

副腎皮質ホルモンの蛋白異化作用に関する研究

Studies on Protein Catabolism by Adrenal Cortical Hormone

京都府立医科大学産婦人科教室（主任 澤崎教授）

岡 部 啓 介 Keisuke OKABE

目 次

第1章 緒 論

第2章 体重及びN出納よりみた異化作用の特異性

第1節 緒 言

第2節 実験方法

第3節 実験成績

第4節 考 按

第3章 Body Composition よりみた異化作用，特に
貯蔵蛋白及び脂質の意義

第1節 緒 言

第2節 実験方法

第3節 実験成績

第4節 考 按

第4章 蛋白異化作用に於ける糖質の意義

第1節 緒 言

第2節 腎別動物に於ける血中アミノ酸N及び尿素
N測定の意義第3節 血中アミノ酸N及び尿素Nからみた葡萄糖
の影響

第1項 実験方法

第2項 実験成績

第4節 体重及びN出納からみた葡萄糖の影響

第1項 実験方法

第2項 実験成績

第5節 血中アミノ酸N及び尿素Nからみたアミノ
酸混合液の影響

第1項 実験方法

第2項 実験成績

第6節 考 按

第5章 Body Compo. よりみた異化ホ作用の個体年
令による特異性

第1節 緒 言

第2節 実験方法

第3節 実験成績

第4節 考 按

第6章 妊娠時増量する異化ホの意義

第7章 総括並びに結論

主要参考文献

第1章 緒 論

物質不滅の法則は生物界に於ても厳存し，植物はその葉緑素によつて太陽エネルギーを和して，地中及び空中の無機成分から蛋白，糖質，脂質等の有機物を合成し，動物はこれを攝取して独自の動物體を構成する．更に人はこれら植物や動物が作った成分を用いて體成分を合成し，これを分解して生活現象を営み，その老廢物は再び地中及び空中に還元される．この間に元素の絶対量の増減はない．この物質不滅の法則と共に，エネルギー（以下 *energ* と略）不滅の原則も亦存在するのであつて，合成により *energ* が蓄積される所には必ず分解による *energ* 供給が伴う．即ち生體內に於ては同化と異化が併存して，生活現象が営まれている．生命の單位をなすのは蛋白であるから，その同化蓄積は成長乃至發育に絶対必要であるが，その *energ* 供給の爲に各種營養素の分解が促される．

從來妊娠時に於ける急速な蛋白蓄積は，同化面の亢進として單純に考えられていたが，澤崎¹⁾は産科領域に於ける蛋白代謝の研究によつて，妊娠時には同化性の各種ホルモン（以下ホと略）の増量と共に，異化ホの増量も亦存在することを認め，異化面の亢進の意義を唱えた．蛋白の同化及び異化は，ホの支配を受け，特に妊娠時の蛋白代謝の亢進は，胎盤からの各種ホの產生乃至分泌増加に基づく所が大きい．その中で異化ホとして認められたものは，ACTH，Progesterone 及び澤崎によつて命名されたPC物質であるが，それらの蛋白異化に及ぼす基礎的作用機序には殆んど差がないと思われるので，私は異化ホの代表としてコーチゾン（Schering 製 Scheroson，以下 Cort. と略）を使用し，蛋白異化作用に就て特に現在尚不明の點の多い糖質及び脂質代謝との関連に於て究明し，又一部水代謝にも觸れ乍ら更に年齢による影響を明らかにし，最後にこれらを基として妊

娠時増量する異化ホの意義に就て考察を試みんとし、實驗を行い、些か知見を得たので茲に報告する。

第2章 體重及びN出納よりみた異化作用の特性

第1節 緒言

妊娠時に蛋白同化ホの產生が増量することは、既に澤崎¹⁾によつて明らかにされているが、妊娠月数による蛋白蓄積率が必ずしも同化ホの増量と平行せず、これを下廻っていることも認められ、その矛盾の解明が困難とされていたが、これに1つの示唆を與える實驗が、Kochakian²⁾³⁾により爲された。即ち男性ホの Wearing-off effect (以下W.O.E. と略) と称せられるもので、該ホの連續大量投與に際し、初めみられた同化作用が、一定量に達すると、却つて體重減少を招くに至り、遂にN蓄積も止つて、N出納は陽平衡から±0に戻る。このことは、同學小野⁴⁾によつても認められたが、その體重に於ける W.O.E. には脂肪の燃焼が關係しているとされている。然し、N蓄積に見られるW.O.E. の發現機序については、尚不明の點があり、Kochakian³⁾ は使用した白鼠の壽命と關係づけ、短命なる爲にN蓄積能力の涸渇が早期に起るのであるとしてゐる。

然らば異化ホに於ては如何なる現象が起るであろうか。この點の解明が該ホの作用機序を解く基礎となると考え、次の實驗を試みた。

第2節 實驗方法

體重 120～130gの正常雌白鼠を4匹宛3群に分ち、本教室恒温恒濕装置⁵⁾ 中にて第1表の如き基準食(23g/100g體重/1日)にて飼育、約3週間後體重及びN平衡が略と一定となつた時、I群は對照として0.9%食鹽水0.2cc宛、II群はCort. 0.5mg宛、III群は5mg宛夫々1日1回皮下注射した。毎日餌投與直前に體重測定

第1表

マッカラム完全食			
澱粉	104g	マ塩	8g
カゼイン	24%	バター	24%
寒天	10%	肝油	5滴
エビオス	8%	水	500cc

第2表

生理食鹽水注

対照期間		注射期間								注射後	
月	日	22/X	23	24	25	26	27	28	29	30	1/X
体	重g	137.0	137.3	137.8	137.5	137.8	138.8	139.5	139.8	139.3	139.5
尿中N	mg	平均値 48.7	55.4	55.6	41.5	38.7	47.5	50.1	51.2	54.7	46.0
N	出納	+1.4	+0.7	-6.7	-6.9	+7.2	+10.0	+1.2	-1.4	-2.5	-6.0

第3表

コチゾン0.5mg注

対照期間		注射期間								注射後	
月	日	12/X	13	14	15	16	17	18	19	20	21
体	重g	150.7	150.3	148.3	148.0	146.7	144.7	143.7	141.7	142.3	143.3
尿中N	mg	平均値 87.5	75.6	103.3	134.9	161.6	142.6	152.5	136.9	107.9	
N	出納	-7.0	+7.1	-8.1	-15.8	-47.4	-74.1	-55.1	-65.0	-44.4	-20.4

と、24時間尿採取を行い、尿中總N測定はマイクロキエルダール法によつた。尚尿中Nは隨時の測定により毎日殆んど一定(約80mg)であることが分つたので、N出納は尿中Nによつて算出した。即ちホ投與前4日間のN排泄量の平均を0とし、これよりの多寡により夫々(+)及び(-)とした。

第3節 實驗成績

對照は實驗中體重殆ど一定で(第2表、第1圖)N排泄量も注射前と變らず、N出納は-7.0～+10.0mgである(第2圖)。反之實驗群はホ投與後直ちに體重減少し、投與繼續中毎日1.0～2.2g宛減少の一途を辿つた(第3、4表、第1圖)。尚投與第5日目に於ける投與前體重

第4表

コチゾン5mg注

対照期間		注射期間								注射後							
月	日	22/X	23	24	25	26	27	28	29	30	1/X	2	3	4	5	6	7
体	重g	127.0	128.3	127.5	126.0	123.8	122.3	120.8	119.0	116.8	115.0	112.8	111.0	109.8	108.8	108.5	107.8
尿中N	mg	平均値 59.0	100.0	85.3	101.3	62.7	66.6	70.3	74.1	76.5	64.8	48.1	44.7				
N	出納	-4.1	+3.3	+0.7	-41.0	-26.3	-42.3	-3.7	-7.6	-11.3	-15.1	-17.5	-5.8	+10.9	+4.3		

に對する減少率は、II群4%、III群7%で大量投與群の方が大である。N出納(第2圖)は、II群では第1日目は略と正常範圍に近いが次第に負度を増し、4、5日目に最高を示すに至るが、III群は直ちに急激に負となり、

それが3日間持續したが、4日目に突然正常に戻り、以後ホ投與中止迄再び大きな負は見られなかつた。

第4節 考按

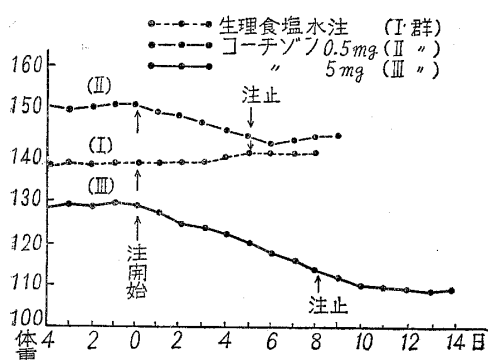
以上の實驗からCort. が蛋白異化作用を示すことは明

昭和32年12月1日

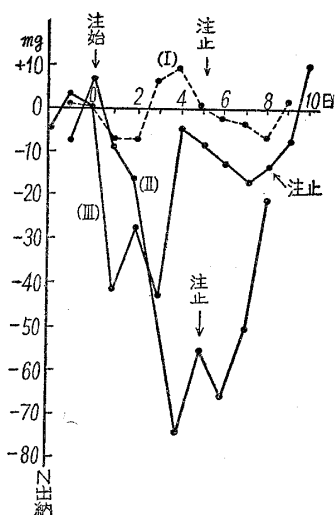
岡 部

1569—23

第 1 図



第 2 図



ちかであるが、それに限度があることも亦明白となった。

Kochakian²⁾によれば男性ホによる体重のW.O.E.は投與繼續約2週間目にそれ迄N蓄積に平行して増加していた体重が、Nの蓄積に拘らず減少し始め、この時期には實測体重は理論体重を下廻る。私の實驗に於てはこれとは恰も逆に、Cort. 大量投與により3日目迄著増していたN排泄が4日目に著減して正常に戻るに拘らず、實測体重は依然として減少する。この間の理論体重減をAlbright⁶⁾の因子により求めれば、初め3日間は毎日1～1.3gとなり、實測体重と大差ないが、4、5日目には0.1gとなり、實測体重減より約1.4g下廻っている。Ingle⁷⁾は白鼠にCort.を投與して直ちに体重減少及びN排泄増加を認めたが、大量投與によりN排泄が正常に戻ることがあるのを認め、これは該ホの過量に對する何等かの順應によるのか、或は容易に動員し得る蛋白の涸渇によるのであろうとし、又、Kochakian⁸⁾は去

勢雄白鼠にCort. pellet 13～15mg皮下移植して直ちに体重減少とN排泄増加を認めたが、7日目頃に食慾が増して攝餌量の増加と共に体重減少は止み、N排泄も正常に戻るのを認め、Ingleと同様な説明を行つてゐるが、体重減少の大きさはN排泄量のみによつては説明出来ないとしている。この實驗に於ては自由餌量の爲、攝取量が増加したことが体重減少を防いだと考えられる。私の實驗に於ては一定餌量であつた爲か、体重減少の停止はみられなかつた。N排泄が正常に戻る所謂W.O.E.がみられるに拘らず体重が減少する機序に就ては未だ明確な解答は與えられていず、又N排泄に於けるW.O.E.についても上記2、3の推察がなされているのみで、その發現機序の明快な解答は得られていない。私はこの機序を解明すべく次の實驗を行つた。

第3章 Body Composition よりみた異化作用、特に貯藏蛋白及び脂質の意義

第1節 緒言

人體並びに動物體の構成は化學的にみれば有機質と無機質とに大別され、有機質は更に蛋白、脂質、糖質及びビタミンに分たれ、無機質は水と無機鹽類とに大別される。是等のものは生體にとり榮養素としての意義を有し、energyの源泉となるが、energyを自らの中に含有して、分解に際し、それを發生するのは、蛋白、脂質及び糖質の3者である。榮養素はenergyの給源となり、體成分消耗を補給し、生活機能を調節する他、更に體成分の構成に與る(第5表)。

而して身體の構成素として主體をなすのは、蛋白、脂質及び水であつて、糖質が配糖體として細胞構成に與るのは極く一部分に過ぎない。然しenergy供給の點よりみれば、先ず糖質の燃焼によつて殆どが賄われるのであり、饑餓等の場合糖質よりのenergyに不足を來せば、

第 5 表

榮養素の分類(柳著：榮養生理より)

構 成 素	蛋 白	脂 質	熱 量 素
	糖	水	
	無機鹽類	ビ タ ミ ン	調 節 素

次で脂肪更には蛋白が燃焼されるに至るのである。従つて體内の主要構成素の全量を測定することによつて、單に体重減少の機序を知るのみでなく、energy代謝の變動をも明らかにすることが出来る。

第2節 實驗方法

体重 150 g 前後の正常雌白鼠を 5 匹宛 2 群とし、前章に於けると同様条件にて飼育、体重一定した時実験群に Cort. 3.3mg/100 g 体重/1 日宛 7 日間投與し、最後の投與より 24 時間目にエーテルで麻醉死せしめた。対照群は無処置のまま同様麻醉死せしめた。尚屠殺当日は絶食とした。死後直ちに開腹して腸内容を排除し、皮毛を含めて全鼠體を鉢で細切し、100°C の乾燥器内に放置して乾燥法により全體水分量を求め、この乾燥體を細粉としてそれを材料として、マクロキエルダール法で N 量を測定 6.25 を乗じて全體蛋白量を求め、更に全體脂肪量の測定⁹⁾ には N-butanol による抽出法を用いた。尚蛋白及び脂肪の熱量は 1 g に付き夫々 4.1, 9.3 Cal とした。實驗値の比較は各測定値の平均値及び 95% の信頼限界で母平均信頼限界を求めて行つた。

第 3 節 實驗成績

先ず各構成要素の最終體重に對する百分率は實驗群に於て対照群よりも、水と脂肪は有意に減じ、蛋白は從つて有意に増加しているが (第 6 表)、勿論これは構成比率の

第 6 表

コーチゾン 5 mg 7 日間注後 Body-Compo.
の体重に對する百分率

	水分	蛋白	脂肪
実験群	66.80 ± 1.52	20.69 ± 0.38	9.84 ± 0.93
対照群	64.92 ± 0.13	22.69 ± 0.62	8.39 ± 0.34

値であり、眞の増減を知る爲には實驗の前後に於ける各構成要素の絶対量を比較せねばならない。ホ投與前の構成要素量は、對照群の比率を適用して求め得る。その結果全構成要素が減量していることが分つたが (第 7 表) 中でも水の減量が最大で、次で脂肪、蛋白である。然し、各構成要素が夫々に初期全量の何%を減じたかをみると、脂肪の 21% が最大である。更に各構成要素が體重減少に關與する割合は水が 75% で最大、脂肪 16%、蛋白 10% 以下である。熱量消費は 37.7 Cal であるが、その大半 (30.5 Cal) は脂肪に因している。

第 7 表

	実測減少値 g	初期全量に對する減少率の平均値 %	體重減少量に對して占める割合 %	熱量消費 cal
水	15.10 ± 0.73	14.2	75	
蛋白	1.75 ± 0.21	5.3	9	7.2
脂肪	3.28 ± 0.35	20.9	16	30.5

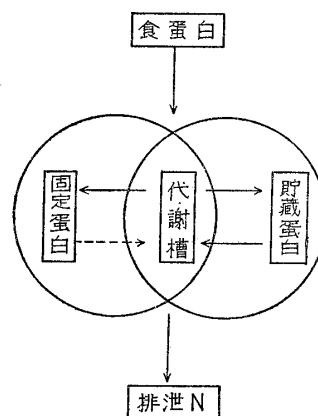
第 4 節 考 按

前章に於ける實驗から Cort. 大量負荷時、急激な N 排泄増加が起り、それが食蛋白の増量を待たずに間もなく正常に復歸することが分つたが、かゝる激しい代謝活

性を示すのは次の貯蔵蛋白 (以下 Rp と略) の概念によつて説明し得られる。即ち澤崎¹⁰⁾ によれば Rp とは次の 3 條件を満足せしめる體蛋白であるとされている。

- (1) 代謝活性の激しい蛋白, (2) 生體を傷害することなしに奪出し得る最大量の蛋白, (3) 蛋白欠

第 3 圖 (澤崎原図)



乏時に速かに分解し、食蛋白に代つて代謝槽に N を供給し、生體機能を保全するという營養學的意義を有する蛋白である (第 3 圖)。

かかる概念からみれば、Cort. による急激な N 排泄増加は Rp の速かな異化によるものであり、W.O.E. は食蛋白が追いつく間もなく遂に Rp が涸渇し、残る所は固定蛋白即ち生命維持に重要な而も代謝活性に乏しい體蛋白のみとなつた爲に起ると考えられる。更にこの考えを裏付けるのは、この Rp 異化期と思われる期間に失われる蛋白量は、N 消失量から算出すれば約 0.7 g であり、これは體重の略々 $\frac{1}{200}$ に相當するのであり、Whipple¹¹⁾ が犬に於て測定した Rp 量と一致することである。

次に、この W.O.E. が現われるにも拘わらず、實測體重が依然として減少する機序についても解明し得た。即ち、初期の體重減少は前章でも述べた如く、Rp の分解による N 消失によつて殆ど説明し得るが、W.O.E. 後の體重減少は水の消失に主因があり、その上に更に脂肪の燃焼も關與することが本章の實驗によつて明らかとなつた。然らば脂肪の燃焼は如何なる意義を持つのであろうか。このことは energ 代謝の面より考察すべきであつて、異化ホの作用機序の本體を衝く一つの重要課題であり、糖質代謝の問題とも密接な關連があるので、次章に於て更に究明するが、脂肪の燃焼が豊富な energ を供給することは事實で、これによつて致命的な體蛋白崩壊を防いでいるものと考えられる。更に興味のあるの

昭和32年12月1日

岡 部

1571—25

は、男性ホによる蛋白同化亢進に際しても脂肪の燃焼が見られる事⁴⁾⁹⁾、是等の事實よりみれば、脂肪は蛋白の同化に於ても異化に於ても燃焼を亢進して豊富な *energ* 源となるものと考えられる。

第4章 蛋白異化作用に於ける糖質の意義

第1節 緒 言

栄養生理の面よりみれば熱量素として最も大きな意義を持つのは糖質であるから、これが蛋白異化に對して脂肪以上に *energ* 供給源として大きな影響を及ぼすであろうとは、當然考え得られる所であり、又蛋白同化面に於ても澤崎¹⁾によつて指摘された如く、糖質の *energ* 供給者としての意義は大きい。私は異化ホ投與に際して糖質の占める意義を解明する爲に先ず葡萄糖負荷による影響をみたが、更にその作用機序の考察に資する爲に、アミノ酸混合液による負荷實驗をも併せ行つた。

第2節 腎別動物に於ける血中アミノ酸N及び尿素N測定の意義

本章の實驗の大部分は腎別白鼠を用いて、その血中アミノ酸N及び尿素Nの變動を測定したので、その測定意義について述べる。

抑々食物中の含N成分は全てアミノ酸として吸収されて體蛋白の合成に與るのであるが、その残部は脱アミノされて NH_3 とケト酸とに分解され、 NH_3 は哺乳動物では終末産物たる尿素を生成し、ケト酸はKrebsの回路に入つて *energ* 源として利用される。終末産物尿素は擴散性に富み、體内の各部にその水分量に應じて平等に分布するが、大部分は特異的に尿中に排泄される。一方アミノ酸より合成された蛋白はRpの概念に従つて絶えず代謝槽を介して合成分解が營まれ、動的平衡を保っている。

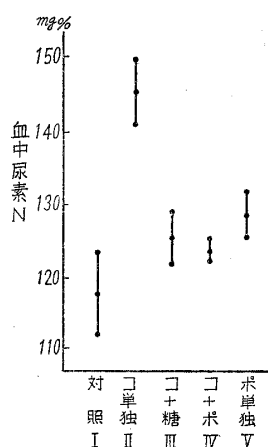
従つてその中間代謝産物たるアミノ酸と、終末産物たる尿素量とを同時に測定することは、蛋白代謝過程を究明する上に大きな意義を持つている事が分る。然し乍らこれらの血中濃度のみの測定によつて、各種ホ投與時の蛋白代謝の變動を推察する場合には、血中アミノ酸は食餌により影響されること、尿素はその大部分が尿中に排泄されること、更にホ投與による尿量の増減に伴い、體液量が著しく變動すること等を考慮する必要がある。従つて一定時間の絶食と共に兩腎を剔除しておくことが、かかる影響を除外し得る有力な手段となる事は明白である。

第3節 血中アミノ酸N及び尿素Nからみた葡萄糖の影響

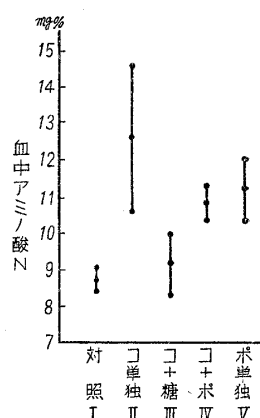
第1項 實驗方法

體重 150 g 前後の正常雌白鼠を5匹宛3群に分ち、第2章に於けると同様條件で飼育し、體重略々一定となつた時、全群エーテル麻酔のもとに兩腎別を施行した。術前24時間目に一定餌投與後は絶食とした。術後24時間目に心穿刺により採血し、材料に供した。採血の3時間前にⅡ群には *Cort.* 25mg投與し、Ⅲ群にはその上に葡萄糖 200mg/ 100 g 體重を皮下注射した。Ⅰ群は對照として無處置のまま採血した。

第4図



第5図



尚ホ投與を採血3時間前に行つたのは、該ホの作用が3時間以内に起り得る可能性が唱えられている爲でありこの點に關しては澤崎¹²⁾の綜説がある。血中アミノ酸Nは保利氏變法¹³⁾、血中尿素Nはジアセチル・モノキシムによる比色法¹⁴⁾にて測定した。

第2項 實驗成績

血中尿素Nに就ては(第4図)、Ⅱ群はⅠ群より有意に増量しているが、Ⅲ群はⅡ群より有意に低値である。Ⅰ群とⅢ群には差がみられない。アミノ酸N(第5図)に於ても尿素Nにおけると同様な關係がみられた。

第4節 體重及びN出納から見た葡萄糖の影響

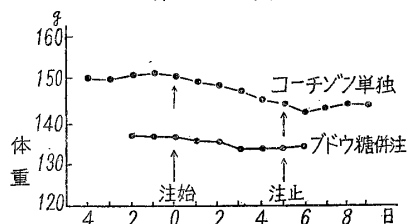
第1項 實驗方法

體重 135~140 g の正常雌白鼠4匹を1群として第2章に於けると同様條件のもとに飼育し、體重及びN平衡が略々一定した時、*Cort.* 0.33mg/ 100 g 體重と同時に葡萄糖 200mg/ 100 g 體重を1日1回皮下注射し、體重及びN出納を測定した。

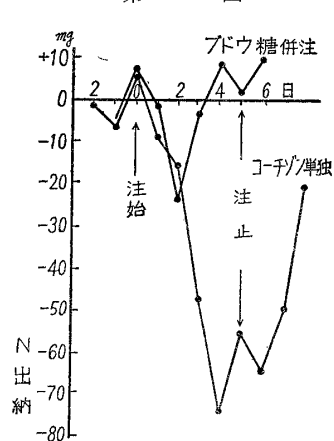
その方法は第2章に於けると同様である。對照として *Cort.* 0.33mg/ 100 g 體重單獨投與につき同様測定した。

第2項 實驗成績

第 6 図



第 7 図



第 8 表

コチゾン 0.5 mg. + ブドウ糖 200mg/100g	対照期間		注射期間							注射後
	月 日	23/11	24	25	26	27	28	29	30	1/12
体重 g		136.0	135.8	135.5	134.5	134.5	133.0	133.0	133.0	133.5
尿中 N mg		113.6			114.9	137.0	116.7	105.2	112.0	104.1
N 出納		-1.4	-5.9	+7.4	-1.3	-23.4	-3.1	+8.4	+1.6	+9.5

体重は(第6図) 対照に於てはホ投與後直ちに減少し、毎日1~2 g宛確實に減少して、第5日目には投與前体重の約3.7%を減じたのに對し、實驗群は減少の度少く、減少しない日さえあり、第5日目に1.8%を減じたに過ぎない。N出納は(第7図) 對照群に於て著明な負状態がみられたが、實驗群は2日目に少しく負となつたのみで、他は正常範囲内に留る。

第5節 血中アミノ酸N及び尿素Nからみたアミノ酸混合液の影響

第1項 實驗方法

詳細は本章第3節に於けると同様であるが葡萄糖の代りに5%ポリタミン(以下ポ) 1 cc/ 100 g 体重をCort. 2.5mg皮下注射と同時に V. saphena に注入し(IV群)、一方、ポ單獨投與も行つた(V群)。尚ポは6.25mgN/ccを含む。

第2項 實驗成績

血中尿素Nは(第4図) IV群は第3節のII群より有意

に低値で、IIIと略々同値を示し、又Vとも差がない。アミノ酸Nは(第5図) IV, V共Iより有意に高値を示すが、IIとは有意差がない。

第6節 考 按

血中アミノ酸N及び尿素Nの測定結果から、Cort. の異化作用は投與後3時間以内に既にかかるものであり、その作用は體蛋白からアミノ酸への分解を亢進せしめ、更に代謝槽内に増量したアミノ酸からの尿素生成をも増加せしめるのであるが、この作用が葡萄糖同時負荷によって抑制されることが明瞭となつた。又體重及びN出納よりみれば、葡萄糖はCort. による急激な體重減少を軽減し、且著明な負出納を出現せしめないことが判明した。是等のことはCort. によつて起るRpの異化が一定量の葡萄糖の存在する時は起らないことを意味するものである。

又一方、アミノ酸混合液同時負荷によつても異化作用が抑えられると云う成績が得られた。このことはEngel¹⁵⁾も認めている所であるが、更に興味あることは、副皮ホ投與によつて食慾の亢進を來すことで、Kochakian⁸⁾は白鼠にCort. pellet 13~15mgを移植すると、7日目頃に食慾が亢進し、攝餌量が約20%増加してN排泄が減じ、體重減少も軽減するのを認めた。更に臨床上ACTH或はCort. 治療中に患者が食慾を増すことは經驗される所であり、又、Pearson & Eliel¹⁶⁾はLymphoma患者のACTH治療中、食物を2倍にすると、それ迄N負平衡にあつたのが突然陽平衡になつたのを認めている。かかる點よりみれば生體は若し自由に食物が得られるなら、異化ホによつて自然に食慾を増して、著しい體重減少を防ぎ得る調節機序を持つていて考えられる。この食慾の亢進は、體内に於ける葡萄糖及びアミノ酸の増量を來さしめることは言う迄もない。

かくの如く葡萄糖或はアミノ酸が豊富にあることが、體蛋白崩壊を防いでいることは明らかであるが、その作用機序はどう考えるべきであろうか。これの解明は既述の脂肪の態度とも関連して、異化ホ作用の發現機序を明らかにする上に重要な意義を持つていますが、私はこれをenerg代謝の面から次の如く解明した。抑々蛋白、糖質、及び脂質の所謂3大栄養素は、その中間代謝に於て活性醋酸の本體とされるAcetyl Co-Aによつて互いに交差し、Krebsの回路に入つてCyclophoraseの作用を受けて酸化され、高率のenergを合成するものであり、この3者が、この回路を介して動的に連絡され調和されていることが、神秘的な生命現象の根底を爲している

昭和32年12月1日

岡 部

1573—27

と言つても過言ではない。即ち(第8圖)糖質は, Glycolysisにより生じた焦性葡萄糖を通じてこれと関連し, 脂質は脂肪酸を経て関連する一方, 蛋白は中間代謝産物たるアミノ酸を経て関連している。更に個々のアミノ酸に就てみると, グルタミン酸は α -ケト・グルタル酸を通じ, アラニンは焦性葡萄糖を, アスパラギン酸はオキサロ酢酸を通じ, 更にヒスチジン, アルギニン, プロリン, ヒドロプロリン, 及びチトルリンは, グルタミン酸に變る事によって回路と関連している。

この Krebs の回路における energ 合成の上に, 重要な役割を持つオキサロ酢酸は, 糖質代謝から一次的に得られるものであり, 正常状態にある生體は energ 需要の大部分を糖質の燃焼によつて賄っている。然し乍ら何等かの原因に依つて糖の利用が妨げられると, 生體は必然的に脂質更には蛋白の燃焼による energ 供給を充進せしめるに至る。

翻つて私の實驗成績からみれば, Cort. によつて蛋白及び脂質の異化充進が起ることは明白で, このことは energ 代謝の正常機序に大きな異常が生じていることを意味する。事實, Cort. によつて Gluconeogenesis が充進すると共に, 糖の利用低下を來すという報告は枚舉に遑がなく^{17)~21)}, Cori et al²²⁾ は Hexokinase の活性阻害がその原因であるとしている。

然らばかかる糖質利用の低下があるにも拘らず, 葡萄糖負荷が蛋白異化を抑制するのは如何なる機序によるのであろうか。Ingle²³⁾ は臍別白鼠に於ては, 葡萄糖を負荷しても Cort. の蛋白異化作用を抑制しないことを認め, 血糖値とは無關係に insulin 投與によつて抑制し得ることを認めた。

このことは insulin 従つて膵の存在が必要であることを示しているが, その他多數の研究者^{24)~27)}によつて insulin と Cort. との糖代謝に於ける拮抗性が認められている。他方, 多量の葡萄糖(200mg/100g 體重)が insulin 分泌を充進せしめることは明らかであり, 従つて葡萄糖投與による Cort. の異化抑制作用は, これによつて増量した insulin が恐らく Hexokinase に於て Cort. と拮抗し, その結果それ迄蓄積していた糖質の利用が充進して, energ 供給が本來の姿に歸る爲に, その2次的結果として現われるものと考えられる。

次にボ投與による抑制作用に就ては, 投與されたアミノ酸が直ちに Krebs の回路に入ることによつて energ 供給者となり, それだけ體蛋白の燃焼を節約するとも考えられるが, その際尿素の増量がみられないことから,

この機序は大きな意義を持たないと考えられる。ボが葡萄糖と同程度の抑制作用を示す點よりみれば, ボ投與によつても energ 供給が本來の姿に歸つたと考えるのが至當であつて, 實際にアミノ酸投與によつて蛋白質ホたる insulin の形成が促され, 分泌の増量を來すことが石井及び長谷川²⁸⁾によつて認められている。即ち, アミノ酸負荷による抑制作用も, 葡萄糖の場合と同様機序によつて發現するものといひ得る。

第5章 Body Composition よりみた異化作用の個體年齢による特異性

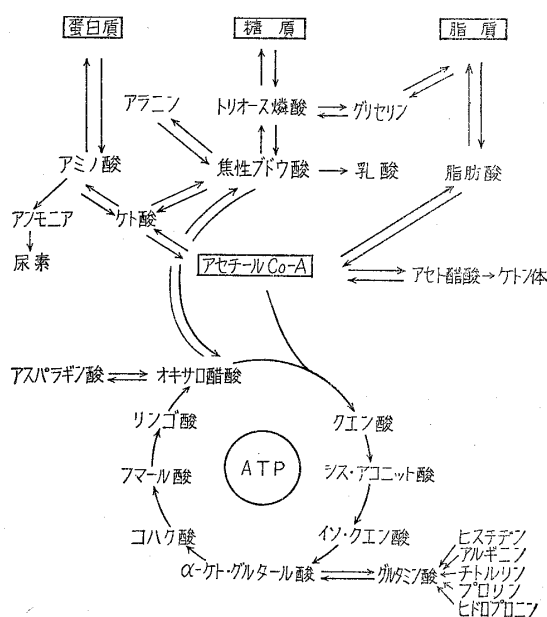
第1節 緒言

私はこれ迄の實驗によつて, 異化ホの作用機序を特に諸種代謝との関連に於て明らかにしたが, 次にかかる機序が年齢の差によつて如何に異なるかを解明せねばならない。幼若, 成熟及び老年の諸期に於ては, 各構成素の比率が既に異なる筈で先ず正常個體に就いてこの點を明らかにし, 次で異化ホによつて起る構成素の變動を測定して, 各年代に於ける代謝の特異性の一面を解明せんとした。

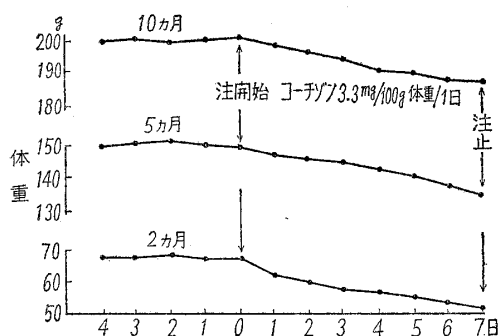
第2節 實驗方法

正常雌白鼠を生後2カ月(體重60g前後), 5カ月(150g前後)及び10カ月(200g前後)の3群に分ち, 各群5匹宛として, 第2章に於けると同様條件のもとに飼育し, 體重略一定した時, 全例に Cort. 3.8mg/100g 體重/1日を7日間投與後, 第3章に於ける如き方法で

第8圖



第 9 図



各構成素量を測定した。各群共対照として無處置白鼠 5 匹宛を同様測定した。尚 2 カ月群に於て実験第 7 日目に衰弱の爲 1 匹死亡したので、新に 1 匹を追加した。尚数値の比較法は第 3 章に於けると同様である。

第 3 節 實驗成績

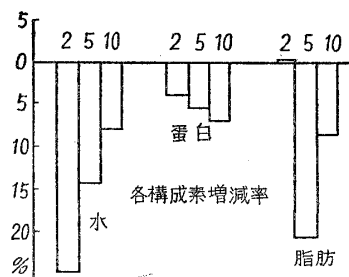
一般状態：5 及び 10 カ月群は實驗期間を通じ良好で、残餌も認めなかったが、2 カ月群は 5 日目より衰弱し、7 日目には全例に少量の残餌を認め、うち 1 匹が死亡した。

體重：(第 9 圖) 各群共ホ投與後直ちに減少を開始終了迄減少し續けたが、第 7 日目に於けるホ投與前體重に對する減少率には著差があり、2 カ月が最大で 22% であるが、年齢の進むにつれて著しく小となっている (第 10 圖)。

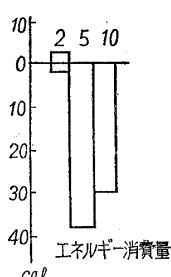
構成素：先ず各年代における無處置白鼠に就いて、各構成素の占める比率をみると (第 9 表), 最も特異な點は 2 カ月に於て水が著明に大で、脂肪が著しく小なることと、年齢の進むにつれて水が小となり、逆に脂肪は大となることである。蛋白の割合は各群に於て著差がないが、10 カ月はわずかに有意の差を以て増加している。

次に實驗群の各構成素につき、夫々の初期全量に對する増減率をみると (第 11 圖), 年齢により著差があり、先ず水は 2 カ月に於て最大の減少率を示し (24.6%), 年齢の増加と共に小となっている。脂肪に於ても著差がみられ、5 カ月が最大 (約 21%), の減少率を示すに對

第 11 圖



第 12 圖



第 10 圖 第 9 表 正常雌白鼠における各構成素の比率

	水 %	蛋白 %	脂肪 %
2 月	74.46 ± 0.42	20.68 ± 1.18	1.58 ± 0.72
5 "	66.80 ± 1.52	20.69 ± 0.38	9.84 ± 0.93
10 "	63.16 ± 1.29	23.25 ± 0.97	12.38 ± 0.82

して、10 カ月は 8% に過ぎず、更に 2 カ月は全然減少せず、約 0.3% の増加率を示している。

蛋白は年齢の増加と共に減少率が大きくなっているが、水や脂肪に於ける如き著差はない。

熱量消費は (第 12 圖) 5 カ月が 37.7 Cal で最大であるが 10 カ月は 29 Cal に留まり、更に 2 カ月では蛋白に因する消費が極く僅かにみられたのみで、脂肪に因する消費は全くみられない。

第 4 節 考 按

以上の成績から正常個體に於て年齢により體構成素の比率に明らかな差があることと、異化ホに對する反應に夫々特異性があることが明白になった。第 3 章に於て述べた如く、異化ホによる蛋白分解に際し、脂肪が燃燒して energ を供給し、以て蛋白分解の防止に當る機序がみられるのであるが、かかる觀點よりすれば、幼若、成熟、及び老年に近い各群の中で、成熟群に最も盛んな脂肪の燃燒がみられ、蛋白異化に對抗する生體反應が最も高度に起るとい得る。反之、10 カ月群では脂肪量が多いにも拘らず燃燒は少い。これは、Conrad²⁹⁾ 等も認めている様に、老年白鼠では不活性脂肪の蓄積が大きく、代謝性に乏しい爲であると考えられる。更に氏等は老年に於ては細胞外液量の減少を認めているが、私の實驗に於ても全體水分量が著しく少なく、従つて異化ホによつて失われる量も、成熟群の約半量に過ぎない。是等の結果として體重減少率も最小であるが、唯蛋白減少率は最も大きい。是等のことは異化ホに對する反應性の減弱を示すものと言える。一方幼若群では蛋白異化は最も輕度であるが、水の消失が著しく大で、その爲に全ての生活現象の反應の場を失ひ、種々な代謝反應に重篤な障害を與え、energ の供給も起り得ず、致命的な結果に終るものと考えられる。

第 6 章 妊娠時増量する異化ホの意義

緒論に於て述べた如く、妊娠時には胎盤よりする同化ホの増量に共軌して、異化ホも亦増量することは既に澤崎²⁾ によつて實證された所であり、その作用機序に就ても、増量した異化ホが Rp の分解を亢進せしめて、代謝槽に豊富なNを供給し、以て同化ホによる合成の材料となし、これに必要な energ は、異化ホによつて助長された Gluconeogenesis による糖及び妊娠時旺盛となつた脂肪の燃焼から得られるとされている。私は年齢による異化ホへの反應性の實驗から成熟期に於て最も高度な脂肪よりの energ 供給が起ることを認めたが、妊娠時にはこれが更に強化されると考えられ、更に又これ迄の實驗によつて異化ホによる蛋白質異化亢進機序に energ 代謝面からの糖質及び脂質の影響が密接に関連していることを實證した。是等のことは澤崎の説に於ける energ 供給面の理論に、實驗的根據を提供したものと考ええる。私は糖の酸化に insulin が重要な役割を演じていることを考えて、妊娠時増量する異化ホの作用機序を、澤崎の説に基づいて次の如く考察する(第13圖)。(1)食蛋白として攝取されたNは代謝槽に投ぜられ、(2)増量した同化ホによつて Rp として非妊時より多量に貯藏される。(3)一方増量した異化ホは、この Rp を盛んに分解して代謝槽に豊富なNを供給し、これを材料として、(4)同化ホ及び (5)胎兒のN吸引作用により同化が進行し、Nが蓄積されて行く。他方異化によつて

(6) Hexokinase が阻害され、(7) Gluconeogenesis が亢進して血糖値が高まり、その結果(8) insulin 分泌を亢進せしめ、更に(9)代謝槽に豊富に存在するアミノ酸も insulin 産生的に作用し、かくして増量した insulin は、異化ホと Hexokinase に於て拮抗して、

(10) それ迄蓄積していた糖の燃焼を促し、最も自然な而も多くの energ を發生せしめて同化面に供給し、更に(11)異化ホによつて燃焼の亢進した脂肪からも(12)豊富な energ が供せられて、同化機轉は無駄なく強力に進められて行く。

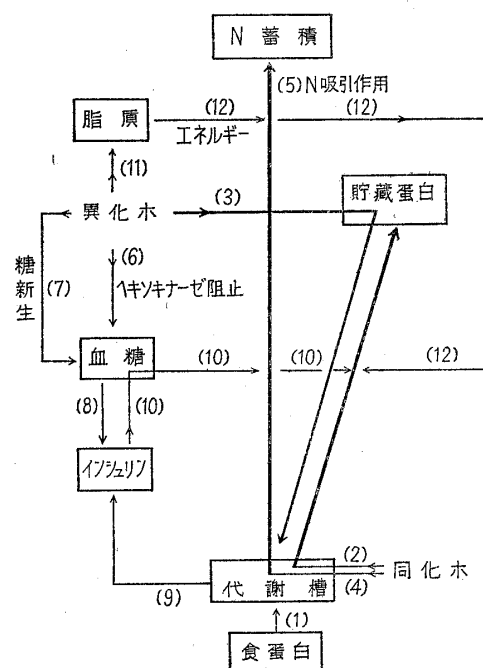
かかる機序から見れば、妊娠時の血糖値は異化ホによつて高まり、次いで insulin によつて減少し、常に動的な状態にあるものと思われ、従つてその實測値も、増加するとするもの、變化なしとするもの、或は減少するとするもの等甲論乙駁の有様³⁰⁾、一致をみないのは蓋し當然とも言える。更にこの間に下垂體の影響³¹⁾も加わつて、妊娠時の糖代謝は複雑となるが、これの燃焼が順調に行われてこそ、はじめて蛋白異化の過剰が抑えられ、同化が優位に保たれるものと考ええる。

第7章 總括並びに結論

蛋白異化ホとして Cort. を使用し、體重、N出納、血中アミノ酸N及び尿素N更に Body Composition 等を測定することによつて、異化作用機序を解明せんとして、次の成績を得た。

- 1) Cort. により體重減少及びN負性出納を招く。
- 2) 大量投與によつては早期に Rp が涸渇してN負荷性出納の W.O.E. が起る。
- 3) 體重減少の主因は初期には Rp の分解にあり、W.O.E. 後は水及び脂肪の消失にある。
- 4) 脂肪の燃焼亢進による energ 供給によつて蛋白

第 13 圖



分解の亢進を防ぐものと考えられる。

5) Cort は投與後既に3時間以内に體蛋白からアミノ酸への分解を亢進せしめ、更に尿素生成を促進せしめる。

6) この作用は葡萄糖或はアミノ酸混合液負荷により抑制される。これは insulin と Cort. との拮抗作用により説明し得る。

7) Cort. による體蛋白及び脂質の異化作用は、該ホによる糖質利用阻害に次いで必然的に起る現象であるといひ得る。

8) energ 消費量からみて、Cort. に最も旺盛に反應するのは成熟期であり、幼若期は反應力最も微弱、老年期は減弱している。

3 : 1146, (1955). — 13) 小金井 : 生化学的微量定量法。 — 14) 齋藤 : 光电比色計による臨床化学検査法。 — 15) Engel, F.L.: Endocrinol., 49 : 538, (1951). — 16) Pearson & Eliel: J. Am. Med. Assoc., 144 : 1349, (1950). — 17) Kazin, B. & Long, C.H.N.: Ibid, 126 : 551, (1939). — 18) Wells, B.B.: Ibid, 15 : 294, (1940). — 19) Lewis, Kuhlman, Delblue, Keept & Thorn: Endocrinol., 27 : 971, (1940). — 20) Evans, G.: Endocrinol., 29 : 731, (1941). — 21) Ingle, D.J.: Ibid, 29 : 649, (1941). — 22) Cori, C.F. et al.: J. Biol. Chem., 160 : 633, (1945). — 23) Ingle, D.J. et al.: Proc. Soc. Biol. Med., 67 : 321, (1948). — 24) Mirsky, I.A.: Am. J. Physiol., 124 : 569, (1938). — 25) Frame, E.G. & Russell, J.A.: Endocrinol., 39 : 420, (1946). — 26) Bollman et al.: Am. J. Physiol., 174 : 467, (1953). — 27) Bondy, Ingle & Meeks: Endocrinol., 55 : 354, (1954). — 28) 石井, 長谷川 : 日本臨床, 14 : 4, 122 及び 6, 132. — 29) Conrad, M.C. & Miller, A.T.: Am. J. Physiol., 186 : 207, (1956). — 30) 河方 : 日産婦誌, 5 : 131, (昭28). — 31) 松浦 : 内分泌学の新動向。(No. 684 昭32・5・10受付)

NII-Electronic Library Service