

Title	慢性腎不全ラットの肝および筋蛋白合成活性について
Author(s)	三上, 裕司
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33742
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)	三 上 裕 司
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 6097 号
学位授与の日付	昭和58年5月11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	慢性腎不全ラットの肝および筋蛋白合成活性について
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕 (副査) 教授 山野 俊雄 教授 田中 武彦

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

慢性腎不全 (CRF) の重要な病態の一つである蛋白異化傾向については窒素バランス、アミノグラム、血清蛋白の検討から一部裏付けられているが基礎的解析は不十分である。本研究では CRF モデルラットの肝および筋の RNA, DNA 量, polysome profile および cell-free 系蛋白合成活性を測定し、さらに蛋白異化亢進因子である絶食に対する反応を観察することにより、CRF の蛋白合成活性に及ぼす影響を検討した。

(方法ならびに成績)

1) CRFラットの血清アルブミン値および体重変化

CRFラットは Platt の方法で作製した。術後2週間後の血清クレアチニンが 2mg/dl 以上または血清尿素窒素が 70mg/dl 以上のラットを CRF モデルとした。全期間を通じて標準飼料を任意摂取させたが、CRFラットは対照健常ラットに比し、体重増加が抑制された。CRFラットの血清アルブミン値は若干の低下傾向を示すものの、有意の低下を示さなかった。

2) 組織内RNA, DNA含量および RNA/DNA比

肝および筋組織内 RNA, DNA 量は Schmidt-Thannhauser 法で抽出し、 260nm の吸光度より求めた。肝 DNA 含量は CRFラットと健常ラットで差がなく、18時間絶食による変化も認めなかった。肝 RNA 含量は CRFラットで有意に低下し、また絶食による低下傾向が両群において認められた。従って肝 RNA/DNA比は摂餌条件下で比較すると CRFラットで有意に低く、絶食による低下傾向も両群において認められた。しかし、肝 RNA/DNA比の絶食による低下は健常ラットで著明で、そのため絶食

時には両群間に差を認めなかった。

一方、筋では RNA, DNA 含量および RNA/DNA 比は両群間で有意差を認めず、絶食による変化も軽度であった。

3) polysome profile

discontinuous sucrose density gradient を用い、肝および筋 polysome を調整した。肝 polysome は、さらに Steele 法により主に分泌蛋白を合成する membrane-bound polysome と細胞蛋白を合成する free polysome に分離調整した。polysome profile の測定は polysome suspension を 0.5 ~ 1.5 M の continuous sucrose density gradient に重層し、遠心分離後、254nm の吸光度を連続的に測定して求めた。polysome profile 測定の内蔵標準は ^3H -orotate 標識肝 polysome を用いた。

摂餌条件下では、腎不全ラットの肝 polysome の average size は健常ラットに比し減少し、とくに free polysome においてその差は著明であったが、membrane-bound polysome では差は軽度であった。絶食による肝 polysome size の減少は健常ラットと CRF ラットの両者に認められたがその程度は CRF ラットで軽度であった。従って、絶食条件下で比較すると健常ラットと CRF ラットの肝 polysome profile に差を認めなかった。

筋 polysome profile は逆に摂餌条件下では健常ラットと CRF ラット間に差を認めず、絶食時に CRF ラットの筋 polysome size の減少が著明であった。

4) cell-free 系における蛋白およびアルブミン合成活性

単離 polysome を用いた cell-free 蛋白合成活性は、polysome と ^3H -leucine を反応液中で肝では 20 分間、筋では 60 分間 37°C で incubate して得た cell-free product に含まれる TCA 不溶性分画への ^3H -leucine の取り込み量として求めた。また肝 polysome による cell-free product からのアルブミンの単離には、免疫沈澱法を用い、アルブミン分画への ^3H -leucine の取り込み量を測定し、アルブミン合成活性を求めた。

肝 polysome の cell-free 蛋白合成活性は polysome profile の成績と一致し、CRF ラットでは摂餌条件下でも健常ラットの絶食時のレベルまで低下したが、絶食による低下は軽度で、絶食時には健常ラットとの差を認めなかった。また、アルブミン分画と TCA 不溶性分画との ^3H -leucine の取り込み比は CRF ラットと健常ラットおよび摂餌と絶食時の各群間に差を認めなかった。筋 polysome の cell-free 蛋白合成活性も polysome profile の成績と一致し、絶食時には CRF ラットで低下していたが、摂餌条件下では差を認めなかった。

(総括)

1. CRF ラットの肝蛋白合成活性は摂餌条件下でも健常ラットの絶食時のレベルまで低下していたが、絶食による低下は軽度であった。
2. CRF ラットの肝におけるアルブミンと総蛋白の合成比には低下を認めなかった。
3. CRF ラットの筋蛋白合成活性は摂餌時には低下していないが、絶食時には著明に低下した。

以上の成績は腎不全の臨床病態の解明、内科的治療の開発に有用な知見と考える。

論文の審査結果の要旨

本論文は従来臨床面での検討から推測されていた腎不全時の蛋白欠乏状態を細胞内蛋白合成面から解析し、また蛋白合成の重要臓器である肝と筋の臓器間の相違についても明らかにしたものである。この成果は現在臨床で行われている腎不全の栄養療法の問題点を明らかにし、治療法改善への指針を与える点で価値ある論文と考える。