



Title	ラット肝臓におけるポリアミン生合成の日内リズム : その生理的意義と食餌蛋白質の役割
Author(s)	野口, 民夫
Citation	大阪大学, 1975, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31140
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

[2]

氏名・(本籍)	野 ^の 口 ^{ぐち} 民 ^{たみ} 夫 ^お
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 3308 号
学位授与の日付	昭和 50 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医学研究科生理系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	ラット肝臓におけるポリアミン生合成の日内リズム —その生理的意義と食餌蛋白質の役割—

論文審査委員	(主査)
	教授 田中 武彦
	(副査)
	教授 坂本 幸哉 教授 中川 八郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

動植物細胞に広く存在するポリアミン（プトレッシン、スベルミジン、スベルミン）の生理的役割については細胞増殖との関連が推測されているもののいまだ明らかでない。最近、動物細胞におけるポリアミン生合成の律速酵素であるオルニチン脱炭酸酵素（ODC）が細胞増殖開始の初期に著明に誘導される事実が種々の系においてみいだされ注目を集めている。

著者は、ラット肝臓の ODC の種々条件下における変動について検討中に、ODC 活性に顕著な日内リズムが存在することをみいだしたので、その成立機構ならびに生理的意義について研究した。

〔方法ならびに成績〕

1) ポリアミン生合成の日内リズム

人工照明下(点灯9-21時)の動物室でラットを飼育し、肝細胞における ODC 活性の日内リズムを細胞増殖と対比して検討した。その結果、

- (1) 自由摂食の場合、ODC 活性は消灯後3-5時間目をピークとし、mitotic activity は14時をピークとする顕著な日内リズムをそれぞれ示した。
- (2) 摂食時間を10-18時に限定すると ODC 活性のピークは14-16時移行し、これに平行して mitotic activity も移行した。
- (3) 絶食では ODC 活性はほとんど完全に消失した。(4)プトレッシン含量は ODC 活性とほぼ一致するリズムを示すが、スベルミジンとスベルミンの含量はほとんど変動しなかった。これらのことから肝細胞におけるポリアミン生合成と細胞増殖のリズムはいづれも食餌摂取に起因し、ポリアミ

ン生合成のリズムが約13時間先行することが判明した。次に食餌の質について検討した結果、ODCは細胞増殖と同様に無蛋白食では誘導されず、蛋白食の場合にのみ誘導された。したがって前述の両リズムは共に食餌中の蛋白質に起因する。このことは細胞増殖のリズムの発現過程においてODCが何らかの役割を演じている可能性を示唆する。

2) 種々の食餌条件下での ODC の誘導効果

前述の可能性をさらに追求するため、肝細胞の増殖誘導能の異なる種々の食餌条件下で ODC の誘導効果を検討した。その結果、

- (1) 市販固形食を1日に2時間だけ与えた場合は ODC が著明に誘導されたにもかかわらず、肝重量量の増加および肝細胞のミトースはみられなかった。
- (2) 栄養価が極めて低く、肝細胞の増殖をほとんど誘導しないツェインやゼラチンは ODC 誘導能もほとんどなく、各々の制限アミノ酸であるトリプトファンとリジン、およびトリプトファンとメチオニンを加えた場合にのみ栄養価の高いカゼインと同程度の効果がみられた。
- (3) 栄養価の最も高い卵アルブミンと中等度のグルテンがカゼインと同程度の ODC 誘導効果を示した。すなわち肝細胞が増殖する食餌条件下では必ず ODC の著明な誘導がみられたが、逆は必ずしも成立しなかった。このことは肝細胞の増殖にとって ODC の誘導が十分条件ではないが、必要条件である可能性を強く示唆するものと考えられる。

3) 食餌蛋白質摂取による ODC の誘導機構

(1) RNA, 蛋白質合成阻害剤の影響

食餌蛋白質による ODC の誘導はアクチノマイシン D およびシクロヘキシミドで阻害されたので *de novo* 合成によるものと考えられる。

(2) 内分泌系の関与

肝細胞の ODC を誘導するホルモンとしてはグルココルチコイド、成長ホルモン、グルカゴン、インシュリンが知られている。そこで ODC の食餌誘導の際、いかなる内分泌系が関与している明らかにするために、種々の実験的ホルモン欠乏症ラットに蛋白食を与えて ODC 誘導効果を検討した。その結果、副腎摘出、アロキサン糖尿病ラットでは ODC の食餌誘導がみられたが、膵臓摘出、下垂体摘出ラットではほとんどみられなかった。

このことから ODC の食餌誘導にグルカゴンと成長ホルモンが関与する可能性が考えられる。

〔総 括〕

- 1) 肝細胞におけるポリアミン生合成の日内リズムをみだし、これが肝細胞増殖の日内リズムと共に食餌蛋白質の摂取にもとづくリズムであることを示した。
- 2) ポリアミン生合成が肝細胞の増殖にとって十分条件ではないが、必要条件である可能性を示唆する知見を得た。
- 3) ODC の食餌誘導は *de novo* 合成によることを示し、この際グルカゴンと成長ホルモンが関与することを示唆した。

論文の審査結果の要旨

本論文において、まず肝臓におけるポリアミン生合成の調節機構の概要が解明された。すなわち、オルニチン脱炭酸酵素活性は食餌蛋白質の摂取に起因する顕著な日内リズムを示し、この際、腓グルカゴンと成長ホルモンが関与することが明らかとなった。

この食餌摂取による本酵素の誘導は RNA 合成を介する酵素蛋白質の *de novo* 合成によることが示され、食餌中の蛋白質の栄養価と関係のあることもみいだされた。一方、肝臓の細胞増殖の日内リズムも食餌摂取に起因することが証明され、この細胞増殖のリズムの発現にはポリアミン生合成のリズムが必要条件である可能性が示唆された。これらの結果は、細胞増殖の調節機構の解明という点からのみならず、蛋白質の栄養の立場からみても、きわめて重要な意味をもつものと考えられる。

したがって、本論文は医学博士の学位を授与するのに値するものと認める。