

# Codex™ パネル

## CODEX™ パネル

- さまざまな機能を持つ各種生体触媒。以下のような性質を意図してあらかじめ調整（プレチューン）されている。
  - 多種類の基質に対応する
  - 各種の立体異性体を生じる
  - 化学反応を（有機物や温度に対して）安定化する
  - 商業規模での製造が可能である
- コンビナトリアル・デザインが配列と機能との関連づけを可能に
- 96ウェルプレートに封入されており短時間でのスクリーニングが可能

## プロセス研究担当者にとっての利点

- 生体触媒反応の経路の実用性を短時間で確認
- 生体触媒の絞り込みにより開発期間を短縮。短縮率は化学反応の最適化に匹敵
- 顧客自身によるスクリーニングだけでなく当社が代行してのスクリーニングも可能
- キラル物質の合成経路から生じる環境への影響とコストを抑え、拡張性を向上

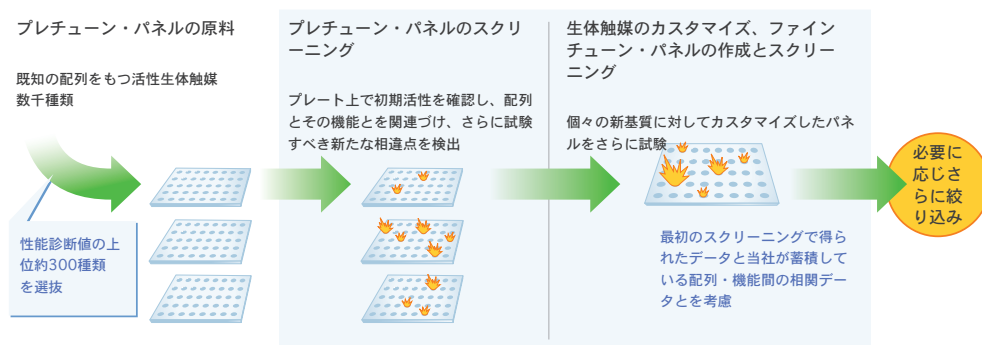
## 背景：生体触媒と化学物質の開発

各種のキラル分子合成法のなかでも費用対効果、環境適合性ともに最高の方法が生体触媒の利用である。生体触媒は、穏やかな反応条件下、室温においても複雑でいてエナンチオ選択性の高い反応を可能にする。しかし、天然の生体触媒の多くは対応基質の種類が少なく、また商業規模の化学反応の条件（溶媒が安定、温度が一定であり、基質と生成物の耐性が高い）では使用できない。生体触媒の機能を向上させる試みのなかから商用価値の高い高性能生体触媒が生まれた事例も多いが、既存の方法では所要時間がネックとなって、医薬品の製造に生体触媒を応用できる範囲は限られたものとなっている。

## CODEX™ パネル：次世代の生体触媒技術

今回発売する当社独自の生体触媒セットは多種類の基質の試験に対応できるようあらかじめ調整（プレチューン）されており、その機能は医薬品の製造工程で用いられる反応条件のもとでも発揮される。とりわけ重要な性質は、目的とする基質への適用に特化（ファインチューン）した生体触媒候補を設計するうえで指針となる、配列と機能との関連づけである。ある特定の反応に適する生体触媒を得るまでの開発期間はこの新技術により大幅に短縮される。プロセス研究担当者がCodex™パネルによる最初のスクリーニングからキログラム単位の目的物質を得るまでの期間は数か月である。製造工程の性能要件の達成に必要なであれば、当社独自の定向進化技術により生体触媒をさらに絞り込むこともできる。（参考文献：Fox et al., Nature Biotechnology, 25, 338-344など）

### CODEXパネルの概要 — プレチューン・パネルとファインチューン・パネル



## プロセス研究担当者のための一体型ツール

販売中または開発中のCodex™パネルは5種類の酵素を網羅している。製造可能な物質は下表のとおりである。

酵素の分類	代表的な生成物
ケトレダクターゼ (Codex™ KRED)	キラルアルコール
アシラーゼ (Codex™ Acylase)	アミドの分割により得られるキラルアミン、エステルを分割により得られるキラルアルコール
エンレダクターゼ (Codex™ ERED)	$\alpha$ 型、 $\beta$ 型のキラルなケトン、エステル、ニトリル
トランスアミナーゼ (Codex™ ACY)	キラルアミン
ハロヒドリンデハロゲナーゼ (Codex™ HHDH)	キラルなハロヒドリン、シアノヒドリン、アミノアルコール、エポキシド、ジオール

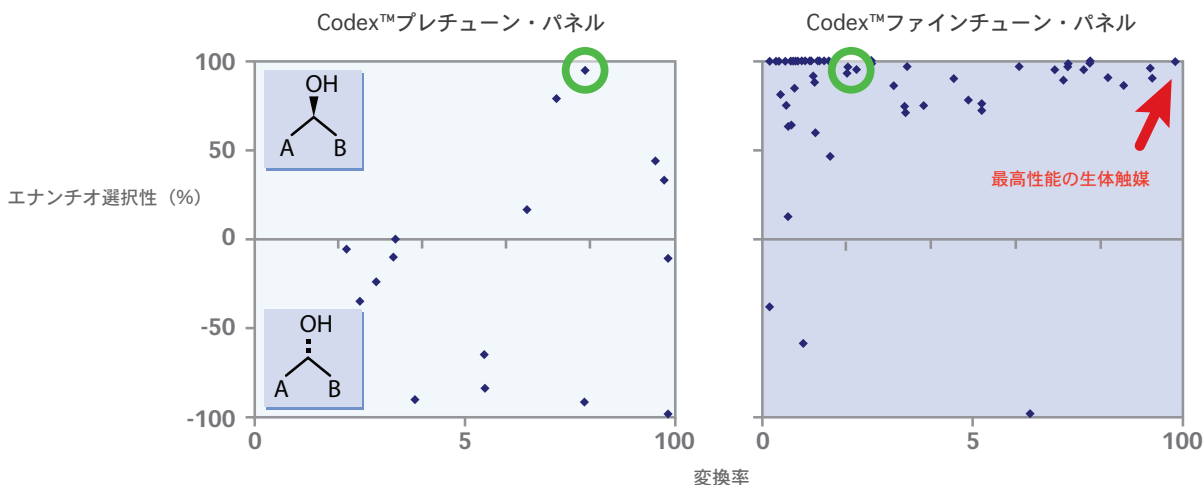
プロセス研究の初期段階、ある特定のプロジェクトの出発原料をグラム単位で得るための初期反応経路を探索する段階で、複数のCodex™パネルを統合することができる。パネルに含まれる生体触媒を用いて得られるキラル物質はエナンチオ選択性が95% eeを上回ることが多い。そのため、プロセス研究の初期段階を実施できるようになるまでの反応規模への拡大は速い。プロジェクトが進み、より多くの材料をより効率的に得ることが必要になった段階で、Codex™パネルから得られた情報をもとにして活性とエナンチオ選択性とがともに高いファインチューン・パネルを作成する。商業規模で

の製造を行なう段階では生体触媒をさらに絞り込むことができる。この段階では通常、基質の添加量100~200 g/Lに対し酵素の添加量はわずか1 g/L、生成物のエナンチオ選択性は100% eeに近い。なお、Codex™パネルによるスクリーニングはプロセス研究担当者が自社で行なってもよい。各パネルには、細胞可溶化物をあらかじめ封入した96ウェルプレートが1~3枚入っている。このプレートに基質と溶媒、そして(必要であれば)補酵素を加えると反応が進行する。反応後、目的の物質を定量する。当社がスクリーニングを代行し、結果を通知することもできる。

## 成功実績

Codex™パネルは商業的価値の高いプロジェクトですでにいくつかの使用実績がある。一例として、Codex™ KREDパネルを利用して進められたプロジェクトを以下に示す。製薬企業が大規模なスクリーニングを行なったところ目的の活性をもつケトレダクターゼは見つからず、天然酵素を対象とした当社のスクリーニングも同じ結果に終わった。ところが、Codex™ KREDパネルによるスクリーニングでは、エナ

ンチオ選択性や活性が互いに異なる複数の生体触媒が特定された。このプレチューン・パネルから得られた配列とその活性との相関データをもとに新たな生体触媒パネルを作成した後、意図する化学反応に適するようこのパネルをカスタマイズした。得られたファインチューン・パネルに含まれる生体触媒の多くに、著しく高いエナンチオ選択性と活性が認められた。



Codex™パネルによる、エナンチオ選択性、活性ともに高い生体触媒の特定。円で囲んだ生体触媒はプレチューン・パネルでもっとも性能の高かったものであり、ファインチューン・パネルではこの生体触媒を対照として用いた。高性能の生体触媒を容易に特定できるよう、ファインチューン・パネルでのスクリーニングでは条件をより厳しくした。もっとも性能の高かった生体触媒を矢印で示す。この生体触媒はエナンチオ選択性がきわめて高く、基質分子の変換率も100%に近い。