターゲット分子を作ることのできる微生物設計を実施している。
- ・ このアプローチは、バイオ製造業の持続可能性の向上に貢献するものである。

遺伝子操作した微生物を小さな工場として使用することで、生命を救う薬品の安定供給、食品産業の変革、そして化石燃料を使用する代わりに持続可能なバージョンの貴重な化学物質の作製が可能になっている。

しかし、今日市場にある様々なバイオ製品の背後には、長年の研究活動や何百万ドルもの研究開発資金投資の存在がある。バークレー国立研究所(LBNL)では、微生物の遺伝子操作により、商業化が可能な効率で重要な化合物を生産するためのプロセスの迅速化と合理化を通じ、急成長中のこの産業を新たな高みに到達させたいと考えている。

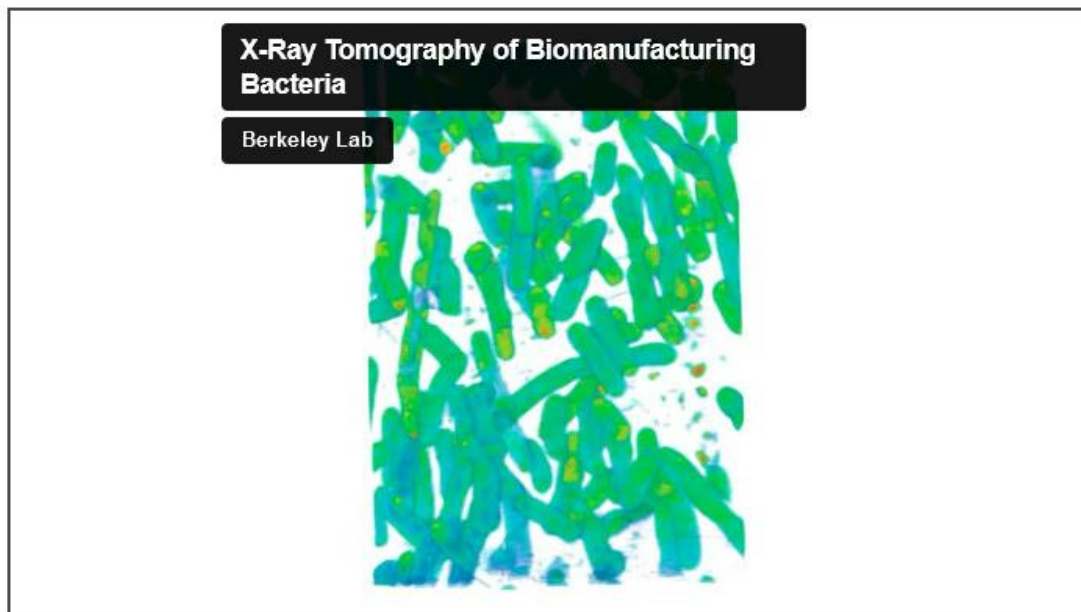
シニアサイエンティストである Aindrila Mukhopadhyay 氏の率いるチームは、CRISPR 遺伝子編集と、遺伝子編集の予測に使用できる微生物の遺伝子発現と酵素活性の一連の計算モデルを組み合わせたワークフローを開発した。[この研究内容の詳細は、Cell Reportsに掲載されている。](#)

「菌株の多くは時間と手間のかかる試行錯誤によって作製されています。私たちは、特定の遺伝子やタンパク質に焦点を当てたアプローチと、ゲノム全体をモデル化する方法を組み合わせることで、製品開発サイクルを数年から数ヶ月に大幅に短縮できることを実証しました」と共同筆頭著者の **Thomas Eng** 氏は説明する。同氏は **LBNL** の **Biosciences Area** が率いる、米国エネルギー省(DOE)のバイオエネルギー研究センターの **Joint BioEnergy Institute (JBEI)** のホストエンジニアリングの副所長である。

実証されたこのワークフローは、**Product Substrate Pairing (PSP)** と呼ばれ、一般的な微生物の食糧源をターゲット分子に変換できる菌株のエンジニアリングにおいて、[すでに期待できる成果を挙げている](#)。しかし、今回の研究では、このアプローチの実力を実証するために、強靱で繊維質の植物組織の一種であるリグニンに由来する分子をエサにする菌株を開発した。収穫後の作物や整地作業から毎年発生する数億トンもの植物廃棄物に豊富に含まれているリグニンは、バイオ製造微生物のエサとして理想的な環境に優しい前駆物質である。現在、ほとんどのバイオ製造プロセスは、フィードストックと呼ばれる特別に栽培された作物由来の糖分子に依存しているが、**JBEI** の科学者たちは、すでに大量にあるリグニンをアップサイクルすることで、バイオ製造をより再生可能でカーボンニュートラルなものにしたいと考えている。

リグニンの誘導体を自然に分解できる微生物の菌株から開始し、**PSP** を用いて削除すべきネイティブ遺伝子、挿入すべき非ネイティブ遺伝子、そして微生物が高レベルの非ネイティブ化合物を生産するのに必要な培養条件について調査した。何千ものコンピューティング設計の評価を経て、最終的に 2 種類の設計について研究室で試験を実施し、微生物の遺伝子をインディゴイジン生成するように編集した。インディゴイジンは、他の分子の代替としても使用できる多様な用途を持つ青色色素である。コンピュータモデリング、実際の培養、そして **CRISPR** で編集した菌株の分析を反復するプロセスを通じ、試行錯誤に頼った菌株設計を排除する、一般化可能なワークフローを実証した。

「ここでの付加価値は、あらゆる微生物やバイオプロセスにも適用可能なワークフローを作る、すでに確立されたツールの統合方法にあります」と **JBEI** のホストエンジニアリンググループの計算研究科学者である共著者の **Deepanwita Banerjee** 氏は言う。「私たちのこのパラダイムシフト的な研究論文は、成長サイクルの各段階での細胞の挙動に基づいた、論理的で効率的な菌株構築と試験方法を実証するものです。これは、細胞機能の予測的理解に向けた大きな一歩です」。



LBLN の Advanced Light Source の軟 X 線断層撮影法によって生成されたこれらの画像は、非天然産物の生産に最も効率的な遺伝子操作微生物細胞の特定に寄与した。このプロジェクトは、貴重な医薬品、化学物質、食品のバイオベースの製造をより迅速かつ持続可能にするのに役立つだろう。

また、LBLN の専門的な知見と設備を活用し、多種類の微生物工場を完全に把握した。Christopher J. Petzold 氏と JBEI Functional Genomics Group は、ハイスループット法を活用し、菌株によるそのタンパク質発現の改変を迅速に特定した。Biosciences Area の上級教員科学者である Carolyn Larabell 氏とその研究チームは、Advanced Light Source で軟 X 線断層撮影法を実施し、バイオ製造に最適な細胞の特定に役立つ超高解像度画像を提供した。最後に、JBEI Deconstruction Division の Blake Simmons 氏と科学者らは、ガイドランスとリグニンを豊富に含むソルガムのサンプルを提供し、実際の条件下におけるこのバイオ製造プロセスの働きを実証した。

約 1 年間の研究活動の結果、77%の高収率の菌株の設計に成功した。

JBEI のバイオ燃料・バイオ製品担当バイスプレジデント兼ホストエンジニアリング担当ディレクターである Mukhopadhyay 氏は、「持続可能なバイオ製造は、様々な出発原料を活用する能力に左右されます。しかし、それぞれの手法は、よくわかっていない前駆物質に関する私たちの不完全な知識によって制限されることもあります。私たちのこの総合的なワークフローは、確立されたツールを使用し、多種類の炭素源、微生物システム、そしてバイオ製造ターゲットに適用できるはずです」と説明する。

訳：NEDO（担当 技術戦略研究センター）

出典：本資料は、米国ローレンスバークレー国立研究所(LBNL)の記事“Fast-Track Strain Engineering for Speedy Biomanufacturing”

(<https://newscenter.lbl.gov/2023/09/19/fast-track-strain-engineering-for-speedy-biomanufacturing/>) を翻訳したものである。