

— 話 題 —

化学環境への適応メカニズム

衛生学・公衆衛生学教室 永原 則之

我々の分野では化学過敏症や内分泌攪乱化学物質、さらには職場のストレス、精神衛生、結核、エイズ、喫煙の害など多岐に渡る多くの問題を抱えています。今はやりの問題については雑誌等で十分に解説されていますので、ここでは環境医学の問題のなかで、ヒトの化学環境へ適応するメカニズムについて周辺の事柄と最近の知見を交えて紹介します。

地球上に生物が誕生したのは約 30 億年前ですが、それ以前の原始地球は水蒸気、一酸化炭素、二酸化炭素、窒素で構成された原始大気に覆われていました。それぞれの分子が徐々に化学反応を起こして、分子量の大きな化合物であるホルムアルデヒド、シアン化水素、シアノアセチレンなどができて、さらにアミノ酸、核酸塩基、脂肪酸、糖、ついにはタンパク質、核酸、糖質など高分子が現れたと考えられています (Miller, SL, Science, (1953) 117, 528-30, Oro, J., Adv Space Res(1983) 8, 77-94 他)。この約 16 億年の過程を化学進化と呼んでいます。ホルムアルデヒド、シアン化水素は生物にとって猛毒であり、前者はシックハウス症候群の原因の一つでもあります (Fuortes, L., Vet Hum Toxicol (1990) 32, 528-309)。生命の起源であるこれらの分子が生物にとって猛毒であることは皮肉なことです。シアン化水素はオローの実験 (Oro, J., Biochem Biophys Res Commun (1960) 2, 407-12, Nature (1961) 191, 1193-4) で核酸の起源であることが明らかになっていますが、我々の DNA にシアンを利用して核酸を合成する情報や、大量のシアンに対する防御システムの情報が無いのは、太古地球における化学進化の時期に生物が存在していなかった証しでもあります。

その後、生物が誕生してゲノムを巧みに利用し、同時に情報源である DNA の絶対量が増えることによって進化を成し遂げました。ヒトのゲノムには生物の進化の歴史が刷り込まれているので、生物が経験した環境適応に関する情報も当然刻まれているはずで、2001 年の 2 月号のネイチャー (Nature (2001) 409, 860-919) にヒトのゲノムの全塩基配列が明らかになりました。常染色体 22 番にはシアンを代謝する 2 つの酵素、ロダネーゼとメルカプトビルビン酸硫黄転移酵素の構造遺伝子がとなり同士に並んでおり、逆方向に転写されていることが分かりました。また両者のエキソンとイントロンの構造は良く似たパターンを示しており、2 つの酵素の構造遺伝子は元は同一の遺伝子であったと考えます (Nagahara, N., et al., J Biol Chem(1995) 270,

16230-5, Nagahara, N., and Nisino, T., J Biol Chem(1996) 271, 27395-401)。これは「進化の過程で DNA の重複複製と変異が繰り返されることによって、複雑でサイズの大きいゲノムができた」という説を支持するものでありましょう。この様に進化の過程で類縁酵素ができたと考えます。

化学環境の変化に対する具体的な適応のプロセスを考える上で、適応とは毒性化学物質による細胞の障害を防ぐことを意味します。経口、経皮、経気道的に体内に侵入した化学物質、特に生体が利用できない物質や人類あるいは生物の歴史始まって以来、初めて出会う物質に対して生体がどのように対処するのでしょうか。それには 3 通りの道筋が考えられます。1、侵入した化学物質は代謝されず直接細胞を障害する。2、偶然に代謝されて毒性が増して細胞を障害する。3、偶然に代謝されて毒性が無くなり細胞は障害から免れる。2 や 3 の場合、我々の体内に未知の物質を代謝する酵素があるか否かが問題です。実際に化学発癌物質の多くは、代謝されて初めて発癌性を発揮したり、より発癌性を現わすことが知られています。代謝の主役である酵素は特定の物質の化学反応しか触媒せず、基質の光学異性体をも認識します。それにもかかわらず未知の物質を基質として認識するのは、認識する部位がその物質のごく一部であり、その構造が本来の認識部位に似ている場合、基質として認識するからです。

一方、進化の過程で酵素の性質も変化しますが、その速度は酵素によって異なります。一般に酵素が進化すると基質の特異性がやや下がりますが、それにも増して反応速度が上昇する傾向があります。このために基質と認識部位が似ている物質の化学反応を触媒する可能性が大きくなると考えられています (Fersht, AR., Proc R Soc (1974) 1974 B 187, 397)。薬物代謝酵素はこの例として最適でしょう。薬物代謝は解毒代謝とか毒性発現または増強代謝 (これは筆者の造語) と言い換えることができますが、代謝によって多くの化学物質の毒性が増して細胞障害を起こしてしまい、むしろ仇になってしまうことも少なくありません。

3 の例としてシアンが知られていますが、酵素が関与する化学反応によってある程度無毒化されます。身近にある梅、桃、なし、杏、りんご、マメ類などの植物にシアン配糖体が含まれていますが、少量であるために代謝されて急性中毒を起こすことはありません。しかし、外国ではカサバという地下茎の植物を常食にしている人々がおり、慢性中毒として失調性機能障害 (Konzo) が発症することが知られています (Howlett, WP., et al., Brain (1990) 113, 233-5, Tylleskar, T., et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry (1993) 56, 638-43, Tylleskar, T., et al., Neurology(1994) 44, 959-61)。一方、シアンの防御因子としてロダネーゼが知られていますが、実際には細胞質にはメルカプトビルビン酸硫黄転移酵素、ミトコンドリアの中にはロダネーゼ

とメルカプトピルビン酸硫黄転移酵素があり(Nagahara, N., et al., Histochem Cell Biol (1998) 110, 243-50), シアン(CN⁻)をチオシアン(SCN⁻)に変換して無毒化します。この機構については他に総説(Nagahara, N., et al., Histol Histopathol (1999) 14, 1477-86)があります。この一連の反応のうちシアンイオンに硫黄原子を転移する最後の反応過程は、酵素の触媒反応ではなく単なる化学反応であると考えます。

臨床中毒学上では解毒酵素の生体内分布と活性促進因子に関する知見は重要です。ロダネーゼとメルカプトピルビン酸硫黄転移酵素は全身に分布していますが、組織によってその分布の状態が異なります。肝臓では中心静脈周辺の肝細胞に遍在しており、一般の解毒酵素の分布に似ています。また腎臓では近位尿管上皮に局在しています。興味深い点は中枢神経における酵素の分布です。グリアに分布しますが、神経細胞にはほとんど認められません(Nagahara, N., et al., Histochem Cell Biol (1998) 110, 243-50)。シアンが中枢神経細胞を特に障害する理由はこの酵素の分布の特性によるものと考えます。

また、両酵素は常時発現していると考えられていますが、現在我々の研究室で遺伝子の発現制御に関する研究を行っています。一方、活性促進因子についての基礎研究は全く進んでいません。余談になりますが、シアンの急性中毒の際に投与するチオ硫酸の薬理作用はロダネーゼの基質を過剰に投与することで、硫黄原子を効率良くシアンに転移させて毒性を弱めることにあります。しかしロダネーゼはミトコンドリアに局在しているため、細胞質とミトコンドリアの両方に分布するメルカプトピルビン酸硫黄転移酵素をターゲットにした治療の方が、理に適ったものであることは言うまでもありません。

さて、人類は産業革命以降、自然には存在しない様々な

化学物質を次々に合成してきました。PCB, DDT, ダイオキシン, ビスフェノール A, フタル酸エステルなど内分泌攪乱化学物質と称されるものをはじめ枚挙に暇がありません。その様な物質に人類の生存や種の保存が脅かされていると考える研究者も少なくありません。残念ながらそれらの代謝ならびに具体的な毒性の機序は明らかになっていません。さらにその食物連鎖に関してもほとんど知られていません。しかし、現実的には生態系において弱い生物種に様々な変化が起こっており、ワニのペニスの短小化とか巻貝のインボセックス(雄化)など続々と報告されています。過去に生物が経験したことがない環境変化であるため、DNA に生物が適応するための情報がありませんし、生物に対処できない様な化学物質をわざわざ合成したのですから、酵素による無毒化も期待することができません。

「沈黙の春」(レイチェル・カーソン著・青樹繁一訳、新潮社)や「奪われし未来」(シア・コルボーン他著・長尾力訳、翔泳社)において、並外れた鋭い感性と観察力を備えた生態学者達が新たな化学物質による環境汚染を警告して以来、一向にこの分野の医学研究が進んでいません。この問題に限らず化学過敏症など、医化学から発展した衛生学が本来得意とする研究対象ですが、衛生学では行政的な仕事や医療のシステムに関する仕事をするヒトが極めて多いため、現在、実験科学からかなりシフトしており実験科学者が少ないために研究が立ち後れていることは否めません。事情はともかく生物学、理学、農林水産学の研究者と共同で速やかにこの問題に取り組むことが急務であると考えます。

(受付: 2002 年 3 月 5 日)

(受理: 2002 年 4 月 12 日)