

提供日 2019/10/23  
タイトル 中分子医薬品開発に光明！海洋性微生物のゲノム情報から  
希少アミノ酸を合成する人工酵素の開発に成功  
担当 静岡県立大学 薬食生命科学総合学府 伊藤創平  
連絡先 054-264-5576

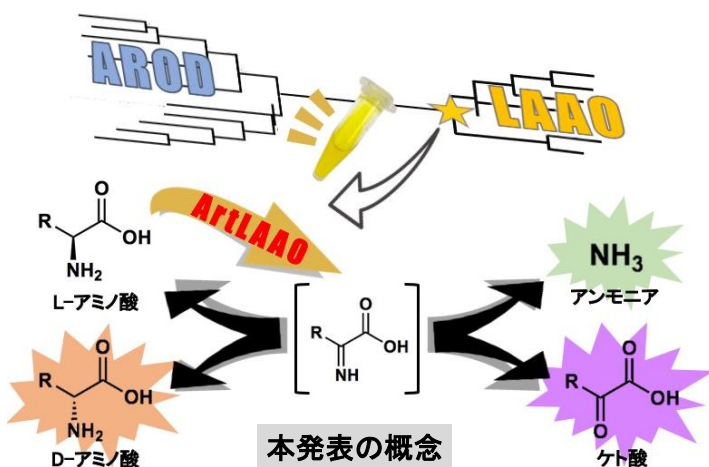


静岡県立大学 記者提供資料

## 中分子医薬品開発に光明！第5の科学で50年来の難生産性酵素を攻略。 海洋性微生物のゲノム情報を駆使し、安価なアミノ酸から 希少アミノ酸を合成する人工酵素の開発に成功。

報道関係者の皆様におかれましては、本研究の周知についてご協力をお願いいたします。

- ・第5の科学に基づく研究手法により、難生産性であるがために産業利用が頓挫していた L-アミノ酸酸化酵素を、安価に製造する技術の開発に成功しました。
- ・人工設計した L-アミノ酸酸化酵素は、L-アミノ酸とラセミ体非天然型アミノ酸に反応し、有機合成が難しいケト酸、過酸化水素、アンモニアを発生させます。バイオセンサーや抗生剤としての利用が期待できます。
- ・還元剤存在下において、希少な D-アミノ酸、非天然型 D-アミノ酸を、ワンポット合成できます。中分子医薬品や機能性アミノ酸・ペプチド素材の開発など、幅広い分野における利用が期待できます。
- ・アンモニアは、水素エネルギーキャリアとして近年注目されています。バイオマス、食品廃棄物などから、エネルギーを取り出す用途としての利用も期待できます。



本学 薬食生命科学総合学府 食品栄養環境科学研究所の伊藤創平准教授、中野祥吾助教、南野優季さん(食品蛋白質工学研究室)、長谷部文人助教(ケミカルバイオロジー研究室)は、理論科学・実験科学・計算科学・情報科学を融合させた第5の科学<sup>注1)</sup>に基づく人工設計法<sup>注2)</sup>により、発見から100年、応用が期待されつづけて50年、産業利用が頓挫していた L-アミノ酸酸化酵素を、低コストで製造する技術の開発に成功しました。

生物に普遍的に存在している L-アミノ酸酸化酵素は、生体内では L-アミノ酸<sup>注3)</sup>からケト酸を生成しています。産業利用の観点では、L-アミノ酸酸化酵素は、①基質特異性が広く、非天然型アミノ酸<sup>注4)</sup>にも反応でき、合成が難しいケト酸を合成できる、②還元剤存在下において、希少な D-アミノ酸<sup>注5)</sup>を高い光学純度でワンポット合成できる、といった特性が注目されてきました。また、副生成物として生じる過酸化水素・アンモニア<sup>注6)</sup>の応用利用も可能であることから、中分子医薬品<sup>注7)</sup>、ファインケミカル、エネルギーなど、幅広い分野における応用が長年期待されてきました。しかし、世界各地で探索された天然型 L-アミノ酸酸化酵素は、いずれも難生産性で安価な調整が困難であり、産業利用は頓挫していました。

本学の研究チームは、近年の技術革新により増大し続けるデータベースと、研究者の積み上げてきた知見を融合し、遺伝子をコンピューター上で高機能化する技術を開発してきました。本研究においては、海洋性微生物<sup>注8)</sup>のゲノムデータベースを活用、新規アミノ酸化酵素遺伝子群に対して、独自のプログラム iAngler と祖先型設計法を適用、人工酵素を設計しました。設計された人工酵素は、①大腸菌で安価に生産が可能である、②13種類の L-アミノ酸、18種類の非天然型アミノ酸に反応する、③反応する非天然型のアミノ酸において、ラセミ体から光学純度 99%以上の純度で D-アミノ酸誘導体に変換が可能である事を確認しました。本研究成果は2019年9月27日、アメリカ化学会の専門誌「ACS Catalysis」(インパクトファクター = 12.21)の Just accepted として公開されました。

研究の背景と経緯、研究の内容、今後の展開、社会的な意義については、長文のため静岡県立大学のホームページ(<https://www.u-shizuoka-ken.ac.jp/>)をご確認下さい。

■論文 論文名: Deracemization and Stereoconversion to Aromatic D-Amino Acid Derivatives with Ancestral L-Amino Acid Oxidase. 著者: Shogo Nakano, Yuki Minamino, Fumihito Hasebe and Sohei Ito  
掲載紙: ACS Catalysis DOI: doi.org/10.1021/acscatal.9b03418 (IF 値 = 12.22, 2018 年度)

■特許 名称: 新規な L-アミノ酸オキシダーゼ及び D-アミノ酸又はその誘導体の製造方法  
発明者: 南野 優季、中野 祥吾、伊藤 創平 出願人: 静岡県公立大学法人 特願 2019-062177

## ■用語説明 (簡易版)

**注1) 第5の科学:** 理論・実験・計算・情報 4 つ科学を融合させた概念に基づく新しい科学理論で、材料工学・物質科学分野で利用が拡大しています。生命活動を支える酵素・蛋白質は、あまりにも多様で解が収束しないと考えられてきましたが、20 種類のアミノ酸を部品とした元素組成の限られた物質でもあります。有機的・効率的に異種混合サイクルを回し、新しい理論構築することで、同様の技術展開ができる可能性があります。詳細は、本学ホームページをご覧ください。

**注2) 人工設計:** 複数の遺伝子を人工的に混合する事で、機能が改変されたキメラ酵素を取得する手法は、進化分子工学的な手法の一つとして古くから行われていました。しかし、偶発的に生じる高機能化したキメラ酵素の遺伝子を選抜するには、実験科学の力に依存します。特に、産業利用に資するレベルで高機能化した酵素の取得には、高い技術力と時間が必要でした。近年の技術革新により増大し続けるデータベースと、実験科学から得られた情報を、キメラ酵素の遺伝子の設計に反映させたものを、人工酵素と定義しています。複数の遺伝子の長所が設計に反映される事で高機能化し、高度にキメラ化された遺伝子と言えます。結果として生じる人工酵素は、天然にある酵素と高い相同性(70%~95%)を保持しており、基本的な性質は天然にある酵素と同じです。人工と定義してはいますが、特殊で新規な機能、何らかの毒性を獲得することはなく、安全な酵素です。むしろ、天然に存在する遺伝子の方が多様に富み、より多数の変異が導入されています。設計された人工酵素は、高機能な酵素である確率が高く、産業利用においての技術開発コストを大幅に低下させる事ができます。言い換えると、インシリコ分子進化学とも言えます。

**注3) L-アミノ酸:** 生物が普遍的に利用し、蛋白質を構成する部品です。安全で生理機能もあることから、多くの機能性食品、サプリメントとして利用されており、血中アミノ酸の量で健康状態やある種の疾病が把握できるとされています。多くの L-アミノ酸は、安価に製造できる技術が確立しています。よって、L-アミノ酸酸化酵素が基質とする化合物は、生物に普遍的に存在しており、生合成品も基本的に安価です。

**注4) 非天然型アミノ酸:** 生物が利用しているアミノ酸を天然型、そうでないアミノ酸を非天然型と定義します。非天然型アミノ酸は、医薬品・ファインケミカル等への応用利用が期待できる化合物ですが、生物に作らせる事が困難な化合物です。有機化学的に非天然型アミノ酸を合成した場合、L 体と D 体が混在したラセミ体として合成されます。よって L 体と D 体を分離・精製する必要があります。

**注5) D-アミノ酸:** D-アミノ酸は極めて限られた生体成分と考えられてきましたが、分析技術の進展に伴い、微生物、植物を始め、哺乳動物にも様々な D-アミノ酸が存在し、多様な生理機能を果たしていることが明らかになりつつあり、希少アミノ酸とも言えます。

**注6) アンモニア:** 化学工業において基礎的な窒素源として重要です。新しいエネルギー社会の実現に向けた戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)において、アンモニア関連の研究開発テーマはプロジェクトの中核となっています。水素エネルギーのキャリアとしてアンモニアから水素を取り出す技術、アンモニア燃料電池、直接燃料としての利用する技術が鋭意開発されており、次世代エネルギーとして期待されています。

**注7) 中分子医薬品:** 特異性が高い上に副作用が少なく、創薬の標的となる作用点も広く、低分子医薬品と抗体医薬品の長所を同時に兼ね備えた次世代医薬品として世界的に開発競争が加速しています。天然型・非天然型のアミノ酸を自在に結合するペプチドリーム社の技術により、製造コストの低減が可能となりました。

**注8) 海洋性微生物:** 水圧、酸、アルカリ、温度の違いが大きく、過酷な環境が存在する海洋は、地上の生物には見られない特徴をもった多様な生物が存在します。中でも、未開拓の余地が大きい海洋性微生物が注目されており、医薬品や化粧品に利用できる生理活性物質などの探索が進められています。その多様性は、遺伝子資源としての利用価値も高い可能性があります。本発表は、海洋性微生物のゲノム情報を活用したものであり、海洋性微生物遺伝子がデータマイニングの対象として注目すべき資源であることを証明しました。なお、静岡県立大学 食品蛋白質工学研究室は、静岡県発のマリンバイオテクノロジーを機軸とする産業イノベーションの推進を目的としたマリンオープンイノベーション機構のメンバーであり、今後企業や研究機関との連携を進めます。

### 【お問い合わせ先: 研究に関して】

〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1

静岡県立大学 薬食生命科学総合学府

食品栄養環境科学研究所 食品蛋白質工学研究室

准教授 伊藤 創平・助教 中野 祥吾

電話 054-264-5576

E-mail: itosohei(ここに@を入れる)u-shizuoka-ken.ac.jp

### 【特許・契約に関して】

教育研究推進部 地域・産学連携推進室

TEL : 054-264-5124