The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	脂肪摂取による白鼠肝臓の脂肪酸合成調節に関する研究
Author(s)	三瀬, 徹
Citation	大阪大学, 1964, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28585
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【33】

氏　名・(本籍)	三瀬　徹（みせ　とおる）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第　516　号
学位授与の日付	昭和39年3月25日
学位授与の要件	医学研究科外科系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**脂肪摂取による白鼠肝臓の脂肪酸合成調節に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 楠　隆光　(副査) 教授 須田　正己　教授 山村　雄一

論文内容の要旨

〔目　　的〕

血清中の non-esterified fatty acid (Nefa) の濃度は正常では，0.5-1.0μM/ml と一定しているが，絶食，脂肪摂取，epinephrine 投与等によって上昇し，2.0μM～3.0/ml になる。この Nefa の変動は脂肪酸合成の調節に何らかの影響をおよぼしているのではないかと考え，脂肪合成系の酵素に Nefa, 即ち遊離脂肪酸が，どの様に作用するかを究明した。Acetyl-CoA Carboxylase は脂肪合成系の第一段階の反応に関与した酵素であるので，脂肪合成調節機構上重要な役割を演じている筈である。白鼠の肝臓から，かなり高い純度に精製され得た Ac-CoACarboxylase の in vitro での研究で，脂肪酸により酵素活性が低下することが知られたが，生体内では脂肪摂取によって，いかにこの酵素が調整を受けるかを解明する目的で行った。

〔方法並びに成績〕

ドンリュウ系白鼠の雄（体重150～220g）を使用。24時間絶食後，固型飼料を与えた白鼠と，無脂肪食を与えた白鼠を5日目に肝臓を取り出し，ホモジネートを 105,000×g で遠心し，その上清を粗酵素液として実験に用いた。Ac-CoA Carboxylase の活性は固型飼料の白鼠では 46cpm/mg/10mins, 無脂肪食白鼠で 45cpm/mg/10mins と云う値が得られ，約8倍の活性を示した。同時に酢酸〔1-C^{14}〕のリピッドへの取り込みを測らべた所，固型飼料投与白鼠群では 143cpm/mg/2hrs に対し，無脂肪食白鼠群では288 cpm/mg/2hrs. と，活性の上昇をみた。

次いで，無脂肪食白鼠の Ac-CoA Carboxylase 活性と，脂肪合成能の上昇を日を追って測べると，約4日～5日目で最高となるのに反し，固型飼料の白鼠では両酵素活性とも上昇が，ほとんど観られなかった。Ac-CoA Carboxylase の上昇と，脂肪合成能の上昇とは平衡していることがわかった。

24時間絶食後，5日間，無脂肪食を与えた白鼠，6.6％オリーブ油を含んだ合成食を与えた白鼠，パル

ミチン酸(3)-ステアリン酸(1)の割合で混合した脂肪酸，6.0%含んだ合成食を与えた白鼠，及び，固型飼料を与えた白鼠で，脂肪合成能，Ac-CoA Carboxylase 活性を測べた所，最も活性の低かった固型飼料の場合の活性を100とすると，パルミチン酸・ステアリン酸投与で，187，オリーブ油で296，もっとも活性が強いのは，無脂肪食の場合で484となった。

次いで，脂肪合成能の高い無脂肪食白鼠（5日後）に脂肪(油脂)を強制的に投与し，その時間的降下を測べた。脂肪合成能の降下は，ヤシ油で8時間目，無脂肪食の活性に比して50.7%，16時間目には48.1%に低下し，菜種油では，8時間目54.3%，16時間目39.0%，オリーブ油では，8時間目73.5%，16時間目34.4%，と低値を示して来る。同様に Ac-CoA Carboxylase も，ヤシ油8時間目では，無脂肪食の活性に比して74.5%，16時間目49.8%，菜種油8時間目84.0% 16時間目43.1%，オリーブ油，8時間目79.0% 16時間目47.6%，と降下する。この様に，脂肪の摂取で脂肪合成能は短時間に降下し，その原因は合成の初段階にある Ac-CoA Carboxylase の活性低下にあると考えられる。

Lynen 等は，長鎖脂肪酸の CoA 誘導体が Ac-CoA Carboxylase の活性を Acetyl-CoA と拮抗的に阻害すると報告したが，彼等の実験条件では，酵素反応液中のクエン酸の濃度が高く，私達の実験条件の10倍濃度以上を用いているので，この条件下では，脂肪酸そのものの阻害は現われないので，脂肪酸では酵素活性への影響はないと結論している。しかし，弓狩等は肝臓の Acetyl-CoA Carboxylase を用い，又最近，Levy は，乳腺からの同酵素によって脂肪酸そのものがクエン酸による酵素の活性化を拮抗的に阻害する事実を明にした。長鎖脂肪酸の CoA 誘導体による基質との拮抗阻害の結果，上述の様な Acetyl-CoA Carboxylase 活性が in vivo で低下しているのではないかと云う疑問もありうる。つまりこの機序によれば，長鎖脂肪酸の CoA は in vivo では酵素と結合して居なければならない。しかし脂肪食によって活性が低下した粗酵素液を Sephabex で透析しても又 Acetyl-CoA と1時間，30°C で反応させ，透析を行った酵素を用いても活性の回復はみられないので，Lynen 等の考えを当てはめ難い。

〔総　　括〕

以上の如く，脂肪投与による白鼠の肝臓の脂肪合成機序におよぼす影響を研究し，次の結論を得た。

(1) 白鼠に無脂肪食を投与することにより，Acetyl-CoA Carboxylase 活性と，脂肪酸合成能は平衡して上昇し，4～5日で4～8倍に達する。

(2) 無脂肪食白鼠に脂肪を胃管で投与すると，Acetyl-CoA Carboxylase 活性と脂肪酸合成能は，短時間に低下を示し，16時間で無脂肪食白鼠の約50%に低下する。

論文の審査結果の要旨

著者は脂肪酸合成の homeostatic control に注目し，in vivo 及び in vitro におけるその調節機序の解明を試みた。即ち，Acety CoA carboxylase の活性を食餌条件を変えて測定し，この酵素が脂肪酸合成にいかなる影響を与えているかを解明し，in vitro で遊離脂肪酸が Acetyl CoA corboxylase の活性を阻害する機構を解明し，次の結果を得た。

1) 白鼠の肝臓可溶性分画の脂肪合成能は，無脂肪食を投与して4～5日で最高に達し，これに平行し

て Acetyl CoA carboxylase も上昇し，やはり4～5日で最高値を示す。

2) 白鼠に脂肪を投与することにより8～16時間で急激な活性低下を示し，16時間で Lipid 合成能は対象（Fat free Diet）の40～50%に低下し，Acetyl CoA carboxylase も同様16時間目には35～48%に低下した。

3) 部分精製した Acetyl CoA carboxylase に遊離脂肪酸を加えると活性阻害がみられるが，これは脂肪酸が citrate と拮抗して酵素活性を阻害するものである。

以上，著者の論文は，(1)Acetyl CoA corboxylase の活性変動が Lipid 合成能を調節していること，(2)酵素活性と左右する因子として遊離脂肪酸が重要な役割を演じていることを明かにした点で，新知見を加えた優れた論文と考える。