展 望

アミノ酸の製造法および

ポリアミノ酸とその利用

コンブのうま味の研究から、グルタミン酸ナトリウムが調味料として工業化されたのを契機として、アミノ酸の商品化が進められてきたが、急速に利用分野が広がったのは最近10年間のことである。主な用途は調味料、栄養強化剤、医薬品などであるが、最近では界面活性剤、可塑剤、ポリウレタン、ポリアミノ酸など化成品としての用途が開発されつつある。ここではアミノ酸の工業的製造法を述べるとともに、ポリアミノ酸の利用研究の現況を紹介する。

森 茂 郎*

1. アミノ酸の工業的製造法

アミノ酸の生産状況に関する統計は公表されたものがないので、国内における生産量、価格のおよその水準と製法を第1表に示す。アミノ酸の種類は多岐にわたる

が、L-Glu, L-Lys, DL-Met, Gly を除いては100 t/年以下の生産量であり、典型的なファインケミカル工業である。したがって工業生産の手段は天然物からの抽出が始まりで、需要の伸びに応じて発酵法なり、合成法なりに転換されてきた。

第1表 アミノ酸の生産

アミノ酸	略号	生産量 [t/年]						価 格 (円/kg)			製 法
		10 ⁰	10 ¹	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ²	10 ³	10 ⁴	
L-アラニン	Ala			○						○	酵素(アスパラギン酸から)
DL-アラニン				○					○	○	合成(ストレッカー)
L-アルギニン(塩酸塩)	Arg			○					○		抽出, 合成(オルニチンから), 発酵
L-アスパラギン	Asn	○							○		合成(アスパラギン酸から)
L-アスパラギン酸	Asp			○					○		酵素(フマル酸から)
L-システイン(塩酸塩)	Cys		○							○	合成(シスチンから)
L-シスチン	CysCys		○							○	抽出(人毛から)
L-グルタミン酸	Glu					○		○			発酵, 合成(アクリロニトリルから)
L-グルタミン	Gln			○					○		発酵, 合成(グルタミン酸から)
グリシン	Gly				○			○			合成(ストレッカー)
L-ヒスチジン(塩酸塩)	His		○							○	抽出, 発酵
L-オキシプロリン	Hyp	○								○	抽出(ゼラチンから)
L-イソロイシン	Ile		○							○	発酵
L-ロイシン	Leu		○							○	抽出, 合成
L-リジン(塩酸塩)	Lys				○				○		発酵
L-メチオニン	Met		○							○	分割(DL-メチオニンから)
DL-メチオニン					○			○			合成(アクロレインから)
L-フェニルアラニン	Phe		○							○	抽出, 合成
L-プロリン	Pro		○							○	発酵
L-セリン	Ser		○							○	発酵(グリシンから)
L-スレオニン	Thr		○							○	発酵, 合成
L-トリプトファン	Trp		○							○	合成
L-チロシン	Tyr		○						○		抽出
L-バリン	Val		○							○	発酵, 合成

* 伊藤民生: MOL, 8, [12], 15 (1970) の内容を最近の情報により修正した。

* Shigeo Mori 味の素株式会社 商品開発研究所 化学品研究室 (210 川崎市川崎区鈴木町 1-1) 室長
Industrial Aspects of Amino Acids and Polyamino Acids

若干の例外を除き、アミノ酸はL体のみが利用されるので、アミノ酸の工業生産の分野では発酵法が最も広く行なわれている。しかしながら、光学分割の必要のないもの (DL-Met, DL-Ala, Gly), 光学分割との組合せで大量需要のあるもの (L-Glu), 発酵法が有利でないもの (L-Trp) などは合成法も採用されている。

1-1. 抽出法

抽出法はタンパク質の塩酸加水分解物から、イオン交換樹脂による分別、溶解度差による分別沈殿などを組み合わせ、多数のアミノ酸混合物から目的とするアミノ酸を単離する方法である。高純度の製品がなかなか得がたいが、Tyr, Hyp, Cys^{*}Cysなどは依然としてこの方法による。

1-2. 発酵法

糖 (炭素源)^{*1}, アンモニア (窒素源), ビタミン, 無機塩などを含む培地内で微生物を培養し, 菌体外にL-アミノ酸を蓄積させるのがアミノ酸発酵である。アミノ酸発酵がアルコール発酵, 有機酸発酵などと異なる特徴は, 目的物が単に糖の分解生産物として得られるのではなく, 窒素原子が生成物中に取り入れられる生合成代謝を利用している点である。単一アミノ酸の蓄積濃度の高い菌が得られれば, アミノ酸発酵は最も有利なアミノ酸製造法の一つとなる。

しかし自然界に存在するままの菌 (野生株) を使用し, 単一のアミノ酸を工業生産できる例は, Glu, Val, Ala, Glnなどで比較的少ない。これは微生物が自身の発育増殖に必要なアミノ酸はすべて自給し, しかも生合成経路に自動調節機構が存在して, アミノ酸の生成量を各アミ

第1図 微生物によるアミノ酸の生合成経路

ノ酸間でバランスをとっているためである。第1図に微生物によるアミノ酸生合成経路を示す。

いま Glucose からある経路でアミノ酸 X がつくられるとする。もし異常な理由で X が大量に製造されると,

その情報がこの生成経路のいずれかの段階 (たとえば A → B) に伝達され, A → B の反応を阻害し, X の生成をおさえる。これを X は A → B の反応をフィードバック調節するという。これが野生株で単一アミノ酸が得がたい理由である。

特定のアミノ酸を蓄積するには, 生合成経路に欠陥のある変異体 (栄養要求変異株) を人工的につくる必要がある。たとえば B → X の反応を行なう酵素のない変異株が得られたとする。X をその菌の生育に必要なだけの量 (フィードバックの阻害のない量) を加えた培地で培養すると, 原料から B までの反応は調節機能が作動せず

に進行するから, 培地内には B が大量に蓄積される。この方法で Lys, Orn, Cit, Pro, Phe, Tyr, homoserine など多くのアミノ酸が製造される。

栄養要求変異株は野生株に X 線, γ 線, 紫外線などを照射したり, 種々の化合物を添加して突然変異を誘起したのち, 野生株を分離して得られる。

また X が A → B の反応をフィードバック調節する場合に, B を多量に添加すれば B → X の反応は阻害されないから X は大量に蓄積する。これを前駆体添加法といい, Ile, Thr, Trp, Ser などがこの方法で生産される。

森 茂郎氏 昭和31年東京工業大学理工学部化学コース卒業。日清紡績(株)を経て昭和36年味の素(株)入社、以来ポリアミノ酸の開発研究に従事。趣味はそ菜栽培, 味覚の充足。

^{*1} 蜜糖あるいはデンプン糖化液が多く用いられるが, 最近酢酸も使用され, 石油系炭化水素を利用する研究も進んでいる。

グルタメートの側鎖にナフタレン環、カルバゾール環などを導入したポリアミノ酸の合成を行なった。電気的な特性などについては報告されていないが、フィルムとして得られる可能性が高く、主鎖の α -helix 構造が保持されれば、特異的な効果が期待できよう。

PMG を 150°C 以上で熱延伸した場合には α -helix 構造が保持され、配向度、結晶化度の高いフィルムが得られるから、圧電体としての利用が可能となる¹⁷⁾。第2図に PMG フィルムを圧電素子としたマイクロホンの構造図と周波数特性を示す¹⁸⁾。

主鎖がポリペプチド結合であることに着目すると、医療用高分子としての利用が当然考えられてよい。

L-メチルグルタメートとL-プロリンとのコポリマーを用いた外科用縫合糸が考案されており¹⁹⁾、L-プロリン含量の高いほど酵素に侵されやすいといわれている。

われわれは未延伸 PMG (α -helix) 繊維が、生体内で

90日間以内に吸収されることから、ポリグルタミン酸繊維を部分エステル化し、生体内の吸収時間を調節した縫合糸を検討した²⁰⁾。第3図に生体内における挙動を示す。強度の高い未延伸 PMG フィルムは容易に得られるから、手術糸としての利用よりも、フィルムを手術後の癒着防止膜として利用することの方が、後遺症防止のためにも意義のあるテーマと思われる。

ポリアミノ酸の水蒸気、酸素などの透過性が高いことに着目し、人工皮フとしての利用がアメリカで研究され、やけどの治療に有効であると報告されている^{21), 22)}。PMG フィルムを皮膚科領域における特殊な軟膏療法 (ODT 法) に用い、著効を示した結果がわが国でも最近報告された^{23), 24)}。第4図に第2度やけどに用いた結果を示す。これはフィルムにクロマイ P 軟膏を塗布し、びらん面に貼布、上にあてたガーゼのみを交換し、10日後に表皮形成が認められた例である。

錠剤、カプセルなどから薬効成分が徐々に溶出する徐放性薬剤の製造に種々の高分子材料が用いられるが、ポリ- γ -エチルグルタメートの粉末状オリゴマーが圧縮成形できることから、単に薬効成分と混合して打錠するだけで、徐放性錠剤が得られることが見いだされた。第5図に硫酸第一鉄の溶出曲線を示す。

またポリグルタミン酸を錠剤の被覆に用い、胃不溶、腹可溶の錠剤を得る考案もあり²⁵⁾、医薬素材としても安全性の高いものと考えられるから、ポリアミノ酸の用途としてはおもしろい分野となろう。

第2図 PMG を圧電素子としたマイクロホンとその周波数特性¹⁸⁾

第3図 部分エステル化ポリグルタミン酸繊維および PMG 繊維 (延伸糸) の生体内における挙動

治療前

治療10日後

第4図 PMG フィルムのやけどに対する貼布結果²³⁾

賦形剤/FeSO₄……1:1/4, 2:2/3

第5図 ポリ-γ-エチルグルタマートを賦形剤とした徐放性錠剤の溶出曲線

PMG のように疎水性側鎖のみの場合は溶質の透過性がきわめて低いから、人工腎臓用透析膜としての利用を考える場合には側鎖の検討を必要とする。Klein ら²⁶⁾は Copoly (DL-Met, L-Leu) 膜を酸化し-SO₃⁻, -SO₂⁻などを導入、側鎖の極性が上昇すると水和が著しくなり、溶質の透過量も水和に大きく依存することを報告している。セルロース膜に対していかなる利点を見いだすが今後の課題である。

4. おわりに

アミノ酸の供給態勢はかなり整っているが、医薬、食品指向であるため、現在大量生産されているアミノ酸をポリマー原料とする考えはかえって危険である。むしろポリマーとして具備すべき要件を抽出し、それに見合うアミノ酸の製造を考慮すべきであろう。とくに繊維などの研究に際してはこの点が問題になる。本稿がポリアミノ酸の利用に対してなんらかの示唆を与えれば幸いである。

文 献

- 1) アミノ酸, 核酸集談会編: “アミノ酸発酵”, 共立出版, (1972) p. 201
- 2) H. Wakamatsu, J. Uda, and N. Yamakami:

Chem. Comm., 1971, 1540

- 3) W.S. Knowles, M.J. Sabacky, and B.D. Vineyard: *Chem. Comm.*, 1972, 10
- 4) Y. Iwakura, K. Uno, and S. Kang: *J. Org. Chem.*, 30, 1158 (1965)
- 5) 石塚由雄: 高分子, 8, 607 (1959)
- 6) 岩月 誠, 森 茂郎, 桜井節二: 高化, 28, 800 (1971)
- 7) 岩月 誠, 森 茂郎, 桜井節二: 高化, 29, 163 (1972)
- 8) 田中喜一郎, 岩月 誠, 森 茂郎: 高化, 29, 60 (1972)
- 9) 森 茂郎, 岩月 誠: 高化, 印刷中
- 10) 日特公 昭 47-13529
- 11) 日特公 昭 47-33062
- 12) M. Ōya, K. Uno and Y. Iwakura: *Makromol. Chem.*, 154, 309 (1972)
- 13) 森 茂郎: 石油誌, 寄稿中
- 14) J. Noguchi, S. Tokura, N. Nishi: *Angew. Makromol. Chem.*, 22, 107 (1972)
- 15) 桜井節二: 高分子, 18, 9 (1969)
- 16) 榎本孝道, 旗野昌弘: 第 21 回高分子学会年次大会 (1972)
- 17) 日特公, 昭46-8548
- 18) E. Fukada: *Ultrasonics*, 1968, 229
- 19) U.S. 3 331 814
- 20) 日特公 昭 40-28435, 昭 41-21839
- 21) M. Spira, J. Fissette, C.W. Hall, S.B. Hardy, and F.J. Gerow: *J. Biomed. Mater. Res.*, 3, 213 (1969)
- 22) A.I. Walder, P.D. May, C.P. Bingham, and J.R. Wright: *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 15, 29 (1969)
- 23) 矢代昭夫, 金子 修, 小倉美代子, 高木辰男: 昭和医学会 (1972)
- 24) 内田安三, 田原和行, 野口宏道, 矢代昭夫, 高木辰男: 日化第 27 秋季年会 (1972)
- 25) 日特公 昭45-29315
- 26) E. Klein, P.D. May, J.K. Smith, and N. Leger: *Biopolymers*, 10, 647 (1971)