

健康な体に欠かせないマグネシウムの働き

五十里 彰

岐阜薬科大学薬学部 教授

1. はじめに

突然ですが、金属というと何をイメージされるでしょうか？私は鉄筋や鉄骨（鉄柱）が真っ先に頭に思い浮かぶ。では、体の中にある金属と問われるとどうか？多くの方はカルシウムや鉄と答えるだろう。ちょっと影の薄いマグネシウムであるが、体の中に約 25 g も存在する金属で、4 番目に多い元素になる。では、マグネシウムは体の中でどのような働きをしているのか？たぶん、よくわからないと答えられる方が多いと思う。本日は、マグネシウム濃度の調節メカニズム、マグネシウムの働き、マグネシウムと病気の関係などについて紹介する。

2. マグネシウムの働き

マグネシウムはカルシウムとともに大部分（約 60%）が骨や歯の構成成分となり、筋肉や他の組織に約 40%、血液中にはわずか 0.3%しか含まれていない。マグネシウムは細胞内で 300 種類以上の酵素の働きを助ける役割をする。酵素というのはタンパク質の一種で、生体内で起こるさまざまな化学反応を手助けする物質である。例えば、エネルギーを産生する酵素、DNA やタンパク質を合成する酵素、細胞を成長させる酵素など、多くの酵素の働きを調節する。

3. マグネシウムの語源

古代ギリシャ時代のマグネシア地方で採れた「マグネシアアルバ」という白い物質は、さまざまな病気の治療に用いられ、万能薬のように扱われていた。これがマグネシウムと呼ばれるようになった。なぜマグネシウムが万能薬のように扱われていたのか、その理由はマグネシウムの多様な働きによると考えられる。

4. 慢性的なマグネシウム不足が問題になっている

最近、イライラすることが多くないですか？こめかみの周辺がピクピクすることはありませんか？これらはマグネシウムが不足しているときに起こりやすい症状です。現代人は慢性的なマグネシウム不足状態にある。その原因の一つが食生活の変化である。マグネシウムは穀類、ナッツ類、野菜、海藻に多く含まれる（表 1）。しかし、戦後の食生活の欧米化により、マグネシウムを多く含む食品の摂取量が大幅に減少した。また、塩田で作られた塩に比べて、純度を上げた塩に含まれるマグネシウムの量が減少した。もう一つの原因として、過度なストレス負荷が影響すると考えられる。精神的なストレスによって興奮状態が持続すると、大量のマグネシウムが消費される。厚生労働省が公表するマグネシウムの 1 日摂取基準（日本人の食事摂取基準 2015 年版）は、成人男性で 370 mg である。しかし、日本人が一般的な食事で摂取する量は 250 mg 程度で、慢性的なマグネシウム摂取不足の状態にある（表 2）。マグネシウムは神経の興奮伝達の調節にも関与しており、最近のキレやすい子供や若者が増えた背景には、マグネシウム摂取不足が関係す

表 1. マグネシウムが豊富に含まれる食品

野菜	豆類	魚介類	海藻類	種実類
枝豆	大豆	干しエビ	あおさ	ごま
しそ	きな粉	あさり	わかめ	アーモンド
オクラ	油揚げ	いわし	ひじき	落花生
パセリ	納豆	煮干し	昆布	松の実

表 2. 日本人のマグネシウム推定摂取量

年度	食事摂取基準 (推奨量) 30~49歳男性 (mg/日)	推定摂取量 (mg/日)	不足量 (mg/日)
2011	370	235	135
2012	370	236~248	122~134
2013	370	243	137
2014	370	231~244	126~139
2015	370	243~249	121~126

厚生労働省 国民健康・栄養調査結果

るのかもしれない。

5. マグネシウム濃度の調節メカニズム

腸管上皮細胞の細胞膜には、ミネラル、ビタミン、アミノ酸などを選択的に輸送するタンパク質が存在する。食事やサプリメントなどに含まれるマグネシウムは腸管から体内へ吸収され、その吸収率は30~50%程度である。低濃度のマグネシウムは主に飽和性能動輸送の経細胞経路を介して吸収され、高濃度になると非飽和性受動拡散の傍細胞経路を介した輸送の比率が増加する(図1)。吸収されたマグネシウムの大部分は骨や筋組織に貯蔵され、約0.3%が血液中に含まれる。血液中のマグネシウムのうち約60%がイオン型で存在し、残りがアルブミンやリン酸などと結合している。イオン型マグネシウムは腎臓の糸球体でろ過後、尿細管から90%以上が再吸収され、最終的に5%程度が尿中に排泄される⁽¹⁾。体内のマグネシウム濃度は、尿細管からの再吸収機構によって厳密に調節される。近年、マグネシウム再吸収を担う分子の実体が同定され、マグネシウム代謝異常の原因が明らかになってきた。

6. 腎尿細管におけるマグネシウム再吸収メカニズム

糸球体でろ過されたマグネシウムのうち、約20%が近位尿細管、約70%がヘンレ上行脚、約5%が遠位曲尿細管で再吸収される(図2)。体内のマグネシウム濃度の変化に応じて、再吸収量が変化すると考えられるが、その調節メカニズムは大部分が不明である。細胞間接着装置のタイトジャンクションには、クローディンと呼ばれる4回膜貫通型のタンパク質が発現する⁽²⁾。現在までに、20種類以上のサブタイプが報告され、これらの発現は

組織によって異なる⁽³⁾。複数のクローディンは一つの細胞内でシス結合、または隣接する細胞間でトランス結合し、細胞間のイオン透過性を制御する。高カルシウム尿症と腎石灰化を伴う家族性低マグネシウム血症の原因遺伝子として、クローディン-16とクローディン-19が報告された⁽⁴⁾。これらはヘンレ上行脚に局在し、他の部位にほとんど発現していない。20種類以上のクローディン-16の遺伝子変異が同定され、培養細胞を用いた発現解析により、細胞内局在の異常によって低マグネシウム血症が引き起こされることが示唆された⁽⁵⁾。我々は、クローディン-16のカルボキシ末端に存在するPDZ結合モチーフに着目し、その遺伝子変異により会合タンパク質であるZO-1との結合量が低下することを見出した⁽⁶⁾。また、クローディン-16がタイトジャンクションに分布するには、プロテインキナーゼAによるリン酸化修飾が必要であることを解明した⁽⁷⁾。

劣性遺伝病の低カルシウム血症を伴う低マグネシウム血症の患者において、transient receptor potential melastatin 6 (TRPM6) マグネシウムチャネル遺伝子に変異が見つかった。TRPM6のホモログであるTRPM7は全身のあらゆる組織にユビキタスに発現するのに対し、TRPM6は遠位曲尿細管の管腔側膜に局在する。TRPM6とTRPM7はホモまたはヘテロ二量体を形成し、マグネシウムチャネルとして機能する。変異型のTRPM6はTRPM7との結合が阻害されるため、マグネシウム再吸収が低下すると報告された⁽⁸⁾。

7. 薬の副作用によっておこる低マグネシウム血症

がん治療に使用されるセツキシマブやエルロチニブ、高血圧治療に使用される利尿薬、胃潰瘍治療に使用されるプロトンポンプ阻害薬などは、低マグネシウム血症の副作用を引き起こすことがある。血清マグネシウム濃度は1.8~2.4 mg/dLの範囲に厳密に調節されているが、1.7 mg/dL以下の低マグネシウム血症になると、振戦、テタニーなどの神経症状、不整脈といった循環器症状が現れる。低マグネシウム血症を発症すると、経口マグネシウム製剤や静注硫酸マグネシウム製剤が投与される。しかし、それでも症状が改善しない場合は原因薬剤の服用を中止する必要がある、原疾患の治療に多大な支障をきたす。

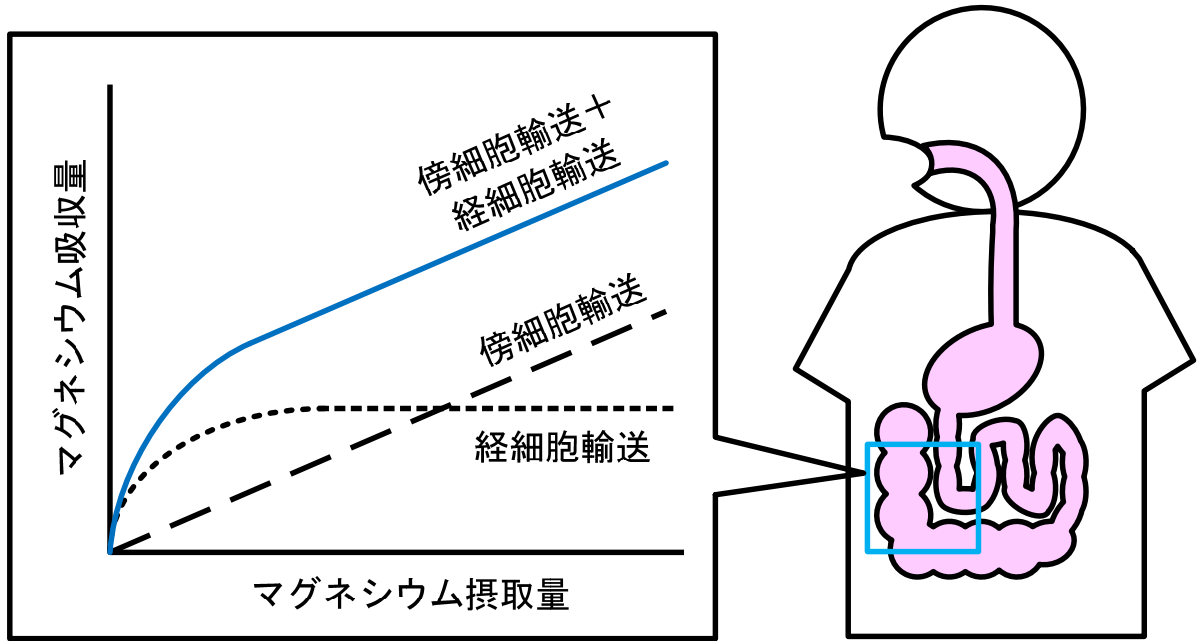


図 1. 腸管におけるマグネシウム摂取量と吸収量の関係

マグネシウム摂取量が少ないときは経細胞輸送による飽和曲線を描き、摂取量が多くなると傍細胞輸送の比率が増加する。

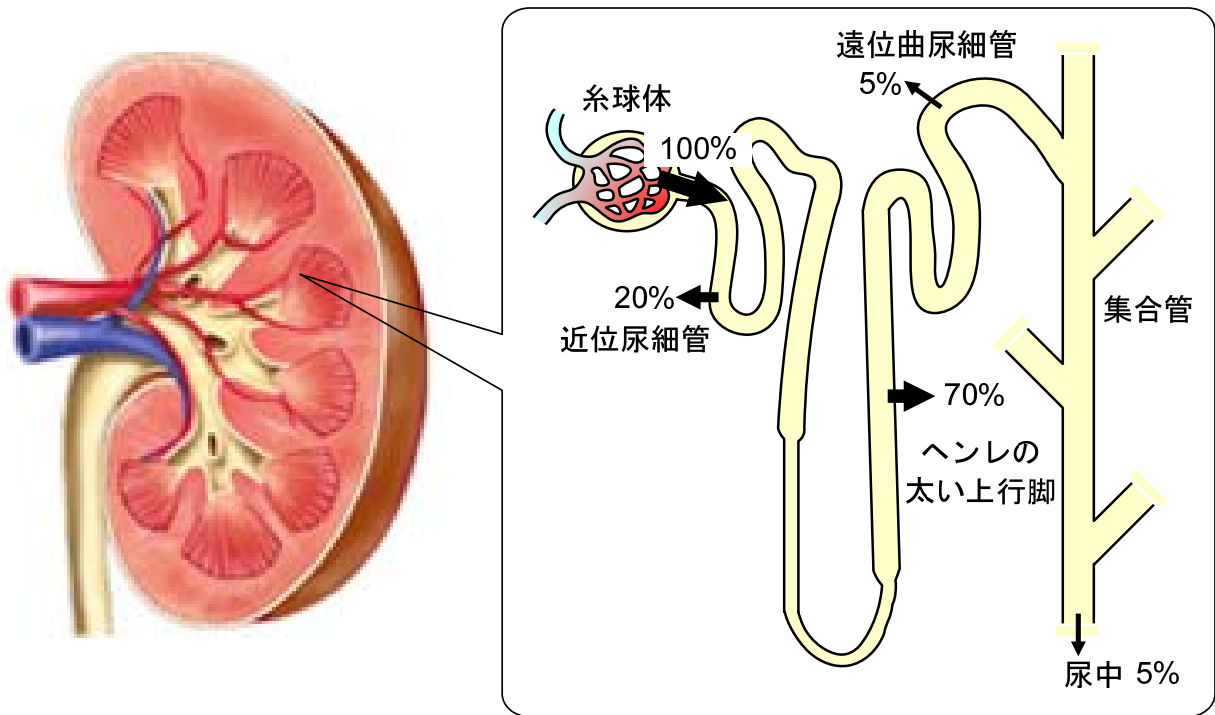


図 2. 腎尿細管におけるマグネシウム再吸収の割合

糸球体でろ過されたマグネシウムのうち、約 20%は近位尿細管、約 70%はヘンレ上行脚、約 5%は遠位曲尿細管から再吸収され、最終的に 5%程度が尿中に排泄される。

2011年に米国食品医薬品局は、プロトンポンプ阻害剤(PPI)の長期服用により低マグネシウム血症が起こる可能性があることを発表した。大部分の症例は、PPIを1年以上服用中に発症していた。日本では、十二指腸潰瘍の治療の際に6週間、その他の疾患に8週間の使用制限がある。しかし、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎には使用期間の制限がないため、低マグネシウム血症の発症に注意が必要である。

8. 薬剤性低マグネシウム血症のメカニズム

セツキシマブやエルロチニブは上皮成長因子受容体(EGFR)に作用し、がん細胞の増殖を抑制する。EGFRは腎尿細管にも発現しており、エルロチニブ処理によってTRPM6の発現量が低下した。我々はエルロチニブ存在下でTRPM6の発現量を増加させる因子を探索し、tumor necrosis factor- α (TNF- α)というサイトカインを同定した⁹⁾。EGFは細胞内のMEK/ERK/c-Fos経路の活性化を介してTRPM6の発現量を増加させるが、TNF- α はNF- κ Bの活性化を介してTRPM6の発現量を増加させることが明らかになった。TNF- α は一部のがん細胞の増殖を促進し、炎症反応を惹起するため、低マグネシウム血症の治療に使用することは困難であると思われるが、薬剤性低マグネシウム血症を改善する新薬開発の糸口になるかもしれない。

9. 高マグネシウム血症の危険性

酸化マグネシウムは1950年から便秘薬や制酸薬として広く利用され、年間の使用者数は4,500万人と推計されている。安全な薬とされていたが、酸化マグネシウムの服用と因果関係が否定できない高マグネシウム血症の症例が、平成17年~20年の間に15件報告された。死亡例もあったため、添付文書に注意書きが追加された。しかし、未だ重篤な症例が報告されているため、平成27年に使用上の注意が改訂された。改訂点として、高齢者には慎重投与とし、定期的に血清マグネシウム濃度を測定すること、初期症状があらわれた場合には服用を中止することが追記された。

10. 危険なにがりダイエット

2004年頃に『にがりダイエット』がテレビなどで取り上

げられ、ブームが起きた。にがりの主成分はマグネシウムなので、マグネシウムを過剰摂取していたことになる。マグネシウムには水分子を引き寄せる働きがあるため、腸内で水の吸収を抑制する。そのため、便が軟らかくなり便秘を改善する。酸化マグネシウムや水酸化マグネシウムが便秘の治療に医薬品として利用されるのは、このような理由による。それでは、にがりにダイエット効果があったのだろうか？当時、国立健康・栄養研究所はにがりによる一時的な体重の減少は水分の減少によるもので、にがりに痩身効果はないと公表した。にがりダイエットは健康被害がでる恐れがあるため、別のダイエット法を探す方が良いと思われる。

文献

- 1) Quamme, G. A., and de Rouffignac, C. *Front. Biosci.* **5**, D694-D711 (2000)
- 2) Furuse, M., Fujita, K., Hiiragi, T., Fujimoto, K., and Tsukita, S. *J. Cell Biol.* **141**, 1539-1550 (1998)
- 3) Muto, S. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **312**, F9-F24 (2017)
- 4) Hou, J., Renigunta, A., Gomes, A. S., Hou, M., Paul, D. L., Waldegger, S., and Goodenough, D. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **106**, 15350-15355 (2009)
- 5) Hou, J., Paul, D. L., and Goodenough, D. A. *J. Cell Sci.* **118**, 5109-5118 (2005)
- 6) Ikari, A., Hirai, N., Shiroma, M., Harada, H., Sakai, H., Hayashi, H., Suzuki, Y., Degawa, M., and Takagi, K. *J. Biol. Chem.* **279**, 54826-54832 (2004)
- 7) Ikari, A., Matsumoto, S., Harada, H., Takagi, K., Hayashi, H., Suzuki, Y., Degawa, M., and Miwa, M. *J. Cell Sci.* **119**, 1781-1789 (2006)
- 8) Chubanov, V., Waldegger, S., Mederos y Schnitzler, M., Vitzthum, H., Sassen, M. C., Seyberth, H. W., Konrad, M., and Gudermann, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 2894-2899 (2004)
- 9) Furukawa, C., Fujii, N., Manabe, A., Matsunaga, T., Endo, S., Hasegawa, H., Ito, Y., Yamaguchi, M., Yamazaki, Y., and Ikari, A. *J. Cell. Physiol.* **232**, 2841-2850 (2017)

講演者略歴

五十里 彰(いかり あきら)

岐阜薬科大学薬学部生化学研究室 教授。1994 年富山医科薬科大学薬学部卒業。1999 年富山医科薬科大学大学院薬学研究科博士課程修了, 薬学博士。同年, 静岡県立大学薬学部助手。2007 年同大学講師, 2008 年同大学准教授として, 薬学部と大学院薬学研究科を兼務。2013 年から現職。日本薬学会東海支部奨励賞, とやま賞(学術部門), 日本薬学会奨励賞などを受賞。日本薬学会, 日本生理学会, 日本マグネシウム学会, 日本生化学会などに所属。1971 年生まれ。

主な著書

- 1) 腎尿細管における TRPM チャネルの働き, 腎臓内科・泌尿器科, 科学評論社, 2 巻, 596-601 頁, 2015 年
- 2) 尿細管マグネシウム輸送の分子病態生理, 腎と透析, 東京医学社, 74 巻, 293-299 頁, 2013 年
- 3) 細胞間隙を介したマグネシウム輸送と異常, 腎と骨代謝, 日本メディカルセンター, 26 巻, 181-186 頁, 2013 年
- 4) 腸管と骨・ミネラル代謝(マグネシウム吸収機構と疾患), 腎と骨代謝, 日本メディカルセンター, 23 巻, 105-111 頁, 2010 年