

調査レポート

合成生物学に基づくバイオものづくりについて

社会インフラチーム コンサルタント
三澤文香

合成生物学を基盤とした物質生産である「バイオものづくり」は、近年注目がなされている分野であり、国内外で研究開発投資が盛んに行われている。本レポートでは合成生物学の概要、プロセス（DBTL サイクル）について技術的な観点を踏まえ整理した後に社会実装に向けた動きについて紹介する。

1 はじめに

2009 年に OECD で「バイオエコノミー」の概念が提唱され、バイオテクノロジーが、経済生産や人口増加、食料問題、気候変動といった課題解決及び持続可能な社会を実現させる方法の一つとして注目されるようになった。

中でも近年注目されているのが合成生物学である。各国は合成生物学を基盤とした物質生産である「バイオものづくり」を社会実装し、化石資源を利用する化学プロセスからバイオプロセスへの転換、化学プロセスでは合成ができない物質生産の実現を目指している。米国や中国を中心に合成生物学への積極的な投資がなされ、日本でも合成生物学を重要分野と位置付け研究開発投資をしている。本レポートでは、合成生物学の概要と研究開発の鍵となるプロセスである DBTL サイクルの技術動向について整理し、社会実装に向けた動きを紹介する。

2 合成生物学の概要 台頭の背景

合成生物学は、「組織、細胞、遺伝子といった生物の要素を部品とみなし、それらを組み合わせて生命機能を人工的に設計したり、人工の生物システムを構築したりする学問分野」であり、多少の誤解を恐れずに言うと、「新たな生物機能、生命の創出を試みる学問分野」といえる。

合成生物学の台頭の背景には、生物学の知見の蓄積に加え、近年のバイオテクノロジーやデジタル技術の革新の寄与が大きいとされる。特に以下の 3 点のインパクトは大きい。

(1) ゲノム編集技術、DNA 合成技術の技術向上

ゲノム編集技術は酵素を利用しゲノムを構成する DNA を切断し、遺伝子を書き換える技術である。これにより自由に DNA 配列をデザインし、狙った生物機能の実現が可能となった。中でも、2020 年にノーベル化学賞を受賞した CRISPR/Cas9 と呼ばれるゲノム編集技術の開発により、低コスト且つ、簡便な実験による改変が可能となった。また、DNA の構成単位である塩基を化学的に繋げて DNA 配列を創り出す技術である DNA 合成技術の向上により、デザインした配列の合成が容易となったインパクトも大きい。

(2) 次世代シーケンサーの登場

シーケンサーは塩基配列情報を読み取る装置である。2000 年代に大量の配列決定が可能な次世代シーケンサーが登場、普及したことにより、ゲノム解析の高速化・低コスト化が実現した。これによりゲノム情報の解析、収集が大幅に進んだ。

(3) IoT・AI 技術の発展

機械学習やディープラーニングの適用がなされ、ゲノム配列をはじめとする生物情報と生物機能の関係の解明が進んだ。また複雑な代謝経路等の設計が可能となった。ロボティクスの観点では、実験の自動化・高速化が実現し研究開発期間の短縮が可能となった。

従来の生物学研究では、研究者個人の手作業が中心の経験則に基づくアプローチが中心であり、研究活動の質、量ともに限定された範囲に留まっていた。しかし技術革新により自動化やデータ駆動型のアプ

ローチが可能となり、迅速かつ網羅的な検証を行うアプローチへの転換が可能になった。これら技術革新は合成生物学のプロセスでも重要な役割を果たしている。

3 合成生物学のプロセス

合成生物学では、人工的に生命機能の設計、生物システムの構築を試みる。その際には目的に適した設計図（遺伝子や代謝経路）を作り、実際に構築（DNAを合成、ゲノム編集）し、微生物・細胞に取り込み、機能を評価し設計にフィードバックするといったサイクルを回すことが重要となる。このサイクルは、設計（Design）、構築（Build）、評価（Test）、学習（Learn）の4つのプロセスから構成され、各プロセスの頭文字をとり DBTL サイクルと呼ばれている。この DBTL サイクルは、ものづくり、特にソフトウェア開発における反復型開発と類似している。

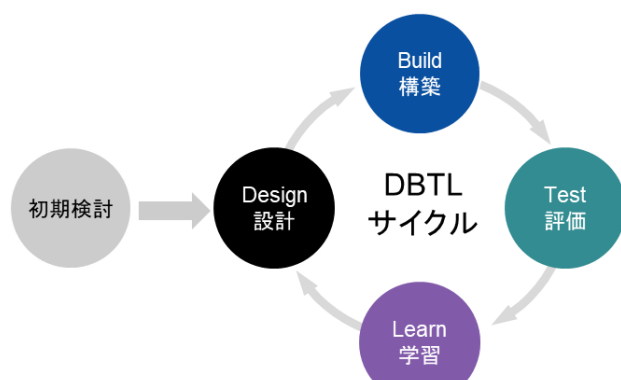


図1 DBTL サイクル

合成生物学では DBTL サイクルを繰り返し最適な微生物・細胞を創出することが重要となる。以降に各工程の概要と利用される技術、国内の研究事例について整理する。なお、研究事例は新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発（スマートセルプロジェクト）¹⁾」の成果を中心に整理した。

3.1 初期検討

初期検討は生産物質を検討する工程である。現状、生産物質ありきで DBTL サイクルの検討が進められることが多いが、合成生物学で合成でき、許容できるコストで生産できる物質を見つけることは、DBTL サイクルの検討に留まらず、社会実装を検討する場面等でも重要になると考える。

この工程では、生命現象をコンピュータを使って

研究する分野であるバイオインフォマティクスに加え、機能性の物質をデザインするマテリアルズインフォマティクスや化学における情報科学分野であるケモインフォマティクスを組み合わせる必要がある。

3.2 設計（Design）

設計（Design）は、初期検討で決めた物質を生産するための代謝経路や遺伝子配列を設計する工程である。具体的には、①目的の物質の生産に適した微生物・細胞の選抜、②代謝経路を選抜または新規設計、③選抜した経路に適した酵素や導入遺伝子を選抜、④遺伝子配列及び実験の設計、の流れとなる。

この工程では、バイオデータベースやバイオインフォマティクスを中心とした情報解析技術を用いて、最適な経路や配列の設計が重要となる。バイオデータベースには、塩基、アミノ酸、タンパク質機能等の情報別のデータベースや統合的に整理されたデータベース等、様々な形態がみられる。国内の統合的なデータベースの一例として、NITE バイオテクノロジーセンター（NBRC）の「生物資源データプラットフォーム（DBRP）²⁾」が挙げられる。DBRP は、NBRC が保有する 5 万株以上の微生物に関わる生物資源情報に加え、各微生物の物質生産や薬剤耐性の情報、文献情報、オミックス情報、国家プロジェクトにより得られた実験情報等の様々な情報が整理されている。

バイオインフォマティクスとしては代謝経路設計、酵素選抜、酵素改変設計（分子動力学シミュレーション）、遺伝子配列設計技術（コドン最適化・プロモーター改変）等が挙げられる。現状様々なアプローチで情報解析技術の研究がなされているが、代謝経路や遺伝子配列の分析予測の高度化に加え、汎用性の確保や最適なツールの選定も重要になると考える。

3.3 構築（Build）

構築（Build）は、設計した微生物・細胞を物理的に構築する工程である。アプローチは複数あるが DNA 合成装置を用いて構築を試みる場合は、①DNA 合成・アセンブリ、②合成した DNA 等の精製、③配列評価、④微生物・細胞への導入、の流れとなる。

この工程では、DNA 合成技術やゲノム編集、配列解析等の技術が用いられる。DNA 合成においては、長鎖 DNA 合成の期間短縮、低コスト化、精度の向上に資する研究開発がなされている。代表的な国内の事例としては、枯草菌を用いた 50 個以上の DNA 断

片を連結可能な遺伝子集積技術である OGAB 法を用いた長鎖 DNA 合成技術が挙げられ、30kb 程度の長鎖 DNA を 1 塩基当たり数円、2 週間程度の短期間で合成可能となったと報告がされている³⁾。従来は合成難易度が高い配列を含む長鎖 DNA 合成には 2 ヶ月以上の期間を要していたことから大幅な期間短縮である⁴⁾。現在は神戸大学発のベンチャーであるシンプロジェンにおいて OGAB 法を応用した DNA 合成サービスが展開されている^{4,5)}。

ゲノム編集技術としては CRISPR/Cas9 が有名であるが、オフターゲット変異や標的配列の制限といった技術的課題や知的財産の課題があるため国内で CRISPR/CAS 系や TALEN を改良・応用した技術開発が進められている。具体的には、1 塩基のみを別の塩基に変換するゲノム編集技術 (Target-AID)⁶⁾ や、配列を認識する特異性を高め広範囲な様式の変異を導入できるゲノム編集技術 (TiD)⁷⁾、PPR タンパク質を利用し任意の DNA・RNA に結合させるゲノム編集技術⁸⁾ 等が挙げられる。

3.4 評価 (Test)

評価 (Test) は、構築した微生物・細胞をプロトタイプ化し、目的物質の産生試験を実施する工程である。具体的には①微生物・細胞の増殖、②生産物の抽出、③データの取得、④データ解析・評価、の流れとなる。評価では、生産物質の検出と定量に加え、次の DBTL サイクルへのフィードバックのための情報取得も兼ねるため、DNA、mRNA、タンパク質、代謝物の情報 (種類、量、生体内分布等) を網羅的に取得し、オミックス解析を行う必要がある。

この工程では、生物情報の取得と解析が重要となる。生物情報の取得には様々な装置を用いるが、その一例として国内では液体クロマトグラフ質量分析計 (LC-MS/MS) に係る研究が進められている。例えば、神戸大学では、メタボローム解析システムの開発として、150 種類の代謝物の一斉分析や分析の高感度化、前処理工程の自動化やデータ解析システムの構築といった作業・開発時間の短縮に資する開発⁹⁾ が行われ、大阪大学では、高精度定量ターゲットプロテオミクス法に注目した数十種のタンパク質の発現量の分

析の高感度化、一斉定量の手法の開発¹⁰⁾ がなされている。

また取得された生物情報は、メタボローム解析、プロテオーム解析、メタボローム解析等のオミックス解析において分析評価される。情報解析技術の適用効果は、解析する情報の質・量にも依存する。そのため、前述した生物情報の取得に係る研究が進むことで情報解析技術の適用効果もより高まることが想定される。

3.5 学習 (Learn)

学習 (Learn) は、機械学習を用いて産生物質を評価・解析しプロセスを最適化する工程である。評価 (Test) で取得した情報を用いてボトルネックの分析、生産の効率化、データベースの充実化を実施し、次の DBTL サイクルへと適用していくフェーズである。

この工程では、発現ネットワーク構築技術、配列・構造検出技術、有望遺伝子レコメンド技術、輸送体探索技術等のバイオインフォマティクスや機械学習が用いられる。これまでは、実験データやデータベースに拡散した情報、文献・特許情報をマニュアルで調査し、研究者の直観による意思決定がされていたが、大量の生物情報を用いた解析、更には機械学習等の適用を試みることでより効率的かつ信頼性を上げることが可能となりつつある。

DBTL サイクルに係る研究開発は進み実際にサイクルを利用したスマートセルの創出がなされている¹¹⁾。今後は、より高機能な微生物・細胞を開発するために DBTL サイクルの更なる高度化等に資する技術開発が中心となることが想定される。具体的には、「量、質共に十分な生物情報の取得」「取得した生物情報の解析方法やデータベース整備」「実験を含めたプロセスの効率化、自動化」が想定され、バイオテクノロジーのみならず、AI 等のデジタル技術の適用、ロボティクスや自動化の適用が鍵となるだろう。

4 バイオものづくりの社会実装に向けて

最後にバイオものづくりの社会実装に向けた動きについて整理をしていきたい。現在実施されている

表 1 現在進行中の大規模プロジェクト

事業名	実施年度	概要
カーボンサイクル実現を加速するバイオ由来製品生産技術の開発 (バイオものづくりプロジェクト) ¹²⁾	2020~2026	スマートセルプロジェクトの後続プロジェクトであり、原材料から最終製品に至るボトルネックの解消や、バイオファウンドリ基盤の整備や人材の育成を行う。
バイオものづくり革新推進事業 ¹³⁾	2023~2032	未利用資源の収集・原料化、微生物等の改変技術、生産・分離・精製・加工技術、社会実装に必要な制度や標準化等のバイオものづくりのバリューチェーン構築に必要な技術開発及び実証を行う。
バイオものづくり技術に寄るCO ₂ を直接原料としたカーボンサイクル推進 (グリーンイノベーション基金事業) ¹⁴⁾	2023~2030	CO ₂ 固定能力を持つ水素酸化細菌を用いたバイオものづくりに係る研究開発を行う。

バイオものづくりに係る大規模なプロジェクトは表1の通りであり、大きく2つの方向性の支援がなされている。

一つ目が、社会実装に向けたサプライチェーン全般の支援である。本レポートで紹介した DBTL サイクルに係る支援に加え、未利用資源の収集や資源化、培養・分離・精製・回収の一連の生産プロセス、スケールアップ技術、社会実装に必要な制度や標準化等といった、サプライチェーン全般の技術開発支援を実施している。

二つ目は、水素酸化細菌に注目をした研究開発のプロジェクトである。水素酸化細菌は、水素をエネルギーとし二酸化炭素を栄養として取り込み物質生産をする細菌である。バイオものづくりで主に利用される酵母等は、原材料として糖（可食糖や廃棄物等）を利用する。そのためコストや原材料調達の課題があったが、水素酸化細菌を利用すればそれらの問題が克服できる。さらには二酸化炭素を吸収した上での物質生産の実現できるためカーボンニュートラルの観点でも期待されている。

5 最後に

合成生物学は、化学素材、燃料、医薬品、繊維、食品等、様々な産業分野での応用が期待されている。合成生物学の基盤技術の開発は一定の成果が出ている段階であり、現状は産業化に向けたプロセスの高度化や低コスト化、スケールアップ等が課題だと認識している。これら課題の解決には「情報の計測・解析方法の高度化」や「AI等のデジタル技術の適用」等が鍵となるだろう。第3章で触れたスマートセル創出プロセスの高度化に加え、製造プロセスの高度化、例えば培養技術のデータドリブン化による自動化や高再現性の実現、スケールアップ技術開発等がブレイクスルーに繋がると考えている。併せて、技術的な検討のみならず設備投資、サプライチェーンやビジネスモデル等の検討も重要となるだろう。様々な課題が解決され、バイオものづくりの社会実装が進むことでバイオエコノミーの実現に近づくことを期待している。

引用文献

- 1) NEDO,スマートセルプロジェクト,
https://www.jba.or.jp/nedo_smartcell/,(参照 2023-10-30)
- 2) NBRC,生物資源データプラットフォーム,

- <https://www.nite.go.jp/nbrc/dbrp/top/>,(参照 2023-10-30)
- 3) NEDO,スマートセルプロジェクト 個別技術紹介調査 DNA 合成技術,
https://www.jba.or.jp/nedo_smartcell/technology/09.php,(参照 2023-10-30)
- 4) 神戸大学,新規DNA 合成技術を開発,神戸大学発ベンチャーに実施許諾 ー長鎖DNA の合成期間を従来比 6 分の 1 以下に短縮する技術を実用化へー,
https://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/collaborations/2019_05_31_01.html,(参照 2023-10-30)
- 5) シンプロジェン,ホームページ,
<https://www.synplogen.com/>,(参照 2023-10-30)
- 6) 神戸大学,DNA を切らずに書き換える新たなゲノム編集技術「Target-AID」の開発に成功,
https://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/news/2016_08_05_01.html,(参照 2023-10-30)
- 7) NEDO,世界初,新規ゲノム編集技術「TiD」で植物の遺伝子改変の有効性を実証,
https://www.nedo.go.jp/news/press/AA5_101384.html,(参照 2023-10-30)
- 8) 田村泰造 中村崇裕,植物由来の核酸結合モジュール, PPR タンパク質を利用した DNA/RNA 編集技術の開発 新たな DNA/RNA 制御技術基盤の確立に向けて,
https://www.jstage.jst.go.jp/article/kagakutoseibutsu/59/3/59_590206/_pdf,(参照 2023-10-30)
- 9) NEDO,細胞の代謝物をハイスループット分析可能な解析技術を開発,
https://www.nedo.go.jp/news/press/AA5_100955.html,(参照 2023-10-30)
- 10) NEDO,スマートセルプロジェクト 個別技術紹介調査 定量ターゲットプロテオーム解析技術,
https://www.jba.or.jp/nedo_smartcell/technology/16.php,(参照 2023-10-30)
- 11) NEDO,生物細胞の力を生かすスマートセル成果事例紹介, <https://webmagazine.nedo.go.jp/pr-magazine/focusnedo78/sp2-3.html>,(参照 2023-10-30)
- 12) NEDO,バイオものづくりプロジェクト,
<https://www.jba.or.jp/b-production/>,(参照 2023-10-30)
- 13) NEDO,バイオものづくり革命推進事業,
https://www.nedo.go.jp/activities/ZZJP_100246.html,(参照 2023-10-30)

14)NEDO,バイオものづくり技術による CO2 を直接
原料としたカーボンリサイクルの推進,

<https://green-innovation.nedo.go.jp/project/bio-manufacturing-technology/>,(参照 2023-10-30)