ニワトリの尿酸生成の機構と調節

唐 澤 豊*

日本獣医畜産大学, 武蔵野市 180

Regulatory Mechanism of Uric Acid Synthesis in the Chicken

Yutaka KARASAWA

Department of Animal Science, Nippon Veterinary and
Zootechnical College, Musashino-shi 180

哺乳動物のおもな排泄窒素化合物が尿素であるのに対し, ニワトリの排泄窒素化合物は尿酸が全排泄窒素化合物の 60%以上を占め, 尿素窒素はわずか数%にすぎない¹⁻⁶⁾。これはニワトリの蛋白質代謝の最終産物が尿酸であることを示し, ヒトなどの哺乳動物の窒素代謝と比べ特異な一面である。

ニワトリにおいて, 尿素回路に關与する酵素の低活性または欠損のため^{7,8)} arginine が栄養上必須なアミノ酸であること⁹⁾, proline¹⁰⁻¹³⁾, glycine^{13,14)}が効率的な早い成長のためには必要なこと, アンモニア中毒の軽減における glycine の役割¹⁵⁾, あるいは glutaminase 活性の飼料蛋白質レベルの変動に対する応答が哺乳動物と異なる^{16,17)}など, 尿酸排泄型動物の多くの特徴が知られている。

このような比較生化学的視点からのニワトリにおける窒素代謝の見直しは, 畜産学上有用な基礎的知見をもたらすものと思われる。本総説ではその一助として, 今までに得られた知見をもとにニワトリの尿酸生成機構とその調節について概観することにした。

尿酸の生成

1850 年以前からニワトリのおもな排泄窒素化合物は尿酸であろうと推定されていたが, 尿酸の正しい分子式は 1875 年に初めて MEDICUS¹⁸⁾ によって示された(表 1)。その後, 一時期には尿素が尿酸の中間産物と考えられていたが, この研究への KREBS らによる組織スライス法の適用によって glutamine が hypoxanthine 合成の窒素 carrier であることが示唆され^{19,20)}, それ以後の同

Table 1. Sources of carbon and nitrogen in uric acid.

Uric acid	Position	Source	Reference
Nitrogen 1	Aspartic acid	21)
	Nitrogen 3 and 9	Glutamine amide N	21, 22)
	Nitrogen 7	Glycine	23
	Carbon 2 and 8	Formate, Serine carbon or Glycine carbon	24-25) 27) 24)
	Carbon 4	Glycine carboxyl group	23)
	Carbon 5	Glycine methyl carbon	24)
	Carbon 6	Respiratory CO ₂	24)

* 現所属 信州大学農学部畜産学科家畜飼料学教室, 伊那市 396

位元素を利用した研究によって尿酸 purine 核の各原子の前駆物質が表1に要約したように明らかになった。

一般に尿酸の前駆物質としての purine の供給は、理論的に3つのルートによって行われ得る。すなわち、その1つは飼料中に存在する核蛋白質であり、第2には体内で分解した核蛋白質、そして *de novo* の合成および salvage pathway などを経て生体内で新に合成されるものがおもな供給源としてあげられる。ニワトリの尿酸生成は、哺乳動物における尿素生成に相当する機能、すなわち、窒素代謝の結果生じる老廃窒素化合物の処理と考えられるので、ここでは主として purine の *de novo* 合成とそれからの尿酸生成を扱うこととし、その他の点については他の総説を参照されたい^{28,29)}。

図1に示したように、glucose-6-phosphate と fructose-6-phosphate から供給された ribose-5-phosphate (ribose-5-P) と、ATP から 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PP-ribose-P) synthetase (EC 2. 7. 6. 1) の作用によって PP-ribose-P が生成される³⁰⁾。ついで purine 合成の最初の特異的な不可逆反応である 5-phosphoribosyl-1-amine (PRA) の生成が PP-ribose-P amidotransferase (EC 2. 4. 2. 14) の作用により行われる^{30,31)}。

この他に PRA は以下の反応によっても生成されることが近年 Reem によって提唱された³²⁻³⁵⁾。

②、③の反応にはそれぞれ PP-ribose-P aminotransferase, ribose-5-P aminotransferase が関与するが、鳥類では②系の存在が証明されていない。PRA はそれから glycine と反応して 5'-phosphoribosyl-glycinamide (PRG) を生じ、さらに 5'-phosphoribosyl-N-formylglycinamide (PRFG), 5'-phosphoribosyl-N-formylglycinamidine (PRFGN) の生成後、数段階を経て最初の purine 体である inosine-5'-monophosphate (IMP) が生成される。PRG から IMP の生成までの8段階を purine の *de novo* 合成と呼んでいる。その後 IMP から inosine が生じ、さらに purine nucleoside phosphorylase (PNP) (EC 2. 4. 2. 1) の働きによって hypoxanthine を生ずる。そして xanthine dehydrogenase (XDH) (EC 1. 2. 1. 37) により hypoxanthine $\rightarrow$ xanthine $\rightarrow$ uric acid の反応から尿酸を生成する。

尿酸生成の部位

尿酸の生成にとって肝臓が重要な臓器であることは、すでに1886年にニワトリの hepatectomy をすると尿酸生成が著しく低下する³⁶⁾ことから明らかであった。同じ鳥類でも、ニワトリは尿酸の生成に関与する全酵素を肝臓が持っているのに対し、ハトでは hypoxanthine $\rightarrow$ xanthine $\rightarrow$ 尿酸に関与する XDH が肝臓には存在せず腎臓に存在する。またニワトリでこの酵素の活性は、肝臓が最も高く^{37,38)}、ついで腎、脾、腸で同程度に高い³⁸⁾ことから尿酸生成のおもな部位は肝臓と考えられるが、Chou³⁹⁾は肝と腎は尿酸生成において同程度の役割を果たすと主張している。しかしながら、腎臓には XDH を除く他の酵素の活性が証明されていないので、現段階では肝臓が尿酸生成のおもな部位といえる。

尿酸生成の最終段階に関与する XDH がこのように広く腸管にまで分布しているのは、尿酸生成の臓器分担性の存在を示唆するものとして興味深い。

尿酸生成の調節

1. *in vitro* 研究

1) PRA の生成と nucleotides

尿酸生成の第1歩は PRA の合成であり、この反応はその後の *de novo* 生成の律速段階として尿酸生成の調節上重要な意義を持っている。この PRA の合成は、従来知られている PP-ribose-P amidotransferase の他に、近年知られた PP-ribose-P aminotransferase あるいは ribose-5-P aminotransferase の作用により行われる。

HARTMAN⁴⁰⁾は PP-ribose-P amidotransferase をニワトリの肝臓から精製し、その分子量は198,000~210,000、色は茶色で鉄を含み、*p*-hydroxymercuribenzoate, iodoacetate, formamidine disulfide のような反応物によって阻害されることを示した。ところが最近、ヒトの PP-ribose-P amidotransferase には monomer で分子量133,000の活性型と、dimer で分子量270,000の不活性型が存在し、活性型は AMP や GMP によって不活性型に転換され得ることが報告された⁴¹⁾。ハト肝からの PP-ribose-P amidotransferase も、AMP, ATP, GMP, GDP, IMP によって PP-ribose-P に関しては拮抗的に、また glutamine に関しては拮抗的にも非拮抗的にも阻害され⁴²⁾、ニワトリ肝からの ribose-5-P aminotransferase も adenine, guanine, AMP, GMP, ATP によって阻害される⁴²⁾。したがって、AMP, GMP などの nucleotide の細胞内蓄積は PRA の生成に対し抑制的に働くと考えられる。

Fig. 1. The biosynthetic pathway for uric acid.

PP-ribose-P: 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate; PRA: 5'-phosphoribosyl-1-amine; PRG: 5'-phosphoribosyl-glycinamide; PRFG: 5'-phosphoribosyl-N-formylglycinamide; PRFGN: 5'-phosphoribosyl-N-formylglycinamidine; I: 5'-phosphoribosyl-5-aminoimidazole; II: 5'-phosphoribosyl-4-carboxy-5-aminoimidazole; III: 5'-phosphoribosyl-4-(N-succinocarboxamide)-5-aminoimidazole; IV: 5'-phosphoribosyl-4-carboxamide-5-aminoimidazole; V: 5'-phosphoribosyl-4-carboxamide-5-formamidoimidazole.

Enzyme: ① PP-ribose-P amidotransferase, ② PRG synthetase, ③ PRG formyltransferase, ④ PRFGN synthetase, ⑤ phosphoribosylaminoimidazole synthetase, ⑥ phosphoribosylaminoimidazole carboxylase, ⑦ phosphoribosylaminoimidazole succinocarboxamide synthetase, ⑧ adenylosuccinate lyase, ⑨ phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide formyltransferase, ⑩ IMP cyclohydrolase, ⑪ 5'-nucleotidase, ⑫ purine nucleoside phosphorylase, ⑬ xanthine dehydrogenase.

2) PRA 生成と PP-ribose-P

ヒトおよびラットの組織における PP-ribose-P の availability の低下は purine 生成の減少となり⁴³⁻⁴⁶⁾, PP-ribose-P 消費が減少するため組織に PP-ribose-P が蓄積する hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) 欠乏患者や, PP-ribose-P を過剰生成する患者では purine の過剰生成がおこる⁴⁷⁻⁵¹⁾。ハト肝の PP-ribose-P amidotransferase には4つの state があり, その1つは鉄キレート剤に感受性のある不活性型で, PP-ribose-P と Mg^{++} によって state 2 の活性型に変化する⁵²⁾。またヒトの PP-ribose-P amidotransferase も PP-ribose-P によって活性化されることから⁴¹⁾, 現在 PP-ribose-P の細胞内濃度の増減が PRA 生成の増減となると考えられている。しかしながら最近の研究によれば, ヒトのリンパ芽球では PP-ribose-P の細胞内濃度の上昇は PRA 生成の増加とならない^{53,54)}。繊維芽細胞では PP-ribose-P の細胞内濃度の増加は逆に PRA 生成の低下を伴う⁵⁵⁾。この PRA 生成の低下は, 同時にみられた purine nucleotide の増加に起因するフィードバック阻害の結果と考えられた⁵⁵⁾。これについては異論もあり⁵⁶⁾今後の研究に待たなければならない。

PP-ribose-P の供給に関与するヒトの PP-ribose-P synthetase は AMP, ADP, GMP, GTP, IDP, ITP などによって阻害される。したがって AMP, GMP などの nucleotide は前に述べたように PRA の生成を直接阻害するだけでなく, PP-ribose-P の生成を阻害することによって間接的にも PRA 生成を抑制している可能性がある。一方 adrenocorticotrophic hormone (ACTH) は, glucose-6-phosphate dehydrogenase の活性を高めることによって PP-ribose-P の生成を増加させ, その結果として phosphoribosyl glycinamide の生成が活発になることがウシの副腎で示唆された⁵⁸⁾。また cyclic AMP も同様の効果を有するようである⁵⁹⁾。

3) PRA 生成と glutamine

Rowe *et al.*⁵²⁾によれば, ハト肝の PP-ribose-P amidotransferase には4つの state があり, そのうち活性型の state 2 と state 3 は glutamine の増加に対し PRA 生成の反応速度を高めるために協調して働く。

4) PRA の3生成系とそれらの相対的重要性

前述したように, PRA の生成のためには従来知られていた PP-ribose-P amidotransferase と REEM³²⁻³⁵⁾によって提唱された PP-ribose-P aminotransferase および ribose-5-P aminotransferase の関与する3系が存在すると考えられている。しかしながら PRA は単一の酵素によって合成され得るとする報告や⁴⁰⁾、非酵素的に ribose-5-

P と ammonia から合成され得るとする報告があることから^{59,60)}, ribose-5-P aminotransferase の関与する系の存在は広く一般に認められていない。ribose-5-P aminotransferase の活性を持つが PP-ribose-P aminotransferase と PP-ribose-P amidotransferase の酵素活性を欠く突然変異体細胞を用いた HOLMES *et al.*⁶¹⁾の研究は, 細胞内の PRA 合成において ribose-5-P aminotransferase 系は重要でなく, PP-ribose-P amidotransferase 系と PP-ribose-P aminotransferase 両系が重要であることを示した。最近の研究はヒトの胎盤からの PP-ribose-aminotransferase は PP-ribose-P amidotransferase より多くの PRA を合成し得ることを示唆した⁶²⁾。ニワトリについては先に述べたように PP-ribose-P aminotransferase 系を除く2系が知られているが, 今後この3系の存在の有無と PRA の生成における各系の役割についての研究が望まれる。

PRA 合成に関与する酵素活性の測定は, 反応の生成産物である PRA が不安定な化合物であるため直接 PRA の測定によって行うことができず, 次の反応まで行わせてその生成物である PRG を測定したり, glutamate や PPi の出現あるいは PP-ribose-P の消失を測定することによって行われている。PRG の測定による方法はその反応系が複雑なため日常的に行うには適さないし, glutamate を測定する方法は glutamine を基質としない PP-ribose-P aminotransferase や ribose-5-P aminotransferase 活性を測定することができない。また PPi あるいは PP-ribose-P の測定による方法も精度の点において劣るため, これらの方法は PP-ribose-P aminotransferase や ribose-5-P aminotransferase の活性を測定するためには適さない。KING and HOLMES⁶²⁾は cysteine と PRA の ribose-5-P moiety が安定な化合物を作ることに注目し, これを利用した方法を報告した。この方法は精度も高く, PP-ribose-P aminotransferase の測定が可能ではあるが, 反応系に ribose-5-P を含むため ribose-5-P aminotransferase の測定はできない。PRA 生成系の調節に関する今後の酵素化学的な研究の進展のためには, 新しい酵素活性の測定法の導入が必要となろう。

5) purine 生成の調節

ÖRSTRÖM *et al.*^{26,27)}はハト肝スライスを使って, ammonia も glutamine も hypoxanthine の合成を高め, ammonia のその効果は glutamine の生成を経由するものであるとした。またハト肝のエタノール沈澱酵素で glutamine, aspartic acid は著しく inosine の合成を高める。これに対しニワトリの肝還流実験によると,

inosine, xanthine, IMP, 4-amino-5-imidazolecarboxamide-ribotide の還流液への添加は尿酸生成を著しく高めたが, NH_4Cl , glutamine あるいは glycine の添加によっては尿酸生成は増加しなかった⁶³⁾. 肝還流液への PP-ribose-P の添加も尿酸生成を高めることができる⁶³⁾.

2. *in vivo* 研究

1) 蛋白質の摂取量と尿酸生成

ニワトリの尿酸生成はその生理的意義から蛋白質の摂取量が増加するにつれて活発になることが期待される. 事実ニワトリにおいて, 飼料の蛋白質含量が増加するにつれて尿酸排泄量⁶⁴⁻⁷⁰⁾, 血漿尿酸レベル^{16, 67, 70-75)}, そして肝および腎の尿酸濃度は増加し^{71, 72)}, 尿酸生成に関与する PP-ribose-P amidotransferase¹⁶⁾, 5'-nucleotidase (EC 3. 1. 3. 5)⁷⁵⁾, xanthine dehydrogenase^{16, 17, 75-78)} および purine nucleoside phosphorylase^{75, 79)} の酵素活性も高くなることが知られている. したがってニワトリが高蛋白質飼料を摂取する条件では, 生体内にアミノ酸を主とする多量の窒素化合物が取り込まれ, その結果尿酸生成の誘導と高水準の尿酸生成の維持がなされるものと考えられる.

2) glutamine と尿酸生成

尿酸の purine 核を構成する 4 窒素原子のうち, glutamine の amide 窒素は 2 原子を供給し^{18, 19)}, glutamine の合成に関与する glutamine synthetase (EC 6. 3. 1. 2) の活性は飼料の蛋白質含量が高くなるにつれて直線的に増加することが知られている^{16, 71, 80)}. glutamine は特に尿酸生成の第 1 段階である PRA 生成の基質でもあることから^{30, 31)}, ニワトリの尿酸生成は組織内の glutamine によって誘導される可能性が考えられた. 著者らは glutamine をニワトリの静脈に連続投与して尿酸生成におよぼす影響を調べた結果, 尿酸生成は低蛋白質飼料を摂取したニワトリでは有意な増加を示さなかったが, 高蛋白質飼料を摂取したニワトリでは顕著な増加を示した⁸⁷⁾. 高蛋白質飼料を摂取しているニワトリでは低蛋白質飼料を摂取したニワトリより尿酸生成が盛んであるから, glutamine は低い尿酸の合成能を持ったニワトリでは尿酸生成を高めることはできないが, 高い尿酸合成能を持ったニワトリではさらにある限界まで尿酸生成を高めることはできると考えられる. また glutamine は尿酸の purine 核の窒素供給体であるから, 尿酸生成の水準の維持においても重要な役割を果たしていると考えられる. 高蛋白質飼料を摂取したニワトリにおける DL-methionine DL-sulfoximine による glutamine 生成の抑制は, 尿酸生成の顕著な低下となり⁸¹⁻⁸³⁾, この低下した尿酸生成が glutamine の連続投与によって速やかに

回復する⁸²⁾ことは上述の考えを裏付けるものである.

3) アンモニアと尿酸生成

高蛋白質飼料の給与によって尿酸生成が増加する時, ニワトリの肝, 腎, 血中 ammonia レベル^{71, 72)}および排泄 ammonia 量^{64, 71)}とウズラの肝 glutamate dehydrogenase, alanine transaminase, aspartate transaminase などの ammonia の発生に関与する酵素活性⁸⁴⁾は増加する. ニワトリの血漿尿酸レベルと尿酸排泄量は ammonia の静脈内投与によって増加し^{74, 85-87)}, ammonia を低倍率でニワトリに連続注入した時でも, 尿酸生成は glutamine の注入に比べ著しく増加した⁸⁷⁾. しかも ammonia は glutamine と異なり, 低蛋白質飼料を摂取したニワトリにおいても尿酸生成を高めることができた⁸⁸⁾. したがって, もともと尿酸生成が盛んなニワトリではもちろんのこと, 尿酸生成の活動が低調なニワトリにおいても ammonia は尿酸生成を高め得る. 一方, ニワトリの門脈血中の ammonia 濃度は, 高, 低いいずれの蛋白質を摂取した時でも他の血管血液中の ammonia 濃度より高く⁸⁹⁾, マウスでこの差は無菌動物より通常動物で顕著であることが知られている⁹⁰⁾. また ammonia の門脈内投与は, 高低いずれの蛋白質飼料を摂取したニワトリでも尿酸生成を著しく高めた⁸⁸⁾. ニワトリにおいて, 門脈血液の ammonia 濃度の増加が低調な尿酸生成の高揚と高水準の尿酸生成の維持のため重要な役割を果たしているものと思われる.

鳥類の外因性 ammonia のおもな代謝ルートは glutamine の合成といわれ^{27, 81)}, また ammonia の門脈内投与は血漿^{87, 88, 92)}および肝 glutamine⁸⁸⁾レベルの増加となることから, ammonia による尿酸生成の増加は glutamine 生成を経る間接的な結果と考えることができる. しかしながら, ammonia の方が glutamine よりも尿酸生成に対する効果が大きいことから⁸⁷⁾, LAGERKVIST⁹³⁾が指摘したような ammonia の直接的な効果についても検討する必要がある. DL-methionine DL-sulfoximine はニワトリの各組織の glutamine synthetase を完全に阻害するため⁸¹⁾, これでニワトリを処理してから ammonia を静脈内に注入して尿酸生成を調べた結果, ammonia は glutamine の生成が相当抑制された条件下でもニワトリの尿酸生成を高めることができた⁸²⁾. したがって, ammonia は glutamine の生成を介する系ばかりでなく, 他の系, おそらくは直接的にニワトリの尿酸生成を高めることができると考えられる. 尿酸生成の律速段階である PRA の生成のために, glutamine のかわりに ammonia を利用する酵素がニワトリの肝臓に存在することは⁸²⁾ ammonia による尿酸生成の直接的な誘導を裏

付けるものである。尿酸生成の誘導において ammonia が glutamine より効果的であるのは、glutamine の細胞膜透過性が ammonia のそれより低い³⁸⁾ことも原因となるであろう。

4) 他の窒素化合物ならびに糖類と尿酸生成

glutamine, ammonia の他に inosine と asparagine はニワトリの尿酸生成をかなり顕著に高めるが, glutamate, lysine, threonine および尿酸生成の基質である glycine は評価できるような効果を示さない⁸⁶⁾。in vitro の研究でニワトリの尿酸生成は PP-ribose-P によって増加することが示されているが⁶³⁾, ribose-5-P あるいは ribose の静脈内投与によっても尿酸生成を高めることができる⁹⁴⁾。

5) 酵素活性の調節

ニワトリの肝と脾における xanthine dehydrogenase (XDH) 活性は、孵化と同時に急激に上昇することが知られている^{38,95)}。この XDH 活性の上昇は孵化後に与える穀物飼料の給与に起因し^{38,96)}, 反対に linoleate, linolenate のような不飽和脂肪酸の給与によって抑制される⁹⁷⁻⁹⁹⁾。孵化後のこのような肝と脾の XDH 活性の上昇は、酵素合成の増加に起因することが明らかになった¹⁰⁰⁾。絶食はニワトリの肝 XDH 活性を高めるが¹⁰¹⁾, 脾 XDH 活性を低下させる³⁸⁾。肝 XDH 活性の上昇は器官の大きさの縮小によるものであり、脾 XDH 活性の低下は酵素合成の減少によるものである¹⁰²⁾。飼料の adenine と inosine は肝 XDH 活性を高めるが, xanthine, hypoxanthine, guanine, guanosine, xanthosine および adenosine は肝 XDH 活性に影響しないといわれている^{38,101)}。しかしながら, Woodward *et al.*¹⁰³⁾も adenine が肝 XDH 活性を高めること、またこの時の酵素活性の上昇に先だって肝中の xanthine と hypoxanthine の濃度が増加することから、XDH 活性の増加は基質誘導によるものであるとしている¹⁰³⁾。肝 XDH 活性の調節にはこの基質誘導の他に生成物抑制 (endproduct repression) が関与し、脾 XDH はこれと異なる調節を受けている⁹⁹⁾。

肝 purine nucleoside phosphorylase (PNP) は高蛋白質飼料によっても^{75,79,104)}絶食によっても⁷⁹⁾上昇するが、不飽和脂肪酸によっては抑制される⁷⁹⁾。これに対し、脾 PNP はこれらのいずれによっても影響を受けない⁷⁹⁾。

最近、Fisher 一派^{104,105)}は、高蛋白質飼料のかわりに等窒素量のアミノ酸混合物あるいは単一のアミノ酸を含む飼料をニワトリに給与した場合にも、肝の XDH, PNP の活性が上昇することを観察した。そして彼らは飼料のアミノ酸の α -amino N が酵素の分解に影響することなく酵素の合成を高め、それによって XDH, PNP

等の尿酸生成に関与する酵素活性が上昇することを示唆した^{104,105)}。

肝 XDH は melatonin¹⁰⁶⁾や hydrocortisone¹⁰⁷⁾の経口投与によって著しく活性を増すが、肝 PNP は hydrocortisone の影響を受けない。しかしながら、肝 XDH は cortisone の筋肉内注射によって影響を受けないとい報告もある¹⁰¹⁾。

以上述べたように、ニワトリの尿酸生成の調節についての研究は少なくかつ断片的であり、調節機構の全体像を統合的に捕えるまでには至っていない。

in vitro の研究は律速段階といわれる PRA の生成に集中してあまりに部分的であり、はたして PRA 生成の変動が尿酸生成の変動に同調するものであるかどうかは、in vitro 実験で尿酸生成の調節を今後研究する場合常に念頭に置かなければならない課題である。これとともに、哺乳動物の細胞を使って明らかにされた PRA 生成のための 3 生成系がニワトリでも存在するかどうか、そして、存在するならばその 3 生成系の尿酸生成の調節における役割が何であるかを明らかにすることは、アミノ酸代謝と尿酸生成を結ぶ中間産物としての ammonia と glutamine の意義と役割を理解するうえで重要な問題である。

Fisher 一派¹⁰⁵⁾は、XDH の合成増加に起因する活性の増加に数日を要することを示したが、著者ら^{86,87)}は ammonia や glutamine による尿酸生成の有意な上昇は 1 時間以内に達成されることを示している。このことから、ニワトリは生体内に取り込む窒素の増加に対し、初期の段階では酵素量の変動を伴うことなくホメオスタシスの維持の為に尿酸生成を増加させ、多量の窒素の取り込みがさらに続くような条件では酵素量を増加させて、尿酸生成の合成能を増大させるものであると推察できる。したがって尿酸生成の適応的増加機構の解析は、一義的でなく適応期間の各相について行う必要がある。

ヒトやラットの組織では purine 生成の調節における PP-ribose-P の重要性が示されているが、ニワトリの尿酸生成の調節における PP-ribose-P の役割についての研究はきわめて少ない。PP-ribose-P は糖代謝、脂肪酸の生成また purine salvage pathway ともきわめて緊密な関係を持っているから、糖あるいは脂質代謝と尿酸生成の関連、さらに Barnes and Schoenheimer¹⁰⁸⁾によって提起された古典的命題、尿酸生成の原料としての purine と核酸の塩基としての purine が共通の系によって合成されるのかどうかを明らかにするためにも、尿酸生成の調節における PP-ribose-P の役割の解明が望まれる。

文 献

- 1) BALDWIN, E., *An Introduction to Comparative Biochemistry*. 54-74. Cambridge Univ. Press. Cambridge. 1949.
- 2) COULSON, E. J. and J. S. HUGHS, *Poultry Sci.*, **10**: 53-58. 1940.
- 3) O'DELL, B. L., W. D. WOODS, O. A. LAERDAL, A. M. JEFFAY and J. E. SAVAGE, *Poultry Sci.*, **39**: 426-432. 1960.
- 4) 木部久衛・河村 治・田先威和夫・斉藤道雄, 日畜会報, **31**: 119-124. 1960.
- 5) RICHARDSON, C. E., R. A. TEEKELL and A. B. WATTS, *Poultry Sci.*, **47**: 288-292. 1968.
- 6) 菅原道弘・神立 誠, 日畜会報, **35**: 276-281. 1964.
- 7) TAMIR, HADASSAH and S. RATNER, *Arch. Biochem. Biophys.*, **102**: 249-258. 1963.
- 8) TAMIR, HADASSAH and S. RATNER, *Arch. Biochem. Biophys.*, **102**: 259-269. 1963.
- 9) ALMQUIST, H. J. and C. R. GRAU, *J. Nutr.*, **28**: 325-331. 1944.
- 10) GREENE, D. E., H. M. SCOTT and B. C. JONSON, *Poultry Sci.*, **41**: 116-120. 1962.
- 11) GRABER, G., N. K. ALLEN and H. M. SCOTT, *Poultry Sci.*, **49**: 692-697. 1970.
- 12) BHARGAVA, K. K., T. F. SHEN, H. R. BIRD and M. L. SUNDE, *Poultry Sci.*, **50**: 726-731. 1971.
- 13) SUGAHARA, M. and S. ARIYOSHI, *Agr. Biol. Chem.*, **31**: 106-110. 1967.
- 14) BAKER, D. H., M. SUGAHARA and H. M. SCOTT, *Poultry Sci.*, **47**: 1376-1377. 1968.
- 15) BLOOMFIELD, R. A., A. A. LETTER and R. P. WILSON, *Arch. Biochem. Biophys.*, **129**: 196-201. 1969.
- 16) KATUNUMA, N., Y. MATSUDA and Y. KURODA, *Adv. Eng. Reg.*, **8**: 73-81. 1970.
- 17) OKUMURA, J., Y. KARASAWA and I. TASAKI, *Jap. J. Zootech. Sci.*, **44**: 122-124. 1973.
- 18) CHRISTMAN, A. A., *Physiol. Rev.*, **32**: 312-320. 1952.
- 19) ÖRSTRÖM, Å., M. ÖRSTRÖM and H. A. KREBS, *Biochem. J.*, **33**: 990-994. 1939.
- 20) ÖRSTRÖM, Å., M. ÖRSTRÖM, H. A. KREBS and L. V. EGGLESTON, *Biochem. J.*, **33**: 995-999. 1939.
- 21) LEVENBERG, B., S. C. HARTMAN and J. M. BUCHANAN, *J. Biol. Chem.*, **220**: 379-389. 1956.
- 22) SONNE, J. C., I. LIN and J. M. BUCHANAN, *J. Biol. Chem.*, **220**: 369-378. 1956.
- 23) BUCHANAN, J. M., J. C. SONNE and A. M. DEL-LUVA, *J. Biol. Chem.*, **173**: 81-98. 1948.
- 24) SONNE, J. C., J. M. BUCHANAN and A. M. DEL-LUVA, *J. Biol. Chem.*, **173**: 69-80. 1948.
- 25) KARLSON, J. L. and H. A. BARKER, *J. Biol. Chem.*, **177**: 597-599. 1949.
- 26) MARSH, W. H., *J. Biol. Chem.*, **190**: 633-641. 1951.
- 27) ELWYN, D. and D. P. SPRINSON, *J. Biol. Chem.*, **184**: 465-474. 1950.
- 28) 橋 正道, 蛋白質・核酸・酵素, **114**: 1310-1318. 1969.
- 29) 西岡久寿樹・御巫清久, 代謝, **13**: 607-616. 1976.
- 30) HARTMAN, S. C. and J. M. BUCHANAN, *J. Biol. Chem.*, **233**: 451-461. 1957.
- 31) GOLDTHWAIT, D. A., R. A. PEABODY and G. R. GREENBERG, *J. Biol. Chem.*, **221**: 569-577. 1956.
- 32) REEM, G. H., *J. Biol. Chem.*, **243**: 5695-5701. 1968.
- 33) REEM, G. H., *J. Clin. Invest.*, **51**: 1058-1062. 1972.
- 34) REEM, G. H., *J. Biol. Chem.*, **249**: 1696-1703. 1974.
- 35) REEM, G. H. and C. FRIEND, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, **72**: 1630-1634. 1975.
- 36) MIYKOWSKY, O., *Arch. f. exper. path. u. pharmacol.*, **21**: 41. 1886.
- 37) REMY, C. and W. W. WESTERFELD, *J. Biol. Chem.*, **193**: 659-667. 1951.
- 38) FISHER, J. R., J. L. CURTIS and W. D. WOODWARD, *Develop. Biol.*, **15**: 289-299. 1967.
- 39) CHOU, S. T., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **50**: 936-939. 1972.
- 40) HARTMAN, S. C., *J. Biol. Chem.*, **238**: 3024-3035. 1963.
- 41) HOLMES, E. W., J. B. WYNGAARDEN and W. W. KELLY, *J. Biol. Chem.*, **248**: 6035-6040. 1973.
- 42) CASKEY, C. T., D. M. ASHTON and J. B. WYNGAARDEN, *J. Biol. Chem.*, **239**: 2570-2579. 1964.
- 43) RAJALAKSHMI, S. and R. E. HANDSCHUMACHER, *Biochim. Biophys. Acta*, **155**: 317-325. 1968.
- 44) KELLEY, W. N., I. H. FOX and J. P. WYNGAARDEN, *Biochim. Biophys. Acta*, **215**: 512-516. 1970.
- 45) FOX, I. H., J. B. WYNGAARDEN and W. N. KELLEY, *New Engl. J. Med.*, **383**: 1177-1182. 1970.
- 46) BOYLE, J. A., K. O. RAIVIO, M. A. BECKER and J. E. SEEGMILLER, *Biochim. Biophys. Acta*, **369**: 179-183. 1972.
- 47) KELLEY, W. N., M. L. GREENE, F. M. ROSEN-BLOOM, J. F. HENDERSON and J. E. SEEGMILLER, *Ann. Intern. Med.*, **70**: 155-206. 1969.
- 48) KELLEY, W. N., F. M. ROSENBLUM, J. F. HENDERSON and J. E. SEEGMILLER, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, **5**: 1735-1739. 1967.
- 49) SPERLING, O., G. EILAM, S. PERSKY-BROSH and A. de VRIES, *Biochem. Med.*, **6**: 310-316. 1972.
- 50) ZOREF, E., A. de VRIES and O. SPERLING, *J. Clin. Invest.*, **56**: 1093-1099. 1972.

- 51) BECKER, M. A., L. J. MEYER, A. W. WOOD and J. E. SEEGMILLER, *Arthr. and Rheum.*, **15**: 430. 1972.
- 52) ROWE, P. B., M. D. COLEMAN and J. B. WYNGARDEN, *Biochemistry*, **9**: 1498-1505. 1970.
- 53) HERSHFIELD, M. S. and J. E. SEEGMILLER, *J. Biol. Chem.*, **252**: 6002-6010. 1977.
- 54) HERSHFIELD, M. S. and J. E. SEEGMILLER, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **76A**: 19-29. 1976.
- 55) BECKER, M. A., *Adv. Exp. Med. Biol.*, **76A**: 370-375. 1976.
- 56) NUKI, G., K. ASTRIN, D. P. BRENTON, M. C. CRUIKSHANK, J. LEVER and J. E. SEEGMILLER, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **76A**: 326-329. 1976.
- 57) FOX, I. H. and W. N. KELLEY, *J. Biol. Chem.*, **247**: 2126-2131. 1972.
- 58) MCKERNES, K. and W. RYSCHKEWITSCH, *Arch. Biochem. Biophys.*, **154**: 341-347. 1973.
- 59) NIERLICH, D. P. and B. MAGASANIK, *J. Biol. Chem.*, **240**: 366-374. 1965.
- 60) MALLOY, G. R., T. O. SITZ and R. R. SCHMIDT, *J. Biol. Chem.*, **248**: 1970-1975. 1973.
- 61) HOLMES, E. W., G. L. KING, A. LEYVA and S. C. SINGER, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **76A**: 99-109. 1976.
- 62) KING, G. L. and E. W. HOLMES, *Analytical Biochem.*, **75**: 30-39. 1976.
- 63) LOCHE, E., P. J. BUTTERY and K. N. BOORMAN, *Proc. Nutr. Soc.*, **31**: 113A-114A. 1972.
- 64) TASAKI, I. and J. OKUMURA, *J. Nutr.*, **83**: 34-38. 1964.
- 65) TEEKELL, R. A., C. E. RICHARDSON and A. B. WATTS, *Poultry Sci.*, **47**: 1260-1266. 1968.
- 66) FEATHERSTON, R. W. and R. W. SCHOLZ, *J. Nutr.*, **95**: 393-398. 1968.
- 67) KARASAWA, Y., I. TASAKI, H. YOKOTA and F. SHIBATA, *J. Nutr.*, **103**: 526-529. 1973.
- 68) WARD, J. M., R. A. McNABB and A. F. M. McNABB, *Comp. Biochem. Physiol.*, **51A**: 166-169. 1974.
- 69) WARD, J. M., R. A. McNABB and A. F. M. McNABB, *Comp. Biochem. Physiol.*, **51A**: 171-174.
- 70) HEVIA, P. and A. J. CLIFFORD, *J. Nutr.*, **107**: 959-964. 1977.
- 71) 唐澤 豊・田原幸子・堀井雅子・宮沢栄一・荒牧孝典, *日畜会報*, **48** (Suppl.): 115. 1977.
- 72) OKUMURA, J. and I. TASAKI, *J. Nutr.*, **97**: 316-320. 1969.
- 73) SCHOLZ, R. W. and W. R. FEATHERSTON, *J. Nutr.*, **98**: 193-201. 1969.
- 74) FEATHERSTON, W. R., *Poultry Sci.*, **48**: 646-652. 1969.
- 75) ITOH, R. and K. TSUSHIMA, *J. Biochem.*, **75**: 715-721. 1974.
- 76) WESTERFELD, W. W., D. A. RICHERT and A. C. HERMAN, *J. Nutr.*, **76**: 475-482. 1962.
- 77) DELLA CORTE, E. and F. STIRPE, *Biochem. J.*, **102**: 520-524. 1967.
- 78) SCHOLZ, R. W. and W. R. FEATHERSTON, *J. Nutr.*, **95**: 271-277. 1968.
- 79) LEE, P. C. and J. R. FISHER, *Arch. Biochem. Biophys.*, **158**: 677-680. 1973.
- 80) HORN, G. W. and W. R. FEATHERSTON, *J. Nutr.*, **102**: 489-494. 1972.
- 81) KARASAWA, Y. and I. TASAKI, *Comp. Biochem. Physiol.*, **49B**: 561-566. 1974.
- 82) KARASAWA, Y. and I. TASAKI, *Comp. Biochem. Physiol.*, **51B**: 307-310. 1976.
- 83) KARASAWA, Y., *Jap. J. Zootech. Sci.*, **48**: 563-569. 1977.
- 84) FEATHERSTON, W. R. and R. A. FREEDLAND, *J. Nutr.*, **103**: 625-634. 1973.
- 85) KRAKOFF, I. H. and D. A. KARNOFSKY, *Am. J. Physiol.*, **195**: 244-250. 1958.
- 86) KARASAWA, Y., I. TASAKI, H. YOKOTA and F. SHIBATA, *J. Nutr.*, **103**: 1208-1211. 1973.
- 87) KARASAWA, Y. and I. TASAKI, *J. Nutr.*, **103**: 1727-1730. 1973.
- 88) KARASAWA, Y., *J. Nutr.*, **107**: 1147-1152. 1977.
- 89) 唐澤 豊, 修士論文. 名古屋大学. 1971.
- 90) 勝沼信彦, 蛋白質・核酸・酵素, **14**: 1319-1327. 1969.
- 91) WILSON, R. P., A. A. LETTER, L. E. DAVIS, R. A. BLOOMFIELD and M. E. MUCHER, *J. Anim. Sci.*, **25**: 1274-1275. 1966.
- 92) KARASAWA, Y., *Comp. Biochem. Physiol.*, 印刷中.
- 93) LAGERKVIST, U., *Ark. Kemi.*, **54**: 569-580. 1953.
- 94) KARASAWA, Y. and I. TASAKI, *Jap. J. Zootech. Sci.*, **46**: 495-497. 1975.
- 95) CROISILLE, Y., in *Protides of Biological Fluids* vol. 16. (Peters, H., ed.) 199-202. Elsevier. Amsterdam. 1965.
- 96) WOODWARD, W. D. and J. R. FISHER, *Develop. Biol.*, **16**: 282-302. 1967.
- 97) WOODWARD, W. D. and J. R. FISHER, *Develop. Biol.*, **24**: 54-60. 1971.
- 98) LEE, P. C. and J. R. FISHER, *Arch. Biochem. Biophys.*, **144**: 443-444. 1971.
- 99) LEE, P. C. and J. R. FISHER, *Arch. Biochem. Biophys.*, **148**: 277-281. 1972.
- 100) LEE, P. C. and J. R. FISHER, *Develop. Biol.*, **25**: 149-158. 1971.
- 101) STIRPE, F. and E. DELLA CORTE, *Biochem. J.*, **94**: 309-313. 1965.
- 102) LEE, P. C. and J. R. FISHER, *Biochim. Biophys. Acta*, **237**: 14-20. 1971.

- 103) WOODWARD, W. D., P. C. LEE, N. W. DELAPP and J. R. FISHER, Arch. Biochem. Biophys., **153**: 537-542. 1972.
- 104) WOODWARD, W. D., T. G. ALLRED, J. S. NICKELS, J. M. WU and J. R. FISHER, Arch. Biochem. Biophys., **169**: 134-139. 1975.
- 105) FISHER, J. R., T. A. STEWART, J. M. WU, J. S. NICKELS and J. A. HICH, Enzyme, **21**: 385-396. 1976.
- 106) WOODWARD, W. D. and J. R. FISHER, Arch. Biochem. Biophys., **173**: 389-391. 1976.
- 107) FISHER, J. R., W. D. WOODWARD, P. C. LEE and J. M. WU, Adv. Exp. Med. Biol., **41A**: 65-74. 1084.
- 108) BARNES, F. W. and R. SCHOENHEIMER, J. Biol. Chem., **151**: 123-139. 1943.