



【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関
東京農業大学関係報道機関

平成30年9月13日

国立大学法人広島大学
学校法人東京農業大学

記者説明会（9月18日（火）14時・東京）のご案内

有用微細藻類実用化のためのバイオセーフティ技術を開発
～遺伝子組換え藻類の安全な利用に貢献～

【本研究成果のポイント】

- 微細藻類は温室効果ガスであるCO₂を吸収してバイオ燃料などに変換できることから、今後の低炭素化社会の構築に貢献する技術として期待されています。
- 様々な有用遺伝子組換え藻類が開発されていますが、実用化のためには生物多様性への影響がないように、自然環境中における増殖を制限したり、培養施設外では生存できないようにしたりする仕組みを導入することが強く求められます。
- 今回の研究により、研究グループがこれまでに開発していた亜リン酸^{注1)}を利用したバイオセーフティ技術が微細藻類のモデルである藍藻に有用であることが実証されました。
- 本手法の拡張性が実証されたことにより、実用化が期待されている他の微細藻類や、現在盛んに開発が進められているスマートセル^{注2)}など様々な組換え微生物の安全性を高めるために利用されることが期待されます。

【概要】

広島大学大学院先端物質科学研究科の廣田隆一准教授、黒田章夫教授、本村圭研究員、東京農業大学バイオサイエンス学科の渡辺智准教授らの研究グループは、遺伝子組換え藻類の増殖を制限し、安全性を高めるバイオセーフティ技術を開発しました。

バイオ燃料や有用な化合物を作ることを目的として、様々な遺伝子組換えが施された微細藻類が作られていますが、実用化の課題として組換え体が生物多様性へ与える影響への懸念があります。この対策として、2017年3月、廣田准教授らは、亜リン酸というリン化合物に微生物の増殖を完全に依存させ、組換え微生物の生存をコントロールする生物学的封じ込め技術^{注3)}を開発しました。この方法は、非常に高い効果を示す他、大規模な培養にも対応できる経済性も兼ね備えているため、微細藻類への適用が期待されてきました。

今回の研究では、実際にこの封じ込め技術が微細藻類のモデルである藍藻に適用可能であることを実証しました。本成果は、微細藻類以外にも現在国際的に開発が激化しているスマートセルへの適用も可能であり、医療、農業、環境分野など遺伝子組換え微生物の新しい産業利用の形態を生み出すことが期待されます。

本研究は、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 先端的低炭素化技術開発（ALCA）、JSPS 科研費16K14889の一環で行われました。

本研究成果は、米国時間の2018年9月10日に米国科学誌「ACS Synthetic Biology」のオンライン速報版で公開されました。

本件につきまして、下記のとおり、記者説明会を開催しご説明いたします。
ご多忙とは存じますが、是非ご参加いただきたく、ご案内申し上げます。

記

日 時：平成30年9月18日（火）14：00～14：40

場 所：キャンパス・イノベーションセンター5階508B号室(JR 田町駅徒歩 1 分)
(広島大学東京オフィス 同センター4階 TEL:03-5440-9065)

出席者：広島大学大学院先端物質科学研究科 廣田隆一准教授

【論文情報】

- 掲載雑誌：ACS Synthetic Biology
- DOI番号：10.1021/acssynbio.8b00199
- 論文題目：“Synthetic Phosphorus Metabolic Pathway for Biosafety and Contamination Management of Cyanobacterial Cultivation”（リン代謝経路の改変による藍藻のバイオセーフティ技術と雑菌混入抑制）
- 著者：Kei Motomura, Kosuke Sano, Satoru Watanabe, Akihiro Kanbara, Abdel-Hady Gamal Nasser, Takeshi Ikeda, Takenori Ishida, Hisakage Funabashi, Akio Kuroda, and Ryuichi Hirota

【研究の背景と経緯】

現在、遺伝子工学技術によって有用な微生物株が開発され、すでに様々な産業分野で利用されています。さらに、ゲノム編集技術を始めとする高度な遺伝子工学技術の発展により、従来の遺伝子工学技術だけではなし得なかった、高度に遺伝子改変された微生物株の作製も可能になってきています。これらの遺伝子組換え体は、環境、エネルギー、食糧など人類が抱える様々な問題を解決できる可能性を秘めていますが、組換え体が生物多様性へ与える影響が懸念されるため、開放的な環境で利用することはできません。また、閉鎖的な環境で利用するには物理的封じ込めのために高いコストをかけて施設を整備することが必要です。そこで、開放的な環境で利用するために、組換え体の環境中における意図せぬ増殖を制限したり、仮に環境中に漏れ出ても生存できないようにしたりする生物学的封じ込めのより効果の高い方法が強く求められています。

生物学的封じ込めとは、遺伝子組換え体の実験室環境から意図せず漏れ出した場合に備え、宿主微生物が自然環境中では生存できないような性質をあらかじめ与えておく技術です。近年、遺伝子工学技術の発展を背景に、このような組換え生物の安全性を高めるバイオセーフティ技術への注目が高まっています。しかし、従来の手法では、封じ込めの効果が低いことや、適用できる微生物種が限定されること、さらにコストが非常にかかるという問題がありました。本研究グループでは、これらの課題を克服し、さらなる効果の向上や効率化につながる手法を開発していました。

【研究の内容】

リンはあらゆる生物が必要とする栄養素であり、通常生物はリン酸 (HPO_4^{2-}) をリン源として利用します。研究グループは、先行研究によって特殊な微生物が有するリンの代謝経路を利用し、宿主生物の代謝を改変することによって、亜リン酸 (HPO_3^{2-}) だけしか利用できない性質を作り出すことに成功させていました。亜リン酸は環境中に存在しないため、この性質を付与された生物は環境中では増殖することができません。この方法は、現在報告されている他の封じ込め手法と比べ極めてシンプルで、さらに亜リン酸の価格は非常に安価であることから、高い封じ込め効果と、経済性を兼ね備えた実用的な手法として期待されてきました。

今回の研究では、この方法を微細藻類のモデルである藍藻に適用することを試みました。微細藻類は光合成により CO_2 から有用物質を作ることができるため、クリーンな物質生産宿主として期待されていますが、屋外培養における有効な拡散防止措置がありませんでした。システムの鍵となる亜リン酸輸送体タンパク質の機能的な発現を可能にする技術改変を行った結果、亜リン酸依存性を付与することに成功し、その効果も先行研究で適用した大腸菌と同程度の非常に高いものでした (図1)。また、このセーフティ技術が施された藍藻は、環境中に存在する可能性があるリンは一切使用できません (図2)。さらに、亜リン酸が得られない場合には生存率が急速に低下し、 10^8 個の細胞が二週間以内に全て死滅しました (図3)。

これにより、仮に地震などの災害事故や豪雨・高波によるオーバーフローによって培養設備から微細藻類が河川などに漏れ出したとしても、生態系におよぼす影響を大幅に低減できることから、安全な組換え藻類の実用化に貢献することが期待されます。その他にも、通常生物が利用できない亜リン酸をリン源としていることから、野生種藻類が混入しても目的株を容易に優占化することが可能であることも確認されており、本手法が培養の効率化にも貢献できることが示されました。

【今後の展開】

現在、組換え微生物の産業利用は物理的に封じ込められた閉鎖的な環境のみに限られています。医療、農業、環境・エネルギー分野など、開放的な環境における利用を想定した組換え微生物が作製されています。しかし、このような組換え体をそのまま屋外で使うことは生物多様性への影響のリスクが高く、安全性を担保する技術が同時に組み込まれる必要があると考えられています。本手法は、組換え体利用のリスクを大幅に低減しますが、今後は実際の環境における変異体の出現の可能性や生存率の変化、土着の生物に対する影響など、多角的な評価による安全性の検証実験が必要となります。また、本技術の適用が拡張されている微生物は原核微生物のみであるため、真核微生物へ適用範囲を拡張することにより、さらに効果的な低炭素化社会の構築技術の開発につながっていくことが期待されます。

[参考図]

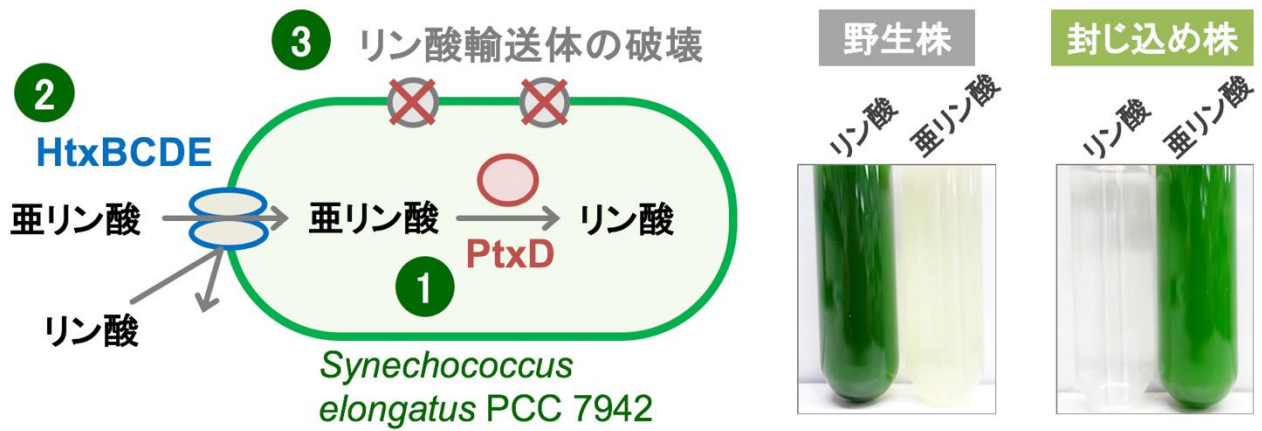


図 1：リン代謝経路の変更による藍藻封じ込め株の作製

亜リン酸依存性の付与には、(1) 亜リン酸酸化酵素 (PtxD) 遺伝子の発現、(2) 亜リン酸特異的輸送体 HtxBCDE の機能的発現、(3) 宿主の内在性リン酸輸送体の同定と破壊が必要となる (左図)。藍藻 *Synechococcus elongatus* PCC 7942 に本手法を適用した封じ込め株 (写真右) は、環境中で得られるリン源であるリン酸は利用できず、亜リン酸添加時にのみ増殖が可能となった。

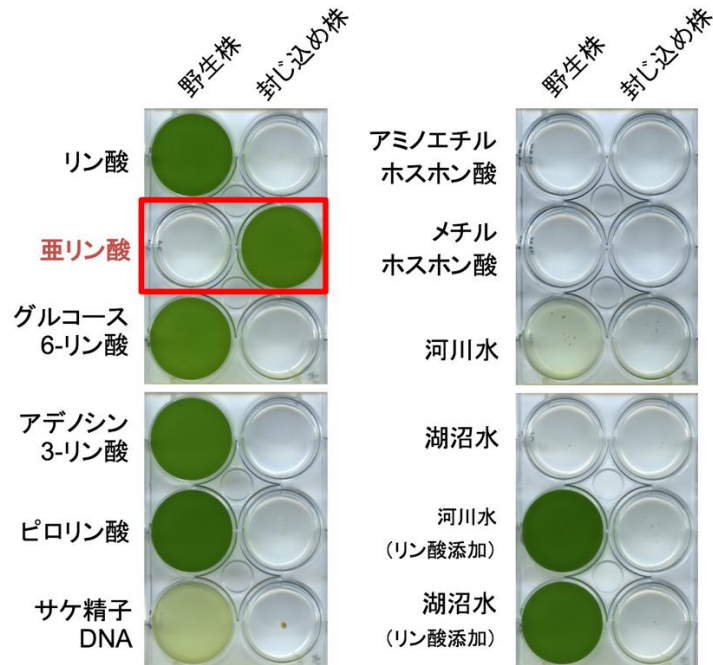


図 2：環境中に存在する様々なリン源の利用能

様々なリン化合物をリン源とする培地における野生株と封じ込め株の増殖。封じ込め株は亜リン酸が含まれる培地でのみ増殖可能であるが、他の培地では全く増殖しない。培地は BG-11 を基本培地として使用し、リン化合物の濃度は全てリン換算で 0.2 mM とした。

封じ込め株

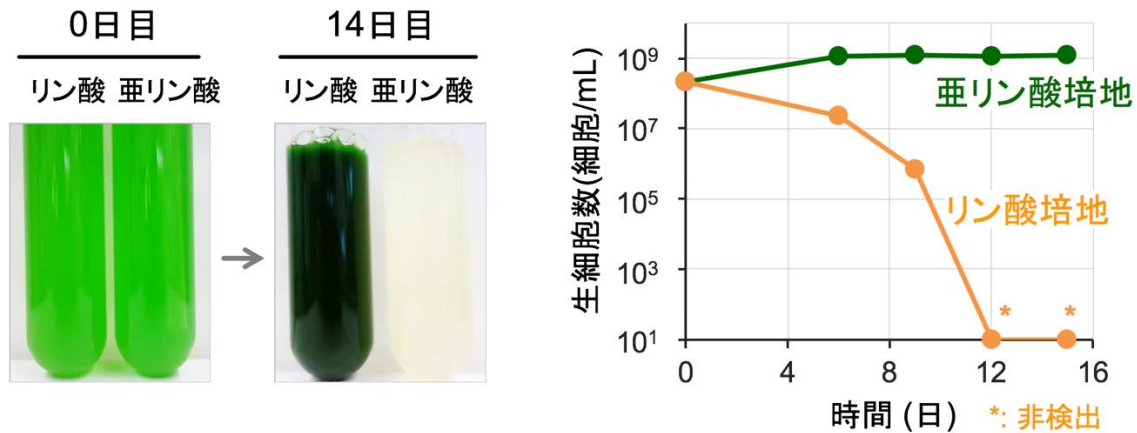


図3：封じ込め株の生存率変化

亜リン酸を含む培地、亜リン酸を含まない培地(いずれも BG-11 培地を基本培地として使用)で野生株と封じ込め株をそれぞれ培養し、経日的に亜リン酸を含む固形培地で生育するコロニー数を計測し、生存する細胞数の変化を調べた。亜リン酸を含まない培地では生細胞数が低下し、12 日後にはほぼ検出されなくなった。

[用語解説]

注1) 亜リン酸

化学式 H_3PO_3 で表される+3価の無機リン化合物。自然環境中では検出限界値以下であり、常温常圧では酸化されやすくリン酸となる。

注2) スマートセル

遺伝子組換え、ゲノム編集などにより、機能発現力を高めた細胞。スマートセルが関係する世界市場(発酵関連分野)は約 2.5 兆円(2013 年、経産省調べ)。国内外でスマートセルの開発と産業利用への展開が急速に進展しており、経済・社会の新たな可能性を創造するバイオテクノロジーの基本システムとして注目されている。

注3) 生物学的封じ込め

遺伝子組換え生物が環境中に拡散することを防止するために採られる手法の1つ。特定の栄養源に依存する性質を遺伝的に与え、その物質が得られないと増殖できないようにする受動的なものや、特定の条件になると毒素を作り出し死滅するような能動的な封じ込め手法がある。組換え体を物理的に容器や設備内に閉じ込める物理的封じ込めとともに、安全性を確保するための手段として用いられる。

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

廣田 隆一（ヒロタ リュウイチ）

広島大学 大学院先端物質科学研究科 准教授

〒739-8530 広島県東広島市鏡山1-3-1

Tel : 082-424-7749 Fax : 082-424-7047

E-mail : hirota@hiroshima-u.ac.jp

<報道担当(記者説明会に関すること)>

広島大学 財務・総務室 広報部 広報グループ

〒739-8511 広島県東広島市鏡山1-3-2

Tel : 082-424-3749 Fax : 082-424-6040

E-mail : koho@office.hiroshima-u.ac.jp

(別紙)

【FAX返信用紙】

FAX：082-424-6040

広島大学財務・総務室広報部広報グループ 行

記者説明会（9月18日（火）14時・東京）のご案内

有用微細藻類実用化のためのバイオセーフティ技術を開発

～遺伝子組換え藻類の安全な利用に貢献～

日時：平成30年9月18日（火）14：00～14：40

場所：キャンパス・イノベーションセンター5階508B号室(JR田町駅徒歩1分)
(広島大学東京オフィス 同センター4階 TEL:03-5440-9065)



出席者：

広島大学大学院先端物質科学研究科 准教授 廣田隆一

ご出席

ご欠席

貴社名 _____

部署名 _____

ご芳名 _____ (計 名)

電話番号 _____

※誠に恐れ入りますが、上記にご記入頂き、9月14日（金）17：00までにご連絡ください。

発信枚数：A4版 7枚（本票含む）