

活性型ビタミンB₆・PLPの新たな能力

山本 啓介

街のドラッグストアに行くと、サプリメントの棚にさまざまな商品が売られている。「脂肪燃焼」「血液さらさら」「うるおい美白」「快眠サポート」などなど、消費者の購買意欲をくすぐる謳い文句を引っさげて、年々、その品揃えは拡大している印象である。

しかし、これらの商品の昔ながらのメインプレーヤーがビタミン類であることは、衆目の一致するところであろう。ビタミンとは、Wikipediaを参照すると「生物の生存・生育に微量に必要な栄養素のうち、その生物の体内で十分な量を合成できない炭水化物・タンパク質・脂質以外の有機化合物の総称」と紹介されている¹⁾。この中で、ビタミンB群に含まれる化合物はいずれも補酵素の前駆体となる物質である。補酵素とは、あたかも「酵素を助ける分子」のような印象の命名だが、化学的見地に立てば、実は補酵素こそが化学反応の中心的役割を担っている。

ビタミンB₆の場合、その活性型はピリドキサル5-リン酸(Pyridoxal 5'-phosphate, PLP)という物質である。この補酵素は、アミノ酸α位のラセミ化(例：アラニンラセマーゼ)やC_α-C_β結合の開裂(例：セリンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ)、β位水酸基の脱水(例：

スレオニン脱水酵素)やγ位の酸素原子のβ位への転移(例：スレオニンシンターゼ)など、多様な化学反応に関与する(図1A)。各反応の詳細な分子メカニズムは別記事²⁾に譲るが、同一分子がこれほど多様な化学反応を触媒できることには心惹かれる。

最近、Marchandらの報告³⁾により多様なPLPによるアミノ酸代謝反応に新たな一例が加わった。彼らは、*Streptomyces cattleya*が産生するプロパルギルグリシン(propargylglycine, Pra)などの末端アルキン含有アミノ酸の生合成経路を同定した(図1B)。この生合成経路はリジンを出発物質として3段階を経てPraを生成するが、その最終工程がPLP依存的な酵素反応であることが分かった。この反応はγ位脱離反応の一種であり、塩素原子が脱離することで生じるアレン中間体が異性化することでPraが生じると推定されている。

アルキンはアジド基(-N₃)をパートナーとして、「クリック反応」の基質となる⁴⁾。この反応は糖やアミノ酸などの生体成分の存在下でも選択的に行うことができるため、生体中のタンパク質に蛍光物質や薬剤を連結させ、標識化や創薬研究などに用いられている。タンパク質にアルキンを導入する場合、これまではアルキンを有するアミノ酸を外部から添加する必要があったが、本代謝系を利用できればその必要はなくなる。実際、MarchandらはPraをタンパク質に導入し蛍光ラベル化することに成功している。この例では非特異的なラベル化であったが、Praを位置選択的に導入できるシステムが見いだされれば⁵⁾、細胞内で生合成させたPraを目的タンパク質の目的箇所に選択的に導入することも可能となるかもしれない(なお、PraがPLP依存的な酵素の阻害剤として知られている点には要注意)。

Marchandらの報告は、自然界に存在するPLP依存的な酵素反応の新たなレパートリーを見いだしたという一発見に止まらず、この新規反応を含む代謝系は応用研究にも利用が期待される知見である。

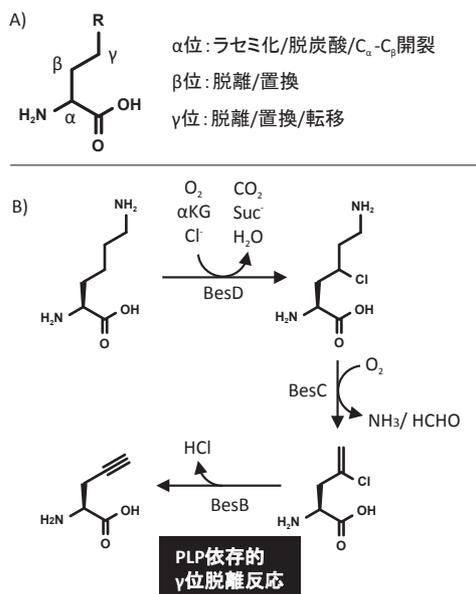


図1. A) PLPが関与するアミノ酸代謝反応の反応点および反応の種類, B) Marchandらが報告したPra生合成経路. BesB酵素により、PLP依存的にγ位の塩化物イオンが脱離しPraが生成する(αKG: α-ketoglutarate, Suc: Succinate).

- 1) Wikipedia: <https://ja.wikipedia.org/wiki/ビタミン> (2019/07/04).
- 2) Chem-Station: <https://www.chem-station.com/blog/2017/03/plp.html> (2019/07/04).
- 3) Marchand, J. A. *et al.*: *Nature*, **567**, 420 (2019).
- 4) Sletten, E. M. and Bertozzi, C. R.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **48**, 6974 (2009).
- 5) Greiss, S. and Chin, J. W.: *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 14196 (2011).