

【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、  
広島大学関係報道機関



広島大学



NEWS RELEASE

本件の報道解禁につきましては、平成29年3月20日(月)午後7時(日本時間)以降にお願いいたします。

平成29年3月15日

国立大学法人広島大学  
科学技術振興機構(JST)

## 記者説明会(3月17日14時・東京)のご案内

### ゲノム編集技術などによる遺伝子組換え微生物の 安全性を高める技術を開発

#### 【本研究成果のポイント】

- ゲノム編集技術などによる遺伝子工学技術の急速な発展に伴い、遺伝子組換え微生物の安全性を高める技術が求められていますが、開発はあまり進んでいません。
- 自然界にはほとんど存在しない“亜リン酸”が無いと生き残ることができない大腸菌を作製することができました。
- この技術による拡散防止の効果は、従来のものと比べて非常に高く、世界トップレベルの安全性と言えます。
- 今後、低炭素社会の形成に必要な有用微細藻類などを、屋外において封じ込めたまま培養する技術などへの活用が期待されます。

#### 【概要】

広島大学大学院先端物質科学研究科の廣田隆一助教、黒田章夫教授らの研究グループは、亜リン酸<sup>注1)</sup>という自然界にはほとんど存在しないリン化合物を利用し、組換え微生物の利用の安全性を高めるための生物学的封じ込め技術を開発しました。

現在、ゲノム編集技術などの遺伝子工学技術の急速な発展によって、優れた機能を持つ微生物の作製が次々と可能になっています。しかし、この様な微生物が意図せず実験室環境から漏出した際のリスクを低減するような技術の開発はあまり行われていませんでした。研究グループは、大腸菌をモデルとして生物の必須栄養素であるリンの代謝系を遺伝的に改変し、亜リン酸という化合物がないと生存できない性質を作り出すことに成功しました。

本成果は、再生エネルギーや有用物質を高生産できる有用微細藻類<sup>注2)</sup>を、屋外で封じ込められる培養などを可能にし、バイオテクノロジーの安全な利用による低炭素社会の形成に貢献することが期待されます。また将来的には、微生物間交雑など外的要因に対する封じ込め機能の安全性を検証し、ワクチン、抗炎症機能を持つプロバイオティクスや、汚染環境を浄化する機能を持つ微生物などの安全な利用に貢献できると期待されています。

本研究は、科学技術振興機構(JST)戦略的創造研究推進事業 先端的低炭素化技術開発(ALCA)、JSPS 科研費16K14889の一環で行われました。

本研究成果は、ロンドン時間の2017年3月20日午前10時(日本時間:2017年3月20日午後7時)に英国科学誌「Scientific Reports」のオンライン速報版で公開されます。

## 【論文情報】

- 掲載雑誌：Scientific Reports
- URL：http://www.nature.com/srep/
- DOI番号：10.1038/srep44748
- 論文題目：“A Novel Biocontainment Strategy Makes Bacterial Growth and Survival Dependent on Phosphite”（亜リン酸の要求性による新規生物学的封じ込め手法）
- 著者：Ryuichi Hirota, Kenji Abe, Zen-ichiro Katsuura, Reiji Noguchi, Shigeaki Moribe, Kei Motomura, Takenori Ishida, Maxym Alexandrov, Hisakage Funabashi, Takeshi Ikeda, Akio Kuroda

## 【研究の背景と経緯】

現在、遺伝子工学技術によって有用な微生物株が開発され、既にさまざまな産業分野で利用されています。さらに、ゲノム編集技術をはじめとする高度な遺伝子工学技術の発展により、従来の遺伝子工学技術だけではなし得なかった、高度に遺伝子改変された微生物株の作製も可能になってきています。しかし、遺伝子組換え微生物を利用する際の安全性を確保するための技術開発はあまり行われていませんでした。生物学的封じ込め<sup>注3)</sup>とは、遺伝子組換え微生物が実験室環境から意図せず漏出した場合に備え、宿主微生物が自然環境中では生存できないような性質をあらかじめ与えておく技術です。従来のビタミンやアミノ酸などの栄養源に対する要求性や、自殺遺伝子などによる生物学的封じ込めでは、封じ込めから逃れる変異体が出現しやすいなどの問題があったため、より効果の高い手法の開発が求められていました。

## 【研究の内容】

リンはあらゆる生物が必要とする栄養素であり、通常生物はリン酸 ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) をリン源として利用します。研究グループは、ほとんどの生物が利用できない亜リン酸 ( $\text{HPO}_3^{2-}$ ) を利用することができる特殊な微生物の機能に着目し、リンの代謝経路を改変することによって、亜リン酸だけしか利用できない性質を作り出すことに成功しました。作製した大腸菌のモデル株は、亜リン酸が得られない条件では全く増殖できず、2週間後には生存率が1億分の1以下になることが明らかにされました。また、約5兆個の大腸菌モデル株を亜リン酸が含まれない培地で3週間にわたって培養し、封じ込めから逃れる変異株が出現する可能性について調べたところ、1個も出現しないことが分かりました。これは世界最高レベルの封じ込め効果であり、非常に強固な封じ込め効果が得られていることを意味します。

大腸菌における封じ込め株の作製は、約10個の遺伝子改変により可能であり、同程度の封じ込め効果を得るために開発された既存の手法と比べると極めてシンプルです。また、亜リン酸の価格は非常に安価であることから、高い封じ込め効果と実用性、経済性を兼ね備えた微生物の封じ込め手法として利用できると期待されます。

## 【今後の展開】

組換え微生物を用いたバイオプロセスでは、閉鎖的な反応槽を用いた場合でも大量に微生物を使用する場合には、漏出などのリスクに備えた措置を取ることが求められます。この手法により宿主微生物の安全性を大きく高めることで、リスク措置の簡便化が可能になり、プロセスの経済性が向上し、多くのバイオプロセスの実用化に貢献できます。将来的には、微生物間の交雑などに対する安全性を高めていくことで、医療用途に開発されているプロバイオティクス、屋外で培養される有用微細藻類、環境浄化機能を搭載した微生物株など、閉鎖的な環境外での安全な組換え微生物利用の実現に貢献できる可能性があります。

本件につきまして、下記のとおり、記者説明会を開催しご説明いたします。  
ご多忙とは存じますが、是非ご参加いただきたく、ご案内申し上げます。

## 記

日 時：平成29年3月17日（金）14:00～15:00

場 所：キャンパス・イノベーションセンター5階508B号室(JR田町駅徒歩1分)  
(広島大学東京オフィス 同センター4階 TEL:03-5440-9065)



出席者：

広島大学大学院先端物質科学研究科 助教 廣田隆一

[参考図]

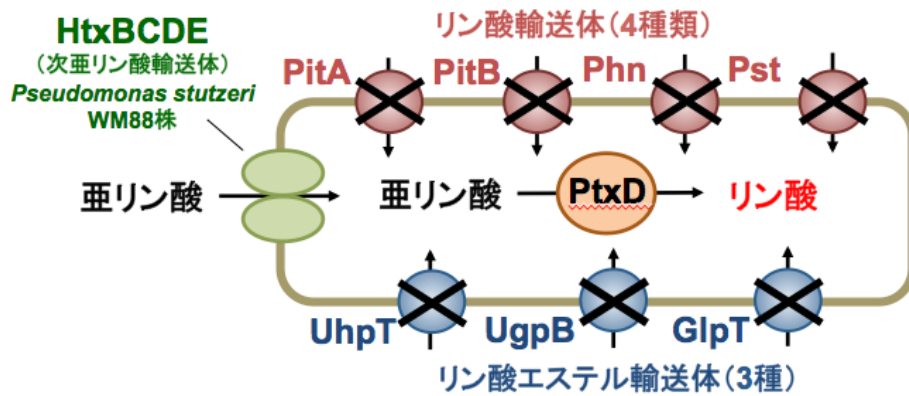


図 1：亜リン酸を利用した大腸菌封じ込め株 RN1008 の作製

大腸菌においては内在性の 4 つのリン酸トランスポーター (PitA, PitB, Phn, Pst) と 3 つのリン酸化合物 (リン酸エステル類) トランスポーター (UhpT, UgpB, GlpT) を破壊し、リン酸を透過せず亜リン酸を輸送する HtxBCDE と亜リン酸デヒドロゲナーゼ (PtxD) を導入することで亜リン酸に生育を依存する封じ込め株の作製が可能となる。

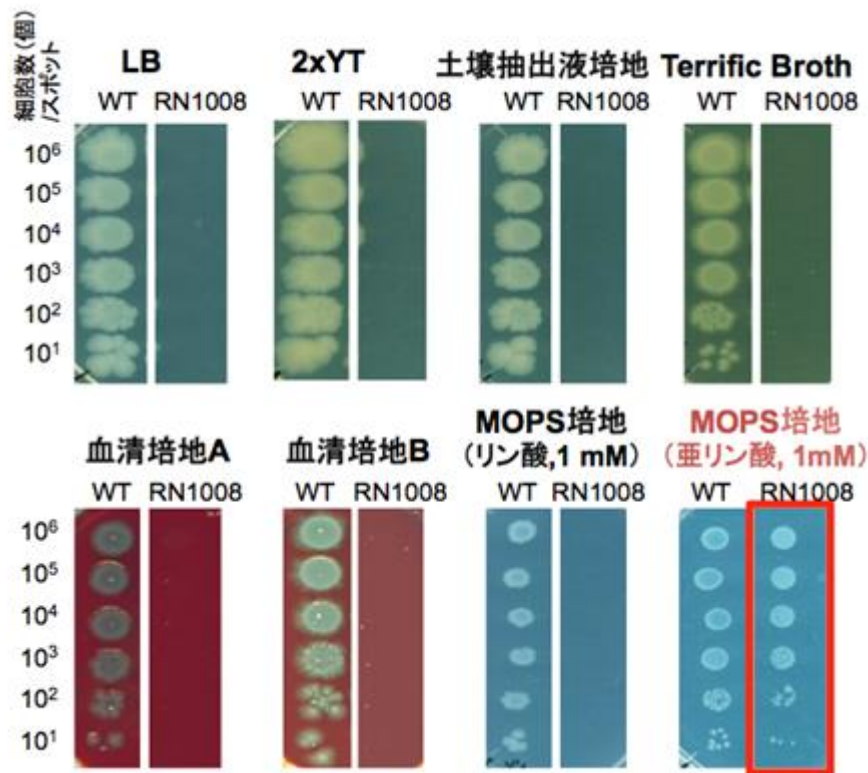


図 2：大腸菌封じ込め株 RN1008 の種々の培地における増殖と生存率変化

リン酸をリン源とする培地 (LB, 2xYT, Terrific broth, MOPS-リン酸培地)、土壌および動物血清由来のリン成分をリン源とした培地 (土壌抽出液培地, 血清培地 A, B) では、大腸菌封じ込め株 RN1008 は全く増殖できず、亜リン酸を含む MOPS 培地でのみ増殖可能であった。

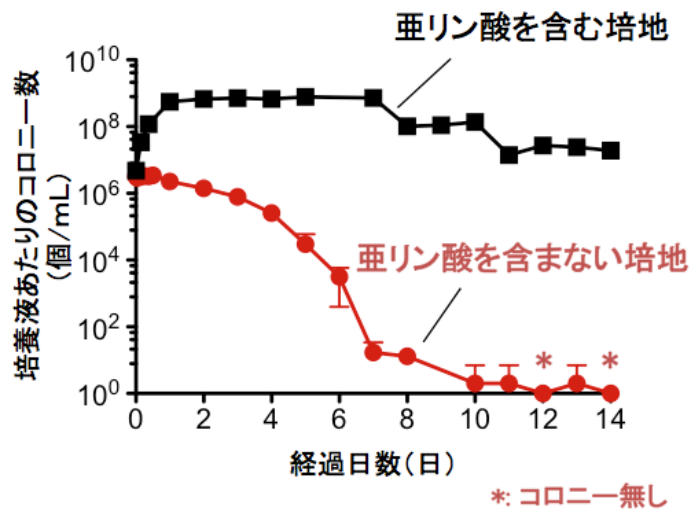


図3：大腸菌封じ込め株 RN1008 の生存変化

亜リン酸を含む培地(MOPS-亜リン酸培地)、亜リン酸を含まない培地(2xYT 培地)で RN1008 を培養し、1 日毎に亜リン酸を含む固形培地で CFU 数を計測し、生存の変化を調べた。亜リン酸を含まない培地では生細胞数が低下し、2 週間後にはほぼ検出されなくなった。

[用語解説]

注1) 亜リン酸

化学式  $H_3PO_3$  で表される +3 価の無機リン化合物。自然環境中では検出限界値以下であり、常温常圧では酸化されやすくリン酸となる。

注2) 有用微細藻類

バイオ燃料や医薬品の原料として用いられる油脂等の有用物質を生産する微細藻類。光エネルギーによって二酸化炭素 ( $CO_2$ ) を直接変換することが可能であるため、 $CO_2$  削減に貢献する持続可能な物質生産システムとして注目されている。遺伝子組換えによって、野生株では不可能であった高価な化合物の生産や、生産性を大幅に高めた株の開発が可能になっている。

注3) 生物学的封じ込め

遺伝子組み換え生物が環境中に拡散することを防止するために採られる手法のひとつ。特定の栄養源に依存する性質を遺伝的に与え、その物質が得られないと増殖できないようにする受動的なものや、特定の条件になると毒素を作り出し死滅するような能動的な封じ込め手法がある。組換え体を物理的に容器や設備内に閉じ込める物理的封じ込めとともに、安全性を確保するための手段として用いられる。

## 【お問い合わせ先】

### <研究に関すること>

廣田 隆一（ヒロタ リュウイチ）

広島大学 大学院先端物質科学研究科 助教

〒739-8530 広島県東広島市鏡山1-3-1

Tel : 082-424-7749 Fax : 082-424-7047

E-mail : hirota@hiroshima-u.ac.jp

### <JSTの事業に関すること>

吉田 秀紀（ヨシダ ヒテキ）

科学技術振興機構 環境エネルギー研究開発推進部 低炭素研究担当

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's五番町

Tel : 03-3512-3543 Fax : 03-3512-3533

E-mail : alca@jst.go.jp

### <報道担当(記者説明会に関すること)>

広島大学 社会産学連携室 広報部 広報グループ

〒739-8511 広島県東広島市鏡山1-3-2

Tel : 082-424-6762 Fax : 082-424-6040

E-mail : koho@office.hiroshima-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

〒102-8666 東京都千代田区四番町5番地3

Tel: 03-5214-8404 Fax: 03-5214-8432

E-mail: jstkoho@jst.go.jp

【FAX返信用紙】

FAX：082-424-6040  
広島大学社会産学連携室広報グループ 行

記者説明会（3月17日14時・東京）のご案内

ゲノム編集技術などによる遺伝子組換え微生物の  
安全性を高める技術を開発

日時：平成29年3月17日（金）14：00～15：00  
場所：キャンパス・イノベーションセンター5階508B号室(JR田町駅徒歩1分)  
（広島大学東京オフィス 同センター4階 TEL:03-5440-9065）



出席者：  
広島大学大学院先端物質科学研究科 助教 廣田隆一

ご出席

ご欠席

貴社名 \_\_\_\_\_

部署名 \_\_\_\_\_

ご芳名 \_\_\_\_\_ (計 名)

電話番号 \_\_\_\_\_

※誠に恐れ入りますが、上記にご記入頂き、3月16日（木）17：00までにご連絡ください。

発信枚数：A4版 7枚（本票含む）