

Title	担癌動物におけるtryptophan代謝に関する研究
Author(s)	宮武, 實
Citation	大阪大学, 1966, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29315
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)	宮 武 實
	みや たけ みのる
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 976 号
学位授与の日付	昭和 41 年 4 月 25 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	担癌動物における tryptophan 代謝に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 芝 茂
	(副査) 教授 須田 正巳 教授 山村 雄一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

私どもの研究室では、以前から癌悪液質の発生に関する研究を行ない、癌悪液質は担癌体における代謝平衡の乱れの総和であるとの考えのもとに、この代謝平衡の乱れに支配的に働く酵素合成の問題を誘導酵素である tryptophan pyrrolase をモデルとして実験をすすめ、担癌体においてはその誘導形成能が低下する事を立証した。

私はこの研究の一環として、この tryptophan pyrrolase の誘導形成の低下が担癌体の tryptophan 代謝とどのような関係をもつかを知るため、tryptophan およびその metabolite の消長を動的に観察し、癌悪液質発生の機序解明の一助に資したいと考えた。

〔実験方法ならびに実験成績〕

動物は Wistar 均一系雄性ラットを用い、腫瘍はローダミン肉腫で、これをラットの皮下に移植し、腫瘍重量が体重の10%前後になったものを用いた。

tryptophan の投与は体重 1g 当り 1mg の L-tryptophan を生理的食塩水に溶解後中和し、懸濁液としてラット腹腔内に注射した。尿の採取は L-tryptophan をラット腹腔内に注射後、採尿装置に収容し、24時間に排泄された尿を試料とした。

1. 肝、血液および尿中 tryptophan 量について、L-tryptophan を投与後経時的に肝内 tryptophan を定量した。投与後 1 時間で著明に増大し正常ラットでは、0 時間の値の約 42 倍となるに反し、ローダミン肉腫ラットでは 14 倍となるにすぎない、以後両者とも 3, 5, 7 時間と漸次減少し、10 時間後には、ほぼ 0 時間の値にもどった。血漿中 tryptophan 量もほぼ同様の傾向を示した。L-tryptophan 負荷後 24 時間の尿中 tryptophan 排泄量はローダミン肉腫ラットでは正常ラットより低値を示した。

2. serotonin および 5-hydroxyindoleacetic acid の尿中排泄量について、両物質ともローダミン肉

腫ラットと正常ラットとの間に有意な差異は認められなかった。

3. 肝、血液および尿中 kynurenine 量について、L-tryptophan 投与後経時的に肝内 kynurenine を定量した。投与後 1, 3 時間と漸次増量し、5 時間後には最大となり、正常ラットでは、0 時間の値の約 6 倍となるにすぎないが、ローダミン肉腫ラットでは約 22 倍と著明に増大する、以後漸次減少し、10 時間後にはほぼ 0 時間の値にもどった。血漿中 kynurenine 量もほぼ同様の経時的な変化を示した。L-tryptophan 負荷後 24 時間の尿中 kynurenine の排泄量は、tryptophan の場合とは逆に、ローダミン肉腫ラットで高値を示した。

4. kynurenine より下位の tryptophan metabolite の尿中排泄量について、anthranilic acid, kynurenic acid および nicotinic acid の 24 時間の尿中排泄量は、ローダミン肉腫ラットでは減少しており、xanthurenic acid は、ローダミン肉腫ラットと正常ラットとの間に有意な差異を認めなかった。

〔総括〕

1. 担癌ラットに比較的大量の tryptophan を投与して、肝、血中ならびに尿中の tryptophan 量を測定したが、tryptophan pyrrolase の誘導形成の低下があるにもかかわらず、担癌動物のそれは正常動物のそれより低かった。

また、tryptophan の第二の代謝経路にならぶ serotonin および 5-hydroxyindoleacetic acid の尿中排泄量を測定したが、正常ラットと担癌ラットとの間に差異はなかった。すなわち、私のこの実験の範囲では tryptophan の行くえは不明である。

2. 一方、肝および血中 kynurenine 量と尿中への kynurenine の排泄量をみると、いずれも担癌ラットでは高値を示した、すなわち、kynurenine には蓄積の傾向がみられる。

3. kynurenine より下位にある尿中 metabolite では xanthurenic acid が不変であるほか、担癌ラットでは減少している。kynurenine の蓄積と考え合せ、kynurenine の分解過程が抑制されているものと考えられる。

4. 担癌ラットの肝内 Vitamin B₆ は減少しているが、担癌ラットの尿中 tryptophan metabolite の pattern は単なる B₆ 欠乏ラットの pattern とは異なるもので、担癌体 B₆ 欠乏の場合は B₆ 欠乏以外に他の因子が加わっていると考えられる。

5. nicotinic acid の減少は DPN の合成に影響するので、その後の担癌体全般の代謝障害が予想される。

6. なお、以上の成績から、担癌ラットに投与された tryptophan の行くえは不明であるが、次のようなことが考えられる。

i) 他の new pathway によって代謝される。

ii) 腫瘍蛋白の合成の素材として利用される。

i) については tryptophan の new oxidative pathway の存在を示唆する成績があるので考慮せねばならない。ii) については、最も興味をもつところであるが、tryptophan という一つのアミノ酸のみの負荷によって、腫瘍蛋白の合成が盛んに行なわれるかどうか、疑問が残るように思う。

7. いずれにしても、担癌体における蛋白質代謝の通念として、分解酵素系の活性低下が考えられるが、私の実験成績もこれに一致する。

論文の審査結果の要旨

癌悪液質は代謝平衡の乱れの総和であるとの考えのもとに、私どもの研究室では、その変調に重要な役割を果たす酵素合成の問題を検討し、担癌動物においてはトリプトファン代謝の第一段階に働く酵素であるトリプトファンピロラーゼの誘導形成が、低下していることを知った。

この研究は、このような状態における担癌動物のトリプトファン代謝が、どのようになっているかを検討するとともに、あわせてその変調が、その後の動物の代謝にどのような影響をおよぼすかを検討したものである。

すなわち、担癌動物にトリプトファンを投与して、トリプトファンおよびその中間代謝産物を動的に観察しているが、トリプトファンピロラーゼの誘導形成が低下しているにもかかわらず、投与したトリプトファンの蓄積はみられず、また、セロトニン、5ハイドロオキシインドール醋酸の経路によっても代謝されておらず、逆に、キヌレニンに蓄積がみられ、なお、それより下位の中間代謝産物に減少のあることを明らかにした。

そして、このようなことから、担癌動物の場合、投与したトリプトファンは既知の代謝経路以外の路で代謝されているのではないか、あるいはまた、腫瘍蛋白合成の素材として利用されたのではないかという二つの可能性を考えた。そして、さらにニコチン酸の減少は DPN の合成に障害をきたし、担癌体その後の代謝に、さらに障害を来たすであろうということを示唆した。したがって、この研究はアミノ酸代謝の面からみた癌悪液質発現に関する今後の研究に、重要な文献となりうるものと思う。