総 説

小腸機能の栄養生化学的研究†

萩 平 博

徳島大学医学部栄養学科

Nutritional and Biochemical Studies on Intestinal Functions

Hiroshi HAGIHARA

Department of Nutrition, School of Medicine, The University of Tokushima, Tokushima, 770

現在まで私どもの行なってきた小腸機能の栄養生化学的研究は大別すると三つに分けることができる。一つはアミノ酸の腸管吸収に関する研究であり、一つは実験的糖尿病や食事組成の変化など、ゆさぶりをかけたときの小腸機能変化に関する研究であり、いま一つは小腸オルニチン脱炭酸酵素の誘導と上皮細胞の分裂ないしは分化との関係に関するものである。

以下これらの研究の概要を述べることにする。

1. アミノ酸の腸管吸収に関する研究

1951年, Wiseman ら¹⁾によって, ラット小腸を用いた *in vivo* の実験で, L アミノ酸は D アミノ酸より速く吸収され, L アミノ酸には選択的な吸収機構の存在することがはじめて示された。その後, 彼は²⁾ *in vitro* の実験で L アミノ酸のみ濃度勾配に逆らって吸収されることを見だし, ここにアミノ酸の吸収に能動輸送型式のあることが確立された。

1960年前後の私どもの興味の対象の一つは, すべての L アミノ酸は共通の輸送系から吸収されるか否かということであった。

能動輸送はいくつかの特徴をもっているが, 一つは濃度勾配に逆らって吸収されるということであり, いま一つは同一経路で吸収される物質間に拮抗阻害が認められるということである³⁾。

私どもは, まず, 種々のアミノ酸およびその誘導体が, 濃度勾配に逆らって吸収されるか否かをハムスターやラットの反転小腸法を用いて証明し, ついで能動輸送される二つのアミノ酸が同一経路から吸収されるか否かを組

織蓄積法による拮抗阻害の有無から判定した。その結果, Table 1 に示すように, 小動物の小腸では, 中性アミノ酸輸送系以外に塩基性アミノ酸⁴⁾ およびイミノ酸輸送系⁵⁾ が別個に存在することを明らかにした。

これらの輸送系がヒトにおいても存在することが, それぞれの輸送系を先天的に欠如する疾患の発見によって裏づけられている。すなわち, Hartnup 病では中性アミノ酸輸送系が先天的に欠如している⁶⁾ し, シスチン尿症では塩基性アミノ酸の輸送系に先天的な欠陥があり⁷⁾, 最近では, イミノグリシン尿症⁸⁾ にプロリンの吸収障害のあることが認められている。

中性アミノ酸のなかには七つの必須アミノ酸が含まれており, 塩基性アミノ酸のなかでもリジンは必須アミノ酸である。ところが Hartnup 病にしてもシスチン尿症にしても, それぞれ中性アミノ酸あるいは塩基性アミノ酸の腸管吸収が障害されているだけではなく, 腎尿細管における再吸収機構にも障害があり, それらアミノ酸を多量尿中に排泄するにもかかわらず, 重篤な栄養障害は認められない。この理由は長い間不明であったが, 最近アミノ酸輸送系とは別個にジペプチド輸送系の存在することが, ヒトや他の哺乳動物で証明され, この輸送系は上記疾患患者でもほぼ正常に機能していることが明らかにされた⁹⁾。このことは患者のタンパク質栄養にジペプチド輸送系が重要な役割を演じていることを示唆するとともに, ジペプチド輸送系は, 正常人でもタンパク質消化産物の吸収に大きな役割を演じていることを想像せしめる。

なお酸性アミノ酸輸送系はウサギに存在するようである¹⁰⁾が, 吸収能力は弱く, またヒトや他の哺乳動物では証明されていない。

塩基性アミノ酸およびイミノ酸輸送系が, 中性アミノ

† 本総説は昭和 57 年度本学会学会賞の受賞の対象となったものである。

Table 1. Intestinal transport systems.

Transport system	Defect in human
Neutral amino acids	Hartnup disease
Basic amino acids	Cystinuria
Imino acids	Iminoglycinuria
(Acidic amino acids)	—

酸輸送系と別個に存在することを明らかにしたころ、私どものいま一つの興味は、アミノ酸またはその誘導体が能動輸送されるためには、いかなる構造を必要とするかということであった。Jervis ら¹¹⁾はDメチオニンが能動輸送されることを示していたが、私ども¹²⁾はLおよびDメチオニンの輸送系に対する親和性を調べ、Lメチオニンの輸送系に対する親和性は、D型より10倍以上も強いことを見いだした。このことは高濃度のDアミノ酸がLアミノ酸の能動輸送を阻害するという実験事実ともよく一致する。つまり、一般にLアミノ酸はDアミノ酸に比し、輸送系に対する親和性が強く、すべて能動輸送されるのに対して、Dアミノ酸は比較的親和性の強い一部のものを除いては、いままで試みられてきた実験条件下で能動輸送が認められなかっただけで、輸送系に対する親和性がまったくないとはいきれないということである。

さらに、私どもが¹³⁾明らかにした中性アミノ酸輸送系に親和性をもち、かつ能動輸送されるために必要なアミノ酸の構造上の特異性は次のごとくである。i) アミノ基が α 位に存在すること、ただし α 位にあっても酢化したり、他の基で修飾するともはや能動輸送されなくなる。しかしあとになって β 位にアミノ基があっても能動輸送されるとの報告がある。ii) α 位の水素は必ずしも必要でないが、これをメチル基に置換すると輸送系に対する親和性は減弱する。iii) α カルボキシル基をエステル化したり、カルビノールに還元すると能動輸送されなくなる。また他の陰性基に置換しても能動輸送されなくなる。したがってカルボキシル基は必須でしかも遊離の状態でなければならない。iv) 側鎖に陰または陽の電荷をもつ基があってはならない。

以上、正常動物におけるアミノ酸吸収実験を基礎にして、私どもの研究は、病的状態あるいは食事組成の変化に伴う小腸機能の適応に関するものへ移行していった。

2. 実験的糖尿病および食事組成変化に伴うラット小腸の機能変化

Jervis ら¹³⁾, Schedl ら¹⁴⁾によって、糖尿ラットでは、小腸が長くなり、直径も増大することが報告されていたが、私どもは、糖尿ラットのコレステロール代謝を研究

Fig.1. Changes in body weight and food consumption of alloxan diabetic and normal rats.

Open and solid circles represent normal and alloxan diabetic rats respectively.

中¹⁵⁾、小腸湿重量が著明に増加していることを認め、その原因を知る目的で実験を試みた¹⁶⁾。

体重150g前後のSD系雄ラットにアロキサンを筋注した後、20%カゼインを含む半合成食を自由摂食させると、Fig.1に示すような体重および摂食量の変化を示す。アロキサン注射後2~3日、糖尿群の摂食量は低下するが、やがて徐々に増加しはじめ、ついには対照群を上まわるようになる。Fig.1では1日の摂食量として表わしてあるが、体重100gあたりに換算すると2および3週後には、それぞれ対照群の2および2.6倍にも達する。

Table 2は2および3週後の小腸を調べた結果で、糖尿群の湿重量は、2週で約50%、3週で約70%増加しており、長さも2週で約7%、3週で約20%延長している。水分量、タンパク質量を百分率で表わすと糖尿群と対照群の間に有意差はないが、総タンパク質量に換算すると対照群に比し、ほぼ重量比に相当する量だけ多くなる。総DNA量も糖尿群で著明に増加しているが、総タンパク質量と総DNA量の比を計算すると、わずかながら糖尿群に高い傾向がみられる。

したがって糖尿ラットの腸肥大は個々の細胞が少し大きくなる。つまり若干のhypertrophyを伴った細胞

Table 2. Changes of the small intestine in normal and alloxan diabetic rats.

		Wet weight (g)	Length (cm)	Protein content (%)	Water content (%)	Total DNA (mg)	Protein/ DNA
2 weeks							
Normal	(10) ^a	7.3±0.9 ^b	107±8	10.2±1.7	81.9±1.3	19.6±2.2	38.3±5.9
Diabetic	(13)	10.7±2.4	114±11	9.6±0.8	82.1±1.1	26.0±5.2	40.8±1.4
3 weeks							
Normal	(8)	7.7±1.1	107±6	10.6±0.5	81.3±0.9	21.0±1.2	37.0±2.0
Diabetic	(8)	13.2±1.9	126±5	9.2±0.9	83.6±1.5	29.4±4.8	41.3±4.7

^a Number of animals in parentheses. ^b Results are expressed as Means±SD.

数の著明な増加, つまり hyperplasia によることが明らかになった。

ここで小腸肥大が, 上皮細胞数の増加に基づくものか, 筋肉層の肥厚によるものかを知るために, ヘマトキシリン-エオジン染色を施した小腸組織標本を顕微鏡下で観察した。3週間自由摂食させた糖尿群の空腸では, 絨毛上の個々の上皮細胞は大きくなっているようには感じられなかったが, 絨毛の高さが対照群の約1.5倍になっているのに対して, 筋肉層はむしろ薄くなっているように思われ, 糖尿ラットの小腸肥大は上皮細胞数の著明な増加によることが確認された。

さきほど述べたように糖尿群では, アロキサン注射後数日間を除いては, 過食状態にあるので, このことが, 小腸肥大と関係があるのではないかと考えて, 糖尿群の摂食量を対照群と同じ量まで制限して飼育し, 2週後小腸重量を測定した。Fig.2 から明らかなように, 摂食制限した糖尿群では小腸肥大はみられず, 糖尿群の小腸肥大は過食に基づくものと判定した。

一方, 糖尿ラットでは, 糖およびアミノ酸の腸管吸収の亢進や, 刷子縁膜に局在する加水分解酵素活性の上昇することが知られている。このような現象も摂食量の相違によっておこるのか, 糖尿状態そのものに基因するのか不明であり, 糖尿群の摂食制限を行なうことにより確かめてみた¹⁷⁾。

糖尿ラットにおいて, 20% カゼインを含む半合成食を自由摂食させた群 (Group 2), 対照群の1日摂食量と同量の食事を投与した群 (Group 3), さらに, 対照群と体重 100 g 当たり同量の食事を投与した群 (Group 4) を作成し, それぞれ2週間飼育後, 能動輸送と刷子縁膜酵素活性を調べた結果を Fig.3 および Fig.4 に示した。なお Group 1 は正常対照群である。

ガラクトースおよびバリンの能動輸送を反転小腸法で調べると, 100 mg 湿重量当たりの糖およびアミノ酸の吸収量は, 自由摂食糖尿群で対照群に比べて明らかに増加するが, 両群間の差は, 単位長さ当たりの吸収量で比

Fig.2. Correlation between the weight of the small intestine and the daily food intake of normal and alloxan diabetic rats.

Open and solid triangles represent normal and alloxan diabetic rats fed *ad libitum* for 3 weeks, respectively, and solid squares represent alloxan diabetic rats fed a restricted diet for 2 weeks.

較するとさらに大きくなる。このことは, さきほど, 小腸組織標本の顕微鏡下観察所見で述べたように, 自由摂食糖尿群では絨毛が高くなり, 単位長さ当たりの上皮細胞数が対照群より著しく多くなることから説明することができる。

一方, 制限食を与えた糖尿群では, 小腸重量は増加しないので, 絨毛の高さは対照群と変わらず, したがって上皮細胞数もほぼ同数と考えられるが, ガラクトース, バリンの吸収量は対照群よりはるかに高い値を示す。これに関して Wiseman ら¹⁸⁾は, ラットを一定期間, 半餓餓の状態に飼育すると, 糖およびアミノ酸の吸収能に代

Fig. 3. Effect of the amount of food intake on intestinal absorption of D-galactose and L-valine in diabetic rats.

(A) μ mole substrate absorbed/100 mg wet wt intestine/hr, (B) μ mole substrate absorbed/cm intestine/hr.

Values are Means $\pm$ SE. p values are statistical differences in group 1.

Fig. 4. Effect of the amount of food intake on intestinal mucosal hydrolases in diabetic rats.

Enzyme activities are expressed as μ mole substrate hydrolyzed/min/mg protein. p values are statistical differences from group 1.

償的亢進のおこることを報告しているの、制限食を与えた糖尿群の吸収能の増大は、糖尿のためというよりは、むしろ半飢餓による影響が強く現われたものと思われる。

刷子縁膜酵素のなかで、アルカリホスファターゼ活性 (Alpase 活性) は自由摂食糖尿群では著明に上昇するのに対して、制限食を与えると、かえって対照群より少し低い値を示す。これに反して、スクラーゼ、マルターゼ活性は、糖尿群であれば自由摂食群であれ制限食群であれ、いずれも高値を示す。これらの酵素活性と摂食量の

Fig. 5. Increasing pattern of alkaline phosphatase and sucrase activities in the epithelial cells isolated along the villus-crypt axis from the small intestine of rats during induction of alloxan diabetes.

Enzyme activities are expressed as μ mole of substrate hydrolyzed/min/mg protein. Each point represents a mean of 4-6 rats. The abscissa shows percentage of cells isolated in each fraction calculated from protein content in each fraction and total protein content. Food intake is expressed as g/day.

関係を調べると Alpase 活性は摂食量と高い相関があり、マルターゼ活性ではそうした相関は認められない。

以上のことからスクラーゼ、マルターゼの糖尿ラットにおける活性上昇は、インスリン欠乏そのものによっておこるものであり、Alpase 活性の上昇は、インスリン欠乏によって二次的に招来される過食が原因になっているものと考えられる。

さて、上に述べたような刷子縁膜酵素の活性上昇は、絨毛の陰窩部からおこるのか、先端部だけからおこるのかは興味ある問題であり、私どもは、絨毛の先端から陰窩部にむかって連続的に上皮細胞を分画しうる Weiser の方法¹⁹⁾を改良して、アロキサン投与後、経日的に調べてみた²⁰⁾ (Fig. 5)。

Alpase は、アロキサン注射後 1 日目では、絨毛の縦軸に沿って全般に活性が低く、摂食量の増加する 4 日目で活性上昇が認められる。しかも活性上昇は、絨毛の先端部から 1/3 くらいまでに位置する上皮細胞において著明である。一方、スクラーゼ活性は、アロキサン注射後

1日目から上昇はじめ、観察期間の5日間にわたって上昇し続ける。しかも活性上昇は、絨毛の先端に近いところだけでなく陰窩部に近い上皮細胞においても認められる。

このことは過食などの外的要因で活性上昇をきたす場合には、主として絨毛上部の上皮細胞のみに現われ、インスリン不足というような内的要因でおこる場合には、陰窩部を除く絨毛全体の上皮細胞に現われる可能性を示唆しているが、今後、さらに検討を必要とする。

次に私どもは、小腸粘膜の Alpase は、数日間の絶食後、タンパク質または糖質を投与すると短時間内に誘導されてくるので、その食事性誘導の機序を解明する手掛りを得るために、いくつかの実験を行なった²¹⁾。以下の実験は、4日間絶食にしたラットに種々の処置を施した結果を要約したものであり、Alpase 活性は、十二指腸を含む上部空腸で測定したものである。

絶食にしたラットに等量のデンプンまたはカゼインを摂食させると、デンプンの場合は6時間後、カゼインの場合は9時間後に Alpase 活性は最大となる。十二指腸を含む上部空腸を盲管にしたラットでは、盲管内 Alpase はデンプン投与により誘導されるのに反して、カゼイン投与では誘導されないで、両栄養素による誘導様式はまったく異なり、前者では、内分泌系や神経系の関与が考えられるし、後者では、カゼインまたはその消化産物と小腸粘膜との直接接触あるいは消化産物の通過が引き金になっているものと考えられる。

デンプン投与に代えて、ブドウ糖液をラットの胃内に投与しても同様の誘導は認められるが、あらかじめフロリジン処理してブドウ糖の吸収を抑制すると誘導されなくなる。ラットにインスリンを単独注射しても、Alpase の誘導はおこらないので、デンプン投与またはブドウ糖液胃内投与による Alpase の誘導は、血糖上昇に付随するインスリン分泌により行なわれるものとは考えられない。しかし Steiger ら²²⁾の方法で12.5%ブドウ糖液を1時間3mlの速度で持続的に6時間静脈内に注入すると、Alpase は誘導されるが、パンアミンS(8.75%アミノ酸混合液)を同一条件で静注しても誘導されないで、少なくとも短時間内での Alpase の誘導には血糖の上昇が必要であると思われる。

一方、副交感神経切除あるいはヘキサメソニウム注射は、デンプンまたはブドウ糖投与による Alpase の誘導を抑制するが、6-ヒドロキシドーパミンによる交感神経遮断は誘導を抑制しない。また副交感神経の刺激剤であるカルバコールを注射すると、デンプンあるいはブドウ糖を投与しなくとも Alpase は誘導される。

したがって、デンプンあるいはブドウ糖投与による Alpase 誘導は、血糖上昇を介する副交感神経の興奮に

よってもたらされるものと解釈した。

すでに述べたように、Alpase はカゼイン投与によっても誘導されるが、デンプン投与にくらべて最大活性に達する時間が遅く、また盲管内では誘導されないなど、カゼイン投与による誘導はデンプン投与による誘導とは別個の機作で行なわれるものと考えられ、これに関しでは現在検討中である。

一般に Alpase を含めて、小腸刷子縁膜に局在する加水分解酵素は日内変動を示し、しかも活性上昇は、摂食時間前に始まり、いわゆる予知反応のおこることが報告されている²³⁾。またいったんリズムを記憶させたラットを絶食にすると、最大活性値はしだいに低下するが、数日間ではなおリズムが認められる²⁴⁾²⁵⁾。このことはいったん記憶されたリズムは1日や2日で消失しないことを意味する。日内変動がどの食事成分によって記憶されるかを知るために、あらかじめ固型飼料を与え Alpase の日内変動を記憶させたラットに、さらに4日間、デンプン食またはカゼイン食を与え、日内変動を観察すると、デンプン食群では予知反応が認められリズムが継続しているのに反し、カゼイン食群では予知反応が消失し、リズムの失われていることが示された。またデンプン食あるいはカゼイン食を4日間投与した後、1日絶食にするとデンプン食群ではなおリズムが存続するが、カゼイン食群では消失する。

以上のことから、小腸 Alpase の日内変動の記憶は、数日間のデンプン摂取により行なわれるものと推定された²⁶⁾。

3. 小腸オルニチン脱炭酸酵素(ODC)の誘導

小腸粘膜に存在するアルギナーゼについて研究²⁷⁾、私どもは、小腸 ODC 活性が他の臓器にくらべて高値を示すことを見いだした。

一般に細胞増殖の盛んな組織では、ポリアミン量が多く、ポリアミン合成の律速酵素である ODC 活性も高いことが報告されている。小腸上皮細胞は代謝回転の速いのが特徴であり、それゆえに私どもは、上に述べたように小腸では ODC 活性が高いのではないかと予想して測定したわけである。ちょうどそのころ、上皮細胞の分裂に日内変動のあることが報告された²⁸⁾ので、もし、ODC 活性の上昇→ポリアミン量の増加→細胞分裂の促進という関係があるとなれば、細胞分裂に日内変動があれば、ODC 活性も日内変動をするのではないかと、また日内変動がおこれば、それは何によって誘発されるのかを知る目的で実験が始められた²⁹⁾。

体重50~60gのSD系雄ラットに市販固型食を自由摂食させると、Fig.6に示すような小腸 ODC は、24:00時に最大活性をもつ著明な日内変動を示す。食事を

Fig.6. Circadian rhythm in ornithine decarboxylase activity of rat small intestine.

Rats were maintained with laboratory chow *ad libitum*. (○—). Rats were starved for 24 hr and then given laboratory chow at 2000 hr (●—) or 0800 hr (○···). The enzyme activities were measured every 4 hr. Values are Means $\pm$ SE of values in 7 rats.

20:00時から08:00時まで与えたラットでも同様の日内変動がみられる。ところが、あらかじめ08:00時から20:00時まで摂食するように訓練したラットでは、最大活性は12:00時に現われる。このことは、小腸ODCの日内変動には明暗は関係なく摂食と密接な関係をもつことをうかがわせる。

肝ODCの誘導は、食事のタンパク質の質に左右され、ゼインのような質の悪いタンパク質摂取では誘導されないことが知られていたため、小腸でも同様の現象が認められるか否かを調べてみた。24時間絶食にしたラットに無タンパク食あるいは無タンパク食に20%の割合に凍結乾燥した卵白、この卵白を30分間オートクレーブにかけ難消化性にしたもの（難消化性ではあるが、まったく消化吸収されないということはない）、あるいはカゼインを加えた食事を4時間投与しODC活性を測定すると、肝では凍結乾燥した卵白を含む食事を投与したときのみODCは誘導されるが、小腸では無タンパク食を除き、いずれのタンパク質を加えた食事でも誘導され、肝と小腸でODCの誘導のされ方に相違のあることが明らかにされた。

次に、タンパク質またはその消化産物が直接小腸粘膜に接触または通過することが必要かどうか盲管を作成し

たラットを用いて実験を行なった。盲管は小腸のいずれの部位でも作成可能であるが、膵液、胆汁の流れない盲管では絨毛の高さが低くなるとの報告があり、また小腸内容物の逆流のおそれもあるので、総胆管を含む小腸部分を盲管にした。このような盲管は、小腸内容物がまったく接触しないことを除いては生理的状态にあるといえる。術後2週間で体重増加は正常に戻るため、この時期に24時間絶食後、市販固型食または20%ゼイン食を4時間投与して小腸ODC活性を測定すると、食事と接触する部分ではODCは誘導されているが、盲管内は誘導されていない。以上のことから小腸ODCの誘導は、タンパク質またはその消化産物と小腸との接触あるいは、消化産物の吸収が引き金になりうるものと考えられる。

これまでの実験から食事のタンパク質が、小腸ODCの誘導に重要な役割を演じていることが明らかになったので、タンパク質の代わりに、無タンパク食にカゼインと同一組成のアミノ酸混合物または単一アミノ酸を添加した食事の影響を調べてみた。24時間絶食にしたラットに4時間上記食事を与え、小腸ODC活性を測定すると、アミノ酸混合物食でも誘導されてくるが、グリシン、セリン、アラニンあるいはDセリンなど炭素鎖3またはそれ以下の単一アミノ酸食を与えたときには、ODCはきわめて強く誘導され、炭素鎖4のアミノ酸では誘導作用は弱く、炭素鎖5以上のアミノ酸には、ほとんど誘導作用は認められなかった³⁰⁾。

単一アミノ酸食でも小腸ODCが誘導されることから、さらに一步進めて、アミノ酸液の小腸灌流実験による誘導を試みた。24時間絶食にしたラットをネムブールで麻酔し、食塩水で小腸内容物を洗い流した後、相隣接する小腸segmentのそれぞれに灌流装置³¹⁾を取りつけた。一方は対照としてKrebs-Ringer 燐酸緩衝液だけを、他方はこの緩衝液に20mMになるようにアミノ酸を溶解した液を90分灌流した後、ODC活性を調べると、対照部位ではODCは誘導されず、アミノ酸灌流部位では、単一アミノ酸食投与後と同様に、炭素鎖3以下のアミノ酸により強く誘導された³⁰⁾ (Table 3)。

グリシンを腹腔内投与すると、小腸粘膜内のグリシン濃度は著明に上昇するにもかかわらずODCは誘導されず、胃内投与によってのみ誘導されてくる。つまり単に小腸粘膜内のアミノ酸濃度が高くなるだけでODCは誘導されず、タンパク質あるいは、ある種の単一アミノ酸が小腸管腔内から作用しなければODCの誘導はおこなえないということである。このことは、タンパク質食を与えても盲管内のODCが誘導されないという実験結果とよく一致する。

上述のように、タンパク質の摂取、ある種のアミノ酸

Fig. 7. Ornithine decarboxylase and alkaline phosphatase activities of villus cells and crypt region cells after casein or glycine feeding.

Table 3. Effect of amino acid on intestinal ODC induction with perfusion method.

	ODC activity (nmol CO ₂ /mg protein/30 min)
KRPB	0.090 ± 0.034
Glycine	0.556 ± 0.150
AIB	0.388 ± 0.170
L-Alanine	0.330 ± 0.103
D-Alanine	0.284 ± 0.092
L-Serine	0.400 ± 0.174
D-Serine	0.561 ± 0.058
Arginine	0.077 ± 0.074
Proline	0.132 ± 0.096
Sarcosine	0.262 ± 0.161
Dimethylglycine	0.286 ± 0.049

KRPB : Krebs ringer phosphate buffer.
AIB : α -Aminoisobutylic acid.

の経口投与ないしは灌流により、小腸 ODC の誘導されることは明らかであるが、現在のところ誘導機構は不明である。

20% カゼイン食を与えると 4 時間で ODC 活性が最大となり、16 時間後に DNA 合成の促進が認められるが、グリシン食摂取ではカゼイン食投与と同様 4 時間で ODC が著明に誘導されるにもかかわらず、16 時間後の DNA 合成は高まらない。そこでカゼイン食投与では細胞分裂の盛んにおこる陰窩部の ODC 活性が上昇し、グリシン食投与では絨毛上部の ODC 活性が上昇しているのではないかと考えて以下の実験を行なった。

それぞれ、カゼイン食、グリシン食で ODC を誘導させた後、小腸を取り出し、空腸部 15 cm を EDTA を含む液で 37°C、30 分振盪培養して、まず絨毛上部の上

皮細胞を遊離させ、残りはスライドグラスではぎとって陰窩部の細胞を採取した。二つの画分で ODC 活性を測定すると、Fig. 7 に示すように、カゼイン食群では陰窩部と上部の両方で ODC 活性は高くなっており、グリシン食でも陰窩部はカゼイン食と同程度になっているが、絨毛上部の ODC 活性はきわめて高い。したがって DNA 合成を誘発させるためには、ODC 誘導だけでは不十分で、これ以外の因子（たとえば、種々のアミノ酸の同時供給）が関与していることをうかがわせる³²⁾。絨毛上部での ODC 活性の上昇は、上皮細胞の成熟や機能に影響を及ぼしている可能性があり今後の検討課題である。

稿を終えるにあたり、この方面の研究にお導きくださった恩師、大阪大学名誉教授須田正己先生に深く感謝の意を捧げます。本研究は多くの協同研究者の協力によって行なわれたものであり、記して感謝の意を表します。また本研究の一部は、文部省一般研究費によるものである。

文 献

- Gibson, Q.H. and Wiseman, G. : *Biochem. J.*, 48, 426 (1951)
- Wiseman, G. : *J. Physiol.*, 120, 63 (1953)
- Hagihira, H., Ogata, M., Takedatsu, N. and Suda, M. : *J. Biochem.*, 47, 139 (1960)
- Hagihira, H., Lin, E.C.C., Samiy, A.H. and Wilson, T.H. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 4, 478 (1961)
- Hagihira, H., Wilson, T.H. and Lin, E.C.C. : *Am. J. Physiol.*, 203, 637 (1962)
- Milne, M.D., Crawford, M.A., Girão, C.B. and Loughridge, L.W. : *Q. J. Med.*, 29, 407 (1960)
- Milne, M.D., Asatoor, A.M., Edwards, K.D.G. and Loughridge, L.W. : *Gut*, 2, 323 (1961)
- Morikawa, T., Tada, K., Ando, T., Yoshida, T., Yokoyama, Y. and Arakawa, T. : *Tohoku J. Exp. Med.*, 90, 105 (1966)

- 9) Milne, M.D. : Peptide Transport in Bacteria and Mammalian Gut (Elliot, K. and O'Conner, M., eds.), 93 (1972), Associated Scientific Publishers (New York)
- 10) Schultz, S.G., Y.-Tu, L., Alvarez, O.O. and Curran, P.F. : *J. Gen. Physiol.*, 56, 621 (1970)
- 11) Jervis, E.L. and Smyth, D.H. : *J. Physiol.*, 151, 51 (1960)
- 12) Lin, E.C.C., Hagihira, H. and Wilson, T.H. : *Am. J. Physiol.*, 202, 919 (1962)
- 13) Jervis, E.L. and Levine, R.J. : *Nature*, 210, 391 (1966)
- 14) Schedl, H.P. and Wilson, H.D. : *J. Exp. Zool.*, 176, 487 (1971)
- 15) Nakabou, Y., Fujimoto, M., Okita, C., Takano, Y. and Hagihira, H. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 20, 71 (1974)
- 16) Nakabou, Y., Okita, C., Takano, Y. and Hagihira, H. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 20, 227 (1974)
- 17) Nakabou, Y., Ishikawa, Y., Misake, A. and Hagihira, H. : *Metabolism*, 29, 181 (1980)
- 18) Kershaw, T.G., Neame, K.D. and Wiseman, G. : *J. Physiol.*, 152, 182 (1960)
- 19) Weiser, M.M. : *J. Biol. Chem.*, 248, 2536 (1973)
- 20) Nakabou, Y. and Hagihira, H. : (unpublished results)
- 21) Ishikawa, Y., Suzuki, M., Ono, A., Nakabou, Y. and Hagihira, H. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 29, 75 (1983)
- 22) Steiger, E., Vars, H.M. and Dudrik, S.J. : *Arch. Surg.*, 104, 330 (1972)
- 23) Saito, M., Murakami, E. and Suda, M. : Food Intake and Chemical Senses (Katsuki, Y., Saito, M., Takagi, S. and Oomura, Y., eds.), 565 (1977), Japan Scientific Societies Press (Tokyo)
- 24) Saito, M., Murakami, E. and Suda, M. : *Biochim. Biophys. Acta*, 421, 177 (1976)
- 25) Saito, M., Murakami, E., Nishida, T., Fujisawa, Y. and Suda, M. : *J. Biochem.*, 80, 563 (1976)
- 26) Ishikawa, Y., Suzuki, M., Ono, A., Nakabou, Y. and Hagihira, H. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 29, 85 (1983)
- 27) Fujimoto, M., Kamechi, T., Kanaya, A. and Hagihira, H. : *J. Biochem.*, 79, 441 (1976)
- 28) Tutton, P.J.M. : *Virchows Arch. B*, 13, 68 (1973)
- 29) Fujimoto, M., Kanaya, A., Nakabou, Y. and Hagihira, H. : *J. Biochem.*, 83, 237 (1978)
- 30) Minami, H., Miyamoto, K. and Hagihira, H. : (unpublished results)
- 31) Akedo, H., Sugawa, T., Yoshikawa, T. and Suda, M. : *J. Biochem.*, 47, 124 (1960)
- 32) Miyamoto, K., Minami, H. and Hagihira, H. : (unpublished results)

(昭和58年5月24日受理)