

氏名	中 村 徹 なか ひら とおる
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第20号
学位授与の日付	昭和34年3月31日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Enzymological Studies on the Mechanism of Ariboflavinosis (ビタミン B ₂ 欠乏症発現機序の酵素学的研究)
論文調査委員	(主査) 教授 脇坂行一 教授 三宅 儀 教授 前川孫二郎

論 文 内 容 の 要 旨

抗生物質投与中の患者にしばしば B₂ 欠乏症状の発生することが指摘されている。その発生機序として、1) 抗生物質の抗菌力による腸内細菌叢の抑制による細菌叢の B₂ 合成の減少説と、2) 抗生物質によるビタミン B₂ の代謝性障害説とが考えられているが、抗生物質投与による交代細菌叢にも B₂ 合成能があること、欠乏食投与実験における被験者の症状の出現に比して欠乏症状があまりにも早期に出現すること、抗生物質投与中の患者の尿中 B₂ 排泄量はむしろ増加すること等の実験成績にかんがみ、著者は代謝障害説を想定しこれを酵素学的見地より解明するため以下の実験を行なった。

フラビン酵素の一つである D アミノ酸酸化酵素を豚腎より Negelein and Brömel の方法により精製し、FAD の数種の濃度 ($10^{-6}M \sim 10^{-8}M$) において、基質として $100\mu M$ の DL-Alanine を加え、反応系を 0.1M のピロリン酸緩衝液により pH を 8.3 に調節し (反応液総量 3.0ml), ワールブルク検圧計を使用し、気相は空気とし、38°C において該酵素の酸素消費量を測定した。次に、この反応系に $10^{-2} \sim 10^{-3}M$ の諸種抗生物質を加えた場合の該酵素の酸素消費量を測定し、これらの物質の阻害作用形式を Lineweaver and Burk の Plot にて検討した。その結果、諸種抗生物質すなわち Chlortetracycline, Oxytetracycline, Tetracycline, Penicillin, Erythromycin, p-Amino-salicylic acid, Sulfanylamide, Chloramphenicol および Isonicotinicacid hydrazide は $10^{-2} \sim 10^{-3}M$ の濃度において D アミノ酸酸化酵素に対して 10~80% の阻害作用を有した。これらの抗生物質の中で Chlortetracycline, Oxytetracycline, Tetracycline, Penicillin, Erythromycin, p-Amino-salicylic acid および Sulfanylamide は該酵素を FAD とせり合的に阻害した。この事実よりこれらの抗生物質が生体内アポ酵素に対して FAD とせり合的に結合して有効酵素量の減少を来し、B₂ 欠乏症を来す可能性を推定した。しかし Chloramphenicol および Isonicotinic acid hydrazide は該酵素に対してかかる阻害形式をとらず、Coupling inhibition を示した。この差異は臨床的に Tetracycline 系抗生物質使用中の患者には Chloramphenicol 使用中の患者に比して B₂ 欠乏症の出現がより頻回に見られることと一定の関係があるものと考えられ興味深い。

ビタミン B₁ とくに Allithiamine の大量投与時にも舌炎、口角炎などの B₂ 欠乏様症状が見られ、また B₁ を大量投与した動物では尿中 B₂ 排泄量が増加することが報告されている。著者はこの場合にも抗生物質投与時と同様の B₂ 欠乏症出現機序の存在を想定し、同一の反応系を使用し同様の方法により Dアミノ酸酸化酵素に対するビタミン B₁ および Thiamine-diphosphate (TDP) の阻害作用を検討した。その結果、ビタミン B₁ および、TDP は 10⁻⁸M の濃度において該酵素に対して 10~85% の阻害作用を有し、その阻害形成は、FAD とせり合い阻害および非せり合い阻害の中間の型を示した。これは Friedenwald and Maengwyn-Davies によれば阻害剤のアポ酵素に対する結合が FAD とアポ酵素との結合を弛緩せしめるものと考えられる。そのため FAD がアポ酵素より遊離され有効酵素量の減少を来たして B₂ 欠乏症を惹起するという可能性を推定した。この推定によればビタミン B₁ の大量投与時の尿中 B₂ 排泄量の増加はアポ酵素より遊離された補酵素が腎臓より漏出することに起因するものと考えられる。

以上により、著者は抗生物質投与時およびビタミン B₁ とくに Allithiamine の大量投与時に出現するビタミン B₂ 欠乏症発生機構の一端を明らかにしたものと信ずる。

論文審査の結果の要旨

著者は、抗生物質投与時にしばしば見られる B₂ 欠乏症状の発生機序を酵素学的見地から解明するため、フラビン酵素の一つである Dアミノ酸酸化酵素と FAD, DL-Alanine より成る反応系を用い、これに各種抗生物質を加えた場合の該酵素阻害作用型式を検討した結果、Chlortetracycline, Oxytetracycline, Tetracycline, Penicillin, Erythromycin, PAS, および Sulfanilamide は該酵素を FAD とせり合い的に阻害するのを認め、これらの抗生物質が生体内でアポ酵素に対して FAD とせり合い的に結合して有効酵素量の減少を来たし、B₂ 欠乏症を来たす可能性を推定した。これに反し B₂ 欠乏症を来たすことの少ない Chloramphenicol, INH では Coupling inhibition を示した。また B₁ の大量投与時に見られる B₂ 欠乏症状についても同様の反応系を用いて検討した結果、B₁ および Thiamine-diphosphate は該酵素に対し FAD とせり合い阻害および非せり合い阻害の中間の型の阻害を示すのを認め、これら阻害剤のアポ酵素に対する結合により FAD がアポ酵素より遊離され、有効酵素量の減少を来たして B₂ 欠乏症を起こす可能性を推定した。

このように、本論文は抗生物質および B₁ 大量投与時に出現する B₂ 欠乏症状の発生機序の解明に有用な一知見を加えたもので、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。

〔主論文公表誌〕

第1編 Journal of Vitaminology Vol. 5 (1959), No. 4

第2編 Journal of Vitaminology Vol. 6 (1960), No. 2

〔参考論文〕

1. 痛風の2症例

(市田文弘ほか2名と共著)

公表誌 内科宝函 第3巻(昭.31)第6号

2. 巨大な肝転移を伴える気管支癌の1例
(市田文弘ほか5名と共著)
公表誌 内科宝函 第5巻(昭.33)第10号
3. 右側橋被蓋部の障害と考えられる1症例
(佐々木 博ほか2名と共著)
公表誌 内科宝函 第5巻(昭.33)第12号
4. 肝疾患患者の心電図 第1報 肝炎および肝硬変における成績
(向野 栄ほか4名と共著)
公表誌 日本内科学雑誌 第47巻(昭.33)第9号
5. 日本殊に近畿地方における白血病死亡率の統計
(脇坂行一ほか43名と共著)
公表誌 日本臨床 第16巻(昭.33)第10号