



Title	実験的腎不全ラットの筋蛋白合成能に関する研究 : 腎不全重症度による差異と投与窒素量の影響について
Author(s)	藤井, 正満
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35018
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

【26】

氏名・（本籍）	藤 井 正 満
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6968 号
学位授与の日付	昭和60年8月2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	実験的腎不全ラットの筋蛋白合成能に関する研究 —腎不全重症度による差異と投与窒素量の影響について—
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信 (副査) 教授 園田 孝夫 教授 田中 武彦

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

慢性腎不全患者に対する高熱量低蛋白食療法は、高窒素血症や尿毒症症状の改善効果、長期間の施行により残腎機能増悪阻止効果を有するが、一方腎不全時の重篤な病態の一つである体蛋白消耗を助長させることが指摘されている。そこで本研究では、高熱量低蛋白食療法が筋蛋白代謝に及ぼす影響を考察するため、実験的腎不全ラットを用い、必要十分量の熱量、アミノ酸を投与した際の筋蛋白合成能と、投与窒素制限に対する応答を腎不全の重症度別に検討した。

(方 法)

1. 実験的腎不全ラット作製およびfeeding法

腎不全ラットは、Sprague-Dawley系雄性ラット（6週齢）に2期的腎部分切除術を施行し作製、血清クレアチニン値より2.0 mg/dl以下を中等度腎不全ラット（UA）、2.5 mg/dl以上を高度腎不全ラット（UB）とした。対照（C）には、sham operationを施した同週齢健常ラットを用いた。腎切除術後、C、UA、UBは、投与窒素量を制限した群（第1群）、最大成長が得られる窒素量を投与した群（第2群）に分け、完全静脈栄養（TPN）を12日間施行した。輸液量、投与熱量、窒素量は段階的に増加させ、6日目より一定量とした。最終7日間の輸液量、投与非蛋白熱量は、両群とも223 ml/kg/日、265 kcal/kg/日で、投与窒素量は第1群848 mg/kg/日、第2群1696 mg/kg/日である。TPN開始13日目に屠殺、腓腹筋を採取した。

2. 腓腹筋の核酸、蛋白含量の測定

核酸はMunro&Fleckの方法により抽出し、RNAはorcinol法、DNAはdiphenylamine法により定量し

た。蛋白の定量はLowry法によった。

3. 腓腹筋polysomeの抽出, polysome profileの観察

筋polysomeはYoshikawaらの方法に準じ, 0.5 Mと2.0 Mの不連続しょ糖密度勾配遠心分離法により調整した。polysome profileは, polysome suspensionを0.5 - 1.5 Mの連続しょ糖密度勾配に重層し遠心分離後, 254 nmの吸光度を連続的に測定し求めた。

4. 筋polysomeのcell-free系蛋白合成能, cell-free系合成蛋白の電気泳動とfluorography

単離polysomeのcell-free系における蛋白合成能は, Schackelfordらの方法に従いpolysomeと³⁵S-methionineを反応液中でincubateし, 反応液中に含まれるTCA不溶性蛋白への³⁵S-methionineの取り込みを測定することにより求めた。さらに, cell-free productを10%SDS-polyacrylamide slab gelにて電気泳動し, fluorographyを施行した。

(成 績)

1. 血液生化学検査, 体重, 臓器重量

血清クレアチニン値は, 第1群, 第2群間で差を認めなかった。血清尿素窒素は, 第2群のC, UA, UBの各々で, 第1群より有意に高値を示した ($P < 0.01$)。体重増加率は, C, UAでは, 第2群で第1群に比し有意に大であったが ($P < 0.01$), UBでは両群間に有意差を認めなかった。腓腹筋重量は, 第1群では腎不全の重症度による有意差を認めなかったが, 第2群ではUA, UBで, Cに比し有意に軽く ($P < 0.05$), さらにUBではUAよりも低下した。また第2群のCでは, 第1群のCに比し有意に高値を示した ($P < 0.01$)。副睾丸脂肪組織重量, 肝臓重量は, 腎不全, 投与窒素量の影響を受けなかった。

2. 腓腹筋の核酸, 蛋白含量

腓腹筋内総RNA含量は, 第2群C, UAでは, UBよりも有意に高く ($P < 0.01$), また第1群のC, UAよりも有意に高値を示した ($P < 0.01$)。しかし, 第1群のUBでは第2群のUBとの間に差を認めなかった。RNA/DNA比も, 総RNA含量と同様の結果を得た。腓腹筋内総蛋白含量は, 第2群では, UA, UBでCに比し有意に低下した ($P < 0.01$)。第1群では, C, UA, UB間に有意差を認めなかった。第1群と第2群の比較では, Cでは第2群で有意に高値を示したが ($P < 0.05$), UA, UBでは有意差を認めなかった。蛋白/DNA比の結果は, 総蛋白含量のそれと同様であった。

3. polysome profile, cell-free系蛋白合成能, fluorography

第1群, 第2群ともUBの筋polysomeは, C, UAに比し軽量化した。単離polysomeのcell-free系蛋白合成能は, 両群ともC, UA, に比しUBにて有意な低下を示したが ($P < 0.05$), 投与窒素量による差は認めなかった。cell-free系合成蛋白のspectrumに, 腎不全の重症度, 投与窒素量による影響は認めなかった。

(総 括)

1. 十分量の熱量, アミノ酸投与により, 中等度腎不全ラットの筋蛋白合成能は, 健常レベルに保ちえるが, 高度腎不全ラットのそれは, 低下している。

2. 投与窒素制限により, 中等度腎不全ラットの筋蛋白合成能は, 健常ラットと同様に低下するが, 高度腎不全ラットにおいては影響を受けない。

3. 高度腎不全期における投与窒素制限は、高窒素血症を改善し、かつ筋蛋白合成能低下を助長させない。

論文の審査結果の要旨

本研究は、腎不全モデルラットを用い、腎不全の重症度、投与窒素量の差が、筋蛋白合成能を及ぼす影響を検討したもので、高度腎不全時の筋蛋白合成能は低下しているが、この低下は投与窒素制限により助長されないことを初めて明らかにした。

この研究の成果は、慢性腎不全患者に対する低蛋白食療法の臨床的意義を実験的に明確にし、さらに新たな栄養療法の開発に指針を与えるものと思われる。