

## ■ 第 11 回交流会・講演会

### 「アミノ酸系甘味料アスパルテームとともに」

－ その発見から事業化、R&D と特許係争を巡って －

講師：岸本信一（1980 年応用化学専攻修士課程修了。新制 28 回卒）

味の素（株）執行役員・コーポレート経営企画部長



平成 20 年 12 月 13 日、味の素（株）より岸本信一氏をお招きし、甘味料アスパルテームの発見から現在に至る事業展開をご講演いただいた。岸本氏からは、サンプルとしてアスパルテーム使用の「フルーツカルピス」と「パルスイート」を参加者全員に配布していただき、教員、OB、学生 100 名以上が参加する盛大な講演会となった。

## 1. アミノ酸系甘味料アスパルテーム

アスパルテームは L-アスパラギン酸と L-フェニルアラニンからなるジペプチドであり、砂糖の約 200 倍の甘味倍率を示す高甘味度甘味料である。カロリーは 4 kcal/g と砂糖と同等であるが、1/200 の使用量で砂糖と同等の甘味が得られることから、実質的にはカロリー摂取に寄与しない低カロリー甘味料として使用されている。現在は、いくつか上市されている高甘味度甘味料の中でもトップシェアを誇っており、食品添加物認可は 125 ヶ国以上、6000 種類以上の食品に利用されている。アスパルテームの甘味は、1965 年、米国製薬メーカー G.D. サール社で初めて見いだされた。実験中の研究者がノートをめくろうと、アスパルテームの付着した指を舐めたところ、強い甘味を感じたことに端を発する偶然の発見であった。

## 2. アスパルテームの製法開発

アスパルテームのようなジペプチドは、一般に、アミノ酸の官能基保護、縮合によるペプチド結合形成、脱保護という 3 段階の化学合成によって合成される。甘味料として使用するためには競争力あるコストでの量産技術が必要であり、味の素社では、1) 原料アミノ酸の製法、2) ペプチド合成法、3) 操作性・経済性に優れた単離精製法の開発（最終的に「静置晶析法開発」となった）が重要な技術課題として位置付けられた。

### 1) 原料アミノ酸の製法

アミノ酸には L-体と D-体の光学異性体が存在し、その異性体同士は全く異なる生理活性を示すことから、原料の製法として、量産技術に加えアミノ酸の光学活性を維持する技術が必要であった。

原料の 1 つである L-アスパラギン酸生産では、フマル酸とアンモニアを基質とした 1 段階での酵素反応が検討された。本酵素法では、収率が高く、ほぼ量論的に L-アスパラギン酸を得ることが可能であった。

一方、L-フェニルアラニンの製法は、アスパルテームの開発当初、発酵と化学合成の両

方が検討された。うまみ調味料”味の素”の主成分である L-グルタミン酸ナトリウムのよ  
うに、微生物を利用した発酵によるアミノ酸生産は、味の素社を初め日本が世界に誇る技  
術である。しかしながら、当初 L-フェニルアラニンの発酵生産は容易ではなく、低収率で  
発酵の安定性も決して良くはなかった。そこで、並行して化学反応と酵素反応を組み合わ  
せたアシラーゼ分割法が検討された（図 1）。

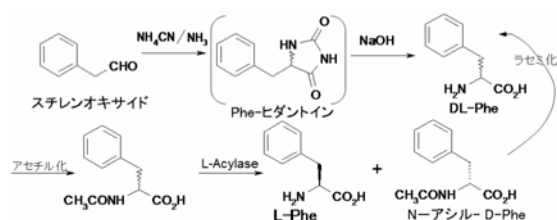


図1. L-フェニルアラニン合成法(アシラーゼ分割)

本製法では、化学合成によって合成されたラセミ体である N-アシル-D, L-フェニルアラ  
ニンを L-アシラーゼによって光学選択的に脱アセチル化することによって、高光学純度の  
L-フェニルアラニンを生産する。光学分割の工程を含むことから、本製法のワンパスでの  
理論収率は最大で 50% であり、残存する N-アシル-D-フェニルアラニンをラセミ化して  
リサイクルする必要があったが、製法開発当初の発酵法よりも有利な製法であった。ただ  
し、発酵法による L-フェニルアラニン生産も継続的に改良がなされ、微生物の芳香族アミ  
ノ酸生合成経路であるシキミ酸経路を利用した生産菌育種によって、最終的にはアシラー  
ゼ分割法よりも遥かにコスト優位性のある製法として確立するに至った。

このようにして、アスパルテームの製法開発の第 1 段階である原料アミノ酸の量産技術  
の開発に成功した。これには、元来アミノ酸生産を得意とする味の素社のノウハウや高い  
技術が大きく寄与した。

## 2) ペプチド合成

アスパルテーム量産技術の第 2 の課題は原料アミノ酸同士を脱水縮合しアスパルテーム  
前駆体を合成するペプチド合成反応であった。

一般的なペプチドは、DCC (N,N-Dicyclohexylcarbodiimide) やWSC (1-Ethyl-  
3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide) 等の高価な縮合試薬を必要とするが、アスパ  
ルテームは幸いなことに無水酢酸などの安価な脱水剤が使用できる。すなわち L-アスパラ  
ギン酸は、無水酢酸との脱水反応により容易に無水物となり、ペプチド結合形成に必要な  
カルボキシル基が活性エステル化される。味の素社のアスパルテーム合成では、この特性  
を利用し、N-保護 L-アスパラギン酸無水物と L-フェニルアラニンメチルエステルを反応  
させることでアスパルテーム前駆体合成を達成した。本ペプチド合成法では、 $\alpha$ -体と $\beta$ -  
体の 2 つの異性体が生じることから、副生物である $\beta$ -体の低減のため、種々の保護基と触  
媒、そして反応溶媒が検討された（図 2）。

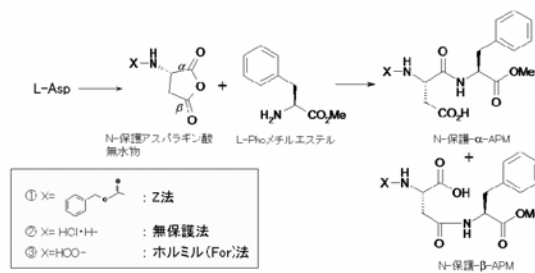


図2. 検討された種々のペプチド合成法

当初、保護基として一般的なベンジルオキシカルボニル（Z）基が用いられ、溶媒を酢酸と有機溶媒の混合系とすることで $\alpha/\beta$ の選択性が4以上の合成法が開発された。しかし、Z基の脱保護には高価なパラジウム触媒が必要であり、保護基自体も高価であったことも相まって、コストが問題となった。

そこで次に検討されたのが無保護法（塩酸塩法）である。味の素社が開発したこの塩酸塩法は、L-アスパラギン酸無水物を塩酸塩として調製することで、アミノ基が保護されたと同様の状態で反応に利用可能であり、高価な保護基を用いない画期的な縮合反応である。さらに、反応溶媒の選定により $\alpha/\beta$ の選択性も5程度に向上させることに成功した。しかし、本合成法は、副生成物の量や種類が多く、合成反応時に大過剰のL-フェニルアラニンが必要であった。また、樹脂処理をはじめ、精製操作が煩雑となり、最終的には生産コストの問題が課題として残った。

このような製法開発の後、最終的にアスパルテーム量産に用いられたのは、ギ酸によるホルミル基を保護基とするFor法であった。For法はギ酸が安価であり、脱保護が塩酸で可能な経済的なプロセスであるが、問題はそれ際にエステルも脱離してしまい、エステルの有無による4種類のジペプチド異性体が生成することであった。そこで、目的とするアスパルテームを選択的に得るために、脱保護反応における溶媒条件が種々検討された。この検討の過程で、興味深いことに、アスパルテームのみが選択的に結晶として析出する条件が見い出された。脱保護反応で生成する4種類の異性体は、水-メタノール-塩酸系において、それぞれ平衡状態になっており、それらのうちアスパルテームのみが塩酸塩として析出することが明らかとなった（図3）。

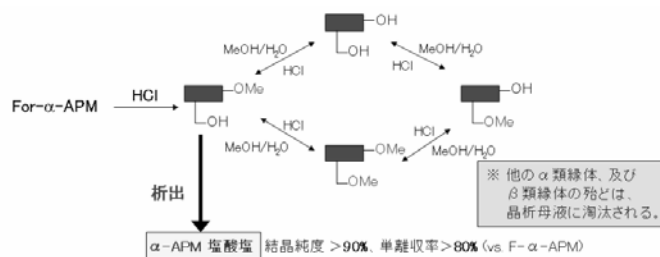


図3.  $H_2O/MeOH/HCl$ 系における平衡反応の機構  
 (図中 ■ は  $\alpha$ -L-Asp-L-Phe 骨格を意味する)

しかもその析出によって平衡がアスパルテーム側に傾くことで、高収率が期待できる。ペプチドが塩酸塩を形成し、特定の異性体だけが結晶として析出するという現象は、画期的な発見であり、これを合成プロセスに組込むことで、コスト的に競争力のあるアスパルテーム製造の工業化が実現した。

なお、アスパルテーム製造の競合技術として、相模中研と東ソーにより開発され、オランダのホーランドスイートナー（HSC）社によって実施された、合成 D,L-フェニルアラニン为原料とする N-保護酵素法があった。当初は L-フェニルアラニンが高価であったので、安価な D,L-体を原料に使用できる、コスト的に魅力のある製法であったが、高価な酵素と保護基を必要とすること、また、技術イノベーションにより発酵 L-フェニルアラニンが合成品に対して圧倒的に安くなってしまったことによって優位性を失い、HSC 社は 2006 年末にアスパルテーム事業からの撤退に至った。

### 3) 静置晶析法開発

ここまでの検討によってアスパルテームの合成技術は確立に至ったが、量産と事業化のためには、効率的かつ経済性に優れたアスパルテームの単離精製法の開発が必須であった。そこで、アスパルテームの晶析法が開発テーマとして設定され、入社早々の演者もその検討メンバーに加わることとなった。

アスパルテームはその工業化の初期段階において、工業規模での常識である攪拌晶析では、いかなる条件においても分離乾燥負荷の極めて高い、微細な結晶しか得ることが出来なかった。これは、演者による基礎研究の結果、アスパルテームの特殊な晶析特性に起因していることが明らかとなった。

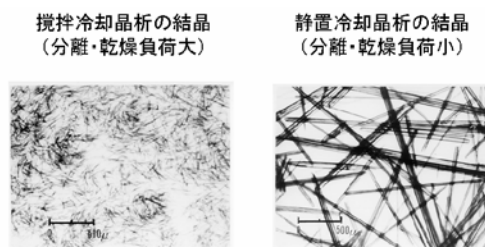


図4. アスパルテームの晶析特性

攪拌冷却晶析で得られるアスパルテーム結晶は、濾過比抵抗が  $10^{10}$ – $10^{11}$  [m/kg] 程度の非常に細かい結晶である。しかしながら、静置冷却晶析を行うと濾過比抵抗が  $10^7$ – $10^8$  [m/kg] の大きな結晶を得ることが出来た（図 4）。この結晶を電子顕微鏡で観察したところ、結晶は柱状の単結晶ではなく、いくつかの針状結晶が束ねられたような束状晶という極めて特殊な形態であることが明らかになった。（図 5）

このような晶析特性はアスパルテームに固有であり、束状晶を得るための晶析条件として、強制流動を与えないことと、冷却後にシャーベット相を形成する初期濃度という 2 点が設定された。付加価値が高くかつ量産型の結晶製品にあっては工業規模の静置冷却晶析が用いられることは前例がなく、大きなスケールで現実的な生産性を実現することは困難

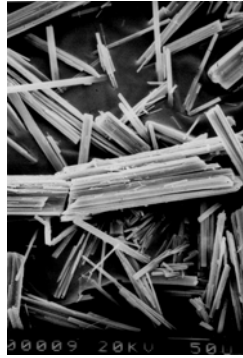


図5. 静置晶析による束状晶

であると考えられていたが、研究開発の結果、所定の晶析条件を満足するパイロット・プラント規模の晶析プロセスが開発された。晶析装置内の冷却板間隔を狭めることによって静置条件下でも十分な冷却速度を確保し、シャーベット化したアスパルテームは排出時に自重によりスラリー化するという、極めて画期的なプロセスであった。この晶析法を開発することによって、ついにアスパルテームの量産化が実現することとなった。

この静置冷却晶析法であるが、後の特許係争においては、実験室レベルでのピーカーの冷蔵庫内放置との違いが争点となった。演者は自らの晶析工学の知識に照らし、「工業規模」という限定を付すことで差別化が認められるとの確信を持ち、工業晶析の世界的権威である Mullin 教授の意見書や講演中にも上映した説明ビデオを証拠として提出することで、最終的に静置晶析特許の権利を守ることが出来た。当時「工業規模」での差別化は、身内である味の素社の知的財産部の担当からも、エポックメイキングな判例だと言われたものである。

### 3. アスパルテームの安全性評価と利用研究

アスパルテームを甘味料として上市するためには、量産技術だけでなく安全性の確認も必要であった。味の素社では、代謝・吸収・排泄・蓄積に関する試験、生体機能に及ぼす薬理試験、急性・亜急性・慢性毒性に関する試験、次世代に及ぼす影響試験、変異源性・発ガン性に関する試験などの安全性評価試験に、何年もの歳月と億単位の費用を投じた。こうした結果、1981年、アメリカでの認可に際し当時のFDA長官をして「FDAの歴史上これほど安全性が徹底的に調べられた物質はない」と言わしめるほど、アスパルテームの安全性が検証されたのである。

日本においても1983年に厚生省(当時)より、食品添加物としての指定を受けている。また、メーカーの責任としてお客様に安心してお使いいただけるよう、味の素社から様々な形での情報提供や広報活動を行っている。例えば、アスパルテームが非う蝕性で虫歯の原因にならないことや、血糖値に影響しないことをデータで示したり、フェニルアラニンケトン尿症患者様への対応として、「PKU親の会」へアスパルテーム使用商品とその含量について情報提供を行っていることなどもその一環である。

甘味料としての利用研究も進められ、実用面からのデータ蓄積が行われている。例えば、アスパルテームが溶液状態で分解して濃度が低下しても、(低濃度になれば却って甘味倍率

は高まるので) 甘味強度の低下は相対的に小さいことが明らかとなった。またアセスルファミン K との併用によって、単独ではそれぞれ砂糖の 200 倍の甘味強度が 300 倍に達することなど、より広い応用が可能な結果も得られている。

#### 4. アスパルテームの事業展開

2008 年現在、アスパルテーム市場のトップシェアはニュートラスイート社を抜き去り、味の素社が占めているが (図 6)、ここに至るまでには、技術開発だけでない紆余曲折があった。

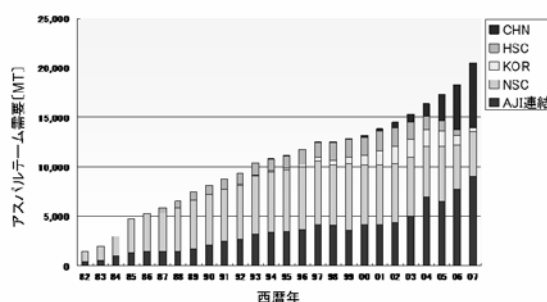


図 6. アスパルテーム市場の伸張とシェア

アメリカのビジネス・スクールでは、G.D.サール社、そしてその後身であるニュートラスイート社がアスパルテーム事業を立ち上げ、成功した事例を「スイート・サクセス (甘い成功)」として取上げている。一方、それと対比するように、最初の参入者である HSC 社との争いが、「ビター・コンペティション (苦い競争)」として扱われている。この競合が「苦い」と称されるのは、過度な価格競争に持ち込まれたためである。「生きるか死ぬかの争いを演じて不幸になるよりも、少し譲り合ってお互い利益を得た方がよいではないか」というのがビジネススクールの見方であった。しかし、演者らの考えは異なり、「後からの参入者もしっかり利益が得られるような状況を作れば、さらなる参入が雨後の竹の子のごとく湧いて出るに違いない。競合が出現した以上、これをまずはトコトン叩くのが正しいありようだ」と強い姿勢で臨んだ。この結果、最終的に HSC 社は撤退するに至った。HSC 社のアスパルテーム製法は L-フェニルアラニンが高価で、合成による D,L-フェニルアラニンがそれに比べて安価な時期には意味があったが、技術イノベーションによって発酵法の L-フェニルアラニンが圧倒的に安価になったことでその意義を失った。つまり、イノベーションを過小評価し、先を読んだ手を打っておかなかったことが敗因の 1 つであると言えよう。

「苦い競争」の後には、味の素社とニュートラスイート社の競争が始まった。ニュートラスイート社の新しい甘味料 (ネオテーム) に対して、味の素社は、オープン戦略のもと、アスパルテームのコストダウンと増産で対抗し、ニュートラスイート社を超える市場シェアを占めるまでになった。

現在、アスパルテームは日本国内で「パルスweet」という商品名で、一般消費者に市販されており、高甘味度甘味料の中でも最大の市場規模を誇っている。しかし、それに続く新たな高甘味度甘味料も種々開発されており、味の素社においても新甘味料の開発に余念がない。

## 5. 質疑応答

講演の最後には質疑応答の場が設けられ、活発なやり取りがあった。以下はその要約である。

Q1. 攪拌をあえて行わない静置冷却晶析という、いわば逆転の発想をスケールアップし、工業化するには、かなりの覚悟や度胸が必要だったのではないか。どうして達成出来たのか。

A1. その当時は新人であったので、“絶対に出来る”という確信があったわけではなかった。しかし、なんでそうなるのかという原理を見極めれば、信念を持って突き進むことが出来る。(この場合で言えば、静置下に束状晶を形成するというアスパルテームの晶析特性の発見) また、当時の上司(化学工学出身)から「ラボで出来ることは必ず CP でも出来る」という助言があったが、これは後の様々な製法開発の仕事においても座右の銘となった。

Q2. アスパルテームの晶析で工業規模での特許を取得した話に感銘を受けた。特許化には、豊倉先生のような世界的権威のバックアップとプロモーションビデオに訴求力があつたと思われる。とくにプロモーションビデオのどのような点が訴求したのか。

A2. 論点は価値観の問題だったと捉えている。1人のケミカルエンジニアとして、ラボでの実験と、工業規模での操作が同じであるわけがないと考えた。つまりケミストにとって実験室でビーカーを冷蔵庫に入れて結晶を出すことが常識であったとしても、それが数キロリッター、数十キロリッターのレベルになると成立しない。熱交換器を備えたタンクを攪拌しながら冷却して晶析を行うことが常識である。このことを価値観として語る事ができたため、Mullin 教授らも理解を示してくれた。さらに第三者にわかって貰うために何を言えばよいのか、内部的にディスカッションを重ねて、自分たちの主張を整理したものが今回のプロモーションビデオである。それぞれのケースでポイントは違うと思うが、やり方という意味では参考にさせていただけるのではないかと。

Q3. アスパルテームの価格は砂糖と比較してどうか。

A3. アスパルテームが砂糖の 200 倍の甘味を有していることから、コストの面でも圧倒的にメリットがある。

Q4. 本日の講演は学生にとっても大変ためになる話であった。学校にいとエンジニアリングの大切さや面白さはなかなか感じられないが、本日のビデオからそのようなことが伝わったのではないかと思う。ところで、味の素社は池田菊苗の発見から始まり現在に至っているが、その過程をまとめたものはあるのか。

A4. 池田菊苗によるグルタミン酸ナトリウムの発見から、鈴木三郎助による事業化についての物語は、味の素社 100 周年記念のビデオドラマとして制作している。

Q5. オープン戦略のもと、コストダウンを図っていくとのことであったが、人件費の安い中国の台頭などに対してはどのような考え方を持っているか。とくに技術開発の面ではどうか。

A5. ポイントは特許であると考えている。日本には資源がないと言われるが、知的財産は人が生み出すもの（資源）で無限の可能性を秘めている。特許をしっかりと取得していくことが、中国さらにはインドなどの台頭が著しい国際市場における日本の歩むべき道なのではないかと考える。

Q6. 静置冷却晶析に踏み切ったのは、あらゆる可能性を試し尽くしたからなのか、あるいは時間切れで見切り発車したのか。

A6. 攪拌晶析で様々な可能性をおおよそすべて調べ尽くし、うまくいかなかった。そういう時に、先述したアスパルテームの特殊な晶析特性が明らかになり、静置冷却晶析でなければ、どうしても大きな結晶は取ることが出来ないことが社内で認知され、工業化をしようというコンセンサスが得られた。

Q7. 社内でも、新しい製法が開発される可能性もあると思われるが、それについてはどのような気持ちか。

A7. 現在のマネージするという立場からは、コストにメリットのある製法が開発できるのであればぜひ進めていただきたい。一方で、1人の技術者という意味では、「超えられるものなら超えてみる」というのが正直な気持ちである。

Q8. アスパルテームの市場規模は砂糖と比較するとどのくらいなのか。また、このような高甘味度甘味料は砂糖を置換していくのか、あるいは応用的に限界があって頭打ちになるのか。

A8. 現在、アスパルテームの市場規模は、砂糖の数 % でしかない。しかし、アスパルテームはダイエット甘味料としてアメリカなどの先進国（3人に2人が肥満）で需要があるし、もう一つの側面である低価格砂糖代替甘味料としても新興国でニーズがある。食料争奪などと言われる状況からしても、今後も市場規模は拡大していくものと考えている。

#### 講師略歴

1980年 早稲田大学大学院理工学研究科博士  
前期修了（豊倉研究室）

1980年 味の素株式会社入社

1999年 博士（工学）（早稲田大学）

2004年 同社甘味料部長

2005年 同社執行役員

2007年 コーポレート経営企画部長