合成有機化学と発酵化学

竹西 忠男*・加藤 哲也**

Collaborative Study of Synthetic Organic Chemistry and
Microbiology in Chemical Industry.

Tadao TAKENISHI* and Tetsuya KATO**

I. はじめに

化学工業の中で微生物化学と有機化学の接する領域はきわめて多角的である。この多彩な分野の中で、第一の局面に組み合わせを特長とするプロセスがとり上げられる。アスコルビン酸、プレドニソン、コーチゾンなどの製造工業は、合成化学と微生物のそれぞれ高度の選択性をもつ反応が組合わされ、長い間秀れた経済性をもつ製造プロセスとして知られてきた。このような組合わせのプロセスの延長線上に最近では核酸系調味料の製造工業

* 味の素(株)開発企画室 ()

** 味の素(株)中央研究所 ()

* Ajinomoto Co., Inc., Planning and Development Dept. ()

** Ajinomoto Co., Inc., Central Research Laboratories ()

略語

CoA: 補酵素A

TPN: トリホスホビリジンスクレオチド TPNH
還元型, TPN⁺ 酸化型

ATP: アデノシン三リン酸

IMP: 5'-イノシン酸

XMP: 5'-キサンチル酸

GMP: 5'-グアニル酸

AMP: 5'-アデニル酸

SAMP: スクシニルアデニル酸

AICAR: 5-アミノ-4-カルバモイル-1-(β-リボフラ
ノシル)-イミダゾール

SAICAR: 5-スクシニルアミノ-4-カルバモイル-1-
(β-リボフラノシル)-イミダゾール

NAD: ニコチンアミドアデニンジスクレオチド

NADH: 同還元型

が登場した。この合理的なプロセスによって驚くような急テンポで核酸系調味料の製造コストが下がり、ひろく食品加工や家庭の食卓に普及していった¹⁾。

第二の局面は発酵原料としての石油化学製品の進出である。グルタミン酸発酵はいよいよ糖質から酢酸に原料転換し始めて、石油化学関連製品が発酵原料として大量消費される時代がきりひらかれた。アミノ酸工業では今まで合成有機化学と微生物化学が競って互に刺激しあい著しく生産性を高め、アミノ酸の市場を拡大するために役立ってきた²⁾。L-グルタミン酸は1968年わが国で約10万t生産され、そのうち約1万t程度が合成法によるものである。

DL-メチオニン、L-リジン、グリシンについては工業的規模で合成法が採用されたが、L-リジンは最近中止され³⁾、現在は発酵法だけによって工業生産が行なわれている。飼料用としてのアミノ酸の需要は将来大きな発展が期待されるが、高リジントウモロコシ⁴⁾、高リジン大むぎ⁵⁾などが続々と開発されているので農産物との競合も激しい。リジンは将来40¢/lbにならなければ競争できないともいわれている⁶⁾。図1にグルタミン酸原料の価格の推移を示した。原料価格の将来性の推移とタイミングに合った技術開発能力によって経済的成功をおさめた例といえよう(図1)。

第3の局面として微生物を有機化合物の助けを借りて生育条件を変えたり、あるいは菌株そのものを遺伝的に改良する問題がある。発酵化学では今後も炭素源の資化性、生産物の特異性を目ざして天然界からいろいろな新菌が採集されたり、同時に菌株の馴化、改良も進められよう。細菌の菌体は精巧な複合触媒であり、その内には高次に組合わされた酵素反応が逐次進行するが、反応経路を自ら制御するためのフィードバック回路がそなえら

図 1 MSG 原料関連品の価格推移
(通産省, 食料庁等の統計による)

れている。このような微生物の代謝過程を生化学的手法で人為的に制御するために、代謝経路を遮断し、他方調節機構の解除が必要になる。微生物を突然変異により酵素系の一部を欠失した、いわゆる 栄養要求変異株を使い、代謝調節を支配する成分 key nutrient を制限条件下で培養させ、有用な代謝中間体を蓄積させる技術が発達した。生物の突然変異が分子の反応レベルで解明され、細菌の培養液におとした一滴の変異誘起剤が一個の遺伝暗号トリプレットで 7 種類の違った変化をひき起こすことが知られている。

目的物質に似た化学構造をもつ拮抗物質を使い、生合成系の調節回路が遺伝的に改質されたいわゆるアナログ耐性変異株にも有力なアミノ酸生産菌がある。Brevibacterium flavum の α -アミノ β -オキシ吉草酸耐性変異株で糖質、酢酸を原料として直接スレオニン蓄積する方法⁹⁾や、S-2-アミノエチル-L-システイン耐性変異株による L-リジンの蓄積⁷⁾などがある。酵素の基質特異性の解明と共に、より選択的な拮抗物質が開発されねばならない。菌株の改良と同時に培養時の条件をコントロールして、細胞膜を蓄積物が透過し菌体外に分泌し易くすることも重要である。生育中に細胞膜構造を変化させる目的で、界面活性剤⁹⁾や、ペニシリン⁹⁾などを培地に添加することが行なわれている。

最近の遺伝機構の解明は目ざましく、生物の種の特異

性を規制するタンパクのアミノ酸配列の遺伝機構が分子レベルで理解されるようになった。現在遺伝子 DNA の全合成に意欲的にとり組むウィスコンシン大学のコロナ教授は有機合成反応と酵素反応を組合わせた精緻な計画ですでにその可能性を示した¹⁰⁾。細胞の遺伝子から特定の DNA を引き出すことは困難であるが、微生物ではたとえば、セラチア属に大腸菌の遺伝子を導入させてアルカリホスファターゼを合成させた例がある。微生物の改良だけでなく、すでに薬理遺伝学とか行動遺伝学などの新しいことばも聞かれ¹¹⁾、遺伝病の治療に DNA を使ういわば、生命の改造も夢物語でなく考えられている。核酸の合成法が飛躍的に進歩すれば、この分野に寄与する力はきわめて大きい。

生物の進化を探究するときにも、異なる生物種の間である種のタンパク質のアミノ酸配列が比較される。

この様な研究から地球上の生命があらわれてからの進化の経過が仮定され、さらに飛躍して他の惑星で生命が存在するか否か、生命のない状態での化学的進化の様相がどんなものかが推論されている。原始の海で最初の有機物質の出現について色々な角度から研究されているが、これらの研究から派生した新しい応用に、工業的なアデニンの合成、シトシンアラビノシドの合成がある。

以上のべた 3 つの局面から最近の微生物化学と有機化学のトピックスをまとめた。

II. C-O 結合生成における発酵と合成

1. 脂肪族炭化水素の生化学的酸化 炭化水素を液相自動酸化開裂して脂肪酸を合成する工業はドイツに始めておこり、ソ連で発達して 20 年になる。最近では液状パラフィンから 2 級アルコールの合成がアメリカやソ連で工業化されている¹²⁾ (図 2)。

図 2

微生物酸化では直鎖パラフィンの末端メチルが酸化される。一端の酸化でモノカルボン酸¹³⁾、両端から酸化されるときには、ジカルボン酸ができ¹⁴⁾、ともに炭素の損失なく、もとの炭素数のカルボン酸が合成される (図 3)。

図 3

2級炭素をもつ分枝パラフィンを資化する微生物ではメチルケトンが生成し、3級炭素の場合には酸化がとまり3級アルコール¹⁵⁾が生成する。シクロヘキサン環の酸化ではエチルシクロヘキサンから *trans*-4-エチルシクロヘキシルアルコールが生成する¹⁶⁾。

α -オレフィンからはジオールができる場合と¹⁷⁾、末端メチルが酸化される場合とがある¹⁸⁾。後者の例ではヘキサデセンからパルミチン酸 15-ヘキサデセノールが生成することが確認されている。パルミチン酸は 15-ヘキサデセノールから、一たん β -酸化分解後 CoA による生合成系で再合成されたものか明らかでない。またアルデヒドを *Pseudomonas* 属の菌体からとり出した酵素でカルボン酸を得る方法がある¹⁹⁾。パラアルデヒドを資化する微生物も知られており²⁰⁾、工業的に有用な物質が蓄積される可能性もあろう。

飽和脂肪酸の脱水素反応に関与する酵素系は炭素鎖長による特異性がつよい²¹⁾。*Corynebacterium diphtheriae* により、ステアリン酸からオレイン酸、パルミチン酸から *cis*-9-ヘキサデセン酸ができる²²⁾。 C_9 、 C_{10} の4個の水素のうち引きぬかれる2個は末端カルボキシルに対して立体特異的である²³⁾ (図 4)。

図 4

現在化学工業ではエチレンから天然物と変らぬ偶数炭素の高級アルコールや、脂肪酸が Ziegler 法で合成されており、これらを選択的な微生物反応で不飽和脂肪酸に変える可能性もあろう。

不飽和脂肪酸の生合成系には嫌気的条件下でも可能な経路があり、CoA でC鎖の延長する過程で β -オキソ酸が合成され、さらに還元脱水して不飽和酸が生成する場合もある。

2. 芳香族炭化水素の生化学的酸化 多数の芳香族化合物が農業などに使われている。もしもこれらが土壤中で微生物によって分解されなかったら芳香族の蓄積は周囲の環境におよび、さらには動物組織に入りこむであろう。しかし土壤中の微生物で芳香族の資化能があるものは数多く、その分解機構もしだいに明らかになってきた。ベンゼン環の開裂は2通りあることが知られている²⁴⁾ (図 5)。

図 5

n-アルカンを炭素源に生育する *Nocardia* 属の一菌株は培地に加えられたモノアルキルベンゼンを酸化して、フェニル酢酸、フェニルプロピオン酸を生成する²⁵⁾ (図 6)。

図 6

p-シメン、*o*-, *m*- および *p*-キシレンの酸化を(図 7)に示す²⁶⁾。

図 7

Pseudomonas の一菌株によって側鎖と共に芳香環が酸化されることが知られている^{27~29)} (図 8)。

図 8

カテコールを経て芳香環はさらに酸化開裂し資化される³⁰⁾ (図 9)。

導されるエタノール、酢酸などを資化して種々のアミノ酸が蓄積されている。

微生物の酵素系で C-C 結合を生成する反応は糖質の代謝系に代表されるような活性メチレン化合物やカルボニル化合物間の反応である。現在知られている酵素反応を化学反応との関連のもとにみると興味深い。

1. アセチル Co-A の関与する酵素反応 アセチル Co-A とグリオキシル酸の縮合反応は *E. coli* の代謝系で見出された³⁹⁾。プロピオン酸や酪酸を唯一の炭素源として培養した *E. coli* から、それぞれの有機酸のアシル Co-A とグリオキシル酸との縮合物が見出されている⁴⁰⁾ (図 13)。

図 13

アセチル CoA と α-オキシ酸の反応には重要な反応が多い (図 14)。

図 14

2. ピルビン酸の関与する反応 ピルビン酸とアセトアルデヒドの酵素反応から α-アセト乳酸が合成され

るが、アルキル基の転位で α-ケトイソバレリアン酸になり、さらにバリンにかわる。

アセトアルデヒドと α-ケト酪酸から同様の反応でイソロイシンが生成することが *Torulopsis utilis* に見出されている⁴¹⁾ (図 15)。

図 15

3. マロニル CoA の関与する反応 マロニル CoA とアセチル CoA から、ブチリル CoA ができ、さらにマロニル CoA がつぎつぎに加わって炭素 2 個ずつ増した脂肪酸ができてくる (図 16)。

図 16

Enz-SH=酵素タンパクのチオール
P-SH=アシルキャリア酵素タンパクのチオール

この合成経路で、アセチル CoA とマロニル CoA は、

特定のタンパクの相当するチオールエステルに変換される。

このようにして生成したアセチルプロテインとマロニルプロテインが反応して1モルの酵素タンパクとCO₂とを遊離させ、キャリアのアセトアセチル誘導体が合成される。このものは次の還元段階でブチリルプロテインに変換され、結局C₁₆またはC₁₈までくり返される。

4. C₁の導入によるC-C結合の生成 C₁単位でC-C結合の生成する酵素反応は葉酸が関与する。グリシンの合成、グリシンにオキシメチル基の導入によるセリンの合成、ウラシル塩基にメチル基を導入するチミンの合成などが主な酵素反応である(図17)。

図 17

DHF=7,8-dihydrofolate
THF=5,6,7,8-tetrahydrofolate

微生物のトリテルペノイド、ステロイドなどの二重結合にC₁が導入されるときには、S-アデノシルメチオンのメチル基がS-イリド型で導入されると考えられている⁴²⁾(図18)。

図 18

乳酸菌の生成する脂肪酸から、シクロプロパン環、カポック油から、シクロプロパン環のある脂肪酸が見出されている。

IV. C-N結合生成における発酵と合成

4. α,β-不飽和酸からアミノ酸の生成 フマル酸を原料として E. coli を使用する L-アスパラギン酸の

製造法はよく知られている。これは利用される生合成系が単純なので、原料からの転換がほとんど100%で、収率よく目的物が得られる例である⁴³⁾(図19)。同様な条件下で桂皮酸から18%の収率でフェニルアラニンも得られている⁴⁴⁾。

図 19

2. α-オキシ酸, α-オキソ酸からアミノ酸の生成

DL-ア-メチルメルカプト-α-オキシ酪酸からL-メチオニンが得られる⁴⁵⁾。フェニルピルビン酸の場合には、アミノ酸のアミノ基が転位し、アミノ基供与体としてL-グルタミン酸、L-アスパラギン酸も利用される⁴⁶⁾(図20)。

図 20

α-KG: α-ケトグルタル酸

インドールピルビン酸もアンモニウム塩の存在下に50~60%の収率でアミノ化される⁴⁷⁾(図21)。

図 21

アントラニル酸やインドールを先駆物質とする方法が工業的には興味深い。この経路には生合成からのセリンが使われている⁴⁸⁾(図22)。

図 22

ペニシリンの生合成では、 δ -(α -アミノアジピル)-システニル・バリンで、システインの β -メチレン基が脱水素されて特有の β -ラクタム環のできる酵素系がある⁴⁹⁾ (図 23)。

図 23

3. プリン環生成における発酵と合成 イノシン酸のプリン塩基のC 2 位の炭素は有機合成反応によっても、生合成反応によってもギ酸が使われる。

生合成系ではイノシン酸から $\text{IMP} \rightarrow \text{XMP} \rightarrow \text{GMP}$ と逐次酵素反応でC 2 位にアミノ基が導入されてグアニル酸になる。工業的には微生物によってヌクレオシドの代謝中間体である AICA-リボシドを蓄積させる。

図 24 プリンヌクレオチド生合成経路

培養液から分離した AICA-リボシドと メチルキサントゲン酸ナトリウムを反応させて合成化学的にプリン環を形成させ、2-メルカプトイノシンが得られる。つぎにこのメルカプト基を過酸化水素で酸化し、酸化物をそのままアンモニアで処理してグアノシンを合成する。グアノシンはさらに化学的リン酸化反応で 5'-グアニル酸が得られる⁵⁰⁾。

このように AICA リボシドが発酵で効率よく蓄積され、合成原料として利用できるようになってグアノシンの他に種々の 2-置換ヌクレオシドが多角的に合成された。2-メルカプトイノシンを過酸化水素酸化したのち、

アルキルアミンと反応させて N^2 -アルキルグアノシンが容易に合成される (図 26)。

また 2-メチルメルカプトイノシンを硫酸ジメチルで処理すると、2-メチルチオイノシンが得られる。

AICA-リボシドと有機酸エステルとの反応で 2-アルキルイノシンが合成できる⁵¹⁾

(図 27)。

このようなヌクレオシドは無保護のまま 5'-水酸基に選択的にリン酸化して 5'-ヌクレオチドとすることができる⁵²⁾。2-置換ヌクレオチドの呈味力をグルタミン酸ナトリウムとの相乗効果で比較した (表 2)。イノシン酸との呈味力の比較は味の発現と化学構造の関係をさぐる上できわめて興味深い。プリン塩基の 2 位置換基のかたち、大きさ、塩基度、塩基とリボースの立体配置などが呈味力に関係していると考えられるが、さらにアナログを合成して検討することにより呈味発現の機構が解明されよう⁵¹⁾。

図 26

図 25 5'-グアニル酸の製法

図 27

表 2 2-置換ヌクレオチドのグルタミン酸ナトリウムとの呈味相乗効果の比較⁴¹⁾

ヌクレオチド	呈味強度
5'-IMP 2 Na · 7.5 H ₂ O	X=-H 1.0
5'-GMP 2 Na · 7 H ₂ O	-NH ₂ 2.3
2-Methylthio-5'-IMP 2 Na · 6 H ₂ O	-S-Me 8.0
2-Ethylthio-5'-IMP 2 Na · 2 H ₂ O	-S-Et 7.5
N ² -Methyl-5'-GMP-2 Na 5.5 H ₂ O	-NHMe 2.3
N ² , N ² -Dimethyl-5'-GMP 2 Na 2.5 H ₂ O	-N(Me) ₂ 2.4
2-Methyl-5'-IMP 2 Na · 6 H ₂ O	-Me 2.3
2-Ethyl-5'-IMP 2 Na · 1.5 H ₂ O	-Et 2.3

現在工業的に採用されている核酸系調味料の製法を(図 28)にまとめて示した。

図 28 核酸系調味料の各種製造法略図

(ここでいうヌクレオシドはプリン塩基と D-リボースの結合物、ヌクレオチドはさらにリン酸が結合した呈味性をもつ化合物のこと)

アデニンは核酸系調味料を製造する上で、発酵培地の栄養因子として重要であり実際に使われている。また医薬やその他の合成中間体としての需要も拡大してきている。アデニンの合成法はマロニトリルなどから数工程を経る複雑な方法にたっていたが最近シアン化水素から一段階でアデニンが得られ⁵³⁾、工業的に製造されている。この方法は宇宙化学的な反応条件ともいえるものできわめて興味深い(図 29)。

図 29

プリン環の生成

アデニンは生合成系ではグリシンを主軸に生合成されるが(図 30) 1961 年、シアン化水素のアンモニア水溶液を加熱してアデニンを得た Oró の発見は画期的であった⁵⁴⁾。その後、原始地球環境を想定した、メタン、アンモニア、水蒸気に電子線を照射してアデニンが生成することが知られた⁵⁵⁾。シアン化水素を液体アンモニア系で反応させることによって 23% に収率が上がり工業的な価値をもつに至った。

図 30 液体アンモニア中での HCN よりアデニンの生成

原始の海での有機化合物の生成機構を追究するグループから最近巧みなヌクレオシドの合成法が生み出された⁵⁶⁾。シトシンアラビノシドは、膀胱ガン、急性白血病の治療に期待されている。アメリカの FDA も最近 prescription drug として承認し、1969 年 10 月 Upjohn 社から Cytosar の名で市場に登場した。Orgel らは、メタンと窒素を火花放電下で反応させて、シアノアセチレンが生成することを認め、同時に尿素、シアン酸ナトリウム、あるいはジシアンなどの存在で、シトシンが生成することを見出した。この反応にリボースを添加しておく

図 31

と低収率ではあったがシチジンが生成した。しかし尿素などの代りにシアナミドを使うと収率は非常に向上した。この反応を実用的な条件で行なうと64%の収率でシトシンアラビノシドが得られ、このものは選択的に β 配位のヌクレオシドとして得られた(図31)。

V. 生体高分子に対する合成化学反応

選択的な化学反応⁵⁷⁾や酵素反応⁵⁸⁾を使って核酸⁵⁹⁾や酵素を化学的に修飾する試みは分子間相互作用や触媒活性の解明に重要な手法である。酵素の工業用、または医薬用への応用も進み新しい用途がひらけてきた。合成高分子にいろいろな酵素を結合させ、半透膜のマイクロカプセルに封じて治療目的に使う研究も進められている⁶⁰⁾。リボスクレアーゼをヘキサメチレンジイソシアナートで架橋した場合には1モルの架橋では活性が残るが、熱、アルカリに対する耐性はかわらなかった⁶¹⁾。この他にトリアルキルアミノオキシドでタンパク質を処理する方法も知られている。リボスクレアーゼをアルブミンなどと4,4'-ビスジアゾベンジジンで結合させ、生体に臓器を移植するときの免疫抑制剤に使う方法も出願されており、化学的処理や、化学的修飾の方法が応用面でも発展し始めている。

VI. おわりに

科学の進歩と共に領域の細分化がおこっている昨今、化学工業の分野においても生物あるいは有機化学のプロセスを組み合わせて、それらを一つのシステムとしてとらえる方向が指向されるにちがいない。

微生物体内における複雑な生合成反応による生成物は巧みな情報処理の産物であり、多くの反応を一つのシステムの中に収めたものといえる。

しかしながら当然、原料から生産物までに関与する酵素系が単純である程収率はよく、複雑なときには中間生成物がバイパスに流れたり、代謝過程の調節回路の影響が出たりして、目的物の収率がなかなか向上しない。

このような場合に合成有機化学的手法と組み合わせることによりプロセスを短かくすることは生産性の向上という面できわめて都合よく、微生物のもつ生合成反応システムをもう一つ次元の高いところで制御することにもなる。とくにわが国の化学工業の中で発展が期待されるファインケミカルの分野に目をむけると、こうした高度の手法を利用し、巧みな組み合わせによって複雑な化合物をつくり出すことは意義深いことであり、また今後の発展が期待される。

また有機化合物の力による微生物の改良で新しい反応

系や、能率のよい反応系が利用できることも期待され、さらには新しい合成反応を発酵プロセスに連結してより経済的な工業、あるいは地域環境を汚染することのない理想的な、社会的に意義深い化学工業に発展させることも可能ではなかろうか。

本稿作製にあたり、味の素(株)中央研究所、熊代、奥村両博士の助言を得た、ここに厚く謝意を表する。

(昭和45年2月12日受理)

文 献

- 1) 竹西, 宮前, 化学工業 **20** (1) 38 (1969); 金子, 日化協 **29** (2) 90 (1969)
- 2) 日野, 明石, 太田, 有合化 **25** 349 (1967)
- 3) Anon, *Chem. Age* (June 6) 11 (1969)
- 4) Anon, *Feed Stuffs* **40** (39) Sept 28, 4 (1968)
- 5) Anon, *Feed Stuffs* **41** (5) Feb 1, 35 (1969)
- 6) 中森, 佐野, 椎尾, 昭44日本農化大会 No. 710 (1969)
- 7) 佐野, 椎尾, 昭44日本農化大会 No. 706 (1969)
- 8) 宇田川, 阿部, 木下, 醗酵工業 **40** 614 (1962); 滝波, 釣, 岡田, 小松, 大沢, 山本, 第9回アミノ酸・核酸集談会
- 9) N.L. Somerson, T. Phillips, 日特公 昭37-1695 (1962)
- 10) H.G. Khorana, *Pure and Applied Chem.* **17** 349 (1968)
- 11) 吉川, 他, 科学 **30** 419 (1968); 西村, 高分子 **18** 834 (1969); 池原, フェルマシア **5** 831 (1969); 木下, 日化協 **21** 426 (1968)
- 12) N.O.V. Zondag, *J. Am. Oil Chemists' Soc.* **45** 1 (1968)
- 13) J.E. Stewart, R.E. Kallio, D.P. Stevenson, D.O. Shissler, *J. Bacteriol.* **78** 441 (1959)
- 14) H. Iizuka, M. Iida, Y. Onami, *J. Gen. Appl. Microbiol.* **78** 441 (1959)
- 15) 高橋, 42年度農化大会要旨 p. 313 (1967)
- 16) 荒井, 山田, 43年度農化大会要旨 No. 725 (1968)
- 17) J. Stewart, W.R. Finnerty, R.E. Kallio, *Science* **132** 1254 (1960)
- 18) J.W. Foster, T. Ishikura, *Nature* **192** 892 (1961)
- 19) Mobil Oil Corp, *USP* 3,326,772 (1967)
- 20) 高山, 阿部, 木下, 日本醗酵工学会 p. 65 (1969)
- 21) H.E. Reeves, R. Ralrin, W.S. Wegener, S.J. Ajl, *Ann. Rev. Microbiol.* **21** 225 (1967); K. Bloch, *Acc. Chem. Res.* **2** 193 (1969)
- 22) G.J. Scheroepfer, K. Bloch, *J. Biol. Chem.* **240** 54 (1965)
- 23) E.J. Corey, W.L. Mock, D.J. Pastro, *Tetrahedron Letters* 347 (1961)
- 24) S. Dagley, W.C. Evans, *Nature* **188** 560 (1960)
- 25) J.B. Davis, R.L. Raymond, *Appl. Microbiol.* **9** 383 (1961)
- 26) R.L. Raymond, *Appl. Microbiol.* **15** 857 (1967)
- 27) 大森, 堀口, 山田, *Agr. Biol. Chem.* **31** 1337 (1967)

- 28) A. Ichikawa, K. Adachi, K. Hosokawa, Y. Takeda, *J. Biol. Chem.* **237** 2296 (1962)
- 29) D.T. Gibson, *Science* **161** 1093 (1968)
- 30) S. Dagley, P.J. Chapman, D.T. Gibson, J.M. Wood, *Nature* **202** 775 (1964)
- 31) J. Davis, R.L. Raymond, *USP* 3,383,289 (1968)
- 32) D.F. Wessley, A.C.S. 154th meetings in Chicago (1967)
- 33) 石倉, 西田, 丹野, 宮地, 尾崎, 日特公 昭 43-6991 (1968)
- 34) 中村, 小口, 石油学 **12** 612, 620 (1969)
- 35) 三村, 川野, 山家, 醗工 **47** 603 (1969)
- 36) 福岡, 三上, 伊藤, 醗工 **43** 381 (1965); **44** 400 (1966)
- 37) 清水, 田口, 醗工 **47** 639 (1969)
- 38) Y. Murooka, T. Harada, *J. Agr. Biol. Chem.* **31** 1035 (1967)
- 39) D.T.O. Wong, S.J. Ajl, *J. Am. Chem. Soc.* **78** 3230 (1956)
- 40) W.S. Wegener, P. Fumanski, S.J. Ajl, *Biochem. Biophys. Acta* **144** 34 (1967)
- 41) H. Strassman, A.J. Thomas, L.A. Locke, S. Weinhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **78** 228 (1956)
- 42) J.B. Bülock, *The Biosynthesis of Natural Product* (1965)
- 43) 木下, 中山, 北田, 醗酵協誌 **16** 517 (1958); 北原, 福井, 三沢, 日特公 昭 38-6587; 農化 **34** 44 (1960)
- 44) 佐々木, 植村, 志村, 藤井, 日特公 昭 40-15955 (1965)
- 45) 武末, 日特公 昭 39-19150 (1964)
- 46) 朝井, 相田, 大石, *Amino Acid* **2** 114 (1900)
- 47) 相田, 朝井, 飯塚, 梶原, *Amino Acid* **1** 94 (1959)
- 48) 照井, 江夏, 岡崎, 醗酵工業 **40** 120 (1962)
- 49) A.L. Demain, *Biosynth. of Antibiotics I* 29 (1966)
- 50) 竹西, 杉田, 化学と工業 **21** 197 (1968)
- 51) I. Kumashiro, *Biotech. Bioeng.* **10** 303 (1968)
- 52) M. Yoshikawa, T. Kato, T. Takenishi, *Tetrahedron Letters* 5065 (1967); *Bull. Chem. Soc.* **42** 3505 (1969)
- 53) H. Wakamatsu, Y. Yamada, T. Saito, I. Kumashiro, T. Takenishi, *J. Org. Chem.* **31** 2035 (1966); *Chem. Eng. News* **44** No. 32, 39 (1966)
- 54) J. Oró, A.P. Kimball, *Arch. Biochem. Biophys.* **94** 217 (1961)
- 55) C. Palm, M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.* **84** 2115 (1962)
- 56) Anon, *Chem. Eng. News* **47** (42) 30 (1969)
- 57) 大井, 生体高分子 I (生物物理学講座 4) 229 (1965); 殿村, *J. Biol. Chem.* **337** 366 (1962); *Biochim. Biophys. Acta* **82** 833 (1964); *J. Biochem.* **61** 555 (1967); **60** 476 (1966)
- 58) 徳重, 化学 **23** 191 (1968)
- 59) 入江, 化学と生物 **4** 597 (1966)
- 60) Anon, *Chem. Eng. News* **47** (40) 44 (1969)
- 61) 小沢, 日本醗酵工学会講演要旨 174 (1969)
- 62) A. Daniel Midland Co., *USP* 3,320,078 (1967)
- 63) Ashland Oil and Ref Co., *USP* 3,356,518 (1967)
- 64) *Natl. Res. Dev. Corp.*, 蘭公開 6,713,780 (1968)

お 知 ら せ

昨年暮に発行しました「会員名簿 (130 ページ)」が若干残っております。入手ご希望の方は下記代金を添えてお申出下さい。本会々員名簿は実用面を主眼に編集しましたので大変使い易いと存じます。

たとえば氏名, 会員番号, 出身校, 卒業年次, 勤務先, 自宅の順に挙げ, 勤務先と自宅の所在地には特に郵便番号と電話番号をも収録してあります。またこのほか本会の沿革や定款, 諸規定等も掲載しましたので奮ってご利用下さい。

記

本会会員は	頒価	1 冊	200 円・送料 65 円 (現金または小為替)
非会員は		1 冊	500 円 (送料共)