

Title	コリン欠乏食投与のラット肝レシチン並びに蛋白代謝に及ぼす影響
Author(s)	佐野, 元哉
Citation	大阪大学, 1967, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29106
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 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	佐野元哉 さののもと げ
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 1156 号
学位授与の日付	昭和 42 年 3 月 28 日
学位授与の要件	医学研究科内科系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	コリン欠乏食投与のラット肝レシチン並びに蛋白代謝に 及ぼす影響
論文審査委員	(主査) 教授 西川 光夫 (副査) 教授 山村 雄一 教授 須田 正巳

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

コリン欠乏脂肝は肝硬変症へと進展すること、Choline, methionine 等の抗脂肝物質の投与にて防止出来ることから、脂肝から肝硬変症の発生する病態の追求並びに治療上の重要課題として論じられてきた。コ欠脂肝の成因は、Lecithin 合成障害に求められることが多いが、コ欠脂肝において Lecithin の合成障害が存在するか否かなお疑問がある。Choline は Lecithin に取込まれる外に肝蛋白へも取込まれ、又 Cephalin のメチル化による Lecithin 合成に必要な methionine は蛋白代謝にとっても必要であり、Lecithin 合成は蛋白代謝と関連づけて論じる必要があると考えて、コ欠食投与が、ラット肝の Lecithin 合成及び蛋白代謝に如何なる変化を与えるかを検討した。

〔 実 験 方 法 〕

1. 実験動物、体重 100~200g の Spraque-Dawley 系の雄ラットを使用、Casein 10%、Gelatin 10%、牛脂 10%、綿実油 10%、白砂糖 60%、Vitamin 混合 1%、塩混合 5%、Cellulose 1% の組成を有するコ欠食を作り、体重 100 g 当り 1 日 10 g を与え、18 時間絶食後実験に供した。

2. 脂質の抽出、肝組織 1 g を CHCl_3 :MeOH 2:1 混液にて抽出し、Folch らの方法に準じて洗滌後、 N_2 流通下、 60°C にて乾燥後 CHCl_3 にて再抽出した。

3. 脂質の分離及び測定、一部 Hanahan らの方法による Silica Gel Column Chromatography にて、中性脂肪、Cephalin、Inositol、Lecithin の各分画に、大部分は、Silica Gel H を用いた Thin Layer Chromatography を用いて Lecithin 分画を分離、エステル脂酸は Raport らの方法で、P は Fiske-Subarow らの方法にて測定した。

4. 肝蛋白の抽出及び測定、肝組織 0.5 g を冷 10% TCA にて homogenize 後、10% TCA にて酸可溶性分画 Et-OH, Ethylether にてアルコールエーテル可溶性分画除去後、1N-NaOH にて溶解した。

蛋白はビウレット反応を用いて測定した。

5. 脂酸の分析は, Gaschromatography にて行ない。

6. Triglyceride は Van Handel らの方法にて測定した。

〔実験成績〕

1. 肝中性脂肪及び磷脂質量の変動

中性脂肪は肝湿重量1g当り, オリエンタル固型食群 $40.0 \pm 15.1 \mu\text{M/g}$, コ欠食 4日 $76.2 \pm 45.3 \mu\text{M/g}$, コ欠食12日 $7.3 \pm 61.4 \mu\text{M/g}$, コ欠食 20日 $266.5 \pm 76.9 \mu\text{M/g}$ と直線的に増加するのではなく, 軽度増加する時期をおいて急速に増加し始め次いで増加の速さが落ちてくる。Cephalin は全期間を通じて対照と差がなく, Lecithin は急速に脂肪の蓄積するコ欠12日で減少するが, 全肝当りで比較すると有意の差は認めない。

2. $^{32}\text{PO}_4$ の肝磷脂質への取込み

$\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$ を体重 100 g 当り $100 \mu\text{c}$ 筋注し, 2時間後肝 Cephalin 及び Lecithin への取込みをみると Lecithin では対照 $124.3 \pm 12.6 \text{ cpm}/\gamma\text{-p}$, コ欠 4日 $112.5 \pm 15.3 \text{ cpm}/\gamma\text{-p}$, コ欠12日 $120.7 \pm 17.8 \text{ cpm}/\gamma\text{-p}$, コ欠20日 $113.9 \pm 13.9 \text{ cpm}/\gamma\text{-p}$ と全期間対照と差がない。Cephalin では対照 $103.5 \pm 6.9 \text{ cpm}/\gamma\text{-p}$ に対し, コ欠 4日 $75.0 \pm 7.4 \text{ cpm}/\gamma\text{-p}$, コ欠12日 $113.7 \pm 10.4 \text{ cpm}/\gamma\text{-p}$, コ欠20日 $85.4 \pm 10.1 \text{ cpm}/\gamma\text{-p}$ とコ欠 4日で減少, コ欠12日で増加, コ欠20日で再び減少という変化を示す。Lecithin の合成経路はいくつかあり, Cephalin はメチル化を受けて Lecithin になることから考えて, Cephalin のメチル化による Lecithin の合成が増減することが考えられる。

3. $^{14}\text{CH}_3$ -Choline, $^{14}\text{CH}_3$ -methionine の肝 Lecithin 及び Protein への取込み

$^{14}\text{CH}_3$ -Choline, $^{14}\text{CH}_3$ -methionine を体重100g当り $2\mu\text{c}$ を静注し, 30', 1°, 2°, 3°, 6°後の肝 Lecithin 及びProtein への取込みをみると, Choline の肝 Protein への取込みは, コ欠 4日で対照の約 $\frac{1}{2}$ と減少するが, Lecithin への Choline の取込みは対照に比し増加する。一方 Methionine の Lecithin への取込みは減少している。コ欠12日になると Choline の Protein への取込みは, 更に減少するにもかかわらず Choline の Lecithin への取込みはそれ程増加せず methionine の Lecithin への取込みは著明に増加してくる。即ち Choline は欠乏の初期は蛋白への利用を抑えて主として Lecithin 合成に利用されており, 尚欠乏が続くと, Cephalin のメチル化による合成が増加してくる。methionine の Protein への取込みはコ欠 4日から12日へと増加してくる。

4. ^{14}C -Lysine の肝蛋白への取込み

^{14}C -Lysine を体重100g当り $2\mu\text{c}$ 静注し2時間後の肝蛋白への取込みは, 対照 $31.6 \pm 7.4 \text{ cpm}/\text{mg-prot}$, コ欠12日 33.8 ± 2.4 , コ欠20日 52.6 ± 15.1 と対照に比し高い。しかし肝蛋白量は, 全肝当りで比較すると, 対照 $724.0 \pm 24.1 \text{ mg}$, コ欠12日 $586.0 \pm 38.2 \text{ mg}$, コ欠20日 $603.9 \pm 145.2 \text{ mg}$ とコ欠12日で特に著明に減少している。全放射能はコ欠12日, コ欠20日ともに対照より低い。比放射能がコ欠ラットで高くなってくるのは蛋白量の減少のためであり, Cephaline のメチル化が亢進して相対的にメチル基が不足する時には, 蛋白の合成はむしろ低下し, 分解がまだ抑制を受けていないために起っている変化であると考えられる。肝蛋白の減少は, Choline, Methionine の投与にて回復する。

5. 肝及び血漿の Lecithin の脂酸構成は, 百分比で $\text{C}_{16:0}$ が増加し, $\text{C}_{18:0}$ が減少する。 $\text{C}_{16:2}$ は 12

日で著明に減少， $C_{20:4}$ は増加する。

6. コ欠12日のラットに Choline 20 mg, Methionine 60 mg を筋注すると，肝の Triglyceride は2時間後に既にかなり減少し，6時間後に効果がなくなる。血漿の Triglyceride は4時間後を peak として増加する。減少していた血漿蛋白は2～4時間で回復する。

〔考 案〕

1. コ欠食をラットに与えると脂肝が起るが肝の Lecithin 合成は，その合成経路を調節することにより正常に維持されている。

2. Lecithin 合成と蛋白代謝は緊密に関連し合って変化し，Choline が欠乏すると蛋白への利用が抑えられて Lecithin 合成に利用され，更に欠乏が続くと Cephalin のメチル化を促進せしめて代償する。この時期になると蛋白代謝は合成よりも分解の方が優勢となり肝蛋白が減少してくる。

3. コ欠食投与は Lecithin の脂酸構成を変化せしめる。

4. Choline, Methionine の一回投与は，低下していた血漿蛋白量を回復せしめ，肝よりの Triglyceride の分泌を促進する。

論文の審査結果の要旨

コリン欠乏脂肝は主として lecithin 合成障害に注目して研究が進められてきたが近年になって，肝の lecithin 合成には明らかな障害は認め難く，むしろ血清リポ蛋白の減少することが認められている。しかし何故 lecithin 合成が障害されないのか，又 choline の投与が血清リポ蛋白の減少を防止するが，どのようにして choline が蛋白代謝と関連を有するのかという点に関しては不明であり新しい考え方が要求されていた。この研究は lecithin の合成には，異なった経路のあることに着目し，lecithin は choline が欠乏すると methionine を用いる経路にて補うことにより維持されている所見を得た。又この時期に一致して肝蛋白代謝の歪みを起し，肝蛋白が減少する。choline の投与にて，lecithin は choline を使用して合成され，ために lecithin 合成における methionine の必要量が減少すると肝蛋白代謝の歪みは是正されて肝蛋白量は増加し，肝の脂肪の減少することを見出し，上記の問題に新しい解決の糸口を見出した点に意義を認める。