

8. 生体内反応をつかさどる分子の顔

風邪薬の顔、抗生物質の顔、覚醒剤の顔

ギリシャ時代からヨーロッパでは柳の樹皮や葉が熱と痛みを和らげる解熱剤や鎮痛剤として用いられてきましたが、18世紀末になると薬効成分として柳の樹皮や葉からサリチル酸が分離精製されました。サリチル酸は解熱や鎮痛の薬効がありますが、酸性が強いため副反応として胃腸障害を起こしやすい欠点を持っています。1859年にKolbeがサリチル酸とその同族体を種々合成しましたが、彼の仲間のHoffmannはサリチル酸の水酸基を酢酸エステルとして酸の性質を弱め、かつ解熱と鎮痛の効果を維持することに成功し、アスピリンと命名しました。また、サリチル酸とアンモニアから得られるサリチルアミドはカルボン酸の原子団が変化しますから、酸性の性質は著しく抑えられますが、アスピリンと同じように高い解熱と鎮痛の薬効を示します。さらに、アセトアニリドやアセトアミノフェンやフェナセチンも解熱剤あるいは鎮痛剤の性質を示しますから、表8-1にはこれらの解熱と鎮痛の薬効を示す物質の性質を掲げておきます。ここでpKaは解離定数を意味し数字が小さいほど強い酸性を示します。また、LD₅₀は1kgの哺乳類が50%の確率で死に至る最少量で、この値が小さい物質ほど強い急性毒性を示すことを意味しています。

「風邪は万病のもと」といわれ風邪は最も普遍的な病気ですが、発熱と頭痛と鼻や喉の炎症が主な症状です。アスピリンは風邪の症状に最も適した解熱と鎮痛と抗炎症の薬効を示していますから、以後に開発された多くの医薬品の中で最も優れた医薬品となりました。現に、人口約3億人のアメリカ合衆国では1年間に20000t以上のアスピリンが消費されていますが、通常1日3回で1回に約0.3g服用しますから、アメリカ人の5人に1人の割合でアスピリンを毎日服用していることとなります。アスピリンとサリチルアミドは図8-1に示すようにそれぞれアスピリンの水酸基とカルボン酸の原子団が一部変化した構造をしています。図8-1で赤色に示すようにベンゼン環と隣り合う炭素原子に結合する酸素原子とベンゼン環に直接結合した酸素原子の間に水素原子が水素結合により挟まるような

表8-1 代表的な鎮痛剤と解熱剤の性質

薬品名	pKa	LD ₅₀	水溶性	薬効
サリチル酸	2.98	1.3g	0.22g/100ml	鎮痛、抗炎症
アスピリン	3.48	1.8g	0.33g/100ml	鎮痛、解熱、抗炎症
サリチルアミド	8.37	1.4g	0.20g/100ml	鎮痛、解熱、抗炎症
アセトアニリド		0.8g	0.54g/100ml	鎮痛、解熱
アセトアミノフェン		3.7g	1.40g/100ml	鎮痛、解熱、
フェナセチン		1.7g	0.08g/100ml	鎮痛、解熱、

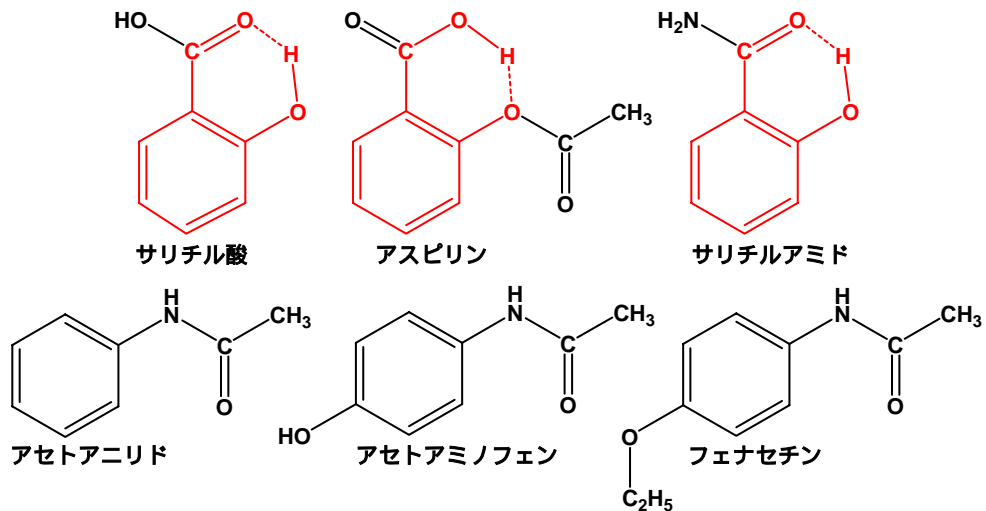


図8 - 1 アスピリンとその類縁体の構造

部分的な顔が共通しています。このことからカルボン酸の原子団は強い酸性を示すために、アスピリンとサリチルアミドでは胃腸障害を引き起こす強い酸性は抑えられていますが、図 8 - 1 で赤色に示す顔の部分の部分が解熱と鎮痛と抗炎症の効果を示すことを暗示しています。また、図 8 - 1 のアセトアニリドとアセトアミノフェンとフェナセチンの構造式からも明らかのように、アセトアニリドの部分の顔が解熱と鎮痛の効果を示すことも暗示しています。

アスピリンと並ぶ医薬品の横綱と考えられるペニシリンは Fleming が 1929 年におおかび (学名 *Penicillium notatum*) から単離した物質で、かびの学名に因んで命名された抗生物質です。ペニシリンにはペニシリン G やペニシリン N などいくつかの類縁体が存在し、3 つのアミノ酸が結合し環化して生成したと考えられ、図 8 - 2 に示すような分

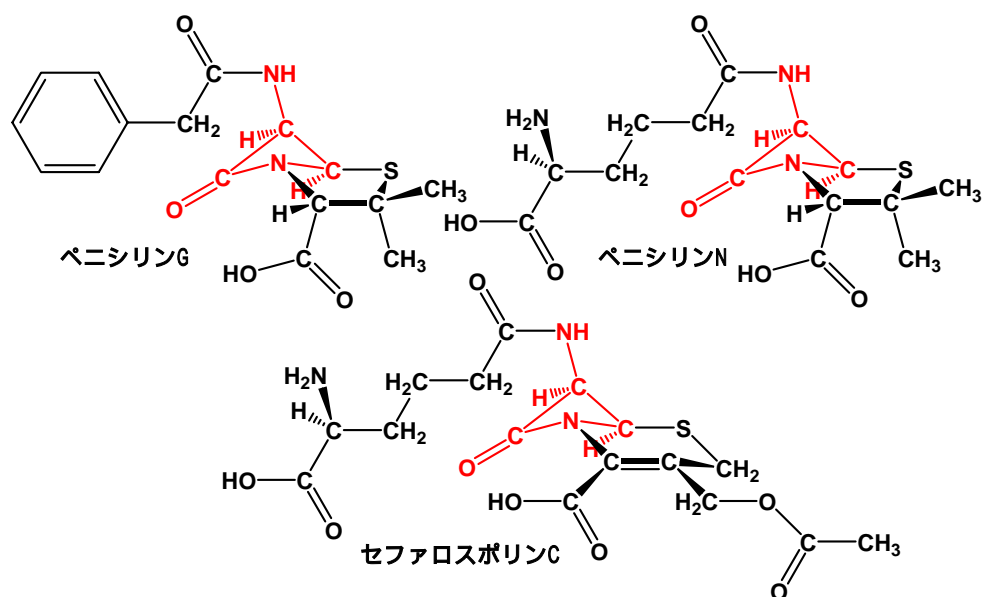


図8 - 2 代表的な抗生物質の構造

子の顔を持っています。いずれのペニシリンも図 8 - 2 に赤線で示す β -ラクタムと呼ばれる部分的な顔を持っていますから、その後 β -ラクタムの顔を持つ多くの物質が合成され、それぞれ抗菌性が認められました。特に原子 6 個からなる環と結合したセファロスポリンと呼ばれる多くの同族体が強い抗菌性を示しました。これらの抗生物質は開発当初には有効な抗菌性を示しますが、菌類もたくましく生命維持活動しますから、これらの抗生物質に対する耐性を備えるように次第に進化してしまいます。そのために抗菌性が有効に働かない耐性菌類が多くなり、Fleming が見出したペニシリン G やペニシリン N は現在では全く抗菌性を示しません。抗生物質の開発と菌類の耐性を備える進化は果てしない生存競争ですから、医薬品を開発製造する人達は基本となる β -ラクタムの顔を持つ物質を次々に開発しています。アスピリンではあまり薬効の減衰が起こりませんが、抗生物質では比較的短時間に菌類が耐性を備えるように進化しますから、抗生物質の乱用は極めて危険な状況を招くことになります。

図 8 - 3 の切手に描かれている高峰譲吉は 1900 年に牛の副腎からアドレナリンを抽出して結晶化に成功しました。動物体内ではドパミンが神経伝達物質として存在し、運動調節やホルモン調節などにかかわっていますが、このドパミンを体内で酸化してアドレナリンを生成します。動物は身の危険を感じたり縄張りを侵されたりしますと、アドレナリンが副腎から分泌されて、状況をよく見るために目を大きく見開き、たてがみを逆立て、気持ちを奮い立たせるために興奮します。危険が去りますと動物はアドレナリンの分泌を止めますから、興奮が収まり平常の状態に戻ります。このように動物を興奮させるアドレナリンは図 8 - 4 に示すように原子数が少なく比較的簡単な分子の顔をしています。



図8-3 高峰譲吉の切手

2 世紀に漢で処方された葛根湯は風邪の引き始めに効果のある漢方薬で、古典落語のなかに登場するほどに既に江戸時代には広く世の中に普及していました。この葛根湯は通常桂枝、芍薬、生姜、大棗、甘草、麻黄、葛根の 7 種の薬草を組み合わせたもので、解熱と鎮痛と発汗を促す風邪に適した漢方薬です。この 7 種の薬草の中でも麻黄は咳を鎮め、痰を切り、身体を温め、強い発汗作用を示しますが、19 世紀末にその麻黄の有効成分エフェドリンが化学的に抽出されました。このエフェドリンは図 8 - 5 に示す分子の顔を持ち、赤色の線で示す部分の顔がアドレナリンと類似していますが、身体に対する生理効果もアドレナリンに類似して各部の神経を興奮させます。エフェドリンは呼吸や血流や消化を調節する交感神経を刺激し、中枢神経を興奮させますから、身体を活性化して発汗を促し、低血圧を予防する作用を持っています。そのため現在では、市販されているほとんどすべて

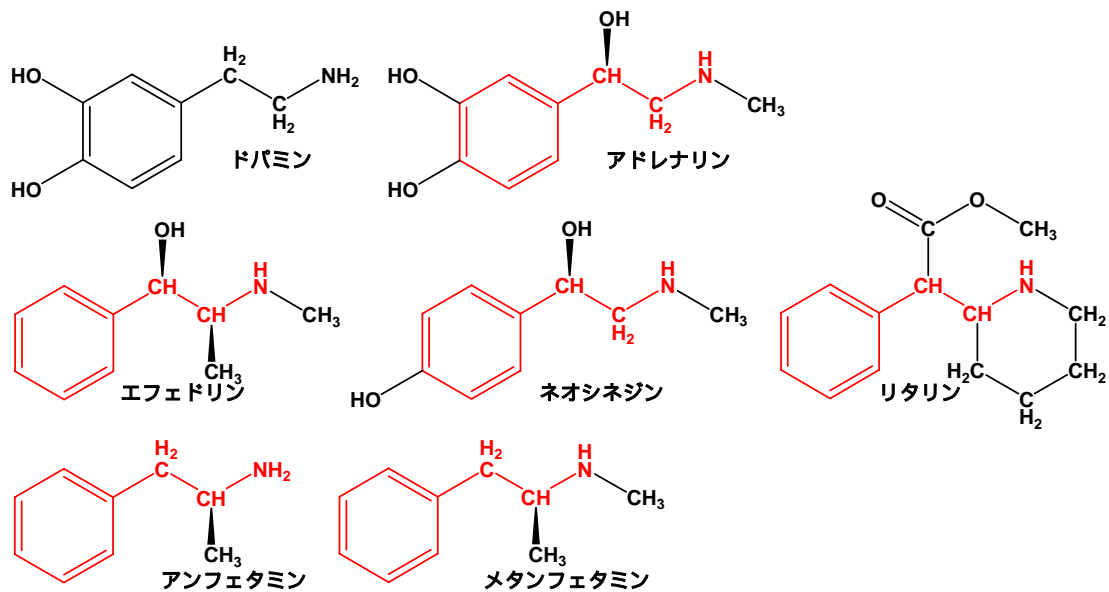


図8 - 4 アドレナリンとその関連化合物

の風邪薬に少量ながら処方されています。

歳とともに著者も眼がかすむようになり眼科医を訪れましたが、そこで診察を容易にするために瞳孔を大きく開く散瞳剤としてネオシネジンを点眼しました。本来人間の眼は暗い所では瞳孔が開きますが、明るくなると即座に瞳孔は小さく絞られて明るさを無意識に調節します。しかし、ネオシネジンを点眼しますと、30分ほどで外界の明るさに無関係に瞳孔は大きく開きその状態を数時間維持します。動物が身の危険を感じ縄張りを侵される状況にいたるときに、その状況をよく見るために目を大きく見開かせるアドレナリンを分泌します。アドレナリンと同じように、ネオシネジンは目を大きく見開く効果を持っていますが、図8-4に示すようにアドレナリンと同じ部分構造を持つ分子の顔をしています。また、競争の激しい社会ではうつ病に罹る人が多くなりますが、図8-4に示すようにアドレナリンと同じ部分構造を持つ分子の顔をしたリタリンを服用して化学療法的に若干の興奮状態を保ちうつ病を治療してきました。

中枢神経を興奮させますと疲労感や眠気が一時的になくなり思考力や活動力を増しますので、このような生理作用を覚醒作用と呼んでいます。この覚醒作用を強く引き起こす物質を覚醒剤と呼んでいます。アドレナリンやエフェドリンは覚醒作用があまり顕著ではありませんから法律上は覚醒剤と規定されていません。メタンフェタミンとアンフェタミンの2種の薬物が日本の法律で覚醒剤と規定されていますが、それらは図8-4の赤線で示すようにドパミンやアドレナリンと類似の部分構造を持つ分子の顔をしています。動物の体の中ではドパミンが神経伝達物質として存在し運動調節やホルモン調節などにかかわっていますが、このドパミンと類似の部分構造の顔付きをした分子はドパミンに紛れて中枢神経を興奮させますから、多かれ少なかれ運動調節やホルモン調節などの調節機構に影響を与え覚醒作用を示します。

人の顔が眉毛と眼と鼻と口の位置や大きさが微妙に異なるために、個々に美人の顔や愛嬌のある顔や優しい顔や怖い顔など人相が変わります。分子も種々の部分構造が組み合わされた顔をしていますから、それらの部分構造の持つそれぞれの性質の複合した性質を出現します。風邪薬や抗生物質や覚醒剤などの例からも明らかなように。薬理効果など生体内の種々の変化や活動も特定の原子が配列する部分的な分子の顔により出現しますから、類似する多くの分子の顔とその生体内の変化や活動を比較して、必要な顔を推定することが出来ます。この研究方法は構造活性相関法と呼ばれ医薬品の開発において極めて有効な方法になります。このとき水との親和性や原子の大きさや並び方などの部分構造の顔付きが大きく関係してきます。

顔が似ていれば頭れる麻薬の性質

鍵穴に鍵を差し込んで回しますと錠を開けることが出来ますが、鍵穴は特殊な顔を持っていますし、鍵も種々の顔をしていますから、入らないこともあり、入っても錠の開かないこともあります。図 8 - 5 に示すように、鍵穴に対して適合する鍵でなければその錠をあけることは出来ません。生体内では生命維持活動の必要に応じて種々の変化や活動が開始され、継続され、停止されていますが、これらの変化がすべて化学反応で進行していますから、それぞれの変化や活動に関する指令も化学物質によりなされています。酸性・塩基性の変化や関与している物質の濃度変化のほかに、鍵穴と鍵の関係のような 2 種類の化学物質の相互作用により生命維持活動の変化や活動に関する指令がなされています。



鳥類や哺乳類などの定温動物は体温を一定に保つことにより生命を維持する組織を活性に保っていますから、冬の気温の低い季節には体温を維持するために多くのエネルギーを要します。しかし、冬は広く氷や雪に覆われ、植物も葉や果実を落として成長を止めますから、生命活動を維持するエネルギーのための栄養が必ずしも十分に供給できません。そのために熊などある種の定温動物は厳冬期には省力的な生活をしなければならず、比較的気温の下がらない穴倉の中でほとんど動かないで生命を永らえる冬眠生活をします。また、人間は昼間には元気に活動しますが、夜になると疲れを癒すために睡眠をとります。昼間活動する動物は夜間に睡眠をとる、夜活動する動物は昼間に睡眠をとりますが、すべての動物は睡眠により活力を蓄えて次の活動に備えます。

呼吸や鼓動のように生命の維持に欠くことのできない活動以外の活動を停止して省力化する冬眠や睡眠はエンケファリンと呼ばれる物質により引き起こされると考えられています。動物体内にある鍵穴のような特殊な顔をした分子の中に、エンケファリンが鍵のよ

うにはまりますと冬眠や睡眠を促します。冬になったり、疲労が蓄積したりしますと動物は脳がエンケファリンの分泌を指令して冬眠や睡眠の状態に入りますが、春になり夜が明けますと、エンケファリンの分泌が停止されますから冬眠や睡眠から覚めて再び活動を開始します。このエンケファリンは 5 分子のアミノ酸がアミド結合で結ばれた非常に簡単な構造の小さな蛋白質で、構成アミノ酸の種類により図 8 - 6 に示すようなメチオニンエンケファリンとロイシンエンケファリンがあります。これら 2 種類のエンケファリンはいずれもチロシンとフェニルアラニンを含んでいますから、その分子の顔にはアミド結合を構成する炭素 = 酸素 2 重結合と窒素原子のほかに平面的なベンゼン環とその環に結合した弱い酸性を示すフェノール性の水酸基を持っています。しかも、アミノ酸が結合した鎖状の顔の分子ですから、小さな結合エネルギーの水素結合により 3 次的に一定の顔の形を保っていますが、その顔はかなり変形し易いと思われます。冬眠や睡眠を促す鍵となる分子がこのような百面相になりそうな変形し易い顔をしていますから、ある程度顔が似ていれば他の物質でも冬眠や睡眠を促す鍵の代用をすと思われます。

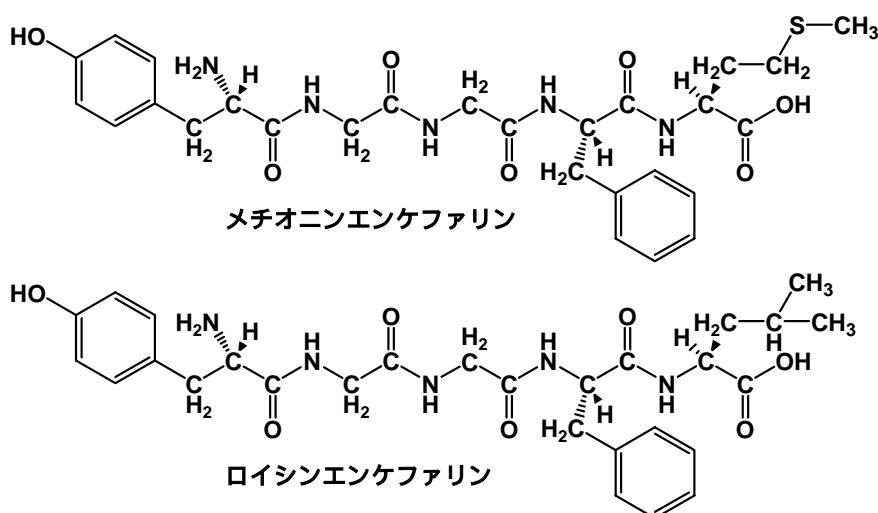


図8 - 6 エンケファリンの構造

インドシナ半島の北部の高原地帯で古くから栽培されているオニゲシの分泌する液に含まれるアヘンは人間の意識を朦朧とさせる生理作用を持っています。このアヘンを化学的に精製しますとモルヒネと呼ばれる物質を取り出すことができます。モルヒネは図 8 - 7 に示すようにベンゼン環とフェノール性の水酸基と窒素原子を持つ複雑な顔をした分子ですが、それらの部分構造がエンケファリンとよく似た位置関係にある顔をしていますから、冬眠や睡眠を促す鍵の役目をします。あたかも泥棒が鍵を使わずに針金 1 本で錠を開けるように、モルヒネが体内に入りますと結果として意識が朦朧として眠くなり、痛みや苦しさを感なくなりますが、このような生理作用を示す物質を麻薬と呼んでいます。このような麻薬の性質を持つ物質は患部の切除などの激痛を伴う手術の折に麻酔剤として用いられますし、末期がんの激痛を抑える鎮痛剤として用いられています。しかし、この眠りを促す鍵の働きをするモルヒネはエンケファリンと異なりあまり分解しませんから、眠

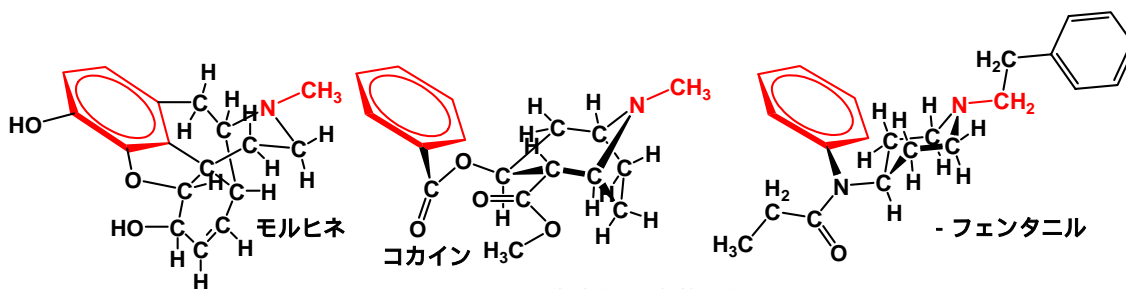


図8-7 代表的な麻薬の顔

りから覚める機構に障害を生じてしまい依存症を引き起こします。モルヒネは非常に気持ちの良い眠りを促しますから、快楽を求めて不必要に服用する人もいますが、常用することにより強い依存症を伴います。そのためにアヘン戦争などの社会的混乱を引き起こしたので、現在では世界的にモルヒネの厳しい管理がなされており、日本の法律ではその製造と販売のほかに所持や服用まで厳しく規制されています。

エンケファリンの顔とある程度似ていれば他の物質でも冬眠や睡眠を促す麻薬の性質を持つため、モルヒネ以外にも数多くの麻薬が知られています。南米の原住民は古くから疲れをとる薬草としてコカを服用してきましたが、そのコカの有効成分がコカインとして精製されました。コカインは図8-7に示すようにエンケファリンやモルヒネと全く異なる原子の並び方を持つ分子ですが、窒素原子の位置と3次元的な分子の顔が全体的にエンケファリンと似ているために麻薬の性質を示す物と思われます。このコカインもモルヒネと同じように厳しく法律的に規制していますが、アメリカ合衆国では非合法的に広く流通しており大きな社会問題になっています。近年、冬眠や睡眠を促す鍵穴とそれに適合する鍵の形が構造活性相関法によりかなり明らかになってきましたので、鍵穴に適した顔を持つ分子が設計され、麻薬の性質を示す物質が多く合成されるようになって来ました。図8-7に示すフェンタニルは鍵穴によく適合する顔を持つ物質ですから、モルヒネの100倍以上も強く麻薬の性質を示します。

このように冬眠や睡眠を促す鍵穴によく適合する顔の種々の物質が研究されて麻酔剤や鎮痛剤として医療に役立てられていますが、残念ながら強い依存性や毒性を示しますから、いまだ医薬品として完成されていません。エンケファリンは冬眠や睡眠を促すために必要に応じて分泌される物質で、不要になればすみやかに分解されてアミノ酸に戻りますから、依存性や毒性を示すことのない夢の麻薬と考えることができます。しかし、体外からエンケファリンを投与しても体内で鍵穴に到達する前にアミノ酸に分解されてしまい麻薬の性質を示しません。分解され難い物質であれば依存性や毒性が顕れ、分解され易い物質であれば冬眠や睡眠を促す性質が顕れません。構造活性相関法では解決できない医薬品の設計の難しい所です。

生体内反応の違いを巧みに利用したサルファー剤

生物は非常に多くの種類の化学物質をその性質に応じて駆使して、非常に複雑な反応を

行って生命活動を維持しています。植物や微生物は普遍的に得られる太陽の光や空気や水やその中に溶けている物質を取り込んで、その多くの化学物質を自給自足しています。しかし、高等動物は自分の意思で移動する特技を持っていますから、必要な多くの化学物質を口や鼻や皮膚から取り込んで調達しています。人間をはじめとして多くの動物は身体を構成する成分や必要なエネルギーを栄養として取得していますが、その他にも生命活動に必要な物質をビタミンとして食物などから摂取しています。生物が自然淘汰に打ち勝って生き残ってゆくためにはその組織の合理化が必要で、容易に調達できる物質を自給する必要がありませんから、その自給のための組織は当然退化し失われてゆきます。人間などの高等動物においてビタミンとして外部から取得することにより退化した種々の反応や組織も、植物や微生物では生命活動の維持に欠くことのできない重要な反応や組織ですから、それが阻害されることは死に直結します。

生体内で生物にとって不可欠な - アミノ酸の 1 種のメチオニンや核酸の中心的役割を果たすチミンが生体内で生合成されるときに、ビタミン B₉ と呼ばれるジヒドロ葉酸はメチル化反応を助ける重要な物質です。植物や微生物など多くの生物はこのビタミン B₉ を図 8 - 8 に示すような反応過程を経由する生合成機構によりジヒドロプテリジンから生体内で

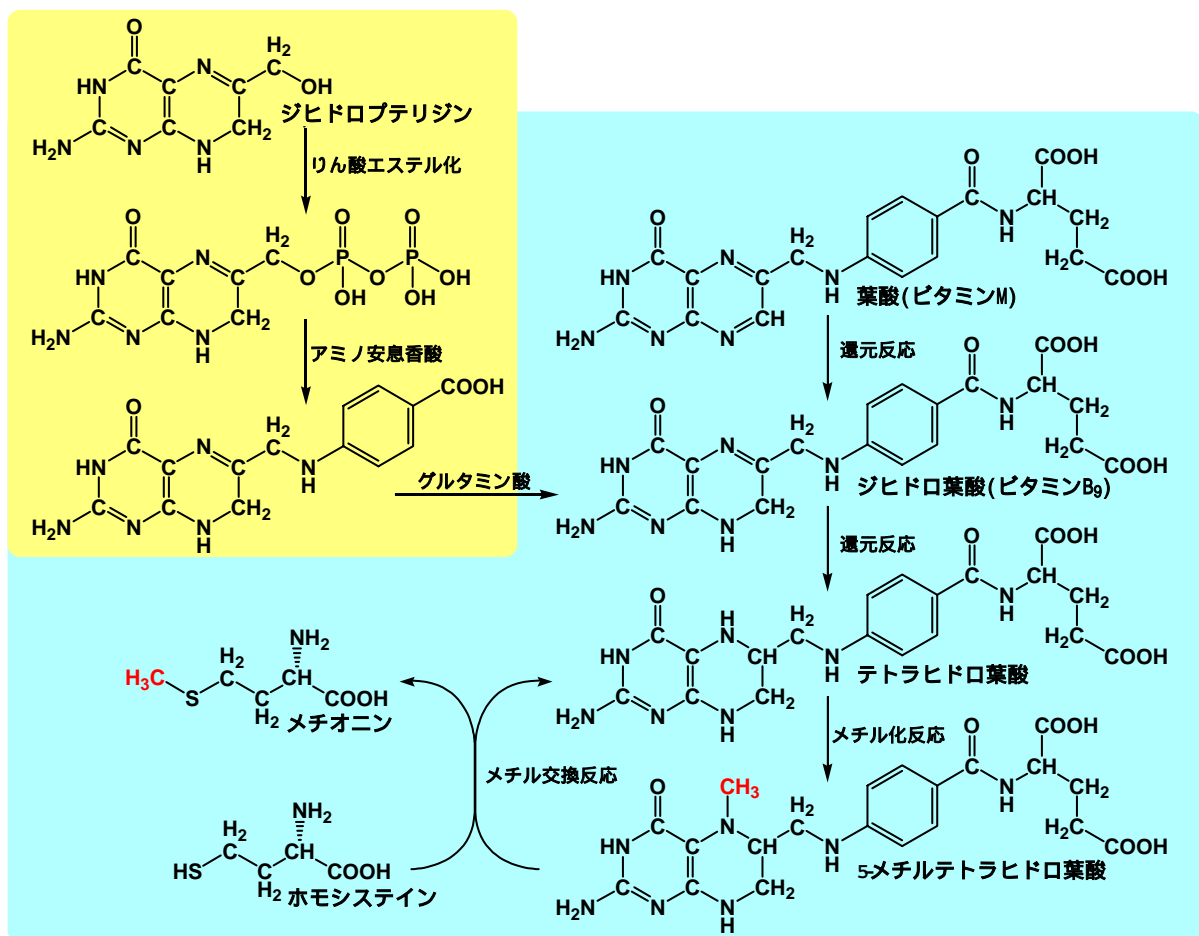


図8 - 8 ビタミンB₉の関与する育化学反応

自給しています。例えば、ハンセン病や破傷風を引き起こす球菌類やグラム陰性桿菌類などの病原菌は体内でビタミン B₉ を自給しています。これに対して、組織の合理化のための退化により人間はこのビタミン B₉ を合成する酵素を持っていませんから、体内で図 8 - 8 の黄色で囲っている部分の反応をすることができず、ビタミン B₉ やビタミン M として直接外部から栄養と共に摂取調達して青色で囲った部分の反応だけにより生命活動を維持しています。

この図 8 - 8 の黄色で囲っている部分の反応の中で、ビタミン B₉ の原料となるジヒドロプテリジンに非常に似た顔をしているジメチルジヒドロプテリジンはこの生合成過程の第 1 段階のリン酸化の反応において、ジヒドロプテリジンと競合します。また、アミノ安息香酸と良く似た顔をしている上に酸性の強さも似ているアミノベンゼンスルホン酸アミドも第 2 段階の反応過程と競合しますから、球菌類やグラム陰性桿菌類などの病原菌の体内においてビタミン B₉ の生合成を阻害します。結果として、ジメチルジヒドロプテリジンあるいはアミノベンゼンスルホン酸アミドの関連化合物はビタミン B₉ の自給を阻害しますから、菌体内でメチオニンを生合成することができず病原菌は生命活動を維持できなくなります。これに対して、人間はこのビタミン B₉ を生合成する酵素を持たず外部から栄養と共に摂取して調達していますから、図 8 - 8 の黄色で囲っている部分の反応を阻害する物質はメチオニンやチミンなどの生合成に支障を与えません。そのため、破傷風患者がジメチルジヒドロプテリジンあるいはアミノベンゼンスルホン酸アミドの関連化合物を服用しても、多少の副作用を受けるに過ぎず、破傷風菌を撲滅することができますから破傷風の治療に役立ちます。このように図 8 - 9 に掲げるジメチルジヒドロプテリジンあるいはアミノベンゼンスルホン酸アミドの関連化合物は体内の球菌類やグラム陰性桿菌類などの病原菌の繁殖を抑える効果を持っていますから、ペニシリンの発明以前にはサルファー剤と呼ばれる抗菌剤として大いに用いられました。

このアミノ安息香酸のカルボン酸基とサルファー剤のスルホンアミド基のように顔が似ているだけで、構成する元素やその並び方も異なりながらも生体内での反応が類似している原子団を生物学的等価性基と呼んでいます。前節まで掲げた例の他にこのサルファー剤の例についても見てきましたが、非常に精巧にできた鍵と鍵穴のように生物の身体は極めて精巧に合理的に組織が完成されていますが、腕の良い泥棒が針金 1 本で錠を明けてしまうように、それでも顔が似ているだけで局部的には生体内

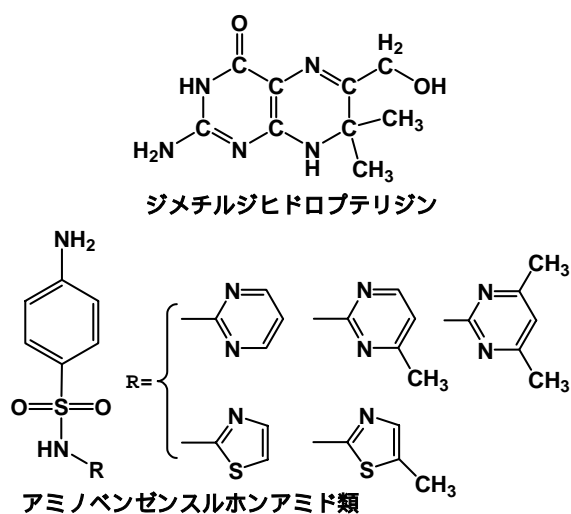


図8 - 9 代表的なサルファー剤の顔

反応の上で間違えられてしまう場合も多々あるようです。

消化酵素の口の中で蛋白質からアミノ酸へ

蛋白質はあまり水に溶けない物質で長時間水中で煮ていますと、次第に分解して水に溶ける α -アミノ酸に変化してゆきます。しかし、ほとんど全ての蛋白質が分解して生成する α -アミノ酸は図 7 - 8 に掲げた計 22 種類の α -アミノ酸に限られています。これらの α -アミノ酸の顔を比較すると第 7 章で述べたように、最も簡単な構造を持つグリシンの炭素に結合した水素原子の 1 つが種々の原子団で置き換わった S-型の顔を持っています。このように、蛋白質を水中で煮ていると 22 種類のアミノ酸に分解することから、蛋白質は多くの α -アミノ酸が鎖状に結ばれた顔の物質で、水中で長時間煮ていれば次第に α -アミノ酸に分解してゆきます。このときの反応は図 8 - 10 に示すように水が関与しますから加水分解と呼んでいます。しかし、室温の純粋な水の中では蛋白質が半分まで加水分解するためには 300 年以上も掛かります。温度を上げてぐらぐら煮れば多少は反応の時間が短縮されますが、それでも実際的でないほど長時間を要します。酸性あるいは塩基性の水溶液の中では、水素イオンあるいは水酸イオンが触媒になって図 8 - 10 のような経路を通り、蛋白質の加水分解は飛躍的に加速されます。

胃の中はかなり強い酸性になっていますから、蛋白質を食べますとある程度は加水分解しやすい条件になっています。しかし、人間は蛋白質を食べて半日ほどの間に完全に加水分解して α -アミノ酸として体内に取り込まなければなりませんから、酸性条件だけでは間に合いません。実際、人間は十二指腸でキモトリプシンなどの種々の加水分解酵素やペプチダーゼを出して、蛋白質の α -アミノ酸への消化を早めています。キモトリプシンは α -

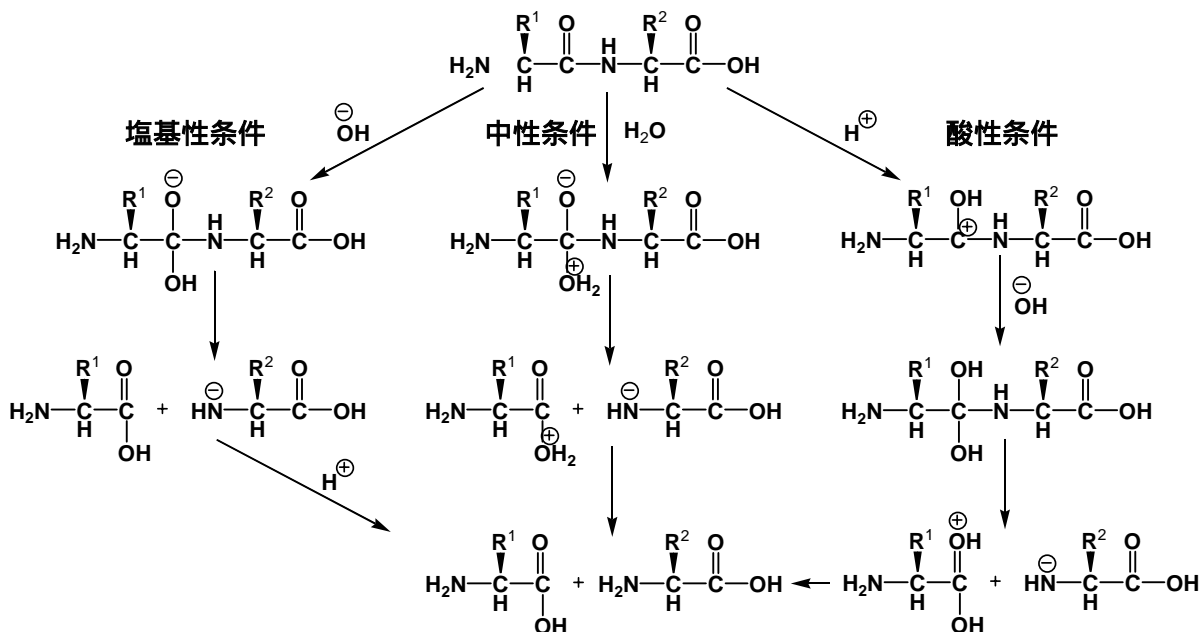


図8 - 10 ペプチド結合の加水分解

アミノ酸の並び方や分子の大きさやその絡まり方などの3次元的な分子の顔が最もよく研究されている消化酵素で、食物の蛋白質を加水分解する機構までかなり明らかになっています。X線結晶構造解析により明らかにされたキモトリプシンを構成する約240のアミノ酸が結合した蛋白質の鎖の絡まりあった形を図8-11にリボンの塊のように示しましたが、これによると蛋白質の鎖により大きな口を開けた顔の分子になっています。このキモトリプシンの口の中には、セリンの CH_2OH の原子団とアスパラギン酸の CH_2COOH の原子団とヒスチジンのイミダゾール環が歯や舌のように突き出しています。蛋白質がキモトリプシンの口の中に首を入れますと、丁度そこには歯や舌のようにセリンとアスパラギン酸とヒスチジンの側鎖が待ち構えています。この歯や舌のような3つのアミノ酸の側鎖部分は連携して水素イオンをペプチド結合の酸素原子に与えますから、図8-10の酸性条件のように反応が加速され加水分解が進行してゆきます。キモトリプシンの口の中に水素イオンが待ち構えていますから、この加水分解の反応は蛋白質が口に入る速さに依存し非常に早く進行します。

このようにキモトリプシンの小さな口の中では、決まった位置に歯や舌のようにセリンとアスパラギン酸とヒスチジンの側鎖が待ち構えていますから、*S*-型の α -アミノ酸の顔をした物質だけしか口の中に入ることができませんし、加水分解反応を加速することもできません。同じ α -アミノ酸でも*R*-型のアミノ酸は口の中に入ることができませんから加水分解が進行しません。キモトリプシンばかりでなく種々の加水分解酵素やペプチ

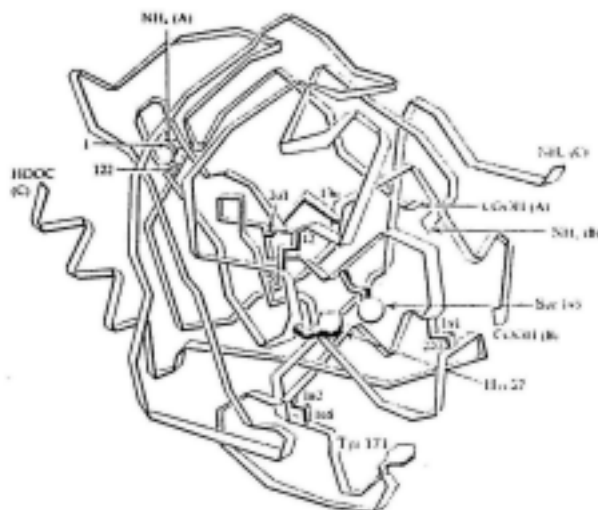


図8-11 キモトリプシンの構造

ダーゼも同じような口付きをした顔をしています。このようにキモトリプシンをはじめとする消化酵素と蛋白質の関係はあたかも精巧にできた鍵と鍵穴のような関係にあります。

牛肉の蛋白質も豚肉の蛋白質も大豆の蛋白質も全て α -アミノ酸がペプチド結合で鎖状に結ばれた構造をしています。しかし、それぞれの蛋白質を構成している α -アミノ酸の種類や並び方はその蛋白質の機能により異なります。牛肉は牛の筋肉ですから強い繊維の性質を持っており、多くのグリシンやアラニンで構成されています。牛乳にふくまれる蛋白質のカゼインは構成アミノ酸としてセリンを比較的多く含み、その水酸基のりん酸エステルが界面活性剤の性質を示し、乳化剤の働きをしています。また、キモトリプシンの構成アミノ酸の中にはセリンとヒスチジンがなければその機能を示すことができません。同じように、人間の身体を作っている蛋白質にも筋肉や内臓や毛髪などそれぞれの機能に応じて、構成する α -アミノ酸の種類も並び方も違います。そのため、人間は種々の蛋白質を栄

養として食べ、消化器の中でキモトリプシンなどの消化酵素の助けを借りて全て α -アミノ酸に分解します。 α -アミノ酸は腸で吸収された後、血管を通して各部に配達され、そこで人間の身体に必要な蛋白質として組み直されます。蛋白質の加水分解と α -アミノ酸の縮合反応による蛋白質の形成は平衡反応で、加水分解酵素やペプチダーゼなどの酵素はこの両方向の反応を触媒する働きを持っています。例えば、血管を通して配達された α -アミノ酸は筋肉にあるペプチダーゼの触媒作用により、速やかに縮合して蛋白質を形成して筋肉になります。逆に、栄養不足により体内の α -アミノ酸が不足すると、筋肉などの蛋白質は α -アミノ酸に加水分解して、より α -アミノ酸を必要とする部位に供給されます。結果として筋肉が少なくなって痩せていきます。

池田菊苗により昆布の旨味成分として抽出されたグルタミン酸は化学調味料として広く用いられていますが、一時期は石油からアクリロニトリルを經由して製造されていたことがあります。この方法においてはR-型とS-型のグルタミン酸がラセミ混合物の形で製造されますが、このラセミ混合物の化学調味料を食べますと当然R-型のグルタミン酸も体内に入ります。しかし、R-型のグルタミン酸はキモトリプシンなどの消化酵素や味覚細胞に適合しませんから、旨味を感じることもなく蛋白質への変換にも関与しません。違った鍵では鍵穴に入りませんから錠を開けることができません。

軟骨や腱や靭帯や皮膚や血管などを形作っている張力に優れた繊維状の蛋白質はコラーゲンと呼ばれ、プロリンとヒドロキシプロリンとグリシンが鎖状に結合したものです。プロリンやグリシンは牛肉などの蛋白質にも含まれている α -アミノ酸ですが、ヒドロキシプロリンは他の蛋白質にはあまり含まれていません。骨と骨の間で衝撃を和らげる役目をする軟骨は、人間にとっては極めて大切な部品です。また、肌を若々しく保つためには、皮膚の新陳代謝を活発にすることが大切です。当然、コラーゲンは大切な蛋白質ですが、その原料となるヒドロキシプロリンを通常の蛋白質から摂取することは容易ではありません。蛋白質が消化されて α -アミノ酸に加水分解されるように、牛のすじ肉や鶏の皮や軟骨などに多く含まれるコラーゲンもヒドロキシプロリンなどに分解してゆきます。このヒドロキシプロリンなどが体内で、コラーゲンに再生されて、軟骨や腱や靭帯や皮膚や血管などを形作ってゆきます。コラーゲンからはコラーゲンを再生しますが、栄養不足になればコラーゲンも筋肉など通常の蛋白質の原料にもなります。

蛋白質のペプチド結合が加水分解され、 α -アミノ酸として腸で吸収され、身体の各部で再びアミンとカルボン酸の原子団が縮合してペプチド結合を結んで蛋白質となります。このように牛肉を食べても、大豆を食べても結局筋肉になりますが、このとき非常に精巧な鍵と鍵穴の関係のようにS-型の α -アミノ酸のみが関与しています。人間の身体の中で起こる蛋白質の変化を総括すると、非常に精巧な機構により牛肉を食べ過ぎると豚のように太ってしまうこととなります。我が家の格言では「**牛を食べると豚になる**」となります。

DNAの情報を伝える頑固な顔の4種の記憶素子

表7-2には1つの細胞の中に含まれる化学物質の種類とその重量比を掲げておきましたが、それぞれの物質がその性質に応じた働きをして生命活動を維持しています。DNAは細胞中に必ず1個だけ含まれており、その細胞の進化の過程や生命活動のすべての情報を記憶し、必要に応じた情報を発信しています。そのため、全ての細胞はDNAが正常に機能しなければ、個々にその生命活動を停止して死滅します。

哺乳動物は4本、昆虫は6本、ゲジゲジや百足は100本の手足を持っていますが、DNAはデオキシリボースのりん酸エステル長い身体に100000本を越す手足を持つ顔をしていられると思われています。英語では26文字のアルファベットの並び方で図7-2に例としてあげた **physiognomy** が「人相学」の意味を持っていますし、日本語では6文字の仮名文字の並び方で表現することができます。同じようにDNAでは100000本を越す手足に、図8-12に示す核酸塩基と呼ばれるアデニンとグアニンとシトシンとチミンの4種類の環状化合物がXの部分で結ばれています。さらにDNAに関連するRNAではウラシルが核酸塩基として加わります。DNAの長い身体の手先に結ばれた核酸塩基の種類は4種のうちの1種であり、第2番目の手に結ばれた核酸塩基の種類も4種類の可能性がありますから、この2本の手先に結ばれて並ぶ核酸塩基の組み合わせは16種類になります。n本の手先にこれらの4種類の核酸塩基が結ばれる並び方の数は 4^n ですが、DNAの手先の数nが100000を越す極めて大きな値を持っていますから、文字のような4種類の核酸塩基によりその並び方で膨大な情報を表現することができます。近年飛躍的に進歩してきたPCやコンピューターは記憶素子上の電気的な+と-あるいは磁気的なNとSの2種類の並び方で情報の記憶を行っていますが、生物はDNAの手先に結ばれた4種類の核酸塩基の並び方で情報を記憶しています。このようにDNAは4種類の核酸塩基の並び順序により、生物の38億年にわたる発生以来の進化の歴史を表現し記録しています。言い換えればDNAは生物の記憶素子の役目をする物ですから、記憶されている内容の保存と読み出しと必要に応じた書き換えができなければなりません。

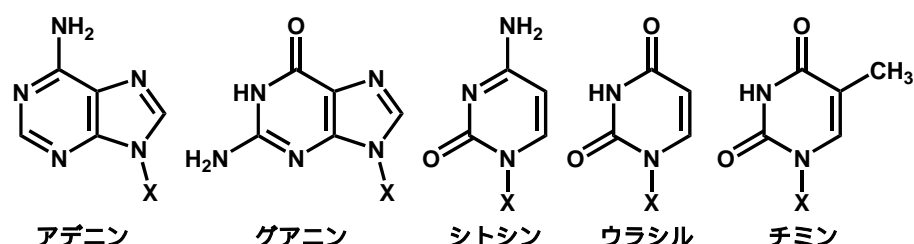


図8-12 4種類の核酸塩基の構造

PCやコンピューターでは記憶素子部分が最も重要な役割を演じていますが、この記憶素子に最も求められることは正確な情報の記憶と伝達のほかに、電力の不意の断続や雷などの大電力の通電においてもその記憶の安全な保持にあると思われれます。同じようにDNAにおいても情報の正確な記憶と伝達のほかに、急激な環境の変化や外的な障害からの記

憶情報の安全な保持が求められます。この記憶素子となる核酸塩基が熱や光などの外的な要因により変化したり壊れたりすることは望ましくありません。第 2 章で考えたように、ベンゼン環は平面正 6 角形で 6 本の結合上に 3 本の結合が拡がり、直交軸上の電子は大きな共鳴エネルギーを持って安定化します。ベンゼン環に代表される芳香族化合物は炭素を中心原子とする物質の中でエネルギー的に最も安定な性質を示し、熱や光に極めて安定でその顔が変わりません。そのために、安定で堅牢な平面構造を持つ芳香族の化学物質が記憶情報の安全な保持の点で記憶素子として最も適当であろうと思われましたが、代表的な芳香族化合物のベンゼンやナフタレンには酸性の部分も塩基性の部分も無く、他の分子と van der Waals 力などの通常の分子間力以外には相互作用をしませんから、分子間で正確な情報の伝達が容易ではありません。

第 4 章で示したように、水素原子がある距離を持って酸素原子や窒素原子に挟まれる時には水素結合と呼ばれる相互作用が加わりますから、2 つの分子が接近して働く van der Waals 力などの通常の分子間力に比較して非常に強い分子間力が働くと考えることができます。ベンゼンの正 6 角形の環を構成している 1 つの炭素原子が 1 つの窒素原子で置き換えられたピリジンは図 8 - 13 に示すように環の中に 3 本の多重結合が隣り合った顔を持っていますから、ベンゼンと同じように安定で堅牢な平面構造を持ち芳香族性を示します。しかも、窒素原子の非結合性の電子対は環平面上で外側を向いて出ていますから、水素結合に適した塩基の部分となることが出来ます。また、ベンゼンの隣り合った 2 つの炭素原子が 1 つの窒素原子で置き換わった 5 角形の構造を持つピロールは図 8 - 13 に示すように窒素の非結合性の電子対と

2 本の多重結合が環の中で相互作用をして、ベンゼンやピリジンと同じように安定で堅牢な平面構造を持つ芳香族の性質を示します。このピロールの窒素の電子対は芳香族の安定化に寄与しているためほとんど塩基性を示しませんが、炭素原子などと結合出来る 1 本の結合を環の外に持っています。

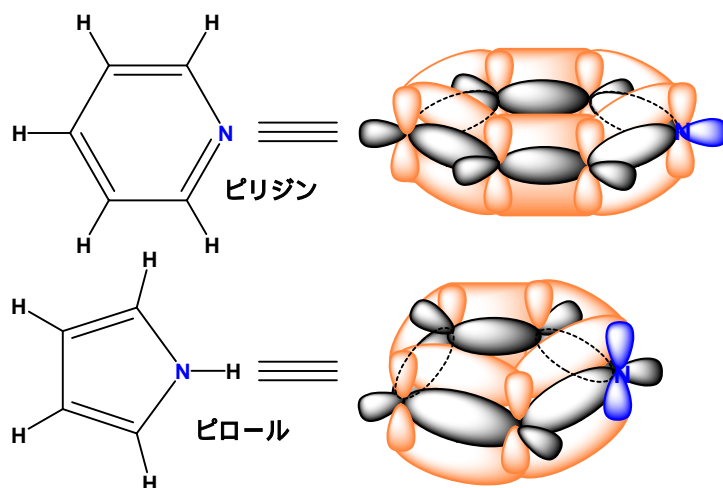


図8-13 芳香族複素環の顔

このように炭素が窒素で置き換わった化合物は芳香族複素環化合物と呼ばれています。ベンゼンの 2 つの炭素原子が 2 つの窒素原子で置き換わった芳香族複素環化合物は図 8 - 14 に示すように 3 種類存在しますが、2 つの窒素原子の間に 1 つの炭素原子が挟まった構造のピリミジンは比較的安定で水素結合に適した塩基の部分をも 2 つ持っています。さら

に、ピロールの炭素原子がピリジンのように窒素原子で置き換わったピラゾールおよびイミダゾールも図 8 - 14 に示すように安定で堅牢な平面構造を持つ芳香族の性質を示します。これらの 2 つの窒素原子を含む化合物は水素結合に適した塩基の部分を持っており、これらの 5 角形の構造を持つ一連の化合物も芳香族複素環化合物と呼ばれています。ピリミジン環とイミダゾール環

が接するように繋がったプリン環も図 8 - 14 に示すように 2 つのベンゼン環が繋がったナフタレン環のように芳香族性を示します。

ベンゼン環に水酸基の付いたフェノールは芳香族の安定性を保ちながら pKa が約 10 を示す弱い酸性の物質で、水素結合のための酸素 -

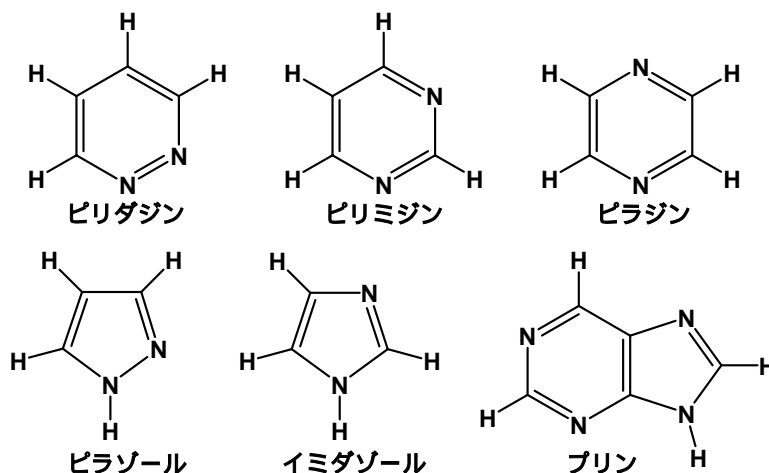


図8 - 14 窒素原子を多く含む芳香族複素環

水素結合の部分として適当と思われます。また、ベンゼン環にアミノ基の付いたアニリンも水素結合のための窒素 - 水素結合の部分を持っていますから水素結合に関与すると思われます。フェノールやアニリンと同じように、水酸基やアミノ基が結合した芳香族複素環でも、高い安定性を示す性質を保ちながら、それぞれ酸や塩基の性質を示します。第 3 章で考えたように鎖状の分子はその回転異性体の間の自由エネルギー差が小さいために百面相を持っていますが、これらの芳香族環は大きな共鳴安定化のために、堅牢な平面構造を保ち構成するすべての原子の相対的位置がほとんど変化しません。当然、芳香族複素環を構成する窒素原子も結合している水酸基やアミノ基も原子の相対的位置が固定していますから、水素結合などの相互作用をする相手の分子も限られます。これらの芳香族複素環化合物は強張った顔をしており、相手となる分子の顔にも非常に強い好き嫌いがあります。

地球が誕生した 45 億年前には、分子量の小さな種々の化学物質が存在し、中でも炭素と窒素と水素から成るシアン化水素が多く存在していたと考えられています。このシアン化水素 5 分子はある種の触媒で容易に縮合して図 8 - 12 に掲げたアデニンに変化します。アデニンは熱や光などの影響を受け難い安定な芳香族性を持つプリン環にアニリン性のアミノ基が付いた顔をしていますから、安定で水素結合に適した 2 つの部位が固有の相対位置を保ちつつ固定されています。そのためアデニンの顔に似合いの顔を持ち、水素結合などの相互作用のできる分子は極めて限られています。

図 8 - 12 に掲げたチミンとウラシルはいずれも 2 個ずつの窒素原子と 2 本ずつの炭素 = 酸素 2 重結合を含む環状分子の顔を持っていますが、図 8 - 15 のような平衡反応によりピ

リミジン環に2つのフェノール性水酸基を持つ芳香族複素環の顔も見せます。アデニンも炭素=窒素2重結合が環内の顔と環外の顔が平衡にありますから、アデニンは図8-15に赤色で示すようにチミンやウラシルと一義的に2本の水素結合で容易に結ばれ相互作用します。このようにアデニンの顔はチミンやウラシルとは非常に似合いの仲になり水素結合をすることができますが、それ以外の物質とは釣り合いが取れず強い相互作用をすることができませんから、アデニンとチミンあるいはアデニンとウラシルとの間のみ正確に情報伝達をすることが出来ます。同じようにグアニンとシトシンの間には3本の水素結合により一義的に相互作用をすることが出来ますから、正確な情報の伝達ができます。

地球上の生物が持つDNAやRNAなどの遺伝に関する記憶媒体は基盤となる糖の

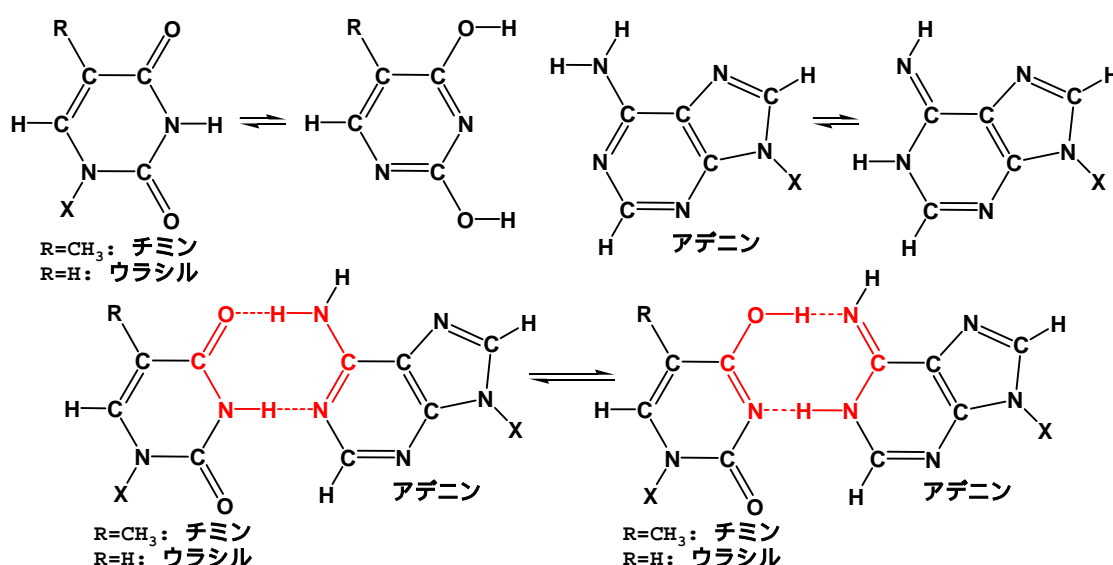


図8-15 アデニンとチミンやウラシルとの分子間相互作用

りん酸エステルの高分子物質の鎖に、安定で堅牢な平面の顔を持つチミンあるいはウラシルとアデニンとグアニンとシトシンのそれぞれ4種の記憶素子が結合したものです。この頑固な顔の4種の記憶素子の並び方で情報が記憶されており、これらを入れ替えることにより記憶情報の書き換えや更新を可能にしています。さらに、アデニンとチミンの他にグアニンとシトシンの間には複数の水素結合を含む強い相互作用が一義的に働きますから、生物は過去の経歴や性格の情報をほとんど間違えなく正確に読み出して伝達します。

チミンはウラシルに結合している水素原子が1つメチル基(CH₃)で置き換えられた顔をしています。両者はアデニンに対して同じように相互作用します。このことからこの位置に結合している原子や原子団があまりアデニンとの相互作用に大きな影響を与えないと思われ。言い換えれば、ウラシルに結合している水素原子が他の原子や原子団に置き換えられた顔をしている分子はDNAのチミンやウラシルの代役としてアデニンとの間で情報伝達に参与できることを意味しています。しかし、相互作用により伝達された情報は本来の情報と微妙に異なった物になりますから、そのDNAの情報に支配されている細胞は生命を維

持することが出来ません。結果としてウラシルに結合している水素原子が他の原子や原子団に置き換えられた分子はチミンやウラシルと似た顔をしていますので、DNA と間違えて相互作用をしてしまいますから、細胞にとっては極めて強い毒の性質を示します。

多くの細胞が極めて精巧な組織を作り、その個々の働きが総合されて人間は生命活動を維持しています。このような細胞の集合体の中に癌細胞と呼ばれる異質の細胞が紛れ込みますと、組織が一部正常に機能しなくなり癌を発病します。癌細胞は人間の正常の細胞と非常に似ていますから、癌細胞に対する特効薬がありません。幸い正常細胞に比較して、癌細胞は極めて少しの量しか紛れ込んでいませんから、正常細胞とがん細胞を区別することなく生命活動を阻害すれば、正常細胞も若干減少しますが、癌細胞は極端に減少することになります。抗癌剤は細胞を殺戮する兵器のような物で、正常細胞と癌細胞の両細胞を殺戮する消耗戦のような戦いの末に、癌細胞が淘汰されることになります。図 8 - 16 には代表的な抗癌剤の顔を掲げておきますが、図中の赤色で示した部分が核酸塩基のチミンやシトシンと異なっています。例えば 5-FU はウラシルの水素原子がフッ素原子で置き換えられた顔をしています。ここでチミンのメチル基とフッ素原子は電子の偏りや原子の大きさなどが非常に似ていますから、生物学的等価性基と考えることが

ことができ、アデニンとチミンと間違えて 5-FU を取り込んで認識してしまいます。結果として本来の情報と微妙に異なった物になりますから細胞は死んでしまいます。各部に発症する癌では局所の切除による治療や放射線治療も可能ですが、HIV は血液内に発症する癌ですから、癌細胞が全身に分散しています。そのために消耗戦のような抗癌剤治療が有効で、アザシトシンや X の部分に含まれる水酸基がアジド基 (N₃) で置き換わった AZT などが HIV の特効薬として用いられています。

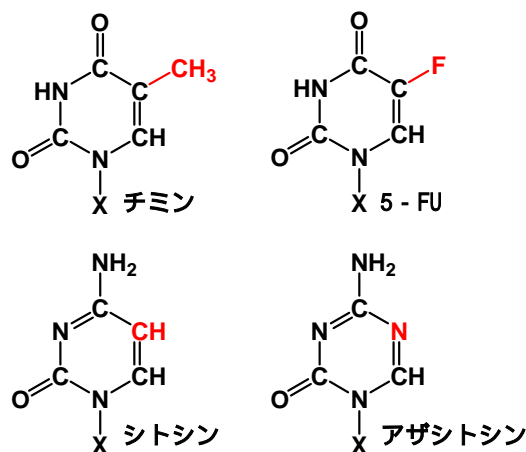


図8 - 16 代表的な抗癌剤

人間をはじめとする生物のあらゆる組織は化学的な分子の反応で機能していますから、種々の顔を持つ分子がそれぞれ特有の反応に影響を与えます。極めて固有の顔をした分子だけが関与する場合がありますが、おおよそ似ている顔を持っていればその反応に関与する場合があります。逆に、似ているために一部の反応に関与してしまうために、それ以降に続く反応が不調になり、生命活動の維持が出来なくなる場合があります。医薬品や毒薬は人間の体内で進行している反応を一部阻害して不調にする物質で、その持っている顔と生理的性質の間には大きな相関性があります。多くの構造活性相関が明らかになれば、その分子の顔を見ただけで薬の働きが推定できるようになるのではないかと期待されます。