

微生物の「脂肪」をデザインする—PHAの多様な世界—

有川 尚志

歴史的に人類は、生物がエネルギー源として蓄える脂肪をさまざまな形で利用してきた。鯨油や魚油を燃料として明かりを灯し、食文化においては、サラダに植物油をかけ、フォアグラ（脂肪肝）を生産し、文明・文化を発展させた。動植物と同様、微生物にも積極的に脂肪を蓄積するものがあり、その一つの形態がポリヒドロキシアルカン酸（PHA）である。PHAは熱可塑性を持つ天然ポリエステルであることから、数十年にわたって石油非依存的な生分解性バイオマスプラスチックとしての利用可能性が模索された。近年、SDGs（持続可能な開発目標）や海洋プラスチックごみ問題への関心の高まりなどを受け実用化が加速し、本格的な市場展開が始まっている。

PHAを蓄積する微生物は決して珍しいものではない。これまで200種類以上の報告があり、*Bacillus*属や*Pseudomonas*属など、生活環境中に広く常在する一般的な菌種もPHA生産菌として単離され、海洋においても生産菌と分解菌の両方が確認されている。なかでも、*Cupriavidus necator*（別名*Ralstonia eutropha*）は工業的に重要であり、まさにフォアグラのように餌（炭素源）を与え続けることで、細胞を膨らませながらPHAを大量蓄積し、その含量は乾燥菌体重量の90%にまで達する（図1）。

もっともメジャーなPHAは、(R)-3-ヒドロキシ酪酸（3HB）のホモポリマー（PHB）だが、重合酵素と基質の組合せによって、実に多様なPHAの生産が可能である。PHA重合酵素はサブユニット構造と基質特異性によりクラスI～IVに分類される。クラスIおよびIIはPhaCサブユニットのホモ二量体、クラスIIIおよびIVはPhaC・PhaE、あるいはPhaC・PhaRのヘテロ二量体を形成し機能する。活性中心はPhaCサブユニットの保存領域（[GS]-X-C-X-[GA]-G）内にあるシステイン残基（チオール基）であり、ヒドロキシアシルCoAを直接の反応基質としアシル基部分を重合する¹⁾。クラスI、III、IVは基本的に短鎖（C3～5）、クラスIIは中鎖（C6～

14）の(R)-3-ヒドロキシアシルCoAに対して活性を示すが、それだけにとどまらず、適切な基質を供給することで4-ヒドロキシ酪酸、5-ヒドロキシ吉草酸、6-ヒドロキシヘキサン酸などをモノマーユニットとして含むPHAを産生する微生物も知られている。*Aeromonas*属の保有するPHA重合酵素はクラスIでありながらC6にも重合活性を示す変わり種酵素²⁾で、(R)-3-ヒドロキシヘキサン酸（3HHx）を含む共重合体であるP(3HB-co-3HHx)の工業生産に活用されている。さらには、進化工学的な酵素改変と代謝経路を論理的に「設計」し「制御」する合成生物学的アプローチによって、高分率で乳酸（LA）ユニットを含むP(LA-co-3HB)³⁾や、側鎖に芳香環を導入した新規PHA共重合体⁴⁾も開発された。PHAを構成し得るモノマーユニットは150種類以上にも及ぶ。

当然ながら、モノマーユニットの種類や分率が異なるPHAは、プラスチック材料としてそれぞれ異なる特徴的な物性を示すわけであり、その応用可能性は無限に広がっているように思える。P(3HB-co-3HHx)だけを取ってみても、数mol%の3HHx分率の違いにより柔軟性や成型加工特性が変化し、ストローやカップ、レジ袋など幅広い用途に使用できる。

他方、まだまだ発展途上の研究領域も残されている。PHA重合酵素の立体構造解析はここ数年間で大きな進展を見せているが、全長構造の解明には至っていない⁵⁾。重合メカニズムについても諸説あり、いまのところ証明はなされていない状態である。また、スピード感を持って社会実装を進めるためには、どのユニットを含むPHAであれば工業的な大規模生産に耐え得る生合成経路構築ができるかを予測するバイオインフォマティクスや、そもそも市場の要求特性を満たすPHA構造は何かを導き出すポリマーマテリアルインフォマティクスの革新も必要であろう。Wet-Dryの研究者が一体となってPHAの可能性を次々に現実とする近い未来を期待したい。

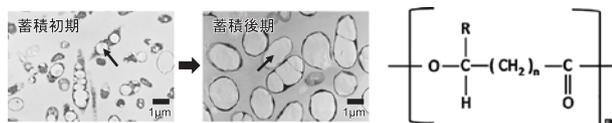


図1. PHAを蓄積する*C. necator*とPHAの基本構造

- 1) Tsuge, T. et al.: *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **99**, 6231 (2015).
- 2) Fukui, T. and Doi, Y.: *J. Bacteriol.*, **179**, 4821 (1997).
- 3) Yamada, M. et al.: *Biomacromolecules*, **11**, 815 (2010).
- 4) Ishii-Hyakutake, M. et al.: *Polymers (Basel)*, **10**, 1267 (2018).
- 5) Chek, M. F. et al.: *iScience*, **23**, 101084 (2020).