牡蠣中的 D-天門冬胺酸(D-Asp)之生理機能探討

簡世勇、蔡慧君、吳純衡
水產試驗所水產加工組

前言

在古希臘神話裡，牡蠣是代表愛的食物。義大利情聖卡薩諾瓦在其回憶錄中就曾敘及他每天早餐都要吞食 50 顆生牡蠣來強化體力。而現今科學研究亦證實，吃牡蠣確實具催情功效。再者，牡蠣也是一種高營養價值的水產品，在歐美有「海洋牛奶」之譽，在日本則被稱為「海產糙米」。它除了富含可當作能量來源的肝醣之外，還有多種生理活性物質，可促進大腦發育、細胞生長、傷口癒合、延緩老化、提高免疫力、降血脂、保護心肌及抗氧化。因此食品工業發展研究所已將牡蠣抽出物列為保健食品。

據《本草綱目》記載：牡蠣肉多食之，能細潔皮膚，補腎壯陽，並能治虛、解丹毒。在中醫學中入藥，性微寒、味鹹，有潛陽、固澀、化痰軟堅的功能，主治頭暈、自汗、盜汗、遺精、崩漏、帶下等症狀。就營養學的觀點來說，較值得注意的是：牡蠣富含蛋白質與鋅。過去在一般人的刻板印象中，一直認為因為牡蠣含有高量的鋅，常食用可以提高性功能及精子的質量。但是，近年來的研究指出，牡蠣也富含大量的稀有胺基酸：D-天門冬胺酸 (D-aspartic acid; D-Asp)，該成分已被證實在人體中確實具有調節性荷爾蒙的生理機能。

D-Asp 於內分泌系統之生理機能

過去認為自然界中除了細菌的細胞壁中含有 D-form 的胺基酸外，其餘的生物皆只有 L-form 的胺基酸，直到美國及義大利組成的研究小組證實，牡蠣也富含此種極罕見、且能提高人體性荷爾蒙含量的「D-Asp」及「N-甲基-D-天門冬胺酸 (N-methyl-D-aspartic acid; NMDA)」等胺基酸。科學家更進一步指出，一年四季當中，又以春天未產卵前的牡蠣含量最豐。推測可能是因為 5－8 月為牡蠣的繁殖季節，因此春天即開始蓄積大量 D-Asp，以迎接繁殖季節的到來。而台灣牡蠣終年生殖腺飽滿，隨時都可採苗，是否一年四季都富含 D-Asp 及 NMDA，可進一步加以檢測。

據 D'Aniello et al. (2007) 的研究 (如表)，老鼠與人類的胚胎神經系統中，均含有大量的 D-Asp，但成年後的老鼠反而在內分泌系統的含量較高。由此可知，D-Asp 在成年的個體上，可能擁有調控內分泌系統的活性。

過去十年，D-Asp 與內分泌系統間的相關研究發展迅速。1996 年時，D'Aniello 等人發現，利用腹腔注射 D-Asp 於雄性大鼠，會使其腺垂體 (Adenohypophysis) 中的 D-Asp 含量增加，同時促使黃體形成激素 (Luteinizing hormone; LH)、睪固酮 (Testosterone)、黃體激素 (Progesterone) 在血液中的濃度增加。D'Aniello 等人在 2000 年又發現，D-Asp 會誘導泌乳激素 (Prolactin; PRL)、生長激素 (Growth hormone; GH) 與 LH 等荷爾蒙的釋放。綜上可知，D-Asp 確可刺激 LH 的生成與分泌，作用在睪丸後，可促使睪固酮與黃體激素分泌增加。利用免疫組織化學法，將成年雄性大鼠睪丸組織處理後，發現其睪丸間質細胞 (Leydig cells) 中含有 D-Asp，而此細胞是產生睪固酮的場所；另以 HPLC 偵測睪丸組織中的 D-Asp，結果發現睪丸靜脈中的血漿、副睪中的精蟲、細精管等組織，皆擁有高濃度的 D-Asp。

事實上，注射 D-Asp 於大鼠後，除了會使 LH、睪固酮、黃體激素、GH 及 PRL 在血液中的濃度增加外，在一些體外試驗，也觀察到 D-Asp 與下視丘細胞共同培養時，能促使下視丘細胞釋放促性腺激素釋放激素 (Gonadotropin-releasing hormone; GnRH)，進一步使腦垂體釋放黃體激素與濾泡刺激素 (Follicle-stimulating hormone; FSH)。有趣的是，在大鼠的腦中同時可偵測到可以提升下視丘分泌 GnRH，增加 PRL 與 LH 濃度的 NMDA。

研究人員進一步發現 NMDA 是 D-Asp 經由 D-aspartic acid methyltransferase 所催化合成的。進行體外試驗時，只要 1 mM 的 D-Asp，就能使腺垂體所分泌的 LH 與 GH 顯著增加。進一步將腺垂體與下視丘細胞共同培養，同樣以 1 mM 的 D-Asp 處理，發現 LH 與 GH 的分泌量更為顯著。這是因為腺垂體會將 D-Asp 轉化成 NMDA，促進這些荷爾蒙的產生。這有可能是因為 NMDA 刺激 NMDA 型的麩胺酸受體 (NMDA-type-L-glutamate receptors) 活化造成的。

D-Asp 在大鼠與人類的神經與內分泌組織之含量

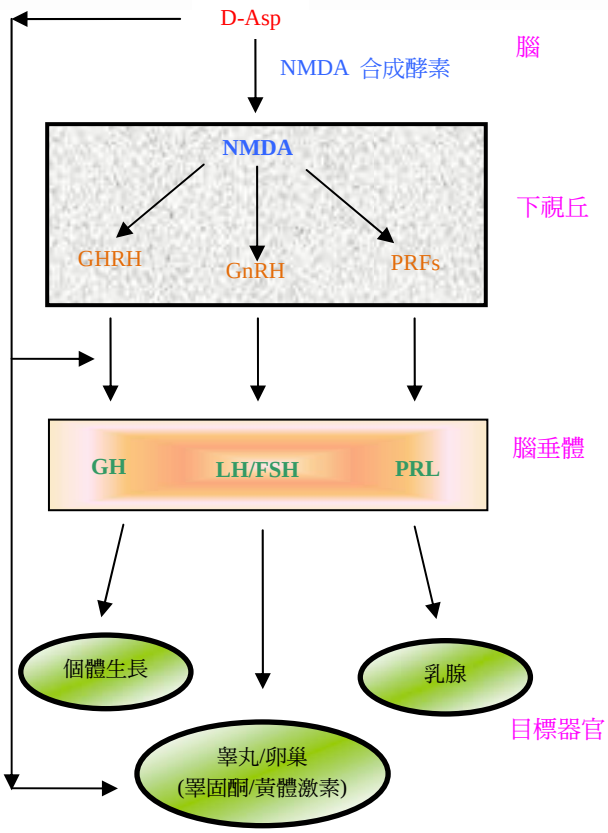
種	組　　織	nmol/g 組織
大鼠	腦(胚胎)	250-350
	腦(成年)	15-30
	視網膜(出生 6 天)	300-400
	視網膜(成年)	30-60
	腦垂體(出生 2 天)	10-20
	腦垂體(成年)	120-140
	松果腺	650-3000
	睪丸(胚胎)	50-70
	睪丸(成年)	220-250
	肝臟	5-15
人類	腦(胚胎)	340-380
	腦(成年)	20-40

D-Asp調控內分泌系統之可能機制

D-Asp 調控荷爾蒙的相關機制，經由更進一步的研究後，發現在睪丸中的 D-Asp 會增加人類絨毛膜性腺激素 (human chorionic gonadotropin; hCG) 的活性，因此也能誘導睪丸間質細胞製造睪固酮。這可能是因為 D-Asp 被吸收進入睪丸間質細胞，促使細胞製造固醇類荷爾蒙。目前的研究中，發現只有 D-Asp 才具有促進荷爾蒙釋放的生理活性，其他的胺基酸如 L-Asp、D-麩胺酸及 L-麩胺酸在睪丸中就無此效用了。而有關

D-Asp 能夠刺激睪固酮合成的分子機制研究中，得知 D-Asp 是經由調控類固醇激素合成急性調控蛋白 (stimulating steroidogenic acute regulatory protein; StAR) 基因的表現，來調控睪固酮的合成。

另外，研究證實無論是 D-Asp 單獨或與 NMDA 合併給予，都具有促進荷爾蒙分泌與合成的機制；更確切地說，D-Asp 與 NMDA 都會存在於神經節與生殖腺中，而生殖腺中的 NMDA 可以使 GnRH 分泌，經由體內一連串的轉變，刺激生殖腺釋放睪固酮與黃體激素。由過去的研究得知 (如圖)，D-Asp 經由 NMDA 合成酵素催化之後，可轉變成 NMDA，刺激下視丘釋放生長激素釋放激素 (human growth hormone releasing hormone; GHRH)、GnRH、泌乳激素釋放因子 (prolactin-releasing factors; PRFs)；這些激素在腦垂體又會刺激 GH、LH、FSH、PRL 分泌。當這些激素分泌出來後，經由血液運送至目標器官，就會產生不同的反應，例如 GH 能促進個體的發育；LH、FSH 在卵巢能促進黃體激素的分泌，而在睪丸能夠使睪固酮分泌增加；而 PRL 能促進乳腺發育。D-Asp 單獨作用，也能達到相同的功效。此外，D-Asp 也可直接刺激卵巢與睪丸分泌黃體激素與睪固酮。



D-Asp 與 NMDA 調控荷爾蒙之機制

D-天門冬胺酸：D-aspartic acid; D-Asp
N-甲基-D-天門冬胺酸：N-methyl-$_D$-aspartic acid; NMDA
生長激素釋放激素：Human growth hormone releasing hormone; GHRH
性腺激素釋放激素：Gonadotropin-releasing hormone; GnRH
泌乳激素釋放因子：Prolactin-releasing factors; PRFs
生長激素：Growth hormone; GH
黃體形成激素：Luteinizing hormone; LH
濾泡刺激素：Follicle stimulating hormone; FSH
泌乳激素：Prolactin; PRL

結語

許多研究已證實 D-Asp 具有調節內分泌系統的功能，且能促使 (1) 下視丘釋放 GnRH；(2) 腦垂體釋放 GH、LH、PRL；(3) 生殖腺分泌睪固酮與黃體激素。而 D-Asp 也能當作 NMDA 在體內合成的先驅物質，同樣具有促使下視丘與腦垂體釋放及調節性荷爾蒙的功效。牡蠣的萃取物在多項研究中，皆被證實具有許多生理活性物質，希望未來能利用更多科學方法使牡蠣的利用達到最佳化，以科學驗證傳統食療法的功效，進而提升牡蠣的附加價值，增進人類健康。