

理学博士中西香爾君の「機能性天然有機化合物の構造および生体内機能発現に関する研究」に対する授賞審査要旨

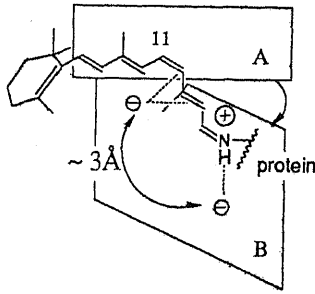
中西香爾君は、一貫して機能性天然有機化合物の構造決定と、その機能発現機構の分子論的研究に従事してきた。その先駆的な測定手法の開発は、最先端に位置した独創的なものであり、それを用いて多数の重要な生体成分の構造決定を行った。特に微量にしか入手できない生物活性天然有機化合物については、他の追従を許さぬ幾多の優れた業績をあげ、この分野での世界第一線にある指導者である。ここに、最近の業績の概略を記す。

〔I〕レチナール蛋白質の研究

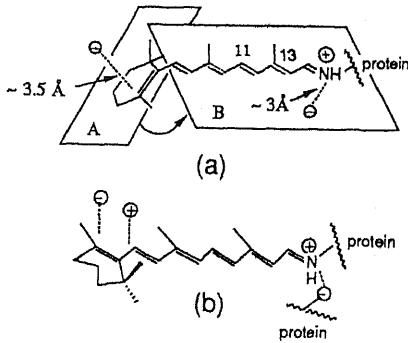
ビタミンAから誘導されるレチナール (I・R II) を発色団とする蛋白質の研究は生命を理解する上の一つの大きな課題である。これには視覚を支配する視物質ロドプシン、好塩菌ハロバクテリアのプロトン膜透過機能をもつバクテリオロドプシン (bR)、クラミドモナスの走向性を支配する光受容体などが知られているが、機能発現機構は殆ど分かっていなかった。中西君は百余種の不安定なレチナール類縁体を合成して、それらをオプシン (アポ蛋白質) と結合させ、これらの類縁体を用いて天然のレチナール蛋白質の性質や挙動を明らかにするという独創的な手法を開発して、レチナール蛋白質の構造ならびに機能発現について核心に迫る種々の知見を得た。

色彩視覚…ロドプシンの発色団であるレチナールプロトンシッフ塩基は 440 m μ に吸収極大をもつが、人間が光の

強弱を認識する視物質は 502 nm に、光の三原色の視物質は 440, 530, 580 nm に吸収極大をもつ。この吸収波長の差が何に由来するかは、永年にわたる謎であった。中西君は、ジヒドロレチナール類を種々のオプシンに導入したロッドブリン類縁体の UV 吸収から、この差には発色団と蛋白質との静電氣的相互作用が大きく関与していることを実証し、生物の色彩視覚の根幹を明らかにした（外部点電荷モデル⁽²⁾）。最近、Khorana らは遺伝子組み換え実験によりこのモデルが正しいことを立証した（一九八九）。さらに中西君は、BR にも外部点電荷モデル（図 2 a・b）が適用されることを証明した。^(3 a・b)



(図 1)



(図 2 a・b)

視物質の作用発現・光照射により発色団は 11-トランスからオールトランスに異性化するが、その必須性は未知であった。中西君は、この異性化を架橋により阻止した合成レチナール類縁体をアポ蛋白質に導入して、光褪色しないレチナール蛋白質になることを示し、異性化が作用発現の引金であることを初めて化学的に証明した。同様に、BR にトランス ↓ 13-シス異性化を阻止した合成類縁体を導入して不活性な BR を得て、ここでも二重結合の異性化が必須であることを証明した。⁽³⁾

レン鎖の長さが異なる側鎖をもつ種々の(2)を合成し、 $\text{R} \parallel \text{C} = \text{O}$ 以上の場合にだけ紫膜が生成され、それが活性をもつことから膜表面からの距離が 15\AA であることも明らかにした。^(8,t) さらに合成した 13-プロモレチナル(3)および水銀レチナル類縁体(4)を DR 内に取り込ませ、非結晶 DR 類縁体の X線解析像からレチナル分子の位置を明らかにするとともに α -ヘリックスの連結様式を A \rightarrow G のように決定した。^(8,b)

ロドプシンについても同様の手法を用いて α -ヘリックスの連結様式⁽⁷⁾の一端を明らかにし、作用機構を理解する上で極めて重要な三次構造の解明に迫っている。

膜透過イオン輸送機構・中西君は極低温の差 D₁D₂法を視物質研究に用いて、光褪色の過程でこの膜蛋白質の空間配座が逐次変化⁽⁹⁾することを明らかにした。また、同法によりプロトンが DR 膜蛋白質を透過する過程で四つのアスパラギン酸と、二つのチロシンに⁽¹¹⁾プロトンの脱着が次々と起こっていることを見出し、イオンの膜透過の分子機構解明にも重要な貢献をしている。

クラミドモナスの光受容体・べん毛藻クラミドモナスに合成レチナル九十余种を取り込ませて光走向性を自由に変更⁽¹²⁾させることに成功し、植物であるべん毛藻の光受容体としてもレチナル蛋白質が存在することを発見した。この研究によって二重結合の異性を阻止した化合物あるいは二重結合のないヘキサナルでも走光性を誘起することが判明し、クラミドモナスレチナル蛋白質の光受容機能発現には二重結合の異性を必要とせず、末端の $\text{C}=\text{NH}^+$ 蛋白質複合体結合だけが必要であるという画期的な知見を得た。^(13,14)

〔II〕 オリゴ糖類の構造決定法・CD励起子カイラリティー法の開発

中西君は、結合振動子理論を基にして、有機化合物に複数の発色団を導入し、そのCDから絶対配置や空間的な分子の形を決定する方法を励起子カイラリティー法として開発し、各種化合物に広く用いられる一般則として定着させ^(15・16)た。この方法はX線結晶解析法と並ぶ絶対構造決定法であるが、溶液中で且つ微量で扱える利点がある。同君は、さらに分子内いくつかの発色団がある時、その分子全体のCD曲線は二個ずつの発色団の相互作用で生ずる分裂型CD曲線の総和で例外なく表されるという画期的な規則性を発見した。この加成性を糖誘導体八十余种を合成して実証し、標準CD曲線百六十余种を作成した。中西君は、この発見に基づいて細胞膜における分子認識、ならびに細胞膜内での取り込み輸送などに中心的役割をもつオリゴ糖類の全く新しい微量構造決定法を開発した。CD曲線全体が分子内の各発色団の間の相互作用の総和で再現されることを実証したことは、複雑なCD曲線を解析する上に絶大の貢献をしている。

〔III〕 結語

さらに中西君は、これまでに百六十余の微量または不安定な機能性天然化合物の分子構造解明、および一部の合成⁽²⁰⁾も行った。同君の研究業績は四百八十余報の論文として発表され、米国(コロンビア大学)のみならず日本(財サン⁽²¹⁾トリー生物有機科学研究所)でも活発な研究を行っている。また、同君は常に広範な考察法・実験法を天然有機化合物の研究に導入して研究を動的に遂行し、画期的な成果を挙げて学界に先導的な刺激を与えてきた。その業績は生命現象を分子構造レベルで解明するという次世代の生物有機科学の在り方を示唆するものであり、二百余の国際会議・

著名記念講演会などで基調講演を依頼されるなど、この分野での同君の先達としての寄与は高く評価されている。同君は、カロチノイドに関するスノースの P. Karrer 国際賞(一九八六)、『有機光化学に関するオランダの E. Havinga 国際賞(一九八九)を受賞し、一九九〇年度の Cope 国際有機化学賞(米国化学会最高の賞の一つ)の受賞が決定されているなど、有機化学の中心より関連学際でも高い評価を受けており、功績顕著なるものがある。

田原 文雄 著

1. Synthetic Rhodopsin Analogs, F. Derguini and K. Nakanishi, *Photochem. & Photobiophys.*, **13**, 259 (1986).
2. An External Point-Charge Model for Wavelength Regulation in Visual Pigments, B. Honig, U. Dinur, K. Nakanishi, V. Balogh-Nair, M. A. Gawinowicz, M. Arnaboldi and M. G. Motro, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7084 (1979).
3. a) An External Point-Charge Model for Bacteriorhodopsin to Account for its Purple Color, K. Nakanishi, V. Balogh-Nair, M. Arnaboldi, K. Tsujimoto and B. Honig, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7945 (1980)
b) Chromophore/Protein Interaction in Bacterial Sensory Rhodopsin and Bacteriorhodopsin, J. L. Spudich, D. A. McCain, K. Nakanishi, M. Okabe, N. Shimizu, H. Rodman, B. Honig and R. A. Bogomolni, *Biophys. J.*, **49**, 479 (1986).
4. Non-bleachable Rh Retaining the Full Natural Chromophore, H. Akita, S. Tanis, M. Adams, V. Balogh-Nair and K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6370 (1980).
5. Evidence for the Necessity of Double Bond (13-Ene) Isomerization in the Proton Pumping of Bacterio-

- rhodopsin, J. M. Fang, J. D. Carriker, V. Balogh-Nair and K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5162 (1983).
6. Synthesis of Optically Active 3-Diazoacetylretinals with Triphosphoryl-sulfonylhydrazones, A. K. Singh and K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2275 (1988).
 7. Photofinity Studies of Retinal Proteins, W.-D. Ding, T. Miyasaka, K. Nakanishi, H. Oku, L. Sasstry and A. Tsipouras, *Proceeding of Yamada Conference XXI on Molecular Physiology of Retinal Protein*, Ed. by T. Hara, p. 37 (1988).
 8. a) Probes which reflect the Distance between the Retinal Chromophore and Membrane Surface in Bacteriorhodopsin (bR); Direction of Retinal-9-methyl in bR, M. H. Park, T. Yamamoto and K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4997 (1989). b) Heavy-Atom Labelled Retinal Localized in the Plane of the Purple Membrane by X-ray Diffraction, G. Buldt, N. A. Dencher, K. Konno, K. Nakanishi, H.-J. Plohn and B. N. Rao, *Biophysical J.*, **55**, 255a (1989).
 9. FTIR Difference Spectroscopy of Rhodopsin and Photoproducts at Low Temperature, K. A. Bagley, V. Balogh-Nair, A. A. Croteau, G. Dollinger, T. G. Ebrely, L. Eisenstein, M. K. Hong, K. Nakanishi and J. Vittitow, *Biochemistry*, **24**, 6055 (1985).
 10. FTIR Difference Studies on Apoproteins. Protonation States of Aspartic and Glutamic Acid Residues during the Photocycle of Bacteriorhodopsin, L. Eisenstein, S. L. Lin, G. Dollinger, K. Odashima, J. Termini, K. Konno, W.-D. Ding and K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6860 (1987).
 11. Fourier Transform Infrared Difference Spectroscopy of Bacteriorhodopsin and its Photoproducts Regenerated with Deuterated Tyrosine, G. Dollinger, L. Eisenstein, S. L. Lin, J. Termini and K. Nakanishi,

- Biochemistry*, **25**, 6524 (1986).
12. A Rhodopsin is the Functional Photoreceptor for Phototaxis in the Unicellular Eukaryote *Chlamydomonas*, K. W. Foster, J. Saranak, N. Patel, G. Zarrilli, M. Okabe, T. Kline and K. Nakanishi, *Nature*, **311**, 756 (1984).
 13. Rhodopsin Activation: A Novel View Suggested by in vivo *Chlamydomonas* Experiments, K. W. Foster, J. Saranak, F. Derguini, V. J. Rao, G. R. Zarrilli, M. Okabe, J. M. Fang, N. Shimizu and K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6588 (1988).
 14. Theory of Rhodopsin Activation: Probable Charge Redistribution of Excited State Chromophore, K. Nakanishi, F. Derguini, V. J. Rao, G. Zarrilli, M. Okabe, T. Lien, R. Johnson, K. Foster and J. Saranak, *Pure & Appl. Chem.*, **61**, 361 (1989).
 15. A Method of Determining the Chiralities of Optically Active Glycols, N. Harada and K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3989 (1969).
 16. The Exciton Chirality Method and its Application to Configurational and Conformational Studies of Natural Products, N. Harada and K. Nakanishi, *Acc. Chem. Res.*, **5**, 257 (1972).
 17. Pairwise Additivity in Exciton-Coupled CD Curves of Multichromophoric Systems, W. T. Wiesler, J. T. Vazquez and K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5586 (1987).
 18. CD Spectra of Bichromophorically Derivatized Methyl-D-Galactopyranosides, Calculable by Pairwise Additivity, Provide a Basis for Novel Micro-Analysis of Oligosaccharides, J. T. Vazquez, W. T. Wiesler and K. Nakanishi, *Carbohydrate Research*, **176**, 175 (1988).
 19. Micro Scale Structure Determination of Oligosaccharides by the Exciton Chirality Method, M. Chang,

- H. V. Meyers, K. Nakanishi, M. Ojika, J. H. Park, M. H. Park, R. Takeda, J. T. Vazquez and W. T. Wiesler, *Pure & Appl. Chem.*, **61**, 1193 (1989).
20. *e.g.*, The Ginkgolides, K. Nakanishi, *Pure & Appl. Chem.*, **14**, 89 (1967); Ecdysones, K. Nakanishi, *Pure & Appl. Chem.*, **25**, 167 (1971); Absolute Configuration of a Ribonucleic Acid Adduct Formed *in vivo* by Metabolism of Benzol[*a*]pyrene, K. Nakanishi, H. Kasai, H. Cho, R. G. Harvey, A. M. Jeffrey, K. W. Jennette and I. B. Weinstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 258 (1977); Isolation and Structure of a Covalent Cross-Link Adduct Between Mitomycin C and DNA, M. Tomasz, R. Lipman, D. Chowdry, J. Pawlak, G. L. Verdine and K. Nakanishi, *Science*, **235**, 1204 (1987).
21. *e.g.*, Synthesis of Unprotected Tunichrome An-1, a Tunicate Blood Pigment, B. A. Horenstein and K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6264 (1989).