



Title	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
Author(s)	鎌田, 武信
Citation	大阪大学, 1963, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28478
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	鎌 田 武 信 かま だ たけ のぶ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 381 号
学位授与の日付	昭 和 38 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 内 科 系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	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
	(主 査) (副 査)
論 文 審 査 委 員	教 授 吉 田 常 雄 教 授 今 泉 礼 治 教 授 須 田 正 巳

論 文 内 容 の 要 旨

ウラシル・ヌクレオチドは核酸合成の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である。従って肝障害時における肝ウラシル・ヌクレオチドの代謝様相を知ることは肝障害時の他の代謝異常を考える上にも，また核酸系物質の治療面への応用を考える上にも重要なことと思われる。

〔方法並びに成績〕

I) 方 法

- 1) 実験動物にはウイスター系雄性ラット（体重150～170g）を用いた。
- 2) 実験的肝障害の惹起には四塩化炭素（ CCl_4 ）を用い，急性肝障害にはその20%オリーブ油溶液を10ml/kg b.w. 1回，慢性肝障害には2ml/kg b.w. を週2回3ヶ月間，それぞれ筋肉内注射を行なった。
- 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。

肝酸溶性ヌクレオチドは，過塩素酸抽出後 Hurlbert らの陰イオン交換樹脂によるクロマトグラフィーで分離定量した。オロツト酸負荷は，100mg/kg b.w. を腹腔内注射し，6時間後実験に供した。 6-C^{14} -オロツト酸（比放射能 $1.5\mu\text{C}/\mu\text{M}$ ）は2mg/kg b.w. を腹腔内に注射し，1時間後及び3時間後に肝を摘出し，ヌクレオチド，核酸につきその放射能を測定した。核酸の分離は Schmidt—Thannhauser 法を用い，定量は RNA はオルシン法，DNA はジフェニルアミン法によった。放射能は gas—flow counter で測定し，結果はいずれも比放射能であらわした。肝 aspartate carbamyl transferase 活性は Bresnick らの方法で測定しこの際の蛋白量は microkjeldahl 法で定量した。肝無機磷の定量には Allen 法を用いた。

肝疾患々者へのオロツト酸負荷は100mg を静脈内注射し，その後2時間にわたり採尿し，西岡による微生物学的定量法によりオロツト酸を定量した。

II) 結 果

1) 急性 CCl_4 障害

UMP, UDP, UTP は CCl_4 障害 6 時間で健常値の 70% と減少傾向を示したが, 12 時間以後は健常値と差がなかった。UDP—glucose は障害 6 時間後著減, その後増加し 24 時間以後は健常値と大差を示さなかった。 CCl_4 注射と同時にオロツト酸を負荷した際, これらヌクレオチドの障害 6 時間後の減少はみられなかった。さらに 6— C^{14} —オロツト酸を注射すると, CCl_4 注射後 6 時間ではヌクレオチドの比放射能は健常時に比し高値を示し, また RNA のそれも増加を示した。肝 aspartate carbamyl transferase 活性は障害後 12 時間までは健常時と大差なく, 24 時間後より増加し始め, 48 時間では著明な増加をみた。肝無機燐量は障害 6 時間後高値を示したが, 以後漸減し 24 時間以後は健常値と差がなかった。

2) 慢性 CCl_4 障害

肝ヌクレオチドでは UMP, UTP が減少し, UDP—glucose も減少傾向を示した。これに反し UDP—acetylglucosamine は増加した。この際オロツト酸負荷を行なうと, 減少せる UMP 値に顕著な変動はみられなかった。また 6— C^{14} —オロツト酸による検討でも, UMP の比放射能は 1 時間後健常値に比し著明な低値を示した。肝 aspartate carbamyl transferase 活性は健常値に比し上昇をみた。

3) 慢性肝疾患々者の尿中オロツト酸排泄

慢性肝炎, 肝硬変患者にオロツト酸負荷を行った際, 尿中オロツト酸排泄は健常者のそれに比し増量を示した。

〔総括〕

- 1) 急性 CCl_4 肝障害時には, 初期にウラシル・ヌクレオチド量が減少傾向を示し, この際肝無機燐量の増加を認めた。aspartate carbamyl transferase 活性は初期には著変がなかった。またオロツト酸よりのヌクレオチド合成の亢進している事実を知った。
- 2) 慢性 CCl_4 肝障害時には, ウラシル・ヌクレオチドは一般に減少し, オロツト酸のヌクレオチドのとりこみも低下を示した。
- 3) 慢性肝疾患々者では, オロツト酸負荷後の尿中オロツト酸排泄は健常者のそれに比し増量を示した。

論文の審査結果の要旨

ウラシル系ヌクレオチドは核酸合成の素材としてのみならず, 糖質代謝の補酵素としても重要な生理的意義がある。肝臓は核酸代謝でもまた糖質代謝面でも生体内諸臓器の中心的位置をしめているが, 肝臓が障害された際のこれらヌクレオチドの変化については尚知見に乏しい。そこで著者はまず実験的肝障害時におけるウラシル・ヌクレオチドの代謝様相を検索し, 更に肝疾患々者について臨床的検討を加えた。

実験動物にはウイスター系雄性ラット (体重 150g~170g) を用い, 実験的肝障害の惹起には CCl_4 を使用した。肝酸溶性ヌクレオチドは, 過塩素酸抽出後 Hurlbert らの陰イオン交換樹脂によるクロマトグラフィーで分離定量した。オロツト酸負荷は 100mg/kg b.w. を, また 6— C^{14} —オロツト酸は 2mg (26 μc)/kg b.w. をそれぞれ腹腔内注射した。核酸の分離は Schmidt—Thannhauser 法で, aspartate carbamyl transferase 活性は Bresnick らの方法により測定した。無機燐の定量には Allen 法を, オロツト酸の定量は西岡による微生物学的方法を用いた。

急性 CCl_4 障害ラット肝における該ヌクレオチドの変動を経時的に追究すると、障害 6 時間後 UMP, UDP, UTP は減少傾向を、UDP—glucose は著明な減少を示した。この際オロツト酸負荷を行なうと、この減少は明らかに改善された。また C^{14} —オロツト酸のヌクレオチドへのとりこみは障害初期には高値を示したが、障害 24 時間後は健常時と差がなかった。なお分解系の指標として測定した肝無機燐量は障害初期に増量し、24 時間後には健常値に復した。これらの事実より障害初期には分解亢進による核酸系物質の減少があり、これを補わんが為その前駆物質利用が亢進するものと考えられる。この時期をすぎると、ヌクレオチド代謝は一応健常時のそれに近づくが、ついで再生機転が高まると合成能は再び上昇するものと思われる。事実この時期に一致して肝 aspartate carbamyl transferase 活性は著明に増大した。

慢性障害時には、急性障害初期と同様ウラシル系は一般に減少するが、UDP—acetylglucosamine は逆に増量を示した。この物質は多糖体合成に関与することが知られているが、線維化過程におけるこの増量は注目に値すると思われる。一方ウラシル系の減少は急性障害時とは異なり、オロツト酸負荷によっても改善をみず、また C^{14} —オロツト酸のとりこみも約 1/3 と低下した。即ち慢性障害時にはウラシル・ヌクレオチドに合成障害が存在するとみられる。

そこで著者は慢性肝炎ないし肝硬変症の患者にオロツト酸負荷を行ない。その後尿中に排泄されるオロツト酸量を測定、該ヌクレオチド合成をうかがった。患者では健常者に比し排泄オロツト酸量は有意の増加を示し、これら患者においても慢性障害動物と同傾向の代謝異常の存在を示唆する成績を得た。肝疾患々々者には諸種の糖質代謝異常がみられるが、その発生には補酵素として関与するウラシル・ヌクレオチドの代謝異常が一因となるとと思われる。

以上要するに、著者は肝障害時にはウラシル・ヌクレオチドの代謝異常があり、しかもその様相は急性障害と慢性障害で異なることを明らかにした。肝臓における核酸系物質代謝の重要性よりみて、かかる成績は肝疾患の病態生理解明の一助ともなり、その治療面にも寄与するところ大であると思われる。