

Origin of Essential Amino Acids: Extracellular Matrix Hypothesis

Genshiro Esumi

University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

Essential amino acids cannot be synthesized in the human body, and their origin has been explained that humans were able to obtain sufficient amounts of these amino acids through their diet. However, as the genomes of various organisms have been analyzed, it has been revealed that eukaryotic cellular organisms with the ability to ingest have uniformly lost the ability to synthesize almost the same amino acids. Then the explanation that the human diet is the origin of the amino acids can no longer hold valid. In order to explain this question, many possible aspects are postulated and examined for possible explanations. However, to date, no hypothesis has been proposed directly explaining the origin of the essential amino acids.

In a previous paper, I reported that the first principal component of the amino acid compositions of the daily food composition table separates essential and nonessential amino acids. Because all foods are body parts of eukaryotic cellular organisms, I speculated that there is a difference in how organisms use essential and nonessential amino acids in their bodies.

Examination of all the proteins in the human genome revealed that amino acids with high synthesis cost and a more significant number of synthesis steps accumulate in the transmembrane domains of membrane proteins. In contrast, low synthesis costs and fewer steps tend to distribute in the extracellular proteins like in the extracellular matrix. Therefore, I speculate that the statistical differences between the essential and nonessential amino acids in the food composition tables result from differences in amino acid usage between intracellular and extracellular proteins.

Organisms synthesize their proteins in the cytoplasm of their cells. Although some materials are supplied from outside the cell, most amino acids used in the synthesis must be degradation products of their intracellular proteins. Furthermore, since the cell needs to synthesize the transmembrane domain of membrane proteins, cells must contain a certain amount of highly hydrophobic and high-synthetic cost amino acids. On the other hand, cells must synthesize large amounts of extracellular proteins to maintain their living environment. Because using high-synthesis-cost amino acids for extracellular proteins could be disadvantageous, lower-synthesis-cost amino acids are likely to be used for extracellular purposes. Therefore the lower-cost amino acids could be insufficient in the balance because they leave the cell.

Organisms that acquired the ability to ingest during evolution got the chance to survive without synthesizing amino acids. However, in reality, although they could stop synthesizing high-synthesis-cost amino acids that they can retain in the cell, organisms could not stop synthesizing low-synthesis-cost amino acids that they often use outside the cell. Therefore, humans and many other organisms have lost the ability to synthesize almost the same essential amino acids and have maintained the ability to synthesize almost the same nonessential amino acids. I propose this as the extracellular matrix hypothesis.

Keywords: essential amino acids, origin, cytoplasm, extracellular matrix, synthetic cost

E-mail: esumi@clnc.uoeh-u.ac.jp

※The author has no conflicts of interest relevant to the content of this article.

必須アミノ酸の起源 細胞外マトリックス仮説

産業医科大学病院 小児外科

江角 元史郎

必須アミノ酸は人体において合成できないアミノ酸であるとされ、その成立起源はヒトが食事によってそれらのアミノ酸を十分に摂取できたからであると説明されてきた。しかし、様々な生物のゲノム解析がすすむにつれ、食べる能力のある真核細胞生物は一様にほぼ共通のアミノ酸の合成能力を失っていることが明らかとなり、ヒトの食事内容がその起源であるとする説には限界が見えてきた。これを打破する説明として、各アミノ酸の合成に必要なエネルギー、それぞれの合成経路のステップ数などの関連が推測・検討されているが、現時点まで必須アミノ酸の起源を直接説明する仮説は提示されていない。

先の論文で、文部科学省が公開している食品成分表のアミノ酸組成の主成分分析においてその第一主成分が必須と非必須のアミノ酸を二分することを報告した。この背景として、すべての食品は真核細胞生物のボディパーツであることから、真核細胞生物のボディパーツにおいては必須アミノ酸と非必須アミノ酸の使われ方に差があると推測した。

実際にヒトゲノム上のタンパク質をみても、膜タンパク質に存在する膜貫通ドメインに合成コストの高い、合成ステップ数の多いアミノ酸が集中しており、また、細胞外マトリックスを形成するタンパク質に、低コスト、合成ステップの少ないアミノ酸が集中していることが明らかとなった。食品成分表の統計解析におけるアミノ酸局在の差は、細胞質と細胞外マトリックスのアミノ酸使用の差が現れた結果であると推測した。

生物におけるタンパク質合成は、その細胞の細胞質で行われる。そしてその合成原料は一部は外部から供給されるが、大半はその細胞自体の細胞質の分解物であり、結果としてアミノ酸資源は細胞内で循環していると推測される。また一方では、細胞は膜貫通ドメインを合成する必要があることから、その細胞質には一定量の高疎水性・高合成コストアミノ酸が必ず存在する必要がある。さらに一方では、生物を維持していくためには多量の分泌物、細胞外構造（マトリックス）を合成していく必要があるが、これらに高合成コストのアミノ酸を使うことは、生物にとって不利となりうる。これらをふまえて細胞におけるアミノ酸の収支を考えると、特に低合成コストなアミノ酸は細胞外に出る量が多くなりその収支において不足する可能性が高いことが推測できた。

進化の過程で食べる能力を獲得した生物は、アミノ酸合成能力を持たなくても生存できる可能性を得た。しかし実際には細胞内に留めて循環させることができる高合成コストなアミノ酸については合成をやめることが出来ても、細胞外での利用が多い低合成コストなアミノ酸については合成をやめることが出来なかったと考えられた。そしてこれが、現在ヒトを始めとする多種の生物が、ほぼ共通する必須アミノ酸の合成能力を失い、ほぼ共通する非必須アミノ酸の合成能力を維持している理由であると推測した。これを細胞外マトリックス仮説として提唱する。

キーワード 必須アミノ酸 起源 細胞質 細胞外マトリックス 合成コスト

背景

必須アミノ酸は人体において合成できないアミノ酸であるとされ、その成立背景はヒトが食事によってそれらのアミノ酸を十分に摂取できたためであると説明されてきた。しかし、様々な生物のゲノム解析がすすむにつれ、食べる能力のある真核細胞生物は一様にほぼ共通のアミノ酸の合成能力を失っていることが明らかとなっており、ヒトの食事内容がその起源であるとする説には限界が見えてきている。これを打破する説明として、各アミノ酸の合成に必要なエネルギー、それぞれの合成経路のステップ数などの関連が推測されてきたが、現時点まで必須アミノ酸の起源を直接説明できる仮説は提示されていない[1,2]。この問題について、公開されている食品アミノ酸組成情報およびタンパク質情報の解析の結果より必須アミノ酸の成立背景を説明できる仮説を得たので、本論文にてそれを説明したい。

食品成分表の統計解析

先の論文で、文部科学省が公開している食品成分表のアミノ酸組成の主成分分析においてその第一主成分が必須と非必須のアミノ酸を二分することを報告した (Figure 1) [3]。この背景として、すべての食品は真核細胞生物のボディパーツであることから、真核細胞生物のボディパーツにおいては必須アミノ酸と非必須アミノ酸の使われ方に差があると推測した。

Figure 1

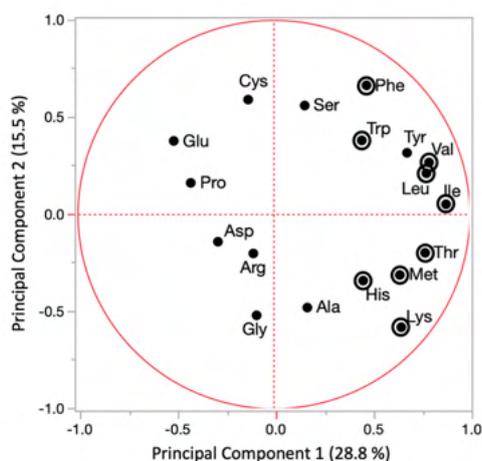


Figure 1

文部科学省が公開している食品成分表のアミノ酸組成を主成分分析にて解析したところ、第一主成分 (X軸) にて必須アミノ酸 (二重黒丸) と非必須アミノ酸 (黒丸) が2つに別れた[3]。非必須であるTyr (チロシン) が必須アミノ酸側にプロットされているが、Tyrは必須アミノ酸であるPhe (フェニルアラニン) から合成されるため、必須アミノ酸に加えるべきとする考え方もある[4]。旧来の必須アミノ酸は栄養学的に決定されているが、生物学的な分類ではTyrも必須アミノ酸に加えるべきかもしれない。

ヒトゲノム上の全タンパク質についての解析（プロットの作成）

UniProt（タンパク質データベース）にて公開されている各生物のゲノム上の全タンパク質データ（プロテオーム）の中から、ヒト（UP000005640）のタンパク質として登録されている79684個のタンパク質（アミノ酸配列）について解析を行った[5]。まず、各タンパク質について、各アミノ酸の個数を計算し、アミノ酸組成（和が1になるように）を算出した。次に、各アミノ酸の推定合成コストをこれに乘じ、それぞれのタンパク質におけるアミノ酸1残基あたりの合成コストを計算した[6]。さらに、各タンパク質における、必須アミノ酸残基の割合（和が1になるように）を計算した。最後に核タンパク質について、配列上の膜貫通ドメインの個数をカウントした。この全タンパク質データについて、まず、各タンパク質の残基数をX軸、残基あたりのアミノ酸合成コストをY軸としてプロットを行った。X軸はその分布の見やすさのために対数表示とした（Figure 2）。

Figure 2

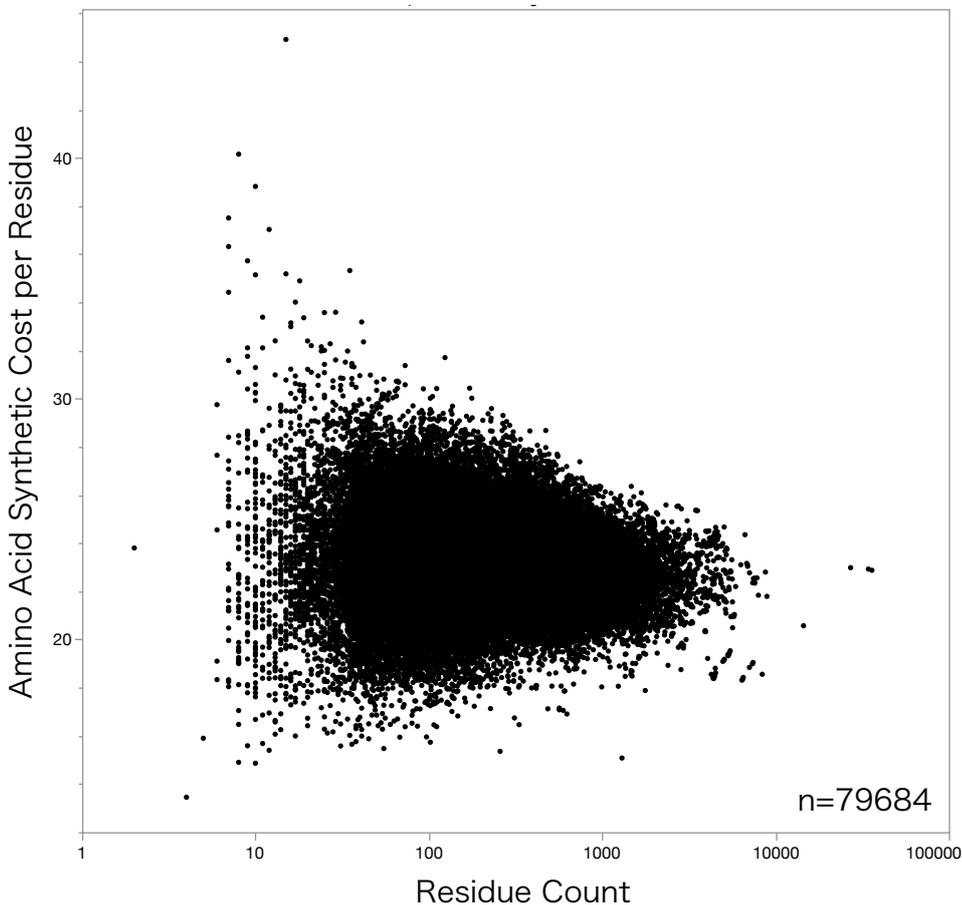


Figure 2

UniProtに掲載されているヒト（UP000005640）の全タンパク質について、アミノ酸残基数をX軸に、そのアミノ酸残基あたりの合成コスト（高エネルギーリン酸結合の数に相当）をY軸にプロットした。X軸は対数表示としている。残基数が少ないプロット左側ではアミノ酸組成にばらつきが生じるが、ある程度残基数が多いプロットの右側では一定の範囲に収束していることがわかる。これは前の論文にて、プロテオームアミノ酸組成の収束現症として示したものを反映していると考えられた[7]。

ヒトゲノム上の全タンパク質についての解析（膜貫通ドメイン）

Figure 2のプロットについて、各タンパク質が含む膜貫通ドメインの数ごとに分けて表示した（Figure 3a-c）。膜貫通ドメインを含まないもの（Figure 3a）、一つだけ持つもの（Figure 3b）、2つ以上持つもの（Figure 3c）を比較すると、ある程度以上の残基数を持つタンパク質においては、最も合成コストが高いタンパク質は膜貫通ドメインを2つ以上持っていることが明らかとなった。この背景には、膜貫通ドメインを形成するためには疎水性が高いアミノ酸残基が20残基程度連続して配列することが必要であり、また疎水性の高い残基ほど合成ステップ数が多く合成コストが高い傾向があるということが影響していると考えられた。以上より、膜タンパク質に存在する膜貫通ドメインに合成ステップ数の多い、合成コストの高いアミノ酸が集中することが明らかとなったが、膜タンパク質の生成は細胞生物における至上課題の一つである。結果として、これが全タンパク質におけるアミノ酸組成の合成コストを引き上げている要因の一つであると推測した。

Figure 3a-c

Figure 3a

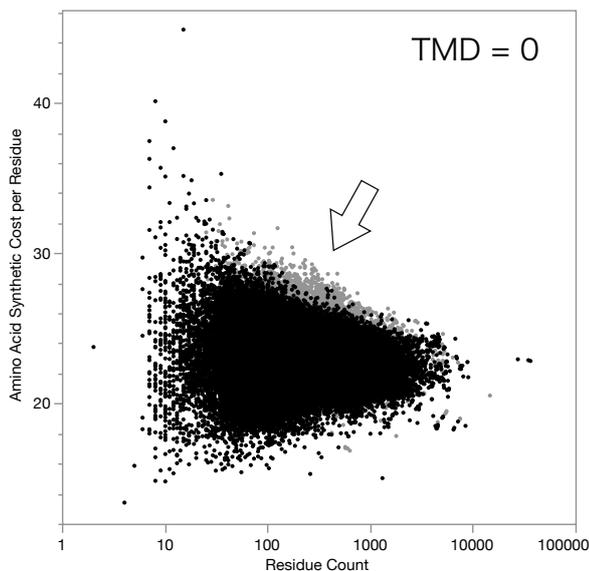


Figure 3b

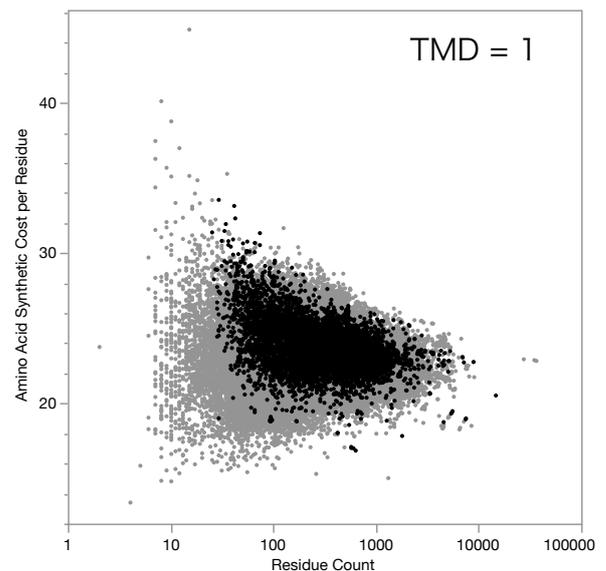


Figure 3c

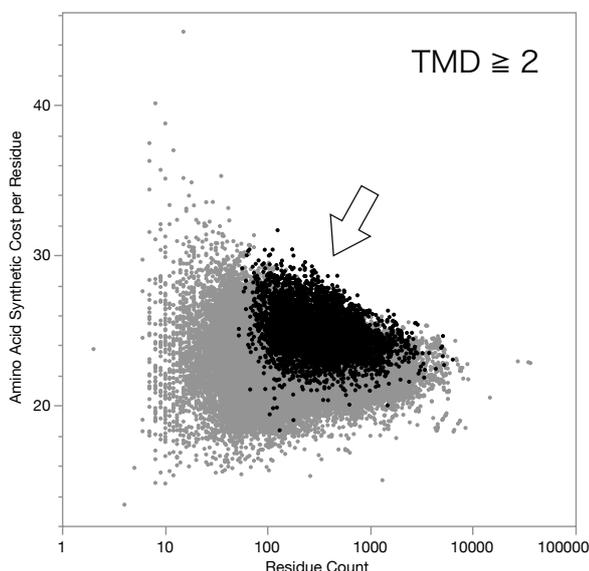


Figure 3a-c

Figure 2のプロットについて、それぞれのタンパク質に存在する膜貫通ドメインの数により3つのプロットに分けて表示した。Figure 3aは膜貫通ドメインなし（TMD=0）、Figure 3bは膜貫通ドメイン1つ（TMD=1）、Figure 3cは膜貫通ドメイン2つ以上（TMD≥2）のタンパク質を黒で強調表示している。膜貫通ドメインの数で分類すると、残基数50~2000の範囲において膜貫通ドメインを2つ以上持つタンパク質が最も合成コストが高いアミノ酸組成となっていることがわかる。（矢印部分）

ヒトゲノム上の全タンパク質についての解析（低コスト群は何か）

Figure 2のプロットにおいて低コストとなっているタンパク質についての解析を行うため、とくに低コストとなっているタンパク質が何であるかを検討し、さらにそれらが細胞外マトリックスや分泌タンパク質である場合にそれを着色してマークし表示した（Figure 4）。

低合成コストとなっているタンパク質群は多くは細胞外マトリックスを形成したり、分泌されたりするものであった。細胞外マトリックスの中でも特に含量が多い、1型コラーゲン、エラスチンなどはすべて集団から外れて低コストなアミノ酸組成になっていた。

Figure 4

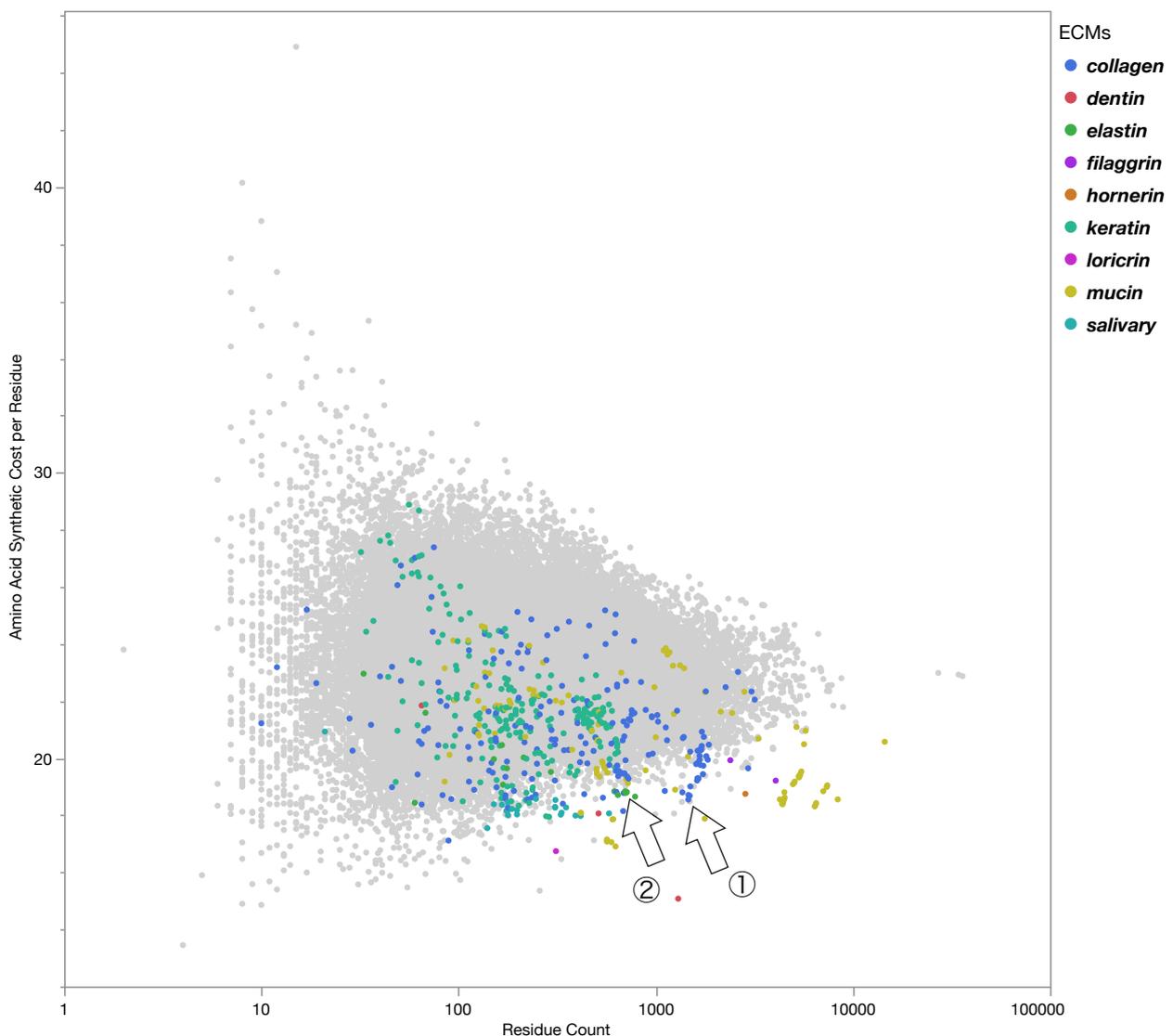


Figure 4

Figure 2のプロットについて低コストとなっているタンパク質のなかで、細胞外マトリックス、分泌タンパク質などに相当するものを着色表示した。細胞外マトリックスでも存在割合が多いとされる1型コラーゲン（矢印①）、エラスチン（矢印②）は、ともに極めて合成コストが低い組成となっていた。

残基あたりの合成コストと必須・非必須との関係

前項において、低合成コストな組成のタンパク質と、細胞外マトリックス、分泌タンパク質との関連を示した。低合成コストであることと、必須・非必須アミノ酸との関連を示すため、ここでは各タンパク質について、残基あたりの合成コストと必須アミノ酸残基の含量とをプロットしたものを示した (Figure 5)。低コストなアミノ酸組成と非必須アミノ酸の含量が相関していることが見て取れる (相関係数0.70)。結果として、これら二つは強く相関していると考えられた。

Figure 5

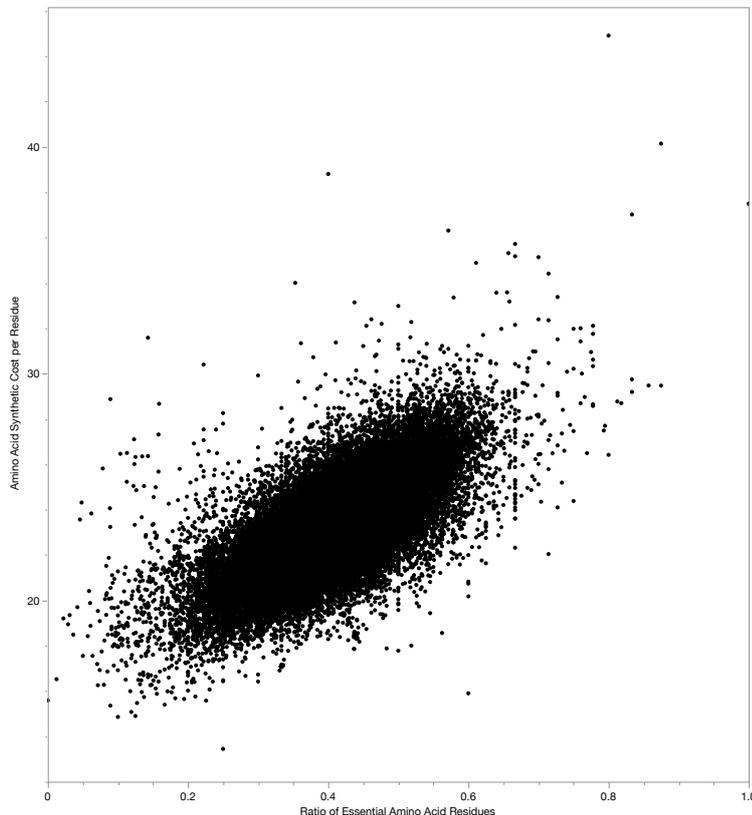


Figure 5

Figure 2の各タンパク質について、それぞれの必須アミノ酸残基の割合をX軸に、残基あたりの合成コストをY軸においてプロットした。全体に正の相関を示しており、相関係数は0.70であった。アミノ酸合成コストと必須・非必須アミノ酸の境界は、実際のタンパク質組成において強く相関していると考えられた。

食品成分表の統計解析結果が意味するもの

本論文において、①食品成分表のアミノ酸組成の第一主成分が必須アミノ酸と非必須アミノ酸を分けること、②ヒトタンパク質全体の解析の結果、高合成コストなアミノ酸が膜貫通ドメインに集中して使われ、結果として膜タンパク質が最も高コストなアミノ酸組成となっていること、③ヒトタンパク質全体の解析の結果、低コストなアミノ酸組成のタンパク質は主に細胞外マトリックス、分泌タンパク質が占める割合が多いこと、④ヒトタンパク質全体の解析の結果、低コストなアミノ酸組成と非必須アミノ酸の含量は強く相関していること、を示した。

食品成分表に掲載されている食品はすべて真核細胞生物のボディパーツである。食品成分表のアミノ酸組成の解析が必須アミノ酸と非必須アミノ酸を分けた理由について、本論文の前部においては、それらのボディパーツ分画における局在が違わないかと推測していた。しかしさらに、今回の①～④をすべてあわせると、食品主成分における第一主成分は、膜タンパク質を多く含む細胞内タンパク質と細胞外マトリックスを構成する細胞外タンパク質の局在差により生じている可能性があることが推測された。結果として、真核細胞生物においては、細胞内タンパク質に必須アミノ酸が多く、細胞外タンパク質に非必須アミノ酸が多い可能性が示唆された。

細胞内および細胞外タンパク質の組成、それらの合成にともなう細胞アミノ酸の収支

生物におけるタンパク質合成は、その細胞の細胞質で行われる。このタンパク質合成の資源の一部は外部から供給されるが、大半はその細胞自体の細胞内タンパク質の分解物であると推測される。タンパク質合成の際の主力アミノ酸資源として細胞内タンパク質を使うことにはいくつものメリットがある。まず、外部資源への依存度を減らすことで、飢餓に対する耐性を高めることができる。また、アミノ酸の資源バッファとして細胞内タンパク質を使うことで、外部からの資源供給が極めて偏るような場合においても、安定して目的のタンパク質の合成を行うことができる[7]。結果として細胞内のアミノ酸組成は大きく変動せず、安定した状態を維持するものと推測され、これは一般にProteostasisと呼ばれている状態だと考えられる。このような状態においては、細胞内のアミノ酸は細胞内で循環していると考えられる。

一方、細胞内で循環するアミノ酸の組成を考えると、細胞は膜貫通ドメインを合成する必要があることから、その細胞質には一定量の高疎水性・高合成コストアミノ酸が必ず存在している必要性があると考えられる。このため、細胞全体のアミノ酸組成はある程度高コストにならざるを得ないと推測された。

また一方では、生物がその体を維持して生存していくためには多量の分泌タンパク質、細胞外構造（マトリックス）タンパク質を合成していく必要もある。これらに高合成コストのアミノ酸を使うことは、生物にとって不利となるため、このような細胞外タンパク質についてはそのアミノ酸の合成コストは切り詰められて下がっていると推測される。以上をふまえて細胞におけるアミノ酸の収支を考えると、特に低合成コストなアミノ酸は細胞外に出る量が多くなりその収支において不足する可能性が高いことが推測できた。

ヒトゲノム上の全タンパク質の解析の結果、この低合成コストなアミノ酸は非必須のアミノ酸と強く相関していた。もし食品成分表のアミノ酸組成の統計解析結果が、真核細胞における細胞内外のアミノ酸局在の差異を反映しているのであれば、必須アミノ酸に対し、非必須アミノ酸が不足する可能性が生じ、これが必須・非必須の境界となりうると考えた。

細胞外マトリックス仮説

進化の過程で食べる能力を獲得した生物は、アミノ酸合成能力を持たなくても生存できる可能性を得た。しかし実際には細胞内に留めて循環させることができる高合成コストなアミノ酸については合成をやめることが出来ても、細胞外での利用が多い低合成コストなアミノ酸については合成をやめることが出来なかったと考えられた。そしてこれが、現在ヒトを始めとする多種の生物が、ほぼ共通する必須アミノ酸の合成能力を失い、ほぼ共通する非必須アミノ酸の合成能力を維持している理由であると推測した。これを細胞外マトリックス仮説として提唱する。

引用文献・サイト

1. Gutiérrez-Preciado, A., Romero, H. & Peimbert, M. (2010) An Evolutionary Perspective on Amino Acids. *Nature Education* 3(9):29. <https://www.nature.com/scitable/topicpage/an-evolutionary-perspective-on-amino-acids-14568445/>
2. 小田裕昭. (2007). 必須アミノ酸, 非必須アミノ酸 その二つを分けるもの. *日本栄養・食糧学会誌*, 60(3), 137-149. <https://doi.org/10.4327/jsnfs.60.137>
3. Esumi, G. (2020). Autophagy: Possible origin of essential amino acids. *Cambridge Open Engage*. <https://doi.org/10.33774/coe-2020-III03> This content is a preprint and has not been peer-reviewed.
4. J. M. Bergほか, ストライヤー生化学 第6版, 24-1, アミノ酸の生合成, 東京化学同人
5. UniprotKB, "Proteomes · Homo sapiens (Human)", <https://www.uniprot.org/uniprotkb?query=proteome:UP000005640>
6. Akashi, H., & Gojobori, T. (2002). Metabolic efficiency and amino acid composition in the proteomes of *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(6), 3695-3700. <https://doi.org/10.1073/pnas.062526999>
7. Esumi, G. (2022). プロテオームタンパク質のアミノ酸組成分布は細胞のアミノ酸組成と相互に制約し狭い範囲に収束している可能性がある. *Jxiv*, <https://doi.org/10.51094/jxiv.95>