

## 特集：うま味発見100周年記念公開シンポジウム - 6

## 核酸系化合物のうま味の発見とその後の展開\*

國中 明\*\*

(千葉科学大学・薬学部)

核酸系化合物のうち5'-イノシン酸と5'-グアニル酸はうま味を呈し、L-グルタミン酸と共存するとうま味が相乗的に増強した。リボ核酸(RNA)をアオカビ酵素ヌクレアーゼP<sub>1</sub>によって分解し、この経節のうま味5'-イノシン酸と椎茸のうま味5'-グアニル酸を同時に生産することが可能となり、これらを昆布のうま味L-グルタミン酸に配合して相乗作用を活かした複合うま味調味料が1961年に誕生した。ヌクレアーゼP<sub>1</sub>は生化学基礎研究にも貢献し、また核酸分解物からはインターフェロン・インデューサー、抗腫瘍剤、抗ウイルス剤、血圧降下剤、準必須栄養素、各種診断薬、遺伝子治療素材などが生み出されている。

キーワード：5'-イノシン酸、5'-グアニル酸、リボ核酸(RNA)、相乗作用、ヌクレアーゼP<sub>1</sub>

## はじめに

池田菊苗先生のうま味発見後、タンパク質系のL-グルタミン酸のほかに核酸系の5'-イノシン酸と5'-グアニル酸がうま味を呈し、これらうま味ヌクレオチドとグルタミン酸が共存すると顕著な味の相乗作用が発現することが分かり、L-グルタミン酸、5'-イノシン酸、5'-グアニル酸の微生物による製造法もすべて日本で開発されて、相乗作用を活かした複合うま味調味料が1961年に誕生した。本稿では核酸系化合物のうま味と相乗作用の発見の経緯並びにその後の展開の模様を辿ってみたい。

## 1. 小玉新太郎先生の鯉節うま味成分についての研究

池田菊苗先生によるうま味発見から5年経った大正2年(1913)に、小玉新太郎先生は鯉節に含まれるうま味物質が、イノシン酸のヒスチジン塩であると発表された<sup>1)</sup>。なぜかイノシン酸そのものには味がなくヒスチジンの存在下でうま味が出ると述べておられるが、何はともあれ、核酸系化合物をうま味に関連付けた初の論文だったのである。

その第1頁に研究の動機について“嘗て池田博士は甘酸苦鹹の四味の外に「うま味」を呈する物質の存在すべきを論じ之に相當する物質を昆布中より分離し其れがグルタミン酸ナトリウムに外ならざることを證明せられたりしも昆布だし以外の「うま味」がグルタミン酸鹽に起因するや否や更に攻究を要すべきを想ひ著者は普通調味料として廣く用ゐらるゝ鯉節エキスに關する研究を開始せり-----”と述べ、そのうま味成分が一種の塩であると洞察するに至った過程については、第2頁に“斯くして濃厚にせられたる呈味液をバリタとアルコールとを以て處理すれば沈澱濾液何れも特殊の「うま味」を失ひ兩者を混合して硫酸を以てバリウムを除去すれば「うま味」を回復す----由りて著者は鯉だしの呈味主成分は一種の鹽にして-----”と述べておられる。更にこの塩を構成する酸成分と塩基成分については第5頁に“斯くして豫備實驗に於て醋酸水銀にて沈澱せられたる酸はイノシン酸にして鹽基は主としてヒスチマンなることを確かめ-----”とあり、第6頁では“著者は更にイノシン酸ヒスチマンを純粹に製出せんとしイノシン酸銀に當量のヒスチマン一鹽酸鹽

\*Received June 4, 2008; Accepted July 5, 2008

Discovery and development of umami taste in 5'-inosinate and 5'-guanylate

\*\* Akira Kuninaka, Fac. Pharmacol., Chiba Insti. Sci.; akuninakas@nxyzbb.ne.jp, Fax:+81-479-22-0477

を反応せしめ沈澱せる鹽化銀を濾過し濾液に硫化水素を通じて溶存せる銀を去り徐々に濃縮したるに美麗なる無色針状の結晶を析出したり本結晶は水に容易に溶けアルコール及びエーテルに溶解せず一%溶液に於ても濃厚なる「うま味」を呈す”と駄目を押ししておられるのである。

要するに「鰹節のうま味は昆布のうま味のグルタミン酸ではなかった。またイノシン酸にもヒスチジンにも単独では味がなかったが、両者を合わせたイノシン酸ヒスチジン塩こそ鰹節のうま味だった」ということになる。

グルタミン酸が池田先生の発見の翌年に初のうま味調味料として脚光を浴びた事実とは対照的に、イノシン酸は小玉論文後 50 年近く陽の目を見なかった。そして小玉先生はこの発表 10 年後の関東大震災で不幸にも不慮の死を遂げられたとのことである。

## 2. 坂口謹一郎先生による発想の転換

その後、日本は戦争の長く暗い谷間に追い込まれた。ようやくその谷間を脱け出して程なく、昭和 26 年 (1951) に酒の博士坂口謹一郎先生は先人の発想を転換された。すなわち天然物のうま味成分を探索するのではなく、生命現象にとって最も本質的な核酸の構成成分に秘められているに違いないうま味の本体を掘り起こそうという研究テーマを設定されたのである。そんなこととは露知らず、たまたまその年に坂口研に入門した私に、いきなりこのテーマが与えられた。要するに核酸を各種微生物で分解し、その道筋を明らかにしながら、分解物を片っ端から舐めてみるというテーマだった。小玉論文の 38 年後、ワトソン-クリックの DNA 二重らせん構造モデル提唱 2 年前のことである。先生は後年このテーマ設定の事情を次のように述べておられる<sup>2)</sup>。“二十年近く前、私たちの大学の研究室に國中明君----がはいってきた。----当時はまだ今日のように核酸がたん白質を生む鋳型であり、従って酵素の生成や遺伝情報の伝達と重大な関係がある、いわば生命を生み出す重要成分であるなどということはすこしも知られていなかった。私はただ「昔から微生物によるたん白質の分解については数限りない研究が発表されているのに、同じく生体成分として多分に含まれている核酸については、微生物の分野では今までほ

とんど研究らしいものは発表されていない。これを君のテーマにするから、まず麹菌による核酸分解からはじめて見なさい。ただし分解の道すじを究めるだけでもよいが、我々は応用の学問である。今から三十数年前の大正二年に小玉新太郎氏が、かつおぶしのうま味の成分を研究して、その主体はイノシン酸とヒスチジンというアミノ酸との結合したものであると発表されている。その後現在に至るまでイノシン酸のうま味について発表されたものを見ないから、多少疑わしいとは思いますが、核酸がもし微生物で分解されれば必ずイノシン酸ができるはずであるから、君は分解物を得るたびに必ず舌でなめて見るように」というような長いテーマを与えたのである。”

この宿命のテーマと格闘すること 2 年半、微生物の核酸分解に関する数種の酵素について新知見は得たものの、分解物は舐めても舐めても味が無い。結局うま味には巡り会えぬまま昭和 28 年 (1953) に銚子のヤマサ醤油(株)研究所に移った。

坂口先生 (1897~1994) は酒の博士として親しまれ、文化勲章、勲一等瑞宝章受章、新春御歌会始の召人も務められた。ただ一回の人生において、類い希な恩師に恵まれた幸せは計り知れない。

## 3. 大学からヤマサ醤油(株)研究所へ

大学から銚子のヤマサ醤油(株)研究所に移った時、坂口先生は「あらたしきむらさきのあぢみいだして みくにのとみをいやましたまえ」[むらさき=醤油]と励まして下さった。もし銚子でのわが研究開発に起承転結があったとすれば、この短歌は正に“起”である。

幸い銚子でも微生物による核酸分解の研究を続けることが許され、私は新しい味・核酸・小玉論文という三つのお題目を念頭に研究を進めた。

入社後程なく、たまたま研究所にやってきた K 工場長が新人の私に気さくに声をかけてくれた。話が研究テーマに及んだので、私は若気の至りで「ひょっとしたら微生物の働きで鰹節の味のようなうま味物質ができるかも知れません」と口走ったところ、K 工場長はじっくり論じて下さった。「日本人にとって鰹節の味は故郷の味。大勢の人が研究してきた。私の友人も鰹節の研究にのめり込み過ぎて身上潰して利根川に身を投じてしまった。君はまだ若いんだから早まるんじゃないよ。それともう一つ。

現に味の素という優れた化学調味料が世界の食生活に広く貢献している。もし君が何か作り出したとしても、味の素つまりグルタミン酸より味が強く、またグルタミン酸より安くできなければ駄目だ。「より強く、より安く」という条件を満たさなければ、君の仕事は企業としては成功とは言えないよ」と。

#### 4. 5'-イノシン酸のうま味並びにL-グルタミン酸との相乗作用の発見

図1に示すように、イノシン酸には3種の異性体がある。2'-イノシン酸と3'-イノシン酸はRNAのアルカリ分解物から分離した2'-アデニル酸、3'-アデニル酸にコウジ菌のデアミナーゼを作用させて調製したが、ヒスチジンの存否に関わりなく無味だった。

残るは5'-イノシン酸。幸い銚子では生きのいい魚が水揚げされる。水揚げ後筋肉中のATPが分解する過程で、その分解中間体として姿を現すであろうイノシン酸はATP由来だから5'-イノシン酸に違いないと考え、昭和30年(1955)8月13日に生きのいい鰹1貫目を450円で購入し、その抽出液中の5'-イノシン酸をバリウム塩として捕捉しようとして追跡したところ、1週間後サラサラと雪のように5'-イノシン酸バリウムの結晶が析出してビーカーの底に降り積もった。その結晶を指先に付け、口に含んで一呼吸、何とも柔らかく気品のある味わいが、舌の奥から口いっぱい広がってきた。感動した。その時K工場長の言葉を思い出し、先ずは舐め比べてみようと思わずにグルタミン酸ナトリウムを口にした瞬間、強烈なうま味が口の中で爆発したのである。「やはりイノシン酸はグルタミン酸には叶わなかったのか」と意気消沈しつつ、駄目放題、

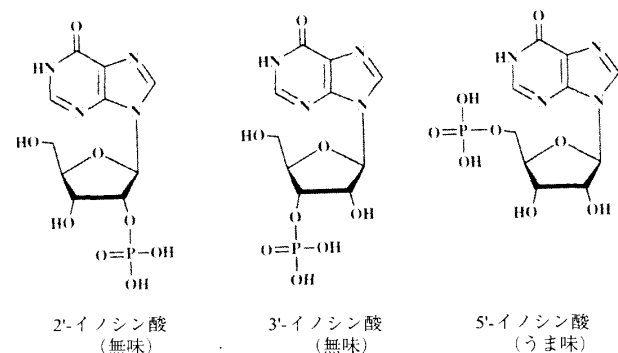


図1 三種のイノシン酸。

未練がましく再度5'-イノシン酸バリウムを口にしたら、今度は初めとは比べものにならぬ程濃厚な味わいがグググッと押し寄せてきた。「相乗作用」という言葉が閃いた。口もすすがずに性急に舐め比べたのが怪我の功名。それぞれ単独では発揮できなかった強烈な味わいが、両者共存によって爆発的に発現したのである。私の舌の上で出会ったL-グルタミン酸の分子と5'-イノシン酸の分子が「今、ここに、共に生きる共存の喜び」に、手を取り合って舌の上で小躍りしている-----そんな実感だった。競争ではなく共存、あれかこれかではなくあれもこれも、だったのである。

こうして5'-イノシン酸がヒスチジンの存否に関わりなくうま味を呈し、L-グルタミン酸と共存させるとうま味が爆発的に増強する現象“相乗作用”を確認することができた。昭和30年(1955)8月20日の夕暮れのことだった。斯くの如く私の相乗作用との出会いはサイエンスというより、むしろポエムだったのである。

私は今もブッシュ大統領はじめ世界の指導者には是非この相乗作用を体験し、共存の喜びを実感していただきたいものと、真面目に考えている。

#### 5. リボ核酸 (RNA) を5'-ヌクレオチドに分解する酵素を求めて

次の課題はうま味を呈する5'-イノシン酸をいかにしてRNAから作るかということである。核酸は基本的には図2のような構造をとっている。Baseは4種類あるので、RNAは4種のヌクレオチド(アデニル酸、グアニル酸、シチジル酸、ウリジル酸)が鎖状につながったポリヌクレオチドである。RNAをアルカリや既知の酵素で分解するとbの結合が切れて3'-ヌクレオチドができる。もしaの結合が切れれば5'-ヌクレオチドが出来るはずである。そこでaの結合を切る酵素はないものかと思案していたところ、蛇毒の酵素ホスホジエステラーゼがaの結合を切るという文献に出会った。

早速さる駅前の蛇屋に赴き、分厚いガラス板を噛まされた毒蛇の口から滴り落ちる黄色い液数滴を入手したが、帰途この蛇毒を眺めながら「もし同じ作用をもつ微生物が見つければ大量培養していくらでも酵素ができるはずなのに」と切実に考えた。坂口先生も「蛇毒にそんな酵素があるのなら、もし君が

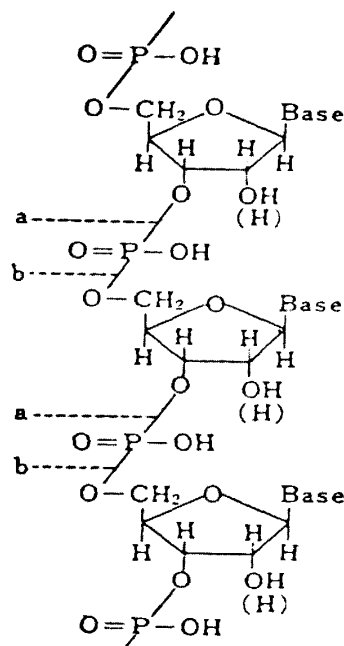


図2 核酸の一次構造。

RNA: 2'-位がOH、Base がアデニン、グアニン、シトシン、ウラシル。

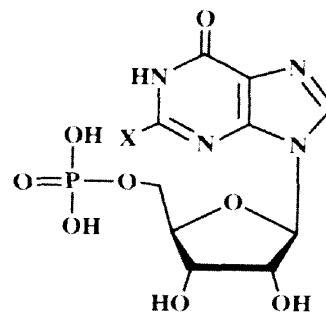
DNA: 2'-位がH、Base がアデニン、グアニン、シトシン、チミン。

真心を尽くして微生物にお願いすれば、きっと同じ酵素をもつ微生物が姿を見せてくれる。人は君を裏切ることがあるかも知れないが、微生物は決して君を裏切らないよ」とのご託宣。このご託宣を真に受けて大塚慎一郎、小林泰夫という強力な助っ人ともども RNA を a で切って 5'-ヌクレオチドに分解する微生物のスクリーニングに踏み切ったところ、数ヶ月後に恋い焦がれたお目当ての微生物に出会うことができました。アオカビ *Penicillium* だった。昭和 32 年 (1957) 夏のことである。

この酵素をヌクレアーゼ P<sub>1</sub> と名付け、RNA を分解して分解物を詳しく調べ、5'-アデニル酸、5'-グアニル酸、5'-シチジル酸、5'-ウリジル酸を確認し、5'-アデニル酸にコウジ菌デアミナーゼを作用させて、5'-イノシン酸に誘導することができ、あの懐かしい気品のある味わいに再会できたのである。

## 6. 5'-グアニル酸のうま味並びに L-グルタミン酸との相乗作用の発見

実は当時、私はコウジ菌の新しい酵素に出会い、味よりもその酵素に入れあげていた。この酵素は 2'-や 3'-のイノシン酸には作用せず、5'-イノシン酸

図3 コウジ菌リボシダーゼ基質ヌクレオチドの共通構造すなわちうま味ヌクレオチドの共通構造<sup>3)</sup>。

5'-イノシン酸 (X=H)、5'-グアニル酸 (X=NH<sub>2</sub>)、5'-キサンチル酸 (X=OH)。

だけに作用してリボシド結合を切るリボシダーゼと称すべき酵素である。一般にヌクレオチドのリボシド結合はリン酸がとれたヌクレオチドの状態ではじめて酵素分解されるとされていたが、コウジ菌のリボシダーゼは 5'-イノシン酸に限ってリン酸がついたままりボシド結合を切る。2'-や 3'-のヌクレオチドについてはイノシン酸のほかアデニル酸、グアニル酸、シチジル酸、ウリジル酸にも作用しない。ただ 5'-ヌクレオチドについては手許にイノシン酸のほかにはアデニル酸しかなくこれに作用しないことは確認したが、ほかの 5'-グアニル酸、5'-シチジル酸、5'-ウリジル酸は手許になく、これらが基質になり得るかどうか調べようがなかった。それがヌクレアーゼ P<sub>1</sub> のお蔭で咽喉から手が出るほど欲しかった 5'-ヌクレオチド類一式すべて自前で揃えられたので、真っ先にコウジ菌リボシダーゼがこれら 5'-ヌクレオチド類に作用するかどうか、基質特異性を総ざらいした。その結果この酵素の基質特異性は図 3 の構造に絞られることが分かった<sup>3)</sup>。プリン塩基の 2 の位置の置換基 X が H ならイノシン酸、NH<sub>2</sub> ならグアニル酸、OH ならキサンチル酸である。2'-3'-5'-にわたって、A、G、C、U とあまたヌクレオチドがある中で、コウジ菌はひたすら選択的にこの 5'-イノシン酸、5'-グアニル酸、5'-キサンチル酸だけに作用し、ほかのヌクレオチド類には見向きもしなかったのである。

コウジ菌にとって 5'-イノシン酸の他に 5'-グアニル酸、5'-キサンチル酸だけが気に入りなら、コウジ菌の好むこの 5'-グアニル酸、5'-キサンチル酸にも 5'-イノシン酸同様のうま味があるかも知れないと、舐めてみたら果たせるかな 5'-イノシン酸と同

質のうま味があり、L-グルタミン酸と相乗作用を発現することも分かった。コウジ菌とヒトの好みの選択性が一致していたのである。5'-グアニル酸のうま味は5'-イノシン酸より強く、5'-キサンチル酸のうま味は5'-イノシン酸より弱かった。後に2位の置換基の種類がうま味の強さばかりか、各種生理活性を左右することが多角的に実証されている。

5'-グアニル酸は後に干し椎茸のうま味成分であることが認められ、「5'-グアニル酸は椎茸のうま味」という概念が定着しているが、このうま味は本来コウジ菌に教えられたのが始まりだったわけである。

## 7. RNA からの 5'-イノシン酸、5'-グアニル酸の生産

こうして RNA をヌクレアーゼ P<sub>1</sub> で分解することによって、鰹節のうま味 5'-イノシン酸と干し椎茸のうま味 5'-グアニル酸を RNA から同時に工業的に生産するという夢が現実となり (図4)、これらを昆布のうま味 L-グルタミン酸に配合して三者共存の相乗作用を活かした複合うま味調味料が昭和36年(1961)に誕生した。なお核酸分解物のうち、味のない5'-シチジル酸、5'-ウリジル酸からは後に抗ガン剤、抗ウイルス剤が誘導された。また味のあるものないものを問わず、この核酸分解物5'-ヌクレオチド類のワンセットが準必須栄養素として評価されるようになり、現在広くミルク成分の強化などに使われている。

この三者共存の複合うま味調味料の誕生には次の四つの意義があると思われる。

①三つの化合物のうま味がすべて日本で発見され

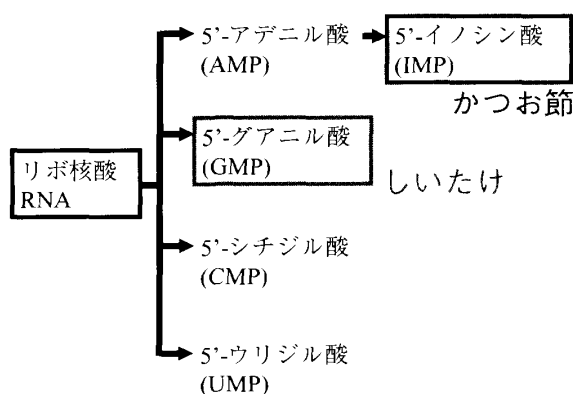


図4 RNAの酵素分解による5'-イノシン酸、5'-グアニル酸の生産。

たこと。

②これらの微生物による製造法がすべて日本で開発され、日本独自の微生物産業の道が新たに一本開けたこと。

③昆布、鰹節、椎茸という日本の伝統的食文化のエッセンスがL-グルタミン酸、5'-イノシン酸、5'-グアニル酸という姿で世界に解放されたこと。

④「今、ここに、共に生きる共存の喜び」こそ生命現象のシンボルだという事実が垣間見えたこと(地球上のすべての生命のいとなみの根源に、片やタンパク質こなた核酸の創造的な対話があるばかりか、片やタンパク質系のグルタミン酸、こなた核酸系のイノシン酸、グアニル酸の間にも創造的な対話が相乗作用の形で存在しているという事実は共存の喜びこそ生命現象のシンボルだということを物語っているように思われる)。

坂口先生も珍しく褒めて下さり「五ダッシュのうま味見出でてこれの世に イノシン酸を拵めましぬる」と前途を祝って下さった。わが研究開発起承転結の“承”である。

なお5'-ヌクレオチド類の生産方法として、上記核酸分解方式については私共がアオカビ酵素を、武田薬品工業が放線菌酵素を使って工業化した。イノシン、グアノシンを微生物に作らせこれらをリン酸化する味の素方式、イノシン酸、キサンチル酸を直接発酵法でつくり、キサンチル酸を微生物酵素でグアニル酸に転換する協和発酵方式などが数年の間に相次いで開発され、これら諸方式が現実に長く仲良く共存共栄、切磋琢磨、正に相乗作用を発揮しつつ、日本独自の5'-ヌクレオチド産業を発展させてきたのは嬉しいことである。

## 8. その後の展開

5'-イノシン酸、5'-グアニル酸が工業的に生産され、これらをL-グルタミン酸に配合した複合うま味調味料が誕生した頃からの展開を、味、酵素、核酸分解物という三つの面から辿っておく。

### 8.1. うま味の展開

#### 8.1.1. 相乗作用の研究

表1は相乗作用に関して多分最初に学会発表されたデータである<sup>4)</sup>。L-グルタミン酸存在下で5'-イノシン酸のうま味が飛躍的に増大し、5'-イノシン

表1 5'-イノシン酸ナトリウム (IMP・Na<sub>2</sub>) とL-グルタミン酸ナトリウム (MSG) の相互作用<sup>4)</sup>。

Test	Medium	Component	Total Score*
1	Water	None	0
		0.01% IMP・Na <sub>2</sub>	6
2	Water	None	0
		0.01% MSG	6
3	0.1%MSG	None	0
		0.01% IMP・Na <sub>2</sub>	36
4	0.1% IMP・Na <sub>2</sub>	None	0
		0.01% MSG	38

\* Scored by twelve members as follows:  
 0: 0 = no difference                      0: 3 = a marked difference  
 0: 1 = a slight difference              0: 4 = a very marked difference  
 0: 2 = a significant difference

酸存在下でL-グルタミン酸のうま味が飛躍的に増大することが素朴に示されている。この相乗作用を、今回のシンポジウム開会の狼煙を打ち上げて下さった河村洋二郎先生はじめ諸先生が精力的、多角的に深められた。例えば熊本大学の佐藤先生らは、ラットを用いて舌の刺激に対する鼓索神経の応答を精査することによって相乗作用を電気生理学的に明確に証明された<sup>5)</sup>。

また当時味の素(株)におられた山口先生は数学科出身の才媛だけあって、相乗作用を次のように鮮やかにスマートな数式にまとめられた<sup>6,7)</sup>。

$$Y = u + \gamma uv$$

$u$ : Conc. of MSG (g/100 ml)  
 $v$ : Conc. of IMP or GMP (g/100 ml)  
 $Y$ : Equivalent Conc. of MSG alone (g/100 ml)

} in mixture

$\gamma$ : Positive Constant:  $1.218 \times 10^3$  for IMP,  
 $2.80 \times 10^3$  for GMP

この数式に接した感動の衝撃は、40年を経た今なお鮮烈である。これで相乗作用はポエムからサイエンスに確実に進化したという思いは深い。

また、味の素の鳥居先生は、相乗作用を初めて細胞レベルで解明された<sup>8)</sup>。すなわちウシの味蕾を含む細胞へのグルタミン酸の結合量が、5'-グアニル酸存在下で著しく増大したのである。更に当時北大におられた栗原先生はご自身のイヌの場合のデータを合わせ、相乗作用に関するアロステリックモデル(図5)を提唱された<sup>9)</sup>。L-グルタミン酸と5'-イノシン酸(または5'-グアニル酸)のいずれかがモジュ

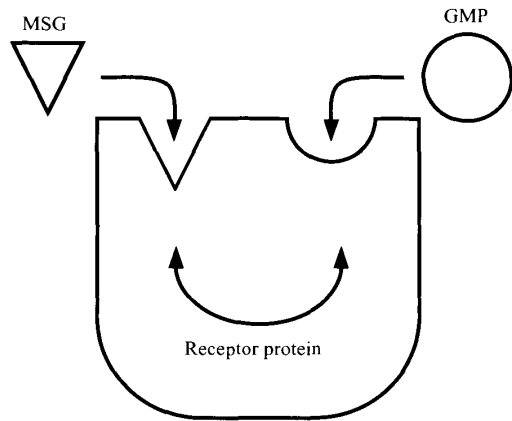
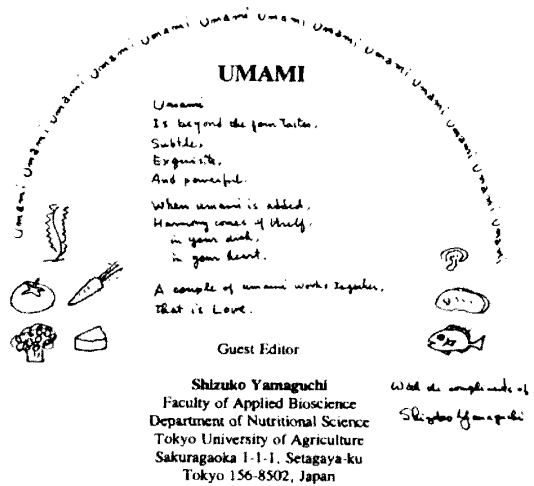


図5 L-グルタミン酸ナトリウム (MSG) と5'-グアニル酸 (GMP) との相乗作用に関するアロステリックモデル<sup>9)</sup>。

To: Dr. Akira Kaminaka.



This is a special issue of *Food Reviews International*,  
 Volume 14, Numbers 2 & 3, 1998

写真1 “UMAMI”の扉(山口博士の詩・イラスト)。

レータとしてレセプタータンパク質に結合すると、他方のアゴニストとしての結合部位の構造がアロステリックに変化、活性化されて、アゴニストの作用が強められるものと考えられたのである。

このように優れた研究が蓄積してうま味は国際的に認知されるようになり、平成10年(1998)にはMarcel Dekker社から“UMAMI”が出版された。編集に当たられた山口先生からいただいたこの本の扉には、山口先生ご直筆の心温まる見事なイラストに、詩が書き添えられていた(写真1)。

Umami is beyond the four tastes,

Subtle, Exquisite, and Powerful.

When umami is added, Harmony comes of itself,  
in your dish, in your heart.

A couple of umami works together, That is Love.

相乗作用をポエムからサイエンスに進化させた山口先生は、更に高次元のポエムの世界一愛の賛歌—にまで高めて下さったのである。

### 8.1.2. うま味における構造活性相関の研究

コウジ菌に教えられたうま味の基本共通構造 (図3) を修飾して、呈味性の変化を調べた結果を表2にまとめた<sup>10)</sup>。5'-位のリン酸を硫酸に代えとうま味が苦味に変わり、6-位のオキソ基の代わりにアミノ基が入ってアデニル酸になるとうま味は弱まる

が、硫黄が入って6-チオになるとうま味は倍増する。また5'-位のほかに3'-位もリン酸化されると、うま味も苦味も弱まってむしろ甘味が感じられた。

一方、2-位に様々な置換基を導入することによってうま味を強めようとする試みも精力的に行われた。例えば2-メチルチオ-5'-イノシン酸のうま味は5'-イノシン酸の8倍 (味の素グループ)<sup>11)</sup>、2-フルフリルチオ-5'-イノシン酸のうま味は5'-イノシン酸の17倍 (武田薬品グループ)<sup>12)</sup>とのことである。

この他にも多くの研究が行われ、その成果を含んだ豊穡な土壌にしっかり根をおろし、今回のシンポジウムの取りを勤めて下さった阿部啓子先生が、「味覚に関する分子生物学的・食品科学的研究」という大輪の花を美しく開かせ、昨年度の日本農芸化学会賞に輝かれた。嬉しいことである。

表2 各種ヌクレオシド硫酸類とヌクレオシドリノ酸類の呈味作用<sup>10)</sup>。

Compound	Taste	Threshold level (mM)	Concentration in synergism <sup>a</sup> (mM)
5'-IMS	bitter	0.277	
5'-GMS	bitter	0.769	
5'-IMP	umami	0.387	0.0918
5'-GMP	umami	0.206	0.0356
2'(3'), 5'-IDP	b	0.197	0.1290
6-thio-5'-GMP	umami	0.104	0.0194

a 各化合物とL-グルタミン酸ナトリウムをモル比1:40で混合した溶液を作り、それぞれについて各種レベルの希釈液を調製する。0.3g/100mlのL-グルタミン酸ナトリウム単独溶液のうま味に匹敵する強さのうま味をもつ希釈液中の各化合物の濃度を相乗作用濃度とする。

b 閾値が低いにもかかわらず、苦味もうま味も弱く、甘味が感じられた。

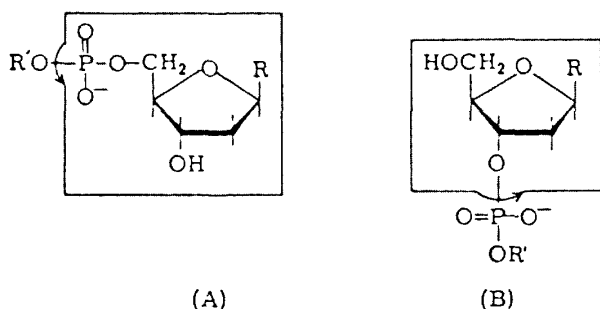


図6 蛇毒ホスホジエステラーゼ(A)とヌクレアーゼP<sub>1</sub>(B)による合成基質の加水分解。  
R,チミン; R',パラニトロフェニル

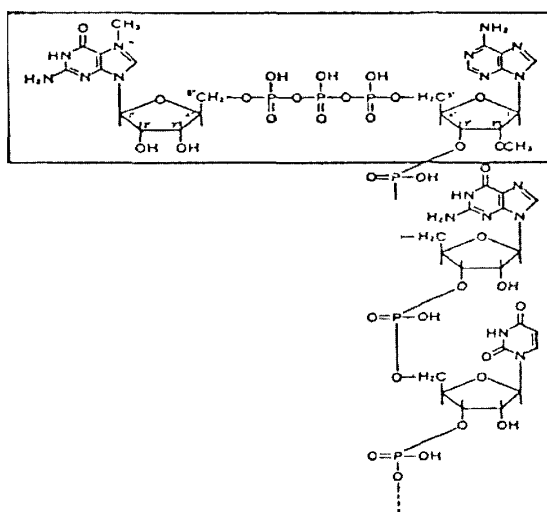


図7 細胞質多角体病ウイルス mRNA の5'-末端化学構造 (キャップ構造)<sup>13)</sup>。

## 8.2.ヌクレアーゼ P<sub>1</sub>の生化学研究への貢献

蛇毒ホスホジエステラーゼもアオカビヌクレアーゼ P<sub>1</sub>も核酸の a の結合 (図 2) を切って 5'-ヌクレオチドを生成する。しかし、この二つの酵素の合成基質に対する作用機序の差 (図 6) から、基質の認識の仕方が歴然と異なっていることに気付いた。すなわち蛇毒酵素はリン酸を 5'-位に抱き取るように切るのに対し、アオカビ酵素はリン酸を 3'-位から突き放すように切ることが分かったのである。この特有の作用機序に基づき、ヌクレアーゼ P<sub>1</sub>は 3'-5'-ホスホジエステル結合を加水分解するだけでなく、3'-ホスホモノエステル結合を加水分解する 3'-ヌクレオチダーゼとしても機能し、また RNA 並びに一本鎖 DNA を定量的にモノヌクレオチドにまで低分子化できたわけである。

蛇毒酵素には見られないこのヌクレアーゼ P<sub>1</sub>の特性は、当時三島の遺伝研におられた三浦謹一郎先生による mRNA キャップ構造 (図 7) の発見<sup>13)</sup> [蛇毒酵素は 5'-P が向かい合った結合を切断して二つの 5'-ヌクレオチドを生成するが、ヌクレアーゼ P<sub>1</sub>はこの結合をそのまま温存する]、九大向井純一郎先生による高い比放射能をもつ [ $\alpha$ -<sup>32</sup>P] ATP 調整法 (図 8) の確立<sup>14)</sup>、岐阜大学医学部病理で食中毒死亡患者の胃から分離された嫌気性菌の DNA 塩基組成分析による新菌であることの証明<sup>15)</sup>などに貢献した。

ヌクレアーゼ P<sub>1</sub>は昭和 36 年 (1961) 来 47 年間、銚子の工場日々 RNA を工業的に分解し続けながら、その精製標品は今も世界の生化学研究室にご機

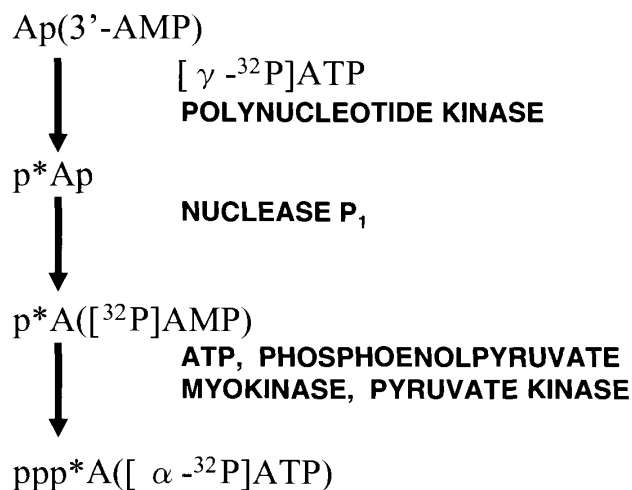


図 8 [ $\alpha$ -<sup>32</sup>P]ATP(ppp\*A)の合成<sup>14)</sup>。

嫌伺いしては基礎研究のお手伝いをさせて頂いているという、まことに幸せな酵素である。

## 8.3.核酸分解物の用途拡大

坂口先生は核酸を分解するだけで満足するなど、「核酸を切る草分けは核酸を つなぐ道にも草分けたられ」と詠んで叱咤激励され、これが私共の研究開発の“転”となった。

核酸分解物のイノシン酸、シチジル酸をそれぞれ文字通りつなぎ合わせたポリ (I)・ポリ (C) はインターフェロン・インデューサーとして貢献し、核酸分解物を化学的に修飾することで抗腫瘍剤、抗ウイルス剤、血圧降下剤への道が開け、また間接的には各種診断薬、遺伝子治療素材などへの用途が拡大している。

国際的医薬品情報誌 Scrip Magazine 1994 年 1 月号によると、平成 5 年度 (1993) に世界で生まれた新薬は 39 品目 [日本 12、アメリカ 11-----]、このうち 2 品目は私どもの開発したうま味の兄弟筋で、核酸系新薬として名乗りを上げた。この年、3 品目開発したのは Warner Lambert と J & J の 2 社、2 品目開発したのは Bristol-Myers Squibb、Ciba-Geigy そして私たちであり、この 3 社で第 3 位を分けあう形となった。

## 9. うま味研究開発の“結”

私共のささやかな研究開発の“結”を坂口先生は「たまきはるいのちのかぎりきわめませ いやはてしらぬむらさきのみち」(写真 2) と締めて下さった。

この三十一文字は私共の研究の締めには止まらず、うま味発見 100 周年の“結”にもなっているのではないだろうか。すなわち、もしうま味研究の大きな流れに起承転結があるとすれば、その“起”はもちろん池田先生の発見、これを受けた“承”は小玉論文、そして先人の発想の転換を図った“転”は坂口先生のテーマ設定、そして私どもの研究の“結”である上記三十一文字は同時に池田先生に始まるこのうま味研究の大きな流れの“結”になっていると思われるのである。

何故なら「むらさきの道」つまり醤油醸造過程は、無数の微生物が「今、ここに、共に生きる共存の喜び」を称え合う生命賛歌協奏曲さながらであり、う





写真2 坂口先生短歌。

わが研究開発の“結”／うま味発見100周年の“結” (?)

ま味に見られる相乗作用こそ、この生命共存・生命賛歌のシンボルであると同時に、何よりも生命を大切にす生命文明社会へのシグナルだと思われるからである。

「21世紀こそ競争ではなく共存。そして戦争文明を超えた生命文明社会の世紀に」という究極の熱いメッセージが、このうま味発見100周年締めの一十一文字に凝縮されているように思えてならない。今後のうま味研究が、このメッセージに励まされて、一層力強く発展を重ねていくことを、切に期待している。

## 文 献

- 1) 小玉新太郎：イノシン酸の分離法について。東京化学会誌 34, 751-757 (1913)
- 2) 坂口謹一郎：農芸化学。わが道Ⅰ、朝日新聞社、東京、pp. 131-153 (1969)
- 3) Kuninaka A: Studies on the decomposition of nucleic acid by microorganisms 6. On the ribosidase of *Aspergillus oryzae* acting on 6-hydroxypurine ribonucleosides and their 5'-monophosphates. *Bull. Agr. Chem. Soc. Jap.* 23, 281-288 (1959)
- 4) 國中 明：核酸関連化合物の呈味作用に関する研究。農化 34, 489-492 (1960)

- 5) Sato M and Akaike N: 5'-Ribonucleotides as gustatory stimuli in rats, electrophysiological studies. *Jap. J. Physiol.* 15, 53-70 (1965)
- 6) Yamaguchi S: Synergistic taste effect of monosodium glutamate and disodium 5'-inosinate. *J. Food Sci.* 32, 473-487 (1967)
- 7) 山口静子, 古川知子, 池田真吾, 二宮恒彦: グルタミン酸ナトリウムと5'-グアニル酸ナトリウムの呈味の相乗効果。農化 42, 378-381 (1968)
- 8) Torii K and Cagan RH: Biochemical Studies of taste sensation: IX. Enhancement of L-[<sup>3</sup>H] glutamate binding to bovine taste papillae by 5'-ribonucleotides. *Biochem. Biophys. Acta-Gen. Subjects* 627, 313-323 (1980)
- 9) Kumazawa T, Nakamura M and Kurihara K: Canine taste nerve responses to umami substances. *Physiol. Behav.* 49, 875-881 (1991)
- 10) Kuninaka A, Kumagai M, Fujiyama K, Ogura M, Sakata S and Yonei S: Flavor activity of sulfur-containing compounds related to flavor nucleotides. *Agric. Biol. Chem.* 44, 1437-1439 (1980)
- 11) Yamaguchi S, Yoshikawa T, Ikeda S and Ninomiya T: Measurement of the relative taste intensity of some L-amino acids and 5'-nucleotides. *J. Food Sci.* 36, 846-849 (1971)
- 12) Mizuta E, Toda J, Suzuki N, Sugibayashi H, Imai K and Nishikawa M: Structure-activity relationship in the taste effect of ribonucleotide derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* 20, 1114-1124 (1972)
- 13) Furuichi Y and Miura K: A blocked structure at the 5' terminus of mRNA from cytoplasmic polyhedrosis virus. *Nature* 253, 374-375 (1975)
- 14) Kihara K, Nomiyama H, Yukuhiro M and Mukai J: Enzymatic synthesis of [ $\alpha$ -<sup>32</sup>P] ATP of high specific activity. *Anal. Biochem.* 75, 672-673 (1976)
- 15) Kumagai M, Fujimoto M and Kuninaka A: Determination of base composition of DNA by high performance liquid chromatography of its nuclease P<sub>1</sub> hydrolysate. *Nucleic Acid Res. Symp. Ser.* 19, 65-68 (1988)

<著者紹介>

國中 明（くになか あきら）氏略歴

- 1951年 東京大学農学部農芸化学科卒業
- 1953～2004年 ヤマサ醤油（株）勤務
- 1963～66年 マサチューセッツ工科大学生化学教室研究員
- 1982～86年 （株）日本免疫研究所取締役社長
- 1989～91年 日本農芸化学会副会長
- 1991～92年 IFT ジャパンセクション会長
- 1994～98年 東京農業大学農学部醸造学科客員教授
- 1995～96年 千葉大学真核微生物研究センター客員教授
- 2005年～ 千葉科学大学客員教授 現在に至る。
- 1959年 東京大学農学博士、1960年農芸化学賞、1963年関東地方発  
明賞特賞、1964年恩賜発明賞受賞、1983年紫綬褒章受章

