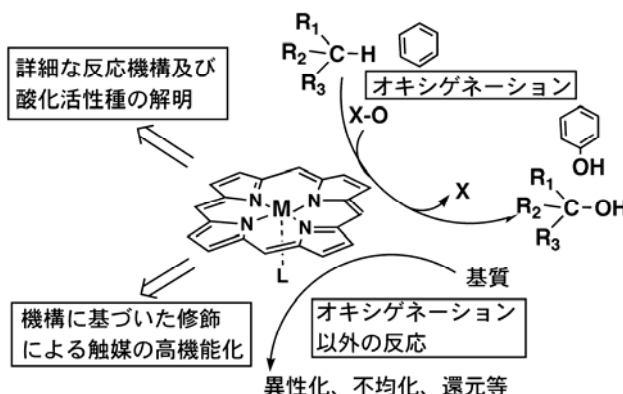


ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-14. 生物無機化学
小項目	1-14-7. ヘム酵素モデル

概要（200字以内）

シトクロム P450 を初めとする酸化還元に関わるヘム酵素の機能への興味から活性中心の金属ポルフィリンの酸化触媒機能に関わる研究は盛んに行われてきている。P450 の構造と機能の関連に関する酵素の化学に寄与する研究、基質認識や反応補助基導入により、高度機能化モデルの開発、不活性基質の高効率



酸化触媒系への展開が期待される。また、機構解明が進んでいないヘム酵素に関するモデルからのアプローチも現在進展中で今後の発展が待たれる。

現状と最前線

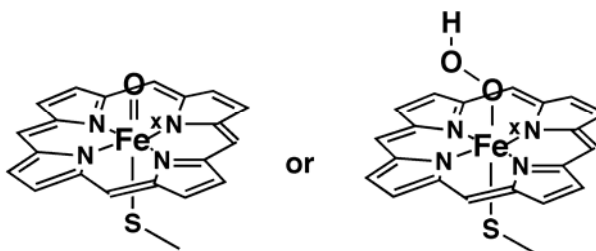
ヘム酵素のモデル研究については、従来、シトクロム P450 や含ヘムペルオキシダーゼ・オキシダーゼの高い酸化反応性や反応の多様性等、反応機構への興味から、その化学を明らかにすること、及び触媒としての応用を目的として、活性中心であるヘムとそのアナログの酸化触媒能について広範に研究が展開されてきた。

1. シトクロム P450 モデル

酸素分子を2電子を用いて活性化することで、酸化に不活性なアルカンや芳香環を容易に且つ選択的に水酸化を行うシトクロム P450 は、従来の化学反応系では再現できない強力な反応を行うところに興味を持たれた。したがって、まず反応モデルとしては、鉄ポルフィリンを初めとする金属ポルフィリンに、ペルオキシドを初めとする様々な酸化剤を用いて同様の活性種を生成させ、触媒的に類似反応を起こさせる研究が盛んに行われてきた。その結果エポキシ化およびアルケンより酸化が容易な基質酸化に関しては、優れた触媒的反応系が比較の数多く見出されて来ている。しかし、P450 本来の特徴といえるアルカンや芳香環の水酸化に関しては、触媒回転数や反応速度あるいは選択性において酵素に匹敵するものは極めて僅かの例しか開発されていないのが現状である。 Breslow らにより、基質認識能も付与した金属ポルフィリンの行う位置選択的なステロイド酸化が報告されており、今後このような酵素に一步踏み込んだモデルの展開が期待される。

また、体内で P450 の行っている医薬品の代謝物生成を同様に行えるようなモデルは、医薬品開発に必要な代謝物の大量調製ができる意義があるが、この視点での開発も進んでいない。

次に、P450 の反応機構への寄与を目的とした研究として活性種の生成過程および活性種の構造解明を詳細に検討するモデル研究も進展してきた。特に鉄上での酸素分子の O-O 結合開裂の様式、およびその後生成する高原子価オキソ鉄ポルフィリンの構造と反応性については Groves ら初めとして盛んに研究されており、ヘムの酸化触媒機構の理解に大きな役割を果たしている。ただし、P450 活性中心構造の大きな特徴であるチオレート軸配位子を有した状態での検討は、酸化に安定なチオレート配位合成ヘムの報告に限られており、軸配位子までを考慮した P450 モデルによる活性種関連研究はまだ十分ではない (図)。最近ようやく酵素自身における活性種研究に新たな進展が見られ、それらの研究と関連させながらの研究が待たれる。



シトクロムP450の推定活性種

## 2. その他のヘム酵素モデル

ペルオキシダーゼモデルについては、P450 モデルを兼ねるような形で報告されていることが少なくない。ペルオキシダーゼ・カタラーゼモデルとして、最近 O-O 結合切断を補助する官能基を分子内に配置した金属ポルフィリンによる効率的な酵素類似反応系が報告されている。また、呼吸鎖末端において酸素分子を 4 電子還元するシトクロム c オキシダーゼは、ヘムとごく近傍の銅錯体が協調的に働いて機能していると考えられており、その機構解明のために、ヘムと銅錯体を結合させたモデルの開発と機能解析が近年内外で行われている。

なお最近、ポルフィリンと異性体等類縁関係にある大環状分子の金属錯体を従来のヘム酵素モデル系に当てはめ、その機能の金属ポルフィリンとの比較研究が進められている。

References for review (a) Meunier, B.; Robert, A.; Pratiel, G.; Bernadou, J. In *The Porphyrin Handbook*; Kadish, K. M., Smith, K. M., Guillard, R., Eds.; Academic Press: San Diego, 2000; Vol. 4; pp 119-187; (b) Groves, J. T.; Shalyshev, K.; Lee, J. In *The Porphyrin Handbook*; Kadish, K. M., Smith, K. M., Guillard, R., Eds.; Academic Press: San Diego, 2000; Vol. 4; pp 17-40.

### 将来予測と方向性

- ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題

基質認識能を持つ汎用性ある P450 モデルの開発、反応補助基による金属ポルフィリン触媒能の高度効率化、一原子酸素添加以外の P450 機能のモデル研究、センサー機能モデル研究

- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

チオレート軸配位子までを考慮した活性種構造の詳細な解明、

アルカンや芳香環の選択的高速酸化を、高い触媒回転数で実現できる P450 モデル系の開発

### キーワード

金属ポルフィリン、アルカン酸化、酸化活性種、触媒、シトクロム P450

(執筆: 樋口恒彦)