

ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-14. 生物無機化学
小項目	1-14-5. 非ヘム酵素

概要

銅イオンを活性中心に持つ銅酵素は、近年の X 線結晶構造解析の進歩によって、それらの構造と機能が議論されて来た。これらの知見を基礎として、5 年後までに解決が望まれる課題としては、未解明銅酵素の構造解析、銅酵素機能阻害のドラッグデザイン、脳疾患と銅イオン、ゲノムデータに基づく新規銅タンパク質の検索などが、10 年後までには、プロテインエンジニアリングによる銅酵素の機能改良、銅酵素を含む微生物の変異株作製などが挙げられる。

現状と最前線

銅タンパク質は銅イオンを活性中心に含み、銅の酸化数 1 価と 2 価の間の変換によって機能する金属タンパク質である。図には、これまでに報告されているほぼ全ての銅タンパク質を挙げた。このうち、運搬機能を持つ銅タンパク質を除いた酸化、還元を司る酵素が非ヘム酵素である銅酵素である。近年の X 線結晶構造解析の進歩によって、銅酵素の構造が明らかになり、酵素機能が議論されて来た。これらは、生体系における酵素の役割を理解し、その機能応用の発展に繋がるものである。現状で知られている銅酵素には酸化酵素が圧倒的に多く、還元酵素は 2 つのみである [1, 2]。酸化酵素では、図中下線を引いたドーパミンβ-ヒドロキシラーゼとメタンモノオキシゲナーゼ

は、未だ結晶構造解析が成功していないが、重要な機能を持っているために構造解析が待たれる。また、蓄積されつつあるゲノム解析の結果を利用して、新規な銅酵素を発見することも重要な課題である。さらに、銅酵素ではないが、銅イオンの機能が最近注目されている問題として、異常感染型プリオンによる神経変性症の観点から、プリオンの構造変化による毒性発現の補因子としての銅イオンがある。また、変性性脳疾患のアルツハイマー病においても、アミロイド斑の主成分であるアミロイド β -ペプチドに対する銅イオンの結合が、毒性を高めていると推定されている。これらの課題の解決は、医学的観点から急務であるが、銅酵素のいくつかはドラッグデザインの観点からも研究がなされるであろう。この他、種々の銅酸化酵素自体の機能を高めて、バイオリクターとしての利用することも今後の課題である。さらにその先の課題として、銅酵素を含むバクテリアの変異株作製がある。例えば、C1 資化性脱窒菌を用いて、アルコールの添加により、溶液中の亜硝酸イオンや亜酸化窒素を分解する変異株を遺伝子操作により作製し、環境浄化への応用の可能性がある。

[1] *Handbook of Metalloproteins* Vol. 2, eds. A. Messerschmidt, R. Huber, T. Poulos, and K. Wieghardt (Wiley, Chichester, UK), pp. 1153-1390 (2001).

[2] *Handbook on Metalloproteins*, eds. I. Bertini, A. Sigel, and H. Sigel (Marcel Dekker, Inc., New York, Basel), Chapters 15 - 18 (2001).

将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

○ 構造未解明銅酵素のX線結晶構造解析：ドーパミン β -ヒドロキシラーゼ（神経伝達物質ドーパミンのベンジル位の水酸化酵素）とメタンモノオキシゲナーゼ（メタンのメタノールへの酸素添加酵素）

○ 銅酵素機能阻害のドラッグデザイン：チロシナーゼ（メラニン生成阻害）、亜硝酸還元酵素（ニキビ菌の生育阻害）

○ ゲノムデータに基づく新規銅タンパク質の検索

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

○ プロテインエンジニアリングによる銅酵素の機能改良：ラッカーゼ、チロシナーゼ（色素生成）、メタンモノオキシゲナーゼ（メタノール生成）、亜硝酸還元酵素（亜硝酸イオンの還元）

○ 銅酵素を含むバクテリアの変異株作製：亜硝酸イオンあるいは亜酸化窒素選択的に除去するC1資化性脱窒菌変異株の作製

キーワード

銅タンパク質、銅酵素、プロテインエンジニアリング、ドラッグデザイン

(執筆者：鈴木晋一郎)