

昆虫機能を活用した人工機能性材料の持続可能な生産技術の研究

宇佐見享嗣（名古屋大学高等研究院/トランスフォーマティブ生命分子研究所）

usami.atsushi.y5@f.mail.nagoya-u.ac.jp

筆者は、生物が本来備える異物認識・代謝機能を新たな化学反応場として活用し、常温常圧・低環境負荷条件下で高選択的な分子変換を実施している。これまでに、生体触媒による天然および非天然由来分子の位置・立体選択的な分子変換に成功し、高精度な分子修飾の原理を確立してきた。本稿では、昆虫体内を反応場とする分子変換に関する我々の研究成果について概説する。

はじめに

地球規模での環境問題や資源制約が顕在化する現代において、環境負荷を低減しつつ高機能性材料を創出する技術の確立が依然として求められている。従来の化学合成手法では、多段階反応や高温高压条件、大量のエネルギーを必要とし、環境調和性の観点から限界を抱えていた。これに対し、生体触媒を活用したグリーンプロセスは、温和な条

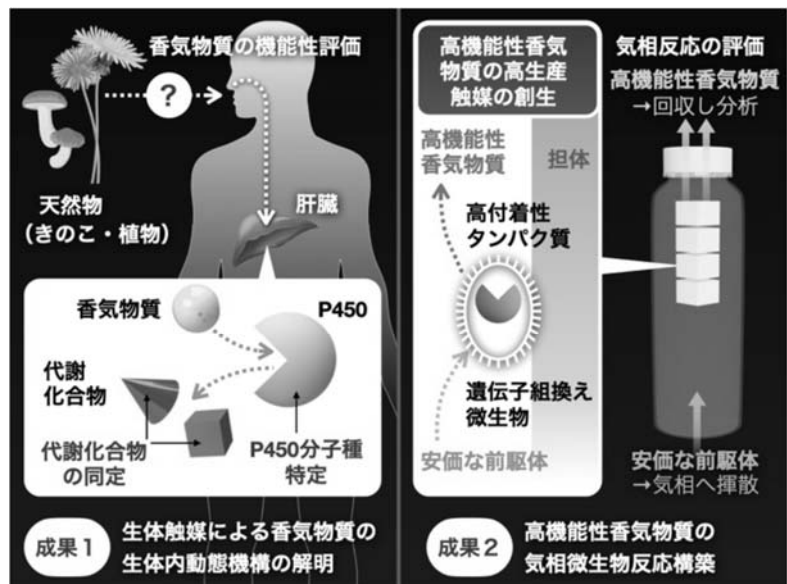


図1. 生体触媒による天然物由来分子の生体内動態とバイオ生産技術の開発

件下で高い選択性を発揮する点から、持続可能な生産技術として注目されてきた。特に微生物や精製酵素を利用する生産技術は、医薬・香料・高分子原料などの分野で実用化が進んでおり、筆者自身も天然由来分子を対象にした生体内動態や低環境負荷な位置・立体選択的バイオ生産技術を開発してきた（図1）¹⁻⁵⁾。一方で、微生物系や精製酵素系は、基質選択性の狭さや補酵素再生系の必要性、反応スケールやコストの制約など、実用化における課題も多い。さらに、疎水性が高く化学的に安定なナノカーボンなどの複雑構造体に対しては、これら既存の生体触媒では反応が進行しにくく、より柔軟で多様な新規触媒システムの開拓が求められていた。そこで筆者は昆虫が有する生物機能に着目した。

昆虫は、進化の過程で多様な環境に適応してきた。植物防御物質や農薬などの外来化合物に対して驚異的な代謝耐性を獲得している種も存在する。その代謝系には、構造の異なる化

化合物を識別し、選択的に取り込み、酸化・還元・抱合など多様な反応を精密に制御する仕組みが備わっている。なかでも、農業害虫として知られるヤガ科のハスモンヨトウ幼虫は、100種以上の作物を摂食可能であり、植物二次代謝産物から合成農薬に至るまで幅広い化合物に耐性および代謝能を示す広食性昆虫の代表である。その体内では、多様な異物代謝酵素群が高レベルに発現し、既存の微生物・酵素系では達成が困難な構造的に複雑な分子の変換への応用が期待される。すなわち、昆虫の生体内環境を新しい“分子変換反応場＝生体反応器”として活用することで、外来化合物に対する高い選択性と反応多様性を併せ持つ新しい生体触媒システムを構築できる可能性がある。

本研究では、昆虫が有する異物代謝機能を新たな生体触媒システムとして活用し、常温常圧下で高選択的な分子変換を実現する「昆虫型生体反応場」を提案および実証した。本技術は、持続可能かつ簡便な人工機能性材料の生産を可能とし、農学と材料科学を融合する革新的な試みである。

生体内反応による新規ナノカーボンの発見

本研究では、電子・光学特性に優れた環状 π 共役分子であるメチレン架橋型[6]シクロパラフェニレン ([6]MCPP) をモデル化合物として用い、ハスモンヨトウ幼虫への経口投与実験を行った。まず、

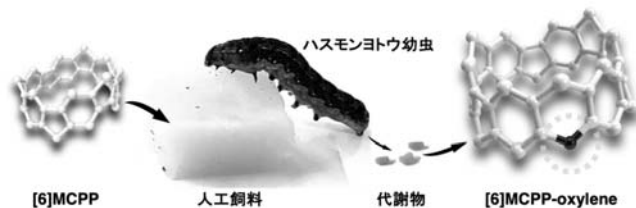


図2. ハスモンヨトウ幼虫によるMCPPの生体内反応

安全かつ安定した摂食条件を確立するため、餌中濃度と摂食行動・生存率との関係を検討し、幼虫が[6]MCPPを摂取・代謝可能である条件を同定した。その後、体内で生成する代謝生成物を抽出・分析した結果、基質である[6]MCPPとは異なる質量スペクトルを示す新規化合物が得られた。高分解能質量分析およびNMR解析、単結晶構造解析により、この生成物が酸素原子を1つ導入した[6]MCPP-oxyleneだと明らかにした(図2)。すなわち、昆虫体内で酸素挿入反応が進行することを世界で初めて見出した。この酸化反応は、高温・高圧・金属触媒を必要とする従来の化学的酸化プロセスとは異なり、常温常圧の生体内環境で進行した点において極めて革新的である。この結果は、昆虫が単なる異物分解システムに留まらず、機能性分子の創出母体として活用可能であることを初めて実証したものである。

生体内反応に関わる酵素の探索と同定

[6]MCPP-oxyleneの生産に関与する酵素を明らかにするため、ハスモンヨトウ幼虫の中腸を中心に、遺伝子発現解析を行った。その結果、シトクロムP450酵素群の一部で顕著な転写誘導が認められ、特にCYP X3 (CYP6AE70) が強く発現していることを見出し、本酵素が[6]MCPP

から[6]MCP-oxileneへの酸素原子導入反応に関与することが示唆された。さらに、大腸菌異種発現システムを用いたin vitro再構成反応を実施したところ、ハスモンヨトウ由来CYP X3と補酵素供給系を組み合わせることで、生体内と同様の[6]MCP-oxylene 生産反応が再現的に得られることを確認した。この結果は、昆虫体内で観察された反応が特定のP450酵素に依存する酵素触媒反応であることを明確に示すものである。なお、同様の反応はカイコなど他の昆虫種では進行せず、CYP X3の配列的・機能的特異性が昆虫種特異的代謝基盤に基づく本反応の成立に不可欠であることも確認された。

反応機構の証明

[6]MCPとCYP X3との分子相互作用を分子ドッキングシミュレーションおよび分子動力学計算によって解析した。その結果、[6]MCPが酵素活性部位の疎水ポケット内に安定的に内包し、メチレン架橋部位近傍に酸素挿入が起こる空間的配置が形成されていることが示唆された。さらに、基質の電子密度分布解析と反応中間体の遷移状態解析により、1段階で酸素挿入を行う反応経路が理論的にも支持された。これらの結果を総合すると、昆虫P450による[6]MCPから[6]MCP-oxyleneへの分子変換反応は、従来の有機触媒反応とは全く異なる動的酵素触媒場により制御されていることが明らかとなった。

おわりに

本研究は、昆虫が有する異物代謝機能を分子変換技術として初めて体系的に利用したものであり、昆虫という生命システムを生体反応器として再定義する新しい農学的視点を提示した。特に、農業害虫を高機能な生体触媒資源として再評価した点は、害虫制御と資源活用を両立させる新たなアグロバイオ産業モデルの構築にもつながる。得られた知見は、環境調和型の材料生産プロセス開発にとどまらず、将来的には医薬・センサー・環境修復材料などへの応用展開が期待される。さらに、昆虫種間で異なる代謝特性を探索することで、目的反応に最適化された生体触媒ライブラリの構築も視野に入る。

本研究で確立した昆虫型生体反応場は、化学合成・生物学・材料科学をつなぐ学際的フロンティアとして、持続可能な社会構築と日本農学の発展に大きく寄与するものである。

謝辞

本賞の受賞にあたり、名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 吉村崇 拠点長からのご推薦を賜りました。ここに厚く御礼申し上げます。理化学研究所 開拓研究所・伊丹健一郎主任研究員には、名古屋大学理学研究科博士研究員としての採用後から公私にわたり、多大なるご指導・ご支援を賜り心より感謝いたします。また、名古屋大学 柳井毅教授

および藤本和宏准教授をはじめとして、ご協力いただいた全ての共同研究者および関係機関の皆様には深甚なる謝意を表します。最後に、いつも温かく見守ってくれる両親と妹、愛犬、そして昆虫さん達に日々の生活を振り回される研生活に対し、愚痴一つ言わず笑って支えてくれる妻に心から感謝申し上げます。

引用文献（演者に下線。*はcorresponding author, †はequal contributionを表す。）

1. **A Usami***, 2025, “Development of biocatalysts for high-value-added compounds”, *Bioscience Biotechnology Biochemistry*, 89, 496–501.
2. **A Usami**, M. Ishikawa, K. Hori, 2020, “Gas-phase bioproduction of a high-value added monoterpene (*E*)-geranic acid by metabolically engineered *Acinetobacter* sp. Tol 5” *Green Chemistry*, 22, 1258–1268.
3. **A Usami**, M. Ishikawa, K. Hori, 2018, “Heterologous expression of geraniol dehydrogenase for identifying the metabolic pathways involved in the biotransformation of citral by *Acinetobacter* sp. Tol 5” *Bioscience Biotechnology Biochemistry*, 11, 2012–2020.
4. H Nakahashi, Y Yamamura, **A Usami**, P Rangsuwigit, P Malakul, M Miyazawa, 2015, “Metabolism of (–)-*cis*- and (–)-*trans*-rose oxide by cytochrome enzyme P450 in human liver microsomes” *Biopharmaceutics Drug Disposition*, 36, 565–574.
5. **A Usami**, R Motooka, M Miyazawa, 2014, “Highly selective biotransformation of (+)-(1*S*)- and (–)-(1*R*)-camphorquinone by *Aspergillus wentii*” *Biocatalysis and Biotransformation*, 32, 285–289.
6. **A Usami** † *, H Kono † , V Austen † , Q M Phung, H Shudo, T Kato, H Yamada, A Yagi, K Amaike, K J Fujimoto*, T Yanai*, K Itami*, 2025, “In-insect synthesis of oxygen-doped molecular nanocarbons” *Science*, 388, 1055–1061.