

JAPAN PRIZE

1985



日本国際賞 記念講演会

財団法人 国際科学技術財団

ごあいさつ

人類の繁栄と平和は、時代を超え
すべての人々にとって共通の願いです。
そのために科学技術の果たす役割は
極めて大きく、しかもその進歩は、広く世界の
人々の創意と協力によって初めて
達成されるものです。

「日本国際賞」(JAPAN PRIZE)は、
この科学技術の分野において、独創的・
飛躍的な成果を挙げ、科学技術の進歩に大きく
寄与し、人類の繁栄と平和に著しく貢献したと
認められた者に贈られる賞であります。

1985年度は、衛星通信などで
多くの画期的な業績を挙げられた
ジョン R. ピアース博士と、
バイオテクノロジーでの基盤技術を開発された
E. カチャルスキー・カツィール博士が
厳正なる審査を重ねた結果選ばれました。

今後の世界の科学技術を担っていかれる方々が、
両博士による記念講演を通して
数多くの示唆をつかんでいただければ
幸いに存じます。

1985年4月

財団法人 国際科学技術財団 理事長

横田喜三郎

講演会プログラム

東京 4月21日 [日]

有楽町マリオン「朝日ホール」

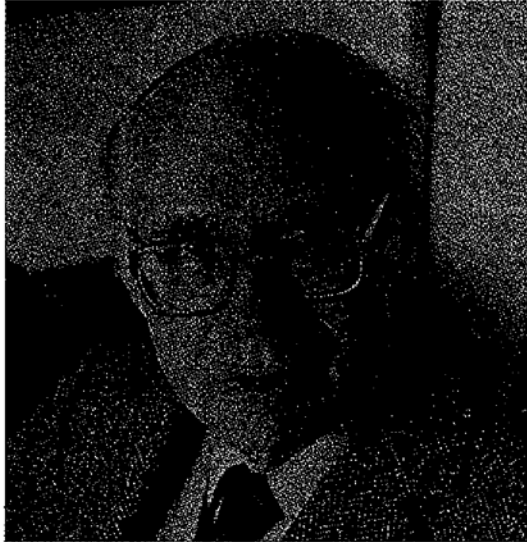
- 13:30 開場
- 14:00 開会
- 14:05 主催者あいさつ
- 14:10 受賞者紹介
- 14:15 講演
ジョン R. ピアース博士
- 15:00 休憩(10分)
- 15:10 受賞者紹介
- 15:15 講演
E. カチャルスキー・
カツィール博士
- 16:00 閉会

京都 4月23日 [火]

宝池「国立京都国際会館」

- 9:30 開場
- 10:00 開会
- 10:05 主催者あいさつ
- 10:10 京都府知事祝辞
- 10:15 受賞者紹介
- 10:20 講演
ジョン R. ピアース博士
- 11:05 休憩(10分)
- 11:15 受賞者紹介
- 11:20 講演
E. カチャルスキー・
カツィール博士
- 12:05 閉会

ジョン R. ピアース博士



John R. Pierce

スタンフォード大学客員名誉教授。
通信衛星の可能性の理論的解明および
実験的検証, パルス符号変調や
多値符号による広帯域デジタル伝送の
理論的解明, ローカルエリア網の開発など,
情報・通信工学の広範囲な分野で
数多くの画期的業績を挙げてきた。
1910年生まれ。

主要論文

Pierce, J.R. : Theory of the Beam-type Traveling-wave Tube, *Proc. I.R.E.*, 35, 2, pp. 111-123 (1947)

Pierce, J.R. : Effect of Passive Modes in Traveling Wave Tubes, *Proc. I.R.E.*, 36, 8, pp. 993-997 (1948)

Oliver, B.M., J.R. Pierce and C. E. Shannon: The Philosophy of PCM, *Proc. I.R.E.*, 36, 11, pp. 1324-1331 (1948)

Pierce, J.R. : Network for Block Switching of Data, *B.S.T.J.*, 51, 6, pp. 1133-1145 (1972)

Pierce, J.R.: Optical Channels; Practical Limits with Photon Counting, *IEEE Tran. Commun.*, COM-26, 12, pp.1819-1821(1978)

人間を幸せにする情報通信

日本国際賞を受賞致しましたことは大きな光栄です。私は非常に幸運でした。研究課題、またこの短い一文では名前を挙げるのできない国内外の同僚、友人に数多く恵まれたことが幸運だったと思います。

西欧では幸運を女性あるいは女神というふうに考えます。彼女にはこちらから言い寄ることはできても、こちらの言う通りにすることはできません。それでは、技術の世界において幸運の女神に言い寄るにはどうしたらよいのでしょうか？

科学は自然における永遠の真理を発見しようとするものです。科学は技術を生みます。技術は科学の範囲を拡大する手段を作り出し、また、人間に奉仕する物を絶え間なく創造します。技術においては新しい物もすぐに古くなり、個人にせよ大学にせよ産業にせよ、変わりゆく技術に応じて変化することのできないものは、時代おくれになってしまいます。

私自身、技術面での経歴では多数の変化を経験しました。しかし、いつも素晴らしい場所で勉強し仕事をする幸運に恵まれてきました。新しいアイデアを追求する自由と力添えがいつもあったということです。

そのような素晴らしい場所の第一番目は通称カルテック、すなわちカリフォルニア工科大学でありました。そこで私は大学の4年間と大学院での勉強をしました。カルテックの水準は非常に高いのですが、学生は何を勉強するかについて、いつも選択の自由を与えられています。最初、私は化学エンジニアになるつもりでしたが、1年生の化学の授業をとってみてその考えを捨てました。次に私は航空工学の専門家になろうと思いました。そして

最後に電気工学に落ち着いたのです。これは良い選択でした。この分野が好きになり得意になっただけでなく、前途の開けた分野でもあったからです。

自分が好きでもなく得意でもない分野、あるいは重要性が増すどころか減っていくような分野に身を置くことは不幸のもとです。カルテックで自分の将来を不安にすることのないように考えを変えることができたのは幸運でした。

カルテックからもうひとつ素晴らしい所に移りました。ベル研究所です。そこで私は35年間にわたり研究分野で仕事をしました。研究分野は同研究所の全従業員の約10分の1を占めています。そして残りの人たちはウェスタン・エレクトリックが製造し、ベル電話会社が使う機器やシステムを開発しています。

全米の電気通信システムの将来の姿を決める研究分野において広い範囲の責任を与えられたことは、大きな流れをつかむのに最適でした。研究は、誰かに管理されてではなく、非常に優秀な頭脳を持った技術者が先頭を切って行なわれました。そしてそのようなリーダーシップが存在することにより、真に成果の上がる研究員だけが研究にとどまること、そして実績のある研究員にはそれだけの自由と支援が与えられること——一生懸命仕事に励んだ時にはとりわけそうですが——になりました。このことは、1960年のエコー衛星、1962年のテルスター衛星の成功につながった衛星通信に関する研究に与えられた支援がはっきりと物語っています。

ベル研究所の経営陣はすべての研究が成功するとは限らないことを知っていました。あ

るいは、成功するとしても間接的であったり、どこか他の場所で成果を生むということもあります。ピアース電子銃が発明されたのは、価値のない真空管についての研究の最中でした。ピアース・リングはベル研究所ではなんの役にも立ちませんでした。私はごく軽い気持で、音楽の音を作り出すのにコンピュータを使う研究を支援し、一緒に研究をしたのです。これがデジタル・ミュージック・シンセサイザーの製造と販売の基礎を築きました。しかし、それはベル研究所によってではありません。

1971年に私はベル研究所を去り、工学部の教授としてカルテックに戻りました。そこで私は良き教師とはどんなものかを知り、大学の抱える問題のいくつかも理解するようになりました。

米国の大学における研究は、主として非常に多種多様な政府の助成金によって支えられています。これらは通常は、教授とその学生、時には教授たちの小グループに与えられます。したがって、研究のリーダーシップが小さなグループの間に分散しがちです。また政府機関がまだ聞いたこともないような本当に新しいアイデアに対して、支援を受けることが難しいこともあり得ます。大学は広範な支援を必要とし、それを求めています。古いものから新しいものに進むためのリーダーシップも必要としています。そのような広いリーダーシップは難しいものですが、偉大なリーダーはこれまでにいました。カルテックのミリックン、スタンフォードのターマンがその例です。

1980年、私はカルテックの名誉教授になり、

それから2年間、ジェット推進研究所（通称JPL）の主任技術者を勤めました。JPLはNASAのためにカルテックが運営しているもので、火星に着地したバイキング、木星と土星のそばを通過した時、素晴らしい写真を地球に送ってきたボイジャーなどのプロジェクトを担当した非常に立派な研究所です。このほかにもJPLは多数の仕事をしています。

ベル研究所同様、JPLの従業員のほとんどは研究員ではありません。財政的な支援は各種政府機関からの大小様々の種類の契約を通じて与えられます。JPLですぐれた研究が行なわれていることについては、経営陣、研究陣をほめなくてはなりません。

1983年、私はもう1つ素晴らしい場所、すなわちCCRMA（音楽音響コンピュータ研究センター）に来ました。CCRMAはカルマと呼ばれますが、カルマは英語では因縁、宿命を意味するKARMAと同じ発音で、CCRMAは私の宿命になったわけです。CCRMAはスタンフォード大学音楽部の一部で、創設者であり所長のジョン・チャウニングは音楽家です。彼はベル研究所での仕事からコンピュータを音楽に利用することを学びました。彼はコンピュータとエレクトロニクスが非常に得意になり、周波数変調合成(FMシンセシス)を発明しました。これはDX7などヤマハのデジタル・シンセサイザーに使われています。ヤマハはスタンフォードに対してロイヤリティーを払っています。

CCRMAは小規模ですが、私の知っているベル研究所と同じように非常に広い目的——録音やコンサートホールでの音楽とそのパフォーマンスに関する音楽・音響上の研究—

一を持っています。学生とスタッフには、電気工学やコンピュータの専門家、音楽会場で働く人たち、そして音楽家などが含まれています。音楽家は全員プログラミングの専門家になります。ジョン・チャウニングは、ベル研究所の指導者がそうであったと同じような具合に、すぐれたリーダーであります。

私は以上申し上げたような様々な種類のすばらしい場所で仕事をする幸運に恵まれたことから、技術研究において幸運を招くにはいくつかの重要なことがあると信じるようになりました。

私たちは未来のことを細かく計画するわけにはゆきません。個人も組織も技術が変化するにつれてやることを変えなくてはなりません。日々、正しい判断を働かせることが絶対に大切です。時には官僚主義や過去の亡霊が立ちはだかったこともあります。

最もすぐれた研究者やリーダーでも、正しい時もあれば間違っている時もあります。才能があり生産的な研究者に自由と支援が与えられることは最も重要なことです。

幸運の女神をこちらの言う通りにすることはできません。われわれは成功を保証することはできません。才能とリーダーシップによって幸運に言い寄っていくのです。運が良ければ、幸運の女神はわれわれにほほ笑みかけてくれることでしょう。彼女が私にそうしてくれたように。

GOOD FORTUNE IN WONDERFUL PLACES

It has been a great honor to receive the Japan Prize. I have been very fortunate in this. I have also been fortunate in my work and in colleagues and friends, in my country and in Japan, whom I cannot name in this brief summary.

In the West, we think of fortune as a woman or goddess who can be courted but not compelled. How can we court good fortune in technology?

Science seeks to discover truths of nature that are eternal. Science inspires technology. Technology produces the means for extending science, and technology continually creates things which serve man. In technology, the new quickly becomes old, and individuals, universities and industries that do not change with changing technologies will become obsolete.

There have been many changes in my technological career, but I have always had the good fortune to learn and work in wonderful places, where I had the freedom and support to pursue new ideas.

The first wonderful place was the California Institute of Technology, usually called Caltech, where I did my undergraduate and graduate work. Caltech has very high standards, but the students have a continuing choice as they study. At first I intended to become a chemical engineer, but freshman chemistry cured me of that. Then I thought of becoming an aeronautical engineer. Finally I settled on electrical engineering. This was a good choice, because I liked the field and was good at it, and it was a forward looking field.

It is courting ill fortune to work in a field you don't like or aren't good at, or that is a decreasing rather than increasing importance. I was fortunate that at Caltech I could change my mind without jeopardizing my future.

From Caltech I went to another wonderful place, Bell Laboratories. There I

worked in the research area for 35 years. The research area has about a tenth of the employees; the rest then developed components and systems for manufacture by Western Electric and use in the Bell System.

The very broad responsibility of research in shaping the future of nationwide telecommunications gave good general guidance. Research was led rather than managed by highly competent technical people. Such leadership assured that only productive researchers stayed in research, and that researchers with a good record of accomplishment received great freedom and much support, especially when they tried hard. This was demonstrated by the support of research on satellite communication, which led to Echo in 1960 and Telstar in 1962.

The management of Bell Laboratories knew that not all research proves successful. And, sometimes research succeeds indirectly, or elsewhere. The Pierce gun was invented during work on a worthless vacuum tube. The Pierce ring found no use in the Bell System. In a light-hearted way I supported and collaborated in work on the use of computers in producing musical sounds. This laid the basis for the production and sale of digital music synthesizers—but not by the Bell System.

In 1971 I left Bell Laboratories and returned to Caltech as professor of engineering. There I learned to appreciate good teachers and to understand some of the problems of universities.

Research in American universities is supported chiefly by a host of diverse government grants, usually to a professor and his students; sometimes to a small group of professors. Thus, leadership tends to be widely scattered among small groups. It may be hard to get support for a really new idea that government agencies

haven't heard of yet. Universities need and seek broader support. They need leadership to get from the old to the new. Such broad leadership is difficult, but there have been great leaders. Millikan at Caltech and Terman at Stanford are examples.

In 1980 I became emeritus at Caltech and for two years served as chief technologist of the Jet Propulsion Laboratory, usually called JPL, which is managed for NASA by Caltech. JPL is a very good laboratory that has responsibilities for such projects as Viking, which landed on Mars, and Voyager, which sent back wonderful pictures as it passed Jupiter and Saturn. JPL does other diverse work as well.

As at Bell Laboratories, most JPL employees aren't researchers. Support comes from a diversity of contracts, large and small, with various government agencies. It is a tribute to the management and the researchers that good research is done at JPL.

In 1983 I came to another wonderful place, CCRMA (the Center for Computer Research in Music and Acoustics), pronounced karma, and CCRMA became my fate. CCRMA is a part of the music department at Stanford, and the founder and director, John Chowning, is a musician. He learned of the musical uses of computers from work at Bell Laboratories. He became so good with computers and electronics that he invented FM (frequency modulation) synthesis, which is used in Yamaha digital synthesizers, such as the DX7. Yamaha pays Stanford royalties for the use of Chowning's invention.

CCRMA is small, but, like the Bell Laboratories I knew, it has a broad purpose—music and acoustical studies relevant to music and its performance in recordings or concert halls. The students and staff include electrical engineers, computer scientists and workers in hearing as well as

musicians. All of the musicians become expert programmers. John Chowning is a good leader in the same way that those who led research at Bell Laboratories were good leaders.

From my good fortune at these diverse, wonderful places, I have come to believe that several things are important in courting good fortune in technological research.

We cannot successfully plan the future in detail. Individuals and institutions must change what they do as technology changes. It is essential to use good judgment from day to day. Sometimes bureaucracy and the dead hand of the past stand in the way.

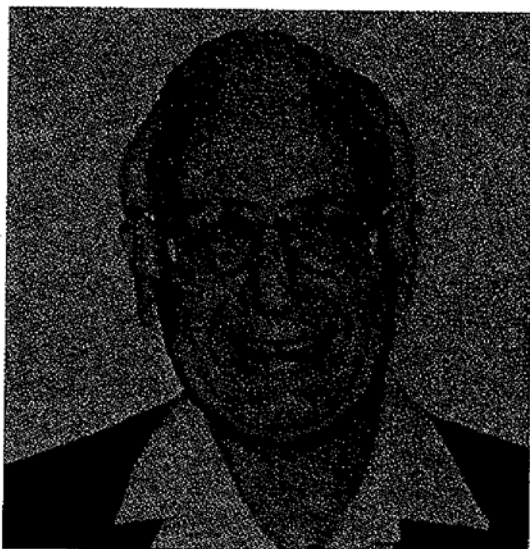
Even the very best researchers and leaders are sometimes right and sometimes wrong. Freedom and support for talented and productive researchers is essential.

Good fortune cannot be compelled. We cannot guarantee success. Through talent and leadership, we can court good fortune. If we are lucky, fortune will smile on us, as she has smiled on me.

E.カチャルスキー・

カツィール博士

Ephraim Katchalski-Katzir



テルアビブ大学教授，ワイズマン科学研究所教授。著名な物理化学者で，特にバイオテクノロジーの基盤技術の一つである固定化酵素や微生物細胞を用いる。バイオリクターやバイオアナライザーの発見と開発を行なった歴史的先駆者であり，いまなお世界的指導者として活躍。1916年生まれ。

主要著書および論文

Bar-Eli, A. and E. Katchalski. A water-insoluble trypsin derivative and its use as a trypsin column. *Nature* 188, 856(1960).

Goldman, R., O. Kedem and E. Katchalski. Papain-collodion membranes. II. Analysis of the kinetic behavior of enzymes immobilized in artificial membranes. *Biochemistry* 7, 4518 (1968).

Katchalski, E. Preparation and properties of enzymes immobilized in artificial membranes. In: *Nobel Symposium II*, Stokholm, 1968, p.283.

Katchalski, E. Achievements and predicted developments in enzyme engineering. In: *Enzyme Engineering*, Vol. 5, Ed. H.H. Weetall and G.P. Royer, New York, Pleum press, p. 3 (1980).

25年ほど前、多くの細胞酵素は液体の中で働くのではなく、細胞膜あるいは細胞小器官の中に埋め込まれているということが私にはわかりました。こうした形態でこれらの細胞酵素は不均一系触媒として活動します。したがって、その活動の姿は、キャリアー(担体)に人工的に付着させるか、自然もしくは人造細胞膜に埋め込んで特性を調べれば解明できます。そこで私は、初めて人工的に固定化した酵素をこしらえることにしました。これには異なった種類のタンパク質分解酵素(プロテアーゼ)を各種の高分子キャリアーに共有結合させる方法をとりました。驚いたことに、こしらえた酵素ポリマー複合体の中には、非常に安定性の高いものが見つかりました。そこで、固定化酵素はいずれ、理論的な観点からも実際の観点からも、不均一系酵素を代表するものになるだろうということ、またその特性を研究することは価値のあることだろうということがはっきりしたのです。

タンパク質分解酵素の共有結合による固定化、および酵素を膜に埋め込む技術に関する、私たちワイズマン科学研究所グループの研究は、化学業界の関心を引き起こしました。実際のところ、固定化という考え方が最初に商業的な利用に供されたのは日本でした。それは1969年、千畑一郎氏とその仲間が、*Aspergillus oryzae* アミノアシラーゼを固定化することに成功し、その結果得られた不均一系生物酵素を、アシル-DL-アミノ酸からL-アミノ酸を作る連続生産工程に利用したのです。当時、あと2つの固定化酵素システムが、パイロットプラントのスケール段階に到達していました。西ドイツと英国では、現在ペニシ

リンGあるいはVから6-アミノペニシラン酸を商業生産するために使われている固定化ペニシリンアシラーゼが、また米国では、やはり現在グルコース(ブドウ糖)をフルクトース(果糖)に転換するために世界中で使われている固定化グルコースイソメラーゼがパイロットプラント段階にあったのです。

生化学者は、加水分解酵素、イソメラーゼ、トランスフェラーゼ、リガーゼ、酸化還元酵素などの酵素についてはよく知っています。これらの酵素は、広範な種類の化学反応を触媒します。したがって異なった種類の酵素ポリマー複合体が入手可能になれば、基礎的あるいは応用上の問題に取り組んでいる有機化学者に、これら特定の不均一系触媒に対する関心をさらに深めさせることになるでしょう。

固定化技術 酵素を固定化するには、ゲルや逆ミセルでトラップする方法、マイクロカプセル化する方法、物理的もしくはイオンで吸着させる方法、無機あるいは有機物のキャリアーに非特異的に共有結合させる方法、酵素活性に影響を与えないモノクローナル抗体を通じてそのようなキャリアーに特異的結合させる方法などがあります。細胞全体を固定化することも、単体のあるいはカスケード状の酵素固定化技術として有望かもしれません。

酵素反応器 比較的安定した固定化酵素誘導体が酵素ビーズ、酵素カプセル、酵素カラム、酵素膜の形で入手可能になった結果、様々な種類の酵素反応器が建設されることになりました。これらの中で、産業界、研究所を問わず最も人気のあるのは、バッチ式かしくはタンク反応器、連続式充填層型反応器、連続式流動層型反応器の3つです。

動的なふるまい 固定化酵素の動力学を決定するには、結合した酵素の活動に影響を与える要素についての知識が必要です。使用された固定化技術によって、構造的変化が起こるかもしれません。マトリックスによって起こされた立体構造の変化が、高分子量の基質との相互作用を妨げるかもしれません。分配効果が、固定化酵素の中で、基質あるいは製品濃度（もしくはその両方）を変えるかもしれません。また、外的、内的な拡散の限界が、結合した酵素の動的な性質を変えることもあり得るでしょう。表面に結合したり、多孔性の球に埋め込まれたり、膜にとり込まれたりしている酵素の動的な性質と反応様式については、私たちのグループや同じ分野で研究を進めている他の科学者によって、理論的解析がかなり進められています。

工業化 これまでのところ、固定化した加水分解酵素とイソメラーゼ（異性化酵素）が産業界で大規模に使われています。大腸菌からとって、吸着あるいは有機物・無機物のキャリアーとの共有結合によって固定化されたペニシリンアシラーゼ（ペニシリンアミダーゼ）は、6-アミノペニシラン酸（6 APA）——ペニシリンGから作られる半合成ペニシリンの合成で重要な意味をもつ中間物——の生産のために工業的に利用されています。西ドイツのバイエル、英国のビーチャム両社の固定化ペニシリンアミダーゼのあるものは、私自身の研究所によって開発された工程に基づいて生産されています。

ペニシリンにみられる加水分解酵素反応と同様の現象は、セファロスポリンでも起こります。ここで得られる中間物——7-アミノセ

ファロスポラン酸（7 ACA）と7-アミノデアセトキシセファロスポラン（7 ADCA）——は、半合成セファロスポリンの酵素合成に使われます。

日本の田辺製薬の千畑氏と彼の協力者は、固定化アミノアシラーゼを使いました。これは、酵素を静電的にDEAEセファデックスに結合して得られるもので、目的は、人工合成したラセミ化アセチル-DL-アミノ酸から、光学的に活性な性質を備えたアミノ酸を得るために、特定の立体構造触媒として使うことです。L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-トリプトファン、L-バリンを24時間内に数百キログラム作るために、1000リットルのアミノアシラーゼのカラムが使われています。もう1つ日本人が開発した効率的な工業化プロセスは、アスパラギン酸合成活性の高い固定化大腸菌をいっぱいにしたカラムを使って、フマル化アンモニウムからL-アスパラギン酸を生産するものです。この新技術は、固定化した細胞を利用するというもので、従来の発酵あるいは酵素技術より優れていることがわかりました。

米国、日本、ヨーロッパでは、固定化したグルコースイソメラーゼを用いて、テンパンから得たグルコース（ブドウ糖）を部分的に異性化することによって、高フルクトース（果糖）シロップを大規模に工業生産しています。この酵素は、各種の枯草菌と放線菌から生産され、吸着あるいは適当なキャリアーとの共有結合、あるいは酵素を含む微生物の固定化によって、固定化できます。米国、ヨーロッパ、日本では、毎年数百万キログラムの高フルクトース・シロップが生産されています。

補助因子の回収と再利用 上にあげた工業生産工程で使われている固定化酵素は、どれも補助因子を必要としていません。しかし、IUBに登録されている2000の酵素のうち、3分の1以上は触媒作用を起こすためには5つのアデニン補酵素 (NAD, NADP, ATP, FAD, CoA) のどれかを必要とします。これらのコストは高いので、酵素的な方法、化学的方法、あるいは電気化学的方法によってこれらを再生利用する効率的な技術の開発努力が払われています。

生体物質の合成への応用 予備的な規模ですが、アデノシンからのATPの酵素的合成が、米国のホワイトサイズたちによって開発されました。これは、アデノシンキナーゼ、アデニラートキナーゼ、アセタートキナーゼという3種類の固定化酵素を使うものです。比較的大量のATPが入手可能なこと、3種類の固定化キナーゼに関して得られた経験もに、これらの研究者たちは、補助因子の再生により、ヘキソキナーゼと固定化クレアチンキナーゼをそれぞれの触媒として用いて、グルコース-6-リン酸とクレアチンリン酸の大規模な酵素的合成工程を作ることができたのです。

カルボキシペプチダーゼYが触媒となるより有利なペプチド合成が、最近、デンマークのヨハンセンたちによって提案されました。適当な求核物質が存在するところでは、溶媒内もしくは固定化形態のカルボキシペプチダーゼYは、各種のペプチド移転反応で触媒として働きます。この結果、化学基を保護することなしに、ペプチドやアミノ酸からオリゴペプチドを合成すること、そして各分子の末端のC-アミノ酸を交換することが可能にな

りました。後の方の反応は、ブタのインシュリンをヒトのインシュリンへと酵素的に転換することを工業規模で可能にしました。

合成生化学者にとって興味深いことは、最近、クリバノフと彼の協力者 (マサチューセッツ工科大学) によって行なわれた、通常の酵素の異常な触媒としての性質に関する発見です。この結果、溶媒中もしくは固定化形態の酵素は、それらの“正常な”生化学反応に加え、ある生化学的に“異常な”プロセスで触媒として働くことがわかりました。これらをまとめると、第1に、グルコースオキシダーゼが各種芳香族化合物の還元反応の触媒となりました。第2に、ガラクトースオキシダーゼが炭素数3のアルコールを立体特異的に酸化させました。第3に、ペルオキシダーゼが芳香族化合物の選択的な水酸化を増強しました。

もう1つここで指摘する価値のある話題は、カナダのウォルフらたちによる、放線菌の一種 *Streptomyces clavuligerus* から得られた4つの固定化酵素を用いた δ -(L- α -アミノアジピン)-L-システイン-D-バリンペプチドのペニシリンあるいはセファロスポリンへの試験管内での転換に関するすぐれた研究です。

化学分析、臨床検査への応用 酵素の固定化技術は、酵素カラムや酵素チューブの技術を発展させました。これらにより、通常の分析手法で酵素の基質の量を決定することができるようになりました。これらは、検査物に対する特異的な触媒の混合体として繰り返し使えるものです。すでに病院や研究室で、連続自動分析機器として使われています。これに関して特に注目されるのは、スウェーデンの

モスバックたちによる酵素を使ったサーミスタの設計でしょう。これは固定化酵素によって基質が変化した結果もたらされる熱を測定するものです。

酵素固定化膜は、酵素電極を開発する際に特に有効でした。この酵素電極は、グルコース、尿素、アミノ酸、アルコール、乳酸などの基質を、ポテンシオメーター（電位差計）、あるいは電流滴定計の手法によって測定するバイオセンサーに使われています。

固定化細胞 “固定化細胞”という言葉は、単一の活性酵素種を持つ死んだ細胞から、3次元ポリマーの基質の上であるいは内部で増殖している細胞まで、すべてを指します。固定化細胞が特に有望なのは、補酵素再生を行なう能力、適切な酵素によって特定の基質に連続した変化をもたらす能力があるからです。

今日、細菌、イースト、真菌類のほか、植物や動物の細胞の固定化技術が開発されています。このように固定化された原核細胞や真核細胞が入手可能になった結果、ウイルス、ワクチン、インターフェロンといった生物学的活性物質の大量生産が促進されたのです。

結論 固定化酵素と固定化細胞の利用は、研究室、病院、産業界などで着実に増えており、有機合成、化学分析、生物電気化学、生物エネルギーなどの分野でも、今後ますます利用されるようになることは確実でしょう。遺伝子工学や生物工学の研究者によって、必要な酵素の大量生産のための新技術が開発され、触媒としての特徴がまだ知られていない新種の酵素の生合成さえ可能になると、酵素の利用をいま述べたようなすべての分野に拡大することができるようになるでしょう。

しかし、将来の応用研究の基盤となる理論的基礎を強化するためには、基礎研究が必要です。酵素の安定性を決定する要因が解明されなくてはなりませんし、酵素を安定化するための一般的な手順も開発しなくてはなりません。共同因子の回収技術を開発し、酵素触媒による酸化還元におけるタンパク質からタンパク質への、また、タンパク質から有機化合物ないしは無機化合物への電子運搬に関するメカニズムを解明することも必要です。これらの分野における進歩は、固定化酵素と固定化細胞の継続的活用をより確固たるものにするだけでなく、新しいバイオセンサーの開発を促進し、高度のバイオチップを生産するための基礎を築いていくはずで、生体膜に取り込まれた酵素の構造と活動形態、およびこれら酵素の周辺化合物との相互作用を解明するための努力がさらになされなければなりません。なぜなら、試験管内の固定化酵素システムの活動を理解することは、生体内におけるそのようなシステムの設計を大いに促進するだろうからです。

私が最初に酵素とポリマーの共役に関する研究を始めた時、動機は、純粋に理論的なものでした。しかしながら、こうした研究には、実際的な重要性も相当にあることがわかったことは、素晴らしいことです。世界中の生化学者、細菌学者、遺伝学者、分子生物学者、高分子化学者、生物工学者が協力し合えば、今後とも進歩が保証されるでしょう。すべての人々のため、こうした学際的な協力が行なわれるのを目のあたりにすることは、私にとって常に大きな満足となるに違いありません。

IMMOBILIZED ENZYMES AND CELLS: —ACHIEVEMENTS AND PREDICTED DEVELOPMENTS

Some twenty five years ago it became apparent to me that many of the cellular enzymes do not act in solution but are embedded within cell membranes or organelles. In this form they act as heterogeneous catalysts whose behaviour can be elucidated by studying the properties of enzymes artificially bound to carriers or embedded in natural or synthetic membranes. I then proceeded to prepare the first artificially immobilized enzymes, by the covalent binding of different proteolytic enzymes to various polymer-carriers. I found to my surprise that there was a marked increase in the stability of some of the enzyme-polymer conjugates prepared in this way. It thus became clear to me that immobilized enzymes would in due course come to represent heterogeneous catalysts of theoretical and practical interest, and that the study of their properties was worth pursuing.

The work of my group at the Weizmann Institute of Science on the covalent immobilization of proteolytic enzymes, and on enzyme-membranes aroused the interest of the chemical industry in immobilized biocatalysts. Indeed, it was in Japan that the immobilization concept was first put to commercial use, when Chibata and his collaborators in 1969 successfully immobilized *Aspergillus oryzae* amino-acylase and used the resulting heterogeneous biocatalyst for continuous industrial production of *L*-amino acids from acyl-*DL*-amino acids. At that time, two other immobilized enzyme systems reached industrial pilot-plant scale-levels: in Germany and England, immobilized penicillin acylase, which is now commercially used to prepare 6-aminopenicillanic acid from penicillin G or V, and in the USA, immobilized glucose isomerase, now used worldwide to convert glucose into fructose.

Biochemists are well acquainted with

enzymes such as hydrolases, isomerases, transferases, lysases, ligases and oxidoreductases, which catalyze a great variety of chemical reactions. One might thus expect that the availability of different enzyme-polymer conjugates will lead to an increased interest in these specific heterogeneous catalysts on the part of organic chemists dealing with basic or applied problems.

Immobilization techniques: Enzymes can be immobilized by gel or reverse micelle entrapment, by microencapsulation, by physical or ionic adsorption, by non-specific covalent binding to inorganic or organic carriers, or by specific binding to such carriers via monoclonal antibodies which do not affect enzyme activity. Whole cell immobilization might be considered also as a promising technique of single or cascade enzyme immobilization.

Enzyme reactors: The availability of relatively stable immobilized enzyme derivatives in the form of enzyme beads, enzyme capsules, enzyme columns and enzyme membranes has led to the construction of various enzyme reactors. Among these the most popular ones, both in industry and in the laboratory, are the batch-stirred tank reactors, the continuous packed bed reactors and the continuous fluidized bed reactors.

Kinetic behaviour: Determination of the kinetics of immobilized enzymes requires a knowledge of the factors affecting the mode of action of bound enzymes. Conformational changes might result from the immobilization technique employed; steric effects caused by the matrix might prevent interaction with high molecular weight substrates; partition effects may alter the substrate and/or product concentrations within the domain of the immobilized enzyme; and external and internal diffusional limitations might change the kinetic

characteristics of the bound enzyme. Considerable progress in the theoretical analysis of the kinetics and mode of action of enzymes bound on surfaces, embedded in porous spheres, and entrapped in membranes has been attained as a result of the work of my own group as well as of other scientists working in the field.

Industrial applications: So far mainly immobilized hydrolases and isomerases are being used in industry on a large scale. Penicillin acylase (penicillin amidase) from *E. coli*, immobilized by adsorption or covalent binding to organic or inorganic carriers, is used industrially for the production of 6-aminopenicillanic acid (6APA), an important intermediate in the synthesis of semisynthetic penicillins from penicillin G. The preparation of some of the immobilized penicillin amidases used by the Bayer Company in Germany and the Beecham Company in England is based on a procedure worked out in my own laboratory.

Hydrolytic enzymic reactions similar to those seen with the penicillins can also be carried out with the cephalosporins; the intermediate products obtained, 7-aminocephalosporanic acid (7ACA) and 7-amino-deacetoxy-cephalosporanic (7ADCA), can be used in the enzymic synthesis of new semisynthetic cephalosporins.

Chibata and his collaborators at the Tanabe Seiyaku Company in Japan have used immobilized aminoacylase, obtained by binding the enzyme electrostatically to DEAE-Sephadex, as a stereospecific catalyst to obtain native optically active amino acids from the corresponding racemic acetyl-*DL*-amino acids prepared synthetically. One-thousand-liter aminoacylase columns are used to produce several hundred kilograms of *L*-methionine, *L*-phenylalanine, *L*-tryptophan and *L*-valine, within 24 hours. In another efficient industrial

process devised by Japanese workers, *L*-aspartic acid is produced from ammonium fumarate using columns packed with immobilized *E. coli* cells showing high aspartate activity. This new technique, based on the utilization of immobilized cells, was found superior to conventional fermentative or enzymatic techniques.

Immobilized glucose isomerase is used in the USA, Japan and Europe for the large-scale industrial production of high fructose syrups by partial isomerization of glucose derived from starch. The enzyme is produced by various strains of *Bacillus* and *Streptomyces*, and can be immobilized by adsorption or covalent binding to suitable carriers, or by immobilization of the microorganisms containing the enzyme. Millions of kilograms of high fructose syrup are being produced annually in the USA, Europe and Japan.

Cofactor recycling: None of the immobilized enzymes used in the above industrial processes require cofactors for activity. However, of the ~2000 different enzymes assigned numbers by I.U.B., more than a third require one of the five adenine coenzymes (NAD, NADP, ATP, FAD and CoA) for catalytic activity. Because they are expensive efforts are being made to develop efficient techniques for their recycling by enzymatic, chemical or electrochemical methods.

Use in organic synthesis: The enzymic synthesis of ATP from adenosine on a preparative scale has been worked out in the USA by Whitesides et al., employing three immobilized enzymes: adenosine kinase, adenylate kinase, and acetate kinase. The availability of relatively large amounts of ATP and the experience acquired with the three immobilized kinases enabled these workers to develop procedures for the large-scale enzymic synthesis, with cofactor regeneration, of glucose-

6-phosphate and creatine phosphate using immobilized hexokinase and immobilized creatine kinase as the respective catalysts.

A rather attractive peptide synthesis catalyzed by carboxypeptidase Y has recently been described by Johansen et al. in Denmark. Carboxypeptidase Y in solution or in immobilized form catalyzes various transpeptidation reactions in the presence of suitable nucleophiles. It was thus possible to synthesize oligopeptides from peptides and amino acids devoid of protecting groups, and to exchange their terminal C-amino acids. The latter reaction enabled the enzymatic transformation of porcine insulin into human insulin on an industrial scale.

Of interest to synthetic organic chemists are the recent findings of Klibanov and his collaborators (M.I.T., USA) on the unusual catalytic properties of usual enzymes. Thus enzymes in solution or in immobilized form, were shown to catalyze in addition to their "normal" biochemical reactions, some biochemically "abnormal" processes: e.g., glucose oxidase catalyzed the reduction of various aromatic compounds; galactose oxidase oxidized stereo-specifically three carbon alcohols; and peroxidase enhanced the selective hydroxylation of aromatic compounds.

Also worth mentioning here is the fine work of Wolfe et al. in Canada on the transformation *in vitro* of the peptide δ -(L- α -aminoadipyl)-L-cysteinyl-D-valine into either penicillins or cephalosporins, using four immobilized enzymes derived from *Streptomyces clavuligerus*.

Use in analytical and clinical chemistry: Enzyme immobilization techniques have facilitated the preparation of enzyme columns and enzyme tubes, which can be used repeatedly as specific heterogeneous catalysts in assays worked out to determine the amounts of the corresponding

substrates by standard analytical procedures. They are already being used in instruments performing continuous automatic analyses in the clinic and the laboratory. Particularly appealing in this connection is the design of enzyme thermistors by Mosbach *et al.* in Sweden measuring the heat evolved as a result of the modification of substrate by an immobilized enzyme.

Enzyme membranes were particularly useful in the construction of enzyme electrodes, employed as biosensors for the assay of substrates such as glucose, urea, amino acids, alcohol and lactic acid by means of potentiometric or amperometric techniques.

Immobilized cells: The term "immobilized cells" covers anything from dead cells with a single active enzyme species to cells proliferating on or in a three-dimensional polymer matrix. Immobilized cells are particularly promising because of their ability to carry out coenzyme regeneration and to bring about a successive set of modifications in a given substrate by a cascade of appropriate enzymes.

Techniques are now available for the immobilization of plant and animal cells, as well as of bacteria, yeast and fungi. The availability of such immobilized procaryotic and eukaryotic cells has facilitated the large-scale production of viruses, vaccines, interferons and other biologically active materials.

Concluding remarks: The use of immobilized enzymes and cells in the laboratory, the clinic and industry is steadily growing, and we can confidently anticipate their increasing use in organic synthesis, in chemical analysis, in bioelectrochemistry and in bioenergetics. As the work of genetic engineers and biotechnologists leads to new methods for the large-scale production of required known enzymes, and even to the biosynthesis of novel enzymes whose

catalytic characteristics are as yet unknown, it will be possible to extend their use in all of the above fields. Basic research is still needed, however, in order to strengthen the theoretical foundations on which future applied work will be based. The factors determining enzyme stability must be elucidated and general procedures for enzyme stabilization developed. It is necessary to develop techniques for cofactor recovery and clarify the mechanisms involved in electron transport from protein to protein and protein to organic or inorganic compounds, in enzyme catalyzed oxido-reductions. Progress in these areas will ensure not only the continued utilization of immobilized enzymes and cells but will also facilitate the development of new biosensors, and even lay the foundations for the production of sophisticated biochips. Further efforts must be made to investigate the structure and mode of action of enzymes embedded in biological membranes, as well as their interaction with adjacent compounds, since an understanding of the action of immobilized enzyme systems *in vivo* will greatly facilitate the design of such systems *in vitro*.

When I first started my work on enzyme-polymer conjugates, I was drawn by purely theoretical considerations; nevertheless, it is good to know that such work is now of considerable practical importance as well. Cooperation between biochemists, bacteriologists, geneticists, molecular biologists, polymer chemists and bioengineers the world over will assure continuing progress, it will always be of immense satisfaction to me to witness this interdisciplinary cooperation for the benefit of all.