

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	微生物や酵素を活用する実用的有機反応法の開発	
研究者所属・氏名	研究代表者：薬学部 創薬科学科 濱本 博三 共同研究者：農学部 応用生命化学科 倉田 淳志	

1. 研究目的・内容

有機合成において、酵素や微生物などを用いる物質変換法は有効な方法論を与える。本研究の主な目的は、酵素反応に有効な機能性媒体の設計とその特性を活かした新たな有機反応法を見出し、薬学部研究グループと農学部研究グループが連携して、各種生物活性物質の合成に有用な実用的物質変換法を確立することにある。

2. 研究経過及び成果

本研究の平成 23 年度研究計画では、微生物や酵素を活用する実用的有機反応法の確立するための基盤研究・応用研究として、(1) 酵素反応に適した機能性媒体の設計と (2) 酵素や微生物を活用する有用物質生産における機能性分子の新利用を主要研究テーマに設定して研究を実施した。その経過と成果について以下に概説する。

(1) 酵素反応に適した機能性媒体の設計

濱本担当の薬学部研究グループでは、合成化学的視点からの研究展開を行った。すでに、平成 22 年度の本課題研究において、四級アンモニウム塩構造をイオン性環境として持つアクリルアミド系共重合体高分子溶液を酵素反応の媒体として活用すると、リパーゼ (LPS) を用いるアルコール類のエステル化反応が良好に進行することを明らかにしている。そこで、平成 23 年は更なる実用化を目指し、その高分子構造のさらなる最適化について検討を行った。その結果、高分子構造に架橋鎖を導入することによりその安定性が飛躍的向上し、高分子と共にリパーゼ (LPS) を回収して再利用することにより、そのリパーゼ触媒活性を損なうことなく使用できることを明らかにした。なお、この架橋構造を持つイオン性高分子は、農学部における酵素反応研究でも評価を行いその有用性を支持する成果を与えた。また、生合成反応の機構に着目した生物活性物質の合成研究も展開し、抗腫瘍活性を示す Kalbretorine の化学合成にも成功した。

(2) 酵素や微生物を活用する有用物質生産における機能性分子の新利用

倉田担当の農学部研究グループでは、これまで酵素や微生物を活用する様々な生物活性物質の生産研究を展開してきた。平成 22 年度の本課題研究では、機能性媒体であるイオン液体の有用性をガロイル誘導体に対する酵素反応において明らかにしてきた。平成 23 年の研究では、医薬品・農薬の開発研究において注目を集めている機能性分子であるフッ素系化合物を活用したリパーゼ触媒反応の開発と応用を行った。その結果、酵素触媒の精査により、フッ素系アルコールを用いる没食子酸エチル (Ethyl gallate) のエステル交換反応に成功し、新たな抗菌活性を示す没食子酸を与える新手法となりうることを明らかにした。さらに、薬学部との連携により、フッ素機能を活かしたフッ素系分子の効率良い分離も見だし、操作性と実用性の向上が可能になることも明らかにした。また、イオン液体中の酵素反応を活用し、没食子酸オクチル配糖体の合成にも成功しており、機能性分子の活用が酵素反応による没食子酸誘導体研究に有益な知見を与えることが明らかになった。

以上の研究により、微生物や酵素を活用する有用物質の生産において機能性分子の活用は有効な手段を与えることが明らかになり、合成化学的にも有用性の高い有機反応法を与えることを明らかにした。また、機能性分子の特性を有効に活用することにより操作性の向上を図ることも可能であり、実用性の面も優れた方法になると評価できる。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

本研究においては、薬学部と農学部の間で各研究分野の特性をいかすことにより、酵素反応の長所を伸ばして短所を克服するための新知見を導くことに成功した。その一方で、イオン性高分子やフッ素系分子等の機能性分子が酵素の触媒活性や安定性に与える影響は未だ不透明な部分が多く、酵素反応の完全な制御法の確立には至っていない。したがって、今後さらに種々の反応基質に対する検討を重ね、機能性分子を効率よく活用するための条件の精査を行うと共に、各種分析機器を用いる反応場の解析と評価が必要になる。また、その実用性向上を目指し、反応手法の最適化と反応器類の設計についても検討を加える。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
Applications of Ionic Liquids in Science and Technology (INTECH)	著書(分担執筆)	2011年9月26日
薬事日報	雑誌(記事)	2011年10月5日
第15回生体触媒化学シンポジウム(P-39)	学会発表(ポスター)	2011年12月22日
第15回生体触媒化学シンポジウム(P-40)	学会発表(ポスター)	2011年12月22日
<i>Tetrahedron Letters</i> (ELSEVIER)	雑誌	2012年2月9日
日本薬学会 第132年会(シンポジウム S04)	学会発表(口頭・招待講演)	2012年3月29日