OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 尿毒症患者における肝小胞体の形態と機能に関する研究 |
| Author(s) | 河田, 純男 |
| Citation | 大阪大学, 1982, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/33497 |
| 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。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

【22】

| | |
|---|---|
| 氏名・(本籍) | 河田純男 |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第5762号 |
| 学位授与の日付 | 昭和57年7月29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 | 尿毒症患者における肝小胞体の形態と機能に関する研究 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 垂井清一郎<br>(副査) 教授 阿部 裕 教授 山野 俊雄 |

## 論文内容の要旨

〔目　的〕

本研究の目的は尿毒症における肝の形態と機能の関連を明らかにすることにある。尿毒症患者の肝生検材料を用いて，主として肝細胞小胞体の形態とミクロソーム電子伝達系成分及び薬物水酸化酵素活性を対比することにより，尿毒症における肝小胞体の形態と機能の関連について検討を加えた。

〔方法ならびに成績〕

(方法) 腎移植術前の尿毒症患者25例(うち24例は慢性血液透析施行)を対象に腹腔鏡下肝生検を行ない，型の如く光顕的・電顕的に観察した。全例$HB_s$抗原陰性で，小胞体の形態及び薬物代謝酵素系に影響を与える薬物の投与を受けていなかった。25例中肝機能検査が全く正常な8例について生検肝組織からミクロソームを分離し，cytochrome-P-450 量，cytochrome $b_5$量，NADPH-cytochrome 活性，NADH-cytochrome *c* reductase 活性，NADH-cytochrome *c* reductase 活性及び *p*-nitroanisole *O*-demethylation 活性の測定を行なった。また肝細胞の1万倍電顕写真を用いて Weibel らの方法により，小胞体の膜面積の計測を行なった。なお正常対照5例について同様にミクロソーム電子伝達系成分及び薬物水酸化活性の測定と小胞体の膜面積の計測を行ない患者群のそれと比較検討した。

(成績)(i)光顕像及び電顕像一肝細胞は全般に腫大し，細胞質はH. E. 染色で Poulsen らのいう Orcein 染色陰性の ground glass appearance を示した。また過半数の症例で siderosis を認めた。電顕像では肝細胞のミトコンドリアの腫大及び滑面小胞体の hypertrophy を認めた。この滑面小胞体の変化は光顕像での ground glass appearance と対応する所見と考えられた。また lipid droplet

及び siderosome の増加が認められた。

(ii) ミクロソーム電子伝達系成分及び薬物水酸化酵素活性—尿毒症患者群ではミクロソーム蛋白量は27.8±1.3mg/g Liver, P-450 量は0.32±0.06 n moles/mg microsomal protein, *P*-nitroanisole *O*-demethylase 活性は0.67±0.15 n moles/mg protein/min であり，正常対照群のそれぞれ21.0±1.3, 0.44±0.06, 1.10±0.17 に対してミクロソーム蛋白量の増加，P-450量及び*p*-nitroanisole *O*-demethylase 活性の低下を認めた。一方，cytochrome $b_5$ 量，NADPH-cytochrome *c* reductase 活性及びNADH-cytochrome *c* reductase 活性は両群間に有意の差を認めなかった。

(iii) 小胞体の膜面積—尿毒症患者群では滑面小胞体の膜面積は4.60±0.48 $\mu^2/\mu^3$ cytoplasm，粗面小胞体の膜面積は1.06±0.16 であり，正常対照群ではそれぞれ2.60±0.31, 1.16±0.17 であり，患者群で滑面小胞体の膜面積が有意に増加していた。

cytochrome P-450 量及び薬物水酸化酵素活性の低下を認め，かつ滑面小胞体の膜面積の増加がみられたことから，尿毒症患者の肝において滑面小胞体がいわゆる "hypoactive hypertrophic" な変化を呈することが明らかとなった。

〔総　括〕

(i) 尿毒症患者の肝細胞は全般に腫大し，いわゆるOrcein 染色陰性の ground glass appearance を呈することが知られた。電顕像で認められた滑面小胞体 hypertrophy はこのground glass appearance と対応する所見と考えられた。

(ii) 肝ミクロソームの cytochrome P-450 量及び薬物水酸化酵素活性の低下を認め，尿毒症患者には肝ミクロソームにおける薬物代謝障害が存在することが知られた。

(iii) 肝ミクロソームの cytochrome P-450 量及び薬物水酸化酵素活性の低下を認め，一方では滑面小胞体の膜面積の増加及びミクロソーム蛋白量の増加がみられ，尿毒症患者の肝において，いわゆる "hypoactive hypertrophic smooth endoplasmic reticulum" の存在が明らかとなった。

(iv) 滑面小胞体の hypoactive hypertrophic な変化は肝細胞がある種の hepatotoxic な物質に暴露されたときに出現することが知られている。尿毒症患者の肝小胞体のこのような変化の出現には何らかの "uremic toxin (s)" が関与する可能性が考えられた。

## 論文の審査結果の要旨

本研究は尿毒症における肝の形態と機能の関連を明らかにすることを目的とし，肝細胞小胞体の形態とシトクロムP-450を初めとする電子伝達系成分及び薬物代謝酵素活性を対比検討した。その結果，尿毒症患者における肝細胞の滑面小胞体は形態学的に "hypertrophic" であるが，特異的にシトクロムP-450量の低下及び薬物代謝酵素活性の低下が認められ，"hypoactive" であることが明らかにされた。すなわち，尿毒症における肝細胞の形態と機能の関連に新たな知見を示した研究として評価される。