

昆虫の生物機能を生体触媒に用いた 新規機能性分子ナノカーボンの生産

宇佐見 享 嗣*

Bioproduction of Functional Molecular Nanocarbons Using the Insects' Xenobiotics Metabolism

Atsushi USAMI*

In-flask chemical reactions, often facilitated by specially designed reagents and catalysts, have enabled the synthesis of many functional molecules and advanced materials, including nanocarbon systems. On the other hand, individual organisms such as insects can be viewed as natural, high-density “microreactors” equipped with xenobiotic-metabolizing enzymes capable of selective transformations. Here, we show that molecular nanocarbons — nanometer-sized carbon materials built from polycyclic aromatic hydrocarbon frameworks — can be diversified via biotransformation in *Spodoptera litura* larvae. Mixed-substrate feeding of [6]MCPD with carbon nanorings [n]CPP ($n = 5-7$) reproducibly altered the metabolite profile and generated additional oxygenation-consistent products, indicating that *in vivo* selectivity can be tuned by co-presenting substrates within the enzymatic reaction field. This insect-based approach offers a low-waste, one-step route to diversify non-natural nanocarbon scaffolds and broadens the accessible chemical space for materials chemistry and future bio-enabled synthesis.

1. 背景

既存の機能性分子の代表例として、我が国が世界トップレベルの開発技術と研究蓄積を有するナノカーボン材料が挙げられる。フラーレン、カーボンナノチューブ、グラフェン、さらには分子ナノカーボンに至るまで、その優れた電子・光・機械特性を基盤として、材料科学・エレクトロニクス・触媒・バイオ関連領域へ幅広く展開されてきた。近年、これらナノカーボン材料へ官能基を精密に導入することで、蛍光や発光、電荷移動特性、分子認識、溶解性・分散性など、新たな物性や機能の発現が相次いで見出されている。一方で、機能発現の鍵となるのは「どこに、どの官能基を、どの立体で」導入するかという分子レベルの精密性であり、位置選択性・立体選択性・官能基特異性が同時に求められる分子の合成は依然として難易度が高い。一般に、こうした精密官能基化は保護基操作や前駆体調製を含む多段階合成に依存しやすく、工程数増加に伴うコスト上昇、溶媒・試薬の大量使用、精製負担の増大、さらには廃棄物処理の問題が顕在化する。そのため、高選択性を保ちつつ工程を短縮し、廃棄物を最小化できる新たな反応システムの開発が強く求められている。

本研究は、ナノカーボン化学に代表される機能性有機物質創製の分野に、「生物による物質変換・創製技術」を本質的に融合させることで、従来の化学触媒では到達しにくい選択性を生体反応場の力で実現し、社会的・経済的意義の高い効率的プロセスへ転換することを狙う。すなわち、精密官能基化を“多段階で作り込む”発想から、“生体触媒が一段階で作り分ける”発想へとパラダイムを移すことで、ナノカーボン分子創製の選択肢を分野全体に提供できる全く新しい研究領域を拓く。本研究では、物質科学と昆虫学を独創的・先駆的に接続し、昆虫体内の異物代謝系を「設計可能な反応場」として捉え直すことで、学術的基盤の構築と新たな昆虫バイオテクノロジーの創出を目指す。これにより、世界的な昆虫研究の最前線を牽引すると同時に、ハスモンヨトウ幼虫などの農業害虫を益虫とみなし生体触媒として利用するという新概念を提示し、有機合成が抱える天然資源の持続的利用という課題にも貢献できる。さらに、工程短縮と廃棄物最小化を両立する環境適合性の高い低環境負荷型の物質生産の基盤技術の確立に資するものであり、持続可能な材料生産の実装に向けた新しい道筋を示す。

2. 実験と結果

本研究では、ハスモンヨトウ幼虫の異物代謝系（とくにP450）を「生体内反応場」として活用し、分子ナノカーボンの精密官能基化を混合基質条件で誘導することを狙った。単一基質の変換（[6]MCPD → [6]MCPD-oxylene）により¹⁾、昆虫体内で非天然由来分子に対する位置選択的変換が成立すること、さらに反応に関与する標的酵素（CYP6AE70）が同

2026年3月3日 受理

* 豊田理研スカラー

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所

定できることを既に得ている。そこで次段階として、CYP6AE70 の酵素内空間（基質結合部位）に複数分子を同時に提示することで、(i) 基質の結合様式や配向を変化させ、酸素原子付加体の作り分けを誘起する、(ii) 反応性中間体の発生・捕捉を促し、ヘテロ原子挿入へ拡張する、という二つの方向性を実証する設計とした（図1）。混合基質の組み合わせとしては、[6]MCPP と環サイズの異なるカーボンナノリング [n]CPP ($n = 5-7$) を併用する系を設定した。いずれも、人工飼料への混合・経口投与→排泄物（フラス）の回収→有機溶媒抽出→機器分析により、生成物の有無とプロファイル変化を確認する流れで評価した。現段階では「小スケール」での反応成立と新規誘導体の存在を優先して検証し、採択後にスケールアップと構造決定へ速やかに移行できるよう、回収・抽出・分析の運用条件を整備した。

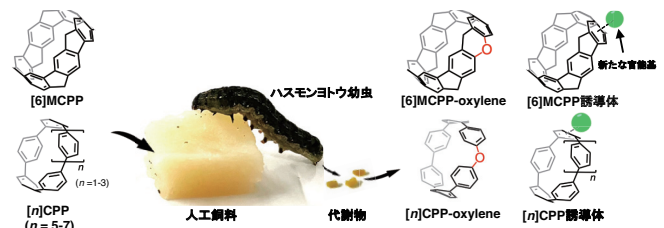


図1 ハスモンヨトウ幼虫による混合基質を用いた新奇分子の創製。

環サイズの近い分子ナノカーボン同士を同時に投与したときに、代謝物プロファイルがどの程度変化するかを検証した。人工飼料は白インゲン豆と寒天を主成分とする基材を用い、ナノカーボン材料は溶媒を用いず基材が固まる前に均一混合した。ハスモンヨトウ幼虫へ2日間摂食させ、一定間隔でフラスを回収した。回収したフラスは有機溶媒（クロロホルムまたはジクロロメタン）で抽出し、未反応基質と代謝物を分離・検出するためにクロマトグラフィーおよび質量分析を中心とした機器分析で評価した。評価の着眼点は、(i) 混合基質条件でのみ出現する新規ピークの有無、(ii) 単独投与条件と比較した生成物分布の変化（相対比の変動、ピーク数の増減）、(iii) [n]CPP の環サイズ (n) 依存性である。特に、[6]MCPP 単独投与で得られる既知の酸素導体 ([6]MCPP-oxylyene) に対して、混合条件で別種の酸素原子添加体が増減するか、あるいは新しい酸素付加体が立ち上がるかを重点的に確認した。混合基質条件において、単一基質条件では顕在化しにくい新規成分の出現と、生成物プロファイルの分布変化が観測された。具体的には、抽出物のクロマトグラム上で、未反応基質由来ピークに加え、複数の新規ピークが再現性よく検出され、混合基質が生体内反応場の「選択性」を変調し得ることが示唆された。質量分析では、酸素原子付加に整合する質量変化を示す成分が複数確認され、混合基質条件が単純な基質競合（反応抑制）だけではなく、酸素付加体の多様化に寄与する可能性が示された。

また、[n]CPP の環サイズ ($n = 5-7$) の違いに応じて、観測される新規ピークの相対強度やピークパターンが変化する傾向が見られ、CYP6AE70 の酵素内空間が「一分子の認識」ではなく、「複数分子の共存・近接」に対しても感受性を持つことが示唆された。すなわち、混合基質は単に“別の基質が存在する”という条件追加ではなく、酵素内空間における基質の配向、滞在時間、アクセス経路、あるいは反応性中間体の拡散・捕捉といった要素を変える入力として働き得る。現段階では、各ピーク成分の単離量が限られるため、構造は未確定であるが、小スケールでも新規誘導体生成の兆候が得られたこと自体が、本研究が目指す「作り分け」の成立可能性を裏付ける結果である。

また、[n]CPP の環サイズ ($n = 5-7$) の違いに応じて、観測される新規ピークの相対強度やピークパターンが変化する傾向が見られ、CYP6AE70 の酵素内空間が「一分子の認識」ではなく、「複数分子の共存・近接」に対しても感受性を持つことが示唆された。すなわち、混合基質は単に“別の基質が存在する”という条件追加ではなく、酵素内空間における基質の配向、滞在時間、アクセス経路、あるいは反応性中間体の拡散・捕捉といった要素を変える入力として働き得る。現段階では、各ピーク成分の単離量が限られるため、構造は未確定であるが、小スケールでも新規誘導体生成の兆候が得られたこと自体が、本研究が目指す「作り分け」の成立可能性を裏付ける結果である。

3. 考察と今後の展望

混合基質 ([6]MCPP + [n]CPP) 条件で、単独投与とは異なる新規成分の出現や生成物プロファイルの変化が観測された点は、本研究の中核仮説——昆虫体内の異物代謝系を“設計可能な反応場”として扱える——を強く支持する。従来、P450 を中心とする生体触媒反応は「基質単独での変換」を前提に議論されやすいが、本研究の結果は、複数分子の同時提示により、(i) 基質の結合配向や滞在時間、(ii) 反応性種へのアクセス、(iii) 生成中間体の捕捉効率が変わり、結果として位置選択性・官能基受容性がシフトする可能性を示唆する。これは、合成化学で言えば“配位子設計”“添加剤効果”“溶媒効果”に相当する操作を、生体内では混合基質という入力で実装できることを意味する。

また、[n]CPP の環サイズ依存でピークパターンが変動する傾向は、CYP6AE70 の酵素内空間が「分子サイズと形状」に対して敏感であること、さらに混合条件では単純な競合阻害ではなく、選択性の作り分けが起こり得ることを示す。すなわち本研究が目指す「一段階での精密官能基化」を実現するうえで、混合基質は反応場設計の有力なレバーである。

本研究は、混合基質という入力で昆虫体内反応場の選択性を制御し、非天然由来ナノカーボンの精密変換を一段階で実現する道筋を示しつつある。今後、構造決定と酵素依存性の確認、条件地図化により、反応を“現象”から“設計技術”へ引き上げることができれば、昆虫を生体触媒として用いる新しい材料創製プラットフォーム（環境負荷の小さい混合系バイオプロセス）の確立につながる。さらに昆虫種拡張を通じて生体触媒ライブラリー化が進めば、材料科学に対して「反応場を選んで材料を作る」という新しい選択肢を提示でき、基礎学術と応用の双方で波及効果が期待される。

REFERENCE

- 1) A. Usami, *et al.*, *Science*, **388** (2025) 1055.