

駕籠に乗る人，担ぐ人，そのまた草鞋を作る人

平野 展孝

2014年の箱根駅伝では、東洋大が見事王者に返り咲き、日大は久々にシード権を獲得した。東洋大の山の神は卒業してしまっただが、箱根の山登りには今年も多くの観客が詰めかけたい。箱根の山は古来多くの人が行き交ったようであり、今も昔もその賑わいを失わない。「箱根山，駕籠（かご）に乗る人，担ぐ人，そのまた草鞋（わらじ）を作る人，捨てた草鞋を拾う人」と言う言葉が有る。人の世が多様な人材の存在によって成り立っている例えであるが、これは自然界の在りようにも通じる。巨視的に見れば、多様な生命の相互作用によって生態系は維持されているし、微視的に見れば、生命反応は多様な生体分子の協働作用によるものである。

生命反応を構成する多様な生体分子を酵素とすると、代謝経路などの生命反応では、多段階の酵素反応を経て最終的な産物が生み出される。このとき、代謝反応に必要な酵素群が集合して代謝酵素複合体なるものを形成することで、各酵素間で代謝中間体の受渡しが行われ、反応効率を高めている場合があるとされる。また一方で、多様な分解酵素が必要な分解反応でも、さまざまな基質特異性を持つ酵素群が集合して分解酵素複合体を形成することで、分解活性に相乗効果が生じ、反応効率を高めている場合があるとされる。

一般に、酵素活性の相乗効果は、個別の酵素活性を足し合わせた和よりも、同時に作用させた際の酵素活性が高い場合に相乗効果が有ると記される。逆に、個別の酵素活性の和と同等の場合は加算性があると記される。代謝反応に見られるように、多段階の酵素反応が逐次的に（順を追って）起こっている場合、各反応段階に対応する酵素間の距離が狭まれば、酵素間における基質と生成物の受渡しが行われ、反応速度が上昇することは何となく理解できる。では、分解反応に見られるように、それほど逐次的でもない酵素反応が同時に起こっている場合、酵素が近接することで生じる相乗効果とは一体どのようなものであろうか？

分解反応における相乗効果は、セルロースの酵素分解反応においてよく見られる現象である。植物バイオマスの主要成分であるセルロースは、グルコースが直鎖状に連なった高分子であり、結晶性と非結晶性の領域を併せ持つ。また、その分解産物はバイオ燃料の発酵原料として注目されて久しい。セルロースの酵素分解では、セルロース鎖内部をエンド型で切断する酵素、生じた糖鎖末端からエキソ型で分解していく酵素、それらの分解産物をグルコースにまで分解する酵素と、三者が逐次的に作用することで分解活性に相乗効果が生じる説が広く受け

入れられている。しかし難解なのは、多くのセルロース分解微生物が、それぞれの酵素種を複数生産しており、同種の酵素間にも相乗効果が生じている点に有る。最近、この点に関して示唆に富む報告がなされている。

セルロース結合ドメインには結晶性から非結晶性領域までのさまざまな状態のセルロースに対して結合特異性を示すものが存在する。セルロース鎖内部をエンド型で切断する酵素の触媒ドメイン1種類に対し、さまざまな結合特異性を持つ6種類の結合ドメインを連結した融合タンパク質を作製し、それらを2種類ずつ混合した際の相乗効果が調べられた¹⁾。その結果、同一の結合特異性を持つ組合せや、異なる結合特異性を持つ組合せよりも、「似ているが同一ではない」状態のセルロースに結合する特異性を持つタンパク質の組合せの方が、相乗効果を生じやすい結果が得られた。同一部位や異なる部位に結合し切断する酵素活性は加算性を示し、似たような部位に結合し切断する酵素活性は相乗効果を示すと言うことらしい。同一部位を切断する酵素活性が加算性を示すのは、同一酵素を混合しても活性は酵素濃度に比例することに一致する。また、異なる部位を切断する酵素活性が加算性を示すのは、酵素に導入した多重変異の効果にどこか似ている。立体構造上距離が近い変異の効果は立体障害などの相互作用によって加算性を失いやすいが、距離が離れた変異の効果は互いに独立しているため加算性を維持しやすい。さまざまな切断特異性を持つ分解酵素が集合している場合、切断部位は自ずと近接するため、一見不利な相互作用も生まれそうだが、互いに「似ているが同一ではない」部位を切断する関係にもなりやすい。この場合、分解酵素複合体中において割合の少ない分解酵素は一見寄与が小さいようにも思えるが、実は多様な切断様式による相互作用のネットワークを形成し、全体としての相乗効果を高める働きが有るのかもしれない。

多様な生体分子の協働作用によって成り立つ生命反応でも、一見重要そうでない脇役達に、他者との相互作用を通して存在意義が与えられているように思える。冒頭にあげた「駕籠に乗る人，担ぐ人，そのまた草鞋を…」は、人の世の格差を表す言葉でもある。しかしそれでも尚、世に有る多様な職業と人材の存在意義を説く際に用いられる。世に人を送り出す側としては、生物工学分野も多様な人材が存在し得る裾野の広い業界であって欲しいと願って止まない。

1) Fox, J. M. *et al.*: *Nat. Chem. Biol.*, **9**, 356 (2013).