

氏 名	金 村 秦 輔
	かな むら しん すけ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 484 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 47 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Histochemical Studies of Fatty Acid Synthesizing Enzymes in Fatty Livers induced by Ethionine, Carbon Tetrachloride and Ethanol (エチオニン、四塩化炭素及びエタノールによる脂肪肝に於ける脂肪酸合成酵素の組織化学的研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 高 松 英 雄 教 授 岡 本 耕 造 教 授 沼 正 作

論 文 内 容 の 要 旨

脂肪酸合成酵素に関する組織化学的証明法を考案し、これを応用して生体内における脂質代謝、特に脂肪肝の発生機構の一端を解明しようというのが本研究の目的である。

長鎖飽脂肪酸の生合成は1群の酵素によって行なわれることが明らかであり、近年極めて多くの生化学的研究がなされているが、組織化学的な方法はまだない。著者等の考案になる方法の原理の要点は次のようである。すなわち、脂肪酸の生合成が進行して炭素鎖が延長すると、そのカルシウム塩は水に難溶性となり、遂には不溶となる。沈着した脂肪酸カルシウム塩を鉛塩に置換した後に、黒褐色の硫化鉛として顕微鏡下にその部位を観察するのである。

この方法を用いて正常及び病態としてエチオニン、四塩化炭素及びエタノールによるマウスの実験的脂肪肝の発生機構について研究した。

まず、正常について述べると、肝では小葉全体に均等に酵素活性が見られ、腎では尿細管に活性があるが、糸球体及び血管では陰性であった。心筋には極く弱く反応が見られた。

脂肪肝の場合では、まず、エチオニン及び四塩化炭素中毒では、脂肪肝の進行に伴う酵素活性の強さ及び分布の変化には共通した点があった。すなわち、脂肪肝が極く軽度のときすでに酵素活性は低下し、軽度ないし中等度の脂肪肝になるとほぼ消失した。強い脂肪肝では活性は全く見られなかった。また、酵素活性の分布の変化は脂肪滴浸潤が小葉中心より周辺に向かって広がるのに対して、活性は中心より周辺に向かって消失して行く傾向があった。これに対して、エタノール中毒では中等度の脂肪肝であっても酵素活性の低下はなく、強い脂肪肝のとき初めて活性が消失した。細胞単位を見ると、肝細胞は或る程度以上に脂肪滴が蓄積するとき、脂肪酸合成能力を失うものと見なすことができた。しかしその際、蓄積する脂肪滴の量はエチオニン及び四塩化炭素の場合とエタノール脂肪肝との間には大きな差違があった。

エチオニン或いは四塩化炭素中毒の際、肝での脂肪酸合成が低下することは生化学的に明らかにされている。しかしエタノール脂肪肝では脂肪酸合成は低下しないと考えられている。著者の結果もこれらの事

実に一致する。また、四塩化炭素中毒の際、小胞体は強く形態的变化を受けることが知られており、エチオニン中毒でもリボゾームの変化が見られる。しかしエタノール脂肪肝では小胞体の変化は起こらないと言われる。小胞体の形態がそこなわれる四塩化炭素（エチオニン）脂肪肝で酵素活性が低下し、形態变化の起こらないエタノール脂肪肝では活性が低下しないことは理屈に合うことと思われる。

以上あわせ考えると、エチオニン、四塩化炭素脂肪肝はエタノール脂肪肝とは異なる機構によって発生することが考えられ、前者では脂肪酸合成の低下した状態で、後者では低下しない状態で起こること、また、エチオニン、四塩化炭素脂肪肝では、脂肪顆粒と脂肪酸合成酵素活性の小葉内における分布は、上述のような逆関係にあるということが出来る。

論文審査の結果の要旨

飽和脂肪酸の生合成の回路は現在ほぼ明らかにされているが、組織化学的にその所在部位をみる方法はこれまでなかったので、著者等は次の原理による方法を考案した。すなわち、組織切片上にて脂肪酸の合成が進行し、炭素鎖が延長すると、共存せしめた Ca^{++} により難溶性の塩となり沈着する。これを鉛塩に置換した後にさらに硫化鉛とすれば、その存在部位を観察しうる。この方法により正常ならびに病態としてエチオニン、四塩化炭素およびエタノールによるマウスの実験的脂肪肝発生機構について研究した。一般に、正常時には脂肪酸合成酵素反応は肝小葉全体に均等に見られる。エチオニンおよび四塩化炭素中毒では脂肪肝が未だ軽度の際にもすでに酵素活性の低下は著明で、脂肪滴の出現は小葉中心より周辺に向けて拡がり、酵素活性低下は中心部より周辺におよぶ。エタノール中毒時では脂肪肝の程度が中等度ならば酵素活性の低下はなく、脂肪肝高度となるにおよんで活性は消失する。このことはエチオニンおよび四塩化炭素による脂肪肝はエタノールによる脂肪肝と発生機構を異にすることを意味する。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。