

## 【139】

氏名	松 山 均 まつ やま ひとし
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第465号
学位授与の日付	昭和44年1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	ACTH の非活性化に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 深瀬政市 教授 脇坂行一 教授 高安正夫

## 論文内容の要旨

ACTH の研究は近年めざましい進歩をとげつつあるが、生体内における ACTH の代謝に関してはなお見解が極めて乏しい。血中の内因性あるいは外因性 ACTH が極めて速やかに消失することはすでに幾人かの研究者によって報告されている。この事実は ACTH が血液あるいは組織中で速やかに代謝されることを示唆しているが、その機序はなお不明である。著者はこの問題を解明する目的で、血漿中における ACTH の非活性化、ACTH の生体諸臓器への分布、組織による ACTH の非活性化の三つの問題について実験を行った。

ACTH 活性の測定には下垂体摘除白鼠の末梢血中 corticosterone の増加を指標とする生物学的測定法を用いた。また実験動物としてはすべて Wistar 系白鼠を使用した。

まず最初に生物学的測定法を用いて、in vitro で正常人血漿中における ACTH の非活性化を検討した。ACTH は新鮮血漿中では比較的安定であったが、凍結保存した血漿中では速やかに非活性化された。また streptokinase の添加により ACTH の非活性化は促進された。これらの事実は streptokinase により活性化される plasmin が血漿中における ACTH の非活性化に大きい役割を果たしていることを示唆するものであるが、その他の蛋白分解酵素が関与している可能性も考えられる。さらにアミノ酸連鎖の短い合成 ACTH は新鮮血漿中でも比較的速やかに非活性化され、かつアミノ酸連鎖が短くなればなるほど非活性化は速やかであった。このことは ACTH の C 末端側には ACTH を非活性化から保護する作用があることを示唆するものである。しかしアミノ酸数は同じであっても天然 ACTH とは異なったアミノ酸配列を有する合成 ACTH は非活性化されてにくい事実も観察されているので、単にアミノ酸連鎖の長さのみならず ACTH の構造も安定性に関係があるものと考えられる。

以上のごとく ACTH は血中において非活性化されるが、非活性化の速度は極めて緩徐で ACTH の代謝に重要な役割を果たしているものとは考えがたい。したがって種々の組織による代謝の機構を考えねばならない。そこで著者は次の段階として ACTH の生体内における分布について検討した。

$^{131}\text{I}$  または  $^3\text{H}$  標識 ACTH を白鼠に投与すると放射能は生体内のほとんどあらゆる臓器に分布するが、腎臓に最も多く集まり、肝臓がこれにつき、副腎への分布は意外に少なかった。また標識していない天然 ACTH を投与した場合にも腎臓のみから ACTH の生物学的活性が検出された。これらの事実から ACTH は腎臓に最も多く集まるものと推測される。

次いで著者は白鼠の各種組織スライス、あるいは組織の各種細胞分画による ACTH の非活性化について検討を加えた。ACTH は腎臓、肝臓、副腎、脾臓、筋肉などのスライスによって極めて速やかに非活性化されたが、肺臓、脳、脂肪組織の非活性化作用は弱かった。また、ACTH はあらかじめ煮沸した組織スライスによっては非活性化されなかった。またホモジネートを用いた場合にはスライスよりも非活性化が速やかであった。これらの事実から ACTH は組織中に含まれる成分、とくに heat labile な蛋白分解酵素によって非活性化されるものと考えられる。この ACTH 非活性化の機構は肝臓、腎臓の細胞分画では上清中存在し、種々の蛋白分解酵素阻止剤の作用から推察するとおそらく SH 基を有する蛋白分解酵素であろうと推察される。なお副腎における ACTH 非活性化作用の各細胞分画への分布は、肝臓、腎臓の場合とは異なっていた。

以上総括すると ACTH は血漿中においても非活性化されるが、その程度は極めて微弱で生理的な意義を有するものとは考えがたい。ACTH 非活性化酵素は腎臓、肝臓を始め生体の諸臓器に分布しているが、ACTH が腎臓に最も多く集まるところから推測すると、腎臓が ACTH の非活性化に最も大きい役割を演じているものと考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

ACTH の血中滞留時間はきわめて短いことが知られているがその代謝機序はなお不明である。松山はこの問題を解明するために外因性 ACTH の血中での不活性、生体内諸臓器への分布およびこれら諸組織による ACTH の非活性化について検討し次の結果を得た。1) ACTH は新鮮血漿中では比較的安定であるが、保存血清中では速やかに非活性化される。これは plasmin を主とした蛋白分解酵素によるものである。2) 外因性 ACTH は最も多く腎に、次いで肝に分布する。副腎への分布は少ない。3) 臓器または組織の slice および Homogenate を用いての *in vitro* の実験によれば、腎、肝、副腎、脾、筋肉等は ACTH の非活性化作用が強くその中でも腎が最も著明である。脳、肺および脂肪組織では少ない。非活性化因子は超遠心による細胞成分の分画では副腎以外では上清中存在し、種々の蛋白分解酵素抑制剤を用いて検討した結果、SH 基保有の蛋白分解酵素によるものと推定し得た。4) 一方種々の合成 ACTH を用いて検討した結果アミノ酸鎖の長さおよび構成も非活性の速度に影響があることを知り得た。

以上のごとく本論文は ACTH の生体内代謝機構を明らかにしたもので学術的にも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定する。