

医学博士早石修君の「酸素添加酵素の研究」に対する授賞審査要旨

一九二〇年代に H. Wieland が有名な「脱水素学説」を発表して以来、生体酸化還元機構における酸素の役割は単に水素受容体の一種として働いているにすぎず、分子状酸素の移動は認められないというのが学界の定説であつた。すなわち動植物界を通じてあらゆる生物が生活のエネルギーを獲得する手段として行なつてゐる呼吸現象には多数の酸素が関与しているが、それらはいずれも有機物質の水素又は電子を他の物質に伝達する作用を営むものであり、脱水素酵素または酸化酵素と呼ばれている。一九五五年、早石修君らは酸素の同位元素¹⁸Oを用いる実験により分子状酸素が酵素的に有機物質にとり込まれる、いわゆる酸素固定現象(oxygen fixation)を発見し、これらの反応を触媒する一群の新しい呼吸酵素に対し酸素添加酵素(oxygenases)という命名を提唱した(文献1)。すなわち、酸素添加酵素は従来の脱水素酵素や酸化酵素がすべて電子または水素の移動を司り、主としてエネルギー代謝に関与しているのに反し、分子状酸素を活性化して酸素を有機物質に伝達する役目を司り、アミノ酸、糖、脂質など生体必須物質の代謝、ビタミンやホルモンの合成、解毒、発ガン機構などに関与して生理的にきわめて重要な役割を演じている新しい呼吸酵素群であることが明らかにされた(文献2、3)。その後、酸素添加酵素は動物、植物、微生物などに広く分布することが確認され、現在までに発見された酸素添加酵素はすでに一〇〇近くを数え、そのうち半数近くは早石君及びその協同研究者によつて発見、あるいは研究されたものであり、現在早石君の提唱した本酵素群の命名、分類はあまねく世界中の生化学者により用いられている(文献4、5、6)。

一般に酸素添加酵素は著しく不安定であつたり、または細胞顆粒に附着しているため精製が困難であり、従つて酵素としての性質や反応機構の詳細については多くの研究者の努力に拘らず不明な点が多かつたが、一九六三年、早石君らはメタパイロカテキスを二原子酸素添加酵素として最初の結晶化に成功し、その反応機構を詳細に研究した結果、酸素活性化機構についての新しい独自の学説を提唱し、一九六四年ニューヨークの第六回国際生化学会において特別講演を行ない絶讃を博した(文献7、8)。その後早石研究室ではリジン酸素添加酵素、プロトカテキン酸素添加酵素、イミダゾール酢酸素添加酵素の三種類がさらに結晶化されたが、これら四種類の結晶酸素添加酵素は各々性質を異にした四群の酸素添加酵素を代表するものとみなされ、これによつて酸素添加酵素の性質及び反応機構の研究は著しく進歩した(文献9、10)。

酸素添加酵素は従来報告されている組織呼吸に関与する酵素とはきわめて異なつた性質をもつばかりでなく、また生理的にも異なつた役割を演じている。系統発生的にみても地球上にはじめてあらわれた原始的な生命は酸素の存在を必要とせず、もつぱら脱水素によつてエネルギーを獲得したものと考えられるが、その後、好氣的な呼吸により効率のよいエネルギー産生系が利用されはじめ、さらに高等かつ複雑な生命の出現により酸素添加酵素があらわれたものと推測される。すなわち高等動物におけるホルモン、例えばアドレナリン、ノルアドレナリン、セロトニン、各種ステロイドホルモンなどの合成経路はほとんど大部分の反応が酸素添加酵素によつて触媒されていることが多くの研究者によつて明らかにされている。従つて、古くから知られているいわゆる先天性代謝異常にはこれらの酵素の欠損によるものが多く、また、これら酵素の異常は直ちに各種の代謝異常疾患を惹起する。なかんづくセロトニンは

血圧、腸運動、精神作用などに關係している重要な組織ホルモンであるが、その酵素的生合成機作は長年不明であつた。

早石君らは、一九六五年、脳及び小腸からセロトニン生合成の第一段階であるトリプトファンの水酸化を解媒する酸素添加酵素を分離精製することに成功し、さらにその調節機構の研究を続けている(文献11)。また、フェニールアラニンの水酸化酵素の欠除がフェニルケトン尿痴呆であり、ホモゲンチゲン酸素添加酵素の先天的欠除がアルカプトン尿症であるなど酸素添加酵素の欠除による先天性代謝異常の例は枚挙に暇がない。近時、藥物異物の代謝解毒に關与する酵素はほとんど酸素添加酵素であることが内外の研究者によつて証明され、また、発ガン物質の代謝や発ガン性物質がその発ガン性を發揮するために酸素添加酵素が重要な役割を演じていることは Miller, Price, 寺山君らによつて明らかにされているなど、本酵素の研究が医学の進歩に貢献するところはきわめて大きい。なお、本邦における酸素添加酵素の研究はきわめて活発であり、一九六二年、一九六三年、一九六四年度にわたり、文部省科学研究所費による総合研究班が早石君を代表者として組織され、医学、理学、農学關係の班員十九名による協同研究が行なわれ、その成果は国の内外に高く評価されている(文献12)。この班は昭和四十年年度一旦休み、四十一年度から再開されている。

なお、参考として酸素添加酵素研究に至る関連研究及びその後の他の研究を附記する。

(A) アミノ酸中間代謝の研究

アミノ酸代謝の研究は古くからわが国における生化学研究の主流の一つである。早石君はこの伝統を受けついで、

トリプトファン、ヒスチジン、スレオニン、ベータアラニン、リジンなど生理的に重要なアミノ酸の中間代謝を研究し、独創的な着想と斬新な酵素研究法や同位元素追跡法などの実験技術を縦横に駆使して、多くの新しい代謝経路を発見し、数多くの代謝中間体の構造決定やこれらに關与する多数の酵素を精製してその性質を調べ、それらの医学的意義を明らかにした。なかんづく、トリプトファンが動物体内で完全に分解する経路およびトリプトファンから呼吸を司る助酵素のひとつである、Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD又はDPN) が合成される経路の発見ならびに研究は、トリプトファン代謝における多年の懸案の問題を解明し、必須アミノ酸であるトリプトファンとビタミンBの一種であるニコチン酸及び助酵素NADの三者の關係を明らかにした重要な貢献であり、昭和三十九年度日本ビタミン学会賞が授与されている(文献13)。

NADは生体の組織呼吸に關与するもつとも普遍的、かつ重要な助酵素であつて、各種臓器の機能維持、あるいは生体の生命維持のためには各臓器のNAD含有量は一定に保たれているが、例外として悪性腫瘍細胞においてはその含量が著明に減少することが知られている。一九四〇年代に E. W. C. Elvehjem 教授らの有名な栄養学的実験からトリプトファンは生体内で直接ニコチン酸に変化すると一般に考えられてきたが、本研究によつてNADはトリプトファンとニコチン酸から二元的に合成されること、前者ではトリプトファンからNADの合成経路とトリプトファンの完全分解経路が拮抗的に働いており、両者の分岐点にあるピコリニックカルボキシレースという酵素が代謝調節の鍵を握り、後者すなわちニコチン酸からNADの合成においてはニコチン酸モノヌクレオタイドの生成及び分解酵素が調節を司つてゐることが明らかになつた。例えば、糖尿病の場合は前者に異常がみられ、トリプトファンは主としてエ

エネルギー源として利用されNADの合成に役立たず、悪性腫瘍の場合には後者の不均衡によつて細胞内のNAD量が減少することが証明された(文献14、15)。

(B) 代謝調節の研究

早石君らは近年、スレオニン、トリプトファンなどの代謝に関与する酵素のうち、代謝調節の鍵を握っている重要な二、三の酵素がATP、ADP、AMPなどによつて活性化、あるいは阻害される事実を発見し、物質代謝とエネルギー代謝の相関関係がこのようなアデニンヌクレオチドにより調節されていることを指摘し、その分子レベルにおける調節機構を研究している。この種の研究は現在の生化学におけるもつとも重要な課題の一つである代謝調節の機構を分子のレベルで解析した重要な成果であるとともに、近い将来において糖代謝、脂質代謝、アミノ酸、核酸代謝などの異常に基因する疾患、例えば糖尿病、高血圧、動脈硬化、痛風など各種の代謝病の診断治療に貢献し、さらに悪性腫瘍の研究にも新しい研究分野を開拓するものと期待されている(文献16、17)。

以上、早石君はトリプトファン、ヒスチジン、スレオニン、ベータアラニン、リジンなどのアミノ酸代謝について数々の医学的に重要な新しい代謝経路を発見したが、また、その研究途上で生物による酸素固定現象を発見し、これに関与する多数の酸素添加酵素を研究、その反応機構や生理的意義を解明した。さらに酵素による代謝調節の機構を研究し、物質代謝とエネルギー代謝の関係が、アデニンヌクレオチドによつて支配されているしくみを明らかにして酵素学に新しい領域を開拓した。

以上の業績は国際的にも高く評価されており、ひとり生化学酵素学の進歩に寄与したばかりでなく、呼吸生理学に

新しい領域を開拓し、医学一般の進歩に重要な貢献をしたものと認められる。

主要な著書及び論文目録

- 一九五〇年以後の発表論文は原著、綜説を含めて英文約一一〇、日本文約四〇——そのうち代表的なものを記す。
- 1) Hayaishi, O., Katagiri, M., and Rothberg, S.: Mechanism of the Pyrocatechase Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5450 (1955).
 - 2) Hayaishi, O.: Studies on Oxygenases. *Proceedings of the International Symposium on Enzyme Chemistry*, 207 (1957).
 - 3) ———: The Distribution and Significance of Oxygenase in Nature. *Fourth International Congress of Oxygenase in Nature. Fourth International Congress of Biochemistry, Colloquia, XIII*, 137 (1958).
 - 4) ———(Editor): *Oxygenases*. Academic Press, Inc., New York (1962).
 - 5) Hayaishi, O., in J. Murray Luck, F. W. Allen, and G. Mackinney (Editors): *Biological Oxidations. Annual Review of Biochemistry*, Vol. 31, Annual Reviews, Inc., Palo Alto, California, 1962, p. 25.
 - 6) 早石修 酸素添加酵素 (Oxygenase) の甘藷白薯糖 第十七回日本因科学会総会学術講演集一 三五〇―一六三
六三
 - 7) Nozaki, M., Kagamiyama, H., and Hayaishi, O.: Metapyrocatechase I. Purification, Crystallization and Some Properties, *Biochemische Zeitschrift*, **338**, 582 (1963).
 - 8) Hayaishi, O.: Oxygenase. *Proc. Plenary Sessions, Vith International Congress of Biochemistry, New York*, 31 (1963).
 - 9) 早石修 酸素添加酵素 日本因科学会雑誌 五五、七四―、一九六六
 - 10) Hayaishi, O.: Recent Studies on the Crystalline Oxygenase of Pseudomonads. *Bacteriological*

Reviews, in press.

- 11) Nakamura, S., Ichiyama, A., and Hayashi, O.: Purification and Properties of Tryptophan Hydroxylase in Brain. *Federation Proc.*, **24**, 604 (1965).
- 12) 早石修 酸素添加酵素に関する研究 昭和三十九年度文部省科学研究費による研究報告集録(医学及び薬学編) 総合研究一八五、一九六五
- 13) 早石修 トリプトファンよりNADの生成能にかんする研究 ヌタミン 三三、一〇七、一九六五
- 14) Nishizuka, Y., and Hayashi, O.: Studies on the Biosynthesis of Nicotinamide Adenine Dinucleotide. I. Enzymatic Synthesis of Niacin Ribonucleotides from 3-Hydroxy anthranilic Acid in Mammalian Tissues. *J. Biol. Chem.*, **238**, 3369 (1963).
- 15) Ikeda, M., Tsuji, H., Nakamura, S., Ichiyama, A., Nishizuka, Y., and Hayashi, O.: Studies on the Biosynthesis of Nicotinamide Adenine Dinucleotide. II. A role of picolinic carboxylase in the biosynthesis of nicotinamide adenine dinucleotide from tryptophan in mammals. *J. Biol. Chem.*, **240**, 1395 (1965).
- 16) Hayashi, O., Gefter, M., and Weissbach, H.: Adenosine Diphosphate-dependent Threonine Dehydrase Activity in Extracts of *Clostridium tetanomorphum*. *J. Biol. Chem.*, **238**, 2040 (1963).
- 17) 早石修 Allosteric Proteins—トロピクニクタン類—生物物理 三、ヤ〇、一九六三