

情報解禁は、(新聞)2019年8月28日付け朝刊、

(テレビ・Web・ラジオ)2019年8月27日18時(日本時間)とさせていただきます。

NEWS RELEASE



2019.8.27 <計3枚>

京都大学記者クラブ加盟社 各位
草津市政記者クラブ加盟社 各位

立命館大学広報課

圧力がシアノバクテリアの体内時計を早めることを発見 ～酵素の体積収縮が体内時計を制御していることを解明～

立命館大学薬学部の北原亮教授と生命科学部の寺内一姫教授らの研究グループは、シアノバクテリアの「体内時計」が200気圧(水深2,000m相当)では1気圧に比べ1.5倍速く進むことを発見し、たった1つの酵素活性の圧力による促進が原因であることを解明しました。

私たちの体は、約24時間周期の「体内時計」を持っており、遺伝子発現や免疫系、自律神経系など多くの生理機能がこの24時間の振動、すなわち概日リズムで制御されています。バクテリアから哺乳類の体内時計では、時計機能を担うタンパク質が異なるにも関わらず、その周期長、つまり24時間は「温度」に左右されないという共通した性質(温度補償性)があります。しかし、深海や地中など様々な圧力環境で生物が発見されているにもかかわらず、圧力に対する体内時計の研究は皆無でした。

今回の研究では、体内時計の性質が備わった最も単純な生物といわれるシアノバクテリアを用いて、体内時計の圧力応答を調べました。シアノバクテリアの体内時計は、KaiA、KaiB、KaiCという3つのタンパク質とATP(アデノシン三リン酸)から構成されます。KaiCがKaiAおよびKaiBと相互作用し、KaiC自身がリン酸化と脱リン酸化を繰り返す約24時間のリズムを作り出します。本研究において、1気圧では22時間になるリン酸化リズムの周期長が、200気圧では14時間まで短縮することを発見しました。さらに、KaiCがもつATP加水分解活性(酵素活性)の圧力による促進が、周期長の短縮と相関があることを示しました。この圧力による酵素活性の促進は、反応の遷移状態の体積が反応前に比べ小さくなること、つまりKaiCのATP加水分解には「収縮」が必要であることを意味します。この体積収縮こそが、ATPや水、触媒残基の配置に影響し、より効率的な反応をもたらしたと考えられます。

周期長を決定するたった1つの酵素活性の圧力依存性が、生物の体内時計を大きく狂わせる可能性があります。ヒトの体内時計でも周期長に強く関係する酵素反応がわかっています。圧力軸の実験が、概日リズムの発生原理や温度補償性のメカニズムの解明を加速させる可能性があります。

※本研究成果は、2019年8月27日午前10時(英国夏時間)に英国科学誌Scientific Reports(オンライン版)に掲載されました。

●取材・内容についてのお問い合わせ先

(内容について)立命館大学薬学部 北原亮 TEL.077-561-5751 E-mail: ryo@ph.ritsumeai.ac.jp
(取材について)立命館大学広報課 担当:中村 TEL.075-813-8300

別紙

【研究の背景と成果】

シアノバクテリアの体内時計は、KaiA、KaiB、KaiC という3つのタンパク質と ATP(アデノシン三リン酸)から構成されます。6量体を形成した KaiC (図1) が時計の中心であり、KaiA が KaiC の自己リン酸化を促進し、KaiB が KaiA の機能を阻害し、KaiC 自身がリン酸化と脱リン酸化を繰り返す約 24 時間のリズムを作り出します。この体内時計は、試験管内で KaiC を一定比率の KaiA、KaiB および ATP と混合することで再構成できることを 2005 年に名古屋大学の近藤孝男教授らが報告し、その後に分子レベルでの研究が大きく発展しました。

薬学部の北原亮教授と生命科学部の寺内一姫教授らの研究グループは、圧力と温度を可変できる独自の蛍光光度計を用いて、高圧力下で KaiC の酵素反応や分子間相互作用により生じる僅かな周期的構造変化を蛍光強度の振動として捉えることに成功しました(図2)。また、圧力と温度を制御した耐圧性の反応容器を用いることにより、リン酸化 KaiC の時間変動の直接観測にも成功しました。さらに、KaiC の ATP 加水分解酵素活性が 1 気圧に対し、100 気圧では 1.3 倍、200 気圧では 1.6 倍にまで増加することを発見し、加圧による KaiC 酵素活性の増加がリン酸化周期長の短縮をもたらすことを示しました。

酵素反応が高圧力下で加速したことは、反応の遷移状態の体積が反応前に比べ小さくなることを意味します。つまり、KaiC の ATP 加水分解には「収縮」が必要であることが分かりました。この体積収縮(負の活性化体積)こそが、ATP や水、触媒残基による加水分解反応に大切であることが判明しました。2015 年に分子科学研究所の秋山修志教授らが、KaiC の X 線結晶構造解析により重要な発見をしています。それは、KaiC 内部で、ATP 加水分解に必要な水の位置が通常に比べ ATP から大きく離れているというもので、これこそが反応のしにくさを招き、24 時間という遅い周期を生み出す原因だと提案しました。今回の研究グループは、KaiC が体積収縮することで、ATP や水、触媒残基がより近接し、酵素反応が加速すると考えています。つまり、圧力下では収縮した遷移状態を取りやすくなります。

このように、圧力実験は温度実験では得られない体積の情報をもたらします。今後、圧力を用いた体内時計の研究が活性化されることを期待します。

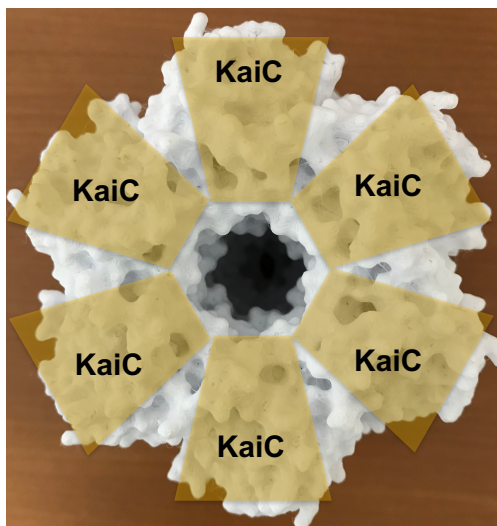


図1.KaiC の6量体構造の模式図

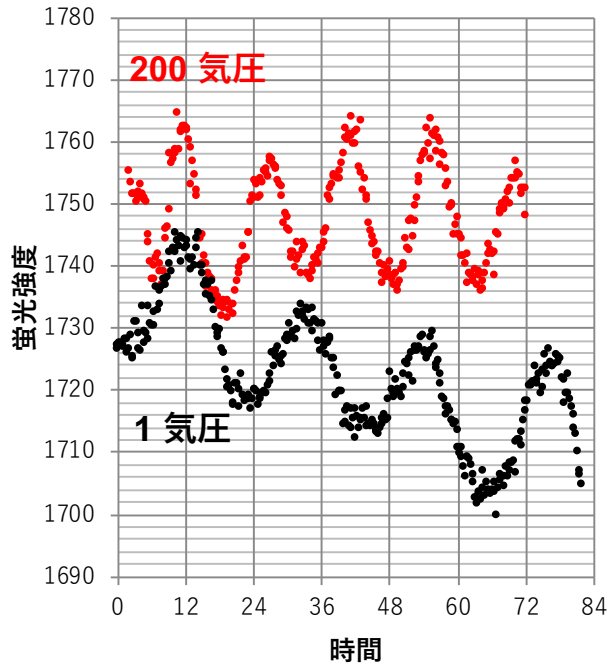


図2.1 気圧および 200 気圧における蛍光強度の振動の比較。200 気圧における振動周期は、1気圧のそれに比べ 1.5 倍短い。

【論文情報】

題目: Pressure accelerates the circadian clock of cyanobacteria

著者: Ryo Kitahara^{1,2}, Katsuaki Oyama², Takahiro Kawamura², Keita Mitsuhashi², Soichiro Kitazawa¹, Kazuhiro Yasunaga¹, Natsuno Sagara¹, Megumi Fujimoto², and Kazuki Terauchi^{2,3}

所属: ¹立命館大学薬学部、²立命館大学大学院生命科学研究科、³立命館大学生命科学部

雑誌: Scientific Reports

URL: www.nature.com/articles/s41598-019-48693-1

DOI: [10.1038/s41598-019-48693-1](https://doi.org/10.1038/s41598-019-48693-1)

【用語解説】

遷移状態: 反応物が生成物に変換される化学反応において、反応途中の最もエネルギーの高い状態である。遷移状態は、一般にごく短寿命のため、単離し精密な構造を解明することは困難である。