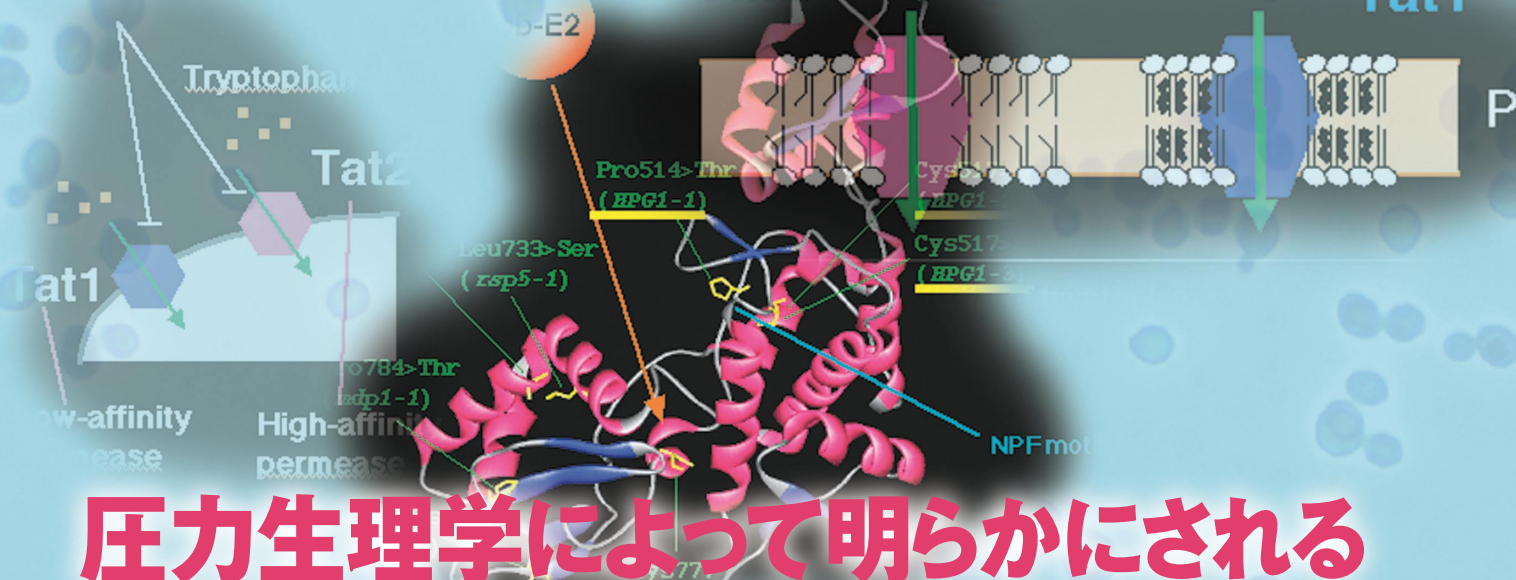


■特集 極限環境に潜む生命の謎を探る



圧力生理学によって明らかにされる細胞機能の不思議

圧力生理学の提唱とその研究業績により 極限環境微生物学会 研究奨励賞を受賞

極限環境生物フロンティア研究システム・阿部文快グループリーダー（以下、GL）が、平成15年度極限環境微生物学会研究奨励賞を受賞した。これは優れた研究業績をあげた40歳以下の若手研究者に贈られる賞であり、阿部GLが取り組んできた「圧力生理学(Piezophysiology)の提唱とその研究業績」に対して贈られた。「何か面白いことをやりなさい」。これが、1994年に研究員として採用された阿部GLへの掘越弘毅 現システム長からの最初の業務命令だったという。それまで大学院で発生生物学を研究していた阿部GLも、新しいことに取り組みたいという思いがあり、軽い気持ちで「それでは、圧力でもやってみます」と答えた。「まさか、それから10年間も圧力研究に没頭することになるとは、夢にも思いませんでした」と話す。そのころ、細胞生物学において、とりわけオルガネラ(細胞小器官。細胞内で分化して一定の機能を担う有機的な単位の総称)から細胞を対象とした圧力研究はほとんど未開拓だった。そこで、阿部GLらは「圧力生理学」という研究分野を提案し、地道に研究を進めてきた。



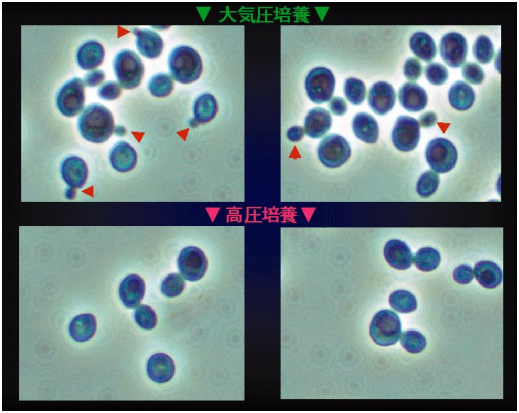
取材協力：阿部 文快 グループリーダー 極限環境生物フロンティア研究システム 代謝・適応機能研究グループ

圧力研究推進の大きな転機

白紙の状態から研究をスタートさせた阿部GLにとって、初期の5年間は試行錯誤の連続だった。深海微生物の圧力耐性機構に関心があった阿部GLだが、研究ではあえて深海生物の解析を行うのではなく、すでに全ゲノムが明らかになっており、生化学の膨大な知見がある出芽酵母を用いて、圧力というファクターが細胞にどのような影響を及ぼすのかをテーマに研究に臨んだ。そして、増殖や糖

代謝、細胞内のpH維持と圧力の関係を、細胞生理学的な手法によって調べる研究を行った。1999年、研究に大きな転機が訪れた。きっかけは、顕微鏡で見た酵母菌の小さな形態変化だった。高圧力下(15~25MPa)で培養した酵母菌は、数時間後にどれも細胞周期のG1期、つまり細胞分裂が終了して次のDNA合成を始めるまでの間にあり、増殖を停止していた。なぜこのような現象がおきた

のか、細胞への圧力効果を考える上で、この現象に重要なヒントが隠されているのではないかと、そう考えた阿部GLは、増殖を停止した原因を突き止めるために、様々な実験を行った。細胞周期のG1期は、様々なストレスに対して耐性のある時期であることが分かっている。細胞は、温度変化や栄養源の枯渇などといった増殖に不利な条件にさらされると、細胞分裂へむけてのDNA合成期(S期)に進まず、

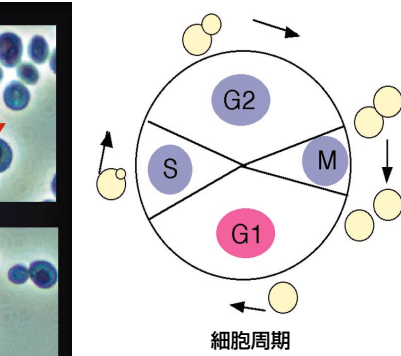


出芽酵母は、大気圧下の培養では増殖する（S期～M期の酵母が存在）が、高圧力下では、数時間後にG1期で停止する。この観察が研究の出発点となった（▲は細胞分裂を始めた酵母菌）。

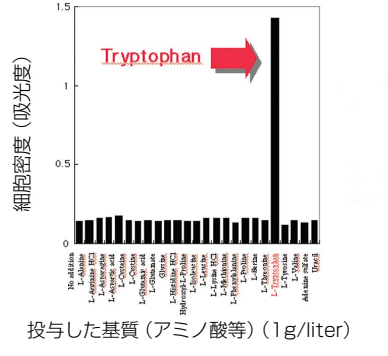
G1期のまま増殖を停止する。阿部GLは、圧力が細胞に対してどのようなストレスを与えているのかを見つけるための実験の一環として、培地にアミノ酸や糖類などを高濃度に加え、高圧力下(25MPa)で酵母菌を培養した。圧力の影響が栄養源の枯渇に似ているのではないかとこの予測に基づいての実験だった。すると、驚くような結果が出た。培地にトリプトファン(アミノ酸の一種。タンパク質を構成する20種類のアミノ酸のなかでは、天然における存在量が最も少ない)を単独で加えるだけで、酵母菌は高圧下で良好に増殖したのだ。このことから、圧力は、特にトリプトファンの取り込み(輸送)系に致命的な影響を及ぼすことが予想された。これを裏付けるために、細胞外からトリプトファンを効率よく細胞内部に輸送する、出芽酵母のトリプトファン輸送体(Tat2)を高発現する形質転換体(Tat2をコードする遺伝子TAT2を酵母に多コピーベクターで導入)を用いて、これを高圧力下で培養した。その結果、Tat2タンパク質を高発現する形質転換体は、非常によく増殖することが分かった。つまり、酵母の高圧増殖にとって、トリプトファンを利用できるかどうかはとても重要であり、圧力によって直ちに悪影響を受けるのがトリプトファンの取り込みであるらしい。また、研究によって、圧力だけでなく低温条件下でも細胞の生体膜の流動性は低下し、トリプトファン輸送が著しく阻害されることが分かった。

圧力生理学の新たな取り組み

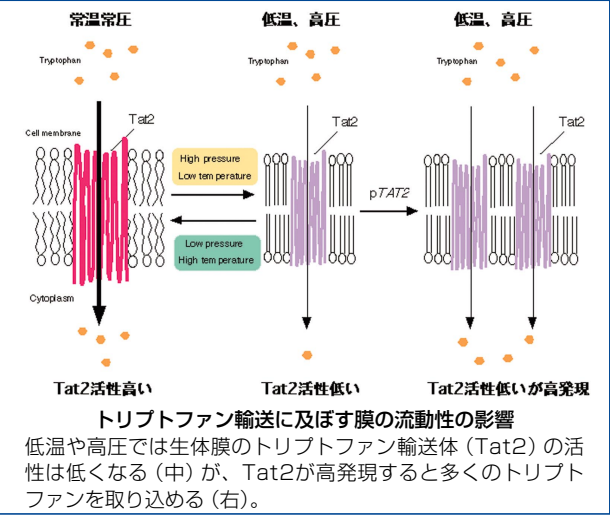
続いて、阿部GLは、酵母菌のなかから、



細胞周期 S期(DNA複製期)からM期までに細胞分裂が行われる。G1期は次の増殖までの期間。



24時間培養後の細胞密度 出芽酵母は、培地にトリプトファンを大量投与したときにだけ、高圧下でも増殖した。



種類の高圧増殖変異株を分離した。そして、これらを研究するうちに興味深いことが分かった。通常の野生株では、Tat2のようなアミノ酸輸送体の分解を促進し、その量を制御する機能(選択的タンパク質分解機能：ユビキチンシステム)を果たす特殊なタンパク質が存在しており、高圧増殖変異株のひとつを詳しく調べると、このタンパク質にある種の変異が入っていることが確認された。この変異のためにTat2は分解されずに細胞内にたまり、トリプトファンを積極的に取り込むことが可能になったのだ。阿部GLは、このタ

ンパク質の変異の部位をモデルでマッピングすることにも成功している。さらに現在、他の高圧増殖変異株についてもその機能の解析が進んでいる。阿部GLらは、深海の生き物の圧力適応機構を理解するために、出芽酵母をモデル生物として用いて、圧力の影響を細胞レベルで調べてきた。さらに、圧力をパラメーター(圧力は反応に伴う体積変化量を算定できる唯一のパラメーター)として利用し、それを指標として生きた細胞内でおきるタンパク質間の相互作用や物質代謝を理解しようとしている。こうした取り組みが、阿部GLの提唱する「圧力生理学」だ。阿部GLは、今後もこうした研究を続けることによって、深海生物の圧力適応機構を理解するための分子生物学的なバックボーンを構築することに加え、ユビキチンシステムに関する医学面への応用研究、圧力パラメーターを活用した細胞内の機能・構造の解析、生産系や反応系への圧力制御の産業界への応用などに取り組んでいく考えだ。



様々な微生物を高圧力下で培養するために、自ら実験装置も開発した。