

ヒトでもアミノ酸からビタミンができる

—その意義を考える—

柴田克己^{*1}

Even Humans Can Make a Vitamin from an Amino Acid:

Thinking about the Significance

SHIBATA Katsumi

Abstract: Nutrients are classified into five categories based on chemical and physiological properties. Vitamin is the last discovered nutrient. The definition of vitamin is a trace organic essential compound in humans. Humans need 13 types of vitamins for live. However, two vitamins can be synthesized. One is vitamin D. The other is nicotinamide produced by a series of enzymatic reactions from tryptophan, an essential amino acid. In this review, the author summarized the various factors that influence the tryptophan-nicotinamide conversion pathway with focusing on the historical facts leading to discovery, and the data obtained in the author's laboratory. Then, the author considered the significance of this conversion pathway from the viewpoint of nutritional biochemistry. The conclusion is that the tryptophan-nicotinamide pathway exists to prevent non-liver tissues from falling into a deficiency of pyridine nucleotide coenzymes.

Key Words: vitamin biosynthesis, *de novo* biosynthesis of nicotinamide, tryptophan metabolism, discovery of pellagra-preventing factor, pyridine nucleotide coenzymes

抄録：栄養素は化学的な性質と生理学的な性質から五つに分類されている。ビタミンは最後に発見された栄養素である。ビタミンの定義はヒトにおける微量有機必須化合物である。ヒトが必要とするビタミンは13種類である。その中で、合成できるビタミンが二つある。一つがビタミンDである。もう一つは必須アミノ酸であるトリプトファンから一連の酵素反応により産生されるニコチンアミドである。本総説では、発見に至る歴史的事実と著者の研究室で得られたデータに焦点を当てて、トリプトファン-ニコチンアミド変換経路に影響するさまざまな要因をまとめた。そして、栄養生化学の観点からこの転換経路が存在する意義を考えた。結論は、肝臓以外の組織がピリジンスクレオチド補酵素の欠乏に陥ることを防ぐために存在するということである。

キーワード：ビタミンの生合成，ニコチンアミドの新規生合成，トリプトファン代謝，ペラグラ予防因子の発見，ピリジンスクレオチド補酵素

はじめに

ビタミンの定義はヒトにおける「微量有機必

須化合物」ある。平易な言葉で述べれば、「ヒトの正常な生育に必須な有機化合物で、その必要量が微量である」という定義である。必須ということは、他の化合物で代替できないという

^{*1} 甲南女子大学医療栄養学部医療栄養学科

ことで、不可欠という意味である。例外ということがどの学問領域でもあるように、ビタミン学においても、正式なビタミンに分類されているにも関わらず、ヒトで合成できるビタミンが二つある。ビタミンDとナイアシン(ビタミンB₃とよばれることもある)である。

ビタミンDは、アセチル-CoAからコレステロールが生合成される経路上の中間代謝産物である7-デヒドロコレステロールから作られる。この合成経路は、非酵素的な反応で、皮膚が紫外線照射を受けることが必須である。皮膚はビタミンDの重要な産生組織である。

もう一つはナイアシン活性を有する代表的な化合物の一つであるニコチンアミド(Nam)である。Namは、必須アミノ酸のトリプトファン(Trp)から合成できる。インドール環を持つTrpからピリジン環のNamへの転換で複雑な経路である。本総説では、TrpからNamができる経路をまとめ、その転換経路の意義について考えた。

1. トリプトファンの発見と役割

Trpは、1901年、ホプキンス(Frederick Gowland Hopkins, 1861-1947)らにより、牛乳タンパク質のカゼインをトリプシンで加水分解した液から単離・発見された。

彼はビタミンの発見者でもある。彼は、1906年、当時明らかとなっていた栄養素(カゼイン(タンパク質源)、ラード(脂質源)、ショ糖(糖質源)、塩分(ミネラル源)のみからなる精製食を、苦勞して作成し、幼若ラットの成長実験を行った(図1)。幼若ラットは、この精製食のみでは正常に体重が増加せず、牛乳を投与すると体重が増加することを見出した。この事実から、彼は副栄養素説を発表して、ビタミン発見の端緒をひらいた。この成果により、1929年、エイクマン(Christiaan Eijkman, 1858-1930)とともにノーベル生理学・医学賞を受賞した(図2)。

Trpの役割は、タンパク質の構成成分と生理活性物質の前駆体の二つに大別される。

生理活性物質の前駆体としては、①神経伝達物質および平滑筋収縮物質のセロトニンの前駆体、②睡眠に関わるホルモンのメラトニンの前

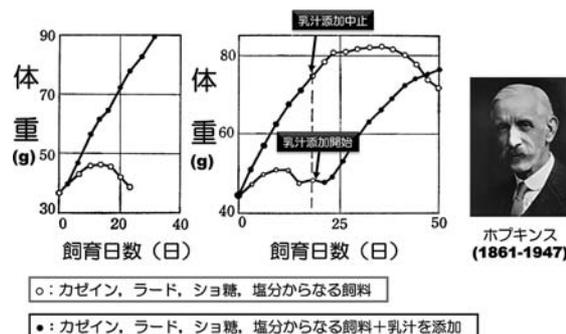


図1 ホプキンスのラット飼育実験(1906年)



図2 ノーベル生理学・医学賞 1929

駆体、③アリル炭化水素受容体(AHR)のアゴニストとなるキヌレニンの前駆体¹⁾、④ α 7ニコチン性アセチルコリン受容体のアンタゴニストとなるキヌレン酸の前駆体²⁾、⑤マラリア原虫の配偶子形成を誘導するキサンツレン酸の前駆体³⁾、⑥N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体のアゴニストとなるキノリン酸の前駆体⁴⁾、⑦ナイアシン活性を有するNamの前駆体が知られている。

Trp代謝異常が報告されている。カルチノイド症候群⁵⁾とHartnup病⁶⁾がよく知られている。これらの共通の症状はペラグラ様皮膚炎である。つまり、Trpの代謝異常はナイアシン欠乏の症状である。つまり、病態との関連では上述の⑦のビタミンのNamの前駆体としての機能が最も重要であると推察される。そこで、Trp-Nam転換経路に影響をおよぼす様々な因子について、発見に至る歴史的なことから、著者の研究室で得られたデータを中心にまとめてみた。

2. ペラグラの発見と流行

スペインのPhilip五世の内科医であったGasper Casalが1735年に、ライ病から区別し

て独立の疾患，“mal de la rosa（バラ病）”として認めたことから、この病気の歴史は始まるとされている。現在使用されている「ペラグラ，pellagra」という名前を最初に使用したのは1771年で、ミラノの Francesco Frapolli であるとされている。ゲーテが1786年に著した「イタリア紀行」には、イタリア北部の人々がこの病気による見苦しい褐色の肌のことが記載されている。

ペラグラは、コロンブスが新大陸（アメリカ大陸）からヨーロッパに持ち込んだトウモロコシが北イタリアの主要穀類となるにつれて蔓延した。1784年に Legano という都市に最初のペラグラ病院が作られた。1810年には Marzari という人がペラグラは食物不足から起こると主張したが、関心を集めなかった。現在でも、難民キャンプでは食物の供給が滞る春先から初夏にかけてペラグラが発生する。著者らはこの食物不足により起こるという現象に興味を持ち、ラットを用いて実験をした。その結果、飼料摂取量を制限すると、つまり腹いっぱい食べさせないと、Trp から Nam への転換率が顕著に低下することを見出した⁷⁾。もう一つ興味ある現象が報告されていた。ペラグラによる死者は、女性が男性の2倍である（図3）⁸⁾。ラットにおいて、雌雄間で Trp-Nam 転換率の差異が認められるか否か、実験したが、negative dataであった。この理由も食べる物が少なかったことに起因するものと推察された。つまり、食料不足の場合、女性は空腹をがまんし、男性に食べ物

を食べさせてしまうというやさしい心である。

3. ペラグラの病因

アメリカ合衆国で20世紀初頭、ペラグラが大流行した（図3を参照）。図3は死亡者の数であるが、患者数はおおよそ死亡者の10倍である。綿花の栽培のために、アフリカから強制的に連れてこられ、過酷な環境で働かせられた人々に流行した。米国で1908年にペラグラ協議会が開催され、1909年にはペラグラ国際協議会が開催されて、本症の究明がなされ始めた。この病気の発症は古くからトウモロコシの消費と関係があることが知られていたが、当初は中毒説や伝染病説が唱えられていた。1914年、米国公衆衛生局の Goldberger（図4）らにこの問題の解決が命ぜられた。彼らは、栄養疫学的な調査を行った。調査開始後すぐに、医療に当たっている人々、例えば医者や看護師には、ペラグラは全く発生していないことに気づき、当時思われていた伝染性の病気ではないと主張した。ところが、当時の一流の内科医らは反論した。食べ物が原因であるわけがないと、食べ物が原因でペラグラという複雑怪奇な病気になるはずがないと、反論した。Goldbergerらは、自分たちの主張を認めさせるために、思い切ったことをした。彼は、自分自身、彼の妻、さらにボランティアの人々に、ペラグラ患者の血液を注射したり⁹⁾、ペラグラ患者の鼻や喉からの排せつ物を飲んだり、ペラグラ患者の皮膚を食べたりもした¹⁰⁾。下痢や嘔吐をする人はいたが、誰もペラグラにはかからなかった。では、一体何が、ペラグラの原因であるのか？徹底的にペラグラにかかった人々とかからなかった人々の衣食住を比較した。特に異なっていたのは、食べ物であった。かからなかった人々は

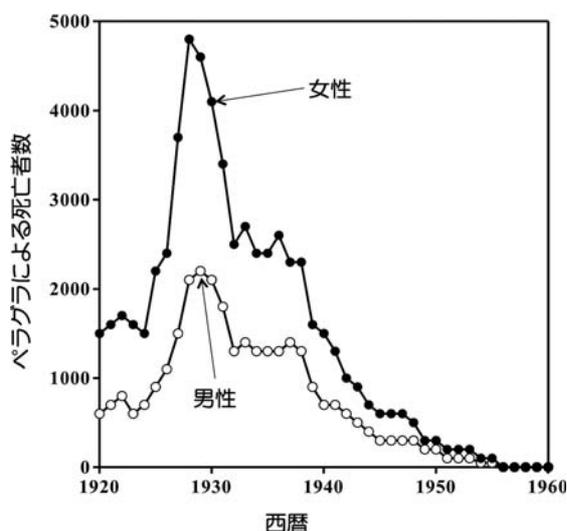


図3 米国におけるペラグラの死亡者数⁸⁾



Joseph Goldberger (1874-1929)

◆1915年、ペラグラ患者に肉、卵、牛乳を与えることにより治癒に成功。抗ペラグラ因子を予見したが、1929年に死亡。

図4 ペラグラ克服に関する初期の研究 (Joseph Goldberger 1874-1929)

肉と牛乳を摂っていた。かかった人々は、貧困が原因で摂れなかった。トウモロコシばかりを食べていた。Goldberger は政府機関に運動し、貧困な人々に肉と牛乳を与えるための基金の獲得に成功した。その結果、ペラグラの流行は収まった。しかし、基金がきれ、再びトウモロコシしか食べられない食環境に戻ると、ペラグラは再び流行しはじめた。病気と食べ物との因果関係だけでは、十分に政府機関を説得できなかったからである。病気と食べ物との因果関係を十分に説得するには、普遍的なレベル、つまり化学物質のレベルにまで持ち込まないと説得できないという歴史的な教訓である。明確に述べると、有効な化学物質の構造式を特定し、人工合成し、その病気を予防できる量の決定、治療できる量の決定をしないと、政府機関を説得できないということである。Goldberger らは、ペラグラを予防・治療できる「抗ペラグラ因子」という化学物質を検索したが、研究途上の1929年死亡してしまっただけでなく、彼の業績は、ペラグラは少なくとも食べ物に存在している「何か」と密接な関係がある、ということによって終わってしまった。

4. 抗ペラグラ因子、ニコチン酸・ニコチンアミドの発見

この因子の発見者は医学者ではなく、家畜の栄養を研究していた農芸化学者の Elvehjem (図5) であった。1937年である。発見には、やはり動物実験が必要であった。歴史を見れば、抗脚気因子であるチアミン(ビタミンB₁)はニワトリの脚気様の病気である多発性神経炎の予防因子として、抗壊血病因子であるアスコルビン酸(ビタミンC)はモルモットの壊血病



Conrad A. Elvehjem
1901-1962

図5 抗ペラグラ因子の発見1937年(Conrad A. Elvehjem 1901-1962)

- ◆ イヌのペラグラと呼ばれる黒舌病をニコチン酸を投与することにより治療に成功
- ◆ 治療因子を肝臓中から単離し、この抗黒舌病因子がニコチンアミドであることを発見。

の予防因子として発見されたことと同じ大きさである。抗ペラグラ因子の発見には、イヌが必要であった。Elvehjem は、はじめ、ヒヨコのペラグラ様皮膚炎の改善を指標として、研究を続けていた。ところが、1935年ごろに、イヌの黒舌病の治療を指標にした方が良いと思うようになってきたそうである。イヌの黒舌病は、食欲減退、体重減少に続いて、舌部、唇粘膜、口粘膜に傷害が起こり、出血を見る、目に分泌物がはなはだしくなり、嘔吐を催し、血液を混ざる憔悴を起こして、死亡する。1937年、Elvehjem はイヌの黒舌病治療因子として、肝臓の濃縮物から Nam を単離した。Elvehjem はニコチン酸にも治療効果があることを見出した。ニコチン酸は、当時においても、すでに East Kodak Company から市販されていた化合物であった。黒舌病のイヌに、30 mg/日のニコチン酸を投与し続けると、食欲が戻り、体重も増加しはじめ、下痢も止まり、黒舌病も治療することを見出した^{11,12)}。なお、ニコチン酸は、タバコに含まれる猛毒ニコチンを硝酸酸化して得られた化合物であり、19世紀末には知られており、毒物と考えられていた。トウモロコシもタバコもコロンブスが新大陸からヨーロッパに持ち込んだ植物である。

人類ペラグラの治療にも効果があることは、1937年に、Fouts らが確認した¹³⁾。

5. トリプトファンのナイアシン代替効果の発見

食品中の分析技術の進歩により、奇妙な事実が明らかとなってきた。栄養疫学調査から、ペラグラの治療には肉と牛乳に効果があったと前述した。肉にはナイアシン(ニコチンアミド+ニコチン酸)が有効量含まれている(5 mg/100 g 肉程度)。ところが、牛乳にはナイアシンはほとんど含まれていない。トウモロコシを主食とする地域の食べ物中のナイアシンの合計量は15 mg/日程度であるが、かなりのペラグラの発症をみる。ところが、米を主食とする地域のナイアシンの合計量は10 mg/日程度であるが、ほとんどペラグラの発症はみられない。この矛盾を解明するために行われた実験、幼若ラットの体重増加実験により、トリプトファンからナ

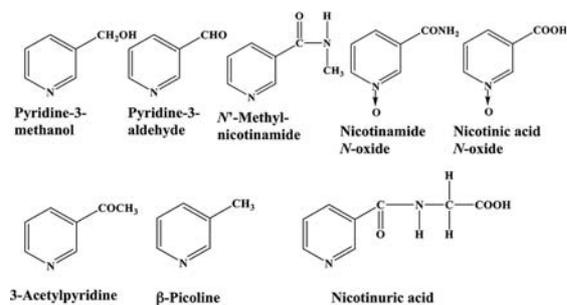


図6 ニコチン酸類縁化合物の構造式

イアシンが生合成されている可能性が報告された。1945年、Krehlらは¹⁴⁾、ラットの成長実験から、Trpにはナイアシンの代替効果があることを証明した。1949年にはVilterらが¹⁵⁾、ペラグラ患者にTrpを投与して治癒に成功した。

ナイアシンという名称は「ナイアシン活性」というように、ビタミンとしての生理活性を表すときに使用される。ニコチン酸と同じ生物活性を有するピリジン-3-カルボン酸誘導体の総称として使われている。ナイアシン活性を有する代表的なものにニコチン酸とNamがある。さらに、ピリジン-3-メタノールとピリジン-3-アルデヒドは、モル比でニコチン酸やNamと同等のナイアシン活性を示す。N'-メチルニコチンアミド（注意、N'-メチルニコチンアミドではない）は1/2の活性を、ニコチンアミドN-オキシドとニコチン酸N-オキシドは1/5の活性を、3-アセチルピリジン、β-ピコリンおよびニコチヌル酸は1/10の活性を有している¹⁶⁾。なお、これらの数値はラットに対しての値である。これらのニコチン酸類縁化合物の構造式を図6に示した。

6. ナイアシンの必要量

ヒトが正常に生育するためには、どれほどの

朝食		昼食	
オレンジジュース	200 g	牛肉	20 g
コーンブリッツ	50 g	米	33 g
食パン	30 g	ビート（てんさい）	100 g
マーガリン	20 g	トウモロコシ	75 g
砂糖	20 g	マーガリン	20 g
		フルーツカクテル	150 g
		リンゴジュース	200 g

朝食		夕食	
レモンジュース	30 g	コラーゲン	100 g
フルージュース	100 g	インゲンマメ	100 g
クッキー	40 g	トウモロコシ	25 g
砂糖	10 g	マーガリン	10 g
		グレープジュース	100 g
		砂糖	30 g
		西洋梨	20 g

図7 ペラグラ誘発食¹⁷⁾

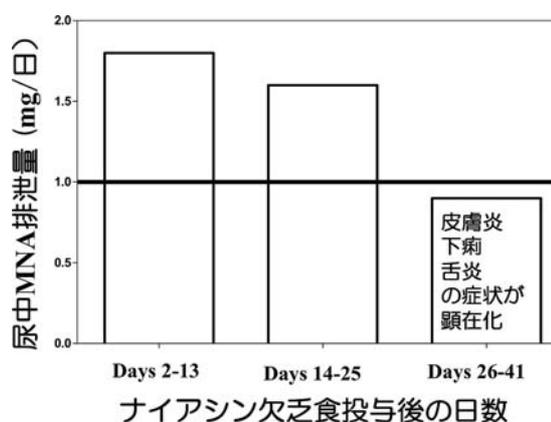


図8 ナイアシン欠乏実験における尿中N'-メチルニコチンアミド排泄量¹⁷⁾

ナイアシンが必要であろうか？ 1952年のGoldsmithらの報告がある¹⁷⁾。その時の食べ物の組成を図7に、ペラグラ誘発食投与後の尿中のMNA排泄量の変動を図8に示した。この実験結果から、1日の尿中に排泄されるMNAの量が1mg/日を切るとペラグラが発症する、1mg/日以上であれば、発症しないという生体指標を得ることができた。以降、ペラグラの発症という臨床症状を指標とせず、尿中へのMNA排泄量という生体指標で、ナイアシンの必要量を求める実験がなされた。表1¹⁷⁻²⁰⁾にま

表1 ナイアシンの必要量の算定に用いられたデータ

文献	被験者	MNA 排泄量が 1 mg/日となるナイアシン摂取量
Goldsmith ら ¹⁷⁾ (1952)	5名の女性 25-54歳	12.6 ± 3.0 (23%) = 6.8 mg NE/1000 kcal
Goldsmith ら ¹⁸⁾ (1955)	3名の女性 26-60歳	10.9 ± 0.9 (8%) = 4.9 mg NE/1000 kcal
Horwitt ら ¹⁹⁾ (1956)	7名の男性 30-65歳	11.5 ± 4.5 (39%) = 4.9 mg/1000 kcal
Jacob ら ²⁰⁾ (1989)	7名の男性 23-39歳	11.3 ± 4.6 (41%) = 4.4 mg/1000 kcal

EAR = 4.8 mg NE/1000 kcal. NE = niacin equivalent, ナイアシン当量.
EAR = Estimated Average Requirement = 推定平均必要量

とめたように、おおむね、1,000 kcal 当たりの食べ物中に 4.8 mgNE のナイアシンが含まれていれば、尿中の MNA 量を 1 mg/日に維持できた。このデータを基に、日本でもナイアシンの推定平均必要量が算定されている。

7. アミノ酸インバランス

Trp のナイアシン代替効果の発見の副産物として、栄養学の考え方を変えた「アミノ酸インバランス」という概念が生まれた。

栄養学では、一般的に不足する栄養素を補足すれば、必ず健康の維持・増進に良い効果があると考える。ところが、補足する栄養素が適切でないと、かえって悪い影響がでてしまうことがあることが発見された。アミノ酸インバランスが悩ましいのは、はじめは良い効果が表れるからである。ところが、ある日を境にして、急に健康の悪化が顕在化してくる。したがって、原因がわからず、困惑する。具体的に記載すると、複数の必須アミノ酸が不足する白飯中心の食べ物の時に、制限アミノ酸であるリシン、スレオニン、バリン、イソロイシン、メチオニン、ヒスチジンを補足する。すると、はじめは幼若ラットの体重は順調に伸びていく。しか

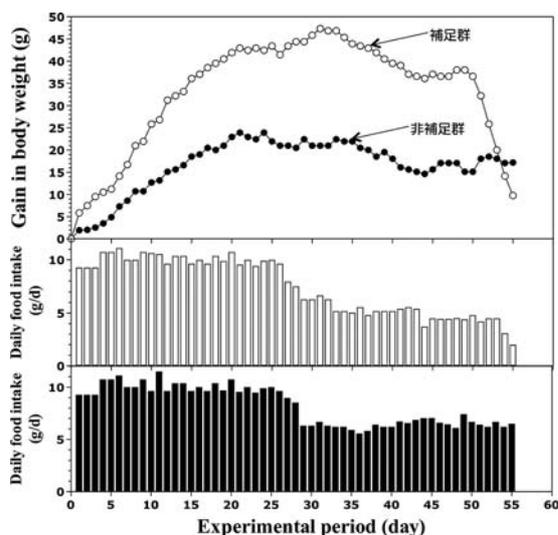


図9 白米食に複数の制限アミノ酸を補足した飼料を与えた時の幼若ラットの体重増加量と飼料摂取量の変動²¹⁾

3 終週齢の雄 SD 系ラットに米タンパク質をまねたアミノ酸混合飼料（黒色：非補足群）と米タンパク質に制限アミノ酸（リジン、スレオニン、バリン、イソロイシン、メチオニン、ヒスチジン）を補充した飼料（白色：補足群）を自由摂取させた。数値は平均値を示す。

し、ある日を境に、食欲は落ち、体重が急激に減少し、死に至る（図9）²¹⁾。なぜ、このような現象が起きたのか？ Trp から Nam の生合成量が極端に落ち、ナイアシン欠乏になったからである。Trp から Nam への合成量は、栄養因子によって激しく変動することが分かった。アミノ酸インバランスはビタミンインバランスを引き起こす。

8. トリプトファンからニコチンアミドへの変換経路の酵素レベルでの発見

Trp から Nam が生合成される経路は、肝臓に存在している。非肝臓組織ではこの代謝経路の一部が作動している。Trp-Nam 経路における最初のピリジン化合物はキノリン酸（ピリジン 2,3-ジカルボン酸）である。キノリン酸は 1949 年に Henderson らによって発見されていた。発見時から、2 位のカルボキシル基が脱炭酸されてニコチン酸になるものと推察されていたので、1963 年の西塚・早石の Quinolinic acid phosphoribosyltransferase (QPRT) の発見に、Trp 研究者は驚いた。キノリン酸は、五炭糖リン酸経路の中間代謝産物であるリボース-5-リン酸から作られた 5-ホスホリボシル-1-ピロニン酸 (PRPP) と Mg^{2+} の存在下で、ニコチン酸モノヌクレオチド (NaMN) に変換され、 NAD^+ 回路に合流する（図 10）。すなわち、遊離のニコチン酸は生成しないのである。キノリン酸の脱炭酸反応には PRPP が必要であったのである。リボース-5-リン酸は、グルコース-6-リン

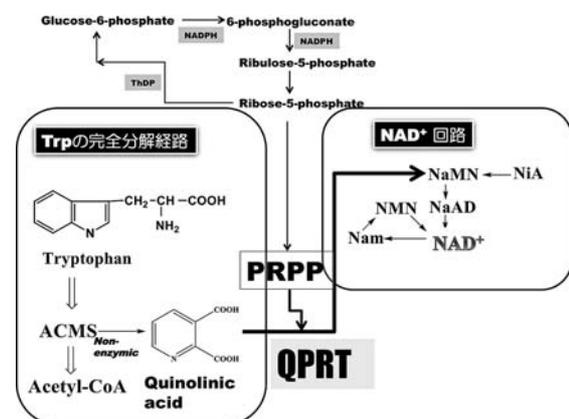


図10 Quinolinic acid phosphoribosyltransferase はトリプトファンの完全分解経路と NAD^+ 回路をつなぐ酵素

酸を初発物質とする五炭糖リン酸経路で作られる。NADP⁺を必要とする Glucose-6-phosphate dehydrogenase と 6-Phosphogluconate dehydrogenase が関与する。一方で、リボース-5-リン酸を含む五炭糖を再びグルコース-6-リン酸に戻すのにビタミン B₁ の補酵素であるチアミンニリン酸 (ThDP) を必要とする Transketolase が関わる。すなわち、PRPP の生成にはナイアシンが、消去にはビタミン B₁ が関与する。

9. トリプトファン代謝の臓器相関

肝臓以外の組織には Nam→ニコチンアミドモノヌクレオチド→NAD⁺経路のみが作動している²²⁾。キノリン酸からはもちろん、ニコチン酸からも NAD⁺を合成できない。

肝臓以外の組織が Trp-Nam 経路に全く貢献していないのか？という疑問に関しては、肝臓の Trp-Nam 経路の初発酵素である TDO 欠損マウスを使用した実験から、肝臓以外の組織も Trp-Nam 経路に貢献していることが明らかとなった²³⁾。肝臓組織以外における Trp 分解経路の初発酵素である Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) が、生体が NAD⁺補酵素を大量に必要とするときに誘導され、N-ホルミルキヌレニン→キヌレニン→3-ヒドロキシキヌレニン→3-ヒドロキシアンスラニン酸まで異化される。肝臓以外の組織には 3-HADO が発現していないので、3-ヒドロキシアンスラニル酸は、肝臓以外の組織から血液を介して肝臓に取り込まれることで肝臓の Nam 合成に寄与している (図 11)²⁴⁾。

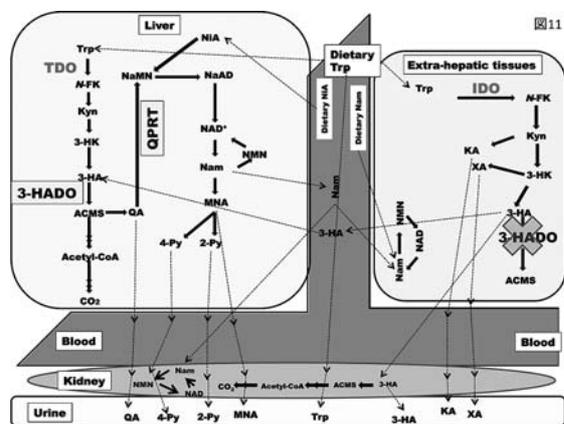


図 11 肝臓と肝臓以外の組織におけるトリプトファンの代謝相関
実線は代謝経路、点線は輸送経路

10. トリプトファン代謝に必要なビタミンやミネラルなどの補因子

栄養学領域では、栄養素の欠乏と過剰による健康障害を考える必要がある。そのために、まず必要な情報は、生き活きと生きていくために必要な最小摂取量を算定することである。必要量である。Trp はヒトにとって不可欠アミノ酸であるため、必要な量すべてを食べ物から摂らなくてはならない。成人で 4 mg Trp/kg 体重/日である。タンパク質の栄養価を評価するとき用いられるアミノ酸評点パターンでは、6 mg Trp/g タンパク質 {(4 mg Trp/kg 体重/日) ÷ {0.66 g タンパク質/kg 体重/日}} という表記方法が使われる。0.66 g タンパク質/kg 体重/日という数値は、成人における良質タンパク質の必要量である。我々が1日に必要な Trp 量は大雑把に言って、300 mg~400 mg である。Trp の欠乏はペラグラという病気として顕在化する。我々は、ペラグラ予防のための生体指標として、尿中の N¹-メチルニコチンアミド (MNA) とそのピリドン体の測定が良いことを報告した²⁵⁾。さらに、Trp の過剰摂取による健康障害の生体指標は、尿中の 3-ヒドロキシキヌレニンの測定が良いことを報告した²⁶⁾。これらの栄養生化学的的研究を通じて、Trp 代謝にはビタミンやミネラルなどの補因子を必要とする酵素反応が多いので、Trp の安全性を考えるには、Trp 自体の摂取量に加えて、Trp 代謝にかかわる補因子の栄養状態を考えることが肝要である。Trp 代謝経路のどこに補因子が関与しているかを以下にまとめた。

10-1. トリプトファン-セロトニン経路 (=セロトニン経路)

図 12 に本経路を示した。生理活性物質として、セロトニン、メラトニンがある。Trp→5-ヒドロキシトリプトファンには Fe²⁺とテトラヒドロビオプテリンが必要である。さらに、この反応を触媒する Tryptophan 5-hydroxylase は Ca²⁺で活性化される Protein kinase によって活性化される。5-ヒドロキシトリプトファン→5-ヒドロキシトリプタミン (=セロトニン) にはビタミン B₆ が関与する。セロトニン経路は消

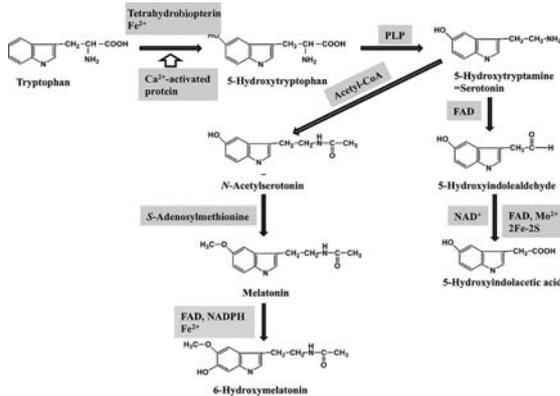


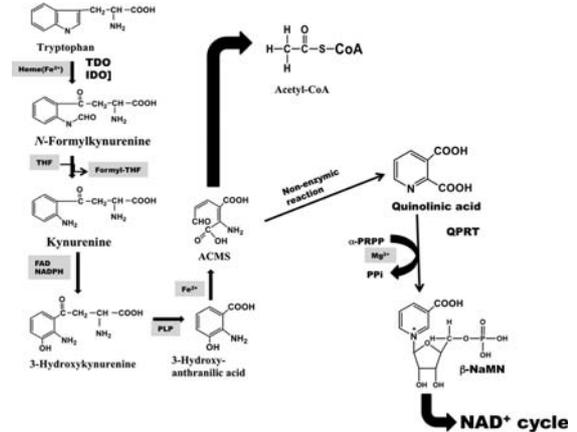
図12 トリプトファン-セロトニン代謝経路

化器系と脳幹の縫線核に存在する。脳幹の縫線核で Trp から合成されたセロトニンは、脳内の神経伝達物質として働く。さらに、脳の松果体において合成・分泌されるメラトニンはセロトニンから合成される。この合成経路には、アセチル CoA と S-アデノシルメチオニン (SAM) が関与している。セロトニンの異化代謝産物として、5-ヒドロキシインドール酢酸があるが、この代謝には、FAD (ビタミン B₂)、ナイアシン (NAD⁺)、Mo²⁺、2 Fe-2 S (二つの鉄と硫黄を含む鉄硫黄クラスターをもつタンパク質で、1 電子の伝達反応を触媒。栄養学領域では非ヘム鉄タンパク質と呼ばれる) が必要である。

10-2. トリプトファン- α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒド経路 (=キヌレニン経路)

この経路 (図 13) は肝臓にのみ存在する。主な生理活性物質としてキノリン酸がある。このビタミン前駆体は、Trp 完全分解経路の中間代謝産物 α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒド (ACMS) が非酵素的に閉環して生成する。前述のように、キノリン酸が PRPP と Mg²⁺ の存在下で QPRT の触媒作用によってニコチン酸モノヌクレオチドになることで NAD⁺ 回路とつながる。

Trp から ACMS が生成するまでには、Trp \rightarrow N-ホルミルキヌレニン反応は、酸素添加酵素でヘム酵素である TDO によって触媒される。ヘムは Fe²⁺ を結合したプロトポリフィリン (5-アミノレブリン酸が初発物質) である。N-ホルミルキヌレニン \rightarrow キヌレニン は、Formylase によって触媒される。この反応は、Trp 代謝上

図13 トリプトファン- α -アミノ- β -カルボキシムコン酸- ϵ -セミアルデヒド経路

注目されることはないが、葉酸代謝との関連でもっと注目されてもよい反応である。つまり、葉酸補酵素、テトラヒドロ葉酸にホルミル基を供給して、ホルミルテトラヒドロ葉酸の生成に寄与している。ホルミルテトラヒドロ葉酸はプリン塩基の生合成に必要な基質である。キヌレニン \rightarrow 3-ヒドロキシキヌレニン はビタミン B₂ とナイアシンが関わっている。酵素名は Kynurenine 3-monooxygenase である。3-ヒドロキシキヌレニン \rightarrow 3-ヒドロキシアンスラニル酸にはビタミン B₆ が関わっている。3-ヒドロキシアンスラニル酸 (3-HA) \rightarrow ACMS は、酸素添加酵素である 3-ヒドロキシアンスラニル酸 3,4-ジオキシゲナーゼ (3-HADO) によって触媒される。Fe²⁺ を必要とする非ヘム鉄酵素である。

10-3. キノリン酸-ニコチンアミド経路 (= NAD⁺回路)

Trp-ACMS 経路でキノリン酸が非酵素的に生成する。肝臓には QPRT という酵素が存在する。この QPRT により NAD⁺ 回路とつながる。キノリン酸は遊離のニコチン酸を経ずに、PRPP の存在下でニコチン酸モノヌクレオチド (NaMN) となる。NaMN はニコチン酸アデニンヌクレオチド (NaAD) を経て NAD⁺ となる。そして、NAD⁺ が分解されて、はじめて Nam となる (図 14)。

Trp から Nam が合成されるためには、10 ステップの反応 (九つの酵素反応と一つの非酵素反応) が必要で、B 群ビタミン、ミネラルを必要とし、大量の ATP が消費される (図 13, 図 14 を参照)。

健康なヒトでは、約 60 mg の Trp から約 1 mg の Nam が合成されている。このようにして合成された Nam は血液中に輸送され、血液を介して肝臓以外の組織に運ばれ、NAD⁺の前駆体となる (図 11 を参照)。一方において、余剰の Nam は肝臓に戻され、Nam→MNA→N¹-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド (2-Py) あるいはニコチンアミド→MNA→N¹-メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミド (4-Py) の異化代謝を受け、これらの異化代謝産物は尿中に排泄

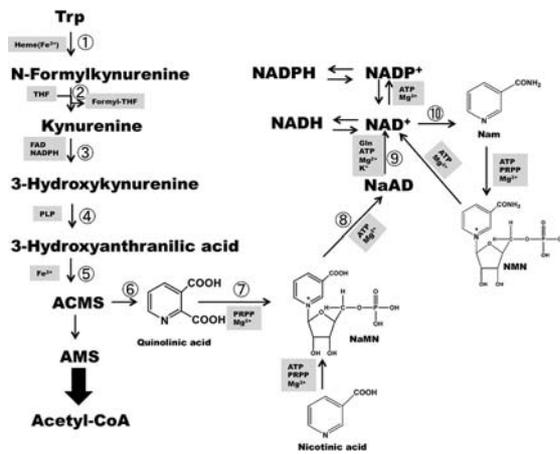


図 14 NAD⁺回路

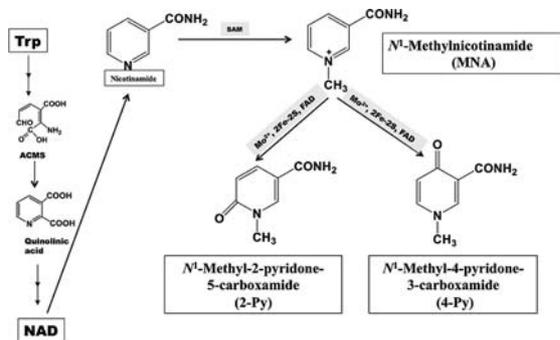


図 15 ニコチンアミドの異化代謝経路

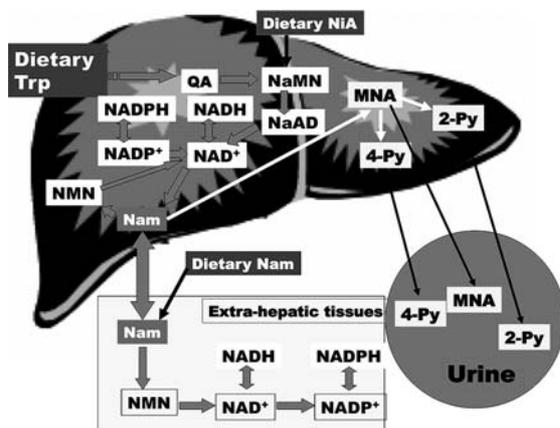


図 16 余剰のニコチンアミドの代謝経路と尿中への排泄

される (図 15, 図 16)。ビタミン B₂, 鉄, モリブデンが必要である。

10-4. α-アミノ-β-カルボキシムコン酸-ε-セミアルデヒド-アセチル CoA 経路 (=グルタリル酸経路)

本経路 (図 17) は肝臓にのみ存在する。ACMS の大部分は ACMS 脱炭酸酵素 (Zn²⁺を必要とする) によって、さらに代謝を受け、α-アミノムコン酸-ε-セミアルデヒド (=AMS) となる。AMS も非常に不安定な化合物で、一部は自動的に閉環してピコリン酸となるが、大部分の AMS はさらに代謝を受けて、AMS→2-アミノムコン酸→2-オキソアジピン酸となる。この二つの反応にはナイアシンが関わっている。Trp から 2-オキソアジピン酸までの反応は基本的に細胞質での反応である。それ以降の反応はミトコンドリアのマトリックス内で起こる。2-オキソアジピン酸→グルタリル CoA 反応は、TCA 回路の 2-オキソグルタル酸デヒドロゲナーゼ複合体が触媒する。したがって、ビタミン B₁, ビタミン B₂, ナイアシン, パントテン酸, α-リポ酸が関わっている。グルタリル CoA 以降の反応は β 酸化系と同じである。炭素-炭素間の脱水素 (ビタミン B₂ が関与), 水添, 脱水素 (ナイアシンが関与), チオリシス (パントテン酸が関与) の反応で、アセチル CoA となる。

10-5. 肝臓以外の組織でのトリプトファン代謝

肝臓以外の組織には TDO のアイソザイムである IDO が存在する。IDO はビタミン C も必要とする。非肝臓組織には 3-

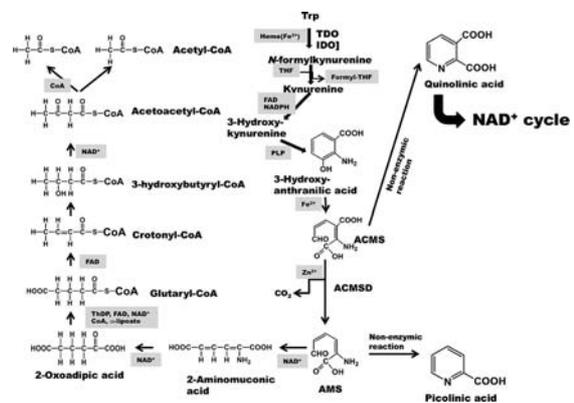


図 17 α-アミノ-β-カルボキシムコン酸-ε-セミアルデヒド-グルタリル酸経路

HADO が存在しないため、Trp の最終産物は 3-HA となる (図 11 を参照)^{23, 24)}。

11. トリプトファン→ニコチンアミド 転換率に影響をおよぼす栄養因子

ビタミン栄養状態との関係であるが、ビタミン栄養状態が深く関わるのは肝臓以外の組織における Trp から 3-ヒドロキシアンスラニル酸までの代謝である。肝臓はビタミンの貯蔵庫としての機能もあるように、ビタミン不足に陥りにくい。一方、肝臓以外の組織はビタミン不足に陥りやすいからである。

ナイアシン不足時には、補酵素として NADPH を必要とする Kynurenine 3-monooxygenase が低下することで、キヌレニン→3-ヒドロキシキヌレニン反応が抑制され、結果として 3-ヒドロキシキヌレニン→キサントレン酸の生成量が低下する。

ビタミン B₆ 不足により、肝臓以外の組織で 3-ヒドロキシキヌレニン→3-ヒドロキシアンスラニル酸反応を触媒する PLP-依存性酵素 Kynureninase 活性が低下することで、3-ヒドロキシキヌレニンが蓄積し、その結果、キサントレン酸の生成量が増大する。

ところが、ビタミン B₆ とナイアシンのダブルビタミン欠乏時にはキサントレン酸排泄量の増加が認められなくなる。

このように、Trp から Nam が効率よく生合成されるためには、肝臓以外の組織中のビタミン B₂, B₆, さらにナイアシンの量が重要な鍵となる。

表 2 に、著者が明らかにしてきた Trp-Nam

転換率に影響を与える因子をまとめた²⁷⁾。転換率の低下をさけるには、Trp 含量の低いタンパク質 (例えばコラーゲン) の摂取、飽和脂肪酸の過剰摂取、ショ糖・ブドウ糖・果糖などの糖類の過剰摂取、マイルドな食事制限である。Trp から Nam への転換率を良好に維持するには、B 群ビタミンと Trp が豊富な肉類と卵類を 1 日に 300 g~400 g 食べることである。

12. 肝臓におけるトリプトファン→ ニコチンアミド転換経路は 肝臓以外の組織が補酵素 NAD⁺ 欠乏に 陥りにくくするために存在している

肝臓以外の組織には Nam→ニコチンアミドモノヌクレオチド→NAD⁺ の経路のみが作動している。ニコチン酸からもキノリン酸からも NAD⁺ は合成できない。肝臓における Trp から NAD⁺ を經由して Nam が生成する経路の目的は NAD⁺ の合成ではなく、肝臓以外の組織に供給する Nam の合成である。

動物は外界からいつでもビタミンを十分補給できる環境で暮らしてきたために、ビタミンの *de novo* 生合成経路を捨て去ることで進化してきたものと思うが、ナイアシンは、NADH として ATP の産生に、そして NADPH として同化過程のための還元力の付与物質という、生きるために必要な基本的な反応に関わっている。さらに、ナイアシンを補酵素とする酵素は 20% 以上を占める。代謝地図をみると、なんと多くの酵素反応がピリジヌクレオチド補酵素 (NAD⁺, NADH, NADP⁺, NADPH) を必要としているかがわかる。Trp から Nam が生合成で

表 2 トリプトファン→ニコチンアミド転換率に影響を与える因子

増加させる因子	低下させる因子
<ul style="list-style-type: none"> ● 良質タンパク質の適量摂取 ● 不飽和脂肪酸の適量摂取 ● デンプンなどの多糖類摂取 ● チロキシン ● 抗高脂血症薬 ● 抗結核薬 ● フタル酸エステル類 ● 妊娠 ● 絶食 	<ul style="list-style-type: none"> ● トリプトファン含量の低いタンパク質の摂取 ● 飽和脂肪酸の過剰摂取 ● ショ糖・ブドウ糖・果糖の過剰摂取 ● マイルドな食事制限 ● 過剰タンパク質摂取 ● 低分子ペプチド食 ● ビタミン B₂・B₆ 摂取不足 ● ミネラル不足 ● 女性ホルモン ● 副腎髄質ホルモンのアドレナリン ● 糖尿病

きる経路が存在している意義は、肝臓以外の組織がピリジヌクレオチド補酵素の欠乏に陥りにくくするためであるとともに、ピリジヌクレオチド補酵素が生死の根本となるエネルギー産生と同化過程に必要な還元力の付与物質であるために、ヒトでも *de novo* Nam 合成経路を保持しておかなければいけなかったのであろう。

参考文献

- 1) Platten M, Litzenburger U, Wick W (2012) The aryl hydrocarbon receptor in tumor immunity. *Oncoimmunology*, 1, 395-396.
- 2) Hilmas C, Perira EF, Alkondon M, Rassoulpour A, Schwarcz R, Albuquerque EX (2001) The brain metabolite kynurenic acid inhibits $\alpha 7$ nicotinic receptor activity and increases non- $\alpha 7$ nicotinic receptor expression: Physiopathological implications. *J Neurosci*, 21, 7463-7473.
- 3) Billker O, Lindo V, Panico M, Etienne AE, Paxton T, Dell A, Rogers M, Sinden RE, Morris HR (1998) Identification of xanthurenic acid as the putative inducer of malaria development in the mosquito. *Nature*, 392, 289-292.
- 4) Lugo-Huitron R, Muniz PU, Pinda B, Pedraza-Chaverri J, Rios C, Perez-de la Cruz P (2013) Quinolinic acid: An endogenous neurotoxin with multiple targets. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, volume 2013, Article ID 104024, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/104024>.
- 5) Lembeck F (1953) 5-Hydroxytryptamine in a carcinoid tumour. *Nature*, 172: 910-911.
- 6) Baron DN, Dent CE, Harris H, Hart EW, Jepson JB (1956) Hereditary pellagra-like skin rash with temporary cerebellar ataxia, constant renal amino-aciduria, and other bizarre biochemical features. *Lancet*, 271 (6940), 421-428.
- 7) Shibata K, Nakata C, Fukuwatari T (2014) Moderate food restriction suppresses the conversion of L-tryptophan to nicotinamide in weaning rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, 8, 478-481.
- 8) Miller DF (1978) Pellagra deaths in the United States. *Am J Clin Nutr*, 31, 558-559.
- 9) Roe DA (1981) The insect theory of pellagra. *Fed Proc*, 40, 1523-1526.
- 10) Bollet AJ (1992) Politics and pellagra: the epidemic of pellagra in the U.S. in the early twentieth century. *Yale J Biol Med*, 65, 211-221.
- 11) Elvehjem CA, Madden RJ, Strong FM, Woolley DW (1937) Relation of nicotinic acid and nicotinic acid amide to canine black tongue. *J Am Chem Soc*, 59: 1767-1768.
- 12) Koehn CJ, Elvehjem CA (1937) Further studies on the concentration of the antipellagra factor. *J Biol Chem*, 118, 693-699.
- 13) Fouts PJ, Helmer OM, Lepkovsky S, Jukes TH (1937) Treatment of human pellagra with nicotinic acid. *Proc Soc Exp Biol Med*, 37, 405-407.
- 14) Krehl WA, Teply LJ, Sarma PS, Elvehjem CA (1945) Growth-retarding effect of corn in nicotinic acid-low rations and its counteraction by tryptophane. *Science*, 101, 489-490.
- 15) Vilter RW, Mueller JF, Bean WB (1949) The therapeutic effect of tryptophane in human pellagra. *J Lab Clin Med*, 34, 409-413.
- 16) 柴田克己, 小野寺学子 (1992) ニコチン酸類縁化合物投与がラットの体重, 飼料摂取量および尿中ニコチンアミド代謝産物排泄量に及ぼす影響. *ビタミン*, 66, 591-596.
- 17) Goldsmith GA, Sartett HP, Register UD, Gibbens J (1952) Studies of niacin requirement in man. I. Experimental pellagra in subjects on corn diets low in niacin and tryptophan. *J Clin Invest*, 31, 533-542.
- 18) Goldsmith GA, Rosenthal HL, Gibbens SJ, Unglaub WG (1955) Studies of niacin requirement in man. II. Requirement on wheat and corn diets low in tryptophan. *J Nutr*, 56, 371-386.
- 19) Horwitt MK (1956) Niacin-tryptophan requirements of man; designation in terms of niacin-equivalents. *J Am Diet Assoc*, 34, 914-919.
- 20) Jacob RA, Swendseid ME, McKee RW, Fu CS, Clemens RA (1989) Biochemical markers for assessment of niacin status in young men: urinary and blood levels of niacin metabolites. *J Nutr*, 119, 591-598.
- 21) Shibata K, Motooka K, Murata K, Iwai K (1979) Metabolic control for maintaining NAD in rats fed on tryptophan-limiting amino acid diets. *J Nutr Sci Vitaminol*, 26, 571-584.
- 22) Shibata K, Hayakawa T, Iwai K (1986) Tissue distribution of the enzymes concerned with the biosynthesis of NAD in rats. *Agric Biol Chem*, 50, 3037-3041.
- 23) Terakata M, Fukuwatari T, Kadota E, Sano M, Kanai M, Nakamura T, Funakoshi H, Shibata K (2013) The niacin required for optimum growth can be synthesized from L-tryptophan in growing mice lacking tryptophan-2,3-dioxygenase. *J Nur*, 143, 1046-1050.
- 24) Shibata K (2018) Organ co-relationship in tryptophan metabolism and factors that governs the biosynthesis of nicotinamide from tryptophan. *J Nutr Sci Vitaminol*, 64, 90-98.
- 25) 柴田克己 (1990) ニコチンアミドの異化代謝産物, *N*¹-メチルニコチンアミドとそのピリドン体の排泄量比とアミノ酸栄養との関係. *ビタミン*, 64, 1-18.
- 26) Hiratsuka C, Fukuwatari T, Sano M, Saito K, Sasaki S, Shibata K (2013) Supplementing healthy women with up to 5.0 g/d of L-tryptophan has no adverse effects. *J Nutr*, 143, 859-866.
- 27) Shibata K (1999) Nutritional factors that regulate on the conversion of L-tryptophan to niacin. *Adv Exp Med Biol*, 467, 711-716.

28) Shibata K, Yamazaki M, Matsuyama Y (2016) Urinary excretion ratio of xanthurenic acid/kynurenic acid as

a functional biomarker of niacin nutritional status. *Biosci Biotechnol Biochem*, 80, 2208-2216.

略語一覧表

Trp, tryptophan
<i>N</i> -FK, <i>N</i> -formylkynurenine
Kyn, kynurenine
3-HK, 3-hydroxykynurenine
3-HA, 3-hydroxyanthranilic acid
ACMS, α -amino- β -carboxymuconate- ϵ -semialdehyde
AMS, α -aminomuconate- ϵ -semialdehyde
QA, quinolinic acid
NaMN, nicotinic acid mononucleotide
NaAD, nicotinic acid adenine dinucleotide
NAD ⁺ , nicotinamide adenine dinucleotide
NADH, reduced nicotinamide adenine diphosphate
NADP ⁺ , nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NADPH, reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
Nam, nicotinamide
NMN, nicotinamide mononucleotide
NiA, nicotinic acid
MNA, <i>N</i> ¹ -methylnicotinamide
2-Py, <i>N</i> ¹ -methyl-2-pyridone-5-carboxamide
4-Py, <i>N</i> ¹ -methyl-4-pyridone-3-carboxamide
KA, kynurenic acid
XA, xanthurenic acid
PRPP, 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate
FAD, flavin adenine dinucleotide
PLP, pyridoxal 5'-phosphate
ThDP, thiamin diphosphate
THF, tetrahydrofolic acid
Gln, glutamic acid
TDO, tryptophan 2,3-dioxygenase
IDO, indoleamine 2,3-dioxygenase
3-HADO, 3-hydroxyanthranilic acid 3,4-dioxygenase
QPRT, quinolinic acid phosphoribosyltransferase