

## 8) マイオトロピン増強因子

江橋節郎\*

研究協力者 小沢 鎧二郎\*\*

我々はニワトリ血清中に、培養ニワトリ筋芽細胞の増殖を促進する物質があることから、これが筋を標的とするホルモンであろうという立場で研究を進めている。現在迄のところその作業仮説を支持するデータが集められつつある。それらを列挙すると、次のようになる。なおこの報告中では上記の物質をマイオトロピン (MT) とよんでおく。

- 1) MTはおそらく分子量10万程度の蛋白である。
- 2) MTは  $\mu\text{g/ml}$  のオーダー以下で有効であり、これは  $10^{-8}\text{M}$  程度である。この濃度は、既知のホルモンよりも高いがかなり低濃度で有効であるといえる。また純化が進むにつれて更に低くなることが期待される。
- 3) MTは血中に存在する。どこの器官で作られて放出されるか不明だが、流血中にかなりの活性が認められる。活性の大きさは、生長とともに変動する。定性的には、筋の生長時期に活性が上昇することも認められている。
- 4) MTの標的は筋細胞であり、その増殖を促進する。
- 5) 生理的なMTの血中濃度の制御因子は不明だが、成鶏では雄の方が雌よりも高いことや、注射したテストステロンにゆっくり反応してMT活性が上昇することから、雄性ホルモンが制御因子である可能

性がある。などである。上記の作業仮説を確かめるために重要なことは、どの器官でMTが産生放出されるかという問題である。

この問題を解くためには、各種器官の抽出液中に含まれるMT活性を測定することから始める。我々はその研究の途中で、MTの増強活性を各抽出物中に検出した。特に肝抽出物にはその値が高いことを認めた。この点について種々の検討を試みたので、それについて報告する。

購入した成鶏の頸動脈を切り、放血した。種々の器官を取り出し、生理的食塩水で洗いできるだけ血液を除いた後、9倍量の生食と共にホモジェナイズし、遠沈して細胞残渣を除いた上清を得た。この報告ではこの上清を器官EXと省略する。

各器官EXに含まれるMT活性を測定して図1に示す結果を得た。この図では、1mlの血清に含まれる活性を1とし、各器官EXの活性を、湿重量1gに含まれる活性で表わしたものである。これらの値は必ずしもEX中に含まれるMTの量を正確に反映するものではない(下記参照)。

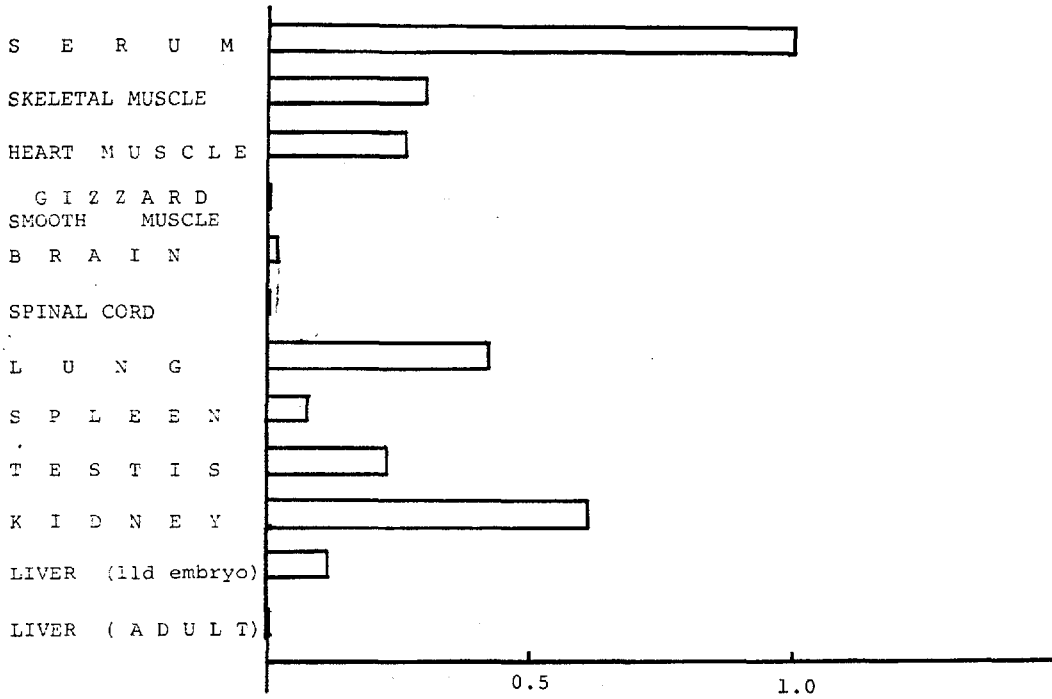
これから分ることは、骨格筋や心筋のEXではかなりMT活性が高いけれども、血清中のMT活性に比べるとはるかに低い。肺や腎のEXのMT活性が高いことは、血清の混入の要素が大きい。ただし腎の場合には次に述べる増強因子の関与も大きいと考えられる。

肝EXは、成鶏由来のものも、同様に作った鶏胚よりのものの場合も、活性は低い。成

\*東京大学医学部薬理

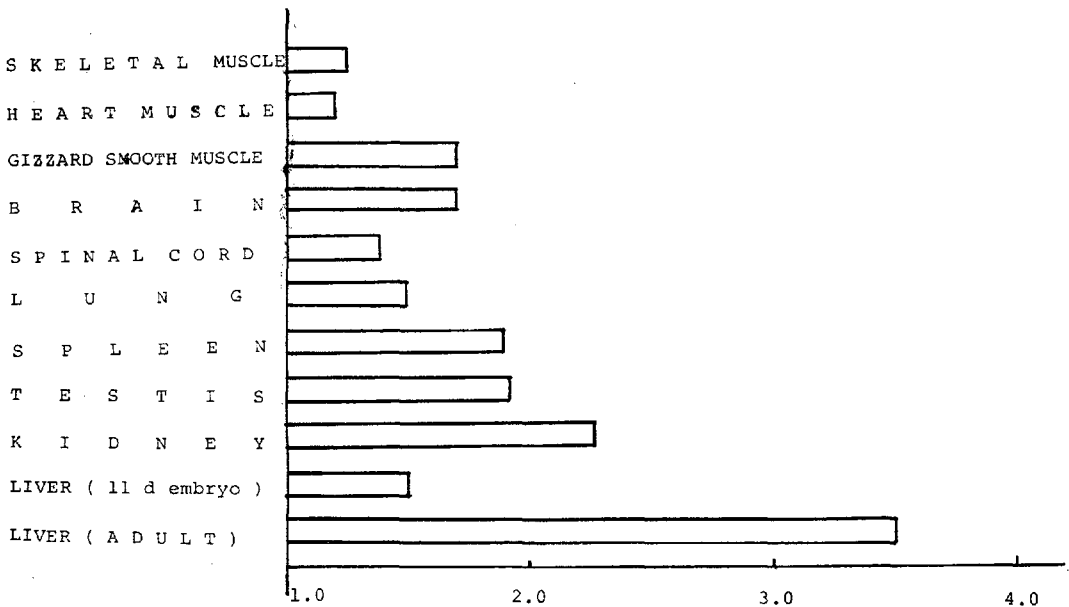
\*\*東京医科歯科大学難治疾患研究所

MYOTROPIN ACTIVITY CONTAINED IN VARIOUS ORGANS



☒ 1

POTENTIATING ACTIVITY CONTAINED IN VARIOUS ORGANS OF CHICKENS



☒ 2

POTENTIATION OF MYOTROPIN ACTIVITY BY LIVER EXTRACT

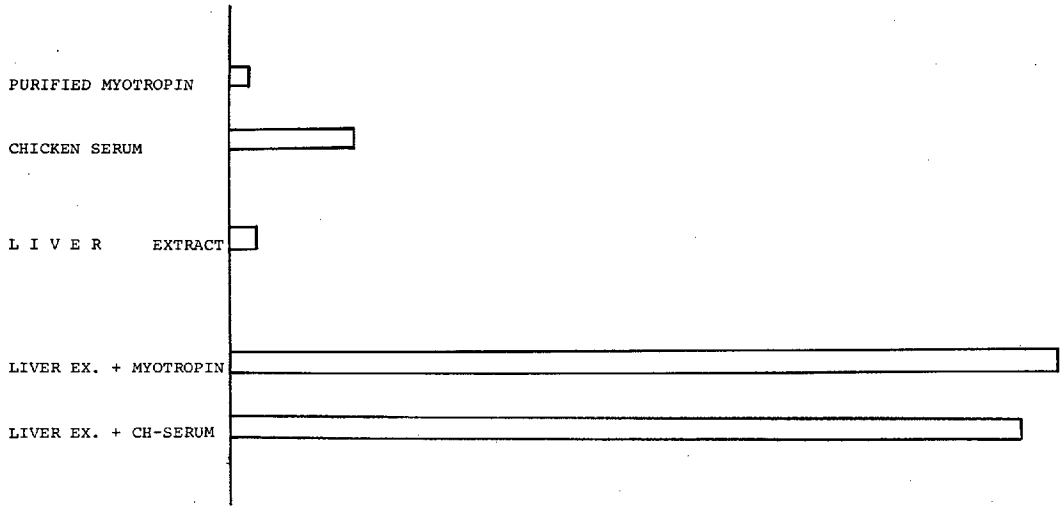


図 3

鶏にヘパリンを注射して放血をよりよくした後、肝血管内に残存する血液を生理的食塩水を注射することによって追出した後に作った標品では活性は完全に零になる。鶏胚の場合にはこのような操作が困難であるので、MT活性が零であるか否か不明である。

培養液中に器官EXだけではなく、ニワトリ血清を加えると、器官EXだけとかニワトリ血清単独の場合と違って、すべての場合に多かれ少なかれ器官EXにはMTの増強作用がある(図2)。上に図1ではEXに含有されているMTの活性を正確に示しているのではないと述べたのはこの増強作用に由来する。図2で最も著しいのは成鶏肝EXのMT増強作用である。この作用は鶏胚肝EXには弱い。このことは、成長のある時期にこの増強因子の合成が強く促進されることを示唆している。

腎EXにもMT活性増強作用が強いことも着目に値する。この場合には肝ほどではないがやはりかなりの活性化がみられる。また脾臓や睾丸のEXや、筋胃や脳のEXにもMT活性増強作用が強い。なお図には示していないが、脳下垂体EXや市販のインシュリン溶液にも増強作用がある。しかし他のホルモン

例えばサイロキシシンやテストステロンなどでは、大量ではかえってMT活性を抑制する。また肝EXのMT活性増強作用はある濃度迄は、加えた肝EXの量に比例して、みかけのMT活性(血清+肝EX)は上昇するけれども、その濃度を越すとかえって低下する。すなわち肝EXは、低濃度ではMT活性増強作用があるが、高濃度ではMT活性増強作用の代りに抑制作用が現われる。

以上にのべた各器官EXによるMT活性増強作用がすべて同一物質によるか否かは不明である。また肝EXの、低濃度と高濃度の作用の違いが同一物質によるものか、または異なる物質の濃度による作用出現度が違うために起る現象か否かは今後の問題である。

さて以上の議論では、血清に含まれるMT活性に対する器官EXの作用をみて来た。これが精製したMTに対しても有効であるか否かを検討した結果が図3である。この実験に用いた肝EXにわずかにMT活性が認められるが、これはごくわずかに残存する血清が肝自身による増強作用によって現われたものと考えられる。

精製されたMTでも、ニワトリ血清そのも

のと同様に肝EXによって大幅な増強をうける。精製MTといってもまだまだ精製度は不十分であるので結論的ではないかもしれないが、肝EX中にMT作用の増強因子の存在することは明らかであろう。

MTには類特異性がある。すなわちニワトリ血清には、ニワトリ筋芽細胞の増殖作用がある。しかし、ヒト、ウシなどの血清にはニワトリ筋芽細胞の増殖を促進する作用は非常にわずかしかない。肝に存在するMT活性増強因子について調べたところ、ウサギ肝EXによってMT活性は抑制された。従って抑制因子の存在は明らかであろうが、広い濃度に渡った実験をしていないので詳細は現在のところ不明である。

さて肝EXに含まれるMT活性増強作用を示す因子（P-因子）の本体は現在迄のところ全く分っていない。P-因子活性は酸に対して強く抵抗し、例えば肝を1規定塩酸でホモジェナイズして後、中性に戻しても活性は残る。さらに耐熱性もかなりあって、その標品を1分間煮沸してもまだ活性が残る。

肝由来の物質で成長に関与する物質にソマトメジンがある。これは下垂体ホルモンであるソマトロピンが肝臓に働いてそこから分泌され標的器官である骨、特に骨成長線附近に働いて、コンドロイチン硫酸の基質のとり込みなどを促進するといわれている。この物質の筋への作用として知られているものは、横隔膜へのロイシンのとり込みと固定を促進することである。このことは、蛋白合成の促進と一応考えてよいであろう。

P-因子が肝由来であることから、これがソマトメジンである可能性は考慮する必要がある。現在までのところソマトメジンはファイブプラストの増殖を促進することは知られているが筋芽細胞の増殖を促進することは知られていない。P-因子もそれ単独では、筋芽細胞の増殖を促進することはなく、あくまでもMTと共存して初めてその作用を示す。また蛋白合成に関しても我々のプレリミナリ一の実験結果では、筋管細胞の蛋白合成も、

筋芽細胞の分裂と同様MT存在下では促進され、肝EXはMTの蛋白合成促進作用を増強するが、それ単独ではこうした作用は存在しない。肝EXのこの作用を示す物質と、P-因子とが同一物質であるか否かは不明であるが、少なくともニワトリ肝EXには、ソマトメジンに記載されている蛋白合成促進作用は認めることができなかった。

ソマトメジンはポリペプチドであり、非常に強い耐熱性を示すことが知られている。一方P-因子は耐熱性のあることは確かであるがソマトメジン程には強くはないように思われる。またP-因子はトリプシンによって分解はされず、肝EXを用いる限りではトリプシン処理をした方がみかけ上の増強作用は上昇することがみとめられる。このことは抑制作用を及ぼす物質が分解されるのかもしれないし、P-因子の部分分解によって作用が強められるというようなことかもしれない。

以上述べたようにP-因子がソマトメジンである可能性はまだ否定はできないが、肯定すべき材料はほとんどない。

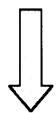
赤血球の原基となる細胞に働いてその増殖と分化を促すエリスロポイエチンという物質がある。この物質は、肝で作られ腎で活性化するということを主張する説がある。MTはいわば筋に対するエリスロポイエチンのようなものとも考えられる。このアナロジーからすればP-因子は、MTの前駆物質であり、血中で活性化されるために現象としては増強作用としてみえるのではないかという問題が起る。この可能性も完全に否定し切ることはまだできないが、肯定することは下記の理由によって困難である。その1つは肝EXは、単に血清だけではなく、精製MTの活性をも増強する。若しもP-因子前駆物質であるならば、活性化物質は、精製MT中にも強力に混入していなければならない。その2は、MTを精製する方法を適応すると、硫酸分画にしても、アセトン処理にしてもP-因子活性は消失する。単に肝EXの透析をただけでもP-因子活性は消失する。このことは前駆

物質であるとの仮説にはあまり好ましくない性質である。ただ、酵素における補酵素のようにアポMTとでもいべき物質にP-因子がついて初めてMTの活性が現われるという可能性はかなりあるものと思われる。もしそうならば、透析で失われたり、透析膜に吸着され得るような小分子量の物質である可能性は残されているように思われる。

次にP-因子は肝で作られ、我々は肝ホモジェネートの中に存在する活性によって知ることができる。しかしP-因子の作用する標的は骨格筋であり、そこに到達するためにはP-因子は肝から分泌され血流中に入り込まなければならない。このことの実験的な証明は現在のところ全く欠けている。肝について考えれば、この器官は、アルブミンやグルコースなどのように自分の細胞の中で合成した

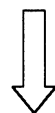
りまたは貯えたりしたものを放出することは本質的に可能な器官である。P-因子についてそうした操作が可能であるかは不明だが、あったとしても不思議ではない。こうしたことを考慮に入れるとP-因子が実際にも筋にまで到達してMTの作用を修飾して骨格筋のtrophicな作用に関与している可能性は充分にある。

以上述べたMT及びP-因子と筋ジストロフィー症との関連はまだ不明である。しかし現在云われているような神経性因子の他にこのような液性因子が存在し、それが筋の蛋白合成その他の健康状態の保持に働いているという事実があることになる。我々はこれらの液性因子と筋ジストロフィー症との関係を更に追求する予定である。



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



我々はニワトリ血清中に、培養ニワトリ筋芽細胞の増殖を促進する物質があることから、これが筋を標的とするホルモンであろうという立場で研究を進めている。現在迄のところその作業仮説を支持するデータが集められつつある。それらを列挙すると、次のようになる。なおこの報告中では上記の物質をマイオトロピン(MT)とよんでおく。