



生体触媒は無限の可能性 …分かってはいるけれど

小嶋 裕三

「生体触媒を用いた物質変換」。その有用性は、ここで改めて述べる必要もないほど周知の技術である。しかし、たとえば有機合成法を主に行ってきた研究者などは、生体触媒法を「未知のもの」、「難しいもの」として捉えているようである。

彼らがこれまで生体触媒を通常のツールとして利用しなかった理由としては、酵素が①油脂やタンパク質など本来の基質にしか作用しない、②水溶液中でしか反応しない、③不安定である、④基質濃度が上げられない、⑤高価である、と誤解されたことが挙げられる¹⁾。さらに、反応のデザイン、反応条件設定などの製造プロセスの構築といった、生体触媒を扱った研究者であればある程度日常的に行っていることに對し、誤った解釈や認識不足があったように感じられる。

生体触媒の利用は、大きく菌体を用いる場合と酵素そのものを用いる場合に大別される。菌体を用いる場合、還元反応など補欠因子が必要な反応でも行うことができるメリットがあるが、菌体をどのように調製あるいは入手するかが問題となり、発酵設備を持たなければ実際の利用は難しいと言わざるを得ない。一方、酵素を利用する場合はさまざまな酵素剤が市販されているため入手は比較的容易だが、そのライブラリーは限られている。また、いずれの場合でも、最適な酵素（菌体）が見つからなければ、目的にあった酵素（菌体）を新たにスクリーニングしたり遺伝子工学的な手法により酵素（菌体）を改変したりすることが必要となる。このことは、タンパク質や微生物を取り扱ったことがない研究者にとっては大きな問題であり、生体触媒の利用はこの類の技術を持つ（あるいは積極的に取り入れた）大手の化学・製薬メーカーなどの研究者に限定されてしまうかに思える。実際、工業的な成功例はこうした企業によるものが多い²⁾。

しかし、これまで主に有機合成法を行ってきたような、生化学や遺伝子工学の知識があまりなく発酵設備を持たない研究者や企業でも、生体触媒を利用することは十分可能である。そのツールとして、リパーゼ、エステラーゼあるいはプロテアーゼなどの加水分解酵素が知られている³⁾。これらは市販されており容易に多種類を入手できるほか、ケースにもよるが、一般の化学合成の設備をそのまま使用して加水分解酵素を用いたキラル物質の製造プロセスを設計することが可能である（ただし、温度

管理、pHの調整、攪拌スピードなど有機合成法では無視できるようなファクターをも考慮する必要は生じてくる）。

具体的には、反応型式（加水分解反応かエステル化反応）、基質の構造、アシル化剤（エステル化反応の場合）、溶媒（選択性改善、反応性向上）などの選択を行い、市販されている酵素剤の中から最適な酵素をスクリーニングする⁴⁾。また、最適な酵素が見つからなくても、新たな酵素をスクリーニングするのではなく基質の構造を変えることで解決できる場合がある。たとえば、光学活性β-アミノ酸類の不斉加水分解では、通常はラセミ体β-アミノ酸エステルの遊離のアミノ基をBoc基やCbz基などで保護し、リパーゼなどでカルボン酸部分の光学分割を行うが、この方法ではこれまで収率と光学純度が問題となっていた。しかし、この問題を宮田らは、N置換基としてベンジル基を導入することで解決した⁵⁾。

また、シクロヘキセン誘導体であるTAK-242のエチルエステルは、そのラセミ体をリパーゼにより不斉加水分解できない。そこで山田らは、ラセミ体TAK-242のエチル基をアシルオキシメチル化やカルバモイルメチル化すること（この場合はアセトキシメチル化を選択）で高い光学純度と反応性を実現し、さらには煩雑なプロセスの短縮化に成功している⁶⁾。このようなアプローチが、限られた酵素剤のライブラリーからでも目的の反応を行うことの可能性を生みだしている。

有機合成法と生体触媒法は競合の関係にあり、かつ相補の関係にもあると言える。生体触媒を用いる方法は、酵素反応でなければできない戦略的な反応をデザイン（化学合成法では代替不可能）することが必須なのは言うまでもない（最終的にはコスト比較となる）。生体触媒が有機合成法を主に用いてきた研究者の通常のツールとして用いられる日が来ることに期待したい。

- 1) Rasor, J. P. *et al.*: *Appl. Catal. A: General*, **221**, 145 (2001).
- 2) Schmid, A. *et al.*: *Nature*, **409**, 258 (2001).
- 3) Bornscheuer, U. T. *et al.*: *Hydrolases in Organic Synthesis: Regio- and Stereoselective Biotransformations*, 2nd, Wiley-VCH, Weinheim (2006).
- 4) 広瀬：農化，**76**, 1095 (2002).
- 5) Miyata, H. *et al.*: 国際特許 WO03/085120
- 6) Yamada, M. *et al.*: *Chem. Pharma. Bull.*, **54**, 58 (2006).

著者紹介 天野エンザイム（株）岐阜研究所（医薬合成用酵素チームリーダー） E-mail: ykojima@amano-enzyme.ne.jp