

|           |                                                                                                           |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名       | 松 永 正 人<br>まつ なが まさ と                                                                                     |
| 学 位 の 種 類 | 医 学 博 士                                                                                                   |
| 学 位 記 番 号 | 医 博 第 4 号                                                                                                 |
| 学位授与の日付   | 昭和34年 3 月23日                                                                                              |
| 学位授与の要件   | 医学研究科内科系専攻・博士課程修了者<br>(学位規則第5条第1項該当)                                                                      |
| 学位論文題目    | <b>Pressor and Depressor Substance in Human Blood Plasma or Serum</b><br>(人血漿または血清中の昇圧物質および降圧物質)<br>(主 査) |
| 論文調査委員    | 教 授 前川孫二郎 教 授 三 宅 儀 教 授 脇坂行一                                                                              |

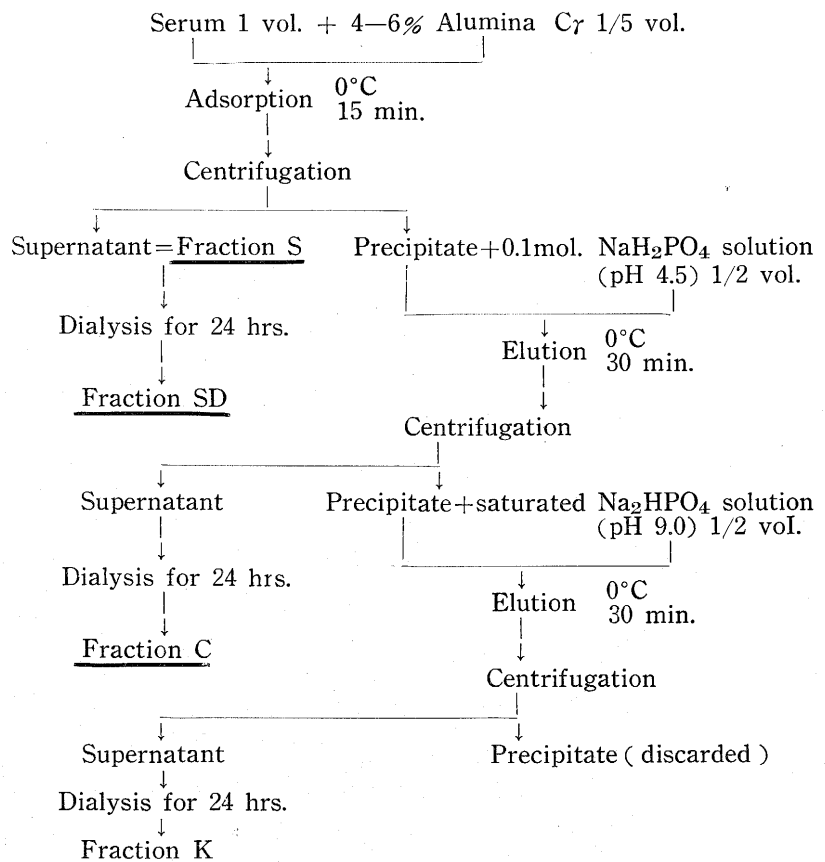
論 文 内 容 の 要 旨

1. 高血圧患者血清中の昇圧物質の検出およびその ATP 分解能について

高血圧の真の原因は、心脈管 ATP—ATPase 系の障害であることは、前川により立論され、かつ、高血圧患者血清は、酸性領域において ATP 分解能の増大が認められ、また、犬腎より、酸性に至適 pH を有する昇圧性 ATPase が分離された。これらのことから、著者は、高血圧患者血清中に ATPase と密接な関係をもつ昇圧物質の存在することを推察し、これを検出すべく実験を行なった。

高血圧患者血清 20 ないし 70cc に、アルミナゲル吸着法を適用し、表1のごとき方法で S, C, K および SD の各分割を得、2 ない

— 表 1 —



— 表 2 —

| No. | Name | Age | Sex | Clinical<br>Diagnosis                                                 | Blood<br>Pressure<br>(mm.Hg) | Pressor Effect (mm.Hg) |                |               |               | Renal<br>Damage | Keith-<br>Wagner |
|-----|------|-----|-----|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------|----------------|---------------|---------------|-----------------|------------------|
|     |      |     |     |                                                                       |                              | Fraction<br>S          | Fraction<br>SD | Fraction<br>C | Fraction<br>K |                 |                  |
| 1   | T.M. | 42  | M   | Essential<br>Hypertension                                             | 210/90                       | -18                    |                | +14           | -30           | ±               | II-III           |
| 2   | U.S. | 58  | M   | Essential<br>Hypertension                                             | 210/115                      |                        |                | 0             | -50           | -               |                  |
| 3   | Z.M. | 74  | M   | Essential<br>Hypertension<br>Apoplexia                                | 204/110                      | -30                    |                | +6            | -38           |                 |                  |
| 4   | T.Y. | 61  | M   | Essential<br>Hypertension                                             | 230/110                      | +60                    |                | +6            | -40           | -               | IV               |
| 5   | Y.M. | 54  | M   | Essential<br>Hypertension<br>Coronary H.D.                            | 220/90                       | +16                    |                | +16           | -10           | -               |                  |
| 6   | J.K. | 60  | M   | Essential<br>Hypertension                                             | 195/110                      | +16                    | 0              | -10           | -16           | +               |                  |
| 7   | T.S. | 62  | F   | Essential<br>Hypertension                                             | 215/90                       | +10                    | +5             | +12           | -26           |                 | II               |
| 8   | G.H. | 22  | M   | Chronic<br>Nephritis                                                  | 168/94                       | -20                    | +14            | -24           | -18           | +               |                  |
| 9   | K.I. | 66  | F   | Essential<br>Hypertension<br>Apoplexia                                | 190/90                       | -36                    | +8             | 0             | -18           | +               |                  |
| 10  | T.Y. | 61  | M   | Essential<br>Hypertension                                             | 210/110                      | +10                    | +8             | +6            | -8<br>(+5)    | -               | II               |
| 11  | Z.T. | 40  | M   | Chronic<br>Nephritis                                                  | 168/110                      |                        |                | 0             | -28           | +               |                  |
| 12  | H.S. | 65  | F   | Essential<br>Hypertension                                             | 158/95                       | +12                    | +4             | +15           | -14           |                 |                  |
| 13  | N.T. | 51  | F   | Essential<br>Hypertension                                             | 220/120                      | +9                     | +5             | -14           | -24           | -               | I                |
| 14  | J.H. | 68  | F   | Essential<br>Hypertension                                             | 185/90                       | +12                    | -10            | -26           | -12           | -               |                  |
| 15  | M.T. | 49  | M   | Essential<br>Hypertension                                             | 150/90                       | +11                    |                | +14           | -11           | -               |                  |
| 16  | K.T. | 40  | F   | Essential<br>Hypertension<br>r. Hemiplegia                            | 180/100                      | +14                    | -14            |               | -18           | +               | II-III           |
| 17  | T.O. | 34  | M   | Bürger's<br>Disease                                                   | 192/120                      | +15                    |                |               |               | +               |                  |
| 18  | C.N. | 63  | F   | Hypertension<br>Essential<br>Hypertension<br>Pseudo-par-<br>kinsonism | 170/100                      | +20                    |                | +10           |               | -               |                  |
| 19  | G.T. | 67  | M   | Essential<br>Hypertension                                             | 180/85                       | +16                    |                |               |               | +               | II               |
| 20  | Y.M. | 46  | F   | Hypertension<br>Combined<br>Valvular<br>Disease                       | 180/70                       | +18                    |                |               |               |                 |                  |
| 21  | T.T. | 51  | F   | Essential<br>Hypertension<br>Myocardial<br>Infarction                 | 170/100                      | +20                    |                |               |               | +               |                  |
| 22  | K.N. | 44  | M   | Essential<br>Hypertension                                             | 178/114                      | +16                    | +9             |               |               | -               | III              |
| 23  | H.O. | 55  | M   | Essential<br>Hypertension                                             | 162/90                       | +10                    | +9             |               |               | ±               |                  |
| 24  | Y.O. | 49  | M   | Essential<br>Hypertension<br>Cerebral<br>Thrombosis                   | 156/94                       | +17                    | +18            |               |               | +               |                  |

し 3kg の幼犬に静注して血圧反応を検するに、表 2 のごとく、昇圧性は S および C 分割、なかんずく、S 分割において最も著明かつ高頻度に認められる。一方、正常血圧者 5 例の S 分割について検するに、1 例を除き他は、降圧性または無変化である。したがって、この分割中の昇圧物質は、高血圧の成因に重要な意義を有するものと思われる。

昇圧性を示した S および C 分割は、その大部分において酸性領域に ATP 分解能を認められた。このことは、昇圧性腎 ATPase が酸性の至適 pH を有することと相まつて、酸性 ATPase が昇圧に関係していることを示唆する。

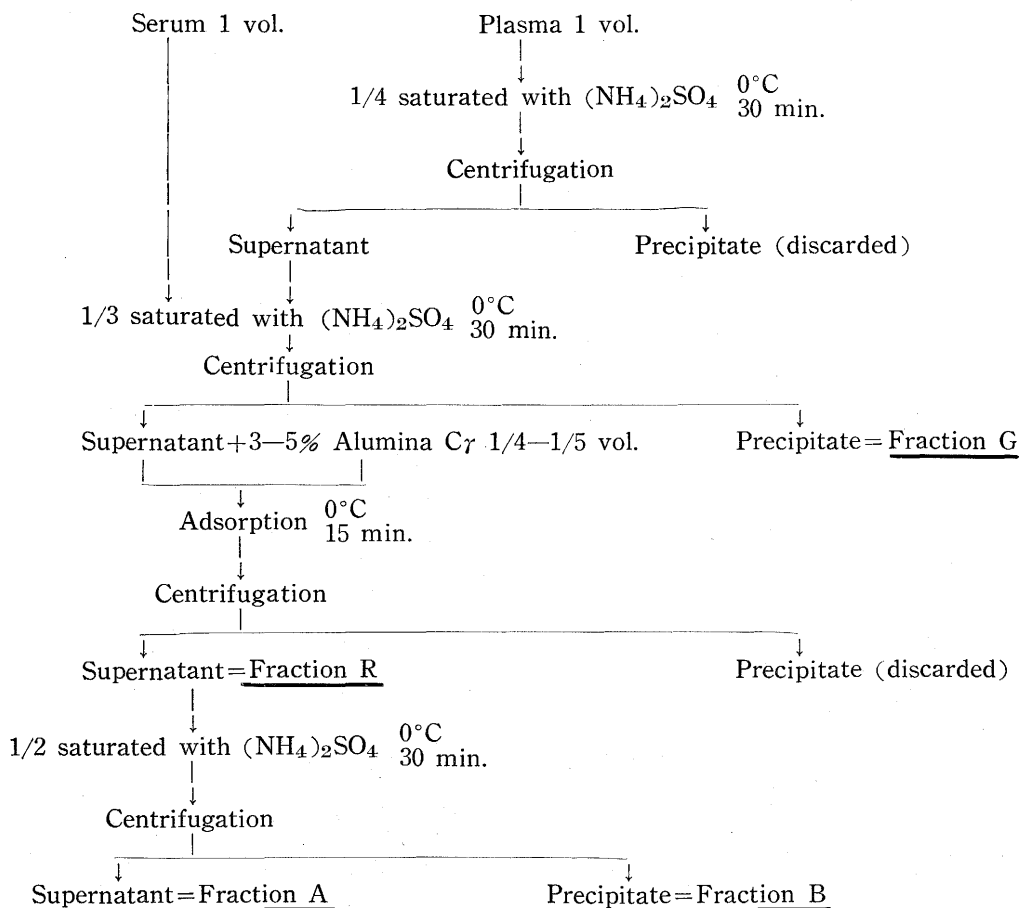
C 分割中の昇圧物質は非透析性であるが、S 分割は透析によって昇圧性に变化を認めることがあるので、その昇圧物質は単一のものではないかも知れない。

また、アルミナゲルに対する吸着溶離の態度から、血清中の降圧物質は昇圧物質より容易に吸着されるように思われる。

## 2. 人血漿または血清よりの昇圧性ならびに降圧性分割の分離

上記の方法に改良を加え、硫酸塩析法をアルミナゲル吸着法と併用して、昇圧性および降圧性分割を分離することを企図し、10 ないし 30cc の人血漿または血清より表 3 の如き方法で R, A, B, G の各分割を

— 表 3 —



得た。各分割は蒸留水にて透析の後、R および A 分割はアラビアゴム法で、ある程度まで濃縮し、2 ないし 4Kg の幼犬に静注して血圧反応をみると、表 4 および 5 のごとく、A 分割は高血圧、正常血圧者とも同様な昇圧性を示すが、R 分割に著明な昇圧性を有するものは高血圧者に多い。これらの昇圧作用は、血圧反応の態度および透析性により他の既知昇圧物質と区別し得る。

この両分割で、昇圧作用を有するものはしからざるものに比し、より多くの ATP 分解能を有し、特に、酸性領域において優位を示すことは昇圧性腎 ATPase の活性曲線と類似し、また、高血圧患者血清の酸性領域における ATP 分解能の増加とも符合し、これらの昇圧作用と酸性 ATPase との関連を示唆する。

B および G 分割は、いずれも降圧性で、特に、G 分割において著明である。これらの分割には ATP 分解能をほとんど認めないが、その降圧作用はリンゲル液で透析しても変化を受けず、熱除蛋白により消失することから、蛋白——恐らく  $\gamma$  グロブリンに属するもの——の作用と考えられる。

# Hypertensives

— 表 4 —

| No. | Name | Age | Sex | Clinical Diagnosis                 | Blood Pressure (mm.Hg) | Pressor Effect (mm.Hg) |            |            |            | Renal Damage | Keith-Wagner | Material |
|-----|------|-----|-----|------------------------------------|------------------------|------------------------|------------|------------|------------|--------------|--------------|----------|
|     |      |     |     |                                    |                        | Fraction R             | Fraction A | Fraction B | Fraction G |              |              |          |
| 1   | K.T. | 40  | F   | Essential Hypertension             | 190/105                | +22                    |            |            |            | +            | I            | S        |
| 2   | T.O. | 34  | M   | Bürger's Disease                   | 192/110                | +40                    |            |            |            | +            | II-III       | S        |
| 3   | C.N. | 63  | F   | Hypertension                       | 170/100                | +68                    |            |            |            | —            |              | S        |
|     |      |     |     | Essential Hypertension             |                        |                        |            |            |            |              |              |          |
|     |      |     |     | Pseudopar-kinsonism                |                        |                        |            |            |            |              |              |          |
| 4   | T.F. | 46  | F   | Essential Hypertension             | 200/100                | +45                    |            |            |            |              |              | S        |
| 5   | M.Y. | 55  | M   | Essential Hypertension             | 225/130                | +27                    |            |            |            | ++           | III          | S        |
| 6   | T.T. | 52  | M   | Essential Hypertension             | 220/130                | +20                    |            |            |            | +            | I-II         | S        |
| 7   | K.O. | 56  | M   | Hypertension Diabetes mellitus     | 188/106                | 0                      |            |            |            | —            | II           | S        |
| 8   | Y.S. | 51  | M   | Hypertension Diabetes mellitus     | 180/102                | 0                      |            |            |            | +            | I-II         | S        |
| 9   | S.T. | 46  | M   | Malignant Hypertension             | 250/120                | +20                    | +25        | -22        | -40        | +++          | IV           | S        |
| 10  | M.U. | 34  | F   | Essential Hypertension             | 170/110                | -36                    |            |            | -54        | —            |              | S        |
| 11  | J.M. | 65  | M   | Hypertension Aortic Insufficiency? | 205/70                 | + 5                    | +42        | -12        | -20        | ++           |              | P        |
| 12  | S.M. | 52  | F   | Essential Hypertension             | 181/99                 | + 8                    | +14        | -10        |            | ±            | II           | P        |
| 13  | K.K. | 66  | M   | Essential Hypertension             | 200/90                 | +41                    | +30        | - 4        | -16        |              |              | P        |
| 14  | H.H. | 62  | M   | Hypertension Diabetes mellitus     | 165/115                | 0                      | 0          | 0          | -20        | +            | I            | P        |
| 15  | H.S. | 55  | M   | Essential Hypertension             | 190/105                | +32                    | + 8        | - 4        | - 4        | ±            | II           | P        |
| 16  | K.H. | 58  | M   | Essential Hypertension             | 225/95                 | + 9                    | 0          | - 8        | -70        | +            |              | P        |
| 17  | T.K. | 56  | M   | Essential Hypertension             | 215/115                | 0                      | 0          | 0          | -40        | +            | III          | P        |

|    |      |    |   |                                             |         |     |     |     |     |    |        |   |
|----|------|----|---|---------------------------------------------|---------|-----|-----|-----|-----|----|--------|---|
| 18 | S.N. | 43 | M | with Encephalopathy, Arrhythmia perpetua    | 180/100 | 0   | +12 | -30 | -35 | +  | -      | P |
| 19 | K.W. | 53 | M | Essential Hypertension with Encephalopathy  | 190/100 |     | +46 | -22 | -36 | ±  | III    | P |
| 20 | K.S. | 71 | M | Hypertension Angina pect. Diabetes mellitus | 180/80  | -16 | + 7 | -28 | -34 | +  | I      | P |
| 21 | S.K. | 52 | M | Malignant Hypertension Uremia               | 240/110 | -13 | +16 |     |     | ## | IV     | P |
| 22 | S.O. | 40 | M | Chronic Nephritis Uremia                    | 174/120 | -17 | 0   |     |     | ## | III-IV | P |
| 23 | S.K. | 52 | M | Malignant Hypertension Uremia               | 210/120 | +20 | +24 |     |     | ## | IV     | P |
| 24 | E.K. | 18 | F | Pyelonephritis                              | 170/120 | +10 | +10 |     |     | +  | II-III | P |
| 25 | S.O. | 40 | M | Chronic Nephritis Uremia                    | 178/118 | +20 |     |     |     | ## | III-IV | P |
| 26 | S.O. | 40 | M | Chronic Nephritis Uremia                    | 170/100 | +20 | +17 |     |     | ++ | III-IV | P |
| 27 | S.O. | 40 | M | Chronic Nephritis Uremia                    | 150/90  | +30 |     |     |     | ## | III-IV | P |

S: Serum P: Plasma

Normotensives

— 表 5 —

| No. | Name | Age | Sex | Clinical Diagnosis    | Blood Pressure (mm.Hg) | Pressor Effect (mm.Hg) |            |            |            | Material |
|-----|------|-----|-----|-----------------------|------------------------|------------------------|------------|------------|------------|----------|
|     |      |     |     |                       |                        | Fraction R             | Fraction A | Fraction B | Fraction G |          |
| 1   | M.M. | 29  | M   | Normal                | 120/70                 | 0                      | 0          | 0          | -30        | S        |
| 2   | Y.A. | 38  | M   | Normal                | 125/76                 | -22                    | +50        | -14        | -20        | S        |
| 3   | K.O. | 23  | M   | Neurocircul. Asthenia | 126/64                 | 0                      | +46        | -38        |            | P        |
| 4   | H.T. | 22  | F   | Neurocircul. Asthenia | 110/70                 |                        | +26        | -26        |            | P        |
| 5   | S.A. | 26  | F   | Epilepsy              | 110/70                 | 0                      | +25        | -22        |            | P        |
| 6   | K.H. | 24  | M   | Neurocircul. Asthenia | 105/60                 | -12                    | -10        | - 4        |            | P        |
| 7   | N.F. | 25  | M   | Bronchial Asthma      | 100/60                 | - 6                    |            |            |            | P        |
| 8   | M.I. | 18  | M   | Epilepsy              | 100/65                 | + 6                    |            |            |            | P        |
| 9   | Y.N. | 28  | M   | Normal                | 128/60                 | +10                    | +40        | -13        |            | P        |
| 10  | Y.A. | 39  | M   | Normal                | 135/80                 | 0                      | -14        | -14        | -61        | P        |
| 11  | K.K. | 29  | M   | Chronic Nephritis     | 130/80                 | 0                      | +28        | -25        | -32        | P        |
| 12  | Y.Y. | 29  | M   | Normal                | 115/50                 | 0                      | + 5        | -12        | -26        | P        |
| 13  | Y.O. | 42  | M   | Normal                | 140/90                 |                        | - 8        | -12        | -50        | P        |
| 14  | M.S. | 33  | M   | Normal                | 112/88                 |                        | + 8        | 0          | -12        | P        |
| 15  | C.K. | 29  | M   | Duodenal Ulcer        | 102/60                 | -16                    |            |            |            | P        |
| 16  | A.I. | 32  | F   | Neurocircul. Asthenia | 116/80                 | +34                    |            |            |            | P        |
| 17  | K.Y. | 35  | M   | Normal                | 120/70                 | +37                    |            |            |            | P        |

S: Serum, P: Plasma

### 論文審査の結果の要旨

本態性高血圧症患者の血漿から、その原因分質たる昇圧物質を抽出することは非常に困難とされている。著者は、1の論文で、高血圧患者24例の血清にアルミナゲル吸着法を用い、昇圧性のSおよびC分割と降圧性のK分割を得、昇圧性はS分割にとくにいちじるしい。また、昇圧性を示したものは大部分酸性領域においてATP分解能を認めた。正常血圧者5例のS分割は、1例を除き昇圧性を認められない。

2の論文で高血圧27例、正常血圧17例の血漿または血清にアルミナゲル吸着法と硫酸塩析法を併用し、4分割を得、その中A分割は、高血圧、正常血圧とも同様な昇圧性を有するが、R分割に昇圧性を示すものは高血圧者に多い。これらの中、昇圧性のものは然らざるものに比しATP分解能多く、かつ、酸性領域で優位を示す。BおよびG分割は常に降圧性で、 $\gamma$ グロブリンに属する蛋白の作用と考えられる。

このように、本研究は、現在原因不明といはれている本態性高血圧症の病因を明らかにすることに対して多大の貢献をなしたるものである。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定する。

---

#### 〔主論文公表誌名〕

The Japanese Circulation Journal, Vol. 23 (1959), No. 3.

#### 〔参 考 論 文〕

##### ○ A Statistical Clinical Studies on Hypertensive Diseases

(高血圧症の臨床統計学的研究)

共著者 ~ 荻野耕一外10名

The Japanese Circulation Journal, Vol. 22 (1958), No. 6.