

|               |                                                                                                               |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名           | 波 多 野 元 久<br>は た の もと ひさ                                                                                      |
| 学 位 の 種 類     | 医 学 博 士                                                                                                       |
| 学 位 記 番 号     | 医 博 第 6 3 号                                                                                                   |
| 学 位 授 与 の 日 付 | 昭 和 37 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   | <b>Experimental and Clinical Studies on Metabolism of Pantothenic Acid</b><br>(パントテン酸代謝の実験的および臨床的研究)<br>(主 査) |
| 論 文 調 査 委 員   | 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

各種疾患時にビタミンの代謝異常が生体内で惹起されることは、数多くのビタミンについてすでに報告されている。しかし、そのうちパントテン酸 (PaA) については、Lipmann が生体との密接な関連を1941に示唆しているにもかかわらず、現在まできわめて少数の研究しか発表されていない。その原因の一つとして、PaA の定量法が複雑で他のビタミンB群におけるごとく正確に測定され得ず、したがって生体内PaA 代謝を十分に把握し難いという点があげられる。そこで著者はまず生体の臓器、血液および尿中のPaA 値を正確に測定することを最初の目的とした。すなわち現在までの PaA 定量法をまず吟味した結果、*Lactobacillus arabinosus* による微生物学的定量法が上記の物質の定量に最もすぐれていることを見いだした。なお最近生体内の総 PaA は結合型 PaA と遊離型 PaA に大別され、前者のみ体内で活性を示すいわれ始めた。そこで両型の分別定量の重要性を考慮し、これが可能となるよう前記定量法に種々吟味を加えた。その結果①分別定量時に用いる Lipmann の酵素液は原法の 1/2 の濃度で好結果が得られる。②血液および臓器内結合型 PaA の一部は自家融解されて遊離型 PaA になりやすいから両型の分別定量を目的とする前処置は低温で操作すべきである。③凝固防止の目的で採血時に蓆酸塩を使用しても定量値に影響をおよぼさない。④尿中結合型 PaA はきわめて少ないからその存在を無視して差し支えないということを知った。よってこの研究では上記の知見を導入し改良を加えた *Lactobacillus arabinosus* を用いる微生物学的定量法を駆使して生体内 PaA 代謝の本質を追求せんとした。

この目的に沿ってまず PaA の体内分布状況を PaA 欠乏白鼠と正常白鼠について検索した。とりわけ PaA 欠乏白鼠について、臓器内 PaA 量が減少して行く様相を組織所見と比較しつつ検討した。主なる所見として、まず総 PaA の体内分布状況では肝内 PaA が臓器内で最高の値を示し、以下腎臓、肺臓、副腎、心臓、睪丸の順でこれは正常時および PaA 欠乏時に共通せるものであった。次に PaA 欠乏時には肝内結合型 PaA の減少率が欠乏32日目で69.6%となり、肺炎を惹起した白鼠の肺内結合型 PaA の減

少率を除けば、ほとんど最高のものであった。この際肝臓の組織像では糖原の減少、エオジンに濃染せる大型肝細胞の出現等を認めた。脳下垂体においては、脱顆粒型  $\alpha$  細胞数の減少より  $\alpha$  細胞の機能低下を、脱顆粒型  $\beta$  細胞数の増加より  $\beta$  細胞の機能亢進を認めた。甲状腺は濾胞上皮の肥大を認めたので機能亢進と解した。副腎皮質は一定の傾向を示さなかったが、欠乏18日では脂肪顆粒が粗大化したので機能低下、欠乏32日ではこれが逆に微細化したので機能亢進せるものと考えられた。睾丸は著明な精子形成能の低下を認めた。胸腺は重量が減少し皮質は萎縮性であった。尿中および血中総 PaA は欠乏20日で最低値を示し、以後 PaA を投与する日（欠乏32日目）までその値を持続した。体重増加の停止、赤錆色の毛等の欠乏症状も同じく欠乏20日目に初めて発現した。

以上動物実験では肝臓における PaA の態度が最も興味あるごとく思われたので、次に臨床的に肝疾患患者について PaA 代謝を追求した。その結果、42例の肝疾患（急性肝炎、肝硬変、肝癌）中32例に血中遊離型 PaA の増加を、24例に生体で活性を示すといわれる結合型 PaA の減少を認め、したがって結合型 PaA の総 PaA に対する比率 (B/T) の低下は20例におよんだ。このうち治療によって肝障害が改善された症例にあっては、低下せる血中 B/T も正常人のそれに帰復する傾向を認めた。尿中総 PaA は一般に減少を示した。

以上まず PaA の測定法を吟味して一部改良を加えた後、実験的には PaA 欠乏白鼠の各臓器の組織像とその際の各臓器、血液尿中の PaA 値を検討して肝臓において特に著明な組織像の変化と PaA 値の減少を認め、臨床的には肝疾患において PaA の活性化障害すなわち血中 B/T 値の低下が惹起されることを明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

パントテン酸 (PaA) は Coenzyme A の構成成分として生体内物質代謝に重要な意義をもっているが、PaA の代謝についてはその定量法の困難なために現在までにきわめて少数の研究しか発表されていない。著者は生体内における PaA 代謝を研究する目的をもって、まず PaA の定量法を検討し、*Lactobacillus arabinosus* を用いる微生物学的定量法に吟味改良を加え、本法を用いて白鼠および人体における PaA 代謝を追求した。動物実験としては正常白鼠と、PaA 欠乏食をもって飼育した PaA 欠乏白鼠について PaA の体内分布状況を検索し、とくに PaA 欠乏白鼠については臓器内 PaA が減少していく様相を、組織学的所見と比較しつつ観察した。その結果、臓器 1 g 当りの PaA 量は肝臓に最も多く、ついで腎臓、肺臓、副腎、心臓、睾丸の順であり、PaA 欠乏時にはとくに肝臓結合型 PaA の減少率が大きいことを明らかにした。また PaA 欠乏白鼠においては肝臓の糖原の減少、エオジンに濃染する大型肝細胞の出現を認め、下垂体では脱顆粒型  $\alpha$  細胞数の減少より  $\alpha$  細胞の機能低下を、脱顆粒型  $\beta$  細胞数の増加より  $\beta$  細胞の機能亢進を、甲状腺では濾胞上皮の肥大からその機能亢進を、副腎皮質では欠乏18日目には脂肪顆粒の粗大化から機能低下を、欠乏32日目にはその微細化から機能亢進を推定した。その他睾丸の精子形成能の低下、胸腺の萎縮等を認めた。ついで臨床的に正常者および各種肝疾患患者について PaA 代謝を追求した結果、急性肝炎、肝硬変、肝癌等の肝疾患では血中遊離型 PaA の増加と、生体内で活性を示すといわれる結合型 PaA の減少、したがって結合型 PaA の総 PaA に対する比率 (B/T) の低下を認め、治療により肝障害が改善される場合には低下せる血中 B/T も正常人のそれに復帰する傾向を認めた。これら

の観察結果から、肝疾患においては PaA の活性化の障害があるものと推論した。以上本論文は正常白鼠、PaA 欠乏白鼠における体内 PaA 分布と PaA 欠乏時の組織学的変化ならびに肝疾患患者における PaA 代謝を明らかにしたもので、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。