

産学官との連携

産学官との連携

科学の峰々 125

神戸大学大学院 科学技術イノベーション研究科 先端バイオ工学研究センター 特命教授

田口 精一 先生に聞く 世界初、海水中で分解できる “強靱性”と“生分解性”を両立した プラスチックの大量生産に成功 上

聞き手：富山裕明 日本科学機器協会 広報委員長 岡部和徳 株式会社 池田理化 岡田康弘 日本科学機器協会 編集長 (取材・撮影・編集協力：クリエイティブ・レイ(株) 安井久雄)



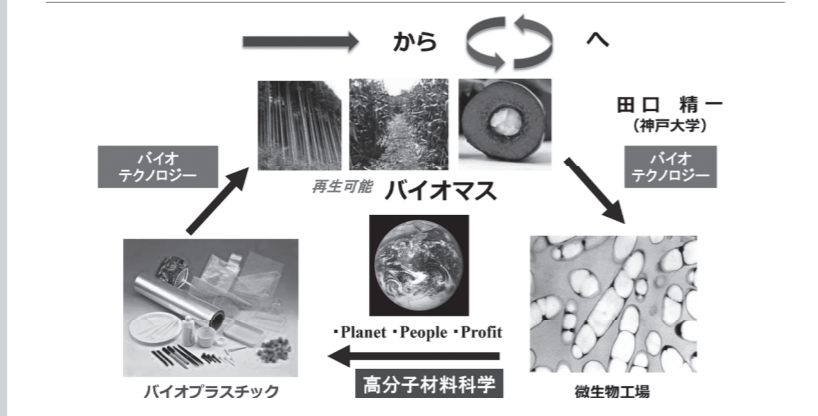
田口 精一 先生のプロフィール

【学歴・職歴】

- 1985年03月 東京理科大学理学部応用化学科卒業
1989年03月 東京大学大学院工学系研究科博士後期課程2年単位取得退学
1989年04月 東京理科大学基礎工学部生物工学科 助手
1991年01月 工学博士(東京大学) 取得
1997年01月 仏国レイ・パスツール大学分子細胞生物学研究所免疫部門 客員研究員
1999年04月 理化学研究所高分子化学研究室 先任研究員
2002年04月 明治大学農学部農芸化学科 助教授(理化学研究所・客員研究員兼務)
2004年04月 北海道大学大学院工学研究院 教授(理化学研究所・客員主管研究員兼務)
2012年10月 科学技術振興機構 CREST「二酸化炭素資源化領域」研究代表者
2017年04月 東京農業大学生命科学部 教授(北海道大学大学院工学研究院・招聘客員教授・名誉教授、理化学研究所・客員主管研究員兼務)
2021年01月 NEDO 新革新「糖原料からの次世代ポリ乳酸の微生物生産技術の開発」研究代表者
2022年04月 神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科/先端バイオ工学研究センター 創発生命工学研究室 特命教授



“強靱性”と“生分解性”を両立した「次世代型ポリ乳酸」の大量生産に成功 ~プラスチックごみの解決に期待~



世界初、強靱性を持ち、かつ生分解される ポリ乳酸の高生産化を実現

今年4月、田口先生が中心となって研究を進められてきた、ポリ乳酸の高生産化を発表されました。どのような研究なのか教えていただけますか。

田口 平易な言葉で言うと「強くしてしなやか」で、なおかつ「海で分解する」プラスチック材料の量産化に世界で初めて成功したという成果です。その原料は植物で、水素細菌という微生物で合成して作る、次世代型のポリ乳酸です。つまり植物から機能性に優れたプラスチックを作ることができ、使用後は自然界で分解して自然に戻ります。そして、自然に戻った原料を元に、再びプラスチックを作ることができるというサイクルができます。この新しいポリ乳酸の高生産化を実現したのです。

次世代型 ポリ乳酸「LAHB」
P(3HB) 硬い・不透明
ポリ乳酸 P(L-LA) 低粘度、生分解性
P(D-LA-co-3HB) LAHB 軟質・透明・生分解性
新規な物性を発現

この研究は、私と、神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科に所属する高相昊特命助教、そして国立研究開発法人産業技術総合研究所(産総研)、株式会社

カネカの共同研究グループによる成果です。

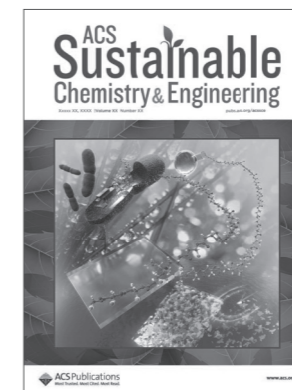
プラスチックごみは環境面で世界的な問題になっていますが、その大きな解決策になるわけですね。

田口 おっしゃる通りです。プラスチックごみの問題は、皆さんが思っている以上に大変深刻なのです。その問題解決のひとつの手段として大いに有効になります。

海外学術専門誌の表紙に

先生の研究は、海外の著名な科学雑誌の表紙でも紹介されたと伺っています。

田口 米国化学会の国際誌「ACS Sustainable Chemistry & Engineering」の2024年4月22日発行の第16号の表紙に掲載されました。その表紙のイメージが、研究の有用性を上手に視覚化してくれています。



左下に透明なプレートが見えるのがプラスチックです。そのプラスチックに向け、左上の微生物からと、右上奥のフラスコから出てくるひ

も状の鎖のようなイメージの線がながっています。また、左側の微生物の中には、よく見ると工場の施設があります。この後にお話しますが、これらは突飛なたとえでなく、まさにそのものなのです。微生物の中でプラスチックを作る微生物工場が、もう実用になっています。フラスコから出ているのがポリ乳酸で、乳酸がエステル結合によってつながった代表的なバイオ由来のプラスチック材料です。これからきれいで透明なプラスチックのプレートを作ることが出来ます。

しかし、硬くて衝撃に弱いという難点があります。そこへ微生物工場で作られる独自のLAHBと名付けた新規ポリマーをブレンドすると物性が改善できるのです。LAHBは、遺伝子回路で作られた生産ラインに乗って順次製造されます。その際、工場に搭載されている製造装置に相当する生体触媒(酵素)の高性能化を進化学工という学問を活用して実施しています。

さらに右下の方では、出来たプラスチックが海洋中で分解して戻るイメージで示され、そこには時計が描かれています。これは、時間がくるとスイッチが入るように、このプラスチックが自然の海でも分解されるということを表しています。国際誌の表紙は、私たちの成果と有用性を的確にサイエンティフィックアートで表現してくれて、嬉しく感じました。

これはアメリカ化学会の国際学術誌で、世界中の研究者が目にするものなので反響も大きく、日本のメディアだけでなく海外メディアでも多数取り上げられました。

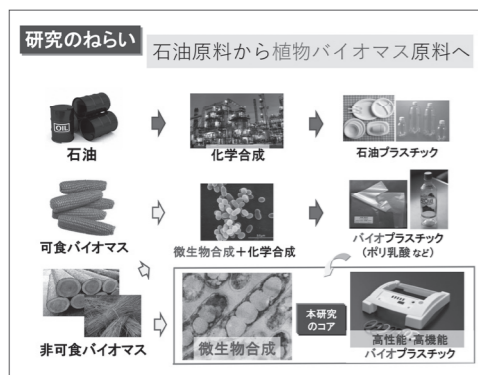
産学官との連携

自然界のバイオから工業製品が出来るのか…?

プラスチック素材は石油から作るのが従来の常識でしたが、自然界のものからプラスチックが出来、なおかつ自然に戻せるというのは画期的ですね。

田口 技術自体は結構昔からありました。これが工業製品としての機能にもすぐれ、高生産化出来ることがポイントです。

この話を一歩進めると「自然界のバイオから工業製品ができるのか?」という問いになります。その答えは「YES!」です。そこにはバイオと化学のバイリンガル、流行の言葉で言うところの「バイオと化学の二刀流」が必要になります。



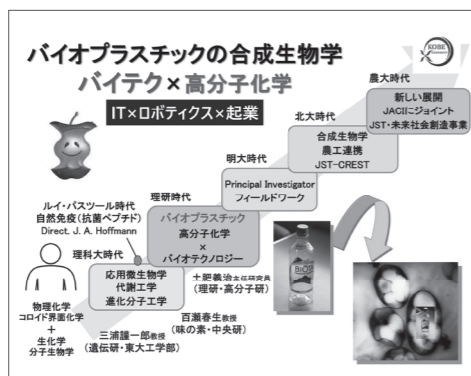
先生はどのように研究分野を広げていったのでしょうか。これまでの経歴を教えてくださいませんか。

田口 大学の学部生から修士課程の頃、分子生物学に興味を持ちました。旧来の、いわゆる博物学的な生物の分野には興味が薄かったのですが、分子生物学は、分子レベルで生物の生命現象を捉え、

ケミストリーで理解して記述するということに魅力を感じました。当時は分子生物学の黎明期で非常に衝撃がありました。

そこで大学院では分子生物学、分子遺伝学の大家である三浦謹一郎先生のもとで学びたいと思い、東京大学大学院の工学系研究科の研究科に入り、無我夢中で学びました。これはこの後、遺伝子工学に結びついていくのですが、「工学」とあるように、どちらかというとテクノロジーの事です。しかし学問的な体系は分子生物学であり、それを学ばないと、遺伝子工学は運用できないことになります。

そして三浦先生の勧めで、博士課程の2年生の頃に中退して、東京理科大学の百瀬春生先生の助手になりました。百瀬先生は味の素の中央研究所出身で実践的な御経験を持たれていました。アミノ酸の発酵などで様々な功績を上げられた方で、私はその下で応用微生物学を実学で学びました。この一連の流れで、基礎から実学を学ぶ経験をしたことは、今のバイオプラスチックを大量生産することに結びつきます。この時、貴重な経験をさせてもらったと感じています。



バイオ、化学、遺伝子等の見識を活用し合成生物学へ

さらにフランスのルイ・パスツール研究所での客員研究員、理化学研究所、明治大学農学部、北海道大学大学院、東京農大生命科学部を経て、2022年から現在の神戸大学へと研究の場を移しながら、研究のフィールドを広げていったわけですね。

田口 北海道大学の大学院に着任した時に、本格的にバイオプラスチックの研究を開始しました。

時代は、合成生物学という学問が隆盛になり、この言葉は世界的にもまだまだ新しい言葉です。

2002年に明治大学に着任して、2004年から北大に移った頃あたりから、ようやく出た分野です。当時は、ホワイトバイオテクノロジーという言葉で流行りました。それはエネルギー、あるいはプラスチックなどの化学製品を、微生物の細胞を使って作り出そうという動きです。試験管で作っていたものを、微生物の細胞に置き換えて、ものを作らしようということ。それが今の「バイオのものづくり」に繋がっています。

「進化学」「合成生物学」「新バイオポリマーの開発」3つのキーワードで研究

田口 私がこれまで行ってきた研究は、3つのキーワードにまとめられます。その1つが「進化学」、2つ目が「合成生物学」つまり今話したバイオのもの作り、3つ目が「新しい

産学官との連携

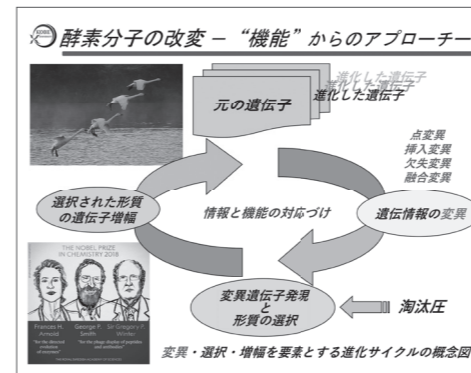
バイオポリマーを作る」、つまりプラスチック材料を作るということです。

1つ目の「進化学」とは、すごく乱暴に言うと、「メカニズムは分からなくても能力を高める」というテクノロジーの分野です。何故そうなるのかは分からないけれども、とにかく機能にすぐれたものを作ってしまうのです。

理論より良いものを目指すアメリカ的発想の進化学

田口 「進化学」の分野は、既にノーベル賞を受賞しています。2018年のノーベル化学賞は、進化分子工学の研究者であるフランシス・アーノルド、ジョージ・スミス、グレゴリー・ウィンターの3人に贈られました。

どういう手法でやるかということ、遺伝子を使います。酵素をコードする「元の遺伝子」に人為的に遺伝情報に変異を起こさせて、どんどん進化させることを遺伝子レベルで行います。その過程であるトリックを使って、「良いもの」を引っ張り出します。こうして得られた「良いもの」をもっと良くするために、最初に戻って同じことを繰り返します。(下図)



受賞者のアーノルドは、もともとプリンストン大学の機械工学科の学生で、バイオにはゆかりがないバックグラウンドだったわけですが、研究を進めていく中で、酵素分子を100倍、1000倍、活性を高めるようなことを大胆に行いました。これがアメリカの非常にパワフルで合理的な考え方で、日本人のきっちりとした構造を解いたうえで改造しようという考え方は、全然違うのです。

分からないけどやってしまう、そして大胆に結論を出してしまうというのがアメリカ式です。私はこうしたアメリカ型のやり方が大好きです。私も最初は日本的にきちんと地道にやるつもりで始めるのですが、ちょっと飽き性なところもあるので、ワープして先へ進みたくなるのです。

遺伝子の人為的な変化を延々と続けるということは、生命の進化を意図的に行っているという感じでしょうか。

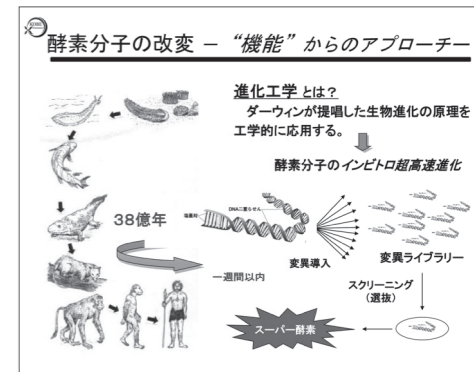
田口 そのイメージでだいたいあります。それが進化学の極意です。そして「良いもの」を得ていく中で、良いのか否かの機能だけに注目したアプローチです。

皆さん、ダーウィンが唱えた進化論は何かの形で聞いた事があると思います。進化学は、そのダーウィンの生物進化の原理、つまり38億年かけて行われてきた原理を工学的に応用しているのです。

私達のご先祖は、単細胞である大腸菌で38億年かけて人間に進化してきました。その過程で行われていたことはたった2つで、環境に

即した突然変異と、そこで選ばれてくるという道筋、それだけです。

進化学はこの2つを、ターゲットになる酵素分子に適用してそれをコードする遺伝子に変化を与えることを繰り返して起こしていくこととなります。情報を書き換えるのです。



アメリカ的発想という感じですね。

田口 乱暴に聞こえるかもしれませんが、実はこれ、生物の進化の原理と同じなのです。生きものたちは理論など気にせず、とにかくその環境に適合したものが残ってきて今日に至ったわけです。

そして私の研究に戻ると、この進化学の発想と技術を原動力として、合成生物学の研究をやっていることとなります。具体的に言うと、合成生物学を使って微生物でプラスチックを作る、そのために微生物に必要な「スーパー酵素」を進化学で生み出したということになります。

微生物が工場になって化学製品を作るって…?

「微生物工場」というのはイメー

産学官との連携

ジの例えでなく、実際にそうなるのですね。どういった手順で出来るのか教えていただけますか。

田口 原料には、植物をはじめとしたバイオマスを使い、そこから糖や脂肪酸を作ります。糖や脂肪酸は微生物の大好物で、それも微生物が発酵してくれます。このあたりはアミノ酸発酵なども良く使われるものです。ここまでがバイオ、つまり生物のパワーです。そこから先の工業製品を作る工程は、従来は化学の分野の発想で行われるのが一般的でしたが、今話した一連の全てのことを生物細胞の中で行うてしまうのです。

どうして微生物の中で出来るかと言うと、微生物の中には、まるで電子回路のように色々な代謝経路があります。簡単に言うと、これをうまく組めば、バイオマス原料を入れて目的のアウトプットを得ることが出来ます。つまりプラスチック原料も得ることが出来るのです。



そのメリットは多々ありまして、まずバイオマス原料なので石油を使わない、そして常温常圧で行える、そのうえCO₂も出しませんから、従来のものづくりより断然環境に負荷をか

けません。その結果、工業製品としても非常にすぐれた性質のものを作り出すことが出来ていて、さらにそれを高めているということになります。

酵素は微生物工場の触媒

田口 ここで大変重要なのが酵素です。普通の工場で作る場合、プラスチックの性質を決めるのは化学触媒ですが、微生物の細胞で作る場合、その触媒が酵素なのです。ですからスーパー酵素が出来る、素晴らしいプラスチックが出来るわけです。

そもそも酵素とは、簡単に言うと、どういったものなのでしょうか。

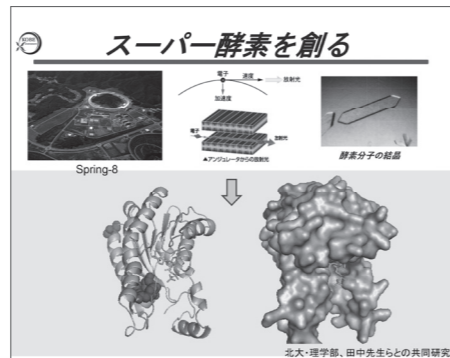
田口 端的に言うと、酵素がないと細胞は営みを出来ません。たとえば唾液に存在するアミラーゼは、ごはんでんぷんを分解できます。酵素の特徴として、ゲームセンターのクレーンゲームを思い浮かべてもらうと良いです。目的のものをピンポイントでつまみあげて取ってくるゲームで、その働きを酵素がやってくれるのです。つまり、酵素にはターゲットに応じた選択性があります。



クレーンゲームのようなことを、酵素のおかげで上手にできるということですか。

田口 はい。そもそも細胞内では、ものすごく多種多様な生体分子でひしめいているのに、いつも正しく働いてくれて“事故”は起きません。これは酵素が適した基質、適した位置、それを立体的に選んで働くことが出来る選択性を備えていて、いつも正しく働いてくれるからです。進化を経てそうになっていて、つまり洗練された触媒なのです。

その酵素を、私たちはさらに意図する働きを発揮できる方向に進化工学で進化をさせ、スーパー酵素を得たわけです。その研究の過程では、兵庫県の相生にある大型放射光施設のシンクロトン、Spring-8を使用しました。



Spring-8は何度かこのコーナーでも登場いたしました。放射光で物の構造を緻密なナノレベルで“見る”ことが出来るのですね。

田口 そうです。そうしてタンパク質の構造を見る事が出来るので、結構緻密に色々な議論ができ、今後の改良などの方向性を検討でき

産学官との連携

ます。とはいえ、自分の目的の酵素が100%きれいに結晶化できるわけでもなく、なかなか難しいのです。そうした構造を全部明らかにしようとしていると時間的にも進まないということで、構造は後回しにして、機能に注目して酵素を進化させていくことに注力しました。最初に話した、進化工学の考え方をとったわけです。

奇跡的なターニングポイント “スーパー酵素” 「乳酸重合酵素」の開発

そして先程から出ている“スーパー酵素”を得たわけですね。

田口 そうです。そのスーパー酵素が「乳酸菌重合酵素」というものです。これを創り出すことが出来たのは、これまでの研究史で、奇跡的な出来事と言えます。

奇跡的という程、非常に大きなターニングポイントだったわけですね。そもそも田口先生が、進化工学の発想や手法をとり入れたのはいつ頃なのでしょうか。

田口 東京理科大時代からやり

はじめ、理化学研究所に入所した1999年頃から本格的に展開しました。そして今話した、乳酸を重合できる酵素を2008年に開発発表しました。現在、株式会社カネカの生分解性バイオポリマー、Green Planet™ が生産されています。その製造を行う兵庫県高砂市のプラントで私が開発した酵素も使われています。

実はこの酵素の立体構造が分かってきたのは、最近で2018年あたりです。つまり、1999年前後に優良な変異体が得られた構造は、2018年あたりにやっとわかってきたわけです。

早くから確立されていた バイオプラスチック技術

先程のお話で、石油を使わずにプラスチックを作る技術自体は昔からあったということですか。

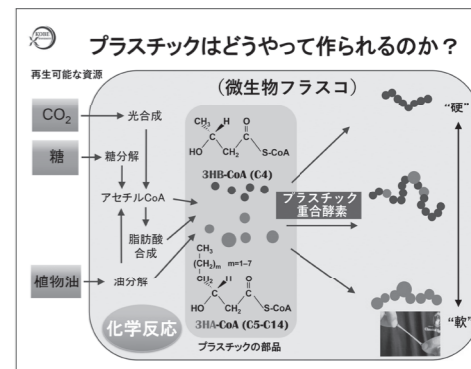
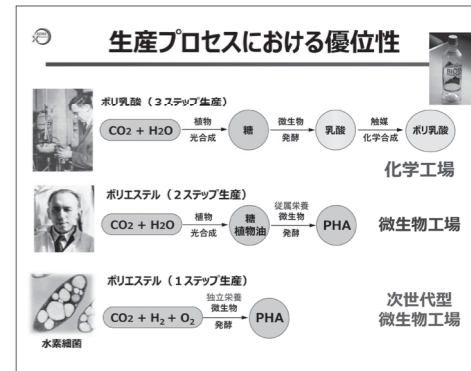
田口 はい、ポリ乳酸というものです。原料は石油でなく植物です。乳酸とは、例えばマラソンなどのスポーツをして疲れると無酸素状態で「乳酸が溜まる」と言ったりする、あの乳酸です。また、乳酸菌が乳酸を作って酸っぱいヨーグルトになるなど非常に身近でポピュラーなものですよね。その乳酸が結合したプラスチックがポリ乳酸になります。

その歴史は結構古く、1932年にウォレス・カロウザスという人がその技術を作りました。彼はハーバード大学の化学科を出て、デュポンというアメリカ最大手の化学会社で研究開発に携わりました。衣服などで

有名なナイロンも彼が作っています。話は横道にそれますが、彼は基礎研究をやったかったそうですが、実利を求める大手会社だったために叶わず、うつ病を患ったと言います。ノーベル化学賞は確実と言われていたのですが、それを待たず、自ら命を絶ってしまったということがありました。とにかく、植物からプラスチックを作るという先見の明がありました。

彼が作ったポリ乳酸が出来る仕組みは、3ステップです。①大気中の二酸化炭素と水で植物が光合成をし、②そこからできる糖を微生物が発酵させ、乳酸を作ります。ここまでがバイオで、この後はケミカル分野となり、③乳酸を化学合成してポリ乳酸というプラスチックを作ります。つまり最終的には化学工場

でプラスチックを作ることになります。そして彼が生きている同じ頃に、



産学官との連携

フランスのルイ・パスツール研究所では、ルモワニユ(Lemoigne)という人が化学工場を介さずに、微生物だけでプラスチック材料を作っていました。PHA(ポリヒドロキシアルカン酸)と言います。

先ほど言った3ステップが、最後の化学工場がなくなって微生物で作ることが出来るので2ステップになりました。我々は微生物工場と呼んでいます。

次世代型微生物工場のカギは“水素細菌”

田口 そして、今私が研究を進めているのは、これを1ステップでやる「次世代微生物工場」です。CO₂とH₂とO₂を、微生物に投入して発酵させてポリマーを作ります。ではどんな微生物がポリマーを作ってくれるのかと言うと、私たちが使っているのが水素細菌というものです。これを使い、非常に良いポリマーが作られています。これまで説明してきた大腸菌とは異なる特徴があります。

今うかがったことをワンステップで、どういう仕組みで可能になるのでしょうか。

田口 水素細菌の中で何を行うかと言うと、水素を酸素で酸化するとき生まれるエネルギーを使い、そして二酸化炭素を直接細胞内に取り入れて、炭酸固定をします。ポリマーというのは炭素の重合体なので、このように外から取り入れたCO₂を変換してプラスチックを作ることを細胞内で出来るということな

のです。しかもその駆動力、エネルギーは水素を酸素で酸化した際に生じるエネルギーということです。

水素細菌のすぐれている点は、炭酸固定能は植物の65倍、物質生産効率は植物の35倍になります。また、もう1つ付け加えると、駆動力として、細胞内で水素と酸素を反応させるということを言いましたが、これは普通の工場で行くと、とても危険なことです。電気自動車の開発などでも試みられていることなのですが、この危険性を回避することはとても難しいのです。それが細胞内で出来るということです。

この次世代型微生物工場の形が世界の最先端です。NEDO(国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構)のグリーンイノベーション基金で研究を行っています。つまり1930年代のことが下敷きになって、2024年までにこのように発展してきました。しかもこれが今、世界的な競争になっていて、アメリカのベンチャーなどもこぞって取り組んでいます。これを私は2030年までに、(株)カネカとの共同研究で作り上げることになっています。

付け加えると、先ほど話したように、完全なワンステップで行う前の段階は既に実用化されています。

「Gene to Plastic」
遺伝子をプラスチックへ！
交流がなかった分野を横断

田口 話してきた微生物工場では、微生物にPHAというポリマーを溜め込みますが、これは私たち人間が食べ物を食べて、貯蔵して“太る”事と理屈としては実は同じです。微生物にとってポリマーは貯蔵物質なのです。

そこで私たちは意図的に、そういう“おデブ”でポリマーをたくさん貯める微生物を作ってきました。実際に稼働していると話した兵庫県高砂のカネカの工場での微生物は、体の90%以上をプラスチックが占めています。この数値を人間の体脂肪率でイメージすると、メタボすぎるにも程があるレベルですが、私たちがそう意図して作ったわけです。高砂の(株)カネカの微生物培養プラントには大きなタンクが4つほどあり、生産量は年間5000トンから2万トン推移しています。

微生物を使ったポリマーの生産量は、1つ目として細胞がどれだけたくさんの量を占められるかという割合、そしてもう1つ、体積あたりにその細胞や菌をどれくらい密に詰め込めるかという菌密度、この両者



のかけ算で決まります。だからなるべくぎゅうぎゅうに詰め込んでいくわけです。

そういう性質を持つ微生物と、遺伝子を使ってプラスチック微生物の酵素を生み出してきたわけですね。

田口 そういことです。私は「Gene to Plastic」という言葉でよく説明しています。直訳すると「遺伝子をプラスチックへ」といことです。学会でも両者はまず普通は結びついて発想しません。遺伝子を扱う分子生物学会に行くとプラスチックのことを考える人はいませんし、プラスチックの高分子学会に行くと遺伝子のことを考えている人は見かけません。両者は研究のカルチャーが違うのです。

ですが私は「Microbial Plastic Factory」つまり「微生物プラスチック工場」の研究のためには両者は繋がっていないといけないという思いから、大谷選手ではありませんが二刀流でやってきました。さらに付け加えると、遺伝子などを分子生物学で研究してきた目的は、従来は関係ない分野とされてきた、高分子のプラスチックのため、ということです。

産学官との連携

先生の成果から生まれた
生分解性プラスチックは
すでに多方面で実用化

田口先生の研究成果(重合酵素)で創られている生分解性プラスチックGreenPlanet™は、実用化されているのです。

田口 はい。出来たバイオプラスチックは、例えばフランスのスーパーでも使われています。原料にはマレーシアやインドネシアのパーム油の非可食部分を使っています。製品は日本でもたくさんところで実は使われているんです。セブンイレブンやファミリーマートのアイスコーヒーなどのストローもそうで、同じようにストローは、100円ショップのDAISOで販売、紙バックの伊藤園の「お〜い、お茶」などにも使われています。さらに資生堂の商品に使われたり、生分解性ポリマーのスプーンがファミリーマートや某カフェチェーンで使われたり、さらに大手ホテルチェーンのアメニティにも同じ生分解性ポリマーが使われています。その他フィルム製品にもなりましてショッピングバックなどにも採用されています。

既に広く実用化されているのです。そのプラスチックは、生分解性であるということは、自然界に放置されても自然に戻る、ものなのでしょうか。

田口 そういことです。環境によって分解の程度は異なりますが、ただしそれは、ちゃんと実証がされていないといけませんよね。その実証の裏付けのもとに、各国に認証制度があります。このプラスチックは生分解性で自然に還りますよ、という事を示した各国の認証ロゴマークはなかなかユニークです。アメリカ、ドイツ、ベルギー、フィンランドなどがあるのですが、ベルギーのマークは「OK compost」と表記があつて土に戻りますということが分かり、フィンランドのマークは腐食したリンゴがちょっと笑っているようなマークです。日本も認証マークがありますが、今は調整中という段階でもあります。先ほど話したカネカのプラスチックは、今触れた海外の生分解性プラスチックの認証は全て取得しています。だから生分解性をうたって、海外でも使用されている、ということですね。

その実証も、私たちは色々な環境下でやってきました。

環境負荷を軽減して化学製品を作る
「微生物工場」は着実に実用が進み
世界がしのぎを削る分野です!