

肝における蛋白合成と副腎手術によってうける影響

岡山大学医学部第一外科教室（主任教授 田中 早苗）

友利 哲二

〔昭和49年3月20日受稿〕

第1章 緒 言

副腎皮質ホルモン、とくに glucocorticoid と臓器蛋白代謝との関係は他の多くのホルモンと異なり、非常に複雑な様相を呈している。すなわち glucocorticoid を投与すると、リンパ組織、筋肉、腸管上皮などではホルモンは異化的に作用し、肝では同化的に作用することが知られている。^{1,2,3,4,5)}

この glucocorticoid の相反する作用に対して多くの作用仮説が数々の実験データにもとづいて出されてきたが、それらを要約すると、1) 肝に対する同化作用がホルモンの一次的作用であり、その他の臓器に対する異化作用は肝に対する同化作用に付随する二次的なものである。2) ホルモンの一次作用が異化作用であり、その結果血中に組織由来のアミノ酸などが増加するため、肝に同化作用が惹起される。3) glucocorticoid の同化作用も異化作用もホルモンの一次作用である。などが主なものである。

他方、臨床治療薬として steroid hormone の開発により、治療面での数多くの進歩がみられたことは事実であり、副腎外科の可能性はすべて副腎皮質ホルモンに負っていると言っても過言ではない。

乳癌治療の一環としてしばしば用いられるものに adreno-portal operation や、両側副腎摘除術があるが、この手術が生体の蛋白合成にどのような影響を与えるかを知るために、Wister 系ラットを用いてこの研究を行なった。

生体における albumin の重要性については論を要しないところであり、動物の albumin 合成はすべて肝で行なわれていることは衆知の事実である。また adreno-portal operation や両側副腎摘除術などの手術は進行乳癌や、再発乳癌患者などを対象とするため、低蛋白血症、肝機能障害、制癌剤や深部照射の併用による副作用なども考慮しなければならない。そこで急性薬物中毒による肝障害、薬物性肝硬変、制癌剤投与動物に対して adreno-portal ope-

ration、両側副腎摘除を加え合成 glucocorticoid が、それら動物の肝 albumin 合成にどのような影響を及ぼすかを観察し検討を行なった。

第2章 実験方法

1. 実験材料

Wister 系ラット（藤井医化学試験動物取扱所より生後50日目のものを購入した）を約20日間、固型飼料（日本クレア株式会社）にて飼育した180~200gのラットを用いた。protein hydrolysate-¹⁴C(U) は日本放射性同位元素協会より DEAE Sephadex A50 は生化学工業より購入した。predonisolon hemisuccinate 静注用は、シオノギ製薬より提供されたものを用いた。また、実験に使用した種々の試薬は和光純薬工業株式会社、片山工業株式会社、石津製薬株式会社等より購入した試薬特級を使用した。

2. 急性肝障害および肝硬変ラットの作成

CCl₄ をサラダ油で2倍に稀釈し、隔日にシリコンカテーテルを胃内に挿入し0.2mg/100g 体重を10回投与後急性肝障害ラットとして実験に供した。⁶⁾

肝硬変ラットは CCl₄-10% オリーブ油 2 ml を、週2回、8~10週間ラット大腿部に筋注し、⁷⁾ 肉眼的、組織学的に肝硬変をおこしていることを確かめたものを実験に供した。

3. 制癌剤投与動物

生理食塩水 1 ml 中に稀釈したマイトマイシン C（協和醸酵）5 μg/100g 体重、cytoxan（エンドキサン、シオノギ製薬）0.3mg/100g 体重を各々隔日に10回腹腔内注入を行ない、20日後に実験に供した。

4. adreno-portal operation と両側副腎摘除

第2章、2, 3, の動物と同日に生まれたものを対照として用い、それぞれのグループに対して同一条件下で手術を施行した。すなわち12時間絶食のちエーテル麻酔下にて、背部より両側副腎摘除を行なった。また、卵巣ホルモンの影響を除くための卵巣摘除は、同時に開腹的に行なった。以下この手術を

adrenalectomy と呼ぶ。ラットでは異所性副腎がかなりの比率で存在することが知られているが、大部分のものが摘除術後5日以内に死亡することより、3匹を1グループとし術後4日目に実験に供した。このグループは手術前に predonin を1mg筋注している。これにより手術直後死が1/5になった。

adreno-portal operation としては、両側副腎摘除、卵巣摘除を行なったラットの脾を背部より露出し、脾内に2コの副腎を埋没する方法を用いた。ラットの副腎はゴマ粒大(約2mg)であるが、それを1/2に切り血管縫合用(nontraumatic)縫合糸に通し、そのうしろヘスポンゼルのゴマ粒大のものをつけ、脾カプセルを注射針で傷つけ、その穴に血管縫合糸を通して軽く索引するように脾を貫通させると糸に通した副腎はそのまま脾内に埋没出来、スポンゼルが貫通した穴を止血するようになる。その糸をそのままにし、脾を軽くしぼるようにすると完全に止血も兼ねて行なうことができる。adreno-portal operation 後はラットがほとんど死亡することがないので術後14日目に実験に供した。以下この手術を adrenal surgery と呼ぶ。

5. ラット albumin の精製

同系ラット血清より硫酸アンモニウム分面を行なったのち、DEAE Sephadex A 50 column[®]を用い、albumin を分面、2回精製を繰り返し蒸留水で透析後、冷凍乾燥-15℃に保存し、使用時0.9% NaCl に溶解して用いた。albumin は cellulose acetate ろ紙電気泳動にて単一であることを確かめている⁹⁾。

6. 肝における蛋白合成実験

さきに作成した各グループのラットを対照群とともに実験に供した。実験の前夜0.5mg/100g体重の predonin を腹腔内に投与、12時間水のみを与え、さらに翌朝0.5mg/100g 体重 の predonin を腹腔内に投与した。当日の predonin 投与3時間後、エーテル麻酔下で開腹し門脈系に¹⁴C-protein hydrolysate 10 μ C/100g 体重を注入する(10 μ Cを0.5ml生理食塩水に希釈)。albumin の影響をみる場合は、第2章5で作成した albumin を0.9% NaCl 溶液で3mg/mlとし、1.5mg/100g体重をまず門脈系より注入し、10分後に¹⁴C 10 μ C/100g 体重を注入した。¹⁴C注入後15分で肝を摘出、門脈より生理的食塩水20mlで血液を洗い出し、0.01 M Tris HCl buffer pH7.6にて、10% homogenate とした。

7. 肝への¹⁴C-protein hydrolysate の取り込み

ラット肝10% homogenate を Schneider¹⁰⁾ の原法に従い、nuclear, mitochondria, microsome, supernatant に分画し、nuclear, mitochondria, microsome 各分画は湿重量50mgを、上清分画は6%過塩素酸を加えてえられた沈殿50mgを、6 N NaOH 5 ml を加え 100℃ で6時間煮沸溶解させたのち冷却、その上清部分を1 ml 取り cpm の測定に供した。

肝内で合成された albumin の大部分は上清分画中に存在すると考えられるので、蛋白成分を取り出すため上清分画を0.01 M Tris HCl buffer の中で一昼夜透析、40×50cmの DEAE Sephadex A 50 column に吸着させ、0.4 M NaCl を含む0.01 M Tris HCl で溶出、蛋白部分を再び蒸留水中で一昼夜透析したのち冷凍乾燥し、その5 mgを6 N NaOH 2 ml で100℃ 6時間煮沸溶解し、cpm の測定に供した。またこの中より再び、DEAE Sephadex A 50 column により albumin を分面精製した。

8. 放射能の測定

第2章7でえられた6 N NaOH水解産物を Dioxan : Anisol : 1, 2-Dimethoxyethan (6 : 1 : 1) (PPO 5 g/1 POPOP 0.5 g/1 を含む) 20 ml に加え¹¹⁾ Model 3365 Packard Tricarb liquid scintillation spectrometer system でその放射能を測定した。

第3章 実験成績

1. 正常ラット肝に対する影響

第1表のごとく正常肝について nuclear, mitochondria, microsome, supernatant fraction および protein, albumin について対照、predonin 投与、albumin 投与、合併投与を行ない、それぞれの cpm/mg protein について比較したこれらの中では predonin 投与の場合に核分画11.7%、蛋白分画11.9%、albumin 分画6.8%の増加をみている。

ついで、正常ラットの adrenalectomy を行なったものについてみると正常肝に比し adrenalectomy をうけたものの nuclear fraction では-14%となっている。各分画とも正常に比しかなり影響されていることは明らかである。これに predonin を投与したものは正常値となり adrenalectomy をうけたものより17%の増加を示している。albumin 単独投与の場合はほとんど増加を示さないが、predonin と共に投与した場合は、adrenalectomy をうけたものより23.6%と増加し、より著明な効果を示すようである。

第1表 INFLUENCES OF PREDONIN AND ALBUMIN ON NORMAL RAT LIVER

fraction treatment	nuclear	mitochondria	microsome	supernatant	protein	albumin	
	control	425	203	404	304	806	702
Normal	predonin	475 (11.8)	241 (18.7)	420 (4.0)	352 (15.8)	902 (11.9)	750 (6.8)
	albumin	452 (6.4)	232 (14.3)	414 (2.5)	335 (10.2)	875 (8.5)	733 (4.4)
	predonin+ albumin	485 (14.1)	257 (26.6)	431 (6.7)	374 (23.0)	951 (17.9)	775 (10.4)
	control	415 (-2.0)	191 (-6.0)	392 (-3.0)	288 (-5.0)	777 (-4.0)	650 (-7.0)
Adrenal Surgery	predonin	452 (6.4) (8.9)	220 (8.4) (15.2)	414 (2.5) (5.6)	325 (6.9) (12.8)	850 (5.4) (9.3)	714 (1.7) (9.8)
	albumin	421 (-1.0) (1.4)	208 (2.5) (8.9)	401 (-1.0) (2.3)	316 (3.9) (9.7)	824 (2.2) (6.0)	669 (-5.0) (2.9)
	predonin+ albumin	467 (9.9) (12.5)	240 (18.2) (25.7)	415 (2.7) (5.9)	351 (15.5) (21.9)	900 (11.7) (15.8)	741 (5.6) (14.0)
	control	364 (-14.0)	160 (-21.0)	362 (-10.0)	249 (-18.0)	703 (-13.0)	676 (-4.0)
Adrenalectomy	predonin	426 (0.2) (17.0)	210 (3.4) (31.3)	399 (-1.0) (10.2)	302 (-1.0) (21.3)	824 (2.2) (17.2)	724 (3.1) (7.1)
	albumin	377 (-11.0) (3.6)	167 (-18.0) (4.4)	370 (-8.0) (2.2)	266 (-12.0) (6.8)	723 (-10.0) (2.8)	717 (2.1) (6.1)
	predonin+ albumin	450 (5.9) (23.6)	226 (11.3) (41.3)	409 (1.2) (13.0)	330 (8.6) (32.5)	876 (8.6) (24.6)	748 (6.6) (10.7)
	control	364 (-14.0)	160 (-21.0)	362 (-10.0)	249 (-18.0)	703 (-13.0)	676 (-4.0)

註：()左は Normal control に対する%, () ;右は各群 control に対する%。

第2表 INFLUENCES OF PREDONIN AND ALBUMIN ON RAT LIVER TREATED WITH CCl₄ (acute intoxication)

fraction treatment	nuclear	mitochondria	microsome	supernatant	protein	albumin	
	control	375	157	321	249	702	666
Normal	predonin	431 (14.9)	192 (22.3)	363 (13.1)	314 (26.1)	824 (17.4)	724 (8.7)
	albumin	426 (13.6)	204 (29.9)	379 (18.1)	317 (27.3)	823 (17.2)	727 (9.2)
	predonin+ albumin	474 (26.4)	233 (48.4)	408 (27.1)	364 (46.2)	924 (32.1)	768 (15.3)
	control	351 (-6.0)	128 (-18.0)	328 (2.2)	224 (-10.0)	650 (7.0)	633 (5.0)
Adrenal Surgery	predonin	414 (10.4) (17.9)	169 (7.6) (32.0)	381 (18.7) (16.2)	286 (14.9) (27.7)	776 (10.5) (19.4)	685 (2.9) (20.2)
	albumin	387 (3.2) (10.3)	161 (2.5) (25.8)	362 (12.8) (10.4)	275 (10.4) (22.8)	751 (7.0) (15.5)	655 (-2.0) (3.5)
	predonin+ albumin	449 (19.7) (27.9)	222 (41.4) (73.4)	407 (26.8) (24.1)	324 (30.1) (44.6)	875 (24.6) (34.6)	735 (10.4) (16.1)
	control	287 (-23.0)	102 (-35.0)	283 (-12.0)	166 (-33.0)	525 (-25.0)	570 (-14.0)
Adrenalectomy	predonin	373 (-1.0) (30.0)	163 (3.8) (59.8)	364 (13.4) (28.6)	261 (4.8) (57.2)	728 (3.7) (38.7)	673 (1.1) (18.1)
	albumin	342 (-9.0) (19.2)	129 (-18.0) (26.5)	341 (6.2) (20.5)	223 (-10.0) (19.1)	651 (-7.0) (24.0)	624 (-6.0) (9.5)
	predonin+ albumin	436 (16.3) (51.9)	211 (34.4) (106.9)	399 (24.3) (41.0)	320 (28.5) (92.8)	850 (21.1) (62.0)	727 (9.2) (27.5)
	control	287 (-23.0)	102 (-35.0)	283 (-12.0)	166 (-33.0)	525 (-25.0)	570 (-14.0)

註：第1表と同じ

つぎに, adrenal surgeryを行なったものは, 全体として正常値よりやや低い値を示しているが, predonin 8.9%, albumin 1.4%の増加をみている.

2. 急性薬物中毒肝に対する影響 (第2表)

急性薬物中毒における各分画へのアミノ酸取り込みは正常のものに比して14%の減少がみられる. この状態は正常ラットの adrenalectomyの際のそれに近いものである. これに predoninを投与すると各分画とも増加を示し, 正常 adrenalectomyのものに predonin投与を行なった場合より, ^{14}C アミノ酸取り込みはさらに促進されている. albumin投与の影響がもつとも強く現われるようで, ほとんど正常の ^{14}C uptakeを示している. predonin, albumin合併投与の場合は正常に合併投与したものとほぼ等しくなっている.

急性薬物中毒ラットに, adrenalectomyを加えた場合は ^{14}C アミノ酸 uptakeは著しく低下し, 正常の33%減, 急性中毒のみの23%減となっている. これに predoninを投与するとほぼもとの値となり, albuminを投与するとそれよりもやや低い値を示してくる. predonin合併投与によりほぼ正常値にまで改善をみとめる.

また, adrenal surgeryを行なったものは, 各分画とも減少を示すが predonin投与により10~30%の上昇を示す. 合併投与によって正常値となる.

3. 肝硬変に対する影響 (第3表)

肝硬変肝の各分画に対する ^{14}C アミノ酸 uptakeは最も低く, 急性中毒のものに adrenal surgeryを行なった程度の低下となっている. これに predoninを投与すると急性中毒—adrenal surgeryのものに predoninを投与した程度の上昇がみられる. albuminを投与してもほぼ同様の上昇がみとめられるが, 急性中毒の場合よりもその改善度は少ない. 合併投与の場合にはじめてほぼ正常値に近い ^{14}C uptakeを示している.

adrenal surgeryの場合も ^{14}C アミノ酸 uptakeの値は低く, 正常値24%減, 肝硬変 controlの3%減の値である. それに predoninを投与すると12%上昇し, albumin投与では3.7%の上昇となる. 合併投与で, ほぼ正常に近い値をえることができる. adrenalectomyの影響は著明な蛋白合成の低下を示すが, predonin投与, 合併投与により改善がみられる.

4. 制癌剤投与への影響 (第4表)

制癌剤投与の影響は, ほぼ急性薬物中毒時の肝における ^{14}C アミノ酸取り込みに近いものである. albumin, predonin共に効果を増すが, 合併投与の

効果が最も高い.

これに adrenalectomyを行なうと ^{14}C uptake減少は著明で正常の42%減となる. predonin投与で0.8%増, albumin投与で-14%と増加をみず, 合併投与でほぼ正常値をえる. adrenal surgeryでは正常の22%減であり, predonin投与で4.1%増, albumin投与で変化なく, また合併投与では20.1%増でほぼ正常値をえることができる.

5. 核分画に対する影響

1) 核分画のみをとってそれに対する影響をみると図1のようになる. predonin投与によって全体として上昇し, その上昇は albuminよりも高い. 肝硬変のものが最も ^{14}C uptakeが悪いが, predonin, albuminの合併投与によって正常値以上となる. 制癌剤の影響は急性薬物中毒よりも強くあらわれている. 各々1つの型の patternを示しているが, 合併投与によりその patternは角度が低くなってくる.

2) adrenal surgeryにおいてもほぼ同様のことがうかがわれる.

3) adrenalectomyでもほぼ同様の patternがみられる.

6. mitochondria分画に対する影響

1) mitochondria分画に対しては, 核分画と異なり急性中毒の方が制癌剤投与のものよりもよくない. mitochondria分画の蛋白合成への関与は核分画の約1/2のようである.

また, 急性中毒の場合は albumin投与が効果的のようである. 肝硬変, 制癌剤には共に, ほぼ同一の効果を示し合併投与によって, すべて正常値より高くなる.

2) adrenal surgeryのグループにもほぼ同様の patternがみられる.

3) adrenalectomyのものは, その patternの角度が強いが, predoninの方が効果が強く合併投与によりほぼ正常値の patternを示す.

7. microsome分画に対する影響

1) microsome分画は各実験状態によってかなり強い差を示している. predonin, albumin投与でやや上昇するが, 正常値には改善されない. また, 合併投与でも肝硬変のものは, 正常値とならない. microsome分画への ^{14}C uptakeは核分画とほぼ等しい値であるが, このことは microsome分画から上清分画へ合成 albuminが放出されたものと考えられる.

2) adrenal surgeryでも同様の patternがみられる.

3) adrenalectomyでは著明な差を示している.

第3表 INFLUENCES OF PREDONIN AND ALBUMIN ON RAT LIVER CIRRHOSIS

fraction treatment	fraction						
	nuclear	mitochondria	microsome	supernatant	protein	albumin	
Normal	control	325	124	249	200	603	599
	predonin	401 (23.4)	176 (42.0)	323 (29.7)	276 (38.0)	752 (24.7)	672 (12.2)
	albumin	366 (12.6)	162 (30.6)	314 (26.1)	251 (25.5)	701 (16.3)	651 (8.7)
	predonin+ albumin	435 (33.8)	217 (75.0)	369 (48.2)	324 (62.0)	849 (40.8)	727 (21.4)
Adrenal Surgery	control	316 (-3.0)	109 (-12.0)	281 (12.9)	187 (-6.0)	574 (-5.0)	586 (-2.0)
	predonin	364 (12.0) (15.2)	153 (23.4) (40.4)	342 (37.3) (21.7)	233 (16.5) (24.6)	677 (12.3) (17.9)	637 (6.3) (8.7)
	albumin	337 (3.7) (6.6)	141 (13.7) (29.4)	314 (26.1) (11.7)	226 (13.0) (20.9)	652 (8.1) (13.6)	625 (4.3) (6.7)
	predonin+ albumin	426 (31.1) (34.8)	210 (69.4) (92.7)	392 (57.4) (40.0)	317 (58.5) (69.5)	824 (36.7) (43.6)	719 (20.0) (22.7)
Adrenalectomy	control	226 (-30.0)	81 (-35.0)	210 (-16.0)	103 (-48.0)	403 (-33.0)	505 (-16.0)
	predonin	337 (3.7) (49.1)	139 (12.1) (71.6)	317 (27.3) (51.0)	227 (13.5) (120.4)	654 (8.5) (62.3)	626 (4.5) (24.0)
	albumin	289 (-11.0) (27.9)	103 (-17.0) (27.2)	286 (14.9) (36.2)	174 (-13.2) (68.9)	552 (-8.0) (37.0)	573 (-4.0) (13.5)
	predonin+ albumin	415 (27.7) (83.6)	202 (63.0) (149.4)	368 (47.8) (75.2)	306 (53.0) (197.1)	801 (32.8) (98.8)	701 (17.0) (38.8)

註：第1表と同じ

第4表 INFLUENCES OF PREDONIN AND ALBUMIN ON RAT LIVER TREATED WITH ANTICANCER AGENTS

fraction treatment	fraction						
	nuclear	mitochondria	microsome	supernatant	protein	albumin	
Normal	control	364	180	341	275	752	675
	predonin	415 (14.0)	221 (22.0)	369 (8.2)	326 (18.5)	851 (13.2)	723 (7.1)
	albumin	381 (4.7)	223 (23.9)	372 (9.1)	326 (18.5)	849 (12.9)	726 (7.6)
	predonin+ albumin	452 (24.2)	239 (32.8)	410 (20.2)	351 (27.6)	897 (19.3)	752 (11.4)
Adrenal Surgery	control	335 (-8.0)	160 (-11.0)	343 (0.6)	250 (-9.0)	702 (-7.0)	640 (-5.0)
	predonin	379 (4.1) (13.1)	205 (13.9) (28.1)	404 (18.5) (17.8)	303 (10.2) (21.2)	799 (6.3) (13.8)	698 (3.4) (9.1)
	albumin	364 (0) (8.7)	188 (4.4) (1.8)	369 (8.2) (7.6)	286 (4.0) (14.4)	774 (2.9) (10.3)	660 (-2.0) (3.1)
	predonin+ albumin	437 (20.1) (30.4)	231 (28.3) (44.4)	417 (22.3) (21.6)	337 (22.5) (34.8)	875 (16.4) (24.6)	734 (8.7) (14.7)
Adrenalectomy	control	249 (-32.0)	142 (-21.0)	308 (-10.0)	184 (-37.0)	575 (-24.0)	587 (-13.0)
	predonin	367 (0.8) (47.4)	179 (-1.0) (26.1)	374 (9.7) (21.4)	275 (0) (49.5)	754 (0.3) (31.1)	674 (0) (14.8)
	albumin	313 (-14.0) (25.7)	151 (-16.0) (6.3)	350 (2.6) (2.6)	238 (-13.0) (29.3)	677 (-10.0) (17.7)	635 (-6.0) (8.2)
	predonin+ albumin	424 (16.5) (70.3)	224 (24.4) (57.7)	401 (17.6) (30.2)	324 (17.8) (76.1)	849 (12.9) (47.7)	726 (7.6) (73.7)

註：第1表と同じ

その pattern は他のグループ同様に predonin, albumin 投与により角度が低くなり, 合併投与によりよく改善されている。

8. 上清分画に対する影響

1) 上清分画では全体として cpm が低く, predonin, albumin によって少し改善されるが, その pattern の変化は少ない。しかし, 合併投与によりすべて正常値をこえる。

2) adrenal surgery でも同様の pattern を示す。

3) adrenalectomy の pattern は最も角度が強いが, predonin により, よく改善され, さらに合併投与により改善されている。

9. 蛋白量に及ぼす影響

1) 蛋白中の ^{14}C uptake は他の分画におけるとほぼ同様の pattern を示しているが, cpm は高い。これは ^{14}C アミノ酸の多くが蛋白分画にはいっていくことを示している。

2) adrenal surgery によってもその pattern はほぼ同様である。

3) adrenalectomy では pattern の角度は強くなるが, 合併投与により改善される。

10. albumin 分画に対する影響

1) albumin 分画でも他の分画同様の pattern がみられる。predonin, albumin の投与により改善され, 合併投与により正常値をこえる。

2) adrenal surgery でもほぼ同様の pattern である。

3) adrenalectomy では pattern の角度が深く predonin でよく改善され, 合併投与で正常をこえるのは他と同じである。

考 按

蛋白質が生体機構, 機能上最も重要な役割を果していることはいうまでもない。細胞, 酵素, ホルモン, 血液の輸送, 凝固機能, 等々いずれも蛋白が関与しているものばかりである。蛋白合成は動物で常に行なわれていると同時に, その蛋白の変性もまた常に起こっている。catabolism, anabolism の状態のいかんにかかわらず, その大部分は肝によって影響される。すなわち, 肝はアミノ酸を門脈系より集め, 蛋白合成を行なって血中に放出すると同時に, 胆汁中で変性した蛋白質を尿素として肝で処理することになる。血清蛋白のうち免疫グロブリンを除く各分画は, いずれも肝起源蛋白であるので肝の状態にしたがって変動がみられ, albumin, リポ蛋白, 糖

蛋白の濃度は変化を受ける。Feigelson¹²⁾ は肝を還流してコルチゾールを添加すると, 肝の tryptophan pyrrolase や tyrosin transaminase 活性が増加しアミノ酸の取り込み酵素蛋白の増加があることを報告した。

その後, glucocorticoid の肝における蛋白合成への関与は多くの研究により, 様々の角度より研究されている。^{13,14,15,16,17)}

われわれは, 乳癌患者に対し副腎外科, 副腎摘除を行なった場合に, その蛋白代謝がどのようになるかを推察することを目的として, 急性薬物中毒, 肝障害, 制癌剤投与下での肝における蛋白合成の状態を検索した。

glucocorticoid は肝のすべての種類の RNA 合成を促進することが報告されており, ホルモン投与後の肝蛋白合成増加は, ホルモン転写段階への作用の結果によるものと考えられる。この実験の中で predonin 投与によってすべての分画に何らかの増加がみられているが, albumin 投与によっても ^{14}C 取り込みの増加がみられることは興味深い。このことは, albumin が, ホルモンに対して補助的に働くのか, 酵素に対して補助的に働くのかは明らかではないが, 臨床的に低蛋白状態のものを改善することにより, 全身状態の改善がえられる事実など albumin そのもののもつ役割の重要性を示唆している。

1) 全体の図を通じてみると正常群, adrenal surgery 群, adrenalectomy 群の順に ^{14}C アミノ酸取り込みが低下しており, それらは predonin, albumin, 両者合併投与の順に改善されている。

2) 核分画についてみると正常, 急性薬物中毒, 制癌剤, 肝硬変の順に ^{14}C アミノ酸 uptake は阻害されており, これらも predonin, albumin の投与により改善をみている。 ^{14}C アミノ酸の取り込みの順序は急性中毒と制癌剤の間に, さほどの差はみられないが, 核分画においては制癌剤投与群が強く影響を受けており, 他の分画では薬物中毒の方が強く障害されていることは, 制癌剤の薬理作用から考えても当然のことにように思われる。肝硬変の場合は常に, ^{14}C アミノ酸 uptake は最も悪く, 蛋白合成が強く阻害されていることを示している。したがって, 肝硬変を伴ったような条件下での adrenalectomy に際しては albumin 投与を行なうことが望ましい。albumin そのもののもつ生体内での重要性はいうまでもないが, albumin が carrier protein としてホルモン, 脂質, 薬物などの運搬にたずさわるのみでなく, 酵

素系に対する補助的な活性化をうながす役割をも期待しうるものとする。

3) nuclear, mitochondria, microsome, supernatant, 蛋白分画, albumin 分画, 各々について control より albumin 投与, predonin 投与, 合併投与と各実験群についての cpm を結ぶ線を見ると, それぞれ近似しており, なお特徴をもった傾向をみることができる。いずれの場合も ^{14}C アミノ酸の取り込みは albumin, predonin, 合併投与の順に差が少なくなり, 合併投与によりほぼ正常値前後となることは, 多くの疾患や治療の状態にかかわらず望ましい条件と考えられる。

4) 急性薬物中毒, 制癌剤投与など比較的一過性の侵襲に対しては, predonin, albumin など, 個々の投与でも充分正常値に近い値を示していることから, 外科的ホルモン療法と制癌剤の作用による risk は少ないものと考えられる。この研究における制癌剤の量はかなり大量と考えられるが, 長期投与を伴う場合は慢性肝障害を惹起することも少なくないので十分な注意が必要と思われる。

5) 各分画についてみると nuclear 分画, microsome 分画, supernatant, 蛋白分画, albumin 分画は各群とも各処置に対してほぼ直線に近い上昇を示しているが, mitochondria 分画は, 他の分画ほど強い影響を受けていないように思われる。各群とも最も直線的な上昇をみとめるのは, adrenalectomy であり, 手術侵襲もさることながら steroid hormone の必要不可欠なことを物語っている。

結 論

副腎外科による肝蛋白合成の変化とそれに及ぼす glucocorticoid の必要性を明らかにし, また albu-

min のもつ生体反応への重要性を明らかにした。

1. adreno-portal operation の肝における蛋白合成に及ぼす影響は比較的少ないが, adrenalectomy の場合は, 著明に低下し, glucocorticoid 投与により 17% の改善がえられる。また albumin を同時に投与することにより正常値に近づく。

2. 肝核分画では, 急性薬物中毒, 制癌剤, 肝硬変の順に ^{14}C アミノ酸 uptake が阻害される。核分画では, 急性中毒の場合よりも制癌剤による影響が強い。

3. いずれの条件下でも albumin 投与, predonin 投与, albumin + predonin 合併投与の順に ^{14}C アミノ酸 uptake は改善される。

4. 急性薬物中毒, 制癌剤投与動物では adrenal surgery, adrenalectomy とともに predonin + albumin 投与により十分正常値に近い値を示すことから外科的ホルモン療法と制癌剤の併用による risk は少ない。

5. 肝硬変を伴うものの蛋白合成は, きわめて悪いので albumin の投与を合併する必要がある。

6. mitochondria 分画では, 他の分画よりも急性中毒, 副腎外科, 副摘による影響が少ないが, これは生体反応における細胞レベルでの呼吸, エネルギー代謝の必要量が常に何らかの形で維持されていることを暗示している。

7. 核分画, microsome 分画, 上清分画とも各処置に対してほぼ直線的な反応を示しており steroid hormone の必要性を示すものである。

稿を終るにあたりご校閲, ご指導いただいた田中早苗教授ならびに山本泰久講師に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) Bethel, J. J., Feigelson M. and Feigelson, P., Biochim. Biophys. Acta, 104 : 92, 1965.
- 2) Feigelson, M. and Feigelson, P., J. Biol. Chem, 241 : 5819, 1966.
- 3) Hogert, J. F. and A. White, Endocr., 82 : 777, 1968.
- 4) Sutherland, E. W. and Haynes, R. C. Jr., Endocr., 80 : 288, 1967.
- 5) Haynes, R. C. Jr. and Sutherland, E. W., ibid, 80 : 297, 1967.
- 6) Dawkins, M. J. R., J. Path. Bact., 85 : 189, 1963.
- 7) Reynolds, E. S., Thiers, R. E., and Vallee, B. L., Biol. Chem., 237 : 3546, 1962.
- 8) Baumstark, J. S., Laffin, R. J. and Bardawil, W. A., Arch. Biochem. Biophys., 108 : 514, 1964.
- 9) 小川 恕人, 代謝, 2 : 514, 1965.

- 10) Schneider, W. C., *J Biol. Chem.*, **161** : 293, 1945.
- 11) Dawidson, J. D. and Feigelson, P., *J. Intern. Appl. Radiation and Isotopes*, **2** : 1, 1957.
- 12) Feigelson, M., Gross P. R. and Feigelson, P., *Biochim. Biophys. Acta*, **55** : 495, 1962.
- 13) Peters, T. Jr., and Anfinsen, C. A., *J. Biol. Chem.*, **182** : 171, 1950.
- 14) Peters, T. Jr., and Anfinsen, C. A., *J. Biol. Chem.*, **186** : 805, 1950.
- 15) Campbell, P. N., Stone, N. E., *Biochem. J.*, **66** : 19, 1957.
- 16) 緒方規矩雄, 蛋白質, 核酸, 酵素, **10** : 281, 1973.
- 17) 一井昭吾, ホルモンと臨床, **19** : 691, 1971.

**Influences on the protein synthesis
of rat liver by adrenal surgery**

Tetsuji Tomori

Department of Surgery Okayama University Medical School
(Director : Prof. Sanae Tanaka)

The author studied on the protein synthesis of rat liver influenced by adrenal surgery. The rat liver conditions were normal, acute medical toxicosis, treated with anticancer agents, and liver cirrhosis. On these conditions, adrenalectomy, or adreno-portal operation was performed and the necessity of glucocorticoid and importance of albumin were clarified.

FIGURE 1-1
Nuclear Fraction (control)

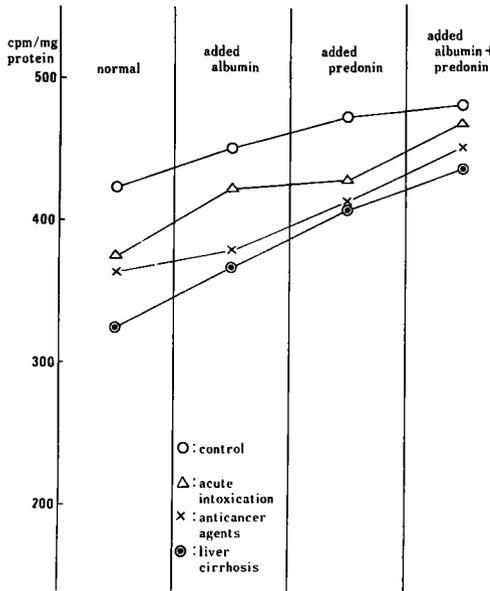


FIGURE 1-3
Nuclear Fraction (adrenalectomy)

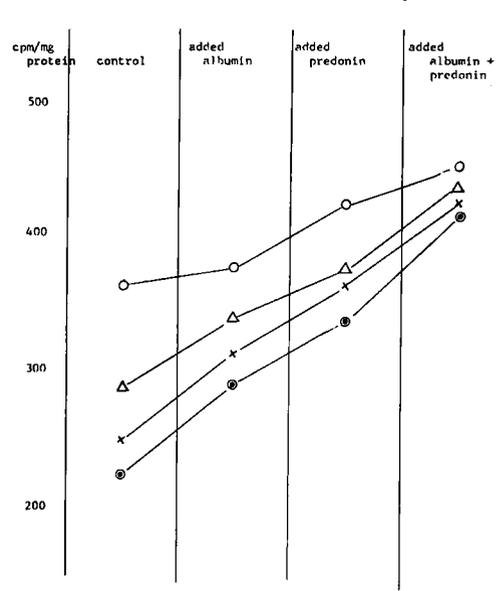


FIGURE 1-2
Nuclear Fraction(adreno-portal operation)

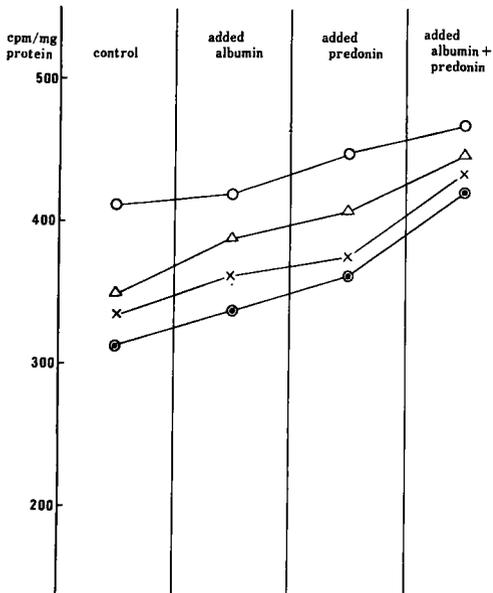


FIGURE 2-1
mitochondrial Fraction(control)

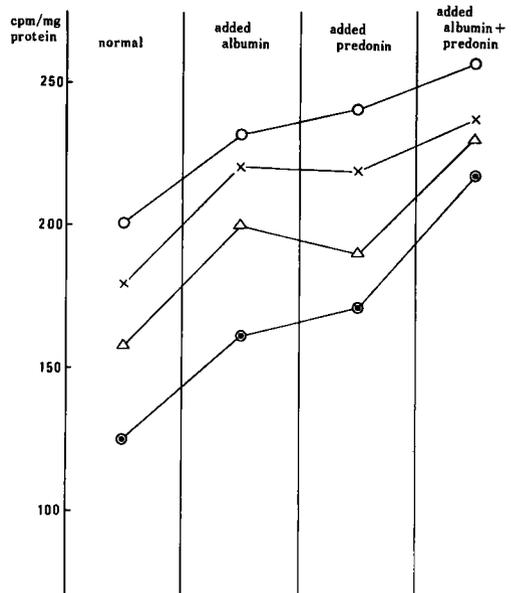


FIGURE 2-2
Mitochondrial Fraction(adreno-portal operation)

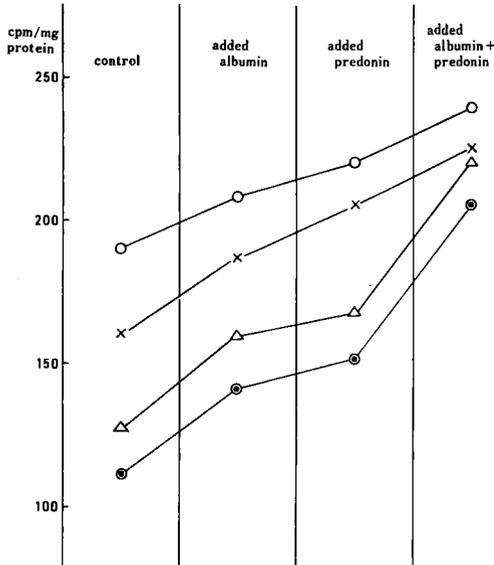


FIGURE 3-1
Microsome Fraction(control)

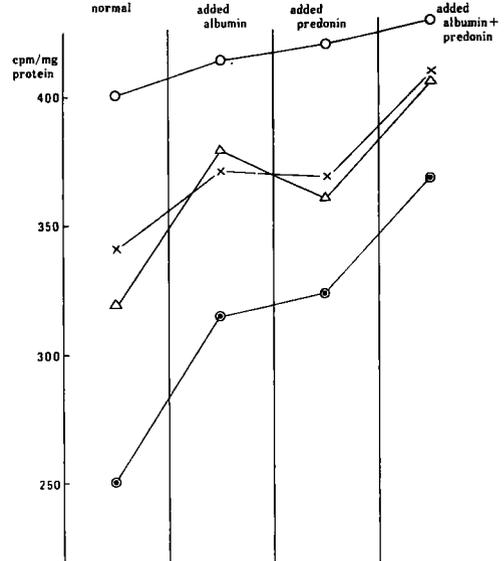


FIGURE 2-3
Mitochondrial Fraction(adrenalectomy)

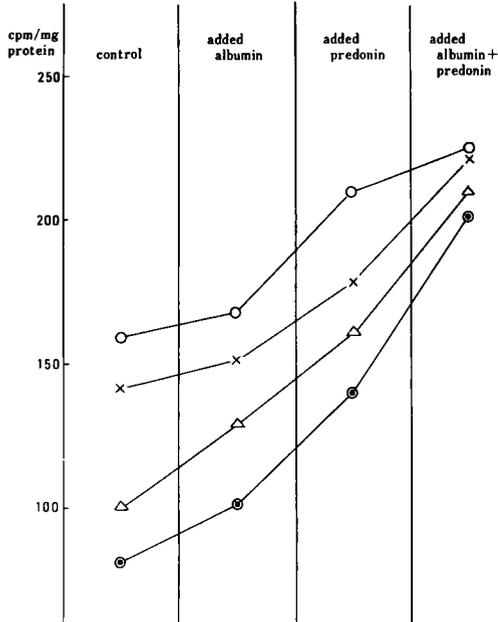


FIGURE 3-2
Microsome Fraction(adreno-portal operation)

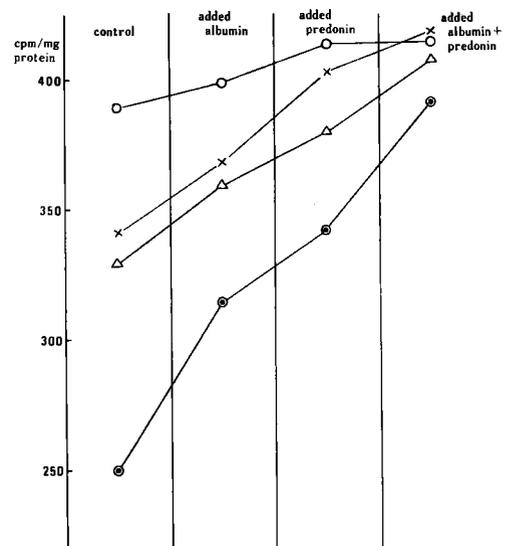


FIGURE 3-3

Microsome Fraction(adrenalectomy)

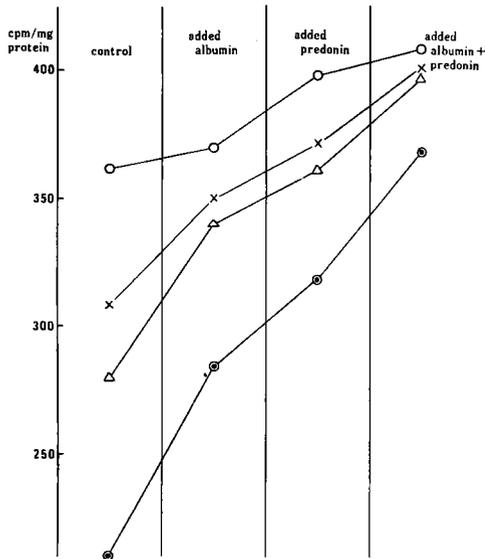


FIGURE 4-2

Supernatant Fraction(adreno-portal operation)

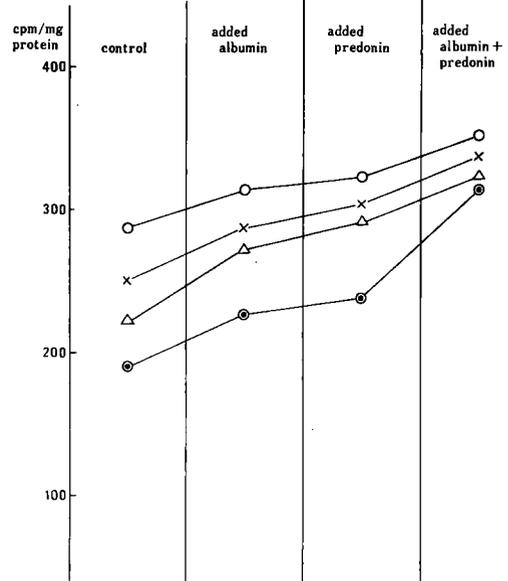


FIGURE 4-1

Supernatant Fraction(control)

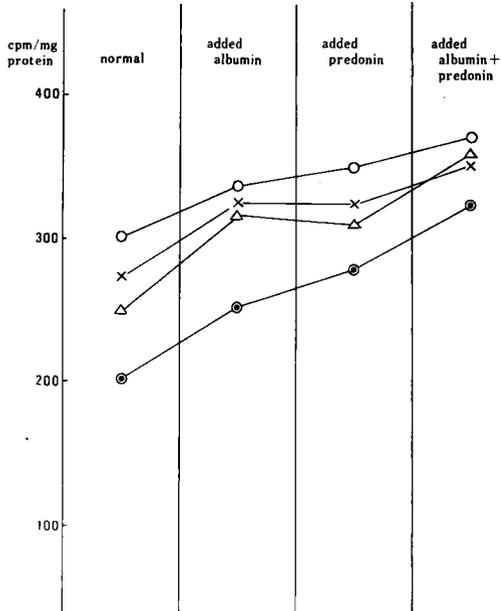


FIGURE 4-3

Supernatant Fraction(adrenalectomy)

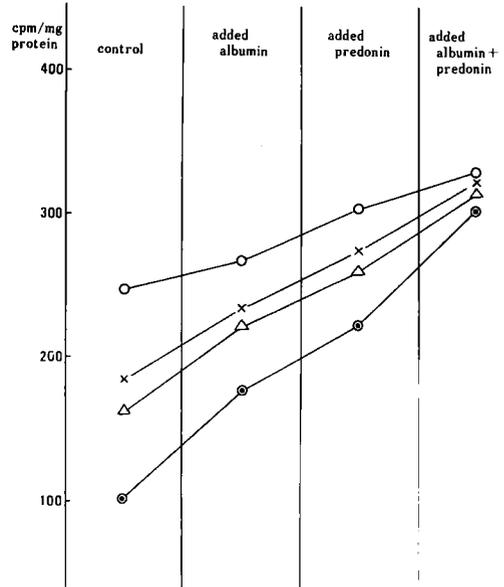


FIGURE 5-1
Protein Fraction(control)

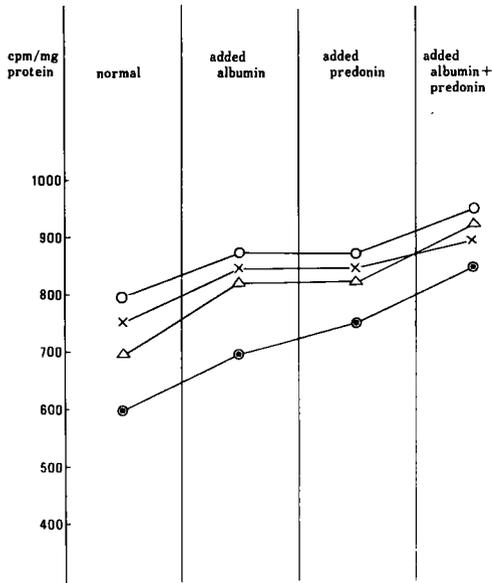


FIGURE 5-3
Protein Fraction(adrenalectomy)

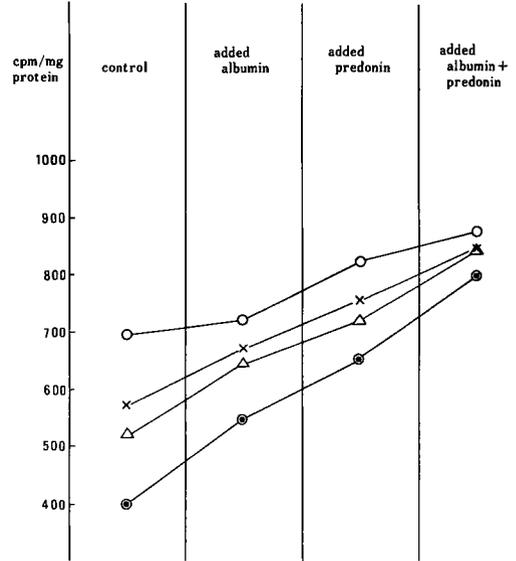


FIGURE 5-2
Protein Fraction(adreno-portal operation)

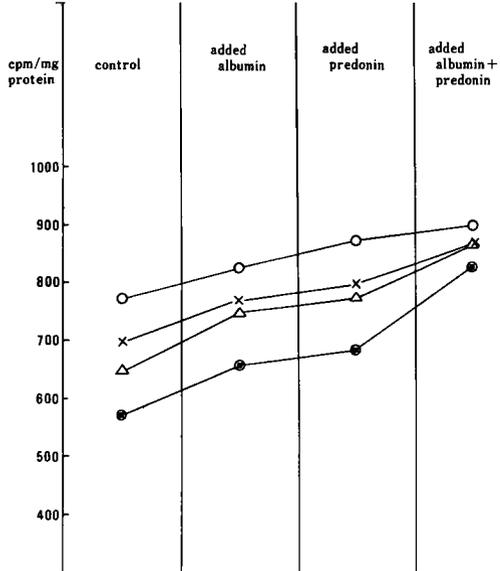


FIGURE 6-1
Albumin Fraction(control)

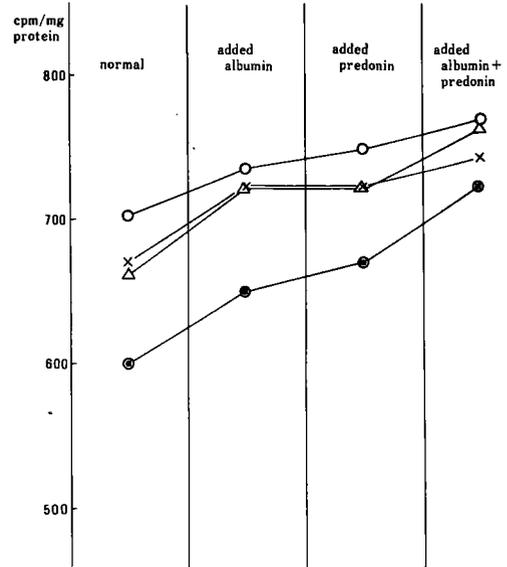


FIGURE 6-2
Albumin Fraction(adreno-portal operation)

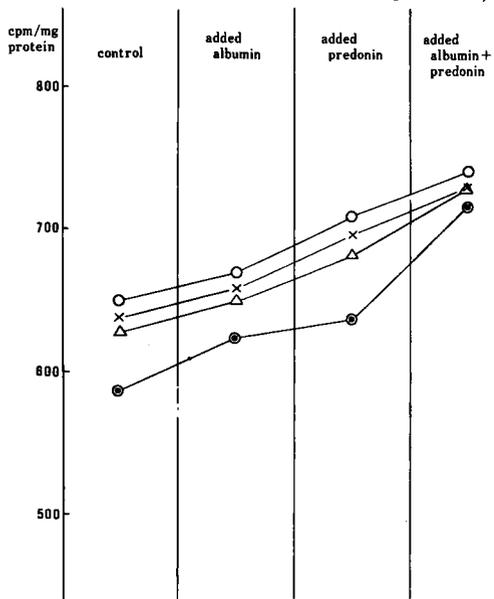


FIGURE 6-3
Albumin Fraction(adrenalectomy)

