

# “バイオものづくり”による高機能 リコピンの生産プロセス開発

Development of a Bio Process for Producing Functionally Enhanced Lycopene

三村 康隆 / 平田 悠人 / 松本 佳子 / 中村 健人

Yasutaka Mimura

Yuto Hirata

Kako Matsumoto

Kento Nakamura

研究開発カンパニー 研究開発センター 先端技術開発室

Advanced Technology Development, R&D Center, R&D Company



三村 康隆

平田 悠人



松本 佳子

中村 健人

## 1 はじめに

近年、健康価値を生活に取り入れる動きは世界的に加速している。スーパーマーケットやドラッグストアには、健康機能を訴求した食品・サプリメントが並び、スキンケアや髪・爪のコンディションを内外から整える「インナー×アウター」発想の製品群も拡大している。背景には生活習慣病の増加や高齢化に加え、COVID-19パンデミックを契機とした予防意識の高まりがある。市場動向としても、健康食品・サプリメント等を含むヘルスケア関連製品は継続成長が見込まれ、2024~2029年の年平均成長率（CAGR）は8.7%と予測されている<sup>1)</sup>。

この領域で近年注目度が高い成分がカロテノイドである。抗酸化作用をはじめとする機能性に関する科学的知見が蓄積し、食品・サプリメントに加えて化粧品原料としての応用の可能性も広がっている。とりわけ、食品と化粧品を横断して内外両面から美容・健康を支える「ニュートリコスマティクス」分野は、相互補完的な価値提供が可能である。本稿では、当社の“バイオものづくり”技術を基盤に構築した、高機能リコピンの一貫生産プロセスとともに、食品・化粧品原料としての活用を見据えた開発品の概要を報告する。

## 2 カロテノイドとは

カロテノイドは植物・藻類・細菌に広く分布する脂溶性色素で、自然界に多数の種類が存在するとされる。赤～橙～黄色の色調を呈し、光合成における補助色素として光エネルギーの吸収や過剰光の消散に関与する。化学的にはC40のポリイソプレノイド骨格を持ち、酸素原子を含まないカロテン類と、酸素原子を含むキサントフィル類に大別される（図1）。

代表的なカロテノイドにはリコピン、β-カロテン、ルテイン、アスタキサンチン等があり、いずれも抗酸化を中心とした生理機能が報告されている。特にリコピンは一重

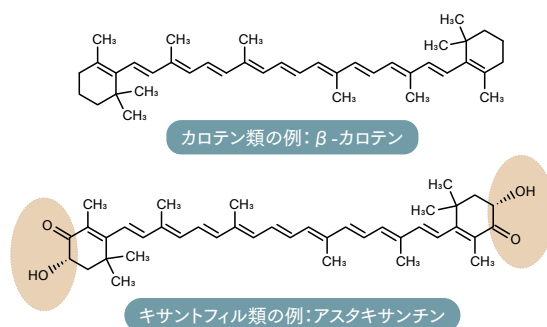


図1 カロテノイドの構造特徴とその分類

項酸素消去能をはじめとする酸化ストレス制御への寄与が期待され、食品・化粧品いずれの領域でも有用性が高い成分である。

一方で、カロテノイドは高度に疎水性で水に不溶であるため、食品ではミセル化・エマルジョン設計、化粧品では適切な溶媒選択と界面制御、分散安定化が必要となる。摂取形態や塗布形態および製剤設計が機能発現を左右するため、溶解性・分散性を高める加工技術および処方技術の重要性が高まっている。食品分野では、乳化（油滴径の最適化、加熱耐性）、粉末化（スプレードライ、凍結乾燥）、カプセル化（デンプン・ガム・タンパク質系被膜）などの加工技術が官能特性や安定性を左右する。化粧品分野では、油性基剤の選択、界面活性剤のHLB設計、抗酸化剤の併用、光暴露下での色安定性確保の他に、原料の色相・透明度、香気の低減といった官能設計も、最終製品の受容性に直結する。

## 3 バイオものづくりとは

バイオものづくりとは、生物が本来持つ機能や酵素反応を活用し、工業製品や素材を製造する技術体系である。代表例として、微生物によるアルコール発酵が挙げられるが、応用範囲はアミノ酸、酵素、抗体医薬品、生分解性プラスチックにとどまらず、近年では航空燃料といったエネルギー分野にまで拡大している（図2）。

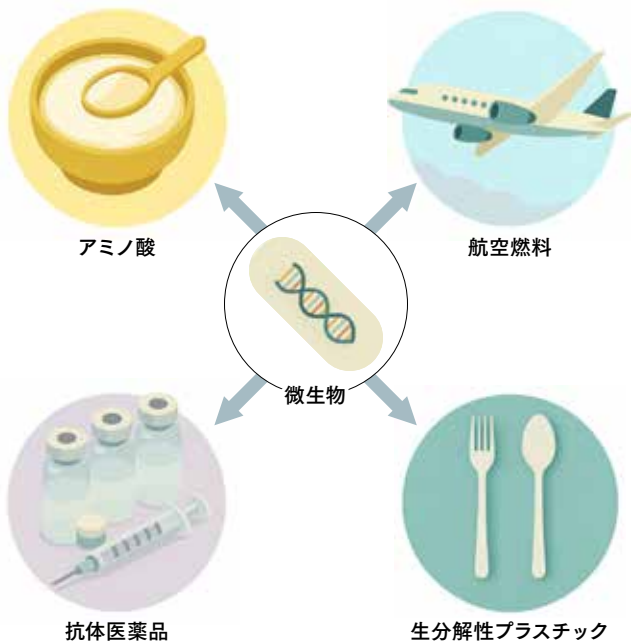


図2 バイオものづくりが活躍する製品群の例

近年この分野は急速に注目されており、日本では国主導のもと総額1兆円規模の研究開発支援が進められている<sup>2)</sup>。世界市場も拡大傾向にあり、2024年の約43兆円から、2040年には約150兆円へ成長するとの予測が示されている<sup>3)</sup>。バイオものづくりは石油由来原料に依存せず、穏和な条件下で複雑な化合物を合成できるという点で、環境負荷の低減と持続可能性を両立する生産プロセスとして期待されている。

微生物を利用したバイオものづくりの基盤技術として「スマートセル技術」がある。スマートセル技術とは、ゲノム解析・ゲノム編集などのバイオ技術に加え、AIなどのデジタル技術を統合することで、細胞が本来有する物質生産能力を最大限まで引き出すように高度にデザイン・改変する技術である。これにより細胞を高効率な物質生産工場として機能させることが可能となる。一方、生成物をそのまま用途に適した形で利用することは難しく、抽出・精製・加工といった後段工程を含む一連のダウンストリームプロセスの最適化が不可欠である。バイオ生産の産業化は、「上流（細胞設計）」と「下流（抽出・精製）」の両方を技術開発し、最終製品を作り出すことで初めて成立する（図3）。

## 4 高純度リコピン一貫生産システムの構築

### 4-1 課題と開発のコンセプト

当社はカロテノイド中でも強力な抗酸化力を持つリコピンに着目した。リコピンは一重項酸素に対して極めて高い消去能を示す。活性酸素は代謝、炎症、紫外線曝露などで生じ、膜脂質・タンパク質・DNAを酸化損傷するため、老化や生活習慣病リスクの増大に関与する。リコピンの適切

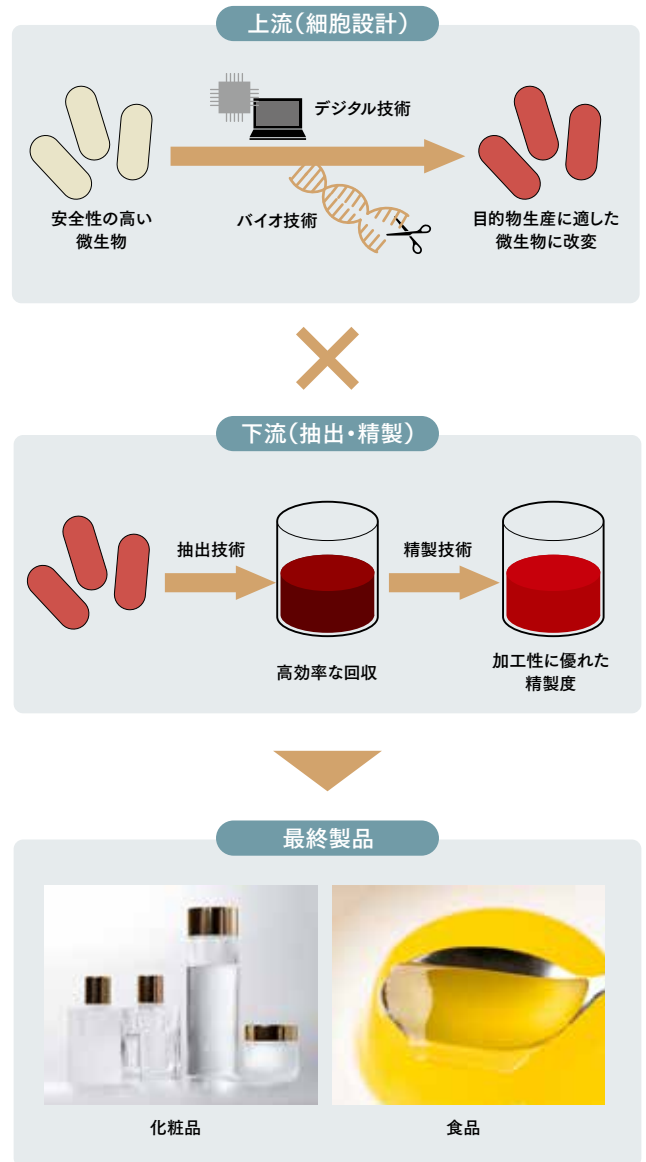


図3 微生物を利用したバイオものづくりの一貫生産プロセス

な形態での摂食・配合は、内用（食品・サプリ）と外用（スキンケア）双方で酸化ストレス管理に資する可能性が高い。

実用化を進めるうえでの主要課題は、①生体利用能（バイオアベイラビリティ）の低さ、②供給の持続可能性である。カロテノイドは高度に疎水性であり、体内への取り込み効率が限定されやすい。また、リコピンを含むカロテノイドの一般的な製造法には植物抽出と化学合成があるが、前者は食料資源との競合や水・土地資源の負荷、農業使用による環境負荷を抱えており、後者は化石資源への依存という点で脱炭素・資源循環を志向する社会動向との整合が求められる。これらに対し、微生物発酵と遺伝子工学を組み合わせたバイオものづくりは、高選択・高効率な合成と環境負荷低減の両立が可能であり、さらに加工技術との融合によりカロテノイド素材が抱える課題に対する実装的な解決策を提供し得る。当社はこうした課題認識のもと、「高い生体利用能と持続可能性の両立」を開発コンセプトとして本技術の開発を進めている。

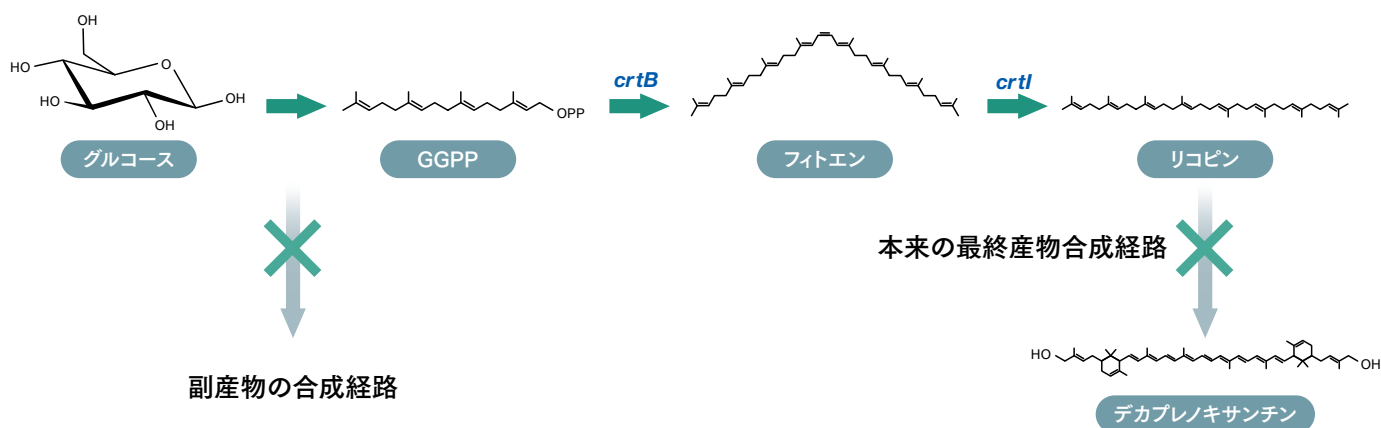


図4 カロテノイド生合成経路

## 4-2 バイオものづくりによる

### リコピン大量合成システムの構築

リコピンをバイオものづくりによって生産するにあたり、筆者らは生産宿主としてコリネ型細菌に着目した。コリネ型細菌は、アミノ酸やビタミンの工業生産に広く利用されている安全性の高い微生物であり、カロテノイド生合成経路が内在する点が利点である。本研究開発では、コリネ型細菌に関する豊富な知見と技術基盤を有する公益財団法人地球環境産業技術研究機構（RITE）との共同開発を実施した。内在するカロテノイド生合成経路に対してスマートセル技術を適用し、遺伝子改良および代謝経路の最適化を進め、リコピンを効率的に生合成できる高生産株の構築を目指した。コリネ型細菌にてカロテノイドを生合成する経路の概略を図4に示す。

カロテノイドはグルコースを出発原料とし、解糖系等の代謝経路を経由してゲラニルゲラニルピリン酸（GGPP）が生成される。GGPPは*crtB*遺伝子の機能によりフィトエンへと変換され、さらに*crtI*遺伝子によってリコピンへと変換される。野生株では、リコピンはさらに別の内在遺伝子によりデカプレノキササンチンへと変換されるが、本開発株では当該遺伝子を破壊することで、リコピンがカロテノイド生合成経路の終点となるよう代謝を再設計した。さらに、グルコースからリコピンへの変換効率を最大化させる

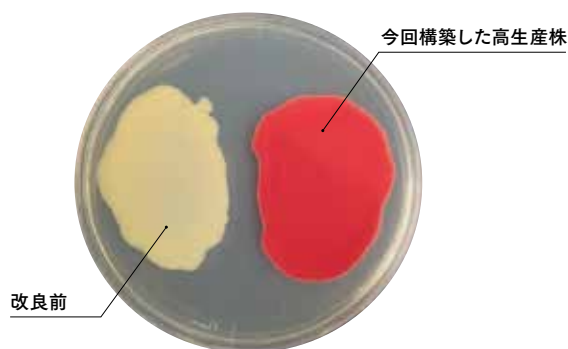


図5 リコピン高生産株の獲得

ため、①リコピンに至る経路の強化、②副産物へ流れる経路の抑制、③生育と生産のバランス、といった複合的な視点で代謝改良を施し、事業化可能なレベルの生産性を示す株の構築に成功した（図5）。

### 4-3 スケールアップ検証

大量合成システムの確立に向けた次のステップとして、培養プロセスのスケールアップ検証をGreen Earth Institute株式会社（GEI）の関東圏バイオファウンドリ拠点の実証機能を活用して実施した。ラボスケール（5～10L）から3,000Lスケールへ段階的に検討を進め、酸素濃度制御、攪拌・混合、発泡制御などスケール特有のパラメータについて最適化を行った。その際の菌体増殖を示す菌体濁度（OD：Optical Density）の経時推移について、5Lスケールと3,000Lスケールとで比較した結果を図6に示す。

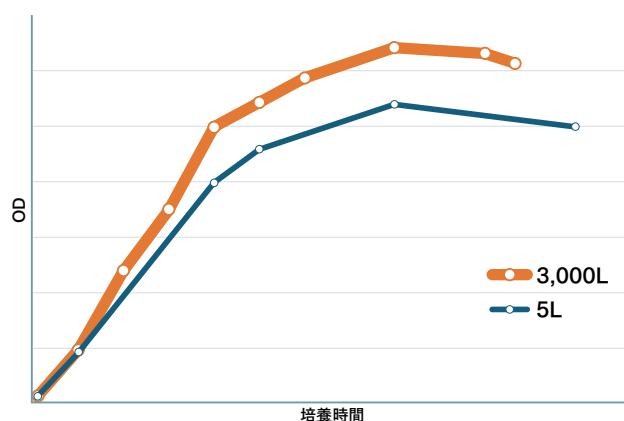


図6 菌体濁度（OD）の経時推移

3,000Lスケールでは5Lスケールを上回る OD 推移を示した。今回開発したコリネ型細菌においては、1細胞が“リコピン製造工場”として機能しており、リコピン生産量は菌体量（工場数）と正の相関がある。今回の3,000Lスケールではラボスケールを上回る推移で菌体増殖が確認され、リコピン生産量に関してもラボスケールを上回る値を獲得

できた。一般に、微生物生産におけるスケールアップは技術的にも事業化の大きな障壁となることが多い。しかし、本開発ではバイオフィアウンドリ拠点における実証研究を通じて、綿密な実験データに基づく培養プロセスを確立し、安定したリコピン生産と商業生産に向けた重要な技術基盤を構築することができた（図7）。



図7 ラボスケール評価培養とGEIでの3,000Lスケール培養槽

抽出・精製工程の構築においては、独自の高効率で高純度なりコピン回収技術を開発し（図8）、実機試作によって工程の再現性を確認した。これにより、食品・サプリメント・化粧品など多様な用途要求に応え得る品質を実現するための技術的基盤が整いつつある。



図8 高純度リコピン

#### 4-4 高機能リコピンの設計

当社は、バイオプロセスで得られた高純度リコピンに対して、独自の結晶性・溶解性の制御加工を施し、オイル中に溶解した高機能リコピンを開発した。高機能リコピンは、一般的な結晶性の高いリコピンと比べて体内吸収効率が大幅に改善し、ラットを用いた摂食試験では最大7.4倍も血漿中濃度が向上することが明らかになっている<sup>4)</sup>。また、溶媒への溶解性が改善され、透明度が高く、乳化分散・加工性に優れる。同濃度条件で比較すると、一般的なりコピンではオイル中で析出した微細結晶由来の濁りにより黒みがかかった色になる（図9）。一方、当社が開発した高機能リコピンは溶解性の向上により微細結晶が発生せず、澄んだ赤色となっており、製造工程における取り扱い性が向上している。



図9 高機能リコピンのオイルへの溶解性比較

## 5

### まとめ

当社はスマートセル技術を核として、コリネ型細菌の代謝最適化、発酵スケールアップ、抽出・精製、結晶性・溶解性制御加工を統合し、高機能リコピンの一貫生産プロセスを構築した。これにより、持続可能な供給体制の確立とともに、高機能・高品質の原料を安定かつ効率的に提供できる見通しを得ている。

今後は、用途別グレード（油性・粉末・水分散）の充実、処方適合性・官能・安定性データの拡充、ヒト試験等によるエビデンスの蓄積を進め、実用化と市場展開を加速する方針である。サステナビリティの観点ではライフサイクルアセスメント（LCA）を指標とした改善サイクルを回し、再生可能エネルギーの活用や用水リサイクルの拡大にも取り組む。さらに、共同研究や用途開発パートナーとの協業により、最終製品での価値実証（PoV）を推進していく。

## 6

### おわりに

本開発は、環境負荷を抑えた製造プロセスと製品機能の改良を両立したものである。当社は今後も、「自然の恵みをくらしに活かす」という理念のもと、地球環境に配慮したバイオものづくりを推進し、食品・化粧品原料の両分野での実装に資する技術開発を強化していく。また、人々の健康で豊かな生活に貢献する製品創出に継続して取り組むことで、持続可能な社会の形成に寄与していきたい。

※本成果は、(国研)新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）が進めている事業（カーボンリサイクル実現を加速するバイオ由来製品生産技術の開発）の支援（2022年度～2024年度）の下、得られたものです。

#### 参考文献

- 1) Health And Wellness Global Market Report 2025 (The Business Research Company)
- 2) バイオ政策の現状と今後の方向性について 令和6年（経済産業省）
- 3) 次世代バイオものづくり産業の技術・市場・政策分析及び事業戦略立案支援調査 2025年版 (axetimes)
- 4) Honda M, Takasu S, Nakagawa K, Tsuda T. Differences in bioavailability and tissue accumulation efficiency of (all-E)- and (Z)-carotenoids: A comparative study. Food Chem. 2021 Nov 1;361:130119. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.130119. Epub 2021 May 15. PMID: 34044214.