

タンパク質栄養学の基礎と脳機能における役割

早瀬 和利 (愛知教育大学家政教育講座)

1. 食餌タンパク質の質的影響による尿素合成の調節機構

食品に含まれるタンパク質には、卵、肉のような動物性食品だけでなく、米、小麦など植物性食品にも含まれ、その栄養的価値は一様ではなく、通常動物性タンパク質の栄養価が高いことが知られている。食品タンパク質の栄養価は、食品タンパク質に含まれる必須アミノ酸の量と組成に依存することが、栄養学のテキストにも記載されているが、一方で「N 出納」による評価も古くから用いられている。N 出納とは、N 摂取量 - N 排泄量から算出され、食品並びに体成分のタンパク質が N の大部分を占めており、N 出納は体内のタンパク質代謝変動の重要な指標でもある。

ところで、N 排泄の大部分はタンパク質・アミノ酸の最終代謝産物の尿素の尿中排泄であることから、タンパク質栄養学の基礎研究として、1960 年頃より小麦グルテンのような低栄養価タンパク質摂取で尿素排泄が顕著に増加し、N 出納が低下することが報告されていたが、そのメカニズムは不明であった。

そこで、食品タンパク質の栄養価研究で一般的に用いられる「幼若ラット並びに比較的低レベルの食餌タンパク質含量(10%程度)」に従い、小麦グルテン、カゼイン、全卵タンパク質を例として用い、食餌タンパク質の質的影響による尿素合成の変動の詳細について明らかにした。

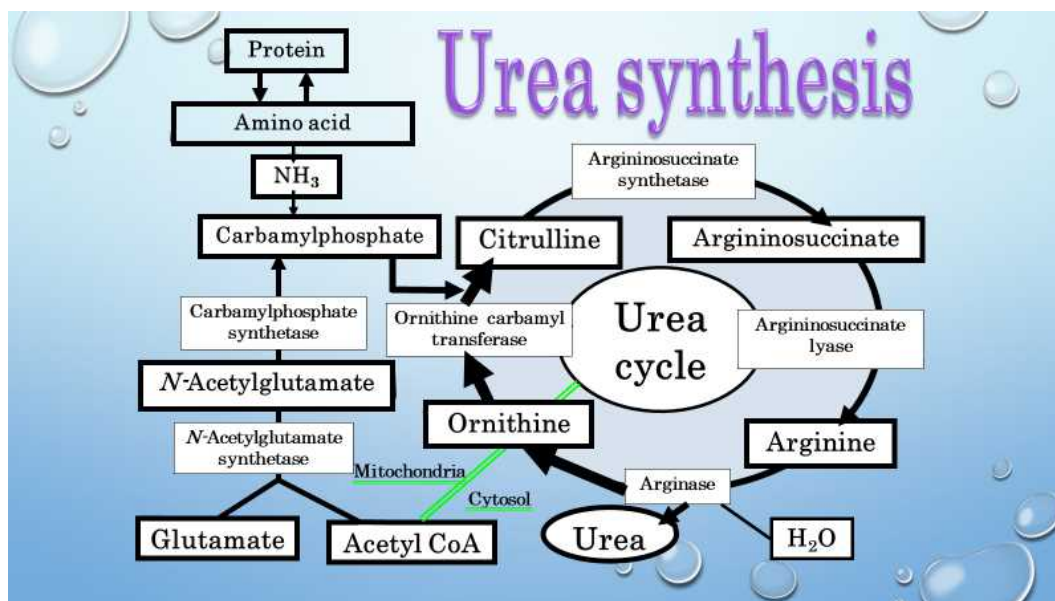


図1. 尿素サイクルと尿素合成

(1) 尿素サイクル酵素活性

アミノ酸が代謝されることで生成するアンモニアは毒性が高いことから、主として肝臓の尿素サイ

クルにおいて速やかに尿素に合成され、尿中尿素として排泄される(図1)。

アンモニアは、栄養素由来の毒物であることから、尿素生合成は生理的意義が高く、古くから多くの研究者により調節要因が検討され、以下の4点が重要である。

- 1) 尿素サイクル酵素活性
- 2) 尿素の基質の肝臓遊離アミノ酸濃度
- 3) 尿素サイクル中間代謝産物 オルニチンの濃度と細胞内輸送
- 4) 尿素サイクル酵素 Carbamylphosphate synthetase の促進因子 アセチルグルタミン酸濃度

尿素サイクルの律速酵素は最も活性が低い Argininosuccinate synthetase である。尿素排泄は、低栄養価タンパク質の小麦グルテン食摂取で最も高く、カゼイン食、全卵タンパク質食の順で低くなったが、肝臓 Argininosuccinate synthetase 活性は、食餌タンパク質の栄養価に比例しグルテン食群で低値を示し、尿素サイクル酵素活性は、食餌タンパク質の質的影響による尿素排泄の変動と相関しなかった。この結果は、1974年 Das and Waterlow¹⁾が報告した結果と一致した。

(2) 肝臓遊離アミノ酸濃度

アミノ酸は、体タンパク質合成の基質であると同時に尿素生合成の基質でもある。それ故、体内アミノ酸の利用においてタンパク質合成が重要な役割を担っていることが考えられる。

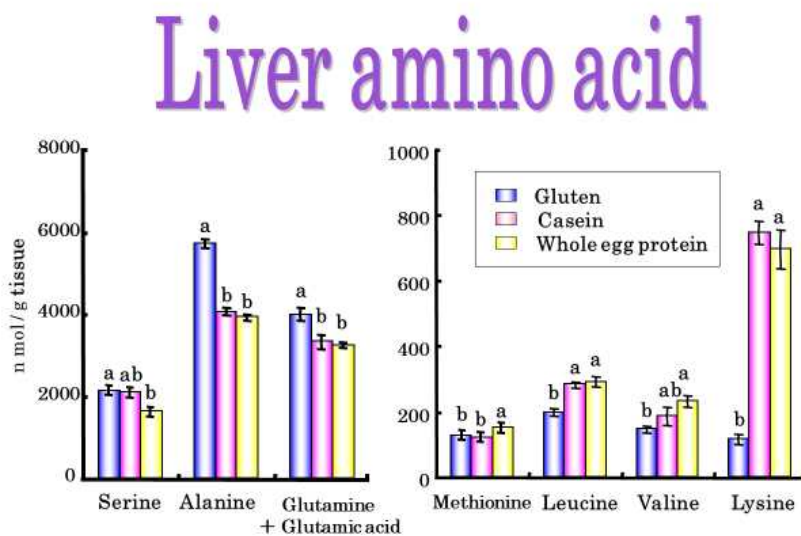


図2. 肝臓遊離アミノ酸濃度に及ぼす食餌タンパク質の質的影響

In vivo におけるタンパク質合成の測定方法として一般的な $^3\text{H}\text{-Phe}$ (放射性フェニルアラニン) の大量投与方法²⁾を用い、肝臓、小腸、腎臓、骨格筋のタンパク質合成速度は、低栄養価タンパク質の小麦グルテン食摂取で顕著に低下し、尿素排泄と各臓器タンパク質合成の間に負の相関関係が認められた。また小麦グルテン食摂取で肝臓遊離セリン、グルタミン酸+グルタミン、アラニンの濃度が有意に増加しており(図2)、低栄養価タンパク質摂取により、体タンパク質合成が低下したことがこれらのアミノ酸の臓器からの遊離を促し、肝臓における尿素生合成を促進しているものと考察された。³⁾

(3) 尿素サイクル中間代謝産物 オルニチンの濃度と細胞内輸送

Krebs による尿素サイクルの発見以来、多くの著名な研究者により、尿素生合成の調節機構について研究され、尿素サイクルの中間代謝産物のオルニチンの重要性が提案されてきた。オルニチンは尿素サイクルだけでなく、transaminase, decarboxylase により代謝される経路も存在し、食餌内容により肝臓濃度は変化する可能性もある。また、オルニチンを生成する Arginase は細胞質に存在するが、代謝酵素の Ornithine transcarbamylase はミトコンドリアに局在するため、合成されたオルニチンはミトコンドリアへ輸送されねばならず、生理的条件下でオルニチンの細胞内輸送の割合が尿素生合成を調節している可能性が考えられる。

肝臓オルニチン濃度は、食餌タンパク質の質的影響を受けず、小麦グルテン食、カゼイン食、全卵タンパク質食摂取の 3 群間で差は認められなかったが、オルニチンのミトコンドリアへの輸送割合は、低栄養価タンパク質食摂取で有意に増加し、尿中尿素排泄と正の相関を示したことから、食餌タンパク質の質的影響の条件では、肝臓におけるオルニチン濃度ではなく、オルニチンのミトコンドリアへの細胞内輸送が尿素生合成の重要な調節因子であると考えられた。

(4) 尿素サイクル酵素 Carbamylphosphate synthetase の促進因子 アセチルグルタミン酸濃度

アセチルグルタミン酸は、尿素サイクル初発酵素 Carbamylphosphate synthetase の促進因子であり、尿素の合成は、尿素合成の基質が十分満たされている場合でも、アセチルグルタミン酸の添加で促進されることが、肝臓を用いた種々の実験系で知られている。

そこで肝臓の Carbamylphosphate synthetase 活性並びにアセチルグルタミン酸濃度を測定したところ、Argininosuccinate synthetase と同様、酵素活性は食餌タンパク質の栄養価に比例し、他方肝臓のアセチルグルタミン酸濃度は、小麦グルテン食のような低栄養価タンパク質摂取で増加したことから、低タンパク質食摂取により、アセチルグルタミン酸の濃度を高め、結果的に尿素排泄量を増加させていることが示唆された。

以上の結果より、食餌タンパク質の質的影響による尿素生合成の調節には

- 1) 体タンパク質合成の変動を伴う肝臓遊離アミノ酸濃度
- 2) 尿素サイクル Carbamylphosphate synthetase の促進因子のアセチルグルタミン酸濃度
- 3) オルニチンの細胞内輸送

の3点が重要であり、肝臓尿素サイクル酵素活性は関与しないことが考察された。

2. 栄養と脳機能(脳タンパク質合成を中心にして)

臓器タンパク質の量は、食餌タンパク質の量的、質的变化といった栄養条件や、加齢、ホルモン分泌の程度により容易に変動し、このような体タンパク質代謝の変動は、タンパク質合成とタンパク質分解のバランスを反映したものであることから、生理的条件下での内臓、骨格筋のタンパク質合成、分解が多く研究者により報告されてきた。一方、神経細胞の集合体である脳においても、タンパク質は重要な栄養素である。しかしながら、学習、記憶、神経伝達物質についてはよく研究されているが、タンパク質合成など栄養素代謝については、詳細なデータがほとんど無い。間近に迫った日本における超高齢化社会のことを考慮すると、若年者とともに高齢者の脳機能を維持する上で栄養がどう関わっているか検討することは、社会的にも強く求められている課題である。

そこで、脳機能としてタンパク質合成を取り上げ、食餌タンパク質、ホルモン、機能性成分の影響について詳細を明らかにした。

Protein synthesis (Ks)

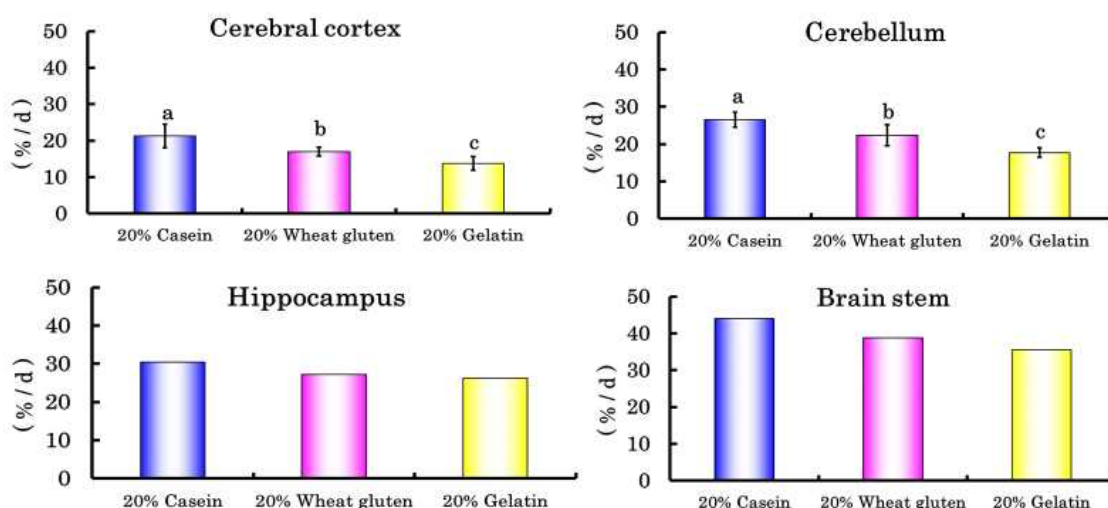


図3. 幼若ラットにおける脳タンパク質合成速度に及ぼす食餌タンパク質の質的影響

(1) タンパク質栄養と脳タンパク質合成

脳タンパク質合成速度の測定には、³H-Phe(放射性フェニルアラニン)の大量投与法を用い実施した。幼若ラット、成熟ラットのいずれにおいても、食餌タンパク質量の低下に伴い、大脳、小脳、海馬、脳幹といった多くの脳の部位でタンパク質合成速度が低下するか、その傾向を示した。またカゼイン食、小麦グルテン食、ゼラチン食摂取の順で、栄養価の低下に伴い脳タンパク質合成速度が低下していた(図3)。脳の RNA 濃度はタンパク質栄養の影響を受けず、単位 RNA 当りのタンパク質合成能力を示す RNA activity と脳タンパク質合成速度の間に正の相関を認め、本条件の脳タンパク質合成速度は、RNA activity に依存していることが示された。⁴⁾

RNA activity はタンパク質合成の翻訳過程を反映していることが報告されているが、あくまで計算値であることから、栄養条件下で翻訳過程の変動において重要とされる開始過程に着目した。40S リボソーム S6 タンパク質のリン酸化酵素 S6K1(S6kinase)をリン酸化する mTOR(target of rapamycin)の活性が、重要な開始過程の調節因子であり、S6K1 リン酸化は、低タンパク質食、低栄養価タンパク質食摂取で低下し、翻訳過程の開始因子の重要性が明らかとなった。

タンパク質合成の転写過程については、学習・記憶の神経活動において重要な役割が期待されるタンパク質成分の NGF(Nerve growth factor, 神経成長因子)に着目し、その mRNA を決定した。学習・記憶活動の中核である海馬において、低タンパク質食、低栄養価タンパク質食で NGF の濃度並びに mRNA が低下し、タンパク質栄養による脳タンパク質合成の変動において、転写過程の重要性も示唆された。

(2) ホルモン動態と脳タンパク質合成

女性ホルモンは、骨密度並びに循環器機能の維持・改善といったよく知られている機能だけでなく、最近では memory との関連など脳機能における役割に関心が高まっている。閉経モデル(卵巣摘出)雌ラットに女性ホルモン投与で、脳タンパク質合成速度が促進され、本結果は、多くの栄養学研究者の関心を呼んだ。⁵⁾

脳下垂体の疾患で、memory が低下することが人の研究で報告され、これまでも多くの臓器のタンパク質合成を促進することが知られている成長ホルモンについて検討したところ、脳下垂体摘出ラットによる成長ホルモン不足ラットに、成長ホルモン(GH)投与で、脳タンパク質合成速度は回復した。

(3) 機能性成分と脳タンパク質合成

イソフラボンは、大豆に含まれるポリフェノール類の一種で、女性ホルモンと類似の働きがあり、機能性成分として関心が高い。閉経モデル雌ラットに大豆に最も多く含まれるイソフラボンであるゲニステインを食餌に添加し摂取させると、大脳、小脳、海馬の各部位のタンパク質合成速度は増加した。

γ-アミノ酪酸(GABA)は、脳においてグルタミン酸の脱炭酸反応で形成されることが発見さ

れたタンパク質非構成アミノ酸であり、ストレス改善、血圧安定化など抑制性アミノ酸として知られている。これまでに、GABAの経口摂取で血中GH濃度が上昇することが認められており、脳タンパク質合成との関連について検討した。0.5% GABAを添加した食餌の摂取で、脳タンパク質合成速度が有意に増加し(図4)、脳下垂体摘出によるGH不足ラットでは、GABAの影響は消失し、GABAによる脳タンパク質合成の促進作用には成長ホルモンの重要性が考察された。⁶⁾ 他方、

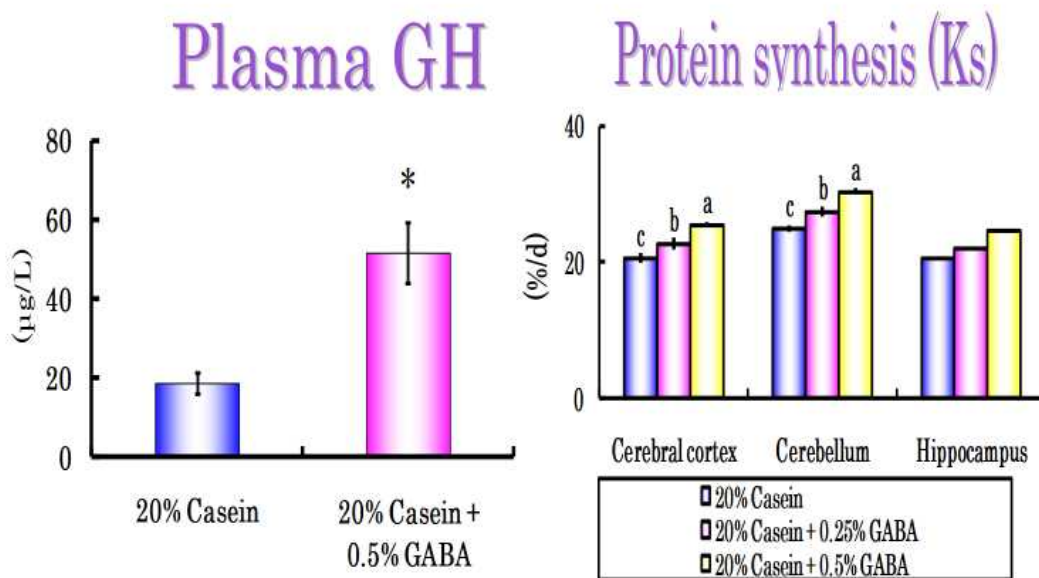


図4. 血中成長ホルモン(GH)濃度並びに脳タンパク質合成速度に及ぼすGABA摂取の影響

GABAは血液から脳内には入れないとされており、GABAが成長ホルモン分泌を促すメカニズムは長年不明であった。そこで、GH分泌を促す消化管ホルモンのグレリンに着目し検討したところ、GABA摂取で血中のグレリン並びにGH濃度が増加し、グレリン受容体の阻害剤を事前投与することで、GABAのGH分泌促進作用は認められなくなり、GABAが消化管でグレリンに作用することで、脳機能に影響することが考えられた。

オルニチンは尿素サイクルの中間代謝産物として、尿素の生成に寄与しているアミノ酸であるが、人のデータでオルニチンの経口摂取で血中GH濃度が上昇することから、脳機能へ関与が期待される。0.7%オルニチンを添加した食餌の摂取で、脳タンパク質合成速度が有意に増加し、脳下垂体摘出によるGH不足ラットでは、オルニチンの影響は消失し、オルニチンによる脳タンパク質合成の促進作用においても成長ホルモンの重要性が考察された。

以上のように、脳の各部位のタンパク質合成が、タンパク質栄養、ホルモン動態、機能的成分に依存して変動することが明らかとなった。若年者並びに高齢者の脳機能を視野に入れた脳タン

パク質合成と栄養に関する初めての研究であり、タンパク質栄養学に貢献するとともに、タンパク質・アミノ酸栄養に対しての重要な問題提起となることが期待される。

(文献)

1. **Das TK, Waterlow JC.** (1974) The rate of adaptation of urea cycle enzymes in rat liver. *Brit J Nutr* **32**: 353-373.
2. **Garlick PJ, McNurlan MA, Preedy VR.** (1980) A rapid and convenient technique for measuring the rate of protein synthesis in tissues by injection of [³H]phenylalanine. *Biochem J* **192**: 719-723.
3. **Tujioka K, Lyou S, Sano A, Hayase K, Yokogoshi H.** (2004) Changes in tissue protein synthesis are involved in regulating urea synthesis in rats given proteins of different quality. *J Nutr Sci Vitaminol* **50**: 356-361.
4. **Hayase K, Koie M, Yokogoshi H.** (1998) The quantity of dietary protein affects brain protein synthesis rate in aged rats. *J Nutr* **128**: 1533-1536.
5. **Hayase K, Tanaka M, Tujioka K, Hirano E, Habuchi O, Yokogoshi H.** (2001) 17- β -Estradiol affects brain protein synthesis rate in ovariectomized female rats. *J Nutr* **131**: 123-126.
6. **Tujioka K, Ohsumi M, Sakamoto K, Thanapreedawat P, Akao M, Kim M, Hayase K, Yokogoshi H.** (2011) Effect of dietary γ -aminobutyric acid on the brain protein synthesis rate in hypophysectomized aged rats. *J Nutr Sci Vitaminol* **57**: 285-291.