

酵素も『アクセ』でオシャレがしたい？

田中 俊一

身に着けるだけで、いつもと違う自分になれるアクセサリー。その手軽さから、愛用している人も多い。そんなオシャレのマストアイテムが、近頃は酵素の間でも人気とか……。本稿では、さまざまな分子アクセサリーを使って酵素機能を改変する酵素工学の新しいアプローチを、従来のアプローチも交えながら紹介したい。

酵素と聞くと、どのようなイメージを持たれるだろうか。やはり高校生物の教科書にあるように、カラダの中で起こる化学反応を促進する生体触媒として働き、私たちの生命活動を支えているイメージが強いと思う。だが実は、カラダの外で活躍している酵素もある。産業用酵素である。現在、哺乳動物、植物、微生物を供給源とするさまざまな酵素が、食品、医薬、化粧品、繊維、製紙、洗剤など、多くの産業分野で利用されている¹⁾。今後ますますの利用が期待される産業用酵素だが、課題もある。それは、自然界から得られる天然の酵素では触媒能力が不十分で、実用化に至らないケースも多いということである。そのため多くの研究者が、天然酵素の触媒能力を人工的に改変する酵素工学に取り組んでいる。

現在の酵素工学では、理論設計と分子進化学が広く用いられている^{2,3)}。理論設計は、酵素の立体構造と反応機構の情報を基に、目的とする触媒機能の達成に有効と思われる部位に狙って変異を導入することで改変を行う²⁾。一方、分子進化学は立体構造情報には依存せず、ランダム（無作為）に変異を導入した数万～数百万規模の変異体ライブラリーから、目的の触媒機能を持つ変異体をハイスループットアッセイ法によって選別する³⁾。いずれも多く研究者による長年の努力によって技術基盤がよく確立され、多数の成功例が報告されている。特に分子進化学は、2018年ノーベル化学賞受賞（米国カリフォルニア工科大学Arnold教授）が記憶に新しい。一方で、従来のアプローチには限界もある。理論設計も分子進化学も、酵素の遺伝子を操作する（＝変異導入）ことで触媒機能を改変する。そのためにはまず、酵素遺伝子を大腸菌などに組み込んで酵素を作らせる異種発現系を確立しなければならない。しかし、この異種発現は容易ではなく、酵素活性のない凝集体を形成してしまうことが多い。

では、遺伝子操作の困難な酵素に対してはどのようなアプローチが有効か。最近、その答えとなるいくつかの新しいアプローチを、酵素工学とは主専門分野を異にする研究者が報告している。有機合成化学が専門の大阪大学Hayashiらのグループは、ポルフィリン鉄錯体（天然

ヘム）を活性中心内部に持つミオグロビンなどのヘムタンパク質を対象に、分子設計を基に人工的に合成したヘムを天然ヘムと置き換えることで、触媒効率の向上やさまざまな機能変換に成功している⁴⁾。生物無機化学が専門の名古屋大学Shojiらのグループは、比較的大きな脂溶性基質にのみ反応性を示すモノオキシゲナーゼ (*Bacillus megaterium*由来P450BM3) を対象に、その基質結合ポケットの一部に入り込むようなダミー基質（フッ素化炭素化合物）を設計し、酵素と結合させて基質結合ポケットの空間を小さくすることで、ベンゼンなど低分子の脂溶性基質に対する反応性付与を実現している⁵⁾。さらに、抗体工学が専門のシカゴ大学Koideらのグループは、小さな抗体様人工結合タンパク質“モノボディ”を酵素の活性中心近傍に結合させ、基質結合ポケットの構造やダイナミクスを変化させることで基質特異性を改変するアプローチを報告している^{6,7)}。これまでに、*Bacillus circulans*由来β-ガラクトシダーゼや*Candida cylindracea*由来リパーゼにおいて、モノボディを結合させて基質特異性を改変し、目的とする生成物の収量を向上させた例が報告されている^{6,7)}。認識する基質（糖と脂肪）と基質結合ポケットの形（オープン型とトンネル型）がそれぞれ異なるβ-ガラクトシダーゼとリパーゼでの成功は、Koideらのアプローチの汎用性の高さを示唆する。以上3つの研究グループのアプローチはいずれも、人工的に創られた分子をまるでアクセサリーのように酵素に付けることで機能改変を達成している。酵素には変異を導入せずに、である。

“くっ付けるだけで、いつもと違う酵素に変えられる分子アクセサリー。酵素遺伝子の操作も異種発現も必要ないその手軽さから、愛用している研究者も多い。”そんな新しい酵素工学の到来が垣間見えると感じるのは筆者だけだろうか。今後、数多くの酵素で機能改変の成功例が報告されることを期待する。

- 1) Ghaffari-Moghaddam, M. *et al.*: *Rev. J. Chem.*, **4**, 341 (2014).
- 2) Mak, W. S. and Siegel, J. B.: *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **27**, 87 (2014).
- 3) Xiao, H. *et al.*: *Ind. Eng. Chem. Res.*, **54**, 4011 (2015).
- 4) Oohora, K. *et al.*: *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 18460 (2017).
- 5) Shoji, O. and Watanabe, Y.: *Chem. Lett.*, **46**, 278 (2017).
- 6) Tanaka, S.-i. *et al.*: *Nat. Chem. Biol.*, **11**, 762 (2015).
- 7) Tanaka, S.-i. *et al.*: *ACS Chem. Biol.*, **13**, 1487 (2018).