

Title	血漿アンギオテンシン変換酵素(ACE)活性を用いた亜鉛栄養状態の評価
Author(s)	小林, 秀之
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40937
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	小 林 秀 之 こ ばやし ひで ゆき
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 3 7 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 8 月 4 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	血漿アンジオテンシン変換酵素(ACE)活性を用いた亜鉛栄養状態の評価
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岡 田 正 (副査) 教 授 宮 崎 純 一 教 授 荻 原 俊 男

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】 ヒトにおける亜鉛栄養状態の評価には一般に血清亜鉛 (Zn) 値が用いられているが、低アルブミン血症や炎症・侵襲などの影響を受け易いという欠点がある。最近 Zn 欠乏食飼育ラットにおいて、Zn 酵素のひとつであるアンジオテンシン変換酵素 (以下 ACE) の活性中心に Zn を持たない非活性型 ACE が血漿内に存在することが報告され、また Zn 欠乏食を動物に投与していると、血漿内非活性型 ACE の活性型 ACE に対する割合 (血漿 ACE 比) が投与日数に応じて上昇し、これが Zn 栄養指標となりうる事が示されている。

今回、この血漿 ACE 比を臨床例において亜鉛栄養状態の指標として用いようか否かにつき検討を行った。

【対象および方法】 当科にて、在宅静脈栄養 (HPN) 施行中の成人患者14例を対象とした (以下 HPN 群)。症例内訳は、男性 8 例、女性 6 例；平均年齢 47.1 (32~64) 歳であった。また健常成人 (以下健常群) として、当施設の成人職員 28 例を対象とした。

(1) 血漿内 Zn 添加濃度の検討

ヒトにおける血漿内至適 Zn 添加濃度を決定するため、健常群は早朝空腹時、HPN 群は中心静脈刺入部をヘパリンロック後 3 時間以上空腹、無輸液状態にしてそれぞれ午前 9 時に採血を行った。無機 Zn ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$: 亜鉛として 0~200 $\mu\text{mol/l}$) は 1 mM リン酸緩衝液 (添加時の pH が 8.3 になるよう調整) に溶解したものをを用い、これを in vitro で血漿に等量添加し、笠原法にて血漿 ACE 活性を測定した。

(2) HPN 群における Zn 投与量増減に伴う血漿 Zn 濃度および ACE 比についての検討

HPN 群 (Zn 投与量 100~160 $\mu\text{mol/day}$) の Zn 投与量を 60 $\mu\text{mol/day}$ に減量し、8 週間後再びそれぞれ元の投与量に増量した際の血漿 Zn 値および ACE 比を観察した。

(3) HPN 群のうち、血漿 ACE 比高値例における Zn 投与量の増量効果

血漿 ACE 比が 8% 以上を示した HPN 群 6 例 (Zn 投与量 60~120 $\mu\text{mol/day}$) について、さらに Zn 投与量を 40 $\mu\text{mol/day}$ 増量した時の血漿 Zn 値および血漿 ACE 比の変動について検討した。

(4) 血漿中における ACE および AI-P と Zn との結合力に関する検討

健常群の血漿試料に0~20 mMのEDTAを等量添加後、血漿ACEおよびZn酵素であるAl-P活性を測定した。さらに過剰のEDTAを除去後、0~45 $\mu\text{mol/l}$ の無機Znを等量添加し、血漿ACEおよびAl-P活性を測定した。

【成績】

(1)健常群ではZn添加による血漿ACE活性の変化は示さなかったが、HPN群では100 $\mu\text{mol/l}$ 以上のZn添加でACE活性は最大値を示し、200 $\mu\text{mol/l}$ のZn添加までその活性を維持した。

(2)HPN群では、血漿Zn濃度が健常域に保たれていたにも拘わらず、血漿ACE比は健常成人群に比べて有意の高値を示した。更にHPN群では、Zn投与量減量に伴い血漿Zn値は低下傾向を示し、8週後には減量前に比べて有意の低値を示した。一方、血漿ACE比はZn投与量減量に伴い有意の高値を示し、元の投与量に増量すると、減量前値と有意差を示さない値にまで低下した。

(3)HPN群では、亜鉛投与量増量4週後血漿Zn濃度は、前値に比べ有意の高値を示し、健常域にまで復した。一方、血漿ACE比はZn投与量増量後有意の低値を示し、全例健常域(健常群値の $m+2SD$ である2.9%以下)にまで低下した。

(4)EDTA添加濃度10 mM以上でACE活性は失活したのに対し、Al-P活性はEDTA濃度15 mM以上の添加でも50%の失活にとどまった。また、Zn添加に伴い、ACE活性はZn 100 $\mu\text{mol/l}$ 以上の添加で100%まで活性が復帰したのに対し、Al-P活性はZn 300 $\mu\text{mol/l}$ 以上の添加でも約80%の活性復帰にとどまった。

【総括】 亜鉛栄養状態の指標としてアンギオテンシン変換酵素(ACE)に注目し、活性型血漿ACE活性に対する非活性型血漿ACE活性の比(血漿ACE比)が有用であるか否かを臨床例を用いて検討した。その結果、血漿ACE比は亜鉛栄養状態の鋭敏な指標として有用であることが示され、その機序としてはZnとACEの結合力の弱さに基づくものであることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、亜鉛酵素の一つとして知られているAngiotensin Converting Enzyme (ACE)が、亜鉛栄養状態の鋭敏なる指標として用い得ないかと考え、血漿ACE比(血漿中の活性型ACEに対する非活性型ACEに対する割合)を求め、その有用性につき検討を行ったものである。その結果、長期静脈栄養症例を対象とした亜鉛投与量増減の検討において、血漿ACE比が、亜鉛投与量増減に呼応して血漿亜鉛濃度よりも鋭敏に変化することが明らかにされた。さらに、この機序として、ACEの活性中心にある亜鉛とACE酵素本体との結合力が、同じ亜鉛酵素の一つであるアルカリフォスファターゼと比較して、弱いことに起因することも明らかにされた。

本研究により、ヒトにおいて血漿ACE比を用いることにより、的確な亜鉛栄養状態を把握することが可能である事が明らかにされた。以上のことより、本論文は学位論文に値するものと考えられる。