



高アンモニア血症は、血中の  $\text{NH}_4^+$  濃度が過剰 ( $60 \mu\text{M}$  以上) な状態である。アンモニアの濃度上昇は深刻な問題である。アンモニア中毒の症状としては、無気力、振戦、不明瞭言語、視力不鮮明、タンパク質誘導性の嘔吐(タンパク質の摂取によって起こる嘔吐)、昏睡、死などがある。

高アンモニア血症は、遺伝的欠陥または肝硬変により引き起こされる場合がある。比較的正常な異常として、一つまたは複数の尿素回路の酵素の欠損や欠陥による先天的(遺伝的)高アンモニア血症がある。尿素回路のある酵素が完全に欠如している場合は、生後すぐに死んでしまう。尿素回路に部分的な欠陥をもつ乳児でも、積極的な治療を生後すぐに始めれば、脳障害を最小限に抑えることができる(治療としては、摂取タンパク質の極端な制限を行う)。肝硬変の場合では、広範囲の炎症や壊死(細胞死)による肝機能の損傷が著しい。その原因として最も多いのは、過度のエタノール消費を長期間続けることによるものである。多くはないが、四塩化炭素のような毒性の薬剤に長期さらされた場合や、肝炎(ウイルス感染により引き起こされる肝臓の炎症)、アメーバ症

(寄生性のアメーバによる感染)によって、肝硬変が起こることもある。

アンモニア中毒の症状の多くは脳組織で生じるため、アンモニアは神経毒性物質と考えられている。脳細胞に対するアンモニアの影響を明らかにする目的で、精力的な研究が行われてきたが、障害の機構はまだ明らかになっていない。  $1\sim 2 \mu\text{M}$  という低い濃度のアンモニウムイオンが、抑制性と興奮性の両方の神経伝達を乱すことが見いだされている。 $\text{NH}_4^+$  は、 $\text{Cl}^-$  チャネルを不活性化することにより、グリシンのような抑制性神経伝達物質の効果を失わせる。一方、 $\text{NH}_4^+$  は興奮性神経伝達物質のグルタミン酸がシナプス後受容体へ結合するのを妨げる。また、グルタミン酸の代謝はグルタミンシンターゼによって触媒される  $\text{NH}_4^+$  との反応によっても影響を受ける(p. 420 参照)。これにより、神経細胞はグルタミン酸が枯渇した状態になる。クエン酸回路の中間体である 2-オキソグルタル酸の枯渇もこれに関係していると思われる。アンモニアの脳における他の毒性効果として、アミノ酸輸送や  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATP アーゼの阻害も考えられる。

化されて 2-アミノ-3-オキソ酪酸になる。この分子はピルビン酸を経てさらに乳酸まで代謝されるか、または 2-アミノ-3-オキソ酪酸リアーゼにより分割されてアセチル CoA とグリシンを生じる。前述のように、グリシンはピルビン酸を経てアセチル CoA に変換される。別経路では、トレオニンはトレオニンデヒドラターゼにより 2-オキソグルタル酸に分解され、続いてプロピオニル CoA に変換される。プロピオニル CoA はその後スクシニル CoA に変換される(p. 353 参照)。

6. リシン 二つの酸化反応と側鎖アミノ基の除去、およびアミノ基転移という一連の反応により、リシンは 2-オキソアジピン酸に変換される。さらにいくつかの酸化反応と脱炭酸、および水和によってアセトアセチル CoA が生成する。アセトアセチル CoA はケトン体形成の逆反応によりアセチル CoA に変わる。

7. トリプトファン トリプトファンは、八つの複雑な一連の反応により 2-オキソアジピン酸に変換されるが、その過程でギ酸とアラニンも生成する。リシンの項で述べたように、2-オキソアジピン酸からアセチル CoA が合成される。この過程で生成したアラニンはピルビン酸を経てアセチル CoA に変換される。

8. チロシン チロシンの異化は、アミノ基転移と酸素添加反応で始まる。後者の反応においてホモゲンチジン酸が合成されるが、この反応はアスコルビン酸要求性の酵素であるパラヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼにより触媒される。ホモゲンチジン酸はホモゲンチジン酸オキシダーゼによりマレイルアセト酢酸に変換される。その後、異性化と水和反応によりアセト酢酸とフマル酸が生成する。

9. フェニルアラニン フェニルアラニンは、図 15.6(p. 469)に示したフェニルアラニン 4-モノオキシゲナーゼによる反応でチロシンに変換される。チロシンは分解されてアセト酢酸とフマル酸を生成する。

10. ロイシン 分枝アミノ酸の一つであるロイシンは、アミノ基転移と二つの酸化反応、カルボキシ化反応、および水和反応という一連の反応により HMG-CoA に変換される。HMG-CoA は HMG-CoA リアーゼによりアセチル CoA とアセト酢酸になる。

**2-オキソグルタル酸を生成するアミノ酸** 五つのアミノ酸(アルギニン、プロリン、ヒスチジン、グルタミン酸、グルタミン)は、分解されて 2-オキソグルタル酸になる。これらの異