

2017年度日本質量分析学会

功 勞 賞

原田健一 氏 [名城大学, 薬学博士]



原田健一氏は、1973年千葉大学大学院薬学研究科修士課程を修了後、田辺製薬(株)発酵研究所に入所した。その後1976年にはその時の上司であった鈴木真言先生とともに名城大学薬学部に移籍し、助手に採用され、塩基性配糖体抗生物質である sporavidin の構造決定を行うとともに CIMS や molecular SIMS の応用研究を行い、南原利夫先生のご指導により1983年に東北大学より薬学博士を授与された。また、molecular SIMS の研究では、日立製作所中央研究所の神原秀記博士と共同研究を行い、1985年に「ソフトイオン化質量分析法による難揮発性天然配糖体の構造解析に関する研究」で日本質量分析学会奨励賞を受賞した。1985年には米国 Illinois 大学化学科の Rinehart 教授の博士研究員に採用され、ラン藻毒、nodularin の構造決定を行うとともに、1989年には当時ラン藻研究の中心地の一つであった Helsinki 大学微生物学科に留学し、本格的な淡水産ラン藻由来第二次代謝産物の研究を開始した。

1990年代の研究対象化合物は、淡水産ラン藻類が産生する肝臓毒性を有する microcystin であった。原田氏は Frit-FAB, thermospray そして ESI LC/MS を用いて各種ラン藻毒や付随して産生される種々のペプチド類の構造決定を行うとともに生合成や毒性発現などの研究を実施した。特筆されるのは、“Advanced Marfey’s method” の確立・提案である。天然物化学領域で絶対配置を決定する作業は、現在においても困難なものの一つである。この要因の一つは、対象となる天然有機化合物の構造が多様性に富み、絶対配置決定のための統一的な方法論が存在しないためと考えられる。事実、microcystin は2種の異常アミノ酸、3種の D-アミノ酸を含有する環状ヘプタペプチドであり、研究開始時には効果的なアミノ酸の絶対配置決定法は皆無に近い状況であった。

クロマトグラフィーは、基本的に保持時間で分析対象物を議論する汎用的な実験手段であるが、絶対配置をその横軸(保持時間)のみで決定できることは極めて望ましい姿の一つと言える。1984年、Marfey は HPLC を用いるアミノ酸の絶対配置法を提案し、これが GC を用いる手法とともに1980年代の半ばから使用されていた。一方、原田氏は HPLC に MS を検出器として組み込むことにより、より確実に結論を出すことができると考え、Marfey 法を LC/MS として発展させ、標準試料が入手困難なアミノ酸の絶対配置をも決定できる手法の確立を目指した。本法では、定法どおりペプチドを加水分解後、反応液を二分し、まず一方をオリジナルの誘導化試薬を改良した L-FDLA (1-fluoro-2,4-dinitrophenyl-5-L-leucinamide) で各アミノ酸の誘導体を調製する。もう一方の反応液は D-FDLA で反応させる。そして、L-DLA 誘導体および L-DLA と D-DLA 誘導体の等量混合物を LC/MS で分析するものである。本法では D-アミノ酸に先行して L-アミノ酸誘導体が溶出され、この溶出機構も原田氏らにより提案されている。この機構に従えば、L-DLA 誘導体がオリジナルのピークを、そして D-DLA 誘導体はそのエナンチオマーを示すことになる。したがって、本法にマスクロマトグラフィーを使用すれば目的のアミノ酸の L- および D-DLA 誘導体の2本のピークは容易に検出され、これらの溶出順序を観察することによりその絶対配置を決定することが可能となる。これらの一連の研究は20報の論文にまとめられ、極めて実用的なアミノ酸の絶対配置決定法が確立された。さらに、本法はアミノ酸のみではなく、一級アミンや二級アルコール類にも適用できることが確認され、その適用範囲が拡大しており、種々の研究者により活用されている。

Microcystin の環境動態研究の進行とともに microcystin 分解菌が同一環境に存在することが明らかになってきた。原田氏の研究グループも1997年に microcystin 分解菌を湖沼から単離し、以下に示す興味深い研究を行った。本菌は、microcystin を分解・無毒化する3種の加水分解酵素 (MlrA, MlrB, MlrC) およびトランスポーターと推測されている MlrD を有している。これまでの解析から、本菌は microcystin をはじめとする各種環状や直鎖状ペプチド類を非特異的に加水分解するとともにアミノ酸を有する化合物のみを加水分解することが示されている。本菌による加水分解では、endopeptidase および exopeptidase 様の切断が認められた。また、EDTA で阻害した場合、endopeptidase 様の切断が確認されたものの、アミノ酸までには分解されなかった。これは MlrB がペプチドを認識し、endopeptidase 様の切断をした後、より小さなペプチドへの変換は exopeptidase 様に徐々にペプチドを切断する MlrC の寄与によるものと推定された。また、アミノ酸1個を含有するペプチド類の加水分解は EDTA では阻害されなかった。以上の結果から、アミノ酸への最終分解は、既知の加水分解酵素ではなく、新たな分解酵素によると考えられ、さらにアミノ酸が関与するエステル結合も速やかに切断されることから、エステラーゼの存在も推測される。以上の結果は、microcystin 分解菌として捕捉された本菌は、microcystin のみを分解するのみではなく、窒素源獲得のために数種のプロテアーゼを適宜組み合わせ、効果的にペプチド結合を開裂

していることを示唆している。原田氏はこれらの実験にLC/MSを効果的に用いており、その成果は10報の論文にまとめられた。

上記の研究活動に加え、日本質量分析学会においては、第48回（2000年）および第52回（2004年）質量分析総合討論会実行委員長、第22回（1995年）および第34回（2007年）BMSコンファレンス実行委員長を務めたことに加え、質量分析総合討論会およびその前身の質量分析連合討論会の実行委員、BMSコンファレンスおよびその前身のBMS談話会の実行委員を何度も担当し、質量分析研究に関する学術集会の開催に尽力した。さらに、BMS研究会が発行した「バイオロジカルマススペクトロメトリー」（1997年）や「BMSコンファレンス30周年記念誌」（2005年）の編集にも携わった。これらの学術集会の開催・運営、啓蒙活動を通じて、日本における質量分析に関連する研究発表と議論の場を提供し、質量分析の進歩・発展に大きく貢献した。また、日本質量分析学会の組織運営にも積極的に参画し、特に1995から2004年にかけては学会委員会委員および1997から2004年にかけては学会誌編集委員を務めた。

以上のように、原田健一氏は長年にわたり、質量分析の関連業務に従事し、質量分析の進歩・発展および普及に継続して寄与しており、日本質量分析学会功労賞にふさわしいものと認められた。