



# 体内ブレーカ GTP結合タンパク質

— 上代・伊東研究室～生体機構学科 —



上代 淑人 教授(中央)

ある寒い冬の朝。暖房をつけ、電子レンジで昨日の野菜炒めを暖め直す。そして洗面所へ向かい、ドライヤーをコンセントに差し込む。スイッチを入れると...ガチャン!! 突然周囲が真っ暗に。またブレーカが落ちたのか...

ブレーカ。ある一定以上の電流が回路を流れると、自動的にその回路を遮断する装置である。実は体の細胞の中にも、ブレーカのようなものが存在するのだ。

今回訪問した上代・伊東研究室では主にGTP結合タンパク質について研究している。このタンパク質こそ、まさに体内のブレーカなのである。



## ドミノ倒しの中のブレーカ

今、そう、今現在も、私たちの体の中を多種多様な情報が駆けめぐっている。例えば「ブドウ糖を放出せよ」というようなものだ。これらの情報はシグナル伝達という方法を使い体内を伝わってゆく。シグナル伝達とは次のようなものである。

体内にAというタンパク質があるとしよう。まずは、このAタンパク質がBというタンパク質を活性化させる。「活性化する」とは「あるタンパク質が、他のタンパク質へシグナルを伝えられる状態に変化する」ことだと考えて欲しい。この活性化されたBタンパク質は、Cタンパク質を活性化する。次いでCタンパク質はDというタンパク質を活性化し……。このように、まるでドミノ倒しのように、1つの分子の変化が他の分子へと伝わってゆく過程を、シグナル伝達という。そしてこのシグナル伝達を主に行っている物質が「GTP結合タンパク質」である。

ここでGTPという物質について少し説明しよう。GTPとは「グアノシン三リン酸」の略で、グアニン塩基と糖と3つのリン酸が結びついた形をしている。また、このGTPからリン酸が1つ外れ

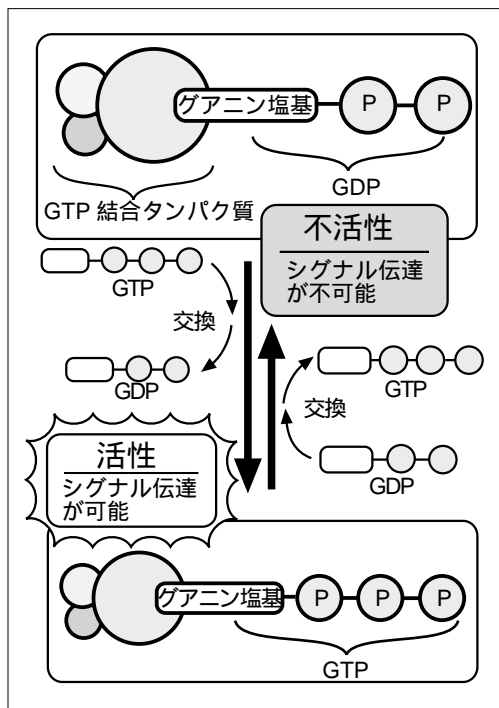


図1 GTP結合タンパク質の活性化

たものを「GDP」( グアノシン二リン酸 )と呼ぶ。これら2つの物質と結合することのできるタンパク質が「GTP結合タンパク質」である。また、このタンパク質は三つの異なる部品からつくられており、それぞれ、 、 と呼ぶ。

それではGTP結合タンパク質が活性化する仕組みを見てみよう(図1)。GTP結合タンパク質の活性化には、GTPとGDPが深く関わっている。GTPスイッチを押すと点灯し、GDPスイッチを押すと消灯する電灯を想像して欲しい。この電灯のようにGTP結合タンパク質はGTPが結合すると活性化し、逆にGDPが結合すると不活性になる。

では、ドミノ倒しのようなシグナル伝達系において、GTP結合タンパク質はどのように働いているのだろうか。実際に例を見てみよう。図2は肝臓細胞でブドウ糖が放出されるまでに起こるシグナル伝達の仕組みだ。この中の(1)~(3)がGTP結合タンパク質の関わっている部分である。

まず、1次伝達物質(細胞外からシグナルを運んでくる物質)と結合した受容体は「ブドウ糖を放出せよ」というシグナルを次に伝えるために、GTP結合タンパク質を活性化する。つまり受容体が、GTP結合タンパク質にくっついたGDPをGTPに取り替えるのだ。

活性化したGTP結合タンパク質はシグナルを伝えられる状態になる。するとGTP結合タンパク質はエフェクターというタンパク質を活性化させる。これによりシグナルはエフェクターに伝わる。その後シグナルは図のように伝わってゆく。

このようにGTP結合タンパク質は、受容体とエフェクターの間でシグナルを伝える架け橋の役割をしている。シグナルの架け橋、これがGTP結合タンパク質の第一の役割である。

そして更に、このタンパク質はもう一つ重要な役割を持っている。それは「シグナルが必要以上に伝わり過ぎるのを防ぐ」というものだ。

実は、エフェクターを活性化させた活性型GTP結合タンパク質は、ある程度時間がたつと、自動的にGTPをGDPに分解し不活性型になる。これによって、GTP結合タンパク質はエフェクターにシグナルを伝えられなくなる。これは極めて重要なことだ。例えばもし、「ブドウ糖を放出せよ」というシグナルが、いつまでも伝わり続けたらどうなるだろう。ブドウ糖が増えすぎて体に害を与え

てしまうに違いない。

要するにGTP結合タンパク質は、シグナルが伝わりすぎて必要以上に反応が起こらないよう、シグナル伝達におけるブレーカのような役割を果たしているのだ。これがGTP結合タンパク質のもう一つの役割である。

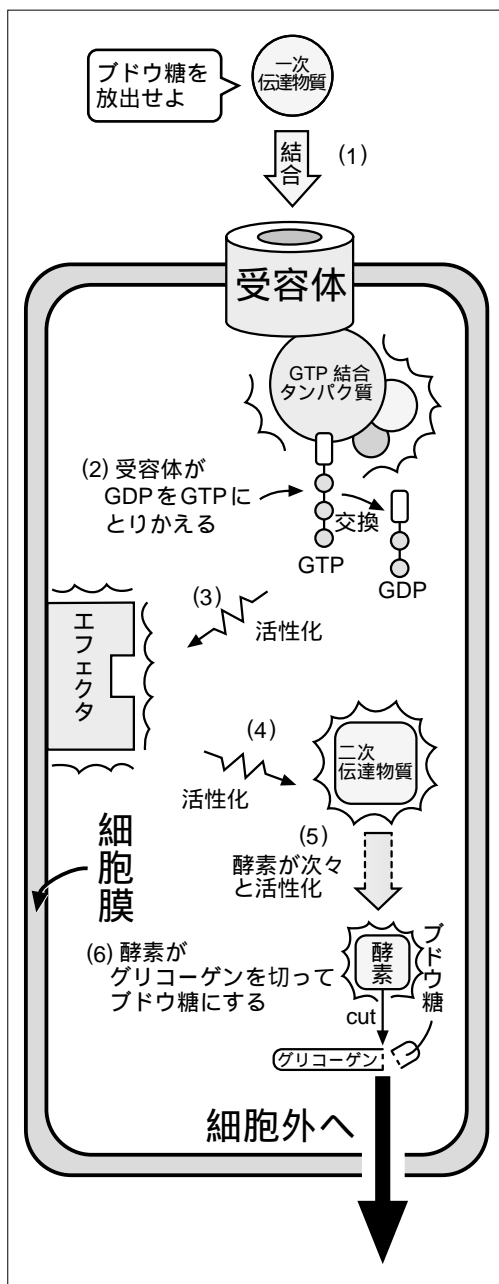


図2 ブドウ糖が放出されるまで



## もう一つの体内ブレーカ

今まで見てきたGTP結合タンパク質とは別に、低分子量GTP結合タンパク質という物質がある。これもまた上代・伊東研究室の研究対象だ。後で詳しく述べるがrasガン遺伝子の産物であるRasタンパク質は、この低分子量GTP結合タンパク質の代表的なものだ。GTP結合タンパク質は、

の3つの部品が結合して作られているのに対して、低分子量GTP結合タンパク質は1つの部品だけで作られているのが特徴である。

低分子量GTP結合タンパク質も、GDPが結合した不活性型と、GTPが結合した活性型が存在する。だが、この不活性型、活性型間の変化の仕方が今までのGTP結合タンパク質と異なっている。GTP結合タンパク質は、受容体によって不活性型から活性型へと変化した。だが、低分子量GTP結合タンパク質の場合、この変化は「GDP / GTP交換反応促進タンパク質(GEP)」と、「GDP / GTP交換反応抑制タンパク質(GDI)」というタンパク質によってコントロールされている(図3)。

一方、活性型から不活性型への変化は、

「GTPase活性促進タンパク質(GAP)」によってコントロールされている。

では、低分子量GTP結合タンパク質の働きについて、Rasタンパク質を例にとって説明しよう。このRasタンパク質は細胞増殖を制御する役目を持っている(図4参照)。

この図のCとDの過程において、Rasタンパク質は受容体と標的タンパク質の間でシグナルを伝える架け橋をしている。また、役割を終えるとRasタンパク質は不活性型に戻され、シグナルが必要以上に伝わるのを防いでいる(図4E参照)。

このように、低分子量GTP結合タンパク質も、GTP結合タンパク質と同様、シグナル伝達におけるブレーカのような役割をしている。この例の場合、Rasタンパク質は「細胞を増殖せよ」というシグナルが伝わり過ぎて、必要以上に細胞が増殖してしまうのを防いでいる。では、もしこのブレーカが壊れたらどうになってしまうのだろうか。実はこのブレーカの故障とガンの発生とは密接に関係しているのだ。

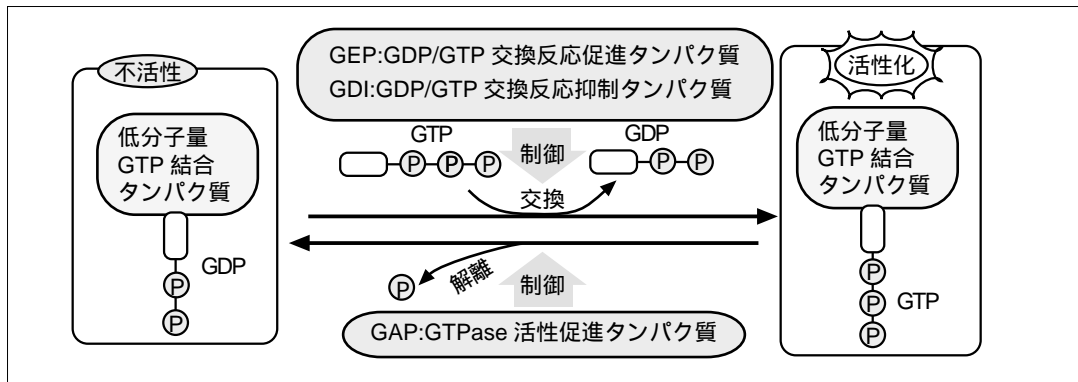


図3 低分子量GTP結合タンパク質の活性化



## ガンの発生 際限なく続く増殖

日本人の死亡原因第一位、ガンは現在もっとも恐ろしい病気の中の1つである。この病気は、日本では「癌」と岩を表す字を当て、欧米においては「キャンサー、カルチノーマ、クレプス」と、いずれもカニという意味の言葉を用いて表されて

いる。これはガンという病気が、岩やカニの甲羅のように硬くて離れにくく、大変治りにくい状態であることを表わしたものらしい。それほどまでにガンとはしつこく、恐ろしい病気なのだ。

一般にガンとは、ガン細胞よりなる悪性腫瘍が

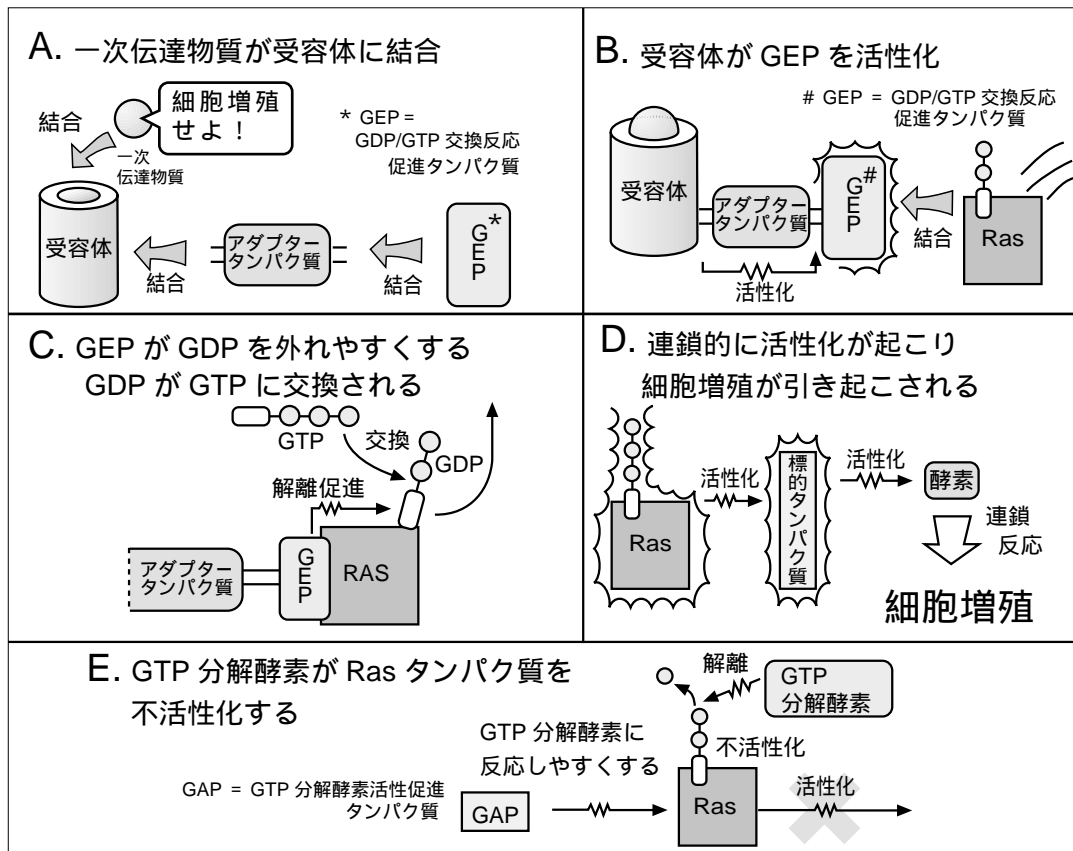


図4 細胞の増殖する仕組み

どこまでも成長してゆき、最後は患者を殺してしまう病気である。このガン細胞は普通の細胞と違い、栄養さえあればほぼ際限なく分裂し増殖し続けてゆく。また、発達の速度が大変速く2、3ヶ月で急激に大きくなる。

何が原因でこんな悪質な病気が起こってしまうのだろうか。残念ながらガンの原因は、まだ一部しか分かっていない。だが現在、ガンの発生には体内のブレーカである低分子量GTP結合タンパク質の故障が関係しているということが分かってきている。

あなたも「ガン遺伝子」という言葉を聞いたことがあるだろう。「ガン遺伝子」とは潜在的にガンを起こす危険性を持っている遺伝子のことだ。この遺伝子によって作られるタンパク質は、正常な状態では非常に重要な役割を果たす。しかし、ひとたび異常が起こると、このタンパク質はガンを引き起こす重大な原因となるのである。その1

つの例がrasガン遺伝子だ。

rasガン遺伝子は、Rasタンパク質を作り出す遺伝子である。Rasタンパク質は細胞増殖を制御するブレーカのような働きを持っていた。だが、もしras遺伝子が異常を持ち、正常なRasタンパク質を作ることができないとどうなってしまうだろうか。

ras遺伝子の特定の箇所に突然変異が起こると、この遺伝子によって作られるRasタンパク質に異常が生じる。具体的には「GTP分解酵素に対する反応しやすさ」か、「GAPに対する反応しやすさ」が低下してしまうのだ(図4E参照)。いずれにせよ、Rasタンパク質はGTP分解酵素とうまく反応できなくなる。結果、Rasタンパク質に結合したGTPがGDPに分解されず、活性化状態がいつまでも続いてしまう。つまりブレーカが落ちずに、「細胞増殖せよ」という命令がいつまでも流れ続けてしまうのだ。すると、際限なく細胞増殖が引

き起こされ、細胞がガン化してしまう。なんと実際に肺ガン患者の30%、大腸ガン患者の40%、膵臓(すいぞう)ガンにおいては80%もの患者に、Rasタンパク質の異常が発生している。また、rasガン遺伝子に異常がなくとも、シグナル伝達

の連鎖反応に関係するタンパク質が異常になれば、細胞がガン化する可能性がある。要するにブレーカが故障しても、ドミノ倒しの中のドミノが1つおかしくなっても、細胞がガン化してしまうのだ。

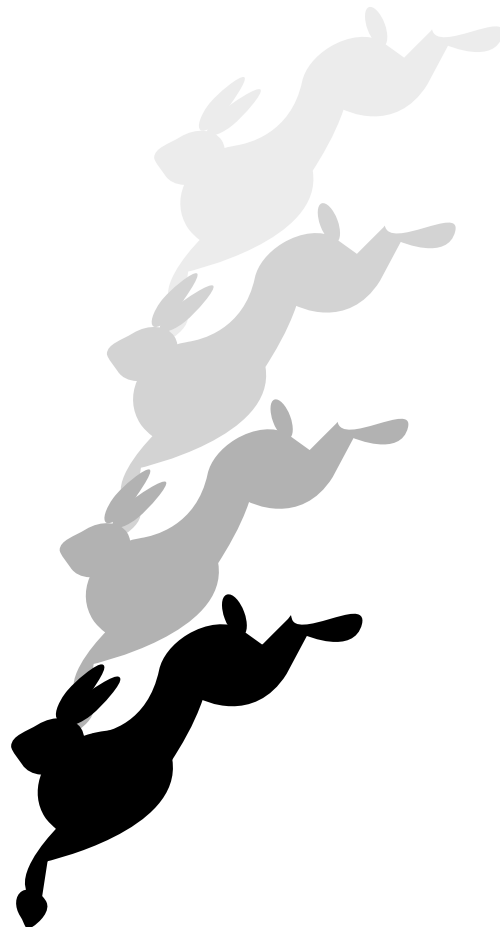


## 情報伝達系の地図を手に入れる日...

「細胞が増殖する」、「ブドウ糖を切り出す」など、私たちの意識が届かないところでも複雑な世界が広がり、さまざまな情報が飛び交っている。体の中にも小さな情報化社会が広がっているのだ。だが複雑な分、歯車が少しでも狂うと重大な故障が発生してしまう。シグナル伝達系、特にGTP結合タンパク質はガン以外にもさまざまな病気と関わっている。コレラ菌によって下痢が起こる仕組みも、百日咳が起こる仕組みにも、GTP結合タンパク質が関わっているという。

上代・伊東研究室は東工大内では珍しく、医学色を持ったヒューマンバイオロジーを中心として研究を進めている。現在の上代教授の目標は、病気の原因や、薬の効くメカニズムを理解した上で病気を理論的に治すことだそう。「GTP結合タンパク質の構造と活性に対する理解が更に深まれば正常な部分には影響を与えず、異常な部分だけを修復できる、副作用のない薬が作れるようになるかもしれない」と上代教授はおっしゃっていた。確かに、薬の効くメカニズムがよく理解されていないがために、場合によっては副作用で体を害してしまうこともある。だが、人類がもっとよく自らの体内のシステムを理解するようになれば、そのような過ちも少なくなるだろう。

いつの日か人類は、複雑な情報伝達系の地図を手にし、難病と呼ばれている多くの病に勝利を収める時がくるかもしれない。



人体は人間に残された最後の未知の領域である。そして、小さな宇宙と呼ばれるほど複雑なものだ。その複雑な世界に少しでも科学のメスを入れようと懸命に努力しておられる医学者の方々、そして上代・伊東研究室の方々には敬意を表せずにはいられない。

確かに人体の仕組みは複雑である。よってシグ

ナル伝達系の働きも大変複雑なものだ。しかし今回の研究室訪問では、その複雑な世界を大変分かりやすく説明していただいた。

最後になりましたが、取材に協力し貴重な時間を割いていただいた上代、佐藤、水野、小出、山内諸先生にこの場を借りて心よりお礼を申し上げます。(倉富 剛)