

【バイオテクノロジー分野】

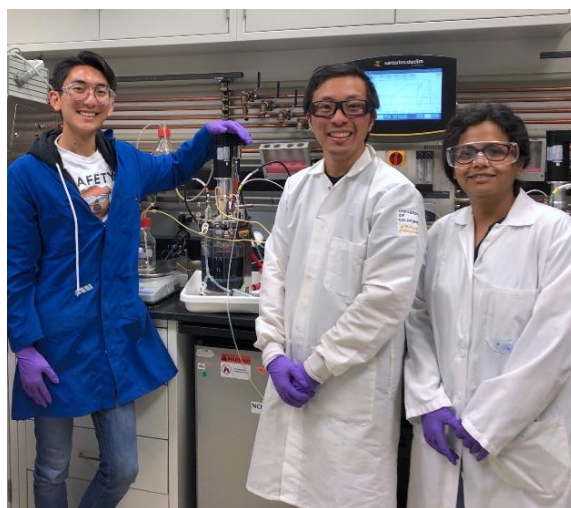
仮訳

バイオマニュファクチャリングの急展開を約束する微生物の

「リワイヤリング」技術（米国）

微生物の代謝プロセスを変化させる新アプローチが、
革新的なバイオ燃料、材料、化学物質の生産を加速

2020年11月10日



本研究の著者(左から) Andrew K. Lau 氏、Thomas Eng 氏、Deepanwita Banerjee 氏。濃い青色の液体が生じるインジゴイジンを生産する、*P. putida* 細胞を含んだ 2 リットルのバイオリアクターの前にて。2019 年 7 月に JBEI で撮影。クレジット: Berkeley Lab

ローレンスバークレー国立研究所(LBNL)の研究者らは、コンピューター・モデルと CRISPRベースのゲノム編集を利用し、微生物を改変して有用な化合物を効率的に生成するという、前例のない成功を成し遂げた。

このアプローチは、新規のバイオマニュファクチャリングプロセスのR&Dフェーズを飛躍的に加速させ、サステナブルな燃料やプラスチック代替品等の最先端のバイオベース製品のより迅速な商業化が期待できる。

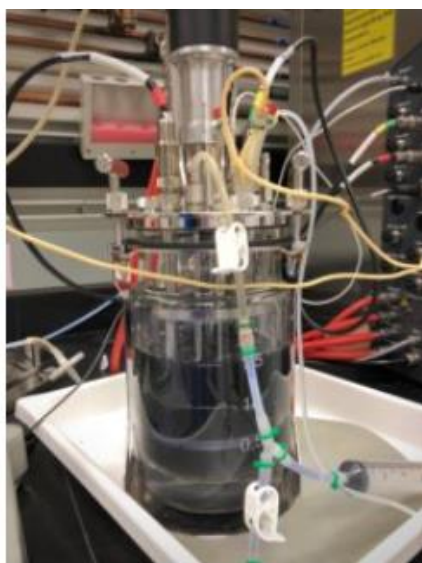
同プロセスでは、実際の実験データをベースにしたコンピューター・アルゴリズムを利用しており、「ホスト」微生物中のどの遺伝子をオフすれば、その生物のエネルギーを、通

常の代謝経路ではなく、目的化合物の大量生産に向けることができるか特定する。

現在、この分野の多くの科学者は、遺伝子改変の改善の特定に、アドホックで試行錯誤的な実験に依存している。また、バイオマニュファクチャリングプロセスで非ネイティブの化合物（ホストゲノムに遺伝子を挿入して生成した化合物）の生成に利用する微生物の大半は、一定の成長段階に達した後のみ、大量の目的化合物を生成するので、微生物を培養している間にエネルギーを浪費するという緩慢なプロセスが生じる。

研究チームの最新式の代謝リワイヤリングプロセス、「product/substrate pairing」技術では、微生物の代謝全てが常に化合物の生成に関係している。

研究チームは、「product/substrate pairing」技術を試験するために、有望で新たなホスト微生物であるシュードモナス・プチダという土壌微生物に、青色色素のインジゴイジンを生成する遺伝子を持たせる実験を行った。科学者らは、63種類のリワイヤリングパターンについて評価し、好ましいホスト特性結果を体系的に評価するワークフローを利用して、そのうち実験上現実的なものは1種類しかないことを特定した。その後、コンピューターの予測に従い、CRISPR干渉(CRISPRi)で14個の遺伝子の発現をブロックした。



インジゴイジンを常に生成するために代謝リワイヤリングを行う、*P. putida* 培養物を含んだ2リットルのバイオリアクター。

「このように複数の遺伝子を同時にターゲットにしたところ、この株が非常に大量のインジゴイジンを生成したので、私たちは喜びました。」と、共著者で、LBNLが管理する [Joint BioEnergy Institute \(JBEI\)](#) のポストドク研究員である [Deepanwita Banerjee](#) 氏は言う。「現行の標準的な代謝リワイヤリングでは、一度に複数の遺伝子をターゲットにするのではなく、一度につき一個の遺伝子を入念に処理しています。」と、同氏は言い、本論文以前には、代謝工学の分野でノックダウンに六つの遺伝子をターゲットとした研究は一つしかなかったことに言及した。「私たちは、強力なCRISPRiベースのアプローチを利用して、同時改変の上限を大幅に引き上げました。これにより、多量の遺伝子改変を必要とする場合でも、真に変革的なアウトプット

を導くことから、バイオマニュファクチャリング分野でのコンピューターによる最適化手法の利用の可能性が開かれました。」

『product/substrate pairing』技術により、合理的に設計したプロセスで商業規模のバ

イオマニュファクチャリングプロセスの開発に要する時間を大幅に短縮できると考えています。実験ノートの段階からパイロットプラントの段階まで約5~10年かかった、アルテミシニン(抗マラリア薬)や1,3-ブタンジオール(プラスチック作製に利用する化学物質)の開発に費やした研究年数やマンパワーのことを考えると、気が遠くなります。バイオエコノミーの未来を現実にするためには、研究開発の時間スケールを飛躍的に短縮することが必要です。」と、共同主執筆者でJBEIのリサーチ・サイエンティストのThomas Eng氏は言う。

LBNLで研究中の目的化合物の例としては、有望なバイオ燃料であるイソペンテノール、難燃材料の成分や、ナイロン前駆体のような産業で使用されている石油由来の出発分子の代替化合物などがある。バイオバイオマニュファクチャリングは、最先端の医薬品の製造にも広く利用されている。

研究室の主宰者(PI)のAindrila Mukhopadhyay氏は、研究チームの成功は学際的なアプローチによるものだと言う。「本研究には、綿密な計算モデリングと最先端の遺伝学が必要であっただけでなく、私たちのプロセスがより高い生産規模で望ましい特徴を保持することを実証するために、Advanced Biofuels and Bioproducts Process Development Unit (ABPDU) の共同研究者たちにも協力していただきました。」と、JBEIのバイオ燃料・バイオ製品部門の副社長兼ホストエンジニアリンググループのディレクターであるMukhopadhyay氏は言う。「また、米国エネルギー省 (DOE) のJoint Genome Institute(JGI)とも協力して、菌株の特性を明らかにしました。当然ながら、私たちは、本研究で得た進歩に関する経済的価値を検証し、この劇的なリワイヤリング技術の特徴をさらに探求すべく、将来的にも多くのこのような共同研究を期待しています。」

本研究は、DOEの科学局が支援した。DOEのJoint Genome Instituteは、LBNLにあるDOE科学局ユーザー施設である。

翻訳：NEDO (担当 技術戦略研究センター)

出典：本資料は、ローレンスバークレー国立研究所(LBNL)の以下の記事を翻訳したものである。

“Microbe “Rewiring” Technique Promises a Boom in Biomanufacturing”
(<https://newscenter.lbl.gov/2020/11/10/microbe-rewiring-biomanufacturing/>)