



Title	ラット肝ミトコンドリアmonoamine oxidaseとアミノアゾ色素との特異的相互作用
Author(s)	栗田, 清
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/31957">https://hdl.handle.net/11094/31957</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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)	栗 田 清
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4032 号
学位授与の日付	昭和 52 年 7 月 27 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	ラット肝ミトコンドリア monoamine oxidase とアミノアゾ色素との特異的相互作用
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〕

3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene (3'-Me DAB) 含有食餌で飼育したラットの肝で、他のミトコンドリア局在酵素とは異なり、monoamine oxidase (MAO) 活性が特異的に著しく低下している現象を解析し、3'-MeDAB に代表されるアミノアゾ色素とラット肝ミトコンドリア MAO の相互作用を通じて、本酵素の性質を明らかにする。

#### 〔方法ならびに成績〕

- (1) 単離したラット肝ミトコンドリアならびにそこから部分精製した MAO 標品について、3'-MeDAB をはじめとするアミノアゾ色素による阻害効果をみた所、3'-MeDAB 同様 DAB, 2-MeDAB も基質 benzylamine 酸化に対し強い拮抗的阻害を示した ( $K_i$  値は  $10^{-7}$  M 前後)。4'-Me DAB, AB では阻害はみられなかった。
- (2) この阻害がミトコンドリア膜に対する非特異的、ないし、MAO についていえば、間接的な効果によるものではないことは肝ミトコンドリア外膜局在の他の酵素 (L-kynurenine-3-hydroxylase, 5'-endonuclease) で阻害がみられなかったことからわかる。
- (3) benzylamine はラット肝 MAO の最もよい基質である。 $\beta$ -phenylethylamine は benzylamine 同様によく酸化され、次で tyramine, serotonin の順であった。アミノアゾ色素は benzylamine,  $\beta$ -phenylethylamine を基質とした時に強い阻害を示し、tyramine では弱く、serotonin では  $10^{-5}$  M でも阻害を示さなかった。これはアミノアゾ色素による阻害が benzylamine,  $\beta$ -phenylethylamine のようないわゆる B 型酵素のよい基質と拮抗する形でおこることを示している。

(4) 18~50倍に部分精製した MAO でも 3'-MeDAB (基質 benzylamine) について同様の  $K_i$  値が得られたことは、ミトコンドリアを用いてみられた阻害が、単離 MAO 分子の阻害と同等同質のものであることを示している。(5) ラットばかりでなく、ウサギやマウス肝ミトコンドリアでも benzylamine の酸化は 3'-MeDAB で阻害を受けるが、ラットの脳や腎のミトコンドリアの活性は影響を受け難い。Cu 型酸素である血清 MAO の活性は阻害されなかった。この結果も 3'-MeDAB が B 型酵素の作用に対する阻害剤であることを示している。

(6) 生体内で生成されたモノアミンの大部分は MAO によって分解されるが、肝 MAO はいわゆる B 型酵素を主体とする。その活性が阻害され続けた結果として、特定のアミンの代謝が低下すると思われる。dansyl 化法により肝抽出液について薄層クロマトグラフィーで調べた結果、serotonin や putrescine に近い移動をみせた物質が対照肝に比べて増加していることが示された。しかし両アミンとも肝 MAO の良い基質ではない。従って、現在までの所、肝 MAO の活性低下とアミンパターンの変化、発癌とを直接関係づけるには至っていない。

#### [総括]

3'-MeDAB 含有食餌で飼育したラット肝で、他のミトコンドリア局在酵素と異なり、MAO 活性が特異的に著しく低下している現象を解析した結果、3'-MeDAB に代表されるアミノアゾ色素がいわゆる B 型 MAO に対する特異的かつ強力な阻害剤であることがわかった。すなわち

(1) 3'-MeDAB > DAB > 2-MeDAB の順に benzylamine に対しては強い拮抗阻害を示し、 $K_i$  値は  $10^{-7}$  M 前後であった。

(2) benzylamine,  $\beta$ -phenylethylamine の酸化は阻害されたが、tyramine の酸化に対する阻害は弱く、serotonin の酸化は全く阻害されなかった。

(3) ミトコンドリアでも精製 MAO でも同様の阻害が認められた。

(4) 肝ミトコンドリア (ラット, ウサギ, マウス) による benzylamine 酸化は阻害されたが、腎の場合は軽度の阻害があり、脳, 血清では全く阻害がなかった。

発癌性アゾ色素による MAO 阻害により、生体における内因性アミンのうち、B 型基質の代謝障害をおこすものと思われる。

### 論文の審査結果の要旨

3' MeDAB 含有食餌で飼育したラット肝で他のミトコンドリア局在酵素と異なり、MAO 活性が特異的に著しく低下している現象を解析した結果、3' MeDAB に代表されるアミノアゾ色素がいわゆる B 型 MAO に対して特異的かつ強力な阻害剤であり、ラット肝 MAO が他の臓器のそれとは異なることを明らかにし、B 型 MAO の触媒するアミン酸化反応機構解明に新たな手段を提供した。また一方 3' MeDAB による発癌過程においては、生体における内因性アミンのうち、B 型基質の代謝障害が起る可能性を示唆した興味ある研究であって評価に値するものと認める。