必須栄養素欠乏シロネズミの神経障害について (第1報)

Nervous Disturbance Caused by Deficiency of Essential Nutrients

トリプトファン欠乏ネズミの神経症状

Nervous Symptoms of Tryptophan-Deficient Albino Rats

(昭和 37 年 12 月 17 日 受理)

吉 利 和 柴 田 長 夫 赤 沢 北 生
(Yawara Yoshitoshi) (Nagao Shibata) (Kitao Akazawa)

山 下 政 三 安 田 和 人 福 富 久 之
(Seizô Yamashita) (Kazuto Yasuda) (Hisayuki Fukutomi)

* 田 坂 定 孝
(Sadataka Tasaka)

1) The authors gave tryptophan deficient diet to albino rats, weighing 120 to 130 g, and found the following characteristic symptoms:

i) All of the rats revealed the symptoms within a month.

ii) The symptoms resembled Parkinson's disease, one of the symptoms of the extrapyramidal lesions.

iii) The general conditions of the rats were fair.

iv) When tryptophan was given after the appearance of nervous symptoms, their recovery was poor. They showed almost no signs of improvement even after a month.

2) When rats weighing 40 to 50 g were fed on tryptophan deficient diets, they weakened rapidly and died before they showed any nervous symptoms.

1938年の Rose¹⁾の研究以来アミノ酸特に必須アミノ酸の栄養学は急速に進歩しつつある。ただしこの種の実験を正確に行なおうとすると食餌中の蛋白質の代りに純アミノ酸の混合物を使用することがまず第一に要求される。しかしこれらアミノ酸の入手は近年ようやく可能になったところである。最近では1961年桜井ら²⁾が個々の必須アミノ酸の欠乏および過剰実験を行ない詳しく発表されている。著者らはトリプトファン欠乏食でシロネズミを飼育した際に、他の必須アミノ酸欠乏にみられない特異な欠乏症状が見られたので、その症状の分析を行ない、ヒトに見られる Parkinson 病によく似た錐体外路性の神経障害と考えた。従来ヒトまたは動物の欠乏症状としては^{3)~6)}体重減少、窒素出納の陰性化、食欲減退、血清蛋白およびヘモグロビン値の減少、眼球では角膜血管増殖、白内障の発生、心筋及び内臓平滑筋の筋線維萎縮(但し骨格筋への影響なし)、肝臓の脂肪蓄積、肝細胞核の癒合と巨核の形成、ミトコンドリアの減少と大小不同、睪丸萎縮、細精管の変性、精子形成不全等の症

状が記載されているが、錐体外路性症候群 Extrapyramiden-läsions-symptomenkomplex と見られる特異な神経症状の発現することについては全く記載されていないのでここに報告する。

実験方法

実験動物としては体重120 g~130 gの雄性シロネズミ及び30~40 g程度の雄性シロネズミの2群を用いた。対照シロネズミの合成飼料は表1の如き10種類の L-型必須アミノ酸混合体に澱粉、大豆油、肝油、塩混合及びこれを加えて加熱して団子としたものである。また L-トリプトファン欠乏食餌は上記の必須アミノ酸混合からトリプトファンだけを除いたものであるが、他の栄養素との割合はやはり全体の22%になるよう配合したものである。なお一定の症状発現の後には再びトリプトファンを含有する食餌に代えて飼育し、可逆的な病変であるか否かを注意深く観察した。

表 1 純L-必須アミノ酸混合を用いたシロネズミ飼育合成飼料組成

L-必須アミノ酸混合 22%			L-必須アミノ酸混合 20.5%		塩 混 合	
濃 粉	66		L-リジン	20.5%	NaCl	20.2
塩 混 合	4		L-スレオニン	10.0	MgSO ₄ · 7H ₂ O	63.5
大 豆 油	6		L-メチオニン	9.6	K ₂ HPO ₄	111.5
肝 油	2		L-ロイシン	13.7	Ca Lactate	28.7
以上16gに水を加えて混和し、加熱してダangoとしてあたえる			L-イソロイシン	10.3	Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	52.6
			L-フェニールアラニン	12.0	Ca ₂ H ₂ (PO ₄) ₂ · H ₂ O	111.6
			L-バリン	12.0	Fe Citrate	13.8
			L-アルギニン	3.4		
			L-ヒスチジン	5.2		
			L-トリプトファン	3.4		
水溶性ビタミン群					0.1cc の懸濁液として経口投与する	
B ₁	40(γ)	パントテン酸カルシウム	200(γ)			
B ₂	40	塩化コリン	900			
B ₆	50	イノシトール	180			
ニコチン酸	200	B ₁₂	0.024			

実験成績

体重120～130gのシロネズミに10種類の必須アミノ酸（全量の22%）を含有する合成食餌を投与していると、シロネズミは1日2～3gの割合で成長するが、トリプトファン欠乏食に代えると、当日から体重減少が始まり大体20日後から全身の筋肉の強直が現われ初め、運動はまずくなり、じっとしている。またときどき体がこまかく震え始める。但し30～40gの体重から出発した幼弱シロネズミ群では発病に至ることなく衰弱して死亡してしまう。その時に見られる症状は一見錐体外路性症候群によく似た症状である（後記）。なお食餌中にトリプトファンを加えた正常食に戻すと、体重は毎日1～2gの割合で上昇して行き、その体重増加の割合は対照群とほぼ同じ程度である。すなわち一度障害された神経はそう簡単には治癒しないもののようで、トリプトファン投与開始後4週に至ってもまだまだ神経症状は強度である（図1）。

図1 トリプトファン欠乏シロネズミの成長曲線

く震え始める。但し30～40gの体重から出発した幼弱シロネズミ群では発病に至ることなく衰弱して死亡してしまう。その時に見られる症状は一見錐体外路性症候群によく似た症状である（後記）。なお食餌中にトリプトファンを加えた正常食に戻すと、体重は毎日1～2gの割合で上昇して行き、その体重増加の割合は対照群とほぼ同じ程度である。すなわち一度障害された神経はそう簡単には治癒しないもののようで、トリプトファン投与開始後4週に至ってもまだまだ神経症状は強度である（図1）。

またシロネズミの栄養状態も良く血液所見も赤・白血球数、血清蛋白量、血清アミノ酸値も対照との間に著変を見ない（表2）。

また心電図には異常所見なく、筋電図ではstretch時にはspikeがでるが、ネズミではヒトと違って健常時にも発生するので中枢性障害という診断の根拠にはならない（図2）。

異常運動：トリプトファン欠乏食飼育試験開始後20日目頃から、①シロネズミの全身が剛ばり、運動がうまく

図2 受動的伸張時放電

表2 必須アミノ酸飼育シロネズミの血液臓器

		No. 2	No. 3	No. 5
体	重	166 g	154 g	214 g
赤	血 球 数	629×10 ⁴	942×10 ⁴	756×10 ⁴
白	血 球 数	8,400	9,300	8,900
血	色 素 量	93%	110%	105%
血	清 蛋 白 量	6.9g/dl	6.4g/dl	6.5g/dl
血	中アミノ酸量	5.8mg/dl	7.5mg/dl	6.8mg/dl
臓 器 重 量	心 臓	788mg	732mg	1,082mg
	肝 臓	6,842	6,917	8,442
	右 腎 臓	960	858	1,181
	左 腎 臓	965	828	1,170
	脾 臓	478	376	700
	脳	1,546	1,745	1,819
	左 副 腎	19	23	28
	右 副 腎	24	20	28
	胸 腺	196	187	382
	睪 丸	1,062	1,139	1,098

いかないようになり初め、放置しておくとしづつ進行していくように見える。②しかし短時間の中に筋の強剛と弛緩とを繰返している。③筋緊張は胸部と腹部の軀幹筋に強度で、体がこちこちに固くなる。特に前胸部の筋緊張が高度になると、胸廓は左右に拡がり特に側胸部では胸廓の中央部が膨れ出して三角形をとる。また腹壁の筋の緊張も強く腹直筋が強く収縮している像もよく観察される。④時には振幅の小さい、しかし振動数の多い震顫が体部に観察される。⑤前肢、後肢ともに筋緊張を増して固くなるとネズミはもはや通常の体位をとることができなくなる。筋緊張の程度は前肢の方が大である。四肢を伸張させるときはギシギシする Rigidity を見る。しかし繰返してネズミの四肢を屈伸させているうちに抵抗感がなくなって次第に軟かになる。検査の度ごとに同様の Rigidity が見られ、やはり反復しているうちに次第に軟かになる (図3)。

ヒトの Parkinson 病との比較

上記のネズミの症状をヒトの Parkinson 病と比べて見ると、次の如き共通の症状を挙げることができる。

①筋緊張亢進と運動減退とを主徴とするも、しばしば全身に小刻みの震顫がみられる。②1日の中、1時間の中にも Remission を繰返し、同じ状態に留まっていない。③筋緊張は主として軀幹および顔面に多い。進行すると手足に拡がる。現在ネズミはこの程度の障害状態にある。④シロネズミの震顫 Tremor は機械的な刺激 (例えばピンセットで脊をつつく) で増強する。また餌を食べ動かそうとすると増強する。⑤安静、睡眠、トラン

図3 全身の筋強剛をきたしたシロネズミ

キライザーの投与で筋緊張の度が軽減する。⑥筋は一見正常で萎縮の状態は見られない。⑦全身所見は割合によく必須アミノ酸食に戻すと食欲良好となり体重も増加する。これは余病を伴わない Parkinson 病患者の栄養状態と一致する。⑧ネズミは高度の欠乏症状を呈した後までも飼主によく馴れていて噛みついたり暴れたりすることがない。これは Parkinson 病患者が悲惨な疾病に罹患しているにもかかわらず割合に朗らかに生きているのと似ている。

⑨ははっきりした症状の認められた後で毎日トリプトファンの投与を続けてもなかなか軽快せず、少なくとも1ヵ月後ではまだまだ高度の筋緊張の亢進状態が見られる。これは Parkinson 病が治療でなかなか軽快しないことによく似ている。

本症候群の筋緊張および運動異常性疾患の中で占める位置

筋強剛あり、手足の運動は己れの自由にならず、却ってなにかをしようと企画すると不随意な運動が起こって妨げられるような症候群は表3の錐体外路性の疾患 (ヒト) に属する。その中でも特に1の筋強剛性運動減少性症候群の中に分類される。而して本症候群に属する疾患の中では特に Parkinson 病に似ているといえることができる。本症候群の原因としては表4の1に示されている如く脳の炎症、リュウマチ性疾患、脳血管障害、退行変性、中毒 (マンガンや酸化炭素中毒等は特に著名)、外傷、腫瘍その他が挙げられるが、その中で Wilson 病だけは常に錐体外路性の症候群と肝硬変症を合併している疾患であるが、古くから銅の代謝異常を伴う点で有名で

表 3 筋緊張および運動異常性疾患

A 錐体外路性疾患群

I 筋強剛性運動減少性症候群

- 1) 振顫麻痺 2) 脳炎後パーキンソン病
- 3) ウイルソン病
- 4) 中毒(一酸化炭素中毒) (マンガン中毒)
- 5) トリプトファン欠乏(パーキンソン病類似)

II 筋弛緩性運動亢進性症候群

- 1) 慢性遺伝性舞蹈病 2) 小舞蹈病
- 3) ミオクロスムス(筋間代性痙攣)
- 4) アテトーゼ 5) 特発性捻転攣縮 6) 斜頸

B 錐体路性疾患群

- 1) 進行性球麻痺 2) 筋萎縮性側索硬化症
- 3) 痙性脊髓症 4) 遺伝性運動失調症 5) 脊髄性進行性筋萎縮症 6) 脊髓空洞症 7) 多発性硬化病

C 筋緊張異常

- 1) 先天性筋強直症(Thomsen病) 2) 先天性筋弛緩症(Oppenheim病) 3) 進行性筋萎縮症

ある。しかし必須アミノ酸中のトリプトファンだけを全く欠如する食餌でシロネズミを飼育すること3週間程度で上記のような特殊な神経症状を呈し、かつかなり顕著な症状の発現した後では欠乏食のトリプトファンを補給して1カ月に亘るも、体重だけは毎日カゼイン食に比べるとかなり落ちるも、なお1~1.5g程度は増加して行くに拘らず、神経症状の治癒または軽快は認められなかった。以上の諸観察から本症の主なる所見は錐体外路性障害であり、脳および脊髄から出る知覚および運動神経の異常は認められないように思われた。なおトリプトファン欠乏時のシロネズミの骨格筋には殆んど筋萎縮なく、また各アミノ酸の分析値にも正常のとの間に差が見られなかった。本条件は⁷⁾8~30日間に亘ってトリプトファン欠乏食(他アミノ酸の含量は酸化カゼインのアミノ酸レベル20%と同様にした)をシロネズミに投与したものである。ヒトの錐体外路性症候群はその特有な臨床症状の外に筋電図学的な検査で容易に確かめることができるのであるが、ネズミはヒトと違って直立歩行ができぬため、前肢からもat rest時に筋線維から放電が見られるので本症に特有な変化と考えることは困難である。さらに本報では錐体外路性の症候群障害という証明を、各部脳組織の組織学的検討も残されており、また知覚異常の有無、運動麻痺等の症状については健常ネズミはもちろんであるがパントテン酸欠乏時に見られるシロネズミの痛覚過敏、B₁欠乏時に見られる四肢麻痺等の所見から類推して得られた成績であって、今後に残された問題は多々あるけれども、ここにはトリプトファンのような特定の必須アミノ酸が欠乏すると、特にhypertonisch und

表 4 錐体外路性症候群の病因

1 筋強剛性運動減少性症候群

- ① 炎症 流行性脳炎(A型) ② リウマチ疾患
- ③ 血管障害 ④ 退行変性
- ⑤ 中毒 CO中毒, Mn⁺⁺中毒, 妊娠中毒
- ⑥ 外傷 ⑦ 腫瘍
- ⑧ 代謝異常 Cu代謝異常(Wilson病)
- ⑨ 栄養障害 トリプトファン欠乏

2 筋弛緩性運動亢進性症候群

- ① 炎症 流行性脳炎 脳梅毒 心内膜炎
- ② リウマチ性疾患
- ③ 血管障害 脳出血 脳動脈硬化症
- ④ 退行変性 脳性小児麻痺
- ⑤ 中毒 妊娠中毒
- ⑥ 外傷 ⑦ 腫瘍

hypokinetisch の症候群が発生したということは非常に意義あることと考えたので敢てここに一文を草した。

結 論

著者は体重120~130gのシロネズミを、トリプトファン欠乏食で飼育して、下記のような特異な症状をつくることができた。すなわち、(1)1カ月以内に発病し、(2)その症状は錐体外路性症候群中の、Parkinson病に似ている。(3)他の一般状態は良好である。(4)神経症状ははきりでてから、トリプトファンの投与を行なっても神経症状の回復は悪く、1カ月後でも軽快の徴はほとんど見られない。(5)体重40~50gの幼弱シロネズミをトリプトファン欠乏食で飼育すると、急速に衰えて、神経症状を呈することなく死亡してしまう。

本研究に使用した必須アミノ酸はすべて田辺必須アミノ酸研究基金によったものである。

文 献

- 1) Rose, W. C. : *Physiol. Rev.*, 18, 109 (1938)
- 2) 桜井芳人, 宮崎基嘉, 早川清一: 栄養と食糧, 14 (No. 3). 207(1961), 桜井ら: 13, 173(1960), 13, 179(1960), 14, 141(1961), 14, 197(1961)
- 3) Albanese, A. A., Holt, E., Kajdi, C. N. & Frankton, J. E. : *J. Biol. Chem.*, 148, 299 (1943)
- 4) Holt, E., Albanese, A. A., Brumback, J. E., Kajdi, C. N. & Wangerin, D. N. : *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.*, 48, 726 (1941)
- 5) Elman, R. : *Am. J. Surg.*, 112, 594(1940)
- 6) Adamston, F. B. & Spector, H. : *Arch. Pathol.*, 49, 173 (1950)
- 7) 神立誠, 内藤博: 必須アミノ酸研究会協議会第7回記事 (1960)

(東京大学医学部吉内内科) * (国立癌センター)