

解説動画 7 ホルモン合成促進作用

～ 抗ストレスと生体調節におけるアスコルビン酸 ～

●ストレス軽減や生体調節にアスコルビン酸（ビタミンC）はどのように働くか？
現代社会で生活する人々にとってはストレスを感じる事が多くなっています。そのストレスを放っておくと身体機能を調整している自律神経の働きが乱れ、ホルモンバランスも乱れたりして健康に大きな影響を及ぼすことにもなります。ストレスが主要な要因で発症する消化器系の潰瘍（胃潰瘍や十二指腸潰瘍）だけでなく、心筋梗塞、高血圧、不整脈、そして近年ではうつ病やパニック症候群なども、ストレス社会が生んだ現代病とされています。

このストレスからの攻撃に対して、私たちの体には“ストレスへの防御システム”が備わっており、その攻撃と防御のバランスを保つことで健康な生活が維持できるのです。例えば、副腎から分泌されるアドレナリンやコルチゾール（グルココルチコイド）というホルモンはストレスに応答します。アドレナリンは交感神経で作られる神経伝達物質でもあるので、神経系や内分泌系合わせて心身共にストレスを軽減するように作用し、コルチゾールはストレスと戦うために必要となるエネルギーを蓄えるようにも働きます。これ以外にも体内には多くのホルモンが合成、分泌されて、生体の恒常性を維持するために働いています。そこで、これらのホルモンの生合成にアスコルビン酸が重要な役割を果たしているとしたら、皆さんのこれまでのアスコルビン酸への認識は大きく変わるのではないのでしょうか？

Q:まず初めに、「ホルモン」について教えてください。そして、ホルモン合成へのアスコルビン酸のかかわりを教えてください。

① ホルモンの働きと種類

ホルモン・・・神経系とともに体の恒常性維持に働く内分泌系の生理活性物質。神経系よりは作用が遅いが、非常に微量で作用することが特徴。体内の**内分泌腺**という特殊な**臓器・細胞**で**生合成、分泌**され、**血液を介して遠く離れた標的細胞**に到達して、そこで**機能発現**する。現在では、血液を介さずに働く物質（サイトカインという）も含まれることもある。体の中には100種類以上のホルモンまたはホルモン様の物質が存在する。

ホルモンの種類

- ペプチドホルモン**・・・アミノ酸が数個から数十個つながった物質
(成長を促す成長ホルモンや血糖をさげるインスリンなど多くのホルモンがある。)(リンパ球などに作用するサイトカインもこの仲間)
- ステロイドホルモン**・・・ステロイド骨格をもつ物質
(副腎皮質ホルモン、性腺ホルモンなど)
- アミノ酸誘導体**・・・アミノ酸から作られる誘導体
(副腎髄質ホルモン(アドレナリン、ノルアドレナリン)、甲状腺ホルモン)

ホルモン合成におけるアスコルビン酸の必要性

- アミノ酸誘導体・・・ノルアドレナリンやアドレナリンの合成酵素の補因子として必須
- ステロイドホルモン・・・ホルモン生合成に関わる酵素(シトクロムP450)の合成に必須
- ペプチドホルモン・・・ペプチドホルモンを活性型にするための酵素反応に必須

(図①参照)

私たちの体はおおよそ 37 兆個の細胞からできており、それらが集まってできた臓器や組織から一人一人の個体ができています。この個体が調和のある、秩序の取れた生命体を維持するように働くしくみを恒常性（ホメオスタシス）の維持といい、主に神経系の働きと内分泌系であるホルモンの働きで行われています。そこで、ホルモンとは、それぞれ個別の内分泌腺で合成され、血液中に分泌されて遠く離れた細胞（標的細胞）に選択的に働いて機能発現する生理活性物質のことをいいます。このような働きをするホルモンは化学構造の違いから 3 つに分類され、ペプチドホルモン、ステロイドホルモン、アミノ酸誘導体があります。私たちの体の中には 100 種類以上が存在しています。

このように多種類存在するホルモンについて、驚くべきことですが、アスコルビン酸（ビタミンC）はそれぞれの合成段階で密接に関わっているのです。それぞれの話はあとで詳しくしますが、まずはどのように関わっているかの要点だけを知ってください。アミノ酸誘導体には、その合成経路で働く酵素に必須の関わりがあります。ステロイドホルモンには、その合成に関わる酵素自体の量を増やす働きがあります。ペプチドホルモンには、それぞれを活性型にするための酵素に必須の働きをします。このように、アスコルビン酸は、ホルモン合成を促進する作用をもっているのです。

Q:では、まずアミノ酸誘導体合成にアスコルビン酸がどのように関わるのかを教えてください。

② アスコルビン酸のアドレナリン合成促進作用

ストレスは体の機能調節を乱し、健康に大きな影響を及ぼすが、私たちの体には“**ストレス防御システム**”も備わっている。その一つが、**副腎(髄質)**から分泌される**アドレナリン**であり、このホルモンはアミノ酸のチロシンから合成される**アミノ酸誘導体**である。

アドレナリン合成経路とアスコルビン酸の関与

チロシン NC(Cc1ccc(O)cc1)C(=O)O
↓ チロシンヒドロキシラーゼ
ジヒドロキシフェニルアラニン(L-ドーパ) NC(Cc1ccc(O)c(O)c1)C(=O)O
↓ 芳香族アミノ酸デカルボキシラーゼ
ドーパミン NC(Cc1ccc(O)c(O)c1)C
↓ **ドーパミンβ-ヒドロキシラーゼ**
ノルアドレナリン NC(Cc1ccc(O)c(O)c1)O
↓ フェニルエタノールアミン-N-メチルトランスフェラーゼ
アドレナリン NC(Cc1ccc(O)c(O)c1)O

副腎髄質から分泌されるホルモンの約80%は**アドレナリン**で、残りはほぼ**ノルアドレナリン**である。これらのホルモンは、**心臓や血管をはじめ全身の機能が正常に働くよう重要な役割を發揮する**。過重なストレス負荷をはじめ**非常時に血圧を上昇させたり、心臓から血液を送り出す力を強めたり、エネルギー源としてブドウ糖を血中に増加させたりする抗ストレス作用を發揮する**。アドレナリンは主に心臓に作用し心収縮力を増大させ、ノルアドレナリンは主に血管平滑筋に作用し細動脈を収縮させる。

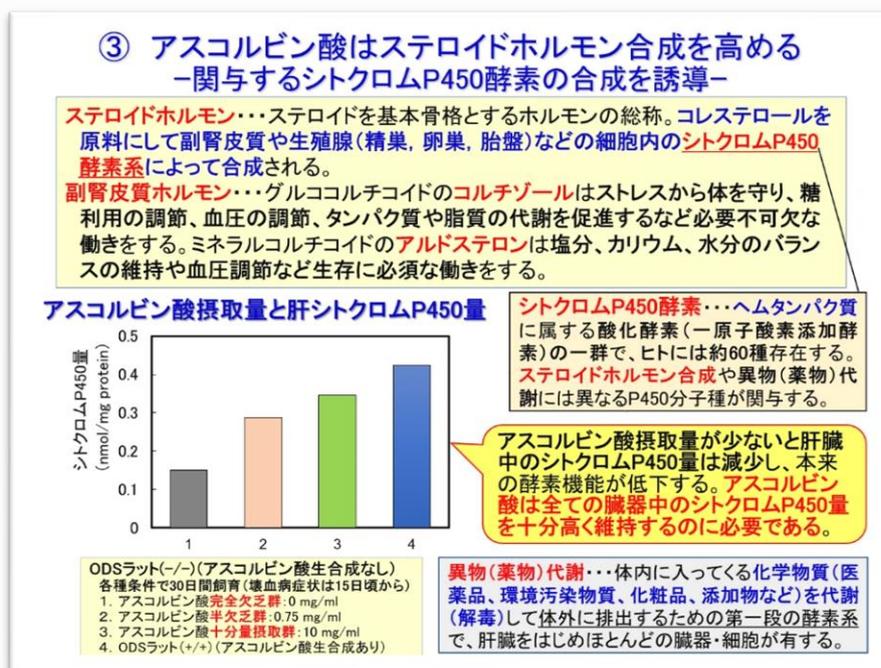
アスコルビン酸を必須の**補因子**とし、酸素O₂を使ってドーパミンに水酸基を付与する**モノオキシゲナーゼ**(一原子酸素添加酵素)である。**Cu²⁺結合性酵素で、銅イオンをアスコルビン酸が還元(Cu²⁺ → Cu⁺)して活性化する。**

(図②参照)

アミノ酸誘導体の一つに、副腎髄質ホルモンがあり、具体的にはアドレナリンやノルアドレナリンがあります。そのホルモンを合成する内分泌腺は副腎であり、その副腎は腎臓の上にある一対の小さな臓器です。副腎は中心部の髄質と周辺部の皮質からできており、小さい臓器ながら生命維持に必須の働きをします。例えば、ヒトはストレスを強く感じると、それに対抗するよう「ストレス防御システム」が働きますが、その中でこの副腎髄質ホルモンや副腎皮質ホルモンは重要な抗ストレスホルモンとしても働くのです。そのうち、副腎髄質ホルモンは、血圧を上昇させたり、心臓の拍出力を強めたり、エネルギー源としてのブドウ糖を血中に増加させたりして、抗ストレス作用を発揮します。

副腎髄質ホルモンは、アミノ酸のチロシンからこのような経路で合成されます。この中で、ドーパミンからノルアドレナリンに変換する段階で働くのがドーパミンβ-ヒドロキシラーゼという酵素で、この酵素を活性化するのがアスコルビン酸なのです。この酵素は銅イオンを含む酸化酵素であり、この銅イオンを還元する(2価から1価へ)のがアスコルビン酸の働きです。この還元によって酸素分子 O₂ が活性化されてドーパミンに水酸基が導入されて、ノルアドレナリンになり、次のステップで最後のアドレナリンに変換されて副腎髄質ホルモンが合成されるのです。副腎は、アスコルビン酸含量が特異的に高い臓器ですが、このような作用があるからでしょう。

Q:次に、ステロイドホルモン合成にアスコルビン酸はどのように関わっているのでしょうか。



(図③参照)

ステロイドホルモンは、ステロイド骨格を持つホルモンの総称で、先ほどの副腎の周辺部である皮質や生殖腺でコレステロールから合成されます。その合成には主にシトクロム P450 という酵素群が関与していますが、これは聞きなれない名前でしょうが、体には約 60 種類の酵素群が存在します。副腎皮質では、糖質代謝に関わるグルココルチコイドとミネラル代謝に関わるミネラルコルチコイドが合成されます。グルココルチコイドであるコルチゾールは、ストレスから体を守る働きがあり、ミネラルコルチコイドであるアルドステロンはミネラル代謝や血圧調節などの働きで生存に必須なホルモンなのです。

このほか、ステロイドホルモンには男性ホルモンや女性ホルモンなどもありますが、それらの合成も含めてシトクロム P450 という酵素群が関与します。この酵素はヘムタンパク質であり、含まれる鉄イオンが一原子酸素添加の酸化反応を行い、分子変換をしていきます。しかし、この鉄イオンの還元にアスコルビン酸が関与するかは定かではありませんが、シトクロム P450 酵素そのものの量を増やすのにアスコルビン酸が必要なのです。このグラフは動物実験の結果で、肝臓のデータを示していますが、アスコルビン酸が少ないとシトクロム P450 の量が少なくなり、多く摂取するとこの酵素量が増えるのです。このようにこの酵素量を十分に高めておくために、アスコルビン酸が必要なのです。

余談ですが、先ほど女性ホルモンもステロイドホルモンと言いましたが、生体内では男性ホルモン（アンドロステンジオン）から女性ホルモン（エストロン）に変換されませんが、この反応を触媒する酵素を世界で最初に純粋に精製し、シトクロム P450 酵素（アロマターゼともいいます）であると報告したのが私の海外留学中での研究成果です。もう一つ、シトクロム P450 酵素群は私たちの肝臓で働く異物（薬物）代謝にも関わります。これは体内に入ってきた化学物質を早く代謝して体外に排出するという解毒システムですが、これにも別のシトクロム P450 酵素群が働いています。このようホルモン合成と異物代謝という異なる重要な働きに同種の酵素が働き、その酵素を作ることにアスコルビン酸は関わっているのです。

Q:最後に、ペプチドホルモン合成にもアスコルビン酸が関与するとのことですが、どういうことですか。

④アスコルビン酸によるペプチドホルモンの活性型への変換促進

ペプチドホルモンは、数個から数十個のアミノ酸がペプチド結合(-CONH-)で鎖状につながったペプチドで、ホルモンとして働く生理活性物質。ペプチドの構造上、アミノ基側のN末端とカルボキシ基側のC末端が存在し、一般にペプチドのC末端はカルボキシ基(-COOH)のままであるが、体内で働く約半分のペプチドホルモンのC末端はアミド化(-CONH₂)されている。これによってはじめて活性型となり、標的細胞に認識されてそれぞれに特有な生理機能を発揮することになる。オキシトシンや消化管ホルモンなどよく知られたペプチドホルモンの多くがC末端アミド化されている。このようにC末端アミド構造はそのペプチドホルモンが活性型になるのに必須な構造変化である。

アミド化に関する酵素は銅結合タンパク質であり、この酵素が働くためにはアスコルビン酸が必要です。アスコルビン酸のもつ還元力で酵素の活性中心に結合した銅イオンを還元し活性化するのですが、生体内ではアスコルビン酸の働きが最適です。

アドレナリン合成に働くドーパミンβ-ヒドロキシラーゼやペプチドホルモンのC末端アミド化に関わるペプチジルグリシン2-ヒドロキシラーゼは、活性中心に1つの銅イオンを含むモノオキシゲナーゼです。これらの酵素は、いずれもアスコルビン酸によって活性中心のCu²⁺がCu⁺に還元されることでO₂分子が活性化され、1つの酸素原子を基質分子に付加する反応を触媒するのです。

C末端アミド化は、多くのペプチドホルモンなどの生理活性ペプチドが機能を発揮するために受容体と相互作用するのに必要な構造であり、またプロテアーゼによる分解からの保護などにも役立っていると考えられる。

(図④参照)

ペプチドホルモンとは、アミノ酸が数個から数十個ペプチド結合で鎖状につながったもので、ホルモン作用をもつ生理活性物質です。このペプチドは、タンパク質の小さなサイズと理解できますので、分子の両端はフリーの構造であり、アミノ基側をアミノ末端(N末端)、カルボキシ基側をカルボキシ末端(C末端)といい、C末端側はカルボキシ基(-COOH)のままが多いのです。しかし、体内で働くペプチドホルモンの約半分がC末端はアミド化(-CONH₂)されており、このアミド化の構造になることで活性型のホルモンになり、標的細胞に働くことができるのです。

このアミド化を触媒する酵素を活性化しているのがアスコルビン酸なのです。酵素はその活性中心に銅イオンを結合しており、その銅イオンを還元するのがアスコルビン酸の役割です。この還元された酵素が酸素分子を活性化して、ペプチド中のアミノ酸を水酸化し、切断することでアミド化が完了するのです。このようにアミド化されることでペプチドホルモンが細胞に相互作用でき作用を発揮するとともに、分解からも保護されて長く作用することになります。

還元力を持つ物質はたくさんありますが、今回お話したホルモン合成の促進に生体内で働くのはアスコルビン酸が特異的であり、他の物質では替わりはできないのです。つまり、私たちはアスコルビン酸を再認識し、その摂取を心がけることで細胞や組織中のアスコルビン酸濃度を十分高めておくことが体の恒常性、つまり「体のこれから。」の維持に重要である認識していただきたいのです。そのためには安定で作用持続型のアスコルビン酸誘導体からできている「The C顆粒」をご愛用いただきたいのです。