

内・外環境と生物応答～環境変化への適応メカニズムと P450



第 11 回 Nature Café レポート

「内・外環境と生物応答～環境変化への適応メカニズムと P450」

日時：2012 年 12 月 3 日 (月)

会場：九州大学コラボステーション I

共催：第 3 回「博多シンポジウム」実行委員会

国立大学法人 九州大学

独立行政法人 理化学研究所

協力：P450 50 周年記念シンポジウム実行委員会

協賛：エーザイ株式会社

ベックマン・コールター株式会社



サイエンスライター 藤川良子

チトクロム P450 と呼ばれる酵素がある。解毒作用などの働きで知られているが、近年の研究で、さまざまな生物の進化において重要な役割を果たしてきたことが明らかになってきた。今回の Nature Café は、P450 の発見者・大村恒雄 氏（九州大学名誉教授）と、行動進化学が専門の長谷川眞理子 氏（総合研究大学院大学教授）をパネリストに迎え、生物は環境の変化にどのように応答し適応してきたのか、進化の研究の「今」に触れた。モデレーターは九州大学大学院教授の諸橋憲一郎 氏。

チトクロム P450 は特別な酵素らしい。略して P450 と呼ばれるこの酵素は、生物界に広く存在し、生物の進化を裏で操ってきたというのである。いったいどういうことなのだろう？

P450 の発見は、約 50 年前のこと。今回のパネリストの 1 人、大村恒雄氏らの研究による。その後、ヒトやマウスなど哺乳動物の P450 について、医学や薬学の分野で盛んに研究されてきた。ところが近年、P450 の働きの新たな側面に関心が集まるようになってきたのである。いろいろな動植物のゲノム解析が進んだことで、P450 が生物の進化・多様化に大きな役割を果たしてきたことが明らかになってきたのだ。

このような状況を背景に、P450 と進化をテーマとした Nature Café が、開催されたのである。

疎水性分子を代謝して、生存を有利にする酵素 P450

P450 はアミノ酸約 500 個からなるタンパク質で、さまざまな生物の細胞内に含まれる小胞体やミトコンドリアに存在する。機能的には、異物の解毒、ホルモンの生合成、細胞膜の合成、脂肪酸の

代謝などに関与し、哺乳類では肝臓の解毒酵素として働く。大村氏によれば、P450 のこれらの作用の特徴を化学的に一言で表すと、「脂肪酸やステロイドのような大きな疎水性分子の合成と代謝・分解」であり、この特性がさまざまな生物の生存に有利に働いたとのこと。

もう 1 つ特徴的なのは、P450 にはバリエーションが多いことである。アミノ酸配列の少しずつ異なるものが多数存在するのだ。長い年月の間に、P450 を作る遺伝子に重複や変異が生じ、バリエーションが増えていったと考えられる。その結果、処理できる疎水性分子の種類も増え、「生存に有利に働く P450 のバリエーションを持つ生物が現れて、その生物が広まっていったと推測されます」（大村氏）。

生物の進化や多様化を導いた P450

いろいろな動植物のゲノム解析が行われた結果、細菌から植物、動物に至るまで、多くの生物が多様なバリエーションの P450 遺伝子をいくつも持つことがわかった。植物では種ごとに数百種類ず

つ、動物でも種によって数十から 100 種類くらいの P450 遺伝子が存在している。

大村氏は、P450 が生物の進化や多様化の原動力となったと考えられる具体例を紹介してくれた。例えば、今から十数億年前の真核生物の誕生。原核生物の世界だったこの地球に真核生物が誕生するには、細胞膜の必須成分であるステロールという物質の合成が必要で、それを可能にしたのが P450 酵素だった。また別の例としては、約 4.5 億年前の、植物の水中から陸上への進出がある。重力に抗して植物体を支える構造物質として働くリグニンや、水分の蒸発を防ぐクチクラ層の合成にも、P450 が必要だったのだ。

動物に関しては、昆虫とそれが食べる植物との間で繰り広げられた、いわゆる化学戦争における P450 の役割がよく研究されている。この化学戦争とは、植物が昆虫に食べられないように有毒物質を植物体内で合成すると、昆虫はそれを解毒できる物質（P450）を作って対抗したと推測される現象だ。それが事実であることが、P450 遺伝子の解析などにより確かめられている。毒物の合成にも、毒物の解毒にも、P450 が触媒として関与しているのだが、例えば、キサントトキシンを含むパセリやセロリを食べる蝶、ニコチンを含むタバコを食べる蛾などは、P450 遺伝子のバリエーションのおかげで、植物中のそれらの化学物質を解毒できるのである。

会場から、食べ物は生物の進化において重要かという質問があった。これに答えたのは長谷川眞理子氏だ。「種が形成されたり、種分化が起きたりしたときに、何を食べることに適応していくか、特殊化していくかということは、とても大きな影響力を持つと思う」とのこと。だから、P450 遺伝子の新しいバリエーションができて、新しい分子の代謝や分解を可能にすることは、今まで食べられなかったものが食べられるようになったり、ほかの生物と競合せずに食物を摂取することができるようになったりすることであり、急速な種分化が導かれるわけだ。

遺伝子の変化は、「もちろんランダムに起こる」（長谷川氏）ので、生じた変異が不都合なものであれば淘汰され、よくも悪くもなく、持っていることが負担でなければある程度広まる。そして、非常に有利なものであれば、非常に広まるのである。

行動の基盤に遺伝子があるということの意味

長谷川氏は、特に行動の進化を専門に研究している。遺伝子の多様化が、その生物に新しい性質をもたらし、さまざまな行動の基盤として役割を果たしていることを説明してくれた。ただし、行動は複雑な高次機能であって、遺伝子の影響と単純に一対一対応するようなものではないと強調した。その例えに、赤ちゃんの哺育行動をする母マウスとしない母マウスの比較研究例を示した。両母マウスを調べてみると、ある遺伝子に違いがあるとわかったが、それは嗅覚に関する遺伝子だった。つまり、赤ちゃんの匂いをかぎ分けられるかどうかが問題で、それが、転がっていった赤ちゃんを巣へ連れ戻すかどうかの行動の違いを生んでいたのだ。この遺

伝子は、一連の哺育行動のきっかけの 1 つにすぎず、この遺伝子で行動のすべてが規定されているわけではない。

また、学習も行動に影響する。ミヤコドリの子が、親鳥がクチバシを貝に挿入して貝柱を切る採食行動を観察することで、その方法を学ぶ例も紹介された。親の行動を観察する傾向や、親と同じ行動をしようという性質が遺伝したうえで、貝の割り方を親から学んでいる。

観察や機能の解明と遺伝子の研究が結びつく

行動といった複雑な事柄の進化を研究するには、主に 4 つのアプローチがあると長谷川氏は説明する。遺伝子（ここでは触れないが、エピジェネティックな調節も含む）や神経などのメカニズムを研究する至近要因からのアプローチ。どのような機能があるからその行動がみられるかを研究する究極要因からのアプローチ。発達のプロセスにおける行動の成熟を調べる発達要因からのアプローチ。どのような祖先型からその行動が出現したかを調べる系統進化要因からのアプローチの 4 つである。

これらの 4 つの研究分野は、組み合わせたり、総合したりするのが難しく、それぞれ単独に研究が進められがちである。だが、これらを総合して、全体像を知ることが重要であるのは言うまでもない。そういう意味では、P450 ではないが、ハタネズミの行動と脳内ホルモンに関する最新研究が、画期的な例であると長谷川氏が紹介してくれた。プレーリーハタネズミという種は、一夫一妻で、同じ繁殖相手と生涯社会的な絆を形成し、両親が子の世話をする。一方、近縁種のメドウハタネズミは、一夫多妻で、子の世話は雌のみが短期間する。両種は全く異なる行動をとるのだが、脳におけるバゾプレッシンというホルモンの働き方の違いが、この行動の差につながることがわかったのである。そして、その違いをもたらす遺伝子も見つかった。実験で、一夫多妻のメドウハタネズミの雄に、この遺伝子を入れてやると、この雄は浮気をしなくなり、子育てもするようになったという。遺伝子を持つことと、母だけで子育て可能な環境かどうか、食べ物が得やすい環境かどうかなどが影響し、2 種のハタネズミの種分化がもたらされたことが推測される。

大村氏は、「生物の進化や多様化に対する P450 の寄与に関する研究は、これまで医学、薬学分野における問題が主だった P450 の研究に、新たな視点を提供するに違いない」と、話を結んだ。

生物の形態上の進化は、それが古いものであっても、化石に残っていれば、私たちは知ることができる。ところが、体の機能や行動の進化は、少し前のものであっても、知るすべはあまりなかったようである。しかし、P450 のバリエーションの登場が、動植物の新たな代謝活性や機能の獲得を可能にし、その動植物の進化・多様化を進めてきたことが明らかになり、P450 には進化に関する古い記録が残されているとわかってきた。今後、P450 の研究を通して、生物の進化の研究にさらに新たな光が差し込むことだろう。 ■