

# 第 182 回必須アミノ酸研究協議会

## 講演要旨集

期日：平成 18 年 3 月 3 日（金）

場所：東京大学 農学部

協議会：2 号館 化学第 1 講義室 11 時より

委員会：2 号館 化学第 3 講義室 12 時～13 時 30 分

懇親会：農学部 生協食堂 協議会終了後

## 第 182 回 必須アミノ酸研究協議会 プログラム

日時：平成 18 年 3 月 3 日（金）午前 11 時

場所：東京大学 農学部 2 号館 化学第 1 講義室

（〒113-8657 東京都文京区弥生 1-1-1）

1. 骨芽細胞特異的 VDR 遺伝子欠損マウスの作製とその骨量増加機構解析 (10 分)  
加藤茂明、吉沢達也、山本陽子  
(東京大学 分子細胞生物学研究所 / 科学技術振興機構・ERATO)
2. レチノイン酸受容体コンディショナル変異マウスにおける脳内レチノイン酸情報伝達系活性化による不安行動の亢進 (15 分)  
喜田聡、内田周作、崔泰樹、宮尾貴久、本間清一、舩重正一<sup>1</sup>  
(東京農業大学応用生物科学部 バイオサイエンス学科、<sup>1</sup>東京聖栄大学 健康栄養)
3. 小腸胆汁酸結合蛋白質 I-BABP による核内受容体 FXR および胆汁酸トランスポーター IBAT の活性化 (20 分)  
佐藤隆一郎、古屋徳彦  
(東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻)
4. トリプトファン代謝酵素の翻訳後修飾：ニトロ化とインドールアミノ酸素添加酵素  
藤垣英嗣、齋藤邦明 (12 分)  
(岐阜大学大学院医学系研究科 病態情報解析医学)
5. 3-メチルヒスチジンをを用いた動静脈濃度差法による筋原線維タンパク質分解速度の測定 (10 分)  
菅原貴征、長澤孝志、伊藤芳明、西澤直行、鈴木裕美<sup>1</sup>、小林久峰<sup>1</sup>  
(岩手大学農学部、<sup>1</sup>味の素(株)アミノサイエンス研究所 応用研究部)
6. 坐骨神経切除による筋萎縮における膜蛋白質オステオアクチビンの機能解析  
二川 健、不老地治美、田村斉子、平坂勝也、岸 恭一 (15 分)  
(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 生体栄養学)
7. ラット肝臓における脂肪酸不飽和化酵素の発現と作用に及ぼす食事性タンパク質の影響 (15 分)  
實方綾子、岩本和香子、佐藤匡央、今泉勝己  
(九州大学大学院農学研究院 栄養化学分野)

8. グリシンによる CYP7A1 遺伝子発現の誘導機構 (10分)  
小田裕昭、藤吉智治、岩田剛幸、荒川真悟  
(名古屋大学大学院生命農学研究科 栄養生化学研究室)
9. ラットの血漿ホモシステイン濃度に及ぼす食餌タンパク質レベルの影響 (12分)  
杉山公男、大川 洋、森田達也  
(静岡大学農学部 応生化)
10. 高たんぱく質食摂取による新規腓トリプシノーゲンの誘導 (15分)  
原 博、杵 勝  
(北海道大学大学院農学研究科)
11. 精神科入院患者の栄養状態の検討 - 蛋白質代謝を中心に - (第1報) (10分)  
橋詰直孝、本三保子、五十嵐紘美、羽金淑江<sup>1</sup>  
(和洋女子大学家政学部 健康栄養学科、<sup>1</sup>会津西病院メンタルケア科)
12. ストレス時の主要栄養素選択摂取調節と HPA 系の関係 (10分)  
田中理子、宮長香世、徳田紗代子、小林ゆき子、木戸康博  
(京都府立大学人間環境学部 食保健学科)
13. グルタミン酸に暴露されたアストロサイトからのグルタミン及びL-セリンの輸送 (10分)  
小林葉子、横越英彦  
(静岡県立大学大学院生活健康科学研究科 栄養化学研究室)

委員会： 12時～13時30分、懇親会： 発表終了後(17時頃から19時頃までを予定)

## 1. 骨芽細胞特異的 VDR 遺伝子欠損マウスの作製とその骨量増加機構解析

加藤茂明、吉沢達也、山本陽子  
(東京大学 分子細胞生物学研究所 / 科学技術振興機構・ERATO)

ビタミン D の生理作用は Ca 代謝、細胞の増殖・分化など多岐にわたるが、これらの作用はビタミン D 受容体 (VDR) を介し発揮される。これまでに我々は VDR の生体内での機能を解明するため VDR 遺伝子欠損 (KO) マウス (VDR<sup>-/-</sup>) を作出したところ、成長障害、骨形成不全、低 Ca・低 P 血症、高副甲状腺ホルモン (PTH) 血症、といったクル病症状を離乳後に示した。が、これら骨形成不全は二次性副甲状腺機能亢進症によって間接的に引き起こされた可能性も否定できない。そこで我々は、骨芽細胞特異的 VDRKO マウスを作出し解析したところ、予想に反し、骨量増加が観察され、骨芽細胞の VDR は骨代謝を負に制御することが示唆された。

## 2. レチノイン酸受容体コンディショナル変異マウスにおける脳内レチノイン酸情報伝達系活性化による不安行動の亢進

喜田聡、内田周作、崔泰樹、宮尾貴久、本間清一、舛重正一<sup>1</sup>  
(東京農業大学応用生物科学部 バイオサイエンス学科、<sup>1</sup>東京聖栄大学 健康栄養)

レチノイン酸受容体 (RAR, RXR) は脳の広範囲に発現しているものの、成体の脳高次機能に対する役割の解析は十分に進んでいない。我々は、脳内に発現する RAR の高次脳機能に対する役割を直接的に解明することを目的として、テトラサイクリンシステムを利用して、RAR-alpha を発現制御可能なコンディショナル変異マウスを作製した。このマウスでは、RAR 情報伝達経路が活性化されると、行動学的解析では不安行動の増加が観察され、成体脳においてレチノイン酸情報伝達系により不安行動が直接的に制御されることが示唆された。

### 3. 小腸胆汁酸結合蛋白質 I-BABP による核内受容体 FXR および胆汁酸トランスポーター IBAT の活性化

佐藤隆一郎、 古屋徳彦

(東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻)

I-BABP の FXR 転写活性、および IBAT の胆汁酸輸送活性への影響を検討した。I-BABP は、胆汁酸による FXR の転写活性化の割合、および IBAT による胆汁酸取り込みを増加した。また細胞膜上における I-BABP と IBAT の共局在、核内における FXR と I-BABP の胆汁酸依存的な相互作用を確認した。以上より、小腸細胞において I-BABP は IBAT から胆汁酸を受け取り、FXR へと受け渡す作用を持つと推察された。

### 4. トリプトファン代謝酵素の翻訳後修飾：ニトロ化とインドールアミノ酸素添加酵素

藤垣英嗣、 齋藤邦明

(岐阜大学大学院医学系研究科 病態情報解析医学)

Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) はトリプトファンを代謝する酵素で、この酵素は種々炎症性サイトカインによって誘導され、T リンパ球や樹状細胞などの細胞機能の調節と深く関与している。さらにマクロファージや樹状細胞におけるサイトカインによる IDO と NO 合成酵素の誘導は共に抗微生物作用、抗細胞増殖作用を有し、両酵素が相互に密接に関係していることが示唆されている。本研究では、NO 合成酵素によって生産され、蛋白にニトロ化という翻訳後修飾を起こすことで知られているペルオキシナイトライトと IDO の関係を調べたところ、IDO はペルオキシナイトライトによりニトロ化され、活性が抑制されることが明らかになった。

## 5. 3-メチルヒスチジンを用いた動静脈濃度差法による筋原線維タンパク質分解速度の測定

菅原貴征、長澤孝志、伊藤芳明、西澤直行、鈴木裕美<sup>1</sup>、小林久峰<sup>1</sup>  
(岩手大学農学部、<sup>1</sup>味の素(株)アミノサイエンス研究所 応用研究部)

筋原線維タンパク質分解速度の測定法として、尿中3-メチルヒスチジン(MeHis)排泄量、血中 MeHis 濃度、単離筋肉切片からの MeHis 放出速度で評価することが行われてきた。しかし、これらの方法には骨格筋以外の MeHis の影響や、実験に使える動物の体重に制限があった。今回、MeHis の動静脈濃度差法を検討し、体重に関係なく、直接的に分解速度を評価できることを示した。この方法を用いて、無タンパク質食の摂取により分解速度が増加することが示唆された。

## 6. 坐骨神経切除による筋萎縮における膜蛋白質オステオアクチビンの機能解析

二川 健、不老地治美、田村斉子、平坂勝也、岸 恭一  
(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 生体栄養学)

宇宙フライトや寝たきりなど Unloading 状態では筋肉は萎縮し、しばしば線維化が起こる。そのモデルである坐骨神経切除ラットの骨格筋の遺伝子発現をマイクロアレイ法により解析し、膜蛋白質であるオステオアクチビンの発現が著明に上昇することを見出した。本研究では、このオステオアクチビンの筋萎縮における生理機能とその作用経路について検討した。オステオアクチピンは線維芽細胞を標的細胞としそれを活性化していることがわかった。

## 7. ラット肝臓における脂肪酸不飽和化酵素の発現と作用に及ぼす食事性タンパク質の影響

實方綾子、岩本和香子、佐藤匡央、 今泉勝己  
(九州大学大学院農学研究院 栄養化学分野)

先の研究において、脂肪酸長鎖不飽和化反応の律速酵素である $\Delta 6$  不飽和化酵素(D6D)の活性は植物性タンパク質が動物性タンパク質に比べて抑制されることを報告した。本研究では脂肪酸不飽和化反応に影響を及ぼす分離大豆タンパク質(SPI)の画分や成分の特定を目的とする。ラットに SPI 由来の疎水性および親水性ペプチド画分を摂食させた結果、親水性画分が肝臓 D6D の活性およびその遺伝子発現を抑制した。さらに、SPI 由来の  $\gamma$ -コングリシニン、 $\beta$ -コングリシニンの制限アミノ酸をさらに添加した食事で同様な実験を行った結果、肝臓 D6D の活性は  $\gamma$ -コングリシニンおよび制限アミノ酸添加で同様に抑制されたが、D6D 遺伝子発現は制限アミノ酸添加で増加した。以上により、SPI は D6D の転写とその活性調節の段階に影響し、その遺伝子発現量は制限アミノ酸によって制御されている可能性が示唆された。

## 8. グリシンによる CYP7A1 遺伝子発現の誘導機構

小田裕昭、藤吉智治、岩田剛幸、荒川真悟  
(名古屋大学大学院生命農学研究科 栄養生化学研究室)

これまでタンパク質・アミノ酸のターゲットの一つがコレステロール 7 $\alpha$ -水酸化酵素であることを明らかにしてきた。本研究では、高分化能を維持する3次元培養肝細胞を利用して、CYP7A1 遺伝子発現を制御する食品成分を検索することを目標としてまずアミノ酸の影響を検討した。グリシンに強い CYP7A1 遺伝子発現誘導があることを見いだした。そしてグリシンによる CYP7A1 遺伝子発現の誘導機構を調べた。

## 9. ラットの血漿ホモシステイン濃度に及ぼす食餌タンパク質レベルの影響

杉山公男、大川 洋、森田達也  
(静岡大学農学部 応生化)

血漿ホモシステイン(Hcy)濃度の上昇は動脈硬化発症の危険因子として知られている。血漿 Hcy 濃度と摂取タンパク質の種類や量との関係についてはいくつかの研究があるが、それらの結果は必ずしも一致していない。本研究ではラットを用い、血漿 Hcy 濃度に及ぼす食餌タンパク質レベルの影響を検討した。含量を変化させたカゼイン食(10, 25, 50%)と大豆タンパク質食(15, 25, 50%)をラットに 14 日間自由摂取させたところ、血漿 Hcy 濃度は食餌タンパク質レベルが低いほど高値を示した。低タンパク質食に 0.30%Met または 0.24%Cys を添加したところ、Met は Hcy 濃度を上昇させ Cys は逆に低下させた。低タンパク質食投与で肝臓のベタイン濃度と Betaine:homocysteine S-methyltransferase 活性は上昇したのに対し、Cystathionine  $\gamma$ -synthase 活性は低下した。低タンパク質食による血漿 Hcy 濃度の上昇には Cystathionine  $\gamma$ -synthase 活性の低下が寄与していると考えられた。

## 10. 高たんぱく質食摂取による新規胝トリプシノーゲンの誘導

原 博、杵 勝  
(北海道大学大学院農学研究科)

小腸による食事たんぱく質認識という観点で、高たんぱく質食摂取による胝プロテアーゼ、トリプシンの誘導機構を探った。小腸管腔内トリプシン活性による誘導機構を除去したラットにおいて、2 日間の高たんぱく質食摂取は、新たに見いだした 5 種のトリプシノーゲン 2 アイソフォームのうち、2 種のみを顕著に誘導した。今回、この誘導が mRNA レベルの変動をともなうかを検証するため、2D-SDSPAGE で分離した各アイソフォームのアミノ酸配列から対応する mRNA を同定して、その変動を探った。結果、各トリプシノーゲン 2 アイソフォームのタンパク質と mRNA レベルの変動は一致した。



## 11. 精神科入院患者の栄養状態の検討 - 蛋白質代謝を中心に - (第1報)

橋詰直孝、本三保子、五十嵐紘美、羽金淑江<sup>1</sup>  
(和洋女子大学家政学部 健康栄養学科、<sup>1</sup>会津西病院メンタルケア科)

会津西病院メンタルケア科入院 30 名の患者に対して栄養状態の検討を行った。その結果、BMI が 25 以上 14 名 (46.7%)、CT による内臓脂肪面積 100cm<sup>2</sup> 以上 15 名 (50%) であり、血清アルブミン 3.7g/dl 以下は認められず長期の低栄養状態の患者はいなかった。短期の栄養状態を反映する急性期反応物質 (血中トランスサイレチン、レチノール結合蛋白、トランスフェリン) や血漿アミノ酸分画に多少の動きを認めた。

## 12. ストレス時の主要栄養素選択摂取調節と HPA 系の関係

田中理子、宮長香世、徳田紗代子、小林ゆき子、木戸康博  
(京都府立大学 人間環境学部 食保健学科)

生体にストレスが生じると視床下部・下垂体・副腎(HPA)系の活動が亢進する。ストレスの種類や程度により摂食量は増加したり減少したりする。本研究では、ラットを用いて、ストレス時の主要栄養素選択摂取調節と HPA 系の関係を調べた。その結果、ストレス応答時に亢進する HPA 系は栄養素選択摂取調節には関与せず、視床下部から分泌されるコルチコトロピン放出ホルモン(CRH)が直接脳に作用していることが示唆された。

### 13. グルタミン酸に暴露されたアストロサイトからのグルタミン及び L-セリンの輸送

小林葉子、横越英彦

(静岡県立大学大学院生活健康科学研究科 栄養化学研究室)

神経伝達物質であるグルタミン酸は、神経終末より放出され、アストロサイトに吸収される。アストロサイト内に取り込まれたグルタミン酸は、グルタミンに不活化され細胞外に放出される。L-セリンはアストロサイトで生合成され、神経栄養因子として機能する。脳虚血時には、細胞外グルタミン酸濃度が上昇する。グルタミン酸に暴露されたアストロサイトからのグルタミン及び L-セリンの細胞外への輸送を検討した。