



Title	代謝律速酵素のリズムとその生理的意義
Author(s)	須田, 幹生
Citation	大阪大学, 1972, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30664
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)	須	田	幹	生
学位の種類	理	学	博	士
学位記番号	第	2475	号	
学位授与の日付	昭和47年3月25日			
学位授与の要件	理学研究科生物化学専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	代謝律速酵素のリズムとその生理的意義			
論文審査委員	(主査) 教授	須田 正己		
	(副査) 教授	鈴木 友二	教授	佐藤 了

論文内容の要旨

高等動物の血糖値は一定の正常範囲内 (80~120mg/dℓ) に保たれるように調節されている。糖新生を行う臓器は肝臓と腎臓であるので、従来こうした血糖の恒常性を維持する代謝の調節機構を研究する方法として、糖新生の各種の律速酵素が marker として用いられている。この研究は律速段階にあたる酵素の中でも、特にその活性が制限されている Phosphoenolpyruvate Carboxykinase [EC4.1.1.32] を示標にして、その活性変動リズム発現の機序を明らかにしようとしたものである。すなわち、ラットの肝臓および腎臓におけるこの酵素の活性は明らかな日周変動を示し、肝臓では朝方に低く、夕方に高いパターンを、腎臓では逆に朝方に高く、夕方に低いリズムを示すことが明らかになった。(1)このような相反的な酵素の活性の日周変動が誘起される原因、(2)この相反的な日周変動が糖新生においてどのような意味を持っているかに重点を置き、主として自律神経およびホルモン作用の面から検討を加えた結果、次のような知見を得た。

1. まず蛋白合成阻害剤 Cycloheximide の投与により、肝臓および腎臓の酵素の活性は完全に抑制される。Actinomycin D の投与によつては、肝臓および腎臓の酵素の活性は部分的に抑えられる。このことは、肝臓および腎臓の酵素の活性の増大が蛋白合成に依っていることを示している。

2. 種々の自律神経作用物質あるいは遮断剤を用いて調べてみると、肝臓の酵素には交感神経系物質 Adrenalin および Nor-adrenalin が促進的に、副交感神経系物質の Carbachol, 交感神経遮断剤 Phenoxybenzamine および神経節遮断剤 Hexamethonium が抑制的に作用すること、ならびに副交感神経 (迷走神経) の切除によって促進されることがわかった。さらに Adrenalin 等の影響は、酵素の活性の日周変動と密接な関連があり、通常の ad libitum の食餌条件下では、朝方活性が低い時にその上昇作用があらわれ、夕方すでに上昇した活性には影響がない。つまり肝臓の酵素リズム発現には、交感神経系の作動が主導的である。腎臓では、これとは逆に Carbachol および Phenoxybenzamine に

よって活性が増加する。

3. 夕方での肝臓の酵素の活性の上昇は Glucose の経口投与により抑制され、腎臓では促進される傾向にある。

4. Insulin を投与すると肝臓の酵素の活性は一般的に抑制され、腎臓では促進されるが（夕方）、Insulin の反対情報伝達ホルモンである Glucagon の投与により、肝臓の酵素の活性は促進され、腎臓では抑制される（朝方）。このように臓器相反的节奏は自律神経とホルモン系による逆方向の律速的支配を受けている。その原因としては両臓器には情報に対する receptor の応答性が異質であることを示唆する。なお、自律神経は Insulin の分泌を支配し、Glucose も Insulin を分泌させる情報物質であることを考え合わせると、肝臓の酵素のリズムは Glucose-Insulin- 自律神経系が主軸になっている可能性が強い。これらはさらに今後の研究に待つべきものが多い。

5. 食餌時間を逆転（明時に給餌）すると、肝臓と腎臓の酵素のリズムは逆転する。この条件下で、Adrenalin および Glucagon を投与すると肝臓の酵素の活性は増加し、腎臓の酵素の活性は抑制される傾向にある。

肝臓および腎臓の律速酵素はともに糖新生の調節に関与するが、その調節機序に相反的节奏があり、かつ同一情報に対し逆方向に応答するということは、少なくとも血糖の維持という機能をはたすうえで相補的合目的性を持っていると推論することができる。

論文の審査結果の要旨

高等動物の血糖値は、一定の正常範囲内（80～120mg/dl）に保たれるように調節され、この恒常性と維持する代謝の機構を明らかにしようとしたのが本論文の主目標である。

糖新生を行う臓器は肝臓と腎臓であり、糖新生の律速段階にあたる酵素の中で、特にその活性が制限されている phosphoenolpyruvate carboxykinase [EC4.1.1.32] を示標とし、その活性変動リズム発現の機序を明らかにしようとしている。即ち、ラットの両臓器におけるこの酵素の活性は、日周変動を示し、肝臓では朝方（午前6時）低く、夕方（午後6時）に高いパターンを、腎臓では逆に朝方に高く、夕方に低いという相反的节奏を示すことが明らかにされた。

この様な相反的节奏活性の日周変動が誘起される原因とその生理的意義に関して自律神経作用物質、及びホルモン作用の面から、研究が進められている。

その結果、まづ酵素活性の変動は、蛋白合成反応である点を合成阻害剤によって間接的に明らかにし、次に重要なことは、自律神経およびその作用物質、それに各種ホルモンに対する肝臓および腎臓の酵素が、相反的に応答することを明らかにした点である。つまり肝臓の酵素活性を促進する作用物質は、腎臓の酵素活性を抑制し、またこの逆の作用を示す他の作用物質についても研究された。この様に肝、腎の糖新生律速酵素に、相反的节奏変動があり、かつ同一情報に対し、逆方向に応答するということは、血糖の維持という機能を果たす上で、相補的生理作用をうかがえる事実である。尚、ラットは夜行

性であるが、強制的に午前10時から午後5時まで摂食させた場合には、両臓器の日周リズム的酵素活性の変動を、逆転しうるし、また動物を絶食させることにより、リズムが消失する。従って、相反的酵素活性のリズム形成には、摂食、空腹、摂食という行動が、視床下部を介して、両臓器の酵素リズムに反映していることが示唆されるが、他の因子、たとえば明暗、睡眠、運動量などの影響について今後の研究を待つ点が、この研究から提示されている。

以上、本論文は理学博士の学位論文として十分に価値あると認める。