

# 光を使って タンパク生産

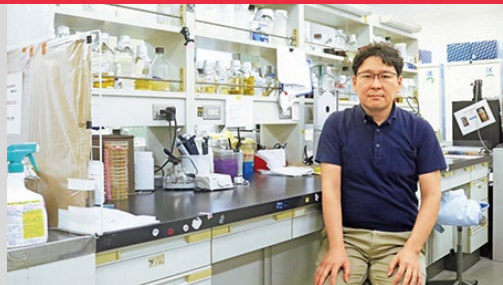
～オプトジェネティクス～

放線菌を利用した光誘導型組換えタンパク質の生産系システム、「LiEX\*」を開発。  
LED光源で非侵襲性、環境に優しく低コストな、タンパク質・有用物質の生産システムを実現します。

\* Light-inducible protein Expression

日本大学  
生物資源科学部  
バイオサイエンス学科

准教授  
高野 英晃



大学院生時代に、実験台の上に放置していたプレートの放線菌が黄色になっていることを偶然発見。実験台の上に室内灯があり、もしかしたら光の影響ではないかと考えて実験してみた結果、光が当たると黄色い色素ができることを発見。

この研究で、若手研究者に贈られる「日本放線菌学会浜田賞」や「日本農芸化学奨励賞」などを受賞。

## ポイント

- 放線菌で、組換えタンパク質・有用物質を生産
- 光制御により、細胞機能のスイッチを自由自在にON/OFF  
→ 低分子inducerが不要で、安価なシステムを実現

## こんな研究や開発ニーズに

- 組換えタンパク質、組換え(食品)酵素の効率的・大量生産
- 環境に優しい微生物工場の事業化
- 放線菌の組換えタンパク質発現システムのキット化
- 放線菌による新しい発酵生産, 二次代謝物の生産にも

# 微生物工場“放線菌”のエコクリーンな有用タンパク質生産系の開発

共同研究先 募集中

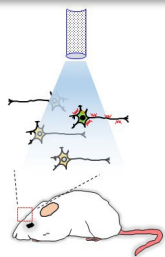
日本大学 生物資源科学部 バイオサイエンス学科 准教授 高野 英晃

## 背景

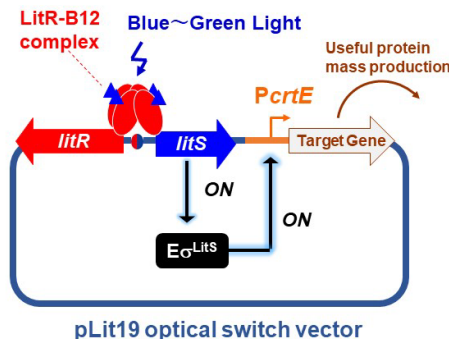
オプトジェネティクス, 光遺伝学とは?  
~光によって細胞機能を抑制する技術~

光に応答して何らかの細胞状態や細胞機能を変化させるような生体分子をコードする遺伝子を、特定の細胞に選択的に導入、もしくは発現させ、光操作を行う実験技術

- ✓ 非侵襲性 (物理的接触なし)
- ✓ 可逆的 (リバーシブル)
- ✓ 迅速的 (すぐにオン)
- ✓ 局所的 (ピンポイント)
- ✓ 安価 (光は安い)



## 原理・方法



ホスト  
*Streptomyces griseus* NBRC13350

バクテリア  
放線菌で広く使用されているpIJ702

LitR  
ビタミンB12をクロモフォアに利用する光センサー型DNA結合タンパク質

LitS  
RNAポリメラーゼのシグマ因子

P<sub>CrtE</sub>  
LitSによって認識される光刺激誘導型プロモーター

暗条件におけるLitR-B12複合タンパク質は、LitSからの転写開始を抑制しているが、光照射されるとB12の光分解にともなってLitRは不活性化する。その結果、発現したLitSタンパク質がRNAポリメラーゼとともに、P<sub>CrtE</sub>からの転写を誘導する。

## 他の研究/技術との相違点

### 従来技術

(一般的なバクテリアによるタンパク質生産系全般)

- ・大腸菌(メルク)
  - ・バチルス属細菌(ドイツMoBiTec)
  - ・ロドコッカス(産総研/北海道システムサイエンス)
  - ・プレビバチルス(ヒゲタ醤油)
  - ・コリネバクテリウム(味の素)
- などをホストとする生産系が市販・受託解析に利用されている。
- ➔ いずれも低分子インデューサーを必要とする、もしくは増殖阻害を引き起こす構造的発現系。

### 放線菌における遺伝子発現誘導系

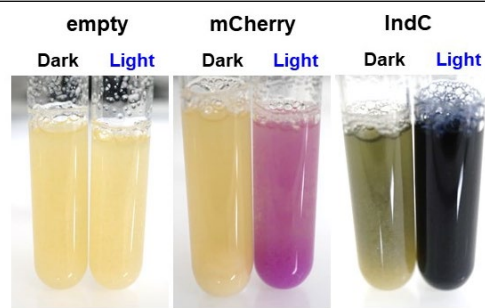
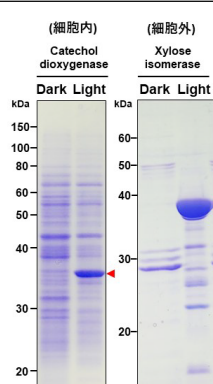
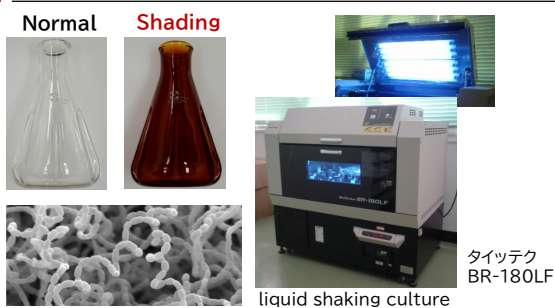
- ・1990年代に英国で開発された抗生物質テオストレプトン誘導型Tip系
- ・2004年に筑波大小林らによって開発されたP<sub>nitA</sub>-NitR系

大腸菌において青色光をインデューサーとする組換えタンパク質生産に成功した例(J Mol Biol. 416:534(2012))はあるが、バクテリアで広く利用されているタンパク質生産系は見つからない。

### 光制御システムの特徴

- ・自由自在にオン・オフ制御できる
  - ・低分子インデューサーを必要としない
  - ➔ 安価
  - ➔ 非侵襲性
  - ➔ 培地組成を変えない
- (IPTGは生産コストの最大40%を占める) …インデューサーの合成プロセスにおけるCO<sub>2</sub>排出・環境破壊を抑制でき、循環型社会構築の一端にも貢献できる。

## 培養方法と結果



放線菌ストレプトミセス グリセウスに赤色蛍光タンパク質(mCherry), 青色染料インディゴジン(IndC)を光刺激特異的に生産させることに成功。

発明の名称 : プラスミドバクテリア、組換え放線菌、及び標的タンパク質の生産方法  
出願番号 : 2022-031597(未公開)

## まとめ

- ① 光誘導システムは既存システムにとって代わる **環境にやさしい低コスト生産システム**となりうる。
- ② 本実施形態のプラスミドバクテリア、組換え放線菌及び、標的タンパク質の生産方法によれば、生産コストを抑えながら、放線菌において**標的タンパク質を効率良く製造**することができる。

標的タンパク質を安く効率良く製造したい!

こんな企業の方を探しています