

- **二枚貝の平滑筋のキャッチ収縮を世界ではじめて試験管内で再現、その分子機構を解明**
- 平成13年5月22日

通信総合研究所(理事長:飯田尚志) 関西先端研究センター生体物性グループ(リーダー:大岩和弘)は二枚貝平滑筋が起こすキャッチ収縮(エネルギーをほとんど消費せずに高い張力を維持できる収縮)を、筋肉から取り出したタンパク質を使って試験管内で再現、これに関連するタンパク質の特定に世界ではじめて成功しました。キャッチ収縮の分子機構に関する従来の説を覆す発見を含んでいます。この成果は、タンパク質モータを利用したナノマシンの動作制御を可能にするものとしても期待され、国際的学術雑誌「米国科学アカデミー紀要Proceedings of the National Academy of Sciences USA」^{註1}(6月5日号)に掲載されます。

<背景、位置づけ>

通信総合研究所では情報通信技術のブレークスルーをねらう基礎研究計画の一環として、タンパク質の持つ知的情報処理機構の研究を行っています。本研究では「キャッチ収縮」を対象としました。キャッチ収縮は軟体動物平滑筋に見られる収縮機構で、この機構を持つ筋肉はエネルギーをほとんど消費することなく長時間にわたって高い張力を維持することができます。たとえば、二枚貝の貝柱は貝殻を閉じる筋肉であり、キャッチ収縮によってエネルギーをほとんど消費せず長時間貝殻を閉じた状態であることができます。このキャッチ収縮は古くから一般に知られた現象です。しかし、タンパク質レベルでどのようにして情報処理が行なわれ、キャッチ収縮が起こるかについては明らかになっていませんでした。

<今回の試み、本成果の特徴>

ムラサキガイ(ムール貝)の平滑筋からいくつかのタンパク質を取り出し、試験管内で混合することによってキャッチ収縮を再現することに成功しました。この方法を使うことによって、キャッチ収縮に最低限必要なタンパク質を特定することにも成功しました。筋肉の通常の収縮を起こすタンパク質であるミオシンとアクチンが、ツイッチン^{註2}というタンパク質の制御を受けてエネルギーを消費しない複合体を作り、キャッチ状態となることが明らかになりました。これは、従来提唱されていた仮説のいくつかを覆すあらたな発見です。

<今後の発展>

この成果は、タンパク質モータを利用したナノマシン動力源の動作制御への応用を可能にするものです。また、本研究手法は細胞内のタンパク質間情報伝達機構を解明する新たな手法となります。この手法を利用することで、未解決の血管平滑筋の張力維持機構(ラッチ機構と呼ばれ血圧調整に関与する)の解明に寄与することができるかと期待されます。

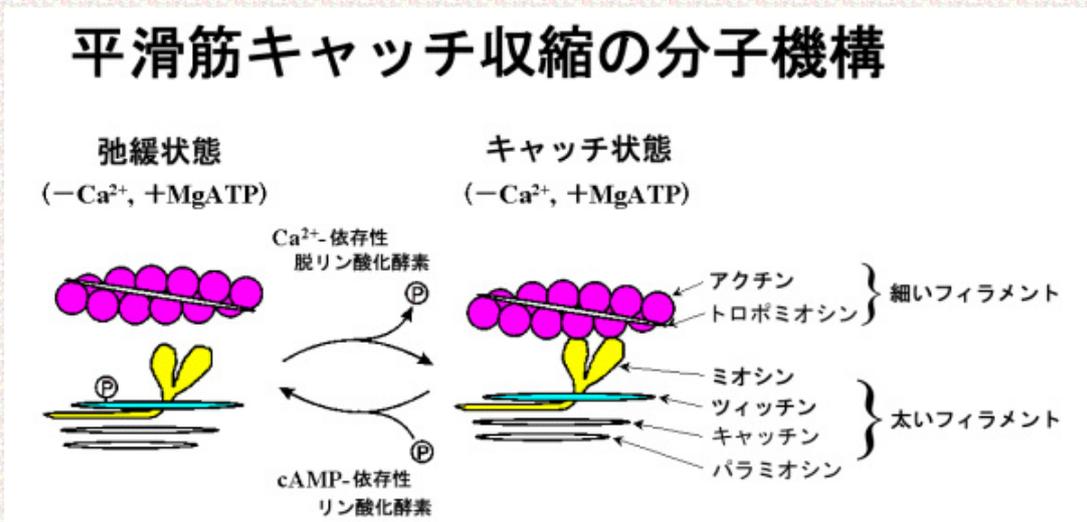
独立行政法人通信総合研究所 関西先端研
究センター
生体物性グループ
リーダー 大岩 和弘
電話 078-969-2230 FAX 078-969-2239

[補足説明]

脊椎動物の骨格筋では、タンパク質モーターであるミオシンがATP^{註3}を加水分解して、これによって生じたエネルギーを使ってアクチンフィラメントを滑らせて張力を発生します。骨格筋では、張力を維持するためにミオシンはATPを分解しつづけます。この結果、疲労物質の蓄積やエネルギー源の減少などが生じ、骨格筋は高い張力を長時間維持することができません。鉄棒で懸垂を行なうと、自重を1-2分間支えることさえ難しいことは皆が経験するところです。

一方、アサリやハマグリのような二枚貝の貝柱は、貝殻を閉じる働きをする筋肉です。蝶番には弾性に富んだタンパク質が含まれており、貝殻は常に開くようになっています。貝柱はこの開く力に抗して貝殻を閉じつづけています。貝柱の筋肉は自重の何倍もの負荷をかけても、長時間にわたってこの負荷に抗することができます(1.2-1.4MNm⁻²の張力をかけてものびてしまう事がない)。しかも骨格筋と大きく異なることは、長時間張力を維持していても、この貝柱の筋肉はエネルギーを殆んど消費することがないことです。たとえば牡蠣は適当な湿気を含んだ大気中にさらしておけば一ヶ月は殻を閉ざして乾燥から耐える事ができ、生き延びます。貝柱の筋肉のもつ特殊な機構「キャッチ機構」という巧妙なしくみが、このような離れ業を可能にしています。このキャッチ収縮は古くから知られていましたが、そのタンパク質レベルの機構は殆んど解明されていませんでした。これは、筋肉そのものを使った研究がキャッチ収縮研究の中心にあったことに起因します。筋肉の中には、機能がわかっていないタンパク質が無数に存在しています。このために、キャッチ収縮に必要な要素を決めることができなかったのです。

生物物性グループでは、ムラサキイガイの平滑筋(前足糸牽引筋、後足糸牽引筋、後閉殻筋)からキャッチ収縮に必要なタンパク質を単離精製し、*in vitro*再構成実験^{註4}を行ないました。この再構築システムによってキャッチ状態に必須な3種の構成要素、アクチン、ミオシン、ツイッチンというタンパク質に最終的に絞り込むことが出来ました。この三要素があれば、ツイッチンのリン酸化・脱リン酸化^{註5}を介して「キャッチ状態」を起こすことができるのです。



本研究によって解明されたキャッチ収縮の分子機構(概略図)太いフィラメントを構成するタンパク質はミオシン、パラミオシン、キャッチン、ツイッチンです。このうちキャッチ収縮に関与するタンパク質はミオシンとツイッチンでした。また、細いフィラメントを構成するタンパク質はアクチンとトロポミオシンです。キャッチに関与するタンパク質はアクチンでした。ツイッチンが脱リン酸化やリン酸を受けることによってキャッチ収縮が制御されていました。

[用語の説明]

註1. 論文誌について

Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)

米国科学アカデミーが発行する学術雑誌で、数学、物理学、工学、化学、生物学などの自然科学分野だけでなく、社会科学分野の論文も発表されます。さまざまな分野での特に秀でた研究成果を発表することで知られています。インパクトファクターは、10程度と非常に高いものです。

題名: An in vitro assay reveals essential protein components for the “catch” state of invertebrate smooth muscle

著者: 山田章、吉雄麻喜、小嶋寛明、大岩和弘

出版日: 2001年6月5日号vol. 98; pp.6635-6640

註2. ツイッチン

ツイッチンは分子量600kDaの大型のたんぱく質で、無脊椎動物の筋肉組織に広く存在します。脊椎動物のコネクチン(タイチン)の無脊椎動物型タンパク質。骨格筋では弾性体として機能し、筋肉の伸張に対して張力を発生します。ミオシンフィラメントの空間的配置や筋形成における足場の役目があります。リン酸化を受けている部位を持っています。

註3. ATP

アデノシン三リン酸。細胞内で行われる種々の酵素反応の直接のエネルギー源として用いられます。一分子のアデノシン三リン酸はアデノシン二リン酸と無機リン酸各一分子に加水分解され、その時に放出される化学エネルギーが細胞内の生化学反応を駆動します。

註4. in vitro再構成実験

精製したタンパク質を用いて、その機能を試験管内で再構築する実験手法をin vitro再構成実験と呼びます。in vitroとは「ガラスの中で、試験管の中で」という意味です。

註5. リン酸化・脱リン酸化

ATP(アデノシン三リン酸)の末端リン酸基を、タンパク質の特定のアミノ酸残基の水酸基に共有結合させることをリン酸化、そのリン酸基をはずしてもとの水酸基に戻すことを脱リン酸化といいます。生体内の多くの制御が、このリン酸化・脱リン酸化によって行われていることが知られています。