

3-10 機構共通研究施設（分子科学研究所関連）

統合バイオサイエンスセンター

渡 辺 芳 人（教授）（関連分子科学第一研究部門兼務）^{*}）

A-1) 専門領域：生物有機化学、生物無機化学

A-2) 研究課題：

- a) 高原子価状態にあるヘム酵素および鉄ポルフィリン錯体による基質酸化の分子機構
- b) 人工ヘム酵素の分子設計
- c) 非ヘム酸化酵素のモデル系構築および不安定酸化活性種のキャラクタリゼーション
- d) 水溶液中での金属 - ハイドライド錯体の合成と基質還元反応の開拓

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 酸化反応に関与するヘム酵素であるペルオキシダーゼ、カタラーゼやシトクロームP-450は、compound Iと呼ばれる酸化活性種を用いて様々な酸化反応を行っている。本研究では、酸素の運搬・貯蔵機能を機能とするミオグロビンの蛋白質骨格を利用して、compound Iを作成し、様々な基質酸化の素過程を研究している。今年度は、スルフィドに対する酸素添加過程で不斉選択性がどのような理由で進行するのか検討を行った。特に、酸化反応における遷移状態の構造と類似するアミン類の不斉選択的なヘムへの結合過程の研究によって、上記酸素添加過程における不斉認識機構を初めて明らかにした。
- b) カタラーゼによる過酸化水素の水と酸素への分解は、生体系を活性酸素種から防御するための重要な反応である。カタラーゼでは活性種であるcompound Iの生成速度と過酸化水素の分解反応速度がほぼ同じであることと、その速度が非常に速い（ $1 \times 10^7 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ）ために、分子レベルでの機構解明がほとんど行われていなかった。そこで、ミオグロビンのcompound Iを用いることによって素過程の詳細な検討を行い、過酸化水素の分解にはイオン反応とラジカル反応の二つが存在し、前者の過程は一般酸塩基触媒であるヒスチジンの関与が必須であることを明らかにした。
- c) ヘム酵素と同じ機能をヘム以外の鉄や銅錯体を利用して行う酵素を非ヘム酵素と呼ぶ。本研究では、非ヘム酵素の活性中心モデルの構築を行い、酸素分子活性化機構解明を目的とした研究を行っている。今年度は、水酸基を軸配位子として有することが推定されている単核非ヘム鉄酵素であるリポキシゲナーゼのモデルとして、水酸基を有するモデル錯体の合成を行い、水酸基の詳細なキャラクタリゼーションに成功した。さらに、二核鉄ビスオキソ中間体から過炭酸が生成することを見出した。
- d) 水溶液中で種々の化学反応を触媒的に進行させることは、環境調和型のプロセスとして重要と考えられる。本研究では、水溶液中で安定な金属 - ハイドライド錯体の合成と、有機化合物のハイドライド還元への展開を目指した研究を行っている。今年度は、硝酸還元酵素の機能モデル錯体を合成し、硝酸還元酵素と同じ様な反応経路によって硝酸を還元することに成功した。さらに、反応中間体の結晶化による構造決定にも成功し、詳細な反応機構を解明した。

B-1) 学術論文

- A. WADA, S. OGO, S. NAGATOMO, T. KITAGAWA, Y. WATANABE, K. JITSUKAWA and H. MASUDA**, “Reactivity of Hydrogen peroxide Bound to a Mononuclear Non-Heme iron Site,” *Inorg. Chem.* **41**, 616–618 (2002).
- K. HASHIMOTO, S. NAGATOMO, S. FUJINAMI, H. FURUTACHI, S. OGO, M. SUZUKI, A. UEHARA, Y. MAEDA, Y. WATANABE and T. KITAGAWA**, “A New Mononuclear Iron(III) Complex Containing a Peroxocarbonate Ligand,” *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**, 1201–1205 (2002).
- S. OGO, H. NAKAI and Y. WATANABE**, “pH-Dependent H₂-Activation Cycle to Reduction of Nitrate Ion by Metal Complexes,” *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 597–601 (2002).
- S. OGO, T. ABURA and Y. WATANABE**, “pH-Dependent Transfer Hydrogenation of Ketones with HCOONa as a Hydrogen Donor Promoted by (η^6 -C₆Me₆)Ru Complexes,” *Organometallics* **21**, 2964–2969 (2002).
- S. KATO, H. YANG, T. UENO, S. OZAKI, G. N. PHILLIPS, JR., S. FUKUZUMI and Y. WATANABE**, “Asymmetric Sulfoxidation and Amine Binding by H64D/V68A and H64D/V68S Mb: Mechanistic Insight into the Chiral Discrimination Step,” *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 8506–8507 (2002).
- H. NAKAI, S. OGO and Y. WATANABE**, “pH-Dependent Cross-Coupling Reactions of Water-Soluble Organic Halides with Organoboron Compounds Catalyzed by the Organometallic Aqua Complex [(SCS)Pd^{II}(H₂O)]⁺ (SCS = C₆H₃-2,6-(CH₂SBut)₂),” *Organometallics* **21**, 1674–1678 (2002).
- S. OGO, R. YAMAHARA, M. ROACH, T. SUENOBU, M. AKI, T. OGURA, T. KITAGAWA, H. MASUDA, S. FUKUZUMI and Y. WATANABE**, “Structural and Spectroscopic Features of a *cis* (Hydroxo)-Fe^{III}-(Carboxylato) Configuration as an Active Site Model for Lipoxygenases,” *Inorg. Chem.* **41**, 5513–5530 (2002).

B-3) 総説、著書

- Y. WATANABE**, “Rational Molecular Design of a Catalytic Site: Engineering of Catalytic Functions to the Myoglobin Active Site Framework,” *Ind. J. Chem.* **41**, 86–87 (2002).
- Y. WATANABE**, “Constriction of Heme Enzymes: Four Approaches,” *Curr. Opin. Chem. Biol.* 208–216 (2002).
- R. YAMAHARA, S. OGO, H. MASUDA and Y. WATANABE**, “(Catecholato)iron(III) Complexes: Structural and Functional Models for the Catechol-Bound iron(III) Form of Catechol Dioxygenase,” *J. Inorg. Biochem.* **88**, 284–294 (2002).

B-4) 招待講演

- Y. WATANABE**, “Molecular Design of Peroxide-Dependent Monooxygenase (Peroxigenase) by Utilizing a Framework of Myoglobin,” Activation of Dioxygen and Homogeneous catalytic oxidation (ADHOC 2002), Emory (USA), 2002年6月.
- Y. WATANABE**, “Molecular Design of Peroxide-Dependent Monooxygenase,” Second International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines, Kyoto (Japan), 2000年6月.
- Y. WATANABE**, “Introduction of P450, Peroxidase, and catalase Activities into Myoglobin by Site Directed Mutagenesis,” 2002年分子研COEコンファレンス, 岡崎, 2000年11月.
- 渡辺芳人, 「Introduction of P450, Peroxidase, and Catalase Activities into Myoglobin by Site-Directed Mutagenesis」, ポルフィリンミニシンポジウム, 福岡, 2002年11月.
- 渡辺芳人, 「BiomimeticからCreationへ」, 日本化学会第82秋季年会, 大阪, 2002年9月.

B-5) 受賞、表彰

渡辺芳人, 日本化学会学術賞 (2000).

B-6) 学会および社会的活動

学協会役員、委員

触媒学会生体関連触媒研究会幹事 (1988-).

基礎生物工学会幹事 (1994-).

日本化学会生体機能関連化学部会幹事 (1997-).

日本化学会東海支部常任幹事 (1999-2000).

日本化学会将来構想委員会 (2001-).

日本化学会学術情報部門会議 (2002-).

学会の組織委員

第二回 International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines 組織委員 (2000-).

文部科学省、学術振興会等の役員等

日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員(1999-2000).

学会誌編集委員

Journal of Inorganic Biochemistry, Editorial Board (1997-).

European Journal of Inorganic Chemistry, International Advisory Board (2000-).

Journal of Biological Inorganic Chemistry, Editorial Board (2001-).

B-7) 他大学での講義、客員

富山大学工学部, 「生物無機化学」, 2002年1月31-2月1日.

名古屋工業大学工学部, 「生物無機化学」, 2002年12月16-17日.

C) 研究活動の課題と展望

酸化反応を触媒するヘム酵素の反応機構に関する基礎研究から、活性中心を構成するアミノ酸の役割を分子レベルで明らかにしてきた。こうした研究成果に基づいて、人工的なヘム酵素の構築を現在目指している。具体的には、ミオグロビンを人工酵素構築のためのビルディングブロックとして利用し、酵素活性発現に必要なアミノ酸を適切に配置することによって、目的とするヘム酵素を合成する試みを行っている。現時点では、高い光学選択性を有する一原子酸素添加酵素の構築に成功しているが、反応の多様性、非天然型補欠分子族導入による生体系にはない化学反応を触媒する人工酵素への展開も進めており、金属-シッフ塩基錯体(Fe, Mn, Cr)をミオグロビンのヘムと置換した人工金属蛋白質の結晶構造の解析にも成功している。こうした研究から、蛋白質内空間が化学反応を行うナノスケール反応場として利用可能であることが分りかけてきている。現在、βナノメートル程度の空間を提供するフェリチンなどの蛋白質への金属クラスターの導入による機能化などの研究へと進めている。

* 2002年4月1日名古屋大学大学院理学研究科教授