

# Enzyme Wave

Volume  
**10**  
2007



Chubu News／伊勢神宮の話題

Topics／メキシコIGM社資本参加及び中国現地法人設立

Report 1／自己血糖測定器用新規酵素の発見

Report 2／産業分野に応用されるバイオテクノロジー の話題



伊勢神宮には「式年遷宮(しきねんせんぐう)」という独自の大祭があり、約1300年前から営々と続けられてきました。長い歴史の間には一時の中断(戦国時代)はありましたが、20年に一度繰り返され、来る平成25年で62回目となります。

遷宮とは、新しいお宮を造って大御神にお遷(うつ)りを願うことで、式年とは定められた年を意味します。神宮には内宮・外宮ともそれぞれ東と西に同じ広さの敷地があり、20年ごとに同じ形の社殿を交互に新しく造り替えます。また神様の御装束も新しくされます。なぜ20年かという定説はありませんが、その理由はいろいろ推定されます。まず20年というのは人生の一つの区切りとして考えられるでしょう。また、技術を伝承するためにも合理的な年数とされています。神宮の式年遷宮は建築物の朽損(きゅうそん)だけが理由ではありません。この制度が定められたとき、奈良の法隆寺は建てられていました。法隆寺は現存する世界最古の木造建築です。当時の技術で立派に永久的な社殿はできたはずですが。神宮の「唯一神明造(ゆいいつしんめいづくり)」は、いつでも新しく、いつまでも変らぬ姿を求めて、20年ごとに造り替えることにより、原初のスタイルがいつまでも、どの時代にも存在し、今も昔も変らぬまま毎日お祭りがなされてきた

のです。

20年毎に繰り返すしきたりにより、宮大工や美術工芸家の技術が受け継がれると同時に、わたしたち日本人の生活や社会を支える文化も育まれて来ました。

遷宮行事として30に及ぶ祭典・行事が行われます。クライマックスの遷御(旧殿から新殿へご神体を遷す儀式)は平成25年ですが、すでに平成17年からその準備は着々と始まっています。



画像提供: 神宮司庁

## Topics

## メキシコIGM社資本参加及び中国現地法人設立

### メキシコIGM社資本参加

2006年12月末にIGM(Industrial Goei de Mexico S.A. de C.V.)社の全株式を取得し、会社名をAmano Enzyme de Mexico S.A. de C.V.(AEM)としました。

IGM社は1976年に設立され、メキシコで産出される豚、牛の臓器を主原料とした、医薬品、健康食品等に使用される動物臓器抽出物の製造に従事してきました。酵素ビジネスとの相乗効果を期待し、動物起源製造品目の拡大を図っていきます。会社は首都メキシコシティから北西、330kmのイラプアト市にあります。

Amano Enzyme de Mexico S.A. de C.V.  
Av.San Miguel de Allende S/N,  
CD.Industrial Irapuato, GTO,  
Mexico  
Tel: +52-462-6225021  
Fax: +52-462-6225020



### 中国現地法人設立

2003年12月から中国に駐在員事務所を開設し、中国市場のマーケティングを行なっておりましたが、このたび中国現地法人を設立しました。

事務所設立当初に比べ、医薬・農薬中間体の生産拠点が中国へシフトしたことや、経済成長と共に加工食品が浸透したことにより、中国での酵素利用が徐々に注目されるようになりました。

今後の中国酵素市場の展望につきましては、順調な経済成長に牽引され、市場はますます拡大するものと予想されます。医薬・農薬中間体の生産拠点が引き続き中国にあることから、合成用酵素市場の伸びが期待できます。また、調味液、酵母エキス及び燃料アルコールへの酵素利用も引き続き期待できます。

Amano Enzyme China Ltd.  
Room 301, Apollo Building, No.1440, Yan An Road(C),  
Shanghai 200040, P.R.China  
Tel: +86-21-6249-0810・3758  
Fax: +86-21-6248-7026

## 序

近年、糖尿病患者数は年々増加の傾向にある。わが国での糖尿病患者は約200万人、糖尿病予備軍は約1600万人と言われている。さらに世界的には約2億人の糖尿病患者がいると言われている。

糖尿病患者、特にインスリン依存性の患者は血糖値を日常的に監視し血糖をコントロールする必要がある。血糖の状態に合わせ薬物投与、食事療法、運動療法を行う。

一方、近年、リアルタイムで簡便にかつ正確に測定できる自己血糖測定器で糖尿病患者の血糖値をチェック出来るようになった。この機器を用いた測定結果により適正な療法を行えば、病状の進行を抑え生活の質の向上を図る事が出来る。

自己血糖測定器はわが国だけでなく世界的に使用されている。測定方法は、主に指先に穿刺器具で針を刺し微量の血液を出し、センサー試験紙に血液を染み込ませる。血中グルコースとセンサー試験紙に含まれる酵素が反応するので生じた電流を測定するか、酵素反応の結果生じた色素を測定してグルコース値を求める。測定器及び消耗品の穿刺器具、酵素含有センサー試験紙を含めた市場は大きく、わが国での市場は約420億円、世界市場は約5,500億円と言われている。このうちの9割以上が消耗品の穿刺器具、酵素含有センサー試験紙で占める。当然、センサー試験紙に含まれる酵素の市場も大きく酵素メーカーにとっても魅力的な分野である。

## 自己血糖測定器でのグルコース測定原理及び

## 現在センサー試験紙に用いられている酵素の問題点

センサー試験紙に用いられている酵素は主にGlucose Oxidase, PQQ-Dependent Glucose Dehydrogenaseである。グルコースの測定法として酵素反応の結果生じた電流値を測定する方法を以下に示す。メディエーター存在下でグルコースが酵素反応を受けると補酵素 (FAD, PQQ)、続いてメディエーターが還元される。その後、一定の電位となるように電圧を印加して還元されたメディエーターを電解する。電流値は徐々に低下するが、やがて一定になる。電流値は還元されたメディエーターの濃度即ちグルコース濃度に比例する為、電流値を測定する事によりグルコース濃度の測定が可能になる。

一方、これら酵素は以下に示すような測定上の問題を含む。Glucose Oxidaseはメディエーターを電子受容体とする以外に酸素を電子受容体とする為、血中酸素濃度が高い場合、測定値が真の値より低く出ることがある。それでPQQ-Dependent Glucose Dehydrogenaseを用いたセンサー試験紙が開発された。この酵素は酸素を電子受容体にしないうえ、血中酸素濃度の影響を受けない。また反応速度もGlucose Oxidaseに比べ早いというメリットもある。

しかし、この酵素は基質特異性に問題がある。即ち、グルコース以外にマルトース、ガラクトース、マルトトリオース等に反応する。このような性質が問題で自己血糖測定器を使用した患者で低血糖を発症した症例 (血中にマルトースが含有されていた為にグルコース値が見かけ上高く出た。この様な患者にインスリンを投与した為) が報

告された。

また、この酵素の安定性がGlucose Oxidaseに比べかなり悪い点も問題である。

## FAD-dependent Glucose Dehydrogenaseの発見

以上のような諸点を考慮し我々は各地の土壌等を分離源として酵素生産菌をスクリーニングした結果、目的に叶う酵素を生産する微生物を分離した。酵素生産条件を検討後、精製を行い電気泳動的に単一のサンプルを得た。本酵素は糖およびフラビンアデニンジヌクレオチドを含み分子量は約400kDaであった。さらに本酵素の基質特異性をGlucose Oxidase, PQQ-Dependent Glucose Dehydrogenaseと比較検討した。Table 1に示す様に本酵素はGlucose Oxidaseと同様にグルコースに特異的に作用する事が判った。

また、本酵素の酸素を電子受容体とする反応及びメディエーターを電子受容体とする反応を比較検討した結果、前者の反応はほとんど認められないことが判った。即ち、本酵素を用いたセンサー試験紙でグルコースを測定した場合、検体中の溶存酸素濃度の影響を受けずに正確にグルコースが測定できる事が示唆された。

さらに、センサー試験紙に用いられる酵素はさまざまな環境に長時間に渡って安定している事が必要であるが、この点に関しても問題ないことが判った。

## 結論

我々が発見したFAD-dependent Glucose Dehydrogenaseは上述したように従来酵素の問題点を解消した酵素である。本酵素を用いたセンサー試験紙では検体中のグルコースを正確に測定できると考えられる。即ち、サンプル中の溶存酸素濃度にグルコース測定値が影響される事は無く (Glucose Oxidaseの問題点改善)、またグルコースを特異的に測定できる (PQQ dependent Glucose Dehydrogenaseの問題点改善)と考えられる。さらに酵素の安定性も良好 (PQQ dependent Glucose Dehydrogenaseの問題点改善)である為、実用上も問題ない酵素であると考えられる。

今後、世界的にも糖尿病患者はますます増加すると予想されている。使いやすく、血液採取時に痛みを伴わない、さらに血液採取を必要としないなどの特徴を持った自己血糖測定器の開発がますます進むと思われる。この様な状況の中で本酵素の次世代自己血糖測定器への使用が期待される。

(Table 1) Substrate Specificity of FAD-dependent Glucose Dehydrogenase, Glucose Oxidase and PQQ-dependent Glucose Dehydrogenase

Substrate	FAD-dependent Glucose Dehydrogenase	Glucose Oxidase (Relative activity %)	PQQ-dependent Glucose Dehydrogenase
Glucose	100	100	100
Maltose	0	0	98
Galactose	0	0	15
Malttriose	0	0	63
Malthexaose	0	0	22

最近主として欧米で“ホワイトバイオテクノロジー”の重要性に関心が高まっています。

バイオテクノロジーの応用分野は大きく分けて、医薬(Red)、農業(Green)と“ホワイトバイオテクノロジー”と呼ばれる3分野になります。“ホワイトバイオテクノロジー”とは産業分野に应用されるバイオテクノロジーの事で、今後の工業生産に非常に大きな影響と持続可能な環境、社会形成に大きな可能性を持つものです。このホワイトバイオテクノロジーは主として2つの技術に基づいています。それはバイオ触媒技術と醗酵技術です。

国際的なコンサルタント会社であるMcKinsey&Companyの市場調査と大手バイオテクノロジー関連メーカーのケーススタディによれば、ホワイトバイオテクノロジーの利益は社会(People)、環境(Planet)、経済(Profit)に互いに連携してもたらされるとされています(The Triple-P benefits)。そして、2010年までに全化学品の10-20%はバイオ技術を用いて生産されるとされています。現在は約5%のレベルでその成長速度は110~220億ユーロ/年と推定されています。ファインケミカルの分野では2010年までに最大60%の製品はバイオ技術を用い生産される見込みです。

ポリマーは伝統的に資源に限りがある石油、天然ガス等の化石資源から製造されています。

一方では、バイオ技術を用いたポリマーも再生可能な糖、コーンを用い開発されています。既に幾つかのバイオポリマーが市場に出ています。例えば、Cargill Dow (USA)が開発したコーンを原料とするNatureWorks®は衣料品、包装資材等に広く用いられています。

ホワイトバイオテクノロジーは又再生可能な資源、バイオマスからのエネルギー生産にも貢献しています。コーン、ポテトのスターチ、サトウキビの糖からガソリンに代わるエタノール生産が行われています。ヘンリーフォードの最初の車はエタノールを燃料としました。現在、ブ

ラジルではサトウキビを用い生産された純エタノール或いは20%エタノールがガソリンの代わりに販売されています。米国では車の燃料の30%は10%エタノール(E10 fuel)になっています。米国で生産されるコーンの約18%はエタノール生産に用いられています。欧州では車の燃料の5.75%をバイオ燃料とする目標を立てています。現在は0.3%のレベルであり、この目標を達成するには2010年間までに年9.3百万トンのバイオ燃料を生産或いは輸入する必要があります。

バイオ技術の開発により持続可能な環境、社会を形成する事は21世紀の重要な戦略課題の一つになっています。2005年OECDは“The Bioeconomy to 2030”と名づけた期間2年のプロジェクトを立ち上げています。Bioeconomyとは新しいコンセプトでバイオサイエンスから派生する新しい発見、関連製品、サービスにより得られる利益を受ける多くの経済活動を包含するものです。

欧州には高いレベルのホワイトバイオテクノロジーの蓄積があります。世界の酵素の70%は欧州で生産されています。更には、持続可能な社会形成への政府、民間レベルで高い意識があります。一方、米国ではホワイトバイオテクノロジーの育成を重要戦略としており研究開発への投資が欧州の10倍近くになっています。政府、産業界、農業団体、学界が一体となって“Vision 2020”と名づけたホワイトバイオテクノロジーの開発プロジェクトを立ち上げています。



**World No.1 Speciality Enzyme Producer**  
More than 100 years of service, since 1899

<http://www.amano-enzyme.co.jp/>

#### AMANO ENZYME U.S.A. CO., LTD.

2150 Point Blvd., Suite 100

Elgin, IL 60123, U.S.A.

Tel: +1-847-649-0101

+1-800-446-7652

Fax: +1-847-649-0205

E-mail: [sales@amanoenzymeusa.com](mailto:sales@amanoenzymeusa.com)

#### AMANO ENZYME INC. (Publisher)

Head Office:

2-7, 1-chome

Nishiki, Naka-Ku, Nagoya,

460-8630 Japan

Tel: +81-(0) 52-211-3032

Fax: +81-(0) 52-211-3054

E-mail: [medical@amano-enzyme.ne.jp](mailto:medical@amano-enzyme.ne.jp)

[food-industry@amano-enzyme.ne.jp](mailto:food-industry@amano-enzyme.ne.jp)

[diagnostics@amano-enzyme.ne.jp](mailto:diagnostics@amano-enzyme.ne.jp)

Tokyo Office:

1-1, 1-chome

Uchisaiwai-cho,

Chiyoda-ku, Tokyo

100-0011 Japan

Tel: +81-(0) 3-3597-0521

Fax: +81-(0) 3-3597-0527

#### AMANO ENZYME EUROPE LTD.

Roundway House, Cromwell Park, Chipping Norton,

Oxfordshire, OX7 5SR, U.K.

Tel: +44-(0) 1608-644677

Fax: +44-(0) 1608-644336

E-mail: [sales@amano.co.uk](mailto:sales@amano.co.uk)