



Title	脂肪酸 ω 酸化活性の調節に関する研究
Author(s)	喜多, 俊二
Citation	大阪大学, 1975, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31466
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

【 4 】

氏 名・(本籍)	喜 多 俊 二
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 3 4 1 6 号
学位授与の日付	昭 和 50 年 6 月 9 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	脂肪酸 ω 酸化活性の調節に関する研究
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〕

脂肪酸 ω 酸化は、正常動物に比し、絶食、糖尿動物において活性が増加していることが知られている。我々の ^{14}C の血中 glucose への取り込みの実験から、in vivo での ω 酸化活性を計算すると、代謝をうけた脂肪酸のうち、正常動物では約 1%，絶食、糖尿動物では約 15% が ω 酸化をうけてから β 酸化されたことになる。一方肝臓のミクロゾームを使って、正常動物と絶食動物の ω 酸化活性を比較すると、高々絶食動物の方が 10～20% 増加を示すにすぎない。更に ω 酸化活性は ATP で阻害されることが報告されている。これらの結果は、細胞内においては、 ω 酸化活性が調節を受けていることを示している。そこで著者は、正常、絶食、糖尿ラットの肝臓、腎臓を酵素源とし、基質として Laurate, Palmitate, Stearate を用いて ω 酸化活性の調節機構について研究した。

〔方法ならびに成績〕

動物は体重 150～200g の雄の Sprague-Dawley 系ラットを用いた。 ω 酸化活性の測定は、基質として ^{14}C でラベルした脂肪酸を用い、反応後エーテル抽出しシリカゲルの薄層クロマトグラフィーで分離し、基質の極性脂肪酸への変化率で表わした。脂質の分析も同様に基質の各 product への変化率で表わした。

低濃度肝 Post-Mt (又は Ms) を酵素として用いると、 ω 酸化活性の阻害は、ATP, CoA を同時に添加した場合に認められる。高濃度肝 Post-Mt を用いると、無添加の系では正常に比し絶食ラットで ω 酸化活性が著しく大きくなっている。この場合、CoA の添加は影響がなく、ATP の添加によって阻害され、正常と絶食ラット肝で ω 酸化活性に差が認められなくなる。これらの結果は脂肪酸の活性化が

ω 酸化活性の調節に関与していることを考えさせるので、Msによる脂肪酸の活性化及びエステル化を測定してみたが、ATP、CoA、 α -glycerophosphateが充分量存在すると正常と絶食ラット肝で差がみられなかった。次に高濃度 Post-Mtを用いた ω 酸化の反応系で、脂肪酸の活性化とエステル化を測定してみた。ATPを添加しない場合、正常動物では基質は98%エステル化され殆ど無くなっており、極性脂肪酸の生成は極めて少い。絶食動物ではATPを添加しない場合、67%未変化の基質が残っており、14%が極性脂肪酸に変化している。ATPを添加すると正常動物には殆ど影響が認められないが、絶食動物の場合は、基質は殆どエステル化され正常とほぼ同じパターンを示すようになる。糖尿ラットについては絶食とほぼ同じ結果が得られた。しかしATPの存在下では、基質である脂肪酸が殆どエステル化されて無くなっている点で、またATPを添加しない反応系では、絶食ラット肝ホモジェネート中のATPが殆ど分解されている点で、いずれも生理的状态を反映していない。そこで少量のMsを高濃度 Sup 中に加えて、更にATPが生理的濃度に存在する反応系で ω 酸化活性を測定すると、正常に比し絶食動物で約3倍弱の活性が得られた。基質としてラウリン酸を用いると、ATPの存在下で基質もかなり残存している状態で、パルミチン酸を基質とした場合よりも、より生理的状态に近い条件で ω 酸化活性を測定でき、この場合正常に比し絶食動物で約18倍の活性が得られた。

腎臓 Ms による ω 酸化は、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸に対する活性のパターンが肝Msと異なっている。絶食時の腎Msの ω 酸化活性増加率は、肝臓よりも大きく、しかも増加率はPost-Msを用いても維持される。腎臓の場合、CoAの添加は ω 酸化を促進し、ATPの添加による活性阻害は認められない。また反応後脂質を分析しても、基質は殆どエステル化されていなかった。

〔総括〕

- 1) 肝臓における ω 酸化活性は、ATP、CoAの存在によって阻害される。これは ω 酸化の基質である脂肪酸が活性化され、さらにエステル化されるためであることを反応後の脂質の分析から明らかにした。
- 2) 糖尿病、絶食時の肝臓における ω 酸化の亢進は、ミクロゾームによる活性の増加よりも、むしろ可溶性画分による調節による。この場合ミクロゾーム周辺のATPレベルがエステル化を介して ω 酸化を調節する可能性が示された。またこれ以外の調節因子が可溶性画分に存在することを確めた。
- 3) 腎臓における ω 酸化活性は、ミクロゾームによる活性の増減によって調節されており、可溶性画分の関与は認められない。

論文の審査結果の要旨

脂肪酸の ω 酸化については、積極的に生理的な意味があるとする説と、異物代謝と同様な意味しか持たないとする考え方がある。活性調節についても、ATPによって阻害されること、および絶食、糖尿動物で亢進が認められることが知られているに過ぎない。この研究はATPによる阻害が、Coenzyme Aとの共存による脂肪酸の活性化、エステル化によることを明らかにし、これが絶食、糖尿動物

における ω 酸化亢進と関係があることを明らかにした点で独創的である。またこのような調節以外にも Cytoplasm 中に絶食，糖尿動物における ω 酸化亢進を説明することができる因子の存在を示し， ω 酸化の生理的意味を確かなものとする手がかりを得たことは，この研究が発展性に富んだものであることを示している。