

人体における微量元素の役割

不破 敬一郎*

Kei-ichiro FUWA

Trace Elements in the Human Body

1 はじめに

鉄、亜鉛、銅、セレン、フッ素などの微量元素が我々の身体の中で、いかなる働きをしているかは、昔から多くの人の考えることであり、多くの研究がなされたことは、読者諸氏の周知のことである。しかし元素の数は多く、人体の機能は複雑不可思議であるから、この問題に関する興味は尽きない。

2 物質の純度と元素普存説

純粋物質を得ようとする努力は、化学の基本であり、ともに無機化学の領域において、それは重要であり、興味あり、また困難な課題である。故水島三一郎教授が東大退官後新日鉄研究所長になり最初に取り上げた課題の一つができるだけ高純度の鉄を作ることであったことは、当時の我々の記憶するところであった。近年半導体関連技術の発達にともない高純度ゲルマニウム、シリコンが製造されるようになり、十桁以上“9”がならぶ固体の単体が得られるようになったが、鉄を含み他の金属の純度は未だこれに及ばない。地球上で得られる物質の純度には限りがあり、また言い替えれば純粋物質は地球上に存在しないという事実を我々は認めなければならない。重力場の外で物質の合成を行う計画は、この意味で重要であり、興味深い。

地球化学 (geochemistry) という学問は、地球がどのようにしてでき、どのようにして現在の姿になり、元素がどのように分布し、かつ移動しているかを知らうとする分野である。宇宙塵が凝集して太陽の一惑星として地球ができたととき、地球はその後の運命を決める全ての材料を宇宙空間の物質から受けたのである。カリウム、ウラン、トリウムなどの放射性元素から出る放射熱により、太古の地球

はあたかも熔鉱炉のような状態となり、物質の分離が行われ、金属鉄が沈んで中心核となり、マグネシウム、珪素の酸化物などよりなるマントル層がその上にきて、からみに相当する軽い珪酸塩岩石が地球の表面を被った。水が絞り出されて海となり、ガス体が被って始原大気となった。始めの宇宙並びに地球表層における元素の存在度は、図1と2に示されるとおりである¹⁾²⁾。

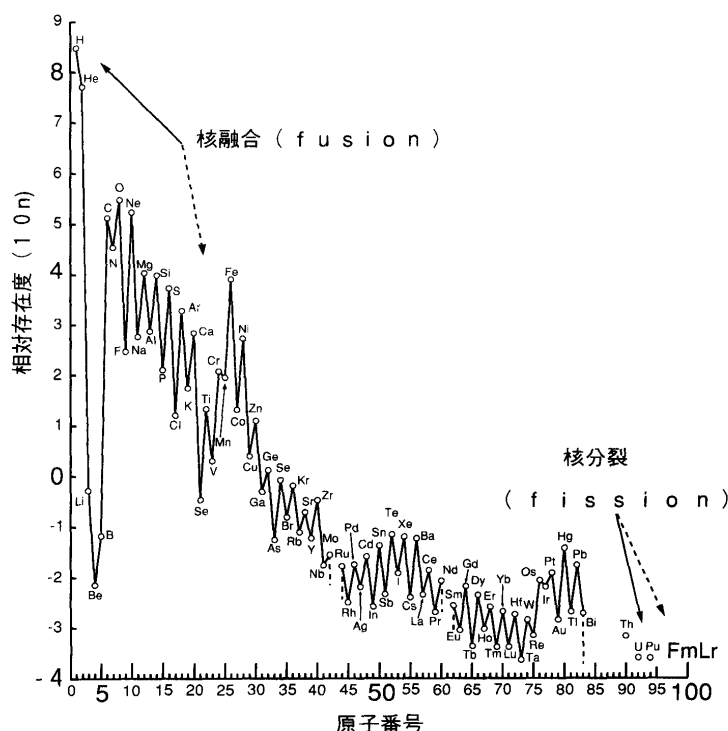


図1 宇宙の元素存在量。 10^{14} Si原子にたいする相対量を原子番号に対して示した量である。HよりFeまで星の中の核融合により、その後は中性子反応によりできたとされ、超ウラン元素は核分裂を起こす人工元素である。

平成5年4月7日受付 平成5年5月14日受理 (Received on Apr. 7, 1993; Accepted on May 14, 1993) (依頼解説)

* 東京大学名誉教授 (Professor Emeritus, The University of Tokyo, 1-20-2-506 Nakamachi Musashino 180)

Key words: trace element; bioelement; metalloenzyme; all-present theory.

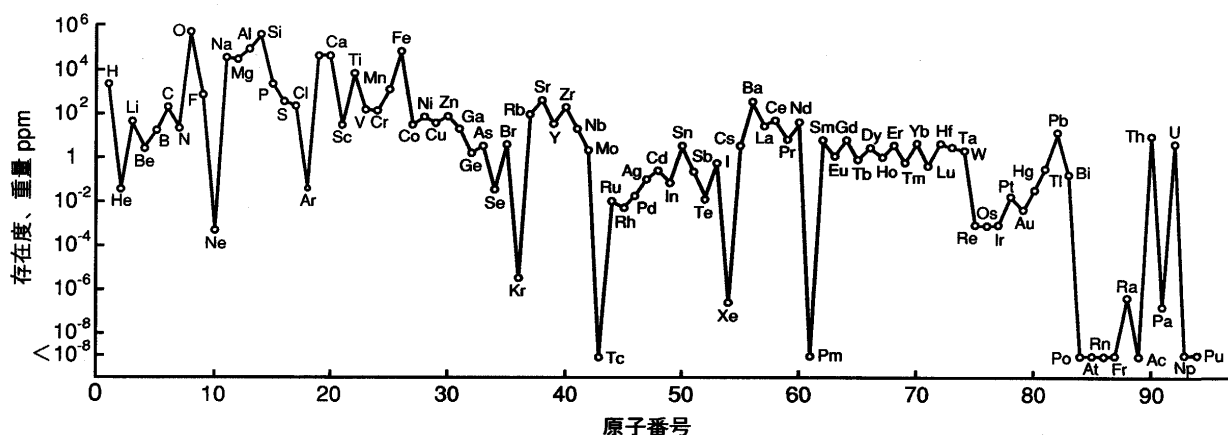


図2 地殻の元素存在量。岩石の実測値より求めた重量ppmの値を原子番号に対して与えたもの

気、水、岩石の三圏に加えて、生物圏が設定され、地球化学者は、势力的に個々の物質の元素組成を調べた。その中で一番興味深いのは、I. ノダックの仕事である。彼女は閃亜鉛鉱の徹底的分析を行い、その結果を1936年に発表して、「元素普存説」を唱えた。当時知られていた89元素のうち、16元素を除いて全ての元素を閃亜鉛鉱中に見いだし、分析感度の向上により、16元素も間違いなく検出されるであろうから、全ての元素が存在するということができる。このことは他の鉱物、岩石に適用でき、さらに地球上の全ての物質に布衍適用されるであろう、とするものである³⁾⁴⁾。

この元素普存説 (The All-Present Theory) は、試料の大きさなどを考えれば厳密には成立しないことは明らかであり、必ずしも他の地球化学者によっても受け入れられず、余り知られてはいないのであるが、少なくともグラム単位の岩石試料を対称にとれば、近似的には成り立つわけで、上述の純粋物質は存在しないという原則を、反対からみた説として微量成分を取り扱う立場からは、極めて興味深い説と言える。特に生物体は地表と直接間接に接触していて、多くの元素がその中に存在している。人体における各元素の平均的存在量を、植物体並びに地球表層 (地殻) の平均元素組成と共に、表1に示す⁵⁾。

表1 地殻、植物、人間の元素組成 (%)

元素	地殻	植物	人間
O	46.60	70	62.81
S i	27.72	0.2	0.004
A l	8.13	0.005	0.00005
F e	5.03	0.01	0.005
C a	3.63	0.5	1.38
N a	2.83	0.02	0.26
K	2.59	0.3	0.22
M g	2.09	0.04	0.04
T i	0.44	0.0008	...
H	0.14	10.5	9.31
P	0.118	0.07	0.63
M n	0.100	0.001	0.0001
F	0.625	0.0005	...
S	0.052	0.05	0.64
C	0.032	18	19.37
C l	0.020	0.02	0.18
R b	0.012	0.0005	0.0009
V	0.011	0.000n	0.000003
N i	0.008	0.00005	0.000003
Z n	0.00065	0.0005	0.0025
N	0.00046	0.3	5.14
C u	0.00045	0.0002	0.0004
C o	0.00023	0.00002	0.000004
P b	0.00015	0.00005	0.00005
S n	0.00003	0.00005	0.0002
B r	0.00003	0.00015	0.0002
B	0.00003	0.001	0.00002
A s	0.00001	0.00003	...
M o	0.00001	0.00001	0.00002
I	0.000003	0.00n	0.0001
S e	0.000001	0.000001	...

3 常量ならびに微量生元素

前章において述べたように、生物体も複雑な地球上の物体であり、ことに人体はかなりの重量をもっているのであるから、元素普存に近いと考えられ、いかなる元素も、存在するかしないかは、余り意味のある設問ではない。しかし何が重要なことであろうか。その元素が生体の機能にいかなる関与をしているかが問題である。

生物体の正常な活動に対して必要な元素のことを生元素 (Bioelement) という。量的に多い元素については異論は起こらないのであるが、微量になると、それが必要か否かの証明がむずかしい場合があり、従って微量生元素の範囲

は必ずしも決まっていない。表2に現在もっとも妥当と思われる生元素の表を示す。

表2に示してある27個の元素は、全ての生物を対象としたものであり、生物種により変動はありうる。たとえばBは植物体中におおくみい出され、Coは動物種に特に必要な元素と考えられている。量が少なくなればその存在の検出・分析が、現在の方法で及ばない限界があるから、表中にあげていない微量元素については、将来表の中に加わる可能性があることを忘れてはならない。言い替えれば、生元素の数は今後増えることはあっても少なくなることはないということである。

もっとも普遍的なH, C, N, Oについては、HとOは水を構成し、生物体は、例外を除いて50%以上の水分を有すること、CとNはアミノ酸、蛋白質、核酸などの構成元素であることにより、質・量ともに普遍的であることが明らかである。

Feを常量とするか、微量とするかは意見の分かれるところである。Feは図1, 2, をみても分かるように、宇宙並びに地球においても、異常な存在度を示す元素である。生命の発生時においても、活性の中心として早くから生体に取り込まれ重要な働きをしたと考えられており、量的にも、

表2 常量並びに微量生元素

○常量元素;	
└最も普遍的: H C N O	
└普遍的 : Na Mg P S Cl K Ca Fe	
○微量元素;	B F Si V Cr Mn Co Ni
	Cu Zn As Se Mo Sn I

表3 微量元素の機能、化学形態・作用部位

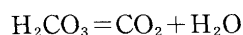
元素	機 能	化学形態・作用部位
Fe	酸素運搬、貯蔵 電子伝達	ヘモグロビン、ミオグロビン、フェレドキシン P450群、チトクローム、カタラーゼ
B	成長	甲状腺ホルモン、骨
F	硬組織維持、成長	歯、骨、G-蛋白
Si	成長、骨代謝	結合組織
V	成長、生殖、酵素活性	ニトロゲナーゼ、プロモベルオキシダーゼ Vanadocyte (ホヤ中の錯体)
Cr	耐糖、脂質代謝	耐糖因子 (GTF)
Mn	酵素活性	アルギナーゼ、ビルビン酸カルボキシラーゼ スーパーオキシジスムターゼ (SOD)
Co	造血、メチル化	ビタミンB12
Ni	酵素活性、鉄代謝	ウレアーゼ、ヒドロゲナーゼ
Cu	電子伝達、酸化還元 運搬、生体防御	チトクロームオキシダーゼ、モノアミノキシ ダーゼ、チロシナーゼ、ラッカーゼ、SOD セルロプラスミン
Zn	酵素活性、加水分解 遺伝情報、貯蔵	炭酸脱水酵素、ペプチダーゼ、アルコール 脱水酵素、アルカリフォスファターゼ DNA、RNA-ポリメラーゼ
As	成長、生殖	メチル基代謝
Se	抗過酸化、解毒	グルタチオンペルオキシダーゼ、チトクローム Hg Se化合物
Mo	酵素活性、酸化還元	アルデヒドオキシダーゼ、キサンチンオキシ ダーゼ、ニトロゲナーゼ
Sn	成長	酸化還元系
I	甲状腺ホルモン	チロキシン

人体中約5グラムという、比較的多量存在している。このことが人により、Feをあるいは常量元素として取扱い、あるいは微量元素として取り扱う理由である。Feを含め、微量元素の現在知られている生体中における機能、化学形態、作用部位を一括して表3に略記する。鉄を除き順序は表2、即ち原子番号の順序による。人間以外の生物も一部含まれる^{5)~7)}。

4 微量元素名論

上記の表を参考にしながら、著者の経験を含めて、数種の興味ある微量元素について述べる。

a) 亜鉛 (Zn) 亜鉛は比較的重い重金属の一つであり、地球化学的に両性の親銅元素である。従って天然水中に普遍的に存在し、物質の不純物になりやすい。人体中にも、鉄に次いで多量に含まれ、成人中約2グラム存在する。鉄と異なり、化合物はいずれも白色であって、錯体も着色していない。2グラムの亜鉛は、皮膚、骨、血液、性生殖器などに分布しているが、何と言っても亜鉛酵素が重要である。炭酸脱水酵素は、



なる反応を行う酵素として、1934年に、最初の亜鉛酵素としてみい出された。赤血球中に存在して、呼吸作用を営なむと同時に、植物葉中においては、光合成に関与する、極めて重要な金属酵素である。約3万の分子量中1個の亜鉛が含まれる。体中で、アルコールの分解に係わるアルコール脱水酵素は、15万の分子量中に4個の亜鉛原子をもった酵素であり、アルカリフォスファターゼは、30万の分子量中に3~4個の亜鉛を有し、燐酸モノエステルの加水分解を行って、骨形成などを司る。このような亜鉛酵素が、1900年代前半に知られていたが、後半に入り、ペプチダーゼの発見を期に盛んになり、多くの亜鉛酵素が見いだされて、生体における亜鉛の重要性が解明された。ペプチダーゼは膵臓にあり蛋白質の分解を行う大切な消化酵素の一つである。牛の膵臓からとったカルボキシペプチダーゼは、3万4千の分子量中に1個の亜鉛が含まれているが、その亜鉛が酵素活性の中心であることを含めて、詳細に研究が行われ、結晶構造も解明された。図3がそれである。

表3のZnの処に、遺伝情報発現機能の項目があり、DNA、RNAポリメラーゼ等の構成因子としてのZnが記せられており、この分野におけるZnの重要性も分って来た。更に近年注目されるのは、所謂Zn-fingersと称せられるDNA結合蛋白質のZnによる構造の保持の現象である。図4にその一例としてxenopus TF-III A蛋白質におけるアミノ酸の配列と、遺伝情報伝達の役割を果たしていると考えられるfinger loopの構造を示す。

人間が亜鉛不足の状態になると、成長の停止、皮膚毛髪



図3 亜鉛酵素カルボキシペプチダーゼAの構造。中心に一個あるZnが酵素活性中心

Finger-loop Arrays in Xenopus TF-III α Protein

Residue	Amino acid sequence			
15	[C] SFAD-	[C] GAAYNKNWKLQA	[H] LCK-	[H] TGEKPF-P
45	[C] -KEEG	[C] EKGFTSLHHLTR	[H] SL-T	[H] TGEKNFT-
75	[C] -DSDG	[C] DLRFITKANMKK	[H] FNRF	[H] NIKICVYV
107	[C] HFEN-	[C] GKAFKKHNLKV	[H] -QFS	[H] TQQLPYE-
137	[C] PHE-G	[C] DKRFSPLSRLKR	[H] -EKV	[H] AG---Y-P
164	[C] KKDD	[C] SFVGKTWTLYLK	[H] VAEC	[H] -QDLAV--
195	[C] ---DV	[C] NRKFRHKDYLRD	[H] -QKT	[H] EKERTVYL
223	[C] PR-DG	[C] DRSYTTAFNLRS	[H] IQSF	[H] EEQRPF-V
254	[C] EHA-G	[C] GKCFAMKKSLE	[H] SV-V	[H] DPEKRR-L
	[C] X _{2,4,5}	[C] X ₁₂	[H] X _{3,4}	[H] X _{4,5,7,8}

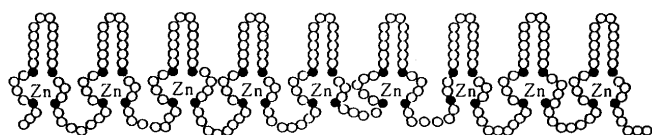
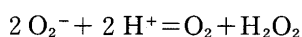


図4 Zn-fingersとfinger loopの一例

の損傷、生殖機能不全などの疾病を起こす。

b) 銅 (Cu) 成人体中には、約80mgの銅が存在しており、肝臓、腎臓、脳などに多い。赤血球に含まれるスーパーオキシドジスムターゼは、銅2原子と亜鉛2原子をもった分子重量約3万4千の金属酵素である。名前のとおり、超酸化物の不均化反応を触媒して、生体保護の機能に関与する。



血清をカラム分離すると得られる青緑色のセルロプラスミンは、分子量16万、七個の銅を持った銅蛋白質であり、鉄の代謝に関与する酸化酵素と言われている。甲殻類、軟体動物の血液に含まれるヘモシアニンは、人体のヘモグロビンに相当する緑色の銅色素で、酸素の運搬体である。

c) フッ素 ハロゲン元素の一つであるフッ素は、カルシウム塩が難溶性である点を始めとして、他のハロゲン元

素と異なる。人体中に歯や骨の中に存在して、1930年代に、虫歯の予防に効果のあることが発見され、その後、骨格を正常に保つために重要な役割を果たしていることが示された。従ってフッ素は微量生元素の一つに数えられるのであるが、酵素反応の阻止作用も強く、むしろ毒性のある元素として取り扱われる場合が多い。言い替えると、適量の範囲が狭い。飲料水中にF-1ppmが、虫歯の予防に最適であるとされて、水道水にフッ素添加をすること (fluoridation) が米国などにおいて行われ、それを住民投票によって決めるため、地方政治の争点になったりすることがある。この場合も、過剰に摂取すると、斑状歯という症状を呈する。従って、フッ素は最適摂取量が分かっている数少ない微量元素ということができる。

我が国においては、水道水のフッ素添加は、終戦後に一部で行われたことがあったがその後行われていない。小学生の場合に直接フッ化物の溶液を塗布するなどの方法が行われている場合がある。中国においては、地下水に多量のフッ素が含まれていて、その過剰の処理が重要な課題となっている地方が知られている。

d) ヨウ素 やはりハロゲン元素であるが、沃素の場合は必要な微量元素として認められた歴史は古い。その理由は一人当たり20mg程度のヨウ素のうち80%が甲状腺に集中しているからである。チロキシンなどの甲状腺ホルモンがヨウ素を含有する化合物であるので、ヨウ素代謝と甲状腺機能との間には、当然密接な関係が存在する。図5を参照されたい。

ヨウ素欠乏により、甲状腺腫、矮小発育症、生殖腺障害などが起きる。

e) コバルト (Co) コバルトの生物または人体中における存在量は亜鉛などに比べるとかなり低い。地殻におけるそれと比較しても少ないのは、コバルトの化学的性質から説明ができる。即ちいわゆる親鉄元素であって、亜鉛のように天然の水溶液中に解けにくい。錯体の性質からみると、多くの可能性をもち、他金属、亜鉛などと入れ替えても、酵素活性を示すことが多く知られているが、本来のコバルト酵素の数は少ない。ビタミンB₁₂の構成要素であることが知られ、増血作用に必要であることが明らかとなっている。(図6参照)

f) モリブデン (Mo) 原子番号42で、第二長周期に属するモリブデンは人体各部に微量に存在するけれども、そし

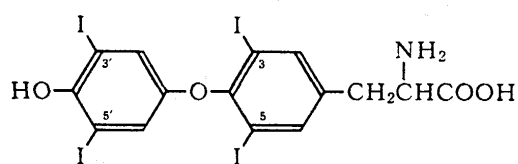


図5 甲状腺ホルモンの一つであるチロキシン (thyroxine)

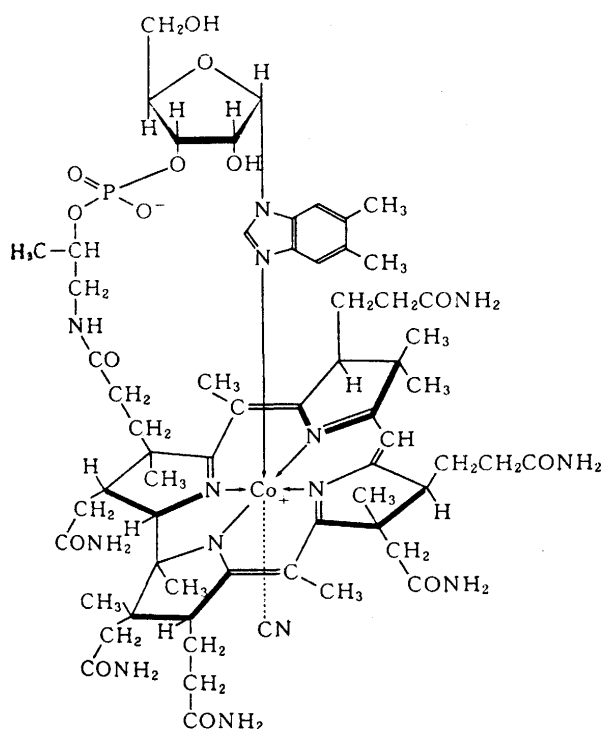


図6 ビタミンB₁₂またはシアノコバラミン (cyanocobalamin)。Coに配位しているCNをのぞいた部分をコバラミンという。CNの代わりにアデノシンが結合したものが補酵素のコエンザイムB₁₂である。

てももちろん酸化還元酵素系において、重要な働きをしているのであるけれども、その存在並びに生化学的機能に関する研究は、微生物並びに人間以外の動植物について多く行われた。窒素固定とは、N₂をNH₃にまで還元して生物体内に取り込む反応であるが、微生物、根瘤バクテリアが酵素作用によって行うが、その場合のニトロゲナーゼはモリブデン含有の金属酵素であることが分かっている。キサンチンオキシダーゼ、アルデヒドオキシダーゼなどの酸化酵素も、鉄と共にモリブデンを一分子中に複数個持った、酵素である。

生物の起源については完全な証明ができないので、説が別れるのであるが、昔から地球外起源を唱える学者がいる。アーレニウウス、クリック、ポナンペルマ等が代表的な人達であるが、その理由の一つに、モリブデンが生物体中に含まれているということを上げる人がいた。地球上において存在量の少ないモリブデンのような元素を多くの生物が所有しているのは不思議であり、多分モリブデンの豊富な、何処か地球外において生物は発生したのであろうというのである。これに対する反論、疑問は当然あって、現在では、生物は地球上において発生したとする考えが大勢を占めている。

g) クロム (Cr) クロムは有害金属の代表のように、特に近年環境問題においていわれているが、その微量は人体

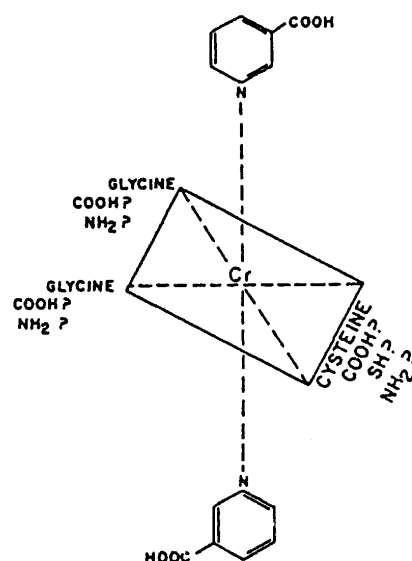


図7 糖尿病に有効と言われるGTF (glucose tolerance factor) の予想構造

に必要であるという研究結果が、1950年代になって発表され始めた。シュヴァルツは、糖尿病の実験動物に、クロム含量の多いイーストを与えたところ改善傾向が観察された。その後多くの実験が行われて、有効耐糖物質に、グルコーストレランスファクター (GTF, glucose tolerance factor) という名称が与えられた。図7にこの化合物の予想構造式が与えられているが、その後の研究によっても、確実に同定はされていない⁸⁾。

5 終わりに

微量元素の研究には、実験材料として、純度の高い物質が必要であることは、すでに述べたとおりである。目的とする元素のみを除いた食料が得られれば、それを用いた実験結果より、かなり決定的なことが言えるのであるが、極めて困難である。またその実験の全ての過程で、超微量分析法が必要であるのは当然である。基礎医学、生物化学の進歩と共に、微量元素の分野の将来は、極めて広く開かれているということができよう。

文 献

- 1) Y.Miyake: Elements of Geochemistry (1965) [Maruzen, Tokyo]
- 2) B.Mason: Principles of Geochemistry (1952) [John Wiley, New York]; 松井, 一國訳: 一般地球化学 (1966) [岩波]
- 3) I.Noddack: Angewandte Chemie, **47** (1936), p.835
- 4) P.K.Kuroda: The Origin of the Chemical Elements, (1982),
- 5) 不破敬一郎: 生体と重金属 (1980) [講談社サイエンティフィク]
- 6) 不破敬一郎, 森田昌敏: JJPEN, **12** (1990), p.415
- 7) 和田攻: Biomed Res Trace Elements, **2** (1991), p.237
- 8) 松本和子: 私信