

Title	アロキサン糖尿病動物における血清蛋白結合糖の代謝動向に関する研究
Author(s)	井上, 通敏
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/29130">http://hdl.handle.net/11094/29130</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 【 6 】

氏名・(本籍)	井 上 通 敏 いの うえ みち とし
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 1 1 4 1 号
学位授与の日付	昭 和 4 2 年 3 月 2 8 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	アロキサン糖尿病動物における血清蛋白結合糖の代謝動 向に関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 阿 部 裕 (副査) 教 授 山 村 雄 一 教 授 坂 本 幸 哉

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 〔目 的〕

血清中には約 250 mg/dl に達する蛋白結合糖が存在し、臨床的にリウマチ性疾患をはじめ種々の疾患で上昇することが知られている。糖尿病もその一つであるが網膜症や腎病変など細小動脈硬化に基因する合併症の場合、組織化学的に病変部に蛋白結合糖と考えられる PAS 染色陽性物質の著明な増加が認められ、また血清蛋白結合糖もしばしば上昇することから近年本症における糖蛋白代謝の動向が注目されるようになった。しかしその病態生理に占める代謝的役割ごとに種々のホルモンによる代謝調節といかなる関係にあるかはほとんど解明されていない。そこで私はまず glucosamine 1-<sup>14</sup>C を用いネズミにおける血清蛋白結合糖代謝の動向を *in vitro* 及び *in vivo* 条件下で生合成ならびに *turn over* を中心として動的に観察するとともに急性インスリン欠乏としてアロキサン糖尿病における成績と比較し血清蛋白結合糖代謝にインスリンが直接影響するか否かを検討した。

## 〔実験方法及び成績〕

1) *in vivo* で glucosamine 1-<sup>14</sup>C をネズミに静注して血清蛋白へのとりこみを観察した結果投与後約 3 時間で投与量の約 21% に相当する放射能が血清蛋白に認められた。この血清蛋白を分析したところ放射能の中約 66% が蛋白結合 hexosamine へ約 29% が蛋白結合 sialic acid に認められ glucosamine 1-<sup>14</sup>C はほとんど特異的にこの両者にとりこまれた。また血清を電気泳動して autoradiography を行なったが放射能はほぼ PAS 染色に比例して  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  及び  $\beta$ -globulin 分画に集中した。

2) *in vitro* でネズミの肝切片を glucosamine 1-<sup>14</sup>C を添加した medium 中で incubate すると時間とともに medium 中に放射能をとりこんだ蛋白が増加してきたがこれを Sephadex G-200 の column で分画しその放射能の分布曲線を、*in vivo* で glucosamine 1-<sup>14</sup>C を投与したときに得られた血清と比較するとほぼ同様の分布像を呈した。また電気泳動 autoradiography でもほとんど一致した分画像を得

ることができた。

つぎに glucosamine 1-<sup>14</sup>C の肝細胞分画へのとりこみを経時的に観察したが放射能はまず上清分画の10% TCA 溶性部分に急速に増加しかなりの時間遅れの後 microsome 分画および mitochondria 分画に10% TCA 不溶性部分として増加した。120分間の incubation 後、medium 中へ非標識性 glucosamine を大量に添加しさらに incubate を続けると今度は逆にまず上清分画の10% TCA 溶性部分の放射能が急速に減少したが microsome 分画や mitochondria 分画の10% TCA 不溶性部分の放射能の減少はきわめて緩徐であった。一方 medium 中への放射性蛋白の放出にはなお増加が認められた。アロキサン糖尿病ネズミの肝切片で同様の実験を行なったところ medium 中への放射性蛋白の放出は健常ネズミの肝切片に比し約60%に低下したが、同時に肝細胞分画中へのとりこみを測定するとどの分画においても健常ネズミに比し約60%と同程度に低下していた。すなわち一たん肝細胞内へ入った glucosamine 1-<sup>14</sup>C が蛋白結合糖にとりこまれて medium 中へ放出するに至る過程には障害をみいだせなかった。

3) in vivo で glucosamine 1-<sup>14</sup>C を投与すると血清蛋白に大量にとりこまれることは1) で示したがこうして hexosamine と sialic acid とが標識された血清を別のネズミに静注しその血清中よりの放射能の減衰曲線より血清蛋白結合糖の半減期を測定した。その結果健常ネズミの血清蛋白結合糖の半減期は約21時間であることがわかったがアロキサン糖尿病ネズミでは約23時間と両者の間に有意の差がみられなかった。

〔考案及び結論〕

1) glucosamine 1-<sup>14</sup>C をネズミに与るとかなり特異的に血清蛋白結合糖中の hexosamine 及び sialic acid にとりこまれる。

2) in vitro での実験より血清蛋白結合糖の産生部位は肝細胞と考えられるがその産生には microsome 分画のみでなく mitochondria 分画も関与している可能性がある。

3) 肝細胞中に入った glucosamine 1-<sup>14</sup>C より蛋白結合糖の放出に至る過程はアロキサン糖尿病の場合でも障害されていない。

4) ネズミの血清蛋白結合糖の半減期は約21時間であるがアロキサン糖尿病の場合にも変化は認められない。

5) 3) 及び4) の成績より血清蛋白結合糖の代謝動向は急性インスリン欠乏であるアロキサン糖尿病でも変化がなくインスリンにより直接影響を受けない代謝過程と考えられる。したがって糖尿病患者にみられる血清蛋白結合糖の上昇はインスリン欠乏による一次的な代謝異常ではなく持続的な代謝障害から2次的に由来した可能性がある。

## 論文の審査結果の要旨

糖尿病に発生する血管障害の成因の解明を動機とし，血清蛋白結合糖の代謝動向をグルコサミン- $1-^{14}\text{C}$  を用いて検討し，血清蛋白結合糖が肝臓で合成されることを肝切片で観察して組織分画での蛋白結合糖の合成順序を推測すると同時に，インスリン欠乏時には蛋白結合糖代謝はどういう影響がみられるかを明らかにした。

以上の業績は新知見として従来の報告に類をみず医学の進歩に貢献するところ大である。