

特集：極限環境で働くタンパク質の特徴と利用

序論：極限環境で働くタンパク質の特徴と利用
～極限環境で働くタンパク質は、どこが違うのか？～

石野 良 純

ヒトゲノム配列解読が終了し、ポストゲノムは「タンパク質の時代」であるとのかけ声のもと、文部科学省による「タンパク 3000 プロジェクト」¹⁾やその後継の「ターゲットタンパク研究プログラム」(<http://www.tanpaku.org/about.php>)のような大規模研究開発事業に代表されるように、タンパク質の構造と機能を解析するプロジェクトが世界中で進んでいる。言うまでもなく、生命体の構築や生命活動を維持するための生理現象の中で中心的な働きをするタンパク質の構造と機能について詳細に理解することが、生化学における最も重要な研究目的の一つである。

学生時代に、タンパク質は非常に不安定な物質であると習った。そのためにその取り扱いには十分な注意を払って、実験操作は低温室や水中で行い、冷蔵庫や冷凍庫の中で保存する必要があることということが刷り込まれた。ポストドク時代にも、乳酸菌を材料として翻訳系に関わる新規酵素を精製するために日々長時間を低温室で過ごした。帰国後、PCR用酵素の研究に携わることによって、タンパク質に対する常識が覆ることを実感した。熱をかけても失活しない活性、常温よりも高温においてより強い活性を有する酵素(DNAポリメラーゼ)は^{2,3)}、筆者にとってタンパク質の構造と機能に対する興味の対象として極めて面白いものであった。90℃以上で処理しても失活しない耐熱性酵素を産生するのは、そのような高温環境下で生息する生物である。そこで、ヒトが日常生活を営んでいる環境とはかけ離れた環境下で生息する生物としてどのようなものが知られているのか調べてみると、温泉や海底熱水孔から

分離される好熱菌(thermophile)超好熱菌(hyperthermophile)の他に、極地、高山、深海などの低温環境から分離される好冷菌(psychrophile)、酸性土壌などから分離される好酸菌(acidophile)、アルカリ性塩湖や土壌中から分離される好アルカリ菌(alcaliphile)、塩田、塩湖などから分離される好塩菌(halophile)、深海などの高圧環境から分離される好圧菌(barophile)などが知られていた。これらの微生物は総称して極限環境微生物(extremophile)と呼ばれている^{4,5)}。

一般的に極限環境微生物として分類されるのは、温度が-2~15℃、60~110℃、塩濃度が2~5 M NaCl、pHが4以下または9以上というような生育条件を必要とするものである。極限環境微生物の存在は20世紀前半に高塩濃度下で生育する微生物の報告から始まり^{6,7)}、1970年前後の好熱菌⁸⁾、好アルカリ菌⁹⁾の発見によって、極限環境下でも生息する生物が存在するという認識が広まり、続々と新しい極限環境微生物の発見に繋がった。現在までに単離同定されている極限環境微生物の中で真正細菌は少なく、アーキア(古細菌)が大部分を占める^{5,10)}。アーキアは、極限環境下における生命現象を理解するための研究対象となり得ることに加えて、真正細菌、真核生物と共に三つの独立した生物ドメインを構成する一員として、その共通の祖先や、真核細胞がどのようにして誕生したのかというような生命の初期進化に関する研究対象としても有用な、極めて興味深い生物である¹¹⁾。これらのことに加えてさらに筆者は、アーキアが真正細菌と類似した形態をとる原核生物でありながら、真核生物型のDNA複製装置やDNA組換え装置を有することに大きな興味を引かれ¹²⁾、超好熱性アーキアの研究に没頭してきた。

極限環境下での生命現象を理解しようとする、それを司るタンパク質、酵素の研究が必要になる。極限環境下で生育する生物が産生する酵素は、その環境に適応するためにそれぞれの極限環境下で働く性質を有するもので、極限環境酵素(extremozyme)と呼ばれる⁵⁾。このような特殊な

九州大学大学院農学研究院遺伝子資源工学部門蛋白質化学工学講座 (〒812-8581 福岡市東区箱崎 6-10-1)

Structure, functions, and applications of the proteins from extremophiles

Yoshizumi Ishino (Graduate School of Bioresource & Bio-environmental Sciences, Faculty of Agriculture, Kyushu University, 6-10-1 Hakozaki, Higashi-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka 812-8581, Japan)

環境で働く酵素は、その性質を利用して種々の産業に応用できる。実際に、洗剤、衣料、紙パルプ、皮革などの工業分野、菓子、果物、甘味料、乳製品、野菜などの食品加工や動植物飼育など、また医薬原体生産、診断薬、研究試薬などで実用化されている。上記のPCR酵素は、超好熱菌の産生する *extremozyme* の代表的な利用例であり、分子生物学基礎研究領域の他にも、遺伝子診断、個体識別 (DNA 鑑定) など一般社会で役立っている。このような応用が期待されるがために、生物のもつゲノム DNA の全配列を解読する全ゲノム解析時代に入るとすぐに好熱菌を中心にアーキア解析が手がけられたことも理解できる¹³⁾。

タンパク質を生化学研究材料として見た場合に、その安定性は極めて重要な要素である。超好熱菌の産生する安定なタンパク質、酵素は種々の生化学実験にとって大変有利である。実際に上記の「たんぱく 3000 プロジェクト」においても、結晶構造解析がなされたタンパク質の中で、*Thermus* 属の真正細菌や *Pyrococcus* 属のアーキアをはじめとする超好熱菌由来のタンパク質が占める割合は際立っている¹⁾。さらに、現在の最先端構造生物学は、個々のタンパク質の構造解析から複合体解析にその中心が移っていると言える。細胞の生命現象維持のために、タンパク質は複合体を形成して働く場合が多いため、複合体としての構造と機能の関係を明らかにしていかなければ、生命現象の理解はあり得ない。しかし、複合体が高次になればなるほど、ヒトをはじめとする高等真核生物のタンパク質を直接解析することが飛躍的に困難になることは明白である。種々の複合体を分離して構造解析するためには、より安定なタンパク質がより適しており、筆者らは実際に超好熱性アーキアのレプリソーム構成タンパク質を材料として、各種複合体解析に成功している¹⁴⁻¹⁷⁾。これからの構造生物学領域における超好熱菌のタンパク質の貢献は、今後益々大きくなるものと筆者は考える。我が国では、極限環境微生物に関する生態学、生理学、生化学、分子生物学領域の研究者が集まり、世界に先駆けて極限環境微生物学会を立ち上げた。本年をもって10周年となる。国際極限環境微生物学会 (International Society for Extremophiles) は、それから3年後に組織されて活発に活動しているが、我が国の研究者のこれまでの貢献は大変大きい。

このように、極限環境酵素、タンパク質の研究は急激に発展してきたし、そのことを示すように国内外の多くの関連した総説が発表されている。本誌においても、極限環境酵素、タンパク質を主題にした総説、ミニレビューがしばしば登場しているので、読者の方々には極限環境酵素、タンパク質の存在は認識されるようになってきていると思う。しかしながら、そのようなタンパク質が極限環境下で活性を有するためには、通常の条件下で働くタンパク質と比べてどのような構造上の特徴があるのかという興味に対する答

えとして、整理された知識を有しておられる読者は少ないのではないかと思う。そこで、特集を組むにあたって、特殊な環境で働く酵素、タンパク質の構造と機能の関係について、現時点において理解されている事柄をまとめて読んでいただける機会をつくり、知識を整理していただけるような内容を考えた。できるだけ多くの異なる極限環境下での内容を含みたいと考え、それぞれの環境下における、酵素、タンパク質の構造と機能を解析されている研究者の方々に執筆を依頼した。その結果、高温、低温、高圧、高塩濃度、アルカリ性、有機溶媒耐性という環境下でのタンパク質解析の総説が集まった。主題は、それらの環境下で、何故タンパク質が機能を発揮できるのかということに対する理解を深めるものであるが、実際に各記事を読んでもいただいても、規則的に統一された構造-活性相関として理解しきれないものはない。しかしこのような研究を通して徐々にではあるが、タンパク質の微細な構造の違いとその活性に及ぼす影響についての我々の理解が進んでいることを実感していただけたと思う。そして、それと同時にタンパク質の構造と機能の関係の奥深さも再認識されることであろう。現在は、部位特異的変異導入実験を日常的に行うことができる時代になっているし、種々の進化工学的な実験手法も発達している。極限酵素、タンパク質の構造と機能の関係を理解するとともに、本特集の中でもすでに紹介されているように、既存の酵素をさらに有用なものに改変することによる新規酵素の創製も今後益々盛んに行われていくと予想される。また本特集の中には、極限環境微生物、アーキアに特有の酵素や代謝系の紹介も含めてある。生物学としての多様性も味わっていただけたら幸いです。

最後に、日常業務に追われる多忙な生活の中、脱稿期限までに原稿を仕上げてくださり、細かな改訂依頼にも快く応じて下さった執筆者の先生方、そして、自らの執筆と共に、専門外の多くの読者の方々にとってより分かり易い原稿にするために、全原稿の査読にご協力下さった九州大学の木村誠教授、大島敏久教授に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 月原富武, 中村春木 (編) (2008) 蛋白質核酸酵素, 53, 597-657.
- 2) Chien, A., Edgar, D.B., & Trela, J.M. (1976) *J. Bacteriol.*, 127, 1550-1557.
- 3) Saiki, R.K., Gelfand, D.H., Stoffel, S., Scharf, S.J., Higuchi, R., Horn, G.T., Mullis, K.B., & Erlich, H.A. (1988) *Science*, 239, 487-491.
- 4) Madigan, M.Y. & Mairs, B.L. (1997) *Sci. Am.*, 276, 82-87.
- 5) Hough, D.W. & Danson, M.J. (1999) *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 3, 39-46.
- 6) LeFevre, E. & Round, L.A. (1919) *J. Bacteriol.*, 4, 177-182.
- 7) Stuart, L.S. & James, L.H. (1938) *J. Bacteriol.*, 35, 381-395.
- 8) Brock, T.D. (1967) *J. Bacteriol.*, *Nature*, 214, 882-885.

- 9) Horikoshi, K. (1971) *Agr. Biol. Chem.*, **35**, 1407-1414.
 - 10) Woese, C.R., Kandler, O., & Wheelis, M.L. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 4576-4579.
 - 11) 山岸明彦 (2009) 蛋白質核酸酵素, **54**, 108-113.
 - 12) 石野園子, 石野良純 (2009) 蛋白質核酸酵素, **54**, 141-147.
 - 13) Bult, C.J. *et al.* (1996) *Science*, **273**, 1058-1073.
 - 14) Miyata, T., Suzuki, H., Oyama, T., Mayanagi, K., Ishino, Y., & Morikawa, K. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 13795-13800.
 - 15) Mayanagi, K., Kiyonari, S., Saito, M., Shirai, T., Ishino, Y., & Morikawa, K. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 4647-4652.
 - 16) Kiyonari, S., Tahara, S., Shirai, T., Iwai, S., Ishino, S., & Ishino, Y. (2009) *Nucleic Acids Res.*, **37**, 6439-6453.
 - 17) Nishida, H., Mayanagi, K., Kiyonari, S., Sato, Y., Oyama, T., Ishino, Y., & Morikawa, K. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 20693-20698.
-