タンパク質、アミノ酸栄養の最近の問題から

Some Aspects of Recent Advances in Protein and Amino Acid Nutrition

(昭和 45 年 11 月 16 日 受 理)

吉 田 昭*
(Akira Yoshida)

タンパク質栄養は古くして新しい問題である。タンパク質の栄養価についてみても、今世紀の初頭 Osborne や Mendel の頃からはじまり、たとえば1970年のアメリカの Federation Meeting 一つをとりあげても相変わらずタンパク質栄養の部の半分近くを占めている。また、タンパク質栄養の部と別にアミノ酸栄養の部の方がむしろ大きくなってしまっていることも近年の傾向であろうと思われる。わが国の学会においても同様のことが認められる。これらの分野を概観するならばタンパク質不足に基づく栄養不良における代謝変動や栄養状態判定に関する研究、タンパク質の栄養評価法と栄養価の改良に関するもの、体タンパク質の合成、分解の機構とタンパク質栄養との関連、アミノ酸の栄養的特異性と相互関係、アミノ酸の過剰障害に関するものなどが全体のかんりの部分を占めている。そのいずれにも共通していえることはタンパク質、あるいはアミノ酸代謝機構解明の著しい進歩に伴って、タンパク質栄養の現象をそれらとの関連においてとらえようとしていることであろう。また、タンパク質、アミノ酸栄養の多くの分野において、血中をはじめ組織遊離アミノ酸濃度の変動との関連を追求しようとする努力が多くなされていることも、近年の一つの特徴といえるかも知れない。ここでは上述の問題の中から組織中の遊離アミノ酸と体タンパク質代謝の関連という面から2、3の問題を取りあげて考察を加えてみよう。

§ 1 食餌タンパク質のアミノ酸組成と組織遊離アミノ酸

食餌タンパク質がアミノ酸の形で吸収され体内で再びタンパク質に合成されることが解明されて以来、タンパク質の供給と組織中の遊離アミノ酸との間の関係については古くから関心が持たれていた。しかし、アミノ酸自動分析器の開発により組織中の微量の遊離アミノ酸の全分析が容易に行なえるようになったのはそれ程古いことで

はない。血漿遊離アミノ酸量は栄養条件によって容易に変動するためにタンパク質摂取状態の判定やアミノ酸代謝の研究に現在では広く利用されるようになっている。古く Elvehjem ら¹⁾ はイヌに種々のタンパク質を摂取させて門脈中の遊離アミノ酸濃度を経時的に測定し、アミノ酸量の増加が食餌タンパク質のアミノ酸を反映していることを観察した。この実験はタンパク質のアミノ酸の遊離の割合がアミノ酸の種類によって必ずしも同一でないために、実際に動物の体内に入ってくる状態から消化吸収されていくアミノ酸の状態を観察しようとするものであった。その後食餌タンパク質と血漿アミノ酸の関係が広く観察されるようになり、1種のアミノ酸を全く含まない食餌を摂取すると血漿中の制限アミノ酸量が顕著に低下することが多くの研究者によって観察され、そのことから食餌中の制限アミノ酸が何であるかが推定されることが考えられるようになった^{2)~5)}。Longenecker らは以上の事実に基づいてタンパク質摂取後の血漿遊離アミノ酸量の変動から食餌タンパク質中の制限アミノ酸の順位を推定する方法を考案した^{6)~7)}。Longenecker の基本的な考え方は次の如くである。すなわち、血漿中の遊離アミノ酸は体タンパク質の合成のために各アミノ酸の要求量に比例して吸いあげられ各組織に利用されていく。したがって食餌タンパク質摂取後の一定時の血漿遊離アミノ酸濃度から基準レベルである絶食時のアミノ酸濃度を差引いた値をそのアミノ酸の必要量で割った値を血漿アミノ酸比 (Plasma Amino Acid Ratio) とすると

$$\text{血漿アミノ酸比 (PAA比)} = \frac{(B - A)}{\text{当該アミノ酸の要求量}} \times 100$$

上式のように表わすことができる。ここでBはタンパク質摂取後5時間位までの各時間毎の血漿アミノ酸濃度値の平均値であり、Aは18時間絶食時の血漿遊離アミノ酸濃度である。各必須アミノ酸について PAA 比を求める と最低の PAA 比を示す必須アミノ酸が摂取タンパク質

* 徳島大学医学部栄養学科

第1表 食品タンパク質の制限アミノ酸推定法としての血漿アミノ酸比(Plasma Amino Acid Ratio)および血漿アミノ酸価 (Plasma Amino Acid Score)⁹⁾

食品タンパク質	血漿アミノ酸比				血漿アミノ酸価			
	Lys	Met	Thr	Try	Lys	Met	Thr	Try
全卵タンパク質	-83	45	-9	-10	40	143	95	94
オートミール	-100	-27	-18	30	28	72	86	111
エンドウ	20	-55	64	-60	114	39	155	67
トーモロコシ+魚粉	-35	-18	-24	-110	75	82	82	36

の第1制限アミノ酸ということになる。血漿遊離アミノ酸濃度が体内へ吸収されるアミノ酸と体タンパク合成に利用されるアミノ酸とのバランスを正確に表わしているならば確かに Longenecker の推定のようになるであろう。イスについての実験で小麦グルテン、ゼラチン、カゼイン、米タンパク質の第1制限アミノ酸はこのような方法に基づいてそれぞれリジン、トリプトファン、アルギニンおよびリジンであることが示された。ラットを用いてのほぼ同様の実験でカゼインの第1制限アミノ酸がシスチンであることが示されている⁹⁾。

このような方法をさらに小動物を用いて実用的な面に利用するために、飼料の単独強制投与でなく、ある期間動物に飼料を自由に食べさせて後の血漿アミノ酸濃度と同じ期間、市販固型飼料を与えて12時間絶食させた動物の血漿アミノ酸濃度から Morrison らは血漿アミノ酸比を次の様に修正して計算する方法を提案した⁹⁾。

$$\text{血漿アミノ酸比} = \frac{\left(\frac{\text{試験食群の血漿アミノ酸濃度}}{\text{動物のアミノ酸要求量}} \right) - \left(\frac{\text{絶食群の血漿アミノ酸濃度}}{\text{動物のアミノ酸要求量}} \right)}{\times 100}$$

×100

Morrison らの実験結果を第1表に示す。かれらの血漿アミノ酸比から推定した結果によると全卵タンパク質、オートミールではリジン、トーモロコシと魚粉の混合物ではトリプトファンが第1制限アミノ酸であることが示され、エンドウではトリプトファンとメチオニンがほぼ同程度に制限アミノ酸であることが考えられたが、実際の成長実験では明らかにメチオニンが第1制限アミノ酸であることが示された。かれらは同様の目的で血漿アミノ酸価 (Plasma Amino Acid Score)を計算しこの価の小さい程、不足の程度の高いことを示すのではないかと考えた。その計算は次に示す如くである。

$$\text{血漿アミノ酸価} = \frac{\text{試験食群の血漿遊離アミノ酸}}{\text{絶食群の血漿遊離アミノ酸}} \times 100$$

この考え方の基底には絶食時においては血漿中の遊離アミノ酸がほぼ必要量の割合に存在し、また、食餌タンパク質から吸収されたアミノ酸は一度血漿中にとり込まれ体タンパク質の合成その他体内での利用割合に比例して消費されていくという想定があるわけである。先程の血

漿アミノ酸比と比較して血漿アミノ酸価からの制限アミノ酸の推定結果と同じ表に示す(第1表)。この結果からも、全卵タンパク質やオートミールでは第1制限アミノ酸はリジンであり、トーモロコシと魚粉の混合物の第1制限アミノ酸はトリプトファンであることが示された。また、エンドウについては血漿アミノ酸比の場合と異なりメチオニンが第1制限アミノ酸であることが示された。以上のように血漿中の遊離アミノ酸濃度の変化から摂取タンパク質の制限アミノ酸を推定することは実際的に利用価値のある興味深い方法であるということが出来る。しかし、その考え方の基礎になっているいくつかの仮定には色々の問題があることが考えられる。まず第1に血漿中の遊離アミノ酸は体内での利用の割合、ないしは要求量の割合に比例して減少するということがどこまで正しいかについて考察を加えたい。これらに先立って Munro ら¹⁰⁾ は絶食中の男子にグルコースを与えたところ血漿遊離アミノ酸濃度が低下し、各アミノ酸の低下の割合はヒトのアミノ酸要求量にはほぼ比例するように思われたので、エネルギー源の供給によって、体タンパク質の合成が促進され、素材になる各アミノ酸が血漿中から消費されるためにそのような結果が得られたものであらうと推定した。Swendseid ら¹¹⁾ も同様の観察をしている。

このような推定がどの程度まで正しいかという基本的な条件を検討して著者ら¹²⁾ は一時に多量の飼料を摂取できるように訓練したラットを用い、アミノ酸を要求量の割合に含む飼料を摂取させ経時的に血漿中の各アミノ酸濃度の変化を観察した。この実験ではアミノ酸要求量は Rama Rao ら¹³⁾ の報告によっているが他の研究者^{14)~17)} の報告でも大差ないと考えてよい。このようなバランスされた必須アミノ酸と非必須アミノ酸の等量混合物を15%含む飼料を1時間摂取させ、食餌投与開始後2, 4, 8, 12, 24時間に心臓採血し、血漿中の遊離アミノ酸濃度を測定した。このような飼料投与条件だと血漿遊離アミノ酸は8~12時間まで上昇し、それ以後下降した。リジン、スレオニンは増加量が特に著しくイソロイシン、ヒスチジン、アルギニンは変化量が少なく、その他の必

バランスのよいアミノ酸混合物飼料を短時間に多量摂取させて後のラットの血漿遊離アミノ酸濃度の経時変化¹²⁾。

須アミノ酸はその中間であった(第1図)。このように増加量の絶対値がそれぞれのアミノ酸によって異なることは別に不思議ではないが、Longeneckerの血漿アミノ酸比の計算に基づいて絶食時からの上昇をアミノ酸要求量で割った値を経時的に図示すると第2図のようになり、各アミノ酸によってそれぞれ異なった図形になる。飼料中のアミノ酸は遊離の状態に入っているから消化に対する時間的差はないとして一様に吸収されるものと仮定し、血中に入ったアミノ酸が体内で要求量に比例して消費されていくものと考えたと第2図においては、必須アミノ酸が要求量の割合で入っている飼料を与えているのであるから、どの必須アミノ酸の曲線もおおよそ同じようであればならない。しかるに実際は、スレオニン、リジン、メチオニン、バリンは比較的高い値を示し、イソロイシンやヒスチジンは低い値を示すわけである。つまり

バランスのよいアミノ酸混合物飼料を短時間に多量摂取させたラットの血漿遊離アミノ酸濃度の経時変化。この場合は絶食時からの変化量をラットの各アミノ酸要求量で割った値の相対値で示している¹²⁾。

飼料中のアミノ酸含量がバランスされていて、過不足がないわけであっても血漿アミノ酸比はアミノ酸の種類によって異なるので、実際面において制限アミノ酸の推定に役立つといっても基礎になる仮定はかなり大まかなものであって、血漿アミノ酸の動きの本態についてはこれから基本的に検討されなければならない。

Knipfel¹⁰⁾ も同様の疑問を持ち絶食後のラットにグルコースを投与して血漿遊離アミノ酸濃度の低下とアミノ酸要求量との関係について観察した。血漿遊離アミノ酸の消失割合は筋肉タンパク質のアミノ酸組成やアミノ酸要求量などとは必ずしも一致していないことが示された(第2表)。

これらの報告はいずれも血漿中のアミノ酸の減少割合が体内のアミノ酸要求をそのままに反映しているわけではなく、その変動に及ぼす要因についてさらに検討する必要のあることを示している。

第2表 ラットにグルコースを投与した場合の血漿遊離アミノ酸の減少とアミノ酸要求パターンとの関係¹⁸⁾

パ タ ー ン*	ア ミ ノ 酸						
	Lys	Met	Thr	Try	Ileu	Leu	Arg
血漿アミノ酸の減少 (グルコース投与後20分, 40分の平均値)	12.9	0.4	5.0	—	2.9	4.6	4.3
アミノ酸要求量**	9.0	1.6	5.0	1.1	5.5	7.0	—
体タンパク質***	7.9	1.7	5.0	0.8	3.5	6.7	5.7
血清アルブミン	9.5	0.6	5.0	0.5	1.9	8.9	4.5

* パターンはすべて Thr を 5.0 にして示した。

** Rama Rao, P. B. *et al.*: *J. Nutr.*, 82, 88 (1964)

*** Block, R. J., Weis, K. W.: *Amino Acid Hand Book*, p. 252 (1956)

§ 2 アミノ酸インバランスと組織遊離アミノ酸

低タンパク食にアミノ酸を添加したことによって成長障害作用や組織成分が異常になる現象の一つとしてアミノ酸インバランスがある。その特徴は制限アミノ酸の補足によって上記の害作用が阻止されることである。アミノ酸インバランスの一般論はこれまでにいくつかの総説にある¹⁹⁾²⁰⁾のでここではふれないが、最近の発展、特に血漿アミノ酸濃度との関連について紹介する。

アミノ酸インバランスによって成長が低下する場合として少量のアミノ酸の添加、あるいは一つの必須アミノ酸を欠くアミノ酸混合物の添加によることがあるが、これらは一応共通の成因によるものと仮定して研究のなされている場合が多い。アミノ酸インバランスの原因として一番考え易いことの一つは摂取アミノ酸パターンの不均衡のために体タンパク質の合成が妨げられ、制限アミノ酸を含む多くのアミノ酸が無駄に分解されてアミノ酸の利用が低下することである。実際にこのような可能性を示すような実験報告も早くからあった²¹⁾²²⁾。しかしアミノ酸利用率の低下は比較的僅かであり、またインバランス群では飼料摂取量の低下していることが多い^{23)~25)}。飼料摂取量が低下すると、体重の維持に要する窒素の割合が成長に要する量に比して相対的に増加するので窒素の利用効率は見かけ上低下することもある。飼料摂取量が下がることによって体重増加量が下がるというだけでは何の問題もないようであるが、実は何故アミノ酸インバランス飼料の投与でかなり短時間の中に飼料摂取量が下がるようになるのかということが問題であり、それに至る代謝変動が研究されねばならない²⁶⁾²⁷⁾。一つのアミノ酸を全く含まない飼料を強制投与すると種々の病理的症狀がみられることから^{28)~31)}、インバランス飼料の摂取量が低下することは動物の自然の防御手段とも考えら

第3表 アミノ酸インバランス飼料を対照飼料と同量摂取させた場合のラットの体重増加²⁶⁾

飼 料	飼料摂取量(g/日)		体重増加(g/週)	
	対照	インシュリン	対照	インシュリン
1) 6%フィブリン食	7.6	7.7	18	17
2) 飼料1 + 0.4% Met + 0.4% Phe	5.7	7.6	9	20
	自由摂取	強制投与	自由摂取	強制投与
3) 6%カゼイン食	15	14	18	13
4) 飼料3 + Thr 欠アミノ酸混合物	8.5	14	1	15

れるが、何らかの方法でインバランス飼料を多量に摂取させると必ずしも成長が下がるわけではない²⁵⁾²⁶⁾³²⁾。たとえば飼料を強制投与するか、インシュリン投与で飼料摂取量を増加させると意外なことに成長増加に対する影響はインバランス群と対照群で殆んど差がなくなり(第3表)、インバランス飼料が本質的に体内代謝に悪影響を与えていることよりも、初期の代謝変動が飼料摂取量を低下させ、そのことが成長量の減少に至る原因ではないかという考え方も出てきた²⁶⁾。

そこで初期の代謝変動で共通して明らかにみられることが求められ、体内での調節機能に関連している可能性の高いものとして血漿中の第1制限アミノ酸の顕著な低下が認められるに至った^{33)~36)}。Leungら³⁶⁾はラットを短時間に多量の飼料を摂取するように訓練し、対照群には0.3%のDL-メチオニンを添加した6%カゼイン飼料を、インバランス群には上記飼料にスレオニンを含まない必須アミノ酸混合物を5.4%添加した飼料をそれぞれ1時間ほぼ同量摂取させ、飼料摂取後1.5, 3, 5, 8, 13, 19, 24時間の血漿、肝、筋肉、小腸などの遊離アミノ酸濃度

第 3 図

アミノ酸インバランス飼料(スレオニンインバランス)を短時間に多量摂取させたラットの肝、血漿、筋肉中の遊離スレオニン濃度の時間的変化。対照群は0.3%のDL-メチオニンを補足した6%カゼイン食を与え、インバランス群は対照群の飼料に5.4%のスレオニンを含まない必須アミノ酸混合物を添加した飼料が与えられた³⁶⁾。

を測定した。この場合第1制限アミノ酸はスレオニンであるが血漿中のスレオニンは飼料摂取後3時間位から、対照群に比して明らかに低下し、5～8時間で最も差が大きく其の後次第に回復して24時間後には対照群とほぼ等しい値を示した(第3図)。また、このような変化は筋肉中の遊離アミノ酸濃度の変化をよく反映していることも示された。同様の変化はヒスチジンインバランスにおいても認められたし³⁷⁾、8%カゼイン食に含硫アミノ酸を添加した際の脂肪肝生成時においても第1制限アミノ酸であるスレオニンの血漿濃度は著しく低下した³⁸⁾。興味あることに、第1制限アミノ酸がスレオニンである場合、そのインバランスの影響が体重増加量の低下であるにしろ、脂肪肝であるにしろ血漿スレオニンの低下の際にはグリシンとセリンの低下を伴い、これらのアミノ酸の間には密接な関係の存在することが示された。

第4図はバランスのよい8%のアミノ酸混合物を含む飼料(Complete diet)、ならびに、その中のメチオニン含量を1/2や0に減少させた飼料をラットに1週間自由

8%のバランスよいアミノ酸混合物を含む飼料を基準にし(完全食)、その中のメチオニン含量を1/2, 0と減少させた飼料を1週間ラットに自由摂取させた後の血漿中の遊離スレオニン、セリン、グリシン濃度の比較³⁹⁾。

に摂取させた後の血漿中のスレオニン、セリン、グリシンの濃度を示したものである。飼料中のメチオニン含量の減少に伴ってこれら3者のアミノ酸濃度がいずれも上昇してくることが分かる。同時に、この場合にはアミノ酸混合物中の各アミノ酸はラットの要求量の割合に入っているから、血漿スレオニン濃度の低下は制限アミノ酸であるためというよりもメチオニンとスレオニンの間の特異的な栄養的相互関係に基づくものであるかも知れない。8%カゼイン食にメチオニンを添加した飼料を与えた場合の脂肪肝の生成の際にも、メチオニンを添加しない飼

料群に比して血漿スレオニンが明らかに低下し、同時にセリン、グリシンが低下したが³⁹⁾、この場合にはスレオニンが制限アミノ酸でもあるため、他のアミノ酸インバランスの場合と現象的に一致するから、制限アミノ酸の血漿濃度の低下はアミノ酸インバランスにおいてかなり共通の現象と考えることはできる。また、上述のスレオニンとセリン、グリシンの共通した変動の理由も明らかではないが、スレオニナルドラーゼによりスレオニンからグリシンの生成すること、グリシンヒドロキシメチラーゼによりグリシン、セリン間の変換が知られているから恐らくそのような代謝上の相互関係に基づくものであろうと考えられる。

ところでこのような血漿中の制限アミノ酸濃度の低下に特に興味を持たれたのは、この変化が飼料摂取の調節機構として働いているのではないかという作業仮説があったからである²⁸⁾³⁴⁾³⁹⁾。その一つの理由は飼料摂取量の低下とこれらの制限アミノ酸の血中濃度の低下にかなり関連性の認められたこと²⁰⁾、また、コルチゾール投与で血中アミノ酸濃度を変化させることで飼料摂取量の低下を阻止できることなどがみられたからである。Leungら³⁵⁾は6%カゼインにスレオニンを含まない必須アミノ酸混合物を添加した飼料をラットに与え24時間の飼料摂取状態を時間的に観察すると第5図に示すようにスレオニンインバランス飼料を与えた動物では短時間の中に飼料摂取の低下することがみられたが、コルチゾールを1匹当たり1mg注射したラットではインバランス飼料を与えても殆んど飼料摂取量の低下は認められなかった。またコルチゾールを投与した場合には血漿中のスレオニン濃度は対照群よりは低い値を示したが、絶食時よりはかなり高い値を示し(第6図)、このことが、飼料摂取の低下をきたさない理由として考えられた。また、インバランス飼料と無タンパク飼料をラットに自由に選択させるようにするとラットは無タンパク食を好んで摂取し⁴⁰⁾、興味あることに血漿遊離アミノ酸パターンはインバランス食群より無タンパク食時の方が対照群のそれに似ていることも観察された。これらの現象は何れも血漿アミノ酸が飼料摂取の調節に関係する因子であるかもしれないという仮説を支持するような結果だと考えることができる。血中のグルコースや脂肪酸が飼料摂取の調節に関与している可能性は古くから知られ、いわゆる“Glucostatic Theory”あるいは“Lipostatic Theory”といわれてきた⁴¹⁾が、新たに血中アミノ酸濃度がある場合にはやはり飼料摂取調節に関与する可能性を示唆するものとして興味深い。これまでにアミノ酸の単純欠乏時に血中のそのアミノ酸濃度が低下することは多くの研究者によって報告されてきたし⁹⁾⁴²⁾⁴³⁾、アミノ酸欠乏で飼料摂

第 5 図

アミノ酸インバランス飼料投与後のラットの飼料摂取量の時間的経過。対照群には 0.3%の DL-メチオニンを含む 6%カゼイン飼料を、インバランス群には上記対照群の飼料に 5.4%のスレオニンを含まない必須アミノ酸を添加した飼料を 18 時間絶食後に与えたものである (A)。B では両群のラット共に飼料投与直前に 1 匹あたり 1 mg のコルチゾールを腹腔内注射して A の場合と同様の飼料を与えたものである³⁵⁾。

取量の下ることも古くから知られていた^{44)~46)} から動物がアミノ酸インバランス飼料を摂取した場合、血中アミノ酸パターンがアミノ酸欠乏飼料と似ているために、飼料摂取の調節機構が、あたかも同じ場合のように作動すると考えることも不思議ではない。しかし、このような仮説はあくまで仮説であってその妥当性と限界についてはこれからの問題といわねばならない。このことと関連して筆者らはアミノ酸インバランス誘導に対する個々の必須アミノ酸の特異性の検討を試み、同時に血中遊離ア

ミノ酸濃度の変動との関係を観察した⁴⁷⁾⁴⁸⁾ (第 7 図)。一つのシリーズの実験では 5%のバランスされたアミノ酸混合物を 1%, 3%, あるいは 6%添加して、体重増加量、血漿遊離アミノ酸濃度の変化を調べた。また、いま一つのシリーズでは上記の基礎飼料におけるバランスされたアミノ酸混合物の代りに全卵タンパク質を用いて同様に実験した。いずれのシリーズの実験においても、添加するアミノ酸混合物中から除いた必須アミノ酸の種類によって体重増加量に対する影響は異なり、イソロイシン、スレオニンを除いたアミノ酸混合物の添加では添加量が比較的少ない場合にも成長低下が認められた。すなわちこれらのアミノ酸のないアミノ酸混合物ではインバランスが起こり易いことがみられた。しかし、程度の差こそあれ、どの必須アミノ酸を除いたアミノ酸混合物の添加によってもインバランスの誘導がみられたが、興味あることには、リジン、あるいはトリプトファンを除いたアミノ酸混合物の添加では添加量が 6%程度では成長抑制は殆んど認められなかった。このようにアミノ酸インバランスの誘導に対しては各アミノ酸の種類によって特異的な差異が認められた。しかし、血漿中の制限アミノ酸はどの場合にも低下し (第 8 図) 成長抑制のみられないリジン、トリプトファンのないアミノ酸混合物の添加の際にも観察された。また成長抑制の起こる時には飼料摂取量は低下したが、成長抑制の起こらない時には動

第 6 図

アミノ酸インバランス飼料投与後の血中スレオニン濃度に及ぼすコルチゾール投与の影響。飼料投与直前に 1 匹当たり 1.5mg のコルチゾールを腹腔内注射して後、0.3%の DL-メチオニンを含む 6%カゼイン飼料 (対照群) あるいは、この飼料にスレオニンを含まない 5.4%のアミノ酸混合物を与えたものである (スレオニンインバランス群)³⁵⁾。

第 7 図

アミノ酸インバランスの誘導に対するアミノ酸の種類による相異。基礎飼料としてバランスのよいアミノ酸5%を含む飼料を用い、これにリジン、あるいはイソロイシンを含まない必須アミノ酸混合物を1%、3%、6%添加した飼料（インバランス飼料）を幼ラットに与えている⁴⁹⁾。

第 8 図

第 7 図の条件で飼育したラットの 1 週間後の血漿中の遊離リジン、あるいはイソロイシン濃度。リジンインバランスの実験についてはリジンの濃度変化を、イソロイシンインバランスの実験についてはイソロイシン濃度変化を示す。横軸はリジンあるいはイソロイシンを含まないアミノ酸混合物の添加量を示す⁴⁹⁾。

物は対照群と同じようにアミノ酸添加飼料をよく摂取した。つまり、低タンパク飼料に一つの必須アミノ酸を除いたアミノ酸混合物を添加すると、どの必須アミノ酸を

除いた場合にも血漿中の制限アミノ酸濃度は低下するが、飼料摂取量の低下や成長抑制はみられないこともあるわけで、血漿アミノ酸濃度の飼料摂取調節に対する信号としての考え方にはまだ基本的に解決されなければならない問題が残っているように思われる。また Harper ら⁴⁹⁾ も最近では第 1 制限アミノ酸の血中レベルと同時に血中の遊離アミノ酸の全量との関連に注目しているが、まだ明らかな結論は得られていない。Ellison ら⁵⁰⁾ はインバランス飼料を与えて後の血漿制限アミノ酸の変動と飼料摂取量の関係を調べたところ、血漿制限アミノ酸濃度の低下から約 20 時間位遅れて飼料摂取に対する影響が現われることから血漿アミノ酸濃度の調節因子としての役割に疑問を提出している。

飼料摂取との関連についてはなおいろいろの問題があるにせよインバランス飼料摂取後に制限アミノ酸の血中濃度が著しく下がることは明らかな事実であり、アミノ酸欠乏食の場合と異なって、インバランス飼料中の制限アミノ酸含量そのものは対照飼料中のそれと変わらないわけであって、制限アミノ酸は一体どこに行ったかを確かめることは興味あることである。古く Salmon^{51) 52)} は低タンパク食に不完全なアミノ酸混合物を添加すると、アミノ酸の分解代謝が一般に促進され、それに伴って制限アミノ酸までも損失が大になると考えた。Florentino と Pearson⁵³⁾ は Salmon の仮説を支持する結果を出した

が、Wilson ら⁵⁴⁾ は Florentino らと非常に似た条件であるにもかかわらず全く逆の結果を得た。その後、ある種のアミノ酸インバランスの条件では実験の初期に動物の成長は一時的にインバランス群の方が僅かによくなること、また同時に飼料中に混合した C^{14} -標識制限アミノ酸の保留率もむしろ高くなるような事実も見出された⁵⁵⁾。このような制限アミノ酸の行方をアイソトープ実験によって追求する際、最も解析を困難にする理由の一つは、プール中におけるアミノ酸濃度の変動であり、すでに述べた如くアミノ酸インバランスにおいては遊離制限アミノ酸の組織中の濃度は大きく変化するからその点に十分な注意が払われなければならない。かなり多量の食餌を短時間内に摂取するように訓練したラットに一度だけ C^{14} -制限アミノ酸を含む試験飼料を短時間摂取させ、制限アミノ酸の行方を追求するとこのような問題は一応除くことができる。スレオニン、あるいはヒスチジンが制限アミノ酸になるようなインバランス飼料に C^{14} -スレオニン、あるいは C^{14} -ヒスチジンを混合して1時間以内に摂取させ、 C^{14} の行方を追求してみた⁵⁶⁾。スレオニンインバランス飼料摂取後の血漿中の酸可溶性部の C^{14} の量的変動をもって一応血漿中の遊離 C^{14} -スレオニンを表わすと考えると第9図に示すように飼料摂取後対照群と同じように上昇して2~3時間後に最高値に達しそれ以後は次第に減少するが、その減少の速度はインバランス飼料群の方が速いことが示される。ヒスチジンインバランスにおける遊離 C^{14} -ヒスチジンの変化は飼料摂取後8時間の値のみが示されているが、やはりインバランス群の

第9図

スレオニン- $U-C^{14}$ を含むスレオニンインバランス飼料投与後ラットの呼気炭酸ガスへの C^{14} の排出。対照群の飼料は6%のカゼイン飼料、インバランス飼料はスレオニンを含まない必須アミノ酸混合物を添加したものである。最初の飼料を1時間内に摂取させ、24時間後に再び C^{14} -アミノ酸を含まない試験飼料を第1日目と同様に摂取させたものである⁵⁶⁾。

方が低下している。消化管内容中の C^{14} から計算した制限アミノ酸の吸収速度はインバランス群でも変わらないので血中での C^{14} -遊離制限アミノ酸の減少が、吸収量が少ないためではなく、血中に吸収された制限アミノ酸が対照群より速かにどこかに消失することを示すことになる。同時に呼気炭酸ガス中への C^{14} の排出量を経時的にみると、インバランス群の方が僅かではあるがむしろ低く、制限アミノ酸の分解が促進されているとは思われない(第10図)。そこで組織中への C^{14} -アミノ酸のとり込み

第10図

スレオニン- $U-C^{14}$ を含むスレオニンインバランス飼料あるいはヒスチジン- $U-C^{14}$ を含むヒスチジンインバランス飼料投与後のラット血漿中の酸可溶分画部の C^{14} 量の変化⁵⁶⁾。

をみると肝臓中ではインバランス群の方がとり込みは大きく、しかもタンパク質部分へのとり込みの増加していることが示された(第4表)。このような現象はアミノ酸インバランスという言葉からすぐ想像される体タンパク質の合成阻害、制限アミノ酸の利用低下という推定とはかなり異なったものであり、むしろ特異な感じを与える。しかし、その後 Hartman と King⁵⁷⁾ は C^{14} -標識アミノ酸の代りに N^{15} -ヒスチジンをを用い前述の実験とは同様のヒスチジンが制限アミノ酸になるようなインバランス条件において N^{15} の肝タンパク質へのとり込みが対照群より明らかに増加することを示した。しかし筋肉では逆に低下していた。Soliman と King ならび Benevanga らはスレオニン- $U-C^{14}$ 、ヒスチジン- $U-C^{14}$ を用いてさらに上のような事実を確認している⁵⁸⁾⁵⁹⁾。したがってアミノ酸インバランスにおいては制限アミノ酸の利用が単純に低下するというよりも、体内の一部では利用が増加しているところもあり、臓器間に制限アミノ酸利用に関するある種の不均衡が飼料摂取の低下や、成長阻害に結びつくのではないかと想像される。

同じような意味で制限アミノ酸の利用の不均衡を示す

第 4 表 スレオニン-U-C¹⁴を含むスレオニンインバランス飼料,あるいはヒスチジン-U-C¹⁴を含むヒスチジンインバランス飼料を短時間内に摂取させたラットの肝臓中へのC¹⁴のとり込み⁵⁰⁾

飼料摂取後の 時間	飼 料	C ¹⁴ のとり込み			タンパク質の 比放射能
		肝 臓	酸可溶性部	タンパク質	
		%	%	%	
スレオニンインバランス					
3.5	{ 対 照	5.73±0.34	1.02±0.08	3.78±0.34	323± 27
	{ インバランス	5.84±0.48	1.23±0.46	3.83±0.42	291± 25
8	{ 対 照	5.64±0.26	0.85±0.11	4.39±0.17	926± 38
	{ インバランス	6.29±0.10	0.77±0.14	5.14±0.37	989± 41
48	{ 対 照	5.87±0.29	0.30±0.03	5.04±0.31	667± 41
	{ インバランス	7.24±0.26	0.36±0.03	6.18±0.48	788± 49
ヒスチジンインバランス					
8	{ 対 照	11.2±0.64	1.56±0.18	10.3±0.45	1638± 69
	{ インバランス	16.1±0.62	0.87±0.076	15.9±0.44	2402±115

ような例を今一つあげておきたい。ニコチン酸を含まない8%カゼイン飼料にゼラチンあるいはスレオニンを添加した時に生ずるニコチン酸欠乏は古くから知られ⁶⁰⁾⁶¹⁾その成因についてはすでに述べたように添加した余剰のタンパク質あるいはアミノ酸分解に伴う第1制限アミノ酸(この場合はトリプトファン)の損失という考え方とアミノ酸添加によりトリプトファンが体タンパク質の合成により多く用いられるために、ニコチン酸合成に用いるトリプトファンが不足するという考え方があった。第1

第11図

米タンパク類似アミノ酸混合物飼料にリジン, スレオニンなどの制限アミノ酸を添加した場合のラットのニコチン酸,あるいはトリプトファン要求量に及ぼす影響。基本飼料である米タンパク類似アミノ酸飼料はニコチン酸以外のビタミンは十分に含む。アミノ酸添加飼料はこの基本食にリジン, スレオニンなどの制限アミノ酸を添加したものである。矢印のところからニコチン酸,あるいはニコチン酸とトリプトファンをそれぞれの試験食に添加したものに切り替えている⁶²⁾。

の考え方はアイソトープ実験の結果から可能性の少ないことはすでに述べたが,第2の仮説を正しいと仮定するとニコチン酸が要求量すれすれの条件でタンパク質合成が促進されるようにアミノ酸を添加すると一般にニコチン酸欠乏の起こることが期待される。90%白米食に含まれるトリプトファン含量は8%カゼイン食とはほぼ同程度であり,90%白米食と同じアミノ酸組成のアミノ酸混合物飼料を基礎飼料(ただし,ビタミン混合物の中にニコチン酸は含まない)としてこれに制限アミノ酸であるリジン, スレオニンなどを添加すると,ラットの成長は一時的に基礎飼料群より増加するが,数日後に体重増加は停止し,さらに減少するようになる。この時,ニコチン酸,あるいはトリプトファンを飼料に添加すると成長は急速に回復する(第11図)⁶²⁾。つまり白米類似アミノ酸食に不足する制限アミノ酸を添加して体タンパク質合成を促進する条件にすると,トリプトファンが体タンパク質の方へ優先的に利用され,ニコチン酸合成に利用する割合が減少し,上記のようなニコチン酸欠乏に導かれるものと想像され,この場合も全体としてトリプトファンの利用がわるくなるのではなく,体内での利用上のアンバランスが,他の制限アミノ酸の添加によって起こったものと考えてよいのではなかろうか。

なお,アミノ酸インバランスにおける飼料摂取の低下と中枢神経との関連についても最近いくつかの報告が出されている^{63)~65)}。

§ 3 組織へのアミノ酸供給と体タンパク質代謝

近年タンパク質の生合成機構の解明は著しく進歩したが,それに伴って栄養条件との関連についても多くの実験が行なわれるようになった。そのうち特に組織中のアミノ酸の供給が体タンパク質合成機構に及ぼす影響について行なわれた実験を眺めてみたい。

細胞の中でのタンパク質の合成が伝令 RNA (*mRNA*) にいくつかのリボゾームがついたいわゆるポリゾームで行なわれ、このポリゾームの大きさの分布がアミノ酸のタンパク質へのとり込み能力と密接に関連していることが Breuer ら⁶⁶⁾ならびに Sox ら⁶⁷⁾によって示されて以来、このポリゾームサイズの分布状態とこれに対するアミノ酸供給の影響が何人かの研究者によって調べられてきた。Munro ら^{68), 69)}はラットにタンパク欠乏食を与え日を追って肝中の全 RNA 量と *in vivo* での P^{32} の RNA へのとり込みを調べたところ最初の 1 日目に RNA の急激な減少と共に P^{32} のとり込みも減少することを認め、無タンパク食時には肝タンパク質の減少と同時に RNA も分解し、生成した分解物によって核酸プールが稀釈され、 P^{32} の RNA へのとり込みが減少すると考えた。このことは P^{32} 以外に核酸の前駆体である C^{14} -グリシンを用いての実験や H^3 -オロチン酸を用いての実験でも確かめられた^{70), 71)}。細胞中の RNA の約 80% はリボゾームの RNA であるので無タンパク時に大きく減少する RNA は恐らくリボゾーム RNA であろうとの推定のもとに⁷²⁾このポリゾームプロフィールに対するアミノ酸供給の影響を観察した⁷³⁾。ラットに 2 時間完全なアミノ酸混合物を含む飼料、アミノ酸混合物の中からトリプトファンだけを除いた飼料を摂取させた後、肝臓をとり出して、ポリゾームの大きさの分布状態をシヨ糖密度勾配を利用して遠心分離器にかけると大きなポリゾームは早く沈澱するからシヨ糖密度に対応して種々の大きさのポリゾームの分布を知ることができる。その結果は第 12 図にみられるようなものであって、絶食中のラットやトリプトファンを含まないアミノ酸混合物飼料を与えたラット肝から調整したリボゾームでは軽いポリゾームが多くなっており、特にトリプトファン欠アミノ酸混合物飼料投与のラットではリボゾームの 2 コ結合したジゾーム (*disome*) が著しく増加していることが認められた。トリプトファン欠食を

与えてからの時間的経過をみると 1 時間後ですでにジゾームの量が多くなり、数時間このような状態が続き、完全食の投与によってジゾームの量は速かに減少することも示された。このように体タンパク質の合成装置であるポリゾームの構成は細胞内へのアミノ酸の供給によって調節され、不完全なアミノ酸混合物が供給される時には単にタンパク質合成のための素材が不十分でないばかりでなく、合成の装置の方にも影響を受けることが明らかになったわけである。Munro ら⁷⁴⁾はさらに、アミノ酸供給によるポリゾーム分布の変化が、*mRNA* の合成機構の変化を通して行なわれているものであるかどうかを調べる目的で、*mRNA* の合成阻害剤として知られているアクチノマイシン D をラットに与え、このような動物で食餌アミノ酸の影響を観察したところ、アクチノマイシン D 投与動物から得たマイクロゾームではいずれの場合も C^{14} -ロイシンのタンパク質へのとり込み能力は減少したが、やはり完全アミノ酸食を与えた動物のマイクロゾームの方がトリプトファン欠食投与群のそれよりも高く、さらにポリゾーム分布状態においても食餌アミノ酸組成の差が認められたので、ポリゾームの変化には *mRNA* の合成を通して起こるものでないことが示された。遊離のリボゾームや、リボゾームの分解生成物中の RNA はリボスクレアーゼの作用を受け易いために、無タンパク食や不完全なアミノ酸混合食では細胞中の RNA の分解が起こり易く、このような食餌条件では体タンパク質の損耗と同時に RNA の損耗も起こるという初期の観察が説明できるように考えられる。

アミノ酸供給のポリゾームに及ぼす影響は必ずしも生きた動物にアミノ酸を食べさせた時に起こるばかりでなく、無細胞系にアミノ酸を添加した時にもみられることも明らかになっている。Baliga ら⁷⁵⁾はラット肝のポリゾームにエネルギー源、sRNA、細胞質の 105,000×g 上清を透析してアミノ酸を除いたもの、および C^{14} -ロイシンを加えて C^{14} -ロイシンのタンパク質へのとり込みに対する反応液中へ加えたアミノ酸混合物の影響を調べた。第 13 図にみられるように反応液中に 20 種の完全なアミノ酸混合物を加えたものに比し、アミノ酸を添加しないもの (-AA) や、トリプトファンを除いたアミノ酸を添加した場合 (-Try) は C^{14} -ロイシンのタンパク質へのとり込みは明らかに低下していた。ところが 20 分後に除かれたアミノ酸あるいは全部のアミノ酸を反応液に加えると C^{14} -ロイシンのとり込みは著しく増加し 60 分の反応時間の終りには最初から完全なアミノ酸混合物が反応液に加えられているものと匹敵する程の C^{14} のタンパク質へのとり込みが観察された。さらに興味あることには、このようにアミノ酸を加えて C^{14} -ロイシンのとり込みが大に

第 12 図

絶食後のラットに完全なアミノ酸混合物を含む飼料、あるいはトリプトファン欠アミノ酸混合物飼料を投与して 2 時間の肝ポリゾームの分布をシヨ糖密度勾配遠心法で調べた結果。
絶食群、——完全なアミノ酸混合物飼料群、
 ----トリプトファン欠アミノ酸混合物飼料群⁷³⁾

った系では反応終了後にポリゾームの分布図を調べてみるとアミノ酸類を反応系に加えなかった系のポリゾームと異なり、軽いものの量が減少し、より重いポリゾームが増加することも認められた(第14図)。すなわち、この

第13図

肝無細胞系によるタンパク質合成に対する添加アミノ酸の影響。このタンパク質合成はポリゾームおよび細胞液中のタンパク質合成に必要な因子を含む。+AAは20種の完全なアミノ酸混合物をこの系に添加したものであり、+AA-Tryはトリプトファン以外のアミノ酸を、-AAはアミノ酸を全く添加しなかったものである。いくつかの試験では20分間の反応の後にトファン、あるいはすべてのアミノ酸混合物を添りプット加し、その時の C^{14} -ロイシンのとり込みは点線で示されている⁷⁵⁾。

第14図

肝の無細胞タンパク質合成系にアミノ酸を添加した時のポリゾーム分布に対する影響。タンパク質合成系は第13図の場合と同様で実線はアミノ酸無添加で22分反応後のポリゾーム分布を示し、点線は20分アミノ酸無添加で反応後完全なアミノ酸混合物を添加して2分間経て後のポリゾーム分布を示す⁷⁵⁾。

ような無細胞系においてもアミノ酸の量や種類がポリゾームの状態の変化を通してタンパク質合成能の調節に関与できることが示されたわけである。Jefferson ら⁷⁶⁾は肝臓のかん流実験で同様の観察をしている。かん流液中にアミノ酸混合物を種々の濃度に加えるとアミノ酸濃度の増加と共に C^{14} -アミノ酸の肝タンパク質およびかん流液中に放出されるタンパク質への C^{14} のとり込みは大きくなり、普通の血漿中の遊離アミノ酸濃度の約10倍位のところで最高値を示した。アミノ酸をかん流液中に含まなかった肝臓から調整したポリゾームの大きさの分布をみると、大きなポリゾームの集合は少なくなり、モノゾーム (monosome) やジゾーム (disome) の量が増加することが示された。かん流肝臓から調整したリボゾームを用いて *in vitro* でのアミノ酸のタンパク質へのとり込み能力もやはり、かん流液にアミノ酸を含まない場合には低下していた。かん流液に加える必要のあるアミノ酸はアルギニン、アスパラギン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、スレオニン、トリプトファン、バリンで、ラットに対する必須アミノ酸とよく似ているが、アスパラギンやプロリンが必要であることと、ヒスチジンを必要としないことでは食餌として必須なアミノ酸とは多少異なることも分った。この研究者達は細胞内でのアミノ酸の供給が mRNA とリボゾームの結合を促進するか、結合を安定化するのに役立つのではないかと述べている。

ところでこのような正常なポリゾームの維持に必要なアミノ酸の種類は研究者によって必ずしも一致していないことも分ってきた。Sidransky ら^{77) 78)}はスレオニン欠飼料をラットに強制投与するとポリゾームの分布は意外にも重い方に偏り、*in vivo*や*in vitro*での C^{14} -アミノ酸の肝タンパク質へのとり込みはこのようなスレオニン欠動物の肝で増加することを認めた。しかし、トリプトファン欠飼料を強制投与した場合にはポリゾームの分布は軽い方に偏ることは Munro らの前述の実験と同様であったが、イソロイシン、メチオニン欠飼料を強制投与したラットではトリプトファン欠の場合のような影響はみられず、アミノ酸を食餌として投与する際には必須アミノ酸の必ずしも全部がポリゾームの正常維持に必要なかどうかを再考すべきであると考えられた⁷⁹⁾。Pronczuk ら⁸⁰⁾はこの問題を検討して、*in vivo*の条件で Sidransky の結果を確認ると共に、*in vitro*におけるタンパク質合成系においてはアルギニン、システイン、メチオニン、ヒスチジン、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、バリンがアミノ酸混合物中から除いた時には、ポリゾームの分布に影響することを認め、*in vivo*でのアミノ酸要求とは異なることを示している。前の

Korner⁷⁶⁾ らの *in vitro* でのアミノ酸要求とも多少の相異があるが、その理由は明らかではない。少なくとも *in vitro* の系ではトリプトファン欠の時だけがポリゾーム分布に影響するのではなく、大部分の必須アミノ酸や一部の非必須アミノ酸が同様の影響を有することは確実であると考えられる⁸¹⁾。このように組織へのアミノ酸の供給が細胞内のタンパク質合成装置であるポリゾームの維持調節に重要な役割を果たしていることは明らかだがポリゾームの状態調節に関する栄養素はアミノ酸ばかりではない。Webb⁸²⁾ は絶食によるポリゾーム分布の変化は無タンパク食の投与によっても回復することを示しているし、Wittman⁸³⁾ は絶食によるポリゾーム分布の変化をグルコースのみの投与で回復すること、またアロキサン糖尿病の際みられるポリゾームの解離に対してインシュリンが有効であることを示している。アミノ酸投与が動物体内でのインシュリンの分泌を促進すること⁸⁴⁾から *in vivo* におけるアミノ酸投与の際にはホルモン系の関与も考える必要があろう。絶食によるポリゾーム分布変化の回復にはグルコースは有効であったが等カロリーの脂肪は無効である⁸⁵⁾ことも示されたが、このことは炭水化物と脂肪にタンパク質節約作用の面に差がみられること⁸⁶⁾を考え併せると興味深い現象である。ところで次に組織中のアミノ酸の体タンパク質の分解に対する影響について考えてみたい。Schoenheimer⁸⁶⁾によって哺乳動物の体タンパク質が常に合成と分解を続けている動的平衡状態にあることが示され、また組織中のタンパク質分解の半減期が細胞自身の半減期に比して著しく速いことが認められた⁸⁷⁾ので細胞内のタンパク質は細胞の死滅と別に代謝回転をしていることは明らかになったわけであるがタンパク質の合成の機能に関する数多くの研究とその進展に比し分解系の調節に対する栄養素の影響に関しては比較的僅かな知見しか得られていないと考えられる。種々の異なった臓器中のタンパク質の代謝回転に対する食餌タンパク質の影響について村松および芦田⁸⁸⁾は食餌タンパクレベルを種々に変えて飼育したラットに S³⁵-メチオニンを注射して体タンパク質を S³⁵で標識した後、日を追って各組織タンパク質の比放射能の減少割合からタンパク質の分解割合を調べると分解速度は組織タンパク質の違いによって大きく異なったが何れの場合も食餌タンパク質含量の増加に伴って分解割合は増し20~30%タンパクレベル以上ではほぼ一定なることを認めている。組織中の特定のタンパク質の分解割合に対する組織アミノ酸供給の影響については Knox⁸⁹⁾ならびに Schimke⁹⁰⁾⁹¹⁾によるトリプトファンピロラーゼの代謝回転に対するトリプトファン投与の影響についての研究、食餌タンパク質や絶食による肝アルギナーゼ

の代謝回転に関する Schimke⁹⁰⁾⁹¹⁾の研究がある。トリプトファンピロラーゼは基質であるトリプトファンやグルココルチコイドホルモンの投与で誘導されるが、両者の作用様式の解析からグルココルチコイドの酵素誘導は酵素タンパク質の合成の増加によるものであり、これに対して、トリプトファンは酵素を安定化し、分解を減少させることによって酵素量増加に役立っていると考えられている。Schimke⁹⁰⁾らはラットを飢餓にした時の肝アルギナーゼ量の増加と高タンパク食から低タンパク食に変えた場合のアルギナーゼの減少について検討している⁹²⁾。飼料条件を変える1時間前にグアニドC¹⁴-アルギニンを注射して体タンパク質を標識する。アルギニンのグアニド基中のC¹⁴は肝臓ではアルギナーゼ活性が強いために速かに尿素に移行するために肝臓でのアルギニンの再利用は一般に極めて僅かであり⁹⁴⁾、アルギナーゼ中のC¹⁴の全放射能の減少は、アルギナーゼの分解割合の指標になり、比放射能の変化はアルギナーゼの分解と新たに合成されたものによる希釈の両方の影響を示すことになる。このような解析手段によって高タンパク食から低タンパク食に変えると、3日間位は合成量が低下すると共に分解量が著しく増加し、9日目位で分解量も少なくなり、定常状態に落ち着く。絶食の場合には肝アルギナーゼ中の全C¹⁴は6日間の間に全く減少しないのでアルギナーゼの分解は実際に殆んど起こらなかったと考えられる。しかし、比放射能の減少からみて合成は引き続き起こっていたので肝アルギナーゼ量が増加したわけである。このことから Schimke⁹⁰⁾らは、絶食のような体タンパク質の分解の盛んな時には、肝臓中の遊離アミノ酸量が増し、これがアルギナーゼの安定化に作用するのではないかと考えている。食餌タンパク質の供給と肝タンパク質の分解に関して、桐山⁹³⁾は25%カゼイン食から無タンパク食に変えたラットの肝切片のタンパク質の自己分解を観察し、無タンパク食に変えて数時間の間には分解が著しく促進されることを認めている。特殊な場合として著者らは無タンパク食に少量のメチオニンとスレオニンを添加するとラットの尿中窒素の排泄はアミノ酸を添加しない無タンパク食時に比して著しく抑制されることを見出した⁹⁶⁾⁹⁷⁾。種々のアミノ酸分解酵素活性はこのような条件で減少していないから、アミノ酸の分解段階の問題ではなく、体タンパク質からアミノ酸への分解の段階と内因性アミノ酸の再利用の促進の両方の可能性が考えられるが、僅かに2種のアミノ酸が体タンパク質の損耗阻止に大きく影響する例として、その機構を解明しつつある現状である。

食餌中のタンパクレベルが体内酵素活性に及ぼす影響については多くの報告があるが⁹⁸⁾、特定のアミノ酸投与

のアミノ酸の分解酵素活性に対する影響についての研究は基質誘導の場合を除けば比較的少ない。中野ら⁹⁹⁾は、個々のアミノ酸摂取がアミノ酸分解酵素の活性に及ぼす影響をしらべ、トリプトファンがトリプトファンピロラーゼ、アルギナーゼ、スレオニンデヒドラターゼに対しまたメチオニンがアルギナーゼとスレオニンデヒドラターゼに対して、副腎皮質ホルモン系を介さないで酵素活性の増加に作用する現象を見出した。このことはトリプトファンがスレオニンデヒドラターゼ、オルニチン- δ -トランスアミナーゼ活性を増加させるというPeraino¹⁰⁰⁾らの報告と共にアミノ酸が体タンパク質の素材としてでなく、アミノ酸代謝の調節機構に関与することを示す例として興味深いものである。

以上に述べた問題と関連の深いものであるが省略したものにアミノ酸の過剰毒性の問題がある。グルタミン酸の過剰投与時の影響^{101)~104)}については多くの注目を集め、あちらこちらで紹介されているのでここではふれなかった。人工甘味料の制限に伴ってグリシンの使用量や基礎的な毒性の検討も進められている¹⁰⁵⁾。

アミノ酸インバランスを腫瘍細胞の増殖阻止に応用しようという考えは古く Elvehjem によって示唆され¹⁰⁶⁾~¹⁰⁸⁾、柚木ら^{109)~110)}がそれに関連した実験報告を行なっているが、Hui ら¹¹¹⁾も最近新たにこの問題を取りあげており、将来、腫瘍の栄養制御に関する興味ある分野となるかも知れない。

以上概観した“組織アミノ酸と体タンパク質代謝の関連”というタンパク質栄養のごく一部の分野の例をみても現在のタンパク質栄養は一面でアミノ酸インバランスにおける飼料摂取調節機構にみられる如く、より生理学的な面への広がりを持つと同時にアミノ酸供給がタンパク質合成機構に変化を与える如く、より分子生物学的な面への広がりも持っている。このような焦点の広がりには栄養学の科学としての発展の歴史的必然性によるものであるが、これら両者の統一的理解はさらに難かしい問題であり、また、まさにそのことが栄養学の持つ使命ではないかと思われる。

文 献

- 1) Denton, A. E., Elvehjem, C. A.: *J. Biol. Chem.*, **206**, 449 (1954)
- 2) Hill, A. C., Olsen, E. M.: *J. Nutr.*, **79**, 303 (1963)
- 3) McLaughlan, J. M., Morrison, A. B.: In “Protein Nutrition and Free Amino Acid Patterns” ed. J. H. Leatham, Rutgers University Press, New Brunswick, New Jersey (1968)
- 4) Puchal, F., Hays, V. W., Speer, J. C., Jones, J. D., Catron, D. V.: *J. Nutr.*, **76**, 11 (1962)
- 5) Longenecker, J. B.: In “Newer Methods of Nutritional Biochemistry” ed. A. A. Albane-

- se, Academic Press, New York, vol I (1963)
- 6) Longenecker, J. B., Hause N. L.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **84**, 46 (1959)
- 7) Longenecker, J. B., Hause, N. L.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **9**, 356 (1961)
- 8) Swendseid, M. E., Villalobos, J., Friedrich, B.: *J. Nutr.*, **80**, 99 (1963)
- 9) McLaughlan, J. M., Morrison, A. B.: In “Protein Nutrition and Free Amino Acid Patterns” ed. J. H. Leatham, Rutgers University Press, New Brunswick, New Jersey (1968)
- 10) Munro, H. N., Thompson, W. S. T.: *Metabolism*, **2**, 354 (1953)
- 11) Swendseid, E. et al.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **20**, 243 (1967)
- 12) 野田克彦, 守時圭子, 山本 茂, 吉田 昭: 栄養と食糧, **22**, 102 (1969)
- 13) Rama Rao, P. B., Norton, H. W., Johnson, B. C.: *J. Nutr.*, **73**, 38 (1961)
- 14) Rose, W. C.: *Science*, **80**, 298 (1937)
- 15) Rogers, Q. R., Harper, A. E.: *J. Nutr.*, **87**, 267 (1965)
- 16) 宮崎基嘉: 必須アミノ酸研究, No. 23, 33 (1965)
- 17) Yoshida, A., Ashida, K.: *Agr. Biol. Chem.*, **33**, 43 (1969)
- 18) Knipfel, J. E., Botting, H. G., Noel, F. J., McLaughlan, J. M.: *Canad. J. Biochem.*, **47**, 323 (1969)
- 19) Harper, A. E.: In “Mammalian Protein Metabolism” ed. H. N. Munro and J. B. Allison, Academic Press, New York, vol. II, p. 87 (1964)
- 20) 吉田 昭: 「タンパク質, アミノ酸の栄養学」島菌順雄, 中川一郎編, 朝倉書店, p. 401 (1964)
- 21) Deshpande, P. D., Harper, A. E., Elvehjem, C. A.: *J. Biol. Chem.*, **230**, 235 (1958)
- 22) Bressani, R.: *J. Nutr.*, **79**, 389 (1963)
- 23) Harper, A. E., Kumta, U. S.: *Fed. Proc.*, **18**, 1136 (1959)
- 24) Fisher, H., Shapiro, R.: *J. Nutr.*, **75**, 395 (1961)
- 25) Kumta, U. S., Harper, A. E.: *J. Nutr.*, **74**, 139 (1961)
- 26) Harper, A. E., Leung, P. M-B., Yoshida, A., Rogers, Q. R.: *Fed. Proc.*, **23**, 1087 (1964)
- 27) Fisher, H., Griminger, P., Leveille, G. A., Shapiro, R.: *J. Nutr.*, **71**, 213 (1960)
- 28) Sidransky, H., Farler, E.: *Arch. Pathol.*, **66**, 119 (1958)
- 29) Sidransky, H., Farler, E.: *Arch. Pathol.*, **66**, 135 (1958)
- 30) Sidransky, H., Verney, E.: *J. Nutr.*, **82**, 269 (1964)
- 31) Sidransky, H., Verney, E.: *Arch. Pathol.*, **78**, 134 (1964)
- 32) Leung, P. M-B., Rogers, Q. R., Harper, A. E.: *J. Nutr.*, **95**, 474 (1968)
- 33) Kumta, U. S., Harper, A. E.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **110**, 512 (1962)
- 34) Sanahuja, J. C., Harper, A. E.: *Am. J. Physiol.*, **204**, 686 (1963)
- 35) Leung, P. M-B., Rogers, Q. R., Harper, A. E.: *J. Nutr.*, **96**, 139 (1968)
- 36) Leung, P. M-B., Rogers, Q. R., Harper, A. E.: *J. Nutr.*, **96**, 303 (1968)
- 37) Ellison, J. S., King, K. W.: *J. Nutr.*, **94**, 543 (1968)

- 38) 守時圭子, 吉田 昭: 栄養と食糧, **23**, 351 (1970)
- 39) Sanahuja, J. C., Harper, A. E.: *Am. J. Physiol.*, **202**, 165 (1962)
- 40) Leung, P. M-B., Rogers, Q. R., Harper, A. E.: *J. Nutr.*, **95**, 483 (1968)
- 41) Tepperman, J.: *Metabolic and Endocrine Physiology Year Book*, Med. Pub. Inc., Chicago, p. 186 (1968)
- 42) Morrison, A. B., Middleton, E. J., McLaughlan, J. M.: *Can. J. Biochem. Physiol.*, **39**, 1675 (1961)
- 43) Hill, D. C., McIndoo, E. M., Olsen, E. M.: *J. Nutr.*, **74**, 16 (1961)
- 44) Osborne, J. I., Mendel, C. B.: *J. Biol. Chem.*, **35**, 19 (1918)
- 45) Rose, W. C.: *Physiol. Rev.*, **18**, 109 (1938)
- 46) Lapkovsky, S.: *Advance Food Res.*, **1**, 106 (1948)
- 47) 野田克彦, 吉田 昭: 栄養と食糧, **20**, 504 (1968)
- 48) 吉田 昭, 喜来良子, 中川輝子: 農芸化学会昭和45年度大会講演
- 49) Pay, Y., Harper, A. E.: *J. Nutr.*, **100**, 429 (1970)
- 50) Ellison, J. S., King, K. W.: *J. Nutr.*, **94**, 543 (1968)
- 51) Salmon, W. D.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **51**, 30 (1954)
- 52) Salmon, W. D.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **6**, 487 (1958)
- 53) Florentino, R. F., Pearson, W. N.: *J. Nutr.*, **78**, 101 (1962)
- 54) Wilson, R. G., Wortham, J. S., Benton, D. A., Henderson, L. M.: *J. Nutr.*, **77**, 142 (1962)
- 55) Ashida, K., Nakano, K., Yoshida, A.: *Tryptophan Metabolism. A Tanabe Amino Acid Res. Foundation Symposium*, **1**, 248 (1964)
- 56) Yoshida, A., Leung, P. M-B., Rogers, Q. R., Harper, A. E.: *J. Nutr.*, **89**, 80 (1966)
- 57) Hartman, D. R., King, K. W.: *J. Nutr.*, **92**, 455 (1967)
- 58) Soliman, A. G. M., King, K. W.: *J. Nutr.*, **98**, 255 (1969)
- 59) Benevenga, N. J., Harper, A. E., Rogers, Q. R.: *J. Nutr.*, **95**, 434 (1968)
- 60) Krehl, W. A., Tepley, L. J., Elvehjem, C. A.: *Science*, **101**, 283 (1945)
- 61) Morrison, M., Harper, A. E.: *J. Nutr.*, **71**, 296 (1960)
- 62) 吉田 昭: 日本栄養・食糧学会講演, 昭和43年5月
- 63) Leung, P. M-B., Rogers, Q. R.: *Nutr. Reports International*, **1**, 1 (1970)
- 64) Weber, C. W., Williams, P. L., Reid, B. L.: *Fed. Proc.*, **29** (2), 1023 (1970)
- 65) Leung, P. M-B., Rogers, Q. R.: *Life Science*, **8**, 1 (1969)
- 66) Breuer, C. B., Florini, S. A.: *Biochemistry*, **4**, 1544 (1965)
- 67) Sox, H. C., Hoagland, M. B.: *J. Mol. Biol.*, **20**, 113 (1966)
- 68) Munro, H. N., Naismith, D. J., Wikramanayake, T. W.: *Biochem. J.*, **54**, 198 (1953)
- 69) Munro, H. N.: *Fed. Proc.*, **27**, 1231 (1968)
- 70) Clark, C. M., Naismith, D. J., Munro, H. N.: *Biochim. Biophys. Acta.*, **23**, 587 (1957)
- 71) Enwonwu, C. O., Munro, H. N.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **138**, 532 (1970)
- 72) Wikramanayake, T. W., Heagy, F. C., Munro, H. N.: *Biochim. Biophys. Acta.*, **11**, 566 (1953)
- 73) Wunner, W. H., Bell, J., Munro, H. N.: *Biochem. J.*, **101**, 417 (1966)
- 74) Fleck, A., Shepherd, J., Munro, H. N.: *Science*, **150**, 628 (1965)
- 75) Baliga, B. S., Pronczuk, A. W., Munro, H. N.: *J. Mol. Biol.*, **34**, 199 (1968)
- 76) Jefferson, L. S., Korner, A.: *Biochem. J.*, **111**, 703 (1969)
- 77) Staehlin, T., Verney, E., Sidransky, H.: *Biochim. Biophys. Acta.*, **145**, 105 (1967)
- 78) Staehlin, T., Verney, E., Sidransky, H.: *Science*, **146**, 766 (1964)
- 79) Sidransky, H., Bongiorno, M., Sarma, D. S. R., Verney, E.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **27**, 242 (1967)
- 80) Pronczuk, A. W., Baliga, B. S., Triant, J. W., Munro, H. N.: *Biochim. Biophys. Acta.*, **157**, 204 (1968)
- 81) Munro, H. N.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **138**, 532 (1970)
- 82) Webb, T. E., Blobel, G., Potter, V. R.: *Cancer Res.*, **26**, 253 (1966)
- 83) Wittman, J. S., III, Lee, K-L., Miller, O. N.: *Biochim. Biophys. Acta.*, **174**, 536 (1969)
- 84) Floyd, J. C., Fajans, S. S., Corn, J. W., Knopf, R. F., Rull, J.: *J. Clin. Invest.*, **45**, 1487 (1966)
- 85) Munro, H. N.: *Physiol. Rev.*, **31**, 449 (1951)
- 86) Schoenheimer, R., Rittenberg, D.: *The dynamic state of body constituents*, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts (1942)
- 87) Berlin, C. M., Schimke, R. T.: *Mol. Pharmacol.*, **1**, 149 (1963)
- 88) 芦田 淳: 栄養化学概論, 養賢堂, p. 150 (1962)
- 89) Knox, W. E., Piras, M. M.: *J. Biol. Chem.*, **242**, 2959 (1967)
- 90) Schimke, R. T., Sweeney, E. W., Berlin, C. M.: *J. Biol. Chem.*, **240**, 322 (1965)
- 91) Schimke, R. T., Sweeney, E. W., Berlin, C. M.: *J. Biol. Chem.*, **240**, 4609 (1965)
- 92) Schimke, R. T., Ganschow, R., Doyle, D., Arias I. M., Schimke, R. T.: *J. Biol. Chem.*, **239**, 3808 (1964)
- 93) Schimke, R. T., Ganschow, R., Doyle, D., Arias I. M.: *Fed. Proc.*, **27**, 1223 (1968)
- 94) Swick, R. W., Handa, D. T.: *J. Biol. Chem.*, **218**, 577 (1956)
- 95) 桐山修八: 日本農芸化学会, 昭和45年度大会講演要旨, p. 194
- 96) 吉田 昭: 必須アミノ酸研究委員会報告, 昭和45年7月
- 97) 守時圭子, 吉田 昭: 日本栄養・食糧学会総会, 昭和45年9月
- 98) Ashida, K.: In "Newer Methods of Nutritional Biochemistry", ed. A. A. Albanese, Academic Press, New York. p. 159 (1963)
- 99) Nakano, K., Kishi, T., Kurita, N., Ashida, K.: *J. Nutr.*, **100**, 827 (1970)
- 100) Peraino, C., Blake, R. T., Pitot, H. C.: *J. Biol. Chem.*, **240**, 3039 (1965)
- 101) Olney, J. W.: *Science*, **164**, 719 (1969)
- 102) Schaumburg, H. H., et al.: *Science*, **163**, 826 (1969)
- 103) McLaughlan, J. M., Noel, F. J., Botting, H. G., Knipfel, J. E.: *Nutr. Res. International*, **1**, 131

- (1970)
- 104) Adamo, N. J., Ratner, A.: *Science*, **169**, 673 (1970)
- 105) Takeuchi, H., Tanabe, T., Muramatsu, K.: *Agr. Biol. Chem.*, **33**, 1161 (1969)
- 106) Elvehjem, C. A.: *Fed. Proc.*, **15**, 965 (1956)
- 107) Gershoff, S. N., Rasmussen, A. F. Jr., Elvehjem, C. A., Clerk, P.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **81**, 484 (1952)
- 108) Allison, J. B.: In "Some Aspects of Amino Acid Supplementation", ed. W. H. Cole, Rutgers University Press, New York (1956)
- 109) 拙木一雄, 立川俱子, 平田睦子, 安藤瑠璃子, 中島紀子, 佐田立子, 野村浩子: *栄養学雑誌*, **24**, 195 (1966)
- 110) 拙木一雄, 松元 実, 立川俱子, 平田睦子, 安藤瑠璃子, 中島紀子, 佐多立子, 野村浩子: *栄養学雑誌*, **26**, 39 (1966)
- 111) Hui, Y. H., De Ome, K. B., Briggs, G. M.: *Fed. Proc.*, **29** (2), 1026 (1970)
-