キラリティの基礎および生命のホモキラリティの意義と起源

硲合憲三 Kenso SOAI
東京理科大学理学部応用化学科
名誉教授

川﨑常臣 Tsuneomi KAWASAKI
東京理科大学理学部応用化学科
教授

キラリティは，像とその鏡像とを重ね合わせることができない事象であり，典型的には生命を構成するL-アミノ酸やD-糖に見られる。キラリティを持つ有機化合物の起源および生命が一方のキラリティ（ホモキラリティ）を持つに至ったプロセスに関する研究について解説する。

1　はじめに

ある物質（像）を鏡に映したときの形（鏡像）を元の像と重ね合わせることができないとき，それらはキラル（ギリシャ語の「手」に由来）であると言い，名詞はキラリティである。ちょうど左手（像）を鏡に映すと鏡像が右手の形になり，左右の手は合同ではない関係と同じである。

なお，物質に限らず動きを含めた事象についてもキラリティを有する場合がある。例えば北半球の日本に接近する台風は，上空から見ると常に左回転（反時計廻り）の渦を形成している。なお，南半球では逆の右回転であることが知られている。また，自動車が道路を左側通行するか，右側通行するかもキラリティに関係する事象である。また階段を上がるとき途中で右または左に曲がるときもキラリティが生じている。植物の「つる」が右巻きか左巻きかもしかり，また，そもそも時計廻り，反時計廻りという概念はキラリティそのものである。このようにキラリティは日常生活でもよく見られる事象である。

2　化学におけるキラリティ

化学におけるキラリティは，アミノ酸が直感的に分かりやすい化合物である。地球上の生物のタンパク質を構成する天然アミノ酸20種類のうち，グリシン以外の19種類は驚くべきことにすべてキラルなL型である。また，DNAを構成するデオキシリボースはすべてD型である。この他，生体関連有機化合物の多くはキラリティを持ち，その一方のみが存在する場合が多い。これは，地球上のすべての生物に共通であり「生命のホモキラリティ」と呼ばれている（図1a）。次にキラルな分子になる条件を説明する。図1に示すアラニン分子の中心の炭素原子に結合している4つの置換基または原子，すなわちアミノ基，カルボキシ基，メチル基および水素原子は互いに相異なるので，アラニン分子には像と鏡像を重ね合わせることができないキラリティが生じ，それぞれを鏡像異性体（または光学異性体，エナンチオマー）と呼び，中心の炭素原子を不斉（ふせい）炭素原子と言う（図1b）。なおL-アラニンは，*RS*表示法[*1]では（*S*）-アラニンと表記される。*RS*表示法では，不斉炭素原子1個ずつを帰属するので，複数の不斉炭素原子を持つキラル化合物でも絶対配置を表現することができる。

なお，像と鏡像が重ならないことがキラリティを持つ条件であるので，不斉炭素原子を持たなくてもキラルなアレン，ビナフチル，ヘリセン，リン化合物等が知られて

＊1 *RS*表示法：不斉炭素原子1個ずつの絶対配置表示法。不斉炭素原子の4つの置換基に優先順位則により順序をつける。順位則（概略）は原子番号が大きいもの順，二重結合は相手原子との2個の単結合とみなす。原子番号が同じ場合はその先に結合している原子のうち原子番号が大きいものから順次比較して順位を決める。最下位を遠くに配置したとき，手前の1, 2, 3位が時計廻りならば*R*，反時計廻りならば*S*と帰属する。

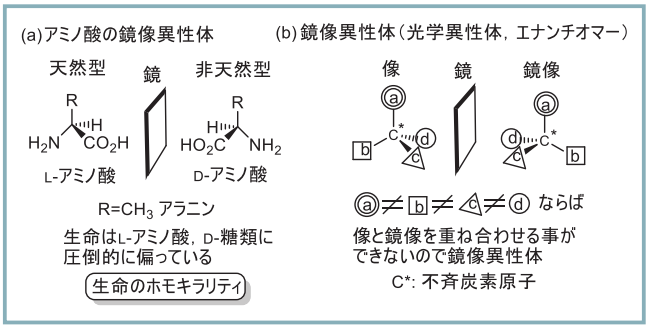


図 1　（a）アミノ酸の天然（L）型と非天然（D）型の鏡像異性体および生命のホモキラリティ。（b）炭素原子に結合する 4 つの置換基（原子）が互いに異なれば不斉炭素原子であり，鏡像異性体となる

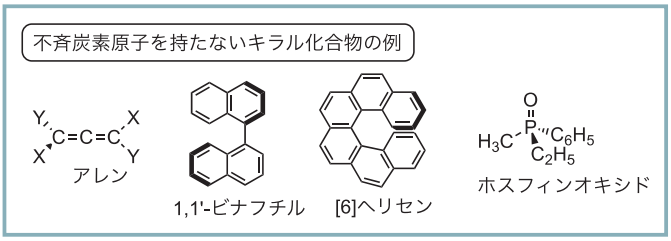


図 2　不斉炭素原子を持たなくても，像と鏡像が重ならない場合はキラル化合物になる

いる（図 2）。

3　分子キラリティの研究事始め

分子キラリティの研究は，19 世紀初期にフランスのマリュスが，単一の平面の振動面をもつ平面偏光の研究を行い，続いてアラゴは平面偏光が水晶を通過するとその振動面が回転すること（旋光性）を見いだした。左旋性と右旋性の水晶があるが理由は謎であった。さらにビオーは，生物に由来する多くの物質が旋光性を示す（光学活性と呼ばれる）ことを見いだした。当時は生命関連物質ならば光学活性で，光学活性ならば生命関連物質であると両者がほぼ同義語とみなされていた。その後，水晶の半面像（結晶形が像と鏡像の関係にあって重ならないもの）と旋光性の方向との関連が明らかにされ，右旋性を示す右（*d*）水晶と左旋性の左（*l*）水晶の存在が認識された。

さらに 1848 年，パスツールがきわめて重要な発見を報告した。ワイン醸造時に析出する酒石酸には，光学活性であるものと，旋光性を示さない光学不活性であるものが知られていた。パスツールは光学不活性な酒石酸アンモニウムナトリウムを結晶化させ，生じた結晶を観察したところ半面像であることに気付き，両方の半面像を分別してそれぞれを溶液にして旋光性を測定した。その結果，一方が右旋性，他方が左旋性でその大きさが同等であることを明らかにした。この発見で，旋光性の左右は，分子構造の非対称性（キラリティ）に由来することが明らかとなった。それぞれの非対称な分子は，分子式，分子量，融点，沸点は同じで旋光性の方向が逆で大きさが等しく，鏡像異性体である。また，両方の鏡像異性体が等量ずつ混ざったものがラセミ体であり，旋光性を打ち消し合って示さない。パスツールの実験により分子キラリティの研究が始まったと言える。特筆すべきは，パスツール自身，生体分子のキラリティが偏っている起源を探る目的で，反射鏡を用いて植物に逆回転の太陽光を照射したり，強力な電磁石の磁場中で結晶化を行ったりした（但し明確な結果は得られなかった）ことを講演で述べている。従って，

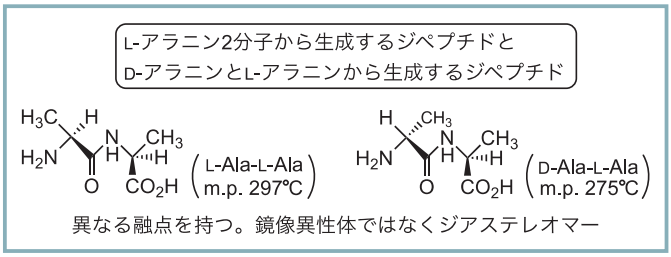


図3　生体分子のホモキラリティの重要性
L-アミノ酸のみから生成するペプチドやタンパク質は，DとL-アミノ酸から生成するものとは大きく異なるジアステレオマーとなる。

ホモキラリティの起源の解明研究を明確な意図を持って行ったのはパスツールが初めてであると言え，由緒正しい研究者により始められた歴史を持つものである。1874年，ファントホッフとルベルが，それぞれ炭素正四面体を提唱し，4つの置換基が互いに異なれば不斉炭素原子になるという概念が明確化された。これ以降現在に至るまでホモキラリティに関わる研究は，化学における根源的な課題の1つとして活発な研究が行われている。

4　生体分子のホモキラリティが生命維持と生命の起源に必須である理由

地球上の全ての生命を構成する天然アミノ酸がL型で，糖類はD型であること（生命のホモキラリティ）がわかったが，実は生体分子のホモキラリティは生命の起源および維持に必須なのである。

アミノ酸がペプチド結合で縮合するとペプチドやタンパク質となる。タンパク質には生命活動の維持に重要である酵素作用を発現するものが多く知られている。タンパク質はL-アミノ酸と（像と鏡像を重ね合わせることができる）アキラルなグリシンから構成されているが，もし，D-アミノ酸が構成ユニットとして不規則に含まれたらどうなるであろうか。握手するとき同じ（右）手どうしで行うのは通常であるが，右手と左手で行おうとすると大きく異なる形態となる。

握手と同様に，L-アラニンとL-アラニンが縮合したジペプチド（L-Ala-L-Ala）と，D-アラニンとL-アラニンからなるジペプチド（D-Ala-L-Ala）との関係は，分子式や分子量は同じであるが融点が異なり，鏡像異性体ではないのでジアステレオマー*2となる（図3）。従ってL-アミノ酸から構成されるタンパク質にD-アミノ酸が不規則に混ざると，タンパク質全体の形（コンフォメーション）が変化して正常な酵素作用の発現ができず，生命活動は維持できない。

遺伝情報を司るDNAの構成成分であるD-デオキシリボースはキラリティを持つため，DNAが規則正しいらせん構造となり細胞内にコンパクトに収まることができる。

5　不斉自己触媒反応を用いるホモキラリティの起源探究

生命に見られるL-アミノ酸やD-糖類をはじめとするホモキラリティは如何にして成立したのか。これはパスツール以来，多くの科学者が興味を持って現在に至るまで研究に取り組んでいる根源的な課題である。そもそも一般に有機化学反応において，キラルな要因なしで反応させると，生成物は2つの鏡像異性体の等量混合物であるラセミ体となってしまう。したがって，最初のキラルな有機化合物がどうやって生成し，そのキラリティの偏りが如何に増幅してホモキラリティに至ったのかの解明を目指す研究が，深い関心を集めている。

有機化合物のキラリティの起源として，これまでに円偏光や水晶などのキラル無機結晶が提唱されてきたが，これらの起源により有機化合物にもたらされるキラリティの偏り（鏡像体過剰率 % ee*3）はきわめて

*2 ジアステレオマー：立体異性体のうち鏡像異性体でないものを指す。シス-トランス異性体もこれに含まれる。

*3 鏡像体過剰率：試料中の2つの鏡像異性体の存在百分率の差（enantiomeric excess）で，% eeで表す。98 % eeは99:1，90 % eeは95:5，10 % eeは55:45である。

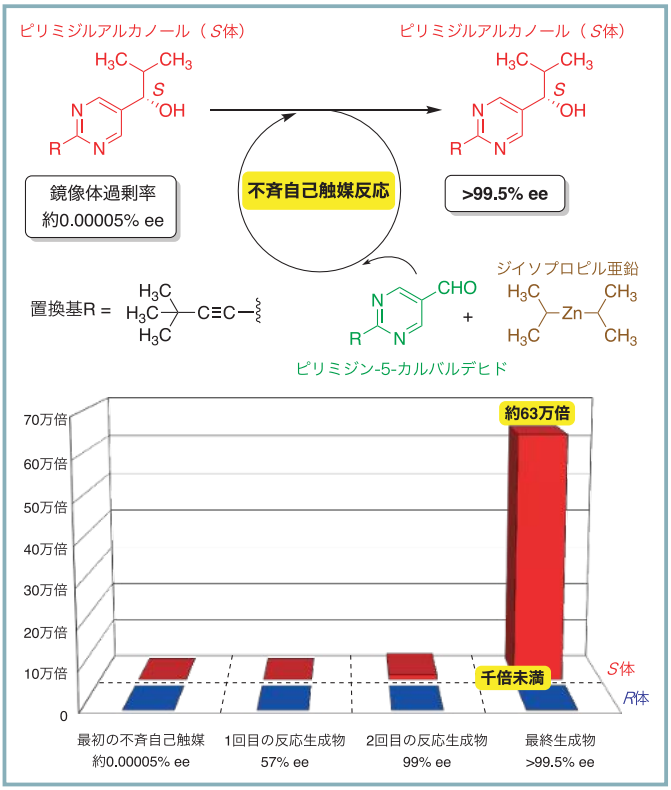


図 4　鏡像体過剰率が増幅する不斉自己触媒反応（砂合反応）
極微小 ee の（*S*）-ピリミジルアルカノールが不斉自己触媒となり，反応中に自己増殖しつつ＞99.5 % ee に到達する。*S* 体が約 63 万倍増殖するのに対し *R* 体は 1000 倍未満である。

小さく（通常 2 % ee 程度以下），生体分子に見られる高い鏡像体過剰率との関連が長年にわたって不明であった。

5.1　不斉自己触媒反応[1)]

不斉自己触媒反応は，キラルな生成物が触媒として作用して自己と同一構造・同一絶対配置を持つキラル化合物を与え，キラル化合物が自己増殖するものである。

筆者らは，キラルなピリミジルアルカノールがピリミジン-5-カルバルデヒドとジイソプロピル亜鉛の反応において不斉自己触媒として作用し，自己と同一構造・同一絶対配置をもつ生成物を与えることを見いだした。

さらに，鏡像体過剰率が低い不斉自己触媒を用いても自己増殖しつつ鏡像体過剰率が向上することも見いだした。最初に約 0.00005 % ee（これは，2 つの鏡像異性体が 500 万個ずつあって，その差が僅か数分子というオーダー）という極微小のキラリティをもつ *S* 体の不斉自己触媒を用いて反応を行い，さらに生成物を次の反応の触媒として用いる 2 回の連続的不斉自己触媒反応を行ったところ，鏡像体過剰率は 99.5 % ee 以上に到達した（図 4）。

この過程で最初に僅かに優勢であった *S* 体は約 63 万倍増殖したのに対し，僅かに劣勢であった *R* 体の増殖は 1000 倍未満であった。これにより，最初に僅かでもキラリティの偏りがあれば，キラル化合物が自己増殖しつつキラリティの偏りが増幅して，ほぼ一方の鏡像異性体に至る反応が現実に存在することが明らかになった。

5.2　不斉無機結晶をホモキラリティの起源とする不斉自己触媒反応[2)]

不斉自己触媒反応を用いてホモキラリティの起源の探究を行った。ピリミジン-5-カルバルデヒドとジイソプロピル亜鉛とをキラリティの起源存在下で作用させ，生成するピリミジルアルカノール（の

亜鉛アルコキシド）に生じたわずかなキラリティの偏りを不斉自己触媒反応より増幅させると，キラリティの起源に対応した絶対配置を持つピリミジルアルカノールが高い鏡像体過剰率で生成するはずである。

水晶は二酸化ケイ素の結晶であり，キラルな無機結晶である。水晶が有機化合物のキラリティの起源であることを目指す研究は古くから報告されているが，有機化合物に誘導されたキラリティは，検出限界以下かきわめて微小であった。そこで，水晶存在下でピリミジン-5-カルバルデヒドとジイソプロピル亜鉛を反応させた後，引き続き不斉自己触媒反応を行った。その結果，右（*d*）水晶存在下では（*S*）-ピリミジルアルカノールが，左（*l*）水晶存在下では（*R*）-アルカノールがきわめて高い鏡像体過剰率で生成した（図5）。これにより，水晶のキラリティと高い鏡像体過剰率のキラル化合物とを初めて関連付けることができた。

辰砂（HgS）は古くから顔料等として用いられてきたらせん構造を持つキラルな無機結晶である。左巻き（*M*）-辰砂存在下では*S*体のピリミジルアルカノールが，右巻き（*P*）-辰砂存在下からは*R*体のアルカノールがいずれもきわめて高い鏡像体過剰率で生成した。また，石膏（硫酸カルシウム二水和物）は，キラル結晶ではないが，へき開面がキラルな面となり，その面上にピリミジン-5-カルバルデヒドを擦り付け，ジイソプロピル亜鉛を気相状態で作用させるとへき開面のキラリティに相関した絶対配置を持つピリミジルアルカノールが高い鏡像体過剰率で生成する。以上，キラルな無機結晶（ミネラル）と不斉自己触媒反応が組み合わさると有効なホモキラリティの起源となることが明らかになった。

5.3　円偏光をホモキラリティの起源とする不斉自己触媒反応[3)]

円偏光は偏光の振動面が回転しつつ進むのでキラルであり，古くから有機化合物のキラリティの起源として研究が行われている。ラセミ体のロイシンに円偏光を照射して光分解すると，残ったロイシンが約2 % eeになることが知られているが，高い鏡像体過剰率のキラル有機化合物との関連付けはされていない。そこで，ラセミ体のピリミジルアルカノールに左（*l*）円偏光（波長313 nm）を照射した後，不斉自己触媒反応を行ったところ，（*S*）-ピリミジルアルカノールが，また逆に右（*d*）円偏光照射からは不斉自己触媒反応後に（*R*）-ピリミジル

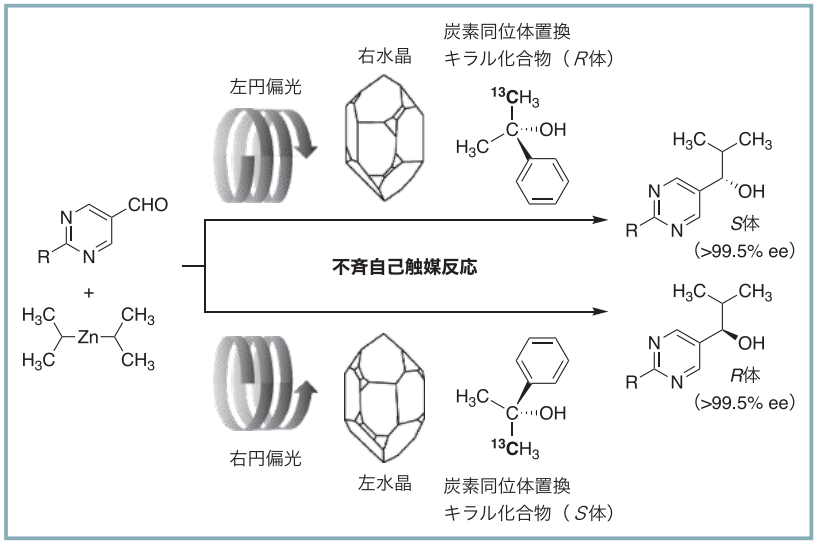


図5　ホモキラリティの起源が作用する不斉自己触媒反応
ホモキラリティの起源と高鏡像体過剰率のキラル化合物とを不斉自己触媒反応によって初めて関連付けた。

アルカノールが，それぞれ99.5 % ee以上というきわめて高い鏡像体過剰率で生成した（図5）。この実験により，円偏光がホモキラリティの起源となり，そのキラリティとキラル化合物の高い鏡像体過剰率とを初めて関連付けることができた。

5.4 同位体置換キラル化合物をホモキラリティの起源とする不斉自己触媒反応[4)]

一見するとキラリティを持たないアキラルな有機化合物でも，元素の同位体で標識するとキラリティが生じるものが多く存在する。しかし，炭素（$^{13}C/^{12}C$），窒素（$^{15}N/^{14}N$）および酸素（$^{18}O/^{16}O$）同位体置換によるキラル化合物の2つの鏡像異性体どうしは，電子ではなく原子核の中性子の個数が異なるだけであり，キラリティの起源になり得るとは全く考えられてこなかった（なお水素同位体では低い鏡像体過剰率の誘導が知られている）。そこで，炭素（$^{13}C/^{12}C$）同位体置換によるキラル化合物存在下でピリミジン-5-カルバルデヒドとジイソプロピル亜鉛とを作用させ，引き続き不斉自己触媒反応を行ったところ，炭素同位体置換キラル化合物に相関した絶対配置を持つピリミジルアルカノールが高い鏡像体過剰率で生成した（図5）。以上のとおり，同位体置換という識別が困難なキラリティの起源も不斉自己触媒反応と組み合わされば有効に作用することが明らかになった。

6 おわりに

キラリティは，はじめに述べたように日常生活においても目で見てわかるものが多くあり，普遍的である。生命を構成する分子には，L-アミノ酸，D-糖類に代表されるように一方の鏡像異性体から成り立っているものが多く，どの生命も同一のキラリティを有するので「生命のホモキラリティ」と呼ばれている。医農薬や香料でキラリティを持つ化合物がキラルな生体と相互作用するとき，鏡像異性体間で生物活性の差が見られることが知られている。

生命ホモキラリティは，生命の維持に必須であり，その起源を探究することは，生命の起源の謎に迫ることにつながる。不斉自己触媒反応（the Soai reaction）では，極微小のキラリティをもつピリミジルアルカノールが，不斉自己増殖しつつその鏡像体過剰率が99.5 % ee以上に到達するので，ホモキラリティに至る強力なモデルと言えよう。以上のようにホモキラリティの意義は深く，その起源を探る研究はサイエンスとして誠に興味深いものと言える。

1）K. Soai, T. Kawasaki, A. Matsumoto, *Symmetry* **2019**, *11*, 694.
2）硤合憲三，川﨑常臣，化学と教育 **2008**, *56*, 384.
3）硤合憲三，松本有正，キラル化学，CSJカレントレビュー13，日本化学会　編，化学同人，**2013**, p. 148.
4）硤合憲三，川﨑常臣，化学 **2009**, *64*, 38.

そあい・けんそう
〔経歴〕1979年東京大学理学研究科博士課程修了（理学博士），同年ノースカロライナ大学博士研究員，81年東京理科大学理学部講師，助教授を経て91年教授，2017年名誉教授。〔専門〕有機合成化学，キラル化学。



かわさき・つねおみ
〔経歴〕2004年東京大学農学生命科学研究科博士課程修了，博士（農学）。同年東京理科大学理学部助手（07年助教，09年講師），12年福井大学工学部准教授，17年東京理科大学理学部准教授，22年教授。〔専門〕キラル化学，不斉合成。



※本稿は化学と教育誌70巻5号pp. 254-257（2022年）より体裁を変更して転載しております。