



Title	γ -アミノ酪酸の代謝に関する研究 β -オキシ- γ -アミノ酸酪の生成及び負荷試験
Author(s)	下辻, 常介
Citation	大阪大学, 1962, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28405
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

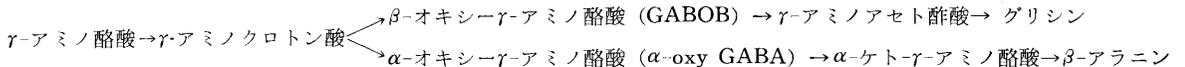
【 21 】

氏名・(本籍)	下 辻 常 介 しも つじ つね すけ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 290 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	γ -アミノ酪酸の代謝に関する研究 β -オキシ- γ -アミノ酪酸の生成及び負荷試験 (主 査) (副 査)
論文審査委員	教授 西沢 義人 教授 今泉 礼治 教授 須田 正己

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

近来脳内における γ -アミノ酪酸 (GABA) の代謝が注目されているが、GABA の代謝についてはアミノ基転移によりコハク酸セミアルデヒド (SSA) に転ずることが明らかにされている。一方これとは別に、次のような酸化過程の存在が推定されている。



脳組織を用いた実験では GABA より GABOB, あるいは α -oxy GABA を生じたという報告はあるようであるが生体内における上記2つの酸化過程の動態を知るために以下の負荷実験を行い生成物を追求した。この際 INAH 投与により GABA より SSA にいたる道を阻止するようにして実験を行なった。

〔方法並びに成績〕

1) INAH 前処置ウサギの GABA 負荷実験

成熟雄ウサギを用い、GABA の水溶液を 500 mg/Kg, 耳静脈より注入した。INAH の前処置は 30~40 mg/kg を1回/日皮下注射を7~12日間続けた場合と 40mg/kg を1回のみ行なった場合について検討した。これに B₆ を併用する場合は Pyridoxine (PIN) 50 mg/kg を4回皮下注射した。GABA の負荷前および負荷後時間的に血液 0.2 ml を採取し、処理した試料をペーパークロマトグラフィーにかけた。生成物の検討に際しては既知物質として、GABA, α -oxy GABA, GABOB, またその他2, 3のアミノ酸について展開を行い、相互異同の判定には充分留意した。結果は INAH 前処置を行なわない時は GABA は負荷後4時間で血中より消失し、その際ニンヒドリンで探知できる新しい生成物は認められなかったが INAH 前処置の場合は負荷後6時間でも GABA は血中に存在し、しかも1時間目よりすでに新しい生成物の出現がみられ、これは GABOB の R_f 値と一致し展開溶媒を変えてもこの新生物の R_f 値は GABOB のそれと

全く一致した。INAH 1 回のみの前処置の場合でも全く同じ結果を得た。INAH の皮下注射のみで負荷を行はなは時は CABA および上述の新生物のスポットに相応するものは何ら認められなかつた。さらに Nicolet, Shinn, または Frisell, Mackenzie の方法を応用して新しいスポットの同定を行なつたがこのものは過沃素酸でアンモニアとフォルムアルデヒドを生成することが分り、GABOB と考えて間違いないと思はれる。この際 α -oxyGABA, β -アラニンやグリシンの生成は認められなかつた。INAH 前処置に PIN を併用するとかかる GABOB の生成は認められず正常ウサギの場合と全く差を認めなかつた。

2) ウサギの GABOB 負荷排泄実験

1,000 mg/kg 迄の各濃度の GABA 水溶液を耳静脈より注入し、その後4 時間の間、時間的に採尿しそれについて GABOB およびグリシンの排泄量を定量した。定量は Stein-Moore 法によりカラムクロマトで各分割を分離した後 β -ナフトキノンを用いるアミノ窒素定量法により比色した。結果は負荷量 1,000mg/kg の場合では 70~80% が排泄されたが 500mg/kg 以下の負荷量では常に 40~50% が排泄され、その大部分は 2 時間前後で排泄された。一方グリシンの排泄増加は 4 時間迄にも全くみられず、GABOB 500 mg/kg の負荷の場合について負荷後 24 時間尿を集めてグリシンの全排泄量を定量したが無負荷の場合と差はみられなかつた。

3) GABOB の人体内服実験

健康成人 3 名について GABOB を 5 および 10 g, 内服せしめ時間的に血中グリシン量を定量した。定量は全血 2.0 ml について Krueger のニンヒドリン酸化法によりグリシンを定量したが 3 例ともに血中グリシン濃度の上昇はみられなかつた。

4) 馬尿酸排泄実験

GABOB を負荷してグリシンが生成するとすれば、これは各種の代謝路に流入して利用排泄されることが考えられるので、その 1 つとして馬尿酸の排泄状況を検した。皆見の方法に従いウサギの負荷後 24 時間尿を集めて馬尿酸を Gaffney 法により定量した。結果は GABOB および安息香酸ソーダの併用投与時の排泄量は安息香酸ソーダ単独投与の対照と差を示さなかつた。

5) INAH 前処置ウサギの GABOB 負荷実験

前述 INAH 前処置ウサギの GABA 負荷実験と全く同様に行なつた。GABOB の負荷量は 500 mg/kg である。

結果は INAH 前処置を行はなは時は GABOB は負荷後 4 時間で血中より消失し、この際ニンヒドリンで探知できる新しいスポットはみられなかつたが、INAH 前処置を行うと GABOB は負荷後 6 時間も明らかに血中に存在し、しかもブタノール・酢酸・水の展開で $R_f=0.14$ の位置は負荷後明らかに強い発色を呈し 6 時間でもそれが認められた。この R_f 値はグリシンのそれであり展開溶媒を変えても R_f 値はグリシンのそれと全く一致し O-フタルアルデヒドで、暗緑色の発色を認め紫外線下で暗褐色に発色した。INAH の皮下注射のみで負荷を行はなは時は GABOB および上述の生成物に相応するスポットは認められなかつた。INAH 前処置に PIN を併用するとかかる血中グリシンの上昇もみられず、正常ウサギの場合と全く変らなかつた。

〔総括〕

- 1) 静脈内投与の条件で生体にGABAを負荷すると正常時ではGABOBの生成は認められないが、INAH前処置でB₆酵素系を阻害すればGABOBの生成が証明された、この際 α -oxy GABAや β -アラニンやグリシンの生成は認められなかった。
- 2) さらにGABOBの負荷実験を行ったが正常状態では負荷されたGABOBの約半量がかなり速い速度で代謝されているにもかかわらず大量のGABOBを負荷しても血中グリシン濃度の上昇も尿中グリシンの排泄増加もみられずまた抱合型としての馬尿酸排泄増加も認められなかった。
- 3) ところがINAH前処置でB₆酵素系を阻害してGABOBを静脈内に投与すると血中グリシンの生成が証明された。従ってGABAよりGABOBを経てグリシンに到る代謝路の存在することは明らかであるが正常時では他にB₆関与の強力な代謝路がありGABAよりGABOB、またGABOBよりグリシンの生成は軽微なものと思われる。

論文の審査結果の要旨

近来脳内における γ -アミノ酪酸の代謝が注目されているがアミノ基転移が明らかにされている以外に酸化過程に就いては一致した見解がない。試験管内実験では β -、あるいは α -オキシ体の生成を認めた報告はあるがまだ定説はないようである。著者は生体の負荷実験から正常状態ではかかる酸化過程は存在しても非常に軽微であるが、INAHで前処置することによって β -オキシ体の生成を認めさらにこの β -オキシ体よりグリシンへの移行を証明している。なおピリドキシンの併用でこのことはいづれも再び認められなくなることを確かめた。また β -オキシ体は正常状態では負荷された約半量がかなり速い速度で代謝されていることを明らかにした。従って正常時では他にB₆関与の強力な代謝路がありかかる酸化過程は軽微なものと考えられる。

本研究は γ -アミノ酪酸の代謝の一端を明らかにしたのものとして意義あるものと思われる。