

生物工学国際交流センター

生物機能開発工学分野 / 生物資源変換工学分野



研究室紹介

吉田敏臣*

Division of Molecular, Cellular and Tissue Engineering/Division of Bio-conversion and Process Engineering, International Center for Biotechnology

Key Words : International Collaboration, Tropical Resources, Industrial Microbiology, Knowledge Engineering, Tissue Engineering

1. はじめに

大阪大学生物工学国際交流センターは、バイオテクノロジー分野で国際的視野にたつて教育と研究を行ないつつ、周辺諸国との学术交流を推進し、本分野における教育と研究ならびに国際交流におけるアジアの拠点たることを目指している。その沿革をたどれば、1978年(昭和53年)に工学部醗酵工学科から派生して設立された7年時限の工学部附属微生物工学国際交流センターに始まり、1985年(昭和60年)に設置された10年時限の同生物工学国際交流センターを経て、1995年(平成7年)に時限なしの学内共同利用施設である現センターに至っている。本稿は研究室紹介であるが、本誌読者諸氏に国際交流センターの意義を理解していただけるように、著者の研究の内容を紹介する前に、当センターの国際交流と人材育成の活動の現況を紹介したい。

2. 国際交流と人材育成

本センターは、本学大学院工学研究科応用生物学専攻と協力して、日本国内の有力大学・研究機関を糾合したバイオテクノロジーの先端的研究集団の拠点となって日本学術振興会やユネスコの事業などを運営している。1978年(昭和53年)に始まった日本学術振興協会の拠点大学方式による東南アジア諸国

との学术交流の最初のプログラムとして、タイ国との学术交流「Agro-industryにおける微生物学」が2国間交流として採用された。本事業は、当センターが拠点大学となり、日本全国各大学・研究機関の研究者の参加を得て運営されていた。その後、分野をバイオテクノロジーに拡大して、シンガポール、フィリピン、インドネシアとの2国間交流を行なってきた。これらの交流による東南アジアからの研究者の招へい総日数は19,000日を、また日本の研究者の派遣総日数は8,000日を越え、共同研究成果も200編以上の学術論文として国際学術雑誌に掲載され、本事業は国際的にも高く評価されるに至っている。1995年(平成7年)には、これらの交流を統合した形で、新方式の大型共同研究「バイオテクノロジー分野における大型共同研究」が開始された。これは、従来

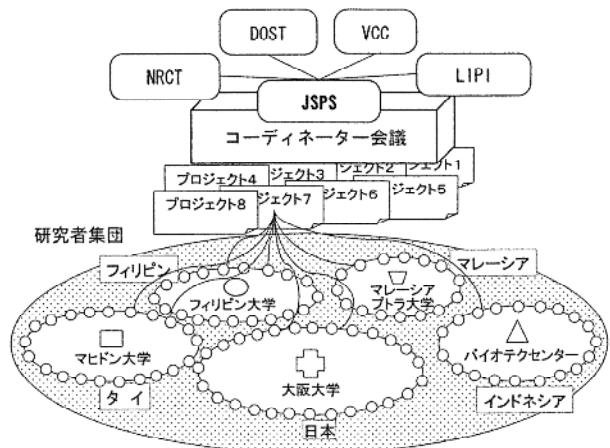


図1 大型共同研究「バイオテクノロジー分野における大型共同研究」の国際共同研究ネットワーク。
JSPS: 日本学術振興会, NRCT: タイ学術研究会議, DOST: フィリピン科学技術省, LIPI: インドネシア科学院, VCC: マレーシア国立大学長会議



*Toshiomi YOSHIDA
1939年6月20日生
1963年(昭和43年)大阪大学大学院工学研究科博士課程醗酵工学修了
現在、大阪大学生物工学国際交流センター、教授、工学博士、生物プロセス工学
TEL 06-6879-7452
FAX 06-6879-7454
E-Mail yoshida@icb.osaka-u.ac.jp

の方式が2国間交流であるのに対して、複数の国を含む他国間共同研究であることを特徴とし、日本および東南アジア地域で共同して対処すべき重要課題について参加者が研究を分担し、ネットワーク組織で共同研究を行なういわゆるプロジェクト方式の学術交流である。図1に示すように、研究課題の選択、研究組織の設定、計画の調整はコーディネーター会議が責任を持ち、研究計画の立案は、各プロジェクトのプロジェクトリーダー(PL)が行なっている。現在第2期に差しかかった本事業で採用されているプロジェクトは以下の8課題である。

- 1) 熱帯産バイオマス資源としてのサゴヤシの開発(PL: 九大石崎文彬教授)
- 2) 東南アジアにおける微生物の多様性(PL: 北大富田房男教授)
- 3) 永続的農林生産のための窒素固定菌と菌根菌の開発(PL: 阪大室岡義勝教授)
- 4) 微生物機能の開発と有用物質生産(PL: 阪大宮本和久教授)
- 5) 蛋白質工学技術による酵素機能の改良(PL: 阪大金谷茂則教授)
- 6) 有機酸・バイオポリマー等の微生物生産プロセスの開発(PL: 阪大塩谷捨明教授)
- 7) 有機廃棄物資源の微生物的利用(PL: 東大五十嵐泰夫教授)
- 8) 微生物学的廃水処理および環境の生物的修復(PL: 阪大菅健一教授)

また、大阪大学生物工学国際交流センターは応用生物学専攻と共同して、微生物学国際大学院修講座を運営している。本講座は、ユネスコ事業のひとつであり、アジア地域のユネスコ加盟国の科学者、特に大学の若手教員に対して、微生物学に関する専門的研修を行なうものである。本講座は、1973年(昭和48年)に設置され、日本政府、ユネスコなどの支援のもと、日本ユネスコ国内委員会、大阪大学、東北大学、東京大学、京都大学、九州大学によって運営され、1998年までに348人の修了生を送りだしており、かれらはアジア各国で副学長、学部長など大学の要職、政府の教育行政機関の責任者など応用微生物学分野の教育における重要な立場で活躍している。

3. 研究活動

大阪大学生物工学国際交流センターの活動分野は

微生物工学を基礎とした産業バイオテクノロジーであり、東南アジアを始めとする資源国における農林産資源の持続的利用を中心課題とし、生物機能の開発と利用、生物変換プロセスの最適化、遺伝子資源の保全と有効利用に関する諸研究を行なっている。そこで、センターは、生物機能開発工学分野、生物資源変換工学分野、生物資源管理工学分野の3分野からなっているが、教官定員は教授2名、助教授2名、助手2名の合計6名、第Ⅱ種客員教授1名、同助教授1名、外国人客員教授が2名である。現在常勤教官6名は2グループを形成し、生物資源変換工学分野を吉田敏臣教授、高木睦助教授、中嶋助手のグループが、生物資源管理工学分野を関達治教授、藤山和仁助手、中川(川崎)浩子助手のグループが担当し、生物機能開発工学分野は共通としている。著者の研究室の構成員は、上記3名の教官のほか訪問教授1名、外国人特別研究員1名、大学院博士後期課程5名、前期課程7名、学部学生5人ならびに研究生1名である。研究室の研究活動として、生物機能開発工学分野に属するものとしては、熱帯地域の微生物及び植物細胞の機能解析ならびに代謝工学による新規機能の開発を行なうとともに、動物細胞の機能開発と利用を図る細胞工学の研究を行なっている。さらに、生物資源変換工学分野では、プロセスシステム工学を基礎とし、生物反応による有用物質生産技術の開発と設計に関する研究を行なっており、熱帯性天然有機資源の微生物的利用プロセスの新規開発、人工知能的手法を応用したバイオプロセス制御システムの開発、バイオプロセス生産物分離技術の開発などの研究を行なっている。そのような研究で最近得られた成果について、その概要を以下に示す。

(1) 微生物利用プロセスの開発

(a) パーム油廃棄物からのアセトンプタノール生産¹⁾

マレーシアなど熱帯地域において、年々生産規模が拡大しつつあるパーム油工業の廃棄物処理はきわめて深刻な問題となりつつある。この研究は、その解決の一端として、パーム油廃棄物から嫌気発酵によってアセトンプタノールを生産しようとするものである。パーム油を分解するリパーゼを分泌する特異的なアセトンプタノール菌を用いることによって経済的に実現可能なプロセスが成立する可能性が示された。

(b) 組み換え体放線菌によるキシランからの
グルコースイソメラーゼ生産²⁾

稲わら、廃材など尽きることなく排出される莫大な量の未利用バイオマス廃棄物の主成分であるキシランを原料として用い、清涼飲料水製造に大量に用いられるグルコースの異性化糖生産に用いられるグルコース異性化酵素を生産しようとするもので、細胞融合法で得られた組み換え体放線菌を用いてキシラン分解と酵素生産を1段階で行なうところに特徴がある。これまで、このプロセスの最適化を検討し、原料を培養中調節しながら添加する方法(流加培養法)の最適制御政策を見出した。

(c) 海洋藻類の培養と液体燃料化³⁾

藻類の光合成反応によって炭酸ガスの利用を図るとともに、得られた藻類バイオマスを高压で液化して液体燃料を作る方法に関する基礎研究を行なおうとするものである。そこで、液化した時の重油成分としての回収率を高くするため藻体中の脂肪成分の量を高める、特にグリセリン含量を高める方法として窒素制限培養法を開拓し、最適な窒素源流加方策を求めた。その結果、経済的に実施可能なプロセスであると評価した。

(2) 知識工学手法を応用したバイオプロセスの
制御

当研究室では、1985年に発酵プロセスのシミュレーションへのファジイ推論を応用する研究を始めて以来知識工学的手法を応用したバイオプロセスの制御に関する研究を行なってきた。その結果、生理学的状態制御の概念を提唱し、種々のバイオプロセスを例として取り上げ、新しい培養系制御変数を提案し、それらを用いる知識依拠型階層制御システムの基礎を確立した。以下に最近の研究例をあげる。

(a) アセトンプタノール発酵プロセスのオン
ラインモニタリングと代謝ネットワーク⁴⁾

発酵プロセスの最適化を図るためにはその代謝を制御することがきわめて有効である。本研究では、アセトンプタノール発酵の代謝ネットワークを解析し、モデルに従って発酵の状態推定を行ないながら、新規に提案する還元酸化比をパラメータとする最適な制御を行なう方法の開発を行なった。

(b) エキスパートシステムによる動物細胞培養
の制御⁵⁾

バイオプロセスの知的制御システムの開発を目的として、ハイブリドーマによるモノクローナル抗体

を生産するプロセスを対象に、ニューラルネットワークによって状態推定を行ない遺伝的アルゴリズムによって最適制御を行なうオンライン最適化システムを構築した。

(3) 細胞培養と人工臓器開発

(a) 動物細胞培養における物理的環境因子の
影響^{6,7)}

微生物に比べて動物細胞の挙動には未知の部分が多い。本研究は、ハイブリドーマなど動物細胞における抗体生産など代謝速度に対する圧力や浸透圧の影響を明らかにし、その知見を物質生産に応用しようとするものである。

(b) モデル人工肺における酸素移動^{8,9)}

埋め込み型人工肺の開発をめざして、ホロファイバーモジュールのファイバー外面に抗血栓性を有する血管内皮細胞を接着させて、ファイバーと血液の接触を避ける人工肺モデルを作成し、酸素移動を解析した結果細胞接着によって酸素移動が妨げられることなく人工肺の機能を示すことを見出した。さらに細胞接着の安定性向上など実用化へ向けて検討を続けている。

(c) 三次元造血培養系

骨髄における造血幹細胞は自己複製能、多分化能を有しており正常な造血幹細胞を生着させることができれば骨髄移植は成功する。この造血細胞を生体外で増幅する技術を開発するためその培養法について種々検討してきた。その結果、造血細胞の増殖を支持する機能を有するストローマ細胞を共培養する多孔性不織布を用いた三次元造血細胞培養系を構築した。この系では、これまで用いられてきた二次元培養系に比べて約10倍の造血細胞濃度が得られる。また、不織布担体を組み込んだ中空糸膜モジュールを用いて培養を行なった結果、安定した造血細胞培養が可能となった。

4. 今後の展望

大阪大学生物工学国際交流センターは、日本学術振興会やユネスコの事業を通じて東南アジアを始めとする近隣諸国との学術交流を推進するとともに、工業バイオテクノロジー分野における内外の若手の教育に尽力してきた。今後、これら国際的活動に連動した研究を推進するとともに、バイオテクノロジー分野の新しい展開のため、工学と周辺領域との境界領域の充実発展を目指して、フロンティア的研

究を志向している。

5. 最近の成果

- 1) Acetone-butanol Fermentation by *Clostridium aurantibutyricum* ATCC 17777 from a Model Medium for Palm Oil Mill Effluent : *J. Ferment. Bioeng.*, **81**, 543-547 (1996)
- 2) Process Development and Simulation of Glucose Isomerase Production from Birchwood Xylan by a Streptomyces Fusant : *Biochem. Eng. J.*, **1**, 159-168 (1998)
- 3) Nitrogen Depletion for Intracellular Triglyceride Accumulation to Enhance Liquefaction Yield of Marine Microalgal Cells into a Fuel Oil : *J. Mar. Biotechnol.* **6**, 44-48 (1998)
- 4) Metabolism Analysis and On-Line Physiological Diagnosis of Aceton-Butanol Fermentation : *Biotechnol. Bioeng.*, **58**, 561-571(1998)
- 5) Interactive Dual Control of Glucose and Glutamine Feeding in Hybridoma Cultivation : *J. Ferment. Bioeng.*, **81**, 329-336 (1996)
- 6) Effect of Hydrostatic Pressure on Hybridoma Cell Metabolism : *J. Ferment. Bioeng.*, **79**, 619-621 (1995)
- 7) Enhanced Monoclonal Antibody Production by Gradual Increase of Osmotic Pressure : *Cytotechnology*, **29**, 27-33 (1999)
- 8) Oxygen Transfer Rate in a Hybrid Type Artificial Lung Model : *Artificial Organs*, **25**, 811-815 (1996)
- 9) Hybrid Artificial Lung with Interleukin-10 and Endothelial Constitutive Nitric Oxide Synthase Gene-Transfected Endothelial Cells Attenuates Inflammatory Reactions Induced by Cardiopulmonary Bypass : *CIRCULATION Supplement*, **98**, II-269-II-274(1998)

