

Mg 欠乏ラットのヒスタミン動態におよぼすビタミン B₆ 欠乏の影響

石黒 茂・澤野芳範*・西尾 晃・宮尾 陟

(家畜薬理学研究室)

昭和60年8月9日 受理

Effect of Vitamin B₆-Deficiency on Histamine Metabolism in the Magnesium-Deficient Rats.

Shigeru ISHIGURO, Yoshinori SAWANO*, Akira NISHIO and Noboru MIYAO

(Laboratory of Veterinary Pharmacology)

緒 言

ラットはマグネシウム (Mg) 欠乏飼料を給与されると、低 Mg 血症を生じ、耳介、四肢および全身の充血症状が観察され、同時に、血液中ヒスタミン量と尿中へ排泄されるヒスタミン量は増加を示し^{4, 12)}、皮膚ヒスタミン量には変化はないが、脾臓、肝臓などの組織ヒスタミン量には増加を認め¹⁸⁾、この増加には、ヒスタミン代謝酵素の変動が関与していることを報告した²⁰⁾。中でも、ヒスタミン生成酵素である histidine decarboxylase (HDC, EC, 4, 1, 22) の活性は、Mg 欠乏症ラットでは、皮膚、脾臓および肝臓などで著明に上昇することを報告した²⁰⁾。

哺乳類の HDC は、微生物のそれとは異なり、pyridoxal phosphate (PLP) を補酵素とし、PLP は生体内でビタミン B₆ より変換されたもので、広く分布し¹⁾、肝臓、腎臓、筋肉に多い^{5, 13)}。ラットは、ビタミン B₆ 欠乏飼料を給与されると、血漿、肝臓などの組織内 PLP 量は減少することが報告されている^{14, 17)}。

本研究は、Mg 欠乏飼料給与ラットの、PLP 低下時のヒスタミン動態について検討を行ったものである。

材 料 と 方 法

1. 精製飼料

飼料組成は Table 1 に示したように、Mg 濃度は 0.07% (対照) と 0.001% (Mg 欠乏) とし¹⁸⁾、一方、ビタミン B₆ は、Table 2 に示したように、Harper⁹⁾ のビタミン混合組成より、ビタミン B₆ を無添加としたビタミン B₆ 欠乏ビタミン混合と、ビタミン B₆ を

添加したビタミン混合を調製し、この2種類のビタミン混合を用いて、Table 1 に示した対照飼料、ビタミン B₆ 欠乏飼料、Mg 欠乏飼料および Mg-ビタミン B₆ 欠乏飼料の4種類の飼料を調製し、-20°C に保存した。

2. 動物

離乳直後の Wistar 雄ラット (体重 40~50g) を用いて、3日間対照飼料で飼育して精製飼料に慣らしたのち、4群に分けた。I群は対照飼料 (対照群)、II群はビタミン B₆ 欠乏飼料 [B₆ (-) 群]、III群は Mg 欠乏飼料 [Mg (-) 群]、IV群は Mg-ビタミン B₆ 欠乏飼料 [Mg (-) B₆ (-) 群] で、それぞれ8日間飼育した。ラットはステンレススチール製の金網ケージ、または採尿に際しては代謝ケージに収容した。給水にはガラス製蒸留器で再蒸留を行った再蒸留水を用いた。飼料および水は自由に摂取させた。

3. 試料の採取と測定方法

尿は 6N HCl 5ml を入れた三角フラスコで24時間尿を採取し、ヒスタミン量測定まで-20°C に保存した。ラットは放血死させたのち、すみやかに、皮膚、脾臓および肝臓を摘出、秤量した。ヒスタミン量の測定は Shore らの変法により抽出し、-20°C に測定まで保存した。尿および組織ヒスタミン量は Shore らの方法²¹⁾ により蛍光法により測定した。一方、HDC の活性は、組織ホモジネートを、4°C、10,000×g、30分間遠心分離した上清を粗酵素液として、¹⁴C-histidine を用いる Kobayashi¹¹⁾ の方法に準じ、Fukui⁸⁾ の反応装置を一部修正して測定した。試料中のタンパク質量は、牛血清アルブミンを標準液として、Lowry らの方法¹⁶⁾ を用いて測定した。酵素活性は、組織タンパク質量当りで計算した。

本論文は、第99回日本獣医学会 (1985年4月) にて発表した。

* 現在は、山之内製薬株式会社 Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo

Table 1. Composition of experimental diets

Group	Control	B ₆ (-)	Mg(-)	Mg(-)B ₆ (-)
Mg concentration (%)	0.07	0.07	0.001	0.001
	%			
Vitamin-free casein	20	20	20	20
Glucose	35	35	35	35
Sucrose	27.28	27.28	27.40	27.40
Cellulose	5	5	5	5
Liver oil	8	8	8	8
Choline chloride	0.15	0.15	0.15	0.15
Vitamin mixture B ₆ (+)* ¹	0.85	—	0.85	—
Vitamin mixture B ₆ (-)* ¹	—	0.85	—	0.85
Mineral mixture* ¹	3.6	3.6	3.6	3.6
Magnesium oxide* ²	0.1161	0.1161	0.00167	0.00167

*1: Mineral and vitamin mixtures were prepared by formula of Harper (9).

*2: Replaced with sucrose in magnesium deficient diet.

Table 2. Vitamin mixture*¹

	B ₆ (+)	B ₆ (-)
	%	
Thiamine, HCl	0.059	0.059
Riboflavin	0.059	0.059
Nicotinic acid	0.294	0.294
Calcium pantothenate	0.235	0.235
Pyridoxine, HCl* ²	0.029	—
Vitamin-K	0.006	0.006
Biotin	0.001	0.001
Folic acid	0.002	0.002
Vitamin-B ₁₂	0.0002	0.0002
Inositol	1.176	1.176
Ascorbic acid	0.588	0.588
Lactose	97.551	97.580

*1: Vitamin mixture was prepared by formula of Harper (9).

*2: Replaced with lactose in vitamin B₆-deficient mixture.

結 果

1. 発育と飼料摂取量

3日間の予備飼育後のラットの体重(平均値±標準偏差)は、53.0±9.0gであった。4群のラットの8日間の飼育中の平均増加体重を Fig. 1 に示した。Mg(-)群では4日目には約16gの増加で、直線的な増加を示したが、8日目には約23gの増加で、5日目以降増加は鈍くなった。Mg(-)B₆(-)群では4日目の増加は約11.5g、8日目の増加は約19gで、2日目以降、Mg(-)群より有意に小さい体重増加を示した。対照群は一日平均約5gの直線的な増加を示し、8日目には約40gの増加を示した。一方、B₆(-)群は、8日目には約28gの増加で、この間直線的な増加を

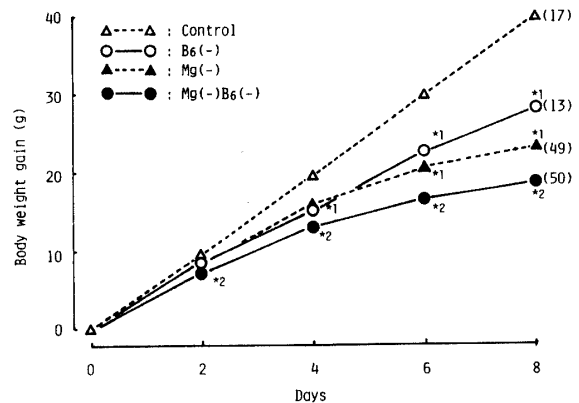


Fig. 1. Body weight gain in control, vitamin B₆-deficient[B₆(-)], Mg-deficient[Mg(-)] and Mg-vitamin B₆-deficient[Mg(-)B₆(-)] rats. (): Number of animals.

*1: Significantly different from control animals (p<0.05).

*2: Significantly different from Mg-deficient animals (p<0.05).

示したが、対照群よりは有意に小さい体重増加であった。

各群の平均飼料摂取量を Fig. 2 に示した。Mg(-)群では、4日目までは約8g/日の摂取量で、その後は、しだいに減少し、8日目には約7.1g/日の摂取量であった。Mg(-)B₆(-)群では、4日目の摂取量は約7.1g/日で、その後はさらに少なくなり、8日目には約5.5g/日と減少し、Mg(-)群より有意に少ない摂取量を示した。対照群は、日を経るにしたがい摂取量は増加を示し、8日目には約10g/日であった。B₆(-)群では6日目まではどの群よりも少ない約6g/日の摂取量を示したが、8日目には約8g/日の摂取量

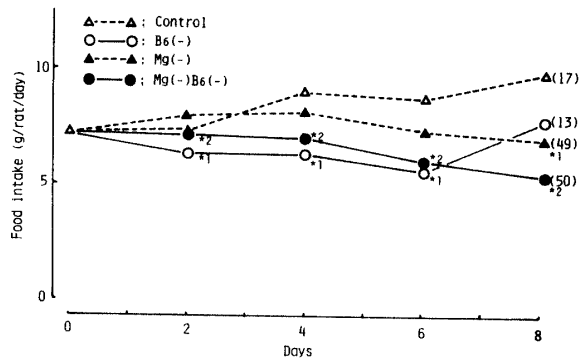


Fig. 2. Food intake in control, vitamin B₆-deficient [B₆(-)], Mg-deficient [Mg(-)] and Mg-vitamin B₆-deficient [Mg(-)B₆(-)] rats. (): Number of animals.

*1: Significantly different from control animals ($p < 0.05$).

*2: Significantly different from Mg-deficient animals ($p < 0.05$).

へと増加した。

2. 充血症状

Mg(-) 群のラットでは、これまでの観察と同様に、3日目より末梢血管拡張による充血症状が観察された。その充血症状を前報¹⁹⁾と同様に、耳介の充血症状を0~4までの5段階の標点を用いて標点し、その成績をFig. 3に示した。Mg(-)B₆(-) 群でも、Mg(-) 群と同様に耳介の充血症状が3日目より出現し、日を経るにしたがい標点は上昇したが、Mg(-) 群に比較してやや弱い充血症状であり、また、全身の充血もいくらか弱いものであった。対照群および B₆(-) 群で

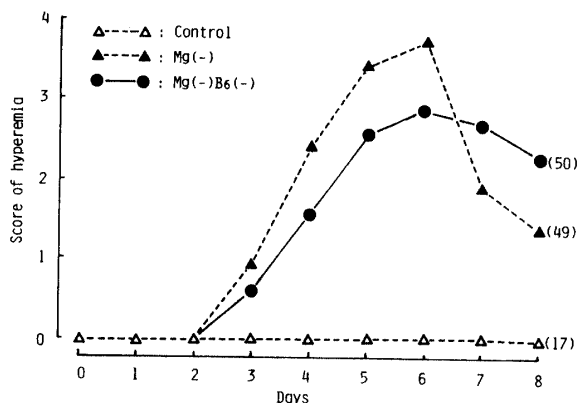


Fig. 3. Hyperemia of ears in control, Mg-deficient [Mg(-)] and Mg-vitamin B₆-deficient [Mg(-)B₆(-)] rats. (): Number of animals. The following criteria were used for the scoring of hyperemia; 1: Hyperemic at base of ear, 2: Hyperemic at half of ear, 3: Hyperemic at three quarters of ear, 4: Hyperemic completely on ear.

は標点には変化なく、充血はみられなかった。

3. 尿中ヒスタミン量

Mg(-) 群および Mg(-)B₆(-) 群の尿中へのヒスタミン排泄量を測定し、その成績をFig. 4に示した。Mg(-) 群では4日目以降、尿中へのヒスタミン量は増加を示すが、Mg(-)B₆(-) 群では、2日目以降減少し、尿中へのヒスタミン排泄量は、有意に抑制された。

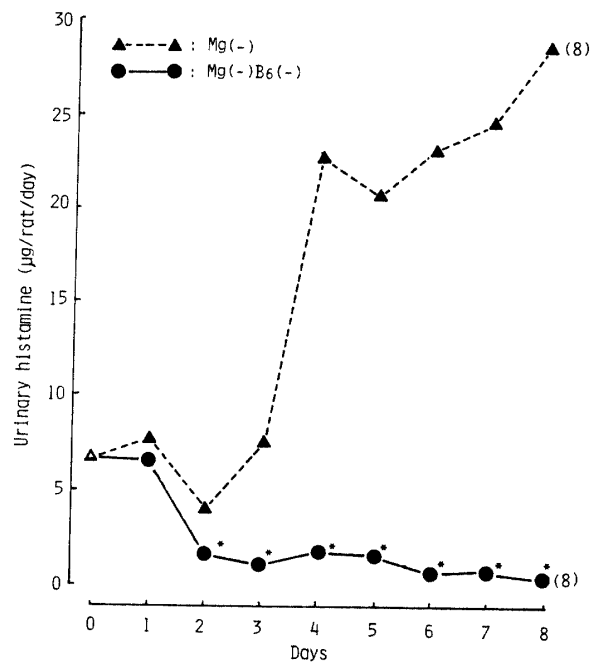


Fig. 4. Urinary histamine level in Mg-deficient [Mg(-)] and Mg-vitamin B₆-deficient [Mg(-)B₆(-)] rats. (): Number of animals. Asterisks indicate statistically significant differences between the two groups ($p < 0.05$).

4. 脾臓の重量、ヒスタミン量と HDC 活性

8日目の脾臓重量、ヒスタミン量および HDC 活性を測定し、Table 3に示した。対照群の脾臓重量 0.40 g に対し、B₆(-) 群では有意に小さい値を示し、Mg(-) 群と Mg(-)B₆(-) では有意に大きい値を示した。また、Mg(-)B₆(-) 群の脾臓重量は、Mg(-) 群よりは有意に小さい値であった。この脾臓重量を体重 100 g 当たりの重量に換算すると、対照群と B₆(-) 群では有意な差は認められなかったが、Mg(-) 群と Mg(-)B₆(-) 群は対照群に比べて、有意に大きい値を示した。Mg(-)B₆(-) 群と Mg(-) 群とでは、前者が有意に小さい重量であった。

脾臓中に含有されるヒスタミン量は、対照群の 2.77 µg/g 湿重量に対し、B₆(-) 群では約 1/2 量の

Table 3. Weight, histamine contents and HDC activities in the spleen for control, vitamin B₆-deficient[B₆(-)], Mg-deficient[Mg(-)] and Mg-vitamin B₆-deficient[Mg(-)B₆(-)] rats.

	Body weight (g)	Spleen weight		Histamine content (μ g/g wet weight)	HDC activity (dpm/60 min./mg protein)
		(g)	(g/100g body weight)		
Control	93.1 \pm 12.4 (11)	0.40 \pm 0.06 (11)	0.43 \pm 0.08 (11)	2.77 \pm 1.73 (11)	ND
B ₆ (-)	81.4 \pm 11.3 (8)* ¹	0.31 \pm 0.06 (8)	0.38 \pm 0.07 (8)	1.27 \pm 1.22 (8)	ND
Mg(-)	76.3 \pm 9.4 (31)* ¹	0.63 \pm 0.15 (31)* ¹	0.83 \pm 0.20 (31)* ¹	24.47 \pm 7.09 (21)* ¹	364.25 \pm 208.09 (9)
Mg(-)B ₆ (-)	71.2 \pm 8.2 (35)* ^{1*2}	0.50 \pm 0.16 (35)* ^{1*2}	0.70 \pm 0.23 (35)* ^{1*2}	3.65 \pm 1.89 (23)* ²	15.18 \pm 17.14 (9)* ²

Each value indicates mean \pm S.D. on the 8th day after the deficiency.

(): Number of animals. ND: Not detected.

*1: Significantly different from control animals ($p < 0.05$).

*2: Significantly different from Mg-deficient animals ($p < 0.05$).

値を示したが有意の差はなかった。これに対して、Mg(-)群では対照群の約9倍の有意に大きい値を示した。Mg(-)B₆(-)群は、対照群の約1.3倍の値を示したが有意の差はなく、また、Mg(-)群の約15%の含有で、ヒスタミン量の増加は有意に抑制された。

HDC活性は、Mg(-)群では高い活性の上昇が示されたが、Mg(-)B₆(-)群では、Mg(-)群の約4%の活性を示したにすぎず、Mg欠乏によりみられるHDC活性の上昇は、有意に抑制された。対照群とB₆(-)群のHDC活性は測定限界以下で、測定されなかった。

5. 皮膚と肝臓のヒスタミン量とHDC活性

8日目の皮膚と肝臓のヒスタミン量とHDC活性を測定し、Table 4に示した。皮膚のヒスタミン量には、前報¹⁸⁾と同様に群間には有意の差はみられなかった。肝臓のヒスタミン量は、Mg(-)群とMg(-)B₆(-)群では対照群より有意に高い値を示し、対照群のそれぞれ約5.6と1.8倍の増加が認められた。Mg(-)B₆(-)群のヒスタミン量はMg(-)群の約30%で、増加は抑制された。B₆(-)群には、対照群との差はみられなかった。

皮膚のHDC活性は、Mg(-)群では高い活性が認められたが、Mg(-)B₆(-)群のHDC活性は、Mg(-)群の約35%の活性を示したにすぎず、HDC活性の上昇は有意に抑制された。一方、肝臓のHDC活性は、Mg(-)群では皮膚の約10%の活性しか認められなかった。Mg(-)B₆(-)群では、Mg(-)群の約1%の活性しか認められず、HDC活性の上昇は有意に抑制された。

考 察

哺乳類のHDCは、補酵素としてPLPを必要とする。Mg欠乏症ラットでは、その初期に、皮膚、脾臓、肝臓などでは、HDC活性が著明に上昇することを報告した²⁰⁾。ラットは、ビタミンB₆欠乏飼料を給与されると、組織PLPの減少を生じることが報告されている^{14,17)}。そこで、Mg-ビタミンB₆欠乏飼料を調製して、ラットを8日間飼養し、Mg欠乏により変動を示すヒスタミン動態に対するビタミンB₆欠乏の影響について検討した。

本研究で用いた飼料は、前報^{18,19,20)}までの飼料組成と基本的に変わりはなく、ビタミンB₆添加と無添

Table 4. Histamine contents and HDC activities in the skin and liver for control, vitamin B₆-deficient[B₆(-)], Mg-deficient[Mg(-)] and Mg-vitamin B₆-deficient[Mg(-)B₆(-)] rats.

	Histamine content (μ g/g wet weight)		HDC activity (dpm/60 min./mg protein)	
	Skin	Liver	Skin	Liver
Control	29.53 \pm 12.90 (11)	0.53 \pm 0.18 (11)	NT	NT
B ₆ (-)	26.27 \pm 10.40 (8)	0.38 \pm 0.19 (8)	NT	NT
Mg(-)	32.33 \pm 5.45 (21)	2.96 \pm 1.04 (17)* ¹	320.45 \pm 161.98 (6)	31.71 \pm 57.18 (10)
Mg(-)B ₆ (-)	27.33 \pm 8.66 (23)	0.93 \pm 0.23 (17)* ^{1*2}	112.20 \pm 79.66 (6)* ²	0.33 \pm 0.92 (8)* ²

Each value indicates mean \pm S.D. on the 8th day after the deficiency.

(): Number of animals.

NT: Not tested.

*1: Significantly different from control animals ($p < 0.05$).

*2: Significantly different from Mg-deficient animals ($p < 0.05$).

加の違いだけである (Table 2).

4種の飼料でラットを飼育すると、Fig. 1に示したような平均体重の増加が観察された。Feliceら⁷⁾は、ビタミン B₆ 欠乏飼料の pair fed で対照飼料を給与した成績から、飼料摂取量の減少が、体重増加の抑制の原因であるとしている。飼料摂取量は、Fig. 2に示したように、対照群を除いて減少し、ビタミン B₆ 欠乏と Mg 欠乏は飼料摂取量に影響を与えることが示され、体重増加の抑制は、飼料摂取量の低下によるものと思われる。

脾臓重量は、B₆(-)群では対照群の約0.8倍、Mg(-)群は約1.6倍、Mg(-)B₆(-)群は約1.3倍と、対照群とは有意の差がみられた (Table 3)。しかし、対照群以外の3群はいずれも、飼料摂取量の減少 (Fig. 2) にともない体重増加は有意に抑制 (Fig. 1) された。したがって、脾臓重量をラット体重 100g 当たりの重量に換算してみる (Table 3) と、B₆(-)群と対照群間には有意な差はみられず、脾臓実重量の両群間の差は、体重増加の差によるものと思われる。Mg(-)群と Mg(-)B₆(-)群の脾臓重量の増加は、Mg 欠乏によるものと思われる。

Mg 欠乏症ラットの HDC 活性は、前報²⁰⁾と同様の活性上昇が脾臓、肝臓、皮膚でみられたが、Mg(-)B₆(-)群では、その上昇は抑制され、それともなってヒスタミン含量は皮膚を省いて有意に抑制された。Mg(-)群と Mg(-)B₆(-)群の脾臓と肝臓の HDC 活性の上昇とヒスタミン含量とは相関しているものと思われる (Table 3, 4)。

ビタミン B₆ 欠乏下では組織中の PLP 含量は減少を認めすが、その割合は組織間に差があること、とくに、血漿においては、ビタミン B₆ の栄養状態を反映して変動し、ビタミン B₆ の欠乏下では急激な PLP の低下を示すことが報告されている^{14, 17)}。組織間のこの PLP 含量が、今回の実験におけるヒスタミン量の減少および HDC 活性の抑制に大きく関与していることが想像される。Mg(-)群と Mg(-)B₆(-)群間の組織ヒスタミン量の差は、ビタミン B₆ 欠乏下では HDC の補酵素 PLP は減少し、その結果、HDC 活性は低下してヒスタミンが生成されなかったことも考えられる。しかし、組織 HDC 活性を測定するに際し、多量の PLP を添加するため、Mg(-)B₆(-)群の組織内に HDC のアポ酵素が十分にあれば、Mg(-)群の HDC 活性値と変わらない活性上昇があるものと考えられる。本研究の結果 (Table 3, 4) では、Mg(-)B₆(-)群は、Mg(-)群の HDC 活性に比べて、脾

臓は約4%、肝臓は約1%、皮膚は約35%という低い値を示した。このことは、ビタミン B₆ 欠乏下では、HDC のアポ酵素には何らかの変化が生じていることを予想させる。すなわち、ビタミン B₆ 欠乏下において、HDC のアポ酵素の合成が阻害されているか、もしくは合成されたアポ酵素が何らかの影響を受けて変化し、PLP の存在下においても賦活化しなくなったものと考えられる。Connerら⁶⁾は、4'-deoxypyridoxine を投与して PLP 含量が減少したとき、HDC と同じく PLP を補酵素とする ornithine decarboxylase 活性が抑制されが、このとき、DNA 合成には影響がなかったことを報告している。酵素の賦活化に際して PLP を必要とするのは一般的に PLP 依存酵素であり²²⁾、多くの PLP 依存酵素は PLP 存在下において安定であることが報告されている^{10, 15)}。これらの安定化の機構については明らかにされていないが、PLP 存在下において、PLP の結合により、タンパク構造の配座的变化が誘導されるのかもしれない。これらのことからビタミン B₆ 欠乏下における HDC 活性の低下は、HDC のアポ酵素の合成の阻害というよりもアポ酵素自体が何らかの影響を受けて変化し、PLP の添加によっても賦活化しなくなったものと考えたい。今回、組織中の PLP 含量については検討していないが、以上のように考えると、Table 3, 4 に示した HDC 活性とヒスタミン量について理解することができ。肝臓では、ビタミン B₆ 欠乏下において PLP 含量は大きく低下することが報告されている^{17, 25)}。このため、HDC のアポ酵素に変化が生じ、また補酵素としての PLP も減少したため、HDC 活性が有意に低下してヒスタミン含量の有意な抑制が生じたものと思われる。脾臓および皮膚のビタミン B₆ 欠乏時の PLP 含量を測定した報告はみられない。脾臓は、PLP をとくに血液中に依存していると考えられ、ビタミン B₆ 欠乏下において急速な血漿中 PLP が低下^{14, 17)} することが認められているので、肝臓と同様の経過を示し、HDC 活性の低下とヒスタミン量の増加の抑制を示したものと思われる。皮膚もビタミン B₆ 欠乏下において PLP 含量が低下し、そのため HDC 活性も低下するが、その低下が脾臓、肝臓の場合ほど著明ではないため、Mg(-)群のヒスタミン含量との間に有意な差がみられなかったものと思われる。B₆(-)群のヒスタミン含量の減少がみられなかったことは、Mg が正常な場合には、各組織の HDC 活性が、ごく弱いものであることが影響しているかもしれないが、この点はなお今後に残された問題である。

尿中ヒスタミン量は、Mg (-) 群では、前報¹⁸⁾と同様に欠乏4日目より有意な増加を示したが、Mg (-) B₆ (-) 群では、2日目以降減少し、0日目の尿中ヒスタミン量と比較しても少なかった (Fig. 4)。このことは、血液中のヒスタミン量の増加が小さいうえに、腎臓における diamine oxydase と histamine methyltransferase によるヒスタミン代謝も関与するものと考えられるが、今後追求する予定である。

Mg (-) B₆ (-) 群の充血症状は、Mg (-) 群に比較して、その発現状態はいくらか弱いながら観察された (Fig. 3)。この症状は、血液中のヒスタミン量の増加による反応であることを報告¹⁹⁾した。Mg (-) 群では、Mg 欠乏によって皮膚肥満細胞が脱顆粒を生じ^{2,3,4)}、ヒスタミンが遊離される。肥満細胞ではヒスタミンの遊離にともない細胞内ヒスタミン量が減少し、この減少により細胞内で不活化されていた HDC が賦活化され、新たなヒスタミンの生成が行われる。しかし、この新生されたヒスタミンは細胞内に貯蔵されることなく、直ちに細胞外へ遊離され、血液中のヒスタミン量は増加して、充血症状を発現し、かつ尿中への排泄量も増加するものと考えられる。皮膚では、Mg 欠乏にともなうヒスタミンの生成と遊離のバランスがつり合い、皮膚ヒスタミン量には変化はみられないものと考えられる。一方、Mg (-) B₆ (-) 群では、Mg 欠乏によって皮膚肥満細胞の一部に脱顆粒を生じてヒスタミンは遊離されるが、その後の HDC の賦活化は抑制を受け、血液中のヒスタミン量増加は抑制を受ける。しかしながら、耳介をはじめ皮膚は多数の肥満細胞を含み、これらの肥満細胞は、Mg 欠乏による脱顆粒に時間的な差異があり、同時のヒスタミン遊離は示さずに、持続的な少量のヒスタミン遊離を生じて、充血症状は弱いながら観察されたものと考えられる。このように考えると、Mg (-) B₆ (-) 群では、尿中ヒスタミン量は減少するにもかかわらず、充血症状が発現観察されたことを理解できる。

要 約

Mg 欠乏症ラットのヒスタミン動態におよぼすビタミン B₆ 欠乏の影響を検討し、以下の成績が得られた。

1. 体重増加は、Mg (-) B₆ (-) 群では Mg (-) 群より有意に抑制された。また、B₆ (-) 群も対照群より抑制された。この抑制は飼料摂取量の抑制によるものとみなされた。

2. 尿中ヒスタミン量は、Mg (-) 群では4日目以降増加がみられたが、Mg (-) B₆ (-) 群では、この

増加はみられなかった。

3. 耳介の充血は、Mg (-) 群では3日目より出現し、6日目に最高となった。Mg (-) B₆ (-) 群でも同様の経過を示したが、Mg (-) 群より弱かった。

4. 組織ヒスタミン量は、皮膚では4群間に有意な差はなかった。Mg (-) B₆ (-) 群の脾臓と肝臓では、Mg (-) 群の増加に比べて、有意に抑制された。

5. HDC 活性は、Mg (-) B₆ (-) 群では、脾臓、肝臓および皮膚において、Mg (-) 群の活性上昇に比べて有意に抑制された。

以上、Mg (-) 群でみられる組織ヒスタミン量の増加ならびに HDC 活性の著明な上昇は、ビタミン B₆ 欠乏下では抑制された。

文 献

- 1) Bain, J. A. and Williams, H. L.: Concentrations of B₆-vitaminers in tissues and tissue fluids. in Roberts, E., Baxter, C. F., Harrevel, A. B., Wiersma, C. A. G., Adey, W. R. and Killam, K. F. (eds.), *Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid*. p. 275-293, Pergamon Press, New York (1960)
- 2) Bélanger, L. F., Van Erkel, G. A. and Jakerow, A.: Behavior of the dermal mast cells in magnesium-deficient rats. *Science*, **126**, 29-30 (1957)
- 3) Bois, P.: Effect of magnesium deficiency on mast cells and urinary histamine in rats. *Br. J. Exptl. Pathol.*, **44**, 151-155 (1963)
- 4) Bois, P., Gascon, A. and Beaulnes, A.: Histamine liberating effect of magnesium deficiency in the rat. *Nature*, **197**, 501-502 (1963)
- 5) Bosron, W. F., Veitch, R. L., Lumeng, L. and Li, T. K.: Subcellular localization and identification of pyridoxal 5-phosphate-binding proteins in rat liver. *J. Biol. Chem.*, **253**, 1488-1492 (1978)
- 6) Connor, M. J. and Lowe, N. J.: Epidermal pyridoxal 5-phosphate depletion, inhibition of DNA synthesis, and inhibition of the expression of ornithine decarboxylase activity by the vitamin-B₆ antagonist 4-deoxypridoxine. *J. Invest. Dermatol.*, **81**, 136-139 (1983)
- 7) Felice, J. H. and Kirksey, A.: Effect of vitamin-B₆ deficiency during lactation on the vitamin-B₆ content of milk, liver and muscle of rats. *J. Nutr.*, **111**, 610-617 (1981)
- 8) Fukui, N., Fujita, A., Ohtsuka, H. and Miura, Y.: Induction of tyrosine aminotransaminase and ornithine decarboxylase in isolated perfused regenerating rat liver. *J. Biochem.*, **76**, 867-873 (1974)
- 9) Harper, A. E.: Aminoacid balance and imbalance. *J. Nutr.*, **68**, 405-418 (1959)
- 10) Hunter, J. E. and Harper, A. E.: Stability of some pyridoxal phosphate-dependent enzymes in vitamin-B₆ deficient rats. *J. Nutr.*, **106**, 653-664 (1976)
- 11) Kobayashi, Y.: Determination of histidine decarboxy-

- lase activity by liquid scintillation counting of ¹⁴CO₂. *Anal. Biochem.*, **5**, 284-290 (1963)
- 12) Kraeuter, S. L. and Schwartz, R.: Blood and mast cell histamine levels in magnesium-deficient rats. *J. Nutr.*, **110**, 851-857 (1980)
- 13) Krebs, E. G. and Fischer, E. H.: Phosphorylase and related enzymes of glycogen metabolism. *Vitam. Horm.*, **22**, 399-410 (1964)
- 14) Li, T. K. and Lumeng, L.: Plasma PLP as an indicator of nutrition status: relationship to tissue vitamin-B₆ content and hepatic metabolism. in Leklem, J. E. and Reynolds, R. D. (eds.), *Methods in vitamin-B₆ nutrition*. p. 289-296, Plenum Press, New York (1981)
- 15) Litwack, G. and Rosenfield, S.: Coenzyme dissociation, a possible determinant of short half life of inducible enzymes in mammalian liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **52**, 181-188 (1973)
- 16) Lowry, O. H., Rosenbrough, N. J. Farr, A. L. and Randall, R. J.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**, 265-275 (1951)
- 17) Lumeng, L., Ryan, M. P. and Li, T. K.: Validation of the diagnostic value of plasma pyridoxal 5-phosphate measurements in the vitamin-B₆ nutrition of the rat. *J. Nutr.*, **108**, 545-553 (1978)
- 18) 西尾 晃・石黒 茂・生垣一郎・宮尾 陟：ラットの実験的 Mg 欠乏症に関する毒性薬理学的研究 I. 低 Mg 血症時の組織ヒスタミン量 *日獣誌* **44**, 653-659 (1982)
- 19) 西尾 晃・吉満文隆・石黒 茂・宮尾 陟：ラットの実験的 Mg 欠乏症に関する毒性薬理学的研究 II. Mg 欠乏ラットの充血症状に対する抗ヒスタミン薬の影響, *鹿大農学術報告* **33**, 141-145 (1983)
- 20) Nishio, A., Ishiguro, S. and Miyao, N.: Toxicological and pharmacological studies on magnesium deficiency in rats: Histamine-metabolizing enzymes in some tissues of magnesium-deficient rats. *Jpn. J. Vet. Sci.*, **45**, 699-705 (1983)
- 21) Shore, P. A. Burkhalter, A. and Cohn, V. H.: A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **127**, 182-186 (1959)
- 22) Tryfiates, G. P.: Cofactor regulation of gene product expression. Vitamin-B₆ effects of enzyme induction and expression of proteins in normal and hepatoma-bearing animals. in Tryfiates, G. P. (ed.), *Vitamin-B₆ metabolism and role in growth*. p. 309-333, Food and Nutrition Press, Westport, Connecticut (1980)
- 23) Van den Berg, H., Bogaards, J. J. P., Sinkeldam, E. J. and Sghreurs, W. H. P.: Effect of different levels of vitamin-B₆ in the diet of the rats on the content of pyridoxamine-5-phosphate and pyridoxal-5-phosphate in the liver. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, **52**, 407-416 (1982)

Summary

In the magnesium deficient rats, some effect of vitamin B₆ deficiency on to the dynamic aspects of histamine metabolism was studied, with the following results obtained:

1. Compared with the case of the magnesium-deficient group, a significant suppression of body-weight-gain was noted in the magnesium-vitamin B₆-deficient group. This suppression was assumed to be due to a lowering in foodintake.

2. In the magnesium-deficient rats, an increasing of the urinary histamine level was noted on the 4th day of depletion onwards, but not in the magnesium-vitamin B₆-deficient ones.

3. In the magnesium-deficient group, an appearance of the pinnal hyperemia was noted on the 3rd day of depletion, growing most remarkable on the 6th day. In case of the magnesium-vitamin B₆-deficient group almost the same was noted, but it was somewhat milder than in the former.

4. In the dermal histamine contents no significant difference was observed in the four groups, namely, the control, the vitamin B₆-, the magnesium-, and the magnesium-vitamin B₆-deficient groups. In the magnesium-vitamin B₆-deficient group, was noted more significant depression of the splenic and hepatic histamine contents than that in the magnesium-deficient one.

5. In the magnesium-vitamin B₆-deficient group, were noted more significant activities of the splenic, hepatic and dermal histidine decarboxylase than those in case of the magnesium-deficient one.

Hence the suggestion that vitamin B₆ deficiency depresses the increasing of the histamine contents and the histidine decarboxylase activities of some tissues in the magnesium-deficient rats.