Osaka University Knowledge Archive

Title	馬肝臓アルコール脱水素酵素（HLADH）を触媒とするケトンの不斉還元反応 ： 酵素活性部位モデルの提案と疎水性部位を利用した立体選択性の制御
Author(s)	重松, 創
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39809
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

氏　　名	重（しげ）　松（まつ）　創（はじめ）
博士の専攻分野の名称	博　士（工　学）
学　位　記　番　号	第　12539　号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科化学系専攻
学　位　論　文　名	**馬肝臓アルコール脱水素酵素（HLADH）を触媒とするケトンの不斉還元反応：酵素活性部位モデルの提案と疎水性部位を利用した立体選択性の制御**
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　苗村浩一郎 （副査） 教　授　村橋　俊一　　教　授　谷　　一英

論　文　内　容　の　要　旨

キラルな化合物の鏡像体の一方のみを効率良く合成する不斉合成反応の開発は，現在の有機合成の重要な課題の一つである。その一つである酵素や微生物をキラル触媒として用いる生体触媒反応は，優れた基質特性と立体選択性を持ち，穏やかな条件下で反応が進行するという利点から活発に研究されて来ている。しかしこの反応は基質特異性と反応の立体規則性とが予測困難であるという弱点を持つ。

本論文は，1章の序文に始まる四つの章で構成されており，馬肝臓アルコール脱水素酵素（HLADH）と微生物 *Thermoanaerobium brockii* 由来のアルコール脱水素酵素（TBADH）の二つの酵素について生体触媒が持つ弱点を克服する為に，反応の立体選択性を調べそれを定式化した研究をまとめたものである。

2章と3章にはHLADHによるケトンの還元反応の立体選択性についての研究結果をまとめた。生体触媒として利用価値が高いHLADHには，酵素反応において基質特異性や立体規則性を決める最大要因である活性部位の構造を模式的に表現した活性部位モデルが幾つか報告されている。しかし最近，従来の活性部位モデルは活性部位の一部の領域の構造しか明らかにしていないことが判明し，活性部位全体の構造をモデル化したより完成度の高いものが必要とされていた。私はより精密なモデルの構築を目指し，活性部位内での配向の推定に曖昧さが残らない立体配座が固定された構造を有する基質ケトンの還元反応の立体選択性から，活性部位の性質及び錯形成時における活性部位内での基質の配向を推測し，その推測を元に従来のHLADHの活性部位のモデルの不備な点を改良し，活性部位全体の構造を表した活性部位モデルを作成した。

更にこの研究から，今までHLADHでは反応し難いと思われていた基質の中にも構造にわずかな改良をすれば容易に反応が進み，かつ高い光学純度の生成物を与える基質のあることが分かったので，その改良の指針をまとめた。

4章にはTBADHについての研究結果をまとめた。TBADHは有機合成に使い易い特性を持っているにも関わらず，現在のところ立体選択性を定式化することは殆ど行われていない。その為TBADHの反応の立体選択性を予測可能にする活性部位モデルが必要とされていた。そこでHLADHの還元反応の際に使用したケトンと類似のケトンを用いてTBADHの還元反応の立体選択性を調べ，その結果を元にTBADHの立体選択性を説明出来る活性部位モデルを初めて作成した。

論文審査の結果の要旨

有機合成において光学活性化合物の重要性に対する認識がふかまるにつれ，光学活性化合物を合成する為の手法が次々と開発されている。酵素をキラル触媒として使う有機反応は立体選択性に優れ，温和な条件下でも進行するという利点から，光学活性化合物合成の手法の一つとして有機合成に定着しつつある。

本論文は，ウマ肝臓アルコール脱水素酵素（HLADH）を用いたケトン類の光学活性アルコールへの不斉還元反応の立体選択性を調べ，その立体選択性を「酵素活性部位モデル」というかたちで定式化したものである。

著者は有機合成において重要な位置を占めるアルコール類の合成に有用な酸化還元酵素の中でも，最も利用価値が高いHLADHに着目し，これを用いて種々のラセミケトンを不斉還元して光学活性アルコールを合成し，その反応の立体選択性を調べた。HLADHは基質選択性の良さから，比較的広く研究され立体選択性を定式化したモデルも幾つか発表されている。しかし，最近，従来のモデルでは立体選択性を説明できない反応が見つかり，より精密な活性部位モデルの構築が待たれていた。著者は，新たに合成した多くの基質について不斉還元反応を行い，それらの反応においては従来のモデルでは考えられていなかったHLADHの活性部位内の疎水性結合部位が反応の立体選択性に著しい影響を与えていることを見いだした。

著者はこの結果にもとづいて従来の活性部位モデルに大幅の修正を行い完成度の高い酵素活性部位モデルを提案した。

さらに，従来はHLADHでは還元できないとされていたケトンも，その構造を一部修飾すれば還元反応が順調に進行し，光学純度の高いアルコールが生成することを見いだし，このモデルをもとにして，その修飾の方法の指針を明かにした。

以上，本論文は有機合成において応用価値の高いHLADHの反応の立体選択性を定式化した完成度の高い活性部位モデルを提案し，この酵素の有機合成への利用価値をより一層高めることで有機合成化学の分野に大きく貢献するものであり，工学博士の学位論文として価値あるものと認める。