

# 第1章

## ミネラル代謝の生理

### 1 ミネラル代謝系の進化：海から陸，そして宇宙へ

#### POINT

- 水中から上陸を試みた生き物たちは、骨という海を詰め込んだ生命維持装置を発達させ、重力に耐える体と、周辺臓器を巻き込んだミネラル代謝機序を獲得した。
- 骨に蓄えられたカルシウムとリン酸の濃度を、骨を溶かすことによりコントロールできるようになった脊椎動物は、上陸後も、不足しやすいカルシウムの濃度を一定に保つ仕組みとして利用した。
- 進化の過程で獲得した、エネルギーを消費しても、周りの環境を一定に保つ機序のなかで、細胞内外のリン酸コントロールはきわめて重要である。

#### I. ミネラル代謝と進化

##### 1. 骨によるカルシウムの保存

今から3億6000万年前、われわれの祖先は、水中から陸を目指した。上陸を試みた生き物たちは、骨という海を詰め込んだ生命維持装置を発達させた。そして脊椎動物は、体内にカルシウムを保存するにあたって、リン酸と結合した化合物で骨を作った（図1-1-1）。リン酸カルシウムは硬い骨組織になっても再び血液中に溶かすことができる。だが、生物の世界でカルシウムをリン酸との化合物で保存するのは、特殊なスタイルだ。貝

類がもつような炭酸カルシウムでは、この再利用を行うことができない。骨に蓄えられたカルシウムとリン酸の濃度を、骨を溶かすことによりコントロールできるようになった脊椎動物は、上陸後も、不足しやすいカルシウムの濃度を一定に保つ仕組みとして利用した。

##### 2. 腎臓による浸透圧とリン酸・カルシウム濃度の調節

次に、海水と淡水の入り混じった汽水（きすい）の中で、魚は淡水で暮らすための生命維持装置である骨を、体内の背骨として発達させ、やがて淡水の中においても生き続けら

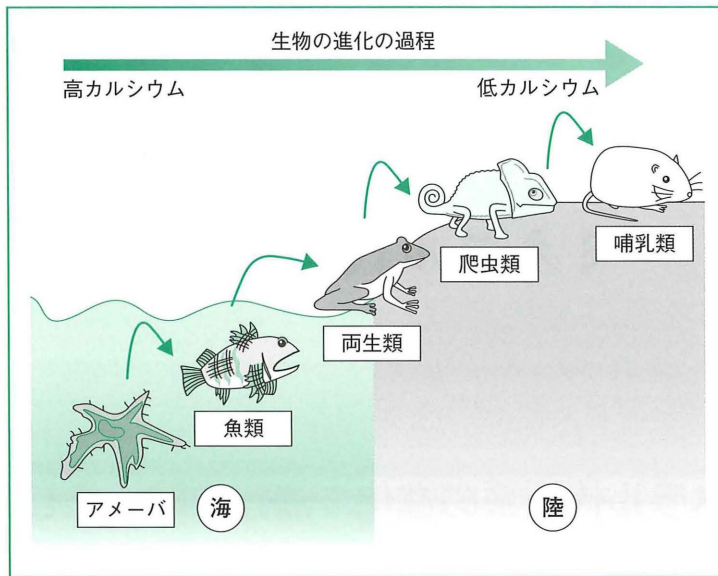


図 1-1-1 海から陸への生物進化 (著者作成)

れる体構造を作り上げていった。次に、浸透圧の問題を腎臓の働きにより解決した。腎臓はまた、同時にリン酸とカルシウムの濃度を調節する器官でもある。脊椎動物は、まずリン酸カルシウムを蓄える骨をもつことによって腎臓の機能を獲得し、さらに淡水に進出することによって、浸透圧調整という腎臓のもう一つの機能も強化された。

### 3. 副甲状腺によるカルシウムの再吸収

次に、われわれの祖先は、水から離れて生きるために、骨の中に蓄積したカルシウムを必要なときに取り出すという、陸上生活に必須な新しいシステムを獲得した。そのシステムの中心が副甲状腺である。副甲状腺は、もともとはエラだった細胞から構成されていると考えられている。エラはカルシウム濃度をモニターするためのカルシウム感知受容体を発現しており、実際にはエラは血中カルシウム濃度を保つ要の器官でもある。ゼブラフィッシュのゲノム塩基配列を調べたところ、魚にも副甲状腺ホルモンをコードする遺伝子が見

つかり、これがエラに発現していることが明らかにされた<sup>1)</sup>。腎臓を通して尿として排泄されていくカルシウムを再吸収する働きも副甲状腺ホルモンは有している。

### 4. ビタミンDを介した腸におけるカルシウムの吸収

また、日光による皮膚でのビタミンD合成を確保することも重要である。ビタミンDは腸におけるカルシウムの吸収を促進する。7-デヒドロコlesteroールが、皮膚で太陽光紫外線によってビタミンDに換えられて合成される。さらに皮膚でできたビタミンDは、腎臓で活性型ビタミンDとなり腸でのカルシウム吸収作用を発揮する。

このように、進化の過程で、骨、腎臓、副甲状腺、および腸などが、カルシウム代謝ホルモンを中心とした高次ネットワークを形成して、カルシウム代謝を制御していると考えられる。

## II. リン酸代謝と進化

### 1. リン酸を介したエネルギー代謝系の獲得

一方、生物誕生から、今の人類に至るまで、一貫してみられる原理は、エネルギーを消費しても、周りの環境を一定に保つ機序である。つまり生物の誕生は、細胞膜を作り、生化学代謝の環境を整えることが必須であった。その後、脊椎動物が細胞外液を制御し、周りの環境から独立することを可能にした。さらに、哺乳類、鳥類が、恒温性という体内温度環境を一定にする仕組みを発達させた。これらは、それ以前より大量のエネルギーを消費して獲得できる環境の制御技術である。これを可能にしたのが、リン酸を素材とする細胞膜、細胞小器官、ミトコンドリアなどアデノシン三リン酸（ATP）を含むエネルギー代謝系の獲得である。つまり、骨に蓄えられたミネラルが生命維持装置と考えられる理由である。

### 2. 細胞内のリン酸代謝

リン酸代謝は進化の過程で、その調節機序が大きな変化をもたらした。単細胞では、vacuole中にリン酸をポリリン酸という形で蓄えATPに代わる素材として利用した<sup>2)</sup>。一方、脊椎動物では骨から遊離されたリン酸を自由に利用できる。細胞内にリン酸化合物は100 mMという高濃度で存在する。細胞内にきわめて低濃度で存在するカルシウムとは対照的である。リン酸は、解糖、糖新生、脂質合成、ミトコンドリア機能など、細胞内環境を一定に保つのに不可欠の因子である。細胞内のリン酸代謝は複雑で、十分に解明されていない。

古くから知られるようにカルシウム代謝ホルモンは、リン酸代謝においても重要な役割

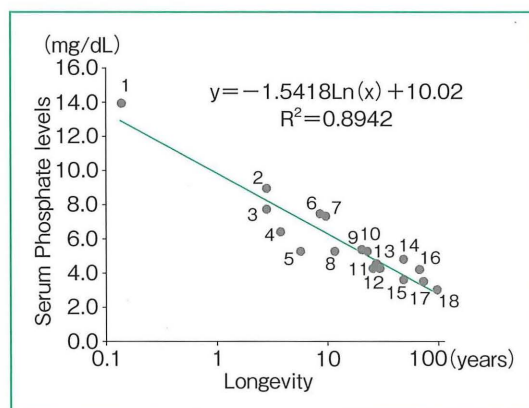


図 1-1-2 寿命と血中リン濃度の関係

Relation between longevity and serum phosphate in mammals.

1: klotho<sup>-/-</sup> mouse, 2: Mouse, 3: Rat, 4: Hamster, 5: Gerbil, 6: Nutria, 7: Rabbit, 8: Guinea pig, 9: Sheep, 10: Squirrel, 11: Porcupine, 12: Naked mole rat, 13: Flying fox, 14: Bear, 15: Rhinoceros, 16: Elephant, 17: Human, 18: Human (centenarian).

Serum phosphate levels are average or median values, whichever available in literatures

[Kuro-o M : Mech Aging Dev 2010 ; 131 : 270-275<sup>3)</sup> より引用]

を演じている。さらに、近年、fibroblast growth factor 23 (FGF23) などのリン調節因子が発見され、生体でのリン酸コントロールは、カルシウムの制御と同様に、きわめて重要な意味をもつことが明らかにされてきた<sup>3)</sup>。FGF 遺伝子の多くは、無脊椎動物から脊椎動物への進化過程の初期に起きた2回の大規模なゲノム重複により生じたことが明らかにされている。このことはFGFの多くは脊椎動物固有の機能に独自の役割を果たしていることを示唆している<sup>4)</sup>。事実、脊椎動物では骨から FGF23 を分泌することで、細胞外液のリン酸をコントロールする技術を獲得したと考えられる<sup>3)</sup>。

また、FGF23 の受容体である Klotho は、おもに腎臓に発現している<sup>3)</sup>。Klotho 遺伝子欠損マウスは老化兆候を示し、細胞外リン酸濃度が有意に上昇している<sup>5)</sup>。これらの老化兆候はリン制限やビタミン D 制限で回復す



ることより、細胞外リン酸コントロールの重要性が示唆された<sup>3)</sup>。進化の過程で獲得した、エネルギーを消費しても、周りの環境を一定に保つ機序のなかで、リン酸コントロールの必要性が示唆される。さらに、血中リン濃度は個体の寿命と相関していることが報告されている(図1-1-2)<sup>3)</sup>。

このように、リン酸代謝系は細胞内外で複雑に制御されており、その理解は未だ十分ではない。このような状況下で、リンを必要としない生物を発見することにより、リンの根本原理が解明されると期待されていた。

### 3. リンが含まれない生物は存在するのか？

2010年12月3日、米航空宇宙局(NASA)などの研究グループは「ヒ素を利用して生息する微生物」を米カリフォルニア州のモノ湖で発見したと発表した<sup>6)</sup>。まさに奇跡的发现である。「リンが含まれない生物など存在しない」というのが今までの常識である。ヒ素を生体高分子の構成元素とする生物の発見により、生物学の根本原理は変わると予想された。

周期律表では、リンの真下にくるヒ素(As)はリンと似た原子半径と電気陰性度をもつ。リンは生物では主としてリン酸( $\text{PO}_4^-$ )の形態で存在するが、生物反応に有効なpHおよび酸化還元勾配において、ヒ酸( $\text{AsO}_4^-$ )はリン酸と同様な特性を示す。このことが逆にヒ酸の毒性の原因となる。なぜならば、リン酸を含む代謝経路はリン酸とヒ酸を区別できないために、ヒ酸は代謝経路の初期の段階で取り込まれる。しかし、ヒ酸は水溶液中でリン酸よりもはるかに不安定で加水分解される。このためヒ素はリン酸の代替物となることができず、逆に毒性を示すことになる。しかし、著者らは、リンとヒ素の類似性が高いこと、微量元素については生体中

で代替が起こっていることから、リンをヒ素で代替する生物の存在を追究した。すなわち、ヒ酸化合物のもつ不安定性に耐える機構を備えた生物ならば、このようなことが起こっていると考えたのである。

しかし、その後の研究により、発見された細菌は高濃度のヒ素が存在する環境で生存できるだけで、実際には増殖にはリン酸が必要だ、との結論である<sup>7)~9)</sup>。

## Ⅲ. そして宇宙へ

骨という生命維持装置を備えた理由はもう一つある。生活環境が水中から大気中に代わると、まず重力の負荷を受ける。それに耐えるためにも、骨格は利用されている。水中に比較して地上は10倍の重力の影響を受ける。もし、人間が地球の重力から解放され、長期間宇宙に滞在した場合、重力がいかにも生命体に影響しているのかを知る必要がある。人間が1Gという慣れ親しんだ地球の重力環境から離れて、無重力(実際は微小重力)状態にさらされると、筋肉の萎縮、骨量の減少などが生じる。また、宇宙飛行では、骨からカルシウムが失われ、尿中のカルシウム排泄が増加する。それによって、飛行中および飛行後に尿路結石のリスクも増加する。このように、水中から上陸を試みた生き物たちは、骨という海を詰め込んだ生命維持装置を発達させ、重力に耐える体と、周辺臓器を巻き込んだミネラル代謝機序を獲得した。しかし、人類の念願である宇宙への進出には、進化に逆行して、陸上から水中のような微小重力への適応が必要である。

## おわりに

以上、本稿では進化とミネラルについて述

べた。本ハンドブックでは、慢性腎臓病に伴う全身性のミネラル代謝異常である CKD-MBD について解説されている。CKD-MBD の病態で観察される心血管障害は、本病態が全身性ミネラル代謝異常と深く関連していることを示唆している。

CKD-MBD の理解には、カルシウム/リン酸を利用した生命装置が、水中から陸上へ、さらに宇宙へと生物が進出するにつれ、いかに適応してきたかを、理解することが重要と考えられる。

#### 文 献

- 1) Okabe M, Graham A : The origin of the parathyroid gland. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 17716-17719
- 2) Rao NN, Gomez-Garcia MR, Kornberg A, et al : essential for growth and survival. *Annu Rev Biochem* 2009 ; 78 : 605-647
- 3) Kuro-o M : A potential link between phosphate and aging-Lessons from *klotho*-deficient mice. *Mech Aging Dev* 2010 ; 131 : 270-275
- 4) Ithoh N : Hormone-like (endocrine) Fgfs : their evolutionary history and roles in development, metabolism, and disease. *Cell Tissue Res* 2010 ; 342 : 1-11
- 5) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al : Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling aging. *Nature* 1997 ; 390 : 45-51
- 6) Wolfe-Simon F, Switzer Blum J, Kulp TR, et al : A bacterium that can grow by using arsenic instead of phosphorus. *Science* 2011 ; 332 : 1163-1166
- 7) Erb TJ, Kiefer P, Hattendorf B, et al : GFAJ-1 is an arsenate-resistant phosphate-dependent organism. *Science* 2012 ; 339 : 467-470
- 8) Reaves ML, Sinha S, Rabinowitz JD, et al : Absence of detectable arsenate in DNA from arsenate-grown GFAJ-1 cells. *Science* 2012 ; 337 : 470-473
- 9) Elias M, Wellner A, Goldin-Azulay K, et al : The molecular basis of phosphate discrimination in arsenate-rich environments. *Nature* 2012 ; 491 : 7422-7427

(塩崎雄治, 野村憲吾, 宮本賢一)