

トリプトファン代謝とミネラル

(神経精神薬理の立場から)

柴田幸雄¹⁾・竹内章夫¹⁾・大塚英嗣¹⁾・坪内(横峯)凉子¹⁾・宇賀田みや子¹⁾
古武彌三²⁾・服部雅康³⁾・奥村重雄⁴⁾・木村 潔⁵⁾

(¹⁾愛知医科大学生化学教室,* ²⁾元神戸学院大学,**
³⁾近畿大学東洋医学研究所,*** ⁴⁾日本クリニック株
式会社中央研究所,**** ⁵⁾元和歌山県立医科大学*****)

Tryptophan Metabolism and Mineral (Neuropsychopharmacological Research)

Yukio SHIBATA,¹⁾ Fumio TAKEUCHI,¹⁾ Hidetsugu OHTSUKA,¹⁾
Ryoko TSUBOUCHI,¹⁾ Miyako UGATA,¹⁾ Yazo KOTAKE,²⁾
Masayasu HATTORI,³⁾ Shigeo OKUMURA⁴⁾ and Kiyoshi KIMURA⁵⁾
¹⁾*Department of Biochemistry, Aichi Medical University*

In 1984, it was observed that Li content in brain increased after administration of oyster to rats. And also tryptophan incorporation to brain was same between oyster administered group and Li₂CO₃ administered group.

Since Kimura reported that Zn content in the brain of Schizophrenic patients was decreased, we examined the effect of Zn ion on the Tryptophan Metabolism.

1) Some chelate agent especially EDTA inhibited the kynureninase activity and also higher concentrations of Zn ion inhibited the kynureninase activity in vitro.

*所在地：愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21(〒480-11)

**自宅：大阪市淀川区三国本町3-33-6(〒532)

***所在地：大阪府南河内郡狭山町大字西山380(〒589)

****所在地：京都市右京区太秦開日町10(〒616)

*****自宅：京都市左京区南禅寺下河原町28(〒606)

2) In excess Zn ion administered group, kynureninase activity decreased and xanthurenic acid production increased. Therefore, optimum Zn was needed in physiological role of tryptophan metabolism.

(It is important that Oyster contains much amount of Zn)

1984¹⁾年我々はかき食品投与のラットにおける臓器中各種ミネラルの変動とトリプトファン(Trp)代謝との関係を検討し、かき食品投与ラットの脳内リチウム量の増加を認めた。又、精神薬として使われている炭酸リチウム投与ラットとかき食品投与ラットをTrpの脳内取り込みの面から比較検討したところ、どちらも同様の取り込みがみられた。これらのことから精神科領域における食事療法としてのかき類の重要性を示唆した。今回は木村らが行った精神分裂病患者における臓器中亜鉛量の低下という事実に基づき、亜鉛を中心に検討し興味ある結果を得たのでここに報告する。

実験方法および結果

1) 各種キレート剤投与による Trp 代謝産物の排泄：150 g 前後の Whister 系雄性ラットを用い、100 mg Trp の投与と同時に各種キレート剤を与えると、図1のごとくアントラニル

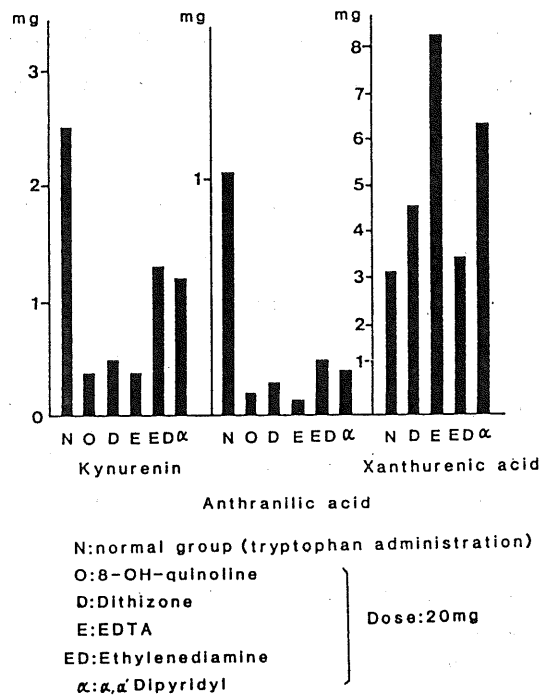


Fig. 1. Tryptophan metabolites after the administration of various chelate compounds

酸(AA)の排泄減少とキサンツレン酸(XA)の排泄増加を認めた。このことからキヌレニナーゼ(EC; 3, 7, 1, 3)の活性の阻害が考えられる。

2) ラット肝キヌレニナーゼ活性に対する金属イオンの影響：キヌレニナーゼ活性に対する亜鉛イオンおよび銅イオンの影響について検討した。その結果、亜鉛イオンおよび銅イオンは共に図2に示すごとく比較的濃度の高い状態においてのみ阻害作用を示した。更にキヌレニナーゼを純化し、²⁾ 基質をかえて行なうと、少し様子が異なるが表1のごとく酵素活性が阻害される。

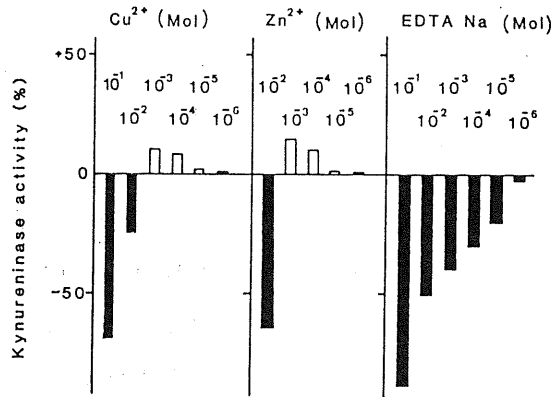


Fig. 2. Effect of Zn²⁺ or Cu²⁺ on kynureninase Activity

Table 1. Effect of metal ions on the activity of kynureninase

Metal ions	Substrate	
	Kynurenine	3-hydroxykynurenine
none	100 %	100 %
0.1 mM FeCl ₂	80	58
FeCl ₃	79	60
MgCl ₂	100	101
CuCl ₂	82	Inact*
HgCl ₂	0	Inact*
CaCl ₂	100	100
CoCl ₂	74	Inact*
MnCl ₂	87	62
ZnCl ₂	42	Inact*
20 mM KCl		103
NaCl		104
CsCl		98
NH ₄ Cl		101

* completely inactivated

3) 亜鉛イオン継続投与の影響：硫酸亜鉛 5 mgを 20 日間ラットに継続投与し³⁾ 各種酵素活性の変化をみると図 3 のごとくトリプトファンピロラーゼ (EC, 1, 13, 11, 11) 活性の増加, キヌレニナーゼ活性の低下がみられるが, キヌレニンアミノトランスフェラーゼ (EC, 2, 6, 17) の変化は認められず, XA の生成が考えられる。しかるに XA の排泄には顕著な変化は認められない。これはおそらく亜鉛イオンによるキレート生成のためと思われる。図 4 にも示されるごとく硫酸亜鉛と XA の同時投与は尿中への XA 排泄を減少させる。従って体内における XA 生成の増加が推測され, 図 3 に示したように糖新生系の酵素グルコース-6- フォスファターゼ (EC, 3, 1, 3, 9) の活性においても増加の傾向がみられる。

考 察

以上の結果から亜鉛イオンの重要性は言うまでもないが, 古武らの言うようにインスリンに含まれる亜鉛イオン XA との関係から考えても, 又, 精神分裂病患者の臓器中亜鉛量の低下の事実⁴⁾から考えても, 適当なる亜鉛イオンの量が生体の生理現象を営むのに必要なことは言うまでもない。糸川らは亜鉛イオンのヒトにおける一日必要量を 10 ~ 20 mg としている。又, かきは亜鉛を多く含む食品であることはきわめて重要なことと思われる。今後かき食品投与ラットにおける脳内リチウム量の増加の事実から考え, ウツ病に対する作用なども臨床的に検討しなければならず, これら金属イオン相互の関係も追求していかねばならない。

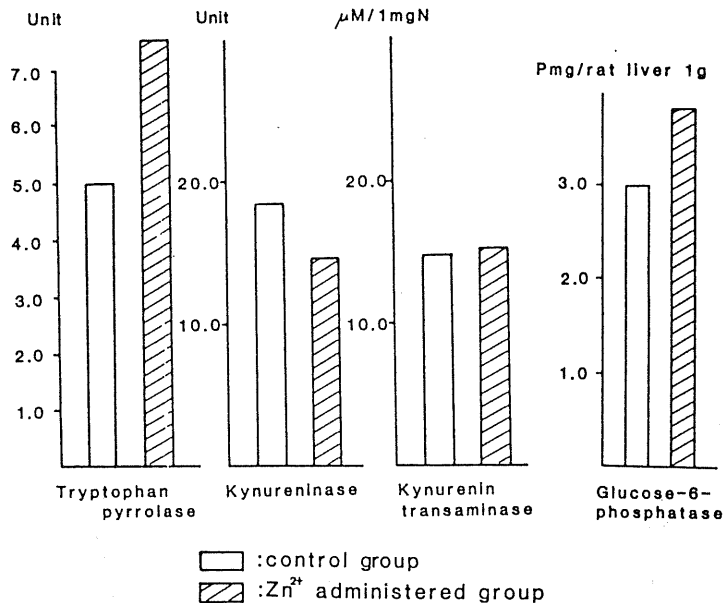


Fig. 3. Some enzyme activity in Zn²⁺ administered group

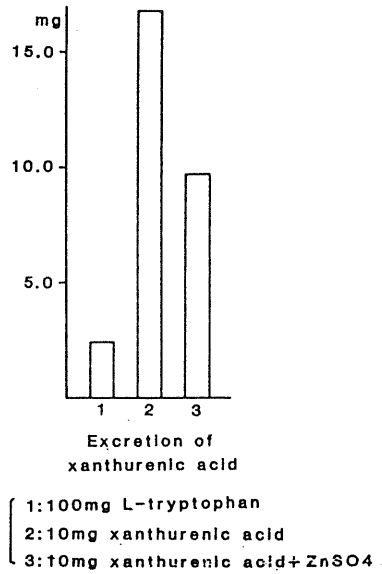


Fig. 4. Excretion of xanthurenic acid

結 果

1. 各種キレート剤投与、特に EDTA の投与は Trp 投与後 XA の排泄を増加させる。
2. 一定量以上の亜鉛添加は *in vitro* においてキヌレニナーゼ活性を阻害する。
3. 亜鉛イオンの継続投与によって XA の生成が増加してくる。

文 献

- 1) 横峯涼子, 大塚英嗣, 柴田幸雄, 古武彌三, 奥村重雄 (1984) 微量栄養素研究, 1:19.
- 2) 竹内章夫 (1980) 愛知医大誌, 8:105.
- 3) 柴田幸雄, 伊藤 啓, 辻 力, 深田隆三 (1964) 和歌山医学, 14:253.
- 4) KIMURA, K., J. KUMMA (1965) Proc. of Japan Academy 41:10.