

## かき抽出物とミネラル—特にリチウムを中心として

中塚正博<sup>1)</sup>・坪内涼子<sup>1)</sup>・竹内章夫<sup>1)</sup>・太田隆男<sup>1)</sup>・松浦正明<sup>1)</sup>・  
布施秀夫<sup>1)</sup>・柴田幸雄<sup>1)</sup>・松田芳和<sup>2)</sup>・沖中靖<sup>3)</sup>・  
仲佐輝子<sup>3)</sup>・柴田克己<sup>4)</sup>・古武彌三<sup>5)</sup>  
(<sup>1)</sup>愛知医科大学生化学教室\*, <sup>2)</sup>日本クリニック(株)・中央研究所\*\*, <sup>3)</sup>同志社女子大学\*\*\*,  
<sup>4)</sup>大阪国際女子大学\*\*\*\*, <sup>5)</sup>元神戸学院大学\*\*\*\*\*)

### Oyster Extract and Minerals

Masahiro NAKATSUKA<sup>1)</sup>, Ryoko TUBOUCHI<sup>1)</sup>, Fumio TAKEUCHI<sup>1)</sup>, Takao OHTA<sup>1)</sup>,  
Masaaki MATSUURA<sup>1)</sup>, Hideo FUSE<sup>1)</sup>, Yukio SHIBATA<sup>1)</sup>, Yoshikazu MATSUDA<sup>2)</sup>,  
Osamu OKINAKA<sup>3)</sup>, Teruko NAKASA<sup>3)</sup>, Katsumi SHIBATA<sup>4)</sup> and Yazo KOTAKE<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Biochemistry, Aichi Medical University, <sup>2)</sup>Japan Clinic Co. Ltd. Central Research Institute  
<sup>3)</sup>Doshisha Women's College, <sup>4)</sup>Osaka International University for Women, <sup>5)</sup>Formerly Kobe Gakuin University

There are many studies about TDM in LiCO<sub>3</sub>.

We also studied about the contents of minerals in Oyster Extract administered rats and found that the contents of Lithium(Li) and Nickel(Ni) in brain increased.

And also the brain serotonin(5-HT) metabolism was accelerated in LiCO<sub>3</sub> or oyster administered rats.

On the other hand, we have found that the serum zinc in Parkinson's disease patients increased compared with healthy samples in 1989 and 1991. (many authors have reported the dopamine contents decreased in Parkinson's disease patients.)

In this report, we have gotten the following results.

1. Zn<sup>2+</sup> inhibits the activity of aromatic amino acid decarboxylase(AADC).
2. 5-HT and dopamine content of brain decreases in continuous Zn<sup>2+</sup> administered rats.

---

\*所在地：愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21 (〒480-11)

\*\*所在地：京都市右京区太秦開日町10 (〒616)

\*\*\*所在地：京都市上京区今出川通寺町西入玄武町602 (〒602)

\*\*\*\*所在地：大阪府守口市藤田町6-21-57 (〒570)

\*\*\*\*\*所在地：大阪市淀川区三国本町3-33-6 (〒532)(自宅)

3. But when oyster(which contains much amount of  $Zn^{2+}$ ) administered to rats, 5-HT formation did not change or slightly increased.

炭酸リチウムの TDM については、多くの研究がなされている。我々は、かき抽出物投与ラットにおけるミネラル量の変化について検討を行い、リチウムおよびニッケルの脳中増加の傾向を認めた<sup>1)</sup>。

また、かきに多く含まれることが知られている亜鉛についても実験を行い、疾患との関連性を検討したところ、パーキンソン病患者において、血清  $Zn^{2+}$  値は健常者に比べ約11倍にも増加していることを認めた(1989年、ならびに1991年パーキンソン病国際会議)<sup>2,3)</sup>。しかし、V.B<sub>6</sub> 欠乏ラットでも、その値は増加しており、血中 V.B<sub>6</sub> 量に関しては、パーキンソン病患者においては変化せず、むしろ増加の傾向があった。そこで、DOPA を基質とする芳香族アミノ酸脱炭酸酵素、Trp 代謝産物であるセロトニン(5-HT) とリチウムおよびかき抽出物などの関連性について検討を行った。

## 実験方法

### 1. 実験動物

ウィスター系雄性ラット6周令を用い、かき抽出エキスパウダーを1日100mg/匹ゾンデにて経口投与し、リチウム投与実験では、炭酸リチウム60mg/kg/日腹腔内投与した。また、Trp は実験前日に100mg/匹ゾンデにて経口投与し、同時に代謝ケージを用い24時間尿を採取した。

### 2. Aromatic $\alpha$ -L-amino acid decarboxylase (AADC) の測定。

AADC の測定は Lovenberg et al.<sup>4)</sup> の方法に準じて行った。すなわち反応液 0.5ml 中にリン酸緩衝液 (pH7.0) 50  $\mu$ l, パルギリン塩酸塩 0.5  $\mu$ mol, PLP5nmol, ジチオスレイトール (DTT) 0.25  $\mu$ l 及び酵素を加えて、37°C で反応後100°C, 1分間加熱し反応を停止しその上清に含まれる生成アミン量から求めた。反応液中の基質濃度は L-DOPA,  $10^{-3}$ M とした。

### 3. ミネラルの測定法

無機物の測定は、濃硝酸：70%過塩素酸=5:1 液で湿式分解し、原子吸光分析にて測定した<sup>5)</sup>。

### 4. セロトニンの測定

セロトニンの測定は柴田克己ら<sup>6)</sup>の方法に従い、液体クロマトグラフィーにより測定した。

## 結果及び考察

パーキンソン病患者の血清亜鉛濃度は、健常者のそれと比べ、約11倍の値を示した。(Fig. 1) また、L-DOPA を基質として作用する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素に及ぼす各種ミネラルの影響を検討すると (in vitro),  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$  および  $Al^{3+}$  ではほとんど影響が見られなかったが、 $Zn^{2+}$  および  $Cu^{2+}$  では  $10^{-3}$ M で強く阻害され、 $Hg^{2+}$  では  $10^{-4}$ M においても、強く阻害された。(Table 1) (in vivo と in vitro での濃度の関連性については、さらに詳細に検討していきたい。) なお、最近  $Zn^{2+}$  継続投与ラットの実験では5-HT ならびにドーパミンの脳における濃度は、常に減少の傾向が見られる (外川, 今井ら)<sup>7)</sup>。

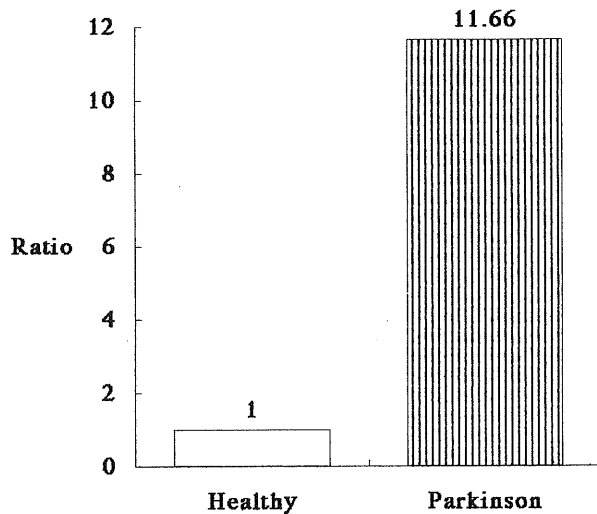


Fig. 1. Ratio of Zinc contents in serum of Parkinson's disease patients.

**Table 1.** Effect of cations on the activity of purified Aromatic Amino Acid Decarboxylase with L-DOPA as substrate.

Cation	Enzyme activity (munit)	
	Concentration (M)	
	$10^{-3}$	$10^{-4}$
K <sup>+</sup>	5.395	5.510
Na <sup>+</sup>	5.535	5.865
Zn <sup>2+</sup>	1.730	3.420
Mg <sup>2+</sup>	5.090	5.645
Ca <sup>2+</sup>	5.755	5.310
Mn <sup>2+</sup>	5.340	4.285
Fe <sup>2+</sup>	4.505	5.115
Cu <sup>2+</sup>	0.115	4.730
Hg <sup>2+</sup>	0.090	0.785
Fe <sup>3+</sup>	3.950	4.895
Al <sup>3+</sup>	5.755	5.480
None	5.850	

他方、炭酸リチウムが精神科領域において用いられており、神経伝達に関係するので、Liの継続投与のTrp代謝に及ぼす影響について検討した。

その結果、Trpを投与した後のラット尿中に排泄される5-HTについて、コントロール群、リチウム単独投与群およびリチウム+かき抽出物投与群を比較したところ、コントロール群に比べ、リチウム投与群は5-HTの排泄量が増加する傾向が見られたが、リチウムとかき抽出物の併用群においては、Zn<sup>2+</sup>の含量が多いにもかかわらず、リチウム単独投与群に比べ大きな変化は見られず、尿中5-HTの排泄量は、かき抽出物投与により変化しないか、むしろ増加の傾向を示した。(Fig. 2)

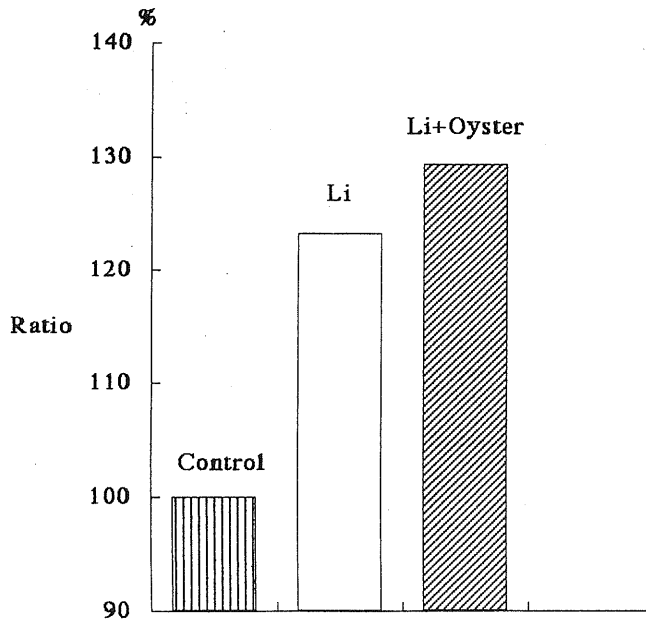


Fig. 2. Ratio of the excretion content of serotonin in urine of Lithium and oyster administered rats.

また坪内が報告したごとく、 $Zn^{2+}$  を多く含むかき抽出物を、ラットに経口投与すると、著しく脳中 Li 量の増加がみられるが、セロトニン生成においては、かき 1 回投与では変化が認められず、継続投与により増加する傾向がみられた<sup>1)</sup>。(Fig. 3, Fig. 4) 最近、坪内、布施らは、第二病理、野之垣らとともに V.B<sub>6</sub> 欠乏ラットについて実験し、神経伝達物質生成に関連を有する、プルキンイエ細胞の CaBP (カルシウム結合蛋白) の減少をみており、これらとの関連が考えられる (日本ビタミン学会 1992 年発表)。Li や  $Zn^{2+}$  の神経伝達に対する作用が重要と考えられるが、かき中の  $Zn^{2+}$  などの様な場合を考えてみると、体内における化学的、生化学的な他化合物との間の存在形態を調べてみなくてはならないと思っている。

TDM : Therapeutic Drug Monitoring

### 謝 辞

本研究の遂行にあたりご協力いただきました本学第四内科、阪南町玉井病院、熊取町永山病院、堺市阪堺病院に深謝いたします。

### 参考文献など

- 1) 坪内 (横峰) 凉子, 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) NAKATSUKA, M., F. TAKEUCHI, R. TSUBOUCHI, M. HANEDA, T. OHTA and Y. SHIBATA (1989): Alzheimer's and Parkinson's Diseases, Basic and Therapeutic Strategies, The Second International Conference,

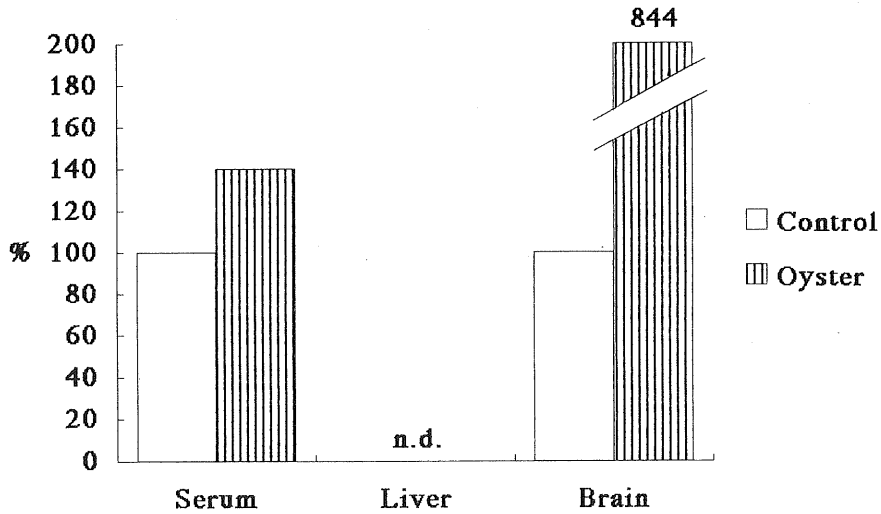


Fig. 3. Effect of oyster administration on the content of Lithium in serum, liver and brain.

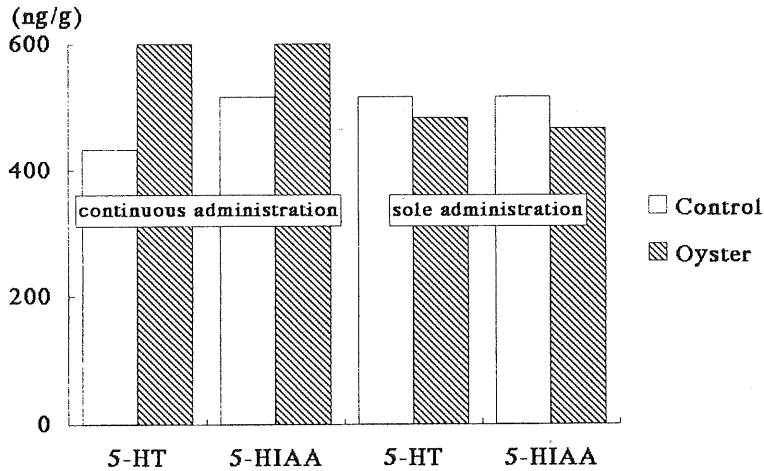


Fig. 4. Effect of oyster on brain 5-HT and 5-HIAA after the i.p. injection of tryptophan (10mg/100g B.W.)

November 6-10, Kyoto, Japan.

- 3) SHIBATA, Y., M. NAKATSUKA, T. OHTA, T. TANAKA, S. HIRONO, T. NOGUCHI, A. MITSUYA, K. SATO, M. HANEDA, O. OKINAKA and T. NAKASA (1991) 10th International Symposium on Parkinson's Disease. October 27-30, Tokyo, Japan.
- 4) SHIBATA, K., and M. ONODERA (1988) Simultaneous microdetermination of serotonin and 5-hydroxy-indole-3-acetic acid with 5-hydroxy-N $\omega$ -methyl tryptamine, as an internal standard, in biological materials by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. Journal of Chromatography. 430 : 381-387

- 5) LOVENBERG, W., and H., WEISSBACH (1962) Aromatic L-amino acid decarboxylase. J. Biol. Chem., 237 : 89-93.
- 6) 長谷川敬彦, 保田和雄 (1974) 原子吸光分析 講談社
- 7) 未発表