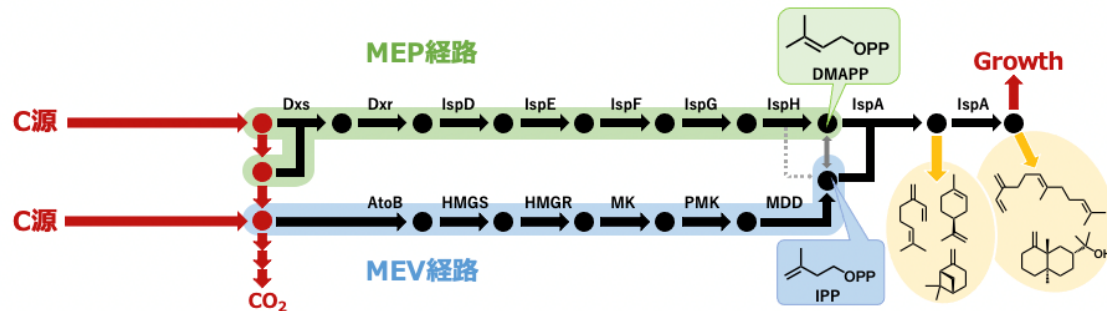


1. 研究の概要

イソプレノイド類には、医薬品、色素・香料からバイオ燃料まで、多種多様な有用化合物が含まれており、これらの微生物での効率生産のため、多くの代謝工学努力がなされてきた。これまでの研究では、アセチルCoAを初発とするメバロン酸経路（MEV経路）による前駆体供給によってその増産がはかられてきた。一方で、炭素収率に優れたMEP経路（おもにバクテリアに由来するもう一つの経路）は長年の努力にもかかわらず、この25年、ほとんどそのタイターが向上していない。



当研究室では、独自の選抜技術を用いた進化工学実験により、MEP経路の律速段階がIspHであることを発見した。そしてこのIspH酵素を多世代の進化工学に供することによって、このMEP経路のタイター（モノテルペン生産量）を～200倍まで高めることに成功した。

3. 既存技術との比較・アピールポイント

DMAPP偏重型という価値：世界中が採用しているMEV経路は、少ないエフォートで十分なタイターを出せる点では有利であるが、上記の炭素収率の低さに加え、IPPしか供給できない点が問題である。とくに需要の多い低分子量（揮発性）テルペン類の生産では、DMAPPの要求度が高いが、MEV経路では供給された大量のIPPの一部のみが異性化によってDMAPPとして供給されるため、ボトルネックが生じる。我々のMEP経路は特異性も変更されており、DMAPPを専門に供給できるため、DMAPPボトルネックが解消されるうえ、BADH消費的なので、すでに高い力価をもつMEV（NADH再生的）経路とシナジー効果が期待される。

2. 成果の特徴・知財

1. MEP経路進化デザイン技術は複数の特許申請済み（一部成立）
2. テルペン酵素の活性改良技術も特許申請済（一部成立）
3. 最近、全くあたらしい発想でタンパク質・酵素を飛躍的に安定化する技術を開発（申請済）
4. 生合成中間体へのバイオセンサーの開発技術も保有しており、MEV経路、MEP経路の中間代謝物5つについて、洗濯的なバイオセンサーを開発済みである。これらをもとに、さらに効率的なMEP/MEV経路の開発を進行中。
5. 別の特許として、蛍光性を有する非天然テルペンの生合成経路を開発した（特許申請済）これを用いると、上流経路のタイターの量比をFACS（セルソータ）で超ハイスループットに選抜可能である。
6. これとは別に、さまざまな非天然サイズのカロテノイド・スクアレン・ボトリオコッセンの生合成経路を開発済みである（複数の特許を申請済）
7. 一酵素でFPP（原料）からボトリオコッセンを合成する酵素変異体を開発（特許申請済み）

4. バイオものづくりへの展開例と課題

【展開例】

◆微生物による有用テルペンの高効率生産

- バイオイソブレンの高効率な生合成
- バイオ燃料/SAFとしての各種テルペン系炭化水素の高効率生産
- カロテノイド色素の高効率生産
- 香料テルペンの高効率生産
- イソプレノイドを部分構造にもつ有用分子（カンナビノイドなど）の高効率合成

【課題】

- ◆組換え大腸菌を用いるため、GMO対応設備が必要となる
- ◆原料供給力にテルペン酵素が追従できず、致死レベルで蓄積する中間体が蓄積する（テルペン酵素そのものの活性改良も必要である）