

革新的バイオ素材・高機能品等の 機能設計技術及び生産技術開発

Development of Functional-Design and Production
Technologies for Innovative Bio-Materials and Products

BioJapan2020

2020年10月14日 15:00-17:00

パシフィコ横浜

理化学研究所 計算科学研究センター

中嶋 隆人 (Takahito Nakajima)

コンソの概要 (Aims and Scopes)

- 食の循環の有効活用を目指し、農業残渣のような非可食部から得られる安価な糖を原料に用い、微生物による高機能マテリアルへの変換を実現し、地球環境にやさしい形で石化品をバイオ由来に置き換える。
Our goal is to provide technology to design and rationally produce high-value products using low-cost sugars obtained from non-edible parts that have been discarded as raw materials.

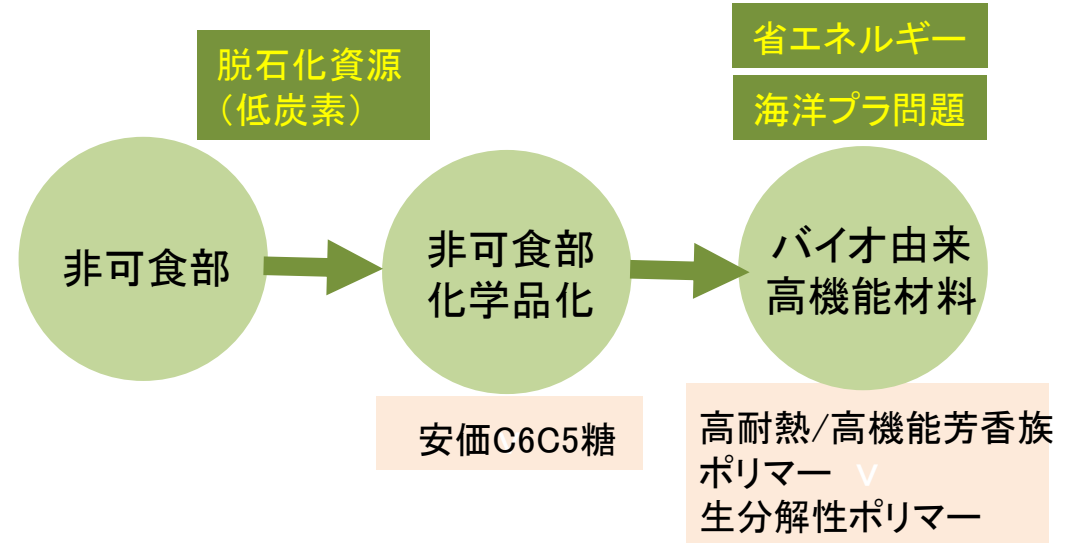
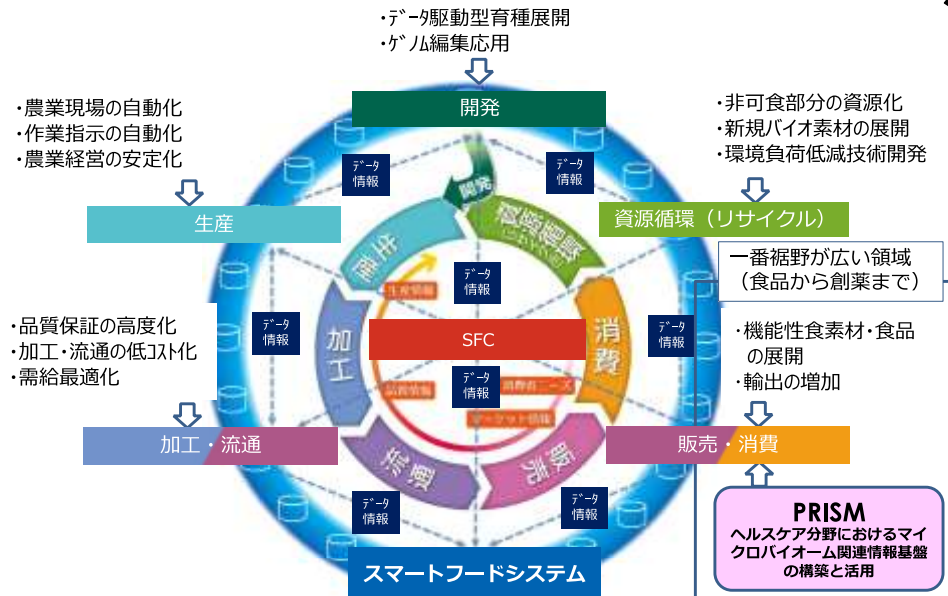
プラスチック資源循環戦略
 バイオプラスチックを2030年までに約200万トン導入
 現在は8万トン程度

現在の課題
 使えるバイオポリマーが脂肪族ポリマーのみ
 性能は汎用レベルにとどまる

データ駆動型
 モノマー生産技術
 →
 バイオポリマー
 設計技術

解決策
 対象を高機能性を付加可能な芳香族に拡張して、脂肪族に偏っていたバイオ由来の材料開発を打破

バイオポリマーの開発と実用化を加速



得られる成果・価値 (Achievements)

● 高機能バイオポリマー・環境に優しいバイオポリマー設計技術

- 基本的な特性を与えると、微生物合成可能なモノマーから作られるポリマー構造を提供する技術
- 海洋分解性を迅速に予測し、海洋分解性ポリマーの分子設計を行う技術

Polymer design technology for such as High-performance biopolymers and eco-friendly biopolymers

● 微生物によるモノマー生産を合理的に、短期間に行うための酵素改変技術

- データ駆動型の高機能酵素開発手法

Enzyme design technology for rational and short-term improvement for monomer production efficiency by microorganisms

● 高機能芳香族化合物のバイオ合成実現と芳香族を使った高機能品の性能評価データ

- バイオPBI中間原料AHBAの生産効率向上: 企業へ技術移転
- PBI系電池材料(高性能二次電池): 企業で実証試験
- PBI/PA電線被覆(高効率モーター): 企業で性能実証
- バイオPPMモノマーのバイオ合成技術: 企業へ技術移転・性能評価
- 部材としての試験データ取得: PBI電解質/CAバインダー系電池試作

Establishment of biosynthesis technology for high-performance aromatic compounds and obtain of test data for target products

コンソ中課題と体制 (Project Structure)

【研究項目1 バイオPBI生産系の確立(PJ)】

(6)-(7) 高機能性付与と用途開発: 松見TL、金子、三俣 (1)-(4) 芳香族アミン生産プロセスの開発: 大西TL、高谷

【研究項目2 バイオPPM生産系の確立(PJ)】

(4)-(5) 高機能性付与と用途開発: 松見TL、金子 (1)-(3) 多価フェノール生産プロセス開発: 高谷TL

【研究項目3 バイオポリマー設計】

バイオマテリアル設計グループ

グループリーダー: 中嶋 隆人(理研)

● 高機能性マテリアルチーム

TL: 松見 紀佳(北陸先端大)

【メンバー】

金子 達雄(北陸先端大)、三俣 哲(新潟大)

● 計算科学チーム TL: 中嶋 隆人(理研)

【メンバー】

石井 真史(NIMS)、岡崎 進(東大・新領域)、
津田 宏治(理研)

● 高分子化学チーム TL: 阿部 英喜(理研)

【メンバー】

吉田 勝他(産総研)、竹中 康将 他(理研)

● 高次構造チーム TL: 菊地 淳(理研)

【メンバー】

高原 淳、小椎尾 謙 他(九大)

【研究項目4 バイオモノマーの効率生産】

バイオモノマー生産グループ

グループリーダー: 乾 将行(RITE)

● 芳香族化合物生産技術開発チーム TL: 大西 康夫(東大)

【メンバー】 高谷 直樹(筑波大)

● バイオモノマー合成酵素開発チーム TL: 乾 将行(RITE)

【メンバー】

□ 代謝経路デザインサブチーム: 白井 智量(理研)、油谷 幸代(産総研)

□ プロトタイプ酵素探索サブチーム: 荒木 通啓(健康・栄養研)

□ 酵素反応拡張サブチーム: 三澤 大太郎、神谷 幸太郎

(SyntheticGestalt(株))

□ 活性中心改変サブチーム: 梅津 光央(東北大)、亀田 倫史、
齋藤 裕(産総研)、津田 宏治(理研)

□ 全体配列改変サブチーム: 泰地 真弘人(理研)、

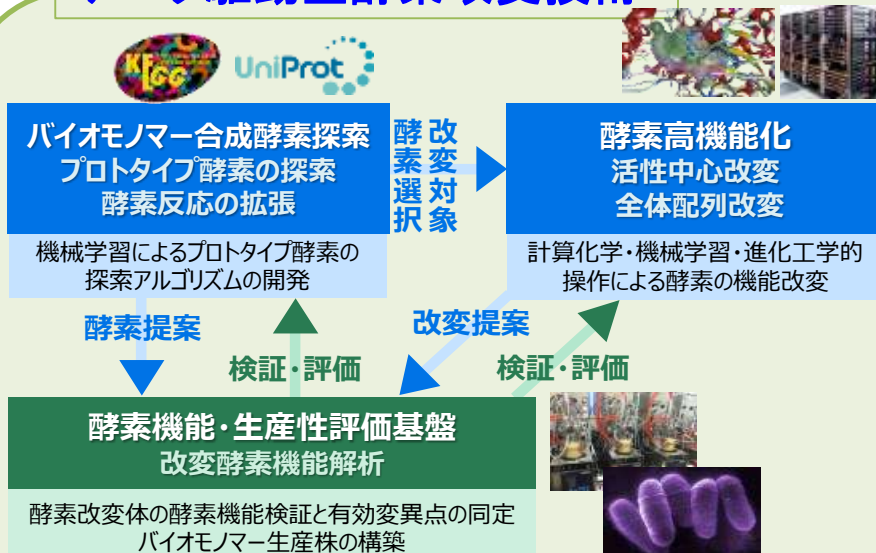
□ 改変酵素機能解析サブチーム: 乾 将行(RITE)、梅津 光央(東北大)、
渡邊 真宏、松鹿 昭則(産総研)

● CO2直接固定チーム TL: 加藤 創一郎(産総研)

【メンバー】 中村 龍平(理研)

バイオモノマー効率生産技術 (Enzyme Design Technology)

データ駆動型酵素改変技術



データ駆動型の酵素開発システムにより試行錯誤で酵素改質を行うのをやめて合理的な設計を行う技術を提供することで、低炭素社会に向けた国内バイオ産業の競争力強化を目指す。

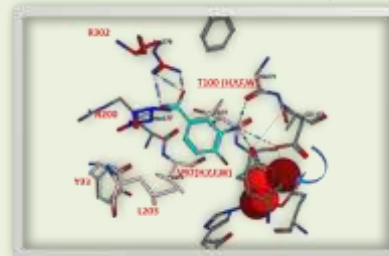


バイオモノマーのリスト化に成功 307種

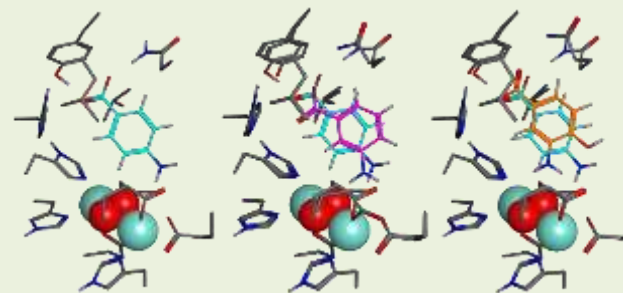
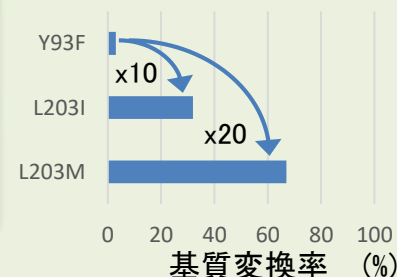
インシリコによる代謝反応探索技術を用いて、バイオ技術で合成可能なモノマーをリスト化。

モノマー合成酵素改良変異点同定

PBIバイオ合成の生産性の向上のため、中間原料である3,4-AHBAの生産酵素を既知のニトロ化酵素の反応中心を改変することで提案。3,4-AHBAと似た化合物のニトロ化酵素に対し、量子化学シミュレーションとMDシミュレーションにより改変点を特定し、61種の改変型酵素をwet評価し、有効変異点を同定することで改変酵素を提案。



酵素・基質複合体モデル

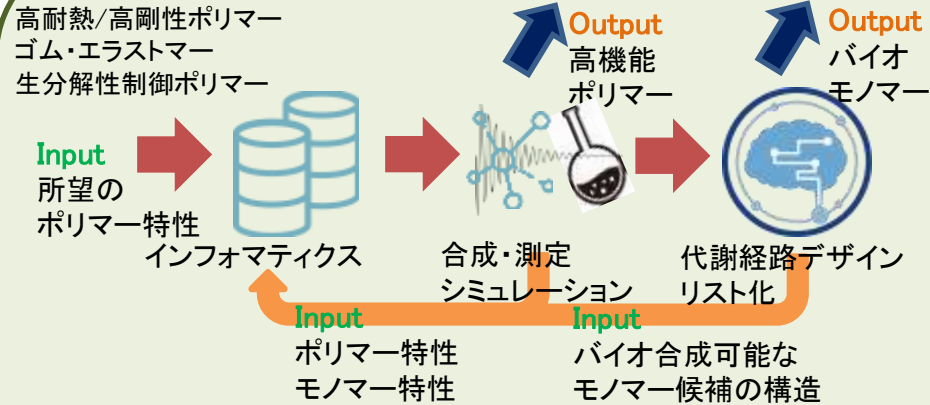


量子化学計算による活性中心の基質への最適化構造

候補探索領域・期間を大幅に短縮

バイオポリマー設計技術 (Polymer Design Technology)

ポリマー特性予測/設計技術



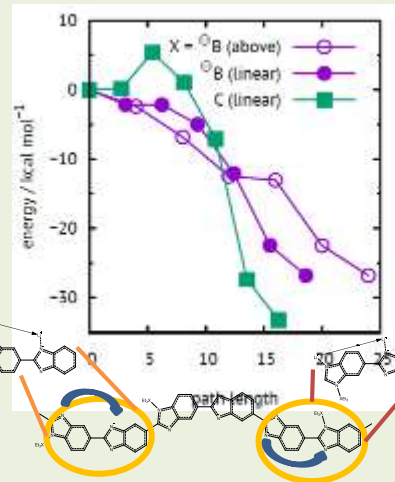
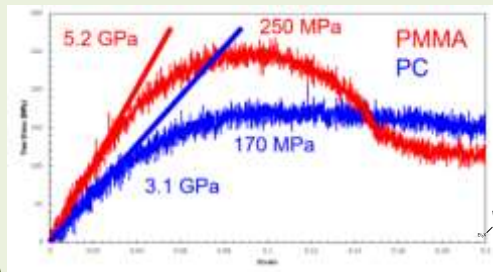
バイオポリマー設計技術により高耐熱ポリマーの提案に成功

既知のポリマーに対する実験/シミュレーションデータからT_gとT_mの推測モデルを構築し、バイオ合成可能モノマーリストのモノマーの組合せで重合され得るポリエステルとポリアミドに対し、T_gとT_mを推測することでバイオ由来高耐熱ポリマーの候補を提案。得られた候補の中から選択して合成し、実測結果を学習モデルに再反映することで推測精度を向上。候補リストの中から上位の5種の芳香族ポリエステルを合成したところ、450°C以上の5%重量減少温度(T_{d5})を持つ高耐熱ポリエステルを3種発見。

実験-シミュレーション-インフォマティクスの連成によりポリマー特性予測技術・ツールを開発

引張弾性率, T_g, 降伏応力 LiB-PBIの高速Liイオン輸送
分子動力学計算で予測可能 に対する計算化学での検討

Expt.	Young modulus	yielding stress
PMMA	2.4 ~ 5.1 GPa	~ 85 MPa
PC	2.1 ~ 2.6 GPa	~ 80 MPa



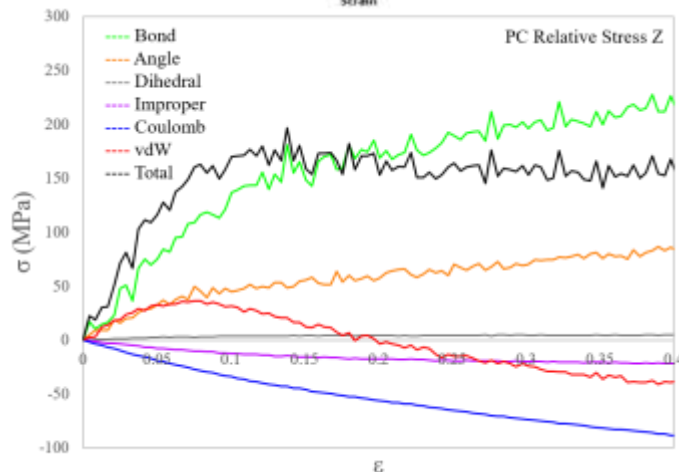
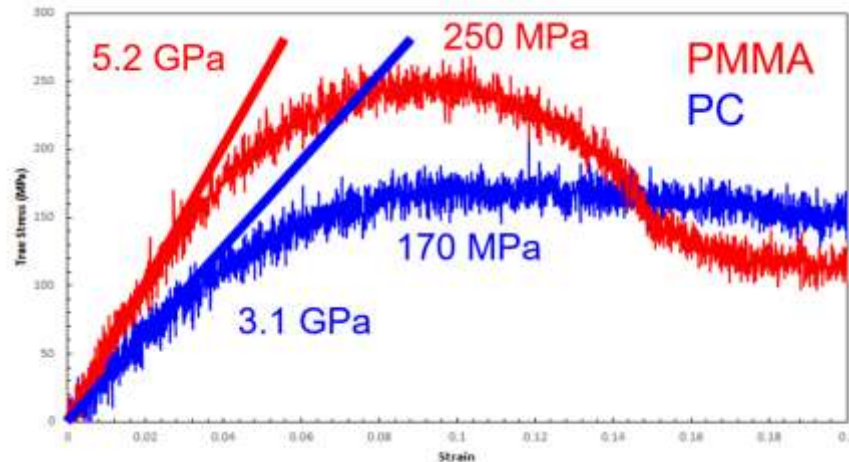
バイオポリマー設計技術を活用することで所望のポリマーを探索し開発する期間を大幅に短縮できることを実証

残りの課題: 高剛性ポリマーに対する設計技術を確立し、検証することで統合技術・ツールとしての有用性を実証する

MDシミュレーションによる機械的性質予測

分子動力学(MD)計算により引張弾性率と降伏応力の予測技術を確立

Expt.	Young modulus	yielding stress
PMMA	2.4 ~ 5.1 GPa	~ 85 MPa
PC	2.1 ~ 2.6 GPa	~ 80 MPa



引張弾性率に対して、計算値は実験値を定量的にも良好に予測可能

引張弾性率を決定する小さなひずみで発生する応力は主として

1. 化学結合長
2. 化学結合角
3. Van der Waals力

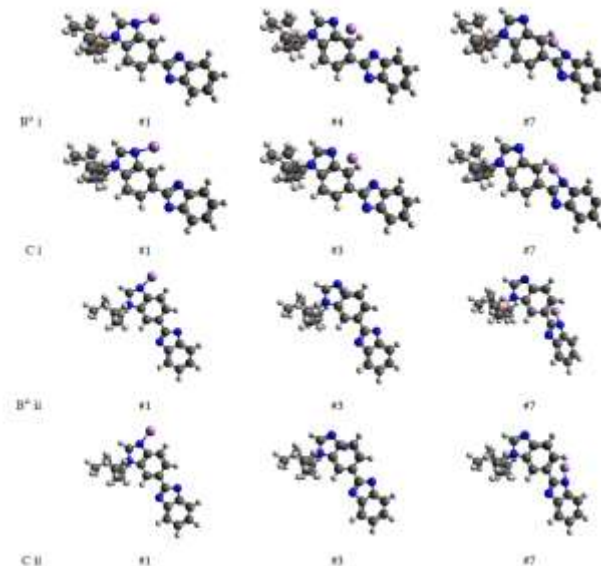
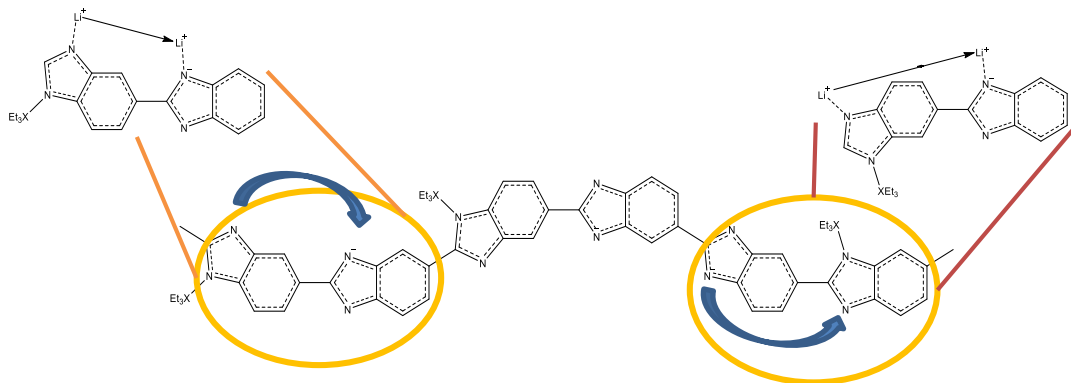
に起因。これらは局所的な微小変形であり、計算における高速な延伸にも応答可能

一方、降伏応力は定量的に2-3倍大きく評価するが、定性的には良好に予測できる

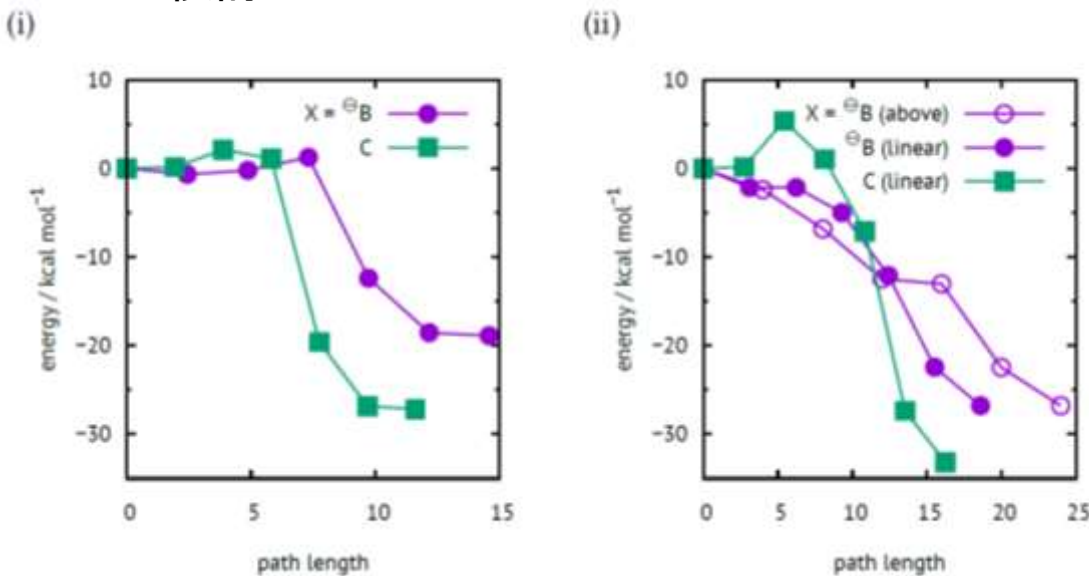
降伏現象は時定数の大きな構造変形に起因しており、計算での高速な延伸に基づくと過剰に評価してしまう

量子化学シミュレーションによるPBI-LiBのイオン伝導メカニズムの検討

ホウ素化したPBI-LiBにおいてリチウムイオンが高速伝導するメカニズムを説明



(i)短距離Liイオンホッピングと(ii)長距離Liイオンホッピングについて検討



Energy profiles obtained by NEB calculations.

各ケースのイオンホッピング過程の遷移状態を計算

(i), (ii)共にホウ素化した系では炭素置換系と比較してイオン伝導の活性化エネルギーが小さく、イオン伝導しやすい。

ホウ素化によってPBIのπ共役が非局在化されることがLiイオン拡散に重要な役割。

バイオポリマー設計技術による高耐熱ポリマーの提案

インシリコ[®]の代謝反応探索技術を使って得られたバイオ合成可能モノマーリスト (理研・白井智量STL) の中のすべてのモノマーの組合せから重合され得るポリエステルとポリアミドに対し, 量子化学シミュレーションと機械学習に基づいてガラス転移点と融点を推定することで候補を予測 (中嶋). 実際に合成・測定 (理研・阿部英喜TL, 産総研・吉田勝TL) することでバイオ合成から得られる可能性を持った高耐熱ポリマーを提案.

The functionalities of the known biopolymers (polylactic acids, PBS) are within the range of the ones of the general polymers (polystyrene, polyethylene). Novel functional biopolymers are expected to play a key role in establishment of recycling-based society. An effective development of novel functional biopolymers requires a robust methodology, which predicts the polymer structure for desired functionality.

We targeted heat-resistance as one of object functionalities, to establish the data-driven approach for predicting the functionalities of given polymers. The machine learning models are trained using the database constructed from experimental data and quantum chemical calculations.

バイオポリマー設計技術による高耐熱ポリマーの提案

教師データの収集

- 既知ポリマーの実験データベースから497種のガラス転移点と421種の融点を収集.

学習モデルの構築

- 学習モデルを構築するのにあたって、既知ポリマーの繰返し単位に対して「Mordred」を使ってトポロジーや構造から計算できる分子情報を記述子として採用. また、繰返し単位をさらに2つのフラグメントに分解し、各フラグメントに対しても同じ分子情報を計算して記述子として使用. 加えて、すべてのフラグメントに対し、「京」と「NTChem」を使った量子化学計算から得られる電子状態情報 (HOMO, LUMO, 全エネルギー, 全電子エネルギー, 生成熱, 双極子モーメント) も記述子として使用.
- これらの記述子からガラス転移点と融点を推測する学習モデルをDNNにより構築.

候補ポリマーの推測

- バイオ合成可能モノマーリストの全分子 (ジオール283種, ジカルボン酸71種, ジアミン307種) に対して学習モデルの構築時と同じ記述子を計算し、これらの記述子を学習モデルに代入することで、考えられ得る全組合せのポリマーに対するガラス転移点と融点を推測しランキング化. ランキングの高いポリマーを候補として提示.

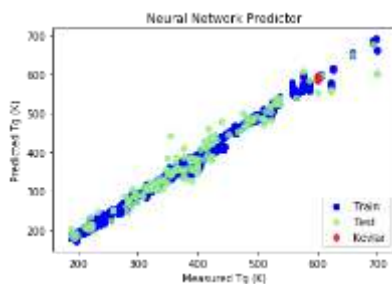
候補ポリマーの実験

- 候補ポリマーを実際に合成・測定することで、結果を教師データとして学習モデルの構築に再度反映することでモデルを改善.

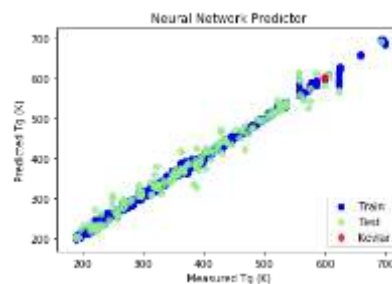
バイオポリマー設計技術による高耐熱ポリマーの提案

- 構築した学習モデルはガラス転移点と融点とも高い決定係数を持つ。
- バイオ合成可能モノマーリストの組合せから得られるポリエステル57,072種類とポリアミド18,573種類のガラス転移点と融点を推測することで、ガラス転移点の推定値が130°C以上のポリエステルは89組と250°C以上のポリアミド55組、融点の推定値が300°C以上のものはポリエステル164組とポリアミド408組が見つかった。
- 得られた高耐熱ポリマー候補の中から合成の容易性を鑑みて、5種の芳香族ポリエステルを選択して合成した。
- 合成した5種類のポリマーを熱分析することで、5%重量減少温度(Td5)を測定したところ、3種のポリエステルが450°C以上のTd5を持ち、高耐熱性ポリエステルであることが示された。
- 結果を詳細に解析することで、ベンゼン環にヒドロキシ基が結合したレゾルシノールやパラヒドロキノンが高耐熱性向上に有効であることがわかった。
- バイオポリマー設計技術を活用することで所望のポリマーを探索し開発する期間を大幅に短縮できることが実証できた。

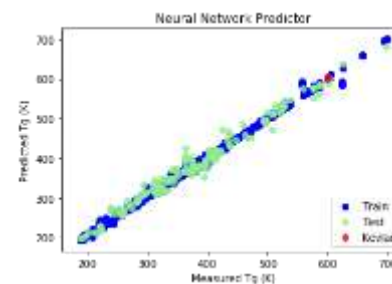
Tgの学習モデル



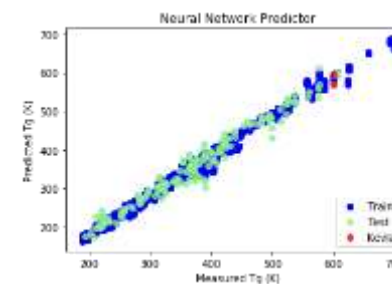
$R^2=0.953$



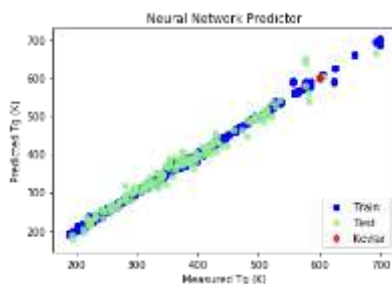
$R^2=0.968$



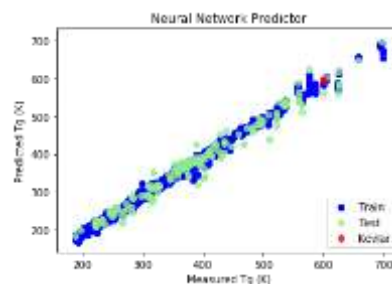
$R^2=0.976$



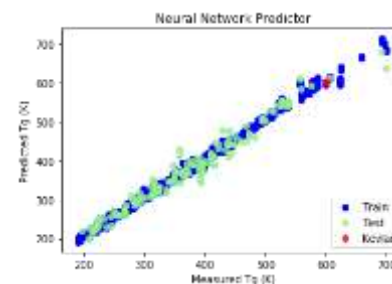
$R^2=0.954$



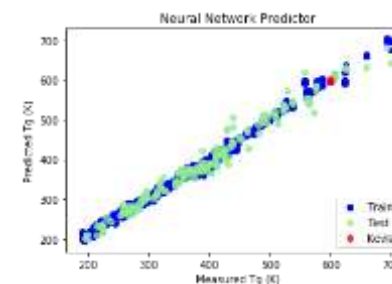
$R^2=0.978$



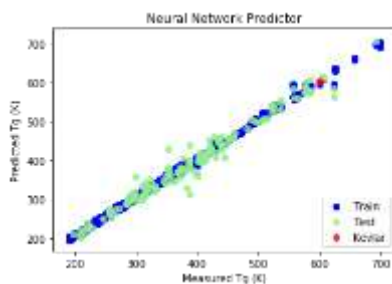
$R^2=0.967$



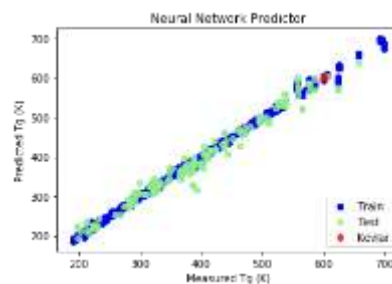
$R^2=0.966$



$R^2=0.977$



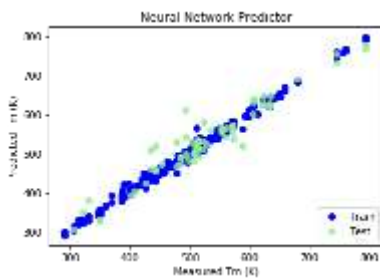
$R^2=0.971$



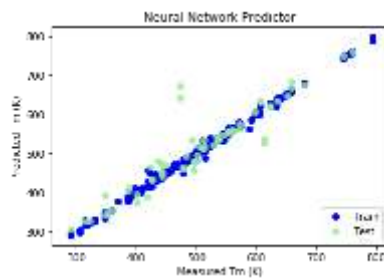
$R^2=0.975$

Average $R^2=0.968(\pm 0.009)$

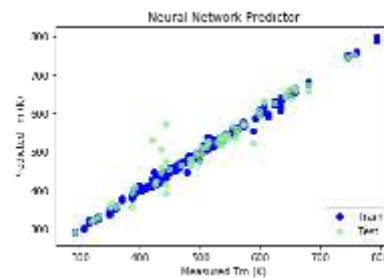
Tmの学習モデル



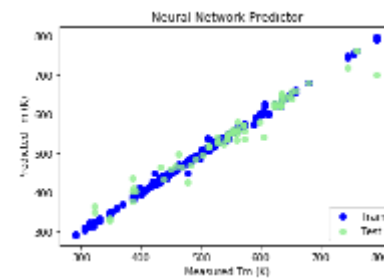
$R^2=0.916$



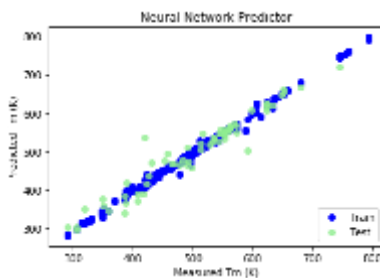
$R^2=0.850$



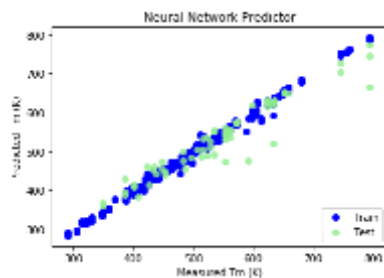
$R^2=0.928$



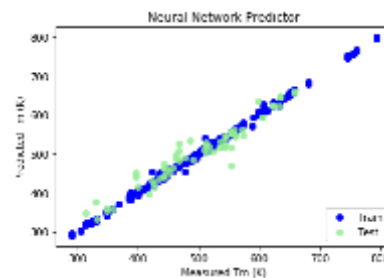
$R^2=0.958$



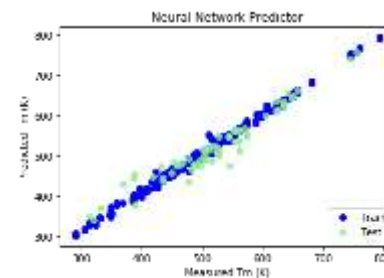
$R^2=0.936$



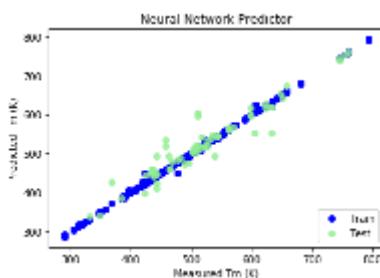
$R^2=0.901$



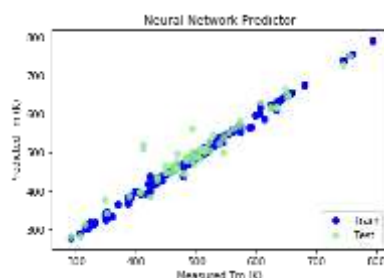
$R^2=0.932$



$R^2=0.931$



$R^2=0.909$



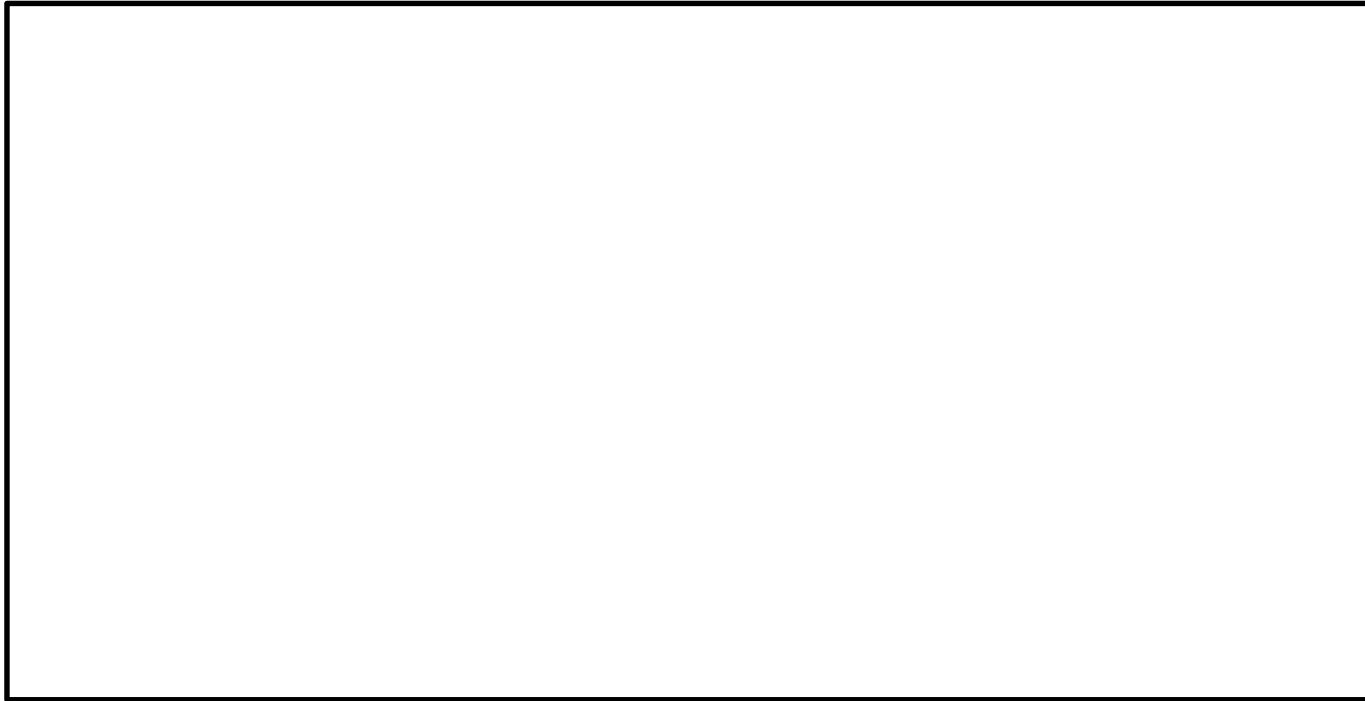
$R^2=0.926$

Average $R^2=0.919(\pm 0.027)$

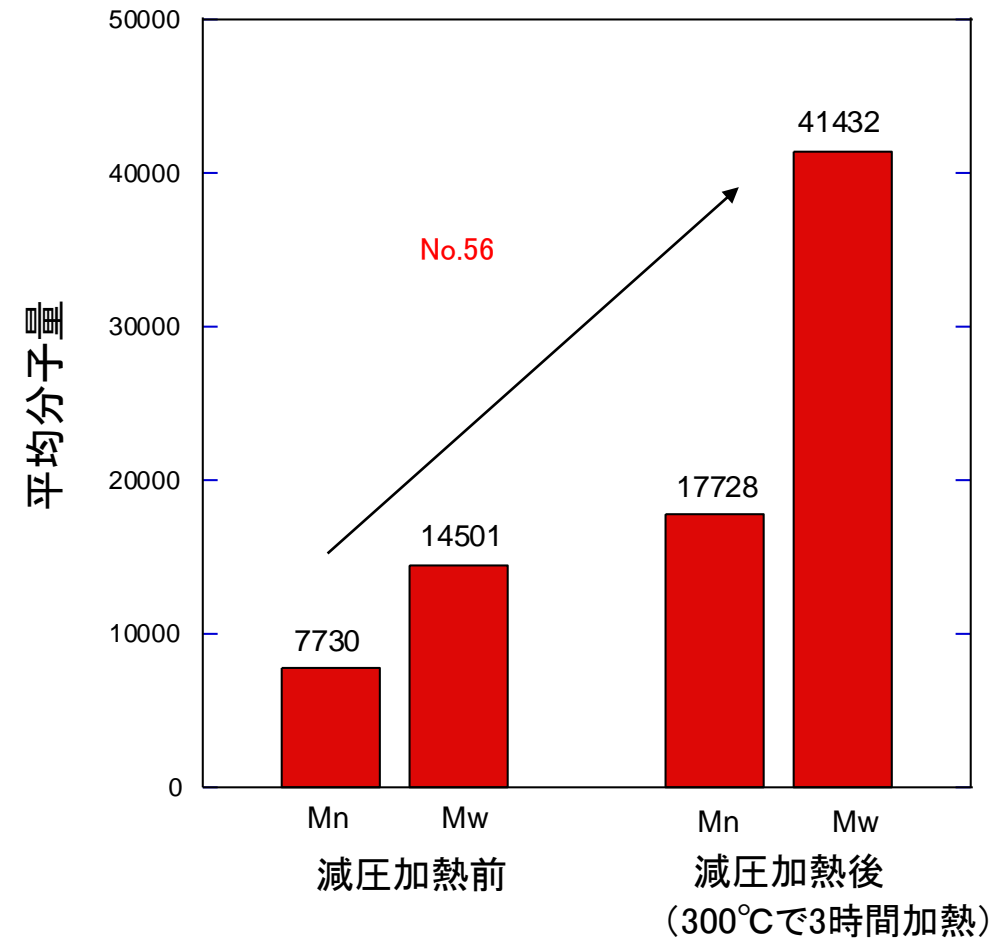
バイオポリマー設計技術による高耐熱ポリマーの提案

- 構築した学習モデルはガラス転移点と融点とも高い決定係数を持つ。
- バイオ合成可能モノマーリストの組合せから得られるポリエステル57,072種類とポリアミド18,573種類のガラス転移点と融点を推測することで、ガラス転移点の推定値が130°C以上のポリエステルは89組と250°C以上のポリアミド55組、融点の推定値が300°C以上のものはポリエステル164組とポリアミド408組が見つかった。
- 得られた高耐熱ポリマー候補の中から合成の容易性を鑑みて、5種の芳香族ポリエステルを選択して合成した。
- 合成した5種類のポリマーを熱分析することで、5%重量減少温度(Td5)を測定したところ、3種のポリエステルが450°C以上のTd5を持ち、高耐熱性ポリエステルであることが示された。
- 結果を詳細に解析することで、ベンゼン環にヒドロキシ基が結合したレゾルシノールやパラヒドロキノンが高耐熱性向上に有効であることがわかった。
- バイオポリマー設計技術を活用することで所望のポリマーを探索し開発する期間を大幅に短縮できることが実証できた。

酸クロリド法によるポリマーの合成



酸クロリド法で得られたポリマーを、さらに減圧加熱（溶融重合）することで、高分子量化を実現。



合成したポリマーを減圧下で加熱することで重合反応がさらに進行することがわかった。

バイオポリマー設計技術による高耐熱ポリマーの提案

- 構築した学習モデルはガラス転移点と融点とも高い決定係数を持つ。
- バイオ合成可能モノマーリストの組合せから得られるポリエステル57,072種類とポリアミド18,573種類のガラス転移点と融点を推測することで、ガラス転移点の推定値が130°C以上のポリエステルは89組と250°C以上のポリアミド55組、融点の推定値が300°C以上のものはポリエステル164組とポリアミド408組が見つかった。
- 得られた高耐熱ポリマー候補の中から合成の容易性を鑑みて、5種の芳香族ポリエステルを選択して合成した。
- 合成した5種類のポリマーを熱分析することで、5%重量減少温度(Td5)を測定したところ、3種のポリエステルが450°C以上のTd5を持ち、高耐熱性ポリエステルであることが示された。
- 結果を詳細に解析することで、ベンゼン環にヒドロキシ基が結合したレゾルシノールやパラヒドロキノンが高耐熱性向上に有効であることがわかった。
- バイオポリマー設計技術を活用することで所望のポリマーを探索し開発する期間を大幅に短縮できることが実証できた。

提案した高耐熱性ポリエステル



バイオポリマー設計技術による高耐熱ポリマーの提案

- 構築した学習モデルはガラス転移点と融点とも高い決定係数を持つ。
- バイオ合成可能モノマーリストの組合せから得られるポリエステル57,072種類とポリアミド18,573種類のガラス転移点と融点を推測することで、ガラス転移点の推定値が130°C以上のポリエステルは89組と250°C以上のポリアミド55組、融点の推定値が300°C以上のものはポリエステル164組とポリアミド408組が見つかった。
- 得られた高耐熱ポリマー候補の中から合成の容易性を鑑みて、5種の芳香族ポリエステルを選択して合成した。
- 合成した5種類のポリマーを熱分析することで、5%重量減少温度(Td5)を測定したところ、3種のポリエステルが450°C以上のTd5を持ち、高耐熱性ポリエステルであることが示された。
- 結果を詳細に解析することで、ベンゼン環にヒドロキシ基が結合したレゾルシノールやパラヒドロキノンが高耐熱性向上に有効であることがわかった。
- バイオポリマー設計技術を活用することで所望のポリマーを探索し開発する期間を大幅に短縮できることが実証できた。