

ベンゼンを一段階でフェノールに選択的に変換するバイオ触媒の開発に成功
—新規フェノール合成法への応用に期待—

【概要】

名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻の研究グループ（渡辺芳人教授、荘司長三准教授ら）は、酵素の誤作動を引き起こす化学物質を利用して、発癌性物質として知られるベンゼンを常温常圧の温和な条件下でフェノールに変換するバイオ触媒を開発しました。

酵素は、鍵と鍵穴の関係で説明されるように、酵素の鍵穴に合致する化学物質のみを対象とした物質変換を行います。酵素の鍵穴の形状に近いダミー化合物を酵素に結合させると酵素が誤作動し、鍵穴とは全く異なる形の化学物質を変換できるようになることを明らかにしました。今回、食用油に含まれる飽和脂肪酸を選択的に水酸化するシトクロム P450BM3 と呼ばれる細菌の持つ酸化酵素に、誤作動を引き起こす化学物質を作用させ、ベンゼンを高選択的にフェノールに変換することに成功しました。最も単純な構造の芳香族炭化水素のベンゼンは、非常に安定で反応性が乏しく、ベンゼンからフェノールを工業的に合成する反応は、クメン法と呼ばれるクメンを反応中間体として経路する多段階反応で、高温高压で行われるのに対し、今回開発した手法では、一段階の反応かつ室温でベンゼンをフェノールに変換することが可能です。フェノールは、医薬品や合成高分子、顔料の原料として広く使用されている化合物で、ベンゼンからフェノールを合成する工業手法への応用が期待されます。

本研究成果は、平成 25 年 5 月 7 日（火）にドイツ化学会誌「*Angewandte Chemie International Edition*」のオンライン版に掲載されました。

【ポイント】

1. 常温常圧の温和な条件でベンゼンを直接的にフェノールに変換することに成功
2. 生成物のフェノールがさらに酸化されてしまう過剰酸化反応を抑制することに成功
3. デコイ分子（疑似基質）を用いることにより天然に存在する酵素をそのまま利用可能

【背景】

ベンゼンはもっとも単純な構造を持つ安定な芳香族化合物で、ベンゼンをフェノールに変換する工業的手法は、ベンゼンを 250°C、30 気圧でプロピレンと反応させてクメンに変換し、クメンを酸化してフェノールを合成するクメン法が主流である。クメン法は、ベンゼンを高温高压で反応させる必要があるだけでなく、副生成物として多量のアセトンが生成してしまうため、ベンゼンを出発物質とする新たなフェノール合成法の開発が求められてきた。また、ベンゼンを水酸化して得られるフェノールは、ベンゼンよりも酸化されやすく過剰酸化物を形成してしまうことが多いため、フェノールの過剰酸化反応をいかにして抑制するかも大きな課題となっていた。

【研究の内容】

長鎖脂肪酸を水酸化するシトクロム P450BM3 と呼ばれる酸化酵素に、長鎖脂肪酸に構造がよく似た疑似基質(デコイ分子)を取り込ませることにより引き起こされる酵素の誤作動を利用して、ベンゼンをフェノールへと変換するバイオ触媒を開発した。我々の開発した反応系は、常温常圧の温和な条件でベンゼンをフェノールに変換する反応を毎分 120 回転で触媒する強力な酸化力を持ちながら、生成したフェノールは反応できない仕組みとなっており、フェノールを選択的に生成することが可能である。また、天然に存在する酵素を改変する場合、蛋白質を構成するアミノ酸を遺伝子操作により違うアミノ酸に置き換える変異導入と呼ばれる手法が一般的であるが、今回の反応系は、天然の酵素をそのまま用いることが可能で、変異導入にかかる時間とコストを大幅に削減することにも成功している。

【成果の意義】

今回開発したバイオ触媒系は、常温常圧の温和な条件でベンゼンを直接的にかつ選択的にフェノールに変換できることから、フェノールの新規合成法としての応用展開が期待できる。また、デコイ分子(疑似基質)を用いる手法は、天然に存在する酵素をそのまま利用可能で、遺伝子操作をして酵素自体を改変する必要がない全く新しい概念の酵素利用手法を確立した。

【用語説明】

シトクロム P450:生物界に広範に存在し、薬物代謝や解毒、ホルモンの生合成など多岐に渡る生命現象を支える強力なヘム(鉄ポルフィリン錯体)酵素群で、不活性な有機基質を水酸化することができる。

水酸化反応:-CH 結合に酸素原子を挿入して-C-OH(アルコール)に変換する反応。

長鎖脂肪酸:アルキル鎖の鎖長が 11 以上のアルキルカルボン酸。鎖長が 16 のパルミチン酸や 18 のステアリン酸などは大豆油に含まれている。

シトクロム P450BM3:巨大菌由来のシトクロム P450 で、長鎖脂肪酸を水酸化する。シトクロム P450 の中でも最大の酸化活性(最大毎分 15000 回転)を持つ。

デコイ分子(疑似基質):酵素は、鍵と鍵穴の関係で説明されるように、酵素の鍵穴に合致する化学物質のみを対象とした物質変換を行う。酵素が対象とする化合物に構造がよく似たダミー化合物(これをデコイ分子(疑似基質)と呼ぶ)を酵素に結合させると酵素が誤作動し、鍵穴とは全く異なる形の化学物質を変換できるようになる。シトクロム P450BM3 の場合には、長鎖脂肪酸に構造がよく似た化合物であり、後述するパーフルオロアルキルカルボン酸がデコイ分子として機能しシトクロム P450BM3 の誤作動を引き起こす。

パーフルオロアルキルカルボン酸:アルキルカルボン酸のアルキル基のすべての水素原子がフッ素原子に置換された化合物。フッ素原子の原子半径は(42pm)で水素原子(53pm)と非常に近い。

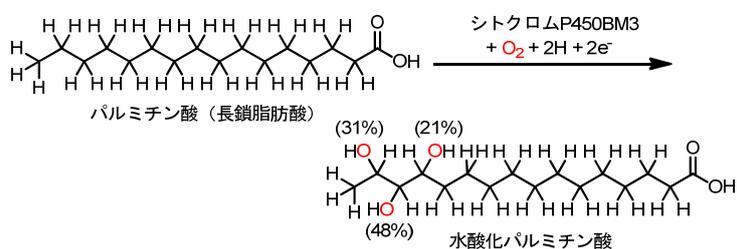
ベンゼン: C_6H_6 の分子式の最も単純な構造を持つ芳香族炭化水素。発癌性物質としても知られている。

フェノール: ベンゼンの一つの C-H 結合が C-OH に置き換わった芳香族化合物。フェノールは、医薬品や染料、合成高分子の原料として、広範に用いられている重要な合成化学原料である。

【論文名】

Angewandte Chemie International Edition (Wiley-VCH) アンゲヴァンテ・ケミー・インターナショナル・エディション

通常の長鎖脂肪酸の水酸化反応



デコイ分子存在下でのベンゼンの水酸化反応 (誤作動)

