

Title	肝ミクロゾームヘム蛋白質の生理的意味に関する研究 ： 動物レベルにおける変動
Author(s)	和田, 文雄
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/29368
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

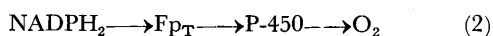
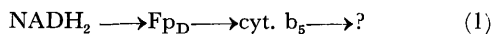
Osaka University

氏名・(本籍)	和 田 文 雄 わ だ ふみ お
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 1038 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 10 月 31 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	肝ミクロゾームヘム蛋白質の生理的意味に関する研究 —動物レベルにおける変動—
論文審査委員	(主査) 教 授 坂本 幸哉 (副査) 教 授 山野 俊雄 教 授 北川 正保

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

肝ミクロゾーム (Ms) はミトコンドリアに匹敵する程多量のヘムを含有し、しかもそれがチトクローム b_5 (cyt. b_5) 及び P-450 二種類のヘム蛋白質で説明がつくことが明らかにされている。これらのヘム蛋白質はそれぞれフラビン蛋白質と共に Ms において電子伝達系を構成している。その精製及び性



質に関しては多くの業績があげられているが、その生理的意味はまだよくわかっていない。最近 P-450 に関しては異物代謝との相関が示唆されたが量的にその生理機能をすべて説明するものではない。肝に特に多いことは、肝に特異的な物質代謝との関連を考えさせる。著者は動物レベルの色々な条件によって Ms のヘム蛋白質含量が変化することを見出したので、これを利用してその生理的意味を明らかにしようとした。

〔方法ならびに成績〕

動物は白ネズミ又はハツカネズミを用いた。色々な処置をした動物の肝から Ms を分離して、蛋白質当りの含量或いは活性を測定した。

1. 食餌条件及び糖尿；含量の多いことから、何か大きな物質代謝との関係を考えて、動物を絶食させてみた。絶食の経過と共に P-450 は増加した。各栄養素の混合比を変化させてみると、高脂肪食時のみ絶食時と同様 P-450 が増加した。いずれの場合も生体は脂肪を主なエネルギー源としている。このような状態は糖尿ネズミにおいても認められるので、測定してみるとやはり P-450 が増加していた。絶食後再給餌すると増加した P-450 は対照値より低くなり 1 週間を要して徐々に回復した。

Fp_T も P-450 と類似の変化を示す。この場合脂肪酸合成に必要な NADPH₂ を産生する酵素（ブドウ糖-6-リン酸脱水素酵素，リンゴ酸酵素）活性は，絶食による P-450 の増加時には減少，再給餌による P-450 の減少時には増加を示した。又再給餌による P-450 の減少は食餌中の脂肪含量が少ない程甚しい。cyt. b₅ は絶食のある時期，高脂肪食及び糖尿時にわずかに増加するが一定の傾向はなかった。以上の事実は P-450 が脂肪の分解と密接な関係にあることを示している。

2. 再生肝と担癌動物肝；これらの場合両ヘム蛋白質は同じように変化をする。再生肝では48時間で最低になり徐々に回復する。担癌動物肝では経過と共に減少する。これは蛋白質及びヘムの不足が両ヘム蛋白質に等しく影響したものと考えられる。

3. ホルモン；副腎を摘除すると P-450 は減少する。正常動物にコーチゾンを注射しても P-450 は増加しない。副腎摘除動物にコーチゾンを注射すると正常レベルに維持される。副腎摘除動物は絶食に反応しないが，コーチゾンを注射しておくとも反応するようになる。従ってコーチゾンは P-450 の正常レベルの維持及び絶食に対する反応に必要と考えられる。

甲状腺ホルモンの投与は両ヘム蛋白質を共に減少させる。この場合 Fp_T は増加しFp_D は減少する。

4. 異物；メチルコラントレン投与は P-450 を増加させる。DAB の投与はcyt. b₅ を増加させP-450 を減少させる。この現象は発癌と関連して興味がある。

5. コレステロール及び胆汁酸合成との関係；いずれも Ms での水酸化反応を経て合成されるので，P-450 との相関が考えられる。コレステロールの投与はその合成を抑制するが P-450 は減少しない。胆汁酸の投与はその合成を抑制するが P-450 も減少する。これは胆汁酸合成の feed back と関係があるかもしれない。

〔総括〕

1) 絶食時は異物代謝酵素活性が減少するので，この場合の P-450 の増加は異物代謝以外の反応と共役する可能性がある。2) 高脂肪食，糖尿時にも P-450 が増加すること，及び絶食後再給餌の場合の成績は P-450 が脂肪の分解と密接な関係にあることを示す。3) コーチゾンは P-450 の正常レベルの維持及び絶食に対する反応に必要である。甲状腺ホルモンの投与は両ヘム蛋白質を著しく減少させる。4) 肝ミクロゾーム電子伝達系はフラビンのレベルとヘムのレベルとで異なった生理的意味を持ち，cyt. b₅ と P-450 とはそれぞれ多くの反応と共役する可能性がある。

論文の審査結果の要旨

ミクロゾームの機能に関しては不明の点が多い。それはミクロゾームに局在する酵素その他の成分に生理的意味の不明のものが多いからである。著者は肝ミクロゾームに多量に含まれているチトクローム b₅，P-450 二種類のヘム蛋白質をとりあげ，その生理的意味を明らかにしようとした。

動物レベルの色々な条件によって，これらのヘム蛋白質の量の変動することを見出し，生理的意味解明の手がかりを得た。P-450 に関しては，絶食時，高脂肪食時，糖尿時の増加から脂肪の分解との関係が示された。又色々なホルモンの投与，異物の投与等の条件下での変動から，チトクローム b₅，

P-450 はそれぞれ多くの反応と共役することが示唆された。
以上本研究は独創的であり，発展性に富んだものである。