



Title	薬物による誘導現象を利用したラット肝小胞体膜生成の研究
Author(s)	栗山, 義明
Citation	大阪大学, 1970, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30049
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)	栗	山	義	明
学位の種類	理	学	博	士
学位記番号	第	1908	号	
学位授与の日付	昭	和	45年3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	薬物による誘導現象を利用したラット肝小胞体膜生合成の研究			
論文審査委員	(主査) 教授	佐藤	了	
	(副査) 教授	倉橋	潔	教授 奥貫 一男 助教授 大村 恒雄

論文内容の要旨

フェノバルビタール (PB) などの薬物を投与するとラット肝小胞体膜の増量とそれに局在している薬物代謝系酵素活性の特異的な上昇がおこる。この誘導現象を利用して小胞体膜の形成および分解過程におけるタンパク成分とリン脂質成分の関係あるいはこれらと小胞体膜に存在する個々の酵素との関係について比較検討した。

1-C¹⁴-Lencine, Guanido-C¹⁴-Arginine, あるいは 2-³H-glycerol を標識化合物として小胞体全タンパク, 薬物代謝系酵素の一つであり薬物によって誘導される NADPH-チトクローム *c* 還元酵素 (以下還元酵素), 薬物によってあまり大きな影響を受けないチトクローム *b₅* (以下 *b₅*) とリン脂質成分へのとりこみ速度あるいは各成分へとりこまれた放射能の減少によって合成速度あるいは代謝回転を測定した。

還元酵素, *b₅* は小胞体膜からトリプシンによる可溶化, Sephadex G-100 によるゲルろ過, DEAE-セルロースクロマトグラフィーによって均一な成分に精製した標品を用いた。

PB 投与によって活性が増加する還元酵素はクロマトグラフィー時の挙動, 免疫学的性質, あるいはアミノ酸組成などの検討から単なる酵素の活性化などではなく正常のラット肝小胞体膜に存在する酵素と同一のタンパク分子の増量によるものであることがわかった。

PB 一回投与後の各成分へのとりこみ速度の変化をみると還元酵素の場合には投与後直ちに増加して5時間後には正常の場合の4~5倍の促進がみられ小胞体全タンパクとしてみるとPB投与後3時間ぐらいまでやや促進がみられた。*b₅* やリン脂質成分の合成速度はこの間 (投与後18時間まで) はほとんど影響を受けない。

正常ラットにおいて小胞体成分は還元酵素は60時間, *b₅* は100時間, 小胞体全タンパクは60時間の半減期をもち, リン脂質は3~5時間と30時間の2成分からなる半減期を示すように各々の

成分は固有の半減期をもって代謝回転しているが PB を一日一回連続投与することによって還元酵素と b_5 の分解はほぼ完全に停止する。全タンパクについては半減期が約 100 時間に延びていた。一方リン脂質の代謝回転については 2 成分各々の分解速度は変わらないがおそい分解速度（半減期 30 時間）を示す成分が増加していた。この b_5 の分解の停止は PB の連続投与によるこのチトクロームの緩かな直線的増加をほぼ定量的に説明する。またリン脂質の場合は早い代謝回転を示すものが小胞体から他へ輸送される成分、遅い代謝回転を示す成分が小胞体のリン脂質の代謝回転を示すと考えると後者の成分の増加は膜の増加と見合うものと考えられる。これらの事実は小胞体膜が一つの単位として一体となって合成分解されるのではなく個々の成分の各々独立した合成と分解のバランスの上に成立っているという大村ら (J. Biol. Chem. **242**, 2398 (1967)) の示唆した考えを強く支持するものである。

PB によって誘導された酵素は PB 投与をとめると分解が促進されてもとのレベルにもどるがこの時にもある程度の新しい酵素の合成は続いている。分解の促進は強く誘導をうけた還元酵素の場合大きく b_5 や小胞体全タンパクの場合には小さい。

PB によって誘導された還元酵素は正常時に存在するものと分子的には同一であるにもかかわらず *in vivo* における安定性が異なる。即ち正常時に存在する還元酵素は PB によって分解がおさえられるが PB によって誘導された酵素にはこのような安定化はみられない。

正常時に合成される還元酵素は先ず粗面小胞体に現われ次いで滑面小胞体に移行する。粗面小胞体と滑面小胞体の酵素に Precursor-Product の関係が認められたが PB によって合成速度が大巾に促進された時に合成された酵素ではこの関係が曖昧になっていた。一方 PB によって合成速度があまり影響をうけない b_5 では正常時に合成されたものも PB 影響下に合成されたものも代謝回転の点で両者は同じような挙動をしてみた粗面小胞体から滑面小胞体への移行過程についても両者の場合変らなかった。以上の事実に基づいて *in vivo* における酵素の安定性と新に合成された酵素分子が膜へくみこまれる過程について推論した。

論文の審査結果の要旨

生体膜の合成・分解の機構は近年多くの注目を浴びているが、まだ不明の点が多い。栗山君はフェノバルビタール (PB) をラットに投与すると肝小胞体膜の増加とそれに局在する薬物代謝系酵素の増量が生ずることに着目し、この現象の解析から上記の問題への手がかりを得ようと試みた。その結果は次のように要約することができる。

PB 投与によって薬物代謝系酵素の 1 つである NADPH-チトクローム c 還元酵素 (fp) が増量するのは、fp の生合成速度の増加とその *in vivo* での分解の抑制という 2 つの原因による。PB 投与は薬物代謝に関係しないチトクローム $b_5(b_5)$ の合成には影響しないが、その分解は完全に抑える。その結果 PB 投与によって b_5 もゆるやかに増量する。小胞体のリン脂質は速やかな代謝回転（半減期～4 時間）をする成分と遅い代謝回転（半減期～30 時間）を示す成分から成るが、投与はこの 2 成分の代謝回転速度には影響を及ぼさない。ただ遅い分解速度を示す成分の

割合が増大する。これらの事実は小胞体膜が1つの単位として合成・分解されるのではなく、個々の膜成分がそれぞれ独立に合成・分解されるという考え方を支持するものである。

PB による誘導下で合成された fp は正常時に存在する fp と同一の分子種であることが証明されたが、両者の *in vivo* での挙動は異なる。すなわち正常時に合成された fp は上述のように PB によって分解が抑制されるが、PB 影響下で合成された fp ではこのような安定化がみられない。しかし PB 存在下で合成された b_s と正常時に合成された b_s の間にはこのような差異は認められない。

正常時に合成される fp はまず粗面小胞体に現われ、次いで滑面小胞体に移行し結局両者の間に均等に分布される。しかし PB 影響下においては fp の合成速度は大幅に増加するが、それとともに上記の関係が不明瞭になり、新しく合成された fp 粗面小胞体に現われるのとあまり変らない時間経過で滑面小胞体にも出現してくる。これらの事実は PB 誘導下での小胞体膜の合成が正常時のそれとはかなり異なることを示している。

以上のように栗山君の研究結果は小胞体膜の PB 影響下での合成・分解の機作に重要な知見を加えたものであるばかりでなく、一般に生体膜の構造と形成に対しても有益な示唆を与えるものであり、理学博士の学位に十分価するものと認められる。