

+++++
研究ノート
+++++

非天然合成化合物を分解する酵素

岡田 弘 輔*

近年産業廃棄物が環境汚染の原因の1つとなっているがその中には非天然合成化合物がある。従来は廃棄物は地球上では微生物によって代謝分解され、CO₂、NH₃などとなって再循環され、自然の循環系に入り現在の環境が保たれつつあるわけである。一方近代産業は大量の非天然合成化合物を地球上に蓄積しつつあるが、これら循環系へはそのまま入って行かないものである。

一方微生物を含む生物と言うものは必要な能力は持っているが、不必要な能力は一切もっていないのが普通である。これは不必要な能力をもっていることの負担（具体的には不必要な蛋白質を合成する負担、その蛋白質のコードを遺伝するためのDNA合成の負担）のために生存競争において劣者となるからである。したがって非天然合成化合物が地球上に現われるまではこれを分解する酵素（この物質のみに作用する酵素）は存在しなかったと考えられる。したがって非天然合成化合物に作用する酵素と言うのは蛋白質の進化からも重要な意味をもつが、酵素の潜在能力を示すものとして非常に重要である。

酵素の進化とは、蛋白質は20種のアミノ酸からなっているが、このアミノ酸が突然異変によりちょうど適当に置換って性能が改良されて行くことで、生物界にはこのことを裏付ける沢山の例がある。最も有名な例はチトクロームCと言う呼吸酵素の例で下はバクテリアから上は人間までこの酵素のおかげで呼吸しているが、そのアミノ酸の並び方は

			1	5	10
(1)ヒト			G	DVEK	GKKIF
(2)カンガール			G	DVEK	GKKIF
(3)コイ			G	DVEK	GKKVF
(4)カイコ		GVPA	G	NAENG	GKKIF
(5)酵母		TEFKA	G	SAKK	GATLF
(6)ゴマ	ASF	BZAPP	G	BVKS	GKIF

	11	15	20	25	30	
(1)	IMK	CSQ	CHTV	EKG	GKHK	TGP
(2)	VQK	CAQ	CHTV	EKG	GKHK	TGP
(3)	VQK	CAQ	CHTV	ZBG	GKHK	VGP
(4)	VQR	CAQ	CHTV	EAG	GKHK	VGP
(5)	KTR	CEL	CHTV	EKG	GPHK	VGP
(6)	KTK	CAQ	CHTV	DKG	AGHK	QGP

(1)	NL	HG	LF	GRKT	GQAP	GYSY	TA
(2)	NL	NG	IF	GRKT	GQAP	GFTY	TD
(3)	NL	WG	LF	GRKT	GQAP	GFSY	TB
(4)	NL	HG	FY	GRKT	GQAP	GFSY	SN
(5)	NL	HG	IF	GRHS	GQAE	GYSY	TD
(6)	NL	NG	LF	GRQS	GTTG	GYSY	SA

	51	55	60	65	70
(1)	ANKN	KGI	IW	GEDTLM	EYLEN
(2)	ANKN	KGI	IW	GEDTLM	EYLEN
(3)	ABKS	KGI	VW	BZZTLM	EYLZB
(4)	ANKA	KGIT	W	GDDTLF	EYLEN
(5)	ANIK	KNV	LW	DENNMS	EYLTN
(6)	ANKN	MAVI	W	GENTLYD	EYLLN

	71	75	80	85	90		
(1)	PKKYI	PGTKM	IFV	G	IKK	KKEE	
(2)	PKKYI	PGTKM	IFAG	I	KK	KGE	
(3)	PKKYI	PGTKM	IFAG	I	KK	KGE	
(4)	PKKYI	PGTKM	VFAG	L	KK	ANE	
(5)	PKKYI	PGTKM	AFG	G	L	KK	EKD
(6)	PKKYI	PGTKM	VFP	G	L	KK	PQE

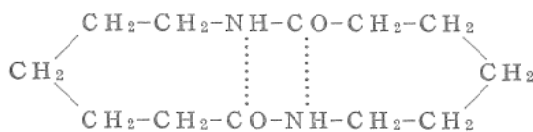
	91	95	100	105	110
(1)	RADLI	AYLK	KATNE		
(2)	RADLI	AYLK	KATNE		
(3)	RADLI	AYLK	SATS		
(4)	RADLI	AYLK	ESTK		
(5)	RNDL	ITYL	KKACE		
(6)	RADLI	AYLK	EATA		

* 岡田弘輔 (Hirosuke Okada), 大阪大学工学部, 醸酵工学科, 教授, 工学博士, 醸酵生化学

ただし、大文字はそれぞれアミノ酸を表わし、A；アラニン、B；アスパラギンまたはアスパラギン酸、C；システイン、D；アスパラギン酸、E；グルタミン酸、F；フェニールアラニン、G；グリシン、H；ヒスチジン、I；イソロイシン、K；リジン、L；ロイシン、M；メチオニン、N；アスパラギン、P；プロリン、Q；グルタミン、R；アルギニン、S；セリン、T；スレオニン、V；バリン、W；トリプトファン、Z；グルタミンまたはグルタミン酸

したがって103個のアミノ酸中49個が同一のアミノ酸からなっていて偶然の結果とは到底考えられない。これは共通の先祖がもっていたチトクロームCと言う酵素を酵母もヒトもゴマも受けついでが、突然変異によって40億年の間に変化して行った結果だと考えられる。これから計算すると約100万年に1個位のアミノ酸の変化しか起こらなかったことになる。

非天然合成化合物に作用できる酵素がこのような突然変異の結果として発生できるかどうか、しかも100万年と言うような地質学的な年代でなく、数年せいぜい十数年の年代に生じうるものかどうかは非常に重要な問題である。と言うのは (i) 酵素の利用が現存する酵素のみではなく全く新しい酵素を創造して利用することができる。(ii) 産業廃棄物を含めて地球上に蓄積した非天然合成化合物の将来が想像できることなどである。



このような廃棄物の1つにε-アミノカプロン酸の環状二量体がある。このものは6-ナイロン製造時に重合し損じた副生物として生じ、初期には廃棄されて下水河川を汚染したものである。ナイロン工業以前には地球上に存在しなかった物質としてその微生物分解が興味をもたれた。私達の研究室でこの環状二量体を分解する酵母、*Achromobacter guttatus* を分離し、

その菌体から環状二量体の加水分解酵素を精製し、均一な酵素標品を得た。このものの性質は分子量55,000のサブユニット2分子からなる二量体酵素であり、全分子量は110,000である。酵素の活性中心はセリン残基を含んでおり、種々のジペプチド、トリペプチドに作用する。その他の性質を調べた結果からアミノペプチダーゼに属するものであると判った。

天然から分離した他の *A. guttatus* 株ではε-アミノカプロン酸環状二量体を代謝する活性がないのでこの酵素はナイロン工業が成立した時期以降において突然変異により生じたものであろうと思われる。

チトクロームCの変異においては100万年に1回の確率でしか起こっていなかった事象が、たかだか25年で起こっていることになる。しかし前述のようにチトクロームCでは地球環境が変化しない条件下での変異であるに反して、この酵素の場合環状二量体が地球上に分布されたという事実があり選択基準が変化している。酵素に突然変異を受けた方が生残しやすいという条件が成立していたことである。昔も同様な突然変異が起こっていたと思われるが変異株は何等の有利性がなく、その上本来の性能に欠陥を有する酵素であれば不利となり淘汰されてしまうと思われる。したがって選択基準が変化すれば新しい酵素が地球上に出現する可能性は非常に高く、私達の分野が無限の可能性をもっている。

しかしすべての非天然合成化合物が微生物の突然変異によって代謝されるだろうと言うのは疑問である。ナイロンは今日でも微生物に侵襲されない化合物である。この理由はいろいろあるが、第1にナイロンは不溶性で微生物との交渉が全くないことが挙げられる。セルローズの例では不溶性のセロオリゴ糖が天然に存在するのでそれが酵素を誘導していたが、ナイロンにはそのような中間体がない。私達の興味はこのような酵素をどのようにして人工的に創り出すかにかかっている。