

含硫アミノ酸代謝とFe, Cu, Zn欠乏

東條仁美・細川 優・笹島郁美・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 and Iron, Copper and Zinc Deficiency in the Rats

Hitomi TOJO, Yu HOSOKAWA, Ikumi SASAJIMA, Siro NIIZEKI, Ikuo SATO
and Kenji YAMAGUCHI

Division of Maternal and Child Nutrition, the National Institute of Nutrition

The effect of iron, copper and zinc deficiency on the sulfur amino acids metabolism was investigated.

Animals were fed on iron-, copper- and zinc-depleted diets for 30 days. Serum iron and copper concentration of iron-deficient animals were decreased.

Serum copper and ceruloplasmin of copper-deficient animals were also decreased, but hepatic iron was extremely increased. The hepatic cysteine dioxygenase activities of iron-deficient animals was decreased compared to those of control animals.

However, the enzyme activities of copper- and zinc- deficient animals did not exhibit significant difference from that of control animals.

Urinary taurine concentrations of each metal deficient animals did not exhibit significant difference from that of respective control animals.

No significant difference was observed in the hepatic glutathione and cysteine content between the deficient animals and controls.

These results suggest that the depression of biosynthesis or the stimulation of degradation of cysteine dioxygenase is caused by iron deficiency.

*所在地：東京都新宿区戸山1-23-1 (〒162)

ラット肝における L-Cysteine から Taurine までの代謝経路には鉄, 銅, 亜鉛などの金属元素の関与が示唆^{1, 2)}されている。Cysteine から Cysteine sulfinic acid, hypotaurine を経て, taurine が生成されるシステインスルフィン酸経路において, 山口らは二価鉄が必須であることを報告¹⁾し, 一方, Taurine 生合成経路について Cavallini らはシステインからパントテン酸サイクルを経て Cysteamine から Hypotaurine, Taurine への生合成経路における Cysteamine から Hypotaurine の酸化反応に銅, 亜鉛元素等の関与を示唆²⁾している。

以上より, これら金属元素の含硫アミノ酸代謝への影響について, それぞれの金属欠乏を起こしめたラットについて検討した。

方 法

1. 実験動物および飼料

生後 4 週齢の Sprague Dawley 系雄ラット (日本クレア K. K より購入) を用いた。4 日間 20 % カゼイン飼料で予備飼育した後, 表 1 に示した各飼料を約 30 日間投与した。蛋白源として, 鉄欠乏についてはカゼイン 30 % とし, 銅, 亜鉛実験群については卵白粉末 30 % とした。それぞれの金属欠乏飼料の塩混合は Harper³⁾ 塩に基づいた塩混合よりそれぞれ除いた。実験期最後の 3 日間については採尿した。

Table 1. Composition of experimental diets

Ingredients	(g/kg)	
	Control a)	Deficiency a)
Casein or egg white (spray dried)	300	300
Sucrose	533	533
Corn oil	80	80
Mineral mixture	40 b)	40 c)
Vitamin mixture	15	15
Cellulose powder	30	30
Choline chloride	2	2

a) Fe, Cu and Zn contents in each diet were 41.0, 14.0 and 7.5 (control), 3.8, 14.0, and 7.5 (Fe-depleted), 41.0, 3.7 and 7.5 (Cu-depleted) and 41.0, 3.5 and 1.5 (Zn-depleted) mg/kg diet, respectively.

b) 0.36g zinc chloride and 10mg sodium selenite were added to per 1kg Harper salt mixture

c) Fe, Cu and Zn in each deficient diet were omitted from the salt mixture, respectively.

2. 測定項目および方法

血清については血清銅、血清 Ceruloplasmin を測定した。肝臓中鉄、銅および亜鉛含量は濃硝酸にて加熱分解した後、原子吸光法にて測定した。Cysteine は Gaitonde の酸性ニンヒドリン反応法⁴⁾、尿および肝除蛋白上澄液は Dowex 50W-X8 カラムにて溶出後、Fluorescamine を用いた蛍光法にて Taurine を測定した。Cysteine dioxygenase 酵素活性の測定は山口らの方法¹⁾によった。

結 果 お よ び 考 察

飼料摂取量、体重増加量を表2に示した。鉄、亜鉛欠乏群ともに飼料摂取量、体重増加量は各対照群に較べ低い値を示した。銅欠乏群のこれら値は対照群との間に差は認められなかった。鉄欠乏群の血清鉄および銅は対照群よりも低く、銅欠乏群の血清銅および Ceruloplasmin も対照群より低かった(表3)。亜鉛欠乏群のこれら全ての値は対照群とよく似ていた。肝臓中鉄含量は鉄欠乏群で低く、銅欠乏群では逆に高い値を示した(図1)。鉄欠乏群の銅含量も高い値を示したが、亜鉛含量には変動はなかった(図2)。これは銅不足に伴う Ceruloplasmin の低下により組織鉄の組織外への移送が抑制された結果、組織中に鉄が過剰に貯留したと考えられる。Ceruloplasmin は二価鉄が三価鉄に酸化される反応に関与⁵⁾し、鉄の利用を促進している。肝臓 Cysteine、Glutathione 含量は鉄欠乏群で低い傾向を示したが、対照群との間に有意差は認められず、銅、亜鉛両欠乏群の値は対照群とよく似た値を示した(図3)。肝臓 Cysteine dioxygenase 活性を図4に示した。鉄欠乏群における活性は低かったが、銅、亜鉛

Table 2. Food intake and body weight gain in rats fed on Fe, Cu and Zn-depleted diets

groups	Food intake (g/25 days)	Body weight gain (g/30 days)
Control	392.0 ± 7.01	215.0 ± 3.86
Fe deficiency	301.2 ± 9.51 ^{a)}	141.2 ± 6.94 ^{a)}
.....		
Control	316.8 ± 4.05	162.3 ± 2.36
Cu deficiency	320.9 ± 5.53	153.5 ± 3.24
Zn deficiency	280.6 ± 6.06 ^{a)}	127.3 ± 12.35 ^{a)}

Mean ± S. E. (n=5)

a) Significantly different from respective control group, p<0.01

Table 3. Fe, Cu, Zn and ceruloplasmin concentration in serum of rats fed on Fe, Cu and Zn depleted diets

groups	Fe	Cu	Zn	ceruloplasmin
	($\mu\text{g/dl}$)	($\mu\text{g/dl}$)	($\mu\text{g/dl}$)	(mg/dl)
Control	139 ± 22	130 ± 6.0	198 ± 6.5	32.5 ± 2.0
Fe deficiency	$40 \pm 15^{\text{a}}$	$65 \pm 9.4^{\text{a}}$	206 ± 9.8	25.2 ± 4.6
Control	145 ± 16	143 ± 5.0	219 ± 5.3	35.3 ± 0.5
Cu deficiency	140 ± 14	$77 \pm 12.0^{\text{a}}$	190 ± 2.4	$15.3 \pm 2.4^{\text{a}}$
Zn deficiency	138 ± 18	162 ± 5.0	187 ± 9.5	37.8 ± 1.5

Mean $\pm$ S. E. (n=5)

a) Significantly different from control group, $p < 0.01$

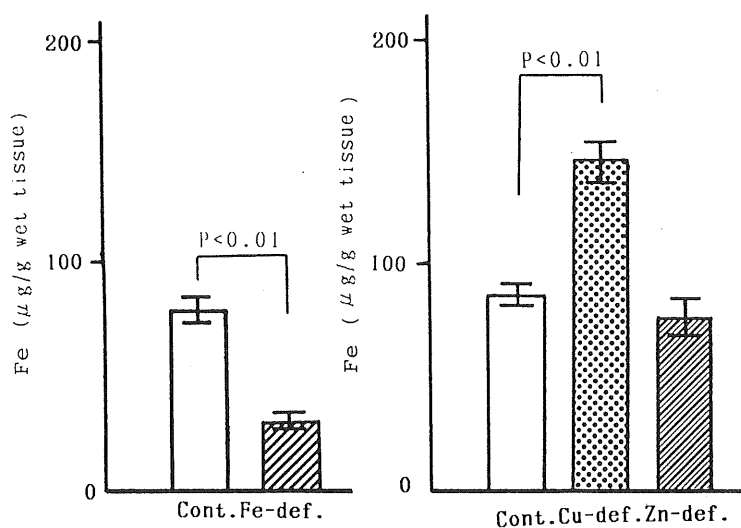


Fig. 1. Fe content in liver of rats fed on Fe, Cu and Zn depleted diets. Mean $\pm$ SE (n=5)

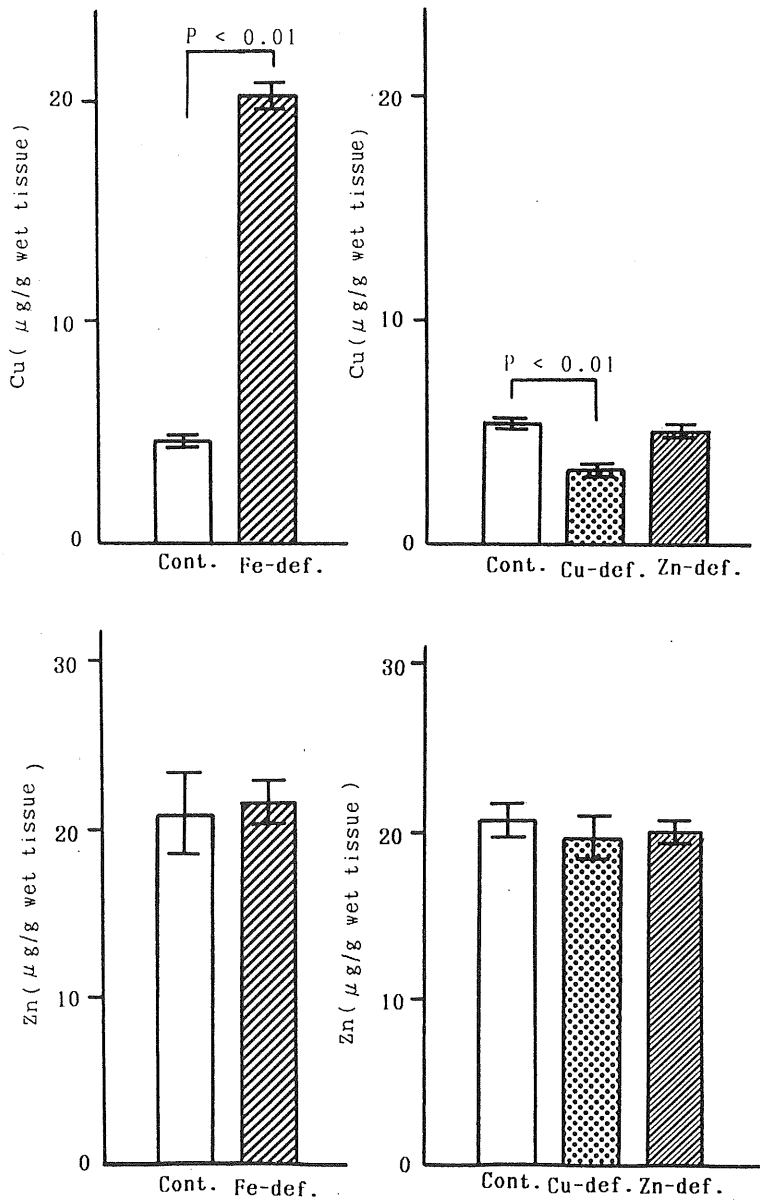


Fig. 2. Cu and Zn contents in liver of rats fed on Fe, Cu and Zn depleted diets. Mean $\pm$ SE (n=5)

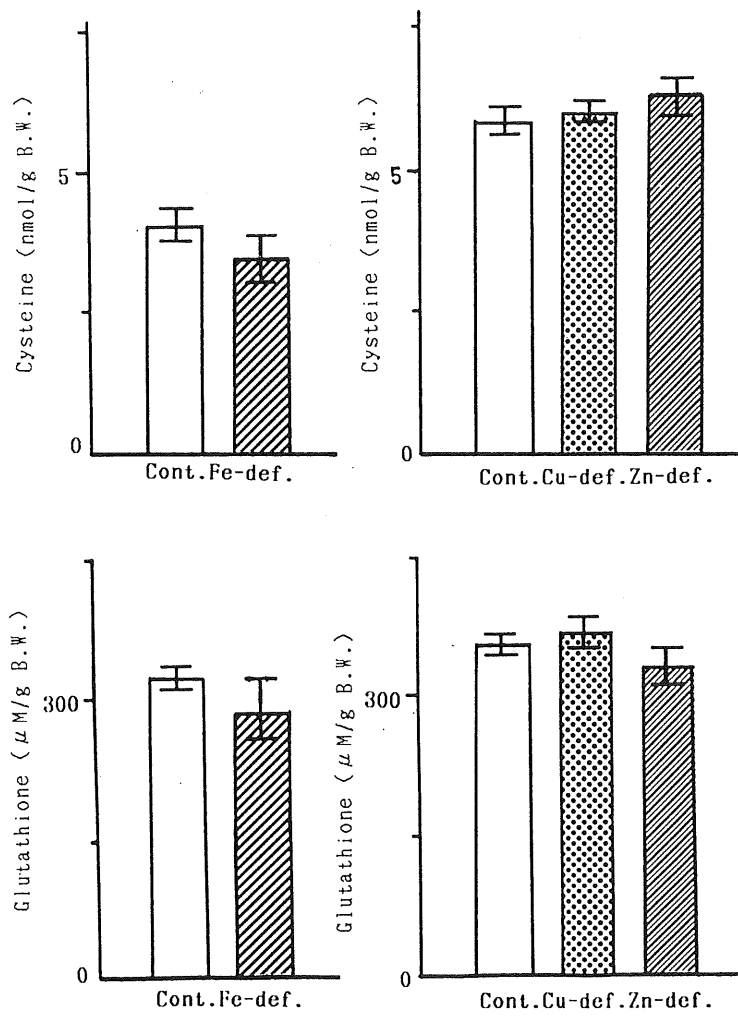


Fig. 3. Cysteine and glutathione contents in liver of rats fed on Fe, Cu and Zn depleted diets. Mean $\pm$ SE (n=5)

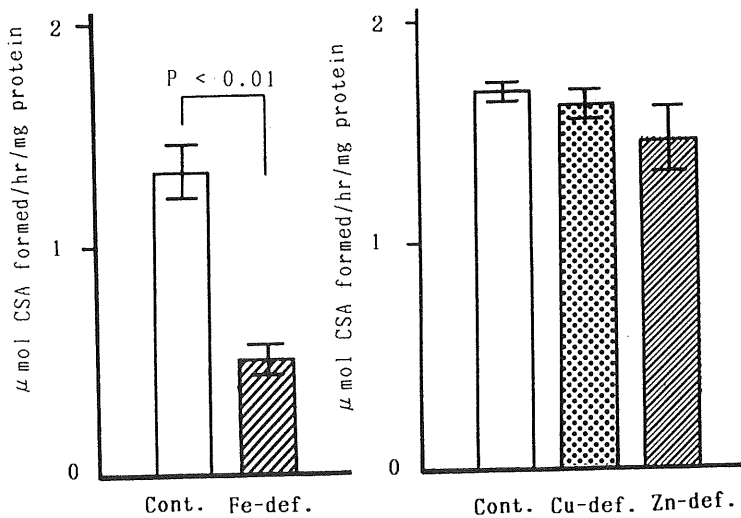


Fig. 4. Cysteine dioxygenase (CDO) activity in liver of rats fed on Fe, Cu and Zn depleted diets. Each value represents mean $\pm$ SE (n=5)

欠乏群の値は対照群との間に差は認められなかった。肝臓、尿中 Taurine 量を図5に示した。肝臓中では全ての欠乏群でやや低い値を示し、尿中では銅、亜鉛欠乏群で低い傾向を示したが、鉄欠乏群では対照群とよく似た値を示した。

以上より、含硫アミノ酸代謝における Cysteine から Taurine までの代謝経路において肝臓 Cysteine dioxygenase 活性の低下が鉄欠乏によって認められた事より本酵素の活性に鉄元素が必須であることは確かである。銅、亜鉛欠乏による影響はなかった。一方、パントテン酸サイクルを経て、Cysteamine, Hypotaurine から Taurine が合成されるシステアミン経路を経る代謝が銅、亜鉛などの元素により制御されていれば尿中 Taurine 排泄は著明に減少するはずであるが、本実験結果では著明な低下を認めなかった事より銅、亜鉛のこれら代謝経路への影響はほとんどないと推定される。

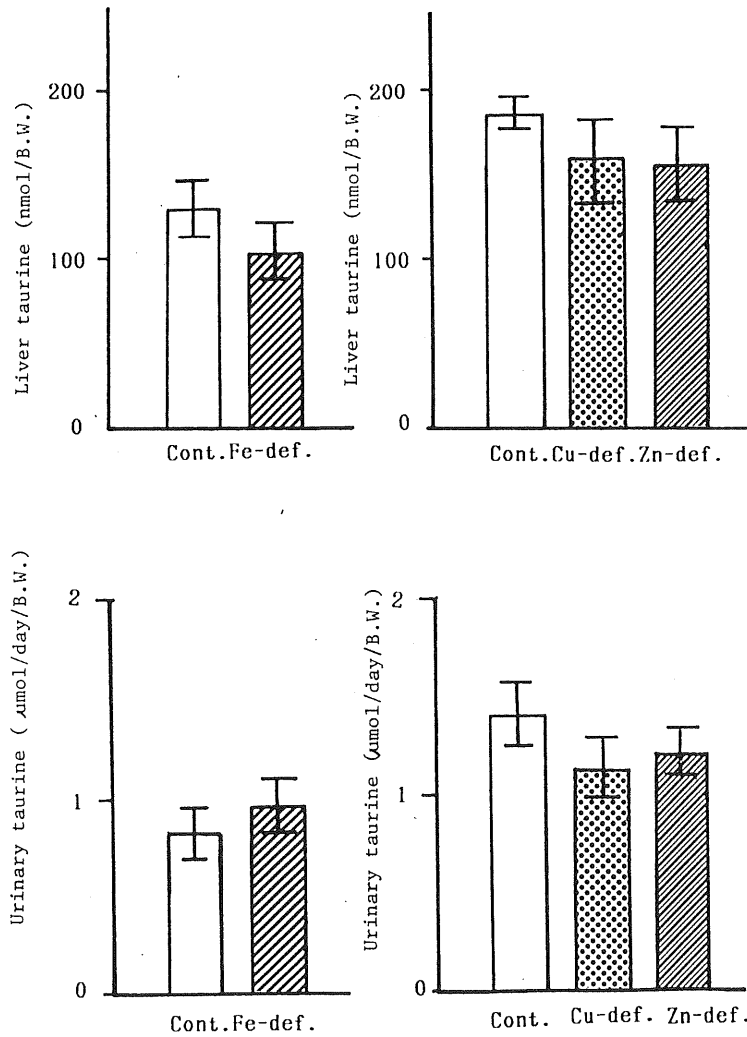


Fig. 5. Liver and urinary taurine concentration in rats fed on Fe, Cu and Zn depleted diets, urine was collected for last 3 days of experimental period. Mean $\pm$ SE (n=5)

文 献

1. YAMAGUCHI, K., Y. HOSOKAWA, N. KOHASHI, Y. KORI, S. SAKAKIBARA and I. UEDA (1978) J. Biochem. 83:479.
2. CAVALLINI, D., S. DUPRE, R. SCANDURRA, M. T. GRAZIANI and F. C. RAMUSINO (1968) Eur. J. Biochem. 83:479
3. HARPER, A. E. (1959) J. Nutr. 68:405
4. GAITONDE, M. K. (1967) Biochem. J. 104:627
5. ROESER, H. P., G. R. LEE, S. NACHT and G. E. CARTWRIGHT (1970) J. Clin. Invest. 49: 2408