



Title	コリン欠乏脂肝の発生機作に関する磷脂質代謝面の検討
Author(s)	礒崎, 正弘
Citation	大阪大学, 1965, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29010
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

氏 名・(本籍)	磯 崎 正 弘 いそ ざき まさ ひろ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 7 7 7 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 9 月 20 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	コリン欠乏脂肪肝の発生機作に関する磷脂質代謝面の検討
論文審査委員	(主査) 教 授 西川 光夫 (副査) 教 授 坂本 幸哉 教 授 山村 雄一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

実験的に疾病と同一病態を設定しうることが、それ自体臨床的に大きな意義をもつ。コリン欠乏脂肪肝と、これより発生する肝硬変の設定もまた同様であり、この発生機作の解明の重要性も、言うまでもなく大きい。しかし、磷脂質の合成に与えるコリンという、比較的作用機作の明らかな物質の欠乏によって発生する脂肪肝の原因が、今なお不明であり、ことにレシチン代謝に関しても明確な説明を欠く。著者は、コリン欠乏ラットにおいて、レシチン合成に関する最近の知見に加えて、レシチンの構成脂酸レベルにおける代謝活性の面よりコリン欠乏脂肪肝の発生機作を追求した。

〔実験方法〕

体重60~80gの Sprague-Dawley 系雄ラットを、オリエンタル固型食 MF、にて飼育せる対照群と、コリン欠乏食としてカゼイン8%, ゼラチン12%, 糖55%, 牛脂20%, ビタミン混合1%, 塩類混合4%よりなる食餌を与えたコリン欠乏食群(以下コ欠群)に分けた。なお、上記コリン欠乏食の牛脂に代えて、綿実油を同量に加えた食餌を与えたものを、特にコ欠一綿実油群とした。

対照群では $^{32}\text{PO}_4$ を体重 100g 当り 100 μc を筋注し、1時間及び4時間後に、コ欠群では、 $^{32}\text{PO}_4$ 筋注4時間後に断頭屠殺し、肝を摘出した。肝脂質を Folch の方法によりクロロフォルム:メタノール(2:1)で抽出洗滌後、Hanahan らの方法により磷脂質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分析し、各 tube につき脂質磷及び放射能を測定し、比放射能を算出した。また、 $^{14}\text{CH}_3$ -メチオニン及び $^{14}\text{CH}_3$ -コリンを体重 100g 当り 10 μc 筋注し、1時間後にレシチンへのとりこみを測定し、上記同様に比放射能を算出した。これらの代謝交替と磷脂質の脂酸構成の関係をみるため、レシチン分画について、カラムクロマトグラフィーにおける溶出の順に前、中、後部分画に分け、ガスクロマトグラフィーにより、それぞれの構成脂酸を分析した。

コリンの ^{32}P 代謝交替に及ぼす影響をみるために、塩化コリン 20mg を1回及び 10mg を3日間筋注し、その30分後に $^{32}\text{PO}_4$ を筋注した。

〔実験成績〕

1) 肝 1 g 湿重量当りの磷脂質総量並びにカラムクロマトグラフィーにて分画せるセファリン、レシチン量は、対照群、コ欠群の間に有意の差を認めない。また ^{32}P のとりこみも両分画間に差がない。なお、コ欠群にコリンを1回注射後の ^{32}P のとりこみは、セファリン分画に比し、レシチン分画に著明な増加がみとめられる。しかし、あらかじめコ欠群にコリンを3日間連続注射しておくと、もはや対照群と有意の ^{32}P とりこみの差はみられない。

2) 対照群における ^{32}P のカラムクロマトグラフィー上での比放射能曲線を見ると、レシチン分画では前部よりも後部に溶出されるレシチン分画の比放射能は増加する。 $^{14}\text{CH}_3$ -コリンでもレシチン分画において ^{32}P と全く同様の傾向を示す。 $^{14}\text{CH}_3$ -メチオニンでは、 $^{14}\text{CH}_3$ で標識されたレシチン分画の比放射能は ^{32}P 及びコリン標識 $^{14}\text{CH}_3$ とは逆に、前部において高く、後部に溶出される部分ほど減少する。即ち、コリン及びメチオニンに標識せる $^{14}\text{CH}_3$ は違った径路をへて、レシチンにとりこまれることが明らかで、レシチン合成に関する次の2径路、(A) CDP-コリンと Diglyceride の直接的結合による。(B) Phosphatidylethanolamine にメチオニンのメチル基が transmethylation されて合成される径路を考えると、前部溶出のレシチン分画は主に(B)の径路により、後部溶出のレシチン分画は主として(A)の径路により合成されることが示唆される。

3) レシチン分画の脂酸構成を分析すると、前部分画にはステアリン酸、アラキドン酸が多く、後部分画にはパルミチン酸、オレイン酸、リノール酸、が多く、レシチン合成に関する2径路とレシチンの脂酸構成及び代謝交替との密接な関係が示される。

4) コリン欠乏ラットでは、レシチン後部分画の ^{32}P 代謝交替は低下するが、レシチン前部分画の代謝交替は殆んど影響をうけない。この場合、コリンを ^{32}P 注射前に投与すると、レシチンの ^{32}P 代謝交替は著明に増加し、殊にレシチン後部分画において顕著である。即ち、(A)の径路によるレシチン合成がコリン欠乏脂肪肝の発生並びにコリンの抗脂肪肝作用と直接関連することが示唆される。

5) コリン欠乏ラットに脂肪源として牛脂に代えて、リノール酸含量の多い綿実油を与えると、肝脂肪量は、著明に減少する。またカラムクロマトグラフィー上での ^{32}P 比放射能曲線も、コリン欠乏ラットにコリンを投与したと同様な ^{32}P 代謝交替を示す。

〔総括〕

コリン欠乏脂肪肝の発生には、コリンが Diglyceride と直接的な結合を介して、主としてその合成に関与しているレシチンの代謝活性が重要な役割を果し、かつ、このレシチンは脂酸構成としてパルミチン酸、オレイン酸、リノール酸の如き中性脂肪に多い脂酸を多く含有する。コリン欠乏食として飽和酸よりもリノール酸を与えると脂肪肝が少ないという事実もまた、かかるレシチンの構成脂酸レベルにおける代謝活性の面より説明しうる。

論文の審査結果の要旨

コリン欠乏脂肪肝の発生機作に関しては、古くから、磷脂質代謝を中心に研究が行なわれて来たが、現在なおその発生機作については不明な点が多い。本論文はコリン欠乏脂肪肝の発生機作を、従来のごとくレシチンを単一なものとして測定するのみならず、その脂酸構成の相違による代謝交替の測定を行ない、レシチンの脂酸レベルにおける代謝活性を追求し、新しい知見を加えたものである。

レシチンへの $^{32}\text{PO}_4$ のとりこみを見ると、ステアリン酸、アラキドン酸を多く含むレシチンよりもパルミチン酸、オレイン酸、リノール酸を多く含むレシチンにおいてその比放射能が高い。 $^{14}\text{CH}_3$ -コリンは $^{32}\text{PO}_4$ と同様にパルミチン酸、オレイン酸、リノール酸を多く含むレシチンにとりこまれるのに対して、 $^{14}\text{CH}_3$ -メチオニンはこれとは逆にステアリン酸、アラキドン酸を多く含むレシチンに多くとりこまれる。このことは $^{14}\text{CH}_3$ -コリンは主に Diglyceride と磷酸コリンの附加によりレシチンに合成されるものと考えられ、 $^{14}\text{CH}_3$ -メチオニンは phosphatidyl-ethanolamine にメチオニンのメチル基が transmethylation されることにより合成されると考えられる。

コリン欠乏脂肪肝では Diglyceride と磷酸コリンとによるレシチン合成の障害があり、コリンはこの経路の増強により抗脂肪肝作用を示すものである。また、この経路により合成されるレシチンが中性脂肪の中に含まれる脂酸を多く持つ事を考えると、コリン欠乏脂肪肝ではこの経路の障害が肝に中性脂肪を蓄積させる原因であるとの新しい見解を示した。

リノール酸を多く含む綿実油を食餌脂肪源としてあたえた場合には Diglyceride と磷酸コリンとによる合成経路の障害が少ない。このことは不飽和度の高い脂肪をあたえた時に肝に脂肪が蓄積しにくい事実に対して新しい示唆を与えた。

以上の様にコリン欠乏脂肪肝の発生機作に関して脂肪肝レベルにおける磷脂質代謝の追求はこれまで行なわれなかったものであり、コリン欠乏脂肪肝の発生機作を解明する上に有意義、かつ新しい見解を示したものである。