

氏名	水口千里
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第586号
学位授与の日付	昭和50年3月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	人肝細胞癌組織における乳酸脱水素酵素のアイソザイムに関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 本庄一夫 教授 沼正作 教授 深瀬政市

論文内容の要旨

近年アイソザイムを用いての研究は種々の領域において極めて盛んであり、生物学の分野においても細胞の分化、発育、遺伝等の諸問題の研究に導入されている。

乳酸脱水素酵素 (LDH) は腫瘍組織の代謝において活性の増大が認められ、またアイソザイムの存在が確実に証明され基礎的知見が豊富な代表的な酵素である。特に興味あることの一つは細胞の分化、発育とアイソザイム・パターンが密接な関係を有することである。すなわち、LDHは成熟した個体においては各々の臓器によってそれぞれ異なった臓器特有のアイソザイム・パターンを示すが個体はこれら各臓器に特有なアイソザイム・パターンを胎生期から有しているものではなく、胎生期から成熟期にかけて次第にアイソザイム・パターンを変えつつ、遂には各臓器に固有なパターンを示す事実が明らかにされている。これらの事実は細胞の分化発育、ひいては癌細胞の問題とも関連して、はなはだ興味ある問題を提示している。

本論文は肝細胞癌の6症例につき死亡直後の剖検時に得た肝癌細胞を用い、澱粉電気泳動法にてLDHアイソザイムを検索し、アイソザイム・パターンの上から肝癌細胞の発育分化度を検討した。尚対照として正常肝、肝硬変症の際得られた肝再生結節、胎児の肝2例、胆管癌2例、転移性肝癌3例等の組織計20例を検索に供した。また検索材料における非癌細胞混入による結論の不正確さを避けるため、ラッセを用い3種の腹水肝癌、胎児肝をも検索対象とし、その成績をも参考資料とした。

LDHアイソザイムは電気泳動上5分画に分ち得、陰極から陽極に順次I～V分画と名付けた。得られた成績は次の如くである。

- 1) 成人の各臓器は夫々一定のアイソザイム・パターンを有し、肝においては分画Iが極めて多量を占めるのが特徴的であった。
- 2) 胎生中期の人胎児肝は成人のそれと著しく異なり、I分画の著減、II～V分画の著増がみられた。
- 3) 肝の再生結節ではI分画の減少、II～VI分画の増大がみられた。

4) 肝細胞癌では正常肝のパターンに近いもの3例、胎児肝に近いもの2例、肝再生結節のそれに近いものが1例であった。

5) 胆管癌、転移性肝癌では肝細胞癌とは全然異なるパターンを示した。

6) ラット腹水肝癌のアイソザイム・パターンの成績は人肝細胞癌のそれに類似していた。

7) 人癌細胞肝と正常Iから得た分画肝につき至適PH、耐熱性、P-chloromercuribenzoateによる阻害効果、反応速度恒数、過剰のPyruvateによる活性の低下度を比較検討したが両者間に差異を認めなかった。

以上の成績から人肝細胞癌における細胞の発育分化の度は、LDHアイソザイムの上からは胎生中期から後期の肝に相当するものが約半数近く存在することが明らかにされた。しかし今回の検索範囲では肝癌に特有なアイソザイムは見出し得なかった。

論文審査の結果の要旨

アイソザイムは臨床医学では診断、基礎医学では細胞の分化、発育、遺伝等の研究に導入されている。乳酸脱水素酵素 (LDH) は悪性腫瘍の代謝と関係深く、かつアイソザイムの存在が確実に証明された代表的な酵素である。著者は剖検直後に得られたヒト原発性肝細胞癌組織、胎生期の肝、再生結節部の肝組織等20例を対象として、電気泳動法を用いて組織のLDHアイソザイムのパターンを検討している。肝のアイソザイムのパターンは胎生期には特有なものがなく発育と共にパターンを変えつつ生後は肝に特有なパターンを示すことを明らかにし、一方ヒト肝癌においては半数は胎生中期から後期の肝に相当するパターンを、残り半数は正常肝或いはそれに比較的近い再生結節部の肝のパターンを示すことを明らかにした。更に正常肝及び肝癌の両者より肝に特異的に高い最も陰極側の分画を取り出し、酵素反応速度、酵素阻害剤に対する態度等を検討したが、両者間に明らかな差異は認められなかったと述べ、またラットの腹水肝癌を用いて上記の所見を実験動物でも明確に証明している。

以上の知見はヒト肝癌の病態生理の究明に益する所大であって本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。