肝障害時における ウラシル・ヌクレオチド代謝に関する研究

鎌 田 武 信*

緒 言

1954年 Potter¹⁾ らは Cohn²⁾ の創案によるイオン交換クロマトグラフィーに改良を加え, gradient elution system を考案し, これによりきわめて再現性高くヌクレオチドを分離することに成功した. しかもその際ラット肝に4種のヌクレオチドが一, 二および三リン酸のレベルで存在³⁾し, RNA の合成にはこの酸溶性ヌクレオチドが直接の precursor であることを立証した. ついで Ochoa⁴⁾ は, 細菌で RNA の合成には4種のヌクレオチド・二リン酸が必要であることを明らかにした. この核酸合成の研究と平行して, ヌクレオチドの生理的意義に関しても多くの知見が得られた. すなわち Leloir^{5,6)} はグリコーゲンの合成および分解が従来考えられていたように phosphorylase の可逆的作用によるのではなく, 合成には G-1-P (glucose-1-phosphate) と UTP (uridine triphosphate) との反応で合成される UDPG (UDP-glucose) が関与することを明らかにした. さらに生体のグルクロン酸抱合も遊離のグルクロン酸ではなく UDPG より脱水素反応で合成された UDPGA (UDP-glucuronic acid) が直接関与すること⁷⁾, およびガラクトースのグルコース転化も UTP との反応で一たん UDP-Gal. (UDP-galactose) となつた後 UDPG となり, グルコースとして利用⁸⁻¹⁰⁾されることも判つた. このようにウラシル系のヌクレオチドは核酸合成素材としての意義のみならず, 糖質代謝の補酵素としても重要な生理的意義がある. またウラシル・ヌクレオチドが糖質代謝を control する1つの pace

maker として作用する可能性も考えられる. 肝臓は核酸代謝においても, また糖質代謝面でも生体内諸臓器中の中心的位置をしめているが, 肝障害時のこれらヌクレオチドの変化については現在まで報告をみない.

そこで著者は障害肝のウラシル・ヌクレオチドの量的変化およびその代謝を検討するため, 以下の実験を行なつた.

実験材料および方法

- 1) 実験動物にはウィスター系雄性ラット (体重 150~170 g) を用い, オリエンタル固型飼料にて飼育した.
- 2) 実験的肝障害の惹起には 20% 四塩化炭素オリーブ油溶液を使用し, 急性肝障害には体重 kg 当り 10 ml 1回, 慢性肝障害には同じく 2 ml を週2回3ヵ月間, それぞれ筋肉内注射を行なつた. また一部には Morrione 法¹¹⁾により四塩化炭素1回20分宛の吸入を週2回3ヵ月間施行し, 慢性肝障害を惹起せしめた.
- 3) ラットを断頭出血せしめ, 可及的速かに肝臓を摘出し, 以下の実験に供した.

i) 酸溶性ヌクレオチドの測定

摘出肝の一部をあらかじめ冷却せる 0.6 N 過塩素酸溶液に入れ, 重量測定後, Potter-Elvehjem の glass homogenizer で homogenize し, 久保田製 KR-6P 型冷却電気遠心沈殿機で 0°C 下で遠沈, その上清を集め, さらに沈渣を 0.2 N 冷過塩素酸溶液で2度洗浄, 遠沈後その上清を前記の上清に加えた. ついでその上清を氷冷しつつ, 5 N カセイカリ液で中和し遠沈後レジンに吸着せしめた. レジンには dowex 1×8 (磺酸型, 200~400 mesh) を用い, 1 cm×20 cm のカラムとした.

ヌクレオチドの分離には Hurlbert¹²⁾ らの gradient elution 法の変法を用いた. すなわち mixer volume は 450 ml とし, 溶出液は,

1. 水 50 ml

* T. Kamada: 大阪大学医学部第1内科.

2. 1 N HCOOH	150 ml
3. 4 N HCOOH	400 ml
4. 4 N HCOOH 0.2 M HCOONH ₄	500 ml
5. 4 N HCOOH 0.4 M HCOONH ₄	400 ml
6. 4 N HCOOH 1.0 M HCOONH ₄	500 ml

とした。カラムよりの滴下液は東洋濾紙製フラクション・コレクターで5 ml ずつ分画採取し、Beckman model DU 分光光度計を用い、260 m μ で吸光度を測定した。ヌクレオチドの同定は 275 m μ と 260 m μ との吸光度比および紫外部吸収曲線を、またウラシル・ヌクレオチドの分子吸光係数は 9.9 を用いた。

ii) オロット酸負荷実験

ジエタノールアミンに溶解したオロット酸 100 mg/kg b. w. を腹腔内注射し、6 時間後断頭屠殺、実験に供した。

iii) アイソトープ実験

6-C¹⁴-オロット酸 (第一化学) (比放射能 1.5 μ C/ μ M) 2 mg/kg b. w. をラットの腹腔内に注射し、その後1時間および3時間目に断頭屠殺、肝ヌクレオチドを分離した。核酸の分離は Schmidt-Thannhauser 法¹²⁾を用い、定量は RNA はオルシン反応¹³⁾、DNA はジフェニル

アミン反応¹⁴⁾によつた。放射能の測定は direct counting method により Nuclear Chicago 社製 gas flow counter で測定し、結果はいずれも比放射能であらわした。

iv) 肝 aspartate carbamyl transferase 活性

肝の 10% 生理的食塩水ホモジネートを 600 g $\times$ 10 分で遠沈、その上清を酵素源とし、Bresnick¹⁵⁾らの方法により酵素活性を測定した。なお carbamyl aspartic acid 量は Koritz & Cohen 法¹⁶⁾により、蛋白量は microkjeldahl 法により測定した。

v) 肝無機磷

肝無機磷は Allen 法¹⁷⁾により定量した。

4) 臨床実験

当科外来および入院中の慢性肝炎および肝硬変症患者にオロット酸 100 mg 静脈内負荷し、その後2時間におたり尿を採取し、尿中オロット酸排泄量を測定した。オロット酸の定量は西岡による微生物学的定量法¹⁸⁾によつた。

実験成績

1) 健常ラットの肝ヌクレオチド

ラット肝に存在するウラシル系ヌクレオチドとして UMP (5'-uridylic acid), UDP (uridine diphosphate), UTP, UDPG および UDPAG (UDP-N-acetylglucosamine) を分離しえた。その成績は表 1 に示す。

表 1. Changes in the concentration of acid soluble uracil nucleotides during liver damage (μ Moles/g. w. w.)

	Normal	Acute CCl ₄ damage					Chronic CCl ₄ damage
		6 hrs.	12 hrs.	24 hrs.	48 hrs.	64 hrs.	3 months
No. of animals	6	5	4	6	4	3	4
UMP	0.49 $\pm$ 0.09	0.40 $\pm$ 0.10	0.57 $\pm$ 0.07	0.51 $\pm$ 0.02	0.45 $\pm$ 0.05	0.59 $\pm$ 0.05	0.30 $\pm$ 0.03
UDP	0.12 $\pm$ 0.07	0.08 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.02	0.17 $\pm$ 0.08	0.14 $\pm$ 0.08	0.07 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.04
UTP	0.13 $\pm$ 0.05	0.08 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.04	0.12 $\pm$ 0.07	0.11 $\pm$ 0.04	0.09 $\pm$ 0.03	0.03 $\pm$ 0.01
UDPG	0.36 $\pm$ 0.08	0.11 $\pm$ 0.01	0.25 $\pm$ 0.02	0.35 $\pm$ 0.04	0.32 $\pm$ 0.08	0.25 $\pm$ 0.03	0.28 $\pm$ 0.05
UDPAG	0.25 $\pm$ 0.03	0.25 $\pm$ 0.03	0.32 $\pm$ 0.02	0.38 $\pm$ 0.02	0.32 $\pm$ 0.09	0.29 $\pm$ 0.03	0.35 $\pm$ 0.03

2) 急性 CCl₄ (carbon tetrachloride) 障害時の肝ヌクレオチド量

ラットに CCl₄ 注射後 6 時間、12 時間、24 時間、48 時間、64 時間でそれぞれ屠殺し、肝ヌクレオチド量を測定した (表 1)。

UMP は障害 6 時間後平均 0.40 μ M と健常平均 0.49 μ M に比しやや減少を示したが、12 時間以後は健常値

と大差なく、64 時間後やや増加した。UDP は UMP と同様 6 時間後低下傾向を示したが、その後は著変なかつた。UTP も前 2 者と同傾向にあつた。UDPG は 6 時間後著明に減少し、健常値のほぼ 1/3 となつた。しかしその後増加を示し、24 時間、48 時間後では健常値と変わらず、64 時間後再びやや減少した。UDPAG は 12 時間後より増加し、24 時間および 48 時間で高値を示し、以

後漸減し健常値に復する傾向にあつた。

3) 慢性 CCl₄ 障害時の肝ヌクレオチド量

慢性 CCl₄ 障害ラットの肝ヌクレオチドでは, UMP, UTP が減少し, UDPG も減少傾向にあつた。これに反し UDPAG は著明に増加した (表 1)。

4) オロット酸負荷実験 (表 2)

健常ラットにオロット酸を負荷した際, UMP, UDPG はそれぞれ 1.52 μ M, 0.55 μ M と増加を示した。

急性 CCl₄ 障害初期では, オロット酸負荷後 UMP, UDPG は健常時と同様著明に増加した。しかしながら, 慢性 CCl₄ 障害ラットではオロット酸負荷後低下せる UMP, UDPG に著変はみられなかつた。

表 2. Orotic acid loading (10 mg/100 g b. w. intraperitoneal)

	Normal (μ Moles/g. w. w.)	Normal + OrA	CCl ₄ damage			
			6 hrs.	6 hrs. + OrA	Chronic damage	Chronic damage + OrA
UMP	0.49 $\pm$ 0.09	1.52 $\pm$ 0.09	0.40 $\pm$ 0.10	2.20 $\pm$ 0.25	0.30 $\pm$ 0.03	0.26
UDPG	0.36 $\pm$ 0.08	0.55 $\pm$ 0.10	0.11 $\pm$ 0.01	0.63 $\pm$ 0.11	0.28 $\pm$ 0.05	0.36

5) 6-C¹⁴-オロット酸のヌクレオチドへのとりこみ

健常ラットに 6-C¹⁴-オロット酸を腹腔内注射し, 1 時間および 3 時間後に屠殺, 肝ヌクレオチドおよび RNA へのとりこみについて検討した。

肝ヌクレオチドの比放射能はすでに注射後 1 時間で高値を示し, 3 時間後では減少した。一方 RNA の比放射能は時間の経過とともに増加した (表 3)。

急性 CCl₄ 障害初期 (CCl₄ 注射後 6 時間) では, ヌクレオチドの比放射能は 1 時間後高値を示し, 以後急速に減衰, 3 時間後では健常のそれと差がなかつた。RNA の比放射能は 1 時間後, 3 時間後とも健常時のそれより増加を示した。CCl₄ 注射後 24 時間では, 6-C¹⁴-オロット酸のとりこみはヌクレオチド, RNA ともに健常時と大差なかつた (表 3)。

表 3. Incorporation of C¹⁴-orotic acid (Uracil nucleotides and RNA in acute CCl₄ damage)

	Normal		CCl ₄ 6 hrs.		CCl ₄ 24 hrs.	
	1 hr.	3 hrs.	1 hr.	3 hrs.	1 hr.	3 hrs.
UMP	31.2 $\times$ 10 ⁴	11.2 $\times$ 10 ⁴	44.3 $\times$ 10 ⁴	13.7 $\times$ 10 ⁴	22.6 $\times$ 10 ⁴	14.8 $\times$ 10 ⁴
UDPG	26.8 $\times$ 10 ⁴	12.4 $\times$ 10 ⁴	38.1 $\times$ 10 ⁴	14.2 $\times$ 10 ⁴	26.9 $\times$ 10 ⁴	15.0 $\times$ 10 ⁴
UDPAG	22.2 $\times$ 10 ⁴	12.6 $\times$ 10 ⁴	31.4 $\times$ 10 ⁴	15.6 $\times$ 10 ⁴	23.1 $\times$ 10 ⁴	13.9 $\times$ 10 ⁴
RNA	684	1163	1710	1950	795	1010

Specific activity of nucleotide=c. p. m./ μ Moles of nucleotide

Specific activity of RNA=c. p. m./mg of RNA

表 4. Incorporation of C¹⁴-orotic acid (Uracil nucleotides and RNA in chronic CCl₄ damage)

	Normal		Chronic CCl ₄ damage	
	1 hr.	3 hrs.	1 hr.	3 hrs.
UMP	31.2 $\times$ 10 ⁴	11.2 $\times$ 10 ⁴	9.1 $\times$ 10 ⁴	7.4 $\times$ 10 ⁴
UDPG	26.8 $\times$ 10 ⁴	12.4 $\times$ 10 ⁴	8.5 $\times$ 10 ⁴	9.6 $\times$ 10 ⁴
UDPAG	22.2 $\times$ 10 ⁴	12.6 $\times$ 10 ⁴	8.6 $\times$ 10 ⁴	14.4 $\times$ 10 ⁴
RNA	684	1163	600	384

Specific activity of nucleotide=c. p. m./ μ Moles of nucleotide

Specific activity of RNA=c. p. m./mg of RNA

これに反し慢性 CCl₄ 障害時には, UMP, UDPG, UDPAG ともにその比放射能は, 1 時間後健常時に比し約 1/3 と低値を示した。3 時間後は UMP, UDPG は 1 時間値と大差なく, UDPAG は 1 時間値に比し増加する傾向にあつた (表 4)。

6) 肝 aspartate carbamyl transferase 活性

健常ラットの肝 aspartate carbamyl transferase 活性は平均 1.23 であつた (表 5)。急性障害時該酵素活性は表 5 に示すごとく障害後 6 および 12 時間では変化なく, 24 時間より増加しはじめ

表 5. Aspartate carbamyl transferase (acute CCl₄ damage)

		Activity (μ Moles produced/mg C. A. Prot.)	P value (compared with normal value)
Normal		1.23 $\pm$ 0.24	
CCl ₄ damage	6 hrs.	1.38 $\pm$ 0.28	0.05<P<0.1 0.001<P<0.01
	12 hrs.	1.25 $\pm$ 0.40	
	24 hrs.	1.44 $\pm$ 0.23	
	48 hrs.	2.19 $\pm$ 0.81	

48 時間では著明に増大した。

慢性障害時には、平均 2.35 と健常値に比し著増を認めた。この際同時にオロット酸を連日負荷した群では、平均 1.70 と健常値に近づく傾向にあつた (表 6)。

表 6. Aspartate carbamyl transferase (chronic CCl₄ damage)

		Activity (μ Moles produced/mg C. A. Prot.)	P value
Normal		1.23 $\pm$ 0.24	P<0.01 0.01<P<0.02
Chronic damage		2.35 $\pm$ 0.55	
Chronic damage + OrA treatment		1.70 $\pm$ 0.37	

7) 肝無機燐 (表 7)

急性 CCl₄ 障害時、肝無機燐量は障害後 6 時間に高値を示し、以後漸減、24 時間後には健常値に復した。

表 7. Inorganic phosphates in the liver (acute CCl₄ damage)

		Inorganic P (μ g/g)	P value (compared with normal value)
Normal		329 $\pm$ 48	
CCl ₄ damage	6 hrs.	438 $\pm$ 23	P<0.001 0.05<P<0.1
	12 hrs.	386 $\pm$ 79	
	24 hrs.	343 $\pm$ 69	
	48 hrs.	323 $\pm$ 54	

8) 臨床実験 (表 8)

健常者および慢性肝炎・肝硬変患者の尿中オロット酸排泄は 1 日平均それぞれ 15.8 mg, 15.9 mg であつた。

オロット酸静脈内負荷後の尿中排泄は健常者では排泄量の 98% 以上が 2 時間以内に排泄され、また慢性肝炎、

肝硬変患者でも 93% 以上が 2 時間以内に排泄をみたので 2 時間尿をもつて比較した。負荷後 2 時間尿中排泄量は、健常者平均 25.9 mg に比し、慢性肝炎、肝硬変患者では平均 42.8 mg と有意の増量を示した。

表 8. Urinary excretion of orotic acid in patients

		Healthy		Patients	
		before administ. (24 hrs' urine)	after administ. (2 hrs' urine)	before administ. (24 hrs' urine)	after administ. (2 hrs' urine)
mg excreted		3.5	21.8	13.7	15.4
		5.0	28.6	21.0	57.1
		19.2	16.4	29.0	57.1
		23.5	5.0	48.8	46.3
		23.5	22.5	38.8	46.3
		24.3	5.7	5.7	28.0
		19.0	21.8	17.4	33.7
M. V.		15.8 $\pm$ 9.2	25.9 $\pm$ 9.8	15.9 $\pm$ 12.1	42.8 $\pm$ 14.2

総括ならびに考按

ラットの肝酸溶性ヌクレオチドとしてアデニン系、グアニン系、ウラシル系、シトシン系の 4 種の磷酸化合物が知られている²⁾。このうち量的にはアデニン系が最も多く、ついでウラシル系、グアニン系の順でシトシン系が最も少ない。ウラシル系では、UMP, UDP, UTP, UDPG, UDPAG, UDPGA などの存在が確認されている³⁾。著者の健常ラット肝における成績では、このうち UMP が最も多く、ついで UDPG, UDPAG, UDP の順となり、UTP は量的には少なかつた。かかる結果は Potter ら¹⁾の成績とほぼ一致する。ただし三磷酸レベルの物質は分解されやすいため肝内絶対量についてはなお検討を要するであろう。

1) 急性 CCl₄ 障害時のウラシル・ヌクレオチド

急性 CCl₄ 障害時、初期にウラシル系は一般に減少する傾向を示した。ことに UDPG の変化は最も顕著であつた。組織学的に光学顕微鏡でみられる変化は CCl₄ 障害初期では肝細胞の膨化、好塩基性顆粒の減少などであるが、はつきりとした細胞の壊死はみられず、注射後 24 時間頃に最も強い小葉中心性壊死をみるとされている¹⁰⁾。しかし Bassi²⁰⁾ は電子顕微鏡的には CCl₄ 肝障害時きわめて早期より肝細胞の endoplasmic reticulum の変化がみられると報告しており、Recknagel²¹⁾ は化学的に肝内 CCl₄ 濃度を測定し、CCl₄ 注射後 1.5 時間でその肝内濃度は最高に達し、20 時間後にはその 1/10 に

減少するのとべている。従来 CCl_4 注射後の変化は 24 時間頃が最も顕著であるとみられていたが、上記のごとき初期の形態学的あるいは化学的变化を考え合わせると、早期に起こる変化がその後の変動に大きな影響を及ぼすと推測される。かかる意味において CCl_4 障害初期にウラシル系ヌクレオチドの変化がみられたことは興味がある。この際オロット酸負荷を行なうと、この低下は明らかに改善された。オロット酸はピリミジン合成の中間物質として Reichard²²⁾ らにより特異的に RNA や DNA にとりこまれることが示され、また Potter²³⁾ らは健常ラットで 6- C^{14} -オロット酸の C^{14} は腹腔内注射後速かに吸収され 1/3 は呼吸に、1/3 は尿中に、残りが主として肝臓にとりこまれることを証明した。今回の実験で、6- C^{14} -オロット酸腹腔内注射後 1 時間ですでにかなりの量がヌクレオチド中にとりこまれ、その後速かに減少し高分子物質へ導入されてゆくことを明らかにしたが、これは Potter²³⁾ らの成績とも一致する。 CCl_4 障害初期におけるウラシル・ヌクレオチドへの 6- C^{14} -オロット酸のとりこみは健常時よりも顕著でしかも減衰が急速であつたが、このことは肝障害初期にはピリミジン合成がかなり活発に行なわれていることを示唆する。この際同時に測定した肝無機磷量は障害初期に増加を示した。かかる事実より、初期の変化はヌクレオチドあるいは核酸の分解が主体となり、この分解による減少を修復すべくヌクレオチド合成が活発になるものと思われる。 CCl_4 障害 24 時間では、該ヌクレオチド量は健常時と大差なく、6- C^{14} -オロット酸のヌクレオチドへのとりこみにも異常を認めなかつた。すなわち障害初期の状態を経過すると、分解と合成のバランスが保たれて一見健常時の代謝状態を維持するようになると思われる。実際この時期には一部肝細胞の再生像が認められ、とくに 48 時間頃よりきわめて活発になることが知られている。

肝 aspartate carbamyl transferase 活性は、この再生像を反映して障害 24 時間後より増加しはじめ、48 時間後には著明に増大した。この事実は、Calva²⁴⁾ らの再生肝における成績と機を一にするものである。aspartate carbamyl transferase はピリミジン合成の第 1 段階の反応に関与するが、障害初期活性には変動をみなかつた。このことは同じくカルバミール転移に関与する ornithine carbamyl transferase が肝障害時著明に低下²⁵⁾ する事実と対照的であるが、上述のピリミジン合成を活発に行なうために、必要な生体の反応とも考えられる。

ウラシル・ヌクレオチドの中で特異な変化を示したの

が UDPAG である。この物質は多糖体合成に関与しているが^{26, 27)}、少なくとも光学顕微鏡的には炎症の最も盛んな障害 24 時間前後に増加したことは多糖体の動きとも考え合わせ興味深い成績である。

2) 慢性 CCl_4 障害時のウラシル・ヌクレオチド

慢性 CCl_4 障害ラットの肝ウラシル・ヌクレオチドの変化として UMP, UTP, UDPG の減少がみられた。この減少は、オロット酸負荷によつても顕著な改善をみながつた。また C^{14} -オロット酸の UMP へのとりこみも、健常時に比し約 1/3 と低下を示した。このことはピリミジン de novo 合成系において少なくともオロット酸よりの UMP の合成が低下していることを示唆するものである。

臨床的に慢性肝炎、肝硬変患者にオロット酸負荷を行なつた際の 2 時間尿中排泄量は、健常者に比し増加が認められた。この事実は外的投与のオロット酸の体内利用が障害されていることを示すものであり、上述の動物実験での成績と考え合わせ、慢性肝炎あるいは肝硬変患者では慢性 CCl_4 障害動物と同様にピリミジン de novo 合成にある程度障害の存在することが考えられる。慢性障害時の肝 aspartate carbamyl transferase 活性上昇は、このピリミジン合成の障害に対する修復機点のあらわれと思われる。事実あらかじめオロット酸投与を行なつておくところの酵素活性が健常値に近づく傾向を示したことはこの考えを支持するものと思われる。近年酵素活性あるいはその合成に対して feed back 機構の考え方がとり入れられ、この aspartate carbamyl transferase に関してもいくつかの報告がなされている。すなわち、Yates²⁸⁾ らは *E. coli* での成績を報告し、Smith²⁹⁾ らは小児で megaloblastic anemia に伴うオロット酸尿を経験し、この患者にはピリミジン合成の遺伝的代謝異常が存在し、葉酸や VB_{12} などで貧血は軽快せず UMP, CMP などでのみ軽快しオロット酸尿もみられなくなつたことを報告、さらにこの際の血球中の aspartate carbamyl transferase 活性の上昇が治療により正常化したことはピリミジン合成の feed back control のあらわれとみられるとした。著者の実験において慢性障害時にみる該酵素活性の上昇がオロット酸処置で抑制される傾向にあつたことは、上述のピリミジン合成における feed back control のあらわれではないかと思われる。

ウラシル・ヌクレオチドのうち特異な変化を示したのが UDPAG である。上述の通り UDPAG は多糖体合成に関与している^{26, 27)}。近年線維化過程における多糖体

とコラゲンとの関係について種々論議されているが、志水³⁰⁾は慢性 CCl_4 肝障害時、まずヘキサミンが増加し、ついでコラゲンの増加を認め、ヘキサミンや多糖体とコラゲンとの密接な関係を明らかにした。最近 Popper もこの考えを支持している³¹⁾。今回の実験において直接多糖体合成に関与する UDPAG の増加する事実を認めたことは、線維化におけるヘキサミンの役割をさらに強調するものと考えられる。

ウラシル・ヌクレオチドはその他種々の代謝に重要な役割を演じており、たとえば UDPG はグリコーゲン合成の補酵素的役割を演じるほかに、肝内ガラクトースの転換に関係しており、グルクロン酸抱合に関係する UDPGA を合成するに必要な物質である³²⁾。Papenberg^{33, 34)} はアロキサン糖尿ラットの肝ヌクレオチドを分離し、UDPG の著減するを認め、この変化が糖尿ラットにおける肝グリコーゲン減少の要因の1つであろうとのべている。肝炎、肝硬変患者ではガラクトース負荷試験の異常、グルクロン酸抱合能の低下することが知られているが³⁵⁾、今回の実験成績より考えて、これらの肝機能異常にはピリミジン合成の低下による UDPG の減少がその1因となつていと思われる。

結 語

CCl_4 により惹起したラットの急性および慢性肝障害時の肝ウラシル・ヌクレオチド代謝につき検索し、次の結果を得た。

1) 急性障害時、初期に肝ウラシル・ヌクレオチドは一般に減少し、ことに UDPG の減少が顕著であつた。この減少はオロット酸負荷により改善した。また 6-C^{14} -オロット酸のヌクレオチドへのとりこみはこの時期には健常時より増加した。肝 aspartate carbamyl transferase 活性はこの時期には変化なかつた。

2) 慢性障害時には、UMP, UDPG などの減少があり、これに反し UDPAG は増加した。 C^{14} -オロット酸のとりこみは著明に低下した。これに反し肝 aspartate carbamyl transferase 活性は上昇した。

稿を終るに臨み、ご懇篤なるご指導、ご校閲を賜つた恩師吉田教授ならびに和田助教授に厚くお礼を申し上げます。また終始ご助言、ご鞭達くださった坂本教授ならびに河田講師に深謝いたします。

文 献

1) Hurlbert, R. B., Schmitz, H., Brumm, A. F. & Potter, V. R.: J. Biol. Chem., 209: 23, 1954. 2) Cohn, W. E.: J. Am. Chem. Soc., 72: 1471, 1950.

3) Schmitz, H., Hurlbert, R. B. & Potter, V. R.: J. Biol. Chem., 209: 43, 1954. 4) Grunberg-Manago, M. & Ochoa, S.: J. Am. Chem. Soc., 77: 3165, 1955. 5) Caputto, R., Leloir, L. F., Cardini, C. E. & Paladini, A. C.: J. Biol. Chem., 184: 333, 1950. 6) Leloir, L. F. & Cardini, C. E.: J. Am. Chem. Soc., 79: 6340, 1957. 7) Dutton, G. J. & Storey, I. D. E.: Biochem. J., 57: 275, 1954. 8) Leloir, L. F.: Arch. Biochem. Biophys., 33: 186, 1951. 9) Kalchar, H. M.: Biochim. Biophys. Acta, 33: 250, 1953. 10) Kalchar, H. M., Braganca, B. & Munch-Petersen, A.: Nature, 172: 1038, 1953. 11) Morriane, T. G.: Am. J. Path., 25: 273, 1949. 12) Schmidt, C. & Thannhauser, S. J.: J. Biol. Chem., 161: 38, 1949. 13) Brown, A. H.: Arch. Biochem., 11: 269, 1946. 14) Dische, Z. & Schwarz, K.: Mikrochim. Acta, 2: 13, 1937. 15) Bresnick, E. & Hitchings, G. H.: Cancer Res., 21: 105, 1961. 16) Koritz, S. B. & Cohen, P. P.: J. Biol. Chem., 209: 145, 1954. 17) Allen, R. J. L.: Biochem. J., 34: 858, 1940. 18) 西岡延一郎: ビタミン, 16: 616, 1959. 19) Mylen, J.: Acta Path. Microbiol. Scand., 39 (Suppl. 116): 1, 1956. 20) Bassi, M.: Exp. Cell Res., 20: 313, 1960. 21) Recknagel, R. O. & Litteria, M.: Am. J. Path., 36: 521, 1960. 22) Reichard, P.: Acta Chem. Scand., 3: 422, 1949. 23) Hurlbert, R. B. & Potter, V. R.: J. Biol. Chem., 209: 1, 1954. 24) Calva, E. & Cohen, P. P.: Cancer Res., 19: 679, 1959. 25) 辻功: 日消会誌, 58: 1323, 1961. 26) Glaser, L. & Brown, D. H.: J. Biol. Chem., 228: 729, 1957. 27) Glaser, L. & Brown, D. H.: Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., 41: 253, 1955. 28) Yates, R. A. & Pardee, A. B.: J. Biol. Chem., 221: 757, 1956. 29) Smith, L. H. Jr., Sullivan, M. & Huguley, C. M. Jr.: J. Clin. Invest., 40: 656, 1961. 30) 志水洋二: 阪大医誌, 10: 2239, 1958. 31) Singer, E. J., Hutterer, F., Kent, G., Zak, F. G. & Popper, H.: Arch. Path., 68: 103, 1959. 32) Strominger, J. L., Maxwell, E. S., Axelrod, J. & Kalchar, H. M.: J. Biol. Chem., 224: 79, 1957. 33) Papenberg, K.: Klin. Wschr., 39: 522, 1961. 34) Papenberg, K.: Klin. Wschr., 39: 739, 1961. 35) Kushima, K.: Med. J. Osaka Univ., 9: 549, 1958.