

L-asparaginaseによるラット血液および 脳中の遊離アミノ酸と NH₃ の変化

岡大医学部脳代謝研究施設病態生化学部門脳代謝神経科

庄 盛 敏 廉・金 行 孝 雄・土 井 亨

三 谷 和 史・高 坂 睦 年

(昭和 52年 9月 30日 受稿)

いとぐち

脳内の遊離アミノ酸の中には、神経作用物質あるいは神経伝達物質そのものとして、またはそれらの前駆物質として、精神現象を含めた脳の機能と深い関わりをもつものがあり、さらにある種のアミノ酸の代謝異常は知能発育遅滞をもたらす。

アミノ酸の一つアスパラギン(L-Asn²)の分解酵素 L-asparaginase は急性白血病などの悪性腫瘍性疾患の治療に用いられることがある。腫瘍細胞の中には、本来多くの生体組織細胞の有している Asn² の合成能を欠くものがあり、このような場合に L-asparaginase を全身的に投与すると、腫瘍細胞中の、Asn² が涸渇して、腫瘍細胞の増殖が阻まれ、治療的に作用するとされている。この L-asparaginase 治療により指南力障害、うつ状態の如き精神症状や意識障害を主とする脳症状が、副作用のひとつ^{1,2)}としてあらわれることがあるのは興味深い。これらの精神神経症状は、治療開始後才 1 日目にあらわれる急性反応と、治療中止後 1 週間以上経てから出現する遅延反応とに分けられている。

上に述べた脳症状発現の機序解明の手掛りを得るために、ラットに L-asparaginase を投与して、血液および脳の遊離アミノ酸を測定した。これらの結果は、一部すでに preliminary の形で報告した^{3,4,5,10)}この度、L-asparaginase 投与による血液および脳内アンモニア(NH₃)量を調べたので、上のアミノ酸の成績とまとめて報告する。

実験方法

Wistar 系雄ラット(体重 160—230 g)を使用した。L-asparaginase と生理食塩水(生食水)を急性または慢性に投与した。急性 L-asparaginase 群には、生食水 0.2 ml に溶かした L-asparaginase (500 I. U./Kg. B. W.) を腹腔内に 1 回投与し、急性生食水群には生食水のみを 0.2 ml を腹腔内に 1 回投与した。これらの両急性群のラットは、いずれも投与 24 時間後に断頭により屠殺し、切り離した頭部は直ちに液体窒素で凍結固定を行ない、また血液は頸部断端より採集した。

慢性 L-asparaginase 群には、生食水 0.2 ml に溶かした L-asparaginase (500 I. U./Kg B. W.) を腹腔内に 1 日 1 回 7 日間連続で投与し、慢性生食水群には生食水 0.2 ml を 7 日間連続して投与した。ラットには水と固形飼料を自由に与えた。慢性実験群のラットはすべて、実験開始直前、実験中、断頭直前の 3 時点において、体重の測定を行なった。慢性群のいずれのラットも最終投与後 24 時間に断頭を行ない、頭部は直ちに凍結し、血液は頸部断端より採集した。

遊離アミノ酸と NH₃ の測定は、別々の試料を用いて行なった。先ずアミノ酸であるが、凍結した頭蓋を開き大脳皮質を露出し、皮質表面より 1—1.5 mm の深さで脳実質を spatula で削りとった。採取した大脳皮質試料を秤量した後に、既報⁵⁾のように遊離アミノ酸を Spackman ら¹¹⁾の方法にしたがって、系統的に自動分析装置にかけて測定した。また採集した

血液は遠心分離によって、血清を分離し、この血清にピクリン酸を加えて除蛋白し、その後は脳の場合と同様に自動分析装置によって遊離アミノ酸を測定した。

次に NH_3 の測定であるが、大脳皮質の場合は、凍結固定されている大脳皮質を削り取り、秤量後直ちに氷冷した12%三塩化醋酸を加え、氷浴中で homogenize し、冷却遠心分離を行ない上清を得た。この上清を用い、Conway 法³⁾によって NH_3 を測定した。血中の NH_3 測定には、奥田ら⁴⁾の変法に基く NH_3 測定用キット (和光純薬) を用いた。

実験結果

1) Table 1 に急性 L-asparaginase 投与および生食水投与実験におけるラット血清と大脳皮質の遊離アミノ酸分析の値をまとめて示した。なお、両群のラットにおいて、L-asparaginase または生食水の投与と断頭までの期間に異常行動は認められなかった。

血清の遊離アミノ酸：生食水群の値は、Carver¹⁾の報告に示されているラット血漿の遊離アミノ酸値にほぼ等しかった。この生食水群の値に比較すると、L-asparaginase 群ではアスパラギン酸 (Asp) が有意に増加しており、一方 Asn^2 が検出できなかった。これらの変化の他にバリン (Val) とメチオニン (Met) が有意に減少していたが、その他のアミノ酸値には有意差は認められなかった。

大脳皮質の遊離アミノ酸：生食水群の値は、私たちが以前報告した無処置ラットの大脳皮質頭頂領域の遊離アミノ酸組成⁵⁾ とほぼ等しかった。たゞ今回の成績では、Asp, Glu (グルタミン酸), Gln^2 (グルタミン) がわずかに高い値を示していた。今回の実験において、生食水群に較べると、L-asparaginase 群では、Asp はわずかに増加していたが、統計的には有意の差とはならなかった。この点は血清の場合とは異なっていた。ところが、Ser (セリン), Gln^2 , Gly (グリシン), GABA が有意に増加していた。

2) Table 2 に慢性 L-asparaginase 投与および生食水投与実験におけるラット血清と大脳皮質の遊離アミノ酸値を示した。両群のラットはともに、投与開始前、中間、断頭直前の3時点で体重測定を行なったが、両群における体重増加の割合には有意差を認めなかった。また両群のラットは、実験 (投与) 開始から断頭までの期間に特に異常行動の発現は認められなかった。

血清の遊離アミノ酸：慢性生食水群のアミノ酸値は、急性生食水群の値にほぼ等しいものであったが、慢性群の方において、Pro (プロリン), Val, Met, Orn (オルニチン), Arg (アルギニン) がわずかに低い値を示した。さらに慢性生食水群に比較すると、慢性 L-asparaginase 投与群においては、Asp の有意の増加と Asn^2 の消失があったことは、急性 L-asparaginase 群の場合と同様であるが、さらにこれらの変化に加えて Glu の有意の増加があり、また急性 L-asparaginase 群の場合に有意な減少を示した Val と Met には変化がなく、ところが Thr (スレオニン), Ser, Gly が有意の増加を示した。

大脳皮質の遊離アミノ酸：慢性生食水群の値は、急性生食水群の値に比較して、かなりの変化が認められた。即ち Tau (タウリン) と Glu が有意に低下し、Ser, Gly, Ala (アラニン), Val, Ileu (イソロイシン), Leu (ロイシン), GABA, Lys (リジン), I-M-His (I-メチルヒスチジン) が有意に増加していた。この対照群 (慢性生食水投与群) に比較すると、慢性 L-asparaginase 群においては Asp がやはり軽度増加していたが、有意差とはならず、Thr のみが有意の上昇を示した。

3) Table 3 に急性および慢性に生食水と L-asparaginase を投与した後に調べた血液中および大脳皮質中の NH_3 値をまとめて示した。また NH_3 の場合、全く何も処置をしないで断頭したラットの実験を同時に行なった。

血中 NH_3 値は、生食水を急性または慢性に投与しても、無処置で調べた値とほぼ等しかった。L-asparaginase を投与すると、急性群では NH_3 が有意に上昇したが、慢性群の場合には NH_3 の上昇は、生食水群および無処置群の値に比較して有意差とはならなかった。

大脳皮質中の NH_3 値は、無処置群、急性の生食水群と慢性生食水群の三群の間に有意差は認められず、それぞれの生食水群と比較して、急性および慢性の L-asparaginase 投与群の値は有意の差を示さなかった。

4) Table 4 に L-asparaginase が直接関与していると思われる Asp, Asn^2 , Glu, Gln^2 , NH_3 の値について、実験成績をまとめた。L-asparaginase の腹腔内投与により、急性、慢性いずれの場合でもこれらの物質の血中組成は有意差に達する程度の影響を受けたが、大脳皮質においては殆ど影響を受けなかった。

Table 1 Free amino acid levels in rat serum and cerebral cortex after a single administration of L-asparaginase and normal saline

	Serum ($\mu\text{mol/ml}$)		Cerebral Cortex ($\mu\text{mol/g tissue}$)	
	Saline (N = 6)	L-Asparaginase (N = 6)	Saline (N = 6)	L-Asparaginase (N = 6)
Tau	0.41 \pm 0.06	0.38 \pm 0.09	6.41 \pm 0.58	6.31 \pm 0.86
Asp	0.04 \pm 0.01	0.06* \pm 0.01	2.50 \pm 0.31	2.73 \pm 0.38
Thr	0.31 \pm 0.04	0.25 \pm 0.05	0.50 \pm 0.05	0.51 \pm 0.09
Ser	0.20 \pm 0.02	0.21 \pm 0.02	0.75 \pm 0.03	0.85* \pm 0.10
Asn ²	0.06 \pm 0.01	—	—	—
Glu	0.13 \pm 0.02	0.12 \pm 0.02	10.06 \pm 0.75	10.16 \pm 1.42
Gln ²	0.62 \pm 0.13	0.63 \pm 0.10	5.34 \pm 0.48	6.36* \pm 0.93
Pro	0.18 \pm 0.06	0.11 \pm 0.03	—	—
Gly	0.24 \pm 0.03	0.25 \pm 0.05	0.72 \pm 0.07	1.08* \pm 0.34
Ala	0.43 \pm 0.04	0.37 \pm 0.05	0.55 \pm 0.05	0.69 \pm 0.17
Val	0.25 \pm 0.05	0.18* \pm 0.04	0.07 \pm 0.03	0.07 \pm 0.02
Cysta	—	—	0.08 \pm 0.01	0.07 \pm 0.01
Met	0.06 \pm 0.01	0.04* \pm 0.01	—	—
Ileu	0.11 \pm 0.01	0.09 \pm 0.02	0.03 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01
Leu	0.18 \pm 0.02	0.16 \pm 0.03	0.07 \pm 0.02	0.06 \pm 0.02
Tyr	0.07 \pm 0.01	0.07 \pm 0.02	0.06 \pm 0.05	0.06 \pm 0.01
Phe	0.05 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01	—	—
GABA	—	—	1.59 \pm 0.12	2.16* \pm 0.45
Orn	0.07 \pm 0.01	0.06 \pm 0.01	—	—
Lys	0.28 \pm 0.04	0.25 \pm 0.04	0.10 \pm 0.02	0.11 \pm 0.03
l-M-His	0.05 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01	0.15 \pm 0.03	0.21 \pm 0.06
His	0.04 \pm 0.02	0.06 \pm 0.01	—	—
Arg	0.15 \pm 0.03	0.14 \pm 0.03	—	—

Each value is Mean \pm S.D. *P < 0.05 (Student's t-test), compared with saline group.

考 察

1) L-asparaginase 投与によって、ラット大脳皮質における Asp, Glu, NH₃ などの反応生成物の有意の増加を生じさせることができなかった。この動物実験の結果から直ちにヒトの場合を推論することはできないが、L-asparaginase 治療中におけるヒトの脳症状発現には脳中に過剰に生成された Asp, Glu, NH₃ が関与しているとする説明¹⁾は、なお検討を要するようと思われる。

2) しかし L-asparaginase はヒトでは通常数時間かけて静脈内に点滴投与されるが、私たちはラットにこの酵素剤を one shot で腹腔内に投与した。この投与方法の差に問題があるのかもしれない。

3) また私たちは、L-asparaginase 投与24時間後に断頭を行なったが、これは、ヒトの脳症状発現が投与後半日以上たってみられるので、できるだけ近い条件としてこの経過時間を選んだ。preliminary にラットに L-asparaginase を投与して、30分、60分、120分後に大脳皮質アミノ酸を Asp を中心に調べた

ところでは、Asp の30分値はわずかに高かったが、60分値、120分値になるとほぼ24時間値に等しかった。また7日間の連続投与は必ずしも L-asparaginase による遅延反応のおきる状況とは同じではないが、才1回の酵素投与後7日目にアミノ酸値などを測定することになるし、生化学的変化が明白な形であられるのではないかと期待したのである。

4) 私たちは高位統合中枢として大脳皮質に注目して、アミノ酸値を調べたのであるが、間脳など大脳皮質以外の部位を検索すると、今回の成績とは異なる所見が得られるかもしれない。

5) 白血病患者の剖検脳²⁾においては組織病理学的異常がないとされてはいるが、あるいは血管脳関門や血管透過性には異常があり、血液成分の変化の影響を受け易い状態に脳の神経細胞があるのかもしれない。

6) L-asparaginase による Asp や NH₃ の変化に特に注目したが、間接的にまたは非特異的に変化していたアミノ酸もあるので、これらについての検討も十分行なう必要がある。またカテコラミンなどの

Table 2 Free amino acid levels in rat serum and cerebral cortex after repeated administrations of L-asparaginase and normal saline

	Serum ($\mu\text{mol/ml}$)		Cerebral Cortex ($\mu\text{mol/g tissue}$)	
	Saline (N = 5)	L-Asparaginase (N = 6)	Saline (N = 6)	L-Asparaginase (N = 6)
Tau	0.48 \pm 0.08	0.47 \pm 0.07	5.10 \pm 0.61	5.21 \pm 0.40
Asp	0.04 \pm 0.01	0.06* \pm 0.01	2.45 \pm 0.40	2.71 \pm 0.38
Thr	0.21 \pm 0.03	0.32* \pm 0.08	0.53 \pm 0.05	0.77* \pm 0.18
Ser	0.20 \pm 0.03	0.30* \pm 0.04	1.02 \pm 0.10	1.16 \pm 0.14
Asn ²	0.05 \pm 0.01	—	—	—
Glu	0.13 \pm 0.03	0.18* \pm 0.02	7.21 \pm 0.55	7.44 \pm 0.48
Gln ²	0.73 \pm 0.06	0.82 \pm 0.07	5.80 \pm 0.74	6.45 \pm 0.44
Pro	0.09 \pm 0.01	0.10 \pm 0.01	—	—
Gly	0.32 \pm 0.05	0.48* \pm 0.07	1.38 \pm 0.16	1.55 \pm 0.11
Ala	0.36 \pm 0.03	0.42 \pm 0.06	1.98 \pm 0.23	2.06 \pm 0.17
Val	0.16 \pm 0.02	0.15 \pm 0.02	0.12 \pm 0.03	0.14 \pm 0.01
Cysta	—	—	—	—
Met	0.03 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01	—	—
Ileu	0.09 \pm 0.01	0.08 \pm 0.01	0.07 \pm 0.01	0.08 \pm 0.01
Leu	0.13 \pm 0.01	0.12 \pm 0.01	0.17 \pm 0.03	0.18 \pm 0.03
Tyr	0.05 \pm 0.01	0.04 \pm 0.01	0.07 \pm 0.01	0.07 \pm 0.01
Phe	0.05 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01	0.09 \pm 0.01	0.09 \pm 0.01
GABA	—	—	4.55 \pm 0.30	4.72 \pm 0.28
Orn	0.03 \pm 0.01	0.04 \pm 0.01	—	—
Lys	0.23 \pm 0.04	0.21 \pm 0.02	0.17 \pm 0.03	0.17 \pm 0.03
̄-M-His	0.04 \pm 0.01	0.04 \pm 0.01	0.36 \pm 0.02	0.41 \pm 0.06
His	0.05 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01	—	—
Arg	0.09 \pm 0.01	0.10 \pm 0.02	0.18 \pm 0.08	0.14 \pm 0.06

Each value is Mean \pm S.D. *P<0.05 (Student's t-test), compared with saline group.

Table 3 NH₃ content in rat blood and cerebral cortex after administration of saline and L-asparaginase

	Untreated	Single		Repeated	
		Saline	L-Asparaginase	Saline	L-Asparaginase
Blood ($\mu\text{g/dl}$)	57.5 \pm 12.0 (N = 6)	57.8 \pm 16.2 (N = 6)	75.8* \pm 10.7 (N = 6)	60.2 \pm 14.8 (N = 6)	73.6 \pm 12.4 (N = 6)
Cerebral cortex ($\mu\text{mol/g tissue}$)	0.821 \pm 0.159 (N = 6)	0.951 \pm 0.177 (N = 6)	0.894 \pm 0.250 (N = 6)	1.036 \pm 0.320 (N = 6)	1.014 \pm 0.270 (N = 6)

*P<0.05 (Student's t-test), compared with untreated and saline groups

モノアミン代謝との関連において、検索をすゝめると、L-asparaginaseによる脳症状発現の機序解明の一端になるかもしれない。

結 語

L-asparaginaseはアミノ酸L-Asn²をAspと、NH₃に加水分解する酵素であり、急性白血病などの腫瘍性疾患の治療に使用される。L-asparaginase治療によって副作用を生じることがあり、その一つに脳症状があげられ、これは脳におけるL-Asn²の

欠乏と過剰なAspとNH₃のために発現すると説明されている。

私たちはL-asparaginaseをWistar系雄ラットに急性および慢性に腹腔内投与して、血液および大脳皮質内における諸種アミノ酸とNH₃量の変化を調べた。

急性実験では、L-asparaginaseを腹腔内投与してから24時間後に断頭して、血液と大脳皮質を採取した。生食水投与ラットを対照とした。血液(血清)では、AspとNH₃の増量、Asn²の消失、さらにVal

Table 4

	Single		Repeated		Untreated	
	Saline	L-Asparaginase	Saline	L-Asparaginase		
Serum	Asp	0.04 ± 0.01	0.06* ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.06* ± 0.01	57.5 ± 12.0
	Asn ²	0.06 ± 0.01	N. D.	0.05 ± 0.01	N. D.	
	Glu	0.13 ± 0.02	0.12 ± 0.02	0.13 ± 0.03	0.18* ± 0.02	
	Gln ²	0.62 ± 0.13	0.63 ± 0.10	0.73 ± 0.06	0.82 ± 0.07	
	NH ₃	57.8 ± 16.2	75.8* ± 10.7	60.2 ± 14.8	73.6 ± 12.4	
Cerebral Cortex	Asp	2.50 ± 0.31	2.73 ± 0.38	2.45 ± 0.40	2.71 ± 0.38	1.90 ± 0.33
	Asn ²	—	—	—	—	—
	Glu	10.06 ± 0.75	10.16 ± 1.42	7.21 ± 0.55	7.44 ± 0.48	7.36 ± 1.02
	Gln ²	5.34 ± 0.48	6.36* ± 0.93	5.80 ± 0.74	6.45 ± 0.44	3.77 ± 0.45
	NH ₃	0.95 ± 0.18	0.89 ± 0.25	1.04 ± 0.32	1.01 ± 0.27	0.82 ± 0.16

* Statistically significant compared with the control (P < 0.05, Student's t-test)

Each value is expressed as μmol/g ± S. D. except for blood NH₃ (μmol/dl).

と Met の減少が認められた。大脳皮質においては、Asp と NH₃ の変化はなく Ser, Glu, Gly, GABA, l-M-His が増加していた。

慢性実験では、L-asparaginase を 7 日間連続して腹腔内投与を行ない、最終投与から 24 時間後に断頭して、血液と大脳皮質を採取した。生食水連続投与ラットを対照とした。慢性群の血液には、急性群同様に Asp の増加と Asn² の消失が認められたが NH₃

の有意の変化はなかった。その他、血液では Thr, Ser, Glu, Gly の増加が認められた。慢性群の大脳皮質には、Thr が増加していた他には、変化がなかった。

L-asparaginase 投与後のラットの血液と脳のアミノ酸と NH₃ の変化は軽微であり、ヒトの L-asparaginase による脳症状発現を説明するに十分なものではなかった。

文 献

- 1) Carver, J. M.: Influence of phenylalanine administration on the free amino acids on brain and liver in the rat. *J. Neurochem.*, **12**, 45-50, 1965.
- 2) Conway, E. J. and Byrne, A.: LXI. An absorption apparatus for the micro-determination of certain volatile substances. I. The micro-determination of ammonia. *Biochem. J.* **27**, 419-429, 1933.
- 3) Holland, J., Fasanello, S. and Ohnuma, T.: Psychiatric symptoms associated with L-asparaginase administration. *J. Psychiat. Res.*, **10**, 105-113, 1974.
- 4) 奥田拓道, 藤井節郎: 血中アンモニア直接比色定量法. *最新医学*, **21**, 622-627, 1966.
- 5) 庄盛敏廉, 松本路子, 金行孝雄, 中野重行: ラット大脳皮質頭頂領域の遊離アミノ酸組成. *医学のあゆみ*, **92**, 428-430, 1975.
- 6) Shohmori, T., Kaneyuki, T., Okita, M., Mori, A. and Kohsaka, M.: Free amino acid levels in rat serum following L-asparaginase administration. *IRCS Med. Sci.*, **3**, 275, 1975.
- 7) Shohmori, T., Kaneyuki, T., Kobayashi, K., Mori, A. and Kohsaka, M.: Free amino acid levels in rat cerebral cortex following L-asparaginase administration. *IRCS Med. Sci.*, **3**, 276, 1975.
- 8) Shohmori, T., Kaneyuki, T., Okita, M., Mori, A. and Kohsaka, M.: Free amino acid levels in rat serum following repeated L-asparaginase administration. *IRCS Med. Sci.*, **3**, 355, 1975.
- 9) Shohmori, T., Kaneyuki, T., Kobayashi, K., Mori, A. and Kohsaka, M.: Free amino acid levels in rat cerebral cortex following repeated L-asparaginase administration. *IRCS Med. Sci.*, **3**, 380, 1975.

- 10) 庄盛敏廉, 金行孝雄, 富海五郎, 高坂睦年: L-asparaginase のラット血清および大脳皮質の遊離アミノ酸におよぼす影響. 脳研究会会誌, **2**, 106-107, 1976.
- 11) Spackman, D. H. , Stein, W. H. and Moore, S.: Automatic recording apparatus for use in the-chromatography of amino acids. Anal. Chem. , **30**, 1190-1206, 1958.
- 12) Weiss, H. D. , Walker, M. D. and Wiernik, P. H.: Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents. New Engl. J. Med. , **291**, 75-81, 1971.

**Free amino acids and ammonia in rat blood
and cerebral cortex following L-asparaginase administration**

T. SHOHMORI, T. KANEYUKI, T. DOI,

K. MITANI and M. KOHSAKA

Okayama University Medical School

Institute for Neurobiology, Department of Pathological Neurochemistry

The enzyme L-asparaginase, which catalyzes the hydrolysis of the amino acids L-asparagine and L-glutamine to aspartic acid, glutamic acid and ammonia, is useful in the treatment of patients with acute leukemia. However, acute and delayed cerebral dysfunction often occurs in leukemic patients treated by L-asparaginase. Large amounts of L-aspartic acid, L-glutamic acid and ammonia may be liberated by the enzymatic action of L-asparaginase on its substrates L-asparagine and L-glutamine. The ensuing amino acid depletion or its excess may affect brain metabolism and lead to clinical abnormalities.

The present paper reports on free amino acid levels and ammonia content in rat serum and cerebral cortex after L-asparaginase administration.

Wistar male rats were used throughout this investigation. The acute experimental animals were administered 0.2 ml of normal saline containing L-asparaginase (about 500 I.U./Kg B.W.) intraperitoneally and the acute control animals were given 0.2 ml of normal saline intraperitoneally. 24h after this single administration, all rats were decapitated, and blood and cortex were collected for the estimation of free amino acids and ammonia. The acute L-asparaginase group showed some significant differences in serum compared to the control group. The most remarkable finding was the absence of asparagine. Aspartic acid and ammonia were elevated significantly; valine and methionine decreased significantly. In the cerebral cortex, aspartic acid and ammonia showed an insignificant change, but some other amino acids serine, glutamine, glycine, GABA and l-methylhistidine were significantly elevated.

The chronic experimental group received 0.2 ml of saline containing L-asparaginase (about 500 I.U./Kg B.W.) intraperitoneally once a day for 7 consecutive days. The chronic control group received 0.2 ml of saline intraperitoneally in the same regime with the experimental group. All rats were fed a ground commercial diet and water *ad libitum*. The animals were housed in two large cages (the control cage and the experimental cage) in a dark-light room with alternating 12h dark-light cycles. Twenty-four hours after the last administration, all rats were decapitated for collection of blood and cerebral cortex.

The chronic L-asparaginase group showed the absence of asparagine and significant increase of aspartic acid in serum similar to the acute L-asparaginase group but an insignificant increase of ammonia in blood. In addition to this finding, threonine, serine, glutamic acid and glycine were elevated significantly. In the cerebral cortex of the chronic L-asparaginase-treated animals, threonine, glycine and l-methylhistidine were significantly elevated compared to the control.

It will be difficult to infer from our present data that the cerebral dysfunction induced by L-asparaginase may be correlated mainly with increased levels of aspartic acid, glutamic acid and ammonia in the cerebral cortex.