

# 微生物酵素を利用した D-パントラク톤の新規製造プロセス

研究者：清水 昌 京都大学 大学院農学研究科 教授  
開発企業：玉井 隼也 第一ファインケミカル株式会社 代表取締役社長  
(推薦者：別府 輝彦 日本大学 大学院総合科学研究科 教授)



清水 昌 氏



玉井 隼也 氏

## 1. 技術の背景

キラル化合物は、医薬品や医薬中間体等として年々その需要が増している。キラル化合物のひとつである D-パントラク톤(D-PL)は、図 1 に示すようにビタミン B 群である D-パントテン酸や D-パンテノールの合成に重要な中間体であり、従来、化学的合成法により得られるラセミパントラク톤(DL-PL)から、煩雑でエネルギー多消費型の古典的光学分割行程を経て製

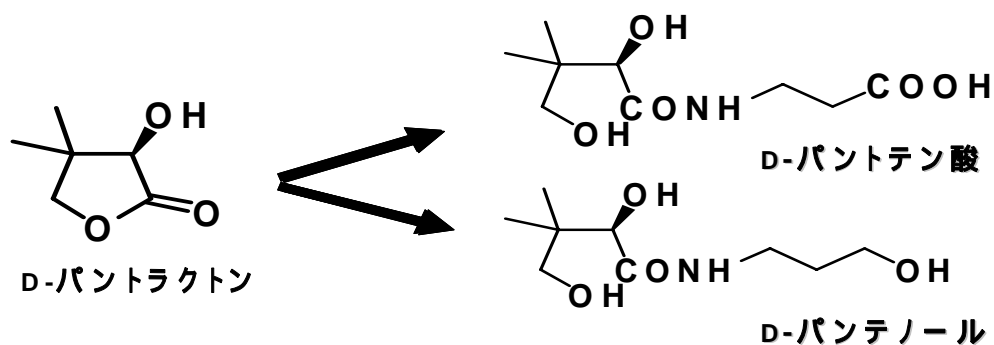


図 1 . D-パントラク톤から製造されるビタミン類

造されてきた。このため、D-PLの製造法の抜本的な改良法の開発が求められ、その解決法として生体触媒（微生物酵素）を用いた製造プロセスの開発が進められてきた。

## 2. 技術の概要

本技術は、新規なラクトナーゼ（ラクトン環加水分解酵素）を含むフザリウム菌体をアルギン酸カルシウムで固定化した固定化菌体を触媒として用い、DL-PLの不斉加水分解反応をおこなうことにより、D-PLを得る工業的製造法に関するものである。

京都大学と第一ファインケミカル株式会社は、1986年より微生物酵素を用いるD-PL製造技術に関する共同研究を開始し、京都大学は1988年に、カビの1種であるフザリウム菌の生産する新規なラクトナーゼをDL-PLに作用させてD体のみを開環加水分解させることを発見した。それをもとに、第一ファインケミカル株式会社はこのラクトナーゼを用い、DL-PLの酵素法によるD-PLの光学分割法の確立を進め、従来法より大幅に簡略化され、環境に優しいD-PLの製造プロセスの工業化に成功したものである。

すなわち、この製造プロセスは図2に示すように、フザリウム菌の生産

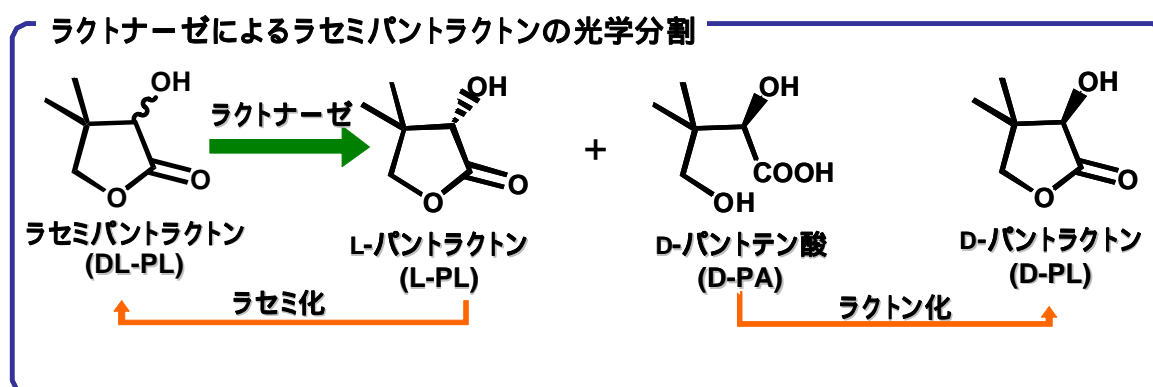


図2 .製造プロセス

するラクトナーゼをDL-PLに作用させ、D-PLのみを開環加水分解させ、D-パント酸(D-PA)へと変換し、生成したD-PAと未反応のL-パントラクトン(L-PL)を抽出分離後、得られたD-PAを化学的に再ラクトン化し、D-PLを製

造するものである。ちなみに、抽出分離後の L-PL はラセミ化されて D-PL の製造プロセスに戻される。

本製造プロセスは従来法と比較すると、図 3 に示すように、光学分割剤（高価なキラルアミン）とのジアステレオマー塩の結晶化およびそれに続く固液分離や光学分割剤の回収等の煩雑な工程が省略された極めてシンプルなプロセスである。

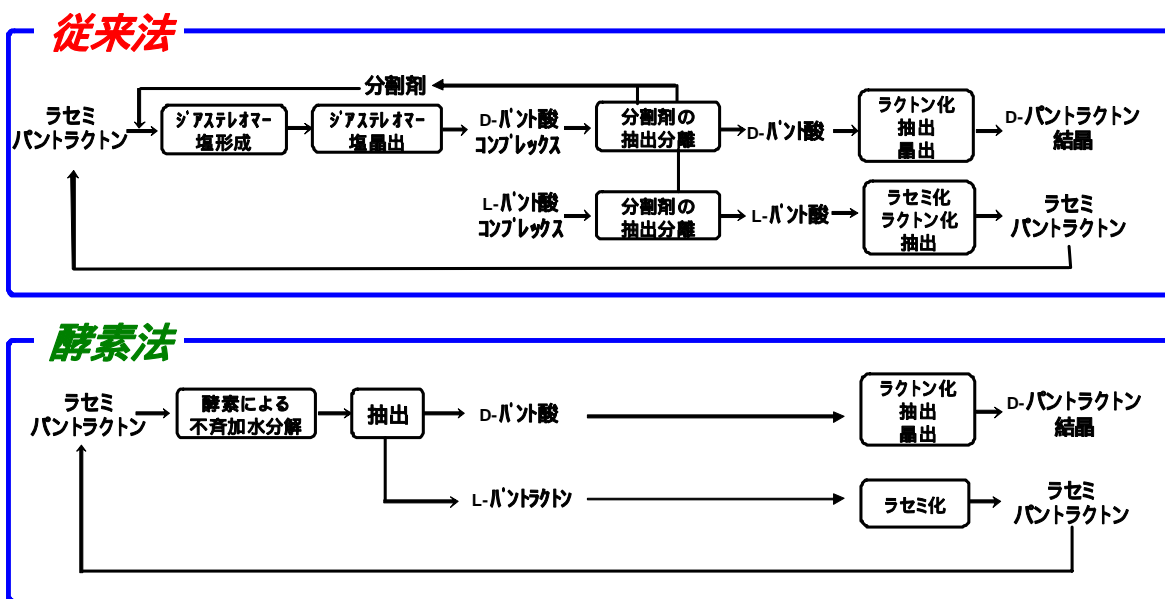


図 3 . 従来法との比較

本酵素法では、培養したフザリウム菌体をアルギン酸カルシウムで包括固定化して得られる固定化菌体を触媒として使用する（図 4）。

固定化菌体とすることにより触媒分離が極めて容易となり、また菌体のロスや酵素活性の低下を激減させることに成功し、触媒として 1 年以上の使用が可能である。ラセミ化反応についてはラクトンを開環することなく、触媒量のアルカリでおこなう新法を開発し、酸・アルカリやエネルギーの使用量の



図 4 . 固定化菌体

低減を達成している。有機溶媒についても環境負荷を配慮し、従来法で使用していたハロゲン溶媒を非ハロゲン溶媒に変換している。

### 3. 効果

本技術により、D-PLの実生産において従来法と比較すると、図5に示すように、環境負荷項目に関しては、排水量49%減、廃水BOD値62%減、廃水無機塩61%減、有機溶媒使用量49%減、エネルギー使用量(CO<sub>2</sub>換算)30%減を達成している。ハロゲン溶媒から非ハロゲン溶媒への変換も含め、環境に優しいグリーンケミストリーとなっている。また、製造プロセスの大幅な簡略化により、ほとんどが自動化工程となり要員数の2/3減を達成し、コスト低減の効果も大きい。ラクトナーゼの高い選択性により、従来法に起因する不純物はゼロとなり、さらにD-PLの化学純度および光学純度がほとんど100%となり、D-パントテン酸等の最終製品の品質が向上している。

本技術は1999年夏から本格稼働し、現在までのD-PLの累計生産量は15,000トンである。

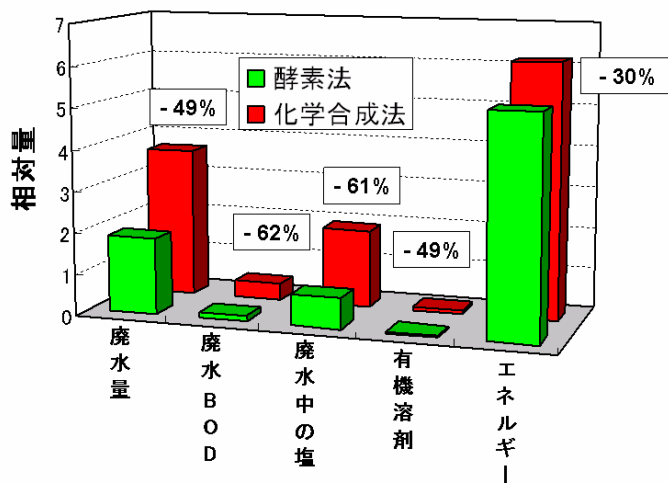


図5. 環境負荷