

## 進化し続ける細胞工場 スマートセルインダストリー

山村 栄虎

古代より私たち人間は、自然の法則を利用して身の回りの生物の能力を引き出し、最適化し、生活を安定的にしてきた。特に飲食物では、稲作や発酵食品など、例をあげれば枚挙にいとまがない。現代では、低分子医薬品や高機能化学品などの製造においても動植物細胞や微生物などを産業利用しているものもある。産業用酵素やバイオ医薬品に至っては、生物を利用しないと製造できない。これら発酵生産などによる高機能製品の世界市場は年々拡大しており、2013年時点で約2.5兆円であり、2030年には200兆円規模に拡大すると予測されている。分子生物学は20世紀後半より急速に発展し、今ではゲノム編集が可能である。未知の能力を持つ生物の潜在的能力の発掘と産業利用の可能性が向上し、スマートセルインダストリー（高度に機能がデザインされた細胞による物質生産）の開発が進められている<sup>1)</sup>。

関心が向けられている微生物の一つに放線菌がある。放線菌は、土壌や海洋などの身近な環境に存在し、難分解性化合物を分解したり抗生物質を産生したりする。中でも、*Rhodococcus erythropolis*は有機溶媒耐性があり、脂肪族や芳香族化合物などを変換する生体触媒活性が高く、次世代宿主候補である<sup>2)</sup>。また、大腸菌と比較して補酵素再生能力が高いため、補酵素を必要とする酵素遺伝子の過剰発現とその発現菌体を使用した菌体反応に適している。たとえば、休止菌体反応でグルコースを添加するだけで補酵素が再生され、十分な活性が得られることがある<sup>3)</sup>。さらに、文部科学省告示の認定宿主ベクター系のリストに記載されていることから、安全性が高く産業利用しやすい宿主の一つである。

微生物以外では、植物が注目を浴びている生物の一つである。植物は約100万種類の物質を産生でき、常温・常圧でのプロセスが可能であるが、産業利用するには高度な技術を要する。近年の科学技術の状況を踏まえ、植物細胞のスマートセル化が取り組まれており、有用物質生産に成功した例がある。医薬品では、I型ゴーシェ病治療薬であるタリグルセラゼアルファがあげられる。これは、ニンジン細胞を用いて製造されており、医薬品の製造管理・品質管理に欠かせないマスターセルバンクの問題などをクリアし、米国食品医薬品局 (FDA) に承認されている<sup>4)</sup>。試薬では、ヒトのラクトフェリンやアルブミン、ウシのアプロチニンなどが製造コストの問題などをクリアし、市販されている。

スマートセルによる物質生産には、今なお、いくつかの課題がある。たとえば、過剰発現による成長阻害やサイレンシングによる遺伝子発現の抑制などがある。しかし、ここ5年間から10年間において、自由自在にゲノム編集が可能になりつつあり、機器の発達により代謝産物の解析感度が数オーダー高くなった。DNA解析コストについては、廉価になったと感じる生命科学研究者も多いのではなからうか。また、AI(人工知能)が出現した。AIには大規模化した遺伝子情報を最大限に活用できるポテンシャルがあり、データの分類や現象の予測を得意としている。AIを利用して、遺伝子の発現設計やゲノムをデザインしたユニークな代謝経路を有する細胞の創成など、生物の新たな価値を見いだす取組みを行っている研究者も少なくない。

スマートセルによる有用物質生産は、細胞を創成しただけでは社会に還元・貢献できないのは言うまでもない。新規な細胞の培養は新しい技術を必要とすることが多く、製造設備を建設する際、研究者は設備の衛生環境や安全の確保に関する各法(消防法など)に対して理解する必要があるし、逆に、設備設計者は細胞の生育メカニズムなどに対する理解が必要である。そのうえでお互い意見を交わし、取り入れながらものを創る姿勢、いわゆる相互尊重 (Mutual Respect) が重要となる。これは原料調達などの物流担当者とも同様であるし、産官学連携で取り組んでいる場合には一層相互尊重は不可欠である。

昨今、人口増加に伴い、地球規模での課題が深刻化し、食糧や環境汚染などが論議的となっている。これらの課題に対し、生物資源やバイオテクノロジーを利用した経済活動(バイオエコノミー)の取組みが世界各国で行われている。欧州ではプラスチックバッグが規制されており、たとえば、フランスではバイオ素材で生分解性のもの以外は使用禁止である。米国ではバイオ素材製品の購入と使用を増やすことを目的したBio-Preferred制度がある。今後、スマートセルがバイオエコノミーを促進してくれるかもしれない。

- 1) 新エネルギー・産業技術総合開発機構：  
[https://www.nedo.go.jp/events/EF\\_100084.html](https://www.nedo.go.jp/events/EF_100084.html) (2020/6/1).
- 2) 産業技術総合研究：  
<https://unit.aist.go.jp/bpri/bpri-amm/research.html> (2020/6/1).
- 3) Yamamura, E.-T.: *J. Biosci. Bioeng.*, **127**, 79 (2019).
- 4) 藤山和仁：生物工学, **90**, 563 (2012).