

第 3 部

希少糖の生産戦略と産学連携による研究開発戦略

かがわ希少糖ランウェイ構想

2002年11月26日

香川大学農学部 何 森 健

現在香川で産学官が連携して進めている希少糖研究に関して紹介する。

1. 研究の創成期

希少糖の研究の初期は、異常な生物現象の中にある特定の物質を発見する研究を進めた時期をあげることができる。例えばガンの研究では、正常な細胞に無い物質を発見するという方向があった。遺伝子の構成成分のD-リボースと構造に近いD-アラビノースという希少糖に注目した研究が進んだが大きな発展はないまま中止された。このように希少糖の研究の創成期には、異常と正常という生物現象の裏にある物質の研究という観点から進められたと私は考えている。そしてそれ以上の発展はなかったのである。

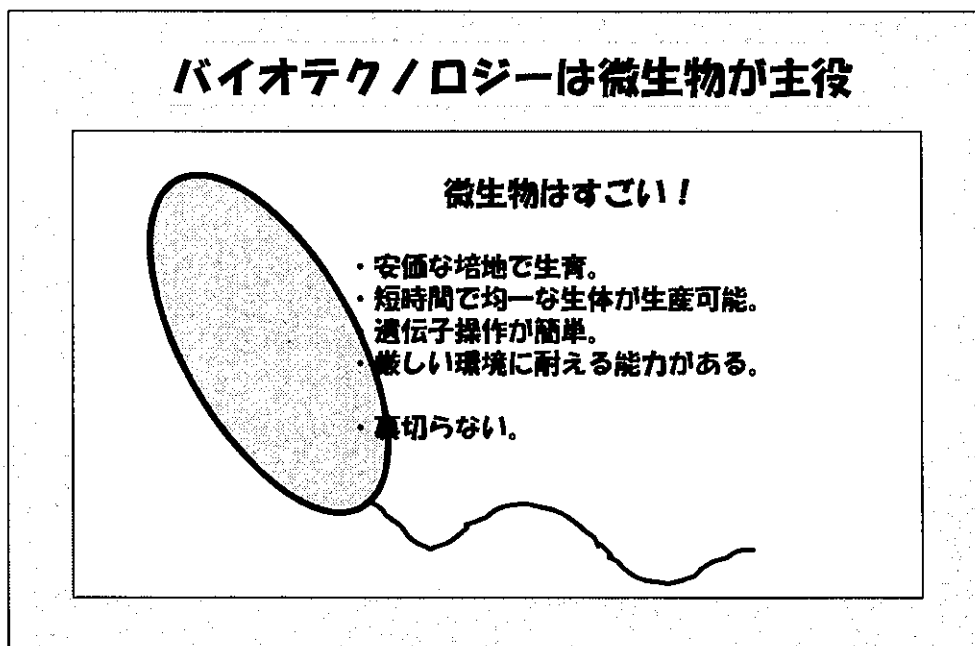
香川の地で進んでいる希少糖の研究は、自然界に存在量が限られている物質（希少糖もその一つ）を意識的に研究目標としてとらえる研究であり世界的に見てもユニークな研究である。

2. 希少糖の世界

まず、希少糖研究を理解するための基礎的知識の紹介から始めたい。

① バイオテクノロジーは微生物が主役

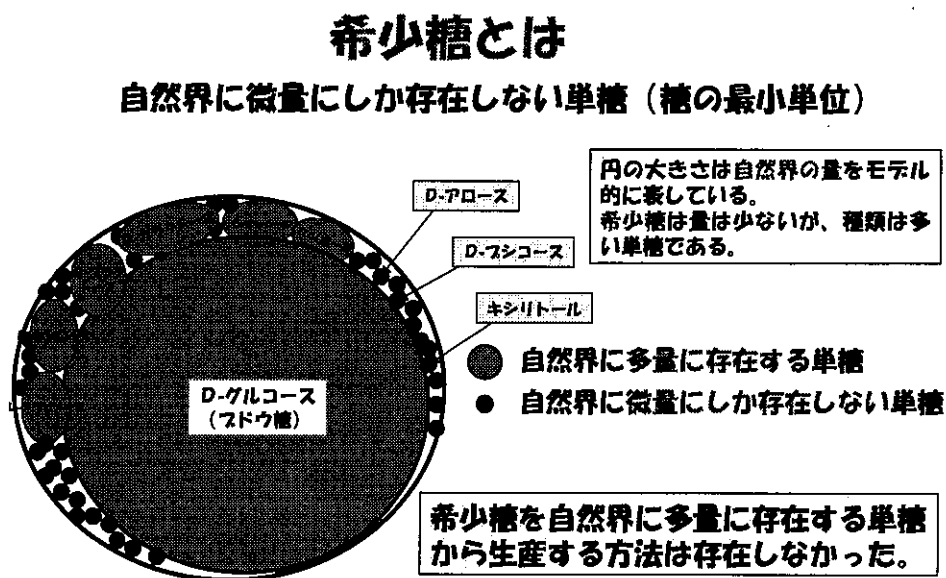
バイオの世界において微生物は大きな役割を果しており、微生物なくして現在のバイオテクノロジーを語ることはできない。遺伝子工学的手法に用いられる酵素、バイオリクター用の酵素全てが、微生物が生産しているものを利用していると考えてよい。



② 希少糖について

140億年前に宇宙が誕生し、40億年前に地球が誕生、36億年前に生物が誕生と言われている。地球が誕生して有機物が無機物から生成した化学進化で多くの糖も生産されたと予想されている。この化学進化の段階では、D-、L-の糖は等量存在していた。生物が誕生した後、六炭糖ではD-型が選択されL-型は忘れさらられて希少糖となった。

希少糖の定義は「自然界にその存在量が少ない単糖」である。下図はその量を円で示している。現在地球上に多量に存在する糖はD-グルコース、D-フラクトース、D-ガラクトースなどであるが、存在量の少ない希少糖はD-ブシコース、D-タロースなどであり、量は少ないが種類は多く非常に高価である。



単糖は糖の最小単位であり、オリゴ糖は2～10の単糖が結合したものであり、多糖は単糖が多数結合している。

希少糖の特徴は糖の最小単位であり、単糖であり、そして自然界に存在量が少なく高価であるものである。

3. 希少糖の生産方法の開発

希少糖の研究開発には希少糖の生産が必須である。高価で入手できなければ研究を進めることも不可能であり、研究成果が発見されても用途開発はできない。従って、安価な希少糖を大量に生産することが、希少糖研究の根幹である。

希少糖を生産する条件は以下の二つが必要である。

- ① 原料として自然型単糖を使用すること。原料としては大量に得られる自然型の単糖を利用する。
- ② 転換反応は「バイオの力」を進めること。

この二つの条件は矛盾を含んでいる。この大きな壁を解決する方法について二つの大きな戦略があることが明らかとなった。

(1) 第一の戦略 微生物や酵素をだます

酵素の基質特性が広いことを利用する戦略である。例えばD-タガトースという希少糖をガラクトクトールから生産する場合には、微生物にガラクトクトールを添加すると微生物がリビトールと間違えてD-タガトースへ酸化する。生産されたD-タガトースは微生物が分解されないから、ほぼ100%体外へ排出されD-タガトースを生産できるのである。これはリビトール脱水素酵素の特異性が広いことを利用しての、希少糖生産戦略の一つである。

(2) 第二の戦略 希少酵素を利用する戦略

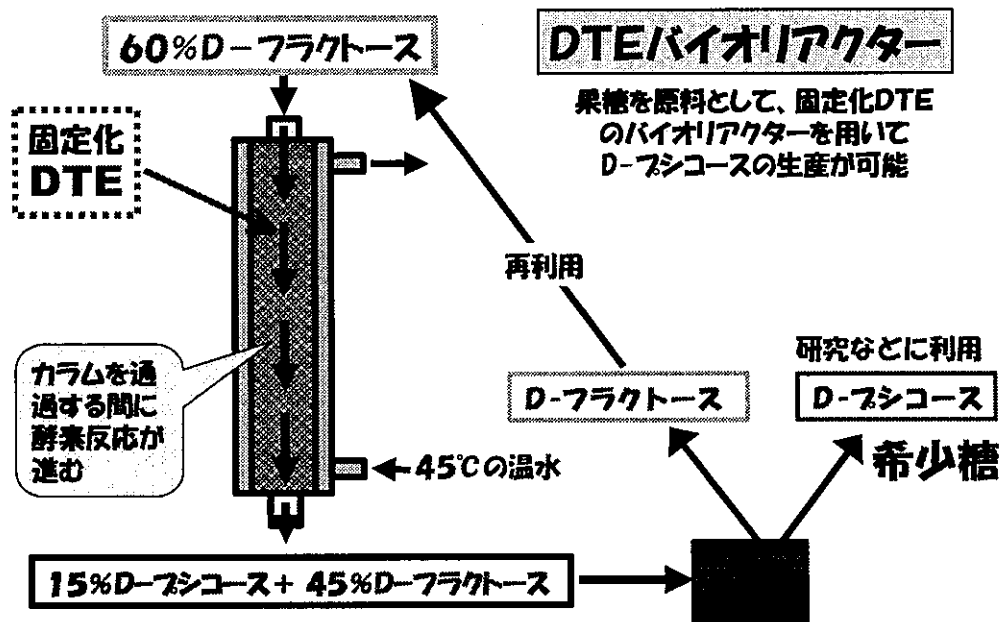
「希少酵素」が存在することが明らかとなった。この定義は「本来希少糖に作用する酵素」と新たな酵素の分類にできる。L-リボースイソメラーゼは希少糖であるL-リボースが存在する時のみ、誘導生産される希少酵素である。これを利用すると、L-リブローズから希少糖L-リボースを生産できる。

またD-タガトース3-エピメラーゼは希少糖であるD-タガトースが存在する時のみ特定の微生物が生産する。この酵素はD-タガトースという希少糖をD-ソルボースという希少糖へ変換する酵素である。しかし、この酵素は希少糖ではない天然型のD-フラクトースにも作用することができた。そしてその生産物が希少糖のD-プシコースであった。この酵素は、希少糖の大量生産に利用される重要な基幹酵素として作用するものである。

4. 産学官地域先導研究

平成11年から平成13年まで、香川県が核となった地域先導研究が希少糖の大量生産法の研究開発を中心に進んだ。

この研究で産学連携の体制が構築され、希少糖生産の大きな成果としてD-プシコースの大量生産の基礎が確立された。



図に示したように、D-タガトース3-エピメラーゼ (DTE) を固定化したバイオリアクターを構築し、それに基質であるD-フラクトースを通過させるとその一部が希少糖D-プシコースに転換される。

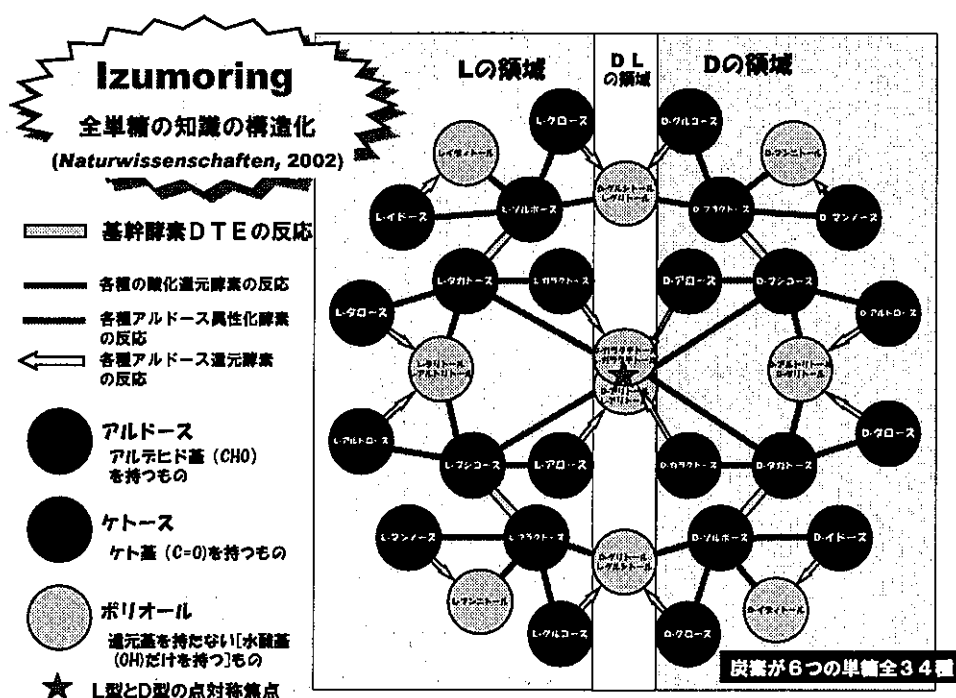
その反応液から希少糖であるD-ブシコースを分離するという方法で、希少糖D-ブシコースを生産するシステムが完成した。基質の濃度が60%であること、反応温度が45℃であること、緩衝液を使用しないことなどの条件が、希少糖D-ブシコースを大量に連続的に生産するのに非常に有利であった。

希少糖の用途開発の研究においては、各種の生理活性が希少糖に存在する可能性が明らかとなった。

さらに大きな成果として希少糖生産戦略のイズモリングの完成があげられる。このイズモリングによりD-ブシコースのみならず全ての希少糖を生産できる戦略が、DTEを基幹酵素として完成するのである。

5. 希少糖生産戦略イズモリング

希少糖は炭素数6の六炭糖では20数種類存在する。その全希少糖を生産できる戦略として「イズモリング」が完成した。その結果を図に示した。



炭素数が6の六炭糖は34存在するが、全てが線で結ばれている。この線はそれぞれ酵素反応を示している。特にDTEを新しく用いることで、全体がリング状に連結され全てが点対称に配置することができた。これは全てが酵素反応で生産できることをしめしている。例えば、右上のD-グルコースから対称のL-グルコースを生産する方法は、その線をたどって行くことで可能である。異性化によってD-フラクトース、DTEでD-ブシコース、還元反応でアリトール、酸化反応でL-ブシコース、DTEでL-フラクトース、異性化反応でL-グルコースへと導くことができる。

このイズモリングはこれまで単糖を羅列的にとらえていた考え方を、連携したリング状に総合的に整理することで「構造化」することができた。メンデレーエフの周期律表でいわれる「構造化」と共通するものがある。

6. 国際希少糖学会

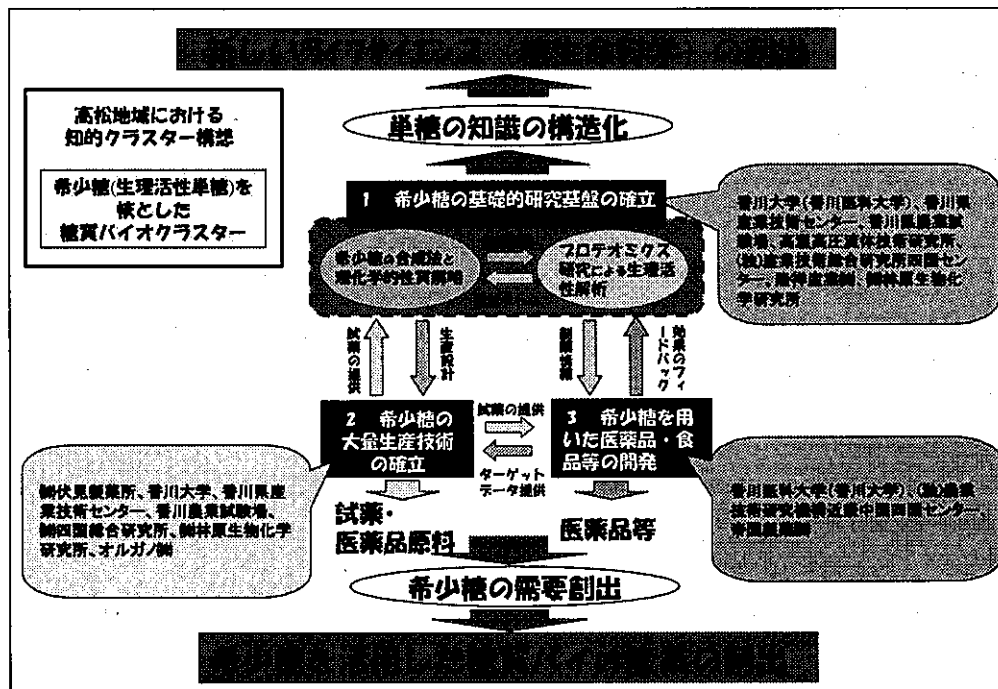
地域から世界へ発信という具体的手段として、国際希少糖学会が設立された。この学会は希少糖を研究する研究者、企業の技術者など希少糖に関心のある全ての人を対象としている。すなわち、希少糖を連携の「手段」として異分野の研究者、大学人や企業人が参加する学際的な学会として誕生した。2000年4月に9カ国10人の国際委員で組織されている。本部を香川大学に置き、インターネットを交流の手段とした、非常に特徴的な国際学会である。www.isrs.kagawa-u.ac.jp

第一回国際希少糖学会シンポジウムが2002年5月に開催され、外国から約30人総計150人が参加して開催された。香川テクノフェア2002での出展2002年5月24日～26日、県民公開セミナー「ようこそ希少糖の世界へ」2002年5月26日も行った。

7. 知的クラスター創成事業

このような経緯の後に、平成14年度には文部科学省知的クラスター創成事業へ申請し採択された。課題名は「希少糖（生理活性単糖）を核とした糖質バイオクラスター構想」である。

これまでの地域先導研究の研究成果と同時に、産学官の組織をさらに充実発展させた組織を作り研究が進展している。



図に示すように、大きく3つの研究項目からなる研究体制をとっており、新しいライフサイエンス（糖生命科学）の創出と希少糖を活用した糖質バイオ産業の創出を目的としている。

すなわち、①希少糖の基礎的基盤の確立、②希少糖大量生産技術の確立、③希少糖を用いた医薬品・食品等の開発、を三本柱とした研究が開始された。

これまでの研究の中で希少糖が生理活性を持っていることが、いろいろの分野で明らかとなってきている。希少糖D-アロースとD-プシコースに関する研究成果の一部を紹介する。

D-アロースは活性酸素による細胞障害を抑制効果が存在する、D-アロースは肝臓の虚血障害を保護する、D-アロースは虚血による脳神経細胞死を保護する、D-アロースはヒト癌由来株化細胞の増殖を

抑制する、D-アロースの医薬品としての可能性、D-プシコースについてはインシュリン分泌を促進するなどである。

これらの成果は希少糖が医薬品、機能的食品として利用できる可能性を示している。これまで単糖には生理活性が存在しないと思われていた常識が次々と打ち碎かれる研究成果が出ている。

8. 21世紀は「生命科学の世紀」

人間の全遺伝子配列が決定された後、即ちポストゲノムの時代において新しい生命科学の世紀である21世紀が始まっている。そんな今、新しいライフサイエンス（糖生命科学）の創出、希少糖を活用した糖質バイオ産業の創出をめざした研究を香川から発信しようとしている。

「かがわ希少糖ランウェイ構想」は国際希少糖学会第一回シンポジウムにおいて、宣言されたものである。かがわの地を滑走路（ランウェイ）にたとえて、希少糖の情報を発信、着信する基地とするという構想である。

香川が希少糖研究の拠点となり、さらに大きく発展することが四国・日本全体さらに世界への発展の基盤となると確信している。

9. 質疑・応答

Q. Izumoring に、全ての単糖がはいっているのか？

A. 全て入っている。まだ、大量には作れないが、全て作れることは分かっている。

Q. 各単糖の特性は、全て分かっているのか？

使えそうな特性の単糖から生成して始めるのか？

A. 分かっていない。これから順に各単糖を生成し、特性を調べる。

まず生産してみてから、性質をしらべ、用途を考えるという手順である。

Q. 将来単糖間に新たな生成方法が見つかり、Izumoring で結ばれてない個所が結ばれる可能性はあるのか？ 先日、マイクロウェーブ応用のシンポジウムで、バイオグラなど薬品の生成において短時間に高効率で変換できる研究が進んでいるとの話を聞いた。

A. バイオを用いた方法では、今以上の変換ルートは無いと考えている。

Q. 医薬品が最も目標に近いと考えているのか？ どこから実用化を目指すのか？

A. 私もよく分かっていない。医薬品は認可に最低7～10年はかかる。

体内に入れる場合（医薬品）と、経口の場合（機能的食品）では扱いがかなり異なる。

Q. 中小企業が生き残る道として、大幅に儲けることを目指しても、すぐ大企業に取って代わられる。中小企業の特性を活かした道を探らなければいけない。

A. 同感である。希少糖もそのように活かしたい。

Q. 特許のおりた物もあるのか？

A. 特許関係の話は、あまりできない。

Q. 特許庁で確認すれば、申請したかどうかは分かると思うが？

A. 1年半は申請したかどうかは発表されない。

生産に関しては、既に特許申請している。生理活性についてはこれから順次申請予定。