

ヘムタンパク質の特集に寄せて

藤井 義明*

本号にヘム代謝系酵素とヘムタンパク質の多様性の特集(東北支部企画)が掲載されています。最近の生化学的研究の中心は細胞分裂や細胞分化などの複雑な生命現象の解析に移って来ており、ヘムやヘムタンパク質に関連する研究はどちらかと言えば脇道に押しやられているように見えます。しかし、ヘムタンパク質の研究は、生化学において先駆的な役割を担って来ましたし、まだ興味ある多くの問題が残されています。生化学の教科書を繙けば、生化学の研究の流れを切り開いて来た核となる研究成果の多くは、ヘモグロビンに代表されるヘムタンパク質の研究から産み出されて来たことが分かります。

古くはタンパク質の結晶化の研究があります。有名なナタマメのウレアーゼが結晶化されたのは1926年ですが、ヘモグロビンの最初の結晶化の報告は、それより80年も前の1849年のことで、1909年には100種をこえる種のヘモグロビンの結晶写真集が出版されています。この成果が1957年のケンドリューによるミオグロビンのX線結晶構造解析法による立体構造の解明や、1968年のベルツによるヘモグロビンの立体構造の解明につながっています。これらの研究によって、タンパク質は一定の立体構造をもって働いている概念が確立されました。さらに低分子のリガンドがタンパク質に結合してその働きを調節するアロステリック効果のメカニズムが、タンパク質の原子レベルの動きによって解明されたのも、ヘモグロビンの研究によって初めて為し遂げられたものです。

また、遺伝的疾患として知られていた鎌状赤血球貧血症の原因がヘモグロビンのアミノ酸一つの異変であることがポーリングとイタノ(1949年)、続いてイングラム(1956年)の研究によってつきとめられ、よく知られている遺伝病=分子病の概念が打ち建てられました。この発見はその後の遺伝病の研究やがん遺伝子研究の源流となった点でも、タンパク質の構造が遺伝的に決定される事実を与えた点でも重要な発見です。そして、この変異のヘテロ接合体の保因者はマラリアに対する抵抗力が強く、マラリア蔓延地帯では生存に有利な適応者となって増加することが明らかになって、ダーウィンによる適者生存の好例として教科書などでよく紹介されるところになっています。

さて、1970年代の現代生物学の幕開けとなった遺伝子クローニングが始まって、真核生物のmRNAとして真先に取り上げられてそのcDNAが単離されて塩基配列が決定されたのは、グロビンのmRNAで1976年のことでした。そして、グロビン遺伝子のエクソン・イントロン構造とグロビンの立体構造の比較から、エクソンとタンパク質の構造単位(モジュール)との対応関係が郷通子によって発見され、エクソンのモジュール説が提唱されて、遺伝子の分断構造の生物学的意味づけが行われました。

このようにヘモグロビンは生化学研究の優れた材料として、これまで生化学の進歩に多大な貢献をして来ました。これはヘモグロビンが特定の組織において多量に生産されるために、生化学の材料として利用し易かったことが、大きな理由として考えることができますが、それだけではなく、生命を作りあげている分子として生命現象を象徴するような興味深い性質をもっていることが、研究を通して理解されて来たからであると考えられます。ヘムタンパク質は、酸素の運搬体としてのみではなく、電子伝達体、酸化還元酵素やCO、NOなどのガス性シグナル分子の発生あるいは受容装置として、多彩な生命現象に密接にかかわって、長い進化の過程を経て来たものでありますから、はかり知れない興味深い性質をもっているように思われます。ある種の無脊椎動物と脊椎動物にのみ見いだされていたヘモグロビンがマメ科の根粒に発見された時には、

*筑波大学先端学際領域研究センター客員教授

ヘモグロビンの遺伝子が、動物から植物に水平遺伝によって伝達されたと信じられていましたが、硫黄を酸化する細菌*ヴィテロシラ*でも発見されたことから、ヘモグロビンも動物と植物の共通の祖先となる初期の生命である細菌から、血液が出現するよりもずっと以前に長い進化の過程を経て来たものであるとリン・マーグリスはその著書“*What Is Life*”の中で述べています。

遺伝子クローニングの技術によって量的問題や精製の問題が解消されるようになって来ると、これまで困難であったグロビン以外のヘムタンパク質の研究が促進され、その機能の多様さや巧妙で、複雑な構造やメカニズムが次々に明らかにされ、目覚ましい発展を挙げています。日本におけるヘムタンパク質の研究は、むしろこのようなヘムタンパク質の研究で世界的に独自の発展を示して来たものが多いように思われます。例えば、奥貫一男によって始められたミトコンドリアのシトクロム *c* 酸化酵素の研究は50年近い年月を経て、X線結晶構造解析による立体構造の解明という見事な成果を産み出しました。研究において伝統の力の強さを改めて思わせるもので、この研究成果は、これまで謎であったミトコンドリアにおける第3のプロトンポンプのメカニズム解明へのブレークスルーとして今後の研究の発展が期待されることです。

ヘムの分解メカニズムは上代皓三によって始められ、菊地吾郎らによってその本体であるヘムオキシゲナーゼ (HO, それ自身がヘムタンパク質) の研究に発展しましたが、ヘムの分解のみではなく、シグナル分子COの発生装置として最近注目されています。興味深いことは、HO遺伝子はヘムによって誘導的に発現されますが、その誘導的発現を司る転写因子Bach1がヘムと結合することによって、HO遺伝子の発現をコントロールしていることが発見されたことです。COと結合して遺伝子発現のパターンを変える転写因子NPASもヘムタンパク質であることが示されています。また、新しいヘムタンパク質として佐藤了らによって発見されたシトクロムP450は、細菌から高等動植物まで普遍的に存在し、生物種あるいは組織によって多彩な機能をもったP450分子種が発現されることや動物の異物代謝に関与しているP450については、著しい分子多型を示す分子としての性質が注目されています。特に異物代謝P450の多型は、テイラーメイド医療の重要な標的として応用的な関心もたれています。

ゲノムの時代がほぼ完成の時を迎えて、新しい粧いをもったタンパク質の時代—プロテオミクスの時代が始まりつつある時に、日本におけるヘムタンパク質の最近の研究を概観して、将来の展望を考えることは、ヘムタンパク質の研究分野で働く人にとっては勿論、他の領域の研究者にとっても非常に有益なことであると考えます。本特集が日本におけるヘムタンパク質研究の新しい発展の契機となることを願っています。