

水産学シリーズ

47

日本水産学会監修

魚類の物質代謝

永山文男 編

1983・10

恒星社厚生閣

出版委員

江草 周三 小倉 通男 鴻巣章二 清水 潮
須山三千三 田中 昌一 野村 稔 羽生 功
尾藤 方通 松本重一郎

水産学シリーズ [47] 0362—150470—2244 定価1800円

魚類の物質代謝 Metabolism in Fish

昭和58年10月15日発行

編者 永山文男

監修 社団法人 日本水産学会

〒108 東京都港区港南4—5—7

東京水産大学内

発行所 東京都新宿区三栄町8 株式会社 恒星社厚生閣
振替(東京) 0—59600
Tel. (359) 7371~5 会社

©日本水産学会, 1983. 興英文化社印刷・風林社塚越製本

まえがき

魚類の物質代謝の全貌を正しく把握することは、魚類増養殖の技術改善、環境汚染物質と食品衛生とのかかわり、および漁獲物の利用加工を考える上できわめて重要である。しかし、哺乳動物の物質代謝に関する知識の飛躍的な発展に比べて、魚類を含めた水産動物の物質代謝についての知識の集積は十分とはいえない。

幸にも、近年、水産学の分野だけでなく、比較生化学の分野においても、魚類の物質代謝に対して、多くの関心が向けられ、いくつかの特定の物質あるいは物質群の代謝については、それぞれの観点から研究が進められつつある。したがってそのような特定の領域に関しては蓄積された知識も少なくない。しかしそれらの中には相互の関連性を十分考慮することなしに得られた、いわゆる断片的なものも多い。

ここで、魚類の物質代謝について、今までに明かになっている点を総括し、体系化を試み、あわせて、残された問題点の確認をすることは意義あることと考へ、昭和58年4月5日東京水産大学において日本水産学会主催により、下記のようなシンポジウム「魚類の物質代謝」を開催した。

シンポジウム

魚類の物質代謝

企画責任者 永山文男（東水大）・池田静徳（京大農）・豊水正道（九大農）

開会の挨拶

永山 文男（東水大）

I 炭水化物の代謝

座長 永山 文男（東水大）

1. 糖代謝系

示野 貞夫（高知大農）

2. 糖新生系

林 征一（鹿大水）

質 疑

II 脂質の代謝

座長 豊水 正道（九大農）

1. グリセリド脂質の代謝

鹿山 光（広大生物生産）

2. ステロールおよび脂肪酸の代謝

金沢 昭夫（鹿大水）

3. 脂肪酸の β -酸化

村田 寿（宮崎大農）

質 疑

	座長 池田 静徳（京大農）
Ⅲ 非タンパク態窒素化合物の代謝	坂口 守彦（京大食研）
Ⅳ 物質代謝とビタミン	佐藤 守（京大農）
Ⅴ エネルギー代謝	能勢 健嗣（養殖研）
質 疑	
Ⅵ 重金属と薬物の代謝	座長 金沢 昭夫（鹿大水）
1. 重金属の代謝	菊池 武昭（東水大）
2. 薬物の代謝	小林 邦男（九大農）
質 疑	
Ⅶ 総合討論	座長 豊水 正道（九大農）
	池田 静徳（京大農）
	永山 文男（東水大）
閉会の挨拶	池田 静徳（京大農）

時間的な制約もあり、論題は限られたものであったが、シンポジウムの内容を纏めた本書が、この分野の研究の方向づけの一助となれば幸である。

終りに、今回のシンポジウムの開催に当って、多大の御尽力を賜った関係各位に、深甚なる謝意を表する。

昭和58年9月

永 山 文 男

	§ 3. タンパク質 (アミノ酸) 代謝とビタミン(98)	
	§ 4. むすび(103)	
8.	エネルギー代謝	(能勢健嗣) 106
	§ 1. 摂取エネルギー量の調節(106)	§ 2. 飼料エネルギー
	の評価法(109)	§ 3. エネルギー代謝量の測定(111)
9.	重金属の代謝	(菊池武昭) 117
	§ 1. 清浄海水中の重金属(117)	§ 2. 正常な魚類の重金属
	(119)	§ 3. 魚類の水銀蓄積と排出(120)
	§ 4. 魚介類中のヒ素(126)	
10.	薬物の代謝	(小林邦男) 131
	§ 1. 酸化(132)	§ 2. 加水分解(134)
	§ 3. 抱合(135)	
	§ 4. 薬物代謝の実例(137)	§ 5. おわりに(139)
	質疑応答と総合討論	142

1. 糖 代 謝 系

示 野 貞 夫*

魚類の糖利用能は低いが、魚類と哺乳動物の糖代謝系は同じだろうか。また雑食魚と肉食魚の糖代謝活性は違うだろうか。さらに飼料変化に対して糖代謝はどのように応答するだろうか。本稿では解糖経路と五炭糖リン酸回路を中心にして、これらの問題を概説したい。なお魚類の糖代謝については池田^{1,2)}および COWEY ら³⁾の優れた総説がある。また紙面の都合で、文献の一部を割愛したり、総説の引用にゆずったことをお断わりする。

§ 1. 代謝経路と臓器相関

魚類の糖代謝は古くから研究され、主要な代謝中間体や酵素の存在が証明さ

表 1-1 魚類における糖代謝酵素の臓器分布

酵 素	肝臓	腎臓	小腸	心筋	普通筋	血合筋	脳	鰓	文 献
解糖酵素									
Hexokinase	+	++	+	+++	+	+	++	+	6, 8, 11)
PFK	++	++	+	++	+++	++	++	+	6, 8, 10)
Pyruvate kinase	+	++		+++	+++	+++	++	+	6)
糖新生酵素									
G 6 Pase	+++	+	+	±	-	-		-	10, 11)
FDPase	+++	++	±	-	+	±	-	±	6, 10, 47)
PEP carboxykinase	+++	++		-	-	-	-	-	6, 47)
Pyruvate carboxylase	+++	+			-	-		±	47)
五炭糖リン酸回路酵素									
G 6 P DH	+++	++	+	±	-	-		±	10, 11, 42)
PG DH	+++	++	+	±	-	-		±	10, 11, 42)

本文では次の略号を用いてある。

FDPase: Fructose-1, 6-diphosphatase,

ME: Malic enzyme,

G 6 Pase: Glucose-6-phosphatase,

PFK: Phosphofructokinase,

G 6 P DH: Glucose-6-phosphate dehydrogenase,

PG DH: Phosphogluconate dehydrogenase,

GPT: Glutamate pyruvate transaminase, PGI: Phosphoglucose isomerase.

* 高知大学農学部

れている³⁻⁷⁾。また生魚や諸組織に、グルコースや FDP を添加すると乳酸などが蓄積するし^{5,8)}、¹⁴C でラベルした基質を添加すると代謝中間体や終産物がラベルされることが知られている^{4,9)}。これらの事実から、魚類にも哺乳動物と同様に解糖経路、五炭糖リン酸回路、TCA 回路などが存在すると思われる。しかし、これらの経路が全臓器に分布するのではない。各経路の律速酵素の臓器分布 (表 1・1) から明らかのように、解糖経路はすべての臓器に分布するが、五炭糖リン酸回路と糖新生経路は肝臓と腎臓に偏在する¹⁰⁾。肝臓と普通筋の糖代謝を比較すると (図 1・1)、肝臓は上記の 3 経路を完備し、魚類の糖代謝

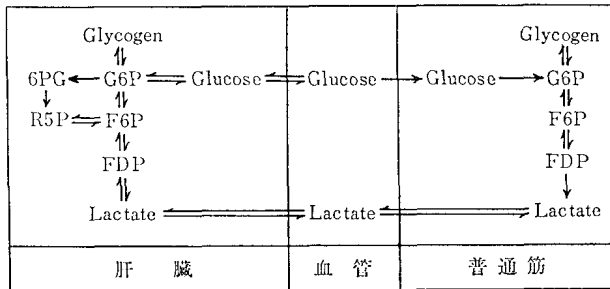


図 1・1 肝臓と普通筋における糖代謝の相違、ならびに糖代謝の臓器相関¹⁰⁾。

に重要な役割を果たしている。一方、普通筋には解糖経路は分布するが、他の 2 経路は不完全であろうと思われる^{4,10)}。このように各臓器の代謝機能は異なるので、各臓器がそれぞれの機能を果たすことによって、個体の糖代謝が維持される。例えば普通筋で生じた乳酸は、そこでは糖新生されないので、血液を介して肝臓に運ばれ、そこで糖新生されたグルコースが再び普通筋に運ばれるという Cori cycle を形成しており、糖代謝の臓器相関が示唆される¹⁰⁾ (図 1・1)。

§2. 解糖経路

解糖酵素の多くは可逆反応を触媒するが、hexokinase, PFK および pyruvate kinase は不可逆反応を触媒し、解糖経路の律速酵素とみなされている⁹⁾。ラットの hexokinase には、I～IV 型のアイソザイムがあり、それらの性質や分布が異なる。特に IV 型はグルコースに対する Km 値が高く、飼料やホル

モンの影響を受けることから、glucokinase と呼ばれ、グルコース取り込みや血糖調節に重要な役割をもつ²⁹⁾。永山ら¹¹⁾は魚類肝臓の hexokinase をカラムクロマトグラフィーにより A~D 型のアイソザイムに分け、魚類の A 型はラットの I 型に、B・C は II に、D は III にそれぞれ相当するが、IV 型の glucokinase は存在しないことを明らかにした。また魚類の肝臓 hexokinase 活性はラットのその 1/3~1/7 であったという^{13,13)}。魚類に glucokinase が分布せずに hexokinase 活性も低いということは、糖質摂取時に hexokinase による血糖調節ができないことを意味しており、魚類の糖利用能や血糖調節能が低いことと密接に関連すると考えられ、興味深い。

一方 SHATTON ら¹⁴⁾は、グルコースを直接酸化して gluconolactone を生成する glucose dehydrogenase がニジマス肝臓に存在することを見出した。本酵素はグルコースのほかにガラクトースや G6P にも作用し、その最適 pH は 10 付近にあるが、生理的 pH でも作用するという。永山ら¹⁵⁾も本酵素が多く魚の肝臓に分布することを確認し、本酵素が魚類のグルコース取り込みに役立っていないかと考え、本酵素に続く gluconokinase などの研究を進めている。しかし魚類の血糖値は 5 mM 付近にあるので、グルコースに対する Km 値が 40 mM 付近にある本酵素が、グルコース取り込みに関与するとは考え難く、また G6P に対する低 Km 値^{14,15)}はこの問題をさらに複雑にしている。

PFK は魚体内に広く分布するが、その活性は心筋や普通筋に高く肝臓や腎臓に低い^{6,9)} (表 1.1)。柴田⁹⁾などの多くの報告によると⁹⁾、PFK 活性は高濃度の ATP により阻害されるが、その阻害は AMP, F6P, FDP, Pi などにより軽減され、クエン酸により増強される。また高濃度の ATP の存在下では、F6P 濃度の増大につれて PFK 活性はシグモイド曲線を示す。これらの酵素特性、ならびに PFK は解糖酵素の中で最も低い活性を示す酵素であることから⁹⁾、解糖調節における本酵素の重要性が示唆される。事実、“解糖活性”に PFK 活性と似た分布傾向がみられる⁹⁾。なお解糖経路は筋肉ではエネルギー産生系として機能するが、肝臓ではむしろ代謝中間体の供給系として重要であり、本経路の生理的意義は組織により異なる。

§ 3. 五炭糖リン酸回路

解糖経路がグルコースを嫌気分解するのに対して、五炭糖リン酸回路は酸化分解する経路であり、ATPの生成や消費がない点と、 CO_2 と還元型NADPを生成する点で、解糖経路と異なる。本回路で生成する還元型NADPは脂肪酸やステロイドの合成に、またリボース-5-リン酸はヌクレオチドや核酸の合成に利用される²⁾。本回路はおもに肝臓や腎臓に分布するので^{10,11)} (表1・1)、グルコースやG6Pは肝臓では解糖経路と五炭糖リン酸回路を経て代謝されるが筋肉ではもっぱら解糖経路を経て代謝される。それでは摂取した糖質のどれぐらいが本回路で代謝されるだろうか。

BROWN¹⁶⁾はグルコースが本回路で代謝されると1位の炭素が CO_2 として除去されることに注目し、 ^{14}C -1-と ^{14}C -6-glucoseを腹腔内に注射し、コイのグルコース代謝を調べている。両化合物からの $^{14}\text{CO}_2$ 発生量や体脂肪への ^{14}C 取り込み量に差が少なく、またG6P DHとPG DHの活性が低いことから、グルコースはおもに解糖経路で代謝されると結論している。HOCHACHKAら¹⁷⁾もカワマスをもよおし、BROWNと同様の試験を行い、 15°C ではコイと同様にグルコースの多くは解糖経路で代謝されると考えている。一方 4°C では、両化合物からの $^{14}\text{CO}_2$ 発生量ならびに体脂肪とグリコーゲンへの ^{14}C 取り込み量に顕著な差があり、また ^{14}C -1-acetateからの $^{14}\text{CO}_2$ 発生量が減って体脂肪への ^{14}C 取り込み量が増えることから、低温馴致時には本回路を経る代謝が亢進すると結論している。筆者らも本回路のG6P DHとPG DHの活性は、水温が低下して体脂肪の蓄積が始まる秋期に高く、また高温馴致魚より低温馴致魚に高いことを見ており、HOCHACHKAらの結論を裏付けるデータを得ている。

§ 4. その他の代謝経路

Phosphorylaseは試験管内ではglycogenとG1Pの可逆反応を触媒するが、生体内ではglycogenの分解のみを触媒する。その合成はUDPG pyrophosphorylaseとglycogen synthetaseが触媒し、グリコーゲン回路を形成する。Phosphorylaseには、活性なa型と不活性なb型があり、両型の変換はphosphorylase-phosphataseと-kinaseにより行われるという^{2,3,18-20)}。ま

たニジマス肝臓の glycogen synthetase の報告²¹⁾もあるが、glycogen の合成と分解の調節機構はまだ明らかではない。なお、MURAT²²⁾ および PICUKANS ら²³⁾はコイ肝臓の phosphorylase 活性がきわめて低くて amylase 活性が高いことを観察し、生体内でも amylase が glycogen の分解に関与すると主張しているが、疑問点も残る。

ウロン酸回路は²⁾、UDP glucose からグルクロン酸を経て五炭糖リン酸回路に入る経路である。池田と佐藤²⁴⁾は、本回路を経てグルコースからアスコルビン酸が合成されることを証明しており、幾つかの本回路酵素も見出されている²⁾。なお本回路中の UDP-glucuronate はフェノールなどと結合して抱合解毒する²⁾。

TCA 回路については^{2,3)}、GUMBANN and TAPPEL^{7,9)} は主要な酵素と代謝中間体を見出し、また ¹⁴C-alanine をミトコンドリアと温置すると中間体がラベルされることを報じている。さらに魚類の citrate synthase, isocitrate dehydrogenase などの酵素特性が調べられ、哺乳動物酵素のそれと比較されている³⁾。本回路とそれに続く電子伝達系は、糖質~~だけではなく~~脂質やタンパク質からもエネルギーを産生する重要経路であるにもかかわらず、これらの研究はきわめて少なく⁷⁾、今後の解明が待たれる

§5. 魚類の糖利用能

魚類に高糖質飼料を給与すると、成長や飼料効率が低下することから明らかのように²⁵⁾、その糖利用能は一般に低い^{1,3,25-27)}。しかし魚類には、糖質をかなり利用できる雑食魚から、あまり利用できない肉食魚まで、多くの種類がいる。このように食性が異なる魚類の糖代謝に、どのような差異があるのかを知るため、コイとハマチの糖代謝を比較してみよう²⁵⁻²⁷⁾。まず消化については、ハマチの amylase 活性はコイのその約100分の1と低い。またハマチでは、10%でん粉添加飼料の糖質消化率は約60%と低く、さらにでん粉添加量の増大に伴って糖質とタンパク質の消化率が低下する。一方コイでは、でん粉添加量と無関係に両消化率は約90%と高い²⁷⁾。またグルコースを経口負荷すると、両魚の血糖値は急激に上昇し、1～2時間後に最高に達し、その後徐々に低下して5～7時間後に負荷前の値に回復する。しかしコイに比べてハマチでは、最

高血糖値が高く、高血糖が長時間続くことから、ハマチはグルコースをも効率よく利用できないようである²⁵⁻²⁷⁾。

次に肝臓と筋肉の酵素活性を比較すると、コイに比べてハマチでは、糖新生酵素の G6Pase と FDPase の活性は高いが、解糖経路の律速酵素である PFK の活性は両組織で有意に低く、PGI, G6P DH および PG DH の活性も低い傾向にある²⁷⁾。食性の異なる10魚種についても測定したところ、肝臓の PFK 活性は雑食魚に高く肉食魚に低く、FDPase 活性は逆の傾向にあり、筋肉酵素の活性にもかなりの差異が認められる¹⁰⁾。したがって糖代謝酵素活性の差異も糖利用能に関与すると思われる。さらに永井・池田²⁸⁾は¹⁴Cでラベルしたグルコースとグルタミン酸をコイの腹腔内に注射し、糖質とアミノ酸の利用性を比較している。グルタミン酸に比べてグルコースはグリコーゲンに取り込まれやすいが、脂質に変換されにくいし、¹⁴CO₂発生量も少ないことを観察し、哺乳動物と違って魚類はグルコースよりグルタミン酸を優先的に利用すると結論している。また米^{28,49)}は魚類の糖利用能が低い原因としてインシュリン分泌量の不足をあげている。結局、魚類の糖利用能の差異には、消化酵素や糖代謝酵素の活性、インシュリン量、エネルギー獲得様式などのさまざまな要因が関係すると思われる。

§6. 代謝調節

代謝系は酵素が機能的に集合したものだから、系全体の活性は全構成酵素の活性に影響されるが、各系に系全体の活性に大きな影響を及ぼす律速酵素がある。したがって律速酵素の活性が直接的に、他の酵素の活性が間接的に、系全体の活性つまり代謝を調節すると考えられ²⁹⁾、代謝調節における律速酵素の重要性がここにある。酵素活性の調節には、1)酵素タンパク量の変化を伴う調節と、2)それを伴わず、酵素活性の変化による調節があり、1)はタンパク質の合成速度と分解速度の変化に基づく調節で、ゆっくりと発現するのが特徴である。2)はきわめて速く発現するもので、型変換による調節(§2の Phosphorylase の項参照)やアロステリック調節がこれに含まれる²⁹⁾。ここでは、まず2)の例としてエネルギー状態による糖代謝の調節に触れ、次に1)の例として飼料変化に起因する代謝調節について紹介する。

前述のように、PFK はアロステリック酵素であり、またその活性は低くて種々の代謝中間体に影響されるので^{3,5)}、本酵素は解糖と糖新生の調節に効果的である。図 1・2 から明らかなように、ATP やクエン酸の濃度が低くて AMP

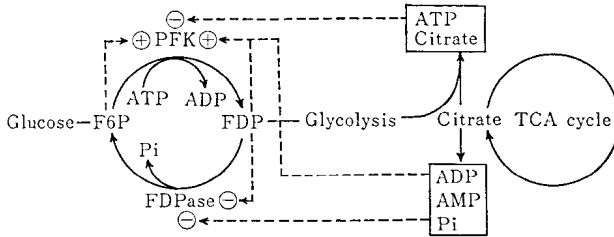


図 1・2 代謝中間体による PFK および FDPase の活性調節の模式図。

⊕および⊖はそれぞれ賦活および阻害を表わす。

や Pi の濃度が高い場合、つまりエネルギー充足率が低い場合には、FDPase 活性を抑制するとともに PFK 活性を賦活することにより、解糖活性を高めて ATP を多く産生できる。一方、エネルギー充足率が高まり ATP やクエン酸の濃度が高まると、反対に FDPase 活性を賦活するとともに PFK 活性を抑制し、解糖活性を弱めるように調節できる。

F6P と FDP の変換には、不可逆反応の PFK と FDPase が関与するので、“基質サイクル”が作られる (図 1・2)。両酵素が同時に作動すると、ATP を浪費するので、“浪費サイクル”とも呼ばれ、以前は本サイクルが作動しないように両酵素活性が調節されると信じられていた。しかし哺乳動物の研究から最近では、本サイクルは平常時にも作動しており、解糖と糖新生の調節に重要な役割をもつと考えられている^{29,30)}。また低温時のマルハナバチの飛翔筋では、本サイクルにより体温をあげているといわれているので³⁰⁾、魚類筋肉に分布する FDPase にも、同様の生理機能があるかもしれない。

酵素タンパク量の変化を伴う調節については、筆者らの研究を紹介する。糖質添加飼料摂取時における糖代謝の調節パターンを知るため、0~50% のでん粉添加飼料を一定の給餌率で与えて、コイを30日間飼育し、肝臓酵素と体成分の経時変化を調べた^{10,31)}。酵素活性は飼料や酵素の種類によってさまざまに変動したが (図 1・3)、飼育 20 日以後では、糖新生酵素の G6Pase と FDPase の活性は無添加区に最も高く、高糖質区ほど低い傾向にあった。一方、糖質の

分解利用に關与する PFK, PGI, G6P DH および PG DH の活性はいずれも高糖質区ほど高い傾向にあり, 有意な区間差も認められた. 糖質添加飼料摂取時における糖代謝の調節パターンを推察するため, 終了時の50%でん粉添加区について, 無添加区の酵素活性または体成分量を1とする相対値を算出し, 図1・4上に示した. 無添加区に比べて糖質添加区では, 肝臓のグリコーゲンと脂肪は多いが, 血糖値などには顕著な差異は認められなかった. また PFK, PGI, G6P DH および PG DH の活性は高く, 逆に G6Pase と FDPase の

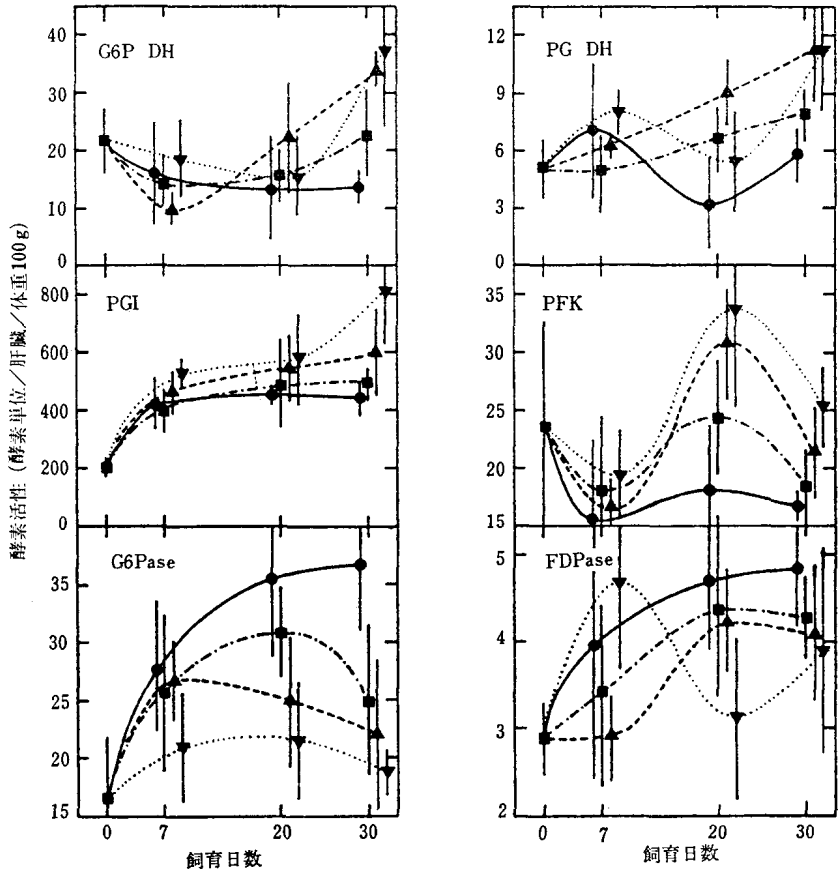


図 1-3 でん粉添加量の異なる飼料を摂取したコイの肝臓における酵素活性の変化¹⁰⁾.

●, ■, ▲および▼はそれぞれ0, 15, 30および50%のでん粉を添加した飼料区を示す. 酵素略号は表1・1を参照.