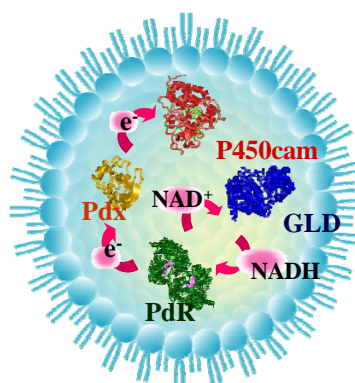


ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-1. グリーンバイオ
小項目	1-1-8. 生体触媒

## 概要

生体触媒は、極めて反応特異性が高いことから、通常の化学触媒では到底まねのできない、高選択的な合成反応を可能にする。このため、最近様々な分野で、生物機能を利用した物質生産技術が注目されている。とくに、酵素や微生物を利用した有用物質の生産は、省エネルギーの観点からも、今後益々増加することが予想される。



生体触媒による有用物質の生産

## 現状と最前線

酵素や微生物に代表される生体触媒は、極めて反応の特異性が高いことから、通常の化学触媒では到底まねのできない、高選択的な合成反応を可能にする。よって現在、様々な分野で生体触媒を利用した有用物質の生産技術が注目されている。特に、光学活性体を必要とする薬物の合成においては、すでに数多くの生体触媒反応が工業的に利用されている。しかしながら、生体触媒は、化学触媒に比べて通常不安定なため、固定化操作などの安定化技術が必要となる。また、値段の高価な酵素を工業プロセスで効率よく利用するためには、活性の向上と繰り返し使用の確立が重要となる。最近では、酵素機能の強化ならびに選択性制御の目的で、分子進化論に基づいた遺伝子操作や計算化学を駆使した酵素デザインが注目されている。

一方、有用物質の多くは、水に不溶な疎水的な基質が多い。このため、酵素などの生体触媒を非水系の溶媒、とりわけ有機溶媒中で利用する研究が、この20年に亘って広く行われてきた。従来、“酵素は有機溶媒中で容易に変性し触媒活性を失う”と考えられてきたこの定説は、1984年にMITのKlivanovらによって完全に覆された。今や酵素は、非水系で使用することが当たり前のように受け入れられている。特に、リパーゼやプロテアーゼを中心とした加水分解酵素は、非水媒体中で加水分解反応の逆反応、すなわち、エステル化やペプチド合成反応を高選択的に触媒するという大きな利点を有する。

さらに酵素反応は、人工では達成できない極めて厳密な基質選択性（位置選択性や不斉選択性）を有し、常温・常圧下で反応が進行する。このため、医薬品の中間体をはじめ様々な分野で合成触媒として注目されている。さらに、非水系で酵素を用いると、水系では用いることのできない水難溶性化合物への使用が可能となるなどの利点を有する。

しかしながら、生体触媒を有機媒体中でそのまま使用すると、大変弱いため、その機能を十分引き出すことは通常困難である。そこで、酵素を有機媒体から保護し、非水媒体中でも高活性を発現するような次世代型の生体触媒の開発が鍵となっている。これによって、これまでの高温・高圧型の製造プロセスに対して、穏和な条件下で操作可能な省エネルギー型のバイオ生産プロセスの構築が可能となる。

酵素を非水媒体中で生体触媒として使用する場合、その手法は大きく2つに大別できる。1つは、酵素をそのままの状態、直接有機溶媒に分散させる手法であり、他方は、酵素に人為的に何らかの操作を施した後、有機溶媒中での反応に供する方法である。前者の場合、酵素は非水媒体には不溶であるため、懸濁状態となり、激しく攪拌をしながら不均一系触媒として用いられる。その酵素活性は、系中の水分量、反応温度、溶媒の特性（疎水性、誘電率）等、様々な外的要因に左右される。一方、後者の場合は、化学修飾など人為的な操作によって、酵素を積極的に非水溶媒中に可溶化する手法である。

最近では、有機溶媒に代わり、超臨界流体やイオン液体など環境に配慮したグリーンな溶媒が新たな生体触媒の反応場として注目され、世界的に様々な研究が行われている。また、実用的な観点からは、バイオディーゼルやバイオエタノール生産のための優れた生体触媒の開発が望まれている。さらに、効率の良いバイオプロセスの構築のためには、精製された高価な酵素を使用するより、むしろ細胞触媒（Whole Cell Catalyst）が大量生産に適していると考えられている。特に複数の酵素が関与するような複合酵素系においては、本手法が最適と思われる。最近では、細胞の表層に目的となる酵素を高密度に発現させる技術も確立されており、様々な分野で、生体触媒の利用が期待されている。

#### 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

様々な非水系溶媒中（超臨界溶液、イオン液体など）で、高い活性を発現するような生体触媒の開発ならびに酵素の大量生産を可能とする高効率リフォールディング技術の確立が望まれる。

##### ・10年後までに解決・実現が望まれる課題

複数の酵素反応を組み合わせた複合酵素触媒(Whole Cell Catalyst)の構築が望まれ、さらに、計算化学で目的に応じた生体触媒の機能設計を可能とするような技術が望まれる。

#### キーワード

酵素反応, タンパク質, 生体触媒, グリーンバイオ, 細胞工学

(執筆者: 後藤 雅宏 )