

泌 尿 器 科 紀 要

第 17 卷 第 12 号

1971年12月

随 想

トリプトファン代謝について思うこと

和歌山県立医科大学応用医学研究所教授

城 戸 亮

トリプトファン代謝の研究は、古武弥四郎先生が申されたごとく、汲めども尽きぬ味わいがある。非常に古くて新しい研究課題とでも表現すべきか、まだまだ重要な未解決の問題があると思われる。

トリプトファン代謝の研究は、1853年 Liebig がキヌレン酸を発見した時に遡る。しかしそのダイナミックな研究は、1901年に Hopkins および Cole によりトリプトファンが発見され、続いて1904年 Ellinger によってキヌレン酸がトリプトファン代謝産物であることを明らかにされたことをもって端緒とする。爾来、栄養的に必須のこのアミノ酸の代謝経路と生理的意義の解明は、主として古武学派あるいは Berg 一門の流れを汲む人たちによってなされ、今日まで大きな研究業績が蓄積されている。これら先達の輝かしき成果を病因論的な面から一瞥を試みてみたい。

各組織における物質代謝の進行過程は、健康時には速やかに利用、分解されて終末産物に至るために検出し難い代謝中間体が、病的な場合にしばしば顕著に現われる。トリプトファン代謝も例外ではなく、いろいろの疾病の際に種々の代謝中間体が尿中に排出される。さまざまな疾患に、トリプトファン代謝異常の現われることが多くの人たちによって認められている。

周知のごとく、トリプトファン代謝は、おもにセロトニン経路とキヌレニン経路に大別される。まず、前者の経路に注目してみると、セロトニンは、大部分胃腸管に見出され、その他、血小板、脳等に多く含まれている。それゆえ、胃腸管の剔除は著明な低下を来す。セロトニンは元来強力な血管収縮作用物質、平滑筋収縮刺激物質として認められており、これらの系統だった効果はエピネフリン、ノルエピネフリンおよび体内の調節アミンの1つであるヒスタミンとならび、等しく重要なものである。また、脳代謝に対し特に強力な効果をおよぼすことは明白であるが、しかし、脳内セロトニンの作用は未だ完全に明らかにされていないとはいえ、セロトニンの過剰が脳活動の刺激をもたらしたり、欠乏は抑制効果を惹起させるようである。

健康人ではトリプトファン代謝の1%がセロトニン形成に寄与されるが、カロチノイド患者では60%以上がセロトニン生成に傾く。このため、キヌレニン経路からのニコチン酸生成の低下が起り、本患者にペラグラ症状が現われると説明されている。トリプトファン

代謝に関連した遺伝的疾患の1つである Hartnup 病の患者では、尿中にインドール乳酸およびインドール酢酸が著明に増加することが知られている。これは、トリプトファンの小腸からの吸収が障害されているためと考えられており、肝や他の臓器でのニコチン酸生成が低下し、カロチノイド患者におけると同じように、ペラグラ症状が現われるという。

他方、松果腺ホルモンとして知られているメラトニンは 5-methoxy-N-acetyltryptamine であり、蛙の皮膚、melanophores の収縮をひきおこしたり、MSH や ACTH の作用を妨げる。また、哺乳動物の性腺に対するこのホルモンの抑制作用は生理に重要なものである。最近の報告によると、トリプトファン-5-水酸化酵素の阻害剤である p-chlorophenylalanine や 2-propyldopacetamide をラットや猫に投与すると松果腺でのメラトニン生成が低下するため、hypersexuality や long lasting sexual excitation が惹起されるという。

さて、トリプトファン代謝の最も重要なキヌレニン経路に目を向けよう。トリプトファン代謝に関与するいくつかの酵素は V. B₆ を補酵素とする。したがって、V. B₆ 欠乏に際して種々の代謝異常がみられるが、著明なのは尿中にキサントレン酸が排出されることである。もちろんトリプトファンを負荷すると、この代謝産物は著しく増加する。腎はキヌレニンからキサントレン酸を産生する主要な臓器の1つである。古武弥人は過剰の脂肪酸ソーダとトリプトファンをラットに投与すると体内にキサントレン酸がかなり大量に生成され、ラットは糖尿病症状を発現することを観察し、さらに、このキサントレン酸がインシュリンとコンプレックスをつくることを報告している。

最後に、トリプトファン代謝中間体がヒトの膀胱癌発生や再発に重大な役割を演じているらしいことを示唆する臨床的および実験的データがかなり蓄積されていることを述べねばならない。Price や Brown らによると、膀胱癌患者の約50%は、キヌレニン、アセチルキヌレニン、キヌレン酸、3-オキシキヌレニンおよび3-オキシアントラニル酸を大量に尿中に排出しているという。また、異所性再発患者の30例中18例にトリプトファン代謝異常があり、キヌレニン、アセチルキヌレニン、キヌレン酸、3-オキシキヌレニン、キサントレン酸およびO-アミノ馬尿酸が尿中に増量するという吉田らの成績は発生要因を考えるに当り、注目に値する。

Mouse bladder pellet implantation technique を用いた実験結果から、Bryan らは、キヌレニン、アセチルキヌレニン、3-オキシキヌレニン、キナルジン酸、キサントレン酸、8-メトキシキヌレン酸、3-オキシアントラニル酸および3-メトキシアントラニル酸等が発癌性物質としている。これらが、ヒトの自然発生膀胱癌の原因であるかどうかは今後の問題であるが、とにかく、発生要因の解明に重要な示唆を与えたといえる。当然考えられる DNA のエラーがどのようにして惹起されるのだろうか想像するだけでも興味は尽きない。

トリプトファン代謝と疾病の発生要因の探究のためには、以上のほか、さまざまな重要な点があるが、誌面の制限もあってふれることができなかった。この拙文が泌尿器科学者の膀胱癌研究の発展のための刺激となることを願ってペンをおくこととする。