

## 相分離生物学で理解するプリオンの存在意義



西奈美 卓

筑波大学数理物質科学研究科  
s1820346@s.tsukuba.ac.jp



白木賢太郎

筑波大学数理物質科学研究科  
shiraki@bk.tsukuba.ac.jp

プリオンは遺伝情報をもたずに感染するタンパク質のことをいう。プリオン病は18世紀には文献として確認されていた疾患である。当時、ヒツジの個体間で感染する神経変性疾患として確認されていた。この疾患は脳組織に海綿状の異常がみられるため、伝達性海綿状脳症 (TSE) と総称されていた。20世紀の半ば、放射線生物学者の Tikvah Alper らは、核酸を損傷させることができる放射線をもちいて TSE に照射したところ、TSE に耐性があつたことから感染因子が核酸ではない可能性を疑っていた。1982年になり、Stanley Prusiner らは、核酸を特異的に壊す5つの処理とタンパク質を不活性化処理による結果を比較することで、TSE は核酸をもたずに感染するという仮説を発表した。タンパク質の立体構造の変化が感染するという“タンパク質単独仮説”である。この感染因子は、核酸をもつウイルスやプラスミド、ウイロイドなどと区別するためにプリオン (proteinaceous infectious particles) と名付けられた。しかし、プリオンの概念は、“核酸を介して情報を伝達する”という分子生物学のセントラルドグマに反するほか、“タンパク質の天然構造はそのアミノ酸配列にしたがって熱力学的に最も安定な構造をとる”という、アンフィンセンのドグマにも従わず、長いあいだ科学の世界に受け入れられなかった。

プリオンの概念が大きく進歩したのは、1994年の酵母プリオン Ure2 や Sup35 の発見であった。出芽酵母 *S. cerevisiae* では、メンデルの法則にしたがわない奇妙な遺伝現象が知られていた。Reed Wickner らは、その現象が哺乳類プリオンの概念で説明ができるのではないかと提唱したのである。

その後、いくつかの研究グループによって、Sup35 の構造変化が酵母の表現型を変化させることが証明されていった。酵母プリオンは感染の評価が速やかにでき、また、ヒトへの感染も起こらないため、扱いやすい研究モデルになった。そして、酵母には他にもプリオンがあること、原核生物であるボツリヌス菌もプリオンをもつことなどがわかっていった。

このようにして、プリオンの概念は、原核生物から真核生物まで進化的に保存されていることが明らかとなったのである。その間にも、プリオンに似た機構で神経変性疾患を引き起こすプリオン様タンパク質の発見や、概念としてのプリオンに迫るアミロイドの研究が著しく発展した。しかし、疾患に関わる可能性のあるプリオンの現象が、なぜ多様な生物種にわたり進化的に保存されているのだろうか？

最近の相分離生物学の台頭によって、プリオンの存在理由をうまく説明できる仮説が登場している。何億年も前に別の種に分かれた出芽酵母 *S. cerevisiae* と分裂酵母 *S. pombe* のどちらにも保存されてきたプリオンタンパク質として、Sup35 がある。Sup35 は翻訳を終結させる働きがある。酵母が飢餓状態に陥ると細胞内が酸性になるが、そのとき Sup35 は不可逆な凝集体の形成を防ぐために液-液相分離して液滴を形成することがわかった。つまり、Sup35 のアミロイドを形成してプリオンを引き起こす領域は、同時に、液滴を形成して細胞の飢餓ストレスに応答するために働いていたのである。このように、タンパク質の溶液物性に還元して生命現象を理解するのが相分離生物学の見方である。

## —Keywords—

## Sup35 :

酵母のもつタンパク質で、685個のアミノ酸残基からなる。N末端は立体構造をもたない領域で、プリオンの現象を引き起こす。C末端は固有の立体構造をもった領域で、翻訳を終結させる働きがある。

## 相分離生物学 :

タンパク質の機能単位を、分子ではなく集合物だとみなして生命現象を統一的理解する新しい生物学の体系。細胞内には液-液相分離して形成された液滴がたくさんあり、転写や翻訳、シグナル伝達、環境からのストレスへの応答、細胞内の機能の区画化などの多様な働きを形成しているという報告が相次いでいる。

## 液滴 :

タンパク質やRNAの集合物のこと(本記事において)。水分子も多く含んでおり、流動性がある。液滴は、pHや温度、イオン強度などのわずかな変化によって形成したり溶解したりする。液滴は、主に静電相互作用やカチオン- $\pi$ 、 $\pi$ - $\pi$ 相互作用によって安定化されている。

## 凝集体 :

タンパク質が水に溶けなくなり固まった状態のこと。タンパク質の凝集体は、主に疎水性相互作用によって安定化されている。