（ノーベル化学賞のスポットライトをあびたアクアポリン）

2003年のノーベル化学賞は、米国の Peter Agre 教授と Roderick MacKinnon 教授に与えられた。Agre らによるアクアポリン（水チャネル）の発見と機能解明、そして MacKinnon による K^+ チャネルと Cl^- チャネルの構造解明に果たした功績に荣誉が与えられたのである。いずれも水、イオンを超高速輸送する膜タンパク質であり、分子クローニングを足がかりとして、研究もわずか10年で高速展開した。

Agre らは1992年、ヒト赤血球膜の28 kDa タンパク質（CHIP28）が、水チャネル機能をもつことを発表した⁽¹⁾。これはヒトのアクアポリン13種の中で、最初に見いだされた分子（AQP1）である。佐々木らはその直後、2つ目の腎臓アクアポリン AQP2 を発表している⁽²⁾。一般に、水は生体膜リン脂質二重層を自由に拡散透過し、生理的にはそれで十分と推測されていた。したがって Agre らの発表は、大きな驚きをもって迎えられた。筆者自身にとっても、水を通過させるチャネル分子の存在それ自体が衝撃的であった。反論が出されなかった背景には、複数の生理学者は、腎臓や赤血球膜あるいは植物液胞膜は水透過率がきわめて高いことを知っており、水透過の特別な分子装置の存在を予測してい

たことがある。Agre らはその予測を実験で証明した。

アクアポリンの水輸送は受動的である。膜を介した浸透圧差に依存して水が透過する。浸透圧条件が整えば、分子あたり毎秒30億の水分子が透過する。アクアポリンの水透過速度は、イオンチャネルに比べても数オーダー速い。その超高速輸送を可能にする構造的基盤は、藤吉らにより明らかにされた⁽³⁾。植物では動物以上に多様な分子種が、多量に存在する⁽⁴⁾。植物にとっても、水は生長や環境耐性を左右するので、アクアポリンは生理現象を解く鍵分子といえる。

本稿では、植物アクアポリンに関する2編の論文を紹介する。1つ目は、植物アクアポリンは CO_2 分子を通す、という論文である⁽⁵⁾。動物では1998年にヒト AQP1 が CO_2 を輸送すると発表されたが、その後否定的な報告も出された。Kaldenhoff らは、タバコ細胞膜アクアポリン NtPIP1 に CO_2 を輸送する活性があると発表した。どんな手法で証明したのだろうか？

アフリカツメガエルの卵母細胞（水チャネルをもたない）に NtPIP1 遺伝子を導入して発現させ、その上でカーボニックアンヒドラーゼ（水に溶けにくい CO_2 を HCO_3^- と H^+ に変換する酵素）を卵に注入し、卵の外液に5

% CO_2 /95% O_2 の気体を供給し、卵母細胞内の pH 変化を観測した。つまり、卵内に輸送された CO_2 を瞬時に HCO_3^- に変換し、それに伴う pH の低下速度を CO_2 輸送速度とみなすという測定方法である。NtPIP1 を導入した卵では、卵内 pH の低下速度が導入しない卵よりも45%高かった。これを CO_2 輸送の証拠としている。また、NtPIP1 をタバコで過剰発現させると、 ^{14}C 標識 CO_2 の光合成産物への取り込み量が30~50%増大することも CO_2 輸送の証拠としている。NtPIP1 遺伝子の発現を抑制すると、気孔開口はやや抑制され、光合成は43%減少する。一方、NtPIP1 を過剰発現させると、開口を促進し、光合成は36%促進する。高 CO_2 環境下(820 ppm)でも光合成は81%促進し、さらに過剰発現により葉の生長が促進される。細胞膜の CO_2 透過速度は、葉の光合成の律速要因になっており、アクアポリン過剰発現はそれを改善しているといえる。論文は、少なくとも PIP1 型は生理的に意味のある CO_2 輸送機能をもつと結論している。

疑問符がつきながらも今回の報告は、植物科学に大きなインパクトを与えた。 H_2O （く の 字）と CO_2 （棒状）は分子形状が異なり、アクアポリンがどのように両方を認識しているのか、構

造レベルでの解明が待たれる。

もう一つの論文で Maurel らは、アクアポリンの機能が酸性 pH で顕著に抑制されると報告している⁽⁶⁾。シロイヌナズナの細胞膜アクアポリン PIP1 と PIP2 をアフリカツメガエルの卵母細胞に発現させ、細胞質 pH を 6 に下げると、いずれも膜の水透過率が 20 % 以下に低下する。細胞質側の pH センサー機能には、PIP の膜ドメイン 4 番目と 5 番目の間にあるヒスチジン残基(PIP に共通)が関わっていること、さらにその残基をアスパラギン酸やアラニンに置換すると構造的に活性型になることを報告している。ヒスチジンなどの荷電アミノ酸を含む細胞質ループ部分が、pH 低下により微妙な構造変化を誘起すると推測される。

酸性条件での機能低下はどんな生理学的意味があるのだろうか？ 冬に植物の根が冠水(土壌の水浸し状態)すると、無酸素状態になり、根の水透過性の低下による吸水力低下が生ずる。今回の知見により、この生理現象が嫌気状態での細胞質 pH の低下による、細胞膜アクアポリン(PIP)の機能低下によるものであると説明できる。なお、無酸素状態では ATP 合成が低下し、細胞膜と液胞膜の H⁺-ATPase を駆動できず、細胞質から H⁺ を排出できなくなり、細胞質のアシドーシスが生ずる。

今回の 2 つの論文が、植物における水チャネル研究をさらにいっそう推進するきっかけになることは間違いない。

- 1) G.M. Preston, T.P. Carroll, W.B. Guggino & P. Agre : *Science*, **256**, 385 (1992).
 - 2) K. Fushimi, S. Uchida, Y. Hara, Y. Hirata, F. Marumo & S. Sasaki : *Nature*, **361**, 549 (1993).
 - 3) K. Murata, K. Mitsuoka, T. Hirai, T. Walz, P. Agre, J.B. Heymann, A. Engel & Y. Fujiyoshi : *Nature*, **407**, 599 (2000).
 - 4) M. Maeshima : *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.*, **52**, 469 (2001).
 - 5) N. Uehlein, C. Lovisolo, F. Siefritz & R. Kaldenhoff : *Nature*, **425**, 734 (2003).
 - 6) C. Tournaire-Roux, M. Sutka, H. Javot, E. Gout, P. Gerbeau, D.T. Luu, R. Bligny & C. Maurel : *Nature*, **425**, 393 (2003).
- (前島正義, 名古屋大学大学院生命農学研究科)

チロシンホスファターゼのストレス対処法

複雑な現代社会はストレス社会と評され、日常的に受ける様々なストレスを避けることは困難である。適度のストレスは緊張感を保ち、生活する張り合いにもなる反面、過度のストレスは心身に障害をきたし、多くの場合問題となる。ストレスに対する適正な対処方法は、不可避のストレスを積極的にコントロールし、ストレスと上手に付き合うことであろう。

我々の体を形成する細胞も、様々なストレスを受けることが知られている

が、どのようなメカニズムでストレスに向き合い、コントロールしているのだろうか？ 最近、様々なシグナル伝達経路で働くチロシン特異的タンパク質脱リン酸化酵素(チロシンホスファターゼ, PTP)において、活性中心のシステイン残基を、過剰な酸化ストレスによる不可逆的酸化修飾から保護すると同時に、チオールによる還元型酵素への蘇生を容易にする新しいタンパク質修飾が報告された^(1,2)。本稿では、PTP で見つかった酸化ストレス

コントロールを担う巧みな分子メカニズムを紹介する。

PTP は触媒領域に Cys-(Xaa)₅-Arg という共通した一次構造をもち、システイン残基を活性中心としたチオール依存的活性を有する。PTP の一種 PTP1B は、増殖因子やサイトカインの刺激によって、細胞内で生じる H₂O₂ などの活性酸素種により、活性中心のシステインのチオール基(Cys-SH)が可逆的酸化を受ける。その結果、PTP1B は一時的に活性を失