

氏名(本籍) 成 沢 邦 明

学位の種類 医 学 博 士

学位記番号 医 博 第 4 4 5 号

学位授与年月日 昭 和 4 2 年 3 月 2 4 日

学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当

研究科専門課程 東北大学大学院医学研究科
(博士課程)内科学専攻

学位論文題目 Mechanism of allyliso propylacetamide-
induced increase of δ -amino levulinate
Synthetase in rat liver mitochondria
ラット肝ミトコンドリアの δ アミノレブリン
酸合成酵素の誘導的合成の機構

(主 査)

論文審査委員 教授 荒 川 雅 男 教授 菊 地 吾 郎

教授 立 木 蔚

論 文 内 容 要 旨

ラットにアリルイソプロピルアセトアミド(AIA), その他の薬物を投与すると, 肝ミトコンドリアに局在する δ アミノレブリン酸合成酵素(δ -ALA)合成酵素が著明に増加し, 激的なポルフィリン症がおこることが知られている。この δ ALA合成酵素の増加はミトコンドリアに於ける酵素誘導の特異な一例として注目に価する。

一方ラットにAIAを投与すると, 肝ミトコンドリアの δ ALA合成酵素のみでなく, 肝ミクロゾームのNADPH₂-チトクロームC還元酵素, 可溶画分中の δ -ALA脱水酵素, グルコース6リン酸脱水素酵素の活性も誘導的に増加することを知つた。更にm-RNA合成阻害剤であるActinomycinDをAIAと共に投与するとこれら諸酵素の活性上昇は完全に阻害された。従つてAIAによる酵素活性の誘導的増加は既存の酵素の活性化によるのではなく, 新たな酵素蛋白の合成にもとづくものである。

δ ALA合成酵素の誘導的形成の機構を更に明らかにする目的で, この酵素並びに他のAIA誘導酵素に対する種々のDNA合成阻害剤の影響を検討したところ, 注目すべきことには, ミトコンドリア結合性酵素である δ ALA合成酵素の誘導的形成はDNA合成阻害剤であるMitomycinC及び5-fluorouridine deoxyribose(FUDR)の同時投与により著明に抑制された。これに対して, 他の画分の酵素増加はこれらのDNA合成阻害剤によつてほとんど抑制されなかつた。即ち δ ALA合成酵素の誘導的機作には, 他の酵素の場合と異なる特殊な機構が含まれていることが推察された。そこでこの δ ALA合成酵素の誘導的増加の時間経過を更に詳しく解析したところ, δ ALA合成酵素の誘導的形成はDNA合成阻害剤に対し全く異なつた感受性を示す二相からなつてることが認められた。則ち, 誘導の第一相は少量のAIAにも鋭敏に反応し, しかもAIA投与後直ちに反応して数時間で完成するもので, これにより活性は3~4倍上昇する。誘導の第二期は第一相より遅れて始まり, やゝ大量のAIA投与によつてのみ誘発され, 急激に活性上昇(1.1~1.3倍)を来す。第二相開始の時期はAIA投与量が少いほど遅れた。マイトマイシンはAIA投与量にかかわらず第一相を抑制しないが第二相を強力に阻止した。第二相開始後にマイトマイシンを与えても以後の誘導は抑制された。これに対しアクチノマイシンDは第一, 第二相ともに阻止した。AIAによる δ -ALA合成酵素誘導の第二相には他の場合と異なり, 特殊なDNAの合成代謝回転が関与していると推定される。このような推定を更に確かめるために, AIA投与を中止した後の δ -ALA合成酵素活性の低下を追跡

したところ、酵素レベルの低下はかなり速く、しかもマイトマイシン投与によつてこの活性低下は更に促進された。これはA I Aによつて誘導的に合成されるDNAの寿命がかなり短いものであることを示唆している。

この特異な活性を示したDNAの実体とその役割について種々の可能性を論じた。特にこの δ -A L A合成酵素の誘導的形成にミトコンドリアに局在するDNAが関与しうる可能性について考察した。

審 査 結 果 の 要 旨

ラットの肝ミトコンドリアに局在する σ アミノレブリン酸合成酵素(σ -ALA)に対するアリ
ルイソプロピルアセトアミド(AIA)の、酵素誘導機転に関する研究である。

σ -ALAの外に同時に、肝ミクロソームのNADPH₂チトクロームC還元酵素、可溶画分中の
 σ ALA脱水酵素、G6PDも測定したところ、これらすべてに、AIAによる誘導がみられた。

しかしDNA合成阻害剤のAIAによる誘導に対する作用は、各酵素により異なることを知つた。
すなわち、 σ ALAのみが、Mitomycinおよび5-fluorouridine deoxyribose
(FUDR)により阻害を受け、他の酵素は、阻害を受けない。換言すれば、 σ ALAの誘導
(AIAによる)機転は、他酵素のそれと、異なることを示したものである。

また σ ALA合成酵素の誘導的形成およびこれに対するDNA阻害剤の作用を時間的経過を追
つてみると、誘導合成の早期(第1相)と後期(第2相)とを区別することができ、マイトマイ
シンは第2相のみを強力に阻害する、これに対しアクチノマイシンは第1、第2相共に阻害を示
す。

またAIA投与を中止した後の σ ALA合成酵素活性の低下を追及したところ、酵素レベルの
低下は、かなり速く、しかもマイトマイシン投与によりこの活性低下は更に促進されることをみ
とめた。これはAIAによつて誘導的に合成されたDNAの寿命が、かなり短いものを物語る所
見と考えられる。

したがつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。