OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	脂肪肝の成因とそのSex difference（性による相違）について
Author(s)	中川, 史子
Citation	大阪大学, 1962, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28381
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【25】

氏名・(本籍)	中川史子（なかがわふみこ）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第294号
学位授与の日付	昭和37年3月26日
学位授与の要件	医学研究科　内科系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	脂肪肝の成因とそのSex difference(性による相違)について
論文審査委員	(主査) 教授 木谷威男　(副査) 教授 須田正己　教授 今泉礼治

論文内容の要旨

〔目　　的〕

1950年来のFarber達の一連の実験から，ethionine注射による脂肪肝の発生が蛋白合成の障碍と関連があること，またその発生にはsex differenceがみられ，androgenに脂肝防禦作用のあることが知られてきた。また一方Woolらはethionineによる脂肪肝は副腎摘除動物では発生せず，肝に蓄積する脂肪より〝転送〟されたものが多いと述べている。

そこで必須アミノ酸欠乏がどんな機作で短時間に多量の脂肪を肝に蓄積せしめるのか，またどの点にhormonal controlが働くかを調べるため，以下に述べる実験を行なった。

〔方法並びに成績〕

1)　in vivoでの脂質代謝

全動物を用い，24時間尿中に排泄されるアセトン体量を測定した。被検動物は以下いずれの場合も白鼠である。アセトン体の定量にはRavin氏法を用いた。なお，正常に排泄されるアセトン体量は僅少であるので，酪酸ソーダを負荷し，排泄量を増大せしめた上で，ethionine注射を行なった。

DL-ethionineを25 mg/100 g体重，腹腔内注射した場合♀にのみアセトン体排泄の低下がみられ，大凡50%の減少率を示す。phenylalanineのanalogueであるp-fluorophenylalanineを同量投与した場合にも，ほとんど同様の結果が得られた。

2)　slice levelでの脂質代謝

乾燥重量にして20～30mgの肝切片をWarburgのvesselに入れ，95% O_2，5% CO_2 の混合ガスを充塡し，37°C，1時間incubate後medium中のアセトン体量を測定した。mediumはCa-freeのKrebs-Ringer phosphate buffer (pH=7.4) である。肝切片を用いた場合，脂肪肝におけるアセトン体生成は，♂♀の別に関係なく正常に比し低下していた。

3) homogenate level での脂質代謝

Ⅰ) 脂酸酸化酵素系

palmitate-1-C^{14} を用い，♂.♀の肝における脂酸酸化酵素系の活性を調べた。palmitate-1-C^{14}を基質とし，liver homogenate を用い ATP を添加した system で 37°C，2 時間 incubate し，発生した$C^{14}O_2$として測定した。脂酸酸化酵素の活性は，ethionine 注射により，♂では正常の約 74 %に減少するが，♀ではそれが 28 %と著明な低下を示した。

Ⅱ) 脂酸合成酵素系

acetate-1-C^{14}の長鎖脂酸への incorporationにより，脂酸合成酵素系の活性を調べた。測定方法はWakil のものを少くし modify した。

合成酵素は ethionine 注射により♂.♀共同じ程度の活性の低下がみられた。

(Ⅰ)(Ⅱ)の実験から，♀における肝脂肪の増量は脂酸の分解の障碍と関連することが判ったが，転送機構がどのように関与するのかを調べるため血中 Nefa (Nonesterified fatty acid) を測った。

4) 脂肪肝と血中 Nefa について

血中 Nefa の測定は Dole の原法に従った。

ethionine 注射による肝脂肪の増量と平行して血中 Nefa は増大する。また epinephrin と拮抗するergotamine を ethionine に併用すると Nefa は低下するが同時に肝脂肪量は減少を示した。

また ethionine+ergotamine 注射で肝脂肪量の減少が起っても，palmitate-1-C^{14} の酸化からみた脂酸酸化酵素の活性は，ほとんど ethionine 単独注射の場合と変らなかった。

〔総　　括〕

1. ethionine を注射すると 24 時間で♀では肝脂肪が 2～3 倍に増大し，♂で約 1.5 倍内外の増量を示す。
2. ♀では正常でも血中 Nefa が高値を示し，肝における脂酸酸化酵素系の活性も高い。つまり，♀では脂肪の代謝量が♂に比して大きいということができる。
3. ethionine脂肝，さらには必須アミノ酸欠乏による脂肝の成因として，脂酸酸化酵素系の活性低下により，転送された脂酸の代謝が障碍され，従って脂酸代謝量の大きい♀においては，脂肪の蓄積が♂に比べて顕著になると考えられる。
4. 脂肝発生に対する sex hormone の target point を一層明らかにするためには，さらに実験を重ねる必要があると思う。

論文の審査結果の要旨

本論文はエチオニンまたはパラフルオロフエニールアラニン等の必須アミノ酸アンタゴニスト投与，あるいは必須アミノ酸インバランスの食餌という条件下で，脂肪肝がどのような機作で発生し，さらにそれらは生体内でどのようなホルモナールコントロールを受けているかについて行なった研究である。

脂肪肝の形成に燐脂質生成障碍が関与するという従来の考え方は，その後の研究により多くの疑点を生じ，代って肝臓における脂質の合成，分解，あるいは体脂肪からの転送を問題点として報告がなされている。著者はラットを用い，全動物，肝切片，肝ホモジネートの各段階について肝臓における脂質代謝を調

べた。

(1) 肝ホモジネートによるパルミチン酸-1-C^{14} の分解を $C^{14}O_2$ の形成によって測った結果から，上記必須アミノ酸インバランスの条件下においては，脂酸の分解能が著明に低下していることが分った。そしてその低下の度合は雄より雌に著しく，雄は⅔の活性を残すのに雌では⅓の活性を残すだけであった。このことは全動物における実験，即ち 24 時間尿中に排泄されるアセトン体量が，必須アミノ酸インバランスの条件下で雌が 50 % の減少率を示し，雄はほとんど変化がないという事実と照応している。肝切片によるアセトン体生成には性による相違がみられなかったが，この点については今後さらに解明されねばならない。

(2) 次に肝臓における脂質合成系の活性を，酷酸-1-C^{14} の長鎖脂酸へのとり込みで調べたところ，同条件において合成系の方は雌雄共同程度低下し，合成の促進が肝脂肪蓄積の一因であるかもしれないという可能性を否定する結果を得た。

(3) 一方脂肪組織と肝臓との間の脂質転送の指標として測定した血中の non esterified fatty acid (Nefa) は肝脂肪量と平行して増減し，必須アミノ酸インバランス下で，肝脂肪量が増大している時には血中 Nefa は高値を示している。脂肪組織からの Nefa の血中への放出はアドレナリンで促進されるが，このアドレナリンと拮抗作用を有するエルゴタミンを用いて Nefa の放出を抑えると，エチオニンを投与しても肝脂肪量はエチオニン単独時よりも少い。併しエルゴタミンとエチオニンを併用して肝脂肪量を減少せしめた時でも，パルミチン酸 -1-C^{14} の分解からみた脂酸分解酵素系の活性は，依然低下したままであった。

著者は以上の(1)(2)(3)の事実と

(4) 正常において血中 Nefa，および脂酸分解酵素系の活性が，雄より雌が大である点より雌は雄より脂質代謝量が大きいことから，アミノ酸インバランス下では肝における脂酸分解酵素系の活性低下が基本的に作用し，脂質代謝量の大きい雌にその影響が著明に表われることを述べている。

以上，著者の論文はアミノ酸インバランス下に生ずる肝脂肪蓄積の機作を明らかにするため，肝臓における脂酸の合成，分解およびその転送の面から脂質代謝を統一的に観察し，かつ脂肪肝形成に対する sex difference の原因を一歩解明したものであって，栄養生理の上から新知見を加えたものと認める。