

氏名	野村純一 のむらじゅんいち
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第191号
学位授与の日付	昭和40年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	<b>Effect of Stress Conditions and psychotropic Drugs on Rat Liver Tryptophan Pyrrolase</b> (ストレス状態および向精神薬剤のラット肝臓のトリプトファン・ パイロレースにおよぼす影響について)
論文調査委員	(主査) 教授村上仁 教授山田肇 教授早石修

### 論文内容の要旨

トリプトファン・パイロレースはL-トリプトファンからフォルミールキヌレニンに至る酸化過程を触媒する酵素であるが、哺乳動物の肝臓に於ける本酵素はL-トリプトファン及びコーチゾンの投与によって活性が著しく上昇することが知られている。著者はストレス状態及び向精神薬剤の投与が、ラットの肝臓に於けるトリプトファン・パイロレースに対してどのような影響を及ぼすかについて検討した。

実験には全て成熟したウイスター系のラット4匹を一単位として用い、肝臓をとりだしてホモジネートとし3000×gで10分間遠心沈殿した上清を酵素標品とし、MehlerとKnoxの方法(J. Biol. Chem. 187:431, 1950)に従って酵素活性を測定した。ストレス状態としては強制回転(直径30cmの回転籠に入れて1分間3回転の速度で回転させる)、四肢緊縛固定、寒冷曝露(4°C)の三方法を用い、薬物やホルモンは全て腹腔内に投与した。

6時間強制回転を行なうと、酵素活性は85%上昇した。副腎別出ラットでも酵素活性はほぼ同程度に上昇したが、脳下垂体別出ラットでは活性の上昇は全く見られなかった。6時間四肢固定を行った場合には96%、12時間寒冷曝露を行った場合には56%の活性上昇が見られ、副腎別出ラットでもほぼ同程度の活性上昇が見られた。

向精神薬剤の投与については、LSD-25及びブシロシピンは無効であったが、クロールプロマジン10mgを投与すると6時間で活性は97%上昇した。副腎別出ラットでも同程度の活性上昇を認めたが、脳下垂体別出ラットでは活性の上昇は全く見られなかった。その他レセルピン1mgでは67%、テトラベナジン10mgでは56%、ジアゼパン2mgでは79%、イミプラミン10mgでは48%の活性上昇が見られた。向精神薬剤を急性かつ大量に投与した場合は脳下垂体・副腎皮質系を刺激することが知られており、これらの薬剤は一種のストレスラーとして作用しているものと考えられる。

以上の結果から、ストレス状態に於てはラットの肝臓のトリプトファン・パイロレース活性が上昇するが、それには副腎皮質は必ずしも必要ではなく、脳下垂体の存在が必要であることが判ったので、内分泌

腺の役割について更に検討した。

コーチゾン 5 mg では 96%，ACTH 5 U では 97%，バゾプレッシン 5 U では 58%，オキシトシン 5 U では 37%，インシュリン 20U では 22%の活性上昇が投与後 6 時間で認められた。しかし ACTH，バゾプレッシン，オキシトシンは副腎剝出ラットでは無効であり，また甲状腺ホルモンと性腺ホルモンの影響も認められなかった。

従ってストレス状態に於ける酵素活性の上昇を単一の内分泌因子によって説明することは困難であるが，視床下部を電気刺激すると副腎皮質とは無関係にウサギの肝臓に於けるトリプトファン・パイロレースの活性が上昇するという知見もあり，視床下部及び脳下垂体が肝臓に於ける物質代謝に対して重要な統御作用を演じていることに対する一つの有力な証拠が得られたものと考えられる。

またトリプトファン・パイロレースはトリプトファンからピリジヌクレオチドに至る代謝系の第一段階であり，またピリジヌクレオチドの合成はピコリニック・カルボキシレースについても同様の変化が見られるか否かについても検討したが，本酵素の活性には全く変化は認められなかった。

### 論文審査の結果の要旨

トリプトファン・パイロレースは L-トリプトファン分解酵素であるが，野村はストレス状態および向精神薬剤投与によってラットの肝臓における本酵素がどのような影響をうけるかについて検討した。

実験にはウイスター系ラット 4 匹を一単位とし，肝臓のホモジネートを遠心沈殿した上清を酵素標本とし，Mehler と Knox の方法によって酵素活性を測定した。ストレス状態としては強制回転，四肢緊縛固定，寒冷曝露の 3 方法を用いた。

6 時間強制回転によって酵素活性は 85% 上昇し，副腎皮質剝出ラットでも同様であったが，下垂体剝出ラットでは活性の上昇はまったく見られなかった。なお，そのたの 2 方法によっても活性上昇が見られた。

つぎに種々の向精神薬によっても活性上昇が見られたが，下垂体剝出ラットではそれがまったく見られなかった。ついで種々の内分泌腺の活性におよぼす影響についても検討し，以上の結果を総合して，肝臓における物質代謝に対して視床下部および下垂体が重要な統御作用をえんじていることの有力な証拠が得られたものと結論している。

以上本研究は学術上有益であり，医学博士の学位論文として価値あるものと認める。