

生物無機化学

—金属元素がもつ生体内機能を探る

北川禎三

総合研究大学院大学教授光科学専攻/岡崎国立共同研究機構統合バイオサイエンスセンター長

アジア初、生物無機化学の国際会議

平成14年の3月6日から10日まで、岡崎コンファレンスセンターにおいて、第1回アジア生物無機化学会議 (First Asian Meeting of Bioinorganic Chemistry) と、同テーマについての総研大レクチャーが同時に開催された。生物無機化学 (Biological Inorganic Chemistry) とは、生体と金属元素のかかわりについて研究する学問である。例えば、血液中のヘモグロビンに含

まれる鉄の作用などは、これまで非常によく研究されてきた生物無機化学の古株的なテーマといえる。最近では、ゲノム科学の発展に伴って、さまざまな金属イオンがタンパク質と複合体を作ることによって機能を発揮することが明らかにされはじめ、生物無機化学の新たな領域として重要視されている。

こうした、起源は古いが新興の学問でもある生物無機化学は、研究者や大学院生にまだ十分に理解されていない。今

回の第1回アジア生物無機化学会議と総研大レクチャーでは、現在の研究の状況を概括し、同時にこの分野の魅力を多くの方に知っていただく機会とした。両者を合わせ、School-cum-Symposiumの性格をもつ国際会議となった。

最大の目的は、アジアにおいて生物無機化学の現状と成果を共有することにある。そのために「生物と金属」という観点から、理学、医学、薬学、農学、工学の研究者が一堂に会することになった。参加者登録は198人にのぼった。アジアからは中国、台湾、香港、韓国、インド、タイ、フィリピン、シンガポール、バンラディシユ、オーストラリア、日本の研究者が参加した。また西欧からもアメリカ、イタリア、イギリス、オランダ、ラトビアの研究者が参加した。

「生物無機化学—金属元素がもつ生体内機能を探る」のプログラム

3月6日

15:00-18:00 受付(岡崎コンファレンスセンター)
18:00-20:00 顔合わせ親睦会(岡崎コンファレンスセンター)

3月7日

8:50-9:00 歓迎の挨拶 毛利秀雄(岡崎国立共同研究機構 機構長)
9:00-9:10 開会の辞 北川禎三(統合バイオサイエンスセンター)
9:10-10:10 ケニス・D・カーリン(ジョンズホプキンス大学)
銅およびノンヘム鉄酵素とそれらのモデル化合物に注目した酸素活性化の生物無機化学
10:10-11:10 渡辺芳人(名古屋大学)
ヘム酵素のコンパウンドI 生成の分子機構
11:30-12:30 森島 績(京都大学)
ブチラレドキシンの会合により制御されるP450camの酸素添加反応の分子機構
13:30-15:00 ポスター発表(奇数番号)
15:00-16:00 ルシア・パンチ(フローレンス大学)
NMR分光法と金属タンパク質の構造ゲノム科学
16:00-17:00 ジェラルド・W・カンターズ(ライデン大学)
銅タンパク質の機能に関する分光学
17:00-18:00 アンドリュー・J・トムソン(東アンブリア大学)
金属タンパク質を研究するための磁気的及び光学的手法

3月8日

9:00-10:00 トーマス・V・オハローラン(ノースウエスタン大学)
細胞質の化学:金属イオンの活性をモニターし、制御するレセプター
10:00-11:00 木村 栄一(広島大学)
細胞死を検出する新規の大環状亜鉛(II)-蛍光発色団
11:20-12:20 アンソニー・G・ウエッド(メルボルン大学)
銅結合タンパク質間での銅 (I) イオンの輸送の化学

大盛況だったレクチャーとシンポジウム

総研大レクチャーは、3月7日の朝9時から8日の昼まで開かれた。ここでは、アメリカ、ヨーロッパ、日本の著名な講師9人に、1人あたり1時間ずつ講義してもらった。講義の対象は大学院博士課程の学生とし、内容は、講師の研究分野の概要、講義を理解するための基本原理、最近のトピックス、講師自身の最新の成果、今後の展望などとした。

講師は、テーマの切り口を決めて、その目的を満たす最善の人を求めた。テーマは「銅タンパク質」「亜鉛タンパク質」「ヘムタンパク質」といった材料中心の切り口、「酸素活性化機構」や「部位特異的アミノ酸置換による酵素機能変換法」といったシステム中心の切り口などを設け



熱気に包まれた講演会場

た。さらに、「生物無機化学分野に用いられる各物理化学的方法論 (X線結晶解析、磁気分光、一般分子分光法等)」の観点からの専門家、さらに包括的な「生物が各金属イオン濃度を一定に保つメカニズムの解明」といった切り口でも、国際的な第一人者に講演をお願いした。その際、ヨーロッパ、アメリカとオーストラリア、日本で、およそ3分の1ずつになるよう配慮した。

各講師は、実質的に50分間講義し、10分間を質疑応答に残してくれた。「50分あるとかなりしっかりと、しかもわかりやすい話ができるものだ」というのが、各講演を聞いた私の印象であった。これらの講義はすべてビデオ撮影され、今後の教育に使えるようオープンな形で総研大に保管されている。教育目的への使用許可は各講師から得ており、すでに、ある大学でビデオ上映したところ、たいへん好評であった。

3月8日の午後から10日の13時までは、シンポジウムとして1件30分で計23件の招待講演および質疑応答が行われた。ここにはアジア各国のリーダー格の研究者の講演が含まれた。シンポジウムの講演者は、各国からの参加人数に見合うよう個別にバランスを保つことと、各国に少なくとも1人の講演者を割り当てることを原則とした。台湾からはアカデミーの会長、韓国からは前年度の化学会会長に参加してもらい、それぞれ講演をお願いした。事前に国際学会等で会って研究レベルを知っているインド、韓国、香港の研究者にはこちらから参加をよびかけ、講演をお願いした。

そのほかの国々は、どのような研究をしている人がいるのか全くわからない状況だったので、その国の他分野の研究者や生物無機化学の国際学会の参加者名簿などから選んで講演を依頼した。それでも研究内容がわからない国に対しては、ポスター発表の申し込み内容から、分野のバランスも考えて選択した。こうした企画にあたっては、新しく分野を開拓する国際シンポジウムならではの悩みがつきまとった。各講師は25分間講演し、5分を討論に残してくれた。

一方、学生や若い研究者は、ポスターにより自分の研究成果を発表した。各講師には、ポスターを丁寧に見て討論するよう、あらかじめ依頼しておいた。ポスターセッションは、西欧の著名な研究者とアジアの学生や若手研究者が交流をもつよい機会となった。

経験則に端を発する学問

ここで、生物無機化学とは具体的にどのような学問なのか、その研究と成果をあげながら述べてみたい。35ページ上図に示したように、生物の体内にはさまざまな金属元素が含まれている

ある金属元素が不足した場合に、どこに、どのような支障があらわれるかということは、その金属元素が生体中でどのような役割を担っているのかを明らかにすることでわかる。例えば、昔は貧血用に鉄剤を多量に服用したのによく効かず、併用しながらブタの肝臓を食べたところ症状が改善したということがあった。これは、ブタ肝臓中のビタミンB₁₂というコバルトを含む酵素が供給された効果であった。

こうした生体と金属元素のかかわりについて研究する学問は、今に始まったわけではない。過去には、栄養学や農芸化学の分野で個別に調べられてきた経緯がある(36ページ上図参照)。しかし冒頭でも述べたように、最近になって、さまざまな金属イオンがタンパク質や核酸などと複合体を作ることで特定の機能を発揮することがわかってきた。そして、そのような研究領域が改めて「生物無機化学」

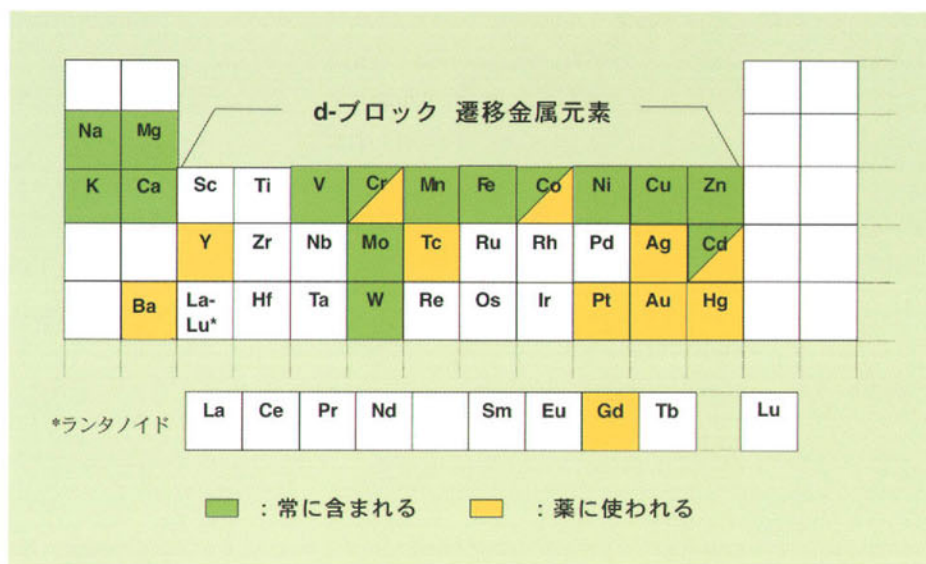
とよばれるようになった。研究は、生化学、物理化学、錯体化学、酵素化学、分子生物学といった多領域の研究者によって行われている。ただし、ナトリウムやカリウムのような単独でイオンとして水に溶ける金属は、生物無機化学では扱っていない。

金属というと、「電気や熱をよく伝え、美しく輝き、伸び縮みする物質」というイメージをもつであろう。しかし、これらのイメージは金属原子1個の性質ではなく、その集合体としての特色が現れたものである。一方、集合体としての金属は「さびる」という現象を特色とする場合があるが、さびは金属原子1個の「反応性に富んでいる」という性質を反映した結果だといえる。この反応性は、タンパク質に取り込まれて「ある環境下」に置かれることで、化学反応を促すよい触媒となるところにもあらわれている。生物は、こうした金属元素の反応性を酵素反応の活性中心として最大限に利用してきたといえる。

研究のためのさまざまなツール

生物無機化学が扱う「金属元素を含むタンパク質」は、金属タンパク質と総称されている。その構造はX線結晶解析によって、一方、機能発現のメカニズムは分子分光学的手法によって明らかにすることができる。前者のX線結晶解析では、X線を結晶に照射して反射されたX線の強度を、さまざまな反射角に対応させて測定する。反射強度の反射角分布が得られると、金属タンパク質の結晶における原子の立体配置を推定することができる。後者の分子分光学的手法とは、分子と光の相互作用を観測して分子に関する情報を得る方法で、ミリ波からガンマ線までのさまざまな波長を用いることができる。

そのほか、「部位特異的アミノ酸置換法」とよばれる遺伝子工学手法などもある。この手法を用いると、DNA中の塩基1個を、ほかの塩基に置き換えることによって、タンパク質のアミノ酸を変えることができる。応用次第で、より機能の高い酵素を作り出せるようになるのでは



生体に重要な金属元素
 緑色は自然に生体中に取り込まれて作用する金属元素、黄色は常に生体にあるわけではないが、薬物として体に取り込まれると金属部位が効果を発する金属元素をあらわす。
 緑色の元素は、1種類でも欠けると生命活動のどこかに支障をきたすほど重要である。

ないかと期待されている。

生体内に一番多く含まれる金属元素「鉄」

生体内に一番多く含まれる金属元素は何だと思われるだろうか？ 答えは「鉄」である。ただし、ここでいう鉄とは遊離の鉄イオンではなく、タンパク質と複合体を作った鉄である。生体内における鉄は、タンパク質との複合体の作り方を考えることで、さまざまな機能を発揮する。タンパク質が鉄の働きを制御していると言い換えることもできる。

生物無機化学では、どのようなメカニズムで金属タンパク質が機能を発揮しているかを、すでに述べたさまざまな解析手法を用いて明らかにしていく。なかでも鉄は、これまでにとくによく研究されてきた。

例えば血液中では、ヘモグロビンに含まれる鉄が酸素分子を結合させることで酸素を体の隅々まで運び、筋肉中ではミオグロビンに含まれる鉄がその酸素を受けとって貯蔵する。ヘモグロビンよりもミオグロビンのほうが酸素と結合しやすいために、ヘモグロビンの酸素がミオグロビンに渡されるのだ。

また、鉄は酸素を水に変えることで生

体エネルギーを生み出している。コレステロールを男性ホルモンや女性ホルモンに変えるのも鉄である。ニトログリセリンを舌下に含むと、血管が拡張して血圧が下がるが、この一連の作用をスタートさせているのも鉄である。さらに、最近よく耳にする「活性酸素」の生成や消滅にも、鉄がかかわっている。

生体中の鉄には、ほかにも多くの作用があることがわかっている。数ある金属元素の一つにすぎない鉄だが、生体中でいかに多くの作用を担っているかが、おわかりいただけたであろう。

私の生物無機化学研究の原点

私の生物無機化学研究の原点も、鉄に関連している。ヒトのヘモグロビン分子の振動をレーザー光で観測し、タンパク質の構造変化を調べたのである。同じ種類の化学結合でも、結合が強いとその伸縮振動数が高くなる。ヘモグロビンは分子量6万4000のタンパク質であるが、私はその中の「鉄-ヒスチジン伸縮振動」を世界で初めて観測することに成功した。その振動数は酸素親和性の高い状態と低い状態とで異なることから、タンパク質による力学的な張力がヒスチジンを通し

て鉄にはたらくことを突き止め、その張力が大きくなると酸素が結合しにくくなることを、実験によって初めて証明できたのである。

36ページ上図に、ミオグロビンというタンパク質（ヘモグロビンはミオグロビンが4個結合したものに近い）の鉄に、リガンドとよばれる小分子が結合した状態と、結合していない状態を示した。その右は、鉄-リガンド結合を光切断した後の分子振動のスペクトル変化をあらわしている。このスペクトルは、分子振動が活発なとき、つまり温度の高いときのみ観測されるタイプのもの（アンチストークス・ラマンスペクトル）で、スペクトル強度の減少は「冷却」を意味している。このような実験結果から、鉄とリガンドとの共有結合をレーザー光パルスで切断すると、鉄のまわりは一瞬数百度に上昇するが、それがピコ秒(10⁻¹²秒)後に冷却して熱平衡に達するということが明らかにすることができた。一連の成果は*Science*誌に掲載され、国際的に注目された。

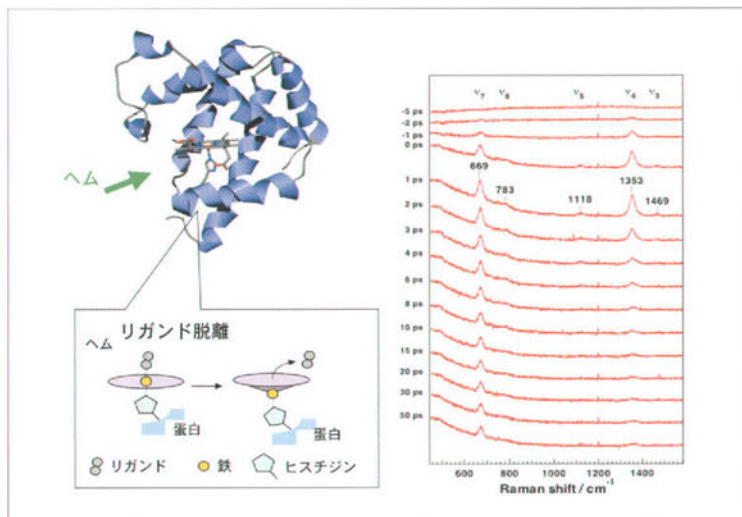
期待がかかる金属元素の機能

以上のような生体内の金属元素のはたらきを応用することで、薬物作用をもつ金属を開発する研究も進められている。現在、重要視されているものには、抗がん剤の白金、CTスキャン用造影剤のテクネチウム、胃レントゲンのバリウム、リウマチ治療薬の金、水虫治療薬の水銀などがある。薬の機能を発揮する金属元素も、生体内における鉄のように、有機化合物との複合体で用いられる。ある金属を薬物として利用したい場合は、その金属が「ある特別のはたらき」をするように、複合体の立体構造を設計しなくてはならない。同時に、毒性をもつことなく作用し、最終的に代謝されて排泄されるようにも作らなくてはならない。こうした薬の設計には、生体に含まれる酵素の構造解析の成果が役立つことが多い。

亜鉛にも注目が集まっている。というのは、亜鉛が遺伝情報の保存、発現、制御やDNA、RNA合成にかかわっていることがわかってきたからである。DNAを

金属イオンの生体機能

Na (ナトリウム)	電荷担体、浸透圧平衡
K (カリウム)	電荷担体、浸透圧平衡
Mg (マグネシウム)	構造維持、加水分解酵素、イソメラーゼ
Ca (カルシウム)	構造維持、電荷担体、引き金役 (カルモジュリン、トロポニンC)
V (バナジウム)	窒素固定、酸化酵素
Cr (クロム)	未知(糖尿?)
Mo (モリブデン)	窒素固定、酸化酵素(キサンチン)、酸素添加
W (タングステン)	脱水素酵素
Mn (マンガン)	光合成(酸素発生)、酸化酵素(ペルオキシダーゼ、ディスムターゼ)、構造維持
Fe (鉄)	酸素輸送・貯蔵、電子伝達、酸化酵素、窒素固定
Co (コバルト)	酸化酵素、アルキル基移動
Ni (ニッケル)	脱水素酵素、加水分解酵素
Cu (銅)	酸化酵素、酸素輸送、電子伝達
Zn (亜鉛)	構造維持、加水分解酵素、脱水素酵素



ミオグロビンのヘム鉄へのリガンドの脱着(左)とその過程の時分割ラマンスペクトル(右)

金属イオンの生体機能

ある部分で特異的に切る酵素の場合、タンパク質部分が切断点よりも上流の特定塩基配列をみつけて、そこに結合する。酵素の認識部位から一定の距離のところにはDNAを切る活性点があり、その距離にあたる部分のDNAが切断されると考えられている。最近、この特定塩基配列を認識する部分に亜鉛が含まれる場合が多いことがわかってきた。この切断メカニズムを応用した亜鉛タンパク質を作ることができれば、それを人工酵素として用いることで、DNAを自由自在に切断できるのではないかと期待されている。

実は、産業界では金属を活性部位にもつ天然酵素はすでに実用化されている。例えば、水族館の水槽をつくる厚いアクリルガラス板は、バクテリアがもつニトリルヒドラーターゼという鉄-タンパク質複合体の酵素反応によって作られている。

金属タンパク質のセンサー機能にも注目が集まっている。生体における金属イオンは、不足しても支障をきたすが、多すぎても障害を及ぼす。生物には各種金属イオンの濃度を一定に保つしくみがあるが、その詳細はまだよくわかっていない。私は、各金属元素を特異的に結合するセンサータンパク質があり、センサータンパク質が指令を出すことで、その金属を包み込むようなタンパク質をたくさん合成させたり、放出させたりしているのではないかと推測している。もし各金

属元素ごとにセンサーシステムがあるとすると、今後は、そのようなセンサータンパク質を単離・精製することで、その存在を証明していくことが生物無機化学のテーマの一つとなるだろう。水銀による水俣病、カドミニウムによるイタイイタイ病などは、金属元素がセンサーシステム内で制御しきれないほど高濃度になったためおきたものと考えられている。

国際会議を終えて——新たなる出発

国際会議は順調に進み、非常に有意義な国際会議として幕を閉じることができた。最終日に当たる9日の夜には、バンケットを開催することもできた。オーガナイザーとしては、予想外に多くの外国人若手が参加してくれたことが、とくに嬉しかった。「ぜひとも第2回目をやろう」ということになり、平成16年12月にインドのゴアで企画されることが、すでに決まっている。中心になるのは、タータ基

礎科学大学の人たちである。

生命が原始海洋から発生した当時、細胞内の金属組成は、原始海洋のものに近かった。しかしその後、生物は環境変化に対応し、身近にある金属を取り込むことで進化の道を歩むようになった。同じ化学反応を触媒するのに、生物ごとに違う金属元素が使われるのはそのためである。一方で生物は、ある一つの金属元素を多様な目的に使い回している。それぞれの機能は、タンパク質や核酸が制御している。こうした生物無機化学領域の理解は、従来の分類の枠組みをこえて可能になるもので、環境や製薬などの応用とも密接につながる基礎化学である。とはいえ、日本における生物無機化学は、まだまだ認識が不十分な学問分野である。日本化学会においても、分野としての市民権を得ていない。これからの努力によって日本が生物無機化学のリーダーとなり、アジアを引っ張っていくことを強く願っている。

北川禎三(きたがわ・ていぞう)

分子科学研究所教授として、総研大の創設活動に参加。創設後は、数物科学研究科の諸規則制定や第1回目のサマースクール、国際シンポジウム、共同研究などの実施を通して総研大に協力。グループ研究「光科学」の班員として活動したため、分子研から先導科学研究科光科学専攻の教授にまわった。現在は、新設の統合バイオサイエンスセンター長、特定領域研究「生体分子科学」の領域代表を務める。専門は赤外、ラマン分光学。

