

クジラの海洋適応に伴うタンパク質進化のしくみを解明

ポイント

- 海洋哺乳類であるクジラは、約五千万年前に陸上に生息していた四つ足動物から進化した。
- 哺乳類の潜水能力は、筋肉中で酸素を貯蔵する働きを持つミオグロビン (Mb) というタンパク質の量に依存し、クジラ肉が他の動物の肉よりも色が濃いのは、筋肉中の Mb 濃度が高いことによる。
- 現存生物のゲノム情報解析と遺伝子工学を駆使することによって、絶滅生物のタンパク質を蘇らせることに成功した。
- クジラ Mb が細胞中に高濃度で存在出来るしくみを応用することで、高品質のバイオ医薬品を低コストで生産出来るようになる。

本学工学部医薬品工学科の磯貝 泰弘 准教授は、長浜バイオ大、立命館大、岡山大学、法政大学との共同研究により、複数の祖先クジラ Mb を合成することに成功した。合成した祖先クジラ Mb の構造と生化学的性質の解析を行い、現存のマッコウクジラ Mb と比較することで、クジラ Mb の進化の道筋を明らかにした。

古生物学における化石研究によると、クジラを含む海棲哺乳類（海獣）は、かつて陸上に生息した四つ足動物祖先から数千万年の歳月を経て進化し、海洋での高い潜水能力を獲得した（図 1）。一方、現存哺乳類に関する生化学的解析によると、潜水能力の高い海獣の筋肉組織中には、酸素貯蔵蛋白質であるミオグロビン (Mb) が、陸棲動物に比べて数倍から数十倍の高濃度溶け込んでいることが知られている。Mb とその類縁蛋白質（グロビン）は、微生物から昆虫、軟体動物、脊椎動物、植物を含む様々な生物種が発現し、それらの細胞内環境に応じて、分子状酸素 (O_2) と可逆的な結合乖離反応を行う呼吸タンパク質である。

本研究では、現存生物由来グロビンのアミノ酸配列の統計解析と遺伝子工学・生化学・構造生物学実験によって、陸棲動物から進化したクジラ Mb の進化の跡を辿ることにより（図 2）、潜水能力の高いクジラ Mb の優れた分子物性の獲得メカニズムを解明した。具体的には、陸棲祖先（パキケタス）から浅い海に適応した海棲祖先（バシロサウルス）への進化の過程で、細胞内の他の生体分子の影響を受けにくく変化し、さらに深い海に適応した現存クジラに至る過程で、構造安定性が向上し、壊れ難くなった（図 3）。

抗体医薬を初めとするバイオ医薬品は、ガンやリュウマチの特効薬として期待されているが、薬効成分であるタンパク質が不安定で溶解度が低く、生産に多大なコストがかかることが社会問題になっている。本研究の成果を応用することで、低価格で供給出来るバイオ医薬品の開発が可能となる。本研究成果は、2018年11月15日に英国科学誌の「Scientific Reports」オンライン版 (www.nature.com/articles/s41598-018-34984-6) で公開されます。

<参考図>

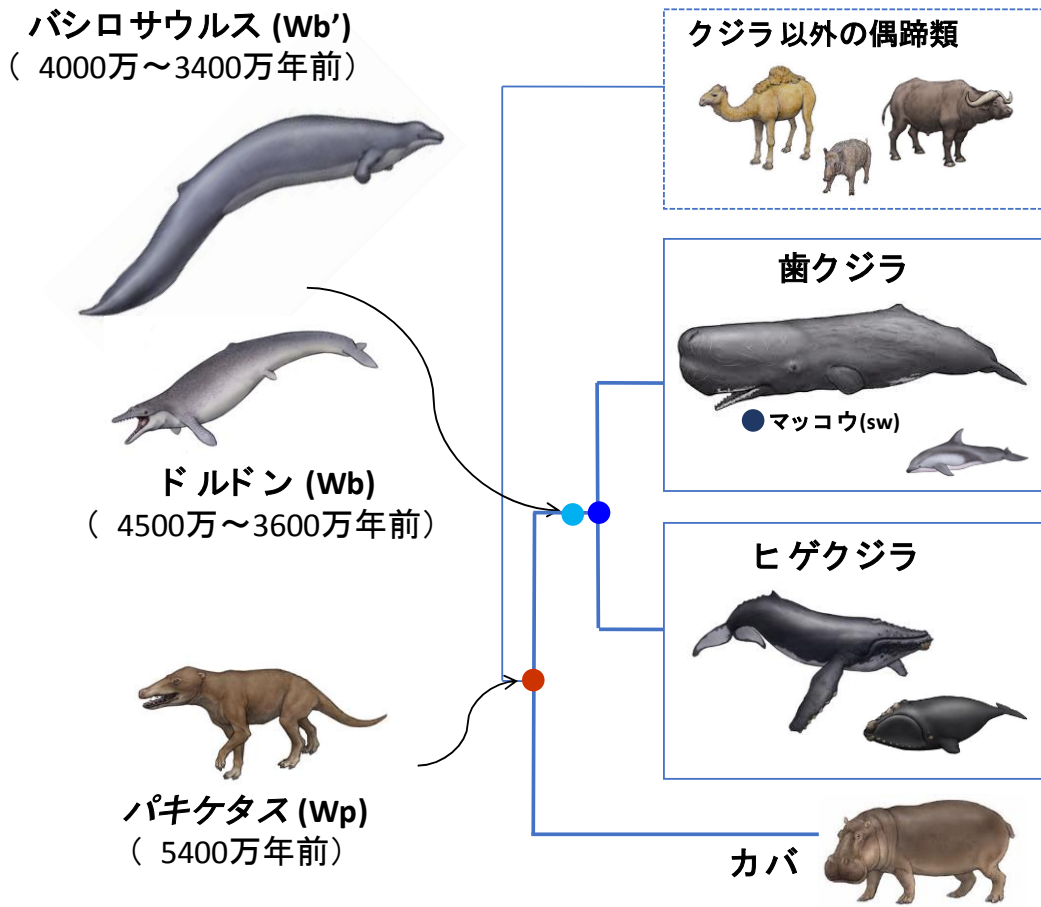


図 1. ゲノム解析によるクジラ偶蹄目の系統関係
(動物のイラストは川崎悟司氏提供)

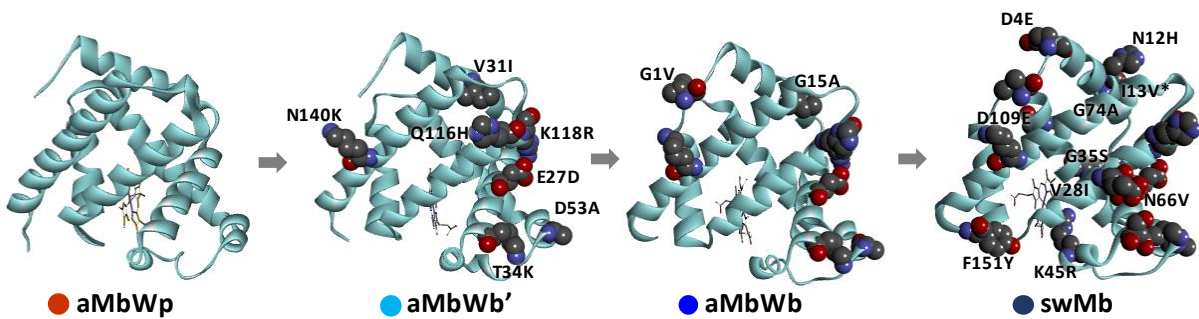


図 2. クジラミオグロビン (Mb) の分子進化に伴うアミノ酸置換

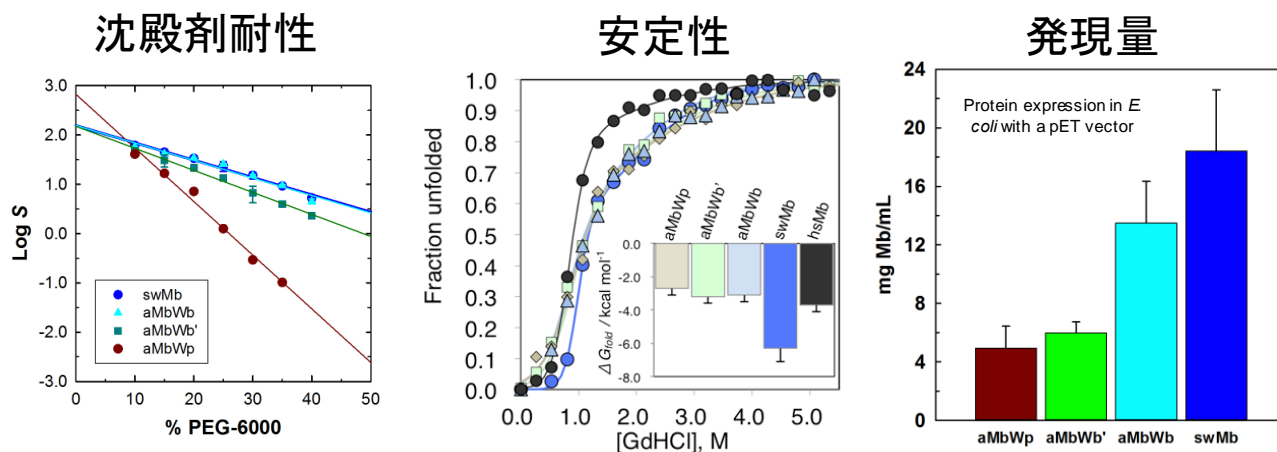


図 3. クジラ Mb の分子進化に伴う物性変化と細胞内発現量の増加

<著者> 磯貝泰弘 (富山県立大), 今村比呂志 (立命館大), 中江撰 (長浜バイオ大), 墨智成 (岡山大), 高橋健一 (長浜バイオ大), 中川太郎 (長浜バイオ大), 常重アントニオ (法政大), 白井 剛 (長浜バイオ大)

<論文タイトル>

“Tracing whale myoglobin evolution by resurrecting ancient proteins”

(祖先型タンパク質の復元によるクジラミオグロビン進化の追跡)

doi:10.1038/s41598-018-34984-6

<お問い合わせ先>

<研究に関すること>

磯貝 泰弘 (イソガイ ヤスヒロ)

富山県立大学医薬品工学科 准教授

〒939-0398 富山県射水市黒河 5 1 8 0

Tel : 0766-56-7500 (内線 915)

E-mail : yisogai@pu-toyama.ac.jp

<報道担当>

富山県立大学 教務課情報研究係 垣内

〒939-0398 富山県射水市黒河 5 1 8 0

Tel : 0766-56-7500 (内線 229) Fax : 0766-56-6182

E-mail : m-kakiuchi@pu-toyama.ac.jp