エネルギー代謝から見た XOR (XDH/XO) の臓器間局在性とプリンサルベージ回路の重要性についての仮説

西野 武士^{1,2)} 細山田 真³⁾ 鎌谷 直之⁴⁾

哺乳動物と尿酸排泄動物(鳥類や爬虫類)では XOR (XDH/XO) の意義は大きく異なる。前者は XDH/XO として変換すると同時に主にプリンの分解に働いているが、後者はアミノ酸窒素の排泄に働いている。哺乳動物ではアミノ酸窒素は尿素として排泄しているが、尿素生成においてはエネルギー的には ATP 生成と消費は調和し、過消費しないようになっている。

尿酸排泄動物ではプリンを合成するのにエネルギーを消費しているが、XDH の作用によりヒポキサンチン・キサンチンが尿酸までに NADH を作り、NADH は酸化のリン酸化によりエネルギー回収している。すなわちプリン代謝の *de novo* 合成には、*ribose-5-phosphate* から IMP までに ATP がおよそ 6 当量使われており、一方 XDH 酵素による 2 段階反応にて 2 個の NADH を産生し、それが 6 当量の ATP を産生している。もし仮に XO として働く場合の副産物は NADH ではなく過酸化水素及びスーパーオキシドであり、エネルギーは回収できない。アミノ酸を排泄するための尿酸排泄動物においては XDH から XO への変換は起こらず XDH としてしか存在しない重要性が理解できる。

哺乳動物では XOR 分布は様々な動物でその臓

器局在が報告されている。酵素タンパク質・活性として明らかに局在しているのは、肝臓・腎臓・腸管・乳腺及び血管内皮細胞であり、一部血清中にあるのはその何らかからの流出したものと想像される。その存在活性はヒトでは極めて少ないが、齧歯類では無視できないので尿酸値測定では注意が必要である。一方、酵素タンパク質・活性・生成物としての尿酸が検出されないのは神経細胞である。XOR の存在する臓器内では通常殆ど XDH として存在しエネルギー代謝に寄与している。そのためにはミトコンドリアによる酸化のリン酸化が十分働くことが必要である。一方、仮に XDH として存在しない臓器または XO として変換した場合はエネルギー代謝的には別の補完代謝が重要である。

これらのエネルギー代謝の観点から神経細胞におけるプリンサルベージ経路の重要性をいくつかの XOR 阻害剤を神経変性疾患へのプリン異性体 (アロプリノール) 及び非プリン異性体の阻害剤投与 (フェブキシostat その他) 及びメタボロミックスの実験例を考慮して、その効果の差から仮説として提示し論ずる。またプリンサルベージ経路によるプリン体の腎臓への寄与を考察する。

1) 東京医療学院大学

2) 日本医科大学

3) 帝京大学薬学部

4) 株式会社ステージン医療人工知能研究所

Takeshi Nishino

Takeshi Nishino

Makoto Hosoyamada

Naoyuki Kamatani