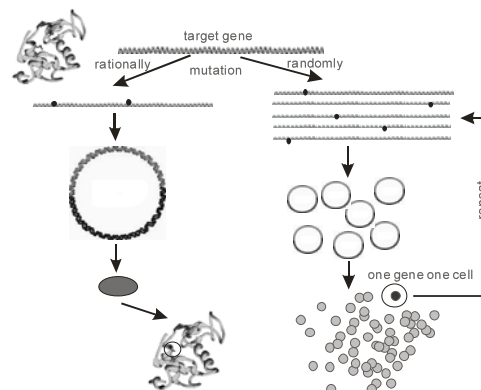


ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-10. 酵素機能分子
小項目	1-10-5. タンパク質工学

概要（200字以内）

酵素機能分子におけるタンパク質工学の活用は、認識・反応機構、構造形成・安定化機構などを理解する研究と、産業的利用のため新実用酵素を創出する研究とが絡み合って発展してきた。部位特異的変換に代表される rational な手法に対し、combinatorial な手法が拡大してきた。これらにより、耐熱性や耐冷性、耐有機溶剤性を持つ酵素、新規化合物を識別・変換する酵素などが産み出されてきた。特に製薬工業では、すでにキラル分子の製造過程に多くの酵素プロセスが応用されている。



現状と最前線

酵素機能分子研究におけるタンパク質工学的手法の活用は、酵素による基質などの認識・反応機構、構造形成・安定化機構などを理解する研究と、産業的利用のため新たな基質特異性や操作安定性を持つ実用酵素を創出する研究とが絡み合って発展してきた。新たな構造と機能を持った酵素分子を創り出すためには、既存酵素の構造・機能相関の理解が必要であり、その蓄積があって始めて、次の分子設計を可能にする。構造解析技術の進歩やコンピューター利用の急速な発展がそれを支えてきた。部位特異的アミノ酸残基変換に代表される”rational”と呼ばれるこのような手法（図左）に対し、“random” “directed evolution” と呼ばれる手法が拡大してきた。この手法は、基本的には combinatorial の発想であり、自然が数十億年かけて行ってきた “random” な変異による選別・淘汰を実験室で日・週単位で行うものである。（図右） 既存の遺伝分子に “random” な変異をかけ、何百万、何千万というコンビネーションを持つ分子からなるライブラリーを選択・淘汰していく方法や、既存の数種の関連した酵素分子の断片をランダムに組み替える手法の発展を支えたのは、遺伝分子操作技術の飛躍的な進歩に加え、望む機能を持つ分子を識別する分離・分析方法、単一細胞技術、発現分子の呈示を可能にする技術などなどの向上である。具体的には、耐熱性や耐冷性を持ち活性を落とさない酵素、有機溶剤や妨害夾雑物質に影響されない酵素、あるいは新規な化合物を精度高く識別・変換する能力を有する酵素などが産み出されてきた。特に製薬工業では、キラル分子の製造過程に多

くの酵素プロセスが応用されているが¹⁾、その多くは何らかのタンパク質工学的手法によって
改変・選択されたものであると推察される。

1) A. M. Thayer; Enzymes At Work, C&EN, 84 (33), 15-25 (2006)

将来予測と方向性

今後の技術的方向

- ‘rationally random’ 手法の展開：望まれる機能を果たすために必要な基本的構造要素をrationallyに構築させてから、その上に“directed evolution”を施す手法により、望むべき機能を持つ酵素をすばやく効率よく創出する。
- 機能・構造予測の発展：既存分子の理解に制限されるこれまでのタンパク質工学手法を、de novo設計を可能にするまでに、予測（構造および機能両面）技術を進歩させる。

応用範囲の拡大

- これまでの中心であった医薬品などの高付加価値製品から拡大し、高機能高分子などより広汎な化合物生産へ展開する。
- 「持続できる社会」の創出への貢献：酵素の産業的利用はすでにこの課題の解決に結びついているが、今後は、微生物レベルをも含めて、有害汚染物質除去などの環境改善化学やバイオ燃料などバイオ資源生産化学の分野に展開し、直接的に持続可能社会に貢献する。

キーワード

部位特異的変異、directed evolution、構造・機能相関、combinatorial、構造予測

(執筆：功刀 滋)