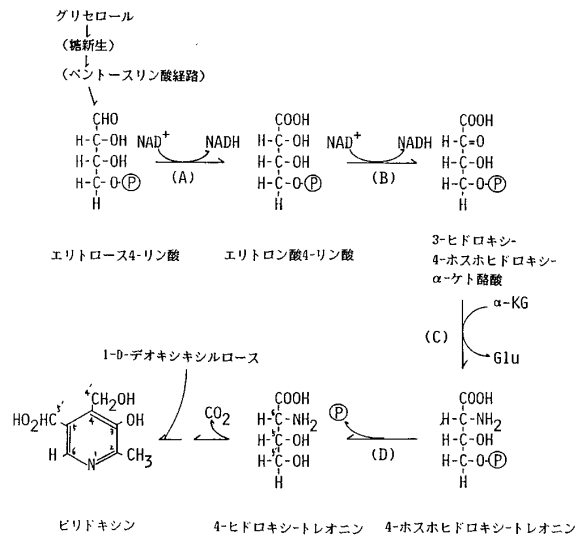


トピックス

大腸菌における新規ビタミン B₆ 生合成経路の推定

ビタミン B₆ (B₆) の生合成と代謝様式については、古くからトレーサー実験や変異体を用いる研究に基づいて活発な研究がなされ、大腸菌に関してだけでも少なくとも2種類の B₆ 生合成経路が推定された。これらについては谷 吉樹先生により総説¹⁾にまとめられている。ピリドキシン (PN) の生合成代謝中間体としてほぼ確認されているのはグリコールアルデヒドである。また比較的最近になって4-ヒドロキシトレオニン²⁾と D-1-キシルロース (もしくはその4-オキソ誘導体)³⁾がそれに加えられた。この4-ヒドロキシトレオニンはグリコールアルデヒドとグリシンから生成するものとされていたが、最近、Winkler とその共同実験者らはこの4-ヒドロキシトレオニンがエリトロース 4-リン酸からスキームに示すような一連の反応によって生ずることを提唱した⁴⁾。

この新規経路は、ホスホグリセリン酸から3-ホスホヒドロキシピルビン酸、3-ホスホセリンを経由してセリンが合成される経路と類似しており、実際のところ、このセリン合成経路を基礎として推定されている。この経路の推定の根拠となっているのは次の4項目である。①3-ホスホグリセリン酸デヒドロゲナーゼをコードする遺伝子 (SerA) とエリロン酸デヒドロゲナーゼの遺伝子 (PdxB) の DNA 配列の比較からこれら酵素が相同的であり、似通った反応を触媒すると考えられること。②セリンと4-ヒドロキシトレオニンが構造類似体であること。③ホスホセリントランスアミナーゼをコードする遺伝子 (SerC) がセリンのみならず PN の生合成に関与することが示されたこと。④この経路の初発の反応であるエリトロース 4-リン酸デヒドロゲナーゼの活性が大腸菌の粗抽出液中に見いだされたこと。これらの項目のうち①については Pdx 遺伝子欠損株において、欠損したエリロン酸デヒドロゲナーゼに代って3-ホスホグリセリン酸デヒドロゲナーゼがスキーム中の (B) の反応を部分的に代行できることから支持された。③については SerC 遺伝子の異なった3カ所に挿入突然変異を起こした場合、これらの変異株ではセリンだけではなく



- (A): エリトロース4-リン酸デヒドロゲナーゼ (遺伝子, E4PD)
 (B): エリロン酸4-リン酸デヒドロゲナーゼ (PdxB)
 (C): ホスホセリントランスアミナーゼ (SerC)
 (D): ホスファターゼ (?)

PN に対する要求性がみられることから支持された。

この推定経路は今までに報告されたトレーサー実験ともよく一致する。特に標識されたグリセロール骨格の PN への取り込みについてはグリセロールが糖新生経路でグルコース 6-リン酸 (G6P) となり、この G6P がペントースリン酸経路によってエリトロース 4-リン酸となると考えればうまく説明できる。PN のピリジン環の窒素がグルタミン酸に由来し、グルタミン酸の炭素骨格は PN のピリジン環には持ち込まれないことも判る。さらにチアミンが PN の生合成に要求されるというよく知られた事実は、ペントースリン酸経路中のトランスケターゼ反応の関与を想定すれば無理なく説明される。

われわれは大腸菌菌体内における B₆ の B₆ 酵素間の分配様式の解明にあたって、Winkler 博士より PdxB 遺伝子欠損株を分与していただき、本菌について B₆ の生合成能を調べた。その結果、この欠損株における B₆ の生合成能は間違いなく非常に低下しており、ペプトン-ブイヨン培地での生育でも培地に PN を添加しなければ最適の生育が見られなかった。

今回提唱された PN の合成経路は非常に確度が高いと思われるが、PN 合成経路として確立されるにはまだ成されなければならないことが多く残されている。この経路に関与する酵素の各々について性質を明らかにすることや、新規のトレーサー実験などである。さらに、この新規経路は以前から提唱されているグリコールアルデヒドとグリシンからの PN 生合成経路を否定するものではなく、大腸菌体内では二つの PN 合成経路が分枝経路として機能していると考えられる。従って、これら二つの経路の関連性等に関して、今後詳細な検討が望まれる。

(高知大農 農芸化学 八木 年晴)

文 献

- 1) 谷 吉樹: ビタミン学 (II) 142-151 (1980)
- 2) Dempsey, W.B.: *E. coli* and *S. typhimurium*: cellular and molecular biology, pp. 539-543 (1987)
- 3) Hill, R.E., Sayer, B.G., Spenser, I.D.: *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1916-1917 (1989)
- 4) Lam, H-M., Winkler, M.E.: *J. Bacteriol.*, **172**, 6518-6528 (1990)

ペラグラはナイアシン欠乏か

ペラグラは中毒や伝染性の病気ではなく、摂取する食事と関係があり (この発見にはビタミン B₁ 欠乏である脚気 (beriberi) に関する知識がヒントになっている), 新鮮な動物性タンパク質や豆類タンパク質 (すなわち良質のタンパク質) を与えるとペラグラが治癒することが1916年に Goldberger ら¹⁾によって報告された。その後の研究により、彼らはペラグラはある種の栄養素の欠乏によって発生すると考えるに至り、この栄養素を抗ペラグラ因子 (P-P 因子) と呼んだ²⁾。抗ペラグラ因子は、1937年に Elvehjem ら³⁾によって Eastman Kodak Company から市販されていたニコチン酸 (以下 NiA) を黒舌病で苦しんでいるイヌ (ヒトのペラグラに相当) に 30mg/日投与すると、食欲が直ちに戻り、体重も増加しはじめ、下痢も止まり、黒舌病も治癒したことおよび1938年に Spies ら⁴⁾によってペラグラが NiA 投与 (投与量は現在の所要量から考えると、かなり多くむしろ薬理的な量である。) によって治癒した (11例中8名が回復) ことから、NiA である可能性が報告された。さらに Koehn と Elvehjem⁵⁾が肝臓から抗ペラグラ因子を単離し、これがニコチンアミドであることを明らかに

した。以来、米国においては、徐々にペラグラは NiA もしくはニコチンアミドの欠乏症といわれるようになり、今日に至っている。わが国も米国と同じように考えている研究者が多いと思われる。しかし、イギリスの Bender ら⁷⁾によれば、ヨーロッパではペラグラは一つの栄養素の欠乏で起こるとは考えられていないそうである。

ペラグラの発生は、トウモロコシの消費と深い関係があるといわれている。このことは1735年にはじめてペラグラを独立の疾患として報告したスペインの Casar も気がついていたそうである⁶⁾。なお、Casar はこの病気を「Mal de la Rosa (バラ病)」と呼んだ。ペラグラという名前は1771年にイタリアの Frapolli によってイタリア語の「pelle (皮膚)」と「agra (荒い)」から作られた。一般的には、トウモロコシとペラグラとの発生との関連はトウモロコシ中の NiA がヒトでは利用できない形で存在していること⁸⁾および NiA の前駆体であるトリプトファン含量が少ないこと⁹⁾とされている。

また中南米では多量のトウモロコシを食べているのに、ペラグラの発生があまり認められないのは、トウモロコシをアルカリ処理するためであるとされている (アルカリ処理により、結合型の NiA は遊離型となり、ヒトが利用できる形となる)⁸⁾。しかし、1960年インドの Gopalan グループは¹⁰⁾、インドでみられるペラグラの発生の起因を調べる過程で、NiA やトリプトファンそのものの摂取量よりも、アミノ酸インバランスによってペラグラが引き起こされている可能性を示唆した。すなわち、コメ、小麦、トウモロコシ、モロコシ (Jowar) の NiA およびトリプトファン含量は大差ないが、ペラグラの発生と関係のあるトウモロコシおよびモロコシはロイシン含量が高く、このことがペラグラの発生と関係のあることを示唆した。その後、多くの研究者が追試したが、インド以外ではロイシン過剰に起因するトリプトファン-ニコチンアミドの変換率の低下は認められなかった¹¹⁾。なお Gopalan らは¹²⁾、中南米でトウモロコシを多食していてもペラグラが発生しにくい原因の一つに NiA を含むコーヒを多飲することをあげている。

また Gopalan らは¹²⁾、品種改良によってできたロイシン含量の低い Opaque-2 というトウモロコシではペラグラは発生しにくいことを報告している。Carpenter らは¹³⁾トウモロコシでも収穫の時期によって、利用できない NiA 含量が異なることを報告している。