発酵法と合成法の組合せによるヌクレオチド類の製造

竹 西 忠 男^{*1}

1 はじめに

有機合成化学工業は Baeyer によるインジゴの合成以来 100 年の長い歴史を持つ。近年ますます高度化を遂げ、いまやきわめて複雑な構造を持つ化合物が、生物の力を借りることなくつくられることが可能になりつつある。一方近代的発酵工業は第二次大戦以後、ペニシリンをはじめとする抗生物質の発見に端を発し、グルタミン酸、リジンなどのアミノ酸の発酵などが工業化され、工業上画期的な発展をとげている。

発酵、合成いずれの方法によっても得られる物質の場合にそのどちらをとるかはその時点における経済性による。L-グルタミン酸の場合には、価格および供給の不安定なデンプン、糖蜜などの農産物原料に依存するが、光学活性体のみを製造しようという利点を持つ発酵法と、高温高压の工程を含みさらに複雑な光学活性体の分割という工程を伴うけれども、長期的に見て価格の下る方向にある石油化学製品を原料とする合成法の両者が共存しているのが現状である。

また、ヌクレオチド^{*2}のような複雑な構造を持つ化合物の製造については、発酵法と合成法の長所を組合せたプロセスをつくり上げることも一つの有望な手段と考えられる。つまり合成法の持つ高純度性、高濃度性と、発酵法の持つ立体特異性とを、ともに生かす点に著しい特色がある。このような両法の結用例は、アミノ酸¹⁾、ステロイド類²⁾、抗生物質の製造をはじめすでに数多く知られているが、ここでは範囲を核酸関連化合物の分野に限定して述べる。

2 5'-ヌクレオチドの製造法の概略

5'-イノシン酸はヌクレオチドの中では歴史的に最も古く発見された物質³⁾である。1913 年小玉はそのヒスチジン塩がカツオ節のうま味成分であると報告した⁴⁾。さらに 1961 年シイタケのうま味成分が 5'-グアニル酸ナトリウムであることが報告された⁵⁾。またこれら 5'-ヌクレオチドの呈味性、およびこれらと L-グルタミン酸ナトリウムとのうま味の相乗効果についても研究されている⁶⁾。このようなうま味成分の研究がすべてわが国で行なわれたことは特筆すべきことであり、またヌクレオチドの製造法に関してもわが国が世界を遙かにリードしているゆえんでもある。

ヌクレオチドはこれまで核酸、補酵素の構成成分として、またアデノシン三リン酸 (ATP) などの形態で、おもに生化学者の関心をそそってきた。

ところが最近複合調味料の素材として広く一般家庭の食卓にも供されるようになったので、需要の増大に伴い製造法の開発が

広範囲に展開された。量産に適する製造法としては次のようなものがある。i) 亜硫酸パルプ廃液を糖質材料とし、好気培養して得た酵母からリボ核酸を取り出し、5'-ホスホジェステラーゼで酵素分解して 5'-ヌクレオチドを得る方法⁷⁾、ii) リボ核酸を化学的に分解してヌクレオシドを得⁸⁾、その 5'-水酸基をふたたびリン酸化して 5'-ヌクレオチドとする方法、iii) 糖質原料から発酵法によってヌクレオシドを生産し、化学的にリン酸化する方法、iv) 発酵法によって直接ヌクレオチドを得る方法等⁹⁾。これらの内 i), ii) の方法には、呈味性物質以外の種々のヌクレオチドが副生するという難点がある。

呈味力を有する 5'-ヌクレオチドの代表的なものとして 5'-イノシン酸、5'-グアニル酸の構造を下図に示す。

これらの 5'-ヌクレオチドの生合成経路については成書を参照¹⁰⁾されたい。つぎに iii) の方法について述べる。

X線、紫外線、薬剤等で微生物を人工的に変異させると、生合成経路が genetic block を受け、その手前の物質を蓄積するようになる。ヌクレオチドは一般に細胞外排出にさいして脱リン酸されやすく、通常はヌクレオシドとして培養液中に多量にたまることが多い。5'-グアニル酸や 5'-アデニル酸はプリンヌクレオチド生合成の最終生産物であり、菌体内の濃度が限度を越えて増加すると、ある種の調節機構が働いてその生産が抑制される。しかし 5'-イノシン酸や AICA-リボチドは生合成中間体であるため、このような調節機構が働きにくく、それ以降の代謝経路がブロックされた時には細胞内に相当量の蓄積が期待される。

一方ヌクレオシドを有機化的手法でしかも工業化し得るような条件により合成するのは簡単ではない。ヌクレオシドは含窒素複素環の環素素に D-リボフラノースが立体特異的に β-結合したものである。化学的に D-リボースを合成する方法はいくつか知られているが、たとえば D-グルコースからでは少なくとも 6 段階を必要とする¹¹⁾。さらに D-リボースをプリン塩基の特定の位置に β-結合させるのも容易ではない¹²⁾。

ところが微生物の力を借りるとこのように複雑なヌクレオシドを容易に得ることができる。

最近 AICA の 1-β-D-リボフラノシド (以下 AICA-リボシドと略す) が *Bacillus* 属細菌の変異株をもちいる発酵法により容易に得られるようになった。あとで述べるようにこの際にアデニンなどの核酸塩基を加える必要がある。AICA-リボシドの構造は、次に示すようにヌクレオシド類の合成原料としてきわめて魅

*1 Tadao TAKENISHI 味の素株式会社開発企画室：東京都中央区宝町 1-7。

*2 ヌクレオチド (nucleotide)：核酸を構成する構造的単位。プリンまたはピリミジン塩基、糖およびリン酸とからなる。ヌクレオシド (nucleoside) のリン酸エステル。

力的なものである。事実この物質に適当な閉環試薬を作用させて、グアノシン、アデノシンをはじめあとでのべるように多種多彩のヌクレオシドがすでに合成されている。これらヌクレオシド類をさらに化学的にリン酸化すれば、5'-グアニル酸やそのほか種々の呈味性ヌクレオチドが得られる。これらはいずれも発酵法と合成法を巧妙に組合せた例である。

3 各 論

3.1 アデニン

アデニンはアミノ酸、糖類などとともに、地球生物の構成に不可欠な成分の一つで、原始生物の発生に関連して宇宙生化学的にも興味もたれるものである。最近ではまた発酵法による核酸関連物質の製造にももちいられるようになった。

アデニンの生成については、原始地球状態のモデル実験としてメタン、アンモニア、水蒸気の混合物に電子線を照射することによりメタンの 0.02% 程度がアデニンに転化したという報告がある¹³⁾。ついでシアン化水素をアンモニア水溶液中で加熱することにより、多量の樹脂状物（アズルミン酸）とともに微量のアデニンが生成することも知られている¹⁴⁾。しかしこの方法ではアデニンは使用したシアン化水素に対しわずか 0.3~0.5% 程度の収率で生成しているにすぎない。

ところが無水の条件下、すなわちシアン化水素 1 ml を 200 ml の液体アンモニア中で 80°C に 20 時間加熱すると収率が飛躍的に向上し、シアン化水素に対し 22~23% もの収率でシアン化水素の 5 量体であるアデニンが得られることがわかった¹⁵⁾。この反応では、4,5-ジシアノイミダゾール（図 1-II）やシアン化水素の 6 量体である 4,8-ジアミノピリミド [5,4-d] ピリミジン（図 1-III）などが副生する。アデニンの生成機構については、シアン化水素のみではアデニンは得られないこと、およびアンモニアの

代りにメチルアミンなどを用いた実験から図 1 のように推定されている¹⁶⁾。

アデニン合成法としては、この他に最近ホルムアミドとオキシ塩化リンを加熱するか¹⁷⁾、またはクロホルムやオルトギ酸エチルを液体アンモニア中で加熱する方法¹⁸⁾も報告されている。

3.2 5'-イノシン酸

微生物がヌクレオシドを蓄積するという事実は、*Bacillus Subtilis* や *Proteus rettgeri* の変異株に見出された。これらを培養するとイノシンが 1 g/l 程度得られるという報告¹⁹⁾がある。その後菌株、培養条件の改良が進み、X 線による *Bacillus Subtilis* の変異株のうちヒポキサンチンを生産する菌株にさらに X 線を照射して二次的に得られた変異株を、グルコース、アデニン、アミノ酸等を含む培地で培養することにより、イノシンが高収率で得られるようになった²⁰⁾。

また炭素源にフマル酸をもちいてイノシンを蓄積させる例もある²¹⁾。炭素源として *n*-ヘキサデカンや *n*-テトラデカンを用いてイノシンおよびヒポキサンチンを得た報告もある²²⁾。以上のような方法で得られたイノシンを化学的にリン酸化して 5'-イノシン酸を製造する方法の概略を図 2 に示す。発酵液からイノシンを単離するには、菌体を除去しないで²³⁾、加熱処理し、アルカリ性にしたのち強塩基性イオン交換樹脂にイノシンを吸着させる。樹脂を水洗したのち希酢酸でイノシンを溶出する。リン酸化は大過剰のオキシ塩化リンにアセトンおよびイノシン（図 2-I）を加え、少量の水で反応を開始させる。イノシンはまず 2',3'-O-イソプロピリデン体（図 2-II）となり、ひきつづいて 5'-位の水酸基がリン酸化される。したがって製造工程上では実質的に一段階でリン酸化されることになる。生成した 2',3'-O-イソプロピリデンイノシン-5'-ホスホロジクロリデート（図 2-III）を水解したのち、酸水解により保護基を除去すれば 80% 以上の収率で 5'-イノシン酸（図 2-IV）を得る²⁴⁾。

ヌクレオシドのリン酸エステルの実験室的な合成法については総説²⁵⁾もあるので、ここでは工業的に興味あるリン酸化法について簡単に述べる。

ヌクレオシドの 2', 3' 位水酸基を保護してのリン酸化は上にのべた 5'-イノシン酸の製造がその例である。保護基にもいろいろあるが、この場合のようにアセトンとのケタール生成が一般的である。リン酸化剤であるオキシ塩化リンがイソプロピリデン化の触媒をも兼ねている。従来は 2',3'-O-イソプロピリデンヌクレオシドのピリジン溶液を -20°C くらいに冷却してリン酸化を行っていたが、ピリジンなどの塩基を加えることなく水またはアルコール類を添加したオキシ塩化リンを用いてアセトン溶媒中でリン酸化が行なえるようになった。

このほか、*m*-クレゾール中酸化ホウ素とオキシ塩化リンで反応させる方法や²⁶⁾、リン酸トリアルキル中でオキシ塩化リンを働かせて、短時間で収率よくリン酸化する方法²⁷⁾がある。後者は無保護のヌクレオシドにも適用しうる。リン酸化剤としてオキシ塩化リンのかわりに三塩化リンを用いる例もある。この場合にはまず 5'-亜リン酸エステルが生成し、これを酸化してリン酸エステルをうる²⁸⁾。

無保護のヌクレオシドの 5' 位の水酸基のみを選択的にリン酸化することが一番望ましいが、このような例としては Todd らのニコチンアミドヌクレオシドのオキシ塩化リンによるリン酸化²⁹⁾

図 1 アデニンの生成機構

図 2 5'-イノシン酸の製法

が最初のものである。

最近、リン酸トリアルキル中で 2', 3' 位の保護されていないヌクレオシドをオキシ塩化リンで選択的にリン酸化して 5'-ヌクレオチドをうる方法が見出されているが²⁷⁾、この反応は工業的にも興味ある方法といえる。

以上のような有機化学的リン酸化法のほかに酵素を用いるリン酸化法もある。ヌクレオシド・キナーゼやヌクレオシド・ホスホトランスフェラーゼなどはリン酸化反応に寄与する酵素である。*p*-ニトロフェニルリン酸³⁰⁾、5'-シチジル酸や 2', (3')-シチジル酸³¹⁾をリン酸供与体とするヌクレオシドホスホトランスフェラーゼが広く検索されている。このうち *Pseudomonas*, *Serratia* 属の細菌などはヌクレオシドの 5' 位の水酸基を特異的にリン酸化する能力を持つ。この方法を用いて *p*-ニトロフェニルリン酸をリン酸供与体としてイノシン、グアノシンから 80% 以上の高収率で 5'-イノシン酸、5'-グアニル酸を製造することができる。

3.3 5'-グアニル酸

4-amino-5-imidazolecarboxamide (AICA) が、サルファ剤を

与えた *E. coli* の培養液中に蓄積されることが 1947 年に報告された³²⁾。そのリボチドはプリンヌクレオチド生成経路の重要な中間体であることがわかった³³⁾。また最近、*Bacillus subtilis*³⁴⁾ または *Bacillus megaterium*³⁵⁾ の人工変異株の培養で AICA-リボチドが蓄積することが報告されている。これらはプリン塩基要求変異株であるから、アデニンなど天然に存在するプリン塩基類を培地に添加する必要がある。*Bacillus megaterium* をもちい、グルコース 80 g/l を含む培地で 65 時間好気培養すると、培養液中に 15 g/l の AICA-リボチドを生産することができ³⁶⁾、工業的方法としても興味深い。また *Bacillus cereus* の変異株の培養によっても、AICA-リボチドが蓄積することが知られている³⁷⁾。

Bacillus subtilis のイノシン生産菌に X 線を照射してイノシンと同時にグアノシンを生産する変異株に誘導することもできる³⁸⁾。またイノシン生産菌にある種の核酸誘導体に対する耐性を付加することによってもかなり高収率でイノシン、グアノシンを得ることができる³⁹⁾。このように発酵法によってグアノシンが蓄積される場合には 3・2 で述べた方法でリン酸化することによって 5'-グアニル酸が得られる。AICA-リボチドからの場合には合成有機化学的手法によって塩基部分を閉環してグアノシンに誘導した上でリン酸化を行なう。AICA-リボチドの閉環によるグアノシン合成法としてはじめに試みられたのはイソチオシアン酸ベンゾイルを用いる方法⁴⁰⁾であった。ここでは工業的に有利と思われるメチルキサンテン酸塩を用いる方法⁴¹⁾について述べる。製造の概略を図 3 に示す。発酵液から AICA-リボチドを単離するには、まず陽イオン交換樹脂に吸着させ、ついで希アンモニア水で溶出する。得られた AICA-リボチド (図 3-I) を水酸化ナトリウムを含むメタノールに溶かし、二硫化炭素を加えて加熱すると、AICA-リボチドは生成したメチルキサンテン酸ナトリウムと反応して、2-メルカプトイノシン (図 3-II) となる。溶媒を除去した後、過酸化水素水で酸化し、酸化生成物を含む反応液に過剰のアンモニア水を加えて加熱すると、AICA-リボチドからの収率は 60~70% であるグアノシン (図 3-III) が高収率に得られる。こうして得られたグアノシンはオキシ塩化リンにより容易に 5'-グアニル酸 (図 3-IV) にすることができる。

図 3 5'-グアニル酸の製法

3・4 アデノシン

*Proteus rettgeri*⁴²⁾ または *Bacillus subtilis*⁴³⁾ の変異株が細胞外にアデノシンを蓄積することが知られているが、ここでは AICA-リボシドを有機化学的に閉環してアデノシンを合成する方法⁴⁴⁾について述べる。

図4に製法の概略を示す。まず AICA-リボシド (図4-I) を無溶媒下、無水酢酸-トリエチルアミンで処理し、糖部分のみ選択的にアセチル化されたトリアセチル体 (図4-II) を得る。ついでクロロホルム中でオキシ塩化リン-トリエチルアミンにより酸アミド基を脱水してシアノ体 (図4-III) とする。つぎに酸触媒の存在下にオルトギ酸エチルを縮合させ、つづいてメタノール性アンモニア水によって閉環と同時に糖部分の脱アセチル化を行なうと、アデノシン (図4-V) の結晶が析出してくる。AICA-リボシドからの収率は 40~50% である。

3・5 呈味性ヌクレオチド類の合成

ヌクレオチドの化学構造と呈味性に関しては 6-位に水酸基を有する 5'-プリンリボヌクレオチドが呈味性を有すると報告されている⁶⁾。その後 2'-位の水酸基が水素で置換された 2'-デオキシ-5'-イノシン酸や 2'-デオキシ-5'-グアニル酸もうま味を有することが見出された⁴⁵⁾。

最近 AICA-リボシドから種々の 2-置換プリンヌクレオチドが

合成され、その呈味性に関して興味ある結果が得られた⁴⁶⁾。

AICA-リボシドあるいはその 2',3'-O-イソプロピリデン体⁴⁷⁾ (図5-I) は無水酢酸存在下オルト酢酸エチル⁴⁸⁾と加熱するか、またはアルコール存在下で酢酸エチルと加熱⁴⁹⁾すると 2-メチルイノシン誘導体になる。これに 3・2 で述べたリン酸化法を適用すると 2-メチル-5'-イノシン酸二ナトリウム 6 水塩に誘導できる⁵⁰⁾。この物質の L-グルタミン酸ナトリウムとの相乗効果による呈味強度は、5'-イノシン酸二ナトリウム 7.5 水塩のそれを 1 とした場合に 2.3 であり、5'-グアニル酸二ナトリウム 7 水塩とはほぼ同程度である。また I をメチルキサントゲン酸カリウムで閉環すると 3・3 で述べた AICA-リボシドからのグアノシン合成の場合と同様に反応して 2-メルカプトイノシン誘導体 (図5-III) が得られる。これをアルカリ性水溶液中ヨウ化メチルでメチル化すると 2',3'-O-イソプロピリデン-2-メチルチオイノシンを得る。オキシ塩化リンでリン酸化すると 2-メチルチオ-5'-イノシン酸二ナトリウム 6 水塩が得られる⁵¹⁾。この物質は驚くべきことに 5'-イノシン酸塩の 8 倍もの呈味強度を示す。

このほか興味ある 2-置換-5'-ヌクレオチド類の呈味強度を表 1⁴⁶⁾ にまとめた。

図4 アデノシンの製法

図 5 呈味性ヌクレオチドの合成

表 1 2-置換ヌクレオチドの呈味作用

ヌクレオチド	相対強度*
5'-イノシン酸二ナトリウム 7.5 水塩	1.0
5'-グアニル酸二ナトリウム 7 水塩	2.3
2-メチルチオ-5'-イノシン酸二ナトリウム 6 水塩 (IV)	8.0
2-エチルチオ-5'-イノシン酸二ナトリウム 2 水塩	7.5
N ² -メチル-5'-グアニル酸二ナトリウム 5.5 水塩	2.3
N ² , N ² -ジメチル-5'-グアニル酸-5'-グアニル酸二ナトリウム 2.5 水塩	2.4
2-メチル-5'-イノシン酸二ナトリウム 6 水塩 (II)	2.3
2-エチル-5'-イノシン酸二ナトリウム 1.5 水塩	2.3

* 5'-イノシン酸二ナトリウムとグルタミン酸二ナトリウムとの呈味の相乗効果を基準とする。

4 お わ り に

本稿では触れなかったが微生物が生合成を行なうにあたって、外界にある適当な素材——たとえばプリン塩基など——を汲み上げて代謝中間体、もしくは最終生成物をつくることことができる。これが salvage 合成といわれるものでいわば半生合成である。*Bacillus subtilis* の変異株を用いてアデニンから 62% の収率でアデノシンが得られ、これを 5'-イノシン酸に誘導した例⁶²⁾や化学的に合成された非天然系の塩基を受容体として 2-クロロイノシン⁶³⁾を Salvage 合成でつくった例もある。

今後は生化学の進歩によりさらに多くの微生物の働きが解明されることになる。そして微生物の力にたよった工業はますますその分野を拡大し、単なる発酵工業のみでなく化学工業との結合といった形態にまで発展することが期待される。とくにファインケミカル分野では本稿でのべたような合成法、発酵法の結びつきが一つの方向を示唆するものではなかろうか。

本稿の作成にあたって協力いただいた味の素(株)中央研究所、角田、城、加藤、熊代、鈴木各博士に感謝の意を捧げたい。

一 文 献

- 1) 竹西, 杉田, 化学と工業, 21, 197 (1968).
- 2) D. H. Peterson, C. H. Murray, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 1871 (1952).
- 3) J. Vonliebig, *Ann.*, 62, 257 (1847).
- 4) 小玉, 東京化学雑誌, 34, 751 (1913).
- 5) 中島, 市川, 釜田, 藤田, 農芸化学, 35, 797 (1961).
- 6) 国中, 農芸化学, 34, 489 (1960); 池田, 戸井, 前田, 古川, 農芸化学会関東支部大会講演 (1960).
- 7) 国中, 大塚, 小林, 坂口, 特許公告, 昭 36-4977, 国中, 坂口, 特許公告, 昭 36-5287; 大村, 緒方, 杉野, 五十嵐, 米田, 中尾, 須原, 特許公告, 昭 36-16630.
- 8) 宮井, 矢野, 沼田, 林, 特許公告, 昭 40-12717; 矢野, 沼田, 新田, 妹尾, 特許公告, 昭 41-16389.
- 9) 青木, 百瀬, 近藤, 村松, 角田, 元崎, 特許公告, 昭 37-1700.
- 10) J. M. Buchanan, "The Nucleic acid 3", 304, Academic Press (1960).
- 11) J. C. Soroden, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 808 (1950).
- 12) 石戸, 佐藤, 生物化学実験法 X, 65, 共立出版社 (1968).
- 13) C. Palm, M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 2115 (1962).
- 14) J. Oró, A. P. Kimball, *Arch. Biochem. Biophys.*, 94, 217 (1961).
- 15) H. Wakamatsu, Y. Yamada, T. Saito, I. Kumashiro, T. Takenishi *J. Org. Chem.*, 31, 2035 (1966); Y. Yamada, I. Kumashiro, T. Takenishi, *ibid.*, 33, 642 (1968).
- 16) Y. Yamada et al., *Bull. Chem. Soc. Japan*, in press.
- 17) 森田, 落合, 丸本, 特許公告, 昭 43-6955; M. Ochiai, R. Marumoto, S. Kobayshi, H. Shimazu, K. Morita, *Tetrahedron.*, 24, 5731 (1968).
- 18) 小林, 本庄, 日化第 21 年会講演 (1968).
- 19) 青木, 百瀬, 角田, 元崎, 特許公告, 昭 36-14550.
- 20) R. Aoki, H. Momose, Y. Kondo, N. Muramatsu, Y. Tsuchiya, *J. Gen. Appl. Microbial*, 9, 387, 397, 403

- (1963).
- 21) 大沢, 渡辺, 特許公告, 昭 43-19836.
 - 22) T. Iguchi, I. Takeda, *Agr. Biol. Chem.*, 30(7), 709 (1966).
 - 23) 小森, 石渡, 鈴木, 土屋, 特許公告, 昭 39-2886.
 - 24) 土屋, 竹西, 加藤, 森, 吉川, 市川, 特許公告, 昭 40-18319; 土屋, 竹西, 加藤, 村松, 吉川, 市川, 特許公告, 昭 40-12718; 土屋, 竹西, 加藤, 森, 吉川, 市川, 特許公告, 昭 40-24625, 同昭 41-16178.
 - 25) 向山, 畑, 光延, 有機合成化学, 20, 969 (1962); 向山, 光延, 同誌, 25, 289 (1967).
 - 26) 増田, 本庄, 藤井, 今井, 高野橋, 特許公告, 昭 42-11069.
 - 27) 吉川, 草塩, 加藤, 竹西, 特許公告, 昭 42-4348, 昭 42-11071; M. Yoshikawa, T. Kato, T. Takenishi, *Tetrahedron letters*, 5065 (1967).
 - 28) 本庄, 丸本, 特許公告, 昭 43-22598.
 - 29) A. R. Todd, L. J. Haynes, G. W. Kenner, N. A. Hughes, *J. Chem. Soc.*, 1957, 3727.
 - 30) K. Mitsugi, K. Komagata, M. Takahashi, H. Iizuka, H. Katagiri, *Agr. Biol. Chem.*, 28, 586 (1964).
 - 31) K. Mitsugi, A. Kamimura, M. Kimura, S. Okumura, *Agr. Biol. Chem.*, 29, 1109 (1965).
 - 32) C. L. Fx Jr., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 51, 102 (1942); M. R. Stten, C. L. Fx Jr., *J. Biol. Chem.* 161, 333 (1945); W. Shive, W. W. Ackermann, M. Gordon, M. E. Getzendener, R. E. Eakin, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 725 (1947).
 - 33) J. S. Gots, *Arch. Biochem.*, 29, 222 (1950).
 - 34) T. Shiro, A. Yamanoi, S. Konishi, S. Okumura, M. Takahashi, *Agr. Biol. Chem.*, 26, 785 (1962).
 - 35) K. Kinoshita, T. Shiro, A. Yamazaki, I. Kumashiro, T. Takenishi, T. Tsunoda, *Biotech. Bioeng.*, IX, 329 (1967).
 - 36) 木下, 青木, 山野井, 城, 農芸化学, 42, 529 (1968).
 - 37) 金光, 秋元, 伊藤, 三村, 特許公告, 昭 43-20717.
 - 38) 小西, 影山, 城, *Amino Acid and Nucleic acid*, 16, 100 (1967).
 - 39) S. Konishi, T. Shiro, *Agr. Biol. Chem.*, 32(3), 396 (1968).
 - 40) A. Yamazaki, I. Kumashiro, T. Takenishi, *J. Org. Chem.*, 32, 1825 (1967).
 - 41) 竹西, 山崎, 目黒, 熊代, 特許公告, 昭 42-11755; A. Yamazaki, I. Kumashiro, T. Takenishi, *J. Org. Chem.*, 32, 3032 (1967); 山崎, 熊代, 竹西, 特許公告, 昭 42-9595.
 - 42) 青木, 村松, 玉川, 角田, 元崎, 特許公告, 昭 37-1700.
 - 43) 小西, 久保田, 青木, 城, 日本農芸化学会講演 (1964).
 - 44) 鈴木, 目黒, 熊代, 竹西, 日化第 21 年会講演 (1968).
 - 45) 中尾, 緒方, 農化関東支部大会講演 (1960).
 - 46) S. Yamaguchi, T. Yoshikawa, S. Ikeda, T. Ninomiya, *Agr. Biol. Chem.*, 32(7), 797 (1968); I. Kumashiro, A. Yamazaki, T. Meguro, T. Takenishi, T. Tsunoda, *Biotech. Bioeng.*, X, 303 (1968).
 - 47) 森, 齊藤, 加藤, 竹西, 特許公告, 昭 41-6465.
 - 48) 齊藤, 目黒, 熊代, 竹西, 特許公告, 昭 42-4346.
 - 49) A. Yamazaki, I. Kumashiro, T. Takenishi, *Chem. Pharm. Bull.*, 16, 1561 (1968).
 - 50) 齊藤, 目黒, 熊代, 二宮, 特許公告, 昭 42-23432.
 - 51) A. Yamazaki, I. Kumashiro, T. Takenishi, *J. Org. Chem.*, 32, 3258 (1967); Idem., *Chem. Pharm. Bull.*, 16, 338 (1968).
 - 52) T. Hara, Y. Koaze, Y. Yamada, M. Kojima, *Agr. Biol. Chem.*, 26, 61, 656, 740, 747 (1962).
 - 53) A. Yamanoi, Y. Hirose, M. Aoki, T. Shiro, *J. Gen. Appl. Microbial*, 11(4), 339 (1965).

アミノ糖類の発酵生産と生合成機構

梅沢 純夫・土屋 務^{*1}

1 緒 論

アミノ糖類の生合成の研究はアミノ多糖類(甲殻類や菌類の多糖類), ムコ多糖類などの生合成の研究とともに発展してきたが, 他方, 近年抗生物質の構成成分として珍らしい種類のアミノ糖が発見され, なお抗生物質のなかには分子全体としてアミノ糖類に属するものかなりあり, 有用な抗生物質がこの種のなかに見いだされるにおよび, アミノ糖類の生合成の研究はこれらのアミノ糖を含む抗生物質の生合成の研究とともに最近著しく発展した。

本稿においては, 紙面に限りがあるから, アミノ単糖と分子全体としてアミノ糖に属する抗生物質の生合成について, 代表的な例をあげて最近の研究を主として述べる。

2 アミノ単糖類

アミノ単糖類は単糖がアミノ化されて生成するのであるが, そ

の過程はグルコースの場合が, この糖が広く天然に存在するので, 最も詳細に研究されている。ガラクトサミンはUDP^{*2}-N-アセチル-D-グルコサミンがエピメラーゼによってエピメル化して生成する。グルコサミンはつぎに述べるようにグルコースからリン酸エステルをへて, これがアミノ化され, つぎにアセチル化されてN-アセチル-D-グルコサミンリン酸エステルとなる。さらにUDP-N-アセチル-D-グルコサミンとなり, グルコシド結合を形成して, たとえばキチンになる。このように, アミノ糖類は多糖類の形成にとりこまれてしまうので, 遊離アミノ糖は従来天然に見いだされたことがなかった。

D-グルコサミン

3-アミノ-3-デオキシ-D-グルコース

^{*1} Sumio UMEZAWA, Tsutomu TSUCHIYA 慶応義塾大学工学部応用化学教室：東京都小金井市市原町。

^{*2} ウリジン-5'-二リン酸。