OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	腎臓におけるアルギニン合成の生理的意義と調節機構に関する研究
Author(s)	船橋, ますみ
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32139
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)	船橋(ふなはし) ますみ
学位の種類	医学博士
学位記番号	第4572号
学位授与の日付	昭和54年3月24日
学位授与の要件	医学研究科 生理系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**腎臓におけるアルギニン合成の生理的意義と調節機構に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 中川 八郎 (副査) 教授 坂本 幸哉 教授 和田 博

論文内容の要旨

〔目 的〕

尿素サイクルは肝臓に存在し，窒素化合物の最終処理機構として機能している。一方，腎臓においても完全な尿素サイクルではないもののシトルリンから尿素をつくる酵素系が存在しているが，この酵素系の役割は不明であった。そこで腎臓におけるこれらの酵素系の存在の生理的意義を明らかにし，さらにアルギニン合成の調節機構を解明することを目的として本研究をおこなった。

〔方 法〕

実験動物としてWistar系HLA雄性ラット（体重300－400g）を用い，市販固型飼料またはアミノ酸合成飼料で飼育した。in vivoにおける腎臓でのアルギニン代謝を調べるために，ラットを麻酔後開腹して，機能的肝除去あるいは機能的腎除去手術をおこない，のち下大静脈より1匹当り5 μCiのL－〔カルバモイル－^{14}C〕－シトルリンを注入して40秒後に下大動脈より採血した。また，90秒後に腎臓を採取して除タンパク後，それぞれの上清中に含まれる^{14}C－アルギニンあるいは^{14}C－グアニド酢酸をDowex50W-X8（ピリジン型）を用いて分画し，その放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。また同時に腎臓および肝臓のアルギニン代謝に関係する酵素活性を測定した。

〔実験成績〕

(1) 血清中における^{14}C－シトルリンからの^{14}C－アルギニンへの転換率は機能的肝除去ラットでは正常ラットと変わりがなかった。しかし機能的腎除去ラットではアルギニンへの放射能の転入はほとんどみられなかった。また腎静脈血清中のシトルリン濃度は動脈血清中の濃度よりも低値を示した。さらに機能的肝除去をおこなうと血清中シトルリン濃度は速やかに減少するのに対して，機能的腎

除去をおこなうと上昇した。これらの事実から，腎臓は肝臓から供給された血中シトルリンを取り込みアルギニンを合成して血中に放出していることが示唆される。

(2) 完全アミノ酸合成飼料またはアルギニン欠乏飼料で飼育されたラットを用いて，腎臓でのアルギニン合成におよぼす食餌中のアルギニンの効果について調べた。血清中での^{14}C－シトルリンから^{14}C－アルギニンへの転換率は，アルギニン欠乏食投与群で完全アミノ酸合成食投与群の約2倍であった。また腎臓中の転換率も血清中と同様の傾向を示した。 一方，アルギニンを合成する酵素 argininosuccinate synthetase, argininosuccinase の活性には変動がみられなかった。

^{14}C－シトルリンから転換された^{14}C－グアニド酢酸（アルギニンからクレアチンが合成される時のの中間産物）は血清中には検出されないが腎臓中には大量に検出される。アルギニン欠乏食投与群の腎臓でのグアニド酢酸への転換率は完全アミノ酸合成食投与群よりも高く，アルギニンへの転換率と平行した。一方，アルギニンからグアニド酢酸を合成する酵素，glycine amidinotransferase はアルギニン欠乏食投与群でやや高い活性を示した。

(3) ストレプトゾトシン糖尿病ラットを用いてインシュリンの効果について調べた。血清中での^{14}C－シトルリンから^{14}C－アルギニンへの転換率は糖尿病ラットで増加するが，糖尿病ラットにインシュリンを投与すると著しく減少した。腎臓中の^{14}C－アルギニンへの転換率についても糖尿病ラットで増加し，インシュリンの投与によって減少した。一方，腎臓の argininosuccinate synthetase, argininosuccinase 活性には有意の差は認められなかった。

腎臓中の^{14}C－シトルリンから^{14}C－グアニド酢酸への転換率は^{14}C－アルギニンの時と異なり，糖尿病ラットで減少した。この減少はインシュリンの投与で回復しなかった。glycine amidinotransferase 活性も，この結果とよく一致していた。

〔総 括〕

(1) 腎臓はシトルリンを取り込み，アルギニンを合成していることを示した。一方，このシトルリンは肝臓から供給されている可能性も示した。肝臓はアルギニンを合成しているけれども，Arginase の活性が非常に高いために合成されたアルギニンは容易に尿素に分解されると考えられる。そこで，肝臓以外の組織のタンパク合成あるいはクレアチン合成のために必要なアルギニンは肝臓から供給されたシトルリンを用いて腎臓で合成していると考えられる。

(2) 腎臓におけるアルギニン合成は食餌中のアルギニンによって負のフィードバック制御をうけることが示唆された。また，このフィードバック制御にインシュリンが関与する可能性が示された。しかし，いずれの場合もアルギニン合成酵素レベルでの制御ではないと考えられる。

(3) 腎臓におけるグアニド酢酸の形成は食餌中のアルギニンで抑制された。これは腎臓におけるアルギニン合成が抑えられた結果とも考えられる。しかしストレプトゾトシン糖尿病ではアルギニン合成能が高まっているにもかかわらず，グアニド酢酸形成は低下することから必ずしもそれとアルギニン合成能とは一致していない。しかもグアニド酢酸形成の低下はインシュリンの投与によっても回復しない。いずれの場合もglycine amidinotransferase 活性とよく一致することから，酵素レベルでの制御が示唆される。

論文の審査結果の要旨

本研究は血中アルギニンが主として腎臓において合成されること。それが食餌（アルギニンによる負のフィードバック），あるいはホルモン（インシュリン）によって調節を受けていること等を明かにした。

また，アルギニン合成をめぐって腎臓と肝臓との間に機能的相関が成立することを立証した。したがって本研究は腎臓の新たな機能を発堀したものとして高く評価される。