

かき食品の脳内トリプトファンならびに
リチウムに及ぼす作用とその関連性

横峯涼子・大塚英嗣・柴田幸雄・古武彌三・奥村重雄
(愛知医科大学 生化学教室*)

The Effect of Oyster's Extract on the Metabolism of Tryptophan
and the Content of Lithium in the Brain

Ryoko YOKOMINE, Hidetsugu OTSUKA, Yukio SHIBATA, Yazō KOTAKE
and Shigeo OKUMURA

Department of Biochemistry, Aichi Medical University

We measured the contents of minerals in liver, brain and serum of rats after the continuous administration of oyster's extract. Many minerals were the increasing trend after the chronic administration of oyster's extract, and the content of lithium in brain was about eight times higher than normal group. The contents of tryptophan, 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxy-indole acetic acid in brain were increased by tryptophan loading in the rats administrated lithium chronically. And, they were increased by tryptophan loading in the rats administrated oyster's extract chronically, too.

かき類は世界各地で古くから食用とされ、一方、中国や我国では健康食品として医用としても利用されている。かきを温時抽出し、抽出エキスを脱脂、濃縮、乾燥したかき肉エキスには、各種アミノ酸、ビタミン、無機物が多く含まれる事がすでに報告されている¹⁾。我々は、かき肉エキスを長期投与したラットの無機物の変化を検討し、大脳トリプトファン(Trp.)代謝、特にセロトニン(5-HT)代謝に与える影響をもあわせて検討した。

* 所在地：愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又 21(〒480-11)

実 験 方 法

1. 実験動物

ウィスター系雄性ラット6週令を用い、かき肉エキス1錠を蒸留水5mlに溶解、1日に1/2錠分ゾンデにて経口投与し、1ヶ月後、血清、肝臓、大脳を実験に供した。Li投与実験では、 Li_2CO_3 60mg/kg体重/日を1日2回に分けて腹腔内投与4日間続けた。尚、実験当日はいずれも投与しなかった。又、Trp. は、10mg/100g体重を腹腔内投与し1時間後、実験に供した。ラットは各群5匹で午前10:00~12:00の間に断頭処理した。

2. 試薬類

かき肉エキスは日本クリニック株式会社より提供されたものである。金属分析には原子吸光測定用試薬、その他すべて特級を用いた。

3. 測定方法

無機物測定は、濃硝酸:70%過塩素酸=5:1液で湿式分解し、Li, Na, K, Mg, Ca, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Cd, Snは原子吸光分析にて測定し²⁾、Seは湿式分解後、Watkinsonの蛍光法³⁾にて測定した。Trp.はホルムアルデヒドと反応させ生じたノルハルマンを蛍光測定するMadrasの方法⁴⁾、5-HTと5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)は、n-ブタノールで抽出後、0-フタルアルデヒドと反応させ蛍光測定するCurzon and Greenの方法⁵⁾を用いた。

結果ならびに考察

1. かき肉エキス投与後の無機質に関する実験

Table 1に示すように、いずれもかき肉エキス投与で、無機物はやや増加の傾向であるが、Seはほとんど増加しない。又、Liは含有量は微量だが、かき肉エキス投与による増加割合は非常に大きい。個々の変化の割合を図に示すと(蒸留水を1ヶ月間ゾンデで投与したコントロールラットの値を100%として)まずZnでは、血清と脳でやや増加を示す。Cuは脳で増加傾向を示し、他は変化はない。Feはいずれの部位でも変化はない。(図1) Li, Ni, Se, Mnについては、Liは、血清では増加傾向、脳では8倍に増加した。Niは血清、脳において増加している。Seは、どの臓器でも増加は認められず、Mnは肝臓での増加傾向を認めた(図2)。Caは肝臓、脳で増加し、Naは肝臓で増加傾向、Mgは脳で増加傾向、Kは肝臓で増加傾向を示した(図3)。一般に、血液中には入った金属イオンは、必ずしも各臓器に均等に配分されるわけではなく、脳血液関門、胎盤関門等、その侵入を阻止する機構も存在する。生

Table 1. Effect of oyster on content of mineral

	Serum		liver		Brain	
	Normal	Oyster	Normal	Oyster	Normal	Oyster
	(ppm)					
Iron	25.15 ± 7.99	23.16 ± 5.36	117.0	114.7 ± 16.8	43.1 ± 4.38	46.2 ± 1.73
Copper	1.48 ± 0.028	1.51 ± 0.245	3.44 ± 0.410	3.40 ± 0.348	2.615 ± 0.077	2.857 ± 0.096
Zinc	2.85 ± 0.05	3.57 ± 0.956	30.9 ± 7.77	33.07 ± 7.39	15.55 ± 0.07	16.66 ± 0.35
Lithium	0.0324 ± 0.0112	0.0442 ± 0.0256	n. d.	n. d.	0.0218 ± 0.0009	0.1846 ± 0.1343
Selenium	0.24 ± 0.05	0.1733 ± 0.0404	0.58 ± 0.0282	0.556 ± 0.0802	0.0442 ± 0.005	0.0303 ± 0.0051
Manganese	n. d.	n. d.	1.40 ± 0.05	1.766 ± 0.251	0.225 ± 0.050	0.231 ± 0.0127
	(g / g)					
Calcium	2.060 ± 0.084 $\times 10^{-4}$	2.127 ± 0.343 $\times 10^{-4}$	4.115 ± 0.049 $\times 10^{-5}$	5.547 ± 0.369 $\times 10^{-5}$	5.780 ± 0.042 $\times 10^{-5}$	7.070 ± 0.866 $\times 10^{-5}$
Magnesium	2.255 ± 0.077 $\times 10^{-5}$	1.987 ± 0.179 $\times 10^{-5}$	1.580 ± 0.254 $\times 10^{-4}$	1.637 ± 0.090 $\times 10^{-4}$	1.430 ± 0.042 $\times 10^{-4}$	1.677 ± 0.238 $\times 10^{-4}$
Sodium	3.020 ± 0.05 $\times 10^{-1}$	3.050 ± 0.350 $\times 10^{-1}$	1.065 ± 0.374 $\times 10^{-3}$	1.520 ± 0.085 $\times 10^{-3}$		
Potassium	4.00 ± 0.05 $\times 10^{-2}$	3.95 ± 0.07 $\times 10^{-2}$	6.57 ± 1.40 $\times 10^{-4}$	9.18 ± 2.404 $\times 10^{-4}$		

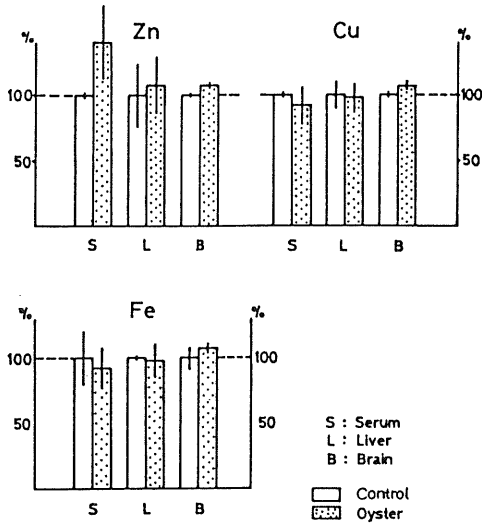


Fig. 1. Effect of oyster on content of mineral

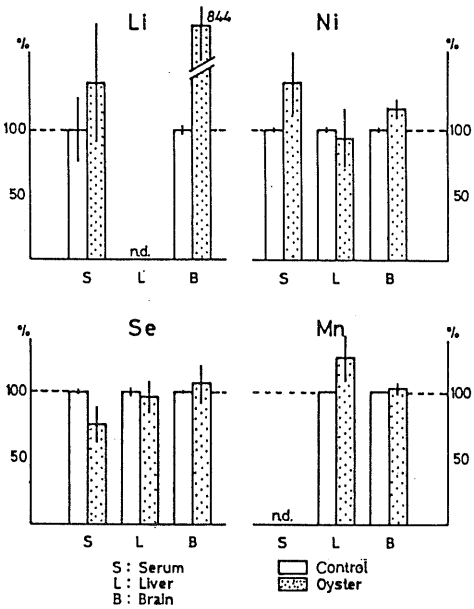


Fig. 2. Effect of oyster on content of mineral

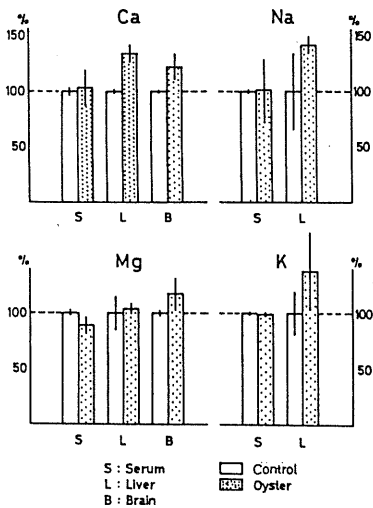


Fig. 3. Effect of oyster on content of mineral

体に含まれる Zn の約 20% は皮膚に存在するが、実験的に Zn を投与した時、肝臓、腎臓が主要蓄積部位として報告されている⁶⁾。Cu 含量の高い臓器は、肝臓、脳、腎臓で実験的 Cu 投与でも、これらの臓器での増加が報告されており⁶⁾、今回の実験では、脳で増加傾向を示している。Fe 含量の高い臓器は血液で、実験的 Fe 投与でも血液中での増加が報告されている⁶⁾が、今回は血清を検体としており、コントロール群との間に有意差は認められなかった。Li は、健康人血清中に Mn, Ni と同じ位含まれる微量元素で正常ラットでも血中 0.0324 ± 0.0112 ppm, 脳 0.0218 ± 0.0009 ppm しか含まれない。この Li は、精神科領域で治療に使われている微量元素だが、かき肉エキス投与で、脳での増加割合が大きい。従来

よりかきが栄養強壯剂的嗜好品として用いられていた事から今後の検討を要する問題である。Niは、人間での欠乏症は明らかでなく、Seはすべての組織に広く存在し、実験的Se投与では肝臓、腎臓、心臓等に蓄積し、脳での蓄積は少ないと報告されている⁶⁾が、かき肉エキスによる変化は認められなかった。Mnは、組織や体液中に平均して分布し、実験的Mn投与では、肝臓、腎臓、すい臓に蓄積すると報告されているが⁶⁾、かき肉エキス投与では肝臓での増加傾向を認めた。Caは生体に大量に含まれる無機質で、その作用は細胞内の受容体蛋白質カルモジュリンにより仲介されるが、Caカルモジュリンが5-HT代謝の律速段階であるトリプトファン-5-ヒドロキシラーゼを活性化するとの報告⁷⁾がある。かき肉エキス投与により、肝臓、脳で増加を示す。細胞外液の主な陽イオンであるNaは、肝臓で増加傾向、細胞内液の主な陽イオンであるKも又肝臓で増加傾向を示している。あらゆる細胞中に存在するMgは、脳で増加傾向が認められた。以上のようなかき肉エキス投与1カ月後の臓器内無機物の変化からLiの変化が、その割合において非常に大きい事が理解された。このLiは、Trp.代謝(5-HT代謝)に影響を与える無機質で、Trp.の脳内取り込みへの影響⁸⁾、脳内での5-HT代謝回転への影響⁸⁾、モノアミンオキシダーゼへの影響⁹⁾、5-HTレセプター数への影響¹⁰⁾等、論じられている。

2. かき肉エキスおよびLi投与後の大脳 Trp. 代謝物に関する実験

Trp.代謝は、図4に示すように、TCAサイクルにてCO₂まで完全分解される経路、NAD⁺を生成する経路、5-HTを生成する経路、トリプタミンを生成する経路等あるが、5-HT代謝への

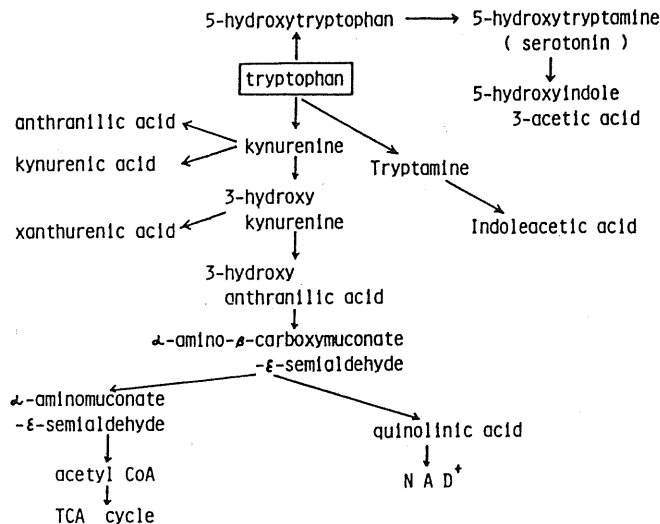


Fig. 4. Metabolism of Tryptophan

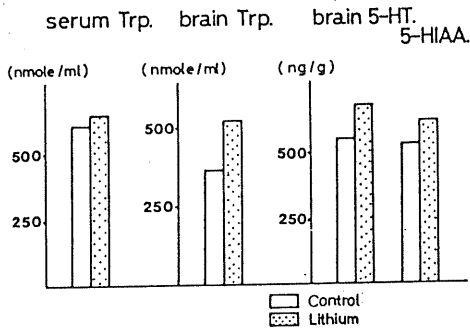


Fig. 5. Effect of Lithium on the contents of Trp. metabolites in brain after the i.p. injection of tryptophan (10mg / 100g BW)

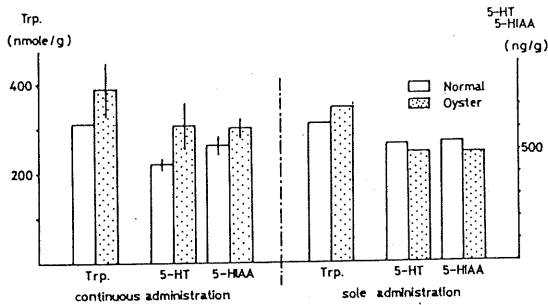


Fig. 6. Effect of oyster on brain Trp. 5-HT and 5-HIAA after the i.p. injection of tryptophan (10 mg/100g B.W.)

影響について検討する。Li₂CO₃ 4日間投与後, Trp. 10mg/100g体重を腹腔内投与し1時間後の代謝物をみると, 図の如くコントロール群とLi₂CO₃投与群で, 血中Trp.には差はないが, 大脳Trp. 5-HT, 5-HIAAはLi₂CO₃投与群で増加している(図5)。かき肉エキス継続投与後, Trp. 10mg/100g体重腹腔内投与した場合, 大脳Trp. 5-HT, 5-HIAAの増加が認められ, Trp. を投与する1時間前にかき肉エキスを50mg/100g体重経口投与した場合, 変化は認められなかった(図6)。Li投与1時間で血清Li値は著しく上昇し, 一方, 大脳Li値は血清に遅れて最大値を示し, 高値は24時間後まで続く事が報告されている¹¹⁾。今回のLi₂CO₃投与でも, 血清及び大脳Li値は著しい上昇を示す。かき肉エキスの影響は, 継続投与の場合のみ, 大脳Trp. 5-HT, 5-HIAAが増加する。この増加の原因を言明は出来ないが, Li投与後の結果と非常に

類似する事, 又, かき肉エキス継続投与後, 脳へのLiの蓄積率が高い事から, 脳内5-HT代謝へのLi関与のかき肉エキスの影響を推測する。

ま と め

- ① かき肉エキス継続投与により, 無機質の多くは増加傾向を示し, 特にLiは含有量は少ないが, 脳内で約8倍に増加した。
- ② Li₂CO₃継続投与ラットにTrp.を負荷すると, 大脳Trp. 5-HT, 5-HIAAの増加を示す。
- ③ かき肉エキス継続投与ラットにTrp.を負荷しても, 大脳Trp. 5-HT, 5-HIAAの増加を示す。

文 献

1. 久保道德, 松田秀秋, 田村崇子, 高津正雄 (1980) 基礎と臨床 14: 69
2. 長谷川敬彦, 保田和雄 (1974) 原子吸光分析 講談社
3. WATKINSON, J. H. (1966) *Anal. Chem.*, 38 : 92
4. MADRAS, B. K., E. L. COHEN, R. MESSING, et al. (1974) *Metabolism*, 23 : 1107
5. CURZON, G. and A. R. GREEN (1979) *Br. J. Pharmacol.*, 39 : 653
6. 不破敬一郎編著 (1982) 生体と重金属 講談社
7. YAMAUCHI, T., H. FUJISAWA (1979) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 90 : 28
8. CRUET, J. P., A. TAGLIAMONTE, P. TAGLIAMONTE and G. L. GESSA (1971) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 174 : 325
9. DAWOOD. J and W. WELCH (1979) *Experientia*, 35 : 991
10. 瀬川富朗 (1983) 神経精神薬理 5: 915
11. EBARA. T and D. F. SMITH (1979) *J. Psychiat. Res.* 15 : 183