

カテコールアミンと生体防衛機構

摂南大学薬学部 吉岡正則

カテコールアミンは神経伝達物質およびホルモンとして生体の恒常性を保っている重要な物質である。1957年に Axelrod らにより図 1 に示すような代謝系の全貌が明らかにされた。さらに、1960年に Sutherland がそのβ-レセプターに作用すると cAMP が第 2 メッセンジャーとして生成し、種々の生理作用を惹起することを証明した。これによりカテコールアミン情報受容機構が解明され始めた。これらの基本事実から、小生らはカテコールアミン及び代謝物の情報受容機構の解析法を研究して種々の臨床化学的応用をしてきた。1976年に、酸性代謝物のホモバニリン酸 (HVA) およびバニルマンデル酸 (VMA) の高速液体クロマトグラフィーを開発し、小児の神経芽細胞腫の診断に応用した。(1) 高速液体クロマトグラフィーは有効とわかり、1985年から、日本のマススクリーニングが開始された。もっと便利な HVA, VMA のイムノアッセイキットを開発し、米国 FDA および日本の厚生省から認可をうけた。(2) しかし、癌の良性か悪性かの決定的な判別の必要がでた。カイロ大学癌研究所の共同研究により癌の予後を判定するバイオマーカーとしてこれまで知られていなかった 2'-deoxycytidine を発見した。乳癌、膀胱癌および白血病の診断および予後の判定が可能となった。(3) 現在その生化学的作用機構を研究している。

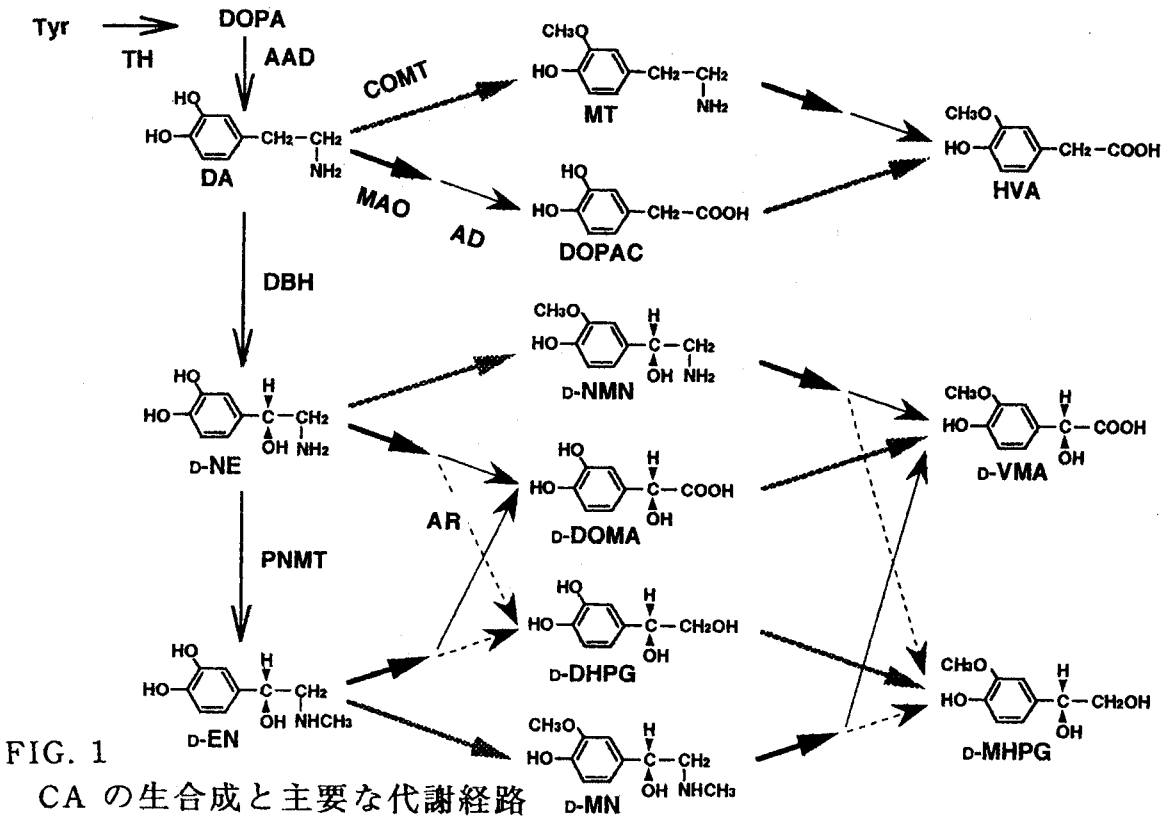


FIG. 1

CA の生合成と主要な代謝経路

イスラエルのテクニオン工科大学医学部との共同研究で、ミトコンドリアにあるカテコールアミン酸化酵素であるモノアミノキシダーゼを利用したプロドラッグの開発をした。 γ -アミノブチル酸が生成して神経を抑制し情動が安定することが期待される。(4) 別の研究の過程で、ラット肺臓から分泌されるドーパミン-グルタチオンまたはシステイン抱合体を構造決定した。(5) この物の役割が不明であったが、最近になり、名取らがハエの成虫の生体防衛物質としてエルドーパ-グルタチオン抱合体見つけた。過酸化水素を生成して感染細菌を殺すのが1因である事が分かった。そこで先に構造決定した物が高等動物でも防衛物質として働いていると考えて研究している。また、カテコールアミンレセプターの光化学的親和標識法を開発して、レセプターが余剰に存在することを証明した。(6) これも現在考え直すと光酸化の過程でも過酸化水素が発生する可能性がある。先述のモノアミノキシダーゼももう一つの生成物が過酸化水素であることなどを総括すると、カテコールアミンは知覚神経伝達だけでなく、感染者を退治する武器ともなることが浮かび上がって来た。

参考文献

- 1) A. Yoshida, M. Yoshioka, T. Yamazaki, T. Sakai, Z. Tamura. Urinary levels of vanilmandelic acid and homovanillic acid determined by high-speed liquid chromatography. *Clin. Chim. Acta*, 73, 315-320, 1976
- 2) K. Yokomori, T. Hori, Y. Tsuchida, M. Kuroda, M. Yoshioka. A new urinary mass screening system for neuroblastoma in infancy by using monoclonal antibodies against VMA and HVA. *J. Pediatric Surgery*, 24(4), 391-394, 1989
- 3) W. A. Ahmed, M. Abu-Zeid, M. Yoshioka, H. Khaled, M. El-Merzabani. Elevation of 2'-deoxycytidine plasma level in Egyptian breast cancer patients subjected to chemotherapy. *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.*, 35A, 249-263, Feb. 2001
- 4) M. Matsukawa, T. Hirai, S. Karita, T. Akizawa, H. Pan-Hou, M. Yoshioka, G. Goto, H. Parvez, M. B. H. Youdim. A Screening system of prodrugs selective for MAO-A or MAO-B. *NeuroToxicol.*, in press.
- 5) S. Itoh, K. Fujita, M. Yoshioka, D. Sienko, T. Nagatsu. Identification of 5-S- and 2-S-cysteinyldopamine and 5-S-glutathionyldopamine formed from dopamine by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 375, 134-140, 1986
- 6) I. Takayanagi, M. Yoshioka, T. Takagi, Z. Tamura. Photo-affinity labeling of the β -adrenergic receptors and receptor reserve for isoprenaline. *Europ. J. Pharmacol.*, 35, 121-125, 1976