

Title	担癌動物におけるキヌレニン分解酵素系に関する研究： キヌレニナーゼとキヌレニン・トランスアミナーゼ について
Author(s)	富山, 要介
Citation	大阪大学, 1965, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28889
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 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

氏 名・(本籍)	富 山 要 介 とみ やま よう すけ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 7 6 9 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 7 月 15 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	担癌動物におけるキヌレニン分解酵素系に関する研究 —キヌレニナーゼとキヌレニン・トランスアミナー ゼについて—
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 川 俣 順 一 (副査) 教 授 芝 茂 教 授 坂 本 幸 哉

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

担癌動物においてはトリプトファン・ピロラーゼの誘導形成の低下があり，肝，血液および尿中のトリプトファン (Try) 中間代謝産物の消長が正常動物とは異なることが認められている。

いつぼう，担癌動物においては肝内ピリドキサル燐酸 (PALP) 量に減少のあることは私も観察しているが，先にのべた担癌動物における Try の代謝異常が，その分解酵素系とどのような関係をもつのか，とくに担癌状態と単なる PALP の欠乏状態との異同については未だ不明な点が多い。

そこで，私はこの間の事情を知ろうとして Try 代謝の一つの分岐点に位置するキヌレニンの代謝に注目した。この分解に関与するキヌレニナーゼ (K-ase) ならびにキヌレニン・トランスアミナーゼ (KT-ase) は PALP を補酵素とするので，これら両酵素の活性の消長を担癌動物において検討するとともに，B₆欠乏状態との関連性を明らかにしようとした。

〔実験方法ならびに実験成績〕

動物は Wistar 均一系雄シロネズミ，腫瘍は Walker 癌肉腫 256 を用い皮下に移植した。K-ase および KT-ase の活性測定に当ってはそれぞれの反応系に充分量の PALP を添加して反応を行なわしめた。酵素蛋白量はビュレット法により測定した。

1 キヌレニナーゼ活性について

K-ase 活性は肝のホモジネートについて実験を行ない，反応系に生成したアントラニル酸 (AA) を Bratton-Marshall の方法により光電比色定量した。

肝 K-ase 活性は移植腫瘍の増大につれて低下し，腫瘍重量が体重の10%前後に達すると約35%の活性低下を示す。

2 キヌレニン・トランスアミナーゼ活性について

KT-ase 活性は腎について Price らの方法に準じて測定した。ホモジネートのほかに細胞成分を Hogeboom の方法に従って分画し、105,000×g 上清部分とミトコンドリア画分についての実験も行った。

- (1) ホモジネートの KT-ase 活性を腫瘍移植後経時的に測定したが、移植 4 日以後では腫瘍の増大につれて、本酵素活性は低下を示し、腫瘍が体重の10%前後に達すると約30%の低下がみられた。
- (2) 分画細胞成分についての実験は腫瘍重量が体重の10~20%に達したものについて行なった。
105,000×g 上清部分における KT-ase 活性は対照群に比して約30%の低下が認められた。
- (3) ミトコンドリア部分における KT-ase 活性も対照群に比して約40%の低下を示した。

以上の実験成績をもとにして担癌動物における Try の特異な代謝様式、すなわち K-ase 以下に位置する AA およびニコチン酸の減少、ならびに KT-ase 関連代謝産物であるキヌレン酸 (KA) の減少などを説明することができる。

ただ担癌動物においても肝内 PALP に減少があるので、上記酵素系の変化が B₆ 欠乏との関連において出現するのではなかろうかとの疑問が生じるが、担癌動物においては KA が減少するのに反しキサントレン酸 (XA) には変化がみられない。いっぽう、B₆ 欠乏時には XA が著明に増加し、KA には変化がないことが報告されている。なお、分画細胞成分についてみた KT-ase の活性は担癌動物では105,000×g 上清およびミトコンドリアの両画分において低下しているのに反し、B₆ 欠乏時には上清部分の活性のみが低下している。

しかも私の実験においては各反応系に充分量の PALP を添加し反応を行なわしめている。このことから担癌動物における キヌレニン分解酵素系の活性低下は単なる B₆ の欠乏のみにては説明しがたい。担癌動物においては、あるいは、これら両酵素のアポ酵素に変化を受けているのではないかと考えられるのである。

〔総括〕

- 1 Walker 癌肉腫256移植シロネズミにおいては肝 K-ase 活性の低下がある。
- 2 Walker 癌肉腫256移植シロネズミにおいて腎 KT-ase 活性の低下が認められる。
- 3 Walker 癌肉腫256移植シロネズミにおいて腎 KT-ase は上清部分のみならず、ミトコンドリア部分においても活性低下を示す。
- 4 上記成績は反応系に充分量の PALP の添加があるにもかかわらず、K-ase および KT-ase の活性低下があることを示すものである。
- 5 このことから担癌動物においては、単なる B₆ 欠乏という補酵素部分のみではなく、これら両酵素系において、アポ酵素の部分にまでおよぶ異常が存在するため、このような酵素活性の低下が見られるのではないかと考察しうる。

論文の審査結果の要旨

担癌動物における Tryptophan-Pyrrolase の誘導形成の低下, あるいは肝血液, 尿中のトリプトファン中間代謝産物の消長の正常動物との相違が認められている。また担癌動物における肝内ピリドキサルリン酸 (PALP) 量の減少も認められている。本論文において著者はこのトリプトファン中間代謝の異常が担癌状態に特異的な原因によるのか, あるいはこの PALP の減少によるものであるのかを明らかにしようとした。

そこで, 著者は Kynureninase および Kynurenine-transaminase が PALP を補酵素とする点に着目し, それらの酵素活性の消長を担癌動物において詳細に検討した。

実験には Wistar 系雄シロネズミに皮下移植した Walker 癌肉腫-256を用い, Kynureninase 活性は肝 homogenate について, Kynurenine-transaminase 活性は腎 homogenate およびこれの 10,000×g 遠心上清とミトコンドリア分画に分けたものについて測定し, 次の結果を得ている。

1. 肝 Kynureninase 活性の低下
2. 腎 Kynurenine-transaminase 活性の低下
3. homogenate の上清およびミトコンドリア分画における Kynurenine-transaminase 活性の低下

これらの反応が充分量の PALP の添加のもとに行なわれており, かつ, B₆ 欠乏時にはミトコンドリア分画の Kynurenine-transaminase 活性の低下がないことにかんがみ, 担癌動物におけるこれら両酵素の活性低下は単純な B₆ 欠乏によるものではなくアポ酵素の異常も考えられると考察している。

これら一連の研究は担癌動物の代謝異常の本態の研究に関するものであり, 癌の研究のみならず生化学の分野に新たな知見を加えたものであると認める。