

細胞内のワンチーム？：相分離生物学

吉澤 拓也

2019年の新語・流行語大賞は「ONE TEAM (ワンチーム)」が選ばれた。ラグビーの世界カップが日本で開催され、日本中が熱狂したことは記憶に新しい。さて、生命科学の新語・流行語大賞はなんだろうか。巷をにぎわしている「相分離生物学」ではないかと思う。あらゆる学会、雑誌などで取り上げられ、注目が集まっている。相分離生物学の伝道師である筑波大学の白木賢太郎教授による教科書が出版されたかと思えば、たちまち重版だそうである¹⁾。なぜこんなにも人々の心を掴んでいるか。それは、これまで上手く説明しきれなかった生命現象が、相分離という概念(白木先生のお言葉を借りると相分離メガネ)によって理解しやすくなるからではないかと考えている。

生物学的に言われている相分離とは、タンパク質や核酸などの生体高分子が、弱い相互作用によって集まる現象である。形成物は主に液滴であり、高い流動性を持つ。分散状態の一相の液体から異なる液体と液体の二相に分かれることから、液-液相分離(liquid-liquid phase separation; LLPS)とも呼ばれる(図1)。相分離によって形成される液滴は可逆性があり、周囲の微妙な変化に応じて形成と消失を繰り返すことができる。非常にシンプルな現象であるが、細胞内で重要な役割を担っていることがこの十年で次々と明らかとなってきた²⁾。生体高分子の相分離にはさまざまなパターンがあるが、共通して大切なのは多価性(multivalency)である。一つの分子が複数の分子と相互作用することでネットワークができ、大きな集合体ができる。これによって相互作用できるもの同士が集まった場が細胞内に与えられる。何か特定の反応を進める(あるいは抑制)するためには、散らばっているよりも集まっているほうが効率良いことは容易に想像がつく。つまり、相分離が細胞内の機能を制御しているともいえる。こうしてできたものが近年注目されている膜のないオルガネラになると考えられている。

これまでに知られている膜のないオルガネラの例とし

ては、ストレス顆粒、P-body、核小体、核スペックル、カハール体などがあるが、いずれも細胞内で重要な役割を担っている。このほかにも、数多く膜のないオルガネラはあり、まだ名前のついていないものもあると考えられる。膜のないオルガネラの制御機構を明らかとする相分離生物学は、多様な研究領域の架け橋となり得る新しい分野である。多くの研究者が相分離の重要性に気が付き、細胞内のさまざまなイベントや疾患と相分離との関連性について盛んに研究を進めている。相分離を見るための技術や評価方法の開発も求められており³⁾、これからの研究が期待される。

相分離性を示しやすいタンパク質には、単独では特定の構造を持たない天然変性領域や、限られたアミノ酸によるリピート配列があることも興味深い。これまで明らかにされていなかった天然変性タンパク質の真の機能とも考えられる。タンパク質を取り扱っている際に、白濁してしまったのだとしたら、それは相分離しているのかもしれない。ただ、条件次第であらゆるタンパク質が相分離してしまうため、生物学的に意味のある相分離をみているかどうかは慎重に検証する必要がある。試験管内の相分離と、より複雑な細胞内の相分離にはまだ解離があるという課題もある。細胞内で機能的かどうかは別として、相分離の利用価値は産業的にも高い。相分離を理解・制御することで濃縮が困難であったタンパク質が濃縮可能になったりもする⁴⁾。

生体高分子が一致団結して機能するというのは、誰もがなんとなく気が付いていたが、ちゃんと解析できていなかった。まさに盲点ともいえる領域であった。相分離生物学の元祖ともいえる論文は2009年に発表された、線虫の生殖顆粒であるP顆粒の流動性を捉えたものである⁵⁾。論文の中の動画では、P顆粒が未分化を維持するために一方へ動いていく様子が観察されている。ラグビーでいうところの、モールが一団となって進んでいく様子ながらである。ラグビーも相分離生物学も人々を魅了する大きな力を持っていることは間違いがない。一時的なブームとならず、長く続いていくことを願う。

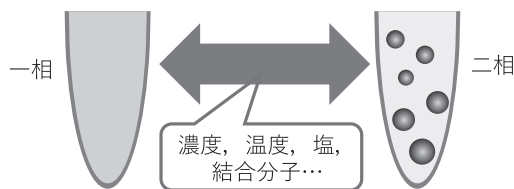


図1. 液-液相分離

- 1) 白木賢太郎：相分離生物学，東京化学同人(2019)。
- 2) Banani, S. F. *et al.*: *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **18**, 285 (2017)。
- 3) Alberti, S. *et al.*: *Cell*, **176**, 419 (2019)。
- 4) Nonaka, T. *et al.*: *Protein Expr. Purif.*, **146**, 91 (2018)。
- 5) Brangwynne, C. P. *et al.*: *Science*, **324**, 1729 (2009)。