

【 132 】

氏名	矢切良穂 やぎりよしお
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第292号
学位授与の日付	昭和42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	On the Metabolism of Coenzyme B₁₂ (5, 6-Dimethylbenzimidazolyl Cobamide Coenzyme) (補酵素 B ₁₂ (5,6ジメチルベ ンツイミダゾールコバマイド補酵素) の代謝について
論文調査委員	(主査) 教授 脇坂行一 教授 高安正夫 教授 深瀬政市

論文内容の要旨

1958年に Barker らにより補酵素 B₁₂ が発見されて以来、その構造及び生化学的分野に於ては多くの研究がなされて来たが、動物の組織内における代謝についてはあまり研究がなされていない。著者はそこで動物体内での補酵素 B₁₂ の代謝について研究した。

第1報では肝臓及び腎臓における補酵素 B₁₂ の含有量を白ネズミ、家兎、モルモット、人間について正常の場合、白ネズミについて、ビタミン B₁₂ 欠乏、ビタミン B₁₂ 飽和、四塩化炭素障害の場合において測定し、比較検討した。まず補酵素 B₁₂ の測定法について吟味し、Abeles らの法に準じ *Aerobacter aerogenes* より酵素を得、Barker らの方法に準じ組織内より補酵素 B₁₂ を抽出し、Abeles らが発見した分子内酸化還元によりデオールをアルデヒドに転換させるという性状を応用し補酵素 B₁₂ の活性を測定するという方法を検討し、測定法としてほぼ満足すべき結果を得た。本法により測定した補酵素 B₁₂ 含有量は、白ネズミ肝臓では $0.68 \pm 0.35 \mu\text{g/wet gr.}$ 、腎臓では $1.88 \pm 1.08 \mu\text{g/wet gr.}$ であった。家兎では肝臓で $1.18 \pm 0.25 \mu\text{g/wet gr.}$ 、腎臓で $1.65 \pm 0.61 \mu\text{g/wet gr.}$ 、モルモットでは白ネズミとほぼ同様であった。

人間の肝臓では $1.23 \pm 0.31 \mu\text{g/wet gr.}$ であった。ビタミン B₁₂ 欠乏白ネズミでは補酵素 B₁₂ 含有量は正常に比し低値を示し、ビタミン B₁₂ 飽和白ネズミでは正常のものと差はなかった。一方四塩化炭素障害白ネズミでは肝臓及び腎臓において補酵素 B₁₂ の含有量は障害後9時間までは著明に減少し、15時間で回復の兆を示し徐々に正常値に近づいた。

第2報では補酵素 B₁₂ を白ネズミに静脈内投与した場合の血中濃度及び各組織への摂取をシアノコバラミン (CN-B₁₂)、ハイドロキソコバラミン (OH-B₁₂) のそれらと比較検討した。この場合も正常、ビタミン B₁₂ 欠乏、ビタミン B₁₂ 飽和、四塩化炭素障害の場合について測定を行った。

また medical spectrometer により二重標識 (Co⁵⁷ 及び Co⁶⁰) のものを分析する方法により、補酵素 B₁₂ 及び CN-B₁₂ を同時投与した場合のそれぞれの血中濃度及び組織摂取についても検討した。一方内因子を同時に静脈内に投与した場合の補酵素 B₁₂ の血中濃度及び組織摂取についても観察した。結果として

は補酵素 B₁₂ は CN-B₁₂ に比し血中消失速度は速く、組織親和性は強かった。又同時投与の場合両者の競合はみられなかった。ビタミン B₁₂ 欠乏白ネズミでは CN-B₁₂ の組織摂取は正常と大差はなかったが、補酵素 B₁₂ のそれは正常よりかなりの高値を示した。ビタミン B₁₂ 飽和白ネズミでは補酵素 B₁₂ の摂取は減少しており、B₁₂ から補酵素 B₁₂ への転換を示唆した。OH-B₁₂ も CN-B₁₂ に比し血中消失速度は早く、尿中排泄は少く、組織親和性の強い事を示した。内因子同時投与の場合、補酵素 B₁₂ においても CN-B₁₂、OH-B₁₂ と同様、肝摂取を短時間のうちに高め、10分で投与量の90%近くにまで達した。

第3報ではこれまで多くの著者が CN-B₁₂ 或は OH-B₁₂ から補酵素 B₁₂ への転換を示唆して来たがそれを生体内において実際に証明し更に経時的に或は正常、ビタミン B₁₂ 欠乏、肝障害の場合における転換率を測定した。まず白ネズミに CO⁵⁷-CN-B₁₂ 或は CO⁵⁷-OH-B₁₂ を投与しその組織から得た抽出液を P-cellulose column で CN-B₁₂、OH-B₁₂、補酵素 B₁₂ の分割に分けそれらを同定した。これら CN-B₁₂ 或は OH-B₁₂ の補酵素 B₁₂ への転換率を測定した結果3時間目にすでにかなりの転換が認められ48時間後にはそれぞれの cobamide の半分以上のものが転換された。一方 OH-B₁₂ からの転換の方が CN-B₁₂ からのそれよりもかなり率が高く、組織親和性の強い事と相まって B₁₂ 治療の場合の有利性を示した。ビタミン B₁₂ 欠乏白ネズミにおいては正常のものに比しかなり高い転換率を示した。又肝障害の場合においてはいずれの cobamide からの転換率も低くなっていたが OH-B₁₂ からの転換は CN-B₁₂ からのそれ程影響を受けていなかった。腎臓においても肝臓の約半分位の率ではあるが転換がみられた。一方内因子同時投与の場合は転換率は単独投与に比し低いが、組織摂取を高める事により、転換量においてはかなりの高値を示した。

以上動物或は人間において正常、ビタミン B₁₂ 欠乏、ビタミン B₁₂ 飽和、肝障害等の場合における補酵素 B₁₂ の生体内代謝の一端を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

生体内補酵素 B₁₂ の代謝についてはまだ不明の点が多い。著者はまず Abeles の方法に準じて正常の白ネズミ、家兎、モルモット、人について肝臓、腎臓の補酵素 B₁₂ を定量し、さらに B₁₂ 欠乏白ネズミ、CCl₄ 障害白ネズミの肝臓、腎臓において補酵素 B₁₂ の減少することを証明した。ついで ⁶⁰Co-補酵素 B₁₂、⁵⁷Co-CN-B₁₂、⁶⁰Co-OH-B₁₂ を用い、白ネズミにおいて、補酵素 B₁₂ は CN-B₁₂ に比し血中消失速度速く組織親和性の強いこと、B₁₂ 欠乏白ネズミでは CN-B₁₂ の組織摂取は正常と大差ないが補酵素 B₁₂ のそれは正常より高値を示すこと、B₁₂ 飽和白ネズミでは補酵素 B₁₂ の肝臓摂取は減少すること、OH-B₁₂ も CN-B₁₂ に比し血中消失速度速く、尿中排泄少なく、組織親和性の強いこと、内因子同時投与の場合、補酵素 B₁₂ においても CN-B₁₂、OH-B₁₂ と同様肝臓摂取の増加することを認めた。また白ネズミ、人の肝臓において CN-B₁₂、OH-B₁₂ より補酵素 B₁₂ への転換が行なわれ、この際 OH-B₁₂ の方が CN-B₁₂ より転換率が高いこと、B₁₂ 欠乏白ネズミの肝臓では正常に比し転換率が高いこと、CCl₄ 障害白ネズミの肝臓では転換率が減少するが OH-B₁₂ の方が CN-B₁₂ より転換率が高いこと等を明らかにした。

以上本論文は生体内における補酵素 B₁₂ の代謝を明らかにしたもので、臨床上有意義であり、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。