

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 寺 田 雅 昭 てら だ まさ あき |
| 学位の種類 | 医 学 博 士 |
| 学位記番号 | 医 博 第 374 号 |
| 学位授与の日付 | 昭 和 43 年 11 月 25 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 | Comparative Studies on Adaptive Enzymes in Rat Liver (白兎肝臓における適応酵素の比較研究) |
| 論文調査委員 | (主 査) 教 授 脇 坂 行 一 教 授 高 安 正 夫 教 授 深 瀬 政 市 |

論 文 内 容 の 要 旨

近年の細菌細胞に於ける代謝調節機序解明の飛躍的進歩に伴い、高等動物細胞に於いてもその機序が次第に明らかにされてきた。著者は動物細胞に於ける代謝調節機序の一端を明らかにせんとして、生体内外の環境因子により大きな活性変化を受けるいわゆる適応酵素として代表的な白兎肝臓に於ける Tyrosine- α -ketoglutarate Transaminase (以下 Tyr. Tr. と略す) Alanine- α -ketoglutarate Transaminase (Al. Tr.), Threonine Dehydrase (Thr. Deh.) を選び、種々環境因子によるこれら3種の酵素活性の変動を同時に比較追求し、以下の結果を得た。

第I報：動物の代謝調節に重要な役割りをしている副腎皮質ホルモンの白兎肝臓に於けるこれら3種の酵素に対する影響を主として検討し、Glucocorticoid 活性を有する副腎皮質ホルモンがこれらの酵素活性を上昇せしめることを明らかにし、同様のことが動物を飢餓状態にした時、Alloxan 糖尿病の際にも起こることを確かめた。また Hydrocortisone 1回投与後のこれら3種の酵素の活性上昇はそれぞれ異なり、Tyr. Tr. は投与後約6時間で最高活性に達しすぐ正常値にもどるのに反し、Al. Tr., Tyr. Deh. はそれぞれ最高活性に達するのに24~48時間必要とすることが明らかとなった。この結果は Tyr. Tr. の酵素蛋白の Turnover がきわめて短時間に行なわれるという報告とあわせて興味あることと思われる。

第II報：甲状腺ホルモンのこれら3種の酵素活性に対する影響を検討した。Thyroxine 長期投与白兎肝臓では Tyr. Tr., Al. Tr., Thr. Deh. とも酵素活性の上昇を認め、このような甲状腺ホルモンの影響は副腎摘出白兎でも認められた。なおホルモン活性を有しない Diiodotyrosine では酵素活性の上昇は認められなかった。また ^{131}I による甲状腺機能低下白兎ではこれら3種の酵素活性は低下した。これらは甲状腺ホルモンが副腎皮質ホルモンと並んで Tyr. Tr., Al. Tr., Thr. Deh. の活性に関与していることを示している。なお、Thyroxine, Triiodothyronine 投与白兎に於いては血中遊離チロシンが上昇し、臨床的に甲状腺機能亢進患者にみられる血中遊離チロシン上昇と一致する結果を得た。In vitro では Thyroxine はチロシン代謝の第一段階の Tyr. Tr. を阻害するが、in vivo では Thyroxine 投与後 Tyr. Tr. は

逆に上昇するため、甲状腺機能亢進患者血中遊離チロシンの上昇は Thyroxine の肝内 Tyr. Tr. に対する影響によるものでなく、その機序は他に求めるべきであるという結論を得た。

第Ⅲ報：悪性腫瘍の宿主代謝に対する影響をしらべ悪液質の原因の一端を明らかにせんとして、AH-130 Hepatoma, Walker 256 carcinosarcoma 皮下移植担癌白鼠に於いて前述3種の肝内酵素活性の変動を腫瘍の成長とともに経時的に測定した。その結果、Al. Tr., Thr. Deh. は AH-130 Hepatoma, Walker 256 carcinosarcoma 担癌白鼠に於いては腫瘍の発育に伴いその酵素活性の低下を認め、その低下の程度は Walker 256 carcinosarcoma に於いてより顕著に認められた。一方肝内 Tyr. Tr. は腫瘍移植後数日で一旦低下するが、さらに腫瘍の進行した時期になると移植前より活性上昇を示し、いわゆる二相性の変動を示した。この腫瘍の進行した時期に於ける Tyr. Tr. の上昇は副腎皮質機能亢進によることを示唆していると思われる。

以上著者は代表的な適応酵素である白鼠肝臓の Tyr. Tr., Al. Tr., Thr. Deh. を選び白鼠を種々の病的、生理的状态において、その酵素活性の変動を同時に測定比較し、高等動物に於ける代謝調節の一端を明らかにしたものと考える。

論文審査の結果の要旨

著者は動物細胞における代謝調節機序の一端を明らかにする目的をもって、白鼠を用いて代表的な適応酵素である肝臓の Tyrosine- α -Ketoglutarate Transaminase (Tyr. Tr.), Alanine- α -Ketoglutarate Transaminase (Al. Tr.), Threonine Dehydrase (Th. Deh.) について、これら酵素の活性におよぼす諸種因子の影響を検索した。その結果、これら三種の酵素活性は、副腎皮質ホルモン投与、飢餓状態、Alloxan 糖尿病、甲状腺ホルモン投与により増加し、¹³¹I による甲状腺機能低下時には減少すること、甲状腺ホルモン投与による影響は副腎皮質摘出白鼠においても認められることを明らかにした。また AH-130 Hepatoma, Walker 256 Carcinosarcoma を皮下に移植した白鼠では Al. Tr., Th. Deh. は腫瘍の発育に伴ないその酵素活性の減少を示し、その減少は Walker 256 Carcinosarcoma において、より顕著であった。一方肝内 Tyr. Tr. は腫瘍移植後数日で一旦減少するが、さらに腫瘍が進行した時期になると、移植前より活性増加を示すのを認めた。本論文は白鼠において肝臓の Tyr. Tr., Al. Tr., Th. Deh. が副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、悪性腫瘍移植等によって変動することを明らかにしたもので、高等動物における代謝調節機構の解明に有意義な資料を提供するものであり、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。