

氏 名	舟 橋 甫 ふな はし はじめ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 316 号
学位授与の日付	昭 和 42 年 11 月 24 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	Studies of Ultrastructural Changes in Liver Cells (肝細胞内における微細構造の変化に関する研究)

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

(目的)

生化学的にその作用機序が明らかな薬剤あるいは毒素を投与した際にみとめられる肝細胞内小器官（主として糸粒体および小胞体）の形態学的変化を in vivo にて検索するため，甲状腺機能亢進症患者の生検肝，Thyroxine 投与動物肝ならびに四塩化炭素およびエチオニン投与動物の急性中毒性脂肪肝，動物の慢性アルコール性脂肪肝の各々につき電子顕微鏡的観察を行なった。

(観察対象および方法)

甲状腺機能亢進症の対象は，治療前に肝生検を施行した患者13例と，体重 100gm あたり 20 γ の L-thyroxine を 1，2 ないし 6 週間連日注射して各群 2 匹ずつ屠殺した Wistar 系雌白鼠である。急性中毒性脂肪肝の対象は，体重 100gm あたり 0.02ml の四塩化炭素および体重 100gm あたり 15mg のエチオニンを腹腔内に 1 回注射し経時的に各群 2 匹ずつ屠殺した Wistar 系雌白鼠である。慢性アルコール性脂肪肝の対象は，30%エタノールを唯一の飲料水として与え，2 ないし 6 か月後各群 2 匹ずつ屠殺した Wistar 系雌白鼠である。採取した組織小片は，オスミウム酸固定後エポンもしくはメサクリレートにて包埋し，JUM-5 型ミクロトームを用いて超薄切片を作成し，鉛染色あるいはウラニール染色を施し，HU-11 型電子顕微鏡にて観察した。

なお採取組織片のすべてについてヘマトキシリン，エオジン染色および PAS 染色を行ない，光学顕微鏡的に観察した。一部の組織片については生化学的ないし組織化学的に Glucose-6-phosphatase, Succinic dehydrogenase の活性値を測定した。

(成績)

I. 甲状腺機能亢進症患者および Thyroxine 投与白鼠肝の電子顕微鏡的観察

甲状腺機能亢進症患者における肝細胞内小器官の変化は糸粒体の膨化および膜構造すなわち Crista 限界膜の破壊を主体としており，末期には無構造な基質が一層の限界膜に沿ってわずかに残存する円形小体

に移行することを確認した。Thyroxine 投与白兎においてもほぼ同様な糸粒体膨化がみとめられたが、人材料にみられたほど著明ではなかった。糸粒体のかかる高度な膨化にもかかわらず、粗面小胞体は初期の場合と同様に変性糸粒体のまわりに纏絡し、配列不整、断裂、空胞形成などを示さなかった。Glucose-6-phosphatase 活性値は軽度上昇した。

II. 実験的脂肪肝の電子顕微鏡的観察

四塩化炭素およびエチオニン投与初期の脂肪肝においては、糸粒体の膨化変性は軽度であり組織化学的に Succinic dehydrogenase 活性値の低下も僅少であった。一方粗面小胞体は配列不整、断裂、減少を示し、生化学的、組織化学的に Glucose-6-phosphatase 活性値も著明に低下した。

エタノールの長期経続投与の際の脂肪肝においては、糸粒体の膨化変性は高度で異型糸粒体も散見され、一方粗面小胞体も中等度の嚢状変性を示した。組織化学的には Succinic dehydrogenase 活性値の高度の低下をみとめた。

(結論)

I. 酸化的磷酸化の最も強力な脱共軛剤である Thyroxine の肝細胞内小器官に及ぼす形態学的変化の特徴は高度の糸粒体膨化である。かかる糸粒体変性にもかかわらず粗面小胞体の変性所見は軽微であり、生化学的、組織化学的に Glucose-6-phosphatase 活性値はむしろ上昇を示し、しかも脂肪滴沈着はきわめてまれである。以上の所見は、Thyroxine が糸粒体内側限界膜および Crista のみに存在する酸化的磷酸化の共軛酵素を選択的に障害するという生化学的成績を裏づけるものである。

II. 蛋白合成を強力に抑制する肝臓毒（四塩化炭素およびエチオニン）の肝細胞内小器官に及ぼす早期の形態学的変化の特徴は、粗面小胞体の高度な脱落、変性、壊死および中性脂肪滴の沈着である。蛋白合成に関与する粗面小胞体に存在する Glucose-6-phosphatase 活性値は著明な低下を示したが、糸粒体酵素である Succinic dehydrogenase 活性値の低下は軽度で糸粒体の膨化変性もほとんどみとめられない。かかる所見は、肝臓毒が先ず肝細胞内の蛋白合成を障害するため、動員された脂肪酸はリポ蛋白として血漿中へ放出されず中性脂肪滴となって肝細胞内に沈着することを形態学的に実証するものである。エタノールの長期間投与に際し観察された糸粒体の高度の膨化変性は、エタノールの毒性を示す形態学的特徴である。組織化学的にも Succinic dehydrogenase 活性値は著明な低下を示しており、中性脂肪滴の沈着は肝細胞内に動員された脂肪酸の酸化障害が主体をなすものと考えらる。

論文審査の結果の要旨

著者は生化学的に作用機序の明らかな薬剤あるいは毒素を投与した際の肝細胞内小器官の形態学的変化を知るため、甲状腺機能亢進症患者生検肝、Thyroxine、四塩化炭素、エチオニン、エタノール投与白兎肝について、電子顕微鏡的ならびに組織化学的観察を行なった。その結果、Thyroxine による肝細胞変化の特徴は高度の糸粒体変性であることを認め、Thyroxine が糸粒体内側限界膜および Crista のみに存在する酸化的磷酸化の共軛酵素を選択的に障害するという生化学的成績を形態学的に立証した。また四塩化炭素、エチオニンによる肝細胞変化の特徴は粗面小胞体の高度の脱落、変性と中性脂肪滴の沈着であり、粗面小胞体に存在する Glucose-6-phosphatase 活性も著減することを認め、これら肝臓毒はまず蛋

白合成を阻害するため、動員された脂肪酸はリポ蛋白として血漿中に放出されず、中性脂肪滴として肝細胞に沈着すると推論した。さらにエタノール投与では、肝細胞糸粒体の高度の膨化変性と、Succinic dehydrogenase 活性の著減を認め、中性脂肪滴の沈着は肝細胞内に動員された脂肪酸の酸化障害が主役をなすことを示唆した。

以上本論文は上記肝臓毒の肝障害作用について形態学的に有益な知見を加えたもので、学術上有意義であり、医学博士の学位論文として価値あるのと認める。