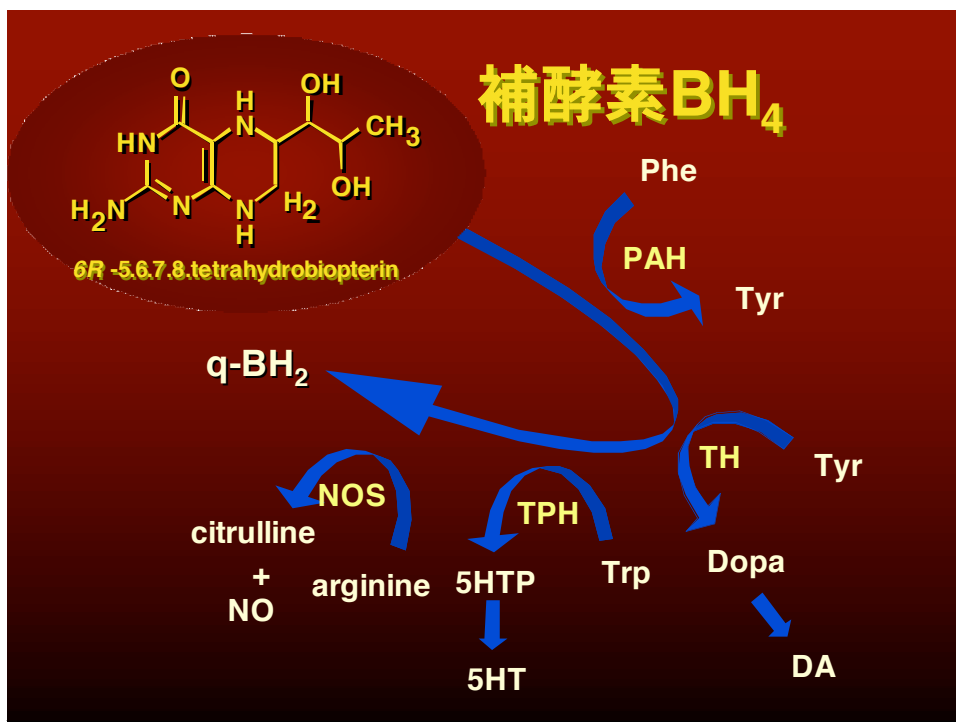


テトラヒドロビオプテリン (BH4)

(平成 16 年度 沢辺恵子 学位論文 まえがき より)

BH₄はカテコールアミンやセロトニン生合成の律速段階を触媒するチロシン水酸化酵素 (TH: tyrosine hydroxylase, EC1.14.16.2)、トリプトファン水酸化酵素 (TPH: tryptophan hydroxylase, EC1.14.16.4)、フェニルアラニンの代謝に働くフェニルアラニン水酸化酵素 (PAH: phenylalanine hydroxylase, EC.1.14.16.1)などの芳香族アミノ酸水酸化酵素に共通の必須の補酵素である。また一酸化窒素合成酵素 (NOS: nitric oxide synthase, EC.1.14.13.39) の補酵素として働いていることも近年明らかとなった。このことから BH₄は神経系や内分泌系、免疫系、循環系など生体内の様々な機能の調節因子として重要な働きをしていると考えられている。

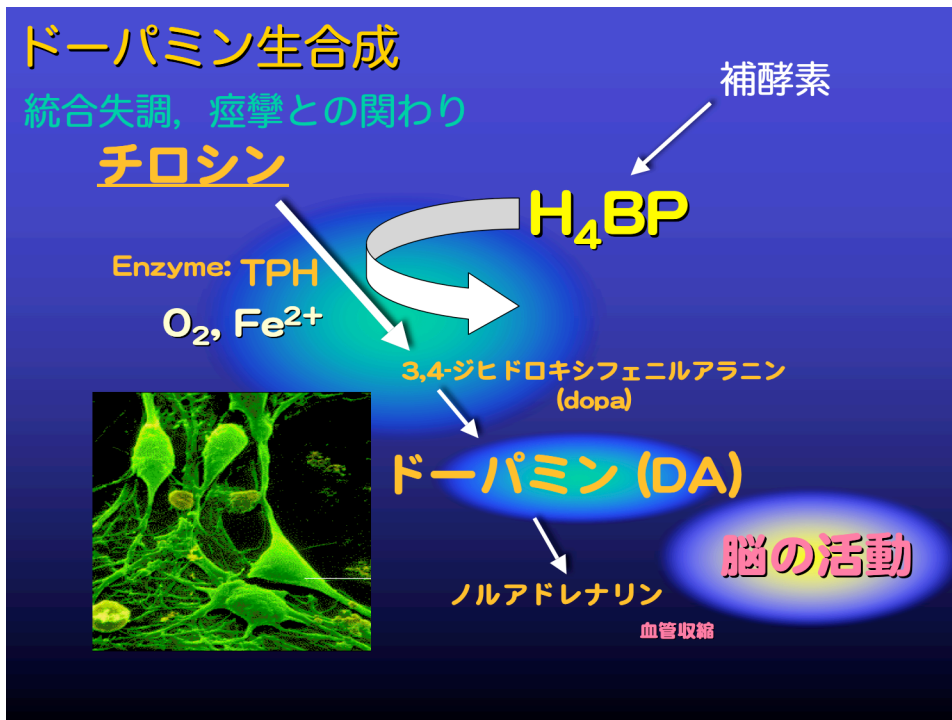


ビオプテリンが細胞内で補酵素としての生理活性を持つ状態は還元型 (テトラヒドロ型) である。そのため通常細胞内では、ほとんどが還元型 (BH₄) の状態で存在している。BH₄はモノオキシゲナーゼ反応の補酵素として利用された後は、基質アミノ酸の水酸化とともに共役酸化され、プテリン 4a-カルビノラミンに変わる。その後プテリン-4a-カルビノラミン脱水酵素 (PCD: pterin-4a-dehydratase, EC4.2.1.96) によって速やかにキノノイドジヒドロビオプテリン (q-BH₂) へと変換された後、ジヒドロプテリジン還元酵素 (DHPR: dihydropteridin reductase, EC1.6.99.7) の働きによって BH₄へと再還元されている(図 1-2)。そこで、補酵素として BH₄を必要とする細胞内の定常レベル維持に関しては、GTP からの生合成とリサイクルの働きによって維持されていると考えられており、細胞外への排出や細胞内での分解機構などはほとんど知られていない。

BH₄の生合成系酵素またはリサイクル系の酵素の遺伝的異常によって生じる疾患には悪性高フェニルアラニン血症とドーパ反応性ジストニア (DRD: dopa-responsive dystonia, 瀬川病)がある。古典的フェニルケトン尿症 (PKU) はフェニルアラニン水酸化酵素 (PAH: phenylalanine hydroxylase) の完全欠損により生じる代表的な遺伝性アミノ酸代謝異常症の一つで、フェニルアラニンの過剰とチロシンの欠乏によって知能障害や色素の欠乏 (黄褐色の毛髪や白い皮膚)、頑固な湿疹などを引き起こすことが知られている。この PKU は早期にフェニルアラニン制限ミルクをあたえることで知能障害を防止することができるため、新生児期に血液を材料にしてガスリー法によるマススクリーニングが広く実施されている。これに対して、悪性高フェニルアラニン血症は PAH の補酵素である BH₄ が欠乏するため *in vivo* での PAH の活性が低下することで発症する。この場合、フェニルアラニンの代謝だけでなく、PAH と同様に BH₄ を補酵素として要求するチロシン水酸化酵素 (TH) やトリプトファン水酸化酵素 (TPH) の活性も低下するため、神経伝達物質であるカテコールアミンやセロトニンの生合成も障害される。このため PKU の場合よりも重篤な症状 (乳児期痙攣、筋緊張低下、発達遅延、痙性四肢麻痺、精神運動発達の退行等) を引き起こし、フェニルアラニン摂取の制限だけでは発達の遅滞は改善できない。このような患者には BH₄ 投与と共に神経伝達物質の前駆体である L-ドーパや 5-ヒドロキシトリプトファンの補充療法が行われている。

BH₄の生合成系酵素の異常による疾患のもう一つの例が DRD である。DRD は小児期に発症するジストニア (筋肉の緊張異常による姿勢の異常で、足や手、頸部や体幹の不随意的な姿勢で始まり、全身のねじれを生じたり、持続的な筋収縮により動作が硬くなったりするものもある) を特徴とする遺伝性疾患で、顕著な日内変動がある。L-ドーパを投与することによってジストニアの症状が消失し、パーキンソン病 (黒質線状体のドーパミン作動性ニューロンの変性を反映して、線状体のドーパミンと、その合成系酵素活性もすべて低下している状態) にみられるような L-ドーパの副作用 (on-off 作用と呼ばれる状態) がほとんど見られない。また、無症候性キャリアが存在することと、女性の発症率が男性に比べて約 4 倍高いことなどが特徴である。DRD の患者では BH₄ 生合成の律速段階を触媒する GTPCH I の遺伝子の片方に変異があることが明らかとなっている。このため黒質線状体ニューロンでドーパミンの生合成が低下してジストニアを発症すると考えられている (次ページへ続く)

(ひとこと) 長谷川研究室は、世界のテトラヒドロピオプテリン研究をリードしている研究室の一つです。テトラヒドロピオプテリンの研究で博士号を取った研究者を4人も輩出しています。学位論文は、その分野の事を網羅的に記述しているので、その分野の最先端を知るには最適な読み物です。



BH₄代謝異常による疾患のうち最も報告が多いのはBH₄生合成の2番目の段階を触媒するPTPS遺伝子の変異で、約60%を占める。ついで多いのはBH₄リサイクル系のDPRで約30%、残りの10%はBH₄生合成の律速酵素であるGTPCH Iやリサイクルに関わるPCDの変異によるもので常染色体劣性遺伝形式をとる。また、最近新たにBH₄生合成の最終の二段階を触媒するSRの変異も報告された(23)。現在BH₄欠損症に関する国際データベースBIODEF, BIOMDBがインターネット上で公開されている (www.bh4.org/)。

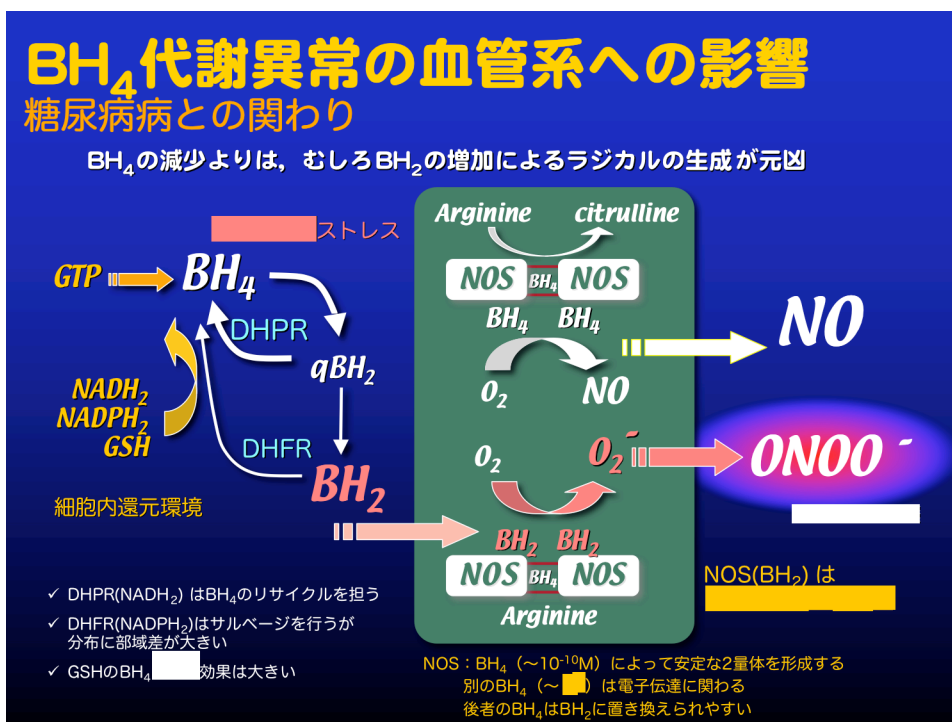
THおよびTPHのBH₄に対するKm値は20~100 μMで、PAHは2~3 μMである。これら芳香族アミノ酸水酸化酵素に対してBH₄は比較的緩く結合し、基質に水素原子を負荷する際の電子供与体として機能している。一方NOSに対してBH₄はヘム及びL-アルギニンと共に安定なダイマーの形成に必要とされていると考えられている。神経型NOSに対するBH₄のKm値は0.02~0.03 μMと非常に低く、強固に結合していると考えられる。悪性高フェニルアラニン血症やDRDで一酸化窒素(NO)の異常に基づく症状が顕著でないのは、こういった疾患でもBH₄合成酵素のわずかな活性によって、NOSの誘導を必要としない場合にはNOの産生が維持されうるためであると考えられる。

BH₄の神経系に関するその他の作用としては、ラットの線状体からドーパミンやセロトニンを放出させる働きが報告されている。これは細胞内でのモノアミン生成が亢進したために引き起こされるのではなく、細胞外から作用するという情報伝達の役割をBH₄が果たしていることを示唆している。このBH₄によるモノアミン放出の調節は、ラット好塩基球形白血球細胞であるRBL2H3細胞と、ラット副腎髄質褐色細胞腫であるPC12細胞を用いた実験でも確認されて

いる。また、BH₄はNO由来のラジカルを消去する働きをもつために細胞の保護作用を持つことや、PC12細胞の無血清培養時やNGF除去時に細胞保護的に働くという報告がある。

免疫系においてはTNF α (tumor necrosis factor α)、INF γ (interferon γ)等の刺激によってT細胞やマクロファージ、単球などでGTPCH Iが誘導され、プテリン産生が亢進することが知られている。このとき同時に誘導型NOSの発現が誘導される細胞ではBH₄はNOSの補酵素として機能していると考えられる。一方循環器系においてもサイトカイン刺激により、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞(41)、心筋細胞においてBH₄の生合成が促進される。血管内皮細胞で生成されたBH₄は局所的に作用して、血管平滑筋細胞の誘導型NOS活性を増強している可能性も示されている。

BH₄には先に述べたようなモノアミン放出のシグナルとしての働きや、抗酸化作用、NOの毒性に対する保護作用、血管新生の促進といった補酵素以外の作用も明らかになりつつある。近年、高血圧、高脂血症、糖尿病などの患者や、喫煙習慣をもつヒトにおいて内皮依存性血管拡張反応が低下していることが明らかになってきた。血管内皮型NOSはBH₄が減少するとNOを産生せず、多量のhydrogen peroxideを産生する(46)。Hydrogen peroxideは、superoxide anionと反応して強力な酸化物質であるhydroxyl radicalに変化する。その結果酸化ストレスによって血管内皮が傷害される。この際BH₄補充によって内皮依存性血管拡張作用が改善する。このことはBH₄の抗動脈硬化薬としての可能性を示しており、将来的なBH₄補充の適用患者の増加を予見させる。



これまで、BH₄生合成系酵素やリサイクルに関わる酵素の欠損に起因するBH₄不足の患者にのみBH₄の補充療法が試みられて実際に効果を挙げてきた。しかしBH₄の体内への取り込み効率は非常に悪く、大量(10~20mg/kg)かつ継続的な投与を必要とし、患者への肉体的、精神的、経済的負担は多大なものであった。BH₄補充療法の対象者が非常に限られた遺伝的疾患の患者だけであったことが、これまでBH₄の体内動態研究を遅らせた原因である。しかし、高血圧や糖尿病などの生活習慣病の治療薬としてBH₄の可能性が期待されている現在、BH₄の体内動態を知り、効率よいBH₄補充法を確立する事には大きな意義があると考えられる。