

光学異性体の生産「ニトリル加水分解酵素群は貢献できるか？」

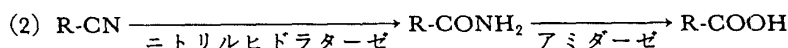
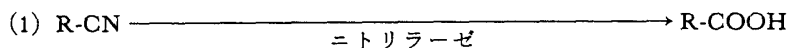
勘野口研究所 山本敬三

光学異性体（キラル化合物）の市場が拡大してきており、この生産に生化学的手法の利用が精力的に試みられつつある。

光学異性体とは、互いに分子式が同じで、物理的・化学的性質がほとんど同じであるが、光学的な性質が正対な（右旋性と左旋性）物質である。このため光学異性体は生理学的に異なる作用を発現する場合が多く、たとえばサリドマイドで言えば、*R*-サリドマイドは鎮静作用があり、*S*-サリドマイドは催奇作用があることがよく知られている。医薬品の分野では、これまではラセミ体のまま利用される場合が多かったが、今後開発される新薬のほとんどは生物に対する安全性などからキラルドラッグになると考えられる。農薬分野でも、環境問題などから有効な方の光学異性体を用いる低成分農薬の開発が進められている。また、エレクトロニクス分野にても、液晶材料として光学異性体が使われ始めている。さらに、生分解性プラスチックの原料としても注目されてきており、21世紀になると光学異性体（光学分割剤を含む）の市場は5,000億円に達するとの予測がある。

光学異性体の製造法としては一般に（1）ジアステレオマー法や優先品出法などの光学分割法、（2）不斉合成法、（3）生化学的方法がある。多様な光学異性体の製造に対応できる面では光学分割法と不斉合成法が有利と今のところ考えられているが、特定な光学異性体については、酵素法（生化学的方法）がそのすぐれた反応と高いエナンチオ選択性とから工業化されているものも多い。

この光学異性体の製造法として、ニトリル加水分解酵素群を用いる研究が行われるようになってきた。ニトリル加水分解酵素群とは、



（1）、（2）の反応を行うニトリラーゼ、ニトリルヒドラターゼ、アミダーゼをさす。これら3種類の酵素でエナンチオ選択性の明確なものはニトリラーゼとアミダーゼである。よって、ラセミ体のニトリルを原料としてエナンチオ選択的ニトリラーゼ^{1,2)}を利用すれば光学活性なニトリルおよびカルボン酸が、また、エナンチオ選択的アミダーゼ³⁾を利用すれば光学活性なアミドおよびカルボン酸（アミノ酸を含む）ができることとなる。さらに、光学活性なニトリルは光学活性なアミンに合成化学的に容易に変換できる。以上のことより、ニトリル加水分解酵素群を用いてできる光学異性体としては、ニトリル、アミド、カルボン酸、アミンの化合物であるといえ、適用範囲はかなり広いといえる。

一方、原料となるニトリルまたはアミド化合物は化学合成法にて容易にできる場合が多い。また、酵素反応で残存するニトリル、アミドはアルカリや酸で容易にラセミ化して原料として再利用できる。さらに、シアノヒドリンを原料とすると化学平衡による自然なラセミ化が進み、片方の光学異性体のみが製造できるので非常に有利と考えられる。

酵素法が、他の製造法を凌駕して実用化されるためには、強い反応活性と、高いエナンチオ選択性が要求される。このためには、すぐれた酵素を生物資源からスクリーニングすること、酵素の大量発現、反応条件の適正化、さらには、たとえば生成物失活を解除させるような安定的な使用方法の開発⁴⁾が重要なポイントとなる。この観点から見ると、ニトリル加水分解酵素群は、光学異性体の製造に広く用いられている酵素であるエステラーゼ、リパーゼ、アミノアシラーゼなどよりも遅れている。しかし先ほど述べたように、基質の合成のしやすさ、残存物のラセミ化のしやすさ、誘導化のしやすさは、前記工業化酵素にはない利点も多いのでニトリル加水分解酵素群の出番は必ず来るものと考えられ、今後の研究・開発が望まれる。

さらに、最近ニトリルヒドラターゼにエナンチオ選択性があることや、ニトリル加水分解酵素群を用いてプロキラルなジニトリルより光学活性なモノニトリル・モノカルボン酸の製造も提案されている。⁶⁾ こうなれば、光学異性体への利用の可能性はさらに広がると期待される。

- 1) Yamamoto, K. and Komatsu, K.: *Agric. Biol. Chem.*, **55**, 1459 (1991).
- 2) Gradley, M. L. and Knowles, C. J.: *Biotech. Letts.*, **16**, 41 (1994).
- 3) Hermes, H. F. M. et al.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **60**, 153 (1994).
- 4) Yamamoto, K. et al.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **57**, 3028 (1991).
- 5) Takagi, M. et al.: *J. Ferment. Bioeng.*, **78**, 54 (1994).
- 6) Crosby, J. et al.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1**, 1679 (1994).