

## あまり知られていないグルタミン酸脱水素酵素の細胞機能の多様性

富田 武郎

グルタミン酸脱水素酵素GDHは、グルタミン酸と2-オキソグルタル酸・アンモニアの可逆的な反応を触媒する。70年程前に発見された古くから知られている酵素であり、一般には細胞内のグルタミン酸代謝、アンモニア濃度維持に関わっていると考えられている。

生物工学的にもっとも有名なGDHはグルタミン酸発酵菌である *Corynebacterium glutamicum* 由来のGDH (CgGDH) であろう。グルタミン酸発酵については精力的に研究されており、巧妙な分泌機構があることがよく知られている。CgGDHはグルタミン酸生合成の最終ステップを触媒する酵素であるが、細菌では珍しくNADP(H)を使うことに加え、グルタミン酸を合成する活性が非常に強いという性質を持ち<sup>1)</sup>、このことがグルタミン酸発酵の成立に不可欠である。

多くの細菌由来のGDHは50 kDa程度のサブユニットが会合したホモ6量体構造を有する。触媒ドメインとスクレオチド結合ドメインからなる比較的シンプルな構造であり、アロステリック調節は存在しないと言われている。一方、哺乳類由来のGDHはスクレオチド結合ドメインの中に軸ヘリックスとアンテナヘリックスと呼ばれる挿入配列が存在し、これらを介してスクレオチド(GTP, ADP)による活性調節を受ける。その調節は複雑であり、他にもNADHやロイシン、パルミトイルCoAによるアロステリック調節、さらにはサーチュインタンパク質(SIRT4)によるADPリポシル化によっても調節を受けることが知られている<sup>2)</sup>。哺乳類のGDH (GDH1)は多くの組織で発現しており、膵臓ではATP感受性カリウムイオンチャンネルを介したシステムによりインスリン分泌の促進を行っている一方、肝臓ではグルタミン酸の代謝によるアンモニア産生に関わると考えられている。GDHの脱制御変異により高インスリン・高アンモニア血症が引き起こされることからわかってきた。一方、ヒトや大型類人猿(ゴリラ、テナガザルなど)の高等動物は遺伝子重複によりGDH2というアイソザイムを持つことが知られている<sup>3)</sup>。GDH2はGDH1と類似した酵素学的性質を持つがアロステリックエフェクターに対する感受性が異なり、主に脳で特異的に発現している。このことからGDH2は神経伝達物質であるグルタミン酸の分解・再生に関わるとされている。GDH1, GDH2共に高等生物の複雑な生命現象の調

節に関わっており、その詳細な分子メカニズムの解明が期待されている。

ところで、前述の通り細菌のGDHはアロステリック調節を受けないとされてきたが最近、高度好熱菌 *Thermus thermophilus* のGDH (*Tt*GDH) がロイシンによって活性化を受けることが発見された<sup>4)</sup>。 *Tt*GDHは他の細菌と同様シンプルなドメイン構造を持つが、互いに相同性を持つGdhA, GdhBサブユニットからなるヘテロ6量体構造を持つ。GdhBが触媒の本体として働く一方、GdhAは活性を持たない調節サブユニットとして働く。結晶構造解析からGdhA, GdhBサブユニットの境界面にロイシンが結合することがわかった<sup>5)</sup>。このロイシン結合サイトのアミノ酸残基は他の細菌のGDHには保存されていないものの、不思議なことにヒトなどのGDHでは保存されており、部位特異的変異実験からヒトなどのGDHでも同じロイシン結合サイトが存在することが実証された。ロイシンによるGDH活性化の生物学的意義は *Thermus* においてもヒトにおいてもわかっておらず、今後の研究が期待される。

近年、さまざまな生物で活性本体以外のドメインを持つGDHが発見されつつある。α-プロテオバクテリアの一種 *Caulobacter crescentus* は異なるタイプの娘細胞を生み出す非対称な細胞分裂を行うため、細胞分裂研究のモデル生物の一つとされている。 *C. crescentus* 由来のGDHは細胞分裂において中心的な役割を担うFtsZタンパク質と直接相互作用し、その機能調節を担うことが明らかにされた<sup>6)</sup>。この調節においては、GDHに基質が供給されて変換活性を示すことが重要であり、GDHが細胞の栄養状態を感知して、細胞分裂の調節をしていることが示された。

古くに発見され、固定観念からその機能がグルタミン酸代謝やアンモニアバランスの維持であると決めつけてしまいがちなGDHであるが、その知られざる重要な細胞機能はまだ多くありそうである。

- 1) Tomita, T. *et al.*: *FEBS Lett.*, **591**, 1611 (2017).
- 2) Li, M. *et al.*: *Neurochem. Int.*, **59**, 445 (2011).
- 3) Burki, F. *et al.*: *Nat. Genet.*, **36**, 1061 (2004).
- 4) Tomita, T. *et al.*: *Microbiology*, **156**, 3801 (2010).
- 5) Tomita, T. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **286**, 37406 (2011).
- 6) Beaufay, F. *et al.*: *EMBO J.*, **34**, 1786 (2015).