



ものづくり研究の醍醐味

荒 勝俊



私が入社した当時、最初の本格的なバイオ産業の大きな波が日本に押し寄せてくる状況にあった。その当時、国家プロジェクト（次世代産業基盤技術委託研究）としてバイオリアクター開発研究が推進されており、私は大環状ムスクの原料となる長鎖ジカルボン酸を *n*-アルカンから微生物変換する微生物探しの研究をテーマとして与えられた。微生物の探索は宝探しのようなもので、最初の選抜方法をいかに効率の良いものにするかが研究者の腕の見せどころとなる。私達は脂肪酸の β 酸化を抑制する薬剤を基質である *n*-アルカンと共に寒天培地に加え、 ω 酸化代謝系の強い株の選抜を行った。評価は、すべての培養液を回収した後 HPLC で解析し、ジカルボン酸のピークを追った。評価系が完成すれば、あとは連日連夜日本各地や海外から採取した土壌や変異株を評価用培地に蒔き、生育した株を拾って液体培地で培養し、培養液を HPLC で評価するといったルーチンワークで時間が過ぎていった。ある時、HPLC のチャートを見ていて不思議なピークが大きく立ち上がっていることに気づいた。何か新しい化合物が生じているようだったので非常に気になり分析を重ねた結果、脂肪酸に二重結合が導入された化合物であることが判った。しかし、我々が追い求めている反応とは異なるということでそのうち忘れ去られてしまった。こうして1年が経とうとしたある日、新聞で“日本鉱業（株）がバイオ技術による大環状ムスクの製造に成功した”という記事が掲載された。その時の挫折感は今でも鮮明に覚えている。企業の研究はスピードが要求され、国家プロジェクトといえども競い負けることもある。ここで私達は大きな目標転換を決断することになった。この窮地を救ってくれたのが、あの脂肪酸に二重結合を導入する菌であった。脂肪酸に二重結合を特異的に導入できれば、機能性脂質の合成をバイオリアクターで大量供給できることになる。新たなテーマとしての仕切りなおしに際し、私はこの二重結合を特異的に導入する菌を次の担当者に託しお役ご免となった。その後、本菌を用いたヘキサデセン酸のリアクターが開発され、プロジェクトは無事終了した。ここで、若い研究者に伝えたいことは、実験結果をいろいろな角度から見る癖をつけること、そして失敗を恐れず失敗から学ぶ謙虚さが必要だということである。

私が次に手がけたバイオによるものづくり研究は洗剤用酵素の開発である。衣料洗剤用酵素として開発された

セルラーゼは、すでに多くの先輩達が“アタック開発物語”などで紹介しており、本稿ではあまり馴染みのない自動食器洗浄機専用洗剤に配合する酵素として開発を進めてきたアミラーゼのお話をする。当時、自動食器洗浄機は海外では大きな市場を形成していたが、日本では洗濯機、冷蔵庫に続く最後の白物と呼ばれていたにも関わらず普及率は3%程度であった。この3%の市場しかない自動食器洗浄機専用洗剤の開発に踏み切るといことは企業にとって大きな賭けといっても過言ではなかった。こうした中、私達は食器に汚れが付着するメカニズムの解析から、食器表面の細かな窪みにデンプンなどが入り込みながら乾燥し、老化デンプン（デンプン糊）となって付着していることを見いだした。すなわち、調理による加熱でデンプンを構成するアミロースやアミロペクチンの分子構造が崩れ、特にデンプンの80%を構成するアミロペクチン分子の直鎖（ α 1,4結合）と側鎖（ α 1,6結合）が絡み合うことで強固な汚れが形成されており、このデンプンの側鎖を破壊することを思いついた。これまで食器用洗剤に用いる酵素と言えばデンプンの直鎖を強力に分解する酵素（ α -アミラーゼ）の開発と相場は決まっていたが、着眼点を大きく変えて側鎖を分解するプルラーゼなどの枝切り酵素を世界で初めて洗剤に利用することを思い立ったわけである。予想通り、プルラーゼは食器にこびりついた汚れを落とす効果を示し、さらに α -アミラーゼと併用することで相乗効果を示した。しかし、洗剤に添加する酵素のコストをできるだけ低く抑える必要があり、2種類の酵素を配合することは事実上困難であった。そこで思いついたのが“一つの酵素で二つの反応ができる酵素があれば良いのではないか”ということであった。私達は、二つの酵素活性を持つ菌の選抜方法として、青色色素が末端に結合したブルーアミロースと赤色色素が末端に結合したレッドプルランを寒天培地中に同時配合した評価方法を開発した。しかし、このような着色基質は当時市販されておらず、独自で文献を参考に合成を行い実験に供した。この方法を用いると、赤いハローの形成菌はアミロース分解菌、青いハローの形成菌はプルラン分解菌、透明になったものは両方を分解できる菌として分離できた。両方の酵素を分泌していると予想された菌は、さらに電気泳動でタンパクバンドを分離し、ブルーアミロースおよびレッドプルランで作った寒天ゲルで電気泳動ゲルを両側からサンドイッチ

にして活性染色を行い、同一タンパクバンド上で両方の寒天ゲルに透明帯が形成されたものを採した。その結果、直鎖と側鎖の分解活性を持つ酵素生産菌を選抜することができた。こうした成果をもとに、洗剤用酵素の開発戦略として“分子上に二つのドメインを持つタンパク質の絵”を描いて新規酵素の有用性を幹部に説明したところ、“見てきたような嘘を言ってはいけない”と言われた。私はそれを聞いて“それならば見てきてやろう！”と心に誓い、酵素タンパクの構造解析に関する知識を得るために文献を読みあさった。私達が見いだした酵素は分子量が21万の巨大分子で、X線構造解析は無理だが、X線小角散乱法あるいは電子顕微鏡による解析は可能性がありそうだと判った。そこで日本電子（株）と共同で低角度シャドウイング法による特殊なサンプル調製を行った酵素タンパク質を電子顕微鏡で解析したところ、そこには私が予想した以上のカスターネット状の構造を持ったタンパク質の形状が目の前に現れ、驚きに目を疑った。この時ほど、生命の不思議さを堪能すると共に、諦めずに研究を進めてきて良かったと思ったことはなかった。この後、プロテアーゼにより α -アミラーゼとプルラーゼ活性ドメインを持つ二つのタンパクに分離できることや全アミノ酸配列の決定などから、二つの酵素がリンカーで結合した酵素であることを明らかにした。私達は、本酵素を双頭酵素（アミロプルラーゼ）と命名し（図1）さまざまな評価を行ってきたが、残念ながら本酵素を配合した洗剤の開発にまでは行き着くことができなかった。しかし、この研究の中からテーブルクロスなどのカレー染み汚れがデンプンをベースに付着していること（カレー粉のベースは小麦粉やデンプン）を見だし、特に液化型 α -アミラーゼで食べこぼし汚れがよく落とせることが判った。そこで、新たに衣類用ワイドハイターに酵素を配合するといった商品開発目標が生まれ、洗剤用に開発していた液化型 α -アミラーゼを商品に配合し上市された。自動食器洗浄機の普及を信じ、女性の家事労働からの解放に向けた洗剤の開発には高機能性酵素の配合が必要だという信念が、最終的には食器汚れや食べこぼし汚れに効果を持った面白い酵素を見つけ出す原動力になったと思う。そして、安価で高洗浄力の酵素開発といっ

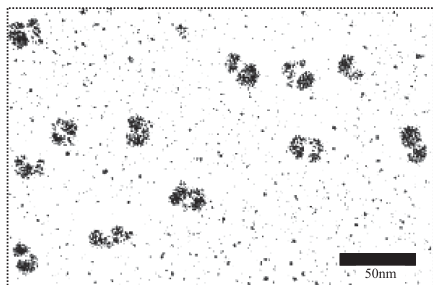


図1. 双頭酵素の電子顕微鏡写真

た要件を満たすことが求められる企業研究だからこそ、こうした新しい酵素が生み出せたと感じている。私の研究は、その後さらに新たなメンバーに引き継がれ、特にキレート剤に安定な新規アミラーゼが見いだされたことで、念願の自動食器洗浄機専用洗剤に配合された。今では新築家庭のキッチンには自動食器洗浄機が当たり前のよう設置されており、私達が目指した開発の方向は間違っていなかったと感慨に耽るこの瞬間こそが、企業で働く研究者の至福のひとつだと感じる。

私は、この後食品研究所（茨城県鹿嶋市）に転勤し、発酵食品の開発研究に従事することとなった。有孢子乳酸菌を用いた健腸美容食品の開発や豆乳ヨーグルトの開発研究、腸内環境改善素材の開発研究などを行い、これからテーマを持って再び栃木の生物科学研究所に舞い戻った。特にヒトの腸内常在菌の改善を目指した研究に加え、皮膚や口腔に常在する菌の解析研究を基盤とした商品開発研究にまで幅を広げた。しかし、当時国内外で常在菌を研究するグループは腸内細菌の研究分野以外でほとんどなく、自分達で被験者を集め、菌を採取し分離して実験を行う以外手立てがなかった。こうした状況で、私達は皮膚常在菌と体臭との関係に着目した。すなわち、皮膚常在菌は人体の肌を外来の病原菌などから防御する機能を持つと考えられているが、私達の研究から足臭の原因物質のイソ吉草酸は汗などに含まれる成分が常在菌の持つロイシン脱水素酵素で分解されて発生し、また脇の下腋臭は臭い原因物質を体外に排出するキャリアタンパクが常在菌により分解されて発生することを見いだした。一方、体臭発生を抑制する技術として殺菌剤が広く用いられるが、私達は常在菌の働きを殺菌剤で弱めることはできるだけ避けるべきだと感じていた。そこで、常在菌の体臭発生に関与する代謝系だけを抑制する素材開発に着手し、探索を行った。この研究の中で、足臭の原因物質（イソ吉草酸）の発生を抑制する効果の高いチョウジエキスを配合したフットスプレーやアポクリン臭の発生を抑制する効果の高いキハダエキスを配合した制汗デオドラント剤が上市された。近年、腸内細菌を丸ごと解析するといったメタゲノム研究や網羅的微生物解析研究が脚光を浴びており、アメリカではNIHが2007年から健康人と病気患者の腸、膣、口腔、鼻腔、皮膚の微生物ゲノム比較解析を行うプロジェクトが計画され、欧州ではフランスが腸内細菌のメタゲノム研究をすでに開始しており、今後ヒトと常在菌との共生の意義が明らかになってくるものと予想される。こうした流れを先取りして商品が作り出せたことは、感慨深いものがある。このように、企業の研究は時代の先取りが必要であり、綿密な消費者研究と多方面からのアプローチ、定説という言葉に惑わされない強靱な意志と独創性に満ちた発想力が必要だと感じている。