

# 脳下垂体とトランスアミナーゼ活性

## II ACTH の正常及び脳下垂体別出ラット脳肝 トランスアミナーゼ活性に及ぼす影響

岡山大学医学部神経精神医学教室（主任：奥村二吉教授）

東 漸

〔昭和34年6月24日受稿〕

1942年 Li<sup>1)</sup>が、ついで1943年 Sayers<sup>2)</sup>が単独分離に成功した副腎皮質ホルモン（以下 ACTH と略す）は、その主作用は脳下垂体—副腎皮質系により副腎皮質束状層より分泌される glucocorticoid を介するものと認められている。そして ACTH および glucocorticoid はともに炭水化物代謝、磷酸代謝に強く影響することについては多くの報告がある。又 ACTH および glucocorticoid は蛋白合成を阻害し glycogen の新生を促進するが、蛋白合成の阻害はアミノ酸分解関係の酵素の活性化と関係がある。

私は第一編<sup>3)</sup>において脳下垂体別出がトランスアミナーゼ活性におよぼす影響について検索をおこない、L-アスパラギン酸および $\gamma$ -アミノ酪酸からのグルタミン酸生成は脳肝ともに亢進すること、および D-アラニンからのそれはほとんど影響がないことを報告した。本編においては脳下垂体前葉ホルモンの中で ACTH がトランスアミナーゼ活性とどの様な関係にあるかを正常ラットおよび脳下垂体別出ラットの脳および肝について検索をおこない<sup>2, 3</sup>の新しい知見をえたので報告する。

### 実験方法

#### 1. 実験動物および飼育条件

第一編と同様、Wister 系雄性未成熟ラットで体重 90~110 g のものをもちいた。脳下垂体別出方法および飼育条件は第一編と同様である。

#### 2. 実験材料

ACTH は N. V. ORGANON-OSS 製のものをを使用した。使用量は少量投与群には 0.1mg/日を6日間、大量投与群には 3 mg/日を6日間それぞれ腹腔内注射によつて投与した。アラニンは L-アラニンの 50 $\mu$ M/0.5ml ものをを使用した。その他の試薬につい

ては第一編において使用したと同一のものを同一条件で使用した。

#### 3. 実験手技

第一編と同様におこなつた。

### 実験成績

（以下アスパラギン酸—グルタミン酸トランスアミナーゼを AsGT, アラニン—グルタミン酸トランスアミナーゼを AIGT,  $\gamma$ -アミノ酪酸—グルタミン酸トランスアミナーゼを  $\gamma$ AGT とそれぞれ略す。また以下の実験成績は  $\mu$ M per tube per hour であらわしてある。）

1. AsGT : 正常群においては、一般に脳においても肝においてもともに ACTH の少量および大量を注射により活性値は亢進傾向を示し、とくに肝においては少量注射群で 10.7 $\mu$ M より 16.6 $\mu$ M と 55.1% の亢進率を示す。又脳下垂体別出群においては脳下垂体別出により亢進せる活性は ACTH の投与により逆に低下傾向を示す。その傾向は脳において著明で脳下垂体別出により 12.2 $\mu$ M より 20.9 $\mu$ M と亢進した活性は少量及び大量の ACTH 投与によりそれぞれ 15.4 $\mu$ M, 16.1 $\mu$ M と著明に低下してくる。ACTH 投与のみに注目すれば脳下垂体別出群を正常群との間に差はなくなつてくる。すなわち脳下垂体別出により亢進した活性は ACTH 投与により減少して正常値に近ずき、その活性値は正常群に ACTH を投与したものとほぼ同様になる。

2. AIGT : 脳においては正常群平均は 6.5 $\mu$ M であるが ACTH を投与すると少量でも大量でもそれぞれ 5.1 $\mu$ M, 5.4 $\mu$ M と何等有意の差を認めないし、脳下垂体別出をおこなつても 6.4 $\mu$ M と正常群にくらべ活性変化をきたすことなく、さらに脳下垂体別出群に

少量および大量の ACTH を投与しても、 $5.5\mu\text{M}$ 、 $5.0\mu\text{M}$  と変わらない。肝においても同様で正常群の酵素活性は少量、大量の ACTH 投与で  $25.1\mu\text{M}$  が  $23.0\mu\text{M}$ 、 $19.0\mu\text{M}$  とあまりの変化なく、脳下垂体別出群でも  $26.2\mu\text{M}$  が  $25.3\mu\text{M}$ 、 $22.6\mu\text{M}$  とまったく変化を示さない。すなわち脳肝における AIGT は脳下垂体別出の影響をうけないばかりでなく、ACTH にも影響されない。

3.  $\gamma$ AGT: 脳においては正常群平均は  $2.5\mu\text{M}$  で ACTH を投与しても少量の場合  $2.4\mu\text{M}$ 、大量の場合  $2.2\mu\text{M}$  でとくに影響は認められない。脳下垂体別

活性は、これに ACTH 投与をおこなっても少量投与群で  $4.1\mu\text{M}$ 、大量投与群で  $3.7\mu\text{M}$  と変化が見られない。この傾向は肝においても同様であり正常群中未処置群で  $1.8\mu\text{M}$ 、少量投与群で  $1.6\mu\text{M}$ 、大量投与群で  $2.5\mu\text{M}$  と影響なく、脳下垂体別出により  $3.5\mu\text{M}$  と亢進した酵素活性は少量および大量の ACTH 投与により  $3.5\mu\text{M}$ 、 $3.3\mu\text{M}$  と変動を示さない。すなわち脳・肝の  $\gamma$ AGT は脳下垂体別出により酵素活性が亢進するのみであり、AIGT と同様に ACTH 投与の影響はうけない。

## 考 按

ACTH は脳下垂体—副腎皮質系により副腎皮質ホルモンを介して作用し、一般に蛋白質代謝に対しては副腎皮質ホルモンと同様な作用を有していると思われる。脳下垂体別出ラットに ACTH を与えると、血清  $\text{S}^{35}$  アルブミンの分解が増加し再合成に影響がないことを Ulrich ら<sup>4)</sup> は報告し、脳下垂体別出動物に ACTH を注射して  $\text{C}^{14}$ -グリシンの蛋白への合成が、筋、腎において著しく減少したと Marschall & Friedberg<sup>5)</sup> は述べ、Hoberman<sup>6)</sup> や Clark<sup>7)</sup> は ACTH による副腎皮質ホルモン分泌亢進により蛋白代謝は catabolic に働くという。又 Robinson<sup>8)</sup> は ACTH 投与で  $\alpha$ -アミノ酸の排泄増加を発見し、White ら<sup>9)</sup> は ACTH 副腎皮質ホルモンは組織蛋白の移動促進作用があると述べ、又 Kochakian<sup>10)</sup>、Bondy ら<sup>11)</sup> は蛋白質分解に ACTH、コチゾンが作用するとした。蛋白代謝に重要な関連を有するアルギナーゼについて見ても、ラットの脳下垂体を剔除するか、または副腎を剔除すると肝・腎のアルギナーゼ活性が低下することは Fraenkel Conrat ら<sup>12)</sup>、<sup>13)</sup>、Kochakian & Vail<sup>14)</sup>、Folley & Greenbaum<sup>15)</sup>、Kochakian & Robertson ら<sup>16)</sup> が実験し、またこれに ACTH を投与すれば正常またはそれ以上に活性の増加することもわかっている<sup>13)</sup>、<sup>15)</sup>。

トランスアミナーゼについてはあまり報告がないが、Umbreit<sup>17)</sup> はラットの肝、腎の AsGT は副腎を剔除しても、あるいはそれを補償するに足りるコチゾンを与えても変化がないといい、Eisheid & Kochakian<sup>18)</sup> は大量のコチゾン をマウスに与えると肝 AsGT の絶対量も濃度も減少傾向を示し、この傾向は14日後に著明になるが、腎、心筋では2~7日後に明らかに増加すると報告している。

私は少量および大量の ACTH を正常および脳下垂体別出ラットに投与し、AsGT、AIGT、 $\gamma$ AGT の活

表1 ACTH によるラット脳トランスアミナーゼによるグルタミン酸生成量 ( $\mu\text{M}/\text{tube}/\text{hr.}$ )

	1・アスパラギン酸	アラニン*	$\gamma$ ・アミノ酪酸
C I	$12.2 \pm 1.3$ (4)	$6.5 \pm 1.3$ (4)	$2.5 \pm 0.5$ (4)
C II	$14.0 \pm 1.6$ (4)	$5.1 \pm 1.0$ (4)	$2.4 \pm 0.7$ (4)
C III	$13.9 \pm 1.5$ (4)	$5.4 \pm 0.7$ (4)	$2.2 \pm 0.7$ (4)
H I	$20.9 \pm 1.9$ (4)	$6.4 \pm 1.4$ (4)	$4.4 \pm 0.3$ (4)
H II	$15.4 \pm 1.9$ (4)	$5.5 \pm 1.3$ (4)	$4.1 \pm 0.4$ (4)
H III	$16.1 \pm 2.9$ (4)	$5.0 \pm 0.4$ (4)	$3.7 \pm 1.7$ (4)

C: 非手術ラット, H: 脳下垂体別出ラット,  
I: ACTH 注射なし  
II: ACTH 0.1mg/日 × 6日, III: ACTH 3mg/日 × 6日  
( ) は例数を表わす  
\* C I, H I は dl アラニン, 他は l・アラニン

表2 ACTH によるラット肝トランスアミナーゼによるグルタミン酸生成量 ( $\mu\text{M}/\text{tube}/\text{hr.}$ )

	1・アスパラギン酸	アラニン*	$\gamma$ ・アミノ酪酸
C I	$10.7 \pm 1.3$ (4)	$25.1 \pm 2.8$ (4)	$1.8 \pm 0.8$ (4)
C II	$16.6 \pm 2.5$ (4)	$23.0 \pm 6.7$ (4)	$1.6 \pm 0.4$ (4)
C III	$14.4 \pm 2.6$ (4)	$19.0 \pm 1.6$ (3)	$2.5 \pm 0.9$ (4)
H I	$19.0 \pm 2.4$ (4)	$26.2 \pm 6.2$ (4)	$3.5 \pm 0.3$ (4)
H II	$17.4 \pm 1.6$ (4)	$25.3 \pm 2.0$ (4)	$3.5 \pm 0.5$ (3)
H III	$16.1 \pm 2.7$ (4)	$22.6 \pm 3.5$ (4)	$3.3 \pm 1.1$ (4)

C: 非手術ラット, H: 脳下垂体別出ラット,  
I: ACTH 注射なし  
II: ACTH 0.1mg/日 × 6日, III: ACTH 3mg/日 × 6日  
( ) は例数  
\* C I, H I は dl アラニン, 他は l・アラニン

出をおこなうと  $4.4\mu\text{M}$  と76%の亢進をしめした酵素

性を比較検討した結果, AIGT, および  $\gamma$ AGT 活性は脳・肝ともに ACTH によつて影響をうけないこと, および AsGT 活性には脳・肝ともに ACTH は正常群には亢進的に作用し, 脳下垂体剔出群には抑制的に作用することをみた. その際 ACTH の少量および大量の間にはほとんど有意の差は認められなかつた.

AsGT の場合脳においても肝においても脳下垂体剔出によつて酵素活性は亢進している. これは脳下垂体機能脱落症状で蛋白体内貯留減退のためと考えられる. これに ACTH を投与すると, 脳下垂体剔出群の酵素活性が正常のレベルに近づくのは, 脳下垂体ホルモン脱落症状の回復と推定される.

以上私のおこなつた実験の結果は前に述べた Umbreit らおよび Eischeid らの実験結果と一定の関連をみる事ができないが, これは実験の条件や方法も異なるためであろう.

また, 何故 ACTH が AsGT のみに活性の変動をおこし AIGT,  $\gamma$ AGT に影響を示さないかは興味あることである. Cohen<sup>10)</sup> によりいわれた AsGT と AIGT が異なる系に属することは既にみとめられている点からも AsGT と AIGT とが ACTH に対して異なる活性態度を示すことはわかるが, 私は先に脳下垂体剔出活性の時 AsGT と  $\gamma$ AGT とは同一傾向を示し, ともに亢進を惹起することを報告したが<sup>3)</sup>, ACTH 投与により AsGT のみ活性変化をきたしたことは注目しなければならない. Soskin ら<sup>20)</sup> が生体細胞は多種の酵素を有しているが, 細胞蛋白は之等酵素の侵襲を阻止する如く有生状態にあり, ある特殊の刺激が加わり, ある酵素を可働性にしても他の酵素はなお非働性状態にあるが, おそらく脳下垂体ホルモ

ンが, かかる刺激をおこない一定量の細胞蛋白を有生状態により遊離し適当な酵素により作用させると云つたこと, また Kochakian<sup>10)</sup> が ACTH, cortisone が蛋白分解に作用しその代謝産物の量を変えることにより酵素の activator あるいは inhibitor の量を変化するのではないかと言う意見, さらに Baxter & Roberts<sup>21)</sup> が最近  $\gamma$ AGT を牛の脳より抽出したとし, その pH・温度・作用アミノ酸について報告をおこない, この酵素系が別個のものであることを報告していることなどとあわせ考えると, ラットでおこなつた私の実験成績から見ても AsGT と  $\gamma$ AGT とは酵素系を異にするものであると思われるが, いずれにしても今後の研究にまたなければならぬ.

## 結 論

Wister 系雄性未成熟な正常ラットおよび脳下垂体剔出をおこなつたラットに少量および大量の ACTH を投与し, 脳および肝の AsGT, AIGT,  $\gamma$ AGT 活性をしらべた.

AsGT 活性は ACTH によつて脳・肝ともに正常ラット群には亢進的に作用し, 脳下垂体剔出ラット群には抑制的に, すなわち正常値に近づく様に作用することを明らかにした.

AIGT 活性,  $\gamma$ AGT 活性は ACTH によつて脳, 肝ともに正常ラット群でも脳下垂体剔出ラット群でも影響をうけない.

AsGT, AIGT,  $\gamma$ AGT がそれぞれ ACTH に対して活性態度を異にすることに對し若干の考察をおこなつた.

## 参 考 文 献

- 1) Li, C. H., Simpson, M. E., & Evans, H. M.: Science, 96, 450, 1942.
- 2) Sayers, G., White, A., & Long, C. N. H.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 52, 199, 1943; J. Biol. Chem., 149, 425, 1943.
- 3) 東漸: 岡山医誌掲載予定.
- 4) Ulrich, F., Tarver, H., & Li, C. H.: J. Biol. Chem., 211, 117, 1954.
- 5) Marschall, L. M. & Friedberg, F.: Endocrinol., 48, 113, 1951.
- 6) Hoberman, H. D.: Yale J. Biol. Med., 22, 341, 1950.
- 7) Clark, I.: J. Biol. Chem., 200, 69, 1953.
- 8) Robinson, W. D. et al.: Ann. Int. Med., 39, 498, 1953.
- 9) White, A. & Dougherty, T. F.: Endocrinol., 41, 230, 1947.
- 10) Kochakian, C. D.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 54, 534, 1951.
- 11) Bondy, P. K. et al.: Endocrinol., 44, 476, 1949.
- 12) Fraenkel-Conrat, H., Simpson, M. E., & Evans, H. M.: Am. J. Physiol., 138, 439, 1943.
- 13) Fraenkel-Conrat, H., Simpson, M. E., & Evans, H. M.: J. Biol. Chem., 147, 99, 1943.

- 14) Kochakian, C. D. & Vail, V. N. : J. Biol. Chem., 169, 1, 1947.
- 15) Folley, S. J. & Greenbaum, A. L. : Biochem. J., 40, 46, 1946.
- 16) Kochakian, C. D. & Robertson, E. : Arch. Biochem. Biophys., 29, 114, 1950.
- 17) Umbreit, W. W. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 54, 569, 1951.
- 18) Eischeid, A. M. & Kochakian, C. D. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 85, 339, 1954.
- 19) Cohen, P. P. : Biochem. J., 33, 1478, 1939 ; J. Biol. Chem., 136, 565, 1940.
- 20) Soskin, S. : 中尾健・中村悦郎・大森義仁 : 脳下垂体ホルモン, 447, 1957.
- 21) Baxter, C. F. & Roberts, E. : J. Biol. Chem., 233, 1135, 1958.

---

Hypophysis and Transaminase Activity  
II. Effect of ACTH Administration on Transaminase  
Activity in Brain and Liver of Normal and Hypophysectomized Rat.

By

Susumu Higashi

Department of Neuropsychiatry, Okayama University Medical  
School (Director : Prof. Nikichi Okumura)

The author estimated the effect of ACTH administration on the transaminase activity in the rat brain and liver. The activities determined were aspartate-glutamate (AsGT), alanine-glutamate (AlGT) and  $\gamma$ -aminobutyrate-glutamate ( $\gamma$ AGT) transaminases.

The AsGT activities in the brain and liver of the normal rat increased by the administration of ACTH. When ACTH was administered to the hypophysectomized rat, the previously increased activities of the AsGT in the brain and liver decreased to the normal values. The ACTH administration was found noneffective on the AlGT and  $\gamma$ AGT activities in the brain and liver of the normal and hypophysectomized rat. The author described some discussion about the difference of the effect of ACTH on the activities of the various transaminases.

---