

Title	コレシストキニンの血中半減期に関する研究
Author(s)	金山, 周次
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35015">https://hdl.handle.net/11094/35015</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)	かな 金	やま 山	しゅう 周	じ 次
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7061	号	
学位授与の日付	昭和61年1月6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	コレシストキニンの血中半減期に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授 垂井清一郎			
	(副査)			
	教授 濱岡 利之 教授 宮井 潔			

## 論文内容の要旨

### (目 的)

コレシストキニン (CCK) は消化管及び中枢神経系に存在するbrain-gut peptideで、胆嚢収縮、膵酵素分泌、摂食調節作用等を有することが知られている。しかし血中CCKの測定が困難であったため、その血中動態はほとんど明らかにされていない。著者らは最近血漿CCKの高感度、特異的radioimmunoassayを開発し、空腹時血漿CCK値を測定した結果、慢性腎不全症例では健常者と差を認めないが、肝硬変症例では健常者に比して有意に高値であることを初めて明らかにした。このことはガストリンなど多くのpeptide hormone が腎で代謝され、腎不全症例ではその血中濃度が高値であることと対照的で興味深い。そこで本研究では血中CCKの主要分子型の1つであるCCK-octapeptide (CCK-8) の血中半減期を肝硬変症例と慢性腎不全症例及び健常者間で比較検討した。

### (方 法)

#### 1. 血漿CCKの測定

血漿CCK値は特異的、高感度のradioimmunoassay法により測定した。血漿サンプルは採血後30分以内に分離し、測定まで $-20^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。用いた抗血清OAL 656はCCK-8のN端部を認識し、CCK-8とCCK-33に100%、CCK-39に85%の交差性を有するが、ガストリン17-I、17-II、CCK-8 non-sulphated、CCK-4とは交差せず、生物活性を有するCCKに特異的なものである。標識ホルモンはCCK-33をBolton-Hunter試薬で標識し、その比活性は $230 \mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ であった。標準物質にはCCK-8を用い、測定下界は $7.0 \text{ pg}/\text{ml}$ であった。平均血漿CCK濃度 $9.7 \sim 202 \text{ pg}/\text{ml}$  サンプルのアッセイ内変動係数、アッセイ間変動係数はそれぞれ $10.7 \sim 2.1\%$ 、 $11.8 \sim 2.9\%$ であった。 $10 \sim 1000 \text{ pg}/\text{ml}$

のCCK-8のCCK-free健常人血漿への添加回収試験では $98.9 \pm 1.9\%$  (mean $\pm$ SE, n=10)と良好で、肝硬変症、腎不全症血漿でも回収率に差を認めなかった。肝硬変症例血漿による測定系に対する非特異的阻害作用について検討するため、肝硬変症例血漿の希釈をおこない標準曲線と比較したところ、良好な平行関係がみられた。

## 2. 空腹時血漿CCK値

健常者26名、肝硬変症例9名、胃潰瘍症例12名、十二指腸潰瘍症例6名、人工透析治療を受けている慢性腎不全症例8名を対象に空腹時血漿CCK値を測定した。

## 3. CCK-8の血中半減期

肝硬変症例(男6例、女2例、46~67歳、平均54歳)、慢性腎不全症例(男4例、女4例、25~52歳、平均41歳)、健常者(男6例、女2例、19~51歳、平均34歳)各8例を対象とした。一夜絶食後30.4 ng/kgのCCK-8を2分間で肘静脈より注入し、対側の肘静脈から静注前及び開始3分後より10分まで1分毎に採血し、血漿CCK値を測定した。血中半減期はCCK-8静注後の血漿CCK測定値より前値を差し引いて外因性血漿CCK-8値を求め、静注開始後3分の値を100%として求めた。

(成 績)

肝硬変症例の空腹時血漿CCK値は $36.7 \pm 5.6$  pg/mlで、健常者の $12.9 \pm 1.2$  pg/mlに比して有意に高値であった。胃潰瘍症例、十二指腸潰瘍症例、慢性腎不全症例では健常群と差を認めなかった。

外因性CCK-8の静注により、肝硬変症例では前値 $16.1 \pm 3.6$  pg/mlより3分後には $216.5 \pm 6.1$  pg/mlに上昇し、以後すみやかに減少した。慢性腎不全症例及び健常者では前値 $11.2 \pm 3.2$ ,  $7.3 \pm 0.2$  pg/mlより3分後には $159.3 \pm 10.4$ ,  $189.2 \pm 20.1$  pg/mlに上昇した。3群とも3分後より10分まで指数関数的減少が認められた。肝硬変症例でのCCK-8の半減期は $2.45 \pm 0.07$ 分で、慢性腎不全症例( $1.70 \pm 0.11$ 分)及び健常者( $1.30 \pm 0.07$ 分)に比して有意な延長がみられた。慢性腎不全群と健常群の間にもわずかではあるが有意な差を認めた。

(総 括)

1. 血漿CCKの特異的、高感度radioimmunoassay法を開発した。
2. 空腹時血漿CCK値は慢性腎不全症例では健常者と差を認めなかったが、肝硬変症例では健常者に比して有意に高値であった。
3. CCK-8の血中半減期は健常者に比して肝硬変症例では著明に延長、慢性腎不全症例ではわずかに延長していた。

以上より、ヒトにおいて肝が血中CCK-8のeliminationに重要な役割を果たしていることを明らかにした。

## 論文の審査結果の要旨

本研究はコレシストキニン(CCK)に対し感度、特異性の高いradioimmunoassay系を用い、CCKの

主要分子型であるCCK-8の血中半減期を確定するとともに、肝硬変症では正常及び腎不全症に比べ有意に血中半減期が遅延していることを初めて明らかにした。このことより、多くのpeptide hormoneが腎臓でeliminateされるのと異なり、CCK-8が肝臓でeliminateされる特異なpeptideであることが明らかとなり、その血中動態はCCK-8の特別な作用形式を示唆するものである。本論文は消化管内分泌学上有意義な研究であり、学位に値すると考える。