

若年ラットにおける食用ガンマアミノ酪酸の 脳タンパク合成率に与える影響

K. 辻岡¹、S. 奥山¹、H. 横越¹、Y. 深谷²、K. 早瀬²、K. 堀江³、M. 金³

¹ 静岡大学 食品栄養科学科 栄養化学研究室 21世紀におけるCOEプログラム (静岡市谷田)

² 愛知教育大学 家政学科 (愛知県刈谷市)

³ (株)ファーマフーズ研究所 (京都)

2005年11月1日受付

2006年1月12日受理

2006年6月7日オンラインに掲載 Springer-Verlag 2006

要約：我々は雄ラットにおけるガンマアミノ酪酸 (GABA) の脳タンパク合成に与える影響について検討するため以下の実験を行った。二つの実験は、5週齢の若いラット3～5つのグループを対象として行われ、[実験 1]では、20%のカゼインを含む飼料を与えた後、体重100g当たり0mg、25mg、50mg、100mg、200mgのGABAを溶解した生理食塩水を各々1日間経口投与し、[実験 2]では、20%のカゼインを含む飼料に0%、0.25%、0.5%のGABAを各々配合して10日間与えた。成長ホルモン (GH) の血漿中濃度は、体重100g当たり50mg、100mgのGABAを投与されたラットにおいて最高値を示した。血清中のGABA濃度は、上記のGABAを補給した群において有意に上昇した。脳領域、肝臓、腓腹筋 (ひふくきん) におけるタンパク合成配分率 (Ks) は、20%のカゼインのみを配合した飼料に比べて、0.25%のGABAを20%のカゼインに加えた飼料の場合において有意に増加し、0.5%のGABAを加えた場合ではさらに上昇した。脳領域、肝臓、腓腹筋においては、RNA活性[g合成タンパク/(gRNA・d)]のタンパク合成配分率との有意な相関が見られた。RNA濃度(mgRNA/gタンパク)については、どの器官においても、タンパク合成配分率との相関は見られなかった。上記の結果より、GABAの若年雄ラットにおける効能として、成長ホルモンの血漿中濃度及び脳におけるタンパク合成率を上昇させる傾向があることが示唆され、またRNA活性は、脳でのタンパク合成配分率に、少なからず相関していることも示唆された。

キーワード：ガンマアミノ酪酸、成長ホルモン、タンパク合成、脳、ラット

略語：GABA；ガンマアミノ酪酸、GH；成長ホルモン、d；日数

はじめに

食用タンパク、年齢、ホルモンの諸要素に対する代謝反応としては、とりわけ肝臓、筋肉、腸におけるタンパク合成の著しい変化が挙げられる (Goldspinkら1984；Lewisら1984；Millwardら1976；Symmonsら1972；横越ら1980)。脳におけるタンパク合成はまた、若年ラットにおいて食用アミノ酸組成の変化の影響を受けやすい (Beverlyら1991；横越ら1992)。

哺乳類においては離乳後、成長期を通して、特定の組織 (肝臓や筋肉など) や身体全体においてタンパク合成が低下することが、多くの研究者らによって報告されている (Attaixら1988；Goldspink、Kellyら1984；Waterlowら1978)。早瀬と横越は、脳におけるタンパク合成率は、離乳後ラットにおいて加齢と共に減少することを報告している (1994)。また、数名の研究者らにより、内臓器官や骨格筋におけるタンパク合成は、ラットでは成長ホルモン (GH) によって増強されることが証明されている (加藤2005)。

ガンマアミノ酪酸 (GABA) は自然界に広く分布しているアミノ酸の一種である。GABA活性の相違についての原因は、2つの型の軸索においてほぼ同等な活性を持ち、その後続く分解のための経路であるグルタミン酸からGABAを合成する経路の酵素である「グルタミン脱炭酸酵素」の非対称分布にあるように考えられている (Kravitzら1965)。GABAは脊椎動物における抑制系の神経伝達物質であり (Robert、Frankel 1950；大塚ら1966)、近年、記憶力や学習能力改善、血圧降下作用、リラクゼーション効果をもたらす機能性食品素材として、注目されている (三島ら2002；柳、横越 2004)。また、血漿中の成長ホルモン濃度がGABA投与により上昇し (三島ら2002；柳、横越 2004)、タンパク合

K.辻岡ら：ガンマアミノ酪酸とラットにおける脳タンパク合成

成率と血漿中の成長ホルモン濃度との間には相関関係が見られるという報告もある。それゆえ、ラットにおける脳タンパク合成と血漿中の成長ホルモンに対する GABA の食用添加の効果は、哺乳動物の脳機能に関する栄養学的役割を理解する上で重要な要素の一つとなっている。

本研究の目的は、GABA が若年ラットの脳タンパク合成率に影響を与えるか否かを検討することである。我々のこれまでの報告では（横越ら 1992；早瀬ら 1998；小家ら 1999）、食用タンパクの量あるいは質が老若雄ラットにおいてコントロールされた場合、脳においてタンパク合成率と RNA 活性との間に相関関係が見られた。しかしながら、加齢による脳中タンパク合成の減少は、RNA 濃度の低下との関連が見られた（早瀬、横越 1994）。以下の三つの問題が、現在の研究では課題となっている。1) どの濃度の GABA が成長ホルモン濃度を上昇させ得るか 2) 基本飼料に GABA を食用添加した場合の、若年雄ラットにおける脳タンパク合成への影響 3) GABA を投与された若年ラットにおけるより高い RNA 濃度および RNA 活性は、基本飼料のみを与えられたラットに比べ、脳におけるより高いタンパク合成率となり得るか否か。以上の三点である。それゆえ、我々はラットの脳におけるタンパク合成について三つの指標を検討した。タンパク合成率、RNA 濃度、そして RNA 活性である。我々はまた、肝臓、腓腹筋でのタンパク合成、また血漿中の成長ホルモン濃度に与える GABA 投与の効果についても検討した。

試験材料および試験方法

化学物質

L-チロシンデカルボキシラーゼ、L-ロイシル L-アラニン、 β -フェネチルアミンについては、シグマ・ケミカル社より購入（セントルイス、MO、アメリカ）。

L-[2,6-³H]フェニルアラニン (1.5TBq/mmol) については、Amersham 社より購入（東京）。その他全ての試薬については、和光ピュア・ケミカル社より購入した（大阪）。

供与動物と飼料

Wistar 系若年雄ラット（5週齢、日本 SLC 社（浜松）提供）は、室温 24°C で個別に飼育され、12 時間毎の明暗サイクルを与えた。ラットの飼料については、業務用の非純化飼料（MF、オリエンタル酵母社製（東京））を 1 日間与えた後、基本飼料あるいは試験飼料に変更した。全てのラットは個別に飼育され、飼料・水については自由摂取とした。なお、試験動物の使用については、愛知教育大学動物実験諮問委員会の承認を得た。

試験設定

実験 1 では、5 つのラットのグループが使用され

た。予備試験では、血漿中の成長ホルモンは GABA 投与の後、急速に上昇した。それゆえ、この実験では、20% のカゼインを配合した飼料を 7 日間与えた後（表 1）、次の 5 つの投与群のいずれかにラットを無作為に割り当てた。コントロール群（0mg）、そして体重 100g 当たり GABA 25mg、50mg、100mg 及び 200mg を投与の各群に割り当てられ、GABA は生理食塩水に溶解後、ラットに強制経口投与された。GABA 投与量については、全て体重 100g 当たり 1ml とした。GABA 投与から 1 時間後、ラットは屠殺処理された。血漿中の成長ホルモン濃度は EIA 法により計測された（SPI バイオ、Massy Cedex、フランス）。

表 1 試験飼料の組成物質 (g/飼料 100g 当り)

物質	カゼイン 20%	カゼイン20% +0.25% GABA	カゼイン20% +0.5% GABA
カゼイン	20.0	20.0	20.0
GABA	0.00	0.25	0.50
シスチン	0.3	0.3	0.3
コーン スターチ ¹	43.3	43.1	43.0
スクロース ¹	21.7	21.6	21.5
コーン油	5.0	5.0	5.0
AIN-93G ミネラル ミックス ²	3.5	3.5	3.5
AIN-93VX ビタミン ミックス ²	1.0	1.0	1.0
セルロース ¹	5.0	5.0	5.0
塩化コリン	0.2	0.2	0.2

¹オリエンタル酵母社製（東京）

²日本農産 K.K.社製（横浜）（アメリカン・インスティテュート・オブ・ニュートリション 1993）

実験 2 では、3 つのラットのグループが使用された。全てのラットは 10 日間試験飼料を与えられた。試験飼料は、20% のカゼインに、各々 0%、0.25%、0.5% の GABA を加えたものとし（表 1）、10 日間、飼料・水については自由摂取とした。GABA 濃度の測定方法としては、タンパク質を沈殿させるため、血清にエチルアルコールを用いた（Bianchi ら 1999）。GABA 濃度は、高圧液体クロマトグラフィー（C-R7A/LC-10A、島津製作所製（京都））により計測した。脳中タンパク合成配分率については、Garlick らの方法（1980）により測定した。ラットは、1000 時間と 1200 時間との間に断頭屠殺し、肝臓、脳領域（Reinstein ら 1979）、腓腹筋を直ちに摘出し、液体窒素により冷凍保存した。肝臓、脳領域、腓腹筋におけるタンパク質と RNA の濃度については、一般的なウシ血清アルブミンを用いた Lowry らの方法（1951）、また Fleck と Munro の方法（1962）により、各々測定した。

K.辻岡ら：ガンマアミノ酪酸とラットにおける脳タンパク合成

各組織におけるタンパク合成配分率

放射性 L-[2, 6-³H]フェニルアラニンを非標識フェニルアラニンと混合し、1.85MBq の濃度（生理食塩水 1ml 当たり 150 μmol の濃度）となるようにした。ラットは、体重 100g 当たり 1ml に相当する放射性同位体を尾静脈より注入し、10 分後に断頭屠殺した。組織標本における [³H]フェニルアラニンの比放射能は、我々の先の報告（早瀬ら 1998）に記述の方法により決定された。我々は予備試験で、Garlick らの方法（1980）が、今回の実験の条件下で脳中タンパク合成率の計測に用い得るか否かについて決定した。3 グループのラットの血漿、大脳皮質、小脳における遊離フェニルアラニンの比放射能は、いずれの組織においても一定であった（データでは表されていない）。各値はまた、血漿、大脳皮質、小脳間においては有意な差は見られず、標識フェニルアラニンの前駆物質プールは変化していないことが示された。我々の先の報告では（横越ら 1992）、脳中における 3、5、10 分後の遊離フェニルアラニンの標識における減少については、大量の [³H]フェニルアラニン注入後も有意な差は見られなかった。それゆえ、脳領域におけるタンパク合成率は、屠殺された試験動物について、放射性同位体の静脈投与後 10 分のシングルポイントで計算した。

統計処理

平均値およびプール SEM が報告された。一元配置法（Duncan 1955, Snedecor と Cochran 1967）により分散分析後、各値を比較するため Duncan の多重範囲試験が用いられた。タンパク合成率と RNA 活性間の関係を探るため、線形回帰分析が用いられた（Snedecor と Cochran 1967）。誤差については、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。海馬と脳幹においては、タンパク合成率は各々の領域のプールから決定された。

結果

成長ホルモンの血漿中濃度 （実験 1）

成長ホルモンの血漿中濃度は、コントロール群のラットに比べ、体重 100g 当たり 50mg、100mg の GABA を経口投与されたラットにおいて最も高く（表 2）、GABA の投与量によることがわかった。

GABA とタンパク質の血清中濃度 組織における合成（実験 2）

ラットの体重については、グループ間で差は見られなかった。また様々な脳領域及び器官の相対重量についても、グループ間で差は見られなかった。血清中の GABA 濃度（μmol/l）は、20%のカゼインのみを含む飼料で 0、20%のカゼイン+0.25%のギ

ャバを含む飼料で 1.25、20%のカゼイン+0.5%のギャバを含む飼料で 3.55 という値を各々示した。血清中の GABA 濃度は、20%のカゼインのみを含む飼料と比べて 20%のカゼイン+0.25%のギャバを含む飼料で有意に増加し、20%のカゼイン+0.5%のギャバを含む飼料ではさらに増加した。肝臓、腓腹筋、大脳や小脳のような脳領域でのタンパク合成配分率は、20%のカゼインのみを含む飼料と比べて 20%のカゼイン+0.25%のギャバを含む飼料で有意に増加し、20%のカゼイン+0.5%のギャバを含む飼料ではさらに増加した（表 3）。全ての器官と脳領域における RNA 濃度（mg RNA/ g タンパク質）は、グループ間で差が見られなかった（表 4）。肝臓、腓腹筋、脳領域における RNA 活性 [g 合成タンパク質/（g 一日当たり RNA）] は、20%のカゼインのみを含む飼料と比べて 20%のカゼイン+0.25%のギャバを含む飼料で有意に増加し、20%のカゼイン+0.5%のギャバを含む飼料ではさらに増加した（表 4）。

表 2 ラットの血漿中成長ホルモン濃度に与える基本飼料への GABA 添加の効果¹

GABA 投与量 (mg/100g 体重当たり)	最終体重 (g)	肝臓重量 (g)	血漿中 GH 濃度 (μg/l)
コントロール	1372	657	103 ^c
25	1362	666	347 ^b
50	1358	684	569 ^a
100	1352	631	556 ^a
200	1334	624	430 ^b
統合標準誤差	26	024	43

¹値は、n=6 での平均およびプール SEM。上付き文字の付された平均値は、有意差(p<0.05)を示す。

表 3 ラットの肝臓、腓腹筋、脳領域におけるタンパク合成配分率に与える基本飼料への GABA 添加の効果¹

	カゼイン 20%	カゼイン 20% +0.25% GABA	カゼイン 20% + 0.5% GABA	プール SEM
タンパク合成 (Ks) ² (%/day)				
肝臓	978 ^c	1072 ^b	1164 ^a	21
腓腹筋	115 ^c	134 ^b	155 ^a	04
大脳皮質	206 ^c	227 ^b	254 ^a	05
小脳	249 ^c	274 ^b	302 ^a	03
海馬 ³	205	220	246	——

¹値は、n=6 での平均およびプール SEM。上付き文字の付された平均値は、有意差(p<0.05)を示す。

²タンパク合成配分率

³データは、6 匹のラット由来のプール飼料の単回分析によって得た。

K.辻岡ら：ガンマアミノ酪酸とラットにおける脳タンパク合成

表4 ラットの肝臓、腓腹筋、脳領域における RNA 濃度と RNA 活性に対する基本飼料への GABA 添加の効果¹

	カゼイン 20%	カゼイン 20% +0.25% GABA	カゼイン 20% + 0.5% GABA	プール SEM
RNA/タン パク質 (mg RNA/gタン パク質)				
肝臓	395	389	398	0.6
腓腹筋	88	84	86	0.2
大脳皮質	169	165	163	0.4
小脳	151	158	153	0.4
海馬 ²	158	157	153	——
RNA活性 (g 合成タ ンパク質/ g RNA)				
肝臓	25.1 ^c	27.6 ^b	29.2 ^a	0.5
腓腹筋	13.2 ^c	16.0 ^b	18.1 ^a	0.6
大脳皮質	12.3 ^c	13.7 ^b	15.6 ^a	0.4
小脳	16.2 ^c	17.5 ^b	19.8 ^a	0.5
海馬 ²	130	140	161	——

¹ 値は、n=6 での平均およびプール SEM。上付き文字の付された平均値は、有意差(p<0.05)を示す。

² データは、6 匹のラット由来のプール飼料の単回分析によって得た。

タンパク合成配分率と RNA 活性の間には有意な相関関係が見られ、各値は肝臓 (r = 0.907, p<0.001)、腓腹筋 (r = 0.949, p<0.001)、大脳皮質 (r = 0.927, p<0.001)、小脳 (r = 0.894, p<0.001)であった。採集された海馬のサンプルにおいては、この比率はコントロール群に比べて GABA を補給した群において高い傾向が見られた (表 3)。

考察

ガンマアミノ酪酸 (GABA) は自然界に広く分布しているアミノ酸の一種である。GABA 活性の相違についての原因は、2つの型の軸索においてほぼ同等な活性を持ち、その後続く分解のための経路であるグルタミン酸から GABA を合成する経路の酵素である「グルタミン脱炭酸酵素」の非対称分布にあるように考えられている (Kravitz ら 1965)。GABA は脊椎動物における抑制系の神経伝達物質である (Robert, Frankel 1950 ; 大塚ら 1966)。ラットでは、内臓器官や骨格筋におけるタンパク合成は成長ホルモン (GH) によって増強されることが、数名の研究者により証明されており (加藤 2005)、成長ホルモンの血漿中濃度は GABA 投与により上昇した (三島ら 2002)。若年ラットの脳タン

パク合成配分率に対する食用 GABA の効果については、まだ情報が不十分ではあるが、我々は、タンパク合成配分率が GABA を投与されたラットにおいて増加すると仮定している。それゆえ、血漿中の成長ホルモン濃度が GABA の経口投与により上昇するかどうかについて検討した。成長ホルモンの血漿中濃度は、コントロール群のラットに比べ、体重 100g 当たり 50mg および 100mg の GABA を経口投与されたラットにおいて最も高く (表 2)、血漿中の GABA 濃度と成長ホルモン濃度には有意な相関関係が見られた。本実験では、GABA 投与が血漿中の成長ホルモン濃度を調整したのではないかと考えられる。

基本飼料への GABA 添加により、脳領域においてはタンパク合成配分率が上昇し (表 3)、この脳タンパク合成配分率の変化は、GABA 投与に起因するものと考えられる。離乳後のラットにおける脳や筋肉中のタンパク合成の加齢による低下は、RNA 濃度の低下と相関関係が見られた (Waterlow ら 1978、早瀬、横越ら 1994)。

しかしながら、食用タンパクの量・質がコントロールされた場合、離乳後ラットの脳において、タンパク合成率と RNA 活性との間には相関関係が見られた (横越ら 1992)。インシュリン、甲状腺ホルモン、エストロゲンなどのホルモン治療もまた、脳中のタンパク合成率と RNA 活性を上昇させると考えられている (早瀬、横越ら 1995、早瀬ら 1997、2001)。本実験では、ラットの脳領域においては、20%のカゼインにギャバを添加した飼料を投与した群における RNA 濃度よりもむしろ RNA 活性が、20%のカゼインのみを含んだ飼料を投与した群に比べて高い値を示した (表 4)。これら 20%のカゼインにギャバを添加した飼料を投与した群では、上昇した RNA 活性が脳タンパク合成率を高めたと考えられる。それゆえ、GABA の添加が RNA 活性をコントロールし、若年ラットにおける脳タンパク合成に影響を与える要素となっていると考えられる。

食用 GABA が若年ラットの脳 RNA 活性に与える影響の機序については、まだ情報が十分ではない。これまでの多くの研究では、組織におけるポリソームプロファイルはタンパク合成の転換期における変化を表していることが示唆されている (横越ら 1992、Flaim ら 1982)。肝臓と筋肉の両方において、アミノ酸によるタンパク合成への刺激は、伝達 RNA の転換開始期の増加により緩和される (Flaim ら 1982、Anthony ら 2000b)。この開始過程の多くの段階のうち、真核細胞開始因子 (eIF) 2 と 4 E は、生理学的調整においてとりわけ重要であると思われる (吉澤ら 1998、Anthony ら 2000a)。脳における mRNA 翻訳とリボソーム凝集の開始要素の計測については、ラットのタンパク合成に与える GABA 配合飼料の効果に関する今後の研究で検討される必要がある。

近年、記憶力や学習能力改善、血圧降下作用、リラクセーション効果をもたらす機能性食品素材として、注目されている (三島ら 2002; 柳、横越 2004)。GABA

K.辻岡ら：ガンマアミノ酪酸とラットにおける脳タンパク合成

投与によりラットの脳タンパク合成率が高められたことは、それにより脳機能が影響を受けたことを示唆している。近年の研究では、成長ホルモンは中枢神経に関わる多くの機能に影響を与えているとの報告もあり、成年の成長ホルモン欠乏患者へのホルモン療法が、精神状態や記憶機能を改善したとの報告もなされている (Gibney ら 1999、Deijen ら 1998)。

Le Greves ら(2002) は、成長ホルモンが直接、ニューロン遺伝子発現に影響を与える可能性を示唆している。また加藤 (2002) は、成長ホルモンがタンパク合成の転換期に刺激を与えることを示唆している。本実験では、血漿中の成長ホルモン濃度は、GABA 投与後、急速に増加した。GABA 投与による脳タンパク合成率の増加は、成長ホルモン濃度の変化に起因する可能性がある。それゆえ、ラットの脳タンパク合成率に対する成長ホルモン治療の影響については、さらなる検討が必要と考えられる。

本実験では、GABA 投与が肝臓や腓腹筋のタンパク合成分配率と RNA 活性を刺激することがわかっている (表 3、4)。成長ホルモンは、内臓器官や骨格筋のタンパク合成を増加させることで知られている (加藤 2002)。これらの観察は、肝臓や腓腹筋における生体内タンパク合成もまた GABA 投与の影響を受け、GABA 投与と関連の見られる RNA 活性の誘導は、これらの器官のタンパク合成率の増加と相関関係があることを示唆している。

脳領域の質量は、GABA 投与による影響を受けなかったが、タンパク合成配分率は、本実験では 20% のカゼインを含む基本飼料に GABA を添加することにより上昇した (表 3)。脳の質量維持におけるタンパク分解の役割は、生理学的条件下では未知ではあるが、これらの結果は、脳におけるタンパク分解もまた、GABA を投与されたラットにおいて促進されることを示唆している (早瀬ら 1998)。GABA 投与が脳タンパク代謝に影響を与える機序については、今後の研究によるさらなる検討が必要であろう。

本実験の結果より、内臓器官と脳のタンパク合成は、若年ラットにおいてタンパク合成率が高められることにより GABA の影響を受けることが示唆されており、ラットの脳タンパク合成における GABA の影響はまた、栄養、成長ホルモン、GABA、そして哺乳類の脳機能における相関関係を理解する上でも重要な要素となっている。

謝辞

M.中西氏、C.安藤氏より貴重な技術的助力をいただき、ここに感謝申し上げます。この研究は、21 世紀 COE プログラムと文部科学省による都市推進プログラムからの支援を受けています。

参考文献

- American Institute of Nutrition (1993) AIN purified diets for laboratory rodents: final Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the reformulation of the AIN 76A rodent diet. *J Nutr* 123: 1939-1951
- Anthony JC, Gautsch Anthony T, Kimball SR, Vary TC, Jefferson LS (2000a) Orally administered leucine stimulates protein synthesis in skeletal muscle of postabsorptive rats in association with increased eIF 4F formation. *J Nutr* 130: 139-145
- Anthony JC, Yoshizawa F, Gautsch Anthony T, Vary TC, Jefferson LS, Kimball SR (2000b) Leucine stimulates translation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J Nutr* 130: 2413-2419
- Attaix D, Arousseau E, Bayle G, Rosolowska-Huszcz D, Arnal M (1988) Respective influences of age and weaning on skeletal and visceral muscle protein synthesis in the lamb. *Biochem J* 256: 791-795
- Beverly JL III, Gietzen DW, Rogers QR (1991) Protein synthesis in the prepyriform cortex: effects on intake of an amino acid-imbalanced diet by Sprague-Dawley rats. *J Nutr* 121: 754-761
- Bianchi L, Della Corte L, Tipton KF (1999) Simultaneous determination of basal and evoked output levels of aspartate, glutamate, taurine and 4-aminobutyric acid during microdialysis and from superfused brain slices. *J Chromatogr* 723: 47-59
- Deijen JB, de Boer H, van der Veen EA (1998) Cognitive changes during growth hormone replacement in adult men. *Psychoneuroendocrinology* 23: 45-55
- Duncan DB (1955) Multiple range and multiple F tests. *Biometrics* 11: 1-42
- Flaim KE, Liao WSL, Peavy DE, Taylor JM, Jefferson LS (1982) The role of amino acids in the regulation of protein synthesis in perfused liver. II. Effects of amino acid deficiency of peptide chain initiation, polysomal aggregation, and distribution of albumin mRNA. *J Biol Chem* 257: 2939-2946
- Fleck A, Munro HN (1962) The precision of ultraviolet absorption measurements in the Schmidt-Thannhauser procedure for nucleic acid estimation. *Biochim Biophys Acta* 55: 571-583
- Garlick PJ, McNurlan MA, Preedy VR (1980) A rapid and convenient technique for measuring the rate of protein synthesis in tissues by injection of [³H]phenylalanine. *Biochem J* 192: 719-723
- Gibney J, Wallace JD, Spinks T, Schnorr L, Ranicar A, Cuneo RC, Lockhart S, Burnand KG, Salomon F, Sonksen PH, Russel-Jones D (1999) The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2596-2602
- Goldspink DF, Kelly FJ (1984) Protein turnover and growth in the whole body, liver and kidney of the rat from the foetus to senility. *Biochem J* 217: 507-516
- Goldspink DF, Lewis SEM, Kelly FJ (1984) Protein synthesis during the developmental growth of the small and large intestine of the rat. *Biochem J* 217: 527-534

K.辻岡ら：ガンマアミノ酪酸とラットにおける脳タンパク合成

- Hayase K, Koie M, Yokogoshi H (1998) The quantity of dietary protein affects brain protein synthesis rate in aged rats. *J Nutr* 128: 1533-1536
- Hayase K, Naganuma Y, Moriyama M, Yoshida A, Yokogoshi H (1997) Effect of a thyroid hormone treatment on brain protein synthesis in rats. *Biosci Biotech Biochem* 61: 1536-1540
- Hayase K, Tanaka M, Tujioka K, Hirano E, Habuchi O, Yokogoshi H (2001) 17- β -Estradiol affects brain protein synthesis rate in ovariectomized female rats. *J Nutr* 131: 123-126
- Hayase K, Yokogoshi H (1994) Age affects brain protein synthesis in rats. *J Nutr* 124: 683-688
- Hayase K, Yokogoshi H (1995) Insulin treatment affects brain protein synthesis rate in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr* 125: 2768-2772
- Kato H (2002) Molecular biology of protein metabolism. In: Kakinuma J (ed) *Molecular nutrition*. Koseikan, Tokyo, pp 50-64
- Koie M, Tanaka M, Hayase K, Yoshida A, Yokogoshi H (1999) Effect of dietary protein quality on the brain protein synthesis rate in aged rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 45: 481-489
- Kravitz EA, Molinoff PB, Hall ZW (1965) A comparison of the enzymes and substrates of gamma-aminobutyric acid metabolism in lobster excitatory and inhibitory axons. *Proc Natl Acad Sci USA* 54: 778-782
- Le Greves M, Steensland P, Le Greves P, Nyberg F (2002) Growth hormone induces age-dependent alteration in the expression of hippocampal growth hormone receptor and N-methyl-D-aspartate receptor subunits gene transcripts in male rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 7119-7123
- Lewis SEM, Kelly FJ, Goldspink DF (1984) Pre- and post-natal growth and protein turnover in smooth muscle, heart and slow- and fast-twitch skeletal muscles of the rat. *Biochem J* 217: 517-526
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265-275
- Lyou S, Tujioka K, Hirano E, Mawatari Y, Hayase K, Okuyama S, Yokogoshi H (2004) Effect of adding dietary methionine to a low soy protein diet on the brain protein synthesis rate in ovariectomized female rats. *Nutr Neurosci* 7: 185-190
- Lyou S, Yokogoshi H (2004) Hormones and brain function. In: Yokogoshi H (ed) *Brain function and nutrition*. Saiwaishobo, Tokyo, pp 359-372
- Millward DJ, Garlick PJ, Nnanyelugo DO, Waterlow JC (1976) The relative importance of muscle protein synthesis and breakdown in the regulation of muscle mass. *Biochem J* 156: 185-188
- Mitsushima D, Shwe T-T-W, Funabashi T, Shinohara K, Kimura F (2002) GABA release in the medial preoptic area of cyclic female rats. *Neuroscience* 113: 109-114
- Otsuka M, Kravitz EA, Potter DD (1966) Physiological and chemical architecture of a lobster ganglion with particular reference to gamma-aminobutyrate and glutamate. *J Neurophysiol* 30: 725-752
- Reinstein DK, Isaacson RI, Dunn AJ (1979) Regional change in 2-deoxyglucose uptake after neocortical and hippocampal destruction. *Brain Res* 175: 392-397
- Roberts E, Frankel S (1950) γ -Aminobutyric acid in brain: its formation glutamic acid. *J Biol Chem* 187: 55-63
- Snedecor GW, Cochran WG (1967) *Statistical methods*, 6th ed. Iowa State University Press, Ames, IA
- Symmons RA, Maquire EJ, Rogers QR (1972) Effect of dietary protein and feeding schedule on hepatic polysome pattern in the rat. *J Nutr* 102: 639-646
- Waterlow JC, Garlick PJ, Millward DJ (1978) Protein turnover in mammalian tissues and in the whole body. North-Holland, Amsterdam, pp 529-594
- Yokogoshi H, Hayase K, Yoshida A (1992) The quality and quantity of dietary protein affect brain protein synthesis in rats. *J Nutr* 122: 2210-2217
- Yokogoshi H, Sakuma Y, Yoshida A (1980) Effect of dietary protein quality and quantity on hepatic polyribosome profiles in rats. *J Nutr* 110: 1347-1353
- Yoshizawa F, Kimball SR, Vary TC, Jefferson LS (1998) Effect of dietary protein on translation initiation in rat skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 275: E814-E820

著者の住所：K.早瀬 愛知教育大学家政学科（愛知県刈谷市 〒448-8542 FAX: +81-566-26-2476, E-mail: khayase@aeu.ac.jp)