



Title	担癌動物肝及び癌細胞のビタミンB6代謝とピリドキシン誘導体の取込みについて
Author(s)	伊藤, 幸二
Citation	大阪大学, 1965, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/28736">https://hdl.handle.net/11094/28736</a>
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	伊藤 幸二
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 672 号
学位授与の日付	昭和 40 年 3 月 26 日
学位授与の要件	医学研究科生理系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	担癌動物肝及び癌細胞のビタミン B <sub>6</sub> 代謝と ピリドキシン誘導体の取込みについて
	(主査) (副査)
論文審査委員	教授 坂本 幸哉 教授 須田 正巳 教授 山村 雄一

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

近年 ビタミン B<sub>6</sub> は動物体内で補酵素としてアミノ酸代謝に重要な役割を果している事が明らかにされた。著者は担癌動物肝及び癌細胞のビタミン B<sub>6</sub> 代謝を明らかにするため、担癌動物肝及び癌細胞の pyridoxal phosphate 含量及びビタミン B<sub>6</sub> に関する酵素活性又各 B<sub>6</sub> 誘導体の担癌肝ないし癌細胞へのとりこみを正常動物肝に対比して検討した。

## 〔方法〕

実験には Sprague-Dawley の雄ラット及び AH 130 癌細胞を用いた。ビタミン B<sub>6</sub> の活性型である pyridoxal phosphate の定量は *E. coli* の strain K<sub>12</sub> より調整した apo-tryptophanase を用いて定量した。又 pyridoxal kinase 及び pyridoxine phosphate oxidase の活性は各々 Hurwitz 等、市原等の方法を用いて測定した。ビタミン B<sub>6</sub> 欠乏食は古武の方法で調整した。種々のビタミン B<sub>6</sub> 誘導体の定量は中原の方法により測定した。

## 〔成績並びに考察〕

I) 癌細胞及び担癌動物肝の pyridoxal phosphate の含量及び種々のビタミン B<sub>6</sub> 代謝に関する酵素活性。AH 130 癌細胞をラットの腹腔内に移植すると移植後日を追うにつれて担癌肝の pyridoxal phosphate 量は減少する。一方これに反して担癌ラット中の全癌細胞の pyridoxal phosphate 含量は癌細胞の増殖につれて増加する。担癌動物肝の pyridoxal kinase 及び pyridoxine phosphate oxidase 活性の低下はこの酵素の補酵素である flavin mononucleotide を *in vivo* 又は *in vitro* に添加することにより正常値に回復した。又無蛋白食で飼育したラット肝の pyridoxal kinase 活性は担癌動物肝の活性の減少の pattern と類似している。これらのことから担癌肝に於ける pyridoxine phosphate oxidase 活性の減少はその補酵素である

flavin mononucleotide 濃度の減少に起因し、又 pyridoxal kinase 活性の低下は多分担癌動物の内的飢餓状態に起因すると考えられる。以上の様に pyridoxine から動物体内に於て活性型 pyridoxal phosphate を合成する二つの酵素活性が担癌肝に於ては共に低下するが、これらの酵素の AH 130 癌細胞移植後日を追って調べた活性の pattern から担癌初期の担癌肝の pyridoxal phosphate 含量の減少の一因は pyridoxal kinase 活性の低下であり、又担癌末期に於いては両酵素の活性減少によると考えられる。癌細胞の pyridoxal kinase 及び pyridoxine phosphate oxidase 活性は g wet tissue 当り正常肝のそれに比して約半分である。

II) 癌細胞及び担癌動物肝のビタミン B<sub>6</sub> のとりこみ。先に述べた様に癌細胞に於いて pyridoxal kinase 及び pyridoxine phosphate oxidase 活性が弱いにもかかわらず pyridoxal phosphate が増加する原因を調べるため次の様に二つの実験を行なった。①各ビタミン B<sub>6</sub> 誘導体を担癌ラットに皮下注射してその一定時間後の肝臓及び癌細胞の各々の誘導体及び pyridoxal phosphate 含量を調べた。この結果各誘導体は g wet tissue 当り平等に担癌肝及び癌細胞に入ることが明らかになった。又 pyridoxal phosphate として合成せられる誘導体は勿論 pyridoxine と pyridoxine phosphate であった。② B<sub>6</sub> 欠乏食で飼育したラットに AH 130 を移植しても癌細胞は増殖しその pyridoxal phosphate 含量は増加する。又担癌肝の pyridoxal phosphate 含量は著明に減少する。このことから間接的な証拠ではあるが、癌細胞はビタミン B<sub>6</sub> を担癌生体に依存している可能性が強い。又①の in vivo でおこなったビタミン B<sub>6</sub> 誘導体のとりこみの実験で正常肝では B<sub>6</sub> の磷酸型 (pyridoxine phosphate 及び pyridoxal phosphate) は全て脱磷酸されるが癌細胞及び担癌肝では一部とりこまれることがわかった。これを in vitro の切片の実験で pyridoxal phosphate についてたしかめこの原因を明らかにするため種々の状態の動物について調べてみると adrenalectomized rat の肝臓では pyridoxal phosphate がとり込まれる傾向がありこれは hydrocortisone 投与によって reverse される。また正常動物に cell-free ascites を腹腔内に注射すると肝切片中に pyridoxal phosphate がとりこまれる。

#### 〔総括〕

以上のように担癌動物肝の pyridoxal phosphate 含量は癌細胞移植後日を追って減少するが、この原因は一つは関係酵素の活性低下により、又一つは癌細胞によって奪い取られる可能性が強い。しかもこのとき B<sub>6</sub> の活性型である pyridoxal phosphate がそのままの形で癌細胞へ移行する可能性が存在する。

#### 論文の審査結果の要旨

本論文は担癌動物肝及び癌細胞のビタミン B<sub>6</sub> の代謝について研究し、担癌動物肝では癌移植後日を追って pyridoxal phosphate 含量は減少し、その減少の一因は pyridoxine から B<sub>6</sub> の活性型である pyridoxal phosphate に至る二つの合成酵素 pyridoxine kinase 及び pyridoxine phosphate oxidase 活性の減少にあること又この際 pyridoxine kinase 活性の減少は恐らく担癌状態によって惹

起された内的飢餓状態による apo-enzyme の減少によること及び pyridoxine phosphate oxidase 活性の減少はその co-enzyme である flavin mononucleotide 濃度の減少によることを明らかにした。癌細胞の pyridoxal phosphate 含量は g 濃量当りでは正常肝に比して少なく約  $\frac{1}{4}$  であり又 pyridoxine kinase 及び pyridoxine phosphate oxidase 活性は正常肝のそれに比して低く各々約  $\frac{1}{5}$  及び  $\frac{1}{6}$  であることを認めた。又癌細胞の pyridoxal phosphate 含量は g 濃量当りでは一定であるが動物中で癌細胞は著明に増殖することから全癌細胞の pyridoxal phosphate 含量は著明に増加することになり又  $B_6$  欠乏食で飼育した動物に癌細胞を移植しても担癌動物肝全量の pyridoxal phosphate は減少しかつ全癌細胞の pyridoxal phosphate 含量は増加することから担癌動物肝の pyridoxal phosphate 含量減少のもう一つの原因是癌細胞により ビタミン  $B_6$  が奪取されることが考えられた。ビタミン  $B_6$  誘導体の取込みに関しては、癌細胞に於いて pyridoxine 又は pyridoxine phosphate から pyridoxal phosphate は合成され pyridoxal からは合成されないことを認めた。又この際癌細胞及び担癌動物肝では pyridoxine phosphate 及び pyridoxal phosphate は一部そのままの型で取込まれるが正常肝では全部脱磷酸されて取込まれる事を認めた。

以上本研究は癌細胞の特異性を明らかにすると共にビタミン  $B_6$  代謝にも新知見を与えた興味深い研究である。