



Title	尿細管ブドウ糖転送機構の計量解析 : Simulationを中心としたComputer Analysis
Author(s)	加藤, 俊夫
Citation	大阪大学, 1970, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29946">https://hdl.handle.net/11094/29946</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 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)	加藤俊夫
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 1892 号
学位授与の日付	昭和 45 年 2 月 20 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	尿細管ブドウ糖転送機構の計量解析 — Simulation を中心とした Computer Analysis —
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕 (副査) 教授 西川 光夫 教授 近藤 宗平

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

腎尿細管におけるブドウ糖再吸収は active transport 機構によって遂行されており、負荷量を増すと飽和現象がみられる。この場合クリアランス法を応用して負荷量  $P \cdot GFR$  と転送量  $T$  を求め、両者の関係をあらわす titration curve を分析して転送反応を定量的に検討せんとするのが Shannon らの反応速度論説で、異なる物質の titration curve の splay, すなわち  $T = P \cdot GFR$  と  $T = T_m$  ( $T_m$  は転送極量) の二直線をむすぶ曲線部分が、それぞれの物質の尿中排泄傾向と符合することから支持される。これに対してネフロンに機能的な分布を仮定し、その titration curve が合成されて splay を生じるとみなす Smith らの nephron population 説があり、解剖学的にネフロンの長さに分布が存することから支持されている。ここではこの 2 つの学説の妥当性を評価するために動物実験を行なうとともに、電子計算機を用いた simulation study で、それぞれの学説の理論模型を用いて titration curve を作成し、さらに両者の長所を折衷した理論模型を導いた。

## 〔方法ならびに成績〕

## (A) 動物実験と titration curve の曲線回帰計算

- 1) 反応速度論説の妥当性を検討する目的でイヌのブドウ糖 titration curve を測定し、さらにこれにブドウ糖転送阻害物質を投与して反応平衡恒数のみかけ上の低下に対する splay の変化を観察した。この実験成績を理論的な反応平衡式と対比して平衡恒数を計算するため、デジタル計算機を用いて最小自乗法によって曲線回帰式を求めた。
- 2) 動物実験成績から曲線回帰式を計算すると、対照実験すなわち転送阻害のない場合の反応平衡恒数  $k$  は  $0.034 \sim 37.22$  の値となり、この値を反応平衡式にあてはめると、健常人の 1 日

尿糖が 2.1~8000mg と推定されることになり実験と矛盾する。

- 3) ブドウ糖転送阻害作用を有する  $\alpha$ -methylglucoside ( $\alpha$ -MG) および phlorizin を定速負荷したイヌで、ブドウ糖の titration curve を測定すると、対照に比し明らかな splay の拡大が認められた。この際、上と同じ方法で計算した平衡恒数  $k$  は  $\alpha$ -MG 57.35~420.91, phlorizin 3.34~64.41 で競合阻害によるみかけ上の増加が認められた。また  $\alpha$ -MG 負荷実験では splay の拡大が負荷量に比例する傾向も窺われ、いずれも反応速度論説の妥当性を支持すると解された。
- 4) nephron population 説の立場から実測値に差分法を応用して分布関数を求めたが、すべての実験例で満足すべき結果は得られず信頼性は極めて低いと考えられる。

#### (B) Simulation と computation

- 1) 反応速度論にもとづいた数学模型； ブドウ糖転送反応が  $G + C \rightleftharpoons G \cdot C$  (但し、ブドウ糖  $G$ 、担体  $C$ ) の一次反応であらわされると、負荷量  $x$ 、担体量  $y$ 、転送量  $z$ 、反応平衡恒数  $k$  との間に  $\frac{(x-z)(y-z)}{z} = k$  の関係が与えられる。この反応平衡式をデジタルおよびアナログ計算機によって演算した結果、simulate された titration curve をみると反応平衡恒数の増減は splay の拡がりの増減を、担体量の変化は  $T_m$  の増減をもたらした。しかし実測された splay が  $T=Load$  へはゆるやかに、 $T=T_m$  へはすみやかに漸近する特徴は再現出来なかった。
  - 2) nephron population 説にもとづいた数学模型； 尿中糖排出量はネフロンの閾値の分布関数  $\varphi(x)$  の二重積分  $\int_0^x \int_0^x \varphi(x) dx dx$  (但し  $x$  は血中濃度) で与えられる。この開回路模型を用い、アナログ計算機によって任意の分布関数について titration curve を simulate すると、まず分布関数の平均が  $T_m$  値をその分散が splay の拡がりを決定することが判る。また平均より低値の側で分散が大きい偏った分布を設定すると、実測値の特徴に近似した曲線がえられた。
  - 3) 新らしい数学模型； これらの成績から nephron population 説および反応速度論説はいずれも titration curve に splay を生じるための必要条件であっても十分条件とはなりえないと判断された。そこで nephron population 説および反応速度論説を折衷した数学模型をモンテカルロ法を利用して設定、デジタル計算機によって simulation を試みた。
- すなわち、100個のネフロンをもつ腎を想定、個々のネフロンについて  $gfr$ ,  $tmg$  の機能分布および反応平衡恒数をそれぞれデジタル計算機によって正規乱数を発生させて確率的に設定した。その結果それらの数値を用いて反応平衡式を代数的に解き、これを加算して全腎での titration curve を作成した。

$tmg$  に正規分布を設定したさいに、 $T=Load$  へはゆるやかに、 $T=T_m$  へはすみやかに漸近する実測曲線の特徴が再現され、また転送阻害物質の効果も含めて、実測のブドウ糖 titration curve を充分 simulate することが出来た。

#### 〔総括〕

- 1) ブドウ糖 titration curve の成因として従来別個の立場とされていた nephron population

説および反応速度論説について動物実験とくに転送阻害実験を行なうとともに電子計算機を応用した simulation study を試みた。

- 2) 反応速度論説にもとづき転送反応平衡恒数を求めるとき、転送阻害物質負荷時、みかけの平衡恒数增加と splay 拡大を認める。しかし、simulation study では splay の細部の特徴を再現しえない。
- 3) nephron population 説の基本的な計算過程は、差分法と呼ばれる一種の微分操作で、実験成績を処理すると実験誤差が增幅検出されるために安定な分布を算出出来ない。また開回路のアナログ模型は任意の分布関数から titration curve と splay を作りうるが、これは必要条件であっても充分条件とは考えられない。
- 4) 以上から両学説のいずれをも否定することは不可能であることは明らかであるが、両者を折衷した数学模型をモンテカルロ法を応用して計算すると、splay の細部の特徴と、転送阻害時の curve の変形のいずれをも再現し得る。
- 5) simulation study は生体現象の厳密な定量化に不可欠の技術で、電子計算機の導入によってはじめて可能となったが、本論文は分子水準の現象である尿細管の active transport の解析に応用して新らしい学説を証明した。

#### 論文の審査結果の要旨

腎尿細管におけるブドウ糖 titration curve の成因について従来 nephron population 説および反応速度論説の 2 学説が対立し、いづれも完全な証明を得るに至っていない。

著者は simulation study の手法を導入、主として電子計算機を利用してブドウ糖 titration curve の動物実験成績の詳細な定量的解析を行ない、両学説の矛盾点を明確に指摘した。

更にこの解析結果に基づいて従来の説を折衷した新しいモデルを創案し確率論的手法のモンテカルロ法と電子計算機を利用して理論の妥当性を証明した。

この理論と解析法はブドウ糖 titration curve の成立機序解明に意義あると共に、simulation study の効果的な応用例として高く評価されるべき研究と考える。