

γ-グルタミルペプチドの分布、機能および生産

岡山大学工学部生物応用工学科 富田憲史

γ-グルタミルペプチドはグルタミン酸のγ位のカルボキシル基とアミノ酸、ペプチド、アミンなどのアミノ基が結合したペプチドであり、生物界に広く存在している。γ-グルタミルペプチドはγ-グルタミルトランスペプチダーゼという酵素の作用によりグルタミンやグルタチオンなどのγ-グルタミル基がアミノ酸、ペプチド、アミンなどへ転移されて生成する。植物やキノコからは70種類以上のγ-グルタミルペプチドが単離されている。これらのγ-グルタミルペプチドの機能についてはまだ不明な点が多いが、植物体内におけるアミノ酸の特殊な貯蔵形態ではないかといわれている。また細胞膜を通してのアミノ酸輸送に関与している可能性もある。さらに植物やキノコのγ-グルタミルペプチドには生理活性物質の前駆体となるものもある。たとえばマッシュルームに含まれるγ-グルタミルパラヒドロキシアニリンは菌体内でチロシナーゼにより酸化されて赤色物質に変わる。これを重合させると抗腫瘍活性を示す。¹⁾タマネギ²⁾やシイタケ³⁾に含まれる含硫γ-グルタミルペプチドはいずれも植物体内あるいは菌体内でγ-グルタミルトランスペプチダーゼにより水解された後C-S リアーゼにより分解されて独特の香気をもった物質に変化する。テアニン(γ-グルタミルエチルアミド)⁴⁾は緑茶の旨味成分である。

一方、動物組織においても多くの種類のγ-グルタミルペプチドが見いだされている。これらも細胞膜を通してのアミノ酸輸送に関与しているともいわれている。哺乳動物の脳にも多くの種類のγ-グルタミルペプチドが存在し、神経伝達に関与していると考えられている。

γ-グルタミルペプチドの中で最もよく知られているのがグルタチオン(γ-グルタミルシステイニルグリシン)である。グルタチオンは動物、植物、酵母菌体などに存在し、酵素のSH基を維持する機能や解毒機能を有している。

γ-グルタミルペプチドを生成する酵素であるγ-グルタミルトランスペプチダーゼは動物組織、植物、細菌、キノコから単離され、諸性質が明らかにされている。しかしながらカビのγ-グルタミルトランスペプチダーゼについてはごく最近まで報告がなかった。著者らは食品醸造に用いられるカビのγ-グルタミルトランスペプチダーゼについてスクリーニングを行い、ロックホールチーズ製造に用いられる青カビ、*Penicillium roqueforti* IFO 4622 株に強力な活性を見いだした。そこで本菌の小麦フスマ麴を調製し、その水抽出液に含まれるγ-グルタミルトランスペプチダーゼによりL-グルタミンとタウリンを基質にしてγ-グルタミルタウリンを収率43%で合成した。⁵⁾本物質はタウリン様あるいはビタミンA様の生理活性を示すほか、放射線耐性の増強にも役立つ。⁶⁾しかしながらこの有用物質は動物の脳や副甲状腺に微量しか存在せず、大量生産が困難であるため医薬品としてひろく用いられるには至っていない。著者らの青カビを用いた合成法の利点は安全性の保証されている菌株を用いて、しかも安価な小麦フスマを培地とし、簡単に酵素を得ていることである。さらにγ-グルタミルタウリンの収率が高いのも好都合である。このような利点は医薬品の製造にとってきわめて重要である。

γ-グルタミルペプチドの医薬面への応用ということでは、薬理効果を有する水難溶性物質にγ-グルタミル基を導入しγ-グルタミルペプチドの形にして溶解度を増大させてその薬理効果の増大を計る試みがある。たとえば大腸菌のγ-グルタミルトランスペプチダーゼを利用してパーキンソン氏病の特効薬であるDOPA(3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン)にγ-グルタミル基を導入し、γ-グルタミルDOPAの合成に成功した例⁷⁾がある。

生物界には多くの種類のγ-グルタミルペプチドが存在しており、有用なものが数多く発見されるであろう。さらに、それらの利用面でも新しい展開があるだろう。しかしながら、その存在意義が解明されていないものも多く存在し、興味はつきない。

1) Vogel, F. S. *et al.*: *American Journal of Pathology*, **78**, 33 (1975).

2) Kupiecki, F. P. *et al.*: *Acta. Chem. Scand.*, **14**, 1913 (1960).

3) Yasumoto, K. *et al.*: *Agric. Biol. Chem.*, **35**, 2509 (1971).

4) Sakato, Y.: *Nippon Nogei Kagaku Kaishi*, **23**, 262 (1950).

5) Tomita, K. *et al.*: *Agric. Biol. Chem.*, **53**, 3239 (1989).

6) Feuer, L. *et al.*: *Proc. of the Third International Conference on Nuclear Methods in Environmental and Energy Research*. Missouri Univ., Columbia, Mo., Oct. pp. 10-13 (1977).

7) Kumagai, H. *et al.*: *Agric. Biol. Chem.*, **52**, 1741 (1988).