

【69】

氏 名 (本 籍) ^{しょう} 正 ^だ 田 ^{じゅん} 純 ^{いち} 一 (東京都)

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 博 甲 第 388 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 61 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当

審 査 研 究 科 医 学 研 究 科

学 位 論 文 題 目 肝 疾 患 に お け る 胆 汁 酸 代 謝 異 常 に 関 す る 研 究

主 査 筑 波 大 学 教 授 医 学 博 士 澤 口 重 徳

副 査 筑 波 大 学 教 授 医 学 博 士 杉 田 良 樹

副 査 筑 波 大 学 教 授 医 学 博 士 滝 田 齊

副 査 筑 波 大 学 助 教 授 理 学 博 士 坂 内 四 郎

副 査 筑 波 大 学 助 教 授 医 学 博 士 深 尾 立

論 文 の 要 旨

肝胆道疾患および消化管疾患では胆汁酸代謝異常が起こる。すなわち、胆汁酸の腸肝循環が円滑に運行されず、胆汁酸代謝の各段階において障害が発生し、その結果、生体試料における胆汁酸組成の変化ならびに正常人には見出し難い異常胆汁酸の出現などが観察されている。

本研究では、疾病時における胆汁酸代謝の質的变化に注目し、肝疾患を中心に胆汁酸組成に関する分析を行ない、検出し得た異常胆汁酸がその病態といかなる関連を有するのか、またそれらの測定はいかなる臨床的意義を有するか検討した。

b. 研究対象

各種肝胆道疾患患者における胆汁および血清、ならびに新生児臍帯血を分析の対象とした。

c. 研究方法

胆汁試料調製法：胆汁より熱エタノール抽出にて胆汁酸を抽出・精製し、胆汁酸エチルエステルDMESエーテル誘導体とした。

血清試料調製法：血清よりBond Elut C₁₈にて胆汁酸を抽出し胆汁酸エチルエステルDMESエーテル誘導体とした。

胆汁酸測定：Van den Berg型ソルベントレスインジェクターおよびガラスキャピラリーカラムを装着したガスクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー-マススペクトロメトリーを用い

て行なった。

d. 成績

(1) 胆汁中異常胆汁酸の一斉分析

①肝硬変，原発性肝細胞癌（以下肝癌）および健常人の胆汁中胆汁酸を分析した結果，異常成分として6種類の胆汁酸，1種類の高級胆汁酸および1種類の胆汁アルコールを同定し得た。

②これらの異常成分のうち，2種類は従来胆汁では報告をみない3-ケト胆汁酸であった。

③これら3-ケト胆汁酸は，正常例よりは検出されず，また同定し得た8種類の異常成分のうち3種類はケト型胆汁酸であることより，肝硬変，肝癌の病態と胆汁中ケト型胆汁酸との関連性が重要視された。

(2) 胆汁中3-ケト胆汁酸測定法の開発

イオン交換カラムBond Elut SCX（ベンゼンスルホン酸結合シリカ担体）による3-ケト胆汁酸の単離法の開発を試み効率よく単離することができ（絶対回収率81%），再現性（変動係数3.5-9.6），添加回収率（77-106%）と良好な精度を示し，最小検出感度は100ngであり，生体試料における3-ケト胆汁酸の定量分析に耐えうるものであった。

(3) 肝胆道疾患における3-ケト胆汁酸の測定

本研究において開発した胆汁中3-ケト胆汁酸の単離分析法にて各種肝胆道疾患患者の胆汁を分析した結果，新たに12 α -ヒドロキシ-3-オキシ-5 β -コラン酸，7 α -ヒドロキシ-3-オキシ-5 β -コラン酸，3,7-ダイオキシ-5 β -コラン酸，7 α ,12 α -ダイヒドロキシ-3-オキシ-5 β -コラン酸の4種類の3-ケト胆汁酸が同定された。これら3-ケト胆汁酸は正常例にも微量に存在することが判明したが，肝硬変および肝癌では正常例に比して総胆汁酸に占める比率は有意に増加しており，これら疾患の肝におけるケト基の還元能力の低下によるものと推測された。

(4) 胆汁うつ滞症および新生児臍帯血における異常胆汁酸の類似性について

胆汁うつ滞症より多種の異常胆汁酸が同定されてきたが，それらの一部は羊水，胎便からも検出されており，共通の胆汁酸副生成路の存在が示唆される。そこで胆汁うつ滞症および新生児臍帯血の血清胆汁酸を同時に分析し，直接比較した結果

①7種類の異常胆汁酸が共通に検出された。

②共通の異常胆汁酸は，不飽和胆汁酸，C-6位水酸化胆汁酸，C-1位水酸化胆汁酸の3群を中心に分類出来た。

③両状態には，共通の胆汁酸副生成経路の存在することが推測された。

e. 結 論

肝疾患においては，それらの胆汁中および血清胆汁酸を分析した結果，種々の異常胆汁酸を同定し得たことにより，胆汁酸代謝異常の存在することが確認された。

胆汁中3-ケト胆汁酸の単離分析法の確立により，肝硬変および肝癌における3-ケト胆汁酸の総胆汁酸に占める比率が有意に増加していたこと，胆汁うつ滞症および臍帯血における異常胆

汁酸が類似していることにより、両状態における胆汁酸代謝様式に類似性が認められたことの2点¹⁾が臨床的に特に興味深い。

審 査 の 要 旨

近年、胆汁酸代謝の各段階における障害に伴って種々の病態が発生することが明らかにされ、胆汁、血液等生体試料の胆汁酸量や組織の測定が病態の把握や疾病の診断に役立つ可能性が生じたため、臨床領域において胆汁酸研究への関心が高まってきた。

本研究は疾病時における胆汁酸代謝の質的異常に注目して行なわれたもので、肝硬変、肝臓において胆汁中3-ケト胆汁酸が出現すること、正田氏が開発した3-ケト胆汁酸の測定法による分析の結果、それが総胆汁酸に占める比率が増加していること、胆汁うっ滞症において胎児と類似の胆汁酸副生成系が作動していると推定される成績を得たことは臨床的に有意義である。

本論文は肝胆道疾患における胆汁酸代謝異常の病態の解明に貢献するところが大きく、また正田氏は研究者としての基本的能力を身につけているものと評価される。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。