

## Focus 02

# 微細藻類が地球を救う

池や川などの水が、よく緑色になっていることがある。原因は、顕微鏡サイズの微細な藻類だ。微細藻類は食品に利用されているほか、近年はそのオイル生産能力を生かしたバイオ燃料の生産も期待されている。微細藻類がもつ可能性に注目した東京大学大学院新領域創成科学研究科の河野重行教授は、生理機構の解明や品種改良、培養方法の確立などによって、微細藻類による有用物質の大量生産をめざしている。



### 河野 重行 (かわの しげゆき)

東京大学大学院 新領域創成科学研究科  
先端生命科学専攻 教授

1977年岡山大学大学院理学研究科生物学専攻修士課程修了。同年岡山大学医学部付属癌研究所、78年岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所技術課、83年同助手。88年東京大学理学部助手、91年同助教授、98年より現職。

### 人間よりもはるか昔に誕生した 微細藻類

藻類は、主に水の中で生きる植物の仲間、ワカメやコンブのような大型の海藻から、クロレラやミドリムシのように顕微鏡でなければ個体を識別できない微細藻類まで、さまざまな種類がある。

微細藻類の多くは、1つの細胞を生命単位とする単細胞生物で、葉緑体をもち、光合成によって栄養となる有機化合物を合成し、酸素を放出している。生物としての歴史は人間よりもはるかに長く、地球上に現れたのは今から30億年以上も前と考えられている。

初期の微細藻類は、シアノバクテリアという、単純な構造をした原核生物だった。それらが光合成を行って環境中の酸素が増えるにともなって、より複雑な真核生物が現れ始め

る。そして、シアノバクテリアが真核生物に取り込まれ、細胞内で共生するようになったことが、葉緑体の起源と考えられている。

シアノバクテリアを共生させた真核生物は一次植物と呼ばれ、その一部は陸に上がって現在の陸上植物へと進化していく。一方で、一次植物を取り込んで二次共生させた真核生物も現れ、二次植物と呼ばれる微細藻類となって多様性を増していった。微細藻類は現在、深海や極地のような厳しい環境から温泉まで、地球上のあらゆる水の中に数万種が生息している。

### 微細藻類の産業活用をめざす

もともと宿主の真核生物とは別の生き物だったシアノバクテリアが、どのようにして細

胞内共生体から細胞小器官である葉緑体に進化したのかという謎は、まだ完全には解明されていない。東京大学新領域創成科学研究科の河野重行教授は、葉緑体の分裂方法を手がかりに、その進化の謎を解き明かす研究を続けてきた。そして、研究の過程で微細藻類がもつ多様な可能性にも気づかされたという。

「微細藻類は太古から、炭素の固定と酸素の供給源として、また食物連鎖の一次生産者として、地球の生態系を作り出し、支えてきた重要な生物です。最近では産業利用も進みつつあり、例えばクロレラは食品として利用されてきただけでなく、バイオ燃料の生産でも注目されています。また、ヘマトコッカスは、アスタキサンチンというカロテノイドの一種で高い抗酸化作用をもつ物質の生産に利用されています。ただ、有用な微細藻類は大量培養が簡単ではなく、そのことが産業としての大

規模化の壁となっています。品種改良によって目的の物質を生産する能力に優れた品種を作り出すことや、最適な培養方法を確立することができれば、産業活用もより進むと考えました」。

河野さんのアイデアを形にする研究「微細藻類の倍数化と重イオンビーム照射によるバイオ燃料増産株作出に関する新技術開発」は、CRESTの研究領域「藻類・水圏微生物の機能解明と制御によるバイオエネルギー創生のための基盤技術の創出」の課題の1つとして採択され、2011年4月～2016年3月の研究期間に多くの注目すべき成果をあげた。

### クロレラのゲノムを解読、 オイル産生機構を明らかに

まずあげられる成果は、クロレラの一つであるパラクロレラ・ケスレリの全ゲノムを解読したことだ。河野さんはその目的を次のように説明する。「クロレラによるバイオ燃料生産に道筋をつけることがわれわれの研究目標の1つです。それにはまず、クロレラが細胞内にオイルを貯めるメカニズムを解明する必要があります。そこで、チェコ科学アカデミー微生物学研究所との共同研究で、クロレラの全ゲノムを解読し、それをもとにエネルギー代謝や物質生産の経路と、オイルやデンブンの生産にかかわる遺伝子を明らかにしました」。

この研究を支えたのは、CRESTの研究チームに参加した東京大学大学院オーミクス情報センターの服部正平センター長のグループによる、高速、高精度なゲノム解読技術だ。

クロレラは、培養する際に栄養分のチッ素やイオウが不足すると、デンブンをオイルを増産することがわかっている。そうした状態のときに活性化する遺伝子群がわかったことで、将来はゲノム編集によって、オイルやデンブンを生産する能力が高い品種を作り出せる可能性も出てきた。「また、遺伝子解析で、クロレラのオイル蓄積にはオートファジー関連遺伝子が働いていることも明らかになりました。クロレラがオイルを細胞内に貯めるのは、栄養不足の状態になると細胞内で自食が起きるといったメカニズムが明らかになったのも、今後につながる発見です」。

### クロレラの育種と 屋外での大量培養を実現

2つ目の成果としてあげられるのが、重イオンビームの照射によってオイルを増産するク

ロレラの品種を作り出し、その大量培養に成功したことだ。重イオンビームは、元素をイオン化して加速し、速度と方向の揃ったビームの状態としたもので、対象物に照射するとイオン化した元素が打ち込まれ、物理的、あるいは化学的にさまざまな作用が起きる。生物の細胞に当てれば染色体がバラバラに切れて人為的に突然変異を起こすことができるため、これまで植物や酵母などの品種改良にも利用されてきた。

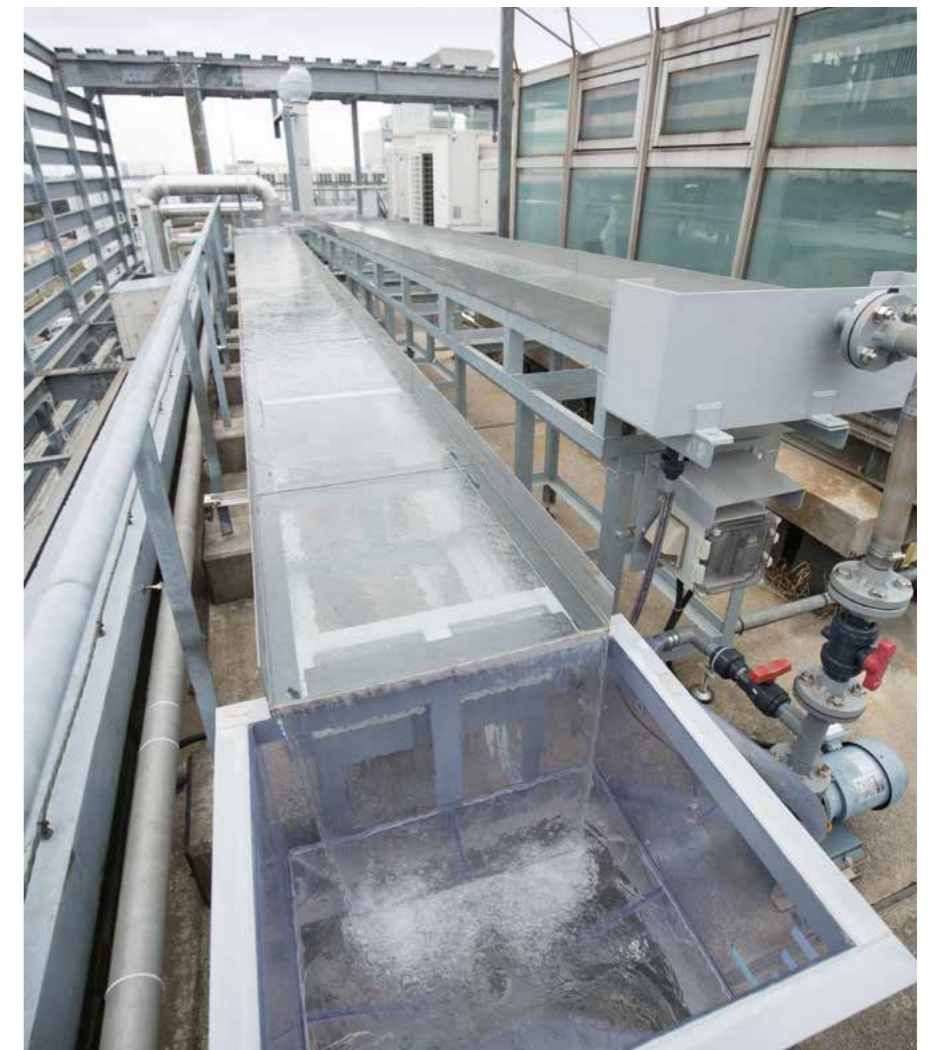
河野さんたちは、理化学研究所の仁科加速器研究センターの重イオン加速器で、炭素、アルゴン、ネオン、鉄のイオンビームを野生種のクロレラに照射して、さまざまな変異株を作り出し、培養する実験を繰り返した。その中で、デンブンをオイルの蓄積能力の高い株、有用な脂肪酸を蓄積する株など、多様な変異株を見つけている。

「藻類の育種という発想はこれまでありませんでしたが、産業活用するためには酵母のように優れた品種を作り出すことも必要です。それが可能であることを示したことは意義がある

でしょう」と河野さん。重イオンビーム照射による品種改良は、自然状態での突然変異を加速することであり、他種生物の遺伝子を導入する遺伝子組み換えとは根本的に異なるため、屋外での培養が制限されないことも利点だ。

作り出した変異株は、チェコ科学アカデミー微生物学研究所との共同研究で、実際に屋外の大型培養槽で培養することにも成功している。培養実験の中心となった、研究チームの竹下毅特任研究員は、屋外で培養することには大きな意味があるという。「クロレラのオイルやデンブンを増産するには、チッ素やイオウの欠乏という培養条件も重要です。しかし、クロレラ自体を増殖させて全体としての生産物の収量を上げるには、光のエネルギーが不可欠です。コストをかけずに得られる強い光、太陽光を利用した屋外培養の技術を確立していくことが、バイオ燃料生産を産業化していく上では欠かせません」。

チェコは、クロレラを食品としてだけでなく、入浴剤にも使うなどクロレラの活用が盛んな国だ。竹下さんはそのチェコで培養方法を学



屋上に設置された大型培養槽。取材時は冬季であったため屋外の培養は行われておらず、流れているのは撮影用に入れた水道水。



び、日本でも研究棟の屋上に設置した大型水槽での培養実験を重ねている。

## 細胞を1個丸ごと立体画像で観察できる技術

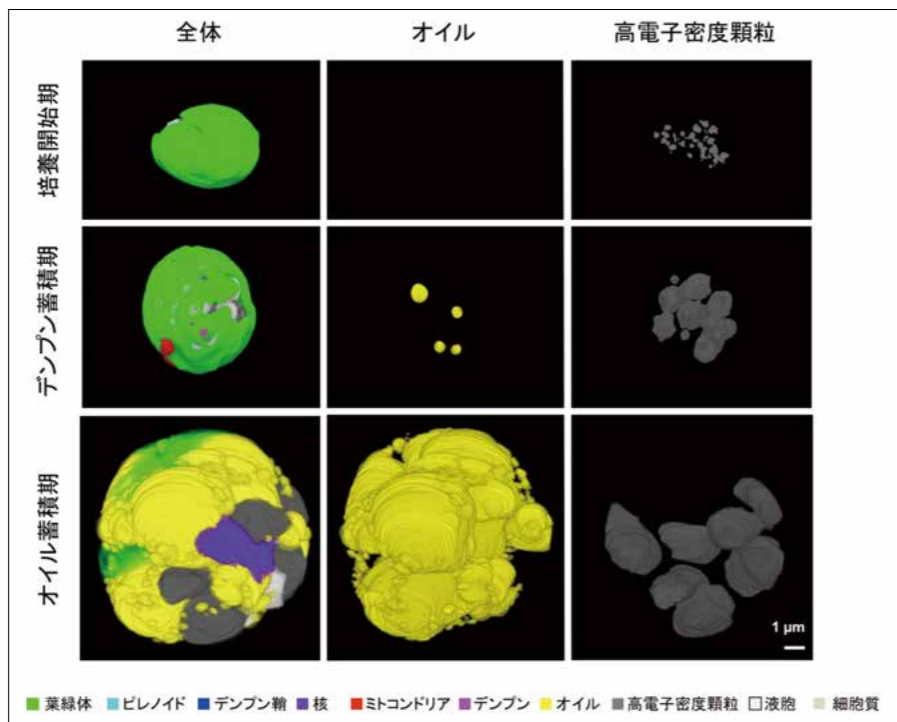
3つ目の成果は「電顕3D」技術を確立し、微細藻類の細胞内部の様子を明らかにし、細胞あたりのオイル量測定を実現したことだ。電顕3Dは、細胞を1枚あたり約80ナノ(10億分の1)メートルの超薄片に切り分け、1枚1枚を透過型電子顕微鏡で撮影し、その画像を、高解像度を保ったまま立体画像に再構築する技術である。

研究チームの大田修平特任助教は、電顕3D技術のエキスパートだ。「細胞を樹脂で固めてから、専用の機械でダイヤモンドナイフを使ってスライスしていきます。切る枚数は、直径約30マイクロメートルのヘマトコッカスの場合は350枚前後、約10マイクロメートルのクロレラは50～100枚程度で、完全に切り離さず、うまくリボン状につながるように切っていくのがコツです。その日の気候や体調にも左右される繊細な作業で、正確に切り出すには訓練が必要ですが、細胞内部の高解像度な立体画像を得られることで、細胞に含まれる物質の体積が正確に測定できるようになりました」と話す。

ヘマトコッカスは強い光を連続的に浴びると、固い細胞壁を作ってアスタキサンチンを含むオイルを細胞壁の近くに蓄積し、細胞を守ることが知られている。その際にオイルの体積が0.2%から約52%まで劇的に増加する



**大田 修平 (おおた しゅうへい)**  
 東京大学大学院 新領域創成科学研究科  
 先端生命科学専攻 特任助教



リンの蓄積過程を示す電顕3D像。培養開始期の細胞(上)、デンプン蓄積期の細胞(中)、オイル蓄積期の細胞(下)を左から細胞全体、オイル、高電子密度顆粒(リン蓄積場所)に分けて表示。

一方で、体積の約42%を占めていた葉緑体が9.7%にまで減少することが、電顕3Dによる観察で明らかになった。

細胞内の物質の動態や体積が把握できるこの技術は、今後、有用物質の生産能力を評価、推定するための基盤技術になると期待される。

## 画像によるモニタリング手法や特殊な培養法も開発

画像による観察や評価では、東京大学大学院新領域創成科学研究科の大矢禎一教授のグループが中心となって、顕微鏡画像の解析によって微細藻類の外見から内部の状態をモニタリングする手法も開発した。この手法は、大矢さんが確立した、酵母細胞を対象に蛍光顕微鏡画像から形態を解析するシステム「CalMorph」をベースとしており、微細藻類の生理状態、有用物質の生産量、他の生物の培地への混入状況をリアルタイムに観察できる。

「ヘマトコッカスは繊細で培養が難しいのですが、重イオンビーム照射によって丈夫な品種を作り出すことに加え、このモニタリングシステムで、細胞の状態を見ながら培養環境をきめ細かく制御することによって、アスタキサンチンの収量を増やせる可能性があります」と、河野さんは考えている。

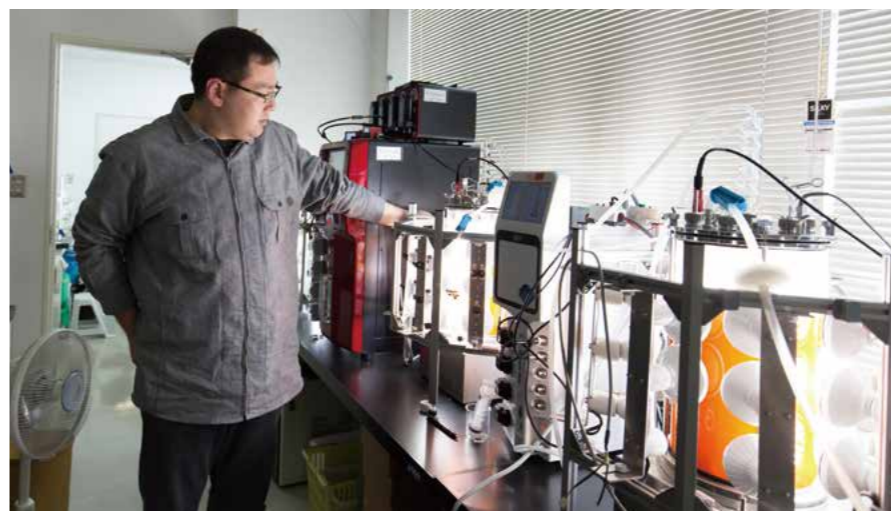
また、産業応用に向けた成果としては、東京薬科大学生命科学部の都筑幹夫教授のグループが中心となって、布などの固相表面で

の大量培養にも成功している。微細藻類の培養は通常、水の中で行うが、横型的水槽だと産業として大規模化するには広い土地が必要となる。そこで、特殊な布の表面にクロレラを付着させて、縦に設置して培養液を流しながら育てる方法を考案した。縦型なら狭い場所でも効率よく培養することができる。

## 開発した成果を社会に送り出す

こうしたCRESTでの成果をできるだけ早く社会に送り出すため、河野さんは「クロレラによる複数色のカロテノイドと長鎖不飽和脂肪酸の大量生産」と題した研究プロジェクトで、大学発新産業創出プログラム(START)に応募し、2015年度に採択された。STARTは、高い可能性をもった研究成果や技術を社会還元していくことをめざし、技術を事業化するノウハウをもった事業プロモーターと研究者をつないで、事業化に向けた研究開発の推進とベンチャー創業を支援するプログラムだ。

河野さんのプロジェクトは、株式会社東京大学エッジキャピタル(UTECH)が事業プロモーターとなり、さまざまな面からサポートしながら事業化をめざしている。「われわれが作出したオイル高生産クロレラの中には、体積の66～75%ものオイルを貯める株もあります。そのオイルの組成を調べたところ、健康に良いと言われるオメガ3脂肪酸を52%も含むことがわか



実験室内の培養設備。光の照射時間などさまざまな条件下で実験を行う。

りました。ならば、品種や培養条件を変えることで、そのほかにも機能性と市場価値の高い物質を作れるのではないかと考えました」。河野さんは事業化を考えたいきっかけをそう話す。

## まずは有用物質の高品質・少量生産から

現在、各種の脂肪酸をクロレラに作らせる研究に取り組んでいるのが、研究チームの山崎誠和特任助教だ。「クロレラなどの緑藻類は、炭素数18までの脂肪酸しか作らないのが定説となっていますが、バラクロレラ・ケスレリは炭素数47の脂肪酸まで作る能力があると言われています。そこで、重イオンビームを照射して、さまざまな変異株を作ってみたと、炭素数22のエルカ酸や、24のネルボン酸を貯める株など、可能性のあるものがい

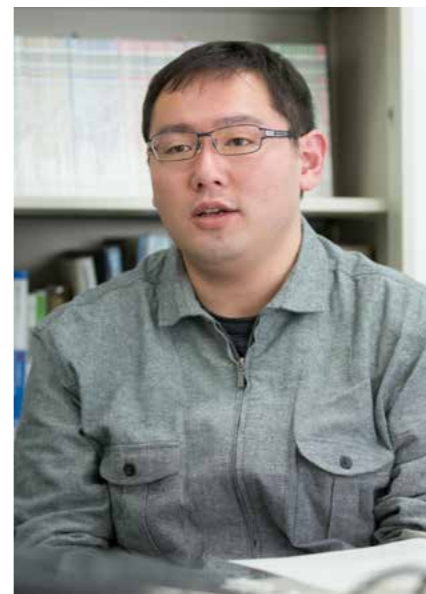


**山崎 誠和 (やまざき ともかず)**  
 東京大学大学院 新領域創成科学研究科  
 先端生命科学専攻 特任助教

ろいろと見つかっています」と山崎さんは手応えを感じている。

エルカ酸は難病のALD(副腎白質ジストロフィー)の症状軽減や発症予防に効果があるとされるほか、化粧品などにも利用される。ネルボン酸は不眠症治療薬として用いられるなど、炭素数の多い長鎖不飽和脂肪酸には体の生理機能と深くかかわるものも多く、微細藻類による生産が可能になれば産業としての発展も期待できる。

竹下さんは、カロテノイドを作るクロレラを見つけ出し、大量培養に挑んでいる。「ルテインやゼアキサントリン、アスタキサンチンなど、さまざまな種類のカロテノイドを作るクロレラの変異株を作り出して、培養方法の確立をめざしています。微細藻類は、試験管ではうまく培養できても、容量を増やしていくと光の当たり方などの条件が変わるために培養が



**竹下 毅 (たけした つよし)**  
 東京大学大学院 新領域創成科学研究科  
 先端生命科学専攻 特任研究員

難しくなります。現在、容量10リットルのガラスタンクでの培養に成功しており、その規模をさらに大きくしていくことが今後の課題です」。

大規模培養が難しい藻類だが、まずは健康機能のある物質の高品質・少量生産で新たな産業分野と市場を開拓していきたいと河野さんたちは考えている。この分野を足がかりに市場が拡大していけば、培養技術なども発展し、バイオ燃料の生産も現実味を帯びてくるだろう。

## 環境浄化とリン回収能力にも期待

STARTでの研究テーマ以外に、河野さんたちはクロレラが環境中のリンを回収する能力にも注目している。その研究の発端となったのは大田さんの発見だ。「リンが環境中に豊富にあるときに必要以上に取り込むという現象はバクテリアでは知られていましたが、藻類でも同様のことが起きるのを、電顕3Dの立体画像で発見しました。バラクロレラ・ケスレリを用いた実験では、イオウを欠乏させて培養するとオイルの生産とともにリンの取り込みが加速され、通常の4.3～4.8倍ものリンを、ポリリン酸の形で細胞内に蓄積することを確認しています。この能力を、汚水の浄化や肥料の生産に利用できないか、可能性を探っているところです」。

リンは生物の必須ミネラルで、作物肥料にも欠かせない成分だが、近年はリン鉱石の枯渇による肥料の価格上昇と食糧危機が危惧されている。一方で、工場や家庭からの排水に含まれるリン酸は、河川などの富栄養化を促進する汚染物質として問題視されている。クロレラをメタン発酵施設や畜産施設などからの廃液の浄化に利用してリンを回収するシステムができれば、環境浄化と肥料・オイルの生産を同時に行う一石三鳥の効果をねらえるのだ。

身近な存在でありながら、これまであまり解明が進んでこなかった微細藻類。水とわずかな栄養分、光のエネルギーで炭素を固定し、酸素と有用物質を生み出す力を利用すれば、きわめて環境に優しい化学工業を実現できる可能性がある。河野さんは、その可能性に大きな夢を託す。「秘められた能力を生かすことで、エネルギー源、食品、医薬品などの原料として有用な化合物の生産や、グローバルに役立つ環境浄化が実現できれば、微細藻類が地球を救うことになるかもしれません」。