



平成 31 年 2 月 21 日

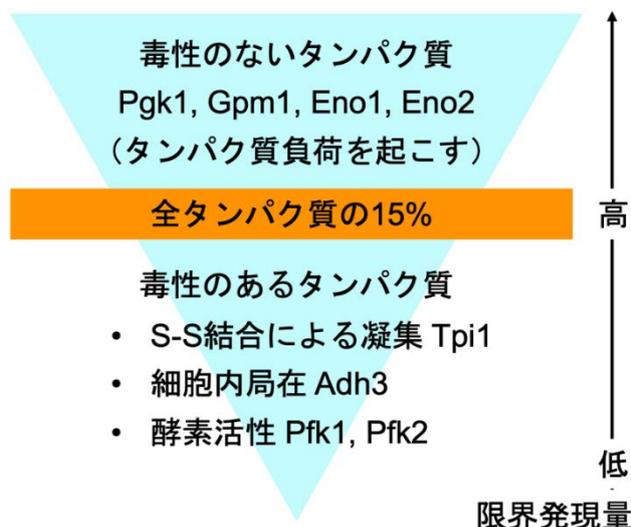
細胞内での発現量に着目した、タンパク質の毒性の有無の定義法を確立 —毒にならないタンパク質を知ること、毒になるタンパク質を知る—

◆発表のポイント

- ・毒性のないタンパク質であっても、過剰に産生されると、他の重要なタンパク質の合成のためのリソースを奪うことで生体に害をなすことが知られています。
- ・これを利用して、「あるタンパク質が、細胞内でどれだけ作られると害をなすか」（限界発現量）を測り、比較することで、タンパク質の毒性の有無を明確に定義する方法を確立しました。
- ・タンパク質が毒をなすメカニズムの解明につながるとともに、タンパク質の過剰や蓄積により生じる病態の理解などに役立つことが期待されます。

本学環境生命科学研究科の守屋央朗准教授と江口優一大学院生らの研究グループは、出芽酵母のアルコール発酵に関わるタンパク質を対象に、どれだけ作られたら害をなすか（限界発現量）を測ることで、細胞内で過剰にした際に害にならないタンパク質を明らかにしました。また、そのことから無害でない＝害をなすタンパク質が明らかになり、害をなすメカニズムとして、代謝活性、細胞内局在、システイン残基を介した凝集があることを見いだしました。

本研究で、害をなすタンパク質を明確に定義することが初めて可能になり、今後タンパク質の過剰が引き起こす害についての理解が進むと考えられます。この知識は、がんや神経変性疾患などタンパク質の過剰や蓄積により生じる病態の理解や、細胞を利用してタンパク質を大量産生させる際に利用されると考えられます。本研究は、神戸大学と明治大学との共同研究により行われたもので、2018年8月10日に英国の学術誌「*eLIFE*」に掲載されました。



本研究では、「限界発現量」を測ることで、過剰が毒にならないタンパク質と毒になるタンパク質を仕分けることに初めて成功した。



守屋准教授（左）と江口大学院生

◆研究者からのひとこと

「細胞内のタンパク質が過剰になったら何が起きるのか？」を実験データと推理から明らかにするという頭脳ゲームを日々楽しんでいます。江口は筋トレに励み、筋肉タンパク質が過剰気味です。



PRESS RELEASE

■発表内容

<本研究の背景>

細胞内では、数千種類のタンパク質が働いて細胞の生命機能を維持しています。これらのタンパク質にはそれぞれ適正量があり、タンパク質の中にはこの適正量を超えて過剰に作られると細胞の機能に害をなすものがあります。神経の細胞死が原因の神経変性疾患の多くは、このような害をなすタンパク質の蓄積が原因と考えられています。しかし、どんなタンパク質の過剰がどんな原因で細胞に害をなすのかは、ほとんど説明ができていません。

実は、細胞に何の影響も与えない無害のタンパク質でも、細胞内で究極的に大量に作らせると細胞に害をなします。この、「量が毒をなす」原因は、リボソームやアミノアシル tRNA などのタンパク質の合成装置が無害のタンパク質の大量生産のために奪われてしまい、ほかの重要なタンパク質の生産ができなくなるせいだと考えられています（この現象は「タンパク質負荷 (protein burden)」と呼ばれています）。無害のタンパク質でも過剰だと害になるのだとしたら、害になるタンパク質をどうやって定義したらいいのでしょうか？ 本研究グループではまず、「害にならないタンパク質」を定義し、その上で、「害にならないタンパク質ではないもの」が害になるタンパク質であると考えすることにしました。すなわち、「究極的に大量」に作ったとき初めて害をなすタンパク質こそが「無害のタンパク質」であり、その量よりもずっと少ない量で害をなすタンパク質が本当の「害をなすタンパク質」だと見なせば、あるタンパク質がどれくらいの量で害をなすのかを測ることによって、そのタンパク質が無害かそうでないかを区別できるだろうと考えたのです。この「害をなす量」を本研究グループでは「限界発現量」と呼んでいます。限界発現量とは、あるタンパク質が増殖阻害を引き起こす、害をなすような細胞内での存在量のことです。

<研究成果の内容>

本研究グループは、まずは害をなさないタンパク質の限界発現量、つまり先ほどの「究極的な大量（私たちは「タンパク質負荷限界 (protein burden limit)」と呼んでいます）」を決めようと考えました。ところが、実を言うと「害をなさないタンパク質」がそもそも何なのか分かっておらず、「害をなさないタンパク質の限界発現量」もどうすれば測れるのか分からなかったのです。そこで研究グループは発想を逆転して、いろいろなタンパク質を調べて、その中で最も限界発現量が高いものが最も害のないタンパク質であり、その限界発現量をタンパク質負荷限界とすればよいと考えました。

これらを調べるために、真核細胞のモデルである出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) を対象生物として、アルコール発酵にかかわるタンパク質 29 種類を選んで限界発現量を調査しました。発酵に関わるタンパク質は酵母細胞の中でもともとたくさん作られているので、害の少ないタンパク質なのだろうと考えたからです。限界発現量を測るために強力なプロモーター（タンパク質の産生を指令する DNA 配列）と多コピープラスミド（小さな環状の DNA）を用いました。

調査の結果、4 種類のタンパク質 (Pgc1、Gpm1、Eno1、Eno2) が、細胞内の全タンパク質の 15% 以上という限界発現量を持っていました。知られている限りこれらが酵母で最も高い限界発現量であることから、「15%」が無害なタンパク質の限界発現量にあたと推定しました。次に、この量よ



PRESS RELEASE

りも低い限界発現量のものが害をなすタンパク質だろうと考え、その原因を探りました。その結果、Pfk1 と Pfk2 は過剰により細胞内の代謝を乱すせいで、Adh3 はミトコンドリアに輸送されることで、また Tpi1 はシステイン残基を介した凝集を起こすことによって、過剰発現による毒性を示すことがわかりました。

<社会的意義>

この研究は、「限界発現量」がタンパク質の過剰による毒性を切り分けるために利用できることと、それにより毒となるタンパク質を同定してその毒性の原因を明らかにできることを示した初めての例です。この研究から得られた知識は、がんや神経変性疾患などタンパク質の過剰や蓄積により生じる病態の理解や、細胞を利用してタンパク質を大量産生させる際に利用されると考えられます。本研究グループでは、今回の成果をもとにさらに過剰により毒になるタンパク質を明らかにし、それらの持つ性質を明らかにしたいと考えています。

■論文情報

論文名: Estimating the protein burden limit of yeast cells by measuring the expression limits of glycolytic proteins (解糖系タンパク質の発現限界から見積もる酵母細胞のタンパク質負荷限界)

掲載紙: *eLIFE*

著者: Yuichi Eguchi、Koji Makanae、Tomohisa Hasunuma、Yuko Ishibashi、Keiji Kito、Hisao Moriya

D O I: 10.7554/eLife.34595

U R L: <https://elifesciences.org/articles/34595>

■研究資金

本研究は、NEDO P16009、科研費 17H03618、科研費 15KK0258 の支援を受けて実施しました。

<お問い合わせ>

岡山大学異分野融合先端研究コア／大学院環境生命科学研究科

准教授 守屋央朗

(電話番号) 086-251-8712 (FAX) 086-251-8716



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標 (SDGs)」を支援しています。