

Title	イソプロテレノールによるマウス耳下腺の増殖におけ るポリアミンの役割
Author(s)	加藤,幸夫
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/31614
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

	-,																	;
	<u> </u>	·																
	原	芟			*													
	701	13				: -								 				·
	•									: :					!			-
		E.	4=	4/17	4.F-	***		59	+4		;:: :			: }	·	;		
	: 	/汗、	稿	TVE.	赤山	委人		51	个人					! 	·			
i :		Ø	表	ŋ	紙	数		16	枚			:	:	:				
**************************************										:	: :		: :			;		`
		81	届门	希	至	叙		150	KI2	<u> </u>	<u> </u>			: :	<u>.</u>			:
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	······································		:					<u> </u>							··			
			: 			<u> </u>	<u> </u>		<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>		: 	:			
:	連	絡	先	:	大	阪	市	北	区	常	安	田丁	<i>3</i> 2	(〒	53	0)
										-								
	!	!	: 		天	PA	大	' 7'	凶	学	部	生	15	'子'				
		;	:	; ;	tın	藤	专	夫	!) !	! :	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	:		,		
				, 	///	Far		<u> </u>			; 				·	·	·	
			: :			:		i		:	:		,			: ;	:	:
	_رد	٠ ــــــــــــــــــــــــــــــــــــ	==	B				:				· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	*********			,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,		
	ΞH	又	表	迅		, ·	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	:			<u> </u>	<u>.</u>	, ! :	ļ	ļ	<u> </u>	! 	<u> </u>
	· 1	: 1/	70	D	テ	ا	.]	·	11	:1=	T	ろ	7	宀	ス	耳	F	觛
					·	·				. • 		. ~					·	100
· ·	່າ	增	殖	1=	あ	IT	3	术	リ	P	=	ン	(1)	很	割	:	:	,
									· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	:						:		·
		; ••••••		:						<u> </u>	!		·			; ;	:	: :
	4	BF	4	兴	士	屵	B尝	址	وينا	LH	宏	4:1	甘	T某	T,	生	1	烂
·		''X		<u> </u>		· T	1/0	[25]			/ (<i>∕</i> /~+	Æ	~~E			,	
1	NI	藤	幸	夫	:						•					:		
		;					;			1			,		,	;		
: 							<u> </u>	. 	<u>.i</u>	<u>.</u>		! ! 	· 		1	<u>i</u>	}	<u>:</u>
		;	;	:	:	;	:),	:		:	
		: 					· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		·····		······································						,	
	:	;											:	:	•	1		

緒言 70トレッシン、スペルミジン及びスペルミ ンraとのポリアミンは動物組織のみrasず、 微生物、植物など生物界に普遍的に分布する 生体アミンである。ポリアミンの発見の歴史 は古く、スペルミンはすでに17世紀後半に上 ト精液中より、70トレッシンは1880年代に腐 敗した動物屍体より発見されている。また, スペルミジンは1927年 Dudleyらによって牛の 心臓から分離されているり。しかしながら、 てれらのポリアミンは生理的機能の面におり て、研究の対象としてはほとんど注目される かった。ところが最近、核酸及び蛋白合成の 盛んな組織でポリアミン官量が高く、特に胚 2,3) 再生肝3,4) 腫瘍組織3,5)などの増殖の盛ん お組織では、増殖の開始時にRNA量の増加 に先行あるいはこれと並行してポリアミンの 合成活性及びポリアミンレベルが著明に上昇 することが明らかにされ、核酸、蛋白合成の 調節因子として、また組織増殖の誘発因子と

アミンが大きな注目を浴びるよ てきたらり。 **図1に動物組織におけるポリア** 経路を示したが、これらの経路を触媒する酵四1 オルニチン脱炭酸酵素及びS一ア デノシルメチオニン脱炭酸酵素は組織増殖時 には何外なく著明な活性上昇を示し、ポリア ミン合成の律連酵素として重視されている。 特にオルニチン脱炭酸酵素は活性変動がもっ ともすみやかかっ顕著であり、またその反応 生成物であるフットレッシンがスペルミジン及 びスペルミンの合成素材となるのみならず、 Sーアデノシルメチオニン脱炭酸酵素を強く 話性化 するにとから、ポリアミン合成のもっ 要の健康酵素とされている6,7) ットやマウスなどの齧歯動物にイ ソプロテレノール(IPR)を招与すると 直後にみ5れる唾液分型の促進のほかに、 唖 液腺の増殖肥大をきたすことが知られている

この増殖所は構造の明らかは化合物の /回投与で同調度の高い一過性のDNA合成 が誘導されること、またIPRの作用が投与 1時間以内に消失する唾液腺に対する直接作 用であって、ホルモンなどの体液性因子を介 するものではないことなどの特徴を有してい る。したがって、この新は細胞増殖機構の研 究、特にDNA合成と密接に関係する複製前 期(G期)の生化学的変化を追求するのにき わめて適した実験系であると考えられる。著 者らはすでにこのIPRによるマウス耳下腺 の増殖の際、核酸合成に先行してポリアミン 合成活性、特にオルニチン脱炭酸酵素活性及 び70トレッシンレベルが著明に上昇すること を明らかにし、さらにポリアミン合成活性の 上昇とIPRによる耳下腺の増殖肥大との間 に密接な関連のあることを示唆した¹³¹⁹。 以上のように、ポリアミンの合成強性及び 組織内濃度の変動と組織の成長、増殖との間 に密接な関連のあることを示唆する多くの実

12

 \mathbf{C}

			実	賅	方	荙			! :			•	 - -	!		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	;	 :	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
***********	1.		動	物	9	処	置		i !					<u> </u>			:) : : :	<u> </u>
	実	験	1=	は	体	重	28	~	32	9.	n	d	d	0	系	広隹	中生	マ	坅
ス	£	用	17	To	၁	実	馬寅	其月	뭬	中		圕	型	飼	* 斗	۷	ハ	を	É
由	1=	摂	販	t	せ	Γ=	ty"		哩	L	147	<	1=	ょ	3	0重	液	分	训华
あ'	ょ	び	日	内	ソ	Ζ.	4	ற	果多	igb E	E	考	虙	L	٦	: •	屠	叙	は
2	时手	周	护巴	食	後	10	時	か	5	14	日子	¥	τ	Ø	問	1=	行	つ	tc
0	り	ぁ'	•	楽	物	は	ष्ठ	べ	7	权	5-	直	前	1=	٥.	1~	_ C).3	ml
ŋ	生	理	食	塩	기て	=1	溶	解	ι	腹	腔	内	1=	註	好	ί		対	PZ
群	15	は	同	量	ച	生	理	食	塩	対<	Ε	抣	与	L	te	0			:
	2.	<u></u>	酹	素	活	冲生	の	剥	定	法									
	マ	ゥ	ス	両	側	耳	下	腺	を	10	m	М	ソ	ン	酸	ナ	٢	ソ	ゥ
4	緩	衝	孩	(pΗ	17	. 0),	5	m	M	<i>i</i>),	チ	オ	ス	L	1	۲	·
ル	,	0.	l m	M	E	D	て	Α	ક	宫	む	引く	净	L	tc	0.	25	Μ	樜
糖	液	2	ml	中	て"	ホ	E	3)`	ナ	イ	ズ	L		10	5,	00	0	×	9
て"	30	分	間	遠	النا	L	T=	上	清	ŧ	硶	素	活	性	浿	定	1=	供	L
た	٥	1	ル	=	4	ン	脎	炭	酸	醇	素	及	W.	S		ア	゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙	j	シ
ル										• • • • • • • • • • • • • • • • • •				測					
N	١	Þ	L			ı		140	J	オ	11		4	ン	13-	15)	あ	3	13
ルす	S		ア	テ"	j	シ	11		L		L	カ	ル	ボ	丰	<u>-</u>		14 _C	J

メチオニン13,14,16) が出される1002を測定し て行った。またヒスチジン脱炭酸酵素活性も 同様にDL一匚1一件2]ヒスチジンを基質と して測定したり。 オルニチンカルバミルトランスフェラー の当性別定は Caravaca と Grisolia の方法 18) 1= したがって行い、生成したシトルリン量を測 定した。 オルニチントランスアミラーゼ、GPT, 及心GOTは、それぞれKatunuma 5²⁰, Segal ら²¹⁾、 B W Karmen ²²⁾の方法によって活性測定 をした。 3. ポリアミンの定量及びポリアミン合成 能の測定 マウス(3匹)より描出した目下腺を氷冷 した15m1の2%過塩素酸でホモジナイズし、 20,000×gで20分間遠心する。上溝中のホッリ アミンを Inoue と Mizutani の方話 23)にしたか。 って、Dowex - 50カラムにより分離し 電気球動法にて分匪した後、ニンヒドリンで

ŗ

発色させて比色定量した。 また、プトレッシン生成の測定にはDL [3-3H] + 11=42 (1.95 Ci/m mole) E, またスペルミジンの生成測定には [2,3-3H] 70トレッシン (182.8 m Ci/m mole) を腹 腔内に拐牙(1NCi/g体重)し、1時間後に 耳下腺を描出、上記の方法にしたがって、濾 紙電気泳動話でアトレッシン及びスペルミジ ンを分離した。ポリアミン中に取りこまれた 放射能は、同時に展開したニンヒドリンにて 発色もしない遊紙よりそれぞれのポリアミン に相当する 画分を切りとり、 0.01 N HCI で溶 出したの510mlのInsta - Gelと混合し測定し T= 0 組織中のオルニチンは2%過塩素酸可溶画 分をDowex-50カラ4に通し、2NHC1で溶 出されるオルニチンを含む画分を,0.05 M ホウ酸緩衝液 (pH 9.6) で遍紙電気 訊動を行 って分離した。ついでポリアミンの場合と同 様に濾紙上のオルニチン画分を切り取り、

出後、放射能を測定するとともにオルニチ 量をフルラムを用いて螢光測定し29, 比话性 を求めた。 核酸合成能の測定 DNA合成は耳下眼のスライスを用いて、 <u>in vitroで測定した。スライス(0.4×0.4mm)</u> L に 両側耳下腺を、10 mlの10 m M H E P E S (N-2-hydroxyethylpiperazine-N-ethane - 2 - sulfonic acid) を含む Eagle's minimum essential medium (pH7.4)中で20分間プレイ ンキュベートした後、4PCIのLメチルー3H] 4ミジン(11.6 Ci/mmole)を含む5mlの新 鮮溶液に移し、さらに30分間インチュベート した。ながインキュベーションは37℃、100 %の気相中で、振とうして行った。インキュ ベーション終了後、スライスを 0.5 m M の チ ミジンを含む生理食塩水中で2度洗滌し、 ml の2%過塩素酸でホモジナイズした。つ いで、虚心分離した沈殿から常話にしたがっ てRNAとDNAを分離し2526) それぞれの

核酸中に取りこすれた放射能をInstaーGelを少 ンチレーション溶液として Aloka spectometer, model LSC 6538 用いて測定した。ながRN A合成能はin vivo 及びin vitroで測定した。in vivo の実験ではチョジンの代リに体重1g当 リ 1 p ciの [5 - 3H] ウリジン (18.3 Ci/m mole)を屠殺45分前にマウスに投与し、また in vitroの実験では5 MCiの[5-3H]ウリジ ンの存在下にインキュベートして上記の方法 にしたがってRNA中に取りこまれた放射能 を測定した。 5 細胞分裂指数 耳下腺を10%ホルマリンで固定し、パラ 1 ンに包埋後、組織切片(5 pm)を作製し マトキシリンとエオジンで染色し Mayer on ~ た。なお核分裂像を呈している腺細胞の比率 は少なくとも 20,000個の細胞を数えることに より算出した。 蛋白及び核酸の定量 量は牛血請アルブミンを標準液とし

Lowry 5 の方法により定量した27)。RNA及 びDNAはそれぞれイーストRNA及び仔牛 胸腺のDNAをそれぞれ標準液として用い。 Schneiderの方法28)にしたがって定量した。 ワ. 試薬と材料 DL-HAVA²⁹BWDL-X-X+ルオ ルニチンは大日本製薬株式会社の西村温樹博 士により合成され、供与された。またDL-エリスロ吸びDLースレオーβーハイドロオ キシオルニチンは本学理学部の芝哲夫教授に より合成され恵与された。その他のオルニチ ン誘導体は中外製薬総合研究所の尾野雅義博 士より供与された。 オルニチン脱炭酸酵素はチオアセトアミド て"処置したネズ"ミ肝より、Ono 5 の方法15)に Ltoがって、DEAE-セルロースカラムク ロマトグラフィーの段階まで精製したものを 用いた。オルニチントランスアミナーゼは3 日間、高蛋白食で飼育したネズミ肝より Peraino 5 の方法30)にしたがって第2碗安分

画	n	叚	階	ま	ر"	緖	製	Ĺ	t=	ŧ	の	٤	用	17	† =	0	オ	11	
4	ソ	力	11	٧,,	=	IL	۲	ラ	ン	ス	7	I	ラ		tz"	は	木	ス"	X
ĦŦ	ŋ	3	Ł	J	ン	۲,	り	ア	画	分	n	ア	セ	٨	ン	紡	末	ょ	1)
•	Re	eich	ar	do	方	法	31)	て"	精	製	L	T=	0	S		ア	テ"	j	بخ
11	X	4	オ	=	ン	脱	炭	酸	酥	素	16)	(木	ス"	=	側	腹	前	立
烺)	及	び	Ľ	ス	ケ	<u></u> "	ン	脱	炭	畡	酻	素	32)	(木	ス"	=	冒
)	は	1)	च "	n	ŧ	砈	定	勿	画	1=	ょ	ソ	部	分	精	製	L	tz	ŧ
り	بح	用	1)	T=	o	G	P	T	1	G	0	T	は	フ"	Ŋ	<u>ال</u> ا	F	リ	楮
製	結	日日日	15	さ	4	tc	標	50	٤	大	豚	大	学	医	学	部3	9	鏡	44
博	士	か、	5	恵	午	さ	M	ſΞ	0		; ; ; ;	:							
	ア	1	ソ	٢		7°	15	合	华叨	は	す	ベ	7		Ne	W	Er	glar	ıd
Ν	ucl	ear	_	Co	rpo	ra	rior	L	か	5	瞇	\sim	ι	†=	+	ക	ķ	用	()
		4	i								7.453					·		:75.3	
仁		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	1	1	Ø	낣	楽	は	市										
た		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	1	1	Ø	試	楽	は											
<i>†</i> =		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	1	1	Ø	試	楽	は											
<i>t</i> =		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	1	1	Ø	試	楽	は											
<i>t</i> =		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	1	1	n	試	楽	は											
<i>t</i> =		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	1	1	Ø	ച	薬 '	は											
<i>t</i> =		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	1	1	0	計	秦:	は											

実験結果 一HAVAによるオル=チン脱炭 酸酵素活性の阻害 まず、種々のオルニチン誘導体について、 オルニチン脱炭酸素に対する四害作用を検 討した。その結果、DLーメーヒドラジノー アミノバレリアン酸 (DL-HAVA) がもっとも強い阻害作用を示した。DL一〇 ーメチルオルニチンも若干の阻害効果をテし たが、前者に比較すると弱くKiは814×105 Mである。またメー及び8-Nーベンツイル 一レーオルニチン、メー及び8ーオルニチル オルニチン、DL-エリスロー及びDL-ス レオーβーハイドロオキシオルニチンは. 13 ずれも1mMでまったく阻害作用を示さなか った。 図3にDL-HAVAの四害様式を示した が、その阻害はオルニチンに対して拮抗的で あって、Kiはピリドキサールリン酸(PAL図3 P) 無添加で 1.5×10-7 M、1×10-5 MのPA

LP存在下で5.2×10-7Mである HAVAの阻害作用の特異性を調べ 種口 3ため、 のオルニチン代謝野素及び日の酵 素活性に対する本阻害剤の影響を検討した。 DL HAVAはオルニチンアミ ゼに対しても、オルニチンと拮抗 ラ 的に若干の阻害を示すが、その阻害作用はオ ルニチン脱炭酸酵素に比してはるかに弱くKi は約2.2×10⁴Mに過ぎてり、そのほか T, G0 スチジン脱炭酸酵素 GP 10 ⁴ M の D L - H A V A で 7~17%の阻害を 3 00 2.5 × 10 +5 M で はほとんど 阻害さ うけ N 73 13 また、オルニチンカルバミルトラン 世及びS一 アデノシルメチオニン 脱炭酸霉素はそれぞれ1×10⁻³M及び1×10 HAVAで活性の阻害はまった くみられなかった (表 DL - HAVAは特異性 以上の結果から かつ強力はオルニチン脱炭酸酵素の が高く 阻害削であるといえる

表

IPRによるマウス耳下眼の増殖時の ポリアミン代謝に及ぼすDL一HAVAの影 響 まず、IPR均与後のマウス耳下腺のポリ アミン合成酵素活性及びポリアミンレベルの 経時的変動を検討した。図4に示すように オルニチン脱炭酸酵素活性はIPR投与後4 時間より上昇しはじめ、8時間後には対照の 約40倍に達して易大とTaる。その後、酵素活 性は急速に低下して16時間ではほぼ正常値に またプトレッシンレベルもオルニチ ン脱炭酸酵素活性とほぼ並行して変動し PR 投写後10時間で対照の約10倍の最高値と するる。 ポリアミン合成のもう一つの律連酵素であ アデノシルメチオニン脱炭酸酵素もI PR扨与により活性上昇を示すが、オルニチ ン脱炭酸酵素ほど顕著では口く、 12時間後に 約り倍の最大値となり、その後次第に減少し て24時間後にほぼ正常値レベルまでもどる。

24

スペル レベルは 报 T ったん減少 6 時間後では約20% の有節の 7 その後作々に増加 1)` 時間後では対照に比べて約30%の 上昇 ンレベルはIPR投 んど変動してはい 7 17 2 与によ の 4 時間後、 次に R 5 すなりち オル チン脱炭酸酸素活性が上昇しはじめる時期 耳下腺のプト DI Α E 担 车 して. ベルの変動を経時的に追跡した。 すよ うに H DI ッシンレベルの上昇は著明に抑制 - HAVA 投与4~6時間後(I PR报与 8~10時間後)では70ト 単独投与に比べて約50%の低値 R つりて. を示し T= この の上昇抑制がDLー H ン脱炭酸酵素 の阻害によ 3 屯 34ーオルニ ため 3 この実験では居 の生成を測定した。

25

殺1時間前(IPR投与の7時間後)にDL オルニチンをマウスに腹腔内主 - HAVAはIPR投与の4時間 (以下、IPR初与4時間後 後に 注射した。 一HAVAを投与した群をDL一HA VA処置群とする。)組織中の放射性オルニ チンの比話性とアトレッシンの放射能から質 出すると、表2に示すように7°トレッシンの 形成(表の右端)はDL一HAVA切与によ 表2 リ著明に抑制され、IPR単独群の約4分の 1に低下した。したがって、DL-HAVA it in vitro のみtas す in vivo でもオルニチン 脱炭酸酵素活性を強力に阻害することは明ら かである。 次にスペルミジン合成に対するPLーHA VAの影響を3Hーオルニチンの代りに3H-7° トレッシンを用いて上記と同じ実験条件下で 検討した。表3より明らかなように、7ºトレ ツシンよりのスペルミジンの形成は、生理食 塩水を投与した対照に比べて、IPR単独投

与群及び DL 一HAVA 処置群ではともに約 5~6倍の上昇がみられ、DL-HAVAは 70トレッシンよりのスペルミジンの形成には ほとんど影響を与えなり。 二Nと一致して、DL一HAVA担与後の スペルミジンとスペルミンのレベルを経時的 に定量した結果、表4に示すようにDL一Hを介 AVA処置群ではIPR単独投与群との間に ほとんど有意の差は認められなかった。 IPRによる耳下腺のオルニチン及び S-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素誘導に 及ぼすDLーHAVAの影響 図4に示したように、耳下腺のオルニチン 脱炭酸酵素活性はIPR投车後急速に上昇し 、8時間後には対照の約40倍にも達するほか そこで次に、IPRによるオルニチン脱炭 酸酵素誘導に及ぼすDL一HAVAの影響に ついて検討した。 =の実験では IPR 投与 4 時間後に PL -HAVAを投与し、以後4時間毎に動物を屠

殺した。なお酵素活性測定に先立って - HAVAを除去するために耳下腺 より得5 4 た可溶画分を、100 倍量の7 m M 2-X1L 17 1 T 9 1 - 1L, 0.2 mM 0 PA LP, O.IMMOEDTAE含む10mMリン酸 4°C 7" 緩衝液(pH 7.0) に対して約12時間、 透析した。 図6か5明5かなようにDLーHAVA処 置群ではオルニチン脱炭酸酵素活性は IPR 単独群でみられた8時間のピークを渦ぎても 減少せす。直線的に上昇してIPRの投与の 12時間後ではIPR単独投与群の最大値の約 6倍にも達する。 次に、オルニチン脱炭酸酵素の半減期に対 するDL一HAVAの影響を検討した。 、図6でみられたオルニチン脱炭酸器高の誘 専が晶大となるIPR投与の8時間後に、 白合成間害剤であるサイクロ人 すると耳下腺のオルニチン脱炭酸 ウスに投与 酵素治性は急速に減少し、IPRによって誘

表5

導された耳下腺オルニチン脱炭酸酵素の半減 期は約10分と計算された。これに対して、サ イクロハキシミド投与の1時間前にDL一H AVAを腹腔内注射すると、二の酵素活性の 減少は著しく抑制され、オルニチン脱炭酸酸 素の半減期は約4時間に延長される(图7) これらの結果は、DL-HAVAによるオ ルニチン脱炭酸酵素の superinduction が酵素の 分解の抑制に起因することを強く示唆すると ともに、DL-HAVAの作用が少なくとも 8時間持続することを示している。 DL-HAVAIS-PF12111 チオニン脱炭酸酵素の誘導に対してはほとん ど影響を与えなり(表を)。 IPRによる耳下腺の増殖に及ぼすD L-HAVAの影響 マウスにIPRを1日1回投与すると耳下 腺の重量は16時間後から増加しはじめ、24時 間後には非処置群に止べて約50%、48時間後

には約2倍に増加する13,140一方、DNA合成 を1回投与するとかよそ18時間後 能は IPR 昇しはじめ20~24時間後に最大となり 細胞分裂もかよそ30時間後に最大の高進を そこでIPR投与によって招来される これらの変化に対するDLーHAVAの影響 を検討した。 表6に示すように、IPRによる 量の増加はDL-HAVA均与により24時間 後、48時間後のいずれでも約50%抑制される また表りに示すように、DNA合成及び細表6.7 的分裂もIPR投与4時間後にDL-HAV Aを投与して、プトレッシンレベルの上昇を 抑制するといずれも50%以下に抑制される。 しかし、IPR投与14時間後、すなわちオル ニチン脱炭酸酵素活性及びプトレッシンレベ ルがピークを過ぎ、ほぼ正常値レベルまで低 下1 左時期(四4)に、DL一HAVAを投 チレ た場合にはDNA合成の阻害はほと人ど 認められない。これらの結果は、IPR均与

後のきりめて早期にみられるプトレッシンレ 上昇が組織増殖と密接に関連している ことを強く示唆している。 上記のDL一HAVAの増殖阻止効 果がオルニチン脱炭酸酵素活性の阻害による 組織内つトレッシンレベルの低下に起因する ある Ta 5 Iゴ、DL-HAVA処置マウ表8 レッシンを投与して、耳下眼のプト スにフット レッシンレベルを上昇させれば DLーHAV 3増殖抑制は回復するはずである。表 AEI DL-HAVAによるDN 8に示すように、 A、合成の低下はプトレッシンの投与により著 しく上昇し、その回復率は60%に違する。 Nと一致して、DLーHAVAにより減少し た耳下腺の組織重量もプトレッシンの扫与に よって著明に回復する。しかしプトレッシン を 過量に 投与 (総量 が 2mmole / Kg 体重以上) 、その回復効果は著しく減少する。 レッシンの構造類似体である1,9-ジアミノヘプタンではDNA合成の回復効果

はほとんどみられなり。したかって ンの増殖回復効果は特異性の のと考えられる IPR投与後のマウス耳下腺では、RNA 合成もIPR 投车の4時間後より上昇しはじ め約 16 時間後に最大に達する B,14)。そこで次に 、DL-HAVAのRNA信成に対する影響 について検討した。表9より明5かねように 、マウス耳下脾の全RNA面分への311-ウリ ジンの取りこみはIPR担与12時間後に若し 〈促進するが、この実験条件下ではDLーH AVA処置群とIPR 単独群との間に有意の 差は認められなかった。

共9

考察 著者は本報においてポリアミン合成のも とも重要な律速酵素であるオルニチン船炭酸 畴素の強力かつ特異的な阻害剤を開発し Nを用いてポリアミンの生理的役割を解明し した。種々のオルニチン誘導体につい て検討した結果、DL-HAVAがもっとも 強力がつ特異性の高いオル=ケン脱炭酸酵素 の阻害剤であることをみりだしたく図る、表 - HAVAはin vitro のみならず、in vivoでも有効であって、IPR投与4時間後 に投与するとプトレッシンの形成は著明に抑 制される(図5、表2)。これに対して、耳 下眼のオルニチン脱炭酸酵素活性はDL一H AVA処置群で逆に著しく増加し、いわゆる superinductionを招来するが(図6) これは DL-HAVAが基質であるオルニチンと拮 抗してオルニチン脱炭酸酵素と結合し、それ によって酵素蛋白の分解も阻害し、半減期を

延長するためと考えられる(図7) IPRによるマウス耳下腺の細胞増 二欠 1= 、 殖に及ぼすDL一HAVAの影響を、 DNA 合成能、組織重量の増力の率及び細胞分裂を指 標として検討したところ。 これらはいずれも DL-HAVA按与群で著しく低下している ことが明らかとなったく表6,7) しかし、 オルニチン脱炭酸酵素及びS一アデノシルメ チオニン脱炭酸酵素の誘導、及びRNA合成 の促進はロレーHAVAの投与によりまった く抑制されず(因6,表5,9) 、 また I P R 投与の14時間後、すなり5オルニチン脱炭酸 厨素の活性がすでにピークを2過ぎほぼ正常値 レベルに低下した時期に、DLーHAVAを 担与しても、DNA合成の抑制が認められなり 。これらの事実はDLーHAVAの (表ワ) 增殖抑制作用心蛋白及心核酸合成及值提的仁 阻害することによるものではないことを示し ている。 一 H A V A 処置群ではIP R による

ツシンレベルの上昇が阻止され、ニリと 一致してDNA合成能及び組織重量の増加も 抑制されるが、二れらの抑制はプトレッシン の投与によって 著明に回復し、70トレッシン の構造類似体である1,7ージアミノヘプタン では回復しなり(表8)。これらの結果はで トレッシンの抑制回復効果はかなり特異的で あることを示すとともに、DL-HAVAに よる細胞増殖の阻害がプトレッシンレベルの 低下を介するものであることを示している。 上記の70トレッシンの作用機構は現在のと =3明らかではTalsが、DL-HAVAはス ペルミジンの合成及びその組織内濃度にはほ とんど影響を与えないので(表3,4)、70ト レッシンはスペルミジンの前駆体としてのみ ならず、より直接的な別の機構で細胞増殖に 関与しているのではないかと考えられる。 のようなプトレッシンの細胞増殖にあけ る重要性は、種々の動物組織の増殖時にみる ポリアミン代謝の変動のうちで、プトレ

ツシンレベルの上昇がもっとも早期にかつ 明に起こることや5~7,13,14,33-352、細胞増殖の初 期にはスペルミジンのフットレッシン が促進されることがなどからも強く支持され る。これに関連して、Williams-Ashman 5 37)は 種内の Morris 肝癌を用いて、増殖のすみやか なものほどオルニチン脱炭酸酵素治性及び70 トレッシンレベルが高く、より分化した肝癌 では低い傾向を示すが、スペルミジン合成に 関与する5ーアデノシルメチオニン脱炭酸酸 素ではこのような相関が認められないことを 報告している。 本研究の進行中、Snyder Bは、HAVAと 同じ堪造をもつメーヒドラジノーオルニチン (メーH0)が特異的かつレーオルニチンと 拮抗的にオルニチン脱炭酸素活性を阻害す 3ことを報告した38,39)。また、彼らは培養細 胞及び両側腎を描出したラット肝において、 この阻害剤が7°トレッシンレベルを低下させ 3 Z Z E H witi 1 t= 0", rat hepatoma cell

に か ける 3H - チョジン の DNA への 販り こ み には影響を与えていと朝告している40)。 Snyder 5の d 一H O と本研究で用いた D L 一HAVAとの間には次の諸点で相違がみら 1130 1) d-HOIJ[a]216.56°(c1, H20) の光学活性をもっか³⁹⁾、DL-HAVAはラ セミ体である。 2)オルニチン脱炭酸酵素に対する Kiが異な る。すなりち、ほぼ同い条件下で、ネズミ前 立 順 酵 素 1= 対 す る × − H O の Ki は 2 × 10 − 6 M であるのに対して38,39)、DL一HAVAのそ れは肝及び前立腺の酵素に対して 5.2×10⁷M である。 3) マウスに200~2000mg/Kg体重のメー HOを投与しても、種々の組織のプトレッシ ンレベルは有恵の変動を示さて313が38), IP Rで処置したマウスに80mg/Ky体重のDLー HAVAを投与すると目下腺のプトレッシン 濃度は著明に減少する。また成長ホルモンを

投午し巨マウス肝でもロレーHAVAは7°ト レッシンレベルの上昇を強く抑制する(未発 表データ) 以上の事実は、DL-HAVAは恐らくそ の立体構造の相違のためにオルニチン脱炭酸 酸素 活性を メーHOよりもより 強力に阻害す ることを示唆している。これに関連して、動 物のオルニチン 脱炭酸素が Dーオルニチン おりもしーオルニチンに対してより強い親和 性をもつこと15)、 及び動物の D O P A 脱炭酸 昭素はレーメチルドーパによって 阳害される がD一体によっては阻害されてすいことが報告 されている⁴¹。本研究でDL-HAVAE入 手プる以前に、 メーHOとほぼ同じ施光度を もつHAVAE実験に用いたが、この化合物 一HAVAに比べてオルニチン脱炭酸 酵素に対する阻害作用が弱く、 × - HOにほ ぼ匹敵する Kiを示した。 最近、 Sawayama 5 この光学的に活性なHAVAがほとん どり一体よりなることを証明した。したがっ

-																			
7	•	上	言己	り	Þ	L		Н	Α	V	Α	ሂ	Si	nyd	er	5	の	用	17
た	d		Н	O	۲	Ø	相	違	点.	ŧ	,	狻	者	t) ^{(°}	17	ሂ	<u>ل</u>	۲.	D
	体	ょ	り	T]	る	=	۲	1=	ょ	3	ŧ	ற	۲	考	之	ς	И	3	9
				<u> </u>				: : : : :	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		····					: : : :			
			i	\ 		i		·							 				
	i		i	J	! ;	i	<u> </u>	i 	I 			<i>i</i>	<u>:</u>		 !	<u> </u>			
	<u> </u>	!	<u> </u>	l	l	<u> </u>	J	! ;	i	<u> </u>		L	<u> </u>		<u> </u>				
	l 		i	<u> </u>	l	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>) <u></u>	<u> </u>	<u> </u>	: !	<u> </u>			
	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	! !	<u> </u>			<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	i	<u> </u>		 	
] T	! !	! T	 Y] 	I	: : :	<u> </u>	<u></u>	! ! 		<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>			
	<u></u>		<u> </u>	<u></u>	ļ		<u> </u>	ļ				<u> </u>	<u></u>		<u></u>	<u> </u>			
	<u></u>				<u></u>	<u> </u>						<u></u>				<u></u>		<u>.</u> 	
	<u></u>] }		<u>!</u>	<u> </u>	ļ 		! ! ! ! ! !			<u></u>				ļ 	
						1													
							1												! ! ! ! ! !
							İ											 	
																	1		
	 	······································	<u> </u>	1		<u> </u>	<u> </u>		······································	1	1		<u> </u>	·	/ T	·	'	<u></u>	
	.l 	<u> </u>	.i	<u>.i</u>		<u> </u>	.1	<u></u>	.i	I	L	 T	<u> </u>	.i	<u> </u>	<u></u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>
	1	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	1	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u></u>	<u> </u>	<u></u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	i	<u> </u>
	.i	<u> </u>		<u>.i</u>	<u> </u>				<u>.</u>	<u> </u>	<u> </u>	<u>.i</u>		<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u></u>	l	<u> </u>

			結	謞															
	b	L		Ø		上	۲,	ラ	ジ	J		δ		ア	Ξ	1	バ	レ	ソ
ア	ン	西发	(D	L		Н	Α	V	Α)	かい	ポ	(י	ア	=	ン	合	成
り	ŧ	つ	٤	ŧ	重	要	τą	侓	速	哮	素	٦,	ぁ	3	オ	ル	=	4	ン
异党	炭	酸	吗	素	を	特	異	白勺	12	ദ	害	बे	る	U	۲	を	み	17	だ
L		_	H	を	用	12	て	1	ソ	7°	口	・テ	レ	ノ		ル	(I	Р
R)	1=	ょ	る	マ	4	ス	耳	ド	腺	Ø	增	殖	ic	ゕ	け	る	ポ°	り
ア	=	ン	၈	役	割	ج	追	求	L	.	以	ァ	Ø	結	果	ŧ	得	た	0
	1.	i į	D	L		Н	Α	٧	Α̈́	は	オ	1L	=	チ	ン	۲	拮	祢	L
て	,	オ	11	=	4	ン	脫	炭	酸	西孝	素	を	強	<	阳	宝	す	3	か"
,	他	ŋ	オ	IL	_	チ	ン	1ť	謝	鸣奏	素	及	W.	B	酵	素	1=	犲	す
る	ୀ	害	作	用	は	极	ds	7	5 \$	LS	0				! !				
	2	•	I	P	R	1=	t	る	マ	ウ	ス	耳	ょ	棉	增	項直	時	の	7°
٢	し	ッ	シ	ン	の	合	成	及	び	和自	網:	内	L	ベ	儿	၈	上	幂	は
D	L.		Н	Α	V	Α	၈	按	두	ı=	よ	っ	٦	著	ВH	1=	抑	計	ţ
11	る	o	L	לל	ι		70	۲	レ	ני	3	ン	1	り	Ø	ス	%	ル	=
٠٠,	ン	၈	合	成	及	び	ス	~	ル	=	11.n	ン	レ	べ	ル	14	ほ	۲	٨
۲.	影	響	3	3	け	ra	13	0											
	3	•	D	L		Н	Α	V	Α	を	权	5	L	7	70	۲	レ	ツ	义
ン	レ	~"	ル	の	上	幂	ક	抑	制	す	る	٧	1	ソ	70	口	テ	L	J

一ルによる耳下腺のDNA合成、重量の増加 及び細胞分裂の高進はいずれも著明に阻害さ れる。 4. プトレッシンを投与して耳下腺内の7° トレッシンレベルを上昇させると、DL一片 AVAによるDNA合成及び重量増加の抑制 は著しく回復する。しかしプトレッシンの構 造類以体である1,7一ジアミノへ7°タンは無 効である。 以上の結果から、IPRによるマウス耳下 腺の増殖にはオルニチン脱炭酸酵素活性の高 進、すraわち プトレッシンレベルの上昇が不 可欠であることが示された。 稿を終えるにあたり、本研究の御指導、御 校閲を賜った生化学解座竹田義朗教授、また 本研究の遂行にあたって、終始かりらぬ御指 尊をいただいた井上秀夫講師に心から謝意を 表します。

THE ROLE OF POLYAMINES IN THE GROWTH OF MOUSE PAROTID GLANDS INDUCED BY ISOPROTERENOL

Yukio KATO

Department of Biochemistry, Osaka University, Dental School, 32 Joan-cho, Kita-ku, Osaka 530, Japan

The effects of DL-X-hydrazino-δ-aminovaleric acid (DL-HAVA) on polyamine metabolism in isoproterenol (IPR)-stimulated mouse parotid glands were investigated both in vitro and in vivo.

Using partially purified enzyme preparations, it was found that DL-HAVA strongly inhibited ornithine decarboxylase. (EC 4.1.1.17) by competing with L-ornithine. Other enzymes metabolizing ornithine and pyridoxal phosphate-dependent enzymes were at least 2 ~ 3 orders of magnitude less sensitive to DL-HAVA than ornithine decarboxylase.

Administration of DL-HAVA greatly depressed the increases in both the putrescine level and putrescine formation from L-ornithine induced by IPR in the mouse parotid glands. Under the same conditions, the stimulation of DNA synthesis and subsequent cell proliferation in the glands were also suppressed. However, the

IPR-dependent increases in S-adenosyl-L-methionine decarboxylase (EC 4.1.1.50) activity, synthesis and the tissue concentration of spermidine, and RNA synthesis in the parotid glands were not affected appreciably by DL-HAVA.

The inhibition of DNA synthesis by DL-HAVA was effectively prevented by putrescine, but not by 1,7-diaminoheptane, given at the time when DL-HAVA inhibited stimulation of putrescine formation by IPR. From these results, it is proposed that putrescine is involved in cell proliferation besides being a precursor of spermidine.

- 1) Tabor, H. and Tabor, C.W. (1964): Spermidine, spermine, and related amines. Phamacol. Rev. 16, 245~300.
- 2) Caldarera, C.M., Barbiroli, B. and Moruzzi, G.

 (1965):Polyamines and nucleic acids during development of
 the chick embryo. Biochem. J. 97, 84~88.
- 3) Russel, D.H. and Snyder, S.H. (1968): Amine synthesis in rapidly growing tissues: Ornithine decarboxylase activity in regenerating rat liver, chick embryo, and various tumors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA

 60, 1420~1427.
- 4) Hannonen, P., Raina, A. and Jänne, J. (1972):

 Polyamine synthesis in the regenerating rat liver:

 Stimulation of S-adenosylmethionine decarboxylase,
 and spermidine and spermine synthetases after

 patial hepatectomy. Biochim. Biophys. Acta 273,
 84~90.

- 5) Heby, O. and Russel, D.H. (1973): Depression of polyamine synthesis in L1210 leukemic mice during treatment with a potent antileukemic agent, 5
 -azacytidine. Cancer Res. 33, 159~165.
- 6) 竹田義朗, 井上秀夫 (1975): ポリアミンと細胞増殖 ホルモンと臨床 233, 111~119. 昭和50。
- 7) Raina, A. and Jänne, J. (1975): Physiology of the natural polyamines putrescine, spermidine and spermine. Medical Biology 53, 121~147.
- 8) Selye, H., Veilleux, R. and Cantin, M. (1961):

 LEExcessive stimulation of salivary gland growth
 by isoproterenol. Science 133, 44-45.
- 9) Brown-Grant, K. (1961): Enlargement of salivary gland in mice treated with isopropyladrenaline. Nature 191, 1076~1078.
- 10) Barka, T. (1965): Stimulation of DNA synthesis by isoproterenol in the salivary gland. Exp.

 Cell Res. 39, 355~364.

- 11) Sasaki, T., Litwack, G. and Baserga, R. (1969):

 Protein synthesis in the early prereplicative

 phase of isoproterenol-stimulated synthesis of

 deoxyribonucleic acid. J. Biol. Chem. 244, 4831~

 4837.
- 12) Ishida, H. and Ahmed, K. (1973): Studies on phosphoproteins of submandibular gland nuclei isolated from isoproterenol-treated rats. Exp. Cell Res. 78, 31~40.
- 13) Inoue, H., Tanioka, H., Shiba, K., Asada, A.,

 Kato, Y. and Takeda, Y. (1974): Effect of isoproterenol

 on polyamine metabolism in mouse salivary glands.

 J. Biochem. 75, 679~687.
- 14) 谷田博昭, 芝 塞三, 井上秀夫, 加藤幸夫, 湾田 彬, 滝川正春, 尾野雅義(1974): イソアロテレール によるマウス呼渡原の増殖とホッリアミン代謝。 阪大樹学誌 19, 113~121・昭和49・

- 15) Ono, M., Inoue, H., Suzuki, F. and Takeda, Y.

 (1972): Studies on ornithine decarboxylase from
 the liver of thioacetamide-treated rat; Purification
 and some properties. Biochim. Biophys. Acta
 284, 285~297.
- 16) Jänne, J. and Williams-Ashman, H.G. (1971):

 Dissociation of putrescine-activated decarboxylation of S-adenosyl-L-methionine from the enzymic synthesis of spermidine and spermine by purified prostatic enzyme preparations. Biochem. Biophys.

 Res. Commun. 42, 222-229.
- 17) Mizutani, A., Inoue, H. and Takeda, Y. (1974):

 Changes in polyamine metabolism during wound

 healing in rat skin. Biochim. Biophys. Acta

 338, 183~190.
- 18) Caravaca, J. and Grisolia, S. (1960): Synthesis of citrulline with animal and bacterial enzymes.

 J. Biol. Chem. 235, 684~693.

- 19) Archibald, R.M. (1944): Determination of citrulline and allantoin and determination of citrulline in blood plasma. J. Biol. Chem. 156, 121~142.
- 20) Katunuma, N., Matsuda, Y. and Tomino, I. (1964):

 Studies on ornithine-ketoacid transaminase.

 1. Purification and properties. J. Biochem.

 56, 499~503.
- 21) Segal, H.L., Beattie, D.S. and Hopper, S. (1962):

 Purification and properties of liver glutamic

 -alanine transaminase from normal and corticoid

 treated rats. J. Biol. Chem. 237, 1914~1920.
- 22) Karmen, A. (1955): A note on the spectrophotometric assay of glutamic-oxaloacetic transaminase in human blood serum. J. Clin. Invest. 34, 131~133.

- 23) Inoue, H. and Mizutani, A. (1973): A new method for isolation of polyamines from animal tissue.

 Anal. Biochem. 56, 408~416.
- 24) Böhlen, P., Stein, S., Dairman, W. and Udenfriend, S. (1973): Fluometric assay of proteins in the nanogram range. Arch. Biochem. Biophys. 155, 213~220.
- 25) Steele, W.J., Okamura, N. and Busch, H. (1964):

 Prevention of loss of RNA, DNA and protein into
 lipid solvents. Biochim. Biophys. Acta 87, 490~
 495.
- 26) Schmidt, G. and Thannhauser, S.J. (1945): A method for the determination of deoxyribonucleic acid, ribonucleic acid and phosphoproteins in animal tissues. J. Biol. Chem. 161, 83~89.
- 27) Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J. (1951): Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 193, 265~275.

- 28) Schneider, W.C. (1945): Phosphorus compounds in animal tissue. 1. Extraction and estimation of deoxypentose nucleic acid and pentose nucleic acid. J. Biol. Chem. 161, 293~303.
- 29) Sawayama, T., Kinugasa, H. and Nishimura, H. (1976): Synthesis of ornithine decarboxylase inhibitors; D- and DL-X-Hydrazinoornithine.

 Chem. Pharm. Bull. 24, 326~329.
- 30) Peraino, C., Bunville, L.G. and Tahmisian, T.N. (1969): Chemical, physical, and morphological propeties of ornithine aminotransferase from rat liver. J. Biol. Chem. 244, 2241~2249.
- 31) Raichard, P. (1957): Ornithine carbamyl transferase from rat liver. Acta Chem. Scand. 11, 523~536.
- 32) Hakanson, R. (1963): Histidine decarboxylase in the fetal rat. <u>Biochem. Pharmacol.</u> 1296.

- 33) Ono, M., Inoue, H. and Takeda, Y. (1973): Effect of thioamide derivatives on induction of ornithine decarboxylase in rat liver. Biochim. Biophys. Acta 304, 495~504.
- 34) Fillingame, R.H. and Morris, D.R. (1973): Polyamine accumulation during lymphocyte transformation and its relation to the synthesis, processing, and accumulation of RNA. Biochemistry 12, 4479~4487.
- 35) Kay, J.E. and Pegg, A.E. (1973): Effect of inhibition of spermidine formation on protein and nucleic acid synthesis during lymphocyte activation.

 FEBS Lett. 29, 301~304.
- 36) Hölttä, E., Sinervirta, R. and Jänne, J. (1973):

 Synthesis and accumulation of polyamines in rat liver regenerating after treatment with carbon tetrachloride. Biochem. Biophys. Res.

 Commun. 54, 350~357.

- 37) Williams-Ashman, H.G., Coppoc, G.L. and Weber,
 G. (1972): Imbalance in ornithine metabolism
 in hepatomas of different growth rates as expressed
 in formation of putrescine, spermidine, and spermine.

 Cancer Res. 32, 1924~1932.
- 38) Harik, S.I., Pasternak, G.W. and Snyder, S.H.

 (1973): Putrescine: A sensitive assay and blockage
 of its synthesis by Ahydrazino ornithine; in

 Polyamine in normal and neoplastic growth. (

 Russell, D.H. editor). Raven Press, New York,

 307~321.
- 39) Harik, S.I. and Snyder S.H. (1973): Ornithine decarboxylase: Inhibition by X-hydrazinoornithine.
 <u>Biochim. Biophys. Acta</u> 327, 501~509.
- 40) Harik, S.I., Hollenberg, M.D. and Snyder, S.H.

 (1974): X-Hydrazino-ornithine blocks net synthesis

 of putrescine but not of RNA and DNA. Nature

 249, 250~251.
- 41) Tristram, E.W., Broeke, J.T., Reinhold, D.F.,

 Sletzinger, M. and Williams, D.E. (1964): X-Methyldopa.

 Resolution and configulation. J. Org. Chem. 29, 2053~

 2056.

月都	註		ļ		<u> </u>		: : 		<u> </u>	<u></u>		<u></u>		<u></u>		! .i		
		大	阪	大	学	歯	学	部	生	1 5	学	講	座	(主	14	:	۴
	田	義	朗	豺	授)		!	:	:			1		,			
! T							1		; ;	:		``````````````````````````````````````		·				
<u> </u>			· ·	<u>.</u>	1	·		:			<u> </u>	.)	.) :					
			<u>.</u>	: : :	<u></u>	; ; ; ;				:			<u> </u>	<u> </u>		- <u> </u>	! 	
					:					<u> </u>				<u> </u>			<u> </u>	<u>.</u>
		:]		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·								,				
	<u> </u>	<u> </u>				.i	<u> </u>		! ,	 :					1	'	- 	:
<u> </u>				<u> </u>										<u> </u>			<u> </u>	!
		<u>!</u>												<u></u>			<u> </u>	
 				· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			<u> </u>											
- <u>l</u>	-	<u> </u>				i							 					
							 	<u>.</u>	<u> </u>				<u>. i</u>	<u> </u>	<u></u>		<u>:</u> :	
					:				}							:		1
<u> </u>											/ i	/ 						
							<u> </u>	i	<u></u>						<u>i</u>			!_ TT
								}									<u> </u>	
													<u></u>					
		<u> </u>						!						<u>i</u>				
	 ;						:											
		<u>-</u>						i		·					;			

																		75	
I	E	i		動	柳	制且	級	1=	お	け	る	か	, ע	ア	3	ン	合	ħŢ,	书
			<u> </u>	路							· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			:		:	:	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	<u> </u>
				:				<u></u>						:		:			: : :
ı	赵	2	: : :					;	1)"					ア	;	1	11"	レ	リ
	<u></u>			ア	ン	酸	(Н	A	V	Α					; ; ;			! : !
			: : :	! ! Y	! 	\	*********	: : :			<u>.</u>	: ! !					:		
			! !				*********										. !		
			 	i i				:				· ·	· :			: : :			
			<u> </u>			; ; 								:					
			! !				•••••	· ·					*****	:					
				<u></u>											: :		,		
		· • • • • • • • • • • • • • • • • • • •												:		,			
						:				:								:	
									į		:				;				
																	:		
															; ;				
			 									,	:						
			:	:			}		:	: :	;			:		;			
							:						:		·				•••••
				<u></u>									··						**** ==

																			-
	Ø	3		D	L		Н	Α	V	Α	1=	4	る	オ	ル		4	ン	脱
				炭	酸	硶	素	法	性	Ø	阳	害							
	ጙ	ス"	=	肝	の	オ	IL	=	4	ン	戶总	炭	酸	珥	素	ج	,	01	10
5	n	方	鉣	15)	۲,	告3	分	精	製	L	t=	吗	素	C	15	0	νg	蛋	白
)	٤	用	17		ı	×	10	-5	M	り	ť°	リ	K"	+	サ		ル	リ	ソ
嬮	0	存	在	下	۲٬	舌	吐	. E	測	定	L	тс	٥						
	0-		0			D	L		Н	Α	V	Α	C	Km	=	6.	×	10	M
	6 -	:	•		4:	×10	5-61	4	D	L-	- H	ΑV	Άζ	Ki		5.1	×	0	M
	A -		-		8:	× 10)_6	М	D	<u>L</u>	Η,	ΑV	A(Ki	=	5.3	×	0	⁷ M
				<u> </u>				1				<u> </u>							
				<u> </u>										1					
			:	:		:				ļ		<u> </u>			1	<u> </u> .j,	<u> </u>		<u> </u>
				į]				<u> </u>		
	:				<u></u>								<u>.</u>	<u> </u>	<u></u>	<u></u>			
					;														
	! ! ! ! !]												<u> </u>					
											!								
																	1		

	图	4		I	Ρ	R	‡ 5	<u> </u>	後	၈	マ	לי	ス	耳	下	月気	₹ の	ポ	゚゙゙゙゙゚゚゚゚゙゚゚゚
	<u>.</u>	<u>!</u>	<u>.</u>	ア	3	ン	L	ベ	IL	及	ひ	オ	اا		1	ン	月炎	炭	西
			<u> </u>	쨐	暑	tz	ß	w.	17	S		ア	デ)	シ	, 1L	人	4	オ
				_	ン	月发	炭	畯	西孝	素	活	性	の	変	動		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	·	
Ι	Р	R	は	0.	. 3	m	М	/	K	g 14	重	き	扫	5	Ĺ	<i>†</i> =	0	値	は
4	~	10	回	ŋ	実	験	တ	平	ťЭ	値	±	炐	聿	詙	'差	0	ta	ぉ	-
N	5	の	デ		A	13	文	南尤	13	,	14	=	提	π.	L	E	ŧ	n	۲
重	榎	Ĺ	て	17	3	0						i		:			<u></u>	:	
	0				70	۲	L	יי	シ	ン	レ	べ	ル		<u>.</u>	:	i i		
	88-				ス	ペ	ル	=	ジ	ン	L	~"	ル	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			;		
	.				ス	ぺ	IL	3	ン	L	ベ	ル		;]					
	Q-		· - 0		オ	ル	_	4	ン	胜	炭	西安	郡	裠	孟	性			
	ㅁ		0		ડ		ア	テ"	1	シ	iL	ሃ	4	オ	=	ン	脱	发	酸
				į	奓	素	壬壬	1生				:							
]	
	1			;				:	:				;		:				
												·		i	:	;	:		
				:							·····							;	
														:		:			*******
										······································				:		······································			
												· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·							

Ø	5													c	,,			
	ِ ر		I	P	R	12	ょ	3	マ	ካ	ス	耳	下	腺	め	7°	٢	レ
			Ŋ	بز	ン	レ	べ	ル	上	稈	12	及	1Ŧ,	す	D	L		Н
			Α	V	Α	ŋ	影	智										
P	R	は	0.	3 /	m	mol	e /	Kg	体	重	٤	扠	5	L	<i>†</i> =	۰	Þ	L
Н	Α	V	Α	(٥.	34	+m	m	ole,	/ Kg	体	重)	は	I	P	R	技
0)	4	時	椙	後	1=	腰	腔	内	茁	身寸	L	t =	0	値	13	3	~	5
り	実	験	の	平	τΞ)	値	±	枰	罕	倔	差	。(矢	c13	は	P	L	
Α	V	Α	n	柠	5	き	示	す)		<u> </u>					<u></u>		
~		-)	I	P	R	按	5	群									
		-		I	Р	R	+	P	L _		Н	Α	V	Α	#豆	5	群	
														<u></u>				
	-]- -										
	 													,				
	-4		'			,												
	 																	
	H O A	HAの4の実 AV	HAVの4時の実験AVA	PRはの HAVA の4時間 の実験の AVAの	PRは0.3 HAVA (の4時間後 の実験の平 AVAの特	PRは0.3 m/ HAVA (0.6 の4時間後に の実験の平均 AVAの特5	AVAの PRは0.3 mmol HAVA (0.34 の4時間後に腹の実験の平均値 AVAのお午を	AVAの影PRは0.3 mmole/ HAVA (0.34mmole/ HAVA (0.34mmole/ の4時間後に腹腔の実験の平均値エ AVAのお午を示	AVAの影響 PRは0.3 mmole/Kg HAVA(0.34mm の4時間後に腹腔内 の実験の平均値士標 AVAのお午を示す	AVAの影響 PRは0.3 mmole/Kg体HAVA(0.34mmole/ の4時間後に腹腔内注 の実験の平均値±標準 AVAのお午を示す) ローの IPR投与群	AVAの影響 PRは0.3 mmole/Kg体重 HAVA(0.34mmole/Kg の4時間後に腹腔内注射 の実験の平均値±標準偏 AVAのおちを示す) ローの IPR投与群	PRは0.3 mmole/Kg体重を HAVA(0.34mmole/Kg体 の4時間後に腹腔内注射し の実験の平均値±標準偏差 AVAのおちを示す) サー	AVAの影響 PRは0.3 mmole/Kg体重を投 HAVA (0.34mmole/Kg体重 の4時間後に腹腔内注射した の実験の平均値±標準偏差。(AVAのおちを示す) ローの IPR投与群	PRは0.3 mmole/Kg体重を投与 HAVA(0.34mmole/Kg体重) の4時間後に腹腔内注射した。 の実験の平均値±標準偏差。(矢 AVAのおちを示す)	PRは0.3 mmole/Kg体重を投与しHAVA(0.34mmole/Kg体重を投与しつ4時間後に腹腔内注射した。値の実験の平均値±標準偏差。(矢印AVAのおちを示す)	PRは0.3 mmole/Kg体重を投与したHAVA(0.34mmole/Kg体重を投与したの4時間後に腹腔内注射した。値はの実験の平均値±標準偏差。(矢即はAVAの特をを示す)	PRは0.3 mmole/Kg体重を投与した。 HAVA(0.34mmole/Kg体重)はIPの4時間後に腹腔内注射した。値は3の実験の平均値±標準偏差。(矢印はDAVAの特を示す)	AVAの影響 PRは0.3 mmole/Kg体重を投与した。 DHAVA (0.34mmole/Kg体重) はIPRの4時間後に腹腔内注射した。値は3~の実験の平均値±標準偏差。(矢印はDLAVAの特を示す) TPR特を群

																	-		
	图	6		I	P	R	按	与	後	၈	マ	לי	ス	耳	ド	鬼	၅	オ	ル
i-				=	4	ン	月兑	炭	畯	西考	淸	レ	べ	ル	12	ß	ぼ.	す	D
				L		Н	А	V	Α	ŋ	景ク	響						-	
Т	p	p	1-1	. 0	3	200 1	nole	. /	Ko	付	重	દ	投	5	L	T=	o	D	L
										nole								:	•
										内								:	:
		D	 T							跨			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			1	1	1	1 2
	i	l		i						<i>o</i>)					-,			カ	70
	1									М			*********				•	1	:
	エ									1 1)					•				- 1
										・ / 2 て								:	1
	T/																		
値	iは	4	- <u>E</u>	-						票 三	,	**********							
	•)	ı) L		- H	A	V	/	\火	- 匝	群	· :		! 		
	0		c)	1	主王	€ /	食 t	區水	< 仪	LE	群	É						
	: [:	;	:			:		:	
	<u> </u>			<u>-</u>									:				;		
														<u>i</u>	<u>-</u>		·		
	;						:					. <u>l</u>					:		
		! [;			:	1 !		:	:					:	:
		<u>l</u>			<u>:</u> <u>:</u>		<u></u>	<u></u>				\ 							
1					· :			<u> </u>		:			.,						

			·																
	図	7		マ	片	ス	耳	下	뭐	 =	あ	1)	3	*	IL		ታ	۷	脱
				炭	酸	酵	萧	の	不	舌	15	1=	及	ぼ	す	Þ	ᆫ	_	Н
	1			Α	V	Α	Ø	影/	響		·								
Ι	Р	R	は	0.	3	m	mo	le .	/	(g.	体	重	ŧ	权	5	ι	1-	o	D
L		Н	Α	V	Α	刄	び	サ	1	7	þ	^	+	シ	Ξ	۲.	(30	mg
/	Kg	体	重)	は	そ	札	₹'	41	I	Р	R	扫	5	後	7	,	8	旿
間	倭	(=	腹	腔	内	Ξŧ	貞寸	L	た	o	値	は	4	꺋	<i>മ</i>)	平	均	伌	土
標	準	偏	差	o			<u> </u>										<u></u>		<u>.</u>
	ø -		-9	<u> </u>	D	L		Н	Α	V	А	处	置	群	<u></u>	ļ 			ļ.
	<u> </u>		•	<u>.</u>	生	邛	白勺	食	揕	水	処	匿	群	ļ 			<u></u>		
					<u>:</u>	<u>:</u>						<u></u>		ļ 	<u> </u>			<u> </u>	<u> </u>
				! !	! !								<u> </u>	<u> </u>		<u> </u>			
			<u> </u>	<u> </u>	! .!			;			: : 	ļ		<u> </u>	<u></u>	<u> </u>			<u> </u>
						<u> </u>				-,	1	<u> </u>		<u> </u>		<u> </u>			
			! !		: :		: :	:	<u> </u>	!			<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>		<u> </u>	1	<u> </u>
			<u></u>	<u> </u>			·		; 		!	1	-		1		<u> </u>		
						:	<u>.</u>	: :			<u> </u>	<u> </u>						!	
	<u> </u>								 					· ! :					<u> </u>
					!	;		:											
1					;		:	1	:		: † :			;]					:

	表	ı	:	種	Q	の	オ	ル		チ	ン	14	諑	酹	肃	及	٧,'	上。	ソ
				۲,	#	サ		11	リ	ン	踒		依	存	心生	鸥	素	1=	及
	 }			ぼ"	चे	D	L		Н	A	ν	A	<i>o</i>)	影	響				
醪	素	源	及	W'	沙	定	条	1 ‡	12	っ	11	て	は	実	験	方	沽	1=	記
L	<i>†</i> =	0	T=	tz'	L	上	ス	4	3)X	ン	脫	炭	醛	酻	夀	は	j	×	10
															在	,			·
킞	定	き	L	た	ø	G	Р	Т	及	び	G	0	Т	n	갋	丰生	測	定	り
															同				
															カロ				
		妇		·	·,		:	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·					:			i	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	:	
			:				:		,				;	,		 	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
				:		!	! !	:] :		<u>.</u>	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				:			
			;	; ; ;		:		;			:	 		:		;	<u> </u>		
						,	,			:		· 	······································		,		******* **		
		:				:			:			·		,	······································	:			:
		:	:						:	:				i :	;	!	······································		
*******					:	1	:	:				:					,		
************		[· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		:	i	:			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	;	1	7			7			1
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			······································		······································		······································		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	:	1			:			:	
	 [i	······	<u> </u>		.: 					*** *** ** ****** ***			·····	· · · · · · ·			, I	

表2 IPR投与後のマウス耳下腺のプトレッシン生成に及ぼすDLーHAVAの影響 IPRは0.3mmole/Kg体重と投与した。DLーHAVA(0.34mmole/Kg体重)はIPR投与の4時間後に投与し、動物はその4時間後に投与し、動物はその4時間後に対した。生成値はプトレッシンに取りこまれた放射能とオルニチンの比放射能から算出した。他の実験条件は実験方法に記した。数値は4~6回の実験の平均値土標準偏差。																				
IPRは 0.3 m mole / Kg体重を 投与した。 DLーHAVA (0.34m mole / Kg体重) は IPR投与の 4時間後に投与し、動物はその4時間後に投与し、動物はその4時間後に放した。 DLー[3ー3H] オルニチン (1m Ci / Kg体重, 1.95 Ci/m mole) は屠殺の1時間的に 腹腔内 注射した。 生成値はプトレッシンに 助りこまれた 放射能とオルニチン の		表	2		I	P	R	按	车	後	の	マ	17	ス	耳	下	腺	り	7°	ト
IPRは 0.3mmole / Kg体重を投与した。 DLーHAVA (0.34mmole / Kg体重)はIPR投与の 4時間後に投与し、動物はその4時間後に投与し、動物はその4時間後に殺した。 DLー[3ー計]オルニチン(1mCi/Kg体重,1.95 Ci/mmole)は屠殺の1時間に腹腔内註射した。生成値はプトレッシンに助りこまれた放射能とオルニチンの此放射能から 算出した。他の実験条件は実験方法に記した。数値は4~6回の実験の平均値生					レ	ッ	シ	ン	生	成	1=	及	13,	す	Þ	L		Н	A	٧
一HAVA(0.34mmole/Kg体車)はIPR投 与の4時間後に投与し、動物はその4時間後 に殺した。DL一[3一引]オルニチン(1 m Ci / Kg体重,1.95 Ci/m mole)は屠殺の1時 間前に腹腔内注射した。生成値はプトレッシ ンに助りこまれた放射能とオルニチンの此放 射能から算出した。他の実験条件は実験方法 に記した。数値は4~6回の実験の平均値士					Α	ŋ	黔	響		i i							•			
年の4時間後に投与し、動物はその4時間後に殺した。DLー[3ー乳]オルニチン(1mCi/Kg体重,1.95 Ci/mmole)は屠殺の1時間前に腹腔内註射した。生成値はプトレッシンに用りこまれた放射能とオルニチンの出放射能から算出した。他の実験条件は実験方法に記した。数値は4~6回の実験の平均値生	I	P	R	は	Ο.	3 /	m r	nol	e /	Kg	体	重	き	按	チ	L	<i>t</i> =	•	Þ	L
に殺した。DL一[3一州]オルニチン(1m Ci / Kg体重, 1.95 Ci /mmole)は屠殺の1時間前に腹腔内注射した。生成値はプトレッシンに取りこまれた放射能とオルニチンの比放射能から算出した。他の実験条件は実験方法に記した。数値は4~6回の実験の平均値土		Н	Α	V	Α	(0.	34	l-m	mo	e /	/K	g 1	本項	Į)	は	I	P	R	权
mCi/Kg体重, 1.95 Ci/mmole)は屠殺の1時間前に腹腔内註射した。生成値はプトレッシンに助りこまれた放射能とオルニチンの此放射能から算出した。他の実験条件は実験方法に記した。数値は4~6回の実験の平均値土	与	တ	4	手組	間	後	1=	按	5	L	•	重力	中们	は	そ	の	4	日子	PLA	後
問前に腹腔内注射した。生成値はプトレッシンにありこまれた放射能とオルニチンの出放射能から算出した。他の実験条件は実験方法に記した。数値は4~6回の実験の平均値士	1=	叙	L	1=	0	Þ	L		Γ	3		3H)	オ	ル		4	ン	(1
ンにありこまれた放射能とオルニチンの比放射能から算出した。他の実験条件は実験方法に記した。数値は4~6回の実験の平均値生	m	Ci	/	Kg	体	重	, 1	٠ ٩	5 (<u> </u>	/ m	m	ole)	は	屠	稅	の	1	時
射能から算出した。他の実験条件は実験方法に記した。数値は4~6回の実験の平均値士	問	前	1=	腹	A空	内	ε¥	射	L	tz	o	生	成	値	は	7°	۲	レ	ツ	シ
に記した。数値は4~6回の実験の平均値土	ン	1=	眪	ט	=	ま	47	ΤΞ	放	卸寸	肖色	۷	オ	ル	=	4	>	Ø	比	放
	身寸	能	か、	5	單	出	L	TE	o	他	၈	実	験	条	件	は	実	賅	方	荙
標準係差。	 =	記	Ĺ	† =	o	銰	値	17	4	~	6	囯	n	実	颗	တ	中	±3)	亱	±
	標	華	煏	差	0	: : :	!	; ;	!								: :			:
						· ·							<u> </u>							1
					! !			:	: :	<u> </u>			,				: 			
	*********			: : : :		! ! !		: : : :	<u>;</u>	!		i i					<u> </u>			
				:	! !		· 		!	<u></u>	} 									
				;			:													
										:		,					1			
				,					1				,	1						

																	.ī 🗸 	
	表	3		I	Ρ	R	叔	5	後	ŋ	マ	ተ	ス	耳	下	腺	၈	ス
				2	11	=	3Y)	ン	生	成	12	及	IF `	Ŧ	D	L		Н
				Α	V	Α	ஏ	导多	響					:				
Ρ	R	は	٥.	3,	n m	ole	1	Kg	4	重	£	按	두	L	T=	0	Þ	L
Н	Α	γ	Α	(٥,	34	4 n	1 m	ole.	/ K	9	体	重)	は	Ι	Р	R
<u>5</u>	Ø	4	畤	間	徬	1=	腹	日空	M	按	午	ι	1	マ	Ч	ス	は	そ
シ	ン	(18.	2.	8 1	m C	i /	m	mo	le)	け	屠	殺	n	1	日子	間	前
1	m (:i /	/K	9-1	本 重	\$	扫	5	L	T=	o	生	成	値	は	ス	べ	ル
۲۰۰۰	ン	1=	取	ソ		ま	M	T=	放	身寸	能	٤٧	7°	 	レ	11)	خ	ン
عاط	放	身寸	能	1)`	5	單	出	L	1 =	0	14	3 の	実	馬寅	条	件	は	実
方	法	1=	記	L	†=	0	数	値	は	4	回	ற	実	験	め	平	15)	催
木寶.	半	偏	差	0		<u>.</u> 				<u></u>		! .!				: : 	: 	.L
									1	<u> </u>	<u>.</u>				<u>.</u>		· ·	<u> </u>
				<u> </u>	ļ 	<u> </u>	<u> </u>		<u></u>			<u> </u>		<u> </u>	<u></u>	<u>.</u>	<u> </u>	<u> </u>
		.i	<u> </u>		<u>.</u>	<u> </u>	<u> </u>		.i		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	<u> </u>	: 	; 				:
		;		:	}				1			:	:		:	:	:	
	! .l	<u>.</u>		.i	.i			' 		.,	-γ						·········	
			<u> </u>	:	<u> </u>					1				:	!			
														:		:		
	PH54シ1 ジ比方	PRHAの 4時 シール(いか 大法	H A V 5 の 4 4 時 間 シン (1 m Ci / ジンに 比 放 射 方 法 に	PRはO. HAVA 5の4時 4時間後 シン(18 リンに取 上放射能 方法に記	R は O. 3r H A V A (5 の 4 時間 4 時間後に シン (182. 1 m Ci / Kg f	R は O. 3 mm H A V A (O. 5 の 4 時間後 4 時間後に居 シン (182.8 n 1 m Ci / Kg 体重 ジンに取りこ 比放射能から 方法に記した	2 ルミ AVA PRは 0.3mmole HAVA (0.3mmole HAVA (0.3mmole HAVA (0.3mmole 上の4時間後に宿殺 シン (182.8 m (R は O. 3 m mole / H A V A (O. 34 m を H B 後 に 暦 4 時 間 後 に 暦 と シン (182.8 m Ci / 1 m Ci / Kg 体重を 打 が から 算出 方法に記した。教	R L ミジン A V A の影 P R は O. 3 m mole / Kg H A V A (O. 3 m m 与の4時間後に腹腔 4 時間後に宿殺した シン(182.8 m Ci/m 1 m Ci/Kg 体重を打ち ジンに取り二まれた 比放射能から質出し 方法に記した。数値	R IL ミジン性 A V A の影響 P R は O. 3 m mole / Kg 体 H A V A (O. 3 4 m mole. 5 の 4 時間後に屠殺した。 シン (182.8 m Ci / m mo 1 m Ci / Kg 体重を 打ちし ジンに 取りこまれた 放 比放射能から 質出した 方法に記した。数値は	R は O. 3 m mole / Kg 体重 P R は O. 3 m mole / Kg 体重 H A V A (O. 3 m mole / K 5 の 4 時間後に 腹腔 内 投 4 時間後に 唇殺した。 [シン (182.8 m Ci / m mole) 1 m Ci / Kg 体重を 均 与した ジンに 取 リニまれた 放射 比放射能から 質出した。 方法に記した。 数値は 4	R は 0.3 m mole / Kg 体重 E H A V A (0.34 m mole / Kg 5 の 4 時間後に腹腔内投与 4 時間後に屠殺した。[2, シン(182.8 m Ci/m mole) は 1 m Ci/Kg 体重を	R I I I I I I I I I I I I I I I I I I I	R L ミジン 生成に及ぼ A V A の影響 P R は O. 3 m mole / Kg 体重 H A V A (O. 3 m mole / Kg 体重 与の4時間後に腹腔内投与し、 4時間後に屠殺した。[2,3一 シン(182.8 m Ci/m mole) は屠殺 1 m Ci/Kg 体重を 投与した。 生成 ジンに取り二まれた放射能と7° 比放射能から質出した。他の実 方法に記した。数値は4回の実	R L ミジン 生成に及ぼす A V A の影響 P R は O. 3 m mole / Kg 体重を投与し H A V A (O. 34 m mole / Kg 体重) 5 の 4 時間後に唇殺した。 [2,3 一 引 シン (182.8 m Ci / m mole) は屠殺の 1 m Ci / Kg 体重を 投与した。 生成値 ジンに取り二まれた放射能とでト 比放射能から質出した。 他の実験 方法に記した。数値は4回の実験	R L ミジン生成に及ぼすD A V A の影響 P R は O. 3 m mole / Kg 体重を投与した H A V A (O. 34 m mole / Kg 体重) は 5 の 4 時間後に腹腔内投与し、マウ 4 時間後に屠殺した。[2,3一引] シン(182.8 m Ci/m mole) は屠殺の1 1 m Ci/kg 体重を 投与した。 生成値は ジンに助りニまれた放射能とアトレ 比放射能から質出した。他の実験条 方法に記した。数値は4回の実験の	R L ミジン生成に及ぼすDL AVAの影響 PRはO.3mmole/Kg体重を投与した。 HAVA(O.34mmole/Kg体重)はI 5の4時間後に腹腔内投与し、マウス 4時間後に唇散した。[2,3一別]で シン(182.8mCi/mmole)は屠殺の1時 1mCi/Kg体重を投与した。生成値はス ジンに取り二まれた放射能とでトレい 比放射能から質出した。他の実験条件 方法に記した。数値は4回の実験の平	ペルミジン性成に及ぼすDレーAVAの影響 PRはO.3mmole/Kg体重を投与した。DHAVA(O.34mmole/Kg体重)はIP 5の4時間後に腹腔内投与し、マウスは 4時間後に屠殺した。[2,3一引]7°トシン(182.8mCi/mmole)は屠殺の1時間 1mCi/Kg体重を投与した。生成値はスペ ジンに取り二まれた放射能と7°トレッシ 比放射能から質出した。他の実験条件は 方法に記した。数値は4回の実験の平均

												,						T	
	表	4		Τ	Р	R	及	び	D	L		Н	Α	V	А	权	5	後	の
				マ	ウ	ス	耳	ド	腺	ŋ	ス	ぺ	ル	=	ジ゛	ン		ス	ペ
				11	=	ン	レ	べ	ル	の	変	動							
I	P	R	は	٥.	3 r	n m	ole	1	Kg	体	重	Ę	按	5	Ĺ	T=	0	D	L
	Н	Α	V	Α	(٥.	34	m	mt	le	/	Κg	14	重)	は	I	Р	R
投	5	၈	4	日寺	周	後	1=	腹	腔	内	主	尌	L	T=	o	数	値	は	4
~	6	回	り	実	馬寅	၈	平	均	値	ェ	標	準	偏	差	o				
									: : :			!							! !
				ļ				<u></u>	 ! !										<u> </u>
				<u> </u>	! }	<u> </u>		! 		;	<u> </u>		i !			<u> </u>			
			<u> </u>	<u> </u>	<u></u>	; ; ;	! :	; 		i : :		<u> </u>	<u> </u>		<u> </u>	: : :			
			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			· 					:	!			<u> </u>				
					!	: :	; J	<u>.</u> !	!	: :	: 	<u> </u>	<u> </u>			<u> </u> 			
				-					<u> </u>	: !		<u></u>	1	 		: 		:	
		,	i i		<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>		<u> </u>	<u> </u>				<u> </u>	ļ 		<u> </u>	
		! 		<u> </u>		: : :	1	<u> </u>	· : :	: !	<u> </u>		<u> </u>		7			<u></u>	
,		! ! !	<u> </u>		<u>:</u>				<u></u>	<u> </u>	<u> </u>			<u> </u>	<u> </u>		1		
,			<u> </u>	<u></u>				<u> </u>	<u> </u>		<u> </u>	 Y	<u> </u>				<u> </u>		
,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,		<u> </u>	1	<u> </u>	<u> </u>			<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>			<u></u>		<u> </u>	<u> </u>	1		!
			<u> </u>			: :		:			<u></u>	<u> </u>	<u> </u>		<u></u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	

	表	5		I	Ρ	R	ŧĮ	5	後	ク	マ	ካ	ス	耳	F	月泉	の	5	
			; ; ;	7	デ	/	<u>3</u> 2	ル	У	4	オ	=	ン	脱	炭	酸	好	勃	活
		: : : !		性	1=	及	13"	∌ .	D	L		Η	Α	V	Α	n	影	響	<u> </u>
I	P	R	11	0.	3 m	mo	le	/	Kg	体	重	Σ	权	与	ι	t=	•	D	L
	Н	Α	V	Α	(O.	34	m	mo	le	/	Kg	体	重)	は	I	P	R
投	5	ŋ	4	時	周	後	1=	腹	用空	内	註	射	L	<i>†</i> =	;•	磗	帬	活	唑
Ø)	測	定	芸	1\$	実	簌	方	去	ı=	記	L	t=	0	数	値	11	4	匹	ŋ
¥	±Ώ	値	±	標	平	偏	差		; ; ; ;			· : ! !	:	:	:	ļ 			
				i ;											:				:
) 						:			,	1	Y
		}		1		[; ;					:		:			
**********			1		/ ; ; !]		i		······································				!			
	i				· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	:				1 1 1			i i	1	······································		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
	1			·		I	·	1	1	!		·	·	1	i	······································	: • : :		1
	<u> </u>	 						<u> </u>	I	L		••••••••••••••••••••••••••••••••••••••		<u> </u>		·			1
	<u> </u>	i	<u> </u>		l	······································		<u></u>	.l 	i i	· · · · ·		 T	.i	<u></u>		} ; ;	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	<u>1</u>
	<u> </u>	<u></u>	<u></u>	<u> </u>	j 	<u> </u>	<u> </u>	J	<u></u>	<u> </u>		·	<u> </u>	<u>!</u>	<u></u>		: :		- <u></u>
	<u> </u>	I	<u> </u>	1	<u> </u>	; 	<u>;</u>		<u> </u>		· ·	<u></u>	.\ 		<u> </u>		! 	<u>!</u>	1
	<u> </u>	<u> </u>	.i	<u></u>	1	i T	<u> </u>	<u> </u>	: 	<u>.</u>	: !	<u> </u>	.i T	<u></u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>
	<u> </u>	<u></u>	<u> </u>	<u> </u>	<u></u>	<u></u>	<u> </u>		<u> </u>	<u> </u>		<u> </u> 	<u></u>	<u></u>	<u> </u>			<u></u>	<u> </u>
		<u>.</u>		<u>!</u>	<u> </u>		<u>.</u>			<u></u>	<u> </u>				1	.)	; ; 		<u> </u>

.)

	表	6		I	P	R	投	5	Ιz	ょ	3	マ	宀	ス	耳	ド	烺	の	重
		,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,		量	增	加口	1=	及	ほ"	- j	D	L		Н	A	ν	A	9	祭》
				毠						;	1								
I	Ρ	R	は	0.	3	m n	nole	/	Kg	体	重	ŧ	权	5	L	<i>t</i> =	ō	な	あ '
マ	ウ	ス	を	48	申	려	後	1=	星	殺	フ	3	場	合	1=	けす		最	柳
め	构	5.	り	24	日等	뭠	後	<i>1</i> =	2	度	且	0)	I	P	R	ξİ	9†	(固
F)	٤	行	っ	r=	0	Þ	L	_	Н	A	ν	Α	(0.	34	m	m	le
/	Kg	体	重)	Ιđ	容	I	P	R	投	午	9	٤	11	₹"	11	4	盽	間
後	10	腹	腔	内	注	戶寸	L	t =	a	数	疸	け	8	7	· 12	匹	0	4	均
値	土	標	準	偏	差	0													
						· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·					<u> </u>		1			:	 		
							· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			i .									
	<u> </u>			; ;				<u> </u>					<u>.</u>						
					:		:		;	<u> </u>	: !						<u> </u>		
		: : :		:	!		i :											:	
						:	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	 											
	: :		<u> </u>	1			······································				· <u>·</u>	1							:
	<u> </u>					_ <u>:</u>	-				-\ 	-\- <u></u> -				·	1	<u></u> ;	-
	<u></u>			·				<u> </u>				- 1		<u>-i</u>			·		

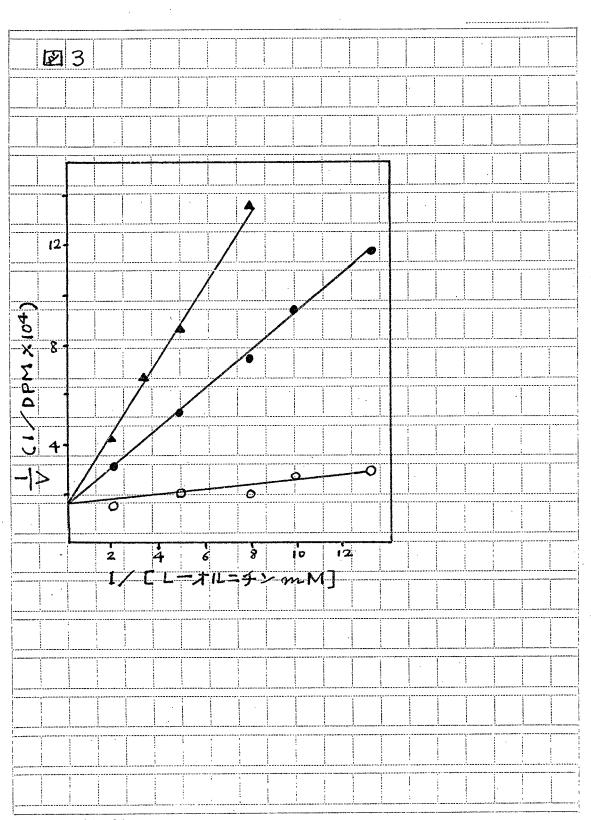
	表	7		I	P	R	1=	ょ	3	マ	ゥ	ス	耳	下	腴	り	P	N	Α
				合	巫	B	W.	茶田	阳	分	裂	1=	及	13	_	Þ	L	<u> </u>	H
				Α	V	Α	Ø	彩	響		; ;		[:	;	· ! :	<u> </u>		<u> </u>
I	P	R	は	0.	3 m	m	le	/	l≺g	体	重	٤	投	与	l	T=	0	P	L
_	Н	A	V	Α	(O.	34	m	mo	le	/	Κg	体	重)	は	I	P	R
担	5	の	4	あ	3	11	は	H	畤	間	後	1=	腹	月空	闪	ĈΈ	厨寸	ſ	tc
0	数	値	は	5	~	12	E	Ø	¥	均	疸	土	木罕	爭	煏	差	: '*	·	
	*	I	P	R	按	5	後	Ø	日子	周	C	时)	Έ	. ⊤,	力	•		
	**	I	P	R	报	5	纷		Þ	L		Н	Α	V	Α	を	权	5	す
3	Ŧ	۳.,	め	時	間	(時) ફ	: iT	च		·				· · · · ·	********		
		·	:	! :	!	: :	;	; ;											:
			!	: :				·	i !				;					1	
		: .		:			:	 !			:							·	
		:		<u> </u>	<u> </u>		:	:	: : !	:	.,		,	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,				· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
		: :		,	; ;		: :	!	!		·	`			,	,		; ;	:
		: :	;			: :			,			:		;	1				·
			·····	·······		,	,		}		i	:	,				,		
			İ	Ì] !	: :	:	:				,	1	,	:		•		:
			: :	:	! ! 		: 	1							: i ;				<u>:</u>
							: : : :						:		: :				

夫	8		D	L.		H	A	ν	Α	12	ょ	1)	如;	制	さ	N	T=	マ
2														}		•	:	
	l																	
							Γ_	ייל	9	Э	,	<u>, , , , , , , , , , , , , , , , , , , </u>	<i>\\\</i>				<u>,</u>	
							! ! !	<u> </u>					<u> </u>		! !] 		<u> </u>
'n	ス	は	I	P	R	(0.	3 r	n m	ole	/K	₂ 1	本重	()	‡ 7	5	Ø	20
3	1)	は	24	明	뭐	役	 =	屠	叙	ι	T=	၁	D	L		Н	Α	V
(0.3	4 r	nmo	le/	Kg.	体	重)	は	I	P	R	报	5	の	4	丰	PE
1-	nF	腔	内	Ξŧ	Er.t		T=	0	ま	t =	·	ア	=	>	17	I	Р	R
(- -	P 4	1	R	74"	8	ครั	ДF	145	O	2	唐		月复	腔	内	按	5	L
7	0)	4	132	V	0	Pa	-	1 13	بد	m⁄=	1/1/2	TV	+4	/方	· · -+	太明	: ::1	E17
0	数	但	は	4	1	14	면	9	`关	马火	0)	7	121	TE		7	· - t	I/AR
0			<u>.</u>	<u>.</u>			<u> </u>				<u> </u>				<u> </u>		<u> </u>	<u> </u>
*	I	P	R	按	5	绗	. 9	a:		(日子日	,)	3	₸,	す	o		
.l T	<u> </u>	-1																
<u> </u>		<u> </u>	<u></u>	<u> </u>														
1						<u></u>	l			<u> </u>				<u>l</u>	<u></u>	k		
														<u>i</u>				
i 																		
1	:	1		1		;							 .					
	7 3 (= 5	3 () (0.3 に 腹 ち の 。 数	ウスは 30.34m に 腹 腔 5の4 。 数値	ウ 日 り フは I 3 11 は 24 (0.34 mmo に 腹 腔 内 5 の 4 及 。 数値は	ウス 量の 効 ウス は I P 3 11 は 24 時 (0.3 4 mmole/	ウス 日 号の効果 ウスは I P R 3 11 は 24 時間 (0.34 mmole/ Kg に 腹腔内 注 射 5 の 4 及 び 8 。 数値は 4 へ	ウス 耳 下 量 の 増 加 の 効果 ウスは I P R (3 11 は 24 時 間 後 (0.3 4 m mole/ Kg.体 に 瞑 腔 内 注 射 し 5 の 4 及 び 8 時 。 数値は 4 へ 14。	ウス 日 下 限 量 の 増 加 に の 効果 ウスは I P R (0. 3 11 は 24 時 間 後 に (0.34 mmole/ Kg.体 重 に 腹 腔 内 注 射 し た 5 の 4 及 び 8 時 階 。 数値は 4 へ 14 回	ウス耳下腺の 量の増加に対 の効果	ウス耳下腺のD 量の増加に対す の効果 ウスはIPR(0.3mm 多11は24時間後に屠殺 (0.34mmole/Kg体重)は に腹腔内注射した。ま 5の4及び8時間後の 数値は4~14回の実	ウス 耳 下 腺の D N 量 が 増 か に 対 す る の 効 果 り は I P R (0.3 m mole を	一 ウス 耳下 腺の D N A 量の増加に対するアの効果 ウスは I P R (0.3 m mole/K	サス耳下限のDNA合 量の増加に対するアト の効果 ウスはIPR(0.3mmole/Kg1 31)は24時間後に唇殺した。 (0.34mmole/Kg,体重)はIPR に腹腔内注射した。またジア 504及び8時間後の2度、 。数値は4~1件目の実験の平	ウス耳下限のDNA合成 量の増加に対するプトレの効果 ウスはIPR(0.3mmole/Kg体質	サス目下限のDNA合成及 量の増加に対するアトレッ の効果 ウスはIPR(0.3mmole/Kg体重) 311は24時間後に居殺した。DL (0.34mmole/Kg体重)はIPR投与 に瞑腔内注射した。またジアミン 5の4及び8時間後の2度、腹腔 の数値は4へ14回の実験の平均値 。	ウス耳下腺のDNA合成及び 量の増加に対するアトレッシーの効果	ウス耳下腺のDNA合成及び組 量の増加に対するアトレッシン の効果 ウスはIPR(0.3mmole/Kg体重) 投写 311は24時間後に屠殺した。DLーH (0.34mmole/Kg体重) はIPR投写の4 に腹腔内注射した。またジアミンはI 写の4及び8時間後の2度、腹腔内投 。数値は4~14回の実験の平均値土標	サス目下腺のDNA合成及び組織 量の増加に対するアトレッシン投 の効果 ウスはIPR(0.3mmole/Kg体重) 均年の 311 は24時間後に層殺した。DLーHA (0.34mmole/Kg体重) はIPR投与の4時 に腹腔内注射した。またジアミンはIP 5の4及び8時間後の2度、腹腔内投与 。数値は4~14回の実験の平均値土標準

表	9			P	R	+9					د			·	пG	_	0	k1
						+1	7	有女	の	マ	7	ス	Ħ	F	版	0)	5	IV
]			Α	合	か	ı=	及	ΙŦ	す	D	L		Н	Α	V	A	ஏ	旱少
			響														:	
Р	R	は	0	3 ,	M M	ole	/	Kя	体	重	ŧ	45	5	(T=	·	D	L
	,																	
				:			·····			安人	10	10	- 	, C	6	1351	J	大
n	平	1	·;······		······)										·	1
			:	1		<u>.</u>												
	1								 		:		:	.,				
		:					: !									,		
							· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				;	:			:	:	:	
		·	:					1						!	:			•
		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		:			· .	 					'		
									············						:			
		.l			; 	<u> </u>		1	- 	1		1	: 	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				
											ţ	1					: 	
				}-					}				1		<u>.</u>	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
		!					<u> </u>				l							
								i		:		:						
			i		:	:					:	:			!	:		
	Н ?	H A n 4 は 実	H A V n 4 時 は 実験	H A V A n 4 時間 は実験方 の 平均 値	HAVA(の 4 時間後 は 実験方 活 の 平均 値 ±	HAVA(0. り4時間後に は実験方 法に の平均値土標	HAVA(0.34 の4時間後に腹は実験方法に記の平均値土標準	HAVA(0.34 mi の4時間後に腹腔 は実験方法に記し の平均値土標準偏	HAVA(0.34 mmol つ 4 時間後に腹腔内 は実験方 法に記した の平均値土標準偏差	HAVA(0.34 mmole/ n 4時間後に腹腔内注 は実験方法に記した。 の平均値土標準偏差。	HAVA(0.34 mmole/Kg n 4時間後に腹腔内注射 は実験方法に記した。数 の平均値土標準偏差。	HAVA(0.34 mmole/Kg体 の4時間後に腹腔内注射し は実験方法に記した。数値 の平均値土標準偏差。	HAVA(0.34 mmole/Kg体重 の4時間後に腹腔内注射した。数値は の平均値土標準偏差。	HAVA(0.34 mmole/Kg体重) 2 4時間後に腹腔内注射した。 は実験方法に記した。数値は4 の平均値土標準偏差。	HAVA(0.34 mmole/Kg体重)は の4時間後に腹腔内注射した。他は は実験方法に記した。数値は4~ の平均値土標準偏差。	HAVA(0.34 mmole/kg体重)はI の4時間後に腹腔内注射した。他のは実験方法に記した。数値は4~6 の平均値土標準偏差。	HAVA(0.34 mmole/Kg体重)はIP 9 4時間後に腹腔内注射した。他の実 は実験方法に記した。数値は4~6回 の平均値土標準偏差。	

الخدا	1		<u></u>	<u> </u>			<u> </u>	 	! ! !	! ! !	! ! !		<u> </u>			!	<u> </u>	: :
		オ	1L	=	4	ン					Х	4	オ		ン		<u> </u>	
С	02				一定	·	孝素		·									
		7°	1	L	ツ	少	ン		S		ア	デ	J	シ	ル	አ	ታ	<i>†</i>
						<u> </u>				C	-02				********		シル	
			-			<u> </u>			-5		ア	テ゛	レ ノ	シ	11	X	4	オ
		!		: •	(41Lアデ	:			膜	炭	西蒙	生	成	牛勿	;			!
					<i>y</i>	->/- 					<u> </u>			į.	ルタテン	!	1	
		7	V-11		!)``\	<u> </u>							ز	1	:	į	L	>
						;			! !						,	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>
			: !			<u> </u>	; ;		<u> </u>	,)] 	<u> </u>		: : :		1	
				:	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	: :			<u></u>	! !	<u> </u>	!	<u> </u>	; 	: :		<u> </u>	
			<u> </u>	<u>.i</u>	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				!	<u> </u>	<u> </u>	i	<u>i</u>	: :	<u> </u>			<u> </u>
			<u></u>				1			 		i	! !		! !	<u></u>	<u></u>	
		1 1 1				!			:		<u> </u>	<u> </u>		; ;				
			1					:						;	·	}		

凼	2		<u> </u>	! 		<u> </u>	<u> </u>		: ! !			:	: :	1		:	:	:
				i	<u> </u>	!	: :		;	:	 :			;		:		٠:
<u> </u>		<u></u>	<u>.</u>		<u>.</u>	; ;	İ	<u> </u>				<u></u>	<u> </u>		I			
				:									1	:			:	:
			; 		: :		İ										i	
		H ₂ I	V	сH	2	CH	2	CH		CO	OF	1					•	
		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	·	 :		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		NH		NH	······································	· · · · · · · · ·						
<u> </u>		:			, 	; 	: !				-							
		}		:	 !	;	 		; ;	,			i		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	;	:	,
<u> </u>		: : :	<u> </u>	: :	:	<u> </u>	: <u>!</u> -	! .i	: 		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	! 			:		J	
		·	;		!	:		!	:	:			:					,
Ĺi		<u></u>		İ	<u></u>	<u> </u>	<u>:</u>		<u> </u>	L		:	!		i		<u>:</u>	i.
							:					1			:	:		: '
3i ;;		·	;	i	······································	·	· 	; 	, 						: :	:		
) } !				;						:			!	
!i			 Y	I		:	: 		·	; ·		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		······································		: :	 	-å-
		:			:	:	!		:			:	ı		,	:	:	
: 			······································	/ }	/	·	· ·	: :		(,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,		·
			:		:			ļ }	i I			i	}				:	:
1		:	Ţ 	*	,	; !			:	[·				
			į	<u> </u>	<u>.</u>		1		: !	<u> </u>				1				
		:	,			<u>.</u>	}		:	:			·					γ-
						·	:	·		; :	······ ··			,				٠
		·	}	:	:	·	;	<u> </u>				,						
<u></u> i		, 		! 		:		· 	, 									
		}			:	:			: :	1				•		:		
/i		1 T	: :	;			` ;		i	i			4	······································		: 		
			:	:	:	!												:
 T		··	·········	/	····		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·										*****	
		1			:	; • ,		:	i			•					;	
					·		·····							: ******	:	,		,.
		: <u>i</u>	,		: 	<u> </u> 	! !	<u> </u>	,	<u> </u>						: : :		
		Ţ	······································			; :	······]	}	, <u>-</u>		·	; :	;	}	·	· [Ŧ
<u> </u>	! !			•			<u>i</u>		L	·	 .		,					.
1				;			i							·····				



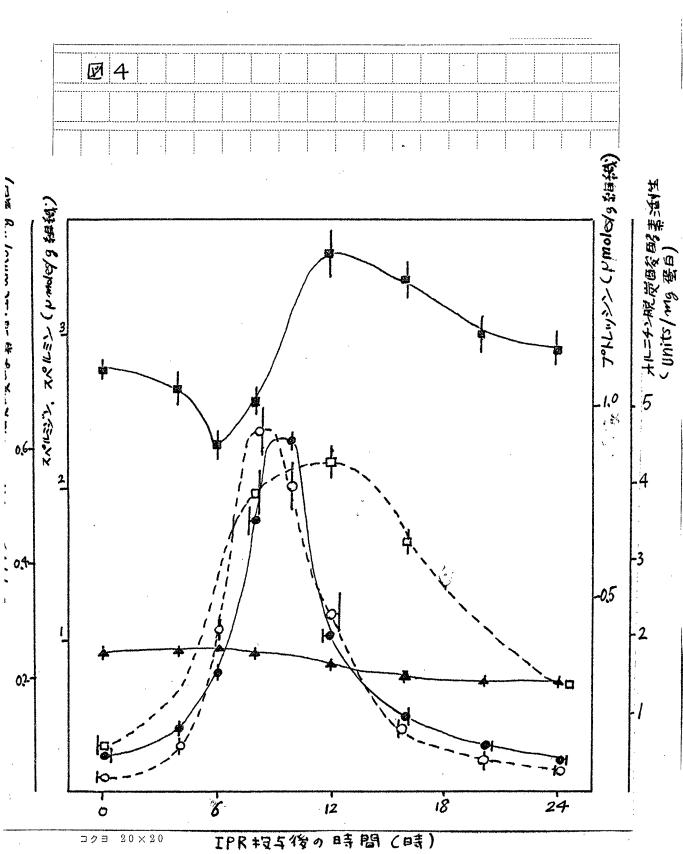
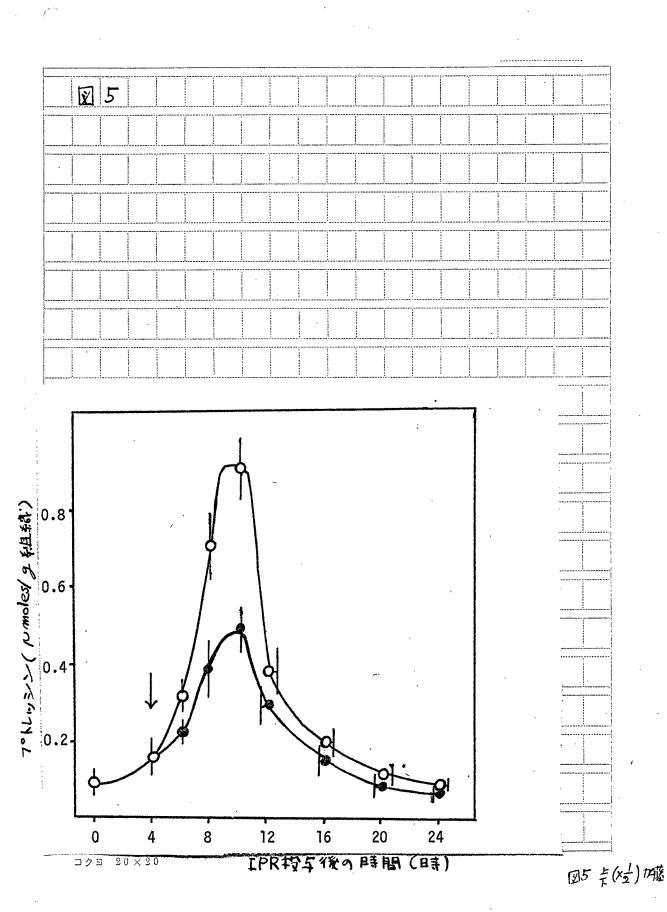
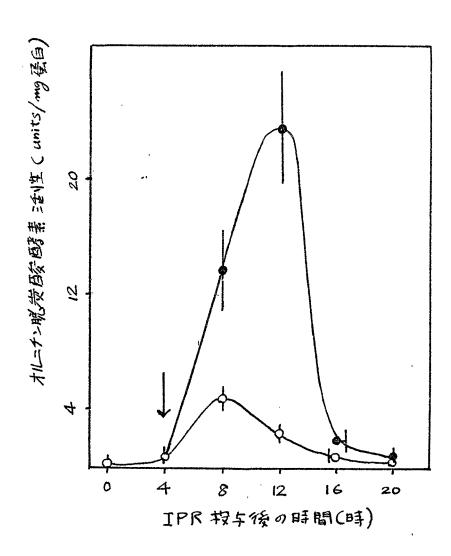
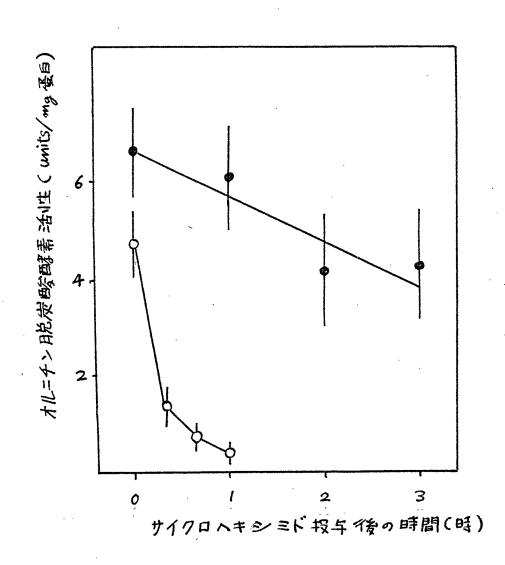


图4 ÷ (X言)雅





 					 									,		·	,
	_	1				į		Ì		Ì							
8	7		į			ĺ				ļ							į
	7	•	-					!		1			1	•			1
i																	
 }			;			!		:	!	!		i					
		;	;	İ						i	•	į	[
	}	•	i			:	l	:		1	i						
 ·		i	<u> </u>	<u> </u>	 	£		:	.	1	<u> </u>	·	!	·	<u></u>	L	·
 ,		,	·	,	 ,			,	;							:	1
		ĺ				į		•	-		i	1			ł	;	ĺ
į		i	•						į		•		1				
 1		ī !	l	<u> </u>	 ;	!	<u> </u>	<u> </u>	1	!	<u> </u>		!	<u> </u>	<u>i</u>	<u> </u>	<u> </u>
		1	1	}	}	1	1		4	į	;	i	i	i	ı	i	i



四季 素		DL-H,	AVA	%	陷	害	
		の濃度	(mM)				
オルニチンカルバミ トランスフェラー		1			0		
ヒスチシン 脱炭酸	西素	0.	025		0		
		0,	1		17		
GPT		0.	025		0		
		0.	1		9		
GOT		0.	025 I		0 7		
S+アデンシルメチオー 脱炭酸酸素	=->	0.	1		0		
							-
	-						
							-

	表	2				,													
	15						<u></u>		,		<u></u>		<u> </u>					<u> </u>	ļ
i	********		i				! :						<u> </u>	!			: ;	I	1
																	,		
		L	<u> </u>				!		·					· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		<u> </u>	 		
					オル	=4	ント	ベル				7°	トレッ	シン	形多	成十	2		
Ŋ	13 E	<u></u>	·	1		:	:			·	1		:	!		 	•		1
		<u> </u>	ļ	(pr	noles	gf	日井田)(PP	MAN	4e)	(DF	PM/ı	ng ££	(£81.)	(nr	nole	为组	闭;	%
							40		7.4.7	70		<u></u>				<i></i>			
Ξa	工化	塩	15	0.	344	ΞO,	943	174	JI:	78-	<u>. </u>	< 1	·	·	[5		1	1
.T	P.R			\sim 1	-qQ	t	Λ Ε Λ	1.0	040	8	43	Λ±	83		395	±.c	6	1	o c
		:	i	į			1	1			1		1		0.0		<u> </u>		-
TF	R.+	DL-1	ΙΑνΑ	يرن	519:	EO.	59	167	8±2	51	17	8 ±	43	<u> </u>	106	± 2	6	!	27
]											
		<u> </u>	<u>i</u>	! !			<u>.</u>	<u></u>		<u>!</u>	<u> </u>		<u>!</u>	<u></u>	<u></u>		<u>!</u>	<u> </u>	<u> </u>
									:					}					
		<u></u>	<u> </u>						: 	!			<u></u>			i	<u> </u>	<u> </u>	.,
																>			
		i T				i	i T	i, 1	: :	! [l, r	1 T	i I		<u> </u>	! !	1	- <u>!:-</u> -
			··			: 	! 		·	! 			·	: [·	·	/ 	1	1
																		ļ	
		ļ	[[!		;			<u> </u>	-		:	 	[
		<u> </u>					<u> </u>	<u></u>		<u>.</u>			<u> </u>	<u> </u>				<u> </u>	<u> </u>
		<u> </u>	<u> </u>				<u> </u>	<u> </u>		<u> </u>	<u> </u>		<u> </u>	<u> </u>		<u> </u>	<u> </u>	1	1
		<u> </u>					i			İ	ļ		J	i		<u></u>			1
		.! T		: :		!	i	: T	! !	! !		 	1 T	1	! [T	λ Υ	i	.l
															•				
	·	············	<i></i>		·			`			[·	1	·		<u></u>	·		 T
												,	<u> </u>						
					······································		···········	T									1		1
				1		!		-					}						

*****	表	3)	
	処	置		-	FLny		1					_			デン - V				
生	理會	12.2		i .	<u> </u>	1	:	;	1			·	·	-	(4)(1		:		, %
	PR											1				;····	;	:	100
I	PRI	PL	HAVA	 	409	±4,		2,2	8±/	48		640	t/0 4	7		131.	1±2	8.5	90
										! !					ļ				
														<u></u>	<u></u>				
•																			
*******															1			•••••	

			!					} 	·	l	i	<u> </u>	i	! [! <u></u>			
														\ ,					
													-					,	
				1	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,				*********										
																 1			
. <u></u>	!		<u></u> '																
			<u> </u>	<u></u> l															

表 4											,				
K T	<u> </u>	J			<u> </u>	 	<u> </u>							<u> </u>	
											»(1)(1) 1111	- 102 1 70			
PR权转	スト	3 IL	₹ > '	ン(nr	noles	9 %	(粉)	スヘ	۹۱۲	ミン	(ny	noles	19	組練	<i>:</i>)
明明明	Ī	PR		If	7R+	DL-I	IAVA		I F	'R		ΙP	R+	レート	ΑVA
0	276	7 ±	100					9	06	± 6°	1				:
4	264	1 ±	214					9	20	± 94	ļ.				
6	225	5 ±	144	2	107	'±1	69	9	41	± 89		9	20 =	±49	<u></u>
8	244	6 ±	196	2	487	±1	30	8	89	±10	9	8	83	± 64	
12	335	0 ±	234	Э	174	± /	74	8	26	±12	3	8	20 :	t [5	1
16	324	0 ±	150	3	030	± /:	53	7	68	± <i>1</i> 7		17.	27=	36	
20	293	(±	144	2	836	± /-	15	7	20	±83		7	49=	£66	
24	2884	4土	241	2	683	生/	92	7	02	± 70		6	911	30	
												<u> </u>			
						1			······		······	······································			
							_i 		<u> </u>	- 1	1	<u> </u>	L 		i
						. <u></u>	<u> </u>		<u> </u>		<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	1	<u> </u>
									ļ		<u> </u>]	<u></u>		<u> </u>
											<u> </u>				
			1i				_!! T		 T			 T	1	! T	 T

表 5						
IPR#95%		西孝	嘉 活巾	生(unit	S/mg蛋l	a)
の時間(時)	I	PR		IPR+	DL-HA	VÁ
	0.(788 ± 0.	008			
8	0.5	540 ± 0.	075	0.525	T 0,1	//
12	0.5	792 ± 0.	054	0.627	±0.11	6
16	0.3	74 ± 0	039	0.460	±0.03	31
				:		,
				<u> </u>		
		<u> </u>				
		<u> </u>			1	

	L A				;	1	1	 		-4	1 T		.4 T	 T		
<u> </u>	4	n		Т	PR 1	35	猛				日下	甩	重-	150 130		
					時期					mg.	, 	,			%	
生	EE.	P I	医水		24	+		 		44.	8 ±	4.'	7	l	00	
Lf	R				24	+		 		66.	8 ±	4.8	\$	1	49	
If	PR	+DL	-HA	VA	24	<u> </u>				53.	<i>]</i> ±	5,1			19	
生	理	食塩	3.水		48	<u> </u>				48.	1 ±	5.0			00	
I	P	R		<u> </u>	48		<u> </u>	 		96.	2 ±	6.7		2	00	
I	PR	+0	L-HA	VA	48					71.	2±	5.8			48	
	<u> </u>										*********					
<u></u>			<u> </u>] [<u> </u>							
	<u> </u>			<u>.</u>												
																-
							<u> </u>									
			<u> </u>		,											

****	表	7		<u> </u>	<u> </u>														
	ДП	退					DN	A TA	S (D	PMx	10%	mg DN	vA)	彩	附	分段	指卷	TC	<i>(-)</i>
									20	*						30	*		
生	TZ	冟	塩	1<	<u> </u>]]	2	2, 3	± (0.6				<	0.0	ı		
I	PR							63	3.9	ナル	4.3				0.4	0 ±	0.	07	
Γ.	PR+	-DL	-HA	VA (4) [*]	*		3	5.4	± 3	.4				0.19	计士	0.0	15	
[F	2K+	-DL	-HA	VA	14)	*	İ	70	.3	±11	.6								1
											······								
			,	·						· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	\ 	·		 	<u> </u>				
! 				<u> </u>	<u> </u>	! <u></u>	1	.i		<u> </u>	J 	 T				<u> </u>			
l				<u> </u>	} 	[<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>		<u> </u>	1	i 		<u> </u>				<u> </u>
								<u> </u>	<u> </u>] 		<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	:			**********	! '
							<u> </u>		1			ļ							ļ
														<u> </u>					
													<u></u>						
									······································										
					1														*****
															·	······································			******

表 8			
观 遣	均57%量	DNA 76% (20)*	耳下具集重量(24
7C [B	(mmoles/kg 体重)	(DPMX10-4/mgDNA)	(mg/742)
理官塩木	0	0.23 ± 0.06	44.8 ± 4.7
PR	0	6.39 ± 1.43	68.5 ± 7.3
PR+DL-HAVA	0	0.54 ± 0.34	52.1 ± 4.3
PR+DL-HAVA+706	اردين	3.82 ± 0.88	
	0.5	3.83 ± 1,11	64,4 ± 8,2
4	1.0	2.25 ± 0.33	
4	2.5	0.44 ± 0.39	
理食塩水+7叶しッ	シン 0.5	0.24 ± 0,20	
PR +7叶リシン	- 0.5	6.19 ± 1.08	
PR+DL-HAVA+1,7	->ip> Ng> 0.25	0.81 ±0.17	

******	表	9																	
<u> </u>	LB					1.5		PR #35%				RNA		宿	成(DPP	XIO,	X10 mg R1	
						σE	诗册	(83)	į	n	viv	0			in 1	/itr	<u>'0</u>	
生	II.	£4	五十	<						0	.51	± (0.04	1		1.92	±c).60	>
I	PR			<u> </u>			12			3	3.89	1± ().4	1		5,88	土丿	.33	
I	PR	+01	H	AVA	N .		12			3	.38	3± (0.70)		6.08	± 1	.02	
																			,
				1								<u>]</u>							
			1																
											}								
			.							,									

				1		,													
