

## 第2章 細胞外マトリックス成分の構造と機能

### 2.1 コラーゲン

#### 2.1.1 コラーゲン及びその遺伝子の構造

##### 1) はじめに

コラーゲンは他の蛋白と同様に遺伝情報に従ってその構造、合成量などが規定されている。コラーゲンについての分子生物学、生化学の研究は最近著しく進歩し、その構造の詳細が解明されてきた。コラーゲンというキーワードで文献検索すると一年に1000を下らない論文が発表されている。コラーゲンの性質を一般的に概説するにはコラーゲンファミリーに属するタンパク質の構造および機能は多様すぎるようにも思われる。現在のところ、分子の種類で13以上、ポリペプチド鎖の種類で22以上が報告されている。コラーゲンの定義を分子内にコラーゲンらせん構造を持つタンパク質とすれば、これらの外にも数種以上が存在する。例えば、アセチルコリンエステラーゼや補体のC1qがある。一般的にコラーゲンに共通する性質で他のタンパク質と異なることの中、最も顕著なことはコラーゲンタンパク質は単独で存在する一個の分子としての機能は無く、数多くの分子が会合をして高次構造体を形成してはじめて生体り中でその役割を果たしている。そうすると、会合体の構造およびその機能が問題になってくる。いわばコラーゲンは細胞外の種々の“オルガネラ”を構築する主要な成分ともいえる。コラーゲン会合体の大きさは細胞内のオルガネラさらには細胞、細胞集団のオーダーにも相当することになるので、コラーゲンの化学構造の詳細だけ、例えば、原子の結合状態のみに注目していると“木を見て森を見ず”ということになる。ともかく木(分子)についてはその枝や一枚一枚の葉も見えてきている。これらの情報をもとにして森林(会合体)を見るという作業をすべきであろう。細胞は森の中の動物というところか。

##### 2) コラーゲンタンパク質の化学的特徴

表1に球状タンパク質と比較した場合のコラーゲンタンパク質の特徴をまとめた。以下にその詳細を化学構造上の特徴との関連で述べる。

表1 球状タンパク質と比較したコラーゲタンパク質の特徴

アミノ酸組成	疎水性アミノ酸含量が低い 平均アミノ酸残基分子量が小さい プロリンが多い グリシンが約1/3ある 塩基性アミノ酸含量が酸性アミノ酸含量より高く、等電点が塩基性側にある ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジンがある
溶解度	酸性溶液によく溶け、塩基性溶液に溶けにくい 37°Cまでは高温になるほど溶解度が低くなる 変性すると溶解度が増す グルコースなどポリオールの存在で溶解度が増す
分子の形状	極めて細長い棒状である 分子表面に疎水基が露出している
電気泳動	SDS電気泳動で分子量より遅れて移動する 尿素の存在ですらに一層遅れる
色素との相互作用	クーマジーブリリアントブルー-G-250のスペクトルを変えない クーマジーブリリアントブルー-R-250染色で赤く染まる

(1) アミノ酸組成

コラーゲンのアミノ酸組成の特徴はグリシン(一文字アルファベット表記でG)が全体の約1/3を占めることである。残りの2/3のうちの約1/3すなわち全体の約2/9がプロリン(P)あるいはヒドロキシプロリン(Hyp, 対応する一文字アルファベット表記法はないので従来の三文字で表わす)からなっている。Hypはコラーゲン遺伝子の翻訳ペプチド上のPが分子状の酸素により4位の炭素が水素化されて生成される(図1)。イミノ酸(プロリンあるいはヒドロキシプロリン)含量は動物の種類、とくにその動物の棲息する体温の上限によって異なり<sup>3)</sup>, 2/9というのは鳥類、ほ乳類など恒温動物の場合である。すなわち、コラーゲンの構造の熱安定性<sup>1,2)</sup>はイミノ酸含量に特に、Hypの量によって決まっている。変温動物例えば魚の場合、外界の温度に応じた変性温度およびイミノ酸含量の低下が見られる。他の球状タンパク質と異なり、コラーゲンは疎水性のアミノ酸残基の含量が著しく低い。

Hypはコラーゲン以外のタンパク質には殆どみられず(但し、エラスチンにはわずかに存在する)、また、ペプチド中に組み込まれたP(プロリン)のみが水酸化を受けてHypになることから、Hypの定量を行うことにより、コラーゲン量を測定できる。(Hyp含量が約10%であるので、Hypが100μgで、コラーゲンとしては約1mgとなる。)Hypの定

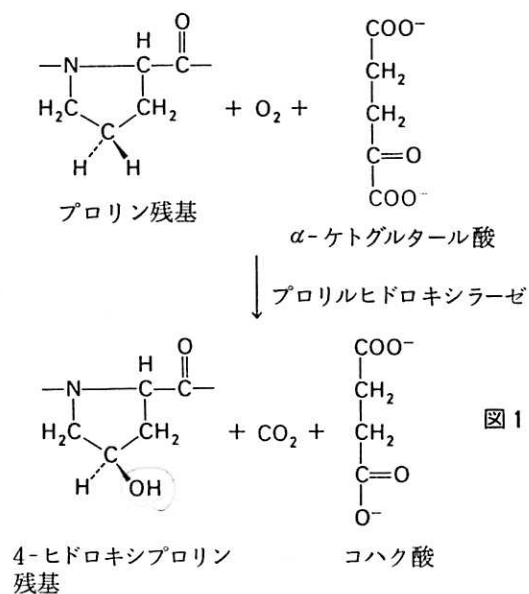


図1 プロリン残基の水酸化によるヒドロキシプロリンの生成。酵素プロリルヒドロキシラーゼが分子状の酸素の添加をする。

量は全コラーゲタンパク質の合成量、分解量などの指標として用いられる。しかし、コラーゲン中のHyp含量の詳細なコラーゲンの型(遺伝子)のみならず、動物組織、細胞が合成するときの条件(環境条件)によって変動する。

グルタミン酸(E)やアスパラギン酸(D)の量に比して、リジン(K)、アルギニン(R)の量が高く、コラーゲンポリペプチド鎖全体の正味の電荷は中性pHにおいては正である。すなわち、等電点が塩基性側にある。グリシンが多く、疎水性のアミノ酸が少ないことから、分子比容が小さく(球状タンパク質の場合大体0.75であるが、コラーゲンは0.70くらい)、またアミノ酸の平均残基分子量が100以下(球状タンパク質では大体110)である。コラーゲン蛋白にはたくさんの種類(コラーゲンの型という)があるので、細かくは分子種によって異なるが、いわゆるコラーゲンらせんを形成しているペプチド部分には以下のようなおおまかな傾向がある。

コラーゲンはこれらのアミノ酸組成の特徴のため、生化学的に他の蛋白と異なる性質を示す。第一は溶解度の特徴である<sup>6)</sup>。コラーゲンは一般に酸性溶液によく溶け、塩基性の水溶液に溶けにくい。一方、熱変性しゼラチンになると水に非常によく溶ける。多くの球状タンパク質と全く逆である。すなわち、球状タンパク質は通常、酸性溶液に不溶でアルカリ性溶液に可溶である。多くのタンパク質は熱変性あるいは変性剤による変性で不溶化する。生卵中のタンパク質には水溶液に溶け出してくるものが多いが、ゆで卵は不溶性で

