



ユビキタス・アデノシン

倉本 展行

冒頭から少し主題から離れるが、どうやら火星には水が存在するようである。地球外生命体は残念ながら発見できていない。生命体が存在する可能性を裏づけるため、調査対象の惑星には水があるのか、さらに有機化合物が溶けているかが重要であるそうだ。というのも、地球に生命体が誕生する前、まずは核酸やタンパク質などの高分子化合物が発生し、それらを元に、原子的な細胞が誕生したとみられているからだ。したがって、火星探査の方では有機化合物の発見にも焦点が絞られている。一方、ギルバートにより命名されたRNAワールド仮説では、原始的な生命体はRNAを成分とすることで成り立っていたとされる。その根拠としては、RNAからDNAが合成可能であること（逆転写）、RNAウイルスのようにRNAが遺伝情報を担っている生物が存在すること、アデノシン三リン酸（ATP）やニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD）のように、生理活性物質の多くはRNAを構成する分子であるヌクレオシドや核酸塩基が含まれていること、およびRNAは時にリボザイムとしてはたらく、生化学反応の触媒を担っているのはタンパク質だけではないことが明らかになったことなどである。

RNAを構成するヌクレオシドは、アデニン、グアニン、シトシンあるいはウラシルとよばれる核酸塩基が、D-リボースと結合した化合物である。4種の中で、最も生体で活躍する核酸塩基はアデニンであろう。グアニンなどにも多くの役割があるが、本稿では割愛する。なぜアデニンが選ばれたのかはよく分かっていない。たとえば、アデニンを含む分子ATPでは、ピロリン酸結合の加水分解に伴って高エネルギーが遊離されるが、GTP、CTPあるいはUTPでも遊離できるエネルギーは同じである。しかしながら、ATPなのである。太古の海ではアデニンが大量に発生する何かのきっかけがあったのか。アデニンだから細胞となりえたのか。偶然グアニンなどの競争に勝ち進んだだけなのか。これらは原始地球環境の解明や宇宙探査の進展と共に明らかになるであろう。

さて、アデニンを含む化合物（本稿では仮にアデニン化合物と呼ぶ）のうち、生物のエネルギー源であるATPは、上述のように種々の生化学反応のエネルギーを供給するだけでなく、酵素タンパク質に結合することでその活性を調節することがある。アデニル酸シクラーゼは、ATPからピロリン酸を遊離して、サイクリックAMP（cAMP）を生成する酵素である。生じたcAMPはcAMP依存性プロテインキナーゼ（PKA）と結合してその活性を増強させる。別例としてAMPは、5'-AMP-活性型プロ

テインキナーゼ（AMPK）と結合してその活性を増強させる。NAD、フラビンアデニンジヌクレオチド（FAD）および補酵素A（CoA）など、補酵素として有名なこれらの化合物も、その構造にアデニンを含む。また、アデニン化合物は細胞から放出され、細胞-細胞間の情報伝達にもはたらく。たとえばATP、ADPおよびアデノシンは、神経伝達物質として神経細胞から放出されることが知られている。同様に血管内皮細胞から血液中に放出されたアデノシンは、アデノシン受容体を介して血管平滑筋を弛緩させる。さらに、アデニン化合物は、その一部をタンパク質に転移することで、タンパク質の機能を制御することもあり、タンパク質の翻訳後修飾の一つとして知られている。ATPの γ 位のリン酸基がキナーゼによってタンパク質に転移する反応（リン酸化）や、NADのADPリボースの部位がタンパク質に転移する反応（ADPリボシル化）などが翻訳後修飾として報告されており、どちらも標的タンパク質の活性を調節するために重要である。

以上、アデニン化合物は種々の形態および様式で、さまざまな生体反応を司っていることがわかる。なるほど、RNAが原始的な生命体の基礎を構築していた可能性も否めなくなる。ところで、アデニン化合物を研究する者にとって、その研究対象は特定のアデニン化合物であり、その全体ではない。一方で、研究遂行上、別のアデニン化合物にも着目せざるを得ない場面にしばしば遭遇する。たとえば、近年CouveらとKuramotoらはそれぞれ、PKA¹⁾とAMPK²⁾が同じ機能タンパク質のリン酸化を触媒して、それぞれ同様に制御することを明らかにした。一方、Hurleyらの発見により、活性化されたPKAはAMPKの活性を抑制することが判明した³⁾。cAMPがホスホジエステラーゼにより分解されると、AMPを生じることを考慮すると、PKAとAMPKの関係はさらに複雑となる。つまり、これら二つの酵素は間接的にも直接的にも影響するのである。このような相互作用の問題は、アデニン化合物がユビキタスに存在する以上避けることができないであろう。それを解決するためにも、アデニン化合物全体を総合的に研究することは、細胞工学や生命科学の分野で必要である。加えて、冒頭にあった生命の起源の探索にまで役に立ちそうに興味深い。

1) Couve, A. et al.: *Nat. Neurosci.*, **5**, 415 (2002).

2) Kuramoto, N. et al.: *Neuron*, **53**, 233 (2007).

3) Hurley, R. L. et al.: *J. Biol. Chem.*, **281**, 36662 (2006).