

# まえがき

本書のテーマは、プロセス工学的視点に立ったバイオテクノロジーである。バイオテクノロジーは、生物科学と技術との合成語であり、生物科学の知識をもとにし、実社会に有用な利用法をもたらす技術の総称である。プロセスとは、変化する過程、または変化させるための一連の操作を指している。バイオテクノロジーが貢献している各種専門分野では、プロセス工学的視点に立ったものの見方が基本的骨格の一つとなっている。DNAの塩基配列がコードする遺伝情報がmRNAに転写され、さらにペプチド配列、高次構造タンパク質へと翻訳され、翻訳後修飾を受けて機能発現する過程は、生命の設計図から細胞機能を発揮するための細胞が営む分子レベルでのプロセスを表している。細胞は、細胞外環境から栄養物質を細胞内へ輸送し、生命維持のために代謝によって物質を変換しエネルギーを獲得している。この輸送と代謝は、各種分子レベルのプロセスと機能的に連関し、反応現象レベルでのプロセスを提示している。細胞分裂によって誕生した新生細胞は、年齢の進行に伴って、代謝制御シグナルを受容し事象駆動式にシグナル応答して代謝機能を変更し、自己組織化を進め、母細胞となって細胞を分裂させる成長・分裂のプロセスをたどったり、増殖停止細胞となって加齢のプロセスを進める。個体レベルの動的なプロセスである。複数の生物種が環境を共有する場合、生物間相互作用が生じるため、生態代謝レベルのプロセスが登場する。自然界の原料を調製し生物反応器に供給、変換し、生成物を分離し製品へと向けるプラントは製造プロセスと呼ばれる。プロセスを対象とするものの見方は、現在の社会生活を支えている学識であるプロセス工学の中で磨き上げられ体系化されている。プロセスバイオテクノロジーは、プロセス工学とバイオテクノロジーの融合領域を意識し26年前に提案した用語であり、生物現象を応用したプロセスの解析、設計、操作にかかわる工学知識体系化を狙いどころとしている。

本書で記述する生物現象の担い手である生物は、属性は列挙できても、現時点では、明確には定義ができない学術の対象である。プロセス工学は、他の専門分野と比較し、定義ができない対象を取り扱うことにたけている体系である。原油を原料とする化学プラントを例にとると原料に含まれる成分、成分の物性、成分間相互作用は100%が知識体系化されているわけではない。しかし、モデルという見方を導入することによって、化学プラントからは一定品質の化学製品が安定的に生産されている。生物と向き合う上でモデルを駆使したアプローチを磨き上げることは重要であり、単に工学だけでなく、医学、農学におけるアプローチに関しても同様な視点が成立している。

本書は、入門者を意識し、生物現象をプロセスバイオテクノロジーによって理解し、工学の対象として取り扱うための道筋の一つを伝えることを目的とした。入門者とは、大学で専門分野の授業を受講し始めた段階の学生、産業界で生物材料にかかわる専門業務に着手し始めた人など、バイオテクノロジー受講歴のない人を想定している。

本書の特徴点の第1は、生物にかかわる学識への学習意欲を引き出すように知識を記述した点にある。1章では、生命の記述にかかわる重要文献を紹介した。本書の記述をガイドとし名著を読破することを推奨したい。2～9章では、生物材料、分子レベル、反応器レベルのプロセスを取り扱うための工学について記述した。10章では、応用技術を紹介した。1章だけでなく2～10章においても文献を整理し紹介した。

本書の特徴点の第2は、持続的発展にかかわる工学を展開する上で必修条件となる基礎を提供した点にある。物質の循環、エネルギーの循環という観点から持続性を考えると、持続的発展社会を実現するためには、生物材料をコアに据えた科学技術の推進が重要であることがわかる。プロセスバイオテクノロジーの研究対象は生物材料であり、その応用技術はカーボンニュートラル性を保証している。

本書の特徴点の第3は、プロセスバイオテクノロジーの重要事項を選別し記述している一方で学習内容に漏れが出ないように工夫した点にある。バイオテクノロジーのスキルを磨く上で実験を通じての生物との語り合い機会を厚くすることは重要である。一方で、先端の情報源としてインターネットを介して学習を深化させることも大切である。本書の数か所に重要なホームページのアクセスポイントを紹介したが、見るだけでなく利用してほしい。

本書で記述した内容は、東京工業大学大学院化学工学専攻、工学部化学工学科、その他で講義してきた資料をもとに組み上げている。受講者の熱心な学習意欲が本書執筆の動機付けとなっている。

本書の出版に際しつぎの方々に謝意を表したい。まず、著者の学生時代、Research Associate時代に生命現象および動的システムのとらえ方に関し、多くのことをご教授くださった東京工業大学井上一郎名誉教授、Professor Arnold G. FREDRICKSON, University of Minnesota, および Professor Katsuhiko OGATA, University of Minnesota, 助手時代に生物反応器設計、組換えDNA実験をご指導くださった東京工業大学(故)小出耕造名誉教授、(故)野宗嘉明名誉教授に深く感謝致したい。また、プロセスバイオテクノロジー研究を推進してくださった東京工業大学大学院理工学研究科化学工学専攻の当研究室の教員、大学院生、学部卒業生にお礼を述べたい。

本書が、プロセスバイオテクノロジーの入門書として役立ち、この体系を基礎にした科学技術の研究がさらに盛んに行われ社会貢献できることを祈っている。終わりに、本書の刊行に際し、絶えず著者を励まし、出版に至る多大な労をとってくださった株式会社コロナ社の皆様に謝意を表したい。

2014年2月

太田口 和久

# 目 次

## 1. はじめに

1.1	プロセスバイオテクノロジーについて	1
1.2	生物について	2
1.3	生物材料を用いた化学プロセス	11
1.4	次元と単位	13
1.5	現在の科学技術が抱える問題点	15
1.6	持続的発展とプロセスバイオテクノロジー	19

## 2. 生物学の基礎

2.1	細胞：生物の構成単位	23
2.2	原核生物と真核生物	24
2.3	細胞の構成	27
2.3.1	細胞構成元素	27
2.3.2	細胞構成有機化合物	28
2.4	セントラルドグマ	39
2.5	DNA 複製	40
2.6	転写	41
2.7	翻訳	43
2.8	細胞内反応のエネルギー伝達物質	46
2.9	細胞内酸化還元反応の電子伝達物質	47
2.10	細胞内反応の信号伝達物質	49

## 3. 生物材料の調製

3.1	生物材料のスクリーニング	52
3.1.1	生物のスクリーニング	52
3.1.2	遺伝子のスクリーニング	52

3.1.3	酵素のスクリーニング	54
3.2	培 養	54
3.3	遺伝子組換え株の作製	55
3.3.1	組換え DNA 実験	55
3.3.2	目的遺伝子のクローニング方法	56
3.3.3	制 限 酵 素	57
3.3.4	電気泳動による DNA 断片の分離	59
3.3.5	DNA ライゲーション	60
3.3.6	ポリメラーゼ連鎖反応	60
3.3.7	形 質 転 換	61
3.3.8	遺伝子組換え菌の作製	62
3.3.9	細 胞 破 碎	63
3.3.10	タンパク質の濃縮	64
3.3.11	電気泳動によるタンパク質の分離	65
3.4	人工ゲノム細胞の合成	66

## 4. 酵素反応の解析

4.1	酵 素 の 概 要	69
4.2	酵素の系統的分類	70
4.3	酵素の触媒作用	71
4.4	アポ酵素とホロ酵素	72
4.5	単一酵素の反応速度論	72
4.6	阻害条件下での単一酵素反応速度論	79
4.6.1	基 質 阻 害	79
4.6.2	拮 抗 阻 害	79
4.6.3	非 拮 抗 阻 害	80
4.6.4	アロステリック効果	80

## 5. 生物細胞増殖反応の解析

5.1	増殖反応の概要	83
5.2	単一細胞の成長過程	83
5.3	細胞ポピュレーションの増殖過程	84
5.4	細胞周期と増殖反応	93
5.5	ケモスタットの細胞増殖反応	97
5.6	流加培養の細胞増殖反応	99

5.7 複合生物増殖反応の解析	100
5.7.1 遺伝子組換え菌の増殖反応	100
5.7.2 ケモスタットにおける複合生物増殖反応	101

## 6. 生物細胞代謝反応の解析

6.1 代謝反応の概要	104
6.2 代謝反応の速度論	107
6.3 CO <sub>2</sub> 固定反応	108
6.3.1 化学合成による CO <sub>2</sub> 固定反応	108
6.3.2 光合成による CO <sub>2</sub> 固定反応	110
6.4 無機窒素固定反応	115
6.5 解糖系反応	116
6.5.1 Embden-Meyerhof-Parnas 経路	117
6.5.2 ペントースリン酸経路	118
6.5.3 Entner-Doudoroff 経路	120
6.6 呼吸反応	120
6.6.1 TCA 回路	121
6.6.2 呼吸による糖の酸化	122
6.7 発酵反応, アミノ酸合成	124
6.7.1 エタノール発酵	124
6.7.2 乳酸発酵	125
6.7.3 脂肪酸合成	126
6.7.4 トリグリセリド, リン脂質合成	127
6.7.5 アミノ酸合成	127
6.7.6 ヌクレオチド合成	128
6.7.7 代謝回転生分解, 糖新生	130
6.8 単一細胞の代謝過程	133
6.9 細胞ポピュレーションの代謝過程	133
6.10 遺伝子発現と代謝反応	134
6.11 細胞の代謝制御機構	135
6.11.1 フィードバック阻害, 代謝アナログ	135
6.11.2 乳糖アナログを用いた転写制御解除	136
6.11.3 パスツール効果, クラプトリー効果	136
6.11.4 カタボライトリプレッション	136
6.11.5 ワールブルグ効果	137
6.11.6 解糖系と糖新生の代謝制御	138

6.12	ケモスタットの細胞代謝反応	138
6.13	流加培養の細胞代謝反応	139

## 7. 固定化生体触媒反応器の設計

7.1	固定化生体触媒の概要	141
7.2	生体触媒の固定化	141
7.2.1	担体結合法	141
7.2.2	架橋法	144
7.2.3	包括法	144
7.2.4	マイクロカプセル法	145
7.2.5	複合法	145
7.3	固定化生体触媒反応と拡散現象	145

## 8. 生物反応器の設計

8.1	攪拌型生物反応器	148
8.1.1	攪拌型生物反応器の概要	148
8.1.2	攪拌所要動力	149
8.1.3	ガスホールドアップ	151
8.1.4	液側物質移動容量係数	151
8.1.5	剪断速度	152
8.1.6	擬塑性流体用攪拌型生物反応器	152
8.1.7	低剪断応力攪拌型生物反応器	152
8.1.8	光合成用攪拌型生物反応器	153
8.2	気泡塔型生物反応器	154
8.2.1	気泡塔型生物反応器の概要	154
8.2.2	ガスホールドアップ	155
8.2.3	液側物質移動容量係数	157
8.2.4	剪断速度	158
8.2.5	動物細胞用エアリフト式気泡塔型生物反応器	158
8.2.6	植物細胞培養用気泡塔型生物反応器	158
8.2.7	光合成用気泡塔型生物反応器	159
8.3	固定層型固定化生体触媒反応器	160
8.3.1	固定層型固定化生体触媒反応器の概要	160
8.3.2	圧力損失	161
8.3.3	原料成分の軸方向濃度分布	161
8.3.4	固定層型固定化生体触媒反応器と完全混合流れ反応器の比較	162

8.4 特別な生物反応器	162
8.4.1 分離器付設型生物反応器	162
8.4.2 回転ドラム型生物反応器	163

## 9. 生成物成分分離技術

9.1 分離技術の概要	166
9.2 沈降分離操作	166
9.3 遠心分離操作	168
9.4 膜分離操作	169
9.4.1 濾過	169
9.4.2 透析	170
9.5 蒸留操作	171
9.6 吸収操作	174
9.7 晶析操作	175
9.8 抽出操作	175
9.9 クロマトグラフィー	177
9.9.1 分配クロマトグラフィー	177
9.9.2 吸着クロマトグラフィー	177
9.9.3 ゲル浸透クロマトグラフィー, ゲル濾過クロマトグラフィー	178
9.9.4 イオン交換クロマトグラフィー	178
9.9.5 アフィニティークロマトグラフィー	179

## 10. 応用技術

10.1 応用技術の概要	180
10.2 バイオエタノール製造プロセス	180
10.2.1 バイオエタノールの概要	180
10.2.2 栽培植物からのバイオエタノール生産	182
10.2.3 培養藍色細菌からのバイオエタノール生産	183
10.3 モノクローナル抗体製造プロセス	185
10.3.1 免疫システム	185
10.3.2 モノクローナル抗体と産生細胞の開発	185
10.3.3 免疫動物, 生物反応器を用いた抗体生産	187
10.4 キシリトール製造プロセス	187
10.4.1 キシリトールの概要	187
10.4.2 キシロースからのキシリトール製造	188

10.4.3	グルコースからのキシリトール製造	188
10.4.4	乳糖からのキシリトール製造	188
10.5	活性汚泥法	189
10.5.1	活性汚泥法の概要	189
10.5.2	活性汚泥法の操作変数	190
付録 (バイオテクノロジー関連用語)		192
索 引		194



## 1.1 プロセスバイオテクノロジーについて

プロセス (process) とは、変化する過程、または変化させるための一連の操作を指し、バイオテクノロジー (biotechnology) とは、**生物科学** (biological science) の知見をもとにし、実社会に有用な利用法をもたらす技術の総称を指している。生物科学とは生物学と同義であり、**生物** (organism, living systems)、生命現象を研究する自然科学の一分野を指している。バイオテクノロジーの専門分野には、**生物化学工学** (biochemical engineering)、**生物工学** (bioengineering)、**遺伝子工学** (genetic engineering)、**ゲノミクス** (genomics)、**プロテオミクス** (proteomics)、**バイオインフォマティクス** (bioinformatics)、**遺伝子治療** (gene therapy)、**再生医学** (tissue engineering)、**ナノメディシン** (nanomedicine)、**創薬** (drug discovery)、**植物分子育種** (plant molecular breeding)、**バイオレメディエーション** (bioremediation) などがある (付録参照)。

生物と無生物とを区別することはそれ程困難なことではないが、生物を定義することはきわめて難しい。生きているもの、**生命** (life) を営むものが生物である。生命とは生物の属性であり、属性を明確化することも困難である。科学の問題で科学者がまず行う行為は、問題とする世界を定義し、問題を明快に表現するという定義付けである。すべてが正確に定義されている項目から出発して記述できるような問題を**良定義問題** (well-defined problem) という。生物が提示する生命現象は、現時点においては、完全に定義されたものではなく不完全な知識で記述される研究対象である。すなわち、生物を科学する世界では、**不良定義問題** (ill-defined problem) を対象としている。このような対象を研究する場合、重要となる項目は、**モデリング** (modeling) である。定義し尽くされない部分に関し、科学者の“ものの見方”を導入する。モデリングによって、生命現象を単純化し、しかも観察している事項に関しては極力、正確に記述し、**モデル** (model) を用いて生物の挙動に関し理解を深め、真理を探究するという科学の方法論を導入する。このように、バイオテクノロジーの基本的骨格として、プロセス工学的視点を意識した知識体系を**プロセスバイオテクノロジー** (process biotechnology) と呼ぶ。

## 1.2 生物について

生物の定義は難しいが、生物の属性に関しては共通認識があるように思われる。約0.2～0.03 Mya ( $M=10^6=100$ 万; ya=年前)に生存したヒト属類縁種(旧人)ネアンデルタール人(*Homo neanderthalensis*)は、生命の多くは生長し死滅することを知っていた。将来、不死という生命体が登場しないとは言い切れないが、生と死は、生物の重要な属性である。しかし、生死は現時点では定義できない。ヒト(*Homo sapiens*)の場合、出生時刻と死亡時刻は医師の認識によって異なっている。初めて自発呼吸を始めた瞬間、産道から頭部が出た瞬間、へその緒を切った瞬間など誕生時刻は約束事を前提に決められている。全脳機能の不可逆的の停止を脳死と呼んでいるが、心臓死の時刻が刑法上の死亡時刻である。ヒトの生死は、そのようなモデルを前提とした約束事として取り扱われている。生死の時刻が定まったとしても、その前後において脳、心臓以外のヒト構成部分の多くは生きている。古代の Aristotle<sup>アリストテレス</sup>は、生物は、物質に靈魂が結合した結果生じると仮定して自然発生説を提唱し、さらに生物を分類し、**生物多様性**(biodiversity)について議論している。

**細胞**(cell)とは、外界を隔離する**細胞膜**(cell membrane)に囲まれ、内部に自己再生のための遺伝情報と発現機構を有する生命体であり、生物体を構成する基本単位である。細胞から構成される点は生物属性の一つである。17世紀中旬にコルクガシコルク層小片の中空構造(死細胞)が肉眼で観察され初めて細胞という専門用語が登場した<sup>1)†</sup>。肉眼でとらえ得る最小粒子は、0.2 mm 程度である。Leeuwenhoek<sup>ルーウェンフック</sup>は、その10年後、径1 mm 程度の球形レンズを金属板中央にはめ込んだ200倍の倍率を有する単眼式顕微鏡を自作し、肉眼で観察困難な大きさの生きた細胞、**微生物**(microorganism)を発見した。18世紀には、種の学名に二名法(属名と種小名の2語で表す)が採用され、属・種の上位分類として、綱・目が設けられ、階層的な分類体系としての生物系統的分類法が提示されている<sup>2)</sup>。**図 1.1**は、今日の生物分類を示す。超界という大分類では、生物界を**原核生物**(prokaryote)と**真核生物**(eukaryote)に2分している。つぎの分類がドメインであり、**古細菌**(archaebacteria)、**真正細菌**(eubacteria)、真核生物に3分類されている。真核生物は、菌界、植物界、動物界の三つに分類される。分類は、さらに界、門、綱、目、科、属、種と詳細化されている。ヒトを例にとると、動物界、脊椎動物門、哺乳綱、サル目、ヒト科、ヒト(*Homo*)属、*sapiens*種と分類される。

すべての生物は細胞から構成され、すべての細胞は、既存の細胞から再生産される。このものの見方は細胞説と呼ばれ、19世紀前半に提唱され後半に完成した。全生活史を通じて単一の細胞から成る生物を**単細胞生物**(unicellular organism)と呼ぶ。細胞の中で、精子、卵子は生殖のために特別に分化した細胞でありまたは**胚細胞**、**生殖細胞**(germ cell)と呼ばれる。生殖細胞以外の生物体構成細胞を**体細胞**(somatic cell)という。多細胞生物であるヒトの1個体は、 $60 T$  ( $T=10^{12}=1$

† 肩付き数字は、各章末の引用・参考文献番号を表す。

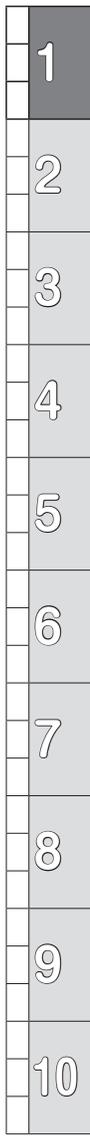
超界	原核生物帝		真核生物帝		
ドメイン	古細菌	真正細菌	真核生物		
界		なし	菌界	植物界	動物界
門		プロテオバクテリア門	担子菌門	被子植物門	脊椎動物門
綱		プロテオバクテリア綱	菌蕈綱	双子葉植物綱	哺乳綱
目		腸内細菌目	ハラタケ目	シソ目	サル目
科		腸内細菌科	キシメジ科	シソ科	ヒト科
属		<i>Escherichia</i> 属	エノキタケ ( <i>Flammulina</i> ) 属	ローズマリー ( <i>Rosemarinus</i> ) 属	ヒト属 ( <i>Homo</i> )
種		なし	<i>velutipes</i>	<i>officinalis</i>	<i>sapiens</i>

図 1.1 生物の分類

兆) 個の体細胞から構成されるが、それらは半数体の精子と卵子の融合で形成される単一細胞 (受精卵) に由来する。生殖細胞も受精卵に由来する。細胞説から生命は連続的なものであることが演繹される。地球上生物の生命の起源は、地球上の最初の細胞にあることがわかる。全生物の共通祖先は**コモノート** (始原細胞, commonote, common descent)<sup>3)</sup> と呼ばれる。深海底熱水噴出孔付近の温度 353 K 以上の環境で生育する**超好熱菌** (hyperthermophile) のような生物がコモノートに近いといわれている。

Haeckel は 19 世紀後半に、共通祖先を有するだろう各種生物種の中の進化的関係を樹木状に表現し**系統樹** (phylogenetic tree) を考案した<sup>4)</sup>。1859 年に Darwin は、生物の性状には個体間に差があり、性状の一部は親から子に伝えられ、環境収容力は繁殖力より小さいために子の一部しか生存・繁殖できないと論じ自然選択という視点を提示した。さらに自然選択によって生物は絶えず環境に適応するように変化し種が分岐して多様な種が生じるとし**進化論** (evolution theory) を提唱した<sup>5)</sup>。

17 世紀中旬、Redi は自然発生説を否定する実験報告をし、1861 年、<sup>パスツール</sup>Pasteur は白鳥の首フラスコ実験を行い自然発生説を否定し<sup>6)</sup>、生命は生命から生まれるという見解が支持されるようになった。親の形質が子孫に現れる現象を**遺伝** (heredity) という。遺伝は、生物の重要な属性である。Mendel は、遺伝情報を担う構造単位を**遺伝子** (gene) と呼び、親の形質は遺伝子によって子へ伝えられるが、子の代では、優性が発現され劣性が隠れてしまうが、孫の代に劣性も発現し得ると述べ分離の法則を提示した。また、二つの対立する形質はそれぞれ独立して親から子へ伝えられると



し独立の法則を提示している。

細胞の核に含まれる成分を研究していた Miescher は、1871 年にリンを多量に含む酸性の大きな分子が含まれていることを発見し、**核酸** (nucleic acid) と名付けた。1940 年代に、**大腸菌** (*Escherichia coli*) と**ファージ** (phage) から成るモデル系を用いて生命現象解明に尽力していた Delbrück は、**DNA** (**デオキシリボ核酸**, deoxyribonucleic acid) が遺伝子であるという観点を実証した<sup>7)</sup>。ファージとは、核酸であるが生命体ではない。核酸は、遺伝子の本体として親から子への情報伝達に関与する DNA と DNA に書き込まれた遺伝情報をもとにした**タンパク質** (protein) の生合成に関与する **RNA** (**リボ核酸**, ribonucleic acid) に分類されている。1933 年に Bohr は、生物学においては生命存在それ自体がそのまま受け取られなければならない基礎的事実であるが、生命は原子物理学では説明できないと述べている。

**代謝** (metabolism) とは、外界との絶え間なき疎通を計りながら生きている生物が、生命活動推進のために必要とする物質、外界から摂取した化合物から合成したり、外界から獲得したエネルギーを生体内化学反応で利用できるように変換する生命活動を指している。生きている細胞は、代謝の結果、自己を複製し、**細胞分裂** (cell division) させ、新生細胞を誕生させる。多細胞から成る個体では、個体全体が誕生したり死滅する速度は、個々の細胞が再生産したり死滅する速度と比べると小さく、個体内で個々の細胞の生と死とは第一次近似的には、均衡しているように観察される。1942 年、Schoenheimer は、生命とは代謝の持続的変化であり、生命が**動的平衡** (dynamic equilibrium) 状態にあるという見解を提示した<sup>8)</sup>。Nicolis-Prigogine は、**非平衡系** (nonequilibrium systems) にあっては、外界からエネルギー、物質を取り込み、一部を熱として外界に放出すると**自己秩序形成** (self-organization) が起こるとし、この構造を**散逸構造** (dissipative structure) と呼んだ<sup>9)</sup>。生物は、外部とエネルギー、物質を交換し散逸構造を作り自己を維持する開放系の性状を備えている。雪の結晶が生成する現象は自己組織化の一例であるが、雪の結晶は物質のフラックスの収支の中で動的に維持されている構造ではないので散逸構造とは呼ばれない。

動植物細胞が有糸分裂する際に出現し塩基性色素で染色される生体物質を**染色体** (chromosome) という。1944 年に Schrödinger は、染色体が遺伝情報を有することを予言した。彼はさらに生物は、生きていくために環境から**負エントロピー** (negentropy) を絶えず摂取し、生物が生存することによって生じるエントロピーをこの負エントロピーによって相殺しエントロピーの水準を維持しているという観点を提示した<sup>10)</sup>。細胞外から摂取した物質、エネルギーを使って秩序ある構造を創出するという生命の属性が表現されている。

1949 年、Bertalanfy は、生物体とは**開放系** (open systems) の**階層構造** (hierarchy) を有し、エントロピー最小生産条件にもとづいて構成部分の交代を行うところのものであると記述している<sup>11)</sup>。代謝、開放系、階層構造、動的平衡は、生物の重要な属性である。

1953 年、Watson, Crick は DNA の**二重螺旋構造** を明らかにした<sup>12)</sup>。その後、遺伝子としての DNA の研究は盛んに行われ、①すべての生物は生命の設計図 (プログラム) がコードされている DNA を有し、②DNA は自己を**複製** (replication) することによって遺伝の不変性を荷っており、

③ DNA にはすべての生物に共通な暗号で書かれている部分と、生物種によって異なる部分があり、  
 ④ DNA は変化を許容し生物は進化をすることなどが解明されている。遺伝の不変性に関し、DNA が完全な 100% 受け継がれるわけではなく、DNA 自己複製時にミスコピーが生じたり、紫外線などの影響を受けて突然変異し、子の中に親とは異なる形質が生じ、これが進化につながり生物属性に結びついていると考えられている。

1967 年、Eigen, Schuster は RNA 分子の複製に注目し、タンパク質と核酸の相互作用にかかわる自己再生産触媒のハイパーサイクルモデルを提唱し、たがいに相手の構成分子の合成を助け合う複数の反応系を描き上げた。なお、RNA がタンパク質合成に関与しているという説は、すでに 1939 年に Caspersson らが提示している。

地球上の**生命の起源** (origin of life) に関し、超自然的現象 (例えば神の行為) として説明する見方、地球外生命に起点を置く**胚種交布説** (panspermia)、**化学進化** (chemical evolution) の結果としてとらえる見方という三つの考え方がある。超自然的現象に関しては、他書に委ねる。

Arrhenius は、1911 年に地球生命は休眠孢子で隕石に乗ったり、太陽光線の光圧に押されたりして地球外からもたらされたと仮定し胚種交布説を提案した<sup>13)</sup>。この説は、今なお理論的には否定されてはいない。地球外天体である隕石、彗星に生体関連物質や合成中間体が確認されている。2006 年に彗星から NASA の“スターダスト探査機”が帰還したが、彗星物質の中にグリシンがあったことが報告されている。2009 年、NASA の月面探査機は、クレーターに 6% の水が含まれアンモニアを検出したことを報告している。

一方で地球生命は、無機的な化学反応の積み重ねによって低分子有機物、高分子有機物が順次合成され、やがて自然発生したと見る観点もある。原子太陽系星雲から 4.6 Gya ( $G = 10^9 = 10$  億; ya = 年前) に誕生した地球の一次原始大気は水素とヘリウムが主成分であり、その後、地球内部からの脱ガス現象に伴い、二次大気が生成した。二次大気としては、メタン、アンモニア、二酸化炭素、水蒸気などから成る還元的な大気を想定する見方もあるが、現在の主流は二酸化炭素、窒素、水蒸気などから成る酸化的な大気を想定する見方である。

図 1.2 は、Urey-Miller が生物の関与なしで**アミノ酸** (amino acid) を合成した実験装置<sup>14)</sup>を示す。アミノ酸は、官能基としてアミノ基とカルボキシル基を有する有機化合物であり  $\alpha$ -アミノ酸はタンパク質の構成成分である。彼らは、原始大気は還元的であると想定し、メタン、アンモニア、水素、水蒸気の混合ガスを容器に封じ込め、この気体に対し 60 kV 加電しプラズ

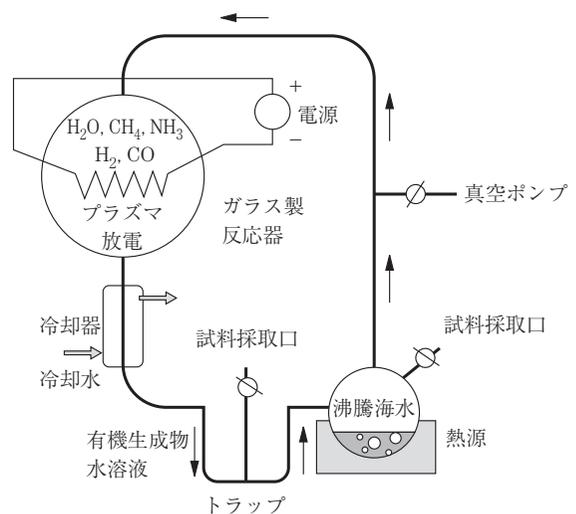


図 1.2 Urey-Miller の実験

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

マ放電を行った。その結果、グリシン、アラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸という4種類のアミノ酸が生成し、乳酸、グリコール酸、蟻酸、酢酸、コハク酸、プロピオン酸などの有機酸も多数副成したと報告している。メタンの代わりに一酸化炭素または二酸化炭素を用い、アンモニアの代わりに窒素、プラズマ放電の代わりに紫外線照射を加えたところロイシン、トレオニン、リジン、セリンというアミノ酸が生成している。一酸化炭素、アンモニア、水素から成る気体を鉄隕石粉末と反応させるとアデニン、グアニン、シトシン、尿素が生成する。その後、タンパク質構成アミノ酸のほとんどすべて、**核酸塩基** (base)、リボース、ピルビン酸、他の有機酸、炭化水素、糖類、血色素ヘム、ポリフィリンなどが化学的に合成されるに到っている。

1959年、Bernalは、粘土の界面上でアミノ酸重合反応が起きるとし**粘土説**を提唱した。界面は化学反応の触媒作用を担うということは、この頃から知られていた。上記実験系にモンモリロナイトまたはカオリナイトなどの粘土を加えると、アルキル基を側鎖とするアラニン、バリンなどが多数生成する。低分子有機物質、高分子有機物質が、有機的スープとして原子の海に蓄積されていく一方で、それらは量的にはきわめて希薄であったが、水分の蒸発、凍結、粘土物質への吸着を受け局所的に濃度が高い状態が生じたと考えられている。

赤堀は、グリシンを含む4種類のアミノ酸を353 Kで加熱したり、仮想原子海水中で9種類のアミノ酸を378 Kで加熱することにより、膜上のタンパク質、球形のタンパク質を生成し、後者を**マリグラヌール** (marigranule) と名付けている。Fox-Haradaは、グルタミン酸やリジンを主成分とするアミノ酸混合液を423~453 Kで縮重合させ分子量10 k以上を含むポリペプチドを合成しプロテノイドと名付けている。1977年以降、世界各地で深海火山の付近に623 Kにも至る熱水を噴出する孔が多数発見され、熱水にはメタン、硫化水素、鉄イオン、マグネシウムイオンが含まれていることより、熱水噴出口は地球生命の起源を探索するうえで重要なヒントを提供すると考えられている。柳川らは、熱水噴出孔をモデル化した実験を行いポリアミン膜に包まれたマリグラヌールを合成している。

高分子有機物質水溶液中で脂質がミセル化し液中にコロイドゾルに富む高分子集合体微小液滴相が生成するがDe Jongは、この液滴相を**コアセルベート液滴** (coacervate droplet) と名付けた。液滴の直径は1~500  $\mu\text{m}$  である。このような物質群から成る原始の海で生命体が誕生したと考える科学者が多い。最初の生命体は**プロトピオント** (protobiont) と名付けられている。最初の生命体プロトピオントは共通の祖先コモノートと等価である必要はない。山岸は、化学進化でRNA合成は障壁の高い反応であるため、コモノート出現以前に、プロティノイドからRNAやDNAではない核酸以外の物質を遺伝子とする始原生物が出現し、そこからRNAゲノムを有するRNAゲノム生物、DNAゲノム生物が出現し、そこから低温菌、常温菌、超好熱菌、好熱菌が分化し、その後、隕石の衝突によって地球が高温化し、超好熱菌だけが生き残り、コモノートとなったと仮定している<sup>3)</sup>。他種の絶滅という視点を入れるとプロトピオントとコモノートは異なることが推論できる。

有機物質と無機リン酸を原料とし、有機物質をリン酸化する酵素を**ホスホリラーゼ**

(phosphorylase) というが、Oparin は、ヒストン、アラビアゴム水溶液中にホスホリラーゼを添加するとコアセルベート中にホスホリラーゼが濃縮し、水溶液にグルコース 1-リン酸を加えると、これもコアセルベートの中に移動し、ホスホリラーゼの作用を受けて**デンプン** (starch) を重合し、リン酸をコアセルベート外に放出することを発見し、コアセルベートをプロトビオントのモデルとして採用<sup>15)</sup> し化学進化説を提案している。デンプンを蓄積したコアセルベートは成長し、やがて自然に小さなコアセルベートに分裂したが、彼は、アセルベート液滴のアメーバ状合一、分裂の進行、有機物取り込みによって最初の原始生命が自然発生し、適者生存による優れた代謝系を有するものが残留したと推論している。このコアセルベートには遺伝プログラムが組み込まれていないためプロトビオントには至らないが挙動の一面は生命体を模擬している。

1988 年、Wächtershäuser は**表面代謝説**を唱え、単位膜に覆われていない黄鉄鉱 ( $\text{FeS}_2$ ) 表面の反応系が生命の前駆体であり、やがて無機物を電子受容体として栄養増殖する生物である**独立栄養生物** (autotroph) あるいは**古細菌** (archaea) が誕生したと見立てている。古細菌は、水素をエネルギー源、二酸化炭素を電子受容体としメタンを生成するメタン細菌、高度好塩菌、硫黄を硫酸に酸化したり、硫化水素に還元する高度好熱性好熱菌、超好熱菌などの総称である。黄鉄鉱上では二酸化炭素と硫化水素から蟻酸が生成し、正に帯電している黄鉄鉱表面にグリセルアルデヒド 3-リン酸、ジヒドロキシアセトリン酸のリン酸基 (負に荷電) が吸着すると、配向を保った分子同士が重合し DNA, RNA の材料となる糖新生が起こる。単位膜系を持たず、自己複製能力を有しないことからこの説が想定する前駆体は生命体ではないが、黄鉄鉱界面上で形成したイソプレノイドアルコールは古細菌脂質を構成する成分であるため、関心を集めている。

無生物の結晶は、自らの分子パターンを周囲物質に転写し結晶自身を複製し成長する。Cairns-Smith は、結晶の転写現象が炭素系の化合物を含んだ粘土に転移したのが生命の起源であると考察し**遺伝子乗っ取り** (genetic takeover) 説を提示している。結晶から遺伝子への転写という視点には大飛躍があるが、無生物のタバコモザイクウイルスは、不活性状態では結晶化していることが知られているため関心を寄せる人も少なくない。

1966 年、木村は**中立進化説** (neutral theory of evolution) を提唱し、分子レベルでの遺伝子の変化は大部分が自然淘汰に対して有利でも不利でもなく、突然変異と遺伝的浮動が進化の主因であると考察した。進化生物学者 Williams は、適応は必要であるときに、一般には個体や遺伝子に対する自然選択の説明のために望ましいときだけ援用されるべき“やっかいな”概念であることを述べ、自然選択や生物進化は遺伝子中心の視点で理解することが重要であると指摘し、**利己的遺伝子論** (selfish gene) を提唱した。動物行動学者 Dawkins は利己的遺伝子論を解説し、生物は遺伝子によって利用される“乗り物”に過ぎないと述べ、遺伝子に含まれる情報は、自らを複製し拡大しようという意志をもった自己複製子なのであり、進化とはこの情報の複製や転移に関わる巨大な過程そのものにほかならないと記述している<sup>16)</sup>。

Dyson は、最初の原始生命は複製能力が低かったという大胆な仮説をたて、生命の起原は、代謝系と複製系と 2 回に分けて起こったと説き、代謝系に注目している<sup>17)</sup>。原始海洋中で Oparin のコ

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

アセルベートが誕生し原始細胞状構造体ができ garbage-bag world が形成し、その中に有機分子が取り込まれ、その中の触媒分子の作用を受けてさまざまな分子が生成したと仮定している。初期生物はタンパク質が中心で核酸が後に侵入したと述べている。Dyson は、さらに木村の中立説に関する数式を導入し、原始生命誕生のモデルを描き出している。

Cech は 1982 年に、RNA は遺伝情報をコードしているだけでなく**触媒活性** (catalytic activity) を有するものがあることを発見し、触媒活性を有する RNA を**リボサイム** (ribozyme) と名付けた<sup>18)</sup>。RNA ワールド仮説が登場した。RNA ワールド仮説では、RNA の触媒活性に注目し RNA 中心の生命像が描き出されている。RNA が生物の関与なしに合成される筋道が示されていない点、熱的安定性の低い RNA が、コモノートが誕生したと推定される海底熱水系において安定に保たれた機構が未知であるため、この説を疑問視する意見も少なくない。

生命現象をとらえるためには構成要素の起源を辿ることも大切であるが、要素が有機的に結合し全体として“生きている”状態を発現する実体を捉えることも重要である。Monod は、1971 年、生物の特徴は、**合目的性**、**自律的形態発生**、**不変性**にあると論じている<sup>19)</sup>。不変性の内容とは、世代から世代へと伝達され、その種にとって特異的な標準となる構造を決める情報の量に等しいとし、遺伝の不変性は核酸が担っていると記述している。合目的性とは種の特徴をなす不変性の内容を世代から世代へと伝達することであるとしている。タンパク質は合目的な構造と働きのもとすべてを司っている分子的因子とした上で生物は、自分自身を造り上げる化学的機械であり、全体として統合された機能単位を構成している。また、タンパク質は、化学機械の活動を一定の方向に導き、首尾一貫した機能を果たさせ、その機械自身を組み立てるものであり、これらの合目的的性能は、すべてタンパク質の持つ立体的特異性に基づくとしている。細胞は不変性を確保するために分裂後、再びもとの状態にリセットされる。この属性を**再帰性**という。

その振る舞いが数学的に記述可能な自動機械をオートマンと呼ぶが、前世紀中頃に Neumann は、生物はオートマンであると述べた。

**システム** (systems) は、“A system is a combination of components that act together and perform a certain objective.”と定義される<sup>20)</sup>。生物の属性を的確に捉えているように思われる。1978 年、システム科学的観点から開放系システムとしての細胞機能の全体像を把握するために、**出芽酵母** *Saccharomyces cerevisiae*、酸化菌 *Pseudomonas fluorescens* の実験系を対象とし、細胞の**増殖** (growth)、**原料成分消費** (reactant consumption)、**呼吸** (respiration)、**生成物成分生成** (product production) などの**機能** (function) をシステム解析し、代謝 (metabolism) のフラックス連関を把握することで全体像を推論しようとする試みがなされている<sup>21)</sup>。

NASA では、生命とは、Darwin 進化をすることができる自己保存的な化学システムであると定義している。Ruiz-Mirazo らは、生きているものとは、終わりのない進化を営むことができる**自律システム** (autonomic systems) であると述べている。Korzeniewski は、生命とは**フィードバック** (feedback) 機構のネットワークであると定義した。Oliver および Perry は、生命とは自律システムが外的変化、内的変化に応答できるようにし、さらに自己の持続を促すような方法で自己更新を



混合培養 52, 101  
 コンピテントセル法 62  
 コンホメーション変化 38

**【さ行】**

再帰性 8  
 細菌型光合成 111  
 サイクリン依存性キナーゼ 94  
 再生医学 1, 193  
 最大反応速度 75  
 最大比増殖速度 86  
 サイトカイン 95  
 栽培 52  
 細胞 2  
 細胞核 24  
 細胞径 23, 83  
 細胞径分布関数 85  
 細胞呼吸 120  
 細胞骨格 94  
 細胞質 25  
 細胞質分裂 94  
 細胞周期チェックポイント 95  
 細胞小器官 11, 26  
 細胞増殖 83  
 細胞分裂 4, 84  
 細胞壁 25  
 細胞膜 2, 23  
 細胞齢 83  
 ザイモリアーゼ 63  
 サザンブロットティング法 60  
 雑菌汚染 54  
 サルベージ経路 127  
 散逸構造 4  
 酸化還元電位 149  
 酸化的リン酸化 105  
 飼育 52  
 シグナル伝達経路 9  
 シグナルペプチド 45  
 シクロヘキシミド 97  
 次元解析 149  
 自己秩序形成 4  
 脂質 31, 127  
 脂質顆粒 26  
 システム 8  
 シックナー 168  
 脂肪 31  
 脂肪酸 31  
 ——の生分解 131  
 死滅期 92  
 邪魔板 149  
 従属栄養生物 108  
 充填率 161  
 終末速度 167  
 出芽痕 26  
 受容体 144  
 純粋培養 52  
 照度 14  
 触媒活性 8

触媒有効係数 147  
 植物分子育種 1, 193  
 食胞 27  
 食物連鎖 20  
 自律システム 8  
 自律的形態発生 8  
 自立複製配列 93  
 真核生物 2  
 進化論 3  
 真正細菌 2  
 推移確率 85  
 スタート 95  
 ステップ数 173  
 ステロイドホルモン 26  
 ストロマ 26, 104  
 ストロマトライト 17  
 スパージャー 149, 155  
 スピナーフラスコ 153  
 スフィンゴリン脂質 31  
 スプライシング 45  
 スペドベリ単位 169  
 スリーハイブリッド法 54  
 生化学的特異結合 142  
 生活環 93  
 制限酵素地図 57  
 生元素 27  
 生産物収率 124  
 生産物阻害 87  
 生殖細胞 2  
 生食連鎖 20  
 生成物成分 73  
 生成物成分生成 8  
 生体材料 11  
 生体システム 9  
 清澄操作 167  
 生物 1  
 生物科学 1  
 生物化学工学 1, 192  
 生物学的窒素固定 115  
 生物工程学 1, 192  
 生物材料 11  
 生物多様性 2, 56  
 精密濾過 170  
 生命 1  
 ——の起源 5  
 世代 83  
 世代時間 84  
 赤血球 185  
 セルロース 27  
 染色体 4  
 センス鎖 41  
 選択圧 59  
 セントロメア 94  
 前培養 54  
 総括収率 91  
 操作線 172  
 増殖 8  
 増殖制限基質 86

増殖非連動型発酵 126  
 増殖連動型発酵 124  
 相同的組換え 55  
 創薬 1, 193  
 阻害 79  
 ソックスレー抽出器 177  
 素反応 74  
 粗面小胞体 26

**【た行】**

体細胞 2  
 代謝 4, 8  
 代謝アナログ 136  
 代謝回転 130  
 代謝回転数 75  
 代謝経路データベース 192  
 対数増殖期 62  
 対数増殖後期 89  
 大腸菌 4  
 第二メッセンジャー 49  
 太陽定数 18  
 多糖類 28  
 タービン型 149  
 多量体酵素 70  
 段効率 173  
 単細胞生物 2  
 単蒸留 171  
 炭水化物 28  
 炭素循環 18  
 担体結合法 141  
 単糖 28  
 断熱操作 73  
 タンパク質 4, 38  
 タンパク質構造データベース 192  
 単量体酵素 70  
 地球温暖化 15  
 中空糸 163  
 中立進化説 7  
 超遠心分離機 169  
 超音波破碎法 64  
 超好熱菌 3  
 チラコイド 26  
 チラコイド膜 104  
 沈降係数 169  
 通気数 151  
 停止期 91  
 定常状態 98  
 定常状態近似法 75  
 低速遠心分離機 169  
 テトラサイクリン 68  
 デノボ経路 127  
 電気泳動 59  
 電気透析 170  
 電子伝達系 104  
 転写 39  
 テンプレート鎖 40  
 デンプン 7, 113  
 ——の生分解 130



<b>【や行】</b>		リガンド	144	粒子懸濁気泡塔	156
薬剤破砕法	63	リグニン	27	粒子有効拡散係数	146
融点	60	利己の遺伝子論	7	良定義問題	1
溶解度	64	リソソーム	26	緑藻類	19
葉肉細胞	114	リゾチーム	63	リンゴ酸デヒドロゲナーゼ	115
葉緑体	26	立体構造	70	リン酸顆粒	26
<b>【ら行】</b>		リーディング鎖	40	リン脂質	23, 31
ラギング鎖	41	リファンピシン	96	リンパ球	185
ラクタム	96	リブローズビスリン酸カルボキ シラーゼ/オキシゲナーゼ	113	ルーメン	105
ラクトースオペロン	42	リポイド	31	レースウェイポンド	154
リガーゼ	60	リボサイム	8	連続培養	97
		リボソーム	25		
<hr/>					
<b>【A】</b>		G <sub>2</sub> チェックポイント	95	RNA 干渉 (RNAi)	35
Arrhenius の関係	76	GC 含量	60	RNA ポリメラーゼ	41
ATP 合成酵素	105	GOGAT 回路	116	RNA (リボ核酸)	4
<b>【C】</b>		<b>【H】</b>		rRNA (リボソーム RNA)	35
C <sub>3</sub> 回路	111	Henry 定数	152	<b>【S】</b>	
C <sub>4</sub> 回路	114	His タグ	179	SDS	57
Calvin 回路	111	<b>【I】</b>		SDS-PAGE	65
CAM	115	IEF	65	SDS-ポリアクリルアミドゲル 電気泳動法	65
cDNA	57	iPS 細胞	193	siRNA	35
CO <sub>2</sub> 濃縮機構	115	<b>【K・L】</b>		SV40	55
<b>【D】</b>		Kozeny Carman の式	161	S 期	93
Dbf4 キナーゼ	94	Luedeking-Piret の式	126	<b>【T】</b>	
DNA (デオキシリボ核酸)	4	<b>【M】</b>		TATA ボックス	42
DNA ポリメラーゼ	40	McCabe-Thiele 法	173	Thiele 数	147
DNA マイクロアレイデータベース	192	Michaelis 定数	75	Ti プラスミド	55
<b>【E】</b>		miRNA (マイクロ RNA)	35	TLC	177
EC 番号	70	Monod の式	86	tRNA (転移 RNA)	35
ELISA	187	mRNA (メッセンジャー RNA)	35	<b>【ギリシャ】</b>	
Embden-Meyerhof-Parnas (EMP) 経路	116	M 期	93	α ヘリックス	38
Entner-Doudoroff (ED) 経路	116	<b>【O・P】</b>		β-酸化	131
ES 細胞	193	ORP	149	β シート	38
<b>【G】</b>		PC	177	~~~~~	
G <sub>0</sub> 期	94	PPFD	14	16 S rRNA 系統解析	52
G <sub>1</sub> /S チェックポイント	95	PPP	116	1 次構造	38
G <sub>1</sub> 期	93	Pribnow box	42	2-DE	66
G <sub>2</sub> 期	93	<b>【R】</b>		2 次構造	38
		Reynolds 数	150	3 次構造	38
				4 次構造	38

— 著者略歴 —

- 1973年 東京工業大学工学部化学工学科卒業  
1975年 東京工業大学理工学研究科博士前期課程修了  
(化学工学専攻)  
1978年 東京工業大学理工学研究科博士後期課程修了  
(化学工学専攻)  
工学博士  
1978年 米国ミネソタ大学博士研究員  
1980年 東京工業大学助手  
1986年 東京工業大学助教授  
1995年 東京工業大学教授  
現在に至る

プロセスバイオテクノロジー入門

Introduction to Process Biotechnology

© Kazuhisa Ohtaguchi 2014

2014年5月7日 初版第1刷発行

★

検印省略

著者 おお た ぐち かず ひさ  
太田 口 和久  
発行者 株式会社 コロナ社  
代表者 牛来真也  
印刷所 萩原印刷株式会社

112-0011 東京都文京区千石 4-46-10

発行所 株式会社 コロナ社

CORONA PUBLISHING CO., LTD.

Tokyo Japan

振替 00140-8-14844・電話 (03) 3941-3131 (代)

ホームページ <http://www.coronasha.co.jp>

ISBN 978-4-339-06745-3

(中原) (製本: 愛千製本所)

Printed in Japan



本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製・転載は著作権法上での例外を除き禁じられております。購入者以外の第三者による本書の電子データ化及び電子書籍化は、いかなる場合も認めておりません。

落丁・乱丁本はお取替えいたします