

氏 名	中 野 博 なか の ひろし
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 444 号
学位授与の日付	昭 和 43 年 5 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	種々の条件下における肝内の蛋白生成能に関する実験的研究

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

肝における蛋白合成能が、種々の条件下で変動を示ことは、実験的にも臨床的にもかなり古くから注目されていた。しかしこれが実証の根拠となったものは、主として肝の灌流実験、或いは放射性アミノ酸の肝蛋白へのとりこみなどの手技を用いた成績に基づくものが多く、そのため詳細な機序については未だ必ずしも明確ではない。

最近、蛋白の生合成機構が次第に明らかとなり、上清分画でのアミノ酸の活性化が、蛋白生合成の第一段階に必須なものであることが明らかとなった。

著者は本論文において、肝内アミノ酸活性化酵素値および標識アミノ酸の肝蛋白へのとりこみを蛋白合成の指標とし、蛋白異化の指標としてアルギニン合成酵素をとりあげ、これらの成績に基づき、障害肝の蛋白代謝に及ぼす高蛋白食の影響、および Lathyrogen 肝蛋白代謝に及ぼす詳細な検討を試みた。また Lathyrogen の蛋白合成に及ぼす作用部位をしるため、無細胞系での蛋白生成能についても検討し次のとき成績を得た。

i) 正常ラットにそれぞれ高蛋白食および無蛋白食を投与すると、高蛋白食投与群ではアミノ酸活性化酵素は次第に活性の減少を、低蛋白食投与群では逆に上昇を認めた、標識アミノ酸の肝蛋白へのとりこみも大略アミノ酸活性化酵素の態度と一致している。一方、アルギニン合成酵素はこれと反対に、高蛋白食投与群では活性の上昇を、無蛋白食投与群では低下をみた。この成績は、正常動物に高蛋白食を過剰に与えても、生体はそのすべてを合成に向けるものでないこと、および食餌蛋白が少ないときは、肝蛋白の合成は促進され、逆に分解は抑えられて体蛋白の喪失を防ぐ機序が存在すると解される。

ii) 四塩化炭素による慢性障害肝では、アルギニン合成酵素は障害の進行とともに次第に低下するが、アミノ酸活性化酵素はアルギニン合成酵素の動きとは時期的にかなり遅れて活性の低下をみる。そしてこの時期に至ると、肝蛋白量、血清蛋白量の著減をみる。

iii) 慢性障害肝での食餌蛋白量の影響をみると、高蛋白食投与群では、アミノ酸活性化酵素値および

標識アミノ酸の肝蛋白へのとりこみは著しく増加する。一方、アルギニン合成酵素は、標準食投与群と高蛋白食投与群の間で活性の差を見出し得ない。このことは、慢性障害肝に高蛋白食を投与すると、蛋白合成は促進されるが、分解速度は変わらず、その総和として肝蛋白の増加がもたらされるものと解される。

iv) 障害肝における蛋白生能に及ぼす Lathyrogen の影響をみるため、四塩化炭素障害群、四塩化炭素と Aminoacetonitrile または β -Mercaptoethylamine 処置群、正常群の 3 群に分けて検討した。四塩化炭素と Aminoacetonitrile または β -Mercaptoethylamine の同時処置群では、アミノ酸活性化酵素の低下、および標識アミノ酸の *in vivo* でのマイクロソームへのとりこみの減少は、いずれも四塩化炭素単独障害群に比し軽微であった。かつこの傾向は β -Mercaptoethylamine 群に比し Aminoacetonitrile 群において一そう著明であった。さらにこれら Lathyrogen の細胞微細構成要素での作用点を明らかにするため、無細胞系での蛋白合成能を検討すると、これら Lathyrogen の作用点は主としてマイクロソームにあるとの成績を得た。

以上の成績から、肝内の蛋白代謝の検索には、アミノ酸活性化酵素、アルギニン合成酵素の測定がきわめて有力であると考えられた。また Lathyrogen に関して実験的に得られた成績から、毒性の少ない β -Mercaptoethylamine は、ヒトの慢性肝疾患に対し治療的効果が期待されるとの結論を得た。

論文審査の結果の要旨

本研究は正常および障害肝の蛋白代謝ならびにこれによぼす高蛋白食および Lathyrogen の影響を、同化過程については肝内アミノ酸活性化酵素活性および標識アミノ酸の肝内取り込みを、異化過程についてはアルギニン合成酵素活性を指標として検討した。その成績によると正常ラットに高蛋白食を与えると蛋白の合成過程の抑制、分解過程の昂進傾向を、低蛋白食投与の際はこれと逆の傾向を示した。

四塩化炭素慢性障害肝ではまず異化過程が、次いで合成過程が抑制され肝および血清蛋白量が著減する。この際高蛋白食を投与すると合成過程は著しく亢進するが分解過程はほぼ正常位にあたり、したがって肝蛋白量は増大する。四塩化炭素での肝の蛋白合成の上記の障害は Lathyrogen の投与により防止し得た。さらにこの Lathyrogen の作用点は無細胞系を使用しての検討により主として microsome であることを証明した。また β -Mercaptoethylamine は毒力が少なくヒトの慢性肝疾患の治療薬となり得ることを示した。

以上中野の研究は正常および障害肝の蛋白代謝を主として酵素レベルで検索し、Lathyrogen のヒト慢性肝疾患の治療的応用の道をひらいたもので、学術的にも臨床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める。