生体機能の化学的シミュレーション

吉 田 善 一*

Biomimetic Chemistry.

Zen-ichi YOSHIDA*

Biomimetic chemistry, particularly in Japan, is reviewed based on the special project research "Biomimetic Chemistry" supported by Ministry of Education, Science and Culture. Emphasis is made on the synthetic applications and the future aspects of this field.

1. はじめに

本年度は有機合成化学協会が40周年を迎える。昭和20年代の協会の厳しい姿が記憶にあるだけに、その後本誌が発展しこの度40周年を迎えるに至ったことは誠に喜ばしい限りである。Biomimetic Chemistryは本協会の歴史より遙かに若く、この用語が提案されて以来10年(1972年)という極めて若い学問分野である。当初提案者のBreslow教授は酵素反応を化学的に再現する意味に本用語を用いていたが、今日では生体物質(系)の有する各種機能を化学的にシミュレートするといった広い意味に用いられるようになった。日本ではこれからさらに進んで、その成果に人知を加え、生体系以上の機能を有するもの(あるいは系)を合成し、実用的、に利用しようという研究まで含められるようになっている。Biomimetic Chemistry(生体機能の化学的シミュレーション)の学問的内容はBioorganic ChemistryとBioinorganic Chemistryの両者を中心とし、これに方法論としてのBiophysical Chemistryを加えたものといえる。

Biomimetic Chemistryはごく近年萌芽をみたにすぎないが、その発展は爆発的である。たとえば、1970年米国における*Bioinorganic Chemistry*誌の発刊、1971年同じく米国における*Bioorganic Chemistry*誌の刊行、さらに最近に至り欧州での*Eur. J. Applied Microbiology and Biotechnology*誌や*Biophysical Chemistry*誌の刊行と相次ぎ、いまなお新たな刊行が予想される趨勢で

ある。国際組織としては1974年国際錯塩化学会議にBioinorganic Chemistry部会が設立され、また国際的な研究会としては1976年の日本学術振興会・米国科学財団による日米セミナー"Bioorganic Chemistry and Enzyme Models"を嚆矢とするが、この分野の急激な発展は早くも1981年のIUPAC Congress(バンクーバー)におけるBiomimetic Chemistryに関する第1回国際会議の開催、1982年8月の第2回国際有機化学京都会議(IKCOC-2)の討議主題が"Biomimetic Chemistry"となっていることにも現れている。

生体機能の化学と応用に関する研究組織として現在わが国では、第4部から第7部(理学、工学、農学、医学および薬学)にいたる自然科学の全分野の第一線研究者で組織された世界でも最も大きな研究集団を有している。この組織はこれまでの弊害であった学部壁の壁を超え、協同してこの重要な学際領域を画期的に発展させるため文部省(科研費)の強力なバックアップのもとに昭和55年からスタートしたものであるが、はやくもその成果として注目すべきものが続出しつつあり、後述するように合成的にも極めて重要な成果が得られている。

2. Biomimetic Chemistryの研究動向

現在、日本のBiomimetic Chemistryの基礎および応用分野で活発な研究が展開されているのは次の10分野である。参考までに各分野でどのような研究が行われているかを示しておこう。

2.1. 呼吸現象にあずかる物質の構造と機能

1. シトクロムC₃の構造と電子伝達機作
2. 迅速反応測定法ならびに分子分光学的手法による呼吸系ヘム蛋白質・酵素の研究
3. ヘム蛋白間立体および位置特異的相互作用と生理機能の相関

* 京都大学工学部合成化学教室 ()

* Department of Synthetic Chemistry, Faculty of Engineering, Kyoto University ()

4. 共鳴ラマン分光法によるヘム蛋白質および金属ポルフィリンの分子振動の解析
5. 銅蛋白質の活性部位の構造と機能
6. 金属置換したヘム蛋白質の構造と機能
7. メスバウアー分光法による生体物質およびそのモデルにおける金属イオンの研究
8. NMR によるヘム蛋白質の構造研究
9. ヘム蛋白質の高次構造および活性部位構造の解明とモデル錯体によるシミュレーション
10. X線結晶解析による再構成ヘム蛋白質の三次元構造と機能の解明
- 2.2. 人工酸素運搬系
 1. 人工酸素運搬系の機能発現に関する基礎研究
 2. 修飾ヘムの酸素結合の研究
 3. 再構成ミオグロビンおよびヘモグロビンの機能の研究
 4. 高分子錯体を利用した酸素運搬系
 5. 生体適合性物質を用いる人工酸素運搬系に関する研究
 6. Perfluorochemicals を利用した人工血液の開発に関する研究
 7. 酸素運搬用ポルフィリン金属錯体の合成とその応用
 8. 常磁性モデル金属錯体による生体機能の磁気化学的シミュレーション
- 2.3. 生体特異的金属触媒
 1. 配位した酸素の酸化作用と他配位子の活性化
 2. モリブデンおよびタングステンの二窒素錯体を用いた窒素の水素化
 3. ジオキシングナーゼ類似作用をもつ金属錯体の構造と機能
 4. 大環状ポリアミン金属錯体による分子状酸素の捕捉と活性化
 5. 鉄ポルフィリン錯体と一酸化炭素、二酸化炭素、酸化窒素類との反応
 6. ビオチンの機能をシミュレートしたマグネシウム錯体による二酸化炭素のとり込みと移動
 7. 二酸化炭素のとり込み機能をもつ金属錯体による二酸化炭素固定
 8. 小分子活性化酵素の活性部位モデルとしての遷移金属錯体の研究
 9. プレオマイシン-鉄錯体の酸素活性化とそのフェロオキダーゼ類似作用
 10. 銅蛋白質モデルとしての N, S 配位銅錯体の構造と機能に関する研究
- 2.4. 酵素反応の解析
 1. 高圧下における酵素反応の解析
 2. ポリメラーゼとそのモデル化合物による定序多量体の合成機構と応用
 3. 補酵素機能の化学的高次シミュレーション
 4. 酵素の関与する反応系の散逸構造の解析
 5. 酵素-基質相互作用のシミュレーションによる酵素モデルの基礎的研究
 6. 修飾シクロデキストリンによる酵素反応のシミュレーション
 7. 脂肪酸鎖延長に関与する複合酵素の精製および反応解析
 8. 酵素反応系の制御機構
 9. キラルな金属錯体をモデルとする酵素反応の化学的シミュレーション
- 2.5. 人工酵素系
 1. 高活性人工酵素の開発とその有効利用
 2. 不斉合成のための人工酵素の開発とその有効利用
 3. NAD(P)⁺ 依存酸化還元反応のシミュレーション
 4. 膜人工酵素の開発とその有効利用
 5. チトクローム P450 系酵素反応の解析と有機電子反応的シミュレーション
 6. 酵素機能の化学的シミュレーションと利用に関する研究
 7. 特異的認識を基礎とする人工酵素の開発とその有効利用
 8. 人工酵素系における基質認識機構の解析
 9. 特異的大環状化合物を用いる酵素機能の化学的シミュレーションに関する研究
 10. 疎水空間のデザインとその合成
- 2.6. 酵素の安定化と機能変換
 1. 固定化を含む種々の修飾法による酵素の安定化と機能の変換
 2. 耐熱性酵素の構造と機能
 3. 酵素固定化膜と細胞との相互作用に関する研究
 4. ビタミン B₆ 酵素の化学修飾、固定化による安定化と機能変換
 5. 特異的修飾による酵素の多機能化とその有効利用
 6. 酵素の高次構造および活性中心に関する酵素機能と安定性
 7. 補酵素および補欠分子属を有する酵素の安定化と機能変換
 8. 微生物起源の酵素の修飾による機能変換
 9. 固定化酵素の力学的機能変換に関する基礎研究

10. 微生物酵素の基質特異性転換に関する研究

2.7. 生体機能材料

1. 生体機能を持つ錯体の分子設計および総括
2. フェレドキシンが関与する酵素反応の化学的シミュレーション
3. 葉緑体電子伝達体中の電荷の挙動
4. 生体関連物質の電気化学的挙動
5. 多ヘム蛋白の電気化学的挙動
6. 生体電子キャリアーのシミュレーションとその応用
7. 生体物質間相互作用と光化学的挙動

2.8. 生合成型有機反応

1. 核酸誘導体の化学変換
2. 酵素の有機合成への応用
3. 生合成における酸化反応の研究
4. 生体反応をモデルとする新しい不斉合成
5. 生合成類似の有機合成反応を利用したアルカロイド・テルペン類の合成
6. 生合成型有機反応を利用したテルペノイド骨格の合成
7. 生合成類似機構による生理活性テルペノイドの高選択的化学合成
8. ポリプレノール生合成過程における異常水素脱離反応の研究
9. 生合成に於ける酸素添加、開裂反応の研究
- 2.9. 生合成を範とした新合成法の開発と応用
 1. 生合成を範とした新合成法の開発と応用
 2. イソキノリンアルカロイドの全合成
 3. 酵素機能を金属触媒でシミュレートした有機合成反応
 4. 金属の特性を生かした生合成型有機合成反応の開発
 5. 金属化合物への配位を利用する生合成型有機合成反応の開拓
 6. 反応を規制する反応の場の設計
 7. 生合成を範とする環式テルペンの合成に関する研究
- 2.10. 生体過程の調節物質の機能に関する研究
 1. 化学調節物質の受容体との接点に関する研究
 2. コラーゲンの新架橋成分ピリジノリンの化学的および生化学的研究
 3. 生理活性ステロイド類の構造・活性相関に関する研究
 4. 生合成系をモデルとする生理活性環状ペプチドの化学合成

5. 好ましくない生体過程制御のこころみ

6. ステロイドホルモンの代謝と生物活性の発現
7. ホルモンの作用機構とその有効利用
8. スーパーオキシドが関与する生体内反応モデル

3. バイオミメティックな方法を用いる有機合成

酵素反応の最大の特徴は(1)基質特異性、(2)加速性および(3)ターンオーバー性である。これまで酵素機能の化学的シミュレーションには(1)構造、機能ともに酵素の活性部位に類似させようとする研究と、(2)構造類似は考えないで機能のみ類似させようという2つの研究の流れがある。生命現象の研究には(1)の研究がより重要な情報を与えるが、反応に利用する場合には(1)、(2)いずれでもよく、(1)、(2)に更に人知を加え生体系より優れたものを開発した方が望ましい。これまでの biomimetic な有機反応の研究は加水分解反応が大部分であったが、今後有機合成への応用につき活発な展開が望まれる。この点生合成を範とした有機合成として野依らの酵素機能をパラジウムでシミュレートしたプロスタグランジン合成は注目すべき応用例の1つである。酵素類似系を合成に用いるケースは反応の場としての広くはクラウンエーテルもあるが、本稿ではもっと話をしぼり(1)ミセル(相間移動触媒)系、(2)包接系ならびに(3)金属触媒系に分けて述べてみたい。

3.1. ミセル系 水の中に界面活性剤を溶解させていくと cmc 以上でミセル(正常ミセル)が生ずることは古くから知られたことであるが、注目すべきことはこのミセルと酵素の類似性である。すなわち、両者とも(1)内部に疎水性環境、外部に親水基があること、(2)基質とりこみが疎水的相互作用に基づくこと、(3)とりこみが Michaelis-Menten 型であること、(4)とりこみ段階の速度定数が拡散律速に近いことなどである。

したがって、ミセル存在下での反応、さらにはミセルを構成する界面活性剤に官能基を導入した機能性ミセルの関与する反応は合成プロセス開発上きわめて興味がある。このような観点にたつて、太垣らは機能性ミセルをとりあげ、積極的に研究を展開した。ここに同氏の成果を簡単に示したい。

現在アシロイン(1)は対応するアルデヒド(RCHO, Rは脂肪族、芳香族、複素環残基)に猛毒性のNaCNあるいはKCNを触媒として加え、加熱して合成しているので、環境保全上問題を起しやすい。

ところが、生体系では類似の触媒反応が酵素と補酵素チアミンピロリン酸により行われている。酵素がなければチアミンピロリン酸の触媒能は低い。そこで、触媒活性の中心であるチアゾリウム核に長鎖アルキル基 (C_{14} , C_{12}) を導入したカチオン界面活性剤 (2, 3) がはたして上記アシロイン縮合の触媒となりうるかどうかを詳細に研究した結果、2 および 3 は (1) 水に溶解しにくいアルデヒドに対してきわめてよい触媒となり、好収率で 1

を与えること、(2) 反応は室温で進むこと、(3) 副生物は生じないことを見出した。本法を実用的合成法とするためには触媒をその機能を保持したまま高分子化し、不溶化することが必要で、(4)、(5) が合成された。その触媒能は高分子化によってほとんど低下せず、触媒の回収も容易で、定量的であったが、回収、再使用の繰り返しにより触媒活性が低下する。この点改良が望まれる。

太垣らはまたミセル形成能のある長鎖アルキルスルホニウム塩 (6, 7) がアルカリ存在下アルデヒド、ケトンと反応してエポキシ体を高選択的に与えることを見出した。

エポキシ体合成の新プロセスは、次の反応式で示される。

両反応では $C_{12}H_{25}SCH_3$ が定量的に回収され、これは再びメタノールと強酸により 6, 7 に定量的にかえられ、繰り返し使用しうるから、本法によりカルボニル化合物とメタノールからエポキシ体を合成することが可能となる。工業的には 6, 7 を高分子にする方が望ましいので、その試みもなされている。本法はアルカリ水溶液に難溶のアルデヒドやケトンからエポキシ体の合成プロセスとしてきわめて注目すべきものである。しかし、アルカリ水溶液に易溶の CH_2O や CH_3CHO からのエポキシ体 (エチレンオキシドやプロピレンオキシド) の収率はきわめて低いので、これらの製造には適当ではない。

3.2. 包接系 包接系として合成化学上興味があるのは今の所シクロデキストリン (CD) である。CD はグルコースが 6~8 個環状につながったオリゴ糖でその内孔にベンゼン分子程度の大きさの基質分子をとりこむことができる。7 個の β -CD は市販され (6 個のはかなり高価) 比較的安価に入手できる。これら CD の触媒機構は Cramer や Bender らによって詳しく研究されている。それによるとエステル加水分解反応などで典型的な酵素類似触媒として機能する。フェニル基に対する内孔へのとりこみ能は酵素に近い。しかし残念ながら現在までのところ実用的な触媒にはなっていない。Breslow らはアニソールを α -CD で飽和すると α -塩素化が選択的に起こることを見出して興味深い、触媒量の α -CD 存在下というわけにはいかない。いずれにしても CD にサイズのきまった内孔があり、この例のように基質とりこみと反応の選択性も高いことがわかっているのであるからなんとか CD に手を加えてより活性な酵素類似触媒に仕立てようとする努力は続けられている。特に Breslow, Bender, 戸田, 服部, Hooionk, 田伏らの最近の研究は興味深い。参考迄に Breslow らによるアニソールの選択的 α -クロル化 (α -シクロデキストリン使用) と田伏らによるビタミン K 類の選択的合成例 (β -シクロデキストリン使用) を図示する (図 1)。

包接系は系をうまく選ぶことにより基質の認識上興味深い、ターンオーバーの点で問題が残されているので、機能化と共にこの点の改良もなされると合成上有用となろう。

杉本らは疎水性の不斉な反応場として牛血清アルブミン (球状蛋白質) を利用して、芳香族ケトンの $NaBH_4$

Fig. 1 Application of cyclodextrin to organic syntheses.

Fig. 2 The present and future aspects of biomimetic chemistry.

(あるいは NaBH_3CN) による不斉還元, 芳香族スルフィドおよびラセミ体スルホキシドの NaIO_4 あるいは H_2O_2 による不斉酸化を検討しているが, これも不斉金属錯体触媒等を利用する従来の方法とは異なった興味ある合成的応用である。今後その機能化が進み, 光学活性天然物

が自由に合成される日が近いことを望みたい。

3.3. 金属錯体触媒 金属酵素の機能を金属でシミュレートした合成法として筆者らはチタクローム P-450 の機能を有する鉄ポルフィリン触媒を用いオレフィンと酸素よりそのエポキシ体の合成に成功しており, また,

トリプトファンピロラーゼの機能を鉄ポルフィリン (TPP Fe (II), DP Fe (II)) でシミュレートした触媒が次式のように有機合成上有用なことを見出ししている。

さらに、筆者らはアルコール脱水素酵素機能を触媒量の PdX_2 -ハロ芳香族系でシミュレートすることに成功し、アルコールから対応するアルデヒド、ケトンを定量的かそれに近い収率で chemoselective に合成しうることを見出ししている。1級アルコールの OH 近傍がかさ高くないときは好収率でエステルを one pot 合成しうる。

この原理を応用し、 α, ω -ジオールからラク톤を、また任意のアルデヒドとアルコール、アミンからエステル、アミドを合成する新手法を開発している。

4. おわりに

Biomimetic Chemistry の発展により、どのような恩恵が期待されるであろうか。まず、学術的には例えば呼吸現象の化学的機構、酵素作用の分子レベルでの解明、生体機能物質の生合成過程ならびに化学的作用機構といった生体機能の化学的理解が確立される。本来、生体物質あるいは生体物質系の機能の発現は化学現象に基づくものであるから、化学者が積極的にこの分野に参加し、生化学者と協力し合って生体機能の化学を進展させることが要請されているわけである。

つぎに、応用のうえからは人類の生活上その重要性、緊急性がきわめて大きな生体機能性人工物質および技術の誕生が数多く期待される。たとえば、(1) ヘモグロビン、ミオグロビンなどの酸素・炭酸ガス運搬体についての基礎研究から人工血液の開発、(2) 今後ますます重要となる炭素有機資源開発のために炭酸ガス、一酸化

炭素の固定 (C_1 化学)、(3) 酵素より優れた触媒機能をもつ合成酵素 (Synzyme) の開発、(4) 生体機能物質の画期的合成法の開発、(5) 生体機能の化学研究成果に立脚した画期的な医薬・農薬などの開発である。これらはいずれも日本の化学工業を世界首位の座につかせるために不可欠の超精密化学である。これを以下に図示する (図 2)。

現在、有機合成手段としてバイオテクノロジー、遺伝子工学があまりにもやかましく言われているが、合成手段としてみたときこの方法にも問題点が多い。酵素機能を含め各種の生体機能に人知を加え、天然系に勝るものを開発しようとする Biomimetic Chemistry は 21 世紀にはバイオテクノロジーに勝る合成手法となるであろう。20 年後の 60 周年記念号発刊の日が待たれるゆえんである。

(昭和 57 年 7 月 15 日受理)

文 献

- 1) 吉田善一ら, "Bioorganic Chemistry", 化学同人 (1972)
- 2) 吉田善一ら, "Bioorganic Chemistry (II)", 化学同人 (1974)
- 3) 福井三郎ら, "Bioinorganic Chemistry", 化学同人 (1974)
- 4) 福井三郎ら, "Bioinorganic Chemistry (II)", 化学同人 (1976)
- 5) 伊勢典夫ら, "Biophysical Chemistry (上)", 化学同人 (1977)
- 6) 伊勢典夫ら, "Biophysical Chemistry (下)", 化学同人 (1977)
- 7) 吉田善一, 太垣和一郎「酵素類似機能をもつ有機反応 (I)」南江堂 (1976)
- 8) 太垣和一郎, 吉田善一「酵素類似機能をもつ有機反応 (II)」南江堂 (1976)
- 9) 古川淳二ら, 「環境保全のための化学反応制御」学会出版センター (1978)
- 10) 吉田善一ら, 「生体機能の化学」化学同人 (1981)
- 11) 村上幸人, 砂本順三「酵素・生体膜モデルの化学」南江堂 (1981)
- 12) D. Dolphin, et al., "Biomimetic Chemistry" Advances in Chemistry Series, No. 191, ACS (1980)