創薬、ファインケミカル

ひとつの酵素で分子の右手型と左手型を自在に作り分け

薬学研究科　機能分子製造化学分野
助教 **鹿又 喬平**
Researchmap https://researchmap.jp/kyohei_kanomata

研究の概要

医薬品の多くはキラルな化合物であり、右手型と左手型（エナンチオマー）では全く異なる薬理活性を示す。そのため、両者の精密な作り分けは創薬研究の極めて重要な課題である。酵素は非常に高いエナンチオ選択性を示すためキラル化合物の合成に汎用されているが、一般に片方のエナンチオマーしか得ることができない。

本研究では本来*R*体選択性を示す加水分解酵素のリパーゼを用い、エステル化・ラセミ化・加水分解の3つの反応を同時に組み合わせることで、*S*体生成物を与える反応システムを構築した。このように複数の反応を同一系内で行うには、反応どうしが互いに干渉しない設計が必要となる。本研究では、ナノ粒子の乳化作用で得られるピッカリングエマルションを反応場とすることで、3つの反応を空間的に隔離し、本来は共存し得ないこれら3つの反応の統合を実現した。また本手法により、同じ酵素と出発原料を用いて光学活性化合物の両エナンチオマーを自在に作り分ける分子変換技術を開発した。

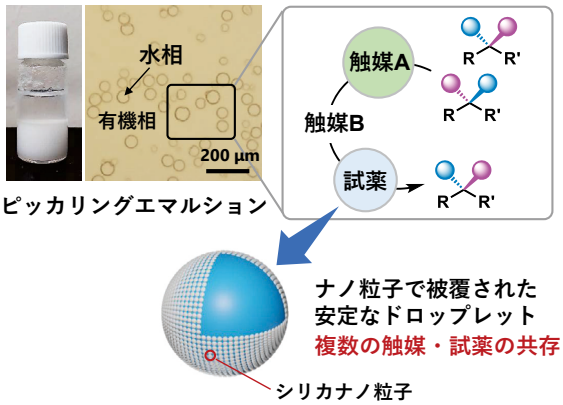
ピッカリングエマルションはナノ粒子の乳化作用により形成されるエマルションである。有機溶媒中に水のドロップレットが分散し、その界面にナノ粒子が吸着することで安定化している。ドロップレットどうしはナノ粒子の層が物理的な障壁となって隔離される。このため、本来は互いに反応してしまう触媒や試薬どうしでも、同一系内で用いて複数の反応を集積化することが可能になる。本研究ではシリカナノ粒子を用いて調製したピッカリングエマルションによって、①リパーゼによるエステルの加水分解、②硫酸によるアルコールのラセミ化、③アセチルイミダゾールによるアルコールのエステル化の3つの反応を集積化した。これにより、*R*体選択的な加水分解を触媒するリパーゼを用いて、ラセミ体エステルを高い光学純度で*S*体のエステルに変換するエナンチオ収束反応を実現した。

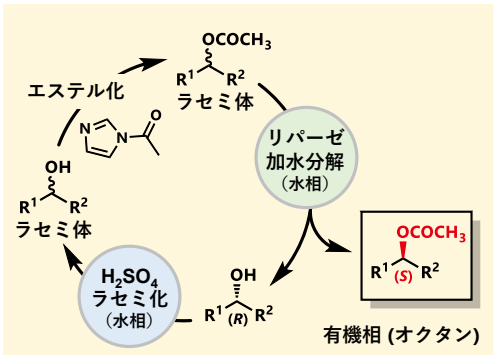
研究の背景と結果

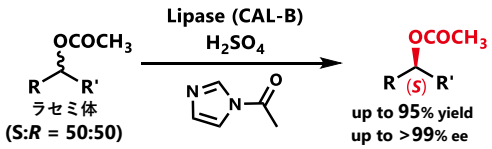
細胞は究極の化学合成装置である。細胞内では生体膜により反応場が区画化されることで、様々な酵素が互いに干渉することなく機能し、高収率かつ高選択的にいくつもの反応が同時進行している。本研究では、この「反応場の区画化」をピッカリングエマルションにより模倣し、本来は共存し得ない複数の反応が同一系内で進行する人工システムを

研究の意義と将来展望

本研究は、筆者らがすでに確立しているピッカリングエマルション中での*R*体収束的な変換と組み合わせることで、同じ酵素と出発原料を用いて右手型と左手型の化合物の自在な作り分けを可能にした。本コンセプトは、有機触媒などの人工触媒にも適用可能な応用性の高い手法であり、今後、医薬品の開発研究や製造への貢献が期待される。







特　許	
論　文	Nishio, Tomoya; Akai, Shuji; Kanomata, Kyohei. (S)-Convergent Deracemization of Racemic Esters with (R)-Selective Lipase: Pickering Emulsion Strategy for Enantiodivergent Synthesis Using a Native Enzyme. ACS Catalysis. 2025, 15(8), 6565-6571. doi: 10.1021/acscatal.4c07986 Kin, Takusho; Akai, Shuji; Kanomata, Kyohei et al. Dynamic kinetic resolution of tert-alcohols via combination of a lipase/Brønsted acid in a biphasic reaction medium. Green Chemistry. 2025, 27(32), 9672-9678. doi: 10.1039/D4GC06535B Moon, Jihoon; Akai, Shuji; Kanomata, Kyohei et al. Lipase/H_2SO_4-cocatalyzed dynamic kinetic resolution of alcohols in Pickering emulsion. ChemCatChem. 2023, 15(18), e202300878. doi: 10.1002/cctc.202300878
参考URL	https://handai-seizo.jp/
キーワード	酵素反応、不斉反応、キラル化合物、乳化