

Title	生体内カルボニル化合物の生化学的研究－D－エリスロース4－リン酸代謝酵素－
Author(s)	寺田, 知行
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35100
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	寺 田 知 行
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 7 1 4 3 号
学位授与の日付	昭 和 61 年 3 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	生体内カルボニル化合物の生化学的研究 —D-エリスロース4-リン酸代謝酵素—
論文審査委員	(主査) 教授 近藤 雅臣 (副査) 教授 岩田平太郎 教授 三浦 喜温 教授 内田 驍

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、生体内カルボニル化合物の一つである D-エリスロース4-リン酸のアクティブなアルデヒド基を代謝解毒する酵素に関するものである。

生体に普遍的に存在する糖アルデヒドが、タンパク質や DNA と結合したり、糖アルデヒドに由来するラジカルや過酸化物が DNA 鎖を切断するなど、種々の有害作用を示し、それがひいては、老化、発癌あるいは糖尿病の合併症の原因となる可能性が多数報告されている。一般に糖は、閉環、オリゴマーの形成あるいは水和により、アルデヒド基をほとんど遊離していない。しかし、そうした中であって、わずかに存在するアルデヒド基がこのような毒作用発現の本体になる。現在行なわれている糖アルデヒドの有害作用の研究は、ほとんどが D-グルコースに関するものであるが、それによると D-グルコースの遊離アルデヒド基は極くわずかである。この極くわずかの遊離アルデヒド基によって、徐々に毒作用が惹起される。今回、著者のとりあげた D-エリスロース4-リン酸は、その遊離アルデヒド基が、D-グルコースのそれに比べ数千倍にも達し、生体内で、毒性を発現する可能性は十分予測し得る。事実、D-エリスロース4-リン酸が、種々の酵素阻害を示すことが報告されている。

もともと D-エリスロース4-リン酸は、生体内においてペントースリン酸経路で生成するものの、その大部分は、トランスケターゼあるいはトランスアルドラーゼの触媒作用を受けて解糖系の糖リン酸エステルとして回収される。一方、D-エリスロース4-リン酸の還元成績体であるテトリトールが、ヒト尿中に、日に、100 mg 近くも排泄されているという報告があり、その成因について関心が寄せられていた。そうした折、ケトテトロースを特異的に還元する D-エリスロース還元酵素がウシおよびニワトリ肝臓に見出され、D-エリスロース4-リン酸の還元的代謝経路が推定されるにいたった。そこ

で著者は、ウシ肝臓を材料として、D-エリスロース4-リン酸のアクティブなアルデヒド基の代謝解毒という立場からこれを代謝する酵素の検索を行なった。その結果、D-エリスロース4-リン酸をD-エリスロース4-リン酸へ異性化する酵素およびNADPHを補酵素としてD-エリスロース4-リン酸を還元する酵素を見出し単離精製することに成功した。

第一章において、ウシ肝臓の、D-エリスロース4-リン酸異性化酵素およびD-エリスロース4-リン酸還元酵素（それぞれ仮称）の精製を述べた。両酵素とも比較的簡便な方法によって電気泳動的に単一にまで精製することができ、かつ、細胞内のシトゾルに局在することを明らかにした。

第二章において、D-エリスロース4-リン酸異性化酵素の性状を示した本酵素は酸性タンパク質で、熱に比較的安定な二量体構造を有する。基質特異性は、アルドースに関するかぎり、テトロース4-リン酸を基質とすること、また、ケトペントース5-リン酸も基質になることがわかった。後者の反応はエピメリゼーションであり前者の反応より著しく速やかであった。

第三章において、D-エリスロース4-リン酸異性化酵素の反応生成物を検討した。その結果、アルドース・アルドース相互のエピメリゼーションとアルドース・ケトース相互のイソメリゼーションの両反応を触媒することを見出した。すなわちテトロース4-リン酸のイソメリゼーションとエピメリゼーションが、酵素の同一活性部位で、同時に起こっている可能性が示唆され、他の糖の異性化酵素とは異なり、極めて特異な酵素であることが明らかになった。このことは新しく考案した重水素化ホウ素ナトリウムをもちいるGC/MS法によって明らかになったが、GC/MS法はまた新しいテトロース相互の分別定量法でもある。

第四章において、D-エリスロース4-リン酸還元酵素の諸性質について述べている。本酵素は比較的高いプロリン含量を有し単量体酵素である。NADPHを補酵素として、D-エリスロース4-リン酸のみならず他の多くのカルボニル化合物を還元する酵素で、特に芳香族アルデヒドに対して、高い親和性を示した。また、種々の薬物をはじめ、生体内有機酸など様々な化合物によって強い阻害をうける。

以上の知見より、D-エリスロース4-リン酸が、D-エリスロース4-リン酸異性化酵素によりD-エリスロース4-リン酸に変換され、D-エリスロース還元酵素の触媒反応を経て、スレイトールに還元される経路と、D-エリスロース4-リン酸が、D-エリスロース4-リン酸還元酵素により直接還元されて、エリスリトールを生成する2つの経路が新しく推定されるにいたった。この新しい2つの経路と従来のペントースリン酸経路により、生体内カルボニル化合物の一つであるD-エリスロース4-リン酸は、そのアクティブなアルデヒド基が代謝除去されていると推察され、今回明らかにした両酵素の有する生理的意義は、極めて大きいと考える。

論文の審査結果の要旨

生体内カルボニル化合物の一つである D-エリスロース 4-リン酸のアクティブなアルデヒド基を代謝解毒する酵素に関する研究を行い、還元酵素および異性化酵素の存在を証明し、これらを単離することに成功した。そして、異性化酵素は、テトロース 4-リン酸を基質としたとき、アルドース・アルドースの相互エピメリゼーションと、アルドース・ケトースの相互イソメリゼーションの両反応を触媒する性質を有すること、還元酵素は high- K_m 型アルデヒド還元酵素に属することを明らかにした。このほか、両酵素の物理化学的、タンパク質化学的特性を明らかにした。これらの成果は生体内のアルデヒド解毒機構の一端を解明したものであり、薬学博士の称号を授与するに値する業績であると判定した。