

氏名(本籍)	みやざき てる お 宮崎照雄(熊本県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第2068号		
学位授与年月日	平成16年10月31日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	The kinetics of amino acids in skeletal muscle and various tissues in liver disease and/or exercise conditions in rats – particularly in taurine, branched-chain amino acids and aromatic amino acids – (ラットの運動負荷及び肝疾患における組織アミノ酸動態の検討-特にタウリンと分岐鎖アミノ酸、芳香族アミノ酸を中心に-)		
主査	筑波大学教授	医学博士	関沢清久
副査	筑波大学教授	医学博士	河野一郎
副査	筑波大学教授	医学博士	川上康
副査	筑波大学教授	医学博士	吉田薫

論文の内容の要旨

(目的)

肝硬変患者の症状の一つである有痛性筋痙攣と血中・骨格筋タウリン濃度との関連性が示唆されており、肝疾患時、骨格筋をはじめ各組織においてタウリン濃度に変化が生じていることが推測される。また、肝疾患時にはアミノ酸代謝異常が生じており、各組織におけるアミノ酸インバランスが起きていることが考えられる。また、肝疾患患者には肝機能の代償能を有する骨格筋量維持のために運動療法の必要性が挙げられるが、肝疾患時の運動負荷がアミノ酸動態に及ぼす影響を与えるかの検討はない。そこで、肝疾患モデルラットの組織タウリン濃度と組織アミノ酸バランスと運動負荷の影響について検討した(研究1)。また、組織タウリン動態を左右するタウリントランスポーター(TAUT)について、肝疾患モデルラットの各組織における発現と取り込み能において組織タウリン濃度との関連性について検討を行った(研究2)。

(対象と方法)

対象として、四塩化炭素(CCl₄)10週間反復投与肝疾患モデルラットを用いた。モデルラットに小動物用トレッドミルにて、10m/minで90分間の運動負荷を施行し、血漿、肝臓、脳、心臓、下肢骨格筋(ヒラメ筋、腓腹筋、足底筋、長趾伸筋)のタウリン、分岐鎖アミノ酸、芳香族アミノ酸濃度をアミノ酸自動分析機にて測定し、Fischer比(BCAA/AAA)を算出した(研究1)。また、15週間反復CCl₄投与肝疾患モデルラットの血漿、肝臓、脳、心臓、下肢骨格筋におけるTAUTについて、mRNAと蛋白発現をRT-PCR法およびWestern blotting(WB)法にて検討し、また、[³H] taurineを用いてTAUTの取り込み能について検討した(研究2)。

(結果)

肝臓、脳、骨格筋において、肝疾患モデルの有意なタウリン濃度の減少がみられた。また、運動負荷によ

り心臓、骨格筋タウリン濃度がさらに有意な減少を示した。同様に、脳と心臓において、BCAA 濃度の減少と AAA 濃度の増加がみられ、運動負荷によりさらに顕著になった。脳と心臓の BCAA 濃度と血漿 BCAA 濃度に正の有意な相関関係がみられた。また、骨格筋 Fischer 比が、肝疾患モデルおよび運動負荷によって有意な減少を示したが、BCAA 濃度と AAA 濃度が各群で同様の上昇傾向を示し、AAA 濃度の上昇が顕著であるために、Fischer 比の減少をもたらした。また、肝臓では、BCAA 濃度と AAA 濃度が正の強い相関関係を維持し変化する結果、各群で Fischer 比に差はみられなかった（研究 1）。

また、肝疾患モデルにおいて、骨格筋タウリン濃度の減少に伴い、骨格筋 TAUT mRNA の発現は正常に比し有意に増加した。蛋白発現を WB 法にて検討した結果、各組織において、高分子と低分子の蛋白発現がみられた。糖鎖切断処理により、高分子蛋白は糖鎖による修飾によるものと確認された。骨格筋では高分子の発現減弱と低分子発現増強が認められた。これらの mRNA 及び蛋白発現について、他の組織において正常と比較し、肝疾患モデルにおける変化はみられなかった。骨格筋蛋白において、 $[^3\text{H}]$ taurine の取り込みが肝疾患モデルでは減少を示した（研究 2）。

（結語）

肝疾患モデルにおいて、骨格筋をはじめ様々な組織でタウリン濃度の減少と BCAA と AAA の組織独自のバランスを示し、運動によりそれら変化が強調されることが示され、肝疾患患者に対する運動・栄養療法において、全身のアミノ酸バランスの変動を考慮する必要性が考えられた。肝疾患時における骨格筋タウリン濃度の有意な減少は、糖鎖修飾不全に伴う TAUT による取り込み能の低下によるものであり、その取り込み低下によるフィードバックにより、TAUT mRNA の発現増強が生じていることが推測された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、肝疾患モデルラットを用い非運動負荷時、運動負荷時の組織タウリン及びアミノ酸動態を明らかにすると共に、肝疾患時に生じる骨格筋タウリン濃度減少機序の一端を解明している。肝疾患患者における運動・栄養療法の確立に有用な情報を提供する優れた論文と考えられる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。