

氏名(本籍)	ほん だ あきら 本 多 彰 (茨城県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 甲 第 1017 号
学位授与年月日	平成 4 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	コレステロール・胆汁酸代謝からみた胆石症の成因に関する研究 (Dissertation形式)
主 査	筑波大学教授 医学博士 土 屋 滋
副 査	筑波大学教授 医学博士 板 井 悠 二
副 査	筑波大学教授 医学博士 滝 田 齊
副 査	筑波大学教授 理学博士 坂 内 四 郎
副 査	筑波大学助教授 薬学博士 山 本 弘 明

論 文 の 要 旨

〈目 的〉

日本人の胆石保有率は近年急速に増加しており、その組成もビリルビンカルシウムを主成分とした色素石からコレステロール石へと変わりつつある。現在、コレステロール胆石の生成には①肝におけるコレステロール過飽和胆汁の生成が必要条件であり、②胆嚢におけるコレステロール結晶の析出(核形成)が十分条件であるという大筋については合意が得られているが、その詳細については依然不詳である。本研究では特に①の必要条件の方を絞って、コレステロール胆石患者でのコレステロール過飽和胆汁生成メカニズムの解明を目的とした。

〈対象および方法〉

a. コレステロール・胆汁酸代謝系律速酵素活性の同時測定法の開発

ハムスターの肝ミクロソームを使用して、コレステロール合成系の律速酵素HMG-CoA reductaseおよび胆汁酸合成系の律速酵素cholesterol 7 α -hydroxylaseの活性を、高分解能ガスクロマトグラフィー質量分析計によって同時測定する方法の開発を行なった。

b. コレステロール胆石症におけるコレステロール・胆汁酸代謝の検討

肝・腎機能に異常を認めない21症例(コレステロール胆石10例、色素石5例、非胆石6例)を対象とした。開腹手術時に得られた肝胆汁および肝生検標本から、肝胆汁のコレステロール飽和度、HMG-CoA reductase 及びcholesterol 7 α -hydroxylase活性、肝組織中コレステロール及び胆汁酸濃度を測定した。またグルコース食投与によりハムスターに実験コレステロール胆石モデルを作製

し、ヒトとの比較検討を行なった。

〈結果および考察〉

a. コレステロール・胆汁酸代謝系律速酵素活性の同時測定法の開発

ヒトの極微量の肝組織を用いて両酵素活性を測定するにあたり、従来の方法は、理論的にもまた精度、感度についても十分であるとは言えなかった。そこで同一試料より両酵素活性を、同時に高感度測定できる新方法を開発した。本方法の最小検出感度は、肝組織 2 mg 使用時 200 fmol/min/mg protein, また再現性 (CV) は HMG-CoA reductase が 5.5%, cholesterol 7 α -hydroxylase が 7.6% であり、ヒトへの応用に十分満足のいく結果であった。

b. コレステロール胆石症におけるコレステロール・胆汁酸代謝の検討

肝胆汁のコレステロール飽和度は、コレステロール胆石群において非胆石群と比べて有意に上昇していた。また従来コレステロール胆石患者では HMG-CoA reductase 活性の上昇および cholesterol 7 α -hydroxylase 活性の低下があると考えられていたが、いずれの酵素活性についても非胆石群との間に有意差を認めなかった。また肝組織中コレステロール濃度にも差はなかった。しかし肝組織中胆汁酸 (総量, DCA, CDCA) 濃度が、コレステロール胆石患者では有意に増加していた。このことは、コレステロール胆石症では肝よりの胆汁酸排泄障害または過剰な negative feedback による胆汁酸生成抑制を通じて、コレステロール過飽和胆汁生成を引き起こしている可能性があるものと考えられた。

また今回のグルコース食投与によるハムスターの実験胆石モデルでは、胆石形成群と非形成群の間に肝胆汁のコレステロール飽和度の差が認められず、ヒトのコレステロール胆石症とは根本的に病態が異なっていた。しかし cholesterol 7 α -hydroxylase 活性に差を認めないことや、肝組織中の胆汁酸に増加傾向があることなど、ヒトとの類似点も認められ、さらに研究を進めていく上での 1 つのモデルになり得ると考えられた。

〈結 論〉

コレステロール胆石症においては、従来肝におけるコレステロール合成の亢進および胆汁酸合成の低下があると考えられていたが、高分解能ガスクロマトグラフィー質量分析計を用いた新方法により、高い信頼性のもとで検討したところ、その様な所見は得られなかった。むしろ肝組織中胆汁酸濃度の増加を認めたことから、コレステロール過飽和胆汁の生成は、肝よりの胆汁酸排泄障害または過剰な negative feedback による胆汁酸生成抑制が原因の可能性があると考えられた。

審 査 の 要 旨

本研究は、コレステロール・胆汁酸合成系の律速酵素活性を、精度高く、微量生検標本で行える測定方法を開発したことと、HMG-CoA reductase 及び cholesterol 7 α -hydroxylase 活性の調節機構に関する十分な基礎的検討のもとで、コレステロール胆石患者群及び対照群でのコレステロール・胆汁酸代謝に関する病態の解析を行なっている点、高く評価される。また、ハムスター実験胆

石モデルを作成し、ヒト胆石症の病態の比較検討を行い、従来の知見に、新たな原因解明への可能性を示したことが十分評価でき価値の高い研究論文である。

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。