

## 酵素ビジネスの最近の動向

川端 潤

産業的な酵素の用途は食品加工、洗剤、繊維・皮革処理、製紙、化学品合成、診断、医療など多岐にわたり、全世界での市場は2009年の時点で51億ドル規模に達するとの報告がある<sup>1)</sup>。産業用酵素のメーカーとしてはNovozymesやDuPont（2011年にGenencorを含むDaniscoを買収）が市場をリードしており、2011年度のNovozymesのannual reportによると、この2社で3分の2以上のシェアを獲得し、それに続くDSM, Roche, BASFや天野エンザイムなどを含めて上位10社が市場の90%を占めている。そうした状況の中、2000年代は酵素のライブラリ販売や探索、改良を行う企業数が大幅に増加した。その背景としては以下のようなものがあげられる。

まず、医薬品中間体・原体の製造プロセスに酵素反応が採用される機会が増えており、化学品合成での多様な用途に用いられている。個々の案件の規模は大小さまざまではあるが、それぞれの用途で必要とされる反応は加水分解、酸化還元、転移、合成など多様であり、かつ目的的反応毎に厳密な基質特異性や位置・立体選択性が求められる。そのため、たとえば1種類のリパーゼを洗剤や油脂加工など複数の用途で利用するのは異なり、対象の案件毎にカスタマイズされた酵素を探索または創出する必要が生じる。また、エタノールや化成品などのマスケミカルについても将来的な石油資源の枯渇を見越してグルコースなどを原料とした発酵生産への置き換えの検討が進められ、すでに事業化されているものもある。そのため、たとえば糖化酵素群などは性能向上のための改良が継続的に行われている。

酵素の探索、改良を実施するための技術の向上も背景としてあげられる。ランダム変異導入とスクリーニングを組み合わせたdirected evolution<sup>2)</sup>の技術は年々進化しており、結果の統計的解析や立体構造の解析結果を踏まえた変異導入部位の絞り込み、スクリーニングのハイスループット化といった効率化が進んでいる。また、さまざまな生物のゲノム配列の解析が行われたことにより、タンパク質の配列相同性を指標に、遺伝子情報を直接スクリーニング対象として扱えるようになり、加えて遺伝子の全合成のコストが下がってきたことで、同一ファミリーの酵素のライブラリが容易に作成できるようになった。

Codexisは2002年にMaxygenの全額出資の子会社として米国にて設立され、エネルギー、化学品、医薬品な

どの領域をターゲットとしてMaxygenから受け継いだdirected evolutionの技術をベースに酵素の探索、改良、販売を行っている。高脂血症治療薬Atorvastatinや糖尿病治療薬Sitagliptinの中間体合成に有用な酵素の開発で米国のPresidential Green Chemistry Challenge Awardを2度受賞しており、ShellやMerck, Pfizerなどを顧客とする本分野でのリーディングカンパニーとして広く認知されている。

また、ヨーロッパでは大学研究室のスピンオフとして設立された企業が多く、いずれも研究室で得意としていた酵素の探索、改良技術や酵素ファミリーを軸とした受託研究、酵素販売ビジネスを手がけている。イギリスのIngenzaは2002年にEdinburgh大学から設立され、光学活性アミン合成技術などを特徴としている。ドイツでは2004年にLeipzig大学からc-LEctaが、2007年にHeinrich-Heine大学からevocatが、2009年にGreifswald大学からEnzymicalsが設立されており、それぞれ高速スクリーニング技術、メタゲノム活用技術や独自のアミノ基転移酵素ライブラリなどを特徴としている。イタリアではTrieste大学からSPRINが設立され、酵素の立体構造情報を活用した固定化酵素作成技術などを特徴としている。

このように欧米での動向は活発であるが、一方、日本国内では同様の起業の例は非常に少ない。もちろん、酵素の探索や改良は依然として活発に実施されている。これまでに、日本では化学品合成用途での酵素の利用において数多くの成功例を出しており、この分野をリードしてきたが、その要因は酵素の探索力と日本の多様な微生物資源へのアクセスにあったと考えられる。しかし先述の通り、いずれも欧米中心に効率化が進んでおり、日本の優位性が崩れつつあるのも事実である。

では、この分野では日本はもう欧米に太刀打ちできないのであろうか？ 先述の技術の向上は既知の酵素の改良や似たような酵素の探索には応用できるが、新規性の高い酵素の発見にはつながりにくい。そういった開拓的な仕事こそ、これまで日本が果敢に取り組んできたことであり、その精神や経験を活かして、これからも挑戦を続けるべきであろう。

- 1) Sanchez, S. and Demain, A. L.: *Org. Proc. Res. & Dev.*, **15**, 224 (2011).
- 2) Turner, N. J.: *Nat. Chem. Biol.*, **5**, 567 (2009).