

Title	障害肝における胆汁分泌に関する実験的研究 : エネルギー代謝を中心に
Author(s)	上池, 渉
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34835">https://hdl.handle.net/11094/34835</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">〈a href="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="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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)	かみ 上	いけ 池	わたる 渉
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	6 6 5 7	号
学位授与の日付	昭 和 59 年 11 月 30 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	障害肝における胆汁分泌に関する実験的研究 ——エネルギー代謝を中心に——		
論文審査委員	(主査) 教 授	川島 康生	
	(副査) 教 授	田川 邦夫	教 授 森 武貞

## 論 文 内 容 の 要 旨

### (目 的)

肝を虚血にすると肝細胞内ATP量は低下し、それが原因となり種々の肝障害を来す。血流を再開すると、細胞内ATP量はその障害の程度に応じて回復し、肝のviabilityは細胞内ATPレベルより推定しうることを報告してきた。しかしながらATP量は肝に侵襲を加えずには測定しえない。この研究の目的は無侵襲的にATPレベルを簡便かつ迅速に知る方法を開発しようとするものである。

### (方法ならびに成績)

実験は全て200g前後のSD系ラットを用いた。胆汁分泌速度は重量法で、ATPおよび胆汁酸は高速液体クロマトグラフィを用い、りん脂質はロダン鉄錯体による比色法で、コレステロールはロッド型薄層クロマトグラフィで、それぞれ測定した。

#### 1. 虚血肝からの胆汁分泌

ラット肝を虚血にすると肝細胞内ATPレベルは急速に低下した。胆汁分泌速度も急速に低下し、約5分後に停止した。10分間の虚血後、血流を再開すると肝内ATP量の回復と共に胆汁分泌速度は回復した。胆汁分泌速度の低下が肝細胞内ATP量の低下によることを明らかにするために以下の実験を行った。

#### 2. L-エチオニン投与の胆汁分泌におよぼす影響

エチオニンは肝のATPレベルを低下させることが報告されている。L-エチオニン25, 50, 75, 100 mg/100g body weightを雌性ラット腹腔内に投与すると肝細胞内ATPレベルは、エチオニンの投与量に応じて減少した。胆汁分泌速度もATP量の減少に応じた減少が認められた。各濃度投与

時のATPレベルと胆汁分泌速度との関係を求めると Michaelis-Menten-type の曲線を示した。胆汁分泌のATP量に対するみかけ上の $k_m$ は1.0 mMであり、 $V_{max}$ は $4.1 \mu\text{l}/\text{min}/\text{g liver}$ であった。

### 3. 灌流肝における胆汁分泌

ラット肝を $20\text{g}/\ell$ アルブミン、5.6 mMブドウ糖、 $30 \mu\text{M}$ タウロコール酸を含む Krebs-Henseleit bicarbonate 液を用い、 $34^\circ\text{C}$ で、 $3\text{ml}/\text{min}/\text{g liver}$ の速度で灌流した。95%  $\text{O}_2$ -5%  $\text{CO}_2$ で灌流液を飽和し酸素灌流を、又95%  $\text{N}_2$ -5%  $\text{CO}_2$ で無酸素灌流をおこなった。無酸素灌流では約5分間で胆汁分泌は停止した。無酸素灌流10分後に酸素を供給すると、ATP量の回復に伴い胆汁分泌速度は回復し、20分後にはコントロール値に復した。30分無酸素灌流後では、ATP量、分泌速度ともに回復が遅れた。

### 4. 種々の細胞内ATPレベルにおける胆汁分泌速度の変化

灌流液中にチトクロム c オキシダーゼの阻害剤である、シアン化カリ (KCN) を投与すると、投与量を調節することにより肝細胞内ATPレベルを任意の値にコントロール可能であり、かつ、投与を中止することによりATPレベルは速やかに回復した。又その変化に応じて胆汁分泌速度も変化した。両者の関係はエチオニン投与時と同様、Michaelis-Menten-type であり、みかけ上の  $k_m$ ,  $V_{max}$  はそれぞれ1.6 mM,  $2.7 \mu\text{l}/\text{min}/\text{g liver}$  であった。

### 5. 胆汁中脂質濃度の変化

胆汁の主要構成成分であるタウロコール酸、りん脂質およびコレステロールはATPレベルが低下した時には三者はその濃度を増すが、排泄量としては低下した。又、ATPレベルが回復した時には、それぞれの濃度、排泄量とも正常域に復した。

(総括)

1. 虚血およびエチオニン投与ラット肝において胆汁分泌と肝細胞内ATPレベルの関連を調べた。
2. 灌流肝を用いて、KCN投与により肝のATPレベルを任意に低下させ、かつ投与中止により元のレベルに回復させる系を確立し、胆汁分泌との対応関係を調べた。
3. 胆汁分泌速度は肝細胞内ATPレベルに依存し Michaelis-Menten-type の関係を示した。
4. ATPレベルが低下した時、胆汁中脂質はその濃度を増すが排泄量としては低下した。
5. 虚血肝の障害程度、viability の判定は、胆汁分泌速度の測定により、肝に対する侵襲を与えずに行なうことが可能となった。

## 論文の審査結果の要旨

虚血肝のViabilityは肝細胞内ATPレベルより推定し得ることが知られているが、ATPレベルは肝に侵襲を加えずには測定しえない。

本論文は、虚血およびエチオニン投与における in vivo の系と、灌流を用いた Anoxia および KCN 投与の系において、肝のATPレベルを種々変化させ胆汁分泌との対応関係を詳細に検討している。そ

の結果、胆汁分泌速度が肝細胞内 ATP レベルに依存し、Michaelis-Menten-type の関係を示すことを明らかにした。

このことから虚血肝の障害程度 Viability の判定を胆汁分泌速度の測定により、肝に対して無侵襲的に簡便に行うことを可能とした。胆汁分泌機構解明の一端を担うと共に、手術時における一時的虚血肝および、移植に際しての Donor 肝の Viability 判定に応用しうる重要な研究である。