

# 生体内の微量元素に関する考察 (第5報)

——銅について——

舟 木 行 雄

## A Consideration of the Trace Element in the Organism (Part—5)

——about Cuprum——

Yukio FUNAKI

銅族元素である銅、銀および金はいずれも単体または合金としてきわめて古くから人類に利用されてきた金属であって、このうち銀は B. C1500 年ころはじめて知られるようになったといわれているが、銅と金は銀よりさらに古く、石器時代の遺物中に発見されている。銅族元素中直接生体に関係がある元素は現在では銅のみで、モリブデン、マンガン、鉄、コバルト、亜鉛とともに生体内では基本生元素として存在している<sup>1)</sup>。

以下、銅の生体内における機能について述べる。

### I 銅の化学的性質

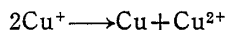
#### 1. 一般的性質

銅 (cuprum 以下 Cu) は Ib 族、原子番号29番、電子配列  $3d^{10}4s^1$ 、酸化数1, 2, 3の遷移元素である。自然界における含銅鉱物は次の10種が知られている<sup>2)</sup>。

1) 黄銅鉱  $CuFeS_2$ , 2) 斑銅鉱  $Cu_5FeS_4$ , 3) 四面銅鉱  $(Cu \cdot Fe)_{12}(Sb \cdot As)_4S_{13}$ , 4) 硫砒銅鉱  $Cu_3AsS_4$ , 5) 車骨鉱  $PbCuSbS_3$ , 6) 輝銅鉱  $Cu_2S$ , 7) 銅藍  $CuS$ , 8) 赤銅鉱  $Cu_2O$ , 9) 孔雀石  $Cu_2(OH)_2CO_3$ , 10) 藍銅鉱  $Cu_3(OH)_2(CO_3)_2$

1)~7)はいずれも S が結合し, 8)~10)は O か OH および  $CO_3$  が結合して安定している。

Cu は酸化数が2の場合もっとも安定している状態である。Cu<sup>+</sup> は水溶液中で次のような不均化反応によって金属と多価イオンを生じる。



$$K_{298} = [Cu^{2+}]/[Cu^+]^2 = 1.2 \times 10^6$$

表-1に Cu の酸化還元電位を示す<sup>3)</sup>。

#### 2. Cu イオンと錯体

表1 Cuの酸化還元電位

酸 化 還 元 系	E <sub>298</sub> /V vs. NHE
Cu(I) - Cu(O)	
$Cu + e^- \rightleftharpoons Cu$	0.521
$[CuCl_2]^- + e^- \rightleftharpoons Cu + 2Cl^-$	0.19
$CuCl + e^- \rightleftharpoons Cu + Cl^-$	0.137
$[CuBr_2] + e^- \rightleftharpoons Cu + 2Br^-$	0.05
$CuBr + e^- \rightleftharpoons Cu + Br^-$	0.033
$[CuI_2] + e^- \rightleftharpoons Cu + 2I^-$	0.00
$[Cu(NH_3)_2]^+ + e^- \rightleftharpoons Cu + 2NH_3$	-0.12
$CuI + e^- \rightleftharpoons Cu + I^-$	-0.185
$CuSCN + e^- \rightleftharpoons Cu + SCN^-$	-0.27
$Cu_2O + H_2O + 2e^- \rightleftharpoons 2Cu + 2OH^-$	-0.358
$[Cu(CN)_2]^- + e^- \rightleftharpoons Cu + 2CN^-$	-0.43
$Cu_2S + 2e^- \rightleftharpoons 2Cu + S^{2-}$	-0.54
Cu(II) - Cu(O)	
$Cu^{2+} + 2e^- \rightleftharpoons Cu$	0.337
$CuCO_3 + 2e^- \rightleftharpoons Cu + CO_3^{2-}$	0.053
$[Cu(NH_3)_4]^{2+} + 2e^- \rightleftharpoons Cu + 4NH_3$	-0.05
$Cu(OH)_2 + 2e^- \rightleftharpoons Cu + 2OH^-$	-0.224
$CuS + 2e^- \rightleftharpoons Cu + S^{2-}$	-0.76
Cu(II) - Cu(I)	
$Cu^{2+} + 2CN^- + e^- \rightleftharpoons [Cu(CN)_2]$	1.12
$Cu^{2+} + I^- + e^- \rightleftharpoons CuI$	0.86
$Cu^{2+} + Br^- + e^- \rightleftharpoons CuBr$	0.64
$Cu^{2+} + Cl^- + e^- \rightleftharpoons CuCl$	0.538
$Cu^{2+} + e^- \rightleftharpoons Cu^+$	0.153
$[Cu(NH_3)_4]^{2+} + e^- \rightleftharpoons [Cu(NH_3)_2]^+ + 2NH_3$	0.00
$2Cu(OH)_2 + 2e^- \rightleftharpoons Cu_2O + H_2O + 2OH^-$	-0.080
$2CuS + 2e^- \rightleftharpoons Cu_2S + S^{2-}$	-0.58
Cu(III) - Cu(II)	
$Cu^{3+} + e^- \rightleftharpoons Cu^{2+}$	>1.8
$CuO_2 + 2H_2O + e^- \rightleftharpoons Cu(OH)_2 + 2OH^-$	>0.8

Cuイオン錯体におけるCuイオンと配位子との相互関係は、まず、金属イオンはLewisの酸であり、配位子は塩基である<sup>4)</sup>。HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) 理論により<sup>5)</sup>、ハード金属イオン(分極率小、 $\pi$ 電子を与えにくい)はハード配位子と、ソフト金属イオン(分極率大、 $\pi$ 電子を与えやすい)はソフト配位子と強く結合する<sup>6)</sup>。生体内ではハードLewis酸である $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ などは $\text{H}_2\text{O}$  [金属イオンは溶液中で強く溶媒和(水和)される]、O、N原子のようなハード塩基と結合する。また、細胞壁のヒドロキシル基、炭酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩などと結合していることが多い。Cuは酸化数によりハードにもソフトにもなりうる<sup>5),7)</sup>。

酸化還元反応( $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ など)が起こるとき、酸化状態の高いものは低いものよりハードLewis塩基によって安定化される。

表-2に生物学的に重要なCuイオンの結合しやすい配位子と結合位置を示す。

表2 Cu<sup>+</sup> Cu<sup>2+</sup>と生体内で結合する配位子および結合位置

イオン	配位子	結合位置
Cu	やわらかい配位子	-SH>-NH <sub>2</sub> その他
Cu <sup>2+</sup>	イミダゾールとアミン	ペプチド-CON-

混合配位子錯体の場合は、2つもしくはそれ以上の異なる配位子が同一の中心金属イオンに対して競合し、1つの金属イオンに2種以上の配位子が配位した混合配位錯体をつくることがある。一般に天然物や生体内で多種の配位子が溶液中にあり、その中で種々な金属イオン

表3 Cu<sup>2+</sup>混合錯体の安定度

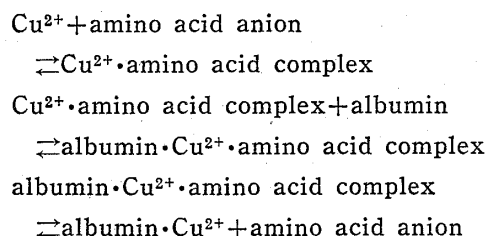
MA	B	$\Delta\log K$
dipyCu <sup>2+</sup>	oxalate	0.7
	adenosine-5-monophosphate	0.4~0.5
	$\text{HPO}_4^{2-}$	0.4
	pyrocatecholate	0.5
	5-sulfosalicylate	0.5
	glycinate	-0.35
	$\beta$ -alaninate	-0.6
	ethylenediamine (en)	-1.3
	2,2'-dipyridine (dipy)	-1.9
enCu <sup>2+</sup>	oxalate	-1.1
	pyrocatecholate	-0.8
	adenosine-5-monophosphate	-0.45
$(\text{NH}_3)_2\text{Cu}^{2+}$	glycinate	-1.2
	5-sulfosalicylate	-1.2

は種々な配位子と相互作用をする。

混合配位子錯体の生物学的重要性は、まず、配位子が2つあり、第一の配位子がさきに金属イオンに結合し、それにさらに第二の配位子が結合するような場合には、平衡定数は第一の配位子に対する場合の方が第二の配位子に対する場合より大きい。表-3にCu(II)混合錯体系の安定度を示す。

表-3をみると、ピリジンはシュウ酸やリン酸のようなハードオキソ陰イオン錯体の安定度を高め、一方、アミンやアミノ酸配位に対しては金属の親和性を小さくしている。また、 $\text{enCu}^{2+}$ や $(\text{NH}_3)_2\text{Cu}^{2+}$ は逆の傾向を示し、それらの系では飽和アミンの強い $\sigma$ -供与効果が中心金属のLewis酸性度を低くする。

混合配位子錯体は血清アルブミンへのCu(II)輸送に使われる。その反応経路を次式に示す<sup>8),9)</sup>。



つぎに、Cuイオンの酸化還元電位におよぼす配位子の効果について述べる。

一般に、溶液中で異なった酸化状態にある金属イオンについて酸化還元電位に対する錯生成の効果として標準電極電位は金属が酸化または還元される度合の目安となる。すなわち、錯体が生成すれば錯体を生成しない金属イオンの場合(水和イオン)と比較して標準電極電位は低い方か高い方へ移動する。表-4にCu(II)/Cu(I)に対する標準電極電位(生体内に関与しているうちの一部の配位子の効果)を示す。

表4 Cu(II)/Cu(I)系の標準電極電位[V]

酸化還元対	V
$\text{Cu}(\text{glycine})_2^{2+} + e^- \rightarrow \text{Cu}(\text{glycine})_2^+$	-0.160
$\text{Cu}(\text{alanine})_2^{2+} + e^- \rightarrow \text{Cu}(\text{alanine})_2^+$	-0.130
$\text{Cu}^{2+} + e^- \rightarrow \text{Cu}^+$	+0.153
$\text{Cu}(\text{2-methylthioethylamine})_2^{2+} + e^- \rightarrow \text{Cu}(\text{2-methylthioethylamine})_2^+$	+0.243
$\text{Cu}(\text{pyridine})_2^{2+} + e^- \rightarrow \text{Cu}(\text{pyridine})_2^+$	+0.270
$\text{Cu}(\text{imidazole})_2^{2+} + e^- \rightarrow \text{Cu}(\text{imidazole})_2^+$	+0.345
$\text{Cu}(\text{CN})_2 + e^- \rightarrow \text{Cu}(\text{CN})_2^-$	+1.103

$\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ の電位は低く、これは水溶液中で錯イオンをつくる配位子がなければCu(II)が安定であることを意味する。また、芳香族窒素化合物またはイオウを含む配位子が存在する場合には相対的にCu(I)が安定し、

一方、脂肪族窒素化合物が結合すると $[Cu(II)]$ が安定になる。

つぎに、Cu に関する立体化学構造について述べる。

Cu(I) と Cu(II) とを立体化学的に比較すると非常に異なっている。すなわち、Cu(I) は直線的な2配位の結合を形成することがあるが、一般には四面体を構成する4配位である。Cu(II) は  $d^9$  軌道をもつので、Jahn-Teller 効果の結果として四面体がねじ曲がった八面体構造をもつ<sup>10,11)</sup>。

電位移動反応に影響を与える重要な原則は電子移動の間に核が全く動かない、という Frank-Condon の原理である<sup>12)</sup>。結果として電子移動後の2つの種の立体構造は移動が起こる前の状態と全く同じであり、このことに関して Williams は、金属酵素の場合、活性金属部位は適当な反応の遷移状態に近い立体構造をもっており、それが触媒としての作用に敵していることを示唆している<sup>13)</sup>。

電子移動反応に特に関与している含 Cu 酵素は Cu が Cu(II) の状態で結合している青色蛋白質（アズリン、セルロプラスミン）である。本蛋白質は蛋白質を基準とした1分子当りの 600nm における吸光係数はアズリンで  $3500\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 、セルロプラスミンで  $11300\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$  である。セルロプラスミンは1分子当たり2つの青色 Cu(II) イオンを含んでいて、青色 Cu(II) 1個当りの吸収係数は  $5600\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$  である。これらの蛋白質についてはIIで述べる。

また、ヒト血清アルブミンは1個の Cu(II) に特異的な結合部位をもっている。Cu の結合部位は、N-末端アスパラギン酸残基の $\alpha$ -アミノ N、間にはさまったペプチドの2つの N および 3 位のヒスチジン残基のイミダゾール基の N を含んでいる。この結合部位は、Cu(II) と錯体を

を形成するトリペプチド (Gly-Gly-His) を用いて説明することができる。図-1に Cu(II) と錯体の構造を示す。

Cu(II) ペプチド錯体の解離定数は  $1.2 \times 10^{-16}$  で、これに比して Cu(II) アルブミンの解離定数は  $6.6 \times 10^{-17}$  である。

上記トリペプチド Gly-Gly-His-NH<sub>2</sub>は脳や腎臓に Cu が蓄積する肝レンズ核変性症 (Wilson病)<sup>14)</sup> に対し蓄積した Cu を除去する作用があるので本症の治療に用いられている。

## II 生体内の Cu

### 1. 存在

Cu は生物界に広く分布し、成人の含有量は 100~150 mg (筋肉中: 42.7~64.0%, 骨中: 15.3~23.0%, 肝臓中12.0~18.0%) で、遷移元素の中では Fe, Zn に次いで多く含まれている元素である。表-5に成人組織中の Cu 濃度を示す<sup>15)</sup>。

表 5 成人各組織中の Cu 濃度 (ng/g)

組 織	Cu	組 織	Cu
肝 臓	14.7	卵 巢	1.2
脳	5.6	辜 丸	0.8
肺 臓	2.2	筋 肉	0.7
腎 臓	2.1	血 液	1.1

哺乳類の血液中を循環している Cu イオンの96%は青色 Cu-蛋白質セルロプラスミンとして存在している。

Cu-蛋白質については、1965年、Stansell ら<sup>16)</sup>は赤血球からエリトロクプレインを発見した。分子量33,000 で、1分子当たり2原子の Cu を含んでいる。正常成人赤血球中に本蛋白質 30~63mg 含まれており、Cu 含量として 93~114ng に相当する。本蛋白質 1mg 当たり少なくとも3.2ng の Cu を含むとすると、本蛋白質の Cu が赤血球内の Cu の大部分を占めていることになる<sup>17)</sup>。また、1957年、Porter ら<sup>18)</sup>はセブプロクプレインをヒト脳から単離している。これよりさき、Gubler ら<sup>19)</sup>はセブプロクプレイン中の Cu はジエチルジチオカルバメートと直接反応を呈することからエリトロクプレインやセルロプラスミンとは異なることを認めている。

食餌からの Cu イオンは消化管から吸収されて血液に移行し、アルブミンと結合するが、一部の Cu イオンは赤血球にも移行する。血液から肝臓に輸送された Cu-アルブミン錯体の Cu イオンは、セルロプラスミンに取り込まれ、セルロプラスミンは再び血液中に放出されて

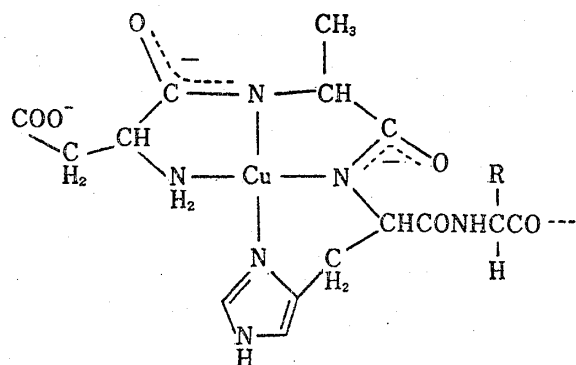


図 1 ヒト血清アルブミンにおける Cu 結合部位

体内における Cu イオンの輸送と貯蔵を制御している。

正常ヒト血清中の Cu イオン濃度は約1ng/l であり、その90%はセロプラスミン、10%はアルブミンやアミノ酸と結合している。表-6にヒト血漿中の錯体分布（モデル）をコンピュータでシミュレーションした結果を示す<sup>20)</sup>。

表-6は平衡定数（安定度定数）が知られている錯体形成反応についてのみ考慮されたもので、血漿中の Cu イオンの分布に関する一モデルではあるが、血漿中におけ

表 6 ヒトのモデル血漿中のCu錯体の形態と存在率

錯 体	存在率(%)
Cu(CysSSCys) (His) <sup>-</sup>	21
Cu(H) (CysSSCys) (His)	17
Cu(His) <sub>2</sub>	11
Cu(His) (Thr)	8
Cu(His) (Val)	5
Cu(H) (His) (Lys)	5
Cu(Ala) (His)	4
Cu(His) (Ser)	4
Cu(His) (Phe)	3
Cu(Gly) (His)	3
Cu(His) (Leu)	2
Cu(Glu) (His) <sup>-</sup>	2
Cu(Gln) (His)	2
Cu(H) (His) (Orn)	2
Cu(His) (Pro)	1
Cu(His) (Ile)	1
Cu(His) (Trp)	1

条件: pH=7.4、t=37°C、ionic strength=0.15

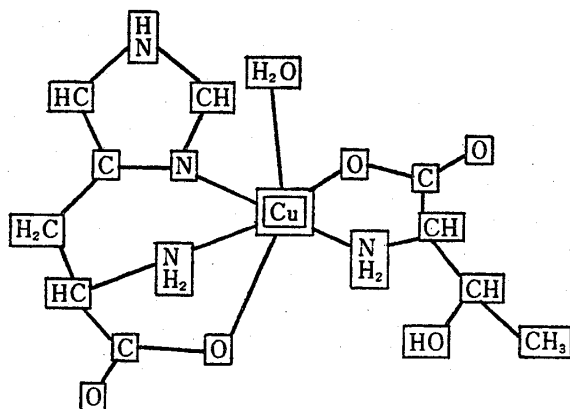


図 2 [Cu(His) (Thr) (H<sub>2</sub>O)]·H<sub>2</sub>Oの構造

る Cu の存在形態や存在率に関しては有益な示唆を与えている、と考える。その一例として、存在率8%と推定されている Cu(His)(Thr) 錯体が、ヒト血清中から単離され、その結晶構造が明らかにされている (図-2)<sup>21)</sup>。したがって現在では未知であるが、生体内で新たに錯体形成反応が発見されるにしたがって、表-6はさらに完全なものに近づいていくことであろう。

## 2. 形態 (Cu-蛋白質, Cu-酵素)

遷移元素の多くは蛋白質と安定な錯体を形成している。

Cu-蛋白質は Fe と同様に O<sub>2</sub> の運搬、酸化還元、電子伝達、酸素添加反応に関与している。蛋白質と結合している Cu は分光学的性質に基づいて3つのタイプ (タイプ I, II, III) に分類しているが、1種の蛋白質に2種以上のタイプの Cu が結合していることもある。以下、各タイプの Cu 蛋白質について述べる。

### (1) タイプ I Cu (青色銅) を含む蛋白質

本蛋白質は分子量10,000~20,000で、1分子当り1原子の Cu を含んでいる。酸化型はいずれも 610nm 付近に強い吸収スペクトルがある。特徴としては酸化型の ESR スペクトルは超微細結合定数が極端に小さいことと、高い酸化還元電位をもつことである。これらの性質は Cu がイミダゾールNやシステイン、メチオニンのSのようなおだやかな配位子と結合し、歪んだ四面体構造をとっていることに起因する、と考えられている。

本タイプではプラストシアニンとアズリンについて述

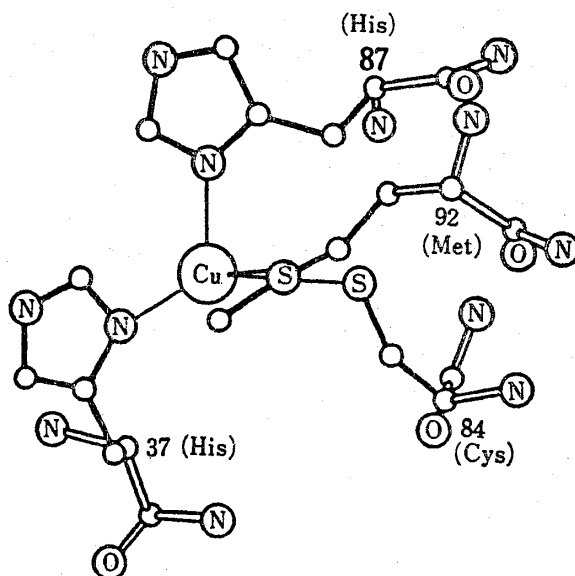


図 3 ポプラプラストシアニンのCu位置

べる。

#### A. プラストシアニン

本蛋白質は多くの植物の葉緑体中に存在し、分子量は10,500で1分子当り1原子のCuを含む1本のポリペプチド鎖からなり、光合成系の電子伝達体としてチトクロムfからの電子をP-700に伝達する<sup>22)</sup>。図-3にプラストシアニンのCu結合位置を示す<sup>23)</sup>。

図-3をみると、Cu<sup>2+</sup>はHis-37とHis-87の2つのイミダゾールNおよびCys-84とMet-92の2つのSと結合している。

#### B. アズリン

本蛋白質は *Pseudomonas* から分離され、分子量は14,000~15,000で、高い酸化還元電位を示し、プラストシアニンと一次構造、活性中心ともに類似性が高い。

プラストシアニンやアズリンにみられる歪んだ四面体構造は活性エネルギーを低下させ、酸化還元電位を高めることに寄与している、と考えられている。また、610 nm 付近での強い吸収はCuに電位しているシステインまたはメチオニンのS原子からの $\sigma(S) \rightarrow Cu^{2+}$ の電荷移動吸収に帰属される。

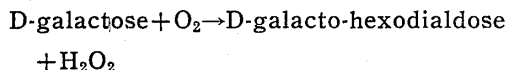
タイプI Cu蛋白質は以上2種以外に数種が分離されているが、その機能が明らかにされていない<sup>23)24)</sup>。

#### (2) タイプII Cu (非青色銅) を含む蛋白質

本タイプCuを含む蛋白質はタイプI Cuやつぎに述べるタイプIII Cuを含む蛋白質のような目立った特徴を示さない。すなわち、600nm付近での吸収が弱いので青色を示さず、ESRスペクトルも低分子のCu錯体のスペクトルに近い。以下、本タイプCuを含む蛋白質(酵素)であるガラクトースオキシダーゼ、アミノオキシダーゼ類、ドーパミン- $\beta$ -ヒドロキシラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼについて述べる。

#### A. ガラクトースオキシダーゼ

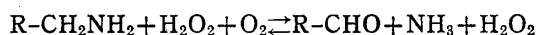
本酵素は分子量42,400で1分子当り1原子のCuを含んでいて、つぎの反応を触媒する<sup>25),26)</sup>。



なお、生成したH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>でo-アニシジンをパーオキシダーゼ存在下で酸化発色させて420nmの吸光度の増加によりガラクトースおよびガラクトサミンを定量する。

#### B. アミノオキシダーゼ

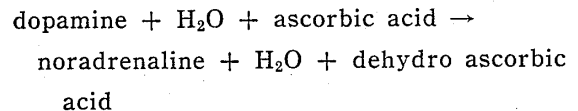
本酵素は分子量225,000で1分子当り4原子のCuを含んでいて、酸化的脱アミノによるアルデヒド生成反応を触媒する<sup>27)</sup>。



この反応によってアミン濃度の調節をし、また、血管壁などの結合組織蛋白質の交差結合形成に関与している<sup>27)</sup>。

#### C. ドーパミン- $\beta$ -ヒドロキシラーゼ

本酵素は分子量290,000で4つのサブユニットから成り、1サブユニット当り2原子のCuを含んでいて、ドーパミンの側鎖の $\beta$ -位をヒドロキシル化してノルアドレナリンを生じる反応を触媒する。



なお、フェネチルアミン、チラミン、エピニンも基質になり、副腎髄質、交感神経末端などカテコールアミン生合成の臓器に分布している。

#### D. スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)

本酵素は菌類、陸生植物、動物体中にはすべてCu・Zn-SODを含み、Mn-SODを含んでいるものもあるが、Fe-SODを含んでいるものはない(嫌気性菌はFe-SODを含む)<sup>28)</sup>。このことからCu・Zn-SODについてのみ述べる。

Cu・Zn-SODの分子量は34,000で同一のサブユニット2個からなり、各サブユニットは1原子ずつのCuとZnを含んでいる。活性中心ではヒスチジン残基のイミダゾールがCuとZnの両者に配位している。CuとZnの距離は6 Åで、Znは直接的には反応せず活性中心の構造保持をしている(図-4)<sup>29)</sup>。

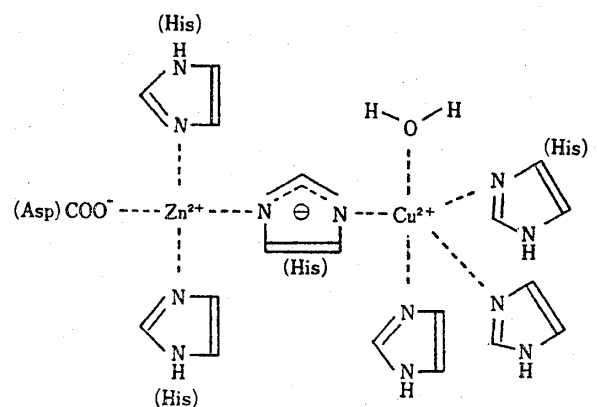
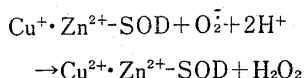
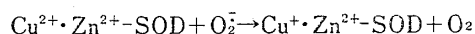


図4 Cu・Zn-SODの構造

作用はスーパーオキシドアニオンラジカル(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)の不均化反応を触媒する。



### (3) タイプⅢ Cu (ESR 非検出銅) を含む蛋白質

本タイプ Cu は活性中心で 2 原子の Cu が対をなした状態にある。Cu が 2 価であるにもかかわらず、Cu 2 原子の間に反強磁性的相互作用があるため反磁性を示す。本タイプ Cu は ESR シグナルを与えないので ESR 非検出銅という。以下、本タイプに属するヘモシアニンとチロシナーゼ (カテコールオキシダーゼ、モノフェノールモノオキシゲナーゼ) について述べる。

#### A. ヘモシアニン

本蛋白質 (血青素) は軟体動物 (腹足類、頭足類) および節足動物 (甲殻類、クモ形類) の血液中に存在する血色素で、オキシ型は青色、デオキシ型はほとんど無色である。生体反応は Cu 2 原子について 1 モルの  $\text{O}_2$  を可逆的に結合する<sup>30)</sup>。

分子量はその起原によって異なるが、サブユニットの最小分子量は 50,000 (軟体動物) ~ 75,000 (節足動物) の範囲にあり、1 サブユニット当り 2 原子の Cu が含まれている。

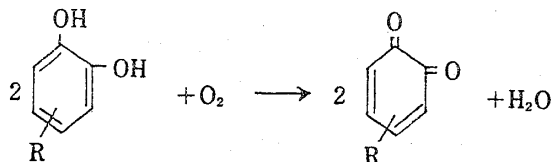
本蛋白質の酸素結合部位の構造はまだ明らかにされていないが、Cu イオンの周囲には少なくとも 2 個のイミダゾールが結合していると推定されている。

2 個の Cu イオンは磁氣的相互作用が生じる近い距離にあり、Cu イオンを橋渡しする内因性配位子 X または R が存在している。デオキシ型では 2 個の Cu イオンは  $\text{Cu}^+$  であり、オキシ型では  $\text{Cu}^{2+} - \text{O}_2^{2-} - \text{Cu}^{2+}$  の構造をとっていると考えられている。

#### B. チロシナーゼ<sup>31)</sup>。

##### a. カテコールオキシダーゼ

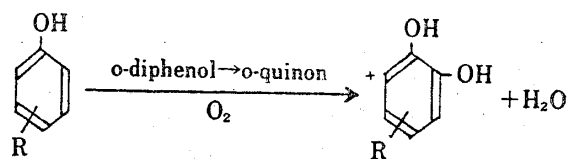
本酵素は種々のカテコール誘導体を基質とし、次の反応を触媒する。



動物体中ではチロシン、ドーパに対して高い活性を示す。

##### b. モノフェノールモノオキシゲナーゼ

本酵素は次の反応を触媒する。



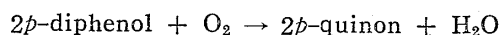
種々のフェノール誘導体を基質とし、1 原子の分子状酵素が生成物に取り込まれる。種々の形態のモノフェノールモノオキシゲナーゼが微生物、植物、動物に存在し、リグニン、フラボノイド、タンニン、カテコールアミン、メラニンなどの生合成に関与している。

### (4) タイプⅠ~Ⅲ Cu 以外のタイプ Cu を含む蛋白質

このタイプ Cu を含む蛋白質にはラッカーゼ、セルロプラスミン、アスコルビン酸オキシダーゼ、チトクロム c オキシダーゼ、ウリカーゼがある。以下、これらの蛋白質について述べる。

#### A. ラッカーゼ

本酵素はウルシの樹液を黒変させる作用があり、つぎの反応を触媒する<sup>32)</sup>。

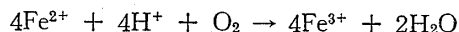


ウルシやタマチョレイタケに存在し、分子量はウルシのものは 110,000、タマチョレイタケのものは 64,000 である。いずれも 1 分子にタイプⅠ Cu とタイプⅡ Cu を各 1 原子および 1 組のタイプⅢ Cu の合計 4 原子の Cu を含んでいる<sup>33)</sup>。

#### B. セルロプラスミン

本蛋白質は哺乳類の血液中に存在する  $\alpha_2$  グロブリンの一種、青色の Cu 蛋白質で、オキシダーゼ活性があり、*p*-フェニレンジアミン、カテコール  $\text{Fe}^{2+}$  などと酸化する作用がある<sup>34)</sup>。

成人血清中の濃度は 30~35mg/dl、分子量は 134,000 で 1 分子にタイプⅠ Cu 2 原子、タイプⅡ Cu 1 原子およびタイプⅢ Cu 4 原子を含む、と推定されている。機能は①腸管から吸収された  $\text{Fe}^{2+}$  を酸化して  $\text{Fe}^{3+}$  にしてトランスフェリンに結合しやすくする。

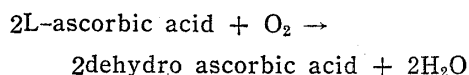


②Cu を輸送し Cu-酵素に供給する。③肝臓内の Cu 量を調節する。などである。

Holmberg らは、本蛋白質は *in vitro* でポリフェノールオキシダーゼの活性を示すことを認めている<sup>34)</sup>。

#### C. アスコルビン酸オキシダーゼ

本酵素はアスコルビン酸を分子状の酸素により酸化してデヒドロアスコルビン酸にする反応を触媒する<sup>35), 36)</sup>。



アスコルビン酸酸化化活性をもつ青色 Cu 蛋白質で、分子量は146,000~150,000, Cu原子は $\text{Cu}^{2+}$ の $3d^1, 4s^1, 4p^2$ の混成軌道の正方形の各頂点に配位子をもっているが、アスコルビン酸から電子を得ると $4s^1, 4p^3$ の混成軌道（正四面体）を形成し、溶液中の Cu と交換しやすくなる。

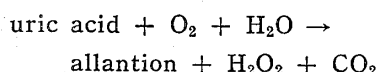
#### D. チトクロム c オキシダーゼ

本蛋白質は呼吸鎖の末端に位置し、チトクロムから最終的電子受容である酸素へ電子を伝達する酵素で<sup>37)</sup>、ヘムと $\text{Cu}^{2+}$ を含み、ほとんどすべての真核生物および多種の好気性原核生物中に存在している。真核生物の本酵素は5~12種類のサブユニットからなり、最小構造単位は分子量は約130,000で、ヘム a 2モルと2原子の Cu を含んでいる<sup>38), 39)</sup>。2モルのヘム a は存在状態が異なり、スペクトルに対する寄与、外部からの結合物質に対する反応性などに差が認められる<sup>40)</sup>。すなわち、チトクロム a と a<sub>3</sub> が共存するようにみえるのでチトクロム aa<sub>3</sub> といわれる。一方、2原子の Cu のうち1原子は ESR で検出されない。電子は $\text{Cu} \rightarrow \text{a} \rightarrow \text{Cu} \rightarrow \text{a}_3 \rightarrow \text{O}_2$  の順で伝達される、と考えられている<sup>41)</sup>。

本酵素活性の阻害は $\text{CN}^-$ 、CO、 $\text{N}_3^-$  が強く、これらによって細胞活動は短時間で停止する<sup>40)</sup>。

#### E. ウリカーゼ

本蛋白質は霊長類以外の哺乳類の肝臓、腎臓、脾臓などに存在し、つぎの反応を触媒する酵素である。



分子量32,000の同一サブユニット4個からなり、1分子当たり1原子の Cu を含む。細胞内ではパーオキシソームに存在し、カタラーゼとともにパーオキシソームの標的酵素として作用する<sup>42)</sup>。

### III Cu の代謝と栄養

#### 1. Cu の代謝

一般に食餌からの体内取り込み金属イオンは、消化管で吸収されて血液中に移行したのち組織や臓器に輸送されていく。遷移元素の多くは蛋白質と安定な錯体を形成するため、蛋白質結合型として輸送される。組織に到達した金属イオンは代謝反応をうけ、そこに貯蔵されるかもしくは再び血液中に放出されて他の組織に移行する。

消化管で吸収された Cu イオンは血液中に移行してアルブミンと結合するが、一部は赤血球にも移行する。血液から肝臓に転送された Cu-アルブミン錯体の Cu イオンはセルロプラスミンに取り込まれ、セルロプラスミンは再び血液中に放出されて体内における Cu イオンの輸送と貯蔵を制御している。

<sup>64</sup>Cu を用いた動物実験によれば、Cu 摂取直後には大部分が血漿中のアルブミン分画と会合しているが、24時間後には大部分がグロブリン分画にあり、セルロプラスミンと会合していた。血漿中の Cu は大部分が蛋白質と結合しているので容易に尿中には排出されず腸管経由で排出されている。また、Cu 欠乏飼料で飼育している実験動物は体重が減少しついに死にいたる。このとき現れる重篤の低色素性小細胞性貧血は Fe 欠乏時と同程度の貧血が致死性ではないので、Cu 欠乏による死とは断定できない。このことは、Cu が赤血球代謝での作用に加えて体内でまったく異なった作用をしていることを示唆している。この作用はおそらくチトクロム系のような組織の酸化還元酵素の活性と関連している、と考えられている。Cu と Fe の代謝相互間には、ある関係が見出されている。すなわち、Cu が欠乏すると組織から血漿への Fe 移動量が減少し低 Fe 血漿を現す。また、Cu は消化管での Fe 吸収を促進する<sup>43)</sup>。Baxter ら<sup>44)</sup>は、Cu 欠乏飼料による若いイヌで実験をおこなった結果、骨皮質は非常に薄く、骨稜の欠如、骨端部開離、貧血症、体毛の灰色化を示し、Cu 投与により回復したことを認めている。

#### 2. Cu の栄養

食餌に含まれている微量元素の栄養効果は動物体の微量元素についての栄養状態によって変わる<sup>45)</sup>。当該元素の栄養状態によって腸管での吸収が調節されている元素に Cu、Fe、Zn、Ca、Mnがある<sup>46)</sup>。これらの元素について共通することは、生体がこれら元素と積極的に排出する機構をもたないことと、腸管から糞中にいたる経路が主な排出経路であることである。すなわち、生体内での恒常性維持のために吸収レベル調節を受けていることである。

微量元素のうちには栄養効果を発揮するために他の微量元素やビタミン類を必要とする元素がある。Cu の場合は Cu 欠乏で貧血が起るが、これは貯蔵 Fe の動員に Cu 蛋白質（セルロプラスミン）が必要であることになっている<sup>47)</sup>。また、Cu 欠乏は Fe の吸収と代謝を阻害する<sup>48)</sup>。

つぎに、Cu 欠乏症 と Cu 過剰症について述べる。

ヒトにおける Cu 欠乏症の発見は1964年、Cordano

ら<sup>84)</sup>により、経静脈栄養時の Cu 欠乏症の発見は1972年、Karpel ら<sup>49)</sup>による。

Cu 欠乏症と Cu 過剰症は、いずれも血清 Cu 値に反映されうるが、低 Cu 血清がすべて Cu 欠乏症であるとは限らない例も知られている。血清 Cu 値と疾患との関係を血清 Cu 低値症と血清 Cu 高値症について例をあげる<sup>50)</sup>。

#### 血清 Cu 低値症

Cu 摂取不足：食餌や静脈栄養が原因

Cu 吸収障害：メンキース・キンキーちぢれ毛症（先天的）、慢性下痢症

Cu 過剰排泄：Cu 高濃度尿（ネフローゼ、クッシング症、ステロイドやペニシラミン使用）

代謝異常：ウィルソン病（先天的）

#### 血清 Cu 高値症

内分泌疾患：成長ホルモン欠損症、アジソン病、副腎不全、エストロゲン投与

神経疾患：抗けいれん投与

流血、悪性腫瘍疾患：白血病、悪性リンパ腫、骨肉腫

その他：妊娠、ペラグラ

また、糖尿病と動脈硬化症では高 Cu 血症を呈することが多く、その傾向は高齢者ほど強いことが知られている<sup>51)</sup>、実験的糖尿病動物モデルでも血中 Cu 量と肝、腎、十二指腸での組織内 Cu 含量が多く、かつ、尿中 Cu 排泄量の増加がみられることが報告されている<sup>52), 53), 54)</sup>。

後天性 Cu 欠乏症の治療には 0.01~0.1% CuSO<sub>4</sub>・5H<sub>2</sub>O を Cu として成人には 40μg/kg/day、乳幼児には 80~90μg/kg/day を経口投与している。また、先天性伴性劣性遺伝疾患であるメンキースちぢれ毛症には経口的 Cu 投与では効果がなく静脈投与による。本症の原因としては、腸管からの Cu 吸収、Cu 排泄、Cu の腸肝循環が低く、Cu 輸送の異常などが考えられているが、一方、メタロチオネインとの関係についても考えられている。

Cu とメタロチオネインとの関係は生体相互作用において、Cu 相互作用の認められている元素は、Pb, Zn, Cd, Bi, Hg, Se, Mo, Ni, FeおよびPtである<sup>55)</sup>。動物に毒性発現量以下の投与量で Cu や Zn を与えると肝臓や各組織でメタロチオネインが増加し、その状態で中毒発現量の Cd を与えても吸収された Cd はメタロチオネインと結合して他の生活活性物質に作用せず、Cd 毒性発現が抑制されることが示されている<sup>56), 57)</sup>。

また、生体内の元素の中には各種のホルモンと関連して恒常性を保っている。Cu とホルモンの相互関係の2、

3 の例をあげる。

A. 成長ホルモン欠損症者の血清 Cu 値は高く、ヒト成長ホルモンを投与することにより血清 Cu 値は低下し尿中 Cu 排泄量が増加する。

B. 甲状腺機能亢進症者の血漿中、赤血球中、尿中の Cu 値は高値を示しているが、甲状腺機能が正常化するとこれら Cu 値も正常値になる。甲状腺機能が亢進したラットやヒトでは血漿中アミノ酸やセルロプラスミン濃度が高くなるので、これらの現象により亢進症での血漿、赤血球、尿中 Cu 値が高くなっている、と考えられている。

C. 副甲状腺機能亢進症者の血清 Cu 値はやや高く、尿中 Cu 排泄量は多い。本症は骨の代謝が亢進し血中に Cu が放出され、さらにアミノ酸尿を生じるためヒスチジンやシステインと Cu が結合して尿中に多量の Cu 錯体が見い出される。

以上の例からみられるように、Cu イオンとホルモンとの関連性に関する研究は Cu の代謝、栄養、生理に新しい方向を示すことと考える。

つぎに Cu の必要量と所要量について述べる。

#### (1) Cu 必要量

ヒトの Cu 平衡を調べた結果、Cu 必要量は成人では 2.5 mg/day、乳幼児や小児では 0.05mg/kg/day となる。この量は一般の食餌から容易に摂取できる量である（1 日分の食餌中 Cu は 2.5~5.0mg 含まれている）。表-7 に食品中の Cu 濃度を示す<sup>58), 59)</sup>。

表 7 各食品中の Cu 濃度 (mg%)

食 品	Cu	食 品	Cu
紅茶(葉)	9.6	牛肉	0.097
紅茶(浸出液)	0.004	牛肝	1.3
抹茶	2.3	豚肉	0.061
		牛乳	0.012
ゴマ	1.1	鶏卵	0.087
ダイズ	0.66		
小麦	0.52	イワシ	0.16
玄米	0.33	ヒラメ	0.067
白米	0.21	ハマグリ	0.14
食パン	0.10	カキ	4.8
ジャガイモ	0.14		
ホウレンソウ	0.13		
ハクサイ	0.028		
ダイコン	0.023		
コンブ	0.35		



栄養学的な Cu の欠乏症はスプルーやネフローゼなどの症例で疑わしいことはあるが、ヒトでは、はっきり示されたことはない。しかし、乳幼児で血清 Cu および Fe の濃度が低く浮腫、低色素性小細胞性貧血を特徴とする症候群について報告があるが、鉄剤投与で治癒し、また、自然治癒もある、としている<sup>60)</sup>。

#### (2) Cu 所要量

Cu の所要量を決めている国はまだないが、米国の食糧・栄養委員会では一応 2mg/day という値を想定している。通常の米国人の食餌でこの値より低いことはないと考えている。我が国でも Cu 摂取量が 2mg/day 以下になることはない、としているが、地域や職業によってはこの値より低い場合があることを示唆している<sup>61)</sup>。

### IV 家畜、魚介、植物体中の Cu

#### 1. 家畜における Cu 栄養

家畜における Cu 栄養に関しては主に Cu 欠乏症について述べる。

家畜における Cu 欠乏症はつぎに示すように多岐にわたっていることが特徴である<sup>62)</sup>。

ニワトリ：貧血，骨異常，羽毛褪色，成長障害，大動脈瘤

ブタ：脚弱，運動失調

ウシ：食欲減退，成長障害，被毛粗，貧血，下痢，体毛褪色，歩行困難，心筋萎縮による心臓麻痺，骨異常，繁殖障害，運動失調

ウシにおける Cu 欠乏症の発生は Co について世界的に広くみられる。一般に家畜においても Cu は多種の酵素活性と関係しているため、Cu 欠乏症と関係の深い酵素と症状との関連をあげる<sup>63)</sup>。

セルロプラスミン：貧血

リシロキシダーゼ：骨異常，血管障害

チトクロムオキシダーゼ：骨異常，心臓肥大，運動失調，下痢

チロシナーゼ：体毛褪色

Cu はチトクロムオキシダーゼに結合しているが<sup>38)</sup>、<sup>39)</sup>、本酵素はミトコンドリア中で ATP 合成に関与しているため、Cu 欠乏によって本酵素活性が抑制されると ATP が関与する合成系に影響する。とくに、この影響が脳、神経系におよんだ場合は運動失調症状を示す。Cu 欠乏によりリシロキシダーゼ活性が抑制されると、リジンのデスモシンへの変化が抑制され、その結果エラスチンの弾性が低下して骨コラーゲンや血管の結合組織に異常を生じる。また、Cu 欠乏によってチロシナーゼ活性が

低下すると DOPA 反応が抑制され、メラニン合成が不十分となり毛色の白色化を生じる。毛質の異常には構成蛋白質の SN 基から S-S 結合への酸化反応の抑制が関与していることが認められている<sup>64)</sup>。

家畜の Cu 欠乏症は飼料中からの Cu 摂取量がある限界以下に達した場合に発現するが（単純 Cu 欠乏症）、摂取量は正常であるにもかかわらず、Cu の利用を阻害する要因が関与することにより Cu 欠乏状態になることがある（複合 Cu 欠乏症）。Cu 利用性を阻害する要因としては Mo と S が知られている。すなわち、飼料中に Cu 量が正常に含まれていても相対的に Mo と S 量が多いと Cu 欠乏を示す。この場合、Mo がとくに多いと Mo 中毒症となるが<sup>65)</sup>、本症状は Cu 欠乏症状とよく類似している。

わが国の飼料中 Cu 濃度 (Cu mg/kg 飼料) は、オーチャードグラスで 6.9mg (1.3~33.1mg)、白クローバで 6.5mg (2.0~12.5mg) であり<sup>66)</sup>、ウシの要求量に満たない場合もあるが、ウシに単純性 Cu 欠乏症とみられる症状はほとんど出現せず、むしろ島根県、岡山県、兵庫県下では Mo や S が関与する複合性 Cu 欠乏症の発生が多いことが報告されている<sup>67)</sup>。このような Cu-Mo-S の相互作用はウシ、ヒツジなどの反すう家畜に限ってみられるが、その理由はつぎのように考えられている<sup>68)</sup>。すなわち、飼料中の S は通常  $\text{SO}_4$  の形態で存在しているが、反すう家畜では飼料中の  $\text{SO}_4$  が反すう胃内で還元されて硫化物となり、この硫化物が Mo と結合してチオモリブデート  $\text{M}_2[\text{MoS}_4]$  を生じる。Cu がチオモリブデートと結合すると Cu を不溶性とし、Cu を吸収しにくくする。チオモリブデートの一部はそのまま消化管から吸収されて体液中や組織中で Cu と結合してさらに Cu の利用を阻害する。そのため、Cu の欠乏状態をもたらすのが Cu-Mo-S の相互関係の機構である。さらに、Cu 利用性に関係するものとしては Cu-Fe-S の相互関係である。すなわち、飼料中に S 量の多い条件で多量の Fe を飼料、飲水、土などから摂取すると複合性 Cu 欠乏症を発現する<sup>69)</sup>。

#### 2. 魚介類における Cu

ヒトおよび陸生哺乳類における微量元素については多くの知見が得られているが<sup>62)</sup>、Bowen は各種生物体中必須元素含有量を報告している<sup>70)</sup>。そのうち、Cu について表-8に示す。

表 8 魚介類・哺乳類体中 Cu 濃度 (乾重 ppm)

軟体動物	甲殻類	魚 類	哺乳類
20	50	8	2.4

魚介類は海水生と淡水生とでは環境水中の微量元素濃度や浸透圧調節における生理作用の相違のために微量元素の経口的要求性はかなり異なる。海水生魚介類では飼料中に不足する微量元素の多くは海水からの補給によって充足されているが、淡水魚介類では微量元素の経口的要求量はかなり高い。

荻野らは<sup>71</sup>Cu含量の低い飼料 (Cu: 0.7ppm) でコイおよびニジマス飼育実験の結果、対照飼料区 (Cu: 3.0ppm) と比較して、低Cu飼料区のコイでは増重率が低下したがニジマスでは差異が認められなかった。また、魚体中のCu含量は両魚種とも減少した。これらのことから飼料中のCu濃度が0.7ppmでは両魚種の栄養要求を充足されないことを示している。

つぎに魚介類肉の変色および脂質酸化におよぼす金属の影響について述べる。

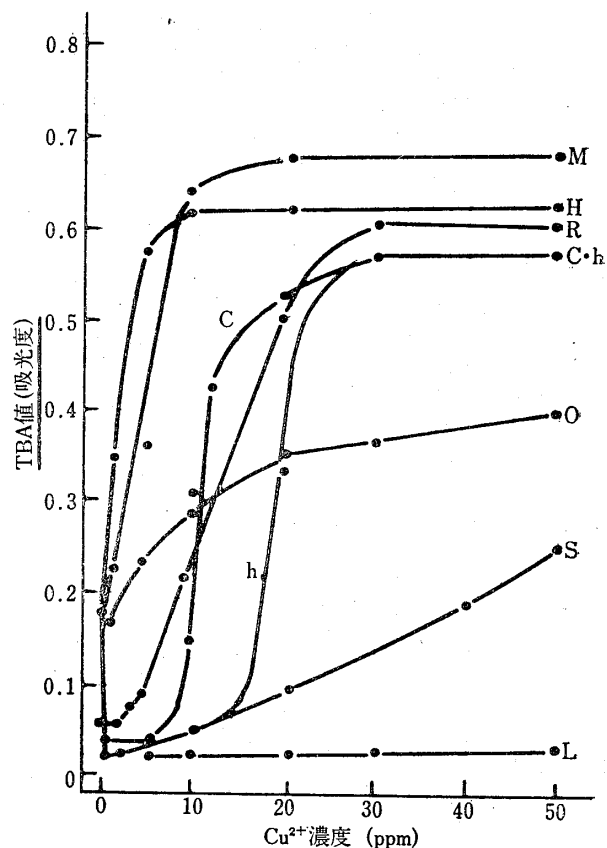
#### (1) 変色

魚介類を原料とする食品は貯蔵あるいは加工の過程で変色することが多い。この変色の原因の1つに肉中の金属の影響がある。Cuに関するもっとも顕著な例はカニ缶詰の肉色が青変することである(ブルーミート)。この現象はヘモシアニンの誘導体によるものである<sup>72</sup>。

#### (2) 脂質の酸化

魚類の脂質は高度不飽和脂肪酸を多く含むため酸化しやすい。Castellら<sup>73</sup>は、魚介類8種(サバ、ニシン、マダラ、レッドフィッシュ、ハドック、カキ、ホタテガイおよびロブスター)の筋肉磨砕液に重金属イオンを添加して脂質酸化におよぼす影響を調べた結果、重金属イオンの種類とその原子価によって酸化触媒能が異なることを認めた。すなわち、TBA値を指標とした各金属イオンの脂質酸化触媒能は一般的傾向としては、 $Fe^{2+} > V^{2+} > Cu^{2+} > Fe^{3+} > Cd^{2+} > Co^{2+} > Zn^{2+}$ の順であり、 $Ni^{2+}$ 、 $Ce^{2+}$ 、 $Cr^{2+}$ 、 $Mn^{2+}$ はほとんど触媒能を示さないことである。さらに、Castellらは、各重金属イオンによって触媒される筋肉脂質の酸化程度は生物種によっても異なると考え、上記8種の魚介類筋肉磨砕液の脂質酸化におよぼす $Cu^{2+}$ の影響について実験をおこなった。その結果を図-5に示す。

図-5をみると、サバやニシンのような脂質含量の多い赤身魚種の脂質はマダラのような脂質含量の少ない白身魚種の脂質に比べて酸化しやすい。貝類や甲殻類の脂質は $Cu^{2+}$ の酸化触媒能に対して比較的安定である。また、タラ筋肉磨砕液にウミザリガニ筋肉の水抽出液を添加すると重金属イオンによる脂質酸化を抑制することが認められている<sup>74</sup>。

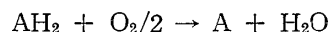


M: サバ、H: ニシン、C: マダラ、R: レッドフィッシュ、h: ハドック、O: カキ、S: ホタテガイ、L: ロブスター  
図5 魚介類筋肉磨砕液の脂質酸化におよぼす $Cu^{2+}$ の影響

### 3. 植物におけるCu

Cuは植物体に対して必須元素である。主に生理作用に対する触媒的な作用において重要な意義をもっており、酵素の作用と密接な関係がある。

植物組織における含Cu酸化酵素は植物呼吸に機能するポリフェノールオキシダーゼ (PO)、ラッカーゼおよびアスコルビン酸オキシダーゼ (AAO) であり、それぞれモノまたはオルソジフェノール、パラジフェノールおよびアスコルビン酸を基質とし、次式の反応を触媒する。



呼吸の末端酸化酵素がチトクロムオキシダーゼ (cytaa<sub>3</sub>) であることは確認されている<sup>75</sup>。Blignyら<sup>76</sup>はオオカエデの細胞培養実験で、チトクロム成分レベルにおよぼすCu欠乏の影響を調べた結果、Cu欠乏によりcytaa<sub>3</sub>のみは正常の1/20のレベルに低下するが、他の成

分はすべてほとんど変化しないことを認めた(表-9)。

表9 正常(+Cu)およびCu欠乏(-Cu)オオカエデ細胞ミトコンドリアにおけるチトクロム成分比較 [n mol/mg蛋白質]

処理	Cytaa <sub>3</sub>	Cytb <sub>533</sub>	Cytb <sub>557</sub>	Cytb <sub>562</sub>	Cytc
+Cu	0.40	0.28	0.28	0.25	0.55
-Cu	<0.02	0.26	0.27	0.24	0.53

この結果は本酵素がCu酵素であり、Cu欠乏により酵素複合体のcytaa<sub>3</sub>成分までも合成されなくなることを示している。本酵素のレベルはCu欠乏細胞にCuを加えただけでは回復せず、NとCuとを与えて新たなミトコンドリア生成をおこなわせることにより回復する。しかし、Cu欠乏により本酵素が1/20に低下している細胞でも、非共役呼吸は正常のレベルと同等なので正常細胞は本酵素を呼吸に必要な量よりも大過剰に含んでおり、Cuが欠乏しても本酵素の活性に呼吸を律速するに至るほど低下するというにはなりにくいもの、と考えられている。

POなどの役割は組織が病虫害や機械的損傷を受けると基質と接触してキノンを生成し、その殺菌作用や蛋白質凝固作用により生体防衛に寄与する。このことに関してSpurrら<sup>77)</sup>は、植物腫瘍を誘発させるとその発達に依じてPOが急増し、AAOもまた増加することを示している。AAOは急速に伸長している組織に多く存在しており、細胞伸長への関与が推察されている<sup>78)</sup>。

葉緑体にはプラストシアニンが存在し、光化学系I<sup>79)</sup>において電子伝達をおこなうが、プラストシアニンとしてのCuは葉緑体全Cuの約1/2を占めるにすぎず<sup>80)</sup>、残余の1/2のCu形態や機能が問題になる。このことについては、まずPOが考えられる。Tolbert<sup>81)</sup>は数種の植物について調べた結果、葉のPOは大部分が葉緑体ラメラ部分に存在しており、さらにハウレンソウにおいては葉緑体のエージングやトリプシン処理、光照射により活性が大きく上昇する、という潜在活性をもったものであることを明らかにした。

葉緑体CuとしてつぎにCu・Zn-SODの存在があげられる。本酵素は大部分ストローマに存在し、ハウレンソウからの標品は分子量32,000で、1分子当り2原子ずつのCuとZnが結合しているが、本酵素中での両元素の機能、Mn-SODとの作用分担およびPOやSODとしてのCuの葉緑体内存在量はまだ不明である<sup>82)</sup>。

つぎに、植物のCu欠乏については、堤ら<sup>83)</sup>によれば、

ムギ類はCu欠乏症になりやすく、その場合茎葉の生育が低下し、子実が減少することである。この現象は光合成活性の低下と考えられているが、Graham<sup>84)</sup>は、その主因を雌性不稔性にある、と考えている。すなわち、Cu欠乏コムギでは葯も花粉も正常コムギより小形でかつ変形し、正常コムギとの間で相互に交配しあうことによりCu欠乏コムギでは雌性不稔性になるが、胚は高い割合で生存していることを示し、一方、Cuの葉面散布の稔実への効果を経時的に調べると、節間伸長初期に特異的な効果が現れたので、還元分裂期の花粉母細胞に局所的なCu要求の高まりがあるものと推察した。この問題と関連してQuebedeauxら<sup>85)</sup>は、炭酸同化作用に関し、低濃度酸素障害型のC<sub>3</sub>型植物(ダイズ)と高濃度酸素障害型のC<sub>4</sub>型植物(トウモロコシ)<sup>86)</sup>を酸素濃度5%にした空气中で栽培した結果、全乾物生産量はC<sub>3</sub>型では増加し、C<sub>4</sub>型では変化がみられなかったにもかかわらず子実生産は両型とも皆無であったと報告している。この結果から陸生植物の生殖成長には空气中の酸素濃度が21%必要であり(自然における陸生生物の生存条件)、それは酸素親和力の小さなAAOといったCu酵素の関与に基づくことではないか、と考えられている。

また、短日植物のキクについて栄養成長に影響しない程度のCu欠乏土壌で生育させると、単に短日処理をほどこすだけでは開花に至らず、その上さらにCuを与えるとその日から正常条件下でも必要なある一定の短日処理日数を経たのちはじめて開花することが示されている<sup>87)</sup>。

Cuは光周反応にも密接な関係があるらしく、AAOの生成が光周性に関する光受容体であるフィトクロム系によって制御されていることも見出されている<sup>88)</sup>。

以上、生体内の銅について述べた。近年、微量元素の重要性が示されつつあり、食品成分表にも亜鉛や銅が掲載されるようになった。1990年には日本微量元素学会が創立され、益々広く深い研究が進まれることを期待する。

この稿を終るにあたり、大へんお世話になった東京農業大学図書館および日本微量元素学会に謝意を表します。

## 文 献

- 1) Frieden, E.: "Protein-Metal Interaction", ed. by M. Friedman, Plenum Press p. 7 (1974)
- 2) 日本分析化学会編: 周期表と分析化学, 丸善 K.K 422~423 (1975)
- 3) Latimer, W. M.: "Oxidation Potentials", 2nd ed.

- Prentice-Hall (1952)
- 4) Lewis, G. N. : J. Franklin Inst., 226, 293 (1938)
  - 5) Peason, R. G. : "Hard and Soft Acids and Bases"  
Dowden, Hutchison and Ross (1973)
  - 6) Peason, R. G. : J. Chem. Educ., 45, 581, 643 (1968)
  - 7) 田中元治ら : 化学と工業, 26, 184 (1973)
  - 8) Freemann, H. C. : Crystal Structures of Metal-Peptide Complexes. Adv. Protein Chemistry, 22, 257 (1967)
  - 9) Sundberg, R. J. and Martin, R. B. : Chem. Rev., 9, 415 (1980)
  - 10) Ilse, F. E. and Hartmann, H. : Z. Phys. Chem. (Leipzig), 197, 239 (1951)
  - 11) Hartmann, H. et al : Z. Anorg. Chem., 284, 153 (1956)
  - 12) 藤代亮一 : 新物理化学, 東京化学同人, 635 (1972)
  - 13) Williams, D. P. : "Metal of Life", Van Nostrand Reinhold Co. 28 (1971)
  - 14) Earl, C. J. et al. : Am. J. Med. 17, 205 (1954)
  - 15) Hamilton, E. I. et al. : Sci. Total Env. 1, 341 (1973)
  - 16) Stansell, M. J. and Deutsch, H. F. : J. Biol. Chem. 240, 4306 (1965)
  - 17) Markowitz, H. et al. : J. Biol. Chem. 234, 40 (1959)
  - 18) Porter, H. and Folch, J. : J. Neurochem, 1, 260 (1957)
  - 19) Gubler, C. J. et al. : J. Biol. Chem. 196, 209 (1952)
  - 20) May, P. M. et al. : J. Chem. Soc. Dalton Trans., 588 (1977)
  - 21) Freeman, H. C. et al. : Chem. Commun., 225 (1969)
  - 22) Katoh, S. : In Encyclopedia of Plant Physiology, New Series, ed. A. Trebst and M. Avron., 247, Springer-Verlag, Berlin (1977)
  - 23) Collman, P. W. et al. : Nature, 272, 319 (1978)
  - 24) Ulrich, E. L. and Markley, J. L., : 'Blue-Copper Protein. Nuclear Magnetic Resonance Investigations' Coord. Chem. Rev., 27, 109 (1978)
  - 25) Avigad, G. et al. : J. Biol. Chem. 237, 2736 (1962)
  - 26) Cooper, J. A. D. et al. : J. Biol. Chem. 234, 445 (1959)
  - 27) Humoller, F. L. et al. : Clin. Chem., 4, 1 (1958)
  - 28) 浅田浩二 : 酵素-バイオテクノロジーへの指針, 朝倉書店, 24 (1985)
  - 29) 松島美一, 高島良正 : 生命の無機化学, 廣川書店, 184 (1987)
  - 30) Kurtz, D. M. et al. : Coord. Chem. Rev., 24, 145 ~178 (1977)
  - 31) Mason, H. S. : Nature, Lond., 177, 79 (1956)
  - 32) Kubowitz, F. : Biochem., Z. 299, 32 (1938)
  - 33) Nakamura, K. and Bernheim, F. : Biochim. Biophys. Acta 50, 147 (1961)
  - 34) Holmberg, C. G. and Caurell, C. B. : Acta Chem. Scand., 1, 944 (1947)
  - 35) Kern, M. and Racker, E. : Arch. Biochem. Biophys. 48, 235 (1954)
  - 36) Nason, A. et al. : Arch. Biochem. Biophys. 48, 233 (1954)
  - 37) Beinert, H. et al. : Brookhaven symposia in biology, No. 15, Brookhaven National Laboratory, Upton, New York, 229 (1962)
  - 38) Tzagoloff, A. and MacLennan, D. H. : Biochem. Biophys. Acta, 96, 116 (1965)
  - 39) Huq, S. and Palmer, J. M. : FEBS Letters, 95, 217 (1978)
  - 40) Caughey, W. S. and York, J. L. : J. Biol. Chem. 237, 2414 (1962)
  - 41) Caughey, W. S. et al. : In The Enzymes, ed. P. D. Boyer, 13, 345. Acad. Press, New York (1976)
  - 42) Brown, G. W. and Cohen, P. P. : Biochem. J. 75, 82 (1960)
  - 43) Gubler, C. J. et al. : Blood, 7, 1075 (1952)
  - 44) Baxter, J. H. and Van Wyk, J. J. : Bull. Johns Hopkins Hosp. 93, 1, 25 (1953)
  - 45) Jacob, A. : Fed. Proc., 36, 2024 (1977)
  - 46) Bang, H. O. and Dyerberg, J. : Adv. Nutr. Res., 3, 23 (1980)
  - 47) Evans, G. W. : Adv. Nutr. Res., 1, 167 (1977)
  - 48) Cordano, A. et al. : Copper deficiency in infancy. Pediatrics 34, 324~326 (1964)
  - 49) Karpel, J. T. and Peden, V. H. : Copper deficiency in long-term parenteral nutrition. J. Pediatr. 80, 32~36 (1972)
  - 50) 西 美和ら : Pharma Medica. 4, 53 (1986)
  - 51) Noto, R. et al. : Act Diabetol Lat 20, 81~85 (1983)
  - 52) Lau, A. L. and Failla, M. L. : J. Nutr. 114, 224 ~233 (1984)
  - 53) Failla, M. L. and Kise, R. A. : J. Nutr. 111, 1900 ~1909 (1981)
  - 54) Johnson, W. T. and Evans, G. W. : J. Nutr. 114,

180~190 (1984)

- 55) Naganuma, A. et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 42, 127 (1983)
- 56) 吉川 博, 鈴木康友 : 水銀とセレン, 篠原出版 118 (1977)
- 57) Leber, P. A. and Miya, T.S. : Toxicol. Appl. Pharmacol., 37, 403 (1976)
- 58) 武ら : 栄養と食糧, 30, 381 (1977)
- 59) 寺岡ら : 栄養と食糧, 34, 221 (1981)
- 60) Gitlin, D. and Janeway, C. A. : Pediatrics, 21, 1034 (1954)
- 61) 糸川嘉則 : 生体微量元素, 自然の友社, 104~107 (1987)
- 62) Underwood, E. J. : "Trace Elements in Human and Animal Nutrition", Acad. Press, New York (1977)
- 63) Mills, C. F. : "Trace Elements in Animal Production and Veterinary Practice", ed. by N. F. Suttle, R. G. Gunn, W. M. Allen, K. A. Linkater and G. Wiener, Occ. Publ. Br. Soc. Anim. Prod., 7, 1 (1983)
- 64) 石田直彦, 川島良治 : 日畜会誌, 45, 352 (1974)
- 65) 舟木行雄 : 駒沢女子短期大学 研究紀要, 22, 1~2 (1989)
- 66) 高橋達児 : 土肥誌, 5, 61 (1980)
- 67) 川島良治 : 微量栄養素研究, 1, 1 (1984)
- 68) 石田直彦, 川島良治, 矢野史子 : 微量栄養素研究, 2, 63 (1985)
- 69) Humphries, W. R. et al. : "Trace Elements in Man and Animals" ed. by C. F. Mills, I. Bremner and J. K. Chesters, Commonwealth Agricultural Bureaux, Slough, UK, 371 (1985)
- 70) Bowen, H. J. M. : "Trace Elements in Human and Animal Nutrition", Acad. Press, New York, San Francisco, London (1977)
- 71) 荻野珍吉, 楊 洗洋 : 日水誌, 46, 455~458 (1980)
- 72) Inoue, N. and Motohiro, T. : Bull. Japan. Soc. Sci. Fish., 37, 1007~1010 (1971)
- 73) Castell, C. H. and Spears, D. M. : J. Fish. Res. Bd. Canada, 25, 639~656 (1968)
- 74) Castell, C. H. et al. : J. Fish. Res. Bd. Canada, 27, 701~714 (1970)
- 75) Beyer, R. E. et al. : Plant Physiol., 43, 1395 (1968)
- 76) Bligny, R. and Douce, R. : Plant Physiol., 60, 675 (1977)
- 77) Spurr, H. W. et al. : Phytopathology, 52, 1079 (1962)
- 78) Mertz, D. : Plant Physiol., 39, 398 (1964)
- 79) Duysens, L. N. M. et al. : Nature, 190, 510 (1961)
- 80) Katoh, S. et al. : Arch. Biochem. Biophys., 94, 136 (1961)
- 81) Tolbert, N. E. : Plant Physiol., 51, 234 (1973)
- 82) Asada, K. et al. : Eur. J. Biochem., 36, 257 (1973)
- 83) 堤 道雄ら : 土肥誌, 38, 459 (1967)
- 84) Graham, R. D. : J. Exp. Bot., 27, 717 (1976)
- 85) Quebedeaux, B. and Hardy, R. W. F. : Nature, 243, 477 (1973)
- 86) Bassham, J. A. et al. : J. Amer. Chem. Soc., 76, 1760 (1954)
- 87) Graves, C. J. et al. : Ann. Bot., 42, 1241 (1978)
- 88) Schopfer, P. : Ann. Rev. Plant Physiol., 28, 223 (1977)