

# 酵素の潜在能力を引き出す設計・戦略

## 特集によせて

加藤太一郎\*・根来 誠司

地球上に存在するあらゆる生物の生命活動は、生体内の化学反応によって維持されている。これらの化学反応は、酵素タンパク質の働きによって常温、常圧、中性という穏やかな条件下にて確実かつ迅速に進行させることができる。

一方我々は、生活必需品を工業生産するためにさまざまな化学反応を利用しているが、これらは高温、高压という過酷な条件を利用するエネルギー消費型プロセスであることが多い。また副産物や有害廃棄物が生じることもあり、環境への負荷という観点からも問題が残されている。もしこれらの反応に酵素タンパク質を用いた変換反応プロセスを利用できれば、省エネルギーかつ環境低負荷型の物質生産システムを確立することができる。

人類は、酵素が生体内の化学反応を触媒する実体として捉えられるはるか以前から、これを巧みに利用して有用物質の生産に応用してきた。たとえば、カビや酵母などの微生物が体内に保有する無数の酵素タンパク質の中から必要な酵素活性のみを引き出す醸造発酵技術を発達させ、酒、味噌、醤油、あるいは乳製品などの食品の製造を行ってきた。また生化学や分子生物学の進展によって分子育種の概念が登場してからは、必要とする酵素タンパク質をよりピンポイントかつ積極的に活用する技術が発達し、アミノ酸や核酸の発酵生産を実現した。さらに近年では、ゲノミクス（遺伝子）、プロテオミクス（タンパク質）、メタボロミクス（代謝物）といった各種オミックス解析によって包括的な生命現象の解析が可能となり、得られた成果を物質生産プロセスに反映させることで生産効率を飛躍的に向上させることも可能となっている。また野生型にはない新規な変換反応を担う酵素を代謝系路上に導入し、非天然型化合物の発酵生産を実現するなど合成生物工学的手法の成功例も出てきている。

このように生体触媒を用いた物質生産技術は大幅に進展し、その適用範囲も広がりつつあるが、目的とする化学反応を触媒する酵素が得られなければ、期待する生産経路を機能させることはできない。よって個々の酵素タンパク質に潜在する能力を見だし、その触媒機能を高め、拡張する手法を充実させることが、生体触媒を利用

した物質変換技術のさらなる発展のためには重要である。本特集では、酵素タンパク質の潜在能力・可能性を引き出す研究を展開している例を紹介していきたい。

新しい機能を持つタンパク質を自然界に求めることは、現在でも有用な手法の一つであり、地道で丹念な探索によって新たな機能をもつ酵素も次々と見つかっている。また、既知の酵素であっても、その機能が十分に活用されていないものも数多く残っていると考えられる。このような例として、セサミノールの生産に関与する酵素および高分子ナイロンを加水分解する酵素の発見を紹介する。

一方、ゲノム情報の蓄積によって、目的とする変換反応を触媒できる酵素の候補遺伝子の探索や、タンパク質に対する改変部位の推定、あるいは触媒活性機能予測などの情報をデータベース上から取得できるようになった。また立体構造情報やシミュレーション解析によって、分子レベルでの触媒機構の分析も可能となってきた。その結果、これらの情報を基に酵素タンパク質に新規触媒活性を付与したり、非天然型基質に対しても高い触媒活性を示すように酵素を改変したりすることが実現しつつある。本例として、ポリケタイド合成酵素、アリアルマロン酸脱炭酸酵素の機能変換を取り上げた。

また、高解像度の基質-酵素複合体像情報から、活性部位アミノ酸と基質間の分子間相互作用も有機化学的な視点から理解できるようになっており、酵素触媒ポケットに適合する非天然型基質をデザインすることも容易になりつつある。このような低分子基質側の変更による酵素機能拡張の成功例として、シトクロムP450およびホタルルシフェラーゼを紹介したい。

今後も新しい触媒活性を有する天然酵素が発見されるとともに、それを凌駕する性能が引き出された変異型酵素も続々と創出されていくだろう。また、これら酵素タンパク質を有効に利用する合成生物学との融合によって、近い将来、生体触媒を用いた物質生産技術が、一部の高付加価値化合物のみならず、汎用化成品の合成プロセスへも導入され、我々の生活を支える重要な基盤技術となることを期待している。

\*著者紹介 兵庫県立大学大学院工学研究科物質系工学専攻（助教） E-mail: kato@eng.u-hyogo.ac.jp