

シリーズ “アミノ酸” No.2

アミノ酸と栄養 その2

味の素(株)中央研究所 主席研究員 鳥居 邦夫

1

アミノ酸と生体恒常性

我々の体液には、電解質やアミノ酸、糖、脂肪酸などさまざまな栄養素が含まれ、それぞれの濃度は、非常に厳密に調節されており、生体恒常性（ホメオスタシス）を保つことにより60～70兆個の各細胞の機能を正常に維持しています。

何らかの原因で生体恒常性が乱れると、食行動の調節、つまり食欲を落としたり、普段あまり口にしない食べ物を食べて欠乏している栄養素を補充したいという嗜好性の変化が生じます。並行して代謝調節によって、与えられた栄養環境に適応し、乱れた恒常性を正常化しようとします。生体は、いわば「栄養療法によるリハビリテーション機能」を備えており、とりわけアミノ酸が重要な役割を果たしていると考えられます。私たちは、このような調節機能を解明することができれば栄養環境を保つことで活動的で健康な生活が送れるのではないかと考え、生体恒常性のメカニズム、とくにアミノ酸との関わりを研究してきました。

2

必須アミノ酸の欠乏が招く体たんぱく分解

身体を構成する主要な栄養素のひとつであるたんぱく質は、とくに成長期にたくさん摂取する必要があります。我々の身体では生合成できない9種類の必須アミノ酸があります。世界の主要な穀物たんぱく質の必須アミノ酸組成を見ると、小麦はリジンが少なく、とうもろこしはリジンとトリプトファンがほとんどありません。人口増加にともない、必須アミノ酸の欠乏がおこると心配されますが、私たちはその中でもリジンに注目し、生体がリジン欠乏を知り、それに対応する脳のメカニズムの研究を進めています。

生体が、たんぱく質の摂取を認識する仕組みを調べるために、生後6週の成長期のラットに0%から30%の全卵たんぱく食を与えます。たんぱく質が不足している状態では食欲も抑制されますが、正常な成長に必要なたんぱく質摂取量は12.5%で、これを超えると摂食量は一定に保たれます。たんぱく質が過剰になると、必要量を上回る分のたんぱく質を体内で代謝し、エネルギーとして利用するため、生体にとって有害なアンモニアをたくさん解毒する必要が生じるので、過不足ないよう摂取することが大切です。一方、5%の低たんぱく食と45%の高たんぱく食の2種類を用意して、ラットに自由に選ばせ、それぞれ食べた量を測定したところ、両者の飼料中平均たんぱく質濃度が13.2%と、たんぱく質要求量を少し上回る水準に調整して食べる能力があることがわかりました。

たんぱく質は、小腸で分解・吸収され、肝臓に到達するときには99%がアミノ酸になっています。ラットが身体の状態によってたんぱく質の摂取量を調節できるのは、血液が小腸と肝臓をつなぐ門脈という特殊な血管を通るとき、消化器を支配する迷走神経が、各アミノ酸の化学構造の違いによるそれぞれの刺激を感知し、各アミノ酸の種類と量を測っているからなのです。

ラットの実験では、リジン正常食からリジン欠乏食（正常の8分の1）にすると、その日のうちに食欲は4割減り成長も強く抑制されました。ラットがリジンの欠乏を認識して成長ホルモンなどの分泌を抑制し、食欲を低下させ、とりあえず生き残ろうとした結果と考えられます。糞中や尿中に排泄された窒素量は、正常食でも欠乏食でも変わりません。しかし身体に蓄積されるたんぱく質量は摂取したリジン量と一致します（図1）。体内のたんぱく質は20種のアミノ酸を組み合わせることで体内で生合成されるので、食べたリジン量に比例したたんぱく質しかできないのです。ラットは欠乏の程度を判断して体たんぱく合成、そして成長を抑制するよう調節しているのです。

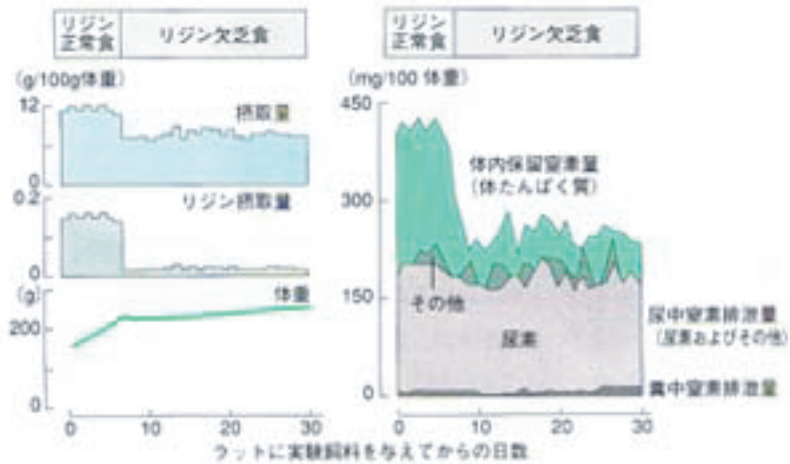


図1 リジン欠乏症およびリジン正常食摂取ラットの食欲、食餌性リジン量、成長および窒素バランス(文献1)

3

リジン欠乏の認知と摂取のメカニズム

血中や脳内の各アミノ酸濃度は食事の内容によってその都度変化しません。食事性たんぱく質を構成する20種類のアミノ酸の中でグルタミン酸は全体の1/4～1/3を占めていますが、消化吸収前後で血中や脳内濃度は全く変化しませんし、たとえ血中濃度が上昇しても血液脳関門を通ることができませんので、脳内のグルタミン酸濃度は一定に保たれます。これは脳で必要に応じてグルコースから100%代謝されているからです。ところが、必須アミノ酸であるリジンは生合成できないので必要量を血液から得ています。

血中や脳内リジン濃度が飼料中のリジン含量によってどのように変化するか、またリジン摂取の調節に血中と脳内のどちらが重要かを調べました。血中のリジン濃度は、リジン欠乏状態では低く、飼料中のリジン含有量を増やすと上がります。しかし脳内の濃度はリジン欠乏時のみ低下し、リジン過剰となっても一定です。つまり脳内リジン濃度がリジンの欠乏を知る重要な指標であって、血中はその次だということです（次頁図2）。

では、どこでそれを感じ取っているのでしょうか？

舌根部の味蕾を支配する舌咽神経と舌先端3分の1の味蕾を支配する鼓索神経を電気生理学的に

観察すると、リジンに対する味覚応答は正常食も欠乏食も変わらず、リジン欠乏による影響を受けないことがわかりました。そこで味神経の情報を脳内で最初に受け取る延髄弧束核に電極を入れ、リジン欠乏食を与えるとリジンの味に敏感になるニューロンが出現することがわかりました。

さらにリジン欠乏時にリジン摂取を学習したラットに再度リジン欠乏食を与え、同時に腹腔内にリジンを連続注射します。この場合、血中のリジン濃度は一定に保たれますが、ラットは、リジン欠乏食に見合うようにリジンを摂取しました。つまりラットはリジンの欠乏を消化過程で認知し、血中および脳内のリジン濃度が低下しないように、あらかじめリジンを補給しようとするのです。

また、麻酔したラットの小腸内にアミノ酸水溶液を注入し、迷走神経の応答を調べたところ、リジンに対する感受性が約100倍高まりましたが、他のアミノ酸では変化しませんでした。つまり消化器系全体を支配する迷走神経が、リジン欠乏食であることを察知し、リジンの選択と摂取を容易にしているのです。

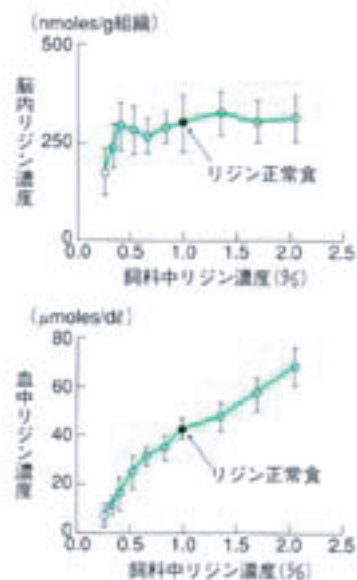


図2 リジン欠乏食にリジンを添加した際の血中および脳内リジン濃度の変化(午後1時にサンプリング)(文献1)

4 必須アミノ酸の欠乏を認知する摂食中枢

次に脳内でのリジン欠乏やリジン摂取を認知する部位を決定するために、リジン欠乏ラットにリジンを投与した後、変動部位を機能型MRI(磁気共鳴画像化法)で観察しました。当社の研究所にあるMRIは、医療機関にある一般的なMRIと比較した場合、静磁場が4.7テスラと3倍以上強く、画像化の速度も精度も比較にならないほど高いものです。

まずラットにリジン欠乏食を4日間与え、麻酔してからリジンを腹腔内に投与し、脳内各部位のニューロンの活動部位を調べました。するとリジン投与30分後に視床下部の外側野(摂食中枢)、腹内側核(満腹中枢)、弓状核を含む領域でニューロン活動が増大し、視床や海馬、扁桃体などでは大きな変化が見られませんでした(次頁写真、図3)。また脳内のリジン濃度は、リジン投与30~40分後に正常値に戻りました。リジン欠乏ラットは、リジン摂取30分前後に摂食中枢と満腹中枢により認知し、生体恒常性の回復を知ることになります。

そこで、その確認実験を行いました。夜間にラットにリジン欠乏食を基本食として与え、さらに飲料水のみ、グルタミン、プロリン、グリシン、そしてリジンのいずれかを与えたラットを用意します。翌日、これらのラットに1時間、バー押し30回につき、リジンを含む正常食ペレット(50

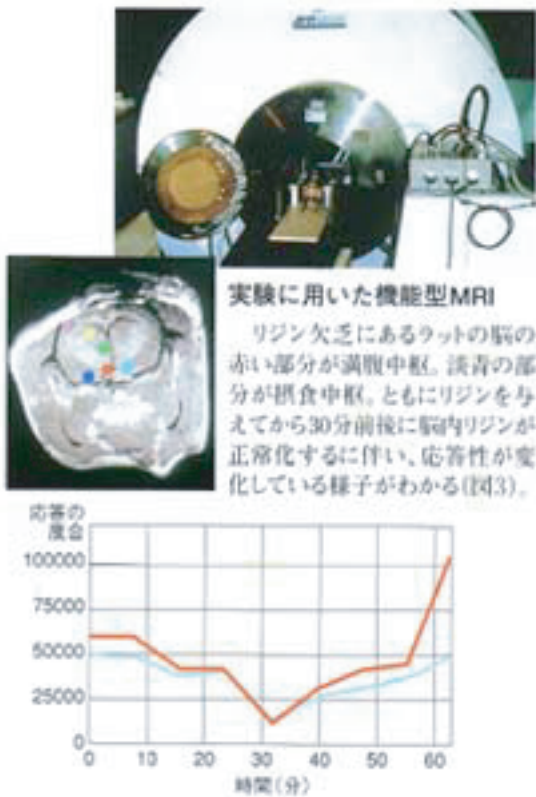


図3 リジン投与後のニューロン活動の変化(文献5)

mg) 1個与えるようにして観察すると、リジンを与えたラット以外は5分間500回のペースでバーを押し、リジンをほしがりましたが、リジンを摂取したラットのバー押しは200回未満でリジンの欲求が少ないことがわかりました(図4)(文献3)。

またリジン欠乏食を与えたラットの視床下部外側野に正常な成長に必要な量の1/1000という極微量のリジンを24時間にわたって連続注入すると、バー押し行動が強く抑制されることが確認されました(図5)。つまり極微量のリジンでも、摂食中枢に直接注入すると、リジンの欠乏が認知できないということです。

以上の結果、リジン欠乏認知部位は視床下部領域であり、視床下部外側野(摂食中枢)が含まれることが明らかになりました。またリジン摂取の過不足に対応してラットが選択摂取行動を正確に行えるのは、TGF-スーパーファミリーの1つ

で細胞の機能を制御する“アクチビン”やこの活性を抑制する“インヒビン”の働きにより摂食中枢のニューロンが欠乏したリジンに鋭敏に応答するようになる可能性が考えられます(文献4、6)。

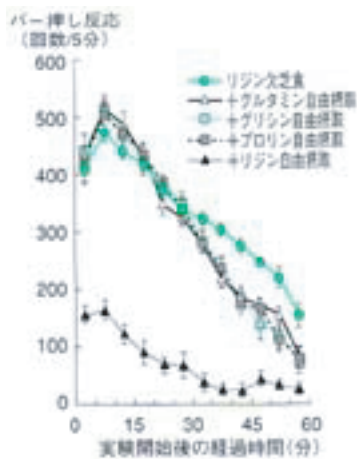


図4 リジン欠乏ラットにアミノ酸水溶液を飲料水として与えた際の行動

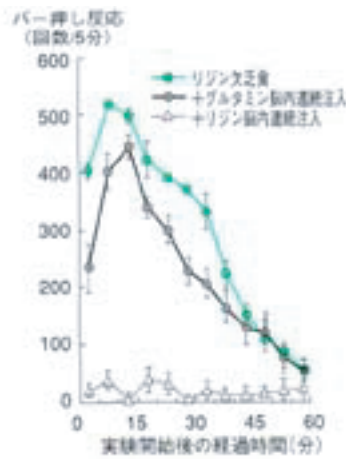


図5 リジン欠乏ラットに直接アミノ酸を視床下部外側野へ微量連続投与した際の行動

(図4・5ともに文献2)

5

必須アミノ酸の欠乏による嗜好性の変化

一方、食塩、うま味のグルタミン酸ナトリウム、糖原性アミノ酸で甘味のグリシンの溶液を用意

し、ラットに自由に選ばせると、たんぱく質が十分な状態では、グルタミン酸への嗜好性が高まりました。たんぱく質代謝で発生するアンモニアの毒性を消す代謝回路を賦活するのがグルタミンとアルギニンであることに関係していると考えられます。うま味をおいしいと感じるのは、たんぱく質が十分ありアンモニアも処理できるということです。

また、たんぱく質のない飼料を与えると、食塩とグリシンの消費が増えます。グリシンには体内のたんぱく質の分解を抑制する効果があり、たんぱく質が欠乏するとグリシンを好むのは合理的なことです。スレオニンもグリシンと同様、体たんぱくの分解を防ぐ効果があるのです。また、たんぱく質が足りないとき食塩をほしがる仕組みも摂食中枢が司っているのではないかと思われます。摂食中枢のニューロンの数%が、リジン正常の場合、うま味刺激に应答し、食塩に対し应答性が低下します。一方、たんぱく質やリジンが欠乏の場合、うま味に应答するニューロンはリジンにも食塩の味にも同様に应答するようになります。欠乏しているリジンや体液中の食塩を、摂取によって楽に維持しようとする行動と理解できます。

現在、私たちは、国連大学とマサチューセッツ工科大学と共同研究を行い、パキスタンでリジンと鉄を与えて子どもと女性の貧血とたんぱく栄養の改善をめざしています。また、小麦中心の食生活である中国の黄河地帯での栄養改善プロジェクトに参加しています。現在、中国では幼児の死亡率が高く、結核やはしか等の感染症での死亡例も多い状況にあり、リジン不足がその要因のひとつとされています。このような発展途上国での栄養状態の改善に、リジンに関する研究の成果は生かされているのです。

*本コーナーの内容は、1998年7月11日から9月26日まで行われた都民カレッジ「食と暮らしの担い手アミノ酸」の講義（全11回）の内容の一部をもとに構成しました。

参考文献

- 1) 鳥居, 臨床栄養, Vol.90 (3) 229~232, 1997
- 2) 鳥居, 臨床栄養, Vol.90 (5) 529~532, 1997
- 3) Hawkins R. L. et al., Physiology and Behavior, Vol.56 (5) 1061~1068, 1994
- 4) Hawkins R. L. et al., Brain Research 704, 1~9, 1995
- 5) Yokawa T. et al., Obesity Research Vol.3 (Suppl.) 685~688, 1995
- 6) Hawkins R. L. et al., Society for Experimental Biology and Medicine, 149~153, 1998

鳥居 邦夫略歴/TORII KUNIO

1971年、東京大学農学部畜産獣医学科卒業。同年、味の素（株）中央研究所入社。1990年より5年間新技術事業団（現・科学技術振興事業団）、創造科学技術推進事業、鳥居食情報調節プロジェクト総括責任者兼務。現在に至る。農学博士。
著書に『味の科学』『調理とおいしさの科学』（朝倉書店、共著）ほか多数。