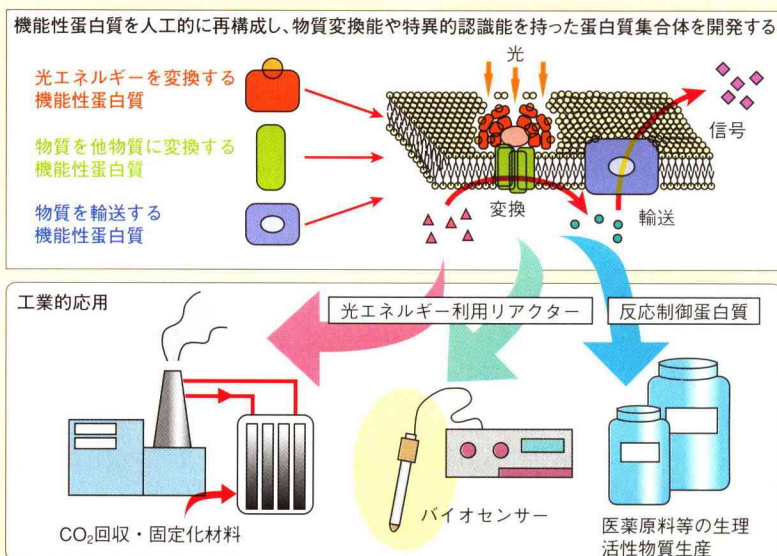
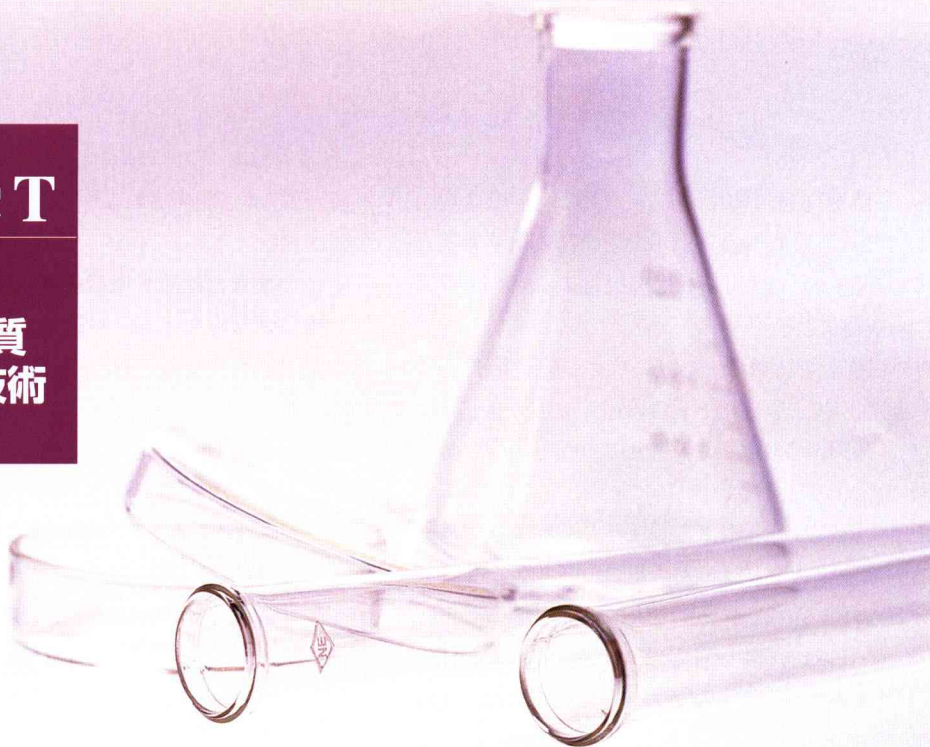


話題の
PROJECT
プロジェクト

**機能性蛋白質
集合体応用技術**



機能性蛋白質集合体の
概念図

生命の機能性を人工的に創造、応用する技術

化粧品や洗剤、医薬品、バイオセンサなどへの 利用が期待される

微量な有害物質を検出するバイオセンサや、
生物から抽出することが難しい有用物質を人工合成する技術開発が次々に進んでいる。
生化学反応を工業に応用しようという試みは、
遺伝子工学などと並んで、バイオテクノロジーの主要な分野だ。
なかでも酵素や蛋白質など、生理活性を持つ機能性分子集合体の応用技術は、
工業に飛躍的発展をもたらすと期待が大きい。
開始から10年を経た産業科学技術研究開発の概要を紹介する。

化学工業に飛躍的な発展をもたらす技術

生体内では環境や外部からの刺激に対して、各器官が独自に判断し状況に合わせて必要な物質だけを運搬したり、情報を伝達したりしている。なかでも「生体膜」と呼ばれる細胞膜（細胞と外界を区切る）や細胞内膜（ミトコンドリア、葉緑体などを囲む）は、エネルギー変換、情報受容・伝達、分子認識・応答、物質多段変換、選択透過・輸送などのいわゆる生理活性機能を担っている。

この生体膜の機能を主に実現しているのは複数の蛋白質だが、これらを人工的に再現し、その機能性の部分のみを自由にコントロールして応用できないだろうかとの発想がバイオテクノロジーの先端分野で提示されている。このように人工的に生体膜など（の機能）を再現したものを最前線の研究者たちは「機能性蛋白質集合体」と呼んでいる。微生物や生命現象を利用して生産活動を行おうという発想は、すでにさまざまな形で実現しつつあるが、生命活動の「機能」だけを人工的に再現しようという試みが、今、最前線ではめざされているのである。生命活動を利用することでより環境負荷が小さく、しかも効率的に有用物を得られるという点がバイオのひとつの利点と考えられてきたが、生命の「機能」のみを再現・利用できれば、さらに画期的な生産技術に結びつく可能性は高いといえよう。その実現へ向けての要素技術開発をめざすのが「機能性蛋白質集合体応用技術」である。

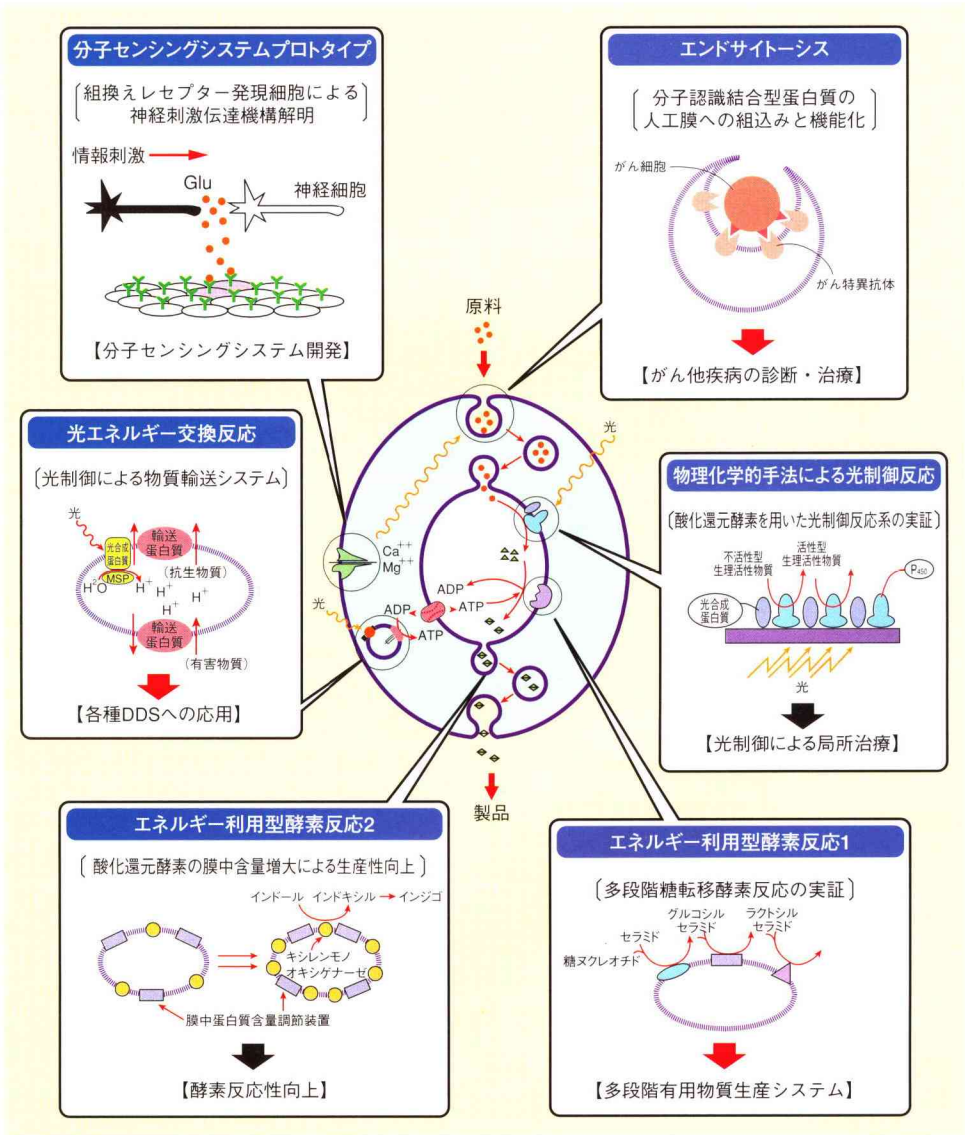
「機能」を再現するメリットはどこにあるのだろうか。たとえば、これまでの合成酵素による反応技術では通常1種類の酵素を使って1ステップの物質変換を行うのがせいぜいだった。もし複数の酵素を使って連続して物質変換を行うことができれば、複雑な有用物の生産工程を大幅に簡略化できることになる。また大腸菌などの微生物を利用する場合、その微生物が本来嫌う物質を生成する反応の人為的コントロールが不可能という問題

があった。

その点生体膜のように、特定の物質やエネルギーだけに反応し、状況に応じて反応を制御する仕組みを人工的に作ることができれば、必要な物質・エネルギーだけを効率的に、かつ省エネルギーで製造したり、情報を伝達できることになる。その実現をめざすプロジェクトとして、1989年から10年間の開発期間で通産省工業技術院産業科学技術研究開発制度による「機能性蛋白質集合体応用技術」研究がスタートした。

発足当初の研究開発の内容は、①機能性蛋白質集合体の構造・機能の解析・評価、②機能性蛋白質集合体の生物材料からの抽出・分離・精製、③機能性蛋白質・脂質の安定化、改変および人工材料の開発、④機能性蛋白質集合体の人工的再合成などに置かれていた。10年間の開発期間を経て、現在の主な方向として、〈光制御反応系〉、〈分子認識制御反応系〉、〈物質変換反応系〉の3つに絞られてきている。

研究事業の実施については、NEDO（新エネルギー・産業



機能性蛋白質集合体応用技術の研究開発（1989年度～1998年度）

技術総合開発機構）の委託により、民間企業によるバイオテクノロジー開発技術研究組合と工業技術院の各国立研究所によってとり行われている。

3 方向に集約されつつある研究開発

現在研究が進められている3つの領域について、順を追って解説してみよう。

〈光制御反応系〉ではおもに2つの研究がある。そのひとつが「物理化学的手法等による光制御型酵素反応」である。光合成をつかさどる蛋白質は、光を受けると光電荷分離反応によって電子を発生することが知られている（光電変換反応）。この種の蛋白質を分離・精製し、プロジェクトで開発されたラングミュア-プロジェクト（LB）製膜法という新技術によって向きをそろえて薄膜状に配列した後、光を当てると電流が発生するという。いわば一種の太陽電池として働くわけだが、この技術はバイオエレクトロニクスへの応用ができるのではないかと考えられている。

もうひとつは、「生物化学的手法等による光エネルギー変換反応」で、藍藻の一種がもつ蛋白質集合体の機能（好熱性シアノバクテリアが持つ光化学系Ⅱ）を改良して、人工的なエネルギー生産系をつくることを目指している。たとえば光合成では水を分解してエネルギーとプロトン（H⁺/水素イオン）が作られるがこのプロトンの電位差を利用して物質輸送が行え

表2 研究開発テーマと目標

研究開発テーマ	開発目標
物理化学的手法等による光制御型酵素反応系	物理化学的手法等により、光によって反応を制御する機能を有する蛋白質集合体を構成するための要素技術を開発する
生物化学的手法等による光エネルギー変換反応系	生物化学的手法等により、光エネルギー利用機能を有する蛋白質集合体を構成するための要素技術を開発する
微小膜領域における分子認識制御反応系	分子認識によって機能を発揮するイオンチャンネル型蛋白質集合体を構成するための要素技術を開発する
エクソサイトーシス型分子認識制御反応系	分子認識によって制御されるエクソサイトーシス型蛋白質集合体を構成するための要素技術を開発する
エンドサイトーシス型分子認識制御反応系	分子認識によって制御されるエンドサイトーシス型蛋白質集合体を構成するための要素技術を開発する
機能性複合脂質合成酵素集合体の構築	多段階反応型酵素集合体、特に複合脂質合成系の蛋白質集合体を構成するための要素技術を開発する
遺伝子工学的的手法等による複合酸化還元反応系	遺伝子工学的的手法等により、複合酸化還元反応系の蛋白質集合体の機能を増強させて構築するための要素技術を開発する

（注）第1期はクラレ㈱と工業技術院生命工学工業技術研究所が担当した。

るのではないかと考えられている。具体的には脂質小胞上に光合成蛋白質集合体を作り込み、脂質膜を横切る形でプロトン勾配をならべるといふ。

〈分子認識制御反応系〉の研究としては、「分子センシングシステム」がある。脳にはレセプター（受容体）と呼ばれる蛋白質があり、そこに特定の物質が結びつくことで情報伝達が行われていると考えられる。脳内で神経情報伝達に重要な役割を果たしているグルタミン酸について、このレセプター蛋白質の機能や構造を調べ合成することは分子による情報伝達という新技術への道を開くことになる。もうひとつは「エンドサイトーシス型分子認識制御反応系」である。エンドサイトーシスとは、細胞内への物質取り込み現象を意味する。免疫細胞の一種であるマクロファージ（食食細胞）が細菌やウイルスを捕食する機能を解明し、その機能の応用を模索しようというものだ。

〈物質変換反応系〉の研究のひとつとしては、「機能性複合脂質合成酵素集合体の構築」がある。これは機能性蛋白質集合体の実現に不可欠な酵素による多段階反応を研究するものであり、プロジェクトでは現在までに「多段階糖転移酵素反応」に成功している（糖質合成の研究は世界的にもまれで成功例は少ない）。「多段階糖転移酵素反応」とは、冒頭でも述べたように酵素を1ステップではなく多段階にわたって反応させる技術のひとつで、プロジェクトではセラミド→グルコシルセラミド→ラクトシルセラミドといった順番で物質合成を行うことに成功した。ラクトシルセラミドは最終目標である「スフィンゴ糖脂質」の人工合成にあたって出発材料となるものだ。スフィンゴ糖は動物細胞膜の表面にあって細胞の識別・分化、増殖、癌化、免疫機能に関与するとされ、生命機能のメカニズムを解明し再現するうえで重要な物質と考えられる。もうひとつは「遺伝子工学的的手法等による複合酸化還元反応」の研

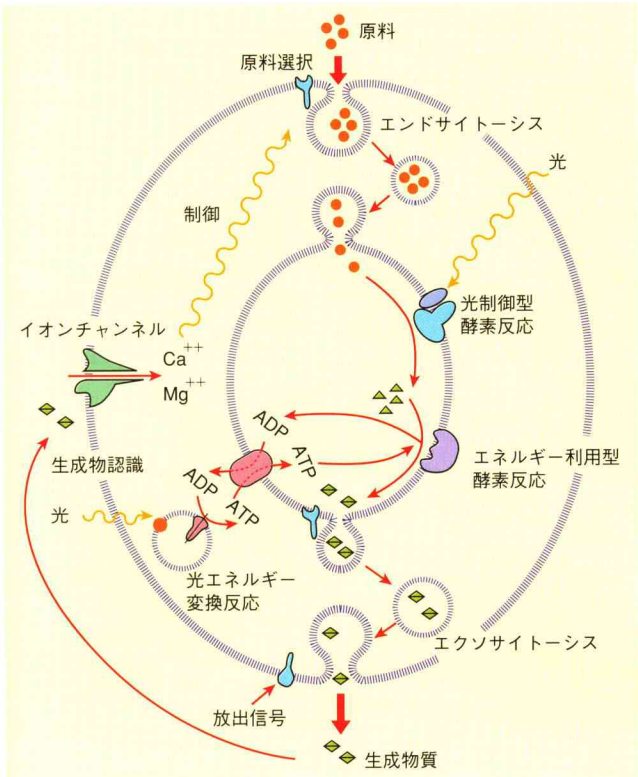
C O L U M N 1

工業生産技術に新たな道筋を拓く

蛋白質を構成するアミノ酸には分子式は同じだが立体構造の異なる「光学異性体」といわれるものがある。アミノ酸の「光学異性体」としてはL体とD体の2種が知られるが、生体内には前者のみが存在し、後者はほとんど存在しない。

たとえば「うまみ」の成分であるグルタミン酸もアミノ酸の一種だが、「うまみ」を感じさせるのは、むろん生体に存在するL体のほうである。つまり人工調味料のような「うまみ」としてのグルタミン酸を生成したい場合、L体のみが必要なのだが、従来の工業生産技術では最初の段階で同量のL体とD体ができてしまう。現実には残ったD体を分離・再加熱してさらに必要なL体を取り出すといった行程が繰り返されることになるわけだが、生体の「機能」をうまくコントロールして用いることが可能になれば、こうした複数の行程はずっと簡略化される可能性が出てくる。

鉄に関連する生物関連の話題としては、酸化細菌の存在が思い浮かぶが、細菌の機能の部分だけを応用する技術が拓ければ、（空想の範囲を出ないが）新たな加工・処理ノウハウが見出だされないとはいえないだろう。工業生産技術を生命活動のメカニズムから学ぶ時代が来るのだろうか。



期待される蛋白質分子集合体の形成図

究である。コリネ菌では生体膜に蛋白質を組み込む特別の蛋白質（組み込み・透過蛋白質）があるが、この性質を応用することも、機能性蛋白質集合体技術の実現に有用だと考えられる。遺伝子操作を行ってこの機能を増強するために必要な技術の確立が目指されている。

これらの機能性蛋白質集合体の応用技術がトータルに確立

C O L U M N 2

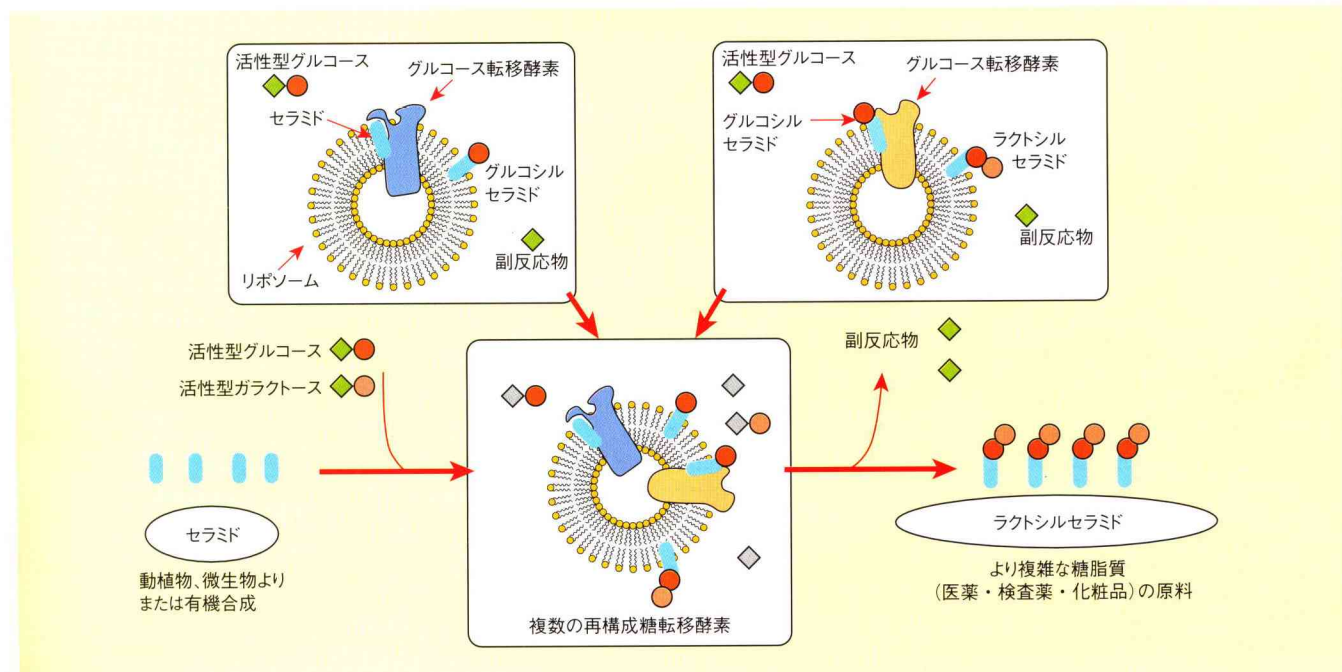
生体機能を人工的に再現することの意味

蛋白質の「機能」を利用するための発想として、生物から抽出して使う、ということが最初に想定される。しかし蛋白質そのものは生体から取り出してしまうと、きわめて不安定になり、生理機能をつかさどる高次構造が破壊されて生理活性を示さなくなることが多い。また必要な「機能」はアミノ酸が複雑に絡み合った蛋白質構造のうち、ごく一部であったりする。

そこで、立体構造を事前に見極めたうえで抽出を試みたり、あるいはまったく人工的に合成をしてしまうことが必要になってくる。また構造と機能の関係を解明すれば、必要な機能だけを組み合わせた「人工酵素」の可能性も出てくる。蛋白質構造中の分子認識部位と触媒活性部位を独立して連結するようなノウハウである。

された時、画期的な〈次世代生産システム〉が可能になるという。「マイクロセルリアクター」と名づけられるこのシステムは、脂質などを基質として蛋白質や酵素などを組み込み、多段階の生化学反応を行わせて有用物質を大量、効率的に合成する人工細胞のようなものと考えられるだろう。研究開発はまだ要素技術の開発段階にあるが、「多段階糖転移酵素反応」のようなブレイクスルーといえる技術も生まれつつある。また人工知能の研究が心理学に新たな局面をもたらしたようにこうした研究業績は生命科学の分野にフィードバックされることは、生命の神秘解明にも新たな道をもたらす可能性を秘めているともいえよう。

[取材協力：バイオテクノロジー開発技術研究組合]



他段階糖転移酵素反応の例