

2.2 農業・生物生産

2.2.1 微生物ものづくり

(1) 研究開発領域の定義

微生物が有する代謝機能を利用して特定の物質を生産することに関連する研究開発領域。代謝を構成する素反応の理解、多種多様な素反応の間に存在する相互作用の理解を基礎とし、微生物や生体触媒（酵素）にて低分子から高分子まで様々な有用物質を生産するための各種技術の確立が含まれる。原料としては糖やグリセロールが多く用いられるが、植物由来の多糖類やCO₂を炭素源とするための研究開発も進められている。本領域は再生可能で循環型の社会構築に向けた基盤の一つになると期待されている。

(2) キーワード

生化学、代謝工学、酵素工学、遺伝子工学、分析化学、合成生物学、バイオインフォマティクス、生物化学工学、育種、バイオファウンドリ、発酵、バイオコンバージョン、バイオリクター、スケールアップ、バイオ燃料、バイオプラスチック

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

国連による持続可能な開発目標（SDGs）の採択や実効的な温室効果ガス排出削減に向けたパリ協定の合意を受け、国際社会は気候変動や食料安定供給等の社会的課題の解決と持続的な経済成長の両立に資する「バイオエコノミー」の形成を推進している。バイオエコノミーは生物資源とバイオテクノロジー、デジタルプラットフォームの融合的な活用に基づいており、その実現に向けて様々な研究開発や産業政策、経済活動が展開されている。バイオエコノミーの推進は主要国において中心的な国家戦略の一つとして位置づけられ、機関投資家によるESG投資の急拡大にもつながっている。

経済協力開発機構（OECD）は、The Bioeconomy to 2030の中で2030年における加盟国のバイオ産業の市場規模が1.6兆ドル（GDPの2.7%）に成長すると予測している¹⁾。このうち「ものづくり」に生物資源を活かすインダストリアル・バイオ分野が39%を占めており、農業分野が36%、健康分野が25%となっている。

この背景にはバイオテクノロジーの目覚ましい革新がある。次世代シーケンサーの登場に伴うゲノム配列解読の高速化、先端計測技術の開発、バイオインフォマティクスへの機械学習の導入等が進んだ。これにより、バイオデータ（ゲノム情報、遺伝子発現情報、タンパク質情報、代謝物情報等）が集積し、代謝を構成する素反応の理解が進むとともに、それらの相互作用で形成される代謝ネットワークの制御メカニズムの理解が進んだ。さらに、得られた知見を基に生物内で機能する新たな代謝システムの設計が可能になってきた。他方、ゲノム編集技術をはじめとするゲノム工学技術が開発されることで、より正確なゲノム操作が可能になりつつある。こうして、微生物の物質生産能力を今まで以上に引き出し、高濃度、高収率、高生産速度で特定の分子を生産できるようになってきた。

微生物による生産（ものづくり）は、常温・常圧プロセスであるためエネルギー投入量が少なく、金属触媒や有機溶媒等、有害な成分の使用を抑えられるため、環境への負荷を抑えることができる。また、原料として糖類や油脂等の再生可能資源を利用することができ、化学プロセスと比べて持続性の高いものづくりが可能である。リグノセルロース等の非可食バイオマスやCO₂を原料とすることができれば、持続可能性はさらに高まる。すなわち、微生物ものづくりの拡大は地球環境保全への貢献につながる。微生物は、これまで発酵食品の製造や抗生物質をはじめとする機能性素材の生産に用いられてきた。近年は、石油化学製品をバイオテクノロジーにより生産する研究開発が世界的な競争となっている。微生物ものづくりに関する研究の進展は

様々な分子の生産の概念を大きく変貌させ、新たな経済的・社会的価値の創出につながることを期待される。

【研究開発の動向】

微生物は様々な物質を生産することから、古くからものづくりに利用されてきた。アミノ酸、核酸、脂質、糖質、タンパク質、ビタミン、抗生物質等は微生物によって生産されてきた物質の代表例であり、生産株の育種や製造プロセスの開発が行われてきた。微生物としては、放線菌や乳酸菌、ビフィズス菌、枯草菌、大腸菌等の原核生物から、酵母や糸状菌等の真核生物が使われてきた。生産株の育種においては、紫外線照射や薬剤等を利用した変異導入とスクリーニングを組合せた変異育種技術が今でもよく用いられるが、遺伝子工学を駆使することにより目的物質の蓄積濃度、収率、生産速度の向上が実現している。近年は、合成生物学の登場に伴い、元来、宿主微生物が生成しない物質や、そもそも生物が生成しない非天然物質を生産することが可能になってきている。例えば、アルカンやアルコール、ゴム原料、非天然有機酸、高等植物のみが生成する二次代謝物質を生成する微生物株が開発されている。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。今後、難培養微生物の探索などを通じて未開拓の微生物機能を活用することができれば、大きな飛躍が期待される。

近年の遺伝子工学の進展は目覚ましく、ゲノム改変等に資する様々な分子ツールが開発され続けている。具体的には、プロモーターやリボソーム結合配列、ターミネーター、薬剤マーカー、遺伝子導入部位配列、転写因子のカタログ化に加え、様々な誘導発現系の開発、トグルスイッチやトーホールドスイッチ等の動的な発現制御技術の開発、特定の光波長により遺伝子発現やタンパク質機能を応答させる光スイッチ技術の開発、DNA/RNA/PNA アプタマーやリボザイム、人工転写因子等の分子認識ツールの開発、RNA干渉やsRNA等を利用した転写産物量調節技術等の開発が活発である^{2,3)}。ゲノム編集技術の登場が大きなインパクトをもたらしたことは言うまでもなく、CRISPRシステムはDNA/RNA配列を書き換えるゲノム編集用途だけでなく、CRISPRiやCRISPRa等の遺伝子発現制御にも応用されている³⁾。また、核酸を連結・集積させて人工DNAライブラリーやDNAバーコードを作成することのできるDNAアセンブリ技術の開発も精力的に進められ、遺伝子工学分野の進展に寄与している^{2,4)}。また、遺伝子工学を適用可能な宿主株の拡張も進んでいる。

このようなゲノム改変ツールの充実は、宿主株が元来具備しない（あるいは天然に存在しない）生物メカニズムを宿主株に実装する合成生物学的アプローチの展開に寄与している。例えば、植物由来代謝経路の微生物への実装は広く取り組まれている。一方、マサチューセッツ工科大のC. Voigtらは人工的な遺伝子発現制御回路を構築している⁵⁾。これは局所的には遺伝子発現のオン・オフ制御や代謝経路の切り替え制御に利用されているが、俯瞰的に見ると経路間の相互作用が設計され、いわば論理回路の構造を成立させている。即ち、デジタル信号を処理して論理演算を行う論理回路のように、複数の遺伝子群の発現バランスが緻密に制御されている。このような遺伝子工学の進展は物質生産用宿主株の開発方法の選択肢を増やし、バイオものづくりに貢献し始めている。本技術の発展には、長鎖DNAの人工合成技術や自動化技術が不可欠である。

遺伝子工学の進展の一方、近年の生物情報の爆発的な増大に伴い、バイオインフォマティクスが進展している。DNA配列データ、遺伝子発現データ、タンパク質データ、代謝物データ等、生物機能に関わるデータが集積、整理されるとともにそれらを利用した解析手法の開発が進められている。代謝工学分野では、ゲノム情報を利用した代謝ネットワーク解析や代謝フラックス解析が体系化されることで解析手法の土台が固まり、各種オミクス(トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクス)のデータを活用する方法論やキネティクスモデルの導入が進んでいる^{6,7)}。また、ターゲット化合物を高生産するための代謝経路の設計技術、未知の生合成経路を提示する手法のなど、ものづくりを能動的に促進するバイオインフォマティクス技術も開発されてきている^{8,9)}。

このように多様な遺伝子工学ツールの開発に加えて、バイオインフォマティクスが進展することで、DBTLサイクルという概念が提唱され、その概念を適用した研究開発が大きく進展している。これはDesign (設計) ⇒ Build (構築) ⇒ Test (評価) ⇒ Learn (学習) の頭文字をとった生産株育種のワークフローである。一

2.2

俯瞰区分と研究開発領域 農業・生物生産

例としては、①計算科学により目的物質を高生産する代謝経路を設計し、②経路実現を目的として各種遺伝子を発現する微生物株を構築し、③構築した株の目的物質生産とそれに付随するデータセットを取得し、④目的物質の高生産に関与する特徴量を抽出する、となる。この特徴量を持って再度、菌株の設計・構築を行えば効率的に育種が進む。この概念はアカデミアで実証^{9, 10)}されているだけでなく、Amyris社やGinkgo Bioworks社等の海外バイオ企業に実装され、世界的な市場開拓につながっている。わが国においても、DryとWetの融合を推進する研究開発プロジェクトとしてNEDOスマートセルプロジェクトが実施される等により、プラットフォーム技術の開発と社会実装、スタートアップ企業の創設が推進されてきた。2020年にはアジア初の統合型バイオファウンドリ事業を実現するスタートアップとしてバッカスバイオイノベーション社が設立されている。

DBTLサイクルはデータセット（菌株の性能情報、培養条件等のメタデータ、生産に関連する分子の情報等）を集積し、これを活用していくデータ駆動型研究が競争力の源泉になっていくが、実験データの再現性が課題となっている。情報処理による特徴量の抽出に際してはデータの多様性も求められる。こうした観点からラボオートメーションの開発が進み、正確な操作で多検体の評価実験を行う自動化システムの開発が世界的に進められている。バイオ実験へのロボティクスの導入はバイオとデジタルの有機的な連携を促進しつつある。

ここまで菌株の育種について触れてきたが、培養プロセスの開発においてもデータ駆動型研究が求められている。安定して菌株の性能を引き出す培養制御技術の確立は、実用化における肝である半面、長大な開発期間が必要とされてきた。この検討をデータ駆動型にすることにより開発のスピードアップが期待されている。また、数100 L超の大型培養槽へのスケールアップは限られた技術者の匠の技に依存しており、その伝承が将来的な課題になっている。国内では、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」による支援による取り組みが始まっている¹¹⁾。

ここ数十年にわたり、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。近年、食料と競合する原料から、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転換し、第二世代バイオエタノール（セルロース系エタノール）の生産に関しては、Clariant社がルーマニアでの商業生産を開始するなど社会実装が進んでいる¹²⁾。

【海外】

米国では、National Bioeconomy Blueprint¹³⁾、マテリアルゲノム（MGI）戦略¹⁴⁾と「全米製造イノベーションネットワーク（NNMI）」¹⁵⁾構想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。2022年9月には、米国バイデン大統領が、National Biotechnology and Biomanufacturing Initiativeに署名した。(1)国内バイオ製造能力の拡大、(2)バイオ製品の市場拡大、(3)研究開発の推進、(4)専門人材育成、(5)バイオ産業製品に対する規制改革、を掲げ、医薬品などの原料や製品の中国依存を減らし国内に囲い込む狙いがある¹⁶⁾。

DOE Bioenergy Technology Office (BETO) 主導で幅広い支援が行われており、2022年9月には、再生可能なバイオエネルギーとバイオマテリアル生産、バイオイメージングとセンシング、エネルギー作物の遺伝子機能解析、環境中のマイクロバイオームの機能解析に関する37プロジェクトに1億7,800万ドルを助成することを発表¹⁷⁾。さらに、2023年1月には米国内のバイオ燃料生産を加速するため、17プロジェクトに1億1,800万ドルを助成すると発表している¹⁸⁾。

微生物ものづくりに関しては、Agile BioFoundryの活動が注目される。これはBETOとNSF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、企業との共同開発が進められている。2022年には、菌株育種のための機械学習、酵素エンジニアリング、微生物の生育と生産フェーズの分離、メタン資化性菌など6つのプロジェクトが選択された¹⁹⁾。

欧州では、研究とイノベーションのファンディングプログラムであるHorizon Europe（～2027年）の中の「クラスター領域6：食料、バイオエコノミー、天然資源、農業、環境」で実施される募集課題には、微生物ものづくりに関係するものが含まれている²⁰⁾。

2.2

俯瞰区分と研究開発領域 農業・生物生産

欧州の取組みの特徴は、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。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。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。2020年まで予算配布の実務を行っていたBio-based Industries Joint Undertaking (BBI JU) の業務は、2021年からはCircular Bio-based Europe Joint Undertaking (CBE JU) に引き継がれ、20億ユーロの予算規模で活動を行っている²¹⁾。

中国では、2022年5月に「第14次五カ年計画バイオエコノミー発展計画」が発表された。同計画では、バイオエコノミーはライフサイエンスとバイオテクノロジーの発展・進歩を原動力とし、バイオ資源の保護、開発、利用に基づき、医薬、健康、農業、林業、エネルギー、環境保護、材料等の産業との広く深い融合を特徴とするとしている。2025年までにバイオエコノミーが質の高い発展の強力な推進力となること、さらに2035年までに中国のバイオエコノミーが世界をリードすることが目標となっている。

【国内】

わが国は、2019年6月にバイオ戦略2019を公表し、さらに2020年6月にバイオ戦略2020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、バイオファーストという考え方にに基づき、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ものづくり技術の貢献が期待される。また、2022年4月には東京圏と関西圏にグローバルバイオコミュニティが認定された。

わが国の本領域の研究資金は、米国やEUに比べて規模が小さいものであったが、令和4年度補正予算において「バイオものづくり」に対して、かつてないレベルでの予算措置がなされた^{22, 23)}。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

• タンパク質の構造解析

近年、クライオ電子顕微鏡法が目覚ましい発展を遂げ、X線結晶解析法やNMR法に加え、立体構造解析手法の基盤技術の一つとなっている。原子レベルの分解能でタンパク質を観察でき、少ないサンプル量で、結晶化も不要という利点を生かし、タンパク質構造データバンク (PDB) の登録数を急速に増大させ、タンパク質の機能解析とタンパク質工学に大きく貢献している。また、タンパク質構造予測AIとしてAlphaFold2が登場し、その予測精度の高さが評価され、多くの研究者が利用するソフトウェアとなっている。タンパク質は、バイオものづくりにおける対象産物であり、代謝を改変する上での標的でもある。タンパク質構造解析技術の進展はバイオものづくり分野に大きな貢献をもたらすであろう。

• 代謝産物の構造解析

リガク社と日本電子社は、リガク社の単結晶構造解析用装置の要素技術と日本電子社の透過型電子顕微鏡技術を組み合わせ、Synergy-EDを開発した。従来技術では大変手間のかかる数10～数100ナノメートルの極微小結晶を用いた単結晶構造解析を可能とし、代謝産物の構造解析などに威力を発揮すると期待される²⁴⁾。

• ラボラトリーオートメーション

バイオ実験を自動で行うシステムの開発が急速に進められている。実験室で用いられる様々な技術や操作を自動化するハードウェアとソフトウェアの開発が求められるが、バイオ研究者による自動化を想定した実験プロトコルの開発も必要となるため、学際的な取り組みが求められる。当初はAmyris社やGinkgo Bioworks社等の米国バイオ関連企業が実験装置メーカーと共同開発して導入されてきたが、現在では全世界的な潮流となっている。具体的には、分注、培養、反応、分析等の実験作業をロボット動作に落とし込むことにより、実験の生産性とデータ品質の向上、作業時間の短縮、今までできなかった実験の実現等に貢献している。DBTL型の研究で多様な多階層のデータが集積される中、サンプル管理やデータ管理の上でも大きな利点を有する。

• AIによる代謝経路予測

合成生物学の進展により、元来微生物が生成しない植物由来の有用物質を生産することが可能になってきているが、植物由来の二次代謝物は生合成経路が未知であることが多く、課題となっていた。これに対し、酵素反応を予測する機械学習アルゴリズムが開発されることで未知酵素を発見することが可能となり、さらに代謝工学と結びつけることにより、植物由来有用物質の微生物生産が実現している⁹⁾。

• 精密発酵

精密発酵とは、微生物を使って動物由来の油脂やタンパク質等を生産する技術であり、畜産に比べて温室ガス排出を大幅に削減できることから地球温暖化への貢献が期待されている。例えば、米国 Perfect Day社は、乳タンパク質の遺伝子を導入した微生物を培養することで、乳牛を使うことなく乳タンパク質を生産している。

• 第二世代バイオエタノール

第二世代バイオエタノール（セルロース系エタノール）の生産の社会実装が進んでいる。スイスのClariant社は2021年10月にルーマニアでの商業生産を開始した。近隣300軒ほどの農家から集めた麦わらを原料に年間15万トンのエタノールを製造し、製品はShell社に販売する契約を締結した¹²⁾。

• 機械学習による酵素改変

ポリエチレンテレフタレート（PET）を炭素源として生育する新規微生物からPETを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）が見いだされたが、その至適pH・温度など実用には課題があった。そこで酵素の立体構造をベースとした機械学習により酵素を改変し、ロバストな酵素の創出に成功した²⁵⁾。

[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 「Broadening the spectrum of robust enzymes and microbial hosts in industrial biotechnology」 (2023年～)

Horizon Europeにおけるサーキュラーエコノミーとバイオエコノミーのセクションで公募が開始された。

• 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。

【国内】**• 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)¹¹⁾**

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づけを可能とする統合解析システム開発を行う。また、実生産への効果的な橋渡しを行うバイオファウンドリ基盤を整備し、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。「データ駆動型統合バイオ生産マネジメントシステムの研究開発」、「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」、「スマートセル時代のバイオ生産プロセス実用化を促進させるためのバイオファウンドリ拠点の確立」、「産業用物質生産システム実証」といったテーマが実施されている。

• NEDO「グリーンイノベーション基金事業/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」

CO₂を原料とした新しいバイオものづくり製品の社会実装とCO₂の資源化による産業構造の変革を目指し、以下のテーマに取り組む。

- (1) 有用微生物の開発を加速する微生物等改変プラットフォーム技術の高度化
- (2) CO₂を原料に物質生産できる微生物等の開発・改良
- (3) CO₂を原料に物質生産できる微生物等による製造技術等の開発・実証等

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

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。

• 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。

• 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。

• 科研費学術変革領域(A)「生体反応の集積・予知・創出を基盤としたシステム生物合成科学」(領域略称名：予知生合成科学)(2022-2026年度)

天然有機化合物は「探す」もの、という既成概念から脱却し、天然有機化合物は「創り出す」もの、とする根本的な変革を掲げる。生物活性天然有機化合物の設計図である生合成遺伝子の配列情報から多種多様な生合成酵素の機能を的確に予測して、未知の天然有機化合物の構造を予知するとともに、生合成プロセスを自在に改変・拡張し、人工的な物質生産の実現を目指す。

(5) 科学技術的課題

近年のバイオものづくり研究の潮流を形成してきた背景に代謝工学の発展がある。代謝工学の根幹技術として、1) 代謝ネットワークモデルの解析を通して生物システムの代謝能力を予測するflux balance analysis (FBA)、2) 制約を与えるモデリングアプローチで代謝フラックスを定量化するmetabolic flux analysis (MFA)、3) 同位体トレーサーによる実験データを利用する¹³C-metabolic flux analysis (¹³C-MFA)

等が開発され、代謝経路全体を俯瞰的に取り扱うことのできるアプローチが進化を続けている^{26, 27)}。増大する実験データを有効に活用して計算上の制約を設けることで、より現実的な代謝モデルが構築されつつ、変更後の代謝フラックスを予測する計算アルゴリズムが開発され、速度論モデルの導入も進められている。また、COBRA Toolboxのような汎用計算ツールも開発されている。

一方で、1,000種類以上ある代謝物の生成および分解を制御する代謝機構の理解は決して充足していない。DNA、RNA、タンパク質、代謝化合物のプールサイズの網羅測定に迫るオミクスの登場は革命的であったが、時間的・空間的な情報の取得が困難であることは代謝機構理解の障壁となっている。生物を対象とする上で避けられないことであるが、未知の現象が多く、既知の現象に対しても分子レベルの機構の理解が不足している点は基礎研究で補っていく必要がある。酵母や大腸菌のようなモデル生物でもこのような現況であるので、多種多様な生物資源の利用にあたっては基本的な知見から集積していく必要がある。代謝工学は俯瞰的アプローチであるため、未知の代謝機能があってもそれをブラックボックスとして解析を進めることができる。裏を返せば生物情報が充実し、その解析技術が開発されれば現実的な代謝モデルが多数構築され、バイオものづくり研究は飛躍的に前進することが期待される。

その際、重要になるのがデータの収集と解析に関する技術開発である。上の観点から多くのデータを短期間で収集する技術の開発が求められ、ラボオートメーションの重要性は今後益々増していくものと思われる。データセットの拡大によりバイオインフォマティクス研究の重要性も高まる。DBTLサイクルは微生物の代謝を理解し、その理解を基に生産株開発に展開する上で有効な概念であり、育種だけでなく酵素の探索や開発、遺伝子発現回路の開発、生産プロセスの構築にも適用の可能性がある。しかしながら、具体的な適用範囲は未知数であり、運用すると研究材料や目的によりさまざまな困難が想定され、そのための課題抽出が必要である。例えば、枯草菌や放線菌、糸状菌等の産業上有用性の高い微生物、水素酸化細菌や光合成微生物等のCO₂利用性微生物に対しては、それらに適したDBTLプラットフォームの開発が必要であろうし、難培養微生物や複合微生物生態系に対する技術の開発も求められていくであろう。今後、様々な研究開発を展開することにより、この概念をさらに高度化していく必要がある。

目的物質が化石燃料由来の化学品の代替などの場合、研究開発の成果が社会実装されるかどうかは、その経済性に依存しており、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。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、トータルコストを考慮した技術開発が重要である。

(6) その他の課題

合成生物学やシステムバイオロジーの興隆は生物情報の解析を促進するだけでなく、デジタル表現との親和性を提示している。データ駆動型の研究プラットフォームの開発が進むことで育種は新たな展開への転換点に差し掛かっている。バイオものづくりは、もはや生物（化学）工学の一角を成すだけでなく、情報科学や機械工学、電子工学とも重複しながら新しい学術分野の創成に繋がっている。したがって、まずは分野間融合を促進する研究開発プログラムの創出が重要である。融合を促進する研究拠点の形成も求められるであろう。その際、研究者数は増加しているが新興分野であるため、国際的な拠点が望ましい。世界の研究者が連携することにより、スケールの大きい研究が行われることが期待される。ここで特に重要な点は人材の育成である。各分野の基礎研究は重要であるが、融合領域で活躍できる人材の創出が必要である。例えば、バイオ×デジタル、バイオ×ロボティクス等の異分野融合研究に取り組める次世代の若手人材の育成は急務である。

また、バイオテクノロジーの出口は広く、工業、農林水産業、医療・ヘルスケア産業等、様々な分野への貢献が成されてきたが、要素技術自体も異分野との共創の中で相乗的に高度化していくことが期待される。タンパク質構造予測AIやラボオートメーションはその一例である。異業種の連携によるイノベーション創出が求められる。また、基礎から応用までを一気通貫で取り組む研究も重要性が増してきている。NEDOプロジェクトの中で応用的な研究テーマが数多く開始されているが、産学連携によるさらなる進展に期待したい。ス

スタートアップ企業の創出やそれらを巻き込んだ産学官の研究開発エコシステムの構築も当該分野の発展に重要と思われる。

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。遺伝子組換え技術を応用したケースが典型的な事例となるが、わが国では、ゲノム編集技術を利用したトマトやマダイが世界に先駆けて上市されており、微生物ものづくりの関連する革新的な技術とその利用に関しても、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重要になるだろう。

(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	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 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」5年間の研究費総額204億円 バイオ技術と情報解析技術の融合が進み、データ駆動型の代謝工学研究が広く進められている。 NEDOスマートセルプロジェクトの成果として、神戸大学にスマートセル開発の為に研究拠点が整備された。 様々な自動化装置の開発が進められ、自律的に実験を行うシステムの開発が始まっている。 モデル藻類「シゾン」の近縁種ガルデアの産業利用を目指した研究が進展²⁸⁾。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> バイオ戦略に関連して東京圏と関西圏にグローバルバイオコミュニティが認定された。 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事業」にて産学連携テーマが多数開始された。 アジア初の統合バイオファウンドリ型スタートアップとしてバックスバイオイノベーション社が創業した。 海洋生分解性を有するプラスチックとして、カネカ社Green Planet™の実用化が加速している。
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> DOE、DARPAを中心に中長期的視点で豊富な研究支援を行い、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。 Synbiobeta²⁹⁾、Build-A-Cell³⁰⁾、EBRC³¹⁾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。 AIを用いてPETaseの酵素機能改変に成功²⁵⁾ 大量培養の実績があるスピルリナを利用した抗体生産に成功³²⁾ 無細胞系でカンナビノイドを生産することに成功³³⁾ 複数のオルガネラの代謝を改変することでトロパンアルカロイドのバイオ生産に成功³⁴⁾
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> DOEがAgile Biofoundryを中心とした企業連携によるプロジェクトをサポートし、事業化を加速。 Biotechnology.Innovation.Organization (BIO) が、継続的に産学連携の場の設定や、政策提言などを効果的に実施 Ginkgo Bioworks社はZymergen社を買収し、合成生物学に関連する研究開発をベースとして、医療・農業・食品分野への展開を進めている。 Lanzatec社がガス発酵プロセスで有用物質を製造する技術を確認³⁵⁾

欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 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。 Horizon Europe (2021-2027年)の「クラスター領域6：食料、バイオエコノミー、天然資源、農業、環境」に微生物ものづくりに関連する研究課題が含まれている²⁰⁾。 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 Synbicate³⁶⁾は積極的な活動を展開している。 ピキア酵母が独立栄養条件下で増殖するよう改変することに成功³⁷⁾
欧州	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> BASF社は広く微生物ものづくり関連事業を展開。DSM社はNutrition, Health and Sustainable Living分野に集中。バイオテクノロジーの幅広い応用を展開³⁸⁾。Bayer社はGinkgo Bioworks社と農業分野での微生物の活用を目指して設立したJoyn Bio社をGinkgo社に売却³⁹⁾。 Bio-based industry政策推進のためBICとCBE JUにより多数のプロジェクトが実施されている²¹⁾。 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⁴⁰⁾。 英国(エジンバラ大学、マンチェスター大学、ジーンズ大学)、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がある⁴¹⁾。
中国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 合成生物学、Bio-based productsに関する特許と論文数は米国を凌駕している。 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高いレベルの研究を行っている。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 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が設立されている。 バイオフィアウンドリ拠点整備が強力に推進されている。山西合成生物産業エコロジーパーク(山西省)では民間企業と特別目的会社を設立し、研究および製造の拠点が整備されている(山西省の出資比率は49.9%、40億元)。また、合成生物技術イノベーションセンター(天津市)では天津市と中国科学院から20億元の出資を受けて拠点整備が進んでいる。
韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 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	△	→	<ul style="list-style-type: none"> Synthetic Biology and Bioengineering Research Centerにバイオフィアウンドリを設置⁴¹⁾。
その他の国・地域	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> シンガポールは、Singapore Consortium for Synthetic Biologyなどの枠組みで合成生物学関連の8つのプロジェクトに3,400万シンガポールドルを投資⁴²⁾。 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。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 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、同大学にバイオフィアウンドリを設立している⁴¹⁾。 オーストラリアは合成生物学に力を入れており、3カ所にバイオフィアウンドリを設置⁴¹⁾。

(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) トレンド ※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

2.2

俯瞰区分と研究開発領域
農業・生物生産

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 2.1.5)

参考・引用文献

- 1) The Bioeconomy to 2030: Designing a Policy Agenda, OECD (2009).
- 2) Rosanna Young *et al.* Combinatorial metabolic pathway assembly approaches and toolkits for modular assembly. *Metab. Eng.*, 63, 81-101 (2021).
- 3) Seung-Woon Jung *et al.* Recent advances in tuning the expression and regulation of genes for constructing microbial cell factories. *Biotechnol. Adv.*, 50, 107767 (2021).
- 4) Andrew Currin *et al.* The evolving art of creating genetic diversity: From directed evolution to synthetic biology. *Biotechnol. Adv.*, 50, 107762 (2021).
- 5) Jennifer AN Brophy and Christopher A Voigt. Principles of genetic circuit design. *Nat. Methods*, 11, 508 (2014).
- 6) Ibrahim E Elsemman et al. Whole-cell modeling in yeast predicts compartment-specific proteome constraints that drive metabolic strategies. *Nat. Commun.*, 13, 801 (2022).
- 7) Hongzhong Lu *et al.* Multiscale models quantifying yeast physiology: towards a whole-cell model. *Trends. Biotechnol.*, 40, 291-305 (2021).
- 8) Tomokazu Shirai and Akihiko Kondo. In silico design strategies for the production of target chemical compounds using iterative single-level linear programming problems. *Biomolecules*, 12, 620 (2022).
- 9) Christopher J Vavricka *et al.* Machine learning discovery of missing links that mediate alternative branches to plant alkaloids. *Nat. Commun.*, 13, 1405 (2022).
- 10) Christopher J Vavricka et al. Dynamic metabolomics for engineering biology: Accelerating learning cycles for bioproduction. *Trends Biotechnol.*, 38, 68-82 (2020).
- 11) NEDO homepage: https://www.nedo.go.jp/activities/ZZJP_100170.html
- 12) Clariant Homepage: <https://www.clariant.com/ja-JP/Innovation/Innovation-Spotlight-Videos/sunliquid>
- 13) Whitehouse homepage: NATIONAL BIOECONOMY BLUEPRINT: https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/microsites/ostp/national_bioeconomy_blueprint_april_2012.pdf
- 14) Materials Genome Initiative homepage: WWW.MGI.GOV
- 15) Advanced Manufacturing National Program Office (AMNPO) homepage: National Network for Manufacturing Innovation: <https://www.manufacturing.gov/glossary/national-network-manufacturing-innovation>
- 16) Whitehouse Homepage: <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/statements-releases/2022/09/12/fact-sheet-president-biden-to-launch-a-national-biotechnology-and-biomanufacturing-initiative/>
- 17) DOE Homepage: <https://www.energy.gov/articles/doe-announces-178-million-advance-bioenergy-technology>
- 18) DOE Homepage: <https://www.energy.gov/articles/us-department-energy-awards-118-million-accelerate-domestic-biofuel-production>
- 19) NSF Homepage: <https://mcbblog.nsfbio.com/2022/10/13/agile-biofoundry-selects-new->

- collaborations/
- 20) Horizon Europe Homepage: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe/cluster-6-food-bioeconomy-natural-resources-agriculture-and-environment_en
 - 21) BIC Homepage: <https://biconsortium.eu/>
 - 22) 経済産業省ホームページ: https://www.meti.go.jp/main/yosan/yosan_fy2022/hosei/pdf/hosei2_yosan_point.pdf
 - 23) 文部科学省ホームページ: https://www.mext.go.jp/content/20221202-mxt_kouhou02-000017672_1.pdf
 - 24) 日本電子社ホームページ: <https://www.jeol.co.jp/solutions/applications/details/ed2022-01.html>
 - 25) Hongyuan Lu *et al.* Machine learning-aided engineering of hydrolases for PET depolymerization. Machine learning-aided engineering of hydrolases for PET depolymerization. *Nature*, 604 (7907), 662-667 (2022).
 - 26) Maciek R Antoniewicz. A guide to metabolic flux analysis in metabolic engineering: methods, tools and applications. *Metab. Eng.*, 63, 2-12 (2021).
 - 27) Hiroshi Shimizu and Yoshihiro Toya. Recent advances in metabolic engineering-integration of in silico design and experimental analysis of metabolic pathways. *J. Biosci. Bioeng.*, 132, 429-436 (2021).
 - 28) 宮城島進也「好酸性微細藻類イデユコゴメ類の産業利用ポテンシャル」*生物工学会誌*第99巻第8号 429-431 (2021).
 - 29) Synbiobeta homepage: <https://synbiobeta.com/>
 - 30) Build-a- cell homepage: <https://www.buildacell.org/>
 - 31) Engineering Biology Research Consortium homepage: <https://ebrc.org/>
 - 32) Benjamin W Jester *et al.* Development of spirulina for the manufacture and oral delivery of protein therapeutics. *Nat. Biotechnol.*, 40, 956-964 (2022).
 - 33) Meagham A Valliere *et al.* A bio-inspired cell-free system for cannabinoid production from inexpensive inputs.: *Nat. Chem. Biol.*, 16, 1427-1433 (2020).
 - 34) Prashanth Srinivasan and Christina D Smolke. Biosynthesis of medicinal tropane alkaloids in yeast. *Nature*, 585, 614-619 (2020).
 - 35) Fungmin E Liew *et al.* Carbon-negative production of acetone and isopropanol by gas fermentation at industrial pilot scale. *Nat. Biotechnol.*, 40, 335-344 (2022).
 - 36) Synbicate Homepage : <http://www.synbicate.com/>
 - 37) Thomas Gassler *et al.* The industrial yeast *Pichia pastoris* is converted from a heterotroph into an autotroph capable of growth on CO₂. *Nat. Biotechnol.*, 38, 210-216 (2020).
 - 38) Royal DSM Homepage: https://www.dsm.com/content/dam/dsm/corporate/en_US/documents/royal-dsm-a-world-leader-in-biotechnology.pdf
 - 39) Bayer Homepage: https://www.bayer.com/media/en-us/bayer-to-create-ag-biologicals-powerhouse-partnership-with-ginkgo-bioworks-advancing-joyn-bio-technology-platforms_20220707111205922/
 - 40) IEA Bioenergy Task 42: Biorefining in a Circular Economy. <http://task42.ieabioenergy.com/>
 - 41) Global Biofoundry alliance Homepage: <https://www.biofoundries.org/>

42) <https://www.nrf.gov.sg/programmes/technology-consortia/singapore-consortium-for-synthetic-biology>

2.2

俯瞰区分と研究開発領域
農業・生物生産