

授業でお使い下さい



Science Plaza

## 教科書で学ぶ「小胞体」の向こう側への誘い (Part 1)



京都大学大学院理学研究科 教授  
森 和俊

「小胞体ストレス」あるいは「小胞体ストレス応答」という言葉を聞いたことがあるだろうか。これらを高校生が理解するためには、教科書のあちこちに散らばっている記述を整理する必要がある。資料集などを参照しながら読み進めてほしい。「小胞体」は細胞小器官の1つ、理解の鍵は「タンパク質の立体構造」である。

## 1. アンフィンゼンのドグマ

タンパク質は生命活動の担い手と言っても過言ではない。タンパク質は一次構造（アミノ酸配列）を基本に、二次構造、三次構造へと、タンパク質によってはさらに四次構造へと徐々に複雑な立体構造をとること（高次構造形成という）、そしてタンパク質はアミノ酸配列に応じた立体構造をとった時に十分に機能を発揮することは教科書で学ぶ。

では、アミノ酸配列に応じて立体構造をとるとは、どういう意味だろうか。答えは、「アンフィンゼンのドグマ」として資料集などに記載されているので読んでほしい。実験では、透析チューブの中に存在する唯一の情報であるアミノ酸配列に基づいて、酵素は活性

を発揮できる元の形に戻った。すなわち、ポリペプチドが最も安定に存在するように、エネルギーの低い状態へ自発的に折り畳まれて立体構造を形成するのである（この成果によりアンフィンゼン博士は1972年にノーベル化学賞を受賞した）。ただし、このドグマが成立するのは試験管内などのタンパク質濃度が低い条件下である。

一方、細胞の中ではタンパク質濃度が非常に高いために、アンフィンゼンのドグマが成立しにくいことがわかった。タンパク質を構成する20種類のアミノ酸は、親水性のアミノ酸と疎水性のアミノ酸に大別される。細胞内の物質の7割は水（ $H_2O$ ）であるため、疎水性のアミノ酸が分子の内部に、親水性のアミノ酸が分子の表面に位置すると、水と調和して機能できる。しかしながら、タンパク質濃度が非常に高いと、疎水性のアミノ酸—特に疎水性のアミノ酸の連なり—は分子の内部に入る前に互いに不適切な相互作用をしてしまい、タンパク質は誤った構造になったり、凝集してしまったりする（図1左）。つまり、細胞内はタンパク質の高次構造形成にとって不利な環境であり、アミノ酸配列に従った自発的な折り畳みは極めて困難とい

## Contents

## Science Plaza

## 教科書で学ぶ「小胞体」の向こう側への誘い (Part 1)

京都大学大学院理学研究科 教授 森 和俊 1

## Topics

- 超音波で切らずにがんを治療する 6
- 重力レンズって何？ 宇宙の始まりにまた近づいた 10
- 環境DNAの定量分析 魚の群れをDNAで探す 14

## 高校生へ私が選んだ1冊の本

ジェンダーと脳 20

える。

## 2. 分子シャペロン

この問題を解決したのが「分子シャペロン」だ。シャペロンは専門用語ではない。私が大学受験時に使っていた辞書には「若い婦人が社交界に出る時の付き添い（多くは年配の婦人）」とある。貴族社会では、お嬢様が一定の年齢に達すると社交界デビューをする。シンデレラがお城の舞踏会に出かけて王子様に見染められたように。しかし、舞踏会に一人で行くと、マナーがわからず粗相をしてしまうかもしれない。そこで初めのうちは、マナーをよくわきまえた年配の婦人が付き添い、誤った振る舞いをしないように助言を与えるが、お嬢様が場数を踏んで独り立ちできるようになったら付き添いを止める。つまり、一過性にお嬢様に寄り添ってその成熟を助けるのがシャペロンの役割である。同様に、放っておくと細胞内で誤った形になりやすい新生タンパク質に、一過性に寄り添って成熟（高次構造形成）を助けるのが分子のレベルのシャペロンである。イメージが掴めたであろうか。

細胞にとって問題となるのはタンパク質の表面に露出している疎水性のアミノ酸の連なりである（新生タンパク質はヒモ状なので、当然疎水性のアミノ酸の連

なりは露出している）。結合解離型のシャペロンはこの連なりに結合することによって不適切な相互作用を妨げ、ATPの加水分解を経て解離すると、タンパク質はアンフィンゼンのドグマに従ってエネルギーの低い方へ折り畳まれる（図1右）。一方、閉じ込め型のシャペロンはそのカゴのへりで疎水性のアミノ酸の連なりに結合した後、フタの結合とATPの加水分解によって広がった内部の空洞にタンパク質が落とし込まれ、そのタンパク質は隔離された状態でエネルギーの低い方へ折り畳まれて、やがて放出される。結合解離型のシャペロンも閉じ込め型のシャペロンも、表面に露出している疎水性のアミノ酸の連なりが全て内部に押し込められるまで、それぞれの過程を繰り返す（シャペロン・サイクルと呼ぶ）。その後は、個々のタンパク質がアンフィンゼンのドグマに従って自発的に、最終的な（最も安定な）立体構造に折り畳まれていく。糸通し型のシャペロンはほぐすタイプなので、高次構造形成に直接的には関与しない。

## 3. 分子シャペロンの存在場所

結合解離型の分子シャペロンは細胞内のどこに存在するだろうか？ ヒントは、タンパク質が狭いトンネル（孔）を抜けて出てくるところ。そこで待ち構えて

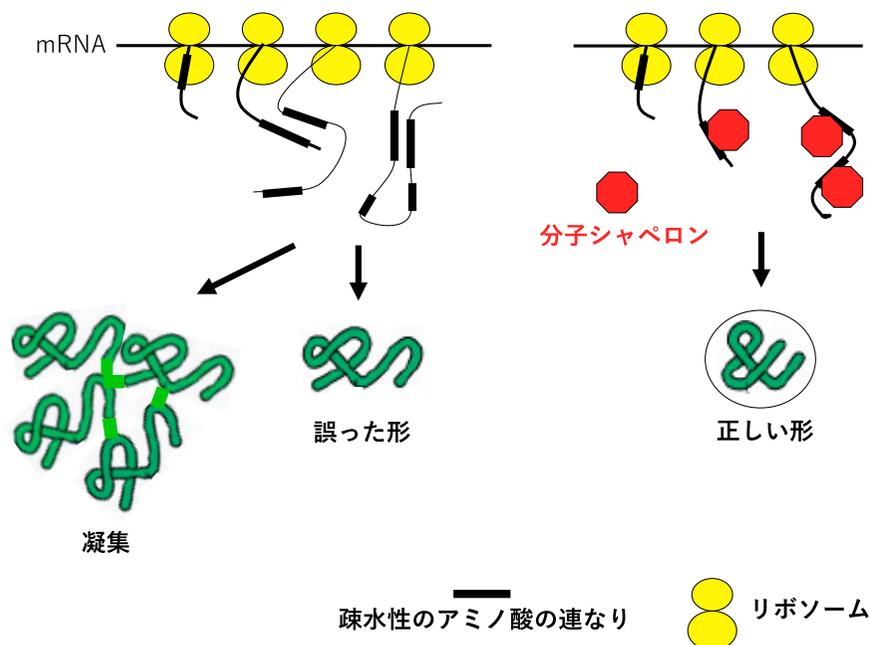


図1 細胞内におけるタンパク質の高次構造形成（結合解離型分子シャペロンによる介助）

いるのである。以下に出て来る「小孔」は全てタンパク質できている狭いトンネルと理解してほしい。

### 1) 細胞質

N末端<sup>\*1</sup>に小胞体移行シグナル配列（疎水性のアミノ酸の連なり）を持っていないタンパク質は、細胞質に存在する遊離リボソームで合成され、その狭いトンネルから新生タンパク質が出てくる。待ち構えていた分子シャペロンの介助により高次構造を形成したタンパク質は細胞質で機能する。高次構造形成後に核移行シグナル（塩基性アミノ酸の連なり）が表面に露出したタンパク質は、核内輸送受容体の働きにより核内へ輸送される。

### 2) 小胞体内腔

N末端に小胞体移行シグナル配列を持っているタンパク質はSRP<sup>\*2</sup>とSRP受容体の働きにより小胞体膜に付着したリボソーム（粗面小胞体）で合成され、翻訳によるペプチド伸長と同時並行でリボソームと接続している「小孔」から新生タンパク質が内腔に出てくる。待ち構えていた分子シャペロンの介助により高次構造を形成したタンパク質は小胞体内腔で機能する、あるいは分泌経路に進む。つまり「小胞による輸送」によってゴルジ体に運ばれ、そこで選別されてリボソーム、細胞膜、細胞外へと運ばれる。

### 3) ミトコンドリア・マトリックス内

N末端にミトコンドリア移行シグナル配列（両親媒性の $\alpha$ ヘリックス<sup>\*3</sup>）を持ったタンパク質は、遊離のリボソームで完全に翻訳された後、分子シャペロンに結合した状態でミトコンドリア外膜と内膜が近接している領域に近づき、外膜内の小孔と内膜内の小孔を一気に抜けて出てくる。待ち構えていた分子シャペロンの介助により高次構造を形成したタンパク質はミトコンドリア・マトリックス内で機能する。

閉じ込め型の分子シャペロンは1) 細胞質と3) ミトコンドリア・マトリックス内に存在し、結合解離型の分子シャペロンが働きかけても高次構造形成が完了しないような難しいタンパク質の高次構造形成を仕上

げると考えられている〔厳密に言えば、1)と3)に存在する閉じ込め型の分子シャペロンはタイプが異なる〕。

2) 小胞体内腔には閉じ込め型の分子シャペロンは存在しない。その代わりにジスルフィド結合<sup>\*4</sup>の形成と糖鎖の付加が行われる。ジスルフィド結合が形成されると2つのシステイン<sup>\*5</sup>間の距離が固定されるので、高次構造形成に有利となる。酵素反応によって最初は近くに存在する2つのシステイン間でジスルフィド結合が形成されるが、この酵素はタンパク質がエネルギー的に安定となるようにジスルフィド結合の架け替えを行うとされている。ジスルフィド結合の形成は酸化反応であり、小胞体内腔は細胞質よりずっと酸化的環境にあることが知られている。一方、糖鎖は極めて親水性なので、酵素反応により糖鎖（六炭糖が14個結合している）が付加されたアスパラギン<sup>\*5</sup>は分子の表面に配置するという位置情報が与えられ、高次構造形成に有利となる。

## 4. タンパク質の品質管理

重要なことに、1) 2) 3)それぞれの区画で、タンパク質の品質管理が行われている。タンパク質の品質管理とは、正しい立体構造を獲得したタンパク質のみを活用し、構造異常タンパク質は修復もしくは分解するシステムのことである。タンパク質の立体構造が細胞ひいては生体にとって極めて重要であることの現れであると考えられる。

1) 細胞質の品質管理システムは熱ショック応答と呼ばれ、温度の上昇により熱変性したタンパク質が、熱ショック応答によって増量した熱ショックタンパク質群（分子シャペロンとして働く）により修復される。

3) ミトコンドリア・マトリックス内の品質管理システムは未だ十分には解明されていない。そこで、最もよく解明されている2) 小胞体内腔における品質管理システムを詳しく解説する。

哺乳類細胞では、全タンパク質の約3分の1が小胞

<sup>\*1</sup> N末端：タンパク質またはポリペプチドにおいてフリーなアミノ基で終端している側。タンパク質がmRNAから翻訳される時は、N末端からC末端に向かってアミノ酸が連結される。

<sup>\*2</sup> SRP：シグナル識別粒子（タンパク質とRNAの複合体）。リボソームから出てきた小胞体移行シグナル配列に結合すると移動し、小胞体膜上に存在するSRP受容体に結合する。

<sup>\*3</sup> 両親媒性の $\alpha$ ヘリックス：片側に疎水性、反対の側に親水性のアミノ酸が並んでいる $\alpha$ ヘリックス。

<sup>\*4</sup> ジスルフィド結合：2組のチオール（-SH）が酸化されてできる共有結合（SS結合）。

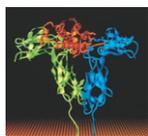
<sup>\*5</sup> システイン／アスパラギン：アミノ酸の一種。

体膜に付着したリボソーム（粗面小胞体）で合成され、小胞体内腔に存在する分子シャペロンの介助、ジスルフィド結合形成や糖鎖付加という修飾を受けて高次構造を形成した後、それぞれの最終目的地へと輸送される。小胞体、ゴルジ体、リソソーム、細胞膜、細胞外に存在するタンパク質を分泌系タンパク質と総称する（図2）。しかし、細胞は大量のタンパク質を合成しているため、上記の介助や修飾を受けても正しい立体構造を形成できないタンパク質が生じる。これらは機能を発揮できないばかりか、表面に露出した疎水性のアミノ酸の連なりが他のタンパク質と不適切な相互作用をしかねないので、ユビキチン・プロテアソーム系により分解される（ユビキチンが4個連続的に結合したタンパク質を、プロテアソームが認識して分解する）。プロテアソームは細胞質に存在するタンパク質分解装置であり、細胞質に存在するユビキチン化タンパク質を分解している。このため、小胞体内腔で構造異常となったタンパク質は細胞質へ送り返されてユビキチン

が付加され、分解される。この場合も「小孔」を通るが、リボソームに付着して新生タンパク質が通過する「小孔」とは異なる（図2右）。このように、分子シャペロン等の働きにより積極的に高次構造形成を促進し、構造異常タンパク質は分解に回すことで小胞体は分泌系タンパク質の品質を管理している。新生分泌系タンパク質の約9割は正しい立体構造を獲得し、1割程度が分解されていると考えられている。

## 5. 危機管理

しかしながら、様々な生理的・病的条件下ではこの品質管理機構に綻びが生じ、いつも以上に構造異常タンパク質が蓄積してしまうことがあり、これを小胞体ストレスと呼んでいる（図3）。小胞体ストレスは細胞機能に重篤な影響を与える。第一に、正しい立体構造を獲得したタンパク質のみがゴルジ体以降の分泌経路に進むことが許されるため、小胞体ストレスが持続すると、目的の場所に必要なタンパク質が不足すると



◀成長ホルモン（赤、分泌タンパク質）とその受容体（緑と青、細胞膜タンパク質）

※カラーデータをWebページで公開中。小社Webページより [ダウンロード] → [理科] → [じっきょう資料]。

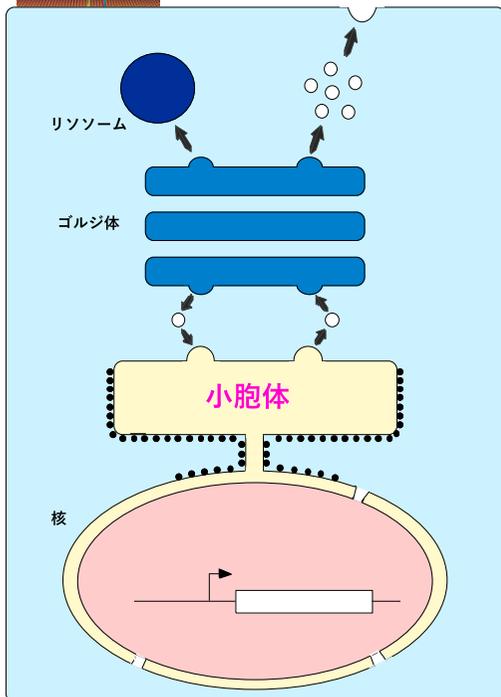
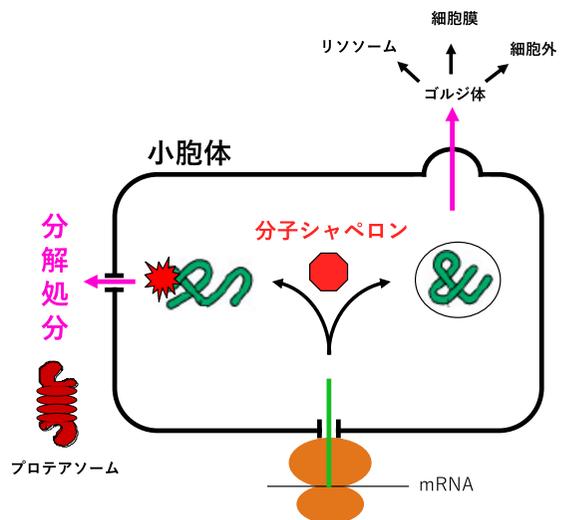


図2 小胞体における分泌系タンパク質の品質管理



**小胞体は分泌系タンパク質の  
品質を管理している！**

いう事態が生じる（図4①）。例えば、大腸や小腸の小胞体における品質管理能力を低下させると、抗菌タンパク質であるリゾチームを分泌できなくなり、抗菌能力が大幅に低下する。第二に、高次構造が崩れると、分子内部に閉じ込められていた疎水性のアミノ酸の連なりが表面に露出し、他のタンパク質と不適切な相互作用をして、いわゆるタンパク質毒性を発揮して細胞を死に至らしめることがある（図4②）。例えば、膵臓のβ細胞の小胞体における品質管理能力を低下させると、構造異常となったプロインスリンがタンパク質毒性を発揮してβ細胞が死ぬので、インスリンを作れなくなり糖尿病を発症する。

では、小胞体における品質管理機構に綻びが生じると細胞はお手上げか？ というところではなく、このような異常事態に対しても迅速かつ適切に対応する術が全ての真核細胞に備えられていることがわかった。この術は小胞体ストレス応答と呼ばれている。すなわち、細胞には危機管理能力も備わっているのである。

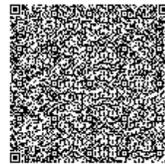
小胞体ストレス応答の仕組みが酵母からヒトまで解明され、進化と共により複雑かつ巧妙になっていること、小胞体ストレス応答が破壊されたマウスは産まれてくることができないほど重要な働きをしていること、小胞体ストレスもしくは小胞体ストレス応答が様々な

病気の発症や進展に関係していること、逆にがんやウイルスは小胞体ストレス応答を悪用して増殖していることなどが明らかになっている。これらについての解説は、2023年4月発行予定の本稿Part 2で紹介したい。

本稿に対する質問・感想は、以下のメールアドレスもしくは二次元バーコードで是非お寄せください。その際には、参考にされたお手持ちの教材・資料内の記述・図を添付してください。

[連絡先]

実教出版株式会社 営業部  
Email : eigyo1@jikkkyo.co.jp



メールフォーム（自動でフォームが作成されない場合は、上記メールアドレスへ貴校名とお名前を記載の上、お問い合わせください。）

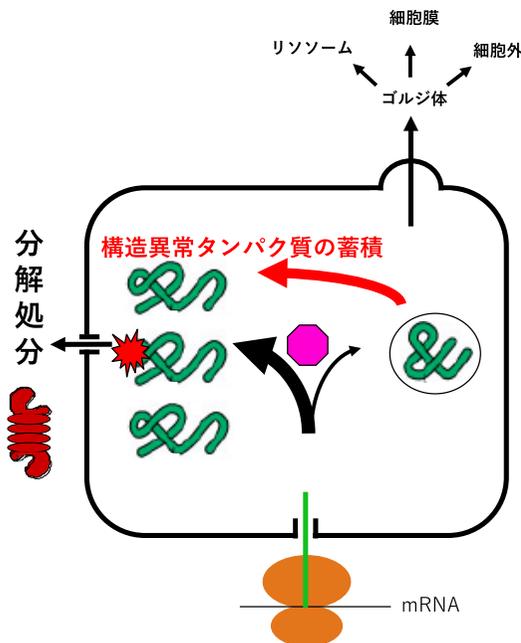


図3 小胞体ストレスの発生

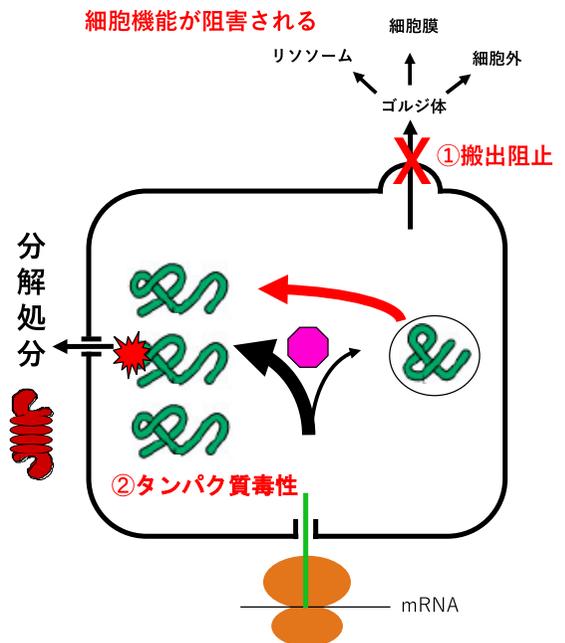


図4 小胞体ストレスが及ぼす悪影響