The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肝臓におけるトリプトファン代謝と視床下部自律中枢の役割
Author(s)	嶋津, 孝
Citation	大阪大学, 1963, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28688
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

【49】

氏　名・(本籍)	嶋　津　　孝（しま づ　たかし）
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	第　456　号
学位授与の日付	昭和38年9月30日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**肝臓におけるトリプトファン代謝と視床下部自律中枢の役割**
論文審査委員	(主　査)　教授 伴　忠康　(副　査)　教授 須田　正己　教授 坂本　幸哉

論　文　内　容　の　要　旨

〔目　　的〕

動物生体が種々の代謝活性を変動させる事実に対して細胞内における調節機構と他方は細胞外からの支配，つまり体液性ないしは神経性の調節が関与している事が考えられる。私は，後者の立場から動物生体の代謝統禦機構に近ずこうと考えており，殊に視床下部に存在する自律中枢が肝臓代謝の調節の上で果している役割を明らかにしたいと思う。その一例として肝トリプトファンピロラーゼ（TP と略す）を取上げた。

本酵素は動物では専ら肝臓にのみ存在する事が知られており，1951年 Knox らは基質であるトリプトファン或いはコーチゾンをラッテに注射すると本酵素の活性が著明な上昇を示す事を初めて報告した。爾来，本酵素は動物における代表的な誘導酵素として，その誘導機序については多くの興味が払われている。

以下に述べる本研究の結果，肝 TP 活性を調節する因子としては前記2因子の他に，新たに自律中枢の関与が明らかになったので報告したい。

〔実験方法並びに成績〕

実験動物としては家兎を使用し，自律中枢を破壊又は刺戟した後，一定時間後に動物を殺して肝 TP 活性を測定した。自律中枢の破壊並びに刺戟の方法及びその部位に関しては，黒津，伴，両教授以来の教室の方法を踏襲した。TP 活性は特にことわらぬ限り肝ホモジェネートを用いて定量した。

実験は先ず破壊実験から行った。自律中枢のうち，両側のB-交感帯が破壊された場合には，破壊24時間後に肝 TP 活性は対照肝値の約3倍の活性増大をきたした。これに対し両側C-副交感帯が破壊された場合には，対照肝値との間に差が認められなかった。慢性破壊実験として自律中枢破壊後3～6日目の肝 TP 活性を測定してみると，両側B-交感帯破壊或いは両側C-副交感帯破壊のいずれの場合も共に対照値と大差ない値が得られることが明らかになった。

次に自律中枢を電気的に刺戟する場合に肝 TP がどういう変動を示すかを調べた。5分間隔で20秒間の通電刺戟を20時間繰返した場合には，片側B-交感帯刺戟で約8倍の活性上昇が認められ，片側のC-副交感帯刺戟でも約5倍の上昇が起る事が判ってきた。従って以上の破壊並びに刺戟実験の結果から引出される推論としては，(a)急性破壊実験で観察された交感帯破壊後の TP 活性の上昇は破壊によってもたらされた影響とは考え難い。むしろ破壊装作によって惹起せられた刺戟効果によるものと思われる。(b)交感帯刺戟は副交感帯刺戟よりも著しい影響を肝 TP に与える。

さて，コーチゾンが TP 活性の上昇をもたらす作用を持つ事は Knox らの報告以来，周知の事柄である。従って自律中枢の刺戟によって起った本酵素の活性増大が副腎機能を介したものであるかを検討する必要がある。両側副腎を剔除した家兎の肝 TP 活性は約35%の低下を示す。このような副腎剔除動物について更にB-交感帯或いはC-副交感帯の各々を刺戟する場合にも肝 TP はやはり著明な活性上昇を起す。即ち，これらの実験結果は交感帯ないしは副交感帯の刺戟によってもたらされる TP 活性の増大はコーチゾンの分泌昂進に基く二次的なものではなく，一次的な活性上昇因子として作用している事を物語っている。

以上の諸実験では肝ホモジェネートを用いて TP 活性を測定してきた。TP は肝細胞上清中にのみ局在する事が知られていたが，最近肝ミクロゾーム中には TP の cofactor が存在することが明らかになってきた。自律中枢の電気刺戟によって，ひき起される肝 TP 活性の上昇の様相を更に解析するために，肝細胞上清を分離し，その時の TP 活性を測定する一方，これにラッテ肝から別に調製したミクロゾームの過剰量を添加した場合の TP 活性をも同時に測定してみた。後者の活性値は肝臓に存在する TP の全酵素量を表しており，前者の活性値は生体内において cofactor と結合した形で存在している酵素の量を示すものと考えられる。そしてこの両者の差は cofactor と結合していない酵素の量を表わすものでミクロゾームの添加なしでは酵素活性を示さないものと思われる。このようにして測定した TP の全酵素量は交感帯刺戟或いは副交感帯刺戟のいずれの場合にも共に著明な増量を示すが，細胞上清のみの TP 活性を検討すると，副交感帯刺戟では対照動物の活性値を僅かに上廻るに過ぎないのに対し，交感帯刺戟では実に5倍の活性上昇をきたしている事が判った。別の見方をすると副交感帯刺戟の場合には交感帯刺戟の際に比べて cofactor と結合していない酵素蛋白が大量に蓄積していると言える。代表的な実験例について，この間の事情を数字的に示すと交感帯刺戟動物では全 TP 酵素蛋白の53%が生体内において cofactor と結合した形で存在するのに対し，副交感帯刺戟動物では全酵素蛋白の僅か18%が cofactor と結合しているに過ぎない。

以上の解析から判るようにホモジェネートを用いて測定した場合の TP 活性は交感帯刺戟，或いは副交感帯刺戟によって，共に著しい活性上昇を招来するにも拘らずその様相は両者の間でかなり異ったものである事が判る。

〔総　　括〕

自律中枢の刺戟並びに破壊実験の結果，次の事実が明らかにせられた。

1) B-交感帯或はC-副交感帯を電気的に刺戟する際の家兎肝 TP 活性は，前者の場合の方が後者に比して幾分上昇度は高いけれども，共に著明な活性上昇を示す。

2) B-交感帯刺戟の場合には全 TP 酵素量の約½が生体内で cofactor と結合して存在するのに反し，C-副交感帯刺戟の際には全酵素量の約⅕が cofactor と結合しているに過ぎず，両者の間には質的な差異

が認められる。

3) 自律中枢刺戟による TP 活性の上昇は副腎剔除動物においても観察される事から，TP 活性を調節している生体因子としては従来から知られているトリプトファン及びコーチゾンの他に，新たに視床下部交感帯，並びに副交感帯の機能が関与している事が提起せられる。

論文の審査結果の要旨

近年，生物学の趨勢は生体の代謝調節機構の解明にあるといえる。殊に微生物の代謝調節機構に関しては分子生物学的背景の下に最近の進展はめざましいものがある。しかしながら動物生体の代謝調節機構に関しては，その複雑性から未だ暗中模索の感が深い。著者はこの問題を体液性乃至は神経性の調節という観点から研究を進め，視床下部が肝臓の代謝調節の上で重要な役割を果している事を初めて見出した。

即ち本論文は肝臓のトリプトファン代謝と視床下部との関連を明らかにしたもので，視床下部の破壊又は電気刺激の結果次のような新知見を得た。視床下部の交感帯又は副交感帯の機能はトリプトファン代謝に関与している酵素，トリプトファンピロラーゼの活性を著明に上昇させる（対照値の5～8倍）。この際交感帯は副交感帯よりも一層著明な影響を本酵素に与える。酵素化学的な解析を行なってみると交感帯又は副交感帯の電気刺激によって本酵素蛋白は共に著しい増量を示すが両者の間には質的な差異のあることが明らかになった。即ち，交感帯刺激の場合には酵素蛋白の約½が生体内で cofactor と結合して存在するのに反し副交感帯刺激の際には，酵素蛋白の僅か⅕が cofactor と結合しているに過ぎない。

従来，本酵素の活性調節にはトリプトファン並びにコーチゾンが関与するものと云われているが，視床下部の電気刺激による本酵素活性の著しい上昇は副腎剔除動物においても認められた。従って本酵素の活性調節に与っている因子としては，新たに視床下部交感帯並びに副交感帯の2因子の関与が実証されたわけで，動物生体の代謝調節機構を解明する上で新知見を提供したものと言える。他方，視床下部の機能が生体の代謝レベルに影響を与えることが示されたわけで，脳の機能に関する今後の研究に一つの方向性を示すものとして高く評価されてよいと思う。