

日本栄養食糧学会 平成 23 年度 学会賞受賞講演

## 分岐鎖アミノ酸代謝の調節機構

下村 吉治 (名古屋大学大学院生命農学研究科 教授)

分岐鎖アミノ酸 (branched-chain amino acids (BCAA) : ロイシン、イソロイシン、バリン) は、必須アミノ酸であるため、ヒトを含めた哺乳動物の体内ではその分解系のみが存在する。ここでは、BCAA 分解系 (代謝系) 律速酵素の基本的な活性調節機構および動物の生理状態に対応したその酵素の活性調節について、講演者等の研究を中心に紹介する。

### 【BCAA 分解系】

BCAA 分解系 (代謝系) は、ほぼ全てミトコンドリアに存在し、最初の 2 つのステップは 3 つの BCAA に共通であり、この分解系の大きな特徴を示す反応である (Figure 1)。第一ステップは、BCAA アミノ基転移酵素 (branched-chain aminotransferase: BCAT) による BCAA の可逆的なアミノ基転移反応である。第二ステップは、分岐鎖  $\alpha$ -ケト酸脱水素酵素複合体 (branched-chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase complex: BCKDC) による分岐鎖  $\alpha$ -ケト酸の不可逆的な酸化的脱炭酸反応である。さらに、以下に述べるように、BCKDC は特異的キナーゼ (branched-chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase kinase (BDK)) による酵素タンパク質のリン酸化により活性調節されることが明らかにされた。これらの事実より、第二ステップの酵素活性調節機構が BCAA 代謝を調節するとされている。

BCKDC の活性調節機構に関する初期の研究において、ラット肝臓と心臓より BDK の精製が試みられた。その結果、44 kDa の単一のタンパク質が精製さ

れ、BDK が同定された。次いで、BDK 遺伝子がクローニングされ、これはミトコンドリアのタンパク質キナーゼとして初めてクローニングされた遺伝子であった。この BDK 遺伝子のクローニングは、ピルビン酸脱水素酵素複合体 (pyruvate dehydrogenase complex: PDC) に特異的なキナーゼ (PDK) のクローニングにも発展し、現在では4つの PDK アイソザイムの存在が明らかにされた。

さらに、BDK の存在形態に関する研究において、BDK が BCKDC に結合して存在する結合型と結合していない遊離型として存在することが明らかにされ、BCKDC は BDK の結合型酵素量に依存して活性調節 (抑制) されることが判明した。これらの酵素化学的研究に基づいて、栄養状態および疾病状態における BCAA 代謝調節のメカニズムが解明されつつある。

#### 【ホルモンによる BCAA 代謝の調節】

ラットを用いたホルモンによる BCAA 代謝調節の研究において、エストロゲンは肝臓の結合型 BDK を増加し BCKDC 活性を低下するので、BCAA 代謝を抑制することが示唆された。この所見は、BCAA 代謝の雌雄差を説明すると考えられる。また、ラットの甲状腺ホルモン処理によっても、同様の機構により BCAA 代謝が抑制されることも明らかにされた。

一方、我々の知見ではないが、グルココルチコイドは BDK の発現を抑制することが明らかにされ、それは BCKDC 活性の上昇と対応することが示された。この所見は、BCAA が糖新生の基質として利用されることを示唆している。また、インスリンはグルココルチコイドの作用とは逆に BDK の発現を促進することが明らかにされたので、BCAA 代謝を抑制すると考えられる。

### 【栄養と運動による BCAA 代謝の調節】

ラットに高タンパク質食を摂取させると、肝臓において BDK を BCKDC から解離して BCKDC を活性化し BCAA 代謝を促進すること、一方、低タンパク質食を摂取させると逆の機構で BCAA 代謝を抑制することが明らかにされた。

BCAA 代謝の臓器特異性に関連する研究では、ラットの肝臓に比べて骨格筋では BDK の結合型が多く存在するため、安静の正常な状態では骨格筋の BCAA 代謝能はかなり低いことが明らかにされた。この骨格筋における BCAA 代謝の抑制は、筋肉におけるタンパク質合成の促進に重要であることが示唆された。

ラットにおける筋収縮活動（運動）は、骨格筋のみならず肝臓においても BCKDC 活性を著しく上昇することが認められた。この複合体活性化の機構も結合型 BDK の減少により説明できることも証明された。これらは、運動により BCAA 代謝が促進される機構であると考えられる。

### 【BCAA 代謝と疾病】

BCAA 代謝に対する疾病の影響に関するラットを用いた研究では、肝硬変により結合型 BDK が減少し BCKDC が活性化されるため、肝硬変では BCAA 代謝が促進されることが判明した。この所見は、肝硬変患者における血漿 BCAA 濃度の低下を説明すると考えられる。一方、2型糖尿病ラットにおける高インスリン血症では、結合型 BDK が増加し BCKDC 活性が低下するため、BCAA 代謝が抑制されて血漿 BCAA 濃度が増加する傾向にあることが示唆された。

以上のように、BDK による BCKDC の活性調節に関する研究により、BCAA 代謝調節機構の多くの部分が明らかにされた。

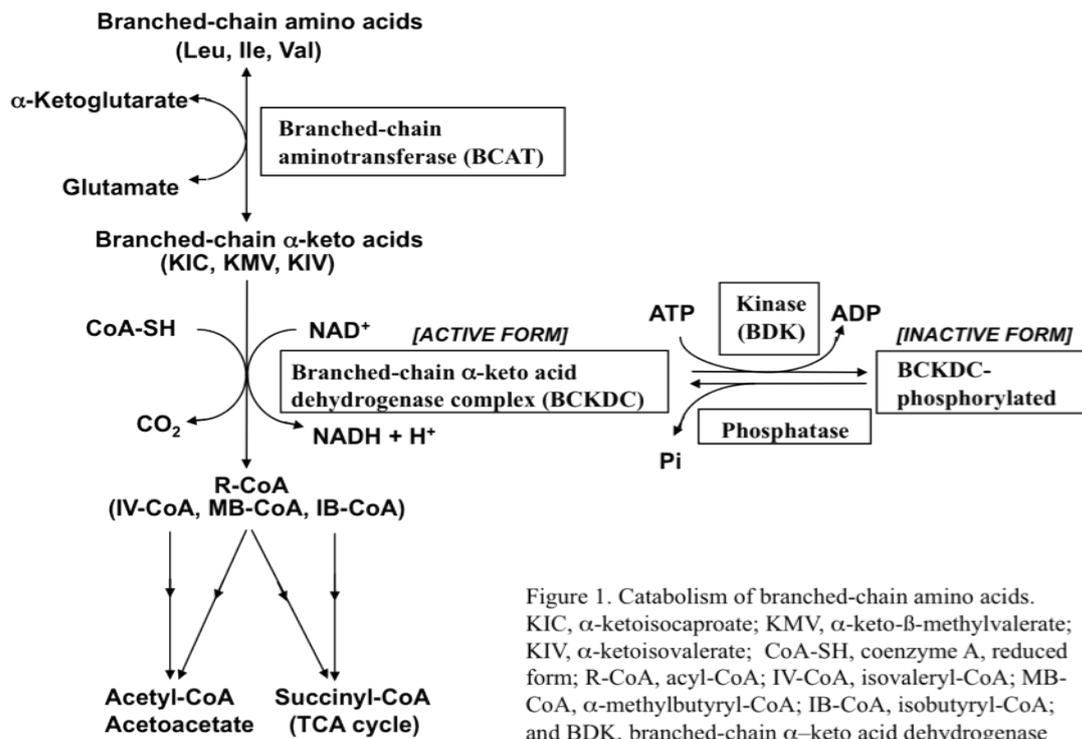


Figure 1. Catabolism of branched-chain amino acids. KIC,  $\alpha$ -ketoisocaproate; KMV,  $\alpha$ -keto- $\beta$ -methylvalerate; KIV,  $\alpha$ -ketoisovalerate; CoA-SH, coenzyme A, reduced form; R-CoA, acyl-CoA; IV-CoA, isovaleryl-CoA; MB-CoA,  $\alpha$ -methylbutyryl-CoA; IB-CoA, isobutyryl-CoA; and BDK, branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase kinase.

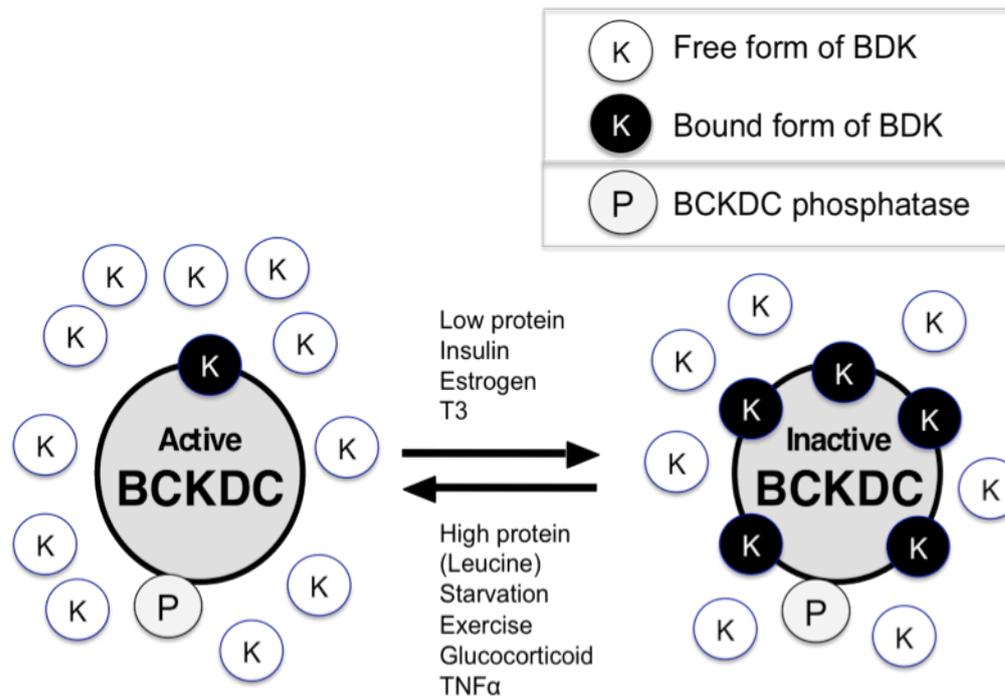


Figure 2. Regulation of BCKDC by the bound form of BDK