

微生物がつくる有用酵素—微生物に眠るダイヤの原石たち—

山田 美和

生体内の化学反応を触媒する生体触媒として酵素が発見されて以降、酵素は幅広い分野で活躍してきた。高峰譲吉博士が開発した微生物由来の産業用酵素「タカジアスターゼ」が、1895年に医薬品として発売され、その後100年以上を経ても使用され続けていることは有名であるが、その他にも食品、医薬品、化学製品の生産および加工用の酵素や、研究・診断用酵素など多様な酵素が各分野の技術開発に大きな貢献を果たしてきたことは明白である。

商業レベルにおける有用酵素の生産を考える上で、微生物酵素の利用は、微生物の管理・大量培養が比較的容易なため酵素が安定に供給できる。さらに、遺伝子組換え系が確立した微生物が多いため、目的酵素の過剰発現や、変異株作成による生産量の向上が図れるなどのメリットがある。また、微生物の種類は膨大であるため、選抜方法を工夫して上手く見いだすことができれば、目的に合致した新規有用酵素を取得できる可能性が高い。本格的な酵素研究分野に足を踏み入れてから日が浅い筆者であるが、先に述べたように長い歴史がある本分野において、まだこのような新しい性質を有する酵素が微生物から見つかるのかと感服することがしばしばである。そこで、本稿では最近筆者が感心した新規な性質を有する微生物由来の有用酵素について紹介したい。

近年、健康状態と血中や尿中のアミノ酸量の変化が関係していることが明らかとなっており、健康診断法として酵素を用いた迅速簡便な各種アミノ酸の定量法が注目されている。この場合、利用する酵素の性質として、目的のアミノ酸に特異的な反応性と、低濃度で存在する血中のアミノ酸への高い親和性が求められる。しかしながら、既知のアミノ酸酸化酵素は、基質特異性が広いものが多く、本系での活用は難しかった。そこで、Kameyaらは、ある種の微生物が有するビスインドール抗生物質生合成経路では、L-トリプトファンから抗生物質が生合成されていることに着目した。本経路より基質特異性が非常に狭く、トリプトファンに親和性の高い酸化酵素を見だし、トリプトファン定量法を開発した¹⁾。微生物に眠る希望の酵素を見いだした一例である。また、L-リジンの定量に関する研究として、同研究プロジェクトでは、L-リジン、L-オルニチン、L-アルギニンに酸化酵素活性を示すが、pH 5.0–6.5であればL-リジンに特異的な活性を示す微生物酵素を自然界から見いだした²⁾。

本酵素は、酸化反応だけでなく脱炭酸反応も触媒する稀有な二機能性酵素であった³⁾。さらに、彼らは本酵素に部位特異的なアミノ酸変異を加えて、酵素が安定な条件下でL-リジンに特異的な活性を示す酵素を開発し、L-リジン定量法を確立した。見いだした原石を適切に研磨したことにより、優れた輝きを放つ有用酵素に仕上げたと言える。

また、最近Isobeらは、高pHで高い活性を示すアルカリラクターゼと、低pHで高い活性を示す3種の酸性ラクターゼを産生する糸状菌 *Teratosphaeria acidotherma* AIU BGA-1を見いだした⁴⁾。酸性ラクターゼのうちの1つは、pH 2.5–4.0および70°Cでもっとも高い活性を示し、pH 1.5–7.0の幅広い反応条件下でも、きわめて安定な新規酵素であった⁵⁾。pH 1.5という過激な条件下でも安定な酵素が存在するという事は、筆者にとってきわめて耐熱性の高いDNAポリメラーゼを知った以来の驚きであった。本酵素は、乳糖を含む牛乳や乳製品加工現場での利用や、胃の強酸性環境下においても失活しないことから乳糖不耐症患者用のサプリメントとしての応用が期待されている。本酵素の立体構造が解明されれば、高い安定性の理由が明らかとなるかもしれないと心が躍ってしまうほど魅力的な原石である。

これらのような新しい性質を有する微生物酵素の報告を目の当たりにする度、微生物には無限の可能性があると思わずにはいられない。一方で、世界的に地球環境保全に対する関心が高まっている中、微生物や酵素を利用した「ホワイトバイオテクノロジー」による物質生産分野はこれからも急速に発展を続けていくだろう。目的物質の酵素合成を目指すために新規な酵素が必要となるとき、わずかでも望む能力を有する酵素があれば、その力をさらに伸ばすことができるタンパク質工学や進化分子工学など、数多くの技術が確立している現代である。微生物からダイヤの原石のような酵素が見いだされ、磨き上げられることにより、今後、本分野においてもこれまでと同様、微生物酵素が大いに活躍するであろうと確信している。

- 1) Kameya, M. *et al.*: *Anal. Biochem.*, **438**, 124 (2013).
- 2) Isobe, K. *et al.*: *J. Biosci. Bioeng.*, **114**, 257 (2012).
- 3) Matsui, D. *et al.*: *FEBS Open Bio.*, **4**, 220 (2014).
- 4) Isobe, K. *et al.*: *J. Biosci. Bioeng.*, **116**, 171 (2013).
- 5) Isobe, K. *et al.*: *J. Biosci. Bioeng.*, **116**, 293 (2013).