



Title	血清ならびに尿中Tryptophanの酵素的定量法と妊婦Tryptophan尿催生機序に関する研究
Author(s)	三宅, 秀夫
Citation	大阪大学, 1971, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/30305">https://hdl.handle.net/11094/30305</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。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	み	やけ	ひで	お
	三	宅	秀	夫
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	2183	号	
学位授与の日付	昭和46年1月26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	血清ならびに尿中Tryptophanの酵素的定量法と妊婦 Tryptophan尿催生機序に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教授 足高 善雄			
	(副査) 教授 阿部 裕 教授 山野 俊雄			

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

妊婦尿中にはHistidineを初めTyrosine, Serine, Arginine, Phenylalanine, ThreoninやTryptophanなどが増量していることが証明されている。そのうち、特に妊婦Histidine尿については、本多(1923)の研究を基礎としたKapeller—Adlerの生化学的妊婦反応が広く知られている。Tryptophanについては、特に妊娠時に出現頻度の高い妊婦尿Tryptophanを簡易呈色反応で証明できる足高のいわゆる“妊娠の反応”が日常産科領域の診断と治療に用いられている。

かかる妊婦アミノ酸尿、ことにHistidine尿催生機序については、Kapeller—Adlerの肝Histidase障害説、Pageの腎尿管再吸収不全と摂取蛋白過剰説があり、妊婦Tryptophan尿催生機序については足高のSteroid hormoneのunbalance、ことに妊婦時Progesteroneの作用によるものとの説があり、関は妊婦家兔についてのVB<sub>6</sub>欠乏実験によってVB<sub>6</sub>の相対的欠乏に由来することを証明した。

著者は、新しく血清中遊離Tryptophan量を正確に測定することをまず工夫し、妊婦時におけるTryptophan尿催生の機序について究明せんとした。これまで、血清中の遊離Tryptophan量を正確に測定することは極めて困難で、ことにアミノ酸自動分析装置を用いても、血清中遊離Tryptophanは僅かであり、これまでの諸家の成績では血中にはほとんど証明されがたい。したがって、Tryptophanaseによる測定法ならびに血清除蛋白処理に工夫を加えらるとともに、妊娠、分娩、産褥時の尿中ならびに血中Tryptophan量の動態に関する測定実験成績から、妊婦Tryptophan尿催生機序を明らかにせんとして次の実験を行なった。

#### 〔方法ならびに成績〕

尿中および血清中Tryptophanの定量法はDeMossおよび関の方法に準じて、Escherichia coliより精製したTryptophanaseを用いて行なった。即ち2.0mlに0.5Mpotassium phosphate buffer(pH8.0)

1.0ml、0.7M Ammonium Sulfate 0.5ml、Pyridoxal phosphate 0.5ml (10 $\mu$ g)、Enzyme solution (Tryptophanaseの部分精製標品) 0.02mlを加え、Toluene 1.0mlを静かに重層し、37°Cで30分間反応した。生じたIndolを石油エーテルで抽出し、EhrlichのAldehyde試薬で発色させ、光電比色計でもって測定した。

血清の除蛋白は血清に0.2M Acetate buffer (pH 5.0) 等量を加えて95°Cで3分間熱処理した後、冷却、それにChloroform 3.0mlを加えてThermo mixerで強力に攪拌後、3500r.p.mで遠沈し、その上清2.0mlを試料とした。この除蛋白法で人血清および尿中のTryptophan回収率はそれぞれ96%~104%、92%~104%であった。

1. 血清中Tryptophan量は妊娠、分娩、産褥期を通じて殆んど一定の値を示し、非妊婦では平均10.8 $\pm$ 0.85 $\mu$ g/ml、妊婦では妊娠月数とともに有意の変動はみられず、10.7 $\pm$ 0.75~11.4 $\pm$ 0.94 $\mu$ g/mlの値を示し、産婦、褥婦それぞれ9.7 $\pm$ 1.38 $\mu$ g/ml、10.7~11.7 $\mu$ g/mlであった。

2. これに反して、妊婦尿中Tryptophan量は妊娠2、3カ月頃より漸増し、6カ月でプラトーになり、分娩後1週間で非妊婦時の値にほぼ復帰した。即ち、非妊時8.4 $\pm$ 2.34 $\mu$ g/ml、妊娠6カ月21.5 $\pm$ 3.62 $\mu$ g/ml、分娩直後19.3 $\pm$ 4.02 $\mu$ g/ml、産褥7日目12.5 $\pm$ 2.24 $\mu$ g/ml、であった。(尿は早朝第2尿を用いた)

3. L-Tryptophanを経口投与した後の血清中のTryptophan量の変動については、非妊時に比較して、その増別率は低く、一過性のピークをみるにすぎなかった。これに反して尿中へのTryptophan排泄量は非妊時に比較して約2倍の増量が認められた。

4. Tryptophan clearanceおよびTryptophan排泄率は妊娠時には非妊時に比して約2.3~1.6倍の高値を示した。

5. Tryptophanは血清中では遊離型および血清アルブミンとの結合型として存在しているが、非妊、妊娠時において両者の比率には特に有意の差は認められなかった。

#### [総括]

妊娠時、Tryptophan尿催生機序を解明するために、血清中遊離Tryptophan定量法に改良を加え、非妊時、妊娠、分娩、産褥時における血清中および尿中遊離Tryptophanを測定した。血清中Tryptophan量はいつれの時期にも殆んど一定の値を示すにもかかわらず、尿中Tryptophan量は妊婦尿に著増していることが明らかとなった。このことからTryptophan尿催生機序について腎の果す役割の大きいことが知られる。

そこで、妊婦におけるTryptophan clearance、およびTryptophan排泄率を測定したが、その結果は妊娠時Tryptophanの腎尿細管における再吸収率の低下を示した。なお、血清中Tryptophanはその大部分が血清アルブミンと結合し、遊離型の存在は僅微であるが、妊娠、非妊時においては特に両者に変動を認めがたく、若し遊離型のみ糸球体濾過が認められるとすれば、妊娠時にはより一層顕著なTryptophan再吸収機序の低下が腎におこっているものと考えられる。すなわち、妊娠の成立にもとづく内分泌環境の変化と、循環動態などがともに、妊娠時の腎機能に一定の影響をもたらしているともわれる。

## 論文の審査結果の要旨

妊婦アミノ酸尿に関する研究はこれまで数多くの報告がある。しかし、Tryptophanについては妊婦血清中Tryptophanの測定が困難なことから、その排泄機序についてはなお不明とされている。

著者はまずTryptophanaseを用いて血清中のTryptophan量の新しい測定法を考案すると共に妊婦Tryptophan尿排泄機序を究明せんとした。

結果は、妊娠時においては尿中Tryptophan量は妊娠成立とともに次第に増加し、非妊時の約2～2.5倍なるに反し、血清中では殆んどその変動がみられず非妊婦の値との差異を見出すことができなかった。L-Tryptophan経口投与の実験では妊婦は非妊婦に比し著しく排泄するとの知見を得た。また、腎機能面での実験において、特に妊婦においては腎尿細管再吸収率の低下を示唆する結果を果た。尋血清中TryptophanはAlbuminと結合しており、妊娠時には生理的にみられる水血症(Hydramie)のためAlbumin低下の傾向があるが、このことが遊離Tryptophanの増加を促がし尿中排泄増加の原因となるのではなく、妊娠維持ホルモンとしてのestrogen、progesteroneの支配による腎尿細管再吸収率の低下によるとの結論を得た。