

第三の生体触媒

青木 航

生体触媒とは、細胞機能の本体であり、さまざまな化学反応（グルコース代謝やDNA複製など）を効率的に進めるためのものである。生命科学の黎明期において、生体触媒（酵素）とはすなわちタンパク質のことであった。タンパク質は20種類のアミノ酸から構成され、化学反応中間体を認識する複雑な構造を形成できるがゆえに、触媒となりうると考えられていたのだ。

その固定観念を覆したのが、リボザイム（RNA触媒）の発見である。トーマス・チェックとシドニー・アルトマンは、RNAが触媒機能を持ちうることを発見し¹⁾、1989年にノーベル化学賞を受賞した。この発見は、生命の起源に関しても重要な示唆を与えた。なぜなら、RNAは遺伝情報と触媒機能の両方を保持できることから、生命の起源における「卵が先か鶏が先か」という問題、すなわち、遺伝情報（DNA）と遺伝子複製機能（触媒）のどちらが先に生まれたのかという悩ましい問題を解決する可能性があるからだ。この発見以来、生体触媒とはタンパク質とRNAであるというドグマが生命科学の常識となった。（実はDNA触媒も *in vitro* では発見されている²⁾。）

このドグマに新しい視点を付け加える可能性を秘めた論文が、岩手大学の西山賢一らによって報告された³⁻⁵⁾。西山らは、糖脂質が、膜タンパク質の細胞膜挿入プロセスを助ける酵素様の働きを持つことを発見し、この糖脂質をMPIase（Membrane Protein Integrase, 膜タンパク質挿入因子）と命名した（図1）。

大腸菌において、複数回膜貫通タンパク質が正しく挿入されるためには、膜タンパク質挿入装置であるSecYEGトランスロコンが必要である。その一方、一回

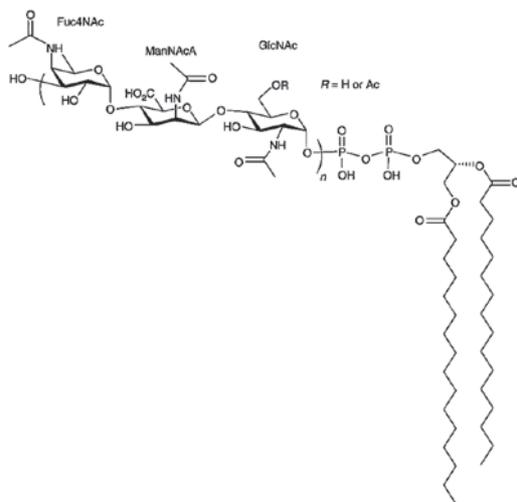


図1. MPIaseの構造。糖鎖部分と脂質部分から成る。

膜貫通タンパク質である3L-Pf3コートタンパク質は、SecYEG非依存であることが知られており、“自発的に”膜に挿入されると考えられていた。実際、リン脂質で作製したリポソームに3L-Pf3コートタンパク質を加えると、自発的に挿入されることが知られている。

西山らの第一の発見は、リポソームにジアシルグリセロールを少量加えると、3L-Pf3コートタンパク質の自発的膜挿入を阻害することである。ジアシルグリセロールは大腸菌に普遍的に存在する脂質であるため、*in vivo* における3L-Pf3コートタンパク質の膜挿入は、自発的ではなく、何らかの未知因子によって促進されているのではないかと推測された。

そこで西山らはその未知因子の探索を進め、その結果、MPIaseが3L-Pf3コートタンパク質の膜挿入に必須であることを突き止めた。驚くべきことは、MPIaseはタンパク質ではなく、糖脂質であったことである（図1）。まだ詳細なメカニズムは不明だが、この糖脂質は酵素様に働き、一部の膜タンパク質の膜挿入を促進すると考えられる。MPIaseは糖脂質であるため細胞膜を構成する成分の一つと考えられるが、化学的アプローチによる研究から、膜挿入機能は糖鎖部分が担っており、脂質部分を除いても影響しないことが示された。脂質部分の機能に関しては、今後の研究がまたれる。

MPIaseの発見は、細胞膜と膜機能のどちらが先に生まれたのかという、生命の起源にまつわる第二の「卵が先か鶏が先か」問題を解決する可能性がある。MPIaseは細胞膜を構成する因子でありながら、酵素様の機能を持ちうることから、今後研究が進めば、この問題の根本的な解決が得られるようになるかもしれない。

MPIaseの発見は、今後どのような展開につながっていくだろうか。基礎的には、メタボロザイムとでも呼称すべき、酵素様の機能を持つメタボライト（代謝物）の一群が発見される可能性があり、その場合には、第三の生体触媒の探索と機能解明というまったく新しい研究フィールドがひらけることになるだろう。またMPIase研究の応用的な展開としては、細胞膜および膜タンパク質挿入システムは温度変化によって強い影響を受けることが知られているため、MPIaseの構造と機能を改変することで、たとえば低温耐性を持つ植物といったものを作製し、食糧増産に応用することも可能になるかもしれない。

- 1) Kruger, K. *et al.*: *Cell*, **31**, 1 (1982).
- 2) Breaker, R. R. and Joyce, F. G.: *Chem. Biol.*, **1**, 4 (1994).
- 3) Moser, M. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 24 (2013).
- 4) Nishiyama, K. *et al.*: *Nat. Commun.*, **3**, 1260 (2012).
- 5) Kawashima, Y. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **283**, 36 (2008).