



Effect of Palmitoyl Carnitine on Na⁺,K⁺ -ATPase and Adenylate Cyclase of Canine Myocardial Sarcolemma.

| | |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 安倍, 成彰 メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/10271/856 |

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

| | | | |
|-------|---|---------|--------------------|
| 学位記番号 | 医博第 3 号 | 学位授与年月日 | 昭和 5 9 年 3 月 2 6 日 |
| 氏 名 | 安 倍 成 彰 | | |
| 論文題目 | <p>Effect of Palmitoyl Carnitine on Na^+, K^+-ATPase and Adenylate Cyclase of Canine Myocardial Sarcolemma. (イヌ心筋細胞膜 Na^+, K^+-ATPase およびアデニル酸シクラーゼ活性に及ぼすパルミトイルカルニチンの影響)</p> | | |

医学博士 安倍 成 彰
論文 題 目

Effect of Palmitoyl Carnitine on Na^+ , K^+ -ATPase and Adenylate Cyclase of Canine Myocardial Sarcolemma.

(イヌ心筋細胞膜 Na^+ , K^+ -ATPaseおよびアデニル酸シクラーゼ活性に及ぼすパルミトイルカルニチンの影響)

論 文 の 内 容 の 要 旨

虚血心筋の細胞障害にアシルカルニチン(脂肪酸中間代謝産物)の関与が指摘されている。細胞膜 Na^+ , K^+ -ATPaseおよびadenylate cyclase活性は細胞膜機能を知るよい示標になると考えられている。

目的

アシルカルニチンの心筋細胞膜障害作用を検討するため、イヌ心筋細胞膜 Na^+ , K^+ -ATPaseおよびadenylate cyclase活性におよぼすパルミトイルカルニチンの影響について検討した。

方法

雑種成犬を用い、Alstyneらの方法により心筋細胞膜分画を分離し、パルミトイルカルニチンとブレインキュベーション後、(1) Na^+ , K^+ -ATPaseおよび(2)adenylate cyclase活性を測定した。なおadenylate cyclase活性には、受容体、GTP調節蛋白および触媒蛋白が関与するので、(a)イソプロテレノール+GTP賦活化活性、(b)フッ化ナトリウム賦活化活性、(c)マグネシウムATPを基質としたbasal活性、(d)マンガンATPを基質としたbasal活性の4条件下で測定した。

成績

- (1) パルミトイルカルニチンは Na^+ , K^+ -ATPase活性を有意に抑制し、その50%抑制濃度は $110\mu\text{M}$ であった。
- (2) パルミトイルカルニチンは(a)イソプロテレノール+GTPにより賦活化されたadenylate cyclase活性を有意に抑制し、その50%抑制濃度は $84\mu\text{M}$ であった。(b)フッ化ナトリウムにより賦活化されたadenylate cyclase活性を有意に抑制し、その50%抑制濃度は $94\mu\text{M}$ であった。(c)マグネシウムATPを基質としたbasal adenylate cyclase活性を有意に抑制し、その50%抑制濃度は $200\mu\text{M}$ であった。(d)マンガンATPを基質としたbasal adenylate cyclase活性を有意に抑制し、その50%抑制濃度は $105\mu\text{M}$ であった。

結論

虚血心筋において増加するアシルカルニチンが虚血心筋における細胞膜機能を障害する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

虚血心筋にとって急激な血中遊離脂肪酸の異常上昇は重症不整脈の誘発や心筋収縮力の減弱などの有害な作用をもつことが知られているが、その作用機序についてはまだ明らかでない。最近、この機序の1つとして虚血心筋に長鎖アシルカルニチンや長鎖アシルCoAなどの脂肪酸中間代謝産物の蓄積が報告されている。そこで本申請者は、虚血時に長鎖アシルカルニチンが心筋細胞膜（サルコレンマ）にどのような影響を与えるかを、細胞膜に特異的であり、かつ心筋の機能に重要な関係をもつ2つの酵素 Na^+ , K^+ -ATPアーゼとアデニル酸シクラーゼを指標として調べた。

心筋細胞膜 Na^+ , K^+ -ATPアーゼ活性と長鎖アシルカルニチンの代表例であるパルミトイルカルニチンの関係については、今までにWoodら（1977）とOwensら（1982）がこの関係について調べ、前者はパルミトイルカルニチンが Na^+ , K^+ -ATPアーゼ活性を阻害するとし、後者は阻害しないと示した。後者によれば、前者の実験で阻害が見られたのは、その酵素標品の調整に界面活性剤を用いているからであり、後者のようにそのさい界面活性剤を用いなければ阻害が見られないと言う。

本申請者はVan Alstyneら（1980）の方法で、界面活性剤を用いずに心筋細胞膜を調製したところ、パルミトイルカルニチンは酵素活性を阻害した。Owensら（1982）が阻害を見い出さなかった理由としては、彼らが標品調製に当たって組織をコラゲナーゼ処理していることが考えられる。審査担当委員の1人は酵素活性測定における試料蛋白質とパルミトイルカルニチンの量比にOwensら（1982）と他の2者の相異の原因があるのではないかと示唆した。いずれにせよ、界面活性剤処理法を用いずに得られたサルコレンマ標品についてパルミトイルカルニチンが Na^+ , K^+ -ATPアーゼとアデニル酸シクラーゼを阻害するというを示すことによって、相反する結果が得られていた問題に決着をつけた本申請者の研究は高く評価されなければならない。

さらに、パルミトイルカルニチンがアデニル酸シクラーゼをも阻害するということを示したのは今回の研究が初めてであり注目値する。本論文の最も重要な成果は上記の通りであるが、本申請者はさらにこれらに関連して、 Mg-ATP を基質とした場合と Mn-ATP を基質とした場合のアデニル酸シクラーゼの基礎活性、同（イソプロテレノール+GTP）刺激活性、同 NaF 刺激活性のそれぞれについてのパルミトイルカルニチンの阻害曲線、また、パルミトイルカルニチンの作用を調べる至適条件を知るための予備段階としての、アデニル酸シクラーゼのGTP存在/非存在下でのイソプロテレノールによる活性化曲線と NaF による活性化曲線についても興味ある知見を得た。以上のような内容をもつ本論文はJ. Mol. Cell. Cardiol. の第16巻、第3号P 239～245（1984）に掲載されたことから明らかなように、国際的にも高く評価される研究である。

以上のような審査の結果、本審査委員会は本研究が医学博士の学位授与にふさわしいものであると全員一致で判定した。

| | | | |
|---------|----|-------------|------------|
| 論文審査担当者 | 主査 | 教授 藤 田 道 也 | |
| | 副査 | 教授 山 崎 昇 | 教授 西 村 顕 治 |
| | 副査 | 助教授 原 田 幸 雄 | 助教授 寺 田 護 |