The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	四塩化炭素障害脂肪肝発生機作に関する研究
Author(s)	合田, 満雄
Citation	大阪大学, 1967, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29342
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

【48】

氏名・(本籍)	合田満雄（ごうだ みつお）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 1211 号
学位授与の日付	昭和42年3月31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	**四塩化炭素障害脂肪肝発生機作に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 西川 光夫 (副査) 教授 萩原 文二 教授 坂本 幸哉

論文内容の要旨

〔目　　的〕

脂肪肝の成因の追求は，臨床的に肝硬変症の原因を解明する上にも重要な課題である。CCl_4 障害脂肪肝の成因に関しては，リポ蛋白の合成及び分泌に関与するミクロゾームの障害が有力視されるようになりつつあるが，ミトコンドリアもエネルギー生成という細胞の基本的な機能を営んでいるから，全く無視できない。一方，これら細胞顆粒には多量の燐脂質が存在し，それ自身がリポ蛋白としてその構造と機能に関与している。そこで，CCl_4 注射後経時的にミトコンドリアの呼吸機能並びにミクロゾームの電子伝達系の構成成分である Cytochrome b_5 及び Cytochrome P-450 を測定し，合わせてこれら顆粒分画の燐脂質脂酸構成の変化を分析し，脂肪肝発生機作を追求した。

〔実験方法〕

体重 200～250 g の Sprague-Dawley 系の雄ラットに CCl_4 を体重 100 g につき 0.1 ml 宛腹腔内に注射し，経時的に断頭瀉血後，肝を採取し，マニトール溶液を用いて homogenize 後 肝のミトコンドリア並びにミクロゾームを遠心分離した。ミトコンドリアの呼吸機能は，萩原の酸素電極法により，基質として succinate 及び glutamate を用いて測定し，ミクロゾームの Cytochrome b_5 及び Cytochrome P-450 は Split beam spectrophotometer により酸化還元の差スペクトルとして測定した。脂質は Folch らの方法によりクロロホルム：メタノール（2：1）混合溶液にて抽出し，さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより燐脂質を分離し，Stoffel の方法により塩酸メタノールで水解メチル化後，ガスクロマトグラフィーにて脂酸構成を分析した。

〔実験成績〕

1）CCl_4 注射4，8，12，24時間後にミトコンドリアの呼吸機能を測定した。ミトコンドリアの Respiratory control は，8時間以内には障害されず，12時間後に始めて障害された。Oxydative phos-

phorylation は24時間後に始めて障害された。

2）ミクロゾームの電子伝達系の構成ヘム蛋白である Cytochrome b_5 及び Cytochrome P-450 は，共に早期に減少し，CCl_4 注射2時間後ですでに減少し始め，時間の経過と共に減少度が著明となった。

3）ミクロゾームを含む細胞上清で Cytochrome b_5 並びに Cytochrome P-450 を測定すると，分離ミクロゾームでは CCl_4 注射2時間後ですでに Cytochrome b_5 の減少がみられ，4時間後では著明に減少していたが，ミクロゾームを含む細胞上清にては対照に比し Cytochrome b_5 の減少がみられず，8時間後にはじめて減少がみられた。かくの如き Cytochrome b_5 の早期における減少は，それ自体の分解よりもミクロゾームの Disorganization による細胞上清への逸脱による減少と考えられる。Cytochrome P-450 は細胞上清にても早期より減少しているが，Cytochrome P-450 は膜構造より離脱しては，もはや Cytochrome P-450 として同定されないので，これも Cytochrome b_5 の場合と同様に考えてよいと思われる。

4）次に，CCl_4 注射後経時的に肝の Floating fat の脂酸構成並びにミトコンドリア，ミクロゾームの燐脂質脂酸構成の変動を測定した。

（a）Floating fat の脂酸構成は，CCl_4 投与後時間的に余り変動を示さず，その脂酸構成は，パルミチン酸，オレイン酸，リノール酸が多く，貯蔵脂肪の脂酸パターンに類似している。

（b）ミトコンドリアにおいては，Respiratory control が障害される CCl_4 注射12時間後に一致して脂酸構成の変化が現われ，アラキドン酸の減少，パルミチン酸，ステアリン酸，オレイン酸の増加をみとめた。これらの変化は24時間後にさらに著明となった。

（c）ミクロゾームにおいては，脂酸構成の変化は早期より現われ，且つその変化はミトコンドリアより著明であった。即ち，2時間後にすでにアラキドン酸は減少し，時間の経過と共に減少は著明となった。その他，パルミチン酸，オレイン酸，リノール酸の増加がみとめられた。

〔総　　括〕

1）ミクロゾームの CCl_4 による初期の障害は，その構造の Disorganization というべき変化である。

2）ミトコンドリア並びにミクロゾームの機能の減退と一致して，燐脂質脂酸構成は貯蔵脂肪の脂酸構成と類似せる変化を示し，これら細胞顆粒の Integrity の変化はその燐脂質脂酸構成に鋭敏に反映するものと考えられる。

3）CCl_4 注射後遅く，即ち，12～24時間後における肝脂肪の著明な蓄積に，ミトコンドリアの機能障害の関与が推測されるが，ミトコンドリアよりもミクロゾームにおいてはるかに早期に障害が出現し，脂肪肝の成因としては，ミクロゾームの機能障害が primary であると考えられる。

論文の審査結果の要旨

本研究は四塩化炭素障害後経時的に肝のミトコンドリア並びにミクロゾームを分画し，その生化学

的変化と燐脂質代謝面より脂肪肝の発生機作について追求した。ミトコンドリアの変化は，四塩化炭素障害後肝に著明に脂肪蓄積がみられる遅い時期に起るのに対し，ミクロゾームに於いては2時間後の早期より Cytochrome b_5 並びに P-450 の減少がみられ，しかもそれが細胞上清への逸脱による減少であることを明らかにした。更にその時期に一致して燐脂質脂酸構成の変化がみられ，アラキドン酸の減少とパルミチン酸，オレイン酸及びリノール酸の増加，即ち肝の中性脂肪の増加に対応する脂酸パターンの変化がみとめられた。かくして，四塩化炭素障害による脂肪肝の Primary の成因として，ミトコンドリアよりもミクロゾームの障害が重要であることを，その構造の Disorganization と燐脂質脂酸代謝面より明らかにしたもので，有意義な研究と認める。