



Title	ラット肝細胞質アセチルCoA水解酵素活性のコレステロール代謝における変動とその生理的意義の研究
Author(s)	戎野, 昌二
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36585
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

氏名・(本籍)	えびす 戎	の	しょう 野 昌	じ 二
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8 4 4 4	号	
学位授与の日付	平成元年 2 月 9 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	ラット肝細胞質アセチル CoA 水解酵素活性のコレステロール代謝における変動とその生理的意義の研究			
論文審査委員	(主査) 教授 坂本 幸哉			
	(副査) 教授 鎌田 武信	教授 岡本 光弘		

論文内容の要旨

〔目 的〕

ラット肝細胞質画分アセチル-CoA 水解酵素は細胞質アセチル-CoA を CoASH と酢酸とに加水分解する反応を触媒する。細胞質アセチル CoA は脂肪酸合成系のみならずコレステロール生合成の基質として利用されることが知られている。そこで本酵素の解明の一環としてラット肝コレステロール生合成が促進または抑制される条件下での本酵素活性の挙動を生理化学的、免疫化学的に検討した。

〔方法ならびに成績〕

- 1) ラットに 2% コレステロール食を投与した場合、肝コレステロール生合成はフィードバック機構により抑制されることが知られている。コレステロール食投与により本酵素活性が著明に上昇することを見いだした。
- 2) 一方、ラットに 2% コレスチラミン食を給餌したとき、肝コレステロール生合成は促進することが報告されている。そこで食餌性高コレステロール血症ラットにコレスチラミンを給餌すると本酵素活性は血清コレステロール値の低下に伴って急速に正常範囲内まで低下した。しかし、食餌性高コレステロール血症ラットを普通食に切り替えた場合、血清コレステロール値は顕著に低下したが、本酵素活性の低下は非常に緩徐であった。
- 3) CS-514 は肝コレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA レダクターゼの阻害剤である。これにより肝コレステロール生合成は抑制せれることが知られている。そこでラットに CS 514 (50mg/kg 体重) を胃管にて 4 時間毎に経口投与したところ本酵素活性は顕著な上昇を示した。
- 4) クロフィブレート (CPIB) はミトコンドリアやパーオキシソームの β 酸化を促進させ細胞質ア

セチル-CoA や CoASH プールおよびアシル-CoA プールを増加させることが知られている。一方、肝コレステロール生合成を抑制することも知られている。ラットに C P I B を 50mg/100 g 体重皮下注射したところ、mg 蛋白量当りの活性でみると、本酵素活性は投与 6 時間ですでに有意な上昇を示し 12 時間目を最大に以後少なくとも 96 時間迄は高レベルを維持した。一方、肝全体量当りでみると 12 時間目ではなお上昇し続けており、48 時間目に最大活性を示した。

5) ストレプトゾトシン糖尿病早期 (注射後 1 日目～4 日目) では脂肪酸酸化が亢進し、肝コレステロール生合成が抑制されていることが知られている。この時期において本酵素活性は著名な上昇を示した。しかし慢性期 (注射 7 日目以降) では、早期に上昇していた本酵素活性は正常範囲内に回復していた。この糖尿病慢性期に 2% コレステロール食を食餌したり、CS514 および C P I B を投与すると、本酵素活性は再び著明に上昇した。従って、この糖尿病慢性期においてもコレステロール生合成を抑制すると、本酵素が誘導されることがわかった。これらのことより糖尿病慢性期においても肝コレステロール生合成が行われていることが推察される。一方、インシュリン投与により糖尿病早期における本酵素活性上昇は阻止された。

6) 本酵素活性の上昇が酵素蛋白の増加を伴っているか否かを酵素的免疫化学法 (E L I S A) を用いて検討した。コレステロール食、CS-514、C P I B、糖尿病早期、および糖尿病慢性期にコレステロール食、CS-514、C P I B を投与したときに認められた本酵素活性の上昇は全て本酵素蛋白の増加を伴っていた。

〔総 括〕

1) ラット肝細胞質画分アセチル-CoA 水解酵素の肝コレステロール代謝における生理的役割について検討した結果、コレステロール代謝を抑制したり促進したりすると、本酵素活性は上昇したり低下したりすることを見いだした。すなわち、肝コレステロール生合成の抑制されるような条件下 (コレステロール食、CS514 胃管投与、C P I B 注射、ストレプトゾトシン誘導糖尿病早期) では本酵素活性は約 2 倍に上昇した。逆に、肝コレステロール生合成系を促進するような条件下 (食餌性高コレステロール血症ラットにコレステラミン食給餌) では低下した。この事実はコレステロール代謝と本酵素活性の変動とが逆に相関することを示している。本酵素の誘導はフィードバック機構によりコレステロール生合成を抑制したり、先の薬物投与により HMG-CoA レダクターゼ活性を阻害することにより、過剰になった細胞質アセチル CoA を処理するための生体の適応反応と考えられる。それゆえ本酵素の生理的役割はコレステロール代謝においても、細胞質アセチル CoA 濃度や CoASH プールを調節維持しているのではないかと考えている。

2) 糖尿病早期における本酵素活性の上昇は脂肪酸酸化の亢進およびコレステロール生合成の抑制のためと考えられる。しかし慢性期では活性は正常範囲内でありコレステロール食や CS-514 および C P I B 投与により活性上昇が観察されたことを考え合わせると、肝コレステロール生合成は糖尿病慢性期においても維持されていると推察される。これは糖尿病慢性期における肝コレステロール生合成は健常ラットとほぼ同程度に保たれているという最近の知見からも支持される。一方、インシュリン投与により、糖尿病早期において本酵素活性上昇が阻止され、正常範囲内の活性を示した事実は、本酵素が糖尿

病性異常代謝状態に対処していることが推察される。

3) 種々の条件下でみられた本酵素活性の上昇は、酵素蛋白の増加によることがわかった。

4) 細胞質アセチル-CoA は多くの重要な代謝の基質であり、これを調節している細胞質アセチル-CoA 水解酵素は生体にとって重要な役割を担っていることが推定された。

論文の審査結果の要旨

本研究はラット肝細胞質画分アセチル CoA 水解酵素の肝コレステロール代謝における生理的役割について検討したものである。その結果、コレステロール生合成が抑制される条件下で本酵素活性は著明に上昇し、促進するような条件下では本酵素活性は低下するという逆相関がみられた。本酵素の誘導は、コレステロール生合成のフィードバック機構により過剰になった細胞質アセチル CoA 処理のための生体の適応反応と考えられる。すなわち本酵素の生理的役割はコレステロール代謝の基質である細胞質アセチル CoA 濃度や CoASH プールの調節維持ではないかと考えられる。以上の結果はコレステロール代謝機構を解明する上で重要な新知見であり医学博士の学位に値するものとする。