The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	担癌動物肝メチル転移酵素活性に関する研究
Author(s)	野口, 貞夫
Citation	大阪大学, 1964, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28590
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

【22】

氏　名・(本籍)	野　口　貞　夫（の　ぐち　さだ　お）
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	第　505　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	**担癌動物肝メチル転移酵素活性に関する研究**
論文審査委員	(主　査)　教授 坂本　幸哉 (副　査)　教授 陣内伝之助　教授 茂　芝

論　文　内　容　の　要　旨

（目　的）

メチル転移反応は燐脂質の合成，或はアミノ酸代謝に関与するものであるが，著者は担癌過程におけるメチル転移酵素活性の変動をしらべ，その動向に関与する因子を検討した。

（方法並びに成績）

メチル転移酵素としては，現在最も精しくしらべられているニコチン酸アミド・メチル転移酵素をとりあげた。実験動物は体重 150g 前後の雄白鼠を用い，腹水肝癌 AH 130 を腹腔内に移植した。鼠を断頭脱血後，肝臓を冷生理食塩水で灌流した後剔出して酵素材料とした。酵素は Cantoni の方法に従って調整した部分的精製酵素を用いた。methyldonor としては S-adenosylmethionine を，methylacceptor としては nicotinamide を用いた。37°C，1時間の反応後，生成した N^1-methylnicotinamide の量を Huff の方法を若干 modify した方法で測定した。

酵素活性は1時間に窒素 mg 当り生成する N^1-methylnicotinamide の μg で表わした。

正常動物肝ではメチル転移酵素活性の平均値は 2.1μg/mg/h であった。

担癌過程においては腹水移植後5日目頃より漸次活性の上昇を示し，担癌後期の9～10日目には正常値の約3～4倍の活性を示した。

なお腹水癌細胞自体の酵素活性は非常に低い値を示した。

つぎに，このような担癌過程における酵素活性の変動に関与する機構をしらべた。Mider は腫瘍増殖の過程で窒素代謝（窒素平衡）が変ってくることを述べている。又教室では種々のアミノ酸分解系酵素の担癌過程における変動をしらべ，その変動に関与する因子として，担癌初期には内的蛋白欠乏が，さらに担癌後期には副腎皮質ホルモンが主として関与することを認めている。そこでまづ第一に栄養条件での酵素

活性の動向をしらべた。

正常動物を飢餓状態におくと酵素活性の上昇が認められ，無蛋白・高炭水化物食を与えると酵素活性はやや低下を示した。又高蛋白食投与でも短期間では著明な効果を示さぬが，長期間では活性の上昇を認めた。

これに反し，担癌動物では普通食で飼育すると日を追って酵素活性は上昇するが，高蛋白食で飼育すると担癌後期にみられる活性の上昇は抑制される。

以上の食飼条件での酵素活性の変動から，高蛋白食又は無蛋白食に於ける活性の変動は適応現象と考えられるが，担癌動物の酵素活性上昇が高蛋白食投与により抑制されること及び飢餓状態で活性が上昇する事から担癌後期にみられる肝臓のこの酵素活性の上昇には全般的な栄養失調（内的蛋白欠乏及び内的糖質欠乏）が関与していると考えられる。

次に副腎皮質ホルモンの影響を検討した。

正常動物に cortisone 又は hydrocortisone を腹腔内に1回注射して（5mg/100g body weight）その影響をみたが殆ど活性に変動を認めなかった。副腎剔除による副腎皮質ホルモン脱落の影響はやや活性の低下を示し，hydrocortisone の投与はこの活性低下を或程度防止した。然し何れにしろ正常動物に対しては余り著明な影響を示さなかった。これに反し腹水移植後9日目の活性の上昇している鼠に副腎剔除を行なうと48時間後に活性は低下を示し，hydrocortisone の投与によりこの低下を十分防止することが出来た。脳下垂体剔除においても同様の事実がみられた。すなわち正常動物では著明な影響をみなかったが，担癌動物では脳下垂体剔除により活性は低下し，ACTH の投与により低不を防止出来た。

以上の結果から担癌という条件下では特に脳下垂体・副腎皮質系ホルモン が肝メチル転移酵素活性の変動に関与していると考えられる。

この様に栄養状態，脳下垂体・副腎皮質系ホルモンが肝メチル転移酵素活性に対し担癌状態で影響が著しいことから，何か担癌という条件がこの酵素活性を labile にしているのか，あるいは癌組織からの因子に栄養とかホルモンの影響が相加乃至相乗しているのではないかと考えられた。

予備的に腹水癌の無細胞腹水（遠沈により細胞除去）を正常動物の腹腔内に注射するとメチル転移酵素活性の上昇が認められた。そこで Toxohormone を投与して24時間後の活性の変動をしらべたがやはり酵素活性の上昇を示した。更に Toxohormone 投与と共に hydrocortisone の注射を行なうと，酵素活性は各々単独投与よりも更に上昇を示した。飢餓条件で Toxohormone の注射を行なった時も同様の効果を示した。

この結果から担癌過程における肝メチル転移酵素活性は，Toxohormone もしくは Toxohormone 作用物質によって非常に変動し易い状態になっており，これに栄養条件やホルモン等の因子が加わってこのような活性変動を示すに至るものと考えられる。

（総　　括）

担癌過程において肝メチル転移酵素活性は上昇を示した。この活性の上昇は担癌状態で特に種々の因子の影響を受けて発現されるのであって，担癌状態の一部は Toxohormone の作用により説明できる。さらにこれに内的蛋白欠乏あるいは脳下垂来・副腎皮質ホルモン等の影響が加っているものと結論し得る。

論文の審査結果の要旨

メチル転移反応はアミノ酸代謝のみならず燐脂質の生体内合成にも関与し，最近癌と燐脂質の関係が注目されている点で興味のある反応である。

著者はこのメチル転移反応に関係する諸酵素の中で最も代表的なニコチン酸アミド・メチル転移酵素をとりあげ，白鼠の肝臓におけるこの酵素の活性が担癌過程で上昇することを認めた。この上昇の機作を検討した結果この酵素活性が正常では栄養状態や脳下垂体副腎皮質系ホルモンに対し影響を受け難いが，担癌状態では著明な影響を受けて変動することを明らかにした。すなわち担癌後期にみられるこの酵素の活性の上昇は，担癌後期の全面的な栄養失調（内的蛋白・糖質欠乏）及び副腎肥大に伴う副腎皮質ホルモンの作用によって起り，さらにこれに担癌という条件が加わっていることが示唆された。そこでとくに担癌動物で問題となっている Toxohormone をとりあげてこの酵素活性にたいする影響を検討した。Toxohormone の注射によりこの酵素活性は上昇し，さらに Toxohormone とGlucocorticoid を併用したとき，また絶食状態で Toxohormone，を投与したときには各々単独の場合よりも更に著明な活性の上昇を来たすことを認め，先の考えを確認し得た。

以上，著者の研究はニコチン酸アミド・メチル転移酵素の担癌状態における活性の変動に関与する因子を検討し，Toxohormone，全面的内的栄養失調および Glucocorticoid の関与を明らかにしたもので，担癌状態における代謝調節を明らかにした興味ある研究である。