

## タンパク質栄養の研究 —40年の回顧と展望—

中部大学中部高等学術研究所 副所長 野口 忠

### 1. 回 顧

大学時代の後期に、栄養化学の研究室に入って以来、47年ほどが経過した。その間、ひたすらタンパク質栄養のことを考えてきたという印象を持っている。今、この40数年を振り返ってみると、まさに、20世紀後半の生物科学の爆発的な発展と軌を一にしているように思われる。この時代は、毎日が驚きの連続とあってよいほど、生物科学の領域で新しい、しかも大きな発見があった時代とあってよいのではないであろうか。その端緒となったのが、1953年の Watson と Crick による DNA の二重らせん構造の発見であることは間違いないと思う。しかし、タンパク質代謝研究の発展から考えると、その前に2つの大きなエポックがあると考えている。ひとつは、Schoenheimer による代謝の動的平衡の発見であり、もう一つは、食事によって体内の酵素活性（タンパク質量）が変化することの発見であろう。Knox などを、その代表的な研究者として挙げてよいかと考える。

筆者はこのような時代に研究を始めた。すなわち、からだの構成成分は常に更新されている、そして、食事が増減すると、その構成成分の量は、それぞれが特徴のある形で増減するという概念が研究の基盤になった。

筆者の所属した研究室では、このタンパク質の代謝回転を、タンパク質の合成と分解に分けて考えようという方針であった。合成・分解それぞれに教室員が配置され、筆者は分解に属した。当時、細胞内でのタンパク質分解ということを考える研究者は非常に少なく、学会でも、タンパク質分解に意味があるという話から始めなければならない状況であったが、その状況はしばらく続いたように記憶している。今日のように、タンパク質分解が脚光を浴びるとは予想もできなかった。

### 2. タンパク質分解の研究

タンパク質分解が注目されなかった理由が2つあるように思える。ひとつは、1960年代頃から、遺伝子コードが発見されるなど、タンパク質合成研究のテーマが非常に多く、また魅力的であったことが挙げられよう。もう一つは、タンパク質合成については、研究法がどんどん開発されていたにも拘らず、タンパク質分解には研究法が見えなかったことである。

筆者も、タンパク質分解の研究を始めるにあたり、細胞内タンパク質分解酵素の精製と性質の同定といったテーマ以外は思いつかなかった。そこで、細胞内タンパク質分解酵素の精製と性質の同定を始めたのであったが、その研究が進んでも、とてもタンパク質の代謝回転の一つの側面であるタンパク質分解の機構、その調節機構の解明にはならないことを身にしみて感じていた。現在、特定のタンパク質の分解とプロテアソーム系の機能に関心が集まっており、リソソーム系についての理解も、ずいぶん

深まっていることは事実であろう。しかし、それでも細胞全体の（平均の）タンパク質分解については、大きな進歩が感じられないが、いかがであろうか。難しい問題なのであろう。

このような状況で、筆者は細胞内タンパク質分解酵素の精製と同定の研究を打ち切った。Hershko らのユビキチン化と ATP 依存プロテアーゼの研究には関心はあったが、これも特殊なタンパク質の分解の機構と考えていたので、その研究を行おうとは考えなかった。後にノーベル賞に輝くとは予想もしていなかった。こうして筆者は、体のタンパク質分解量を測定する研究を始め、尿のペプチドを測定することが有用であるとの結論を得た。それは、地味ではあるが、ひとつの結果であると自分では満足している。しかし、残念ながら、この研究は、意義がなかなか理解されず、また実用にも至っていない。

### 3. タンパク質代謝調節の研究—インスリン様成長因子-I (IGF-I) の研究へ

30 代が終わる頃、大きな研究室を手伝うことになったので、テーマを変えて、タンパク質代謝を制御する因子、特にホルモンの研究を開始した。このとき、標準の条件として、カゼイン食 (C と呼んだ)、グルテン食 (G と呼んだ)、無タンパク質食 (PF と呼んだ) を選んだ。すなわち、これらの食餌をタンパク質の量と質 (栄養価: アミノ酸のバランス) の代表例とした。研究室では、CGPF と略称して普通に通じるほど、この条件での研究を進展させた。

まず、どのようなホルモンがタンパク質代謝を主に制御しているかを明らかにしてからと考え、インスリンなどを測定した。しかし、インスリンでは、CGPF に対応する従来から知られているタンパク質代謝上の違いを説明できないという結果が得られた。さてと考えるうち、比較的短い時間経過の中で、IGF-I というホルモンの研究が始まっていることを知り、それを測定したところ、まさに CGPF の違いに明確に対応することが明らかになった。この観察を端著に、研究室あげて IGF-I の研究に取り組むことにした次第である。

### 4. IGF-I の研究

IGF-I は、研究を進めるに従って、ますます興味深い研究対象であることを認識するようになり、IGF-I 自体の合成制御、IGF-結合タンパク質の意義、IGF-I のシグナル伝達などへと研究を展開し、教室員から世界の IGF-I 研究の代表的な研究者のもとへと留学する者も出た。現在、IGF-I は、タンパク質代謝の研究者にとっては相変わらず極めて魅力的なホルモンであると考えますが、筆者には、インスリンとの役割分担の違い、IGF-結合タンパク質の役割りなど、いまだ納得できない点の多いホルモンでもある。

### 5. タンパク質の摂取と食欲

CGPF の条件で興味深いのは、G でも、PF でも、ラットはすぐに食欲を失い、餌の摂取量が急減することである。研究生活の後期には、この問題にも精力を注いだ。食欲を制御するといわれるホルモンが、CGPF にどのように応答するかなどを調べ

てみたが、いずれも明快な答えが得られなかった。アミノ酸欠乏の場合、どのような機構で食欲が失われるのであろうか。これには、おそらく神経系の研究が必須であろう。次世代の大きなテーマではないだろうか。これが解明されれば、高齢者の栄養不足や摂食障害の対策などに大きな貢献ができるのではないであろうか。

## 6. 次世代への期待

筆者は、タンパク質栄養の条件と、ホルモンの量の変化、信号系の応答などについて取り組んだが、まだ、信号系の応答については、十分な理解ができていないと感じている。

さらに、信号系は、タンパク質栄養の条件の変化をどのように検知して応答するのであろうか。これも、次世代の大きな課題であろう。例えば、アミノ酸欠乏が、どこでどのような仕組みで検知されるのかといった問題である。

さらに、近年、いわばセントラルドグマに大きく変更を迫る世界が広がっているように思えてならない。それは、RNA ワールドの展開である。セントラルドグマでは、RNA の役割は遺伝情報を DNA から読み取り、タンパク質のアミノ酸配列へと翻訳する機能とされる。最近のマイクロ RNA の機能解析の結果などを見ていると、RNA の役割は、セントラルドグマで示されている範囲を大きく超えて、生体の調節で非常に大きな機能を果たしていると考えざるを得ない。セントラルドグマでは、DNA の領域は数パーセントが有効で、その部分が転写されているという解釈がされているが、RNA ワールドが開かれた現在、DNA の領域の数十%が転写され、生体の機能調節に重要な役割をはたしていると考えられるようになってきている。最近の傾向を見ると、マイクロ RNA などによる調節はタンパク質量の微調整といった様相を示しているが、まだまだ結論には時間がかかろう。RNA ワールドの展開は、まさに、研究領域が飛躍的に拡大されたと認識すべきなのではないであろうか。

最近、脂肪組織から神経を介して、レプチンの信号の受容を調節する経路があることが明らかにされた。さらに、パルミトレイン酸が、リポカインとして、インスリンの活性を調節しているといった驚くべき発見もある。こういった新しい概念を提示されると、生体の調節の仕組みには計り知れない深さがあるように思えてくる。いずれも、栄養科学を研究する者の主要な関心事項と言ってよいのではないだろうか。

このように豊饒な栄養科学の世界の次の時代を担う皆様に熱烈なエールを贈って、回顧と展望を締めくくりたい。