



Title	クレアチン尿症の成因に関する酵素学的研究：実験的甲状腺中毒性ミオパチーラット及びジストロフィーマウスについて
Author(s)	濱口, 知昭
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33282">https://hdl.handle.net/11094/33282</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 <a href="#"></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)	はま 濱	ぐち 口	ち 知	あき 昭
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	5397	号	
学位授与の日付	昭和56年8月1日			
学位授与の要件	医学研究科 内科系専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	クレアチン尿症の成因に関する酵素学的研究—実験的甲状腺 中毒性ミオパチーラット及びジストロフィーマウスについて—			
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎 (副査) 教授 田中 武彦 教授 中川 八郎			

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

クレアチン尿症は、各種疾患で認められるが、その成因は未だ明らかでない。そこで、その代表的疾患である thyrotoxic myopathy につき、クレアチン代謝を検討することは、その成因解明につながると考えられる。そのため、実験的 thyrotoxic myopathy rat を作り、クレアチン合成系は、クレアチン合成の律速酵素である腎 glycine amidinotransferase (GAT) 活性を、貯蔵系は、腓腹筋 creatine kinase (CK) 活性を指標にし、クレアチン代謝の面から、クレアチン尿症発現機構を検討してみた。同時に、ジストロフィーマウスについても、腎 GAT 活性の変動について検討した。

### 〔方法ならびに成績〕

#### I. 腎 glycine amidinotransferase (GAT) 活性の生理学的変動

##### (1) 食餌内クレアチンの GAT 活性への影響

雄性白鼠を体重110~130gに成長するまで、市販固型食で飼育した後、次にクレアチンを含有しない基本食で、次いで0.5%クレアチン含有合成食で、更に再びクレアチンを含有しない基本食で飼育し、各時点で断頭屠殺して、クレアチン合成の律速酵素である腎臓のGAT活性を測定した。活性測定はWalker法に準じた。GAT活性は、魚肉(クレアチンを含有する)を蛋白源とした市販固型食のもとでは低値を示していたが、クレアチンを含有しない基本食に変換すると活性値は増加して高値を示した。そして次のクレアチン含有合成食ではまた低下し、再びクレアチン無添加食に変えると高値を示した。

##### (2) 飢餓状態の腎GAT活性及び肝・腎arginase活性に対する影響

白鼠をクレアチン無添加基本食で体重110gまで飼育後、水のみを与え絶食とし、0, 2, 4日目で断頭屠殺して、各時点で腎GAT活性及び肝・腎のarginase活性を測定した。arginase活性はSchimke法にて測定した。その結果絶食4日目で体重は70gに減少し、腎GAT活性も0日目で $22.9 \pm 0.97$  ( $\mu$  moles/hr/w. w. g.) 2日目で $11.2 \pm 0.75$ , 4日目で $3.1 \pm 0.28$ と低下を認めた。しかし腎arginase活性は、0日目 $0.18 \pm 0.016$  ( $\times 10^2 \mu$  moles/hr/w. w. g.), 2日目 $0.15 \pm 0.032$ , 4日目 $0.26 \pm 0.037$ と、また肝arginase活性も、 $6.0 \pm 0.24$ ,  $5.7 \pm 0.48$ ,  $5.5 \pm 0.62$ と殆んど変動を認めなかった。

## II. GAT及びクレアチンの臓器内分布

白鼠の各臓器(脳・心・肝・膵・腎・骨格筋)を採取し、組織GAT活性と組織内クレアチン含量を測定した。クレアチン測定はFolin法によった。クレアチンは骨格筋・心筋・脳の順に多く含まれていたが、合成系に關与するGAT活性は逆にそれらの臓器では低く、クレアチンの乏しい腎・膵で高い活性が認められた。一方クレアチンの組織内含量とクレアチンを磷酸化する creatine kinase (CK) の組織内活性との間には正の相関がみられる。つまり、クレアチンの合成能と貯藏能との間には逆相関が認められた。これと同一の傾向は、白兔、マウス、ヒトの各組織でも認められた。

## III. ある種のみオパチーのクレアチン尿症の成因

### (1) thyrotoxic myopathyにおける腎GAT活性

——triiodothyronine ( $T_3$ )の腎GAT活性及び腓腹筋CK活性に対する影響——

雄性白鼠を市販固型食で3~7日飼育後、(1)クレアチン無添加基本食、(2)0.25%クレアチン添加基本食、(3)0.5%クレアチン添加基本食で1週間飼育し、更にそれぞれ前記の食餌を与えながら、体重100g当たり50rの $T_3$ を連日皮下注射し、その0日目、2日目、4日目、6日目で断頭屠殺して、腓腹筋のCK活性と腎臓のGAT活性を測定した。CK活性はNoda法によった。その結果、腓腹筋CK活性は食餌中クレアチンの有無に關係なく減少し、 $T_3$ 投与前の活性値を100とすると、 $T_3$ 投与2日目に約87%、4日目に約80%、6日目に約60%となった。しかし腎臓のGAT活性は食餌中クレアチンの有無で大きな差異が認められた。すなわち、 $T_3$ の注射開始時点の活性値を100と置くと、クレアチン無添加では、 $T_3$ 投与2日目に78%、4日目に58%、6日目に26%と漸減したが、クレアチン添加群においては、0.25%クレアチン添加群で2日目に112%、4日目に143%、6日目に120%と増加し、また0.5%クレアチン添加群でも、 $T_3$ 投与2日目に150%、4日目に約200%、6日目に160%と増量が認められた。

### (2) ジストロフィーマウスにおける腎GAT活性

ジストロフィーマウス ( $C_{57}$  BL/6J strain) では、生後30~50日に外観上でも運動能力でも正常マウスとの間に差異が現われ始める。このマウスと正常マウスを、出生後①33~55日、②59~96日、③112~147日と3群に分け、それぞれの腎GAT活性を測定した。正常群では、① $8.3 \pm 0.47$ , ② $7.2 \pm 0.59$ , ③ $4.8 \pm 0.49$  ( $\mu$  moles/hr/w. w. g.)と加齢と共に低下したが、ジストロフィー群では、① $7.4 \pm 0.46$ , ② $8.3 \pm 0.68$ , ③ $6.9 \pm 0.50$ と低下は認められなかった。

[総括]

(1) クレアチン代謝において、クレアチン合成と貯藏とは異なった臓器において行われており、食餌

にクレアチンを添加したり、飢餓状態に陥らせると、合成能は低下し、クレアチンの過剰状態が防がれた。

(2) このことは、クレアチンの合成臓器と貯蔵臓器の臓器相関にアンバランスが起これば、クレアチン尿の発現につながることを示唆している。

(3) 実験的な thyrotoxic myopathyでは、食餌内のクレアチンの有無に関係なく、クレアチンの貯蔵能が低下していたが、クレアチンの合成能は、クレアチンが食餌内に含まれると逆に増量した。一方、ジストロフィーマウスでも、加齢と共に筋萎縮が顕著となり、クレアチンの貯蔵能は低下していたが、クレアチンの合成能には減少が認められなかった。したがって、これらのクレアチン尿の発現には、クレアチンの合成能と貯蔵能間の不均衡が関与していると考えられる。

### 論文の審査結果の要旨

creatinuriaは、多くのmyopathyにおいて認められるが、その成因の詳細は明らかでない。本研究はラットで実験的thyrotoxic myopathyを作り、creatinuria発現機構をcreatinine代謝の面から検討し、同時にdystrophic mouseについても同様の検討を加えている。creatinine合成の律速段階の酵素であるglycine amidinotransferase (GAT) 活性は、食餌内へのcreatinine添加や、飢餓状態では低下し、creatinine過剰状態の防がれることが知られているが、実験的thyrotoxic myopathyでは、食餌内creatinineの有無に関係なく、creatinine貯蔵の指標である筋肉内creatinine kinase (CK) 活性は低下していたが、GAT活性はcreatinineが食餌に含まれている場合、T<sub>3</sub>投与に伴い却って増加した。一方dystrophic mouseでは加齢と共に筋萎縮が顕著となり、creatinine貯蔵能は低下したが、GAT活性は加齢による減少をきたさず、却って高値を示した。

この成績は、creatinuriaに伴って、creatinine貯蔵能と合成能間の不均衡が存在することを示すものであり、creatinuriaの成因解明に有益な手掛かりを提供した研究として評価される。