

# 用語解説(28)

## 『固定化酵素』

民谷 栄一

東京大学先端科学技術研究センター  
〒153 国黒区駒場 4-6-1

### 酵素療法

酵素は食品工業や工業プロセスのみならず、臨床治療の分野においてもきわめて重要である。特に無カタラーゼ症などの酵素欠損症の治療をはじめとして、抗腫瘍療法や、人工臓器、人工血液の機能素子としても利用される。しかしながら、遊離の酵素をそのまま使用したのでは、免疫作用のため、アレルギー症状やアナフィラキシーショックが認められることが多い。そこで、これらの問題を解決するために、固定化酵素の使用が研究されるに至った。固定化酵素の使用法としては、生体内に直接投与する方式と血液を体外に循環して固定化酵素と反応させる方式の2通りがある。前者では、主に酵素をマイクロカプセル化することにより用いられる。後者では管状、膜状、繊維状、粒状などの固定化酵素が用いられる。マイクロカプセルの材質にはコロジオンなどの半透性の膜が用いられる。すなわち酵素は、外部に漏れずに、低分子の基質のみが自由にカプセル皮膜を通過することができ、酵素と反応する。したがって抗体やプロテアーゼなどはカプセル内に侵入できないため、免疫反応や酵素の分解を防止することができる。こうしたマイクロカプセル化酵素を治療に応用した例としては、固定化カタラーゼの無カタラーゼ血症への適用、アスパラギナーゼマイクロカプセルによるリンパ性腫瘍の抑制、ウレアーゼ固定化リボソームによる尿毒症の治療、アンヒドラーゼ固定化リボソームによる過血糖病への適用などが知られている。

1) "酵素工学" (東京化学同人, 1981) p. 430.

### 体外循環法

固定化酵素を体内に投与することなく、血液などの体液成分を体外に循環することによって固定化酵素と接触させる方法のことをいう。こうした体外循環法を用いて、血液中の有害物質を分解、除去する試みが行なわれている。その例としては、白血病の治療を目的とした固定化アスパラギナーゼを用いる試みがある。すなわち、アスパラギナーゼをポリメチルメタクリレート製の板に $\gamma$ -アミノプロピトリエトキシシランで処理した後、グルタルアルデヒドを用いて固定化し、これを用いて体外血液循環を行ったところ、血液中のアスパラギン濃度が低下し、白血病の治療に効果があったと報告されている。またこの方法はマイクロカプセル化に酵素を体内に直接投与する方法に比べ、安全性にすぐれており、実用性も高いとしている。これ以外にも、ウレアーゼ固定化マイクロカプセルを充填した体外循環器を用いる人工腎臓の試みがある。この人工腎臓では、尿素がウレアーゼ

マイクロカプセルによってアンモニアと二酸化炭素に分解され生じたアンモニアはイオン交換樹脂によって吸着されるようになっている。さらに固定化アルブミンを用いて、ビリルビンを除去する人工肝臓などの試みも報告されている。

### 固定化法

酵素は一般に高価であるが、通常は水溶性であるため再使用することが困難である。したがって酵素をくり返し、安定に使用するためには、水不溶性の担体などに結合させ、酵素の水不溶化を図ることが必要である。この技術は実用上きわめて重要とされている。酵素を固定化する方法は、担体結合法、架橋法、包括法などに大別できる。担体結合法とは水不溶性の担体に酵素を共有結合あるいは吸着によって固定させる方式である。共有結合によって酵素を結合する際に用いる官能基は、アミノ基、カルボキシル基、スルフトリル基、水酸基、イミダゾール基などであるが、これらはジアゾニウム塩、酸アミド、イソシアナートなどと反応するので、これらの官能基を有する担体を用いることができる。架橋法は、酵素と2個またはそれ以上の官能基をもった試薬で架橋する方法である。よく用いられる試薬としては、Shiff 塩基を作るグルタルアルデヒド、ペプチド結合を形成するビスマレイミドなどがある。包括法には、高分子マトリックス中に酵素を閉じ込める方式と半透膜の高分子で被覆するマイクロカプセルの方式がある。用いられる高分子としてはポリアクリルアミド、ポリビニルアルコールなどの合成高分子、寒天、アルギン酸、カラギーナンなどの天然高分子がある。すでに種々の酵素、微生物が固定化され、バイオリアクターやバイオセンサーなどの生体素子として使用されている。

1) "固定化酵素" (講談社, 1977) p. 9.

### 酵素反応装置

酵素反応を利用して、有用物質を生産する装置を酵素反応装置という。酵素は、すでに述べた固定化技術で、固定化され、リアクター中に充填される。固定化酵素の種類、基質の性質、生成物などによって、適当なリアクターが選択される。リアクターは回分式と連続式に大別される。連続式は、CSTR (完全混合型連続リアクター)、充填層型リアクター、流動層型リアクター、ホフマイヤー型リアクターなどに分類される。酵素は、温かな条件下で、選択的に反応を進めるので、これを用いると、きわめて省資源、省エネルギーのプロセスで有用物質を効率的に生産することができる。最初に工業化されたのは、固定化アミノアシラーゼを用いた L-アミノ酸の生産であった。食品関連分野への応用例としては、固定化グルコースイソメラーゼを用いる、フラクトースシロップ (甘味料) の生産、固定化  $\beta$ -ガラクトシダーゼを用いる低乳糖牛乳の生産などが実用化している。また、酵素反応器の医薬品生産への研究も行なわれている。例えば、半合成ペニシリンの原料である固定化アミノアシラーゼを利用した 6-アミノペニシラン酸の生産、固定化菌体中のフマラーゼを利用したリンゴ酸の生産などが工業的に行なわれている。その他、基礎化学品の生産などの工業プロセス分野や人工臓器などの医療分野への応用などが行なわれている。

1) "固定化酵素" (講談社, 1975) p. 254.