

氏 名	佐 川 典 正 がわ のり まさ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 557 号
学位授与の日付	昭 和 55 年 7 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 外 科 系 専 攻
学位論文題目	ヒト胎児小腸における糖およびアミノ酸能動輸送機構の発達に関する実験的研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 星 野 一 正 教 授 高 折 修 二 教 授 西 村 敏 雄

論 文 内 容 の 要 旨

胎生期ヒト胎児小腸における栄養物質吸収機構の発達とその特性に関する報告は少なく、その詳細は未だ明らかでない。そこで本研究では妊娠第4～6カ月で人工妊娠中絶術を受けたヒト胎児20例より採取した空腸切片を用いて、糖あるいはアミノ酸の吸収に伴って発生する誘発電位 (ΔPD_i) を測定する方法によって糖・アミノ酸の能動輸送機構を検討した。 ΔPD_i の測定は、Wilson-Wiseman の方法によって長さ3～4 cm の空腸切片の反転嚢を作成、95% O_2 -5% CO_2 混合ガス通気下に35℃溶液中で反転嚢内外の電位差 (PD_i) を寒天ブリッジおよびカロメル電極を介して記録計測しつつ粘膜側溶液中への糖あるいはアミノ酸の添加に伴って発生する PD_i の変化を測定する方法によって行った。粘膜側溶液中への D-glucose あるいは L-alanine 添加によって PD_i は常に漿膜側が正となる方向に変化した。この PD_i の変化を ΔPD_i とした。 ΔPD_i の大きさは溶液中の添加物質濃度およびナトリウムイオン (Na^+) 濃度に依存性を示し、両者の間には Michaelis-Menten の反応速度論類似の関係が認められた。この ΔPD_i は、低温下、100%窒素ガス通気あるいは代謝阻害剤である ouabain (2 mM) の漿膜側投与で抑制された。またその構造式中に D-glucose と同じ構造を有する phlorizin の存在下では D-glucose の ΔPD_i は拮抗的に抑制されたが、L-alanine の ΔPD_i は抑制を受けなかった。これらより、成熟動物小腸において Crane らが述べていると同様の代謝エネルギーと共役した糖・アミノ酸輸送に関与する担体機構がヒト胎児小腸にも存在し、 ΔPD_i を測定する方法によって Na^+ -dependent な糖・アミノ酸の能動輸送を検討し得ると考えられた。

D-glucose による ΔPD_i は、Michaelis-Menten の反応速度論における最大反応速度にあたる最大誘発電位 ($\Delta PD_i, \max$) と Michaelis 定数 (K_m) の両者が変化する型の Na^+ 依存性を示したが、L-alanine による ΔPD_i では $\Delta PD_i, \max$ は変化せず K_m のみが変化する型の Na^+ 依存性を示した。このことは、phlorizin によって糖の ΔPD_i は抑制されるがアミノ酸のそれは抑制されなかったことと共に、糖とアミノ酸では異なった receptor site による輸送経路がすでに存在していることを示唆していると考え

えられる。

10種の糖類について構造式を比較すると、 ΔPD_i の発生には成熟動物におけると同様の構造特異性が認められた。アミノ酸についてはL-体の中性および酸性アミノ酸にのみ著明な ΔPD_i の発生が認められ、L-lysine など塩基性アミノ酸では極めて小さな ΔPD_i しか認められなかった。またL-alanineの ΔPD_i は同じく中性アミノ酸である β -alanine存在下で拮抗型の抑制を受けた。一方、L-lysine存在下ではL-alanineおよびL-aspartic acidの ΔPD_i は非拮抗型の抑制を受けたことから、妊娠第6カ月の胎児小腸ではすでに中性、酸性および塩基性の各アミノ酸輸送機構が分化して存在しているものと考えられた。

D-glucose および L-alanine の $\Delta PD_{i,max}$ は胎齢と共に増大したが K_m はほとんど変化しなかったことから、糖・アミノ酸吸収能力の増大は小腸上皮細胞膜内における担体密度あるいは担体移動速度が胎児発育と共に増加することによると考えられた。

以上、糖・アミノ酸誘発電位を測定する方法によってヒト胎児小腸における糖・アミノ酸吸収機構について検討した。その結果、妊娠第6カ月の胎児小腸においてはすでに Na^+ 依存性を示す糖・アミノ酸能動輸送機構が発達しており、しかもこれは Na^+ 依存性、代謝エネルギー依存性あるいは構造特異性などの点から成熟動物小腸における輸送機構と類似したものであると考えられた。

論文審査の結果の要旨

ヒト胎児小腸における糖・アミノ酸能動輸送機構については未だ研究報告を見ない。そこで妊娠第4～6カ月に人工妊娠中絶術を受けた胎児20例より採取した空腸切片の反転囊を用いて糖・アミノ酸の吸収に伴って発生する誘発電位を測定する方法により実験を行い、次の如き新知見を得た。即ち、妊娠第6カ月のヒト胎児小腸には、糖・アミノ酸能動輸送に関与する、 Na イオン濃度、溶液温度あるいは代謝エネルギー依存性の担体機構が存在し、この担体はすでに誘発電位発生に必要な糖あるいはアミノ酸の構造を識別し得る機能的に分化したものであった。しかも、アミノ酸輸送系には、中性、酸性および塩基性の各系の分化がみられた。また、胎児発育に伴う糖・アミノ酸吸収能力の増大は、担体の親和性の増大によるのではなく、小腸上皮細胞膜中における担体密度あるいは担体移動速度の増加によることを明らかにした。要するに、妊娠第6カ月のヒト胎児小腸ではすでに成熟動物小腸におけると同様の時性を有する糖・アミノ酸能動輸送機構が存在しているという所見を得ることに成功した。胎児の小腸吸収機構そのものに新知見を提供した。

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。