



Title	慢性肝障害における尿中酸性ムコ多糖体異常に関する研究
Author(s)	椋田, 知行
Citation	大阪大学, 1969, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29919
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	むく	だ	とも	ゆき
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	1809	号	
学位授与の日付	昭和	44	年	9月16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	慢性肝障害における尿中酸性ムコ多糖体異常に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕			
	(副査) 教授 西川 光夫 教授 坂本 幸哉			

論文内容の要旨

〔目的〕

結合織異常増生過程では、コラーゲン線維増加に先行して酸性ムコ多糖体(AMPS)が増加し、また結合織異常を来たす疾患では病変局所のAMPSの変化と共に尿中AMPSの異常を来たすことも知られている。肝臓の結合織増生に際しても肝臓及び尿中AMPSの変化が認められるがその詳細及び両者相互の関連については明らかではない。そこで私は慢性肝炎及び肝硬変患者の尿中AMPS異常を詳細に検討すると共に病変局所結合織AMPSと尿中AMPS異常との関連を明らかにせんとした。

〔方法及び成績〕

A 慢性肝障害患者の尿中AMPSの異常

- 1) 肝疾患々者及び健常人はいづれも40才～50才台の男子より選び、24時間尿の一部を測定に供した。
- 2) 遊離及び蛋白結合型AMPS；分画はStidworthy法に準じ、24時間尿の一部にcetyl-trimethylammonium bromideを加えてAMPSを沈澱せしめ、66%及び84%エタノールにより抽出、沈澱物を夫々遊離型及び蛋白結合AMPSとし、carbazole法によりグルクロン酸量を測定した。

遊離型AMPSの総AMPSに対する比は健常人22例平均59.9%，慢性肝炎4例平均71.1%，肝硬変症9例平均77.5%，末期肝硬変症5例平均68.7%で慢性肝障害患者では増加した。

- 3) non-sulfated及びsulfatedAMPS；分画はSchiller法に従い被検尿を透析、cetyl-pyridinium chlosideにより沈澱後0.4M及び2.1MNaClで抽出し、各分画のグルクロン酸量を測定、夫々non-sulfated及びsulfatedAMPS量とした。健常人の24時間尿中

non-sulfated AMPS量は平均 $1; 4 \pm 0.5$ mg, sulfated AMPS量は平均 4.7 ± 1.3 mgで、慢性肝炎、肝硬変症及び末期肝硬変症では、尿中 non-sulfated 及び sulfated AMPS共に増加したが、殊に non-sulfated AMPSの増加が著明であった。

4) AMPS の分画

- I) カラムクロマトグラフィーによる分画； 健常人及び肝硬変患者の尿中 AMPSを分離、粗製AMPSとしプロナーゼにより蛋白分解、除蛋白、透析後、Schmidt法によりDEAE-Sephadexカラムを用い、0.5M, 1.25M, 1.5M及び2MとNaCl濃度をstepweiseに増加し、抽出、分画を行ない、各分画のグルクロン酸量を測定しAMPS量とした。肝硬変症では健常人に比し第1分画は著増し、他の分画では明らかな差はなかった。
- II) 尿中ヘキソサミン定量； カラムクロマトグラフィーにより分画した各分画の一定量を透析後、加水分解し、アミノ酸自動分析装置でグルコサミン及びガラクトサミン量を測定した。各分画のグルコサミン/ガラクトサミン比をみると健常人と肝硬変症との間に明らかな差を認めなかった。
- III) ヒアルロニダーゼ感受性； 上記各分画についてMathews法に準じてbovine testicular hyaluronidaseを加えincubate後非消化AMPS量を測定した。各分画におけるhyaluronidase抵抗性AMPS/全AMPS量比は健常人と肝硬変症との間に明らかな差異を認めなかった。

B 尿中AMPSと病変局所AMPS異常との比較； 体重150g前後のWister系雄性ラットを用い、四塩化炭素を週2回宛3カ月間吸入せしめ肝障害を惹起せしめた。

- 1) 実験的肝障害ラットの尿中AMPS排泄量； ラットの24時間尿をアルカリ処理及びプロナーゼにより消化し除蛋白後Schiller法に従って分画、各分画のグルクロン酸量を測定した。肝障害ラットでは健常ラットに比しnon-sulfated及びsulfated AMPS共に増加したがnon-sulfated AMPS量の増加が著明であった。

2) 肉芽腫及び肝臓のAMPS

- I) 肉芽腫は3%Japanese agarを健常及び肝障害ラットの背部皮下に注射し作成した。
- II) 肝臓及び肉芽腫AMPS量の測定

肝臓及び肉芽腫の脱脂乾燥末をプロナーゼ消化、除蛋白、透析後Schiller法に従ってnon-sulfated及びsulfated AMPSに分画し、各分画のグルクロン酸量を測定した。肝障害ラットの肝臓の総AMPS量は健常ラットに比し増加し、又non-sulfated AMPS量は不变で、sulfated AMPS量は著増した。健常ラット実験的寒天肉芽腫組織中の総AMPS量は肉芽腫の増大と共に次第に増加したが、四塩化炭素障害ラットの肉芽腫では総AMPS量は僅かに増加したのみであった。又両群共にnon-sulfated AMPS量の増加は明らかでなく、sulfated AMPSのみ著増した。

3) 実験的肉芽腫ラットの尿中AMPS量

健常肉芽腫ラットでは肉芽腫増大と共に尿中総AMPS量は次第に増加し、またnon-sulfated及びsulfated AMPS量共に増加したが、sulfated AMPS量の増加は軽度で、

non-sulfated AMPS は著増した。肝障害肉芽腫ラットでは尿中総 AMPS, non-sulfated 及び sulfated AMPS 量共に肉芽腫による影響は明らかでなかった。

〔総括〕

- 1) 慢性肝炎及び肝硬変初期患者の尿中総 AMPS 排泄量は著増し、遊離型 AMPS は蛋白結合型 AMPS に比し増加が著明であった。又慢性肝疾患々者では尿中 non-sulfated 及び sulfated AMPS 量は共に増加したが、non-sulfated AMPS の増加が著明であった。
- 2) 健常人及び肝硬変患者の尿中 AMPS をカラムクロマトグラフィーにより分画し、慢性肝疾患々者尿では第1分画即ちヒアルロン酸が増加すると考えられる成績を得た。
- 3) 四塩化炭素肝障害ラットでは尿中総 AMPS 量は著増した。又これを分画すれば、non-sulfated AMPS は著増、sulfated AMPS は不变であった。
- 4) 実験的慢性肝障害ラットでは肝臓 AMPS 及び尿中 AMPS 量共に増加したが、肝臓と尿では異なる AMPS が増加することを明らかにした。又実験的肉芽腫ラットの肉芽腫 AMPS と尿中 AMPS との間にも同様の関係を認めた。
- 5) 以上の成績より慢性肝障害では尿中 AMPS は量、質共異常を来たすが、尿中 AMPS は病変局所 AMPS 異常を直接反映せず、又慢性肝障害があれば他臓器の結合織増生による尿中の AMPS 変化は健常時と異なると思われる。

論文の審査結果の要旨

尿中酸性ムコ多糖体に関してすでに多くの研究が行なわれ、その異常は結合織病変に伴う基質中の酸性ムコ多糖体異常と関連すると推測されてきたが、未だその意義は不明である。本研究は先づ慢性肝障害患者尿中酸性ムコ多糖体異常の詳細を明らかにし、更に実験的慢性肝障害及び肉芽腫動物の肝臓及び肉芽組織と尿中酸性ムコ多糖体異常を比較検討し、病変組織と尿との異常は著しく異なることを明らかにしたもので、尿中酸性ムコ多糖体異常の意義及び慢性肝障害の病態解明のため新知見を加えたものである。