

Title	腎尿細管アミノ酸転送に関する研究
Author(s)	杉田, かう
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28901
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名・(本籍)	杉 田 か う <small>すぎ た</small>
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 8 9 0 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	腎尿細管アミノ酸転送に関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 阿 部 裕 (副査) 教 授 山 村 雄 一 教 授 山 野 俊 雄

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

アミノ酸は腎尿細管で能動転送により再吸収を受けるとされるが、アミノ酸尿中排泄の生理、生化学的考察は尿細管転送機構解明の重要な一課題であり、又臨床上未解の問題の多い各種アミノ酸尿の発生機序を解析する手掛りとなりうると考え、特定条件下における内因性及び外因性アミノ酸の血中、尿中、の変動を追求した。

〔方法並びに成績〕

〔1〕 腎生理よりみたアミノ酸尿発生機序の解析

(1) 健常人及び腎疾患患者のアミノ酸 Titration Curve の検討

方法：早朝空腹時アミノ酸溶液（総合アミノ酸及び単一アミノ酸 his）の負荷を行ない、同時負荷したチオ硫酸クリアランス値を用い4種の中性アミノ酸（ala, gly, thr, phe）及び his の尿細管負荷量、再吸収量及び率を算出した。

成績：能動転送を受ける物質には再吸収極量（Tm）の概念が存在するが、健常人に総合アミノ酸を負荷するとそれらの再吸収量が増加するにもかかわらず ala, phe では再吸収率は変わらず、かかる負荷量ではこれらの Tm は証明されない。これに対し、gly, thr の再吸収率は低下し Tm の存在を示唆し、his 単独負荷時にも同様の傾向を認めた。腎疾患患者では内因性アミノ酸濃度域でも負荷量増大に伴い再吸収量も増加するが再吸収率は著明な低下を示し、単位ネフロン当りの負荷量(P) に対する転送量 $\left(\frac{T}{GFR}\right)$ を検討すると腎疾患患者ではアミノ酸転送能の低下がみられた。

(2) アミノ酸尿を来す各種疾患の内因性アミノ酸クリアランス（以下「ク」）の検討

方法：1回静注法によるクリアランス試験時に健常人、フェニールケトン尿症、Fanconi 病、慢性腎

炎，肝性昏睡の各例について内因性アミノ酸「ク」を求めた。

成績：フェニールケトン尿症では phe の尿細管負荷量の著明な増加を認めるが再吸収率は健常人のそれとはほぼ変わらず，負荷量増大がアミノ酸尿の原因と考えられる。これに対し後三者では負荷量は正常範囲にも拘らず再吸収率の低下を示し，転送能障害が示唆された。

〔Ⅱ〕 アミノ酸尿中排泄に対する尿量の検討

(1) 尿量による影響の検討

方法：健常人及び健常成犬（約10kg）に水及びマンニトール利尿を行ない，総 a アミノ N 尿中排泄量に対する尿流量影響を観察した。

成績：ヒト及び犬共に総 a アミノ N 中排泄量は尿量との正の相関を示し，特にマンニトール利尿時に著明であった。

(2) 上述の条件下における腎組織，血，尿中アミノ酸濃度の検討

方法：約10kg の健常成犬を3日間同一飼料で飼育し，4日目対照，マンニトール及び二・三の利尿剤投与による利尿の各例につき採血採尿後撲殺直ちに両側腎を剔出，これより皮質，乳頭を採取秤量後 Schmidt-Nielsen 法に従いそれぞれの総 a アミノ N を測定した。

成績：対照犬の総 a アミノ N 濃度は皮質>乳頭>尿>血液の順となる。マンニトール及び利尿剤投与による利尿時にはすべての濃度は著しく減少し皮質>乳頭>血液>尿の順となる。

〔総括〕

(1) アミノ Titration Curve よりアミノ酸尿の発生機序を腎性と腎外性に分かち，前者は主としてアミノ酸能動転送機構の障害によるが，後者は従来の overflow aminoaciduria の他ネフロン当り負荷量増大に生じる overload aminoaciduria に分類することが妥当であることを示した。

(2) 内因性アミノ酸クリアランスに尿流量が影響することを認めた。これは尿細管転送に関する数字的模型から説明可能な点が多い。更に各種条件下の腎組織，血液，尿中アミノ酸濃度を求めると滲透圧利尿は単に尿流量を変えるにとどまる筈であるのに濃度勾配分布の明らかな変動を示し，従来考えられた皮質よりの能動的再吸収以外に countercurrent 機構の関与など物理的条件の影響も無視できぬことを明らかにした。

論文の審査結果の要旨

生体膜による物質転送は代謝の重要な一過程であることが漸次認識されるとともに，代謝異常疾患の一つとして「転送異常疾患」の存在およびその臨床的意義が注目されるようになった。

各種のアミノ酸尿症にみられる尿細管転送反応異常の kinetics の研究は分子レベルでの先天性代謝異常の機序解明とも関連して意義深いものと考えられるが，實際上臨床実験が生体を対象とするために純粋な反応論的取り扱いを適用し難い隘路がある。

著者はアミノ酸転送異常発生機序解明の目的で in vivo でのアミノ酸尿細管負荷量と転送量の関係を示すいわゆる titration curve の分析を行ない，これに転送反応の諸因子の外，腎の構造上の特

異性に基づく7つ以上の因子を加えた反応のモデルを導入し、再吸収機構の反応論的取り扱いを試み、まず障害腎でのアミノ酸再吸収率低下が、転送担体量および転送平衡恒数の低下を思わしめることを見出し、理論式の展開と実験から後者は単位ネフロン当りの尿流量増加の影響に基づく見かけの変化であることを実証した。

要するにかかる理論式の導入によって尿細管転送現象を *in vivo* で観察する際、複雑な因子の影響の多くを観測可能なデータから補正することができ、これによってあたかも単離した生体膜での転送反応と同様に反応論的分析が可能となるものと考えられ、生体现象の法則化とその妥当性の証明に基づきその数学的展開によって高次の理論を求めらるいわゆる計量論的研究の一つとして基礎、臨床の両面に貢献するところ大であると考えらる。