

Title	血中plasminのACTH非活性化作用に関する研究
Author(s)	森本, 靖彦
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/28886">http://hdl.handle.net/11094/28886</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

氏名・(本籍)	森 本 靖 彦 もり もと やす ひこ
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9 1 1 号
学位授与の日付	昭和 41 年 3 月 28 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	血中 plasmin の ACTH 非活性化作用に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 山村 雄一 (副査) 教授 西川 光夫 教授 岡野 錦弥

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

ACTH は 39 箇のアミノ酸配列からなるペプチド性ホルモンである。内因性、外因性を問わず ACTH は流血中で極めて速やかに失活すると考えられている。とくに合成 ACTH は天然 ACTH に比べ作用持続時間の短いことが知られている。血中における ACTH の活性低下の一因として血中の蛋白分解酵素 plasmin による分解が考えられている。

著者は *in vitro* 並びに *in vivo* の実験を通じて ACTH の非活性化と plasmin 系との関連性を検討すると共に、各種の抗 plasmin 剤を用いて ACTH の非活性化を抑制しうるかどうかについて検討した。また各種の ACTH 製剤について非活性化の速度を比較検討することにより ACTH 作用の持続時間の相違を解明しようとした。以上の諸実験を通じて ACTH 非活性化の本態を追求すると共に、治療面では ACTH の long-acting 化を目標とし、更に plasmin による ACTH 非活性化作用を診断の目的にも利用しようとした。

#### 〔方法並びに成績〕

*in vitro* における検討——人血漿あるいは人血漿より pH 5.2 で沈澱せしめて作製した euglobulin 分画を用い、plasmin 系の activator である streptokinase (以下 SK と略記) を同時に添加し 37°C の恒温槽中で ACTH を incubate した。incubation 後 medium 中に残存する ACTH の生物学的活性をステロイドブロックを施したラットの副腎アスコルビン酸減少率を指標として生検した。

ACTH 活性は血漿, euglobulin 分画のいずれで incubate する場合も SK 非添加では著変を来たさないが, SK を添加すると添加量に比例して低下する。人血漿を用いた場合, ACTH 活性は血中 plasmin 活性 (casein 分解能を指標とした) の上昇とほぼ並行して低下する。血漿中の inhibitor

を除去する目的で euglobulin 分画を用いると ACTH は微量の SK の添加で失活し、時間的にも血漿を用いた場合に比し速やかに活性を失う。この場合 ACTH の失活は casein 分解に要するよりも少量の SK の添加によって起こりうる。

同力価の天然 New-House ACTH (1.14 u/mg),\* 天然 Highly Purified ACTH (61u/mg),\* 合成  $\beta^{1-24}$  ACTH (106u/mg) \* の3種の ACTH につき in vitro での非活性化の割合を検討した結果, 30分の incubation の後には合成 ACTH > H. P. ACTH > N. H. ACTH の順に活性の低下していることが認められた。

抗 plasmin 剤として  $\epsilon$ -aminocaproic acid, N, N'-dicarbobenzyloxy-L-Lysine 或いは N, N'-dicarbobenzyloxy-L-Lysyl-N $\epsilon$ -carbobenzyloxy-L-Lysine を選び SK と同時に添加して1時間 incubate した。SK 単独添加による ACTH 活性の低下を100として, 抗 plasmin 剤による非活性化抑制効果をみると,  $\epsilon$ -aminocaproic acid では  $10^{-3}$  Mol 濃度の添加でも無効であったが, 後二者では  $10^{-5}$  Mol 程度以上の濃度で ACTH 活性の低下を40~50にとどめることができた。しかし抗 plasmin 剤の濃度を増しても ACTH 活性低下の完全な抑制は認めえなかった。

in vivo における検討——ステロイドブロックを施した家兎に ACTH を静注した後, 経時的に血中11-OHCS 値を DeMoor の方法に準じて測定した。ACTH の投与に先行して SK を静注しておくで血中 plasmin 活性の上昇を認め, ACTH 投与後の血中11-OHCS level が対照群に比し有意の差 ( $P < 0.001$ ) をもって低下する。一方抗 plasmin 剤として N, N'-dicarbobenzyloxy-L-Lysine を ACTH 投与前に静注した群では ACTH 投与後150分の血中 11-OHCS 値は対照群に比し明らかに ( $P < 0.001$ ) 高値を示した。

Cushing 症候群の患者に ACTH 活性を抑制する目的で SK (Varidase buccal 8万~10万単位/日) を投与した結果, ACTH dependent の副腎過形成の2例では尿中17-OHCS 値の漸減を認めたが ACTH independent の副腎腺腫の2例では著変を認めなかった。

#### 〔総括〕

- ① in vitro 並びに in vivo の成績から, ACTH の生物学的活性が血中 plasmin 活性の上昇により低下することが認められた。ACTH 非活性化の程度は casein 分解能を指標とした plasmin 活性の上昇に大略並行する。
- ② in vitro で SK の添加がなければ血漿には ACTH 非活性化能が極めて乏しいので, 血中において酵素作用として ACTH 非活性化に関与するのは plasmin が主体であると考えられる。
- ③ 各種 ACTH の in vitro における非活性化の程度の差は臨床的に認められる作用持続時間の相違を説明する根拠としうる。この原因は ACTH 製剤における carrier-protein の有無或いは ACTH 分子の大小などに求められよう。
- ④ 抗 plasmin 剤には in vitro で ACTH の活性低下を抑制する効果が認められ, また家兎で注射後の ACTH 作用持続を延長する効果も認められた。従って抗 plasmin 剤による ACTH の long-acting 化は可能と考えられる。

\*註: N. H. ACTH の力価は静注法を採用した第Ⅱ国際標準単位で表現されたもので, H. P. および合成  $\beta^{1-24}$  ACTH の力価は皮下注法を採用した第Ⅲ国際標準単位により表現されている。前者の1単位は後2者の約3単位に相当する力価である。

⑤ Cushing 症候群の鑑別診断の一手段として SK 投与による尿中17-OHCS 値の変動を検査する方法を考案した。

⑥ 血中 plasmin は従来 fibrin 分解作用を通じて出血性素因あるいは炎症との関連性のみが強調されているが、病態生理学的には更に ACTH をはじめとするペプチド性ホルモンの血中での分解、非活性化の面をも含めて考慮されるべきであろう。

### 論文の審査結果の要旨

血中における ACTH の分解、非活性が蛋白分解酵素 Plasmin の作用によることは既に証明されているが、ACTH の作用に対して血中 Plasmin が生理的に如何なる役割を演じているかについては未だ詳細な検討がなされていない。

著者は ACTH の活性と血中 Plasmin 活性との相互関係を種々の面から検討することにより、Plasmin の ACTH に及ぼす影響を明らかにし、以下に述べる諸点において新事実を証明した。

- 1) Plasmin 活性の認められない血清には ACTH を非活性化する能力が乏しい。
- 2) 血清中の ACTH 活性の低下は Plasmin 活性の上昇と平行する。
- 3) 各種 ACTH の作用持続時間の相違は ACTH 分子の大小に関係し、分子の小なる ACTH ほど Plasmin による分解を受けやすく、活性の消失が速やかである。
- 4) 抗 Plasmin 作用を有する lysine 誘導体は Plasmin による ACTH の非活性を抑制しうる。
- 5) in vivo において静脈内に注射した ACTH の作用は生体の Plasmin 活性が亢進した場合は著明に抑制され、逆に抗 Plasmin 剤の前処置によりその効果が強められる。

以上の如く、著者の認めた各成績は今後の ACTH に関する研究を進展させる上で貴重であるのみならず、ACTH の臨床的応用に極めて有益な Data を提供している。従って本論文は学位論文として十分審査に堪える価値のあるものと認められる。