

Title	網膜色素変性症患者尿中のMSH様物質に関する生理化学的研究
Author(s)	江川, 宏
Citation	大阪大学, 1968, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29794">https://hdl.handle.net/11094/29794</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 href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

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

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

Osaka University

## 【 5 】

氏名・(本籍)	江 川 宏 え がわ ひろし
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 1 4 8 9 号
学位授与の日付	昭 和 4 3 年 5 月 4 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	網膜色素変性症患者尿中の MSH 様物質に関する生理化学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 青沼 繁 (副査) 教授 川崎近太郎 教授 上原喜八郎 教授 岩田平太郎

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 〔緒 論〕

下垂体中葉ホルモンMelanocyte Stimulating Hormone (以下 MSH と省略する)の化学的研究はペプチド構造と活性という観点から近年めざましい業績があげられているが、その生理的意義に関しては逆に非常に不明の点が多い。著者は MSH が妊娠や各種の疾患でその尿中排泄が変動するという生物学的測定法による報告から、MSH の尿中排泄型をとらえて、そこから逆に MSH の生理的意義の一端を明らかにしようとする目論んだ。そして下垂体よりの MSH 抽出法を種々応用して尿を分画し、MSH 抽出分画と同じ分画に強い MSH 効力をもつ物質をとらえることに成功し、この MSH 様物質を尿中 MSH と命名した。

一方遺伝性の夜盲症である網膜色素変性症に MSH が有効であり、また視紅の再生を MSH が促進するという報告から、この現在不治の眼症が MSH に関連して起るのではないかと考えて、正常者の尿中 MSH (以下正常者尿中 MSH と略する)と全く同様な操作で抽出した網膜色素変性症患者の尿中 MSH (以下患者尿中 MSH と省略する)について種々その生理作用を検討してみた所、正常者からのものと明らかに差が認められた。そこでさらに化学的にも両者の相異点を検討して、網膜色素変性症を内分泌化学の面にとらえ、治療面にも新しい示唆を与えた。

## 〔本 論〕

尿中 MSH はヒト尿を酢酸抽出、活性炭吸着法、Amberlite IRC-50 のカラムクロマトグラフィーなどの操作することにより抽出した。この物質は蛋白質でペーパークロマトグラフィー、沱紙電気泳動で単一のスポットを示し、超遠心分離法でも純度はほぼ 100%と認められた。さて患者と正常者とは尿 1 ℓ 当りの抽出量の点では明らかな相違が認められなかったが、MSH 効力の点では正常者尿中 MSH が強い効力を示すのに対して患者のものは全くその効力が認められなかった。ここに患者尿

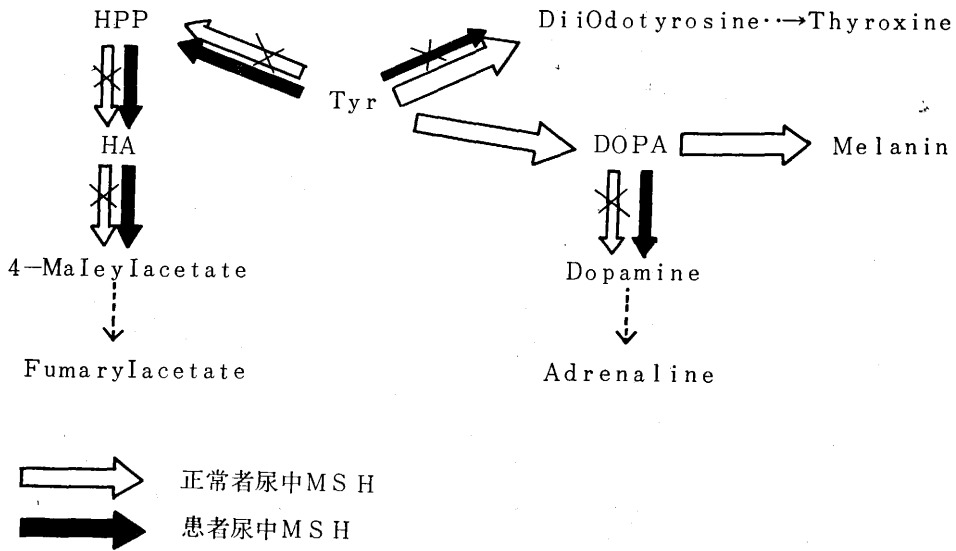
の特異性を見い出した。その他の生理作用についても第1表の如き差異が認められた。

第1表 患者と正常者との尿中MSHの生理作用における差異

生 理 作 用	正常者尿中MSH	患者尿中MSH	
M S H	活 性	不 活 性	
家兎腎周囲脂肪組織での Adipokinetic 活性	増 加	不 活 性	
ラット皮下脂肪組織での Adipokinetic 活性	不 活 性	増 加	
家兎血漿のラウリル酸量	減 少	増 加	
ラット肝臓中の Vitamin A 量	減 少	不 活 性	
家兎尿中の Estrogen 量	増 加	不 活 性	
ラット肝ミトコンドリアの Swelling 作用	活 性	不 活 性	
ラット肝ミトコンドリアの Ca <sup>+</sup> uptake	抑 制	不 活 性	
家兎血清中の Ca 量	減 少	不 活 性	
家兎血中の Fe 量	強 い 減 少	弱 い 減 少	
Tyrosine 代謝	Overall Oxidation	抑 制	不 活 性
	DOPA Decarboxylation	抑 制	不 活 性
	Tyr→Diiodotyrosine	促 進	や や 抑 制

特に MSH 活性と関連の深い Adipokinetic 活性について正常者尿中 MSH が MSH の場合と全く同じ傾向の活性を示すのに対して患者のものは活性傾向が逆であることは正常者尿中 MSH が MSH と構造上類似の状態にあるのに対して患者では一部に相異のあることを暗示している。Vitamin A は視紅との関連から、また Estrogen は妊娠尿中の Estrogen 活性と尿中の MSH 活性が同様の傾向で増加することから検討したが、いずれも差が認められた。ミトコンドリアの Swelling については変性症の成因として生体膜の透過性が一つの要因と考えられているのでその一つのモデル実験として取り上げたが、こういった面での効力の差が変性症の成因に直接関与しているのではないかと考える。血清 Fe に関しては ACTH が血清 Fe を低下させる報告があり、MSH と ACTH の構造上の類似という関連からも興味深く検討した。そして実験的変性症家兎は血清 Fe が急激に増加し、変性開始後15日目には正常者尿中 MSH によってやっと正常値まで引き下げられるが30日目ではもはや尿中 MSH の血清 Fe への低下作用は弱くなっている。Fe の静脈注射によっても実験的変性症を起しうることからも Fe は変性症に根本的に関与しているのではないかとと思われる。Tyrosine 代謝における尿中 MSH の影響については第1図の如く

第1図 Tyrosine 代謝における尿中 MSH の影響

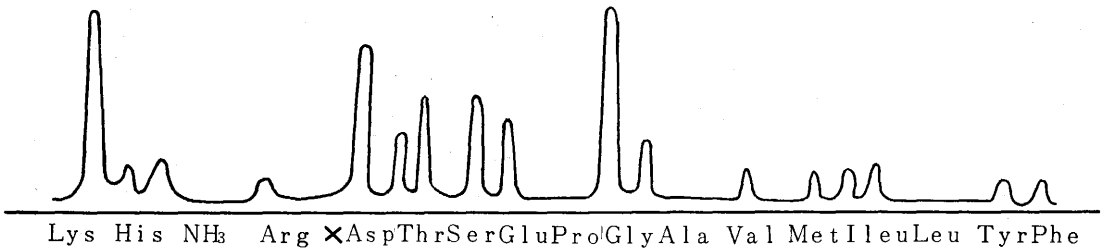


MSH は単に Tyrosinase 活性を促進するのみならず、Tyrosine の最も主要な代謝経路である Overall Oxidation でも DOPA から Adrenaline への経路でも抑制的に働き、全体として Melanin 色素生成へ促進的に働いているという知見を得た。この系でも患者尿中 MSH は不活性であった。また Thyroxine の系では正常者尿中 MSH は Diiodotyrosine の生成を促進するが、患者のものはやや抑制の傾向が認められ、網膜色素変性症は下垂体機能障害と甲状腺機能低下にあるとする臨床報告にもよく一致した。

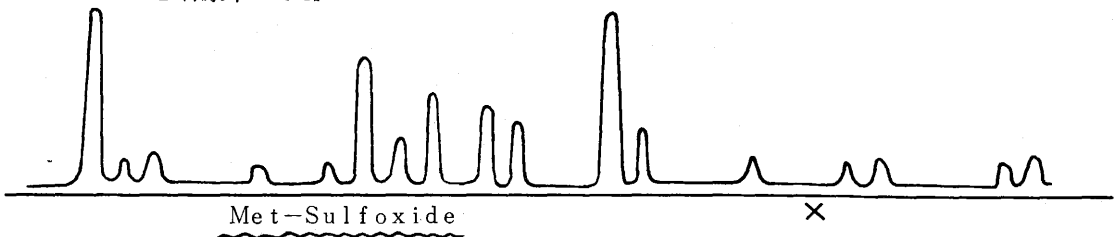
以上の他さらに化学的差異を検討したところ、ペーパークロマトグラフィー、超遠心分離、N末端、C末端などの点では両者に全く差異が認められないが、アミノ酸分析計により構成アミノ酸を調

第2図 構成アミノ酸の分析チャート

正常者尿中 MSH



患者尿中 MSH



べたところ第2図の如く正常者尿中 MSH に存在する Met が患者尿中 MSH では全く認められないか、存在しても非常に少ないことが明らかとなった。そして患者尿中 MSH について Met-sulfoxide の存在を確認し、さらに第2表のように Cysteine 還元により MSH 効力が回復することから、尿中 MSH 構成アミノ酸中の Met が患者のものでは Met-sulfoxide の型になっているためであることを明らかにした。

第2表 患者尿中 MSH の Cysteine 還元による効果

		活 性 (unit/g)
対	照	0
患者尿中 MSH	50 $\mu$ g	0
患者尿中 MSH (Cysteine 処理)	50 $\mu$ g	$1.1 \times 10^6$

以上網膜色素変性症を尿中 MSH に関連してとらえることに成功したが、さらに変性症の治療面にも新しい示唆を与えた。すなわちこの正常者尿中 MSH は視紅の再生を促進し、実験的変性を抑制するのみならず、実際の臨床的にも患者の視野の拡大を認め、特に暗順応に極めて有効であることが認められた。

遺伝性の疾患をホルモンの尿中排泄型という観点からとらえ得たことは今後分子病解明の一手段としても有用であると信ずる。

〔結 論〕

- 1) ヒト尿中より強い MSH 効力をもつ尿中 MSH を単離した。
- 2) 網膜色素変性症患者の尿中 MSH は正常者尿中 MSH と種々の生理作用においてその効力を異にしている。
- 3) 両者の化学的相異は MSH 効力に関しては正常者尿中 MSH 構成アミノ酸中の Met が患者の場合 Met-sulfoxide になっているためであることを明らかにした。

論文の審査結果の要旨

ヒト尿中より Melanocyte Stimulating Hormone (MSH) を単離し、網膜色素変性症患者の尿中 MSH は methionine が sulfoxide の型になっているなど正常者のものに比し差異のあることを認めた。この観点から網膜色素変性症の病因をたしかめ、現在の治療薬の学問的解明に成功したので学位論文としての価値があると考えられる。