

放線菌セルファクトリー「N-STePP®」の開発

(1. 長瀬産業株式会社、2. 京都大学医学研究課、3. 理化学研究所) ○仲谷 豪¹、野口 祐司¹、石井 伸佳¹、嘉悦 佳子¹、仲島 菜々実¹、厨 祐喜²、白井 智量³、荒木 通啓²、曾田 匡洋¹

Development of *Streptomyces* Cell-Factory, "N-STePP"

(1. NAGASE & CO. LTD., 2. Kyoto University, 3. Institute of Physical and Chemical Research) Yuji Noguchi¹, Nobuyoshi Ishii¹, Keiko Kaetsu¹, Nanami Nakashima¹, Yuki Kuriya², Tomokazu Shirai³, Michihiro Araki², ○Takeshi Nakatani¹

Keywords : *Streptomyces*; *Smart-cell technology*; *ergothioneine*

長瀬産業株式会社では、ストレプトマイセス属放線菌を用いたバイオ生産プラットフォーム「N-STePP®」の開発を進めている。同細菌は、抗生物質のストレプトマイシン、抗寄生虫薬のエバメクチン等に代表される生理活性物質の生産菌であり、現在も新規な有用化合物の遺伝子リソースとして鋭意研究が進められている。しかし、一般的には新規な二次代謝産物を放線菌を用いて生産を行う場合、目的化合物の遺伝子クラスターの発現を増強するなどの検討を重ねても、数 mg/L～数 g/L と低い生産レベルとなることも多い。ターゲット化合物の性質上、医薬品等となる場合はこのように低い生産量でも事業が成立し得るが、化粧品や食品市場など、より低価格の市場で利用される化合物などはこの生産性の低さが課題となる。多くの場合、まずは二次代謝経路に注目して改変を進めるが、意外にも低生産性の原因として、目的の二次代謝産物の材料となるアミノ酸、アシル CoA、ATP、NADPH などの一次代謝経路上の基質、補酵素、エネルギーの供給不足が大きい要因であることが分かってきている。しかし、ストレプトマイセス属細菌の一次代謝に関する知見や、それら情報を収集する為の技術基盤が、大腸菌や酵母に比べて不足しており、これが放線菌由来化合物の事業化の大きな課題である。

当社ではこの課題を克服するために、副生物の生成経路の削除、基質・エネルギー・補酵素の供給強化、代謝制御系の解除、ゲノムの縮小化などの検討を重ねることで、生産ホストにおける一次代謝経路の最適化を進めてきた。これらの取り組みにより、二次代謝産物でも、10 g/L から、ターゲット化合物によっては 100 g/L を超える生産量を達成できるホストの開発に成功している。

近年では新たな取り組みとして、当社ホスト *Streptomyces lividans* TK64 のゲノム情報を基に代謝モデルを構築し、このモデルを用いてターゲット化合物の生産シミュレーションを行うことで、*in silico* で生産性の向上に寄与する代謝改変を予測することを目指してきた。本発表では、当社で近年注力している天然アミノ酸「エルゴチオネイン」の生産菌開発を事例に当社の取り組みを紹介する。