

社団法人 日本化学会
生体機能関連化学部会

NEWS LETTER

Division of Biofunctional Chemistry
The Chemical Society of Japan

Vol. 21, No.1 (2006. 5. 31)

目 次

◇ 巻 頭 言

最小生命体と拡張生命体…………… 宍戸 昌彦 1

◇ 部会20周年特集(1)

「酵素類似様機能をもつ有機反応」から「生体機能関連化学」への展開
…………… 太垣 和一郎 2

21世紀の生体機能関連化学をはぐくむ

・ “生体”に囚われない“超核酸”へ…………… 浅沼 浩之 7

・ 異文化交流をバネにして…………… 伊東 忍 9

◇ 研究紹介

ミトコンドリア呼吸系膜タンパク質複合体の化学構造と反応機構
…………… 小倉 尚志 11

◇ 部会行事

第18回生体機能関連化学部会「若手の会サマースクール」開催案内…………… 15

第21回生体機能関連化学シンポジウム「若手の会フォーラム」開催案内…………… 16

◇ お知らせ

平成18年度 生体機能関連化学部会役員…………… 18

平成18年度 生体機能関連化学部会若手の会支部幹事…………… 19

生体機能関連化学部会の会員紹介のお願い…………… 20

最小生命体と拡張生命体

岡山大学大学院自然科学研究科 中央昌彦

後代の人から見て20世紀は自然科学の世紀として記録されるのに違いない。有機化学も例外でなく、いまでは有能な化学者ならば存在可能ないかなる化合物でも合成できるとまで言われている。またDNAや蛋白質も酵素の助けなしで自由に合成することができる。一方、生化学の発展も爆発的であり、細胞内で進行する種々の生化学反応とそれらの相関がどんどん明らかにされ、生命維持機構が解明されている。それならば、化学者は生命体を創ることができるであろうか。答えは当然Yesである。最小限の遺伝子、最小限のアミノ酸、最小限のtRNA、最小限の酵素を用い、機能最小化したリボソームを設計することによって、自己複製可能な最小生命体を創成することは現実的な課題である。すでに蛋白質生合成に必要なすべての酵素やtRNA類が合成され、それらを混合することによって、試験管内で任意の蛋白質を作製することが行われている。

この最小生命体とは逆に、現存の生命体を拡張してより広い範囲の化学機能を持たせる考えもある。非天然アミノ酸の合成、およびそれらを蛋白質に導入するためのtRNAや酵素群の設計、さらには非天然核酸塩基対を用いたコドンの拡張などがすでに行われている。種々の機能をもつ非天然アミノ酸が蛋白質に導入できれば、生命体に蛍光発光機能や光応答機能、人工光合成機能、などの人工機能を付与することができる。また通常翻訳後修飾で蛋白質に導入される糖鎖やリン酸化なども、あらかじめ指定されて位置に導入しておくことが可能になる。つまり、アミノ酸の形で導入できるすべての化学機能が生命体に導入できるのである。

これらの技術は医療への応用に大きな可能性を持っている。たとえば、がん細胞だけが蛍光発光するようにしておけば、レーザー装着内視鏡によってがん細胞だけを焼き取る「細胞手術」が可能になるだろう。あるいは病気の細胞だけに人工レセプターを発現させることができれば、それだけに薬剤を取り込ませることも可能になるだろう。これまでの生化学は病気の原因解明には有効であっても、その治療法を提案することができないことが多かった。生化学に化学の知識と技術を導入することによって、医療技術の一大革新ができるのである。

これらの研究を遂行するには有機化学や高分子化学を中心とする化学の知識と技術に加えて生化学のそれらが必須である。生化学者には化学嫌い(Chemiphobia)が蔓延しているそうであるが、化学者には生物嫌いは少ない。とくに生体機能関連化学部会の若手化学者には、生化学の技術と知識を習得され、この大きな将来をもつ分野に参入されることを期待するものである。

「酵素類似様機能をもつ有機反応」から 「生体機能関連化学」への展開

大阪市立大学名誉教授 太垣 和一郎

おなじ標題で、すでに3年前に本誌に投稿しています (News Letter Vol.18, No.1)。それでもいいからという編集部のお勧めであえてペンをとりました。あえてというのはそれだけこの分野の進歩が早く見えて今更なにを付け加えることがあろうか、という思いがあるからでした。ただ年寄りには昔のいきさつを聞かれると断れません。少し付け加えさせていただきます。

どんな会でも最初の命名には頭を悩ますものです。ましてその会が新しい分野を開拓しようとしているときにはです。「酵素類似様機能をもつ有機化学反応の研究会」はまさに新しい分野の開拓を目指したものでした。それにしてもなんだか分かりにくいネーミングでしたが、ポイントは酵素類似にありました。第一回の研究発表会が行われたのは1973年、日本化学会の講堂でした。

1973年と言えば、いくつかの天然加水分解酵素の3次元結晶構造が次々と明らかにされ、それら酵素の魅力的な触媒機構が矢継ぎ早に提案されていた時期でした。また、会の助走期間として3年くらい前から「Bioorganic Chemistry 研究会」と言う楽しい有志の談話会ができていました。そうして、酵素の触媒活性は室温・中性の水溶液中、無触媒に比べ 10^8 倍以上の加速効果を示すが、それは巨大タンパク質分子の限られた部位の触媒活性中心で発現すると信じられるようになっていました。合成化学者にとって加速効果以上に魅力的だったのは特異性でした。そこで当然の成り行きとして触媒活性中心を人工的に構築すれば酵素類似の触媒活性が発現するのではないかと、誰しも期待します。様々な努力が行われました。有機合成の手法で活性中心を構築する、タンパク質をモデルとした合成高分子に触媒基を埋め込む、界面活性剤のミセルに触媒基を配置する、といったような試みです。しかし、30数年後の現在にいたるまで、加速性に関する限り、人工の素材から天然酵素の触媒活性に迫る人工酵素を生み出す成功例は一つもありません。たとえばシクロデキストリンを修飾して人工酵素を生み出す努力は著名な研究者を含めて一時期の熱気を生みましたが、似たものはできてもその触媒活性は天然には遠く及びませんでした。そのうち人工酵素の話は立ち消えになったかにみえます。私も人工酵素の夢に取り憑かれた一人で、今も忘れてはいませんが定年で研究出来なくなるというのは厳しいものです。ただ酵素のアミノ酸配列が分かれば活性中心を含めて酵素の構造を自由に変えられるようになって酵素活性の神話はだいぶ薄れました。

ところで酵素類似とって始められた研究会が酵素に限定されるということは初めからありえませんでした。酵素は複雑な生体系のなかで機能しています。当然酵素の機能も生体系のなかで総合的に理解されるべきです。では酵素を含めた生体系の「化学的な理解」を進

めるにはどのようにすればよいか。そこで、従来の分類を超えた化学の総合的な議論の場が求められて「生体機能関連化学」へと展開することになったと思います。日本では政治だけでなく、化学の世界でも、既成の分野を守ろうとする守旧派の力には抗しがたいものがあります。その中に割り入って日本化学会に「生体機能関連化学部会」を受け入れてもらったのは時代の要請と故田伏岩夫氏と現村上幸人氏の努力です。勿論多くの大先輩先生がたの支持がありました。

ところで、現状は私のような守旧派には分野があまりにも拡散し過ぎているように思えます。猫も杓子もバイオ、ナノテク、で応用ばかりが指向されているように思えます。しかし、「酵素類似」のときも、なにか果実を求めて講習会や講演会がたびたびありましたし、私も講師の花形の一人でした。いつの時代も同じで、それはそれで結構かも知れません。

ただ、触媒活性とか分子集合の秘密とかは依然としてこの分野の基礎的な研究課題であることを忘れないようにしたいものです。

(再録 旧ニュースレターより)

「酵素類似様機能をもつ有機反応」から生体機能関連化学」への展開

大阪市立大学名誉教授 太垣 和一郎

標題について歴史的な経緯を書いて欲しいとの依頼をニュースレターの編集部（小田島さん）から受けました。それが読者の皆さんにどれほど興味を呼ぶか分かりませんでした。多分私が当時の事情に一番詳しいだろうと思ひ、また事の初めから新しい分野の立ち上げと一緒に情熱を燃やした故田伏岩夫・京大教授のレクイエムにもなると思ひ、ペンを取りました。そのいきさつの一部は *News Letter*, 3, No. 1(1988)にも書きました。ただ、もう30年以上も前の話で、資料を無くしていたり、記憶の定かでないところはお許し頂きたいと思ひます。

さて「酵素類似様機能をもつ有機化学反応の研究会」が始まったのは1973年、日本化学会講堂に於いてでした。その3年くらい前から「Bioorganic Chemistry 研究会」という同好会ができていて、大阪市大、京大、また田伏さんの行かれた九大薬学部などで楽しい談話会などをやっていましたが次の酵素類似に進む際にはずいぶん頭を悩ました。すでに *Biomimetic Chemistry* が世界的に認知されており、酵素類似はそれに近いのでバイオミメティックケミストリーにしてはという意見もありましたが、どうもカタカナの翻訳語では具合が悪い。それに酵素類似には私たちの新しい分野への意気込みが秘められていました。

頭を悩ますには理由がありました。当時、1970年頃、世界的に物理有機化学が、日本では「有機反応機構」または「有機電子論」と言っていました。隆盛を誇っていて、私たち生意気盛りの若手研究者はそろそろ生体の反応、酵素反応も有機反応機構の対象として議論できるようになったのではないかと、言いだしていました。しかし当時はまだそ

んな考えは不遜極まるものでした。例えば、文部省の科研費の申請にそんな考えを出せば生化学分野の先生方に叱られそうでした。そこで名古屋大学であった有機反応機構討論会の昼休み、中庭で京大・田伏さん、九大・国武さんと私の3人でさんざん知恵をしぼったあげく、「酵素類似」で生物系の理解を得ようということになりました。ちなみに、国武さんは合成高分子の酵素類似触媒で売り出し中でしたし、私は今から思えば不遜にも「酵素反応のしくみ」なる小本を書き、また、ミセル系酵素モデルの宣伝を始めていました。また、田伏さんの構想も意欲的で彼の議論に勝てる人はありませんでした。

「酵素類似様機能をもつ有機反応の研究会」が始まった最初のいきさつは上のようなものですが、もちろん上の3人だけで物事が進められたわけではありません。たくさんの先輩や大先生の応援や参加がありました。また、境界領域ですから化学のあらゆる分野から参加する人が増えてゆきました。それとともに酵素類似様有機反応だけではくれなくなって「生体機能関連化学」に拡大発展してゆくことになるのは必然の経過でした。ただ発展はそれまでの自前の自由な会から日本化学会の一部会としてお上の規制を受け入れる過程でもあり会員の中で基本的な意見の違いもありました。すでに確立され伝統のできていた「有機反応機構討論会」などでは自分たちの会費で誰にも干渉されずに自由にやるのが一番、お上の顔色をうかがう運営など真っぴら、という意見も強くありました。私はとくに意見はありませんでしたが、移行過程の前面で苦勞されたのは田伏さんと九大・村上幸人教授のお二人でした。そのいきさつについてはすでに村上教授が「生体機能関連化学部会の設立」(*News Letter*, 17, No. 3)で書いておられます。参考までに執筆者および編者の一人として私が参加した当時の総説、つぎの三つ(1、2、3)をあげておきます。これを見て頂くと、大体どんな方々がどんなテーマで“酵素類似”に参加されてきたかお分かり頂けると思います。

1. 大饗 茂、向山光昭、吉田善一 編：Bioorganic Chemistry, 化学増刊56、化学同人、1972; (1) 吉田 善一、*Bioorganic Chemistry* (2) 大饗 茂、*有機反応機構的なアプローチ* (3) 向山光昭・遠藤 忠、*Synthetic Control* (4) 太垣和一郎、*シッフ塩基と酵素反応* (5) 国武豊喜、*加水分解酵素の反応点とその理論* (6) 田伏岩夫、*加水分解酵素の取り込み作用* (7) 村上幸人、*酵素反応における金属の役割* (8) 生越久靖、*ポルフィリン、クロロフィルの化学* (9) 松浦輝男、*生体内酸化反応とそのモデル* (10) 泉 美治、*酵素反応と触媒反応の関連についての考察*
2. 吉田善一・太垣和一郎 編；*酵素類似機能をもつ有機反応 I*, 化学の領域 増刊110号、南江堂、1976; (1) 太垣和一郎、*酵素類似有機反応(I) — 酵素機能のモデル化と有機反応の高次化* (2) 国武豊喜、*多官能性触媒* (3) 田伏岩夫、*機能性包接化合物と分子認識* (4) 伊勢典夫・清水剛夫・大久保恒夫、*機能性高分子* (5) 大野惇吉・大西 豊、*NADHのモデル反応* (6) 井本英二、*ビオチンのモデル反応* (7) 松島美一・村上幸一・近藤寛樹、*ピリドキサールのモデル反応* (8) 鈴木晋一郎・中原昭次、*ATPのモデル反応—ATPと金属イオンの相互作用* : 同上 II, 同上増刊113号; (1) 吉田善一、*酵素類似有機合成反応(II) — 選択的な有機合成反応* (2)

生越久靖、ポルフィリン金属錯体を用いる有機反応 (3) 西長 明・松浦輝男・辻 二郎、金属錯体系を用いる接触酸素酸化 (4) 花木 昭、金属錯体の触媒反応 (5) 遠藤 忠・向山光昭、*Synthetic Control* と特異的有機合成反応 (6) 伴 義雄・若松 武、生合成類似の有機合成反応 (7) 矢野由美彦・太垣和一郎、ミセル系を用いる有機合成反応 (8) 井上祥平・上柳 薫、触媒を用いる不斉反応 (9) 大饗 茂・福島大吉・渡辺和夫、生体有機反応と合成反応—SとN原子を中心にして

3. 日本化学会編：バイオミメティックケミストリー生体に学ぶ新しい化学、化学総説、No.35、1982；[I部] バイオミメティック・ケミストリーと酵素反応、(1) 左右田健次・江崎信芳、*酵素の反応機構—補酵素の役割と酵素自殺基質* (2) 林 勝哉、*酵素の反応機構—アロステリック酵素* (3) 功刀 滋・伊勢典夫、*酵素反応の解析法* [II部] バイオミメティック・ケミストリーにおける反応の場、(1) 田伏岩夫、*分子認識と特異性* (2) 国武豊喜、*高分子による反応規制* (3) 中村 晃、*高分子の場での金属錯体の反応* (4) 太垣和一郎、*ミセルを用いる有機反応* (5) 中村朝夫、須藤幸夫、戸田不二緒、*膜における光化学反応—光合成のシミュレーション* [III部] バイオミメティック・ケミストリーと補酵素機能、(1) 中原昭次、鈴木晋一郎、*酵素の運搬—ヘモシアニン* (2) 松浦輝男、*酵素の活性化* (3) 杉浦幸雄、田中 久、*電子伝達蛋白質酸化還元酵素とそのモデル—金属・硫黄活性部位を伝達中心にして* (4) 村上幸人、*金属錯体の酸化還元挙動と触媒機能* (5) 大野惇吉、*水素移動と補酵素—NADHのモデル化* (6) 新海征治、*フラビン補酵素とそのモデル化合物の酸化還元触媒作用* [IV部] 応用と開発、(1) 鈴木周一、軽部征夫、*バイオセンサー* (2) 八木達彦、*水素生産* (3) 于 乗治、西塚泰美、*生体情報の受容伝達機構* (4) 小山清孝、木原啓一、*酵素の機能変換—蛋白質分解酵素によるペプチド類の合成* (5) 光野孝雄、*人工血液*

ずいぶん多くの方が名を列ねていて、多少寄せ集めの感なきにしもあらずですが、研究費獲得のおもわくもあり、それだけ新しい化学への関心が高かったことを示しています。しかし、さらに20年近くたった現在では猫の杓子もバイオの時代で、上記のテーマもすっかり色あせて見えるかも知れません。ただ、私としては酵素の触媒作用に関する限り我々の理解はまだまだ道遠しと思っています。

それはともかく、「酵素類似様機能をもつ有機化学反応の研究会」は上述のように最初の第1回が昭和48年(1973年)に東京、日本化学会の講堂で、東工大・向山教授のお世話で行われました。その相談に私が向山先生の研究室におそるおそる伺ったところ、それは良いと即座に賛成され、その場で化学会に電話をかけて会場を予約され、日時も決まってしまったのを今でもありありと覚えています。なんと決めるのが速い先生だろうとびっくりしました。以来、先生は私たちの変わらぬ庇護者で「生体機能関連化学部会」の初代部会長をお引き受け頂いたのも先生でした。故筑波大(元大阪市立大)・大饗 茂教授、京大・吉田善一教授の両先生も最初から熱心にこの新しい分野の応援・指導に力を尽くされました。研究会は第2回が吉田先生の世話で京都で、第3回は太垣の世話で東京で、と

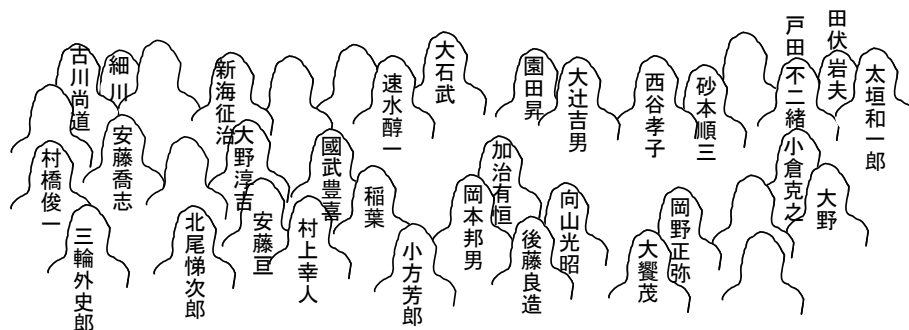
いように続けましたが昭和61年から日本化学会生体機能関連化学部会主催の「生体機能関連化学シンポジウム」に引き継がれました。

終わりに、少し脱線させていただきます。冒頭にこの一文は亡くなった田伏さんへの私のレクイエムになったらと書きました。それもあって彼の残した文章を探していたら、彼の人の柄を示すびつりの一文が見つかりました。それは彼の手書きの序文で“反応機構同窓会”の小冊子（B5、23ページ）の冒頭に収められたものでした。現、奈良先端技術大の小夫家さんの手になったものです。この同窓会は昭和55年7月24、25日、びわ湖畔：ホテルレークビワで開かれたもので、「反応機構討論会」設立後30年を偲んでのものでした。44人の出席者のうち、設立の当初からの大長老、後藤良造先生も出席されていました。序文を読んで、彼がどんなに先生方を尊敬し、仲間を大切に思っていたか、三つ年上の私を大切な先輩とっていてくれたらしいこと、だから“酵素類似”と“生体機能”も自分の肉身のように愛していたのではないかとあらためて思えました。かれを身勝手な自己中人物と思うこともありましたが今さらながら惜しい男を亡くしたと思いました。あらためて彼の冥福を祈ります。

(News Letter Vol.18, No.1 掲載)



「反応機構討論会」同窓会（昭和55年ホテルレークビワにて、小夫塚芳明先生提供）



(参加者の氏名は、村上幸人、生越久靖、國武豊喜の緒先生に伺い記入しましたが、古いことであり一部未記入の点、また誤りなどありましたらお許し下さい。)

“生体”に囚われない“超核酸”へ

名古屋大学大学院工学研究科 浅沼 浩之

「ダークに生まれし者はダークに帰れ」とプロフェッサー・ギルの笛でジローが苦しむのは、数十年前に放映された子供向けテレビ番組の一シーンであるが（マニアックな例えで申し訳ございません!）、私も DNA を扱いはじめた 7-8 年ぐらい前には似たような呪縛を感じていた。「DNA は生体分子であり、目的も分子設計もその範疇で扱うことが許される」といった呪縛が私の中に漠然とあった。つまり DNA や RNA を扱ったらアンチセンス医薬などバイオアプリケーションを目指さねばならず、しかも DNA の化学修飾は必要最低限にしなければならないような気がしていた。もちろん一面真実であり、直接生体に投与する医薬への応用では更に厳しい“掟”に縛られるであろう。しかし（“よいしょ”している訳ではないが）東大先端研の小宮山先生が代表を務められた特定領域研究「DNA/RNA の化学的新展開」（平成 13—16 年度）に参加しているうちにその呪縛から開放されたような気がする。

例えば DNA を化学修飾する場合や人工塩基を合成するとき、ほとんどの研究者は必ずリボースあるいはデオキシリボースを使う。もちろん生体や酵素への応用をターゲットとした修飾核酸の合成では、大きな構造変化を伴う化学修飾を避けるのは当然の分子設計だ。しかしながら DNA の持つ超分子性を活用したナノ構造体の構築といった Seeman らの先駆的な研究に代表されるように、DNA を機能材料と見なした研究も勃興しつつある。生体に囚われなければ必ずしもリボースにこだわる必要も無いのではないかとそう思いながらも私は後ろめたい気持ちでリボース以外の非天然の単純な骨格を使いながら、アゾベンゼンを DNA に導入して“生体反応の光制御”を目指していた（今でも目指しています）。そんな頃、小宮山先生が立ち上げようとしていた特定領域の申請書を読み、「これまでの核酸化学では、核酸の遺伝子としての機能のみが注目され、『核酸は高機能材料であり、化学的手法を活用することにより、さらなる高機能化が可能である』という視点が完全に欠落していた」というフレーズに大きく勇気づけられた。“視点が完全に欠落していた”とまで言い切るのは申請書向けの小宮山流の表現としても、このプロジェクトが採択されたことで“非リボース”の後ろめたさは無くなり、DNA を生体分子としてではなく機能性超分子として積極的に活用してみたくなった。

私が以前から是非チャレンジしてみたかった研究は、色素の配向制御であった。富士フィルムに在籍していた頃、私はハロゲン化銀表面で形成されるシアニン色素 J 会合体の配向状態と会合数の制御に関する研究を行っていた。マゼンタ色（濃いピンク色）したシアニン色素も、ハロゲン化銀乳剤に混ぜると J 会合体を形成して鮮やかな空色へと変化する。全く同じ色素でも集合化して特定の配向をとると鮮やかに色に変化することに感動を覚え、会合構造の制御や構造と色（吸収スペクトル）の関係に強く魅かれていった。大学に戻っ

てからもこの現象が忘れられず、いつかもう一度研究してみたいと思っていた。あらためて DNA 二重鎖を眺めたとき、私には H 会合体（色素が axial 方向にスタックした会合体）に見えた。塩基を色素に見立てれば螺旋型 H 会合体そのものであり、もし色素をアミダイトモノマー化して DNA に導入すれば、会合数と配向を精緻に制御した会合体が出来ると思った。ここで堅気の研究者ならばデオキシリボースに色素を導入するであろう。事実 Brotschi らはデオキシリボースに bipyridyl を導入している。しかし「DNA/RNA の化学的新展開」で謳う高機能材料としての DNA ならばリボースに囚われる必要は全く無いし、むしろ非リボースの方が面白い。そこで以前からアゾベンゼン用に使っていた D-threoninol を骨格に用いて塩基の代わりに色素を導入し、図に示したように二重鎖がハイブリダイズすることで中央部分に色素の会合体が形成するよう配列設計した。この場合両末端に配置した天然のヌクレオチドは色素を強制的に会合させるための“糊”として使用しているだけである。実際に合成してみると絵に描いたとおりの H 会合体を形成することが判った。このように DNA を活用した配列設計ならば会合数と配向を精緻に制御することが容易であり、例えば異なる色素を交互に配向させるヘテロ会合体も調製できた。もちろん色素をリボースに導入しても良いのだが、生体への応用を目指す場合と比べればリボースを用いる必要性ははるかに低い。また最近の研究から、D-threoninol を用いると二重鎖を不安定化させること無く多数のインターカレーターを導入できることがわかってきた。目的によってはリ

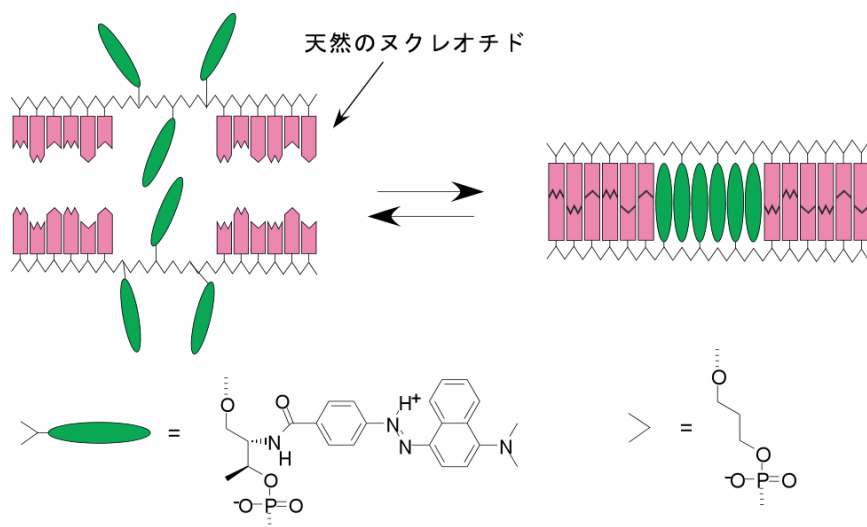


図 リボースにこだわらない“人工 DNA”の設計

ボースが必ずしも有効な骨格とは言えない様だ。

もちろん私はリボースを否定しているのではなく、実はリボースに色素を導入する研究も行っている。ただ DNA や RNA の用途が生体だけでなく分子マシンやナノマテリアルへと発展しつつある現在、より多様な分子設計が求められていると思う。また本来の生体への応用でも、敢えて Nielsen らのペプチド核酸を引き合いに出すまでも無く、(デオキシ)リボースに囚われないことで実現できる機能も多数あるように思う。そんな新たな“超核酸”が提案できるよう、私は更に頑張りたい。

異文化交流をバネにして

大阪市立大学大学院理学研究科 伊東 忍

助手になりたてのころ、留学のチャンスを与えて頂き、カリフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD) の Teddy G. Traylor 教授の下でポスドクを勉めた。1 年間の留学生活を通じてアメリカの「異文化」に接することができた非常に刺激的な体験であった。特に研究に関しては、それまで有機化合物しか扱ったことのなかった者にとって、最先端のポルフィリン化学 (生物無機化学) は未知の世界であった。研究の進め方や考え方、大学の施設や組織運営、セミナーなどアメリカ文化の大きさと多様性、および合理性を実感させられた。この経験は今でも自分の研究における精神的な基盤になっているような気がする。

帰国後しばらくして、補酵素の有機化学から銅錯体を扱う生物無機化学的な研究に方向転換することになるが、このころにも大きな「異文化交流」があった。研究室の移動である。当時、大阪大学工学部教授に昇任された福住俊一先生の研究室に助教授として呼んで頂き、速度論、電子移動化学、光化学などに関わる物理化学的手法を色々と勉強させて頂いた。それまでの「ものづくり」中心の研究から、分光光学や反応機構の解析を取り入れた物理化学的研究への転換であった。福住研究室における約 5 年間の経験は更に自分のステップアップに繋がった。

大学の教員になってほぼ 20 年経ったが、他にも小さな「異文化交流」は数多くあった。とある学会で有機合成化学を専門にしておられる大学の先輩 (会社人) から「君、今何を研究しているの?」と聞かれて「銅と酸素の化学を少しやっています」と答えると、「銅? まだそんな古いケミストリーやっているの? そんなの 50 年前に終わっているでしょう」と言われて唖然とした。

専門分野の異なる先生方数名の勉強会に呼ばれて自分の研究を紹介したとき、「生物 (酵素) のモデルなんかいくらやっただって駄目だと思うよ。酵素は酵素、モデルはモデル。全然違うんだから」と言われて話しかみ合わなかった。「バイオミメティック? 生物の真似してどうするの?」と言われたこともある。他にもよく似た経験は色々ある。その時は頭に血が上って冷静ではいられないこともあったが、少し時間をおいて考え直してみると、普段は考えもしていないような意見を聞いて良かったと思いかえすことが多かった。現在、モデル化学で得た知識を基にして実際の酵素やタンパクの反応性などについても研究を展開し始めているが、ここへ至るためのドライビングフォースの一部となっている。

生体機能関連化学という学問分野は言うに及ばず多分野にまたがる学際領域の中心に位置する。化学分野だけでも有機化学、無機化学、物理化学、分析化学、高分子化学などなど全ての領域の学者が参画する。ましてや、生化学、薬学、医学、農芸化学、物理学のども含めると共通の価値観を持つこと自体不可能に思えてくる。そんな中、生体機能関連化学が今後益々発展していくためには、この「異文化交流」こそを最大の武器として行くし

かない。価値観の異なる者同士が、率直に意見をぶつけ合って、これに耳を傾けて、切磋琢磨して発展していくしかない。そうすればこれまでには無かった新しい考え方や、研究手法が生まれて来るに違いない。これからの生体機能関連化学を更に発展させていくためには、このような柔軟な考え方をを持った国際性豊かな若手研究者の多分野からの参入をもっともっと促進していく必要があるように思われる。自分のささやかな経験からそう思う今日この頃である。

***** 20周年記念特集に寄せて*****

生体機能関連化学部会は、昨年(平成17年)に部会発足20周年を迎えました。その前年、当時の長野哲夫部会長から、部会発足以前についてほとんど記録がないと伺ったのが、今回の部会20周年特集を企画するきっかけでした。もとより、ニュースレターという限られた紙面と人力で網羅的なものは望めませんが、新しい領域を作ろうという気概はいつの時代にも通じるものではないかと思ひ、発足前後の様子を特集でまとめたいと考えました。20周年を迎えてから準備したので、掲載は21年目になりましたが、以前に掲載いただいた太垣和一郎先生と村上幸人先生の記事もまとめて読んでいただけるように再録したいと考え、了解をいただきました。そして2,3号には生越久靖先生と国武豊喜先生の対談を掲載します。また、温故知新だけでなく、今現在われわれの考えていることも含めたいと“21世紀の生体機能関連化学をはぐくむ”という欄を設け、第一線の研究者の方に書いていただくことにしました。企画はまだ進行中ですので、こういうことも掲載したらというご提案、ご推薦、また記念写真のご提供を歓迎します。

・・・編集委員・・・

ミトコンドリア呼吸系膜タンパク質複合体の化学構造と反応機構

兵庫県立大学・大学院生命理学研究科 小倉尚志

E-mail: ogura@sci.u-hyogo.ac.jp

図1にミトコンドリア内膜の呼吸鎖電子伝達系の模式図を示す。ミトコンドリア内膜は、エネルギー変換膜であり、呼吸基質から遊離した電子を酸素に渡す反応に伴って、細胞内エネルギー通貨であるアデノシン3リン酸（ATP）が合成される。ここでは、酸化還元電位

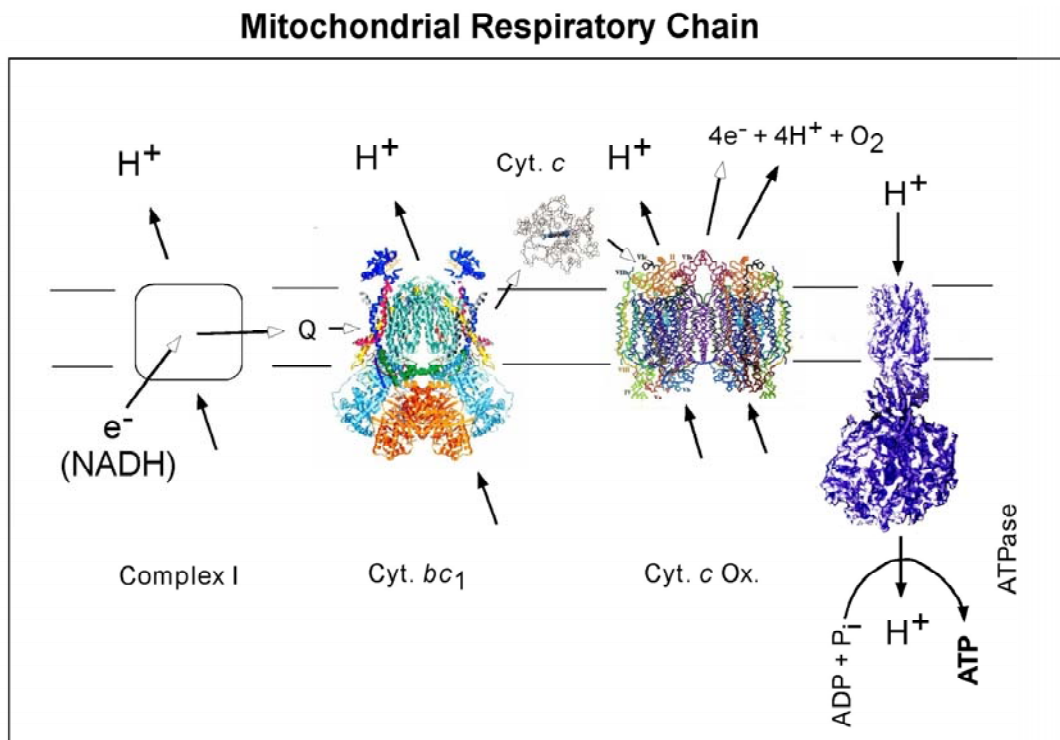
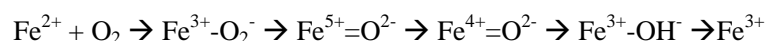


図1. ミトコンドリア呼吸鎖電子伝達系（詳しくは本文参照）

の低い方から高い方へ順に、複合体I（Complex I）、チトクロム bc_1 （Cyt. bc_1 ）、チトクロム c 酸化酵素（Cyt. c Ox.）が、電子伝達駆動性プロトンポンプとして機能し、プロトン膜の内側（マトリクス）から膜の外側（膜間空間）へ汲み出す。こうしてできたプロトンの濃度勾配がATP合成酵素（ATPase）を駆動し、ATPが合成される。これが生化学的理解である。我々は、それぞれのタンパク質の内部での反応を活性部位のヘムやアミノ酸の電子状態変化のレベルで調べ、それをもとに反応機構を解明することが化学の役割の一つと考え、おもに振動分光法により研究を進めている。分子の振動スペクトルは、ラマン分光法と赤外分光法により測定できる。発色団（可視および紫外領域に吸収帯を持つ分子）を、その吸収帯に近い波長の単色光で励起したとき、共鳴ラマン効果によりラマン散乱光の強度が一

万倍以上大きくなり、結果として発色団を与える部分の振動スペクトルが選択的に得られる。可視領域ではヘム、紫外領域では芳香族アミノ酸がこれにあたる。ヘムタンパク質の反応中間体として高酸化状態の $\text{Fe}^{4+}=\text{O}^{2-}$ 型ヘム（フェリル型と呼ぶ）が現れることが多いが、同じフェリル型でも電子状態の違いにより反応性が異なり、それは $\nu_{\text{Fe}=\text{O}}$ （ $\text{Fe}=\text{O}$ 伸縮振動数）に反映される。また、タンパク質の中にはアミノ酸が立体配置されているが、それぞれの環境における個々の残基の電子状態は異なるため、同じ種類のアミノ酸残基でも均一溶液系とは全く異なった反応性を示す。その反応性の違いを明らかにするために、芳香族アミノ酸であれば紫外共鳴ラマン分光法が役立つ。また、可視および紫外領域に吸収帯の無い分子の振動スペクトルの測定には赤外分光法が不可欠である。これらの方法により、活性中心の反応性の違いを調べ、それをもとに反応機構を明らかにする。以下に、我々の研究テーマのいくつかを紹介する。

1. **チトクロムc酸化酵素**（図1にCyt. c Ox.と書いてある。以下、CcOと略す。）CcOはチトクロムcから電子を受け取り、これを酸素分子に渡して水にまで還元する。この電子伝達反応に共役してプロトンを汲み出す。酸素分子はヘム a_3 と呼ばれる5配位のヘムの第6配位座に結合し4電子還元を受けるが、途中で細胞にとって有害な活性酸素種を遊離しない。そこで、中間段階で酸素がどのようにヘム鉄に捉えられているか、が不明であったが、時間分解共鳴ラマン分光法により次のように反応が進むことがはっきりした。すなわち、



である。ここで、鉄や酸素の価数は形式的なものである。これらの反応中間体の配位構造は、酸素の同位体を使ったときのラマン線の振動数シフトをもとに $\nu_{\text{Fe}=\text{O}}$ のラマン線を同定して決定した^{1,2)}。また、 $\text{Fe}^{5+}=\text{O}^{2-} \rightarrow \text{Fe}^{4+}=\text{O}^{2-}$ の過程の反応速度が重水中で20%に小さくなることから、この過程がタンパク内プロトン移動と共役していることが明らかになった³⁾。

X線結晶構造解析によりウシ心筋 CcO の立体構造が報告されている。分解能は、酸化型 1.8 Å、還元型 1.9 Åである。それをもとにプロトンの輸送経路となり得る構造が指摘されている。このようなプロトン通路に存在する個々のアミノ酸残基へのプロトンの脱着を時間分解赤外分光法により一つずつ調べて、プロトンの移動して行く様子を明らかにすることが我々の目標である。

それらの残基の中で、膜間空間側にプロトンを放出すると考えられるアスパラギン酸残基（Asp51）があり、これをアスパラギンに置換するとプロトン輸送能がなくなることが確かめられている⁴⁾。カルボキシル基のC-O伸縮振動は赤外スペクトルに現れるが、振動数からプロトン化状態か（-COOH）、脱プロトン化状態か（-COO⁻）を調べることができる。Asp51については、CcOが酸化型で-COOH状態のとき 1738 cm⁻¹、還元型で-COO⁻状態のとき 1585 cm⁻¹に吸収帯が存在することがわかっている⁴⁾。この時間変化を調べることが次の課題であり、そのための時間分解赤外装置を組み立てた。その装置については別の機会に述べる。

また、結晶構造より、ヘム鉄から 5 Å の距離にある Tyr244 は His240 と共有結合を形成していることが知られており、 $\text{Fe}^{3+}\text{-O}_2^-$ から $\text{Fe}^{5+}=\text{O}^{2-}$ への過程において、この Tyr244 がプロトンや電子を O_2 に渡す可能性が指摘されている。このことをはっきりさせるためには、紫

外共鳴ラマン分光法により反応中の Tyr244 の構造変化を追跡する必要がある。我々は、この目的のために励起波長 244 nm の紫外共鳴ラマン分光光度計を組み立てた⁵⁾。この装置により得られるCcOの紫外共鳴ラマンスペクトルには、おもにチロシン残基とトリプトファン残基の振動モードが見られた。次に、Tyr244 のモデルとして図2に示す化合物を合成し、そのスペクトルと性質を調べた⁶⁾。通常のチロシン残基のpK_aは 10.5 だが、図2の化合物では 9.2 に下がっていることがわ

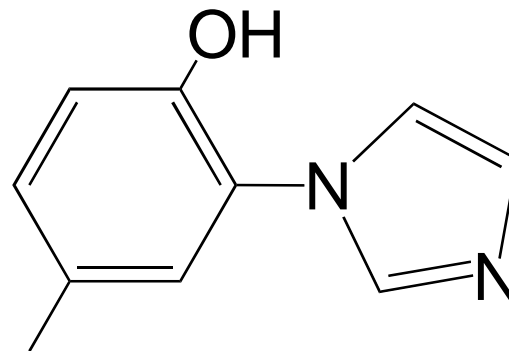


図2. ウシ心筋 CcO の Tyr244 モデル化合物

かった。一方、酸化型CcOの中性 (pH 6.1) とアルカリ性 (pH 9.1) の共鳴ラマンスペクトルを比較したところ、図2の化合物における変化と一致した。このことから、酸化型CcOを中性からアルカリ性にしたときに、紫外共鳴ラマンスペクトルの変化を生じさせるのは、Tyr244 であると考えた。次の課題は、CcOと酸素を反応させたとき、Fe³⁺-O₂からFe⁵⁺=O²⁻への過程に同期してTyr244 がどのような変化を起こすか追跡することである。

2. ミトコンドリア中のチトクロムc酸化酵素 ミトコンドリアは、直径 1 μm、長さ 3 μm 程度の大きさであり、その中におよそ 10⁷分子のCcOが存在すると見積られる。1で述べたような酸素活性化スキームが、そのままのミトコンドリア中で成り立つかどうか調べることは興味深い。そこで、我々は時間分解共鳴ラマン分光法を無傷ミトコンドリアに適用し、酸素活性化反応を追跡した。「無傷」ということを簡単に説明する。図3にミトコンドリアによる呼吸調節率の測定を示す。縦軸は酸素濃度、横軸は時間を表すので、グラフの傾きは酸素消費速度を意味する。呼吸基質であるコハク酸を加えると、呼吸が始まるが、ATP合成酵素の基質であるADPを加えて膜を隔てたプロトンの濃度勾配を解消すると、酸素消費速度(呼吸速度)が増大する。ADPを加えた後の呼吸速度を加える前の呼吸速度で割った商を呼吸調節率という。図3では呼吸調節率は3である。この値が大きいほどミトコンドリアは無傷であり、我々は

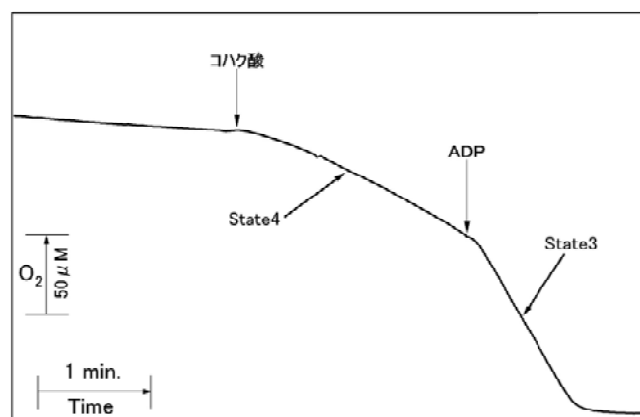


図3. ミトコンドリアの呼吸調節率の測定

2.5以上の標品を測定に用いている。なお、ミトコンドリア内膜に傷があり、プロトンが漏れる状態では呼吸調節率は1になる。すなわち、ADP添加前後で呼吸速度に変化がない。

まず、膜から可溶化し精製したCcOと無傷ミトコンドリア中のCcOの活性部位（ヘム a_3 ）の構造が同じかどうかを調べるため、一酸化炭素結合型標品の共鳴ラマンスペクトルを測定した。一酸化炭素結合型の $\nu_{\text{Fe-CO}}$ （Fe-CO伸縮振動数）や $\delta_{\text{Fe-C-O}}$ （Fe-C-O変角振動数）は、ヘムポケット環境の違いを鋭敏に反映する。実際、ミオグロビンでは $\nu_{\text{Fe-CO}}$ は 509 cm^{-1} 、CcOでは 517 cm^{-1} であり、この違いはおもにCcOのヘムのそばにCuが存在することによる、と考えられる。さて、精製したCcOとミトコンドリア中のCcOの $\nu_{\text{Fe-CO}}$ と $\delta_{\text{Fe-C-O}}$ は、それぞれ一致した⁷⁾。したがって、これらの存在状態の違いにかかわらず、ヘム a_3 の置かれている環境は同じであることがわかった。

次に、改良した「酵素反応追跡用人工心肺装置」を用いてミトコンドリア中のCcOと酸素との反応を追跡した⁸⁾。酸素の同位体シフトをもとに酸素化型（Fe-O₂）、P型（Fe⁵⁺=O²⁻）、F型（Fe⁴⁺=O²⁻）反応中間体を検出した。これらのFe-O伸縮振動数は、精製したCcOの対応するものと測定誤差範囲内で一致した。このことは、各反応中間体の配位構造が、精製したCcOとミトコンドリア中のCcOで変わらないことを意味する。一方、最初の反応中間体である酸素化型反応中間体はミトコンドリア中では反応開始後1.4 msでも検出されたが、精製したCcOでは反応開始後0.5 msですでに消失した。つまり、ミトコンドリア中では、酸素化型反応中間体が安定化していることが明らかになった。これは、反応によって生じたプロトン濃度勾配によるものと思われ、生理的に重要であると考えられるが、分子構造変化をもとに詳細を明らかにすることが次の課題である。

文献

- 1) Kitagawa, T. and Ogura, T., Prog. Inorg. Chem., 1997, 45, 431-479.
- 2) Oda, K., Ogura, T., Appelman, E. H. and Yoshikawa, S., FEBS Letts., 2004, 570, 161-165.
- 3) Ogura, T., Hirota, S., Proshlyakov, D. A., Shinzawa-Itoh, K., Yoshikawa, S. and Kitagawa, T., J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 5443-5449.
- 4) Tsukihara, T., Shimokata, K., Katayama, Y., Shimada, H., Muramoto, K., Aoyama, H., Mochizuki, M., Shinzawa-Itoh, K., Yamashita, E., Yao, M., Ishimura, Y. and Yoshikawa, S., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100, 15304-15309.
- 5) Aki, M., Ogura, T., Shinzawa-Itoh, K., Yoshikawa, S. and Kitagawa, T., J. Phys. Chem. B, 2000, 104, 10765-10774.
- 6) Aki, M., Ogura, T., Naruta, Y., Le, T. H., Sato, T. and Kitagawa, T., J. Phys. Chem. A, 2002, 106, 3436-3444.
- 7) Takahashi, T. and Ogura, T., Bull. Chem. Soc. Jpn., 2000, 75, 1001-1004.
- 8) Takahashi, T., Kuroiwa, S., Ogura, T. and Yoshikawa, S., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9970-9971.

部会行事

第18回生体機能関連化学部会「若手の会サマースクール」 開催案内

共催：日本化学会

会期：8月24日（木）、25日（金）

会場：福岡山の上ホテル（福岡市中央区輝国 1-1-33）[アクセス]：<http://www.yamanoue.jp/>

参加申込締切 7月18日（火）

1. 「核酸・ペプチド・糖の自己集合を用いてナノ～マイクロ複合体をつくる」
九大院工 松浦和則
2. 「蛋白質相互作用の精密解析：特異性と親和性」
東大院新領域 津本浩平
3. 「脂質二分子膜ドメインを用いた膜タンパク質の組織化とその直接観察」
名工大院工 出羽毅久
4. 「次世代分子機械へのアプローチ」
東大院工 金原 数
5. 「プローブ間の協同性を利用した核酸の認識・分析」
熊本大院自然 井原敏博
6. 「抗体を用いた機能性超分子の構築」
阪大院理 山口浩靖
7. ポスターセッション

発表募集：参加者によるポスター発表を募集いたします。希望者は、参加申込時にその旨、ご連絡下さい。要旨原稿（A4 用紙1枚、作成要領は別途ご案内致します）を **7月31日（月）**までに下記の申込先に **E-mail** にて送信下さい。

参加費：朝食付き宿泊費：7,000円、懇親会費：3,500円

宿泊および懇親会参加希望の場合は、**7月31日（月）**までに郵便局備え付けの郵便振替払込用紙を使用し、以下の口座に振り込んで下さい。

口座番号：17430-76233381

加入者名：第18回生体機能関連化学部会若手の会サマースクール

参加費（講演要旨集代込）は、別途当日会場にて申し受けます（一般4,000円、学生2,000円程度）。

参加申込方法：1. 氏名、2. 性別、3. 所属、4. 身分（一般と学生の区別）、5. 連絡先（住所、電話、FAX、E-mail）、6. ポスター発表希望の有無、7. 宿泊および懇親会（夕食）参加の有無を明記の上、**E-mail、FAX または郵便**でお申込下さい。

申込先：819-0395 福岡市西区元岡 744 番地 九州大学大学院工学研究院応用化学部門 森川全章 電話：(092)802-2834、FAX：(092)802-2839、E-mail：mmasatcm@mbox.nc.kyushu-u.ac.jp

部会行事

第21回 生体機能関連化学シンポジウム「若手フォーラム」 開催案内

大阪市立大学大学院理学研究科
館 祥光
(平成18年度若手の会代表幹事)

生体機能関連化学部会・若手の会では、例年シンポジウムの前日に「若手フォーラム」を開催しています。今年度は、生体機能関連分野において第一線で活躍する若い研究者の中から、4名の先生に講演していただきます。また、ポスドク、学生など若手の研究者の発表、交流の場として、ポスターセッションと懇親会を行います。生体機能関連化学全般に渡る研究発表を30件程度募集します。学生の発表者の中から数名にポスター賞を授与する予定ですので、このフォーラムを機会に若手研究者や学生の方々に声をかけて頂き参加を促していただければ幸いです。

主催：日本化学会 生体機能関連部会 若手の会

会期：9月27日（水）13:00～20:00

会場：京都大学桂キャンパスBクラスター 桂ホール

（京都市西京区京都大学桂）

<アクセス> 阪急京都線桂駅西口より市バス西6系統もしくは京阪京都交通バス循環20系統「桂坂中央」行きにて京大桂キャンパス前下車

（詳細は、<http://www.kogaku.kyoto-u.ac.jp/katsura/index.htm> をごらんください。）

発表申込締切 8月18（金）

予稿原稿締切 8月28（月）

参加予約申込締切 9月15日（金）

発表形式 招待講演およびポスター発表（30件程度募集、学生を対象にポスター賞あり）

招待講演

- 1 「天然酵素を凌駕するハイブリッド触媒の開発を目指して」
（九州大学大学院工学研究院） 畷越 恒
- 2 「可視化解析が拓くケミカルバイオロジー研究」
（大阪大学工学研究科） 菊地 和也
- 3 「膜中に存在するチトクロム *c* 酸化酵素の反応追跡」
（兵庫県立大学・大学院生命理学研究科） 小倉 尚志
- 4 「マイコプラズマの滑走運動 -あらたな生体運動メカニズム-」
（大阪市立大学大学院理学研究科） 宮田 真人

講演終了後にポスター発表、懇親会を行います。

発表申込方法： 発表題目、所属、発表者氏名(講演者に○)、連絡先(住所、電話、E-mail)、講演概要(200字程度)を明記の上、E-mailにて申してください。折り返し、予稿原稿ファイルをE-mailで送信致します。

参加登録費 一般2000円、学生1000円(懇親会費込)

参加登録予約申込方法 氏名、所属、連絡先を明記の上、E-mailまたはFAXにて申し込みください。

申込先 〒558-8585 大阪市住吉区杉本3-3-138

大阪市立大学理学研究科物質分子系専攻 舘 祥 光

Tel & FAX 06(6605)3191, E-mail ytachi@sci.osaka-cu.ac.jp

お知らせ

平成18年度 生体機能関連化学部会役員

【部会長】

青山 安宏（京大院工）

【副部会長】

岡畑 恵雄（東工大院生命理工）

渡辺 芳人（名大院理）

杉本 直樹（甲南大先端生命工）

【幹事】

西村紳一郎（北大院理）

依馬 正（岡山大工）

栗原 和枝（東北大多元研）

成田 吉徳（九大先導物質研）

川本 哲治（武田薬品）

浜地 格（京大院工）

増田 秀樹（名工大院工）

三原 久和（東工大院生命理工）

和田 健彦（阪大院工）

青野 重利（岡崎統合バイオ）

浦野 泰照（東大院薬）

片山 佳樹（九大院応化）

塩谷 光彦（東大院理）

島本 啓子（サントリー）

杉山 弘（京大院理）

高木 昌宏（北陸先端大物質）

民秋 均（立命館大理工）

鍋島 達弥（筑波大化）

舘 祥光（大阪市大院）

深瀬 浩一（阪大院理）

【監査】

長野 哲雄（東大院薬）

お知らせ

平成18年度 生体機能関連化学部会若手の会支部幹事

【北海道・東北支部】

松尾 保孝 (北大電研)

珠玖 仁 (東北大院環境科学)

【関東支部】

坂本 清志 (東大生産研)

三重 正和 (東工大院生命理工)

松野 寿生 (東大駒場)

【東海支部】

梅澤 直樹 (名市大院薬)

幡野 明彦 (静岡理工大理工)

【関西支部】

舘 祥光 (阪市大院理)

宮本 泰史 (武田薬品)

田邊 一仁 (京大院工)

【中国・四国支部】

瀧 真清 (岡山大工)

森川 修 (鳥取大工)

【九州支部】

野島 高彦 (九大院工)

森川 全章 (九大院工)

お知らせ

生体機能関連化学部会の会員紹介のお願い

生体機能関連化学部会 部会長 青山安宏

会員の皆様には益々ご清祥の事とお慶び申し上げます。日頃は、生体機能関連化学部会の発展のためにご尽力頂き、誠に有り難うございます。

さて、生体機能関連化学部会は1985年、日本化学会の第3番目の部会として設立された比較的若く、部会シンポジウム、若手サマースクール、先端テーマを取り上げる講習会など、魅力あるプログラムで活発に活動しています。その会員数は2005年末現在、約780名です。本部会のますますの発展を期するためにはより一層の会員増強を図ることが肝心と考えます。

会員各位の皆様には周囲の未だ会員でない方に入会をお勧め頂けると幸いです。入会申込書を添付しておりますので、何卒よろしくお願い申し上げます。

記

生体機能関連化学部会の会費

正部会員	日本化学会会員	年額	3,000円
	日本化学会非会員	年額	4,000円
学生部会員	日本化学会会員	年額	2,000円
	日本化学会非会員	年額	2,000円
法人部会員		年額	1口 50,000円で1口以上

入会ご希望の方には、入会申込書にご記入の上、下記まで郵送またはFAXでお送り頂けますようお願い申し上げます。

〒101-8307 東京都千代田区神田駿河台1-5
(社) 日本化学会 生体機能関連化学部会係
FAX 03-3292-6318

生体機能関連化学部会への入会申込書

フリガナ		職 種	
お 名 前		(学生の場合 合には学年)	
勤務先住所	〒 _____		
勤務先名称	TEL: _____ FAX: _____ e-mail: _____		
自宅住所	〒 _____		
	TEL: _____ FAX: _____		
連 絡 先	<input type="checkbox"/> : 勤務先 <input type="checkbox"/> : ご自宅		
会員番号	(日本化学会会員の方はご記入下さい)		

ご記入の上、下記までお送り下さい。

〒101-8307 東京都千代田区神田駿河台 1-5
 (社) 日本化学会 生体機能関連化学部会係
 FAX 03-3292-6318

ニュースレター Vol. 21, No. 1 2006年5月31日発行

事務局：101-8307 東京都千代田区神田駿河台 1-5, 日本化学会生体機能関連化学部会

Office of the Secretary ; The Chemical Society of Japan, 1-5 Kanda-Surugadai, Chiyodaku, Tokyo 101-8307, Japan

URL:<http://seitai.chemistry.or.jp/> <mailto:seitai@chemistry.or.jp>

編集委員：栗原和枝, 増田秀樹, 依馬 正