

ビタミン・バイオフィクターと栄養

柘 植 治 人

(中部大学応用生物学部・食品栄養科学科*)

Vitamin, Biofactor and Nutrition

Haruhito TSUGE (Professor, Ph D)

Laboratory of Nutritional Biochemistry, Dept. of Food & Nutritional Science

College of Bioscience & Biotechnology, Chubu University

1200 Matsumoto-cho, Kasugai, Aichi 487-8501, JAPAN

1. ビタミンとバイオフィクターを区別するものは何か

1910年代になって、ヒトを含む動物が生きてゆくうえでどうしても、ごく微量ながら外界から摂取しなければならない有機成分の存在が明らかになり、後生生物 (protozoa) としての動物の“生きざま”が徐々に解明されてきた。これは、いささか宗教じみだが、まさしく“生命”に対する自然が与えた“業”であるように感じられる。現在、ビタミン (vitamins) と呼ばれる化合物も、バイオフィクター (biofactors) と呼ばれる化合物も、ホルモン (hormones) と定義される化合物も、動物体内で重要な生体内反応に関与している点では同じであるが、こうした機能性分子の起源が、内生的か、外来性かという違いが栄養学では大変重要である。Table 1にビタミンと定義されている生理活性物質の機能を、またTable 2に代表的なバイオフィクターの生理機能を示した。ビタミンの場合、10種類が、生体触媒である酵素の補欠分子族であることは注目に値する[‡]。これは、第一に、“必須性 (essentiality)” の証明のし易さということが関

Table 1 Physiological Function of vitamins

Vitamin B ₁	Coenzyme of transketolases and decarboxylases as TDP
Vitamin B ₂	Coenzyme of oxidases, dehydrogenases and oxygenases as FAD & FMN
Niacin	Coenzyme of dehydrogenases and reductases as NAD(P)/ NAD(P)H Substrate for ribosylation of DNA in a form of NAD
Vitamin B ₆	Coenzyme of aminotransferases, decarboxylases and racemases as PLP/PMP, Modification of interaction between hormone and receptor protein as PLP
Folic acid	Coenzyme of one-carbon unit transfer reaction and nucleic acid metabolism as THF
Vitamin B ₁₂	Coenzyme of methylation and isomerization reactions as cobalamin
Pantothenic acid	Coenzyme of organic acid metabolism as CoA and prosthetic group of fatty acid biosynthesis as acyl carrier protein (ACP) moiety
Biotin	Coenzyme of ATP-dependent carboxylases as biocytin
Vitamin C	Coenzyme-like function in Fe ²⁺ dependent hydroxylase reactions
Vitamin A	Optic sensor as retinal, Cellular modulator in a form of retinoic acid
Vitamin D	Transcription factor for calcium binding proteins to maintain calcium homeostasis
Vitamin E	Anti-oxidant in cell membrane
Vitamin K	Coenzyme of γ -glutamylcarboxylase in a form of reduced VK-epoxide

[‡] ビタミンCは補酵素の範疇に入れないのが一般的であるが、ここでは補酵素として扱う。

*所在地：愛知県春日井市松本町 1200 (〒487-8501)

Table 2 Physiological functions of Typical Biofactors

Choline	Methyl group donor, Constituents of cell membrane, Precursor for neurotransmitter
Coenzyme Q	Intermediatory agent in mitochondrial electron-transfer system
Carnitine	Vehicle for fatty acid transfer through mitochondrial membrane, Methyl group donor
Inositol	Material for the signal transduction between cell membranes
Biopterin	Coenzyme of oxygenases and hydroxylases
α -Lipoic acid	Coenzyme in oxidative decarboxylation reaction of pyruvate and α -ketoglutarate
Phytochemicals (Polyphenols, Catechin, Isoflavone, etc)	Anti-oxidant, Immunosuppressive reaction, Hormone-like reaction
Eicosanoids	Smooth muscle contraction/relaxation, Platelet aggregation
Pyrrroloquinoline quinone (PQQ)	Coenzyme of microbial periplasmic dehydrogenases

係しているかもしれないが、調和の取れた生体反応の遂行に、低分子の代謝調節因子を配する事で、より迅速な活性調節を可能にしていると考えられるから、“必須”と言う言葉を与えるにふさわしい成分といえよう。一方、バイオフィクターの多くが、ビタミンと同じく酵素の補酵素(補欠分子族)である事実が証明されている。それらの分子の由来が、内生的である点のみが異なる。すなわち、TCAサイクル、解糖過程、ヘキソースモノリン酸経路(HMS)、ペントースリン酸経路等々の生体内のアナプレロティック経路(anaplerotic reaction)の中から、それらの前駆体が供給されるか否かにかかっている。

2. 何故、ビタミンか

ビタミン発見以来、ほぼ100年が経過しようとしている。ビタミンに関する1世紀におよぶ研究史において明確になったことは、ビタミンと定義される13種類の生理活性物質のうち、現在判明している例では、すべて、その*de novo*生合成過程の一つ、あるいは複数の酵素段階が欠落している。中には、そうした酵素段階以外は温存されている例も知られている。

たとえば、リボフラビン(ビタミンB₂)の生合成過程は、葉酸の生合成経路とリンクしており、Fig. 1に示すような経路で、出発物質のGTP(Guanosine 5'-Triphosphate)から数段階を経て、G物質(6,7-dimethyl-8-ribityl-lumazine)と呼ばれるルマジン化合物2モルから、不均化(disproportionation)反応によってリボフラビン(riboflavin)が生成するのであるが、その反応を司るriboflavin synthase活性は、ヒト・サル・ウシ・モルモットの肝臓で、弱いながら認められることが報告¹⁾されている。同様に、よく研究されている例で、Fig. 2に示すように、ビタミンCの生合成過程は、霊長類を除く多くの動物の肝臓には存在している。モルモット、霊長類以外は、グルコースを出発物質として、HMSからウロン酸サイクルをバイパスし合成されるが、霊長類には、グルン酸から分岐した後のL-gulonolactone oxidaseが欠損しているため、完成品であるアスコルビン酸(L-ascorbic acid)を摂らないと生命維持できない²⁾。

ビタミンと定義される生理活性物質の特徴を調べてみると、大きく分けて、2つに分類できる。1つは、例示した様な、*de novo*生合成過程の酵素の欠損に起因すると思われる必須成分。もう一つは、哺乳動物には、もともと生合成過程の存在しない化合物で、専ら独立栄養生物(autotroph)の生産に依存しているにも拘わらず、動物細胞の中で必須の生命現象に関与している化合物である。代表的な例は、必須アミノ酸が該当する。ビタミンAもその例として挙げる事が出来る。いわゆるテルペン系の炭化水素であり、ほとんどの動物組織では、その合成過程は知られていない。ビタミンE、ビタミンKの脂溶性基であるフィチール(phytol)基も、この分類に入る。Table 3に、現在判明している各ビ

タミンの生合成段階で、欠損している（もしくは、欠損が推定されている）酵素名を上げた。なんと、13種類のビタミンのうち、8種類のビタミンで、酵素の欠損と思われる理由によって、欠落した酵素段階以降の完成品を摂取しないと生命維持できない。

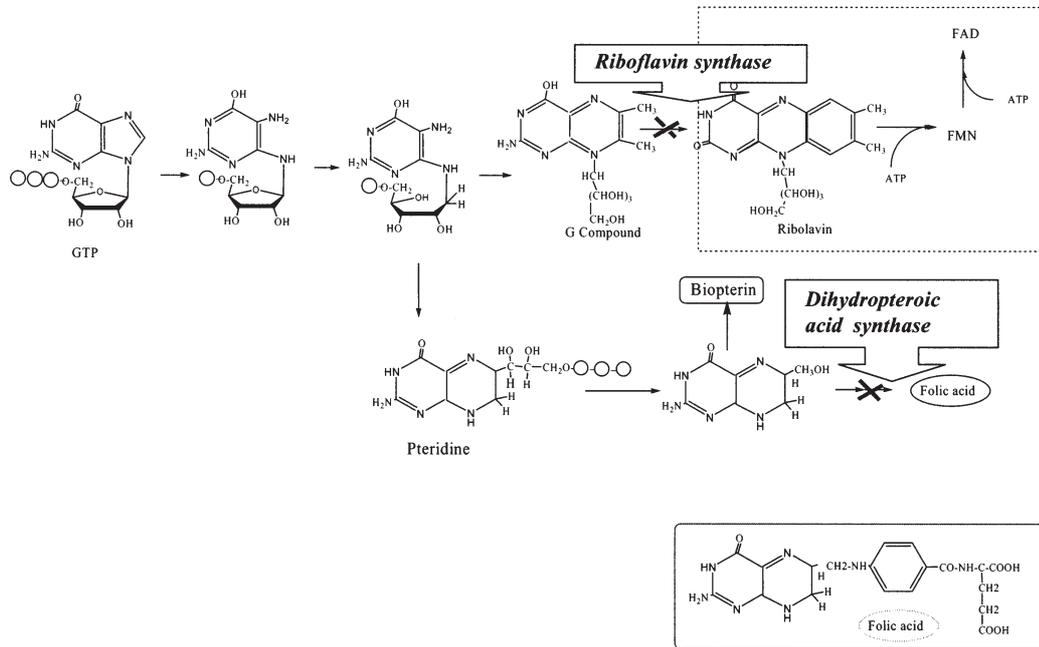


Fig. 1 Biosynthetic pathway of vitamin B₂ and folic acid from GTP (precursor).
De novo Synthetic pathway of vitamin B₂ links with that of folic acid.
 X shows enzyme step deficient in animal tissues.

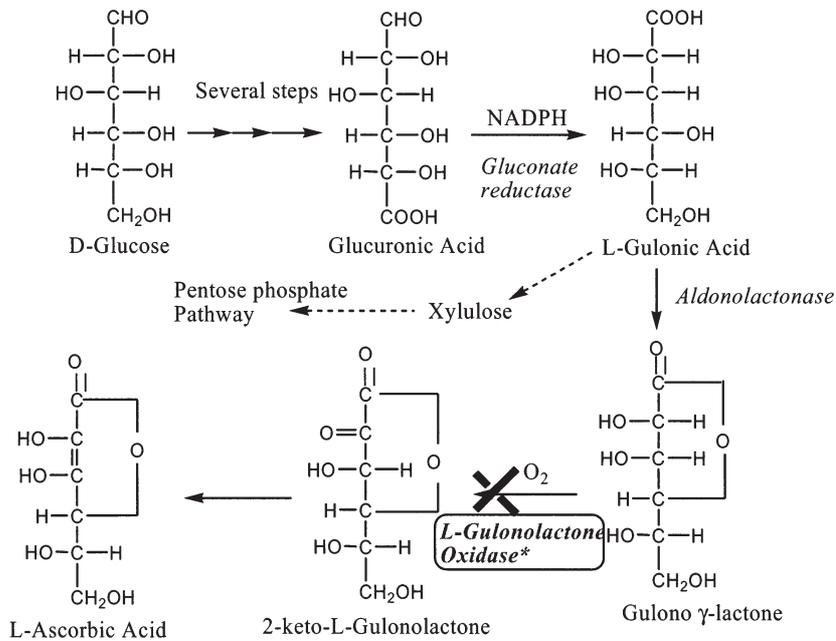


Fig. 2 Biosynthetic pathway of vitamin C in rats.
 *L-gulonolactone oxidase is missing in primates, guinea-pigs, a kind of bat and fishes.

Table 3 Enzyme(s) deficient in the *de novo* synthetic pathway of vitamins

Name of Vitamin	Deficient enzyme(s) or reaction
Vitamin B ₁ (Thiamin)	Thiamin phosphate synthase
Vitamin B ₂ (Riboflavin)	Riboflavin synthase
Vitamin B ₆ (Pyridoxine)	Not determined (Erythrose-4-P + 1-D-Deoxyxylulose → Pyridoxine-P) ?
Folacin (Folic acid)	Dihydropterotic acid synthase
Vitamin B ₁₂	Synthetic step of Cobyric acid
Panhotenic acid	Panhotenic acid synthase (D-Panhoic acid + β-Alanine → Panhotenic acid)
Vitamin C (Ascorbic acid)	D-Gulonolactone oxidase
Vitamin D	7-Dehydrocholesterol → Calciferol <i>Light</i>

3. ビタミンとホルモンの違い

我々、動物の生命を左右する因子には、ホルモンと呼ばれる生理活性物質も存在する。では、ビタミンとホルモンの本質的な違いはどこにあるのであろうか。ともに、微量で、生命現象に重要な役割を担う生理活性物質である点では違いは無い。ホルモンは、Fig. 3に示したように、動物体に備わっている基本的な代謝経路の構成成分を出発物質として、生理活性を発現する最終生成物に至るまでの生合成過程が完備している。そして、血流を介して標的器官に到達し、そこで生命に必須の反応に関与する物質群である。それに対して、ビタミンは、全部ではないが、生物に備わった基本的な代謝経路、すなわち、アナプレロティック経路から、基質となる前駆化合物が供給される道筋が備わっているが、そのうちのひとつあるいは、複数の酵素系が欠損しているために、それ以降の化合物を、食品（動物の場合は飼料）の形で摂取しなければならないという特質を有する化合物群である。

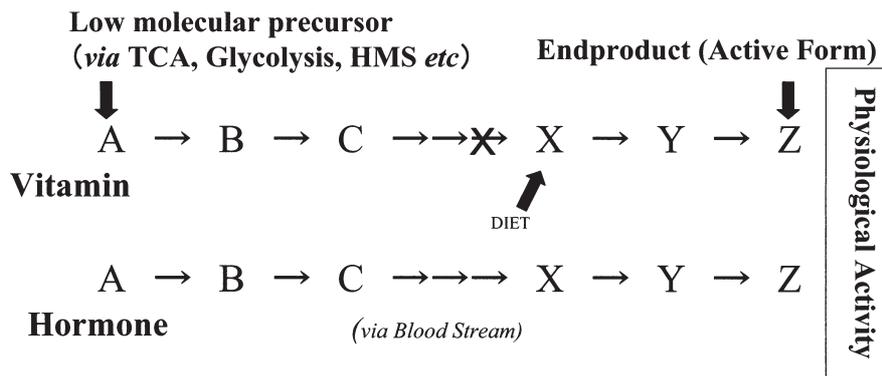


Fig. 3 Decisive difference between vitamin and hormone.

In view of the physiological function of vitamin and hormone, there are no differences between those, however, the vitamin must be supplied from foods extrinsically. On the other hand, hormones can be supplied *via* intrinsic bio-synthetic pathway.

At the biosynthetic pathway of a vitamin, “X” shows genetically deficient point.

4. ビタミン生成仮説

動物はどうして酵素の補酵素となって働いている重要な化合物を食品(飼料)に依存しているのであろうか。今から40億年前、すでに自然現象によって作られていた完成品が種々の要因によって集合し、生命は誕生したと想像されている。だから、生命の誕生の最初は従属栄養性(heterotrophic)であったと仮定されている³⁾。その後、31億年前と推察されているが、いつの時点かで、自らの生体成分を無機化合物から合成する能力を備えた生物が出現した。すなわち、独立栄養生物(autotroph)の出現である。これらの生物では、ホルモンと定義される生理活性物質は存在しても、ビタミンと定義される生理活性物質は存在しない。従属栄養的である後生生物にとってのビタミンとは、独立栄養生物におけるホルモンと定義してよい化合物群である。

言うまでもなく、現在の地球上に存在する生物はすべて、遺伝子(DNA)に内蔵された情報を基に、タンパク質を合成し、そのタンパク質の作用によって、その他のあらゆる有機化合物を合成している。独立栄養生物の場合、ビタミンも自ら合成している。すなわち、ビタミンを合成するのに必要なタンパク質を作るための遺伝情報を完備している。しかし、後生動物が誕生したとき、何らかの理由で、そうした遺伝情報の一部、もしくは全部を失ったか、あるいは、捨てたのではないかと想像される。では、どうして、ビタミンを合成するための遺伝子を失ったのだろうか？

最近、ヒトの全遺伝子が解明された。その結果、ヒトの遺伝子の数は、20,000~25,000個程度であると報告されている⁴⁾。すでにゲノムの完全塩基配列が解明されている生物の遺伝子の数と比較した場合、意外に少ない。たとえば、遺伝子研究に盛んに使われている高等植物、シロイヌナズナ(*Arabidopsis thaliana*)で、約26,000個程度⁵⁾、硬骨魚類のメダカは約21,000個⁶⁾、すでに全遺伝子が解明されている枯草菌(*Bacillus subtilis*)の遺伝子数は約4,100個⁷⁾、大腸菌(*Escherichia coli K-12*)で約4,400個程度⁸⁾であるという。ヒトの全細胞数は60兆個といわれている。単細胞生物の遺伝子数との比較において、また、真核生物であるメダカやシロイヌナズナと比較して、予想したよりかなり少ない遺伝子数によって構成されているといえる。

そこで、大胆な推定をすると、動物が誕生した今から約10~5億年前の地球上には、すでに繁栄していた独立栄養生物の残してくれた有機化合物が豊富に存在しており、生命に必須のすべての化学物質が、比較的容易に獲得できたのではないだろうか。すでに合成された有機物を外界から“餌”として摂取することで、生命活動になんら支障はなかったのであろう。動物が進化するにつれ運動能力や、神経系などの高度な生命活動に関与する夥しい数のタンパク質を必要としたに違いない。こうしたタンパク質の継承と新規に獲得した形質や機能の保持のために、限られた遺伝子の中で取捨選択が行なわれ、“餌”から容易に補給できる化合物を *de novo* 合成するための遺伝情報を節約し、生存のためにより重要度の高い新規タンパク質の合成のための情報へと切り替えていったのではないだろうか？恐らく、ビタミンを *de novo* 合成するのに必要な遺伝子が無くても、生命維持にそれほど大きな影響を与えなかったのであろう。限られた遺伝子を有効利用し、生存のためにより有利に働く遺伝情報に改変し、継承する方向に進化させていった生物だけが、生き残れたに違いない(Fig. 4)。

5. ビタミンとは、人間生活が創り出した“栄養学”上の言葉である

ところが、ヒトが、高度な社会生活を営むようになって、“餌”の調達方法に変化が生じた。まず分業という方向で、食糧を生産するヒトと消費者の間に距離が出来てきた。また、人口増加により食糧の確保が難しくなるのを回避するため、貯蔵という方法で長期間保存する技術を考案したが、非常に破壊されやすい成分も存在した。さらに、より嗜好性の高い食品の開発という風に調理や加工技術の進展が、本来動物の“餌”の中に豊富に存在していた化合物を破壊・消失させてしまった。さらに偏食というような特定の食品ばかりを選択する等の理由で、特定の個人に関して所要量に満たない摂取量になってしまった必須の有機食品成分、これがビタミンであるといえる。

もちろん、他の動物の代謝過程でも、ヒトと同じようにビタミンは存在するが、正常な、天然の“餌”を摂っている限りでは、“餌”そのものの中に含まれているか、腸内細菌等により合成され、不足することは無かった。もし、これらのビタミンを十分に獲得できない生物種がいたとしても、自然淘汰され、生き延びられなかったであろうと推察され

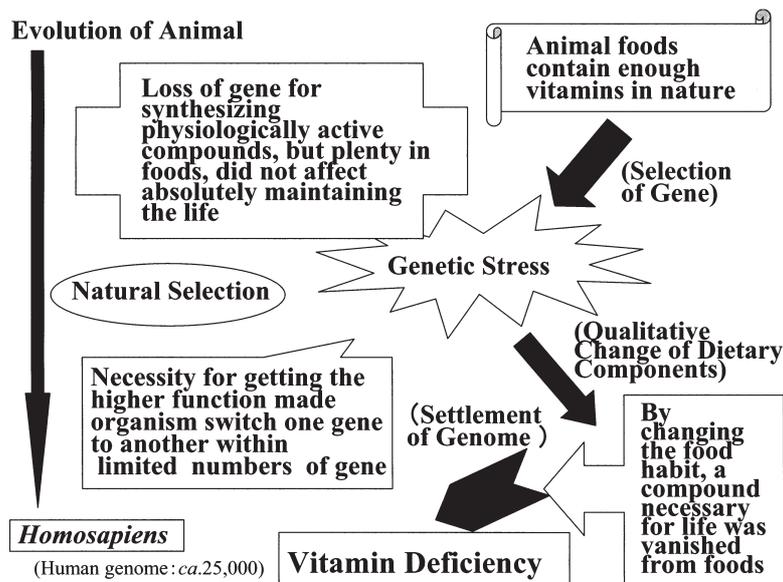


Fig. 4 Speculative illustration on the origin of vitamin, a specific functional compound. Heterotrophic organisms are necessary to obtain the vitamin extrinsically. At ancient time, the vitamins might be easily supplied from foods. To save the restricted gene be able to hold in one species, a specific gene, in which the protein sequence relating to the biosynthetic pathway of a specific functional compound was encoded, was diverted for another purpose(s), for instances, proteins for neurological function, movement and memory *etc*, because such gene was not used so often and then forgotten for long periods. Such stress is called to be “genetic stress”.

る。ヒトは、人間らしい食生活を営むうえで生命活動の律速となるビタミンを創り出し、自らの科学的思考によって、不足する部分を補う方法を考案できたから生き延びている例外的な生物種といえよう（ヒトが飼育管理している家畜、家禽、養魚等でもビタミンの問題がクローズアップされるが、これらも人為的な所産である）。

6. 新しいビタミンは生まれるか？

現在ビタミンと定義されている生理活性成分の実際の機能を調べて見ると、面白いことに気が付く。高等生物が、多数の生体反応を制御して恒常性（ホメオスタシス）を維持するためには、ある時は、反応の賦活化が必要であり、また、反対に抑制作用が必要な局面が出現する。そうした代謝反応を調節する手段として①酵素量の調節、②基質量の調節および③酵素活性の調節などが考えられる。このうち、①酵素タンパク質の量的調節および②基質量の調節に関しては瞬時に達成できない。タンパク質の生合成には、長い工程が必要であり、短時間での調節には適さない。それに対して、低分子の補酵素の、すでに出来上がっているアポタンパク質（apo-protein）との結合・解離は、瞬時に行なえる代謝制御の方法である。その点で、低分子の補酵素を必要とする酵素系は代謝調節において“調節点”となる酵素系といえる。この範疇に入る化合物として、10種類の、主として、補酵素として機能しているビタミンの他、Co-Q（ユビキノン）、カルニチン、コリン、 α -リポ酸等のバイオフィクターをあげることができる。

ビタミンが補酵素となっている生理反応を調べて見ると、面白いことに気づく。すなわちタンパク質の翻訳後修飾（post-translational modification）反応に関与する酵素の補酵素となっていることである。例を示すと、Fig. 5に示すように、ビタミンCはコラーゲタンパク質の成熟（maturation）に必要なプロリン水酸化酵素（prolyl hydroxylase）およびリジロキシダーゼ（lysyl oxidase）の反応に必要である⁹⁾。DNAに組み込まれた遺伝情報に従って、プロコラーゲンのポリペプチド鎖が完成した後、決められたプロリル残基を水酸化する反応に Fe^{2+} イオンと共に必要である。もう一つ例を挙げよう。ビタミンKは、最初、血液凝固に関与する因子として発見されたが、現時点では、10種類以

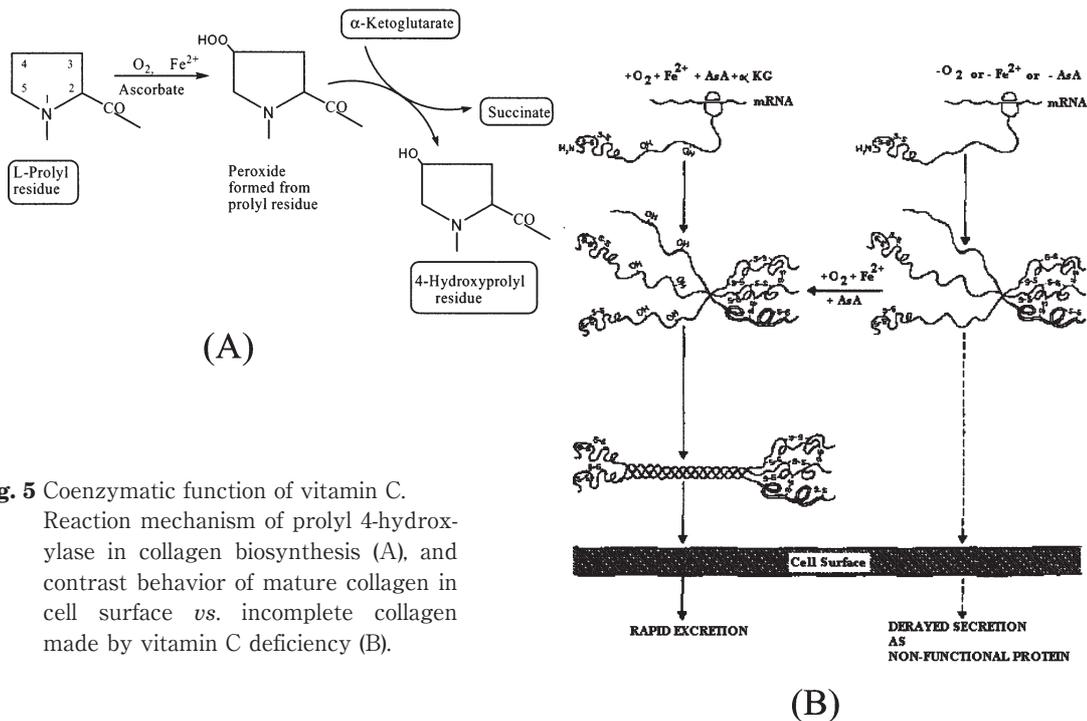


Fig. 5 Coenzymatic function of vitamin C. Reaction mechanism of prolyl 4-hydroxylase in collagen biosynthesis (A), and contrast behavior of mature collagen in cell surface *vs.* incomplete collagen made by vitamin C deficiency (B).

上¹⁰⁾のタンパク質の機能発現に関与する肝臓などに存在する γ -カルボキシラーゼ (γ -carboxylase) の補酵素であることが確立されている。この酵素の作用点は、すでに出来上がっているポリペプチド鎖の特定の部位にあるグルタミン酸残基の γ -位にカルボキシル基を導入する反応である (Fig. 6)。

想像をたくましくし、大胆な予測をすれば、タンパク質の翻訳後修飾反応に関与する酵素反応に関与する補酵素の供給は、動物体自らが合成するのではなく、“餌”に由来する完成品に依存した方が、従属栄養生物にとって生きてゆくの好都合なのではないのだろうか。タンパク質の機能を発現する過程で、ポリペプチド鎖が完成してから、実際に機能を発現する分子 (機能性分子) になるまでにどのような反応が行なわれているのであろうか？

上記の2種類の反応以外に、グリケーション反応、リボシル化反応 (この反応の基質にはナイアシンが使われる)、アセチル化反応、メチル化反応等々、150種類以上の反応がタンパク質の翻訳後修飾反応として挙げられている¹¹⁾。

こうして持論を展開してくると、ビタミンが新しく生まれる可能性はないだろうかという思いが強くなる。すでに20年以上が経過したが、1979年にPQQ (ピロロキノリンキノン) が、微生物の生産する幾つかの酵素の中から新規の補酵素として同定された¹²⁾。動物の細胞中に存在する酵素の中にも補酵素が未同定の酵素が存在した。当時、私達は補酵素が未同定の動物肝酵素を扱っていたので、動物組織中でもPQQが、補酵素として働いているのではないかと予想した。そこで、ラット肝よりコリン脱水素酵素を精製し、その補酵素を同定するための実験と共に、PQQの起源が、外来性の物質ではないかと予測し、栄養実験を行なった。そのときの結論は、他所¹³⁾にゆずるが、いずれも否定的な結果であった。最近、浅見ら¹⁴⁾は、植物細胞中からPQQを同定し、植物におけるPQQの機能に言及しているが、動物の酵素中に補酵素として含まれる可能性は低いと考えている¹⁵⁾。

では、ビタミンは新たに生まれるのであろうか？

先にも記したように、現在細々と合成されているバイオフィクターの中には、これから人間生活が変化するにつれ、あるいは、進化するにつれ、生合成能が変化するものが生まれるかもしれない。例を挙げると、コエンザイムQ (Co-Q) が最も可能性の高い物質である。ミトコンドリアの電子伝達系の中間に位置するこの化合物は、Fig. 7に示したようにフェニルアラニンとイソプレネン誘導体を前駆体として合成されている。しかし、ゲラニールピロリン酸 (geranylpyrophosphate) を多数結合する酵素過程はコレステロールの合成過程と拮抗しており、供給が逼迫する可能性がある。事実、スタチンという血漿コレステロール濃度を低下させる薬剤の投与では、細胞内のコエンザイムQ量が不足すると云

う報告¹⁶⁾がある。また、Kalènらの報告¹⁷⁾によると、成人期までは、必要量以上のCo-Q₁₀が合成されているが、老人期には、不足する傾向が高いと報告している。こうした、ライフステージ別に検討すれば、不足する生理活性物質はまだ他にも存在する。カルニチンあるいはコリンなどもそうした範疇に入るバイオフィクターといえよう。ちなみに、コリン¹⁸⁾は、アメリカ合衆国では1998年よりビタミンと同じく所要量が設定されたバイオフィクターである。

参考文献

- 1) 満田久輝 (1976) ビタミンB₂の生合成機構に関する研究. ビタミン 50 : 291-311.
- 2) 錦見盛光 (2007) 壊血病発症動物における遺伝子異常の解析. ビタミン 81 : 1-8.
- 3) 太田次郎 (1998) 教養の生物, 裳華房 : pp. 204-232.
- 4) International Human Genome Sequencing Consortium (2004) Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature 431: 931-945.
- 5) Arabidopsis Genome Initiative (2000) Analysis of the genome sequence of the flowering *Arabidopsis thaliana*. Nature 408: 796-815.
- 6) Kasahara M, *et al.* (2007) The *MEDAKA* draft genome and insights into vertebrate genome evolution. Nature 447: 714-719.
- 7) Kunst F, *et al.* (1997) The complete genome sequence of the gram-positive bacterium *Bacillus subtilis*. Nature 390: 249-256.
- 8) Blattner FR, *et al.* (1997) The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. Science (5331): 1453-1474.
- 9) Myllyharju J (2003) Prolyl 4-hydroxylases, the key enzymes of collagen biosynthesis. Matrix Biol. 22: 15-24.
- 10) 五十嵐 脩 (1996) ビタミンの事典, 朝倉書店 : pp128.
- 11) Rucker RB, Kosonen T (2006) Structure and properties of proteins and amino acids. In “Biochemical, Physiological, Molecular Aspects of Human Nutrition” ed. by Stipanuk MH, Saunders (USA): pp. 90-112.
- 12) Sallisbury SA, Forrest HS, Cruse WBT, Kennard O (1979) A novel coenzyme from bacterial primary alcohol dehydrogenases. Nature 280: 843-844.
- 13) 柘植治人 (1989) 『ラット肝におけるコリン代謝とC₁化合物量』(昭和63年度科学研究費補助金研究成果報告書(課題番号 62560076)).
- 14) 野地なつ美, 浅見忠男 (2007) ピロロキノリンキノン (PQQ) に新しい機能を求めて. 生体キノン研究会第6回講演会要旨集 : 20-23.
- 15) 柘植治人 (2004) ピロロキノリンキノン (PQQ) --- 新しいビタミンとなるか. 栄養学レビュー (46) : 67-73.
- 16) Thibault A, *et al.* (1996) Phase I study of lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway, in patients with cancer. Clin Cancer Res 2: 483-491.
- 17) Kalèn A, Appelkvist EL, Dallner G (1989) Age-related changes in lipid compositions of rat and human tissues. Lipids 24: 579-584.
- 18) 柘植治人 (2001) コリン発見の歴史と生理作用. ビタミン 75 : 421-425.