グルコース応答と代謝制御ネットワークの新しい世界

森田鉄兵, 饗場弘二

大腸菌におけるグルコース代謝をめぐる最近の研究は、グルコース抑制の教科書モデルの変更をもたらした。さらに、グルコースによる転写誘導機構とトランスポーターによる転写因子の制御機構、解糖系の流れに応答した新規シグナル伝達系、転写後制御系の発見を導いた。そこには、タンパク質や mRNA の膜局在、膜タンパク質の新機能、non coding RNA の機能、解糖系酵素の隠された機能など、ホットな話題がちりばめられている。いま解糖系が面白い。

光合成によりつくられるグルコースは非生物世界と生物世界をつなぐ分子であり、生命にとって特別な糖である。グルコース代謝・解糖系の主要な役割は、細胞にエネルギーと各種生体分子の合成のための材料を供給することであるが、代謝ネットワークの中心に位置する解糖系は、必然的に様々な細胞活性に影響を及ぼす。Monod によるバクテリアにおけるグルコース抑制の研究は、遺伝子発現調節についての基本概念（オペロン説）提唱の契機となった。また、この現象についてのその後の研究が、CRP (cAMP receptor protein) と cAMP による転写の正の制御機構の発見をもたらした。グルコース抑制の機構については、グルコースが細胞内の cAMP レベルの低下を通して、*lac* オペロンなどの転写を抑制する

というモデルが、30 年以上前に提唱され今日に至っている。いわば、グルコース応答は最も早く研究されたシグナル伝達と遺伝子発現制御の系である。

このような経緯もあって、グルコースに対する細胞の応答は解決済みの課題であるかのような印象を与えてきた。しかし、真摯に向かいあうと、グルコース応答についての我々の理解がいかに限られたものであるかを思い知らされる。筆者らは、CRP-cAMP 系の転写制御の研究を行なう中で、大腸菌におけるグルコース応答をめぐる代謝制御ネットワークの研究に本格的に取り組むことになってしまった。この中で、幸いにも胸おどるいくつかの新しい発見に遭遇することができた。本稿では、グルコース代謝をめぐるシグナル伝達と遺伝子発現制御についての新しい展開を、筆者らの最近の研究を中心に紹介する。

グルコース抑制と cAMP モデル

グルコース抑制（カタボライト抑制ともいわれる）の典型例は、Monod によりジオキシーと命名された現象である。グルコースとラクトースが共存する培地で大腸菌を培養した場合、培地中のグルコースが優先的に消費され、この間ラクトースの代謝は抑制される。培地中の

図1 ■ グルコース・ラクトース系におけるグルコース抑制

グルコースが存在しない場合、ラクトースはラクトースパーミターゼ (LacY) により細胞内に取り込まれ、一部がアロラクトースに転換される。アロラクトースは inducer としてリプレッサー LacI に結合し、これを不活化するため、*lac* オペロンの転写が行なわれる。グルコースが存在すると、PTS により取り込まれ、IIA^{Glc} は脱リン酸化される。脱リン酸化型の IIA^{Glc} は LacY の活性を阻害することでラクトースの細胞内取り込みを抑制する。この結果、LacI は *lac* オペレーターに作用して *lac* オペロンの転写が抑制される。グルコースによるラクトースの細胞内取り込み阻害は inducer exclusion と呼ばれている。なお、CRP-cAMP レベルは、グルコース+ラクトースの場合とラクトースのみの場合で差はない。PTS: phosphoenolpyruvate: sugar phosphotransferase system

グルコースがすべて消費されると、ラクトース代謝酵素の合成の誘導とともにラクトースが代謝され、結果として2段階の生育が観察される。ある条件の下で培地中のグルコースの存在が細胞内 cAMP 濃度を低下させるという観察を契機に、グルコース抑制は cAMP 濃度の低下により誘起されるというモデルが提唱され⁽¹⁾、いつのまにかグルコース/ラクトース系にまで拡大し教科書などに定着した。筆者らは、8年前にこのモデルには重大な誤謬があること、グルコース/ラクトース系におけるグルコース抑制は、グルコースの細胞内取り込みに連動したラクトースの取り込み阻害 (inducer exclusion) によることを証明し、論文として発表した⁽²⁾。筆者らのモデルを図1に示す。このモデルの根拠となった実験事実と議論の骨子は以下の通りである。

1) グルコースを代謝している場合とラクトースを代謝している場合とで細胞内 cAMP 濃度および CRP 濃度はほぼ同じである。

2) *lac* オペロンのリプレッサーである LacI をコードする *lacI* 遺伝子の破壊株あるいは野生株に誘導物質である IPTG (イソプロピルチオガラクトシド) を添加すると、*lac* オペロンの発現抑制は解除される。

3) したがって、グルコースの標的は正の制御因子

CRP-cAMP ではなく、負の制御因子 LacI である。

4) グルコースの細胞内取り込みが inducer exclusion を起こすことがすでに知られている。

筆者らは、自らの主張の論理性にゆるぎない自信をもっており、必ず理解されると確信しているが、古典モデルは訂正されることなく世界中の教科書を席卷してきた。しかし、ここに至り状況が変化し始めた。最近、出版された Lewin の“GENES VIII”で、グルコース抑制はラクトースの取り込み阻害によるとの主張が初めて大きく取り上げられた。記述にはあいまいさも残っているとはいえ、この変化は画期的で筆者らにとっては感慨深い。今後、さらに他の教科書を含め全面的な変化が起こり、グルコース抑制の分子機構についての正しい認識が浸透することを期待したい。なお、グルコースが細胞内 cAMP 濃度を低下させるということは一般的に正しい。たとえば、グリセロール培地で生育する菌にグルコースを加えると cAMP レベルは 1/3 程度に低下する。ちなみに、CRP の発現もグルコースにより低下すること、ここには CRP の自己制御系が関与していることも筆者らは見いだしている。ただ、この場合でも cAMP と CRP の濃度の低下による *lac* オペロンの発現の変動は数倍程度の範囲内であることを強調しておきたい。CRP-cAMP 系の生理的役割は改めて検討されるべき重要課題であるが、グルコース枯渇時に一過的な cAMP レベルの急激な上昇があることから、一つの役割は、標的遺伝子の発現レベルを一時的に最大限に引き上げ、環境変化への速やかな対応をサポートすることにあると考えている。このあたりの議論の詳細は、原著論文^(2,3)や他の総説⁽⁴⁾を参照していただきたい。

PTS と解糖系の役割

グルコースがピルビン酸にまで転換される代謝経路が解糖系で、10段階の反応からなる(図2)。解糖系はすべての細胞における普遍的な代謝経路で、細胞にエネルギーと重要な代謝中間体を供給する。エネルギーの産生という点では解糖系自体はグルコース1分子あたり正味2分子の ATP を供給するに過ぎないが、ピルビン酸は TCA 回路と電子伝達系で、二酸化炭素と水にまで分解され大量の ATP が合成される。一方、解糖系の代謝中間体は、アミノ酸、ヌクレオチドなど他の生体分子の合成材料として広範に利用される。各種の糖、炭素源は独自の代謝経路を経て、解糖系のいずれかの中間体に変換され、様々なポイントで解糖系に合流する。

各種栄養源の代謝は、それらが細胞内に取り込まれる

図2 ■ バクテリアにおける解糖系と PTS

グルコースがピルビン酸にまで転換される代謝経路が解糖系で10段階の反応からなる。各段階を担う酵素の遺伝子名と各代謝中間体を略号で示す。本稿で主に取り上げた酵素についてはその名前も示した。リン酸化とカップルして糖を細胞内に取り込む機構がPTSで、一連のタンパク質からなるリン酸リレー系である。解糖系中間代謝産物であるPEP（ホスホエノールピルビン酸）をリン酸基のドナーとしている。

ことから始まる。バクテリアにおいては、グルコースをはじめ多くの単糖はPTS（phosphoenolpyruvate (PEP):sugar phosphotransferase system）に依存して細胞内へ取り込まれ（図2）、これらの糖はPTS糖といわれる。他方、ラクトース、マルトースなどのオリゴ糖に代表的される一群の糖はPTSに依存せずに細胞内に取り込まれ、非PTS糖と呼ばれる。PTSの特徴は、糖がリン酸化とカップルして取り込まれることである。グルコースはグルコース6-リン酸（G6P）として細胞内へ取り込まれる。言い換えると、PTSによるグルコースの取り込み反応は解糖系の第1段階の反応である。なお、たとえばラクトースなどの分解により細胞内で生じたグルコースはグルコキナーゼによりリン酸化される。

PTSは1964年にRosemanらにより発見され、その後の研究から次のようなことがわかっている⁽⁵⁾。PTSは共通の成分であるenzyme I (EI) と histidine-phosphorylatable protein (HPr) および糖特異的な enzyme II (EII) から構成されている（図2）。EIIは複数のタンパク

質またはドメインからなり、糖の細胞内への取り込みとリン酸基の転移を直接担っている。グルコースの場合、EIIは細胞質成分の IIA^{Glc} と膜タンパク質でトランスポーターである IICB^{Glc} から構成され、リン酸基は、 $\text{PEP} \rightarrow \text{EI} \rightarrow \text{HPr} \rightarrow \text{IIA}^{\text{Glc}} \rightarrow \text{IICB}^{\text{Glc}} \rightarrow \text{グルコース}$ と転移される。なお、EI, HPr および IIA^{Glc} のリン酸化はヒスチジン残基を介して行なわれる。

グルコース抑制と PTS の制御機能

PTSはリン酸基の転移と共役した糖の細胞内への取り込み系として発見されたが、非PTS糖の代謝制御を含め、様々な細胞機能の調節を担っていることが明らかになってきている。たとえば、HPr, EI をコードする遺伝子 *ptsH*, *ptsI* の変異株では、リン酸基のEIIへの転移ができないためPTS糖の代謝能が欠損するが、同時にラクトースなどの非PTS糖も利用できない。*ptsH* または *ptsI* 変異株の非PTS糖培地における生育を回復させる変異遺伝子が単離され、この遺伝子は *crr* (carbohydrate repression resistance) と命名され、後の解析から、 IIA^{Glc} をコードすることが明らかになった。これは、ラクトースなどの糖の取り込みが脱リン酸化型の IIA^{Glc} によって阻害されることを示しており、inducer exclusion と呼ばれている。*crr* 変異による非PTS糖の代謝能の回復は、inducer exclusion が消失したためである。グルコースの取り込みに際し、 IIA^{Glc} は脱リン酸化され、inducer exclusion によりラクトースパーミアーゼが阻害されることがグルコース/ラクトース系におけるグルコース抑制の機構である（図1）。

PTSの制御機能を示すもう1つの例は、*ptsH* 変異株や *crr* 変異株においてグルコースが輸送されないにもかかわらず細胞内cAMP濃度が野生株の約10%程度に低下するという事実である。このことから、リン酸化型 IIA^{Glc} がアデニル酸シクラーゼの活性化因子として働いていると考えられる。グルコース存在下では細胞内の IIA^{Glc} の脱リン酸化が進むためcAMP濃度が低下し、CRP-cAMP 標的遺伝子の発現に影響する。ただし、たとえば *crr* 変異による *lac* オペロンの発現低下は、ラクトース培地で生育する場合せいぜい半分程度であり、cAMP濃度の低下自体が *lac* オペロンの発現を強力に抑制するわけではない。なお、cAMP濃度の劇的な制御はCRP-cAMPによって行なわれている。これはアデニル酸シクラーゼの転写および活性の制御によるが、この自己制御系の生物学的意義は検討課題として残されている。

グルコースによる遺伝子発現の促進

大腸菌におけるグルコース応答についての研究は、グルコースによる一群の遺伝子の発現抑制現象に焦点が当てられてきた。一方、グルコースの取り込み活性がグルコースの存在下で上昇することが知られていた。近年、筆者らはグルコースが IICB^{Glc} をコードする *ptsG* の転写を顕著に活性化することを見だし、遺伝学的な探索により、その制御に関わる因子として *mlc* を同定した⁽⁶⁾。詳細な解析から、Mlc は転写のリプレッサーとして機能していること、グルコース存在下で Mlc は不活性化されることが証明された (図 3)。Mlc はまた、*ptsG* の他にも *ptsHI*、マンノース PTS の遺伝子 (*manXYZ*)、マルトース代謝遺伝子の調節因子 (*malT*)、さらには *mlc* 自身の転写も負に制御することから、グルコースに応答して作用するグローバルな転写因子であることが明らかとなった^(7,8)。グルコース代謝と連動する多くの遺伝子群が Mlc の制御下にあると予想できる。Mlc の標的部位は、A+T が非常に多いパリンドローム配列という特徴を持っており、配列特異的な DNA 結合タンパク質による DNA の認識という点からも Mlc は注目に値する。また、これまでに同定された Mlc レギュロンは、CRP-cAMP の制御も受けている。CRP-cAMP および Mlc という 2 つのグローバル転写因子がグルコース応答による転写調節に関与していることは、グルコース応答の多重性を象徴している。

膜タンパク質 IICB^{Glc} による Mlc の活性調節

Mlc の活性制御のモデルとしては、グルコースまたはその代謝産物が Mlc に直接結合するか、グルコースの取り込みに連動した Mlc のリン酸化という機構が常識的に考えられたが、これらのモデルを支持するデータは得られず、新たな未知の機構の存在が予想された。Mlc の活性制御機構の解明の契機となったのは、Mlc がリン酸リレーのない *ptsI* 欠損株では不活性で *ptsG* 欠損株では活性であるという観察であった。このことは、IICB^{Glc} が Mlc を負に制御していること、より具体的には、IICB^{Glc} へのリン酸リレーが遮断されると IICB^{Glc} は Mlc の作用を抑制することを予想させた。実際、一連の解析から、グルコースの取り込みで脱リン酸化した IICB^{Glc} が Mlc と相互作用すること、したがって Mlc の細胞質から膜への局在変化が起こること、この結果 Mlc が不活性化され、*ptsG* をはじめとする標的遺伝子の転写抑制が解除されることが証明された^(9~11) (図 3)。IICB^{Glc}

図 3 ■ グルコースによる膜局在を介した Mlc の活性調節モデル

グルコース存在下では、Mlc は脱リン酸化された IICB^{Glc} と結合して膜に局在化する。その結果、Mlc は不活性化され、Mlc レギュロンの発現が速やかに誘導される。グルコース非存在下では IICB^{Glc} はリン酸化されていて Mlc と相互作用できないため、Mlc は標的遺伝子の転写を抑制する。

は N 末端側のトランスメンブレン領域 IIC と C 末端側の細胞質ドメイン IIB からなる⁽²¹⁾。IIB ドメインのみで Mlc と結合できることから、IIB ドメインが Mlc との相互作用部位と思われる。一方、IIC ドメインはリン酸化部位を含み、グルコース結合と輸送に直接関与している。IIC ドメインのリン酸化状態に対応し IICB^{Glc} と Mlc の親和性が変化すると考えられる。最近の研究により、Mlc と IIB ドメインとの結合自体が Mlc の活性変化を誘起するのではなく、IIB ドメインとの相互作用による Mlc の膜への局在が Mlc を不活性化していることが明らかになった⁽¹²⁾。膜へ局在した Mlc が活性を失う機構の詳細はまだ解明されていないが、魅力的な仮説は膜との相互作用による Mlc のオリゴマー構造の変化である。

いずれにしても、グルコースによる Mlc の活性制御の研究は、PTS の新たな制御機能を示すとともに、トランスポーターによる転写因子の調節という新しい制御機構の存在を浮き彫りにした。この調節は、外界の栄養源を感知、輸送するトランスポーターが同時に栄養源の存在状態に応じてその栄養源の代謝の制御に関与する因子の活性を制御するというきわめてエレガントな調節システムである。膜タンパク質によるタンパク質の活性制御は、マルトーストランスポーターによる転写因子 MalT の調節、アンモニウム透過酵素による窒素代謝制御因子 GlnK の調節など、いくつかの他の例も知られており、おそらく普遍性の高い調節機構と思われる⁽¹³⁾。これに関連して、膜タンパク質が膜内部でプロテアーゼにより切断されることで活性化され、転写因子などとして働く機構がバクテリアから高等真核生物までに広く知られており、Regulated Intramembrane Proteolysis (Rip) と呼

ばれている⁽¹⁴⁾。

解糖系の阻害に応答した *ptsG* mRNA の不安定化

筆者らは、グルコース抑制の研究の過程で、*ptsG* が転写後段階においても非常に巧妙な方法で調節されていることを見いだした⁽¹⁵⁾。この発見の契機となった実験は、グルコース存在下でも *lac* オペロンが構成的に発現するトランスポゾン挿入変異の解析であった。これらの変異株の中には、*lacI* や *ptsG* など、これまでの知見から予想されるものに加え、解糖系の初期段階を触媒するホスホグルコースイソメラーゼおよびホスホフルクトキナーゼ A の遺伝子である *pgi* および *pfkA* が含まれていた。解析の結果、*pgi* あるいは *pfkA* 変異株では、グルコース存在下でも IICB^{Glc} のレベルが顕著に低下しており、したがってグルコースの取り込みが低下するためにグルコース抑制が不十分になることが判明した。では、*pgi* あるいは *pfkA* の変異はどのようにして IICB^{Glc} の発現を低下させるのであろうか？

明らかになったことは、*ptsG* の転写の開始は正常であるが転写された mRNA が著しく不安定になっているということであった（図 4 参照）。また、この mRNA の不安定化には RNase E が関与していることも明らかになった。さらに、mRNA の不安定化の初期シグナルが解糖系中間代謝産物である G6P あるいはフルクトース 6-リン酸（F6P）の細胞内蓄積であることがわかった⁽¹⁶⁾。*pgi* あるいは *pfkA* 変異では、細胞内に取り込まれたグルコースのスムーズな代謝が阻害され、G6P や F6P が蓄積する。これらのリン酸化糖の蓄積は細胞にとって負荷となることが考えられ、実際、細胞の生育を阻害する⁽¹⁷⁾。G6P や F6P の蓄積に応答した mRNA の不安定化を伴う *ptsG* 発現の抑制は、解糖系における見事なフィードバック制御機構といえる。また、mRNA の安定性、翻訳の制御という転写後段階での新たな代謝制御ネットワークの存在を示すものとなった。

新規 small RNA と RNA シャペロン Hfq の役割

RNAi や miRNA^{*1} に象徴されるように、近年 non coding RNA の機能に大きな注目が集まっている。バクテリアにおいても、一連の低分子 RNA (small RNA, sRNA) が、RNA シャペロン^{*2} Hfq とともに、翻訳や mRNA の分解の制御に重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある^(18,19)。鉄イオン応答に働く RyhB RNA、酸化ストレス応答に働く OxyS RNA な

どがその例である。これらの sRNA は標的 mRNA と部分的な塩基対を形成することにより、その作用を発揮していると考えられており、真核生物における miRNA の作用機構との類似性が注目される。

さて、G6P の蓄積はどのような機構で *ptsG* mRNA の分解を誘導するのであろうか？ 筆者らは Hfq の変異により G6P の蓄積時の *ptsG* mRNA の分解が抑圧されることを見いだしていた。このことから、*ptsG* mRNA の分解には特定の sRNA が関与していることが予想された。最近、NIH の Gottesman のグループは、*ptsG* mRNA の分解制御に関わる新規 sRNA を同定した⁽²⁰⁾。彼女たちは Hfq に結合する sRNA を網羅的に探索し、数種の機能未知の sRNA を単離した。そのうちの 1 つ RyaA (SgrS) RNA を過剰発現させるとグルコース培地において増殖が阻害されることを見いだした。詳細な解析の結果、G6P 蓄積時に速やかに SgrS RNA の発現が誘導されること、G6P の蓄積とは無関係に SgrS を過剰発現させると *ptsG* mRNA が不安定化することを観察した。SgrS の過剰発現がグルコース培地での菌の増殖を阻害するのは、*ptsG* mRNA の不安定化による IICB^{Glc} の発現低下のためと理解できる。興味深いことに、SgrS の一部と *ptsG* の翻訳開始領域は部分的に相補性を示し、SgrS RNA と *ptsG* mRNA との間の塩基対形成が予想される。また、SgrS RNA の発現誘導には新規転写因子 SgrR が関与していることも見いだされた（図 4 参照）。

解糖系酵素エノラーゼと RNA degradosome の役割

G6P 蓄積に応答した *ptsG* mRNA の不安定化には RNase E が中心的役割を果たしている。RNase E は mRNA の分解、rRNA、tRNA のプロセシングなどに関与する必須のエンドリボヌクレアーゼで、エキソヌクレアーゼ PNPase、RNA ヘリカーゼ RhlB、および解糖系酵素エノラーゼと RNA degradosome と呼ばれるタンパク質複合体を形成しており、これらの構成成分は RNA の分解に協調して働いていると考えられている⁽²¹⁾。RNase E の C 末端側には複合体形成領域があり、この部分を欠失すると degradosome の形成が不能になる。RNA degradosome の主要構成成分であるエ

*1現在、本誌で連載中の“セミナー室”参照

*2RNA のフォールディングにも特定のタンパク質が関与することで RNA 機能の調節を行なっていると考えられるようになってきた。このようなタンパク質が RNA シャペロンで、大腸菌の Hfq はその代表である。

図4 ■ G6P 蓄積に応答する *ptsG* mRNA の不安定化のモデル

解糖系酵素の遺伝子である *pgi* または *pfkA* の変異により細胞内に G6P または F6P が蓄積すると, *ptsG* mRNA は速やかに分解される。左下は, 野生株および *pgi* 変異株から調製した全 RNA を用いて行なったノーザンブロッティング (上が *ptsG* プロブ, 下が SgrS プロブ) の結果である。G6P の蓄積は転写因子 SgrR を活性化して SgrS RNA の合成を誘導する。SgrS は RNA シャペロンである Hfq と協調し *ptsG* mRNA と特異的に塩基対を形成する (右下)。その結果, *ptsG* mRNA は分解される。この分解は, RNase E/degradosome に依存しており, 解糖系酵素であるエノラーゼが RNase E の作用を調節している。

ノラーゼの役割はまったくの謎であったが, 最近, 筆者らは, RNase E の C 末端欠変異またはエノラーゼの変異が G6P 蓄積時における *ptsG* mRNA の不安定化を抑圧することを発見した⁽²²⁾。このことは, エノラーゼが代謝ストレスに際し, RNase E の制御因子として働いていることを示すものである (図4 参照)。エノラーゼがどのような機構で RNase E の活性を制御しているかについては不明であり, その解明は今後の重要課題の1つである。

mRNA の膜への局在と分解

バクテリアにおいて膜タンパク質の膜への移行が, 翻訳とカップルして起こるか翻訳の終了後に起こるかについては未解決の重要問題である。しかし, IICB^{Glc} と類似のマンニトールトランスポーター (MtlA) については, 翻訳とカップルして膜への挿入が起こることが示唆されている。したがって, IICB^{Glc} の膜への移行も翻訳とカップルしていると考えるのが自然である。転写と翻訳はカップルしていることから, 結局, IICB^{Glc} の場合, 転写と翻訳と膜への移行が連動していることが予想される。最近, 筆者らは *ptsG* mRNA 分解には翻訳産物の膜移行性が必要であることを発見した。翻訳産物の膜移行性

が mRNA の安定性の制御に関与しているということは, IICB^{Glc} の発現において翻訳と翻訳産物の膜移行が同時に進行しており, したがって *ptsG* mRNA も膜近傍に存在している可能性を強く示唆している。*ptsG* mRNA とその翻訳産物である IICB^{Glc} が膜に移行することが *ptsG* mRNA の分解制御とどのように関わっているかについては, 今後の研究を待たねばならないが, sRNA/Hfq を介する新たな遺伝子発現制御系の存在は間違いない。いままでの知見をもとに, 解糖系の流れに応答した *ptsG* mRNA の分解調節について図4に示したモデルを考えている。

*

CRP-cAMP 系は, その発見から今日にいたるまで, 転写制御機構の研究のモデル系として注目され, 大きな役割を果たしてきた。筆者らもこの分野で研究の進展に貢献したと自負している。一方で, cAMP モデルの定着以来, CRP-cAMP 系の発見の契機となった生物現象であるグルコース応答そのものについては, ほとんど顧みられなくなっていた。グルコースによる CRP の発現調節の研究をするうちに, 筆者らも初めてグルコース応答について本格的に考えるようになった。すでに, 解決済みと考えられていた古い問題をいまさらとりあげること

にいささかの躊躇はあったが、ある種の使命感に駆り立てられたことも事実である。古典モデルの問題点を議論し新しいモデルを提唱したが、ごく一部を除き反響は少なく、少々がっかりもした。それでも、時流にはうまく乗れない自らの研究スタイルに苦笑しつつも、さらにグルコース応答についての研究を進めることにした。深淵な未知の世界が広がっているとの予感があったからである。幸いなことに、研究は当初の予想をはるかに超えて進展した。グルコース誘導の機構の研究は、膜タンパク質による転写因子の制御という意外な発見をもたらした。グルコース抑制のさらなる追究は、解糖系の流れに応答した新規シグナル伝達系、転写後制御系の発見につながった。しかも、これらの制御機構には、タンパク質や mRNA の膜局在の役割、膜タンパク質の制御機能、mRNA の分解制御、non coding RNA の機能、解糖系酵素の隠された機能など、ホットなフレイバーがちりばめられていることが明らかになってきた。ここにきて、我々の研究も少しは時流に合い始めたのかもしれない。

本稿で紹介した話題の多くは未解決で、研究はまだ山を迎えていない。解糖系酵素や代謝中間体はきわめて普遍的な存在で、我々がまだ知らないところで種々の細胞機能に関与している可能性は高い。真核細胞においても、特定の解糖系酵素が転写制御やアポトーシスに深く関与しているとの最近の報告はそのような可能性の一端を示すものであろう^(23, 24)。グルコース代謝の研究はさらに新たな発見をもたらすと信じている。しばらくは忙しい日々が続くそうである。

文献

- 1) I. Pastan & R. Perlman : *Science*, **169**, 339 (1970).
- 2) T. Inada, K. Kimata & H. Aiba : *Genes Cells*, **1**, 293 (1996).
- 3) K. Kimata, H. Takahashi, T. Inada, P. Postma & H.

- Aiba : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 12914 (1997).
- 4) 木全恵子, 饗場弘二 : 蛋白質 核酸 酵素, **45**, 559 (2000).
- 5) P. W. Postma J. W. Lengeler & G. R. Jacobson : in "Escherichia coli and Salmonella typhimurium : Cellular and Molecular Biology", ed. by F. G. Neidhardt, ASM Press, Washington, DC, 1996, p. 1149.
- 6) K. Kimata, T. Inada, H. Tagami & H. Aiba : *Mol. Microbiol.*, **29**, 1509 (1998).
- 7) Y. Tanaka, K. Kimata, T. Inada, H. Tagami & H. Aiba : *Genes Cells*, **4**, 391 (1999).
- 8) J. Plumbridge : *Curr. Opin. Microbiol.*, **5**, 187 (2002).
- 9) Y. Tanaka, K. Kimata & H. Aiba : *EMBO J.*, **19**, 5344 (2000).
- 10) S. J. Lee, W. Boos, J. P. Bouche & J. Plumbridge : *EMBO J.*, **19**, 5353 (2000).
- 11) T. W. Nam, S. H. Cho, D. Shin, J. H. Kim, J. Y. Jeong, J. H. Lee, J. H. Roe, A. Peterkofsky, S. O. Kang, S. Ryu & Y. J. Seok : *EMBO J.*, **20**, 491 (2001).
- 12) Y. Tanaka, F. Itoh, K. Kimata & H. Aiba : *Mol. Microbiol.*, **53**, 941 (2004).
- 13) A. Böhm & W. Boos : *Curr. Opin. Microbiol.*, **7**, 151 (2004).
- 14) M. S. Brown, J. Ye, R. B. Rawson & J. L. Goldstein : *Cell*, **100**, 391 (2000).
- 15) K. Kimata, Y. Tanaka, T. Inada & H. Aiba : *EMBO J.*, **20**, 3587 (2001).
- 16) T. Morita, W. El-Kazzaz, Y. Tanaka, T. Inada & H. Aiba : *J. Biol. Chem.*, **278**, 15608 (2003).
- 17) W. El-Kazzaz, T. Morita, H. Tagami, T. Inada & H. Aiba : *Mol. Microbiol.*, **51**, 1117 (2004).
- 18) S. Gottesman : *Annu. Rev. Microbiol.* **58**, 303 (2004).
- 19) G. Storz, J. A. Opdyke & A. Zhang : *Curr. Opin. Microbiol.*, **7**, 140 (2004).
- 20) C. K. Vanderpool & S. Gottesman : *Mol. Microbiol.*, **54**, 1076 (2004).
- 21) A. J. Carpousis : *Biochem. Soc. Trans.*, **30**, 150 (2002).
- 22) T. Morita, H. Kawamoto, T. Mizota, T. Inada & H. Aiba : *Mol. Microbiol.*, **54**, 1063 (2004).
- 23) N. N. Danial, C. F. Gramm, L. Scorrano, C.-Y. Zhang, S. Krauss, A. M. Ranger, S. R. Datta, M. E. Greenberg, L. J. Licklider, B. B. Lowel, S. P. Gygi & S. J. Korsmeyer : *Nature*, **424**, 952 (2003).
- 24) L. Zheng, R. G. Roeder & Y. Luo : *Cell*, **114**, 255 (2003).

プロフィール

阿部 達也 (Tatsuya Abe) <略歴> 1969 年東北大学理学部化学第 2 学科卒業／1970 年帝国臓器製薬(株)薬理研究部研究員／1979 年東北大学大学院理学研究科化学第 2 専攻博士後期課程修了(理博)／同年宮崎医科大学助手／1990 年秋田大学医学部助教授／1999 年秋田県立大学生物資源科学部教授、現在にいたる<研究テーマと抱負>粘液ムチンの産生調節機構<趣味>和太鼓鑑賞

饗場 弘二 (Hiroji Aiba) <略歴> 昭和 43 年京都大学薬学部卒業／48 年同大学大学院薬学研究科博士課程修了(薬博)／49 年同大学医学部助手／59 年筑波大学化学系助教授／平成 3 年名古屋大学理学部分子生物学科教授／8 年同大学大学院理学研究科生命理学専攻教授、現在にいたる。この間、昭和 52 年米国ニューヨーク市立大学研究員、54 年米国国立衛生研究所研究員<研究テーマと抱負>バクテリア細胞における代謝制御の分子生物学<趣味>テニス

石塚 徹 (Toru Ishizuka) <略歴> 平成 4 年新潟大学理学部生物学科卒業／6 年同大学大学院理学研究科生物学専攻修士課程修了／9 年同大学院自然科学研究科生命システム科学専攻博士課程修了、日本学術振興会特別研究員／12 年科学技術振興事業団研究員／14 年東北大学大学院生命科学系研究科講師、現在にいたる<研究テーマと抱負>蛍光タンパク質を用いた機能プローブの開発。シナプス前性の可塑性メカニズムの解析<趣味>スキューバダイビング