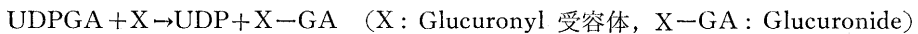


氏名	山本泰猛 やまもとやすたけ
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第150号
学位授与の日付	昭和39年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Clinical and Experimental Studies on Nucleotide -sugar Transferases in the Liver (肝ヌクレオチド・糖転移酵素に関する臨床的実験的研究)
論文調査委員	(主査) 教授 脇坂行一 教授 三宅 儀 教授 前川孫二郎

論 文 内 容 の 要 旨

(1) 生体の解毒機転として、肝臓におけるグルクロン酸抱合の意義は古くより知られてきたが、近時その抱合機序が明らかにされた。すなわち、Glucuronide は生体内では、主として肝酵素 Glucuronyl transferase (以下 GT と略) により、核酸誘導体 Uridine diphosphoglucuronic acid (UDPGA) を Glucuronyl 基供与体として合成される。



他方、血色素代謝産物である二種のビリルビン (以下 B と略) 間接型・直接型に関する研究は、それぞれを遊離型・抱合型 (Glucuronide 等) と同定するに至り、GT は B 代謝特にその体内異常停滞に基づく黄疸の研究に新しい分野を開くことになった。

著者等は先に、先天性非溶血性黄疸の一種 Gilbert 氏病患者より得た肝組織について、グルクロン酸抱合に関与する一連の代謝系路を酵素学的に追求し、疾患の発現機転を明らかにせんと試みた (内科宝函 8, 634, 1961)。

GT 活性の測定法は、従来相当量の肝組織を要し、臨床研究の目的には不適であった。著者は、ここに肝生検組織に適応し得る微量測定法を創案し、各種黄疸、肝疾患における GT 活性を測定、特に B 代謝との関連において Glucuronide 合成の意義を明らかにせんと試みた。

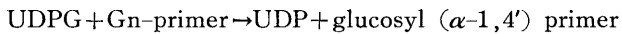
測定法：基質 4-methyl umbelliferone は蛍光物質であるが、その抱合体は蛍光を有しない。この特質を利用して、反応産物を蛍光分光光度計により測定した。

成績：(1)臓器分布、GT によるグルクロン酸抱合は主として肝臓で行なわれる。腎臓には肝 GT の $\frac{1}{3}$ 程度の活性が認められたが、その他の脾、心、小腸、筋、脳各組織に酵素活性は認められなかった。(2)肝組織の超遠心分画成績では、Particulate glycogen 分画 (25,000 G. precipitate) に最も活性高く、また各分画における GT 活性、Glycogen 量の間におよその相関がみられた。(3)臨床成績、肝 GT 活性は (a) 先天性非溶血性黄疸：Gilbert 氏病では軽度低下、Dubin-Johnson 症候群では正常ないし増加、(b)

溶血性黄疸：先天性球状細胞貧血では正常ないし軽度増加，先天性非球状細胞貧血では減少，(c) 肝実質障害を伴わない閉塞性黄疸では正常ないし軽度増加，(d) 肝硬変，脂肪肝ではいずれも減少，(e) 慢性肝炎では組織所見と特に関係なく多様の活性価を得た。

以上，肝硬変において総 GT 活性の減少にかかわらず，著明な黄疸を認めない。これ等を考慮するに Gilbert 氏病における軽度の GT 減少を以て，直ちにその黄疸発現の主因とは推断し得ぬ成績を得た。

(2) Glycogen (以下 Gn と略) は生体における炭水化物の基本的な貯蔵形式として知られているが，その生合成は Gn 分解酵素 Phosphorylase により可逆的に行なわれると考えられた。近時 Uridine diphosphoglucose (UDPG) を補酵素とする Gn 合成酵素，UDPG-glycogen transglucosylase (以下 GS と略) の発見以来，この代謝系路が Gn 合成の主体として脚光を浴びるに至った。



一方，甲状腺機能亢進症では，糖代謝は異常に促進し肝 Gn 量の減少する事実が知られている。著者は甲状腺ホルモンの Gn 合成系路に及ぼす影響を明らかにするため，実験的に Thyroxine (T_4)，Triiodo-thyronine (T_3) を投与せる白鼠肝について，GS 活性および Gn 量を測定した。対照として正常，飢餓 (F)，Diiodotyrosine (T_2) 投与白鼠を用いた。

成績：(1)肝 Gn 量は T_4 ， T_3 ，F 白鼠でいずれも著減，GS 活性 (組織量当り) は F 白鼠にて著減， T_4 ， T_3 白鼠ではそれぞれ軽度・中等度の減少を示した。 T_2 白鼠では肝 Gn 量は増加するが，GS 活性は正常値に近い成績を示した。(2) T_4 白鼠では肝組織蛋白の減少が認められ，GS 活性/蛋白量は増加する結果となり，GS 合成の亢進を示唆する成績を得た。 T_2 白鼠では GS 活性/蛋白量は逆に低値を，F 白鼠ではさらに極端な低値を示した。以上， T_4 ， T_3 投与群における Gn 著減の主因として，Gn 合成系路の欠陥を示唆する極端な GS 活性低下は認められなかった。

論文審査の結果の要旨

著者は 4-Methyl umbelliferone をもちいる肝 Glucuronyl transferase (GT と略) 活性微量測定法を吟味し，本法によって二十日鼠の肝超遠心分画中の GT 活性の分布を検索した結果，Particulate glycogen 分画中にもっとも GT 活性が高いことを明らかにした。さらに各種黄疸および肝疾患患者の肝生陰組織中の GT 活性を測定し，肝 GT 活性は Gilbert 病では軽度低下，Dubin-Johnson 症候群では正常ないし増加，先天性球状赤血球症では正常ないし軽度増加，先天性非球状赤血球症では減少，肝実質障害を伴わない閉塞性黄疸では正常ないし軽度増加，肝硬変では減少という成績を得，さらにこれらの成績を総合考按して，Gilbert 病における肝 GT 活性の軽度減少をもってただちにその黄疸発現の主因とはみなし難いと結論した。さらに実験的に，Thyroxine，Triiodothyronine を投与した白鼠の肝臓について Uridine diphosphoglucose-glycogen transglucosylase (GS と略) 活性を測定した結果，これらの甲状腺ホルモン投与時の肝 Glycogen 著減の主因として Glycogen 合成径路の欠陥を示唆するような高度の肝 GS 活性の低下は認められないと結論した。以上本論文は肝臓のビリルビン，グリコーゲン代謝と肝 GT，GS 活性との関係の一端を明らかにしたもので，肝疾患の病態生理の解明に有意義であり，医学博士の学位論文として価値あるものと認める。