

研究最前線

ペプチド折り紙で目指す人工光合成 • Artificial Photosynthesis with Peptide Origami



## 人工タンパク質による光合成で、石油に頼らないエネルギーを

二酸化炭素から一酸化炭素を作る技術の開発

### Creation of energy not relying on petroleum but with artificial proteins

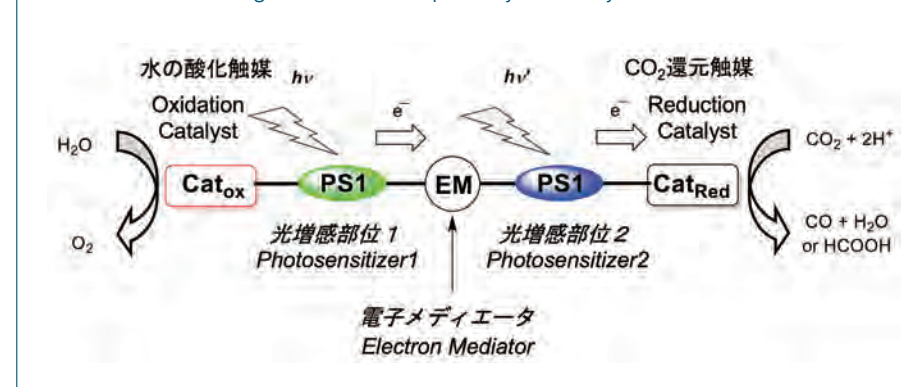
Development of technology for producing carbon monoxide from carbon dioxide

●化学生命工学部 石田 斉 教授  
 • Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering  
 — Professor *Hitoshi Ishida*

植物は、太陽光のエネルギーを用いて二酸化炭素と水から有機物を合成する。いわゆる光合成と呼ばれる反応だ。食料や石油など生活に必要なさまざまなものが光合成に由来するものの、私たち人間は人工的に光合成を起こす技術をまだ開発できていない。人工光合成の実現に挑む化学生命工学部の石田斉教授は、「石油に頼らない新しいエネルギーを作り出したい」と話す。

Plants use solar energy to synthesize organic matters from carbon dioxide and water. It is a reaction called photosynthesis. Although various things necessary for daily life, such as food and petroleum, are derived from photosynthesis, humans have not yet developed technologies for artificially performing photosynthesis. Professor Hitoshi Ishida of the Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering who is trying to realize artificial photosynthesis, says, "We want to create new energy that does not rely on petroleum."

●人工光合成の模式図  
 A schematic drawing for an artificial photosynthetic system



#### 困難な人工光合成に挑戦

— 研究テーマについてお聞かせください。  
 専門は光化学と錯体化学、生体機能関連化学です。現在は、人工光合成の実現を目指して研究しています。

植物は、太陽光を利用して二酸化炭素からセルロースやデンプンなどの有機物を合成し、自分の体を作っています。こうした光合成で作られた有機物が昔から地中に堆積してきたものが、私たちが今使っている石油や石炭です。その石油や石炭には限りがあるため、二酸化炭素をそのまま石油にできないかと、多くの人が考えるようになりました。

植物の光合成では、まず太陽光エネルギーを使って水分子から電子を取り、次にその電子とエネルギーを利用して二酸化炭素を糖類などに変換する反応が起こっています。一足飛びに光合成を再現するのは難しいため、私たちの研究室ではまず、二酸化炭素を一酸化炭素やギ酸に変える研究に取り組みました。一酸化炭素やギ酸は石油の原料とすることができるため、オイルショック後、一酸化炭素から石油を作る技術は蓄積されています。

— 植物の光合成をまねるといっていいのでしょうか？  
 光合成に限らず、生物と同じ方法を人間がまねるのは非常に難しいため、私たちは、二酸化炭素に電子を入れる働きをする触媒として、実際の生物では使われていない種類の物質を開発しました。生物の体の中ではたくさんの種類の酵素が働き、さまざまな機能を果たしています。光合成も酵素の働きによるものです。酵素はタンパク質の一種で、中には金属イオンと結びついた金属酵素がありますが、その活性中心は金属錯体と呼ばれています。私たちは、人工のタンパク質のようなものを組み合わせた金属錯体で、新しい機能をもつ触媒が作れないかと考えました。

#### 短いタンパク質のペプチドに着眼

— 人工のタンパク質とはどのようなものですか？  
 タンパク質は、アミノ酸が遺伝情報に基づいて互いに結合し、立体的に折り畳まれた物質です。生物は主に20種類ほどのアミノ酸を使っていて、その配列によってタンパク質の折り畳まれ方と機能が決まります。しかし、人為的にアミノ酸を結合させてタンパク質を合成した場合、細胞の中と同じようには折り畳まれないことが多いです。もしも折り畳み構造や機能が予測できて、自在にタンパク質を設計できるようになったら、化学の常識が大きく変わってしまうでしょう。しかしタンパク質の設計は難しいのが現状です。そこで私たちは、天然には存在しない種類のアミノ酸(非天然アミノ酸)や金属イオンを利用することによって折り畳み構造を予測できないかと考えました。このとき、アミノ酸が長く連なったタンパク質ではなく、アミノ酸の数が少ない単純な構造の「ペプチド」を利用することにしました。アミノ酸の数がだいたい100個以下の場合には「ペプチド」と呼ぶのですが、骨格はタンパク質と同じ構造です。ペプチドの中に金属イオンと結合する非天然アミノ酸をいくつも組み込むと、それぞれの非天然アミノ酸が金属イオンと強く結合し、ペプチドの折り畳みをコントロールすることができました。



#### Challenging artificial photosynthesis

— Please tell us about your research theme.  
 My specialty is in photochemistry, coordination chemistry (chemistry of metal complexes), and biofunctional chemistry. At present, I am conducting research aiming at the realization of artificial photosynthesis.

Plants use sunlight to synthesize organic matter such as cellulose and starch from carbon dioxide to create their bodies. The organic matter produced by photosynthesis has been deposited in the ground for a long time and has become the petroleum and coal we use now. Because of the limitations of petroleum and coal, many people began to consider whether carbon dioxide could be converted into petroleum.

In natural photosynthesis, electrons are taken from water molecules using solar energy, and then the electrons and energy are used to convert carbon dioxide into sugars. But it is challenging to reproduce photosynthesis at one bound, so our laboratory started researching to convert carbon dioxide into carbon monoxide or formic acid. Carbon monoxide and formic acid can be used as raw materials for petroleum. Technology to produce petroleum from carbon monoxide has accumulated since the oil shock.

— Do you mean you're trying to imitate plant photosynthesis?  
 Not exactly. It is difficult for humans to imitate the procedures that living organisms do. Thus, we have developed catalysts not used in natural organisms to enter electrons into carbon dioxide.

Photosynthesis is a function of enzymes. Many kinds of enzymes work in the body of an organism and perform various functions. Enzymes are a class of proteins, some of which are metalloenzymes linked to metal ions, and their active centers are called metal complexes. We wondered whether we could create catalysts with new functions by combining metal complexes made with artificial proteins.

#### Focus on peptides of short proteins

— What is an artificial protein?  
 Proteins are three-dimensionally folded substances in which amino acids bind to each other based on genetic information. Organisms mainly use about 20 kinds of amino acids, and their sequence determines how proteins fold and function. However, when proteins are synthesized by artificially binding amino acids, they often do not fold as they do in cells. If we can predict folding structures and functions and design proteins as we please, the common sense of chemistry will change significantly.

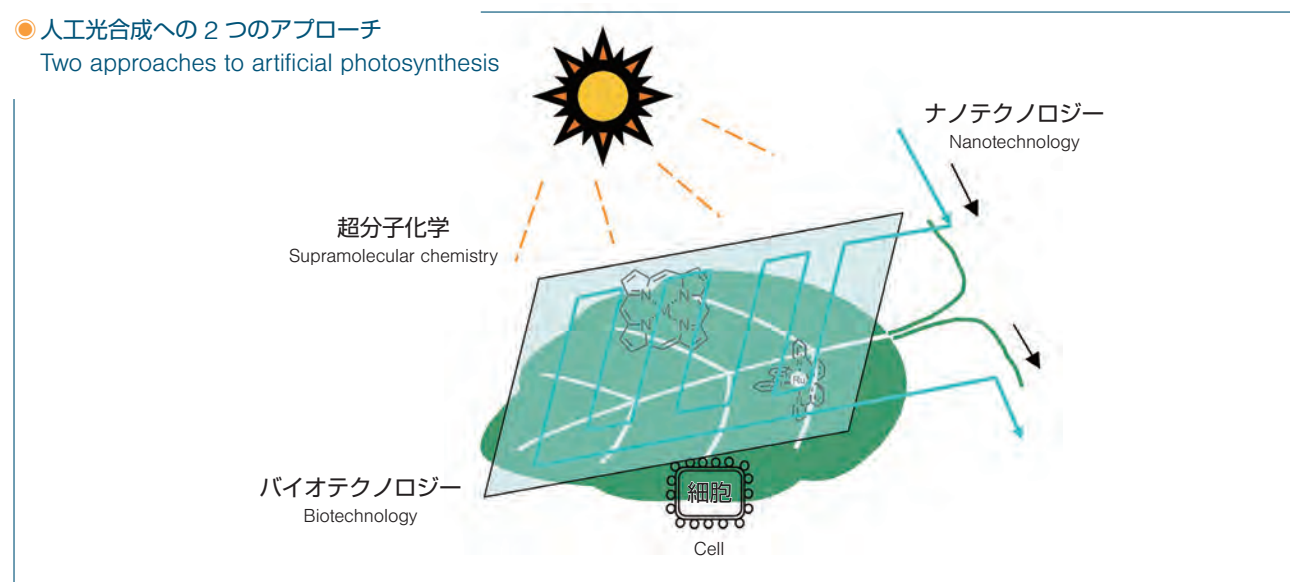
However, it is still challenging to design proteins. We hypothesized that the folding structure could be predicted if we utilize types of amino acids not found in nature (non-natural amino acids) and metal ions. At that time, we decided to use a simple "peptide" with a small number of amino acids rather than a protein with a long sequence of amino acids. When the number of amino acids is less than 100, it is called a "peptide," but the skeleton is the same structure as a protein.

Incorporating some non-natural amino acids that bind to metal ions within the peptides allowed the control of the peptides folding

研究最前線

●人工光合成への2つのアプローチ

Two approaches to artificial photosynthesis



非天然アミノ酸を起点に強制的に折り畳ませる手法です。

私たちは、ペプチドと金属イオンを組み合わせることで金属錯体にし、それを使った人工光合成の実現を目指しています。

— 金属錯体のメリットは何でしょうか。

タンパク質やペプチドだけでもいろいろな機能が生まれますが、金属錯体とすることで組み合わせはほぼ無限になり、得られる機能の可能性が大きく広がります。このように細かい分子設計が可能になるのは大きなメリットです。

— 開発した金属錯体は、「ペプチド折り紙」と呼ばれていますね。

ペプチドの折り畳みがコントロールできたため、「人工金属タンパク質」と名付けて論文を投稿しました。すると、出版される段階で要旨のサブタイトルが「ペプチド折り紙」に変更されたんです。最初は戸惑いましたが、「いい名称だ」と思ってそのまま

使っています。関西大学には「DNAオリガミ」の専門家がおられるため、ペプチド折り紙とDNAオリガミを融合した「分子オリガミ」の共同研究を始めようとしています。

■電子を出す反応の研究も

— 人工光合成の研究の進捗はいかがですか。

二酸化炭素から一酸化炭素やギ酸を作れるような触媒の開発については、かなり出来上がっています。ただ、人工光合成は1分野の研究グループだけでは達成が難しく、複数の分野の研究者が知恵と技術を出し合うことで達成できると考えられています。私たちのように、二酸化炭素に電子を入れる反応の研究は世界に何人もいます。またその前の段階、つまり光エネルギーを使って水などから電子を取り出す反応の研究も世界中にたくさんいます。しかし、この2つの研究を組み合わせる例はほとんどありません。

このため私たちは、光を用いて電子を出す金属錯体の研究も始めました。二酸化炭素に電子を入れる反応の研究では、電子の供給源となる「犠牲試薬」を使っていますが、犠牲試薬は高いエネルギーを持った物質です。これを作るために石炭などの化石燃料を使い、二酸化炭素を発生させていたら全く意味がありません。植物のように、水から電子を取り出し、その電子で二酸化炭素を資源に変え、人工光合成と言えるものにしていきたいと考えています。

— 光合成の仕組みを考えると、生物の素晴らしさを感じますね。

そうですね。素晴らしいのですが、残念ながら植物は人間のために光合成をするわけではありません。人間の役に立つようになるにはまだまだ高いハードルがあるように感じています。例えば植物の光合成では大量のセルロースが作られます。セルロースは動物にとって不可欠なブドウ糖、すなわちグルコースからできていますが、人間はセルロースから効率よくグルコースを取り出す

ことはできていません。それができるのはシロアリです。シロアリは植物を摂取し、体内の酵素でエネルギーに変えることができます。私たちもこのシロアリのような人工酵素ができれば、と思いますね。

■誰も研究していない分野に面白さ

— 研究の面白さはどこにありますか？

私たちは、ペプチドと金属を組み合わせることで人工光合成を実現しようとしているわけですが、同じような研究をしているグループを他に知りません。誰も研究していないということは、成功したら世界初になりますよね。ですから、やりがいがあります。

同時に、研究が正しい方向に向かっているかどうか分からない不安があります。「人工光合成なんて絶対にうまくいかない」とバッシングされた時期もありました。ただ、私たちは「植物ができていんだから、人工的にもできるはずだ」と信じて研究を続けています。不安が大きい分だけ、自分たちの研究の方向が正しいと分かったときの喜びは格別ですね。

because of the strong binding of each non-natural amino acid to metal ions. It is a method that forcibly folds unnatural amino acids at the starting point.

We aim to realize artificial photosynthesis by combining peptides and metal ions into metal complexes.

— What are the advantages of metal complexes?

Proteins and peptides alone can produce a variety of functions, but metal complexes make the combination almost infinite, greatly expanding the possibilities of the obtained functions. It is a tremendous advantage that such refined molecular design has become possible.

— The developed metal complex is called "Peptide Origami."

We named "artificial metalloprotein" and submitted a paper because we were able to control the peptide folding. Then, at the time of publication, the subtitle of the abstract changed to "Peptide Origami." I was puzzled initially, but I kept using it because I thought it was a good name. Since Kansai University has specialists in DNA Origami, we are trying to start joint research on "Molecular Origami" that integrates Peptide Origami and DNA Origami.

■ Study of the reactions that produce electrons also

— How is the research progress on artificial photosynthesis?

The development of catalysts capable of producing carbon monoxide and formic acid from carbon dioxide has been quite successful. However, artificial photosynthesis is challenging to achieve only by a research group in one field. It is believed that it can be achieved by researchers from multiple fields sharing wisdom and technology. Like us, there are many researchers on the reaction of electrons to carbon dioxide. In addition, many researchers are involved in the reaction that takes electrons out of the water using light energy. However, few examples have combined these two different fields of study.

For this reason, we started researching metal complexes emitting electrons using light. In our research on the reaction of entering electrons into carbon dioxide, we use "sacrificial reagents," the source of electrons. Sacrificial reagents are substances with high energy. It would be meaningless if fossil fuels such as coal were used to produce this, and carbon dioxide was generated. Like plants, I would like to extract electrons from water, convert carbon dioxide into resources by the electrons, and develop it as artificial photosynthesis.

— Considering the mechanism of photosynthesis, I feel the splendor of living things.

That's right. It's great, but unfortunately, plants do not carry out photosynthesis for humans. I feel that there are still high hurdles to being useful for people. For example, photosynthesis in plants produces a large amount of cellulose. Cellulose is made from glucose, essential for animals, but humans fail to take out glucose from cellulose efficiently. It is termites that can do that. Termites ingest plants and can convert them into energy with enzymes in the body. I hope we can create an artificial enzyme as this termite has.

■ Interested in areas that no one has studied

— Where is the fun of research to you?

We try to realize artificial photosynthesis with metal complexes that combine peptides and metals. However, we do not know any other group conducting similar research. If it succeeds, it will be a world first. So it's worthwhile.

At the same time, there is anxiety that we do not know whether the research is heading in the right direction. In the past, we were bashed for saying, "Artificial photosynthesis will never work." However, we continue our research by believing that "plants can do it, so we should be able to do it artificially." The greater the anxiety, the greater the joy we feel when we discover that our research is going in the right direction.

