

令和元年度有機合成化学協会賞（学術的なもの）

慶應義塾大学薬学部・教授 須貝 威 氏

Takeshi Sugai



### （業績）「酵素触媒の選択性を活用した有用物質合成法の開拓」

須貝 威氏は、酵素触媒が高い選択性を示し、安価かつ入手容易な炭素・窒素資源から、迅速かつ大量、しかも高い環境受容性をもって生産できることに着目し、有機合成化学における、広汎性および応用性が高い酵素触媒反応の活用を志向して、反応開拓と有用物質の合成に取り組んだ。

同氏が重視した研究戦略は以下の4つである。まず、1)「基質の適用範囲（基質特異性）」が比較的広い「生分解経路に関与する酵素」、例えばリパーゼ、アルドラーゼ、ニトリルヒドラターゼ、アミダーゼ、デアセチラーゼなどを用いた。次に、2)目的とする酵素をもつ微生物を、自然界から探索によって選抜しても、組み換え体や改変酵素を作らず「native」のまま用いることができ、公的機関に寄託し、誰でも追試できるよう再現性・利便性をはかった。その一方、3)反応速度や選択性、さらに反応系の取り扱い・後処理の効率や簡便性を向上させるため、基質分子の構造をさまざまに変化させ、また、水以外の反応媒体を種々工夫した。さらに、4)想定した基質を鍵中間化合物とするよう、合成経路を合理的に設計した。これらの独自のアプローチは、遺伝子工学や進化工学によって創製される酵素や抗体触媒など、生体触媒の進歩と協働しつつ、他の研究者の追従を許さない成果をもたらした。代表的な研究業績を以下に示す。

#### 1. 酵素・化学法を相乗的に活用した有用物質合成

酵素・化学合成を相乗的に組み合わせ、生物活性物質・天然物などを効率よく大量に合成した。その一例は、インフルエンザウィルスの宿主認識に重要な、*N*-グリコシルノイラミン酸である。入手容易な *N*-アセチルグルコサミンを異性化、つづいて、探索によって独自に見出した、微生物が持つグルコサミン選択的な分解酵素を用い、純粋なマンノサミンとした。さらにアルドラーゼを用い炭素-炭素結合形成と官能基変換を達成した。アルドラーゼの阻害剤となるグルコ型を一切含まず、糖質という基質に配慮し、酵素反応に適合する最低限の親水性保護基のみを選択、7工程全て水中で実施可能とした。本化合物は試薬として市販されるに至った。

#### 2. 光学活性体調製における、新しい手法の開拓

リパーゼを用いた速度論的分割（不斉加水分解）の際、反応を受けるアシル基の分子設計と合成・検証を重ね、反応性や物性を制御し、アミノインダノールやDHMEQなどの実用的な光学分割を達成した。また、ラセミ体から一方のエナンチオマーに収束させる「動的分割」と相補的に働く手法創成に取り組み、反応が速

い異性体を分解し、ラセミ化させ反応が遅いエナンチオマーに合わせる *ex situ* 収束法や、プロキラルな原料から、不斉合成と速度論的分割をタンデムに組み合わせる手法などを開拓した。フローシステム導入についても1980年代後半において、すでに先駆的な成果を挙げた。

一方、カルボニル化合物の不斉還元に着目し、酵素還元の後、目的生成物から不要な異性体を効果的に除去しうる“trapping arm”を備えた基質を分子設計・合成した。新規な微生物還元酵素の探索、生成物の部分構造を活用した炭素-炭素結合開裂反応と組み合わせ、これまで誰も合成しえなかった、 $sp^2$ 炭素が直結した不斉第四級炭素を有する環状化合物を光学活性体として得る短工程ルートを確立した。

#### 3. エステル交換・アミノリシスなど、非水・非天然環境下における酵素触媒反応の位置選択性の解明と活用

加水分解酵素であるリパーゼが、非水系ではエステル交換反応を起こすことは古くから知られ、油脂の改質など産業上も用いられてきたが、同氏は反応環境を形成する有機溶媒や求核剤、さらに副生成物の除去法などに工夫を重ねた。その結果、世界で初めて二量体ラクトン構造を持つ天然物やセラミドの酵素合成に成功した。また、多数のヒドロキシ基を持つ糖質、ヒドロキノン類、天然由来のポリフェノール類やそれらの配糖体のエステル類を基質として脱アシル化を試み、反応性や位置選択性に有益な知見を得た。それらを鍵段階として、数多くの有用生物活性物質を合成した。

須貝 威氏は、酵素触媒が持つ選択性を、反応性を高めつつ引き出し、有機合成化学との相補的・相乗的活用により、有用な物質を大量・短工程で効率よく合成する先駆的・ブレイクスルー的手法を数多く生み出した。新しい反応、基質や反応条件の選択範囲が広がり、酵素反応の利便性が多くの研究者や技術者にとって実感できるようになった。以上、多年にわたる研究成果の積み上げにより有機合成化学の体系化に貢献したことから、同氏の業績は有機合成化学協会賞に相応しいものと認める。

【略歴】 昭和59年東京大学大学院農学系

博士課程中退（昭和63年農学博士取得）

現在 慶應義塾大学薬学部 教授