

氏 名 小 川 豊
お がわ ゆたか
 学位の種類 医 学 博 士
 学位記番号 論 医 博 第 749 号
 学位授与の日付 昭 和 53 年 9 月 25 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 Changes in adenine nucleotide and mitochondrial
 metabolism of the kidney of burned rats and their
 relation to insulin
 (熱傷ラットにおける腎臓のアデニヌクレオチドおよびミトコン
 ドリア代謝の変動とインスリンとの関係)
 (主 査)
 論文調査委員 教 授 井 村 裕 夫 教 授 沼 正 作 教 授 太 藤 重 夫

論 文 内 容 の 要 旨

臓器組織の機能維持は主としてそのエネルギーを ATP に依存しており、臓器組織におけるエネルギー代謝と組織の機能とは密接な関係を持っている。しかし熱傷ショック時に生じる臓器障害についてのエネルギー代謝面からの研究は少い。本研究は熱傷ショック時の腎臓、肝臓、心臓、脳におけるエネルギー代謝の変動、および腎臓におけるエネルギー代謝障害とインスリンの関係につき検討した。

180~220 gm のウィスター系雄ラットを使用し、95~100℃の熱湯にて背部皮膚に全表面積の30%に3度熱傷を作成し、その50%死亡率の生じる受傷後8時間の時点で実験を行った。

腎臓、心臓、肝臓、脳のミトコンドリアを分離調整し、酸素電極法並びにそれに連動する pH 変化よりミトコンドリアの酸化的磷酸化能、呼吸調節率、state 3呼吸、P/O 比を計測すると、熱傷ラットにおける酸化的磷酸化能は、腎臓では対照の 37.0%、心臓 69.9%、肝臓 82.0%、脳 92.9%とそれぞれ低下し、呼吸調節率、state 3呼吸、P/O 比もほぼこれに比例した低下を示した。二波長分光光度計により腎臓ミトコンドリアのチトクローム活性を見ると、チトクローム a(+a₃) で対照の 69.9%、チトクローム b 82.6%、チトクローム c+c₁ 75.3%とそれぞれ低下していた。組織レベルでの ATP の産生消費の均衡状態を知る為、酵素学的に adenine nucleotide を計測し、Energy charge (Energy charge = $\frac{ATP + \frac{1}{2}ADP}{ATP + ADP + AMP}$) を求めると腎臓では 0.659 (正常対照 0.858)、肝臓で 0.729 (正常対照 0.857) と共に強度の均衡障害を示した。Energy charge の低下を経時的に見ると、腎臓において肝臓より、急速な低下を示し、熱傷ショック時に生じる臓器障害がエネルギー代謝の面からも腎臓においてより早く、より強く生じていることが分った。

一方、熱傷ラットのブドウ糖負荷試験では著明な過血糖を示し、それに対応した IRI (immunoreactive insulin) の分泌不全を呈し、門脈血および末梢血での選択的な IRI 測定でも両者に著明な IRI 低値を示した。そこでインスリン総量3単位を熱傷ラットに皮下注射し、腎臓エネルギー代謝の反応を見ると、酸化的磷酸化能は、対照の 73.2% にまで回復し、呼吸調節率、State 3呼吸ともに著明な改善を見た。チト

クローム a(+a₀) は、93.2%に回復したが、チトクローム b, および c+c₁ は著明な改善は見られなかった。Energy change は、0.754に迄回復した。

従来インスリンは特に肝臓機能と対応して考えられてきたが、本研究において熱傷ショック腎のエネルギー代謝がインスリン投与により著明に改善されるのを見た。インスリンがミトコンドリアの酸化的磷酸化能を何らかの機序で直接に亢進させる為と考えられる。

論文審査の結果の要旨

熱傷ショックは全身に変化を及ぼすが、それに関する細胞レベルでの研究はない。本研究ではネズミの背部皮膚に全表面積の30%に3度熱傷を作製し、50%死亡率の生ずる受傷後8時間の時点で腎、肝、脳、心におけるエネルギー代謝を中心に検索し次の知見をえた。熱傷ショック時には各臓器の内で、腎においてその Energy Charge (ATP+1/2 ADP/ATP+ADP+AMP) 及びミトコンドリアの酸化的磷酸化能が最も著明に低下した。肝及び脳におけるこれらの値の低下はそれ程顕著ではなかった。又糖負荷試験では著明な高血糖を示し、膵よりの insulin 分泌が抑制されていた。そこで治療手段として insulin (総量3単位)を熱傷ネズミの皮下に注射すると腎の Energy Charge 値及び酸化的磷酸化能は回復し、その生存期間は有意に延長した。

以上の研究は熱傷ショック時の細胞レベルでの病態を明らかにし insulin が治療効果を有することを示したものである。この事実は臨床的に熱傷の病態を明らかにし治療成績を向上させる上で寄与するところが多い。

したがって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。