

## 第2回

# せるてQuiz

presented by

大海 忍

東京大学医科学研究所

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/ohmiken/index.htm>



### 問題

以下の文章は、Nature (1992) 356 ; 768-774 に掲載された論文 (タイトル : A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 processing in monocytes) の要旨です。この中に自己矛盾した学術用語の使い方があります。それはどこでしょうか？

Interleukin-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ )-converting enzyme cleaves the IL-1  $\beta$  precursor to mature IL-1  $\beta$ , an important mediator of inflammation. The identification of the enzyme as a unique cysteine protease and the design of potent peptide aldehyde inhibitors are described. Purification and cloning of the complementary DNA indicates that IL-1  $\beta$ -converting enzyme is composed of two nonidentical subunits that are derived from a single proenzyme, possibly by autoproteolysis. Selective inhibition of the enzyme in human blood monocytes blocks production of mature IL-1  $\beta$ , indicating that it is a potential therapeutic target.

### ヒント!

タイトル (A novel heterodimeric cystein protease is required for interleukin-1 processing in monocytes) にも、この論文の内容を示すには不適切な語句が使われています。

補足:

この論文は、Nature の Article だからというわけではないですが、細胞死の機構に新しいタイプのプロテアーゼが関わっていることが解明されるきっかけとなった、記念すべき報告です。だからなおさら誤記は残念です。この論文で著者たちは、炎症性サイトカインの1つであるインターロイキン (IL)-1  $\beta$  を前駆体から成熟型へプロセッシングするプロテアーゼについて、タンパク質精製から機能解析、阻害剤分子設計、遺伝子単離まで通って行っています。遺伝子の配列が、細胞死の研究が先行していた線虫 (*Caenorhabditis elegans*) の細胞死に必須な *ced-3* という遺伝子と似ていたため、*ced-3* 産物がプロテアーゼであることが判明し、哺乳動物由来の関連遺伝子が次々と単離されました。世界中の研究者が好き勝手に名前を付けて一時期は混乱しましたが、後になってカスパーゼ (caspase) と統一されました。ちなみに、IL-1  $\beta$  変換酵素は一番初めに見つかったので caspase-1、哺乳動物では十数個のカスパーゼが見いだされていますが、線虫では *Ced-3* ひとつです。それから、caspase-1 はなぜか基本的にアポトーシスには関わっていません。

### • 答え •

アクセスはコチラまで!



<http://gakken-mesh.jp/journal/saibo/>

※『細胞工学』各月号ページの「関連リンク」欄から解答のPDFをご覧ください。

# せてQuiz<sup>クイズ</sup> 第2回

## • 答え •

a single proenzyme から subunit ができるのはおかしい。

(修正例：要旨 6 行目 "nonidentical subunits" を "polypeptides" とする。)

### 解説

サブユニット (subunit) という言葉は本来、生体高分子を非共有結合で構成する各成分を意味し、タンパク質の場合、多くは 1 本のポリペプチド鎖です。サブユニットを辞書などで調べても「遺伝子」という言葉は登場しませんが、別々の遺伝子にコードされたポリペプチドが非共有結合で会合して機能的分子ができるときの各々の成分という考え方がごく自然です。もしかすると、選択的スプライシングで生じた 2 つのポリペプチド鎖が会合することがあれば、これもサブユニットに含めてよいでしょう。しかし、翻訳後のタンパク質分解で特定部位が切れて複数個のポリペプチド鎖が生じてても、これをサブユニット構造とは言いません。したがって、単一の遺伝子から生合成された Interleukin-1  $\beta$  変換酵素前駆体がプロセッシングを経てできた活性型プロテアーゼが 2 つのポリペプチド鎖からできているように見えても、これを 2 種類のサブユニットからなる二量体 (heterodimeric) 酵素とは言わないのです。プロテアーゼによく見られる性質ですが、自己消化などによって切れ目 (nick) が入っても全体の構造が保持されていれば活性を持っていることが多く、これをサブユニット構造ができたとは言わないのと同じです。

私自身かつて、アポトーシスに関わるカスパーゼについて総説を書いた際に似たような記述をしてしまい、たいへんうかつだったと悔やんでいます。カスパーゼは、もともと二量体で存在するので、サブユニット構造は間違いではないのですが、誤解を招く表現は避けたいものです。