

分析装置がないため 研究が進んでいなかったD型アミノ酸について全種類を 全自動で一斉に定量分析する技術を開発し 創薬や疾病診断への道を拓く

全てのアミノ酸（注1）の光学異性体（D型・L型）について、全自動で二次元一斉分析を行う技術を開発。実用化・市販が見込まれる分析装置により、アミノ酸・タンパク質の研究が飛躍的に進展し、新生理活性物質や病気の診断マーカー等の発見が期待される。

- 従来の技術（ジアステレオマー法、キラル固定相法など）では不可能だった哺乳類体内の微量D型アミノ酸を一斉に、しかも全自動で分析することが可能になります。
- アミノ酸を分析するカラム（注2）をマイクロ化することに成功し、溶媒使用量を従来の10分の1に減らすことができました。



▲アミノ酸光学異性体を区別する全分析装置

- （注1）タンパク質に含まれる全アミノ酸20種にプロリン水酸化体2種、アロ体2種を加えた24種。
（注2）カラム：クロマトグラフィーに用いる物質を分離する媒体。
（注3）光学異性体：原子の数・種類だけでなく結合順も同じだが、鏡像関係にあって重なりあわない立体的構造をもつ分子。

競合技術への強み

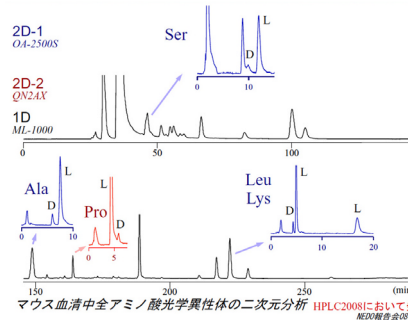
	D型L型一斉分析(分析次元)	自動化	感度	アミノ酸1種類あたりの測定時間	価格
(1)ジアステレオマー法(従来技術)	15種程度(二次元)	○ 自動化できる	△	◎ 10分	◎ 500万円程度
(2)キラル固定相法(従来技術)	1種のみ(二次元)	○ 自動化できる	○ (1)の10~100倍	△ 60分	◎ 1000万円程度
(3)マニュアル分取法(従来技術)	18種程度(二次元)	× 自動化できない	○ (1)の10~100倍	× 2時間	◎ 500万円程度
(4)本研究で開発した技術	◎ 全24種が可能(二次元)	◎ 全自動	◎ (2)(3)のさらに10倍	◎ 10分	△ 2000万円程度

▲アミノ酸D型L型分析装置に関する従来技術と本研究技術の比較

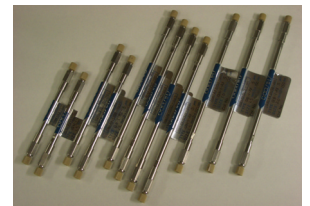
- ①全アミノ酸を二次元で一斉に分析：生体内の微量D-アミノ酸分析には二次元法が不可欠です。従来の二次元分析法では、単一のアミノ酸をD型とL型に分けることはできましたが、全アミノ酸を一斉に二次元分析する装置はこれまでにありません。
- ②全自動：非常に複雑な、しかも長時間を要する分析のプロセスを、人手を使わずに行うことができます。
- ③省資源・低環境負荷：分析装置をマイクロ化した結果、溶媒の量を大幅に低減、省資源だけでなく廃液による環境負荷も減りました。
- ④医療への貢献：D型アミノ酸による新しい診断法や予防法の開発の可能性を拓き、創薬や機能的食品の開発も期待されます。
- ⑤市販・実用化へ：連携企業と一斉分析装置の市販に向けた実用化研究を推進中です。

ここがポイント

アミノ酸には、互いに光学異性体（注3）となるD型（D体）とL型（L体）が存在しますが、ヒトを含む哺乳類の体内にあるアミノ酸は全てL型であると長い間考えられてきました。しかし近年、哺乳類の体内から数種のD型アミノ酸が発見され、脳やホルモン分泌組織などでD型が重要な役割を担っていることが明らかにされ始めています。しかし、全アミノ酸のD型・L型を区別して定量できる高感度な分析法がなかったため、生体内のD型アミノ酸の研究は停滞しています。この分野の研究が進めば、D型アミノ酸が未知の生理活性物質として働いていることや、疾患のマーカーとして利用できることが明らかになると期待されます。その結果、病気の診断・予防への応用や医薬品・機能的食品等の開発を通して、医療や人々の健康維持に大きく貢献できると考えています。こうした背景から、D型アミノ酸の一斉分析技術を開発する研究を進め、その技術を確立しました。現在、連携企業とともに装置の実用化と市販に向けた研究を行っています。



マウス血清中全アミノ酸光学異性体二次元分析の結果。図は、Serセリン、Alaアラニン、Proプロリン、Leuロイシン、Lysリジン、の結果を表している。一次元分析（図中の1D）で分析した個別のアミノ酸を二次元分析（2D）により、D型とL型に分けて取り出した。



▲個別のアミノ酸の(D型・L型)光学分析を行うセミマイクロキラルカラム

ブレイクスルーへの道のり

- 2002年：科学研究費補助金（若手研究B）に採択。D型アミノ酸二次元分析の基盤を構築。D-アラニンの高感度選択的二次元分析法を開発。アミノ酸迅速光学分割に関するウィーン大学との共同研究を開始。
- 2003年：D-アラニンについて哺乳類体内における組織分布を初めて明らかにし、下垂体前葉と膵臓に局在することを発見。微量のD型アミノ酸が哺乳類において生理機能を持つ可能性を世界で初めて示した。それまでD型アミノ酸の研究は停滞しており、それは全アミノ酸のD体・L体を区別して定量できる高感度分析法の欠如が原因だった。したがって、これを可能にする分析装置の開発は、D体を考慮に入れたアミノ酸・タンパク質研究を飛躍的に進展させ、遊離D型アミノ酸の機能解析やアミノ酸残基D化に伴うタンパク質異常の解析を通して、人類の健康と安心に貢献できると考え、本研究を着想した。
- 武田科学振興財団薬学系研究奨励に採択され、二次元一斉分析装置開発に不可欠となるマルチループシステムを完成。後のNEDO産業技術研究助成事業申請において基盤特許となる「液体クロマトグラフ装置及び試料に含まれる光学異性体の分析」を出願。
- 2004年：科学研究費補助金（若手研究B）に採択。NEDO産業技術研究助成事業の基盤となる疎水性D型アミノ酸の一斉分析試作装置を完成させた。D型アミノ酸に関する株式会社資生堂との共同開発研究を開始。
- 2005年：平成17年度第1回産業技術研究助成事業に資生堂を連携企業として応募、採択。分析装置の自動化と9割の省エネを達成。
- 2006年：アミノ酸逆相分離に関する京都大学との共同研究を開始。全自動省資源化試作装置を完成させた。また、最終装置の技術基盤となる全アミノ酸の逆相一斉分離条件の確立、並びに各アミノ酸の迅速光学分割条件の確立を達成。
- 2007年：最終装置「光学異性体を区別する全アミノ酸高感度一斉分析装置」を目標より約1年前倒して完成させる。この成果を受けて連携企業（株）資生堂と平成19年度イノベーション実用化助成「次世代戦略技術実用化開発助成事業」に応募、採択される。

■サクセス・キー

アミノ酸は疎水性のものもあれば親水性のものもあり、酸性のものもあればアルカリ性のものもありというように非常に多様なもので、それを一斉に分析する技術の開発には多くの困難が伴いました。そんな中において、試作装置によりD型アミノ酸の可能性を実証できたことが、高いモチベーションの維持につながりました。多くの方の協力にも感謝しなければなりません。連携企業である資生堂の全面的なバックアップは、大学の研究室のみでは不可能な高度のハードウェア、ソフトウェアの開発を可能にしてくれました。ウィーン大学、京都大学等の研究者をはじめ、九大学の専門家から多彩な助言、協力を得ることができました。

■ネクスト・ストーリー

現在は分析装置の実用化・市販に向けた研究を、連携企業の資生堂とともに推進しています。これと並行して、全D型アミノ酸を対象として疾病や生理状態の変化に伴うマーカー分子の探索・発見と、新規診断法構築への研究を展開していきます。さらに、哺乳類体内における機能的D型アミノ酸の探索・発見と創薬・機能的食品の開発などへの展開も行っていきます。今後、本装置は高いマイクロHPLC実用化技術を持つ資生堂との共同開発を進めていきます。現在、NEDO次世代戦略技術実用化開発助成事業で実用試作装置を共同開発中であり、これらの試作装置を用いる実試料、臨床試料などの測定を通じた市場テストを検討中です。



プロジェクトID・研究テーマ名・年度
05A01033d「光学異性体を区別する全アミノ酸高感度一斉分析装置の開発」（平成17年度第1回公募）
代表研究者・所属機関・所属部署名・役職名
浜瀬 健司 九州大学・大学院薬学研究院 准教授