

生体元素と医薬品の開発

桜井 弘*

1. はじめに

人や動物の体の中に存在している金属は、種類は大変多いにもかかわらず、体全体の重さから見れば、極くわずかししか存在しない。このため、微量金属元素、略して微量元素とよばれている。一般にはミネラルと呼ばれている微量元素が、我々の quality of life (QOL) を高めるための一つの手段として、栄養学的観点から社会的に注目されるようになってきた。そこで、なぜこのような微量元素が我々の体の中に存在し、なぜ我々の健康や生存に必要なのかについて、考えることとする。さらに、微量元素から発想される医薬品開発の例をいくつか紹介すると共に、生活習慣病の一つである糖尿病の治療に期待が世界的に寄せられているバナジウム錯体の開発の現状を紹介することとする。

2. 金属と生命

地球は約46億年前に誕生したと言われている。原始地球を覆っていた NH_3 , H_2S , CO , CO_2 , NO_x などが、海岸の Al や Si を含む粘土を触媒として高熱で反応し、簡単な生命分子の原型を作った。これらの分子は、当時の海洋に多量に溶けていた鉄イオンを結合し、様々な酸化還元電位とそれに伴う多彩な機能

を生み出せるようになり、原始生命分子からもっと複雑な化合物を合成するようになった。例えば、鉄イオン、簡単なヘム鉄錯体そしてヘム鉄酵素のカタラーゼへと進化すると、過酸化水素 (H_2O_2) を分解する触媒作用は、鉄イオンを 1 とすると、ヘム鉄錯体では 10^3 倍に、そしてカタラーゼでは 10^{10} 倍にも増幅される。この過程は、化学進化とよばれている。40 億年前の地球には、すでに DNA を持った原核生物、つまり最初の生命が誕生していたと考えられている。そして、27 億年前になると、酸素分子を発生する光合成細菌 (シアノバクテリア、ストロマトライト) が生まれた。この時期は、地球に強い磁場が生まれた時と一致している。海洋中に酸素分子が細菌から放出されると、鉄イオンは酸化され酸化鉄として沈殿 (赤鉄鉱) していったため、海洋中の鉄濃度は極端に減少し、生物が生活しやすい環境が準備されるようになった。そして、鉄イオンで果たせなかった酸化還元電位と機能は、やがて銅、亜鉛、マンガンあるいはモリブデンイオンなどを利用する方向へと向かい、より高度な生命分子を作った。生命進化は加速され、多細胞生物が出現した。

地球上では、ますます酸素分子が増

* 京都薬科大学代謝分析学教室 〒 607-8414 京都市山科区御陵中内町 5

え、大気上空まで蓄積されるようになると、太陽の強い紫外線（UVC や UVB）と反応してオゾンを作り、オゾン層が地球を覆うようになった。このため、生物は地上に上陸出来るようになった。草花や樹木が生い茂り、地殻に含まれる金属も利用できるようになり、哺乳動物へと高度に進化し、約240万年前には、現在の人類の直系の祖先ホモ・ハビクスが登場した。

3. 海洋金属の重要性

酸素分子の放出により鉄イオンが沈殿してしまっ後の海水に含まれている種類の豊富な金属イオンは、生命の飛躍的進化に用いられた。陸上へ進出してからは、海洋に含まれていなかった金属イオン、例えば、コバルト、セ

レン、クロムあるいはバナジウムなどがその後の生物種進化に用いられた。現在の人体やヒトの血漿中に存在する元素の種類と濃度が、海水中のそれらと相対的に似ていることは、生命が海洋で出現したという考え方の大きな根拠になっている（図1）。現在では、多くの研究の結果、人類の誕生には、海洋中の金属はなくてはならなかったと理解されるのみならず、生命進化の過程が現在の我々の体内に記憶されていることを示している。

我々の体内に見出される金属元素は、無数とも言われる金属を含むタンパク質や酵素として存在している事が知られている。それぞれが特有の生体反応、例えば、電子移動、物質輸送、酸素分子の運搬や貯蔵、生物信号の伝達、酸

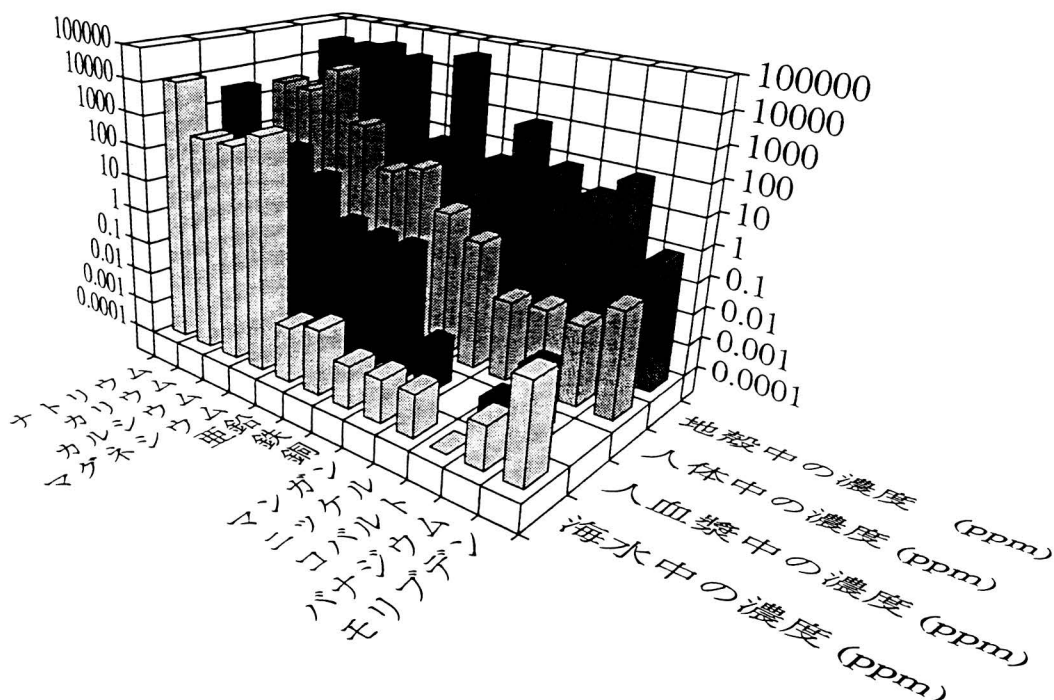


図1. 地殻、人体、人血漿および海水中の微量元素の種類と濃度

表 1. 必須金属元素の欠乏症と過剰症

元 素	欠 乏 障 害	過 剰 障 害
カルシウム	骨格変形、破傷風、虫歯	胆石、アテローム性動脈硬化症、 白内障
カリウム		アジソン病
ナトリウム	アジソン病	高血圧症、脳出血、心臓疾患
マグネシウム	血管拡張、興奮、不整脈、感情不安定、痙攣	
鉄	貧血症、脱毛症、根気減退	出血、嘔吐、循環器障害
亜鉛	小人症、成長抑制、食欲不振、味覚減退、 生殖腺機能障害、睪丸萎縮症、知能障害	嘔吐、下痢、肺の衰弱、高熱、悪寒
マンガン	骨格変形、発育障害、糖尿病、脂肪代謝異常、 生殖腺機能障害、筋無力症、動脈硬化	肝硬変、神経障害、筋肉運動不整、 パーキンソン病
銅	貧血症、ちぢれ毛症、栄養疾患、食欲不振、 毛髪色素欠乏症、成長減退、メンケス病	肝硬変、腹痛、運動障害、下痢、 嘔吐、知覚神経障害、Wilson病
モリブデン	痛風、貧血、性欲不振、虫歯、食堂ガン	
クロム	糖尿病、高血糖症、動脈硬化症、 成長の遅れ、角膜障害	
コバルト	貧血症、食欲不振、体重減少	心筋疾患、赤血球増加症

化還元、加水分解などあらゆる種類の化学反応を触媒することが知られている。このように、生命の発生とその後の進化には、多種類のしかしわずかに存在する金属と高度に進化した豊富な高分子化合物がなければ成り立たなかった。つまり、我々の生命はこれらの金属がなければ誕生しなかったのであり、また、生命が維持されるためには、常にこれらの金属が細胞や体内に存在しなければならなかった。

4. 微量元素の欠乏と過剰

金属元素のどれかが体の中で不足すれば、体の機能つまり我々の生理的な機能に障害が起ることは古くから知られている。これまでは、金属欠乏症は多数知られ、そして、金属元素ごとに、欠乏症状が異なっている。対応する特有の欠乏症は、それに対応する金属元

素を与えたときのみ、改善される。金属の働きは、その種類ごとに極めて特異的である。

一方、金属が過剰に体内に入ると、本来の生理機能に異常が生じる。産業現場で特定の金属元素を作業員が大量に吸入したり、飲み込んだりした例や有害金属元素が工場から環境中へ放出され、それらを人々が摂取してしまった例など、歴史上様々な金属過剰症として知られている。表1に微量元素の欠乏症と過剰症の幾つかの例を挙げた。

このように、微量金属元素は欠乏しても過剰に摂取しても、我々の健康を損なう原因となる。したがって、微量元素の最適濃度範囲が存在する(図2)。微量元素の種類によって、この最適濃度範囲の中が広いものや狭いものがある。例えば、鉄は広く、セレンは狭い。

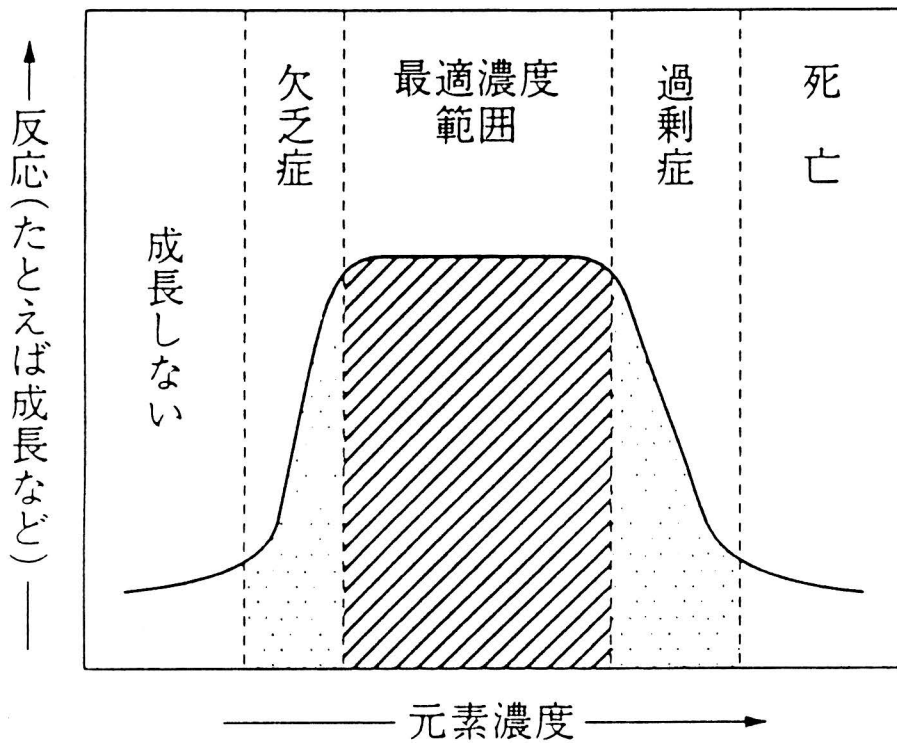


図2. 生体反応と元素濃度との関係

5. 生体に存在する元素の分類

宇宙のそして地球のすべての無生物と生物は多数の元素から構成されている。2,000年現在、地球上で存在が確認された元素の数は、118種類ある。これら118種類の元素のうち、我々の体の中に存在する元素はどのくらいあり、また生命の維持や健康に欠くことの出来ない元素はどのくらい知られているのであろうか。

体の中の元素を、酸素、炭素、水素など多量に存在する6種類の「多量元素」、それよりも少ないイオウ、カリウム、ナトリウムなど5種類の「小量元素」、そしてもっと微量に存在する鉄、亜鉛、銅など9種類の「微量元素」、さらにほんのわずかしかな存在しないセレ

ン、モリブデン、コバルトなど14種類の「超微量元素」の4つに分類している(表2)。この分類では、ヒトの体重1グラム当たり10mg以上存在する元素を「多量元素」、1~10mgの範囲で存在する元素を「小量元素」、1~100mgで存在する元素を「微量元素」そして20~1000ngの範囲で存在する元素を「超微量元素」と規定している。

「多量元素」と「小量元素」の11種類の元素の量をすべて合わせると人体の99.3%を占めている。しかし我々は、この11種類の元素のみでは生きていけない。残りの0.7%は、「微量および超微量元素」の23種類で構成されている。この種類の豊富さには、驚ろかされる。現在の時点で、我々にとって

表2. 人体中の元素濃度 (*は非金属)

分類	元素名		必須性		体内存在量 (%)	体重 70kg の人 の体内存在量	体重 1g あたり の体内濃度
			動物	人			
多量元素	酸素	O*	○	○	65.0	45.50 kg	650 mg/g 体重
	炭素	C*	○	○	18.0	12.60	180
	水素	H*	○	○	10.0	7.00	100
	窒素	N*	○	○	3.0	2.10	30
	カルシウム	Ca	○	○	1.5	1.05	15
	リン	P*	○	○	1.0 (98.5%)	0.70	10
少量元素	イオウ	S*	○	○	0.25	175 g	2.5 mg/g 体重
	カリウム	K	○	○	0.20	140	2.0
	ナトリウム	Na	○	○	0.15	105	1.5
	塩素	Cl*	○	○	0.15	105	1.5
	マグネシウム	Mg	○	○	0.05 (99.3%)	35	0.5
微量元素	鉄	Fe	○	○		6 g	85.70 μg/g 体重
	フッ素	F*	○	○		3	42.80
	ケイ素	Si*	○	○		2	28.50
	亜鉛	Zn	○	○		2	28.50
	ストロンチウム	Sr	○			320 mg	4.57
	ルビジウム	Rb	○			320	4.57
	鉛	Pb	○			120	1.71
	マンガン	Mn	○	○		100	1.43
	銅	Cu	○	○		80	1.14
超微量元素	アルミニウム	Al				60 mg	857.0 ng/g 体重
	カドミウム	Cd				50	714.0
	スズ	Sn	○			20	286.0
	バリウム	Ba				17	243.0
	水銀	Hg				13	186.0
	セレン	Se	○	○		12	171.0
	ヨウ素	I*	○	○		11	157.0
	モリブデン	Mo	○	○		10	143.0
	ニッケル	Ni	○	○		10	143.0
	ホウ素	B*	○			10	143.0
	クロム	Cr	○	○		2	28.5
	ヒ素	As	○			2	28.5
	コバルト	Co	○	○		1.5	21.4
	バナジウム	V	○			0.2	2.9

真に必要な元素は「多量と少量元素」の11種類と「微量と超微量元素」の12種類をあわせて23種類にすぎない。周期表中の118種類の元素のうちの約1/5にあたる。今後の科学技術の進歩に

よっては、この数はもう少し増えると予想される。

6. 微量元素発見の歴史

ヒトにおいて人工的に金属の欠乏症

を作りだすことは出来ないため、一般には実験動物を用いて研究される。例えば、フッ素、錫およびバナジウムを含まない飼料を作り、それをラットにあたえて飼育すると、20日後にはやせ細り、体毛がパサパサになってしまう。普通の飼料を与えたラットはとても元気で体重も増えていく。これらの元素欠乏ラットの飼料を通常の飼料に切り替えると、元気を取り戻す。根気よく時間をかけて、ひとつずつ元素の必要性が研究されて来た。微量元素発見の簡単な歴史を、表3に示した。

7. ヒトにおける微量元素

ヒトにおいて、ある元素が必要かどうかの実験はできないため、これまでは特異な病気の発見や偶然に発見された病気

の観察から必要性が証明されていた。ここでは、亜鉛とセレンについて紹介する。

イランやイラクあるいはエジプトで人間の成長が止まる「小人症」が多発していることが発見された。体が小さいのみならず貧血、味覚や嗅覚の異常そして性腺機能も発達していなかった。アメリカのプラザド博士が研究に着手し、鉄剤を与えると貧血は治ったが、その他の症状は改善されなかった。色々調べた結果、「小人症」は亜鉛の不足が原因していることを明らかにした。これらの地域では、小麦やトウモロコシのパン、あるいは豆を多くとり、鉄や亜鉛を比較的多く含む動物性タンパク質はほとんどとらない。つまり、「小人症」の原因は日常の食生活の亜鉛欠乏

表3. 動物における必須微量元素の発見の歴史

元 素	発見年	発 見 者	証明された事項
鉄	1745	Menghini	貧血
ヨウ素	1820	Coinlet	甲状腺腫
銅	1928	Hart	ラットのヘモグロビン形成
マンガン	1931	Kemmerer, Orent と McCallum	マウス及びラットの成長や卵巣機能の正常化
亜鉛	1934	Todd	ラットの成長、食欲、皮膚損傷、生殖機能の改善
コバルト	1935	Underwood と Filmer	ヒツジやウシにおける成育因子
モリブデン	1953	——	キサンチンオキシダーゼの活性
セレン	1957	Schwarz と Foltz	ラットの肝壊疽の回復
クロム	1959	Schwarz と Meltz	グルコース代謝、脂質代謝
スズ	1970	Schwarz ら	ラットの成長
バナジウム	1971	Hopkins と Mohr, Strasia, Schwarz と Milne	ヒヨコやラットの成長
フッ素	1972	Schwarz と Milne	ラットの成長
ケイ素	1972	Schwarz と Milne	ヒヨコの生育、ラットの頭蓋骨変形
ニッケル	1974	Nielsen と Ollerich	ヒヨコやラットの生育
ヒ素	1975	Nielsen	ヤギ、ブタの繁殖や出生率
鉛	1981	Richelmyer	ラットの成長、繁殖、造血に必須

によることが判った。小麦などにはフィチン酸とよばれる化合物が多く含まれ、これが胃や腸の中で少ない亜鉛と結合するため、体内に吸収されず排出されたのである。その後、遺伝的病気である腸性肢端性皮膚炎やある種の脱毛、味覚・臭覚異常は亜鉛欠乏によるものであることが明らかにされた。さらに、亜鉛タンパク質の亜鉛フィンガーが単離精製され、亜鉛は遺伝情報に関係しているという重大な事実が発見された。こうして亜鉛は微量元素として鉄とならんで重要な位置を占めていることが判った。亜鉛は体のいたるところで、亜鉛タンパク質や亜鉛酵素として、これまで100種類以上が発見されている。

中国の黒竜江省克山県で、成長が止まり、骨が曲がり、心原性のショック、不整脈あるいは心不全などのために長生きできない風土病が発見され、克山病と名付けられた。

詳しく調査された結果、血液中のセレンとセレンを含む酵素の一つであるグルタチオンペルオキシダーゼGPxが欠乏していることが明らかにされた。この地域では土壤中のセレン含有量が極めて低いため、植物、野菜、家畜などにセレンが欠乏し、食物連鎖の頂点にあるヒトにもセレン欠乏が生じた。そこで亜セレン酸を一週間に一回患者に経口投与したところ、この病気による死者は急激に減少した。ヒトにおいてセレンは必要元素であることが確立された。セレンが欠乏すると、セレン酵素が合成されなくなる。セレン酵素は、赤血球をはじめとして種々の臓器に広く分

布して、体の中の過酸化水素や脂質の過酸化物を分解し、酸化的ストレスから体や組織を防護していると考えられている。

8. 微量元素の一日の摂取必要量

先に述べた劇的な微量元素の欠乏症は別にしても、わが国では、最近、鉄や亜鉛を欠乏している人が多くなっていることが懸念されている。諸外国では、この対策に、古くから、一日に摂取すべき微量元素の必要量を規定している。わが国では、ごく最近まで、カリウム、カルシウム、リンおよび鉄以外は定められていなかった。しかし、1999年3月に、政府の「規制緩和推進3カ年計画」の一環として、多数の微量元素の一日必要量が設けられた。アメリカと比較して、新たに設けられたわが国の微量元素の一日必要量を表4に示した。

9. 金属を含む医薬品

微量金属はそれぞれ異なった特性を持ち、かつ様々なタンパク質や酵素の活性中心に存在して、生体反応の本質的な役割を果たしていることが明らかになったため、それらの特徴を生かして医薬品が合成され、実際に病気の治療に用いられている。以下に、幾つかの例を挙げる。

a) 鉄欠乏性貧血とコバルト

コバルトはビタミンB₁₂の最も重要な構成成分であるが、ヒトはビタミンB₁₂を合成できないため食物から取り込み、酸素運搬の機能を持つ鉄タンパク質であるヘモグロビンの合成を促進し

表4. 1日に摂取必要な元素量

元 素 名		単 位	アメリカ	日 本†
ナトリウム	Na	mg	1100~3300	
塩素*	Cl*	mg	1700~5100	
カリウム	K	mg	1875~5625	2000~4000
カルシウム	Ca	mg	800.00	**
リン*	P	mg	800.00	400~900
マグネシウム	Mg	mg	300~600	**
鉄	Fe	mg	10~18	**
ヨウ素	I*	µg	150	1000
フッ素	F*	mg	1.5~4.0	4
亜鉛	Zn	mg	15	50
銅	Cu	mg	2~3	9
クロム	Cr	mg	0.05~2.0	0.4
マンガン	Mn	mg	2.5~5.0	10
セレン	Se	mg	0.05~0.2	0.2
モリブデン	Mo	mg	0.15~0.5	0.3
コバルト	Co	mg		
ビタミンB ₁₂ (コバルト)	Co	µg	3.0	

*は非金属 ** Ca, Fe, Mgについては上限値を設けない

†平成11年3月31日「規制緩和推進三か年計画」閣議決定

している。

b) ガンと白金（プラチナ）

米国のローゼンバーグは、白金錯体（シスプラチン=シスジアミンジクロロ白金）はガンの増殖を抑制できることを発見した。現在、肺ガン、食道ガン、胃ガン、卵巣ガン、睾丸ガン、膀胱ガンの治療を目的とした医薬品として広く用いられている。シスプラチンはガン細胞のDNAに結合して、DNA合成を抑制することが主な作用機構である。

c) リウマチと金（ゴールド）

結核菌の発見者コッホは、結核菌の成長を抑制するために金イオンを用いた。その後、リウマチ性関節炎に金イオンが有効であることが見出され、金-イオウ結合をもつ錯体が注目

され、米国で経口投与ができる金製剤オーラノフィンが開発された。オーラノフィンは、免疫抑制、抗炎症作用、免疫グロブリンE産生の抑制効果などによりリウマチ性関節炎に有効と考えられている。

d) 潰瘍とアルミニウム・亜鉛

アルミニウムを含むスクラルファートと亜鉛を含むポラプレジックは、共に、胃腸粘膜のタンパク質と結合して潰瘍部分をおおい、胃酸やペプシンの作用から粘膜を保護したり、ペプシンと直接結合してその作用を停止させる働きをもっている。両薬剤はともにわが国で開発されたものである。

e) 躁鬱病とリチウム

炭酸リチウムが躁病に有効であると発見されて以来、世界中で広く用いら

れている。

f) 炎症とセレン

酸化ストレスから体を保護しているセレンを含む酵素グルタチオンペルオキシダーゼの化学モデルとしての化合物が医薬品として開発されている。エブセレンと名付けられたセレンを含む化合物は、酵素の百分の一程度の活性を示すと同時に過酸化脂質の生成を抑制する強い抗酸化活性をもっている。

g) 糖尿病とバナジウム

4価や5価バナジウムイオンが実験糖尿病動物の高い血糖値を正常化させることが明らかにされてから、米国を中心として、これらのイオンを糖尿病患者に経口投与する試験が始められ、改善作用が認められた。我々のグループでは、経口投与できるバナジウム錯体を合成して、糖尿病を治療しようと開発を進めている。そこで、研究の背景にある考え方と最近の動向を、次に紹介する。

10. 糖尿病治療薬として期待される バナジウム錯体

糖尿病は1型インスリン依存性糖尿病と2型インスリン非依存性糖尿病とに大きく分類される。わが国の糖尿病患者の95~97%は2型、そして1~3%は1型であるのに対し、欧米の1型糖尿病患者は全体の約10~20%を占めると言われている。2型糖尿病の治療には、多数の合成薬剤が開発され用いられているが、1型糖尿病の治療にはインスリンの筋肉注射に頼るしかないのが現状である。近年、生体元素であり、か

つ遷移金属元素の一つであるバナジウムやその錯体が、実験動物のみならずヒト糖尿病の治療に有効であることが明らかにされ、世界的に注目が集められるようになった。

a) バナジウムのインスリン様作用発見の簡単な歴史

1960年代の終わりころ、古くから強心配糖体として知られていたウアバイアン（キョウチクトウ科の植物の種子中に存在）は、 Na^+, K^+ -ATPaseを阻害すること、およびラットの脂肪細胞においてインスリンと同様の作用を示すことが見出されていた。その後1977年に、Sigma社のATP製品中に酸化数+5のバナデイトが混在しており、これが Na^+, K^+ -ATPaseを阻害することが偶然に見出された。この二つの事実を合わせると、ウアバイアンがインスリンを様作用を示すなら、 Na^+, K^+ -ATPaseの阻害剤として見出されたバナデイトにもインスリン様作用があることが期待された。そこで多くの人々が研を行った結果、バナデイトはラットの脂肪細胞へのグルコースの取り込みを促進する、つまりインスリン様作用をもっていることが判った。この結果にもとづいて、*in vivo*研究が展開され、1987年に、ストレプトゾシン（STZ）で誘導した1型糖尿病ラットに80 mMの食塩水に溶かした NaVO_3 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元のようになくなった。この事実は、バナデイトが血糖降下作用を示す最初の例となった。バナデイトは一電子還元型の

酸化数+4のバナジルよりも毒性があるため、バナジルを用いて同様の研究が行われた。その結果、バナジルにも血糖降下作用があることが分かった。

b) バナジウムのインスリン様作用発現の機構

飲料水に溶かしたバナジルあるいはバナデイトが共にインスリン様作用を示すことが判ったため、どちらの酸化状態が活性型であり、どのような機構が作用しているかが追究された。エピネフリン共存下でラット脂肪細胞に+3、+4または+5バナジウム(V)を加えると、+3および+4 Vはインスリンと同様に細胞からの脂肪酸の放出を抑制するが、+5 Vは抑制しなかった。+3 Vは+4 Vに自動酸化されるため、+3 Vは+4 Vに酸化されて効果を発揮すると考えられた。また、+4 Vはグルコーストランスポータに作用すること、phosphotyrosine phosphataseを阻害すること、インスリンレセプタのb-サブユニットに存在する tyrosine kinaseを活性化すること、あるいは脂肪細胞内に取り込まれた+4 Vはインスリンレセプタやグルコーストランスポータとは関係のない酵素系に作用している可能性などが提案されているが、まだ統一的な機構は明らかでないのが現状である。作業仮説としてのバナジウムのインスリン様作用の機構を図3に示した。

c) 経口バナジウム錯体の開発研究

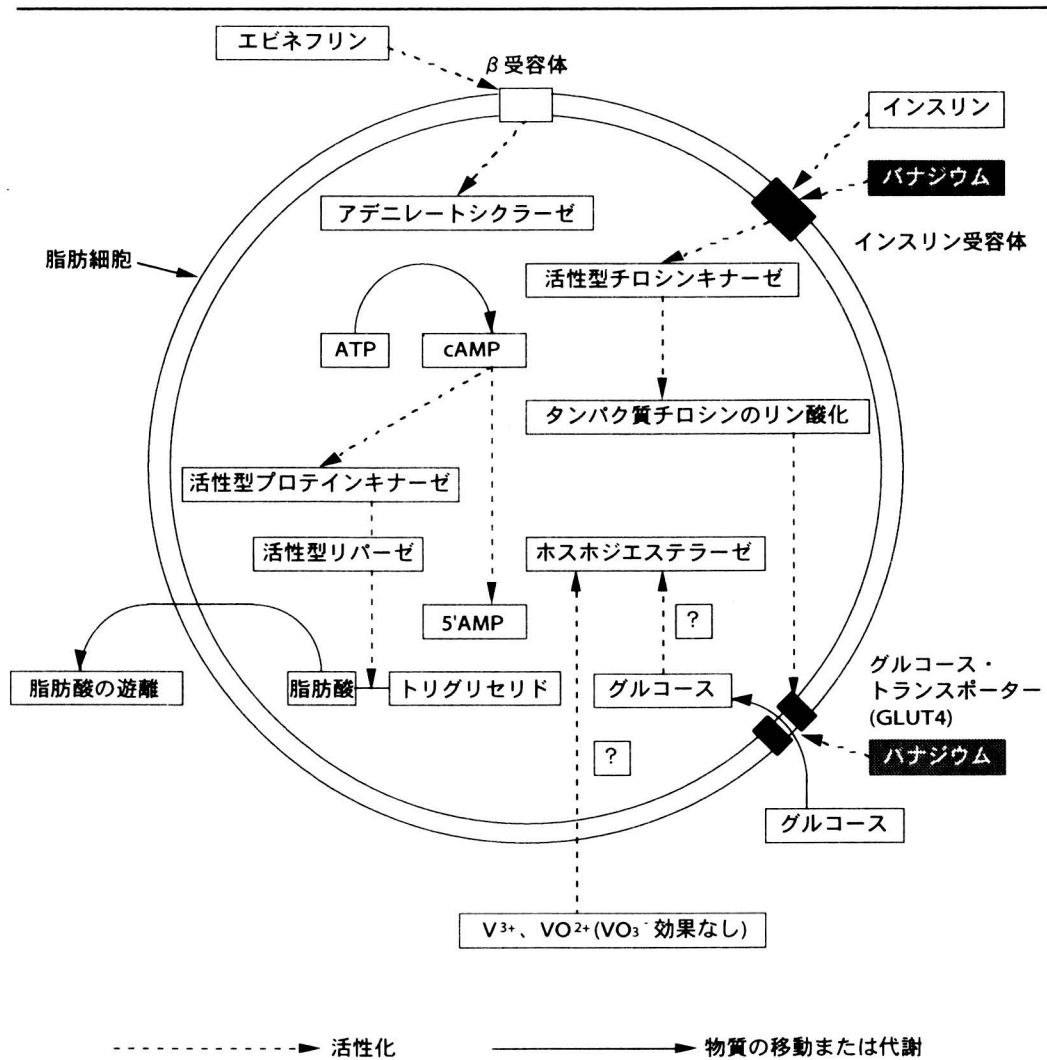
1990年、著者らは初めてバナジル-システインメチルエステルやバナジル-酒石酸錯体を経口投与すると、STZ糖尿病ラットの血糖値を正常化させる

ことを報告した。この発見に続いて、カナダのMcNeilらは、バナジル-マルトール錯体も経口投与で有効であると報告した。我々は引き続き種々の配位構造を持つ錯体を見出した。1999年までに報告されている経口投与で有効なバナジル錯体を図4に示した。これらの中で、バナジル-ピコリン酸錯体が有望である。

d) バナジウムによる糖尿病発症の防止

5日間連続してSTZを投与したマウスは、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 VO_2 を一週間毎日投与すると血糖値は正常値を維持する。すなわち、 VO_2 を毎日与えるとSTZ誘導糖尿病の発症は阻止されることが判った。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-g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することが判った。バナジウムはNOとの関係において糖尿病の発症を抑えうる可能性が示唆された。

以上、微量元素とバナジウムについて紹介した。微量元素と健康や病気との関係は、今後さらに研究を展開する必要がある。バナジウムのインスリン様作用の本質はまだ未解明であり、作用機構にもとづく錯体の開発は21世紀の課題になると思われる。分子量6,000のインスリンの役割に、原子量51のバナジウムがどこまで迫ることができるかは、この領域の研究の核心である。



脂肪細胞にエピネフリンを作用させると、 β -受容体に作用してアデニレートシクラーゼを活性化する。この酵素の作用によりATPより生成されたcAMPはプロテインキナーゼを活性化する。この酵素は、リパーゼを活性化し、したがってトリグリセリドから脂肪酸を生成し、細胞外に放出させる。この系にインスリンを添加すると、インスリン受容体に結合してチロシンキナーゼを活性化する。すなわちタンパク質のチロシンがリン酸化され、これが情報源となり、さまざまな反応が生ずる。その中でグルコーストランスポーター (GLUT4) を膜中へ移動させる反応が生じて、細胞外のグルコースが細胞内に取り込まれる。取り込まれたグルコースが、ホスホジエステラーゼを活性化すると、これはcAMPを5'-AMPに変換させる。すなわちcAMPのレベルが低下するために、先に述べたプロテインキナーゼの活性化が低下し、結果的に脂肪酸の遊離が抑制される。この脂肪細胞系においてインスリンの代わりにバナジウムを加えると、脂肪酸の遊離が抑制される。バナジウムの作用点には、1) インスリン受容体、2) グルコーストランスポーター、そして3) 細胞内のホスホジエステラーゼなどの酵素系の3点が考えられる。

図3. バナジウムのインスリン様作用の機構

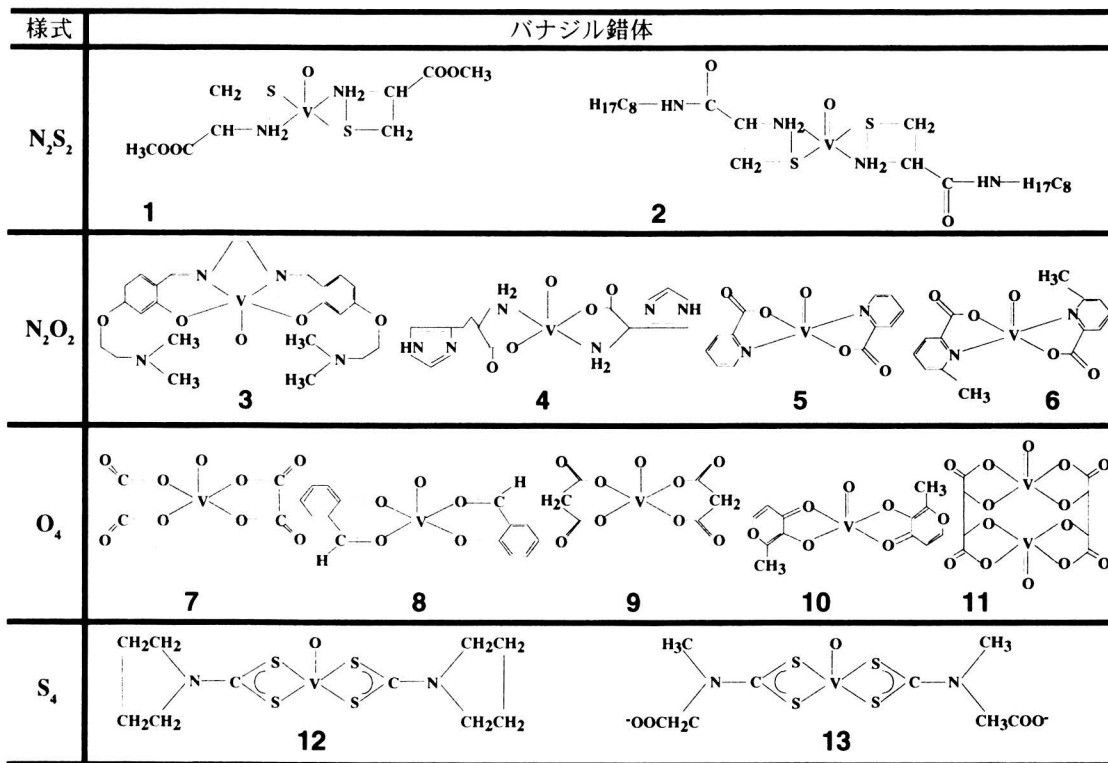


図4. 血糖正常化作用を持つバナジル錯体と配位様式

引用文献

- 1) 桜井 弘：金属は人体になぜ必要か・講談社ブルーバックス（1996）
- 2) 桜井 弘 編著：元素 111 の新知識・講談社ブルーバックス（1997）
- 3) 桜井 弘、田中英彦 編著：生体微量元素・廣川書店（1994）
- 4) 桜井 弘、田中 久 編著：生物無機化学・廣川書店（1993）
- 5) 桜井 弘：バナジウムによる糖代謝の調節と糖尿病の予防と治療. 山口正義 編：バイオメタル - 生体調節の多彩な役割と病態 - ・黒船出版（1998）
- 6) H. Sakurai, Y. Fujisawa, S. Fujimoto, H. Yasui and T. Takino : Role of Vanadium in Treating Diabetes. *J. Trace Elements Exp. Med.*, **12**, 393-401 (1999) .