



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | クエン酸の生理的意義に関する研究  |
| Author(s)    | 常見, 琢夫  |
| Citation     | 大阪大学, 1970, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/30089">https://hdl.handle.net/11094/30089</a>   |
| 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。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

|         |                                     |         |         |        |
|---------|-------------------------------------|---------|---------|--------|
| 氏名・(本籍) | つね<br>常                             | み<br>見  | たく<br>琢 | お<br>夫 |
| 学位の種類   | 歯                                   | 学       | 博       | 士      |
| 学位記番号   | 第                                   | 1 9 4 4 | 号       |        |
| 学位授与の日付 | 昭和 45 年 3 月 30 日                    |         |         |        |
| 学位授与の要件 | 歯学研究科 歯学基礎系<br>学位規則第 5 条第 1 項該当     |         |         |        |
| 学位論文題目  | クエン酸の生理的意義に関する研究                    |         |         |        |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教授 竹田 義朗                    |         |         |        |
|         | (副査)<br>教授 河村洋二郎 教授 松村 敏治 助教授 鈴木不二男 |         |         |        |

### 論 文 内 容 の 要 旨

クエン酸は歯牙、骨など硬組織の重要な有機構成成分のひとつであると同時に、クエン酸回路のメンバーとして細胞のエネルギー代謝に重要な役割を果している。組織内や血中のクエン酸レベルは種々の生理的条件下ではなはだ変動しやすく、このクエン酸レベルの変動が一方では糖質や脂質の代謝調節に関与した他方では骨の吸収にも何らかの関連をもつといわれている。このようにクエン酸は全身代謝の面からも、硬組織生理の面からもきわめて重要な物質であるが、クエン酸自身の代謝 および その代謝の調節、また生理的意義については、いまだ十分明らかではない。

本研究は ATP クエン酸リアーゼ (以下 ACL と略す) に着目し、その生理的意義ならびにクエン酸代謝における役割を明らかにしようとするものである。本酵素は ATP の存在下にクエン酸をアセチル CoA とオキザロ酢酸に分解する酵素であって、各種高等動物臓器の可溶画分に局在することを特徴とする。この酵素の生理的意義はいまだ明らかではないが、その活性は種々の生理的条件下で脂肪酸合成速度と平行して変動する。一方細胞の可溶画分においてはクエン酸が効率よく脂肪酸合成に利用されることが知られている。そこで著者は、ACL がクエン酸を分解することによって細胞質へアセチル CoA を供給するという、きわめて重要な生理的役割を果しているのではないかと考え、検討を行なった。

実験には体重 150g 前後のオスの Sprague-Dawley 系ネズミを用い、その肝臓から萩原の方法によりミトコンドリア (以下 Mt と略す) と 105,000×g 上清を調製した。反応には Mt に上清を添加した再構成系を用いたが、必要に応じては Mt 単独の系も用いた。基質にはピルビン酸を用い Mt 外に供給されるアセチル CoA を、スルファニルアミドをアセチル基受容体とするアセチル化反応を利用して測定した。また 2-<sup>14</sup>C-ピルビン酸を基質として用いる場合には、スル

フェニルアミドのかわりに p-トルイジンを用い、形成された  $^{14}\text{C}$ -p-アセトトルイドをエーテルで抽出してその放射活性を測定した。その結果、次のような実験結果を得た。

1) 抗 ACL 抗体で処理した上清を Mt と組み合わせた再構成系では、ピルビン酸から Mt 外に供給されるアセチル CoA の量は上清中の ACL 活性の減少とほぼ平行して著明に低下した。そしてこの低下は過剰の精製 ACL の添加により完全に回復した。次に Mt 単独の系に精製した ACL のみを添加した場合には、Mt 外に形成されるアセチル CoA の量は、ACL の添加量に比例して増加した。以上の結果からピルビン酸より形成される Mt 外のアセチル CoA は、Mt 内のアセチル CoA がそのままの形で移行するのではなく、いったんクエン酸となって Mt 膜を通過したのち、Mt 外で ACL によって分解されて生成することが明らかとなった。従ってクエン酸は Mt 膜を介するアセチル基の輸送体として重要な役割を果していることになる。

2) 絶食や糖尿病のように ACL 活性が著るしく低下する場合でも Mt よりのアセチル基の輸送はクエン酸-ACL の系で行なわれることがわかった。

3) 反すう動物ではグルコースはほとんど脂肪酸にとりこまれないが、その原因は組織中の ACL 活性が低いためと推測されている。そこでウシ肝臓を用いてこの点を検討した。その結果ウシ肝臓中の ACL 活性はきわめて低く、またピルビン酸から Mt 外のアセチル CoA はほとんど形成されなかった。しかし Mt と上清の再構成系に精製 ACL を添加すると Mt 外のアセチル CoA の形成は著明に増大した。従って反すう動物で Mt 外のアセチル CoA がほとんど形成されないのは、ACL 活性がきわめて低いためであって、クエン酸の Mt 外への移行が障害されているためではないことがわかった。

4) 各種動物の口腔組織における ACL 活性を測定したところ、測定したすべての組織にその活性が認められた。顎・舌下腺の本酵素の活性は耳下腺より明らかに高かったが、これは両唾液腺の分泌する唾液の性状と密接な関係にあることが示唆された。

これらの事実からクエン酸-ACL の系は、Mt 膜を介するアセチル基の輸送系としてきわめて重要な経路であり、単に脂肪酸合成のみならず、アセチルコリンの合成、結合糖多糖類や唾液ムコ多糖類中のアミノ糖のアセチル化反応など、細胞質で行なわれるほとんどすべてのアセチル化反応に重要な役割を果していると考えられる。すなわちクエン酸は、これまで指摘されてきた種々の生理的意義の他に、細胞質へのアセチル基の供与体として、ことに非反すう動物において生理的にきわめて重要な意義を有する物質であることが明らかとなった。

## 論文の審査結果の要旨

本研究は、クエン酸の生理的意義について研究し、クエン酸がエネルギー代謝以外に、ミトコンドリアよりその外へのアセチル基の供与体として細胞代謝に重要な役割を果していることをはじめて明らかにするとともに、本アセチル基供給反応における ATP クエン酸リアーゼの意義を明確にしたものとして価値ある業績である。

よって本研究者は歯学博士の学位を得る資格があると認める。