

No.30

December 31, 1992

Information

特別講演

1992年アジア太平洋生物化学工学会議から(日本工学アカデミー他 共催)

1992年4月13日(月) 於：横浜国際平和会議場

講師・題目

Arthur E. Humphrey：生物化学工学—過去，現在，そして未来

Peter L. Rogers：生物化学工学における研究計画と新展開

日本工学アカデミー

THE ENGINEERING ACADEMY OF JAPAN

生物化学工学——過去，現在，そして未来

Arthur E. Humphrey



1948 年 Idaho 大学卒業
1950 年 同大学院修士課程修了
1953 年 Columbia 大学博士 (生物化学工学)
1953-80 年 Pennsylvania 大学教授
この間、化学工学科主任教授を 10 年間、工学部長を 8 年間勤めた。
1980-92 年 Lehigh 大学教授。副学長を 6 年間。
1992 年 7 月～ Pennsylvania 州立大学バイオテクノロジー研究所長

Humphrey 教授は AIChE Annual Lecture 賞、AIChE Professional Progress 賞、AIChE Food, Pharm & Bioeng. 賞など数々の受賞がある。元 AIChE (アメリカ化学工学会) 会長。米国工学アカデミー会員。250 件の研究論文と著書 3 冊がある。

はじめに

生物化学工学は抗生物質、とりわけ 20 世紀最初における驚異的な薬ペニシリンの生産にその起源を発しております。ペニシリン発酵を表面発酵あるいはトレイ発酵プロセスから深部培養プロセスへ転換した技術者たちの試みから生物化学工学は生まれました。

生物化学工学という言葉は、Chemical Engineering 誌の 1946 年度 McGraw-Hill Industrial Process Engineering 賞で初めて公に認識されました [1]。その賞は抗生物質の深部発酵プロセスを開発したことに対して Merck Chemical Co. に与えられました。当初の関心は通気攪拌発酵のスケールアップにありました。スケールアップは容器の体積当たりの酸素移動能力を一定に保つことにより達成されました。それまでのスケールアップは単に体積当たりの動力供給量を一定に保つだけでした。しかしながら、ペニシリン発酵の場合、体積当たりの動力供給量を一定に保つだけでは、大型発酵槽を用いた際、パイロットプラントの発酵槽と同等の生産性を得ることができないということが明らかになりました。これにはたくさんの理由がありました。主な理由の一つは体積当たりの通気速度を一定に保ってスケールアップした場合、空気の空塔速度が一定に保たれないということでした。むしろ空塔速度は発酵槽の断面

積に比例して大きくなっています。すなわち体積当たりの通気速度が等しい容器であればそのサイズが大きければ大きいほどガスホールドアップは大きく、フラッディングや培養液の泡の流出が起きやすいということでした。

1940 年代後半、Merck Chemical Company の化学工学の研究者たちがプリンストン大学の Wilhelm 教授と、また直接ではありませんがコロンビア大学の Gaden 教授ならびに Hixon 教授とも協力して一連の重要な論文を発表しました。それらの論文には、物質移動容量係数が単位体積当たりの気体の動力数の関数であるだけでなく空気の空塔速度の関数でもあることが示されています。しかし、彼らの相関式ではとりわけ高粘度での発酵に対して信頼のできるスケールアップが不可能です。また、これらの比較的簡潔な相関式の中で述べられていない 3 つの問題点があります。それは 1) 大型の発酵槽と比較して小型の容器の表面通気の寄与、2) 酸素移動律速に対する菌糸ペレット形成の影響、3) 発酵槽内のガスホールドアップと物質移動に利用可能な面積に対する、糸状菌発酵における高粘度の影響です。酸素移動に基づくスケールアップの相関においてはこれら全ての因子を考慮する必要があります。

このような問題点の中から、Diendoerfer と West [2] が培養液の粘度の物質移動容量係数に対する影響に関する研究を行いました。彼らはそ

の中で、培養液が高粘度の状態にあるときには物質移動容量係数は本質的には培養液の粘度に間接的に比例することを示しております。

日本の Yano [3], Aiba [4] らは酸素摂取速度に対する Thiele 数の関係という観点から有効係数に関する研究を行いました。その研究により酸素が菌糸ペレット内部の細胞に対して制限基質として働くようなペレットの限界半径が存在することが明らかになりました。

その後、酸素の欠乏が培養液の粘度特性によるものであることを認識した Sato [5] がすばらしい研究を行ないました。彼は培養液の粘度が細胞濃度に直線的に比例しない、それどころか培養液を 15% 希釈すれば粘度が 50% 減少するというところを見出しました。また彼は抗生物質の発酵、特にカナマイシン発酵は培養液を一部抜き出し新しい培地を加えるという操作を繰り返すことにより行われるべきであるということを提案し、繰り返し抜き出しプロセスにより抗生物質の生産性が飛躍的に向上し得ることを実証しました。これが現代の流加バッチ発酵プロセスの始まりでした。

こういった観察がなされたにもかかわらず、工学の焦点はスケールアップの際に酸素移動容量を一定に保つことに置かれ続けていました。私の見積りではこの話題に関する論文の数は 1,000 を越えております。今日われわれはスケールアップの完全な根拠を持っているわけではありません。生物化学工学の技術者はいまだにブラックボックスのアートとしてスケールアップを行なっています。彼らは攪拌翼の先端速度を一定に保ったまま容器内のせん断応力を最小にするために速度を変え、またガスフラッシング条件を下回るように通気速度を操作しつつ、スケールアップの際に一定の酸素移動量を維持しようと試みています。

無菌操作のような発酵槽に関する別の問題は化学工学の技術者により比較的早急に解決されました。例えば回分殺菌や連続殺菌により容易に培地を殺菌することができます。殺菌の速度論は十分に発展しております。空気の殺菌は商業的に利用できる完全な空気フィルターを使用することにより解決しています。スチームシールと同様攪拌軸のシールと植菌の輸送システムが首尾よく発達し、

1970 年代初期までに発酵槽の無菌的設計がかなりうまくできるようになりました。残された問題は発酵をいかにモニターし、制御し、最適化するかということでした。特に、細胞活性と同様に、細胞、基質および生産物濃度を測定するオンラインモニター装置が望まれました。今日まで、これらのパラメータを測定できる満足のいくモニター装置は開発されていません。しかし単一の細胞系で組成の決まった培地であれば精度を高く細胞濃度をモニターできる光学的装置は存在しております。また、基質および生産物濃度をモニターできる、フローインジェクション装置を用いたオフラインの自動解析システムも発達してきました。しかしながらたいの場合、複合培地を用いた糸状菌類の発酵における細胞濃度と細胞活性の測定は間接的なモニター方式に頼っています。例えば酸素摂取速度のモニタリングがその例で、排ガス分析によりモニターし、比較的簡単な速度論的モデルを用いて細胞濃度と細胞活性を推算しています。

発酵を最適に制御できるようにモデル化しモニターするための挑戦がまだ残されています。多くの生物化学工学の技術者が発酵を最適化するためにエキスパートシステムや経験に頼ったモデリングと制御を用いているようです。私にしてみればこれは一種の責任回避であります。発酵を制御する究極の方法は細胞、基質および生産物濃度をオンラインでモニターし、これらの測定値を用いて発酵を最適化することであると私は信じております。このことは発酵槽にファイバーオプティックスや光学的プローブを通してフーリエ変換赤外分光や多重励起蛍光分析や lifetime 蛍光分析などのような近代的な分光機器分析の技術を用いて達成されるものと信じております。しかしながらエキスパートシステムや経験に頼ったモデリングと制御が最近急速に発展し、コンピュータの力も大変大きくなってきているため生物化学工学の専門家の代わりにコンピュータがほとんど考えてくれる段階に到達しつつあることを認めなければなりません。しかし私はこのことを心配しております。もし我々の代わりに全てをコンピュータに思考させるならば、生物化学工学の独創性と創造性は死

んでしまうでしょう。

ダウンストリームバイオプロセッシング

細胞によって制御されているタンパク質分子を生産する現代の組換え DNA 法による生産物が現れるまで、ダウンストリームバイオプロセッシングはほとんどルーチンと考えられていました。このプロセッシングは遠心分離、ろ過、抽出、吸着、晶析といった化学工学の標準的な単位操作を含んでいました。私の考えでは、この話題に関して書かれた唯一の重要な教科書は Belter, Cussler および Hu [6] によるバイオセパレーションに関するものでした。さて、現代の組換え DNA プロセスは生物化学工学の研究者や技術者に新たな挑戦をもたらしました。タンパク質生産物の多くは細胞内に微粒として蓄積されるため、効率的な生産物回収率を得る方法で細胞をいかに破碎するかを学ばなければなりません。生物化学工学の研究者、技術者はタンパク質の3次元構造を維持したままタンパク質を処理する方法を学ばなければなりません。また特異性の高いアフィニティークロマトグラフィー用のカラムを開発する必要がありました。しかしこのようなカラムは最終生産物となるまで時間のかかる物質は流すことができません。現在までのところ、生産物の構造に関連した細胞破碎に関する重要で有用な研究はまだ行われていません。タンパク質生産物の3次元構造を維持する分離プロセスは決して完璧だとはいえません。例えば、我々は水性2相抽出について、また生産物回収の特異性を高めるためには水性2相抽出システムをどのようにしたらよいかについて理解し始めたばかりなのです。銅キレートアフィニティシステムや染料リガンドシステムや抗体-抗原システムのような様々なタイプのアフィニティシステムが理解され始めたばかりなのです。後者のタイプのカラムからの汚染菌漏出の問題がこれから解決されなければなりません。

充分満足のいく調節作用を得るために、濃縮と同様に有用物質の含有率を高める細胞の回収の問題がまだ解決されていません。遠心分離は好ましい含有率を達成するためにこれから設計されなければなりません。チューブ型 bowl 遠心分離は個

人的な意見としては好ましいとは思いません。なぜならこのシステムを用いた場合には、細胞の凍結ペーストを直接得ることが非常に困難であるからです。ほかにとりうる方法としては“バイオフィリーズ”プロセスがあります。これは濃縮した細胞懸濁液を液体窒素に吹き込み、凍結した細胞のペレットを連続的に集める方法です。しかしながらこのシステムには液体窒素を用いるプロセスがいかに有効であるかを証明するという問題が残されています。

生物化学工学の教育

次に生物化学工学の技術者の教育とこの領域における挑戦に話題を移したいと思います。1940年代後期になって生物化学工学の技術者の人材が必要であると認識されてから今日まで、編集された教科書が数多く現われました。理論と研究の進め方は工業微生物学の教科書に頼っていました。それらの教科書は科学的原理を扱っているというよりは記述的なものでした。東京大学の合葉名誉教授はアップおよびダウンストリームバイオプロセッシングの基礎的な工学原理を述べた生物化学工学の優良な教科書が不足していることを認識され、東京大学で生物化学工学の基礎原理の講座を提案されました。彼はそのプロジェクトに参加するように Nancy Millis 博士と私を招待しました。その結果として1冊の生物化学工学の教科書ができあがりました。主に合葉博士の尽力により Aiba, Humphrey, Millis [7] の生物化学工学の第1版が1965年に、第2版が1975年に東京大学出版会から出版されました。しかしこの協同作業は残念ながら継続しませんでした。本来であれば、アルファインターフェロン、インターロイキン2、tPA、EPO などのような組換え DNA による生産物の生産における生物化学工学の問題を述べた第3版が1985年に出版されるべきでした。

次に装置のエンジニアリングデザインの課題、プロセスの整合性そして製品の保証について述べる必要があります。現在これらの問題に言及した教科書はありません。実際ここしばらくの間に出版された教科書は連続培養の設計ならびにスケールアップのモデル化の問題点についてはよく議論

されているのですが、安全性の確認と製品保証を容易にするために装置とプロセスを設計する必要があり、この点に基づいた現在ならびに将来の生物化学工学の技術者に直面する問題についての議論が完全に欠けていると思われます。将来の生物化学工学の技術者にとっての挑戦はこのような設計の問題、すなわち確認と保証を容易にするために最適設計のなされた装置とプロセスについて述べた教科書を出版することと言えるでしょう。

将 来

私には、創造的な生物化学工学の研究者にとって将来すばらしい機会があるように思われます。スケールアップに関してはかなりの誇張があったと感じる一方、スケールアップはいまだに科学というよりはアートの域にとどまっていることを認めなければなりません。しかしながらこのようにアートの域を脱していないとはいっても充分発展しているため、スケールアップは現在プロセス開発における障害にはなっておりません。我々にとって必要なことは、発酵プロセスを制御し最適化する際に容易に適用できるモニター装置あるいはエキスパートシステムを開発することなのです。

ダウンストリームバイオプロセッシングに関して、細胞の回収、細胞の破碎、様々な処理行程でタンパク質の3次元構造を維持するための技術、そしてアフィニティタイプの精製プロセスのさらなる理解という観点から、さらに多くの研究が行われる必要があります。しかしながら究極的には生物化学工学は有用物質の含有、確認および保証についての制御に関する挑戦について述べなければなりません。なぜならそれらはバイオプロセスの最適な設計と関係があるからです。

生物化学工学の技術者がバイオ製品開発プロセスのどの部分に入っていくべきかについての議論があります。分子生物学者と生化学者がベンチスケールでのプロセスを開発し、それを生物化学工学の技術者に手渡しスケールアップをすることが行われています。これらのプロセスの多くはベンチレベルで3つの臨床試験の段階をとらなければならないので、生物化学工学の技術者はこのような規制が圧力となり、新たな製品の保証に関する

確認の段階を経ずに重要なプロセスの最適化や開発を行なうことができないのです。その結果、我々はより多くのローラーボトルを作りロボットを使用することでローラーボトルプロセスをスケールアップしています。将来は生物化学工学の技術者はプロセスの一番最初のところから開発に着手しなければならないと私は感じております。分子生物学者が遺伝子構築のためのホストにする特定の株を選抜するときには生物化学工学の研究者、技術者はそれに関与しなければなりません。同時に生化学者が生産物の精製と回収のための特定の段階を決定するときにも生物化学工学の研究者、技術者はそれに関与しなければなりません。もしそうでなければ、将来のバイオ製品にとって最も経済的で最適なプロセスを確立できるかどうかという点について私は楽観視できないと考えます。それゆえ「将来の生物化学工学の研究者、技術者にとって最大の挑戦は製品開発プロセスの一番最初のステップから着手することである」という言葉をもって結論としたいと思います。なぜなら将来の効率的なバイオプロセスを確立するつもりであるなら、生物化学工学に携わる若者が最適化およびプロセス選択の戦略に対して影響力をもつにちがいないと思われる場所がまさにその一番最初のステップであるからです。

REFERENCES

1. Anonymous (1947) *Chem. Eng.*, May p 106
2. Deindoerfer, F. H., West, J. M. (1960) *J. Biochem. Microbiol. Tech. & Eng.* 2, 165
3. Yano, T., et al., (1961) *Agr. Biol. Chem. (Japan)* 25: 580
4. Aiba, S., Kobayashi, K. (1971) *Biotech. & Bioeng.* 13: 583
5. Sato, J., (1962) *J. Ferment. Tech. (Japan)* 39: 353
6. Belter, P. A., Cussler, E. L., Hu, W. S. (1988) "Bioseparations", Wiley-Interscience. New York
7. Aiba, S., Humphrey, A., Millis, N. (1965) "Biochemical Engineering", University of Tokyo Press. Tokyo

生物化学工学における研究計画と新展開



Peter L. Rogers

1963 年 Adelaide 大学卒業
1966 年 Oxford 大学博士 (Ph. D)
1976 年 New South Wales 大学 経営学修士 (MBA)
1986 年 Oxford 大学博士 (DSc)
現在 New South Wales 大学 バイオテクノロジー学科教授

Rogers 教授は、150 以上の研究論文をバイオテクノロジーと生物化学工学の分野で発表している。研究対象は、菌体の連続リサイクルによる生物生産プロセスの効率化、微生物の遺伝子組換え技術の応用など。又、MIT, ETH (チューリヒ) の客員教授として、更に UNESCO, 世界銀行における専門委員として活躍。

はじめに

本講演におきましては、急速に発展しつつあるバイオテクノロジー分野において生物化学工学の果たす役割について紹介し、その研究の進め方の中に工学的考え方を導入することの重要性に焦点を絞り、特にアジア太平洋地域に関連した問題が何であるかを明らかにしたいと考えています。

研究開発 (R&D) の進め方

バイオテクノロジーは本来多分野にわたるものですから、R&D を効果的に進めるためには広範囲の専門分野の科学者と工学者の協力が必要になります。我々の研究室における最近の研究の多くでも、遺伝子操作技術や組換え DNA 技術を備えた科学者達が微生物生理学者達と共同で研究を行い、さらに彼らと生物化学工学の研究者とが互いに協力しあうことが必要となっています。このように協力しあうことによって、ある一つの研究テーマに対してより多くの研究手法—例えば最も生産性が高くコスト的にも有利なホスト/ベクターシステムや細胞培養技術 (複雑な分析技術の前段階) の選択、プロセスの設計や最適化、パイロットスケールでの評価のための設備の選択などが考えられるようになります。

それでは R&D の進め方の例として、我々の研究室で行われている 2 つの研究計画の概略を簡単

に説明させていただきます。

1. *Zymomonas mobilis* を用いたバルクケミカルとファインケミカル (酵素)

エタノール生産 (液体燃料としての) のための発酵技術の改善の要望に対応して最近たてられた研究計画から発展して、商業的にも興味深い成果が幾つかあがってきています。この研究の焦点は当初は、*Zymomonas mobilis* を用いた高生産性の連続式細胞リサイクルプロセスを開発することになりました。と申しますのは、*Z. mobilis* 細胞は従来の酵母と比較してより高い収率と、より速い比速度を持っており、生産性の点からみて有利であることは既に明らかになっていたので [1-5]。ところが *Z. mobilis* の酵素作用と代謝を詳しく調べたところ、新しいグルコース/フルクトース トランスヒドロゲナーゼの存在が明らかになり、その後ソルビトールとグルコン酸を高速で生産する固定化細胞プロセスの基礎を作り上げることができました [6-8]。高活性のグルコキナーゼとアルコールデヒドロゲナーゼもまた *Z. mobilis* から単離され [9]、商業レベルの酵素生産の基礎となりました。エタノールについてのスケールアップの研究及び *Z. mobilis* のフルクトースマイナス菌株を用いたスクロースからのフルクトースの生産は Doelle らによって報告されています [10-11]。

我々のグループの方とは申しますと、最近の研究の焦点は *Z. mobilis* 細胞の遺伝子操作に当てられており、基質の範囲をもっと安価なもの、例えばラクトース、 α -グルコシダーゼ（マルトース）、 β -グルコシダーゼ（セルビオース）、キシロースといったものに拡張することを考えています。後ろの2つは、リグノセルロースの利用と関連するものです [12-17]。かなり大きな酵素活性が既に得られていますが、その反応速度については、フリーの細胞の場合よりも細胞から酵素を抽出した場合の方が相当速いものとなっています。このことから、グルコース、フルクトース、スクロース以外の糖の取り込みは受動的な拡散によって起こっており、これが律速になっていることがわかれると思います。

2. 蚊の抑制のための微生物農薬の最適生産

蚊は、マラリア、フィラリア症、黄熱、デング熱などの熱帯性の伝染病や、オーストラリアでマレーバレー脳炎と呼ばれているウイルス性の病気、ロスリバーウイルスなどのベクターとなりますので、その効果的な抑制の必要性が増してきており、*Bacillus sphaericus* を用いて蚊の幼虫を殺す農薬の生産プロジェクトが始まっています。 *B.*

sphaericus は *B. thuringiensis var israelensis* よりも有効範囲は狭いのですが、ある種の蚊 (*Culex* sp.) に対してより高い活性を持ち、また環境中においてリサイクル可能で、かつ高い持続性を持つ可能性があります。

アメリカ合衆国、インドネシア、オーストラリアの科学者達による共同研究からなる R&D の進め方を Figure 1 に示します。

我々の研究室における、回分式及び連続式培養による基礎研究の結果、最初の孢子形成段階におけるある種の栄養物の制限が孢子形成に重要な役割を担うことが明らかになっており [18]、孢子形成の度合いと毒素結晶生産及びタンパク質毒性との間の相関性を調べるために、蚊 (*Culex quinquefasciatus*) を用いた毒性検査を実施中です。またモノクローナル抗体生産のための高純度タンパク質の大量生産（迅速検査法）を目的として、昆虫細胞培養/バキュロウイルスシステムが確立しています。そして *B. sphaericus* の孢子を低コストでかつ徐々に放出するための技術開発を進めると同時に、インドネシアにおいて実地試験を行っている最中です。また別のグループの最近の研究によりますと、*B. thuringiensis var israelensis* 由来の毒素タンパク質生成遺伝子を *B. sphaericus*

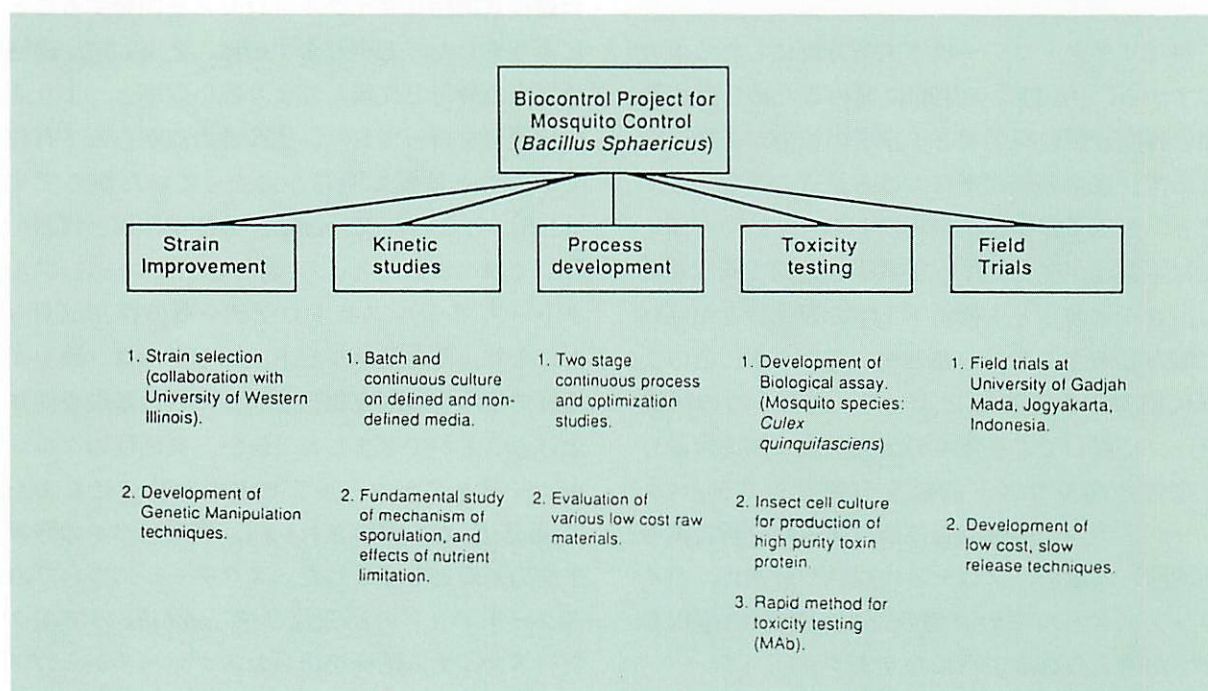


Figure 1: *Bacillus Sphaericus* を用いたバイオコントロールプロジェクトの研究計画

中で発現させることによって、幼虫を殺す薬剤活性をより広い範囲の種類の蚊に対して持つ菌株の開発に成功したということです [19]。

これら2つのプロジェクトにおける生物化学工学的側面は重要であると言えます。こういった多分野にわたるプロジェクトに対して、生物化学工学の研究者は体系的なアプローチを行い、R&D計画を大規模なプロセスの最適化に置き換えて考えることができます。そしてコスト的な問題が考慮され、将来のR&Dの基礎となるわけです。

バイオテクノロジーとアジア太平洋地域

アジア地域諸国のバイオテクノロジー産業の現状が、最近行われたセミナーとそのレポート「アジアにおけるバイオテクノロジーその開発戦略」(Asian Productivity Organisation) [20]の中で話題になりました。この中には、インド、日本、韓国、タイによる詳細な調査報告書と、他の多くのアジア諸国による計画書及び活動概略書が含まれていました。また Robert Yuan は、論文「アジアにおけるバイオテクノロジーの開発戦略」[21]の中で、もっと広い視野から見て太平洋周辺諸国(北アメリカも含めて)におけるそういった産業の発展の可能性について評価しています。

将来10年間において、バイオテクノロジー/生物化学工学がどの程度の影響力を持つかは、この地域の諸国における工業化と経済発展の状態がどう動くかに大きく関わっていると言えます。工業化された諸国(日本、アメリカ合衆国、オーストラリアなど)においては、バイオテクノロジーの高度な技術が商業的に応用されることになるでしょう。急速に工業化しつつある諸国(高度成長の時期にある台湾、韓国、シンガポール、タイなど)においては、多くのバイオテクノロジー産業/サービスが海外企業との合併事業として行われつつある場合が多いようです。その活動内容としては、ヒトまたは動物用のワクチンの生産、アミノ酸、バイオ殺虫剤、環境コントロールに関するテクノロジーなどがあります。一方全く工業化が進んでいない国(ベトナム、カンボジア)にとっては、需要はもっと基本的なものであり、バイオテ

クノロジーは、食料生産や農業生産、あるいは基本的な保健医療サービスの供給を支えることに応用されています。発展途上国におけるバイオテクノロジーの応用などに関する問題については、世界銀行支援の最近の調査において概説されています [22-23]。

ASEAN 諸国(インドネシア、タイ、マレーシア、シンガポール、フィリピン、ブルネイ)は、おもしろいことにバイオテクノロジーのR&Dに対してたいへん積極的に取り組んでいる国の例に挙げることができます。これらの国における開発の特徴は、多額の政府奨励金、多産業共同事業、科学のための基盤(労働力の養成や開発資金の需要なども含めて)の急速な拡大にあります。また規則や特許法といった点も再検討されています。そしてバイオテクノロジーは、発酵基質として低コストの原料(糖蜜やキャサバ加水分解物など)を用いること、比較的低コストで熟練/半熟練労働力が得られること、潜在的に大きな成長力を持った大市場であることなど、この地域が持っている幾つかの有利な面に投資しているものと考えられています。またこれらの国における開発は、多くの国際機関(UNESCO や UNIDO)や共同事業(特に日本、アメリカ合衆国、オーストラリアとのものが多い)によって推進されています。

将来の見通し

バイオテクノロジーと生物化学工学の研究者が将来手がけて行きそうなことは何であるかについて、最近いくつかの調査が行われています。その中で特に目を引くものとして、英国科学技術評議会のレポート「バイオテクノロジーの発展」(1990)があります。この中で、研究と商業化の可能性のあるものが以下のように分類されています [24]。

1. 高付加価値化学品—ヒト用の新薬や診断技術なども含めて。これらの大規模生産の成功は組換え DNA 技術にかかっています。
2. 中付加価値化学品—現在有機合成によってつくられているビタミン、医薬、農薬、化成品など。特に興味深いものとして、微生物の生物変換反応による生物活性異性体の生産があ

ります。

3. モノクローナル抗体: 特にバクテリアのような単純な発現系がシングルドメインの抗体生産に用いられる。
4. 新しい植物種: 植物バイオテクノロジーコントロールされた培養条件下における医薬、色素、香料などの生産、あるいはより高い生産性を所持し、ストレス耐性に優れ、最小限の殺菌剤、農薬、肥料しか必要としない改良品種の選抜など。
5. 動物ゲノムの遺伝子改変—トランスジェニックアニマルの開発など。この分野では、動物の形質を改良して病害耐性を付加できる可能性があります。
6. ヒトの遺伝子変化の探索ならびに将来の遺伝子治療の可能性。現在の研究の目的は、一つまたは複数の異常な遺伝子がどこにあるのかを明らかにし、正常な遺伝子を導入してやることによってこれを治すことにあります。

「米国におけるバイオテクノロジーの国家政策に関するレポート」(US President's Council on Competitiveness) によりますと、これら以外に2つの分野が挙げられています [25]。
7. エネルギー関連諸分野へのニューバイオテクノロジーの応用 (廃棄物中のリグノセルロースからのエタノール生産、オイル回収と石炭脱硫化の微生物利用による向上)。
8. 環境への応用—化学肥料と農薬に置き変わる新しい手法、あるいはゴミ処理プロセスや金属回収の改善など。

ま と め

将来10年間に於いて、バイオテクノロジー分野全般にわたって多くの重要な進歩があると思われます。アジア太平洋地域に関して申しますと、バイオテクノロジーの発展の特徴は、分子生物学や遺伝子工学における目ざましい発見だけではなく、発展途上国における農業、医療、環境などの問題に対してバイオテクノロジーに根ざした技術を実際に応用することになってくるものと思われます。このことに関連して、これらの新発見をバイオテ

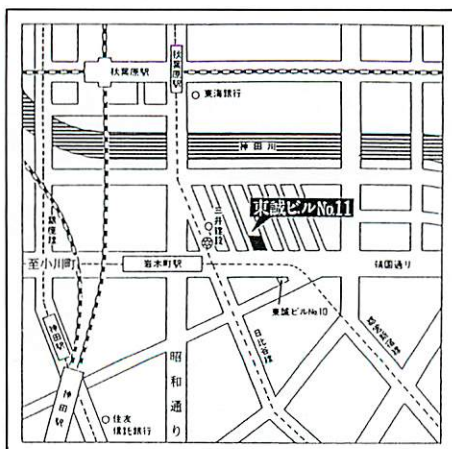
クノロジープロセスの改良に結び付けて実用化する場合に、あるいは多分野にわたる R&D 計画またはそれを将来の産業発展に応用する方法を考える場合において、生物化学工学の持つ役割は非常に重要になってくると言えるのではないのでしょうか。

参考文献

1. Rogers, P. L., Lee, K. J. and Tribe, D. E. (1979) Kinetics of ethanol production by *Zymomonas mobilis* at high sugar concentrations. *Biotechnol. Letts.* 1, 165-170.
2. Rogers, P. L., Lee, K. J., Skotnicki, M. L. and Tribe, D. E. (1982) "Ethanol Production by *Zymomonas mobilis*", *Adv. Biochem. Eng.* 23, 37-84.
3. Rogers, P. L. and Tribe, D. E. (1983) Ethanol production. US Patent No. 4, 403, 034.
4. Rogers, P. L. and Tribe, D. E. (1984) Semibatch ethanol production. US Patent No. 4, 443, 543.
5. Rogers, P. L. and Tribe, D. E. (1984) Ethanol production in a continuous process with cell recycle. US Patent No. 4, 443, 544.
6. Leigh, D., Scopes, R. K. and Rogers, P. L. (1984) A proposed pathway for sorbitol production by *Zymomonas mobilis*. *J. Appl. Microbiol. & Biotechnol.* 20, 413-415.
7. Chun, U. H. and Rogers, P. L. (1988) The simultaneous production of sorbitol from fructose and gluconic acid from glucose using an oxidoreductase enzyme from *Zymomonas mobilis*. *J. Appl. Microbiol. & Biotechnol.* 29, 19-24.
8. Scopes, R. K., Rogers, P. L. and Leigh, D. A. (1988) Method for production of sorbitol and gluconate. US Patent No. 4, 755, 467.
9. Scopes, R. K. (1987) *Zymomonas* as a

- source of diagnostic enzymes. Aust. J. Biotechnol. 1 (3), 58-63.
10. Doelle, H. W. and Doelle, M. B. (1989) *Zymomonas ethanol* technology—present state and future development. Aust. J. Biotechnol. 3, 218-222.
 11. Johns, M. R. , Greenfield, P. F. and Doelle, H. W. (1991) Byproducts from *Zymomonas mobilis*, in Adv. Biochem. Eng. (Ed A. Fiechter) 44, 97-121.
 12. Goodman, A. E. , Strzelecki, A. T. and Rogers, P. L. (1984) Fermentation of lactose by *Zymomonas mobilis*. J. Biotechnol. 1, 219-228.
 13. Strzelecki, A. T. , Goodman, A. E. and Rogers, P. L. (1986) “Stability of a lacoperon in *Zymomonas* in batch and continuous culture”. J. Biotechnol. 3, 197-205.
 14. Chun, U. H. and Rogers, P. L. (1986) “Kinetic studies on a lac-containing strain of *Zymomonas mobilis*”. Biotech. Letts. 8, 807-810.
 15. Su, P. , Delaney, S. F. and Rogers, P. L. (1988) “Cloning and expression of the β -glucosidase gene from *Xanthomonas albilineans* in *Escherichia coli* and *Zymomonas mobilis*”. J. Biotechnol. 9, 139-152.
 16. Cho, D-W. , Rogers, P. L. , and Delaney, S. F. (1988) “Construction of a shuttle vector for *Zymomonas mobilis*”. J. Appl. Microbiol. & Biotechnol. 32, 50-53.
 17. Strzelecki, A. T. , Goodman, A. E. , Watson, J. and Rogers, P. L. (1990) Cloning and expression of an α -glucosidase gene in *Zymomonas mobilis*. Proc. 9th Aust. Biotech. Conf. , Queensland, 24-27 Sept. , 355-358.
 18. Osborne, K. J. , Powles, R. J. and Rogers, P. L. (1990) *Bacillus sphaericus* as a biocontrol agent. Aust. J. Biotechnol. 4, 205-211.
 19. Bar, E. , Lieman-Hurwitz, J. , Rahamin, E. , Keynan, A. and Sandler, N. (1991) Cloning and expression of *Bacillus thuringiensis* var *israelensis* deltaendotoxin DNA in *B. sphaericus*. J. Invert. Path. 57, 149-158.
 20. Asian Productivity Organization Report (1990) Biotechnology In Asia: Development Strategies Applications and Potential. pp. 1-412.
 21. Yuan, R. (1990) Strategy for the development of biotechnology in Asia. Aust. J. Biotechnol. 4, 45-49.
 22. Persley, G. J. (1990) Beyond Mendel's Garden: Biotechnology in the service of world agriculture. CAB International, pp. 1-55.
 23. Agricultural Biotechnology: Opportunities for International Development (1990) (Ed. G. J. Persley), CAB International, pp. 1-500.
 24. Report of UK Council of Science and Technology (1990) Developments in Biotechnology, London, HMSO, pp. 1-62.
 25. Report of US President's Council on Competitiveness (1991) National Biotechnology Policy, Office of Vice President, Washington, pp. 1-26.

出典: 以上二つの講演は、シュプリンガー・フェアラーク東京株式会社の御好意により、同社発行の Biochemical Engineering for 2001 (Ed. by S. Furusaki, I. Endo, R. Matsuno. Springer-Verlag, 1992) 掲載の英文原稿 (それぞれ pp. 3-7, pp. 8-13) を翻訳掲載したものです。



1992年12月31日

編集 日本工学アカデミー
発行

〒101 東京都千代田区岩本町3-8-16
東誠ビル 8 階

TEL. 03-5820-6771 ~2
FAX. 03-5820-6773