

食事因子による含硫アミノ酸代謝の制御に関する研究

静岡大学農学部 杉山 公男

私は「含硫アミノ酸の代謝と栄養」を研究テーマの一つとして研究を行ってきたが、含硫アミノ酸は魅力のあるアミノ酸である。特にメチオニンは必須アミノ酸であり、摂取量のわずかな違いが大きな栄養生理的变化をもたらすし、欠乏や過剰の影響の大きいことも特徴である。メチオニンは活性メチル基ならびにホモシステイン、システイン、タウリンなど他の含硫アミノ酸の供給源であり (図 1)、メチオニン代謝は様々な栄養生理的現象とつながりを有している。また、メチオニン代謝は栄養・食事条件の影響も受けやすく、代謝調節の研究対象としても面白い。私は実験栄養学の立場から、食事因子による含硫アミノ酸代謝の制御とその栄養学的意義について

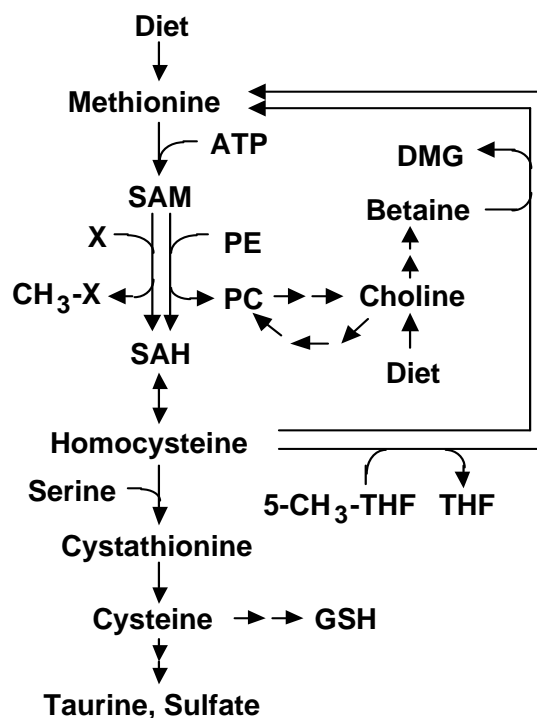


図 1 メチオニン代謝の概要

取り組み、特に、(1)メチオニン代謝と脂質代謝との関係、(2)動脈硬化の危険因子である血漿ホモシステイン濃度の制御に関する研究を進めた。

1. エリタデニンの血漿コレステロール低下作用の機構解明

エリタデニンはシイタケに含まれるかなり固有の化合物である。1964 年頃、東北大学の金田先生のグループはシイタケ投与がラットの血漿コレステロール濃度を低下させることを見だし、1969 年にはエリタデニンが単離された。その後、エリタデニンの作用機構に関する研究が行われたが、作用機構の詳細については不明な点が多く残されていた。一方、私は 1980 年代にキノコ成分の研究をしている河岸洋和教授 (静大) に誘われて、シイタケ以外に血漿コレステロール濃度を低下させるキノコをスクリーニングし、ニンギョウタケというキノコから血漿コレステロール濃度を低下させる化合物としてグリフォリンやネオグリフォリンを単離・同定していた。これ

らの化合物はコレステロール吸収阻害や ACAT 阻害を介して作用を発揮することが分かった。しかし、グリフォリンやネオグリフォリンはラットの食事にある程度（例えば 0.2%）添加しなければ効果が見られず、また、コレステロールを負荷しない条件下では活性が見られなかった。これはエリタデニンと大きく異なる点であり、エリタデニンの効果の強さに羨望の思いを持っていた。少し後（1990 年代）になるが、エリタデニンの効果を検討する機会があり、エリタデニンの作用機構の解明を思い立った。

エリタデニンはメチオニン代謝に介入してその作用を発揮することを見出した。

(i) エリタデニン投与は肝臓で S-アデノシルホモシステイン (SAH) 加水分解酵素活性を阻害して SAH 濃度を高め、これがホスファチジルエタノールアミン (PE) のメチル化によるホスファチジルコリン (PC) 合成を抑制して PE を増加させることを明らかにした。

(ii) 肝臓 PE 濃度の上昇は $\Delta 6$ 不飽和化酵素活性とリノール酸代謝の低下をもたらし、リン脂質（主に PC）の分子種組成を大きく変化させること、また、血漿リポタンパク質の PC 分子種組成の変化と血漿コレステロール低下作用との間に密接な関係があることを明らかにした。

(iii) エリタデニンはメチオニン代謝、リン脂質代謝、脂肪酸（リノール酸）代謝、コレステロール代謝の順にカスケード的な代謝変化を引き起こすという機構を提示し（図 2）、その根拠の多くを示した。このような機構しか食事に添加した ppm オーダーのエリタデニンが強い効果を発揮することを説明できないように思われる。しかし、細部において未解明の部分も残されており、今後の検討を待ちたい。なお、シイタケあるいはエリタデニンをラットに投与すると脂肪肝が見られることが観察されてきたが、その理由と改善方法も明らかにされた。すなわち、エリタデニンはメチル化経路による PC 合成を抑制するので食事コリンが十分でない場合には PC 不足をもたらす。従って、CDP-コリン経路での PC 合成を促進するために食事コリン含量を高めれば脂肪肝は容易に抑制できる。

2. 脂質代謝に及ぼすタンパク質の影響とメチオニンの関与

大豆タンパク質の血漿コレステロール濃度作用はよく知られているが、この大豆タンパク質の効果には複数の要因が関与すると考えられている。一つはコレステロールや胆汁酸の吸収・再吸収の抑制で、もう一つはタンパク質のアミノ酸組成の違いである。私は後者に関わるものとして大豆タンパク質中のメチオニン含量が低いことを指摘してきた。しかし、メチオニンの多寡がどのような機構で脂質代謝に影響を及ぼすのかは必ずしも明確でなかった。ラットに低カゼイン食や標準大豆タンパク質食など

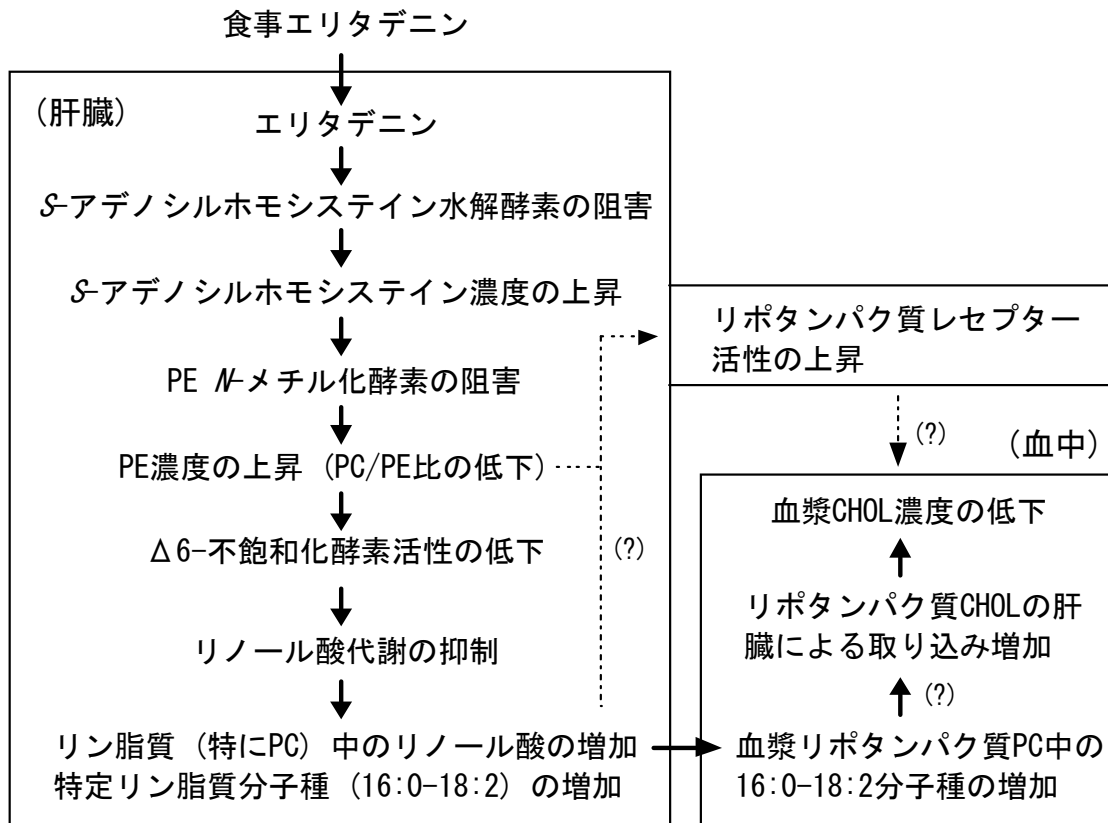


図2 エリタデニンが少量で血漿コレステロール濃度を低下させる推定機構 -代謝変化のカスケード-

の低メチオニン食を投与するとエリタデニンと類似の代謝変化 (PE 増加、 $\Delta 6$ 不飽和化酵素活性低下、リノール酸代謝低下、PC 分子種組成変化、血漿コレステロール低下) が見られること、また、これらの食事に少量の Met を添加すると上記の代謝変化は抑制されることを明らかにした。メチオニン含量の低い食事の投与は肝臓 S-アデノシルメチオニン濃度の低下が原因で肝臓 PE 濃度を低下させ、これが引き金になり一連の代謝変化をもたらす機構を提示した。上記のエリタデニンの作用機構は特殊なものではなく、食事時のメチオニンの多寡の影響と基本的に同じであり、エリタデニンの影響の方が強いだけだと言えよう。

3. 血漿ホモシステイン濃度の食事因子による制御

ホモシステインはメチオニン代謝の中間体であり、その意味では変なアミノ酸ではない。しかし、血漿ホモシステイン濃度の上昇は動脈硬化の独立した危険因子として知られている。通常のヒトの血漿ホモシステイン濃度は $5\sim 15\ \mu\text{M}$ であり、 $5\ \mu\text{M}$ の上昇は動脈硬化の危険率を $60\sim 80\%$ 上昇させると推定されている。近年、私はホモシステイン代謝の研究を行っているが、研究を行うに当たり、①新しい高ホモシステイン

表 1 高Hcy血症を改善しうる栄養・食事条件

1. Met添加食による高Hcy血症モデル
GlyやSer添加
タンパク質レベルを上げる
2. GAA添加食による高Hcy血症モデル
コリンやベタイン添加
少量のMet添加
タンパク質レベルを上げる
エリタデニン添加
3. コリン欠食による高Hcy血症モデル
Met+Ser添加
4. 低カゼイン食による高Hcy血症モデル
タンパク質レベルを上げる
Cys添加

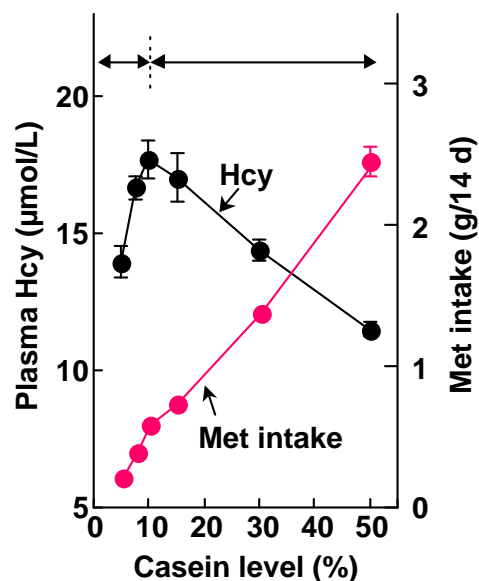


図 3 高タンパク質食の投与は血漿 Hcy濃度をむしろ低下させる

血症モデルの構築、②これらのモデルを用いて高ホモシステイン血症を抑制しうる栄養・食事条件の検討、③血漿ホモシステイン濃度に及ぼす食事タンパク質やアミノ酸の影響の検討、などを計画した。

(i) 高ホモシステイン血症モデルの構築： 低カゼイン食、コリン欠食、グアニジノ酢酸あるいはメチオニン添加食を用いた実験的高ホモシステイン血症ラットモデルを構築し、これらの高ホモシステイン血症の成因を明らかにした。

(ii) 高ホモシステイン血症を抑制しうる栄養・食事条件： いくつかの高ホモシステイン血症は食事へのアミノ酸（グリシン、セリン、システイン）、エリタデニン、コリン、ベタインなどの添加、食事タンパク質レベルの上昇などで効果的に改善できることを明らかにした（表 1）。

(iii) 摂取タンパク質の量の影響： メチオニンはホモシステインの唯一の前駆体なので、メチオニン摂取量の増加は血漿ホモシステイン濃度を上昇させると考えがちである。しかし、中あるいは高タンパク質食投与はメチオニンの摂取量を増加させるにも拘わらず血漿ホモシステイン濃度をむしろ低下させるという興味深い現象を見出した（図 3）。このパラドックスの背後には、高タンパク質食がホモシステイン代謝を促進するグリシンやセリンを供給することの他にシスタチオニン合成酵素活性などを上昇させる機構が存在すると考えられた。特に、シスタチオニン合成酵素は食事メチオニン含量に感受性を示さず、アミノ酸の摂取量に依存して活性が上昇するというメチオニン代謝に関与する酵素としてはいささか変わった性質を有していた。タンパク質をある程度摂取することの意味はこの酵素を誘導することにあると思われる。

事実、低タンパク質食にメチオニンを添加すると血漿ホモシステイン濃度は顕著に上昇するが、高タンパク質食にメチオニンを添加しても血漿ホモシステイン濃度の上昇は抑制される。

(iv) 摂取タンパク質の種類の影響： 小麦グルテンやラクトアルブミンの投与はカゼインに比べて血漿ホモシステイン濃度を低下させることを見いだした。小麦グルテンやラクトアルブミンは血漿コレステロール濃度を低下させるタンパク質であるが、動脈硬化の他の危険因子である血漿ホモシステイン濃度も低下させるのは興味深い。これらのタンパク質の効果にはメチオニン含量の低いことに加え、シスチン含量の高いことが関与することが示唆された。

以上、エリタデニンはメチオニン代謝に介入してその作用を発揮すること、脂質代謝に及ぼすタンパク質の影響にはメチオニンの多寡に起因するエリタデニンの作用と類似の機構が存在すること、メチオニンから生成する動脈硬化危険因子である血漿ホモシステイン濃度は食事タンパク質の量や種類の影響を受けることなどを述べた。これらの研究結果がタンパク質・アミノ酸の栄養に関していささかなりとも有益な情報を提供したことになれば幸いである。

本研究は静岡大学農学部応用生物化学科で行われたものであり、研究に協力していただいた学生の皆さんに感謝いたします。また、栄養学の道に進むきっかけを与えていただいた安本教傳先生（京都大学名誉教授）、静岡大学で含硫アミノ酸の魅力を教えていただいた村松敬一郎先生（静岡大学名誉教授）、ならびにお世話になりました先生方に深く感謝いたします。