

食品・栄養を学ぶ学生に **ゼロ** からわかる

# 分子栄養学

**編著** 叶内 宏明・山内 明・竹中 重雄

**共著** 飯塚 勝美・石原 健吾・大石 勝隆  
神戸 大朋・窪菌 琢郎・杉元 康志  
瀬川 博子・立花 宏文・平坂 勝也  
藤村 由紀・松村 成暢

**建帛社**  
KENPAKUSHA

## ま え が き

食事は健康を維持するために重要な因子の一つである。健康維持のためには栄養素のバランスが整った食事を摂るべきであり、このことは多くの観察研究によって裏付けられている。あたりまえとされる「バランスのよい食事」が、なぜ健康に重要であるかを真に理解するには、個々の栄養素や非栄養素がどのように代謝され、どのように生体に影響しているかを知らなければならない。摂取した食品成分が、消化・吸収、代謝、蓄積もしくは排泄されることにより生命を維持する現象を栄養と呼ぶ。近年、分子生物学的視点すなわち遺伝子発現レベルや様々な分子のクロストークにより、栄養の制御メカニズムの理解が進みつつある。

本書は2003年に発行された『分子栄養学』（榊原隆三編，建帛社）のよい内容を踏襲しつつ最新の情報に刷新することを目的として編纂した。榊原隆三先生は「分子栄養学の領域に属す学問は比較的新しく進歩は急速である。内容は今後ますます複雑になると思われる」と述べられている。20年が過ぎた今、その通りになっていると感じる。この二十数年の間、技術の進歩に支えられ、多くの生命現象が分子レベルで明らかにされた。栄養にかかわる知見も多くあるが、現在であってもその理解がどれほど進んでいるのか推測することは難しい。しかし、常に新たな知見が加わることで、発展している分子栄養学に興味をもつきっかけになればと思う。

本書では、その書名「ゼロからわかる」からイメージできる通り分子栄養学をこれから学ぶ学生にもわかりやすいように、第1章と第2章に分子生物学と栄養学の基礎的内容をまとめた。限られたページ内でわかりやすい内容になるよう努めたが、さらに詳しく学びたい場合は、専門書を参考により理解を深めてほしい。また、新たな試みとして第2章の1節に「時間栄養学」を加えた。第3章は循環器疾患、糖尿病など日本人が注意すべき各疾患別の栄養を分子生物学視点でまとめた。第4章には近年注目されている内容として、「スポーツ栄養学」を取り入れている。第5章には最新手法を一部紹介した。管理栄養士・栄養士をめざす学生だけではなく、栄養に興味をもつ医学、歯学、薬学、農学の学生諸氏にも利用していただければ幸いである。また、病院勤務の管理栄養士・栄養士の皆さんが分子栄養学による疾患の最新知見を学ぶきっかけになることがあれば幸いである。

本書の執筆においては、各分野に造詣が深い先生にご参画いただいた。わかりやすく、最新の内容を盛り込んでほしいという無理なお願いにもかかわらず、ご快諾

くださった著者の皆様に御礼申し上げたい。最後に、本書の機会をくださった、建  
帛社 筑紫和男氏ならびに編集の際して丁寧な確認と提案をしていただいた齋藤明  
子氏、前書発刊に尽力された榊原隆三先生、故 岡達三先生に厚く御礼申し上げ  
ます。

2024年8月

編著者 叶内 宏 明  
山内 明  
竹中 重 雄

## ❖ 目 次 ❖

### 第 1 章 分子栄養学の基礎..... 1

- 1.1. 遺伝子について..... 1
- 1.2. タンパク質の機能と高次構造..... 5
- 1.3. 遺伝子情報の流れ — セントラルドグマ..... 6
- 1.4. 遺伝子情報がタンパク質になるまで..... 9
- 1.5. タンパク質の分解..... 11
- 1.6. 遺伝子発現の調節..... 12

### 第 2 章 栄養素と分子栄養学..... 14

- 2.1. 糖質..... 14
  - 2.1.1. 糖質の種類 14
  - 2.1.2. 糖質の消化・吸収 16
  - 2.1.3. 血糖の調節 17
  - 2.1.4. 糖代謝にかかわる遺伝子発現調節 21
- 2.2. 脂質..... 24
  - 2.2.1. 脂質の種類 24
  - 2.2.2. 脂質の消化・吸収 24
  - 2.2.3. 食事由来脂質の輸送 26
  - 2.2.4. 脂質による遺伝子の発現制御 26
  - 2.2.5. 胆汁酸合成によるコレステロールレベルの調節 31
- 2.3. アミノ酸..... 33
  - 2.3.1. 生体内タンパク質としてのアミノ酸 33
  - 2.3.2. アミノ酸から生じる分子 35
- 2.4. ビタミン..... 36
  - 2.4.1. ビタミンとは 36
  - 2.4.2. 核内受容体を介するホルモン様作用を有するビタミン 39
  - 2.4.3. 核内受容体と遺伝子発現 41
  - 2.4.4. 抗酸化機能を有するビタミン 42
  - 2.4.5. ホモシステイン代謝と葉酸, ビタミン B<sub>12</sub> とビタミン B<sub>6</sub>. 45
  - 2.4.6. ナイアシンとサーチュイン遺伝子 49

2.5. ミネラル	51
2.5.1. ミネラルの分類	51
2.5.2. 各種ミネラルの栄養学的特徴	53
2.6. 非栄養素	62
2.6.1. カロテノイド	62
2.6.2. スルフィド	64
2.6.3. クルクミノイド	65
2.6.4. スチルベン	67
2.6.5. フラボノイド	67
2.7. 栄養素と概日リズム	77
2.7.1. 体内時計の分子メカニズム	77
2.7.2. 時間栄養学	80

### 第3章 生活習慣病と分子栄養学 90

3.1. 循環器疾患 — 心疾患・脳血管疾患・高血圧	90
3.1.1. 心疾患・脳血管疾患・高血圧の基礎疾患としての動脈硬化	90
3.1.2. 心疾患	95
3.1.3. 脳血管疾患	99
3.1.4. 高血圧	101
3.2. 糖尿病	105
3.2.1. 糖尿病とは	105
3.2.2. 血糖調節に関与する因子	106
3.2.3. 糖尿病の成因分類	109
3.2.4. 糖尿病と合併症	112
3.2.5. 治療	113
3.2.6. 糖尿病を知るうえで重要なその他の事項	115
3.2.7. 高齢者の糖尿病	116
3.2.8. 境界型とメタボリックシンドローム	116
3.3. 脂質異常症	118
3.3.1. 脂質異常症とは	118
3.3.2. リポタンパク質代謝	119
3.3.3. 原因	120
3.3.4. 治療	121
3.4. 高尿酸血症	123
3.4.1. 高尿酸血症とは	123
3.4.2. 尿酸の代謝	123

3.4.3.	生活習慣病と高尿酸血症	125
3.4.4.	治療	125
3.5.	骨粗鬆症	126
3.5.1.	骨粗鬆症とは	126
3.5.2.	骨に大切な栄養素	126
3.5.3.	骨・骨格系の働き・構造	128
3.5.4.	骨のモデリング, リモデリング	132
3.5.5.	骨粗鬆症の発症機序	134
3.5.6.	その他	135
3.6.	サルコペニア・フレイル	139
3.6.1.	高齢者と運動器について	139
3.6.2.	サルコペニアの概要	139
3.6.3.	フレイルの概要	140
3.6.4.	骨格筋の特徴	141
3.6.5.	筋タンパク質の合成	142
3.6.6.	筋タンパク質の分解	144
3.6.7.	栄養介入によるサルコペニア・フレイルの予防	150
3.7.	がん	153
3.7.1.	「がん」とは	153
3.7.2.	がんの代謝と栄養	156
3.7.3.	免疫と代謝	159
3.7.4.	治療	161
3.7.5.	予防	165

## 第4章 スポーツと分子栄養学 168

4.1.	筋収縮とATP	168
4.2.	筋収縮のエネルギー源	170
4.3.	酸素運搬能とスポーツ	173
4.4.	運動強度に伴う糖質の利用	175
4.5.	持久的トレーニングによる有酸素代謝能力の向上	177
4.6.	筋力トレーニングによる骨格筋の肥大	180

## 第5章 分子栄養学最新研究手法 183

5.1.	分子生物学的解析の進歩	183
5.2.	分子生物学的解析に用いられる技術	184

5.3. 分子生物学的解析に用いられるモデル生物.....	186
5.4. 遺伝子組み換え食品とゲノム編集食品とその課題.....	188
索引.....	190

# 第1章

## 分子栄養学の基礎

### [学習のポイント]

- 核酸の構造と種類
- タンパク質の構造
- セントラルドグマ (DNA 複製, 転写, 翻訳)
- 遺伝子変異
- タンパク質の翻訳後修飾および分解
- 情報伝達および遺伝子発現調節

### 1.1. 遺伝子について

#### (1) 核酸とは

遺伝学の発展に寄与してきたメンデルは、遺伝子を概念的に定義している。しかし、分子遺伝学は遺伝子を「もの」として扱う領域の学問であり、ミーシャーによるヌクレイン(核酸)の発見に端を発している。ミーシャーは南ドイツの病院に入院している患者の包帯から膿を取り出し、白血球細胞核の成分について研究をした。これらの成分は、アルカリを加えて抽出され、酸によって沈殿する物質で、窒素とリン含量が高い物質であった。この物質は細胞核から抽出された酸性有機物であることからヌクレイン(核酸)と名付けられた。

核酸には、デオキシリボ核酸(DNA)とリボ核酸(RNA)がある。それらは、ヌクレオチドと呼ばれる単量体(モノマー)が重合して鎖となり、情報をもつ高分子となる。核酸は、ヌクレオチドがホスホジエステル結合で連なった鎖である。ヌクレオチドの配列は、細胞が生存および機能を発揮するために必須なタンパク質を合成するための情報となっている。その配列情報は遺伝情報として、次世代に引き継がれる。

一般的なヒトの細胞内には1つの細胞核があり、その中にDNAは23対46本の染色体(chromosome)として格納されている。1個の細胞核内のDNAすべてをつなげると2mの長さに至る。染色体は、22本の常染色体が2セットと2本の性染色体で構成される。長いDNA上にタンパク質の情報になる配列が点在しており、それらの配列を遺伝子(gene)と呼ぶ。1個の細胞内に2セットの染色体があるため各遺伝子はそれぞれ2つずつ存在し、

細胞が生存し機能するために必要な1セットの染色体をゲノム (genome) という。また、各染色体の末端にはテロメアと呼ばれる反復配列がある。

(2) 核酸を構成する分子

塩基に、リボースもしくはデオキシリボースが結合した分子をヌクレオシド、これにリン酸基 (P) が結合した分子をヌクレオチドという (図 1.1)。

1) 塩 基

核酸を構成する塩基は、構造の違いからプリン塩基とピリミジン塩基に分けられる。プリン塩基とピリミジン塩基の合成および分解経路は両者で独立している。

プリン塩基には、アデニン (A)、グアニン (G)、イノシン (I)、ピリミジン塩基にはシトシン (C)、チミン (T)、ウラシル (U) がある。DNA に利用されるのは A, G, C, T のみであり、I および U は RNA で利用される。

2) 糖

核酸を構成する糖は、DNA も RNA も 5 員環 (ペントース) 構造をしており、RNA はリボースであるのに対して DNA は 2 番目の炭素の位置にある水酸 (OH) 基が水素 (H) に置き換わったデオキシリボースである。1 番目の炭素に位置する水酸基と塩基が N-グリコシド結合, 5 番目の炭素に位置する水酸基にリン酸基がホスホジエステル結合する (図 1.1)。

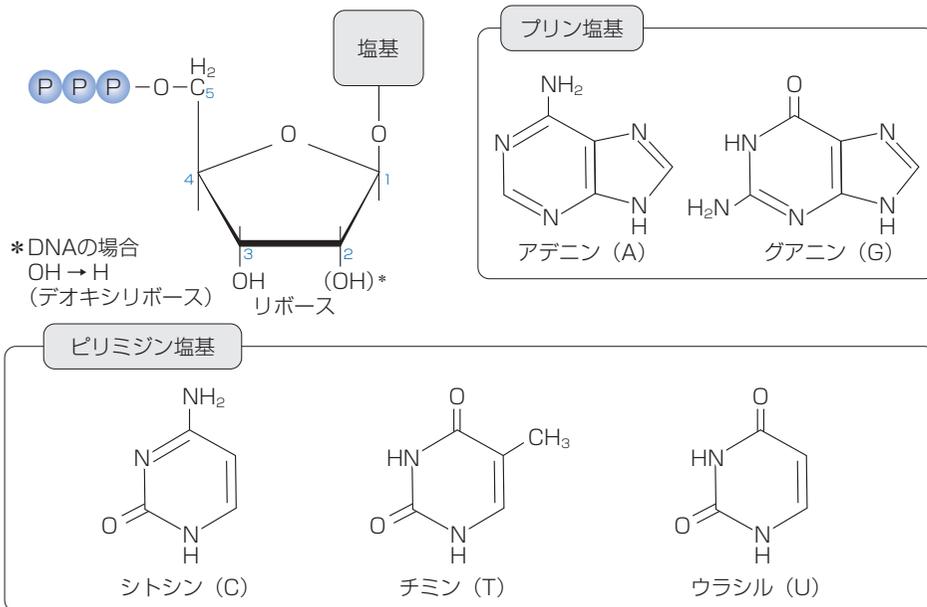


図 1.1 ヌクレオチド

### (3) DNA の構造

#### 1) DNA の二重らせん構造

細菌や動物細胞からの核酸塩基組成を分析し、プリン塩基の合計とピリミジン塩基の合計がどのような生物種においても 1:1 であることを明らかにしたシャルガフの実験、そして、DNA の X 線解析画像から DNA 線維がらせん型であることを示したフランクリンとウィルキンスの実験事実に基づいて、ワトソンとクリックは 2 本のポリヌクレオチド鎖がデオキシリボースとリン酸基を外側に二重らせん構造をしているモデルを示した (図 1.2)。また、このモデルでは、塩基はらせん構造の内側にあり、T と A が 2 本の水素結合、C と G が 3 本の水素結合でそれぞれ相補的に配置している。2 本の DNA 鎖が対になっているため塩基対 (base pair) と呼ばれる。DNA 鎖の長さの単位は「bp」である。DNA の二重らせん構造には大きな溝 (major groove) と小さな溝 (minor groove) があり、この溝へのタンパク質の結合は DNA 高次構造に影響する。

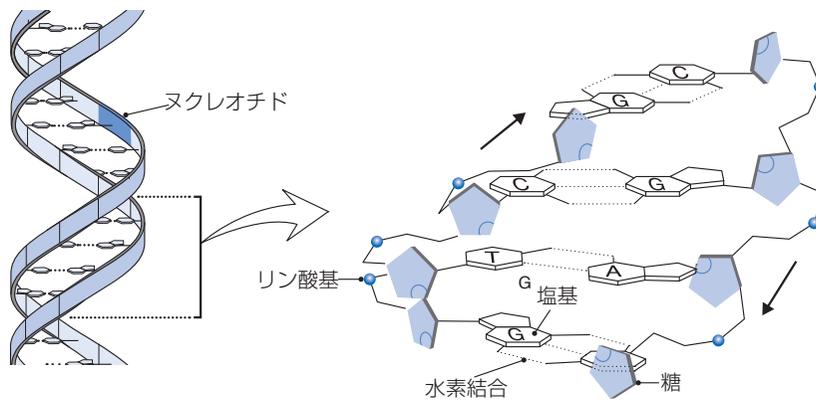


図 1.2 DNA の二重らせん構造

#### 2) ヘテロクロマチンとユークロマチン

真核生物の DNA は核内に絡まずコンパクトに収納するために、塩基性タンパク質であるヒストンを利用する。ヒストン 8 量体からなるコア粒子に DNA 鎖 (146 bp) が巻きつき、ビーズ状になった構造がヌクレオソームコア粒子である。ヌクレオソームコア粒子間は裸状の DNA となっており、リンカー (約 80 bp) と呼ばれる。さらに、ヌクレオソームがらせん状に折りたたまれ凝集したヘテロクロマチン構造になっている場合もある。ヘテロクロマチン構造は眠っている状態 (転写が起こっていない) の DNA と解釈される。一方、解けた状態はユークロマチン構造と呼ばれ、転写が起きやすい状態である。なお、細胞分裂時にみられる染色体はすべての DNA 鎖が高度に凝集した状態である。

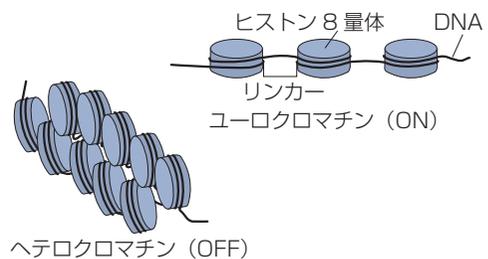


図 1.3 ヘテロクロマチンとユーロクロマチン

## (4) RNA の構造と機能

### 1) メッセンジャー RNA (mRNA)

DNA 上の遺伝子配列を基に相補的な配列をもつ1本鎖, mRNA が転写される。真核生物では1本の mRNA に1つの遺伝情報となっている(モノシストロン性)。真核生物の mRNA は5'末端に付加されたグアニン残基がメチル基による修飾(キャップ構造)および3'末端は数十個のアデニンが付加されたポリ(A)テールを形成している。これらの構造的特徴は, mRNA からタンパク質への翻訳効率向上や mRNA の安定性向上に寄与している。mRNA 上にはコドンと呼ばれるアミノ酸を規定する暗号がある。コドンは3つで1枠となり, 塩基が4つあるためコドンは $4^3$ 通り(64通り)存在する。タンパク質を構成するアミノ酸は20種類のため, 当然ながら重複する暗号が存在する。コドン配列の3つ目が異なっても同じアミノ酸をコードする場合が多い。

### 2) リボソーム RNA (rRNA)

rRNA は, リボソームを構成する RNA である。リボソームはタンパク質合成に必須の構造体であり, rRNA とタンパク質からなる大きな2つの粒子(大サブユニットと小サブユニット)で形成される。

### 3) トランスファー RNA (tRNA)

tRNA は約80塩基からなり, 二次構造はクローバー型をしている。コドンに対応して40~50種類存在し, それぞれのコドンに対応するアミノ酸を3'末端に結合している。先端の葉の部分に各アミノ酸のコドンに対応した配列(アンチコドン)がある。tRNA は修飾された塩基をもつ。例えばアデニン塩基のアミノ基がケト基に修飾されたイノシン塩基, ウラシル塩基が修飾されたシュードウラシル塩基, グアニン塩基がメチル化されたジメチルグアニン塩基などで, tRNA の特殊な構造維持にかかわる。また, コドンの3塩基目に対応するアンチコドンでイノシン塩基がみられる。アデニン塩基はウラシル塩基と相補鎖を形成するが, イノシン塩基はウラシル塩基だけでなくアデニン塩基やシトシン塩基とも相補鎖を形成可能で, 複数のコドンに対して1つの tRNA で対応可能となる。また, コドンの3塩基目の塩基はゆらぎの位置と呼ばれ, グアニン塩基がシトシン塩基だけでなくウラシル塩基にも塩基対を形成する。これらの性質によって, 少ない種類の tRNA で64種すべてのコドンへの対応を可能にしている。アミノ酸を結合した tRNA はアミノアシル tRNA と呼ばれる。

### 4) マイクロ RNA (miRNA)

数十塩基の短い RNA である。相補的な配列をもつ mRNA と結合することで, 結合した RNA の安定性や翻訳を抑制することで, タンパク質合成を制御する。細胞外小胞(マイクロベシクル)と呼ばれる小胞に包含して細胞外に分泌し, ほかの細胞へのシグナルとして特定の miRNA が特定のがん細胞から分泌されることから, がんスクリーニングでの活用が検討されている。

## 1.2. タンパク質の機能と高次構造

細胞は生きるために様々なタンパク質を必要とする。細胞の形態維持，物質運搬，細胞内のシグナル伝達，化学反応を起こすための酵素など，10万種類以上のタンパク質を利用していると考えられている。タンパク質が機能を発揮するためには，個々のタンパク質の立体構造(かたち)が重要である。特定の機能をもつ特徴的な構造部位をドメインと呼ぶ。道具が用途によって様々な形態，ドメインをもつと同様である。道具の場合は様々な素材を組み合わせてつくることができるが，タンパク質の素材は基本的には20種類のアミノ酸である (p.33 参照)。

タンパク質は遺伝子の暗号に従って翻訳されたアミノ酸がペプチド結合によって結ばれた高分子化合物である。特徴的な構造を形成できるのは，アミノ酸の側鎖の官能基の性質によるところが大きい。疎水性分子同士の疎水的相互作用，極性のある側鎖では水酸基を介した水素結合やイオン結合，2つのチオール (SH) 基が縮合したジスルフィド結合 (S-S 結合) などがタンパク質分子内もしくは複数のタンパク質間で生じて特有の構造を形成する (図1.4)。また，タンパク質の立体構造形成に熱ショックタンパク質と呼ばれる分子シャペロン\*が必要とされる場合もある。

一次構造：アミノ酸の配列およびジスルフィド結合の位置情報

二次構造：タンパク質中にある規則的な立体構造でらせん構造 ( $\alpha$ -ヘリックス) や  $\beta$ -構造 ( $\beta$ -シート)，ランダムコイル など

三次構造：1本のポリペプチド鎖で形成される立体構造

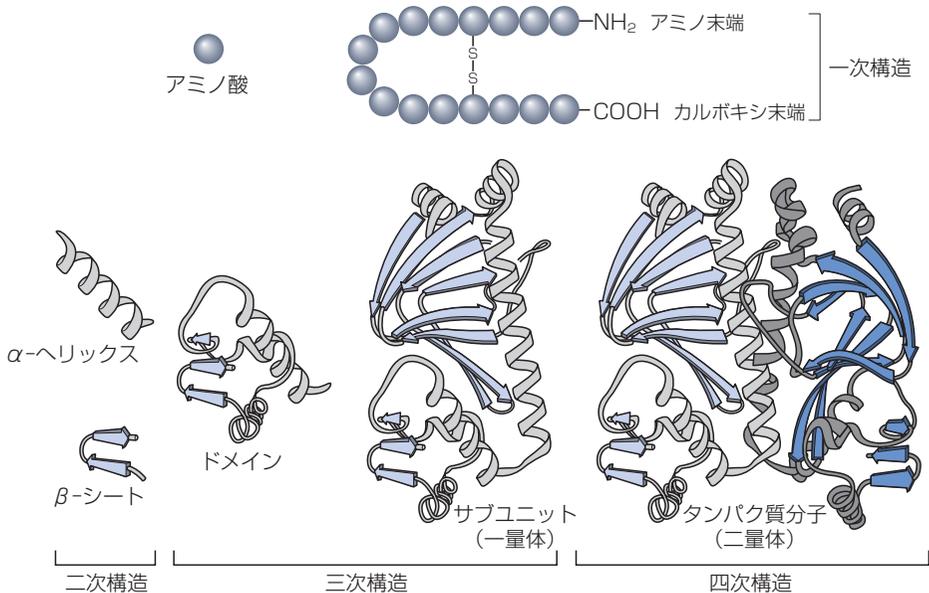


図1.4 アミノ酸とタンパク質の構造

\* 分子シャペロン：タンパク質が適切な高次構造を形成するために必要とされるタンパク質。タンパク質のフォールディング (折りたたみ) を助けている。