

新たな展開を見せる漆の酵素

—マルチ銅オキシダーゼ

1 はじめに

本稿のタイトルを当初、ウルシ-燃料電池-ヘアカラー-チューインガム-洗剤-臨床検査-ジーンズの関係としていた。答えを知っているのは、おそらく限られた人数かもしれない。これらを結ぶものはマルチ銅オキシダーゼである。マルチ銅オキシダーゼは、タイプI銅¹⁾、タイプII銅²⁾、一対のタイプIII銅³⁾というそれぞれ機能が全く異なる計4個の銅イオンを持つ複雑系銅含有タンパク質の総称である^{4,5)}。マルチ銅オキシダーゼのうち最も代表的なものはラッカーゼである。ラッカーゼはウルシ樹液の主成分であるウルシオール⁶⁾などのフェノール性脂質を酸化・重合させる成分として、19世紀末に吉田彦六郎によって発見された。その名前からラッカーゼといえはすぐにウルシが連想されるが、一般に、植物に含まれるラッカーゼはリグニン合成に関与し、菌類のラッカーゼは逆にリグニンの分解を行う。植物と菌類のラッカーゼには同じ名前が与えられているが、アミノ酸配列の相同性や基質特異性はかなり異なっている。他に、マルチ銅オキシダーゼには、植物に含まれるアスコルビン酸オキシダーゼ⁸⁾や脊椎動物の血漿に存在するセルロプラスミンなど重要な酵素が存在するが、ごく最近までは、マイナーな酵素群と考えられていた。しかし近年、マルチ銅オキシダーゼは新発見と実用化が続々と報告され、目が離せない状況にある。

2 マルチ銅オキシダーゼの構造と機能

マルチ銅オキシダーゼは通常約500残基のアミノ酸からなる。タイプI銅は基質から電子を引き抜き、約13Å離れたタイプII銅とタイプIII銅一対で構成される三核銅部位に電子を長距離輸送する役割を担っている(図1参照)。三核銅部位は最終的な電子の受容体である酸素を結合し、2分子の水へと変換する。酸素が水へと還元される過程において、スーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシルラジカルなどの活性酸素⁹⁾種を経由するが、これら活性酸素種を生成しないか、もしくは生成しても系外へ放出することなく酸素を水にまで4電子還元することができる生体システムは、呼吸鎖の末端酸化酵素シトクロームc酸化酵素とマルチ銅オキシダーゼのみであり、このことがマルチ銅

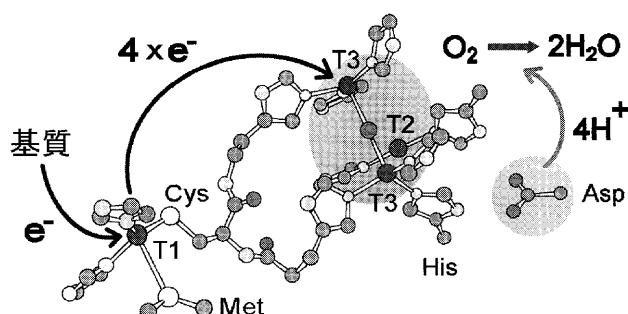


図1 マルチ銅オキシダーゼの反応機構。タイプI銅(T1)付近に基質が結合して、T1を経由して約13Å離れたタイプII銅(T2)とタイプIII銅(T3)に電子が長距離輸送され、酸素の4電子還元が進行する。Aspはアスパラギン酸で、酸素へのプロトン供与体として働く。His, Cys, Metはそれぞれ、ヒスチジン、システイン、メチオニンである。

オキシダーゼの実用性を高めている。また、マルチ銅オキシダーゼには、銅、マンガンなど金属イオンを特異的に酸化することができる酵素も存在しており、生体内での金属イオンの輸送や解毒などの機能についても注目が集まっている。

3 マルチ銅オキシダーゼの実用化

マルチ銅オキシダーゼは多様な物質に対する酸化活性を示すことから、一部の酵素は実用化されており、大量供給するため組換え体も用いられている。ラッカーゼの用途は最も広範である。言うまでもなく、ウルシの樹液は縄文時代から塗料や接着剤として利用されている。菌類のラッカーゼはその色素分解能を利用して、洗剤や染み抜き剤に配合されている。また、デニム生地漂白(インジゴの脱色)に利用されている。さらに、ハーブ抽出物の消臭効果を高めることから、最近では、チューインガムにも配合されている。チューインガムの包み紙にも成分として書かれているので確認していただきたい。さらに、ラッカーゼはパルプ製造や繊維の染色ならびにバイオレメディエーション¹⁰⁾(生物による環境修復)への応用も模索されている。色素との関連ではヘアカラー(染毛)色素を酵素法で作成することも模索されている。さらに、酸素を水に還元する際に途中で形成されるスーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシルラジカルなどの活性酸素を放出することなく酸素を水にまで変換するマルチ銅オキシダーゼの機能は、生物燃料電池¹¹⁾のカソード触媒として最適であると考えられ、種々のラッカーゼおよび関連酵素の使用が模索されて来たが¹²⁾、銅イオンの解毒にかかわるマルチ銅オキシダーゼ CueO を利用して、実用的な白金燃料電池と同等の電流密

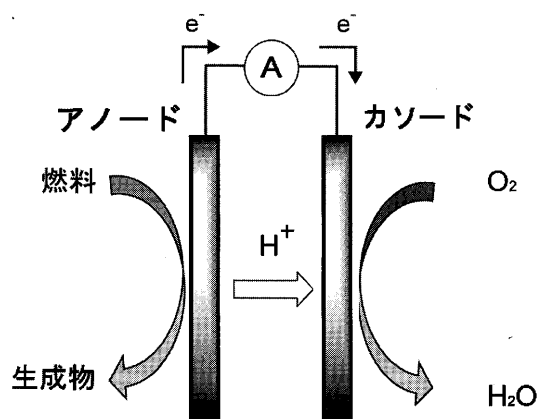


図2 生物燃料電池の概念図。アノードで燃料(糖, アルコール, 水素など)を酸化し, 電子を取り出す。カソードでマルチ銅オキシダーゼによって酸素を4電子還元し水に変換する。アノードおよびカソードに酵素や微生物を利用すると隔膜が不要になる(京都大学大学院農学研究科 加納健司教授の図を改変)。

度が実現されるに至っている¹³⁾。これらの用途を満たすために, 耐熱性の高いもの, 特定の条件下で高い機能を示すもの, サイズの小さいものなどの探索も行われている。

この他, 臨床検査の場でも利用されている。ビリルビンオキシダーゼは肝機能の臨床検査薬としてヘムの代謝物であるビリルビン¹⁴⁾の定量に広く使用されている。また, アスコルビン酸(ビタミンC)オキシダーゼは, 血液中のアスコルビン酸によるビリルビンの定量への妨害を阻止する目的で臨床検査の場において利用されている。以上のようにラッカーゼを始めとするマルチ銅オキシダーゼは多様な用途に用いられている。

4 おわりに

基質特異性が広く, 可溶性であるマルチ銅オキシダーゼは直接酸素を水に変換できることなどから, 今後も様々な用途開発が続けられることであろう。マルチ銅オキシダーゼに関する研究は, 基礎的なものから実用的なものまで多種多用であるが, 点変異のみならず部分除去など大規模なプロテインエンジニアリングが始まっており^{15,16)}, 近い将来思いがけない用途への利用が期待される。

参考文献・注釈

- 1) タイプI銅: 配位したシステインからCu(II)への電荷移動のため600 nm付近に強い吸収を示すことから, タイプI銅を有するタンパク質は青色を呈する。単独でタンパク質に含まれる場合はブルー銅と呼ばれる。
- 2) タイプII銅: タイプI銅と異なり, 600 nm付近に強い吸収を示さないことから非ブルー銅と呼ばれる。
- 3) タイプIII銅: 2つのCu(II)が反強磁性相互作用しており, 軟体動物や節足動物の酸素運搬体であるヘモシアニンはこのタイプの銅を有する。
- 4) T. Sakurai, K. Kataoka, *Chem. Rec.* 2007, 7, 220.
- 5) T. Sakurai, K. Kataoka, *Cell. Mol. Life. Sci.* 2007, 64, 2042.
- 6) ウルシオール: 日本や中国産ウルシのウルシに含まれる*o*-ジフェノール部位とC₁₅H₂₇₋₃₁の組成をもつ置換基からなるかぶれの原因となる化合物。台湾やベトナム産ウルシ樹液にはラッコール, タイやビルマ産ウルシにはチチオールが含まれる。
- 7) リグニン: フェニルプロパンの重合体。セルロースその他炭水化物と結合して存在する。木材中の量は20~30%に達する。
- 8) アスコルビン酸オキシダーゼ: 植物に広く含まれており, 特にキュウリに多いことから, 栄養学ではキュウリはビタミンCを分解する働きが高いと教える。役割は確定していないが, 細胞分裂に関与すると考えられている。
- 9) 活性酸素: 酸素が化学的に活性になったもので, 強い酸化力を持つ。スーパーオキシドやヒドロキシルラジカルはフリーラジカル種であるが, 一重項酸素(¹O₂)や過酸化水素はフリーラジカルではない。広義には一酸化窒素, 二酸化窒素, オゾンなども含まれる。
- 10) バイオレメディエーション: 微生物, 植物, 動物などの化学物質の分解能力や蓄積能力を利用して, 有機塩素化合物や重金属などで汚染された土壌や水環境を修復する技術。
- 11) 生物燃料電池: アノードでは糖, アルコールなどのバイオマスから電子を取り出し, カソードでは酸素の還元反応が行われる。カソード触媒としてマルチ銅オキシダーゼを用いると, 活性酸素種を経由することなく反応が進行し, 効率よく電流が流れる。
- 12) バイオ電気化学の実際—バイオセンサ・バイオ電池の実用展開—, 池田篤治 監修, シーエムシー出版, 2007。
- 13) M. Miura, S. Tsujimura, Y. Kamitaka, S. Kurose, K. Kataoka, T. Sakurai, K. Kano, *Chem. Lett.* 2007, 36, 132.
- 14) ビリルビン: ヘモグロビンの分解代謝産物で, さらにウロビリリンやウロビリノゲンに変換されるが, 肝機能が低下すると濃度が増加し, 黄疸となる。
- 15) S. Kurose, K. Kataoka, K. Otsuka, Y. Tsujino, T. Sakurai, *Chem. Lett.* 2007, 36, 232.
- 16) K. Kataoka, H. Komori, Y. Ueki, Y. Konno, Y. Kamitaka, S. Kurose, S. Tsujimura, Y. Higuchi, K. Kano, D. Seo, T. Sakurai, *J. Mol. Biol.* 2007, 373, 141.

櫻井 武 SAKURAI Takeshi

(金沢大学大学院自然科学研究科 教授)

[連絡先] 920-1192 金沢市角間町(勤務先)。

