

# 微細藻類における代謝制御メカニズムの解明と食品・化成品原料の生産

明治大学 農学部 農芸化学科 小山内 崇

## 【略歴】

平成14年3月 国際基督教大学 教養学部 卒業  
平成19年3月 東京大学大学院 農学生命科学研究科 博士課程修了,  
博士(農学)  
平成19年4月 日本学術振興会 特別研究員 PD  
平成22年4月 理化学研究所 基礎科学 特別研究員  
平成23年4月 JST さきがけ 専任研究者  
平成26年4月 理化学研究所 研究員  
平成27年4月 明治大学 農学部 専任講師  
平成30年10月～現在 明治大学 専任准教授

## 1. はじめに

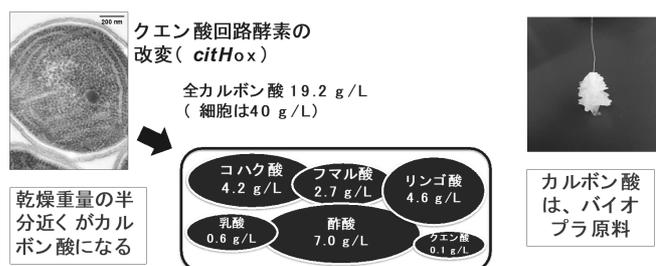
小山内は、微細藻類の代謝メカニズムを解明し、食品・バイオプラスチック原料となるカルボン酸についての研究を行っている。微細藻類は光合成のモデル生物として研究されており、特にラン藻は増殖が速く遺伝子改変が可能であるため、迅速な研究が可能である。また、国内外ではラン藻のCO<sub>2</sub>吸収能力を利用した応用研究も進められている。

## 2. ラン藻の発酵によるカルボン酸生産

小山内らは、単細胞性ラン藻 *Synechocystis* sp. PCC 6803 (シネコシスティス) を発酵させることで、カルボン酸が細胞外に放出されることを発見した。特に、クエン酸回路(TCA回路)の酵素であるリンゴ酸デヒドロゲナーゼの遺伝子改変によってコハク酸力価が4.2 g/Lに達し、当初10 mg/L程度であったコハク酸生産量が大きく増加した<sup>1</sup>。また、生成物であるコハク酸によりカルボン酸生産が阻害されることがわかった<sup>1</sup>。これを防ぐために、

発酵の途中で生成物であるカルボン酸を取り除くことで、カルボン酸生産量が增大することを明らかにした<sup>1</sup>。シネコシスティスの細胞を乾燥重量40 g/Lで発酵させると、全カルボン酸量は19.2 g/Lであり、このことから、細胞乾燥重量のおよそ半分をカルボン酸に変換できることが明らかになった(左図)<sup>1</sup>。

コア技術 遺伝子改変でバイオプラ原料“カルボン酸”を作る  
Iijima et al. 2021 Metab Eng, 小山内ら 特願2020-058792  
遺伝子改変と発酵で、カルボン酸を生産



ラン藻のカルボン酸代謝は、水素とも密接なつながりがある。水素は、燃料として使われるほか、食品製造や石油精製にも使われる重要な物質である。シネコシスティスは、発酵によって水素を生成するが、水素生成は、コハク酸・乳酸生成と負の相関があった<sup>2</sup>。これは、細胞内の還元力の競合が原因であり、特に NADH/NAD<sup>+</sup>比が重要であることがわかった<sup>2</sup>。

カルボン酸はピルビン酸代謝やクエン酸回路の代謝産物であることから、シネコシスティスのクエン酸回路の制御機構の解明も進めている。3つの酵素を試験管内で混合した代謝の再構成実験では、pHがアルカリ側に偏ると通常のクエン酸回路が働くのに対し、pHが酸性側に偏ると、オキサロ酢酸からリンゴ酸が生成する逆のクエン酸回路（還元的 TCA 回路）が進むことが明らかになった<sup>3</sup>。リンゴ酸、フマル酸、コハク酸などのカルボン酸は、発酵時に還元的 TCA 回路で生成することが示されており、カルボン酸が生産されて pH が酸性側に偏るほど、還元的 TCA 回路が活性化することが示唆された。また、好気条件では、クエン酸回路のリンゴ酸が、オキサロ酢酸ではなくピルビン酸に変換されるなど<sup>4</sup>、ラン藻のクエン酸回路には独自の代謝制御・経路があることがわかってきている。

### 3. 今後の展望

ラン藻のカルボン酸生産の研究を進めているが、社会実装には多くの課題が残されている。実験室では、細胞を高密度化することやカルボン酸の生産量を上げることが必須である。また、明治大学発ベンチャーとして立ち上げた株式会社シアノロジーでは、真に社会実装を達成すべく課題に取り組んでいる。会社では、売り上げを増やすことや社会実装のための企業パートナーを増やしていくことなどが必須である。このように、大学の研究室とベンチャー企業で異なる課題があり、解決すべきことは山積しているが、これらの課題を1つずつ解決し、二酸化炭素を原料とした新しい藻類産業を生み出したいと考えている。

### 謝辞

これまでの研究を進めるにあたり、数多くの方々にお世話になりました。明治大学農学部農芸化学科の中村卓前学科長をはじめとする諸先生、JST-さきがけ（松永是研究総括）、JST-ALCA（近藤昭彦研究総括）、JST-GteX（大熊盛也チームリーダー）の関係者には多大なご支援をいただきました。また、前職の理化学研究所では、斉藤和季先生、平井優美先生のご支援のもと、自由な環境で研究を推進することができました。明治大学の研究室では、飯嶋寛子博士をはじめとするメンバーの尽力により、今回の受賞につながったと考えております。皆様方にはあらためまして深く感謝申し上げます。

1. Iijima et al. (2021) *Metab Eng* 65, 88-98.
2. Akiyama and Osanai (2024) *Front Microbiol* 14, 1332449.
3. Ito et al. (2021) *Plant J* 105, 1449-1458.
4. Katayama et al. (2022) *mBio* 13, e0218722.