

氏 名	玉 井 義 朗
	たま い よし ろう
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 422 号
学位授与の日付	昭 和 48 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科・専 攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	肝のアンモニア解毒に関する酵素学的研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 深 瀬 政 市 教 授 本 庄 一 夫 教 授 沼 正 作

論 文 内 容 の 要 旨

生体内のアンモニア処理については、肝内の尿素サイクルとグルタミン酸代謝系がこれに関与することは周知のことである。しかし高アンモニア血症発現の成因或いは病態生理学的知見の詳細については未だ必ずしも明らかではない。高アンモニア血症の発現には、体内特に腸管内でのアンモニア発生の多寡及び肝内外の短絡形成が重要視され肝内における解毒能の低下もまた重要な因子とされる。後者については身体各部で発生したアンモニアが持続的に肝内に流入する際、正常肝と障害肝との間にアンモニア解毒に対する適応能の差異が認められるか否かは極めて興味ある問題である。本論文ではまずこの問題を検討するため正常肝ラットおよび障害肝ラットに高アンモニア血症を惹起せしめ、肝内の尿素サイクルの諸酵素およびグルタミン酸代謝系の諸酵素活性を系統的に測定し、また同時にこれら代謝系の中間代謝産物をも測定した。臨床例では短絡形成のため従来の検討方法では肝内のアンモニア解毒能の検討が著しく困難なため針主検材料を用いてヒト肝内のグルタミン酸脱水素酵素、グルタミン合成酵素活性を測定し、また中間代謝産物であるグルタミン酸の血漿値を測定することにより、高アンモニア血症肝細胞レベルでのアンモニア解毒能を検討した。

正常肝ラットにおいては、塩化アンモニウムの反復投与によりアルギナーゼ、オルニチントランスカルバミラーゼ、アルギニン合成酵素、グルタミン酸脱水素酵素、グルタミン合成酵素活性は何れも増加を示した。またこの際中間代謝産物である血漿シトルリン、血漿グルタミン酸の増加は認められなかった。従って正常肝ラットでは、たとえ体内で多量のアンモニアが持続的に発生しても、肝内尿素サイクル及び肝内グルタミン酸代謝系の諸酵素が誘導され回転不全をきたすことは少ないものと考えられる。障害肝ラットでは、塩化アンモニウムの反復投与により尿素サイクル及びグルタミン酸代謝系の肝内諸酵素活性の誘導は認められず、むしろアンモニア中毒のため活性は低下し、血漿中のシトルリン、グルタミン酸値は著増を示した。これらの成績から障害肝ラットではアンモニア解毒の代謝系は回転が低下しており、これにアンモニア発生が加わると、ますます回転不全に拍車がかけられるものと考えられる。またグルタミン酸脱

水素酵素の iso-enzymes として 6 つの分画を得たが、アンモニアの解毒に特に関係深い分画は認められなかった。

臨床例では肝内グルタミン酸脱水素酵素及びグルタミン合成酵素は、重症肝疾患でいずれも活性値の低下をきたし、特に肝細胞壊死の著明な重症肝炎や高アンモニア血症を伴う肝性昏睡例では活性低下が著しかった。また高アンモニア血症を伴う肝硬変症のすべての例で、肝内グルタミン酸脱水素酵素、グルタミン合成酵素の活性低下があり、血漿グルタミン酸の上昇をみた。この際、肝細胞破壊の少い portosystemic encephalopathy 症例においても同様の成績を得たことが注目された。

以上の成績から、高アンモニア血症の成因には、肝内、肝外の短絡形成のみならず、尿素サイクル及びグルタミン酸を中心とした代謝系の回轉障害を考慮すべきであるとの結論を得た。

論文審査の結果の要旨

肝疾患時の高アンモニア血症発現時に於ける肝解毒能の変化を尿素サイクル系とグルタミン酸代謝の両面から検討した研究は少く未だその詳細は明でない。著者はこの問題を動物および臨床例を用いて追究している。

即ち動物実験としては正常肝及び障害肝ラットに頻回にアンモニアを腹腔内に投与し肝組織内の尿素サイクル、グルタミン酸代謝に関与する諸酵素及びその中間代謝物の血漿中の変化を追究した。その成績によると正常肝ラットではアルギナーゼ、オルニチン、トランスカルバミラーゼ、アルギニン合成酵素、グルタミン合成酵素は何れも増加し、又この両経路の中間代謝物シトルリン、グルタミン酸の血中増加はなかった。これに対して障害肝ラットでは上記酵素活性の誘動は認められず反って減少し、又中間代謝物も著増した。臨床例では肝内グルタミン酸脱水素酵素：同合成酵素活性は重症肝炎や高アンモニア血症を伴う肝性昏睡例、及び肝硬変症例 (porto-systemic encephalopathy を含む) で何れも低下、血漿グルタミン酸は上昇した。

よって、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。