

補酵素のレドックスを制御した絶妙な「ものづくり」

富宿 賢一

レドックス (redox) とは、還元 (reduction) と酸化 (oxidation) を組み合わせた造語である。生体内における酸化還元酵素反応の多くは、補酵素 $\text{NAD(P)}^+/\text{NAD(P)H}$ のレドックスを伴う形で進んでいる。酵素による物質変換の中でも特にこの酸化還元反応を「ものづくり」へと活かすために、補酵素のレドックスの理解とその応用はきわめて重要である¹⁾。

酵素を用いる酸化反応では、基質が酸化されるとともに、反応に関与した補酵素は還元型へと変換される(還元反応では逆に、基質の還元とともに補酵素の酸化が起こる)。このため基質と当量の補酵素が必要とされ、外部からの補酵素の添加や、補酵素のレドックスサイクルを回すための酵素系の導入が不可欠となっている。

高価な補酵素の消費を最小限に抑えるには、酸化と還元両方のステップを含むレドックスニュートラル (redox-neutral) な補酵素の再生が望まれる。たとえば、ケトンからアルコールへの還元に伴って消費される NAD(P)H の再生には、グルコース脱水素酵素 (GDH) によるグルコースの酸化が補酵素再生系として導入される例が、古くから知られている¹⁾。この場合、基質に対する還元反応に対応する形で、補酵素 NAD(P)^+ の NAD(P)H への再生を目的として、別の化合物に対する酸化反応が導入され、独立した二つの酵素反応が「並列」する形で進行する(図1①)。このため、本来目的とする酵素反応の基質とはまったく構造の異なる原料を当量以上必要とするうえに、それに伴って生じる副生成物をいかに除去するかも問題となる。前述の GDH を用いた場合には、多量のグルコースの使用とともに酸化生成物であるグルコノラクトンやグルコン酸が副生してしまう。

一方、酸化と還元二つの酵素反応を「直列」させレドックスニュートラルを実現する方法もある。これは、出発原料に対する最初の酵素反応で消費した補酵素を、連続する次の段階の酵素反応に伴って再生するというものである(図1②)。古くは、乳酸脱水素酵素 (LDH) と L-アラニン脱水素酵素 (L-AlaDH) を組み合わせ、ラセミ体の乳酸を L-アラニンへと変換する例が知られ

ている²⁾。この反応では、LDHの働きにより NAD^+ が還元されて生じた NADH が L-AlaDH により再度 NAD^+ へと酸化され、結果としてレドックスニュートラルが保たれている。

同様のアプローチでアルコール脱水素酵素 (ADH) とアミン脱水素酵素 (AmDH) を組み合わせ、アルコールから光学活性なアミンへのレドックスニュートラルな合成が報告されている³⁾。ADHの働きでアルコールから生じるケトンを基質として AmDH の反応が連続して進行し、光学活性なアミンを生じるというものである。この際、ADHの働きにより NAD^+ は NADH へと還元され、生じた NADH は AmDH により NAD^+ へと酸化され、系内で補酵素のサイクルが回っている。アルコールと少量の補酵素の他は、アンモニウム塩の形でアンモニアを必要とするだけであり、副産物は水のみという、クリーンな合成である。

レドックスニュートラルな系を構築する「並列」と「直列」に続く第3の方法として、「収束」的なアプローチが近年注目を集めている。これは、二つの異なる出発原料に対し、一方は酸化反応を、もう一方は還元反応を行い、それぞれの生成物が一つの目的物質に収束する形での反応系であり、酸化反応で消費した補酵素はもう一方の還元反応で再生される(図1③)。たとえば、環状ケトンの Baeyer-Villiger 反応と鎖状ジオールの酸化とを組み合わせたラクトンの「収束」的な合成があげられる^{4,5)}。モノオキシゲナーゼの働きにより環状ケトンがラクトンへと変換される際に、 NADH は NAD^+ へと酸化される。これと並行する形で、先ほどの環状ケトンの炭素鎖に相当する鎖状の α,ω -ジオールを ADH で酸化すると ω -ヒドロキシアルデヒドを生じ、これは系内でヘミアセタールへと異性化するとともに再度 ADH で酸化され、環状ケトンから生じたものと同じラクトンの生成に至る。この際、 NAD^+ は NADH へと還元され、結果としてレドックスニュートラルな系になる。

以上、酸化還元反応を巧みに組み合わせ、補酵素のレドックスニュートラルを実現する形での「ものづくり」を紹介した。上記以外にも工夫を凝らしたさまざまな研究が続いており、クリーンかつアトムエコノミーに優れた合成プロセスの一つとして、今後ますますの発展を期待したい。

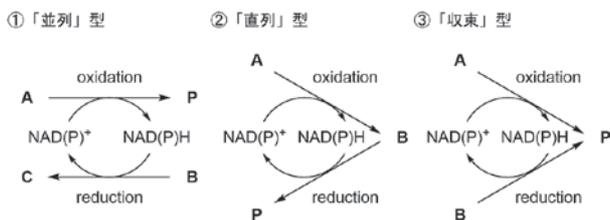


図1. ①「並列」型、②「直列」型、③「収束」型のレドックスニュートラル (Pを目的物質として)

- 1) Kara, S. et al.: *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **98**, 1517 (2014).
- 2) Wandery, C. et al.: *Ann. NY Acad. Sci.*, **434**, 91 (1984).
- 3) Mutti, F. G. et al.: *Science*, **349**, 1525 (2015).
- 4) Bornadel, A. et al.: *ChemCatChem*, **7**, 2442 (2015).
- 5) Huang, L. et al.: *Adv. Synth. Catal.*, **359**, 2142 (2017).