

「細胞の中でたんぱく質が作られてから一人前になるまで」

成田 新一郎

山形県立米沢栄養大学 健康栄養学部 教授

プロフィール

学位 博士（理学）

専門領域 分子生物学

生化学

担当科目

学部：生化学Ⅰ・生化学Ⅱ など

大学院：健康栄養科学概論

研究方法論 など

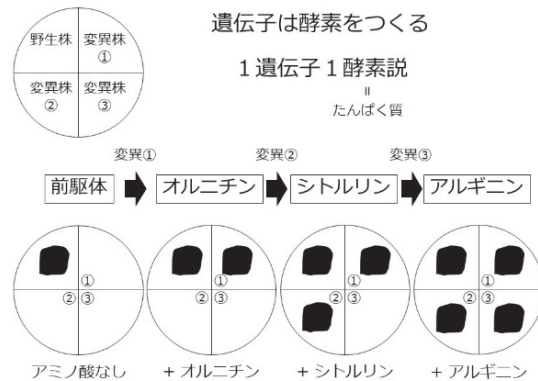


図1. 遺伝子は酵素をつくる

1つの遺伝子の変化により、1つの酵素が欠損する。

るとい「1遺伝子1酵素説」を提唱しました。

1. はじめに

「たんぱく質」と言うと、栄養士・管理栄養士の先生方は、栄養素としてのたんぱく質を思い浮かべられるのではないかと思います。私も大学の生化学の授業では、摂取したたんぱく質がどのように消化吸収され、アミノ酸が細胞内でどのように代謝されるかについて、比較的丁寧に、細かく講義をしています。ですが、本稿では遺伝情報発現の最終段階としての「タンパク質」合成について述べたいと思います。

2. 遺伝子は何をしているか？

そもそも遺伝子は何をしているかということは、ビードル (George Beadle, 1903-1989) とテータム (Edward Tatum, 1909-1975) らのアカパンカビを用いた研究から明らかになりました。彼らはアカパンカビにX線を照射して、「アルギニンがないと生育できない」という遺伝する形質=変異を獲得した変異株を選択しました。アカパンカビは私たちと同じように、体内でアルギニンというアミノ酸を合成することができますが、彼らを選択した変異株はアルギニンを合成する酵素のいずれかが欠損していることがわかりました (図1)。これらの結果から彼らは、1つの遺伝子は1つの酵素 (タンパク質) を作

3. 遺伝情報発現のセントラルドグマ

遺伝子がタンパク質を作るということが明らかになった訳ですが、遺伝子からどのようにしてタンパク質が作られるのでしょうか？ 遺伝子の本体はDNAです。DNAの二重らせん構造の発見者の一人であるクリック (Francis Crick, 1916-2004) は、全ての生物に共通する遺伝情報発現の基本原則=セントラルドグマを提唱しました (図2)。これは、DNAが持つ遺伝情報が、まずRNAに写し取られ、その情報を基にタンパク質が合成される、という流れを説明したものです。その後の分子生物学分野の研究の発展によって、“逆転写”や“スプライシング”など、セントラルドグマの例外も見つかっていますが、基本的に全ての生物において遺伝情報がクリックの提唱したセントラルドグマに則って発現していることは間違いありません。

DNAは4種類のヌクレオチド (A・C・G・T) という構成単位からなりますが、遺伝情報はヌクレオチドの配列に包含されています。遺伝情報の発現はまず、DNAの一部のヌクレオ

セントラルドグマ

全ての生物に共通する、遺伝情報発現の基本原則

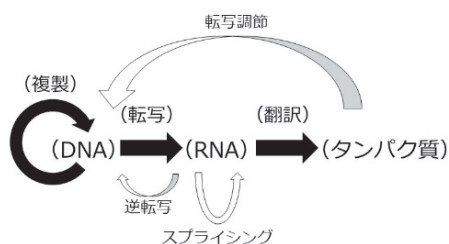


図2. 遺伝情報発現の流れ

遺伝情報は黒い矢印の方向に伝わっていく。

チドの配列を基にして、新たにRNAが合成されます。これは「転写」と呼ばれ、RNAポリメラーゼという酵素が、DNAの一つ一つのヌクレオチドに対応するヌクレオチドをRNAに繋いでいく過程です。転写の結果、mRNA、tRNA、rRNAなど様々な種類のRNAが作られますが、タンパク質を作る情報を持っているのはmRNAです。なお、細菌などでは転写されたRNAがそのままmRNAとして働きますが、ヒトから酵母にいたる多くの生物において、転写されたRNAは“スプライシング”などの過程を経てmRNAとなります。

次に、細胞内の「リボソーム」というところで、mRNAのヌクレオチドの配列を基にしてタンパク質が作られる「翻訳」という作業が進みます。タンパク質の構成単位はアミノ酸ですから、mRNAのヌクレオチドの配列をアミノ酸の配列に文字通り「翻訳」するのです。ヌクレオチドとアミノ酸には物理化学的な繋がりはありません。そこでtRNAというアダプター分子を使って、mRNAの3つの連続するヌクレオチド（コドンと呼びます）と1つのアミノ酸を結びつけていきます。この過程ではtRNAにアミノ酸を結合させる「アミノアシルtRNA合成酵素」が重要な働きをしています。このようにして、リボソームにおいて、mRNAのコドンごとに、tRNAを介して1つのアミノ酸が運び込まれ、それらが順番に繋がってタンパク質が作られていきます。

4. タンパク質のフォールディング

セントラルドグマの図は、タンパク質の合成が遺伝情報発現の最終段階であることを示しています（図2）。しかし、リボソームで合成されたタンパク質は、人間に例えると生まれたばかりの赤ちゃんです。赤ちゃんが成長し、学校で教育を受け、就職して勤務先に赴任して社会における役割を果たすまで数々の人生のイベントを経るように、タンパク質も作られてから生体の内外で一人前に役割を果たすようになるまでに、様々な経験をします。私たちの細胞は、タンパク質を一人前に育て上げるための緻密なシステムを持っているのです

タンパク質は20種類のアミノ酸が直鎖上に重合した分子で、非常に多彩な立体構造を取ることができます。タンパク質でできているからこそ、例えば酵素は基質と非常に高い親和性で結合することができます。化学反応を効率的に進めることができるのです。したがって、それぞれのタンパク質が目的の機能を発揮するためには、それぞれに正しい立体構造を形成する必要があります。この過程を、タンパク質の「フォールディング（折りたたみ）」と言います。タンパク質のフォールディングは α -ヘリックスや β -シートと呼ばれる典型的な局所構造（二次構造）から、タンパク質全体の形（三次構造）、場合によってはタンパク質複合体を構成する分子間の立体構造（四次構造）まであります。これらのタンパク質の立体構造は、基本的にはそれぞれのタンパク質のアミノ酸配列（一次構造）によって規定されています。したがって、タンパク質の立体構造はDNAの塩基配列＝遺伝子によって規定されているとも言えますが、フォールディングの過程は複雑で、様々な細胞機能が働いてタンパク質が正しくフォールディングするのを助けています。代表的な例が「シャペロン」と呼ばれるタンパク質で、これらは細胞の中で他のタンパク質が正しくフォールディングするよう手伝う働きをしています。これらのタンパク質が「シャペロン」と命名されたのは、若い女性が社交の場に出る際の介添役を

シャペロンと呼ぶのに由来しています。私たちが誕生してから社会に出るまでに様々な試練を経験し、時には道を踏み外すことがあるように、タンパク質も正しくフォールディングをすることができず、誤った立体構造を取ってしまうことがあります。そのような場合でも、シャペロンは粘り強く、正しいフォールディングへとタンパク質を導いてくれます。

5. タンパク質の輸送

タンパク質は細胞内で合成されますが、タンパク質が機能を発揮する場所は細胞内とは限りません。また、私たちの細胞は核やミトコンドリア、小胞体、ゴルジ体などの細胞小器官という区画に分かれていて、そこにはそれぞれの細胞小器官の機能を支えるタンパク質が働いています。このように、タンパク質が本来の機能を発揮するためには、そのタンパク質が働くべき場所に移動する必要があります。この過程も遺伝情報発現の一環と捉えることができます。タンパク質は自力で働くべき場所に移動して行くわけではありません。私たちの細胞には、それぞれのタンパク質を働くべき場所に正しく輸送するためのシステムが備わっていて、タンパク質が適所で機能を発揮することを保証しています。それぞれのタンパク質がどこで働くタンパク質であるかは、基本的にそのタンパク質の一次配列に規定されています。例えば小胞体に運ばれるタンパク質は、合成された時点で「シグナルペプチド」と呼ばれる特徴的なアミノ酸配列を末端に含んでいます。このシグナルペプチドを含むタンパク質は、タンパク質を小胞体に運ぶ輸送装置によって認識され、小胞体の中へと送り込まれていきます。これらのタンパク質は小胞体の中でフォールディングし、更に一部のタンパク質は小胞体を出てゴルジ体に運ばれ、更に一部のタンパク質はゴルジ体を通過して細胞膜や細胞外へと輸送されていきます（図3）。

6. タンパク質の分解

タンパク質の中には、合成された状態では機

細胞外に分泌されるタンパク質は 小胞体からゴルジ体を経て輸送される

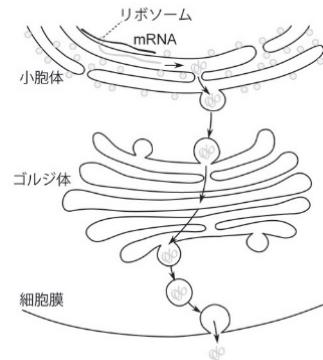


図3. 細胞外へのタンパク質の輸送

能を発揮することができず、部分的に分解を受けて初めて機能を発揮できるようになるものがあります。例えば私たちの胃で働く消化酵素のペプシンは、胃の主細胞で合成され、図3のような過程を経て細胞外（胃内腔）に分泌されますが、その段階ではまだ消化酵素として働くことが出来ません。胃内腔に分泌された直後のペプシンはペプシノーゲンと呼ばれ、消化酵素の活性部位が覆われた構造をとっているため、基質を分解することができないのです。ペプシノーゲンが活性型のペプシンとなるためには、「限定分解」と呼ばれる、タンパク質の一部を切断する過程が必要です。ペプシノーゲンは胃酸で活性化されることで、自分で自分を限定分解し、活性型のペプシンとなることが知られています。小腸で働く消化酵素のトリプシンも、やはり活性のないトリプシノーゲンとして膵臓で合成され小腸に分泌され、そこでエンテロペプチダーゼ（エンテロキナーゼ）というタンパク質分解酵素（プロテアーゼ）によって限定分解されて活性型のトリプシンとなります。活性型となったトリプシンは、同じく小腸で働く消化酵素キモトリプシンの不活性型のキモトリプシノーゲンを限定分解して、活性型のキモトリプシンにします。これらの過程を見ると、タンパク質の限定分解が制御された形で連鎖的に起こることで、効率よくタンパク質の機能が誘導される様子がよくわかります。さらにエレガントな例が、血液凝固に関わるタンパク質に見ら

れます。血液中にはプロトロンビンなど数多くのプロテアーゼが不活性の状態が存在しています。血管の損傷などによってこれらのプロテアーゼが段階的に限定分解を受け、それによって活性化されたプロテアーゼが次のプロテアーゼを限定分解して活性化させるという、「カスケード」と呼ばれるシグナル伝達経路が働きます。最終的にプロトロンビンが限定分解されて活性型のトロンビンとなり、それがフィブリノーゲンを限定分解してフィブリンとして重合させて血栓を形成させます。

消化酵素や血液凝固因子の他にも、限定分解を経て活性化されるタンパク質は沢山あります。インスリンは膵臓のβ細胞で合成され、やはり図3のような過程を経て細胞外に分泌されますが、その輸送過程で限定分解を受けます。インスリンは2箇所限定分解を受けますが、その前にタンパク質内部でジスルフィド結合という共有結合を形成するため、切断された両端（A鎖とB鎖）が繋がった状態で細胞外に分泌され、これがホルモンとして働きます。残りのタンパク質分子中央はCペプチドと呼ばれ、この部分はホルモンとしての働きはありませんが、インスリンがどれくらい分泌されているかを測るマーカーとして臨床検査に利用されています（図4）。

ここまで、タンパク質の限定分解について述べてきましたが、細胞内では、不要になったタンパク質を除去することを目的としたタンパク

インスリンは限定分解を経て活性化される

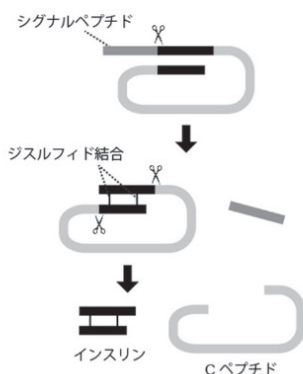


図4. インスリンの成熟過程

質の分解も起こります。先ほど、道を踏み外して正しくフォールディングをすることができなかったタンパク質を、シャペロンが正しいフォールディングへと導くと書きました。しかし状況によっては、正しいフォールディングに戻ることが難しい場合があります。そのような場合、誤ったフォールディングをしたタンパク質は自身の役割を果たせないだけでなく、細胞内の他の正常なタンパク質を巻き込むように凝集体を形成したりして、細胞の機能を阻害することがあります。アルツハイマー病やプリオン病など複数の疾患の発症が、フォールディングに失敗した異常なタンパク質の蓄積と関連していると考えられています。細胞内にはタンパク質を分解除去するシステムが2つあります。一つは「リソソーム」と呼ばれる細胞小器官で、この中にはプロテアーゼなど様々な加水分解酵素が含まれています。細胞内で新しいタンパク質を合成するためのアミノ酸が足りなくなった際には、細胞内タンパク質や時には細胞小器官を丸ごと分解してアミノ酸を得る「オートファジー」と呼ばれる現象が起こりますが、これらのタンパク質の分解はリソソームで行われます。もう一つのタンパク質分解システムは、「プロテアソーム」と呼ばれる巨大なタンパク質構造体です。細胞内でフォールディングに失敗したタンパク質や、不要になったタンパク質には、「ユビキチン」と呼ばれるタンパク質が結合し、次にプロテアソームがユビキチンを目印にしてフォールディングに失敗したタンパク質を自身の内部に引きずり込み、内部に存在するプロテアーゼの活性部位でバラバラに分解します。このシステムは、細胞内に異常なタンパク質が蓄積するのを防ぎ、細胞の機能を維持するのに役立っています。

7. まとめ

狭義の「遺伝子」は、タンパク質をコードするDNAの領域であり、遺伝情報の発現とは、タンパク質の合成を指します。しかし、遺伝情報の発現の目的は、機能的なタンパク質を生成

し、それを働かせることによって生命活動を行うことであると考え、本稿で述べてきたようなタンパク質のフォールディング・輸送・分解は遺伝情報発現の最終段階として捉えることができます。これらの過程が秩序だって進むことによって、細胞や組織の機能が維持されているのです。タンパク質がフォールディングに失敗した場合は、シャペロンが正しいフォールディングに導くか、プロテアーゼが分解除去して細胞の機能が損なわれるのを防ぎます。このように、シャペロンとプロテアーゼは、フォールディング途上またはフォールディングに失敗したタンパク質を認識するという点において似通った性質を持っていると考えられています。細胞内においてシャペロンとプロテアーゼがどのように役割分担をしているかは、興味深い課題です。筆者はシャペロンとプロテアーゼの2つの性質を持つ、大腸菌のBepAというタンパク質に注目して研究を行っていますので、最後に少しだけ紹介したいと思います。BepAはLptDというタンパク質のフォールディングを助けるシャペロンとして働きますが、LptDのフォールディングが上手くいかないような状況

ではLptDを分解除去するプロテアーゼとして働くと考えられています(図5)。BepAのシャペロンとプロテアーゼの活性が、タンパク質のフォールディングの状況に応じてどのように使い分けられるかを調べることで、遺伝情報発現の最終段階において究極の判断が下されるメカニズムに迫ることを期待しています。

本稿では所々でタンパク質のフォールディング・輸送・分解を人の成長に例えてきました。様々な人を対象に、食生活や栄養改善のための指導に当たられている栄養士・管理栄養士の方々は、シャペロンのように見えます。子供の頃に受ける食育は、大人になってから栄養に興味や問題意識を持つことにつながり、シャペロンの助けを受けながら適切な栄養・食生活を送るのに役立つでしょう。一方で、栄養に全く興味や意識のない人や、筆者のように栄養素にしか興味のないような人に対しては、プロテアーゼで分解してしまうわけにはいきませんが、何か他の方法で健康な栄養状態に近づける秘策があればいいと思います。そうすれば、シャペロンの力もより効率よく発揮できるかもしれません。

本稿は山形県立米沢栄養大学地域連携・研究推進センターの地域貢献事業としてオンライン開講した「令和2年度 山形県立米沢栄養大学リカレント講座」の内容を中心に記述しました。リカレント講座の目的にも、本稿が掲載される公開講座報告書のメインテーマ「考えよう！健康と福祉」にも合致しているとは言えない内容ですが、山形県立米沢栄養大学の多様な教員の活動を地域に知っていただくこと自体に意義があると考え、講師をお引き受けした次第です。最後までお読みいただきありがとうございました。

参考文献

人体の構造と機能および疾病の成り立ち II. 生化学 (Visual栄養学テキスト) 岡純、田中進編 中山書店 ISBN 978-4521742854
細胞の分子生物学 第6版 中村桂子・松原謙

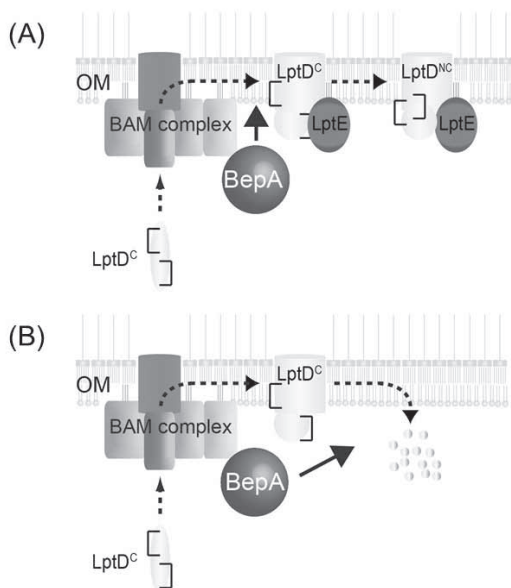


図5. 大腸菌のBepAタンパク質の機能

BepAはLptDに対して、(A)シャペロンとしても、(B)プロテアーゼとしても働く。

一 監訳 ニュー ト シ プ レ ス ISBN 978-4315520620

Narita et al. Protease homolog BepA (YfgC) promotes assembly and degradation of β -barrel membrane proteins in *Escherichia coli*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 110:E3612-E3621.

2013.

Daimon et al. Reversible auto-inhibitory regulation of *Escherichia coli* metallopeptidase BepA for selective β -barrel protein degradation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 117: 27989-27996. 2020.