

## 総説特集：うま味とおいしさを生み出す科学の世界－伝統から先端技術へ－ 2

## グルタミン酸生産の歴史

佐野 千明\*

(味の素株式会社・イノベーション研究所)

1908年、東京帝国大学教授、池田菊苗博士はコンブのうま味の本質がグルタミン酸塩であることを発見し、二代目鈴木三郎助によりグルタミン酸ナトリウムを主成分とする調味料が事業化された。当初、グルタミン酸は小麦グルテンを塩酸加水分解して生産されたが、腐食性の高い塩酸が取り扱い、多量の副生物の処理など、生産の規模拡大に限界があった。1957年、協和発酵工業株式会社の木下、鶴高により糖からの直接発酵法が発明され、これらの課題が克服されて大規模生産が可能となった。現在、全世界で毎年200万トン以上の生産が行われているが、今後はグルタミン酸生産における食資源との競合の課題解決など、持続性の追求が重要となる。

キーワード：味覚刺激、グルタミン酸ナトリウム、うま味、抽出法、塩酸加水分解、発酵法

1. グルタミン酸生産の歴史<sup>1-3)</sup>

1907年、ドイツ留学から帰国した東京帝国大学理科大学教授の池田菊苗は、コンブだしの持つ特有の味の成分解明に着手した。池田は、この味を従来から基本味と呼ばれてきた、甘味、酸味、塩味、苦味には分類されない五番目の味ではないかという仮説をたて、この味を「うま味」と名付けた。池田の研究の動機は、ドイツ留学中に痛感したドイツ人と日本人の体格の差を「うま味」の本質解明により「佳良にして廉価なる調味料を造り出し滋養に富める粗食を美味ならしむる」ことで、日本人の栄養状態を改善して解消していきたいという思いから生じたものであった。1908年、池田は「うま味」の正体を、グルタミン酸塩であると同定し、「グルタミン酸塩を主成分とせる調味料製造法」の特許を取得した<sup>4)</sup>。

二代目、鈴木三郎助は、カジメからのヨード事業や、硝石事業で業界随一となった合資会社鈴木製菓所の経営者として有名な事業家であった。鈴木は、同じ海藻を研究している池田の研究に興味をもって面会し、池田は鈴木に新調味料の工業化を持ちかけた。鈴木はこの全く新しい調味料の将来性を感じ取

り、内務省衛生試験所から衛生上安全という証明を得て事業化に踏み出した。グルタミン酸ナトリウムは、合資会社鈴木製菓所の逗子工場において生産が開始され、1909年5月から一般向けに「味の素」という商品名で発売が開始された。

2. 抽出法 最初の工業的生産方法<sup>1,2)</sup>

1908年年末から、グルタミン酸ナトリウムの工業的生産が開始されたが、世界で初めてのアミノ酸の工業的規模での生産であり、全く過去の知見のない未知への挑戦であった。最初の生産方法は、抽出法と呼ばれ、分解抽出、分離、精製の三つの部分から構成されていた。

## 2.1 分解・分離工程

最初のグルタミン酸の生産は、コンブから抽出するのではなく、グルタミン酸含量が多いことで知られる小麦粉中タンパク質グルテンを分離し、塩酸で加水分解してグルタミン酸を得る方法が池田の提案により採用された。まず、小麦粉に水を加え、混練してグルテン（生麩）を取り上げ、水洗してデンプ

Received June 13, 2011; Accepted July 4, 2011

History of glutamate production.

\* Chiaki Sano: Institute for Innovation, Ajinomoto. Co., Inc. 1-1, Suzuki-Cho, Kawasaki-Ku, Kawasaki-Shi, 210-8681, Japan; chiaki\_sano@ajinomoto.com; Fax: +81-44-210-5865

佐野 千明

ンと分離する。これを道明寺甕（図1）に入れ、濃塩酸を加えて20時間加熱し分解した。種々の容器が検討されたが、愛知県の常滑製の道明寺甕が、耐久性、経済性の観点から選定された。加水分解液は、濾過して黒い分解残渣を取り除き、再び道明寺甕に入れて24時間加熱濃縮し、濃縮後、別の道明寺甕に移して約一箇月放置し、グルタミン酸塩酸塩結晶を析出させた。グルタミン酸塩酸塩の結晶化とその分離は、グルテン加水分解液からグルタミン酸のみを抽出するために非常に効率の良い方法であった。その理由は、グルタミン酸塩酸塩結晶は塩析効果によって濃塩酸中で溶解度が低く（図2）<sup>5,6)</sup>、また結晶構造上<sup>7)</sup>も、グルタミン酸の $\alpha$ 位のL-アミノ酸構造と、 $\gamma$ 位のカルボキシル基との両方が認識されて成長するため、 $\alpha$ 位のL-アミノ酸構造を持っていても $\gamma$ 位にカルボキシル基を持たないグルタミン酸以外のタンパク構成アミノ酸が結晶に取り込まれないという性質があるためである。したがって、濃塩酸中でグルタミン酸がグルタミン酸塩酸塩結晶として析出することが、他の多くのアミノ酸の混合物であるグルテンや脱脂大豆加水分解液からグルタミン酸のみを一段の結晶化で高収率、高純度で分離できた大きな理由と考えられる。同じ酸性アミノ酸でも炭素鎖が一つ短いアスパラギン酸には塩酸塩結晶が知られていないことから考えるとグルタミン酸分子は分離しやすさという意味で恵まれていたといえることができるが、タンパク加水分解液中に生じた結晶をグルタミン酸塩酸塩と同定し、工業的分離方法として実用化した先人の慧眼と努力は賞賛に値すべきものである。

グルタミン酸塩酸塩結晶は濾過により分離され、水に溶解したのち、さらに濾過して不溶物を取り除き、グルタミン酸の等電点であるpH 3.2まで苛性ソーダなどで中和してグルタミン酸結晶を析出させ遠心分離機を用いて分離を行った。

## 2.2 精製工程

分離されたグルタミン酸は、pH 中性付近まで炭酸ソーダを入れて再度水に溶解し、活性炭を添加して色素や不純物を吸着除去し、濾過により活性炭を分離して無色透明なグルタミン酸ナトリウム水溶液とした。この溶液を煮詰めて濃縮し、グルタミン酸ナトリウム一水和物の結晶を取得し、分離、乾燥、

篩分を行って計量、包装し、商品とした。

## 2.3 生産工程の進歩

池田が行なった実験室レベルでの抽出とは異なり、逗子工場における実際の工業レベルでのグルタミン酸の抽出は困難を極めた。最も大きな困難は、小麦グルテンを分解するために使用する濃塩酸を加熱したときに生じる強酸性の塩化水素ガスの飛散と、濃塩酸による腐食に耐える分解容器がなかったことであった。当初は、内容量約100Lの常滑製の道明寺甕を何器もならべて分解を行なったが、工場を川崎へ移転し、1916年頃から生産量の伸びに追いつくために、内容量900から1800Lの花崗岩で作成した石釜を用いた。しかし、石釜においても完全に密閉できる構造ではなかったため、大量の塩化水素ガスの発生により近隣の農業などへ被害を与え、増産には大きな障害となった。塩化水素ガスの問題を回避すべく、塩酸に代わって硫酸分解法が実験的に開発され、川崎工場で工業化が試みられた。しかし、工業的スケールでは分解液の石灰添加による中和が不均一で中和が行き過ぎてアルカリ性となる部分があり、同時に多量の中和熱が発生し、タンパク中ではL-体であったグルタミン酸がラセミ化して、もう一方の光学異性体で「うま味」を示さないD-体を生じたこと、また、中和時に生成する石膏（硫酸カルシウム）中にグルタミン酸結晶が混合してしまいグルタミン酸の取り上げ率が低下することなどの課題が解決できず、生産方法は硫酸法から再び塩酸分解法に戻された。その後、池田の提案により、ゴムを加熱、加硫化した耐熱・耐酸の塗料を塗装する技術を自社開発し、またドイツから導入したゴムシートを貼りつける技術を導入し1935年には鉄に耐酸処理を施した大型の密閉式分解釜（内容量4から16KL）が実用化され、塩化水素ガスの飛散問題は解消した。

生産当初のグルタミン酸ナトリウム製品は、茶褐色を帯び、純度も85%程度の粉末状であったが、1930年頃には、グルタミン酸塩酸塩から中和によりグルタミン酸結晶を取り上げる方法、精製濃縮に真空濃縮缶が導入され、また硫酸法によるラセミ化問題を教訓として工程管理に旋光度や、水素イオン濃度計を取り入れるなど管理制度が向上し、グルタミン酸ナトリウム製品は無色の結晶状となった。グル

グルタミン酸生産の歴史



図1 戻子工場における初期の道明寺麩を用いたグルタミン酸生産<sup>1)</sup>

g/100g溶媒

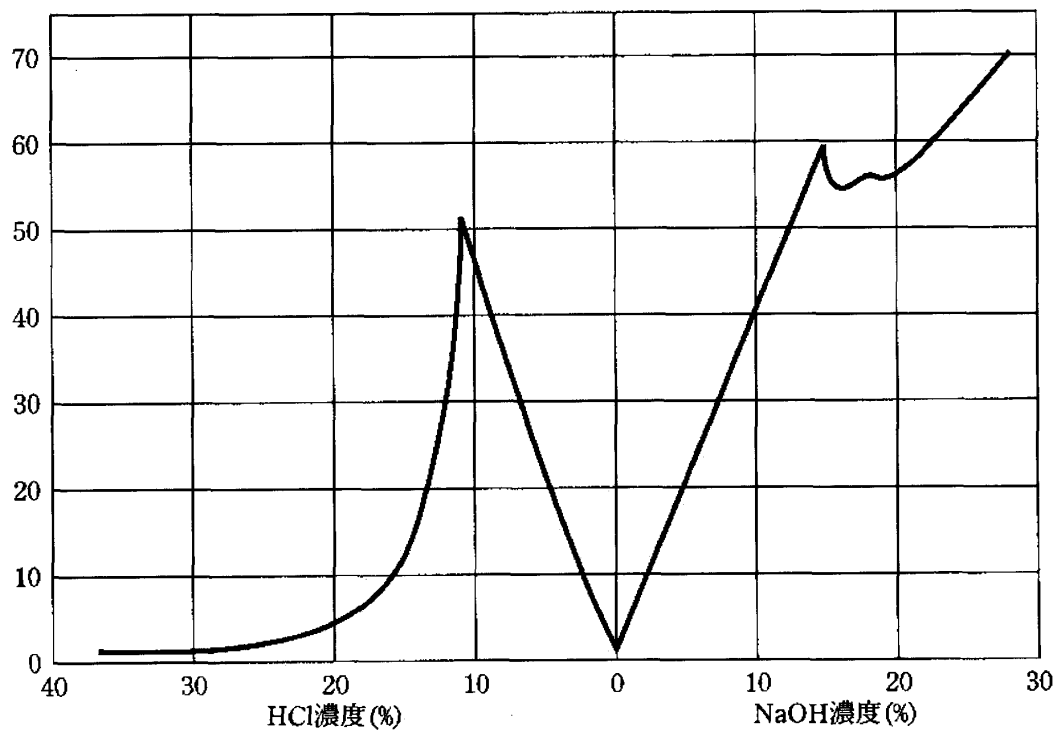


図2 L-グルタミン酸の溶解度 (35°C)<sup>6)</sup>

タミン酸ナトリウムは常温では、一水和物結晶として存在し、純粋な系では細長い柱状の結晶を形成するが、グルタミン酸以外のアミノ酸の存在量に応じて長さ方向の成長阻害を受け、他アミノ酸が多くなると粉末状となることが知られており、その現象は結晶構造上も裏付けられている<sup>8)</sup>。製品形状が粉末状から細長い柱状結晶となったことは、グルタミン酸以外のアミノ酸が前工程で十分取り除かれ、純度が向上したことを示している。

一方、小麦グルテンに頼っていた原料も、さらに安価で大量入手可能な脱脂大豆を使いこなす技術が完成し、以上の耐酸容器の実用化、分離精製技術の高度化、原料多様化により、更に大量生産が可能となり、1937年ころには、抽出法の技術的な完成をみた。

また、1920年代から1950年代まで、欧米では、ビートの搾汁から砂糖抽出後の糖蜜をアルコール発酵させ、アルコールを蒸留除去した後の残渣に含まれるピログルタミン酸 (5-oxo-L-proline) を酸、またはアルカリで加水分解してグルタミン酸を取得することが工業化されていた<sup>9)</sup>。このプロセスも、抽出法の一つといえることができる。

### 3. 新しい生産方法

第二次世界大戦後、1955年ころから経済の回復と共にグルタミン酸ナトリウムの需要は拡大の一步をたどったが、抽出法の課題である、1) 主原料である小麦粉、脱脂大豆は農産物であり、大半が輸入品であったため、国内の農業保護のため国際価格より高価であり、また供給の不安定さが常にあったこと、2) 小麦グルテンの場合は副生物のデンプンや、大豆の場合は、大豆油やグルタミン酸抽出後の副生液など、多量に副生物を販売しなければ、グルタミン酸の増産ができないこと、など根本的な課題が顕在化してきた。そこで、抽出法に代わる、新たなグルタミン酸の工業的な生産方法の研究が各社で開始されていた。

#### 3.1 合成法

新しい生産方法は、化学的にグルタミン酸を合成する方法と、アルコール発酵のように微生物の力を利用して糖とアンモニアを用いてグルタミン酸をつくらせる方法の両方向で1950年代から検討が開始さ

れた。硫酸分解法でも言及したが、グルタミン酸には、分子の立体構造が異なる光学異性体である、L-体とD-体が存在し、生物が体内に持つのはL-体であり、L-体のみが「うま味」を示す。一般的には化学的にグルタミン酸を合成した場合は、L-体とD-体の1対1の混合物が生成するため、「うま味」を示すL-体を取得するためには合成後、光学異性体を分割することが必要となる。1961年から、化学合成と光学分割を組み合わせた方法<sup>10,11)</sup>によるグルタミン酸の工業的生産が行われたが、発酵法に比較して原料コストが将来高くなることが予想されたこと、また、設備や工程が複雑であるなどの理由により、1970年代前半に終了した。

#### 3.2 発酵法

発酵法は、特殊な微生物を用いて、糖を炭素源、尿素やアンモニアを窒素源としてグルタミン酸を生成する方法である。1956年、協和発酵工業株式会社により、糖とアンモニアからグルタミン酸を直接発酵法による工業的生産技術が発表され、1957年、木下、鶴高によりグルタミン酸生産菌が報告された<sup>12)</sup>。この発表は抽出法で生産を行っていたグルタミン酸メーカー各社に大きな衝撃をもって迎えられた。その後、数多くのグルタミン酸生産菌が自然界から発見された。これらのグルタミン酸生産菌に共通する特徴は、1) コリネ型、2) グラム陽性、3) 胞子をつくらず、4) 運動性がなく、5) 生育にビオチンというビタミンを要求するが、グルタミン酸の微生物培養液中への排出は、ビオチンが制限された条件でのみ起こる、というものであった。微生物の培養に用いる安価な糖源であるサトウキビの廃糖蜜などにはビオチンが多く含まれるため、グルタミン酸の発酵生産には用いることができなかったが、多くの研究がなされた結果、1) 脂肪酸エステル系界面活性剤やペニシリンなどを添加する、2) グリセリンやオレイン酸を自分で生成できない菌を用いる、などの方法が開発され、ビオチンを含む安価な糖が発酵原料として使用することが可能となった。多くの努力の結果、糖からのグルタミン酸への転換率や生産速度は驚異的に進歩し、また生産拠点も海外へ展開された。しかし、グルタミン酸のように生物にとって有用な物質を、微生物がどうして細胞外へ多量に排出するのかという疑問は謎であった。

## グルタミン酸生産の歴史

1960年代に考えられた仮説は、ビオチン不足や、オレイン酸の不足が細胞膜の構造を弱くして、細胞内で生産されたグルタミン酸を細胞外へ滲み出させるのではないかという漏出説であった<sup>12)</sup>。しかし、グルタミン酸のみが排出されその他の物質は排出されない、また細胞外のグルタミン酸の濃度が細胞内より高くても、濃度勾配に逆らってグルタミン酸が排出されることが明確になり、漏出説は否定された。2007年、グルタミン酸の排出タンパク YggB とその遺伝子 YggB が発見された (図3)。この研究により、グルタミン酸排出タンパク YggB は、膜にかかる圧力を検知して物質を排出する輸送タンパクと遺伝的な同等性をもつことがわかった。この結果から、グルタミン酸の発酵液中に蓄積する理由は、微生物が糖とアンモニアを細胞内に取り込んでグルタミン酸を生産すると、細胞内でグルタミン酸濃度が上昇して細胞膜が膨らみ、YggB タンパクはその膨れを検知して、グルタミン酸を能動的に細胞外へ輸送する働きをするのではないかと、という新しい仮説が提唱されている<sup>13)</sup>。

## 3.3 分離精製法の進歩と副生物の農業への還元

以上のように、グルタミン酸の生産方法は発酵法となったが、発酵液の組成は、抽出法よりも格段にグルタミン酸純度が向上し、そのため、分離精製においてもグルタミン酸塩酸塩の取得が必要なくなり、長年の塩化水素ガスの問題も解消された。現在では、発酵液を濃縮して酸を加えてグルタミン酸の等電点である pH 3.2 として、グルタミン酸の結晶を取得している<sup>5)</sup>。グルタミン酸には、 $\alpha$  形と  $\beta$  形の二種類の結晶多形が知られている<sup>14, 15)</sup>。 $\alpha$  形は、準安定形で水などの溶媒を媒介として安定形である  $\beta$  形へ転移する。形状は粒状で分離性がよく、他アミノ酸を含む系においても、成長障害を受けにくく成長速度が速いが<sup>16)</sup>、発酵液由来の色素を吸着しやすい。 $\beta$  形は、板状で分離性も悪く、成長速度は他アミノ酸の存在化では低下しやすい<sup>17)</sup>。しかし、高温での成長速度は高く、発酵液中の色素は吸着しにくい。これらの結晶多形の特徴を活かすため、発酵液からまず、 $\alpha$  形のグルタミン酸結晶を取得後、その結晶を水スラリー状態で加熱して  $\beta$  形へと転移させる方法で精製し、他アミノ酸と、色素の淘汰を行う

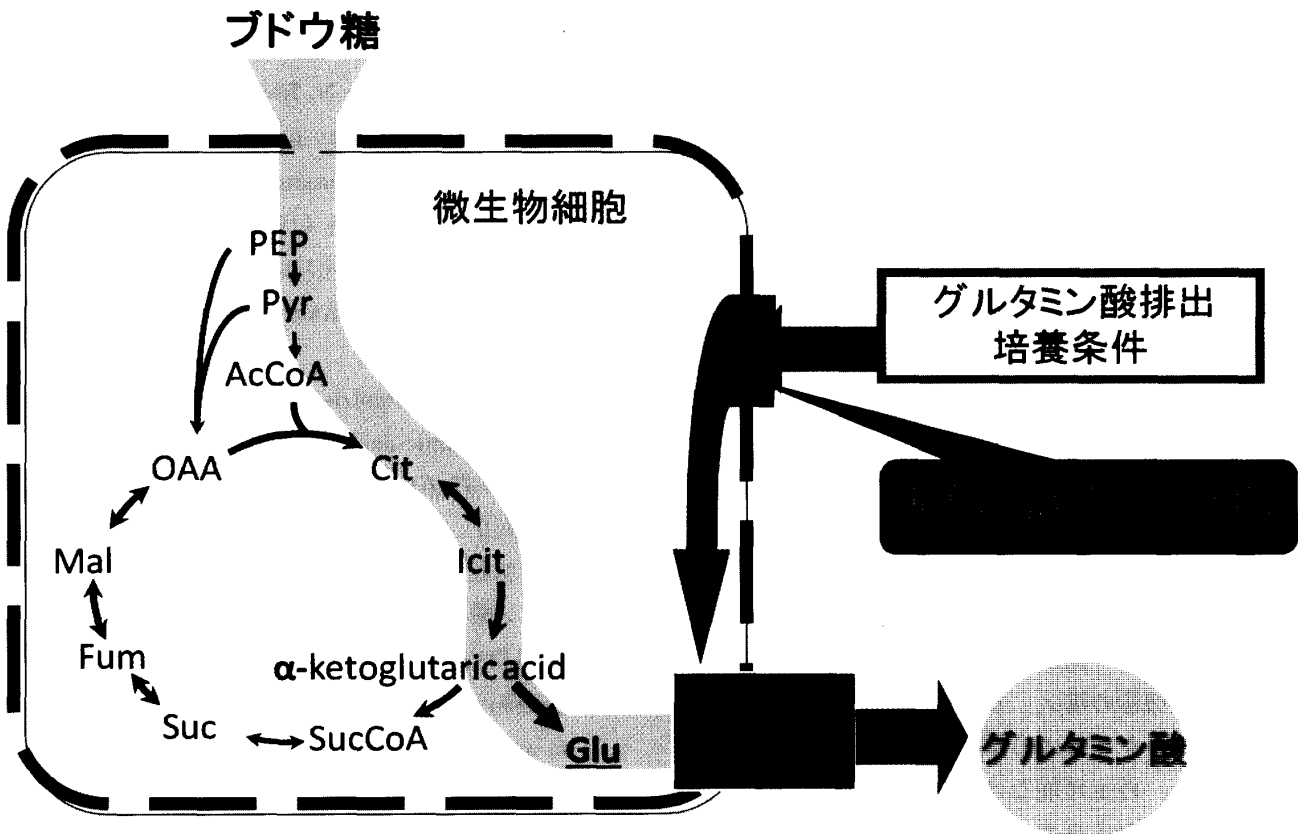


図3 グルタミン酸の排出機構<sup>13)</sup>

方法が実用化されている<sup>18)</sup>。α形が他アミノ酸存在下で、成長阻害を受けずに成長できるのは、大きな成長面である、(001)面がグルタミン酸塩酸塩と同様に、構造的にグルタミン酸のγ位のカルボキシルを認識するため、グルタミン酸以外のアミノ酸が結晶面に取り込まれにくいからであると考えられている<sup>15)</sup>。

このようにして、再結晶化で取得したβ形結晶を分離後、苛性ソーダを加えてpH中性にして水に溶解し、活性炭脱色後、連続的に濃縮、結晶化してグルタミン酸ナトリウム一水和物の結晶を取得して製品化されている<sup>5)</sup>。発酵法の導入により、抽出法に比較して副生物は大幅に減少した。発酵法における副生物のほとんどは、発酵液からグルタミン酸を取得後の副生液であり、含有する窒素分が液体肥料、発酵菌体は飼料として農業に還元され有効に活用されている。

#### 4. グルタミン酸生産の将来

2007年には、グルタミン酸の全世界での生産量は、グルタミン酸ナトリウム換算で200万トンを超えて、さらに需要は毎年、約3%の割合で、主に新興国での経済発展や人口増加に対応して伸びている。池田教授によるうま味の発見から100年余りを経て、グルタミン酸の生産は世界中に拡大し、少なからず地球環境や食資源への影響を与えるようになってきており、グルタミン酸の生産においても、持続可能性の追求が急務となっている。発酵法での生産では、主原料である炭素源は農産物から取得しており、人類や家畜の食糧との競合が今後の課題となる。したがって、今後の研究開発の方向は、発酵工程における主原料からのグルタミン酸への転換効率を上げる一方、人間の食料と競合しない未利用資源の発酵生産への活用方法、発酵生産における副生物のさらなる高付加価値型の農業へのリサイクルなどが課題となる。また、グルタミン酸の生産工場としては、バイオマスコジェネレーションの導入、生産工程の熱回収の高度化やヒートポンプ導入など省エネルギー機器の導入、また膜処理の活用による使用水のリサイクルによる排水極少化、など資源のリサイクルや、再生可能なエネルギーの使用という方向の持続性の追求を進めることが中心となるであろう。まさに、グルタミン酸の生産における持続性の

確保<sup>19)</sup>は、その地域の農業との一体となった大きな物質循環のサイクルに組み込まれることで達成できる。グルタミン酸の生産は、現在地球持続性の観点から、大きな挑戦を受けており、次の百年へ向けてこの課題解決に人類の叡智が求められている。

#### 参考文献

- 1) 石井宏一：源流から未来へ 味の素株式会社のR&D, 味の素株式会社 研究開発企画部 (2007)
- 2) 味の素株式会社：味をたがやす 一味の素八十年史一, 味の素株式会社 (1990)
- 3) Sano C : History of glutamate production. *Am J Clin Nutr* 90 (suppl.), 728S-732S (2009)
- 4) 池田菊苗：グルタミン酸を主成分とせる調味料の製造法, 日本国特許, 14805 (1908)
- 5) 東森邦彦：グルタミン酸ナトリウムの単離精製, 食品工学ハンドブック (日本食品工学会編), 朝倉書店, 東京, pp. 651-656 (2006)
- 6) 味の素株式会社：アミノ酸の溶解性. In *Ajinomoto's Amino Acid Handbook* (味の素株式会社 アミノ酸部 編集・発行) pp.24-27 (2002)
- 7) Zang YJ, Shu Z, Xu W, Chen G and Li Z: L-glutamic acid hydrochloride at 153K, *Acta Crystallogr E* 64, 0446 (2008)
- 8) Sano C, Nagashima N, Kawakita T and Iitaka Y: Effects of additives on the crystal habit of monosodium L-glutamate monohydrate. *J Cryst Growth* 99, 1070-1075 (1990)
- 9) Royal C, International Minerals & Chemicals Co.: Manufacture of glutamic acid. US patent US 2373342 (1945)
- 10) Yoshida T : Industrial manufacture of optically active glutamic acid through total synthesis. *Chem Ing Tech* 42, 641-644 (1970)
- 11) 溝口直正, 原 稔, 伊藤謙吉, 明石武和, 大野光, 加藤二郎, 味の素株式会社：「ラセミグルタミン酸又その塩の光学分割法」日本国特許公告 昭和37-9971 (1962)
- 12) Kinoshita S, Udaka S and Shimamoto M : Studies on amino acid fermentation, part1, Production of L-glutamic acid by various microorganisms. *J Gen Appl Microbiol* 3, 193-205 (1957)
- 13) Nakamura J, Hirano S, Ito H and Wachi M:

## グルタミン酸生産の歴史

Mutations of the *Corynebacterium glutamicum* NCgl1221 gene, encoding a mechanosensitive channel homolog, induce L-glutamic acid production. *Appl Environ Microbiol* 73, 4491-4498 (2007)

- 14) Bernal JD: The crystal structure of the natural amino acids and related compounds., *Z Kristallogr* 78, 363-369 (1931)
- 15) Hirokawa S : A new modification of L-glutamic acid and its crystal structure., *Acta Crystallogr* 8, 637-641 (1955)
- 16) Sano C and Nagashima N : Effects of L-glutamyl peptide on the growth of L-glutamic acid crystals ( $\alpha$ -form). *J Cryst Growth* 166, 129-135 (1996)
- 17) Sano C, Kashiwagi T, Nagashima N and Kawakita T : Effects of additives on the growth of L-glutamic acid crystals ( $\beta$ -form). *J Cryst. Growth* 178, 568-574 (1997)
- 18) 伊藤謙吉, 溝口直正, 太宰美代治, 味の素株式会社 : 「精製グルタミン酸取得方法」日本国特許公告, 昭和45-4730 (1970)
- 19) 味の素株式会社 : 環境への取り組み.  
<http://www.ajinomoto.co.jp/activity/kankyo/>  
(参照2011/06/15)

## <著者紹介>

佐野 千明 (さの ちあき) 氏略歴

- 1977年 東京大学大学院農学系修士課程 (農芸化学) 修了
- 1977年 味の素株式会社入社、川崎工場、生産技術研究所、応用研究所、九州工場などでアミノ酸の生産技術開発を担当
- 1998年 味の素ユーロリジン社 (フランス) 出向、技術センター長、工場長を歴任
- 2001年 博士 (農学) 東京大学
- 2003年 味の素株式会社 生産技術開発センター長
- 2005年 理事
- 2009年 上席理事
- 2010年10月 イノベーション研究所長
- 2011年7月 常務執行役員 現在に至る

