

した細胞は次に RA によって有毛細胞へと分化誘導される。

(2) 傷害を受けた有毛細胞は可溶性因子を分泌して、コルチ器を構成する細胞の有糸分裂を促進する。分裂した細胞はやはり RA によって有毛細胞へと分化促進される。

これらの可溶性因子が何であるのか、興味ある課題である。もしそれが同定されれば、その因子と RA などの分化誘導因子を同時に投与して、傷害を受けたコルチ器を再生させる治療法への途が開かれる。

これからも、今まで想像もつかなかったような新しいレチノイドの作用が、種々の器官で次々と判明する可能性があり、興味深い。この分野の研究の一層の発展が期待される。

(東京医歯大医 第1解剖学 妹尾 春樹)

## 文 献

- 1) 志知 均: ビタミン学 I, 東京化学同人, 63-79 (1980)
- 2) 妹尾春樹: レチノイドと細胞外マトリックスの細胞生物学, 病態生理, 13, 168-175 (1994)
- 3) Blomhoff, R., Green, H. G., Berg, T., Norum, K. R.: Science, 250, 399-404 (1990)
- 4) 妹尾春樹・畑隆一郎: ビタミン, 印刷中(1994)
- 5) Lefebvre, P. P., Malgrange, B., Staecker, H., Moonen, G., Van De Water, T. R.: Science, 260, 692-695 (1993)
- 6) Bloom, W., Fawcett, D. W.: A Textbook of Histology, 11th ed., Saunders, 961-986 (1986)
- 7) Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. Watson, J. D.: Molecular Biology of the Cell, 2nd ed., Garland, 1059-1136 (1989)
- 8) Corwin, J. T.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 82, 3911-3915 (1985)
- 9) Corwin, J. T., Contanche, D. A.: Science, 240, 1772-1774 (1988)
- 10) Ryals, B. M., Rubel, E. W.: Science, 240, 1774-1775 (1988)
- 11) Represa, J., Sanchez, A., Miner, C., Lewis, J., Giraldez, F.: Development, 110, 1081-1090 (1990)
- 12) Dollé, P., Ruberte, E., Leroy, P., Morriss-Kay, G., Chambon, P.: Development, 110, 1133-1151 (1990)

## ピリドキサミン 5'-リン酸 (PMP) 依存性酵素

ビタミン B<sub>6</sub> 依存性酵素は、ピリドキサル酵素とも称されるように6種のビタミン B<sub>6</sub> 化合物のうちピリドキサル 5'-リン酸 (PLP) を補酵素とする酵素である。このうちアミノ基転移酵素においては、酵素

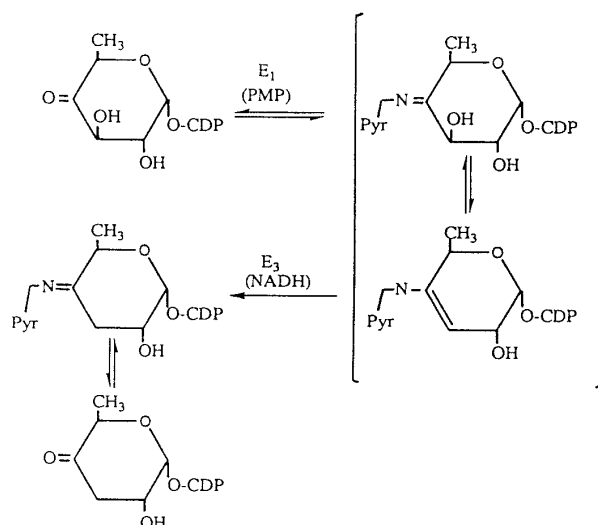
タンパク質に結合した PLP がアミノ基供与体との半反応によって PMP に変化し、この PMP がアミノ基受容体との半反応により PLP に再転換されることにより全反応が完結する。このため、アミノ基転移酵素は PMP 依存性であるとも見ることができが、一般に PMP に比べて PLP に対する親和力が格段に高く、PLP 型酵素として精製されるため、PMP 依存性酵素とはいわれない。

PMP が PLP への転換とは関係なく、すなわちアミノ基転移酵素反応以外の反応で補酵素としての機能を発揮する酵素を PMP 依存性酵素と称する。現在まで、唯一つの PMP 依存性酵素が報告されている。1972年に Gonzalez-Parque と Strominger<sup>1)</sup> によって報告された CDP-4-ケト-6-デオキシ-D-グルコース-3-デヒドラターゼ (図1の E<sub>1</sub>) である。本酵素は CDP-6-デオキシ- $\Delta^{3,4}$ -グルコシールレダクターゼ (E<sub>3</sub>) との共同作用により、CDP-4-ケト-6-デオキシ-D-グルコースから CDP-4-ケト-3,6-ジデオキシグルコースを生成する反応を触媒する。この 3,6-ジデオキシ糖は細菌 (特にグラム陰性菌) 細胞壁のリポ多糖中に見いだされる。

最近、Liu 等<sup>2)</sup>はこの E<sub>1</sub> が PMP を補酵素とするばかりではなくフェレドキシン型の [2Fe-2S] クラスターを含む興味深いタンパク質であることを示した。また、DNA 配列に基づいて本酵素の推定一次構造も明らかにした<sup>3)</sup>。

*Yersinia pseudotuberculosis* の  $\lambda$ gt 11 cDNA ライブラリーから E<sub>1</sub> をコードする遺伝子をクロー

図1. PMP 依存性酵素の反応



ニングした。この遺伝子を pUC プラスミドにサブクローニングし、大腸菌で大量発現させた。この大腸菌 45g から 1.3 g の  $E_1$  を精製した。精製された  $E_1$  は金属タンパク質の特徴である濃い褐色を呈していた。本酵素の吸収スペクトルは  $[2Fe-2S]$  クラスターの存在を示す吸収極大を与えた。さらに、 $E_1$  1 等量あたり、1.8 等量の鉄と 1.6 等量の  $S^{2-}$  が定量された。還元型の  $E_1$  はアドレノレドキシンやプチグレドキシンの還元型と同様の EPR シグナルを示した。これらの結果は  $E_1$  に  $[2Fe-2S]$  クラスターが存在していることをほぼ確実にした。さらに、この  $[2Fe-2S]$  クラスターを解離させたアポ型酵素は PMP と  $E_3$  を共存させても図 1 の生成物を生じなかったことから、この  $[2Fe-2S]$  クラスターが  $E_1$  の触媒機能に必須であることもわかった。

$E_1$  は現在のところ唯一の PMP 依存性酵素（ピリドキサミン酵素と呼ぶことにする）であることから、同じビタミン  $B_6$  酵素である PLP を補酵素とするピリドキサール酵素との関わり、特に反応機構の共通性に興味をもたれた。そこで、PMP の 4' 炭素に結合している 2 個の水素原子の脱離が proS 特異的であるか proR 特異的であるかが調べられた。 $E_1$  は proS 水素原子を特異的に脱離した<sup>4)</sup>。このことは本酵素に結合し、反応に関与する PMP はその Si 面が溶媒と接していることを示す。ピリドキサール酵素は 2, 3 の例外はあるものの大部分は proS 水素原子が脱離することが知られている。従って、 $E_1$  においてもピリドキサール酵素と同様の立体化学的機構で反応が進行しており、ピリドキサール酵素と共通の祖先型酵素から進化したことが示唆された。

ピリドキサール酵素のうち、どの反応特異性を示す酵素と類似しているか、次に問題となる。PMP 利用性の点からアミノ基転移酵素と相同性が高いことが予想される。事実、Liu ら<sup>3)</sup> は  $E_1$  がラットならびに大腸菌由来のアスパラギン酸アミノ基転移酵素と相同性を示すことを述べている。さらに彼らは、 $E_1$  の DNA 配列を元にして、データベースから相同性を示すタンパク質をコードする遺伝子を検索した。その結果、現在までその機能が明らかとなっていないタンパク質をコードしている 6 種の遺伝子が高い相同性を示すことがわかった。これらはいずれも抗生物質の生合成に関与する遺伝子であった。そして、これら抗生物質に共通しているのは、全てがアミノ糖を構成要素として含んでいることである。そこで Liu らは、これら 6 種

の遺伝子が、アミノ糖の合成に関与しているアミノ基転移酵素であることを提唱した。大橋ら<sup>5)</sup>によって、アミノ糖の生合成に関与するアミノ基転移酵素が既に報告されているので、この提唱は信憑性が高い。すなわち、 $E_1$  はピリドキサール酵素のうち糖代謝に関与するアミノ基転移酵素と相同性が高いと考えられる。

$E_1$  類似の、あるいは全く異なった反応を触媒するピリドキサミン酵素が真核細胞に存在するか否かは興味あるところである。動物細胞中には PLP と同等かそれ以上の濃度の PMP が存在している。興味深いピリドキサミン酵素が見いだされても不思議ではない。（高知大農 生物資源科学 八木 年晴）

## 文 献

- 1) Gonzalez-Porque, P., Strominger, J. L. : J. Biol. Chem., 247, 6748-6756 (1972)
- 2) Thorson, J. S., Liu, H.-w : J. Am. Chem. Soc., 115, 7539-7540 (1993)
- 3) Thorson, J. S., Lo, S. F., Liu, H.-w : J. Am. Chem. Soc., 115, 6993-6994 (1993)
- 4) Weigel, T. M., Miller, V. P., Liu, H.-w : Biochemistry, 31, 2140-2147 (1992)
- 5) Ohashi, H., Matsushashi, M., Matsushashi S. : J. Biol. Chem., 246, 2325-2330 (1971)

## ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ活性と哺乳動物の寿命との相関性

ポリ(ADP-リボシル)化反応は、constitutive enzyme によっても触媒されているが、DNA 鎖の切断によって誘導され、DNA 修復に至る最初のステップであることから、DNA 損傷から細胞を守る作用を有し、真核生物のタンパク質の翻訳後修飾として、近年非常に注目されている。この反応を触媒する酵素は、Poly(ADP-ribose) polymerase (EC 2.4.2.30, 以下 PARP と略す) であり、最近本酵素活性の強さと哺乳動物の寿命との間に強い正の相関のあることが報告されているので<sup>1), 2)</sup>、今回はそのことを中心に紹介する。

PARP は、多くの真核生物（哺乳動物、節足動物、軟体動物、植物やある種の単細胞生物—*Dictyostelium discoideum* と *Tetrahymena piriformis*）に、その存在が報告されているが、棘皮動物、線虫、酵母と原核生物には検出されていない。PARP の酵素化学的な面からの構造として、DNA 結合ドメイン、自己修飾ドメイン、触媒ドメイン (NAD<sup>+</sup>結合部位) を