

生物が陸上生活に適応するための分子メカニズムを発見
—海中から陸上へ、進化の謎の一端を解明—

ポイント

- ① 陸上では海中の数十倍から数千倍の活性酸素が存在する。
- ② 本研究では、陸上で高濃度の活性酸素に適応するための進化のメカニズムを発見した。
- ③ もしこの進化が起これなければ、動物の陸上生活は不可能だったと推測される。

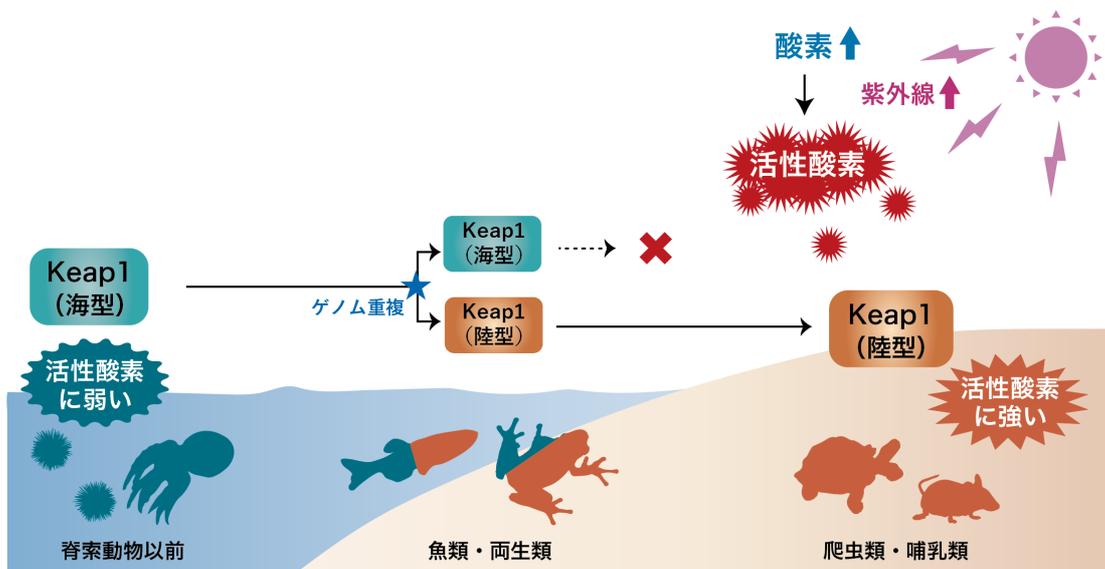
概要

生物は進化の過程で海中から陸上へ進出しましたが、陸上での生活に適応するために様々な変化が必要であったと推測されています。陸上では高濃度の酸素と太陽からの紫外線の影響により、生体に有害な活性酸素(※1)が発生します。このため陸上生物は活性酸素に対する防御機構を高める必要がありましたが、どのようなメカニズムでそれを達成したのかは長らく不明でした。

九州大学生体防御医学研究所の中山 敬一 主幹教授、弓本 佳苗 助教らの研究グループは、動物が陸上の高い活性酸素に適応するための進化のメカニズムを新たに発見しました。

活性酸素に対する防御機構には転写因子 Nrf2 が重要な役割を果たします。Nrf2 の量は Keap1 というユビキチンリガーゼ(※2)による分解によって巧妙に調節されています。本研究グループは、海中生物が所有する海型 Keap1 (Nrf2 分解活性が強い→Nrf2 が低い→活性酸素に弱い) が進化の過程でゲノム重複によって二つになり、そのうち一方が陸型 Keap1 (Nrf2 分解活性が弱い→Nrf2 が高い→活性酸素に強い) として残った結果、高い活性酸素存在下でも生存できるようになったことを突き止めました。そこで、本来の Keap1 (陸型) を人工的に Keap1 (海型) に置き換えた遺伝子改変マウスを作製し、これに太陽光レベルの紫外線を照射したところ、ほとんどが高活性酸素に耐えきれずに死んでしまいました。つまり、もし海型 Keap1 から陸型 Keap1 への遺伝子の進化が起これなければ、ヒトも含めた動物は陸上では生きられなかったことを示しています。

本研究結果は、どのように生物が海から陸への生活に適応したかに関して新たな知見を加えるものです。また、活性酸素はがんや老化・加齢性疾患の原因ともなることより、これらの疾患治療への応用が期待できます。本研究成果は米国の雑誌「Science Advances」に2023年5月20日(土)午前4時(日本時間)に掲載されました。



Keap1 の遺伝子進化が陸上環境への適応に必須だった

【研究の背景と経緯】

生物が水生環境から陸上環境へ移行することは、進化における重要な出来事の1つでした。生物の陸上への移行の理由の一つに、高い溶存酸素濃度が挙げられます。酸素を用いた好気性呼吸(※3)は酸素を用いない嫌気性呼吸(※4)よりもはるかに効率よくエネルギーを生産できるため、生物はより効率的に酸素を取り込める陸上に進出したと考えられています。しかし、酸素濃度が高いということはそれだけ生体に有害な活性酸素が発生する確率も高く、生物が陸上に進出する際には活性酸素に対する防御機構の進化が必要であったと考えられます。しかし、活性酸素防御機構の進化には、どのような遺伝子の変化が鍵になったのかは不明なままでした。

転写因子 Nrf2 は、抗酸化タンパク質(※5)の発現を誘導することにより、細胞を酸化的損傷から守る中心的な分子です。ユビキチンリガーゼ Keap1 は Nrf2 をユビキチン化して分解に導くことで活性酸素応答を抑制しています。つまり Nrf2 が高いと活性酸素に対する防御力が強くなります。Keap1 タンパク質は複合体型のユビキチンリガーゼの構成因子の1つであり、Cul3 タンパク質と結合して初めてユビキチン化機能を獲得します(図1)。

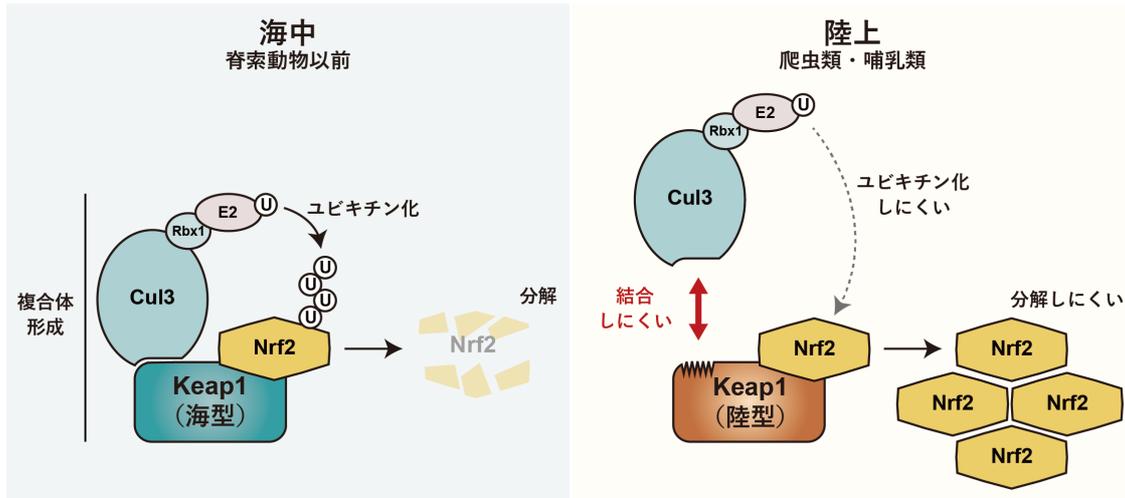


図1: 海型 Keap1 と陸型 Keap1 の機能の違い

【研究の内容と成果】

私たちは、ヒト Keap1 の Cul3 との結合が著しく弱く、そのため Nrf2 の分解活性が弱まり、結果として Nrf2 の量が増加することを見出しました(図1右)。この原因として、ヒト Keap1 分子の一部が特殊な形状をしているため、Cul3 と結合しにくいことがわかりました。進化的に Keap1 分子をたどってみると、脊索動物以前の生物の海型 Keap1 は Nrf2 の分解活性が強く、そのため Nrf2 の量も低く抑えられています(図1左)。しかし進化の過程でゲノム重複が起こり、魚類・両生類は海型と陸型の二つの Keap1 を保有し、さらに爬虫類以降の陸棲生物は陸型 Keap1 のみを保有していました。このことより、脊椎動物は陸上に進出する段階で海型 Keap1 を捨て、陸型 Keap1 を選択したことがわかります(図2)。つまり Keap1 は陸上に進出する際に Keap1 遺伝子を進化させ、Nrf2 の分解活性を弱めて Nrf2 の量を増やし、活性酸素に対して強い防御力を獲得したことがわかりました。

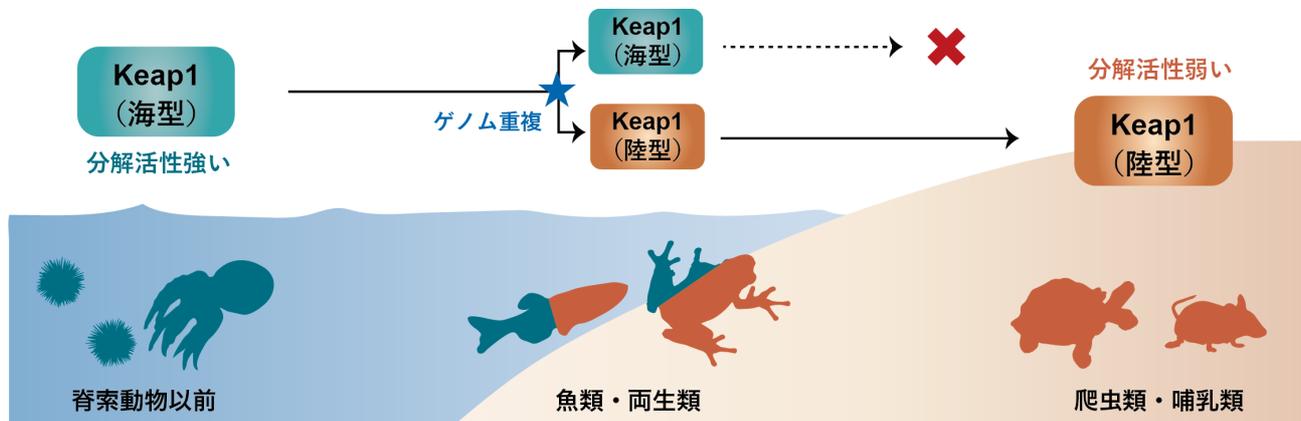


図2: 脊椎動物は陸上進出の際に陸型 Keap1 を選択した

なぜ脊椎動物は陸型 Keap1 を選択する必要があったのでしょうか？このことを知るために、本来の Keap1（陸型）を人工的に Keap1（海型）に置き換えた遺伝子改変マウスを作製しました。このマウスの新生児に太陽光と同レベルの紫外線を照射したところ、陸型 Keap1 を所有する正常マウスはほとんど死ななかったのに対し、海型 Keap1 を所有する遺伝子改変マウスは、発生した活性酸素を処理できずにそのほとんどが死んでしまいました（図3）。以上のことより、動物が太陽光レベルの紫外線に耐えるためには、Keap1 の海型から陸型への遺伝子進化が必須であることが示されました。

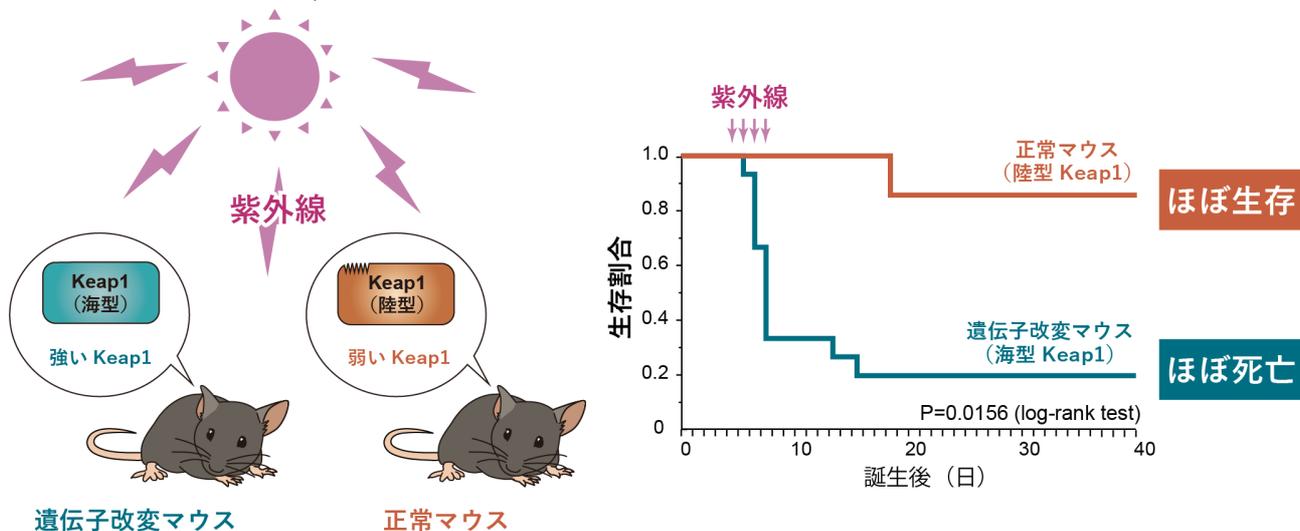


図3: 海型 Keap1 を持つマウスは太陽光レベルの UV により致死となる

【今後の展開】

本研究は、動物の陸上進出に伴う活性酸素適応に焦点を当てて解析をおこないました。Keap1-Nrf2 経路は活性酸素に加えて、陸上植物に含まれる多彩な有毒物質に対する防御経路でもあり、今回の発見はこれらの毒物に対する対抗策でもある可能性もあります。また Keap1-Nrf2 調節経路は、がん、神経変性疾患、心血管疾患、急性肺障害、加齢性疾患など様々な病態からの保護に重要な役割を果たしていることも知られており、今回の発見がこれらの疾患にどのように影響を与えているかの解明が待たれます。

【用語解説】

- (※1) 活性酸素： 大気中の酸素よりも活性化された酸素およびその関連分子で、酸素原子を含む反応性の高い化合物の総称です。適度なレベルの活性酸素は、細胞の正常な機能に必要な不可欠な役割を果たしていますが、過剰の活性酸素は細胞や組織を傷つけ、酸化ストレスを引き起こします。
- (※2) ユビキチンリガーゼ： タンパク質の特定の部位にユビキチンと呼ばれる小さなタンパク質を付加する酵素を指します。ユビキチンを付加されたタンパク質はプロテアソームという酵素により分解される運命をたどります。
- (※3) 好気性呼吸： 生物が酸素を利用して、有機物からエネルギーを産生する代謝の一種です。空気中の酸素を取り込んで、有機物を二酸化炭素と水に分解し、その過程で ATP というエネルギー源を産生します。
- (※4) 嫌気性呼吸： 酸素が存在しない、または極めて少ない環境下でエネルギーを産生する代謝の一種です。微生物などの生物が行っています。
- (※5) 抗酸化タンパク質： 活性酸素の産生を抑制したり、活性酸素により生じたダメージの修復・再生を促したりする働きを持つ一群のタンパク質のことです。

【謝辞】

本研究は科研費(JP18H05215・JP20K07592・JP19J40055)、JST・創発的研究支援事業(JPMJFR216G)の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Science Advances

タイトル：Molecular evolution of Keap1 was essential for adaptation of vertebrates to terrestrial life

著者名：Kanae Yumimoto, Shigeaki Sugiyama, Saori Motomura, Daisuke Takahashi, Keiichi I. Nakayama

DOI：10.1126/sciadv.adg2379

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授

中山 敬一（ナカヤマ ケイイチ）

TEL：092-642-6815 FAX：092-642-6819

Mail：nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp