

トピックス

NAD の起源をめぐる最近の話題

Recent topics on the origin of NAD

1. はじめに

生命の起源についての有力な仮説に「化学自己栄養説」というものがある。深海熱水噴出孔の還元的噴気 (CO, H₂S, NH₃ など) が鉄, ニッケル, コバルトといった金属やその硫化物を触媒として, それに結合したカルボニルやスルフィドなどのリガンドを還元することで有機的な構造物を形成し, それが自己触媒的な機構によって自己複製する原始的な代謝を生み出したことが生命の起源となったと説明される¹⁾。

物質合成はおおむね還元的な反応であり, 現在の代謝においても, より小さな分子どうしの結合でしばしば形成される二重結合が還元されて逆反応に抵抗する構造となり, 安定化されるというパターンがよくみられる。このパターンが原始的な代謝においても行われていたと考えられるようになっており, たとえば α -アミノ酸の出現についても, 従来はアルデヒド, アンモ

ニア, シアニドからの Strecker 合成²⁾や Bucherer–Bergs 経路のようにヒダントインを経由する合成³⁾が考えられていたが, 早期に確立していた原始的なクエン酸回路で蓄積した α -ケト酸がアンモニアと反応してイミノ酸となり, それが還元されて形成されたとしても無理なく説明される。

還元力の提供は当初は Fe²⁺ や H₂S 等による直接的な還元であったと考えられるが, そのうちに還元力を運搬する物質が出現した。RNA ワールドの時代を経て, そのような性質を持つヌクレオチドである NAD⁺ や FAD が前生物的に合成されたと考えられる。その中で NADH は, 酵素がなくても金属イオンの存在下で, ケト酸とアンモニアから α -アミノ酸を作ることができることが最近になって報告されている⁴⁾ (図 1)。そして, 還元力の提供の後に生成した NAD⁺ の NADH への再還元も, α -ケト酸の酸化的脱炭酸と共役して行うことが可能であることが分かってきた⁵⁾ (図 1)。

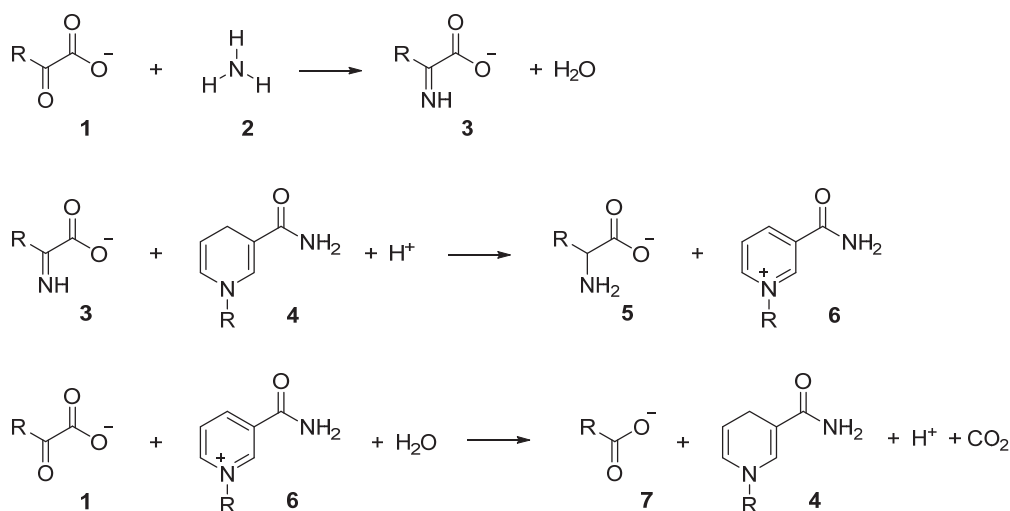


図 1 NADH による α -アミノ酸の生成と α -ケト酸による NADH の再生

α -ケト酸 (1) とアンモニア (2) から α -イミノ酸 (3) が形成され, NADH (4) による還元を受けて α -アミノ酸が生成する。生じた NAD⁺ (6) は α -ケト酸の酸化的脱炭酸と共役して還元される。

そうすると、前生物的代謝においても NAD^+ は、ATP がエネルギーの通貨と呼ばれるように、「還元力の通貨」として機能した可能性が考えられる。

このような NAD^+ の「普遍性」の理由の一つとして、この物質が容易に前生物的に合成された可能性が考えられる。ニコチンアミドの前生物的合成についてはすでに 1970 年に Orgel らのグループによって、メタンと水蒸気の混合気体における放電によって生成するプロピナル（プロピオールアルデヒド；**8**）がメタンと水蒸気と分子状窒素の混合気体における放電で生成するシアノアセトアルデヒド（**9**）と反応して 2-シアノグルタコンアルデヒド（**10**）となり、それがアンモニアと反応することでニコチノニトリル（**11**）が生じ、その加水分解によってニコチンアミド（**12**）ができることが示されていた⁶⁾（図 2）。最近、 NAD^+ の前生物的合成経路についていくつかの新たな説が出されているが、この反応機構の初発反応で **10** が生成する反応はそれら提唱された機構においても踏襲されている。

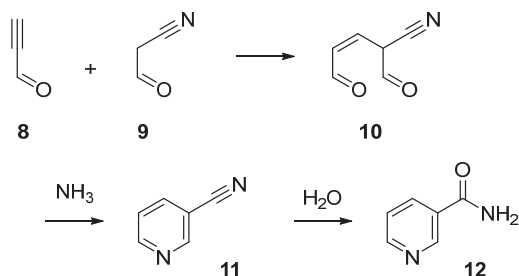


図 2 Orgel ら⁶⁾の提唱したニコチンアミド（**12**）の前生物的合成の過程

2. NAD^+ の前生物的合成

NAD^+ は現在の生物において ADP-リボシル化の基質としても使われることからうかがえるように、荷電したピリジン環窒素のためにグリコシド結合が不安定である。したがって、Orgel らの研究によってニコチンアミド（**12**）が容易に作られることは分かったものの、それが前生物的合成においてリボースやリボースリン酸とどのように結合したのかが問題となる。

Benner らのグループは、グリセルアルデヒドがホウ酸との複合体形成によってエノール化を防がれることで、重合を起こさずにグリコールアルデヒドとのアルドール縮合を起こし、ペントース、特にリボースが生成することを見だしていた⁷⁾。その後このグループはトリメタリン酸がアンモニアで開環したアミド三リン酸とリボースの反応でリボース 2':3'-環状一リン酸

（**13**）が生成し、**13** の 1' 位におけるニコチンアミドの求核置換でニコチンアミドリボース 2'-リン酸が生成することを報告した⁸⁾（図 3）。この反応の利点は環状ホスホジエステル構造のために、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応によって 1' 位における立体配置が生み出されることである。

確かにこれによって定義上「ニコチンアミドヌクレオチド」と呼べるものは生成することになったが、 NAD^+ の構造にあるものはリボース 2'-リン酸ではなくリボース 5'-リン酸である。このギャップをどうするかという問題が残った。

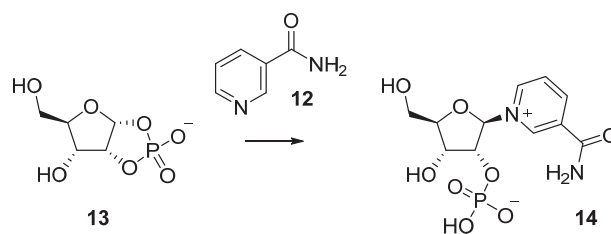


図 3 Benner らの提唱したニコチンアミドヌクレオチドの前生物的生成過程

2024 年に Trapp らのグループは、**10** がアンモニアではなくリボシルアミン（**18**）と反応することでニコチンアミドリボシド（**20**）を生成すること、また **20** が前生物的に 5'-位の特異的なリン酸化に使われたと考えられる 2,5-ジメチルイミダゾリジン-4-チオンリン酸（**21**）と反応してニコチンアミドモノヌクレオチド（NMN；**22**）を生成することを見いだした⁹⁾。

NMN はこの後、AMP と縮合して NAD^+ となるが、その際、**21** のリン酸エステルが AMP のエステルとなったものが使われたと考えられる。

この反応の立体特異性の鍵となっているのが、グリコールアルデヒドとアンモニアから生成した 2-アミノエテノール（**15**）と D-グリセルアルデヒド（**16**）の反応である。これは Trapp のグループが以前に核酸塩基のヌクレオチドの前生物的合成について提唱したもの¹⁰⁾の応用であり、核酸塩基の代わりにアンモニアが反応している。原著⁹⁾¹⁰⁾には書かれていないが、**15** が **16** とのヒドロキシ基どうしの水素結合によって導かれるとすると、図 4 において **15** が紙面の後方から **16** に対して攻撃を行うことになり、**17** の立体配置のものが生じ、それが分子内閉環することで D-リボシルアミン（**18**）が生じる。したがって、グリセルアルデヒドが D 型であることが D 型のリボシルアミンを生じさせたことになる。

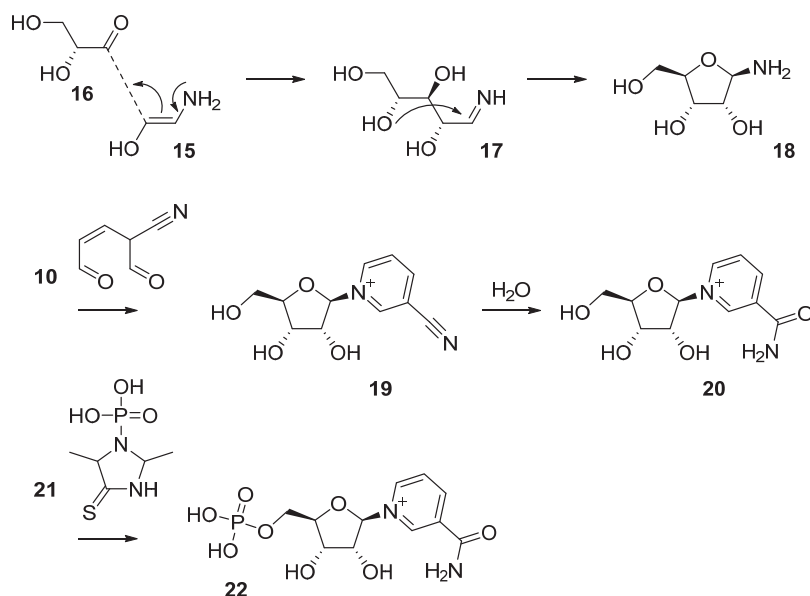


図4 Trapp らの提唱した NMN の前生物的生成過程

3. ヌクレオチドハンドルの役割

多くの補酵素はヌクレオチドとして存在する。この理由について考えられていることは、RNA ワールドの時代の分子進化において RNA に低分子が結合して触媒能力の多様化が起こった際、低分子として選ばれたのがアミノ酸と今日の補酵素の反応中心となるものであり、それぞれが RNA の一部を含む形で tRNA と補酵素になったというものである。その後、RNA がタンパク質に置き換わって酵素となった際、補酵素の RNA (ヌクレオチド) 部分は酵素タンパク質への結合に使われるようになった。多くの補酵素結合タンパク質が Rossmann fold や Rossmannoid fold と呼ばれるヌクレオチド結合ドメインを有していることはよく知られている^{12) 13)}。

NAD⁺を始め、FAD, SAM, CoA など多くの補酵素は AMP をその構造の中に有しており、上記の酵素タンパク質への結合に重要な役割を果たしている。ところが、NAD⁺ から AMP を取り去った NMN でも十分にヌクレオチドの構造であり、名称にあるように「ジヌクレオチド」となっているのは、冗長にも感じられる。NAD⁺ において、この一見余分に見える AMP の存在は何のためか、ということについて、最近になって興味深い知見が出てきた。

前生物的代謝においても NAD⁺ の役割の中心は酸化還元にあると考えられるので、NAD⁺ から NADH の還元が行われなければならない。そのような系としては

硫化鉄による還元¹⁴⁾や、 α -ケト酸による還元⁵⁾が考えられて来たが、原始の深海熱水噴出孔では金属イオンの還元によって金属が沈着していたと考えられるため、新たな還元系として Fe や Ni, Fe/Ni 合金のナノ粒子の存在下に 500 kPa の H₂ による還元を行ったところ、NAD⁺ は特異的に NADH に還元されたが、NMN の方は、図 5 に示すように、NMNH (23) の他、NMNH がさらに 2 電子還元されたもの (24) や 4 電子還元されたもの (25)、水和されたもの (26, 27) など、さまざまな副産物が生じた¹⁵⁾。なお、NADH は Fe³⁺ イオンの存在下に非酵素的にピルビン酸を乳酸にする¹⁶⁾が、NMNH も同様の反応を起こしたので、前生物的代謝における還元力を供給する能力には差はないと考えられる。もしも前生物的合成においても熱水鉱床等で同様のこと

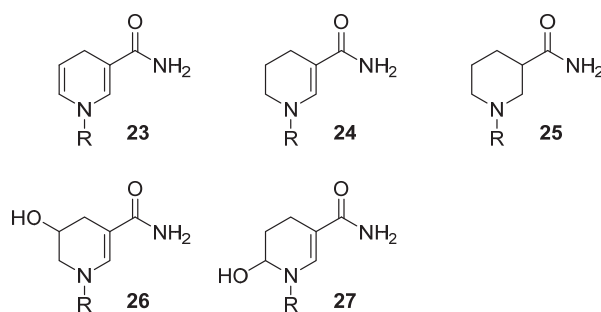


図5 NMN の還元反応による様々な生成物

26 および 27 は還元生成物ではなく、水和物である。R はリボース 5'-リン酸

が起きているとすれば、 NAD^+ のAMP部分はニコチンアミドが酸化還元補酵素に進化するに当たって、部位特異的な還元を可能にするための役割を有していたことになる。

4. おわりに—還元型ピリジンヌクレオチドの前生物的合成の可能性

今までの研究は、 NAD^+ がまず作られ、そうして何らかの還元系によってNADHが作られるというシナリオに基づくものであった。しかし、逆にNADHが先に作られる可能性はなかったであろうか。

Orgel, Benner, そして Trapp の提唱した機構では、いずれもピリジン環の炭素部分がプロピナールとシアノアセトアルデヒドの反応で作られているが、プロピナール(28)の代わりにプロペナール(アクロレイン; 28)が使われていたら、 NAD^+ ではなく、NADHが作られることになる。NADHの方が作られやすい環境であれば、NADHが先に蓄積し、それがアミノ酸合成などにおいて還元力の提供に使われて NAD^+ が生じたことになる。そして蓄積した NAD^+ からNADHを再生する機構として前節で紹介した還元系が後になって確立したと考えることができる。

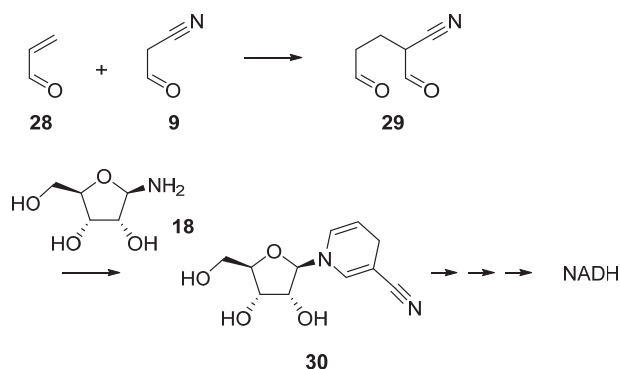


図6 予想されるプロペナールとシアノアセトアルデヒドからのNADHの合成

プロペナール(28)の前生物的合成は、たとえばホルムアルデヒドとアセトアルデヒドのアルドール縮合によって行われたと思われる¹⁷⁾。プロペナール自体は不安定で反応性が高く、蓄積することは難しいが、ホルムアルデヒドやアセトアルデヒドが低濃度であっても効率よく生成するため、プロペナールはグルタミン酸、ホモセリン、ホモシステイン、メチオニン、2,4-ジアミノ酪酸などの前生物的合成において重要な役割を果たしたと考えられている¹⁷⁾。したがって、プロペナー

ールとシアノアセチレンの反応によってNADHができたという可能性は十分にあるが、今のところそのような研究は見当たらない。今後の検証が俟たれる。

Key words: NAD, nucleotide, reduction, evolution, metabolism

Faculty of Nursing, Senri Kinran University

Hideyuki Hayashi

千里金蘭大学看護学部

林 秀行

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2025.6.11 受付)

文 献

- 1) Wächtershäuser G (2006) From volcanic origins of chemoautotrophic life to bacteria, archaea and eukarya. *Philos Trans R Soc London Ser B, Biol Sci* **361**, 1787–1788
- 2) Strecker A (1850) Ueber die künstliche bildung der milchsäure und einen neuen, dem glycocoll homologen körper; *Justus Liebigs Ann Chem* **75**, 27–45
- 3) Pulletikurti S, Yadav M, Springsteen G, Krishnamurthy R (2022) Prebiotic synthesis of α -amino acids and orotate from α -ketoacids potentiates transition to extant metabolic pathways. *Nat Chem* **14**, 1142–1150
- 4) Nogal N, Luis-Barrera J, Vela-Gallego S, Aguilar-Galindo F, de la Escosura A (2024) NADH-mediated primordial synthesis of amino acids. *Org Chem Front* **11**, 1924–1932
- 5) Basak S, Nader S, Mansy SS (2021) Protometabolic reduction of NAD^+ with α -keto acids. *JACS Au* **1**, 371–374
- 6) Dowler M J, Fuller WD, Orgel LE, Sanchez RA (1970) Prebiotic synthesis of propionaldehyde and nicotinamide. *Science* **169**, 1320–1321
- 7) Ricardo A, Carrigan MA, Olcott AN, Benner SA (2004) Borate minerals stabilize ribose. *Science* **303**, 196
- 8) Kim HJ, Benner SA (2018) A direct prebiotic synthesis of nicotinamide nucleotide. *Chem – A Eur J* **24**, 581–584
- 9) Bechtel M, Kurrle NJ, Trapp O (2024) A prebiotic pathway to nicotinamide adenine dinucleotide. *Chem – A Eur J* **30**, e202402055
- 10) Teichert JS, Kruse FM, Trapp O (2019) Direct prebiotic pathway to dna nucleosides. *Angew Chem Int Ed Engl* **58**, 9944–9947
- 11) Burton, A. S., Stern, J. C., Elsila, J. E., Glavin, D. P., and Dworkin, J. P. (2012) Understanding prebiotic chemistry through the analysis of extraterrestrial amino acids and nucleobases in

- meteorites. *Chem Soc Rev* **41**, 5459–5472
- 12) Hanukoglu I (2015) Proteopedia: Rossmann fold: a beta-alpha-beta fold at dinucleotide binding sites. *Biochem Mol Biol Educ* **43**, 206–209
- 13) Medvedev KE, Kinch LN, Schaeffer RD, Grishin N V. (2019) Functional analysis of Rossmann-like domains reveals convergent evolution of topology and reaction pathways. *PLOS Comput Biol* **15**, e1007569
- 14) Weber JM, Henderson BL, LaRowe DE, Goldman AD, Perl SM, Billings K, Barge LM (2021) Testing abiotic reduction of NAD⁺ directly mediated by iron/sulfur minerals. *Astrobiology* **22**, 25–34
- 15) Henriques Pereira DP, Xie X, Stewart SV, Subrati Z, Beyazay T, Paczia N, Belz J, Volz K, Erastova V, Tüysüz H, Preiner M (2025) Reduction of NAD and NMN on mineral surfaces with H₂ reveals a functional role for the AMP moiety in a prebiotic context. *Commun Chem* **8**, 318
- 16) Mayer RJ, Moran J (2024) Metal ions turn on a stereoselective nonenzymatic reduction of keto acids by the coenzyme NADH. *Chem* **10**, 2564–2576
- 17) Cleaves II HJ (2003) The prebiotic synthesis of acrolein. *Monatsh Chem* **134**, 585–5931