

氏 名	赤 石 強 司 あか いし きょう じ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 134 号
学位授与の日付	昭 和 39 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	侵襲などをうけた生体における核酸関係物質の代謝とその添加効果
論文調査委員	(主 査) 教 授 永 井 秀 夫 教 授 田 部 井 和 教 授 早 石 修

論 文 内 容 の 要 旨

1. 核酸関係物質の生物学的活性

第1編 Orotic acid の生物学的活性

核酸ピリミジンの前駆物質である orotic acid は、従来より動物の生長促進因子として注目されていたが、牛乳中に多く存在することより、飼料に添加して幼若動物を飼育し、種々の侵襲に対する影響を観察、栄養学的見地から orotic acid の意義を検討した。

まず、離乳直後のラットを馬鈴薯澱粉を主とした合成飼料で飼育、orotic acid を1日1匹当たり100 μ g, 1mg, 5mg, あるいは α -tocopherol 1mg とともに添加して、生長状態をみると、飼料に使用したカゼインを洗滌しない時は、あまり対照群と差なく、洗滌後使用した時は、100 μ g 添加に幾分成長促進効果がみられたが、統計的に有意でなく、また α -tocopherol との併用で相乗効果はなかった。orotic acid 100 μ g あるいは α -tocopherol 1mg, またこの両者添加で飼育の後、動物を飢餓状態にすると、orotic acid 添加群に生存時間の延長をみた。また幼若マウスを、orotic acid 添加によって飼育すると、A 群 B 溶連菌の感染に対する抵抗性の増加がみられた。同様に、マウスに orotic acid を添加して飼育し、日脳ウイルスの脳内接種を行なうと、対照群に比して添加群に、ウイルス増殖促進がみられた。また、腹腔内にリンパ肉腫を移植したとき、orotic acid 添加群のマウスの死期は、特に早められはしなかった。

種々の栄養学的因子について、その欠乏が感染症における主体の抵抗性に影響のあることが知られている。すなわち、多くの細菌感染では、栄養素欠乏が宿主の抵抗性を減弱し、ウイルス感染においては、寄生体の力を弱めるほうに働くといわれる。orotic acid の場合も菌感染においては、動物の抵抗性を増し、ウイルス感染では、ウイルス増殖を促進する傾向があった。それらの作用機転については、推量の域を出ないが、orotic acid については、生体内で小分子化合物による de novo の合成が可能であることを考えると、このような侵襲時には需要が増し、核酸、ヌクレオチド等の salvage 合成の材料として使われることが考えられる。

2. 細菌感染がマウス肝臓内酸可溶性 nucleotidse に及ぼす影響

最近、乳汁中の酸可溶性成分が、動物によって差があり、牛乳（特に成乳）では、orotic acid がその大部分を占めるのに反し、人乳では多種多量のヌクレオチドを含むことが示されたが、この点に注目して、その意義を検討するべく、orotic acid について行なったごとく、飼料に 5'-UMP, 5'-CMP, 5'-AMP, 5'-GMP などを添加してマウスを飼育し、その溶連菌感染に対する抵抗性を観察した。その結果、体重増加促進については、これらのヌクレオチド間にあまり差はなかったが、5'-UMP, 5'-AMP に抵抗性増加効果があった。さらに菌感染時における臓器内燐化合物、ならびに酸可溶性ヌクレオチドの分画測定を行なった。その結果は、燐化合物測定の際は、菌毒力がいくぶん弱かったためか、著明な変化はみられなかったが、単位重量当りでは、感染後 24, 48 時間に肝、腎の RNA, DNA の増加、腎の酸可溶性燐、脂質燐の減少がみられた。さらにイオン交換樹脂クロマトグラフィーによって、酸可溶性ヌクレオチドを分画すると、特徴的な変化として、感染後、24, 48, 96 時間で、ヌクレオシド 1 燐酸が減少し、24, 96 時間にはヌクレオシド 3 燐酸が増加する傾向があった。この変化は、活性の亢進した臓器にみられる変化像と相似して興味深い。感染に対する抵抗性増加効果については、ウリジンヌクレオチドが解毒、多糖体代謝に関係する点で UMP が、アデニンヌクレオチドがエネルギー代謝を支配する点で AMP が、有効と考えられる。

論文審査の結果の要旨

(1) 動物の生長促進因子の一つであるオロット酸が牛乳中に多く含まれることに注目し、幼若動物（ネズミ）の餌料にこれを添加して飼育し、ついで個体を菌感染あるいは飢餓などの不利な条件下におき、それらの場合の個体抵抗性について観察している。離乳期後のラットについての栄養効果は明確でなかったが、飢餓実験ではオロット酸添加群は明らかに生存期間の延長を示したし、また、A 群 β -溶連菌の感染実験でも抵抗性の増強がみられたと述べている。

(2) つぎに、牛乳では酸可溶性成分の大部分はオロット酸であるが、人乳では多種多量のヌクレオチドを含むことに注目し、その意義に論及しようとしている。飼料に 5'-UMP, 5'-CMP, 5'-AMP, 5'-GMP をそれぞれ添加してマウスを飼育し、感染抵抗性を観察した。その結果、5'-UMP, 5'-AMP に抵抗性増強効果をみた。前者は解毒に、後者はエネルギー代謝に関係する点から観て興味のある成績である。さらに、肝の燐化合物ならびに酸可溶性ヌクレオチドの分画測定の結果、1 燐酸は減少し、3 燐酸は増加するのをみた。

この変化は、活性の亢進した臓器にみられる変化像と相似することと考え併せると興味ある実験結果である。このように本研究は学術的に有益なものであり、医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。