

バイオテクノロジー産業において、従来から微生物の「醗酵」を利用した有用化合物の生産は多々行われてきた。近年、微生物の「醗酵」を利用した有用化合物の生産技術が非化石原料の活用技術の1つとして利用されている。植物や光合成微生物などにより炭酸固定されてできた糖などを炭素源として利用し、遺伝子改変された微生物に目的の有用化合物を生産させるというものである。この「合成生物学」を利用した微生物生産技術については欧米が先行しており、多くの汎用化学品については既に発酵生産による製造技術のカatalog化が進んでいる。Catalog化されている汎用化学品の具体的な例として、自動車用燃料を代替するバイオエタノール、ポリ乳酸の原料である乳酸をはじめ、1,3-プロパンジオール、 γ -アミノ酪酸、4-アミノ桂皮酸などの汎用ポリマー原料が挙げられる。さらに製造産業へ適用された例として、米国のバイオベンチャーである Genomatica 社と独 BASF 社が共同で、基幹汎用化合物である 1,4-ブタンジオール (BDO) を年間 5 万トン以上生産することに成功している。

有用化合物を微生物に生産させるとき、細胞内の炭素の流れだけでなく、エネルギーの生産・消費や酸化還元バランスをも含めた『代謝』を最適に設計する技術は必須である。なぜなら細胞内の表現型を理解し、その情報を目的の細胞の代謝設計およびその後の育種に応用できるからである。しかし、1つの細胞内で 1,000 以上存在する代謝反応を人間の頭だけで考えるのには限界があり、コンピュータによる計算力が必須となる。特に近年においては、ゲノムシーケンス技術と情報処理技術の革新によるアノテーションの迅速化により、ゲノムスケールレベルで全代謝反応をコンピュータ上に記述出来るようになった。つまり、ある環境での微生物細胞の代謝の振る舞いを予測する技術が確立された (ゲノムスケールモデル: GSM)。現在は GSM を用いた細胞の代謝設計から、実際の実験による検証までをシステムティックに行い、ハイスループットに目的化合物の生産性を向上させる研究が盛んである。しかし、既存の GSM では非天然化合物の生合成経路を予測・設計することはできない。また、宿主細胞以外が持つ代謝反応を利用した設計も困難である。我々はこれらの問題を解決する技術となる代謝設計ツールを開発し、実用微生物へ技術展開した。ここでは2つのツールについて説明する。

BioProV: 人工代謝経路の設計ツール

このツールの概要は以下の通りである。

1. KEGG (<http://www.genome.jp/kegg/>) や BRENDA (<http://www.brenda-enzymes.org/>) といった代謝反応・酵素反応が格納されているデータベースから、個々の酵素という概念を外し、化学反応パターンだけを記述した。そして、同様の化学反応パターンをひとつの化学反応として再分類化し、コンピュータに学習させた。
2. 学習の方法としては、各反応において、前駆体と生成物を SMILES という表記方法で記述し、その反応メカニズムを SMIRKS という方法で全て記述した。
3. 実際のシミュレーションにおいては、目的化合物を SMILES で記述し、インプットデータとする。そして、それをもとにランダムにかつ網羅的に前駆体を逆合成していく。その逆合成された前駆体の中に、生体内での存在が既知の化合物が出てくるとシミュレーションが成功となる。つまり、その既知の生体化合物を出発物質として、設計された人工代謝反応を実現することができれば、目的の化合物が生合成できる。

HyMeP: ハイブリッド代謝設計ツール

既存の GSM では、宿主細胞が持つ代謝反応の範囲内でしか代謝設計はできない。そこで、宿主細胞以外の生物が持つ代謝反応を網羅的に付加し、目的の化合物を効率良く生産するためのハイブ

リッドな代謝設計ができるツールを開発した。このツールの概要は以下の通りである。

1. KEGG データベース (<http://www.genome.jp/kegg/>) にある全生物種の代謝反応から、利用する宿主細胞が持つ代謝反応を除いたものをデータベースとして格納する。
2. 作成したデータベースから宿主細胞の GSM に接続する反応経路を選び出し、ハイブリッドな代謝経路 (HyMeP) を構築する。
3. 構築した HyMeP を使って目的化合物を最大生産することのできる効率の良い代謝経路を設計する。

HyMeP による理想的な代謝設計図を描いた後には、増殖および目的化合物への代謝を共に考慮することでより合理的な代謝設計が可能になる。このツールを用いて、大腸菌を含む様々な微生物に実用展開し、理論収率を向上させる代謝設計を提案した。

微生物細胞を用いて有用化合物を効率的に生産させるには、コンピュータ計算による細胞内の最適な代謝経路の設計は必要不可欠である。本講演では、上記 2 つのツールの有効性について述べる。