ミニレビュー

ラン藻における cAMP の機能と
アデニル酸シクラーゼ遺伝子

片山光徳, 大森正之

1. cAMP の機能

生物は環境の変化を感知し、この変化に的確に対処して、生命を維持していくために情報伝達機構を発達させており、情報伝達を担う物質の一つとして環状 AMP (cAMP) が存在している。動物では cAMP はホルモンなどの細胞外情報伝達物質 (一次メッセンジャー) の情報を細胞内へと伝達することから、二次メッセンジャーと呼ばれている。cAMP はさらに、酵母、細胞性粘菌および大腸菌などの単細胞生物においても情報伝達物質として機能していることが知られている。酵母では cAMP が細胞周期を孢子形成へと移行させるときの負のシグナルとなっており、細胞性粘菌においては、cAMP の刺激は受容体、G-蛋白質を通じて細胞内に伝達され走化性反応を引き起こす。

原核生物である大腸菌は生育環境のさまざまな糖やアミノ酸を細胞内に取り込み、栄養源として利用している。ラクトースは大腸菌の細胞に取り込まれた後に、 β -ガラクトシダーゼによって、ガラクトースとグルコースへと分解される。ラクトースの代謝には β -ガラクトシダーゼを始めとする 1 群の蛋白質が必要とされる。これらの 1 群の蛋白質をコードする遺伝子はラクトースオペロンと呼ばれる連続した構造をとっている。ラクトースを栄養源として生育している大腸菌においては、cAMP 合成酵素であるアデニル酸シクラーゼが活性型となり cAMP を合成している。そして、細胞内の cAMP は cAMP 受容蛋白質 (CRP) に結合し、CRP-cAMP 複合体を形成し、これがラクトースオペロンの上流域に存在する転写制御領域に結合してラクトースオペロンの転写を活性化し

ている¹⁾。大腸菌においては動物において知られているような酵素活性の調節における cAMP の役割は知られていない。

ラン藻においても cAMP の存在がすでに報告されている²⁾。最近われわれは放射性の ^{125}I を用いたラジオイムノアッセイ法により、ラン藻細胞内の cAMP 量を測定した。その結果 *Anabaena cylindrica* の細胞を明所から暗所に移すと細胞内の cAMP 量が 1 分間で約 6 倍に増加し、細胞を暗所から明所に移すと細胞内の cAMP 量が 1 分間で約 5 分の 1 に減少することが明らかになった³⁾。*A. cylindrica* におけるこのような cAMP 量の速い変動は、培地の pH を変化させたときや細胞を嫌気的条件から好気的条件に移したとき、および細胞を脱共役剤 CCCP で処理したときにも観察された。われわれは、膜の電気化学ポテンシャルの変化がシグナルとなって細胞内の cAMP 量の変動を引き起こされるのではないかと考えている。

一方、運動性を持つ糸状性ラン藻 *Spirulina platensis* の細胞の懸濁液に $1 \times 10^5 \text{ M}$ の cAMP を加えると数分以内に細胞のすべり運動の速度が 3 倍以上に増加し、呼吸が 2 倍に促進されることが観察された⁴⁾。また、cAMP 分解酵素の阻害剤を用いて細胞内の cAMP 量を人為的に増加させたときにも同様の現象が観察された⁴⁾。さらに外から加えた $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ の cAMP により細胞内 ATP 量の増加が認められた⁵⁾。これらのことから、ラン藻 *S. platensis* においては cAMP がエネルギー代謝、ひいては運動機構を調節する情報伝達機構の一因子として機能していることが示唆される。

2. アデニル酸シクラーゼ遺伝子

近年、多くの生物からアデニル酸シクラーゼ遺伝子および cDNA が単離され、構造の解析が行われている。哺乳類では精製された蛋白質のアミノ酸配列を用いてアデニル酸シクラーゼ (タイプ 1) の cDNA が単離された⁶⁾。また、この cDNA の配列を用いてそれぞれ異なる構造と生化学的性質を持ったタイプ 1 からタイプ 6 までのアデニル酸シクラーゼの cDNA が単

離されている⁷⁾。さらに哺乳類のアデニル酸シクラーゼの cDNA の配列を用いて細胞性粘菌 *Dictyostelium discoidium* からそれぞれ異なる細胞周期の時期に発現している 2 種のアデニル酸シクラーゼ ACA および ACG の cDNA が単離され、ACA の欠損体は集合する能力を失うことが報告された⁸⁾。同様にして単離されたキイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* のアデニル酸シクラーゼのうちの 1 タイプは、記憶と学習能力の低下した突然変異体 *rutabaga* の欠損の遺伝子座位と一致していることが確かめられた⁹⁾。

一方、細菌アデニル酸シクラーゼは大腸菌のアデニル酸シクラーゼ遺伝子 (*cya*) の欠損株の機能的な相補によって単離されている。これまでに単離されたものでは、大腸菌¹⁰⁾、*Pasteurella multocida*¹¹⁾、百日咳菌 *Bordetella pertussis*¹²⁾、*Brevibacterium liquefaciens*¹³⁾、根粒菌 *Rhizobium meliloti*¹⁴⁾ があり、アデニル酸シクラーゼの構造の解析および生理的な役割についての研究が進められている。

ラン藻のアデニル酸シクラーゼ遺伝子については、これまでまったく研究が成されていなかった。われわれが *Anabaena cylindrica* からこの遺伝子を単離し、その全塩基配列から推定されるアミノ酸シーケンスを用いてホモロジー検索を行ったところ、ラン藻の遺伝子は、大腸菌のそれとはあまり共通した塩基配列を持たず、むしろ、根粒菌 (*Rhizobium meliloti*)、ラットのタイプⅢ型、ショウジョウバエのアデニル酸シクラーゼ、ウニ、ラット、マウス、ヒトのグアニル酸シクラーゼと相同性があることがわかった¹⁵⁾。また、構成アミノ酸から予想される疎水性の度合いについて検討した結果、この酵素には動物のアデニル酸シクラーゼと同じように膜を貫通する領域があることが推定された。ラン藻の細胞には、細胞外膜、細胞内膜、および光合成光化学反応系のあるチラコイド膜が存在している。アデニル酸シクラーゼはチラコイド膜に局在している可能性が高く、cAMP と光合成との関係が注目される。

ラン藻は細菌類と同じ原核生物であり、動物

など真核生物とは大きく隔った存在である。しかしながら、生物の存在にとって非常に重要な情報伝達系の中に真核生物型の酵素を持つということは、ラン藻が情報伝達様式において大きな進化を遂げた生物であることを意味している。ラン藻のアデニル酸シクラーゼが膜結合型蛋白質であることはその推測を支持するものであろう。ラン藻においても動物と同じような cAMP カスケードが存在することになるのであろうか。その場合の源となるシグナルがいったい何であるか、シグナルのセンサーはどのようなものであるのか、などについて今後解明されなければならない。

Key Words : iodine-125, radioimmunoassay, cyanobacteria, cAMP, adenylate cyclase

文 献

- 1) de Crombrughe, B., Busby, S. et al. : *Science*, **224**, 831-838 (1984)
- 2) Francko, D. A. and Wetzel, R. G. : *J. Phycol.*, **17**, 129-134 (1981)
- 3) Ohmori, M. : *Plant Cell Physiol.*, **30**, 911-914 (1989)
- 4) Ohmori, K., Hirose, M. et al. : *Plant Cell Physiol.*, **34**, 169-171 (1993a)
- 5) Ohmori, K., and Ohmori, M. : *J. Gen. Appl. Microbiol.*, **39**, 247-250 (1993b)
- 6) Krupinski, J., Coussen, F. et al. : *Science*, **244**, 1558-1564 (1989)
- 7) Tang, W.-J. and Gilman, A. G. : *Cell*, **70**, 869-872 (1992)
- 8) Pitt, G. S., Milona, N. et al. : *ibid.*, **69**, 305-315 (1992)
- 9) Levin, L. R., Han, P. -L. et al. : *ibid.*, **68**, 479-489 (1992)
- 10) Aiba, H., Mori, K. et al. : *Nucl. Acids Res.*, **12**, 9427-9440 (1984)
- 11) Mock, M., Crasnier, M. et al. : *J. Bacteriol.*, **173**, 6265-6269 (1991)
- 12) Glaser, P., Ladant, D. et al. : *Mol. Microbiol.*, **2**, 19-30 (1988)
- 13) Peters, E. P., Wilderspin, A. F. et al. : *ibid.*, **5**, 1175-1181 (1991)
- 14) Beuve, A., Boesten, B. et al. : *J. Bacteriol.*, **172**, 2614-2621 (1990)
- 15) Katayama, M., Wada, Y. et al. : *ibid.*, **177**, 3873-3878 (1995)

(東京大学教養学部)