

# 理研ニュース

# 7

1998 No. 205  
理化学研究所

## 2 ● 研究最前線

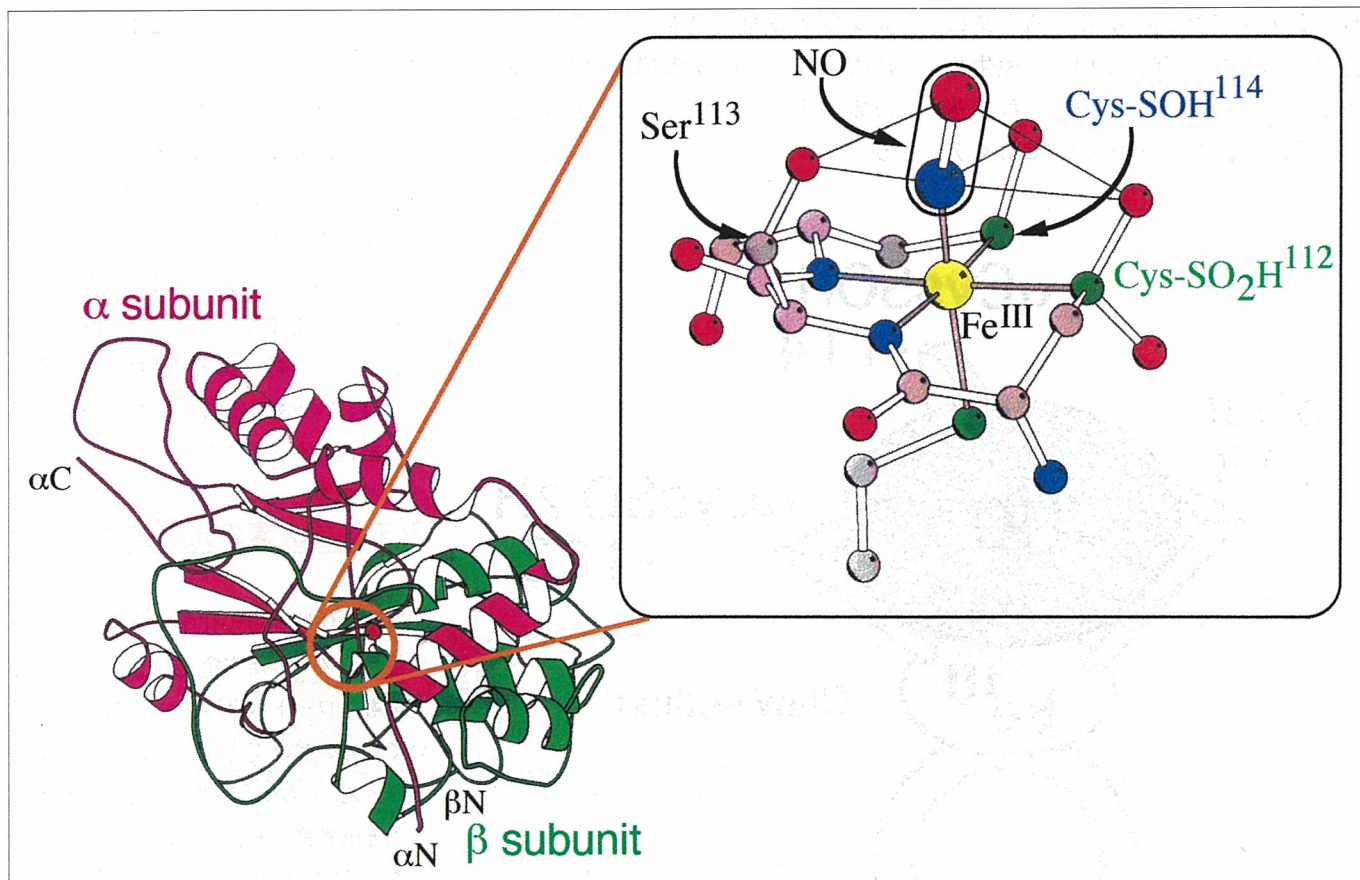
・ニトリルヒドラーゼ: 光と一酸化窒素でスイッチする有望酵素

## 6 ● TOPICS

・有馬朗人前理事長 退任のご挨拶  
・有馬前理事長、レジオン・ドヌール勲章を受章  
・伊藤BSI所長、レジオン・ドヌール勲章を受章、またアカデミー会員に  
・科技厅記者グループ、和光本所を見学

## 8 ● 原酒

・故前田 進主任研究員を偲んで



ニトリルヒドラーゼの立体構造

# ニトリルヒドラーターゼ： 光と一酸化窒素でスイッチする有望酵素

ニトリルヒドラーターゼという酵素がある。ニトリル ( $R-CN$ ) に水がついてアミド ( $R-CONH_2$ ) ができる反応の触媒をする酵素である。ロードコッカスなどいろいろな微生物がこの酵素をもっている。

今回のテーマはこの酵素をめぐるドラマである。登場人物は遠藤 勲主任研究員。そしてたくさんの若い共同研究者たちである。

ニトリルヒドラーターゼは実はお天気屋である。晴れた日にはよく働けるが、雨や曇りの日にはさっぱり働かない。ある会社の研究所で、アクリルアミドを工業的に生産するために適当な微生物を探していた。微生物がもっている酵素に働いてもらって、環境を汚すことなく収率よくア

クリルアミドを得られないものか。ニトリルヒドラーターゼは有力候補だったが、お天気屋では始末が悪い。すっかり厄介者扱いされていたこの酵素に注目し、微生物をもらい受けて研究を始めたのが遠藤主任研究員だった。その厄介者が、その後十数年にわたって遠藤研究室の主役になろうとは誰も想像しなかったことだろう。

一酸化窒素の生理作用が近年注目されているが、ニトリルヒドラーターゼは一酸化窒素をつかんだり離したりする働きをもつことも判明した。お天気屋の正体は光応答性であった。この興味ある酵素の構造がこのほど決定された。ホットニュースである。

## 中心鉄のNO保持は立爪指輪式 たてづめ

まずはそのホットニュースから紹介しよう。

そもそもは化学工学を専門とする遠藤主任研究員だが、複雑なニトリルヒドラーターゼの鮮やかな構造決定は基礎化学者を驚かせた。この5月、雑誌『Nature Structural Biology』に掲載されたニトリルヒドラーターゼの姿は、三価の無機鉄を中心として、セリン、システインスルフィン酸、システインスルフェン酸の3つの酸素原子が、ちょうど指輪の中石のセッティングのように一酸化窒素を保持している、というたいへん印象的なものだ(図1)。

光が当たると立爪のセッティングがゆるんで一酸化窒素がはずれる。そうするとこの酵素が活性化して働き始め、ニトリルに水が添加してアミドができる。

暗闇におくと、再び一酸化窒素を立爪でとらえて酵素は不活性化し、働かなくなるというわけである。判明した構造を見れば、この酵素の働きや性質がなるほどと納得される。

## お天気屋酵素の光応答性のなぞ

遠藤主任研究員の化学工学研究室(現生化学システム研究室)で、お天気屋の酵素をもつロードコッカスN-771株をはじめてもらい受けてきたのは13年前のことであった。もらってきたのは、もちろん酵素の光応答性に着目したからだ。

ちなみに、お天気屋のこの微生物に手を焼いていた会社は、別の微生物を使ってアクリルアミドを合成することに成功していた。工業化に貢献した山田秀明(京都大学名誉教授)、別府輝彦(東京大

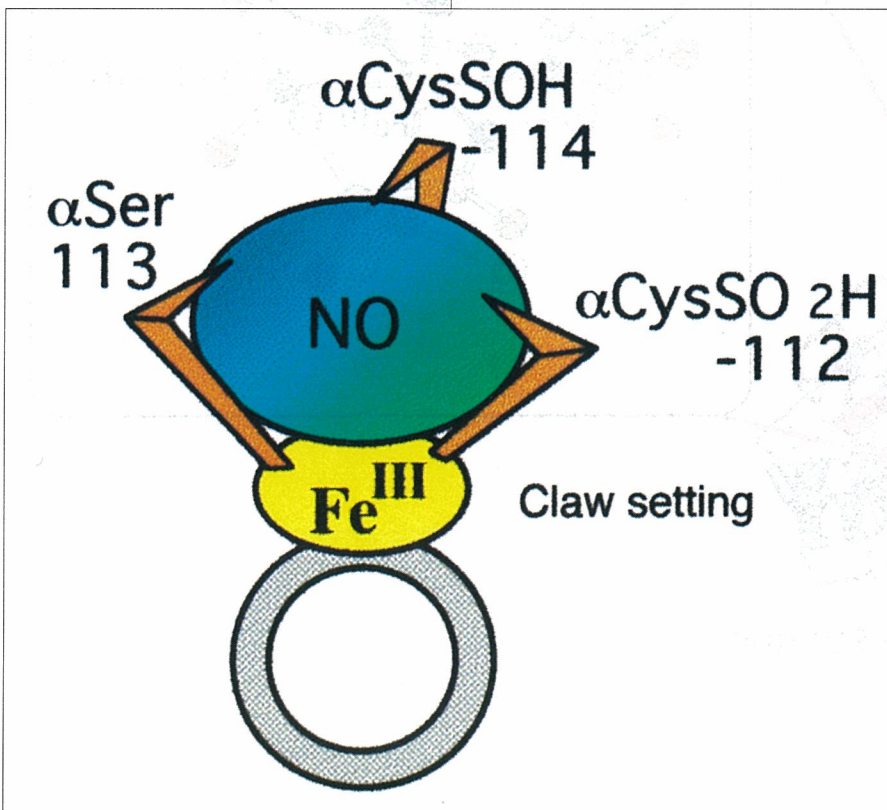


図1 非ヘム鉄周辺の立爪構造

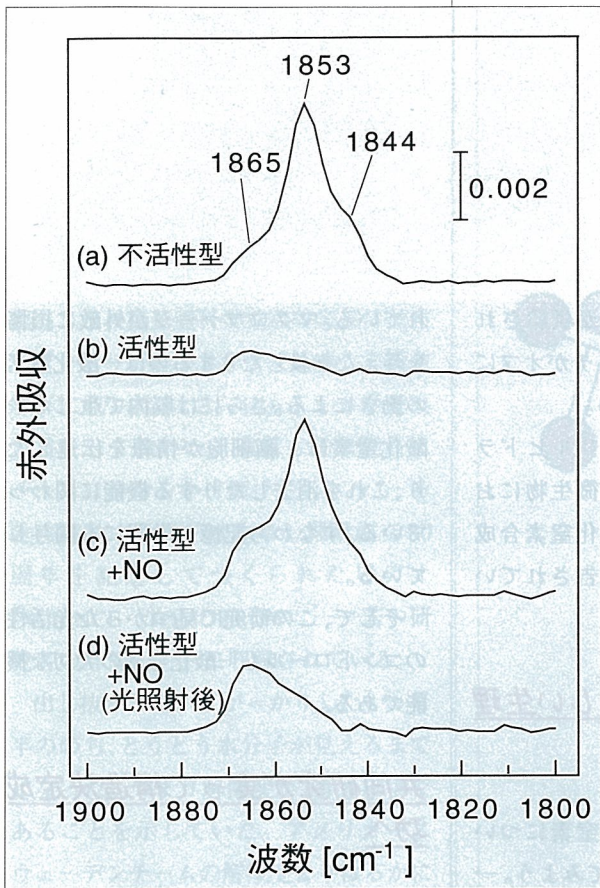


図2 NOによる不活性化

学名誉教授)の両先生は、これを含む数々の業績で今年、学士院賞を受けた。

さて、遠藤主任研究員の研究室では、この微生物の光応答性を試験することから研究が始まった。手にいれた微生物に光を当ててやると、確かにアミドが合成される。これに対して、酸素が存在する条件下で微生物を暗いところに置いておくと、なるほどアミド合成はストップした。

つぎに微生物から取り出して精製した

酵素そのものを調べてみると、明るいところでアミド合成が起こることは微生物で調べた結果と同じだったが、暗い場所に置いてやっても酵素の働きは停止しない。

単離した酵素と、微生物の中の酵素とでは働きが違うのはなぜだろう。まずぶつかった大きな疑問はこれだった。ニトリルヒドラーゼがその中心に鉄をもった構造をとっていることは知られていたが、光によって活

性化するときに鉄をもつ部分になんらかの構造変化が生じているらしいのである。

そこで、光合成科学研究室で酵素のフーリエ変換赤外スペクトルを測定してみることにした。活性型の酵素と非活性型の酵素のスペクトルを比べてみれば、構造がどんなふうに変ったかがわかるはずだ。

そこからわかったのは、こうした酵素

にはふつうはみられないはずの物質が含まれているらしいことであった。中心にある鉄になんかが結合して錯体を作っているのではないか。なんの錯体だろう。

結合している小さい分子が一酸化窒素であることはまもなく判明した。一酸化窒素-鉄錯体があるようだ。これがわかったのが4年前である。

### 光反応性を調節するカギ 一酸化窒素

一酸化窒素-鉄錯体と光反応性のメカニズムがどう関係しているのか、それがだんだん解明されていったのは、かねて一酸化窒素に興味をもって研究していた光合成科学研究室の野口 功研究員とニトロシルヘムタンパクの光化学反応を調べていた反応物理化学研究室の星野幹雄 副主任研究員との共同研究のためものである。

一酸化窒素が結合していると考えられるニトリルヒドラーゼ、つまり活性をもたない状態の酵素のフーリエ変換赤外スペクトルを見てみると、そこには特徴的なピークがあるが、酵素に光を当てて

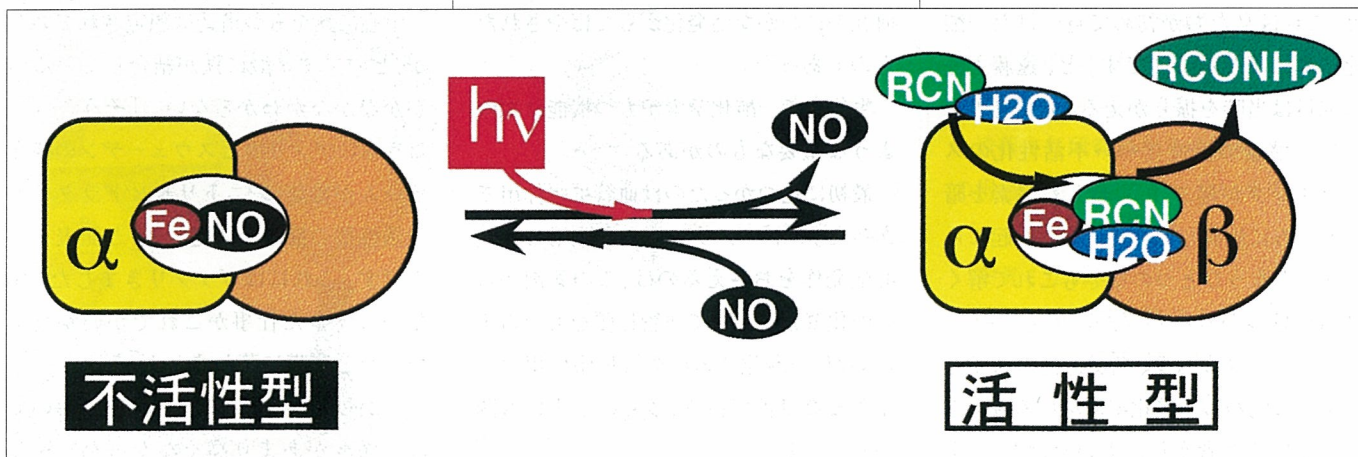


図3 NOによるニトリルヒドラーゼの光活性制御

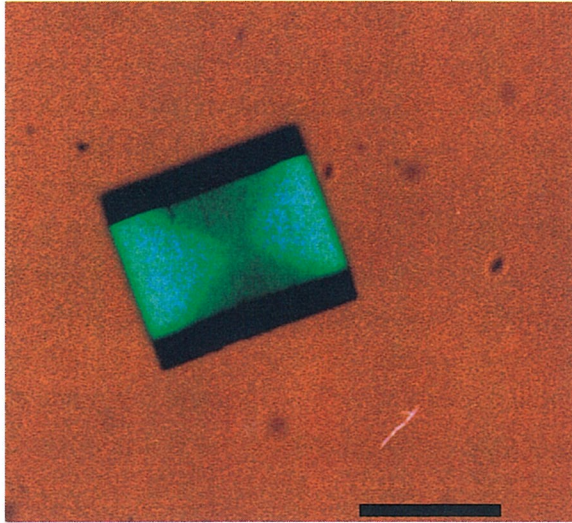


図4 ニトリルヒドラーゼの結晶

活性型にするとそのピークは消失してしまう。

それに一酸化窒素を加えると再びさっきのピークが出てくる。この状態では酵素は不活性型となっている。これにもう一度光を当ててやると、ピークは消えた。光を当てると実際に一酸化窒素が放出されることは捕捉剤を使って証明することができた(図2)。

「これで一酸化窒素が関与していることがはっきりしたんです。光反応性をコントロールしているのは一酸化窒素だと。これは私たちが初めて見つけた一酸化窒素の重要な機能です」と、遠藤主任研究員は当時を振りかえる。微生物の中だけで酵素の活性化↔不活性化のスイッチングが起こり、単離した酵素を暗いところに放置しても不活性化が起こらなかったもうひとつのなぞもこれで解く糸口が見つかった。

ロードコッカスが、光反応性のスイッチングに関わる一酸化窒素を作る酵素をもっていると考えればよいわけだ。ニトリルヒドラーゼだけを取り出してしま

うと一酸化窒素が供給されないから、スイッチがオフにならない(図3)。

この頃、ニトリルヒドラーゼに近縁の微生物において初めて一酸化窒素合成酵素の存在が報告されていた。

### NOのあたらしい生理機能を発見

ここで一酸化窒素について少し思い出してみよう。一

酸化窒素は血液のヘモグロビンとよく結合する。つまり人間にとっては有害物質のはずである。ところが、80年代後半ごろから、この物質が体内のほうぼうで合成されて多彩な生理作用を発揮していることがわかってきた。

からだの中ではL-アルギニンから生じることも間もなく判明した。一酸化窒素合成酵素がさまざまな細胞に存在することも知られた。

1992年末の『Science』は一酸化窒素を“Molecule of the Year”に選んだ。“NO news is good news”などと、一酸化窒素研究のにわかな活発化がもてはやされたものであった。

生体内で一酸化窒素がもつ機能は次のような重要なものがある。

最初に見つけたのは血管拡張作用であった。ニトログリセリンを服用して狭心症発作をおさえるのは、この薬剤から一酸化窒素が生じて血管拡張をもたらすためだ。一酸化窒素の血管拡張作用はさまざまな臓器で働き、多くの疾患にも関係している。

さらに免疫にも関係があることが知ら

れている。マクロファージが外敵に損傷を与えたり殺したりするのは一酸化窒素の働きによる。さらには脳内で生じる一酸化窒素は、脳細胞が情報を伝達したり、これを消去したりする機能に関与している。すなわち記憶や学習にも関与している。

そして、この研究で見つかった光活性のコントロールも一酸化窒素の大切な機能である。

### 共同研究が実って構造決定成功へ

遠藤主任研究員らがニトリルヒドラーゼの構造決定に取り組み始めたのは今から10年ばかり前のことであった。構造が解明されれば酵素の機能や性質をさらにはっきり把握できる。

構造を決めるには酵素を結晶化する必要がある。これが一苦労だったが、中迫雅由研究員(現・東京大学分子細胞生物学研究所)と長島重広基礎科学特別研究員(現・松下電気中央研究所)の努力でうまくいった。六方晶形の100ミクロン×200ミクロンほどの結晶である(図4)。

中心に鉄をもつ構造は想定されていたが、どのアミノ酸に鉄が結合しているのかがなかなかわからない。「そうこうするうちにアメリカとスウェーデンの研究チームが雑誌に“ニトリルヒドラーゼの活性型の構造を決定した”と発表したんです。これにはガククリきました。10年やってきた仕事これでかいがなくなったと悲嘆に暮れました。」

しかし、彼らの発表した研究においては解像度があまり高くなかった。遠藤チームはあきらめないで研究を続けた。

担当した長島基礎科学特別研究員は契約をぎりぎり可能な3年まで延長して構造解析に取り組み、さらにもう1年研究協力員として働いた。遠藤主任研究員はチームに号令をかけ続けた。メンバーを叱咤激励する様子は昨年、理研創立80周年を記念してつくられたビデオ『SCIENCE TOMORROW —若い研究者の群像—』に収録されている。

出し抜かれたかとうっかりした1ヵ月半ののち、とうとう水分子が見えるまでになった。つまり解像度が1.8 Å以下であることを示していた。アメリカスウェーデンチームの解像度よりはるかに精密だ。この解像度で鉄錯体を見ると特異な構造をしたシステインが鉄に結合していた。

この構造は研究基盤技術部・生体分子解析室の瀧尾擴士室長と堂前直技師の手でさらに解析され、冒頭に紹介したようにシステインスルフィン酸、システインスルフェン酸、そしてセリンの3つのアミノ酸を含むまったく新しい反応中心であることがわかった(図5)。

光が当たると指輪の爪のセッティングがゆるんで一酸化窒素がはずれるユニ-

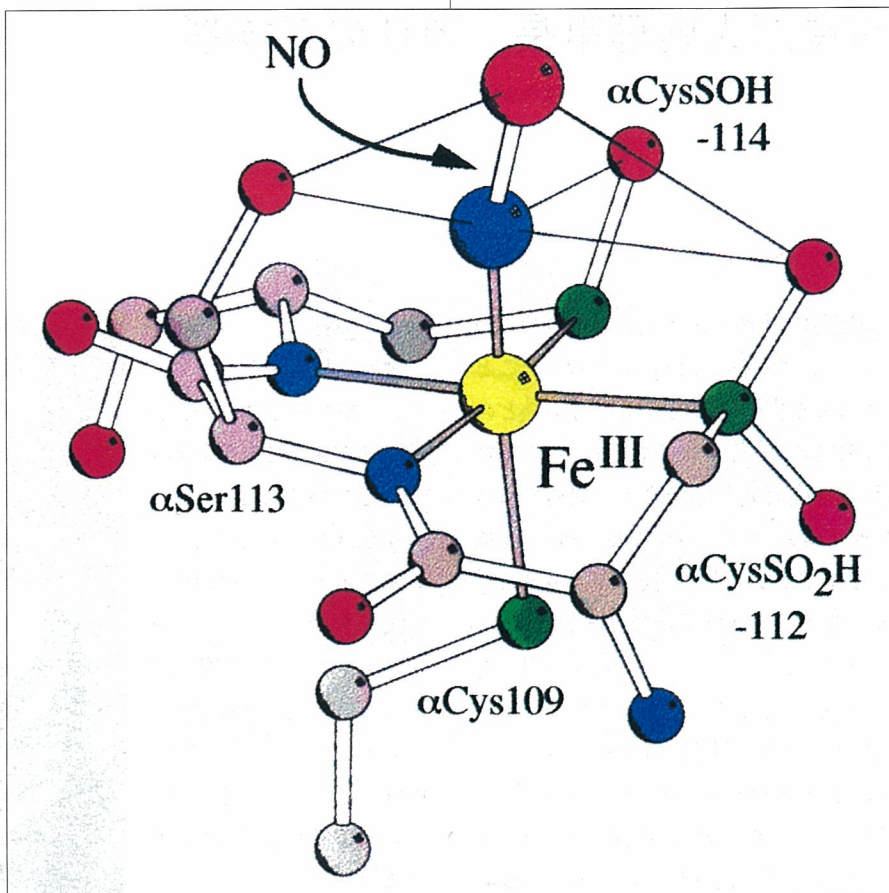


図5 反応中心の分子構造

クな構造も明らかになった。

ニトリルヒドラーターゼはようやくその全貌を明らかにしたのである。

### センサー機能応用へのアイディア

この成果を早速雑誌に投稿した。しかし、解像度はともかく、すでに構造決定に成功したグループがあるから新規性がない、という理由で論文が受理されなかった苦い経験もした。結果が認められるまでにはさらに一苦労も二苦労もあったようだ。

ニトリルヒドラーターゼの機能と構造は遠藤グループの13年にわたる研究の結果明らかにされたが、この酵素の研究がこれでピリオドというわけではない。

次に知りたいことは、酵素の活性化の速度だ。さらに、立爪はどんな構造変化をすることによって、一酸化窒素をとらえたり離したりしているのだろうか。そのダイナミズムも知りたい。

また、中心鉄の周囲の構造を人工合成することができれば、これを一酸化窒素のセンサーとして使うことができるだろう。光センサーもできる。光に応答する部分を制御遺伝子に組み込んでやれば、光の有無によって酵素ができたりにできなかったりするしくみを作ることも可能だ。工業的にこれができれば、光応答性の代謝制御が可能になる。

遠藤主任研究員たちの視線はもともとの得意分野へも広がっているのである。

文責：広報室

監修：生化学システム研究室

主任研究員 遠藤 勲

取材・構成：古郡悦子



遠藤主任研究員

## 有馬朗人前理事長 退任のご挨拶

理化学研究所の理事長に着任させていただくことになった際に先ず考えたことは、この歴史のある研究所の将来をどの方向に持って行くかであった。考えた結果は、基礎研究と応用研究の調和のある発展を計りたいということであった。そして名実ともに世界一流の研究所として確立させたいと思ったのである。

1917年、「わが国産業の発展を図る為」に各界の支援により創設された理化学研究所の初期の方針「当所研究の重点は物理学及び化学の研究の上に置かれているが、その第二次的の応用方面の研究が、果して工業化され得るや否やを確めるため、工業試験を比較的大規模に行うのである」(『研究二十五年』、1942年刊)は、私の心を強く捕えた。理研の基礎研究は既に充分強い。しかし、その工業化は戦前に比べて弱いのではないか、ということが私の心配であり、この考えから起業化(ベンチャー)を推進したいと思ったのである。この着任時の希望が着々と実現しつつあることを嬉しく思い、努力して下さった方々に感謝したい

のである。

理研で最も嬉しかったことは、研究所全体が自己点検の枠を越えて外部評価を実行していること、しかも何年おきか周期的に行っていることである。1993年にRACが発足したが、その年には東京大学理学部物理学科でも外国人を多数含む外部評価を行った。しかし、RACは既に3回目になったのに、東大物理は2回目をまだ行っていない。理研のこのような努力を私は誇りに思っており、研究者、それ以上に事務局の努力を高く評価するのである。研究を国税で行っている事実を所全体が深く理解し、国民に対する説明責任を良く果しているからである。

又、若手研究者を中心に任期付契約制度が大いに活用され、研究者の流動化が企られていることも、日本の研究所としては例外的である。これも理研として誇るべきことである。永年、私は科学技術研究費の政府負担の増加の必要性を主張し、国立研究所や大学の施設費の増大を訴えてきた。しかし同時に研究者の責



任も強く感じていた。外部評価や研究者の流動性を高めることによって、研究の成果を上げなければ、期待してくれている国民に対して申し訳ないと思っている。この点、理研は最も努力していることは明らかである。

あつという間に5年近く過ぎ、2期目の途中で退任せざるを得なくなったことを残念に、そして申し訳なく思っている。私の人生で最も充実した時期であった。21世紀に向けて、科学技術に対する期待がいっそう大きくなる中で、理研がわが国の誇るべき研究所として優れた役割を果たしてくださることを希望してやまない。

最後に、これまで多大なご支援を賜った各界の方々、そして理研のすべての方々、心から御礼を申し上げ、皆様のご健康とお幸せをお祈りしつつ、お別れのご挨拶としたい。有難うございました。



理事長在任中、開催に力を入れた青少年のための科学セミナー会場で(1995年10月)

## 有馬前理事長、レジオン・ドヌール勲章を受章

有馬朗人前理事長は、フランスが外国の民間人に与える勲章としては最高位のレジオン・ドヌール勲章オフィシエを受章しました。これは有馬前理事長が長年にわたり、科学技術を通じて日本とフランス両国の関係発展のために尽力したことによるもの。とくに、東京大学在職時から理研時代にわたって原子核物理の日仏コロキウムを継続して開催し、さらにCNRS（フランス国立科学研究センター）を初め多くの大学、研究所と協力協定を結び、加えて理研時代はGANIL研究所との原子核物理研究の協力協定、ルイ・パスツール大学との協力協定を結ぶなど、数多くの日仏交流の功績が高く

評価されたものです。

すでに4月9日受章が決定していましたが、6月8日、フランス大使館で授章式が開かれ、ベルナル・ウーブリュー大使より勲章が授与されました。有馬前理事長は、1970年夏、初めてフランスを訪れ、パリ郊外にあるサクレ研究所で過ごしたときのことを「共同研究を通じてフランスの物理学研究者の明晰な研究方法を学ぶことができました」と振り返り、「私の科学そして俳句に大きな影響を与えてくだ

さったお国、フランスからこのような名誉をいただきましたことに心からお礼申し上げます」と謝辞をのべました。



ウーブリュー大使より勲章を授与される有馬前理事長

## 伊藤 BSI 所長、レジオン・ドヌール勲章を受章、またアカデミー会員に

伊藤正男脳科学総合研究センター（BSI）所長はフランスのレジオン・ドヌール勲章シュバリエを受章しました。これは伊藤所長が長年にわたって、科学技術を通じ日本とフランス両国の関係発展のために尽力したことによるもの。とくに、フランスのストラスブールに本拠を置く日米欧共同のヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム（HFSP）の提唱者の一人であったこと、CNRS（国立科学研究センター）との二国間ワークショップの開催、理研とルイ・パスツール大学およびINSERM（国立衛生医学研究所）と協力協定を結ぶ

のに貢献するなどの功績が高く評価されたものです。

4月9日、受章が決定し、6月26日フランス大使館で授章式が開かれ、ベルナル・ウーブリュー大使より勲章が授与されました。伊藤所長は医学生ころアルチュール・ランボーの『地獄の季節』の翻訳を試みた思い出などを語り、「フランスの友人たちの創造性溢れる生き方は、私たちにとって大きな励みです」と謝辞をのべました。ウーブリュー大使夫妻

また、これよりさき、伊藤所長はフランス科学アカデミーの外国人会員に選ばれました。



ウーブリュー大使夫妻と伊藤所長夫妻

## 科技厅記者グループ、和光本所を見学

6月10日午後、科学技術庁にある科学技術記者クラブおよび科学記者会の各新聞社、通信社などに所属する記者のうち11名が、和光本所を見学に訪れました。大河内記念ホールで坂内富士男理事から「理研の最近の動向について」説明を受けたあと、生化学システム研究室、リングサイクロトロン、脳科学総合研究センター、およびNMR室を3時間近くにわたって見学しました。見学会終了後、意

見交換会が開かれ、理研側からも雨村博光副理事長をはじめ30名近くのスタッフが参加、来訪者を囲んで、会場のあち



こちで熱心な意見交換がくりひろげられました。





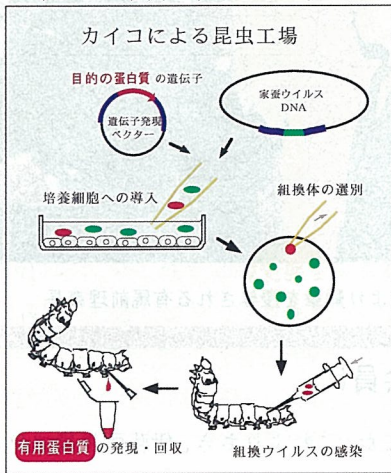
# 故前田 進主任研究員を偲んで

賞受も章嬢ハーマイ・ベトビノ 異事野情誤詩

分子昆虫学研究室前田 進主任研究員(兼米国カリフォルニア大学デービス校昆虫学科教授)は、平成10年3月26日午後11時自宅にて急逝されました。桜の花の咲く前の、48歳の誕生日の直前のことでした。

## 【輝かしい業績の数々】

前田主任研究員はウイルス学・遺伝子工学などの分野で数々の輝かしい業績を挙げました。



## カイコによる昆虫工場

『カイコの体内で医薬品などの有用なタンパク質を大量生産する“昆虫工場”の技術』は、現在、ネコのインターフェロンの生産に使用されるなど広範囲で実用化され始めています。

また、前田主任は昆虫ウイルス学の発展に多大な貢献もされ、カイコ核多角体病ウイルス(バキュロウイルス)の研究の第一人者として世界的に認められた科学者でした。近年、平成8年度に科学技術振興事業団の戦略的基礎研究推進事業の代表研究者に採択され、「カイコのゲノムプロジェクト」が軌道に乗るなど、精力的な研究活動を行い、今後の活躍が大いに期待されていたところでした。

## 【やんちゃで偉大な研究者】

前田主任は、好奇心の強いやんちゃな子供がそのまま大人になったような研究者でした。いつも新しいことに興味を持ち、広い情報網から多くの情報を得て、次から次へと独創的なアイデアを生み出していました。そして、いつもそれらのアイデアに夢中でした。その豊富なアイデアを生かすため、96年4月からは日米に別々の研究室を持ち、2週間毎に日米を行き来して、普通の人の2倍量の仕事をこなしていました。

また、若い頃から寝食を忘れて研究に没頭してきたこともあり、研究に対する姿勢は自他共に厳しいものでした。米国では"slave driver" (奴隷使い) と表現されたこともあります。それも前田主任の研究に対する情熱の表れだったのでしょうか。研究の発展のためには労を厭わず、多量の単純作業を気軽に手伝ってくれたり、自ら学生に手とり足とり教えたりもしました。研究に没頭できるようにと、お金のない学生に生活するのに十分なお給料を払ったり、女子留学生の夫君を自腹を切ってアルバイトに雇ったりもしました。

そして、寂しがり屋で人と話するのが好きでした。そのため米国でも日本でも国際電話の通話料は高額になっていたよう

主な業績として、85年にカイコの体内で人のインターフェロンを生産する技術を開発し、英科学誌「ネイチャー」に発表しました。91年には「家蚕ウイルスによる遺伝子発現ベクターの開発とその応用に関する研究」で日本農学賞、読売農学賞を受賞しました。世界で初めて開発されたこの『カイコの体内で医薬品



前田主任研究員(上段右)を囲んで

です。大勢でお酒を飲んで騒ぐことも大好きで、飲み会には欠かさず参加していました。昨年の春のことですが、前田主任が滞米中で研究室の花見の宴に参加できなかったことがありました。そのことをあまりに残念がっていたので、八重桜を見ながら2回目の花見をすることにしました。

このように「やんちゃで偉大な研究者」の前田主任が志半ばにして突然亡くなられたことは、私たちの研究室のみならず、日本、ならびに世界の「分子生物学」の大損失である、と言っても過言ではないでしょう。

ここに改めて前田主任の御冥福を心よりお祈りいたします。

分子昆虫学研究室：松本正吾(副主任研究員)、姜 媛瓊、阿津沢新二、栗原政明、徳田一恵、臼井トア子、黄琳恵、今井典子、岩永将司、岡野和広、横山宜弘、五味純子、岡野桂樹、吉賀豊司、鈴木雅京、Evgueni Zemskov

## 【主な経歴と著書】

- 50年4月 長野県生まれ
  - 78年3月 東京大学大学院農学研究所 修士課程修了
  - 78年3月～88年6月：鳥取大学農学部 助手
  - 80年1月～86年1月：米国カリフォルニア大学バークレイ校 博士研究員
  - 83年12月 農学博士(東京大学) 取得
  - 87年4月～88年6月：米国ゾイコン研究所 客員研究員
  - 88年7月～米国カリフォルニア大学デービス校 助教授
  - 91年7月～同大学 准教授
  - 96年4月～理化学研究所 主任研究員
  - 97年7月～米国カリフォルニア大学デービス校 教授
- 前田進著(1993)「昆虫ウイルスとバイオテクノロジー」(サイエンスハウス社)

## 理研ニュース No.205 July 1998

発行日：平成10年7月15日

編集発行：理化学研究所総務部広報室

〒351-0198 埼玉県和光市広沢2番1号

電話(048)467-9272(ダイヤルイン) Fax(048)462-4715

ホームページ [http://www.riken.go.jp]

制作協力：株式会社 スリーアイ パブリケーション