

氏 名 杉 山 公 男
すぎ まや きみ お
 学位の種類 農 学 博 士
 学位記番号 農 博 第 277 号
 学位授与の日付 昭 和 53 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 農 学 研 究 科 食 品 工 学 専 攻
 学位論文題目 **STUDIES ON ALTERATION MECHANISM IN AMINO
 ACID TRANSPORT BY RAT SMALL INTESTINE**
 (ラット小腸におけるアミノ酸輸送機能の変動機構に関する研究)

論文調査委員 (主査) 教 授 満 田 久 輝 教 授 千 葉 英 雄 教 授 森 田 雄 平

論 文 内 容 の 要 旨

胃や小腸における消化酵素の分泌や食物の胃内滞留などの消化機能は神経・内分泌系を介して巧みに調節されていることはよく知られているが、小腸からの栄養素の吸収過程における調節機構については不明な点が多い。

本論文では小腸の輸送機能の変動機構を明らかにする目的で、ラット小腸におけるアミノ酸輸送活性に対する食餌量、給餌形態および食餌内容の食餌因子による影響について詳細な検討を加えた結果をとりまとめたものである。

食餌量を制限することにより小腸のアミノ酸輸送能は輸送系に関係なく全般的に亢進する。その機構は、(1)小腸上皮細胞の輸送担体量の増大、(2)小腸上皮細胞における Na^+ ポンプ活性の上昇、(3)小腸壁の拡散透過性の上昇、などの諸要因によっていることを種々の実験方法を用いて明らかにし、低栄養状態にある動物小腸のアミノ酸輸送機能が適応、補償的に亢進している仕組みを解明している。すなわち半飢餓ラット (SS) 小腸におけるアミノ酸吸収機能の増大に関しては、L-ロイシン吸収に対する動力学的パラメータを小腸の反転サック内への蓄積および隔壁輸送について測定している。いずれの測定値でも K_t 値 (吸収活性が最大値の半分を示すときの基質濃度) は正常ラット (FF) 群に比べて SS 群で僅かに減少し、他方 $V_{\max}$ (吸収活性の最大値) は SS 群の方が著しく増大していることが明らかとなった。そこで上皮細胞を用いた吸収実験によって SS 群において $V_{\max}$ が有意に増加する現象が上皮細胞の吸収活性の亢進によるものであること、さらにその吸収活性の亢進が実はアミノ酸輸送系の量的増大を反映したものであることを、エネルギー産生系の脱共役剤が動力学的パラメーターに及ぼす影響を検討することによって明らかにしている。また、ラット小腸のアミノ酸吸収および代謝機能の日内変動について種々実験を重ねた結果、小腸粘膜における γ -glutamyltransferase 活性のリズムの位相と、アミノ酸吸収能のリズムの位相とが一致することを明らかにしている。タンパク質の生合成阻害剤である cycloheximide を体重 1 kg あたり 1 mg 投与すると、日内変動に応じたアミノ酸吸収活性の増加が

明らかに抑えられることを見出している。さらに中性アミノ酸と塩基性アミノの含量比を異にする3種の食餌を調製し、これらの食餌によって中性および塩基性アミノ酸輸送系の活性がどのように変化するかを検討している。一方、アミノ酸吸収に対する N^{ϵ} -置換リジン誘導体の阻害作用について実験した結果、小腸のアミノ酸輸送系によっては全く輸送されない化合物でもアミノ酸輸送系と特異的に反応して、同系によって本来輸送されるべき他のアミノ酸の吸収を阻害することを明らかにしている。

論文審査の結果の要旨

小腸は高度に分化した細胞および組織より構成され、動物が摂取した栄養素を体内に取り込む最初の器官である。また小腸は吸収のほか、胃と並んで食物消化の場ともなっている。胃・小腸における消化酵素の分泌や食物の胃内滞留が神経・内分泌系を介して巧みに調節されているが、これに比べて小腸の吸収機能は、一般にタンパク質栄養の不良な状態ではむしろ亢進することなどが知られているものの、その調節機構の存在することについては必ずしも明らかでなかった。

著者は、小腸の吸収機能が変動する仕組みを明らかにする目的で、まず半飢餓および meal-fed ラット小腸のアミノ酸吸収能が食餌条件によってどのように変化するかを調べ、ついで食餌中のアミノ酸組成比が小腸に存在する中性アミノ酸や塩基性アミノ酸輸送系の活性にどのような影響を及ぼすかを検討している。

さらに、加工食品の栄養学的見地から重要な問題となっている N^{ϵ} -置換型リジン誘導体の非有効性が腸管吸収の不良に起因していることを確めるため、 N^{ϵ} -ダンシルリジンなどをモデル化合物として選び、その小腸透過性および他の中性・塩基性アミノ酸吸収に対する影響を検討している。

Wistar 系雄ラットを10日間で体重が約 250 g から約 180 g に減少するように標準食餌量を制限した半飢餓ラット (SS) 群と正常ラット (FF) 群に分け、各々の小腸を摘出後、反転させた小腸によって計 14 種の D-, L-アミノ酸について吸収能を測定した。酸性アミノ酸を除く全てのアミノ酸について SS 群の隔壁輸送が FF 群に比べて有意に増加することが明らかとなった。特に FF 群では能動輸送の認められない D-ヒスチジンや D-リジンのようなアミノ酸が SS 群においては明らかに能動輸送されることを認めた。一方、SS 群では小腸重量および小腸壁の厚みが著しく減少していた。隔壁輸送を測る場合、小腸壁の厚みの変化も無視できないと推測されたので、carbonyl cyanide *m*-chlorophenylhydrazone (CCCP) を加えて能動輸送を阻止した条件下、つまり拡散による L-ロイシン透過速度を求めた結果、SS 群では FF 群の 4~7 倍の高い透過速度が認められ、SS 群において見られる見かけの隔壁輸送の増大に組織から漿膜側への拡散透過の増大も寄与していることが判明した。さらに自然採光下で 17 時から 23 時までの 6 時間に給餌時間を制限した meal-fed ラット小腸についてアミノ酸吸収能、グルコース代謝能および小腸粘膜酵素活性の日内変動を測定した結果、給餌時間の最後である 23 時において最大値を、12 時に最低値を示した。これらアミノ酸の吸収能のリズムの位相はグルコース吸収能および乳酸産生能を指標としたグルコース代謝能の位相ともほぼ完全に合致した。また、中性および塩基性アミノ酸輸送系の活性に及ぼす食餌性添加アミノ酸の効果、さらにアミノ酸吸収に対する N^{ϵ} -置換リジン誘導体の阻害作用について実験を重ねた。たとえば N^{ϵ} -ダンシルリジンは小腸において吸収されないにもかか

わらず、遊離の塩基性アミノ酸の吸収を阻害した。これらの結果に基づいて N^ε-置換リジンを含むタンパク質の栄養価が予想される以上に低い原因を考察している。

以上のように、本論文は栄養化学、食品化学に貢献するところが大きい。

よって、本論文は農学博士の学位論文として価値あるものと認める。