

氏名	小島弘
	こじまひろし
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第446号
学位授与の日付	昭和48年9月25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	<b>The Study on Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency in Erythrocytes</b> <b>—Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Kyoto—</b> (赤血球内ブドー糖6磷酸還元酵素欠損についての研究 —ブドー糖6磷酸還元酵素 Kyoto—)

論文調査委員 (主査) 教授 奥田六郎 教授 沼正作 教授 脇坂行一

### 論 文 内 容 の 要 旨

先天性非球状性溶血性貧血の原因として、赤血球内解糖系酵素活性の欠損によるものが知られているが、その内 G-6-PD 活性欠損によるものは人種による頻度に大きな差異があり、殊にアメリカ黒人に多い。しかし我国では極めて稀な疾患である。最近本酵素の量的欠損のみでなく、酵素の質的な異同が論ぜられ、酵素の蛋白構造の検討がなされて来た。本症例は大赤血球性、正色素性貧血、軽度の黄疸及び肝脾腫を認める。赤血球の食塩水抵抗は減弱せず、自己溶血の軽度の亢進は認めるが、還元グルタチオンその他の添加により改善される。この所見は Dacie の第一型を呈している。赤血球寿命は 5.5 日と著明に短縮し、 $^{51}\text{Cr}$  の組織への取込は特に脾臓に多く、肝及び骨髄への取込も亢進している。赤血球内解糖系酵素活性を測定したところ、G-6-PD の活性が認められなかった。その他の解糖系酵素活性では、Hexokinase, 6-P-GD の活性上昇を認め、Aldolase, T. P. I. も亢進し P. G. I. 及び P-F-kinase 等は正常値を示していた。これらの酵素活性の上昇は赤血球の幼弱型の増加を反映しているものと考えられる。

家族員の G-6-PD の活性測定では母親の赤血球内 G-6-PD 活性が正常の約 1/2 に減少していた。この所見及び家系調査の結果は赤血球内 G-6-PD 欠損が伴性劣性遺伝型式を示す事とよく一致するものである。その他患者赤血球はグルタチオン安定試験の異常を示し、Glucose-1- $^{14}\text{C}$  より  $^{14}\text{CO}_2$  の産生検査にてメチレンブルーの添加による  $^{14}\text{CO}_2$  の産生増加作用が見られなかった。これらの所見は五炭糖磷酸経路の障害時に見られる所見であり、G-6-PD 欠損を更に確かめるものである。我国では赤血球内 Catalase の欠損する症例が高頻度に見られ、又アメリカ黒人のプリマキン過敏性赤血球では Catalase が正常の約 70% に活性低下を示している。しかし本例にては Catalase の活性低下は認められなかった。以上の臨床検査成績及び赤血球内 G-6-PD 活性の著明な低下等はアメリカ黒人よりはむしろ、Caucasian に見られる G-6-PD 欠損症に似る所見である。次いで本例の赤血球 G-6-PD の性格について W. H. O. の規定に従い検討を行った。即ち本症患者赤血球を採取し、残存せる G-6-PD を DEAE セルロースにて部分的に精製し、異常 G-6-PD の性格を生化学的に検討した。異常 G-6-PD は非常に不安定であり、46 °C 20

分間の加熱により殆んど全活性を失った。至適 pH は 8.0 であり正常より少し酸性側にずれており、G-6-P, 及び TPN に対する反応常数 (km) は共に正常よりは上昇していた。本酵素の澱粉ゲル電気泳動では正常と変らない易動度を示した。以上の生化学的性格より W. H. O. の規定に従い本異常酵素を G-6-PD Kyoto と命名した。G-6-PD Kyoto は G-6-PD Albuquerque (英国人) に酷似している。これらの異常酵素は酵素蛋白のアミノ酸配列に異常が存する事が推測されているが、本異常酵素は不安定で、著明な活性低下を示す事より、蛋白構造上、重要な部位に於けるアミノ酸置換が考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

近年先天性非球状性溶血性貧血の原因として、赤血球内解糖系酵素活性の欠乏または質的異常が注目されている。著者は先天性非球状性溶血性貧血を呈する 5 歳の本邦 1 小児について、赤血球内の解糖系酵素活性の系統的検索、グルタチオン安定試験、Glucose-1-<sup>14</sup>C より <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の産生検査等から、本例が本邦では極めて稀な G-6-PD 欠乏症であることを明らかにした。また家族調査で母親の赤血球 G-6-PD 活性が正常の約 1/2 に減少していることを認め、本症が伴性劣性遺伝型式を示すことと一致する結果を得た。さらに本例の赤血球 G-6-PD を DEAE cellulose で精製し、異常 G-6-PD の性格を生化学的に検討した結果、本酵素は非常に不安定で 46 °C、20 分で殆んど全活性を失うこと、至適 pH が 8.0 で正常より少し酸性側にずれること G-6-P および TPN に対する反応常数 (km) がそれぞれ正常より上昇していることより、本例の G-6-PD が正常のそれと質的に異なることを認め、WHO の規定に従い、G-6-PD Kyoto と命名した。なお諸外国の報告例と比較し、本例の G-6-PD は G-6-PD Albuquerque に酷似することを認めた。本論文は本邦における G-6-PD 欠乏症に G-6-PD の質的異常があるものが存在することを始めて明らかにしたもので、医学上有意義であり、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。