1 ★ 業 界 情 勢

アミノ酸類の用途および製造の展望

日 野 哲 雄*

Tetsuo HINO

約2年前本誌にアミノ酸類の製造について資料を報じた¹⁾がその後この業界は予想された以上に活発となり用途から見ても製造技術から見ても新生面が開けたように見受けられる。

化学調味料であるグルタミン酸ナトリウムは発酵法に続いて石油化学工業の一端としての合成法が確立されてその生産が軌道に乗り昨年(1963年)には約4.5万tが日本で生産された。この量は全世界の生産量の約3分の2に近いと推定される。グルタミン酸は生産規模からいっても製造技術面から見ても他のアミノ酸に比べて格段の差があり紙数の限られた本報からははぶかせて載き、それ以外のアミノ酸および誘導体について用途と製造の面から近況を展望してみることにしたい。

前報で示したように日本のアミノ酸業界が世界の同業界に占める位置はかなり高いが、まだ発展期にあるためまとめられた実績に乏しく、したがってここにあげられる数字は正確性を欠くことをお断りしておく。

グルタミン酸に関しては次にあげる総説を参考にされたい。

大枝:「グルタミン酸ソーダ製造技術の変遷」化学と工業 14 204 (1961)

吉田:「グルタミン酸の合成法」日化協月報 13 371 (1960)

小原, 前田:「グルタミン酸ナトリウム」食品工業 6 54 (1963)

竹之内, 坂田:「アミノ酸の結晶化」化学と生物 1 146 (1963)

1. 用途面の展望

1. 医薬品としての用途 日本における医薬品の生産は毎年20%近くは上昇を示しているが、その中でもタンパク・アミノ酸製剤の生産額は表1に示すように1962年には約60億円に達し1960年の2倍を越えてい

る。その伸び率はグルコノラクトン製剤やクロラムフェニコール製剤をしのぐものであって1963年には前年比30%増し以上に達すると推定される²⁾。

表1 日本における製剤別医薬品生産額(主要なもの)²⁾
百万円

医 薬 品 の 種 類	昭和35年	昭和36年	昭和37年
ビ タ ミ ン B ₁ 剤	5,044	10,860	17,819
抗ヒスタミン剤 (含有剤を含む)	4,522	5,571	16,086
グルコノラクトン製剤 (誘導体を含む)	5,765	3,927	10,351
クロラムフェニコール製剤	4,348	5,294	7,883
タンパク・アミノ酸製剤	2,301	3,830	5,999
(上記の中総合アミノ酸製剤)	199	3,111	4,099
ペ ニ シ リ ン 製 剤	1,989	1,939	2,620
ス ル フ ァ ジ メ ト キ シ ン	1,678	1,865	1,857
硫 酸 カ ナ マ イ シ ン	696	2,304	1,745
ク ロ ル プ ロ マ ジ ン 製 剤	981	1,223	1,257
ビ タ ミ ン C 剤	633	751	1,192

タンパク・アミノ酸製剤としてまとめられている製剤中大部分は総合アミノ酸製剤であって6~16種類のアミノ酸を混合したものを主成分とする注射液(輸液)・内服液・錠剤である。それぞれの製剤についてアミノ酸配合量を5例あげると表2のとおりである。人体内で合成されることのできない理由で必須アミノ酸と呼ばれるグループが重要視されていることはいうまでもないが、その他のアミノ酸も配合されていてそれぞれの比率にはかなり差が見られる。

アミノ酸単体またはその塩類もしくは簡単な誘導体で医薬品として用いられるものもアスパラギン酸塩のように急激に増大しているがそれらの中主なものを薬理効果と共に表3にあげる。〔参照:千畑「アミノ酸の医薬への応用」Anino acids(発酵と代謝)51(1962)〕

他の薬理効果のある物質とアミノ酸を塩結合あるいは有機結合させ相互効果を持たせる医薬品としてビタミン、抗生物質等と結合させた4例

* 味の素株式会社川崎工場(神奈川県鈴木町)

表 2 総合アミノ酸製剤のアミノ酸組成 (*印必須アミノ酸)

製 剤 アミノ酸	O社輸液 (日本)	D社輸液 (日本)	D社内服液 (日本)	S社錠剤 抗コレステロール 剤(仏国)	A社輸液 (米国)
	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/錠	mg/dl
*L-イソロイシン	550	900	90	29 (DL体)	250
*L-ロイシン	1,230	1,020	102	—	620
*L-リジン塩酸塩	1,865	900	112	—	370
*L-メチオニン	710	900	90	—	130
*L-フェニルアラニン	870	600	60	—	150
*L-スレオニン	540	600	60	—	260
*L-トリプトファン	181	300	30	—	96
*L-バリン	610	900	90	34.6 (DL体)	260
L-アラニン	—	—	—	6.7 (DL体)	95
L-アルギニン塩酸塩	800	1,340	210	—	290
L-アスパラギン酸	—	—	200(K)	—	120
グリシン	1,000	1,670	306	22	420
L-グルタミン酸	—	—	50(Na)	—	240
L-ヒスチジン塩酸塩	400	650	100	—	120
L-プロリン	—	—	—	—	133
L-セリン	—	—	—	7.7 (DL体)	170

表 3 アミノ酸および簡単な誘導体の医薬品としての効能(主なもの)

アミノ酸名	投与形態	主な効能(薬理効果)
L-アルギニン	塩酸塩 酸性アミノ酸塩 有機酸塩	アンモニア中毒に基く肝機能低下の回復, 肝硬変の治療。
L-アスパラギン酸	K, Mg 塩 塩基性アミノ酸塩	疲労回復, 肝障害の治療
L-シスチン L-システイン L-システインアミド	単 体	解毒作用 放射線障害の治療および予防
L-グルタミン	単 体	アルコール中毒の予防, 胃, 十二指腸潰瘍の治療
L-ヒスチジン	塩酸塩	胃, 十二指腸潰瘍の治療 貧血の治療
α -メチル-L-ヒスチジン	エチルエステルおよびその塩酸塩	抗ヒスタミン作用
DL-メチオニン	単 体	抗脂肪肝作用, 解毒作用
メチル, メチオニン	塩酸塩	抗潰瘍作用
スルフォニウム(ビタミンU)	硫酸塩	—
L-オルニチン	塩酸塩 アスパラギン酸塩	アンモニア中毒に基く肝臓機能の低下回復

をあげれば次の通りである。

名 称	効 能	文 献
アミノ酸とビタミンの塩結合 L-リジンアスコルビン酸塩 L-リジニコチン酸塩	リジンとアスコルビン酸の総合効果 リジンとニコチン酸アミドの総合効果	3) 4)
アミノ酸と抗生物質の塩結合 テトラサイクリン-L-メチレンリジン塩	テトラサイクリンの水に対する溶解度を増し副作用を減少させる。	5)
アミノ酸とニュークレオサイドの結合 $ \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \quad \\ \text{CH} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{S-アデノシルメチオニン} \\ \text{CH}_2\text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{CHCH}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOOH} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{NH}_2 \end{array} $	活性なメチル基供与体として解毒作用	6)
アミノ酸とスルファミンとの塩結合 L-アルギニンとスルフィソキサゾールとの塩	水に対する溶解度を高め副作用を弱める。	7)

2. 食品添加用としての用途

植物性タンパク質の価値を高めるためにその制限因子になっているアミノ酸を補足することは少量で充分な効果を与えることが明らかになり、穀類の摂取が多い東洋民族では食品のアミノ酸強化は栄養改善に有効な手段であって、特に発育期には成長促進の効果がいちじるしい。各タンパク質に対して補足効果のいちじるしいアミノ酸とその添加量は表4の通りである⁸⁾。

表 4 植物性タンパク質に対するアミノの補足⁸⁾

植物性蛋白質の種類	米	小麦	トウモロコシ	大豆
補足アミノ酸とその添加量	L-リジン 0.4% L-スレオニン 0.2%	L-リジン 0.3%	L-リジン 0.3% L-トリプトファン 0.06%	DL-メチオニン 0.8%

このようにリジンが共通性があり価格も実用化の段階にきており、日本においても学童給食に添加されようとしている。

10数種のアミノ酸の混合物がタンパク質の代用可能であることは小動物から人体に至るまで実証済みであるが、将来宇宙旅行の食物としてまたは非常食として長期にわたるアミノ酸混合物の摂取が予想されるため大規模な人体実験が行なわれていることがタイム誌にも報道された⁹⁾。

呈味改善のためにグルタミン酸以外のアミノ酸が利用される例も近年ますます多くなりつつある。古くからは合成酒に対してグリシン・アラニン等の甘味を有するアミノ酸が添加される例があり、緑茶、玄米茶に対してアルギニンを添加する例¹⁰⁾などがある。

3. 飼料添加剤としての用途

魚粕の生産が減少しつつある現在、配合飼料に魚粕の混合割合が減り始めており、その補いとしてメチオニン・リジンの添加が実用化され始めた。特に前者はDL体で充分であり価格も廉くなったこともあって大幅に利用され始めた。全世界で

現在 DL メチオニンは約 1,000 t 以上が年に飼料に用いられているが、ますます増加すると推定される。L-リジンは脱脂大豆の混合割合の多い飼料（欧州のように大麦・落花生粕などが多い飼料）に有効であって、仔豚の増体重に特に効果がある。

4. ペプチドおよびアミノ酸ポリマー原料としての利用 アミノ酸をペプチド結合により結びつけ多くの種類のペプチドをつくり、あるいはさらに重合度を高め合成タンパク質をつくる研究はきわめて多く、詳細は他に譲るがその実用化は将来に待つところが多い。〔参照：桐村「合成タンパク質研究の現状と将来」高分子 12 174 (1963)〕

絹に近い光沢および触感を有し耐薬品性、耐熱性にすぐれ乾強度 2.8 g/d、伸度約 10% というポリ-L-アラニン繊維¹¹⁾もその例で、合成繊維の共通欠点といわれる吸湿性、染色性能などがいちじるしく改善されることが期待される。その他帯電防止作用を有するといわれるポリ-L-アスパラギン酸やポリ-L-グルタミン酸繊維も有望であろう。

比較的低分子のペプチドとしてオキシトシン、バソプレッシン、ブラジキニン等の生理活性ペプチドはすでに合成品が医薬品として市販されている。これらのペプチドのアミノ酸結合順序と生理効果は次の通りである。

名 称	構 造	生理効果
オキシトシン	Gly-Tyr-Ileu-GluNH ₂ -AspNH ₂ -Gly-Pro-Leu-GluNH ₂	陣痛促進作用、子宮収縮作用
ブラジキニン	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg	血圧降下作用
アンジオテンシンII	Asp-Arg-Val-Tyr-Ileu-His-Pro-Phe	血圧上昇作用

これらの合成ペプチドは極少量 (γ-単位) で副作用のない薬理効果がえられるので価格は高いが需要は多くなりつつあり、この方面の原料としてアミノ酸需要も広がることが予想される。

5. その他の用途 合成ゴム (SBR) の弾性を保持する充テン剤としてアミノ酸を用いると効果がある¹²⁾ことが考案されている。

また米麴をつくる時に酸性アミノ酸のアルカリ塩を添加してアルカリプロテアーゼを強めるという報告¹³⁾もある。

II. 製造面の展望

タンパク質を原料としてその加水分解物から抽出分離する抽出法と、糖を主原料とし微生物を培養して目的とするアミノ酸を蓄積させる発酵法と、比較的簡単な有機

化合物を出発原料としてアミノ酸を合成する合成法の 3 方法がそれぞれの特徴を生かして改良を遂げ、コスト低下の実績をあげている。1963 年に日本において生産されたアミノ酸量をその製法と共に表示すると表 5 のとおりである。前報であげた 1961 年の生産量に比べアスパラギン酸が 100 倍以上伸びたのを始めオルニチンのように昨年始めて顔を出したのものもありいずれもかなり増産されている。製法は大幅な変更は少ないが、バリン・イソロイシン・アスパラギン酸・オルニチンが主として発酵でつくられ、欧米では合成法による DL-メチオニンと発酵法による L-リジンが製造されているのが目立つ。

次に市販価格は数年前に比べると大幅に下がっているが、まだ kg 当り数万円のものもあり、1,000 円以下のグルタミン酸に比べて違いはまだまだ大きい。医薬品級のアミノ酸類をバルクサイズの国際価格 (ドル・kg 当り) によって 6 グループに分けてみると表 6 のようになる。価格は 1964 年 始めのものであり、取引引単位や品質により差があることはいうまでもない。

表 5 日本におけるアミノ酸の推定生産量 (1963 年) とその製造方法

アミノ酸	生産量 kg/年	製造方法 () 内は開発 中のものを示す
DL-アラニン	20,000	合成
L-アラニン	500	抽出 (合成, 発酵)
L-アルギニン塩酸塩 (L-アルギニンを含む)	50,000	抽出
L-アスパラギン酸 (塩類を含む)	80,000	発酵
L-シスチン	5,000	抽出
グリシン	40,000	合成
L-グルタミン酸 (塩類を含む)	45,000,000	抽出, 発酵, 合成
L-グルタミン	8,000	合成, 発酵
L-ヒスチジン塩酸塩 (L-ヒスチジンを含む)	12,000	抽出
L-ハイドロキシプロリン	100	抽出
L-イソロイシン	4,000	発酵
L-ロイシン	10,000	抽出
L-ロイシン+L-イソロイシン混合物 (2:1)	15,000	抽出
L-リジン塩酸塩	150,000	抽出, 発酵 (合成)
DL-メチオニン	150,000	合成
L-オルニチン塩酸塩	2,000	発酵
L-フェニルアラニン	12,000	抽出, 合成
L-プロリン	800	抽出
L-セリン	400	抽出
DL-スレオニン	5,000	合成
L-スレオニン	12,000	合成, 抽出
DL-トリプトファン	3,000	合成
L-トリプトファン	4,000	合成
L-チロシン	4,000	抽出
DL-バリン	1,000	合成
L-バリン	10,000	抽出, 発酵, 合成

表6 アミノ酸の国際価格(バルク kg 当り)による分類
[1964年始め]

kg 当り価格	アミノ酸
2~5ドル	L-グルタミン酸, グリシン, DL-アラニン, DL-メチオニン
7~10ドル	L-リジン塩酸塩, L-アスパラギン酸, DL-バリン
18~35ドル	L-チロシン, L-シスチン, L-ロイシン, L-ヒスチジン塩酸塩, L-メチオニン, L-アルギニン塩酸塩, L-グルタミン, L-アルギニン, L-ヒスチジン
40~70ドル	L-オルニチン塩酸塩, DL-スレオニン, DL-トリプトファン, L-バリン, L-フェニルアラニン
100~150ドル	L-トリプトファン, L-スレオニン, L-プロリン, L-アラニン, L-セリン
150ドル以上	L-イソロイシン, L-ヒドロキシプロリン

次に各方法別に最近の報文にあらわれた改良法のうち主なものを紹介してみる。

1. 抽出法 L-スレオニン, L-セリンはタンパク質加水分解物から分離するのが困難視されていたが, それぞれを単離, 高収率で取得できるようになった。すなわちスレオニン・セリン区分をタンパク質分解物より単離するのは強酸性イオン交換樹脂, 強塩基性イオン交換樹脂, 弱塩基性イオン交換樹脂を組み合わせる貫流法¹⁴, ¹⁵, さらに KL-スレオニンおよび L-セリンの混合結晶をそれぞれ単離するには Na 塩としてエタノール処理することによりスレオニンの塩を選択抽出する方法¹⁶による。

L-イソロイシン・L-ロイシンの混合結晶は比較的容易に分離されるが, イソロイシン組成を高めさらに単独に分離することはむづかしい。混合物を熱水に溶かし当量に満たない銅イオンを加えて難溶性のロイシン銅を沈殿させ, その母液の L-イソロイシン濃度を高める方法¹⁷や, 当量に近い塩酸を加え低級アルコールで L-イソロイシンを選択的に抽出してイソロイシンを濃縮する方法¹⁸が考案された。濃縮されたイソロイシンをさらにコバルト塩にして低級アルコールで抽出し純度の高いイソロイシンを単離する方法¹⁹もある。

2. 合成法 グルタミンはグルタミン酸より誘導されるが, その γ -メチルエステルをアンモニアと二硫化炭素で低温処理する改良法²⁰が報告された。

トリプトファンの合成法としてグルタミン酸合成の中間体でもある β -シアノプロピオンアルデヒドから β -シアノエチルヒダントインにし, ニトリルの還元によってアルデヒドにしたものとフェニルヒドラジンを縮合させさらに閉環して DL-トリプトファンをえる方法が開発されつつあると聞いている²¹。

リジンの合成法についてはカプロラクタムを出発原料として次の3工程でラセミ分割を経て製造する方法²²が

パイロットプラント運転中であるといわれる。

3. 発酵法²³⁾ グルタミン酸以外で発酵法によって量産化されているアミノ酸類について前駆物質添加の有無, 菌名, 蓄積量を表7で示す。

表7 発酵法によるアミノ酸(量産化しているもの)

アミノ酸名	前駆物質	菌名(主要なもの)	蓄積量
L-グルタミン	なし	<i>Microbacterium flavum</i> var. <i>glutami</i>	グルタミン対糖 20% N-アセチルグルタミン対糖 14%
L-リジン	なし	<i>Micrococcus glutamici</i> (ホモセリンあるいはメチオニンとスレオニン要求株)	3~4 g/dl (対糖 25~30%)
L-オルニチン	なし	<i>Micrococcus glutamici</i> (チトルリン要求株)	2.6 g/dl
L-イソロイシン	α -アミノ酪酸 D-スレオニン	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.0~1.3 g/dl 1.2~1.4 g/dl
L-アスパラギン酸	フマル酸	<i>E. coli</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Paracolobacterium coliforme</i>	5~22 g/dl
L-バリン	なし	<i>E. coli</i> <i>Aerobacter aerogenes</i>	1.5 g/dl

前駆物質を添加して目的とするアミノ酸を培養液中に蓄積させる方法は表7のほかにも γ -メチル・メルカプト α -オキシ酪酸添加による L-メチオニン, アントラニル酸添加による L-トリプトファン発酵がある。この方法は前駆物質を合成法でつくりさらに不斉合成を発酵で行なうといういはば組み合わせ法であり将来この形式がアミノ酸誘導体などで活発になるとと思われる。

糖源の代りに石油を原料としてアミノ酸を発酵生産する研究も開始されたがまだ蓄積量は少ない。

III. むすび

以上述べたようにアミノ酸類は製造, 応用の両面で活況を呈しているが, 急速な発展をもたらした基は Sanger 博士らのペーパークロマトグラフィーによるアミノ酸簡易分離分析に端を発した定量法の進歩を始め種々の基礎的研究によるものといわねばならない。

日本においても赤堀博士らをはじめとし合成, 応用についての長い間の研究の積み重ねが今日の業界の地歩を築いたと考える。今日のアミノ酸, ペプチドに関

して各方面にわたる研究の成果が明日のアミノ酸工業の発展に結びつくことを注目したい。

(昭和39年6月11日受理)

文 献

- 1) 小原, 日野, 有合化 **20** 676 (1962)
- 2) 薬業経済研究所編, 薬事年鑑 1964年版 p. 1~11
- 3) Narbon, *F.P.* 1,273,989 (1960)
- 4) A.E.C. Soc. Chim. Org et Biol, *Belg. P.* 606, 636 (1961)
- 5) Paffaldoni E, *Boll. Chim. Farm* **100** 563 (1961)
- Carlo Eaba Soc. *Belg. P.* 615,425 (1962)
- 6) Merck & Co. Inc. *Can. P.* 670,362 (1963)
- 7) 佐渡, 日農化 **35** 1164 (1961)
- 8) 島園, 中川編「蛋白質とアミノ酸の栄養学」(朝倉書店) p. 364 (1964)
- 9) 「Time」Nov. 22 nd. (1963) p. 40
- 10) 小原, 前田, 佐々木, 赤堀, 日特公 39-750 (1964)
- 戸井, 前田, 佐々木, 赤堀, 日特公 39-748 (1964)

- 11) 桐村, 八野, 橋本, 蚕糸報 **17** 523 (1962)
- 12) 日本化学繊維研究所, 日特公 38-18652 (1963)
- 13) 塩田, 日特公 38-25278 (1963), 日醸協 **58** 392 (1963)
- 14) 嶋, 日特公 37-16259 (1962)
- 15) 二宮, 林, 三浦, 佐藤, 阿部, 日特公 38-14564 (1963)
- 16) 大五栄養化学 K.K 日特公 37-16020 (1962)
- 17) 樋口, 発酵工学 **41** 249 (1963)
- 18) 日野, 林, 三浦, 辰己, 日特公 39-1915 (1964)
- 19) 林, 日野, 日特公 37-15118 (1962)
- 20) Sandoz Ltd, *USP* 3105852 (1963)
- 21) 小町谷, 桜井, *Bull. Chem. Soc. Jap.* に投稿中
- 22) J.R. Geigy AG, *B.P.* 951498 (1964); J.R. Geigy AG, 日特公 38-26362 (1963); Stamicarbon N.V, *USP* 3105067 (1963); Stamicarbon N.V, 日特公 38-22859 (1963)
- 23) 奥村, 工化 **67** 651 (1964); 木下, 発酵協会 **22** 53 (1964)

産炭地域企業進出の案内

東京商工会議所では本年4月より産炭地域振興施策の一環として産炭地域への企業の進出を促進する目的をもって新たに「産炭地域振興室」を設置しましたので今後地方へ工場の新設を計画されておられる企業の方々は「産炭地域振興室」をご利用下さい。

東京商工会議所商工振興部振興課内
「工場設置あつせん室」
「産炭地域振興室」

新技術開発課題の案内

新技術開発事業団は鋭意国産新技術の開発を行っており開発の源泉となる新技術の対象を従来の大学, 国公立研究機関の他にこの際民間企業からも開発課題を広く募集することになりました。

つきましては自己の企業内では企業化の意思はないが他の企業に適当な条件で開発させたい新技術を所有される企業がありましたら「新技術の所有者」として当事業団へ開発課題を下記によりご提出下さい。

○新技術の開発課題とは

- (1) 新技術の開発課題としては科学技術のあらゆる分野での研究成果で企業化の対象となるもの
- (2) 技術的, 経済的評価がある程度できるような試験

研究が過去になされておられ, それらの試験データ, 実験装置, サンプルなどのあることが望まれる。

- (3) 特許権のあることは絶対条件ではありませんが, 企業化する場合あったほうがよいわけです。ただし特許は国有, 会社所有, 個人所有いづれでもよく, また出願中のものでも同様に扱います。

○応募期間 8月1日~10月31日

○応募方法 開発課題調査表(課題申込用紙)に記入するので用紙など下記へ照会されたい。

新技術開発事業団開発第一課