

含硫アミノ酸代謝に及ぼす鉄欠乏の影響

細川 優・東條仁美・新関嗣郎・佐藤郁雄・山口賢次
(国立栄養研究所 母子栄養部*)

Sulfur amino acids metabolism in iron-deficient rats

Yu HOSOKAWA, Hitomi TOJO, Shiro NIIZEKI, Ikuo SATO and Kenji YAMAGUCHI
Division of Maternal and Child Nutrition, National Institute of Nutrition

The effect of iron deficiency on the sulfur amino acids metabolism was investigated. Animals were fed on the iron-deficient diet for 5 weeks. Iron-deficient animals exhibited hematological anemic status. And hepatic iron contents also remarkably decreased.

The hepatic cysteine dioxygenase activity of iron-deficient rats was markedly decreased with concomitant decrease of hepatic taurine contents. On the other hand, no significant change was observed in the hepatic contents of cysteine and glutathione in iron-deficient rats. The urinary taurine excretion of iron-deficient rats, on the contrary, was much higher than that of control.

These results suggest that the tissue iron was diminished in iron-deficient rats to limit the enzyme biosynthesis by iron shortage. The high urinary taurine excretion may be due, at least in part, to the enhanced release of taurine from tissue.

L-Cysteine 分解代謝の主経路は、この経路の調節酵素である Cysteine dioxygenase により Cysteine sulfinat に酸化されたのち、ヒポタウリンを経てタウリンに至るものである。Cysteine dioxygenase はタウリン生合成量の調節のみならず、シスチン・メチオニン・グルタチオンや他の代謝関連物質の細胞内濃度の調節にも関与することが認められている¹⁾。本

*所在地：東京都新宿区戸山1-23-1 (〒162)

酵素は、山口等²⁾によりラット肝臓より精製されたが、分子量22,500のシングルペプチドであり、L-システイン存在下で嫌氣的に Preincubation することにより初めて活性が発現することや、活性化された酵素の反応中に起こる不可逆的な不活性化を、肝をはじめとするいろいろな組織に存在する別のタンパク (Protein-A) によって防ぐことができる^{2,3)}など、その特異的な性質が明らかとなっている。又、ラット肝 Cysteine dioxygenase には、活性発現に必要な金属として、2価鉄が酵素タンパク 1分子当り 1原子含まれることが認められている。このことより、鉄欠乏によって Cysteine dioxygenase 活性や含硫アミノ酸代謝が、いかなる影響を受けるかは興味がある。本研究では、この点を明らかとする目的で、鉄欠乏ラットにおける含硫アミノ酸代謝の変化を検討した。

実験方法

実験動物には、ウイスター系雄ラット、4週令のものを用いて、4日間20%カゼイン飼料で予備飼育した後、実験食に切り換えて約5週間飼育を行なった。実験食としては、対照群にはカゼイン20%、シヨ糖60%、大豆油5%、塩混合 (Haper 組成⁴⁾) 5%を用い、鉄欠乏群では、塩混合よりクエン酸鉄を除きシヨ糖で置き換えた。飲料水には脱イオン水を使用し、飼料とともに自由摂取とした。

結果及び考察

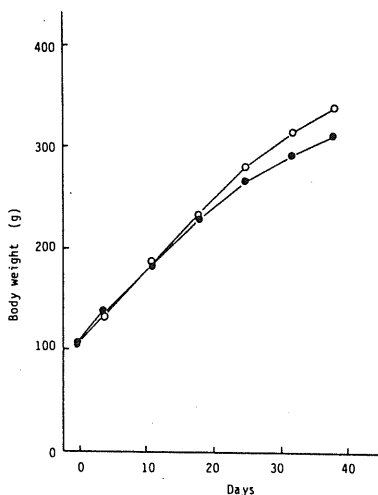


Fig. 1. Body weight gain in iron-deficient rats. Body weights were plotted control (○) and deficiency (●). The means represent the average of 5 animals

発育の程度は、図1に見られるように、鉄欠乏群では飼育3週間目頃より体重の増加の程度が低下することが認められ、5週間後においては、明らかな体重の差が認められた。又、表1に示すように、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット・MCVとも有意に低下し、明らかな貧血症状を示していた。肝臓中の鉄含量も対照群の $87.2\mu\text{g/g liver}$ に対して、欠乏群では $20\mu\text{g/g liver}$ と約23%に低下していた。

図2は、鉄欠乏ラットにおける Cysteine dioxygenase 活性を示したものであるが、欠乏群の Cysteine dioxygenase 活性は著明に低下しており、対照群の約40%であった。図3

Table 1. Hematological profile of iron-deficient rats

Groups	RBC ^c	Hb	Ht	MCV
	(10 ⁶ /mm ³)	(g/dl)	(%)	(μ ³)
Control	660 ± 17	14.0 ± 0.4	44.5 ± 1.2	67.3 ± 1.9
Deficient	333 ± 12	5.3 ± 0.2	20.0 ± 0.7	49.4 ± 1.1

Each value represents Mean ± SE of 5 animals.

はこの時の肝臓中タウリン濃度を示したものであるが、肝タウリン濃度は、肝 Cysteine dioxygenase 活性の変化とよく相関して低下しているのが認められた。

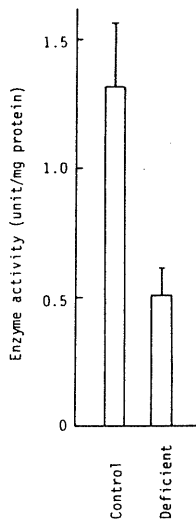


Fig. 2. Effect of iron deficiency on the hepatic cysteine dioxygenase activity. The enzyme assays were performed as reported previously²⁾. The results are expressed as mean ± SE of 5 animals

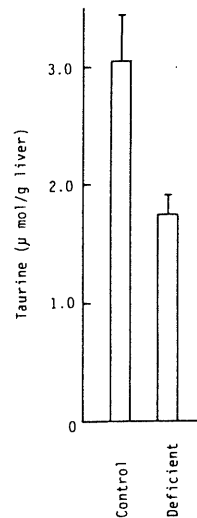


Fig. 3. Effect of iron deficiency on the hepatic taurine content. The results are expressed as mean ± SE of 5 animals

成熟ラット肝 Cysteine dioxygenase は、高タンパク食で誘導され、低タンパク食で著しく低下することが知られている⁵⁾。又、Cysteine dioxygenase 活性は、システインやメチオニンで誘導されることが知られている^{5,6)}。

このようなことから、鉄欠乏による Cysteine dioxygenase 活性の低下が、細胞内システイン、メチオニンおよびタチオンなどの含硫アミノ酸の減少によるものかを検討する必要がある。4 図に示すように肝システインおよびシステインの貯蔵型であるグルタチオン濃度は、やや低下の傾向を示すが Cysteine dioxygenase や肝タウリン濃度の変化と比較して著明なものでは

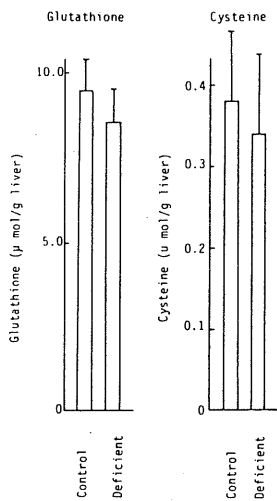


Fig. 4. Hepatic glutathione and cysteine contents in iron-deficient rats. The results are expressed as mean \pm SE of 5 animals

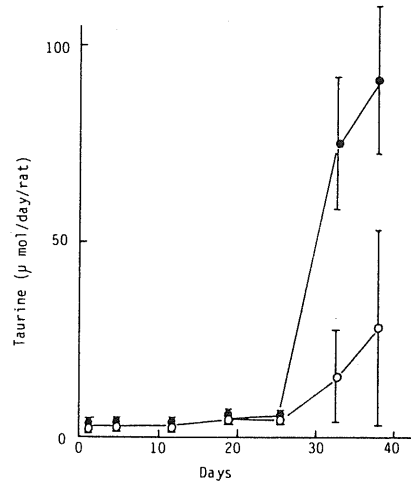


Fig. 5. The change of urinary taurine levels in iron-deficient rats. Urinary taurine levels are plotted control (○) and deficiency (●). Each point represents the mean of each group (5 animals) \pm SE by the vertical bars

なかった。これらのことより、鉄欠乏における Cysteine dioxygenase 活性の低下は、含硫アミノ酸の生体内濃度の低下によるのではなく、むしろ、体内の鉄の減少により酵素タンパクへの鉄の利用が減少したことに起因し、その結果タウリン濃度が低下したと推定される。しかし一方、尿中タウリン排泄量は、図5に示すように、鉄欠乏群では対照群に比べて増加していた。肝 Cysteine dioxygenase 活性や肝タウリン量が減少するにもかかわらず、尿中タウリン排泄量が増加する原因は現在不明であるが、タウリン排泄の増加がラットの体重増加が低下しはじめると約3週間目頃より起こることから、鉄欠乏群ではタウリンの生合成が昂進したためでなく、臓器中からのタウリンの流出が高まっているのではないかと考えられる。すなわち体内のタウリンは大部分、筋肉をはじめとする臓器中に存在しており⁷⁾、貧血により発育が障害され、臓器中のタウリン保持能力が低下し、その結果、尿中へのタウリン排泄量が増加したものと考えられるが、今後の研究によってこの点を明らかにしたい。

文 献

1. HOSOKAWA, Y., K. YAMAGUCHI, N. KOHASHI, Y. KORI and I. UEDA (1980) J. Biochem. 88 : 389
2. YAMAGUCHI, K., Y. HOSOKAWA, N. KOHASHI, Y. KORI, S. SAKAKIBARA and I. UEDA (1978)

- J. Biochem. **83** : 479
3. 細川 優, 那須 哲, 藤井 振, 山口賢次(1980) 含硫アミノ酸 **3** : 237
 4. HARPER, A. E. (1959) J. Nutr. **68** : 405
 5. KOHASHI, N., K. YAMAGUCHI, Y. HOSOKAWA, Y. KORI, O. FUJII and I. UEDA (1978) J. Biochem. **84** : 156
 6. YAMAGUCHI, K., S. SAKAKIBARA, K. KOGA and I. UEDA (1971) Biochim. Biophys. Acta. **237** : 502
 7. AWAPARA, J., A. J. LANDUA and R. FUERST (1950) Biochim. Biophys. Acta. **5** : 457