

藻類による物質生産では、光の自己遮蔽<sup>しやへい</sup>効果による細胞密度の頭打ちと、光エネルギーを物質生産に集中できないことが実用化の妨げとなっていた。神戸大学先端バイオ工学研究センターの蓮沼誠久教授はこの課題解決に際し、二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)吸収と代謝を維持したまま細胞分裂を停止させる細胞増殖制御因子を発見した。さらに、AIと代謝工学を組み合わせることで物質生産株の開発を加速するとともに、実験操作のオートメーション化にも取り組んでいる。

## AIと代謝工学を組み合わせ 生産株開発を加速

蓮沼 誠久 Hasunuma Tomohisa

神戸大学 先端バイオ工学研究センター 教授  
2019年度より未来社会創造事業研究開発代表者

### 莫大な情報から特徴を抽出 物質高生産化因子を発見

バイオものづくりには酵母やカビを使う方法もあるが、植物を原料として調達しなければいけない。育てた植物を刈り取って加工し、微生物が使いやすい形にすることで、はじめてバイオ生産が可能になるが、この前処理が環境に負荷をかけてしまうことが欠点だった。これに対し、微細藻類を使う場合は、自分が吸収したCO<sub>2</sub>でものづくりができるため、前処理や原料となる植物は不要だ。必要なのは太陽光と水、CO<sub>2</sub>、少しの栄養分のみで、効率的なものづくりに貢献できる。

一方で課題もある。微細藻類は光を利用してCO<sub>2</sub>を変換するが、物質生産と細胞分裂が連動するために光エネルギーの利用効率が低いこと。そして、細胞密度が濃くなると光が行き渡らなくなり、代謝効率が落ち

る遮蔽効果である。こうした課題に挑むのが、未来社会創造事業「細胞分裂制御技術による物質生産特化型ラン藻の創製と光合成的芳香族生産への応用」の研究開発代表者を務める神戸大学先端バイオ工学研究センターの蓮沼誠久教授だ。蓮沼さんは、CO<sub>2</sub>吸収と代謝を維持したまま細胞分裂を停止させる細胞増殖制御因子を発見し、芳香族化合物の効率的な生産において、世界トップレベルの生産量を達成した。

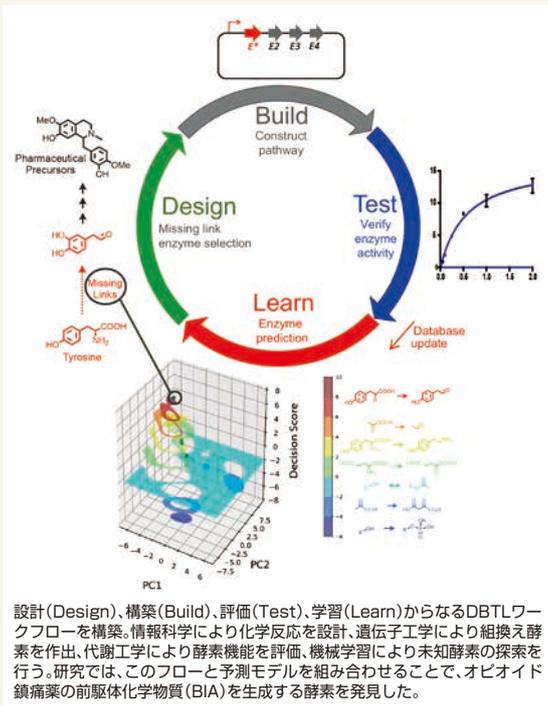
社会実装に向けて、さらなる生産性向上を目指しているが、新しい課題も見えてきた。生産性を上げることはできたが、藻類は生き物なので寿命がある。「夢のような話ですが、最終的には不老不死で生産だけに特化した物質生産特化型細胞を実現したいと考えています。もし、可能となれば大きなゲームチェンジになるでしょう」と話す。

蓮沼さんは、このゲームチェンジ

ングを可能にするべく、生体内に含まれる多様な代謝物質の種類や量を網羅的に分析するメタボローム解析の技術開発にも取り組んできた。膨大なデータを高精度で高速処理するシステム開発がカギになる。こうして得られた結果を、生産量や生産効率を高める代謝経路の設計に生かすことで、高機能な物質をより短期間で生産することが可能となる。

また、実験操作のオートメーション化にも取り組んでいる。1回の実験で大量のサンプルを処理でき、正確なデータを出してくれるようなロボットシステムの開発が生命理解を加速させる。莫大なデータ<sup>ぼくだい</sup>を処理するための技術にAIを取り入れてきたのも強みだ。「代謝工学に、こうした基盤的な技術を組み合わせることで、生物が示している特徴をより早く抽出でき、それが物質高生産化因子の発見にもつながりました」と笑顔を見せる。

図1 AI技術を活用した未知酵素の探索



## 汽水域で発見された藻類 蓄えたデンプンをオイルに

このAIとバイオを組み合わせた手法は、未知の酵素の発見にも役立った。鎮痛薬の原料に使われるベンジルイソキノリンアルカロイド(BIA)は植物から抽出される化合物だが、大規模な栽培や工業処理が必要なために、環境的、経済的な負荷をもたらしてきた。BIAは、植物由来の遺伝子を微生物に導入して培養することで効率的な発酵生産が可能だが、代謝経路を構成する酵素の一部は未知だった。蓮沼さんらは、機械学習予測モデルを構築し、未知酵素の発見に成功。大腸菌によるBIA生産も実現した(図1)。

さらに台湾の汽水域から、光合成によってCO<sub>2</sub>を固定し、油脂を生産する微細緑藻*Chlamydomonas* sp. JSC4を単離した。この微細緑藻の特徴として、よく増殖して多量のデンプンを蓄積すること、デンプンを蓄積しているときに、海水刺激を与えるとデンプンをオイルに変換することが挙げられる。生産量を上げることができればバイオ燃料の生産も担えるかもしれないと、蓮沼さんは

量子科学技術研究開発機構量子ビーム科学部門の佐藤勝也上席研究員らと共に、微細藻類における炭素リソースを炭水化物から油脂に再分配する手法を開発した。

この新たに単離した藻類はこれまでの知見の積み重ねがなかったことから、イオンビームを照射して突然変異を誘発させることで、有用種の探索を行った。その中で、明暗周期条件でも油脂を多く生産する緑藻変異株*Chlamydomonas* sp. KOR1が見つかったという。通常、緑藻細胞内のデンプンは明期で増加し、暗期に分解、減少するが、完全には分解されずに多くが蓄積する。一方、KOR1はデンプン枝切り酵素の破壊により、デンプンではなく、別種

の多糖類であるフィトグリコーゲンが明期で増加し、暗期で完全に分解されていた。

またKOR1では、デンプン代謝経路と油脂合成経路の中間代謝物が全体として増加していることを見いだした。「このことから、ISA1遺伝子の破壊による油脂生産向上の代謝メカニズムとして、フィトグリコーゲンが速やかに分解され、炭素リソースが中間代謝物を介して油脂生産へと再分配されることが明らかになりま

した」と蓮沼さんは成果のポイントを説明する(図2)。

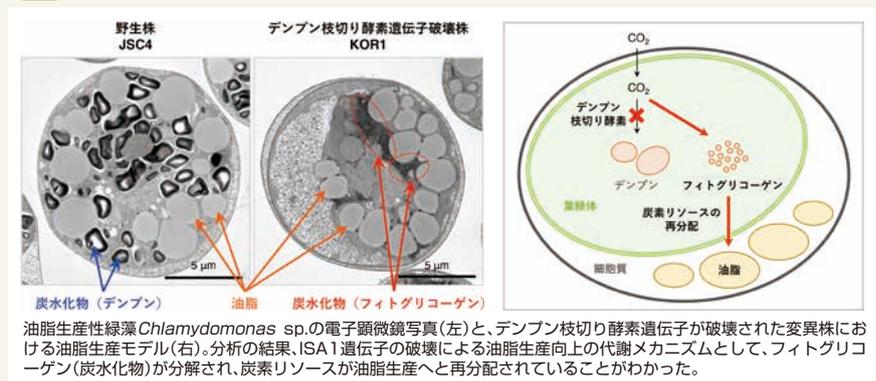
AIやオートメーション化の進歩により研究期間の大幅な短縮が図れるが、人間の作業がなくなるわけではない。AIに入れる膨大なデータは、人間が行う実験の積み重ねが必要だからだ。また、どんなデータを入れるかは研究者の知識や経験に委ねられるため、研究者には広い見識が必要になる。

蓮沼さんは「これからの研究者には、国際感覚を磨くことが大切だと考えています。私の研究室でもさまざまな文化の違いや習慣、知識と触れ合い、積極的に見識を広げられるよう、国際交流の機会を設けています」と語る。現在はコロナ禍で対面での交流は減ってしまったというが、海外の研究者とオンラインで合同セミナーを企画し、研究者同士だけでなく、学生が海外研究者や先方の学生とも交流を深められるようにしているという。

こうした多様なバックグラウンドを持つ研究者との交流から新たな発見やアイデアが生まれ、やがては国際的な研究プロジェクトへの参画、そして技術革新へと確実につながっていくことだろう。もはや既存の手法の延長だけでは、脱炭素社会の実現という大きな目標を達成できないことは明白だ。蓮沼さんは新たに育ってきた若手研究者とともに、これからもゲームチェンジングテクノロジーを追い求め続ける。

(TEXT:伊藤左知子, PHOTO:伊藤彰浩)

図2 炭水化物を油脂に変換する微細藻類



油脂生産性緑藻*Chlamydomonas* sp.の電子顕微鏡写真(左)と、デンプン枝切り酵素遺伝子が破壊された変異株における油脂生産モデル(右)。分析の結果、ISA1遺伝子の破壊による油脂生産向上の代謝メカニズムとして、フィトグリコーゲン(炭水化物)が分解され、炭素リソースが油脂生産へと再分配されていることがわかった。