

ディビジョン番号	6
ディビジョン名	有機化学

大項目	7. 不斉合成
中項目	7-1. 不斉酸化・還元
小項目	7-1-7. 酵素による不斉還元

<p>概要（200字以内）</p> <p>酵素触媒は分子触媒、錯体触媒いずれに属する場合も、親生物（微生物・動植物）によって再生可能なため、21世紀の元素戦略への切り札である。1950年代に端を発する、カビやパン酵母を用いた、カルボニル基の不斉還元は、酵素の単離・遺伝子工学的改変により、効率よい還元力再生系と組み合わせ高い触媒活性と選択性をもって今や実現されている。過酷な反応条件で働ける酵素の開発、光エネルギーの直接利用が今後の課題といえよう。</p>	
<p>現状と最前線</p> <p>酵素は錯体触媒・有機金属触媒と比較して反応場が非常に大きいので、分子量当りの触媒活性はしばしば小さいが、大半の酵素触媒の機構は「分子触媒」の範疇にはいり、しかも酵素触媒は親生物によって再生可能なため、資源の枯渇に対し大きな切り札である。「錯体触媒」に該当する酵素も、中心金属として、鉄や亜鉛など、自然界に豊富な元素を利用しており、いわゆる「元素戦略」を回避できる、新しい手法として大きな可能性を秘めている。酵素を用いたカルボニル基の不斉還元は、1950年代にカビやパン酵母を用いた物質変換に端を発し、その後1980年代にはケトエステルやジケトン類を微生物還元し有用な光学活性物質を調製、複雑な天然有機化合物合成の出発原料とする研究が発展した。</p> <p>微生物は通常、複数の還元酵素を体内に有しており、還元的面選択性が相反する酵素が競合する場合は、純粋な鏡像異性体を生成物として得ることができない。また、還元酵素にとって、本来の生体物質でなく、外来の有機化合物は親和性が低い(Kmが大きい)ことからよい触媒とは言えなかった。さらに高濃度の有機化合物が細胞膜や代謝経路に悪影響を与える場合には、基質濃度にも限界があり、錯体触媒や有機金属触媒を用いる還元と比較して、反応場の制御、触媒活性の面で明らかに劣っていた。</p> <p>この問題に対し、酵素の単離、遺伝子レベルでの解明が進み、例えば酵母由来の特定の還元酵素だけを、還元活性が本質的に非常に低い大腸菌などで大量発現(低いkcatをE0増加で補う)、さらに同一菌体に補酵素再生系も発現させ、菌を固定化したバイオリアクターの開発が進み(1990年代後半～)、上記の欠点は格段に克服されてきた。</p> <p>同一の反応系内に、還元的面選択性が異なり、アルコール→ケトン、ケトン→アルコールのい</p>	

いずれかを優先するかが逆の酵素を共存させ、ラセミ体アルコールを一方の鏡像体に収束させる、いわゆる脱ラセミ化も可能となった。本視点からは、還元の逆反応として酵素（デヒドロゲナーゼ）を用いるのではなく、別途酸化酵素（オキシダーゼ）を組み合わせることが有効であり、近年、合成化学的に有用な酸化酵素の開発も取り組まれている。

これまでにない還元活性や選択性を示す微生物の探索（スクリーニング）は、酵素・遺伝子のソース供給源として、常に重要である。この探索は工業・製造的見地から、企業での研究が常に先行しているが、大学や研究所などで、基礎的・一般性確立を狙った地道な研究継続も望まれる。

組み換え体、野生型を問わず、還元型補酵素再生系という観点から全菌体（Whole-cell Biocatalysis）での使用が望ましい。還元酵素・補酵素再生系を備えもち、十分に活性の高い状態で保存された菌体（乾燥菌体など）は、試薬として非常に有効であり、パン酵母はその簡便さゆえ現在もなお有用である。前述の、新しい活性・選択性をもつ酵素を含む菌体を、試薬化して有機合成化学者に供しようという試みもなされている。

なお、酵素触媒を用いる光学活性アルコール調製法としては、脂肪分解酵素を用いるエステル化や加水分解を利用した、ラセミ体の速度論的光学分割、あるいは酵素触媒による炭素炭素結合形成（アルドール反応やヒドロシアン化反応）なども有用である。これらの方法論と、物質合成全体のスキームにあわせ、併用・使い分けが望ましい。

（図は、概要と同一のものでお願い申し上げます）。

引用文献：Nakamura, K.; Yamanaka, R.; Matsuda, T.; Harada, T. Recent Developments in Asymmetric Reduction of Ketones with Biocatalysts. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2659-2681.

将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

- 1) 高い選択性と活性を併せもつ、組換え体酵素。
- 2) 固体基質の融点を超え、液状化した状態で働かせるような、非常に高温で安定な酵素の探索と遺伝子改変。
- 3) 有機金属の再酸化・還元

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

- 1) 有機化学の炭素-炭素結合形成と反応場の同一化（有機金属と共存など）
- 2) 光エネルギーを直接利用する藍藻、微細藻類、植物全草バイオリアクターの開発

キーワード

酸化還元酵素、Whole-cell Biocatalysis、遺伝子工学、スクリーニング、速度論的光学分割

（執筆者： 須貝 威 ）