

Title	Catalytic Synthesis of Non-natural Sugars and Their Utilization for Microbial Biomanufacturing
Author(s)	田畑, 裕
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96123
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

氏 名 (田 畑 裕)	
論文題名	Catalytic Synthesis of Non-natural Sugars and Their Utilization for Microbial Biomanufacturing (非天然糖の触媒化学的合成とバイオ物質生産への活用)
論文内容の要旨	
<p>化石燃料依存からの脱却は世界が直面する課題であり、バイオマスを原料とした物質・エネルギー生産技術の拡大が積極的に進められている。現在、そうしたバイオ生産において最も普遍的に用いられている原料が、サトウキビやトウモロコシ等から得られる糖（バイオマス糖）である。バイオマス糖による物質生産は、既存プロセスと比較して温室効果ガス排出量の削減が可能なが示されているが、バイオマス糖の量は膨大な燃料や化成品の需要に対して遥かに少なく、工業利用の拡大による食料需要との競合は避けられない。このような背景を踏まえ、本研究では、従来のバイオマス糖の生産を支える農業（つまり光合成）プロセスと比べ圧倒的に高速な糖の化学合成を可能とする触媒の開発、そして化学合成によって得られた糖のバイオ物質生産への活用に取り組んだ。</p> <p>触媒化学的な糖の合成は、CO₂還元を起点とするホルムアルデヒドの生成、そしてホルムアルデヒドを基質とした糖生成反応（ホルモース反応）の2つのプロセスの統合により達成される。しかし、後段プロセスのホルモース反応で従来用いられる塩基触媒では、系内の水酸化物イオンが引き起こす副反応のために糖生成の選択性が向上し得ないという課題があった。そこで本研究では、こうした副反応の抑制が可能な中性条件下でホルモース反応を進行させる触媒の探索を行った。その結果、金属オキソ酸塩触媒を用いることで、中性条件下において糖生成反応が進行することを明らかにし、また当初の狙い通り、当該反応における大幅な選択性の向上を達成した。そこで次に、こうした触媒反応により得られた糖を基質とするバイオ物質生産に取り組んだ。コリネ型細菌をモデル微生物として種々の条件検討を行った結果、合成糖液に含まれる生育阻害因子を明らかにするとともに、当該微生物による合成糖液を基質とした乳酸の生成に成功した。これは、触媒化学的に合成された糖を基質としてバイオ物質生産が行われた初めての例である。</p> <p>以上の結果を基に、非天然糖の触媒化学合成およびそのバイオ物質生産への活用という一連のプロセスの実現可能性、そして実用化に向けた今後の重点課題と将来展開について述べている。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (田 畑 裕)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	中西 周次
	副 査	教 授	岩井 成憲
	副 査	教 授	水垣 共雄
	副査	特任教授	長谷 陽子
<h3>論文審査の結果の要旨</h3> <p>グルコースやフルクトースなどの糖は、有価物質のバイオ生産を支える重要な原料である。光合成（農業）に依存する現行の糖の生産は、燃料や化学製品のバイオ生産における将来に渡る大きな潜在的需要を満足することはできず、また食料資源との競合に関する恐れもある。また、多くの糖を生産するためには、大量の水、栄養分（リンや窒素など）、そして広大な土地が必要であり、これらの資源の持続可能性についてはプラネタリーバウンダリー問題の観点から懸念がある。</p> <p>こうした状況に鑑み、本研究では、触媒化学に基づく糖の非生物的な高速化学合成と、そのバイオ生産への応用を目的として掲げている。古くから、塩基性条件下でホルムアルデヒド水溶液を加熱すると糖を含む有機夾雑物が得られることが知られていた。この反応はホルモース反応と呼ばれている。HCHOは種々の方法でCO₂を原料に生産可能であることから、ホルモース反応は糖の化学合成経路としての関心を集めた時期もあった。しかし、塩基性条件下では、アルデヒド中間体の不均化反応や糖の酸化分解なども非選択的に進行するため、糖の収率向上が見込めなかった。また生成する糖はその多くが自然界に存在せず、これがバイオ生産の基質になり得るのかについての知見も全くなかった。学位論文においては、ホルモース反応が抱える上記の課題と関連研究の動向を説明し、本論文研究の位置づけについて述べている。その上で、以下の研究成果について論述している。</p> <p>第二章では、塩基性条件下では不可避的に進行する副反応の抑制を狙い、中性条件下で機能する触媒の探索を行った。より具体的には、六炭糖（フルクトース 1,6-ビスリン酸）を2個の三炭糖（ジヒドロキシアセトンリン酸とグリセルアルデヒド 3-リン酸）へと開裂する反応を触媒するClass II aldolaseにおける反応機構を参考に、ルイス酸（亜鉛カチオン）とブレンステッド塩基（カルボン酸アニオン）の協奏的な作用が見込まれる触媒材料を探索した。その結果、金属オキソ酸塩触媒を用いることで、中性条件下において糖生成反応が進行することを明らかにし、また当初の狙い通り、当該反応における大幅な選択性の向上を達成した。またこの材料における触媒反応の分子機構についても密度汎関数理論計算によって推察している。</p> <p>第三章では、化学合成した非天然糖を基質としたバイオ物質生産に取り組まれている。コリネ型細菌をモデル日姓微生物として設定し、化学合成糖を唯一の基質として嫌気条件に置くことで乳酸が生成することが示されている。コリネ菌野生株における乳酸の生成はピルビン酸経由でのバイオ物質生産が可能であることを意味しており、適切な遺伝子変異株を利用することで多種多様な有価物質が生産できることを示唆する。</p> <p>以上の結果から、本研究においては、ホルモース反応における化学合成糖の炭素収率の向上を導く触媒の探索、ならびに化学合成糖による有価物質生産が実現されている。これは、有価物質のバイオ生産に新しい方法を提案し、かつその実用化に繋がる重要な基礎的知見であり、博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。</p>			