

1-1 はじめに — タンパク質の輪廻転生

身近にある自分の体で行われていることは案外わからないことが多いものです。自分の体が常に作り替えられているということも、そのひとつです。つまり、人間を構成する固形成分の半分はタンパク質と呼ばれるもので成り立っていますが、このタンパク質が常に分解と合成を繰り返しているのです。体重が 60kg の成人で考えれば、1日に約 200g のタンパク質が分解され、それに相当するものが合成されていると推測されます。だから、単純に考えれば、約1年間で自分の体のすべてが置き換わる計算になります。こうしたことはルドルフ・シェーンハイマーが安定同位体を利用した 1930 年代の実験より推測されたから、比較的昔からわかっていたことです。

その後、タンパク質合成の方は 1953 年のワトソン・クリックの DNA の二重らせん構造の発見からの一連の研究により、その機構のほとんどがわかりました。

一方、分解はその解明スピードが合成に比べれば遅かったのですがこの十数年の間に飛躍的にわかり、今はタンパク質合成と分解を一对として捕らえることが可能になりました。

Plasma Protein Metabolism—

Regulation of Synthesis, Distribution and Degradation

Ed.by M. A. Rothchild and T. Waldman (1970)

Academic Press, New York

とりわけ、「いのち」の本質を考える上では一对として考える事が重要と考えます。そこで、そうしたことを考えるためにも、ここでは、人体の作り替えに直接関係する細胞内タンパク質分解を輪廻転生という言葉を通して取り上げます。

1-2 細胞外タンパク質分解と細胞内タンパク質分解

タンパク質分解は、細胞内タンパク質分解と細胞外タンパク質分解に大きく分けられ、基本的に2種類あることを認識することが大切です。

1-2-1 細胞外タンパク質分解を表す代表的なもののひとつが消化です。すなわち、動物は生きるために他の生き物を取り込んで、それを栄養にするわけですが、その時に他の動物のタンパク質をそのまま取り込むのではなく、タンパク質をその基本構成要素のアミノ酸まで小さくして、それを取り込み利用します。このように外部から取り込まれたものを処理するタンパク質分解が、細胞外タンパク質分解です。そのほかに異物の除去なども細胞外タンパク質分解が関係しますからこのことも重要で、しかも消化酵素がわかっているようにその内容は比較的早くわかっています。ただ、ここで扱おうとする輪廻転生に直接関係するタンパク質分解は、細胞内タンパク質分解ですから、ここでは扱いません。

1-2-2 細胞内タンパク質分解

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④はじめに	
タンパク質がこわれるとは？	鈴木 敏一 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④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/分生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 癌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④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/プロテアソームが含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/液胞での分解/酵母におけるオートファジーの発見 オートファジーの運動態/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 Agp12の機能 Agp12結合システム/第2のユビキチン様タンパク質 App8/ App8システム App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	

細胞内タンパク質分解で中心的に機能しているものがユビキチン-プロテオソーム系とオートファジーと呼ばれるものの二つで、他にカルパインというカルシウム依存的に分解する系など、いくつかの系が存在します。このように合成系は基本的に一つの系でなされているのに、分解系はいくつかの系が存在していることが特徴です。このうち、ユビキチン-プロテオソーム系は特異的にタンパク質を分解する

系として知られ、オートファジーはバルクにタンパク質を分解する系として知られています。また、カルパインはもう少し特殊な分解を受け持っているように考えられています。

① オートファジー（自食作用）

オートファジーは飢餓状態にしたときに細胞内に現れる膜構造物ができる現象として比較的早くとらえられていましたが、飢餓状態を再現よく作ることが難しいことなどにより研究が進みませんでした。そうした中で、**大隅先生のグループ**が酵母を利用した研究からオートファジーに関係する遺伝子を見つけたことで、この二十年かくらいに急激に研究が進み、その形成過程が明らかにされました。つまり、細胞質の中に柿の種のような膜構造が出来ることから始まり、この膜構造が伸びるとともに、両端が歪曲し、細胞質にあるものを包み込んだ上で、中身を膜の中に閉じ込めてしまう。この膜構造物はオートファゴソームと呼ばれますが、これが分解酵素の詰まっているリソソームと融合し、オートファゴソームに包み込まれた中身のタンパク質が分解され、アミノ酸になることがわかりました。

さらに重要なことは、オートファジーが飢餓状態ばかりでなく、常に働いていて、細胞内に貯まっている変性タンパク質などの不溶性タンパク質の浄化をする働きをしたり、病原体となる菌槽膿漏菌や結核菌などを丸ごと包み込み分解したりして、対象を選ばずバルクで分解する機能が発揮されていることがわかりました。オートファジーは細胞内の輪廻転生に重要な役割をすることがわかったのです。

② ユビキチン-プロテアソーム系

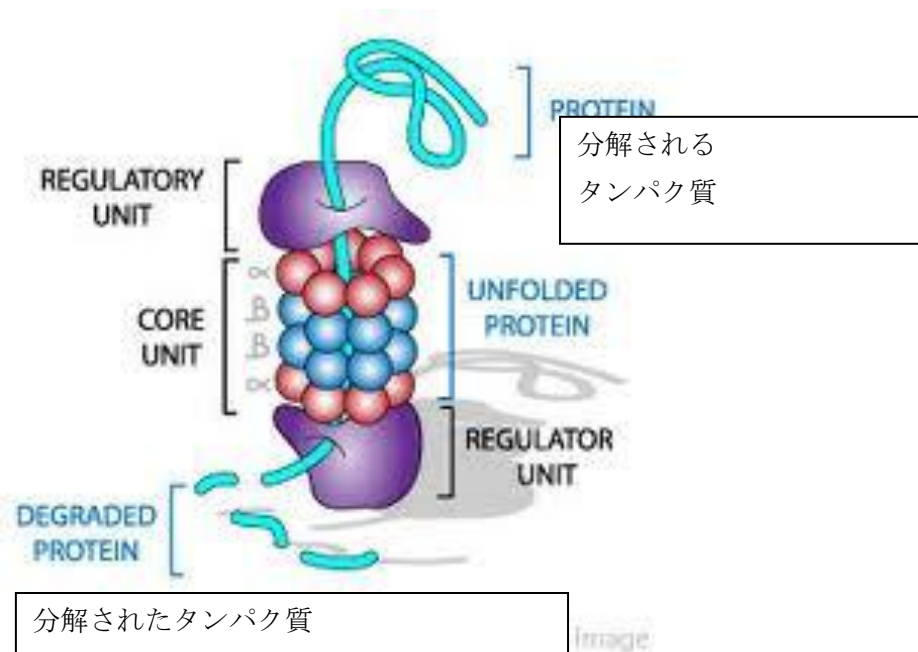
ユビキチン-プロテアソーム系の研究はシンプソンがエネルギーを使うタンパク質分解があることを報告したことに始まります。それは、タンパク質分解が消化に見られるようにエネルギーを使わないで触媒効果のみでなされると考えられていたから、エネルギーを必要とすることはその当時とても不思議な現象として捕らえられました。その後、アーロン・チカノーバーらによってこの「エネルギー依存タンパク質分解」に関与する要素が見つけれられました。それによると、この分解にはユビキチンという76個のアミノ酸からなるタンパク質のタグが必要であることがわかり、このタグをつける反応の時にエネルギーを必要としていることがわかりました。

a) プロテアソーム作用動画

インターネットをあけて、「**Proteasome-YouTube**」を見てください。

下記の（b）の動画があります。

b) プロテアソーム複合体



つまり、このタグが分解しても良いとする目印となってユビキチン-プロテオソーム系が選択的にタンパク質分解できるようになっているのです。そのタグのついたタンパク質を実際に分解するのが、プロテアソームで、その構造の解明には臨床研の田中啓二先生が貢献しました。このプロテオソームは巨大なタンパク質複合体であり、筒状の構造をしています。筒の真ん中は四つのリングからなり、この部分でタンパク質を分解します。その両端には十数種類のタンパク質からなる「調節サブユニット」があり、分解すべきタンパク質を示すユビキチンを認識し、不要になったポリユビキチンを切り取り、タンパク質をほどいて分解する中央部に通す役割をしています。この調節サブユニット部分でもエネルギーを必要としています。このように、細胞内のタンパク質はエネルギーを使い、慎重に選択されて分解されるのです。

1-3 細胞内の輪廻転生

細胞内タンパク質分解で得られるアミノ酸は、新たなるタンパク質を合成するときに材料となります。だから、細胞内タンパク質分解は、最終処分ではなく、生体内で行われているアミノ酸を介したサイクルの初めにあたります。出来上がった体はそのまま存在しているのではなく、常にそれを壊して、それを材料にして、作り直しなが

ら、つまり『輪廻転生』しながら我々の体が存在していることになります。『いのち』の維持にはこうしたところがとても重要なように思われます。

オートファジーあるいはユビキチン-プロテオソーム系に関係する遺伝子が欠損したり、変異したりすることで、分解されるべきタンパク質が分解されず蓄積し、神経毒性を発揮することなどで起こっていることに見出したりして、私たちの生活に役立っています。

そればかりでなく、ここで得られた知識は生物で作られたものが必要でなくなればエネルギーを使ってまでもそれを壊しているところを見ると、生き物の重要な構成要素であるタンパク質は分解と合成を繰り返しながら、ある状態を保とうとしていると考えます。それは細胞の内外で無機イオン濃度が一定を保っているのと同じようなことと考えられ、生き物にとって重要なことと思われれます。この二つを合わせて考えると、ある一定の状態を保つことこそ『いのち』の本質をとらえているような気がして、この面でも研究が進展すればよいと考えます

2) バイオテクノロジー標準化支援協会ジャーナル No. 045

送付先 665〔奥山〕+55〔荒尾〕=720

3) 第37回定例会の報告

- ① 出席者数 13名〔会員10名〕
- ② 不織布についてはそれぞれ各個人で理解が進んでいるのか、たいした質問、議論は出ませんでした。実際には幾つかの実物資料を用意していたのですが、この会合には失念して、持参できなかったのが残念です。
いつかの機会に持参をして議論の補足をしたいと思っています。
- ③ 病気のはなしは自分の病気でなければ盛り上がりません。
- ④ 資料配布
 - ① 不織布用語と試験法
 - ② リウマチ性多発筋痛症情報
 - ③ 紙のはなし 小宮英俊著 日刊工業新聞

4) 第38回 定例会のお知らせ

バイオテクノロジー標準化支援協会 第38回定例会

日時 2012年5月25日(金) 午後1時30分—4時30分

* (定例会は会員でも会員でなくても自由に出席して、自由に発言も出来ます。)
友人同士誘い合わせてご出席ください。出席するのが面倒な方はメールでご意見をお寄せください。

場所 八雲クラブ (ニュー渋谷コーポラス 10階-1001号) (首都大学東京同窓会)

住所: 渋谷区宇田川町 12-3

電話番号: 03-3770-2214

(地図は SABS NPO) ホーム・ページ にあります。)

話題

人間工学 Ergonomics

- ① ISO9000シリーズが1987年3月に制定されました。品質管理と品質保証のためのシステムであり、品質システムの審査登録制度を含んでおりました。標準化のための新しい枠組みが含まれていました。日本はその対応に追われました。ISO といふと9000しかないような状態になり、日本中に一応、行きわたりました。しかし、このとき、日本は一つ落し物をしていたかもしれません。JIS は業者一業者間の工業規格ですが、ISO は生産者と最終消費者との間の社会規格に変貌していたのです。
- ② その後、続々と、この系統の規格があらわれてきます。

ISO 9000 品質マネジメント JIS Z8100

ISO 14000 環境マネジメント JIS Q14000

ISO 22000 食品安全マネジメント * * * * HACCP

ISO 26000 企業の社会的責任 JIS Z26000

ISO 27000 情報セキュリティマネジメント JIS Q27000

ISO 31000 リスクマネジメント JISQ31000

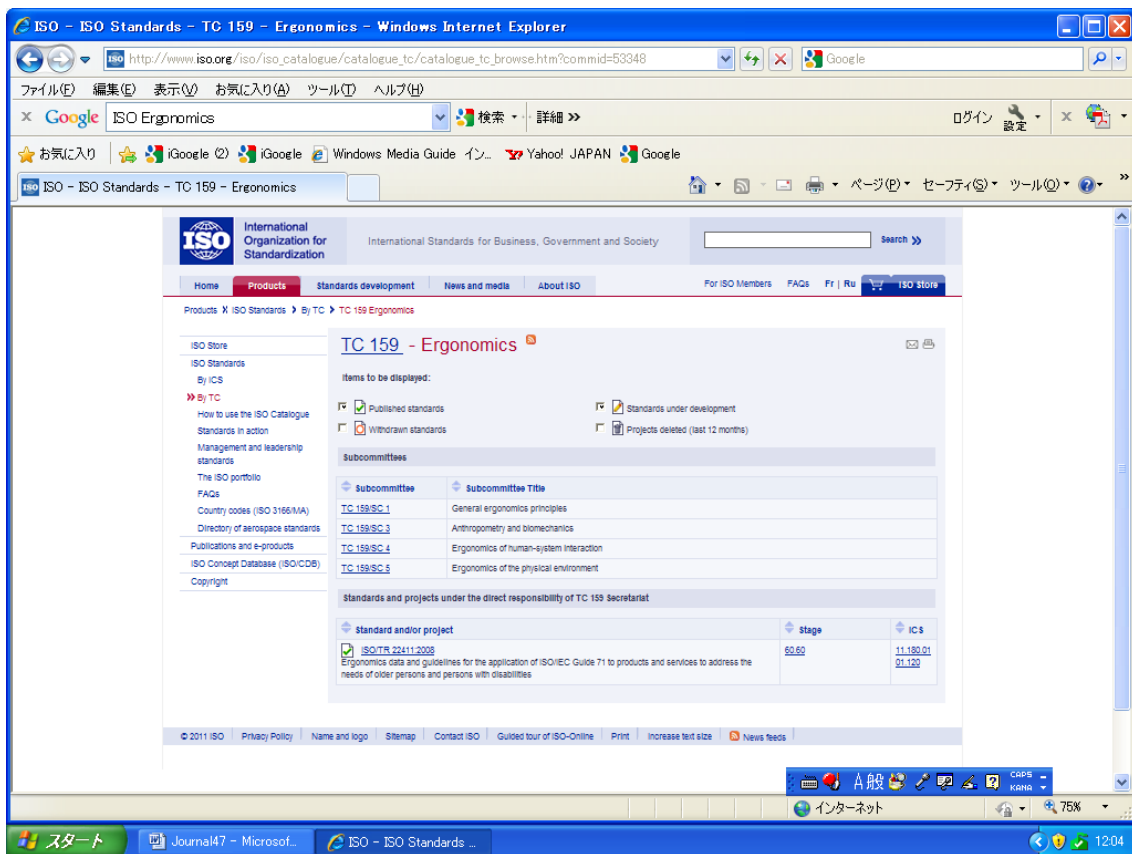
ISO 50000 エネルギーマネジメント * * * *

ISO9241 人間工学 JIS Z8500

それぞれ大体において対応日本工業規格 JIS 規格が出来上がっています。

人間工学は JIS Z 8500 シリーズです。特に ISO13407として始まった「人間中心設計」が紆余曲折を経てこの規格に収まったということです。実際には人間工学というほど格好良くは無いようですが、日本では認証商売、などが始まっているようです。

③ 蛇足ながら、日本では。このような新しい領域の規格への対応に追われて、もの作りの進歩のに対する標準化が遅れているようです。



5) ホームページに e-library のリストがあります。 会員の方はその中から希望のものをご指摘ください。