

Title	Glucose infusion paradoxically accelerates degradation of adenine nucleotide in working muscle of patients with glycogen storage disease type VII
Author(s)	大野, 昭
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41185">https://hdl.handle.net/11094/41185</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〉をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	おおの 野 昭 <sup>あきら</sup>
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 4 1 6 5 号
学位授与年月日	平成 10 年 10 月 6 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	Glucose infusion paradoxically accelerates degradation of adenine nucleotide in working muscle of patients with glycogen storage disease type VII. (ブドウ糖注入によりグリコーゲン病VII型での運動筋におけるアデニンヌクレオチド分解は亢進する)
論文審査委員	(主査) 教授 松澤 佑次 (副査) 教授 柳原 武彦 教授 荻原 俊男

## 論 文 内 容 の 要 旨

### [目的]

グリコーゲン病VII型(筋 phosphofructokinase 欠損症)においては、解糖系の流れが遮断されているため、骨格筋でのブドウ糖利用は著しく障害されている。したがって、筋運動時には ATP 消費にみあう ATP の産生が不足するため運動の持続困難、筋クランプの出現などの症状を生じる。同症に対しては有効な栄養の投与法は考案されておらず、ブドウ糖の投与が筋症状におよぼす影響も十分検討されていなかった。しかし私共は、同症で摂食後よりも空腹時には運動にともなう筋症状が軽度であるという観察を得た。そこで本研究では、グリコーゲン病VII型におけるブドウ糖、脂肪酸などのエネルギー基質の利用と運動不耐の関連性について、運動負荷時のアデニンヌクレオチドの分解を指標として検討した。

### [方法]

対象はグリコーゲン病VII型患者3人および健常者6人。患者はそれぞれ独立した家系であった。疾患の確定診断には筋生検を行い骨格筋 phosphofructokinase 活性の欠損を証明した。24時間安静の後、食後5時間経過後より20%ブドウ糖または生理食塩水を1.7 ml/分の速度で静脈注射しつつ、自転車エルゴメータ運動を行った。運動負荷は15W×2分より漸増し30W×3分におよぶ120分間とした。経時的に血液および尿を採取し、イノシン、キサントシン、ヒポキサントシンは試料を除蛋白ののち C18 逆相カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーにより、アンモニア、ブドウ糖、脂肪酸はそれぞれグルタミン酸脱水素酵素、ブドウ糖酸化酵素、アシル CoA 酸化酵素を用いた酵素法、インスリンはヒトインスリンを標準とする酵素免疫法により測定した。

### [成績]

ブドウ糖注入時の運動では、血糖は患者および健常者において試験前の約2倍(170~182 mg/dl)となり、血清インスリンは患者で30  $\mu$ U/ml, 健常者では30~50  $\mu$ U/ml に上昇した。血清脂肪酸は患者で運動前676 $\pm$ 220  $\mu$ mol/l より運動後277 $\pm$ 247に、健常者でも470 $\pm$ 175  $\mu$ mol/l より80 $\pm$ 18に低下した(平均 $\pm$ 標準誤差)。

筋アデニンヌクレオチド分解に及ぼすブドウ糖注入の影響

患者において、血漿イノシン濃度の増分は生理食塩水注入時の運動での $0.65 \pm 0.38 \mu\text{mol/l}$ に対してブドウ糖注入時の運動では $1.65 \pm 0.37$ 、血漿ヒポキサンチン濃度の増分は生理食塩水注入時の運動での $9.4 \pm 2.2 \mu\text{mol/l}$ に対してブドウ糖注入時の運動では $18.3 \pm 7.0$ であった。すなわち、患者において、血漿イノシン、ヒポキサンチン濃度は運動にともない上昇し、その増分は生理食塩水注入時に比べてブドウ糖注入時の運動でより大きかった。運動開始より5時間までのアデニンヌクレオチド分解物の尿中排泄量（イノシン、キサンチン、ヒポキサンチンの合計）は、生理食塩水注入時の運動での $117 \pm 47 \mu\text{mol}$ に対してブドウ糖注入時の運動では $246 \pm 100$ に増加した。健常者においてはイノシン、キサンチン、ヒポキサンチンの血中濃度、尿中排泄量に変動を認めなかった。以上よりグリコーゲン病VII型においては骨格筋の運動にともないアデニンヌクレオチドの分解が亢進し、ブドウ糖注入はこれを増強することが示された。

#### 血漿アンモニアに及ぼすブドウ糖注入の影響

患者において、血漿アンモニア濃度の増分は生理食塩水注入時の運動では $44.8 \pm 12.5 \mu\text{mol/l}$ であったのに対して、ブドウ糖注入時の運動では $161.9 \pm 0.3$ に増大した。健常者においては運動にともなう血漿アンモニア濃度の変動を認めなかった。以上よりグリコーゲン病VII型においては筋運動にともない筋細胞のATPの分解が増加するが、ブドウ糖注入時にはAMPからATPへの転換が障害され、AMP脱アミノ反応を経由するAMPの分解を増強することが示された。

#### [総括]

本研究により、ブドウ糖投与はグリコーゲン病VII型での筋アデニンヌクレオチドの分解をより亢進させることが示された。この現象は、糖利用障害に加えて、ブドウ糖注入時の血中インスリン濃度上昇により脂質分解が抑制されて脂肪酸の利用も障害されるためであることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

筋 phosphofructokinase 欠損症は当教室で発見・同定された疾患単位であり、グリコーゲン病VII型に分類される代謝病・遺伝子病である。本研究は、グリコーゲン病VII型におけるエネルギー基質の利用と運動耐性の関連について、筋症状の発現に関する栄養学的見地から糖・脂質の両面に独創的な分析を加えたものである。運動耐性の評価法として骨格筋ATP分解の指標である血中プリン体代謝物を定量し、ブドウ糖基質の投与が運動時の骨格筋アデニンヌクレオチドの分解増強につながることを示した。すなわち健常骨格筋では本来的なエネルギー基質としてATP産生に寄与すべきブドウ糖が、患者骨格筋では脂肪酸の低下からエネルギー産生にはかえって不利な状況をもたらすことを、初めて明らかにしたのである。本研究は、グリコーゲン病VII型の骨格筋が運動時のエネルギー源を脂肪酸に大きく依存することを証明し、病態の新たな解明に寄与した。代謝性筋疾患の治療では、骨格筋の臓器特性に立脚した代謝偏位の補正が必要であることを実証的に提示した点に最も臨床的な意義を有しており、本研究が学位の授与に値するものとする。