The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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	https://hdl.handle.net/11094/31957
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

【24】

氏名・(本籍)	栗田　清（くりた　きよし）
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－Me DABも基質benzylamine 酸化に対し強い拮抗的阻害を示した（Ki 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。β－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，β－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，β－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bgnzylamine）について同様のKi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′-Me DAB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′-Me DAB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活性が特異的に著る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′-Me DAB＞DAB＞2-MeDABの順にbenzylamineに対しては強い拮抗阻害を示し，Ki値は10^{-7} M前後であった。

(2) benzylamine, β-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活性が特異的に著る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。