

Title	肝浮遊細胞よりの脂質遊出機構
Author(s)	大工原, 恭
Citation	大阪大学, 1967, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29236
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)	大 工 原 恭 だい く はら やすし
学位の種類	歯 学 博 士
学位記番号	第 1 1 8 1 号
学位授与の日付	昭 和 4 2 年 3 月 2 8 日
学位授与の要件	歯 学 研 究 科 歯 学 基 礎 系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	肝浮遊細胞よりの脂質遊出機構
論文審査委員	(主査) 教 授 竹 田 義 朗 (副査) 教 授 山 本 巖 教 授 河 村 洋 二 郎

論 文 内 容 の 要 旨

血中内因性グリセリドの唯一の供給源は、肝臓であるとされている。即ち肝臓は、血中の遊離脂肪酸を摂取し、また、血中キロミクロンを分解して、脂肪酸を遊離せしめ、これらの遊離脂肪酸をエステル化して、その生体固有の脂肪酸組成を持つ脂質に再合成し、これらをリポ蛋白として、再び血中に放出する。これらのリポ蛋白の内、脂質輸送という面で特に重要な生理的役割を有するものは、 α_2 及び β リポ蛋白であるとされている。そして、このような肝臓からの脂質の遊出が障害された場合、肝臓内への脂質の蓄積、即ち脂肪肝の発生を来し、併せて、血中脂質量の変化が起って来る。従って、このような肝臓よりの脂質遊出は、その個体の脂質代謝の面から、極めて重要な問題である。しかしながら、これまで、このような肝臓よりの脂質遊出に関する研究には、全動物、臓器灌流、或いは臓器切片等の比較的複雑な系が用いられており、従って、脂質遊出機構、さらには脂肪肝の成因等について、より詳細な検討を加える事は困難であった。我々の研究室に於いては、先に、臓器機能解明のための最も単純な系として、浮遊細胞系を用いる新しい研究手段を開発し、これを用いて、細胞機能の生化学的研究を行なってきた。著者は、この研究の一環として、この浮遊細胞系を用いて、前記の肝臓よりの脂質遊出機構について、研究を行なった。

C^{14} -酢酸、或いはT-パルミチン酸であらかじめ細胞の脂質部分をラベルしておいたネズミ肝浮遊細胞を用い、この細胞から遊出されるリポ蛋白の脂質部分及び蛋白部分の両面から、脂質遊出機作及びその調節機構について検討し、次の様な結果を得た。

先ず、この浮遊細胞よりの脂質遊出が、1時間以上ほぼ直線的に進行することを示し、さらに、遊出された脂質のほとんどが、 α_2 及び β リポ蛋白の形であることを証明した。このことは、肝浮遊細胞が、正常の肝臓と同様の脂質遊出機構を保持していることを示すものである。

次に、遊出されたりポ蛋白中の脂質を分画すると、あらかじめ C^{14} -酢酸で細胞中の脂質をラベルし

た場合には、リン脂質に最も放射活性が高く、一方パルミチン酸でラベルした場合には、トリグリセライドが最も高かった。

蛋白合成の阻害剤であるピューロマイシンを *in vitro* で浮遊細胞に加えると、 $1.5 \times 10^{-3} \text{ M}$ の濃度で、リポ蛋白の遊出は著明に阻止されるが、その際、リポ蛋白の脂質部分及び蛋白部分のいずれもが、ほぼ平行して著明に低下した。このことは、ピューロマイシンによるリポ蛋白の蛋白部分の合成阻害が、脂質遊出低下の重要な因子となっていることを、強く示唆するものである。そこで、このことをさらに裏付けるために、二重標識実験を行なった。即ち、あらかじめ浮遊細胞中の脂質を、T-パルミチン酸でラベルしておき、その細胞を用いて、*in vitro* で $\text{U-}^{14}\text{C-L-}$ ロイシンの、遊出されるリポ蛋白の蛋白部分への取込みに対するピューロマイシンの影響を検討した。その結果、 ^{14}C -ロイシンのリポ蛋白の蛋白部分への取込みは、ピューロマイシンによって著しく阻害され、又それと平行して、リポ蛋白中の脂質の遊出も、ほぼ同程度に強く阻止された。

さらにこのようなピューロマイシンによる細胞よりの脂質遊出阻害は、反面、細胞内に著明な脂質の蓄積を来すことを明らかにした。このことは、ピューロマイシンによる脂質遊出阻害が、脂質分解経路の亢進によるものではないことを示している。

以上を要約すると、先ず、肝浮遊細胞系が、生理的な脂質遊出機構を保持しており、この種の研究の最も単純な系であることを明らかにした。従来、ピューロマイシンその他蛋白合成阻害剤投与により、脂肪肝の発生することが知られているが、その原因が、リポ蛋白の蛋白部分の合成阻害によるものであることを、より直接的に証明した。

論文の審査結果の要旨

肝臓は、血中内因性グリセリドの唯一の供給源とされており、また、肝臓からの脂質遊出の障害は、脂肪肝の発生や血中脂質量の変動とも関連し、生理的にも極めて重要な問題である。これまで、このような肝臓よりの脂質遊出に関する研究には、全動物、臓器灌流、或いは臓器切片などの比較的複雑な系が用いられており、従って、脂質の遊出機構、さらには脂肪肝の成因などについて、より詳細な検討を加えることは困難であった。本研究は、臓器機能解明のための最も単純な系である浮遊細胞系を用いて、肝臓よりの脂質遊出機構について検討を加えたものである。

すなわち、 ^{14}C -酢酸、或いはT-パルミチン酸であらかじめ細胞内の脂質をラベルしておいたネズミ肝浮遊細胞を用い、先ずこの細胞より遊出される脂質のほとんどが、 α_2 及び β リポ蛋白の形であることを証明した。このような脂質の遊出は、ピューロマイシンを添加することによって強く阻止され、その際、リポ蛋白の脂質部分及び蛋白部分のいずれもが、ほぼ平行して著明に低下した。また、*in vitro* で加えた ^{14}C -ロイシンのリポ蛋白の蛋白部分への取込みも、ピューロマイシンによって著しく阻害され、その阻害度は、リポ蛋白中の脂質の遊出の阻害度とほぼ一致した。さらに、このようなピューロマイシンによる細胞よりの脂質遊出阻害は、反面、細胞内に著明な脂質の蓄積を来すことも明らかにした。

以上本論文は、脂質代謝の面で最も重要な肝臓機能の一つである脂質遊出について、肝浮遊細胞系という新しい研究手段を用いることにより、その機構の詳細を明らかにしたものであって、学位論文として充分価値あるものと認める。