

C-01-2003

YIES Conference Report

山梨県環境科学研究所国際シンポジウム2002  
報 告 書

— 生体微量元素 —

平成14年度

山梨県環境科学研究所  
国際シンポジウム2002実行委員会



C-01-2003

YIES Conference Report

---

山梨県環境科学研究所国際シンポジウム 2002

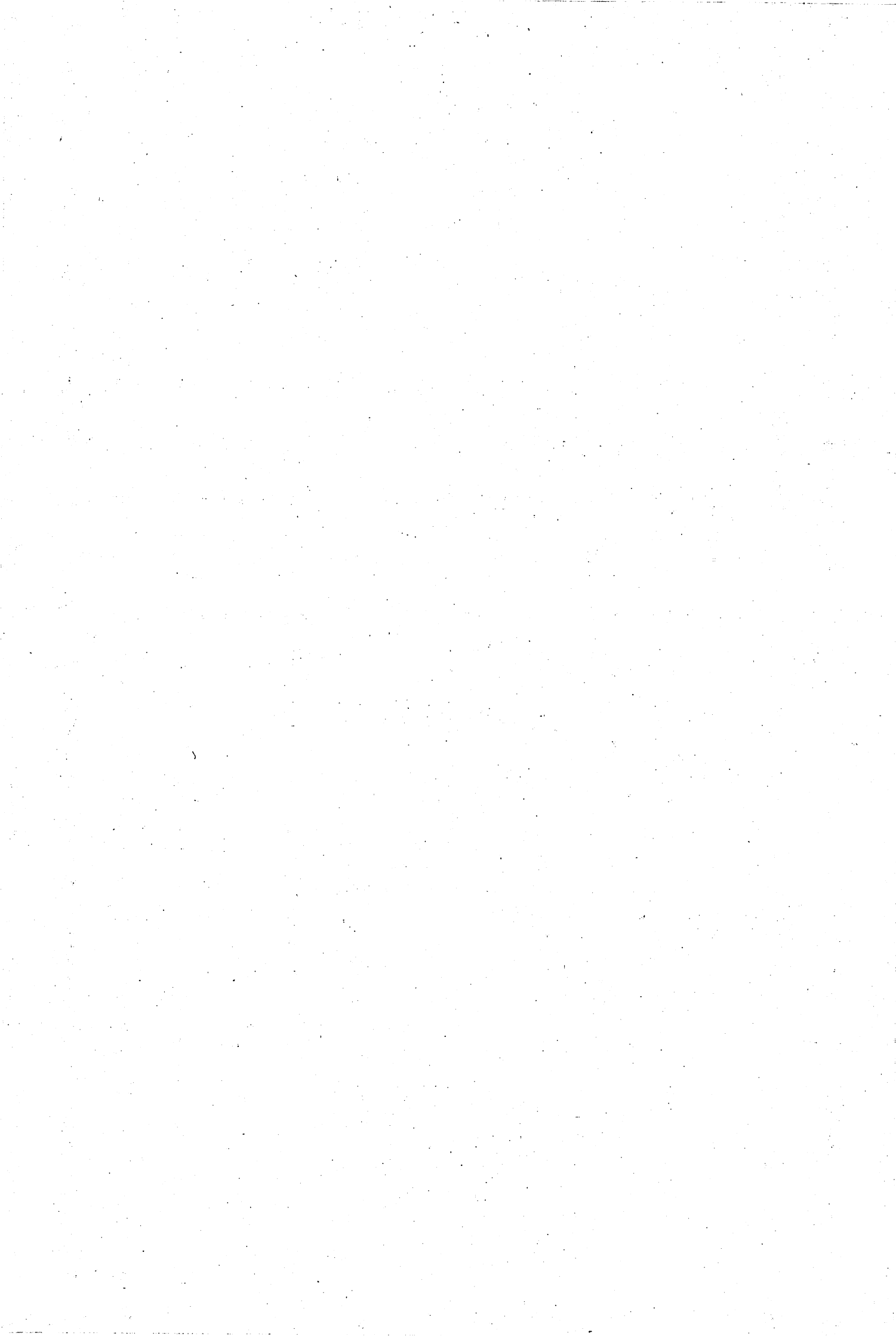
報 告 書

---

-生体微量元素-

平成 14 年度

山梨県環境科学研究所  
国際シンポジウム 2002 実行委員会



## はじめに

山梨県環境科学研究所は、1997年4月に開設されて以来、研究、教育、情報、交流の4本柱を中心に活動をしており、1997年度からは毎年シンポジウムを開催し、研究交流と情報発信を行ってきました。平成13年度は、富士山シンポジウム2001を開催し、富士山の自然環境の特性や歴史・文化について様々な角度から討論し報告したところです。平成14年度は、国際シンポジウム2002「生体微量元素」を実施し、本報告書をここにとりまとめました。

生体微量元素については、本報告書の「生体微量元素とは何か？」で詳しく述べられています。生体微量元素研究は、山梨県の環境特性に根ざした当研究所の重要なテーマの1つです。つまり、富士山の地下水には生体微量元素バナジウムが他の地域より多く含まれていますが、その健康影響が注目されているからです。バナジウムには糖尿病を治療する効果が期待されており、富士山の水を飲むことが果たして糖尿病の治療につながるかが問題となっています。本シンポジウムでは、生体微量元素の中でもバナジウムは中心的なテーマの1つとなっています。

世界で初めてバナジウムが糖尿病動物の血糖値を下げることを報告したカナダの McNeill 博士には、バナジウムがどのように体の中で働いているかについて最新の研究成果を発表していただきました。様々なバナジウム化合物を薬として開発してこられた京都薬科大学の桜井弘教授には、英語での学術講演と一般向け公開講座でそれぞれ、バナジウムが糖尿病治療薬となりうるかをお話していただきました。当所の長谷川研究員は、富士山の地下水に含まれる濃度のバナジウムが糖尿病を治療しうるか否かについて、研究成果を交えて一般向けにわかりやすく講演しました。

バナジウム関連の学術講演の他、狂牛病で社会問題になったプリオン病と生体微量元素の関係、難病である筋萎縮性側索硬化症と銅の関係、水俣病の原因物質メチル水銀の毒性を分子生物学的に解明した研究、亜鉛と金属結合蛋白質メタロチオネインの細胞内での働きを解明した研究が発表されました。いずれも生体微量元素に関する世界最先端の研究で、活発な討論が行われました。

山梨県環境科学研究所国際シンポジウム2002「生体微量元素」は、当研究所と理化学研究所との共同開催で行われた International Symposium on Bio-Trace Elements 2002

(BITREL2002)の一部としても位置づけられています。理化学研究所は、日本最大の研究所で、日本の原子核物理学研究の中心として、世界の原子核物理学をリードする最先端の研究を行っています。研究範囲は物理学にとどまらず、遺伝子解析、脳研究など医学生物学的研究まで広い範囲に及んでいます。原子核物理学の最先端の研究技術は、生体微量元素研究にも大きな影響を及ぼし、マルチレーザー技術と呼ばれる研究手法を生み出しました。この技術によって生体微量元素研究は大きな発展を遂げています。当研究所の環境生化学研究室は、このマルチレーザー技術を開発・応用している理化学研究所の研究グループと交流があり、今回の共同開催となりました。

私たちの命と日常生活は、様々な元素が地球上に存在することで成り立っています。カルシウムがなければ骨を作ることができませんし、シリコンやゲルマニウムといった半導体に

使われる元素がなければ、コンピュータも作ることができなかつたかもしれません。地球上にある様々な元素は、宇宙が誕生した瞬間には存在せず、宇宙の進化と共に複雑な過程を経て誕生してきたと考えられるようになってきました。

本シンポジウムでは、理化学研究所の谷畑勇夫博士に「元素の起源」と題して公開講座で特別講演をしていただき、先生の研究成果を交えながら宇宙進化と共に元素が誕生してきた過程を、一般向けにお話しいただきました。「何故、私たちは今ここに存在することができるのか」といった哲学的な命題にまで及ぶ興味深いご講演でした。谷畑博士は、「RI ビーム」と呼ばれる革新的な研究手法を発明し、この手法を用いて、原子核の構造や元素の起源に関わる発見を次々と成し遂げています。その成果は、物理学の教科書を書きかえるような重要なものです。現在、理化学研究所では、谷畑先生を中心として「RI ビームファクトリー」計画と呼ばれる超大型プロジェクトが進行中で、核物理学の基礎研究の進展とその応用に大きな期待がかかっています。谷畑先生には、お忙しい中、本シンポジウムでのご講演を引き受けていただき、また、本報告書の原稿を執筆していただきましたことに深く感謝しております。

山梨県環境科学研究所国際シンポジウム 2002「生体微量元素」では、世界の最先端で活躍している研究者が美しい富士山の麓に集まり、研究交流と一般向けの情報発信ができたと自負しています。公開講座には、山梨県内を中心として、北は仙台、南は沖縄に及ぶ多くの方々が参加し、バナジウムと糖尿病に対する一般の方々の関心の強さが伺われました。会場に準備していた 150 席では不足、急遽座席を増やしたほどでした。公開講座は非常に好評で、一般の方々へのわかりやすい情報発信の重要性を実感した次第です。

シンポジウム第 1 日目の夕方から行われた懇親会では、地元富士吉田市の太鼓グループ「鼓響」の太鼓演奏が行われ、最後はシンポジウム参加者も演奏に加わり、なごやかで楽しい時間を過ごすことができました。晩秋の雪をかぶった富士山と紅葉の美しさに、海外からの参加者は感激していました。富士吉田が国際シンポジウムの開催地として適していることを実感させられました。

本シンポジウムは、(財) 富士吉田コンベンションビューロー、(社) 山梨科学アカデミー、富士吉田市、忍野村、山中湖村、河口湖町、勝山村、足和田村、鳴沢村、山梨日日新聞、山梨放送、テレビ山梨、NHK 甲府放送局の後援で行われました。後援団体およびその他の多くの方々のご協力によって成功裏に終わることができました。この場を借りて感謝申し上げます。

2003 年 3 月

山梨県環境科学研究所

所長 入 來 正 躬

# 目 次

## はじめに

### I 学術講演会

「家族性筋萎縮性側索硬化症と銅による酸化的ストレス」 佐古田三朗(大阪大学大学院医学研究科) .....	1
「金属とプリオン病」 David Brown (英国、バース大学) .....	3
「メチル水銀の毒性発現に関わる細胞内因子」 永沼 章(東北大学大学院薬学研究科) .....	7
「細胞内の酸化還元状態と亜鉛の調節におけるチオネインと メタロチオネインの役割」 Wolfgang Maret (米国、ハーバード医科大学) .....	10
「バナジウムの生物学的影響：想定される作用機構」 John H. McNeill (カナダ、ブリティッシュコロンビア大学) .....	12
「インスリン様作用を示すバナジウムおよび亜鉛錯体」 桜井 弘(京都薬科大学) .....	15

### II 公開講座

#### 【第1部】生体微量元素バナジウムと糖尿病

「生体微量元素とは何か？ —健康維持から環境ホルモン作用まで—」 瀬子義幸(山梨県環境科学研究所) .....	19
「バナジウムで糖尿病を治せるか？」 桜井 弘(京都薬科大学) .....	26
「バナジウムを多く含む富士山地下水に糖尿病治療効果はあるのか？」 長谷川達也(山梨県環境科学研究所) .....	30

#### 【第2部】特別講演

「元素の起源 —核反応で我々は作られた—」 谷畑勇夫(理化学研究所) .....	39
---	----

### III 組織

計画書 .....	45
実行委員会設置要綱 .....	46
実行委員会委員 .....	46
ワーキンググループ .....	46





I 学術講演会  
(2002年11月1日)



# 家族性筋萎縮性側索硬化症と銅による酸化ストレス

大阪大学大学院医学研究科 佐古田三朗

## はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は特定疾患にも指定されている神経難病で、発症後数年で歩行不能になり車椅子移動を強いられる悲惨な疾患である。大リーガーのホームラン王だったルー・ゲーリックが本疾患に罹患したことから、米国ではルー・ゲーリック病とも呼ばれている。本態は不明であるが、運動神経細胞が選択的に障害され、小脳症状、知覚異常、眼球運動、排尿・排便障害がないというのが特徴である。10%程度家族性の報告がある。1993年には positional cloning から、常染色体性優性遺伝の家族性 ALS (FALS) の一部 (ALS1) は copper/zinc superoxide dismutase (SOD-1) の変異で発症することが報告された。私共の経験では家族性 ALS (FALS) の 40%位に SOD-1 変異が認められる (未発表データ)。SOD-1 は細胞質で唯一 superoxide を過酸化水素 ( $H_2O_2$ ) に触媒する酵素である。その後ヒト変異 SOD-1 の transgenic mouse (Tg マウス) が ALS 様の症状を呈することが報告された。この Tg マウスの SOD-1 活性はマウスの SOD-1 活性プラス Transgene の変異 SOD-1 活性が加わり 100%以上になるので、SOD-1 の loss-of-function 仮説は否定される。現在変異 SOD-1 の toxic-gain-of-function の本体については、 $H_2O_2$  反応仮説、peroxynitrite 産生仮説、異常凝集体仮説などが提唱されている。筆者らは、その本体が銅による酸化ストレスと想定して、研究を進めてきた。最近銅は一分子たりとも遊離型では存在しないと考えられている。銅が遊離する或いは変異 SOD1 の反応活性部位 (銅) が拡大し種々の分子と銅が反応すると細胞内に酸化ストレスが発生する。もし、この予測が正しければ、重金属の毒性を緩和する

メタロチオネイン (MT) の動きはどうなっているか、銅をキレートする薬剤でこの病気は治療できるのかなどが興味のもたれるところである。

## メタロチオネインと FALS

### マウスのメタロチオネイン (MT) 量の測定

種々の遺伝的背景の異なるマウスの腎、脳、脊髄で測定した結果、これらコントロールと正常 SOD-1 の Tg マウス (無症状) ではどの臓器でも差はなかった。一方変異 (G93A) SOD-1 の Tg マウス (FALS モデルマウス) では、脊髄においてのみ有意に蛋白量が増加していた。腎でもその傾向は認めたが、統計学的差はなかった。このことは、病変の主座である脊髄で何らかの酸化ストレスが発生しており、MT はそれを抑制すべく上昇していることが推察された。

### 掛け合わせ実験

先の結果を踏まえて考えると、FALS マウスにおいて MT を欠損させたら症状促進が予想される。そこで FALS マウスと MT 欠損マウスを掛け合わせてみた。MT+/+マウス、FALS マウス; MT+/-、FALS マウス; MT-/- の累積発症率、累積死亡率を観察すると、メタロチオネイン遺伝子の欠損が強度になるにつれ、マウスの発症および死亡がより重症化していくことが判明した。

### FALS モデルマウスを用いた治療の検討

銅による酸化ストレスがこの病気の本体だとすれば、活性酸素を抑制する分子や銅のキレーターが有効であることが予想される。そこで、銅が過剰に存在し、酸化ストレスを引き起こす Wilson 病のモデルラットの治療実験を参照し、FALS モデルマウスの治療実

表1 各種薬剤のFALSモデルマウスにおける臨床効果

	発症 (日)	有意差	死亡 (日)	p値
対照	83.3 ± 2.4		123.6 ± 3.1	
低トリエンチン	82.8 ± 2.7	n.s.	128.9 ± 10.0	n.s.
高トリエンチン	83.3 ± 2.8	n.s.	130.1 ± 5.8	0.002
アスコルビン酸	83.0 ± 1.5	n.s.	133.4 ± 13.5	0.044
混合	82.6 ± 1.7	n.s.	131.9 ± 8.9	0.006
リルゾール	80.7 ± 3.5	n.s.	135.1 ± 11.4	0.023

混合: 高トリエンチン + アスコルビン酸

数値は平均 ± S.D.

統計処理は Mantel-Cox test にて行った

n.s., 有意差なし。

表2 治療マウス各群の後肢の歩幅

	歩幅 (mm)	p値
対照	12744 ± 1135	
低トリエンチン	13928 ± 2108	n. s.
高トリエンチン	14221 ± 1648	n. s.
アスコルビン酸	13918 ± 3250	n. s.
混合	15036 ± 2479	0.043
リルゾール	14372 ± 2584	n. s.

混合：高トリエンチン+アスコルビン酸

数値は平均 ± S. D.

統計処理はStudent-testで行った

n. s., 有意差なし

験計画を建てた。治療薬剤として、トリエンチン、アスコルビン酸、リルゾールを選択した。トリエンチンは銅のキレート剤として、現在 Wilson 病の第一選択薬剤として既に世界各国で発売されている。アスコルビン酸（ビタミンC）は、Wilson 病のモデルラットで酸化ストレスで生じる肝炎に対して有効性が示されている。リルゾールは既に ALS の治療薬として認可され世界各国で発売されている。しかし、残念ながら、日本では治験でその有効性が明らかではなく、海外とのブリッジングにて有効であろうと判断し、本邦でも発売された。表1に示すように高容量のトリエン

チン投与、アスコルビン酸、混合投与、リルゾール投与群においては、有意にモデルマウスの死亡を延長させた。しかし、混合投与群がそれぞれ単独投与群と比べてより強い効果を示したという結果は得られなかった。ただ、表2に示すように、マウスの歩幅を計測すると、混合投与群のみ有意に歩幅が延長していた。このことは、混合投与は、死亡の延長に関しては効果がなかったが、マウスの運動機能には良い影響をもたらしたのではないかと推察される。

図1では、今までに ALS モデルマウスでその有効性が報告された経口の薬剤とその作用部位を示した。未だ原因が充分解明されていないが、発症には図に示すようなステップがあると考えられる。圧倒的に有効な治療法がない現時点では、各ステップに有効と思われる治療薬を組み合わせるのが最善と考えられる。

謝辞

本研究は、教室の長野清一、深田慶、国立環境研究所の遠山千春、佐藤雅彦、株式会社ツムラとの共同研究である。

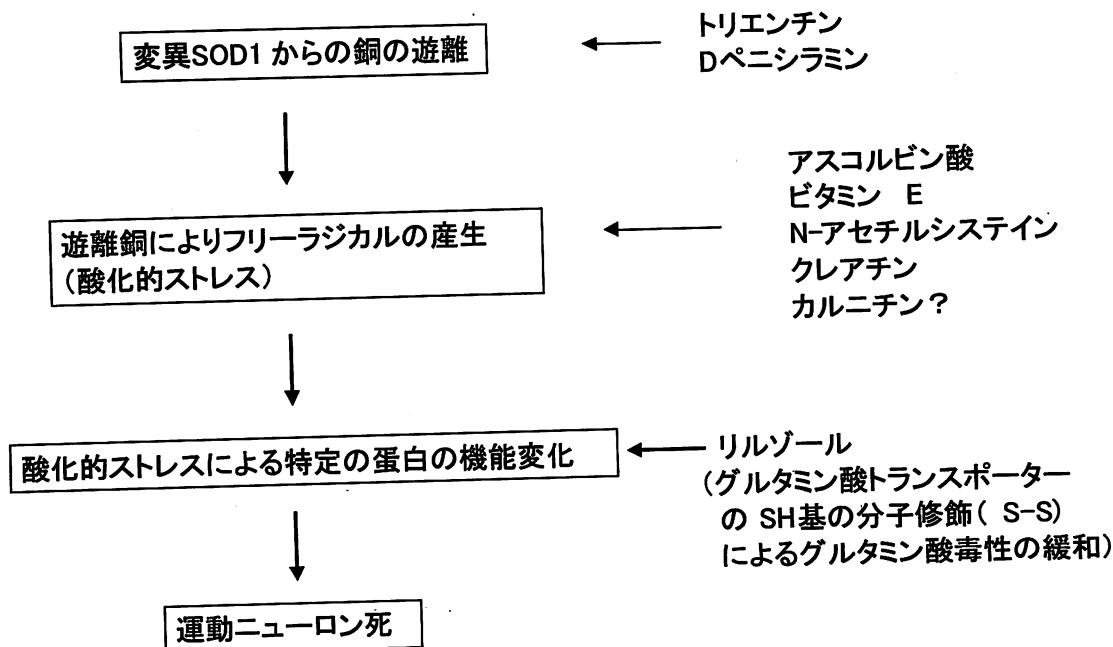


図1 変異 SOD1 から運動ニューロン死に至る過程と各ステップに作用する薬剤

# 金属とプリオン病

英国 バース大学 David Brown

プリオン蛋白質は正常神経蛋白質で、GPI と呼ばれる糖脂質を介して細胞表面に結合している。この蛋白質は、中枢神経と神経筋接合部のシナプス<sup>1</sup>に多く存在しているが、星状膠細胞<sup>2</sup>、筋肉細胞、免疫細胞など、他の細胞にも存在する。狂牛病やクロイツフェルト病 (CJD、いわゆるヤコブ病) のようなプリオン病では、プリオン蛋白質の異常変化が認められているため、プリオン蛋白質そのものの基礎的研究に関心が集まっている。異常プリオン蛋白質が作用して、正常プリオン蛋白質が異常プリオン蛋白質に構造変化する可能性が提唱されている。しかし、証明はされておらず、異常プリオン蛋白質が作り出される機構を明らかにすることは、病気の解明のために重要な研究テーマである。

正常プリオン蛋白質を作ることの出来ないマウス<sup>3</sup>はプリオン病にならない。そのため、正常プリオン蛋白質の機能を理解すること、そして機能がどの様に病気の過程で変化するかを明らかにすることは、プリオン病の神経変性の機構を解明するために必須である。正常プリオン蛋白質が神経組織に多く存在することは、正常プリオン蛋白質が神経細胞にとって何らかの特別な役割を担っていることを示唆している。しかし、他の細胞でも正常プリオン蛋白質が発現しているという事実は、他の細胞では神経細胞とは異なる機能を担っているか、あるいは神経細胞にとっては特に重要で、他の細胞にとっても必要な一般的な機能を正常プリオン蛋白質は持っている可能性も示唆している。

正常プリオン蛋白質を合成できない培養神経細胞細胞は、酸化ストレスに対して弱く、また銅の毒性が強く現れる。遺伝子工学的に合成されたプリオン蛋白質並びに動物から得られた正常プリオン蛋白質は銅を結合することも明らかになっている。また、正常プリオン蛋白質を合成できないマウスでは、シナプトソーム<sup>4</sup>の銅含量が低下していることがわかっている。マウスの脳から正常プリオン蛋白質を精製して調べたところ、正常プリオン蛋白質は1分子あたり平均3

個の銅原子を結合していることがわかった。培養細胞中では、正常プリオン蛋白質1分子あたり1個の銅原子が結合しているような状態でも正常プリオン蛋白質は合成されている。細胞培養液中の銅を減らした状態でプリオン蛋白質合成を調べた実験から、正常プリオン蛋白質は銅を結合して細胞内への銅の取り込みに影響することが明らかとなった。このようにして取り込まれた銅は、銅・亜鉛スーパーオキシドディスムターゼ (SOD)<sup>5</sup>などの酵素に利用されたり、シナプス部分に放出されると考えられる。

細胞外の銅濃度は、正常プリオン蛋白質の代謝回転 (合成と分解) に影響を与える。星状膠細胞では、細胞外の銅濃度を上げることによって、正常プリオン蛋白質の量が約10倍に増加する。放射性化合物による標識実験から、銅が結合した正常プリオン蛋白質は、神経細胞から放出された後、星状膠細胞に取り込まれることがわかった。この実験結果は、神経細胞が過剰の銅を神経細胞から取り除く機構を示しているのかもしれない。さらに、銅の結合したプリオン蛋白質はSOD活性を持っていることも明らかになった。この結果は、様々な異なるSOD活性測定法を用いて得られおり、銅が非特異的に正常プリオン蛋白質に結合して発揮される活性ではないことが明らかとなった<sup>6</sup>。

正常プリオン蛋白質分子内には特有の構造があるが、この部分を持たないプリオン蛋白質を遺伝子組み換え実験によって合成したところ、酵素活性がなかった。また、この抗酸化活性 (SOD活性) は正常プリオン蛋白質の106番目から126番目の21個のアミノ酸に相当するペプチド<sup>7</sup>で阻害された。さらにこのペプチドは、銅の取り込みを阻害し、銅の細胞毒性を増強した。これらの知見は、正常プリオン蛋白質が合成されることにより、銅に依存した抗酸化能 (SOD活性) が得られ、また銅の分布と利用が影響を受けることを示している。神経細胞は、銅の代謝を厳密に制御する必要があり、星状膠細胞はメタロチオネイン<sup>8</sup>を介して銅を蓄積することが出来る。これらの知見とプリオン病の関係は明らかとなっていない。異常プリオン蛋白質を分析すると、この蛋白質は銅を含んでおらず、また、SOD活性を全く持っていない。その代わりに、最も

<sup>1</sup> シナプス: 神経細胞間、あるいは神経細胞と筋肉細胞の接合部位をシナプスと呼ぶ。神経伝達物質が細胞間に放出されて神経伝達が行われる場合と、電気が直接伝えられる場合がある。

<sup>2</sup> 星状膠細胞: 神経組織に多い細胞で、血管と神経細胞間の物質代謝を仲介しているといわれている。

<sup>3</sup> 遺伝子工学の手法を用いて人工的に作り出されたプリオン蛋白質の遺伝子を持たないマウス。プリオン病の発症にはプリオン蛋白質が必須であることが証明された。

<sup>4</sup> シナプトソーム: 神経組織を粉碎して得られる神経終末部分の断片。シナプス部分の細胞膜がちぎれたもの。

<sup>5</sup> SOD: 活性酸素の一種を消去して、細胞を酸化的障害から防御している酵素。活性を発揮するには銅が必要である。

<sup>6</sup> つまり、正常プリオン蛋白質は生理的な機能としてSOD活性を持っている可能性を示唆している。

<sup>7</sup> ペプチド: アミノ酸が直線的に結合したもの。

<sup>8</sup> メタロチオネイン: 金属結合蛋白質の一種。水銀イオンやカドミウムイオンは、メタロチオネインに結合すると毒性が低下すると考えられている。

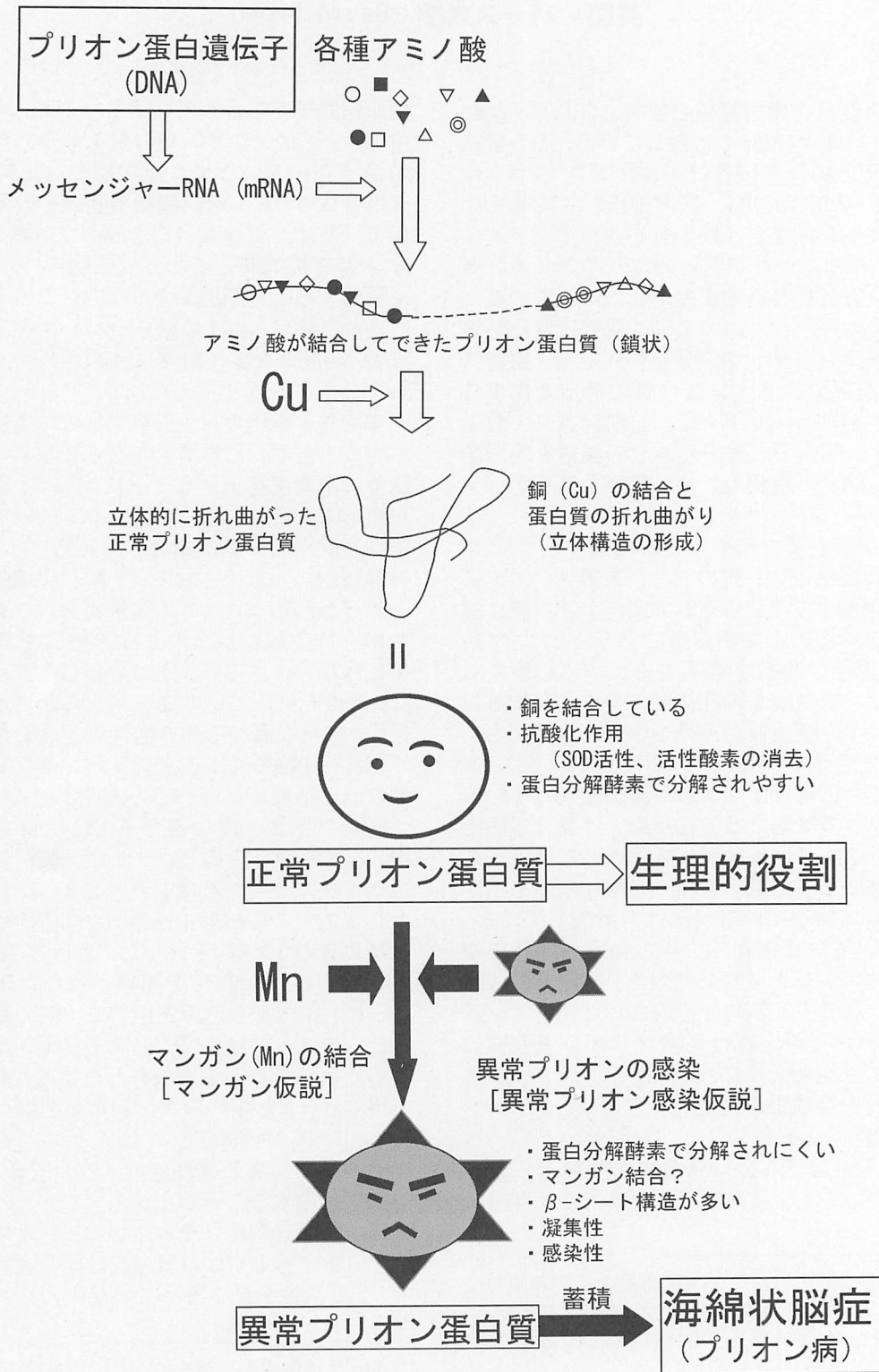


図. 正常プリオン蛋白質の合成から異常プリオン蛋白質への変化 (仮説)

多く含まれている金属はマンガンであった。

合成プリオン蛋白質<sup>9</sup>が金属と結合して折り畳まれ、構造が変化する性質のあることを利用して、金属の種類と構造変化の関係を検討してみた。鉄、カルシウム、マンガン、マグネシウム、ニッケルを調べた結果、マンガンのみが銅と同等の作用を持っていることが明らかとなった。合成プリオン蛋白質は、ニッケルや亜鉛とある程度結合するが、マンガンや銅と比べると親和性は低かった。マンガンが結合したプリオン蛋白質の構造は、最初は銅が結合したものと同様であった。しかし、時間と共にマンガン結合プリオン蛋白質はβシート構造<sup>10</sup>の多い形に変化していくことが明らかとなった。このマンガンが結合したプリオン蛋白質は、蛋白質分解酵素に対する抵抗性<sup>11</sup>も増加した。また、銅によって折り畳まれたプリオン蛋白質は SOD 活性を持っているが、マンガンによって折り畳まれたプリオン蛋白質にはなかった。我々はさらに、銅が少なくマンガンは多い条件下では、マンガンの結合したプリオン蛋白質が多くなるかどうかを星状膠細胞を用いて実験した。この場合、星状膠細胞を用いたのは、マンガンは神経細胞に対しては強い毒性を示してしまうからである。実験の結果、高濃度のマンガン存在下で増殖した星状膠細胞から単離したプリオン蛋白質は、マンガンを結合していた。この蛋白質は、蛋白質分解酵素にやや抵抗性を示した。異常プリオン蛋白質は凝集して繊維状になる性質と共に、蛋白質分解酵素に対して抵抗性を示す。これらは、正常プリオン蛋白質と異常プリオンを区別する最も重要な性質の一つである。正常なプリオン蛋白質を発現している細胞では、蛋白質分解酵素に抵抗性のあるプリオン蛋白質は作られないのに対し、遺伝性プリオン病<sup>12</sup>の遺伝子を持った細胞は蛋白質分解酵素に抵抗性のあるプリオン蛋白質を作ることが知られている。このことは、特別な処理（例えば異常プリオン蛋白質の感染）をしなくても、細胞内で蛋白質分解酵素抵抗性プリオン蛋白質ができることを示しており、散発的に発生するプリオン病

<sup>9</sup> 合成プリオン蛋白質：プリオン蛋白質遺伝子を単離して、遺伝子工学的に合成されたプリオン蛋白質のこと。合成された直後はひも状になっているが、銅が結合すると折り畳まれた構造になる。発表では、動物組織から抽出されたプリオン蛋白質と区別して言葉を使っている。

<sup>10</sup> βシート構造：蛋白質はアミノ酸が鎖状に連結して出来上がっているが、通常は鎖が折れ曲がって立体的な構造をとる。そのときに形成される構造の種類の一つ。その他にαヘリックス構造などもある。

<sup>11</sup> 蛋白質の種類や立体構造が異なると、蛋白質分解酵素で分解されやすかったり、されにくかったりする。ここでは、分解されやすさの変化が立体構造の変化の指標になると考えている。

<sup>12</sup> ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、致死性家族性不眠症などがあり、プリオン蛋白質の遺伝子に変異している。つまり、プリオン蛋白質のアミノ酸配列が正常のものとは異なる。その結果として、異常プリオン蛋白質になりやすいのかもしれない。

<sup>13</sup>において異常プリオンが形成される機構を考える上で重要である。自然発生的なプリオン病の多くは、原因不明で散発的に起きる。これらの中には、人における大部分のクロイツフェルトヤコブ病 (CJD)、羊のスクレイピー、シカの慢性消耗症、その他が含まれる。感染性のプリオン病の機構が明らかになったとしても、依然としてこれらの散発的なプリオン病の発病機構は不明であろう。散発性のプリオン病の原因は不可解であり、プリオン病に感染した羊を食べたことがCJDの原因であろうとの仮説は採用されていない。その代わり、発病に環境要因が関連している可能性もある。最近の調査で、スクレイピー、CJD、消耗症は、それぞれアイスランド、スロバキア、そしてコロラドで比較的多く発生しており、それらの地域の土壌には、銅が少なくマンガンが多いことが明らかとなった [1]。食物連鎖に取り込まれる環境中の陽イオン（たぶん、銅とマンガン）のアンバランスが、蛋白質分解酵素抵抗性プリオン蛋白質が生成しやすい条件を作る可能性が考えられる。この仮説は、議論の余地はあるが興味深い。CJD患者の脳から得られたサンプルでは、マンガンが増加していることもわかっている。また、実験的に作られたマウスのスクレイピーでも、脳内と血液中のマンガンが発症前に増加する。これらの知見は、金属代謝の変化とプリオン病の間に何らかの関係があることを示している。

#### 引用文献

[1]. Purdey; M. (2000) Med. Hypoth. 54, 278-306.

(以上、International Symposium on Bio-Trace Elements 2002の英文要旨の訳)

#### [解説]

狂牛病で有名になったプリオン病では、異常プリオン蛋白質の脳内蓄積が認められる。動物はプリオン蛋白質遺伝子を持っており、合成されたプリオン蛋白質は何らかの生理的役割を持っていると考えられている。正常プリオン蛋白質の構造が何らかの原因で変化した結果、異常プリオン蛋白質が出来上がり、それが蓄積した結果、病気になると考えられている。

Brown博士は、正常プリオン蛋白質がどのようにして異常プリオン蛋白質になるかを研究しており、今回の発表では生体微量元素マンガンが異常プリオンの生成に関与するとの仮説を提唱している(図参照)。この仮説以外に、異常プリオン蛋白質が脳内に入って正常プリオン蛋白質を異常プリオン蛋白質に変化させてしまうとの仮説もある。伝染性のプリオン病につい

<sup>13</sup> 散発的に発生するプリオン病：異常プリオン蛋白質の感染によって起こるプリオン病の場合は、感染ルートがあり、流行や患者(患畜)の集中が起こると著者は考えている。散発的に起こるプリオン病の場合は、異常プリオン蛋白質の感染はなくても病気が起こる可能性を考えている。

ては、この仮説で説明しやすい。しかし、散発的に発生するプリオン病や遺伝的なプリオン病に関しては、必ずしも異常プリオン蛋白質の感染があるとは考えられないので、別の発病機構を考えなければいけないかもしれない。その意味で、Brown 博士のマンガン仮説は魅力的である。土壌中の銅が少なくマンガンが多

い地域で、散発性のプリオン病が比較的多いという事実は、Brown 博士のマンガン仮説で説明できるかもしれない。

(訳、脚注、解説、作図：瀬子義幸)



# メチル水銀の毒性発現に関わる細胞内因子

東北大学大学院薬学研究科 永沼 章

## 1. はじめに

メチル水銀は水俣病の原因物質として知られており、重篤な中枢神経障害を引き起こす。メチル水銀の健康影響をより正確に理解し評価するためには、その毒性発現機構の解明が必須と考えられるが、水俣病の発症確認から既に 50 年近くが経過したにも関わらず、メチル水銀の毒性発現機構は不明のままであり、解明の糸口さえつかめていない。筆者らもメチル水銀の毒性発現機構の解明を目指し、長年にわたって実験動物等を使って様々な検討を続けてきたが、ほとんど目的を達成することができなかった。そこで最近、メチル水銀毒性の発現機構に関する新知見を確実に集積することが重要と考え、より単純な実験系として酵母を選び、メチル水銀の毒性発現に影響を与える細胞内因子の遺伝子レベルでの検索を試みたところメチル水銀に対する感受性を左右する酵母遺伝子として、グルタミンとフルクトース 6 リン酸からグルコサミン 6 リン酸を生成する反応を触媒する酵素である L-グルタミン:D-フルクトース 6 リン酸アミドトランスフェラーゼ (GFAT) (Miura *et al.* 1999) および細胞内蛋白質分解系の一つであるユビキチン/プロテアソームシステムを構成するユビキチン転移酵素 Cdc34 (Furuchi *et al.* 2002) を同定することに成功した。

## 2. 酵母におけるメチル水銀の標的分子としての GFAT

グルコサミン 6 リン酸は細胞内で合成される全てのアミノ糖の原材料となる物質であり、アミノ糖がないと糖蛋白質などが合成されず酵母は生存することができない。したがって、GFAT は酵母の増殖に必須の酵素ということになる。GFAT は SH 酵素であり、メチル水銀はこの GFAT の活性を阻害する。他の SH 酵素の活性に対するメチル水銀の阻害効果を GFAT と比較すると、酵母抽出液中の GFAT 活性は  $4\mu\text{M}$  のメチル水銀添加によってほぼ完全に阻害されるが、他の SH 酵素の活性の阻害には 10 倍以上の濃度のメチル水銀が必要である。したがって、メチル水銀は GFAT に対して高い親和性を有し、特異的にその活性を阻害するものと考えられる。

GFAT 遺伝子を導入した酵母はメチル水銀に対して高い耐性を示すが (Miura *et al.* 1999)、この酵母内では GFAT 蛋白質が比較的多量に合成されている。したがって、高濃度に存在する GFAT 蛋白質がメチル水銀と強固に結合すると、遊離のメチル水銀濃度が減少することによってメチル水銀の毒性発現が抑制され、その結果として本酵母がメチル水銀に対して耐性を示すという可能性も考えられる。そこで GFAT が触媒

する反応の産物であるグルコサミン 6 リン酸の細胞内濃度を上昇させた際のメチル水銀感受性を検討したところ、メチル水銀の酵母に対する毒性はグルコサミンの添加濃度に依存して顕著に軽減された。

以上を要約すると、①GFAT を高発現する酵母はメチル水銀に対して耐性を示す、②メチル水銀は特異的に GFAT 活性を阻害する、③GFAT 反応の産物であるグルコサミン 6 リン酸を細胞内に供給することによってメチル水銀の毒性は顕著に軽減される、④GFAT は酵母に必須の酵素である、ということになり、これらの事実から GFAT は酵母におけるメチル水銀の主要な標的分子であると考えられる (Naganuma *et al.* 2000)。

GFAT は酵母のみならずヒトをはじめとする哺乳動物においても必須の酵素として働いていることから、哺乳動物でもメチル水銀の標的となっている可能性が考えられる。しかし、この可能性に関しては、少なくとも我々の予備的な検討では否定的な結果が得られており、ヒト培養細胞に GFAT を高発現させてもメチル水銀に対する感受性には変化が認められなかった。したがって、ヒト細胞中には GFAT よりもメチル水銀に対して高い親和性を有する因子が存在する可能性が考えられる。

何れにしろ、本研究は真核生物でのメチル水銀の細胞毒性発現機構をはじめて明らかにしたものであり、このような方法で標的分子を同定できる可能性を示めたことは今後のメチル水銀研究の発展を考える上で重要な意味を持つ。また、これまで、メチル水銀は細胞内の生理活性物質を不特定に阻害することによって細胞毒性を発揮するとの考え方もあったが、本知見は酵母中に特定の標的分子が存在するという事実を明確に示しており、標的分子を明らかにすることがヒトにおけるメチル水銀毒性発現機構解明の最短距離と考えられる。

## 3. メチル水銀毒性に対する防御機構としてのユビキチン/プロテアソームシステム

メチル水銀耐性に関わる遺伝子として上述のように GFAT 以外にユビキチン転移酵素 (Cdc34) をコードする遺伝子 CDC34 が同定された (Furuchi *et al.* 2002)。ユビキチン/プロテアソームシステムは異常蛋白質の分解に関与する重要な細胞内機能である。このうちユビキチンシステムはユビキチン活性化酵素 (E1)、ユビキチン転移酵素 (E2) およびユビキチン結合酵素 (E3、複数の蛋白質の複合体) から構成され、このシステムにおいてユビキチンは、まず、E1 によって活性化された後に E2 と結合する。一方、標的となる蛋

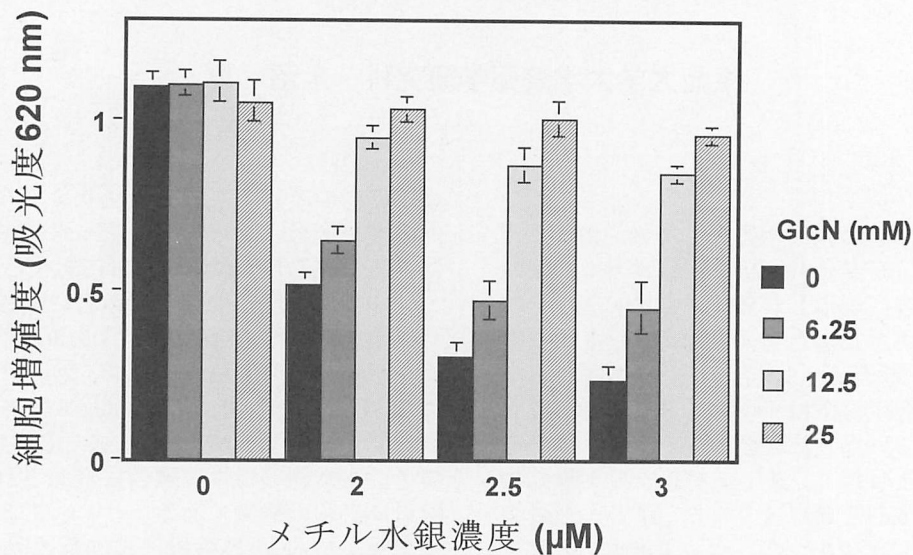


図1 細胞内グルコサミン6リン酸濃度の上昇がメチル水銀毒性に与える影響  
グルコサミン(GlcN)は細胞内でリン酸化されてグルコサミン6リン酸に変換される。

白質（異常蛋白質など）は E3 によって認識される。ユビキチンと結合した E2 は、E3 を構成する蛋白質に結合した後に、ユビキチンを標的蛋白質に付加する。これら一連の反応によってユビキチン化された標的蛋白質は最終的にプロテアソームに認識されて速やかに分解される。

Cdc34 の構造中で、メチル水銀耐性に必要な domain を検索するため、Cdc34 のユビキチン結合部位または E3 結合部位に変異を与えた mutant を作成したところ、いずれの mutant を高発現させた酵母もメチル水銀に対して耐性を示さなかった (Hwang *et al.* 2002)。一方、これらの酵母内でユビキチン化された蛋白質の総量を測定したところ、Cdc34 高発現酵母ではユビキチン化蛋白質量が control 酵母に比べて著しく高かったが、メチル水銀に対して耐性を示さなかった Cdc34 の mutant を高発現させた酵母ではユビキチン化蛋白質量が control 酵母とほとんど同程度であった。以上の結果は、Cdc34 高発現によるメチル水銀耐性には、Cdc34 がユビキチンおよび E3 と結合することが必要であることを示しており、Cdc34 の E2 としての機能であるユビキチン転移反応がメチル水銀耐性に必須であると考えられる。一方、ユビキチンシステムに関与する E2 以外の蛋白質、すなわち E1 (Uba1) および E3 複合体 (Cdc53, Skp1, Hrt1) を高発現させても、E1 高発現酵母で僅かなメチル水銀耐性が認められたものの、Cdc34 高発現酵母で認められるような顕著な耐性は観察されなかった。またこれら酵母のユビキチン化蛋白質量も正常酵母と同程度であった。以上の結果は、E2 がユビキチン化反応の律速蛋白質である可能性を示唆するものであり、E2 の高発現は細胞内における蛋白質のユビキチン化を促進させることによ

って、メチル水銀毒性に対して防御的に作用するものと考えられる (Hwang *et al.* 2002)。

ユビキチン化された標的蛋白質は最終的にプロテアソームに認識されて速やかに分解される。プロテアソーム阻害剤存在下では Cdc34 高発現によるメチル水銀耐性が認められず、また、遺伝子変異によって低プロテアソーム活性を示す酵母が control 酵母に比べて高いメチル水銀感受性を示すことから、Cdc34 高発現によるメチル水銀耐性にはプロテアソームによるユビキチン化蛋白質の分解が必須であると考えられる (Hwang *et al.* 2002)。

以上の結果から、ユビキチン/プロテアソームシステムが関与するメチル水銀の毒性発現機構およびそれに対する防御機構として以下のような可能性が考えられる。すなわち、ある種の特定な蛋白質がメチル水銀によって何らかの修飾を受け、この修飾蛋白質が細胞内に蓄積することによって細胞障害を引き起こされる。一方、メチル水銀によって修飾を受けた蛋白質のユビキチン化を介したプロテアソームでの分解の促進がメチル水銀毒性に対して防御的に作用する (図2)。したがって、メチル水銀により分解が促進される蛋白質を同定することによって、メチル水銀毒性の発現機構が解明できる可能性がある (Hwang *et al.* 2002)。

一方、ヒトなどの高等動物においても、多くの E2 遺伝子が存在することが知られている。そこで、ヒトの *CDC34* (*hCDC34*) を HEK293 細胞に導入し、*hCdc34* 高発現細胞を作製してメチル水銀に対する感受性を検討したところ、*hCdc34* を高発現させた全てのクローンがメチル水銀に対して耐性を示した。このことから、ヒトにおいても Cdc34 が関与するユビキチン/プ

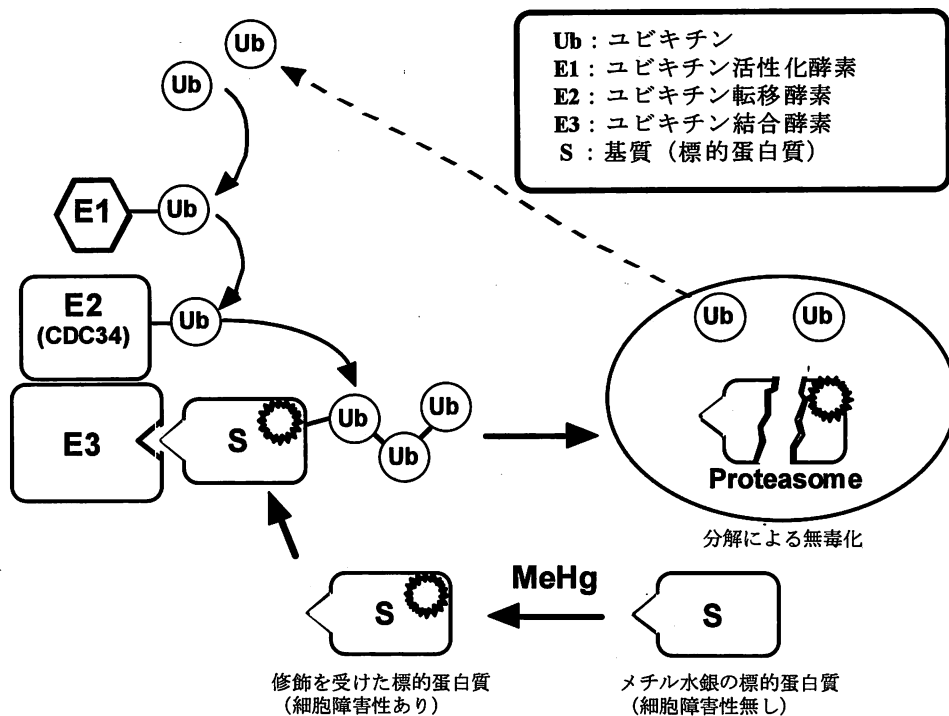


図2 メチル水銀毒性発現機構とそれに対する防御機構としてのユビキチン/プロテアソームシステム

プロテアソームシステムがメチル水銀の毒性軽減機構として働いている可能性が考えられる。したがって、メチル水銀によって修飾を受けてユビキチン化される標的蛋白質をヒト細胞中で同定することによって、ヒトにおけるメチル水銀の細胞内標的分子が明らかになるものと期待される。

文献

Miura, N. *et al.* (1999) Overexpression of L-glutamine:D-fructose-6-phosphate amidotransferase provides resistance to methylmercury in *Saccharomyces*

*cerevisiae*. FEBS Lett., 458, 215-218.  
 Naganuma, A. *et al.* (2000) GFAT as a target molecule of methylmercury toxicity in *Saccharomyces cerevisiae*. FASEB J., 14, 968-972.  
 Furuchi, T. *et al.* (2002) Overexpression of the ubiquitin-conjugating enzyme Cdc34 confers resistance to methylmercury in *Saccharomyces cerevisiae*. Mol. Pharmacol., 61, 738-741.  
 Hwang, G. W. *et al.* (2002) A ubiquitin-proteasome system is responsible for the protection of yeast and human cells against methylmercury. FASEB J., 16, 709-711.

# 細胞内の酸化還元状態と亜鉛の調節における チオネインとメタロチオネインの役割

米国 ハーバード医科大学 Wolfgang Maret

亜鉛は数千もの蛋白質の触媒作用や構造維持に必須である [1]。亜鉛を利用するためには、細胞の恒常性維持システムによって、適切なタイミングと適切な方法で亜鉛が全ての亜鉛蛋白質に供給される必要がある。最近の研究で、メタロチオネイン<sup>1</sup>とそのアポタンパクであるチオネイン<sup>2</sup>が、細胞内の亜鉛分布に重要な役割を担っていることが明らかになってきた。

真核生物では、ピコモルからナノモル濃度<sup>3</sup>の代謝的に活性な亜鉛濃度をコントロールするために、メタロチオネイン/チオネイン比をコントロールしている。亜鉛の存在する状態、あるいは存在しない状態で、システインをラベルする蛍光試薬を用いることにより、正常な生理的条件下で組織内のチオネインとメタロチオネインを区別し、またチオネインを検出できるようになった。このことにより研究は大きく進展した [2]。チオネインは細胞自身が作り出せる亜鉛結合因子で、ナノモル濃度の亜鉛で活性が阻害される酵素から亜鉛を奪い取ることが出来る [3]。エネルギー代謝、ミトコンドリアの呼吸、そして情報伝達においては、このような酵素の阻害と再活性化が起きている。メタロチオネイン-チオネイン-亜鉛-亜鉛供給物質-亜鉛受容物質の組み合わせは、これまで認識されていなかった亜鉛による生物学的な制御システムである。

亜鉛は生体内では通常2価のイオン( $Zn^{2+}$ )として存在し、亜鉛イオンが酸化還元を受けて変化することはないと考えられる。そのため、亜鉛が細胞内の物質に結合したり、そこから放出されるには、亜鉛の結合部位が酸化還元を受けて変化する仕組みが重要である。亜鉛の結合部位としては、亜鉛結合物質の分子内にある硫黄原子(SH基)が重要で、還元状態の硫黄原子は亜鉛を結合し、その部分が酸化されると亜鉛が放出される。ジスルフィドやS-nitrosothiolのような生物学的酸化剤はメタロチオネインから亜鉛を放出させる [4]。この場合、メタロチオネインの亜鉛-SH結合部分では、亜鉛ではなくSH基の方が酸化を受ける。この性質によって、メタロチオネインは酸化還元

蛋白質、言い換えると酸化還元センサーとして働らき、細胞内の酸化還元状態に依存して亜鉛の動きを調節している。亜鉛蛋白質を取り巻く環境を変化させることにより、亜鉛は代謝的に活性な状態と不活性な状態になる。

Zn-fingerと呼ばれる構造があり、遺伝子の発現調節に関与している。この場合も亜鉛と硫黄原子の結合を酸化還元的に調節することが重要な意味を持っている。また、必須微量元素の1つであるセレンも亜鉛-硫黄の結合に対して酸化還元的な影響を及ぼしうる。セレンは、セレノールと呼ばれる化学形をとりうるが、セレノールはグルタチオンの酸化還元力を介して、メタロチオネインやチオネインを酸化あるいは還元することができる。さらに、セレンはそれ自体がグルタチオンペルオキシダーゼ等の酵素の活性中心を構成して抗酸化的作用を持っているが、亜鉛の酸化還元的代謝を介して抗酸化機能を発揮している可能性も考えられる。つまり、セレンによって放出された亜鉛が、20個のシステイン<sup>4</sup>を分子内に持っているチオネインの誘導合成をもたらすものと考えられる。

我々の研究で、低濃度のセレンにメタロチオネインの酸化還元作用が認められたことから、亜鉛を放出あるいは結合させることが、セレンのガン抑制作用や抗炎症作用に深く関わっている可能性が示唆された。さらに、亜鉛とセレンという2つの必須微量元素が酸化的ストレスの関与するその他の病気にも関係している可能性も考えられる。

- [1] B. L. Vallee and K. H. Falchuk (1993) *Physiol. Rev.* 73, 79.
- [2] Y. Yang, W. Maret, and B. L. Vallee (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 5556.
- [3] W. Maret, C. Jacob, B. L. Vallee, and E. H. Fischer (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96, 1936.
- [4] W. Maret and B. L. Vallee (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 3478.
- [5] Y. Chen and W. Maret (2001) *Eur. J. Biochem.* 268, 2246

(以上、International Symposium on Bio-Trace Elements 2002の英文要旨の訳)

<sup>1</sup> メタロチオネイン: 金属結合蛋白質の一種。SH基を多く含み、亜鉛、水銀、カドミウム等の金属イオンを結合する働きがある。通常、亜鉛を結合していることが多い。「メタロ」とは金属の意。

<sup>2</sup> チオネイン: メタロチオネインから金属を除いたもの。

<sup>3</sup> ナノモル、ピコモル濃度: 10中に亜鉛が、10億分の65グラム溶けている濃度が1ナノモル濃度で、1兆分の65グラム溶けている濃度がピコモル濃度。

<sup>4</sup> システイン: メタロチオネインを構成するアミノ酸の一種。システインは分子内に1個のSH基を有し、金属イオン結合作用や還元的作用がある。

【解説】

Maret 博士の研究は、最も重要な必須微量元素の一つである亜鉛が細胞内でどの様にコントロールされて、細胞が機能するために働いているかを明らかにしようとするものである。生命活動の仕組みを明らかに

するこのような研究が進展することにより、病気の仕組なども明らかになり、治療法や新薬の開発につながる可能性がある。

(訳、脚注、解説、作図：瀬子義幸)

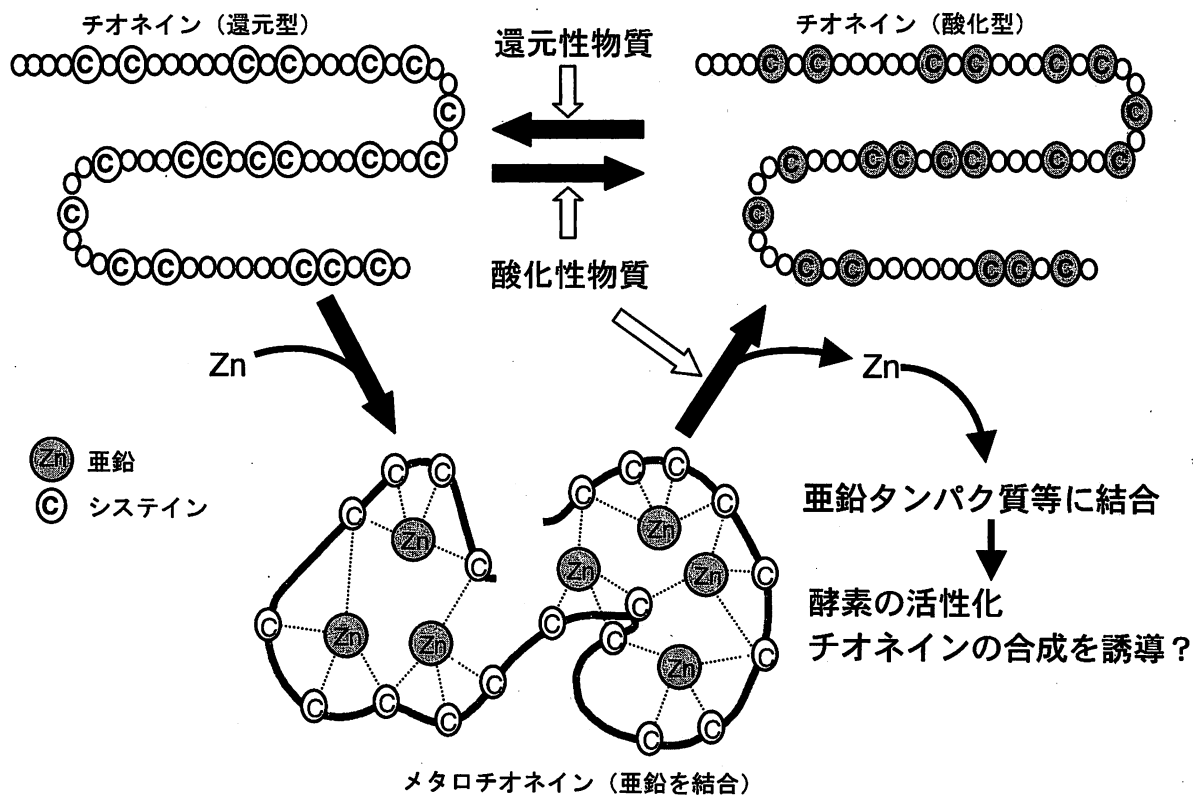


図 メタロチオネイン／チオネインの酸化と還元に伴う亜鉛の遊離と結合

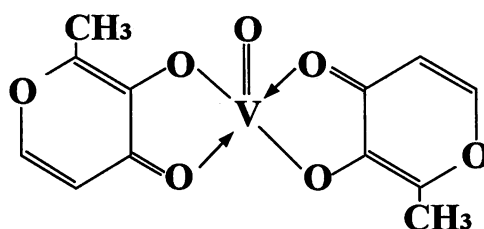
## バナジウムの生物学的影響：想定される作用機構

カナダ ブリティッシュコロンビア大学 John H. McNeill

バナジウムがインスリンと同様の作用を有することが知られているが、この研究は約 20 年前に行われた試験管内での研究に端を発している。例えば、無機バナジウムが骨格筋細胞のグルコース<sup>1</sup>の取り込みを増加させたり、脂肪の分解を減少させたりする。それに引き続いて、バナジウムが炭水化物や脂肪の代謝に関わる様々な酵素や代謝過程に影響することが報告されている。1985 年に、私たちの研究室では世界で初めて、飲料水に添加して糖尿病ラットに与えたバナジウム酸塩<sup>2</sup>（後には、Vanadyl<sup>3</sup>）が血糖値を正常レベルに低下させ、心臓と眼に現れる糖尿病の合併症を防ぐことを報告した。バナジウムのこの効果は、STZ ラット<sup>4</sup>、Zucker Fatty and Zucker Diabetic Fatty Rats<sup>5</sup>などの 1 型と 2 型<sup>6</sup>の糖尿病動物でも繰り返し確かめられた。

バナジウムは、グルコースの利用を増加させ、また肝臓でのグルコースの生成<sup>7</sup>を抑制することにより、血糖値を下げると考えられた。この機構を動物実験で証明するのは難しく、試験管内での実験データから類推してこの機構が考えられている。しかしながら最近我々は、バナジウムによって糖尿病ラットの骨格筋で Glut 4 遺伝子<sup>8</sup>の転写<sup>9</sup>が増加することを証明した。

この遺伝子の転写増加には、PI-3 リン酸化酵素<sup>10</sup>に依存した機構は関わっていない。また、バナジウムは protein phosphatase-1<sup>11</sup> 活性を増加させることにより、グリコーゲンの合成を生体内で増加させる。BMOV<sup>12</sup> という有機バナジウム化合物は、糖尿病ラットの肝臓で、PEPCK<sup>13</sup> や G-6-Phosphatase<sup>14</sup> の mRNA を正常化させる。これらの現象は、BMOV による血糖値の減少と相関している。人における研究でも、無機バナジウムは 1 型と 2 型の両方の糖尿病で効果を示しているが、その程度は動物実験ほど顕著ではない。たぶん、無機バナジウム化合物は効果が小さいからだと考えられる。効果の高い有機バナジウム化合物が合成され既に動物実験が行われているので、近い将来患者を用いた



BMOV: Bis(maltolato)oxovanadium(IV)  
構造式中のVがバナジウム。

<sup>1</sup> グルコース：糖の一種。ブドウ糖のこと。血糖値とは、血液中（血漿）のブドウ糖の濃度のこと。

<sup>2</sup> バナジウム酸塩：無機バナジウム化合物。例えば、メタバナジウム酸ナトリウム  $\text{NaVO}_3$  やバナジウム酸アンモニウム  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  がある。

<sup>3</sup> バナジウム：無機バナジウム化合物。例えば、硫酸バナジウム  $\text{VOSO}_4$  がある。

<sup>4</sup> STZ ラット：ストレプトゾトシン (STZ) を注射して膵臓を破壊することにより、インスリンが分泌されなくなり、糖尿病となったラット。

<sup>5</sup> Zucker Fatty and Zucker Diabetic Fatty Rats：突然変異で出来た遺伝性の糖尿病モデル動物。

<sup>6</sup> 1 型と 2 型：糖尿病には多種多様なタイプがあり、その分類については議論があるが、現在正式には 1 型と 2 型に分類されている（糖尿病の原因による分類）。これまでは、インスリン依存糖尿病とインスリン非依存糖尿病に大きく分類してきたが、これは患者の状態による分類。1 型はインスリン依存型糖尿病と、また 2 型はインスリン非依存型糖尿病と言い換えて大きな間違いはないようであるが、厳密には異なる。

<sup>7</sup> グルコースはグリコーゲンとして細胞内に蓄えることが出来る。このグリコーゲンを分解してグルコースを作り、エネルギー源として利用することが出来る。

<sup>8</sup> グルコース輸送に関係する遺伝子。この遺伝子によってグルコース輸送蛋白質が作られ、細胞内へのグルコースの取り込みが行われる。

<sup>9</sup> 遺伝子 (DNA) の情報が読みとられてメッセンジャーRNA (mRNA) が出来ること。mRNA にコピーされた遺伝情報に基づいてタンパク質が作られる。この場合、グルコース輸送蛋白質が増えて、グルコースの取り込みが増えると考えられる。通常は、細胞内に存在するグルコース輸送蛋白質が細胞膜に移動して、グルコースの細胞内への取り込みが促進するといわれている。

<sup>10</sup> PI-3 リン酸化酵素：インスリンが細胞表面に結合すると、細胞内の情報伝達経路が働き始め、最終的に細胞内にグルコースが取り込まれる。このときに重要なのが PI-3 リン酸化酵素で、この酵素によってグルコースの輸送が促進される。

<sup>11</sup> protein phosphatase-1: リン酸化蛋白質脱リン酸化酵素。リン酸が結合している蛋白質からリン酸を取り外す酵素のこと。この場合細胞内の情報伝達に関わっており、この酵素が働く結果としてグルコースから、その貯蔵物質グリコーゲンが合成される。

<sup>12</sup> BMOV: Bis(maltolato)oxovanadium (IV)。合成バナジウム化合物。無機バナジウムの数倍効果がある。

<sup>13</sup> PEPCK: phosphoenolpyruvate carboxynase ホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ。細胞内でのグルコースの生成に関わる酵素。

<sup>14</sup> G-6-Phosphatase: グルコースにリン酸が結合したグルコース-6-リン酸から、リン酸を取り外し、グルコースを生

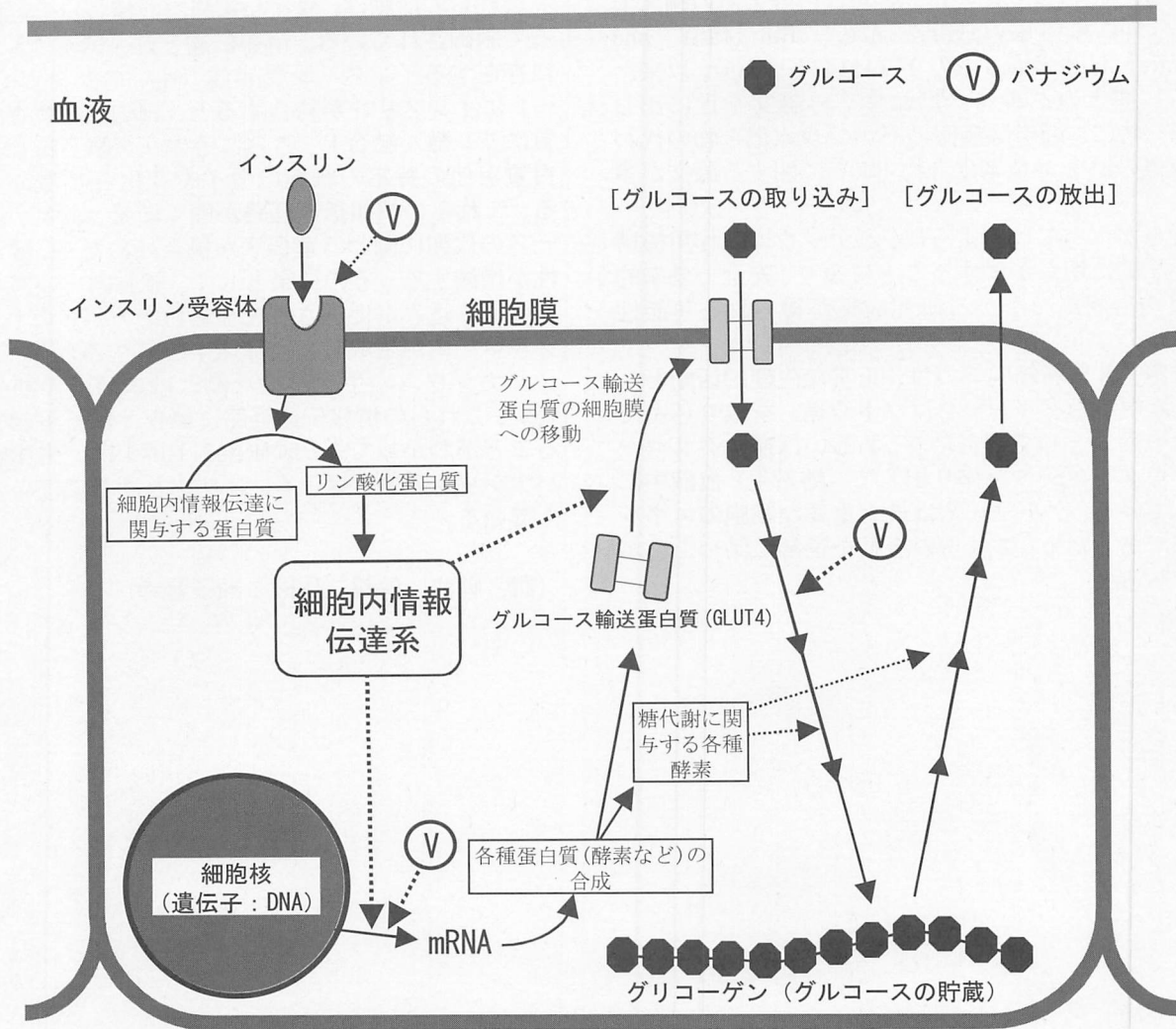


図 血糖調節の仕組み

血液から細胞内へのグルコースの取り込みと、細胞から血液へのグルコース放出は、様々な生化学的反応によってコントロールされている。バナジウムは、グルコース輸送蛋白質や糖代謝に関する酵素の遺伝子発現に影響を与える。

試験が行われるであろう。

生体内でバナジウムが効果を発揮するにはインスリンが存在する必要がある<sup>15</sup>。バナジウムはインスリンの効果を増強するもので、インスリンの代わりになるものではない。バナジウムの作用機構は十分に明らかになっていないが、他の血糖値降下剤とは明らかに異なるものである。バナジウムはインスリンの放出を増加させず、逆に増加しているインスリンのレベルを低下させる。最近では、インスリン依存性の情報伝達

機構に対するバナジウムの影響が研究されている。バナジウムの人に対する毒性は、まずは消化管に現れ、下痢や腹痛が起きる。長期の毒性は今のところ明らかにされていないが、1年間維持されたラットで明かな副作用は現れていない。バナジウム化合物は、単独あるいは他の薬と併用することにより、新たな糖尿病の治療薬となりうるであろう。

(以上、International Symposium on Bio-Trace Elements 2002の英文要旨の訳)

[解説]

バナジウムが糖尿病動物の高血糖に対して、血糖値を下げる効果のあることを報告した論文としては、Meyerovitch (1987)が知られているが、世界で最初

成する酵素。生成したグルコースは血液中に放出される。  
<sup>15</sup> 培養細胞を用いた試験管内の実験では、バナジウムがインスリンと同様の作用を示すが、生体内で働くときには試験管内とは違った働き方をしている可能性を考えている。

にこのことを報告したのは、McNeill 博士らの論文である (C.E. Heyliger, A.G. Tahiliani and J.H. McNeill. Science 227, 1474-1477, 1985)。以来、McNeill 博士のグループは数多くの論文を世に出している。特に、近年は無機のパナジウム化合物の代わりに有機のパナジウム化合物 BMOV に関する論文が多い。

博士らが行っているように、パナジウムの作用機構を生化学的に明らかにすることにより、安全で効率的な糖尿病治療につながる研究成果が得られる可能性がある。

肝細胞、骨格筋細胞等では、正常な生理的活動として、血液中からグルコース (ブドウ糖) を取り込んでグリコーゲンとして蓄えたり、あるいは逆にグリコーゲンからグルコースを作り出して (糖新生) 血液中に放出している。グルコースは最も重要な細胞のエネルギー源であるため、これらの活動を正常に保つことが重要である。

これらの活動は、様々な細胞内の情報伝達経路によって制御されている。情報伝達とは、例えば、細胞膜に存在するインスリン受容体 (インスリン-リセプター) にインスリンが結合すると、細胞内の特定の蛋白質にリン酸が結合し、さらにそのリン酸が結合した蛋白質が他の特定の細胞内分子を変化させることである。これらの情報伝達経路が働く結果として、グルコースの代謝に関わる遺伝子が働き始めたり、酵素の活性が増減する。その結果として、細胞内へのグルコースの取り込みが促進されて血糖値が下がったり、逆にグルコースが生成して血糖値が上昇するわけである。

パナジウムの生化学的な働きは未解明の部分が多いが、これらの情報伝達経路に働きかける可能性のあることがわかってきた。McNeill 博士は、生体内でのパナジウムの働きは、インスリンと同じではないと考えている。

(訳、脚注、解説、作図：瀬子義幸)

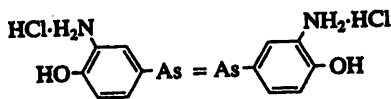


# インスリン様作用を示すバナジウムおよび亜鉛錯体

京都薬科大学代謝分析学教室 桜井 弘

## はじめに

金属元素を含む化合物を用いて病気を治療する試みの成功は、化学療法という新概念の形式を生むことになりました。1910年、エーリッヒ、泰、シュライベルにより発表されたサルバルサン606号は、現在でいうヒ素(半金属)-炭素結合を含む有機金属化合物です。



サルバルサン606  
(アルスフェナミン)

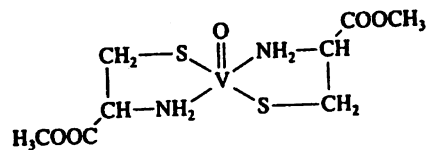
ヨーロッパの中世に生きたパラケルススが提唱した「金属による疾病の治療」という考え方はヨーロッパ諸国を中心に伝統的に受け継がれるとともに、その理念のグローバル化の中で、白金を含む抗ガン剤シスプラチン、金を含む抗リウマチ剤オーラノフィン、コバルトを含む抗貧血剤ビタミン B<sub>12</sub>、抗胃潰瘍剤としてアルミニウムを含むスクラルファートや亜鉛を含むポラプレジンクなどが開発され臨床的に用いられています。<sup>1)</sup> こうした金属の特徴を生かして医薬を創製する潮流の中で、著者らは糖尿病治療に金属錯体を用いる研究を行ってきました。ここではバナジウム研究の流れの中から生まれてきた、糖尿病を治療できるバナジウム錯体(バナジウムイオンと有機化合物との複合体)に続いて、最近研究が急がれている亜鉛錯体に関する新しい研究成果を紹介させていただきます。<sup>2, 3)</sup>

## 研究の動機—バナジウムの抗糖尿病作用

著者らは、21世紀には最大の病気となるであろうと言われていた糖尿病の治療薬の開発を目指し、15年前から研究をスタートさせました。当時は人では必須かどうか不明であった元素バナジウムに関心を持ち、哺乳動物の生体内での化学型や酸化状態を研究すると共に、生体内で安定な4価バナジウム(バナジル)の錯体を合成し、それらの化学構造を研究していました。

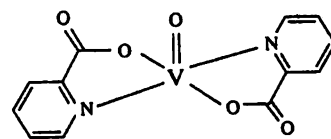
文献を読み進むうちに、バナジウムが細胞内の脂肪や糖代謝に関係していることを知りました。研究の初期は、インスリン様作用の評価系を確立するために大いに苦労しました。糖尿病の治療薬を開発するために、どの元素に注目すべきかを原点に戻って検討しました。ラットから採った脂肪細胞を用いて、グルコース

の取り込みと脂肪酸放出抑制を指標にインスリン様作用を調べることにしました。金属イオンをテストしたところ、水銀(II)、セレン(IV)、カドミウム(II)、バナジウム(III, IV)そして亜鉛(II)の順に作用が認められました。水銀(II)とカドミウム(II)は毒性元素であるため見合わせ、著者らのデータが生かせるバナジウム、とりわけ+4価のバナジルイオン(VO<sup>2+</sup>)を中心に研究を展開することにしました。<sup>2)</sup> バナジールシステインメチルエステルを膵臓でインスリン合成や分泌ができない1型実験糖尿病ラット(STZラット: ストレプトゾシン STZ を注射することにより作製)に一日一回経口投与すると血糖値が正常化出来ることを1990年に見出しました。<sup>4)</sup> この結果は、バナジル錯体を経口投与すると糖尿病が治療できることを示した世界初の例となりました。



バナジールシステインメチルエステル

この成果に勇気づけられて、バナジルの周りの配位原子(バナジウムに直接結合する原子)を様々に変えて多数のバナジル錯体を合成して、脂肪細胞を用いる評価系に続いて、1型やインスリン合成はできるが、各細胞のインスリンに対する感受性が低下している2型糖尿病モデル動物を用いる評価へと流れる一連の実験系を作製しました。現在までのところ、バナジールピコリン酸やその誘導体が将来の医薬品開発への夢をつないでいます。<sup>2, 5)</sup>



バナジールピコリン酸

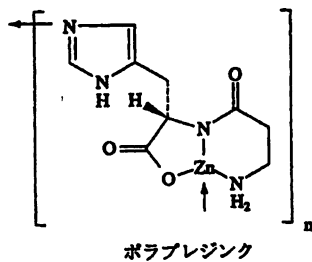
著者らより遅れてカナダの McNeill らのグループもバナジールマルトール錯体を飲料水に溶かして STZラットに与えると血糖値が低下することを報告しました。<sup>6)</sup>

バナジウムがなぜ糖尿病動物の血糖値を下げられるのかについても、研究を進めました。現在のところ、

バナジウムは各細胞のインスリン受容体に関する部位、グルコース輸送体そして細胞内のホスホジエステラーゼなどの酵素に作用して、グルコースを細胞内に取り込んでいる機構を提案しています。

### 亜鉛錯体への展開と錯体の合成

なぜバナジウム錯体が抗糖尿病作用を示すか、に関する研究を急ぐ中、バナジウムについてインスリン様活性の高かった亜鉛錯体に挑むことにしました。亜鉛錯体の一つに、すでに抗潰瘍薬として亜鉛(II)-カルノシン錯体(ポラプレジンク)がわが国で開発され用いられている実績があるため、亜鉛錯体は毒性の点では研究しやすい材料でもありました。



亜鉛(II)のインスリン様作用は、1980年にラットの脂肪細胞を用いた実験により証明されていました。50%致死量に近い亜鉛(II)を腹腔内もしくは経口的に投与しますと、1型や2型の実験糖尿病動物の血糖値を短時間ながら低下させることも見出されました(1992-2001)。<sup>3, 7)</sup>しかし、合成した亜鉛錯体に関する研究は全く見られませんでした。

金属イオンを配位子と結合させ錯体にすると電荷が0になる場合があります、油に溶ける性質が増大します。

つまり、イオンの時よりも、細胞や組織への移行性が高くなり、強い生理作用が期待されます。また、インスリン様作用の場合については、もし錯体それ自身が作用に関係するなら錯体の安定性が作用を増大させるための因子の一つになりうると思います。

亜鉛錯体合成の理念として、(1) 低毒性の配位子、アミノ酸やその誘導体あるいは生体類似化合物を用いる、(2) 電荷のある錯体とない錯体を比較する、(3) 錯体の安定度定数を比較するなど焦点をあてて、バナジウム錯体と同様に、様々な配位様式を持つ錯体をデザインすることにしました。<sup>7)</sup>

### 亜鉛錯体の構造とインスリン様作用の関係

亜鉛(II)イオンのまわりに4個の酸素原子が結合している構造をとると考えていました亜鉛(II)-マルトール(mal)錯体はX線構造解析法により $t\text{-[Zn(mal)}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{[Zn(mal)}_2(\text{H}_2\text{O})]\cdot(\text{H}_2\text{O})_2$ のような珍しい構造をとっていることが分かりました(図1(a))。<sup>8)</sup>1個の亜鉛(II)の周りには2分子のマルトールと2分子の水がトランス位に配位し、8面体構造を形成し、もう1個の亜鉛(II)には2分子のマルトールと1分子の水とが結合し5配位ピラミッド構造を形成しています。

また $\text{Zn}(\text{N}_2\text{O}_2)$ 配位構造をとると考えていました亜鉛(II)-6-メチルピコリン酸(6mpa)錯体 $[\text{Zn}(\text{6mpa})_2(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ は歪んだ三方両錐体構造で存在し(図1(b))、亜鉛(II)は平面を構成する3原子の酸素がつくる平面内にあり、窒素原子は軸方向から結合していることが分かりました。<sup>9)</sup>

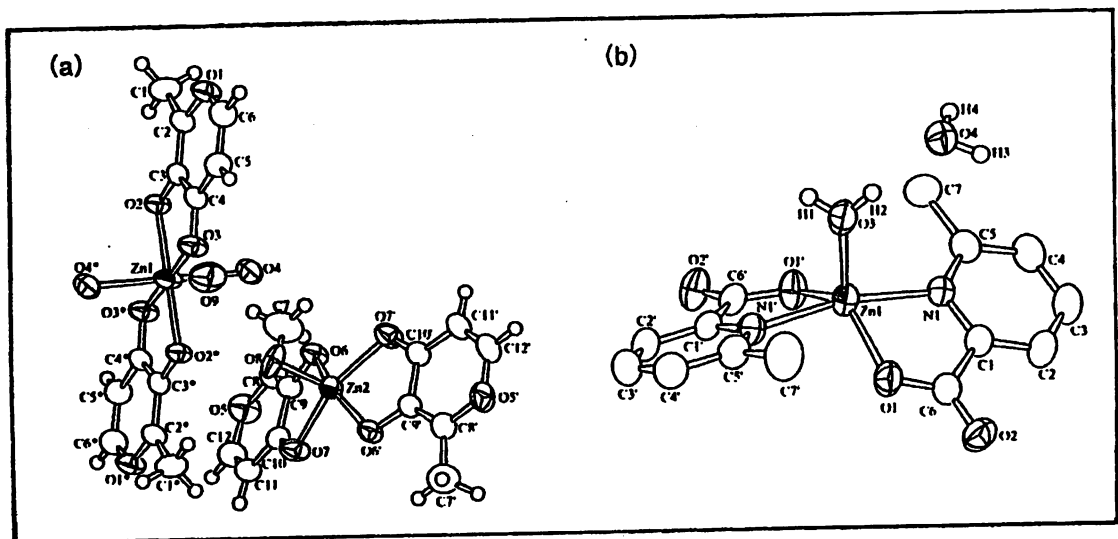


図1 Zn(mal)<sub>2</sub>錯体(a)とZn(6mpa)<sub>2</sub>錯体(b)の三次元構造

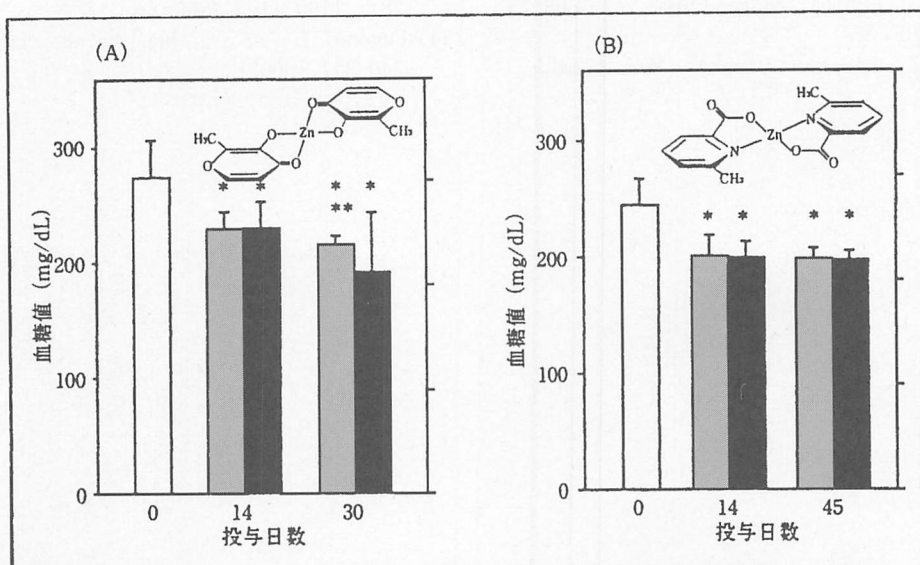


図2 GKラットに(A)Zn(mal)<sub>2</sub>錯体及び(B)Zn(6mpa)<sub>2</sub>錯体を連続投与した後の血糖値の変化

■腹腔内投与；■経口投与．有意差\*， $P < 0.01$  vs. 対照群；\*\*， $P < 0.01$  vs. 14日投与群．

合成した亜鉛(II)錯体のインスリン様活性を評価すると共に錯体の安定度定数を測定し、構造活性相関を調べました。種々の配位様式をもつ亜鉛(II)錯体の全安定度定数 ( $\log \beta$ ) を調べたところ、 $\log \beta$  が 11.5 以下の錯体が強いインスリン様活性を示すことがわかり、活性発現には錯体の配位様式や電荷よりもむしろ錯体の水溶液中での安定性が関係していると考えられました。

#### 亜鉛錯体の血糖降下作用

インスリン様活性が高い亜鉛(II)錯体を選び、実験糖尿病動物に投与して血糖値が低下するかどうかをテストしました。亜鉛錯体を1型糖尿病モデルであるSTZ-ラットに投与しましたが、多くのラットが死亡しました。STZ-ラットでは正常ラットに比べて亜鉛(II)の体内吸収率が3倍にも増大し、作用濃度域が狭くなり毒性が発現しやすくなったことが分かりました。そこで、2型糖尿病の肥満型モデルであるKK-A<sup>y</sup>マウスに錯体を投与しました。1日1回亜鉛(II)として3mg (46.2  $\mu\text{mol}$ )/kg体重の割合でZn(mal)<sub>2</sub>を腹腔内に投与すると、翌日から徐々に血糖値が低下して、一週間後にはほぼ正常の血糖値を示しました。<sup>10)</sup> この間に体重の減少もなく、見掛け上の毒性は見られませんでした。2週間錯体を投与した後に、糖負荷試験(高濃度のグルコースを与えて、経時的に血糖値を測定する)をしましたところ、耐糖能も改善されていました。血糖値の低下のみならず、糖化ヘモグロビン(HbA<sub>1c</sub>)量も低下し、糖尿病は治癒されていることが分かりました。

さらに、経口投与で有効性を示すかどうかを検討しました。遺伝的に糖尿病を発病するGKラットにZn(mal)<sub>2</sub>やZn(6mpa)<sub>2</sub>錯体を経口投与したところ、血

糖値は有意に降下しました(図2)。この成果は、亜鉛錯体が経口投与により有効性を示した世界初の例となりました。<sup>11)</sup>

このように亜鉛錯体は動物の2型糖尿病を改善できることが分かってきたため、わが国の中高齢者に多発する2型糖尿病の治療薬として期待されます。

#### おわりに

動物実験による研究結果から、1型糖尿病の治療にはバナジウム錯体が、そして2型糖尿病治療剤として亜鉛錯体が有効であろうと解説をしました。今後は、これらの成果を基礎に、大動物やヒトへのデータを蓄積していくことが、将来への医薬品開発へとつながっていくと思われます。

ここに紹介した成果は、大阪市立大学 名誉教授小嶋良種教授のグループと著者のグループとの共同研究によるものであります。

#### 文献

- 1) 桜井 弘、“新版 錯体化学-基礎と最近の展開”基礎錯体工学研究会編、講談社サイエンティフィック、東京、2002、pp.123-127.
- 2) Sakurai, H., *The Chem. Rec.*, 2, 237-248 (2002).
- 3) Sakurai, H. *et al.*, *Coord. Chem. Rev.*, 226, 187-198 (2002).
- 4) Sakurai, H. *et al.*, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 8, 193-200 (1990).
- 5) Sakurai, H. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 214, 1095-1101 (1995).
- 6) McNeill, J.H. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 35, 1489-1491 (1992).
- 7) 桜井 弘、*化学*, 57 (4), 20-24 (2002).
- 8) Yoshikawa, Y. *et al.*, *Chem. Lett.*, 874-875 (2002).

- 9) Yoshikawa, *et al.*, J. Biol. Inorg. Chem., 7, 68-73 (2002).  
10) Yoshikawa, *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 281, 1190-1193 (2002).  
11) Fugono, J., *et al.*, Drug Metab. Pharmacokinet., 17, 340-347 (2002).

## Ⅱ 公開講座

### 【第1部】

生体微量元素バナジウムと糖尿病

(2002年11月2日)



# 生体微量元素とは何か？－健康維持から環境ホルモン作用まで－

山梨県環境科学研究所 瀬子義幸

## はじめに

生体微量元素とは：私たちの体は、様々な元素から成り立っている。体の約 65%は水分であるが、水は酸素と水素がら出来ており、その重さの大部分は酸素が占めているので、私たちの体の半分以上は酸素によって構成されていることになる。体から水を除いた残りの大半は炭素で占められている。骨を作り上げているのは、主にカルシウムとリンである。これらの元素も含めて、自然界には約 100 種類の元素が存在するが（表 1、少数の人工的に作られてた元素も含まれる）、そのほとんどは量の多い少ないはあるが体の中に含まれていると言われている。

体に含まれる元素（表 2）のうち、鉄および鉄より量の少ないものを「生体微量元素」と呼んでいる。体重 70kg の人の場合、約 4.2g の鉄を持っていると言われているので、4.2 g より少ない元素は生体微量元素と言うことになる。亜鉛、銅、マンガン、コバルト、セレン、水銀、カドミウムなど様々な種類がある。存在量は微量でも、健康にとって重要な意味を持っているものが多い。

## 必須微量元素

生体微量元素のうち、人や動物の生存や健康維持のために不可欠な元素を「必須微量元素」と呼ぶ（金属元素が多いので、「必須微量元素」と呼ぶこともある。また、不可欠ではなくとも通常の条件下で健康及び最良の状態を得るために必要とされる元素を必須微量元素とする考え方もある）。鉄、亜鉛、銅、マンガン、コバルト、セレンなどは必須微量元素である。これらの元素の場合、摂取量あるいは体内量が少なくなると、欠乏症として様々な健康障害が起きる（表 3）。一方、水銀、カドミウム等は、人の健康維持に必要ではないと考えられているため非必須微量元素とも呼ばれる。これらの元素は、量が多くなると毒性が問題となる。例えば、水俣病は水銀による環境汚染がもたらした公

害病の 1 つである。勿論、必須微量元素でも摂取量や体内量が多くなると毒性が問題となる。フッ素はおそらく必須微量元素であろうと考えられているが、毒性が問題となることも多い元素である。

必須微量元素は、一般によく知られている栄養素としてのミネラルの一部であるが、ミネラル＝生体微量元素ではない。カルシウムは代表的なミネラルの一種であるが、量が多いため生体微量元素とは呼ばない。また、水銀やカドミウムは栄養素ではないため、生体微量元素ではあるが、栄養素としてのミネラルには含まれない。

生体微量元素が必須であるか否かは、様々な研究の結果わかってきたことであるが、研究が不十分で、必須性が確定していないものもある。実験動物では必須性が提唱されているが、人では必須か否かが不明の元素もある。実験動物の場合は、人工的に作った生体微量元素の欠乏食で飼育する実験の結果から、必須性が提唱されている場合が多い。中には、カドミウムや鉛と言った有害性が問題となることの多い元素が必須微量元素であるとの説もあるが、一般的には認められていない。

## 必須微量元素の働き

体に多く含まれる元素は、体を形作る材料として使われる。カルシウムは骨を作り体を支えている。皮膚は、蛋白質、脂肪、水分が主な成分であるが、これらは、炭素、酸素、水素、窒素、硫黄、リンが主な構成元素である。生体微量元素は体を構成する材料としてではなく、生体内の化学反応を触媒したりコントロールするために使われる。私たちが生きていることの全てが、生体内での化学反応の結果であるといっても過言ではない。食物を食べて消化すること、ブドウ糖（グルコース）を細胞内で酸化して筋肉等が利用できるエネルギーとすること、細胞が分裂するときに遺伝子が複製される現象、細胞内で様々な情報が伝達される現

表1 元素の種類（周期律表）

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
1	H																	He	1
2	Li	Be											B	C	N	O	F	Ne	2
3	Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar	3
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	4
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	5
6	Cs	Ba	L	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn	6
7	Fr	Ra	A																
		L	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Ru	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu		
		A	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr		

表2 人体中の元素量

分類	元素名	元素記号	必須性		体内量(g)*
			人	動物	
多量元素	酸素	O	○	○	43,000
	炭素	C	○	○	16,000
	水素	H	○	○	7,000
	窒素	N	○	○	1,800
	カルシウム	Ca	○	○	1,000
	リン	P	○	○	780
少量元素	硫黄	S	○	○	140
	カリウム	K	○	○	140
	ナトリウム	Na	○	○	100
	塩素	Cl	○	○	95
	マグネシウム	Mg	○	○	19
	ケイ素	Si		○	18
	微量元素	鉄	Fe	○	○
フッ素		F		○	2.6
亜鉛		Zn	○	○	2.3
ストロンチウム		Sr		○	0.32
ルビジウム		Rb		?	0.32
臭素		Br			0.20
鉛		Pb		?	0.12
銅		Cu	○	○	0.072
アルミニウム		Al		?	0.061
カドミウム		Cd		?	0.050
バリウム		Ba			0.022
バナジウム		V		○	0.018
ヒ素		As		○	0.018
錫		Sn		○	< 0.0170
マンガン		Mn	○	○	0.012
ヨウ素		I	○	○	0.013
セレン		Se	○	○	0.013
水銀		Hg			0.013
ニッケル		Ni		○	0.010
モリブデン		Mo	○	○	< 0.0093
クロム		Cr	○	○	< 0.0018
コバルト	Co	○	○	0.0015	

\*(ICRP, 1975) 体重70kgの「基準人」に含まれるおおよその量

○：必須と考えられているもの

？：必須であるとの報告・説があるが、研究が不十分なもの

象等々、全て化学反応である。生体内の化学反応は多くの場合、酵素が触媒となって効率よく進むが、生体微量元素の多くは、酵素の中に取り込まれて化学反応を効率よく進めるのに役立っている。また、酵素には取り込まれないが、生体内の化学反応の補助因子として働く生体微量元素もある。さらに、酵素以外の蛋白質に取り込まれて、蛋白質の構造を適切に保ち、蛋白質が正常に機能するために役立っている生体微量元素もある。元素の種類が異なると、取り込まれて働く蛋白質や補助因子として働く化学反応が異なるため、

微量元素の役割もそれぞれ違ってくる。

生体微量元素は主に食物として体に取り込まれ、腸で吸収された後、血液を介して細胞に運ばれる。食物中の微量元素量が必要量より少ないと欠乏症が起きる(表3)。鉄の欠乏による貧血、亜鉛欠乏による味覚障害などは一般的によく知られている。その他、いろいろな欠乏症が起こりうるが、特殊な場合のみ起きる欠乏症もある。例えば、メンケス病は腸での銅の吸収が正常に行われない遺伝的な疾患で、銅の入った注射液を注射することにより改善される。完全静脈栄養といって消化管から食物を摂取できない患者が、点滴で栄養成分を体に取り込まなければならぬケースがある。この場合、点滴液の中には生きるために必要な栄養素が全て入っていないけれども、過去には必須微量元素の量が少なく欠乏症に陥った歴史がある。現在は、必須微量元素の重要性が認識され欠乏症が起きることは少なくなっている。

#### 生体微量元素の毒性

通常は体内量が微量でも、食物、空気、水から体に取り込まれる量が増えることによって、悪影響が出てくることは全ての化学物質についていえることである。生体微量元素も例外ではなく、体内に取り込まれる量が過剰になれば全て毒性を発揮する。中でも重金属環境汚染として大きな社会問題にもなったのは、水俣病を引き起こした水銀(正確にはメチル水銀)とイタイイタイ病の原因と考えられているカドミウムであろう。

環境汚染物質としての生体微量元素：メチル水銀は、工場排水に含まれていたものが食物連鎖によって魚に蓄積し、それを食べた人々に悲惨な状況をもたらした。カドミウムは、鉱山の排水中に高濃度に含まれていたものが農耕地に流れ、農作物あるいは水そのものから体に多量に取り込まれたと言われている。水俣病もイタイイタイ病も多く人々を苦しめた。

現在の日本では、これら公害病を引き起こしたほどの高濃度の環境汚染はないと思われるが、食物中には水銀もカドミウムも含まれており、高感度の分析機器を用いて測定してみると、全ての人の毛髪や血液からも水銀やカドミウムなどが検出される。

ほとんどの場合、食物中に含まれる水銀やカドミウムは、人為的な環境汚染によるものではなく、自然界に存在するものが食物に取り込まれたものと考えられる。水銀は食物連鎖によって、海水中に極微量含ま



れていたものが魚に濃縮される。特に大型魚類や大型海洋哺乳類を調べてみると、比較的高い濃度の水銀が検出される。元々土壌中のカドミウム濃度の比較的高い地域では、農作物のカドミウム濃度はそれ以外の地域のものより高くなる傾向がある。

通常、私たちの血液や毛髪から検出される水銀やカドミウムの濃度は、水俣病やイタイイタイ病の患者と比べると低いため、私たちがこれらの中毒症になる心配はない。しかし、中毒症といわれるような重大な健康障害はないものの、よく調べると何らかの影響があるのではないかと疑われており、現在世界的にこの問題が研究されている。特に、胎児、乳児への影響の有無に注目している。

**環境ホルモンとしての微量元素：**世界自然保護基金(WWF)や環境省がリストアップした外因性内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)の疑いがある物質の中に、水銀、カドミウム、鉛、トリブチル錫があげられている。最近、WWFのリストをチェックしたところ、ヒ素も入っていた。これらの生体微量元素の中でも、最も注目されているのが錫化合物であるトリブチル錫である。

トリブチル錫は、船底塗料への添加剤、漁網防腐剤

としてかつて用いられていた化学物質である。錫原子にアルキル基が結合した有機錫化合物と呼ばれるもので、缶詰のブリキに使われている無機の錫とは異なる化合物である。トリブチル錫は1 ng/L(1 ngは1グラムの10億分の1)という極低濃度でマキガイの一種イボニシのメスにペニスを誘導する(オス化する)という異変を引き起こすことが明らかにされている。1990年から1996年にかけて、日本沿岸の97地点で野生のイボニシを調べた研究では、94地点でイボニシのオス化が観察され、オス化していた割合はほとんどの地点で100%あるいはほぼ100%であったという(堀口1998)。人に対する影響は不明である。

水銀原子にメチル基が結合したメチル水銀(有機水銀)は、母胎が暴露されたときに、母体自身には大きな影響が現れない状況で、胎児への影響が強く現れることがわかっている。胎児性水俣病と呼ばれるのがそれである。また、実験動物でも、胎児の奇形が現れる。胎児への影響が強く現れると言うことで、環境ホルモンの疑いのある物質としてリストアップされているものと思われる。

**遺伝性疾患：**ウィルソン病と呼ばれる銅蓄積症がある。遺伝性の疾患で、肝臓に高濃度の銅が蓄積し、肝

表3 微量元素の有効性と有害性

元素名	有効性		有害性	
	欠乏症	主な働き	過剰症	主な作用
鉄(Fe)	貧血	酸素の運搬(ヘモグロビン)、呼吸酵素を含む各種酵素の活性中心	ヘモクロマトーシス(鉄過剰症)、鉄中毒	活性酸素生成
フッ素(F)	(虫歯)		斑状歯、骨病変	
亜鉛(Zn)	味覚障害、脱毛症、矮小発育症、腸性肢端皮膚炎	各種酵素の活性中心	発熱	
鉛(Pb)			脳症状、貧血	酵素活性阻害
銅(Cu)	貧血、心不全、メンケス病	各種酵素の活性中心、活性酸素消去	ウィルソン病、発熱、接触性皮膚炎	活性酸素生成、蛋白質構造変化?
アルミニウム(Al)			透析脳症、アルツハイマー病?	神経細胞の変化
カドミウム(Cd)			イタイイタイ病	腎毒性
バナジウム(V)	成長阻害*	不明(コレステロール代謝、糖代謝?)	肺毒性	Na, K-ATPase阻害、活性酸素生成?
ヒ素(As)	成長阻害*		癌、皮膚炎	
錫(Sn)	成長阻害*		肝障害、イボニシのオス化(トリブチル錫)	カルシウム代謝異常、ホルモン攪乱作用?
マンガン(Mn)	生殖機能低下、骨発育不全	各種酵素の活性中心、骨格形成、ミニン合成	中枢神経障害	
ヨウ素(I)	甲状腺機能障害、甲状腺腫	甲状腺ホルモンの構成因子	甲状腺腫	
セレン(Se)	克山病、心筋症、白筋症(家畜)	活性酸素消去、細胞内酸化還元状態調節、重金属類の毒性軽減	こん倒病・アルカリ病、脱毛、爪の変形と脱落	活性酸素生成? SH基の酸化
水銀(Hg)			メチル水銀中毒(水俣病)、蒸気水銀中毒	神経細胞分裂阻害、蛋白質修飾作用
ニッケル(Ni)	生殖障害、肝・腎機能低下		癌	
モリブデン(Mo)	成長阻害*	酵素の活性中心(キサントキシンオキシダーゼ)		
クロム(Cr)	耐糖能低下、成長阻害	糖代謝に関係	鼻中隔穿孔、接触性皮膚炎	
コバルト(Co)	貧血	ビタミンB12構成要素	甲状腺疾患、斑状歯	

成長阻害\*：実験動物での結果

障害、中枢神経障害などが起きる。銅によって生成する活性酸素が障害の原因であると考えられている。銅の摂取量を少なくしたり、体内から銅を排泄する薬物療法などが行われる。最近、銅の輸送に関わる蛋白質の異常が原因であることが分子生物学的研究で明らかになっている。

**鉄過剰症**：ヘモクロマトーシスと呼ばれる鉄蓄積症がある。原因は様々であるが、過剰に蓄積した鉄による活性酸素生成が障害の直接の原因であると考えられる。鉄は重要な必須微量元素であるが、イオンの形で存在すると活性酸素を作りやすい。それを防ぐために、細胞内ではフェリチンと呼ばれる蛋白質で鉄イオンを取り囲んで肝臓等に貯蔵しておくが、過剰に蓄積すると障害が生じる。鉄蓄積の原因としては、腸管での鉄吸収率の過剰、輸血による鉄の蓄積、溶血性貧血による鉄の蓄積、食物からの鉄摂取量の過剰などがある。鉄が欠乏すると腸管での鉄の吸収率が増加して不足分を補うことが出来るが、過剰の鉄が蓄積した場合に鉄を積極的に体外に排泄する生理的な機構がないため、鉄蓄積症に陥ることがある。

### 生体微量元素の相互作用

生体微量元素同士がお互いの毒性、生理作用、体内分布等に影響を与えることを、生体微量元素の相互作用と呼んでいる。

**メタロチオネインを介した相互作用**：あらかじめ毒性が出ない少量の亜鉛やカドミウムを実験動物に投与しておく、その後投与した毒性量のカドミウムの毒性が出ないという現象がある。あらかじめ投与した亜鉛やカドミウムが細胞内にメタロチオネインと呼ばれる金属結合蛋白質を増やした結果、このような現象が起きると考えられている。メタロチオネインは水銀（無機水銀）やカドミウムを強固に結合する作用がある。その結果、標的部位（金属の毒性が発揮される細胞内の部位）を防護していると考えられている。最近の研究では、メタロチオネインは金属の毒性だけではなく、活性酸素や各種の化学物質から細胞を防護

する働きも持っていることが明らかになっている。

**毒をもって毒を制す（セレンによる重金属類の毒性軽減）**：セレンそのものは重要な必須微量元素であるが、過剰に摂取したときには毒性も発揮する。しかし、毒性量のセレンが、他の重金属の毒性を抑制し、それ自身の毒性も出ないと言う面白い現象がある。例えば、毒性量の水銀を注射された実験動物は体重が減少し、時には死に至る。しかし、同時に毒性量のセレンを注射すると水銀の毒性もセレンの毒性も現れず、実験動物は正常の動物と同じように成長する。セレンは、水銀の他にカドミウムやヒ素等の毒性も打ち消す作用を持っている。

### 生体微量元素の摂取量

体内の生体微量元素量を決定する要因は様々であるが、通常は食物に含まれる生体微量元素量（濃度）によって決まる。そして、食物中の生体微量元素濃度は食物としての動植物が生育した環境に依存している。例えば、土壌中のセレンが少ない地域でとれた小麦にはセレンが少ない。食物の流通が盛んでなかった昔は、地元でとれた農作物を食べていたため、その地域の土壌の生体微量元素が少ない場合は欠乏症が起きることがあった。現在は、特に日本では、食物の流通が盛んであるため、このようなことは少ない。また、食物によって、含まれる微量元素の濃度はそれぞれ異なるため、摂取する食物の種類に偏りがあると、生体微量元素の摂取量に偏りが起きる可能性がある。亜鉛欠乏による味覚障害は、食物摂取の偏りが原因であるとも言われている。

**水銀と魚の摂取量**：食品の中でも魚（特にマグロや赤身の大型魚）は、他の食品と比較すると水銀濃度が高い。そのため、魚を沢山食べる人の毛髪中の水銀量は高いことが知られている。過去の研究で、マグロを多食する寿司職人やマグロ漁船の船員の毛髪中水銀濃度が一般の人より高いことが報告されている。我々も山梨県内で採取した頭髪に含まれる水銀を測定したところ、通常はせいぜい数 $\mu\text{g/g}$ 程度（1 $\mu\text{g/g}$ 以



写真1 サプリメント販売店の店内の一部  
(ニューヨーク)

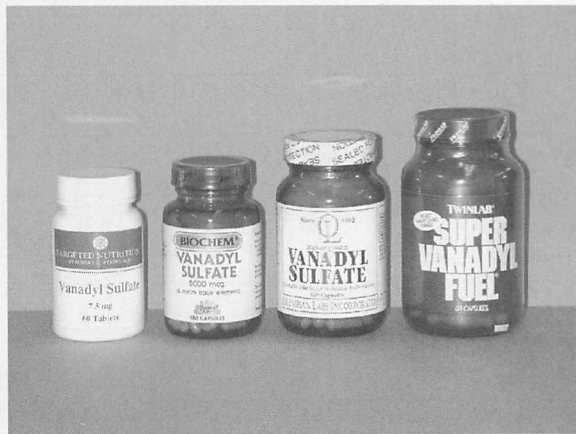


写真2 米国で市販されていたバナジウムを含む錠剤

下の方も多い)の濃度であるのに対し、一人だけ 20  $\mu$ g/g と高い方がいた。話を聞いてみると友人の寿司店に頻繁に通い、自宅での食事でも魚が多いとのことであった。このように書くと、魚を食べると健康によくないイメージがもたれてしまうかもしれないが、魚には健康によいと考えられる成分(例えばDHA)も含まれているので、総合的に考えると魚を食べることが健康に悪いとはいえない。著者の知り合いの水銀の研究者は、むしろ、毛髪中水銀濃度は魚摂取の指標となり、毛髪中水銀濃度が高い方が健康度が高い可能性があるとの仮説を持っている。また、マグロの場合は水銀濃度が比較的高いが、同時にセレンも比較的多く含まれている。前述したように、セレンは必須微量元素で生体内で生じた活性酸素を消去する酵素に含まれているほか、水銀の毒性を抑制することがわかっている。マグロに含まれているセレンには水銀の毒性を抑制する働きがあると考えられている。

### 生体微量元素といわゆる健康食品

必須微量元素は健康維持に重要な栄養素であることが一般の方々にも知られるようになってきている。過去の研究成果の中には、「微量元素が癌、老化、心疾患、重金属の毒性を予防する」、「微量元素が糖尿病

に効く」と提唱するものもあり、一般の人々には魅力的に聞こえる。これらの情報自体は嘘ではない場合が多いが、動物実験の結果のみであったり、実際は単純な結論を出すことは出来ない場合もある。また、多くの場合、条件付の結論である。そのため、根拠を調べてみないと、一般の人々にどの程度有用な情報であるかは判断できない。しかし、これらの情報が断片的に伝えられ、一般の方々が信じ込んでいる場合もある。

現在の日本では、通常の人がバランスのとれた食生活をしていれば欠乏症になることはほとんどないと考えられる。しかし、中には亜鉛のように食事のバランスが悪く軽い欠乏状態になる人もいるかもしれない。鉄欠乏性貧血は実際に患者が現在でもいて、治療薬として鉄剤が処方される。そのため、生体微量元素を補うことが健康維持に有効な場合があることは事実である。

このような状況の中で、ビタミン剤と同様に必須微量元素を含む錠剤がサプリメントとして日本でも市販されるようになってきている。米国では日本より以前から、生体微量元素の錠剤が市販されており、種類も多く一般の人々が簡単に購入できる(写真1)。後で述べる富士山の水に多く含まれるバナジウムも、錠剤として市販されている(写真2)。

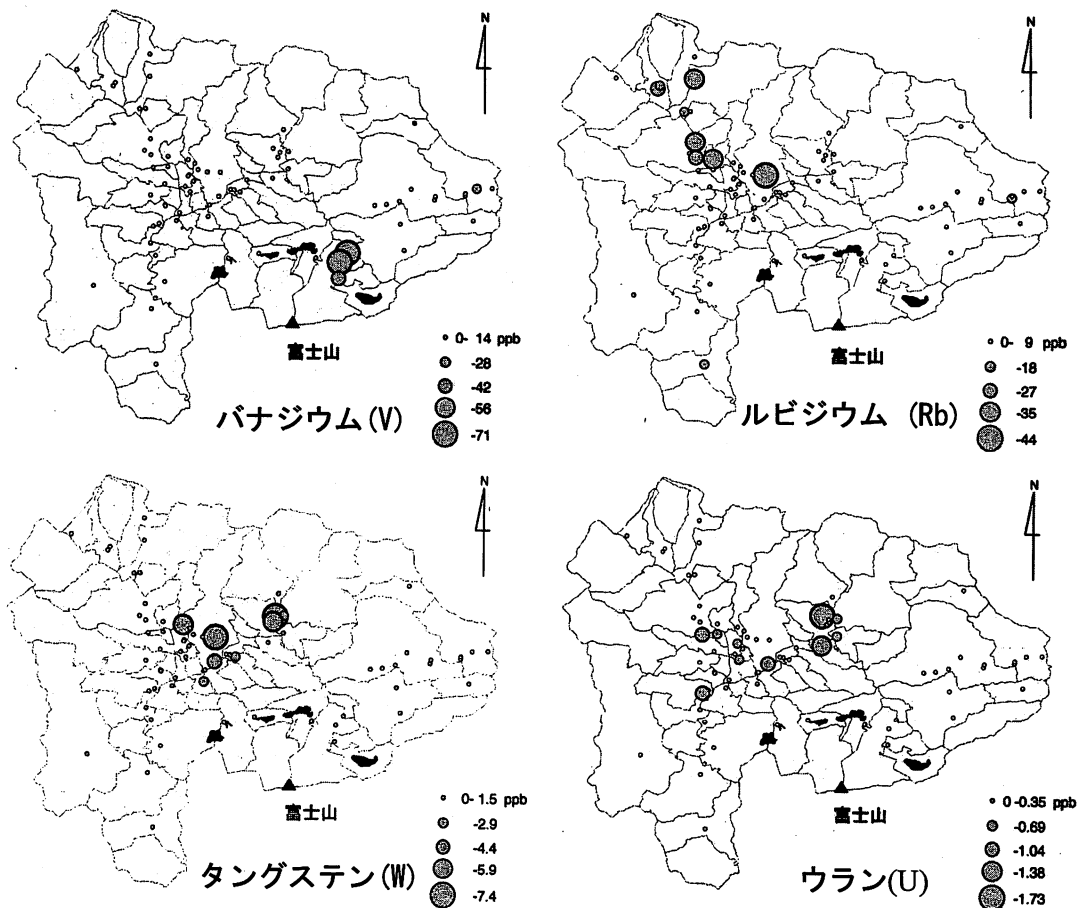


図1 山梨県内の地下水中生体微量元素濃度の地域差(瀬子ほか1999年)  
ppb: 1リットルに1 $\mu$ g含まれる場合1ppbとなる(1 $\mu$ gは1グラムの100万分の1)。

必須微量元素の欠乏に陥っている人がその元素を含む錠剤を摂取すれば、健康増進につながると考えられる。問題は微量元素の錠剤を摂取しようとする人が欠乏に陥っているか否かであり、それは医師が診断すべきことで、必要ならば微量元素を含む薬が処方される。

錠剤としても販売されているバナジウムは、動物実験では必須微量元素の可能性が提唱されているが、人ではバナジウムの欠乏症は報告されておらず、必須元素であるか否かは不明である。バナジウムの場合、糖尿病治療薬としての摂取も想定されるが、高血糖の治療効果を期待する場合、かなりの量が必要である。近年、医師の監督下で行われた臨床実験では1日100mg以上のバナジウムが投与されている(本報告書のp.28参照)。写真2の錠剤の場合、1日に1~4錠を摂取するように指示されているが、バナジウム量としては1.5~5mgとなる。このようなバナジウム摂取量の糖尿病治療効果は証明されていない。人で証明されていない効能を記載した場合は法律に抵触することになるため、バナジウムの錠剤の瓶には「糖尿病に効く」とは書かれていない。また、証明されていないにもかかわらず効能があるようなイメージを一般の人々に与える宣伝方法も、日本では薬事法に抵触すると判断される。

一方過去には、生体微量元素セレンのサプリメント錠剤に、記載されている量の約200倍のセレンが含まれていて、これを飲み続けた人がセレン中毒になり、頭髪や爪が脱落した事例がある。製品の安全管理も必要である。

### 山梨県の地下水に含まれる生体微量元素

我々は、山梨県の地下水について微量元素濃度を測定し、バナジウム、ルビジウム、ウラン、タングステン濃度に地域差のあることを明らかにした(図1、瀬子ほか1998、1999年)。このうち、バナジウムについては、1968年にすでに岡部らによって、富士山の溶岩に由来するバナジウムが水に多く含まれることが初めて報告され、その後多くの研究がある。我々の調査でも、山梨県内でも富士北麓の地下水にバナジウムが多く含まれることが確認された。さらに、富士北麓周辺を詳細に調査した結果、地下水中のバナジウムが多い地域は、富士山の溶岩が到達している場所とほぼ一致していることも明らかになった(Seko *et al.* 2003)。また、富士北麓の地下水については、バナジウム以外にフッ素が多いことなども明らかになってきている(Seko *et al.* 2003)。

バナジウムは、培養細胞を用いた研究から、インスリンと同様の作用を持つことが証明され、また、糖尿病動物に投与すると、高血糖を治療できることが報告されている(Heyliger *et al.* 1985, Meyerovitch *et al.* 1987)。そのため、バナジウムを多く含む富士山の地下水を飲むことによって、糖尿病の治療が出来るのではないかと期待されている。果たしてそれが可能かどうかについて、我々は情報収集と研究を行っている

(丁ほか2000; Ding *et al.* 2001a, 2001b; 長谷川ほか, 1999, 2000, 2001; Hasegawa *et al.* 2001)。バナジウムと糖尿病に関する情報や研究成果は、本報告書のMcNeill教授、桜井教授、長谷川研究員のそれぞれの原稿、あるいは当所のニューズレター(瀬子ほか2000)を参照されたい。重要なポイントの一つは、富士山の地下水に含まれているバナジウム濃度と、糖尿病治療実験に用いられたバナジウム量(濃度)である。富士山の地下水に含まれるバナジウム濃度は、高いもので0.1 mg/L前後であるのに対し、糖尿病実験動物の血糖値を正常化させるには100 mg/L程度のバナジウムを含む水を与える必要がある。1000倍もの濃度の違いがある。また、人での臨床実験では1日100mg以上のバナジウムが投与されている。富士山の水から100 mgのバナジウムを摂取しようとしたら、1日に1000リットル以上飲まなければならない計算になる。しかしながら、「富士山の水を飲み始めたら血糖値が下がり体調が良くなった」との話を少なからず聞くので、我々も不思議に思っている。富士山の水には何か特別な作用があるのか、水分補給の効果なのか、あるいはプラセボ効果\*なのかを知りたいと思っている。

### 終わりに

生体微量元素には人の健康を維持するために重要なものや毒性が問題となるものが多い。しかし、そのことから即生体微量元素の摂取を増やすことが良いことと考えたり、食品等に通常含まれる微量の重金属類によって健康が損なわれると考えるのは早計である。研究が不十分で不明の点も多いが、一般の人が通常のバランスのよい食事をとっていれば、生体微量元素の欠乏症や重金属中毒になることはないと思われる。但し、様々な要因が加わると生体微量元素の欠乏や中毒は現在でも起こりうることでありとの認識は必要であろう。

巷には生体微量元素も含めて健康情報が氾濫している。科学的な検証がなされていないものや、いい加減なものも少なくない。著者は、昼間放映されていたあるテレビ番組で、バナジウムと糖尿病が取り上げられているのを見たことがある。ウニを寿司で2個(2カン)食べると糖尿病に良いことをゲストの「科学者?」がまじめな顔で話していた。研究室に戻り、食品分析表でウニに含まれるバナジウム濃度を調べてみたところ、確かに他の食品と比べると多かった。しかし、それでも微量である。富士山の水を飲んだ方がよっぽど沢山のバナジウムを摂取できると思ったものである。この番組の放映後にウニが売れるようにな

\*プラセボ効果: 偽薬効果とも言う。効果のある薬だと信じ込ませて与えれば、治療効果のない物質(例えばビタミン剤)でも効果が現れる現象などを言う。心理的な要因で効果が出ることを示している。薬の効果を検査するときには、二重盲検法等を用いてプラセボ効果を差し引いて評価する必要がある。

ったかどうかは知らないが、いたずらに踊らされるのは避けたいものである。そのためには専門家が、それぞれの得意分野について一般の人々に科学的で正確な情報をわかりやすく発信していくことが必要だと考えている。

#### 参考文献

- 丁 文軍、長谷川達也、保坂仁美、高橋幸治、瀬子義幸 (2000) 富士山の地下水に含まれるバナジウムの糖尿病動物の対する影響. *Biomed. Res. Trace Elements*, 11, 419-420.
- Ding, W., Hasegawa, T., Hosaka, H., Peng, D., Enomoto, S. and Seko, Y. (2001a) Effect of long-term administration of vanadium in drinking water on three generation of KK mice with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). The third international symposium on chemistry and biological chemistry of vanadium, Abstracts, 52.
- Ding, W., Hasegawa, T., Hosaka, H., Peng, D., Takahashi, K. and Seko, Y. (2001b) Long-term effect of vanadate administration in drinking water on glucose homeostasis in diabetic KK mouse. *J. Trace Elements Med. Biol.*, 80, 159-174.
- Hamada, T (1998) High vanadium content in Mt. Fuji ground water and its relevance to the ancient biosphere. in "Vanadium in the Environment (Part 1)" ed by J. O. Nriagaruj, John Wiley & Sons, Inc, New York, 97-123
- 長谷川達也、保坂仁美、高橋幸治、瀬子義幸 (1999) HPLC/ICP-MS システムによる生体内バナジウムの測定法の検討. *Biomed. Res. Trace Elements*, 10, 273-274.
- 長谷川達也、瀬子義幸 (2000) 生体および環境試料中のバナジウムの形態分析. *Biomed. Res. Trace Elements*, 11, 441-442.
- 長谷川達也、丁 文軍、高橋幸治、保坂仁美、彭 端、瀬子義幸 (2001) 富士山の地下水中バナジウム濃度の生体影響: マウスを用いた基礎検討. 35回 日本水環境学会年会講演集, 564.
- Hasegawa, T., Hosaka, H., Ding, W. and Seko, Y. (2001) Involvement of plasma glutathione in prevention of ammonium metavanadate induced hepatic toxicity. The third international symposium on chemistry and biological chemistry of vanadium, Abstracts, 30.
- Heyliger, E. C., Tahiliani, G. A. and McNeill, H. J. (1985) Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science*, 227, 1474-1477.
- 堀口敏宏 (1998) 有機スズ化合物によるマキガイ類のインポセックス. 化学(別冊、環境ホルモン&ダイオキシン)、90-94.
- 岩下正人、安藤 寛、影山英紀、島村 匡 (1994) 誘導結合プラズマ質量分析計による相模川水系の水質調査. *分析化学*, 43, 925-932.
- 桂 敬 (1951) 本邦火山の地球化学的研究 (その 33) 富士火山帯の火山岩のバナジウム含有量. *日本化学雑誌*, 77, 358-363.
- 健康と元素 (1996) 千葉百子、鈴木和夫編、南山堂.
- Meyerovitch, J., Farfel, Z., Sack, J. and Shechter, Y. (1987) Oral administration of vanadate normalizes blood glucose levels in streptozotocin-treated rats. *J. Biol. Chem.*, 262, 6658-6662.
- 岡部史朗、森永豊子 (1968) 駿河湾に流入する河川とその河口域におけるバナジウムおよびモリブデン. *日本化学雑誌*, 89, 284-278.
- 岡部史朗、柴崎道広、及川智文、川口賀弘、日本木均 (1981) 富士山周辺の湧水および湖沼水の地球化学的研究 (1). *東海大学紀要 海洋学部*, 14, 81-105.
- 酒井陽一、大下一政、戸村健児、興水達司 (1994) 前分離濃縮/中性子放射化分析による水試料中のバナジウムの定量. *分析化学*, 43, 919-924.
- 桜井 弘 (1996) 糖尿病治療薬としてのバナジウム錯体. *現代化学*, 7, 14-20.
- Schwarz, K. and Milne, D. B. (1971) Growth effects of vanadium in the rat. *Science*, 174, 426-428.
- 生体微量元素 (1994) 桜井 弘、田中英彦編集、広川書店.
- 瀬子義幸、長谷川達也 (1998) 山梨県の水環境 (特に地下水) の化学的特性の把握. *山梨県環境科学研究所年報*, 1, 11-12.
- 瀬子義幸、長谷川達也、保坂仁美、宮崎忠国、杉田幹夫 (1999) 山梨県内の地下水中微量元素濃度の地域差. *Biomed. Res. Trace Elements*, 10, 271-272.
- 瀬子義幸、丁 文軍、長谷川達也 (2000) 富士山の水と糖尿病. *山梨県環境科学研究所ニューズレター* 4(2).
- Seko, Y., Hosaka-Kobayashi, H., Hasegawa, T. and Nohara, S. (2003) Vanadium, fluoride and stable isotope ratio of oxygen in ground water from Mt. Fuji. *Proceedings of the International Symposium on Bio-Trace Elements 2003*, 印刷中.
- 鈴木継美、大塚柳太郎、柏崎浩 (1990) 人類生態学、東大出版会.
- 塚本雄介 (1990) 慢性腎不全透析患者における高V血漿と神奈川県における水道水中の高V濃度の原因. *Biomed. Res. Trace Elements*, 1, 213-214.
- 塚本雄介 (1994) 腎臓病と微量元素異常. *Biomed. Res. Trace Elements*, 5, 61-68.

# バナジウムで糖尿病を治せるか？

京都薬科大学代謝分析学教室 桜井 弘

## 1. はじめに

生活習慣病の一つとして位置づけられる糖尿病の患者数は、わが国のみならず世界的に年を追うごとに増大している。わが国では、現在約 600-1000 万人が糖尿病を罹患していると推定され、その 1/3 が治療を行っている。

WHO(1985 年)によると、糖尿病(diabetes mellitus: DM) はインスリン依存性 1 型糖尿病とインスリン非依存性 2 型糖尿病とに大きく分類される。わが国の糖尿病患者の 95% は 2 型、そして 5% は 1 型であるのに対し、欧米の 1 型患者は全体の 10-20% を占めると言われている。

2 型 DM の発症に関連する因子としては肥満、運動不足やストレスが挙げられ、インスリンの分泌障害と作用障害が原因とされている。一方の 1 型 DM の病因は、インスリンの絶対的不足であり、自己免疫性膵島炎などによる B 細胞の破壊に基づくものである。

2 型 DM の治療には、多数開発されている合成薬剤が用いられている。たとえば、グルコースの消化と吸収を促進する  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤としてのアルカボース(グルコバイなど)、インスリン分泌を促進するトリプタミドをはじめとするスルフォニル尿素剤、ブフォルミンなどのビグアニド剤(グアニジン誘導体)、などが挙げられる。しかし、1 型 DM の治療は肉体的、精神的苦痛を伴う 1 日数回のインスリンの筋肉注射に頼るしかないのが現状である。

最近、1 型 DM の治療に生体金属元素の一つであるバナジウムやその錯体が有効であることが実験動物

で明らかにされ、さらに経口投与可能なバナジウム錯体も開発されるようになり、にわかに世界的に注目が集められている。現在インスリン注射に代わる経口投与可能な化合物としては、バナジウム以外には見あたらない。本総説ではバナジウムで糖尿病を治せるかどうか焦点を当てて研究の現状を紹介する。

## 2. バナジウム元素とは

原子番号 23、原子量 50.94 の元素バナジウムは、遷移金属元素の一つである。1831 年にスウェーデンの N.G.セフストレームにより鉱石中から発見され、スカンジナビア伝説の中の”愛と美の女神 バナジス”にちなんで「バナジウム」と名付けられた。

バナジウムは地殻中には 21 番目に多い元素であり、平均 35 ppm(mg/kg) が存在する。海水中にも 2 ppb ( $\mu$ g/L) 含まれている。バナジウムは、リン(P)とよく似た性質を持ち、種々の酸化数をとって存在する。合成バナジウム化合物は+2 から+5 の酸化数を取り、+5 が最も安定である。

バナジウムイオンは通常酸素原子と結合して安定な形をとることが多く、オキシ型と言われる。酸化数が+5 のバナジウムは  $VO_3$  が安定型でバナデイトと、また+4 バナジウムは、 $VO^{2+}$  が安定型でバナジルとよばれている。バナデイトはアニオン型、バナジルはカチオン型をとっている。

ラットにバナデイトやバナジルを投与すると、腎臓、肝臓、膵臓などに取り込まれ、さらに骨などにも蓄積する。また、バナデイトはバナジルよりもラットに対

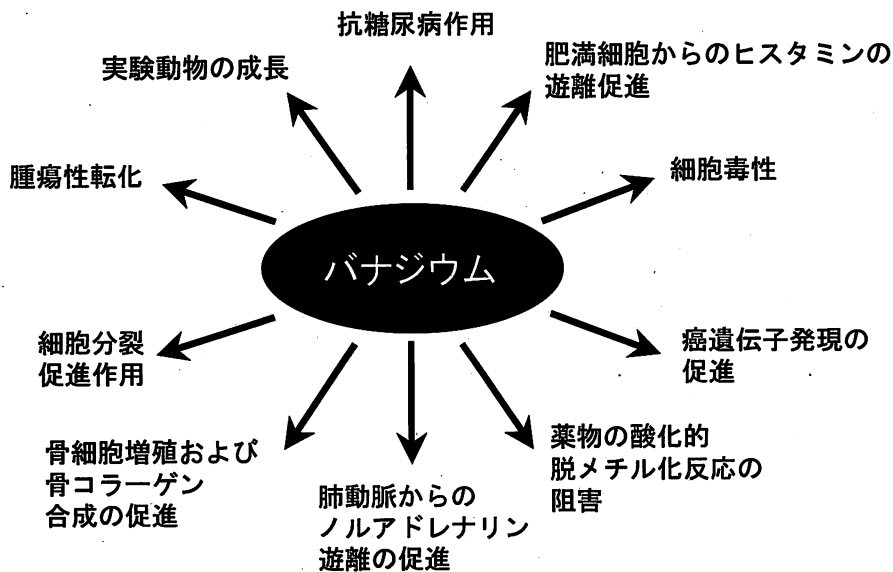


図 1. バナジウムの生理作用

しては約 10-15 倍も毒性が高いことも知られている。ヒトは毎日食物から 10-60  $\mu\text{g}$  のバナジウムを摂取し、人体には 50-200 mg が存在すると見積られている。各組織中には 0.01-1 mg のバナジウムが存在し、様々な生理作用に関わっている。また組織中ではバナジウムの 90%以上がタンパク質と結合し、残りの約 10% はイオン型として存在していると考えられる。

バナジウムは、1971 年にラットとヒヨコの成長を指標にして、必須であると提案された。しかし、ヒトにおける必須性はまだ明らかでない。

これまでバナジウムと生物との相互作用が様々な観点から研究されてきた。現在認められているバナジウムの生理作用を 図 1 にまとめた。

### 3. バナデイトの血糖降下作用

バナジウムの糖代謝への影響は、1型 DM モデル動物であるストレプトゾトシン (STZ) 誘導糖尿病ラットを用いて研究される。STZ は、以前は抗癌剤として用いられていた薬剤であるが、これをラットの尾静脈に 45-75 mg/kg 体重の割合で一回注射すると、数日後には高血糖状態となる。STZ 誘導糖尿病ラットの病態は、ヒトの 1 型 DM とよく類似すると言われている。

高血糖状態となった STZ-ラットに、80 mM の食塩水に溶かした  $\text{NaVO}_3$  水溶液 (0.8 mg/ml) を飲料水の代わ

りに与えると、4 日後には正常血糖値を示した。しかし、この溶液を飲料水のみに変えると、血糖値は再び元のように高くなった。この事実はバナデイトが血糖降下作用を示すことを報告した最初の例となった (1987 年)。バナデイトにより確かに血糖値は正常化した。しかし、膵臓でのインスリンの合成や分泌の促進は見られなかった。バナジウムの作用は全身に及ぶものと判断された。

### 4. バナジルの血糖正常化作用

エピネフリンで刺激したラットの脂肪細胞にインスリンを加えると、細胞内へのグルコースの取り込みの促進と同時に、細胞外への脂肪酸 (FFA) 放出の抑制が観測される。この *in vitro* 実験系を用いて、バナジウムのインスリン様作用が調べられた。インスリン様作用を示したのは酸化数が +3 のバナディックイオンと +4 のバナジルイオンであり、+5 のバナデイトイオンは不活性であった。バナディックは溶液中で自動酸化されバナジルになるため、バナジルがインスリン様作用を示したものと考えられる。一方、バナデイトをラットに投与すると、組織や臓器中ではほとんどが一電子還元されたバナジル型で存在すること (1980 年) やバナデイトはラットに対して毒性が強く現れる (1964 年) ことなどが知られている。

COORDINATION MODES OF INSULIN MIMETIC VANADIUM COMPLEXES	
mode	complexes
$\text{N}_2\text{S}_2$	
$\text{N}_2\text{O}_2$	
$\text{O}_4$	
$\text{S}_4$	

1 Sakurai et al. 1990, 2 EP patent 305246, 3, 4 Junod et al. 1969, 5, 6 Sakurai et al. 1994, 7-9 Sakurai et al. 1990, 10 McNeill et al. 1992, 11 Sakurai et al. 1990, 12 Watanabe et al. 1994, 13 Sakurai et al. 1995

図 2. 種々の配位構造を持つインスリン様バナジル錯体

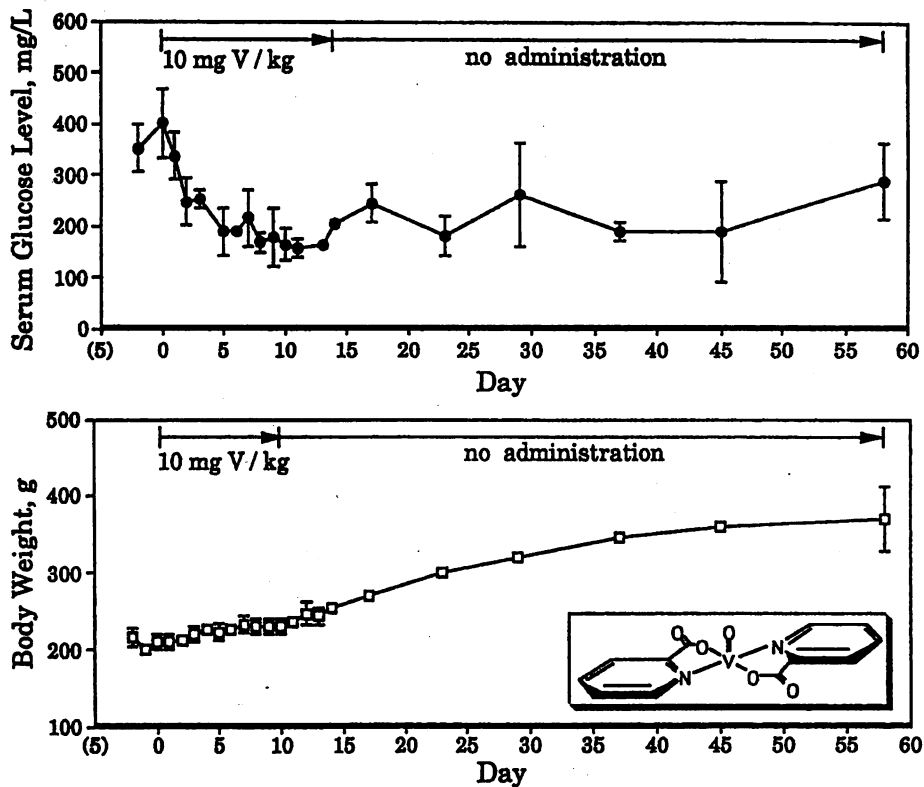


図3. 経口投与したバナジルーピコリネート錯体による血糖値効果作用と体重変化

以上の事実に基づくと、バナジルを *in vivo* 実験で用いる方が、将来の医薬品開発への応用性を考える場合には有利である。

STZ-ラットに  $\text{VOSO}_4$  を一日一回腹腔内投与するか、あるいは飲料水に溶かして長期間与えると、確かに血糖値が正常化する。また、バナジル投与により血糖値が正常化した STZ-ラットにグルコース負荷実験を行うと、血糖値の上昇は見られず、糖尿病は治癒されると判断された。

### 5. 経口投与で有効なバナジウム錯体

現在1型DMの治療には、インスリンの筋肉注射が欠かせないため、より簡単で苦痛を伴わない経口薬剤の開発が待ち望まれている。

経口投与方法による場合には、錯体が胃を通過するために胃の酸性条件下で錯体が分解してしまう可能性がある。このため錯体の安定性や消化管からの吸収性を考慮して、様々な配位様式を持つ錯体が合成され、*in vitro* および *in vivo* の両面から血糖降下作用が研究されている。

著者らは1990年に世界で初めて経口投与剤を提案した。それらには、バナジルーシステインメチルエステル錯体やバナジルー酒石酸錯体がある。我々に続いて、カナダのMcNeillらは、バナジルーマルトール錯体を飲料水に溶かしてSTZ-ラットに与えると血糖値が低下することを報告した。これらを含めて、今までに報告されたバナジル錯体を、錯体の配位構造ごとに分類して図2に示した。

これらの錯体の中で、No.5や6の錯体は一日一回経口投与すると血糖値が正常化した。しかも、錯体投与を中止した後も血糖値はほぼ正常値を保つという興味深い結果が得られた(図3)。この錯体は、ラットの骨に蓄積し易いことが分かったため、バナジウムはいったん骨に取り込まれ、錯体投与の中止後は骨から徐々に血液中や各組織中に放出・再分配されるために、血糖降下作用の持続性が認められたのではないかと推定された。

### 6. 糖尿病患者へのバナジウムの投与

糖尿病患者へバナジウムが化合物が投与された例は、8例が報告されている。インスリンが発見された1921年よりも前の1889年に、 $\text{NaVO}_3$  が投与されていることは驚きである(表1)。4-5 mg/dayの割合で $\text{NaVO}_3$  が3人の糖尿病患者に与えられたところ、2人に尿中への糖の排泄が減少が認められた。1995年と2001年の間に7報が出版されている。ここでは、 $\text{VOSO}_4$  と $\text{NaVO}_3$  のどちらかが用いられている。これらの実験で用いられた投与量は1-2 mg/kg 体重/dayの割合であり、STZ-ラットで用いられる投与量(約125 mg/kg/day)と比べると極めて低い。いずれの報告においても、絶食時の血漿中グルコース量の減少はせいぜい20%に過ぎないが、2型DM患者の場合には肝臓のインスリン抵抗性の改善が見られている。しかし、低い投与量にもかかわらず、プラセボ期間内と比べて、バナジウムを投与すると明らかに組織へのグルコースの取り込みやグリコーゲンの合成の増加が見られ、



表 1. 糖尿病患者へのバナジウム化合物投与の実験的試み

年/月	著者	化合物	投与量/期間 (mg/day) (week)	患者 (型)	人数
1899	Lyonnet et al.	NaVO3	3-5	2	3
1995/6	Cohen et al.	VOSO4	100 / 3	2	6
1995/11	Goldfine et al.	NaVO3	125 / 2	1 and 2	10
1995/12	Goldfine et al.	NaVO3	125 / 2	1 and 2	10
1996/5	Halberstam et al.	VOSO4	100 / 3	2	7
1996/9	Boden et al.	VOSO4	100 / 4	2	8
2000/3	Goldfine et al.	VOSO4	150, 300 / 6	2	16
2001/3	Cusi et al.	VOSO4	150 / 6	2	11

かつその作用も持続している。すなわち、インスリンに対する感受性の改善が示されている。

2001年の報告によれば、VOSO<sub>4</sub>として1日に150 mgを6週間経口投与すると、血糖値の低下のみならず長期に渡るDMが改善状況を示す指標のヘモグロビンA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)値も正常化に向かっている。

副作用としては、投与初期に幾人かに嘔吐や下痢が見られたが、とくにひどいとは報告されていない。臨床的にバナジウム化合物を用いる利点は、インスリンの必要量を少なくできることと、総コレステロール量を減少できる点が挙げられている。

## 7. バナジウムによる糖尿病予防

1型DMは自己免疫性疾患などによる膵島B細胞の破壊により発症すると考えられている。最近、マクロファージから生成される一酸化窒素ラジカル(NO)が膵島B細胞を破壊することにより、自己免疫性疾患を起こさせるのではないかと推定されている。実際に、シクロスポリン、ニコチンアミドあるいはポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害剤などの免疫抑制剤が1型DM患者のB細胞破壊を抑制できることが報告されている。これらの観察に基づいて、マクロファージとNOとの関係が糖尿病に関連させて広範囲に研究されている。これまでの多くの研究成果から、マクロファージからのNO放出は、1型DM発症の際のB細胞の破壊に関して重要なカギを握っているのでないかと考えられる。そこで研究を進めた結果、我々は、前糖尿病状態のマウスを用いてマクロファージからのNO産生をバナジウムにより阻止すると糖尿病発症が抑制されることを見出した。

5日間連続してSTZ(40mg/kg体重)を投与したBALB/cマウスは、その後放置すると糖尿病を発症する。しかし、STZ投与後の6日目からVOSO<sub>4</sub>を一週間毎日投与すると、血糖値は上昇せず正常値を維持する

ことを見出した。すなわち、VOSO<sub>4</sub>を毎日投与することにより、STZ誘導糖尿病は阻止されることが分かった。この機構についてNOに関して検討したところ、バナジウムはインターフェロン-γとリポポリサッカライドで活性化したSTZ-糖尿病マウスから得たマクロファージからのNO産生を用量依存的に抑制した。この事実は、前糖尿病状態でバナジウムを投与することは、末梢マクロファージからのNO産生を抑制することにより糖尿病発症を抑制させるのではないかと推定された。しかし、健常マウスでは、バナジウムは末梢マクロファージからのNO産生を促進していることが分かった。この結果は、前糖尿病状態の動物と健常動物のマクロファージは、活性化剤やNO産生能に関して異なった挙動をすることが示唆している。これについては、NO合成酵素などによる分子レベルでの研究の展開が期待される。

## 8. 結論

DMを治療できるインスリン注射に代わる唯一の経口投与剤としてバナジウム錯体の可能性を示した。バナジウムは糖尿病の治療に有効であるのみならず、糖尿病の発症を予防できる可能性も示唆した。

## 9. 参考論文

- 1) 桜井 弘: 糖尿病治療薬としてのバナジウム錯体. 現代化学 1997 (7) 14-20 (1996)
- 2) 桜井 弘: Znを含む新しい抗糖尿病錯体. 化学 57(4) 20-24 (2002)
- 3) Sakurai, H.: A new concept: The use of vanadium complexes in the treatment of diabetes mellitus. The Chem. Rec. 2(4) 237-248 (2002)
- 4) Sakurai, H., Kojima, Y., Yoshikawa, Y., Kawabe, K., Yasui, H.: Antidiabetic vanadium(IV) and zinc(II) complexes. Coord. Chem. Rev. 226(1-2) 187-198 (2002)

# バナジウムを多く含む富士山地下水に糖尿病治療効果はあるのか？

山梨県環境科学研究所 長谷川達也

## はじめに

富士北麓地域の地下水や湧水には、バナジウムが他の地域に比べ50～100倍高い濃度含まれている。この事実は少なくとも1968年に岡部と森永によって報告されている。その後、多くの研究グループによって詳細な調査が行われている(岡部ら, 1981; 塚本, 1990, 1994; 岩下ら, 1994; 酒井ら, 1994)。我々も平成9年度に山梨県内の地下水中の微量元素の調査を行い、富士山周辺でバナジウムが0.06～0.12 mg/L含まれていることを確認した(瀬子ら, 1999)。富士山の地下水や湧水に高濃度バナジウムが含まれている理由としては、富士山を形成している溶岩、特に玄武岩にバナジウムが多く含まれているため(桂, 1951)、富士山の地下に浸透した雨水や雪解け水が溶岩の中を通過する間に、これらが溶け出したものと考えられている。

一方、富士北麓地域は、水道の原水の99%は地下水である。そして、水道原水(地下水)中のバナジウムは浄水過程でほとんど除去されない。そのため、この地域の住民は、毎日水道水から知らず知らずのうちにバナジウムを摂取し続けている(我が国の水道水の水質基準にバナジウムは存在しない)。

バナジウムは元素記号「V」、原子番号「23」の遷移元素で、元素周期表(本報告書 p. 19)ではチタン(Ti)とクロム(Cr)の間に位置し、1970年代の始めにヒヨコとラットの成長因子の一つとして必須性が証明された(Schwarz and Milne, 1971)。しかし、その他の哺乳動物やヒトにおける証明は未だなされていない。従って「バナジウムは健康維持に必要なミネラルの仲間である。」と言うのは現時点では誤りである。

一方、1980年代の半ばに二つの研究グループが(Heyliger *et al.*, 1985; Meyerovitch *et al.*, 1987)、バナジウムに糖尿病の治療薬として用いられるイン

スリンと同様の薬理作用のあることを発見した。1985年にカナダのMcNeillらは糖尿病モデル動物(ラット)にバナジウム溶液( $\text{Na}_3\text{VO}_4$ )を6週間飲ませた後、血糖値を測定した。すると、バナジウムを飲ませた動物において、血糖値の上昇が抑制され糖尿病の改善が起こることを発表した。この知見は、バナジウムがインスリン様作用を示すことを世界で初めて示した報告である。その2年後、1987年にイスラエルのMeyerovitchらはバナジウムのインスリン様作用が短期間で劇的に起こることを報告した。すなわち、糖尿病モデル動物(血糖値が400 mg/dL)にバナジウム溶液( $\text{NaVO}_3$ )を飲料水として飲ませ始めると、400 mg/dLあった血糖値が2日後には300 mg/dLに、4日後には正常血糖値の100 mg/dLにまで下がった。そして、飲料水をバナジウムが入っていない水( $\text{H}_2\text{O}$ )に交換すると、血糖値はもとの400 mg/dLにまで上昇した。

これらの結果から、バナジウムに糖尿病治療作用のあることが期待され、現在、医薬品としてバナジウム化合物の開発が行われている(桜井, 1996)。また、アメリカではバナジウムを含む錠剤やカプセルが健康食品として薬局やドラッグストアで売られており、世界中でバナジウムと健康との関連性が注目されている。昨年(2001年)には我が国(大阪)でバナジウムの国際シンポジウムが開催され、世界中からバナジウムの研究者が集まった。我々もこのシンポジウムに参加し、二つの研究成果を報告した(Ding, *et al.*, 2001a; Hasegawa, *et al.*, 2001)。そこで、今回のシンポジウム(山梨県環境科学研究所国際シンポジウム 2002)の公開講座では、これまでに我々がやってきた「バナジウムを含む富士山地下水による糖尿病治療に関する研究」の成果を、わかりやすく紹介する。

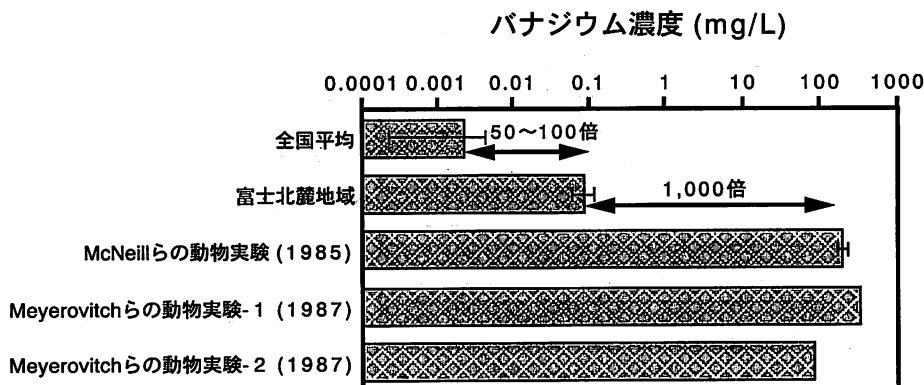


図1 バナジウム濃度の比較

## 目的

最近、富士山周辺の地下水が「高バナジウム水」として、ペットボトルに詰められ売られている。そして、この水を糖尿病患者が毎日飲み続けると、血糖値が下がるという話が広まっている。しかし、バナジウムの濃度を考えた場合、動物においてインスリン様作用が認められたバナジウム濃度は、約 80–300 mg/L であり、富士山地下水中のバナジウム濃度 (0.1 mg/L) に比べると 1,000 倍も高いことになる (図 1)。従って、これまでの科学的な常識では、富士山地下水のバナジウムにインスリン様作用 (血糖降下作用) を期待することは難しいと言える。しかし、前述のごとく、何人も糖尿病患者が富士山地下水の飲用に起因すると考えられる血糖降下作用を体験しており、富士山地下水の抗糖尿病作用に関する科学的な研究が待たれている。

そこで我々は、バナジウム (富士山地下水と同程度の濃度) の健康影響 (安全性・毒性) および抗糖尿病効果 (インスリン様作用) を明らかにすることを目的として、マウス (実験用ハツカネズミ) を用いた基礎的検討を行うことにした。この研究の成果は、糖尿病で苦しむ患者への新しい治療法の開発、および、これまで知られていないバナジウムの生理作用 (必須性) の解明に役立つと考えられる。一方、山梨県は全国一のミネラルウォーターの生産県であり、富士山周辺地域にもいくつもの工場がある。また、富士北麓地域の水道水は、前述のように富士山地下水を原水として作られている。従って、富士山地下水の生体影響を科学的に検討するこの研究は、医学・薬学分野にとどまらず、地場産業や水道事業にも影響を及ぼす可能性がある。

## 実験結果

### バナジウムのインスリン様作用に関する検討

富士山地下水に含まれているバナジウム濃度 (0.1 mg/L) にインスリン様作用 (血糖降下作用) があるの

か否かを検討する目的で、糖尿病疾患モデルマウスによる検討を行った。今回実験に使用した動物は先天的に高血糖を発症するマウス (KK 系) で、インスリン非依存型糖尿病疾患モデル動物として知られている。この動物 (オス) は図 2 に示すごとく、成長と共に血糖値が上昇する。なお、メスでは血糖値の上昇は少

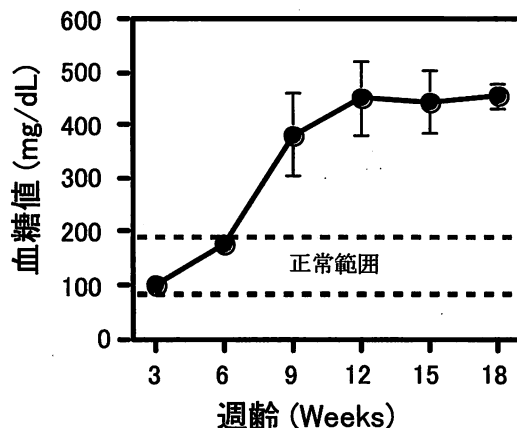


図 2. 糖尿病疾患モデル動物の成長に伴う血糖値変化

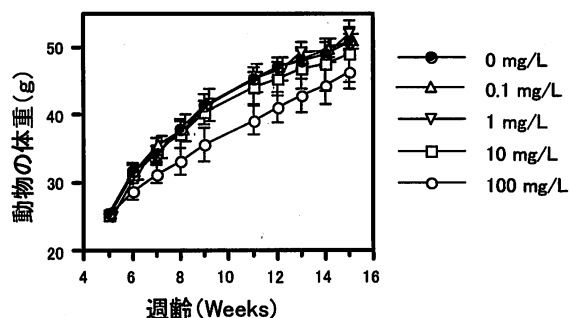


図 3 バナジウム含有飲料水を与えて飼育した糖尿病モデル動物の体重変化

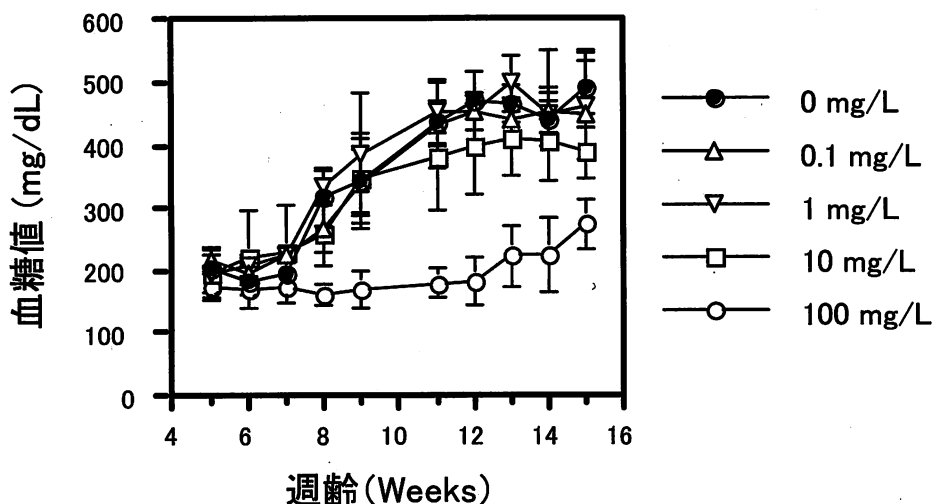


図 4 バナジウム含有飲料水を与えて飼育した糖尿病モデル動物の血糖値変化

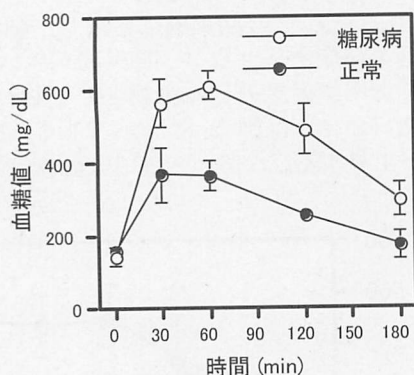


図 5 ブドウ糖負荷試験の原理

ないため、実験ではオスを用いた。また、バナジウム溶液は地下水に存在する化学形である+5価のバナジウム（メタバナジン酸アンモニウム）で調製した（長谷川ら，1999；長谷川と瀬子，2000）。

(1) バナジウム水溶液で10週間飼育 (Ding *et al.*, 2001b)

インスリン非依存型糖尿病疾患モデルマウスを5週齢から15週齢まで10週間、バナジウム濃度を0.1、1、10、100 mg/Lに調製した水溶液で飼育した。また、これら動物の対照としてバナジウムを含まない精製水（0 mg/L）でも動物を飼育した。

図3に示すように、精製水（0 mg/L）を与えたマウスは、飼育開始直後から成長に伴う体重増加が認められた。富士山地下水と同レベルのバナジウム溶液（0.1 mg/L）を与えた動物、ならびに1 mg/L、10 mg/Lを与えた動物群においても、精製水を与えた対照と同様に体重は増加した。一方、最高投与量である100 mg/Lを与えた動物においては、体重増加が抑制されることが明らかとなった。

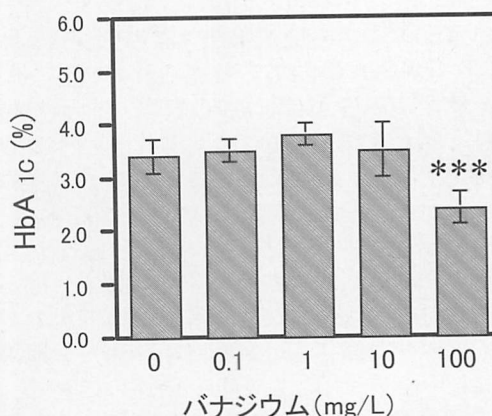


図 7 バナジウム含有飲料水を与えて飼育した糖尿病モデル動物におけるHbA<sub>1c</sub>量（15週齢）（\*\*\* $p < 0.005$ ）

動物の血糖値を定期的に測定した結果を図4に示す。精製水（0 mg/L）を与えた動物は、始め200 mg/dLであった血糖値が、8週齢以降上昇して12週齢で450 mg/dLに達した。バナジウム0.1 mg/L、1 mg/L、10 mg/Lをそれぞれ与えた動物においても、同様に血糖値の上昇が認められた。しかし、100 mg/Lバナジウム投与群では明らかに血糖値の上昇は抑制された。この結果は、100 mg/Lのバナジウムにインスリン様作用のあることを示している。しかし、この100 mg/Lという濃度は、これまでにバナジウムのインスリン様作用が報告されている既存の濃度と同じ濃度レベルである（Heyliger *et al.*, 1985; Meyerovitch *et al.*, 1987）。

血糖値測定以外の糖尿病の指標として、経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）およびヘモグロビンA<sub>1c</sub>（HbA<sub>1c</sub>）の測定を行った。経口ブドウ糖負荷試験は一般に糖尿病の診断に用いられている方法で、絶食させて血糖値が下がった動物に、一定量のブドウ糖を1回経口投与し、経時的に血糖値を測定して行われる。図5に代

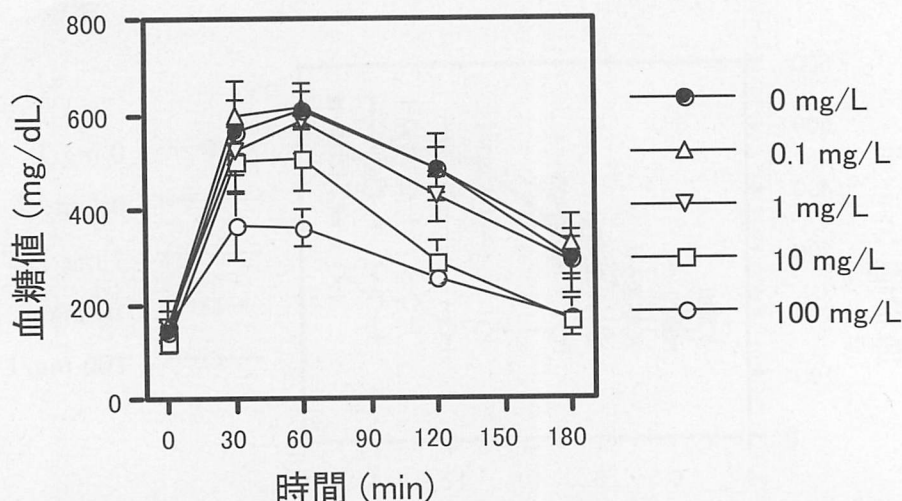


図 6 バナジウム含有飲料水を与えて飼育した糖尿病モデル動物における経口ブドウ糖負荷試験（10週齢）

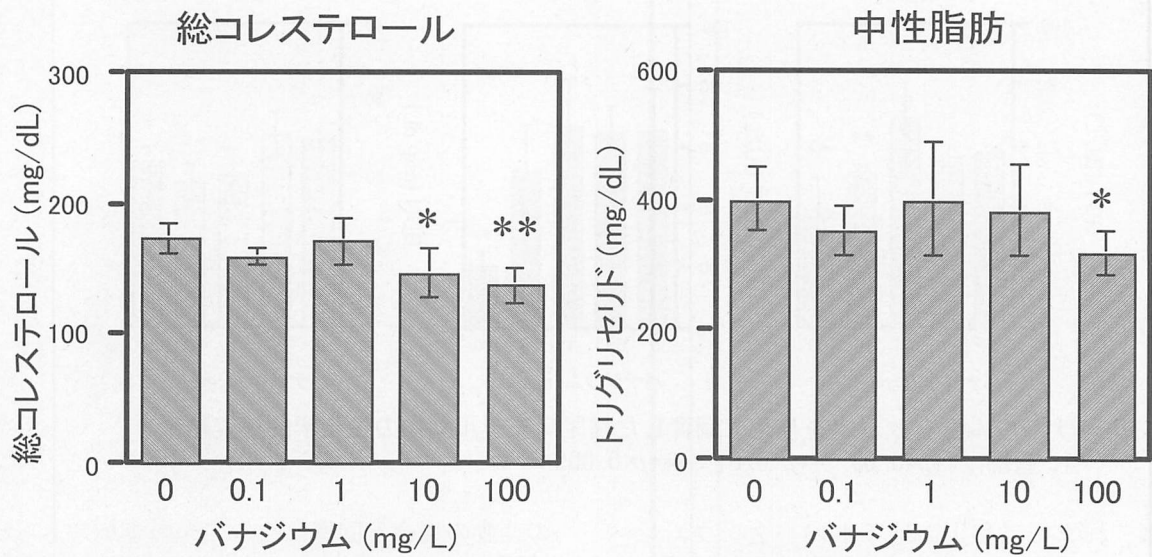


図 8 バナジウム含有飲料水を与えて飼育した糖尿病モデル動物における総コレステロールおよび中性脂肪 (15 週齢) (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ )

表的な実験例を示す。

正常な動物ではブドウ糖が投与されると、ただちに膵臓からインスリンが分泌されるため、血糖値の上昇は抑制され、短時間に正常血糖値に回復する。しかし、糖尿病の場合、膵臓からのインスリン分泌が少なかったり、インスリンに対する反応性が悪いため、血糖値は高く上昇して回復するのに時間を要することになる。この原理に基づいて、バナジウム含有飲料水を摂取させた動物において 10 週齢目にブドウ糖負荷試験を行った。

ブドウ糖負荷試験の結果を図 6 に示す。糖尿病が発症している動物群 (0, 0.1, 1, 10 mg/L) において、ブドウ糖投与 30 分後に急激に血糖値が上昇することが観察された。一方、糖尿病の発症が抑制されている 100 mg/L 群では、血糖値の上昇は緩やかであった。また、0 mg/L、0.1 mg/L、1 mg/L 群ではブドウ糖投与 180 分後においても完全な血糖値の回復は認められなかった。しかし、10 mg/L および 100 mg/L 群では、180 分後で血糖値の回復が認められた。この結果から 10 mg/L には、血糖値を下げる作用は認められないが (図 4)、経口ブドウ糖負荷試験のようなより鋭敏な指標を選ぶと、糖尿病治療効果が期待できる可能性が示された。100 mg/L には血糖値の上昇抑制に引き続き、経口ブドウ糖負荷試験でも糖尿病治療効果が示された。

HbA<sub>1c</sub> の測定結果を図 7 に示す。HbA<sub>1c</sub> は、ヘモグロビンの  $\beta$  鎖の N 末端にグルコースが結合したもので、ヒトの場合は過去 1~2 ヶ月間の平均的血糖値の高低を表現している。すなわち、この値の上昇は過去 1~2 ヶ月間血糖値が高かったことを意味している。従って、HbA<sub>1c</sub> は血糖値と異なり採血当日の食事の影響を受けない特徴を持つが、鋭敏さに欠ける欠点もある。

HbA<sub>1c</sub> を動物が 15 週齢のとき測定した結果、100 mg/L バナジウム溶液で飼育した動物においてのみ、有意に

HbA<sub>1c</sub> の低下が認められた。従って、100 mg/L バナジウムがインスリン様作用を示すことが HbA<sub>1c</sub> の測定結果からも示された。

糖尿病患者、特に 2 型糖尿病では高コレステロール血症や高-中性脂肪血症が多くみられることが知られている。そこで、動物の総コレステロールおよび中性脂肪量の測定を行った。その結果を図 8 に示す。総コレステロールに関しては、精製水 (0 mg/L) を与えて飼育した動物に比べ、バナジウム 10 mg/L および 100 mg/L 投与群で、有意な減少が認められた。しかし、精製水を与えた動物の総コレステロール量 (170 mg/L) は高コレステロール血症と診断されるレベルではない。従って、このデータは正常範囲内のコレステロール値をさらに下げたことを意味している。高コレステロールの値をバナジウムが下げたかどうかは今後の検討課題である。一方、中性脂肪は 0 mg/L 群で 400 mg/dL (高い中性脂肪血症レベル) の値を示し、100 mg/L 投与群で 320 mg/dL にまで有意に減少することが認められた。これらの結果から、バナジウムが糖代謝以外に脂質の代謝にも影響を示す可能性が示された。

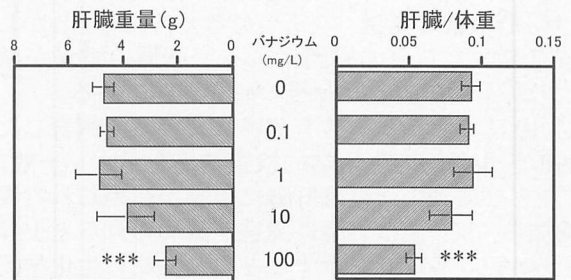


図 9 バナジウム含有飲料水を与えて飼育した糖尿病モデル動物の肝臓重量 (15 週齢) (\*\*\*) $p < 0.005$ )

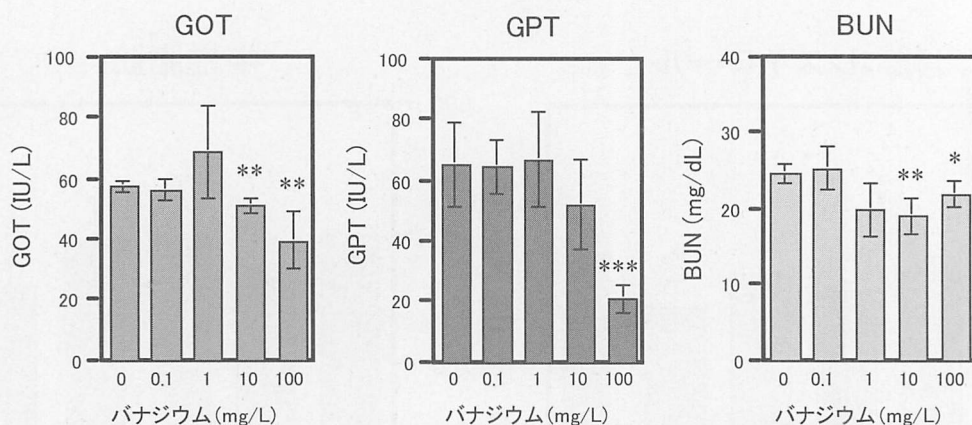


図 10 バナジウム含有飲料水を与えて飼育した糖尿病モデル動物の生化学的検査結果 (15 週齢) (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.005$ )

我々はこれまでに富士山地下水のバナジウムレベルである 0.1 mg/L のバナジウム溶液の毒性に関して検討を行っている (長谷川ら, 2001)。その結果、健康動物 (糖尿病でない動物) に一年間以上バナジウム溶液 (0.1 mg/L) を飲ませ続けた場合、毒性は発現しないことを認めている。しかし、バナジウムを糖尿病の治療に用いる場合の有効濃度は 10 mg/L 以上であると考えられる。従って、この濃度は 0.1 mg/L に比べて 100 倍以上高く、臓器中に蓄積するバナジウム量も非常に多くなると考えられる。従って、バナジウムのインスリン様作用に伴う副作用 (毒性) が心配となる。そこで、障害の指標として、臓器重量ならびに生化学的検査 (GOT、GPT、BUN) を行った。

肝臓の重量を図 9 に示す。図の左側は臓器重量の測定結果を示した。100 mg/L を与えた動物で、肝重量の有意な減少が認められた。しかし、この群の動物は体重の減少も認められている (図 3)。そこで、右側に肝重量を動物の体重当りに換算した結果を示した。このデータにおいても、バナジウム 100 mg/L を与えた動物で有意な減少が認められた。なお、肝臓以外に腎臓、心臓、脾臓についても同様の検討を行ったが、有意な臓器重量の変化は認められなかった。

糖尿病を発症すると、肝臓には脂肪が蓄積して脂肪肝の症状を呈することが知られている。従って、100 mg/L バナジウムを与え、血糖値が減少している動物における肝重量の減少の原因として、① 脂肪肝の改善、② 肝障害の発現、の二つが考えられる。しかし、現時点ではどちらの原因によって肝臓の重量が減少したのか不明である。今後の研究課題である。

図 10 にバナジウム含有飲料水を与えて飼育した糖尿病モデル動物の生化学的検査結果を示す。一般に、GOT ならびに GPT 活性は肝臓に障害が認められる場合に増加し、BUN 値は腎臓に障害が認められると上昇する。しかし、図 10 に示すごとく、これら生化学的検査の値はバナジウムの投与量の増加に伴い減少することが認められた。すなわち、糖尿病を発病している精製水 (0 mg/L) 投与マウスに比べて減少している訳である。この原因として、図 9 に示した肝臓の重量

の変動の場合と同様に次の二つの事が考えられる。① 精製水 (0 mg/L) 投与マウスは、糖尿病に伴う合併症として肝臓および腎臓に障害が発生し、そのために生化学的検査の値が上昇していた。そして、バナジウム摂取により糖尿病および合併症が改善され、生化学的検査の値が減少した。② バナジウムが GOT や GPT などの酵素にアタックしてその活性を阻害、あるいは肝臓における酵素の合成を阻害したため生化学的検査の値が低下した。

我々はこれら二つの仮定を想定しているが、これまでの検討では結論は導き出せない。なぜならば、今回実験に使用した糖尿病疾患モデル動物 (KK マウス) は、体重増加に伴い血糖値が上昇して糖尿病を発病する。従って、生化学的検査を行った 15 週齢の動物は、全て糖尿病を発症しており、糖尿病を発症していない対照動物が得られない。(通常、生化学的検査の値は週齢に伴い変動するため、他の週齢との比較は難しい。) そのため、精製水 (0 mg/L) 投与マウスの生化学的検査の値が異常値 (障害を発現している) なのか判断できないためである。一方、Adachi ら (2000) は中毒量のバナジウムをラットに長期間摂取させると GOT、GPT、コリンエステラーゼおよびアルカリフォスファターゼの酵素活性がそれぞれ阻害されることを報告している。もちろん、我々の実験でも同様の現象が起きている可能性がある。従って、インスリン様作用が認められる高濃度のバナジウム溶液の摂取に関しては、安全性や毒性発機構を明らかにするための、さらなる研究も必要である。

以上の研究結果から次のことが明らかとなった。糖尿病疾患モデルマウスを 0.1、1、10、100 mg/L に調製したバナジウム水溶液で 10 週間飼育した結果、100 mg/L バナジウム溶液を摂取させた場合、副作用 (毒性) の問題は未解決であるが糖尿病の改善が認められた。10 mg/L バナジウム溶液においても、ブドウ糖負荷試験の成績の改善が認められた。しかし、富士山地下水と同レベルの 0.1 mg/L バナジウム溶液には糖尿病治療作用は認められなかった。

## (2) バナジウム水溶液 (0.1 および 100 mg/L) での三世代飼育実験 (丁ら, 2000)

(1) の実験により、糖尿病モデル動物をバナジウム 10 mg/L あるいは 100 mg/L 溶液で 10 週間飼育した場合、糖尿病治療効果が示された。しかし、0.1 mg/L バナジウム溶液 (富士山地下水のバナジウムレベル) には、全く治療効果は認められなかった。そこで、0.1 mg/L バナジウム溶液を糖尿病モデルマウスに長期間・経代的 (親子三世代) に摂取させた場合について検討を行った (図 11)。すなわち、糖尿病モデル動物 (4 週齢) のオスとメスに 0.1 あるいは 100 mg/L のバナジウム溶液をそれぞれ飲料水として与え飼育した。9 週齢で交配させ、生まれた 2 世代目の動物を離乳後から親と同じ濃度のバナジウム溶液で飼育した。さらに 2 世代目の動物を交配させ、3 世代目の動物を作製した。3 世代目の動物も親と同じバナジウム濃度の飲料水を与え、3 週齢から 20 週齢まで 17 週間 (120 日) 飼育した。この実験は富士北麓地域の住民が親子代々水道水からバナジウムを長期間摂取している現状のモデル実験としても位置づけることができる。

3 世代目のオスマウスの血糖値の測定結果を図 12 に示す。精製水 (0 mg/L) を与えて飼育した動物の血糖値は 7 週齢以降に上昇した。バナジウム濃度 0.1 mg/L で 3 世代飼育しても、血糖値の上昇を抑制することはできなかった。血糖値は 100 mg/L 群でのみ抑制することが示された。

経口ブドウ糖負荷試験ならび HbA<sub>1c</sub> 量を測定した結果においても、糖尿病治療効果が示されたのは、100 mg/L 群でのみであった (図 13 に HbA<sub>1c</sub> の測定結果を示す)。これらの結果は、(1) の実験 (10 週間飼育) の場合と同様に 0.1 mg/L のバナジウムでは糖尿病治療効果が認められないと言うものである。

バナジウム溶液で 3 世代飼育した糖尿病モデル動物の総コレステロールと中性脂肪量の測定を行った結果を図 14 に示す。総コレステロールにおいては、対照群 (0 mg/L) の値が 175 mg/dL と正常範囲内であるが、この値と比べ 0.1 mg/L 群でわずかではあるが有意に減少することが認められた。100 mg/L 群では 101 mg/dL と 0 mg/L の約 58% にまで減少した。一方、中性脂肪においては統計学的に有意ではないものの、0 mg/L 群の 329 mg/dL (高い中性脂肪レベル) に対して、100 mg/L 群では減少する傾向が認められた。この結果から、(1) の実験 (10 週間飼育) の場合と同様にバナジウムが脂質の代謝に関与していることが示唆された。特に、0.1 mg/L のバナジウムにおいても、総コレステロールが統計学的に有意に減少したことは非常に興味深い。(今後の重要研究課題である。)

バナジウム水溶液で飼育した 3 世代目のオスマウスの肝臓重量 (20 週齢) を図 15 に示す。100 mg/L 群で重量の減少が認められた。この結果も (1) の実験 (10 週間飼育) と同様であり、残念ながら、この現

象の原因は現時点では確定できない。

これらの検討結果から、富士山地下水バナジウム濃度レベルである 0.1 mg/L のバナジウム溶液を、世代を越えて 3 世代糖尿病モデル動物に飲ませたが、糖尿病改善効果は期待できないと考えられた。

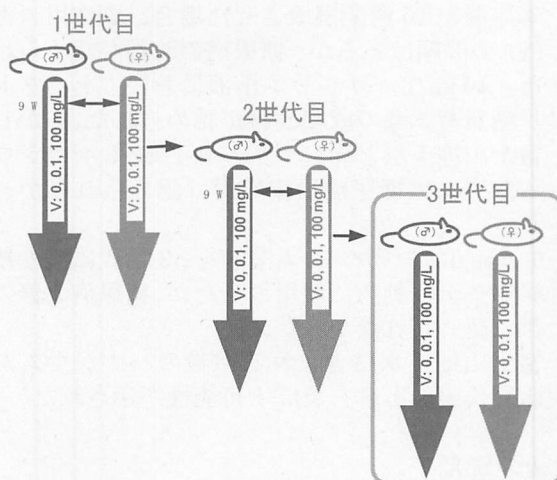


図 11 経代的 (親子三代) にバナジウム含有飲料水を与えて飼育する

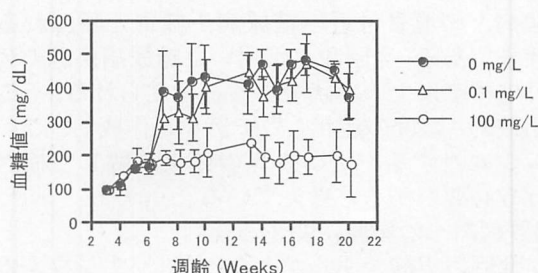


図 12 バナジウム含有飲料水を与えて飼育した 3 世代目の糖尿病モデル動物の血糖値変化

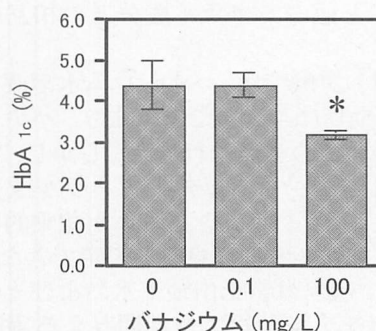


図 13 バナジウム含有飲料水を与えて飼育した 3 世代目の糖尿病モデル動物の HbA<sub>1c</sub> 量 (20 週齢) (\* $p < 0.05$ )

#### 4. 実験のまとめ

富士山地下水に含まれる微量元素バナジウムのインスリン様作用(抗糖尿病作用)に関してマウス(実験用ハツカネズミ)を用いた基礎研究を行った。その結果次のことが明らかとなった。

- (1) 糖尿病疾患モデルマウスに 100 mg/L バナジウム溶液を 10 週間摂取させた場合、副作用(毒性)の問題はあるが、糖尿病の改善が認められた。10 mg/L バナジウム溶液においても、ブドウ糖負荷試験の成績改善が認められた。しかし、富士山地下水と同レベルの 0.1 mg/L バナジウム溶液には糖尿病治療作用は認められなかった。
- (2) 0.1 mg/L のバナジウム溶液を、3 世代に渡り糖尿病モデル動物に飲用させたが、糖尿病改善効果は認められなかった。
- (3) 富士山地下水に含まれる微量のバナジウムが脂質代謝に影響を及ぼす可能性が示された。

#### 5. 今後の研究

以上の研究成果を基に、現在我々の研究室で進行中・計画中の実験を紹介する。

##### (1) 軽度の糖尿病に対する検討

糖尿病には、軽い症状から合併症を併発している重症な場合まで幅広い症状がある。さらに、糖尿病との境目付近の糖尿病予備軍と呼ばれる症状までである。今回我々が用いた糖尿病疾患モデルは中程度以上の症状であると考えられる。そこで、比較的「軽度の症状」のモデルを作成し、このモデルに対するバナジウムの効果に関して検討を行う必要があると考えている。

##### (2) 脂質代謝への影響に関する検討

今回の実験で明らかとなった「バナジウムの脂質代謝への影響」に関しては、新たな実験を計画中である。高脂血症は動脈硬化や心筋梗塞を引き起こすことが知られており、糖尿病と共に現在注目すべき生活習慣病である。バナジウムが高脂血症治療に有効であるならば、バナジウムの新たな治療薬としての可能性も広がる。

##### (3) バナジウムと他のミネラル成分との相互作用に関する検討

また今回の実験では、バナジウム水溶液を調製し、これを動物に与えることにより、バナジウムの影響についての実験を行った。しかし、富士山地下水にはバナジウム以外のミネラル成分も含まれており、バナジウムとこれらが相乗的に働いて、糖尿病を改善する可能性も否定できない。そこで、現在、我々は富士山地下水およびその濃縮液を糖尿病モデル動物に長期間与える実験を行っている。

##### (4) 糖尿病薬との併用効果に関する検討

これまでに、富士山地下水を飲用することにより、血糖値が改善されたという患者が何人も存在

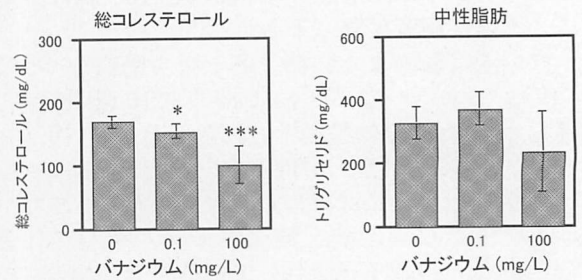


図 14 バナジウム含有飲料水を与えて飼育した 3 世代目の糖尿病モデル動物の総コレステロールおよび中性脂肪 (20 週齢) (\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.005$ )

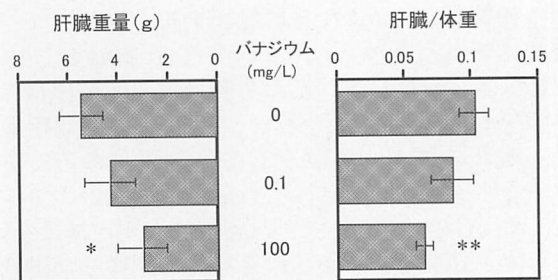


図 15 バナジウム含有飲料水を与えて飼育した 3 世代目の糖尿病モデル動物の肝臓重量 (20 週齢) (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ )

している。このような患者は、これまでに医薬品による糖尿病治療が行われているはずである。そこで、バナジウムと糖尿病薬併用による効果についても検討する必要があると考えている。

##### (5) ヒト(糖尿病患者)を対照にした検討

最終的には「ヒトによる科学的な臨床試験の実施」を行い、バナジウム、あるいは、富士山地下水を利用する糖尿病治療法について検討する必要がある。

ところで、これまでに富士山地下水を飲み始めると血糖値が下がったと言う患者の話聞くが、残念なことに、これらの話は「科学的なデータ」とはならない。なぜならば、ダブル・ブラインドテスト(二重盲検法)のような、科学的(医学的)に認知されている試験法で検査を行っていないからである。つまり、薬理学的には全く効かない物質でも、プラセボ効果(p. 24、脚注参照)によって効いてしまうことがあるため、プラセボ効果を差し引いて効果を評価しなければならない。また、糖尿病患者にとって水分補給は重要な場合が多いため、バナジウムの効果ではなく水分補給の効果が出ている可能性もある。

科学的な効能試験の一例として、ダブル・ブラインドテストの概要を図 16 に示す。このテストは医薬品の薬効を評価する方法として用いられている。例えば、被験者 A(糖尿病患者)は、医師などから問診や検査



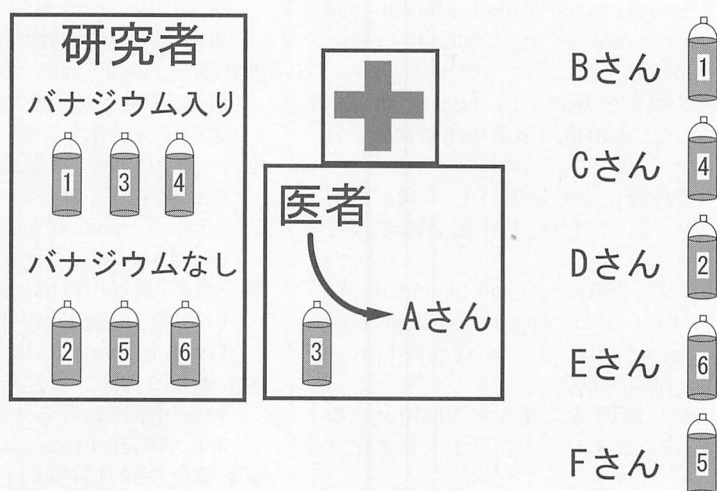


図 16 ダブル・ブラインドテスト (二重盲検法)

を受けた後、3番の「水」をもらう。このとき、被験者Aは、自分がもらった「水」にバナジウムが入っているのか入っていないのかを、全く知らされない。被験者Aは毎日、決められた量の3番の「水」を飲み、1週間後に医者の方へ行く。医者は、被験者の症状を確認し、再度、「水」をわたす。実は、水を手渡す医師も3番の「水」にバナジウムが入っているのかいないのかを知らされていないのである。つまり、患者と医師の両方が水の中身を知らないことが「二重盲検」と呼ばれるゆえんである。水を患者に渡す医師が中身を知っていると、それが表情に出たりして、患者が中身を知ってしまう可能性もある。また、患者の状況を観察する医師が、水の中身を知っていると先入観にとらわれて診察結果を判断する可能性もある。「二重盲検」にするのは、これらを防止するためである。

医者は、患者のデータと渡した「水」の番号を研究者に知らせる。研究者だけが、3番の「水」にバナジウムが入っているのか、いないのかを知っている。このような試験をAさん以外の被験者(B-F)にも行い、統計学的にバナジウム入りの「水」を与えた被験者において、糖尿病が改善されたかどうか検討する。場合によっては、一人の被験者にバナジウム入りの「水」とバナジウムが入っていない「水」を交互に与え、バナジウムが入っていた「水」を飲んでいていた期間とバナジウムが入っていない「水」を飲んでいていた期間とで差があるか無いかなども検討する。このような方法によって、ヒトによる臨床試験を行わなければならない。また、重要なことは、被験者となる患者が、自分がこのような実験のための被験者となることを承諾していなければならないことである(インフォームドコンセント)。場合によっては、バナジウムが入っていない「水」を飲み続けなければならないこともあり、糖尿病が進行する可能性もある。そのためにも医者による定期的な診察が行える体制が不可欠であり、数多くの糖尿病患者が安心して被験者になってもらえるような組織を構築しなければならない。そのためには、

今回の研究で問題点が浮き彫りとなったバナジウムの毒性発現機構や代謝経路の解明、さらに、バナジウムの生理作用についても基礎的な研究を進めておく必要がある。

## 6. 引用文献

- Adachi, A., Asai, K., Koyama, Y., Matsumoto, Y. and Okano, T. (2000) Subacute vanadium toxicity in rats. *J. Health Sci.*, 46, 503-508.
- 丁 文軍、長谷川達也、保坂仁美、高橋幸治、瀬子義幸(2000) 富士山の地下水に含まれるバナジウムの糖尿病動物の対する影響. *Biomed. Res. Trace Elements*, 11, 419-420.
- Ding, W., Hasegawa, T., Hosaka, H., Peng, D., Enomoto, S. and Seko, Y. (2001a) Effect of long-term administration of vanadium in drinking water on three generation of KK mice with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). The third international symposium on chemistry and biological chemistry of vanadium, Abstracts, 52.
- Ding, W., Hasegawa, T., Hosaka, H., Peng, D., Takahashi, K. and Seko, Y. (2001b) Long-term effect of vanadate administration in drinking water on glucose homeostasis in diabetic KK mouse. *J. Trace Elements Med. Biol.*, 80, 159-174.
- 長谷川達也、保坂仁美、高橋幸治、瀬子義幸(1999) HPLC/ICP-MSシステムによる生体内バナジウムの測定法の検討. *Biomed. Res. Trace Elements*, 10, 273-274.
- 長谷川達也、瀬子義幸(2000) 生体および環境試料中のバナジウムの形態分析. *Biomed. Res. Trace Elements*, 11, 441-442.
- 長谷川達也、丁 文軍、高橋幸治、保坂仁美、彭 端、瀬子義幸(2001) 富士山の地下水水中バナジウム濃度の生体影響: マウスを用いた基礎検討. 35回 日本水環境学会 年会講演集, 564.
- Hasegawa, T., Hosaka, H., Ding, W. and Seko, Y. (2001) Involvement of plasma glutathione in prevention of ammonium metavanadate induced hepatic toxicity. The third international symposium on chemistry and biological chemistry of vanadium, Abstracts, 30.
- Heyliger, E. C., Tahiliani, G. A. and McNeill, H. J. (1985)

- Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science*, 227, 1474-1477.
- 岩下正人、安藤 寛、影山英紀、島村 匡 (1994) 誘導結合プラズマ質量分析計による相模川水系の水質調査. *分析化学*, 43, 925-932.
- 桂 敬 (1951) 本邦火山の地球化学的研究 (その 33) 富士火山帯の火山岩のバナジウム含有量. *日本化学雑誌*, 77, 358-363.
- Meyerovitch, J., Farfel, Z., Sack, J. and Shechter, Y. (1987) Oral administration of vanadate normalizes blood glucose levels in streptozotocin-treated rats. *J. Biol. Chem.*, 262, 6658-6662.
- 岡部史朗、森永豊子 (1968) 駿河湾に流入する河川とその河口域におけるバナジウムおよびモリブデン. *日本化学雑誌*, 89, 284-278.
- 岡部史朗、柴崎道広、及川智文、川口賀弘、日本木均 (1981) 富士山周辺の湧水および湖沼水の地球化学的研究 (1). *東海大学紀要 海洋学部*, 14, 81-105.
- 酒井陽一、大下一政、戸村健児、興水達司 (1994) 前分離濃縮/中性子放射化分析による水試料中のバナジウムの定量. *分析化学*, 43, 919-924.
- 桜井 弘 (1996) 糖尿病治療薬としてのバナジウム錯体. *現代化学*, 7, 14-20.
- Schwarz, K. and Milne, D.B. (1971) Growth effects of vanadium in the rat. *Science*, 174, 426-428.
- 瀬子義幸、長谷川達也、保坂仁美、宮崎忠国、杉田幹夫 (1999) 山梨県内の地下水中微量元素濃度の地域差. *Biomed. Res. Trace Elements*, 10, 271-272.
- 塚本雄介 (1990) 慢性腎不全透析患者における高V血漿と神奈川県における水道水中の高V濃度の原因. *Biomed. Res. Trace Elements*, 1, 213-214.
- 塚本雄介 (1994) 腎臓病と微量元素異常. *Biomed. Res. Trace Elements*, 5, 61-68.

Ⅱ 公開講座  
【第2部】  
特別講演  
(2002年11月2日)



# 元素の起源

## —核反応で我々は作られた—

理化学研究所 RI ビーム科学研究室 谷畑 勇夫

### 1. はじめに

私たち人間が住んでいる宇宙は、ビッグバンという大爆発によって作られたと考えられている。ビッグバンが起こったときには、宇宙にはエネルギーが満ちているだけで、いかなる物質も存在しなかった。我々や地球を形作っている物質の素であるいろいろな元素は、その後の宇宙の進化とともに作られてきたものである。最近になって、RI ビームの方法が開発され、宇宙の進化とともに元素が作られた過程の反応を実験室で研究できるようになってきた。ここでは、宇宙の進化とその中での恒星の進化を元素合成という観点から追いかけてみよう。

まず、ビッグバン直後に陽子と中性子が作られ、その後数分の間にヘリウムまでの元素の原子核と、ごく少量のリチウムの原子核が作られた。その後は宇宙の膨張とともに、温度が下がり、その後、元素の合成は一旦止まった。このころには、宇宙は水素、ヘリウムなどの原子核と、電子、それと光（光子）が混合された状態であり、それぞれが、お互いに衝突を繰り返しながら自由に飛び交っていた。その後、宇宙は膨張を続け温度が下がっていく。ビッグバンの後 100, 000 年以上もたつて、温度が十分低くなると、電子が原子核に捕らえられ原子ができあがる。原子が出来ると、原子核どうしのクーロン反発力が無くなるため、原子は重力で引き合い、寄り集まって星が作られる。

星の内部では温度が上昇し、再び元素の合成が始まる。ここでは水素とヘリウムの原子核が反応を起こし、より安定な原子核に移っていく。原子核のうち最も安定なものは鉄やニッケルであり、星の中の反応では水素やヘリウムが融合反応を起こし、ゆっくりと重い元素への合成が進み、鉄やニッケルまでの元素が作られる。鉄より重い元素は、進化の最終段階である恒星が、超新星爆発を起こしたときに作られると考えている（図1）。

すなわち、水素とヘリウムを原料として核反応により次々に元素が作られ、星の寿命の最後に爆発を起こしながら、もっとも重いウランまでの元素を生成し、それを宇宙空間に放出する。このようにして放出された種々の元素が、また重力で集まって新しい星を作る。このような星の中には、も

ともとの原料である水素とヘリウムがたくさん含まれているが、少量ではあるがそれ以外の元素も含まれることになる。この星もさらに多くの元素を作りだし、超新星爆発を起こしてそれらの元素を宇宙空間にまき散らす。このような繰り返しにより、現在宇宙に存在する元素が作られ、そして、それらの元素から地球や私たちが作られたのである。

このように、次々に元素が作られる過程は、実は原子核の反応である。よく知られているように、元素とは、ある化学的性質を持った原子につけられる名前である。原子は、原子核とその回りを廻っている電子により作られている。また、原子核は陽子と中性子で作られている。ところで元素の化学的性質は、原子が持っている電子の数で決められている。そしてその電子の数は、原子核の中にある陽子の数で、決まっているのである。これは、陽子がプラスの電荷を持っており中性子は電荷を持たないため、原子核全体では陽子の

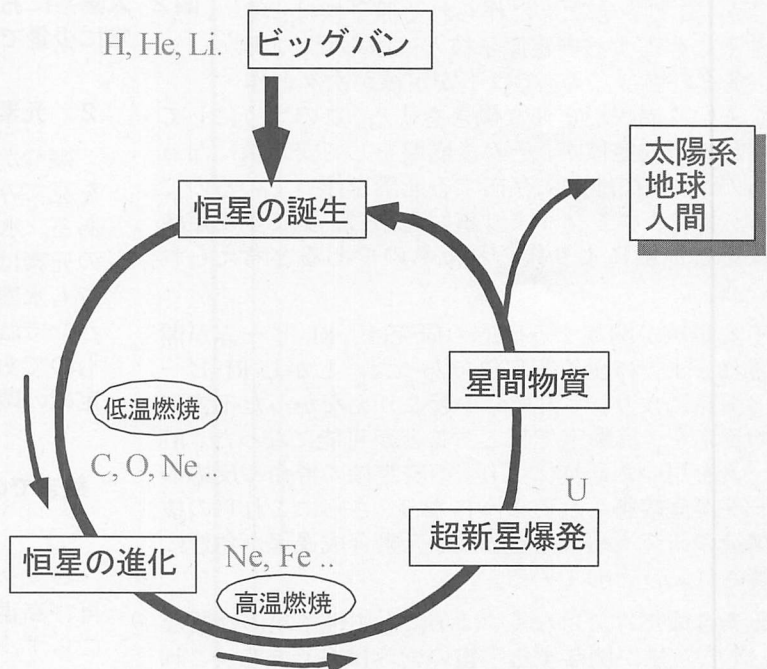


図1 ビッグバンではリチウムまでの元素が作られ、その後恒星の中で鉄までの元素合成が進む。恒星の最後である超新星爆発で、ウランまでの全ての元素を合成するとともに、それらを宇宙空間にまき散らす。

数だけの電荷を持っているからである。原子は全体として電荷を持たない。それは電子がマイナスの電荷を持っており、陽子の電荷を打ち消すようになっているからで、陽子の数と電子の数は同じとなる。中世に化学反応を駆使して、元素を変化させ金を作ろうとした錬金術は、ことごとく失敗した。これは化学反応では電子の状態を変えるだけで、陽子の数を変えることができなかったからである。陽子の数を変えるためには、原子の中心にある原子核が変化しなければならないのである。

元素の変換は、原子核どうしの衝突により、融合や分裂などの反応が起こることにより初めて可能となる。実際、加速器を用いて高速の原子核を作り、他の原子核と衝突をさせるとこのような反応が起こり、それにもなって原子核の変化が起こる。錬金術では成しえなかった、鉛から金を作ることも、現在では可能なのである。

宇宙空間では、このような原子核の反応が次々と進み、元素が合成されていったのである。言い換えれば、すべての元素は原子核の反応により作られたわけで、原子核の反応なしに我々人間は存在しないのである。

核反応で、より重い原子核が次々に作られていくが、このとき次々に作られる原子核は、現在地球上に存在する安定原子核とは限らない。実際、多くの場合、反応では不安定核が次々と作られていく過程が重要な働きをする。このようにして作られた不安定核が、その後崩壊をして安定核になったものが、現在地球上に存在する元素を作っているのである。特に、ニッケルより重い元素は、全て不安定核の反応と崩壊により作られたものであると考えられている。

不安定核が関与する反応の研究は、RI ビームが開発されるまでは全く不可能であった。しかし RI ビームの開発により、宇宙でしか起こりえなかった不安定核の反応を、実験室で起こすことが可能になった。RI ビームを用いた研究により、不安定核の寿命や反応のデータが直接得られるようになり、さらにこれらの核の構造の研究も研究も進んで、元素合成過程が急速に理解されようとしている。

元素合成だけではなく、ほかにも中性子星の性質など、不安定核が関与する宇宙の営みは多くある。これらを、地上の実験により理解を深めようという研究が、いま急速に展開しつつある。またそのための新しい施設も世界各国で建設中であり、我が国では理化学研究所の RI ビームファクトリー建設が進んでいる。完成すれば世界をリードする研究が出来るものと期待されている。

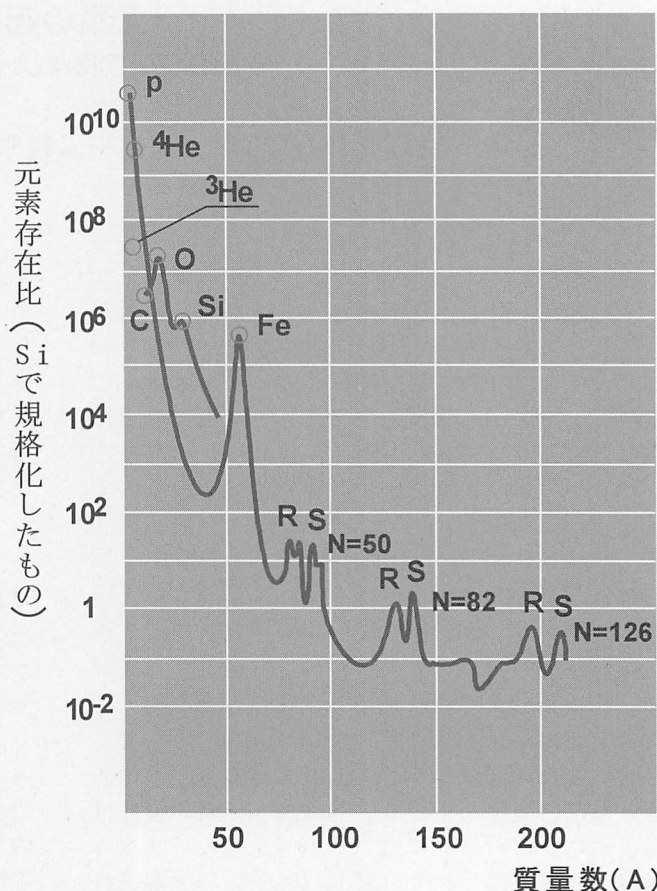


図2 太陽系における元素の存在比。鉄より重い元素は非常に少量であるが特徴的なかたより（山）を示す。

## 2. 元素合成過程

幾つかの代表的な過程に関連して、不安定核の働きを見てみよう。図2が太陽系における元素の存在比である。水素が一番多く、その次はヘリウムであり、他の元素はそれらに比べて非常に少ない。最も多い酸素でも水素の数千分の一である。これは、宇宙がビッグバンではじまり、元素が作られてきたことを反映したものである。ビッグバンにおける元素合成には、不安定核の関与は少ないのでここでは述べない。

### 鉄までの元素の合成

#### =不安定核の活躍=

ビッグバンのあとは、何億年も経って恒星が作られ、再び高温の状態が作られるまでは原子核の反応はおこらず、元素合成は進まない。その後の合成は恒星の燃焼とともに起こる。燃焼により、より結合の強い元素が作られるので、この合成の行き着く先は、最も結合の強い原子核、鉄である。図2を見ればわかるが、確かに鉄とその近くの元素は多く存在する。さて、星の燃焼と、元素合成はどのように進んでいくのだろうか？

恒星が明るく輝いているのは原子核反応によるエ

エネルギーの放出であることは H. Bethe が提唱した。彼が考え出したのは CNO サイクルと呼ばれる一連の反応である (図 3) 註。

CNO サイクルでは炭素、窒素、酸素が触媒のような働きをして 4 コの陽子を 1 コの  ${}^4\text{He}$  に変えて、この過程でエネルギーが放出され恒星を光らせる。そのままでは重い元素は創られないが温度が上昇し不安定核が反応を始めるようになるとより重い元素が合成される。例として CNO サイクルから脱出し、より重い元素ができるきっかけが、不安定核の  ${}^{13}\text{N}$  や  ${}^{15}\text{O}$  の反応である。

結局、より重い元素が作られるのは、不安定核の反応が起こり始めた時なのである。もちろん RI ビームができるまでは、このような反応の研究は不可能であった。最近、RI ビームを使って  ${}^{13}\text{N}$  の陽子吸収の確率が測定された。そして、この結果を用いて CNO サイクルから抜け出す温度や陽子のフラックスの条件が決定された。

さらに温度が上昇すると、Ne-Na サイクル、Mg-Al サイクル (図 4) など同じようなサイクルを経て鉄までの合成が進む。より重い元素への合成に関与した不安定核の反応の研究も現在着々と世界中で進められている。鉄までの合成の道程が決定されるのも、それほど遠く先のことではないだろう。

### 鉄より重い元素の合成

#### =手付かずの原子核が関与=

鉄より重い元素の存在比 (図 2) を見ると質量数が  $\sim 90$ 、 $\sim 130$ 、 $\sim 200$  のところに存在比が多いことを示す山が 2 コずつ並んでいる。これは 2 種の全く違った過程があるためと考えられている。まず右側の S とマークされた山は“遅い過程:slow (S) process”と呼ばれている。この 3 つの山は、中性子数が 50、82、126 とちょうど魔法数のところにある。R とマークされた山は“速い過程:rapid (R) process”と呼ばれ、中性子の魔法数とは少しずれている。

S-過程は、高温の恒星の中で、時折核反応によって発生する中性子を原子核が吸収することにより起こる (図 5)。中性子を吸収した原子核は質量数が 1 個増えて不安定核になる、そしてベータ崩壊を起こし陽子の数が 1 つ増す。すなわち原子番号がひとつ大きい元素ができる。しばらくすると又同じことが起こりさらに原子番号が増していく。中性子数が非常に少ないため、この過程は長い年月を費やして起こる。“遅い”過程と呼ばれるゆえんである。

註炭素 ( ${}^{12}\text{C}$ ) は 3 コの  ${}^4\text{He}$  が融合して作られた。3 つの粒子が衝突する確率は非常に小さいが、自然にはこの反応が起こり易い条件が整っていて、炭素の存在量を十分説明出来る。

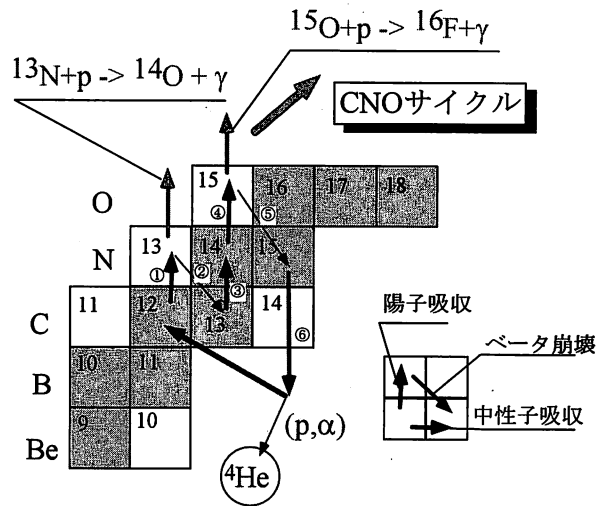


図 3 CNO サイクル。不安定核の  ${}^{13}\text{N}$  や  ${}^{15}\text{O}$  が反応を始めると重い元素へ合成が進む。

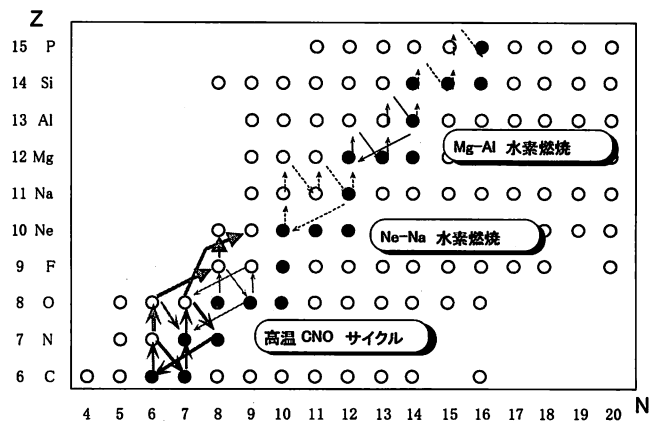


図 4 CNO サイクルから、より重い元素へ進む道筋

魔法数を持った、より安定な原子核は比較的多く作られる。この過程では安定核とそのすぐ右隣の不安定核が作られる。この過程が終了した時は、不安定核はベータ崩壊して安定核になるが、ただ一回のベータ崩壊ですむので中性子数はほとんど変化しない。そのため中性子の魔法数のところに存在比の山を作るのである。またこの過程では安定核が必ず必要であるため、鉛より重い元素は (全部不安定であるので) 作られなかった。ウランやラドンは以下に述べる R-過程でのみ作られたと考えられている。

さて R-過程では魔法数より小さいところに山がある。これは、安定核から離れた中性子過剰核のところを過程が通って行くためである。例えば超新星爆発の時にこの過程が起こるのではと予測されている。そのシナリオは以下のとおりである。

まず超新星爆発が起こると、多量の中性子が放出される。中性子の量が多いため (図 6) ベータ崩壊より

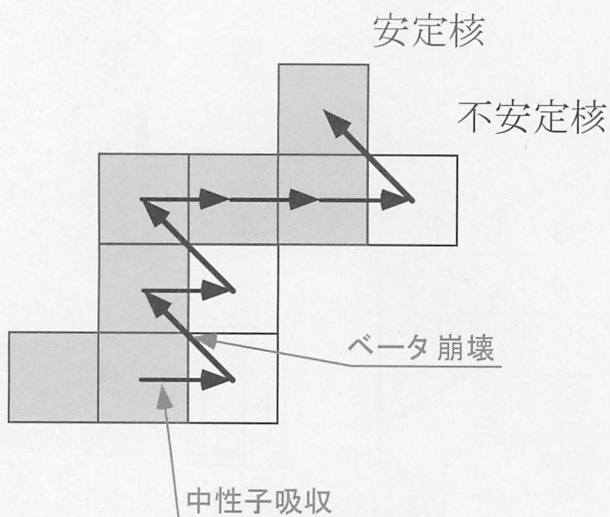


図5 遅い中性子吸収過程、S-過程

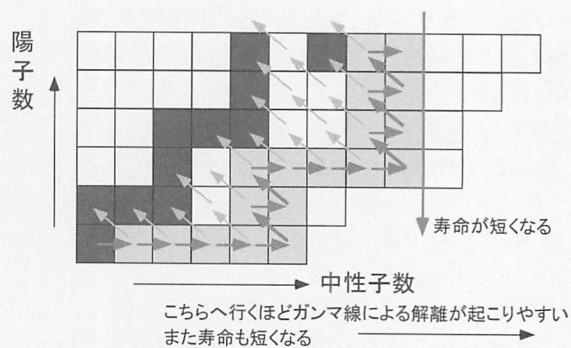


図6 早い中性子吸収過程、R-過程

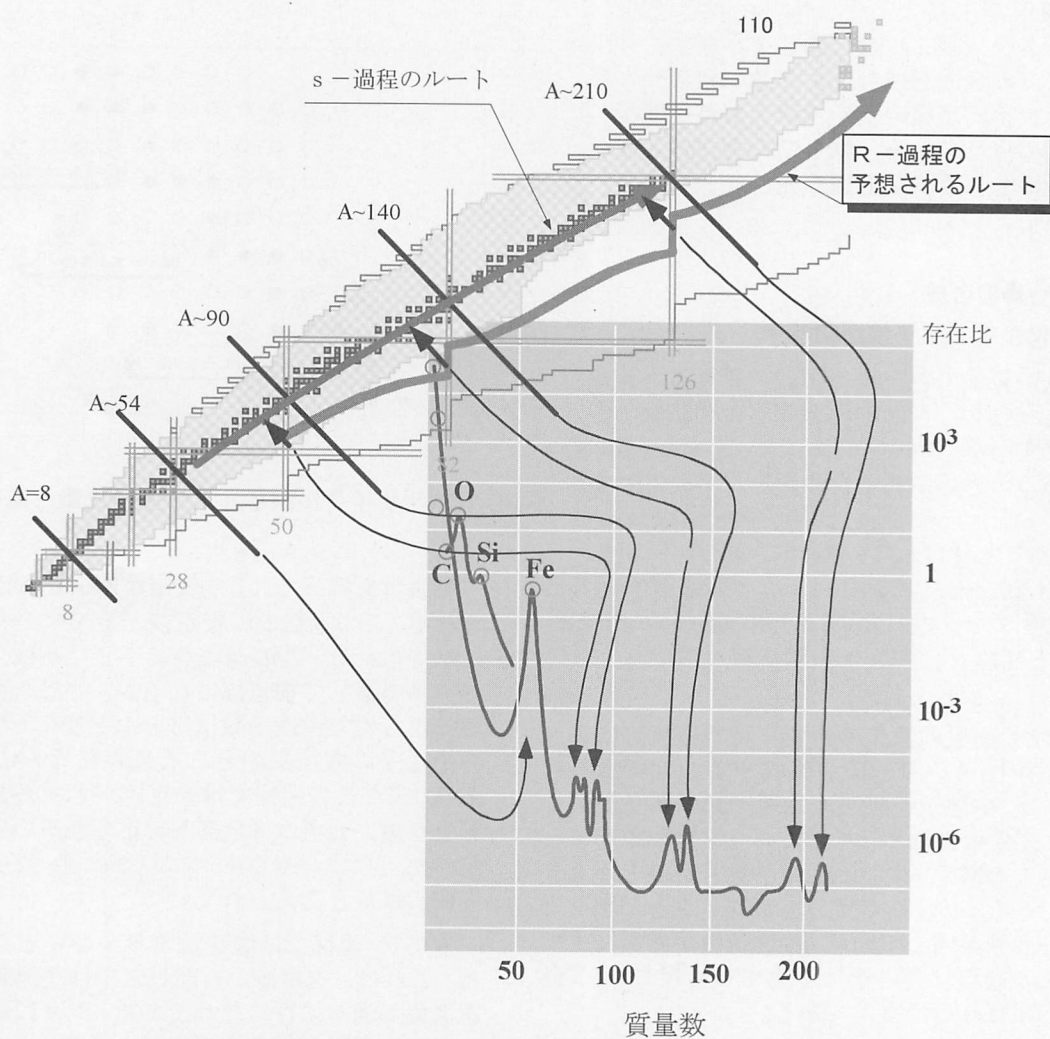


図7 S-過程とR-過程の道筋と、元素の存在比の関係。元素存在比の二つつ並んだ山が二つの違った過程があることを示している。



ずっと速く中性子吸収が起こり安定線より遠く離れた中性子過剰な核ができる。中性子過剰になれば、なるほど原子核は不安定になるため、光による解離が起こりやすくなる。そのため中性子の吸収と光による解離の釣り合いがとれた同位体が平衡状態として作られる。その後この原子核はベータ崩壊をして原子番号が1つ増す。ここで又平衡状態の同位体が作られ、そしてベータ崩壊する・・・、というふうに次々と重い元素が作られていく。この時魔法数があると、それより中性子数を増した時に突然束縛が弱くなるため、魔法数に添って合成が進むことになる。ところが、S-過程と違って安定核から離れた場所での魔法数の原子核ができるため、過程が終了し、安定な核ができるまでには多数回のベータ崩壊がおこる。そのため中性子数は魔法数からぐんと減少する。これが山の位置がずれる理由である。逆に言うところこの山が魔法数からずれていることが、R-過程が安定線から遠く離れたところで進んだことを示しているわけである。図7に元素合成の道筋と、存在比の関係を示した。

ところで、このR-過程の崩壊に関与する原子核は、ほとんど全部が、まだ観測されたこともない原子核なのである。それ故、それらの原子核の束縛の強さや、半減期等も全くわかっていない。上記の過程は理論的に計算されただけのものである。現在の核理論では、半減期の予想が数倍または10倍はずれることはザラにある。実験による測定値が望まれることは言うまでもない。

これまでの加速器や方法では、R-過程に関与する核の生成は不可能であったが、大強度の重イオンビームを用い、前述の破砕反応を用いれば、これらの原子

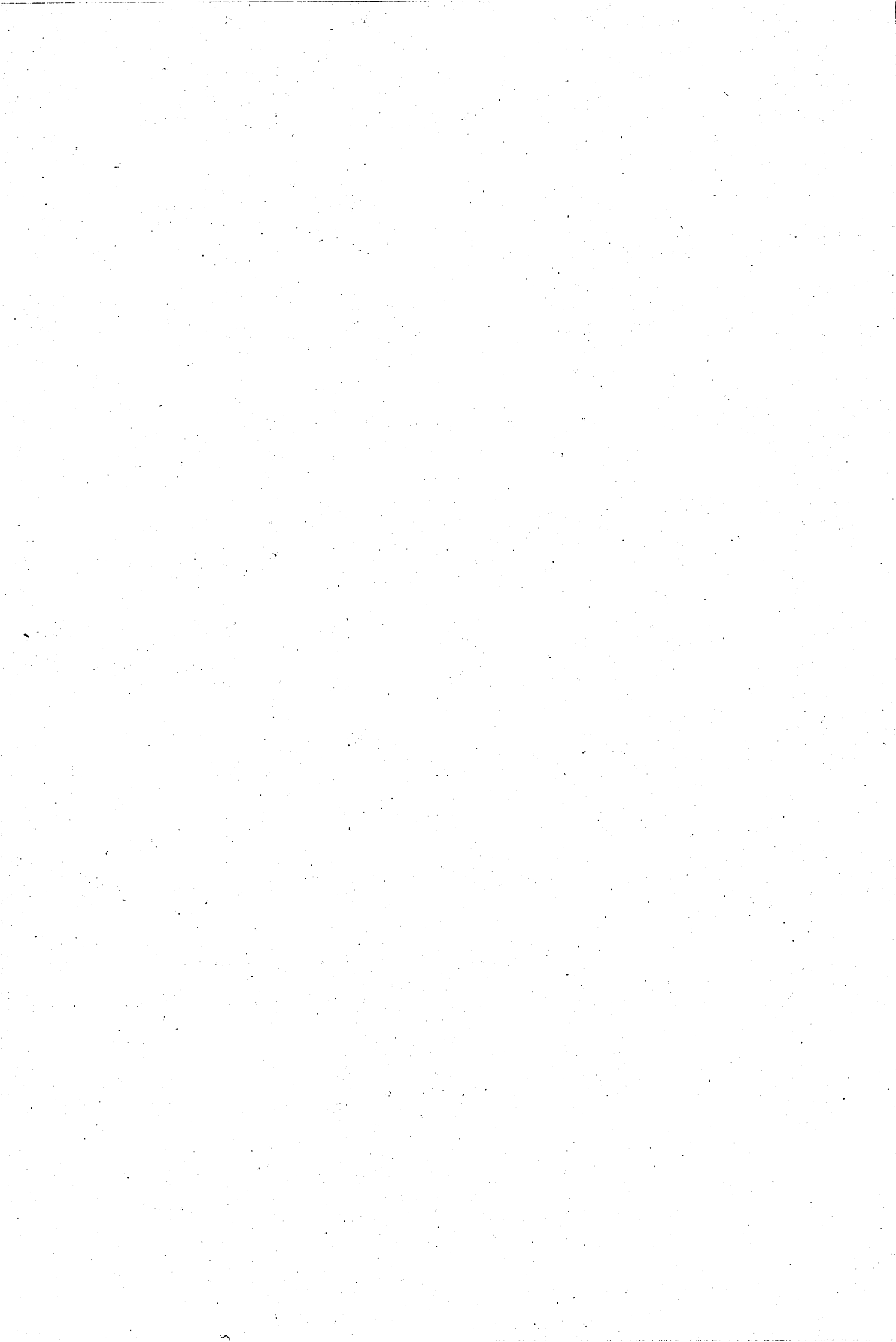
核を生成できるものと考えられている。この観測を目指して理研では世界最強のビームを供給するRIビームファクトリー計画が進行している。

以上見てきたように、次々に重い元素が作られてゆく過程には必ず不安定核が関与している。そのなかでも特に不安定核の反応は中心的なものである。しかし、ついこの間まで全く研究が不可能だった。原子核の発見の糸口となったウランやラジウムは、R-過程と呼ばれる中性子過剰核が関与する過程で作られたと考えられる。最近のRIビーム法の開拓により、元素合成に関与した原子核を作りその半減期や反応を判定することが可能となってきた。自然が我々に残してくれた長寿命の原子核ウランの生成された道筋がいまやとて解明されようとしている。これは、自然にたいする恩返しでなくて何であろうか？

---

[編集者補足] 本原稿では、高度で難しい核物理学の最新の成果をかみ砕いて説明していただけていますが、紙面の都合で物理学の基礎的知識や、専門用語の説明が省略されている部分があります。以下の資料をご参照いただければ、研究内容や意義についてより理解が深まります。

- (1) 「宇宙核物理学入門-元素に刻まれたビッグバンの証拠」 谷畑勇夫著、講談社（ブルーバックス）（2002年）
- (2) 谷畑勇夫（1999年）物質創生の仕組みに迫る「不安定核（RI）ビーム」. 特集：新しい世紀を迎える原子核物理学、ILLUME（イリュウム）11巻1号（東京電力）
- (3) 理研「RIビームファクトリー」-21世紀の重イオン科学フロンティアをめざして-（理化学研究所）
- (4) 理化学研究所ホームページにて「谷畑勇夫」で検索 ([http://www.riken.go.jp/index\\_j.html](http://www.riken.go.jp/index_j.html))



### III 組 織



# 計 画 書

## 目的：

生体微量元素とは、人の体に微量に含まれる元素のことですが、その過不足は健康に大きな影響を及ぼします。富士山の地下水に多く含まれ、糖尿病治療効果が期待されているバナジウムも生体微量元素の1つです。

山梨県環境科学研究所では、バナジウムをはじめ各種微量元素の地下水中濃度や健康影響について調査・研究を行っています。世界の最先端で微量元素研究を行っている研究者と研究交流を行うと共に、研究成果や最新の科学的な情報を一般の方々に発信することを目的として山梨県環境科学研究所国際シンポジウム2002を開催いたします。

## 期日

平成14年11月1日（金）～2日（土）

## 会場

山梨県環境科学研究所 多目的ホール

## プログラム

### 11月1日（金）学術講演会（英語）

9:00-9:10 開会挨拶

瀬子義幸（山梨県環境科学研究所）

9:10-9:50

「家族性筋萎縮性側索硬化症と銅による酸化的ストレス」

佐古田三朗（大阪大学大学院医学研究科）

9:50-10:30

「金属とプリオン病」

David Brown（英国、バース大学）

10:30-10:45 休憩

10:45-11:25

「メチル水銀の毒性発現に関わる細胞内因子」

永沼 章（東北大学大学院薬学研究科）

11:25-12:05

「細胞内の酸化還元状態と亜鉛の調節におけるチオネインとメタロチオネインの役割」

Wolfgang Maret

（米国、ハーバード医科大学）

12:05-13:10 昼休み

13:10-14:20 一般演題ポスター発表

14:20-15:20 一般演題口頭発表

15:20-15:35 休憩

15:35-16:15

「バナジウムの生物学的影響：想定される作用機構」

John H. McNeill

（カナダ、ブリティッシュコロンビア大学）

16:15-16:55

「インスリン様作用を示すバナジウムおよび亜鉛錯体」

桜井 弘（京都薬科大学）

16:55-17:10 閉会挨拶

18:30-20:30 懇親会（ホテルレジーナ河口湖）

### 11月2日（土）公開講座（日本語）

9:00-9:10 開会挨拶

入來正躬（山梨県環境科学研究所）

【第1部】生体微量元素バナジウムと糖尿病

座長 本郷哲郎（山梨県環境科学研究所）

9:10-9:40

「生体微量元素とは何か？」

－健康維持から環境ホルモン作用まで－

瀬子義幸（山梨県環境科学研究所）

9:40-10:20

「バナジウムで糖尿病を治せるか？」

桜井 弘（京都薬科大学教授）

10:20-10:50

「バナジウムを多く含む富士山地下水に糖尿病治療効果はあるのか？」

長谷川達也（山梨県環境科学研究所）

10:50-11:05 休憩

【第2部】特別講演

座長 榎本秀一（理化学研究所）

11:05-12:05

「元素の起源」

谷畑勇夫（理化学研究所）

12:05-12:10 閉会挨拶

宮沢通雄（山梨県環境科学研究所）

# 実行委員会

## 山梨県環境科学研究所国際シンポジウム2002 実行委員会設置要綱

(名称)

第1条 本会は山梨県環境科学研究所国際シンポジウム2002 実行委員会(以下「委員会」という。)と称する。

(目的)

第2条 委員会は、山梨県環境科学研究所国際シンポジウム2002(以下「国際シンポジウム2002」と称する。)の開催に必要な準備等を行い、円滑な運営に資することを目的とする。

2 委員会は国際生体微量元素シンポジウム2002(BITREL2002)を共同開催し、これを国際シンポジウム2002と位置づける。

(事業)

第3条 委員会は、前条の目的を達成するために次の事業を行う。

(1) 国際シンポジウムの準備、開催及び運営に関すること。

(2) その他、前条の目的を達成するために必要な事項に関すること。

(組織)

第4条 委員会は、委員若干名で組織する。

2 委員は、山梨県環境科学研究所長(以下「所長」という。)が委嘱する。

(委員会の役員)

第5条 委員会に委員長と副委員長を置き、委員長は所長をえて、副委員長は所長が任命する。

2 委員長は、委員会を代表し、会務を総理する。

3 副委員長は委員長を補佐し、委員長に事故のあるときはその職務を代理する。

(会議)

第6条 委員会の会議は、委員長が必要に応じて招集する。

(事務局)

第7条 委員会の事務局は、山梨県環境科学研究所内に置く。

(その他)

第8条 この要綱に定めるもののほか、委員会の運営について必要な事項は、委員長が別に定める。

附則

この要綱は、平成14年8月1日から施行する。

実行委員会委員

外部委員:

桜井 弘 京都薬科大学・教授  
榎本秀一 理化学研究所・前任研究員

内部委員:

入来正躬 山梨県環境科学研究所・所長  
宮沢通雄 山梨県環境科学研究所・副所長  
宮崎忠国 山梨県環境科学研究所・副所長  
柴田政章 山梨県環境科学研究所・特別研究員  
永井正則 山梨県環境科学研究所・研究管理幹  
瀬子義幸 山梨県環境科学研究所・主幹研究員

ワーキンググループ

瀬子義幸(グループリーダー)

山梨県環境科学研究所  
柴田政章 山梨県環境科学研究所  
永井正則 山梨県環境科学研究所  
長谷川達也 山梨県環境科学研究所  
本郷哲郎 山梨県環境科学研究所  
小笠原輝 山梨県環境科学研究所  
宇野 忠 山梨県環境科学研究所  
大野洋美 山梨県環境科学研究所  
渡邊久幸 山梨県環境科学研究所  
堀内ゆき江 山梨県環境科学研究所  
八巻 涉 山梨県環境科学研究所  
藁科幸一 山梨県環境科学研究所  
蛭沼利江子 理化学研究所

C-01-2003

山梨県環境科学研究所国際シンポジウム 2002  
報告書  
-生体微量元素-

---

2003 年 3 月 発行

編集・発行  
山梨県環境科学研究所  
国際シンポジウム 2002 実行委員会

〒403-0005 山梨県富士吉田市上吉田字剣丸尾 5597-1

電話 : 0555-72-6211.

FAX : 0555-72-6204

<http://www.yies.pref.yamanashi.jp/>

---

印刷 (株)ヨネヤ

(印刷には 100%再生紙を使用しています)

