

氏名	立山輝哉 たてやまてるや
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第262号
学位授与の日付	昭和41年3月23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	肝尿素サイクルに関する酵素学的研究
論文調査委員	(主査) 教授 三宅儀 教授 脇坂行一 教授 高安正夫

論文内容の要旨

肝性昏睡の発生要因の一つである高アンモニア血症の発現には門脈大循環系の短絡形成が大なる役割を果たすものである。他方高アンモニア血症の発生には肝内アンモニア解毒能の低下もまた重要な因子とされるが、未だ確実なる証明を欠く。これは肝内肝外の異常短絡の存在がアンモニア代謝の研究を著しく困難にしているためと考えられる。著者は肝障害におけるアンモニア解毒能を肝細胞レベルで検討し、この問題を考察した。

第1篇においては諸種肝疾患患者に肝針生検を実施し、採取組織片を用いて尿素サイクル諸酵素活性を測定するとともに、このサイクルの中間物質であるシトルリン、アルギニンを経血漿中から定量し次のごとき成績を得た。1) 正常肝の尿素サイクル諸酵素活性は Ornithine transcarbamylase および Arginase に比し Arginine synthetase の活性は甚だしく低値を示し、シトルリンからアルギニンを合成する過程が rate limiting step に位置することを実証し得た。2) 急性肝炎極期、肝硬変症の代償不全期では尿素サイクル諸酵素活性は低値を示した。とくに Arginine synthetase 活性の減少は著しく、重篤な肝障害時にはシトルリンからアルギニンへの合成過程はますます困難となる。3) 肝性昏睡の症例においては尿素サイクル諸酵素活性の著減が起こり、Arginine synthetase はその半数近くが零に近い値を示した。血漿シトルリン値は Arginine synthetase 活性の減少に対応して蓄積増加の傾向を示し、とくに血中アンモニア濃度の上昇が著しいものにこの傾向が大であった。

これらの臨床成績から肝性昏睡時には尿素サイクルの高度の回転障害が存在し、これが高アンモニア血症の発現に関与する重要な一因子であることを確かめ得た。

第2篇においては体内に多量のアンモニアの発生、或いはアンモニア源が与えられた際、とくに肝障害の存在する際に肝内尿素サイクルはいかなる態度をとるかにつき、ラットを用いて実験し次のごとき成績を得た。

1) 正常ラットに持続的な高蛋白食の投与、或いはアンモニアの反復投与を行なうと、尿素サイクル

諸酵素は中等度乃至高度の活性増加を示した。とくに Arginine synthetase 活性の増加は Ornithine transcarbamylase および Arginase の活性増加率を明らかに凌駕した。すなわち正常肝では、たとえアンモニアの生体内発生が多量になっても、尿素サイクルの酵素活性が増し容易には回転不全を来たさない。2) 肝障害ラットに高蛋白食を投与した際、Arginine synthetase, Ornithine transcarbamylase および Arginase はわずかに活性値を増すとどまり、血漿シトルリンの蓄積傾向を示した。すなわち高蛋白食に適応した尿素サイクルの円滑なる回転が行なわれない。3) 肝障害ラットにアンモニアを反復投与すると諸酵素活性は明らかな減少を示し、正常ラットとは全く対照的な成績が得られた。しかも血漿シトルリン量は次第に増加し、アンモニア大量投与群ではいっそうこの傾向が著明であった。すなわち肝障害時においてはアンモニアが多量発生すれば尿素サイクル諸酵素の適応的な活性増加はみられず、逆にますます尿素サイクルの回転不全が増大することを明らかにした。

以上の諸成績を総括すると、肝障害においては尿素サイクルの諸酵素活性は低下しており、尿素サイクルは回転不全またはその前段階の状態にある。この際高蛋白食の投与或いはアンモニアの多量発生が加わると正常肝でみられるような環境に適した酵素活性の増大がみられず、逆にアンモニアの毒性によって回転不全の道をたどる。この際シトルリンからアルギニンへの合成過程にとくに強い回転障害が起こる。以上が高アンモニア血症成立の重要な機序の一つであるとの結論を得た。

論文審査の結果の要旨

肝疾患における異常短絡の形成はアンモニア代謝の研究を困難にし引いては高アンモニア血症の成因の解明を著しく困難にしている。著者はこの点を考慮し、アンモニア解毒能を肝細胞レベルで検討すべく肝針生検材料を用い、尿素サイクル諸酵素活性を測定し同時にこのサイクルの中間体であるシトルリン、アルギニンを血漿中より定量した。尿素サイクルはシトルリンからアルギニンを合成する過程にrate limitingが存在することを実証し、重症な肝障害、特に高アンモニア血症を伴う症例では肝のアルギニン合成酵素の著減および血漿シトルリンの蓄積増加を認め、肝性昏睡時には尿素サイクルの回転障害があり、limiting step が特に著明な障害部位であることを証明した。また動物実験において肝が正常な際は、たとえ体内に多量のアンモニアが発生しても尿素サイクルの諸酵素活性の増大がおこり、容易に回転不全をおこさないが、肝障害が存在すれば尿素サイクル諸酵素の適応的な活性増加が見られず、逆にますます回転不全におちいることを認めた。上記の成績から高アンモニア血症の発現には肝尿素サイクルの回転不全および本サイクル諸酵素の環境に応じた適応能の低下が重要な因子であることを実証した。

以上本論文は学問的に有益であって医学博士の学位論文として価値あるものと認める。