

glycolysis

glycolysis は glucose から pyruvate までの経路で、どの細胞にもある最も基本的な経路です。基質レベルのリン酸化による ATP の取り出し、NADH の産生、律則酵素の存在、嫌気呼吸時の NAD の回収などがポイントです。また解糖系は insulin により促進され、glucagon により抑制されることも重要です。その辺を頭に入れて進んでいきましょう。

1.glucokinase, hexokinase

解糖の律則酵素で、ATP 要求性です。hexokinase は体中に存在する酵素で、Km, Vmax が低いです。また glucose-6-P で抑制されます。一方、glucokinase は肝臓と膵臓のβ細胞に特異的に存在し、Km, Vmax の高い酵素です。この酵素は glucose-6-P で抑制されません (右図)。

この酵素の性質の違いは、後者の方で重要です。Km が高いということは glucose との親和性が低いということを示し、また Vmax が高いということは glucose をより速く触媒することができるとことを示します。これはこの酵素が大量の glucose にさらされても迅速かつ適切に反応することが可能であるということになります (多量の糖に対しても飽和しにくい)。

この性質は肝臓やβ細胞の生理的役割とよく一致しています。例えば肝臓では門脈により運ばれた大量の glucose をすばやく処理することが要求されるし、β細胞では血中 glucose 濃度の上昇により細胞が活性化し、insulin の分泌を行なわなければなりません。この要求を満たすのに、この酵素の耐糖性は非常に理にかなっているといえます。また glucose-6-P で抑制されないことも、大量の糖に対しても反応を止めないようにするために重要な性質であると考えられます

ちなみに大量の glucose にさらされた場合、肝臓では glucose-6-P から glycogen の合成が行われ、膵臓β細胞では insulin の分泌を行うために必要なエネルギーを取り出すために解糖系が促進されます。

hexokinase	glucokinase
体中に存在	肝臓と膵臓β細胞
Km 低い	Km 高い
Vmax 低い	Vmax 高い
glucose-6-P で抑制	glucose-6-P で抑制されない

2.phosphofructokinase-1, phosphofructokinase-2, fructosebisphosphatophosphatase

この酵素の説明をする前に insulin と glucagon の作用について概説したいと思います。

glucagon は血糖値が低い時 (お腹が空いた時) に膵臓から分泌されるホルモンで、体内の血糖値を上昇させるように働きます。その作用機序は以下になっています。

まず血中の glucagon は各細胞に発現している glucagon receptor に結合し、その下流に存在する adenylate cyclase(AC) を活性化させます。AC は ATP を cAMP に変換させ、さらにその産生された cAMP は protein kinase A(PKA) を活性化させます。PKA は様々なタンパク質をリン酸化することにより、それらの活性状態を調節し最終的に血糖値を上昇させるように代謝系を制御します。

逆に insulin は血糖値が高い時に分泌されるホルモンで、体内の血糖値を下降させるように働きます。その作用機序は glucagon の効果を拮抗するように働いて、cAMP↓→PKA の活性↓→タンパク質のリン酸化↓とさせて、最終的に血糖値を下降させるように代謝系を駆動します。

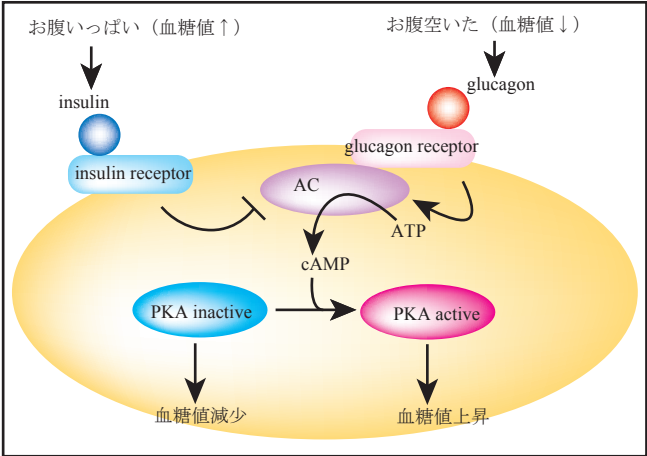
この作用機序はいたるところで出てくるので、その度ごとにこのカスケードを思い出してください。

次に 2 の代謝に関わる酵素の解説をします。

phosphofructokinase-1 は解糖系における最大の律則酵素で ATP 要求性です。ATP、クエン酸 citrate、脂肪酸などで抑制されます。しかし何よりも重要なのは fructose-2,6-bis-P により強力に活性化されることです。

fructose-2,6-bis-P は phosphofructokinase-2 により合成され、fructosebisphosphatophosphatase により fructose-1,6-bis-P に戻されます。この二つの酵素は insulin、glucagon による調節を受けており、

お腹がいっぱい→insulin↑、glucagon↓→cAMP↓→PKA↓→リン酸化↓→phosphofructokinase-2↑、fructosebisphosphatophosphatase↓→fructose-2,6-bis-P↑→phosphofructokinase-1↑→解糖亢進→glucose 消費↑→血糖値↓となります。お腹が減った時は逆の働きになります。



3.3-P-glyceraldehyde dehydrogenase (GAPDH)

ここでは NAD から NADH が産生されます。glucose 1 分子から glyceraldehyde3-P は 2 分子作られるので、この過程では NADH が 2 分子作られます。産生された NADH はその後、ミトコンドリアに送られて ATP の合成に使われるか、または pyruvate から lactate を作る時の補酵素として使われる (6 参照) ことになります。

このように解糖系を進ませるには補酵素として NAD が必要とされるので、どこかで NAD が供給されなければなりません。十分に酸素があるときにはミトコンドリアでの酸化的リン酸化で NAD を回収できるので問題はありません。しかし無酸素状態、あるいは非常に細胞が酷使されている状態では酸化的リン酸化ではなく解糖系により ATP を取り出すので (酸化的リン酸化で ATP を作るのは非常に長い時間がかかり、激しい運動時にはそれに見合うだけの ATP の需要を賄うことができません。そういうときにはすばやく ATP を合成できる解糖系を亢進させて対応します)、NAD を別のところから持ってこなければなりません。この無酸素時の NAD の供給源が上述した 6 の pyruvate から lactate を作る反応です。この反応では NADH から NAD が作られます。この NADH が GAPDH の反応に供給されて解糖系が回ることになるのです。

4.2,3-bis-P-glycerate

2,3-bis-P-glycerate は普通の組織では作られませんが、赤血球では合成される基質で、赤血球の機能に非常に重要です。この物質が存在しているとヘモグロビンの酸素結合能が低下して、組織への酸素の供給をスムーズに行わせることができます。また赤血球では核やミトコンドリアが存在していないので、赤血球のエネルギー源は解糖系に依っているということも覚えておきましょう。

普通の組織では 3-P-glycerate が作られると同時に ATP が取り出されことにも注目しましょう。(このように解糖の過程において ATP が作られることを基質レベルのリン酸化と呼び、赤血球などのミトコンドリアのない細胞、または無酸素運動の時などでは重要な ATP の合成機構になっています)。

5.pyruvate kinase

解糖系の律則酵素です。またここでも ATP の回収を行うことができます (結局解糖全体としては 2 ATP の投資と 4 ATP の回収で、正味 2ATP を取り出すことができます)。

この酵素は fructose-1,6-bis-P により活性が促進されます (feed-forward)。また glucagon を介してのリン酸化により抑制されます。

お腹空いた→glucagon↑→pyruvate kinase↓→解糖抑制、糖新生促進→glucose↑→血糖上昇

またこの酵素の欠損は溶血性貧血になることが知られています。赤血球のエネルギーは上述のように基質レベルのリン酸化により賄われているので、解糖系の酵素の欠損は赤血球にとって致命的であり、形態の変化、貪食細胞による吸収を経て、溶血性貧血が発症します。

6.pyruvate dehydrogenase

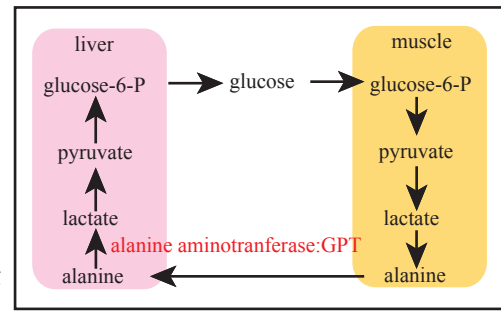
既述したように、無酸素、嫌気運動時に NAD 回収のために筋肉などで重要な反応です。

また臓器ごとの分担についてもこの反応は重要です。運動を継続して行っている場合には、筋肉での解糖系が促進されて乳酸がたまりやすくなります。この乳酸は筋肉内に蓄積すると細胞の pH が下がってしまい、その結果、actin myosin の反応が鈍くなって十分な力を出せなくなってしまいます。

そこで筋肉は乳酸をアミノ転移によりアラニンとして血中に排出し、肝臓にアラニンを送り出します。肝臓はそのアラニンを乳酸に変えて、糖新生によりグルコースに戻し再び筋肉へ送り返します (筋肉では糖新生は行えません)。このようにアラニンとグルコースを媒介して肝臓と筋肉のエネルギーのやり取りを可能にしています (グルコース - アラニン サイクル)。

このサイクルが成り立っている限りにおいては、筋肉の pyruvate は肝臓で糖に戻されて収支が合うのですが、飢餓時には肝臓で戻された糖が筋肉には帰らずに全身の組織に送られてサイクルにならなくなってしまいます。さらにアミノ酸の代謝によっても pyruvate は作られるので、この pyruvate が肝臓で糖に→全身へ、ということになり筋肉のアミノ酸がエネルギー源として使われることになります。これが飢餓時に筋肉が萎縮してしまう理由です。

ちなみに図のアラニンアミノトランスフェラーゼは GPT として知られており、肝機能の指標として用いられています。



gluconeogenesis

糖新生は主に肝臓で行われる反応で、pyruvate を glucose に戻す経路です。血中 glucose が低下している時に体の組織へ糖を送るために、肝臓は糖新生を行い、合成した糖を血中へ放出して全身に栄養を送ります。この血中 glucose↓→insulin↓、glucagon↑により糖新生が亢進されることを踏まえて反応をみていきましょう。

重要な反応は解糖で不可逆反応 (律則反応) であった部分で使われる酵素 (以下にそれらを述べます) です。

7. pyruvate carboxylase

糖新生の際、pyruvate はミトコンドリア内に送られて (pyruvate はミトコンドリアの膜を通れる)、pyruvate carboxylase により oxaloacetate に変えられます。acetyl CoA により抑制を受けます。これは pyruvate は pyruvate dehydrogenase により acetyl CoA に変えられる経路も存在するのですが、これとのバランスをとるためと考えられます。つまり解糖亢進→pyruvate↑→acetyl CoA↑ (エネルギーがたくさん取り出せる状態)→pyruvate carboxylase↑→acetyl CoA↓、oxaloacetate↑となりバランスをとるようです。

また oxaloacetate はミトコンドリアの膜を通過できないので一度 NADH を投資して malate に変えて細胞質へ送り、再び細胞質で NAD により oxaloacetate へ戻して糖新生を進めさせます (malate はミトコンドリアの膜を通れる)。結局、ミトコンドリアから oxaloacetate が細胞質へ出され、ミトコンドリア内に NAD が一つ、細胞質で NADH が一つ増えることになります。しかし細胞質の NADH はミトコンドリアに送られるので、最終的には構成要素が変わらずに oxaloacetate を細胞質へ出すことができます。

8. P-enolpyruvate carboxylase

GTP を投資して解糖系では不可逆であったこの反応を進めさせます。(当然ですが GTP は ATP と同様に高エネルギー物質です。)

9. fructose-1,6-bis-phosphatase

AMP と fructose-2,6-bis-P で抑制されます。

AMP は細胞内でのエネルギーの枯渇を意味しており、その状態ではエネルギーを取り出さなければならないので、糖新生より解糖系を進めさせるように、この反応を阻害します。

fructose-2,6-bis-P は解糖系の phosphofructokinase-1 を活性化させる物質でしたが、ここではその逆反応の酵素である phosphatase を阻害します。これにより解糖系がさらに促進されます。つまり

insulin↑→fructose-2,6-bis-P↑→phosphofructokinase-1↑、fructose-1,6-bis-phosphatase↓→解糖促進、糖新生抑制

となります。

10. glucose-6-phosphatase

この酵素は肝臓や腎臓に存在するのですが、筋肉には存在しません。これは、全身に糖を供給しなければならない臓器では血中に glucose を送らなければならないためこの酵素が必要なのですが、筋肉などのエネルギーを消費する臓器では glucose を合成する必要はないためです。

TCA cycle

TCA cycle はミトコンドリア内で生じる反応で、ほぼ全ての代謝産物 (糖、脂質、アミノ酸) が集まる場所でもあります (代謝マップ参照)。このサイクルは糖から NADH、ATP などの高エネルギー物質を産生するためにも重要ですが、それと同時に各代謝産物のプラットホームとしても重要です。代謝産物が重なる部分の基質はある程度覚えたほうがよいでしょう。また以下に示す律則酵素、調節因子も重要です。エネルギーがたくさんある状態 (NADH、ATP、acetyl CoA などがたくさんある時) にはサイクルは抑制されて、その逆の場合にはたくさん回ります。炭素の数に注目すると回っているんだなという実感がわきます。

このサイクルが回る間に 3 NADH、FADH₂、GTP が取り出されます。NADH と FADH₂ は後に酸化リン酸化を経て ATP となり、細胞のエネルギー源として広範に利用されます。また有酸素時にはこの過程により ATP が合成されるのですが、無酸素時には上述の解糖の基質レベルのリン酸化により ATP が賄われることも思い出してください。

1 1. pyruvate dehydrogenase

NADH、acetyl CoA により抑制されます。つまりエネルギー状態が高い時にはこのサイクルへは進みません。ちなみに pyruvate はミトコンドリア膜を通れるので、この反応からミトコンドリアの内側で生じることになります。

12.citrate synthase

ATP,NADH,succinyl CoA,acyl CoA などの高エネルギー物質により抑制されます。

13.isocitrate dehydrogenase

同様に NADH,ATP で抑制されます。

14.α-ketoglutarate dehydrogenase

ATP,GTP,NADH,succinyl CoA により抑制されます。

15.pentose-monophosphate shunt

この経路は二つの意味で重要になります。一つは NADPH の産生、もう一つは DNA,RNA の構成要素である ribose の合成です。

NADPH は高エネルギー物質ですが、細胞質内における還元的反応のために使われます（還元反応は酸化反応に比べてエネルギーを必要とします）。代謝マップの中にも幾つか NADPH の姿がみえますよね。脂質代謝、コレステロール代謝、葉酸代謝などの還元反応で必要になります。

また NADPH の臨床的に重要な意義として、細胞膜の酸化を抑えるというのがあります。細胞はその代謝過程においてどうしても酸化物質が生じます（例えば RNA から DNA を合成する（purine,pyrimidine metabolism 参照）際にも過酸化物質は生じるし、細菌を殺すためのラジカルを除去するためにも過酸化物質は副産物として生じます）。過酸化物質（過酸化水素など）は、脂質二重膜の脂肪酸の二重結合に作用して、その鎖を切断してしまいます。これが膜の損傷です。特に赤血球はその影響を大きく受ける細胞で、NADPH による過酸化物質の還元がなくなってしまうと溶血性貧血を引き起こします。

他にも NADPH は薬物代謝酵素 P-450 の補酵素としても働き、白血球の食細胞にも必要な補酵素として知られています。

この経路で覚えておくべき酵素は glucose-6-P dehydrogenase でしょう。この酵素の欠損は人類最大の酵素欠損として知られており、その患者はおよそ 4～5 億人といわれています。この酵素がこれほどに欠損している population が存在するということは、ある場面においてこの酵素の欠損が進化的に有利であるということを示唆します。どういう状況でしょうか？

それはマラリアです。マラリアは赤血球に寄生する寄生虫で最も世界に広がっている感染症です。glucose-6-P dehydrogenase の欠損により NADPH の供給がなくなると赤血球の寿命が短くなります。するとマラリアは赤血球内で成熟することができず、感染を拡大させることができません。こういう状況下では glucose-6-P dehydrogenase の欠損は有利に働くわけです。実際にアメリカ黒人の 10% はこの欠損症です。

pentose-monophosphate shunt では最初の方の 2 反応で NADPH が取り出され、その次の反応で ribose-5-P が合成されます。他の反応はあまり重要でなく、炭素数を合わせながら（炭素数に注目）解糖系へと基質が帰っていきます。

16.glycogen metabolism

glycogen（glucose が重合したもの）の代謝は glucose-1-P と UDP-glucose（反応性の高い glucose。glycogen のような安定な物質を作るために UTP を投資して活性化されている）から始まるもので簡単には右図のようにまとめられます。

血糖値が高い場合には、血中の glucose を体内に貯蔵するために glucose を uptake し、glycogen を合成する方向へ働きます。それは右図では insulin の作用により

AC↓→cAMP↓→PKA↓→glycogen synthase↑→glycogen→血糖値↓

となります。逆に血糖値が低い時は血中に glucose を放出するために、

glucagon→AC↑→cAMP↑→PKA↑→glycogen phosphorylase kinase↑→glycogen phosphorylase↑→glucose-1-P↑→血糖値↑

となります。またアドレナリンの作用もこの経路を介しています。アドレナリンは α、β 受容体に作用して細胞内 Ca 濃度を上昇させます。Ca は肝細胞では cAMP と同様の作用を持ち、血糖値を上昇させます。これによりアドレナリン放出の引き金となったストレスに見合うだけの糖を全身に送ることができます。

glycogen の合成は主に筋肉と肝臓で行われますが、特に肝臓の働きは血糖値の維持に重要で、肝臓はこのカスケードを駆使することで血糖値を一定に保っています。

運動時にどういう順番でエネルギーが使われるかは結構重要です。嫌気運動を始めるとまず筋肉内のクレアチンリン酸から ATP が作られます。このエネルギーを使い果たすと（約 4 秒しかもちません）、筋肉内のグリコーゲンを分解して glucose を作りこれを解糖してエネルギー源とします。そうすると前述のように lactate が筋肉に蓄積するので、それを肝臓に送って糖新生をさせ、glucose を作らせます。そして再び筋肉へその糖を返してエネルギー源とします。こうして筋肉の glycogen を消費すると次は肝臓の glycogen を使います。この間、insulin はとても低値になっています。

glycogen が消費されると次は脂肪組織の脂肪を酸化してエネルギー源とします。insulin の低下により糖の取り込みが抑制されるため、脂肪の酸化に代謝が傾くためです。さらにこれが進むと（この辺から飢餓状態とほぼ一緒になってきます）、筋肉の

補酵素 lipoic acid

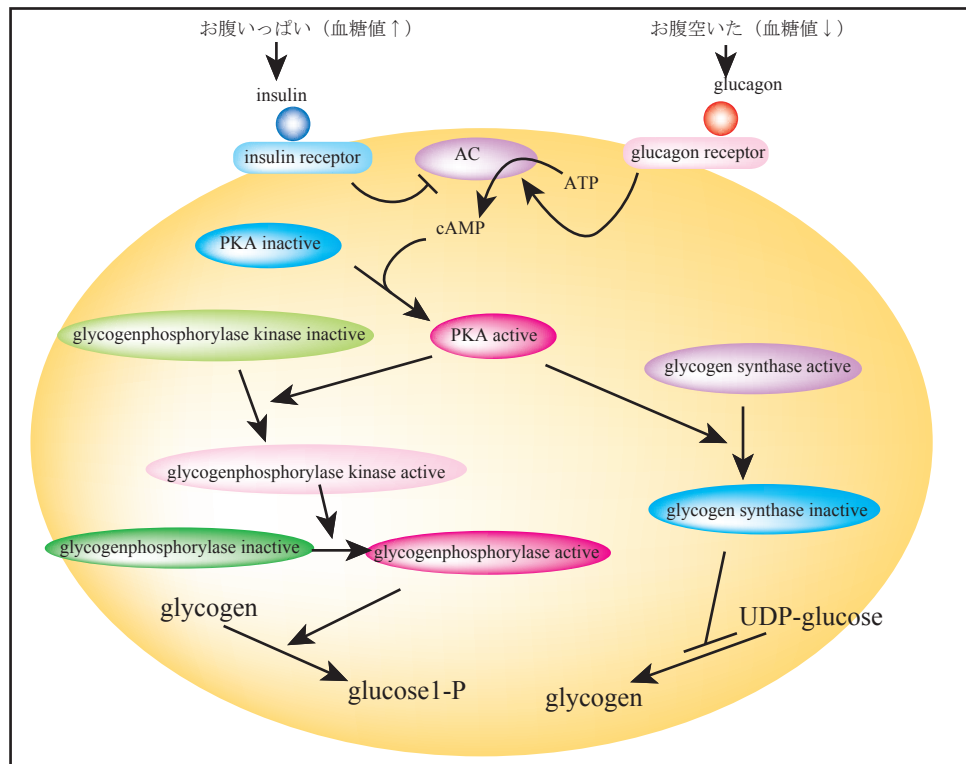
lipoic acid を補酵素とする酵素は砒素化合物により阻害されることが知られています。TCA cycle では pyruvate dehydrogenase, α-ketoglutarate dehydrogenase がそれにあたり、砒素を作用させることでこの酵素が失活し、呼吸（細胞呼吸のことです）が止まります。

フランスの英雄ナポレオンの死因は遺髪から大量の砒素が検出されることから砒素中毒とされています。計画的な毒殺でしょうか？

残念ながらそうではありません。当時の壁紙の染料には砒素が含まれており今も残るセントヘレナの牢獄の壁にも砒素が検出されます。この壁に発生したカビが壁の砒素を揮発性の砒素化合物に変えてしまい、それによりナポレオンが砒素中毒になってしまったと考えられています。

またダーウィンも砒素中毒でした。当時売られていた強壮剤の中には砒素が入っており（何て radical な時代なんだ！）、ダーウィンはこれを服用してしまいました。これによりダーウィンは湿疹、めまい、頭痛、関節炎、通風、動機、吐き気などの砒素中毒症状に一生悩んでいたらしいです。

砒素中毒の副作用に通風がありますね。これは呼吸の停止により解糖系が抑制され、それにより glucose-6-P が蓄積し、pentose-monophosphate shunt が亢進してしまうことによります。この経路が活性化されると、purine 産生が亢進して、それが蓄積し通風になってしまうのです。



アミノ酸が分解されて、それをエネルギー源にします。特に脳では脂肪代謝が行われないため（酵素が発現していません）、アミノ酸分解により得られた glucose を利用して活動します。

しかしそのまま筋肉がなくなっていくのは危ういですよね。エネルギーがどうのこうの言う前に動けなくなっちゃう。これを防ぐためにケトン体を利用するようになります。この頃になると肝臓の oxaloacetate は糖新生に使われてしまって TCA cycle が回らなくなっています。ここで残った acetyl CoA をケトン体 (ketone bodies metabolism 参照) に変えてこれをエネルギー源とします（この辺までくると代謝が重度の糖尿病患者のようになっています）。これにより筋肉の分解を抑制しながら、エネルギーを作り出すことが可能になります

それからさらに進むと...、もうエネルギー源はありません。死んじゃいます。

とりあえず、絶食で長生きしようと思うなら脂肪が重要です。糖は速やかに分解されてしまうし、筋肉はある程度で分解が抑制されてしまいます。脂肪はたくさん蓄えられるし、長持ちします。実際に極度の肥満な人は1年間（!）の絶食に耐えらそうです。

17.fructose metabolism

あまり重要な経路はありません。glucose 代謝に連結されること、脂質代謝に重要な glycerol が作られること、糖タンパク質の材料になる mannose が作られることぐらいを押さえておけば十分でしょう。

18.sorbitol

糖尿病では insulin の作用が不足しているため解糖系が進みません。これにより glucose が蓄積して sorbitol が合成される反応が亢進してしまいます（これは生体内で普通に行われている反応）。sorbitol が蓄積すると細胞内の浸透圧が高値になってしまうので、それにより網膜、水晶体、腎臓、神経などの細胞が変性してしまいます（糖尿病の合併症）。

19.β-galactosidase

galactose の代謝もそれほど重要ではありません。結局 galactose も glucose 代謝の中に含まれてしまうだけです。ちなみにこの経路上の酵素の欠損も存在しており、その場合 galactocemia になります。血中 galactose の上昇により、galactitol が合成され、これが糖尿病時の sorbitol と同様の作用を生体に引き起こします。というわけで臨床症状としては糖尿病の合併症と同様の症状が出ます。

覚えておくべき酵素として、臨床的にはβ-galactosidase ぐらいは押さえておいたほうがいいでしょう。この酵素は小腸上皮に発現していて、乳糖を galactose に分解し、腸への吸収を促進する酵素ですが、この欠損症は意外と多いです。給食の時に牛乳が飲めずに昼休みまで牛乳と格闘していた子がまさにこの欠損症（乳糖不耐症）です。

この酵素が欠損すると腸で乳糖が吸収されず結腸にまで至ります。そして腸内細菌による乳糖の発酵が行われ、CO2,H2 の産生が生じます。その結果、お腹はごろごろと鳴り、さらにひどい場合には炎症を起こして下痢、苦痛を伴う消化管異常が生じてしまいます。この欠損症は東洋人に多いので、いろんなものを食べる東洋料理に乳製品が存在しないのはこの欠損症のせいだと考えられています。しかし、現在では牛乳にこの酵素を加えて乳糖を分解してから売り出されていることが多いので、さほど心配することはなくなったようです。

lipid synthesis

やっと糖代謝がが終わり、次は脂質代謝です。脂質は長い炭素の鎖が glycerol の三つの水酸基 (-OH) にくっついた構造をとっています。その長い炭素の鎖は acetyl CoA のアセチル基を重合していくことにより得られます。というわけでまず押さえておくべきは、脂肪酸は acetyl CoA から作られるということです。ということは細胞がエネルギーにあふれている時に余ったエネルギーを脂肪として貯蔵しようという過程なので、

お腹いっぱい→血糖値↑→insulin↑、glucagon↓→cAMP↓→PKA↓→fatty acid 合成

というのが大きな流れになります。また脂肪は食事にも含まれているので、それによっても脂肪は蓄えられていくというのも、常識的ですが忘れないでください。この場合は

脂肪摂取→胆汁で可溶化→膵臓のリパーゼで分解→小腸で吸収→ kilomikron になり門脈に乗って肝臓へ

となります。

脂肪酸合成は肝臓で行われトリアシルグリセロールにされた後、脂肪細胞に貯蔵されることになります。

20.acetyl CoA の細胞質への輸送

acetyl CoA はそのままでは細胞質に出ることができません。そこで acetyl CoA は citrate synthase により oxaloacetate と結合して citrate となりミトコンドリアの膜を通過します。そして細胞質に出た citrate は再び分解されて acetyl CoA に戻ります。これにより細胞質への acetyl CoA の輸送が達成されます。

この過程は TCA cycle の回転が止まって acetyl CoA の濃度が高くなってしまいう時に生じます、TCA cycle は ATP など高エネルギー物質により阻害されるので、細胞にエネルギーがある時は TCA cycle がとまり、acetyl CoA が蓄積して脂肪酸の合成へと傾いて、エネルギーを脂肪の形で貯蔵することになります。

21.acetyl CoA carboxylase

ここは insulin,glucagon により制御される脂肪酸合成の律則反応になります。

お腹いっぱい→insulin↑→cAMP↓→acetyl CoA carboxylase↑→脂肪酸合成

です。お腹が減った時は脂肪酸合成をしている場合ではないので、glucagon の上昇に伴いこの反応は阻害されます。また malonyl CoA による feed back inhibition も存在します。

22.fatty acid synthase

malonyl CoA と acetyl CoA の炭素を利用して脂肪酸の鎖を二個ずつ伸ばしていきます。ここで重要なのはこの脂肪酸を延長していく手続きごとに NADPH が消費されてしまうことです。この NADPH は一つは pentose-monophosphate shunt により、もう一つは 23 の反応により供給されます。

またこの反応により鎖が延長されながら脂肪酸は不飽和化（二重結合を作る）を受けます。しかしこの二重結合は9番目以降の炭素には導入できません。これにより問題になるのはアラキドン酸の産生です。アラキドン酸はプロスタグランジン、ロイコトリエンなどの重要な炎症メディエーター、血液凝固因子などを合成するための原料になるもので、これがないと生体は非常に困ってしまいます。アラキドン酸は C12,15 の位置に二重結合が入っているおり、これは動物では合成できないので（植物はできる。えらいね）必須脂肪酸：リノール酸として摂取しなければなりません。動物ではkのリノール酸を利用してアラキドン酸の合成を行います。リノール酸の不足により成長不良、皮膚炎、傷の難治などの症状がでできます。

23.NADP+-dependent malate dehydrogenase

脂肪酸合成における NADPH のもう一つの合成系として、この反応が使われています。malate を pyruvate に戻す時に NADPH

の産生とカップルさせます。

ここで血糖値が高い場合、生体は脂肪酸合成のほうへ傾きます。この時この反応は
血糖値↑→糖新生↓→oxaloacetate↑→malate↑→NADP+-dependent malate dehydrogenase↑→NADPH↑→脂肪酸合成
となり、逆に血糖値が低い場合は
血糖値↓→糖新生↑→oxaloacetate↓→malate↓→NADP+-dependent malate dehydrogenase↓→NADPH↓→脂肪酸合成↓
となり、ここから産生される NADPH により血糖値と脂肪酸合成のつじつまが合うようになります。

24.glycerol kinase

この反応は triacylglycerol の原料である glycerol 3-P を合成するのですが、この酵素には臓器特性が存在し、肝臓には発現しているのですが、脂肪細胞には発現していません。肝臓では triacylglycerol を合成するのでこの酵素は必須になりますが、脂肪組織では triacylglycerol の合成は行わず脂肪酸の放出を行うだけなのでこの酵素は必要ありません。もっと言うと、脂肪組織にこの酵素が発現しているとせっかく triacylglycerol から脂肪酸を切り出してもすぐに再合成してしまい、脂肪組織としての機能が十全に果たせなくなってしまいます。というわけでこの酵素は triacylglycerol の合成を行う肝臓に特異的に発現しているということになるわけです。

fatty acid oxidation

この経路は lipid synthesis とは逆の反応であり、エネルギーがない場合に ATP を作り出す過程です。ということは
お腹減った→血糖値↓→glucagon↑→脂肪酸分解↑、脂肪酸合成↓→ATP 合成
というのがおおまかな流れになります。
また分解された脂肪酸は最終的に TCA cycle に合流することにも注目してください。

25.hormone-sensitive lipase

これは triacylglycerol の分解を行う最初の酵素です。血糖値の値によりこの反応が調節されることに注意して下さい。
血糖値↑→insulin↑、glucagon↓→hormone-sensitive lipase↓→脂肪酸分解↓
血糖値↓→insulin↓、glucagon↑→hormone-sensitive lipase↑→脂肪酸分解↑→acetyl CoA,ATP↑

26.carnitine acyl transferase1

脂肪酸の分解はミトコンドリアの中で行われるため fatty acyl CoA をどうにかしてミトコンドリア内へ輸送しなければなりません。これを行うのが carnitine acyl transferase1 です。この酵素により fatty acyl CoA が acyl carnitine となり、これがミトコンドリア内へ移動します。そしてこれ以降の脂肪酸分解がミトコンドリア内で行われるようになります。
この酵素の重要な調節物質として malonyl CoA があります (21 の反応と一緒にみてみましょう)。この作用により脂肪酸の合成と分解を一意的に傾けさせることが可能になります。つまり脂肪酸を合成したい時 (エネルギーを貯めたい時)
血糖値↑→insulin↑、glucagon↓→acetyl CoA carboxylase↑→malonyl CoA↑→carnitine acyl transferase1↓→脂肪酸合成↑、
脂肪酸分解↓
となります。血糖値が低い時は逆に働きます。このように insulin の作用を介して、脂肪酸の代謝方向を一方に傾けることができるわけです。

27-1. 偶数個の炭素鎖をもつ脂肪酸の分解

脂肪酸の分解は二個ずつ炭素を切り出して acetyl CoA に変えながら進んでいきます。その一回の切り出しのたびに NADH, FADH2 が一つずつ産生されます。これが何度か繰り返され脂肪酸を短くしていって、最終的には acetyl CoA 一つが残され、それまでに作られた acetyl CoA とともに TCA cycle に参加します。

27-2. 奇数個の炭素鎖をもつ脂肪酸の分解

炭素数が偶数個の脂肪酸の分解と同様に、炭素が 2 個ずつ切り出され acetyl CoA, NADH, FADH2 が産生されていくのですが、奇数個の炭素鎖の場合、最後に残されるものは propionyl CoA となり、そのままでは TCA cycle に参加することができません。そこで propionyl CoA を methylmalonyl CoA、succinyl CoA と変換して、最終的に TCA cycle に合流させるようにしています。

28.methylmalonyl CoA mutase

この酵素により propionyl CoA, methylmalonyl CoA を TCA cycle に参加させます。この酵素は補酵素として vitamin B12 を要求する特殊な酵素であることを覚えておきましょう。
ちなみに vitamin B12 は胃粘膜から分泌される内因子により抱合され、腸管から吸収されます。胃全摘や内因子の欠失により欠乏症となり、神経清浄などが現れます。また葉酸代謝でも vitamin B12 は重要で、vitamin B12 の低下により葉酸機能の低下も引き起こされます (後述)。

29.ketone bodies synthesis

この経路は肝臓のミトコンドリアで生じる反応で、ほぼ最後のエネルギー源として利用されます。前述したように、体のエネルギーを使っていくと肝臓が筋肉などからアミノ酸を受け取って、それを糖新生の経路に投入して glucose を作り出し、それを血中に放出して体の組織を栄養します。しかしそれがあまりに進んでしまうと、筋肉の分解も抑制され、さらに肝臓での糖新生も亢進しすぎて oxaloacetate が枯渇し TCA cycle が止まってしまいます。ここで脂肪酸分解やアミノ酸からの acetyl CoA を何とか利用するために、肝臓はケトン体の合成を行うようになります。マップに示したように acetyl CoA を三個投資して acetoacetate, 3-hydroxybutyrate, acetoacetate などのケトン体を合成するのです。これらを glucose の代替りのエネルギー源として血中に放出し、体の組織を養うのです。そして組織のほうもケトン体からエネルギーを作り出せるように遺伝子を発現させて、ケトン体の代謝を行うようになるのです。この糖代謝からケトン代謝への移行は特に脳で顕著です。これは脳では脂肪酸の代謝が不可能であり、糖がない場合ではケトン体に頼るしかないので、

ケトン体のエネルギー利用は簡単で、合成された方向とは反対の反応を起こさせることで acetyl CoA を作り出し、TCA cycle をまわしてエネルギーを得ます (肝臓では糖新生をやりすぎて oxaloacetate が枯渇していますが、他の組織では糖新生は行われていないため acetyl CoA を供給することで普通に TCA cycle は回ります)。

ケトン代謝は糖尿病においても非常に重要です。糖尿病の病態は基本的には insulin の抵抗性ですから、insulin がほとんど効いてない状態での代謝を考えてみましょう。insulin が低下すると、まず血中からの糖吸収が低下します。それに加え解糖系が進まないで、解糖系からの acetyl CoA が供給されません。また糖新生が促進されるので oxaloacetate が枯渇し TCA cycle が止まります。この状態において、脂肪酸分解が促進 (脂肪酸合成が抑制) されるので acetyl CoA が蓄積していきます。するとこの acetyl CoA はケトン体へ流れるしかないのでどんどんケトン体が作られていきます。こうしていわゆる糖尿病の病態であるケトアシドーシスになります。このとき、血中には H⁺ が多量に存在しているため血液や腎臓の緩衝能が非常に酷使されます。とくに腎臓では H⁺ の排出に伴って Na⁺, K⁺, Pi, H₂O など排出されてしまい患者は深刻な脱水症状を呈します。また高濃度

の血糖による高浸透圧で組織外に水分が逃げてしまいさらに脱水症状が進みます。

とまあ、糖尿病の詳しい病態については内分泌・代謝学のほうが詳しいでしょうから、そちらを参考にして下さい。

cholesterol metabolism

コレステロールの代謝経路です。コレステロールは膜の構成成分として重要な意味を持っています（膜の流動性を下げるなど）が、生化学の分野ではステロイドホルモンの合成が重要になります。これは言うまでもないことですが副腎皮質、卵巣、精巣などのステロイドホルモンを分泌される場所で行われます。炭素数に注目しながらみていくと分かりやすいのではないかと思います。acetyl CoA から cortisol が作られるなんてちょっとすごいね。

30.HMG CoA reductase

コレステロール代謝における重要な律側酵素です。コレステロール合成を阻害するために高コレステロール治療薬のターゲットとしてとても有名です。NADPH 要求性、insulin で促進、glucagon,cholesterol で抑制されることぐらいを押さえておけば十分でしょう。

胆汁も cholesterol から作られるんですね。

arachidonic acid metabolism

アラキドン酸代謝は先の方で少し述べたように炎症反応に非常に重要です。アラキドン酸から全ての炎症メディエーター：プロスタグランジン、ロイコトリエン、トロンボキサンが合成され、またそれらを抑えることで有効な消炎薬（NSAIDs）を合成することも可能です。各種メディエーターの働きは省略しますが、ここに示した合成経路ぐらい知っておくとよいのではないのでしょうか。

31.phospholipase A2

triacylglycerol、diacylglycerol の 2 位に炭素についた脂肪酸を切り出す酵素です。C2 についた脂肪酸はアラキドン酸であることが多いのでこの酵素をここに示しました。

摂取したリノール酸は生体内で様々な修飾を受けてアラキドン酸となり、リン脂質の形で細胞膜に貯蔵されています。そして必要な時になったら phospholipaseA2 により切り出し、利用されます。

32.cyclooxygenase1,2

いわゆる COX です。もうおなじみですね。この酵素は実はこういう経路で使われているんです。マップに代表的な NSAIDs : COX inhibitor を示しておきました。COX inhibitor の副作用は炎症メディエーターの positive な作用の抑制にあたり、確かに鎮痛・消炎作用を起こすことができますが、血液凝固作用の抑制も起こし出血傾向を引き起こします。

amino acids nitrogen metabolism

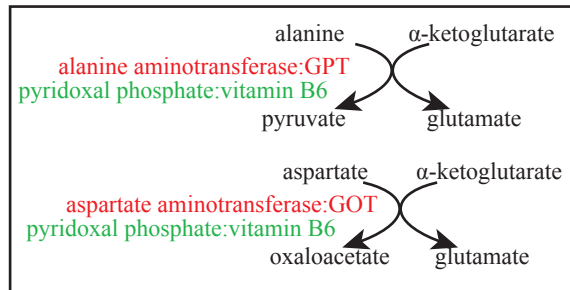
ここからアミノ酸代謝に入ります。アミノ酸代謝は殆ど肝臓で行われる反応で、大きく分けて二つの経路が存在します。一つは窒素代謝で、もう一つは炭素骨格の代謝です。ここでは窒素代謝とそれに関わる尿素サイクルについて説明します。

33.aminotransferase

全てのアミノ酸の窒素代謝はこの酵素から出発します。全てのアミノ酸それぞれに対して特異的な aminotransferase が存在していて、そのアミノ転移の反応機構は共通のものを使っています。つまりアミノ酸のアミノ基を α -ketoglutarate に移して、アミノ酸を C2 がカルボキシル基の α -ketoic acid に α -ketoglutarate を glutamate に変換します。

特に臨床的に重要な aminotransferase として alanine aminotransferase:GPT と aspartate aminotransferase:GOT があります。alanine aminotransferase (6 参照) は以下に示すように alanine のアミノ基を転移する酵素で肝臓特異的に発現しており、肝機能の評価に使われています。また aspartate はアスパラギン酸のアミノ基を転移する酵素ですが、こちらは肝臓特異的でなく、特に筋肉の分解が亢進したときに上昇する酵素です。例えば心筋梗塞の評価などに使われています。

また全ての aminotransferase は補酵素として vitamin B6 を要求するということは重要なので覚えておきましょう。



34.glutamate dehydrogenase

先ほどの反応で作られた glutamate からアミノ基をアンモニアとして引き抜く酵素です。これにより glutamate は α -ketoglutarate に戻り再び 33 の反応に使われるようになります。またその副産物として NADH が合成されます。NADH が合成されるということは、エネルギーがたくさんある場合には抑制されるということになるはずで、実際に ATP、GTP により抑制され、ADP、GDP により活性化されます。

35.urea cycle

産生されたアンモニアは CO2 と結合することで carbamoyl-P となることで尿素サイクルに参加します。N の数の動きに注目して、このサイクルを追ってみてください。carbamoyl-P から N が一つ、aspartate から N が一つ供給されて尿素に N が二つ入り、これが尿へと排出されます。ちなみに aspartate の N は、amino acids から glutamate に移された N が、さらに aminotransferase により aspartate へ移されたものです。このように glutamate,aspartate を利用してアミノ基を動かし、urea cycle を回すことで窒素の排泄を行っているのです。

また urea cycle のエネルギー収支についてみてみましょう。amino acids から urea にいくまでに合計 3ATP を消費していますね。しかしそれと同時に NADH の産生も二箇所で行われている（酸化リン酸化により 6ATP が作られる）ため、結果として尿素サイクルをまわすために必要なエネルギーを回収し、さらにおつりがくるといことになります。つまり尿素サイクルは N の排出だけではなく、エネルギーの産生も僅かながら行っているといえることが言えます（この意味でも glutamate dehydrogenase が ATP、GTP により抑制されることも理解しやすいです）。

それから尿素サイクルの一部はミトコンドリア内で行われているということも確認しておいてください。CO2,NH3,ornithine,citrulline がミトコンドリア膜を通過できます。

この経路に関わる臨床事項としては肝疾患が挙げられます。肝機能が下がってしまうと窒素の排泄ができなくなってしまう、血中のアンモニア濃度が上がります。この高アンモニア血症のときに最も影響を受けしうのが脳であり、昏睡などの症状が出てきます（肝性脳症）。また肝機能の低下に伴い、門脈圧の亢進ということも併発することがありますが、これによっても側腹路などを介して全身へ NH3 が回ってしまい、さらに重篤になってしまうといったこともあるそうです。

amino acids carbon metabolism

次にアミノ酸の炭素の代謝をみていきます。炭素の代謝は最終的に TCA cycle に含まれるようになるのですが、各アミノ酸によりどこに帰るかは異なっています（マップ参照）。アミノ酸の一つ一つの反応はそれぞれ異なっており、それを全て説明するというのは非常に煩雑で、そのわりに得られるものは少ない作業です。そのため授業では先天性代謝疾患に関わるもの、臨床的に重要な代謝経路についてのみ説明していました。というわけで以下授業で取り上げた経路について説明していきます。

芳香族アミノ酸の代謝とフェニルケトン尿症
アルカプトン尿症と高チロシン血症
メープルシロップ尿症
homocystinuria
カテコラミンの合成
ヒスタミンの合成

purine synthesis

ここからはプリン体の話に移ります。プリン体は DNA や RNA のうちアデノシン（A）、グアノシン（G）として利用される他、ATP,GTP などのエネルギー通貨としても利用されます。ここではこれらがどういう風に作られて、利用され、分解されるのかを見ていきます。まずは合成経路から見てみましょう。

37.ribose phosphate pyrophosphokinase

pentose-monophosphate shunt で合成された ribose5-P を基質として、PRPP を作る酵素です。purine 合成の最初の律側酵素にあたり、purine 産物（AMP など）により抑制されます（negative feed back）。また ATP の消費を伴います。purine の合成はリボースの上で行われていくというのが特徴です（一方 pyrimidine の場合は、まず塩基が作られてその後でリボースが付加されます）。

38.glutaminePRPPamidotransferase

同様に purine 合成の律側酵素で AMP,GMP,IMP により negative feed back を受けます。
これ以降の反応はマップを見ていけば分かるように、いろんなものが付加されて IMP になり、そこから AMP,GMP などが作られていきます。そしてそこから RNA,DNA などの合成も行われます。とまあ、あまり説明はないのですが、全体の流れが分かる程度で十分でしょう。

purine degradation

purine の分解・排泄をみていきます。この過程は合成に比べて臨床的に重要な要素が含まれています。
大きな流れとしては AMP はリボースが切り出され adenosine,inosine となりこれらを経由して xanthine になり尿酸として排出される、GMP も同様にリボースが切り出され、guanine となり xanthine を経て尿酸として排出される、ということになります（注：アデニン、グアニンというのは塩基のみ。アデノシン、グアノシンというのは塩基＋リボースです。リボースがついているか、いないかは結構重要なので名前から判断してください。-osine となっているものはリボースが結合しています。）
さらにこの経路の大事な特徴として salvage 経路が存在するということが挙げられます。この経路はせっかくエネルギーを投資して作ったアデニン、グアニンなどの塩基を簡単に排泄しないように、再びリボースと結合させて AMP や GMP として再合成するという経路です。これは思ったよりも重要な経路で、この経路の欠失は Lesch-Nyhan 症候群として知られています。また痛風との関連でも非常に重要な代謝なので、ここもぜひ押さえてください。

39.adenosine deaminase (ADA)

これは酵素それ自身が重要というわけではなく、この欠損症において初めて遺伝子治療が行われたという意味で非常に有名かつ記念碑的な酵素です。この酵素が欠損している患者ではリンパ球が選択的に殺されてしまい、細胞性免疫、液性免疫の両者が不全となる SCID になってしまいます。リンパ球が選択的に殺されてしまう理由として、リンパ球は非常に細胞分裂が盛んで DNA、RNA の合成が他の組織に比べて活発に行われています。そういう状況でこの酵素が欠損してしまうと、この前の反応基質が細胞内に蓄積してしまい酵素が feed back を受けて動かなくなってしまいます。この場合、DNA の合成が滞ってしまうためリンパ球は細胞分裂ができなくなってしまい、結果的に体のリンパ球が減少するということになります。
もともとこの欠損症に対しては精製した ADA を投与するといった方法がとられていましたが、これではすぐに ADA が分解されてしまうためたいした治療効果は望めませんでした。さらに ADA を proteinase 耐性にするために PEG（ポリエチレングリコール）（PEG は生物学的に不活性な物質で、生体内では殆ど代謝されることはありません）を共有結合させたサンプルで治療を試みました。この方法は非常に有望で患者の中で ADA が 1 ～ 2 週間ほど維持され、患者の免疫機能はほぼ正常レベルに回復させることができました。しかしこの薬剤は超破格（残念ながら値段は知りません）であり、いつも受けられる治療とは限りませんでした。
こういう背景の下、この欠損症が遺伝子治療を施す最初の疾患となったわけです。この場合、患者の血液からリンパ球を取り出し、その中に正常 ADA 遺伝子導入してやってから体に戻すという作業が行われました。結果はかなり有望なようです（‘94 年の段階です。今はどうなっているんでしょうか？）
他にこの酵素が重要になっていくのは結核です。結核に罹ると胸水がたまりますが、その胸水中に高濃度の ADA が証明されることが知られています。

40.xanthine oxidase

痛風の薬剤ターゲットとなる酵素です。尿酸はそれ自体は毒性の少ない物質ですが、水に溶けにくいため結晶として析出しやすく、それが体に蓄積して炎症を引き起こしてしまいます。
まあ、膠原病で習ったからもういいでしょう。痛風慢性期（無症状期）の治療薬としてアロプリノールがあります。
痛風の発症機序として、生化学的にももしろいものに次のようなものがあります。glycogen storage disease の中で glucose 6-P phosphatase の欠損症が知られていますが、この患者には痛風が好発します。これは
glucose 6-P 蓄積→pentose-monophosphate shunt 亢進→ribose 5-P↑→purine,pyrimidine↑→痛風
という機序により、痛風が好発しているらしいです。

41.hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase(HGPRT)

最初に説明し salvage 経路を支配する酵素です。この欠損は Lesch-Nyhan 症候群として知られており、多分これが有名な理由はその臨床症状の不思議さゆえでしょう。
この酵素が欠損すると大量の尿酸が生成（salvage されないから）されます。しかしその臨床症状はとてもそんなもので説明できるものではなく、痙攣、知能の遅れなどの神経障害を呈し、さらに特徴的なことに極端に攻撃的で奇妙な破壊的自傷行

為とります。そのためこの症候群の患者は自分の指や唇をかむので縛っておかねばならず、さらに拘束をほどくと自傷行為に走るからもう一度縛りなおして欲しいと頼んでくるらしいです（訳が分からないですね）。
単一の酵素欠損でこれほど深刻かつ明瞭な精神症状を示す疾患は生化学的にもそうですが、精神医学的にも興味深いものだと思います。

pyrimidine synthesis

ピリミジンの合成ですがそれほど重要なものはありません。一つ覚えておいて欲しいことは、ピリミジンの合成は先に塩基が作られて、後でリボースが付加されるということです。
もう一つ臨床的事項として、抗腫瘍薬の作用機序と絡めて葉酸の代謝については知っておいたほうがいいでしょう。

42.folic acid recycle

葉酸は炭素を動かす反応において重要な補酵素で、自分の酸化、還元状態を調節することで、基質の炭素骨格、水素の位置を変えることができます。ということは逆に言えば、葉酸だって電子をやり取りしながら自分自身を適切な状態に保っているわけです。それを cycle にして表したものが 42 の反応です。
葉酸は DHF からジヒドロ葉酸レダクターゼにより還元されて THF になります。THF は Ser 代謝においてヒドロキシル基を転移されて 5,10-methylen-THF になります。ここから葉酸は DHF に変換されなければならないのですが、生体内で唯一この反応を行う酵素が dUMP から dTMP を合成するチミジル酸シンターゼです。これにカップルして葉酸は DHF に戻されることになります。これにより葉酸は cycle を形成して、何度も繰り返し使われるようになるのです。
葉酸の代謝系にはたくさんの抗腫瘍薬が開発されています。ジヒドロ葉酸レダクターゼを阻害する薬剤としてメトトレキセート、アミノプテリン、トリメトプリム（どれもどっかで聞いたことがある名前ですね）などがあり、これを投与することで葉酸の代謝をとめて、細胞分裂を抑制します。またチミジル酸シンターゼの阻害薬として 5-FU があります。これは正しくはサルベージ経路により、5-フルオロデオキシウリジル酸 (FdUMP) となって、チミジル酸シンターゼを阻害します（授業では、DNA 合成を阻害すると言っていた気がします。まあどっちでもいいのかな？）。

pyrimidine degradation

ここは本当にいうべきことが見当たりません。全部尿によく溶ける物質になって排出されるだけです。それゆえ臨床的にもほとんど問題になることはありません。

heme synthesis

ヘムの合成は主に赤芽球と肝臓で行われ、前者のヘムは酸素の輸送体として、後者のヘムは肝臓の解毒酵素 P450 の補酵素として用いられています。ヘムの原料は glycine,succinyl CoA であり、最後に Fe が結合されてできあがります。合成の場所はミトコンドリアを行ったり来たりして行われていますが、だからといって別に重要ではありません。

43.ALA synthase

heme 合成の最初の反応です。vitamine B6 要求性であることを覚えときましょう。この酵素は肝臓では negative feed back がかって調節されています。あまりに肝臓で合成されすぎると porphyria (heme 合成への中間代謝産物が蓄積する疾患の総称) になってしまいます。そういう状況は phenobarbital という麻酔薬を投与した時に生じます。この薬剤は肝臓では毒物として認識され、これを解毒するためにたくさんの heme を合成し（解毒酵素 P450 の補酵素が heme でした）、その結果 porphyria になってしまいます。

44.ALA dehydratase

この酵素は特別な酵素ではないのですが、Pb：鉛の作用点として覚えておくといいと思います。Pb 生体に投与するとこの酵素が阻害されて、heme の合成が行われなくなり貧血になります。またそれに伴い、血中の ALA が上昇し、神経症状を引き起こします。これは ALA が神経伝達物質の GABA に似ているために、これが高濃度に存在すると神経伝達物質用の作用を起こしてしまうためと考えられています。

45.heme synthesis

heme の合成経路での酵素欠損はたくさんの報告があり、なかなか覚えきれるものではありません。しかしその臨床症状としては大きく二つに分類することができます。urotoporphyrinogen?以降の物質が蓄積するような酵素欠損ではテトラピロール (porphobilinogen が 4 つくっついてできる。光を吸収する物性を持つ) の存在により光過敏症になり皮膚症状を呈します。一方、それ以前の酵素欠損では光過敏の症状は出ません。

狼男と George 三世

先天性骨髄性ポルフィリン症という病気があります。これはウロポルフィリノゲンⅢシンターゼの欠損症なのですが、これが欠損するとコプロポルフィリノゲンⅠが蓄積します。これが蓄積すると尿中に排出されて尿が赤くなり、歯に沈着して赤褐色の蛍光を発するようになります。また皮膚にもたまって極端に光の影響を受け（この物質にはテトラピロールが入っています）潰瘍を生じ、醜いあざができてしまいます。さらに光過敏の影響でしょうか、毛髪も異常に伸びて顔や手足に細い毛がびっしりと生えてきます。こういう人は恐らく日差しの強い昼間の活動はできないし、そんな症状は見られたくないだろうから夜中に出歩くようになるでしょう。また昔は電灯などありませんから、特に明るい月夜の晩にぶらぶらしていたと思われます。というわけで題名にあるようにこれが狼男の由来だと考えられています。
またアメリカ独立戦争のときにイギリスに君臨していた George 三世もポルフィリアであったと考えられています。この人はポルフィリアでも最も頻度の高い急性間欠性ポルフィリン症であったと言われています。これはポルホビリノゲンデアミナーゼの欠損症で、主に肝臓に影響を与えます。臨床症状としては、間欠的に激しい腹痛に襲われ、尿に多量の ALA、ポルフォビリノゲンが排出され尿が赤くなります。また多量の ALA の蓄積に伴い精神障害をきたします。（皮膚症状はません。テトラピロールができる前の欠損です。）事実 George 三世はかなりの狂人であったらしく、またその尿の色もポートワイン色を呈していたそうです。また子孫の家系分析でもポルフィリアになった子供がいたようです。もしこの人が正常だったらアメリカの独立は達成されず、今とは異なった歴史になっていたかもしれませんね。

46.heme degradation

heme の分解は肝臓で行われます。まず hemeoxygenase により biliverdin (緑色) に変えられます。さらにこれが還元されて bilirubin (黄色、難溶性) になります。これが蓄積するのが黄疸です。次に bilirubin はグルクロン酸抱合を受けて bilirubin diglucuronide (水溶性) になります。これが胆汁として排出されて、十二指腸、小腸、結腸へと送られます。bilirubin diglucuronide は腸管に達すると腸内細菌により分解され urobilinogen (黄色) となります。これが一部再吸収されて血中を通り腎臓へ送られて尿として排出されます。つまり urobilinogen の色が尿の黄色にあたるわけです。また吸収されなかった urobilinogen は結腸で微生物により代謝されて濃い赤褐色の stercobilin になり便として排出されます。これが便の色です。

黄疸の発症機序としては、赤血球の溶血、肝機能の低下、総胆管閉塞の三つがあります。まあ病理でやったからいいでしょう。

また臨床用語として間接ビリルビン、直接ビリルビンなる単語が存在します。これは **birilibin** は水に溶けないので有機溶媒などに溶かして測定し、**bilirubin diglucronide** は水に溶けるので直接測定することが可能であることから派生した単語のようです、というわけで前者を間接ビリルビン、後者を直接ビリルビンと呼びます。肝機能低下ではこの両方が低下します。それとは異なり、Rh 不適合時の溶血、溶血性貧血、新生児（酵素が弱いいため十分にグルクロン酸抱合ができない）などでは間接ビリルビンだけが上昇します。