



Title	肝線維化時の酸性ムコ多糖体代謝異常に関する研究
Author(s)	満谷, 夏樹
Citation	大阪大学, 1964, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28827
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)	満 谷 夏 樹
	みつ たに なつ き
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 6 0 1 号
学位授与の日付	昭 和 39 年 12 月 1 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	肝線維化時の酸性ムコ多糖体代謝異常に関する研究
	(主査) (副査)
論 文 審 査 委 員	教 授 吉田 常雄 教 授 西川 光夫 教 授 須田 正巳

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

一般に結合組織の病変に際して病変部や尿中の酸性ムコ多糖体 (AMPS) 量の変化を来たすことは既に明らかにされているが、その際質的变化があるか否かについてはほとんど知られていない。そこで著者は肝硬変の進行に重要な役割を果たしていると考えられる結合組織異常を検討するたに関与するため、肝硬変患者及び実験的肝硬変ラットの尿中 AMPS について詳細に検索すると共に、AMPS 代謝 N-acetyl- β -glucosaminidase (GL) 活性をも測定し、肝結合組織異常増殖と AMPS 異常との関連を追究しその病態解明に資せんとした。

〔実験方法〕

動物実験には体重 200g 前後の wistar 系雄性ラットを用い、肝障害は CCl_4 週 2 回宛吸入法及び Thioacetamide 0.035% 混入飼料を投与し惹起せしめた。ラットはエーテル麻酔下で断頭屠殺後直ちに血清及び肝 GL 活性、肝ハイドロオキシプロリン (Neuman & Logan 法) 及びヘキサミン量 (pogell 法) を測定し、同時に組織標本を作成した。又ラットの 24 時間尿は同一障害ラット 4 匹を一群とし尿採取用飼育籠にて採取した。

尿中 AMPS 量は DiFerrante 法に従い 24 時間尿の一部を Cetyl-trimethyl-ammonium-bromide で AMPS を沈澱分離し グルクロン酸量 (Dische 法) を測定して総 AMPS 量を得た。又分離せる AMPS の一部を 48 時間流水中にてセロファン膜で透析後グルクロン酸量を測定し総 AMPS との差を透析性 AMPS とした。

健常人及び肝硬変患者尿 AMPS の精製は DiFerrante 法により尿約 10 l を用い AMPS を沈澱、透析により粗 AMPS を得、更に酵素消化及び Sevag 法により除蛋白等を行ない約 20mg の精製 AMPS を得た。かかる精製 AMPS についてペーパークロマトグラフィー (Kerby 法)、赤外線分光分析並び

にグルクロン酸、ヘキソサミン（Pogell法）、S量（Häkkinen法）を測定、ヘキソサミン／グルクロン酸分子比、S／グルクロン酸分子比、グルコサミン／ガラクトサミン比を算出し健常人と肝硬変患者について比較検討した。

血清 GL 活性は Walker 法に準じ P-nitrophenyl-N-acetyl- β -glucosaminide を基質として測定した。肝 GL 活性は肝組織 10 mg に蒸留水 1 cc を加え氷冷しつつ磨砕、遠沈後上清液を用い血清同様測定した。

GL 活性は 37°C 30 分間温水浴中で加温後 P-Nitrophenol 1 mg 遊離せるものを 1 単位とした。

〔実験成績〕

A) 血清並びに肝 GL 活性。

- 1 健常成人の血清 GL 活性は $7.4 \pm 1.0 \text{ U/dl}$ で性及び年齢差はほとんどなかった。
- 2 肝疾患々々では血清 GL 活性は一般に高値で殊に慢性肝炎及び肝硬変初期では高値を示したが末期肝硬変では健常値に近い値となった。又肝癌患者では著しく高く、肝硬変合併例では殊に著明であった。

3 実験的慢性肝障害ラットの血清並びに肝 GL 活性は肝ヘキソサミンないしコラゲン量の増加とほぼ平行して増強し、殊に血清 GL 活性と肝ヘキソサミン量とは明らかな相関を示した。又肝組織像と比較すると肝 GL 活性は肝線維化軽度の時期よりすでに高値でその後もほぼ同程度の高値を示したが、血清 GL 活性は肝線維化の進行と共に次第に上昇し、肝硬変と肝癌の合併群では最も高値であった。

B) 尿中 AMPS

1 肝疾患々々尿中 AMPS 排泄量は慢性肝炎活動期及び初期肝硬変で著増し、末期肝硬変では健常値と差がなかった。又肝癌患者でも尿中 AMPS 排泄量は著増したが硬変合併例では更に高い値を示した。

2 実験的慢性肝障害ラットの尿中 AMPS 排泄量は次第に増加し組織像にて明らかな硬変が認められる時期にはかえって減少した。

3 慢性肝炎及び肝硬変患者の尿中 AMPS 排泄量と血清 GL 活性とは明らかな相関があり、ほぼ同様の結果は実験的慢性肝障害ラットでも得られた。

4 肝疾患々々尿中 AMPS の透析性 AMPS／総 AMPS 比は健常人に比し上昇し、殊に肝線維化進行せるものでは著しく大であった。実験的慢性肝障害ラットでも同様の成績を得た。

5 健常人及び肝硬変患者尿中の精製 AMPS はペーパークロマトグラフィ及び赤外線分光分析によりコンドロイチン硫酸類似物質であることを知った。又赤外線分光分析では健常人と患者との間に差異があり、ヘキソサミン／グルクロン酸分子比は代償期肝硬変では健常人より高値であったが非代償期硬変では健常人と明らかな差がなかった。これに反しグルコサミン／ガラクトサミン比は肝硬変では上昇したが末期硬変では最も高い値を示した。又 S／グルクロン酸分子比は健常人と患者の間に明らかな差異がなかった。

〔総括〕

肝線維化と結合組織基質 AMPS 異常との関連について追究した。肝線維化進行時には尿中 AMPS

に量的のみならず質的な異常が存在することを認め、又肝線維化時の血清 GL 活性は肝線維化進行に伴う肝 AMPS 量並びに尿中 AMPS 排泄量の変動と密接な関連があり、肝線維化病変をよく反映すると考えられる成績を得た。

論文の審査結果の要旨

肝硬変における肝臓間質結合組織の著しい増殖が如何なる機転によって起るかについてはまず肝実質細胞の壊死に重点をおいて考える意見と、間質結合組織の異常を重視しようとするものがあり未だ充分明らかにされてはいない。

本研究は肝線維化進行過程並びに肝硬変での肝臓結合組織増殖機転を結合組織異常殊に結合組織基質酸性ムコ多糖体面より検討したものである。

結合組織基質酸性ムコ多糖体がコラゲン線維の生成に密接な関連があることはほとんど疑いがない著者はまず酸性ムコ多糖体代謝異常をみるため、その分解酵素である β -Glucuronidase 及び N-Acetyl- β -Glucosaminidase 活性を肝臓及び血清について測定し、殊に後者の血清酵素活性は慢性肝疾患々者及び実験的肝障害動物共に結合組織異常増殖時著しく増強することを明らかにした。

更に尿中酸性ムコ多糖体についても透析法のほか患者尿約 10 l を用いてムコ多糖体を分離精製後、クロマトグラフィー、赤外線分光分析、構成因子の分子比測定等の方法により詳細に検討し、肝線維化進行時には排泄量の増加のみでなく質的にも異常を来すことを認め、これらの変化はいずれも肝線維化の進行を反映して変動することを明らかにした。

肝線維化時の酸性ムコ多糖体の異常に関する著者の研究は肝硬変発生の病態解明に寄与すると共に本症の経過診断、治療面への応用にも資し得るものとする。