

テトラヒドロビオプテリンの薬物動態に見る

ホメオスタシス

教授 長谷川 宏幸

動物の個体は一般に移動手段を持っていて、自分に適した環境を能動的に選択することができる。移動に伴って遭遇する様々な環境の時間的あるいは空間的な多様性は、個体にとって、あるときは快適であり、あるときは不快であり、時に生命の危機というほどに劣悪・過酷だったりする。動物個体は、自分の回りに展開する環境の変化に対して、自己体内の恒常性を巧みに維持している。この体内の恒常性は物質と情報の授受を継続する開放的かつ動的なものであって、ホメオスタシスと呼ばれる。しかし、どのようにして、このホメオスタシス／動的な恒常性が維持されるかについては、生命維持のあまりに例外のない前提であるために、その説明は容易ではない。

動物は、最も身近かつ凶悪な環境要因である飢餓に対して、自らの恒常性を維持するために貯蔵物質の確保という形で備えてきた。体内の動的環境は、外界からのエネルギー供給の途絶えたときも、このように貯えられた膨大な備蓄を用いて稼働し、次の快適な外環境の到来を期すのである。体内の動的恒常性を実現する代謝系の維持には、不断の燃料供給が主要な要件であるが、同時に、おびただしい種類の酵素と補酵素群が必要である。これらの酵素系は生体の恒常性維持において、高次のネットワークを形成し、自らもホメオスタシスを構成する。また、カロリーに換算すれば、主栄養素に比べて微々たる量であり、比較的わずかな量が使い回しによって維持される補酵素群が必須の要素としてホメオスタシスをささえる。補酵素群は金属イオンや反応性の高い（それゆえに不安定な）比較的低分子量の有機化合物である。後者は体内において複雑な代謝系によって新規に合成される。またいくつかは、ビタミンとして食物から摂取される。これらは本来触媒的に再利用されるので大量に産生される必要がないが、一定量が絶対に必要であり、反面、その反応性の高さゆえに過剰量は様々な障害を来し、長期的な供給不足に対する貯蔵機構を欠いている。まさに必要最小限のレベルが維持されている。ここに、生体内ホメオスタシスに象徴的な動的恒常性を実現している。

本研究の主要な対象の一つであるテトラヒドロビオプテリンは、動物の体内で GTP を出発物質として生合成される（ビタミンではない）。名の通り、還元型で生理活性を持つが、容易に酸化され（つまり、反応性が高い）不活性化する（つまり、不安定である）。この化合物はセロトニンの生合成における律速酵素であるトリプトファン水酸化酵素やドーパミン・ノルアドレナリン・アドレナリンの生合成の律速酵素であるチ

ロシン水酸化酵素の必須補酵素である。さらに一酸化窒素の産生にあずかる一酸化窒素合成酵素の必須補酵素でもある。これらのモノアミンや一酸化窒素は様々な場面で情報伝達物質として生体のホメオスタシス維持に携わるが、とりわけ、末梢では血管の収縮と弛緩に関わることによって、血流量をコントロールするとされる。このように、テトラヒドロbioプテリンは、循環系のコントロールによって動的恒常性の維持をとおして、個体のホメオスタシスに直接的に関わっている。しかし、それ自体、生体内代謝産物として、より包括的なホメオスタシスに組み込まれているはずである。テトラヒドロbioプテリンの関わるホメオスタシスのほころびは、モノアミン系からは鬱病やパーキンソン病などの神経疾患、一酸化窒素系からは血管障害や糖尿病といった成人病（生活習慣病）と深く関係する。テトラヒドロbioプテリンはそれを必要とする細胞内で生合成されるが、その細胞内レベルは、必要最低限に保たれている。本来、反応性の高い（従って不安定）物質であり、貯蔵されることがないため、必要最低限とはいえそのレベルはきわめて動的に維持されており、常に生成と消失のバランスの上に実現されている。

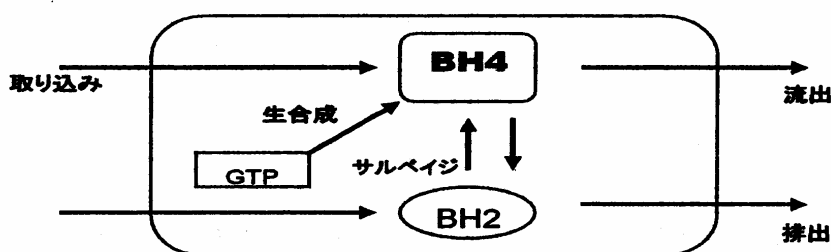


図1 単一細胞でのBH4のレベルの維持

均一な培養細胞系を用いることで単一細胞でのBH4の動態はかなり明らかになってきた。もともとほ乳動物の体制はいくつかの役割の異なる器官の分業で成り立っており、多体系ネットワークが形成されているものである。それゆえ、個々の構成器官を特徴づける細胞の性格を枚挙しつつ帰納法的にホメオスタシスの解明を進めることができる。事実、異なる培養細胞系を用いた検討の結果、それぞれ、その細胞の起源である臓器の特徴をよく示すパラメーターを提示していることが明らかになりつつある。一方、ネットワークを一つの独立した有機体としてとらえ、各所のBH4レベルをモニタしつつ、外環境へのこの有機体のレスポンスを解析して、ホメオスタシスの全体像を明らかにする演繹的なアプローチも必要とされる。本プロジェクトのテトラヒドロbioプテリンと一酸化窒素のセンシング/モニター技術の開発はこの演繹的なホメオスタシスの解明に威力を発揮するものである。この研究をとおして、ホメオスタシスのほころびを診断する検出技術の創出へとつながることを期す。