

Title	重症肝障害時の脳内アミノ酸・アミン代謝に関する研究
Author(s)	鎌田, 振吉
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35042">https://hdl.handle.net/11094/35042</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>〉</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)	かま 鎌	た 田	しん 振	きち 吉
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6980	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	重症肝障害時の脳内アミノ酸・アミン代謝に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	岡田	正	
	(副査)			
	教授	川島	康生	教授 和田 博

## 論文内容の要旨

### (目的)

肝性脳症の病因は未だ明らかでない。従来アンモニアを初めとする種々の物質がその原因としてあげられてきた。最近アミノ酸代謝の異常が脳内神経伝達物質であるアミン・レベルの異常をもたらし、脳症を惹起することが示唆されている。今回肝性脳症の病因を脳内アミン代謝の面より究明する目的で門脈一下大静脈吻合術を行なったラットにアミノ酸組成の異なる食餌を投与して、食餌中アミノ酸組成の脳内アミノ酸・アミン代謝に及ぼす影響につき検討した。脳内にはカテコールアミンやセロトニンの他に同じ芳香族アミノ酸より生ずる種々の微量アミンが存在する。これら微量アミンのうちフェニルアラニンより生ずるフェネチラミン及びフェニルエタノールアミン、チロジンより生ずるチラミン及びオクトパミンが本病態に関与する可能性が示唆されてきた。しかしこれ等微量アミンを同時に測定する方法は無く、同時測定法を開発しこれを用いて検討を行なった。

### (方法)

ウイスター系ラットを用い門脈一下大静脈吻合を作成し(PCS群, N=31), 単開腹のみを行なった対照群(N=29)とともに5種類のラット食をそれぞれ4週間投与した。ラット食は通常食の他に特殊食(通常食と同じ20%のアミノ酸含量を有し, それぞれフェニルアラニン, チロジン, トリプトファン及び分岐鎖アミノ酸含量の多い食餌)を用いた。術後4週目に Animex DSE activity meter を用いて自発運動を計測した後, 断頭屠殺した。血漿及び脳内アミノ酸はアミノ酸分析器(835型)を用いて測定し, 脳内トリプトファンは Dencla-Dewey 変法によった。全脳を3%PCAでホモゲナイズし, 遠心上清を得た。Amberlite CG-50, Sephadex G-10カラムによりノルアドレナリン, ドーパミン, セロ

トニン, 5-HIAA, 及びアミン分画を採取し, ノルアドレナリン及びドーパミンはエチレンジアミン法, セロトニン, 5-HIAAは酸性OPT法によりそれぞれ測定した。アミン分画は更にフルオレスカミンと反応させた後, 酢酸エチルで抽出を行ない, 薄層クロマトグラフィーにて2次元に展開し島津社製クロマトスキャナー (CS 900) により蛍光測定した。

#### (結 果)

対照群ではフェニルアラニン, チロジン, 及び分岐鎖アミノ酸負荷食の投与にて血中及び脳内アミノ酸, アミノ値は通常食に比し有意な変動を示さなかった。しかしトリプトファン負荷食投与により脳内5-HIAAの上昇がみられた。

PCS群は通常食の投与にて脳内芳香族アミノ酸はいずれも増加し, 脳内ノルアドレナリン, セロトニン値の軽度低下と5-HIAA値の上昇をみた。またフェニルアラニン及びチロジンより生じる微量アミノ酸はいずれも増加を示した。PCS群に対する各芳香族アミノ酸負荷食の投与により, 脳内の各芳香族アミノ酸の著しい増加がみられた。チロジン負荷食の投与にて脳内ノルアドレナリン, ドーパミン, セロトニン値の低下とオクトパミンの増加がみられた。フェニルアラニン負荷食の投与では脳内カテコラミンの変化はみられず, セロトニン値の低下とフェニルエタノールアミンの増加をみた。トリプトファン負荷食の投与では脳内セロトニン, 5-HIAA値の上昇及びカテコラミン値の上昇がみられた。しかし分岐鎖アミノ酸負荷食の投与では脳内アミノ酸の変化は軽微で, 脳内アミンの変化もみられなかった。

PCS群ではこれ迄肝性脳症の徴候として自発運動の低下が報告されており, 自発運動の計測を行なった。自発運動の低下は通常食の投与をうけたPCS群及びトリプトファン負荷食の投与をうけた対照群及びPCS群でみられた。

以上の結果はPCS群でみられた脳内アミノ酸の変化は脳内芳香族アミノ酸の増加による事, また脳内カテコラミンの低下はオクトパミンの増加に, セロトニンの低下はオクトパミン及びフェニルエタノールアミンの増加にそれぞれ関連しており, これらがカテコラミン及びセロトニンの代謝回転を昂進させる事を示唆した。自発運動の低下はセロトニン代謝の昂進を示す実験群で認められたが, その程度には関連性がみられなかった。一方トリプトファン負荷食を投与したPCS群でみられた脳内カテコラミンの増加はセロトニン及びカテコラミン両神経系の相互作用の存在を示唆した。

#### (総 括)

脳内微量アミンの同時測定法を確立し, アミノ酸組成の異なる食餌を投与した門脈一下大静脈吻合ラットにおいて, 脳内アミノ酸, アミンの系統的分析を行なった。

門脈一下大静脈吻合ラットにおいては食餌中アミノ酸組成は脳内アミノ酸のみならず, アミノ値に著しい影響を与えた。チロジン負荷食ではカテコラミン, セロトニン値の低下とオクトパミンの増加がみられ, フェニルアラニン負荷食ではセロトニン値の低下とフェニルエタノールアミンの増加がみられた。トリプトファン負荷食ではセロトニン, 5-HIAAの増加とともにカテコラミン値の上昇をみた。

## 論文の審査結果の要旨

本研究は重症肝障害時の脳内アミノ酸・アミン代謝の異常を究明する目的で、門脈一下大静脈吻合ラットをモデルとして用い、食餌中アミノ酸組成の脳内アミン代謝に及ぼす影響を検討した。その結果、食餌中のアミノ酸組成殊に芳香族アミノ酸量は脳内芳香族アミノ酸のみならず、神経伝達アミン値にも影響を与える事、また脳内アミン値の異常に応じて実験動物に行動上の異常がみられる事を始めて明らかにした。本研究で開発された脳内微量アミン同時測定法とともに、以上得られた結果は肝性脳症の病因解明及び治療に重要な知見を与えるもので学位を授与するに値するものと思われる。