

## メカノセンシティブチャネルの多機能性とその活用

橋本 賢一

生命体とは何かという問いに対してはさまざまな考え方があつたものの、「生命体の基本単位は細胞である」という言葉に疑問を持つ方は多くないであろう。細胞は細胞膜にて生命活動の場である内側と外側を明確に区別している。しかし、細胞は完全に独立した状態ではなく、細胞膜に存在するタンパク質の働きで絶えず細胞の内側と外側の物質をやり取りしている。したがって、細胞外環境の変化は生命活動に重大な影響を及ぼす。現在我々が観察することのできる生命体は、もともと原始地球に現れた共通祖先の末裔であり、この生命体は今日に至るまでの時間の中で遭遇してきたさまざまな細胞外環境の変化に対応する仕組みを獲得することで進化してきたと考えられている。細胞が生命活動を行う上でのストレスとなる環境の変化は、熱、乾燥、栄養素の欠乏など枚挙に遑がない。細胞外の浸透圧低下も大きなストレスとなる。細胞膜は疎水性の脂質により構成されているが、水を選択的に透過させるアクアポリンにより水分子は速やかに細胞の内側と外側を移動することができる。対して細胞内で代謝により合成される多くのイオン性分子は、容易に細胞膜の外側に拡散することができない。したがって土壌微生物の場合、降雨などによる細胞外環境の急激な浸透圧の低下は、水分子の細胞内への流入に伴う細胞の膨張を誘導する。この膨張が細胞膜の弾性限界を超えると細胞は破裂、死滅してしまう。メカノセンシティブチャネルは低浸透圧ストレスに対応する機能を担うチャネルタンパク質であることが知られている。このチャネルは同一サブユニットからなるペンタマーまたはヘプタマーであり、膜張力の上昇に伴い膜表面二次元方向に牽引されることで変形し、中央に孔を形成する。この孔を通して細胞内の $K^+$ 、グルタミン酸、トレハロースなどを細胞外へ拡散させること<sup>1)</sup>で細胞内の浸透圧を下げ、低浸透圧ストレスから細胞破裂を防ぐ安全弁として働く。

2007年、大腸菌におけるメカノセンシティブチャネルの一種である small-conductance mechanosensitive channel (MscS) と同源性のあるタンパク質 (MscCG) が *Corynebacterium glutamicum* によるグルタミン酸生産に大きく関与していることが報告された<sup>2)</sup>。 *C. glutamicum* は調味料として利用されるグルタミン酸を細胞外に直接蓄積する微生物として1956年に日本で単離され、現在なお工業的グルタミン酸生産に利用されている<sup>3)</sup>。この報告はメカノセンシティブチャネル (MscCG)

により細胞内で合成されたグルタミン酸が細胞外へ排出されることを示唆し、後にこのチャネルはATPなどを用いず、濃度勾配のみでグルタミン酸を通過させること、フェニルアラニン生産菌にこのチャネルを導入するとフェニルアラニン生産量が向上することが確認された<sup>4)</sup>。これらの報告から、MscCGはグルタミン酸以外の物質排出担体として活用できると考えることができる。また2014年、大腸菌におけるメジャーなメカノセンシティブチャネル4種をコードする遺伝子 (*mcsL*, *mcsS*, *mcsK*, *ybdG*) を欠損した株に対し、large-conductance mechanosensitive channel (MscL) をコードする遺伝子をプラスミドを用いて発現させた株では、結核の治療に用いられてきた抗生物質であるストレプトマイシンに対する感受性が向上することが報告された<sup>5)</sup>。この報告はメカノセンシティブチャネルを通してストレプトマイシンが細胞内へ侵入することを示唆している。このように、メカノセンシティブチャネルは低浸透圧ストレスに対する安全弁として働く単機能担体ではなく、物質排出担体、物質取込み担体としての機能も持つ多機能担体であると考えられる。

近年、環境低負荷型物質生産を行うための研究の一環として、合成生物学的に物質生産株を構築する試みが行われている。生産性向上のため、排出系の強化は重要なポイントであり、メカノセンシティブチャネルを物質排出担体として活用することで、目的物質生産性が向上することが予想される。また、メカノセンシティブチャネルを物質取込み担体として捉え、このチャネルの物質取り込み機構をターゲットとした新たな抗生物質の開発が可能となることも予想される。

すでに明確な機能が知られていたこのチャネルは、その多機能性が明らかとなることで有効活用法を我々にイメージさせた。今後さらなる機能解析が進むことで、さらに新しい活用法が開発されていくことが期待される。

- 1) Schleyer, M. *et al.*: *Arch. Microbiol.*, **160**, 424 (1993).
- 2) Nakamura, J. *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **73**, 4491 (2007).
- 3) ラインハート・レンネバーク著、小林達彦監修：バイオテクノロジーの教科書下、講談社 (2014).
- 4) Hashimoto, K. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **76**, 1422 (2012).
- 5) Iscla, I. *et al.*: *Nat. Commun.*, **5**, 4891 (2014).