Relationship between Propionate Metabolism and TCA
cycle in Rumen Epithelium of Normal, Starved
and Alloxan Diabetic Sheep

**Katsuo SETO, Keiko OTUKA, Takashi HIGUCHI, Shiro ISHIDA,
Michiko TAKESHIMA, Makiko KON and Masazumi KAWAKAMI**

Biochemical Research Institute, Kanagawa Rehabilitation Center, Atsugi and
Department of Physiology, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama

Mizuko YAMAJI and Tsuneyuki TSUDA

Department of Animal Physiology, Faculty of Agriculture, Tohoku University, Sendai

Arthur L. BLACK

Department of Physiological Sciences, University of California, Davis

It was reported that there was a relationship between the propionate metabolism and TCA cycle, and that starvation and alloxan treatment influenced the propionate metabolism, and the relationships between the propionate metabolism and glycolysis were changed by the alloxan treatment in the rumen epithelium of sheep. Further study was designed to elucidate the relationship between the propionate metabolism and TCA cycle, and how this relationship was influenced by the starvation and alloxan treatments. The following results were obtained in a study on influence of citrate or succinate on the ^{14}C -propionate metabolism and of propionate on the metabolism of ^{14}C -citrate or -succinate in the rumen epithelium of normally fed, starved and alloxan diabetic sheep.

In the rumen epithelium of normally fed and starved sheep, the $^{14}\text{CO}_2$ formation from ^{14}C -propionate was increased and the transfer of ^{14}C from ^{14}C -propionate into glucose, triglyceride and phospholipid was decreased by the addition of citrate or succinate. And also the formation of $^{14}\text{CO}_2$, ^{14}C -triglyceride and -phospholipid from ^{14}C -citrate or -succinate was increased and the transfer of ^{14}C from ^{14}C -citrate or -succinate into glucose, ketone bodies and cholesterol was decreased by the propionate addition in the rumen epithelium of normally fed and starved animals.

Furthermore, the citrate effects on the propionate metabolism and the propionate effects on the citrate metabolism were disappeared by the alloxan treatment. But the succinate effects on the propionate metabolism and the propionate effects on the succinate metabolism were observed in the rumen epithelium of alloxan diabetic animals.

As mentioned above, the citrate or succinate showed the various effects on the propionate metabolism and also the propionate had various effects on the metabolism of citrate and succinate, and these relationships between the propionate metabolism and the citrate metabolism were changed by alloxan treatment in the rumen epithelium of sheep.

(See pp. 67~73)

正常，飢餓およびアロキサン糖尿ヒツジの第一胃粘膜におけるプロピオン酸代謝と TCA サイクルとの関係

神奈川県総合リハビリテーションセンター生化学研究室，

横浜市立大学医学部第二生理学教室
第二内科学教室

瀬戸 勝 男，大塚 啓 子

樋口 隆，石田 孜 郎

竹島 三知子，昆 真紀子

川上 正 澄

東北大学農学部家畜生理学教室

山路 瑞 子，津田 恒 之

カリホルニア大学，デービス，生理科学科

Arthur L. Black

(昭和48年11月9日受付)

ヒツジの第一胃粘膜におけるプロピオン酸代謝と TCA サイクルとの関係について検索し，正常，飢餓時でプロピオン酸代謝とクエン酸代謝との間に相互作用が存在し，この相互作用はアロキサン処理で失われるが，プロピオン酸代謝とコハク酸代謝との間の相互作用は正常，飢餓，アロキサン糖尿時で存在することを認めた。

緒 言

ヒツジの第一胃粘膜においてマロン酸およびフロロ酢酸の添加がプロピオン酸の消費ならびにそれよりの CO_2 の生成を著しく阻害することや CO_2 の存在のもとでプロピオン酸よりコハク酸が生成することならびにクエン酸やコハク酸の代謝とプロピオン代謝の間に強い相互作用が存在することなどの諸事実が既に報告されている^{1)~3)}。これらの諸事実はヒツジの第一胃粘膜においてもプロピオン酸代謝は TCA サイクルと密接な関係を持っていることを示しているものと思われるが，一方，ヒツジの第一胃粘膜におけるプロピオン酸代謝が飢餓およびアロキサン処理の影響を強く受けるとともにプロピオン酸代謝と解糖系とは密接な関係にあり，しかもそのプロピオン酸代謝と解糖系との関係がアロキサン処理によって著しく変化することなどが知られているので^{4)~8)}，プロピオン酸代謝と TCA サイクルとの関係が飢餓およびアロキサン処理によって変化することは十分に考えられる。

そこでこの点をより明らかにする実験の一端として正常，飢餓およびアロキサン糖尿ヒツジの第一胃粘膜を用いてクエン酸或いはコハク酸添加の ^{14}C —プロピオン酸よりの ^{14}C の CO_2 ，ブドウ糖，ケトン体および脂質各分画へのとりこみに対する影響ならびにプロピオン酸添加のクエン酸或いはコハク酸代謝に対する影響について観察を行ない，プロピオン酸代謝とクエン酸代謝との間の相互関係がアロキサン処理で変化することを認めたのでそれらの結果について報告する。

方法および材料

方法および材料はすべて前報⁷⁾と同様である。即ち動物はメリノ種，体重 45kg 前後の雌ヒツジを用い乾

草600gおよび濃厚飼料400gを毎日午前8時に給与し, これを正常飼育群とした. また7日間完全に絶食させたものを飢餓群とした. 更に体重1kgあたり80mgのアロキサンを生理的食塩水50mlとともに頸静脈内に投与したものをアロキサン糖尿群とし投与4日後に実験に供した. 正常群の血糖値が60mg/dl前後であるのに対しこのアロキサン処理によって屠殺直前の血糖値は200mg/dl以上になりかなりの上昇を示した. なおこの群における飼育条件は正常飼育群と同様にし, 各群とも水道水を自由に摂取させた.

動物は総て午後3時に頸動脈よりの放血により屠殺し, すみやかに第一胃粘膜を採取し, その2gを ^{14}C -1-プロピオン酸, ^{14}C -2-プロピオン酸 (以下両者を合わせて ^{14}C -プロピオン酸と略記) 或いは ^{14}C -1, 5-クエン酸 (以下 ^{14}C -クエン酸と略記), ^{14}C -1, 4-コハク酸 (以下 ^{14}C -コハク酸と略記) のNa塩 100 μ moles (1 μ Ci) を含む Krebs-Ringer 重炭酸緩衝液 (pH 7.4) 10ml, とともに気相 $\text{O}_2 : \text{CO}_2 = 95 : 5$ のもと38 $^{\circ}\text{C}$ にて3時間振盪しながら incubation を行なった. 無標識のクエン酸, コハク酸或いはプロピオン酸を添加する場合もやはりそれら Na塩 100 μ moles を含むように調整した.

Incubation 終了後, 前報⁷⁾に引用した方法により, CO_2 , ブドウ糖, ケトン体ならびに脂質各分画を分離し, 各分画の放射活性をやはり前報⁷⁾の方法により測定し, 各分画への ^{14}C のとりこみを組織窒素1gあたりの μmCi で表現した. この場合の脂質各分画の中の非エステル型脂肪酸 (以下 NEFA と略記) 分画には酢酸, プロピオン酸ならびに酪酸などは含まれていない.

表に示した総ての値は5例の動物について行なった結果の平均 $\mu\text{mCi} \pm \text{S.D.}$ であり, この際その差が0.1 μmCi 以下の場合にはたとえ有意の差があってもとりこみの量的な差が少なすぎると考えその差はとりあげないことにした.

結 果

Table 1 および Table 2 に示したように正常時においてクエン酸或いはコハク酸添加は ^{14}C -プロピオン酸よりの ^{14}C の CO_2 へのとりこみを増加させる一方, ^{14}C のブドウ糖, トリグリセリドならびにリン脂質へのとりこみを減少させているが, ^{14}C のケトン体, コレステロールエステル, 遊離コレステロールならびに NEFA へのとりこみに対しては殆んど影響を与えてない. 正常時でプロピオン酸添加は ^{14}C -クエン

Table 1. Relationship between propionate and citrate metabolism in rumen epithelium of normally fed sheep

Addition	Transfer of ^{14}C from ^{14}C -propionate or -citrate into							
	CO_2	Glucose	Ketone bodies	Fraction A*	Fraction B*	Fraction C*	Fraction D*	Fraction E*
^{14}C -1-propionate	118.5 $\pm$ 4.8	30.1 $\pm$ 1.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	2.5 $\pm$ 0.1	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	8.7 $\pm$ 0.4
^{14}C -1-propionate + citrate***	351.4 $\pm$ 16.1	25.2 $\pm$ 0.9	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	1.8 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	5.4 $\pm$ 0.2
^{14}C -2-propionate	24.8 $\pm$ 1.0	64.6 $\pm$ 2.8	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	4.7 $\pm$ 0.2	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	22.5 $\pm$ 0.9
^{14}C -2-propionate + citrate***	58.7 $\pm$ 1.8	52.0 $\pm$ 2.2	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	3.4 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	16.9 $\pm$ 0.8
^{14}C -1, 5-citrate	318.7 $\pm$ 13.6	19.1 $\pm$ 0.8	2.9 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.0	2.1 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.0	0.2 $\pm$ 0.0	9.2 $\pm$ 0.3
^{14}C -1, 5-citrate + propionate***	392.5 $\pm$ 15.2	10.7 $\pm$ 0.5	0.5 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	3.0 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0	0.3 $\pm$ 0.0	13.9 $\pm$ 0.5

2g of rumen epithelium were incubated in Krebs-Ringer bicarbonate buffer with ^{14}C -propionate or -citrate (100 μ moles, 1 μ Ci).

*Fraction A, B, C, D and E were composed of cholesterol ester, triglyceride free cholesterol, NEFA and phospholipid, respectively. **Mean μmCi per g of tissue $\text{N} \pm \text{S.D.}$ in 5 animals. ***100 μ moles of unlabelled citrate or propionate added into incubation flask.

Table 2. Relationship between propionate and succinate metabolism in rumen epithelium of normally fed sheep

Addition	Transfer of ^{14}C from ^{14}C -propionate or -succinate into							
	CO_2	Glucose	Ketone bodies	Fraction A*	Fraction B*	Fraction C*	Fraction D*	Fraction E*
^{14}C -1-propionate	$114.6 \pm 5.1^{**}$	29.8 ± 1.3	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.0	2.6 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.0	8.9 ± 0.3
^{14}C -1-propionate + succinate***	382.6 ± 17.4	23.8 ± 0.8	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.3 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.0 ± 0.0	4.2 ± 0.2
^{14}C -2-propionate	25.7 ± 1.1	66.0 ± 3.2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	4.8 ± 0.2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	21.7 ± 0.8
^{14}C -2-propionate + succinate***	69.7 ± 2.5	41.3 ± 1.9	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	2.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	8.3 ± 0.4
^{14}C -1, 4-succinate	390.1 ± 16.9	22.3 ± 0.9	4.3 ± 0.2	0.5 ± 0.0	2.3 ± 0.1	0.9 ± 0.0	0.3 ± 0.0	10.2 ± 0.4
^{14}C -1, 4-succinate + propionate***	504.2 ± 19.3	16.0 ± 0.7	0.9 ± 0.0	0.1 ± 0.0	5.7 ± 0.2	0.1 ± 0.0	0.2 ± 0.0	18.1 ± 0.7

2g of rumen epithelium were incubated in Krebs-Ringer bicarbonate buffer with ^{14}C -propionate or -succinate ($100\mu\text{moles}$, $1\mu\text{Ci}$).

*Fraction A, B, C, D and E were composed of cholesterol ester, triglyceride, free cholesterol, NEFA and phospholipid respectively. **Mean μmCi per g of tissue $N \pm S.D.$ in 5 animals. *** $100\mu\text{moles}$ of unlabelled succinate added into incubation flask.

Table 3. Relationship between propionate and citrate metabolism in rumen epithelium of starved sheep

Addition	Transfer of ^{14}C from ^{14}C -propionate or -citrate into							
	CO_2	Glucose	Ketone bodies	Fraction A*	Fraction B*	Fraction C*	Fraction D*	Fraction E*
^{14}C -1-propionate	$85.6 \pm 3.3^{**}$	3.1 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.2 ± 0.0
^{14}C -1-propionate + citrate***	288.1 ± 12.7	2.4 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.5 ± 0.0
^{14}C -2-propionate	17.9 ± 0.8	9.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.7 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	2.8 ± 0.1
^{14}C -2-propionate + citrate***	39.3 ± 1.4	3.9 ± 0.2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0
^{14}C -1, 5-citrate	276.0 ± 12.3	26.2 ± 1.1	3.5 ± 0.1	0.4 ± 0.0	1.2 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0	5.8 ± 0.2
^{14}C -1,5 -citrate + propionate***	366.8 ± 13.1	8.3 ± 0.4	0.2 ± 0.0	0.0 ± 0.0	2.3 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	16.6 ± 0.8

2g of rumen epithelium were incubated in Krebs-Ringer bicarbonate buffer with ^{14}C -propionate or -citrate ($100\mu\text{moles}$, $1\mu\text{Ci}$).

*Fraction A, B, C, D and E were composed of cholesterol ester, triglyceride, free cholesterol, NEFA and phospholipid, respectively. **Mean μmCi per g of tissue $N \pm S.D.$ in 5 animals. *** $100\mu\text{moles}$ of unlabelled citrate or propionate added into incubation flask.

酸或いは ^{14}C —コハク酸よりの ^{14}C の CO_2 , トリグリセリドならびにリン脂質へのとりこみを増加させる一方, ^{14}C のブドウ糖, ケトン体, コレステロールエステルならびに遊離コレステロールへのとりこみを減少させているが, ^{14}C の NEFA へのとりこみに対しては殆んど影響を与えていない。

Table 3 および Table 4 に示したように飢餓時においてクエン酸或いはコハク酸添加は ^{14}C —プロピオン酸よりの ^{14}C の CO_2 へのとりこみを増加させる一方, ^{14}C のブドウ糖, トリグリセリドならびにリン脂質へのとりこみを減少させているが, ^{14}C のケトン体, コレステロールエステル, 遊離コレステロールならびに NEFA へのとりこみに対しては見るべき影響を与えていない。飢餓時でのプロピオン酸添加は ^{14}C —

Table 4. Relationship between propionate and succinate metabolism in rumen epithelium of starved sheep

Addition	Transfer of ^{14}C from ^{14}C -propionate or -succinate into							
	CO_2	Glucose	Ketone bodies	Fraction A*	Fraction B*	Fraction C*	Fraction D*	Fraction E*
^{14}C -1-propionate	$82.7 \pm 3.6^{**}$	3.0 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.1 ± 0.0
^{14}C -1-propionate + succinate***	359.1 ± 16.0	1.5 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.5 ± 0.0
^{14}C -2-propionate	17.0 ± 0.9	9.6 ± 0.2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.8 ± 0.0	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.0	2.7 ± 0.1
^{14}C -2-propionate + succinate***	82.6 ± 3.5	2.6 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.6 ± 0.0
^{14}C -1, 4-succinate	326.4 ± 14.8	36.3 ± 1.2	5.4 ± 0.2	0.4 ± 0.0	1.4 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.4 ± 0.0	4.9 ± 0.2
^{14}C -1, 4-succinate + propionate***	526.0 ± 20.5	19.7 ± 0.8	0.7 ± 0.0	0.1 ± 0.0	4.0 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.0	10.6 ± 0.3

2g of rumen epithelium were incubated in Krebs-Ringer bicarbonate buffer with ^{14}C -propionate or -succinate (100 μmoles , 1 μCi).

*Fraction A, B, C, D and E were composed of cholesterol ester, triglyceride, free cholesterol, NEFA and phospholipid, respectively. **Mean μmCi per g of tissue $\text{N} \pm \text{S.D.}$ in 5 animals. ***100 μmoles of unlabelled succinate or propionate added into incubation flask.

Table 5. Relationship between propionate and citrate metabolism in rumen epithelium of alloxan diabetic sheep

Addition	Transfer of ^{14}C from ^{14}C -propionate or -citrate into							
	CO_2	Glucose	Ketone bodies	Fraction A*	Fraction B*	Fraction C*	Fraction D*	Fraction E*
^{14}C -1-propionate	$46.5 \pm 1.9^{**}$	1.1 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.0
^{14}C -1-propionate + citrate***	45.2 ± 2.2	1.3 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.0
^{14}C -2-propionate	11.9 ± 0.5	2.3 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.1 ± 0.0
^{14}C -2-propionate + citrate***	12.5 ± 0.7	2.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.2 ± 0.0
^{14}C -1, 5-citrate	190.9 ± 8.3	31.9 ± 1.2	4.0 ± 0.1	0.6 ± 0.0	0.7 ± 0.0	1.0 ± 0.0	0.2 ± 0.0	4.2 ± 0.0
^{14}C -1, 5-citrate + propionate***	184.7 ± 9.1	30.5 ± 1.4	4.2 ± 0.2	0.5 ± 0.0	0.8 ± 0.0	0.9 ± 0.0	0.2 ± 0.0	4.0 ± 0.2

2g of rumen epithelium were incubated in Krebs-Ringer bicarbonate buffer with ^{14}C -propionate or -citrate (100 μmoles , 1 μCi).

*Fraction A, B, C, D and E were composed of cholesterol, triglyceride, free cholesterol, NEFA and phospholipid, respectively. **Mean μmCi per g of tissue $\text{N} \pm \text{S.D.}$ in 5 animals. ***100 μmoles of unlabelled citrate or propionate added into incubation flask.

クエン酸或いは ^{14}C -コハク酸よりの ^{14}C の CO_2 , トリグリセリドならびにリン脂質へのとりこみを増加させる一方, ^{14}C のブドウ糖, ケトン体, コレステロールエステル, ならびに遊離コレステロールへのとりこみを減少させているが, ^{14}C の NEFA へのとりこみに対しては見るべき影響を与えていない.

Table 5 に示したようにアロキサン糖尿時にはクエン酸添加は ^{14}C -プロピオン酸よりの ^{14}C の CO_2 , ブドウ糖, ケトン体ならびに脂質各分画へのとりこみに対して殆んど影響を与えていない. また飢餓時でのプロピオン酸添加も ^{14}C -クエン酸よりの ^{14}C の CO_2 , ブドウ糖, ケトン体ならびに脂質各分画へのとりこみに対して見るべき影響を与えていない.

Table 6. Relationship between propionate and succinate metabolism in rumen epithelium of alloxan diabetic sheep

Addition	Transfer of ^{14}C from ^{14}C -propionate or -succinate into							
	CO_2	Glucose	Ketone bodies	Fraction A*	Fraction B*	Fraction C*	Fraction D*	Fraction E*
^{14}C -1-propionate	44.8 $\pm$ 2.2**	1.2 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.3 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.4 $\pm$ 0.0
^{14}C -1-propionate + succinate***	193.0 $\pm$ 7.8	0.6 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
^{14}C -2-propionate	12.3 $\pm$ 0.4	2.2 $\pm$ 0.1	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.2 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	1.2 $\pm$ 0.1
^{14}C -2-propionate + succinate***	96.9 $\pm$ 4.3	0.2 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	0.5 $\pm$ 0.0
^{14}C -1, 4-succinate	319.8 $\pm$ 15.1	47.5 $\pm$ 1.9	6.4 $\pm$ 0.3	0.4 $\pm$ 0.0	0.8 $\pm$ 0.0	1.2 $\pm$ 0.0	0.3 $\pm$ 0.0	3.3 $\pm$ 0.1
^{14}C -1, 4-succinate + propionate***	585.2 $\pm$ 23.6	14.3 $\pm$ 0.9	0.5 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	2.5 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.0	0.4 $\pm$ 0.0	6.5 $\pm$ 0.3

2g of rumen epithelium were incubated in Krebs-Ringer bicarbonate buffer with ^{14}C -propionate or -succinate (100 μmoles , 1 μCi).

*Fraction A, B, C, D and E were composed of cholesterol ester, triglyceride, free cholesterol, NEFA and phospholipid, respectively. **Mean μmCi per g of tissue $\text{N}\pm\text{S.D.}$ in 5 animals. ***100 μmoles of unlabelled succinate or propionate added into incubation flask.

アロキサン糖尿時において、コハク酸添加は ^{14}C —プロピオン酸よりの ^{14}C の CO_2 へのとりこみを増加させる一方、 ^{14}C のブドウ糖、トリグリセリドならびにリン脂質へのとりこみを減少させているが、 ^{14}C のケトン体、コレステロールエステル、遊離コレステロールならびに NEFA へのとりこみに対しては見るべき影響を与えていない。アロキサン糖尿時でもプロピオン酸添加は ^{14}C —コハク酸よりの ^{14}C の CO_2 、トリグリセリドならびにリン脂質へのとりこみを増加させる一方、 ^{14}C のブドウ糖、ケトン体、コレステロールエステルならびに遊離コレステロールへのとりこみを減少させているが、 ^{14}C の NEFA へのとりこみに対しては殆んど影響を与えていない。

考 察

Pennington & Sutherland はヒツジの第一胃粘膜において、 ^{14}C —プロピオン酸と CO_2 との共存の状態ならびに $^{14}\text{CO}_2$ とプロピオン酸の共存の状態のどちらの場合もその ^{14}C が同じ程度にコハク酸にとりこまれることなどから、ヒツジの第一胃粘膜においてもプロピオン酸は CO_2 固定反応を経てコハク酸に到達して TCA サイクルに入るものと主張している。これに対して筆者らは先にプロピオン酸は CO_2 固定反応系を経て最終的に TCA サイクルによって酸化されるものの、ヒツジの第一胃粘膜ではプロピオン酸の大部分がコハク酸に到達した後 TCA サイクルに入るとは考えにくいことを主としてプロピオン酸とコハク酸の代謝像の相違ならびに酢酸代謝に対する作用の食い違いなどから指摘している³⁾⁹⁾。これに加うるに ^{14}C —コハク酸よりの ^{14}C のブドウ糖へのとりこみは飢餓によって増加し、アロキサン処理によって更に増加しているのに対し¹⁰⁾、 ^{14}C —プロピオン酸よりの ^{14}C のブドウ糖へのとりこみは飢餓によって減少し、アロキサン処理によって更に減少するなど⁷⁾全く逆になっていることと、更に本報の結果を含めての種々の条件による両物質の代謝像の相違や他物質の代謝に対する作用の食い違いなどより見て³⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾、プロピオン酸の大部分がコハク酸に到達すると言う Pennington & Sutherland の考え方がヒツジの第一胃粘膜にそのままあてはまるかどうかについての疑問が更に高まったものと考えられる。この問題の解決にはヒツジの第一胃粘膜におけるプロピオン酸の代謝経路そのものについて十分な検索が必要であることは言うまでもないことであり現在、プロピオン酸代謝の中間物質の同定など種々検討中である。

正常、および飢餓ヒツジの第一胃粘膜において焦性ブドウ酸および乳酸はプロピオン酸代謝に対して無影

響であるがブドウ糖およびリンエノール焦性ブドウ酸は ^{14}C —プロピオン酸よりの ^{14}C の CC_2 へのとりこみを増加させており^{6)~8)}, その点については本報告の正常および飢餓時でのクエン酸およびコハク酸の作用と一致しているので, ブドウ糖およびリンエノール焦性ブドウ酸はクエン酸或いはコハク酸など何れにしても TGA サイクルに到達してプロピオン酸よりの CO_2 生成系に作用しているものとも考えられる. しかしながらブドウ糖およびリンエノール焦性ブドウ酸は正常および飢餓ヒツジの第一胃粘膜において ^{14}C —プロピオン酸よりの ^{14}C のトリグリセリドならびにリン脂質へのとりこみを増加させており^{6)~8)}, 本報告の正常および飢餓時でのクエン酸およびコハク酸の ^{14}C —プロピオン酸よりの ^{14}C のトリグリセリドならびにリン脂質へのとりこみに対する作用と全く逆になっている. 従って, これらの諸物質のプロピオン酸代謝に対する作用を TGA サイクルとの関連において一義的に説明することは難かしいものと思われる.

一方正常および飢餓ヒツジの第一胃粘膜において認められたブドウ糖およびリンエノール焦性ブドウ酸のプロピオン酸代謝に対する諸作用はアロキサン処理によって全く消失しており⁷⁾⁸⁾, その作用の方向の相違はともかくアロキサン処理による消失という点で本報告のクエン酸のプロピオン酸代謝に対する影響と一致している.

従ってこれらの物質のプロピオン酸代謝に対する作用にはインシュリンが何等かの形で関与しているものと思われる. これに反してヒツジの第一粘膜における ^{14}C —コハク酸よりの ^{14}C の CO_2 , ブドウ糖, ケトン体ならびに各脂質分画へのとりこみはアロキサン処理によってかなり変化しているので¹⁰⁾, コハク酸よりのこれらの物質の生成系にはインシュリンが関与しているものと考えられるが, コハク酸のプロピオン酸代謝に対する作用はアロキサン糖尿時でもそのまま存在しているので, コハク酸のプロピオン酸代謝に対する作用にはインシュリンがあまり関与していないものと思われる. また一般的に種々の臓器での酢酸, プロピオン酸および酪酸代謝に対するブドウ糖, リンエノール焦性ブドウ酸, クエン酸或いはコハク酸の作用のアロキサン処理による変化もほぼ同じ傾向にあるので^{7)10)~16)}, この関係は臓器の如何にかかわらずまた低級脂肪酸の如何にかかわらず一般的に成立しているとも考えられる.

プロピオン酸は正常, および飢餓ヒツジの第一粘膜において酢酸よりの CO_2 の生成を促進する一方, ブドウ糖, ケトン体, コレステロールエステルならびに遊離コレステロールの生成を抑制しており, 本報告のクエン酸或いはコハク酸代謝に対するプロピオン酸の作用と一致している⁹⁾¹⁷⁾. またヒツジの肝スライスでも他の分画の生成に対する作用はともかくプロピオン酸は正常および飢餓時において酢酸および酪酸よりのケトン体, コレステロールエステルならびに遊離コレステロールの生成を抑制している⁹⁾¹¹⁾¹⁸⁾. このようなケトン体ならびにコレステロールの生成或いは蓄積の制御はケトosis或いは高コレステロール血症との関連も考えられるのでプロピオン酸のこの抗ケト的ならびに抗コレステロール的作用の機作については更に調査条件での検索が望まれる. この場合一般的にプロピオン酸の酢酸, 酪酸およびクエン酸代謝に対する作用はアロキサン処理で失われる傾向にあるのに対しコハク酸代謝に対する作用はアロキサン糖尿時においても存在することはこのプロピオン酸の作用とインシュリンとの関連において興味深い事実と考えられる.

総 括

ヒツジの第一胃粘膜においてプロピオン酸は TGA サイクルによって代謝されていることならびにプロピオン酸代謝が飢餓およびアロキサン処理の影響を強く受けるとともにプロピオン酸代謝と解糖系との関係もアロキサン処理によって変化することが知られているので, 更にプロピオン酸代謝と TGA サイクルとの関係ならびにその調節機序をより明らかにする実験の一端として正常, 飢餓およびアロキサン糖尿ヒツジの第一胃粘膜を用いてプロピオン酸代謝とクエン酸或いはコハク酸代謝との相互関係について検索を行なった.

その結果, 正常および飢餓ヒツジの第一胃粘膜においてクエン酸或いはコハク酸はプロピオン酸よりの CO_2 の生成を促進する一方, ブドウ糖, トリグリセリドならびにリン脂質の生成を抑制する. また正常お

よび飢餓時を通じてプロピオン酸はクエン酸或いはコハク酸よりの CO_2 , トリグリセリドならびにリン脂質の生成を促進する一方, ブドウ糖, ケトン体ならびにコレステロールの生成を抑制している. このクエン酸のプロピオン酸代謝に対する作用ならびにプロピオン酸のクエン酸代謝に対する作用はアロキサン処理によって消失しているので, このプロピオン酸とクエン酸の相互作用にはインシュリンが関与しているものと考えられる. しかしながら正常および飢餓時で認められたコハク酸のプロピオン酸代謝に対する作用ならびにプロピオン酸のコハク酸代謝に対する作用はアロキサン糖尿時でも存在するので, このプロピオン酸とコハク酸との相互作用にはインシュリンは関与していないものと考えられる.

終わりに脂質分析ならびに放射活性の測定につきまして種々御指導賜りました東北大学農学部の庄司芳男博士に深く心より御礼申し上げます.

文 献

- 1) Pennington, R.J. : Biochem. J., 56 : 410 (1954)
- 2) Pennington, R.J. and T.M. Sutherland : Biochem. J., 63 : 618 (1956)
- 3) 瀬戸勝男, 加藤清美, 関口道子, 宮本多栄子, 貴邑富久子, 川上和子, 内藤幸子, 大塚啓子 : 生化学, 42 : 27, (1970).
- 4) Pennington, R.J. and W.H. Pfander : Biochem. J., 65 : 109 (1957)
- 5) 安保佳一, 清水勝義, 佐野洋二, 左久 : 東北大農生理研究集録, II : 1, (1966).
- 6) 瀬戸勝男, 加藤清美, 関口道子, 宮本多栄子, 貴邑富久子, 大塚啓子 : 生化学, 42 : 19, (1970).
- 7) 瀬戸勝男, 根来英雄, 貴邑富久子, 吉田三知, 柳瀬昌弘, 川上正澄, 山路瑞子, 津田恒之, A.L. Black : 日本内分泌誌, 48 : 476, (1972).
- 8) 瀬戸勝男, 樋口 隆, 川上正澄, 竹島三知子, 昆真紀子, 山路瑞子, 津田恒之, A.L. Black : 日本内分泌誌, 49 : 10, (1973).
- 9) 瀬戸勝男, 本間京子, 関口道子, 宮本多栄子, 貴邑富久子, 坂西晴三, 大塚啓子 : 生化学, 42 : 120, (1970).
- 10) 瀬戸勝男, 樋口 隆, 川上正澄, 石田孜郎, 竹島三知子, 昆真紀子, 山路瑞子, 津田恒之, A.L. Black : 日本内分泌誌投稿中.
- 11) 瀬戸勝男, 根来英雄, 吉田三知, 毛利元彦, 真中幹彦, 川上正澄, A.L. Black : 日本生理誌, 34 : 746, (1972).
- 12) 瀬戸勝男, 大塚啓子, 柳瀬昌弘, 佐久間康夫, 川上正澄, A.L. Black : 臨床化学, 2 : 121, (1973).
- 13) 瀬戸勝男, 貴邑富久子, 川上正澄, 山路瑞子, 津田恒之, A.L. Black : 日本内分泌誌, 49 : 988, (1973).
- 14) 瀬戸勝男, 石田孜郎, 竹島三知子, 昆真紀子, 真中幹彦, 川上正澄, A. L. Black : 臨床化学投稿中.
- 15) 瀬戸勝男, 竹島三知子, 昆真紀子, 佐久間康夫, 川上正澄, A.L. Black : 臨床化学, 2 : 2, (1973).
- 16) 瀬戸勝男, 根来英雄, 真中幹彦, 毛利元彦, 佐久間康夫, 川上正澄, A.L. Black : 日本生理誌, 35 : 170, (1973).
- 17) 瀬戸勝男, 根来英雄, 吉田三知, 川上正澄, 山路瑞子, 津田恒之, A.L. Black : 日本内分泌誌, 49 : 592, (1973).
- 18) Pennington, R.J. : Biochem. J., 65 : 534 (1957)