

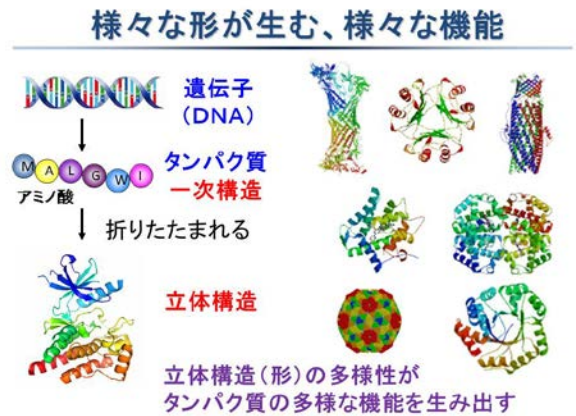
### タイトル：タンパク質の「お化粧」が病気の謎を解き明かす

#### タンパク質は「生命の万能マシーン」

タンパク質は英語で protein（プロテイン）といい、ギリシア語の *proteios* (一番重要なもの) が語源です。人体の約 20% にもなるタンパク質は、体内には水分に次いでたくさんあります。タンパク質と言えば卵や牛乳、あるいは肉や魚に含まれる栄養素を思い浮かべるかもしれませんが。しかし私たちの体の筋肉や皮膚はもちろん、ツメや髪の毛、鼻水や涙までもタンパク質が含まれています。タンパク質こそが人体を構成する主要な成分であり、人の思考や記憶にまで関わる「生命の万能マシーン」なのです。

#### タンパク質、プロテオーム解析の重要性

タンパク質は 20 種類のアミノ酸が様々な順序でつながってできており、さらにそれが複雑に折りたたまれて立体的な構造をとると多様な機能を持つようになります (右図)。このつながり方を決めているのが、生物の設計図である遺伝子です。ある特定の生物に存在するすべての遺伝子の集まりをゲノムといいます。近年、様々な生物のゲノムが解析されており、その中でヒトのゲノムも解読され様々なヒトの遺伝子が明らかになりつつあります。しかし、ゲノムの全配列が解読され病気の原因となる遺伝子が分かってもそれだけで完全に病気を克服できるわけではありません。遺伝子から最終的に作られるタンパク質を詳細に解析し病気の謎を解き明かすことが必要です。体内の全てのタンパク質のことをゲノムに対応する言葉としてプロテオームといい、ゲノム解析以上にプロテオーム解析の重要性が高まっています。

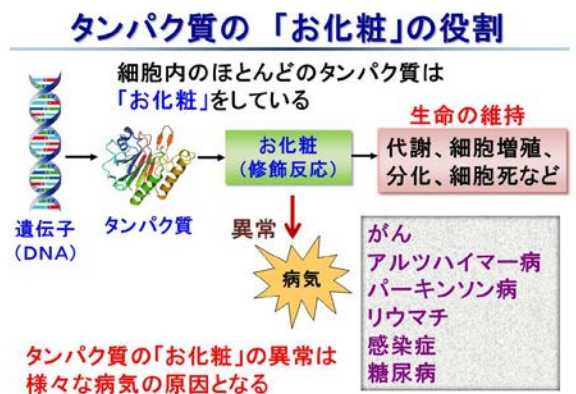


#### タンパク質は「お化粧」して働きが変わる

プロテオーム解析の中で特に重要なものとしてタンパク質の修飾反応 (翻訳後修飾) の解析があります。タンパク質の修飾反応といっても難しいので、ここではタンパク質の「お化粧」という表現にします。

私たちが TPO (時、場所、場合) に応じて「おしゃれ」や「お化粧」するように、タンパク質も「お化粧」して、必要な時に必要な場所で正常に働きます。細胞内のほとんどのタンパク質は「お化粧」しており、そのパターンは

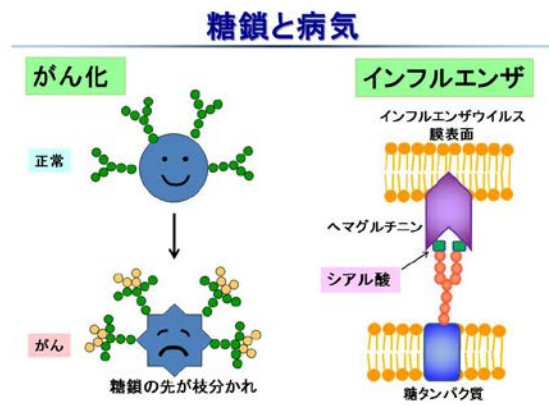
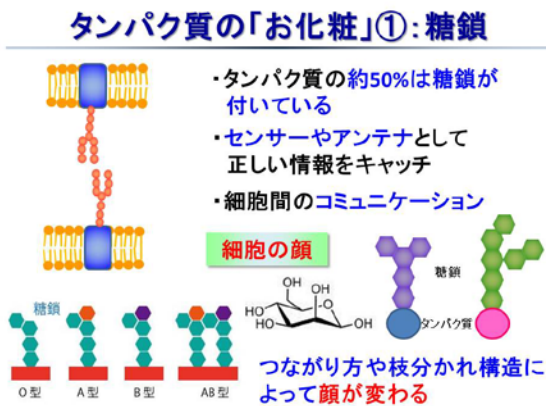
300 種類以上にもなります。最近、タンパク質の「お化粧」に異常が起きるとがんやアルツハイマー病、糖尿病など様々な病気になることが分かってきました (右図)。



## タンパク質の「お化粧」例1：糖鎖

タンパク質の「お化粧」で重要なものとして糖鎖があります。タンパク質の約 50%には糖鎖が付いているとも言われています。糖鎖は、細胞のセンサーやアンテナとして外からの情報を正しくキャッチすると同時に細胞間同士のコミュニケーションの役割も担っています。皆さんがよく話題にする血液型も実は赤血球細胞表面の糖鎖の違いで決まるのです（下左図）。

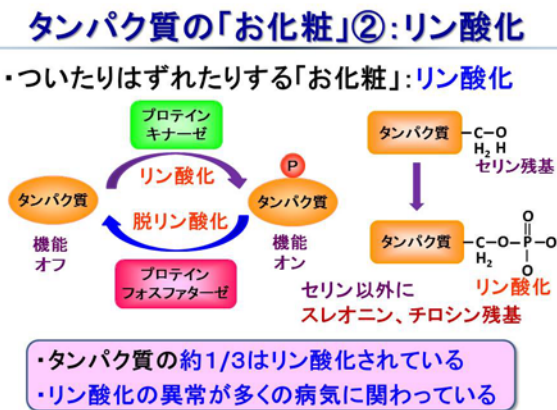
タンパク質の糖鎖と病気の関係も分かってきました。正常細胞とがん細胞でタンパク質の糖鎖の違いがあることが示され、特にがん細胞では余分な糖鎖が結合し枝分かれていることが報告されています（下右図）。他にもインフルエンザウイルスが侵入する際にウイルスが持っているヘマグルチニンという糖タンパク質がシアル酸という糖鎖を利用することが知られています（下右図）。



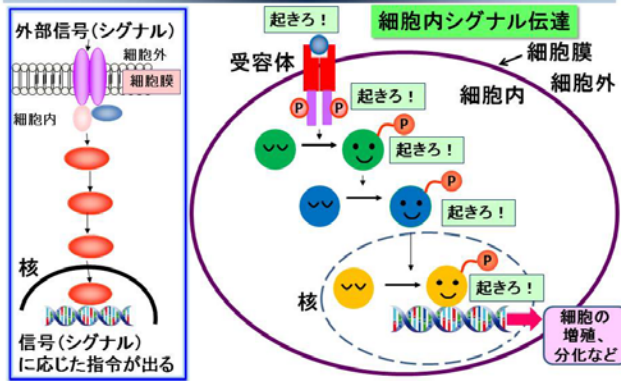
## タンパク質の「お化粧」例2：リン酸化

タンパク質の「お化粧」でもう一つ重要なものとしてリン酸化があります。タンパク質の約 1/3 はリン酸化されており、タンパク質リン酸化の異常が多く多くの病気に関わっています。リン酸化はプロテインキナーゼという酵素によってタンパク質内のアミノ酸であるセリン、スレオニン、チロシンにリン酸が付加されます。これによってタンパク質の機能がオフ状態からオン状態になります（右図）。リン酸化の重要な役割として細胞内の伝言ゲーム（細胞内シグナル伝達）への関与があります。

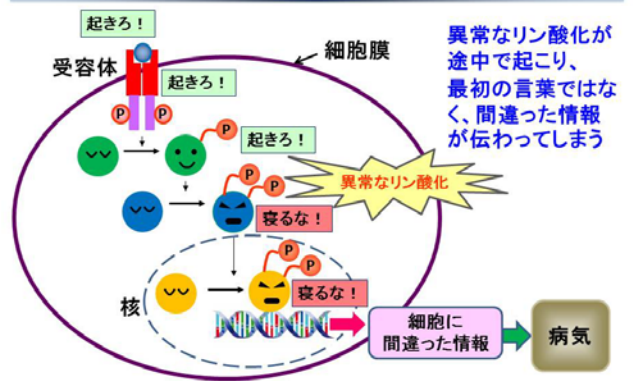
特に外界からの信号を細胞内の核にあるDNAに伝えるためリン酸化によるスイッチのオン、オフをうまく利用してシグナル（伝言）を伝えていきます。下左図ではその様子を分かりやすく示しています。ここではリン酸化によってタンパク質のスイッチがオンになることで「起きろ」という伝言が一つのタンパク質に伝わり、正常に細胞の増殖や分化などが引き起こります。一方、途中で異常なリン酸化が起こってしまい伝言ゲームがうまくいかなくなると（下右図では途中から「起きろ」という伝言が「寝るな」に変わってしまった）、間違った情報が伝わって病気になってしまいます。多くのがんはこのようにして起きると考えられています。



## リン酸化による細胞内の伝言ゲーム



## 伝言ゲームがうまくいかないと...



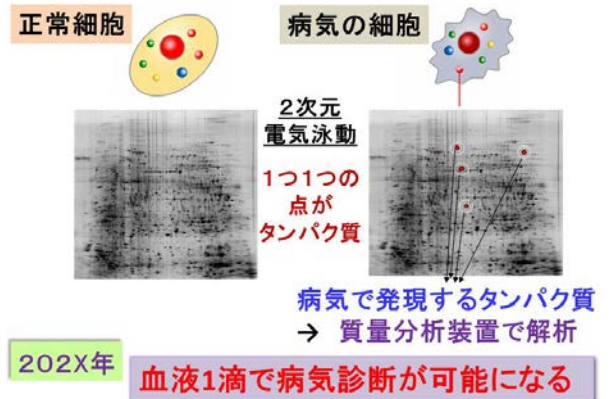
## タンパク質の「お化粧」を調べて病気を治療する

これまで述べたように、タンパク質の「お化粧」の異常が多くの病気の原因となることが分かりました。では、どのように病気の治療法を開発すればいいのでしょうか？

一つの方法としては、病気の原因となるタンパク質の「お化粧」を詳細に調べ、その原因となるタンパク質に対して特異的な薬を設計することです。最近ではこの方法に基づいて特定の標的タンパク質について「分子標的治療薬」と呼ばれる画期的な薬が作られ、大腸がん、肺がん、乳がんなどの治療に使われています。

タンパク質の「お化粧」を詳細に調べる方法も開発されています。2002年にノーベル賞を受賞した島津製作所の田中耕一博士が可能にしたタンパク質解析のための質量分析法が発展し、タンパク質の質量はもちろんのこと、タンパク質のどこにどのような「お化粧」が付いているのかが分かるようになってきました。この方法の応用研究が進むことにより将来は血液1滴で病気の診断が可能になるかもしれません(右図)。

## 病気診断への応用



今回話題にした糖鎖やリン酸化以外にもタンパク質には様々な「お化粧」が存在します。その一つ一つが重要な「お化粧」で多様な生物の多彩な生命現象に不可欠なものです。これら一つ一つの「お化粧」を丹念に調べることで未だ分かっていない生命現象の一端が明らかにされるでしょう。

松原研究室では、特にミリスチル化やリン酸化といったタンパク質のお化粧を調べています。