



ビタミン D の代謝とその作用

貴 田 嘉 一*

はじめに

ビタミンDは1919年 Mellanby によってタラの肝油から抗くる病因因子として見つけれ¹⁾, 更に1937年に Schenck によって図-1の様な構造が決定された²⁾ 歴史の古いビタミンであるが, 最近, ビタミンDは古典的な意味でのビタミンではなく, むしろホルモンの範中に入るものとされ, 生化学, 栄養学の分野での一つのトピックスとして注目をあびている。

ビタミンDの抗くる病因因子としての作用は, ビタミンDが腸管からのカルシウムの吸収を促進する³⁾⁴⁾ と共に 骨組織に於てはそのマトリックスを構成するコラーゲンの合成を促進する⁵⁾ ことによって発現される。しかし血清カルシウム濃度が生理的濃度である 10mg/dl よりも低くなると, ビタミンDは骨組織から逆にカルシウムを血中に放出する作用をもっている⁶⁾。つまりビタミンDは単なる化骨因子としてではなく生体の種々の調節に関与しているカルシウムイオンの Homeostasis (恒常性) 維持因子として

重要な役割を果しているのである。ところがビタミンDそのものにはこの様な生理的作用はなく肝臓及び腎臓で酵素的に水酸化を受けて1,25 dihydroxy Vitamin D($1,25-(OH)_2-D_3$)となって初めてその作用を発揮することが DeLuca 等によって明らかにされ⁷⁾⁻⁹⁾, 更に $1,25-(OH)_2-D_3$ の生成は血清カルシウムレベル及びこれを調節しているホルモン(副甲状腺ホルモン¹⁰⁾及びカルシトニン¹¹⁾)によって精巧にコントロールを受けていることが明らかになった。

この様にビタミンDの作用物質である $1,25-(OH)_2-D_3$ は他の関係ホルモンの影響を受けつつ体内(腎臓)で合成され標的臓器である腸管, 骨組織に血流により運ばれ作用を発現する。これは“生体に不可欠でかつ体内で合成不可能な栄養因子”という古典的なビタミンの定義からは, もはやビタミンといえずむしろホルモンそのものである。本文に於てはこの観点からビタミンDの代謝及びその作用について最近の知見を紹介したい。

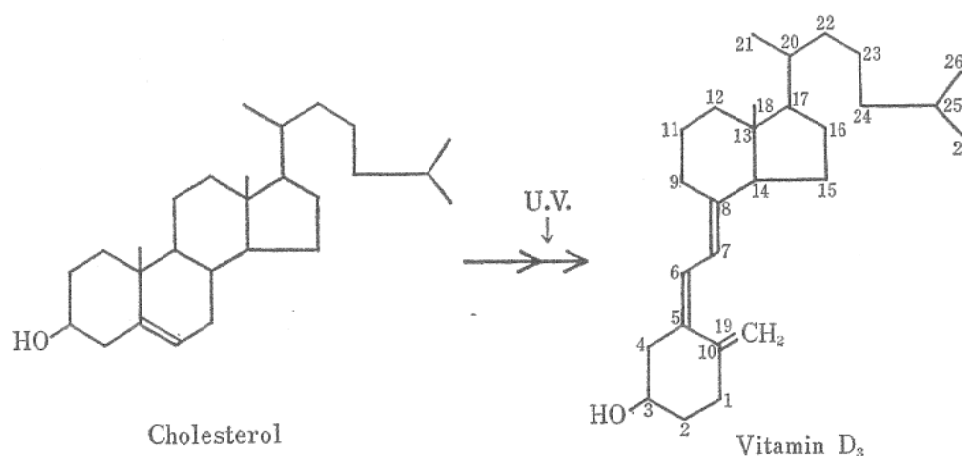


図1 コレステロール及びビタミンD

* 貴田嘉一 (Kaichi KIDA), 大阪大学, 蛋白質研究所, 代謝部門, 医学博士

1. ビタミンDの代謝及びその調節

ビタミンDは肝油、バター、玉子、牛乳等に豊富に含まれており食物として摂取される一方他のビタミン類とは異なり体内（皮膚）で紫外線照射によりコレステロールより生合成される（図—1）。このように体内で合成されたりまた食物として摂取されたビタミンDは先ず脂肪と共に乳糜 Chylomicron となり血中のリポ蛋白質と結合して肝臓に運ばれる。肝臓に運ばれたビタミンDは側鎖の25の位置で水酸化を受けて 25-OH-Vitamin D (25-OH-D₃) となる¹²⁾。この水酸化反応は肝ミクロゾームに存在する25 Hydroxylase によって触媒され反応生成物である25-OH-D₃ によって強いフィードバック阻害を受ける¹³⁾。25-OH-D₃ は in vivo (生体) ではビタミンDの約2倍の抗くる病作用及び迅速な腸管でのカルシウム吸収作用をもつが、in vitro (生体外に取り出した腸管) はでほとんど作用をもたない¹⁴⁾。

肝臓で合成された25-OH-D₃ は血中に存在するこれに非常に特異的な結合蛋白質 (25-OH-D₃BP) と結合して腎臓に運ばれる¹⁵⁾。この25-OH-D₃BP は分子量が約59,000で電気泳動的には Inter α_1 - α_2 Mobiliy を持つ蛋白質で Vitamin D も結合するがその結合能は25-OH-D₃ の約 $\frac{1}{5}$ である。腎臓に運ばれた25-OH-D₃ は腎臓ミトコンドリア分画に存在する Hydroxylase により再び水酸化を受け1,25 dihydroxy Vitamin D (1,25-(OH)₂-D₃) または24,25 dihydroxy Vitamin D (24,25-(OH)₂-D₃) に変換される^{7)-9), 17)}。(図—2) 1,25-(OH)₂-D₃ はビタミンDの実際の作用物質で in vivo に於てもまた in vitro に於ても腸管からのカルシウム吸収及び骨組織からのカルシウム放出作用を有する。その作用は in vivo でビタミンDあるいは25-OH-D₃ に比べはるかに迅速でかつ強力である。また in vitro で腸管及び骨組織に作用を持つのは1,25-(OH)₂-D₃ のみである。一方24,25-OH-D₃ は in vitro では生物学的活性を全く持たない²¹⁾。

腎臓に於ける、25-OH-D₃ から活性型の1,25-(OH)₂-D₃ または不活性型の24,25-(OH)₂-D₃ への変換は生体全体のカルシウムレベル調節機

構と巧妙に組み合わされ精巧なコントロールを受けている。血清カルシウム濃度は正常では10mg/dlであるが動物に低カルシウム食を投与してこの濃度を10mg/dl以下に下げると腎臓では25-OH-D₃ から活性型の1,25-(OH)₂-D₃ が作られる。逆に血清カルシウム濃度が10mg/dlより高くなると不活性型の24,25-(OH)₂-D₃ が作られる¹⁸⁾。また腎臓に於ける1,25-(OH)₂-D₃ の生成はカルシウム調節に関係した2つのホルモン、副甲状腺ホルモン (PTH) 及び甲状腺カルシトニン (CT) によっても調節を受けている。PTHは副甲状腺分泌される84個のアミノ酸から成るポリペプチドホルモンで腎臓での1,25-(OH)₂-D₃ の合成を促進する¹⁹⁾。またCTは甲状腺から分泌される32個のアミノ酸から成るペプチドホルモンで腎臓に於ける1,25-(OH)₂-D₃ 合成を抑制する¹¹⁾。ところが最近腎臓での1,25-(OH)₂-D₃ 合成を直接調節しているのは前述した血清カルシウム濃度 PTC, CT 等ではなく腎尿細管細胞内のリンイオン濃度であるというデータが出されている¹⁹⁾。これは PTC, CT の影響を除くため甲状腺及び副甲状腺を摘出した動物で食餌により血清カルシウム濃度を一定に保ちつつ血清リンイオン濃度を正常値の9mg/dlより低くすると活性型の1,25-(OH)₂-D₃ が合成され逆に9mg/dlより高くす

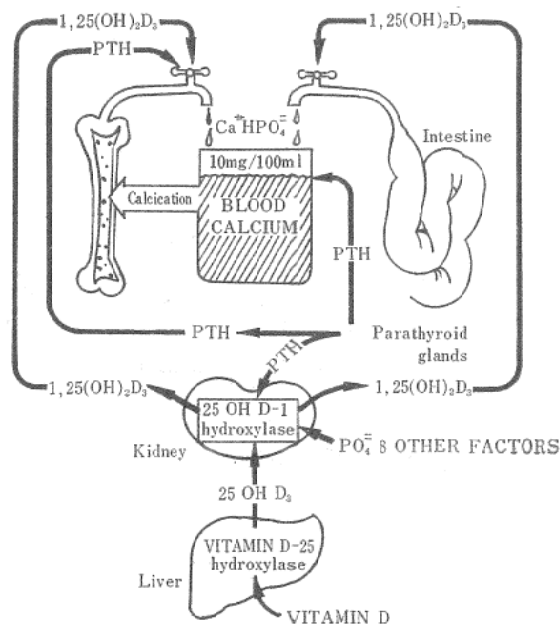


図2 1,25-(OH)₂-D₃及び24,25-(OH)₂-D₃ 合成の調節機構²⁰⁾

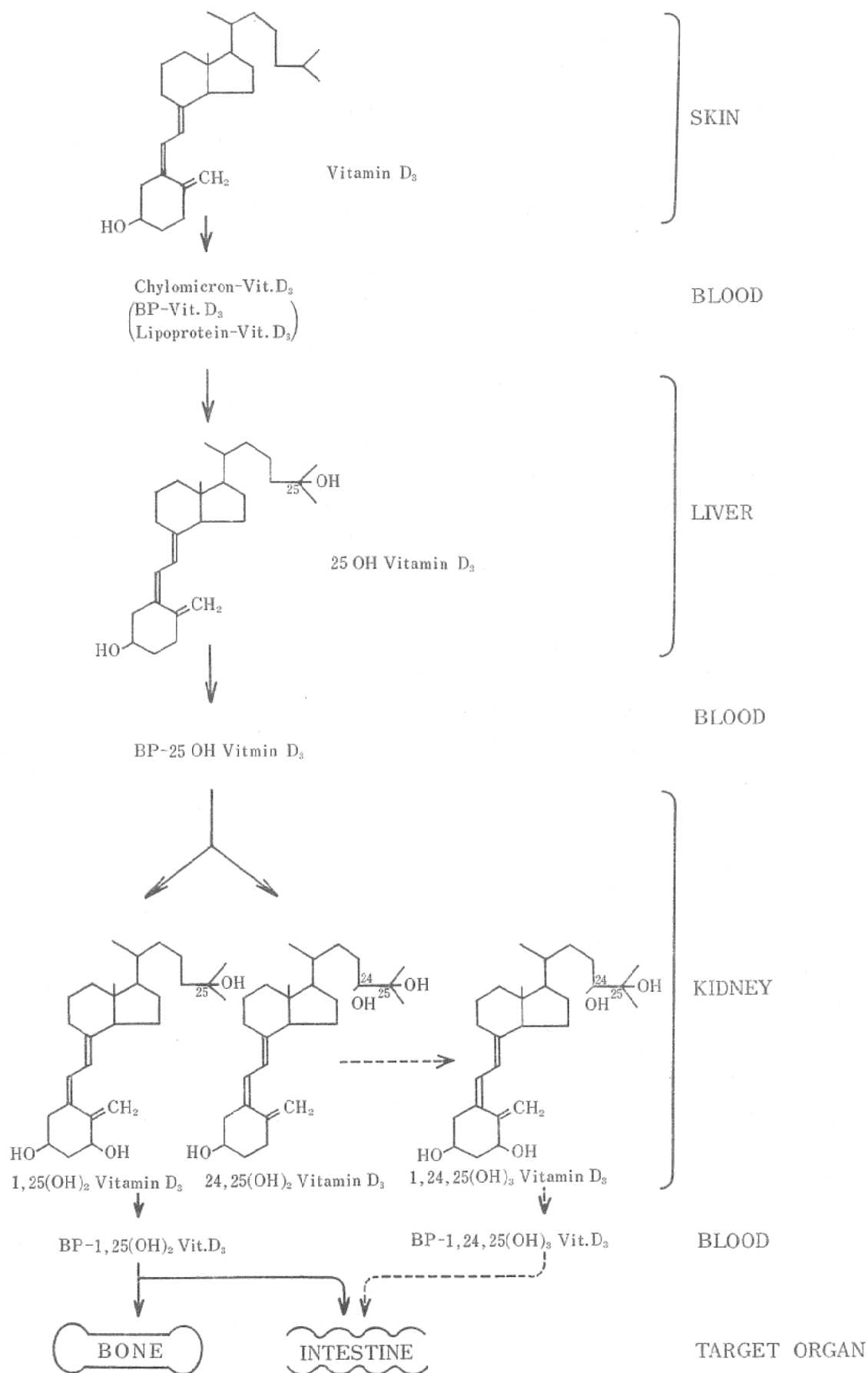


図3 ビタミンDの代謝経路

ると不活性型の $24, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ が合成されるというものである。これらの事実から図-3に示す様な調節機構が考えられている²⁰⁾。つまり血清カルシウム濃度が低くなると副甲状腺からPTHが分泌されこれが腎尿細管細胞に働いてそこからリンイオンを放出させる。その結果生じた細胞内の低リンイオン濃度により活性型の $1, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ が合成される。そして血清カルシウム濃度が高くなるとPTH分泌が抑制され同時に甲状腺からCTが分泌され腎尿細管細胞内のリンイオンレベルが高くなり $1, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ の合成が抑制され不活性型の $24, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ が合成されその結果血清カルシウムレベルが低下するというものである。

最近 $24, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ は腎臓で更にもう一度一酸化を受けて $1, 24, 25\text{-trihydroxy Vitamin D}$ ($1, 24, 25-(\text{OH})_3\text{-D}_3$) となりこのものは骨組織に対しては何らの作用を示さないが、腸管のカルシウムの吸収は促進するという報告が出されている²²⁾。つまり定常状態では腎臓では $1, 24, 25-(\text{OH})_3\text{-D}_3$ が作られこれが腸管に作用してカルシウムレベルのHomeostasisを維持しているが、低カルシウム血症の様な緊急時には $1, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ が合成されこれが腸管、骨組織両方に強力に作用してカルシウムを血中に動員するという説であるが、これについてはまだ不明な点が多く結論を見ていない。

II. ビタミンDの作用

腎臓で合成されたビタミンDの作用物質である $1, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ は再びBinding Proteinに結合してその標的臓器に運ばれる。この $1, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ のBinding Proteinはおそらく 25-OH-D_3 のBinding Proteinと同一のものであると考えられる²³⁾。さて標的臓器である腸管及び骨組織での $1, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ の生理的作用は両組織からカルシウムを血中に動員することでありまた化骨を促すことである、今のところこれらの作用機作の詳細は分っていない。

腸管粘膜にはカルシウムに非常に高い結合能を持つCalcium Binding Protein (Ca-BP) と呼ばれる蛋白質が存在する²⁴⁾。この腸管粘膜のCa-BP含量と腸管でのカルシウム吸収能とがよく相関することからこのCa-BPは腸管で

のカルシウム吸収に重要な役割を果たしているものと考えられている²⁵⁾。一方腸管に於けるカルシウム吸収はエネルギーを必要とするActive Transportであるがこのエネルギーは腸管粘膜に存在するCa-dependent ATPaseによって供給され则认为られている²⁶⁾。

$1, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ は腸管粘膜に於けるCa-BP及びCa-ATPase合成を促進することにより腸管からのカルシウム吸収を促進する。これはビタミンDを動物に投与すると腸管粘膜のCa-BP量及びCa-ATPase活性が増加しそれと並行して腸管からのカルシウム吸収が増加し、また動物をあらかじめ蛋白合成阻害剤であるActinomycin Dで処理しておくともビタミンDによるCa-BP, Ca-ATPase合成促進効果及び腸管からのカルシウム増大効果は見られなくなるという実験から示されている。最近腸管粘膜の核小体には $1, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ に対する特異的なレセプターが存在しており、またこのレセプターに結合している $1, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 量と腸管からのカルシウム吸収能がよく並行することが報告されている²⁷⁾。これらの事実から腸管に於て $1, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ はCa-BP, Ca-ATPase等の蛋白質生合成の核内でのメカニズムを介して、その作用を発現しているものと思われる。

$1, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ は骨組織からカルシウムを放出する作用を有するが、その作用機作は全く不明である。従来から言われているビタミンDの抗くる病作用の一つには腸管からのカルシウム吸収を促進する事により骨マトリックス内でのカルシウムの結晶化(化骨)に十分な血清カルシウム濃度を保つということ²⁸⁾ともう一つには骨マトリックスを構成するコラーゲンの合成を促進することにある²⁹⁾。しかし、これらの作用機作もまた不明である。

北極圏の様に日照時間が極端に短い為皮膚でのビタミンD合成ができなかったり食餌性ビタミンD摂取量が少なかったり、また腸管での吸収障害があった場合等には、いわゆるビタミンD欠乏性くる病が見られる。このくる病はビタミンDによく反応し常用量のビタミンD(2,000~3,000I.U.)によって簡単に治癒する。ところが十分量のビタミンDを食餌より摂取しかつ

十分日光に当てているにもかかわらず発症し、しかもその治療には大量のビタミンDを要するくる病がある。これはビタミンD依存性くる病と呼ばれ前述のビタミンD欠乏性くる病とは異なり血中ビタミンD濃度及び25-OH-D₃濃度には異常がない。従ってこのビタミンD依存性くる病の成因は(1)腎臓での25-OH-D₃から活性型の1,25-(OH)₂-D₃への変換に障害がある。(2)腎臓で合成された1,25-(OH)₂-D₃を標的臓器である腸管及び骨組織に運ぶ Binding Protein に異常または欠損がある。(3)標的臓器に於て腎臓から運ばれてきた1,25-(OH)₂-D₃を受けるレセプターに異常または欠損がある。

以上のいずれかであると考えられるが今のところよく分っていない。従ってこのビタミンD依存性くる病は先に述べた1,24,25-(OH)₃-D₃をも含めビタミンDの代謝調節及びその作用を考える上で大変興味深い。

おわりに

以上血清カルシウムレベル調節におけるビタミンDの作用及びその代謝調節についてこれの一つのホルモンと考えつつ、述べてきた。カルシウムレベルの Homeostasis は単に骨組織を正常の硬度に保つというだけではなく生命の維持そのものにとって必要なことなのである。例えば血清カルシウム濃度が5 mg/dl以下になると、テタニー発作と呼ばれる大痙攣発作を来し、更には心筋の収縮不全による心停とを来す。また逆に血清カルシウム濃度が高くなると腎尿路系に結石を生じ重篤な腎障害を来す。この様に生命に直接的な影響を持つカルシウムレベルの調節をビタミンDは一つのホルモンとしてエレガントに行っているのである。

参 考 文 献

- 1) E. Mellanby : Lancet 1, 407, (1919)
- 2) F. Schenck : Naturwissenschaften 25, 159, (1937)
- 3) D. Schacter & S. M. Rosen : 196, 357, (1959)
- 4) H. E. Harrison & H. C. Harrison 208, 370, (1965)
- 5) F. Canas, J. S. Brand, W. F. Neuman & A. R. Terepka : Am. J. Physiol. 216, 1092, (1969)
- 6) A. Carlson : Acta Physiol. Scand. 26, 212, (1952)
- 7) M. H. Holick, H. K. Schnoes & H. F. DeLuca : Biochemistry 10, 2799, (1971)
- 8) D. E. M. Lawson, D. R. Fraster, E. Kodicek, H. R. Morris & D. H. Williams : Nature 230, 228, (1971)
- 9) A. W. Norman, J. F. Myrtle, J. F. Midgett, R. J. Nowicki, H. G. Williams & G. Popjak : Science 173, 51, (1971)
- 10) M. Garabedian, M. F. Holick, H. F. DeLuca & I. T. Boyle : Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 69, 1973, (1972)
- 11) H. Rasmussen, M. Wong, D. Bikle & D. B. P. Goodman : J. Clin. Invest. 51, 2502, (1972)
- 12) J. W. Blunt & H. F. DeLuca : Biochemistry 8, 671, (1969)
- 13) M. H. Bhattacharyya & H. F. DeLuca : J. Biol. Chem. 248, 2974, (1973)
- 14) J. Omdahl, M. F. Holick, T. Suda, Y. Tanaka & H. F. DeLuca : Biochemistry 10, 2935, (1971)
- 15) J. E. Smith & D. S. Goodman : J. Clin. Invest. 50, 2159, (1971)
- 16) K. Kida & D. S. Goodman : J. Biol. Chem. (1976) in press
- 17) M. F. Holick, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, R. W. Gray, I. T. Gray & T. Suda : Biochemistry 11, 4251 (1972)
- 18) I. T. Boyle, R. Gray & H. F. DeLuca : Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 68, 2131, (1971)
- 19) Y. Tanaka & H. F. DeLuca : Arch. Biochem. Biophys. 154, 566, (1973)
- 20) H. F. DeLuca : Fed. Proc. 33, 2211, (1974)
- 21) I. T. Boyle, J. L. Omdahl, R. W. Gray & H. F. DeLuca : J. Biol. Chem. 248, 4174, (1973)
- 22) M. F. Holick, A. K. Bossaller, H. K. Schnoes, P. M. Kasten, I. T. Boyle & H. F. DeLuca : J. Biol. Chem. 248, 6691, (1973)
- 23) K. Kida & D. S. Goodman : Bioch. Biophys. Acta. (1976) in press
- 24) R. H. Wasserman & A. N. Taylor : Science 152, 791, (1966)
- 25) J. G. Ebel, A. N. Taylor & R. H. Wasserman : Am. J. Clin. Nutr. 22, 431, (1969)
- 26) D. L. Martin, M. J. Melancon & H. F. DeLuca : Biochem. Biophys. Res. Commun. 35, 819, (1969)
- 27) P. F. Brumbaugh & M. R. Haussler : J. Biol. Chem. 249, 1251, (1974)
- 28) J. Howland & B. Kramer : Am. J. Diseases Children 22, 105, (1921)