



Title	胆汁リン脂質に関する研究
Author(s)	北村, 次男
Citation	大阪大学, 1962, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28495
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	北 村 次 男
	きた むら つぎ お
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 317 号
学位授与の日付	昭和 37 年 5 月 24 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
学位論文題目	胆汁リン脂質に関する研究
	(主査) (副査)
論文審査委員	教授 須田 正己 教授 今泉 礼治 教授 吉田 常雄

論文内容の要旨

〔目的〕

最近胆汁リン脂質は胆石を形成する成分たるコレステロールを溶解させる重要な因子とされているが、その濃度は報告者により大きな変動があり、組成についての詳細な報告も見られない。他方、閉塞性黄疸時に血中リン脂質並びにコレステロールが増加し、はなはだしき時はこれが皮膚に沈着して黄色腫を生ずることは古くから知られた事実である。この閉塞性黄疸時の高リン脂質血の成因については、従来、肝臓におけるリン脂質合成の増加によると解されていたが明確な実験的証明を欠いている。

本研究は、胆汁リン脂質の量並びに組成について、詳細な検討を行うとともに、閉塞性黄疸時の高リン脂質血が胆汁のうつ滞によるリン脂質の血中への逆流により生ずる部分の大きいことを明らかにしたものである。

〔方法並びに成績〕

I. 実験方法

胆汁リン脂質はクロロホルム（以下クロと略）対メタノール（以下メタと略）2:1の30容で60°C 1時間抽出し、窒素気流中で減圧乾燥し、Folch の方法で水洗した。脂質リンは試料を過塩素酸で酸化分解した後 Fiske-Subbarow 法で測定した。リン脂質のシリカゲルカラムクロマトグラフィー（以下クロマトと略）による分画は Hanahan らの方法に準じて行った。

II. 胆汁リン脂質に関する基礎的事項

1. 胆汁リン脂質量 犬肝胆汁のリン脂質濃度は平均 12.2mg/ml で、血漿の数倍であった。ヒトの十二指腸ゾンデにより得た B 胆汁では平均 2.0mg/ml で、Dubin-Johnson 氏症候群の患者で、開腹手術時に直接胆嚢を穿刺して得た胆嚢胆汁のリン脂質濃度は 19.6mg/ml であった。
2. 胆汁リン脂質の分画 DNP 法で比色測定すると、エタノールアミンセファリンの総リン脂質中で

占める割合はモル比で 0.27~1.5 % であり、スフィンゴミエリンは 1 % 以下であった。クロマトによると 94% 以上がクロロメタ 3:2 で溶出されるレシチン分画で、セファリン分画は 3~6% である。すなわち、胆汁リン脂質のはほとんどすべてがレシチンよりなることが分る。

3. P^{32} 標識リン脂質のクロマトグラフィー分析 犬に $P^{32}O_4$ を筋注して得た P^{32} 標識胆汁リン脂質のクロマトは総放射能と脂質リンの 2 つの溶出曲線がほとんど一致するが、溶出前部（アラキドン酸およびステアリン酸を主脂肪酸成分とする）から溶出後部（パルミチン酸リノール酸およびオレイン酸を主脂肪酸成分とする）に向って比放射能が増加する。

III. 閉塞性黄疸時の高リン脂質血の成因について

1. 閉塞性黄疸患者および実験的胆管閉塞家兎の血清リン脂質への $P^{32}O_4$ のとり込み 閉塞性黄疸患者に $P^{32}O_4$ を筋注すると、42 時間後の血清脂質リンの総放射能は黄疸のないものに比し増加し比放射能も低下しない。家兎の胆囊胆管結紩後、総胆管結紩を施し 3 日目に $P^{32}O_4$ を筋注すると血清リン脂質のみならず、比放射能も胆管結紩を行わなかったものに比し増加した。この放射能の増加は黄疸の機転により肝におけるリン脂質合成の増加がおこつたか、胆汁リン脂質が血中に逆流したものと考えねばならない。

2. 閉塞性黄疸機転存在下の血清および胆汁リン脂質の合成、犬の胆囊胆管結紩後ビニール管を総胆管に挿入し総胆管瘻を造設して $P^{32}O_4$ を筋注すると、胆汁リン脂質の比放射能は急速に上昇し 8~12 時間で最大となり、血漿の数倍に達する。すなわち胆汁リン脂質は肝臓から直接分泌されることを示す。またこれが胆管閉塞により血中に逆流する時は、血中リン脂質の比放射能に著明な影響を与えることが示唆される。そこで上記のビニール管を結紩し皮下に埋没して胆管閉塞を起し、3 日後にビニール管の結紩を開放し同時に $P^{32}O_4$ を筋注すると、胆汁リン脂質の比放射能は対照よりも速かに増加し 4 時間で最大となるので、肝におけるリン脂質合成の増加は明らかである。しかし、24 時間の胆汁リン脂質の総放射能は増加していない。しかるに閉塞性黄疸を起し結紩を開放しない犬では血漿リン脂質の総放射能は著明に増加する。すなわち胆管結紩を行ったままの閉塞性黄疸では胆汁リン脂質の血中への逆流が存在することを示す。

3. 閉塞性黄疸時の血漿リン脂質の交換率 $P^{32}O_4$ を筋注し 24 時間後に得た犬血漿を胆管閉塞犬に静注して血漿リン脂質の交換率を見ると、対照との間に差が見られない。従って血漿リン脂質の交換率の面からは閉塞性黄疸時の高リン脂質血を説明することはできない。

〔総括〕

1. 胆汁リン脂質は大部分レシチンから成り 94% 以上を占め、セファリンは 3~6% である。犬では胆汁リン脂質濃度は平均 $12.2 \text{mg}/\text{ml}$ で、胆汁に分泌されるリン脂質の 1 日量は血漿総リン脂質の約 20% にも相当する。
2. 胆汁レシチンは肝臓から直接分泌され、肝リン脂質と同じくその脂肪酸構成により異った交換率を示す不均一性をもち、肝リン脂質代謝を直接反映していると考えられる。
3. 胆管閉塞を作った犬について $P^{32}O_4$ の胆汁および血漿リン脂質へのとりこみを観察すると、閉塞時には $P^{32}O_4$ の血漿リン脂質へのとりこみの増加はあるが、閉塞を開放した場合にはなお明かにリン脂

質合成の増加があるにもかかわらず血漿リン脂質へのとりこみは増加しなかった。従って閉塞性黄疸時には胆汁リン脂質が血中へ逆流しており、これが高リン脂質血の発生に重要な要因となっている。

論文の審査結果の要旨

「最近肝臓のリン脂質代謝は、その研究方法の新しい発展とともに、重要な問題としてとり上げられるようになってきた。肝臓と密接な関係のある胆汁中のリン脂質については、現在迄、濃度、組成ともに明かにされていなかった。そのために、閉塞性黄疸時の高リン脂質血の成因について、胆汁リン脂質との関係は無視されている状態である。」

著者は現在まできわめて低濃度であるとされていた胆汁リン脂質について検討し、犬の胆汁リン脂質では平均 12.2 mg/ml におよび、これは血漿の数倍に相当することを見出し、かつ 24 時間に分泌される胆汁リン脂質総量の約 20% にもおよぶことを明かにしている。

さらに胆汁リン脂質の組成が、従来コリンの測定にもとづいて算出されコリン含有リン脂質がほとんどであるとされていたのに対し、著者は DNP 法によるエタノールアミン・セファアリンの測定およびシリカゲル・カラムクロマトグラフィーにより、胆汁リン脂質は 94% 以上がレシチンでセファアリンは 3~6% にすぎないことを明かにした。

P^{32} を犬に筋注し、5~10 時間に分泌される胆汁リン脂質へのとり込みを見ることによりカラムクロマトグラフィーの同じレシチン分割の中でも比放射能が後方に向うに従い上昇することを見出し、これが P^{32} 標識肝臓レシチンでも同じ傾向であることから、胆汁レシチンと肝臓レシチンとが代謝面で密接な関係をもつことを明らかにした。

さらに総胆管梗死犬に P^{32} を筋注し、胆汁および血漿リン脂質へのとり込みを比較したところ、胆汁リン脂質の比放射能が速かに上昇し血漿のそれの数倍に達することが明らかとなった。これは胆汁リン脂質が肝臓から血漿を介さずに直接分泌されることを示すものである。

1 日分泌量が血漿総リン脂質量の約 20% にもおよぶ胆汁リン脂質が直接肝臓より血漿を介さずに分泌されるという新しい事實を基にして、閉塞性黄疸時の高リン脂質血の成因としては今まで無視されていた胆汁リン脂質の役割を検討した。すなわち犬に閉塞性黄疸を作りその胆汁、血漿リン脂質への P^{32} のとり込みを測定すると、胆管閉塞時には、なお明かにリン脂質合成の増加があるにもかかわらず、血漿リン脂質の P^{32} のとり込みは増加しない。以上の成績より閉塞性黄疸時には胆汁リン脂質が血中へ逆流しており、これが高リン脂質血の成因に大きな役割を果していることを明かにした。

さらに血漿リン脂質の交替率の面より検討を加え胆管閉塞時にはその交替時間が遅延しない事實から、閉塞性黄疸時の高リン脂質血の成因には血漿リン脂質の交替率は関与しないことを示している。

以上著者の報告は胆汁リン脂質を量的および質的な面より検討を加えるとともに、閉塞性黄疸時の高リン脂質血の成因に胆汁リン脂質の血中への逆流が重要な役割を果していることを明かにしたものであって、学位論文としてここに推せんしたい。