

# 第10回 窒素を含むアミノ酸以外の化合物の代謝

日紫喜 光良

# 講義項目

- ①カテコラミンなどの代謝
  - カテコラミン
  - ヒスタミン
  - セロトニン
  - テトラヒドロビオプテリン( $\text{BH}_4$ )の役割
- ②ヘムの合成
- ③ヘムの分解
- ④核酸の構造と代謝

# カテコラミン

- ドーパミン、エピネフリン(アドレナリン)、ノルエピネフリンなど。
  - ドーパミン、エピネフリン: 神経伝達物質
  - エピネフリン、ノルエピネフリン: 副腎髄質で生成されるホルモン
- エピネフリン、ノルエピネフリンの機能
  - グリコーゲンやトリアシルグリセロールの分解を促進する。
  - 血圧や心拍数を上昇させる。

# ①カテコラミンなどの代謝

- カテコラミン←チロシンから
- ヒスタミン←ヒスチジンから
- セロトニン←トリプトファンから

合成にはテトラヒドロビオプテリン( $BH_4$ )を必要とする。

カテコラミン、セロトニン: MAO(モノアミンオキシダーゼ)で分解される

# カテコラミンの生成

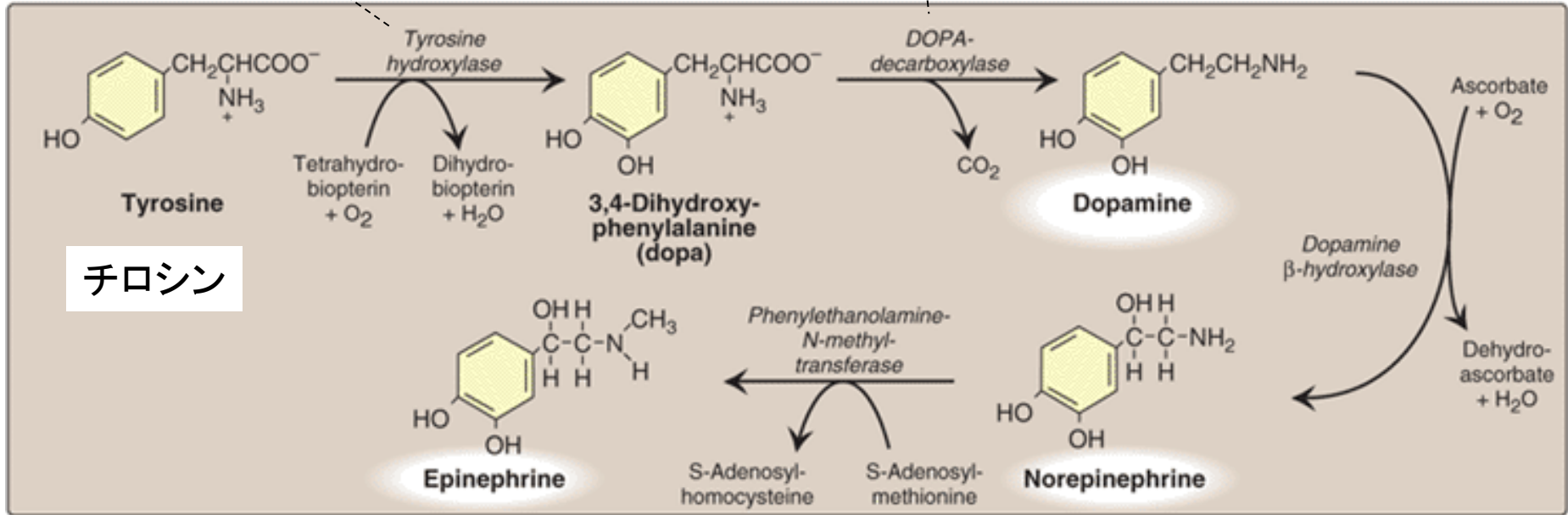
チロシン  
ヒドロキ  
シラーゼ

(テトラヒドロビオプテリン  
を要する)

DOPA-デカルボキシラーゼ

ドーパ

ドーパミン



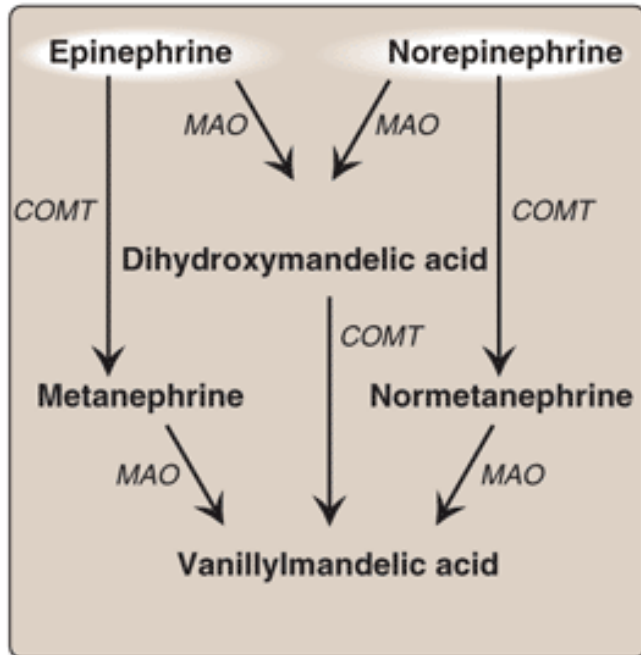
チロシン

エピネフリン

ノルエピネフリン

パーキンソン病:ドーパミン産生細胞の減少によるドーパミンの不足。治療として、L-ドーパを補充する。

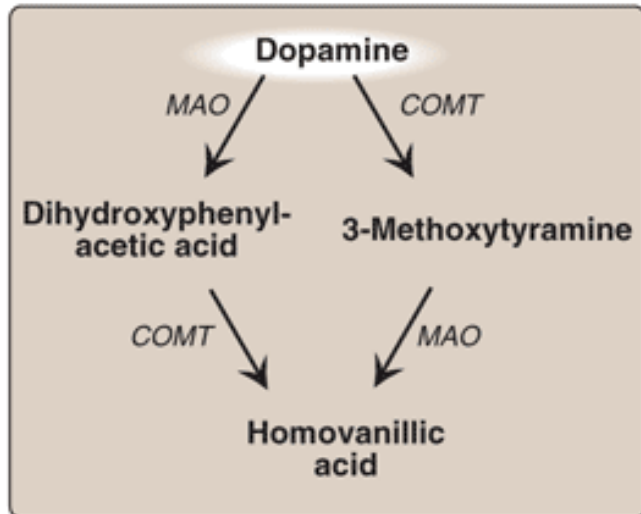
# カテコラミンの分解



MAO: モノアミノオキシダーゼ

COMT: カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ

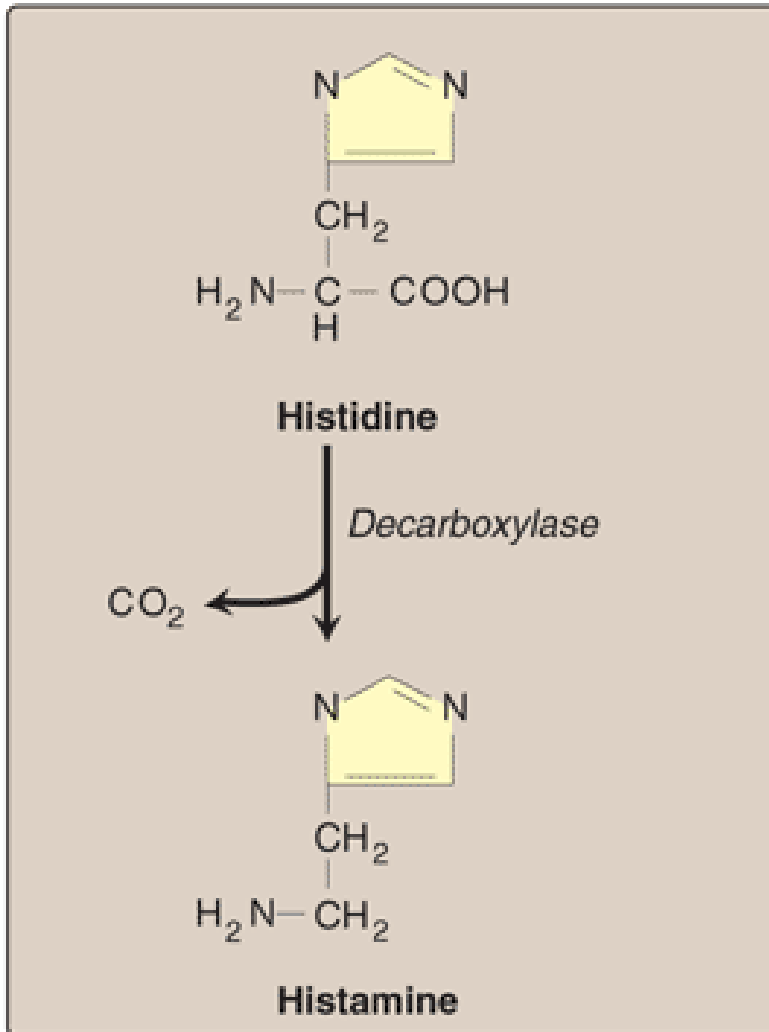
MAO阻害剤: 神経伝達物質の分解を阻害することによって、ノルエピネフリン、セロトニンレセプターをもつ神経のはたらきを亢進→抗うつ効果



# ヒスタミン

- さまざまな効果をもつ化学的メッセンジャー
  - アレルギー・炎症反応
  - 胃酸分泌
  - 神経伝達物質
- ヒスチジンの脱炭酸反応で生成
  - ピリドキサルリン酸を必要とする。

# ヒスタミンの生成



ヒスチジン

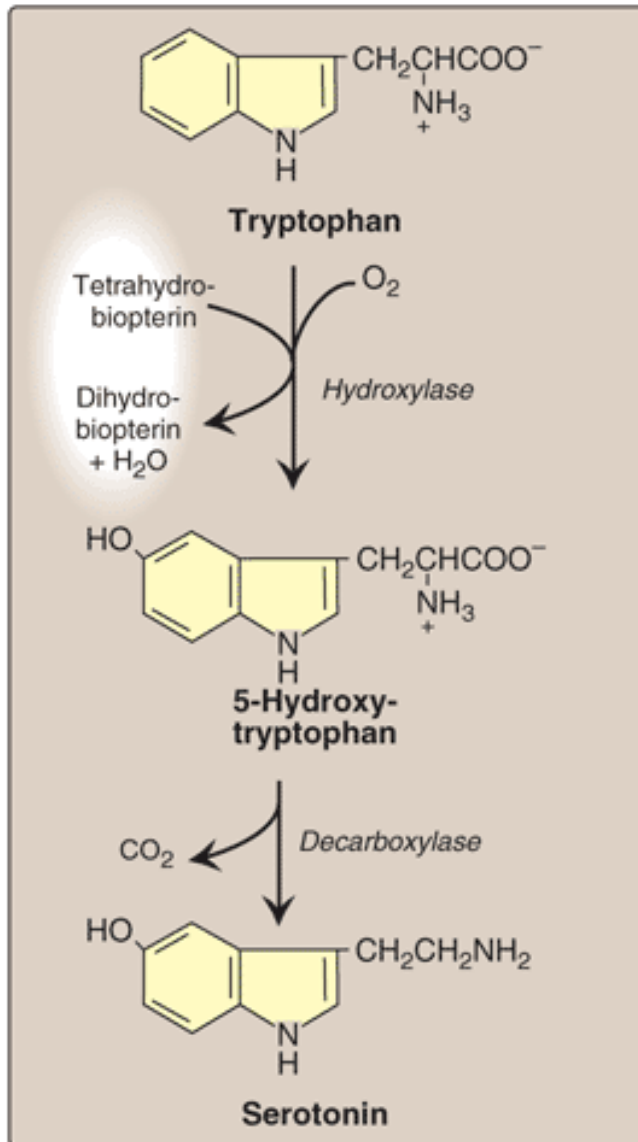
デカルボキシラーゼ

ヒスタミン



# セロトニンの生成

セロトニンは、小腸の粘膜にもっとも多く、次いで中枢神経系に、存在する。神経伝達物質としてはたらく。



トリプトファン

ヒドロキシラーゼ(テトラヒドロビオ  
プテリンを要する)

5-ヒドロキシトリプトファン

デカルボキシラーゼ

セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン, 5-HT)

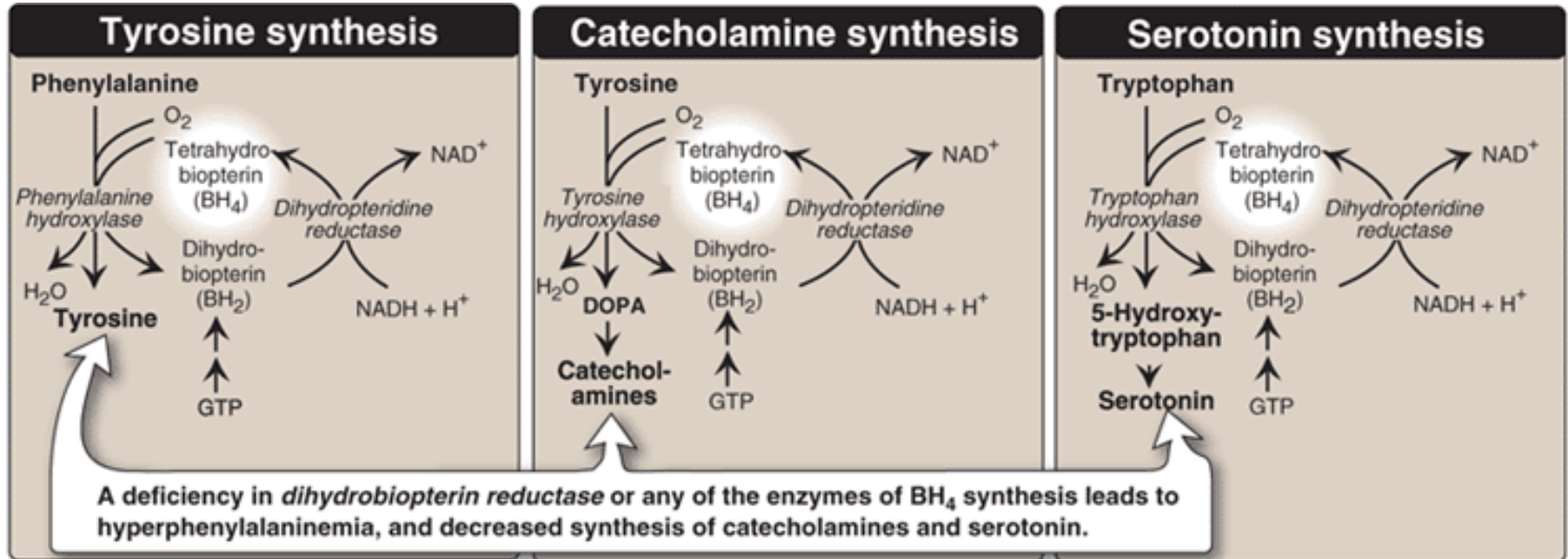
MAOによって分解される

# テトラヒドロビオプテリン(BH<sub>4</sub>)が関与する反応

## チロシン合成

## カテコラミン合成

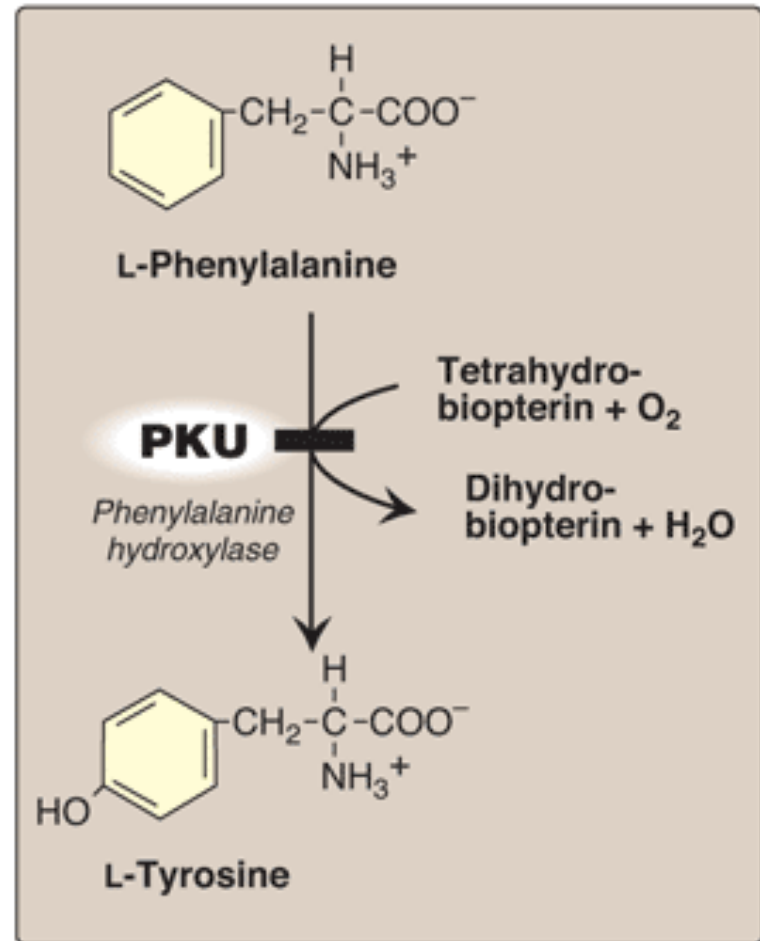
## セロトニン合成



ジヒドロビオプテリンレダクターゼあるいはBH<sub>4</sub>合成を司るいかなる酵素の欠損も、高フェニルアラニン血症ならびにカテコラミン・セロトニンの合成低下をもたらす。

# BH<sub>4</sub>がかかわる反応の例

- フェニルアラニン(必須アミノ酸)からチロシンを生成する反応
- フェニルアラニンヒドロキシラーゼ
  - テトラヒドロビオプテリンが補酵素として必要
  - 欠損症: フェニルケトン尿症 (PKU)



# フェニルケトン尿症 (PKU)

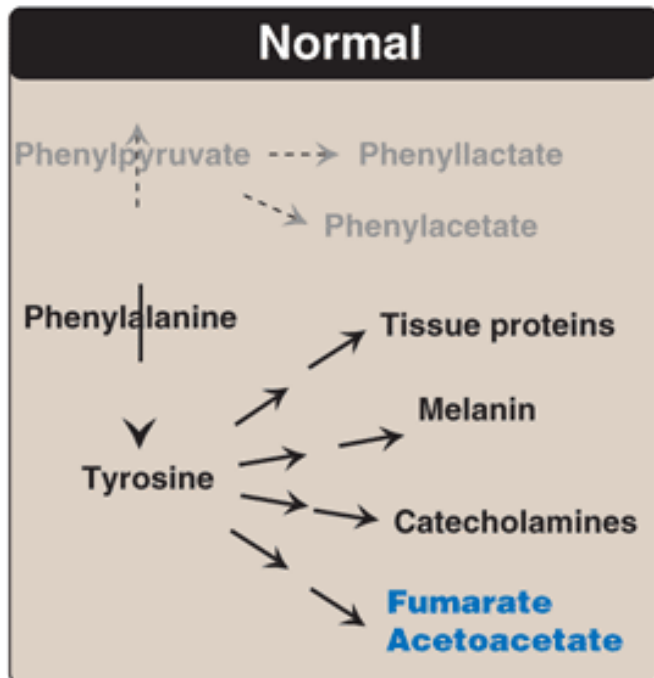
- フェニルアラニンヒドロキシラーゼ (PAH) の変異・欠損
  - 400種類以上の変異が知られている
- 1/15, 000出生の発症率: 先天性アミノ酸代謝異常で最も高頻度
- 世界中の国々で、スクリーニング検査の対象

# PKUの症状

- 高フェニルアラニン血症
  - その結果、正常ではほとんど検出できないフェニルアラニンの代謝物が大量に発生
  - スクリーニングは、24～48時間以降に実施（胎児期には母体で処理）
- 中枢神経症状
  - 精神発達遅滞（スクリーニングプログラムの普及の結果、典型的な症状を有する患者は激減した）
- 色素減少症
  - チロシンを原料としてメラニン（色素）がつくられる。
    - チロシナーゼ
  - フェニルアラニンがチロシナーゼを競争的に阻害

# PKUでの代謝

正常



フェニルケトン尿症

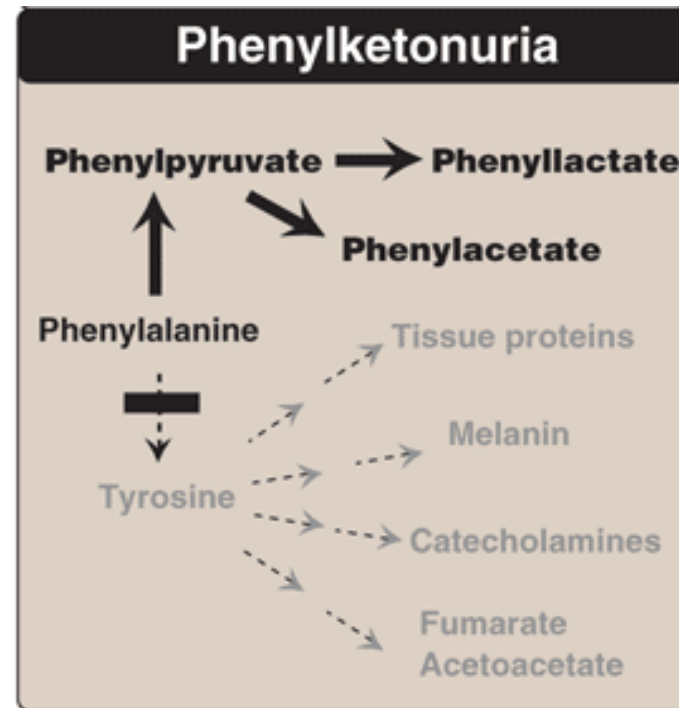


図20. 17

フェニルピルビン酸を生成→フェニル乳酸、フェニル酢酸も生成

尿に独特の臭い

# PKUの治療

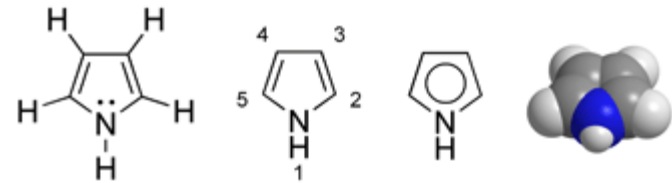
- 出生後ただちにフェニルアラニン制限食開始
  - ほとんどの自然界のタンパク質にフェニルアラニンが含まれる
- 一部のPKUにはテトラヒドロビオプテリンが有効
- チロシンの補給
- アスパルテーム(人口甘味料)の摂取不可(フェニルアラニンを含む)
- 一生にわたって治療が必要

## ②ヘムの合成(ポルフィリン代謝)

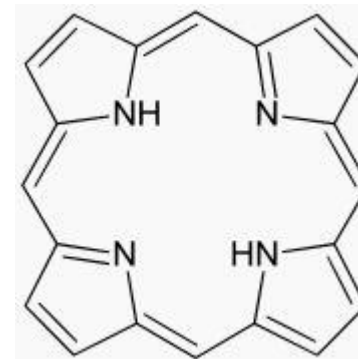


# ポルフィリンとは

- ピロール環が4つ環状に結合してできた構造(ポルフィリン環)を含む物質



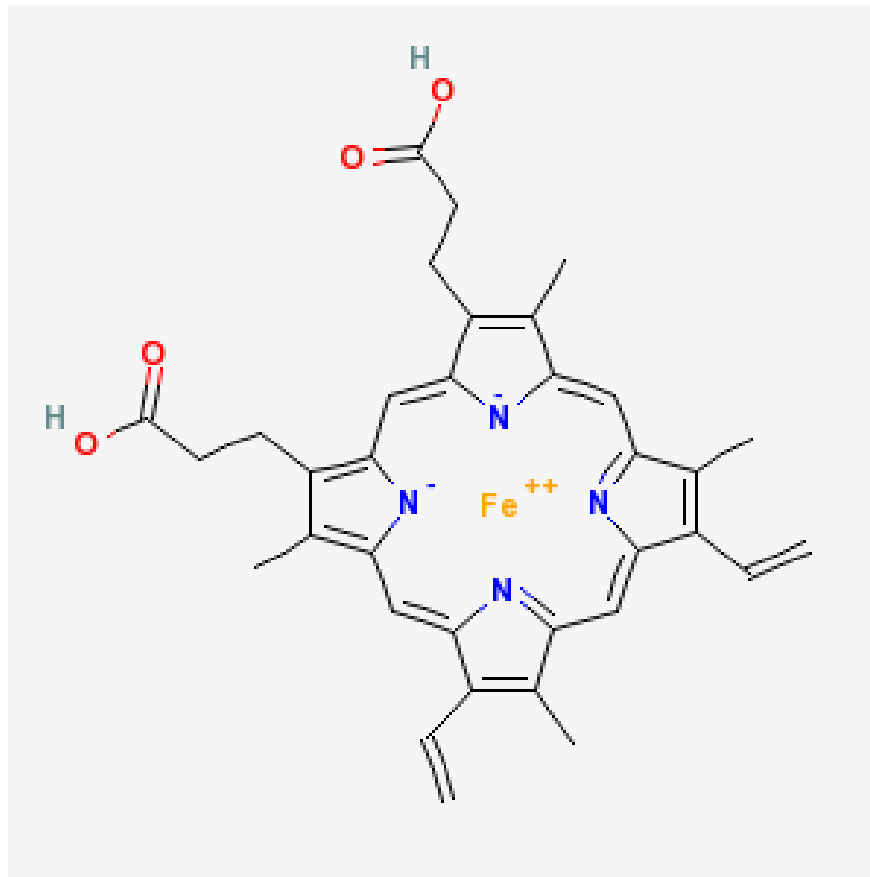
ピロール



ポルフィリン環

# ポルフィリンから生成する物質の例

ヘム      ヘモグロビン、ミオグロビンの補酵素



# ヘムの生成経路(1)

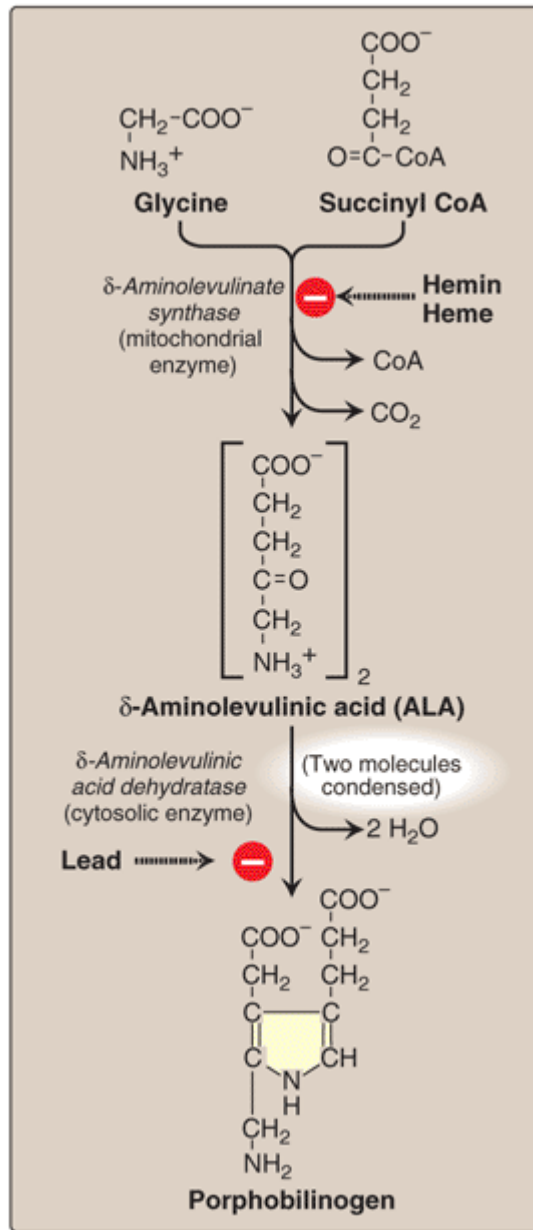
ヘムの合成は、肝臓と骨髄で盛んにおこなわれる。肝臓ではチトクロームP450の生成に、骨髄ではヘモグロビンの生成に関係している。

グリシン

δ-アミノレブリン酸(ALA)合成酵素

δ-アミノレブリン酸脱水酵素

鉛 → 阻害



スクシニルCoA

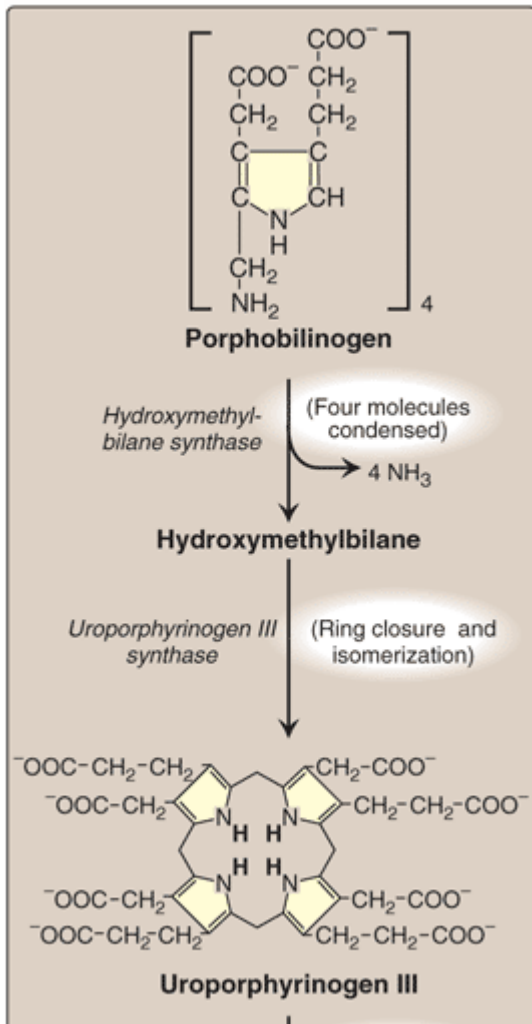
阻害 ←  
ヘミン  
ヘム

δ-アミノレブリン酸 (ALA)

(2分子縮合、脱水)

ポルフォビリノーゲン

# ヘムの生成経路(2)



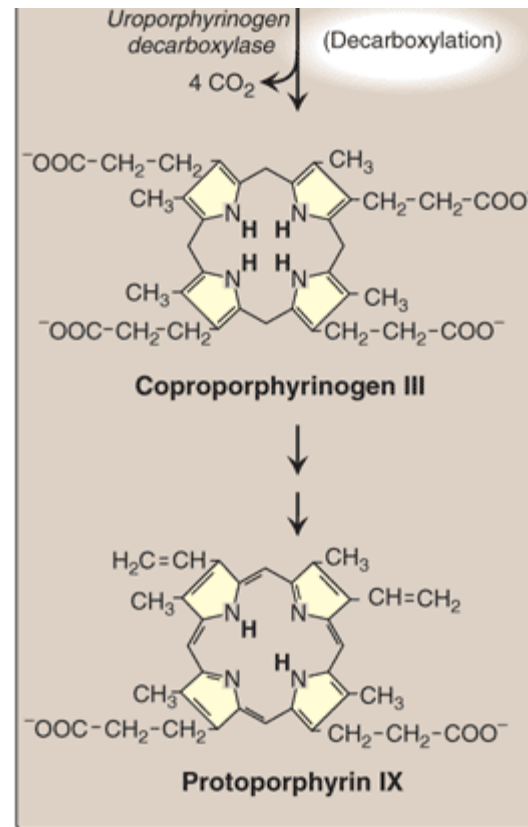
4分子の  
ポルフォビリ  
ノーゲン

(4分子が直  
線状に結合)

4NH<sub>3</sub>

(環状化)

ウロポルフィ  
ビリノーゲン  
III



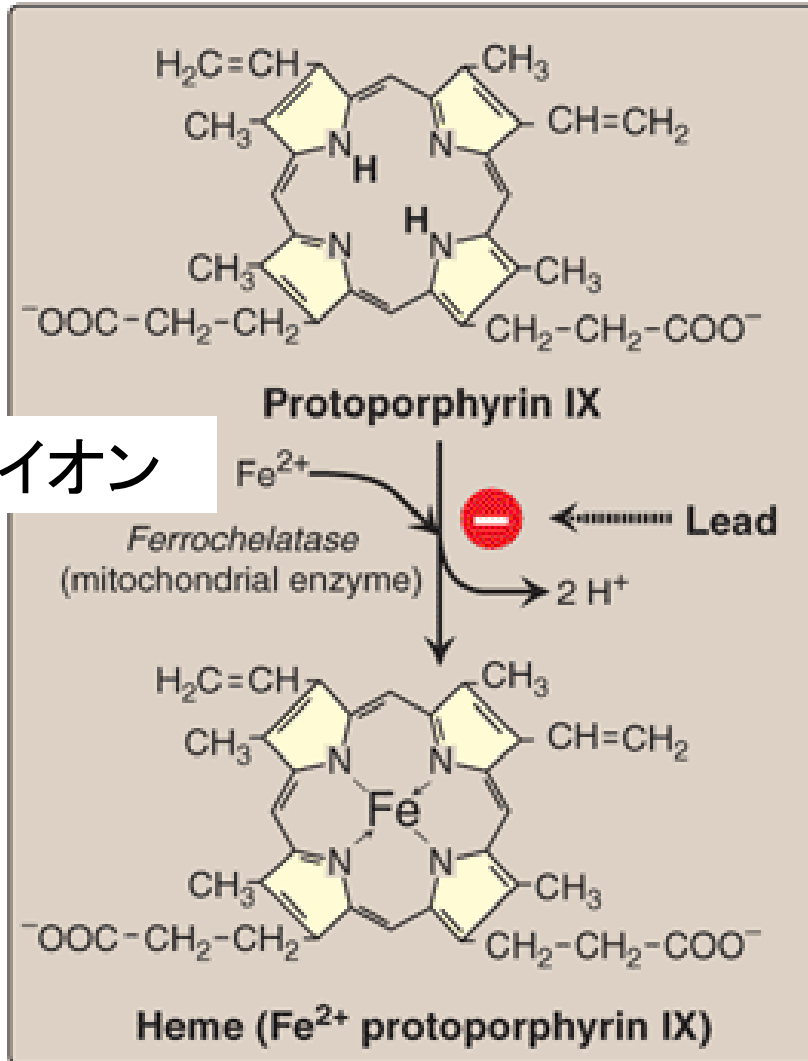
4CO<sub>2</sub>

コプロポルフィ  
ビリノーゲンIII

プロトポルフィリンIX

ヘム (中心にFe<sup>2+</sup>)

# ヘムの合成経路(3)



プロトポルフィリンIX

阻害

鉛

ヘム

2価の鉄イオン

# ポルフィリア

- ヘムの合成経路の酵素の異常によって、中間代謝物の濃度が高まることによる。
  - 造血器(骨髄)性
  - 肝性
    - 急性
    - 慢性
- 症状
  - 光線過敏性(かゆみ、火傷)

# 慢性ポルフィリアの症状

- 皮膚炎
- 赤色尿



# 急性ポルフィリアの症状

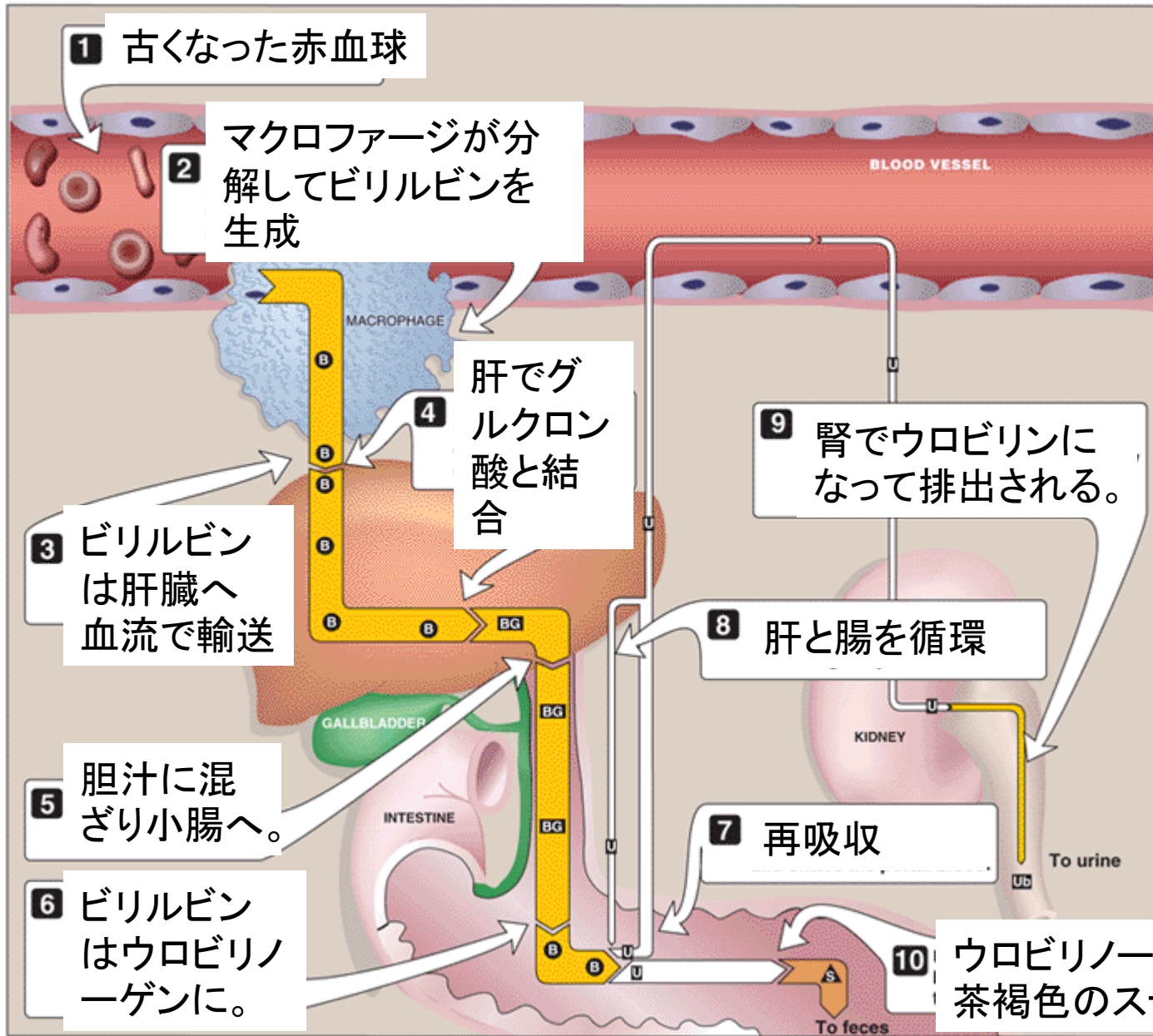
- 腹痛
- 神経症状
- 薬剤投与後に発生することもある
  - P450の活動活発化
  - ヘムの需要高まる→ALAシンターゼの活動たかまり、中間代謝物が蓄積する。



## ③ヘムの分解

- 赤血球の寿命: およそ120日
- 肝臓と脾臓で赤血球を分解
- ビリルビン(胆汁の色素)を生成

# ヘムの分解経路



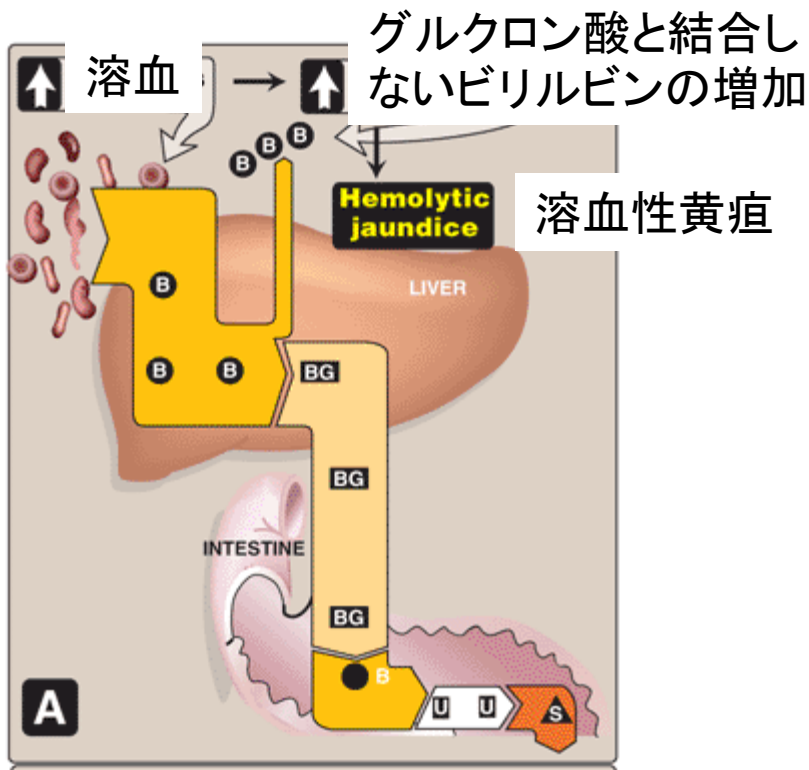
# 黄疸

- 血中のビリルビン濃度の増加→皮膚、爪、眼球強膜(白目)への沈着。



# 黄疸の主な分類

- 溶血性黄疸
  - 赤血球の破壊が亢進して、より多くのビリルビンが産生される(G6PD欠損症など)
- 肝細胞性黄疸
  - 肝細胞が破壊され、肝臓でのビリルビン処理能力が落ちる。また、胆道系ではなく血管に漏出するビリルビンが増える。
- 閉塞性黄疸
  - ビリルビンを小腸へ排出する胆道系が閉塞すると、ビリルビンの血管系への逆流がおこる。



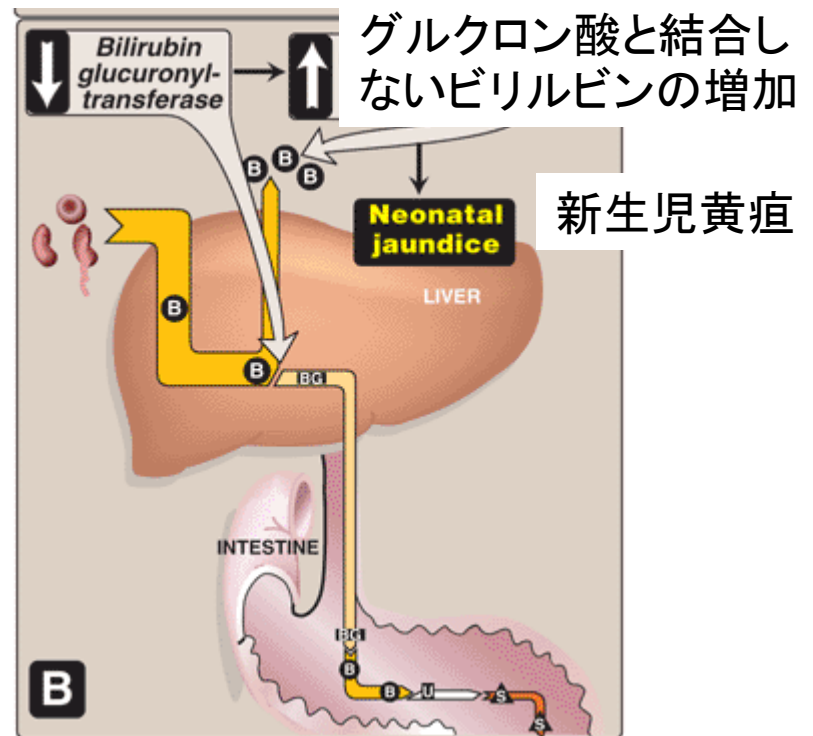
A. 溶血性黄疸

B: ビリルビン

BG: グルクロン酸ビリルビン

U: ウロビリノーゲン

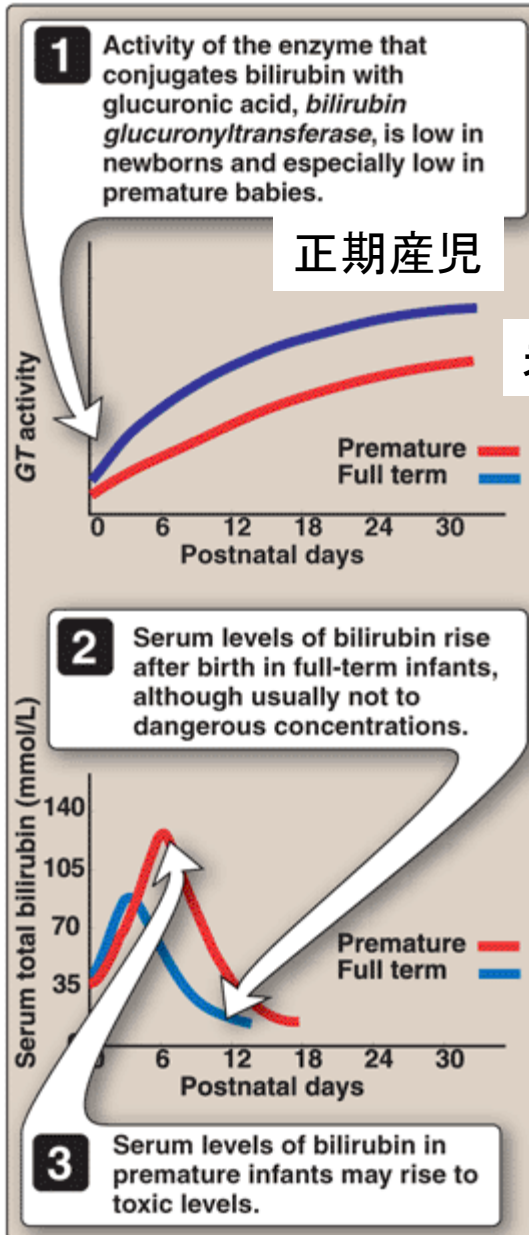
S: ステルコビルン



B. 新生児黄疸

特に未熟児の場合に、ビリルビングルクロニルトランスフェラーゼ(ビリルビンをグルクロン酸に結合させる酵素)の活性が出生後しばらくはまだ十分でないことが原因

# 新生児黄疸の経過と治療



1. ビリルビンをグルクロン酸と結合させる酵素(GT)の活性が、未熟児では正期産児よりも低い

2. 正期産児でも血中ビリルビン濃度が上昇するが危険なほどではない。

3. 未熟児では血中ビリルビン濃度の上昇は脳神経系に危険なほどに上昇することがある。

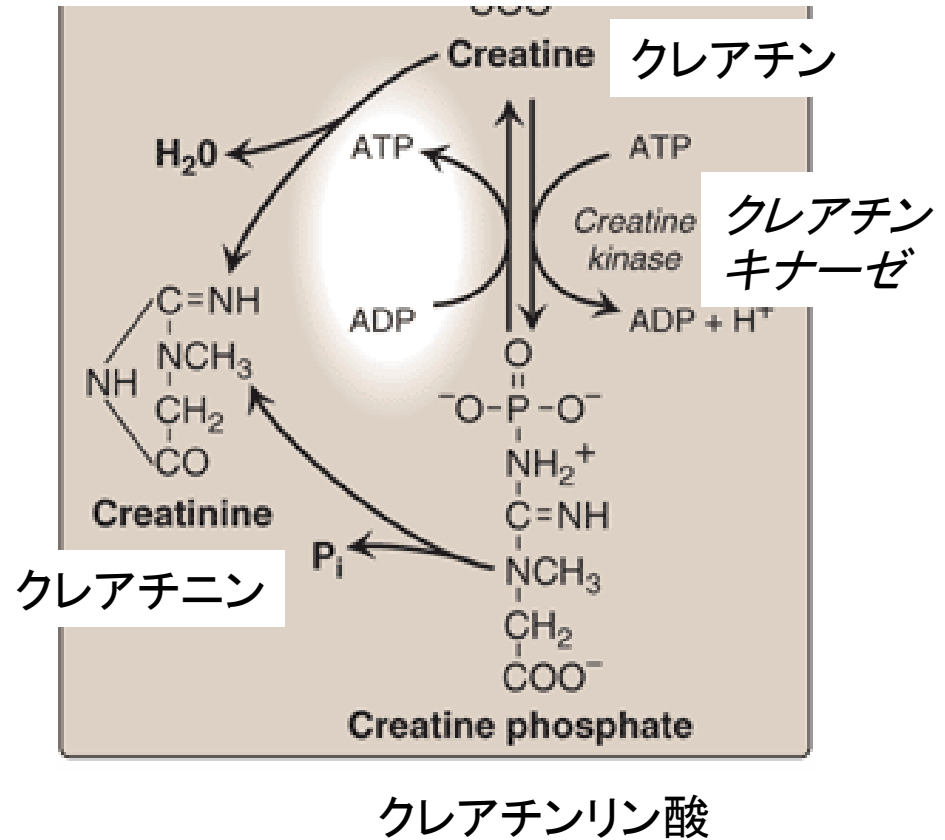
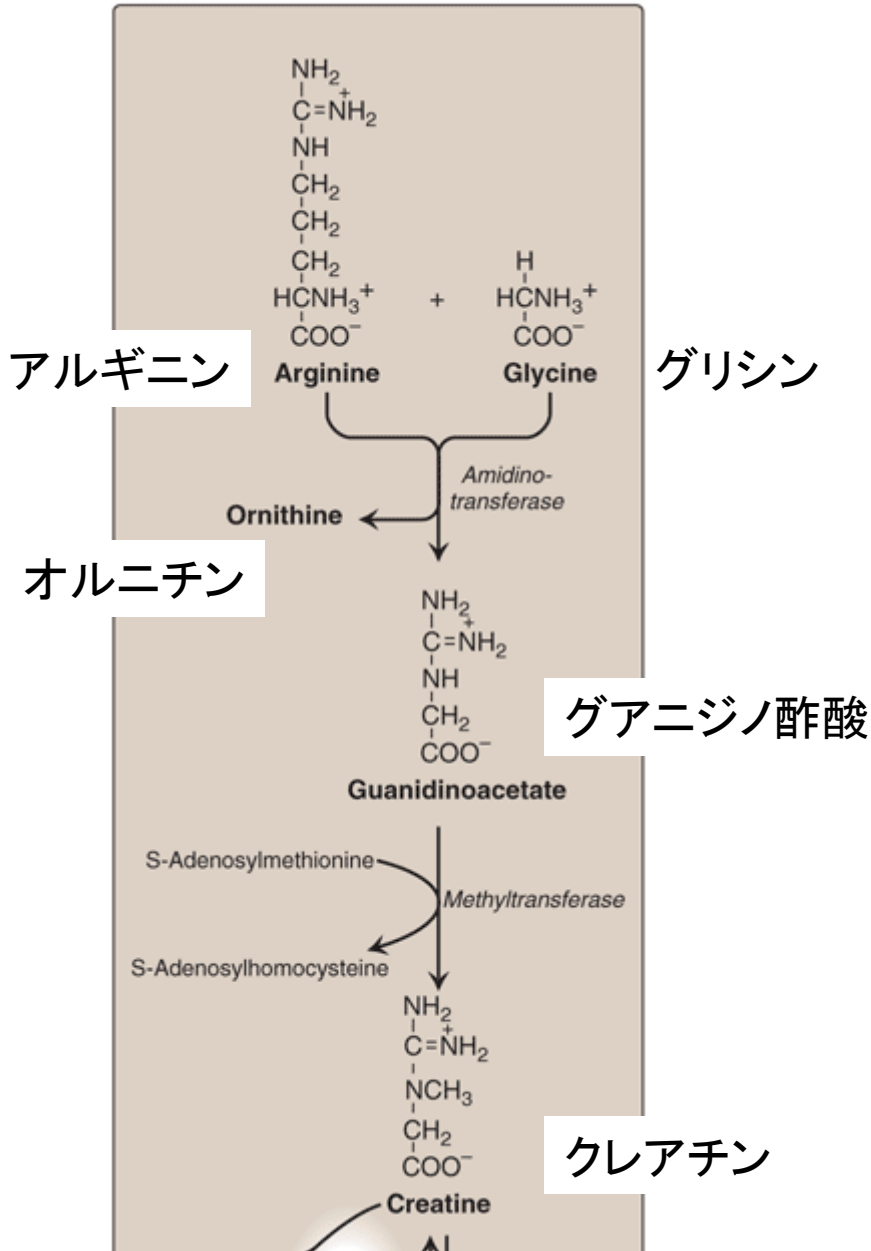


光線療法によって、ビリルビンは、より可溶性な形になって腎臓から排出されやすくなる。

# その他の含窒素物質の例：クレアチン

- クレアチンリン酸：高エネルギー物質。ADPにリン酸基を与えてATPにする。
- 筋肉に貯蔵
- 運動開始直後数分間に消費される。
- 分解されてクレアチニンになり、尿中に排出される。
  - 血中クレアチニン濃度の上昇：腎不全の兆候

# クレアチンの生成と分解



尿中クレアチニン排出量は筋肉量の推定に利用される。



# その他の含窒素物質の例

- メラニン
  - 皮膚や色素
  - チロシンから生成

# ④核酸の構造と代謝

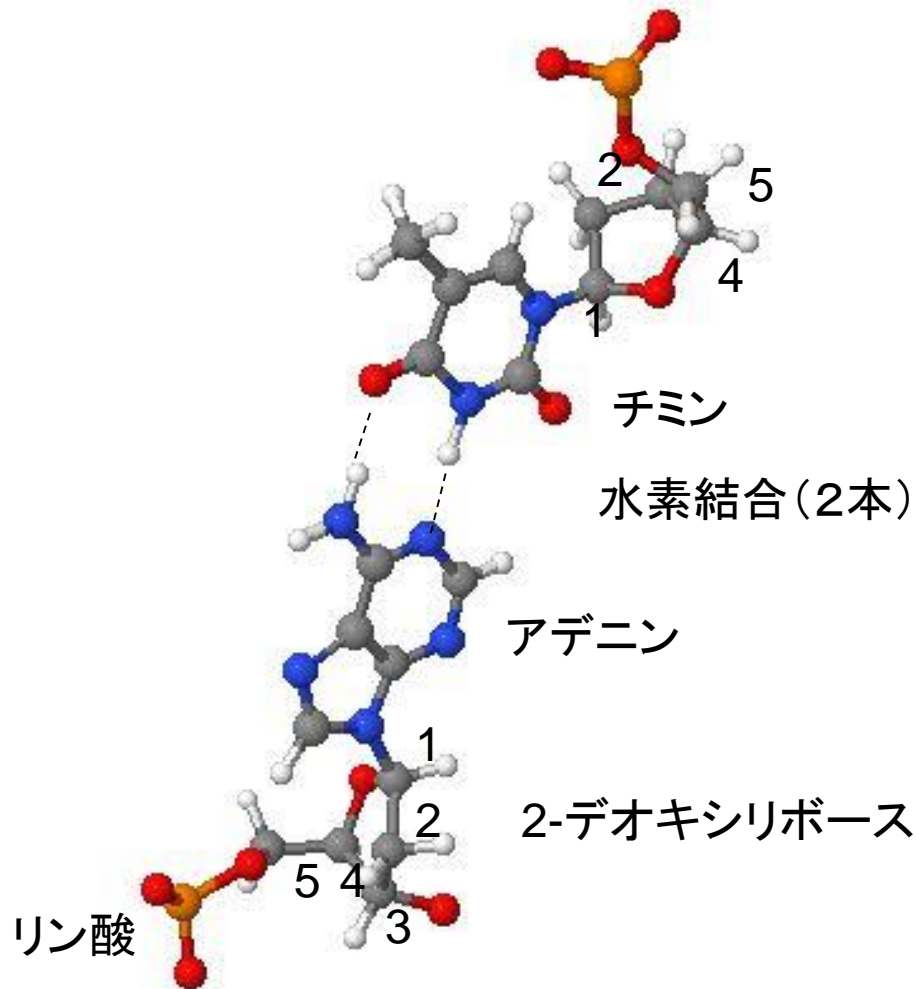
# 核酸

- 遺伝情報の運び手
  - ヒストンなどのタンパク質とともに染色体を構成 (DNA)
- 情報の処理装置
  - tRNA, リボゾームRNA
- デオキシリボ核酸 (DNA)
- リボ核酸 (RNA)

# 核酸(DNAまたはRNA)の構成

- 塩基
  - アデニン
  - グアニン
  - シトシン
  - チミン(DNAのみ)
  - ウラシル(RNAのみ)
- 5炭糖
  - リボース(RNAの場合)
  - デオキシリボース(DNAの場合)
- リン酸基(1～3個)

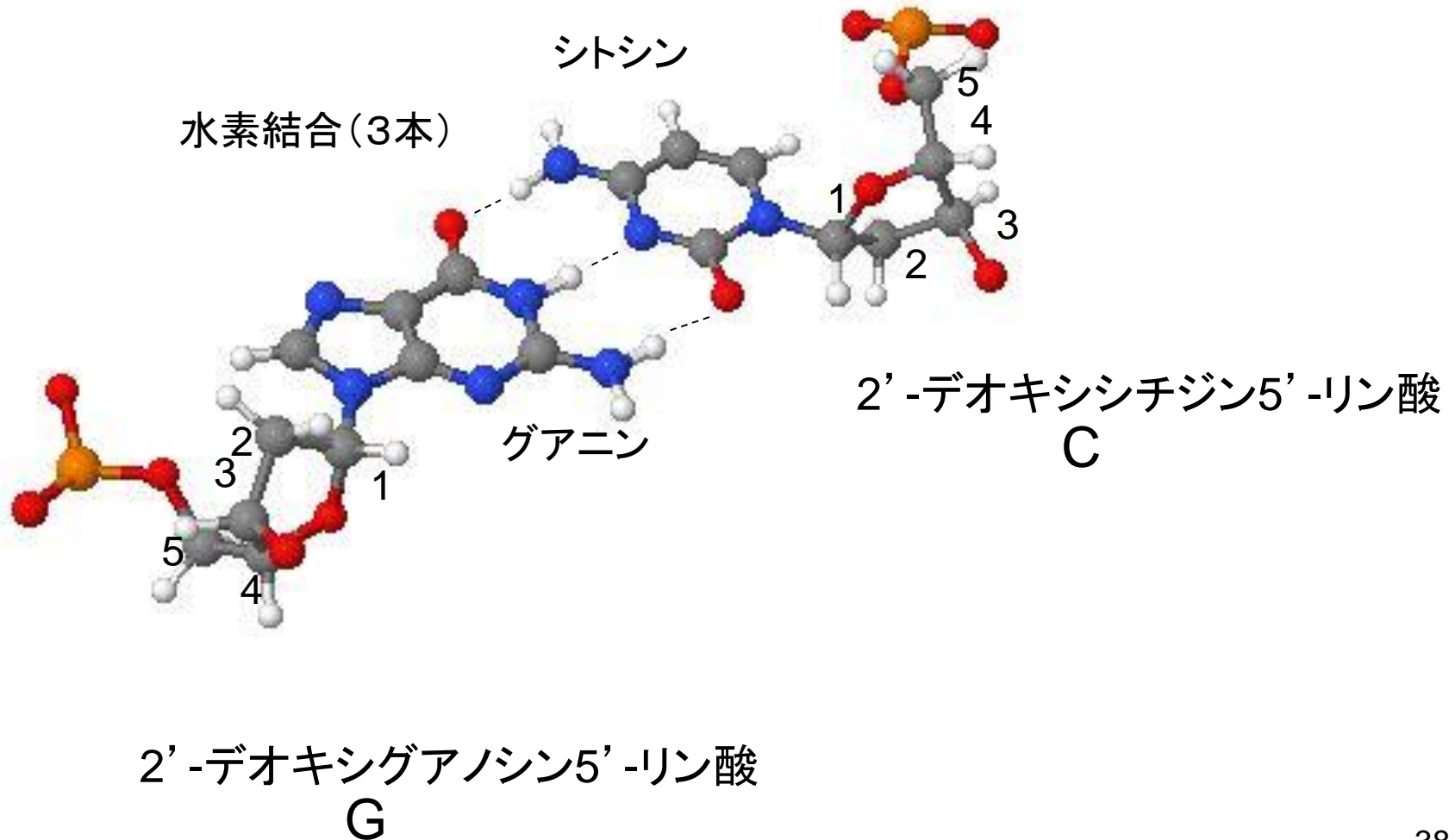
# DNAどうしの相補的結合 : AとT



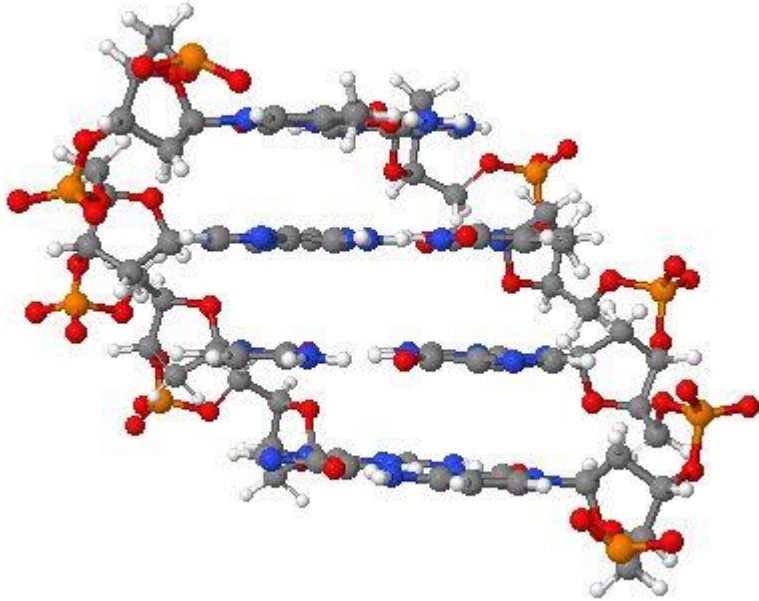
チミン5'-リン酸  
T

2'-デオキシアデノシン5'-リン酸  
A

# DNAどうしの相補的結合 : GとC



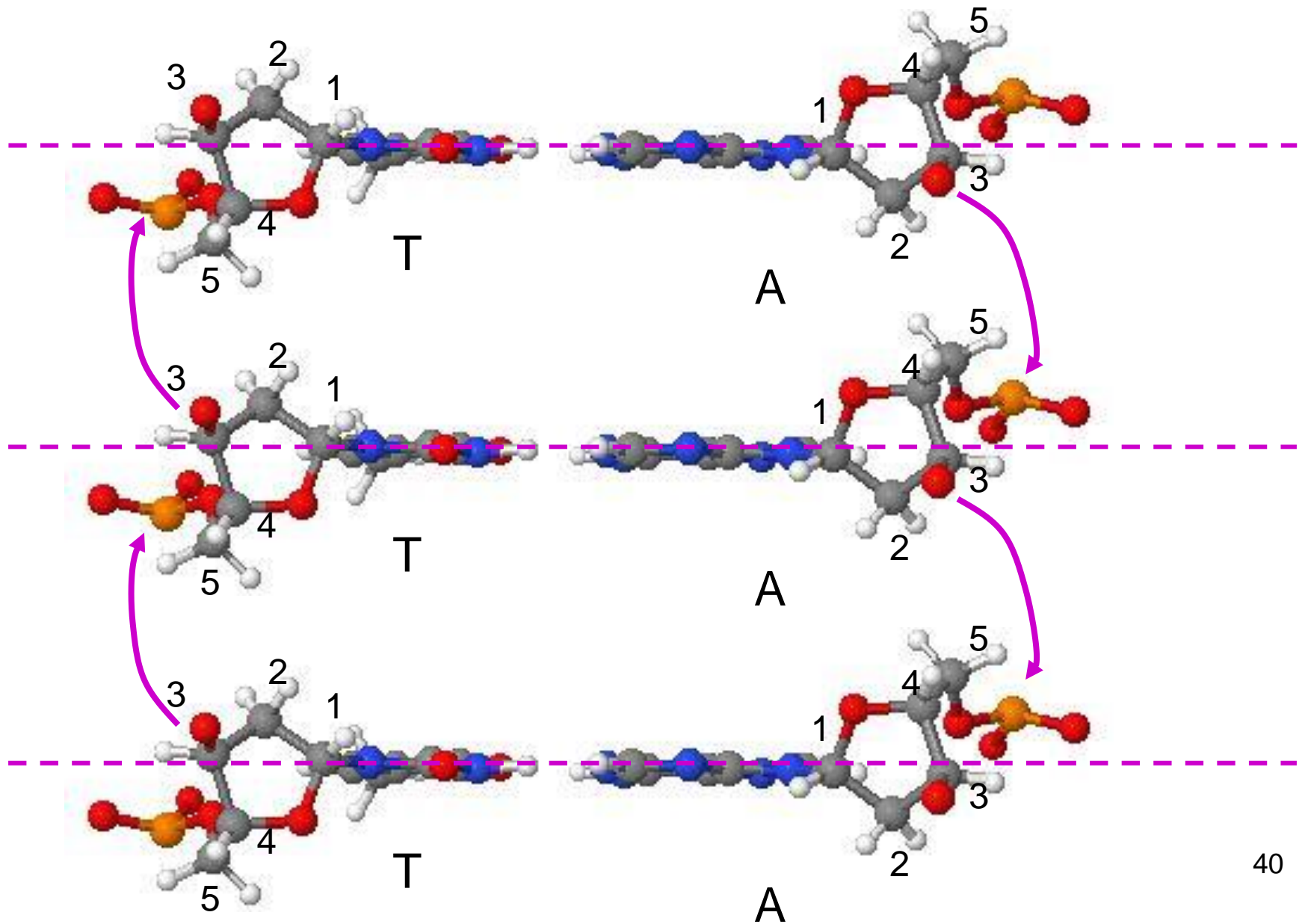
# DNA2本鎖の生成：二重らせん



1回転あたり10塩基対

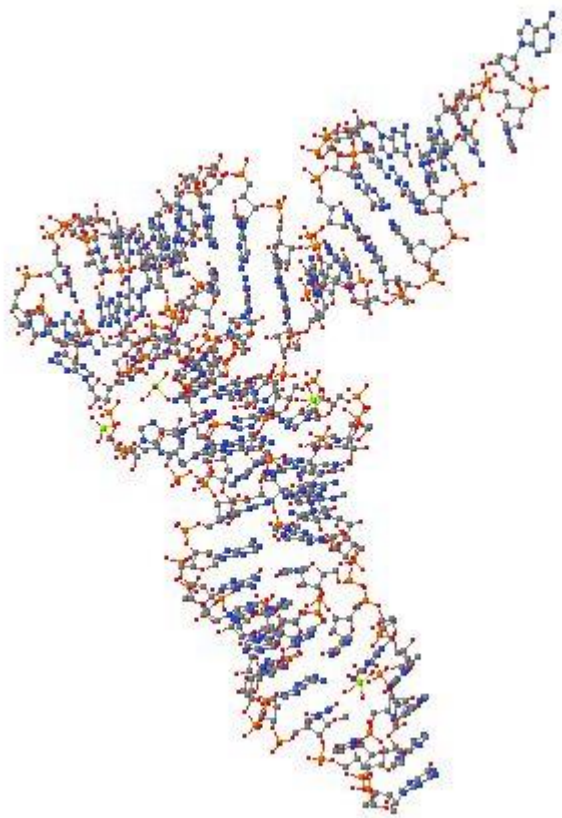
1回転の長さは34 Å

# DNA2本鎖の生成：逆向きに伸長

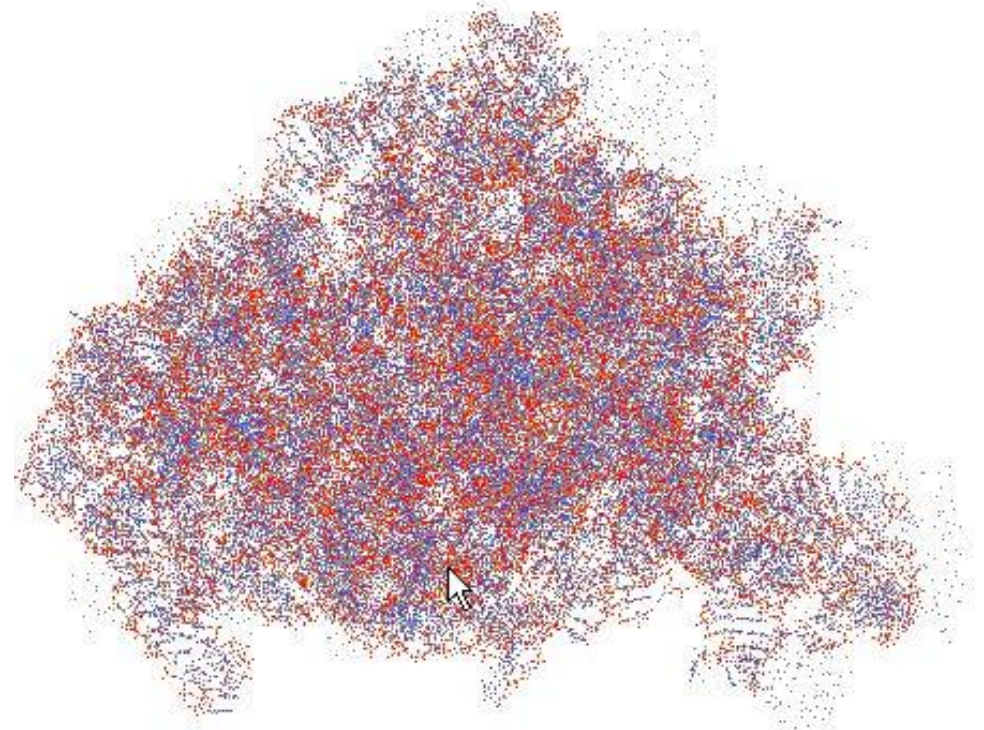




# RNAはさまざまな形をとる



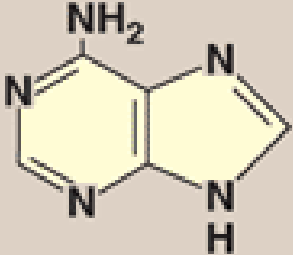
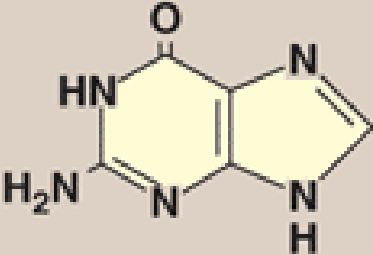
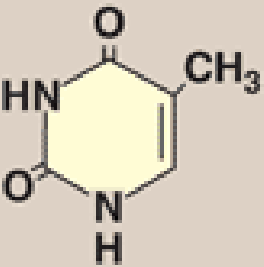
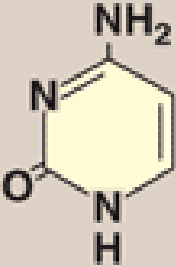
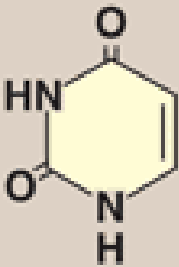
トランスファーRNA



リボソームRNA

# 塩基：プリンとピリミジン

図22. 1

DNA and RNA Purines		
		
Adenine (A)	Guanine (G)	
RNA Pyrimidines		
		
Thymine (T)	Cytosine (C)	Uracil (U)
DNA Pyrimidines		

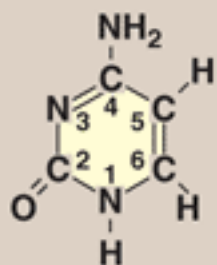
プリン:DNAとRNAで共通  
アデニン(A)とグアニン(G)

RNAのピリミジン:シトシン(C)とウラシル(U)

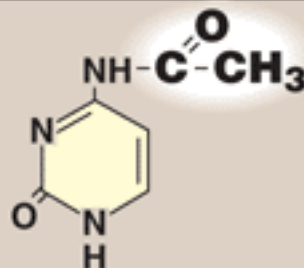
DNAのピリミジン:チミン(T)とシトシン(C)

# 塩基への修飾

シトシン



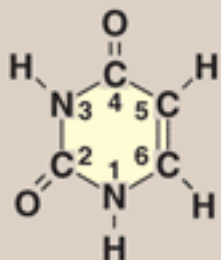
Cytosine



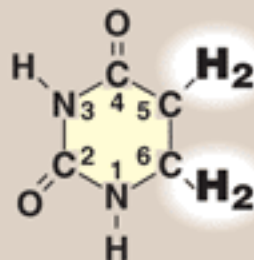
N<sup>4</sup>-Acetylcytosine

N<sup>4</sup>-アセチルシトシン

ウラシル



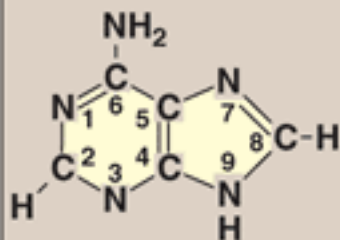
Uracil



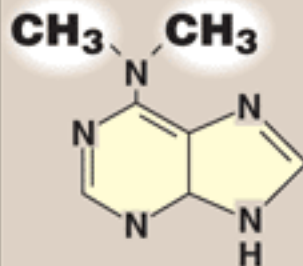
Dihydrouracil

ジヒドロウラシル

アデニン



Adenine



N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-Dimethyl-adenine

N<sup>5</sup>,N<sup>6</sup>-ジメチルアデニン

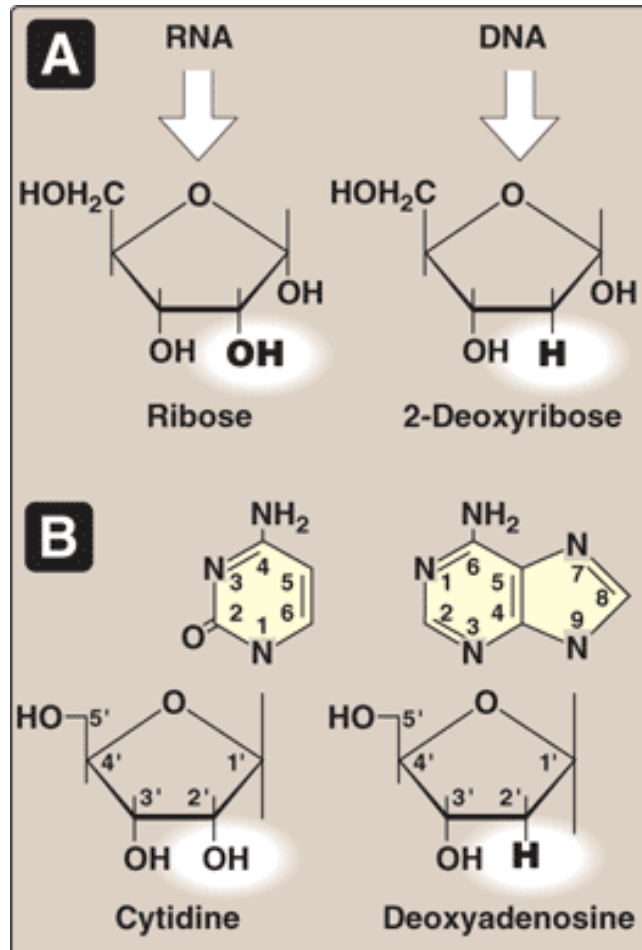
# ヌクレオシド

塩基 + リボース → リボヌクレオシド

塩基 + デオキシリボース → デオキシリボヌクレオシド

塩基 + 5炭糖

リボース



デオキシリボース

シトシン + リボース

シチジン

アデニン + デオキシリボース

デオキシアデノシン

# ヌクレオシドと塩基

- 糖がリボースのとき、
  - 塩基がアデニン→アデノシン
  - グアニン→グアノシン
  - シトシン→シチジン
  - ウラシル→ウリジン

# ヌクレオチド

塩基 + 5炭糖 + リン酸 (1 ~ 3個)

= ヌクレオシド + リン酸 (1 ~ 3個)

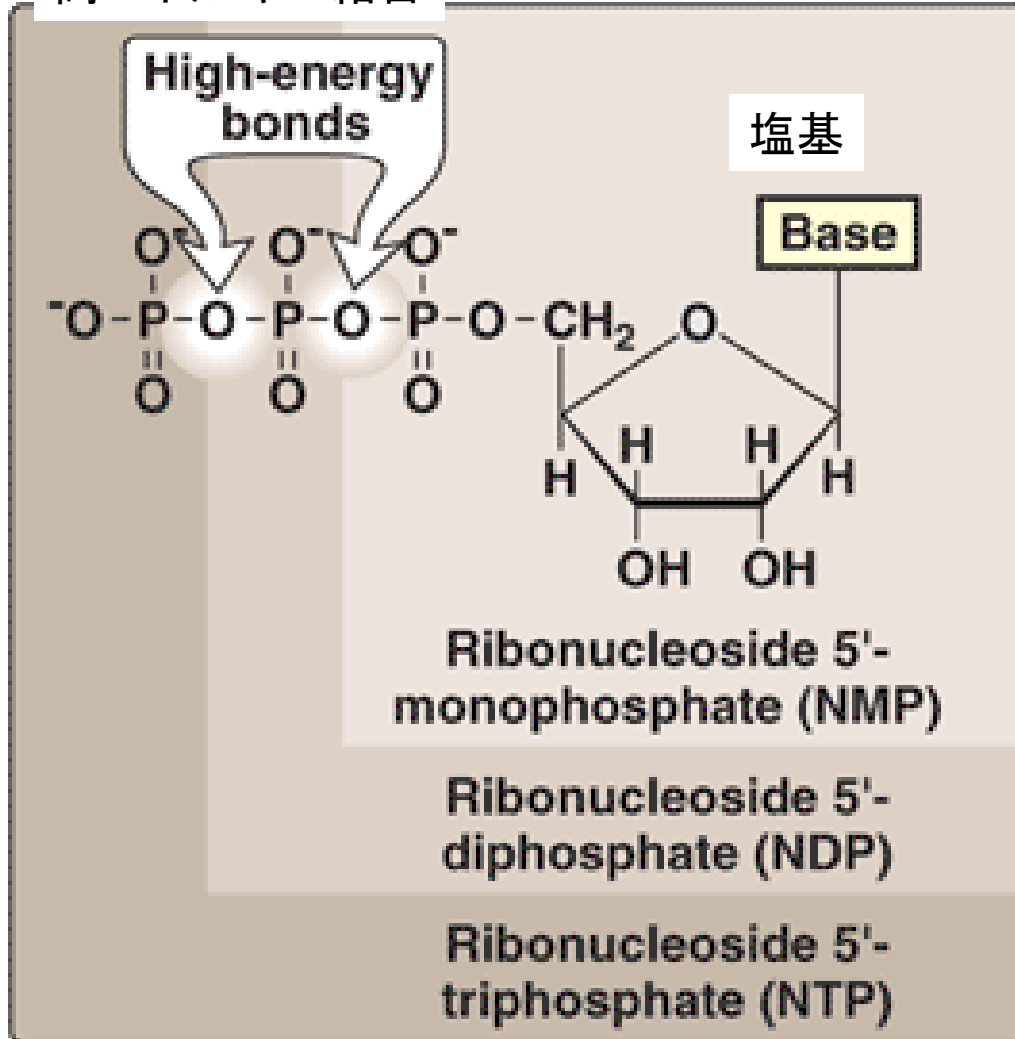
例: アデノシン二リン酸

= アデノシン + リン酸基 + リン酸基

= アデニン + リボース + リン酸基 + リン酸基

# ヌクレオチドの種類

高エネルギー結合



図は、糖がリボースの場合。

つまり、リボヌクレオチド

以下、「リボヌクレオチド」には、アデノシン、グアノシン、シチジン、ウリジンのいずれか、NにはA, G, C, Uのいずれかが入る

リボヌクレオチド 5'-リン酸 (NMP)

リボヌクレオチド 5'-二リン酸 (NDP)

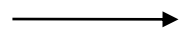
リボヌクレオチド 5'-三リン酸 (NTP)

# 核酸の合成

ペントースリン酸経路



リボース5-リン酸



ホスホリボシルピロリン酸 (PRPP)

プリンを含むリボヌクレオチドの合成

プリンの新規合成 (de novo)

プリンの再利用 (サルベージ)

ピリミジン (オロト酸) の合成 → ピリミジンを含むリボヌクレオチドの合成

デオキシリボヌクレオチドの合成



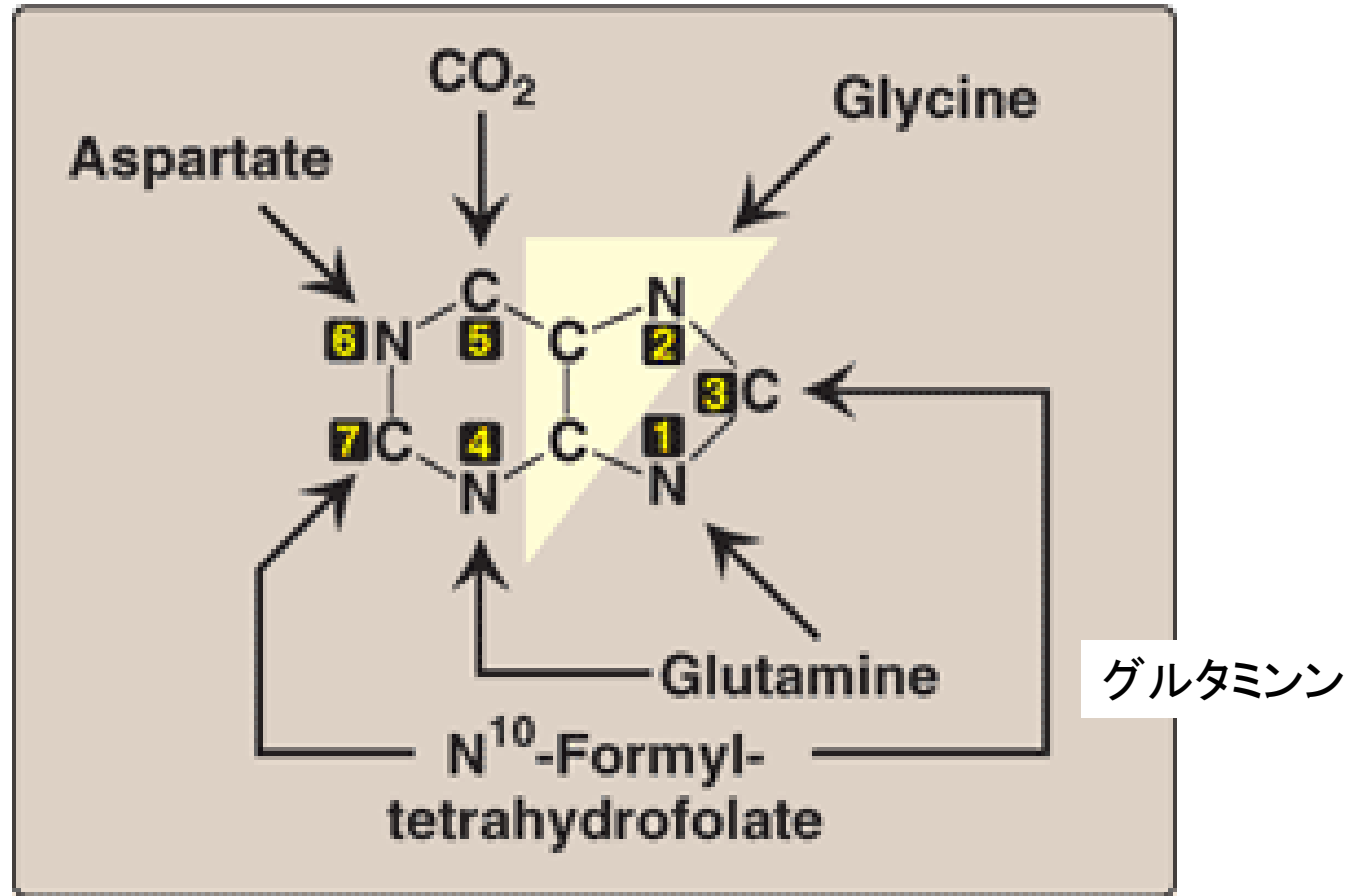
# プリン合成

アスパラギン酸

CO<sub>2</sub>

グリシン

番号: 環の原子が加わる順番



N<sup>10</sup>-フォルミルテトラヒドロ葉酸

# プリン<sup>o</sup>の生成段階

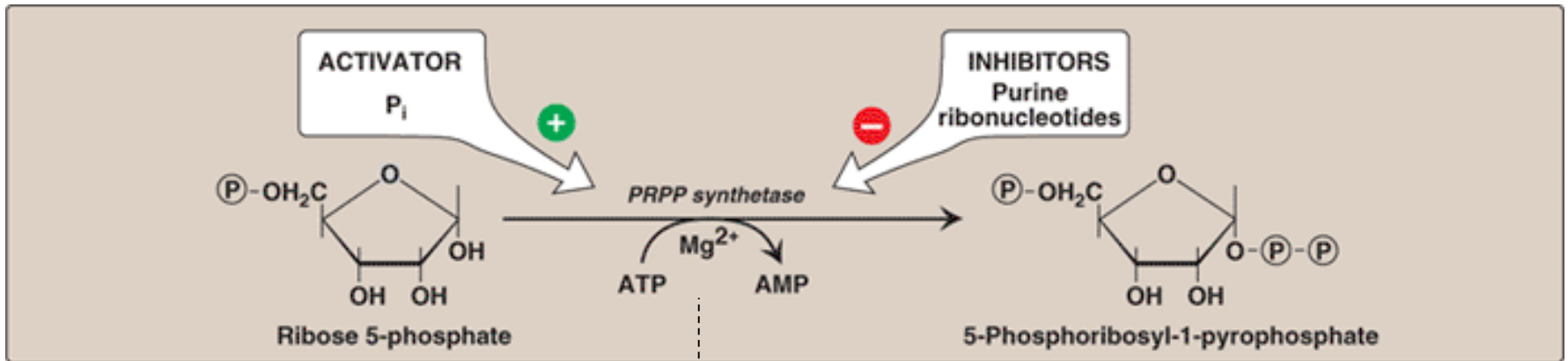
- 1. 5-ホスホリボシル-1-ピロリン<sup>o</sup>酸 (PRPP) の生成
  - リボース 5-リン酸とATPから
  - PRPPシンテターゼ
- 2. 5'-ホスホリボシルアミンの生成
  - PRPPとグルタミンから
  - グルタミン:フォスフォリボシルピロリン<sup>o</sup>酸アミドトランスフェラーゼ
- 3. イノシン<sup>o</sup>リン酸 (IMP) の生成
  - 多段階の反応
  - IMPの塩基はヒポキサンチン
  - 4分子のATPをエネルギー現として要する
  - N<sup>10</sup>-テトラヒドロ葉酸を要する
- 4. IMPからの各ヌクレオチドへの変換

# ホスホリボシルピロリン酸 (PRPP) の生成

促進: リン酸

PRPPシンターゼ

阻害: プリン、リボヌクレオチド



リボース5-リン酸

5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸

ATP、マグネシウムイオン

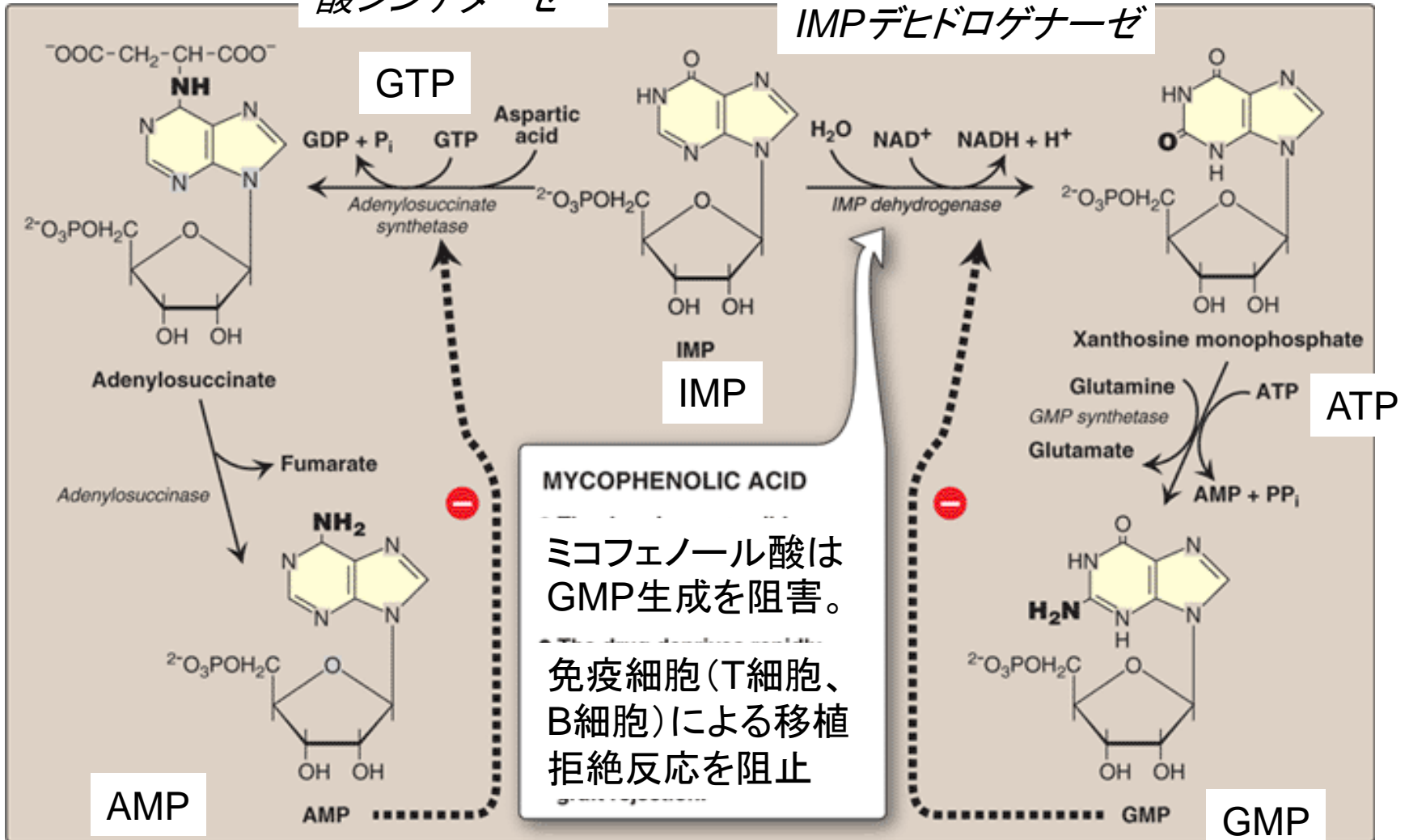
# プリン生成阻害剤

- 目的: 急速に分裂する細胞の成長を阻害
  - がん細胞、細菌など
- 例: 葉酸類似物質
  - 葉酸代謝を阻害→プリン生成を阻害
  - メトトレキサート: がん細胞の成長をコントロール
  - トリメトプリム: 細菌のジヒドロ葉酸リダクターゼを阻害

# IMPから各ヌクレオチドへの変換

アデニルコハク  
酸シンテターゼ

IMPデヒドロゲナーゼ



# ピリミジンの生成

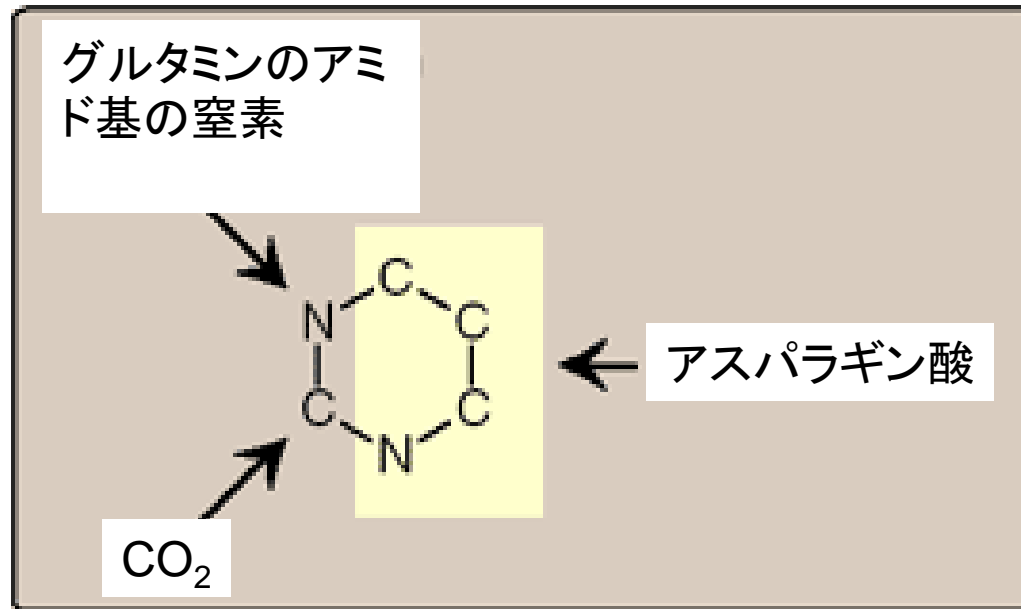
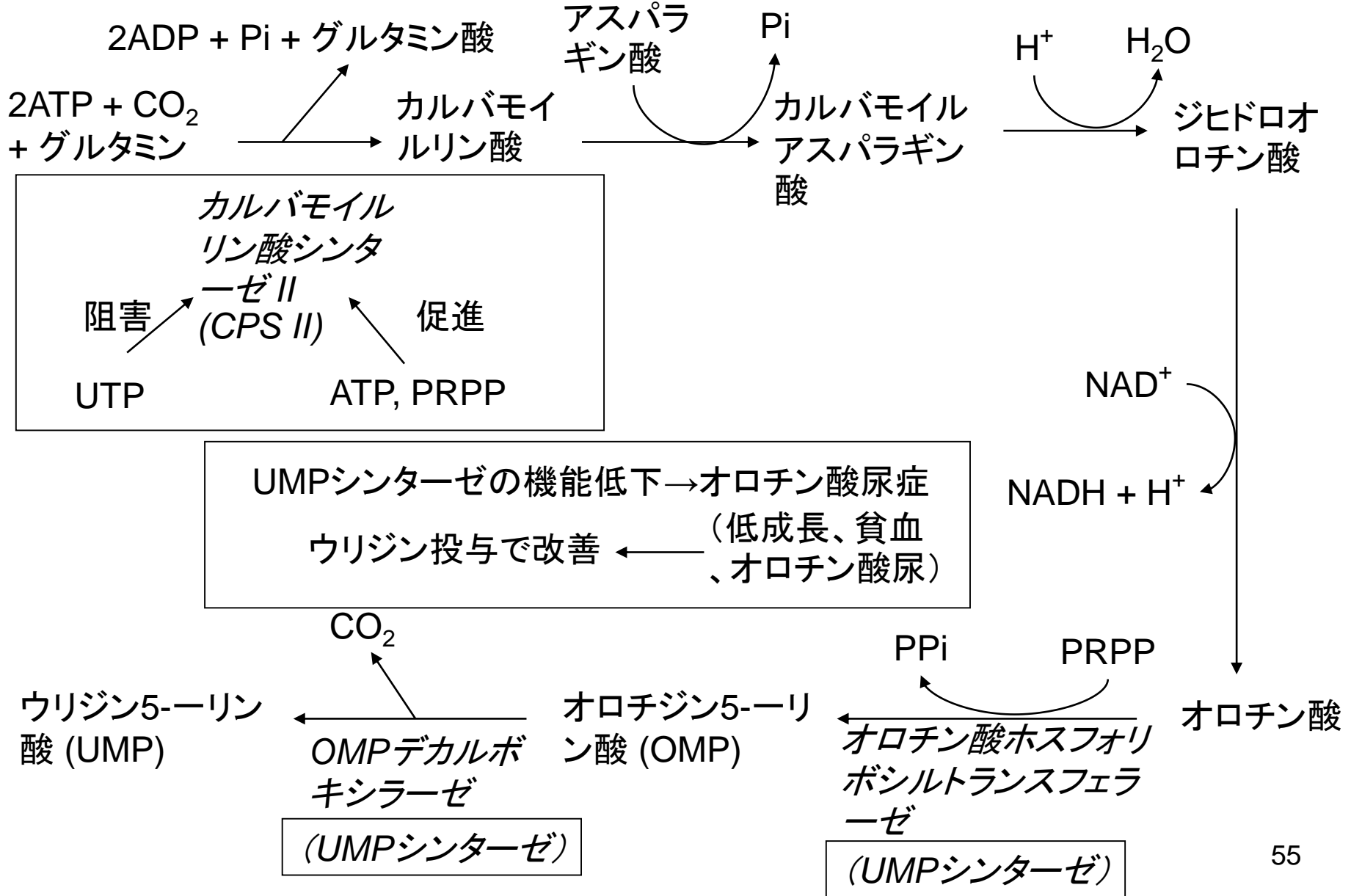


図22. 19

ピリミジン環を構成する元素の由来

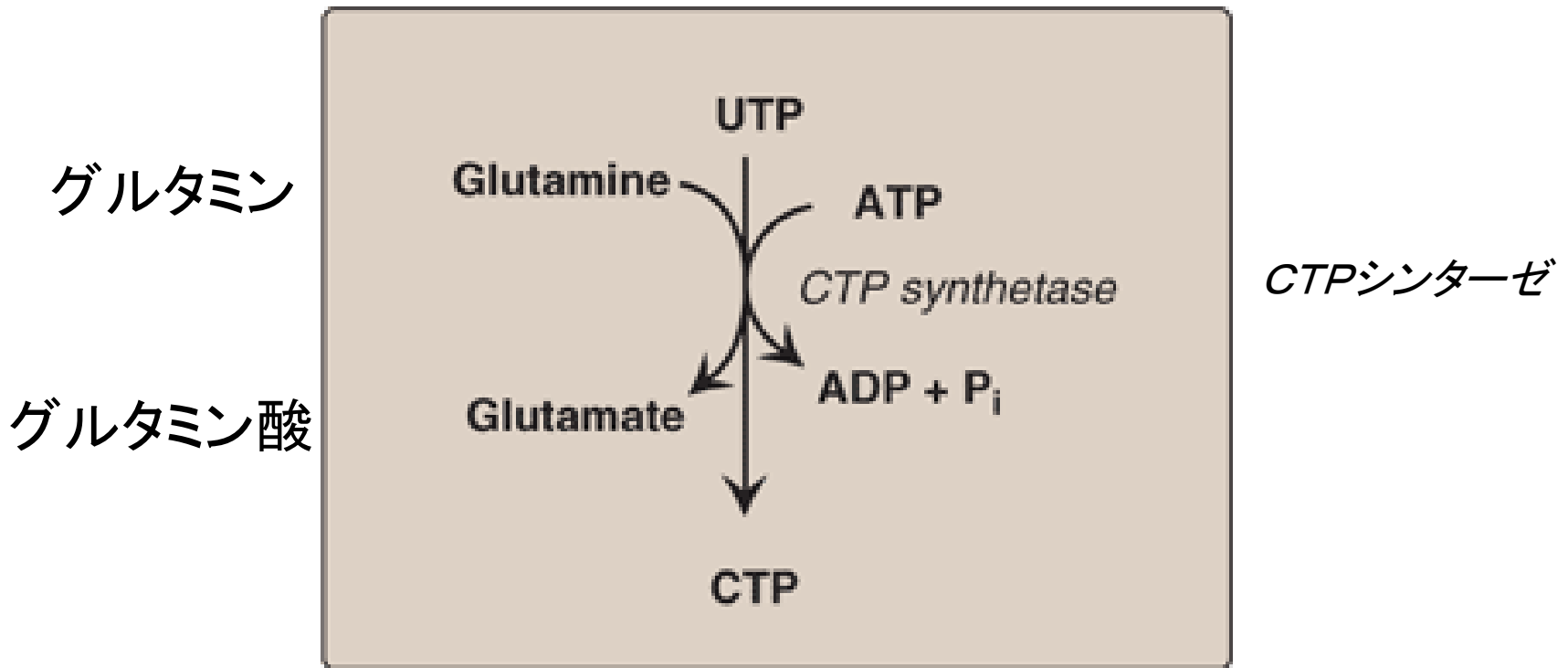
# ピリミジンの生成経路

図22. 21



# シチジン三リン酸(CTP)の生成

UTPから作る



CTPを生成

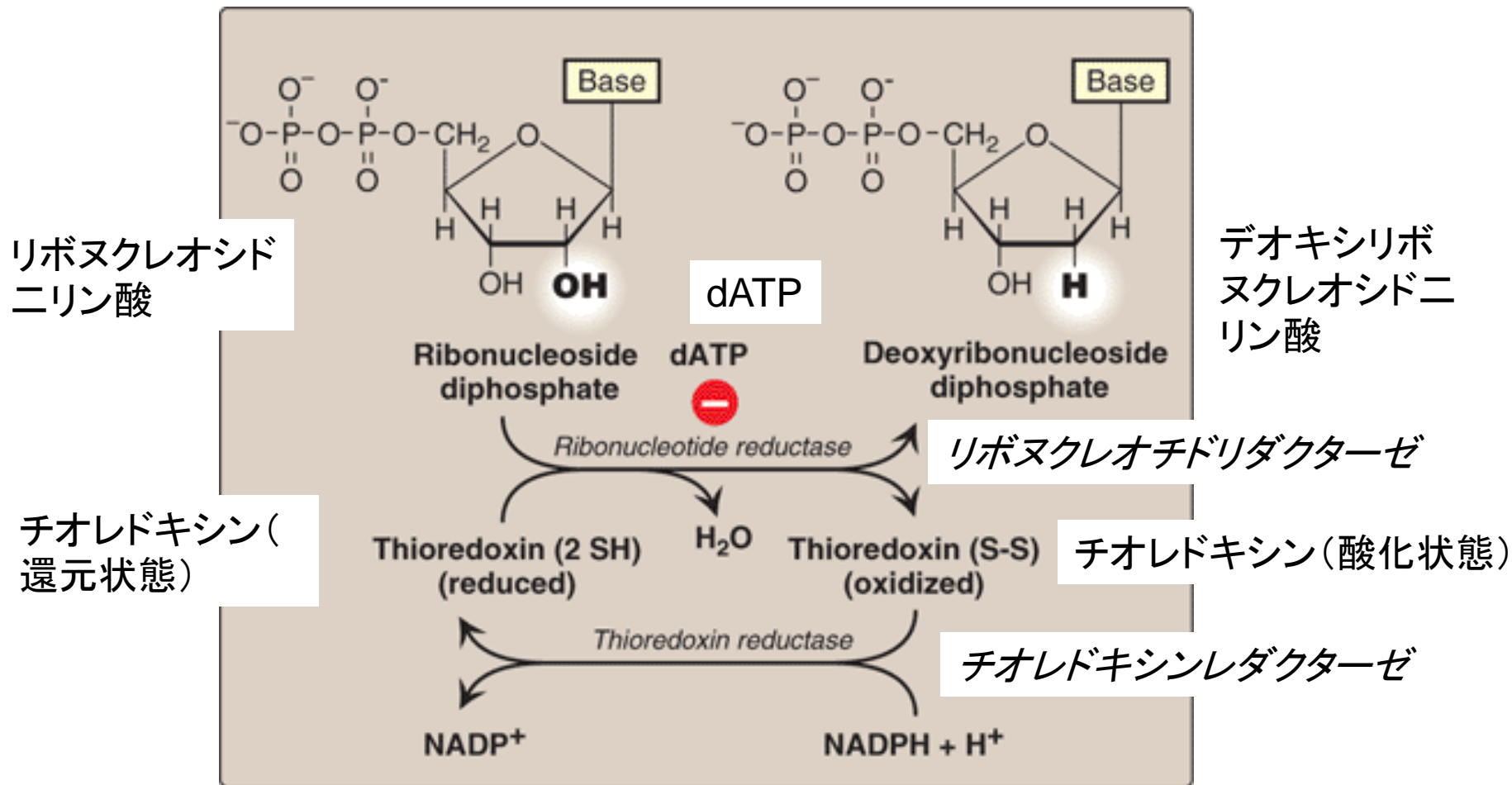
図22. 22



# デオキシリボヌクレオチド合成

- リボヌクレオチドから生成される
  - リボヌクレオチドリダクターゼによって、リボヌクレオシドニリン酸から生成。
  - リボヌクレオシドニリン酸とは：
    - ADP (アデノシンニリン酸) (産物はdADP)
    - CDP (シチジンニリン酸) (産物はdCDP)
    - GDP (グアニジンニリン酸) (産物はdGDP)
    - UDP (ウリジンニリン酸) (産物はdUDP)
- 細胞周期のS期に合成される。

# デオキシリボヌクレオチドの生成



イラストレーテッド生化学 図22. 12

リボヌクレオチドリダクターゼはdATPのほかに、ヒドロキシ尿素によっても阻害される。

# チミジナーリン酸(dTMP)はdUMPから生成される

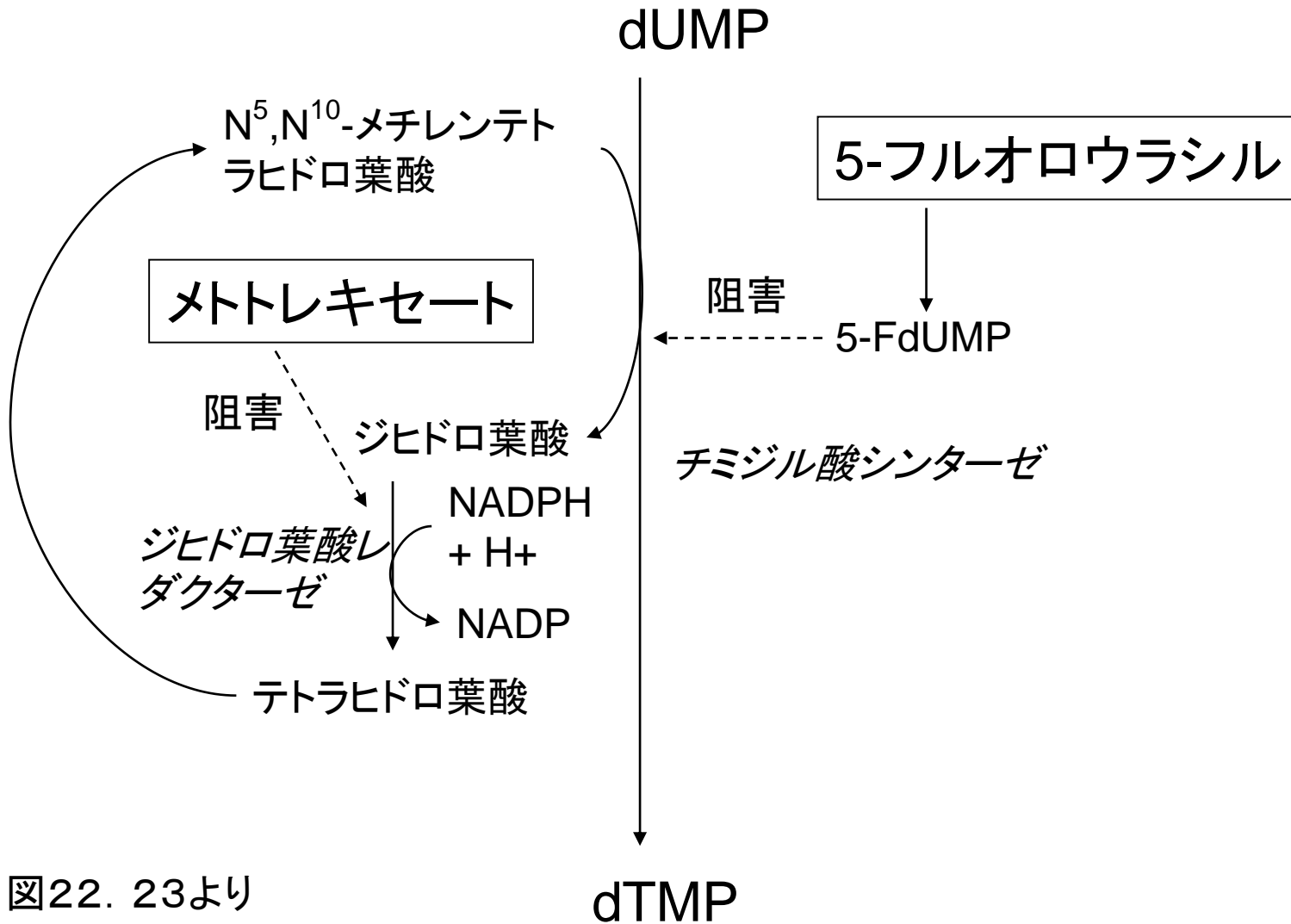
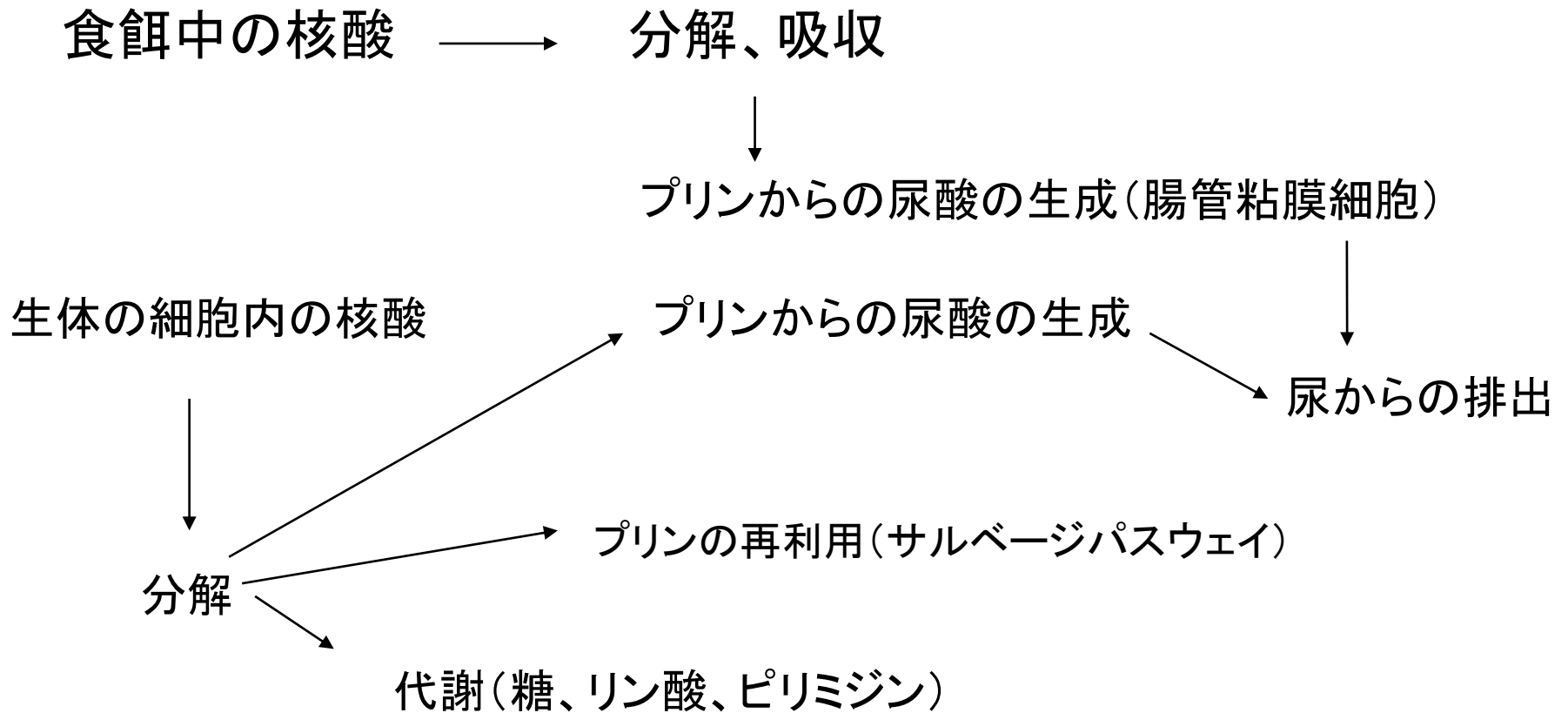


図22. 23より

# デオキシリボヌクレオチド生成の調節

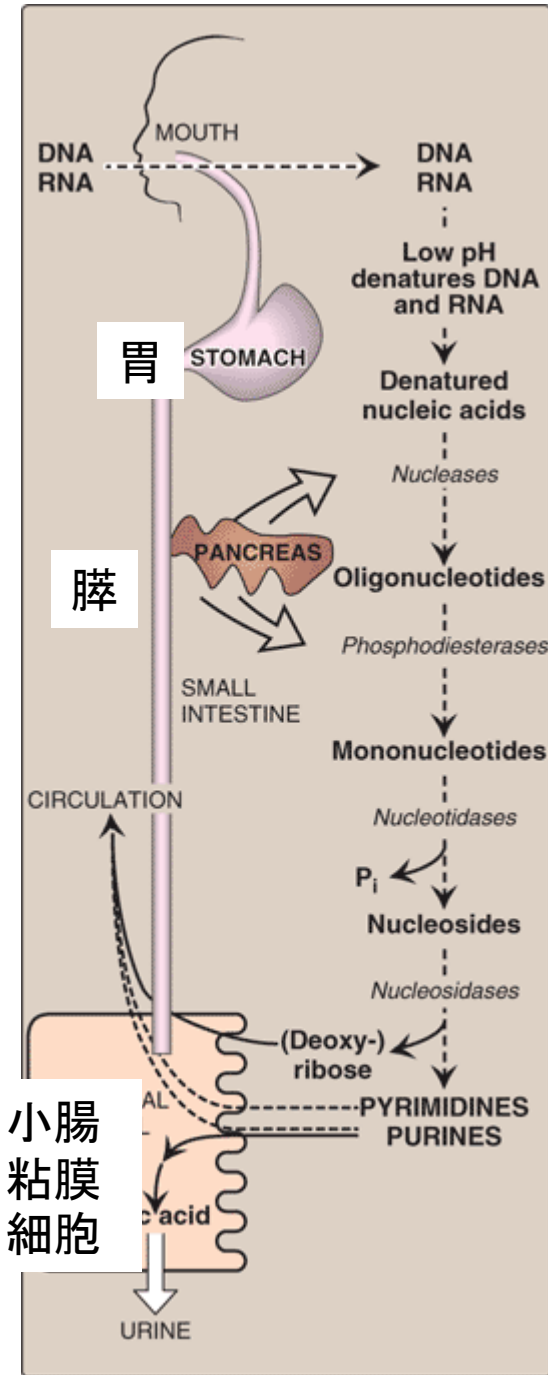
- デオキシATP (dATP) によるリボヌクレオチドレダクターゼの阻害
  - アロステリック部位 (活性部位) に結合
  - 4種類のヌクレオシドニリン酸 (ADP, GDP, CDP, UDP) の還元を阻害
- dNTP (NはAまたはGまたはT) によって、リボヌクレオチドレダクターゼの基質特異性が変化する。
  - 基質特異性部位に結合
  - 例: デオキシチミジン三リン酸 (dTTP) が結合すると、GDPをdGDPにする反応が促進する。

# 核酸の分解



# 食餌中のプリン体の分解

低pHによって、DNA、RNAが変性する。



食餌からのプリン体の多くは、利用されずに尿酸として排出される

ヌクレアーゼ

オリゴヌクレオチド

フォスフォジエステラーゼ

モノヌクレオチド

ヌクレオチダーゼ

ヌクレオシド

ヌクレオシダーゼ

ピリミジン

糖(リボース、デオキシリボース)

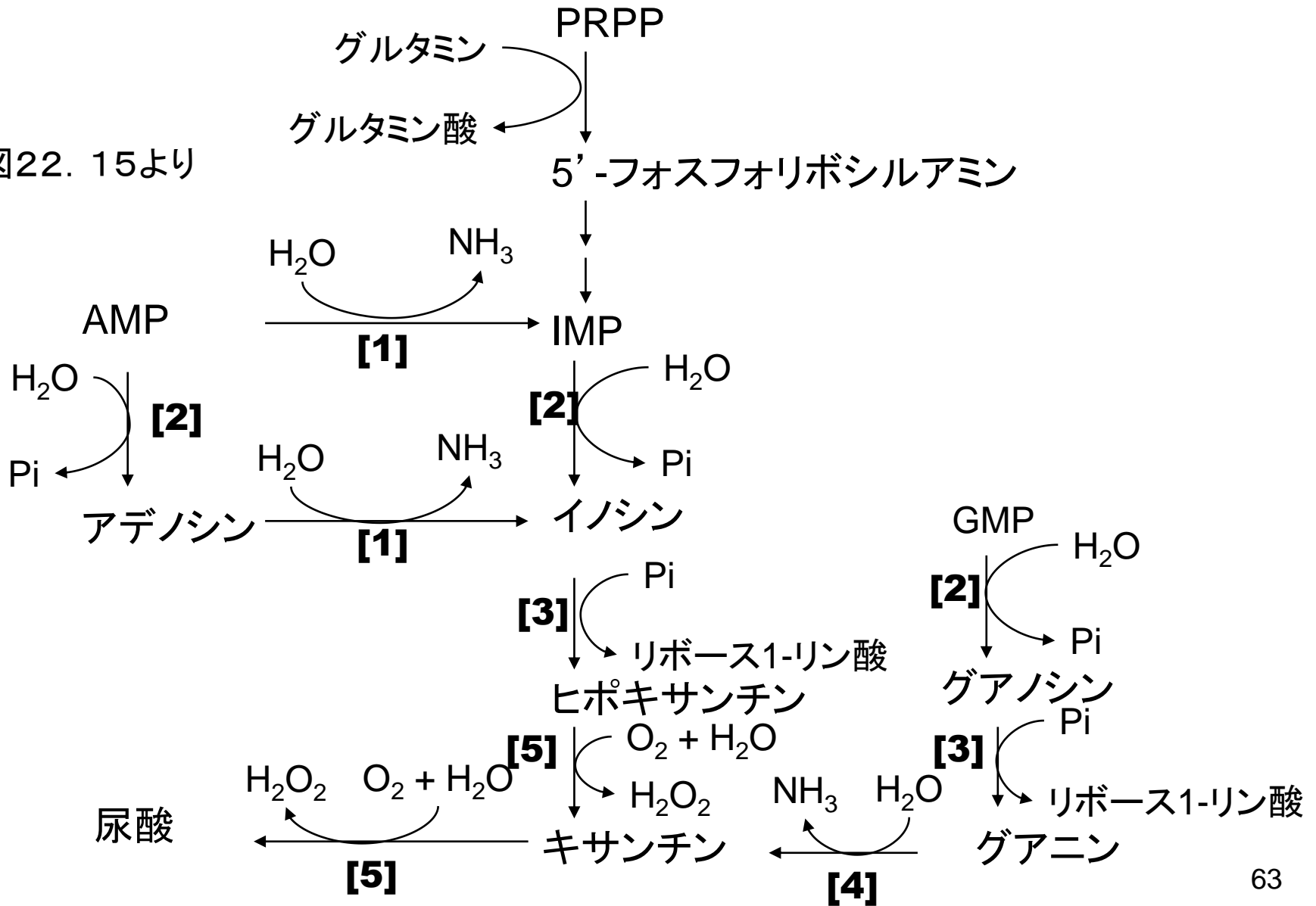
プリン

プリン→尿酸→尿に排出

小腸粘膜細胞で吸収

# 尿酸の生成

図22. 15より



# 尿酸の生成

- [1] アミノ基の除去
  - AMPデアミナーゼ
  - アデノシンデアミナーゼ
- [2]ヌクレオシドの切断(リン酸基の除去)
  - 5'-ヌクレオチダーゼ
- [3]プリン塩基の切断(糖の除去)
  - プリンヌクレオシドフォスホリラーゼ
- [4]グアニンの脱アミノ反応
  - グアナーゼ
- [5]ヒポキサンチンの酸化(→キサンチン→尿酸)
  - キサンチンオキシダーゼ



# 尿酸代謝障害

- 痛風

- 血中尿酸濃度が上昇→尿酸ナトリウムの結晶が関節や結合組織に蓄積→炎症、痛み
- 痛風結節
- 尿酸腎結石



図22. 16

痛風結節

# 関節穿刺と関節液中の尿酸結晶

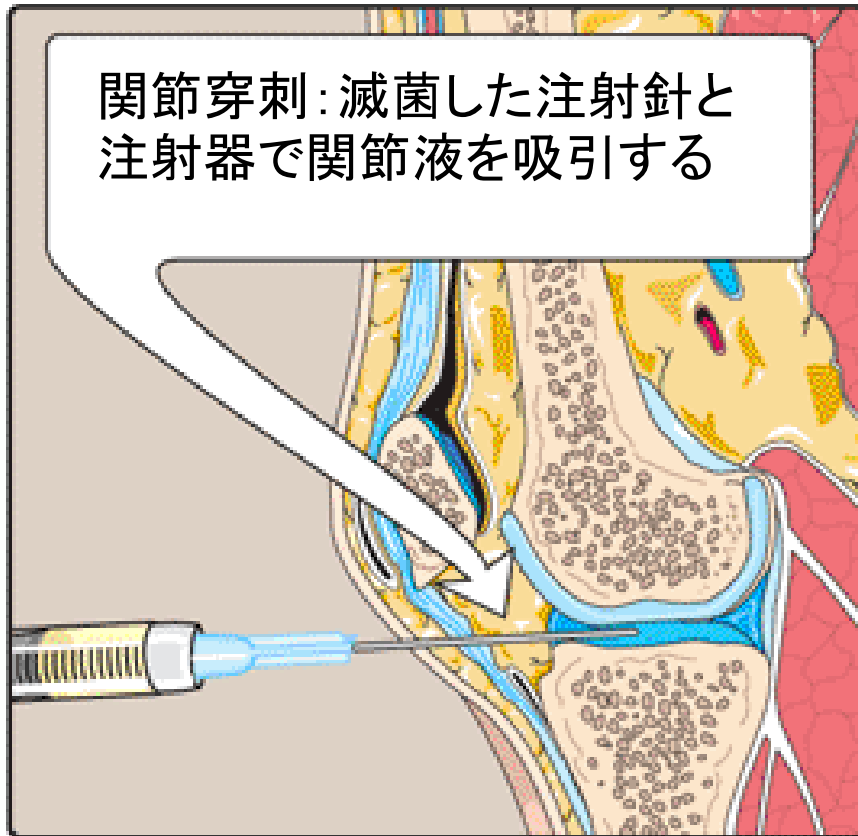


図22. 17



図22. 18

関節液中の尿酸ナトリウムの結晶

# 痛風の原因

- 尿酸の排泄障害
  - 原因不明の要因
  - 腎臓の要因(乳酸性アシドーシス)
  - 薬剤(サイアザイド(利尿薬)など)
  - 鉛中毒
- 尿酸の過剰生成
  - 原発性高尿酸血症:原因不明
  - プリンの合成経路の異常(例:PRPP過剰生成)
  - サルベージパスウェイの異常→PRPP過剰生成
  - 血液疾患や化学療法中の患者→細胞の入れ替わりが激しい
  - その他の代謝疾患

# 食餌性の高尿酸血症

- 原因： 過度の飲酒、過食など
- リスクを増やす食餌：肉、魚介類の大量摂取
- リスクを減らす食餌：低脂肪食

# サルベージパスウェイ

- 合成した核酸の代謝、または、摂取した核酸の利用によって、プリンを再利用する



# レッシューナイハン LESCH-NYHAN症候群

- X染色体性劣性遺伝(MIM: 300322)
- ヒポキサンチナーグアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HPRT1)の変異による機能喪失
- PRPPの蓄積、IMP, GMPの生成低下→プリンの*de novo*合成の亢進
- 尿酸の過剰生成
- 神経症状(自傷、不随意運動など)

# 痛風の治療

- 短期的：炎症の抑制
  - ステロイド
  - コルヒチン（細胞分裂を抑え、白血球が病変部に浸潤するのを防ぐ）
- 長期的：プリン摂取量の制限
  - 薬物療法
    - アロプリノール：ヒポキサンチンから尿酸が生成されるのを阻害

# アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症

- アデノシン蓄積→細胞のキナーゼによって、ATPまたはdATPに変換→dATPがリボヌクレオチドレダクターゼ阻害
- 白血球が分裂・増殖不能になる
- 免疫不全
  - TならびにBリンパ球の両方とも
- 未治療の場合、2歳までに死亡
- 骨髄移植で治療