

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 2)



京都大学大学院理学研究科 教授
森 和俊

Part 1 では、1. アンフィンゼンのドグマ 2. 分子シャペロン 3. 分子シャペロンの存在場所 4. タンパク質の品質管理 5. 危機管理 を解説した。これらを理解していることを前提として、Part 2 では小胞体における危機管理=小胞体ストレス応答を具体的に解説する。

小胞体、ゴルジ体、リソソーム、細胞膜、細胞外に存在する分泌系タンパク質は、小胞体において、分子シャペロンやジスルフィド結合形成酵素、糖鎖付加酵素（これらを小胞体シャペロンと総称する）の手助けを受けて高次構造を形成すること、様々な生理的・病的条件下で、このタンパク質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することを小胞体ストレスと呼んでいること、小胞体ストレスに対して迅速かつ適切に対応する術が小胞体ストレス応答と呼ばれていることは Part 1 で解説した。

小胞体ストレス応答は、基本的に全ての真核細胞に備わっている（大腸菌などの原核細胞には細胞小器官が存在しないので、小胞体ストレス応答は存在し得ない）。その分子機構の解明には、単細胞真核生物である出芽酵母（酒やパン、ピザなどを作る時に使うイー

スト菌）が用いられ、その成果を基に多細胞真核生物である哺乳類の仕組みが解明された。

1. 小胞体から核への情報伝達

小胞体ストレス応答と聞いて最初に浮かぶ疑問は、「小胞体ストレスにどう対処しているのだろうか？」であろう。答えは、「高次構造形成に関わっているタンパク質（小胞体シャペロン、擬人的に人手）が足りないから構造異常タンパク質（不良品）ができるのだと考えて、種々の小胞体シャペロンをいっぺんに増やす」である（図1）。Part 1 で、「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」と説明した。この様子を端的に描いたのがルノワールの有名な「ムーラン・ド・ラ・ギャレットの舞踏会」である。図1では、その絵の中央に描かれている年配の婦人を用いてシャペロンを表現している。

次の疑問は、「タンパク質をどうやって増やすか？」であろう。じっきょう理科資料の読者は、セントラルドグマに従って遺伝情報がDNA→RNA→タンパク質

Contents

Science Plaza

教科書で学ぶ「小胞体」の向こう側への誘い (Part 2)

京都大学大学院理学研究科 教授 森 和俊 1

夢の合金

京都大学大学院理学研究科 化学専攻 教授 北川 宏 6

2022年ノーベル化学賞

近畿大学農学部生物機能科学科 教授 北山 隆 12

Topics

全国物理コンテスト「物理チャレンジ」から国際物理オリンピックへ

東京大学大学院理学系研究科 教授
(公社)物理オリンピック日本委員会 理事長 長谷川 修司 20

高校生へ私が選んだ1冊の本

ネアンデルタール人は私たちと交配した 24



ムーラン・ド・ラ・ギャレットの舞踏会 (ルノワール)

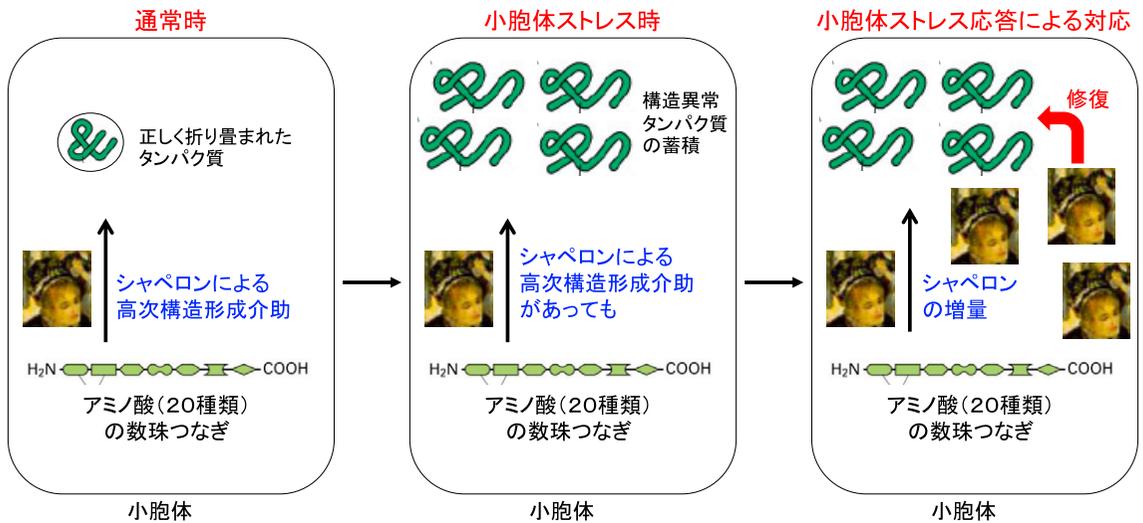


図1 小胞体ストレス応答の基本

と流れていることをご存知だろう。mRNA は不安定なので、1つの mRNA を何度も翻訳してタンパク質を増やすことは困難であり、DNA から RNA を作る転写段階を活性化して mRNA を増やし、その mRNA を翻訳してタンパク質を増やすのが一般的である (図2左)。もちろん、転写は核内で行われ、翻訳は細胞質に存在するリボソームで行われる (図2右)。

転写は RNA ポリメラーゼが行うこともご存知であろう。図3の遺伝子Bで説明しよう。まず TATA (「タータ」と読む) ボックス結合タンパク質が、遺伝子Bの転写開始点の上流 (5'側) に存在する TATA

という短い DNA 配列に結合すると、様々な基本転写因子群が結合し、最後に RNA ポリメラーゼが結合して転写が開始される。

このような基本転写に加えて、転写制御の仕組みが存在する。図3の遺伝子Aで説明しよう。ある遺伝子が、「いつ、どこで、どれくらい」転写されるかという情報は、プロモーターと呼ばれる遺伝子近傍の領域 (TATAを含む) に「短い DNA 配列」として書き込まれている (「いつ、どこで、どれくらい」、それぞれの情報に対応する短い DNA 配列が存在する)。この「短い DNA 配列」に転写因子と呼ばれるタンパ

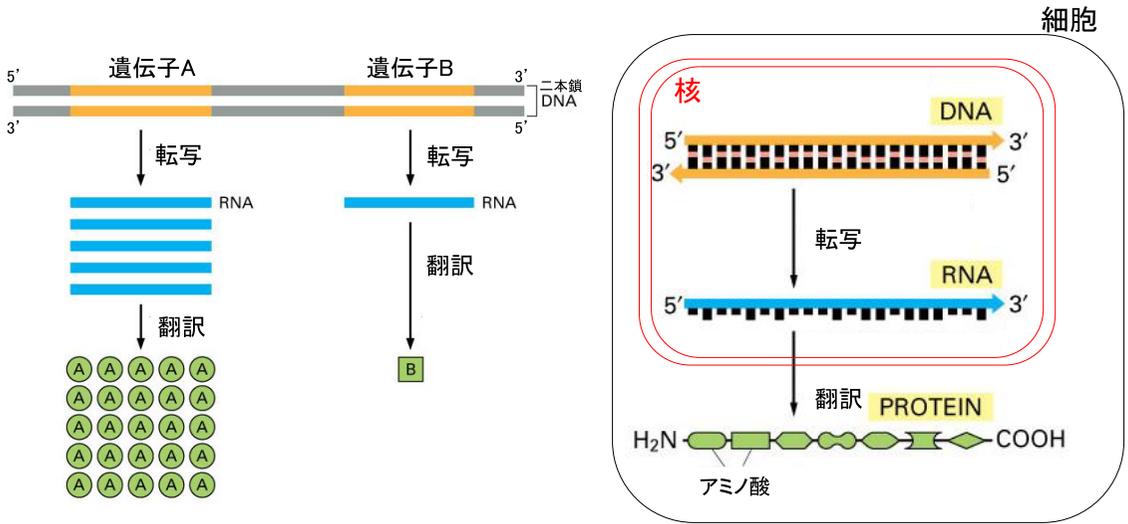


図2 特定のタンパク質量を増やす方法

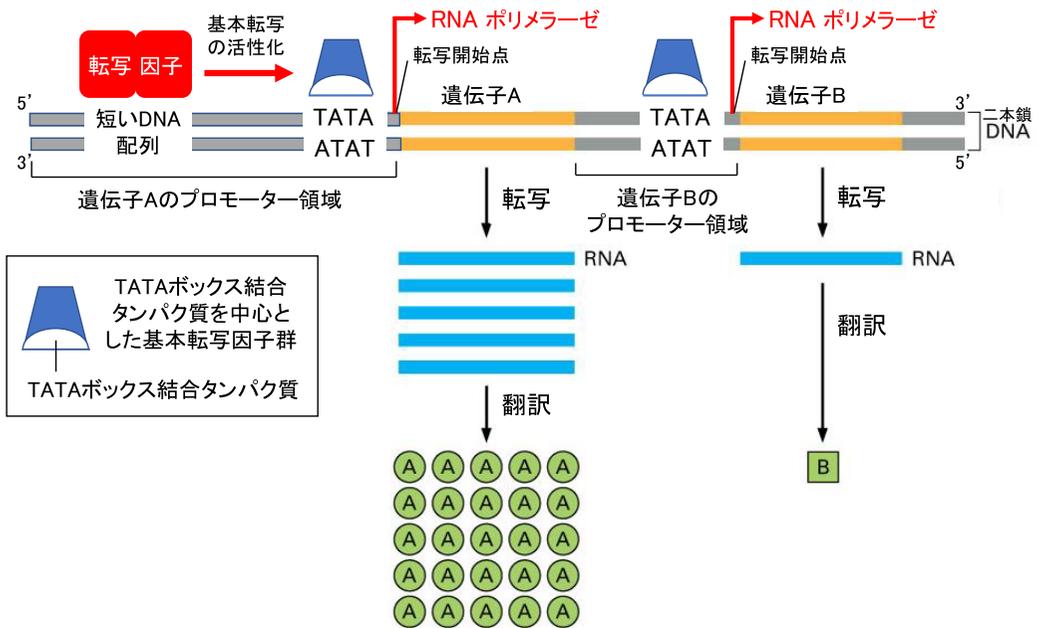


図3 基本転写と転写制御の仕組み

ク質が結合すると、基本転写因子群に働きかけて転写を促す（転写を活性化する）のである。その結果、RNAポリメラーゼが何度も mRNA 合成を繰り返して、タンパク質 A の量が増える。

従って、小胞体ストレスが発生すると（小胞体内の出来事）、小胞体シャペロン遺伝子群の転写が活性化

されて（核内の出来事）小胞体シャペロン群がまとめて増えて、小胞体内に蓄積した構造異常タンパク質が効率よく修復されるのである（図1）。その結果、小胞体内の恒常性が維持される（元の良い状態に戻る）。よって小胞体ストレス応答とは「小胞体から核への細胞内情報伝達を伴う転写誘導機構」と言い換えること

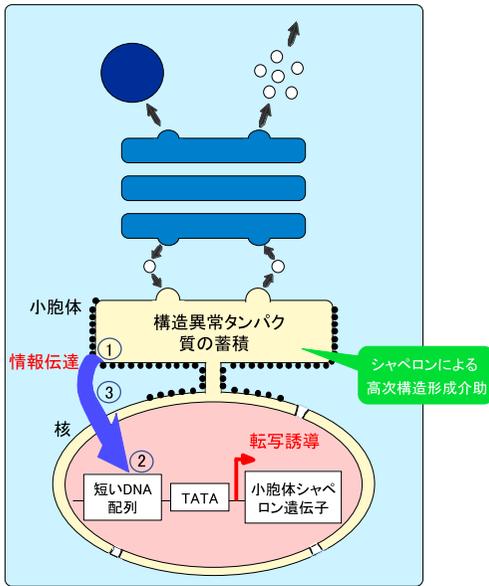


図4 小胞体ストレス応答の概略

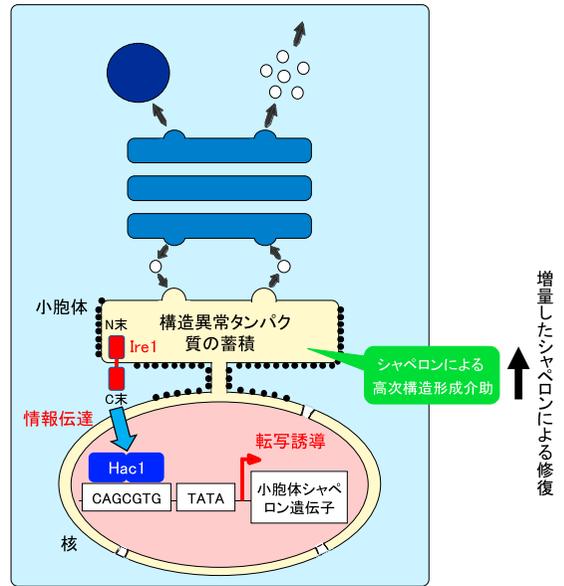


図5 酵母の小胞体ストレス応答の仕組み

ができる。小胞体ストレス応答が成立するために必要なものは①小胞体ストレスが発生していることを感知するセンサー分子、②核内で「短い DNA 配列」に結合する転写因子、③小胞体での出来事①と核内での出来事②を繋ぐ仕組みの3つである (図4)。

2. 出芽酵母の小胞体ストレス応答の仕組み

1で解説したことは、小胞体ストレス時に(「いつ、どこで、どれくらい」の「いつ」に相当する)種々の小胞体シャペロンをまとめて増やすためには、小胞体シャペロン遺伝子それぞれのプロモーター内に、共通する「短い DNA 配列」が存在することを意味する。小胞体ストレス応答の仕組みを解明するためには、まずこの「短い DNA 配列」をプロモーター領域の中から絞り込むことから始まる。どれくらい短いか、というと、酵母の小胞体ストレス応答の場合、CAGCGTGの7塩基として絞り込まれた(図5)。この「短い DNA 配列」をうまく活用することによって①②③が解明されていった。

①小胞体ストレスが発生していることを感知するセンサー分子

私が世界で初めて発見した(論文発表は1993年)小胞体ストレスセンサー Ire1(「アイアールイーワン」と読む)は小胞体膜を貫通するタンパク質である。

そのN末端側(Part 1で解説済み)半分が小胞体の内側[小胞体内腔(ないくう)と呼ぶ]に位置し、C末端側半分が細胞質側に位置している(図5)。つまり、この分子1つの働きにより、小胞体内腔の出来事(小胞体ストレスの発生)を細胞質側に、ひいては核内に伝達することができる。核は2重の膜(外膜と内膜、それぞれが脂質二重層)で囲まれた、細胞内で一番大きな細胞小器官であるが、核膜孔(こう)と呼ばれる孔(あな)が数千個存在していて、細胞質と繋がっている。核膜孔を具体的にどのようにしてタンパク質が通過するかは大学で学んで欲しい。Ire1がどのようにして小胞体ストレスを感知しているか理解するにも大学で学ぶ知識が必要である。なお、図4と図5に示した通り、小胞体膜と核の外膜は連続しているため、核の外膜と内膜の間のスペース(黄色の部分)は小胞体内腔と繋がっている。

②核内で「短い DNA 配列」に結合する転写因子

私が Ire1 の次に発見したのは、小胞体シャペロン遺伝子群のプロモーター領域に存在する「短い DNA 配列」CAGCGTG に結合する転写因子 Hac1(「ハックワン」と読む)である(図5)。塩基性アミノ酸に富む領域(ベーシック領域)とロイシン・ジッパー領域を DNA 結合ドメインとしてもつこの転写因子がどのような様式で「短い DNA 配列」に結合し、どのよ

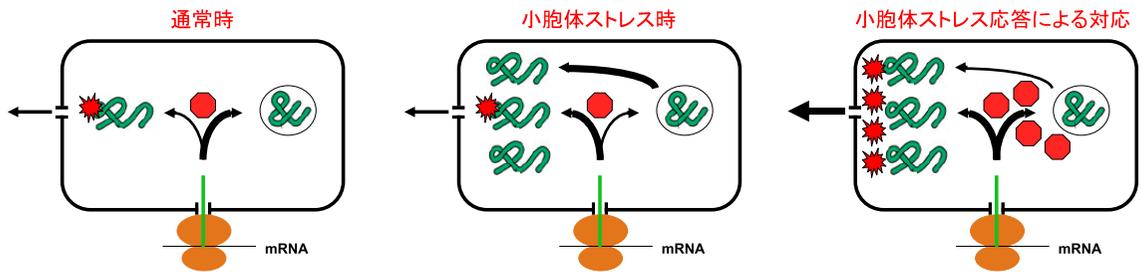


図6 実際の酵母小胞体ストレス応答

うに RNA ポリメラーゼに働きかけて転写を促すのかも大学で学んで欲しい。

高校生が手にとることができる教材の中には、ロイシン・ジッパーが簡単に説明されているものもあるようだが、せっかくの機会なので正確に解説する。DNA に結合するのは、7アミノ酸ごとにロイシンが現れるロイシン・ジッパーではなく、塩基性アミノ酸に富むベーシック領域である。塩基性アミノ酸とは中性の pH で + の電荷をもつアミノ酸（リジンとアルギニン）であり、- の電荷をもつ DNA と静電相互作用をする。

ドメインとは、その領域のアミノ酸配列を基に（アンフィンゼンのドグマに従って）一定の立体構造をとることができるタンパク質の一部分を指す、分子生物学においてとても重要な用語である。

③小胞体での出来事①と核内での出来事②を繋ぐ仕組み

Irel が小胞体ストレスを感知したことを核内で働く転写因子 Hac1 に情報伝達する方法にはかなり特殊な仕組みが使われているので、この理解にも大学レベルの知識が必要である。なお、情報伝達一般の仕組みについても具体的な内容は資料集にも書かれていない。とても面白いので大学で学んで欲しい。

[発展]

以上のように、小胞体に構造異常タンパク質が蓄積すると、種々の小胞体シャペロンが増えて修復されるのが小胞体ストレス応答の基本である。Part 1 では、小胞体シャペロンの介助を受けても正しい高次構造を形成できないタンパク質は細胞質に送り返されてユビキチン・プロテアソーム系で分解される（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）と解説した。酵母の小胞体ストレス応答の解析が進んだ結果、この分解系に関するタンパク質群も Hac1 により転写誘導されることが明

らかになった（図6）。ただし、プロテアソームは通常時から多量に存在するタンパク質複合体であるので転写誘導されることはなく、それ以前の段階で構造異常タンパク質を分解に回すために働くタンパク質群が転写誘導される。つまり、小胞体ストレス応答により、修復と分解の両方が活発になり、小胞体の恒常性が効率よく維持されるのである。

本稿で読者に伝えたいことは、生命現象を真に理解するためには分子生物学や細胞生物学の知識が欠かせないということである。大学での学びに期待して欲しい。出芽酵母の小胞体ストレス応答の仕組みは、拙著ブルーボックス『細胞の中の分子生物学』にかなり詳しく書いているので、興味があれば挑戦して欲しい。哺乳類の小胞体ストレス応答の仕組み等は Part 3 で解説したい。

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下さい。その際には、参考にされたお手持ちの教材・資料内の記述・図を添付して下さい。

[連絡先]

実教出版株式会社 営業部
Email : shiryo7@jikkyo.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。）