

【基盤研究(S)】

大区分D



研究課題名 モデルベース設計を基盤とした指向性進化による 高効率細胞プロセス創製の確立と展開

大阪大学・大学院情報科学研究科・教授 **しみず ひろし**
清水 浩

研究課題番号： 19H05626 研究者番号：00226250

キーワード： 代謝工学、バイオプロセス

【研究の背景・目的】

持続可能な社会の形成を目指して、微生物の代謝変換による化成品・燃料の製造が注目されている。細胞は複雑に相互作用する数千の代謝反応を有するため、目的物質生産にとって最適な代謝状態になるように細胞を改変するのは容易ではない。細胞全体を見渡したアプローチとして代謝物質の物質収支の概念に立脚して統一的に代謝を取り扱えるプラットフォームを構築し、代謝改変を合理的に行う手法の開発が重要である。このような手法における問題点として、代謝経路のどの反応が律速点となり、この障壁をどのようにすれば乗り越えることができるのか、という問いがいまだ解明されていないことが挙げられる。本研究では、増殖と連動して目的物質を生産する代謝デザインと指向性進化を組み合わせることで、代謝反応を駆動する際の障壁となる制御機構を網羅的に抽出・解消し、代謝状態を自在に誘導する手法を確立することを目的とする。

【研究の方法】

本研究では、微生物代謝を統一的に理解し、合理的にデザインできる代謝工学を確立する。有用物質生産の宿主微生物である大腸菌について、代謝経路の異なる箇所から取り込まれる炭素源、異なる前駆体から合成される目的物質を設定することで、代謝経路の律速点を網羅的に抽出するための研究を行う。

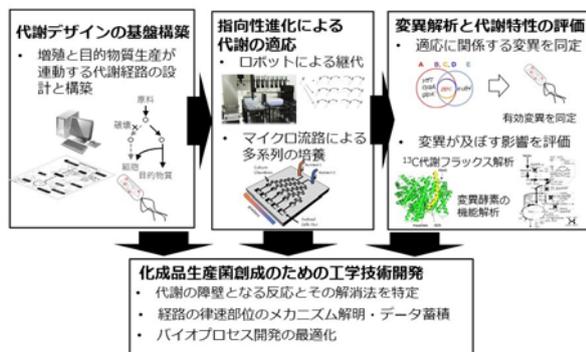


図1 モデルベース設計と指向性進化による高効率細胞創製

中枢代謝の主要な経路のフラックスを増加させるための原理を抽出し、代謝を自在に操る手法を確立する。具体的には、1)ゲノムスケールモデルを用いた細胞増殖と目的物質の生産が連動する代謝経路のデザイン、2)ロボットを用いた継代培養による律速点解消進化株の取得、3)マイクロ流路を用いた多系列連続培養系の開発と微生物の進化プロセスの多次元化、4)得られた進化株のゲノム解析や代謝解析による代謝遷移の解明を行う。得られた知見を統合し、5)代謝を自在に変化させ有用物質生産株を構築する手法を確立する(図1)。

【期待される成果と意義】

本研究では、シミュレーションによって代謝経路をデザインし、ロボット工学とマイクロ流路工学に基づく指向性進化によって、代謝を高度化する方法を確立することを目的としている。得られた進化株を解析することで、代謝経路の律速点を網羅的に抽出し、中枢代謝フラックスを自在に調整するための汎用的な知見を提供することが可能になる。これらの研究を通して微生物の代謝遷移に関する理解と高効率細胞プロセス創製の新しい学理の構築が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Tokuyama, K, Toya, Y, Horinouchi, T, Furusawa, C, Matsuda, F, Shimizu, H. Application of adaptive laboratory evolution to overcome a flux limitation in an *Escherichia coli* production strain, *Biotechnol Bioeng*, **115**, 1542-1551 (2018)
- Toya, Y, Shimizu, H. Flux analysis and metabolomics for systematic metabolic engineering of microorganisms, *Biotechnol Adv*, **31**, 818-826 (2013)

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度
144,200 千円

【ホームページ等】

<http://www-shimizu.ist.osaka-u.ac.jp/hp/index.html>
shimizu@ist.osaka-u.ac.jp