

大規模ゲノム改変技術と微生物育種工学 —バイオモノづくり技術と合成生物学の発想—

特集によせて

穴澤 秀治

我が国のバイオモノづくり技術は、伝統的な酒・味噌・醤油の発酵工業を出発点として、戦中のバイオ・ブタノール、戦後の抗生物質、アミノ酸、核酸の微生物発酵生産技術として発展し、特定の酵素反応を活用する酵素転換反応を加え、幅広く発展してきた。反応特異性の高さを活用し、光学活性をもつ化合物生産や複雑な構造を持つ化合物の変換など、精密化学合成の分野でも広く活用されるようになった。

一方、原油高騰や温室ガスの排出削減という社会要請があり、再生可能炭素資源としての植物有機原料の利用が、検討されるようになった。従来、石油を原料として生産されてきた燃料やプラスチックのようなコモディティーケミカルの製造にまで、バイオ技術が期待されるようになった。それに応えるために、石油化学工業の圧倒的な生産性を支える化学触媒に匹敵する高生産性や安定性を示す、生物触媒である発酵菌や酵素が求められている。

微生物の育種技術を振り返ると、①自然界から目的物を生産する微生物を広く探索し発見する、②生産菌の培地、培養方法の検討によって目的物の生産量の向上をはかる、③生産菌の変異育種によって生産性の向上した突然変異株を分離する、④目的物の生産に律速となる生合成経路上の酵素遺伝子の増幅や、分解に関わる遺伝子の破壊など遺伝子組換え技術を駆使して生産性の向上を図る、などの技術開発が行われてきた。しかし、製造コスト競争においては、絶え間なく生産性の向上が求められており、これらの微生物育種技術だけでは限界が見え始め、新しい画期的な発想による技術開発が望まれていた。そこで、近年、新しい手法として、発酵菌のゲノムを大規模に改変して目的物の生産に適した菌株を大胆に作り替えるという考え方が登場してきた。その技術的基盤の一つは、ゲノミクスに始まり、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、インターラクトームといわゆる膨大なオミクス情報を統合的に解析、理解することを目的とするシステム生物学 (Systems Biology) という研究にある。さらに、DNA合成技術の大きな進展が正確で長いDNA断片の利用を可能にしてきた。この長い合成DNAの活用が、合成生物学 (Synthetic Biology) の技術上の突破口となった。

酵母、糸状菌、放線菌、そして枯草菌、大腸菌と菌株ごとに異なる大規模なゲノム改変技術を駆使した事例について、本特集では、6人の先生方にご執筆をお願いした。

いずれも、我が国が世界の最先端で研究を進めている成果であり、本誌の90周年記念特集にふさわしい内容となっている。高性能・高機能の宿主細胞の育種、目的物質のみの高生産を狙った生合成経路の改変、さらに従来は生産しなかったまったく新しい化学構造をもつ化合物を、生合成経路をデザインすることによって作り出すなど、その展開は大変に幅広い。ここに本特集の主要な狙いがある。

発酵菌のゲノム配列を目的物の生産に適したものに改変し、デザインするという育種工学的アプローチには、もう一つの発想がある。物質生産に不要・有害な遺伝子を徹底的に削除すること、遺伝子変異、遺伝子導入の効果を減殺しようとする生物の持つ恒常性維持機能 (ロバストネス) を打ち破り、変異、導入の効果を十分発揮する宿主微生物を作り出すことを目的とした、新しい発想の研究プロジェクトが遂行された。そのような菌株を「ミニマムゲノムファクトリー (MGF)」と呼称した。汎用される発酵菌である大腸菌、枯草菌、日本で開発された分裂酵母を材料に、不要・有害な遺伝子配列を一度に出来るだけ長く削減できるように設計し、実験を繰り返すことで、もとのゲノムの25～30%を削減できた発酵宿主細胞が作成された。その宿主に有機酸、ペプチド、酵素たんぱく質などの生産に関わる遺伝子を導入したところ、多様な有用産物の生産性が当初の2～10倍向上する発酵菌が育種できた。これらについては、本誌の90周年記念の別の特集にて、報告がなされる。

システム生物学と長鎖DNA合成技術の出会いがあり、そこにゲノムを大規模に改変できる技術が、本特集にあるように、いろいろな微生物で可能とされる事例が増加してきた。それを出発点とし、新しいバイオモノづくりの微生物育種に、工学としての発想と手法が、合成生物学の産業への展開として技術開発の主要な方向の一つとして大きく浮上してきた。

本特集が、その初期の事例紹介として、生物工学会の90周年記念特集の一テーマとして取りまとめられることは、大変に意義深いことと考える。