



Title	ラット再生肝におけるDNA合成系酵素誘導機構に関する研究
Author(s)	川合, 清洋
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33333
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)	川 合 清 洋
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5982 号
学位授与の日付	昭和 58 年 3 月 25 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	ラット再生肝における DNA 合成系酵素誘導機構に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 藤井 節郎 (副査) 教授 坂本 幸哉 教授 中川 八郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

ラットなどの肝を部分切除すると 16~18 時間後に DNA 合成系酵素が誘導されることが知られている。再生肝における DNA 合成系酵素の誘導機構を調べる目的で、栄養の影響および核酸合成を阻害する 5-Fluorouracil (5-FU), Actinomycin D (Act. D) の影響について調べた。

〔方法ならびに成績〕

ラットを無蛋白食で飼育すると、肝再生時に DNA 合成が影響を受けることはよく知られている。そこで、体重 150-200 g の Wistar 系ラット (雄性) を一日絶食させた後三日間無蛋白食を与え、Higgins-Anderson の方法に従い約 70% 肝部分切除を施した。再生肝における [¹⁴C]-thymidine からの DNA への取り込み、および種々のピリミジンヌクレオチド合成系酵素の活性を測定した。無蛋白食飼育群においては、蛋白食飼育群と比較すると肝再生時に DNA 合成が低下し、ピリミジンヌクレオチド合成経路の種々の酵素群のうち DNA 合成に関与する酵素の誘導低下が認められた。しかもこれらの諸酵素のうちでも特に de novo 合成経路の律速段階と言われている Ribonucleotide Reductase (R. R.) の誘導が顕著に抑制されていた。さらに、投与カロリーを一定にするために一日絶食させたラットをエーテル麻酔下にて約 70% 肝部分切除を施すと同時に頸静脈よりシリコンラバー・カテーテルを挿入し、無拘束下持続輸液を施した IVH (Intravenous Hyperalimantation) にてアミノ酸の影響を調べた。アミノ酸または必須アミノ酸添加群では R. R. 活性が正常値まで誘導されたが、アミノ酸非添加群ではほとんど誘導されなかった。さらに必須アミノ酸から一つずつアミノ酸を除いて酵素誘導を見たところ、Arg. His. Lys. を除いても酵素誘導には影響がないが、Trp. Phe. Met.

Leu. Val. Ile. Thr. をそれぞれ除くと R. R. の誘導が抑制された。このことよりこれら7種類のアミノ酸が肝再生時におけるDNA合成系酵素の誘導に極めて重要な役割を果していることが明らかとなった。また、DNA合成系酵素以外の酵素誘導としてOrnithine decarboxylase (ODC)とステロイドによりmRNAの合成を伴って誘導されてくるTyrosine aminotransferase (TAT)に対する無蛋白食飼育の影響をみたところ、蛋白食・無蛋白食群においてそれぞれの誘導に差が認められなかった。このことより、無蛋白食飼育状態においてはDNA合成系酵素の誘導が特異的に抑制されること、および一般的なmRNA合成は抑制されていないことが示唆された。

そこで、無蛋白食飼育においてDNA合成系酵素の誘導が抑制されているのか、分解が高められているのかを確認する目的で、IVHにて肝部分切除後、初め12時間アミノ酸を添加した後36時間アミノ酸を除いた補液で飼育したところ、全時間アミノ酸を添加して飼育したものとほぼ等しい酵素誘導を認めた。このことよりDNA合成系酵素の誘導が抑制されていることが示唆された。

さらに、無蛋白食飼育下のラットに肝部分切除を行ない、24時間さらに無蛋白食で飼育した後蛋白食に切り換えると、それまでほとんど誘導が起こっていなかったR. R. の誘導がただちに起こり、蛋白食飼育ラット再生肝の値まで達した。この誘導はmRNAの合成を阻害するAct. D (200 μ g/kg. iv)により抑制されたので、無蛋白食飼育するとDNA合成系酵素のmRNA合成に影響を与えたと考えられる。

次に、5-FU (20mg/kg)を肝部分切除後12~20時間に腹腔内投与すると、DNA合成系酵素として測定したR. R., およびThymidine kinase (T. K.) の誘導を抑制した。しかし、この時測定した他の酵素活性には影響を及ぼさず、ODC, TATなどの酵素誘導にも影響が無く、極めてDNA合成系酵素に特異的であった。

また、5-FUを術後0~8時間に投与するとR. R. やT. K. の誘導には全く影響が無く、肝部分切除後0~20時間いつ投与しても誘導を阻害するAct. Dとは、作用機作が異なることを認めた。ところが、すでに酵素誘導が起きている胸腺や癌組織においても、5-FUを投与すると活性を減少させるので、このものはDNA合成系酵素の誘導よりも合成を阻害するものと考えられる。

〔総括〕

以上のごとく、DNA合成系酵素の誘導や合成を特異的に阻害する事象を見出したので、これら阻害機構を検討しさらにDNA合成系酵素の誘導機構の解明に役立てたい。

論文の審査結果の要旨

再生肝において、蛋白食の影響については種々の説があったが、本研究は、他の影響を出来るだけ少なくするため、中心静脈栄養法を使用し、再生肝におけるDNA合成およびそれに必要なDNA合成系酵素の誘導に特定のアミノ酸の投与が必要であることを明らかにした。

また5-Fluorouracil (5-FU) の再生肝におけるDNA合成およびDNA合成系酵素の誘導に対

する影響を調べ、Actinomycin Dと異なり、5-FUがDNA合成系酵素誘導のみを特異的に阻害することを見出している。これらのことは再生肝のDNA合成の機構を解明する上において重要な意義を持っていると考えられる。