

生化学的手法を用いる有用物質の生産

工学部 化学システム工学科

坂井 淳一

1 はじめに

化学合成と生化学的合成

筆者の所属する有機合成化学の講座に置いては、新規な合成法の開発、また、それ等の手法を駆使して生理活性物質の合成に主眼を置いて研究を行っている。その中で、近年、従来の化学的合成だけではなく、生物化学的な手法を用いる有用物質の合成、生産が注目を集めている。これは、(1)新たに発見される生理活性物質の多くが天然には微量、しかも複雑な化合物であり、従来の合成化学的な手法では合成あるいは量産が困難な物も多いこと、(2)これまで限られた分野に適用されていた生物化学的な手法が、近年の発展により、取扱が容易で簡便な施設で行えるようになってきたことと、生物本来の生産物は従来の化学合成では不得手な光学活性な化合物であること、(3)さらに、昨今の環境に対する意識の変化から、有害な薬品を用いず、処理の困難な廃棄物を出さない生物化学的な手法が注目され、生産コストだけではなく後処理のコストを合わせたトータルコストでの有利さも指摘されるようになってきたためである。

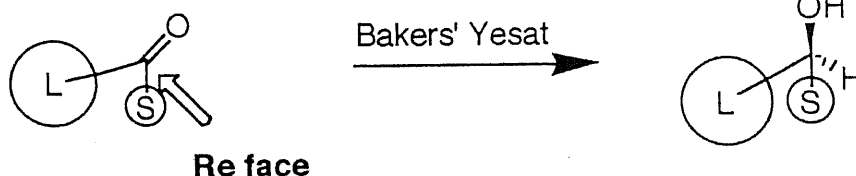
そこで、筆者らの講座では、取扱が容易で、適用範囲の広いパン酵母を生体触媒として用い、光学活性な化合物を得るための研究と、近年、新しい抗癌剤として注目されているタキソール関連化合物を植物培養法を用いて生産する研究を行っているので紹介する。

2-1 パン酵母を用いる有機化合物の不斉還元反応

プレログ則

パン酵母を用いるカルボニル化合物の還元反応は古くから知られており、既に、1964年にはプレログ則として知られる光学活性な反応を行うことが発表されている。

Plelog's rule ('64)

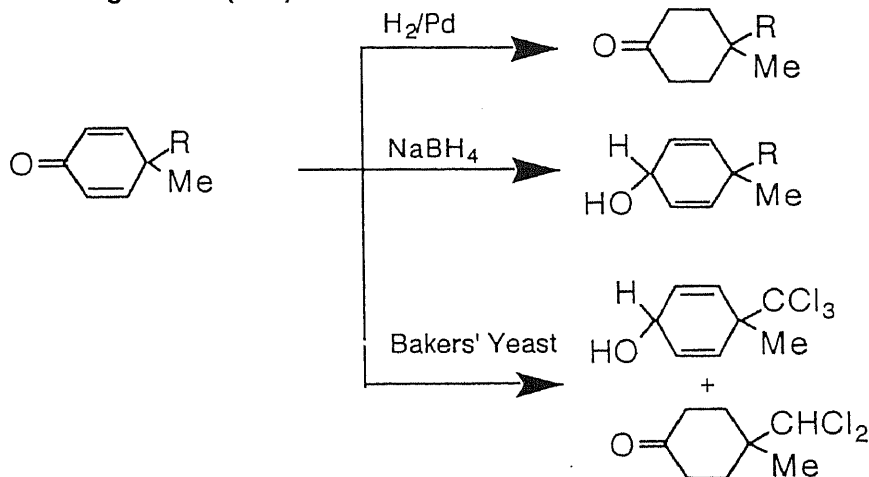


しかしながら、このプレログ則に合わない例もその後知られるようになり、合成化学的な手法の発展も相まって、生体触媒としてのパン酵母の応用は限られたものにとどまっていた。しかしながら近年、光学活性化合物の需要が大きくなり、パン酵母の取扱の容易さと適用範囲が広いことから、高価で有害な試薬を用いない安価な生産法として見直されてきた。

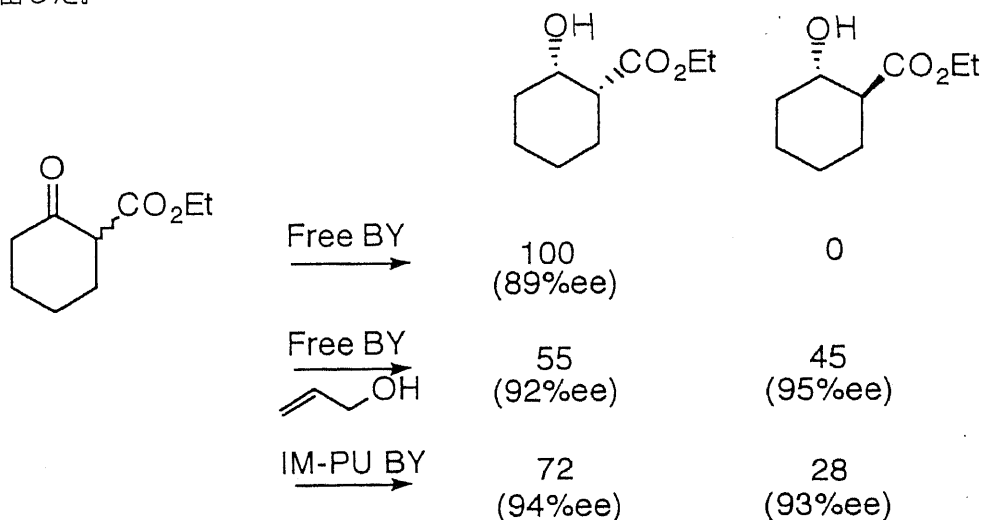
還元剤としてのパン酵母

そこで我々はまず、これまでに検討例の無い、還元部位としてカルボニル基と炭素炭素二重結合を持つ、交差 α, β -ジエノン型化合物に対して、従来の化学合成で用いられる金属触媒、ヒドリド触媒とともにパン酵母を還元剤として使用し、それぞれの反応生成物を比較した。その結果、反応は良好に進行したが従来の触媒とは異なり、パン酵母は反応物質のわずかな差異を認識し、異なる部位を還元することを見出し報告した。

K. Isogai et al. ('87~)



次に、これも報告例の少ない環状ケトエステル類のパン酵母による不斉還元を検討した。ケトエステル類の不斉還元により得られる光学活性ヒドロキシエステルは、医薬、農薬分野での重要な合成中間体として利用されるが、従来の化学合成に用いられる金属錯体触媒は高価であり簡便な合成法の開発が待たれている。そこでまず、通常のパン酵母を用いて還元を行なったところ、S体のヒドロキシエステルが選択的に得られた。一方、反応系にいくつかの添加物を加える等の反応条件の変化、あるいは基質のわずかな化学修飾により、選択性が逆になったR体のヒドロキシエステルが得られることを見出した。



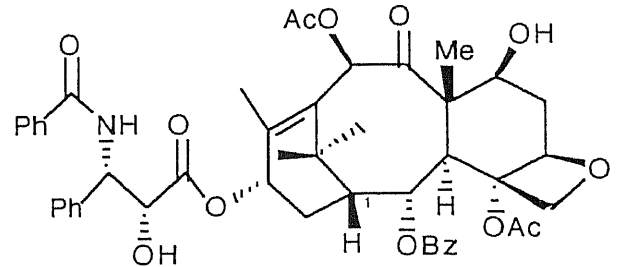
従来の生物反応の多くは、多大な労力、設備を要するスクリーニングにより異なる選択性を示す微生物を探し出す事が行なわれてきていたが、安価なパン酵母を用い簡便

な装置で、光学活性ヒドロキシエステルが得られ、なおかつ反応系の条件、化学修飾によって選択性も変化させうることを報告した。

2-2 植物培養法による抗癌剤タキソール関連化合物の生産

タキソールと化学合成

タキソールは白血病細胞に対し新規な薬理作用で効果を示すことで近年、大きく注目されているテルペン系化合物である。(fig.1) しかしながら、このタキソールは、天然には成長の遅いいちい樹木に極わずかし



含まれず（樹齢数十年の成木一本から約 1g）、安定した供給が待たれている。一方、タキソールの化学合成については数多くの研究報告がなされているが、全合成の報告はわずか数例であり、しかも、その複雑な構造のため、反応は数十段階におよび、コスト、生産量ともに需要を満たすには程遠いのが現状である。

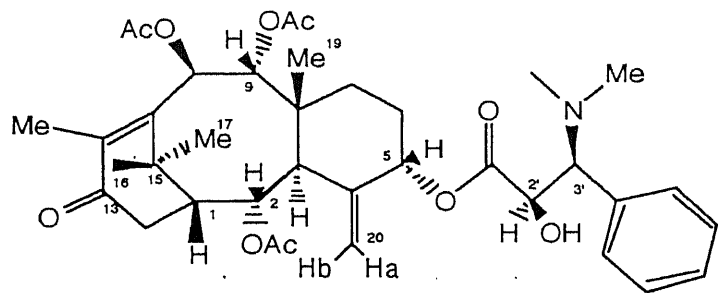
植物培養法によるタキソール関連化合物の生産

植物培養法は植物組織から未分化、無限増殖性の無定形細胞（カルス）を発生させ、大量培養、あるいは特定の器官（毛状根、莖葉）に再分化させ培養を行うもので、近年、その技術の進歩は著しい。そこで、タキソールおよびその関連化合物の大量生産を目指し、いちいよりカルスの発生、大量培養を試みた。

これまでのところ、固体培地に種々のオーキシシン（植物ホルモン）を添加することにより、いちい新芽よりカルスを発生させることに成功し、増殖性の高いカルスを選別淘汰した。現在大量培養に向け、液体培養と合わせてカルス生産物についての検討を行っている。

単離と構造決定

カルス生産物の標本サンプルを得るため、いちい樹木からのタキソール関連化合物の抽出単離、ならびにそれらの構造決定を平行して行っている。



これまでに、いちい針

葉部1.6kgより溶媒抽出、酸-アルカリ分配、各種クロマトグラフィーによる分離を繰り返すことにより、新規タキソール関連アルカロイド 2'-hydroxy taxine II (fig.2)を含む20種類を超えるタキサンテルペノイドを得ており、超伝導核磁気共鳴装置、二重収束質量分析装置等の分析機器を駆使してそれらの構造を決定した。

3 謝辞

今回紹介した1) パン酵母を用いる還元反応の研究は工学部元教授磯貝浩司先生(現、新潟工科大学)の指導ならびに助言を、また2) タキソール関連の研究は工学部安東政義教授の指導、助言を頂いて行われたものであり、深く謝意を表します。また、適切な指導助言を頂いた自然科学研究科鈴木敏夫助教授に深く謝意を表します。これらの研究の一部は、平成5年、9年度科研費奨励研究(B)の援助により行われた。

参考文献

- 1) 坂井淳一, 磯貝浩司, 日本化学会誌, 1994, 86-88.
- 2) 磯貝浩司, 坂井淳一, 日本化学会誌, 1994, 945-948.
- 3) M.Ando, J.Sakai, etal, *J.Nat.Prod.*, 499(1997).