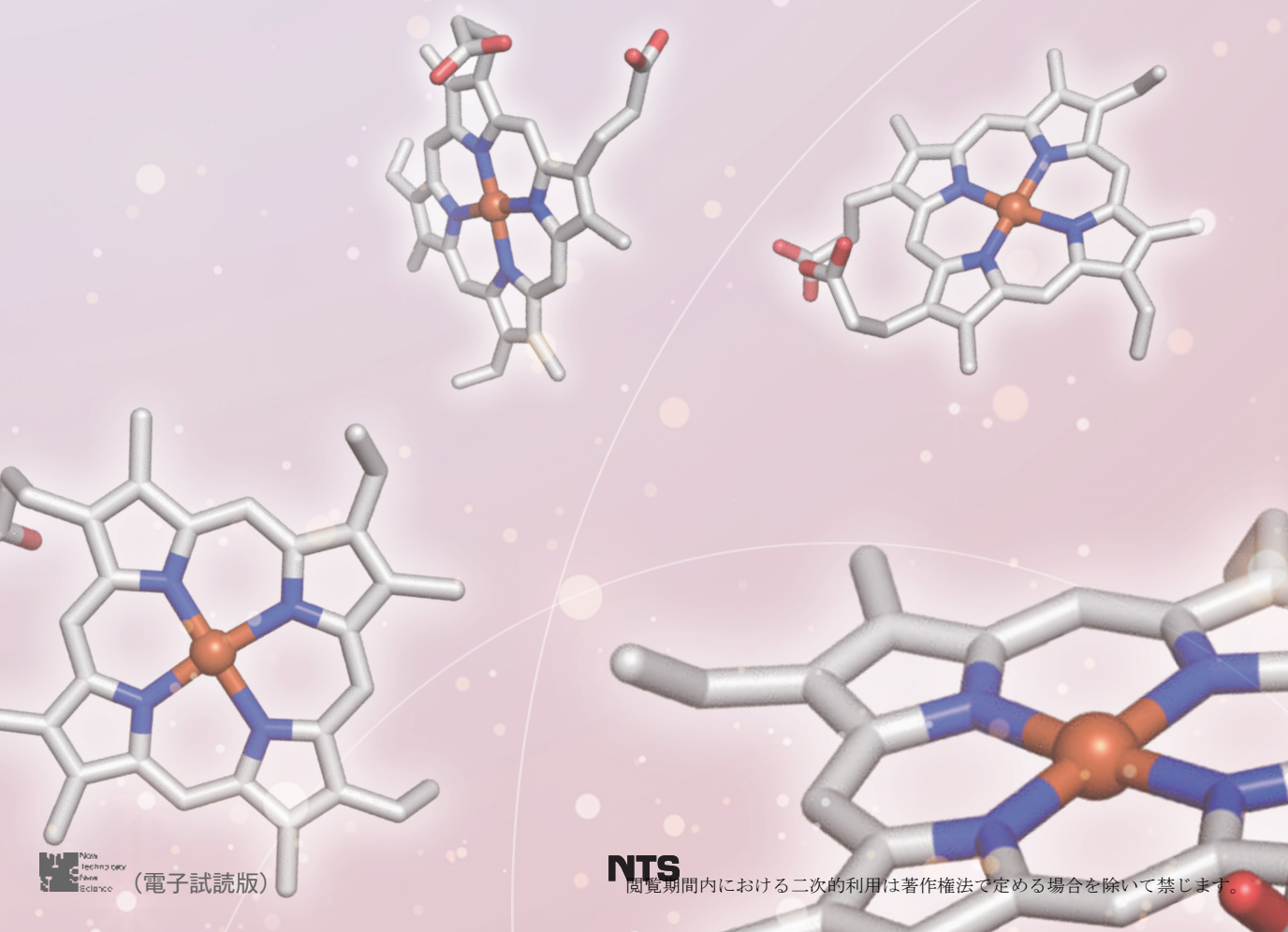


ヘムタンパク質の科学

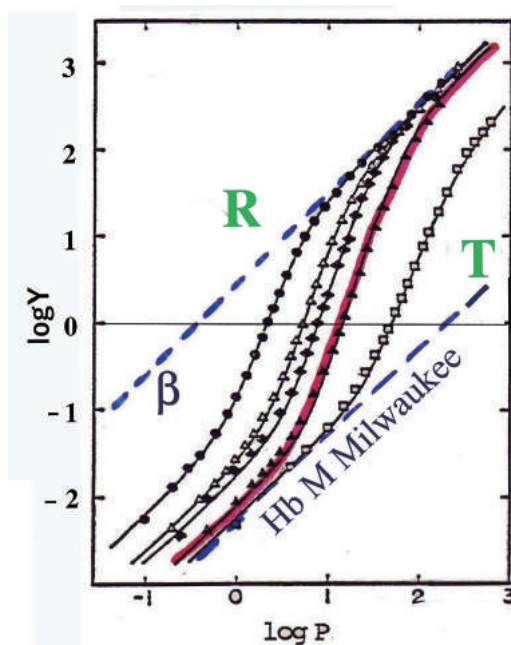
生理機能の理解とその展開に向けて

監修

城 宜嗣 青野 重利 齋藤 正男



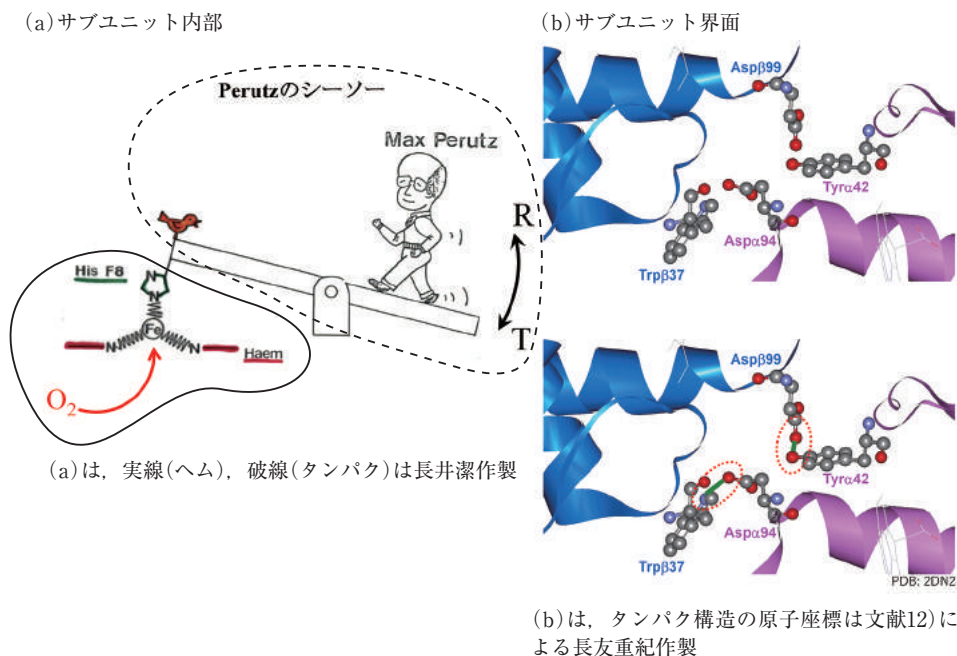




飽和度(X)に対して、 $Y=X/(1-X)$ の $\log Y$ を O_2 分圧(P)の対数に対してプロットしたもの。直線部の延長線を破線で示した。ヒトHbのさまざまな条件下の実測結果⁴⁾をプロットしてある生理条件下のものを赤線でマークした。2本の直線の遷移部分の傾きをHill定数という。異常ヘモグロビン、Hb M Milwaukeeの実測をTの破線で示した。Hill plotとHill定数の報告は、文献5)にある。アデア定数($K_1 \sim K_4$)とXは次式で関係つけられる。

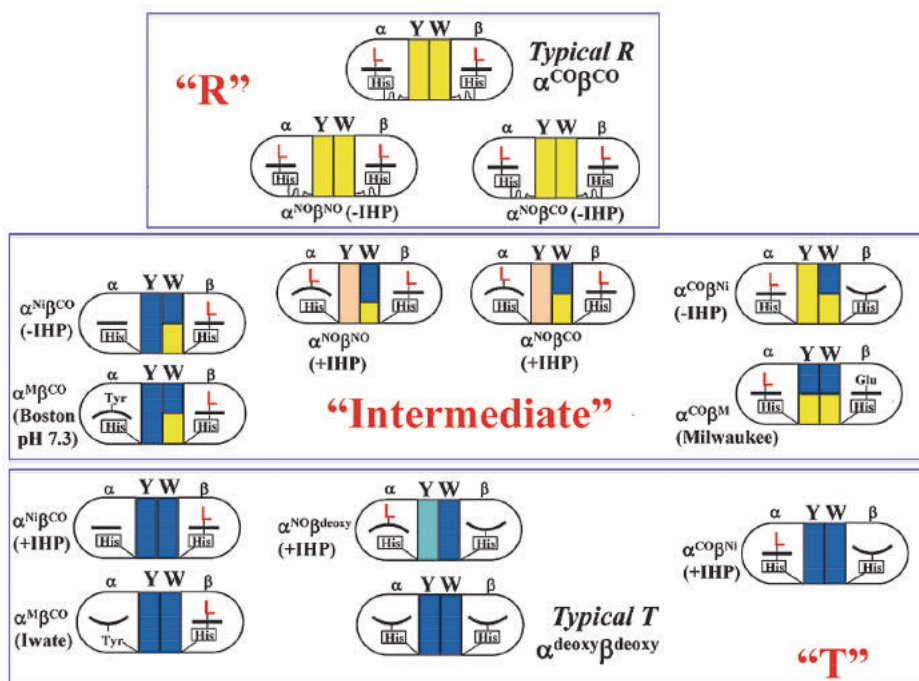
$$X = \frac{[K_1P + 3K_1K_2P^2 + 3K_1K_2K_3P^3 + K_1K_2K_3K_4P^4]}{[1 + 3K_1P + 3K_1K_2P^2 + K_1K_2K_3P^3]}$$

図1 ヘモグロビン酸素平衡曲線のHill Plot(p.4)



- (a) 破線部分(シーソーを含む)はシーソーの部分が1つのサブユニットタンパク質を表す
- (b) サブユニット界面のタンパク質構造。青色が β サブユニットの残基、桃色が α サブユニットの残基を表す。赤丸は酸素原子。赤の破線が水素結合部分。T状態ではTrp β 37とAspa94の間およびAsp β 99とTyra42の間に水素結合(緑の太線)ができるが、Perutzさんがシーソー中心部に向かって歩くと、その水素結合が切れてR状態になる。シーソーの棒の部分がサブユニット内3次構造を意味し。先のところでヘム結合Hisのイミダゾール環に繋がり、TではFeを引っ張ることになるので、そのトランス位置に O_2 が結合しにくくなる。Rではその張力がなくなり O_2 は結合しやすい

図2 Perutzモデル(p.5)



各楕円体の左側が $\alpha 1$ (あるいは $\alpha 2$)サブユニットを、右側が $\beta 2$ (あるいは $\beta 1$)サブユニットを表す。それらの間にある長方形は接触面にあるチロシン(Y)およびトリプトファン(W)残基の状態を表し、青色がTを、黄色がRを表して、その面積が存在量に比例する。淡い青やピンク色は近似的にTあるいはRを意味している。Lは外部配位子(NO, CO, O₂)を表す。図中のHisは近位(Feに結合している)ヒスチジン残基を意味し、ヘムがピラミッド形の際は丸く描き、平面の際は横線で示している。Fe-His結合が存在しているかどうかは、Feに繋がる縦線が表している。Hisの下から直線のある時は張力のかかっている状態、波線のある時は張力のかかっていない状態を示す。YとWの四角形が両方とも青色の時に典型的なT、両方とも黄色の時に典型的なRで、YとWで色の異なるものやそれ以外の色のものが中間の状態に分類される。

図4 リガンド結合の色々な状態に対する4次構造の図的表示^[9] (p.8)

(b) シトクロム酸化酵素の様式図

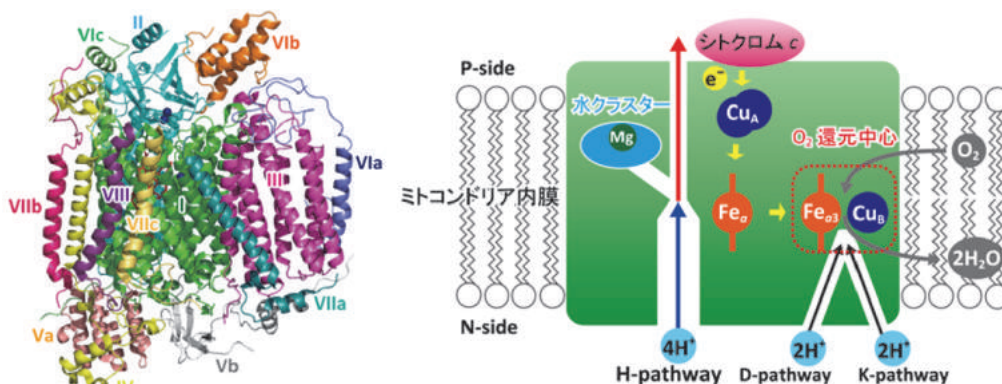
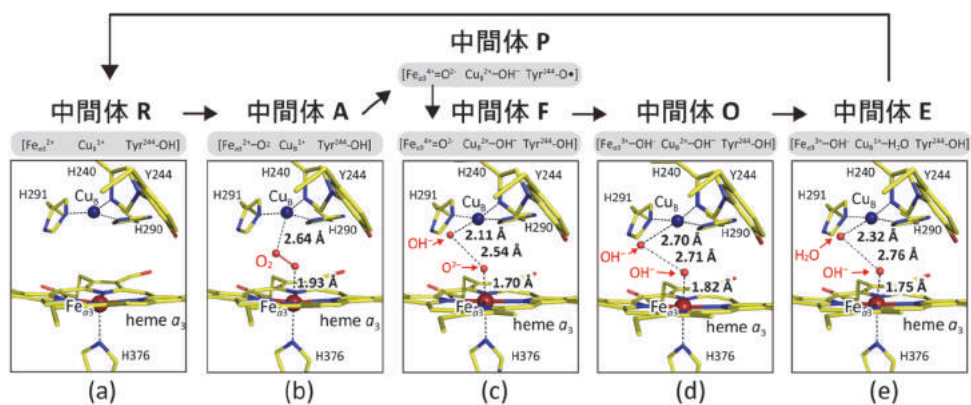


図1 シトクロム酸化酵素の結晶構造と機能模式図 (p.13)



P → F 遷移に伴う X 線構造変化は検出されていない

図2 CcO の反応サイクル中間体の酸素還元中心の構造 (p.14)

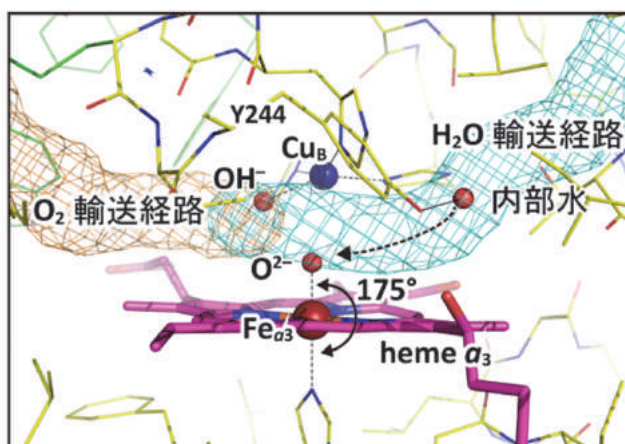
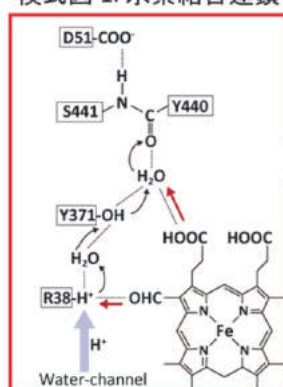


図3 Tyr244 に結合した水と O₂ および水輸送経路 (p.16)

模式図 1. 水素結合連鎖



模式図 2. D51 の立体構造変化 中間体 R その他の中間体

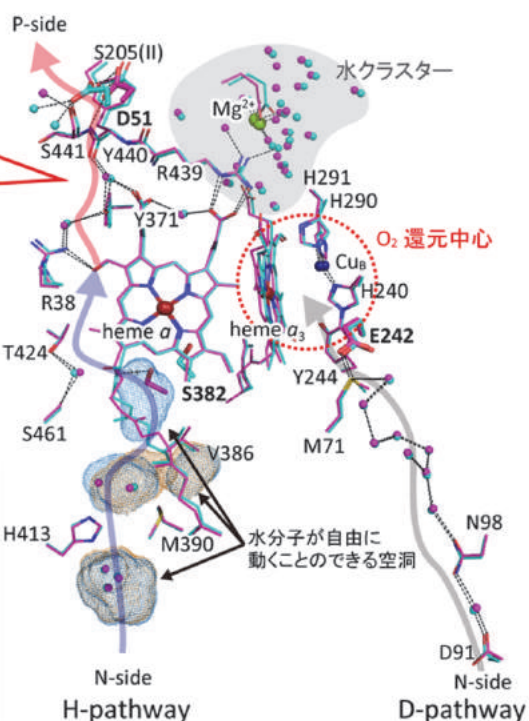
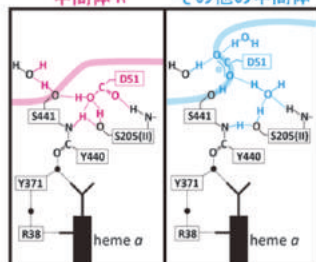


図5 H-pathway および D-pathway の構造 (p.18)

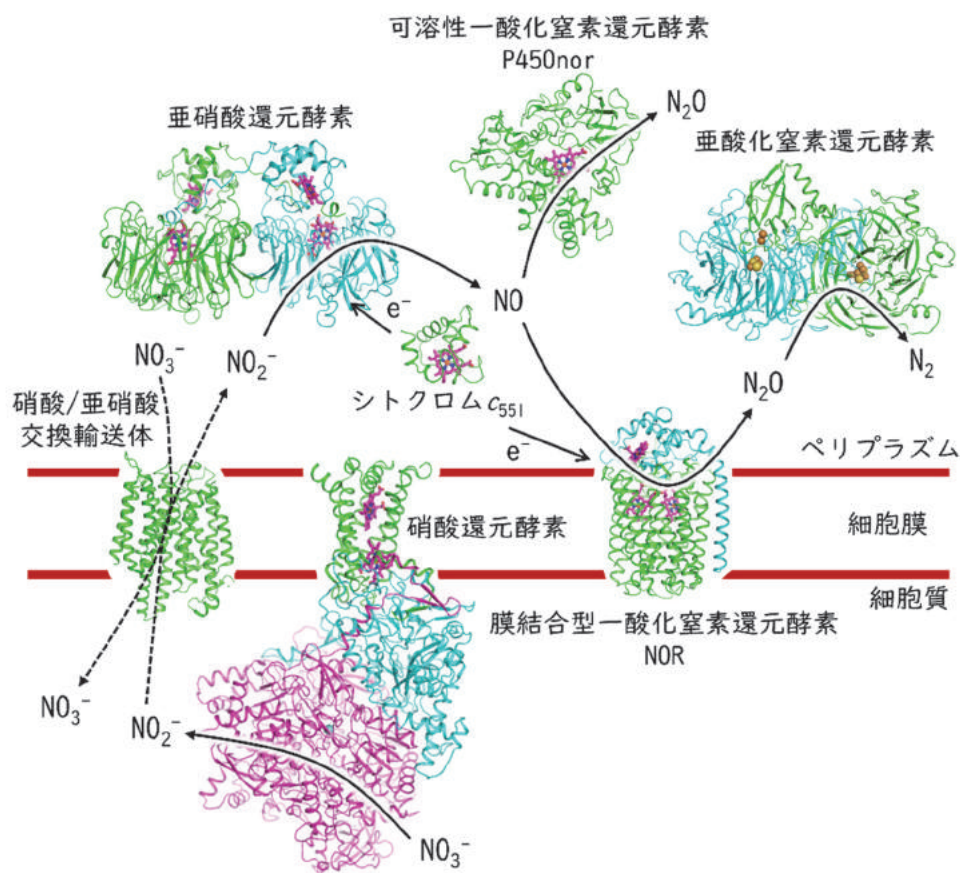
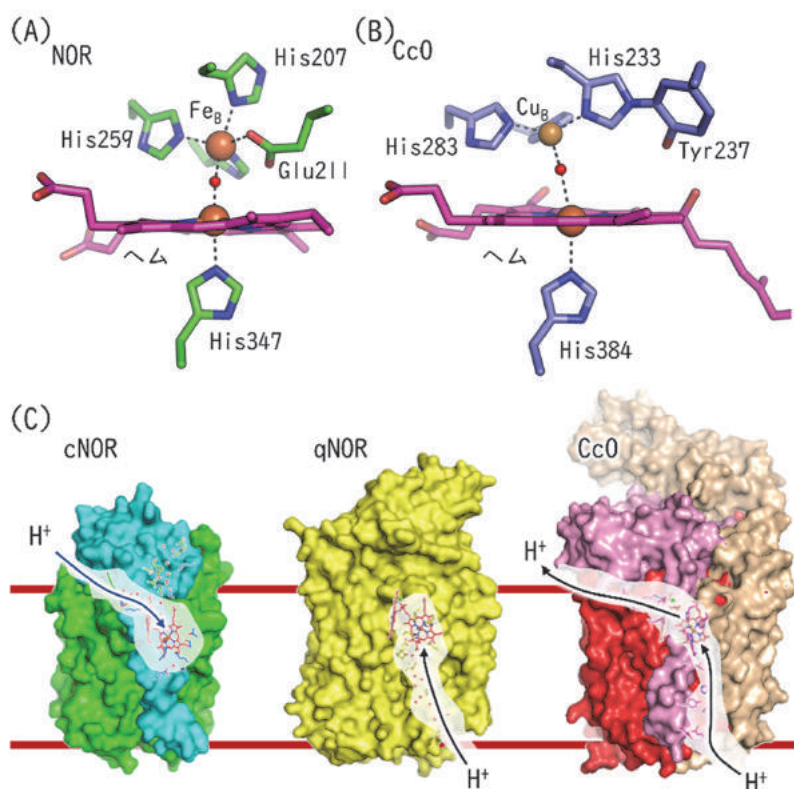


図1 脱窒反応と関連するタンパク質群 (p.24)



(A)および(B)NORとCcOの活性部位。CcOに特有なチロシンとヒスチジンの共有結合のため、非ヘム金属の配位環境が異なる。(C)cNOR、qNORおよびCcOのプロトン輸送経路。cNORとqNORのプロトン輸送経路を組み合わせると、CcOのプロトンポンプ経路と類似する

図4 NORの構造から明らかとなった呼吸酵素の分子進化に関する知見(p.28)

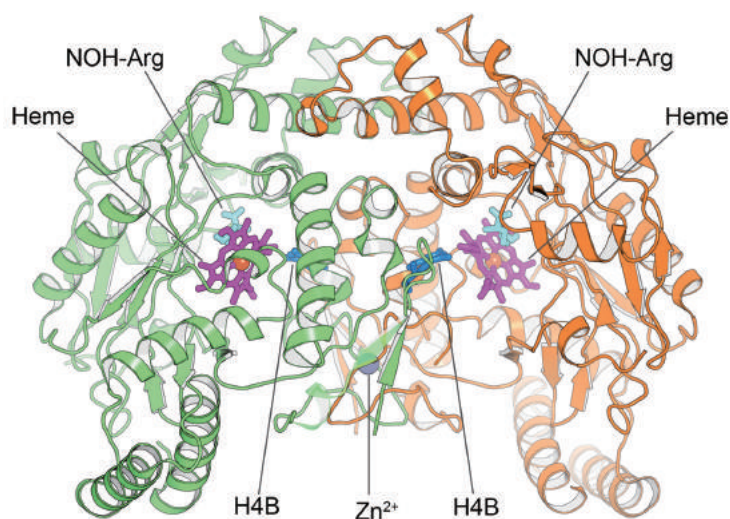
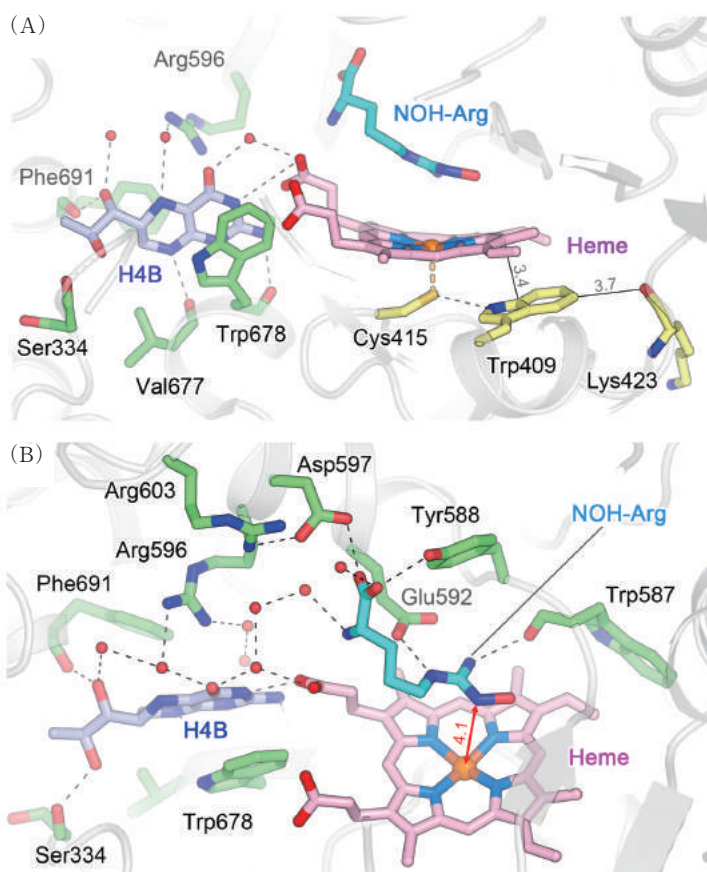


図5 nNOSの酸素添加酵素ドメインの結晶構造(PDB: 1LZX) (p.61)



(A)ヘム近位側ならびにH₄B周辺の構造
(B)ヘム遠位側に基質NHA周辺の構造

図6 nNOSのヘム周辺の構造(PDB: 1LZX) (p.61)

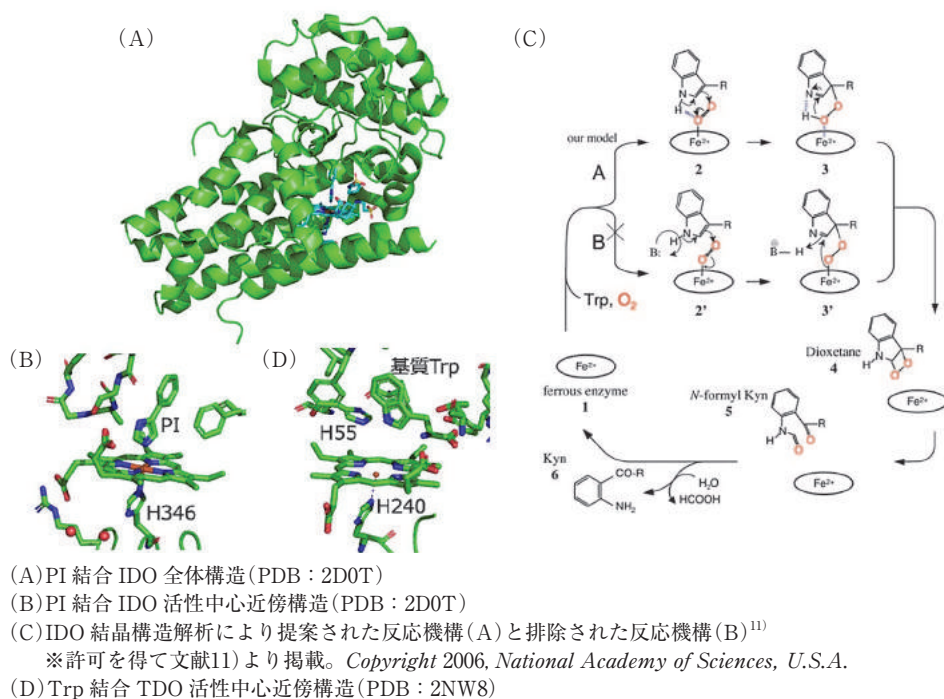


図3 IDO の結晶構造と結晶構造に基づいて提案された反応機構 (p.71)

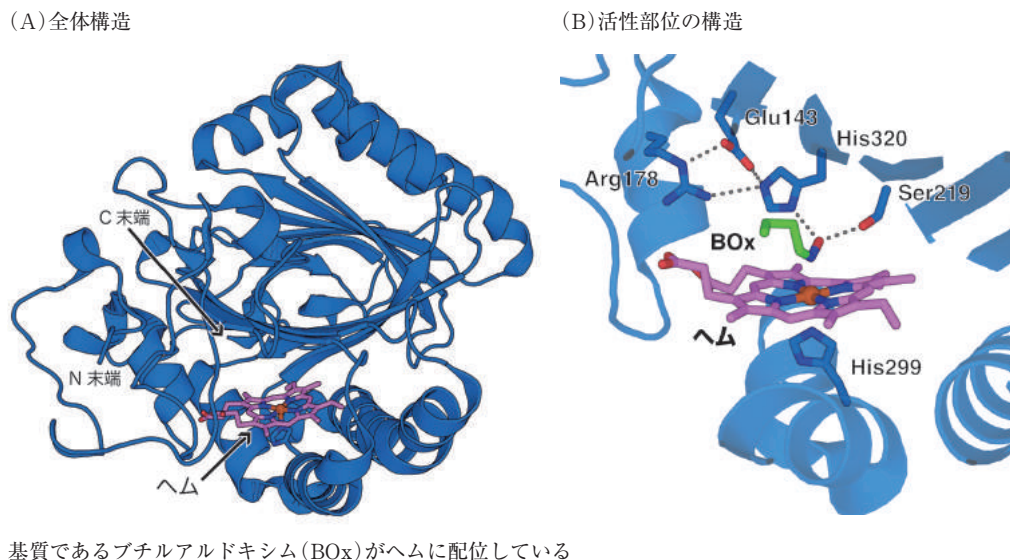
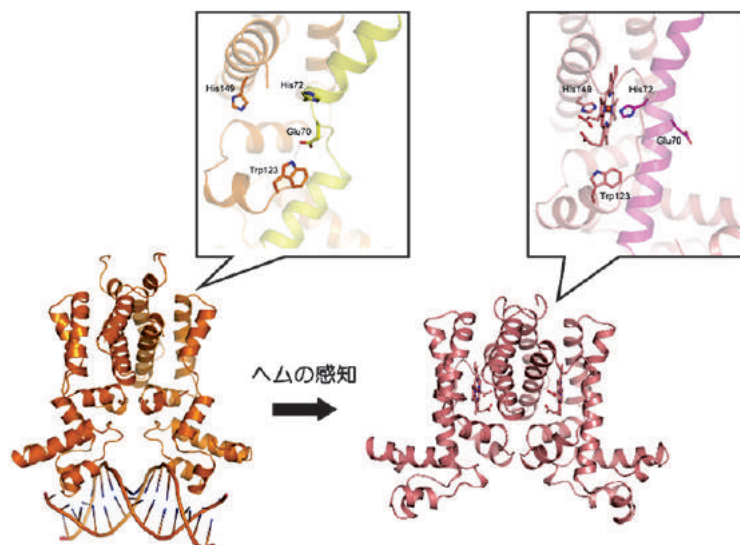
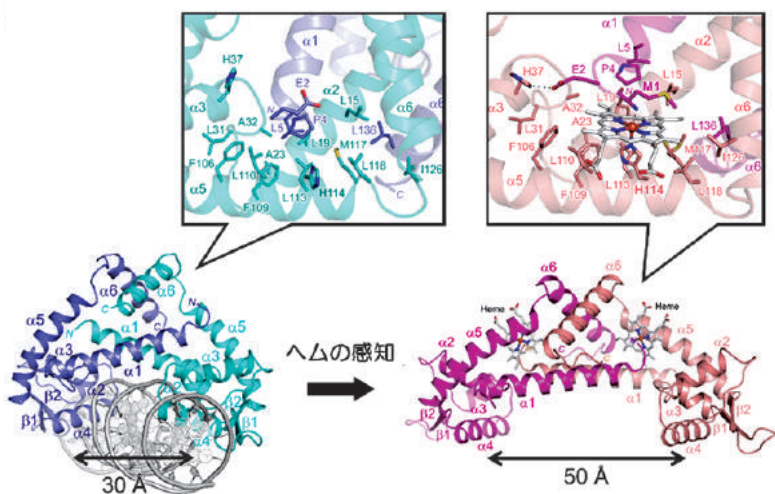


図2 OxdRE の結晶構造 (p.88)

(A) HrtR



(B) PefR



(A) 乳酸菌の HrtR のX線結晶構造：DNA 結合型(3VOK)，ヘム結合型(3VP5)
 (B) アガラチア菌の PefR のX線結晶構造：DNA 結合型(7DVV)，ヘム結合型(7DVR)
 吹き出し内にはヘム結合部位を描いている。()内は PDB ID を示している

図2 細胞内のヘムに応答する転写調節因子型のヘムセンサータンパク質におけるヘムの結合に伴う構造変化(p.125)

(a) ヘム結合型 HasA (PDB 1B2V) (b) HasA-HasR-ヘム複合体 (PDB 3CLS)

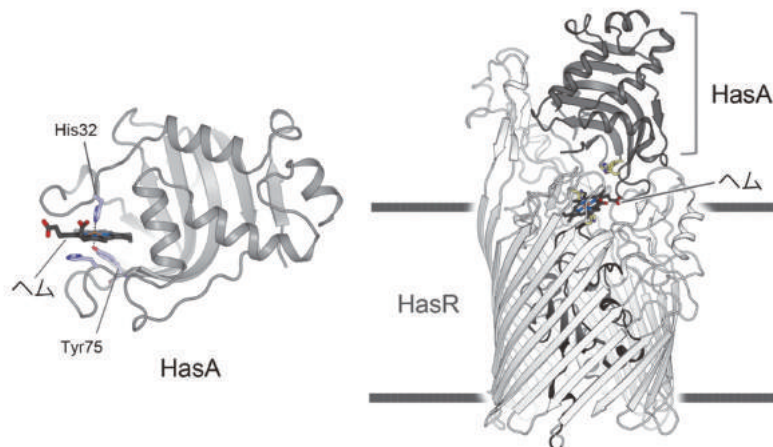


図2 ヘム獲得タンパク質 HasA と外膜受容体 HasR の構造(セラチア菌由来) (p.150)

(a)ヘムが結合していない open 状態 (PDB 5GIZ) (b)ヘム結合型の closed 状態 (c)Tyr87 が配位したヘム結合部位の詳細図 (PDB 5Y89)

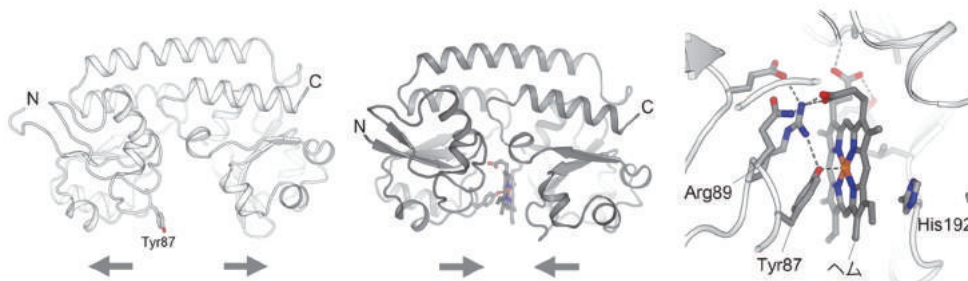
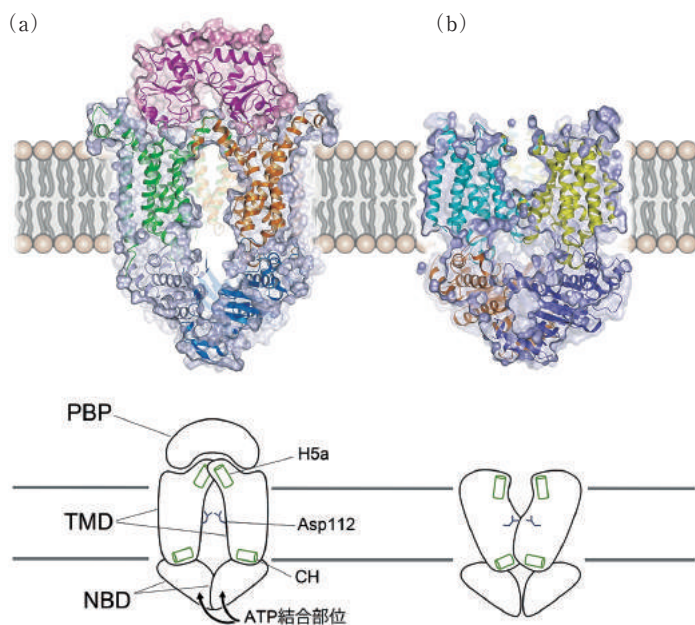
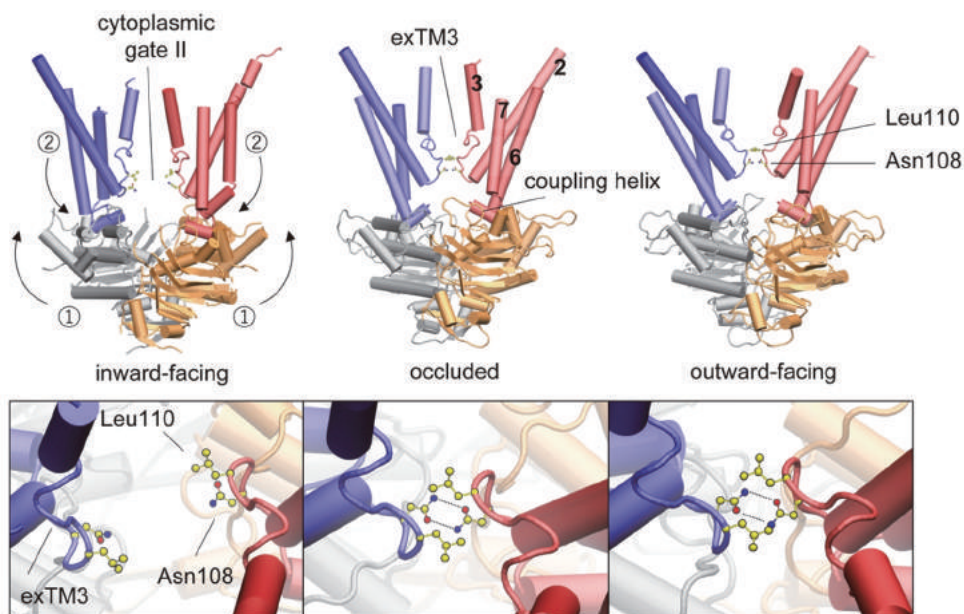


図3 ヘム結合ペリプラズムタンパク質 (*Burkholderia cenocepacia* 由来)⁶⁾ (p.151)



- (a) セノセバシア菌ヘムインポーターの内開き構造では TMD : NBD : PBP が 2 : 2 : 1 で複合体を形成している (PBB 5B58)¹¹⁾
 (b) ペスト菌由来ヘムインポーターの外開き構造 (PDB 4GIU)¹⁰⁾。いずれも ATP やヘムは結合していない状態である (CH : coupling helix)

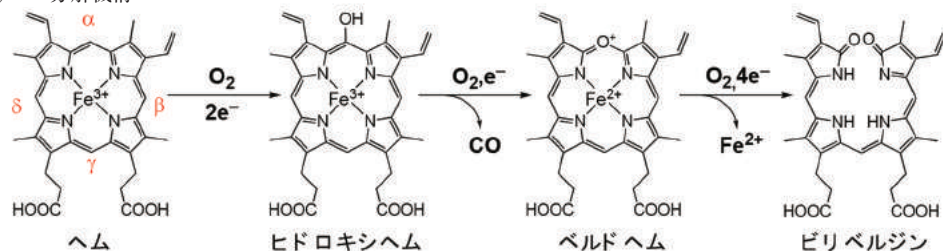
図4 ヘムインポーターの構造 (分子表面モデルの断面) (p.153)



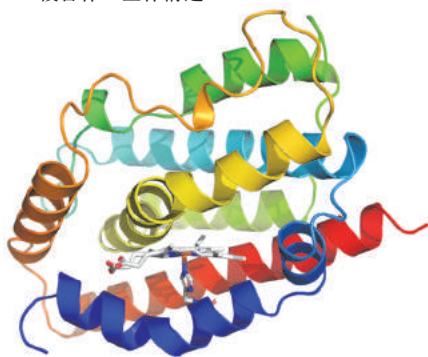
主要な構造変化をする膜貫通ヘリックス 2, 3, 6, 7 のみを表示し、PBP も省略して表示した

図6 NBD の 2 量体化と共役して TMD の細胞質側のゲートが閉じていく過程を分子動力学計算によって予測したもの¹⁴⁾ (p.155)

(A) ヘム分解機構



(B) ヘム複合体の全体構造

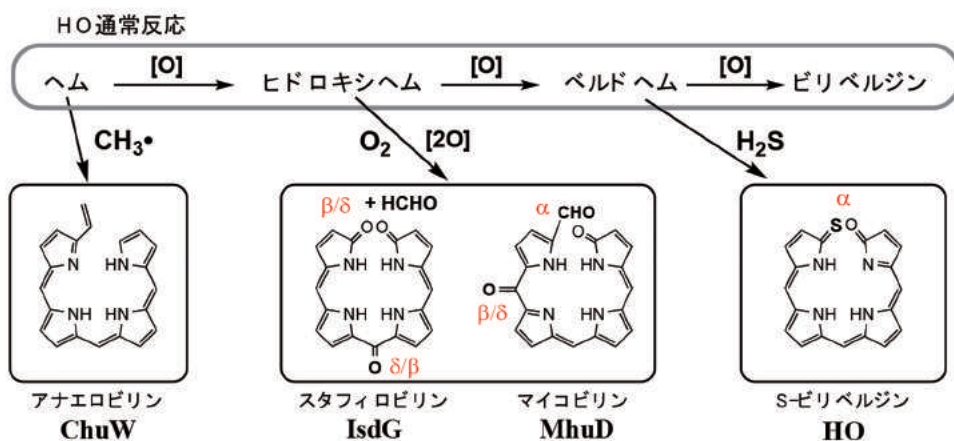


(C) ヘム複合体の活性中心構造

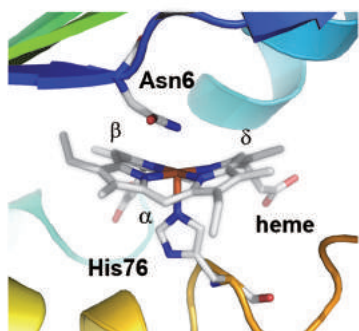


図 1 HO 型酵素の反応機構と構造 (p.160)

(A) HO 通常反応からの分岐点と新規生成物



(B) 黄色ブドウ球菌 IsdI の活性中心構造



(C) MhuD による二原子酸素添加での開環機構

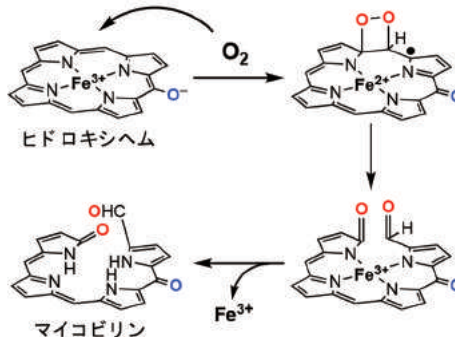
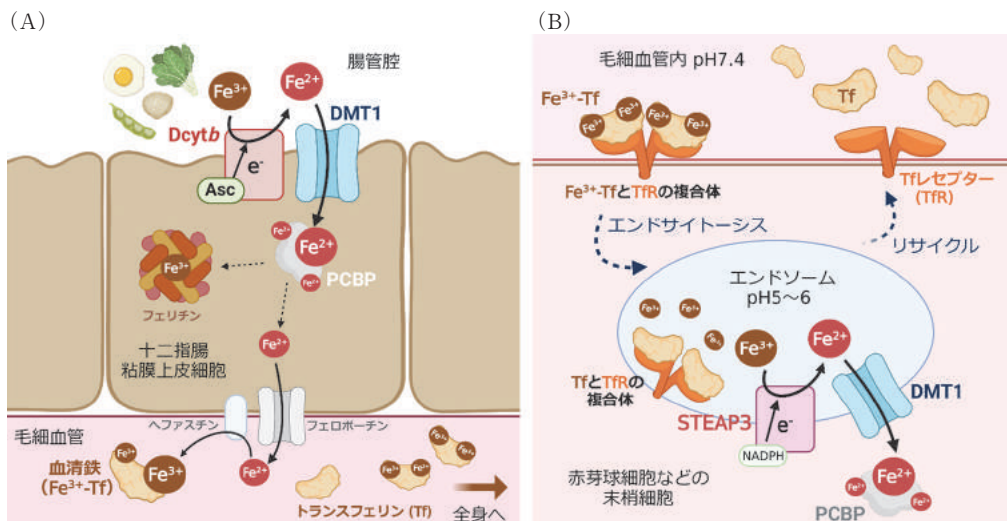


図 3 新たなヘム分解反応 (p.164)



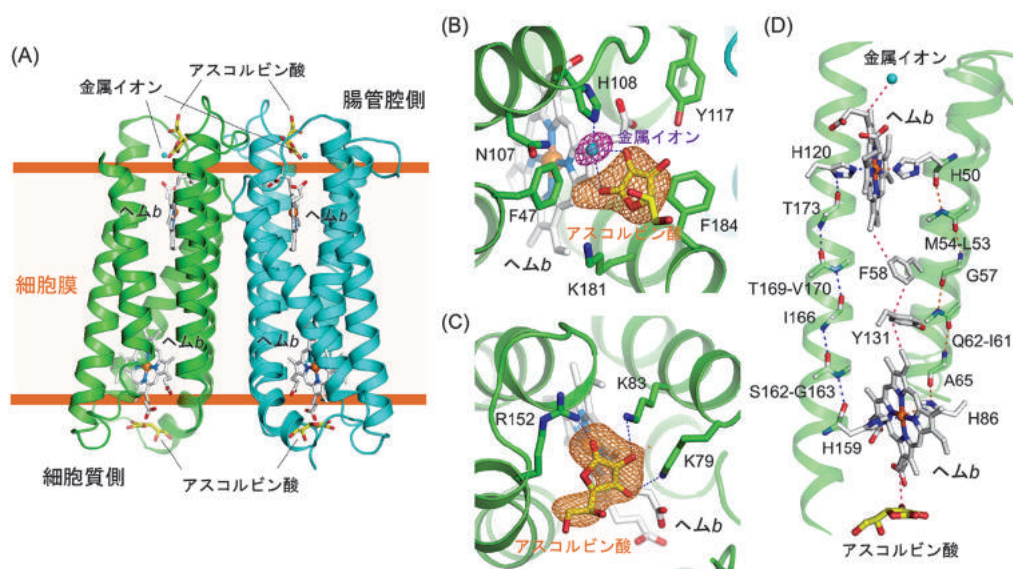
(A) 食物中の Fe イオンの取り込み：

食物中の Fe^{3+} は、十二指腸柔毛表面を形成する粘膜上皮細胞の腸管腔側の細胞膜に局在するヘム含有 Fe^{3+} 還元酵素 *Dcytb* によって Fe^{2+} に還元され、二価金属イオントランスポーター *DMT1* により細胞内に取り込まれる。取り込まれた Fe^{2+} は、鉄輸送タンパク質 *PCBP* によって運ばれ、Fe 貯蔵タンパク質フェリチン (Ft) に蓄えられるか、血管側にあるフェロポーチンという金属トランスポーターにより毛細血管側に放出された後、ヘファスチンという Fe^{2+} 酸化酵素によって Fe^{3+} に酸化されて、血清中のトランスフェリン (Tf) に結合する。1 分子の Tf には Fe^{3+} が 2 つ結合した状態で、血流によって全身の末梢細胞へと運ばれていく

(B) 末梢細胞における Fe イオンの取り込み：

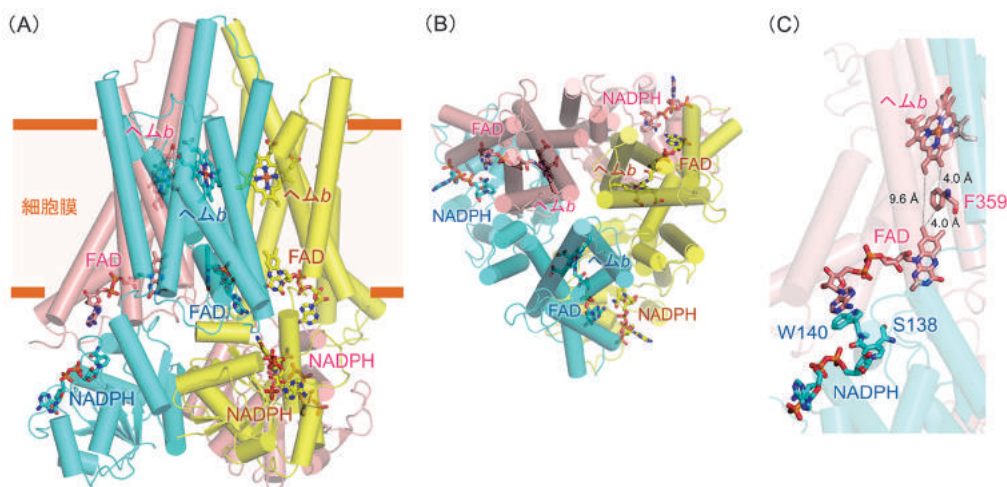
血流によって全身の末梢細胞に到達した Tf は、Tf レセプター (TfR) と pH 依存的に結合する。血中は pH7.4 であるため、 Fe^{3+} を結合した Tf (血清鉄 Fe^{3+} -Tf) は TfR と結合するが、 Fe^{3+} を結合していない Tf (apo-Tf) は結合できない。一方で、エンドソーム内のような酸性環境では、apo-Tf は TfR と結合する。血清鉄 Fe^{3+} -Tf は、TfR に結合するとエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれる。エンドソーム内は pH5~6 であるため、Tf から Fe^{3+} が遊離する。遊離した Fe^{3+} はエンドソーム膜に局在する Fe^{3+} 還元酵素 STEAP3 によって Fe^{2+} に変換され、*DMT1* によって細胞質へと輸送される。 Fe^{3+} が遊離した後の apo-Tf-TfR 複合体を含むエンドソームは、リサイクルソームとなって細胞表面に戻る。細胞表面では、pH が上昇するため、apo-Tf が TfR から遊離し、血中に放出されて再び全身を巡る

図 1 ヒトなどのほ乳類における Fe イオン取り込み機構 (p.170)



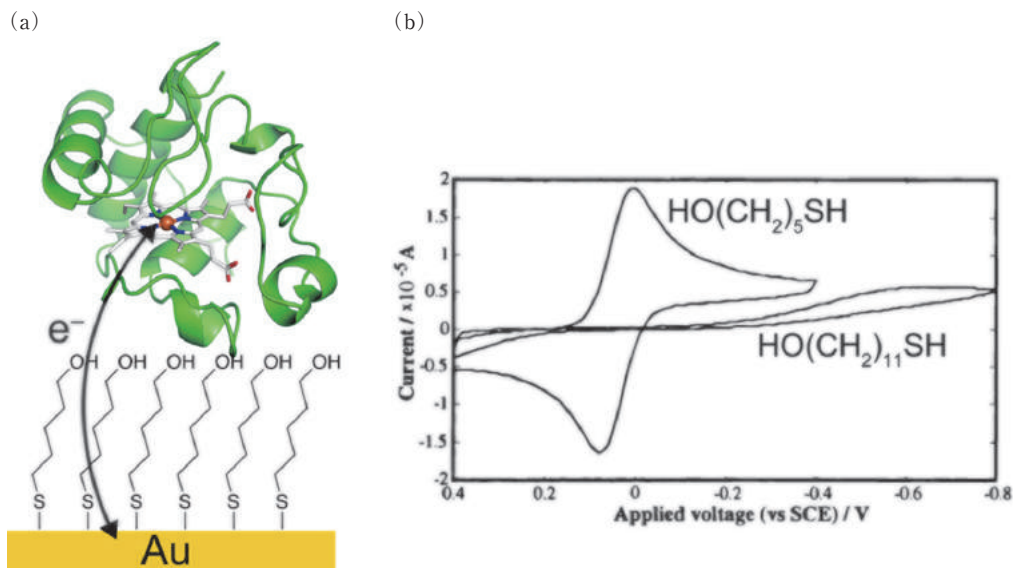
(A)全体構造。二量体を形成する各サブユニットは緑色と水色で描いた。(B)腸管腔側の金属イオン結合部位、(C)細胞質側のアスコルビン酸結合部位、(D)細胞質側のアスコルビン酸から腸管腔側への電子伝達経路

図4 ヒト由来 Dcytb のX線結晶構造(p.174)



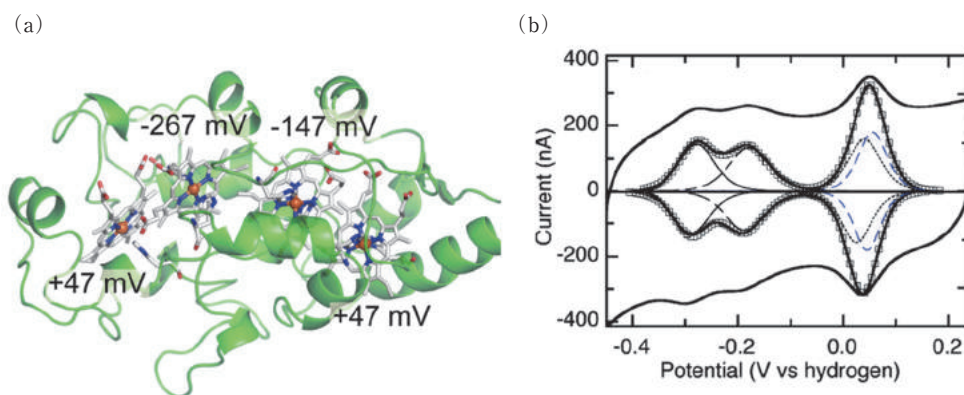
α ヘリックス構造をシリンダーで示し、各サブユニットを水色、黄色、桃色で描いた。ヘム *b*, FAD, NADPH は各サブユニットと同じ色のスティックで示した。(A)全体構造、(B)(A)を真上からみた図、(C)電子伝達経路と推測されたNADPH-FAD-ヘム *b*へとつながるキャビティー。これらの間にあるS138, W140, F359が機能的に重要である

図6 ヒト由来 STEAP4 の立体構造(p.176)



(a) HO(CH₂)₅SH/Au 電極と cyt *c* 間での電子移動の模式図 (PDB : 1YTC)
 (b) 1.1 mM 酵母由来 cyt *c* を含む 1.0 M KCl, 2 mM pH 7.1 リン酸緩衝水溶液中での HO(CH₂)₅SH または HO(CH₂)₁₁SH で修飾された Au 電極の CV 曲線。Adapted with permission from Ref. ⁹⁾

図 2 SAM 修飾 Au 電極と cyt *c* 間での電子移動を示した模式図と CV 曲線 (p.229)



(a) cyt *c*₅₅₄ の 4 つのヘムの配置 (PDB : 1BVB) と酸化還元電位
 (b) *Nitrosomonas europaea* 由来の cyt *c*₅₅₄ の CV 曲線。Adapted with permission from Ref. ¹⁰⁾

図 3 cyt *c*₅₅₄ の構造と CV 曲線 (p.230)

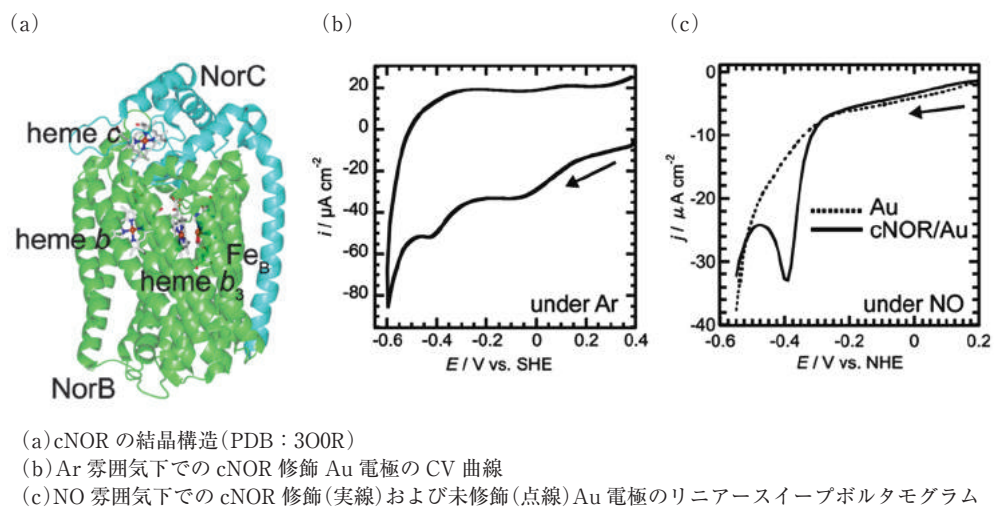
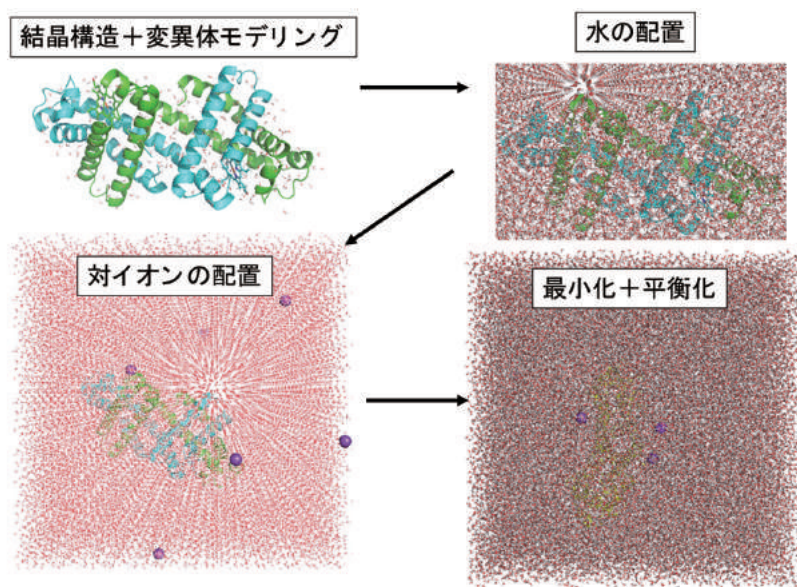
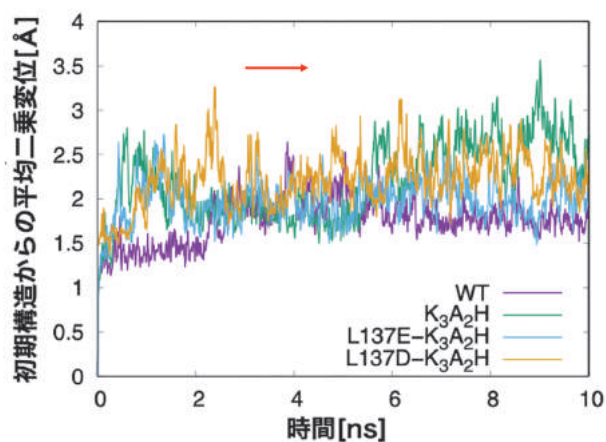


図5 cNOR の構造と Ar および NO 雰囲気下での CV 曲線 (p.231)

(A) MD の基本的な手順



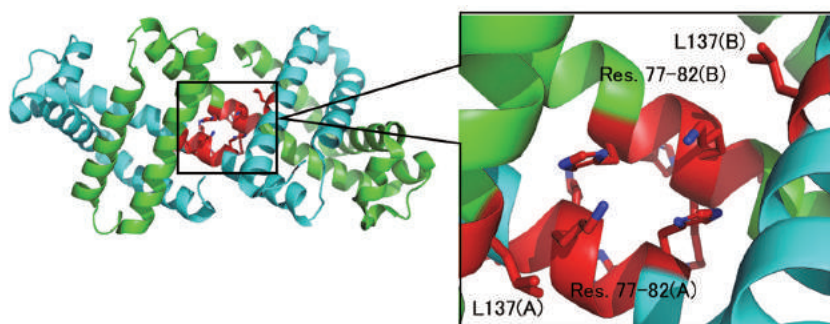
(B) 平均自乗変位(RMSD)の時間変化



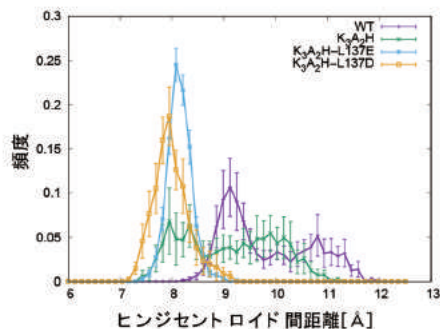
(野生型(PDBID: 6ltm): 紫, および3つの変異体: 緑・青・橙; 詳細は[2.1]参照)

図1 MD計算の概要(p.234)

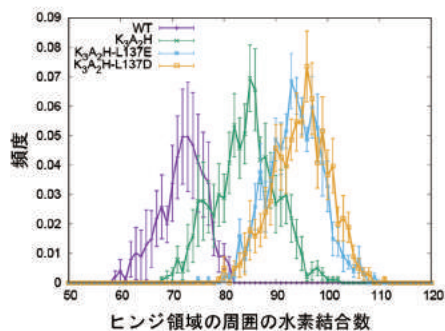
(A) WT に対する 3D-DS Mb 二量体の結晶構造 (PDBID: 6ltm) (A 鎖：水色, B 鎖：緑色, ヒンジ領域および変異を導入する L137 の位置：赤色)



(B) RMSD の時間変化



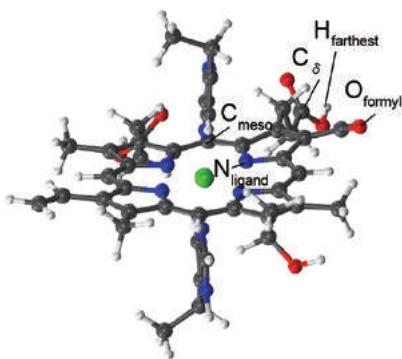
(C) ヒンジ領域付近の水素結合数の分布



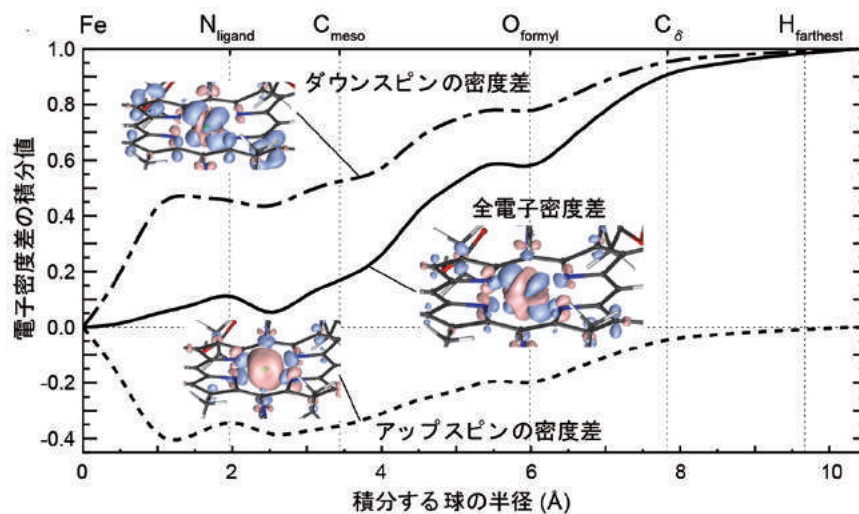
分子動力学計算による。計算法の詳細は文献11)を参照

図2 3D-DS Mb 二量体の構造と MD シミュレーション結果 (p.236)

(A) 低スピンヘム α モデル



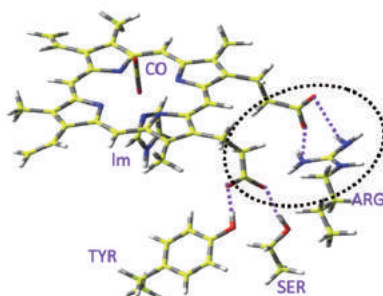
(B) ヘム α の酸化還元に伴う電子密度差 ($\Delta\rho = \rho_{\text{red}} - \rho_{\text{oxi}}$) と積分値 ($\int_{\text{球}} \Delta\rho dV$)



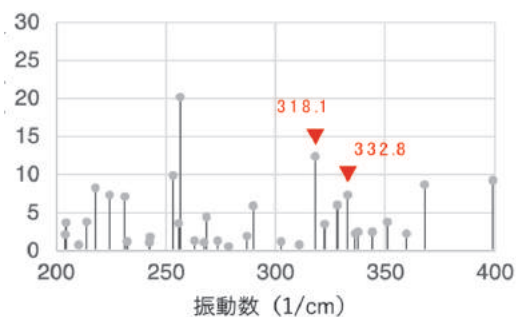
実線：全電子の場合 ($\Delta\rho^{\text{tot}}$)、破線：アップスピンのみ ($\Delta\rho^{\text{up}}$)、一点鎖線：ダウンスピンのみ ($\Delta\rho^{\text{down}}$)。なお、計算 PBE/平面波基底レベルで計算を行った

図3 ヘム α の幾何構造と電子構造の関係 (p.238)

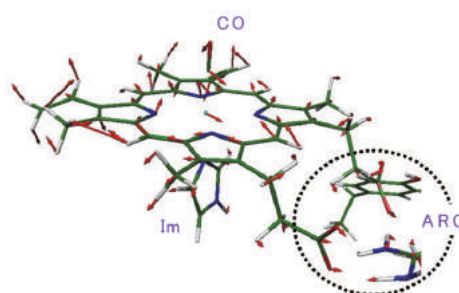
(A) 6c H-NOX ヘムクラスターモデル



(B) Raman 散乱スペクトルの計算値

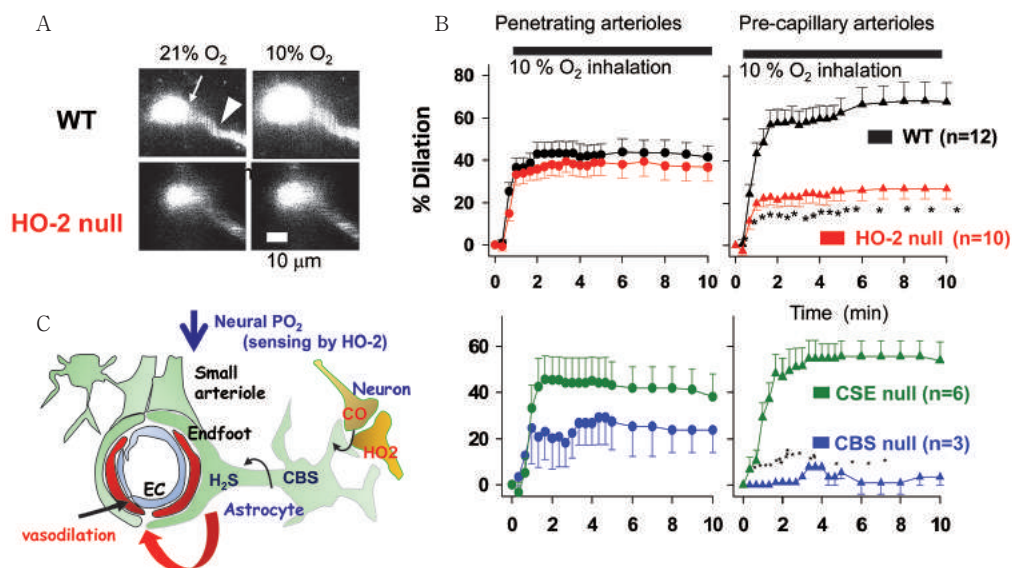


(C) 基準振動ベクトルの方向($\nu=332.8$ nm)



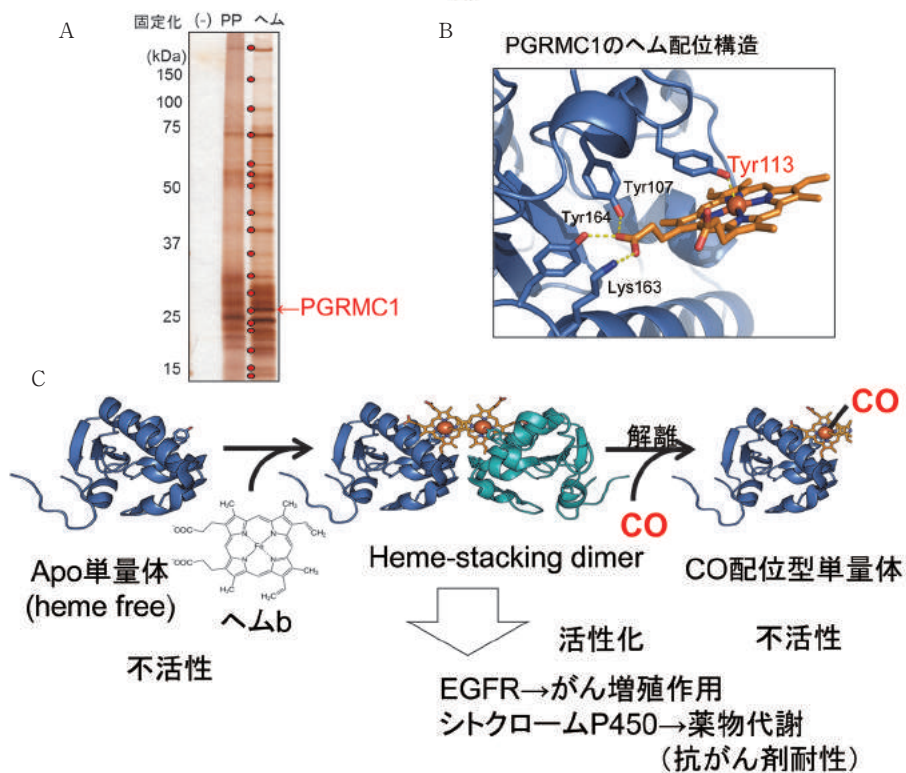
注) B3LYP/6-31g*+cc-pVTZ for CO and Fe レベル。計算法の詳細は文献22)を参照

図4 6c H-NOX ヘムクラスターに対する振動モード解析(p.239)



A. 大脳皮質の穿通細動脈および前毛細血管細動脈の低酸素による拡張効果
B. 10 %O₂ に暴露した際の血管拡張反応 (上: HO-2-null との比較。下: CBS-null との比較)
C. HO-2 と CBS の脳内局在と酸素センシングによる低酸素性血管拡張制御のモデル図

図3 CO-CBS/H₂S 経路による脳低酸素性血管拡張反応の調節 (p.248)



A. affinity nanobeads を用いた CO 応答性ヘム結合タンパク質群の精製と PGRMC1 の同定

B. PGRMC1 の tyrosine-113 を介したヘム 5 配位構造

C. PGRMC1 のヘム/CO 結合による重合化制御とがん増殖機能のモデル図

図 4 PGRMC1 のヘムによる重合と CO による解離：構造機能相関 (p.250)

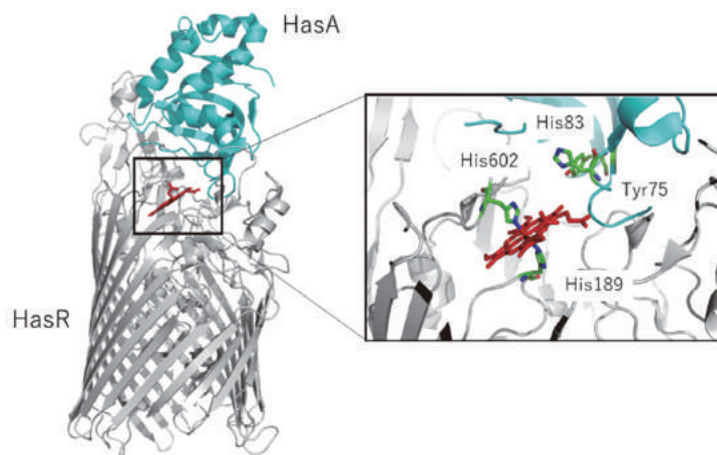


図2 緑膿菌由来 HasA-HasR 複合体の結晶構造 (p.254)

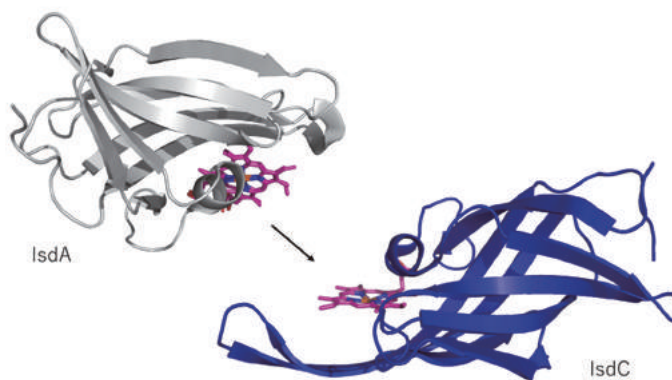


図4 IsdA から IsdC へのヘム鉄受け渡しモデル (p.256)

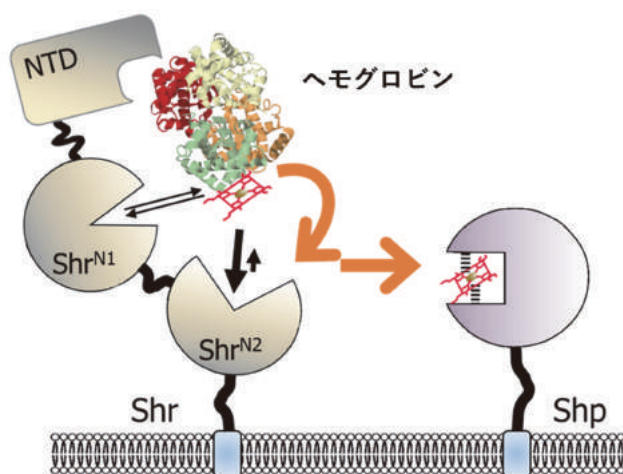


図6 Shh-Shpによるヘモグロビンからのヘム鉄奪取と輸送 (p.258)

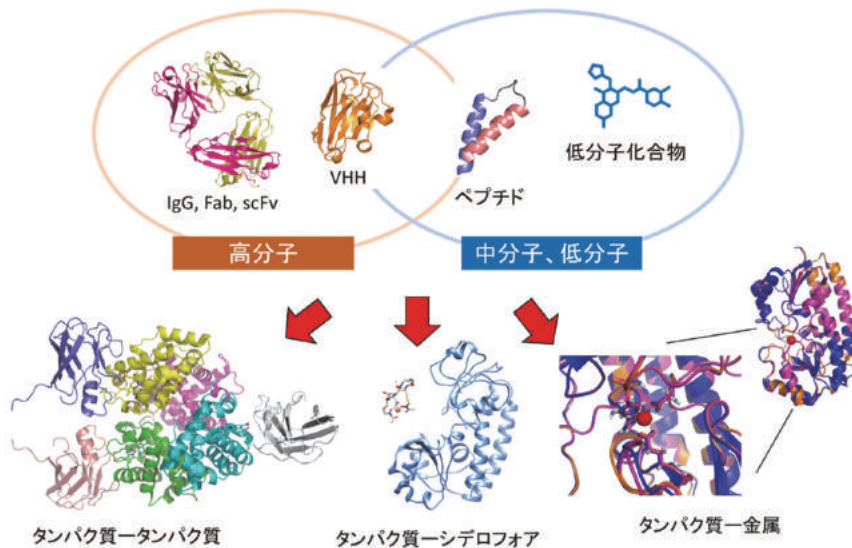
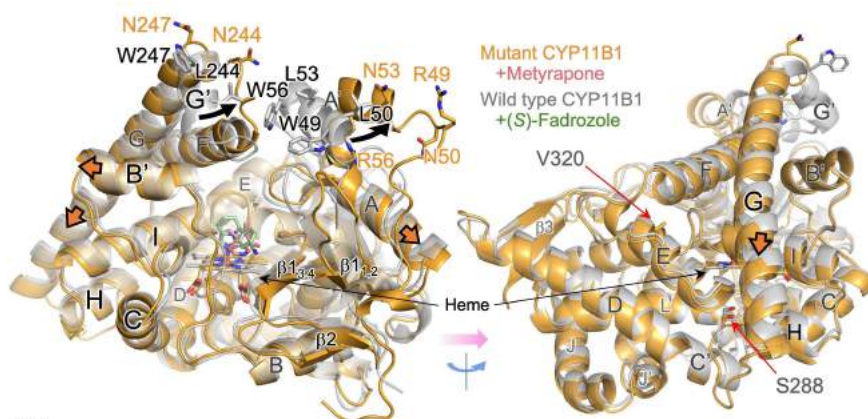
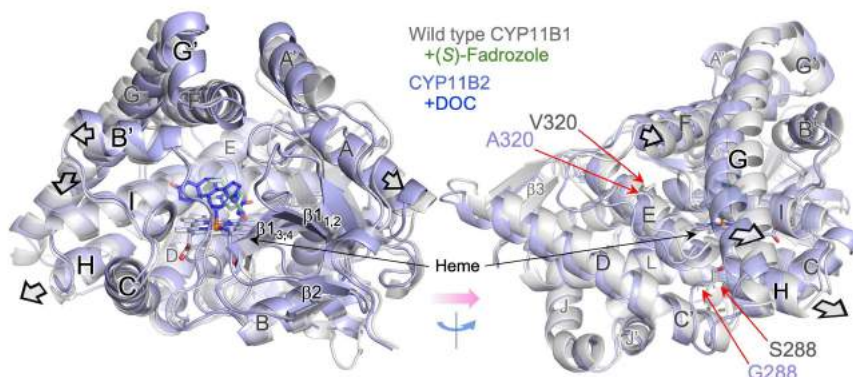


図7 各種モダリティ分子による標的蛋白質の機能阻害 (p.259)

(a) 変異型 CYP11B1 と野生型 CYP11B1 の結晶構造の比較

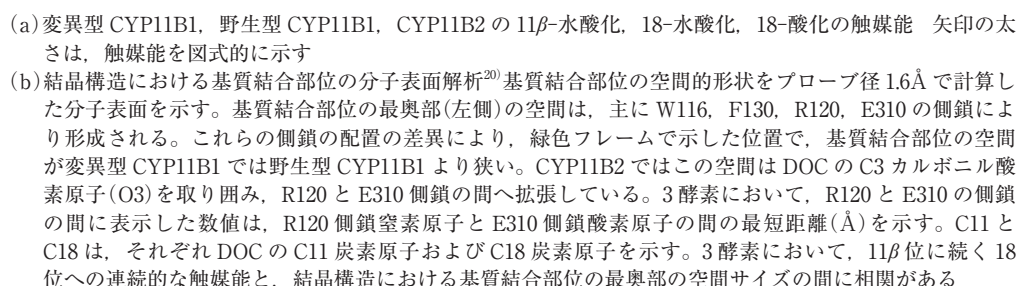


(b) 野生型 CYP11B1 と CYP11B2 の結晶構造の比較



- (a) 変異型 CYP11B1 のメチラポン複合体(オレンジ, PBD ID 7E7F)と野生型 CYP11B1 の(S)-ファドロゾール複合体(グレー, PBD ID 6M7X)の結晶構造の重ね合わせ²⁰⁾アミノ酸置換をおこなった残基番号 49, 50, 53, 56, 244, 247 の側鎖はスティックで表示されている。メチラポンはピンク, (S)-ファドロゾールは緑で表示されている。黒矢印は, アミノ酸置換により変異型に起きた主要な構造変化を示す。太矢印は, 変異型に起きた A, B', G ヘルックスのシフトを示す
- (b) 野生型 CYP11B1 の(S)-ファドロゾール複合体(グレー)と CYP11B2 の DOC 複合体(ライトブルー, PBD ID 4DVQ)の結晶構造の重ね合わせ²⁰⁾(S)-ファドロゾールは緑, DOC は青で表示されている。太矢印は, 野生型 CYP11B1 を CYP11B2 と比較した時に検出される A, B', F, G, H ヘルックスの構造シフトを示す。重ね合わせは, ヘム鉄とポルフィリン骨格の原子, および, ヘム鉄に配位するシステイン残基を含む近位側 13 アミノ酸残基の C α 原子を用いておこなった。赤矢印は, CYP11B1 の S288 と V320, および, CYP11B2 の G288 と A320 を指す。これらの残基は, 野生型 2 酵素それぞれに特有の残基の中で, 11 β 位に続く 18 位への触媒能の差異を決めると報告されている¹²⁾

図 3 結晶構造の比較(p.297)



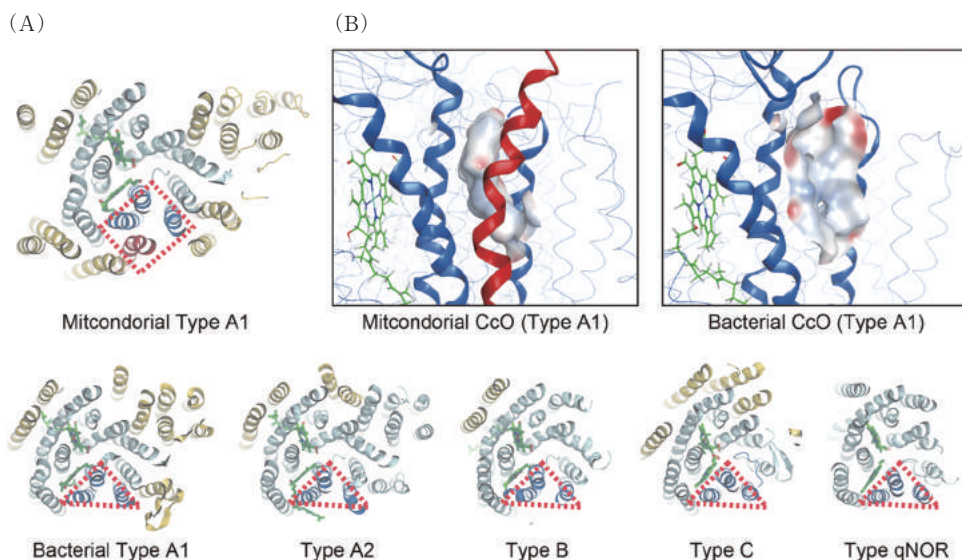
(A)



(B)

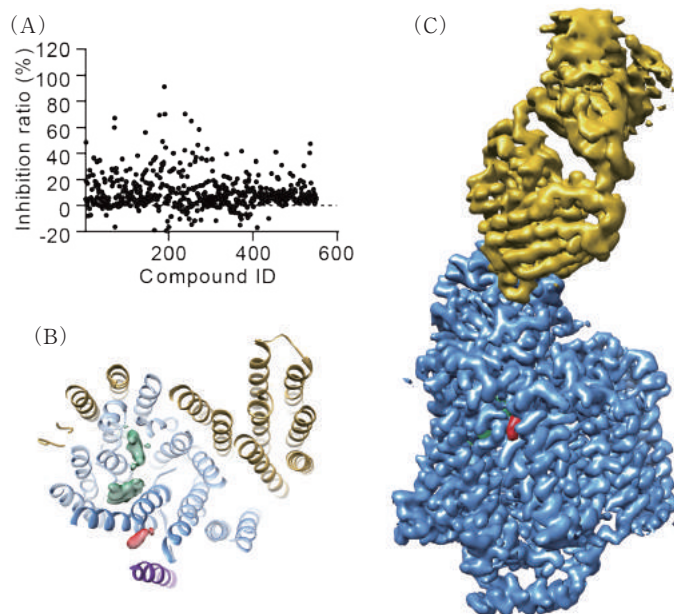


- 図1 新規アロステリック部位は mtCcO の内部に埋め込まれている (p.329)



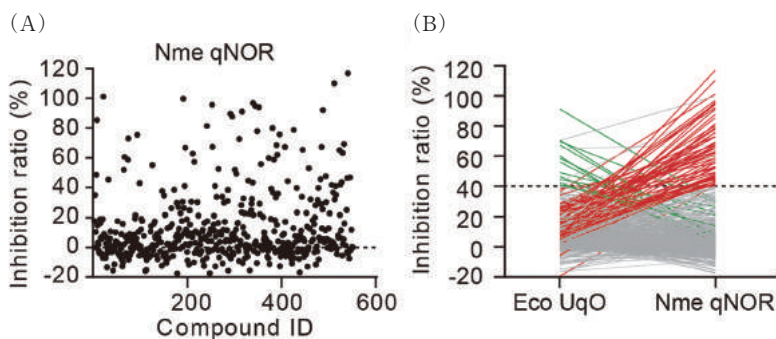
- (A) HCO スーパーファミリーのタンパク質構造の比較。赤点線で示されるサブユニット I の 3 本のヘリックスの立体配座は他のヘリックスと比べ、HCO 間で高度に保存されている
- (B) 新規アロステリック部位の表面電荷分布を真核生物(ミトコンドリア型)と細菌型で比較した。ミトコンドリア型は COX7C (赤色) により閉じたトンネル型で、電荷をもつ側鎖が乏しい疎水環境、一方で細菌型では、膜内部に露出しており、電荷を持つ側鎖も多少認められる

図 2 新規アロステリック部位を構成する低スピンヘムとサブユニット I の 3 本のヘリックスの立体配座は HCO スーパーファミリーで広く保存されている (p.330)



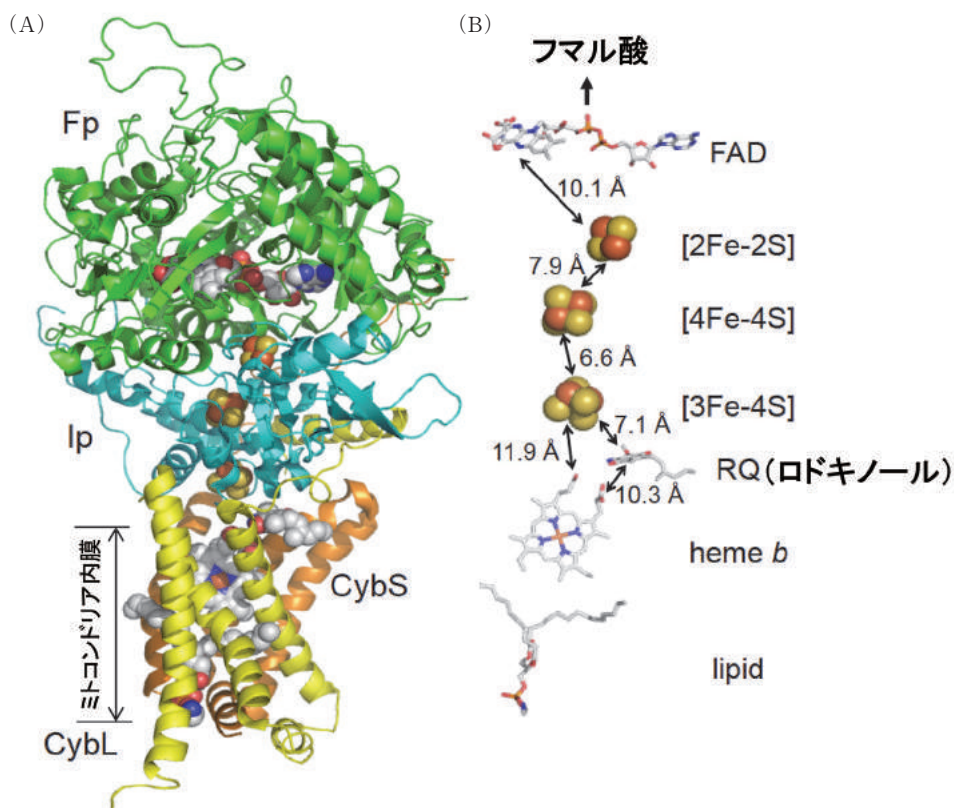
- (A) Eco UqO に対するカスタムライブラリ化合物をつかったスクリーニングの結果
- (B) N4 (赤色) の結合部位。クライオ電顕で明らかにした複合体構造を細胞外側からみた図
- (C) N4 (赤色) の結合部位。クライオ電顕で明らかにした複合体構造

図 4 大腸菌 HCO (Eco UqO) をつけたコンセプトの検証 (p.331)



(A) Nme NOR に対するカスタムライブラリのスクリーニング結果
(B) Eco UqO, Nme NOR に対する阻害率の比較。Eco UqO 特異的 (緑色), NOR 特異的 (赤色) な阻害剤の取得に成功した

図5 髄膜炎菌 NOR (Nme NOR) に対する阻害剤のスクリーニング (p.332)

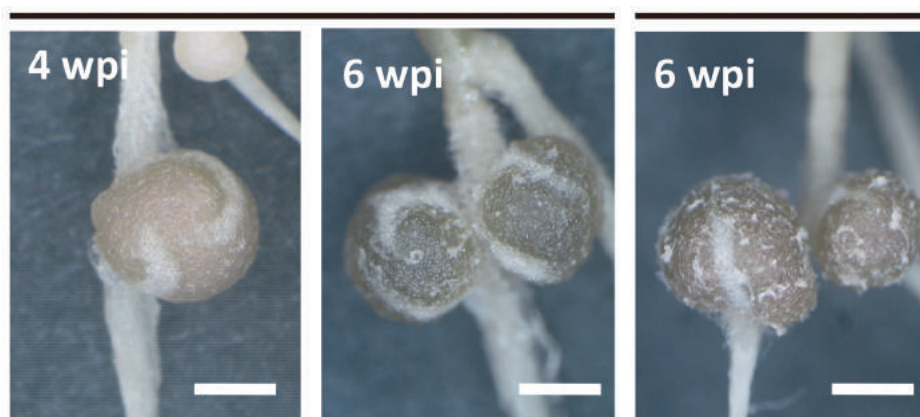


(A) 分子量約 70 kDa の最も大きいサイズのサブユニット (Fp) は補欠分子族として FAD を含み、これと分子量約 30 kDa で 3 種の異なるタイプの鉄-イオウクラスターを含む Ip サブユニットから比較的親水性の触媒部位が形成されている。この触媒部位が膜に安定に局在するためには 2 つの小さな疎水性のサブユニットが必要であり、多くの生物種の酵素でヘム b を含むことからシトクロム b サブユニット (CybL および CybS) と呼ばれる
(B) 還元型ロドキノールであるロドキノール (RQ) からの還元力は Ip の 3 種の鉄-イオウクラスターから Fp の FAD に伝達され、最終的にフマル酸を還元する。これらの補欠分子族は複合体内で効率的な電子伝達が進行する距離に配置している

図2 回虫成虫複合体 II の立体構造と補欠分子族の位置 (p.338)

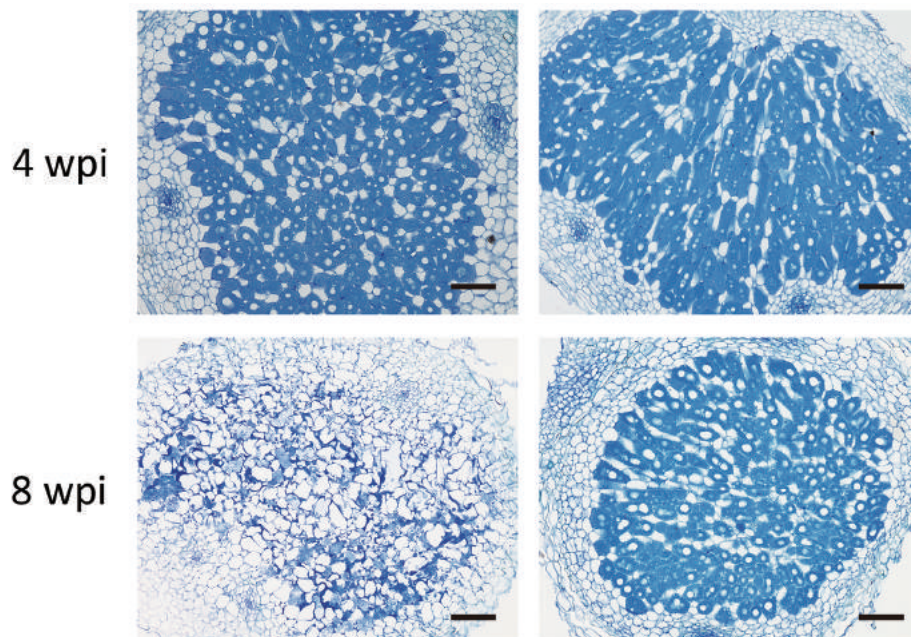


図2 遺伝子組換えバラとカーネーションを含むフラワーアレンジメント(p.369)



野生系統の根粒菌接種4週後(4 wpi)の成熟根粒は、ニトロゲナーゼの活性が高く、ピンク色を呈しているが、6週後(6 wpi)は老化が進行しつつあり、もはやピンク色ではない。高発現系統の根粒は、6週後でもピンク色を保っている
サイズバー=1 mm

図1 ミヤコグサの野生型系統と *LjGlb1-1* 遺伝子高発現系統の根粒(p.377)



根粒菌接種4週後(4 wpi)の成熟根粒の内部は、根粒菌が充満した青色の細胞が多数存在する。8週後(8 wpi)の野生型系統の老齢根粒の内部は、高発現系統の根粒内部とは異なり、根粒菌が充満した細胞はほとんど見られない。根粒切片をトルイジンブルーで染色
サイズバー=100 μ m

図2 ミヤコグサの野生型系統と *LjGlb1-1* 遺伝子高発現系統の根粒内部 (p.380)

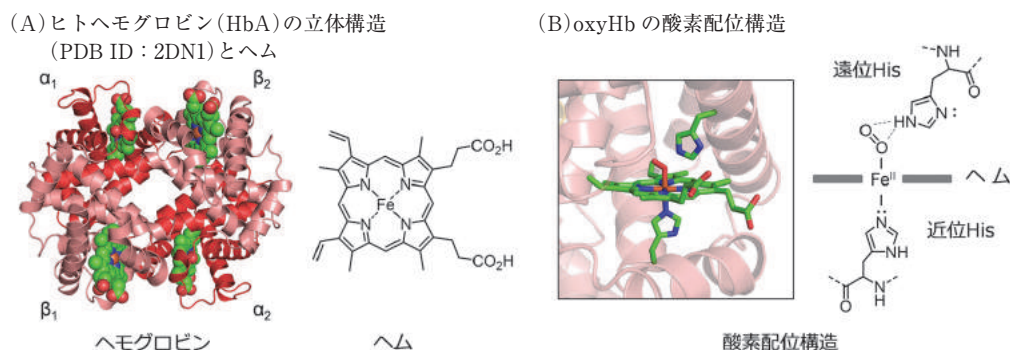


図1 ヘモグロビンの構造 (p.407)

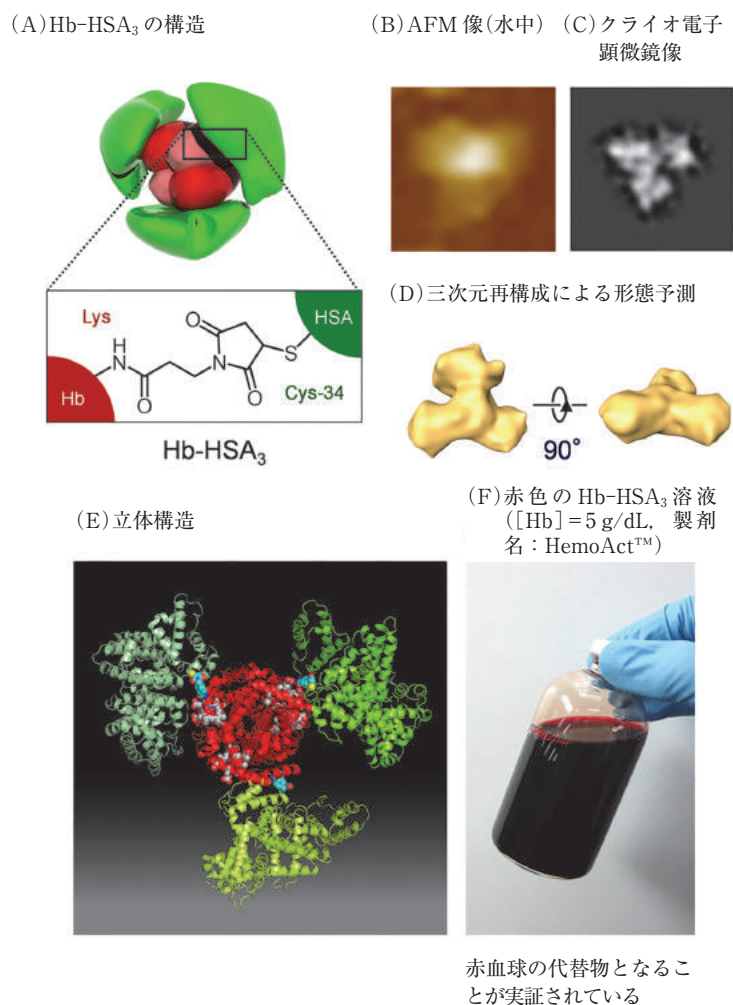
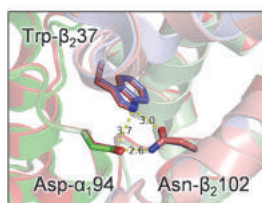
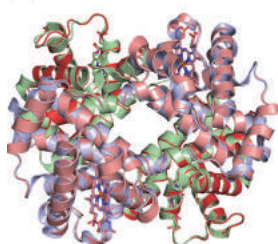
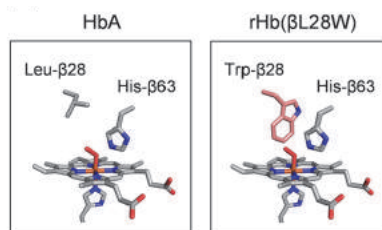


図2 (ヘモグロビン-アルブミン) クラスターの構造と赤色の製剤 (p.409)

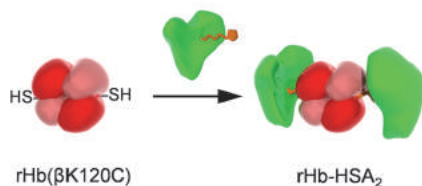
(A) rHb (PDB ID : 6KYE) と HbA (PDB ID : 2DN3) の立体構造を重ね合わせた図



(B) Leu-β28 を Trp に置換した rHb (βL28W) 変異体のヘム周辺構造



(C) rHb-rHSA₂ の合成



(D) rHb-rHSA₂ 誘導体の酸素解離曲線。

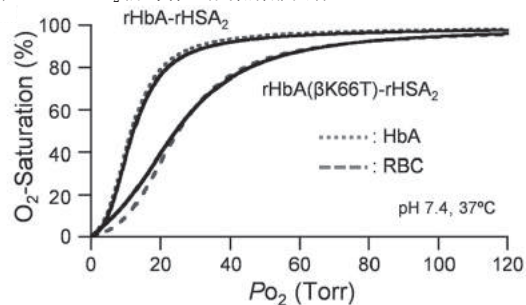


図3 組換えヘモグロビンを用いた完全合成型の人工酸素運搬体 (p.411)

発刊にあたって

ヘム(鉄ポルフィリン錯体)を活性中心に有するヘムタンパク質・ヘム酵素は、細菌から真核生物にまで広く存在する代表的な金属タンパク質です。ヘムは可視光領域に電子吸収帯を有する、すなわち色をもつことから、ヘムタンパク質・ヘム酵素の存在は古くから認知されてきました。代表的なヘムタンパク質として、赤血球中のヘモグロビン、筋肉中のミオグロビンが古くから知られており、これらは実験材料として入手し易いこともあり、20世紀初頭から生化学研究の研究対象となってきました。1958年には、Max Perutz, John Kendrew らがX線結晶構造解析によってヘモグロビンとミオグロビンの立体構造決定に成功しており、その後もヘムタンパク質の研究は生化学のみならずタンパク質科学のフロンティアであり続けていました。ヘムタンパク質の研究の黎明期から日本人研究者が研究の発展に大きく寄与しており、中でも60年前の早石修による酸素添加酵素の発見、佐藤了・大村恒雄によるチトクロム P450 の発見は世界に誇れるものです。

ヘムタンパク質は、「鉄イオンを配位した環状テトラピロール(ヘム)」という共通の構造を有する活性中心を利用していますが、鉄の化学的な性質が周囲のタンパク質環境を鋭敏に反映して変化するために、酸素の運搬・貯蔵、電子伝達、さまざまな基質の酸化・還元反応などを通して多種多様な生理機能を示します。また、ヘムは可視光領域に強い電子吸収帯を示すこと、遷移金属である鉄イオンを含んでいることなどから、各種分光学的測定法において非常に有効なプローブ分子としても活用できます。これらの特徴から、ヘムタンパク質は生化学の研究対象としてのみならず、無機化学や物理化学の観点も含め、多くの研究者がその構造や機能の解明に携わってきました。

このように、ヘムタンパク質に関しては非常に長い研究の歴史があることから、「ヘムタンパク質について研究することなど残っていないのではないか」と思われるかもしれません。しかし、ヘムタンパク質を対象とした研究は、いまでも生命科学研究の最前線に立ち続けています。これは、新規な研究手法・装置の開発や各種測定手法の高度化により、これまでには得ることができなかった構造・機能・電子状態の情報が得られるようになったことが1つの要因です。加えて、さまざまな生物のゲノム情報の活用が容易となり、新規な機能を示すヘムタンパク質が次々に発見されて、それらが非常に広範囲に重要な生命現象に関わっていることがわかってきたからです。たとえば、酸素、一酸化炭素、一酸化窒素といったガス分子のセンサータンパク質として機能し、遺伝子発現制御、走化性制御、細胞内代謝制御など幅広い生理現象を調節するヘムタンパク質が多数報告されていますし、さらには、ヘムが動物、植物、微生物を問わず、多様な生理作用を調節する細胞内シグナルとして機能することも明らかとなりました。

ヘムタンパク質は、ヒトのさまざまな生理反応に重要な働きをしていることから、その機能不全は疾病につながることは以前より認識されてきました。歴史的にも有名な鎌状赤血球症や異常ヘモグロビン症はヘモグロビンの変異による機能不全であることはよく知られています。またインドールアミンジオキシゲナーゼに代表される酸素添加酵素の多くは創薬のターゲットとなり、さらに乳がんとアロマターゼとの関係なども注目されています。一方、ヘム酵素が高活性、高特異的な酸化触媒であることに着目した工学的なアイデアも見受けられます。2010～2013年には、きのこ、カビから過酸化水素を酸化剤として酸化反応を触媒するヘム酵素を、工業的に活用することを目指したEU内のコンソーシアム「Peroxicat (Peroxidases as biocatalyst)」が活動し^{*}、その後も基礎研究をベースにした同様なアイデアの研究は続々と報告されています。今では、ヘムタンパク質・ヘム酵素は、さまざまな研究分野で、基礎から応用まで幅広い研究対象と捉えられています。

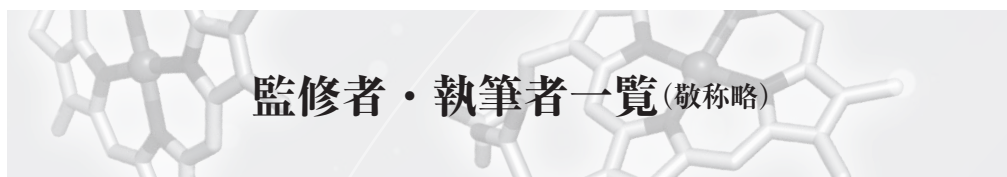
私がヘムタンパク質の研究を開始した時には、化学同人の増刊号「ヘムタンパク質の化学」(巨弘, 生越久靖, 飯塚哲太郎 編, 1978 年刊)を読み、ヘムタンパク質ならびにその研究方法の基礎を勉強しました。本書は、上記に示した、それ以降のヘムタンパク質研究の目覚ましい進展を、青野重利(自然科学研究機構)教授と斎藤正男(東北大学)名誉教授のお二人のご協力を得てまとめました。著者の皆さんには、これからヘムタンパク質研究を目指す大学院生・若手研究者、ならびにヘムタンパク質に興味を持つ他の分野の研究者を対象にすることを意識して執筆することをお願いしました。本書を刊行することは、日本におけるヘムタンパク質研究のさらなる発展に寄与するとともに、関連する周辺基礎研究分野(錯体化学, 生物無機化学, 構造生物学, 物理科学, 植物科学など)の研究者や応用・展開研究に携わる研究者にとっても資するところが大きいと考えます。

監修 代表

兵庫県立大学 城 宜嗣

注: cytochrome の日本語表記として、本書ではシトクロム, チトクロムなどが使われています。執筆者の意思を尊重し、統一しませんでした。

※Peroxicat : <https://cordis.europa.eu/project/id/265397/reporting>



【監 修】

城 宜嗣	兵庫県立大学 大学院理学研究科 教授
青野 重利	自然科学研究機構生命創成探究センター 教授
齋藤 正男	東北大学名誉教授

【執筆者(執筆順)】

北川 禎三	兵庫県立大学 客員研究員／自然科学研究機構分子科学研究所名誉教授
島田 敦広	岐阜大学 応用生物科学部 准教授
吉川 信也	兵庫県立大学 大学院理学研究科 特任教授
當舎 武彦	国立研究開発法人理化学研究所 放射光科学研究センター 専任研究員
城 宜嗣	兵庫県立大学 大学院理学研究科 教授
増田 建	東京大学 大学院総合文化研究科 教授
五十嵐 城太郎	福島県立医科大学 医学部 准教授
松岡 有樹	福島県立医科大学 医学部 教授
藤山 敬介	国立研究開発法人理化学研究所 環境資源科学研究センター 訪問研究員
永野 真吾	鳥取大学 大学院工学研究科 教授
日野 智也	鳥取大学 大学院工学研究科 准教授
清水 透	東北大学名誉教授
柳澤 幸子	兵庫県立大学 大学院理学研究科 准教授
藤井 浩	奈良女子大学 研究院自然科学系化学領域 教授
村木 則文	自然科学研究機構生命創成探究センター/分子科学研究所 助教
青野 重利	自然科学研究機構生命創成探究センター 教授
牧野 龍	立教大学名誉教授
澤井 仁美	兵庫県立大学 大学院理学研究科 助教／ (現)長崎大学 大学院工学研究科 准教授
石森 浩一郎	北海道大学 大学院理学研究院 教授
若杉 桂輔	東京大学 大学院総合文化研究科 教授
杉本 宏	国立研究開発法人理化学研究所 放射光科学研究センター 専任研究員
松井 敏高	東北大学 多元物質科学研究所 准教授
齋藤 正男	東北大学名誉教授
内田 毅	北海道大学 大学院理学研究院 准教授
久保 稔	兵庫県立大学 大学院理学研究科 教授
堀谷 正樹	佐賀大学 農学部 准教授
堀 洋	(元)大阪大学 大学院基礎工学研究科 准教授

木村 哲就	神戸大学 大学院理学研究科 准教授
加藤 優	北海道大学 大学院地球環境科学研究所/大学院環境科学院 准教授
八木 一三	北海道大学 大学院地球環境科学研究所/大学院環境科学院 教授
重田 育照	筑波大学 計算科学研究センター 教授
下山 紘充	筑波大学 計算科学研究センター 研究員
神谷 克政	神奈川工科大学 基礎・教養教育センター 准教授
鷹野 優	広島市立大学 情報科学研究科 教授
末松 誠	慶應義塾大学 医学部 教授
加部 泰明	慶應義塾大学 医学部 准教授
中木戸 誠	東京大学 大学院工学系研究科 講師
津本 浩平	東京大学 大学院工学系研究科 教授
松原 三佐子	大阪市立大学 大学院医学研究科 特任講師／ (現)大阪公立大学 大学院獣医学研究科 准教授
河田 則文	大阪市立大学 大学院医学研究科 教授／ (現)大阪公立大学 大学院医学研究科 教授
松井(渡部) 美紀	東北大学 大学院医学系研究科 助教
五十嵐 和彦	東北大学 大学院医学系研究科 教授
村山 和隆	東北大学 大学院医工学研究科 准教授
榊 利之	富山県立大学名誉教授
安田 佳織	富山県立大学 工学部 講師
向井 邦晃	慶應義塾大学 医学部 専任講師
原田 信広	藤田医科大学名誉教授
林 孝典	藤田医科大学 医学部 講師
青山 由利	創価大学名誉教授
山崎 浩史	昭和薬科大学 薬学部 教授
新谷 泰範	国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究所 分子薬理部 部長
西田 優也	国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究所 分子薬理部 上席研究員
北 潔	長崎大学 大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科 研究科長/教授／ 東京大学名誉教授
轟 泰司	静岡大学 農学部 教授
伊藤 晋作	東京農業大学 生命科学部 准教授
浅見 忠男	東京大学 大学院農学生命科学研究科 教授
田中 良和	サントリーグローバルイノベーションセンター株式会社 研究部 上席研究員
福留 光拳	香川大学 農学部 助教
内海 俊樹	鹿児島大学 大学院理工学研究科 教授
渡辺 芳人	自然科学研究機構分子科学研究所 所長
荘司 長三	名古屋大学 大学院理学研究科 教授
大洞 光司	大阪大学 大学院工学研究科 准教授
林 高史	大阪大学 大学院工学研究科 教授
北岸 宏亮	同志社大学 理工学部 教授
小松 晃之	中央大学 理工学部 教授



序 論 ヘムタンパク質の研究の歴史

北川 禎三

1. はじめに	3
2. ヘモグロビン	3
3. Perutz モデル	5
4. タンパク四次構造と MWC モデル	6
5. MWC モデルから TTS モデルへ	8
6. おわりに	9

第 1 編 基礎研究

第 1 章 エネルギー変換に関与するヘムタンパク質

第 1 節 シトクロム酸化酵素—この未知なるもの—

島田 敦広／吉川 信也

1. はじめに	13
2. CcO の機能中心の構造	13
3. O ₂ 還元機構	14
4. プロトンポンプ機構	17
5. おわりに	20

第 2 節 脱窒反応系：ヘムタンパク質による N-N 結合の再生

當舎 武彦／城 宜嗣

1. はじめに	23
2. 脱 窒	23
3. 可溶性 NO 還元酵素：P450nor	25
4. 膜結合型 NO 還元酵素：NOR	26
5. 今後の展望	29

第 3 節 植物のヘム生合成と代謝

増田 建

1. はじめに	31
2. 植物のヘム代謝系	33
3. ヘム代謝系酵素の機能と局在性	35
4. クロロフィルとヘムの合成制御	36
5. シグナルとしてのヘムの機能	36
6. 植物に特徴的なヘムタンパク質	37

7. おわりに	38
---------	----

第2章 物質輸送・物質変換に関与するヘムタンパク質

第1節 真核生物に見られる短縮型グロビン・フラボヘモグロビン

五十嵐 城太郎／松岡 有樹

1. はじめに	41
2. 短縮型グロビン	42
3. フラボヘモグロビン	44
4. 今後の展望	44

第2節 一原子酸素添加酵素

第1項 シトクロム P450 概説—その発見，興隆と今後の展望—

藤山 敬介／日野 智也／永野 真吾

1. シトクロム P450 の研究の歴史と多様性	47
2. P450 の命名法	48
3. P450 の構造	49
4. P450 の紫外可視吸収スペクトル	49
5. P450 が触媒する反応と還元系	51
6. 近年の P450 研究の動向	52
7. P450 研究の展望	54

第2項 生体内での一酸化窒素の産生：NO 合成酵素の構造と機能を中心に 清水 透

1. 生体内での NO の産生	57
2. NO 合成酵素	59
3. NO とセンサータンパク質との反応	65
4. 総括	66

第3節 二原子酸素添加酵素

柳澤 幸子／城 宜嗣

1. ヘム含有二原子酸素添加酵素	69
2. 二原子酸素添加酵素の発見	69
3. 免疫抑制への関わり～1998 年以降～	71
4. 結晶構造～2006 年・2007 年～	71
5. 阻害剤の探索	72
6. 反応機構研究	73
7. 今後の展望	75

第4節 酸素添加・酸化酵素の反応機構と反応中間体の電子構造 藤井 浩

1. 酸素添加酵素の反応機構—一原子酸素添加酵素の反応機構と反応中間体—	77
2. Compound I を生成する他のヘム酵素 ペルオキシダーゼとカタラーゼの反応機構	79
3. P450 の Compound I	80
4. Compound I の電子構造	81
5. Compound I のモデル錯体と基質との反応機構	83

第5節 アルドキシム脱水酵素	村木 則文／青野 重利
1. はじめに	87
2. アルドキシム脱水酵素の構造と機能	88
3. 今後の展望	90
 第3章 情報変換・情報伝達に関与するヘムタンパク質	
第1節 ヘム依存型ガスセンサータンパク質	
第1項 酸素センサータンパク質	青野 重利
1. はじめに	93
2. ヘム含有型酸素センサータンパク質の構造と機能	93
3. おわりに	100
第2項 CO センサータンパク質	青野 重利
1. はじめに	101
2. バクテリア由来の CO センサータンパク質	101
3. 哺乳類に存在する CO センサータンパク質	105
4. おわりに	107
第3項 可溶性グアニル酸シクラーゼとそのホモログタンパク質の構造と機能	牧野 龍
1. はじめに	109
2. 可溶性グアニル酸シクラーゼの構造と機能	109
3. 細菌由来の H-NOX の構造と機能	117
4. おわりに	119
 第2節 シグナル分子として機能するヘム	
第1項 原核生物のヘムセンサータンパク質	澤井 仁美
1. はじめに	121
2. バクテリアのヘム獲得機構で機能するヘムセンサータンパク質	121
3. おわりに	126
第2項 真核生物のヘムセンサータンパク質	石森 浩一郎
1. はじめに	129
2. ヘム制御タンパク質の機能	129
3. ヘム制御タンパク質におけるヘム結合様式	133
4. 代表的なヘム制御タンパク質	135
5. おわりに	138
 第3節 ニューログロビン	若杉 桂輔
1. 脳内グロビタンパク質ニューログロビン研究の歴史・背景	141
2. Ngb 研究の現状	143
3. Ngb 研究の将来展望	146

第4章 ヘム輸送とヘム代謝

第1節 バクテリアのヘムトランスポーター

杉本 宏

1. 病原性バクテリアによるヘムの獲得と輸送	149
2. グラム陰性菌外膜のヘムの透過	149
3. ペリプラズム層でのヘム結合タンパク質	151
4. ヘム ABC トランスポーター	152
5. ヘムトランスポーターの分子メカニズム	153
6. ヘムトランスポーターの研究の展望	155

第2節 ヘム分解酵素の多様な分子機構

松井 敏高／齋藤 正男

1. はじめに	159
2. 従来型ヘム分解酵素 HO	159
3. 新たなヘム分解反応	163
4. 今後の展望	165

第3節 金属イオンの取り込みに関与するヘム含有酵素

澤井 仁美

1. はじめに	169
2. 金属イオンの取り込み機構	169
3. 各種ヘム含有 Fe^{3+} 還元酵素の機能と構造	173
4. おわりに	178

第5章 測定解析技術

第1節 振動(共鳴ラマン・赤外・NRVS)分光

内田 毅／當舎 武彦

1. はじめに	181
2. 共鳴ラマン分光法	181
3. 赤外分光法	186
4. 核共鳴非弾性散乱法(NRVS)	188
5. 今後の展望	190

第2節 反応ダイナミクスの時間分解測定

久保 稔

1. はじめに	193
2. 時間分解分光の測定技術	193
3. 時間分解 X 線結晶構造解析の測定技術	198
4. おわりに	200

第3節 磁気共鳴 EPR でヘムタンパク質の何をみるか？

—活性中心の電子状態とミクロ分子環境—

堀谷 正樹／堀 洋

1. はじめに	203
2. ヘムの電子状態	203
3. 酸化型ヘムタンパク質の磁化率と EPR 測定	204
4. 還元型ヘムタンパク質の磁化率と EPR 測定	206
5. 高酸化型ヘムタンパク質の磁化率と EPR 測定	207

6. 短寿命反応中間体の捕捉と EPR 測定	208
第4節 磁気共鳴 NMR	石森 浩一郎
1. はじめに	211
2. 常磁性シフト	211
3. 常磁性 NMR を用いた研究例	214
4. おわりに	218
第5節 反応速度論	當舎 武彦／木村 哲就
1. はじめに	219
2. 三成分系の速度論解析	219
3. 複雑な反応系の速度論解析	221
4. 今後の展望	224
第6節 ヘムタンパク質の電気化学	加藤 優／八木 一三
1. はじめに	227
2. タンパク質フィルム電気化学	227
3. ヘム含有電子伝達タンパク質の電気化学	229
4. ヘム含有酵素の電気化学	231
5. 今後の展開	232
第7節 計算化学によるヘムタンパク質の機能解析と予測	重田 育照／下山 紘充／神谷 克政／鷹野 優
1. はじめに	233
2. ヘムに対する応用計算事例	235
3. 展望(理論計算とデータ科学の融合)	240

第2編 展開研究

第1章 ヘムタンパク質と医学・薬学

第1節 ヘムタンパク質によるガス分子の受容による細胞機能制御と医学への展開： PGRMC1-CO 系を例として	末松 誠／加部 泰明
1. はじめに	245
2. CO の生物作用の発見：NO と異なる役割	246
3. メタボロミクス技術による CO の標的分子の系統的探索：CBS の役割	247
4. CO によるタンパク質メチル化修飾の制御：解糖系酵素 PFKFB3 の役割	248
5. 脳微小循環の低酸素性拡張反応における CO-CBS 系と硫化水素(H ₂ S)の役割	249
6. 新しい CO 受容体, PGRMC1 の構造機能相関とがんにおける役割	249
7. おわりに	251
第2節 病原菌のヘム取り込みシステムと抗菌薬	中木戸 誠／津本 浩平
1. 病原性微生物による宿主からのヘム鉄獲得	253
2. グラム陰性菌のヘム鉄獲得機構：Has システム	253

3. グラム陽性菌のヘム鉄獲得機構①：黄色ブドウ球菌 lsd システム	255
4. グラム陽性菌のヘム鉄獲得機構②：化膿レンサ球菌 sia システム	257
5. 鉄取り込みシステムを標的とした抗菌剤開発	258
6. 各種モダリティ分子を用いた病原因子の機能阻害に基づく抗菌剤開発	259
7. 研究の将来展望	260
第3節 サイトグロビンと肝臓がん	松原 三佐子／河田 則文
1. はじめに	263
2. HSC における CYGB 発現の意義	265
3. おわりに	271
第4節 転写因子 Bach 天然変性領域における多重ヘム結合の分子機構	松井(渡部) 美紀／村山 和隆／五十嵐 和彦
1. 歴史・背景	275
2. 研究の現状	278
3. 将来・展望	282
第5節 P450 と疾病, 創薬	
第1項 ビタミン D 代謝に関わるシトクロム P450	榊 利之／安田 佳織
1. はじめに	285
2. ビタミン D25 位水酸化酵素について	285
3. ビタミン D1 α 位水酸化酵素 CYP27B1 について	286
4. ビタミン D24 位水酸化酵素 CYP24A1 について	287
5. おわりに	288
第2項 ステロイド代謝と P450：コルチゾール・アルドステロン合成の構造生物学	向井 邦晃／杉本 宏／神谷 克政
1. ステロイドホルモンの合成	291
2. CYP11B1 と CYP11B2 に関する機能と構造の研究経過	294
3. CYP11B1 変異体を用いた研究	295
4. 展 望	300
第3項 乳がんとアロマターゼ	原田 信広／林 孝典
1. 研究の歴史・背景	303
2. 研究の現状	306
3. 研究の将来展望	309
第4項 アゾール系抗真菌薬の標的酵素としてのチトクロム P450	青山 由利
1. 研究の背景	313
2. CYP51 解析のスタート	314
3. CYP51 の特徴	314
4. 近年の解析から将来を見る	317
第6節 医薬品代謝	山崎 浩史
1. 研究の歴史・背景	321

2. 研究の現状	322
3. 研究の将来展望	325
第7節 呼吸鎖酵素に保存されたアロステリック部位を利用した抗菌剤の開発	
	新谷 泰範／西田 優也
1. 背景	327
2. 研究内容	328
3. おわりに	332
第8節 寄生虫ミトコンドリアのヘムタンパク質：化学療法の標的として	
	北 潔
1. はじめに	335
2. 回虫成虫ミトコンドリアの NADH-フマル酸還元系	336
3. マラリア原虫の呼吸鎖電子伝達系	342
4. おわりに	345
第2章 ヘムタンパク質と農学	
第1節 P450 と植物ホルモン	
第1項 アブシシン酸代謝不活性化酵素の阻害による乾燥耐性付与	
	轟 泰司
1. 研究の歴史・背景	347
2. 研究の現状	348
3. 将来の研究展望	352
第2項 チトクローム P450 阻害剤によるブラシノステロイド・ストリゴラクトン生合成の制御	
	伊藤 晋作／浅見 忠男
1. はじめに	355
2. ジベレリン	355
3. ブラシノステロイド	358
4. ストリゴラクトン	361
5. サイトカイニン, ジャスモン酸	362
第2節 P450 遺伝子を利用して新しい花色を作る	
	田中 良和
1. はじめに	365
2. フラボノイド	365
3. ベタレイン	370
4. カロテノイド	372
5. まとめ	372
第3節 植物ヘモグロビンとその応用展開の可能性	
	福留 光拳／内海 俊樹
1. 植物ヘモグロビンの研究の歴史	375
2. 植物ヘモグロビンのクラス分類と特徴	376
3. Phytoglob と共生窒素固定	377
4. Phytoglob1 の機能と応用	378

第3章 ヘムタンパク質と工学

第1節 デコイ分子を利用した P450 反応

渡辺 芳人／荘司 長三

1. はじめに	385
2. 過酸化水素を基質酸化に使うヘム酵素	385
3. デコイ (Decoy) コンセプト	387
4. デコイ (Decoy) の存在証明	388
5. P450BM3 とデコイ	389
6. 第二, 第三世代デコイ	390
7. 合成触媒としての P450 の可能性	391

第2節 ヘムタンパク質のヘム置換による人工金属酵素の開発

大洞 光司／林 高史

1. 研究の歴史・背景	393
2. 研究の現状	395
3. 研究の将来展望	399

第3節 ヘムタンパク質の水溶性モデル錯体の構築と生体内利用

北岸 宏亮

1. ミオグロビンのバイオミメティック・ケミストリー	401
2. 水溶性ヘムタンパク質モデル錯体	402
3. ヘムタンパク質モデル錯体の生体内利用	404
4. 将来展望	405

第4節 ヘモグロビンを用いた人工酸素運搬体(赤血球代替物)の開発

小松 晃之

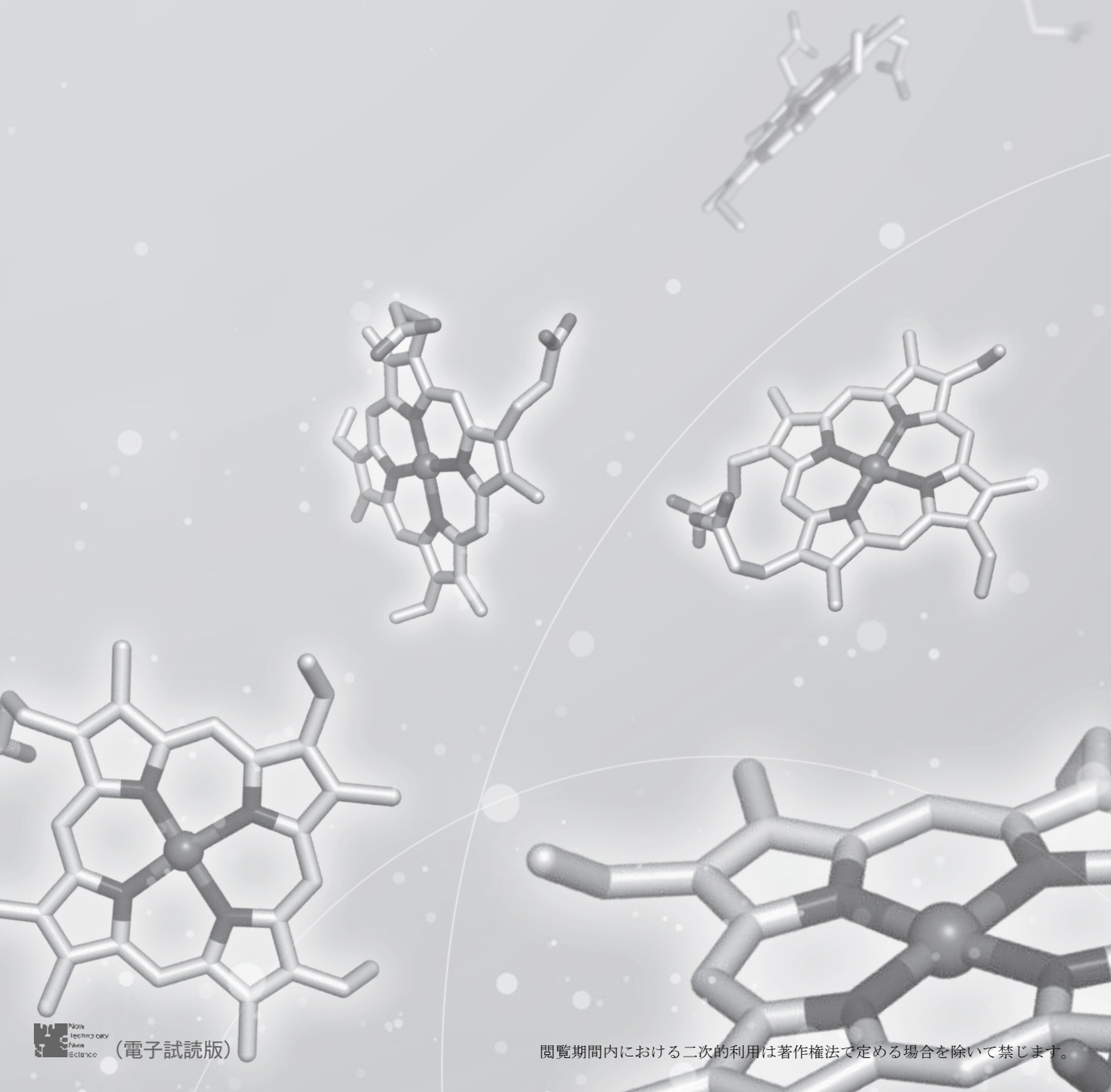
1. はじめに	407
2. ヘモグロビンの構造と酸素結合	407
3. 人工酸素運搬体の歴史	408
4. Hb を用いた人工酸素運搬体の開発動向	409
5. 人工酸素運搬体の応用展開	412

※本書に記載されている会社名、製品名、サービス名は各社の登録商標または商標です。なお、必ずしも商標表示(®、TM)を付記していません。

序 論

ヘムタンパク質の研究の歴史

兵庫県立大学 北川 禎三





1. はじめに

ヘムタンパク質の研究というと、タンパク質構造とヘム機能との相関を解明することに主眼が置かれる。構造を調べる方法は、時代により変わっていく。研究者はその時代の最先端の方法を用いて、問題としている機能を説明することに注力してきた。その問題がある程度解明されると、より詳細な構造変化が機能との関連で論じられるようになり、構造も変化の途中の動的構造が問題にされる。それらを統一的に説明しようと試みる。その原理をタンパク全体に適用するために、説明を見直す。このような研究の歴史は、個々のタンパク質に別の形で現れ対処されてきた。ヘムタンパク質の研究の歴史を振り返る時、いくつかのタンパク質でそれらの歴史を比較するよりは、1つのタンパク質に限定して周りの研究環境とそのタンパク質の研究発展を眺め、歴史に残る研究を指摘、説明することが、他のタンパク質の問題解明にヒントを与えるかもしれない、と考えた。

ヘムという、まず酸素 O_2 が頭に浮かぶ。生物は O_2 を空気から体内に取り込み、必要なところに運搬し、そこで貯蔵して、必要な時に使う。その使われ方は、酸化酵素による有機物の燃焼であったり、酸素添加酵素による有機物の水酸化であったり、各オルガネラで多様である。その詳細はこの本書の各章で詳しく述べられている。本稿では、その最初の段階に関わるヘムタンパク質であるヘモグロビン(Hb)に焦点を合わせ、その研究の歴史を眺めることにする。

2. ヘモグロビン

「呼吸が酸素による燃焼である」ことを見つけたのは、1785年、A. Lavoisier である。1862年にはF.Hoppe-Seyler が、肺で取り込まれた O_2 が赤血球中のタンパク質である Hb に結合することを指摘した。その Hb1 個が O_2 を多数結合し、結合定数が均一で K とすると、飽和度 (X) は $X = KP/(1+KP)$ で表されるはずである。実測結果が1つの K 値では表現できないことを指摘したのは、Hill 定数で有名な Cambridge 大学の A. Hill で、1910年生理学会で発表した。その発表では、Hb の分子量は16,660で O_2 の結合したもの(oxyHb)と結合してないもの(deoxyHb)は浸透圧で区別されていて、Hb は2量体と平衡にあり、 O_2 の結合定数は2量体の方が単量体より大きく、2量体と単量体の存在比まで決め、実測値をよく再現した¹⁾。

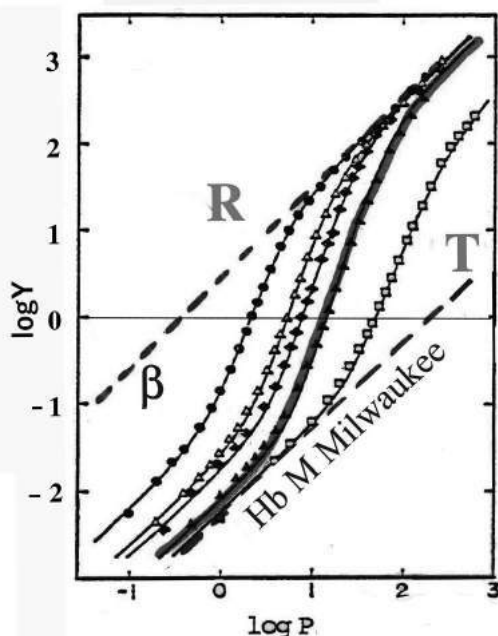
タンパク質という物質がコロイドではなく、一定のアミノ酸配列を持つ分子であることを実証したのは、F. Sanger である。Hb の分子量を決めたのは、Adair 定数で有名な G. Adair で、自分で作った浸透圧計がそれを可能にした。1956年に Sanger がインスリンのアミノ酸配列を決定したが、その方法がすぐに Hb に適用され、2つのアメリカのグループと1つのドイツのグループが、Hb が4量体で、2つの α 鎖(141 残基)と2つの β 鎖(146 残基)から成ることを解明した。それぞれの鎖にはプロトヘム、すなわち鉄プロトポルフィリン錯体(ポルフィリン側鎖の構造は H. E. Fischer が有機化学的に決め、9番目の合成品であるプロトポルフィリン IX と呼ばれる)が1個含まれ、その Fe^{2+} イオンに O_2 が結合するので、Hb1 分子あたり、4個の O_2 分子が結合する。その結合し易さが、pH に依存することを発見したのは、1904年、原子

序 論 ヘムタンパク質の研究の歴史

物理学で有名な N. Bohr の父親の C. Bohr である。Hb に O_2 が結合すると H^+ を解離する。これを Bohr 効果という。そのことが Hb の O_2 親和性の pH 依存の原因である。

1666 年に I. Newton が白色光をプリズムで分散させた。そのプリズムを筒の中に入れ試料の反射光を見ると、細胞内物質の色を見分けることができる。それを用いてミトコンドリアに O_2 の存在で色が変わる物質、チトクロム c、の存在を見つけたのは D. Keilin で、1925 年のことである。1928 年には O. Warburg が呼吸酵素を発見し、細胞で O_2 が消費されることが見つけられ、ヘムタンパク質研究の世界も大発展を遂げていく。OxyHb と deoxyHb は可視光吸収の極大波長が異なるので、光吸収で定量化を試みたのは、G. L. Drabkin で²⁾、 $CuSO_4$ を強度標準にとり、色々な Hb を比較したのが、1932 年である。酸素化の O_2 分圧 (pO_2) 依存性が実験的に正確に決められ、各段階における O_2 結合定数 (Adair 定数、

図 1 の説明参照) を Adair が初めて決めた³⁾。一方、今井は、その O_2 飽和曲線を光吸収で正確に測定できる装置を自作し、Hill 定数など Hb の機能を簡単に評価できるようにした⁴⁾。今井らによる一連研究はその後の Hb 機能の研究を数段高めた。1910 年に Hill が Hb の pO_2 結合曲線から Hb2 量体の存在を指摘したが、データのプロットの仕方を変えて、 $Y = [\text{oxyHb}] / [\text{deoxyHb}]$ とし、 $\log Y$ を $\log [pO_2]$ に対してプロットすると、図 1 になる。これは、2 本の傾き 1 の直線とその遷移部分からなる。この 2 本の直線の延長線が横軸 ($\log Y = 0$) を横切る点が pO_2 の小さいところにある状態は、 O_2 親和性の高い状態 (R 状態)、それが pO_2 の大きいところにある状態は親和性の低い状態 (T 状態) に相当する。一方、遷移部分の傾きを Hill 定数と呼び、Hb の協同性の目安としている。「Hb には O_2 の結合し難い T という状態と結合し易い R という状態があって、それらが常に平衡にある」という MWC モデルを、J. Monod らが 1965 年に提出し⁶⁾、Hb の機能の解釈に新風を巻き起こした。



飽和度 (X) に対して、 $Y = X / (1 - X)$ の $\log Y$ を O_2 分圧 (P) の対数に対してプロットしたもの。直線部の延長線を破線で示した。ヒト Hb のさまざまな条件下の実測結果¹⁾ をプロットしてある生理条件下のものを赤線でマークした。2 本の直線の遷移部分の傾きを Hill 定数という。異常ヘモグロビン、Hb M Milwaukee の実測を T の破線で示した。Hill plot と Hill 定数の報告は、文献 5) にある。アデア定数 ($K_1 \sim K_4$) と X は次式で関係つけられる。

$$X = \frac{[K_1 P + 3K_1 K_2 P^2 + 3K_1 K_2 K_3 P^3 + K_1 K_2 K_3 K_4 P^4]}{[1 + 3K_1 P + 3K_1 K_2 P^2 + K_1 K_2 K_3 P^3]}$$

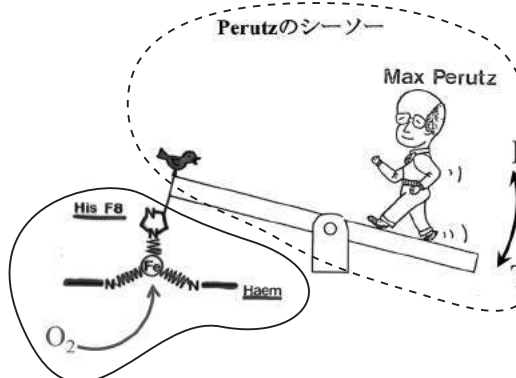
※口絵参照

図 1 ヘモグロビン酸素平衡曲線の Hill Plot

3. Perutz モデル

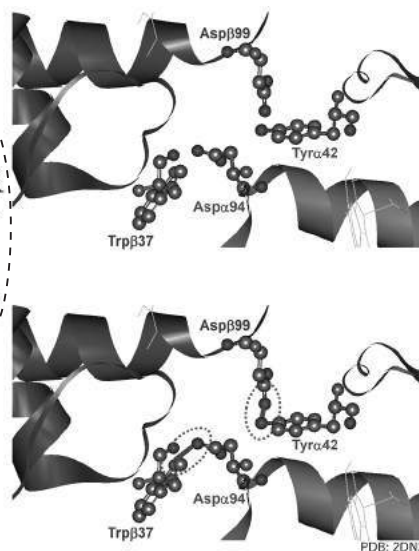
一方、構造に関しては、1960年にM. F. PerutzらがHbの $\alpha_2\beta_2$ 量体(2本の α 鎖と2本の β 鎖からなるヘテロ4量体)の5.5 Å分解能のX線結晶解析に成功した⁷⁾。この成功により、タンパク質の立体構造に基づいて機能発現を考える画期的な研究変革がもたらされた。PerutzはdeoxyHbとoxyHbでは $\alpha 1\beta 1$ の2量体と $\alpha 2\beta 2$ の2量体が2回対称軸で重なる対称性を持ち、2つの2量体のなす角度がdeoxyHbとoxyHbで異なることを指摘した。それは $\alpha 1$ 鎖と $\beta 2$ 鎖との相互作用($\alpha 2$ と $\beta 1$ も同等)、つまり水素結合状態が両者で異なることを意味する。deoxyHbでは β 鎖のTrp37(Trp $\beta 37$ と表記)と α 鎖のAsp94(Asp $\alpha 94$ と表記)との水素結合とTyr $\alpha 42$ とAsp $\beta 99$ との水素結合が強い(図2のTに相当)。それがサブユニット内部に伝えられて、Feに結合するヒスチジン(His)がFe²⁺を引っ張るので、O₂が結合し難くなる。しかしO₂が結合すると、2量体のなす角度も変わりその水素結合が切れて(図2のRに相当)、構造がrelaxする。Perutzはそのような2種の四次構造の存在を指摘すると同時に、「MWCモデルのT状態がdeoxyHbに、R状態がoxyHbに相当する」と、構造と理論とを対応づけて、「T

(a) サブユニット内部



(a)は、実線(ヘム)、破線(タンパク)は長井潔作製

(b) サブユニット界面



(b)は、タンパク構造の原子座標は文献12)による長友重紀作製

(a)破線部分(シーソーを含む)は1つのサブユニットタンパク質を表す

(b)サブユニット界面のタンパク質構造。青色が β サブユニットの残基、桃色が α サブユニットの残基を表す。赤丸は酸素原子。赤の破線が水素結合部分。T状態ではTrp $\beta 37$ とAsp $\alpha 94$ の間およびAsp $\beta 99$ とTyr $\alpha 42$ の間に水素結合(緑の太線)ができるが、Perutzさんがシーソー中心部に向かって歩くと、その水素結合が切れてR状態になる。シーソーの棒の部分がサブユニット内3次構造を意味し。先のところでヘム結合Hisのイミダゾール環に繋がり、TではFeを引っ張ることになるので、そのトランス位置にO₂が結合しにくくなる。Rではその張力がなくなりO₂は結合しやすい

※口絵参照

図2 Perutz モデル

序 論 ヘムタンパク質の研究の歴史

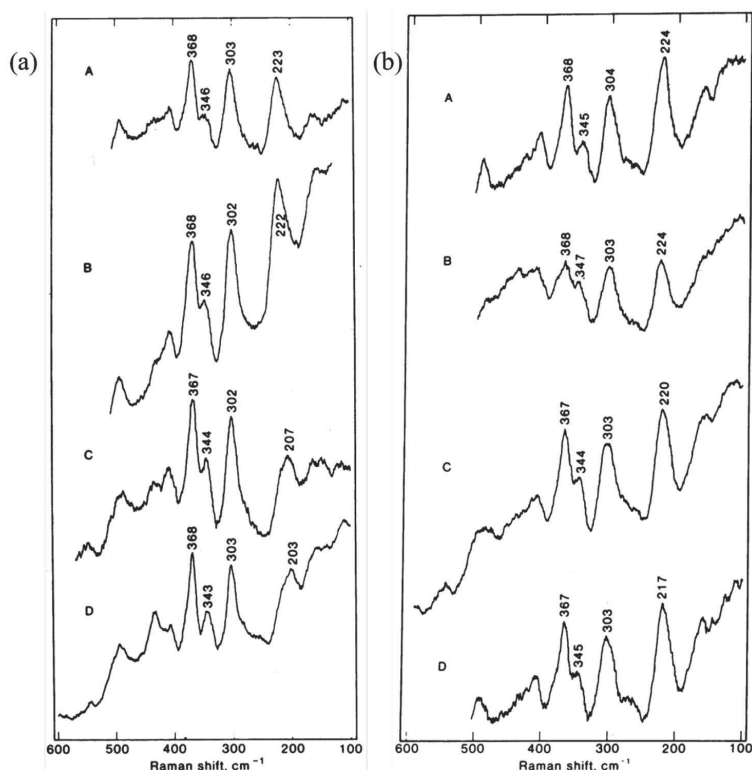
状態では deoxyHb の His-Fe 結合に張力が働き、そのトランス位に O_2 が結合しにくくする」という Perutz モデルを提案した⁸⁾。それを図 2 に漫画的に示した。その Perutz の張力モデルでは、Fe に結合する His がタンパク部分に引張られるので、ヘムが T 状態でピラミッド型に変形することになる。その頃 Stanford 大学にシンクロトロン装置が完成し、Bell Labs の研究者たちが EXAFS を用いて Fe- N_p (N_p : ポルフィリンの N) の距離を当時の Hb 結晶解析より高精度で決め、張力のかかるとされる deoxyHb のその距離が、張力のない Picket Fence ポルフィリンのそれと 0.01 Å の精度で差がないことから、彼らは Perutz の張力モデルを否定した⁹⁾。

一方、北川らはミオグロビンの Fe を同位体に交換するという実験で、Fe- N_H (N_H : His の N 原子) 伸縮振動の観測に初めて成功した¹⁰⁾。当時、共鳴ラマンの国際的権威者の T.G.Spiro が、別のバンドをそのモードに帰属していたので、北川らは速報誌に発表して¹⁰⁾ priority を取ったが、そのすぐ後に Spiro が訂正論文を発表して、北川らの帰属に同調したという裏話があった。また、ペルオキシダーゼ類のこのバンドは高波数に現れるので、ペルオキシダーゼの His がアニオン化しているという指摘¹¹⁾につながり、このバンドの帰属は、His 配位のヘムタンパク質の 1 つの指標となって、その後のヘムタンパク質研究の発展に大きく寄与した。北川らは deoxyHb の Fe-His 伸縮振動を観測し、それが T 状態で R 状態より低く出ることを示した。この観測は、伸縮振動数の方が結合距離決定の方法より鋭敏であることを指摘すると同時に¹³⁾、T 状態と R 状態での Fe-His 結合の張力に差があることを実証し、EXAFS 研究で否定された Perutz モデルを復活させた。

4. タンパク四次構造と MWC モデル

この Fe-His 結合の張力が、見かけ上 Hb の O_2 親和性を決めているように見えた¹⁴⁾。Fe-His 結合の張力は、T 状態と R 状態の 2 種ではなく、連続に分布していた。一方、長井と北川は Fe-His 伸縮振動数が T 状態と R 状態で異なるだけでなく、 α 鎖と β 鎖でも異なることを見つけた¹⁵⁾。その結果を図 3 に示す。このことは、「 α 鎖と β 鎖とを区別しない MWC モデルは Hb の協同性の説明には不十分である」ことを示唆した。実際、 α 鎖あるいは β 鎖のいずれかにしか O_2 が結合できない遺伝性の変異 Hb を用いて調べると、 α 鎖が正常な場合 Fe-His 振動数は O_2 親和性に関係なく、 β 鎖が正常な場合は Fe-His 振動数が高いほど O_2 親和性が高かった¹⁶⁾。先に正常 Hb で見つけた関係、「Fe-His 振動数が高いほど O_2 親和性が高い」¹⁴⁾ は、正常 HbA の Fe-His 振動のラマン強度が α 鎖に比べて β 鎖でかなり強いためであることがわかった。

先にも述べたが、四次構造変化は $\alpha 1$ 鎖と $\beta 2$ 鎖の接触面の変化に基づくが、実質的には両鎖間の水素結合の有無である(図 2(b))。共鳴ラマンの励起光の波長を紫外光にすると、その波長付近に吸収を持つ芳香族アミノ酸のラマンバンドだけを選択的に観測することができる(UVRR)。それらアミノ酸残基の分子振動は水素結合の有無により変化する。長友らは、この特色を生かし、部位特異的アミノ酸置換法を併用して、 $\alpha 1$ - $\beta 2$ 接触面にある Trp $\beta 37$, Tyr $\beta 145$, Tyr $\alpha 42$, Tyr $\alpha 140$ の UVRR が T 状態と R 状態で異なることを見つけた¹⁸⁾。それら残基の水素結合を観測し、リガンド半分飽和状態を含めた色々な Hb の四次構造を水素結合の有

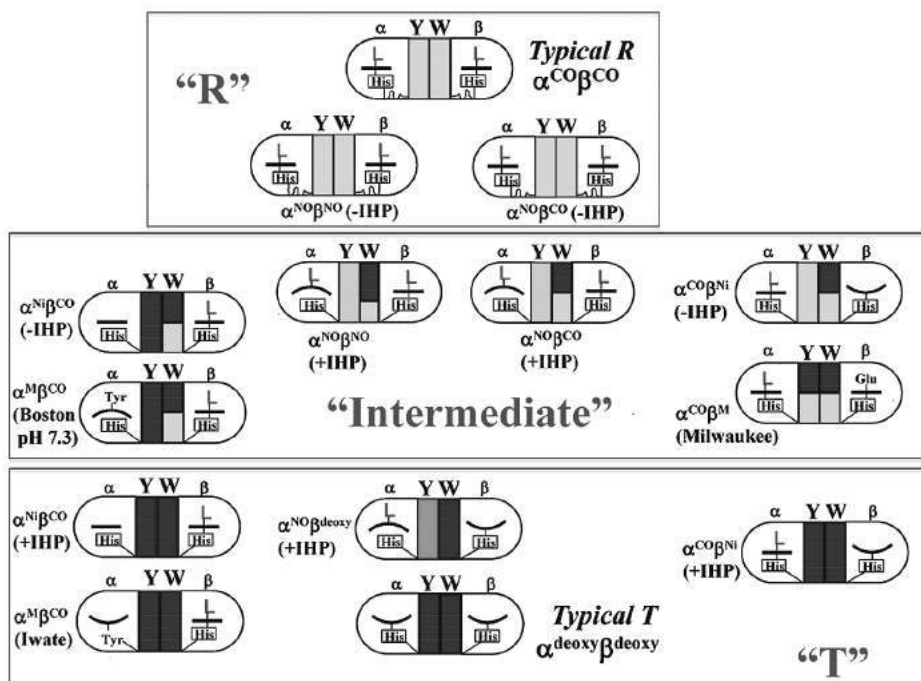


(a)と(b)はそれぞれ α 鎖および β 鎖に含まれる Fe^{2+} ヘムのスペクトル。(a)のA) isolated deoxy α , pH 6.5, B) $\alpha_2^{\text{deoxy}}\beta_2^{\text{CN}}$, pH 9.0(R 状態), C) $\alpha_2^{\text{deoxy}}\beta_2^{\text{CN}}$, + IHP, pH 6.5(T 状態), D) deoxyHbM Milwaukee(T 状態)。(b)のA) isolated deoxy β , pH 6.5, B) $\alpha_2^{\text{CN}}\beta_2^{\text{deoxy}}$, pH 9.0(R 状態), C) $\alpha_2^{\text{CN}}\beta_2^{\text{deoxy}}$, + IHP, pH 6.5, (T 状態), D) deoxyHbM Boston (T 状態)

図3 ヘモグロビン単離鎖および原子価混合4量体の441.6 nm 励起の共鳴ラマンスペクトル¹⁷⁾

無で評価した。その結果を図4に示す¹⁸⁾。色が完全に黄色、あるいは青色のものは、それぞれ典型的なR状態あるいはT状態に対応するが、そうでないものが混在する。つまりHbにはT状態とR状態では記述できない四次構造が存在することを実証した。さらに、米谷らは、R状態のHbにIHP(イノシトール6リン酸)やBZF(bezafibrate)などのアロステリックエフェクター分子を結合させると O_2 親和性がT状態よりも低くなることを見つけた²⁰⁾。これより、四次構造で O_2 親和性を説明することは不可能という結論に至り、新規にグローバルアロステリックモデルが提案された。これは、ギガ〜テラ Hz 振動数のセグメント運動状態で四次構造を定義する新しい提案である²⁰⁾が、まだ実験的には確認されていない。

先に述べたように四次構造のT状態とR状態の違いが、 $\alpha 1$ 鎖と $\beta 2$ 鎖の界面にある水素結合状態の違いにあることがわかり、特にTrp $\beta 37$ -Asp $\alpha 94$ の水素結合(図2のT)をHinge contact, Tyr $\alpha 42$ -Asp $\beta 99$ の水素結合(図2のT)をSwitch contactと呼んで四次構造のマーカーと考えている。それらがリガンド脱着でどのような順序で変化し、Fe-His振動に関係するか? が関心事になった。ヘム鉄に一酸化炭素が結合したHb(CO Hb)の四次構造はR状態



各楕円体の左側が $\alpha 1$ (あるいは $\alpha 2$)サブユニットを、右側が $\beta 2$ (あるいは $\beta 1$)サブユニットを表す。それらの間にある長方形は接触面にあるチロシン(Y)およびトリプトファン(W)残基の状態を表し、青色がTを、黄色がRを表していて、その面積が存在量に比例する。淡い青やピンク色は近似的にTあるいはRを意味している。Lは外部配位子(NO, CO, O_2)を表す。図中のHisは近位(Feに結合している)ヒスチジン残基を意味し、ヘムがピラミッド形の場合は丸く描き、平面の場合は横線で示している。Fe-His結合が存在しているかどうかは、Feに繋がる縦線が表している。Hisの下から直線のある時は張力のかかっている状態、波線のある時は張力のかかっていない状態を示す。YとWの四角形が両方とも青色の時が典型的なT、両方とも黄色の時が典型的なRで、YとWで色の異なるものやそれ以外の色のものが中間的狀態に分類される。

※口絵参照

図4 リガンド結合の色々な状態に対する4次構造の図的表示¹⁹⁾

をとるが、Fe-CO結合が光照射により切れる(COの光解離)とT状態になり、ヘムはlow-spinからhigh-spinになると同時に平面型からピラミッド型に変わる。T. G. SpiroはCO光解離を開始点として、ヘム部分とタンパク質部分の構造変化を、それぞれ可視光共鳴ラマン法と、紫外共鳴ラマン(UVRR)法を用いて、ピコ秒の時間刻みで追跡する一連の研究を展開した²¹⁾²²⁾。ヘムの構造変化はピコ秒で起こるが、タンパク部分の変化は遅く $\Delta\tau \sim 2\mu s$ と $\Delta\tau \sim 20\mu s$ を時定数とする四次構造変化をする。その詳細なメカニズムが提案された²¹⁾²²⁾。

5. MWCモデルからTTSモデルへ

その後、W. A. EatonらによるTertiary Two State (TTS)モデル²³⁾がMWC理論より優勢になってきた。これは「Hbの O_2 親和性を決めるのは三次構造であり、 O_2 の親和性の高い三次構造をr、低い構造をtと表示すると、T状態ではtがより安定化され、R状態ではrがよ

り安定化される」というものである。T. G. Spiro らは R 状態から T 状態、あるいは T 状態から R 状態への四次構造変化を UVR 法で、三次構造変化を Fe-His 伸縮振動で時間的に区別して観測することにより TTS 理論の検証を行った。COHb からの CO 光解離により Hb の四次構造は R 状態から T 状態への変化し、同時に三次構造も r から t に変わる。deoxyHb のリガンドの結合による T 状態から R 状態への構造変化は、リガンド脱着が早すぎて普通には追跡できない。そこで、T. G. Spiro らは、柴山らが開発したシリカゲルを材料とするゾル/ゲル法²⁴⁾により、deoxyHb に 5 日かけて CO を結合させる実験系を用いた。すなわち、R 状態から T 状態は普通の時間分解ラマン分光法で、T 状態から R 状態はゾル/ゲル法で、丁寧に追跡した結果²⁵⁾TTS 理論²³⁾が Hb の協同効果を説明する中心的枠組みを与えると指摘した。ここで注意しないといけないことは、同じ文字の t と r を用いるが、T 状態における t と r、つまり t_T と r_T 、と R 状態におけるそれら、 t_R と r_R は実質的には異なる構造であり、それぞれの実験マーカーは見つかっていない。T. G. Spiro ら²⁵⁾は t と r の区別に Fe-His 伸縮振動数を用いたが、このラマンバンドは R では観測されない。t と r のマーカーの確立が、TTS モデルのさらなる発展に必須である。

T. G. Spiro らは、さらにメソヘム(プロトヘムのビニル基をエチル基に置換したヘム)を α 鎖、あるいは β 鎖のどちらかに導入して、 α 鎖と β 鎖を区別したハイブリッド Hb を作って、Fe-His 伸縮振動と四次構造との関係を調べた。このハイブリッド Hb は四次構造変化が本来の Hb と同様に起こるが、Fe-His 振動数はメソヘムとプロトヘムで異なる。すなわち、このハイブリッド Hb を使うと Fe-His 伸縮振動により α 鎖と β 鎖を区別でき、 α 鎖の Fe-His 結合が T 状態で tilt しているが β 鎖はしてないことを指摘した²⁶⁾。また、このハイブリッド Hb にゾル/ゲル法を適用して、 α 鎖と β 鎖それぞれの Fe-His 伸縮振動の時間変化も調べた²⁶⁾。さらに IHP は $\alpha 1$ 鎖と $\alpha 2$ 鎖との接触面の穴に結合し、R 状態にある α 鎖の Fe-His 振動数を下げるが T 状態には影響しないうえ、 β 鎖の Fe-His 振動に影響を与えないことを見出した。これにより、先に米谷が指摘した問題は解決した²⁶⁾。

一方、NMR で Hb の四次構造を詳しく調べてきた C. Ho らは、Fe に結合している His を Gly に置換しイミダゾール(Im)を加えておくと、Fe に Im が配位しているがヘムはタンパク質と共有結合では繋がっていない、4 個の O_2 が可逆的に結合する Hb を作った。その研究により、 α 鎖の Fe-His 結合がタンパクに共有結合してないと、Hb 全体の O_2 親和性が高くなり、協同性が弱くなることを見つけた²⁷⁾。その β 鎖変異体では 2 量体になっていることをも指摘した²⁷⁾。長友らも同じタイプの変異 Hb を作り、その β 鎖の変異体は 4 量体と平衡にあることに気づき、4 量体を単離して詳しく調べた²⁸⁾。これらの研究からも、Fe-His 結合の重要性は確認されているが、その役割は α 鎖と β 鎖で異なっていることが明らかになった²⁸⁾。

6. おわりに

Hb の構造と機能の関係を明らかにする研究が、新たな研究技術の発展とともに変遷し進展してきたことがお分かりいただけたかと思う。しかし、その歴史は古く、Hb の構造と機能の関連性の精緻な議論が可能になってきた。それにも関わらず、その関連性の解明はまだまだ進

序 論 ヘムタンパク質の研究の歴史

展しつつある。Hb 研究には、アロステリック効果という、タンパク質共通の基本問題を抱えているために、他のタンパク質を取り扱っていても、Hb ではどうなっているのだろうか？と基本に戻りたくなることもあると考え、本稿では Hb の研究の歴史を詳しく記述した。

文 献

- 1) A. V. Hill : *Biophys. J.*, **7**, 471 (1913).
- 2) D. L. Drabkin and J. H. Austin : *J. Biol. Chem.*, **98**, 719 (1932).
- 3) G. S. Adair : *J. Biol. Chem.*, **63**, 529 (1925).
- 4) K. Imai : 'Allosteric effects in haemoglobin' Cambridge Univ. Press. Cambridge, (1982)
- 5) F. J. W. Roughton, A.B.Otis and R. L. J. Lyster: *Proc. Roy. Soc.*, **B144**, 29 (1955).
- 6) J. Monod, J. Wyman and J. P. Changex : *J. Mol. Biol.*, **12**, 88 (1965).
- 7) M. F. Perutz et al. : *Nature*, **185**, 416 (1960).
- 8) M. F. Perutz : *Annu. Rev. Biochem.*, **48**, 327 (1979).
- 9) P. Eisenberger et al. : *Nature*, **274**, 30 (1978).
- 10) T. Kitagawa, K. Nagai and M. Tsubaki : *FEBS Lett.*, **104**, 376 (1979).
- 11) 橋下慎二, 北川禎三 : 日本化学誌, **11**, 1613 (1986).
- 12) S. Y. Park et al.: *Mol. Biol.*, **360**, 690 (2006).
- 13) K. Nagai, T. Kitagawa and H. Morimo : *J. Mol. Biol.*, **136**, 271 (1980).
- 14) S. Matsukawa et al. : *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1108 (1985).
- 15) K. Nagai and T. Kitagawa : *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **77**, 2033 (1980).
- 16) S. Nagatomo et al. : *Biochemistry*, **56**, 1261 (2017).
- 17) K. Nagai and T. Kitagawa: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **77**, 2033 (1980).
- 18) S. Nagatomo, M. Nagai and T. Kitagawa : *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 10101 (2011).
- 19) S. Nagatomo, M. Nagai and T. Kitagawa : *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 10101 (2011).
- 20) Y. Yonetani et al. : *J. Biol. Chem.*, **277**, 34508 (2002).
- 21) V. Jayaraman et al. : *Science*, **269**, 1843 (1995).
- 22) K. R. Rodgers et al. : *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3697 (1992).
- 23) E. R. Henry et al. : *Biophys. Chem.*, **98**, 149 (2002).
- 24) N. Shibayama and S. Saigo : *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 444 (1999).
- 25) E. M. Jones, G. Balakrishnan and T. G. Spiro : *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 3461 (2012).
- 26) E. M. Jones et al. : *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 10325 (2014).
- 27) D. Barrick et al. : *Biochemistry*, **40**, 3780 (2001).
- 28) S. Nagatomo et al. : *PLoS ONE*, **10**, e0135080 (2015).

この先をご覧いただくには、パスワードが必要です。

制限つきPDFで全ページをご覧いただけます。
(制限内容：閲覧期間の設定、コピーやプリントの禁止など)

- ・ PDFの閲覧

「パスワード」と「専用のビューア」（無料）が必要です。
費用は一切かかりません。

※WindowsのPCでのみご覧いただけます。予めご了承ください。

- ・ パスワード ※電子試読ページよりお申込みください

<https://www.nts-book.com/ntsの電子試読>

ページ下部にお申込みフォームがあります。

右のQRコードからも
電子試読ページにアクセス
いただけます。



- ・ ビューアのダウンロード

PDFは、株式会社スカイコムの SkyPDF Viewer（無償のPDFビューア）をダウンロードしてご覧いただけます。

※Adobe Acrobat Readerなど他のPDF閲覧アプリケーションではご覧になれません。

SkyPDF Viewer 無償ダウンロード：

<https://www.skycom.jp/free/>



英数・記号	
1 α ,25-ジヒドロキシビタミン D ₃	285
2/2 構造	41
3/3 構造	41
3 回連続の一原子酸素添加反応	315
3 次元ドメインスワッピング (3D-DS)	235
5-アミノレブリン酸 (5-ALA)	33, 344
5-デオキシストリゴール	361
5 配位 CO 型	115
5 配位 NO 型	112
6 配位 CO 型	115
6 配位 NO 型	112
6 配位低スピン型	17
<i>ab initio</i> (非経験的) 分子軌道 (MO : Molecular Orbital)	
法	235
ABA 8'-水酸化酵素	348
ABA アナログ型阻害剤	348
ABA 合成酵素	347
ABA 生物活性	349
ABA 代謝酵素	347
ABA 内生量	347
ABA の構造アナログ	349
ABA の代謝不活性化	347
Abz-E3M	351
Adair 定数	3
AdC	112
Aer2	96
ALAS	133
AlphaFold2	52
AMR	327
ATP	112, 152
ATP-binding cassette (ABC) トランスポーター	
	152
Bach1	130
Bach ファミリー	275
BAY 41-2272	114
bHLH (basic helix-loop-helix)-PAS ファミリー	
	105
<i>bil</i>	360
bis-His 型 Ngb	142
BMAL1	105
Bohr 効果	4
brassinazole	360
BTB ドメイン	275
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	152
bZip ドメイン	275
<i>bzr1</i>	360
<i>b</i> 型ヘム	88, 95, 101
C ₅ 経路	33
CAA : Carcinoma-associated adipocytes	306
＝脂肪細胞	
CAF : Carcinoma-associated fibroblasts	306
＝線維芽細胞	

CaM (calmodulin, カルモジュリン)	62
camphor	47
Caveolin-3	63
C-C 切断	315
cGMP	110
Ch-CooA	102
CLOCK	105
CLOCK/BMAL1 ヘテロダイマー	105
CO	105
COHb	7
Compound I	51, 77, 183, 315, 385
Compound II	80
CooA	101, 187
CO 結合型 CooA	103
CO 結合型ヘム	106
CO 親和性	403
CO センサータンパク質	101, 187
CO 中毒	404
CO をエフェクターとする転写調節因子	104
CP モチーフ	277
CRISPR/Cas9	368
cyclic GMP	246
cyclic-di-GMP	97
CYP101A1	48
CYP17A1	52
CYP19A1	52
CYP24A1	285
CYP27A1	285
CYP27B1	285
CYP2R1	285
CYP51	313
CYP56	314
CYP61	314
CYP701A	358
CYP707A サブファミリー	348
CYP707A 阻害	349
CYP707A 阻害剤	348
CYP711A	361
CYP722C	361
CYP75A	367
CYP75B	367
CYP76AD1	371
CYP90B1	53, 360
CYP93B	370
Cystathionine β -synthase (CBS)	246
Cystathionine γ -lyase (CSE)	246
C _{α} 原子の平均自乗変位 (RMSD)	233
Dcytb	170, 171, 173, 174, 177, 178
DevS	94
DFT : Density Functional Theory	235, 239
＝密度汎関数理論	
DFT 計算	189
DMT1	170, 171, 173
DNA 結合ドメイン	102

DosT	94	mono-His 型	142
EcDOS	99	MtsABC トランスポーター	257
eIF2 α	132	MWC モデル	4
Eleanors	308	M ファミリー	41
Electron Paramagnetic Resonance(EPR)		NADH-フマル酸還元系	336
法	203	NADPH-P450 還元酵素	322
Energy-coupling factor (ECF) transporter	155	NBD : nucleotide-binding domain	152
ESR	26	near iron transporter (NEAT) ドメイン	255
EXAFS	6	NMR	211
FBXL5	138	NO(nitric oxide, 一酸化窒素)	57
Fe-CO 伸縮振動	115	NOD	376
Fe-His 伸縮振動	6	NO 体ヘムタンパク質	206
Fe-O 伸縮振動	73	NO 還元酵素 (NOR : NO reductase)	24, 58
ferryl 型 (Fe $_{a3}^{4+}$ = O $_2^-$)	15	NO 合成酵素	58
FG ループ	104	NO 制御	379
FixL/FixJ	93	NPAS2	105
flotillin-1	143	NPAS2/BMAL1 ヘテロダイマー	105
FRE(1)	172, 177	N-side	13
FRO(2)	171, 176, 177	N-フォルミルキヌレニン (NFK)	69
FtsABCD トランスポーター	257	O $_2$	3
GAF ドメイン	95	O $_2$ 運搬体	186
GAPDH	138	O $_2$ 活性化	160
GDP 解離阻害因子 (GDI)	143	O$_2$ 還元	13
<i>genomes uncoupled (gun)</i> 変異体	36	O $_2$ 親和性	403
globin coupled sensor	96	O $_2$ センシング	162
globin fold 配列	267	O $_2$ 飽和曲線	4
<i>gun</i> 変異体	36	O-O 結合のイオンの開裂	80
H $^+$ -ATPase	171	O-O 結合の開裂様式	79
H $_4$ B(6R-tetrabiopterin, テトラヒドロビオプテリン)	62	O-O 伸縮振動	73
Hap1	129	<i>Outward-facing</i> (外開き)	152
HasA/HasR	255	P450BM3	51, 389
HasR	149	P450 $_{BS\beta}$	386
Has システム	255	P450cam	47
Hb 小胞体	408	P450eryF	48
helix-turn-helix モチーフ	102	P450foxy	51
HemAT	96	P450LA1	55
HemDGC	97	P450scc	48
heme acquisition system A (HasA)	149	P450 $_{spa}$	386
Heme oxygenase (HO)	245	P450 還元酵素	51
heme-nitric oxide and oxygen binding domain		P450 の紫外可視吸収スペクトル	49
(H-NOX)	112	P450 フォールド	49
hemoCD	402	PAS ドメイン	94
HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)	307	PBP : periplasmic binding protein	151
Hill 係数	3, 4, 410	PEG 修飾 Hb	408
HRM	133	Perutz の張力モデル	6
IHP	7	PFE	227
imidic acid 中間体 (-C(OH) = N $^+$ H-)	17	PFK-1	249
<i>Inward-facing</i> (内開き)	152	PFKFB3	249
IRE	137	PGRMC1	249
iron-regulated surface determinant (Isd)	255	Phytogl1, Phytogl2, Phytogl3	376
IRP	131	PI3K/Akt/mTOR シグナル	308
IRP1	137	Picket Fence ボルフィリン	6
IRP2	137	Protein Arginine Methyltransferase (PRMT) 1	249
Irr	134	Protein Data Bank (PDB)	233
IRT1	171	Protoheme-IX	247
Kemp 脱離反応	90, 91	P-side	13
Kv1.4 チャネル	132	PyDISH : Python-based DIStortion of Heme porphyrin	240
Labile Heme Pool	138	QFR : quinol-fumarate reductase	337
low barrier hydrogen bond	15	Q 帯	49
= 低障壁水素結合		RcoM	104
Mg キラターゼ	34	ROS : Reactive oxygen species	345
		RoseTTAFold	52

Rr-CooA	102
R 状態	5
SACLA	25
SCF	138
SDGs	375
sGC : soluble guanylate cyclase	109
= 可溶性グアニル酸シクラーゼ	
Soll BK	132
Soret 帯	49, 134
= ソーレー帯	
spine	265
= 棘状微細突起	
SQR : succinate-ubiquinone reductase	337
STEA	174, 175
STEAP	174
STEAP3	171, 174
Streptococcus iron acquisition (Sia) システム	257
SVD : Singular Value Decomposition	221
= 特異値分解解析	
S ファミリー	44
Tf	175
TfR	175
Tf レセプター	171
TIS108	362
TMD : transmembrane domain	152
TonB	151
Trp (代謝)	69
= トリプトファン	
(TTS) モデル	8
Tyr-Ser-Arg (YxSxR) モチーフ	239
T 状態	5
T ファミリー	41
water-channel	14
X 線結晶構造 (解析)	15, 267
X 線自由電子レーザー	25, 190, 198
X 線小角散乱	279
YC-1	114
<i>Yersinia Pestis</i>	152
α , β , γ , δ 帯	50
$\alpha + \beta$ バレルフォールド	88
β -アミリン	315
δ -アミノレブリン酸合成酵素	133
π カチオンラジカル	207

あ行

アーバスキュラー菌根菌	361
アクチノリザル植物	378
アクチベーター	130
アコニターゼ	137
亜酸化窒素	23
亜硝酸塩 (nitrite, NO_2^-)	57
アゾール系 P450 酵素阻害剤	350
アゾール系化合物	358
アゾール系抗真菌薬	313
アゾール基	350
アデニル酸シクラーゼ	110
アトバコン	342
アトベニン	341
アドレノドキシシン (還元酵素)	51
アブシシン酸	347
アブシナゾール	351

アルドキシム	87, 89
アルドキシム・ニトリル経路	87, 91
アルドキシム脱水酵素	87, 91
アルドステロン	293
アロステリック効果	10
アロマターゼ (阻害薬)	52, 307
安全性と有効性を備えた人工酵素運搬体	410
アンテログレードシグナル	36
アントシアニン	365
アンドロゲン	303
イソシアニド基	350
一塩基多型	321
一原子酸素添加	159
一原子酸素添加酵素	25, 77, 183
一原子酸素添加反応	59, 74, 292
一酸化窒素 (nitric oxide, NO)	23, 109, 245, 375
一酸化窒素 (NO) センサータンパク質	238
一酸化窒素還元酵素 (cNOR)	231
一酸化炭素	114, 159, 245
遺伝子組換え (技術)	367, 408
異方性	205
イミダゾリウムカチオン	90
医薬品	399
インスリン受容体	309
インターフェロン γ	71
インドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO)	69
ウシ / ヒトハイブリッド CcO	19
ウニコナゾール P	358
エキノコックス	342
エストロゲン (合成酵素)	303
エストロゲン枯渇療法 (耐性)	307, 308
エストロゲンセンサー	306
エストロゲン受容体 (ER α)	307
エネルギー代謝	291
エポキシ化反応	388
遠位 His	186
炎症反応	306
円二色性分光法	279
黄色ブドウ球菌	163, 255
温室効果ガス	379
温度ジャンプ法	198

か行

カーネーション	366
カーラクトン (酸)	361
外圏型電子移動	83
概日時計の機能制御	105
回虫	336
解糖系	336
解離定数	295
化学ツール	352
化学反応速度論	219
化学療法	335
核共鳴非弾性散乱法	181
過酸化水素	90
可視光共鳴ラマン法	8
ガス状分子	109
カステステロン	359
カタラーゼ	80, 410
活性化 NO 分子種 (N_2O_3 , ONOO^- など)	57
活性化酸素 (スーパーオキシド, 過酸化酸素, ヒド	

ロキシラジカルなど).....	57
活性化中間体.....	60
活性酸素.....	345
活性酸素種(ROS).....	267, 375
カニクイザル.....	323
化膿レン球菌.....	257
過敏反応.....	378
カフェイン.....	324
可溶性グアニル酸シクラーゼ.....	65, 109, 238
=sGC: soluble guanylate cyclase	
カロテノイド.....	365
還元型ヘム.....	106
還元酵素ドメイン.....	60
間質繊維化反応.....	306
環状グアノシン 3',5'-リン酸(環状 GMP).....	109
冠水.....	379
完全合成型の人工酸素運搬体.....	411
乾燥耐性付与剤.....	351
癌治療増感剤.....	412
カンベステロール.....	53
緩和時間.....	208
擬一次反応.....	219
キク.....	366
擬コンタクトシフト.....	212
基質結合部位.....	292
基質差スペクトル.....	315
基質阻害.....	70
基準振動解析.....	189, 235, 240
寄生虫のエネルギー代謝.....	335
寄生適応.....	335
キヌレニン(Kyn).....	69
キノール.....	26
キノール-フマル酸還元酵素.....	336
キメラ Ngb.....	145
肝星細胞.....	263
急速混合凍結法.....	208
強磁性相互作用.....	82
共生窒素固定.....	375
協同効果.....	408
共鳴効果.....	181
共鳴ラマン.....	6
共鳴ラマンスペクトル.....	238
共鳴ラマン分光法.....	73
共鳴ラマン法.....	114
寄与率.....	325
近位 His.....	187
金属カルベノイド中間体.....	397
金属補因子.....	393
グアノシン-三リン酸(GTP).....	110
組換え Hb.....	408
組換え HbA.....	411
クライオ還元反応.....	78
クラミドモナス.....	376
グラム陰性菌.....	149, 255
グラム陽性菌.....	255
グリコサミノグリカン.....	144
グルコルチコイド.....	291
くる病.....	285
グローバルフィッティング解析.....	222
グロビン型のセンサードメイン.....	96
グロビンドメイン.....	96
クロロフィル.....	31
ケージド化合物.....	196

血液適合性.....	410
結核菌.....	163
血管弛緩作用.....	109
結合次数.....	182
結合親和性.....	295
結晶構造.....	295
血清鉄.....	171
血中滞留性.....	410
血中半減期.....	408
解毒剤.....	405
ケトコナゾール.....	316
ゲノム編集(法).....	288, 368
嫌気呼吸.....	23
嫌気的なヘム分解.....	165
抗エストロゲン剤.....	307
光学活性ニトリル.....	91
好気呼吸.....	23
好気的代謝.....	340
抗菌剤.....	260
抗菌剤開発.....	258
高原子価オキソ種.....	397
光合成.....	31
抗酸化作用.....	162
鉍質コルチコイド.....	291
高周波数・強磁場 EPR.....	205
高スピン(状態).....	50, 203
好熱性 CO 酸化細菌.....	102
高分子化 Hb.....	408
呼吸.....	3
呼吸鎖電子伝達系.....	336
呼吸酵素.....	4
国際宇宙ステーション.....	411
骨粗鬆症.....	288
コハク酸.....	336
コハク酸-ユビキノ還元酵素.....	337
コルチコステロン.....	293
コルチゾール.....	293
コレステロール.....	291
コロール.....	396
コンタクトシフト.....	212
根粒(菌).....	58, 375
根粒の老化.....	380

ざ行

サイクリックボルタンメトリー (CV).....	228
再構成.....	393
サイトグロビン(Cytoglobin, CYGB).....	263
細胞外マトリックス.....	264
細胞内共生.....	377
細胞保護能.....	143
細胞膜透過能.....	144
差スペクトル.....	182
殺菌剤.....	350
酸-アルコールペア.....	49
酸化活性種.....	385
酸化還元電位.....	116, 336
酸化酵素.....	3
酸化ストレス.....	141
酸化ストレス応答性.....	147
酸化ストレス疾患.....	147
酸化ストレス状態.....	146

酸化のリン酸化	335	硝酸塩 (nitrate, NO_3^-)	57
酸化反応触媒	396	常磁性緩和促進法	211
三次構造	8	常磁性効果	212
酸素解離曲線	408	常磁性シフト	214
酸素化型中間体	70	ショウノウ	47
酸素活性化	63	上皮性ナトリウムチャネル	132
酸素還元反応	182	触媒サイクル	322
酸素供給液	412	植物 P450 酵素	348
酸素結合能	394	植物ヘモグロビン	375
酸素錯体	78	植物ホルモン	378
酸素親和性(状態)	43, 408	植物矮化剤	350
酸素センサードメイン	95	シリアルフェムト秒結晶構造解析 (SFX)	199
酸素センタータンパク質	93	シロイヌナズナ	31
酸素添加酵素	3, 60	シロヘム	31
酸素濃度正常状態	146	新型コロナウイルス	345
酸素輸送経路	15	神経細胞死抑制	143
シアン化物イオン	404	神経突起伸長能	146
紫外共鳴ラマン	8	神経変性疾患	147
紫外励起共鳴ラマンスペクトル	185	人工金属酵素	395
磁化率	204	人工酸素運搬体	404, 407
時間分解 X 線結晶構造解析	25, 198	人工心肺装置	182
時間分解共鳴ラマン分光解析	73	浸透圧	3
時間分解計測	74, 219	水素結合	43, 299
時間分解結晶構造解析	75	水素結合ネットワーク	77, 236
時間分解シリアルフェムト秒結晶構造解析	25	水素結合連鎖	14
磁気双極子モーメント	212	水素原子引き抜き過程	84
色素体	31	水素発生触媒	396
磁気的相互作用	82	スイッチング	306
ジグアニル酸シクラーゼドメイン	97	髄膜炎菌	331
軸索再生	147	スーパーオキシドディスムターゼ	410
シグナル伝達センサータンパク質	147	ステロイド性阻害剤	304
シグナルトランスデューサータンパク質	95	ステロイドホルモン	47, 291
軸配位子効果	83	ステロール 14-脱メチル化酵素	313
軸配位子(交換反応)	99, 104	ストップド・フロー	113
シクロデキストリン	402	ストップトフロー法	198, 220
ジクロフェナック	325	ストリゴール	361
シクロプロパン化	396	ストリゴラクトン	361
指向性進化法	385	ストレス応答	375
自己酸化	159	スピン状態	188
自己水酸化	161	スピンハミルトニアン	204
自己組織化単分子層 (SAM)	228	スピン密度	214
視神経節細胞	144	整数スピン系	206
シスタチオニン β -シクターゼ (CBS)	106	性腺	291
持続可能な開発目標	375	静電的相互作用	144
質量中心座標間距離	235	静電的反発	17
シデロフォア	149, 172, 258	生物進化	147
自動酸化速度	43	性ホルモン	291
自動酸化反応	401	生理応答	375
シトクロム b_{550}	38	生理学的薬物動態モデル	324
シトクロム b_{561} ファミリー	174	ゼーマン分裂	204
シトクロム b_{6f} 複合体	37	セカンドメッセンジャー	97
シトクロム c	26, 211	赤外分光法	181
シトクロム c 酸化酵素 (CcO)	237	赤血球(代替物)	3, 407
シトクロム P450	47, 77, 291	ゼブラフィッシュ NgB	144
シトクロム酸化酵素	13, 28	ゼロ磁場分裂	204
ジヒドロオロト酸脱水素酵素	343	線維化	263
時分割 X 線結晶構造解析	18	線維芽細胞	306
ジベレリン	355	= CAF : Carcinoma-associated fibroblasts	
脂肪細胞	306	閃光光分解法	193
= CAA : Carcinoma-associated adipocytes		センサー型ヒスチジinkinase (HK)	93
修飾 Hb 製剤	408	センサーグロビン	41
種差	323	センサータンパク質	93
硝化	23	センサーヒスチジinkinase (HK)	122

走化性制御系	95
相互作用系	259
創傷治癒	264
創薬ターゲット	73
創薬モダリティ	260
層流型二液混合法	194
ソーレー帯	49, 134
= Soret 帯	
阻害剤	71, 294
組織特異的発現調節	305
ゾル/ゲル法	9

た行

体液量	291
サイズ	375
耐性変異株	344
代替肉	375
体内時計	404
多次元 NMR	211
多重エクソン 1	305
脱アルキル化	51
脱水反応	87, 90
脱窒	23
タモキシフェン	304
短縮型グロビン	41
短縮型ヘモグロビン	376
タンパク質構造データバンク (PDB)	240
タンパク質フィルム電気化学	227
治験	345
窒素固定	23
窒素固定酵素	377
窒素固定反応	58
窒素代謝	43
チトクローム	335
チトクローム b_5	322
チトクローム c (cyt c)	4, 229
チトクローム P450	321
中間スピン状態	205
中間体 A	14
中間体 E	16
中間体 O	16
中間体 P	14
中間体 P/F	15
中間体 R	15
中性子結晶構造解析	21
長鎖脂肪酸水酸化酵素	386
超分子集合体	394
低温電子顕微鏡	21
低酸素	335
低酸素ストレス	379
低酸素適応	341
低障壁水素結合	15
= low barrier hydrogen bond	
低スピン (状態)	49, 203
デカヘムタンパク質	230
デコイ (DECOY)	387
鉄 (II) プロトポルフィリン IX (ヘム)	407
鉄 3 価スーパーオキシド錯体	77
鉄 3 価パーオキシド錯体	78
鉄 3 価ヒドロペルオキシド錯体	79
鉄 4 価オキソ種	74

鉄 4 価オキソポルフィリン π カチオンラジカル種

鉄 4 価オキソポルフィリン種	79
鉄硫黄クラスター	137
鉄応答要素	137
鉄結合タンパク質	253
鉄制御タンパク質	137
鉄プロトポルフィリン	3
テトラデヒドロコリン	399
テトラピロール	33
テトラフェニルポルフィリン	402
テブコナゾール	362
デルフィニジン (delphinidin) 型アントシアニン	365
電荷分布	280
電子移動共役結合生成機構	84
電子移動反応	63
電子構造	203
電子スピン	212
電子スピン共鳴 (ESR) 法	114
電子伝達系	37
電子の非局在化	237
電子密度差	237
転写調節因子	101, 121, 122, 123, 124, 126, 305
天然変性タンパク質	278
同位体酸素	70
等吸収点	220
糖質コルチコイド	291
動的光散乱法	279
動物 (ペット) 用の人工血液	412
特異値分解解析	221
= SVD : Singular Value Decomposition	
時計遺伝子	105, 404
棘状微細突起	265
= spine	
トラスツズマブ	310
トランスフェリン (受容体)	156, 171
トリプトファン (Trp)	69
トリプトファン 2,3-ジオキシゲナーゼ (TDO)	69
トリプルポジティブ乳がん	309
トリフルミゾール	362
トロイの木馬	156
トログリタゾン	323

な行

内部水	15
内分泌療法	307
ナノディスク	318
ナフレジン	341
二原子酸素添加 (反応)	69, 163
二成分情報系	122
二成分情報伝達系	93, 121, 122, 123
ニトリル	87
ニトロゲナーゼ	377
ニューログロビン (Ngb)	141
二量体	62
根寄生雑草	361
脳梗塞治療	410
農林 10 号	356

は行	
配位構造	70
配位子場(効果)	81, 203
バイオインフォマティクス	233, 240
バイオミメティック・ケミストリー	401
ハイブリッド Hb	9
バクテロイド	377
バクトロプラズール	358
白金ナノ粒子	410
バラ	366
反強磁性相互作用	82
パン酵母	314
半整数スピン系	206
反応機構	73
反応中間体	70
非 ABA アナログ型阻害剤	348
光誘起電子移動	394
ピキア酵母	411
ピケットフェンスポルフィリン	401
微小環境(相互作用)	267, 306
ヒスチジinkinナーゼ(HK)	121, 122
非ステロイド性阻害剤	304
非生物学的ストレス	379
ビタミン B ₁₂	151
ビタミン D	47, 285
ビタミン D 受容体	287
ビタミン D 誘導体	288
非天然ヘム	394
ヒト Ngb	141
ヒト P450 分子種	322
ヒト肝細胞移植マウス	323
ヒト血清アルブミン	409
ヒドロキシヘム	161
ヒドロパーオキシ	161
ヒドロペルオキシ体	183
非マメ科植物	375
肥満と乳がん	310
病原応答	375
病原菌	253
病原性酵母	314
病原性細菌	159
病原性微生物	253
ビリベルジン	159
ビリルビン	159
ビリリン	31
部位特異的アミノ酸置換体	143
フィトグロビン	376
フィトクロム	34
フェノバルビタール	48
フェリルオキシ種	207
フェリルオキシ中間体	73
フェロキラターゼ	34
フォスフォジエステラーゼドメイン	97
複合体 I	337
複合体 II	337
複合体 III	342
副腎腫瘍	294
副腎皮質(ホルモン)	291
不斉選択性	388
ブチオベート	315
不對電子	212
不飽和化	51

フマル酸(還元酵素)	336, 337
フマル酸呼吸	345
ブラシノステロイド(情報伝達)	53, 358, 360
ブラシノステロイド生合成阻害剤	360
ブラシノステロイド生合成変異体	359
フラバノン 2-水酸化酵素	370
フラボシクロム <i>b</i>	176, 177
フラボノイド	365
フラボノイド 3',5'-水酸化酵素	366
フラボノイド 3-水酸化酵素	366
フラボヘモグロビン	44
フラボン(合成酵素)	365, 370
フランキア	375
フルコナゾール	316
フルトラニル	342
フローフラッシュ法	195
プロトヘム	215
プロトポルフィリノーゲン IX(酸化酵素)	34
プロトポルフィリン IX	31, 345
プロトン駆動力	13
プロトンの一時的な保管場所(装荷部位)	14
プロトンポンプ	13, 28
プロトン輸送経路	14
プロピオン酸基	154
分子進化	147
分子動力学(MD)計算	233
分子動力学シミュレーション	298
分子内架橋 Hb	408
分子内ジスルフィド結合	267
分子表面計算	296
ベシクル	378
ベタキサンチン	370
ベタシアニン	370
ベタレイン	365
ヘテロ三量体 G タンパク質の α サブユニット($G\alpha_{16}$)	143
紅色非硫黄光合成細菌	102
ヘム	31, 101, 277, 345
ヘム <i>a</i>	237
ヘム <i>b</i>	338
ヘム依存型 CO センサータンパク質	101
ヘム栄養要求生物(heme auxotroph)	121, 124
ヘムオキシゲナーゼ	34, 105, 159
ヘムオキシゲナーゼ(HO)	404
ヘム含有 PAS ドメイン	96
ヘム結合ドメイン	106
ヘム酵素	393
ヘム軸配位子	134
ヘム制御タンパク質	129
ヘム制御転写因子	130
ヘム制御モチーフ	133
ヘム生合成	345
ヘムセンサー	121, 122, 123, 125, 126, 127
ヘム代謝	159
ヘムタンパク質	3
ヘム鉄	253
ヘムドメイン	136
ヘムトランスポーター	152
ヘムによる液性免疫応答制御	278
ヘムの結合配向	215
ヘムのニトロ化	378
ヘムの配向反転反応	217
ヘムの歪み	163

ヘム配位構造	135
ヘムポケット	318, 393
ヘモグロビン	3, 121, 122, 123, 211, 253, 407
(ヘモグロビン-アルブミン)クラスター	409
ヘモグロビン受容体	156
ヘモリシン	149
ペルオキシゲナーゼ活性	90
ペルオキシダーゼ(活性)	6, 79, 90, 396
ペルオキシ体	183
ペルオキシヘム	52
ベルドヘム	162
変異 Hb	6
変異型	295
変異体	295
ベンゼンの水酸化	389
ペントースリン酸経路	248
芳香環化反応	303
飽和度	3
ポリエチレングリコール	408
ポリユビキチン化	277
ポルフィセン	395
ポルフィリノイド	395
ポルフィリン環と鉄イオンの配位錯体	266
ホルモン治療	307
ポンププローブ法	190, 193
翻訳制御タンパク質	131

ま行

マーモセット	323
マイクロ流路デバイス	197
膜間イオン輸送	132
膜貫通 α ヘリックス	152
マメ科植物	375
マラリア	335
ミオグロビン(Mb)	145, 211, 393
ミオグロビン変異体	385
ミオグロビンモデル錯体	402
ミオグロビン様グロビン	41
ミカエリス・メンテン型	89
ミクロソーム	47
ミクロソーム型シトクロム P450	285
ミコナゾール	316
三者複合中間体	70
水クラスター	14
水酸化反応	387, 397
密度勾配法	265
密度汎関数理論	235, 239
=DFT : Density Functional Theory	
ミトコンドリア	266, 335
ミトコンドリア型シトクロム	285
ミトコンドリア呼吸鎖	270

緑の革命	356
ミネラルコルチコイド	291
メスバウアー効果	188
メソ位	159
メソヘム	9
メタボロン	370
メタン発酵酵素	399
メチオニン合成酵素	399
メチラボン	295
免疫寛容	71
免疫抑制	71
モジュール	141
モダリティ	259

や行

薬剤耐性(菌)	259, 260, 327
薬物代謝(型)	321
野生型	295
ユビキノ	336
葉緑体	31
四次構造	5, 6

ら行

ラノステロール	314
ラマン分光法	181
乱流型二液混合法	194
リガンド	295
律速段階	84
立体構造	317
立体選択性	54
リバウンド機構	84
リプレッサー	130
硫化水素(H_2S)	164, 245
量子化学計算	233
緑膿菌	332
淋菌	331
臨床研究	345
類洞	264
類洞内皮細胞	266
レグヘモグロビン	375
レスポンスレギュレーター(RR)	93, 122, 122
レドックスセンサー	99
レトログレードシグナル	36
レプチン	310
連続フロー法	197
老化	377
ロドキノ	336
ワクチン	156, 258
ワルファリン	324

ヘムタンパク質の科学

生理機能の理解とその展開に向けて

発行日	2022年5月21日 初版第一刷発行
監修者	城 宜嗣, 青野 重利, 齋藤 正男
発行者	吉田 隆
発行所	株式会社 エヌ・ティー・エス 〒102-0091 東京都千代田区北の丸公園 2-1 科学技術館 2階 TEL.03-5224-5430 http://www.nts-book.co.jp
印刷・製本	倉敷印刷株式会社

ISBN978-4-86043-778-7

©2022 城宜嗣, 青野重利, 齋藤正男.

落丁・乱丁本はお取り替えいたします。無断複写・転写を禁じます。定価はケースに表示しております。
本書の内容に関し追加・訂正情報が生じた場合は、(株)エヌ・ティー・エスホームページにて掲載いたします。
※ ホームページを閲覧する環境のない方は、当社営業部(03-5224-5430)へお問い合わせください。



関連図書

	書籍名	発刊日	体 裁	税込価格
1	生物の寿命延長 ～老化・長寿命の基盤研究最前線～	2022 年	B5 460 頁	59,400 円
2	医用工学ハンドブック	2022 年	B5 544 頁	30,800 円
3	生体ひかりイメージング 基礎と応用	2021 年	B5 628 頁	59,400 円
4	ミトコンドリアダイナミクス ～機能研究から疾患・老化まで～	2021 年	B5 458 頁	53,900 円
5	改訂 遺伝単 ～遺伝学用語集 対訳付き～	2021 年	A5 456 頁	3,080 円
6	進化する皮膚科学 ～機能研究・臨床・評価・製品開発の最前線～	2021 年	B5 426 頁	55,000 円
7	不定愁訴の統合生理学と商品開発 ～美・健康・老化予防と有効性評価試験～	2021 年	B5 222 頁	38,500 円
8	抗ウイルス・抗菌製品開発 ～基礎、作用メカニズムから評価、認証、商品化まで～	2021 年	B5 388 頁	46,200 円
9	生命金属ダイナミクス ～生体内における金属の挙動と制御～	2021 年	B5 564 頁	59,400 円
10	イルカの解剖学 ～身体構造と機能の理解～	2020 年	B5 616 頁	30,800 円
11	実践 生物実験ガイドブック 実験観察の勘どころ	2020 年	B5 350 頁	3,500 円
12	生物・生体・医療のためのマイクロ波利用 ～熱 / 非熱プロセスを用いた基礎から応用の技術～	2020 年	B5 204 頁	40,000 円
13	ダイレクトリプログラミング ～再生医療の新展開～	2020 年	B5 判 316 頁	45,000 円
14	Excel による生体信号解析 ～心電図、脈波、血圧～	2020 年	B5 120 頁	19,800 円
15	膜タンパク質工学ハンドブック	2020 年	B5 624 頁	59,000 円
16	ヒトマイクロバイオーム Vol.2 ～解析技術の進展とデータ駆動型・ターゲット機能型研究最前線～	2020 年	B5 624 頁	49,000 円
17	スマート医療テクノロジー ～AI、ビッグデータの利活用による次世代手術システムと医療経営～	2019 年	B5 368 頁	53,000 円
18	筋肉研究最前線 ～代謝メカニズム、栄養、老化・疾病予防、科学的トレーニング法～	2019 年	B5 348 頁	38,000 円
19	NATURE'S ROBOTS ～それはタンパク質研究の壮大な歴史～	2018 年	A5 342 頁	3,080 円
20	プレジジョン・メディシン ～ビッグデータの構築・分析から臨床応用・課題まで～	2018 年	B5 406 頁	50,600 円
21	アルツハイマー病発症メカニズムと新規診断法・創薬・ 治療開発	2018 年	B5 460 頁	49,500 円
22	次世代がん治療 ～発症・転移メカニズムからがん免疫療法・ウイルス療法、診断法まで～	2017 年	B5 386 頁	50,600 円