

Title	肝障害時の血漿Angiotensinaseに関する研究
Author(s)	日和田, 邦男
Citation	大阪大学, 1968, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29551">https://hdl.handle.net/11094/29551</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

【 29 】

氏名・(本籍)	日和田邦男 ひわだくに お
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 1394 号
学位授与の日付	昭和 43 年 3 月 28 日
学位授与の要件	医学研究科社会系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文名	肝障害時の血漿 Angiotensinase に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 山村 雄一 (副査) 教授 関 悌四郎 教授 須田 正巳

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

慢性肝疾患患者では高血圧の発生が、肝障害を有しないものより低いこと、また高血圧患者が肝障害を併発すると血圧が下降し、肝機能の改善と共に血圧は再びもとの高値にもどることが報告されている。この現象は実験的にも証明されているが、肝障害時の血圧下降の機序は現在解明されていない。一方高血圧者特に腎性あるいは悪性高血圧者では昇圧活性ペプチド Angiotensin (AT) の血中濃度の増量が報告されている。私は以上の臨床的事実に基づいて、Renin-Angiotensin 系特に AT の代謝の面から AT の分解酵素、即ち血漿 Angiotensinase (AT-ase) に中心をおいて研究し、その血圧調節におよぼす意義についても検討した。

〔方法ならびに成績〕

AT-ase 活性測定法：一定量の合成 AT II を基質として一定条件下で検体と incubate 後、残存している AT II をラットまたはウサギの血圧上昇反応によって bioassay する方法をとった。そしてその血圧上昇値と基質に用いたと同量の AT II の血圧上昇値との比を百分率(昇圧率)であらわした。したがって昇圧率の小なるほど AT-ase 活性は大である。

1) 正常者17例、高血圧者23例(本態性高血圧19例、腎血管性高血圧4例)および肝疾患患者22例(肝硬変13例、急性肝炎3例、慢性肝炎3例、閉塞性黄疸3例)について血漿 AT-ase 活性を比較した。高血圧者では正常者に比し本活性は減少傾向にあり、肝疾患患者(昇圧率平均28%)においては正常者(昇圧率平均54%)に比し明らかに本活性は増強していることを認めた。

2) 正常者、高血圧者および肝障害者血漿を水平式澱粉ブロック電気泳動法により AT-ase 活性パターンを検討した。正常者および高血圧者ではアルブミン位に一致して強い AT-ase 活性を認めた。肝障害患者ではアルブミン位の他に  $\gamma$ -グロブリン位にも強い AT-ase 活性が出現することを認め

た。また本態性高血圧者で閉塞性黄疸を併発した時期（血圧 154—94mm Hg）には AT-ase 活性はアルブミン位と  $\gamma$ -グロブリン位に認められたが、肝機能が正常にもどった時期（血圧 200—114mm Hg）では  $\gamma$ -グロブリン位の AT-ase 活性を認めることができなかった。

3) 実験的にウサギに四塩化炭素注射あるいは総胆管結紮により肝障害をおこさせ血漿 AT-ase 活性を検討したところ、ヒトの場合と全く同じ所見を得た。

肝障害時に電気泳動的に  $\gamma$ -グロブリン位に出現する血漿 AT-ase を AT-ase G と名付けた。

4) ウサギ血漿中のアルブミン位の AT-ase と AT-ase G の酵素学的性質を調べた。両者とも  $\beta$ -AT II は不活性化せず、また EDTA ( $10^{-3}$ M), DFP ( $10^{-4}$ M) により両者とも完全に阻害された。AT-ase G は L-leucyl-, D, L-glutamyl-, および L-aspartyl- $\beta$ -naphthylamide (Goldbarg 法にて測定) のいずれも加水分解したのに反し、アルブミン位の AT-ase は L-aspartyl- $\beta$ -naphthylamide は分解しなかった。至適 pH は、アルブミン位 AT-ase では、6.6~7.1, AT-ase G では 7.1~7.6 であった。

5) ヒト肝障害時の血漿 AT-ase 活性の成績を実験的にウサギに再現し得たので、ウサギを用いて AT-ase G の出現の機序について検討した。まず正常ウサギあるいは肝障害ウサギ肝水抽出物ではアルブミン位の AT-ase 活性は認められたが、AT-ase G に相当するものは見出されなかった。しかし正常ウサギ血漿と正常あるいは肝障害ウサギ肝水抽出物を混合し、予め 37°C, 15 分間 incubate したのについて検討したところ AT-ase G の出現を認めた。次に正常ウサギ血漿を DEAE-Sephadex A-50 カラムを用い、食塩濃度を 0, 0.02, 0.04, 0.07, 0.17, 0.38, 0.5 M と段階的にあげ溶出を試みた。0.04 M 食塩分画 ( $\gamma$ -または  $\beta$ -グロブリン分画に相当) に AT-ase G の前駆物質を認めた。また正常肝細胞分画中 (Schneider 法による) マイクロゾーム分画に前駆物質を活性化する物質を認め、本物質は熱に不安定であり、非透析性であることを確認した。

なお肝細胞分画中、上清分画に AT-ase 活性の大部分があり、それは電気泳動学にアルブミン位に泳動され、したがって正常ウサギのアルブミン位の血漿 AT-ase の一部は肝上清分画に由来することが推測された。

#### 〔総括〕

1) 血漿 AT-ase 活性は、高血圧者では正常者に比し減弱の傾向にあり、肝障害者では著明に増強する。正常者および高血圧者の血漿 AT-ase 活性は電気泳動的にアルブミン位に認められ、肝障害者ではその他に  $\gamma$ -グロブリン位にも本活性の出現を認めた。また実験的肝障害のウサギにおいてもヒトの場合と同じ成績を得た。高血圧の経過中に肝障害を併発すると血圧が下降することの原因の一つとして、肝障害により血漿 AT-ase 活性が増強することが関与している可能性がある。その活性の増強にはアルブミン位の AT-ase 活性の増強の他に AT-ase G の出現が大きな役割を演じているものと推察される。これらの事実は血漿 AT-ase が生体内で血圧の調節機構に関与する場合のあることを示唆している。

2) アルブミン位の AT-ase と AT-ase G とは至適 pH, あるいは L-aspartyl- $\beta$ -naphthylamide に対する加水分解の相違から異なった酵素であると思われる。

3) アルブミン位の AT-ase の一部は肝細胞上清分画に由来しており、一方 AT-ase G は、肝細

胞の障害のため肝より熱に不安定な非透析性の物質（おそらく酵素）が血中に遊出し、血漿中の  $\gamma$ -あるいは  $\beta$ -グロブリン分画中にある前駆物質に作用して血漿中に出現することを示唆する成績を得た。

### 論文の審査結果の要旨

本論文は、肝障害時の血圧下降の機序についてレニン・アンジオテンシン系、特にアンジオテンシンの代謝、即ち血漿アンジオテンシナーゼの面から解明を試みた。肝障害時には、血漿アンジオテンシナーゼ活性が正常より著明に増加していることを明らかにした。更に本酵素活性増加の原因として、肝障害時には正常では検出し得ないアンジオテンシナーゼ活性を有する酵素の血中への遊離機構を明らかにした。これらの成績は、肝障害時における血中酵素出現の機序に新しい知見を加えるとともに、肝障害と高血圧との臨床的事実より出発して体液性血圧調節機構に一つの新知見をもたらしたものとする。