琉球大学学術リポジトリ

[原著]特異動的作用(SDA)の発現機構に関する研究(I):栄養素による諸臓器組織の発熱量と特異動的作用の関連について

メタデータ	言語:
	出版者: 琉球大学保健学部
	公開日: 2014-07-18
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 安里, 龍, 安良城, 旬子, 新城, 澄枝, 桜井, 隆, Asato, Liew, Arashiro, Junko, Shinjo, Sumie, Sakurai, Takashi
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016334

琉大保医誌 1(I): 8～15, 1978.

特異動的作用(SDA)の発現機構に関する研究(I)

ー栄養素による諸臓器組織の発熱量と特異動的作用の関連についてー

琉球大学保健学部保健栄養学教室
安里　龍・安良城旬子・新城澄枝・桜井　隆

序　論

特異動的作用とは食物摂取後におこる代謝亢進をいう。[1] その現象の発現機構をめぐってかなり多くの報告がなされてきた。[2-4] このような現象に対して約75年前に食物の〝特異動的作用〟(Specific Dynamic Action　略号：SDA)という名がRubner(1902年)により与えられて以来ずっと使用されてきているが，SDAが主として体温の上昇といった形で発現することからその後，熱源性効果(Calorigenic effect)[5] とか熱的効果(thermic effect)[6] などの用語も用いられてきている。

一方，栄養生理学上特異動的作用が注目される理由としては，SDAの最も著しいタンパク質を主成分とする肉料理を主とした豪華な食事をしていながら肥満しないという事や，[7] 運動負荷後食事を摂取した場合，特異動的作用が増加するなどの事実をあげることができる。またこのようなことが肥満の治療に高タンパク低カロリー食や運動が推奨される理由である。[8),9)]

以上のような特異動的作用の発現機構についてエネルギー代謝の立場からいくつかの仮説が提唱されている。先づKrebs[10] によれば特異動的作用の起源は，栄養素の代謝の結果生成したATPが肝臓において尿素が合成される際に消費されその結果であるとしている。一方数多くの実験に基いた報告がなされているが，特に最近田中ら[11),12)] はラットを用いた実験結果からSDAはタンパク質代謝に先だつ糖代謝であると述べている。

SDAの発現をみるのに一般には酸素消費の増加を測定する方法があるが，SDAの本性をいわゆる〝無駄な熱〟(dummy heat)としてみる場合には，酸素消費の増加の測定のみでは十分でなく，直接熱の発生を観察する必要がある。以上のような観点から本研究では微少熱量計を用いて，組織切片が栄養素を代謝する際に生ずる発熱現象を測定観察し，SDAの発熱機構について検討を行ったので報告する。

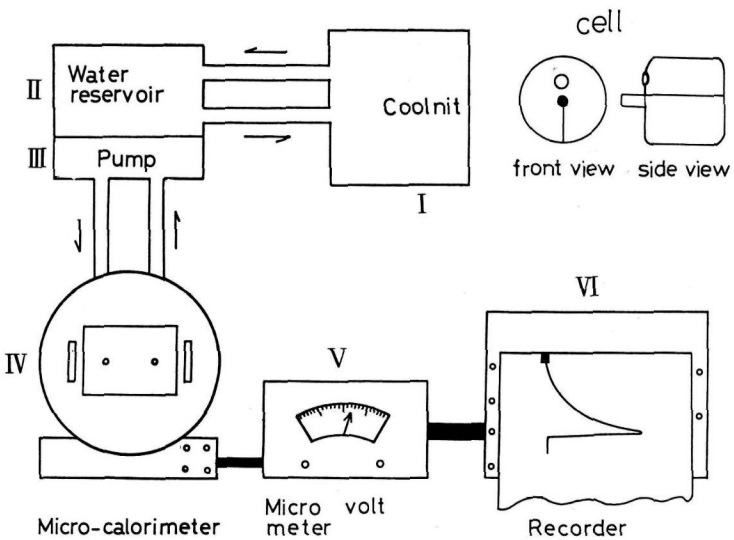

Fig. I　Diagram showing the ensemble of micro-calorimetric apparatus.
See the text on the details about these units of the micro-calorimeter system.

実験方法及び材料（実験方法）

1. 装　置

微少熱量計；微少熱量計とその週辺装置の構造及び構成は図Ｉに示したようである。

1）恒温装置；クールニット（大洋科学工業株式会社　CL−30）の水を循環し，熱量計本体を一定温度にする恒温装置である。

2）貯水槽；クールニットよりセットされた温度の水を貯える槽で，約5ℓの水を満たしている。

3）ポンプ；微少熱量計本体に貯水槽から恒温水を1分間に約5ℓ送りこむ。

4）微少熱量計本体（株式会社レスカ製のＲＣＭ−ＩＮ型）；微少熱量計を構成している本体で反応セルを挿入できるようになっており，回転させることにより反応セル中の反応させようとする物質がお互い混和するようになっている。

5）微少直流電圧計（Ohkura Electric Co. モデルＤＡ−1001型）；指針より微少熱量計で生ずる発熱または吸熱量を電圧として検知できるようになっている。

6）レコーダー（理科電気ＣＲ−101型卓上用）；電圧計に指示された発熱量を記録する。

7）反応セル（図Ｉ）；微少熱量計に挿入するセルは同一の2つのセルからなり，1つは試料用セル，他は対照用セルである。これらのセルは内部で2つに仕切られ，試料用セルでは1方に検体，他方に基質に対する対照物をいれるというような，それぞれ検体室および基質室とする副室を持っている。蓋はシリコンゴムを用いた。尚，熱量計本体を回転することにより検体室の検体と，基質室の基質が（基質のない場合には溶媒）混和することができる。

2. 組織切片

体重約350ｇのウィスター系の成熟した白ネズミを48時間〜72時間絶食させたものを用いた。雌雄の別は特に考慮しなかった。ネズミを断頭屠殺し，放血した後，臓器をすみやかに取り出し氷冷したKrebs−Ringer重炭酸溶液中に投入し，冷却後組織切片はStadie−Riggs型スライサーを用い作製した。小腸は反転腸（everted sac）をつくり[13]，その両端をくくり，内部をKrebs−Ringer 重炭酸塩溶液でみたしたものを用いた。[14] 以上の操作はすべて氷冷して行われた。

Table I　Amino acid composition (I) and glucose concentration (II) added to the incubation medium.

I Amino acid mixtures (91.2mg／100ml)

Arginine HCl	8.0 mg／100ml
Glycine	10.0
Histidine HCl	4.0
Isoleucine	5.5
Leucine	12.3
Lysine HCl	22.3
Methionine	7.1
Phenylalanine	8.7
Threonine	5.4
Tryptophan	1.8
Valine	6.1

II Glucose medium (180mg／100ml)

About 0.5 g of tissue slices were incubated in the presence of glucose and amino acid mixtures.

3. 試　薬

試薬はすべて特級品を用いた。

1）Krebs−Ringer重炭酸塩溶液の調製

Umbreit らの著書を参考に調製した。[15]

2）アミノ酸混合液；必須アミノ酸−グリシン溶液の調製

表Ｉにあるアミノ酸混合溶液およびグルコース溶液は，組織切片と混和させた際の初期濃度である。従って実際には予め表Ｉにある組織のアミノ酸混合物の10倍濃度のものを調製しておいてそれを用いた。溶媒はKrebs−Ringer重炭酸塩溶液を用いた。

3）アミノ酸およびグルコースの定量法

a）アミノ酸の定量

検体を3000rpmで30分間遠心し，上清をとり，それぞれ同量の10%CCl_3COOHを加えた。それをさらに遠心分離機にかけ3000rpmで30分間遠心し，その上清をミクロキェルダール法で窒素量を定量した。消費アミノ酸量は，アミノ酸混液中のアミノ酸と窒素量の比から算出した。

b）グルコースの定量

和光純薬株式会社のグルコースＢテスト和光を用いて定量した。

実 験 方 法

1. 反応セル中に於ける組織切片の浮置条件

クールニットの温度を37℃に設定し，試料用セルの検体室にはKrebs－Ringer重炭酸塩溶液4.5mlを，基質室はアミノ酸混合液またはグルコース溶液を0.5ml入れた。対照用セルの試料室および基質室には，Krebs－Ringer重炭酸塩溶液をそれぞれ4.5ml と0.5ml入れた。両セルの蓋をし，15分間37℃にセットした別の恒温槽中で加温した後に微少熱量計に挿入した。組織切片はろ紙上ですばやく緩衝液を拭った後，500mgを2回秤量しその各々を，37℃に保ったKrebs－Ringer重炭酸塩溶液に数分浸した後，ろ紙上で再びすばやく緩衝液を拭い両セルの検体室内にそれぞれ浮置した。

2. 基質添加による発熱量測定の開始

微少直流電圧計の感度を100μV（0.1mcal）にあわせ，セルを微少熱量計に挿入すると微少熱量計内部の温度差，セル間の温度差があるが，温度差がなくなるのを待って，即ち感度100μV でレコーダー上基線の勾配が零になるのを待って熱量計を回転させ，反応セル中の検体室および基質室の内容物を混和することによって基質添加による組織切片の発熱を観察した。レコーダーの紙おくりの速度は6cm/hr にセットした。

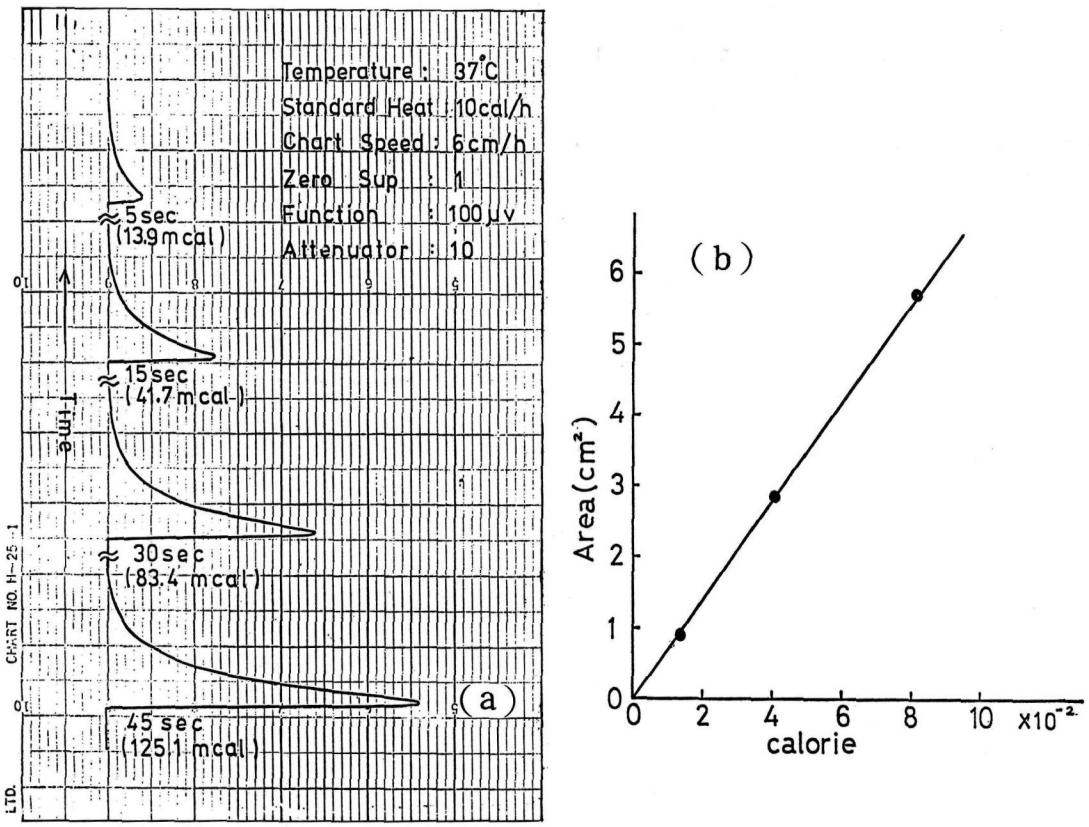

Fig. II a) The pattern of heat generation on the recording paper after the input of standard heat.
b) Calibration line based on the data shown in Fig. II a).
See the text on the datails about the estimation of the amount of standard heat corresponding to the areas on the recording paper.

結　　果

1. 基準熱量による発熱量

10 cal／*hr* の基準熱量に対し5秒（13.9 mcal），15秒（41.7 mcal），30秒（83.4 mcal）および45秒（125.1 mcal）の熱量を与えると，図IIのaにあるような発熱の型が得られた。曲線は最初急に立ちあがり，そのあと指数函数的に減少している。それぞれの面積は0.9 cm², 2.8 cm², 5.8 cm², および8.1 cm² であった。発熱量をカロリーで示し，面積に対して打点すると図IIのbのような比例関係が得られた。これにより検体が生ずる発熱パターンの面積を求めて，検体の発熱量を求めることができる。

2. 組織切片が出す発熱量のパターン

図IIIには肝切片がアミノ酸混合液およびグルコースと混和した際に生ずる発熱のパターンを示しておいた。基準熱量による発熱パターンとは異なり，ゆるやかに上昇し，頂点を過ぎても指数函数的な減少はみられない。他の組織切片による発熱パターンもほぼ同様な傾向を示した。これは組織の生存性（viability）を示し，長時間持続的に代謝活性があることを示すものと考えられる。

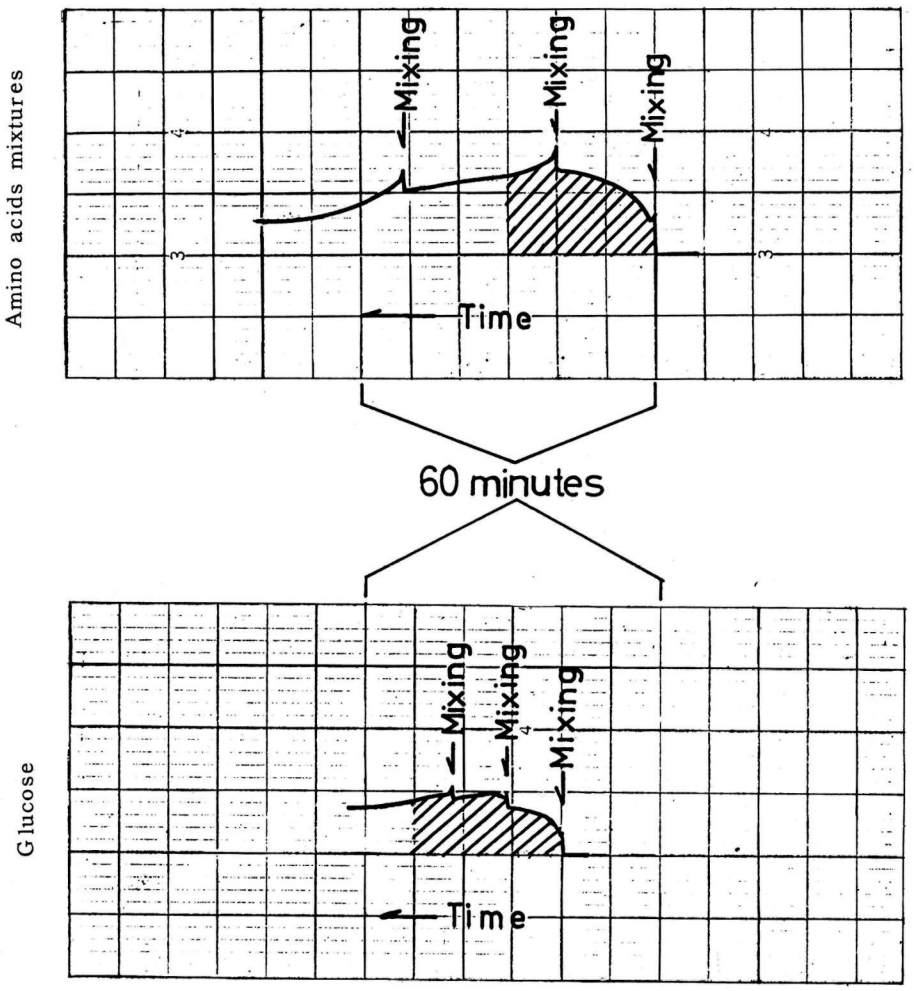

Fig. III Themogenesis from the liver slices incubated in the presence of 10 mM glucose and 91.2mg./100ml amino acino acid mixtures.
Shadowed area shows the heat amount (mcal／cm²) generated during 30 minutes after mixing the liver slices with glucose and amino acid mixtures, respectively.

3. 肝切片による発熱量

表Ⅱにあるように肝切片がアミノ酸混合液と混和した際，最初の30分間で生じた熱量は 47.3mcal であり，グルコースとのそれは21.4mcalで，両者間では統計的にも顕著な差があった。これはタンパク質，アミノ酸による特異動的作用が糖質，脂質に比べて高いという従来の実験結果と一致するものである。

Table Ⅱ Amount of heat generated by the liver slices incubated with glucose or amino acid mixtures.

Medium	Heat generation (m calorie in 30 min)
Amino acid mixtures	47.3 ± 4.4* (4)**
Glucose	21.4 ± 1.3 (6)

* mean ± S. E.
** number of experiment
P＜0.001

Table Ⅲ Consumption of nutrients by the liver slices during 30 minutes.

	Initial amounts (mg in 5ml)	Final amounts (mg in 5ml)	Difference (mg in 5ml)
Amino acids	4.46 (0.65mg N)	3.30 (0.48mg N)	1.16 (0.17mg N)
Glucose	8.93	7.11	1.82

4. 肝切片によるアミノ酸およびグルコースの消費量

30分間における肝切片によるアミノ酸およびグルコースの消費量は表Ⅲに示しておいた。グルコースは1.82mg，アミノ酸は窒素量で0.17mg 消費されていた。これをアミノ酸量に換算すると1.16mgである。

5. 他の組織切片による発熱量

他の組織切片がアミノ酸混合液，またはグルコースとの混和により30分間で生ずる発熱量は表Ⅳに示しておいた。この結果からみると組織によってはアミノ酸混合液において高い発熱量を持つものもあり，それぞれ組織の特性を示していた。

考　　察

肝切片が栄養素と混和した際に生ずる発熱パターンは基準熱量によるそれとはあきらかに異なっている。他の組織切片も肝切片とほぼ同様なパターンである。このことは基準熱量による発熱パターンが典型的にニュートンの冷却式[16]〔$dT/dt = -K(T - T_a)$，T：検体の出す温度，T_a：外気温度，t：時間〕にしたがっているのに対し，組織切片では発熱が長期間にわたっていることを示している。またこれを無機塩類の反応による反応熱と比較すると，例えば塩酸溶液と水酸化ナトリウム溶液による中和熱とか，固形の塩化アンモニウムが水に溶ける際の冷却熱は瞬間的な反応でありニュートンの冷却式にしたがう。このようなことから，ここにおける組織切片による発熱というのは臓器組織特有の発熱現象を反映しているといってよいであろう。

図Ⅲおよび表Ⅱからもあきらかなように肝切片においてアミノ酸混液による発熱量がグルコースによるそれより高く，統計的にも有意差があった。従来SDAを測定する実験で行われているのは全動物を生きた状態で，酸素消費の増加量でみた結果である。本実験における組織切片による結果でも同様にアミノ酸がグルコースより高い結果を示している。この点特異動的作用が，組織レベル，または細胞レベル，さらに栄養素の面からいえば分子レベルで解明できる可能性が充分にあることを示している。

Table Ⅳ Amount of heat generated by tissue slices during in 30 minutes.

	Glucose	Amino acid mixtures
Brain	9	9
Heart	23	14
Kidney	17	8
Spleen	22	22
Liver	21	47
Pancreas	68	60
*Intestine	8	63
Fat	12	21

(mcal／0.5g of tissue)
* Observation of heat generation from intestine was carried out by using the everted sac.

栄養素を中心に各組織の発熱量を比較すると，アミノ酸混液による発熱量は，小腸＞膵臓＞肝臓＞脾臓≧脂肪組織＞心臓＞脳＞腎臓の順になっている。一方グルコースによる発熱量では，膵臓＞心臓＞脾臓≧肝臓＞腎臓＞脂肪組織＞脳≧小腸の順である。アミノ酸混合液による発熱量を高い順からみると，上位を占めているのは小腸，膵臓，肝臓である。これらはいずれもタンパク質の回転率（turn over rate)[17]の大きい臓器組織であって，タンパク合成の過程で熱の生成が伴なっていることを示唆するものと言えよう。

従来ＳＤＡの生ずる原因として，一般に食物摂取後におこる内分泌系や消化器系の働きが活発になる結果であるといわれている。しかしこれらは食物摂取後に必然的に伴って起ってくる事象であるため，特異動的作用の原因や機構について，何ら証明されることなく当然のこととして受け入れられてきた。一方特異動的作用は食物摂取後エネルギー（カロリー）所要量の計算において，最も大きな補正因子として重要である。このような理由でＳＤＡの発現機構解明のため多くの研究がなされてきた。例えば田中らによると食物摂取直後からタンパク質代謝に先だって神経系やホルモンなどの働きにより糖代謝が亢進し，それによる代謝熱だとされている。[11),12)]

krebsはＳＤＡの原因をアミノ酸代謝特に，アミノ酸の脱アミノ反応に伴う尿素合成に関わる高エネルギーリン酸化合物（　～Ｐ　）の消費が関与しているとしている。[10)]しかしながら今回の実験結果から発熱が尿素合成や脱アミノ反応の盛んに行われている肝組織に限らずタンパク合成の盛んな臓器において著しいことからＳＤＡの発現はタンパク合成による可能性が大きいことを示唆していると考えてよいであろう。さらにタンパク質，脂肪および炭水化物の混合食では，ＳＤＡはそれぞれの加重平均となって現われないといわれている。[18)]表Ⅳに示した実験結果は栄養素に対する種々の臓器組織の発熱特異性や代謝活性を示しているが，栄養生理学的意味で各栄養素のＳＤＡに対する寄与（Contribution）について評価する必要がある。

本実験結果より各臓器組織の発熱総量を算出すると表Ⅴのようになる。その結果からここに示した臓器のアミノ酸混合物のみによる発熱量に注目してみると，その総発熱量に対する各臓器の寄与はそれぞれ脳が1.5％，心臓1.4％，腎臓1.4％，脾臓1.4％，肝臓31.4％，膵臓4.6％，脂肪組織19.7％，小腸38.6％となる。以上の寄与の結果からみるとタンパク合成の盛んな臓器，即ち肝，膵，小腸による寄与は74.6％

Table V　Relative themogenesis by the organs calculated from the heat of Table IV, based on the weights of each organ of rats.

organ or tissue	% of body wt.	g	mili calories	
			glucose	amino acid mixtures
Brain	0.65	2.3	42	42
Heart	0.4	1.4	64	40
Kidney	0.7	2.5	86	40
Spleen	0.25	0.9	40	40
Liver	2.7	9.5	400	894
Pancreas	0.3	1.1	150	132
Fat	3.8	13.4	322	562
Intestine	–	70 cm *	140	1100

* Heat amount by the intestine was conventionally calculated from its half length on the reason of active compartment of nutrients.

となる。この事実は明らかにタンパク質の代謝回転の速い臓器，換言すればタンパク合成の盛んな臓器組織による寄与が著しく大きいことを物語っている。このことはまた食後長時間にわたる代謝の亢進，体温上昇がタンパク質摂取後に特に著明にあらわれるメカニズムを説明するものであり，タンパク合成を主としたアミノ酸，タンパク質の代謝がいわゆるＳＤＡという現象をひきおこしているということになるのではないかと考えられる。また膵臓についてみるとグルコースによる発熱量がアミノ酸によるそれとほぼ同じ程度に出ている。これは膵臓がグルコースにより刺激されインシュリンや種々の酵素の合成といったタンパク合成が誘導されてくるために生じたと思われる点で興味ある結果であろう。尚，尿素合成系も前述のようにＳＤＡに関連しているといわれているので，タンパク合成の問題も含め分子レベルでさらに追跡する必要があるが，それについては第Ⅱ報に報告する。

要　　約

1. 微小熱量計を用い，組織切片とアミノ酸混合物またはグルコースと混和した際に生ずる熱量を測定した。

2. 肝切片でアミノ酸による発熱量がグルコースによるそれより高く，統計的にも顕著な差があった。

3. 組織によって各々発熱量に特異性がありアミノ酸混合物に対して発熱量が高いのは小腸，膵臓および肝臓といったタンパク質の回転率が大きい臓器にみら

れた。このことは特異動的作用の発現がタンパク合成と深いつながりがあることを示唆していると思われる。

4. SDAはタンパク質，脂肪および炭水化物の混合食で，それぞれの加重平均となってあらわれない。これは種々の臓器組織が各栄養素に対して独自の代謝特異性を示し，発熱量に特異性を持つ結果と考えられる。

文 献

1) Rubner, M.: Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung. Leibziz, 1902.
2) 安里 龍，桜井 隆：特異動的作用の起源をめぐって，(I)，臨床栄養 **50**，305，1977.
3) 安里 龍，桜井 隆：特異動的作用の起源をめぐって，(II)，ibid，**50**，405，1977.
4) 安里 龍，桜井 隆：特異動的作用の起源をめぐって，(III)，ibid，**50**，505，1977.
5) Pike. R. L., Brown. M. L.: Nutrion－an integrated approach, 2nd Ed., p 834－839, John Wiley & sons, Inc. New York, 1975.
6) Miller, D, S. and Munford, P.: Gluttony I, An Experimental Study of overeating low－or high－protein diets. Amer. J. Clin. Nutr. **20**, 1212－1222, 1967.
7) Griffith, W. H and Deyer, H. M.: Present Knowledge of Specific dynamic action, in "Present knowledge in Nutrition," p 25－27 The Nutrition Foundation, Inc. New York, 1967.
8) Meyer, F.: The increased SDA in a dog at the end of maximum muscle exertion, Arbeitphysiol. **2**, 372－86, 1930.
9) 香川芳子，肥満治療食とタンパク質の特異動的作用（SDA），医学のあゆみ，**88**，414－415，1974.
10) Krebs, H. A.: The metabolic fate of amino acids. In "Mammalian protein Metabolism," vol. I, p125－176, Munro, H. N. and Allison, J. B. Eds., Academic press, N. Y. (1964).
11) 矢野敦雄，田中武彦：タンパク質の特異動的作用の機序，臨床化学シンポジウム，**11**，126－221，1971.
12) 矢野敦雄，：タンパク質の特異動的作用の機序，大阪大学医学雑誌，**24**，51－61，1972.
13) 萩平 博：組織を用いる実験法，「代謝および酵素 I」 医学実験法講座，第2巻A，和田博編集 p 278－280，中山書店，東京，1971.
14) 稲葉 稔：ibid, p 286, 1971.
15) Umbreit, W, W., Burris, R, H., Stauffer, J, F.: Manometric & Biochemical tecniques, 5th Ed. p 146, Burgess Publishing Co. Minnesota, 1972.
16) Swan, H.: Thermoregulation and Bioenergetics, p 61－62, Elservier, Amsterdam, 1974.
17) Waterlow, J, C.: Total protein turnover in animal and man, Nut. Rev. **28**, 115－118, 1970.
18) Harper, H, A. Rodwell, V, W., Mayes, P, A,. Review of physiological chemistry, 16th Ed. p 546, Lange Medical publications, California, 1977.

Abstract

Studies on the Origin and Mechanism of Specific Dynamic Action (I)

——On the origin of specific dynamic action and the amount of heat generated by the various kinds of tissue slices——

LIEW ASATO, JUNKO ARASHIRO, SUMIE SHINJO and TAKASHI SAKURAI

Department of nutrition, College of Health Sciences, University of the Ryukyus.

The amounts of heat generated by the tissue slices incubated with amino acid mixtures and glucose were measured by using a micro-calorimeter.

The amounts of heat generated by the liver slices with amino acid mixtures were statistically greater than those generated with glucose.

Each tissue of the various kinds of organs had a specific amount of heat generation depending upon the constituent of the nutrients. Intestine, pancreas and liver which are said to be the organs with a higher protein turnover rate, produced a greater amount of heat than the other organs, which suggests that the specific dynamic action might be significantly related to the protein synthesis of the organs.

The fact that the specific dynamic action of the mixed diet of protein, carbohydrate and fat cannot be predicted from the mere individual percentage of each foodstuff might be explained as an effect that each organ or tissue has its own metabolism specific to each nutrient.