



代謝工学とは？その発展と応用性

田代 幸寛

『代謝工学 (Metabolic Engineering)』が、1991年に初めて提唱されてから、その用語は世界で広く認知されるようになった。2008年11月時点で『Metabolic Engineering』をキーワードとして検索ツール“Scopus”で検索すると、原著論文1128報、総説477報、Conference paper 253報である。2000年で年間100報程度であったものが、2007年には265報と2000年代に急増していることから、ホットな研究分野であると言えよう。また、生物工学会年次大会においても、代謝工学のカテゴリーが設けられて、盛んに研究されているのは周知の事実である。

代謝工学は、生物の有している代謝能力を最大限に利用すること（物質生産・物質分解を含む）を最終目標としており、応用範囲は多産業（発酵産業、化学工業、エネルギー産業、食品産業、医薬産業、環境産業など）に渡る。また、代謝工学は「解析」と「合成」の2つの側面を持つ学問であり、詳細は清水らの訳書を参考にされたい²⁾。簡単に述べると、「解析」分野は、個々あるいは全体の代謝経路を定量的に評価することを示し、代謝フラックス解析や感度解析などがそれに当たる。一方、「合成」分野は、特定の代謝反応の改変や新規な代謝反応の導入を行うことを示し、分子育種がそれに当たる。つまり、1990年代以降にそれぞれ「情報工学（生物システム学）」と「遺伝子工学（分子生物学）」の伸展とともに、『代謝工学』が急激に発展したのは必然であろう。本稿では、「合成」分野における代謝工学の知見を中心に紹介したい。

「合成」分野では、分子育種に必要な遺伝子や遺伝子群の発現系と破壊系の構築が必須である。そのためのアプローチとして、野生株を宿主とする場合とそれらの系が構築されているまったく別の株を宿主とする場合の2通りに分かれる。後者では、特に古くから研究されて遺伝子操作が簡便な大腸菌が最も利用されている。

現在、化学工業やエネルギー産業で「ポストバイオエタノール」として注目されている「バイオブタノール」は野生株では*Clostridium*属細菌によって生産される。野生株を宿主とした研究では、基質から目的生産物までの炭素原子の流れ（炭素流束）に関する代謝反応の改変が多い³⁾。しかし、Nakayamaらは野生株*C. saccharoperbutyl-aceticum* NI-4の取り込み型ヒドロゲナーゼ遺伝子クラスター (*hupCBA*) の発現をアンチセンスRNA法により

ダウンレギュレーションして取り込み型ヒドロゲナーゼ活性を減少させた結果、水素生産量が3.1倍に増加し、ブタノール生産量が76%に減少した⁴⁾。つまり、電子流束に関する代謝反応の改変も、ブタノール生産に寄与することが明らかになった。また、*Clostridium*属細菌は水素生産菌としての利用も期待されているので、Nakayamaらの研究は水素生産の研究でも重要かつ応用可能であろう。一方、現在までに大腸菌を宿主とした研究例は野生株の例と比較して少ない。Atsumiらは、大腸菌に*C. acetobutylicum*由来の遺伝子などを発現させてブタノール生産経路を導入し、ブタノール生産に成功したが、野生株と比較してその生産量はかなり低い⁵⁾。その研究では炭素流束に着目しているが、Nakayamaらの研究で示された電子流束と生産の関連性も考慮する必要が予想される。さらに、Hanaiらは、大腸菌に*C. beijerinckii*由来の2-アルコールデヒドロゲナーゼ (*adh*) 遺伝子などを発現させてイソプロパノール生産経路を導入し、イソプロパノール生産に成功している⁶⁾。また、Atsumiらは従来のブタノール生産経路ではなく、生物が元来持っていない代謝経路（非発酵経路）を大腸菌に導入して、ブタノールを含む6種類のバイオアルコールの生産法を開発し、非常にセンセーショナルな研究を発表している⁷⁾。

代謝工学は微生物以外にも植物や動物を対象とした研究にも応用可能である。本稿では、微生物による「合成」分野に重点を置いたが、「合成」した微生物を「解析」した研究（トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム）もすでに報告されており⁸⁾、代謝工学は「合成」と「解析」の融合の時代にすでに突入している。さらには「制御」分野、すなわちシステムの最適化との融合への代謝工学の進化が予想される。

- 1) Bailey, J. E.: *Science*, **252**, 1668 (1991).
- 2) グレゴリ・N・ステファノポラスら (清水, 塩谷訳): 代謝工学 原理と方法論, 東京電機大学出版局 (2002).
- 3) Lee, S. Y.: *Biotechnol. Bioeng.*, **101**, 209 (2008).
- 4) Nakayama, S. et al.: *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **78**, 483 (2008).
- 5) Atsumi, S. et al.: *Metab. Eng.*, **10**, 305 (2008).
- 6) Hanai, T. et al.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **73**, 7814 (2007).
- 7) Atsumi, S. et al.: *Nature*, **453**, 86 (2008).
- 8) Ishii, N. et al.: *Science*, **316**, 593 (2007).