

鏡像異性体をつくりわける

袖岡 幹子 理化学研究所

鏡像異性体とは

私たちの身の回りにはさまざまなものや、私たちの身体は、分子からできています。ひとつ一つの分子は、炭素、酸素、窒素といった原子が結合してできていて、その結合の仕方の違いによっていろいろな性質が決ま

ります。たとえば、同じ数の原子組成からなる分子でも、そのつながり方によってまったく違う分子になります。このように同じ組成をもっていて構造が違う分子を異性体と呼び、いくつかの種類があります。たとえば、炭素7個と水素14個からなる分子を考えてみます。図1に示すように、いくつかのつな

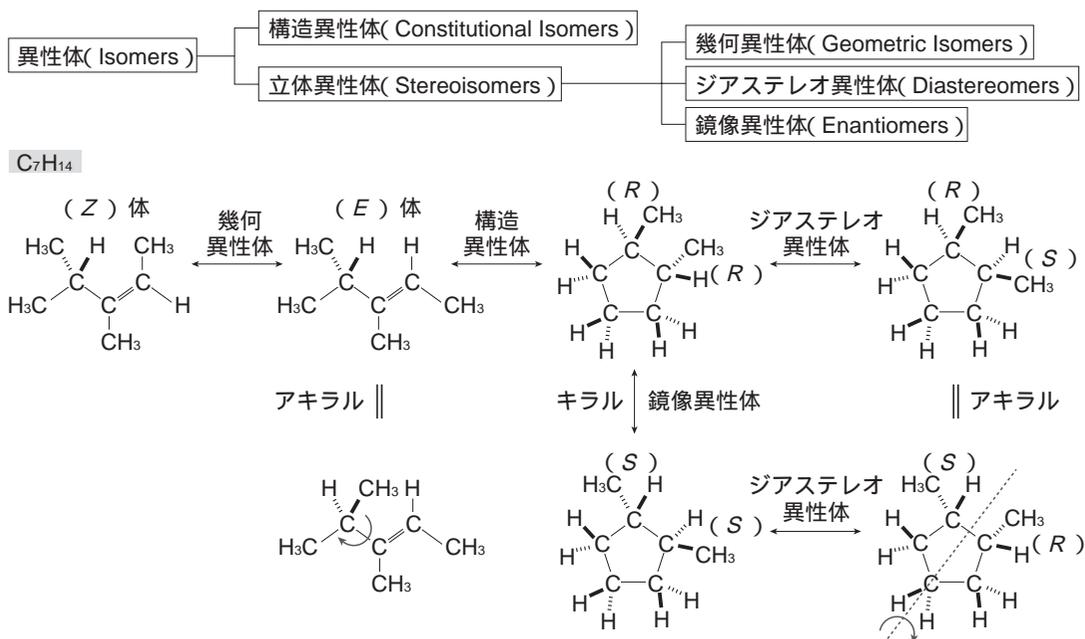


図1 異性体の分類

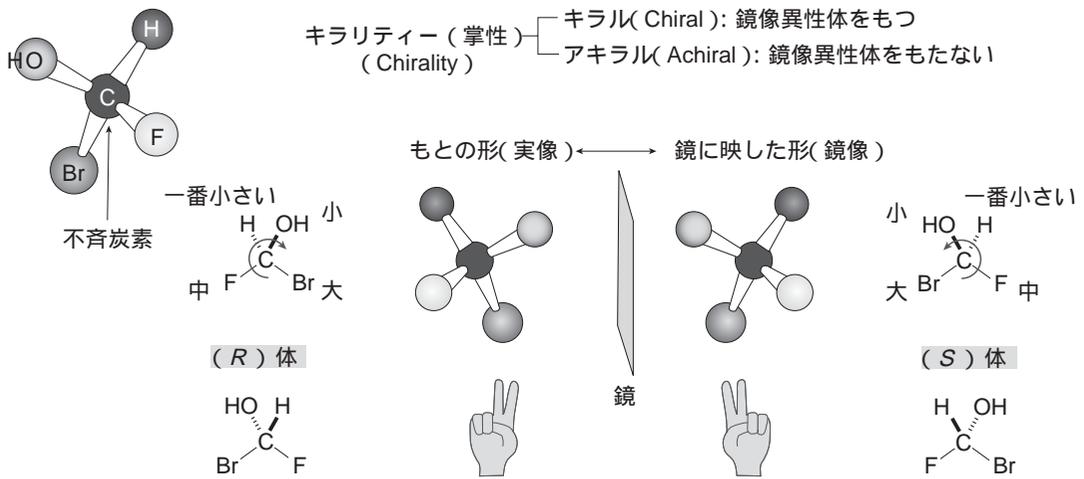


図2 鏡像異性体(Enantiomer)とは? (口絵カラー参照)

がり方が考えられます。直鎖状に炭素がつながって二重結合を一つもつもの、枝分かれしたものの、環状になったものなどです。このように、原子のつながり方が異なる異性体を構造異性体と呼びます。

さらに、同じ原子のつながり方をしているも、そのつながり方に空間的な違いがあると、分子の性質は異なったものとなります。これを立体異性体と呼んでいますが、この立体異性体には3つの種類があります。原子と原子の結合を考えた場合、単結合の周りは回転できますが、2重結合の周りは回転できません。したがって、たとえば2重結合にメチル基が2つしている場合を考えると、メチル基が同じ側についている分子と反対側についている分子は互いにいたりきたりできないため、違う性質を示します。このようなタイプの異性体を幾何異性体と呼んでいます。

また、単結合でつながった5員環の化合物に2つのメチル基がついている場合を考える

と、やはり環の同じ側についている場合と反対側についている場合があります。このようなタイプの異性体はジアステレオ異性体と呼ばれています。

残る鏡像異性体についてももう少し詳しくみてみましょう(図2)。

炭素原子は一般的に手を4本もっていて、4つの原子と結合をつくることができますが、炭素原子に4つの異なる原子または原子団が結合する場合、その結合のしかたによって、図2に示したように2つの違った分子になります。この2つの分子は、ちょうど右手と左手の関係のように、互いに鏡に映った形になりますが、重ね合わせることができません。このような炭素原子のことを「不斉炭素(chiral carbon)」と呼び、このような鏡に映した関係にある異性体を、鏡像異性体(Enantiomer)と呼んでいます。そして、鏡像異性体が存在する分子をキラルな分子、存在しない分子(不斉炭素をもたない分子または不斉炭素をもっていない分子全体として鏡に

映した分子がもとの分子と重なる分子)を、アキラルな分子と呼んでいます。

鏡像異性体の片方だけからなる化合物は光を回転させる性質をもっているため、光学異性体という呼び方をすることもあります。鏡像異性体が光を回転させる方向はお互いに反対なので、両方の鏡像異性体が等量混ざっている場合(ラセミ体という)は打ち消し合って光を回転させる性質を示しません。これに対して、片方の鏡像異性体からなり、光を回転させる性質(旋光度という)を示す化合物は光学活性体と呼ばれます。

不斉炭素原子がどんな掌性(キラリティー)をもつかを表現するとき、一方を(*R*)体、もう一方を(*S*)体と呼びます。たとえば、**図2**に示した左側の分子の場合、炭素原子上の4つの異なる置換基のうち一番小さなもの(この場合は水素)を鏡からみて一番奥に置き、残る3つの置換基の大きさにした

がって大(Br)中(F)小(OH)とたどると、時計回りに回ることになります。このような異性体を*R*体と呼びます。もう一方の右側の分子は、大中小が左回りになり*S*体と呼びます。

鏡像異性体と生物活性

このように異性体にはいろいろな種類があります。分子は、同じ分子組成であっても、それぞれの構造異性体のあいだでは、当然、沸点や融点、極性などの物理的・化学的な性質も違ってきますが、鏡像異性体に関しては、先に述べた光を回転させる性質以外はまったく同じです。しかし、生物に対する作用はまったく違います。

たとえば、植物がつくるカルボン(Carvone)という分子で考えてみます(**図3**)。これは片方の鏡像異性体(*R*体)は、スペアミントの香りとして、逆の鏡像異性体(*S*)体)は



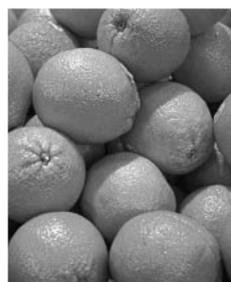
スペアミントの香り



キャラウェイの香り
(ウイキョウ)



レモンの香り



オレンジの香り

図3 鏡像異性体とにおい(スペアミント、キャラウェイ 写真撮影：青木繁伸(前橋市) <http://aoki2.si.gunma-u.ac.jp/BotanicalGarden/>)(口絵カラー参照)

インド料理でよく使うキャラウェイ(ウイキョウ)の香りとして私たちは感じます。

また、リモネン(Limonene)という化合物も、一方はレモンの香り、もう一方はオレンジの香りの成分です(図3)。私たちの鼻のなかのにおい受容体に、においのもととなる低分子化合物が結合することによって、脳に特別な香りとしてその情報が伝わるわけです。微妙な違いですが、受容体はこの2つの鏡像異性体をしっかりと区別しています。2つの分子どうしが相互

作用するとき、相手がアキラルな分子の場合、その相互作用はどちらの鏡像異性体でもまったく同じですが、キラルな分子どうしの場合、相性が違ってきます。

受容体は、不斉炭素をもつキラルなL型のアミノ酸がたくさんつながったたんぱく質からできています(図4)。したがって、受容体たんぱく質との相互作用は2つの鏡像異性体のあいだでまったく違うものとなります。においの受容体に限らず、酵素もDNAも、私たちの身体のなかで活躍している分子のほとんどはキラルです。したがって、においに限らず、生物活性を考える場合、鏡像異性体の区別はとてたいせつです。

医薬品における鏡像異性体の違い

1957年に非常に有名なサリドマイドが睡眠薬として発売されました(図4)。当時は鏡像異性体が大事であることがあまり知られてい

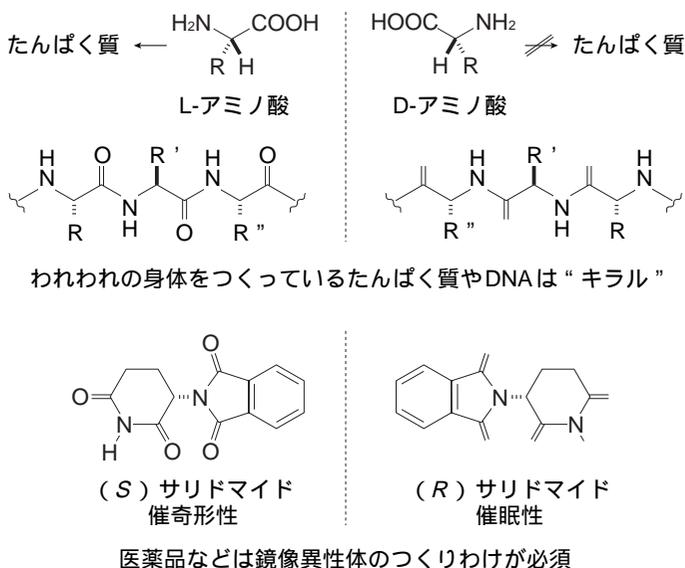


図4 鏡像異性体とアミノ酸、医薬品

なかったため、(R)体と(S)体の等量の混合物(ラセミ体)として合成され、そのまま薬として使われていました。その結果、日本でも多くの妊婦が服用して奇形児が生まれるという悲劇が起こりました。しかし、現在この薬は、抗がん剤として再評価されています。

その後の研究で、催眠作用が強いのはこの薬の(R)体で、催奇形性が強いのは(S)体であるとの報告がなされています。ただし、この分子は体内にはいってから(R)体が(S)体に変化する現象も観察されているため、この薬に関してだけいうと、(R)体だけを合成して薬にすれば奇形児は生まれなかったかは疑問です。しかし、身体に対するはたらきは鏡像異性体どうしでまったく違うということを多くの人々が認識するきっかけとなりました。そのため、薬はラセミ体として開発するのではなく、どちらか有用な鏡像異性体を単