

2.2 バイオエコノミー

2.2.1 微生物分子生産

(1) 研究開発領域の定義

微生物が有する多様な遺伝子機能・代謝機能等の生命現象を理解し活用して、特定の前駆体あるいは糖質等の植物由来原料から生体触媒（酵素）や微生物自体を用いて有用物質を生産する環境負荷の低いモノづくりに関する技術体系及び研究開発領域。遺伝子工学・生化学・分析化学・有機化学・ゲノム生物学・システム生物学・合成生物学・バイオ製造技術等の広範な知識とデータを連携させた生産技術の構築が求められている。本研究開発領域は、再生可能で循環型の社会構築に向けた重要な基盤の一つになると期待されている。

(2) キーワード

遺伝子、酵素、発酵、Chemo-enzymatic conversion、酵素工学、代謝工学、合成生物学、情報処理技術、ゲノムマイニング、育種、品種改良、スケールアップ、バイオ製造、フローリアクター、コンビナトリアル生合成、バイオファウンドリー、無細胞合成生物学

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

国内外で大きな潮流となっている Bioeconomy や Circular Economy の実現、及び革新的環境イノベーション戦略¹⁾ や第四次循環型社会形成推進基本計画²⁾ に基づいて2019年5月に策定されたプラスチック資源循環戦略³⁾、2020年6月に策定されたバイオ戦略2020⁴⁾などの政府施策の計画実現に向けた研究開発の推進及び社会実装を通して、持続可能で豊かな社会の実現を果たすものである。また国連による「持続可能な開発目標（SDGs）」の達成にも深く寄与するものである。

細菌、真菌、古細菌等の微生物は驚くべき多様性を持っていることが知られている。微生物は、環境中の無機化合物、有機化合物、あるいは植物のように光エネルギーを利用するために、多様な機能を持つ遺伝子を進化させ、代謝機能を付与し、自身の生命維持活動に利用している。微生物機能を活用することの利点は、環境負荷の低い生産技術を提供できることであるが、これは常温・常圧でエネルギー投入が少ない点、糖などの再生可能な様々な原料を利用できる点、抗生物質など複雑な骨格や異性体を有する化合物を極めて高い選択性で生産できる点などによるものである。このような特徴を有する微生物機能を利用した物質生産は、温室効果ガスの発生や化石燃料の使用抑制、再生可能な原材料の利活用、毒性物質の使用・排出抑制などを通して地球環境の保全に寄与し、持続可能な社会実現に貢献するものである。

*in vitro*での遺伝子組換えに成功して以来⁵⁾、半世紀足らずの間に遺伝子組換え技術、次世代シーケンス技術、オミクス解析技術、ゲノム編集技術など、バイオテクノロジーは驚くべき速度で進化を遂げた。そして今日、ビッグデータ解析技術や機械学習といった情報処理技術との融合によって、生命科学は新たなフェーズに突入した⁶⁾。これまで人類が扱ってきた微生物はごく限られたものであり、地球上に存在する99%以上の微生物は単離培養されていないことから、今後、未知の微生物機能を活用した新たな飛躍が期待されている。

〔研究開発の動向〕

有用酵素、微生物のスクリーニングについては、日本が強みを維持しているところであるが、近年はメタゲノムデータを含む多くの遺伝子配列データから目的とする酵素候補をマイニングする技術が多用されている状況である。しかし、リアルな酵素分子を効率的に探索することは重要であり、浅野酵素活性分子プロジェクト (JST-ERATO)⁷⁾ では、植物や昆虫などからの探索により有用酵素が取得されている。また、難培養微生物の探索技術なども取り組まれており、競争力のあるバイオリソースの拡幅が期待される。

酵素の改良については、2018年にノーベル化学賞を受賞したArnoldにより開発された進化工学的手法⁸⁾ が多くの研究成果に貢献している。これには、Error prone PCR、Site directed PCR技術、酵素タンパクの構造解析技術、各種酵素反応モデリング技術 (Docking model、Molecular Dynamics) の深化が大きく寄与している。さらにRosettaに代表されるDe novo酵素デザイン技術などもさらなる深化が期待されている。

発酵生産、合成生物学については、DBTLサイクル (Design・Build・Test・Learn) による技術開発が定着し、操作の機械化・自動化も合わせて競争が激化している。その中で、アカデミアが中心となり、2019年5月にGlobal Biofoundry Alliance⁹⁻¹⁰⁾ が設立され、国際連携のもと技術開発に取り組むことが合意された。DBTLサイクルのさらなる効率化、高速化に関する技術開発と同時にスケールアップなどの技術開発や知識の集積が今後進んでいくものと思われる。

これまで数十年にわたり、石油化学由来の基幹化合物をバイオ由来に転換するバイオリファイナリーに関する研究開発が推進されてきた¹¹⁻¹²⁾。研究開発の中心は米国とEUであるが、近年、韓国や中国などアジア諸国での研究開発も盛んである。第二世代バイオエタノール (セルロース系エタノール) の技術開発は継続しているものの、大手企業が撤退し、ブラジルを中心としたでんぷんベースの第一世代と合わせた1.5世代の商業生産が拡大している。バイオポリマー原料の生産研究としては、1,3-プロパンジオール (PDO) やポリヒドロキシ酪酸 (PHB) を対象としたものが代表例である¹³⁾。近年のトレンドとしては、食料バイオマスを原料とするものから、非可食バイオマス (リグノセルロース等) やバイオマス廃棄物を原料とする有用物質生産へと研究開発が拡大している¹⁴⁻¹⁵⁾。食品分野では遺伝子組換え酵母により製造されたバイオバニリンが市場に流通している¹⁶⁾。

「バイオ戦略2019」にも掲げられているように、ビッグデータの活用を目指した情報処理技術が今後さらに適用されると予想される。微生物が持つ多様性は、ゲノム・遺伝子の多様性に他ならない。微生物のゲノムサイズは高等生物や植物に比べると遙かに小さく、利用可能な精度を持つゲノム配列が容易に取得できる。個々の微生物が持つ代謝経路の解析が進み、それらを組み合わせることにより、本来は存在しない新奇の代謝経路の設計が可能になりつつある。代謝経路を構築には、多くの外来遺伝子を導入する必要があるため、長鎖DNAの人工合成技術や自動化技術が不可欠である。また、代謝フローを構成する各遺伝子の発現を同時最適化するためのコンビナトリアル最適化という手法が注目されている¹⁷⁻¹⁹⁾。

本領域の従来の概念を発展させた次世代のフロンティアとして、無細胞合成生物学が提唱されている²⁰⁾。現時点では無細胞反応系は反応効率の点で生物生産には遠く及ばないが、DBTLサイクルを回す自動化技術が進むにつれて、細胞を必要としない無細胞合成に発展するというものである。転写・翻訳・翻訳後修飾といった生物学的プロセスを効率的に実装できる技術が開発され、細胞という生きた工場を超える規模と効率を持つ無細胞合成系の確立を目指すものである。例えば、目的化合物に細胞毒性がある場合には、この手法が選択肢になりうる。対象化合物は、糖、エタノール、アミノ酸などから微生物が本来生産しない新規化合物²¹⁾ や複雑な構造を有するテルペノイド、アルカロイドなどにシフトしている²²⁾。

【海外】

米国では、National Bioeconomy Blueprint²³⁾、マテリアルゲノム (MGI) 戦略²⁴⁾とNNMI「全米製造イノベーションネットワーク」構想²⁵⁾に基づいて継続的にモノづくり技術開発が進められている。トランプ政権では世界を主導するような具体的な動きは見られなかったが、2019年9月にサミット (WHITE HOUSE SUMMIT ON AMERICA'S BIOECONOMY) を開催し、バイオエコノミーを政権が優先的に取り組む領域と特定した²⁶⁾。

DOE Bioenergy Technology Office (BETO) 主導で幅広い支援が行われており、2019年5月には、バイオ燃料・バイオ製品・バイオパワーの研究開発に7,900万ドルを助成することを発表²⁷⁾。さらに、2019年8月にはバイオ燃料生産に関するゲノム研究 (植物12テーマ、微生物13テーマ) に3年間で6,400万ドルを助成することを発表²⁸⁾、2020年7月には、33プロジェクトに9,700万ドルを助成すると発表している²⁹⁾。

微生物分子生産に関しては、Agile Biofoundryの活動が注目される。これはDOE傘下の9つの研究機関が連携して先進技術を開発しようとするもので、Synthetic Biologyのプラットフォームを強化しつつ、企業との共同開発も進められている。2019年には、バイオ製造セクターを加速するために合計500万ドルを超える8つのプロジェクトを選択した。8つのプロジェクトには、パーム油代替品、合成ガスから化学品生産用宿主、イソプロパノール生産、新規生分解性プラスチックの生産などが含まれている³⁰⁾。

欧州では、欧州委員会が2018年10月に新たなバイオエコノミー戦略と行動計画 (Horizon Europe³¹⁾) を発表し、新たな3つのアクションプランと14の実施項目を課題として取り上げている。その中には、革新的なバイオ由来のソリューションの導入、持続可能なバイオリファイナリー、プラスチック代替バイオ由来製品の開発など微生物分子生産に関係するものが含まれている。

英国は、2018年12月にバイオ戦略 (Growing the bioeconomy: a national bioeconomy strategy to 2030)³²⁾を公開した。2030年のバイオエコノミー市場を4,400億ポンド (2014年の2倍) にするという挑戦的な目標を掲げており、対象はマテリアル、フードなど多岐にわたるが、達成の手段の例として2025年までに全プラスチックをリユース、リサイクルあるいはコンポスト化可能なものにすることが含まれており、微生物分子生産の貢献が期待される。

ドイツは、2020年1月に新しくバイオ戦略 (National Bioeconomy Strategy³³⁾) を公開した。生物学的知識と責任あるイノベーションにより持続可能で気候に影響しない開発、持続可能な循環経済のためのバイオジェニック原料の利用という2つのガイドラインを提示しているが、ともに微生物分子生産技術の貢献が期待されている。

EUの取組みの特徴は、理想とする社会の実現に向けて、使い捨てプラスチックごみ問題から脱プラスチック、生分解性プラスチックへの転換を社会導入するなど、政策に誘引されながら研究開発が進められている点にある³⁴⁾。そのため、製造技術の研究開発と並行して、製品の社会許容に関する調査、製品の規格・認証システム・表示など、社会実装に必要な課題にも取り組んでいる。アカデミアと企業による事業化のギャップをつなぐ支援も豊富である。産学官連携のための組織Bio-based Industries Consortium (BIC) が発足しており、2050年までにサステナブルで競争力のあるbio-based industryを立ち上げ、経済成長と環境の調和をサポートし、循環型社会の構築を目指している³⁵⁾。BICには240社・クラスターがFull memberとして、165機関の大学・研究機関・政府機関がAssociate memberとして参画している。研究開発だけでなく、各種政策支援情報やbio-based industryに関する調査報告書、position paper等の情報発信も積極的に行っている。予算配布の実務は傘下のBio-based Industries Joint Undertaking (BBI JU) が担当し、EUおよびBICから委託を受けている予算規模は3.7億ユーロとされている³⁶⁾。

中国、韓国、シンガポールなどのアジア諸国でもバイオ戦略を立てて推進しているが、最近の更新は認められていない。しかし、OECDのWorking Party³⁷⁾ などへ多くのアジア諸国や南米、環太平洋諸国などから積極的に参加しており、微生物分子生産を含めたバイオエコノミーへの関心度の高さが感じられる。

【国内】

一方、我が国では、2019年6月にバイオ戦略2019を10年ぶりに公表し、さらに2020年6月にバイオ戦略2020⁴⁾ を公表した。この中では、2030年に世界最先端のバイオエコノミー社会を実現することを目標とし、バイオファースト発想に基づき、国内外から共感されるバイオコミュニティを形成し、バイオデータ駆動型の研究開発を行うとしている。本研究領域は、9つの市場領域のうち①高機能バイオ素材、②バイオプラスチック、④有機廃棄物・有機排水処理、⑤機能性食品、⑥バイオ医薬品等、⑦バイオ生産システム、の6領域に関与しており、環境負荷を低減するバイオ製品の開発と市場獲得には微生物分子生産技術の貢献が期待される。

本領域の研究資金は、科研費に加えて、NEDO、JST等による大型プロジェクトが複数存在するが、米国やEUに比べて規模が小さく、研究開発プロジェクトと目指すべき社会の実現に向けた政策的支援との連携が薄い。限られた原資で効率的に研究開発を推進し、研究成果を社会実装するためには、省庁横断的なロードマップの策定、産学官によるバイオコミュニティ・コンソーシアムの形成、適切な予算的支援と国際連携が鍵になるだろう。

(4) 注目動向

【新展開・技術トピックス】

・ Engineering Biology Research Consortium (EBRC)

先進的な生物工学に関するグローバルニーズに対応する非営利の官民コミュニティであり、そのロードマップ³⁸⁾ は注目に値する。技術的な4つの視点 (①Engineering DNA, ②Biomolecular Engineering, ③Host Engineering, ④Data Science) と5つのアプリケーション領域 (①Industrial Biotechnology, ②Health & Medicine, ③Food & Agriculture, ④Environmental Biotechnology, ⑤Energy) について、詳細かつ戦略的にまとめている。

・ 無細胞合成生物学

微生物分子生産において、目的分子が細胞毒性を示すため生産菌の構築に多くの困難さが生じる場合がある。その場合には無細胞代謝工学系^{39), 40)} が有効なケースがある。これは、無細胞タンパク質合成系を用いて必要な酵素を細胞外で調製し、補酵素等を添加した上で分子生産系を作動させるものである。補酵素の安定性や拡散律速などの課題もあり、現時点では工業的生産に用いることは現実的ではないが、想定した代謝パスウェイのプロトタイピングには活用できる⁴¹⁾。培養工程を省略できるため、システムの自動化にも適している。

・ メタボライトバイオセンサー

メタボライトバイオセンサー⁴²⁾ とは、転写因子⁴³⁾ やアプタマー⁴⁴⁾、リボザイム⁴⁵⁾、酵素タンパク質などをセンサーとしてレポーター遺伝子を連結させて、細胞内の標的化合物の存在を検知・可視化する技術である。蛍光タンパク質をレポーターとした蛍光検出や栄養要求性・薬剤耐性によるスクリーニングが可能である。本方法により高速・高効率で目的形質をもつ細胞を選択することが可能になる有効な方法である。

・生成物の単離技術

工業的に微生物分子生産によりコモディティ化学品を製造する際の最大の課題はコストである。原料コストや生産微生物の効率・収率はもちろんであるが、目的生成物を反応液から分離精製するダウンストリームのコスト削減が重要である。この課題を解決する方策として、分離させながら反応⁴⁶⁾を行う、分離を容易にするため有機溶媒中でワンポット反応させる研究⁴⁷⁾や分離精製のしやすい生成物（エステル⁴⁸⁻⁵⁰⁾、アルデヒド⁵¹⁾等）として目的物質を設計する研究も進んでいる。バイオとケミカルおよびエンジニアリングのハイブリッド技術の進展が期待される。

・ Engineered Living Materials (ELM)

米国ハーバード大学 Wyss Institute の Joshi らによって提唱された概念⁵²⁾。微生物生産では、微生物を工場として目的物質を生産・精製するが、ELM では目的物質に自己組織化能を与え、足場の上で成長し自己組織化によって高次のマクロレベルの物質生産を行ったり、自己修復したりするというものである。NSF 2026 Idea Machine で大賞（賞金 26,000 ドル）を受賞（NSF 2026 Idea Machine は、未来の科学技術・工学・STEM 教育に関する喫緊の課題に関するアイデアのコンペティション⁵³⁾）。ELM はまだ概念レベルの話であるが、従来の発想にとらわれずに新たな概念を創造しようという米国らしさが垣間見える。DARPA が ELM に関する研究プログラムを設立しプロポーザルを募集している⁵⁴⁾。

・新規微生物・酵素探索

2016 年に大阪府堺市の環境中からポリエチレンテレフタレート（PET）を炭素源として利用可能な新規微生物が発見された⁵⁵⁾。ゲノム解析、ゲノムマイニング技術及び網羅的遺伝子発現解析により、PET を効率的にエチレングリコールとテレフタル酸へ加水分解する酵素（PETase と MHEase）が見いだされた。社会問題となっている環境中のマイクロプラスチックなどの石油由来ポリマーを微生物機能により分解するという新たな潮流が生まれている。

・コンビナトリアル最適化法

新規の複雑な酵素遺伝子を複数導入し、目的化合物を生産可能にする代謝経路を設計した微生物の代謝経路フラックスを最適化するために、転写活性、転写干渉、遺伝子削除といった複数のシステムをモジュール化し、組み合わせることで最適解を持つ微生物を選抜育種する方法である。例えば、CICHe 法（poly-3-hydroxybutylate に応用）や Type I-E CRISPR interference 法（4-Hydroxypropionate, Malonyl-CoA に応用）などが挙げられる¹⁷⁻¹⁹⁾。

・人工遺伝子合成

人工遺伝子合成技術は重要な基盤技術の一つであり、本技術の加速により微生物育種の効率が格段に向上すると期待されており、安価でスケーラビリティがあり、正確かつ大規模・並列化・多様化技術が求められている。「遺伝子を読む」技術は NGS の登場により大きく進展したが、今後は「遺伝子を書く」技術が本領域の発展に欠かせない要素技術である。日本では *Bacillus subtilis* を用いた 50 kb を超える長鎖 DNA 合成が可能な Combi-OGAB 法⁵⁶⁾が開発され、この技術を元にした Synplogen が 2017 年に設立した。UCLA が開発した大規模並列化した人工遺伝子合成技術 DropSynth 法⁵⁷⁾は、DropSynth2.0 へと進化し、2020 年には Octant が設立された。

2.2

俯瞰区分と研究開発領域 バイオエコノミー

[注目すべき国内外のプロジェクト]

<海外>

- ・ 米国 DOE「New Projects to Accelerate Innovation and Growth in the Biomanufacturing Sector」(2020 年 7 月～)

米国のバイオマニュファクチャリング部門を加速するために必要な研究開発を実施するために、アジャイルバイオファウンドリ (ABF) コンソーシアムの一環で総額 500 万ドルを超える 8 つのプロジェクトを選択。

- ・ EU「Directed Protein Evolution for Synthetic Biology and Biocatalysis」(2017～2021 年)

進化工学的方法やラショナルな方法論を組み合わせてタンパク質の「よりスマートで効率的な探索」の達成を目的。

- ・ EU「Production of sustainable, advanced bio-ethANOL through an innovative gas-fermentation process using exhaust gases emitted in the STEEL industry」(2015～2021 年)

鉄鋼業界が排出する排気ガスを用いた革新的なガス発酵プロセスを通じてバイオエタノールを生産。Horizon2020 における競争力のある低炭素エネルギーの要請;「高度なバイオ燃料技術の実証」に基づく。

- ・ EU「GasFermTEC: Gas Fermentation Technologies ERA Chair」(2018～2023 年)

都市廃棄物やバイオマスのガス化によって生成された廃棄物ガスやシンガスを含む、世界的に入手可能な原料からの燃料と高価値の化学物質のバイオベースの生産を通じて炭素捕集。

- ・ CHASSY プロジェクト (EU/Horizon 2020)

出芽酵母や脂質酵母での脂質生産、耐熱酵母での芳香族アミノ酸生産を目指したもので、酵母株のゲノムスケールモデルを開発して研究を行っている。アイルランド、オランダ、スウェーデン、フランス、スイス、ドイツの大学・研究機関・企業が参加⁵⁸⁾。

<国内>

- ・ NEDO「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発」(2016～2020 年度)

通称「スマートセル」プロジェクト。遺伝子設計に必要となる精緻で大規模な生物情報を高速に取得するシステム、細胞内プロセスの設計、ゲノム編集などを産業化するための技術開発を行い、これらを利用して植物等による物質生産機能を制御・改変することで、省エネルギー・低コストの高機能品生産技術の確立をめざす。

- ・ NEDO「カーボンリ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」(2020～2026 年度)

新たなバイオ資源の拡充や工業化に向けたバイオ生産プロセス、生産プロセス条件と育種の関連付けが可能となる統合解析システムの開発を行う。これらの技術によって実生産への橋渡しを効果的に行うバイオファウンドリー基盤を整備し、バイオ由来製品の社会実装の加速とバイオエコノミーの活性化を果たす。2020 年度は以下の 3 テーマを採択した。

- ・ データ駆動型統合バイオ生産マネジメントシステム (Data-driven iBMS) の研究開発
- ・ データベース空間からの新規酵素リソースの創出

- ・遺伝子組換え植物を利用した大規模有用物質生産システムの実証開発

- ・SIP第2期「スマートバイオ産業・農業基盤技術」(2018～2023年度)

「スマートバイオ産業・農業基盤技術」は、バイオとデジタルの融合によるイノベーションの基盤構築により「バイオ戦略2019」が提示する①「多様化×持続的」な一次生産②環境負荷の少ない持続的な製造法による素材や資材のバイオ化③「医療×ヘルスケア」の融合による末永く社会参加できる社会④データ基盤整備(活用が進まないバイオ関連既存DBの有効活用化)の実現に貢献する。

- ・NEDO「海洋生分解性プラスチックの社会実装に向けた技術開発事業」(2020～2024年度)

海洋生分解性プラスチックの市場導入を促進する。海洋生分解メカニズムに裏付けされた評価手法の開発し、海洋生分解性プラスチックに関する新技術・新素材開発を行うことにより、物性・機能性を向上した新素材による製品の普及拡大を加速させる。

- ・内閣府・NEDO「ムーンショット型研究開発事業」

目標4：2050年までに、地球環境再生に向けた持続可能な資源循環を実現

大気中の二酸化炭素(CO₂)や海洋プラスチックごみなど、環境に広く拡散された物質や低濃度な状態で環境に排出される物質について、それらを回収し有益な資源に変換する技術や、分解・無害化する技術に関する挑戦的な研究開発プロジェクトを対象。

- ・内閣府・NARO「ムーンショット型農林水産研究開発事業」

目標5：2050年までに、未利用の生物機能等のフル活用により、地球規模でムリ・ムダのない持続的な食料供給産業を創出

「生物機能をフル活用した完全資源循環型の食料生産システム」のプロトタイプを開発・実証、「健康・環境に配慮した合理的な食料消費を促す解決法」のプロトタイプを開発・実証。

- ・バイオフィアウンドリー国際連盟の構築

2019年、神戸大学を含む16機関がGlobal BioFoundry Alliance (GBA) を設立した。研究開発プログラムの詳細は不明であるが、多国間で分散・連携した大型プロジェクトが始まる可能性がある⁵⁹⁾。

- ・科研費・新学術領域(研究領域提案型)(2016～2020年度)

生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学(領域番号2805)

NGSで解析したゲノム情報を利用し、ゲノムマイニングにより天然物の生合成遺伝子を再構築することで新たな天然物の効率的な生産を目指す。設計図を読み解くという研究から新しい設計図を書くという視点で、生物の持つ生合成システムの合理的再構築を目指すものである。主に医薬品原料などの応用を視野に入れた複雑骨格機能分子を標的にしている⁶⁰⁾。

(5) 科学技術的課題

微生物分子生産における技術的な課題は、標的化合物生産菌(あるいは生産酵素触媒)の開発期間の短縮及び工業化可能な高性能かつロバストな工業化細菌の開発である。

2.2

俯瞰区分と研究開発領域 バイオエコノミー

生産菌の開発は、DBTL (Design/Build/Test/Learn) サイクルの自動化・高速化により効率化が図られてきているが、さらなる高速化が期待される。Designでは、データの利活用の高度化やシミュレーション等の技術によりさらなる高速化が期待されるとともにデータ駆動型の方法論の深化が必要である。LearnからDesignのサイクルにおいては、利用可能なバイオリソースの多様性も重要である。環境メタゲノムデータの蓄積により標的候補のゲノムデータは利用可能となっているが、表現型データを有するゲノムデータの有用性は高い。環境中の微生物の99%は単離されていないことを考えると、これらの微生物の単離、活用はバイオリソースの多様性を拡張すると思われる。マイクロドロプレット⁶¹⁾による難培養微生物の取得や複合系微生物の可視化技術⁶²⁾、微生物の相互作用により新規化合物を探索する技術⁶³⁾なども取り組まれており、さらなる発展が期待される。

BuildやTestでは、ロボティクスによる自動化や遺伝子クラスターの一括合成⁶⁴⁾などによる高速化や低コスト化、小スケールの評価システムが重要となる。特にTestにおいては、一次評価の一括大量処理とスケールアップを考慮したより正確な二次評価の高速化がポイントとなる。一次評価は、マイクロプレートやセルソータなどで行うことが一般的であり、蛍光や発色による検出系の開発が重要であるが、標的化合物や標的酵素ごとに必要となるマッチングは経験的に行われており、大きな課題となっている。この課題解決のため、マイクロ流路によりドロプレットとして微生物を分離培養した後、分割して培養液をマススペクトル分析により生成物を特定、生産菌を回収するシステムが開発⁶⁵⁾されており、高速化・自動化に期待がかかる。さらに、標的化合物をセンシングする、メタボライトセンサー⁴²⁻⁴⁵⁾により生産菌を検出する方法も広く開発されてきており、非常に有望な技術と考えられる。二次評価の正確性向上については、Amber⁶⁶⁾などの装置が開発されているが、まだまだ高価であり、廉価版の装置開発が必要である。

Learnについては、多種多様なデータの取得とデータの利活用の高度化が重要である。オミクス技術・データの統合が進められているが、自動化も含めてさらに高度化されることが期待される。これまで実施されたプロジェクトで取得された多様で大量なデータは、プロジェクト終了後にはデータベースを維持するのが難しい状況になっている。有用なデータを幅広く有効活用するために、保存形式や保存方法などの統一化・基準化に加えて、データ共通基盤の拠点整備なども重要と考えられる。

情報処理技術とAIによる生物学的データの解釈と新規代謝経路の設計という大きな潮流において、データと数理モデルがあれば最適解に辿り着けるのが理想であるが、まだその域には到達していない。課題としては以下が挙げられる。①数理モデルにおいて、生物学的データの曖昧さを解消する技術 ②生物学的現象を記述する数理モデルの十分な発展 ③数理モデルによる予測精度と結果の生物学的な評価手法の確立：ある代謝経路において最も効率的な酵素を見つける場合には、膨大なホモログ遺伝子リストから候補遺伝子を絞り込み、宿主微生物へ導入し、その活性を評価する必要がある。そのための大規模・並列化といった同時に多数のモデルを検証できるシステム開発が必要になる。また、代謝経路を同時最適化するシステムも必要である。④宿主微生物の選択：モデル微生物では、BuildやTestは自動化がある程度実用化しているが、目的化合物の生産に適した宿主がモデル微生物（大腸菌や出芽酵母など）であるとは限らない。宿主微生物選択の最適解を与える手法は確立が求められている。⑤個々の微生物に内在する二次代謝経路の十分な理解

生命現象は未知の部分が多く、新しく見いだされた現象が思いもよらぬイノベーションに繋がることも多い。近年注目されている細胞外微粒子⁶⁷⁾なども現象の解明や自然界での挙動解析などが、将来的に微生物生産にも活用される情報へと繋がることを期待したい。

ラボスケールで人工的な代謝経路を構成する遺伝子群を導入し、目的物質を生産可能な微生物が構築できたとしても、そのまま産業応用できる訳ではない。微生物は小さな工場であり、原料を代謝経路に従って加工

2.2

俯瞰区分と研究開発領域 バイオエコノミー

し、生産された目的物質を精製することで一連のプロセスが完了する。育種微生物を培養して効率的に目的物質を取得する工業プロセスの構築が重要である。微生物育種研究だけでなく生物プロセス工学という異なる分野の協調的な発展が必要である。

目的物質が化石燃料由来の化学品の代替とする場合、開発初期から再生可能な原料の活用や生成物の反応液からの分離回収などの工学的な視点を持つことが重要である。再生可能な原料の活用性については、例えば、リグノセルロース系原料の場合、前処理で微生物の生育や代謝を阻害する物質が発生する場合が多く、耐性付与を考慮した生産系の構築が必要となる。また、生成物の分離回収などのダウンストリームプロセスへの負荷低減を考慮した生産系の構築も必要となり、揮発成分として生産回収する系^{46), 48-51)}、水への溶解度の低い誘導体として生産する系などの検討もされている。いずれにしてもトータルコストを考慮した微生物分子生産技術の開発が重要である。

工業化可能な高性能かつロバストな工業化菌の開発は、企業各社の競争領域の範疇であり、非公開の部分も多いが、開発の効率化のためには、産学連携の仕組み作りが必要である。企業のオープン・クローズド戦略に配慮しつつ、協調領域で活用できるデータやナレッジを共有することにより、国際競争力を有した迅速な技術開発が可能となる。

(6) その他の課題

微生物分子生産の技術開発は、様々な生命機能の解明や活用の視点が必要であり、それらに対する基盤的な研究成果の蓄積が協調領域で取り組まれることが重要である。近年、企業の技術開発では、自然界からの新規微生物の探索はほとんど行われていないという声が多い。メタゲノムデータなどからの遺伝子マイニングにより、標的酵素触媒を取得、さらに酵素工学的手法による性能改善という流れが主流となっている。成果取得のスピードの点からは適切な戦略と考えられるが、技術の幅自体は広がる訳ではない。難培養微生物の取得や動物・植物などの新規酵素や機能の解明、二次代謝産物の探索などという基礎研究も地道に継続する必要がある。日本は、この点に強みを有していたが、近年は注目されない場合が多い。名古屋議定書を十分認識しつつ、バイオリソース資源国などとの連携なども視野に一定の研究開発投資をすべきではないかと思われる。

現代の微生物有用物質生産は、遺伝子組換え技術（ゲノム編集技術を含む）を適用することが前提となっており、「生物多様性条約カルタヘナ議定書」と「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多性の確保に関する法律」の遵守は常に付きまとう。第二種利用の事業化に際しては大臣確認が必要であり、企業が避けて通れないハードルとなっている。

本領域では、各種遺伝子資源を利用することになるが、生物多様性条約・名古屋議定書において「遺伝資源の取得の機会、およびその利用から生ずる利益の公正かつ衡平な配分（ABS）」が定められ、2017年8月から発効している。これは、商業利用だけでなく学術利用に関しても適用されるうえ、生物から抽出されたDNA/RNAなどもABSの対象で、タンパク質や代謝産物は派生物であるが、派生物や塩基配列情報までABSの対象とする国内法を持つ国もあるため注意が必要となる。

本領域のゴールは産業利用であるため、宿主微生物の選択は代謝経路設計と密接に関連し重要である。モデル微生物に関しては文部科学省のナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRP）内にライブラリがあり、産業用途の微生物に関しては、製品評価技術基盤機構（NITE）のバイオテクノロジーセンターで管理されている⁶⁸⁾。これまで企業や大学で個別に保有・維持してきた微生物ライブラリは散逸あるいは失われる懸念があるため、NITEでは、これらの埋蔵「菌」を収集・一元管理することにより、企業や大学・研究機関が再

利用可能にするプロジェクトを始めている。研究者がこの微生物ストックを手軽に利用できるようなになれば、我が国の本領域の研究開発の発展につながるだろう⁶⁹⁾。

微生物分子生産分野の産業化のためには開発初期から工学的な視点で取り組むことが重要であり、学術連携と産学連携が極めて重要である。このため欧米、韓国、シンガポールなどでは研究者ネットワーク・コンソーシアムを形成して国内外連携による研究開発に取り組んでいるが、そのような場で日本人研究者の活躍を見る機会は少ない。ここでは、工学、理学、医学、解析装置開発など幅広い研究者が集まり、プラスチック原料のような汎用化学品のバイオ生産からワクチンなどの医薬品開発まで柔軟に開発を行うオープンイノベーションの場が広がっている。日本の研究者人材の数や意識、ネットワーク構築力という点も課題となるが、大学を中心とした国際的ネットワーク形成を促進することが必要である。

研究人材の育成では、ウェットといわれる実験生物系の研究とドライといわれる情報処理系の研究を同時に理解し、牽引できる人材の育成が急務である。また、STEAM人材の育成やデザイン思考の人材育成、RRI・ELSI視点を持った研究者の育成も必要とされている。これらは、高等教育から始めるのではなく、初等教育から始める必要があり、国民的なサイエンスコミュニケーションの場の設定が重要だと考えられる。

“バイオ（生物化学）”と“デジタル（AI）”は、歴史上の何よりも世界を変えるだろうとも言われており⁷⁰⁾、夢があると共に持続性があり、豊かな社会の実現に大きく貢献するものと期待される。

研究成果が社会に還元される際、微生物による生産物が、我々の生活に深く関わるものであるほど、その背景にある科学技術が社会問題化する。例えば、天然由来物質を微生物生産に代替するという破壊的イノベーションは、従来の生産国に大きな経済的な影響を与えることになる。Evolva社が酵母で生産したバニリンが市場に出た際の様々な反応は記憶に新しい。ステビア（甘味料）やオレンジフレーバーなども上市されており、研究成果が次々に製品化されると思われる。革新的な技術とその利用に関しては、リスクとベネフィットの評価等を通じた社会とのコミュニケーションや理念の共有が必要になるだろう。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	・ 内閣府：ムーンショット目標4「2050年までに地球環境再生に向けた持続可能な資源循環を実現」204億円/5年 ・ 微生物集団の相互作用に関する1細胞解析技術に関するJST-ERATOプロジェクトが行われている⁷¹⁾。 ・ ERATO：「深津共生進化機構プロジェクト⁷²⁾」(2019～2025年)が開始。共生現象の理解や制御による生物機能の活用が期待される。 ・ PET分解菌の発見、大腸菌によるアルカロイド合成、油脂酵母による多価不飽和脂肪酸合成など優れた研究成果が見られる⁷³⁾。 ・ 新たな人工代謝経路を設計するためのツール開発とその利用が積極的に進められている⁷⁴⁻⁷⁵⁾。

	応用研究・開発	○	↗	・ 海洋プラスチック問題解決に向けた官民連携推進 (CLOMA⁷⁶⁾、AEPW⁷⁷⁾ など)、再生可能原料からのプラスチック・生分解性プラスチック開発など解決に向けた取り組みが進んでいる。 ・ 経産省:「植物等の生物を用いた高機能品生産技術の開発事業」(2020年度予算額26億円)の後継として「カーボンリ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事業」(同18億円)、「プラスチック有効利用高度化事業」(同10億円)が進行中。 ・ 低分子医薬品や医薬中間体に関する技術開発は一定の規模で実施されているが、事業として中国などにシェアを占められている状況。 ・ カネカの生分解性ポリエステル PHBH 製造技術開発と事業化は特筆すべき成果である⁷⁸⁻⁷⁹⁾。 ・ 産学官を巻き込んだコンソーシアム・イニシアチブの形成がなく、基礎研究の成果を民間に橋渡しする機能に欠ける。バイオファウンドリーは、神戸大学が日本で唯一名乗りを上げており、今後、民間企業を巻き込んだ研究開発が進められると期待される⁸⁰⁾。
米国	基礎研究	◎	↗	・ DOE, DARPAを中心に中長期的視点で豊富な研究支援を行い、世界におけるBio-based productsに関する研究開発をリードしている。 ・ 大学主導の基礎研究への取り組みは依然強力であり、NSFを中心として有識者がサポートする体制がうまく機能している。 ・ OECDなどの国際活動へも積極的に参加、主導しており、国際的なリーダーシップを発揮している。 ・ EBRCはロードマップ⁴²⁾を作成・公表しており、戦略的に取り組んでいる。 ・ 先進的な解析技術や製品が基礎研究や応用研究をサポートすると共に国際的な競争力の源泉となっている(次世代シーケンサー、一分子シーケンサー、メタボローム解析、プロテオーム解析など)。 ・ American Institute of Chemical Engineersなどが、合成生物学等の国際学会を積極的に主催。オープンイノベーションの機会を効果的に設定(SEED⁸¹⁾、Metabolic Engineering⁸²⁾、など多数)。 ・ Synbiobeta⁸³⁾、Build-A-Cell⁸⁴⁾、EBRC⁸⁵⁾などのアカデミア連携の組織が積極的に活動を行っている。 ・ 酵母で大麻成分カンナビノイドおよび非天然誘導体の生合成に成功⁸⁶⁾。 ・ コンビナトリアル最適化法の一つであるSCRaMbLE法を適用し、出芽酵母に構築したβカロテン合成を最適化⁸⁷⁾。
	応用研究・開発	◎	→	・ 合成生物学に関する有力なベンチャー企業が日本を始め諸外国の企業のプロジェクトを受託・推進している(Zymergen、Ginkgo Bioworks、Amyrisなど)。 ・ DOEがAgile Biofoundryを中心とした企業連携による8つのプロジェクトに総額500万ドルをサポートし、事業化を加速。 ・ スタートアップの起業や成長は依然活発な状況を示している。ベンチャーキャピタルやエンジェルなどの投資環境が整っている。 ・ BIO (Biotechnology Innovation Organization)⁸⁸⁾が、継続的に産官学連携の場の設定や、政策提言などを効果的に実施。 ・ BICなどアカデミアから民間への橋渡しを推進するシステムづくり、16ある世界のバイオファウンドリーのうち4つが北米に存在⁶²⁾。 ・ 人工遺伝子合成技術DropSynth法を有するOctantが登場(2020年)⁵⁷⁾。

2.2

 俯瞰区分と研究開発領域
バイオエコノミー

欧州	基礎研究	◎	→	・ 英国、ドイツを中心にフランス・フィンランド・スイスなど合成生物学、酵素工学の研究クラスターが集積しており、EUによるサポートや連携も積極的に取り組まれている（英国は今後BREXITの影響を受ける） ・ Horizon2020に基づいたプロジェクトが進行中。Horizon Europe³¹⁾ (2021-2027)では、世界課題解決/産業競争力強化のため100億ユーロを付ける予定。本施策で生まれた成果を有効に活用すべく、論文化の際に費用負担なく査読論文化するプラットフォームを構築⁸⁹⁾。 ・ 英国 Imperial College Londonが中心となって合成生物学の実用化を推進するコンソーシアムSynbicate⁹⁰⁾は、極めて積極的な活動を進めている。特に、迅速なワクチン開発やアンカータンパク質の構造解析など治療薬開発を先導している点は特筆される。 ・ 大手化学企業や製薬企業が、アカデミアやスタートアップと連携してプロジェクトに取り組む良好な研究エコシステムが構築されている。 ・ 英国で大腸菌の全ゲノムにわたる大規模ゲノム改変を行い、縮重コドン を削除した半合成大腸菌の開発に成功⁹¹⁾。
	応用研究・開発	◎	↗	・ 地球温暖化や海洋プラスチック問題へのアクションについて、産業界から猶予を求める意見も出ているが、EUや政府はコロナ禍後の経済再興において、環境問題に積極的な企業に支援を行う方向であり、今後の展開を注視する必要がある^{92), 93)}。 ・ BASFは広く微生物分子生産技術を用いた事業を展開、DSMは飼料も含めたNutrition, Health and Sustainable Living分野に集中、スペシャリティーケミカル部門の一部はスピンアウトさせている。持続性ある畜産業のための戦略的イニシアティブを開始することを発表⁹⁴⁾。Bayerはゲノム編集に広く投資を展開しており、ゲノム編集による有用作物の育種のみならず、微生物分子合成での展開が予想される。 ・ Bio-based industry政策推進のためBICとBIC JUが設立され、CHASSY, RoadToBioなど多数のプロジェクトが始動している^{35), 36), 58)}。 ・ IEA Bioenergy Task 42: オランダ、ドイツ、オーストラリア、デンマークが中心となりバイオリファイナリーへの取り組みを推進している⁹⁵⁾。 ・ 英国（エジンバラ大学、マンチェスター大学、ジーンズミル大学）、デンマーク（Novo Nordisk財団、デンマーク工科大）など6か所にバイオフィアウンドリーがある⁵⁹⁾。
中国	基礎研究	○	↗	・ 13th Five-Year Plan (2015-2020)において、6分野 (Pharmaceuticals, Agriculture, Biomass energy, Environmental protection, Bio-services, Biomedical engineering)に積極的な研究開発投資を実施。 ・ 内容は非公開のものが多く、バイオクラスターを中心に国際会議や展示会、サミットの開催などを積極的に行っている ・ 合成生物学、Bio-based productsに関する論文量は米国に並びつつある。 ・ 2017年に中国科学院深セン先進技術研究院に合成生物学研究所を設立し、国際ゲノム編集プロジェクトを中心に、Jef BoekeやJay D. Keaslingといった本領域の世界トップ研究者を招聘し、一気に研究レベルの向上を目指している。
	応用研究・開発	○	↗	・ 2019年にIPOしたバイオ系スタートアップトップ10のうち、5つを中国企業が占める。創業ベンチャー中心に投資熱は高い。さらに、バイオモノづくり系のスタートアップも今後増えると予想される。 ・ 天津大学合成生物学フロンティアサイエンスセンター、中国科学院深セン合成生物学研究所・深セン先端技術研究所にバイオフィアウンドリーが設立されている⁵⁹⁾。

韓国	基礎研究	△	→	・ 2007年にBioCADを提案したのはKAISTであったが、その後、目立った成果はない。
	応用研究・開発	△	→	・ 目立った取り組みは認められず存在感はない。
その他の国・地域	基礎研究	○	→	・ シンガポールは、SINERGY (Singapore Consortium for Synthetic Biology) などの枠組みで積極的かつ戦略的に活動を展開している。2019年10月には、US国防省の後援で、「Future Trends in Synthetic Biology: Asian Perspectives」を開催し、多くの国が参加した。 ・ フィンランドは、VTTなどが中心となり各国企業との共同研究を推進している。また、豊富な森林資源を活用した取り組みも盛んである。 ・ イスラエル（特にワイズマン研究所）の合成生物学・システム生物学のレベルは高い。 ・ 従属栄養微生物の大腸菌からCO₂を唯一の炭素源として利用可能な独立栄養大腸菌の構築に成功⁹⁶⁾。※ロックフェラー大・マックスプランク研究所、スイス連邦工科大の共同研究
	応用研究・開発	△	→	・ マレーシアは、いち早くバイオ戦略を発表し、バイオテクノロジーによる産業化を推進しているが、まだ実績は出ていない。 ・ フィンランドは、世界最大のバイオ燃料を生産⁹⁷⁾ (10万トン/年) する企業を有するが2019年にさらに加速するための政策を発表した⁹⁸⁾。中国企業が積極的な投資を進めており、今後の進捗を注視すべき。 ・ シンガポール国立大学を中心に合成生物学に力を入れており、同大学にバイオファウンドリーも設立している⁹⁹⁾。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) テレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する他の研究開発領域

・ バイオマス発電・利用（環境・エネ分野 2.1.6）

参考・引用文献

- 1) 内閣府ホームページ：令和2年1月21日：革新的環境イノベーション戦略 <https://www8.cao.go.jp/cstp/siryo/haihui048/siryo6-2.pdf>
- 2) 環境省ホームページ：平成30年6月19日：循環型社会形成推進基本計画 <http://www.env.go.jp/recycle/circul/keikaku.html>
- 3) 環境省ホームページ：令和元年5月31日：「プラスチック資源循環戦略」の策定について <https://www.env.go.jp/press/106866.html>
- 4) 内閣府ホームページ：令和2年6月バイオ戦略 <https://www8.cao.go.jp/cstp/bio/index.html>
- 5) Stanley N. Cohen, et al., "Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro"

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70, no. 11 (1973) : 3240–3244. doi : 10.1073/pnas.70.11.3240

- 6) Thom A. Dixon, Natalie C. Curach and Isak S. Pretorius, “Bio-informational futures : The convergence of artificial intelligence and synthetic biology”, *EMBO Rep.* 4, no. 21 (2020) : e50036. doi : 10.15252/embr.202050036.
- 7) JST ホームページ : 浅野酵素活性分子プロジェクト : https://www.jst.go.jp/erato/research_area/completed/akk_PJ.html
- 8) Nobel Prize organization homepage : The Nobel Prize in Chemistry 2018 : <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2018/summary/>
- 9) Global Biofoundries Alliance homepage : Building a global alliance of biofoundries : <https://biofoundries.org/building-a-global-alliance-of-biofoundries>
- 10) Nathan Hillson, Mark Caddick and Paul S. Freemont, “Global Biofoundries Alliance : Building a global alliance of biofoundries”, *Nat. Communi.* 10, no. 2040 (2019) .
- 11) Brent Erickson, Janet E. Nelson and Paul Winters, “Perspective on opportunities in industrial biotechnology in renewable chemicals”, *Biotechnol. J.* 7, no. 2 (2012) : 176–185. doi : 10.1002/biot.201100069
- 12) Vinod Kumara, et al., “Bioconversion of pentose sugars to value added chemicals and fuels : Recent trends, challenges and possibilities”, *Bioresour. Technol.* 269 (2018) : 443–451. doi : doi.org/10.1016/j.biortech.2018.08.042
- 13) Charles E. Nakamura and Gregory M. Whited, “Metabolic engineering for the microbial production of 1,3-propanediol” *Curr. Opin. Biotechnol.* 14, no.5 (2003) : 454–9. doi : 10.1016/j.copbio.2003.08.005.
- 14) Eun Jin Cho, et al., “Bioconversion of biomass waste into high value chemicals“ *Bioresour. Technol.* 298 (2020) : 122386. doi : <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122386>
- 15) Anuj Kumar Chandel, et al., “The path forward for lignocellulose biorefineries : Bottlenecks, solutions, and perspective on commercialization”, *Bioresour. Technol.* 264 (2018) : 370–381. doi : 10.1016/j.biortech.2018.06.004
- 16) Esben H. Hansen, et al., “*De novo* biosynthesis of vanillin in fission yeast (*Schizosaccharomyces pombe*) and baker’s yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) ”, *Appl. Environ. Microbiol.* 75, no. 9 (2009) : 2765–74. doi : 10.1128/AEM.02681-08
- 17) Gita Naseri and Mattheos A. G. Koffas, “Application of combinatorial optimization strategies in synthetic biology”, *Nat. Commun.* 11 (2020) : 2446. doi : 10.1038/s41467-020-16175-y
- 18) Aaron M. Love, et al., “Chemically Inducible Chromosomal Evolution (CICHe) for Multicopy Metabolic Pathway Engineering”, *Methods Mol. Biol.* 1927 (2019) : 37–45. doi : 10.1007/978-1-4939-9142-6_4
- 19) Katia Tarasava, et al., “Combinatorial pathway engineering using type I-E CRISPR interference”, *Biotechnol. Bioeng.* 115, no. 7 (2018) : 1878–1883. doi : 10.1002/bit.26589
- 20) Richard J. R. Kelwick, Alexander J. Webb and Paul S. Freemont, “Biological materials : The next frontier for cell-free synthetic biology”, *Front. Bioeng. Biotechnol.* 12, no. 8 (2020) : 399. doi : 10.3389/fbioe.2020.00399

2.2

俯瞰区分と研究開発領域 バイオエコノミー

- 21) Maureen B. Quin and Claudia Schmidt-Dannert, “Designer microbes for biosynthesis”, *Curr. Opin. Biotechnol.* 29 (2014) : 55–61. doi : 10.1016/j.copbio.2014.02.014
- 22) Ruibing Chen, et al., “Advanced strategies for production of natural products in yeast”, *iScience* 27, no. 23 (3) (2020) : 100879. doi : 10.1016/j.isci.2020.100879
- 23) Whitehouse homepage : NATIONAL BIOECONOMY BLUEPRINT : https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/microsites/ostp/national_bioeconomy_blueprint_april_2012.pdf
- 24) Materials Genome Initiative homepage : WWW.MGI.GOV
- 25) Advanced Manufacturing National Program Office (AMNPO) homepage : National Network for Manufacturing Innovation : <https://www.manufacturing.gov/glossary/national-network-manufacturing-innovation>
- 26) Whitehouse homepage : SUMMARY OF THE 2019 WHITE HOUSE SUMMIT ON AMERICA’S BIOECONOMY : <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2019/10/Summary-of-White-House-Summit-on-Americas-Bioeconomy-October-2019.pdf>
- 27) 米国エネルギー省 : DOEはバイオエネルギーの研究開発に7900万ドルを発表。 <https://www.energy.gov/articles/doe-announces-79-million-bioenergy-research-and-development>
- 28) DOE “Genomics-Based Research Will Help Develop Crops for Bioenergy (August 21, 2019) .” <https://www.energy.gov/articles/departement-energy-announces-64-million-research-plants-and-microbes>
- 29) DOE “Department of Energy Announces \$97 Million for Bioenergy Research and Development (July 31, 2020) .” <https://www.energy.gov/articles/departement-energy-announces-97-million-bioenergy-research-and-development>
- 30) Agile BioFoundry homepage : Agile BioFoundry Selects New Projects to Accelerate Biomanufacturing : <https://agilebiofoundry.org/agile-biofoundry-selects-new-projects-to-accelerate-biomanufacturing/>
- 31) Europe Commistion homepage : Horizon Europe - the next research and innovation framework programme : https://ec.europa.eu/info/horizon-europe-next-research-and-innovation-framework-programme_en
- 32) Government UK homepage : Bioeconomy strategy : 2018 to 2030 <https://www.gov.uk/government/publications/bioeconomy-strategy-2018-to-2030>
- 33) Project Management Jülich homepage : National Bioeconomy Strategy : <https://www.ptj.de/en/project-funding/bioeconomy>
- 34) Sofia M. Ioannidou, et al., “Sustainable production of bio-based chemicals and polymers via integrated biomass refining and bioprocessing in a circular bioeconomy context”, *Bioresour. Technol.* 307 (2020) : 123093. doi : 10.1016/j.biortech.2020.123093
- 35) Bio-based industries consortium (BIC) . <https://biconsortium.eu/>
- 36) Bio-based industries Joint Undertaking (BBI JU) . <https://www.bbi-europe.eu/projects>
- 37) OECD homepage : OECD Working Party on Biotechnology : http://www.bio-economy.ru/en/oecd/oecd_working_party_on_biotechnology/

- 38) Engineering Biology Research consortium homepage : EBRC Roadmap : <https://roadmap.ebrc.org/>
- 39) J.E. Kay and M.C. Jewett, “Lysate of engineered Escherichia coli supports high-level conversion of glucose to 2,3-butanediol”, *Metab. Eng.* 32 (2015) : 133–142. doi : 10.1016/j.ymben.2015.09.015
- 40) Q.M. Dudley, C.J. Nash and M.C. Jewett, “Cell-free biosynthesis of limonene using enzyme-enriched Escherichia coli lysates” *Synthetic Biology* 4, no. 1 (2019) : ysz003. doi : <https://doi.org/10.1093/synbio/ysz003>
- 41) Ashty S. Karim, et al., “In vitro prototyping and rapid optimization of biosynthetic enzymes for cell design”, *Nat. Chem. Biol.* 16 (2020) : 912–919. doi : 10.1038/s41589-020-0559-0
- 42) Jyun-Liang Lin, James M. Wagner and Hal S. Alper, “Enabling tools for high-throughput detection of metabolites : Metabolic engineering and directed evolution applications”, *Biotech. Adv.* 35, no. 8 (2017) : 950–970. doi : 10.1016/j.biotechadv.2017.07.005
- 43) R. Mahr, and J. Frunzke, “Transcription factor-based biosensors in biotechnology : current state and future prospects”, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 100 (2015) : 79–90. doi : 10.1007/s00253-015-7090-3
- 44) M. McKeague, R.S. Wong and C.D. Smolke, “Opportunities in the design and application of RNA for gene expression control”, *Nucleic Acids Res.* 44 (2016) : 2987–2999. doi : 10.1093/nar/gkw151
- 45) S.W. Lee and M.K. Oh, “A synthetic suicide riboswitch for the high-throughput screening of metabolite production in *Saccharomyces cerevisiae*”, *Metab. Eng.* 28 (2015) : 143–150. doi : 10.1016/j.ymben.2015.01.004
- 46) GEVO homepage : GIFT technology : <https://gevo.com/>
- 47) Chenyue Zhang, et al., “Screening of functional solvent system for automatic aldehyde and ketone separation in aldol reaction : A combined COSMO-RS and experimental approach”, *Chemical Engineering Journal* 385 (2020) : 123399. doi : 10.1016/j.cej.2019.123399
- 48) Aleksander J. Kruis, et al., “Microbial production of short and medium chain esters : Enzymes, pathways, and applications”, *Biotechnology Advances* 37, no.7 (2019) : 107407. doi : 10.1016/j.biotechadv.2019.06.006
- 49) H. Seo, et al., “Single mutation at a highly conserved region of chloramphenicol acetyltransferase enables isobutyl acetate production directly from cellulose by *Clostridium thermocellum* at elevated temperatures”, *Biotechnol. Biofuels* 12 (2019) : 245. doi : 10.1186/s13068-019-1583-8
- 50) Hyeon Ji Noh, Sang Yup Lee and Yu-Sin Jang, “Microbial production of butyl butyrate, a flavor and fragrance compound”, *Applied Microbiology and Biotechnology* 103, no. 5 (2019) : 2079–2086. doi : 10.1007/s00253-018-09603-z
- 51) Junping Zhou, Zhu Chen and Yi Wang “Bioaldehydes and beyond : Expanding the realm of bioderived chemicals using biogenic aldehydes as platforms”, *Cur. Opin. Chemical Biol.* 59 (2020) : 37–46. doi : 10.1016/j.cbpa.2020.04.007

2.2

俯瞰区分と研究開発領域 バイオエコノミー

- 52) Peter Q. Nguyen, et al., “Engineered Living Materials : Prospects and challenges for using biological systems to direct the assembly of smart materials”, *Adv. Materials* 30, no. 19 (2018) : 1704847. doi : 10.1002/adma.201704847
- 53) The NFS 2026 Idea Machine. https://www.nsf.gov/news/special_reports/nsf2026ideamachine/index.jsp
- 54) DARPA: Engineered Living Materials (ELM) . <https://www.darpa.mil/program/engineered-living-materials>
- 55) Shosuke Yoshida, et al. “A bacterium that degrades and assimilates poly (ethylene terephthalate) ”, *Science* 351, no. 6278 (2016) : 1196-1199. doi : 10.1126/science.aad6359
- 56) Kenji Tsuge, et al., “Method of preparing an equimolar DNA mixture for one-step DNA assembly of over 50 fragments”, *Sci. Rep.* 20, no. 5 (2015) : 10655. doi : 10.1038/srep10655.
- 57) Angus M. Sidore, et al., “DropSynth 2.0 : high-fidelity multiplexed gene synthesis in emulsions” *Nucleic Acids Res.* 48, no. 16 (2020) : e95. doi : 10.1093/nar/gkaa600
- 58) CHASSY プロジェクト (EU/Horizen 2020) . <http://chassy.eu/>
- 59) Nathan Hillson, et al., “Building a global alliance of biofoundries” *Nat. Commun.* 9, no. 10 (1) (2019) : 2040. doi : 10.1038/s41467-019-10079-2
- 60) 科研費・新学術領域 (研究領域提案型) 平成28年度～令和2年度、「生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学 (領域番号2805)」 : http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~tennen/bs_public_offering.html
- 61) Y. Ota, et al., “Fluorescent nucleic acid probe in droplets for bacterial sorting (FNAP-sort) as a high-throughput screening method for environmental bacteria with various growth rates”, *PLoS One* 14, no. 4 (2019) : e0214533. doi : 10.1371/journal.pone.0214533
- 62) JST ホームページ : 野村集団微生物制御プロジェクト https://www.jst.go.jp/erato/research_area/ongoing/15664288.html
- 63) S. Hoshino, H. Onaka and I. Abe “Activation of silent biosynthetic pathways and discovery of novel secondary metabolites in actinomycetes by co-culture with mycolic acid-containing bacteria”, *J. Industrial Microbiol. Biotech.* 46 (2019) : 363–374. doi : 10.1007/s10295-018-2100-y
- 64) Kenji Tsuge, et al., “Method of preparing an equimolar DNA mixture for one-step DNA assembly of over 50 fragments”, *Sci. Rep.* 5 (2015) : 10655. doi : 10.1038/srep10655
- 65) Spherofluidics homepage : Picodroplets for Single Cell Analysis : <https://spherofluidics.com/technology/?v=24d22e03afb2>
- 66) Sartorius homepage : Amber (microfermentor) <https://www.sartorius.com/shop/ww/en/cad/bioprocess-products-and-services-filtration-and-purification-technologies-crossflow-filtration/ambr%20ae-crossflow/p/061-8A01>
- 67) JCT・CREST ホームページ : [細胞外微粒子] 細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創出 : https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/research_area/ongoing/bunyah29-1.html
- 68) 製品評価技術基盤機構バイオテクノロジーセンター . <https://www.nite.go.jp/nbrc/index.html>

- 69) NBRCニュース第58号 (2019年8月1日) . https://www.nite.go.jp/nbrc/cultures/others/nbrcnews/news_vol58.html
- 70) Yuval N Harari, 21 Lessons for the 21st Century, RockyHouse Publishing, 2018
- 71) JST-ERATO 野村集団微生物制御プロジェクト. <https://www.jst.go.jp/erato/nomura/>
- 72) JST ホームページ：深津共生進化機構プロジェクト： https://www.jst.go.jp/erato/research_area/ongoing/jpmjer1902.html
- 73) Christopher J. Vavricka, et al., “Mechanism-based tuning of insect 3,4-dihydroxyphenylacetaldehyde synthase for synthetic bioproduction of benzyloisoquinoline alkaloids”, *Nat. Commun.* 1, no. 10 (2015) : 1-11. doi : 10.1038/s41467-019-09610-2
- 74) Michihiro Araki, et al., “M-path : a compass for navigating potential metabolic pathways”, *Bioinformatics* 15, no. 31 (6) (2015) : 905-11. doi : 10.1093/bioinformatics/btu750
- 75) Yutaro Mori and Tomokazu Shirai, “Designing artificial metabolic pathways, construction of target enzymes, and analysis of their function”, *Curr. Opin. Biotech.* 54 (2018) : 41-44. doi : 10.1016/j.copbio.2018.01.0212018
- 76) クリーン・オーシャン・マテリアル・アライアンス ホームページ： <https://cloma.net/>
- 77) Alliance of End Plastic Waste Homepage : <https://endplasticwaste.org/>
- 78) 佐藤俊輔他「微生物による生分解性ポリマー PHBH 製造法の開発 (2018 年度生物工学技術賞受賞)」『生物工学会誌』第 97 巻第 2 号 (2019) : 66-74.
- 79) Tomohiro Morohoshi, et al., “Molecular characterization of the bacterial community in biofilms for degradation of Poly (3-Hydroxybutyrate-co-3-Hydroxyhexanoate) films in seawater”, *Microbes. Environ.* 29, no. 33 (1) (2018) : 19-25. doi : 10.1264/jsme2.ME17052
- 80) 神戸大学先端バイオ工学研究センター. <http://www.egbrc.kobe-u.ac.jp/index.html>
- 81) 2020 Synthetic Biology : Engineering, Evolution & Design (SEED) homepage (2020 年は中止) : <http://synbioconference.org/2020>
- 82) Metabolic Engineering 13 homepage (2020 年は中止) : <https://www.aiche.org/imes/conferences/metabolic-engineering-conference/2020>
- 83) Synbiobeta homepage : <https://synbiobeta.com/>
- 84) Build-a-cell homepage : <https://www.buildacell.org/>
- 85) Engineering Biology Research Consortium homepage : <https://ebrc.org/>
- 86) Xiaozhou Luo, et al., “Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast”, *Nature* 567, no. 7746 (2019) : 123-126. doi : 10.1038/s41586-019-0978-9
- 87) Yi Wu, et al., “In vitro DNA SCRaMbLE”, *Nat. Commun.* 22, no. 9 (1) (2018) : 1935. doi : 10.1038/s41467-018-03743-6
- 88) Biotechnology Innovation Organization homepage : <https://www.bio.org/>
- 89) European Commission Homepage : https://ec.europa.eu/info/news/european-commission-awards-contract-setting-open-access-publishing-platform-2020-mar-20_en
- 90) Synbicate Homepage : <http://www.synbicate.com/>
- 91) Julius Fredens, et al., “Total synthesis of *Escherichia coli* with a recoded genome”, *Nature* 569,

2.2

俯瞰区分と研究開発領域 バイオエコノミー

- no. 7757 (2019) : 514-518. doi : 10.1038/s41586-019-1192-5
- 92) European Commision Homepage : https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/european-green-deal_en
- 93) Green New Deal for Europe Homepage : <https://report.gndforeurope.com/>
- 94) Royal DSM Homepage : https://www.dsm.com/wemakeitpossible/en_us/home.html
- 95) IEA Bioenergy Task 42 : Biorefinering in a Circular Economy. <http://task42.ieabioenergy.com/>
- 96) Shmuel Gleizer, et al., "Conversion of Escherichia coli to Generate All Biomass Carbon from CO₂", *Cell* 27, no. 179 (6) (2019) : 1255-1263.e12. doi : 10.1016/j.cell.2019.11.009
- 97) UPN Homepage : <http://www.upmbiofuels.com/>
- 98) Finland-Minstry of Environment Homepage : https://www.ym.fi/en-US/The_environment/Climate_and_air/Mitigation_of_climate_change/National_climate_policy/Climate_Change_Plan_2030