慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	タンパク質への金属イオンの結合が私たちのいのちを支える： 生命現象を分子レベルで解明する生命機構化学
Sub Title	
Author	池田, 亜希子(Ikeda, Akiko)
Publisher	慶應義塾大学理工学部
Publication year	2017
Jtitle	新版 窮理図解 No.24 (2017. 2) ,p.2- 3
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	研究紹介
Genre	Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO50001002-00000024-0002

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

今回登場するのは、
「金属タンパク質」の形成過程を通じて生命現象の理解に挑む、古川良明准教授です。

タンパク質への金属イオンの結合が私たちのいのちを支える

―生命現象を分子レベルで解明する生命機構化学―

タンパク質は金属イオンの助けを借りて、多くの生体反応を司る。SOD1 と呼ばれるタンパク質も、銅・亜鉛イオンを結合することではじめて活性酸素から細胞を守る働きをする。ところが、金属イオンを結合できない変異型の SOD1 は、異常な凝集体を形成して筋萎縮性側索硬化症の原因になると考えられている。古川良明さんは、タンパク質に金属イオンを供給する生体内プロセスに着目することで、さまざまな生命現象の解明に挑むとともに、その成果を難病の予防や治療法の開発にも生かしたいと考えている。

生命活動には欠かすことのできない金属イオン

鉄、亜鉛、銅、モリブデン、コバルト…。生体内ではさまざまな金属イオンが、タンパク質に結合することで機能を発揮している。いずれも生命の維持には欠かせないが、これほどまでにいろいろな種類の金属イオンを必要とするようになったのは、太古の地球に生じた大きな環境変化が関係していると考えられている。

「例えば、赤血球に含まれるヘモグロビンは鉄（II）イオンをもつタンパク質です。ヘモグロビンが酸素分子を運ぶことができるのは、鉄（II）イオンに酸素分子が結合するからです。鉄（II）イオンは生物が最初に利用した金属イオンだとされていますが、これは原始地球の海洋に最も豊富に含まれていたためだと考えられています」と説明する古川さん。金属イオンをもつタンパク質（以下、金属タンパク質）の構造や機能に興味があり研究を進めている。

光合成を行うシアノバクテリアが地球上に登場し、大気中の酸素分子の濃度が急激に上昇すると、鉄（II）イオンのほとんどが酸化され、水に溶けない酸化鉄（III）として海の底に堆積した。鉄イオンの利用が一転して制限された生物は、代わりに銅イオンなどのさまざまな金属イオンを巧みに利用することで、環境の変化に順応してきたと考えられている。

金属イオンを利用して、活性酸素から体を守る

すべてのタンパク質のうち、3割ほどが何らかの金属イオンを結合しているといわれている。なぜ、生物はこれほどまでに金属イオンを必要としているのだろうか。

「生命を維持するために、生体内ではさまざまな化学反応が行われています。それらの多くを進めているのがタンパク質です。タンパク質はアミノ酸がつながってできていますが、それだけでは限られた化学反応しか進めることができません。しかし、そこに金属イオンが加わると、タンパク質が行うことのできる化学反応は一挙に増えるのです」。こうして金属イオンは、高度な生命現象を維持するために欠かせない役割を担うようになった。

古川さんが研究しているSOD1（Cu/Zn-superoxide dismutase）という金属タンパク質は、毒性の高い活性酸素であるスーパーオキシドO_2^-を除去する酵素だ。正常に働かなければ、O_2^-がDNAや生体膜を傷つけるため、生物は生きていくことができない。SOD1は2つのサブユニットからなり、それぞれに銅・亜鉛イオンが１つずつ結合した構造をしている（図1）。銅イオンはO_2^-を除去する活性中心として機能し、亜鉛イオンはSOD1の構造を安定化させる役割を持つ。不思議なことにSOD1は、多くの金属イオンの中から銅・亜鉛イオンだけを選別して結合し、生体内で機能できるのだ。

タンパク質はどのように金属イオンを捕えるのか？

「当然ですが、生物は金属イオンをつくることができないので、食べ物から摂取しています。しかし、金属イオンによっては毒性があるため、特定の

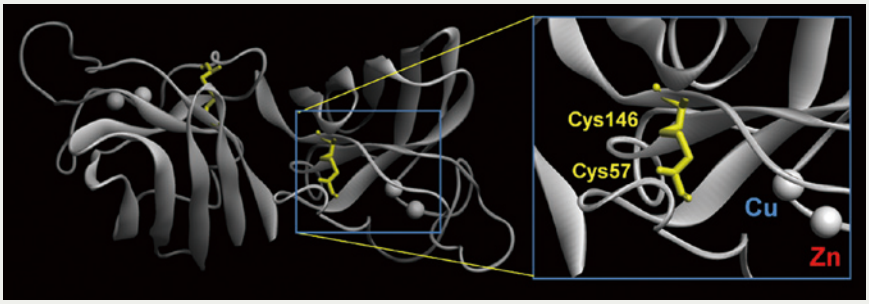

図１　SOD1 タンパク質の構造
2 つのサブユニットそれぞれに、銅イオン（Cu）と亜鉛イオン（Zn）が結合する。2 つのシステイン残基（Cys57、Cys146）が形成するジスルフィド結合は、Cu/Zn イオンの解離を防ぐ「フタ」のような役割を果たす。

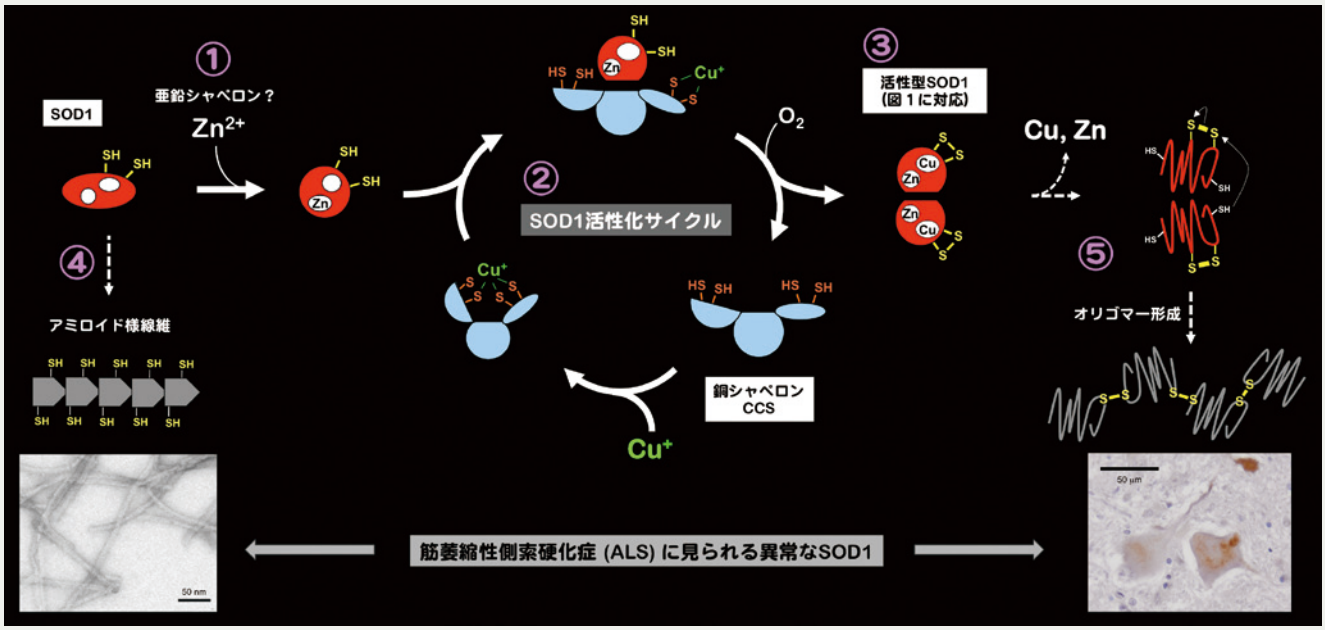

図２　古川さんが提案する SOD1 の活性化と凝集のメカニズム

① SOD1 は亜鉛イオンをまず結合し（メカニズムは不明）、②銅シャペロン CCS によって銅イオンが供給されることで、③酵素活性を有した SOD1 ができあがる。金属イオンが解離した SOD1 は、④アミロイド（写真は電子顕微鏡画像）や⑤オリゴマー（写真は ALS 患者の神経細胞。茶色がオリゴマーを示す）といった異常な構造に凝集し、ALS 発症に関与すると提案されている。

金属イオンだけを細胞の中に取り込んで、特定のタンパク質に運び込む必要があります。とても面白い現象だと思うのですが、わかっていないことが実に多い」と、金属イオンとタンパク質の関係はいまだ謎に包まれていると古川さんはいう。どうやら、細胞内ではさまざまな生体分子が金属イオンを奪い合っているようで、特定のタンパク質に金属イオンを運搬する「金属シャペロン」の存在が明らかになってきた。ジョンズ・ホプキンズ大学のクロッタ（Valeria Culotta）教授やノースウェスタン大学のオハロラン（Thomas O' Halloran）教授が1997年に初めて発見した銅シャペロンを筆頭に、鉄やニッケルイオンを運ぶシャペロンも近年には報告されている。ちなみに、おしゃれな響きの「シャペロン」はフランス語で、社交界にデビューする若い女性に礼儀作法を教える年上女性のことだそうだ。

SOD1には、CCSと呼ばれる銅シャペロンが銅イオンを供給する。古川さんは、SOD1がCCSから図２のようなサイクルで銅イオンを受け取ることを見いだし、活性酸素の毒性から体を守ることを解き明かした。さらに、このサイクルがうまく機能しないと、CCSからSOD1に銅イオンが渡らず、SOD1は酵素として機能しないばかりか、正常な構造を保てなくなって、たくさんのSOD1分子が「凝集」する異常な現象が生じることも突き止めた。しかし、古川さんによると、SOD1が亜鉛イオンをどのように捕えるのかは、全く見当もつかない状態だと言う。世界初の「亜鉛シャペロン」の同定に向けた挑戦はまだまだ続く。

金属イオン結合の失敗は神経変性疾患を発症させる

「私が知りたいのは、タンパク質がどのように金属イオンを確保しているのかということです。その重要性は、金属イオンを結合できなかったタンパク質がいろいろな病気で観察されることに目を向けるとよくわかります」と古川さん。自分の研究はあくまでも基礎研究だと言い切るが、SOD1の凝集が筋萎縮性側索硬化症（ALS）の患者の一部に見られる現象だということから、その研究は医学界からも注目されている。

ALSは、全身の筋肉を支配する神経（運動ニューロン）が侵されることで、手足を動かしたり呼吸したりするために必要な筋肉が萎縮する難病である。遺伝性ALSの多くには、SOD1をコードする遺伝子に変異が見つかっており、現在では150種類以上にものぼる変異型のSOD1が報告されている。

さらにALS患者の運動ニューロンには、変異型のSOD1が凝集している。古川さんは、SOD1への銅・亜鉛イオンの結合を制限することで、ALS患者の運動ニューロンで進行するSOD1凝集を試験管内で再現することに成功した。

「気をつけなくてはならないのは、SOD1が凝集したためにALSを発症したのか、ALSを発症したためにSOD1が凝集したのか、決着がついていないことです。ですから、SOD1の凝集を抑える物質を見つけたとしても、それがALSの治療薬になるとは言い切れません」と古川さんは慎重だ。それでも、金属イオンが制御するSOD1の活性化と凝集の詳細なメカニズムを明らかにすることが、ALSの理解につながると考えて自身の研究を発信し続けている。

金属タンパク質への古川さんの純粋な興味が難病への創薬につながる日が、近々くるかもしれない。

（取材・構成　池田亜希子）