

ガラクトース血症ラットにおける生化学的变化
(分担研究：マススクリーニング実施中に新しく派生した諸問題の検討)

竹村 俊彦* 周山 逸人* 一色 玄*

一色らは(62年度)、ガラクトース代謝能の異常の有無を鑑別するのに有用である尿中ガラクトール定量法を確立し、新生児・乳児・成人の正常値を測定し、又現在、臨床上にも応用している。また、ガラクトース血症Ⅰ型では、早期治療をしたにもかかわらず、知能障害や思春期になると卵巣の機能障害を引き起こす事が報告されており、Ⅱ型では、白内障以外の症状として、痙攣、脳波異常、知能障害及び脳細胞内のガラクトール蓄積によるpseudotumor も報告されている。しかし、Ⅰ型・Ⅱ型とも、その成因については現在もなお不明のままである。さらに、Ⅰ・Ⅱ型の両症例とも、たとえ無乳糖食事療法を行なっても、尿中に大量のガラクトールが排出されている事が知られている。そして、今までの報告では、ガラクトース血症において、Gal-1-P以外による組織障害を検討した報告は少なく、卵巣や脳に対する、ガラクトース及びガラクトールの関連についても十分に検討されていないのが現状である。また、最近、糖アルコールの増加が、イノシトール及びその燐酸化合物の代謝に影響することも知られている。そこで、我々は、実験的ガラクトース血症ラットを作り、in vivoで、尿、血液、脳、肝、水晶体、卵巣におけるガラクトース、ガラクトール、イノシトール、(脳の1部ではイノシトール3燐酸)を測定し、検討した。その結果、卵巣では、ガラクトース、ガラクトールの蓄積は非常に少なく、両物質とも卵巣機能障害の原因物質とは考えにくい。又、脳においては、ガラクトールが、卵巣や肝臓に比べてかなり大量に蓄積しており、かつ、イノシトール3燐酸の減少が見られていることより、ガラクトールの蓄積が、脳機能になんらかの影響を及ぼしていることが推察される。血中ガラクトース値が低濃度である15%負荷群においても、尿1ml当たりの尿中ガラクトール排出量は、50%負荷群と同程度の値を示している事から、ガラクトース血症の患者において、尿中ガラクトールの測定により、脳障害の発現に注意を払いfollowすべきであると考えられる。

見出し語：ガラクトース血症、脳障害、ガラクトース、ガラクトール
イノシトール3燐酸

〔研究方法—実験1〕

離乳直後のSD系ラットに、50%高ガラクトース食を負荷し飼育し、負荷後1、2、3、4、4.5、8.5、13.5、18、5日目に、エーテル麻酔下で屠殺し

各ラットの血液、尿、水晶体、脳、肝臓、卵巣を採取した。そして、これら検体中のガラクトース、ガラクトール、イノシトールを測定

した。又、白内障の出現については飼育後毎日肉眼的に観察し、眼球の白濁の有無にて判断した。

ガラクトースは、ベリンガー・マンハイム社のガラクトース測定キット、血清GPT・GOTはAme s社のグルコースCテスト、またイノシトール3燐酸は、リア法に基づくアマシャム・ジャパン社のIP₃アッセイ・キットを用いて測定した。

[研究方法—実験2]

ガラクトース血症Ⅰ・Ⅱ型の無乳糖食事療法中の患者では、血中ガラクトース値は低値にもかかわらず、尿中に大量のガラクトールが排出されている事から、我々はさらに、より低い血中ガラクトース濃度を得るために、低濃度のガラクトース負荷(15%)を行ない検討した。

15%ガラクトース食負荷後、30日まで白内障出現を観察したが、白内障は認められなかった。そこで、30日目に屠殺して、50%負荷ラットにおける15日目(白内障100%時)の測定値と比較した。

[結果—実験1]

1. 白内障が、肉眼的に初めて確認できたのは、飼育後11日目であり、14.3%、15日目で100%であった。
2. 血中ガラクトースは、4.5日目でほぼピークに達し、以後定常状態、尿中ガラクトースは、8.5日目にピーク、以後ほぼ一定状態に保たれていた(表1)。
3. 脳内ガラクトースは、他に比べ急激な上昇を示す一方、卵巣内のガラクトースは他の臓器に比べ低値であった(表2)。
4. 血中ガラクトールは、4.5日で定常状態に達したが、尿中ガラクトールは、4.5日目以後急激な上昇を示した(表3)。

5. 脳内ガラクトールは、4日目以後、殆ど上昇傾向が見られず、定常状態を示した。水晶体は4.5日目にピーク、13.5日目以後減少した(ピーク時の約1/2)。肝臓内のガラクトールも増加したが脳や水晶体に比べて非常に低値であった(表4)。
6. イノシトールについては、これら検体中に有意な変化は認めなかった。

7. 血糖値および血清GPT・GOTは高ガラクトース食により変化を認めなかった。

[結果—実験2]

8. 15%負荷においては、水晶体、卵巣内でのガラクトース蓄積はなく、脳及び血液内のガラクトース値も50%負荷に比べかなり低濃度であった。(表5)
9. 水晶体と尿では、両群とも同程度にガラクトールが出現していた。また脳では、15%負荷群のガラクトース値が、50%負荷群の約20分の1にもかかわらず、ガラクトールは約5分の1と高く蓄積していた。卵巣においても、50%群と同様にガラクトールの蓄積は低く保っていた(表6)。
10. コントロール群に比べ、負荷群のイノシトール3燐酸は減少傾向を示し、卵巣では減少傾向は見られなかった(表7)。

[考察]

1. 水晶体内のガラクトールは、4~4.5日目にかけて急上昇し、白内障出現以後、減少を示している。これは、表面細胞の変性により、ガラクトールが水晶体外に漏出していると考えられる。そして、白内障出現時期は水晶体内ガラクトール蓄積より約1週間を要すると考えられる。
2. 50%負荷群において、脳内ガラク

チトール濃度は、肝臓や卵巣に比べて高濃度に増加しているが（肝臓の6.4倍、卵巣の18.2倍）、卵巣内のガラクトチトールは、負荷後、幾分上昇は認めるものの、低濃度にとどまっている。

15%負荷群においても同様の傾向であり、脳内ガラクトースは低値であるにもかかわらず、ガラクトチトールでは、水晶体、脳内に大量に認められた。この事から考えると、脳細胞では、水晶体で生じたと同様な、osmotic changeが生じている可能性が示唆される一方、ガラクトース血症に見られる卵巣機能障害というのは、osmotic changeから引き起こされるものではないと考えられる。

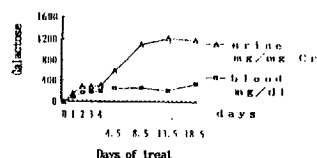
3. 脳内のイノシトール3リン酸の変化は、両群とも、ガラクトチトール蓄積の著明である脳内では減少傾向を示したが、ガラクトチトール蓄積の少ない卵巣では減少傾向が見られなかった。この事は、ガラクトチトール蓄積が脳細胞に何等かの影響を及ぼし、脳の機能にも影響を及ぼしている事が示唆される。

4. 15%負荷群においては、血中ガラクトース濃度が50%負荷群に比べてかなり低濃度にもかかわらず、尿中ガラクトチトール値は50%負荷群と同程度の値を示している事から、ガラクトース血症の患者において、たとえ無乳糖食事療法中であっても尿中ガラクトチトールの測定を行ない、脳障害の発現に注意を払いfollowすべきであると考えられる。

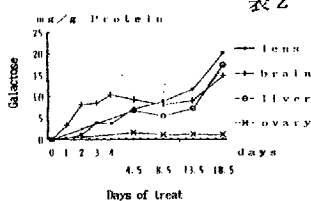
参考文献

- 1) Kinoshita, J.H.: Invest. Ophth., 4;786(1965)
- 2) Dethy, J.M. et al: Analy. Biochem., 143;119(1984)
- 3) Green, D.A. et al: Diabetes Care., 8:290(1985)
- 4) Kaufman, F.R. et al: J. Pediat. et., 112:754-6(1988)
- 5) Kaufman, F.R. et al: N. Engl. J. Med., 112:754-6(1988)
- 6) Litman N. et al: J. Pediat., 86 86 :410-2(1975)

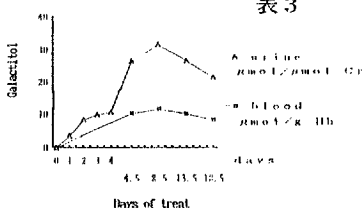
Urinary and blood galactose concentrations of rats treated with galactose 表1



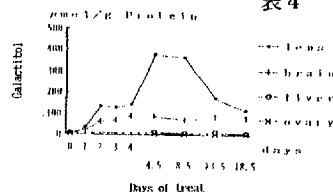
Galactose concentrations in tissues of rats treated with galactose 表2



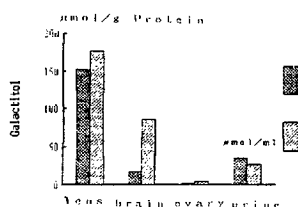
Urinary and blood galactitol concentrations of rats treated with galactose 表3



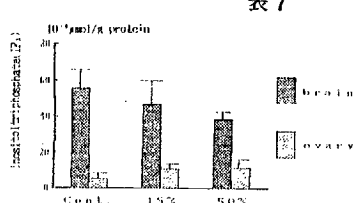
Galactitol concentrations in tissues of rats treated with galactose 表4



Galactitol concentrations in tissues of rats treated with galactose 表6



Inositol triphosphate (IP3) concentration in the tissues of rats treated with galactose 表7



Galactose concentrations in tissues of rats treated with galactose 表5

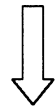
	15%	50%
Blood (mg/dl)	23.92	217.94
Lens (μg/g protein)	0	11.77
Brain (μg/g protein)	0.54	9.16
Ovary (μg/g protein)	0	1.31
Urine (μg/g creatinine)	596.45	1231.8

*大阪市立大学小児科(Dep. of Pediatrics, Osaka City Univ. Medical School)



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



一色らは(62年度)・ガラクトース代謝能の異常の有無を鑑別するのに有用である尿中ガラクトチール定量法を確立し、新生児・乳児・成人の正常値を測定し、又現在、臨床上にも応用している。また、ガラクトース血症 型では、早期治療をしたにもかかわらず、知能障害や思春期になると卵巣の機能障害を引き起こす事が報告されており、 型では、白内障以外の症状として、痙攣、脳波異常、知能障害及び脳細胞内のガラクトチール蓄積による pseudotumor も報告されている。しかし、 型・ 型とも、その成因については現在もなお不明のままである。さらに、 型の両症例とも、たとえ無乳糖食事療法を行なっても、尿中に大量のガラクトチールが排出されている事が知られている。そして、今までの報告では、ガラクトース血症において、Gal-1-P 以外による組織障害を検討した報告は少なく、卵巣や脳に対する、ガラクトース及びガラクトチールの関連についても十分に検討されていないのが現状である。また、最近、糖アルコールの増加が、イノシトール及びその燐酸化合物の代謝に影響することも知られている。そこで、我々は、実験的ガラクトース血症ラットを作り、invivo で、尿、血液、脳、肝、水晶体、卵巣におけるガラクトース、ガラクトチール・イノシトール・(脳の1部ではイノシトール3燐酸)を測定し、検討した。その結果、卵巣では、ガラクトース、ガラクトチールの蓄積は非常に少なく、両物質とも卵巣機能障害の原因物質とは考えにくい。又、脳においては、ガラクトチールが、卵巣や肝臓に比べてかなり大量に蓄積しており、かつ、イノシトール3燐酸の減少が見られていることより、ガラクトチールの蓄積が、脳機能になんらかの影響を及ぼしていることが推察される。血中ガラクトース値が低濃度である 15%負荷群においても、尿 1ml 当りの尿中ガラクトチール排出量は、50%負荷群と同程度の値を示している事から、ガラクトース血症の患者において、尿中ガラクトチールの測定により、脳障害の発現に注意を払い follow すべきであると考えられる。