

## トピックス

ビタミン B<sub>6</sub> (ピリドキシン) と活性酸素種との反応性に関する理論的研究—ビタミン B<sub>6</sub> が反応しうる活性酸素は何か—Theoretical Study on The Reactivity of Vitamin B<sub>6</sub> with Active Oxygen Species

ビタミン B<sub>6</sub> (ピリドキシン) が活性酸素種、特に一重項酸素と反応し、スカベンジャーとなり、解毒作用を示すことが明らかになっている<sup>1)</sup>。B<sub>6</sub> が抗酸化ビタミンとして、実際に、微生物内で一重項酸素の解毒に必須であることも示されている。その後の多くの研究で、B<sub>6</sub> が抗酸化作用を通じて、色々な機能を発揮することが明らかにされている。これらの研究の中で、B<sub>6</sub> が一重項酸素以外の活性酸素種と反応し、そのスカベンジャーとなりうるかどうか疑問となってきた。最近、J. M. Matxain 等<sup>2)3)</sup> はピリドキシンが反応しうる活性酸素種を理論的に明らかにした。また、一重項酸素とピリドキシンが、水性環境下で反応した際、いかなる生成物が生成されるのかについても理論的に明らかにした。これらの結果を紹介する。

まず、ヒドロキシルラジカル ( $\cdot\text{OH}$ )、ヒドロペルオキシラジカル ( $\cdot\text{OOH}$ )、スーパーオキシアニオン ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) とピリドキシンの反応性について理論的に調べられた<sup>2)</sup>。方法として利用されたのは密度汎関数理論である。この理論に基づき、ピリドキシンがこれらの活性酸素種と反応するとき、想定される反応中間体と生成物の構造式から反応前後での自由エネルギー変化 ( $\Delta G_{\text{aq}}^{298}$ ) を算出し、この値が大きな負の値となっていれば、その反応は起こりやすいと判定するものである。実際は、この理論に基づく複雑な計算機ソフトを利用しているが、その手法については原著を参考していただくとして、ここでは計算結果を紹介する。ピリドキシンとこれら活性酸素種との反応を2種類に分けている。1つはピリドキシンのピリジン環に対する攻撃と付加反応である。もう1つはピリジン環に結合した官能基からの水素の引き抜き反応である。ピリジン環への付加反応に関して、スーパーオキシアニオンは、理論上、全く反応できないことがわかった。この理由は、ピリジン環の  $\pi$  電子とスーパーオキシアニオンの負電荷が反発するためであると思われた。また、ヒドロペルオキシラジカルの付加生成物反応はいずれも大きな正の  $\Delta G_{\text{aq}}^{298}$  の値を与えたため、この反応も進行することは困難であると思われた。ヒドロキシルラジカルとの反応では、図1に示したピリドキシンの C2 と C6 への付加が最も起こりやすく、ピリジン環の窒素へは付加が生じないことが予想された。水素の引き抜き反応に

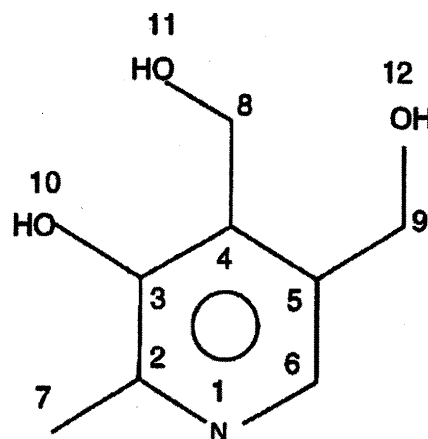


図1 ピリドキシンのナンバリング

関して、以下に示すようにピリドキシンラジカルを生成する反応と、ピリドキシアニオンを生成する反応が各々の活性酸素種について考えられる。



これらの反応の中で(1)の反応で、C8とC9の水素が抜ける場合、大きい負の  $\Delta G_{\text{aq}}^{298}$  を与えることが予想された。また、(2)の反応でもC8とC9の水素が抜ける場合は反応が進行する可能性があったが、(1)の反応に比べるとはるかに生じにくいと予想された。(3)から(6)の反応は生じないと思われた。

したがって、ピリドキシンは一重項酸素以外の活性酸素種の中で、ヒドロキシルラジカルのみと付加反応する可能性があり、このヒドロキシルラジカルはピリドキシンのC2とC6炭素に付加すると思われた。また、水素引き抜き反応に関しても同様に、ヒドロキシルラジカルのみがピリドキシンと反応し、C8とC9の炭素に結合している水素を引き抜くと予想された。

既に生成物が同定されている一重項酸素とピリドキシンとの反応性についても理論的に予想された<sup>3)</sup>。ピリドキシンは一重項酸素と付加反応すると図2に示す4タイプの化合物群を生成する可能性がある。これらの中で、(2)と(3)のタイプの生成物はエネルギー的に生じないと

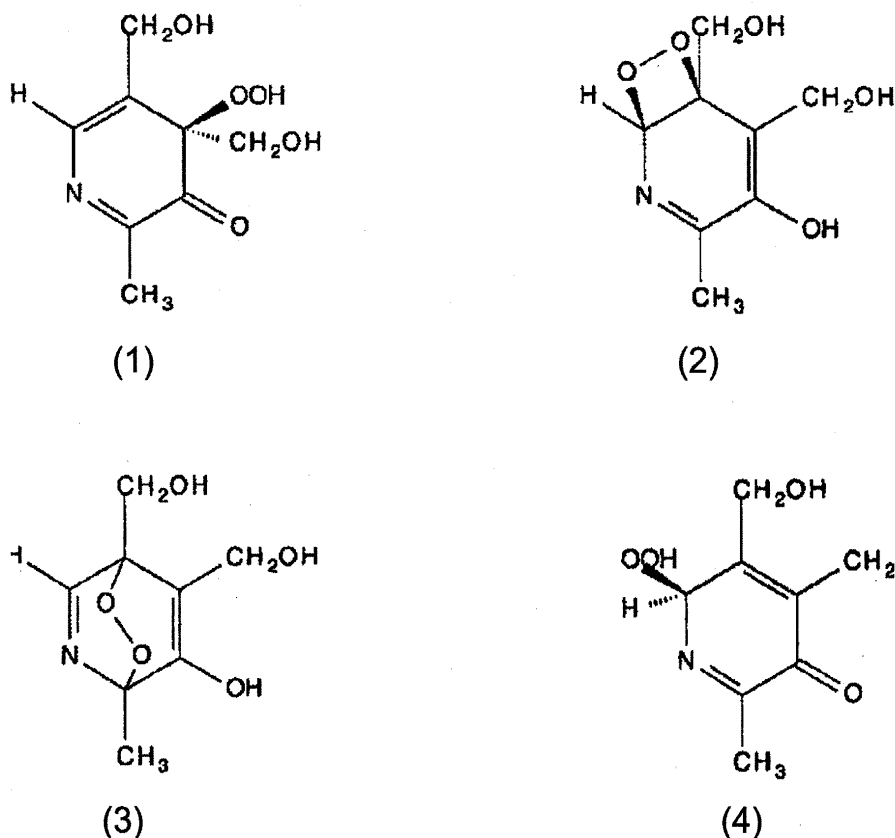


図2 一重項酸素とピリドキシンの可能な付加生成物のタイプ

予想された。(1)のタイプの反応生成物の中で、生成する可能性があるのは、ピリドキシンのC5とC3に一重項酸素が付加し、C8の水素を引き抜く反応生成物と、C6に付加しC9の水素を引き抜く反応生成物であることがわかった。しかしながら、エネルギー障壁の低さから、一番起こりやすい反応は(4)のタイプの生成物を生ずる反応であり、この反応には一分子の水の関与が必要であることがわかった。このタイプの生成物は、実際に Ohta と Foote<sup>4)</sup>によって確認されている。つまり、ピリドキシンは一重項酸素と反応すると、(4)のタイプのヒドロパーオキシドケトンを生成する可能性が最も高いことになる。Ohta と Foote の報告はメタノール中で、ピリドキシンと一重項酸素との反応生成物を調べたものであり、反応に水分子の関与が必要であることは記述していない。今回、これがわかったことに意義がある。

これらの研究によって、今後、ピリドキシン(B<sub>6</sub>)の抗酸化機能に基づく色々な現象の機構を考えると、スーパーオキシドアニオンの関与は全く考慮する必要が無く、ヒドロペルオキシラジカルの関与もほとんど除外して考えることができることになり、非常に有効な情報といえる。今後、解明されるべきこととして、ヒドロパーオ

キシドケトンから生成する化合物の同定と、この化合物あるいはこれから生成する化合物を基質にする酵素の有無に関する情報があげられる。

**Key words :** vitamin B<sub>6</sub>, active oxygen species, singlet oxygen, scavenger

(Kochi University, Faculty of Agriculture Toshiharuru Yagi)  
(高知大学 農学部 八木 年晴)

## 文 献

- 1) Ehrenshaft M, Bilski P, Li M Y, Chignell C F, Daub M E (1999) A highly conserved sequence is a novel gene involved in *de novo* vitamin B<sub>6</sub> biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci* **96**, 9374-9378
- 2) Matxain J M, Ristilä M, Strid Å, Eriksson L A (2006) Theoretical study of the antioxidant properties of pyridoxine. *J Phys Chem A* **110**, 13068-13072
- 3) Matxain J M, Ristilä M, Strid Å, Eriksson L A (2007) Theoretical study of the reaction of vitamin B<sub>6</sub> with <sup>1</sup>O<sub>2</sub>. *Chemistry* **13**, 4636-4642
- 4) Ohta B K, Foote C S (2002) Characterization of endoperoxide and hydroperoxide intermediates in the reaction of pyridoxine with singlet oxygen. *J Am Chem Soc* **124**, 12064-12065