

## ■ 論 説 ■

## バイオテクノロジーは既存工業を変えるか

## Biotechnology Will Change Industries ?

軽 部 征 夫\*

Isao Karube



## 1. はじめに

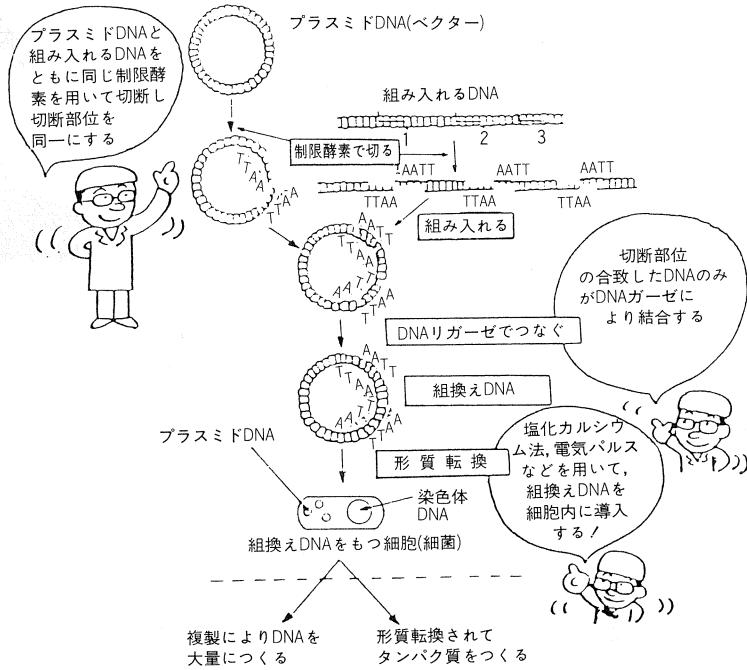
生物の持っている優れた機能を工学的に、あるいは産業的に応用しようとするのがバイオテクノロジーである。これは化学工業、食品工業、医薬品工業、農業、資源・エネルギー関連、産業や環境などの広範囲な分野に応用できるものである。生物の形質は、細胞の中の遺伝子、その本体であるDNAによって決まる。すなわち遺伝子が生命体の設計図であり、この中に過去から現在における生命の仕組の情報が暗号として書きこまれている。遺伝子を組換える技術が開発され、バイオテクノロジーが世界的に注目されるようになった。この技術は遺伝子上の特定な暗号（蛋白質を作る暗号）を人為的に組換えて、私達の生活に有用な物質を新しく、また効率的に生産しようとするものである。遺伝子操作技術にはおもに二つの方法があって、一つはある細胞の遺伝子の本体であるDNAの一部を切りとって、他の細胞のDNAの中に組み入れるDNA組換え技術である。今一つは、二つの細胞を一つに融合させる技術である。これらについては詳しく後ほど説明をする。1970年代にスタンフォード大学のコーエンと、カルフォルニア大学のボイヤーが染色体とは別にプラスミドと呼ばれる小さなDNA分子を遺伝子の運びやベクター（ギリシャ語の運び手）として利用する方法を開発した。また同じ70年代にはウィスコンシン大学のコラーナ等によってDNAを糊付けする酵素のリガーゼ（ギリシャ語のつなぐを意味する）が見つけられた。またDNAを切断するはさみに相当する酵素、すなわち制限酵素が同様に発見された。これらの発見をもとに制限酵素、リガーゼ、遺伝子の運び屋であるベクターの3つの道具を用いたDNA組換え技術が開発され、この技術を使って実際に微生物の機能を著しく改良することが可能になった。すなわち、ある種の生

物の遺伝子を試験管の中で組みかえて、他の生物の中を導入する技術が開発されたのである。この技術によって我々の体の中にいる大腸菌や、日本酒の発酵に使われる酵母などを用いてヒトのインシュリン、あるいは成長ホルモン、インターフェロンなど多くの有用医薬品の生産が可能になった。微生物としては大腸菌が主に用いられてきたが、枯草菌、放線菌なども有用物質の生産に利用されるようになってきている。さらに動物細胞、植物細胞、高等生物の遺伝子操作へと研究は広がっている。

DNAからできている遺伝子の数は、人の場合3万個にもなるが、4種類の塩基と一種類の糖とリン酸から成る2本のDNA鎖が二重らせん状になっている。塩基はアデニン（A）、チミン（T）、グアニン（G）、シトシン（C）であり、この配列の仕方により遺伝情報が作られている。一方、二つの細胞の細胞壁を取り除いてポリエチレングリコールのような化学物質や、電気パルスなどで二つの細胞を一つに融合させる細胞融合技術の開発が行われた。これを利用して特定の細胞を作りだしたり、体内に入ってくる異物をブロックして除去する抗体を作る細胞（ハイブリドーマ）が作られようになった。このように、バイオテクノロジーの基礎となるDNA組換え技術や、細胞融合技術の発達によって、生物の機能を我々に都合がよいように改良することができるようになった。これが引きがねとなり、バイオテクノロジーが著しいブームとなったわけである。

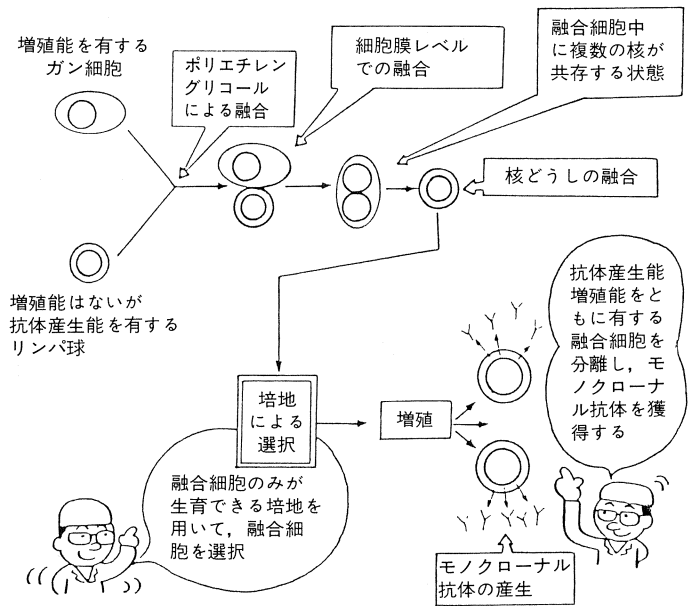
DNA組換え技術は、目的とする蛋白質を生産する遺伝子が含まれる染色体の断片を細胞から取りだし、制限酵素を用いてこれを切りだし、宿主となる細胞から抽出したベクター上にリガーゼでこれを連結し、再び宿主となる細胞に組み入れて形質を発現させる技術をさしている。この概要を図-1に示す。すでに述べたように、この技術の発展は染色体以外のDNAであるプラスミドベクターの発見、DNAを切断する制限酵

\*東京大学先端科学技術研究センター教授  
〒153 東京都目黒区駒場4丁目6-1



石油学会編“暮らしの中の石油”P.128 講談社サイエンティフィック (1988)

図-1 DNA組換え技術



石油学会編“暮らしの中の石油”p.129講談社サイエンティフィック(1988)

図-2 細胞融合技術を利用したモノクローナル抗体の生産

素およびこれをつなぐリガーゼの発見，DNAを細胞内に導入し新しい機能を発揮させる形質転換技術の開発などによって完成した。

細胞融合技術は，もともと動物細胞の系で開発された批術である。たとえば，種々の病気の診断に利用するモノクローナル抗体を生産する融合細胞を作るために

は欠くことのできない重要な技術である。現在では植物やカビ、酵母などの微生物にも適用されている。細胞融合の操作を図-2に示す。この細胞融合技術はDNA組換え技術に比べると現在のところやや応用範囲が狭いが、細胞融合というのは自然にも起る現象であり、特別遺伝子組換えの規制にかかわらず実験を行なうことができるので、いろんなところに応用が行なわれている。実際に操作が比較的簡単であり、有効に活用すれば、直接有用生物を育種することが可能となる。とくに植物の改良などにこの技術が有効に利用されると期待されている。

## 2. バイオテクノロジーの応用

### 2.1 医薬品産業への応用

1970年代の末に遺伝子があいついで大腸菌の中でクローニング（形質転換）され、ヒトインシュリン、成長ホルモン、インターフェロンなどを生産する技術が世界的に注目を集めた。それ以来、ヒト由来の有用ペプチドやホルモンなどの各種蛋白質をクローニング技術を利用して生産するプロセスが開発され、その効率化などが積極的に研究されるようになってきた。我国でもいくつかの医薬品は順次臨床試験に入っており、1986年には初めてのヒトのインシュリンが市販されるにいたった。以後、DNA組換え技術を利用して生産される各種の有用ペプチドや、蛋白質などが順次認可されて市販されるに至っている。一方、生産したペプチドや蛋白質の安価で簡単な精製手段の開発も望まれている。これまでDNA組換え技術を利用して生産された有用物質の一部を表1に示す。この表から明らかなようにDNA組換え技術、あるいは細胞融合技術を利用した生理活性物質の生産研究は世界的に盛んに行なわれている。

表1 バイオテクノロジーで作られた医薬品

ヒトインシュリン
ヒト成長ホルモン
ヒトカルシトニン
インターフェロン
インターロイキン
TNF（腫瘍壊死因子）
ウロキナーゼ
CSF（コロニー刺激因子）
TPA（ヒト組織プラスミノゲン活性化因子）
エリスロポエチン
ワクチン
モノクローナル抗体

### 2.2 化学工業への応用

生物の持つ優れた機能を利用して、各種の有用物質を生産するプロセスの開発が盛んに行われている。これらのプロセスで用いられるのは、酸素や微生物などの生体触媒である。これらは通常化学反応の触媒と異って、特定の化学物質と、特異的にまた化学物質の特定の位置に反応する。したがって目的物質だけを作ることができ、副生成物の生成がほとんどない。しかも常温、常圧の穏やかな条件下で反応を進める優れた性質を持っている。しかし、生体触媒は熱、有機溶媒、酸、アルカリに対して不安定で失活しやすく、水溶性のために簡単に回収することができない。これらの弱点を克服するために開発されたのが、生体触媒の固定化技術である。生体触媒をポリマー、セルロース、活性炭など水に不溶性の物質に化学反応や吸着を利用して固定化することにより、繰り返し使用することが可能になる。また、微生物を用いると、その微生物中の複合酵素系を利用することが可能となるので、酵素の代わりに微生物が固定化され、利用されるようになった。さらに動・植物細胞組織なども固定化され、各種の反応に利用されるようになってきている。このような生体触媒を用いて、有用物質を生産する反応器は、バイオリアクターと呼ばれている。酸素や微生物を固定化してバイオリアクターに利用することによって、生物反応の欠点を克服することができ、生成物や生体触媒の分離が容易になり、反応を連続させ、医薬品や基礎化学品を大量に生産することが可能になった。バイオリアクターでアミノ酸、有機酸、糖類、抗生物質、ステロイド、核酸系化合物、石油関連化合物などを生産することができるようになってきている。ここでは代表的ないくつかの例を説明する。

#### a) アミノ酸

アミノ酸は蛋白質を作る必須物質であって、化学調味料のグルタミン酸などが化学的に、または醗酵法により作られている。固定化酵素を用いるL-アミノ酸の生産プロセスを最初に実用化したのが、我国の田辺製薬の千畑らである。すなわちL-アミノ酸アンラーゼを固定化したバイオリアクターで、L-アミノ酸の製造が行われた。なお多くのアミノ酸には名前が同じで化学的組成もまったく同じであるが、L体とD体と呼ばれる2種類がある。これは右手と左手のように構造が対象的になっている。化学反応で作ると両方ができるが、生物が作る生理活性作用があるのは主にL体と呼ばれるものである。したがって、私たちが欲しいのは

L体の方である。また、他の酵素を固定化したバイオリアクターによりL-アスパラジン酸、L-アラニンの生産も実用化されている。その他L-トリプトファン、L-チロシンやL-ドーパの合成が行われている。また、石油化学プロセスで生産されD、L-アミノカプロラクタムからL-リシンを生産するプロセスも実際に動いている。

#### b) 有機酸

酢酸、クエン酸のような有機酸は食品、医薬品として広範囲に利用されている。これらの一部は固定化微生物を用いるバイオリアクターで生産されている。たとえば、固定化菌体中のフマルラーゼを用いるフマル酸からのL-リンゴ酸の生産はすでに田辺製薬で工業的に行われている。最近、炭素が直鎖状に繋がったパラフィンの両末端だけを酵母触媒を酸化することにより、長鎖、二塩基酸を生成するプロセスが日本で初めて企業化された。高機能の酵母とバイオリアクターの組み合わせにより、石油化学反応では不可能であったプロセスが完成したのである。なおこの製品はジャコウの匂いのする香料の原料となる。その他多くの有機酸をバイオリアクターで生産する試みが行われている。

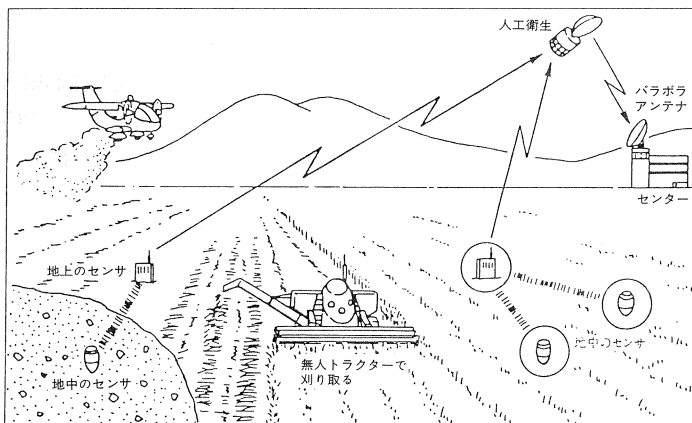
#### c) 基礎化学品

基礎化学品をバイオリアクターで製造するプロセスの研究も盛んに行われている。たとえば、アクリロニリルからアクリルアミド（高分子原料）を固定化酵素を用いるバイオリアクターで生産することに日本で成功し、企業化が行われている。これは基礎化学品の初めての工業化例で、内外から注目を集めている。また、エポキシド（高分子原料）を微生物を用いて変換する工業プロセスの実用化も日本で行われている。このよ

うに、石油化学関連基礎化学品を微生物の機能を利用して巧みに有用な物質に変換する技術は、今後ますます盛んになると思われる。

### 2.3 農業分野へのバイオテクノロジーの応用

バイオテクノロジーの技術を利用すると、新しい植物を育種することが可能である。まだ研究は微生物を対象とする育種に比べると遅れているのが現状であるが、細胞融合技術を利用した植物の育種や薬培養、組織培養などを利用した新しい植物の作出に関する種々の研究が行われている。すでにこういう技術を利用してラン、ハクラン、千宝菜などの新しい植物が作出されている。一方、遺伝子操作技術の畜産分野への応用も盛んである。たとえば、まったく同一の遺伝形質を持ったクローン動物の作出は、マウスレベルまで行われている。これは最初にアフリカツメガエルを用いて成功したものであるが、その技術がしだいに高等生物へと応用され、着実に成果を上げつつある。一方ではギリシャ神話に出てくるキメラ動物の作出も、胚操作等によって可能になりつつある。このキメラとは、顔がライオンで、胴体が羊で、尻尾がへびから成る架空の動物であり、いくつかの起源の異なる動物の遺伝子を持つ動物である。また、それ以外にも卵分割等の方法により、本来は一匹しか生まれぬはずの卵を分割することにより、二匹あるいは四匹の優良な家畜を作りだすことが可能になっている。一方、遺伝子操作技術の応用は、畜産分野だけではなく、水産分野でも多に注目されている。最近マリンバイオテクノロジーという海洋生物を対照とするバイオテクノロジーが注目されている。たとえば、精子あるいは受精卵等の操作によって全てを雌にする雌性発生や、雄だけを作り



軽部征夫“地球環境にやさしいバイオ”NTT出版（1990）

図-3 農業工場のイメージ

だす雄性発生，あるいは性染色体を3セット持つ3倍体等の作出が行われている。このように，性のコントロールが水産分野でも盛んに研究されている。また，海洋生物からは陸上のそれとは異った新しい生理活性物質が発見される可能性が極めて高く，今世界の目が海洋に向っているとと言っても過言ではない。このように，農林水産畜産分野におけるバイオテクノロジーの応用は，今後はかなりしれないものになると考えられている。特に21世紀には，世界の人口が100億を超えることが予測されており，バイオテクノロジーによる食糧の増産を緊急に始めなければ，世界が食糧危機になることは誤らない。バイオテクノロジーのはたす役割は極めて大きいと言わざるを得ない。(図-3)

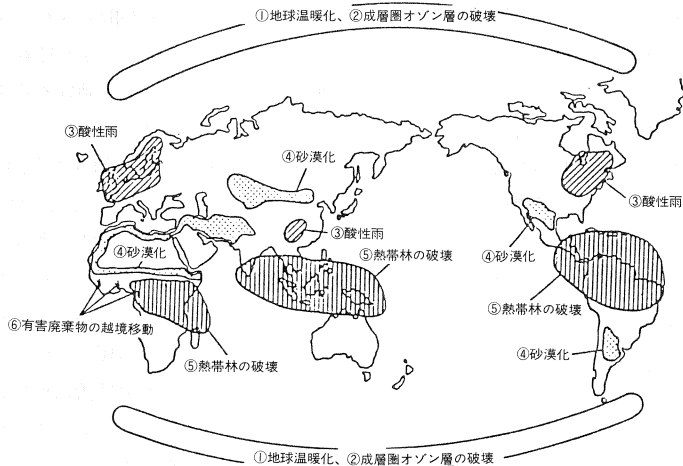
2.4 エネルギー分野へのバイオテクノロジーの応用

バイオマスは地球上に存在する生物，およびそれが作り出す全ての有機物を指すが，量的には植物資源がほとんどで，99%を占める。バイオマスの特徴は，太陽光を利用した光合成によって作りだされることと，再生産可能な点にある。バイオマスは現在消費されている化石燃料の約10倍といわれている。したがって，このバイオマスからエネルギー物質を作る研究が注目されている。たとえば，バイオマスをそのまま燃焼させる以外に取り扱いやすい液体や気体状態のエネルギー源，すなわちエタノール，水素，メタンなどを生産する研究が行なわれている。バイオマスの主成分はセルロースであり，これを酵素によって加水分解するとグルコースが生産される。このグルコースに微生物を作用させると，各種の工業原料や，エネルギー資源が

得られる。たとえば，ある種の酵母をグルコースに作用させると，エタノールを生産させることが可能である。しかしセルロースを分解し，これをグリコースに変換することは，そう簡単ではない。その他の問題点は，バイオマスはかさ高いので，これを集めるに膨大なエネルギーを用するという問題である。したがって，バイオマスからアルコールやメタンを作るプロセスは，分散型のエネルギー変換システムとして地域で利用するのが最適であり，一箇所に集めて大量にエタノールやメタンガスを作るのには向いていないと思われる。このシステムにバイオリクターが応用され，効率的にエタノールを生産する研究が行われている。その他炭化水素を生産する植物，すなわち石油植物と呼ばれるものがある。たとえばコアラの食糧として有名なユーカリ，あるいはアオサングなどを栽培することにより，これらから直接炭化水素を抽出することも可能である。また，炭化水素を生産する微生物としてポツリオコッカス・ブラウニーと呼ばれている藻類がある。これは細胞の外に炭化水素を生産するので注目されているが，生産効率等にはまだ問題があり，将来遺伝子組換え技術等による育種が必要と思われる。

2.5 環境保全への応用

現在，二酸化炭素等によって起こされる温室効果が世界的な社会問題となっている。しかしながら地球環境の破壊は，この二酸化炭素の問題ばかりではない。フロンガスの増加にとまうオゾンホール，あるいは環境負荷物質の蓄積等，数え上げれば切りがないほど地球の環境は歪んでいると言っても過言ではない



通産省編 “90年代の通産政策ビジョン” (1990)

図-4 地球環境問題の広がり

(図-4). そもそも植物量が砂漠化、酸性雨によって地球上から減少しており、これに輪をかけて移動農業などによる熱帯雨林の消失が起っている。このように植物がどんどん地球上から減っているにもかかわらず、消費エネルギーの増大が一方でつづいており、地球上の二酸化炭素が次第に増えている。その量は炭素換算約60億トンにも達すると言われている。このように地球の回りに二酸化炭素が増えてくると、地球が次第に温室化する現象が知られており、これによって南極および北極の水がとけ、海面水位が上昇することが予想されている。最近のIPCCの報告によれば、21世紀の末には最大1メートルの水面の上昇があると言われている。このようなことが起こると、海面下に沈む海岸線は膨大な面積となる。したがって、この二酸化炭素の増加をくい止めなことが大きな課題である。地球による二酸化炭素の吸収を増加させるのは、砂漠の緑化とか、あるいは海洋への吸収等が考えられる。しかし、これにはかなり長期的な植物バイオテクノロジーの研究や、海洋バイオテクノロジーの研究を行なわなければならない。短期的に見れば、二酸化炭素を吸収するような新しいシステムの構築が考えられる。このような観点から、バイオテクノロジーを活用して二酸化炭素を吸収するリアクターシステムのプロジェクトがスタートしている。これは藻類等と太陽エネルギーを利用して、二酸化炭素を固定しようとするシステムであり、ソーラーバイオリクターと言われている。このようなソーラーバイオリクターを、たとえば発電所の煙突から出てくる排煙中の二酸化炭素の吸収に応用することができれば、二酸化炭素の発生量を減少させることが可能と考えられる。もちろん、化学的プロセスで二酸化炭素をメタノール等に変換する研究も盛んに行なわれている。

長期的に見れば、砂漠等に耐えるような植物をバイオテクノロジーを活用して育種する必要がある。このような耐環境植物を育種するためには、基礎研究を長期間つづけなければならない。たとえばマングローブ等の塩類に強い植物の遺伝子を利用したり、サボテン等の乾燥に強い植物の遺伝子を利用する。これによって砂漠で生育できる新しいマングローブサボテンみたいな植物の育種が将来可能になるだろう。また一方では、プラスチック等の公害問題が社会問題となっているが、生分解性のプラスチックをバイオプロセスを利用して生産する研究も始まっている。このようなプラスチックが実現すれば、利用した後、微生物の作用で

分解されて土に返すことが可能である。環境に負荷を与えないプラスチックになると予想されている。また、微生物の機能等を利用して重金属を除去したり、放射性物質を除去する研究も盛んである。たとえば、鉄酸化細菌を用いて、ウランウムやプルトニウム等の放射性物質を除去するプロセスが、海外で成功したと報告されている。このように、環境に負荷を与えるような毒物、変異源、重金属等をバイオプロセスを利用して除去したり、浄化する研究がこれから益々盛んになると思われる。さらにこの環境問題は、エネルギー問題と密接に関連しており、クリーンなエネルギーを作るところにもバイオテクノロジーが応用されるだろう。たとえば、有機性廃棄物から水素を作るプロセスが注目されている。これは水素産生菌という微生物を利用したプロセスであるが、有機性の廃棄物を浄化しながらこれを水素に変換することができる。水素は御存知のように燃焼すると水になる大変クリーンなエネルギーであり、これをバイオマス、あるいは廃棄物から生産することができれば、いろんな所に活用が期待されている。このように、環境問題とバイオテクノロジーはいろんな点で接点があり、環境問題を解決するためにはバイオテクノロジーは不可欠な技術があると言っても過言ではない。

## 2.6 エレクトロニクス分野への応用

バイオテクノロジーとエレクトロニクスとの接点にバイオエレクトロニクスと言う新しい研究分野が誕生した。これはまさに生体の機能をエレクトロニクス分野に応用しようとする研究分野である。たとえば、生物の持つ分子識別機能を功みに応用したセンサー、すなわちバイオセンサーが開発され、最近注目されている。このバイオセンサーとは、酵素や微生物等の分子を選びだして、その反応を触媒する生体素子と電気化学デバイス、あるいは半導体デバイスを組み合わせたものであり、種々の化学物質を計測することができる(図-5)。特にこれの利用が注目されているのが、医療分野である。現在医療分野では病気の診断等は、血液中の化学物質を調べることにより行われている。このような臨床検査を行なうためには、自動分析器が一般には使われるが、緊急の場合とか、あるいはベッドサイドではこういう大型の装置は使いにくい。そこで、バイオセンサーを用いて、血液中の糖類(グルコース)等を測定することが可能になりつつある。グルコースセンサーによって糖尿病の患者の診断が容易に行われることになった。その他種々の酵素を用いるバイオセ

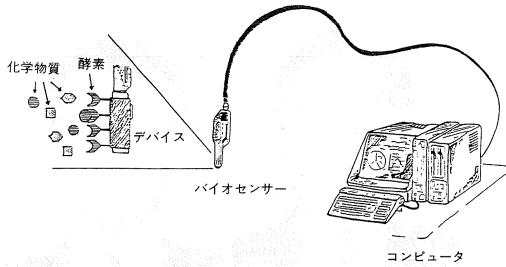


図-5 バイオセンサーの原理

ンサーが開発されており、医療計測に応用されつつある。一方、バイオセンサーを用いて工業プロセス、特に食品工業プロセスを計測しようとする研究も盛んである。たとえば、食品中のアルコール、アミノ酸、酢酸、乳酸等を計るセンサーが食品プロセスの計測や食品分析に応用されている。特に注目されているのは、魚の鮮度、肉の鮮度等を計測する新しいタイプのセンサーである。これは一種類の酵素のみだけではなく、数種類の酵素が用いられるが、これによって鮮度のような複雑なものを迅速に計測することが可能である。一方、バイオセンサーの応用は環境分野でも盛んである。すなわち、微生物を素子とするセンサー、これは微生物センサーと呼ばれているが、この原理を利用して廃水中の有機物を計測するBODセンサーが開発された。従来はBODの計測には5日間を要する問題があったが、微生物センサーを利用すると、わずか数分でBODが計測できる。このBODセンサーを使うことによって廃水のBODをオンラインで、しかも迅速にモニターすることが可能になった。その他、河川やダム水中の農薬を計測する農薬センサー、あるいは変異源、発癌物質を計測する微生物センサー等、種々のセンサーが開発されている。また最近では、水銀を計測するバイオセンサー等も研究されており、環境計測に益々バイオセンサーが応用されると思われる。一方、バイオセンサーの研究とは別であるが、生体分子の自己組織化機能、あるいは自己組立て機能を利用して、新しいデバイスを開発しようとするバイオチップの研

究が盛んである。これは生体の持つ優れた機能をエレクトロニクスデバイスに応用しようとする考えであり、1980年代からこの分野の研究が注目されるようになった。すなわち半導体の加工技術に限界があると予想されており、将来は分子(電子)デバイスが新しいエレクトロニクスのデバイスに応用されると期待されているからである。このような新しいバイオチップの研究は、まだ基礎研究のレベルであり、概念構築もされていないのが現状であるが、このような分野の研究をすることにより、将来まったく新しいデバイスが出現する可能性がある。またこのようなバイオチップを利用することにより、我々の脳と同様な機能を持ったコンピューター、すなわちバイオコンピューターの構築も予測されている。一方では、脳における神経の情報処理機能の研究が盛んであり、脳の情報機能を模倣したニューロコンピューターが盛んに研究されている。これは、生物の情報処理機能のソフトウェアをコンピューターに応用したものであり、現在のニューロコンピューターよりはさらに高度なニューロコンピューターが将来出現すると予想されている。

## おわりに

以上、バイオテクノロジーの産業への応用について概説した。バイオテクノロジーは、環境にやさしいテクノロジーであるので、多少の効率の悪さはがまんして大いに利用して行こうとする風潮になれば、既存工業はバイオテクノロジーを積極的に取り入れるようになるのである。そうなるとバイオインダストリーが発展し、工業全体がバイオテクノロジーを指向するようになってしまうと思っている。

## 参考文献

- 1) 軽部征夫“地球にやさしいバイオ”NTT出版(1990)
- 2) 石油学会編“暮らしの中の石油(歴史と未来を考える)”講談社サイエンティフィック p.124~135(1988)
- 3) 軽部征夫“ニューバイオテクノロジー”オーム社(1986)