

**研究詳細**

脊椎動物の祖先（円口類）の酵素のメカニズムからヒトの病気を考える  
（病気を進化の視点からアプローチ）

東邦大学薬学部薬学総合教育センター・薬学総合実験部門

西口 慶一

乳酸脱水素酵素(lactate dehydrogenase: LDH)は解糖系の最終段階の酵素で、ほとんど全ての細胞に存在する。細胞の可溶性分画に存在するため、細胞の障害に直接もしくはリンパを通して間接的に血管内に流入する、いわゆる遊出酵素である。AおよびBの2種類のサブユニットからなる4量体であるため、5種類のアイソザイムを形成する(図1)。これらは各細胞・組織や、嫌気条件により特異的なパターンを示すので、LDH総活性、アイソザイム分析が、損傷臓器の診断の目的で臨床検査に用いられている。



図1. LDHのアイソザイム構造とその電気泳動パターン

LDH遺伝子の変異し、アミノ酸の置換により生じる遺伝性のサブユニット変異が報告されている(Lys6Glu, Asp320Val, Lys220Glu, および Arg314Cys)。しかし、そのアミノ酸置換によるアイソザイム変異のメカニズムについては十分ではない。近年の分子生物学の研究により、LDHのアミノ酸の役割が少しずつ解ってきた。His195のイミダゾール基のプロトンが、基質ピルビン酸のカルボニル基の炭素原子と酸素原子とに協奏的に転移することでL-乳酸が生成する。この時に基質の分極化に3つのアミノ酸(Arg171, Arg109, Asp168)が働いている。また、活性部位ループ(アミノ酸98-111)は、基質の結合状態と非結合状態ではその立体的位置が異なる。Asp53はNADの認識に重要な働きをしている。また、Gln102は、基質の特異性に重要な役割をしている。しかし、これらのデータはまだ十分とは言えない。そこで我々は、もっとも下等脊椎動物である円口類の3つの種(ヌタウナギ、クロヌタウナギ、ムラサキヌタウナギ)のLDH-Aに着目しその構造と機能を解析したところ、わずか6つのアミノ酸(6,10,20,156,269および341)しか違いがないがその耐圧性に大きな違いがあることを明らかにした(図2)<sup>1,2)</sup>。

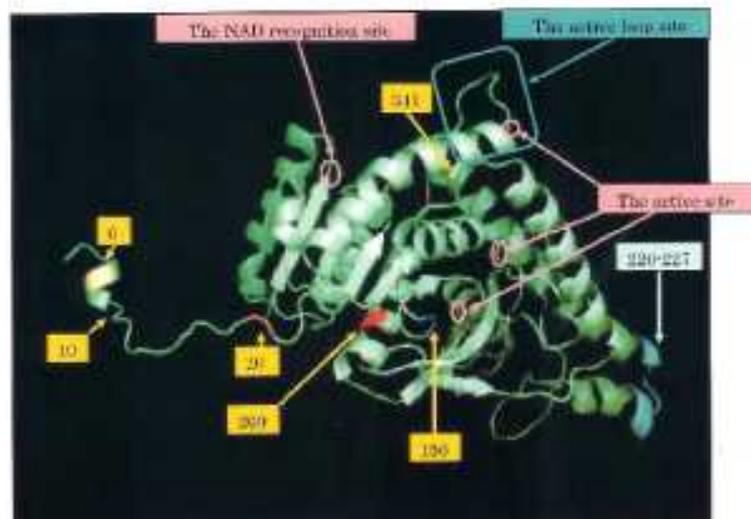


図2. 円口類LDH-Aの立体構造

6つのアミノ酸(6,10,20,156,269および341)が3種の円口類LDH-Aで異なっていた。

また、この耐圧性は、4量体が単量体に解離するときの耐圧性によるものであり、6 および 10 のアミノ酸の関与が示唆された。この部位はヒトの LDH 疾患の部位であるため、円口類 LDH サブユニットの形成メカニズムを解明することにより、ヒトの LDH 疾患の解明につながる可能性が出てきた。

偶然、円口類を採取しているトラップの中にゲンゲを発見し、外見の特徴と 16S rRNA の配列から新種であることが分った。このゲンゲをナツシマチョウジャゲンゲ (*Andriashevia natsushimae*) と命名した (図3)<sup>3)</sup>。深海(855 m)で生息するこのゲンゲ LDH の働きも現在、調べている。



図3. 新種のナツシマチョウジャゲンゲ  
(*Andriashevia natsushimae*)

体長 6.81 cm。胸鰭がなく胴体が丸いなどが特徴

共同研究者

\* 東邦大学理学部

岡田 光正、大島 範子、内田 朗、佐藤 浩之、久保田 宗一郎、多留 聖典、森上 需、伊藤 展枝

\* 海洋研究開発機構・極限環境生物圏研究センター

阿部 文快、三輪 哲也、加藤 千秋、佐藤 孝子

\* 広島大学大学院理学研究科

安井 金也

参考論文

- 1) Yoshikazu Nishiguchi (2008) Evolutionary implications of lactate dehydrogenases (LDHs) of hagfishes compared to lampreys: LDH cDNA sequences from *Eptatretus burgeri*, *Paromyxine atami* and *Eptatretus okinowanus*. *Zoological Science* 25: 475-479
- 2) Yoshikazu Nishiguchi, Tetsuya Miwa, Fumiyo Abe (2008) Pressure-adaptive differences in lactate dehydrogenases of three hagfishes: *Eptatretus burgeri*, *Paromyxine atami*, and *Eptatretus okinowanus*. *Extremophiles* 12:477-480
- 3) Yoshikazu Nishiguchi, Souichirou Kubota, Tetsuya Miwa, Mitsumasa Okada (2009) Characterization of *Andriashevia natsushimae*, a new species of celpout (Pisces, Perciformes: Zoarceidae) from Sagami Bay, Japan, and its phylogenetic status as inferred from 16S rRNA. *Journal of Japanese Society for Extremophiles*. in press