

バイオテクノロジー関連機器・システムの動向

Trends of Bio-Technology Equipment

分子生物学の進歩により生物機能を産業に利用する技術，すなわちバイオテクノロジーは急速な進展を見せており，その応用範囲もますます拡大しつつある。この新しいバイオテクノロジーのキーテクノロジーである遺伝子組換え，細胞融合，細胞大量培養，バイオリアクタには，従来以上に高度かつ精ち(緻)なものが要求される。このため，新しいバイオテクノロジーの発展には，バイオテクノロジー固有の技術に加えて，それを支える周辺産業技術が極めて重要な役割を担うこととなり，他の先端産業の要素技術であるエレクトロニクス，画像処理，微細・精密加工，システム制御などを積極的に活用した機器・システムが開発されている。

福成寺誠也*	Seiya Fukujōji
杉原元雄**	Motoo Sugihara
今井 溥***	Hiroshi Imai
副島 豊興****	Toyooki Soejima
緒田原蓉二*****	Yōji Odawara

1 緒 言

遺伝子組換え技術の登場以来，この新しいバイオテクノロジーに対する関心が高まって約10年が経過し，この間の研究の蓄積によって新しいバイオテクノロジーが多くの産業分野で利用される可能性が高まっている。

BIDEC(財団法人発酵工業協会 バイオインダストリー振興事業部)が調査した「西暦2000年におけるバイオテクノロジーの産業構造に及ぼすインパクト」によれば，バイオテクノロジーによる生産規模は年額15兆円に達すると推定されている。しかし，バイオテクノロジーは現在なお研究開発段階にあるものが大部分であり，その将来性については不確定要因が多いが，バイオテクノロジーの基盤技術が数多く蓄積されている薬品，食品，農林畜産などの一部の産業分野では，遺伝子組換えによりヒトインシュリンやヒト成長ホルモンの新薬の発売など実用化への動きも本格化し，着実に発展している。いずれにせよ，この分野は緒についたばかりであり，研究開発の急速な進展と生産までの全期間の短縮の要請が特に強い分野である。

このような背景のもと，バイオテクノロジーのいっそうの発展を図るためには，バイオテクノロジー固有の技術とともにそれを支える関連機器・システムの進歩・高度化が必要不可欠となってきた。日立製作所は，我が国が初めてバイオテクノロジーへの取組みを始めた1946年に抗生物質製造プラントを開発して以来，約90件の培養プラント及び400基に及ぶ大形培養槽を制作・納入してきている。また，分光光度計をはじめ液体クロマトグラフ，アミノ酸分析計など各種理化学機器を開発するなど，我が国のバイオテクノロジーの発展の歴史とともに歩んできた。

以下，バイオテクノロジー関連機器・システムの現状と日立グループでの開発動向について述べる。

2 主要機器の現状

生物機能を利用して物質生産を行うバイオテクノロジーは，どのような機器を使う分野なのかをまず概観してみる。DNA(デオキシリボ核酸)組換え研究に焦点を絞った要素操作のフローを図1^{1),2)}に，その各操作ステップに現在用いられている主要機器を表1^{1),2)}に示す。この要素操作工程での主要な単位操作は，培養，破碎，分離，濃縮，抽出，分析，反応などのほか，生体試料特有の滅菌，汚染防除，保存など多岐にわたっている。また，微量で分子レベルの複雑な生体試料を取り扱うことから，各単位操作の高精度化や効率化はもちろんのこと各工程間のインタフェースが重要となり，加えてシステム化が強く要求される分野となっている。

図1を遺伝子操作，評価，生産に分け簡略化した図2は，前述の各種機器・システムへの要求に対する日立グループの対応を示したものである。これらの機器・システムは，日立グループが長年培ってきた物理計測，精密機械，エレクトロニクス，画像処理，システム制御，空気清浄などの基本技術に加え，バイオテクノロジー固有の技術である培養や遺伝子組換えなどの基礎研究に支えられたものである。

3 機器・システムの最近の進歩

3.1 研究設備

バイオテクノロジー関連機器・システムの発展には，バイオテクノロジーの要素技術である遺伝子組換え，細胞融合，細胞大量培養，バイオリアクタなどについての基礎研究の成果に基づく技術的な裏付けが欠かせない。

遺伝子組換えは，目的とする遺伝子を大腸菌などに導入するために遺伝子を運ぶベクタが必要である。この役目を核外遺伝子であるプラスミドに持たせているが，このベクタに組み込んだ遺伝子を発現させるにはプロモータが必要である。

* 日立製作所システム事業部 ** 日立製作所機電事業本部 *** 日立製作所計測器事業部 **** 日立製作所商品事業本部
***** 日立製作所基礎研究所

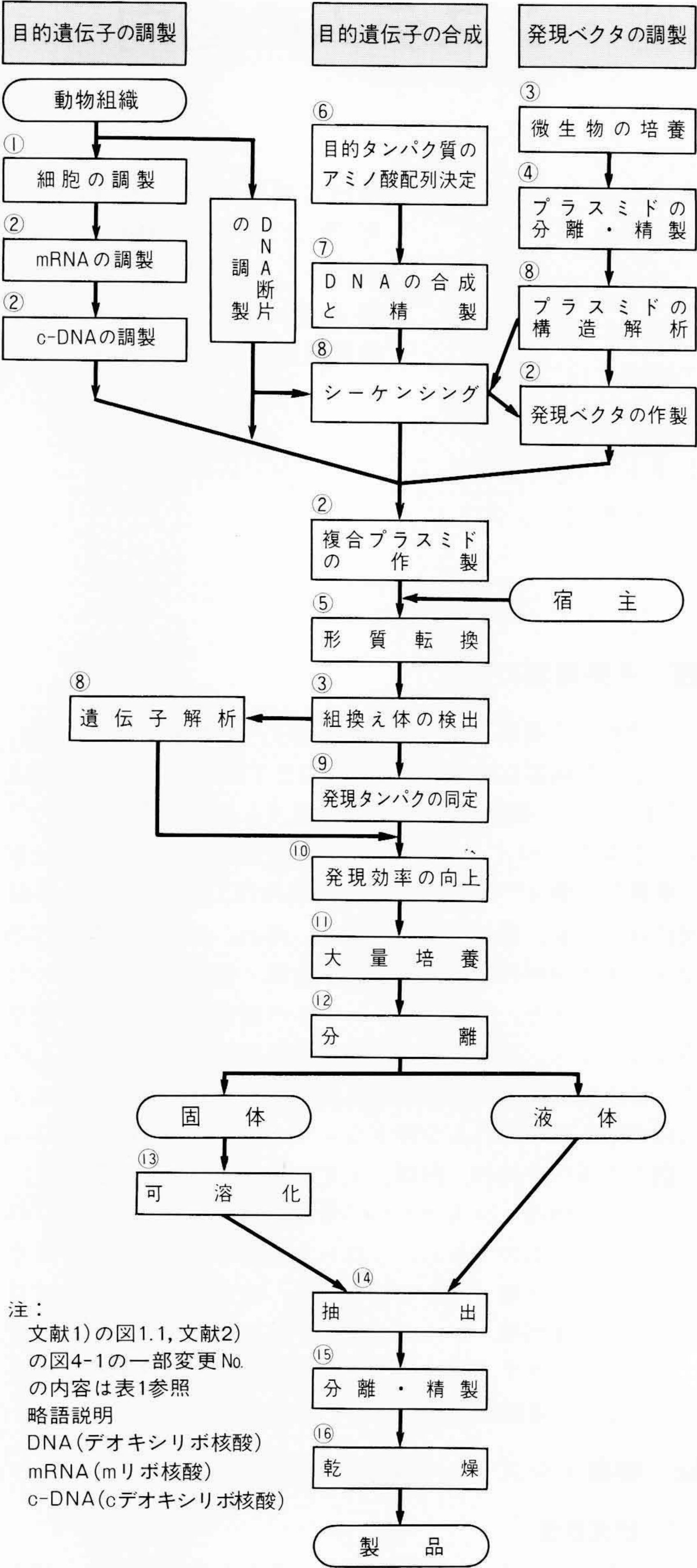


図1 DNA組換え研究の要素操作フロー DNA(デオキシリボ核酸)組換えの研究を行う場合の主要な研究のステップを示したものである。

日立製作所は基礎研究としてこのプロモータを持った発現ベクタの開発や改良を行っている。図3に日立製作所で作製したtrp(トリプトファン)-プロモータに乳酸菌分解酵素β-gal(βガラクトシダーゼ)遺伝子を連結した複合プラスミドを示す³⁾。この複合プラスミドを形質転換法により大腸菌に導入して遺伝子組換え菌を造成し、これを培養してβ-galを生成させた結果を表2に示す³⁾。

表1 要素操作に用いられる主要機器 遺伝子組換えを行うときに使う主な研究設備を、研究ステップごとに分離して示した表である。

No.	機 器 名
①	細胞破砕機, 冷却遠心機, 超遠心機
②	冷却遠心機, 超遠心機, ミクロ高速遠心機, (蛍光)分光光度計, UV-ランプ写真撮影装置, デンシトメータ, 液体シンチレーションカウンタ, X線感光自動現像装置, 電気泳動装置, 密度こう配作製分取装置, 濃縮遠心機, ディープフリーザ, 超低温槽, 恒温槽, オートクレープ, 乾熱滅菌機
③	振とう(盪)培養機, インキュベータ, 分光光度計, オートクレープ, 乾熱滅菌機
④	冷却遠心機, 超遠心機, 密度こう配作製分取装置, 電気泳動装置, 分光光度計
⑤	恒温槽, インキュベータ, 寒天プレート作製装置, コロニーカウンタ, 安全キャビネット
⑥	ペプチドシーケンサ, アミノ酸分析計, 高速液体クロマトグラフ, 分光光度計, 液体シンチレーションカウンタ
⑦	核酸合成装置, 濃縮遠心機, 高速液体クロマトグラフ, クロマトグラフ分取装置, 電気泳動装置
⑧	DNAシーケンサ, 電気泳動装置, ゲルスキャナ, 液体シンチレーションカウンタ, X線感光自動現像装置, 高速液体クロマトグラフ, UV-ランプ写真撮影装置, ミクロ高速遠心機, 濃縮遠心機, 電子顕微鏡, トランスファブロットング装置, インキュベータ, ディープフリーザ, 恒温槽, 乾熱滅菌器
⑨	分光光度計, クロマトグラフ分取装置, 免疫電気泳動装置, 電気泳動装置, ペプチドシーケンサ, アミノ酸分析計
⑩	核酸合成装置, ②と同様
⑪	ジャーファーマンタ, 自動制御培養装置
⑫	遠心分離機, フィルタプレス
⑬	細胞破砕機(超音波式, 加圧液体せん断式)
⑭	遠心抽出機, 超臨界ガス抽出機
⑮	遠心分離機, 大形液体クロマトグラフ, イオン交換樹脂塔, 限外濾過装置, 逆浸透濾過装置, 精密濾過装置
⑯	遠心薄膜蒸発機, スプレードライヤ, 真空凍結乾燥機, 冷凍真空乾燥機

注：文献1)の表1.1を一部変更

これら遺伝子操作の研究に関連する機器として、冷凍技術をベースとする各種インキュベータ, 恒温槽, 極低温フリーザの反応・保存機器や、精密機械技術をベースとした各種分離・精製用遠心機, 物理計測技術をベースとした分光光度計, GC(ガスクロマトグラフ)質量分析計, NMR(核磁気共鳴)装置, 電子顕微鏡の分析・観察装置などがある。これらの機器は、各要素技術の高度化とともにコンピュータ技術を駆使し

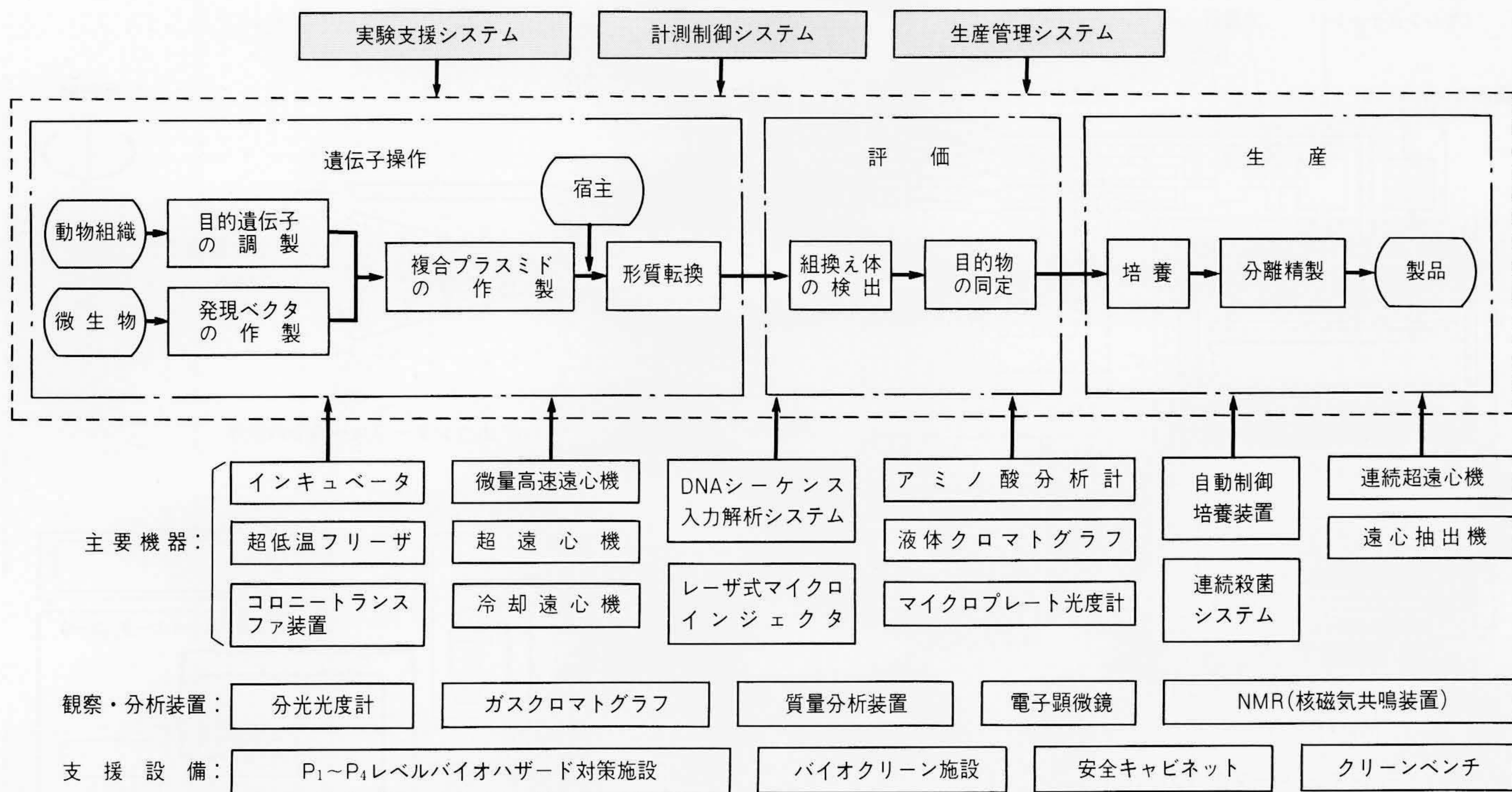
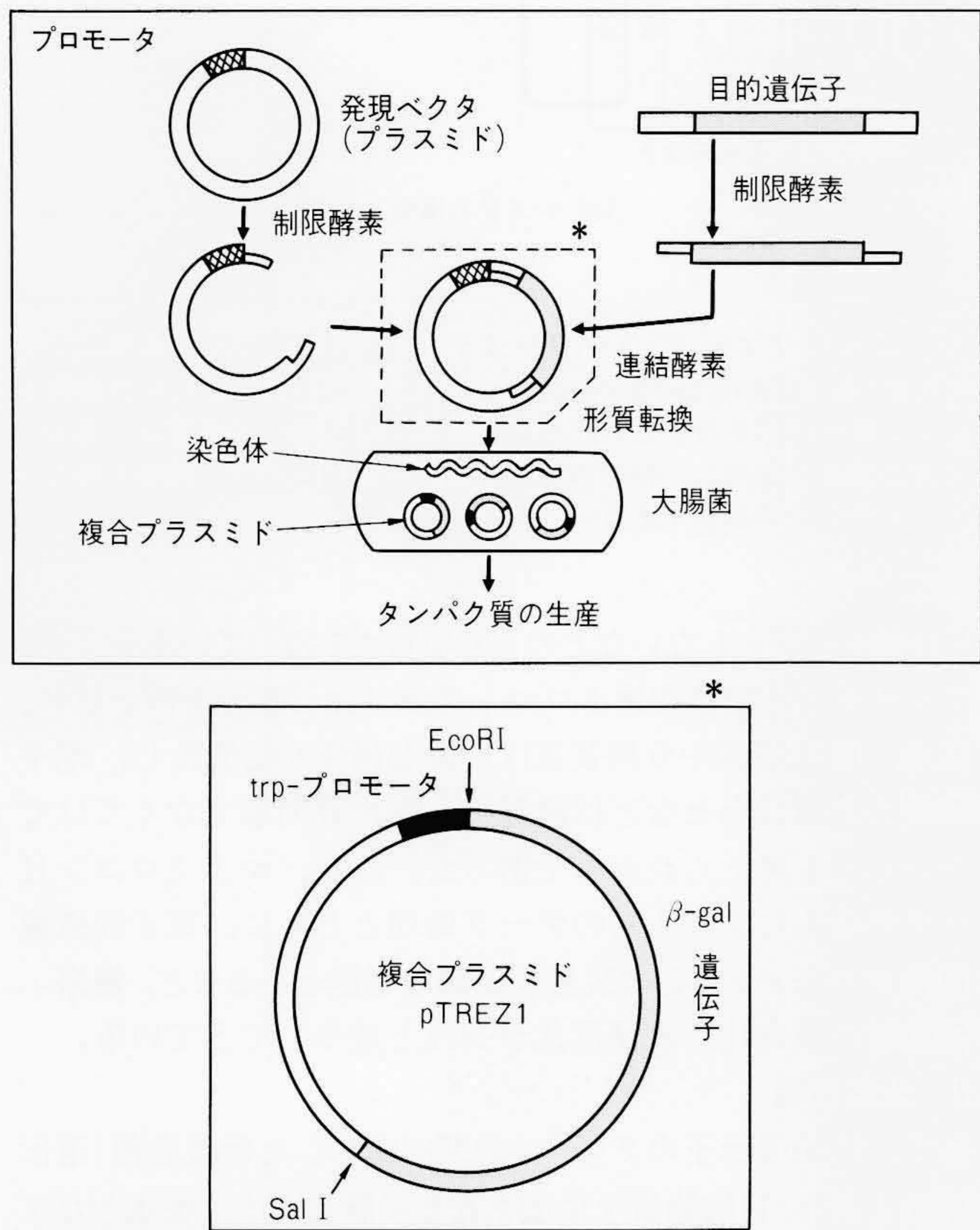


図2 DNA組換え菌を用いた研究・生産システム DNA組換え菌を用いた研究・生産システムに対する日立グループの主要機器の対応を示す。



注：略語説明 trp(トリプトファン)、β-gal(ガラクトシダーゼ)、pTREZ1(プラスミドの名称)、EcoRI(制限酵素の名称)、Sal I(制限酵素の名称)

図3 trp-プロモータにβ-gal遺伝子を連結した複合プラスミド 微生物の遺伝子操作は主に核外遺伝子(プラスミド)を利用する。この核外遺伝子を、外来遺伝子とそれを発現させるプロモータを連結して組み換えたものを複合プラスミドと言う。

表2 β-galの生産量 β-galを生産する複合プラスミドを大腸菌に組み込み生産させた結果、大腸菌の細胞に9万分子のβ-galを作らせることができた。

項目 菌株	誘導・抑制剤の添加 ($\mu\text{g/ml}$)		生菌数 ($\times 10^8\text{cell/ml}$)	$\beta\text{-gal}$ 量 (分子/cell)
宿 主	—	15	5.0	0
遺伝子組換え菌 (pTREZ1保持)	1A	0	5.0	8,000
遺伝子組換え菌 (pTREZ1保持)	—	15	2.4	90,000
遺伝子組換え菌 (pTREZ1保持)	Trp	200	5.1	4,000

注：1A(3-β-インドールアクリル酸)

での自動制御による高精度化、省力化が図られている。
例えば、低温インキュベータへのPID(比例・積分・微分)演算制御の採用による精密な温度制御(±0.5℃以内)、省エネルギー化や、CO₂インキュベータではCO₂、O₂、N₂の3ガスを独立に制御し、体内細胞の種類に対応した酸素分圧の任意設定が可能な多目的製品を開発した。図4にCO₂インキュベータの制御方式を示す。
分離用遠心機では、従来は直流電動機と増速歯車の組合せ方式が一般的であったが、最近の高周波電動機の開発により電動機と遠心機ロータの直結が可能となり、駆動部の信頼性が格段に向上するとともに、マイクロコンピュータによる回

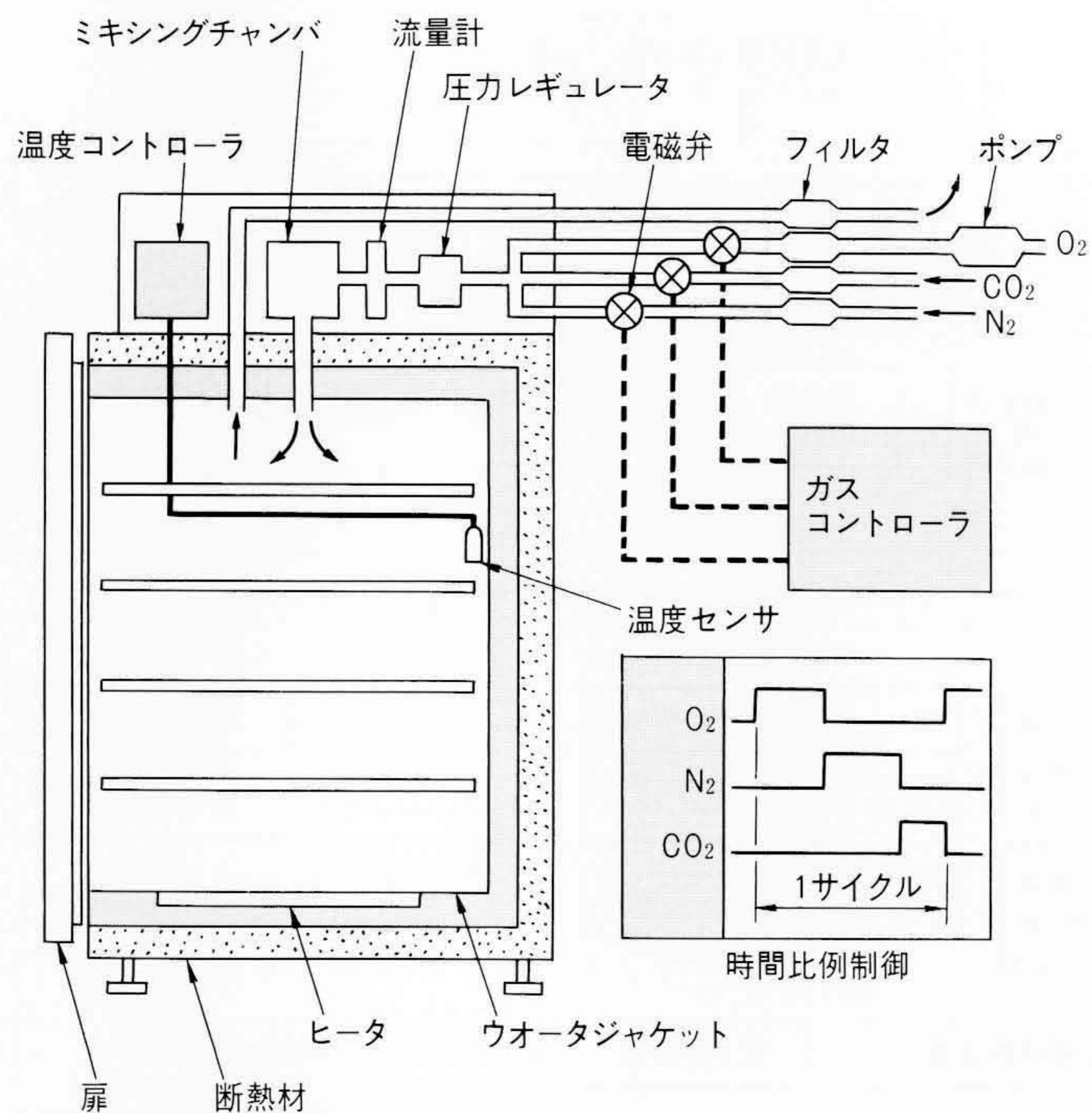


図4 CO₂インキュベータの3ガス制御方式 動物細胞を培養するためには、精密な温度制御とともに細胞の種類によるガス組成及びpHの制御が重要である。このような動物細胞の生育環境を制御する装置である。

転数の制御が容易となり、分離精度も一段と向上した。

遠心機の応用としてエルトリエータロータシステムがある。このシステムはLindahlにより考案⁴⁾されたもので、回転中心から外向きの遠心力と中心に向けて流れる流体の抗力とによって、細胞を流路中のある位置で大きさ・密度別にバランスさせて分別している。高周波電動機の採用により安定した回転が確保できるようになったことで、回転数、流体の密度及び流速で決まる細胞を、大きさ・密度別にバランスさせる微妙な操作ができるようになった。図5にエルトリエータロータシステムの原理図とそのシステム構成を示す。

観察・分析装置は研究開発、生産工程での生産物の分析、評価、品質管理、培地の成分管理など重要な位置を占めている。特に新しいバイオテクノロジーの分野では、製品がタンパクであり物理化学的性質が類似の物質が多数あり、しかも複雑な化学構造をしているため、高精度分析への要求がますます高まっている。

不揮発性で熱的に不安定なタンパクなどの有機化合物の質量分析には、SIMS(Secondary Ion Mass Spectrometry)法を付加した質量分析装置が開発された。また、化学構造の決定にはNMR装置も有効な手段として広く用いられており、超伝導磁石を採用することによって高性能、多機能化が図られている。液体クロマトグラフは、そのはん(汎)用性からバイオテクノロジーの生産物、中間生成物の分析や分取などに広く使用されているが、最近の新しい用途として微生物の分離・同定に不可欠な指標の一つとなっているDNA中のGC含量の測定法への適用が提案されている。この新しい方法は測定対象がこれまでの生菌体だけにとどまらず、加熱乾燥した死菌体にも応用が可能であり、従来法のように高価な装置や熟練

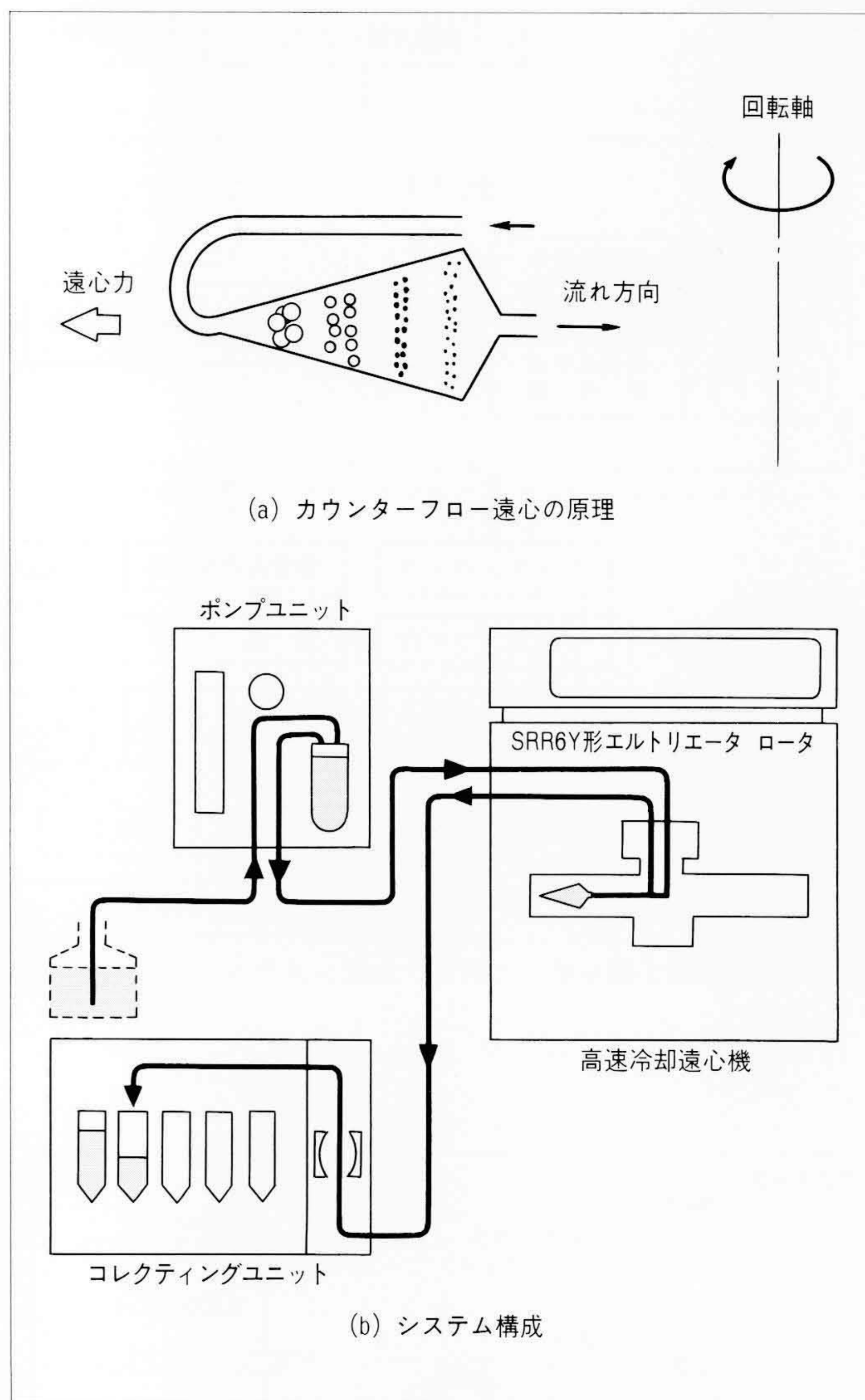


図5 エルトリエータロータシステムの原理とシステム構成

例えば、血液細胞でも多種の細胞から構成されており、これらの細胞を分別して単一細胞を得るという要求は非常に強い。この装置は、遠心力と流体の流速を利用し、細胞の大きさ別、密度別に細胞の機能を損なうことなく分別する装置である。

した技術が必要としないなどの多くの利点を持っている。図6にヌクレオチドの高速液体クロマトグラフによる分析例を示す。

従来、観察装置や分析装置は煩雑な操作を必要とし、電子顕微鏡の焦点合わせなどは熟練を積んだ専門家でなくてはできないものと考えられがちであった。近年、マイクロコンピュータの導入により大量のデータ処理とともに、電子顕微鏡の自動焦点合わせなどの装置の制御も可能となるなど、観察・分析装置の自動化、高精度化が一段と進歩してきている。

3.2 生産設備

さて、目的遺伝子のクローニングに成功した新造成菌(遺伝子組換え菌)に目的物質を生産させるに際し、まず使用したプロモータの種類に従ってなんらかの発現誘導操作を適切な時期に行う必要がある。また、細胞1個当たりの生産量は決まっているため、生産効率を上げるためには培養液中の菌体濃度を高くすること、すなわち高密度培養が要求される。したがって、培養管理技術は従来にもまして高度な技術が要求されるが、微生物の増殖や物質生産は多数の因子に支配されて

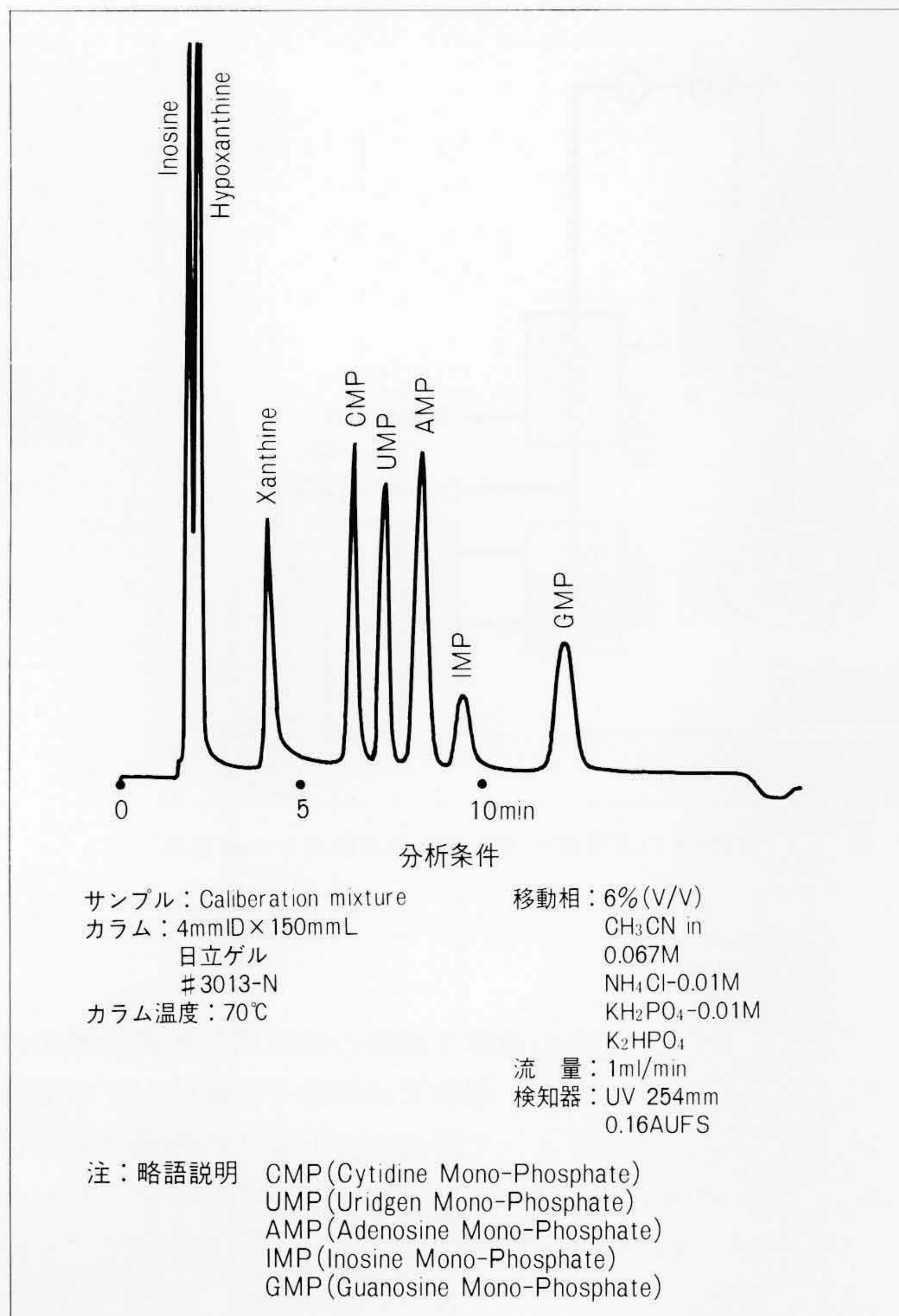


図6 ニュクレオチドのモノリン酸エステルの分析例 DNA, RNAの構成成分である核酸塩基のヌクレオチドを、高速液体クロマトグラフを使用して分析した結果を示す。

いて、しかも最も重要な制御因子である菌体濃度や生産物濃度などのオンラインリアルタイムの計測が困難なものがあるなど取扱いが難しい。この問題を解決するために、微生物の増殖活性や代謝生産量などの生物反応の精密な解析が重要な技術として多方面で検討されている。日立製作所でも酵母や遺伝子組換え大腸菌の培養に対する最適制御法を検討し⁶⁾、高密度自動制御培養装置を開発した。図7に自動制御培養システムの構成例を示す。更に、遺伝子組換え菌や動物細胞の高密度培養技術の確立を目指して、データの蓄積に取り組んでいる。

分離・精製技術は、バイオテクノロジーでの研究手段として重要であると同時に、生産プロセスの経済性と品質を決定する重要な構成技術となっている。表1にも示したように、分離・精製に使用される単位操作としては数多くのものがある。液体クロマトグラフの充てん剤の開発、精密ろ過に対する新しい膜の開発など単位操作ごとの新しい技術の開発が行われているが、単一の工程では完全を期することは困難であり、プロセスごとにこれらの単位操作を複数種組み合わせて最適化が図られる。

日立グループでも、研究用の超遠心分離機の機能を生かした生産用連続超遠心機の開発や、液体クロマトグラフの大容量化、溶媒抽出法の欠点を補い生体成分の抽出・精製に威力を発揮する超臨界ガス抽出法や無担体電気泳動法の大形化の開発を進めるなど、単位操作技術の高度化による分離・精製工程の高度化、効率向上を進めている。図8に超臨界ガス抽出装置のフローを示す。

以上述べたプロセスの単位操作の高度化・省力化技術の開

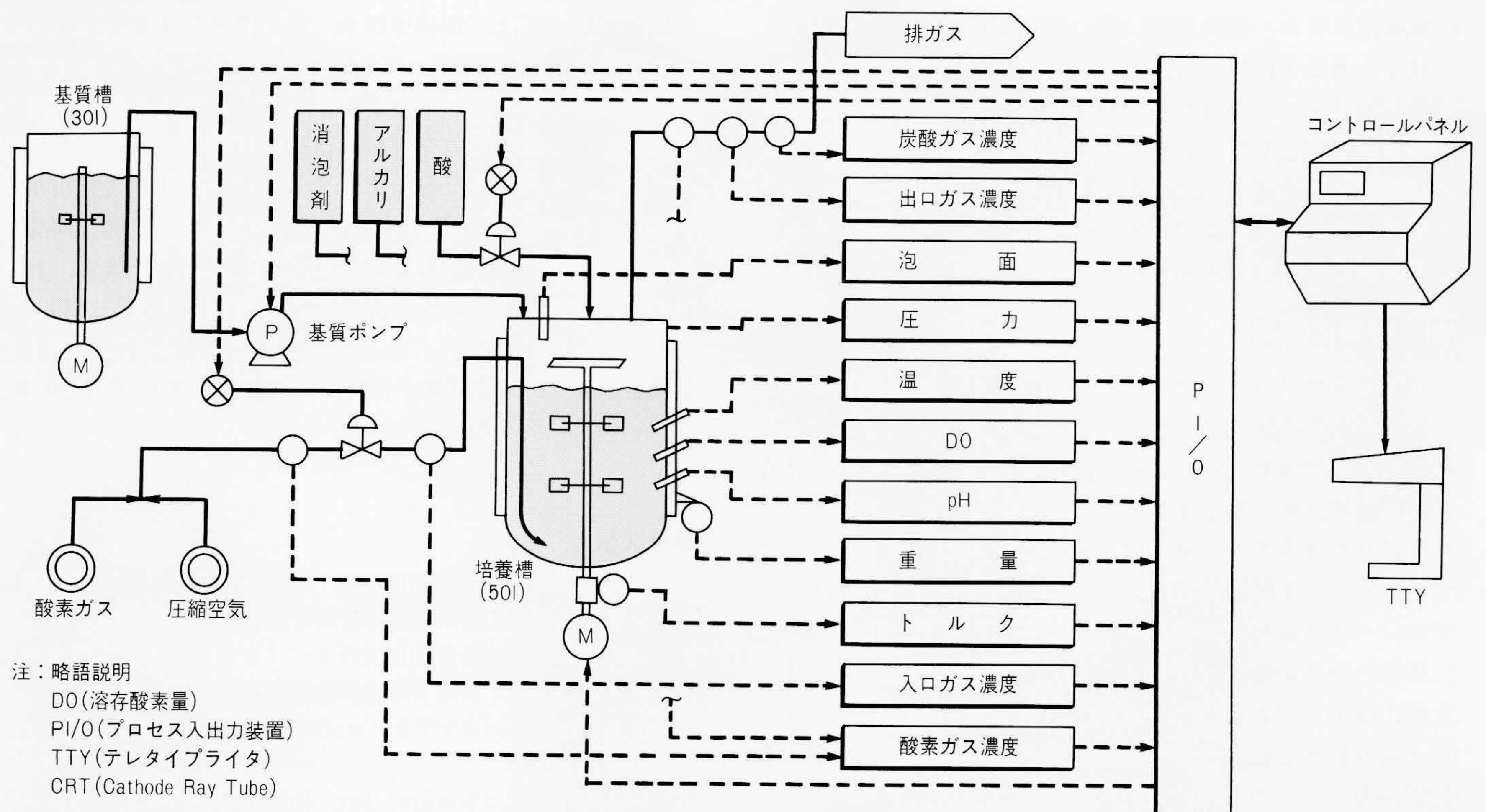


図7 自動制御培養システムの構成例 培養槽に各種オンラインセンサを組み込み、そのデータをコンピュータに取り込み、それによりオンライン計測できない菌体濃度、糖濃度及び生産物量を数式モデルにより算出して、培養を自動制御するシステム構成例を示す。

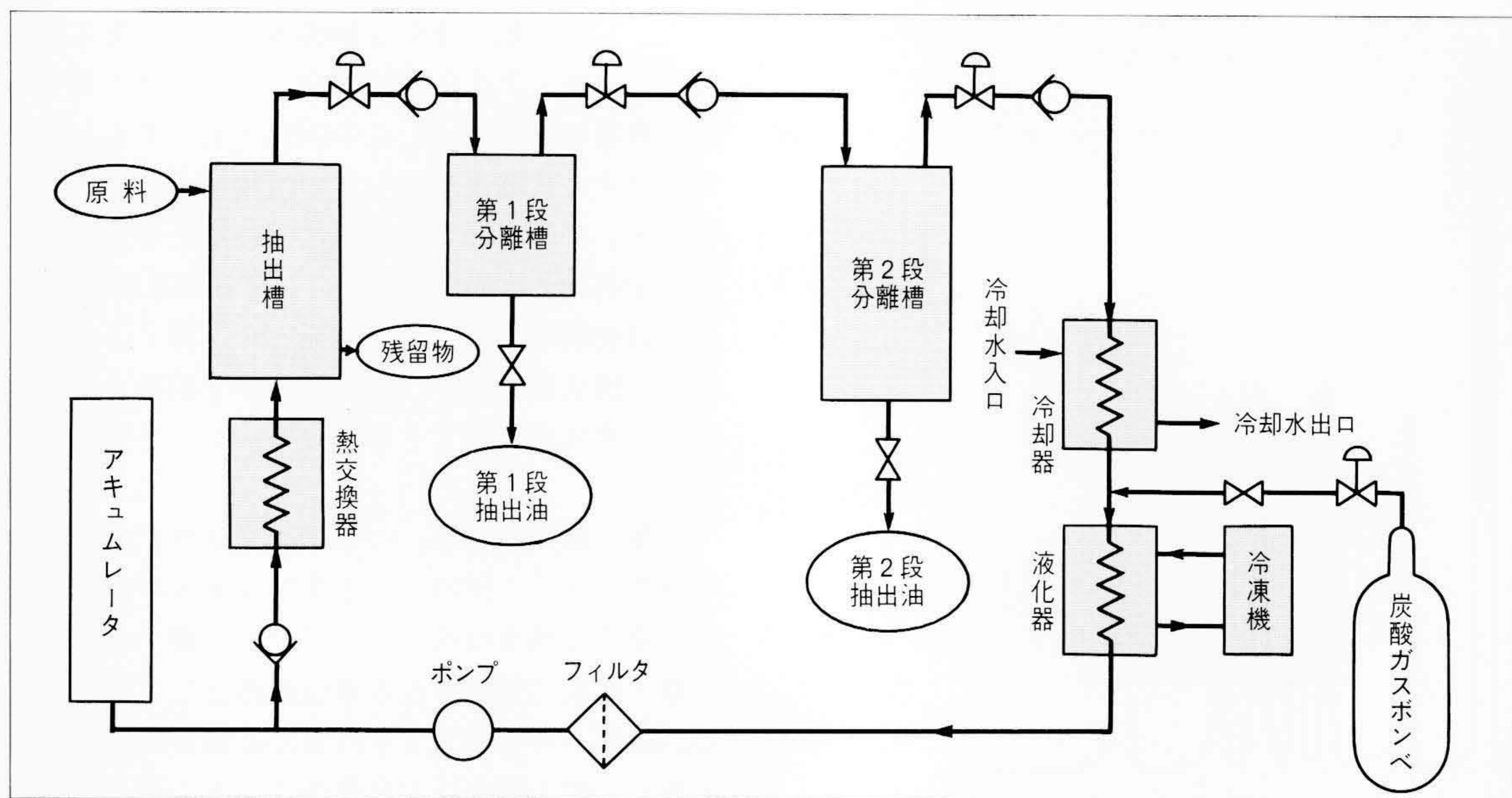


図8 超臨界ガス抽出装置のフロー 超臨界ガス(主として炭酸ガス)の物質の溶解度とガス状態の溶解度との差を利用して、有効物質を抽出する装置のフローを示す。

発とともに、危険な病原体や未知の遺伝子を扱う新しいバイオテクノロジーにとって欠かすことができない環境保護を目的とするバイオハザード対策、及びバイオクリーンシステムの機器についても30年以上に及ぶ歴史を持っており、厳格なNSF(National Science Foundation)規格に適合した安全キャビネットを国内で初めて完成したり、バイオハザード対策設備についても、我が国最高レベルの物理的封じ込め機能(Physical Containment)を備えたP₄レベルの実験室の建設に参画するなど、新しいバイオテクノロジーの安全についての技術蓄積に努め、その技術に高い信頼が寄せられている。

以上、遺伝子組換え菌の技術を中心に日立グループのバイオテクノロジーへの対応について述べてきたが、植物の新しい種苗技術として注目を集めている植物の組織培養(メリクロン)設備についても基礎技術の蓄積に努めるなど、新しいバイオテクノロジー全般について、日立グループの技術力を結集して新製品の開発を進めている。

4 今後の展望

バイオテクノロジーにインパクトを与えた制限酵素やモノクローナル抗体は、新しいバイオテクノロジーによってもたらされた新材料である。これら酵素やモノクローナル抗体などの新素材を使ったバイオセンサ、バイオリアクタやアフィニティークロマトグラフなどに見られるように、新しいバイオテクノロジーと周辺機器・システムの複合化は、バイオテクノロジーの発展へ相乗効果をもたらすものと思われる。

研究の発展には、分析のマイクロ化、多様化とともに操作の自動化は不可欠となりつつあるし、遺伝子の塩基配列、タンパク質の構造と機能や動・植物由来の各種材料などで膨大な情報が得られつつあり、これらの情報の処理と活用が新しいプロセスの開発につながるであろう。

工業生産の場合は、遺伝子組換え菌や動・植物細胞を用い

て物質生産を行う場合の菌体や細胞の増殖相と物質生産相の管理手法の開発とともに、菌体又は細胞や生産物などの重要な制御因子を、オンラインで計測するセンサの開発による自動制御の質の向上が期待される。また、バイオテクノロジーの生産では、物理化学的性質が近似した物質が多数で、しかも生産物の濃度が低いという特性があり、分離・精製の新しい技術の開発は生産プロセスでは特に重要な分野である。

5 結 言

日立グループは、1946年以来、我が国のバイオテクノロジーの発展の一翼に参画し、抗生物質発酵の発展、分析化学の進歩とともに歩み、バイオテクノロジーを支える周辺技術の先導者として研究努力を重ね、新しい技術や機器の開発に努めてきた。その結果、バイオテクノロジーの基礎研究用から生産用までの幅広い領域に、それぞれ特長ある技術を開発し多様なニーズにこたえるまでに生長してきた。今後も、日立グループが持っている他分野の幅広い技術を生かし、新しい着眼、ざん(斬)新なアイディアをもとにより高度な、効率的な機器・システムの開発を目指して鋭意努力する考えである。

参考文献

- 1) (財)機械振興協会経済研究所：バイオテクノロジー関連機械システムに関する調査研究報告書(昭58-4)
- 2) (財)機械振興協会経済研究所：バイオテクノロジー関連機械システムに関する調査研究報告書(昭61-6)
- 3) 日立製作所：バイオテクノロジーシステム、設備とシステム、80号(昭60-9)
- 4) Lindahl, P.E.: Nature, 161, 648~649, Apr.24, 1948
- 5) 日立工機：日立エルトリエータロータシステム, 1985
- 6) 高橋, 外：日本食品工業学会誌, 31, 3 (1984-3)