

Fine Enzymatic Syntheses of Useful Compounds 有用化合物の精密酵素合成



プロジェクトリーダー 清水 昌
京都大学 大学院農学研究科 教授



1. 研究の目的

酵素（生体触媒）は本来、微生物から哺乳動物に至るすべての生物において物質代謝を司る触媒分子として機能しており、生体反応が正常に進行するように反応特異性・基質特異性・立体特異性・位置特異性などが厳密に制御されています。このような高度な特異性を持つ酵素を、高効率・高収率・高選択的な物質生産プロセスに利用しようとする試みが近年さかんに行われるようになってきました。たとえば、光学活性な合成中間原料の製造や大量生産型の基礎化成品の製造などが挙げられ、技術的・産業的にも新しい分野が開拓されつつあります。

このように利用価値の高い酵素は、いずれの生物にも存在しているわけですが、特に微生物は、それが置かれた環境（栄養源・温度・pH等）の変化に応じて様々な能力を発揮して生育するため、我々が未だ知り得ない酵素や酵素反応を有する無限の可能性を秘めています。本プロジェクトでは、これら微生物の持つ潜在能力の中から、特に微生物酵素による選択的・特異的物質変換能に着目し、化学的手法のみでは取得が困難な有機化合物の合成プロセスの開発を行っています。これにより、既存の化学的製法を凌駕するような革新的生産プロセスの誕生につながることを期待されます。また、酵素を用いる物質生産プロセスは、本質的に環境調和型の生産プロセス（エコシステム）を構築することと同義であると言えます。すなわち、酵素法による生産プロセスを従来の化学法によるものと比較すると、エネルギー消費・二酸化炭素排出といった環境に対する負荷を著しく低減することが可能となります。

本プロジェクトでは、酵素が潜在的に持っている精密な触媒機能・物質変換機能を最大限に活かした有用物質生産系を創出するためのブレークスルーを目指しています。

2. 研究の内容

本プロジェクトでは、酵素（生体触媒）反応のもつ優れた特長のひとつである様々な特異性・選択性を活かした新しい有用物質生産プロセスの開発を行っています。目的とする反応を触媒する酵素を広く微生物界に探索するとともに、既存の酵素を詳細に解析し、目的とする各反応に合致した新しい機能を付与すべく酵素機能の改変を行っています。また、探索した酵素や新しく創製された酵素を用いた反応系を構築し、合理的かつ精密に制御可能な新しい反応システムの構築を試みています。

まず、酵素の有する高度な立体選択性を利用したキラルシントン（光学活性合成素子）の生産プロセスの開発について紹介します。医薬等の有用生理活性物質は、ほとんどの場合不斉炭素原子を有しており鏡像異性体が存在しています。しかし、これらのうち目的とする生理活性を有するのはいずれか一方の鏡像異性体であり、逆の鏡像異性体は阻害的な作用を示したり、異なる生理活性を示すことがあります。したがって、このような場合、物質的な純度だけでなく光学的にも高純度の化合物が必要となります。

(R)-および(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル(CHBE)は、L-カルニチンや1,4-ジヒドロピリジン系-ブロッカーなどに導くことのできる有用キラルシントンのひとつで、近年その需要が増加してきました。そこで、微生物酵素の高度な立体選択性を利用した4-クロロアセト酢酸エチルのカルボニル基不斉還元反応による(R)-および(S)-CHBE生産プロセスの開発を行いました。広く探索を行った結果、*Sporobolomyces salmonicolor*の生産するアルデヒド還元酵素および*Candida*属酵母の生産するカルボニル還元酵素がそれぞれ(R)-および(S)-CHBEを選択的に生産できることを見出しました。これらの酵素を触媒として用いることにより、(R)-および(S)-CHBEを高効率・高選択的に生産できる実用的プロセスを開発しました。

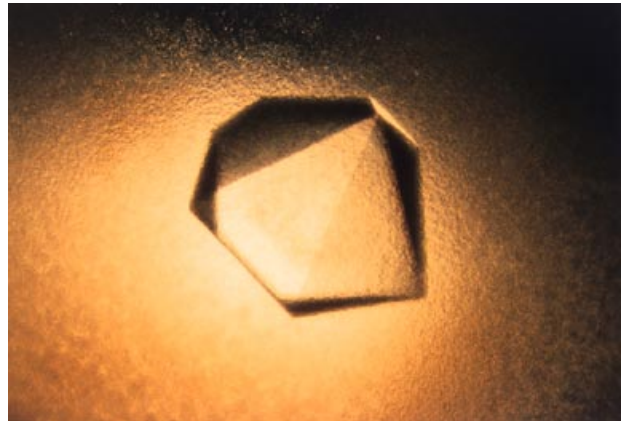
この他にも、ニトリル変換酵素による光学活性アミドや光学活性カルボン酸の選択的生産、脱炭酸酵素によるマロン酸誘導体の選択的生産、イソプレレン単位の鎖延長反応を触媒するプレニルトランスフェラーゼによる各種生理活性物質の生産、糖質転移酵素による有用複合糖質・オリゴ糖の生産などを中心とする酵素反応による有用化合物の生産プロセスの開発を進めています。

3. 研究の体制等

期 間：1997年7月～2002年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー3名

実施場所：京都大学農学研究科発酵生理学研究室



*Sporobolomyces salmonicolor*の生産するアルデヒド還元酵素の結晶



実用生産レベルでの酵素反応