



Title	ビタミンA過剰投与による肝臓間質結合組織成分の変動について
Author(s)	古川, 賀捷
Citation	大阪大学, 1970, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30313
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	ふる古	かわ川	よし賀	かつ捷
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	2053	号	
学位授与の日付	昭和45年4月1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	ビタミンA過剰投与による肝臓間質結合組織成分の変動について			
論文審査委員	(主査) 教授	阿部	裕	
	(副査) 教授	坂本	幸哉	教授 山村 雄一

論文内容の要旨

〔目 的〕

慢性障害肝では酸性ムコ多糖体 (AMPS) の変化と共にライソゾーム酵素の変化を来とし、これが肝線維化と関連があると考えられている。一方過剰ビタミンA投与により諸組織中の結合組織基質AMPSの減少とライソゾーム酵素の活性化を来すことが知られているが、肝臓でのAMPSの変化に関してはいまだ明らかでない。そこで、過剰ビタミンA投与の肝臓AMPS及びAMPS分解酵素活性に対する影響を健常及び実験的慢性肝障害ラットについて検討し、慢性肝障害による肝臓間質結合組織異常を明らかにせんとした。

〔方法及び成績〕

1. 実験材料及び方法

イ. 体重200~250gのSprague・Dawley系雄性ラットの肝臓を用い、実験的慢性肝障害はMorrison法に準じ、週2回宛8週間四塩化炭素吸入により惹起した。ビタミンAは大量投与群ではラット体重100g当り Vitamin A acetateを毎日20,000I.U. 宛4日及び8日間、又少量長期投与群では Vitamin A palmitateを毎日2,000I.U. 宛4週間胃管により経口投与した。ラットは頸動脈を切断して失血死せしめ、冷0.25M蔗糖液で肝を灌流後摘出、Waring blenderでホモジナイズし、アセトン及びエチルエーテルを用い脱脂乾燥肝末とした。

ロ. 肝AMPSの抽出及び分離は脱脂乾燥肝末をアルカリ処理、蛋白消化後、Schillerらの方法に準じて non-sulfated 及び sulfated の両分画に分別した。AMPS量の測定はカルバゾール法 (Bismuir) によりウロン酸量を測定し、その値をAMPS量とした。

ハ. 抽出した肝臓AMPSをRobertsonらの方法によりCellulose microcolumnを用いてFraction 1+2 (non-sulfated分画)、3 (ヘパリチン硫酸)、4 (コンドロイチン硫酸A)、5 (コンドロ

イチン硫酸C)、6 (コンドロイチン硫酸B) 及び7 (ヘパリン) の各分画に分別した。

ニ、肝コラゲン量は Stegemann 法によりハイドロオキシプロリン量を測定し、肝コラゲン量とした。

ホ、肝細胞分画は摘出肝に冷0.25M 蔗糖液を加え10%肝ホモジネートとし、700g10分遠沈し沈澱を核分画、その上清をさらに105,000g60分遠沈し、沈澱及び上清を夫々顆粒分画および上清分画とした。

ヘ、肝臓ヒアルロニダーゼ活性の測定は Hutterer の方法に準じて行ない、遊離した N-acetyl-glucosamine endgroup を Reissig らの方法で測定した。酵素活性は37℃、6時間で蛋白1mg当りに遊離した N-acetyl-glucosamine の $m\mu$ モル数で表わした。

ト、蛋白定量は牛血清アルブミンを標準とし、Lowry 法により測定した。

2. 実験成績

イ、健常ラッテ

a) ビタミンA大量投与群の肝臓総 AMPS 量は4日及び8日間投与群共減少し、8日間投与群では対照の略々半量となった。又少量長期投与群でも著減した。尚肝臓コラゲン量は各群とも変化しなかった。

b) ビタミンA大量4日間投与により肝臓 non-sulfated AMPS は対照の約半量に減少し、8日間投与群では減少は更に著しかった。sulfated 分画は4日間投与群では著変なく、8日間投与群では減少し、長期投与群では non-sulfated 分画は著減したが、sulfated 分画の減少は明らかでなかった。

c) 肝臓 AMPS を Column chromatography で分画すると、大量4日間投与群では non-sulfated 分画は著減し、他の分画は不変であった。又8日間投与によって non-sulfated 分画及び Fraction 4 及び5の減少を認めた。

d) ビタミンA投与による肝臓 Hyaluronidase 活性の変化は大量4日間投与により肝臓顆粒及び上清分画共比活性は増加し、8日間投与でも顆粒及び上清分画の比活性は高値を持続した。

ロ、慢性四塩化炭素肝障害ラッテ

a) 肝臓総 AMPS 量はビタミンA大量4日間投与群では変化なく、8日間投与群では減少した。少量長期投与群では変化せず、肝コラゲン量はいずれの群も不変であった。

b) 肝臓 non-sulfated AMPS 量は大量8日間投与群では著減し、sulfated 分画は変化しなかった。

c) Column chromatography 法によって肝AMPS分画を行なえば、ビタミンA大量8日間投与群では Fraction 1 + 2 及び Fraction 5 は減少し、その他の分画では明らかな変化はなかった。

d) 慢性四塩化炭素肝障害ラッテにビタミンAを大量8日間投与すると、肝臓顆粒及び上清分画での Hyaluronidase の比活性は共に増加した。

〔総括〕

1. 健常ラッテの肝臓総 AMPS 量は過剰ビタミンA経口投与により減少した。又肝臓 AMPS を分画した結果、non-sulfated 分画は著減し、sulfated 分画ではコンドロイチン硫酸A及びCは減少し、コンドロイチン硫酸B、ヘパリンは変化しないことを明らかにした。又過剰ビタミンA投与ラッテで

は肝細胞内顆粒分画及び上清分画の Hyalase 比活性は著増した。

2. 慢性四塩化炭素肝障害ラットにビタミンAを過剰投与すれば、肝臓 AMPS 及び肝臓Hyaluronidase 活性は健常ラットと略々同称の変化を示した。

3. 肝臓コラゲン量は健常及び肝障害ラット共ビタミンA過剰投与によって変化しなかった。

4. 以上の成績からビタミンA過剰投与による肝臓 AMPS の変化は肝臓 Hyaluronidase の活性化と密接な関連を有すると考えられる。

論文の審査結果の要旨

慢性肝疾患での肝臓間質結合組織の異常増殖は本症の最も重要な病変であるが、その発現機序は未だ不明である。本研究は肝臓間質結合組織の増殖に肝臓酸性ムコ多糖体の量及び質的变化が関与すること及びビタミンA過剰投与によって結合組織基質中の酸性ムコ多糖体が著変するという成績に着目し、ビタミンA投与による肝臓酸性ムコ多糖体の変動とその発生機序を詳細に検討し、かような肝臓での変化と肝臓間質結合組織増殖との関連を明らかにしたもので、慢性肝疾患の病態解明に寄与するのみでなく、更に本研究によってえた知見の臨床応用も期待しうるものである。