

氏名	中 村 圭 二 なか むら けい じ
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 4 号
学位授与の日付	昭 和 38 年 3 月 23 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	コハク酸及びマロン酸のセミアルデヒドの代謝

(主 査)
論文調査委員 教授 鈴木友二 教授 高木博司 教授 富田真雄

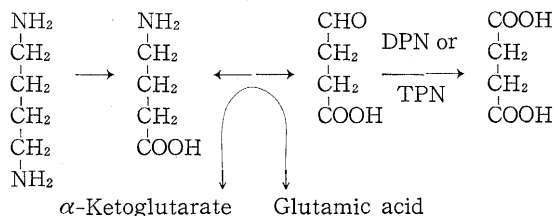
論 文 内 容 の 要 旨

オルニチンの脱炭酸生成成分であるプトレッシン (tetramethylene diamine) は重要な生体アミンの一つで、抗生物質産生菌その他で増殖刺激効果がしばしば観察されている。また大腸菌においては活性メチオニンとの結合によるスペルミジンの、さらにスペルミジンからスペルミンの生成が酵素的に証明されている。プトレッシンはジアミン酸化酵素の作用をうければ γ -アミノ酪酸となるが、 γ -アミノ酪酸は中枢神経の痙攣抑制剤ならびに中枢抑制因子としても注目されているので、動物においてもプトレッシンの代謝が注目される。

著者はかつて S-メチルメチオニン分解酵素を土壤菌に見出し、このものが新しい B₆ 酵素であるとしたが、このときの技術を活用しつつ、微生物からプトレッシン分解酵素を抽出してその性格を明らかにしようとした。

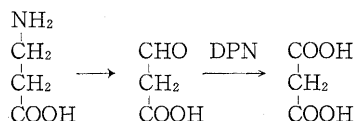
Bernheim はかつて *Pseudomonas aeruginosa* がワールブルグ検圧計でプトレッシンを基質としつつ酸素吸収を強く示すことを認めていたので、著者もプトレッシンの分解の研究にこの菌を用いることにした。まずこの菌がもっともよく分解するような培養条件をしらべ、そのときの分解産物の同定を行ない、少量の γ -アミノ酪酸とかなりの量のコハク酸を分離した。 γ -アミノ酪酸からのコハク酸の生成は、アミノ基転位反応の後に酸化をうける次式の系路が考えられる。

著者は上の菌において γ -アミノ酪酸- α -ケトグルタル酸のアミノ基転位酵素を証明し、ついでコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素を精製分離し性格を明らかにした。この脱水素酵素は DPN-linked ならびに



TPN-linked の相違なる二つの酵素である。なおプトレッシンから γ -アミノ酪酸の生成はその後 Stekol と Jakoby らによっても研究された。 γ -アミノ酪酸の同族体の β -アラニンが中枢神経の代謝で、 γ -アミノ酪酸と同じ作用であるとされてきている物質である。しかもこのものは生体内においても Coenzyme A その他の構成成分として見出される点でも注目に値する。著者は β -アラニンについても γ -アミノ酪酸と同じような型の代謝系路を考え、*Pseudomonas aeruginosa* において次の代謝を明らかにし、かつマロン酸セミアルデヒド脱水素酵素を精製分離し、その性格を明らかにした。

脳のエネルギー代謝はきわめて高能率な点が注目されるが、グルタミン酸、 γ -アミノ酪酸、 β -アラニンなどは中枢神経へのとりこみがきわめて良好でしかも生理活性の高いことから興味をもたれている物質群である。著者が今回見出した



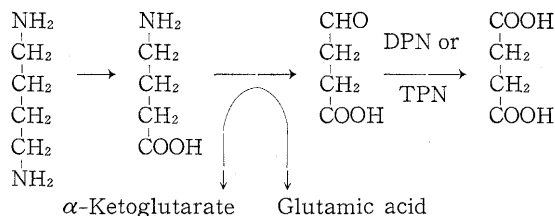
β -アラニンや γ -アミノ酪酸からの生成物は、いずれも TCA サイクルと結ばれる可能性が濃く、脳のエネルギー代謝面からも考察に値する。したがってラット脳におけるコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素ならびに γ -アミノ酪酸- α -ケトグルタル酸アミノ基転位酵素の活性分布をしらべた。脱水素酵素の中枢分布はアミノ基転位酵素のそれとほぼ一致し、また従来報告されている γ -アミノ酪酸の中枢分布にも一致した。またフェノバルビタール、ジランチン、トライダイオン等の中枢抑制剤およびヒドロキシラミン等の投与の実験結果から中枢神経の特定部位の両酵素活性が中枢神経の興奮レベルに関与し、しかも γ -アミノ酪酸の中枢濃度の変動に関与していることを確認した。

また中枢抑制因子として、いわゆる Florey の Inhibitory Factor 活性は ω -アミノ酸を中心とする化合物に見出されている。これらはいずれも生体内に見出されるものでくにアミノ基授与活性について、ラット脳内のグルタミン酸アミノ基転位酵素を使用して中枢抑制剤ならびに興奮剤等の影響を検討した。以上の結果から、アミノ基転位反応は中枢作用剤投与により変動し、このアミノ基転位酵素活性が中枢機能に関与しているようである。この中枢神経における酵素活性の変動は臓器特異性でなく中枢神経以外の肝、腎、心等の他臓器の酵素活性でも認められた。この点中枢作用剤の酵素活性に及ぼす影響を、従来研究されて来たように中枢神経のみで検討するのは不適當と考え、そのことについての検討をも加えた。

論文審査の結果の要旨

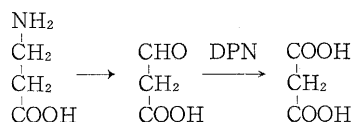
オルニチンの脱炭酸生成物であるプトレッシン (tetramethylenediamine) は重要な生体アミンの一つで、抗生物質産生菌その他で増殖刺激効果がしばしば観察されている。また大腸菌においては活性メチオニンとの結合によるスペルミジンの、さらにスペルミジンからスペルミンの生成が酵素的に証明されている。プトレッシンはジアミン酸化酵素の作用をうければ γ -アミノ酪酸となるが、 γ -アミノ酪酸は中枢神経の痙攣抑制剤ならびに中枢抑制因子としても注目されているので、動物においてもプトレッシンの代謝が注目される。

Bernheim はかつて *Pseudomonas aeruginosa* がプトレッシンを基質としつつ酸素吸収を強く示すことを認めていたので、著者もプトレッシンの分解の研究にこの菌を用い、培養条件をしらべ、分解産物の同定を行ない、少量の γ -アミノ酪酸とかなりの量のコハク酸を分離した。 γ -アミノ酪酸からのコハク酸の生成は、アミノ基転位反応の後に酸化をうける次式の系路が考えられる。



著者は上の菌において γ -アミノ酪酸- α -ケトグルタル酸のアミノ基転位酵素を証明し、ついでコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素を精製分離し性格を明らかにした。この脱水素酵素は DPN linked ならびに TPN linked の相違なる二つの酵素である。 γ -アミノ酪酸の同族体の β -アラニンでは中枢神経の代謝で、 γ -アミノ酪酸と同じ作用であるとされてきている物質である。著者は β -アラニンについても γ -アミノ酪酸と同じような型の代謝系路考え、*Pseudomonas aeruginosa* において次の代謝を明らかにし、かつマロン酸セミアルデヒド脱水素酵素を精製分離し、その性格を明らかにした。

脳のエネルギー代謝はきわめて高効率な点が注目されるが、グルタミン酸、 γ -アミノ酪酸、 β -アラニンなどは中枢神経へのとりこみがきわめて良好でしかも生理活性の高いことから興味をもたれている物質群である。著者が今回見出した β -アラニンや γ -アミノ酪酸からの生成物はいずれも TCA サイクルと結ばれる可能性が濃く、脳のエネルギー代謝面からも考察に値する。したがってラッテ脳におけるコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素ならびに γ -アミノ酪酸- α -ケトグルタル酸アミノ基転位酵素の活性分布をしらべた。脱水素酵素の中枢分布はアミノ基転位酵素のそれとほぼ一致し、また従来報告されている γ -アミノ酪酸の中枢分布にも一致した。またフェノバルビタール、ジランチン、トライダイオンなどの中枢抑制剤およびヒドロキシラミン等の投与の実験結果から中枢神経の特定部位の両酵素活性が中枢神経の興奮レベルに関与し、しかも γ -アミノ酪酸の中枢濃度の変動に関与していることを確認した。



また中枢抑制因子として、いわゆる Florey の Inhibitory Factor 活性は ω -アミノ酸を中心とする化合物に見出されている。これらはいずれも生体内に見出されるものでとくにアミノ基授与活性について、ラッテ脳のグルタミン酸アミノ基転位酵素を使用して中枢抑制剤ならびに興奮剤などの影響を検討し中枢作用剤の酵素活性に及ぼす影響を、従来研究されて来たように中枢神経のみで検討するのは不相当とした。

したがって本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。