

Title	尿酸カルシウム結晶凝集を抑制する尿中高分子阻止物質について
Author(s)	小出, 卓生
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32987
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	小 出 卓 生
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 5 1 5 1 号
学位授与の日付	昭 和 56 年 2 月 5 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	蓚酸カルシウム結晶凝集を抑制する尿中高分子阻止物質について
論文審査委員	(主査) 教 授 園 田 孝 夫 (副査) 教 授 宮 井 潔 教 授 和 田 博

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

尿路結石は、結晶核生成 crystal nucleation にはじまり、次いで結晶成長 crystal growth, 結晶凝集 crystal aggregation, さらに結石化 concretion の過程を経て形成される。カルシウム含有結石症の成因に関して、従来の多くの研究ではこれらの過程のうち結晶核生成の問題、すなわち結石形成イオンの過飽和度の問題に関して論じられてきたが、近年結石形成のより重要な過程として結晶成長・凝集が注目されつつあり、ヒト尿中にはこれら結晶成長・凝集に対する阻止物質の存在が示唆されている。しかし阻止物質としてはピロリン酸などごく一部の低分子物質が同定されているにすぎず、阻止活性の大部分を占めるといわれる尿中高分子阻止物質については、その結石形成に果す役割やその実体については一定の見解は得られていない。

そこで結石形成にこの尿中高分子阻止物質が関与しているか否かを明らかにすることと、尿中高分子阻止物質の性質について検討を加えることを目的として以下の実験を行なった。

[方法ならびに成績]

対象とした尿は、34人の再発性上部尿路結石症患者と腎・尿路系疾患の既往のない健康成人31人から早朝に採取した。尿中高分子分画(urinary macromolecules, UMM)は Amicon Diaflo Membrane, PM10 (排除分子量10,000) をもちいて限外滲過・脱塩を行ない調製した。UMMの濃度は、個々の症例の結晶凝集阻止活性の比較には原尿濃度に調整したものをもちい、尿中高分子阻止物質の性質の検討には種々の濃度に濃縮したものをもちいた。

UMMの蓚酸カルシウム結晶凝集阻止活性は、蓚酸カルシウムに関して不安定過飽和状態の溶液か

ら spontaneous crystal nucleation にはじまる crystallization を誘導する系 (non-crystal-seed system) に UMM を添加し、¹⁴C-oxalic acid を tracer として析出総結晶量と Whatman No. 41 filter (pore size 20-25 μm) でふりわけた非凝集結晶とみなしうる微小結晶塊の量から算出した。

再発性結石患者 UMM と正常人 UMM の結晶凝集阻止活性を比較したところ、有意の差をもって、前者で低値、後者で高値であった。

次に再発性結石患者と正常人できわだつた差を示す UMM 中の阻止物質の性質について検討を加えた結果、UMM 中の阻止活性は比較的安定で、-80℃、1 週間の凍結や 55℃、24 時間の加温によっても活性に変化のないこと、pronase 処理により活性の 70~90% が失われること、Sephacryl S-300 gel filtration で阻止活性は void volume から蛋白換算で分子量約 45,000 の領域に広く認められるがそのピークは多様であり、特定のピークを示さないことなどが明らかになった。他方、尿中高分子阻止物質の可能性を示唆されている尿中 RNA 様物質、酸性ムコ多糖類について検討した結果は、ribonuclease 処理では UMM 中阻止活性に変動はなく、CPC 沈澱法により抽出した UMM 中酸性ムコ多糖類の阻止活性は、正常人、結石患者を問わず UMM の総阻止活性のせいぜい 20~30% を占めるにすぎなかった。

[総括]

ヒト尿中高分子分画には蓚酸カルシウム結晶凝集を抑制する阻止物質が存在しており、この阻止活性は再発性結石患者では正常人に比して有意に低下していることがわかった。すなわち尿路結石再発の原因の一つとして結晶凝集に対する尿中高分子阻止物質の欠如ないし減少が疑われる。

尿中高分子阻止物質については、十分な説明は得られなかったが、タンパク部分を有していることと、尿中に存在する単純タンパクとしては分子量が著しく大きいことなどから glycoprotein や proteoglycan などのタンパク複合物質が疑われる。

また尿中高分子阻止物質の可能性が示唆されている RNA 様物質に関しては否定的であり、酸性ムコ多糖類に関してはごく一部の酸性ムコ多糖類が結晶凝集阻止に関与していることは確かであるが、これが尿中高分子阻止物質の主役ではない。

論文の審査結果の要旨

著者はヒト尿中高分子分画に蓚酸カルシウム結晶凝集を抑制する阻止物質が存在することを明らかにした。この蓚酸カルシウム結晶凝集阻止活性は再発性上部尿路結石患者では正常人に比して有意に低下していることを発見した。

本物質は蛋白複合物質と考えられるが、RNA 様物質は関係がなく、また酸性ムコ多糖類は尿中高分子阻止物質の主役ではないことを明らかにした。

本研究は所謂、原因不明の再発性上部尿路結石症の本態を明確にせんとするもので、再発予防法につながる価値ある論文である。