



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | ラットのイスチジン脱炭酸酵素ーその組織分布と，肥満細胞型，非肥満細胞型アイソザイムの存在についてー                                                                                               |
| Author(s)    | 山田，光子                                                                                                                                           |
| Citation     | 大阪大学，1981，博士論文                                                                                                                                  |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/32994">https://hdl.handle.net/11094/32994</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">大阪大学の博士論文について</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)    | 山 田 光 子                                             |
| 学 位 の 種 類   | 医 学 博 士                                             |
| 学 位 記 番 号   | 第 5 4 7 4 号                                         |
| 学位授与の日付     | 昭 和 56 年 12 月 1 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 | ラットのヒスチジン脱炭酸酵素——その組織分布と、肥満細胞型、非肥満細胞型アイソザイムの存在について—— |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査)<br>教 授 和 田 博<br>(副査)<br>教 授 吉 田 博 教 授 田 川 邦 夫  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

生理活性アミンの1つであるヒスタミンは広く生体内に分布し、多くの役割を演じている。ヒスタミンの生合成を触媒するヒスチジン脱炭酸酵素 (L-histidine carboxy-lyase, EC. 4.1.1.22.)

(HDC) については、極めて活性が低いために、最近ようやく高純度に精製されるようになったものの、その組織分布や詳細な酵素化学的性質はこれまで殆んど明らかにされていない。さらに、生体内ヒスタミンには、肥満細胞に存在してアレルギー反応等に関与しているもの (肥満細胞性ヒスタミン) のほか、近年、肥満細胞以外の細胞にも存在し局所ホルモンや神経刺激伝達物質としてそれぞれ特異的な生理的役割を果していることを明らかとなってきた (非肥満細胞性ヒスタミン)。これら両者のヒスタミンプールには代謝回転速度等が明らかな差があり、生合成酵素自体にあるいはその調節機構に差違のあることが想定される。

そこで著者は、ラット各組織の HDC 分布を調べ、さらに、非肥満細胞性ヒスタミンの存在が示唆されるラット胃、脳から HDC を部分精製し、主として肥満細胞型ヒスタミンのみが存在する胎児 HDC との比較の上で、諸性質を検討した。

### 〔方法ならびに成績〕

#### 1. 蛋白分解酵素による HDC の失活とそれに対する蛋白分解酵素阻害剤の効果

ラット胃 HDC 標品を臍粗抽出液、トリプシンまたはキモトリプシンとプレインキュベートすると、HDC 活性は著明に失活した。そこで、キモスタチン、アンチパイン、ロイペプチン、ペプスタチンの4種の蛋白分解酵素阻害剤各  $20\mu\text{g}/\text{ml}$  混液又はフェニールメタンスルフォニルフルオリド

(PMSF)  $100\mu\text{g}/\text{ml}$  を共存させることにより, HDCは臍粗抽出液による失活から完全に保護された。上記4種阻害剤を共存させて各種蛋白分解酵素の影響を除くことによって, はじめて各組織のHDC活性の測定が可能となった。

## 2. ラット各組織のヒスチジン脱炭酸酵素活性

HDC活性は肥満細胞で最も活性が高く, 次いで胎児, 胃に高く, 脳にも低い活性は存在した。脾, 肺, 肝ではごく僅かの活性が検出されたが, 心には活性が認められなかった。なお腎においては, 雌性ラットでは僅かながらも活性が検出できたが, 雄性ラットでは検出できなかった。

## 3. ラット胃, 脳および胎児のHDCの比較

胎児HDCの精製方法を用いて, 胃, 脳からもほぼ同様にHDCが精製できた。これら3種の組織から得たHDCの性質を比較すると, Sephadex G-100カラムによるゲル濾過から推定される分子量は三者とも約9万で等しく, L-ヒスチジンに対する $K_m$ 値は三者とも約 $2 \times 10^{-4}\text{M}$ でほぼ等しかった。しかし等電点電気泳動法においては, 胎児HDC, 脳HDCはともに単一のピークを示し,  $pI$ 値はそれぞれ5.0, 5.4であった。胃のHDCは $pI$  5.0と $pI$  5.4付近に二相性の活性ピークを示した。胎児HDCをウサギに免疫して得られた抗血清は, 胃および胎児のHDC活性を同程度に阻害したが, その50%阻害する量の抗血清は脳HDC活性に対しては10%以下しか阻害しなかった。

以上の結果から, 胎児HDCと脳HDCは酵素化学的にもまた免疫学的にも明らかに異なる酵素であることが示唆され, 胃にはその両者が存在するものと思われる。

### 〔総括〕

1. ヒスチジン脱炭酸酵素が蛋白分解酵素によって容易に失活することを見出し, 蛋白分解酵素阻害剤を共存させることにより, 微量のHDC活性の測定に成功した。
2. ラット各組織において, HDC活性は, 肥満細胞で最も高く, 次いで胎児, 胃に多く, 脳にも低い活性が存在した。脾, 肺, 肝ではごく僅かの活性が検出されたが, 心では検出されなかった。腎においては, 雌性ラットでは僅かながらも活性を検出できたが, 雄性ラットでは検出できなかった。
3. ラット脳には, 酵素学的・免疫学的に明らかに胎児HDCとは異なるHDCが存在し, 胃には両者が存在することを示した。胎児HDCは肥満細胞型, 脳HDCは非肥満細胞型であると考えられる。

## 論文の審査結果の要旨

生理活性アミンの1つであるヒスタミンは広く生体内に分布し, 多くの役割を演じている。本研究はその生合成を触媒するヒスチジン脱炭酸酵素を高度に精製し, その性質を明かにしたものである。即ち, ヒスチジン脱炭酸酵素は蛋白分解酵素によって容易に失活するが, 蛋白分解酵素阻害剤を共存させることにより, 高度の精製と微量のHDC活性の測定に成功した。そして, ラット各組織におけるHDC活性を測定したところ肥満細胞で最も高く, 次いで胎児, 胃に多く, 脳にも低い活性は存

在した。特に、脳には酵素学的、免疫学的に明らかに胎児HDCとは異なるHDCが存在し、胃には両者が共存することを示した。その結果、胎児HDCは肥満細胞型、脳HDCは非肥満細胞型であると結論したもので、医学博士の学位に価するものとする。