

タンパク質分解の不思議 こわれなくてもこわれすぎてもいけない

組織委員会挨拶	2
文部省挨拶	3

A セッション はじめに

タンパク質がこわれるとは？	鈴木 統一	8
タンパク質分解とは / 細胞内のタンパク質分解の特徴 / タンパク質の分解シグナル タンパク質の寿命による分類 / タンパク質の代謝回転の意味 タンパク質の合成速度と代謝回転速度 / 代謝回転の実例 / 細胞内プロテアーゼの活性の意味 細胞内プロテアーゼ系 / ユビキチン・プロテアソーム系によるタンパク質分解 リソソーム・カテプシン系によるタンパク質分解 / カルシウム・カルパイン系 タンパク質分解が正しく行われないと / タンパク質の寿命シグナルの解明に向けて		

B セッション タンパク質がこわれないと生きられない

細胞のはたらきを調節する	柳田 充弘	20
細胞周期と染色体 / 細胞周期とタンパク質分解 / 分裂酵母の研究とタンパク質分解		
細胞を選択的に殺す	内山 安男	29
細胞更新と細胞死 / アポトーシスとネクローシス / 形態形成とアポトーシス 顔の形成とアポトーシス / ヒト組織を構成する細胞 / アポトーシスの実行因子 哺乳類の細胞死実行因子 / カスパーゼファミリーの働き / カスパーゼ非依存性の細胞死 リソソームとは / まとめ		
血圧を調節する	深水 昭吉	39
はじめに / 血圧は調節されている / 血管も病気になる / 血圧の調節機構 高血圧マウスの作出 / 高血圧マウスの特徴 / 胎児から母体へ 妊娠高血圧の母児に及ぼす影響 / 高血圧治療薬の開発に向けて / ACE2 をねらえ		

C セッション タンパク質はどうやってこわれるか？

タンパク質の寿命	木南 英紀	48
タンパク質の一生 / タンパク質の代謝回転 / タンパク質分解速度の測定法 タンパク質の半減期 / 短寿命タンパク質の特徴 短寿命タンパク質と長寿命タンパク質ではプールサイズが異なる / 寿命の決定因子 タンパク質の構造と寿命 / 分解シグナルとなるペプチドモチーフ 細胞内のタンパク質分解システム / タンパク質の合成制御と分解制御 成熟タンパク質の寿命		
短い寿命のタンパク質をこわす特別な装置が細胞にある	田中 啓二	58
タンパク質が迅速にこわされることは重要である 寿命の短いタンパク質の分解はエネルギーを消費する / ユビキチンシステム プロテアソームシステム / プロテアソームが営むタンパク質分解の多彩な働き ユビキチンシステム研究の最前線 / おわりに		
長い寿命のタンパク質をこわす特別な場所が細胞にある	大隅 良典	69
はじめに / リソソーム / 液泡での分解 / 酵母におけるオートファジーの発見 オートファジーの膜動態 / オートファジーの遺伝学的解析 オートファジー不能変異株の特徴 / ユビキチン様タンパク質 Apg12 の機能 Apg12 結合システム / 第2のユビキチン様タンパク質 Apg8 / Apg8 システム Apg タンパク質群と膜形成 / まとめ		
タンパク質も品質管理されている	小出武比古	82
はじめに / タンパク質の品質管理とは / 小胞体における品質管理機構		

目次

小胞体関連分解の解析 / アンチトロンピン変異体の分泌異常と細胞内分解
アンチトロンピン変異体の細胞内局在部位 / プロテアソームによる小胞体関連分解
分子シャペロンの種類と機能 / 異常タンパク質の分解経路へのスイッチング装置
品質管理機構における糖鎖の役割 / まとめ

D セッション タンパク質分解と病気

タンパク質の反乱 石浦 章一 94

遺伝と環境が決めること / 遺伝子異常と病気 / 遺伝子診断からわかること
DNA の個人差と病気 / 優性遺伝と劣性遺伝 / 劣性遺伝病の発症確率
タンパク質の構造変化と優性遺伝病 / ヒト伝染性海綿状脳症
タンパク質の構造異常が病気を引き起こす / フォールディング異常疾病の特徴
タンパク質の分解と沈着との関係 / 予防と治療は可能だろうか
アルツハイマー病の治療 / おわりに

プロテアーゼとプロテアーゼインヒビターが決定する、 インフルエンザウイルスの感染と防御 木戸 博 105

インフルエンザウイルスの感染能の獲得 / インフルエンザウイルスの分類
インフルエンザウイルスの構造 / インフルエンザウイルスの感染経路
プロテアーゼの役割 / インフルエンザウイルスの増殖促進酵素
トリプターゼクララの機能 / ミニプラスミンのインフルエンザウイルス増殖促進作用
インフルエンザウイルスに対する生体防御機構 / 抗インフルエンザウイルス感染薬

エイズと治療薬 木曾 良明 120

はじめに / HIV の構造 / HIV のライフサイクル / HIV プロテアーゼの特徴
HIV プロテアーゼの酵素反応機構 / HIV プロテアーゼ阻害剤
エイズ治療薬としての HIV プロテアーゼ阻害剤 / KNI-272 の構造と特徴
KNI-272 の活性部位の結晶構造 / 各種の HIV プロテアーゼ阻害剤 / KNI-272 の酵素活性と問題点

怖い怖い歯周病 山本 健二 132

歯周病の感染と防御 / 歯周病の危険因子 / 歯周病がもつ問題点 / 歯周病克服の戦略
ジンジバインの構造的特徴 / Rgp および Kgp の病原性触媒機能
Rgp および Kgp のジンジバリス菌における生理的触媒機能 / 結論

アルツハイマー病 柳澤 勝彦 143

アルツハイマー病での脳内変化 / アミロイド・カスケード仮説
A β の産生機構とプレセニリン / プレセニリンの構造と機能発現
A β の産生部位と産生機構 / コファクター関与の可能性 / アルツハイマー病の発症と A β
A β の凝集機構 / A β の産生とコレステロール / アルツハイマー病の病態解明に向けて

骨粗鬆症 須田 立雄 152

進化の立場からみた骨の役割の変遷 / 骨組織と皮骨の進化 / 骨の形成の2つの仕組み
骨組織の生理学的な意義 / ヒトの一生と骨量の変化 / 加齢にともなう骨の変化
骨粗鬆症の分類 / 骨粗鬆症の発症機構 / 骨芽細胞と破骨細胞の分化機構
破骨細胞を形成するための骨芽細胞の役割 / 破骨細胞分化因子(ODF)のクローニング
破骨細胞形成の分子メカニズム / 骨組織とプロテアーゼ / 骨粗鬆症の治療薬の開発戦略

E セッション タンパク質分解と日常生活

身のまわりのタンパク質分解 一島 英治 170

衣とタンパク質分解 / 低温性洗剤酵素 / 食とタンパク質分解 / 消化酵素剤モルシン
アレルギーの分解酵素 / 旨味酵素の発見 / 発酵食品 / 味噌 / 日本酒(清酒) / 乳製品
納豆 / 食品アレルギー / ノンカロリー甘味料 / ミルトバイン / 住とタンパク質分解
ダーゼン / おわりに

演者紹介 183

タンパク質がこわれるとは？

鈴木 紘一

財団法人東京都老人総合研究所所長・東京大学名誉教授

本シンポジウムの主題は、タンパク質分解です。平成8年から文部省科学研究費補助金の特定領域研究『タンパク分解のニューバイオロジー』のプロジェクトが平成12年3月に終わったことをひとつの契機として、このプロジェクトに関係された先生方を中心に関連分野の先生にも参加していただき、最新の研究成果を本シンポジウムで紹介していただくことになりました。私は、専門的な話の前段として、細胞内のタンパク質分解と細胞外のタンパク質分解の違いについて紹介します。

タンパク質分解というと、多くの方は口から摂取した食物がたんに消化されるだけであり、生物学的には重要でないと考えられると思います。しかし、タンパク質の分解は合成と同様、きわめて複雑な過程で、生物の機能と密接にかかわっていることを、本シンポジウムを通じてご理解いただければ、シンポジウムを企画した者として幸いです。

タンパク質分解とは

タンパク質分解というと、多くの方は消化を思い起こされると思います。消化は細胞外でのタンパク質分解であり、本シンポジウムでの大きな主題となる細胞内でのタンパク質分解とは異なっています。ここでまず、タン

パク質分解とは「ペプチド結合の切断をとともなうタンパク質の修飾である」と定義し、切断にかかわる酵素をプロテアーゼ(タンパク質分解酵素)と呼んでいます。

このように定義すると、タンパク質が生まれてから死ぬまでのあらゆる過程に、タンパク質分解が作用しているといえます。タンパク質の「生」、すなわちタンパク質をつくる段階では選択的、限定的な分解反応(プロセッシング)が起こるのに対して、タンパク質の「死」につながる場合には不特定多数の非選択的なペプチド結合の切断が起こります。

普通、タンパク質は前駆体のメチオニンから合成されますが、活性型タンパク質や機能型タンパク質の大部分がN末端にメチオニンをもたないことから、活性型タンパク質が生まれる段階でN末端領域のプロセッシング、あるいはメチオニンがとれる反応が起こることがわかります。これがタンパク質の「生」の段階です。つくられたタンパク質は最終的には分解されてアミノ酸やペプチドになります。これが狭義のタンパク質の「死」の段階です。

通常、タンパク質分解というと両方の段階をさします。日本語で「タンパク質分解」というと、アミノ酸やペプチドに分解する過程に注目が集まるため、両者を意味する場合、“ブ

ロテオリシス”という英語をそのまま使用しますが、このプロテオリシスに相当する適切な日本語は残念ながらまだありません。

細胞内のタンパク質分解の特徴

細胞内のタンパク質分解には2つの大きな特徴があります(表1)。第1は、タンパク質は固有の寿命をもつということです。例えば、もっとも寿命の短いタンパク質であるオルニチン脱炭酸酵素の半減期はわずか十数分であるのに対し、寿命が長いものでは半減期が数ヵ月にいたり、寿命の差は1万倍程度に達しています。このことは、タンパク質が選択的に分解されていることを示唆しています。それに対して、細胞外のタンパク質分解は、基質であるタンパク質と、これをこわすプロテアーゼがたんにぶつかることで起こりますが、この場合、選択性はほとんどありません。

細胞内で選択的なタンパク質分解が起こる原因として、2つの可能性が考えられます。第1は、細胞中のプロテアーゼ活性が制御されている可能性です。第2は、分解されるべき標的タンパク質に分解シグナルがあり、この分解シグナルの有無によってタンパク質分解が行われている可能性です。

細胞内のタンパク質分解の第2の特徴は、タンパク質分解によって細胞機能が修飾されるということです。もちろん、新しい機能を発揮するタンパク質ができれば機能に影響を及ぼすのは当然ですが、タンパク質が分解してなくなることによっても大きな影響をうけます。これらをあわせてバイオモジュレータ作用と呼んでいます。

タンパク質の分解シグナル

私たちは、寿命の短いタンパク質には分解シグナルが潜在していると考えています(図1)。すなわち、細胞内でタンパク質が核、ミ

表1 細胞内タンパク質分解の特徴

1) タンパク質は固有の寿命をもつ
・ 寿命の差は1万倍程度
・ 選択的分解
細胞内プロテアーゼ活性の厳密な制御
標的タンパク質の分解シグナルの存在
2) タンパク質分解による細胞機能の修飾
・ バイオモジュレータ作用

トコンドリアおよびリソソームなどに局在することが、局在シグナルであるアミノ酸配列によって決まっていることから、タンパク質がなくなるという究極の局在を決める分解シグナルも、アミノ酸配列によって決まると考えられます。この分解シグナルはタンパク質分子のなかに存在し、タンパク質分子の構造変化により分解シグナルが分子の表面にでて識別され、タンパク質が分解されるものと考えられます。

構造変化を起こす原因としては、リン酸化・脱リン酸化などの修飾、オリゴマーの解離、ほかのタンパク質との会合、限定分解などが考えられます。また、タンパク質が一部変性することでも構造が変化し、分解シグナルが表面にでると考えられます。

この分解シグナルの候補としては、次のようなものが考えられています。タンパク質の末端が何であるかはプロテアソームで識別されますが、KFERQ配列はリソソームにタンパク質を取り込むシグナルとなっています。また、PEST配列をカルパインが識別していると考えられていますが、実際のところ、分解シグナルの詳細は不明です。多くのシグナルが潜在していると予想されています。

一方、寿命の長いタンパク質には分解シグナルがない可能性があります。一般的に、分解シグナルがないタンパク質もリソソームに取り込まれます。