

泌尿器科領域の蛋白質をめぐる 2, 3 の問題

第 1 篇 尿石の蛋白質成分の研究

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任 稲田 務教授)

助手 片 村 永 樹

(この論文の内容は, 1955 年 4 月, 京都市においてひらかれた第 43 回日本泌尿器科学会総会で, 稲田教授が総会宿題報告の 1 部として講演, 発表した。)

Studies on Protein in Urological Field

1: Protein Components in the Urinary Calculi and their Significance

Eizyu KATAMURA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director: Prof. Dr. Tutomu Inada)*

Almost all of the components of the urinary calculi are inorganic substances. Many urologists, however, were much interested in the organic components of urinary calculi recently.

Several kinds of protein in these organic components of urinary calculi were studied in this paper.

1) Methode: 0.3- 1.0 gms of powder of urinary calculus was hydrolysed with 20 times of 8N-sulphuric acid (20 cc H_2SO_4 /100cc Aq.) in $100^{\circ}C \sim 110^{\circ}C$ and it was neutralized with barium hydroxide followed by filtration. Then the filtrate was concentrated and a little of it was used for paper chromatography with phenol and n-butanol as solvent.

2) Results: The value of each amino-acid estimated in this study was showed in table 2-9 in many urinary calculi located in kidney, ureter, bladder, prostate gland and vesicovaginal fistula. As shown in these tables, amino-acids, most of which were aspartic acid, serine, glucosamine, alanine and methionine, were found in almost all of these stones.

Although cystine and valine were found very frequently in upper urinary calculi, glutamic acid was much more found than cystine in lower urinary calculi. Cystinic acid and valine were main components of prostatic stones. A large amounts of serine was revealed specifically in the nonopaque stone with x-ray.

3) Hydrolytic amino-acids of the pearls: At the same time a pearl was hydrolysed with 8N-sulphuric acid, many amino-acids were proved as shown in table 10. Hydrolytic amino-acids of the pearl were similar to the case of urinary stones, but the several amino-acids, cystinic acid, cystine, glucosamine and methionine, which were found very frequently in urinary stones were not shown in pearls.

4) Significance of protein in the urinary calculi for the stone formation: It seems to me that the protein is not always necessary for the growth of urinary calculi, but cooperate secondarily with anorganic substances after the study on composition of urinary calculi crystallographically, electro chemically and quantum mechanically.

Read at 43rd general meeting of Japan Urological Association in Kyoto, April, 1955,

尿石の成分は、そのほとんどは無機物質よりできているが、そのなかにふくまれている、わずかの有機物質の存在が、おおくの人々によつて、興味ふかく指摘されている。これらの有機物質は、無機成分を溶解してのちの、非晶形物質を材料として、呈色反応によつて、蛋白質や遊離アミノ酸をみとめ、組織化学的方法によつて、単糖類、多糖類や、脂質、類脂質、デソキシリボ核酸、そのほか膠質状物質などのおおくがみとめられ、また、X線回折撮影、偏光顕微鏡的観察によつても、塩類結晶のなかに、その存在をみとめられている。最近、いろいろな結石溶解剤といわれる薬剤をもちいて、尿石の溶解もところみられているが、そのようなときに、有機質よりなる骨格様構造がのこり、また現在ある酵素やヒアルロニダーゼなどを作用させてもとけないことから、尿石の発生と成長によつて、これらの有機質のあることが、必須の条件ではないかと考えられ、その重要性が強調されている。これに反して、無機質結晶のくわしい研究から、有機質の存在を第2義的なものとしてあつかう考えもあつて、いまだ定説はない。たしかに、これら有機非晶質の存在とその意義をあきらかにすることは、尿石の発生をふせぎ、その成長をとめ、ひいては、尿石溶解の方法をもとめる道に通じる1段階であろう。尿石中にふくまれる有機物質のうち、蛋白質については、いままで、蛋白質中のアミノ酸の呈色反応によつて、生化学的に、蛋白質あるいは、遊離アミノ酸の存在が考えられていた。わたくしは、この点をさらにふかく追求し、蛋白質をつくるアミノ酸に分解して証明することができたので、これをここに報告する。

測 定 の 方 法

尿石の適当量 (0.3~1.0 g) をとり、これを乳鉢でくだいてこまかい粉末とし、まず、約20倍量の 8 n 硫酸を加え、110°~110°C の恒温装置中で、20~30時間加水分解をおこなう。その後、硫酸をとりのぞくために、水酸化バリウムで中和し、濾過すれば、硫酸は、硫酸バリウムとして泥状に沈澱し、濾液中にアミノ酸は移行する。しかし、このとき、硫酸バリウムのおもたい沈澱に、アミノ酸は吸着されるため、この硫酸バ

リウム泥を、数回、熱とう水で洗滌し、そのたびに濾過してアミノ酸を濾液に移行させ、これら濾液のすべてをあわせて濃縮する。

この濃縮液の約 0.03~0.05 cc を毛细管ピペットでとり、東洋濾紙 No. 50 の、下端および、左端よりそれぞれ 4cm の1点につけてかわかす。このとき、試料の、濾紙にしみこんだ直径は数 mm、かならず 5 mm 以内にしておかないと、あとから展開してえたスポットの判定がむづかしくなる。

溶媒としては、まず、20%含水フェノール (0.1% アンモニア水) をもちい、25°C の恒温ふらん器中で、上昇法により展開させ、風乾後、さらに N・ブタノール・氷酢酸・水 (4:1:1) を溶媒として展開させ、2次的にペーパー・クロマトグラフィーをおこなう。風乾後、0.2% ニンヒドリン・ブタノール溶液を噴霧し、95°~100°C で発色させ、そのスポットの Rf 値 (Rate of flow) をもとめて、アミノ酸を定性

Table 1 : Standard Rf. of Amino-acids

amino-acids	solvent	
	phenol	butanol
glycine	0.40	0.32
alanine	0.60	0.39
β -alanine	0.71	0.45
taurine	0.39	0.36
valine	0.74	0.53
leucine	0.86	0.69
isoleucine	0.70	0.60
phenylalanine	0.90	0.74
proline	0.89	0.42
serine	0.35	0.28
treonine	0.47	0.35
tyrosine	0.66	0.59
dioxypheylalanine	0.23	—
oxyproline	0.66	0.35
aspartic acid	0.12	0.26
glutamic acid	0.20	0.32
cystine	0.13	0.11
cystinic acid	0.10	0.13
methionine	0.83	0.56
methionine-sulphoxide	0.84	0.45
lisine	0.43	0.12
histidine	0.70	0.25
arginine	0.48	0.14
ornithine	0.41	0.11
glucosamine	0.52	0.28
tryptophane	0.80	—
asparagine	0.42	0.36
glutamine	0.62	0.41
glutathione	0.10	—
peptide		—

的にはかつた。材料とした尿石は、すべて、わたくしたちの京大泌尿器科学教室において、1954, 55年に摘出したものをもちい、（前立腺石で、2例、例外がある）測定した総数は48例で、うち、腎石15例、尿管石8例、膀胱石15例、尿道石4例、それに、尿石そのものではないが、それと関係のふかい前立腺石の5例、および、婦人科手術後に発生した膀胱腫瘍に、ちょうどふたをするようにはまりこんでできた尿石1例（前後2回、別の時期に切石したものをもちいたので、のべ数にしていえば、2例となる）をもちいた。

また、これらの尿石のうち、X線撮影で、結石像をしめさない、いわゆるX線陰性尿石の4例をとり、検討した。

測定の結果

1: 上部尿石中の水解アミノ酸

ここで、上部尿石とは、腎石および、尿管石をさす

1) 腎 石

腎石中にみとめられる水解アミノ酸は、第2表にします。

これらの腎石中にみとめられる水解アミノ酸では、

アスパラギン酸、セリン、アラニンがもつともひろくみとめられ、ついで、グルコサミン、シスチン、メチオニンあるいは、ヴァリンなどである。

このさい、おなじ側の腎に、同時に2個以上の結石をもっている患者の3例について、その2個の腎石をくらべてみると、第2表にします第10, 11例（I. O. ♂）では、シスチンが共通するほかは、すべてことなるアミノ酸よりなり、第12, 13例（R. N. ♂）ではアスパラギン酸、ジオキシフェニールアラニン、ヒスチジン、およびメチオニンと共通するが、ほかに、おのおの共通しない8種のアミノ酸をみとめ、また、第14, 15例（S. H. ♀）で、たくさんの泥状になっている腎石のうちの2個をくらべると、グルコサミン、アラニン、ヴァリンなど腎石にひろくみとめられるアミノ酸は共通するが、あとは、まったくべつのアミノ酸をみとめた。これらの事実から、同一人に、同時に、しかもおなじ側に存在した腎石において、それをかたちずくる蛋白質は、かならずしもおなじものとはかぎらないようにおもわれる。

また、同時に存在している両側腎石症の結石をくらべてみると、第2表中の第8, 9例（K. T. ♀）で

Table 2 : Hydrolytic Amino-acids of Renal Stone by 8N H₂SO₄

amino-acids	case number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	patient	M. K.	S. K.	T. N.	A. K.	S. H.	T. T.	T. H.	K. T.	K. T.	I. O.	I. O.	R. N.	R. N.	S. H.	S. H.
	sex	m	m	m	m	m	m	f	f	f	m	m	m	m	f	f
	side	r	r	r	r	l	l	l	r	l	r	r	r	r	r	r
glycine			///													
alanine				///		///	///	///	///	///		///		///	///	///
β-alanine													///			///
taurine									///							
valine			///				///							///	///	///
leucine						///			///						///	
phenylalanine						///										
serine		///	///	///		///	///			///	///	///	///		///	
dioxyphenylalanine		///	///										///	///		
oxyproline														///		
aspartic acid			///							///			///	///	///	
glutamic acid					///		///			///			///			
cystine		///		///	///	///		///			///	///			///	
methionine			///				///	///		///			///	///		///
lysine		///														
histidine													///	///		
ornithine		///														
glucosamine		///	///	///	///			///			///			///	///	///
asparagine								///								
glutamine		///									///					
glutathione			///													

m=male, f=female, r=right, l=left

Table 3 : Hydrolytic Amino-acids of Ureteral Stone

amino-acids	case number	1	2	3	4	5	6	7	8
	patient	H. N.	K. T.	T. T.	T. H.	K. O.	T. I.	K. K.	A. K.
	sex	f	m	f	m	f	m	m	m
	side	r	l	l	l	l	l	l	l
alanine									
taurine									
valine									
isoleucine									
serine									
tyrosine									
dioxyphenylalanine									
oxyproline									
aspartic acid									
glutamic acid									
cystinic acid									
methionine									
histidine									
glucosamine									
glutamine									
glutathione									
peptide									
uncertain spots									

m=male, f=female, r=right, l=left

は、さきにのべた症例にみとめたとおなじように、アラニン、アスパラギン酸は共通して存在するが、このほか右腎石ではタウリン、ロイシンを、左腎石では、セリン、グルタミン酸、およびメチオニンがべつべつにみとめられた。

2) 尿管石

尿管石においてみとめた水解アミノ酸は、第3表にしめすようである。

これらの尿管石中にみられる水解アミノ酸は、グルコサミン、アラニン、メチオニンがもつともおおく、ほかに、アスパラギン酸、セリン、分解されないペプチドがひろくみとめられた反面、グリシン、オルニチン、リジン、トレオニン、アルギニン、 β アラニン、メチオニン・サルフォキサイド、ロイシン、プロリン、あるいはフェニールアラニンなどはまったくみとめられなかつた。また、全尿石において、トリプトファンがみとめられなかつたが、これは、酸加水分解によるため、この点、さらに、のちにふ

Table 4 : Hydrolytic amino-acids of Vesical Stone

amino-acids	case number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	patient	A. M.	B. I.	S. T.	D. K.	M. I.	E. N.	K. K.	G. H.	H. I.	I. H.	K. H.	S. T.	M. N.	K. H.	K. H.
	sex	m	f	m	f	f	m	f	m	m	m	m	m	m	m	m
alanine																
β -alanine																
valine																
phenylalanine																
proline																
serine																
treonine																
tyrosine																
dioxyphenylalanine																
aspartic acid																
glutamic acid																
cystine																
cystinic acid																
methionine																
lysine																
histidine																
ornithine																
glucosamine																
asparagine																
glutamine																
peptide																

m=male, f=female

れる。

これを、おなじ上部尿石の腎石とくらべると、グルコサミンとアラニンは、ともにもつともひろくみとめられ、これについて、アスパラギン酸、セリン、メチオニン、あるいはヴァリンが証明されたが、シスチンのみが、腎石におおきく、尿管石にはすくないが、これに反して、分解されないでこつたペプチッドが尿管石の場合、よりおおきくみとめられた。しかし、いづにせよ、腎石と、尿管石のなかにふくまれる蛋白質アミノ酸に、とくに有意の差はみとめにくいようにおもわれるが、これは、尿管石が、尿管原発ではなく、腎から下降してきてできたもので、しかも、あまりおおきな石を材料にしかつたことによるのであろう。

II・下部尿石中の水解アミノ酸

ここでいう下部尿石とは、膀胱石、尿道石、前立腺石、および膀胱腔に生じた尿石の、4つのものをさす。

1) 膀胱石

膀胱石15例について測定した水解アミノ酸を第4表にしめす。

表にかかげたように、膀胱石の水解アミノ酸では、セリンがもつともおおきくみとめられ、15例中の11例にみる。これについて、アスパラギン酸、アラニン、メチオニンが、それぞれ15例中8例にみとめられ、そのほか、グルタミン酸、グルコサミンが一般的におおきくみとめられた。

これらの水解アミノ酸は、上部尿石においても普通にみとめられたものだが、上部尿石で、もつともよくみたアミノ酸が、アラニン、グルコサミンであつたのに対して、膀胱石の場合、セリンがもつとも著明で、また、腎石によくみたシスチンは、膀胱石では、もつともわずかにしか証明できなかった。

2) 尿道石

尿道石とここでいうものは、結石を摘出したときの状態からだけでいつて、実際の発症とは、とくに関係なくとりあげた。これら4例の尿道石水解アミノ酸の測定結果は、第5表にしめしたが、このうち、第1例(A. S. ♂)と、第2例(K. S. ♂)の2例は、きわめて高度の尿道狭窄があり、第2例にしめす患者は、そのため膀胱高位切開をおこない、順行性に尿道拡張および、尿道切石術をおこなつた。

尿道石においては、アスパラギン酸がもつとも著明であつて、全例にこれをみとめ、これについては、グルタミン酸とメチオニンである。

しかし、第5表にしめす症例のうち、第3例、第4

Table 5 Hydrolytic Amino-acids of Urethral Stone

amino-acids	case number	1	2	3	4
	patient	A. S.	K. S.	D. U.	A. T.
	sex	m	m	m	m
glycine					
alanine					
β -alanine					
valine					
phenylalanine					
proline					
serine					
treonine					
tyrosine					
dioxypyphenylalanine					
aspartic acid					
glutamic acid					
cystine					
cystinic acid					
methionine					
histidine					
glucosamine					
peptide					

m=male

Table 6 : Hydrolytic Amino-acid of Vesicovaginal Stone

amino-acids	patient	M.I. 50years old		
	position of stone	vaginal		ve-sical
	time	1	2	1
alanine				
β -alanine				
valine				
proline				
serine				
treonine				
aspartic acid				
glutamic acid				
cystinic acid				
methionine				
histidine				
arginine				
glucosamine				
peptide				

例の患者は、発症が急激で、ただちにわたくしどもの外来をおとすれ、また尿道には、狭窄や憩室などの器質的な異常は、まったくみとめられず、尿道より上の尿石が、自然に排出される経過のうちで、たまたま尿

道にひつかかつてとどまつたものと考えられる。この2例の尿道石中の水解アミノ酸を、膀胱石中のそれとくらべると、きわめて似ており、これに反して、尿道狭窄があり、ながく排尿困難をきたしていた症例で、尿道に結石がひつかかつて成長したと考えられるものでは、さきにのべた2例にくらべて、膀胱石との類似は、ややとぼしいようにおもわれる。

3) 膀胱腔瘻石

この膀胱腔瘻石というのは、50才の女で、性器不正出血をきたし、婦人科的に受診して子宮筋腫の診断を受け、腔式に子宮筋腫摘出術をうけたところ、腔より尿失禁をきたすようになり、術後、10日でくわしくしらべてみると、前腔穹窿より尿がでており、この部分と、膀胱底部と交通する瘻孔ができていた。そのまま放置して不愉快な毎日をおくついていた所、3年後に、下腹部にかかる疼痛があるようになり、また時として血尿をきたすようになったが、腔からの尿の流出は減ってきた。そこで、わたくしたちの外来をはじめおとずれたが、結局、瘻孔の膀胱底部と腔のそれぞれの開口部に一致して結石の形成をみとめ、これが、ちょうど瘻孔にふたをしたようになり、瘻孔の全部をうめるように、つながって結石ができ、結局、亜鈴型に瘻孔にはまつた結石形成をきたしたために、疼痛や血尿、および、腔よりの尿流出が減つたのである。

これは、膀胱部は、むしろ白色帯黄褐色であるのに反し、腔部のそれは、うすい紅色を呈していた。処置としては、全部摘出して、瘻孔の閉鎖手術をおこなうべきであつたが、患者が、このような手術をどうしても希望しないため、やむなく、膀胱内および、腔内の結石の1部を切石し、対症的にのみ、苦痛をかるくするような方法しかとれなかつたが、この腔部および膀胱底部の結石の切石片を材料として、蛋白質水解アミノ酸を測定した。なお、このような切石を1年のあいだをおいて、前後2回おこなつたので、その結果をくらべて、第6表にしめた。(膀胱側のみ、第1回の切石片をもちい、2回目の切石片はもちいながつた)

この結石は、当然、膀胱石から発生し、成長してゆつくりと膀胱腔瘻孔をうめ、腔内に突出してなお成長しつつあるものであるが、膀胱部切石片と腔部切石片とでは、その水解アミノ酸は、はなはだしくことなり、ウアリン、セリン、グルタミン酸あるいは、シスチン酸においてのみ共通するが、アスパラギン酸、メチオニン、ヒスチジン、アルギニン、グルコサミンなどは、まったく膀胱側にては、みとめられない。

このことは、成長の過程で、無機質にひつついてきた蛋白質が、膀胱と腔部とではことなつており、腔内

の組織、あるいは分泌物などと関係するものと考えられる。

これに反して、腔部の切石片についていえば、前後2度とも、ほとんど差はみとめがたいというのは、当然であろう。

Table 7 Hydrolytic Amino-acids of Stone in Prostate

amino-acids	case number	1	2	3	4	5
	patient	I. N.	H. N.	E. M.	H. I.	K. H.
	age	78	48	65	70	73
alanine			///			
β -alanine			///			
taurine				///		
valine		///	///	///	///	
leucine				///		///
phenylalanine				///	///	
proline					///	
serine		///	///		///	
treonine		///			///	
tyrosine		///		///		
dioxypheylalanine				///		
aspartic acid		///	///	///	///	///
glutamic acid				///	///	
cystinic acid			///	///	///	///
methionine					///	///
histidine					///	///
glucosamine					///	///

4) 前立腺石

前立腺肥大症をともしない、恥骨後前立腺摘出術で前立腺を摘出したさいに、同時に結石もとりだしえた3例と、かるい前立腺膿瘍があり、膀胱石も同時に存在したため、膀胱高位切開をおこなつて、膀胱石と前立腺石をとりだした2例の、あわせて5例のものについて測定した。その結果は、第7表にしめすとおりであるが、これらの前立腺石の前3例のものは、原発性と考えられ、後の2例は、むしろ続発性と考えられる。

前立腺石でみとめられた水解アミノ酸を、証明できた頻度からいえば、アスパラギン酸、セリン、ウアリン、それにシスチン酸などである。

これを膀胱石とくらべると、膀胱石の場合とおなじように、セリンの証明頻度がたかく、すべての例にみとめられた。さらに、ウアリン、シスチン酸がたかい率でみとめられるのは、特ちよう的である。このことは、上部尿石の場合とくらべてもいえることで、腎石との類似は、アスパラギン酸、セリンにみとめられるが、ウアリン、シスチン酸は、あきらかに前立腺石に

おおい頻度であらわれてくる。

膀胱石と続発性前立腺石とを同時に合併していた2例（H. I. 70才；I. H. 67才）で、この両方の水解アミノ酸の比較を、第8表にしめた。

Table 8 : Hydrolytic Amino-acids of Stone in Prostate with Vesical Stone

amino-acids	patient	H. I.		I. H.	
	position of stone	p	v	p	v
	case No.	4	9	5	10
β -alanine					
valine					
phenylalanine					
proline					
serine					
treonine					
aspartic acid					
glutamic acid					
cystinic acid					
methionine					
histidine					
glucosamine					

p=stone of prostate v=vesical stone

この表であきらかなように、H. I. 例では、シスチン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、ヒスチジン、メチオニン、プロリン、およびフェニールアラニンにおいて、まったく一致し、ただグリコサミンと、 β -アラニンが膀胱石で、トレオニン、グアリンが前立腺石で、それぞれ一致せずにみいだされたが、これらのうち、グルコサミンは膀胱石に、グアリンは前立腺石において、特ちよう的にあらわれた水解アミノ酸であることは、すでにふれた。

また、第2のY. H. 例では、両方の水解アミノ酸はまったくひとしい したがって、これらの同時に合併して存在した膀胱石と前立腺石とは、その発生をおなじくし、成長した局所の関係からのみ、わずかな差を生じたが、実際には、ほぼおなじような蛋白質で構成されている—いいかえれば、この2例の前立腺石は、膀胱石より続発したものと考えられる。

Ⅲ：レ線陰性尿石中の水解アミノ酸

X線陰性尿石は、臨床的に尿石症の診断を困難にさせる点より、いろいろと追求され、その診断法に、いくつかのころみながされている。一般にX線陰性結石の無機塩は、主として、尿酸塩よりなるといわれているが、その蛋白質水解アミノ酸については、第9表

にしめす。症例は、腎石2例（左、右腎石おのおの1例）に尿管石2例（いずれも左尿管石）の、あわせて4例について検討した。

Table 9 Hydrolytic Amino-acids of Nonopaque Stones

amino-acids	case number	1	2	3	4
	patient	I. O.	T. T.	K. O.	T. I.
	position of stone	RK	LK	LU	LU
	sex	m	m	f	m
alanine					
valine					
serine					
tyrosine					
aspartic acid					
glutamic					
cystine					
cystinic acid					
methionine					
histidine					
glucosamine					

RK=Right Kidney

LK=Left Kidney

LU=Left Ureter

m=male

f=female

この第9表にみるように、X線陰性の場合、どの部位に存在した尿石にせよ、ほぼ共通の構成アミノ酸をもっており、それらは、アスパラギン酸、セリン、アラニン、グアリンおよび、メチオニンがそのほとんどで、したがって、これらの尿石中にある蛋白質は、比較的につくれないアミノ酸によつて構成され、しかも、おなじ上部尿石ばかりではあるが、摘出した部位のことなりにもかかわらず、ほぼ共通したアミノ酸、あるいは蛋白質をもっている。

とくに、このうち、セリンは4例の尿石のすべてにみとめられているが、きわめておおきなスポットであられ、同一の資料を数回2次元的に展開しても、つねに、それはおなじ結果をえた。ペーパー クロマトグラフィーの場合、厳密な意味では、あらわれたスポットだけでは、アミノ酸を定量するにはなおいろいろ問題があるが、およそ、量の多少は判断するという点よりすれば、セリンの含有量がおおいということはX線陰性尿石でまったく特ちよう的な事実である。

尿石中の蛋白質の存在と、その意義について

尿石中の蛋白質と水解アミノ酸の種類—わたくしは、上にのべたように、尿石を8n硫酸で加水

分解し、2次元のペーパークロマトグラフ法で、おおくの水解アミノ酸を測定することができた。これは、どの部分の尿石にもものこらずみとめられ、蛋白質が、尿石中に存在することを、積極的にあきらかにすることができたわけである。

わたくしの測定しえた水解アミノ酸は、アスパラギン酸、セリン、グルコサミン、アラニンおよびメチオニンを中心として、それに、上部尿石では、シスチン、ヴァリンが、下部尿石では、これとは逆にシスチンがすくなく、グルタミン酸がひろくみとめられ、前立腺石では、とくに、シスチン酸とヴァリンがたかい頻度でみとめられた。さらに、子宮筋腫摘出術後に発生した膀胱腫瘍にはまりこんでできた尿石で、その膀胱側切片と、腔側切片中の水解アミノ酸をくらべると、はつきりした差がみとめられ、アスパラギン酸、メチオニンなどのほかに、ヒスチジン、アルギニン、グルコサミンなどが腔側切片中に、また、膀胱側切片では、 β -アラニン、アラニン、プロリン、あるいはトレオニンなどがそれぞれ別のアミノ酸として証明された。

しかし、これらの別をくわしく検討すると、それぞれの組織における細胞や、その細胞の部分による単純あるいは、複合蛋白質の差、分泌された蛋白質、炎症による変化など、たくさんの条件によつてことなつてきたもので、尿路の各部位で一応の差はみとめられるが、かならずしも、部位のちがいで、典型的、特ちよう的な差はでないようにおもわれる。ただ、上にもふれたように、直接尿路と関係のない部分に発生し成長した場合、尿路(この場合、膀胱だが)で成長した結石とくらべて、はつきりした差がみとめられるのは、まづたく、その局所的な蛋白質の差からくるといえよう。

もつとも、これらの点について、みとめられた水解アミノ酸をくみたてて、特定の蛋白質を決定することは困難で、なお今後、追求してゆく問題がのこされている。

尿石成分の複雑性—尿石成分の分析はふるくからいろいろの人により、いろいろの方法によつ

ておこなわれ、とくに、その無機晶質成分の分析では、ただ分析化学の方法だけにとどまらず偏光顕微鏡や、電子顕微鏡をもちい、さらには焰光分析をおこなつて、無機質結晶ばかりでなく、微量の金属塩のくわしい研究さえある。

また、X線回折撮影法の応用によつて、無機質のくわしい定性ばかりでなく、結石構造の研究がおこなわれ、結石粉末の回折撮影で、いろんな無機質結晶のつながりと、非晶質有機成分の部分との関係についても、だんだんとあきらかにされつつあり、この点は、すでに1955年に、第43回日本泌尿器科学会総会の尿石症に関する宿題報告で、稲田教授もふれられて、報告した。

有機質成分についても、すでにふるく、Ehsteinらによつてその存在を予想され、尿石生成の基礎的骨格物質とまで考えられていた。その後、研究方法がすすむとともに、おおくの人々によつて有機非晶質成分の研究がさかんとなり、これらの有機質より、蛋白質、アミノ酸、多糖類、単糖類、脂質、類脂質、あるいは核酸などの存在が、指摘されているが、いずれにせよ、有機質、無機質、多数の成分がいりみだれ尿石の構成はまことに複雑である。

尿石中の有機質の量—このような有機質の尿石全体のなかでしめる比率は、きわめてわずかのものと考えられている。今日、まづたく正確に、無機質と有機質とを量的にわけることのできた報告はないが、すでに、斎藤は、蛋白水溶性のある尿石溶解剤 Versen をもちいて尿石溶解をこころみ、灰化法によつて測定した結果尿石中の有機質の量は、0.5% 以下であるとのべている。

真珠もまたひろい意味では結石の概念のなかにいれうると考えられるが、真珠は、構造上すでに有機質と無機質とが層状に共心的に平行して存在し、有機質は比較的ゆたかにみとめられるが、それにしても高岡によれば、この真珠の有機質は、全体の5.04~6.39%にしかすぎず、これにくらべれば、有機質層のはつきりしない尿石では、まづたくわずかの量としか考えられない。

尿石の成長のしかた—これらの有機質は、尿石のなかでどのように存在し、どのような役割をはたしているかについて、すなわち、尿石のほとんどをしめる無機質結晶と、どうかたちでむすびついているかについては、まだ、わたくしたちを満足させるような報告はない。このことは、今日、観察の単位が結晶そのものであつて、その結晶をつくる分子あるいは、イオンとしてではない点に、真の構造をはつきりとさせえない1つの理由があるようにおもわれるが、もとより、わたくしども臨床家にとつてはまことに困難なわざである。

結晶の成長について、今日の結晶学のおしえるところによると、一定温度のもとで、溶液の過飽和による結晶質の析出と、なんらかの理由で核の形成がみられ、結晶の分子の配列のみだれが生じて、結晶は、らせん形うずまきをつくつて成長してゆく事実が、きわめてたくさんの結晶においてみとめられ、ひろく承認されている。また、このような結晶分子のつくる核は、エネルギーの関係から、まつたくの平面より、不平な面につきやすい。こういうらせん形をなして結晶として成長してゆく過程で、結晶分子（あるいは原子）は、電気化学的には、ポテンシャルの関係で、量子力学的には、それぞれの分子間相互にみられる分子間引力によりむすびついてゆく、尿石についていえば、これら多数の結晶があつまつて、らせん運動をつづけ、必要なエネルギーを最小にするため、合理的に表面積をちいさくし、したがつて球形になつて成長してゆくと考えられる。もちろん、成長する場所での形の制約があるから、尿管では細長くなり、膀胱ではほぼ球形になり、腎石でおおきなれば、樹枝状、さんご状となる。いずれも、場所と、最小エネルギーで進む方向への発展とからできたかたちである。

分子間引力なり、ポテンシャルの関係なりで、分子やイオンはむすびついて、結晶の成長がみとめられるが、このあいだで、主として過飽和溶液の問題で、いろいろな分子やイオンが、容易にむすびつく。結晶質の供給がおおくなり、溶液の温度があがつたり、そのメジウム

の反応などのいろいろな条件で、これらの経過は、一層促進されたり、あるいは反対に停止する。

有機質のうち、わたくしが、その存在を確認した蛋白質についていえば、これは両性電解質で、酸性溶液中では陰極に移動し、塩基性溶液の場合には、陽極にむかつて移動するから、等電状態にないかぎり、きわめて、他の分子に結合しやすい分子であり、また、結合すれば、比較的安定な状態になり、はなれにくい。

これらのメジウムの反応は、主としては体内における燃焼、蛋白質の酸化、尿路の炎症のありなし、他の疾患、たとえば、血液疾患や、胃液分泌量の増加を来たす場合、自律神経系の緊張状態や不安定な状態などの、いろいろな因子に影きようされて変化する。したがつて、わたくしの実験で、すべての尿石中に、蛋白質を構成するアミノ酸をみいだしたのも、当然のことといえるわけである。

尿石の形成と成長における蛋白質の役わり—このような、蛋白質は、尿石のなかでどのような役割をはたしているのであろうか。この蛋白質をもふくめた、有機非晶質全体がどのような役目をになつているかは、にわかに解決しえないむづかしい問題である。

すでに鳥越は、結石の偏光顕微鏡的研究で尿石の発生と成長について、まず非晶質の析出があり、ここが結晶形成の場となることを指摘した。

また、斎藤は、石灰質沈着には、多糖類の存在が必要な条件であることを、尿石の組織化学的研究から指摘している。

しかし、すでにふれたように、結晶核の形成と、その後の結晶成長には、溶液のなかで、結晶質の過飽和析出がもつともおおきな因子であり、しかも、その中心はあくまで無機晶質であつて、その分子の相互のむすびつきのなかに、有機質高分子もわりこむ形になるから、非晶質の析出は、たての1面にすぎず、尿石形成に必須の条件とはならない。

また、たとえば斎藤により、くわしく紹介され、追試された、尿石形成のさいに糸球体内に

みとめられた Koch の膠質小体についても Herklotz によれば蛋白質であり、斎藤によれば多糖類であるが、この説の正否はしばらくおくとして、このような有機質の析出がみられたとしても、おなじような理由から、尿石形成の必須条件でなく、この場合、有機非晶質の過飽和析出として、みとめたとしてさしつかえない。ただ、まだ、この小体についての追求は充分でないで、蛋白質、あるいは多糖類そのもののようになっているが、この小体中の無機イオンについては、まだ考えられておらず、これらの蛋白質なり、多糖類なりの分子と、無機結晶質分子とのむすびつきがわからない。したがって、この膠質小体をもつて、ただちに尿石核と速断はしにくいわけである。また生体内の体液中には、このような無機イオン、有機イオンと蛋白質との結合はつねに存在している。さらに、ボーマン氏嚢内における膠質化学的な変化が、あきらかにならなくては、不充分であるとおもわれる。

すでにのべたように、有機質の尿石中における重量比は、おおくとも数%以内であるが、核の有機質という点からいえば、不当におおい。また、わたくしの測定結果からも、相当量の水解アミノ酸をみとめたことから、晶質発展の場として存在すべき有機質の量をはるかにこえて、尿石成長の過程で、蛋白質をふくむ有機質の附着が考えられる。この点、すでにふれたように、過飽和膠質溶液における蛋白質、あるいはアミノ酸は、ポテンシャルの関係なり、分子間引力なりによつて、容易に、無機晶質イオン、分子に附着するわけである。

結局、蛋白質の存在は、まったく本質的なものではなく、核の形成をなす場合もあろうが、結晶形成と成長には、必須の条件ではなく、2義的な存在と考える。

真珠水解アミノ酸と尿石水解アミノ酸の比較—真珠は核(ここでいう核は、結晶学的な意味での核ではなく、人工的にそう入した組織片と貝がら切片あるいは、自然に生じた寄生虫などをいう)の上に、真珠質の沈着によつてでき、石灰層と有機層とが、共心的に平行し、球形に結晶

成長したもので、結石のようなものである。

この真珠の有機質層は、コンキオリン conchiolin とよばれているが、この有機質層は全体としては、尿石よりは、はるかにおおい。わたくしは、この真珠を、尿石とおなじように 8 n 硫酸で加水分解し、ペーパー・クロマトグラフ法で2次的に展開し、その水解アミノ酸をみたが、その結果は、第10表にしめす。なお、もちいた真珠は、びわ湖産の淡水養殖真珠で、核はのぞき、また完全円形のものではない。

Table 10 : Hydrolytic Amino-acids
of Pearl

amino-acids
glycine
alanine
valine
phenylalanine
serine
treonine
aspartic acid
glutamic acid
peptide

このさい、みとめられた水解アミノ酸は、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、トレオニン、アスパラギン、グリシン、セリン、アラニン、ヴァリン、フェニールアラニン、および分解されないペプチッド斑などで、真珠の有機質中にも、多数の水解アミノ酸のあることがわかり、真珠形成のさい、其の組織より分泌される真珠質のなかに、尿石の場合とおなじように、蛋白質の分泌がおこなわれるわけである。

また、これらの水解アミノ酸は、尿石中のそれと、ほとんどおなじだが、ただ、尿石でみとめた、シスチン、グリコサミン、メチオニンなどがみとめられないのは、すでにのべたように、ことなる組織による蛋白質のことなりからきた現象であろう。

なお、ここで一言つけくわえなくてはならないのは、いずれの場合も、水解アミノ酸をうるために、8 n 硫酸で加水分解をおこなつたためトリプトファンが分解されて、スポットとしてはあらわれなかつたが、これによつて、トリプトファンの存在を否定しきることはできない。

最近、中込は、前立腺石を濃塩酸で煮沸加水分解し、おなじように、ブタノール1次元法で、ペーパー・クロマトグラフィーをおこない、前立腺石に、 R_f 0.50 のトリプトファンと、0.68 のフェニールアラニンとが特有的にみとめられたということ、その前立腺石に関するすぐれた論文のなかでのべているが、わたくしの測定結果とはややことなり、また、トリプトファンが加水分解で分解され、フミンとよばれる黒褐色物質にかかわってしまう点が無視されている。

また、わたくしの証明した水解アミノ酸で、アスパラギン酸、セリンあるいは、アラニンのうち、あるものは、このトリプトファンが、加水分解のさいできたアルデヒドや、糖によつて還元されて生じたものも当然ふくまれていると考えられる。

尿石研究の将来—尿石の形成と成長という問題は、もつともふるくから研究されているのにもかかわらず、まだまだあつい壁として、わたくしたちのまえにたちふさがっている。したがって、今後あきらかにしなくてはならない問題はきわめておおい。

そのなかで、重要なことは、まず尿石の発生と成長の問題をただしくわけて論じなくてはならないとおもう。これらのなかで、膠質化学的に溶液の過飽和の問題、生体内の体液中における無機、有機イオンと蛋白質など有機質との結合が存在するが、そのようなイオン蛋白質複合体の排出という局所組織解剖学的な研究は重要であろう。さらに、これらの経過のうちで、生体の防衛反応としての保護膠質の本態とはたらきなどの点が、きわめられてゆかなくてはならないだろう。

む す び

1) 各部位の尿石について、8 n 硫酸加水分解をおこない、2次元ペーパー・クロマトグラフィーの方法で、蛋白質水解アミノ酸を定性しすべての尿石で、蛋白質の存在を確認した。

2) 証明されたアミノ酸の種類は、今日みとめられている、ほとんどすべてのアミノ酸にお

よんだが、主としては、アスパラギン酸、セリン、グルコサミン、アラニン、メチオニンで、ほかに、上部尿石(腎、尿管石)では、シスチンヴァリンがおおくみとめられた。下部尿石(膀胱、尿道、および膀胱腫瘍石)では、これに反してシスチンの含有はまれで、グルタミン酸がおおく、とくに、膀胱腫瘍石の膀胱側尿石と、腫瘍結石とでは、はなはだしい差をみとめた。

男子附属性腺である前立腺に原発した結石では、とくにシスチン酸、ヴァリンをおおくみとめた。

3) 同一患者で、同じ組織に、同時に存在していた多数尿石の2つを、同じように加水分解し、その水解アミノ酸をくらべたが、おなじ組織にあつても、かならずしも、まったくひとしいアミノ酸がみとめられるとはかぎらない。

また、おなじ患者の、同時に存在した、あいことなる部位の尿石をくらべて検討したが、これらは、それぞれの組織における蛋白質の質と量、炎症の存在、変性のうけ方、あるいは、尿石形成の時期などの諸条件によつてことなり、やや差がみとめられるが、まったく、典型的、特ちような差はみとめにくいようにおもわれる。

4) X線陰性尿石においては、これに反してセリンのおおきなスポットが、尿石の位置のいかんをとわず、みとめられたのは、水解アミノ酸の種類のすくないこととともに、いちじるしい現象であつた。

5) びわ湖産の淡水養殖真珠を、尿石とおなじように加水分解し、尿石の水解アミノ酸とくらべたが、尿石によくみとめられたシスチン酸シスチン、グリコサミン、あるいはメチオニンなどは、まったくみとめられなかつた。

6) 尿石中にある蛋白質をもふくめた有機質の存在意義について、いささか意見を展開したが、すくなくとも尿石の成長に対しては、蛋白質の存在は必須の条件ではなく、あくまで2義的なものであつて、結石成長のイニシエーターは無機晶質イオンがもっていることを、結晶学的、電気化学的、あるいは量子力学的に指摘した。しかし、もちろん、さらにふかく考えをすすめたい。

7) 尿石の形成と成長の研究は、分析的な方法ばかりでなく、むしろ、生体内の変化として動態的にとりあげるべきことを主張した。

稿をおわるにさいして、恩師稲田教授の御指導と、御校閲にたいして、心から感謝をささげる。

無機結晶成長の問題については、京大理学部助教授中村陽二君におしえられるところがすくない。また、この研究に、終始、協力をおしめなかつた教室のみなさんに感謝する。この研究は、1954、55年の文部省科学研究費(尿石班)の援助をうけた。

文 献

- 1) 赤堀四郎：アミノ酸及び蛋白質(共立出版) 1948
- 2) Butt, A. J.: J. Urol., **67** 450, 1952.
- 3) Gehres, R. F. and Raymond, S.: J. Urol., **6** 474, 1951.
- 4) Haurowitz, F.: Chemistry and Biology of Proteins (Academic Press Inc., New York.) 1950.
- 5) 稲田務：日泌尿会誌, **46**: 501, 1955
- 6) 南 武, 他：日泌尿会誌, **46**: 514, 1955
- 7) 森幸夫：泌尿紀要, **1**: 151, 1955
- 8) 中込春重：日泌尿会誌, **49**: 74, 1958
- 9) 齊藤総明：日泌尿会誌, **45**: 589, 1954
- 10) 佐竹一夫：共立全書クロマトグラフ(共立出版), 1953
- 11) 佐竹一夫：化学の領域, **3**: 264, 470, 1949
- 12) 佐竹一夫：化学の領域, **4**: 420, 1950
- 13) 高木秀夫：無機物質の結晶成長について, 1948
- 14) 高岡 齊：自然, **10**(8): 48, 1955
- 15) 為政邦輔：日泌尿会誌, **49**: 1, 12, 1958
- 16) 立花太郎：自然, **4**(5): 24, **4**(9): 24, 1949
- 17) 鳥越漸：日泌尿会誌, **46**: 190, 251, 263, 1955