

分子構造を基盤にした鉄結合タンパク質の機能解明

Molecular Structural and Functional Studies on Iron-Related Proteins



いくつかの金属元素は生体内に極微量存在し、タンパク質の活性中心として様々な生理反応に関与し、生体の恒常性維持に重要な機能を果たしている。城宜嗣氏は、これら生体内金属元素の中でも最も多く存在し、すべての生物にとって必須の鉄 Fe に着目し、生体内のエネルギー・物質・情報変換系で重要な働きをするいくつかの鉄結合タンパク質・酵素の化学的機能について、それらの構造情報を基盤に電子・原子・分子レベルで明らかにする研究で顕著な業績をあげている。さらに、同氏は、生体内での鉄の動態、すなわち生体による鉄の吸収、膜輸送、濃度感知、貯蔵、活用の際に機能する種々のタンパク質に関する研究についても重要な業績をあげている。以下に同氏の主な業績を紹介する。

1. 一酸化窒素還元酵素の構造と機能を基盤にした一酸化窒素の生体内動態の解明

一酸化窒素還元酵素 NOR は、微生物の嫌気呼吸である脱窒過程で中間生成物として産生される細胞毒性の高い一酸化窒素 NO を亜酸化窒素 N_2O に還元的に変換し、無毒化する鉄含有酵素である。同氏は、脱窒カビと脱窒菌の NOR の結晶構造を世界で初めて明らかにした。この成果により、嫌気呼吸酵素の構造と酸素呼吸酵素、オキシダーゼの構造比較が可能になり、呼吸酵素の分子進化の議論が分子レベルで進むなど、生体エネルギー分野で高く評価された。また、NO 無毒化酵素である NOR と NO 産生酵素との複合体の構造解析にも成功し、脱窒菌が NO を細胞内に拡散させることなく無毒化する機構を提案した。さらに、時間分解分光法と自由電子レーザーを活用した時間分解結晶構造解析法などの世界最先端の手法を活用した酵素反応解析により、NO 還元反応の分子機構を提案した。同氏が提案した反応機構は、従来から考えられていた機構とは異なるものであったが、理論化学を含むその後の研究により確定され、現在の NO 関連化学の発展のさきがけとなった。この酵素反応の反応生成物である N_2O が温室効果ガスであり、成層圏のオゾン層破壊にも大きく関与することから、環境科学の分野からも注目された成果である。加えて、髄膜炎菌の増殖に必須の NOR の構造機能解析にも成功し、その機能阻害剤の研究にも関わり、医科学分野にも影響を及ぼす成果をあげた。

2. 酸素添加酵素による生体内物質代謝機構の解明

呼吸で生体内に取り込まれた酸素分子 O_2 は、酸化反応による生理活性物質の生合成・代謝に利用されている。ヘム鉄を活性中心に含み、 O_2 の 2 酸素原子をインドール環に直接挿入する反応を触媒するインドールアミン二原子酸素添加酵素 IDO は、肝臓を除くヒトのすべての臓器に存在し、トリプトファンを含むインドールアミン類の生体内代謝の初発反応を触媒する。同氏は、ヒトの IDO の分子構造を世界で

初めて明らかにし、その構造を基盤に IDO による二原子酸素添加反応の分子機構を提案した。この酵素は創薬ターゲットであることから、阻害剤検索や阻害剤合成の共同研究を有機合成化学者や薬品会社と行うとともに、反応機構のユニークさから理論家との共同研究も進めている。また、 O_2 に代わり過酸化水素 H_2O_2 を酸素原子供与体とする酸素添加酵素の構造と機能解析にも成功した。この成果は、酵素の有機合成への利用の道を拓いた。

3. 酸素センサータンパク質による分子内情報伝達機構の解明

O_2 環境下で生存する生物にとって、 O_2 濃度の変化はその生命維持に大きな影響を及ぼす。2019 年度のノーベル医学生理学賞が「生物の酸素応答の研究」に授与されたことから、生物による酸素濃度感知の重要性は理解できる。同氏は、根粒菌の窒素固定酵素ニトロゲナーゼの発現を遺伝子レベルで調節している O_2 センサータンパク質の構造と機能の研究に関して重要な業績をあげた。センサー部位のヘム鉄への O_2 の結合・解離によるセンサータンパク質の構造の差異を様々な手法で精緻に明らかにし、 O_2 感知の機構を提案した。同氏のこの研究は微生物の様々な気体センサータンパク質研究のさきがけとなった。

4. 鉄の生体内動態にかかわるタンパク質の構造と機能の解明

同氏は、鉄の生体内動態に関連するタンパク質の分子構造と機能に関する研究についても重要な業績をあげている。ヒトの場合、食餌中の鉄はアスコルビン酸によって十二指腸で三価鉄から二価鉄に還元され流ことによって初めて腸管細胞に吸収される。この鉄還元酵素の構造を世界で初めて明らかにし、細胞膜を横切るタンパク質分子内電子移動のメカニズムを議論した。一方、病原菌は感染増殖に必要な鉄を、宿主であるヒトの赤血球ヘモグロビンのヘムから奪取している。その際、ヘムを細胞内に取込むヘム膜輸送タンパク質、細胞内のヘム濃度のセンサータンパク質、過剰なヘムを細胞外に排出するヘム膜輸送タンパク質、ヘム分解酵素群が機能している。同氏はこれらタンパク質すべての構造を明らかにした。これらの成果は、病原菌による鉄奪取の際のタンパク質間の協調的な機能発現と、機能時のタンパク質構造の動き（動的変化）を解明する研究の基礎となるものである。

以上のように、城氏は鉄含有タンパク質・酵素ならびに鉄生体内動態に関連するタンパク質の分子構造を基にして、これらの分子機能に関しての独創的な提案をしてきた。これらの成果は世界的に高い評価を得ており、同氏は世界の生物無機化学ならびに蛋白質科学分野の研究をリードしてきた。よって、同氏の業績は日本化学会賞に値するものと認められた。