

氏 名	出 口 武 夫 で ぐち たけ お
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 334 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 43 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	脳におけるニコチン酸アミド・アデニン・チヌクレオチド (NAD) の代謝に関する研究

(主 査)
論文調査委員 教授 村上 仁 教授 早石 修 教授 島本暉朗

論 文 内 容 の 要 旨

ペラグラ精神病、ペラグラ類似の遺伝性疾患およびニコチン酸拮抗物質による脳症状の原因が脳の NAD 代謝障害にあると推定されているが、脳における NAD の生合成、代謝回転および分解の様態については全く解明されていなかった。著者は各種の放射性基質を動物に投与しその代謝産物を分析することにより、脳の NAD 代謝について以下の知見を得た。

(1) 脳の NAD 量は大量 (4m moles/kg) のニコチン酸アミドの腹腔内投与により30%、ニコチン酸の投与で15%増加するのに対し、トリプトファンの投与では全く増加しない。また放射性トリプトファン腹腔内に投与しても脳 NAD へ放射能の取りこみはほとんど認められないが、放射性ニコチン酸およびニコチン酸アミドを投与すると徐々にではあるが脳 NAD 中にも放射能がとりこまれ、ニコチン酸、ニコチン酸アミドまたはその誘導体は何らかの型で脳に供給されていると推定できる。しかし各種の放射性ピリジン化合物をラットの内頸動脈内に直接投与しても、数分間という短時間では脳への取りこみはほとんど認められず、血液脳関門による取りこみ制禦を受けていることを想定させる。

(2) そこで放射性基質を直接ラットの脳槽内に投与したところ、放射能が効率よく脳実質中に取りこまれたので、以下この方法を用いて研究を行なった。

放射性ニコチン酸を脳槽内に投与すると、ニコチン酸・リボヌクレオチド、デアミド・NAD を経て NAD へと速かに合成される。これは Preiss と Handler が赤血球および肝臓で発見したのと同経路であるが、脳における合成能力はかなり強く、脳の NAD を供給するに足るだけの合成活性を有していると推定できる。

放射性ニコチン酸アミドを脳槽内に投与すると速かに放射性 NAD の生成が起こるが、これが NAD のニコチン酸アミド部分の交換反応によるのか、あるいは何らかの合成経路に従って NAD へと転換したもののかについては結論を得ることができなかった。

(3) ニコチン酸・リボヌクレオチドおよびデアミド・NAD はそのままの型では脳で利用されず、細胞

内へ輸送される過程ですべて脱リン酸される。その結果生成したニコチン酸・リボヌクレオチドは直接リン酸化され再びニコチン酸・リボヌクレオチドとなり最後に NAD に合成される。この機序は各種部分を二重標識したニコチン酸・リボヌクレオチドを用いて検討、確認された。ニコチン酸・リボヌクレオチドのうち25%はさらにニコチン酸にまで分解される。ニコチン酸アミド部分を標識した放射性 NAD を投与すると速かに放射性ニコチン酸アミドの遊離が起こり *in vivo* でも NAD ase が働いていることを推定させる。

(4) NAD のニコチン酸アミド部分の代謝回転はきわめておそく、半減期が3ないし4日であるのに、NAD のアデニン部分および2個のリン酸はきわめて活潑な代謝回転を行なっている。この事実およびその他の知見から、脳にはニコチン酸アミドまたはそれを含む一部分を再利用する機構があると推定される。この機構によって脳の物質代謝の恒常性が維持されていると考えられる。

(5) 無細胞系で検索したところ、脳組織にはキノリン酸・トランスホスホリボシレーズは認められなかったが、ニコチン酸およびニコチン酸アミドから NAD に至る合成酵素活性はすべて検出することができた。それら酵素の細胞内成分中の分布についても検討を加えた。

論文審査の結果の要旨

脳ではニコチン酸またはその誘導体が NAD の前駆物質であると考えられるが、各種ピリジン化合物を腹腔内または内頸動脈内に投与しても、血液脳関門のため脳への取りこみはきわめて徐々にしか起こらない。しかし放射性ニコチン酸を直接ラットの脳槽内に投与すると効率よく脳実質にとりこまれ、ニコチン酸・リボヌクレオチド、デアミド・NAD を経て NAD に合成される。その合成速度は速かで、脳の NAD を供給するに足るだけの合成活性を有していると推定できる。一方ニコチン酸・リボヌクレオチド、デアミド・NAD を脳槽内に投与するとすべて脱リン酸され、ニコチン酸・リボヌクレオチドに分解され、そのあとで再びニコチン酸・リボヌクレオチドを経た NAD に生合成される。これはリボヌクレオチドの細胞膜透過の生化学的機序を示すものである。脳の NAD のアデニン、リン酸およびニコチン酸アミド部分の代謝回転速度を検索した結果、脳にはニコチン酸アミドまたはそれを含む一部分を再利用する機構のあることが明らかになった。ニコチン酸およびニコチン酸アミドから NAD に至る合成酵素活性は無細胞系でも検出することができる。

本論文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定する。