

ICAASの「アミノ酸の科学 シリーズ講演会」第五回
代謝調節因子としてのアミノ酸の役割及びアミノ酸インフォマティクス

- 日時 2005年 7月 12日 (木) 午後3時 ~ 5時40分
- 会場 レベル21 (東京會館) シルバー・ルーム
アーバンネット大手町ビル21階
東京都千代田区大手町2-2-2 TEL 03-5255-1515

プログラム

開始時間		講師
3時 ~	開催にあたって	門脇 基二 先生 新潟大学 自然科学系農学部教授
3時10分 ~	第1部 代謝調節因子としてのアミノ酸の役割 1) 脂質代謝における含流アミノ酸の機能	小田 裕昭 先生 名古屋大学 農学部助教授
3時50分 ~	2) タンパク質合成翻訳調節におけるアミノ酸の機能	吉澤 史昭 先生 宇都宮大学 農学部助教授
4時50分 ~	第2部 アミノ酸インフォマティクス 3) アミノインデックス —アミノ酸インフォマティクスから生まれた健康状態の判別指標—	木村 毅 先生 味の素株式会社

脂質代謝における含硫アミノ酸の機能

名古屋大学大学院 生命農学研究科

小田裕昭

はじめに

生活習慣病の多くが血管の障害をきたす脂質代謝異常を伴うことが共通点としてあげられ、生活習慣病の予防・治療にとって血中脂質代謝を正常化することが必要となっている。脂質代謝の食事による制御については、食事脂質・糖質の種類や量などが精力的に研究されてきたが、タンパク質・アミノ酸の影響は、必ずしも十分に理解されていない。演者は、タンパク質・アミノ酸が脂質代謝を改善させるモデュレーターであるという認識を確立すること、そしてそのメカニズムを明らかにすること、また法則化することで使いやすいものにするを目標に研究を進めてきた。法則化に関して、含硫アミノ酸を中心に考えることにより、「アミノ酸の脂質改善指数」というものを提唱している。

方法

植物性タンパク質は、動物性タンパク質に比べ血中コレステロール濃度を下げることが知られているが、必ずしもその由来が重要でなくタンパク質の種類が血中コレステロール代謝を変動させる因子であることがわかっている。そこでカゼイン、大豆タンパク質、米タンパク質、小麦グルテン、卵白タンパク質の比較、ならびにメチオニン、システイン、タウリンなどの添加効果の比較検討を行った。高コレステロール食か通常食を与えることにより、VLDL(超低密度リポタンパク質)コレステロールとHDL(高密度リポタンパク質)コレステロールに分けて解析を行った。

結果と考察

1. 含硫アミノ酸は、HDLコレステロール濃度を増加させる作用がある。その効果は含硫アミノ酸の種類により異なるが、その作用はHDLの主要構成アポリポタンパク質であるアポA-I遺伝子発現の肝臓での亢進にあることがわかった。
2. 含硫アミノ酸は、VLDLコレステロール濃度を低下させる作用がある。その効果は含硫アミノ酸の種類により異なるが、その作用はコレステロール異化代謝(胆汁酸合成)の律速酵素であるコレステロール7 α 水酸化酵素(CYP7A1)の遺伝子発現の亢進によることがわかった。
3. 小麦グルテンの血中VLDLコレステロール濃度低下作用も、含硫アミノ酸を中心に考えることによって一部説明できることがわかった。リジン、スレオニンが小麦グルテンの制限アミノ酸であるが、制限アミノ酸が添加されない状況では含硫アミノ酸が相対的に余剰状態になっている。そして制限アミノ酸の添加により余剰含硫アミノ酸が利用され、脂質代謝が変動したと考えた。この考えを法則化するために、含硫アミノ酸の余剰度を、含硫アミノ酸の必要量に対する割合を第1制限アミノ酸の必要量に対する割合で割ったものとして表して数値化したものを「アミノ酸の脂質改善指数」とした。この指数はVLDLコレステロール濃度と負の相関を示す。さらに、血中中性脂質やCYP7A1遺伝子発現も相関を示した。
4. 含硫アミノ酸が、どのようなメカニズムで脂質濃度や脂質代謝関連遺伝子発現を変動させているか、まだほとんどわかっていない。代謝物であるグルタチオンがタンパク質のリドックスを変化させて活性を調節している可能性も考えられている。タンパク質に取り込まれないタウリンでは、細胞内の未同定の調節タンパク質のリン酸化・脱リン酸化が重要であることがわかってきた。さらに作用メカニズムを検討する目的で高分化維持培養肝細胞を用いて検討を行っているが、動物で起こる現象とは異なることもあり、十分その実験系の利点を発揮できていないのが現状である。

タンパク質合成翻訳調節におけるアミノ酸の機能

宇都宮大学 農学部 生物生産科学科

吉澤 史昭

アミノ酸はタンパク質の構成成分としてだけでなく、細胞内や血漿などに遊離した形で存在し、生体内でさまざまな役割を担っている。近年、アミノ酸に対する関心が高まっている。タンパク質の合成材料といった古典的な栄養素としての重要性が再認識された訳ではなく、より新しい有効性が示されたからである。その一つにタンパク質合成促進作用がある。しかし、アミノ酸がタンパク質合成を調節する栄養シグナル分子として独立して機能することを裏付ける報告は古くからあり、最近明らかになったアミノ酸の新機能という訳ではない。アミノ酸によるタンパク質合成の調節は、現象としては古くから知られてきたものの、現象を詳細に解析する手法がなく作用機構の解明は非常に困難な状況にあった。けれども、遺伝子工学の誕生によるバイオサイエンス全体に革新的な研究の進歩があり、タンパク質合成の多様な調節機構が次々と発見されたことが手伝って、ここ数年アミノ酸によるタンパク質合成調節機構の解明が急速に進んでいる。

タンパク質合成を調節するアミノ酸の作用機構としては細胞内合成前駆体プールへのアミノ酸の供給という場合と、アミノ酸が合成装置の機能を特異的に調節する場合とが考えられる。前者の場合はアミノ酸の種類を問わず、その時々で不足したアミノ酸が律速因子となると考えられるが、後者の場合は特定のアミノ酸にその機能が予想される。実際、特定のアミノ酸が特異的にタンパク質合成促進作用をもつことが報告されている。食品タンパク質中に多量に含まれる分岐鎖アミノ酸(ロイシン、バリン、イソロイシン)は、従来から *in vitro* の実験系では骨格筋や肝臓のタンパク質合成を促進する効果が認められていたが、最近になってようやく分岐鎖アミノ酸のタンパク質合成の促進効果が *in vivo* でも確認され、その作用機構が徐々に明らかになり始めた。これまでに、分岐鎖アミノ酸、中でも特にロイシンは mRNA の翻訳開始段階に作用して、翻訳開始活性を上げることでタンパク質合成を増加させることが個体を用いた *in vivo* の実験でも確認されている。さらに、分岐鎖アミノ酸のタンパク質合成刺激シグナルは、体タンパク質の同化を促進する重要な内分泌因子の一つであるインスリンのシグナルとは別経路で伝達されるものの、分岐鎖アミノ酸のタンパク質合成促進の作用機序はインスリンのそれと類似していることが徐々に明らかになってきた。インスリンはタンパク質合成を促進すると同時にタンパク質を合成するためのエネルギー源となりうるグルコースの細胞への供給を促進する。最近の研究で、分岐鎖アミノ酸は骨格筋へのグルコースの取り込みを刺激して、取り込まれたグルコースは骨格筋内で酸化されエネルギー源として利用されていることが示された。分岐鎖アミノ酸はインスリンと同様に、タンパク質合成装置を活性化するシグナル因子として機能するとともに、大量のエネルギーを消費するタンパク質合成の場へのエネルギー供給を促すシグナル因子としても機能して、タンパク質の合成を促進しているものと考えられる。

アミノ酸による体タンパク質、特に骨格筋のタンパク質の合成制御に関連する最近の演者らの研究を紹介しながら、この分野の研究の現状を概説する。

アミノ酸インデックス

—アミノ酸インフォマティクスから生まれた健康状態の判別指標—

味の素株式会社 品質保証部長

木村 毅

現在のバイオインフォマティクスの流れは、遺伝子の解析(Genomics)と遺伝子発現の把握(Transcriptomics)、蛋白質の解析と機能の把握(Proteomics)、そして代謝物の解析(Metabolomics)へと発展している。これらの一連の流れは、生体システムの構成因子の理解の積み重ねから全体を把握しようと試みるアプローチと言え、情報の流れはシステムを形作る構成因子から始まり、その理解によって上部の構造や機能を推測するものであると言える。我々はバイオインフォマティクスのもう一つの方向として、生命現象レベルの複雑な関係の多角的解析から構成因子や機能を予測するアプローチを試みてきた。このアプローチでは分子生物学的な観点から従来のデータ解析を見なおし、生体内アミノ酸濃度の相関関係の解析によって遺伝子発現の変化等に関する情報を得ることが基盤にある。

たんぱく質は20種類のアミノ酸によって構成されているが、これらのアミノ酸はたんぱく質の合成以外にもいろいろな用途で使われている。それぞれのアミノ酸は各臓器内の代謝と密接につながっており、血液が個々のアミノ酸の臓器間運搬を司っている。多くの疾病で対象臓器の代謝が影響されることが知られており、疾病によってアミノ酸の血中濃度も影響を受けることが報告されている。よってある疾病によって引き起こされる血中アミノ酸濃度の変化を特定することによって、血中アミノ酸濃度の変化から疾病の有無を知りうるのではないかと考えられた。しかし動物データから、単一のアミノ酸濃度の動きから栄養状態や疾病の有無を判断する可能性は、特定の代謝異常等を除いては、低いことが示唆されていた。我々は、個体毎のアミノ酸濃度データの相互プロットにより、連動性を比較的簡単に見ることができることを確認し、多変量解析を用いてアミノ酸の相関関係を解析した結果、アミノ酸の濃度相関が一つの生態状態の指標となりうることを見出した。我々はさらにこの考え方を発展させ、複数のアミノ酸濃度を組み合わせた式を作成することにより個体の状態判別が可能になることを見出し、これを無作為的に最適化するコンピュータープログラムを開発した。このプログラムによって、①ある生態指標に対する代理指標の作成、及び②二つまたは複数の状態を判別する指標の作成、が可能になり、現在、動物におけるバリデーションや臨床応用の可能性の検討が行われている。血中アミノ酸濃度のデータを用いて指標を作成した場合には複数のアミノ酸濃度を項目とする指標が得られ、これをアミノインデックスと呼ぶ。本講演ではアミノインデックスの開発にいたる理論的経緯や実施例を紹介し今後の可能性について言及する。