シロネズミ脳のチロシン水酸化酵素活性に及ぼすニコチン酸 とトリプトファンの影響 (第2報)

中嶋 洋子, 真田 宏夫, 宇津木 良夫, 鈴江 緑衣郎

国立栄養研究所

Effect of Nicotinic Acid and Tryptophan on Tyrosine Hydroxylase Activity in Rat Brain (Part 2)

Yoko Nakashima, Hiroo Sanada, Yoshio Utsuki, and Ryokuero Suzue
The National Institute of Nutrition

Tyrosine hydroxylase activity in the brain homogenate increased and nicotinic acid content in the brain and liver decreased in rats fed a tryptophan-imbalanced diet. In order to clarify the function of nicotinic acid, we studied the causes of increase in tyrosine hydroxylase activity in the tryptophan-imbalanced rats.

1) Tyrosine hydroxylase activity in the brain and nicotinic acid content in the liver and brain were not changed by the administration of nicotinic acid to rats fed on a 7% casein diet. However, tyrosine hydroxylase activity increased and nicotinic acid content decreased in rats fed on a 7% casein diet supplemented with methionine (0.3 g/100 g diet) and threonine (0.36 g/100 g diet), but normal activity and content were recovered by the administration of nicotinic acid or tryptophan.

2) In tryptophan-deficient rats, tyrosine hydroxylase activity and nicotinic acid content were not changed by the administration of nicotinic acid.

3) In protein-deficient rats, tyrosine hydroxylase activity and nicotinic acid content were not changed by the administration of nicotinic acid.

4) Tyrosine hydroxylase activity was increased and nicotinic acid content was decreased by the administration of tryptophan to tryptophan or protein-deficient rats.

5) A positive correlation was observed between the tryptophan content in the diet and the total nicotinic acid content in the brain. A negative correlation was noted between the total nicotinic acid content in the brain and the level of tyrosine hydroxylase activity. It was therefore, considered that the level of tyrosine hydroxylase activity in the brain was directly influenced by the nicotinic acid content in it, and that the level of nicotinic acid was maintained by tryptophan.

Jap. J. Nutr., 37 (3) 107~115 (1979)

tryptophan imbalanced diet (TID)で飼育したシロネズミでは脳のチロシン水酸化酵素(tyrosine-3-mono-oxygenase) [EC. 1, 14, 16, 2] 活性は増加するが, ニコチン酸または tryptophan の投与により低下することと前報で報告した¹⁾。多彩な精神・神経症状を呈するベラグラの一原因でもあるといわれている TID が, 脳・神経系で合成されるホルモンであり, 刺激伝達物質として作用する catecholamine 合成の律速段階を触媒するチロシン水酸化酵素活性に影響を与えていることは興味深く思われる²⁾³⁾。

TID はニコチン酸を含まない低 casein 飼料に casein に不足している methionine や threonine などのアミノ酸を添加した飼料であり^{4)~6)}, この飼料でシロネズミを飼育すると著しく成長が阻害されるが tryptophan あるいはニコチン酸の添加により成長阻害は回復する。このような現象が現われる原因として, 制限アミノ酸である threonine と methionine の添加により, 体たん白質の合成に用いられる tryptophan 量が

増加するため、ニコチン酸合成に用いられる tryptophan が不足し、ニコチン酸欠乏のために成長の阻害が起こると考えられている⁷⁾⁸⁾。しかし、TID で飼育したシロネズミにニコチン酸を投与しても tryptophan の投与と同様に回復作用はあるが、ニコチン酸の添加のみでは部分的にしか回復しないで、完全な回復のためには tryptophan の添加が必要であることも報告されている⁷⁾⁹⁾。

前報¹⁾では TID で飼育することにより増加した脳のチロシン水酸化酵素活性は tryptophan またはニコチン酸のいずれを投与しても低下することを報告したが、本実験では TID で飼育したシロネズミでは tryptophan の不足またはニコチン酸合成量の低下のいずれが脳のチロシン水酸化酵素活性に作用しているか、tryptophan 欠乏飼料と無たん白飼料を用いて調べた。また脳のニコチン酸含量とチロシン水酸化酵素活性との関係についても検討したので報告する。

実験方法

実験には Sprague Dawley 系の雄シロネズミ（初体重 50 g 及び 100 g 前後）を使用した。動物はすべて個別の金網ケージに入れ、室温 $22 \pm 1^\circ$ の動物舎で飼育した。

実験に用いた飼料の組成は次のとおりである。

1) 7% casein 飼料及びこの飼料に methionine (3.0 g/kg 飼料) と threonine (3.6 g/kg 飼料) を添加した飼料は TID に準じて調製し、ビタミン混合物からはニコチン酸は除いた¹⁾¹⁰⁾。

2) tryptophan 欠乏飼料はたん白レベルが10%になるようにアミノ酸を混合して作り、アミノ酸の比率は Rama Rao の比率より tryptophan を除いて作った¹¹⁾。飼料組成は次のとおりである。アミノ酸混合物10%、蔗糖78%、油5%、(大豆油4%、肝油1%)無機塩混合物4%、ビタミン混合物1%、繊維粉末2%。

3) 無たん白飼料の組成は次のとおりである。蔗糖88%、油5% (大豆油4%、肝油1%、無機塩混合物4%、ビタミン混合物1%、繊維粉末2%。

tryptophan 欠乏飼料、無たん白飼料、7% casein 飼料を調製するとき、ビタミン混合物からニコチン酸は除いた。対照としてこれらの飼料にニコチン酸または tryptophan を添加する場合ニコチン酸は飼料100 g に対して10 mg, tryptophan は 200 mg の割合で添加した。

実験 1

3 週齢雄シロネズミ（初体重 50 g 前後）を5群に分け（1群6匹）、1群7% casein飼料、2群7% casein 飼料+ニコチン酸 (10 mg/100 g 飼料)、3群 7% casein 飼料+methionine (0.3 g/100 g 飼料)、threonine (3.6 g/100 g 飼料)、4群 7% casein 飼料+methionine, threonine, ニコチン酸、5群 7% casein 飼料+ methionine, threonine, tryptophan (0.1 g/100 g 飼料) で4週間飼育した後、断頭し、脳のチロシン水酸化酵素活性と脳及び肝臓のニコチン酸含量を測定した。

実験 2

SD 系の雄シロネズミ（5週齢、初体重 100 g 前後）を5群に分け（1群6匹）、1群 tryptophan 欠乏飼料、2群 tryptophan 欠乏飼料+ニコチン酸 (10 mg/100 g 飼料)、3群 tryptophan 欠乏飼料+tryptophan (200 mg/100 g diet)、4群無たん白飼料、5群無たん白飼料+ニコチン酸で4週間飼育後断頭し、脳のチロシン水酸化酵素活性と脳及び肝臓のニコチン酸含量を測定した。

実験 3

SD 系雄シロネズミ（5週齢、初体重100 g 前後）を2群に分けた。1群は tryptophan 欠乏飼料、2群は無

たん白飼料で4週間飼育した後、各群をさらに4群に分け、1群生理食塩水2, 3, 4群には tryptophan をそれぞれ 1, 10, 50 mg 生理食塩水にサスペンズして胃チューブによって与え、24時間後に断頭し、脳のチロシン水酸化酵素活性と脳及び肝臓のニコチン酸含量を測定した。

脳のチロシン水酸化酵素活性の測定は前報に記載したとおり¹⁰⁾ Kutzinsky の方法により測定した¹²⁾。3, 5-³H-L-tyrosine を基質とし、補酵素として 2-amino-6, 7-dimethyl-4-hydroxy-5, 6, 7, 8-tetrahydropteridine (DMPH₄) を用い、チロシン水酸化酵素の存在下に反応を行い、水酸化される際に生成された 3H₂O を Dowex 50 (H⁺) カラムで分け、放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

ニコチン酸の定量は前報に記載したとおり *Lactobacillus arabinosus* strain 17-5, ATCC 8014 を用いて微生物定量法により脳及び肝臓の総ニコチン酸の量を測定した¹⁾。

実験結果

1) 脳のチロシン水酸化酵素活性及びニコチン酸含量に及ぼすニコチン酸と tryptophan の影響 (実験1)。

前報では Wistar 系のシロネズミを用いて tryptophan imbalanced diet で飼育すると脳のチロシン水酸化酵素活性は増加するが、ニコチン酸または tryptophan の投与により低下することを報告したが¹⁾、SD 系のシロネズミを用いても同様の結果がみられることを確かめ、tryptophan imbalanced diet で飼育するとチロシン水酸化酵素活性が増加する原因を明らかにすることを試みた。

Fig. 1 に示すように 7% casein 飼料及びこの飼料にニコチン酸を添加した飼料で飼育した群では成長に差はみられず、体重の増加は少なかった (I 群, II 群)。また 7% casein に methionine と threonine を添加した飼料で飼育した群では 7% casein 飼料群に比べて2週間ぐらいまでは徐々に体重の増加はみられたが、2週間以後は体重の増加はみられなくなった (III 群)。しかし 7% casein に methionine と threonine を添加し、ニコチン酸または tryptophan を添加した飼料で飼育した群では体重は増加していった (IV, V 群)。

脳及び肝臓のニコチン酸含量は 7% casein 飼料にニコチン酸を添加した群と添加しない群で差異はみられなかった (I 群, II 群) が、7% casein に methionine と threonine を添加すると低下した (III 群) (Table 1)。しかし 7% casein に methionine と threonine を添加した飼料にニコチン酸または tryptophan を添加した飼料で飼育するとニコチン酸含量は増加した (IV 群, V 群)。

Fig. 1 Growth of experimental animals. The rats were fed on 7% casein diet (nicotinic acid-free) (Group I) (x---x), 7% casein diet+nicotinic acid (10 mg/100 g diet) (Group II) (o---o), 7% casein diet+methionine (0.3g/100g diet)+threonine (0.36 g/100 g diet) (Group III) (Δ---Δ), 7% casein diet+methionine+threonine+nicotinic acid (Group IV) (x---x) or 7% casein diet+methionine+threonine+tryptophan (0.2 g/100 g diet) (Group V) (●---●) for 4 weeks. Each plot expresses the mean of the body weight in 6 rats.

Table 1 Nicotinic acid content and tyrosine hydroxylase activity in liver and brain of the experimental animal

Group	Nicotinic acid content		Tyrosine hydroxylase activity
	Liver ($\mu\text{g/g}$ tissue) M $\pm$ SE	Brain ($\mu\text{g/g}$ tissue) M $\pm$ SE	Brain (nmoles/g brain/60 min) M $\pm$ SE
I	158 $\pm$ 8.4	42.3 $\pm$ 2.3	32.4 $\pm$ 2.8
II	162 $\pm$ 6.3	42.9 $\pm$ 5.8	33.5 $\pm$ 3.4
III	121 $\pm$ 4.7 ^a	35.3 $\pm$ 4.0 ^a	60.2 $\pm$ 5.9 ^b
IV	173 $\pm$ 6.5	44.2 $\pm$ 4.3	30.4 $\pm$ 4.8
V	198 $\pm$ 5.8	50.6 $\pm$ 6.0	31.8 $\pm$ 2.9

Treatment of each group is described in legend to Fig. 1.

Group I, 7% casein diet (nicotinic acid-free)

Group II, 7% casein diet+nicotinic acid (10 mg/100 g diet)

Group III, 7% casein diet+methionine (0.3 g/100 g diet), threonine (0.36 g/100 g diet)

Group IV, 7% casein diet+methionine, threonine and nicotinic acid

Group V, 7% casein diet+methionine, threonine and tryptophan (0.2 g/100 g diet)

Data are presented as the mean of six rats.

Statistical significance of difference from other groups; a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$.

脳のチロシン水酸化酵素活性は 7% casein にニコチン酸を添加した群とニコチン酸無添加群で差異はみられなかった (I, II 群) が, 7% casein に methionine と threonine を添加すると低下した (III 群) (Table 1)。しかし 7% casein に methionine と tryptophan を添加した飼料にニコチン酸または tryptophan を添加すると methionine と threonine を添加することにより増加した酵素活性は低下した (III, IV, V 群)。この結果からわかるようにニコチン酸欠乏になると脳及び肝臓のニコチン酸含量は低下し, 脳のチロシン水酸化酵素活性は増加するが, この変化はニコチン酸または tryptophan の添加によりみられなくなったので, 次に tryptophan とニコチン酸がどのようにして酵素活性に作用しているか調べた。

2) チロシン水酸化酵素活性に及ぼす tryptophan 欠乏飼料及び無たん白飼料の影響 (実験 2)

7% casein に methionine と threonine を添加した飼料で飼育したシロネズミでは脳のチロシン水酸化酵素活性が増加した原因として, (1) tryptophan が制限アミノ酸となるため酵素活性が増加した。(2) tryptophan からニコチン酸が生合成されないためニコチン酸欠乏のために酵素活性が増加したということが考えられる。いずれが直接の原因であるか明らかにするため tryptophan 欠乏飼料または無たん白飼料を用いて実験を行った。

tryptophan 欠乏飼料で飼育した群 (I 群) に比べて tryptophan 欠乏飼料にニコチン酸を添加した飼料で飼育した群 (II 群) では体重に差はみられなかったが, tryptophan とニコチン酸を添加した飼料を与えた群 (III 群) では体重は増加していった (Table 2)。無たん白飼料群ではニコチン酸添加群, 無添加群ともに体重は減少した (IV, V 群)。

脳及び肝臓のニコチン酸含量は tryptophan 添加群 (III 群) では高かったが, tryptophan 欠乏飼料群では低く, ニコチン酸添加の有無によって変わらなかった (I, II 群)。無たん白飼料の場合も同様ニコチン酸添加群と無添加群で, 脳及び肝臓ともニコチン酸含量に差はみられなかった (IV 群, V 群)。

脳 homogenate のチロシン水酸化酵素活性は tryptophan 欠乏群 (I, II 群) では tryptophan 添加群

Table 2 Body weight and nicotinic acid content in liver and brain of the experimental animal

Group	Tryptophan (200 mg/100 g diet)	Nicotinic acid (10 mg/100 g diet)	Body weight (Final) (g) M $\pm$ SE	Nicotinic acid content	
				Liver (μ g/g tissue) M $\pm$ SE	Brain (μ g/g tissue) M $\pm$ SE
Tryptophan deficient diet	I	—	66 $\pm$ 6	131 $\pm$ 5.3	37 $\pm$ 1.1
	II	+	72 $\pm$ 5	139 $\pm$ 7.0	37 $\pm$ 0.5
	III	+	187 $\pm$ 21 ^a	199 $\pm$ 7.1 ^b	53 $\pm$ 3.5 ^b
Non-protein diet	IV	—	57 $\pm$ 8	136 $\pm$ 5.6	38 $\pm$ 2.0
	V	+	59 $\pm$ 5	130 $\pm$ 1.6	39 $\pm$ 2.8

Male Sprague Dawley rat (initial body weight about 10 g) were fed one of the following diet for 4 weeks;

Group I, tryptophan deficient diet

Group II, tryptophan deficient diet+nicotinic acid

Group III, tryptophan deficient diet+tryptophan

Group IV, Non-protein diet

Group V, Non-protein diet+nicotinic acid.

The composition of each diet is shown in Methods. Data are presented as the mean $\pm$ SE. Six rats are used in each group. Statistical significance of difference from other groups; a: $P < 0.001$, b: $P < 0.01$.

Fig. 2 Effect to nicotinic acid and tryptophan on tyrosine hydroxylase activity. Treatment of each group is described in legend to Table 2. The composition of each diet is shown in the Methods. Each bar represents the average and SE of six rats. a: The enzyme activity was significantly reduced compared to that of rats fed the tryptophan deficient diet: $P < 0.01$.

Fig. 3 Effect of tryptophan on tyrosine hydroxylase activity. Treatment of each group is described in legend to Table 3. Each bar represents the average and SE of six rats. The enzyme activity was significantly reduced compared to that of rats fed the tryptophan deficient diet or non-protein diet; a: $P < 0.01$, b: $P < 0.05$.

(III群) よりも高く, tryptophan 欠乏群ではニコチン酸添加群 (II群) とニコチン酸無添加群で酵素活性に差はみられなかった (Fig. 2)。この結果から脳及び肝臓のニコチン酸含量は tryptophan 欠乏飼料及び無たん白飼料にニコチン酸を添加しても増加しないが, tryptophan を添加すると増加すると考えられた。また, 脳homogenate のチロシン水酸化酵素活性は, 脳のニコチン酸濃度が増加すると逆に低下するものと考えられた。

Table 3 Nicotinic acid content in liver and brain after administration of tryptophan

Tryptophan (mg)	Tryptophan deficient diet		Non-protein diet	
	Liver ($\mu\text{g/g}$ tissue) M $\pm$ SE	Brain ($\mu\text{g/g}$ tissue) M $\pm$ SE	Liver ($\mu\text{g/g}$ tissue) M $\pm$ SE	Brain ($\mu\text{g/g}$ tissue) M $\pm$ SE
0	127 $\pm$ 4.3	35 $\pm$ 2.7	134 $\pm$ 2.6	36 $\pm$ 1.3
1	144 $\pm$ 3.3	40 $\pm$ 1.5	137 $\pm$ 4.8	40 $\pm$ 0.8
10	180 $\pm$ 5.5	48 $\pm$ 2.8	142 $\pm$ 4.1	42 $\pm$ 3.1
50	178 $\pm$ 3.9	50 $\pm$ 2.4	145 $\pm$ 5.1	42 $\pm$ 2.2

Male Sprague Dawley rats (initial body weight about 100 g) were fed tryptophan deficient diet or non-protein diet for 4 weeks, and then received tryptophan for 24 hours by stomach tube. Nicotinic acid content was determined as described in Methods. The results are mean $\pm$ SE of six rats.

3) 脳のチロシン水酸化酵素活性及びニコチン酸含量に及ぼす tryptophan の影響 (実験3)

tryptophan 欠乏シロネズミでは脳及び肝臓のニコチン酸含量は低かったが, tryptophan を投与すると24時間後にはニコチン酸含量は増加した (Table 3)。また脳のチロシン水酸化酵素活性は, tryptophan 欠乏シロネズミに tryptophan を投与することにより低下した (Fig. 3)。

無たん白飼料で4週間飼育した後, tryptophan を投与した場合も同様に tryptophan の投与により脳及び肝臓のニコチン酸含量は増加し, 脳のチロシン水酸化酵素活性は低下したが, tryptophan 欠乏飼料の場合に比べて変化は少なかった (Table 3, Fig. 3)。

そこで脳及び肝臓のニコチン酸含量は飼料中の tryptophan の影響を受けており, ニコチン酸含量は tryptophan 欠乏シロネズミでは低い, tryptophan の投与により増加することがわかった。また脳のチロシン水酸化酵素活性は脳のニコチン酸濃度の影響を受けており, tryptophan 欠乏シロネズミでは脳のニコチン酸の濃度が低下するため逆に増加するものと考えられた。

4) 脳のニコチン酸含量とチロシン水酸化酵素活性

脳のチロシン水酸化酵素活性が増加するのは, 脳のニコチン酸の濃度が減少するためだと考えられたので, チロシン水酸化酵素活性とニコチン酸濃度との関係を図示した。Fig. 4 は実験 1, 2, 3 及び前報¹⁾¹⁰⁾の実験に用いたシロネズミの脳のニコチン酸含量とチロシン水酸化酵素活性との関係を図示したものである。脳のニコチン酸含量が低下するとチロシン水酸化酵素活性は増加し, ニコチン酸含量が4 $\mu\text{g/g}$ brain 以下になると酵素活性は増加すると考えられた。

Fig. 4 Correlation between nicotinic acid content and tyrosine hydroxylase activity.

考 察

TID で飼育することにより増加したチロシン水酸化酵素活性は、ニコチン酸または tryptophan を投与すると低下することから、ニコチン酸と tryptophan は in vivo におけるチロシン水酸化酵素活性の調節に、重要な役割を果していることが推定された。TID で飼育したシロネズミに tryptophan を投与すると、tryptophan は肝臓でニコチン酸誘導体に生合成されるため生体内のニコチン酸濃度が増加する¹⁵⁾¹⁶⁾と同時に、tryptophan はニコチン酸誘導体の生体内濃度の維持にも関係していることが本実験より明らかになった。7% casein 飼料を与えた場合、ニコチン酸添加群と無添加群の間で脳及び肝臓のニコチン酸含量には差異はみられなかったが、7% casein に、methionine と threonine を添加した飼料を与えた場合にはニコチン酸無添加群ではニコチン酸添加群に比べて、ニコチン酸含量は低下した。この原因を Hanks らは tryptophan 以外のアミノ酸がたん白合成の制限アミノ酸になっている間は tryptophan の一部がニコチン酸の合成に用いられるが、tryptophan 以外の制限アミノ酸が加えられたたん白合成が増加すると、tryptophan からニコチン酸が合成される余裕がなくなるためではないかと推定した⁵⁾。

また TID にニコチン酸を添加すると脳及び肝臓のニコチン酸の濃度が増加するのは、ニコチン酸の投与により、ニコチン酸合成のために使用されていた tryptophan が一部節約されることにより、ニコチン酸の生体内維持に役立っていることが推定された。また TID に tryptophan を添加したときニコチン酸濃度が増加する場合は tryptophan からニコチン酸が生合成されると同時に、tryptophan がニコチン酸の生体内維持に関与していることが考えられた。

Goldsmith¹⁷⁾¹⁸⁾ らは tryptophan とニコチン酸の量を変えて投与し、尿中に排出されるニコチン酸代謝産物の量を調べ、tryptophan 60 mg より 1mg のニコチン酸が生合成すると報告しているが、tryptophan 欠乏飼料投与群では生合成がおさえられるためニコチン酸の必要量は増加していると思われた。しかし tryptophan 欠乏飼料で 4 週間飼育したシロネズミにニコチン酸を腹腔内注射し経時的に肝臓及び脳のニコチン酸含量を調べるとニコチン酸含量はニコチン酸投与後 4~8 時間で最高値を示し、24 時間後にはニコチン酸投与前と同じレベルにまで低下したことからもニコチン酸の貯留には tryptophan が必要なことが推定された。

TID で飼育したシロネズミでは tryptophan 及びセロトニン含量が低下することを著者らは報告した¹⁹⁾²⁰⁾。またセロトニンと catecholamine は拮抗的に作用するという報告があり²¹⁾²²⁾、セロトニンまたはセロトニンの precursor である 5-hydroxytryptophan (5-HTP) は catecholamine の合成に影響を与えていることが知られていることから²²⁾、TID で飼育したシロネズミに tryptophan またはニコチン酸を投与したときチロシン水酸化酵素活性が増加するのは、tryptophan から生合成された 5-HTP またはセロトニンが作用していることが考えられる。この点を確かめるため 5-HTP を 100 mg 腹腔内注射した後のチロシン水酸化酵素活性を測定したが、酵素活性は変わらなかったため tryptophan は 5-HTP またはセロトニンを介してチロシン水酸化酵素に作用しているのではないと考えられた。

脳のニコチン酸含量が低下すると脳 homogenate のチロシン水酸化酵素活性が増加する原因として Nagatsu²⁴⁾ らや Coyle²³⁾ などによりその存在が示唆されている内因性の inhibitor にニコチン酸が作用している可能性について前報で報告した¹⁾¹⁰⁾。補酵素である DMPH₄ を反応液中に十分に加えて脳 homogenate のチロシン水酸化酵素活性を測定すると、TID で飼育したシロネズミの脳の活性はニコチン酸を添加した飼料で飼育した対照群に比べて高かった。しかし前報で報告したように¹⁰⁾ニコチン酸欠乏群とニコチン酸投与群の脳のチロシン水酸化酵素活性の差は membrane bound enzyme にのみみられ、この membrane bound enzyme に Triton

X-100 を加えて酵素を可溶化すると両群の酵素活性の差はみられなくなった。また可溶化した両群の酵素の基質である tyrosine 及び生体内補酵素である bipterin に対する K_m が変わらなかったことから、ニコチン酸はチロシン水酸化酵素にではなくて、精製の際に除かれる内因性の inhibitor の量や性質に影響を与えているのではないかと推定された。脳の catecholamine 合成は TID で飼育したシロネズミでは増加するが、この原因は補酵素である bipterin の生体内濃度の減少によることを前報で報告した。従って in vitro で実際に内因性の inhibitor がチロシン水酸化酵素活性に作用しているかどうか、その作用機構などについてはまったく不明である。内因性 inhibitor の生理的な役割を明らかにし、ニコチン酸が内因性 inhibitor を介してチロシン水酸化酵素活性に作用しているかどうかさらに明らかにしてゆく必要がある。

結 論

ペラグラの一原因ともなっている tryptophan imbalanced diet でシロネズミを飼育すると、脳及び肝臓のニコチン酸含量は低下し、脳のチロシン水酸化酵素活性は増加したが、このシロネズミにニコチン酸または tryptophan を投与すると酵素活性は低下するので、ニコチン酸と tryptophan がチロシン水酸化酵素活性を変化させる機構について調べた。

1) tryptophan 欠乏飼料（ニコチン酸は除く）で飼育すると tryptophan 添加飼料で飼育した群に比べて脳及び肝臓のニコチン酸含量は低下しており、脳のチロシン水酸化酵素活性は高かった。tryptophan 欠乏飼料にニコチン酸を添加した飼料で飼育した群ではニコチン酸含量及びチロシン水酸化酵素活性は tryptophan 欠乏飼料群と変わらなかった。

2) 無たん白飼料（ニコチン酸は除く）で飼育した場合ニコチン酸添加群と無添加群でニコチン酸含量及び酵素活性は変わらなかった。

3) tryptophan 欠乏飼料（ニコチン酸は除く）で4週間飼育したシロネズミに tryptophan を胃チューブにより投与すると24時間後にはニコチン酸含量は増加し、チロシン水酸化酵素活性は低下した。無たん白飼料（ニコチン酸は除く）で飼育した場合も同様に tryptophan の投与によりニコチン酸含量は増加し、酵素活性は低下した。

4) 脳のニコチン酸含量とチロシン水酸化酵素活性の間には負の相関がみられ、ニコチン酸含量が $4 \mu\text{g/g}$ brain 以下になるとチロシン水酸化酵素活性の増加がみられた。

5) 脳のチロシン水酸化酵素活性に直接影響を与えているのはニコチン酸誘導体であり、tryptophan はこのニコチン酸誘導体の量を維持するのに役立っていると推定された。

文 献

- 1) 中嶋洋子, 真田宏夫, 宇津木良夫, 鈴江緑衣郎: 栄養学雑誌, **37**, 99 (1979)
- 2) 永津俊治: 蛋白質・核酸・酵素, **14**, 340 (1969)
- 3) 永津俊治: 蛋白質・核酸・酵素, **22**, 530 (1977)
- 4) Morrison, M. and Harper, A. E.: *J. Nutrition*, **71**, 296 (1960)
- 5) Hanks, L. V., Henderson, L. M., Brickson, W. L. and Elvehjem, C. A.: *J. Biol. Chem.*, **174**, 873 (1948)
- 6) Singal, S. A., Sydenstricker, V. P. and Littlejohn, J. M.: *J. Biol. Chem.*, **176**, 1063 (1948)
- 7) Sauberlich, H. E. and Salmon, W. D.: *J. Biol. Chem.*, **214**, 463 (1955)

- 8) Krehl, W. A., Teply, L. J., and Elvehjem, C. A. : *Science*, **101**, 489 (1945)
- 9) Salmon, W. D. : *Arch. Biochem. Biophys.*, **51**, 30 (1954)
- 10) 中嶋洋子 : ビタミン, **52**, 553 (1978)
- 11) Rama Rao : *J. Nutrition*, **73**, 38 (1961)
- 12) Kutzinsky, R. : *J. Biol. Chem.*, **248**, 5074 (1973)
- 13) Snell, E. E., Wright, L. D. : *J. Biol. Chem.*, **139**, 675 (1941)
- 14) Horwitz, W. : Official Methods of Analysis of the Association of Official Analytical Chemists, (12 Eds.), p. 844 Association of Official Analytical Chemists, Washington (1975)
- 15) Nishizuka, Y., Hayaishi, O. : *J. Biol. Chem.*, **238**, 3369 (1963)
- 16) Ikeda, M., Tsuji, H., Nakamura, S. and Ichiyama, A. : *J. Biol. Chem.*, **240**, 1395 (1965)
- 17) Goldsmith, G. A., Miller, O. N. and Unglaub, W. G. : *J. Nutrition*, **73**, 171 (1961)
- 18) Goldsmith, G. A., Sarrett, H. P., Register, U. D., and Gibbens, J. : *J. Clin. Invest.*, **31**, 533 (1952)
- 19) 中嶋洋子, 鈴江緑衣郎, 真田宏夫, 宇津木良夫 : 栄養学雑誌, **36**, 61 (1978)
- 20) Sanada, H., Nakashima, Y., Utsuki, Y. and Kawada, S. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **24**, 159 (1978)
- 21) Udenfriend, S., Weisbach, H., Bogdanski, P. F. : Hormones, Brain Function and Behavior (Ed. Hoagland, H.), p. 147. Academic Press Inc. N. Y. (1957)
- 22) Gal, E. M., Marshall, F. D., Poczik, M. : *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **12**, 39 (1963)
- 23) Coyle, J. T. : *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 1935 (1972)
- 24) Nagatsu, T., Sudo, Y., Nagatsu, I. : *J. Neurochem.*, **18**, 1279 (1971)

(受付 : 昭和54年 5 月22日)