

メタロミクス：生体金属支援機能科学と生物細胞全元素分析

原口 紘 丞, 松浦 博 孝

1 「メタロミクス (生体金属支援機能科学)」の提唱

1990年代初めから始まったヒトゲノム解析計画, すなわちヒトをはじめとする生物の遺伝子の塩基配列の解読は, 現在ほぼ終わったとされている。これを受けて, 遺伝子の塩基配列によってアミノ酸配列が指定されるタンパク質の科学として, ポストゲノム研究が注目を集めている。このような遺伝子に関する科学領域は「ゲノミクス (genomics)」, また DNA, RNA などの遺伝子にかかわる化合物群は「ゲノム (genome)」と呼ばれている。一方, タンパク質にかかわる科学領域は「プロテオミクス (proteomics)」, またタンパク質群は「プロテオーム (proteome)」と呼ばれる。私達の身体は遺伝子に書き込まれた遺伝暗号によってタンパク質が合成される。そして, タンパク質の酵素的機能によって生体物質の合成と代謝が行われ, 生理機能が発現されて, 生命活動の維持が可能となっている。現在遺伝子欠損による病気, また癌や再生不良性貧血症など, その発症機構が未解明で, 治療法も確立されていない難病も多いので, 遺伝子治療や創薬技術の開発は, 医学・薬学の先端研究領域として, ゲノミクス・プロテオミクスはさらに発展することが期待されている。

このような状況において筆者が提唱しているのが, 「メタロミクス (metallomics)」であり¹⁾, 金属イオンと生体物質の複合体をメタローム (metallome)²⁾, そしてメタロミクスの日本語は「生体金属支援機能科学」と提案している。金属タンパク質としては, 鉄を含むヘモグロビンは体内の酸素運搬にかかわっていることはよく知られている。このほか, 酸素の貯蔵を行うミオグロビン, 鉄を含むタンパク質としては, 鉄の運搬に関与するトランスフェリン, 鉄の貯蔵にかかわるフェリチンも知られている。これらの金属タンパク質は酸素運搬, 酸素貯蔵, 鉄運搬, 鉄貯蔵のように私達の身体の中で必要とされる酸素や鉄の代謝に関係しており, 欠かすことのできない金属タンパク質である。一方, カタラーゼも鉄を含むタンパク質であるが, このカタラーゼは細胞内で生成される過酸化水素の分解を行う抗酸化作用にかかわっており, その機能は酵素的なものである。

多くの金属タンパク質および金属酵素が生体内の物質合成・代謝に深くかかわっていることは, これまでかなり明らかにされてきた。しかし, ここで強調したいことは, DNA および RNA 合成には DNA ポリメラーゼ, RNA ポリメラーゼと呼ばれる亜鉛酵素が関与していることである。このことは, 亜鉛がなければ DNA も RNA も合成されないし, DNA, RNA の遺

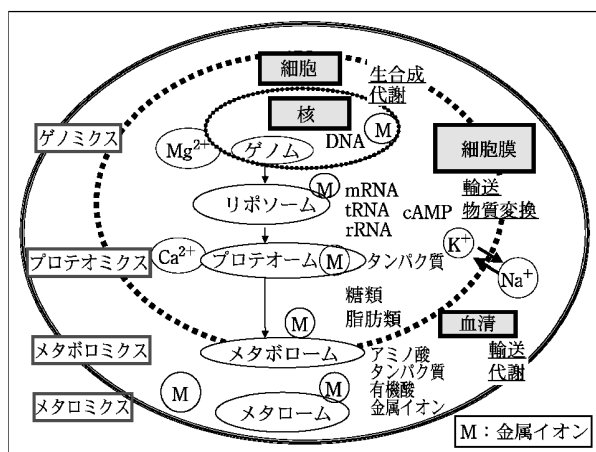


図1 金属イオンが関与する単純生物モデル
DNA; デオキシリボ核酸, RNA; リボ核酸, mRNA; メッセンジャーRNA, tRNA; トランスファーRNA, rRNA; リボソームRNA, cAMP; サイクリックアデノシン三リン酸

図1 金属イオンが関与する単純生物モデル

伝情報に従って合成されるタンパク質も金属がなければ機能発現ができないことを示している。以上のことから, 筆者が最初に「metallomics」を提案した論文¹⁾ “Metallomics as integrated biometal science”の書き出しである次の文章から, metallomicsを新学問領域として体系化する必要があることを御理解いただきたい。

『この論文では, 「メタロミクス」を生体金属に関連した研究分野の総合化をはかるための新しい科学領域として提唱します。メタロミクスは, ゲノミクスおよびプロテオミクスと共生する科学でなければなりません。なぜならば, 種々の金属イオンと金属酵素の支援なくしては, 遺伝子 (DNA, RNA) の合成も, タンパク質の代謝機能発現もできないからです。メタロミクスでは, ゲノミクスにおけるゲノム, プロテオミクスにおけるプロテオームと同様に, 金属タンパク質, 金属酵素, そしてその他の金属結合生体物質を「メタローム」と定義します。』(文献1より, 和訳)

図1に, 上記の論文の中で, 金属イオンが関係する事象を単純生体モデルとしてまとめた図を示す。このように金属イオンは細胞内外に普存的に存在して, 生体機能の調節・発現因子として関与している。

2 メタロミクスの研究領域

表1には, メタロミクスの研究領域を, それぞれの研究領域で必要ないしは開発すべき分析・計測技術とともに挙げてあ

表1 メタロミクスにおける研究分野と必要とされる分析・計測技術

メタロミクスの研究分野	必要な分析・計測技術 ^{a)}
1. 生体中元素の分布測定	高感度分析, 全元素分析, 1原子・分子検出
2. 生体中微量元素の化学形態別分析	LC/ICP-MS, MALDI-MS/ICP-MS, 複合分析
3. メタロームの構造解析	X線回折, EXAFS
4. モデル金属錯体による金属酵素の機能発現機構の解明	NMR, X線光電子分光, 高分解能電子顕微鏡, レーザーラマン分光
5. 金属タンパク質・金属酵素の検索	LC-MS, MALDI-MS
6. DNA・タンパク質等生体関連物質の生成機構	DNAシーケンサ, タンパク質シーケンサ, 時間分解・空間分解蛍光検出法
7. 金属含有生体関連物質の代謝機構	無侵襲生体計測, LC-MS, バイオセンサー
8. 無機医薬品開発・化学療法	LC-MS, 安定同位体トレーサー
9. 病態解析・医学診断	臨床分析, 細胞中タンパク質の動態, CT (X線, MRI)
10. 金属関連学問分野 (健康化学, 環境科学, 毒性学, 栄養学, 農学, 獣医学, 食品化学など)	バイオセンサー, 現場分析, 簡易測定法, 食品試験法

a) LC; 液体クロマトグラフィー, ICP-MS; 誘導結合プラズマ質量分析法, MALDI-MS; マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析法, EXAFS; X線吸収端微細構造解析法; CT; コンピュータ断層撮影法

表2 イクラ卵細胞中の元素濃度と生物濃縮係数

元素 ^{a)}	濃度 ^{b)} (ng/g)	生物濃縮係数	元素 ^{a)}	濃度 ^{b)} (ng/g)	生物濃縮係数
P*	3840000	62,000	Sn*	2.93	5,860
K*	2440000	6.1	U	2.39	0.75
Mg*	857000	0.67	Tl	0.351	27
Ca*	502000	1.22	Y	0.237	13.9
Na*	435000	0.040	Nd	0.181	54.8
Zn*	16700	47,700	La	0.177	31.6
Fe*	15800	527,000	Ce	0.114	163
Cu*	8050	53,700	Sm	0.091	160
Sr*	6710	0.86	Gd	0.063	70
Se*	1940	19,400	Eu	0.056	329
Mn*	1400	70,000	W	0.050	5
Rb	741	6.2	Dy	0.046	41.8
Ba	220	14.7	Pr	0.036	51.4
As*	179	150	Th	0.026	1,300
Ag	41.0	20,500	Yb	0.018	15
Ni*	37.9	79	Er	0.015	12.5
Co*	33.0	27,500	Ho	0.012	33.3
Mo*	14.0	1.4	Tb	0.0083	48.8
Cs	12.3	40.2	Tm	0.0061	30.5
Hg	(12.0) ^{c)}	120,000	Lu	0.0043	18.7
Cd	3.45	49.3			

a) *を付けた元素は生体必須元素。b) 湿重量。c) 細胞内液中の濃度。0.1 M Tris 緩衝液により5倍希釈し, フローインジェクション法で測定。

る。上記論文の和訳からもわかるように, メタロミクスは生体金属元素が関係するすべての学問・研究領域を統合する学問分野として提案している, メタロミクスの研究領域は既成の広範な分野を包括するものである。そのことを考慮して, 表1では, 10研究分野を挙げてある。これらの研究分野の中で, 分析化学の新分野としては, (1) 生体試料の全元素分析, (2) 微量金属の化学形態分析を強調しておきたい。筆者は過去約30年間原子スペクトル分析法の高感度・多元素同時分析法の開発研究に従事し, 最近ではICP-AES (誘導結合プラズマ発光分析法) とICP-MS (誘導結合プラズマ質量分析法) の進歩・発展により, 両者を併用することにより1 ppt~1000 ppmの濃度領域の多元素同時分析が可能となっている²⁾。そこで, 筆者は10年ほど前から, 「地球システムの全元素化学の構築」と³⁾, その帰結である「拡張元素普存説 (extended all present theory of the elements)」を提唱し³⁾⁴⁾, その証明に向けて実践的研究を行ってきた。拡張元素普存説とは, 「地球上のすべての物質, そして人間を含むすべての生物中にはすべての元素が含まれる」とする説である。この拡張元素普存説の究極の研究目標は, 生物細胞1個にすべての元素が含まれるとする「細胞小宇宙説」である¹⁾。表1の研究分野1で生体中元素の分布測定は, このような細胞レベルにおける全元素分布の解明をめざすものである。細胞の全元素分析ができれば, 生物種の区別, また生物臓器の相違とその機能の差異を議論できると考えている。

研究分野2は, 生体中微量元素の化学形態別分析 (chemical speciation) である。化学形態の違いによる元素の生物機能や生体影響の違いは, 亜ヒ酸 (AsO₂⁻) の毒性とアルセノベタイン [(CH₃)₃AsCH₂COOH] の亜鉛代謝への寄与, Co²⁺の生

物毒性とビタミンB₁₂ (コバルトを含む) による造血作用などを考えれば明らかである。すなわち, 化学形態分析は, 生体金属の有用性と毒性, また生理機能の発現, 代謝機構の解明を行うには, 是非とも推進すべき研究である。これまでは安定な低分子態化合物の化学形態分析が主流であったが, 今後はタンパク質や酵素などの生体高分子と金属の結合体 (メタローム) の化学形態別分析法, の開発が重要となる。これらの研究は, 表1の研究分野5, 6, 7とも関係する領域である。このような生体高分子-金属錯体に関する研究領域を開拓するには, 生体微量金属の分析とともに, タンパク質などの生体高分子の分析を同時に行う必要がある, ICP-MSとESI (エレクトロスプレーイオン化)-MSまたはMALDI-TOFMSを同時にクロマトグラフと結合した有機・無機複合検出システムの開発が望まれる。

以上, 表1の研究分野に関連してメタロミクスのめざす研究について述べてきた。さらに, 表1にはそれぞれの研究分野で必要とされる主な分析・計測技術も挙げてあるが, このような分析・計測技術を開発できれば, 生体金属支援機能科学の立場から, 医学診断, 創薬, 化学治療法における新規な研究開拓, また環境科学, 健康科学, 毒性学など広範な学問領域への貢献ができると考えられる。

3 生物細胞全元素分析

前述のように, 拡張元素普存説の究極の研究目標として, 「生物細胞の全元素分析」がある。その研究対象として, 筆者らは鮭の卵であるイクラ卵細胞を選び, これまでICP-AES, ICP-MSによる多元素同時分析を行ってきた。その結果を, 表2にまとめる¹⁾。周期表中で放射性元素および希ガス元素を

除くと、実験室で取り扱うことができる元素は78元素であるが、これまでに52元素を検出・定量している。表2では、そのうちの41元素のデータが示してある。また、表2には、イクラ卵細胞中元素濃度について生物濃縮係数 $[\text{=(試料中の元素濃度)/(海水中の元素濃度)}]$ を算出した結果も示してある¹⁾。それによると、Feは約50万倍、P, Zn, Cu, Mn, Seなどは1万~5万倍濃縮されていることが分かる。これらは、すべて生体必須微量元素である。とくに、Pは遺伝子の構成成分であり、ZnはDNA合成酵素、RNA合成酵素の補因子である。これらの結果は、イクラ卵細胞は個体発生のために必須元素を濃縮・蓄積していることを示すものである。

表2の中で、イクラ卵細胞中にはAsは179 ng/g含まれている。このAsの存在状態について、細胞内液および細胞膜中のAsの化学形態別分析をHPLC/ICP-MSによって行った結果⁵⁾、細胞内液中にはアルセノバタイン(AB)が最も多く、そのほかモノメチルアルソン酸(MMA)、ジメチルアルシン酸(DMA)、トリメチルアルシンオキシサイド(TMAO)がメチル態ヒ素として存在し、無機態ヒ素As(V)もわずかに存在している。一方、細胞膜中には無機態ヒ素が最も多く、わずかにAB, MMA, DMAが検出されている。このことは、細胞膜でヒ素化学種の変換が起こっている可能性を示唆するものである。

なお、ここで提案したメタロミクスの研究は、文部科学省科学研究費特別推進研究(16002009)の研究課題、「新学問領域「メタロミクス(Metallomics)」の創成」によって遂行しているものである。

文 献

- 1) H. Haraguchi: *J. Anal. At. Spectrom.*, **19**, 4 (2004).
- 2) H. Haraguchi: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **72**, 1163 (1999).
- 3) 原口紘丞, 長谷川拓也: *Biomed. Res. Trace Elements*, **13**, 31 (2002).
- 4) 原口紘丞: 現代化学, **2000** (No. 7), 16.
- 5) H. Matsuura, T. Kuroiwa, K. Inagaki, A. Takatsu, H. Haraguchi: *Biomed. Res. Trace Elements*, **15**, 37 (2004).



原口紘丞 (Hiroki HARAGUCHI)

名古屋大学大学院工学研究科(〒464-8603 名古屋市千種区不老町)。東京大学大学院理学系研究科博士課程中途退学。理学博士。<現在の研究テーマ>メタロミクス(生体金属支援機能科学)の構築と体系化。<主な著書>“ICP発光分析の基礎と応用”(講談社)。

E-mail: haraguch@apchem.nagoya-u.ac.jp



松浦博孝 (Hirotsuka MATSUURA)

名古屋大学大学院工学研究科(〒464-8603 名古屋市千種区不老町)。名古屋大学大学院工学研究科博士後期課程修了。博士(工学)。<現在の研究テーマ>プラズマ分光法による単一生物細胞の全元素分析と化学形態別分析。<趣味>野球観戦。

E-mail: hmatsu@mail.apchem.nagoya-u.ac.jp

日本分析化学会研究懇談会の御案内

日本分析化学会の研究懇談会に入会御希望の方は下記に照会ください。

- ① ガスクロマトグラフィー研究懇談会
- ② 高分子分析研究懇談会
- ③ X線分析研究懇談会
- ④ 液体クロマトグラフィー研究懇談会
- ⑤ 有機試薬研究懇談会
- ⑥ 有機微量分析研究懇談会
- ⑦ 非水溶媒研究懇談会
- ⑧ 化学センサー研究懇談会
- ⑨ 電気泳動分析研究懇談会
- ⑩ イオンクロマトグラフィー研究懇談会
- ⑪ フローインジェクション分析研究懇談会
- ⑫ 環境分析研究懇談会

◇照会先

- ①~④: 〒141-0031 東京都品川区西五反田1-26-2 五反田サンハイツ304号 社団法人日本分析化学会〔電話: 03-3490-3351〕
- ⑤: 〒060-0810 札幌市北区北10条西5丁目 北海道大学大学院地球環境科学研究科内 中村 博〔電話: 011-706-2259〕

- ⑥: 〒192-0398 八王子市南大沢1-1 東京都立大学大学院工学研究科応用化学専攻 内山一美〔電話: 0426-77-2829〕
- ⑦: 〒152-8551 東京都目黒区大岡山2-12-1 東京工業大学大学院理工学研究科化学専攻 岡田哲男〔電話: 03-5734-2612〕
- ⑧: 〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学大学院理学系研究科化学専攻分析化学研究室内〔電話: 03-5841-4351〕
- ⑨: 〒658-0022 神戸市東灘区深江南町5-1-1 神戸大学海事科学部 福士恵一〔電話: 078-431-6343〕
- ⑩: 〒489-0884 瀬戸市西茨町110 産業技術総合研究所中部センター瀬戸サイト 田中一彦〔電話: 0561-82-2141〕
- ⑪: 〒700-8530 岡山市津島中3-1-1 岡山大学理学部化学教室 大島光子〔電話: 086-251-7847〕
- ⑫: 〒305-8506 つくば市小野川16-2 国立環境研究所動態化学研究室 功刀正行〔電話: 0298-50-2434〕