

# 生物と金属 金属イオンの生体内で働く仕組み

組織委員会挨拶	2
文部省挨拶	3

## A セッション 私たちの生活と金属イオン

私たちの生命活動に必要な金属イオンの役割	北川 禎三	16
金属イオンと生活 / 実用金属の視点 / 金属イオンの生体機能 / 金属酵素の実利用 金属元素の医療利用と金属元素による疾患 / 生体に含まれる金属元素の特徴 非ヘム酵素の機能 / ヘムタンパク質の化学進化 / ヘムタンパク質の種類と機能 ヘムタンパク質と酵素反応 / 生体金属の特異的作用の化学的解明 生体エネルギー変換における金属イオンとタンパク質の役割 シトクロム酸化酵素の構造解析 / 生体金属による小分子の活性化 金属タンパク質による情報伝達 / 生体金属による遺伝子発現制御 / おわりに		

## B セッション 生体における小分子の活性化

呼吸とエネルギーづくりに必要な銅と鉄の酵素	吉川 信也	34
呼吸とエネルギーの生成 / ブドウ糖からエネルギーの生成過程 / シトクロム酸化酵素の役割 シトクロム酸化酵素の酸化・還元反応 / シトクロム酸化酵素反応の謎 シトクロム酸化酵素の構造解析 / シトクロム酸化酵素の X 線構造 / 立体構造と水素イオン能動輸送		
老化の敵、活性酸素を取り除く鉄酵素	森島 績	42
はじめに / 生物の物質代謝と活性酸素 / 活性酸素の生成と消去反応 ペルオキシダーゼの $H_2O_2$ の処理機構 / 物質代謝と酸素の活性化 酸素の活性化と $H_2O_2$ 処理 / ペルオキシダーゼの $H_2O_2$ 処理 ペルオキシダーゼの構造 / 水素結合のネットワーク / カルシウムイオンの役割 プロスタグランジン合成酵素におけるラジカル転移 プロスタグランジン合成酵素の誘導型、内在型 / 新しい薬剤の開発に向けて		
手づくりの酵素はうまく働くか？	渡辺 芳人	54
生体内は壮大な化学工場 / 高い効率と選択性 / 酵素を理解し、真似ることはできないか 合成モデル系を用いた研究の利点 / ヘム酵素の構造上の特徴 ヘム触媒による水酸化反応の特徴 / 水酸化反応におけるヘム酵素の役割 CcP における His の役割 / 合成モデルの構築 / 合成モデル系での活性種生成の検証 人工酵素の構築に向けて / ミオグロビンから CcP へ / 人工 CcP での検証 ミオグロビンミュータントによる不斉の識別 / なぜ、不斉識別できるのか 酸化活性種生成の素過程の解析 / 人工 P 450 の創出 / おわりに		

## C セッション バイオテクノロジーへのつながり

生体内燃料電池の化学合成	成田 吉徳	70
はじめに / 生物はどのようにしてエネルギーを獲得しているか / 酸素 / 水の相互変換とその問題点 光合成反応の概要：水の高効率酸化分解反応 / 酸素発生錯体におけるマンガンイオンの役割 光合成による水から還元剤の合成：光エネルギーを原動力とする水の分解 機能モデルとしてのマンガンポルフィリン 2 量体 水の酸化反応の活性中間体：高原子価マンガンポルフィリン 2 量体の合成と酸素発生機構 酸素から燃料電池へ：酸素の燃焼によるエネルギーのとりだし シトクロム c 酸化酵素の推定触媒反応サイクル / シトクロム c 酸化酵素の働き 燃料電池への応用		

# 目次

金や白金は薬として有効	桜井 弘	88
はじめに / 金の医薬品としての利用 / 化学療法の始まり / 金属元素の医療への応用の歴史 治療に用いられる金属類 / 白金製剤シスプラチンの開発 / 消化性潰瘍の成因と治療薬 セレンを含む薬 / 糖尿病の分類 / 新しい糖尿病治療薬の開発 / おわりに		

産業に役立つ酵素	遠藤 勲	97
酵素の特徴と分類 / ニトリルヒドラーゼ / なぜ鉄型ニトリルヒドラーゼは光応答性を示すのか 一酸化窒素の生理作用 / タンパク質の合成と機能発現 / 構造解析法 鉄型 NHase の構造解析 / 鉄型 NHase の X 線結晶構造解析でなにが明らかになったか 鉄型 NHase の翻訳後修飾 / NHase の新しい工業的利用法		

## Dセッション 生物の進化と分子進化

生物の進化を金属タンパク質の遺伝子にみる	郷 通子	108
ヘモグロビンに関する新発見 / グロビン族の進化 / タンパク質を構成するモジュールとは モジュールの決め方 / タンパク質のモジュール構造 / 遺伝子のイントロン エクソンかき混ぜ説 / グロビン族の遺伝子構造 / イントロンとモジュール境界 金属を結合するモジュール / 金属結合モジュールの役割 / おわりに		

## Eセッション 金属元素の特色と酵素機能

植物の成長に必要な鉄タンパク質	長谷 俊治	122
光合成の仕組み / フェレドキシンの立体構造 / 地球表面の植物による 1 次生産量 植物の電子の流れで成長に必要なエネルギーをとりだす / フェレドキシンの多機能性 フェレドキシンの働く姿をみる / 電子伝達複合体の特徴 / 複合体形成による構造変化 塩橋構造の重要性 / まとめ		

味覚・消化・飲酒と亜鉛酵素	木村 榮一	131
亜鉛について / 亜鉛酵素の種類 / 炭酸脱水酵素中における亜鉛の配位構造 炭酸脱水酵素による水和反応 / 炭酸脱水酵素の新モデル / 大環状トリアミン - 亜鉛錯体の特性 ラクタメースの活性中心 / 亜鉛サイクレンによるラセミ化反応 アルコール脱水酵素の活性中心 / p-ニトロベンツアルデヒドの還元反応 炭酸脱水酵素の阻害剤 / 亜鉛イオン選択的な蛍光プローブのデザイン 炭酸脱水酵素阻害剤モデルから核酸認識への応用研究展開 亜鉛サイクレン類の抗菌活性 / まとめ		

尿酸づくりに必要なモリブデン酵素	西野 武士	144
通風の原因物質をつくる酵素 / キサンチン脱水酵素の構造 / キサンチン酸化酵素とは モリブデン酵素とその異常症 / キサンチン脱水酵素 / 酸化酵素の結晶化 キサンチン脱水酵素の構造 / キサンチン脱水酵素の構造安定化 通風治療薬の働きをみる / キサンチン脱水酵素と酸化酵素の構造比較 キサンチン脱水酵素から酸化酵素への変換機構 / まとめ		

## Fセッション 遺伝子の機能制御

遺伝子に指令を与える亜鉛タンパク質	杉浦 幸雄	156
亜鉛フィンガータンパク質の機能 / 亜鉛フィンガーの構造と分類 C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> 型亜鉛フィンガーモチーフ / 亜鉛フィンガーによる DNA 塩基の認識機構 人工制限酵素の創製 / 長鎖 DNA 認識 / 6 亜鉛フィンガータンパク質によるプロモータ制御 亜鉛フィンガーによる遺伝子の湾曲化 / なぜ、亜鉛を使っているのか 新しい金属フィンガーの創出 / RNA 結合亜鉛フィンガーの設計 / ゲノムから薬剤へ		

金属で遺伝子転写装置の構造を見る .....	石浜 明	167
<ul style="list-style-type: none"> <li>金属を研究に利用する発想 / 大腸菌ゲノムの全塩基配列が決定されたゲノムのコピー RNA を利用して遺伝情報を発現する</li> <li>遺伝情報は RNA ポリメラーゼによって転写される / 生物は必要な遺伝子だけを発現する</li> <li>必要な遺伝情報だけを発現する仕組み / 転写装置は機能的に分化する</li> <li>大腸菌 因子の機能分化</li> <li>タンパク質 タンパク質、タンパク質 - 核酸の接触点を見つける新しい方法</li> <li>転写因子の作用機構を解明する / 生体成分接触ネットワークの解明に向けて</li> </ul>		
核酸と金属を遺伝子治療や DNA チップにいかに関用するか .....	杉本 直己	180
<ul style="list-style-type: none"> <li>はじめに / DNA 鎖と RNA 鎖 / ヒトゲノムプロジェクト / 核酸構造の安定性に及ぼす要素</li> <li>最近接塩基対モデルの検証 / 最近接塩基対モデルとそのパラメータ / 遺伝子治療への応用例</li> <li>1 塩基多型の解析 / 超精密 DNA チップの開発 / 1 塩基多型の定量解析に向けて</li> <li>人工リボザイムの開発 / おわりに</li> </ul>		
環境に応じて遺伝子を働かせる鉄タンパク質 .....	青野 重利	192
<ul style="list-style-type: none"> <li>環境変化に対応した遺伝子発現 / シグナル分子として機能する気体分子</li> <li>酸素センサータンパク質 / 一酸化窒素センサータンパク質</li> <li>一酸化炭素センサータンパク質 / 一酸化炭素による遺伝子の発現制御機構</li> <li>CooA 中のヘムの配位構造 / CooA のドメイン構造 / CooA の DNA 認識機構</li> <li>CooA の標的 DNA 塩基配列 / まとめ</li> </ul>		
演者紹介 .....		203

# 私たちの生命活動に必要な 金属イオンの役割

北川 禎三

岡崎国立共同研究機構統合バイオサイエンスセンター教授

私たちは文部省科学研究費『生体金属分子科学』をうけ、平成8年から4年間、共同研究を展開してきました。このプロジェクトには、1年目は67名、2年目は58名、3年目は58名、4年目は50名の研究者が参加しました。このプロジェクトの提案理由と私どもの取り組み、成果、学界への波及効果などについて紹介します。各先生方から詳しい話がありますので、その前座として全体的な話をすることにします。

表1 地球の構成元素ベスト・10(井口洋夫著「金属の話 化学の話シリーズ<2>」培風館、1995より改変)

	元 素		元素存在度(重量%)
1	酸素	O	46.6
2	ケイ素	Si	27.7
3	アルミニウム	Al	8.13
4	鉄	Fe	5.00
5	カルシウム	Ca	3.63
6	ナトリウム	Na	2.83
7	カリウム	K	2.59
8	マグネシウム	Mg	2.09
9	チタン	Ti	0.44
10	水素	H	0.14

10種の合計で地球構成元素の99.15重量%になる

## 金属イオンと生活

地球上に存在する元素のうち重量パーセントが多い元素から順に10種選ぶと、表1に示すとおりで、それらで99.15重量%を占めることとなります。酸素とケイ素が圧倒的に多く、非金属元素は酸素とケイ素、水素の3種

表2 実用金属のクラーク数(存在量順) 井口洋夫著「金属の話 化学の話シリーズ<2>」培風館、1995より)

金 属		重量%
アルミニウム	Al	8.23
鉄	Fe	5.63
チタン	Ti	0.57
ニッケル	Ni	0.0075
亜鉛	Zn	0.007
銅	Cu	0.0055
鉛	Pb	0.00125
スズ	Sn	0.0002
タングステン	W	0.00015
水銀	Hg	0.000008
銀	Ag	0.000007
金	Au	0.0000004
白金	Pt	-

アルミと鉄を除くと、残りは地球構成元素の0.85重量%

類だけです。残り7種類は金属元素で、そのうち鉄、カルシウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウムは生体に含まれています。アルミニウムは食物からはあまり吸収されないため問題はありませんが、腎臓透析などで直接血管にはいると深刻な問題を誘発しますし、脳に蓄積すると痴呆症の原因となり、骨に蓄積すると骨軟化症を誘発します。その一方で薬効があり、例えばスクラファールという抗潰瘍剤に含まれています。

第9位のチタンはレーザープリンタの心臓部であるヘッドに使用されています。それ以外に最近、強い酸化力を有する酸化チタンが注目されています。酸化チタンには光触媒作用があり、蛍光灯の光でも酸化して殺菌効果を示すことから、壁やタイルなどに混ぜ込み、抗菌処理剤として使われています。また、酸化チタンをシートに塗ると、細菌を殺すので床ずれを起こしにくくなります。トンネルの電灯のカバーガラスに塗布しておく、排ガスに含まれている炭化水素が付着しても、光と酸化チタンの作用により二酸化炭素に変換されるため、ガラスの汚れを防ぐことができます。

### 実用金属の視点

見方を変えて、地球表面から16kmの深さまでに存在する金属元素の量を重量パーセン

		<span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #cccccc; border: 1px solid black;"></span> : 常に含まれる <span style="display: inline-block; width: 10px; height: 10px; background-color: #e0e0e0; border: 1px solid black;"></span> : 薬に使われる											
		d-ブロック 遷移金属元素											
Na	Mg	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn		
K	Ca	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd		
	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg		

図1 生体に重要な金属元素

トで表した数字をクラーク数と呼びますが、それを表2に示します。アルミニウムおよび鉄のクラーク数が大きく、この2種を除いた残りの実用金属は、地球の構成元素の0.85重量%にしかありません。

東海道新幹線の青色塗料としては銅フタロシアニンが使われています。蛍光灯のガラス内部の塗料には亜鉛、ニッケル、アルミニウムが使用されています。このように実用されている金属は多いものの、構成元素としての存在量は多くありません。

ちなみに、表2において、鉄、ニッケル、亜鉛、銅、タンゲステンは生物に含まれていますが、それらには悪い作用もあります。例えば、アルツハイマー病では、アミロイドタンパク質のペプチド部が会合して分子量が大きくなり、水に溶けなくなるため脳に蓄積します。このとき、亜鉛は分子間の会合を助ける糊の働きをはたしています。銅も同じように働くことが分子レベルの研究で明らかになっています。

一方、水銀や銀、金、白金といった貴金属は薬としても利用されています。

### 金属イオンの生体機能

ここで、周期律表の金属元素をながめてみます。図1では、生命体に含まれる金属元素を濃い斜線、生体に常時含まれていないが薬

として使われる金属元素を薄い斜線で表しています。その図からわかるように、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムは重要です。ナトリウムとカリウムは正電荷をもち、神経の情報伝達に働いていますし、細