

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書**

研究開発課題名	: ヒドロキシプロリンの製法開発
プロジェクトリーダー	: 協和発酵バイオ(株)
所属機関	: 協和発酵バイオ(株)
研究責任者	: 原良太郎(早稲田大学)

## 1. 研究開発の目的

医薬品及び開発候補化合物の合成原料として有用なヒドロキシプロリン及びその関連化合物の工業的製法を確立する。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

既知のプロリン水酸化酵素に共通するモチーフ配列を抽出し、種々のアルゴリズムを活用した相同性検索により 8 種類の候補遺伝子を選択した。候補遺伝子が大腸菌で発現させ、2 種類についてプロリン cis-4-水酸化酵素活性を検出することに成功した。また、データベースや文献検索により trans-3-ヒドロキシプロリン構造を含む抗生物質を生産する糸状菌を見出した。本糸状菌のゲノム配列中にプロリン水酸化酵素に共通するモチーフ配列を有する 20 種類の候補遺伝子を抽出した。これらの遺伝子について大腸菌での発現を試みたが活性検出には至らなかった。さらに、新たに見出したヒドロキシプロリンエピメラーゼ活性を利用することにより D-ヒドロキシプロリンの生産が可能であることを確認した。これらの成果のベースとしては、ヒドロキシプロリンの位置・立体異性体を分離できる HPLC 高感度分析系を構築したことが挙げられる。

申請企業では申請大学で取得された根粒菌由来のプロリン水酸化酵素遺伝子を利用することにより工業的な製造プロセスを構築した。

### ②今後の展開

本事業で創出されたシーズをベースに事業化に向けたヒドロキシプロリンの製法開発を進める。

(1) 大学との共同研究等を通じて新規プロリン水酸化酵素遺伝子の取得を継続する。

(2) 取得した遺伝子産物については、その酵素活性を詳細に解析して応用に資するかどうかを判断する。

(3) 応用の可能性が認められた酵素を用いた工業製法を構築する。

## 3. 総合所見

目標以上の成果が得られ、イノベーション創出が大いに期待される。大学サイドで実施された研究に於ける主要成果(新規プロリン水酸化酵素遺伝子の取得、同遺伝子によって誘導される酵素活性の解析等)と企業サイドで実施された研究成果(工業的製法の検証等)とが相乗効果を発揮して効率的に目標が達成されている。今後の研究開発計画も踏まえ、科学技術、社会的・経済的インパクト等の観点よりイノベーション創出の期待が大きい。