

- (1994).
- 6) Asada, Y. and Miyake, J.: *J. Biosci. Bioeng.*, **88**, 1 (1999).
 - 7) Tamagnini, P.: *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **66**, 1 (2002).
 - 8) Miyake, M. et al.: *J. Mar. Biotech.*, **4**, 61 (1996).
 - 9) Asada, Y. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, **1490**, 269 (2000).
 - 10) Asada, Y. and Kawamura, S.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **51**, 1063 (1986).
 - 11) Tsygankov, A. et al.: *Biotech. Bioeng.*, **64**, 709 (1999).
 - 12) Lindblad, P.: Personal communication.
 - 13) Vasilyeva, L. et al.: In *BioHydrogen* (Zaborsky, O. et al.), p. 123, Plenum Press, New York (1998).
 - 14) Miyake, M. et al.: In *BioHydrogen* (Zaborsky, O. et al.), p. 81, Plenum Press, New York (1998).
 - 15) Miyake, M. et al.: *J. Ferment. Bioeng.*, **82**, 512 (1996).
 - 16) Suzuki, T. et al.: *Biotech. Lett.*, **18**, 1047 (1996).
 - 17) Takahashi, H. et al.: *Biotech. Lett.*, **20**, 183 (1998).
 - 18) Asada, Y. et al.: *Int. J. Biol. Macromolecules*, **25**, 37 (1999).
 - 19) Miyake, M. et al.: *Appl. Biochem. Biotech.*, **84-86**, 991 (2000).
 - 20) Miyasaka, H. et al.: In *Adv. Chem. Conversions for Mitigating Carbon Dioxide* (Inui, T. et al.): *Studies in Surface Science and Catalysis*, **114**, 237 (1998).
 - 21) Sakai, M. et al.: *J. Ferment. Bioeng.*, **84**, 434 (1997).
 - 22) Wang, J. S. et al.: *J. Theor. Biol.*, **196**, 9 (1999).
 - 23) Wang, J. S. et al.: *J. Theor. Biol.*, **202**, 205 (2000).
 - 24) Harker, M. and Hirschberg, J.: *FEBS Lett.*, **404**, 129 (1997).
 - 25) Lagarde, D. et al.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **66**, 64 (2000).
 - 26) Takeyama, H. et al.: *J. Mar. Biotech.*, **4**, 224 (1996).
 - 27) Burgess, J. G. et al.: *Biotech. Lett.*, **15**, 111 (1993).
 - 28) Matsunaga, T. et al.: *J. Mar. Biotech.*, **1**, 73 (1993).
 - 29) Yu, R. et al.: *Lipids*, **35**, 1061 (2000).

光合成細菌の医用と環境問題への応用

佐々木 健^{1*}・渡辺 昌規¹・Napavarn Noparatnaraporn²

光合成細菌は原核生物に属する進化的には比較的古い微生物だが、菌体中には、ビタミンや生理活性物質を多く含み、これらの医用へ応用したり、積極的にこれら生理活性物質を発酵生産する試みが最近行われている。

医用への応用

ビタミンB₁₂、ポルフィリンおよびユビキノ 光合成細菌は菌体中に87 µg/g dry cellのビタミンB₁₂ (B₁₂)を生産できる。¹⁾ B₁₂は、貧血の治療薬や動物の成長促進剤として古くから用いられているが、最近、眼病や神経疾患の治療、健康食品源として需要が伸びてきている。光合成細菌のB₁₂含量はB₁₂生産性プロピオン酸菌に及ばないが、B₁₂を含む光合成細菌菌体は、動物や魚の生長促進飼料として用いられている。

光合成細菌は光照射下、比較的多量のポルフィリンを菌体外の蓄積できる。B₁₂もポルフィリンも、同じ生合成経路で生産される。²⁾ 特に、光合成細菌ではグリシンとコハク酸から5-アミノレブリン酸を経て合成される、いわゆるShemin pathway (C-4経路)が主として働いている。また、*HemA*や*HemT*など多くの遺伝子C-4経路での生合成に関与していることも明らかになっている。²⁾ 動物や藻類、植物ではグルタミン酸から生合成されるC-5経路が主とされている。^{1,2)} ポルフィリンは肝臓薬やガン治療剤の中間原料としてよく用いられている。現在はほとんど牛血液からの抽出で造られているが、最近、狂牛病など家畜の病気の影響で、発酵法によるポルフィリン生産

が見直されている。

*Rhodobacter sphaeroides*の変異株 (CR-386)を用い、好気暗条件での培養を工夫して、溶存酸素を約2 mg/lに維持することで、約57 mg/lのポルフィリン生産を達成し、高濃度固定化菌体による高濃度生産の可能性を見いだした。なお、*Arthrobacter hyalinus*による好気培養下で645 mg/lのポルフィリン生産も達成されており、³⁾ これには及ばないが、医療研究部門でのニーズがある特殊標識ポルフィリンの生産に応用できる可能性がある。

ユビキノ (CoQ₁₀)については*R. sphaeroides*で約1.5 mg/g dry cell, *Rhodocyclus gelatinosus*で1.6 mg/g dry cellのユビキノの生産を認めている。¹⁾ 20年以上も前から、光合成細菌変異株による生産は行われ医薬品として実用化されている。ユビキノは心臓薬として広く利用されているが、高血圧、脳血管障害、進行性筋ジストロフィー、貧血、歯肉疾患などにも臨床的に利用されている。また、インシュリン様作用のあることから糖尿病患者へのケトン体減少、糖尿病性神経症軽減効果も着目される。⁴⁾ 現在は健康食品としてもユビキノは利用されている。

5-アミノレブリン酸 (ALA) ALAはテトラピロール化合物の合成中間体でありながら、大量生産の方法がなく、それまであまり生理作用については研究されていなかった。我々は、*R. sphaeroides*がALAを菌体外に蓄積することを古くから認識していたので、光合成細菌によるALA生産に着手した。そして、豚糞尿や都市下水汚泥およびミカン廃棄物からALAをつくるゼロエミッション技

* 著者紹介 (代表) ¹ 広島国際学院大学大学院工学研究科物質工学 (教授) 〒739-0321 広島市安芸区中野6-20-1
TEL. 082-820-2570 FAX. 082-820-2560 E-mail: sasaki@g.hkg.ag.jp

¹ 広島国際学院大学大学院工学研究科物質工学, ² カセサート大学理学部微生物学科

術を開発した.¹⁾同時に、菌の変異株育成が進められ、発酵法による ALA 生産法を開発し実用化された.⁵⁾現在、種々の化学合成法が報告されているが、発酵法による生産が実用的とされている.²⁾

ALA は、古くから重金属による被毒性診断やポルフィリン症診断に尿中 ALA 分析が用いられていたが、Kennedyらは、Fig. 1aに示すように、ALAを皮膚ガンの治療に用いる photodynamic therapy (PDT) を提案した.⁶⁾ALA を含むゼリーを皮膚ガン患者に塗布し、ALA がガン細胞に特異的に取り込まれ、protoporphyrin IX (PPIX) が蓄積し、この光増感作用によりレーザー照射でガン細胞のみを殺すという機構である。この PDT は従来のポルフィリン化合物を用いた PDT に比べ、はるかに簡便で、通院でもガンの治療ができる画期的なものである。この PDT はその他のガン治療にも応用され効果をあげている (Table 1)。

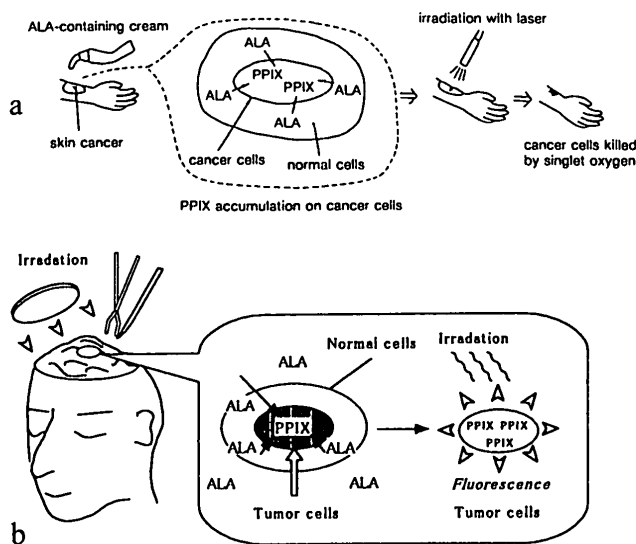


Fig. 1. Photodynamic therapy for skin cancer (a) and photodynamic diagnosis of glioma (brain tumor) during surgery (b). (From Kennedy *et al.*⁶⁾ and based on Kaneko *et al.* descriptions²⁾).

最近、金子らは Fig. 1b²⁾ に示すような ALA を悪性脳腫瘍の術中診断に応用して、延命効果をあげている。ALA を投与して、紫-青の光を照射することで、腫瘍の浸潤した細胞のみを手術で切除するものである。その他、ALA の医学的用途を Table 1 に示すが、リウマチの治療、悪性血管腫の治療、ペプチダーゼ阻害 (風邪薬など)、育毛と脱毛 (少量で育毛、多量で脱毛)、日焼け防止 (紫外線除去) などにも用途が拡大されている。ALA の生産および用途については、Nishikawa and Murooka⁷⁾ や我々の総説²⁾ に詳しい。

RNA 海洋性耐熱性光合成細菌である *Rhodovulum* sp. PS88 は菌体表層に RNA を主体とするポリマーを蓄積し、自己凝集する。この菌は高濃度菌体を維持しつつ培養すると、440 mg/l の RNA を菌体表層および内部に蓄積できる。⁸⁾ これは酵母の 2-3 倍の蓄積量である。

RNA は従来、核酸系調味料として主として用いられてきたが、最近、経腸栄養剤や輸液として医薬用途が広がっている。RNA を含む核酸成分の医用効果としては臓器の分化と発育、術後の感染症、合併症の予防 (在院期間短縮)、タンパク質代謝改善、肝細胞再生促進、免疫能改善、腸粘膜保持、エネルギー代謝改善、虚血再かん流障害の軽減など、術後の多くの効果が報告されている。特に、核酸添加による免疫能改善は注目されている。また、移植拒絶反応の抑制や MRSA 感染症への効果、エンドトキシンショックへの効果⁹⁾ などは有用な効果であり、RNA の安価な供給はこれらの治療にも新しい手法を提供する可能性もある。

また、PS88 株の生産する RNA を含むポリマーは、抗ガン剤を患部へ運ぶドラッグデリバリの機能のある可能性も認められており、これらの機能開発も実施中である。

Table 1. Application of ALA in medical field.^{1,2)}

Diagnosis of heavy-metal poisoning	
Diagnosis of porphyria	
Cancer treatment	Skin cancer, Oral cancer, Esophageal cancer, Bladder cancer, Colon cancer, Duodenal cancer, Pancreas cancer
Diagnosis of brain tumor	
Treatment of rheumatoid arthritis	
Restores hair growth and prevents hair loss	
Treatment of mycosis	
Inhibition of peptidase	
Cosmetic and dermatological applications	

環境部門への応用

バイオリアクターによる多機能型排水処理 光合成細菌による排水処理は、活性汚泥法では不可能な、BOD 1000 mg/l 以上の有機性高濃度排水を無希釈で処理できる。しかし、ほぼ純粋な培養系を維持しなければならないので、定期的に種菌を注入する必要があること、沈降分離が容易ではなく、薬剤添加が必要なこと（コスト高）などが欠点としてあげられる。¹⁾ これらの問題点を解決し、さらに多機能化を図り、小規模の排水処理施設でも活用できるようにする目的で、固定化菌体による好気処理を目的としたバイオリアクターシステムを確立した。¹⁰⁾

我々は、COD 除去能と脱窒能力の比較的高い *R. sphaeroides* S と、リンの除去能力が高くリンをポリリン酸として保持する *R. sphaeroides* NR-3 および硫化水素除去能にすぐれた（脱臭能）*Rhodopseudomonas palustris* を多孔質セラミックに混合固定化して、好気暗条件下、人工下水でのCOD、硝酸、リン、硫化水素の同時除去を達成している。¹⁰⁾ 小型のバイオリアクターによる多機能型排水処理に応用可能である。また、このシステムは食用油を多量に含む食品加工工場、レストランなどの油分除去にも効果を発揮することが認められており、今後さらなる有機性排水の効率的除去に期待がもてる。

バイオレメディエーション カキ養殖場や養魚場の海底には有機質の底質、ヘドロが厚く堆積しているところもある。場所によってはスズなどの重金属によって汚染されたヘドロのあるところもある。このヘドロを浄化すべく、ヘドロの嫌気消化を行い、有機質を低分子の有機酸（酢酸）に分解し、光合成細菌で処理を行い、菌体から生分解性プラスチックを生産できることが示された。¹¹⁾ また、鉄を1～5%含有する特殊な多孔質セラミッ

クに2種類の光合成細菌を固定化し、水槽中に海水とともに入れたヘドロ上に散布することで、ヘドロ中のリンや重金属である銅の約半分から2/3をヘドロから分離し、セラミック上の菌の方へ移行させ、ヘドロからこれらを除去することも可能になっている。¹²⁾ スズやカドミウムも除去可能なこともわかっている。セラミックは一定期間（3～6月）使用後、電磁石で回収し、菌を超音波などで剥離させた後再利用できる。このようなシステムで、ヘドロの原位置処理でリンや重金属の除去が可能ではないかと検討中である。¹³⁾

以上、光合成細菌の医用および環境問題への応用について最近の我々の研究を紹介した。光合成細菌の応用は、まだあまり行われていないのが現状である。今後、さらなる医用、環境問題への応用と社会への技術的貢献が期待される。

文 献

- 1) Sasaki, K. et al.: *Bioconversion of Waste Materials to Industrial Products*, (Martin, A.M.), p.247, Blackie Academic & Professional (1998).
- 2) Sasaki, K. et al.: *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **58**, 23 (2002).
- 3) 小島一郎, 梶原正宏: ポルフィリン, **5**, 335 (1996).
- 4) 片桐 敬: *Kiso To Rinsho*, **30**, 1559 (1996).
- 5) 上山宏輝ら: 生物工学, **78**, 48 (2000).
- 6) Kennedy, J. C. et al.: *J. Photochem. Photobiol.*, **6**, 143 (1990).
- 7) Nishikawa, S. and Murooka, Y.: *Biotechnol. Genetic Eng. Rev.*, **18**, 149 (2001).
- 8) Noparatnaraporn, N. et al.: *Biotechnol. Lett.*, **22**, 1867 (2000).
- 9) 宇佐美真, 斎藤洋一: 外科治療, **74**, 927 (1996).
- 10) Nagadomi, H. et al.: *Biotechnol. Lett.*, **22**, 1369 (2000).
- 11) Takeno, K. et al.: *J. Biosci. Bioeng.*, **88**, 410 (1999).
- 12) Takeno, K.: *Proc. ISEB 2000 Kyoto*, O-11, 1 (2001).
- 13) 佐々木健ら: バイオサイエンスとインダストリー, **59**, 53 (2001).

微細藻類を利用した物質循環型二酸化炭素固定 および再資源化技術

平田 収正・宮本 和久*

産業革命以降の人間活動の飛躍的な拡大は、石油や石炭の大量消費によって支えられてきた。しかし同時に、無秩序な化石燃料の消費は地球上の物質循環のバランスを崩し、地球温暖化の主原因となる大気中のCO₂濃度の

急激な上昇を招いた。温暖化によって起こる異常気象や生態系の崩壊についてはさまざまな予測がなされているが、人口の増加や発展途上国の急速な工業化によりCO₂の排出量は今後益々増加すると考えられ、今世紀の半ば

* 著者紹介 (代表) 大阪大学大学院薬学研究科 (教授) 〒565-0871 吹田市山田丘1-6
TEL. 06-6879-8235 FAX. 06-6879-8239 E-mail: miyamoto@phs.osaka-u.ac.jp