

平成 28 年 3 月 30 日

報道機関 各位

東北大学多元物質科学研究所

2 種の酵素機能の融合が新たな生体反応を生み出す ～結核菌の特殊なヘム代謝戦略～

【概要】

東北大学多元物質科学研究所の松井敏高准教授、高橋聡教授、齋藤正男名誉教授（現・日本医療研究開発機構）らの研究グループは結核菌の特殊なヘム分解酵素の反応機構を解明し、同一活性部位で異なるタイプの反応が進行することを発見しました。本成果は新たな抗菌薬の開発を促すだけでなく、酵素の意外な柔軟性を示した点で重要です。従来、「鍵と鍵穴」のイメージ通り、酵素の活性部位は 1 つの機能しか持たないと考えられてきました。しかし、異種機能を融合すれば特殊な代謝反応が可能となり、生体の複雑な要求に対応した多様な酵素が生み出されます。さらに、機能融合は人工酵素の新たな設計指針としても期待されます。

本論文は、米国科学誌「米国科学アカデミー紀要（Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America）」のオンライン版において 2016 年 3 月 22 日に公開されました。なお本研究は、カリフォルニア大学アーバイン校の Celia W. Goulding 教授、奈良女子大学の藤井浩教授と共同して行われました。

【掲載誌情報】

雑誌名： Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
論文題目： Unique coupling of mono- and dioxygenase chemistries in a single active site promotes heme degradation（1 原子／2 原子酸素添加の同一活性部位での融合が特殊なヘム分解を促進する）
著者： Toshitaka Matsui, Shusuke Nambu, Celia W. Goulding, Satoshi Takahashi, Hiroshi Fujii, Masao Ikeda-Saito

問い合わせ先

東北大学多元物質科学研究所
准教授 松井 敏高（マツイトシタカ）
電話 022-217-5117
E-mail matsui@tagen.tohoku.ac.jp

日本医療研究開発機構
科学技術顧問 齋藤 正男（サイトウマサオ）
電話 03-6870-2200
E-mail masao-saito@amed.go.jp

【研究背景】

酵素は全ての生物に必須な機能性タンパク質であり、生体内の多くの化学反応を触媒します。通常、酵素の構造（特に活性部位構造）は標的反応に対して極限まで最適化されており、対象外の反応にはほとんど活性を示しません。この結果、酵素は「鍵と鍵穴」のイメージ通り、1つの活性部位に1つの機能しか持たないと考えられてきました（図1A）。しかし、本研究で結核菌の「特殊なヘム分解酵素」の反応機構を解明したところ、1つの活性部位において2種類の異なる反応の進行が確認されました。

生体内のヘム分解は、ほ乳類における鉄の恒常性維持やシグナル伝達などの機能に加え、病原性細菌が宿主に感染・増殖する際にも重要な反応です。従来、全てのヘム分解酵素は1原子酸素添加^{*1}を3回繰り返すことで、ヘムを鉄イオン (Fe^{2+})・ビリベルジン・一酸化炭素 (CO) に分解すると考えられてきました（図1C）。しかし最近、当研究グループでは結核菌のヘム分解酵素 (MhuD、図1B) が特殊な生成物を与えることを見だし、従来型酵素とは反応機構が根本的に異なると提唱してきました。

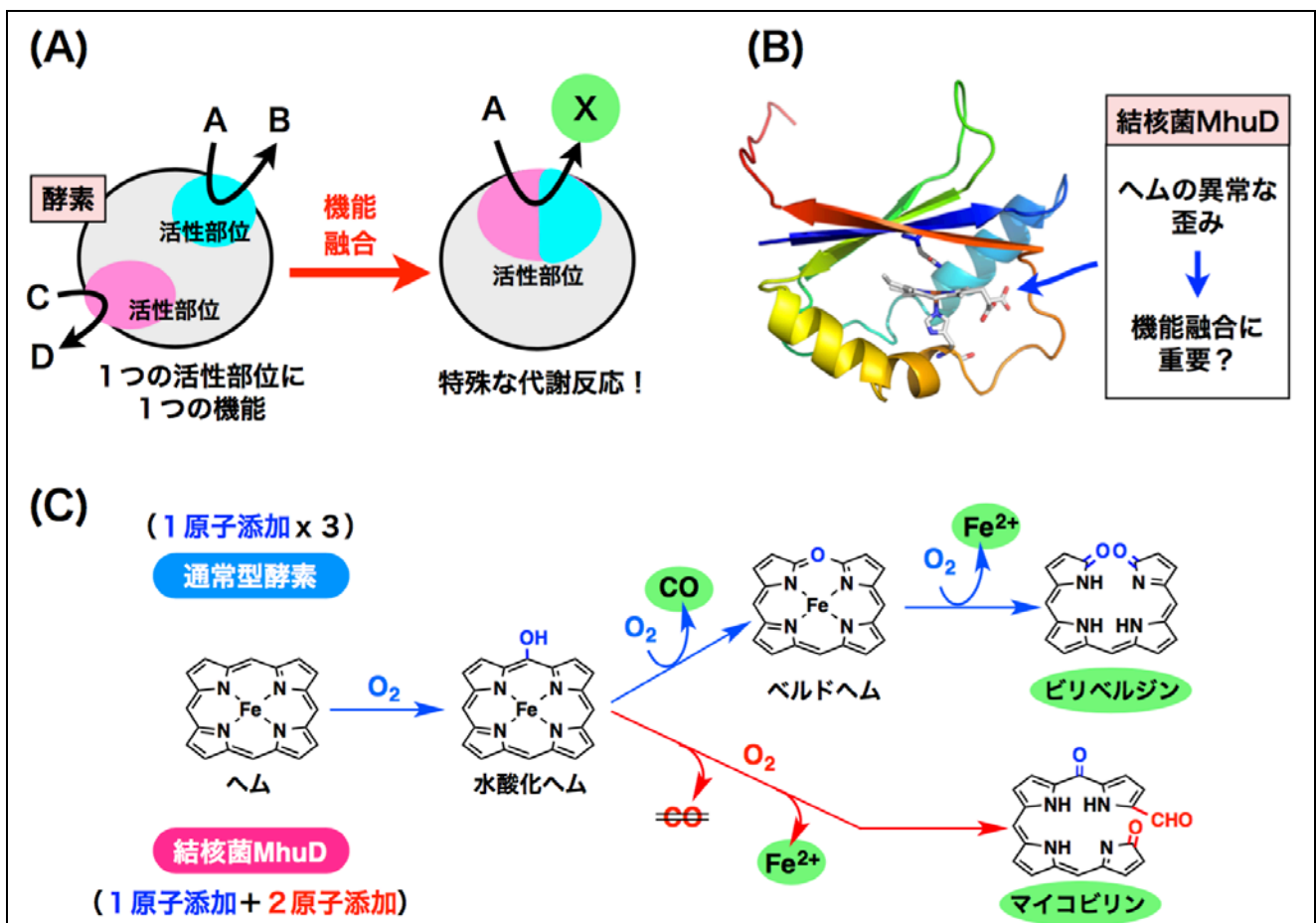


図1 結核菌 MhuD における新たなヘム代謝反応

- (A) 機能融合による新たな代謝反応: 酵素の活性部位は通常 1 つの機能しか持ちませんが、複数機能を融合できれば新しい代謝反応が生み出されます。
- (B) 結核菌 MhuD の分子構造: 機能融合の要因は未だ不明ですが、酵素に結合した「ヘムの異常な歪み」が鍵を握ると提案されています。
- (C) ヘム分解機構の比較: MhuD では水酸化ヘムの反応性が劇的に変化し、通常は起こりえない 2 原子酸素添加が進行し、CO を遊離しない特殊な代謝が実現されます。

【主な成果】

本研究では、種々の反応解析や分光学的測定、質量分析などの手法を駆使し、複雑な MhuD の反応機構を解明しました。MhuD 反応の第 1 段階は通常のヘム分解酵素と同じ 1 原子酸素添加であり、共通の中間体として水酸化ヘムが生成しました (図 1C)。さらに重要なことに、通常は 1 原子酸素添加されるはずの水酸化ヘムが、MhuD 中では 2 原子酸素添加^{*2}を受け、直接、開環することが示されました (図 1C)。2 種の酸素添加反応はメカニズムや酵素に必要な構造が大きく異なります。このため、60 年以上に及ぶ酸素添加酵素の研究においても両者を同一活性部位で行う酵素は知られておらず、想定もされておませんでした。しかし、結核菌は異種機能の融合によって特殊な代謝反応を実現しており、特に「CO 発生を伴わない鉄獲得」はヒトへの感染・増殖に重要と提案^{*3}されています。

【重要性と今後の展望】

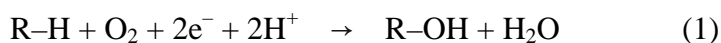
本成果の第一の重要性は、病原性細菌に特有の酵素のメカニズムを解明したことで、新たな抗生物質の開発を促進する点です。結核は今も年間約 150 万人の死者を出す重要な感染症であり、世界人口の 3 分の 1 が結核菌の感染者であると報告されています。このため、結核菌の増殖に重要な MhuD の機構解明は新規薬剤の開発に有用な情報となります。また、MhuD と同型の酵素は黄色ブドウ球菌にも存在しており、多剤耐性菌による院内感染を克服するためにも、作用機序が異なる新たな抗生物質が望まれています。

さらに重要なのは、酵素における異種機能の融合の発見です (図 1A)。従来考えられてきた以上に酵素の機能は柔軟であり、異種機能の融合が新たな代謝反応を生み出すことが示されました。同様の機能融合の例は他にも多く存在すると考えられ、酵素機能の幅を広げて、生体の要求により細かく対応するために重要と考えられます。また今後、MhuD における機能融合の仕組みを解明すれば (図 1B)、望みの機能を組み合わせた人工酵素の創出にもつながると期待されます。

【用語解説など】

*1: 1 原子酸素添加

酸素分子 (O₂) を活性化して、酸素原子を 1 つだけ 基質に添加する反応。O₂ 活性化には下式(1)のように 2 電子と 2 つのプロトンが必要で、酵素にはこれらを供給するための構造が要求されます。



*2: 2 原子酸素添加

O₂ を活性化して、酸素原子を 2 つとも 基質に添加する反応。下式(2)のように酸素活性化に電子やプロトンは不要ですが、疎水性が高い活性部位におけるラジカル反応の厳密な制御などが必要です。



*3: MhuD 反応の生理的意義

結核菌はヒトのマクロファージが産生する CO を感知するシステムを有しており、宿主の防御免疫を回避する有力な手段の 1 つと考えられています。このシステムの前提は結核菌自身が CO を産生しないことですが、ヘム分解による鉄イオンの獲得も結核菌の生存には重要です。よって、MhuD が可能にした「CO 発生を伴わない鉄獲得」が、結核菌の感染・増殖に重要と提案されています。