

エステラーゼと共に40年（最終回）

1. エステラーゼの分類法

エステラーゼの古典的な分類は1953年に Aldridge が提唱し現在でも用いられている。彼はエステラーゼを有機リン剤 (OP) との反応性の違いから、A エステラーゼ, B エステラーゼ, C エステラーゼの3種に分類した。A エステラーゼは OP の分解酵素、B エステラーゼは OP により阻害される酵素、C エステラーゼは A,B,の何れにも属さないものである。A エステラーゼとしては Paraoxonase, B エステラーゼとしては Acetylcholinesterase, Carboxylesterase, Butyrylcholinesterase(Cholinesterase)などが良く知られている。

A エステラーゼは、OP により阻害されないが、p-chloromercuribenzoic acid(PCMB) の様な水銀化合物の SH 基が反応することにより阻害される。逆に、B エステラーゼは OP により阻害されるが PCMB では阻害されない。その後、1966年に Augustinsson は、A エステラーゼと B エステラーゼの最も大きな違いは、前者はその活性部位にシステイン残基をもっているのに対して、後者はセリン残基をもっていることであると主張した。この仮説は、その後の研究により、B エステラーゼには当てはまるが A エステラーゼでは必ずしも当てはまらなかった。例えば、ヒトの paraoxonase の唯一の活性部位であるシステイン残基(Cys238)の活性部位、セリンやアラニンに置換されても触媒活性は消失しないことが報告されている。

Aldridge の分類は単に OP に対する感受性の差で分類したものであり、分子レベルの研究が進んだ今日ではもはや古典的な分類法と考えられている。Carboxylesterase (CES) は最近まで基質特異性や pI 値等の差に基づいて分類されていた。しかし、その後の広範な研究が進むにつれて、この様な分類では説明が混乱するケースが多く発表された。例えば、複数の CES について基質特異性の重複があり、また、CES 分子中の glycoprotein が電気泳動上で異なる pI 値を示す multiple band を示すことが報告された。

私どもは40年間における成果と、関連文献からのデータから、1998年に分子レベルでの類似性に基づく新分類法を提案した(Satoh and Hosokawa, 1998) (Table 1)。各分子種の塩基配列の類似性に基づいて、CES は CES1, CES2, CES3, CES4 の4ファミリーに分類された。これは系統発生的分析 Phylogenetic analysis によるものである (Fig. 1)。この分類によると、CES1 には human liver HU1 と Human brain hBr1, hBr2, hBr3 が含まれる。また、Human HU3 と intestine HSICE は CES2 に分類される。

AChE と CES はそのアミノ酸配列から約30%のホモロジーがあり、serine enzyme としての相同性を示している (Table 2)。また、これらを含む多くのセリン酵素は、そのタンパク構造から α, β -fold protein と称する superfamily に属している (Satoh et al, 2002)。したがって、各種エステラーゼはその分子特異性によりかなり相同性の高いものと、必ずしもそうでもないものがある。さらに、CES の様に生体の至る所に分布しているがそれらの生理的役割が未だ不明なものも少なくない。

2. おわりに

本シリーズでは4回にわたってこれまでのエステラーゼ研究の概要を紹介した。

エステラーゼという用語は薬理学、生化学のみならず医学、薬学の研究領域では古くから知られているが、その本質については意外な程知られていない。薬物動態の研究においても、P450 の様に膨大な研究人口が世界中にいるわけでもなく、いたって地味な作業である。しかし、ここ10年の間にその研究が飛躍的に発展した。その理由としては、各種酵素の分子レベルでの研究が技術的に驚く程進んだことによる。RTPCR の技術もその一つであり、多くの分子種の発見やその遺伝子構造の解析、さらには発現調節機構がかなり解明に貢献している。P450 研究に20年遅れてスタートしたエステラーゼの研究が、ようやく先が見えてきたところである。今後、この領域の研究が益々発展することを希望したい。最後に、本シリーズを DMPK に掲載するに当たってご配慮を頂いた本誌ニュースレター編集委員長の玉井郁己教授に感謝する。

文献

1. Satoh T, and Hosokawa M(1998): The mammalian carboxylesteases: From molecules to functions-*Annu. Rev. Pharmacol. and Toxicol.* 38, 257-288.
2. Satoh, T., Taylor, P., Bosron, W.B., Sanghani, S.P., Hosokawa, M. and LaDu, B.N.(2002): Current Progress on esterases: From molecular structure to function. *Drug Metab. Dispos.* 30: 488-493.