

“波紋疾走”，ほとばしる生命エネルギー

藤川 誠

タイトルの言葉は、1980年代から現在まで続いている人気漫画からの引用である。その主人公は特殊な呼吸法により、超人的なパワーと長寿を獲得するのである。話を現実に戻してみても、私達人間を含む多くの生命が呼吸によりエネルギーを獲得していることに変わりはない。一般成人男性は、呼吸により一日に自らの体重とほぼ同じ重量のATPを合成し、それを生命エネルギーとして利用している。

もう少し科学的に生命エネルギー産生のお話をすると、呼吸によりミトコンドリア内膜間にプロトン濃度勾配を形成し、この電気化学的エネルギーをATP合成酵素の回転エネルギーに変換してADPとリン酸からATPを合成する。1978年にプロトン濃度勾配をATP合成に利用するという化学浸透仮説を唱えたミッチェルや、1997年にATP合成酵素の回転触媒仮説などによりボーヤー、ウォーカーらがそれぞれノーベル化学賞を受賞したことからもわかるように、このエネルギー産生の仕組みの解明は、科学的にきわめて重要な成果として位置づけられている。

冒頭に触れた漫画にある呼吸法はパワーに加え長寿を与えてくれるが、実際の呼吸はそれ程うまい話ではない。呼吸鎖複合体はプロトン勾配を形成させながら最終的に電子を酸素へと受け渡す反応を伴う。この時、電子伝達が適切に行われないと（たとえば低酸素条件下など）、電子は行き場を失って水分子などと反応した結果、活性酸素種（ROS）を生じる。つまり、呼吸によるエネルギー産生システムが破綻するとROSを生じて長寿どころか老化の原因ともなり得るのである。エネルギー面から見ればATPを産生すればするほど生命にとって有利なように見えるが、不完全な呼吸に伴いROSが発生するのを防止するためには、エネルギー産生系に厳密な制御機構が必要だと考えられる。

しかし、高等真核生物におけるエネルギー産生システムの制御機構はほとんどわかっていない。たとえば、1920年代にはすでに知られていたワールブルク効果は呼吸ではなく解糖系に依存したがん細胞に特徴的なエネルギー代謝を指すが、2006年にがん抑制因子であるp53が解糖系に関わるTIGARおよび呼吸鎖に関わるSCO2の転写を制御していることが明らかにされるまで、このようなエネルギー代謝異常の生理学的な機構を分子レベルで説明することはできなかった。

では一体なぜ私達の体内におけるエネルギー代謝制御機構の研究が進んでいないのだろうか？その一つの原因として、生命エネルギー本体であるATPの測定が容易でないことが考えられる。もちろん、ルシフェラーゼを

用いれば簡便に高感度でATP濃度を測定することができる。しかし、前述したとおりATPは大量に合成され消費されているため細胞抽出液を調製するにはきわめて慎重かつ素早い作業を要する。さらには、生細胞におけるリアルタイムのATP濃度変化や細胞内ATP分布（たとえばミトコンドリアと細胞質でのATP濃度差）を調べることは不可能であった。

このようなエネルギー代謝研究の黎明期において、2009年、画期的な発明がなされた¹⁾。それがATeamといわれるFRETプローブである。このプローブは緑色蛍光タンパク質GFPの類縁体であるCFP(青色)とYFP(黄色)の間に好熱性細菌 (*Bacillus* sp. PS3株) 由来ATP合成酵素εサブユニットをつないだキメラタンパク質である。εサブユニットはATPが結合すると大きく構造変化して閉じた状態となる。その結果、εサブユニットの両端につながっているCFPとYFPが近接し、CFPを励起した時にそのエネルギーの一部がYFPを励起して黄色蛍光を発する（この現象をフェルスター共鳴エネルギー移動/Förster Resonance Energy Transfer/FRETという）。つまり、ATeamを発現させた細胞にCFPの励起光を照射して、CFPおよびYFPの蛍光を測定することで生細胞のATPをリアルタイムで定量することができる^{1,2)}。

このATeamを用いて、インスリン分泌を担うβ細胞のグルコースに応答したCa²⁺イオンのオシレーション（濃度の振動現象）³⁾時のATP濃度を解析したり、虚血時のマウス心筋細胞⁴⁾や、ショウジョウバエ・線虫といった生きた個体の特定組織⁵⁾におけるATP動態の解析などに応用されている。今後この技術のおかげで、生命エネルギーの研究が糖尿病・虚血・がん・神経変性疾患などの研究分野において大きく貢献していくことだろう。

このように、生命エネルギー代謝の制御に対する理解を深めることで、呼吸の副産物として生じるROSレベルを制御し、ROSによる障害の蓄積が原因と考えられる老化に伴ったさまざまな疾患を予防して、“波紋疾走”とはいかなくとも高齢化社会において健康寿命が伸びる事を期待している。

- 1) Imamura, H. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 15651 (2009).
- 2) 今村ら：生物物理, **53**, 20 (2013).
- 3) Nakano, M. et al.: *ACS Chem. Biol.*, **6**, 709 (2011).
- 4) Kioka, H. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **273**, 111 (2014).
- 5) Tsuyama, T. et al.: *Anal. Chem.*, **85**, 7889 (2013).