

Bioökonomie in Japan

Bioschmieden und Handwerkskunst

Japan setzt auf Mikroorganismen, Pflanzen und bessere Produktionsverfahren. Zudem soll eine Infrastruktur Unternehmen, Wissenschaft und staatliche Stellen verbinden, um mehr Biotechverfahren zu entwickeln.

Japan hat ein starkes verarbeitendes Gewerbe und behauptet sich damit als Produktionsstandort in einer Weltwirtschaft, die zunehmend vom Dienstleistungssektor bestimmt wird. Zu den Merkmalen der japanischen Industrie gehören:

- das Streben nach Perfektion (japanisch: kaiseki),
- die Offenheit für Innovationen, verbunden mit der Bereitschaft, neue Märkte zu erschließen, und
- die Bereitschaft zur Zusammenarbeit mit Konkurrenten in der Entwicklung von Techniken.

Die japanische Fermentationsindustrie ist gewachsen aus der Massenproduktion von Sake, Bier, Sojasauce, Glutamat, Enzymen und anderen Bioprodukten. Davon ausgehend sind neue Biotechnikmethoden in die japanische Industrie eingezogen (Tabelle unten). Das Industrie- und Handelsministerium Meti fördert dieses Geschehen über sein Projekthaus Nedo durch Partnerschaften zwischen öffentlich finanzierter Wissenschaft und privater Industrie (research associations).

Seit Jahrzehnten haben sich hunderte von Unternehmen, Start-ups und Hochschulen zu Forschungsverbänden zusammengeschlossen. Das hat neue Techniken verbreitet und zu einem Netzwerk persönlicher Beziehungen geführt.

Nikkei Biotech, ein spezialisierter Dienst des Nikkei-Verlags, schätzt den japanischen Markt für Biotechprodukte im Jahr 2022 auf etwa 6,654 Trillionen Yen, ungefähr

46,4 Mrd. Euro.¹⁾ Fast 40 Prozent davon entstammen biopharmazeutischen Produkten, 30 Prozent Geräten und Dienstleistungen und nur 10 Prozent Produkten der chemischen Industrie wie Aminosäuren oder Waschmittelenzymen. Das will die japanische Regierung mit seiner im Jahr 2019 aufgelegten Strategie zum Aufbau „der fortschrittlichsten Bioökonomie der Welt“ ändern und damit die japanische Wirtschaft unabhängiger von fossilen Rohstoffen machen.²⁾ Vor allem mittelständische Unternehmen nutzen Biotechverfahren noch wenig.

Das Smart-cell-industry-Projekt

Japans Bioökonomie-Strategiepapier enthält als Kernelement die „biodigitale Integration“: Durch Kombination genetischer Methoden mit Bioinformatik sollen Mikroorganismen, Pflanzen und En-

Dauer	Name des Programms
1981 bis 1988	Bioreaktoren
1981 bis 1989	Zellkultivierung im großen Maßstab
1981 bis 1989	Verwertung rekombinanter DNA
1998 bis 2002	Entwicklung genombasierter Bioinformatik
2002 bis 2010	Produktion durch transgene Pflanzen
2005 bis 2012	Minimal-Genom-Fabriken
2016 bis 2021	Smart cells
2020 bis 2026	Smart cell industries

Öffentlich-private Partnerschaften in der Biotechnik.

zyme so schnell wie möglich zu leistungsfähigen Biokatalysatoren entwickelt werden; damit soll die Industrie ihren Grundstoffbedarf auf biobasierte Ausgangsstoffe umstellen.

Das Projekthaus Nedo hat dazu für den Zeitraum von 2020 bis 2026 einen Plan erstellt, für den etwa 15 Mrd. Yen an überwiegend staatlichen Zuschüssen zur Verfügung stehen (etwa 105 Mio. Euro); diese Förderung soll Bioökonomieprodukte im Wert von etwa

Cluster	Aufgabe	Leitung
Cluster 1	Kansai Biofoundry, eine Bioinformatik- und Roboterplattform zur molekulargenetischen Optimierung von Mikroorganismen	Universität Kobe
Cluster 2	Entwicklungsteam für transgene Pflanzen zur Herstellung von Wertstoffen	Bioproduction Research Institute, Sapporo
Cluster 3	Aufbau eines Informations- und Managementsystems für die Bioproduktion mit 70 Partnern	Universität Kyoto
Cluster 4	Pilotanlagen zur Optimierung von Produktionsprozessen im Großraum Osaka (Kansai)	Osaka Institute of Technology, Kyoto University und Chitose
Cluster 5	Pilotanlagen zur Optimierung von Produktionsprozessen bis 3000 L im Großraum Tokio (Kanto)	Green Earth Institute und Kyowa Hakkio Bio
Modul Fortbildung	Ausbildung von Bioingenieuren am Osaka Institute of Technology, an der Universität Kyoto und an anderen Einrichtungen des Konsortiums	Sonderbudget von Nedo

Fünf Cluster und ein Fortbildungsmodul zeigen Biotechnikmethoden für die Industrie.

50 Mrd. Euro liefern, deren Produktion dann jährlich 3,67 Mio. Tonnen CO₂ einspart.³⁾

Das Projekt ist in standardisierte Prozessmodelle gegliedert, die Ökobilanzierungen enthalten (life cycle assessment, LCA). Es besteht aus fünf Clustern, die Unternehmen und ihren akademischen Partnern für Projektarbeiten und Trainings zur Verfügung stehen (open innovation, Tabelle, S. 41 oben).

Die Japan Bioindustry Association hat eine Übersicht des Projekts in englischer Sprache veröffentlicht.⁴⁾ Bebilderte Übersichten in japanischer Sprache skizzieren dessen Kernelemente.^{5,6)}

Eine Bioschmiede

In der „Kansai Biofoundry“ in Kobe entstehen optimierte Genome von Mikroorganismen oder Gene, die für ein bestimmtes Enzym kodieren. Dazu gehören vier Schritte (Kasten): Design auf Grundlagen der Bioinformatik, Synthese der so entworfenen Gensequenzen im Hochdurchsatz, Erfolgskontrolle in biologischen Tests und zyklisches Verbessern des Genoms oder Gens.

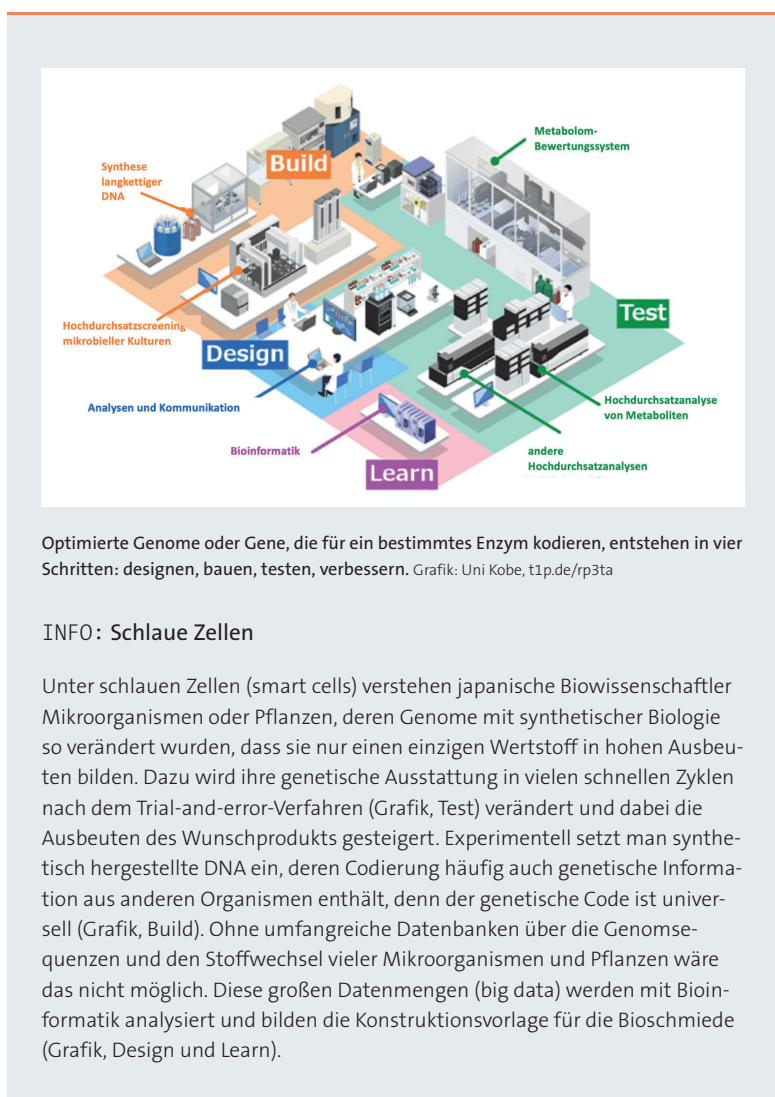
Eine solche Bioschmiede steht an der Universität Kobe mit eigener Technik zur Synthese langkettiger DNA. Die Werkbank produziert rekombinante Mikroorganismen

und misst deren Stoffwechselprodukte. Der Leiter, Akihiko Kondo, führt in Personalunion ein zweites Forschungslabor für Zellfabriken an Japans Großforschungseinrichtung Riken. Unternehmen können beide Einrichtungen als Pilotlabor nutzen (Tabelle rechts oben).

Datengesteuerte Methoden

Zur Entwicklung von Zellfabriken gehört, Proteinfunktionen vorherzusagen, Stoffwechselmodelle zu verbessern, kinetische Parameter zu schätzen, nicht natürliche Biosynthesewege zu entwickeln und den Stoffwechsel zu optimieren (metabolic engineering).

Um hierfür eine japanweite Wissensgrundlage und ein Managementsystem zu schaffen, haben sich zwei Konsortien gebildet. Eines steht unter Leitung von Jun Ogawa an der Universität Kyoto und umfasst 27 Universitäten und 32 Unternehmen. Das andere konzentriert sich unter Akihiko Kondo mit fünf Universitäten und sechs Unternehmen auf Bioinformatik. Es sucht nach Enzymsequenzen, die in der Natur nicht vorkommen, aber eine bestimmte Selektivität aufweisen. Diese lassen sich dann am Chassis natürlicher Enzyme synthetisch herstellen.



Das Handwerk beherrschen

Hochleistungsstämme sind eine notwendige, aber keine hinreichende Voraussetzung für eine wirtschaftliche Bioproduktion. Zudem muss der Herstellprozess im Bioreaktor nach den Regeln der Handwerkskunst (japanisch: monozukuri) optimiert werden. Das Meti fördert deshalb am Osaka Institute of Technology⁷⁾ und nördlich von Tokio in der Kanto Biofoundry Base die „Entwicklung von Produktionstechnologien für biobasierte Produkte zur Beschleunigung des Kohlenstoffrecyclings“.

Projektleiter in der Region Kanto

ist das Green Earth Institute. Dieses betreibt in der Präfektur Chiba bei Tokio Demonstratoren für mikrobielle Bioproduktionsprozesse. Das Biotechunternehmen Kyowa Hakko Bio unterstützt es dabei. Prozesse zur Medienoptimierung (upstream) und Aufarbeitung (downstream) sollen ebenso optimiert werden wie die Produktbildung durch schlaue Zellen im Bioreaktor. Bis zum Jahr 2026 will man so mindestens 16 Bioprozesse für die Kommerzialisierung auf-rüsten. Zurzeit bearbeitete Prozes-se zeigt die Tabelle unten.

In einer künftigen Bioökonomie werden Wertstoffe auch mit gen-technisch veränderten Pflanzen hergestellt werden, etwa für die Synthese therapeutischer Antikör-per, für humane und Tierimpfstof-fe, für Arzneimittelvorstufen, Kos-metika und Lebensmittelsatzstoffe. Diesen Projektteil leitet Norihiko Fukuzawa am Bioproduction Re-search Institute der staatlichen For-schungsorganisation Advanced In-dustrial Science and Technology (AIST) in Sapporo, Präfektur Hok-kaido.

Ziel ist der Bau einer Pilotanlage, in der bis zu 100 Kilogramm Pflan-zenmaterial pro Tag aufgearbeitet werden können. Als schlaue Zelle dient hier die aus Australien stam-mende Tabakpflanze *Nicotiniana benthamiana*. Die schnelle Opti-mierung der Produktbildung wird durch transiente Expression eines rekombinanten Herpesvirus-Vek-tors (Zytomegalievirus, CMV) in-duziert. Bisher sind zwei Unter-nehmen und zwei Universitäten an diesem Teilprojekt beteiligt.

Bioökonomie entwickeln

Zu den Schwierigkeiten beim Auf-bau einer Bioökonomie gehört, dass kleineren Unternehmen meist das Umfeld für Forschung und Ent-wicklung sowie das Fachpersonal für eine Bioproduktion fehlen. Mit einem Sonderprogramm fördert Nedo deshalb seit Ende 2022 die

Themen der Werkbank Kansai BioFoundry in Kobe.

Thema	Organismus	Industrie- oder Hauptpartner
Optimierung der Enzyme zur Verzuckerung von Biomasse	<i>Trichoderma reesei</i>	Kao Corporation
Catechol und Shikimisäure mit ruhenden Zellen	<i>Corynebacterium glutamicum</i>	Research Institute for Innovative Technology for the Earth, Kyoto
Ω-3-Fettsäuren aus Fetthefen	<i>Lipomyces starkey</i>	Fuji Oil
Mikrobielle Synthese des Alkaloids Reticulin	<i>E. coli</i>	Universität Kobe
Aminosäure Ergothionein	<i>E. coli</i>	Nagase
Adipinsäure für Nylon		Toray
Paprika-Carotinoide, β-Cryptoxanthin, Lutein aus Mikroorganismen	<i>E. coli</i> und <i>S. cerevisiae</i>	Ezaki Glico
Lipase zur enantioselektiven Spaltung von Mentholestern und P450-Monooxygenase zur Herstellung von Ω-3-Fettsäuren	<i>E. coli</i>	Amano Enzymes
Cholesterinesterase: 30-fache Ausbeutesteigerung durch Sekretion des Enzyms	<i>Burkholderia stabilis</i>	Asahi Kasei Pharma

Demonstrationsprojekte für mikrobielle Bioproduktionsprozesse.

Projektphase 1, 2021 bis 2023	
Zielverbindung	Industriepartner
oxidiertes Glutathion mit <i>E. coli</i>	Kaneka
Polyamidrohstoffe (Adipinsäure)	Toray
Ceramid menschlichen Typs als Anti-Ageing-Produkt aus <i>Aspergillus oryzae</i>	Fukuoka Sojasaucen-Brauereigenossenschaft
Schlupfbeschleuniger für Kartoffelzysten-Nematoden (PCN)	Hokusan, Agrochemie
mikrobielle Herstellung von Glycyrrhetinsäure und Analoga	Sumitomo Chemicals
mikrobielle Herstellung von 10-Hydroxy-cis-12-octadecensäure mit Lactobazillen zur Glucosespiegelsenkung	Noster
Methanisierung von Abwasser	Taisei Corporation
Epigenetische Optimierung eines Zuckerproduktionssystems	Aquaplanta, Agrochemie
Zuckerproduktion in einer Papierfabrik	Mitsubishi Paper
hyperstabile Thermokokkus-Proteasen zur Infektionskontrolle	Saraya, Kosmetik
Pestizidproduktion mit filamentösen Pilzen	MMAG, Agrochemie
Zyklische Lipopeptide mit <i>Bacillus spec.</i>	Kaneka
Imidazoldipeptide mit Carnosin und Anserin über L-Aminosäure-α-ligase	Tokai Bussan, Lebensmittelzustoffe
Isopropanol mit Corynebakterien	Green Earth Institute
Projektphase 2, 2023 bis 2025	
Produktion von Einzelleröl aus Biomasse mit Fetthefen	Idemitsu Kosan
Produktion von Rosenaroma mit ruhenden Zellen	Takasago International
Produktion von Aroma-Zwischenprodukten	Ogawa Flavor and Fragrances
Produktion von Cannabinoiden mit Actinomyceten	Digzyme
Produktion hochabsorbierbarer Carotinoide	Harima Chemical
Massenproduktion hochgradig modifizierter Proteine mit Pflanzenzellen	Chiyoda Corporation

Ausbildung von Bioingenieuren bei zunächst 61 Teilnehmern. Die Bioschmieden sollen zudem später Trainees aufnehmen.

Japan hat für den Aufbau einer Bioökonomie einen Forschungsverbund geschaffen, der größere und kleinere Unternehmen, Universitäten und Großforschungseinrichtungen einbindet. Methoden und Daten stehen allen Teilnehmern offen. Die Biokatalysatorenherstellung liegt in je einem Zentrum für Mikroorganismen und für transgene Pflanzenzellen; die Bioprozessentwicklung läuft in zwei Einrichtungen in den Ballungszentren von West- und Ostjapan.

Vom Jahr 2020 bis Ende 2022 haben die Projektpartner 27 japanische Patente, 8 ausländische und 10 Patente nach dem internationa-

len Patentszusammenarbeitsvertrag (Patent Cooperation Treaty, PCT) veröffentlicht sowie 48 wissenschaftliche Publikationen und 159 Tagungsberichte. Diese Zahlen werden in den nächsten Jahren zunehmen – über die 16 Projekte bis zum Jahr 2026 hinaus. Denn das Projekt soll Wirtschaft und Gesellschaft helfen, die Ziele des Pariser Protokolls zu erreichen.

Nun hat Nedo diesem Projekt einen weiteren Baustein hinzugefügt: Es geht um „schlaue Mikroorganismen und Algen“, die CO₂-Emissionen aus Kraftwerken in Wertstoffe umwandeln. Dazu werden sie in der Bioschmiede präpariert. Zu den Projektteilnehmern gehören Kaneka mit Pharmazwischenprodukten, das Spezialchemieunternehmen Daicel und der

Kunststoffhersteller Sekisui. Für die Projektarbeiten bis zum Jahr 2030 stellt Nedo etwa 1,8 Mrd. Yen zur Verfügung (zirka 12,6 Mio. Euro). ■

Rolf Schmid ist Geschäftsführer von Bio4Business in Stuttgart und Spezialist für Entwicklungen der Biotechnologie in Japan und China. www.bio4business.eu

- 1) bio.nikkeibp.co.jp/atcl/report/16/082400016/121500265/
- 2) R. Schmid, Nachr. Chem. 2019, 67(9), 36
- 3) nedo.go.jp/activities/ZZJP_100170.html
- 4) jba.or.jp/nedo_smartcell/en/proof/
- 5) nedo.go.jp/content/100948488.pdf
- 6) nedo.go.jp/content/100951572.pdf
- 7) oit.ac.jp/english/index.html
- 8) gei.co.jp/en/

Zu vielen der genannten Projekte gibt es Pressemitteilungen in japanischer Sprache, die beim Autor abgerufen werden können.

Kurz notiert aus dem All

Wasser im Weltraum | Astronom:innen haben mit dem Atacama large millimeter-submillimeter array (Alma) gasförmiges Wasser in der planetenbildenden Scheibe um den Stern V883 Orionis entdeckt (Abbildung). Da sich H₂O und D₂O unter unterschiedlichen Bedingungen bilden, eignet sich ihr Verhältnis, um festzustellen, wann und wo das Wasser entstanden ist. So ähnelt dieses Verhältnis etwa in einigen Kometen des Sonnensystems dem des Wassers auf der Erde. Das deutet darauf hin, dass Kometen Wasser auf die Erde gebracht haben könnten. Dies unterstützt die Idee, dass das Wasser auf der Erde älter ist als unsere Sonne.

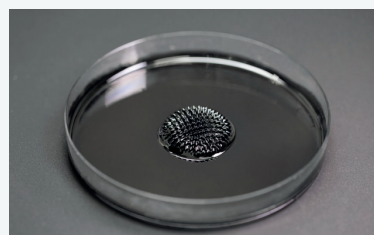


Wasser (im Ausschnitt) in der planetenbildenden Scheibe um den Stern V883 Orionis.

Bild: ESO / L. Calçada

Lavahöhlen erkunden | Ein europäisches Roboterteam erkundet autonom eine Lavahöhle auf Lanzarote und soll so Langzeitmissionen auf dem Mond vorbereiten. Denn die Lavahöhlen auf dem Mond gelten als mögliche Basislagerorte. Das Deutsche Forschungszentrum für Künstliche Intelligenz koordiniert ein Projekt, das zeigt, wie ein Team aus drei autonomen Robotern den Eingang einer Lavahöhle erkundet und durch Abseilen eines Roboters in das Innere vordringt.

Leben auf fremden Planeten | Ein Team des Max-Planck-Instituts für Astronomie hat einen Exoplaneten von der Masse der Erde entdeckt, der in der Zone des roten Zwergsterns Wolf 1069 kreist. Das Team ist optimistisch, dass der Exoplanet über einen großen Bereich seiner Tagseite dauerhafte lebensfreundliche Bedingungen bieten könnte. Daher ist der Planet eines der wenigen vielversprechenden Ziele für die Suche nach Anzeichen für Lebensbedingungen und Biosignaturen.



Ferrofluide bilden flüssige Stacheln, die den Feldlinien starker Magnetfelder folgen.

Foto: Leon Habermalz, Philipp Kimmerle / KSat e.V. / Universität Stuttgart

Ferrofluid-Experimente | Ein Experiment von Studierenden der Universität Stuttgart fliegt zur Internationalen Raumstation ISS. Ziel ist es, mechanische Teile wie Schalter in der Raumfahrt durch weniger verschleißanfällige und zuverlässigere Techniken zu ersetzen. Ferrofluide sind Flüssigkeiten mit magnetischen Partikeln, die auf externe Magnetfelder reagieren (Foto). Getestet werden ein thermischer Schalter, der die Übertragung von Wärme zwischen zwei Bauteilen regelt, ein elektrischer Schalter, der einen Stromkreis schließen und öffnen soll, sowie ein System zur Lageregelung von Kleinsatelliten.

Maren Bulmahn