

氏 名	齋 藤 昇 さい とう るぼの
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 238 号
学位授与の日付	昭 和 41 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	Clinical Study on the Dephosphorylation of Adenosine Triphosphate by Human Sera, with Special Reference to Serum Acid ATPase Activity in Essential Hypertension (人血清によるアデノシン三リン酸の脱リン酸作用に関する臨床的研究、特に本態性高血圧における血清酸性 ATPase 活性について) (主 査)
論文調査委員	教 授 高 安 正 夫 教 授 三 宅 儀 教 授 脇 坂 行 一

論 文 内 容 の 要 旨

1947年 Meister が血清 ATPase を pH4.8 と pH8.9 で測定し、肝疾患および前立腺癌の骨転移のある患者血清で上昇すると報告した。1953年前川は高血圧の成因を心臓管系の ATP-ATPase 系の障害であると主唱し、1958年本村は高血圧患者血清の酸性 ATPase 上昇を報告した。1964年 Secchi 等は腎性および本態性高血圧症患者血清で ATPase 上昇を観察した。

著者は血清 ATPase 測定に、トリス・マレイン酸緩衝液を採用し、血清酸性 ATPase として、0.4M マレイン酸と 0.2M トリスで pH4.0 に調製された緩衝液 2cc に、0.5cc の ATP Na₂ (1.89mM) と血清 1cc を加えて final pH 5.2 とし、37°C, 30分 incubation を行ない、除蛋白後に無機リンを Fiske-Subbarow法で測定した。血清アルカリ ATPase として、0.2Mトリスを用いて final pH 9.3 とした。

血清酸性 ATPase 活性度は、30分まではほぼ直線的に上昇し、ある一例では maximum velocity は 15.2μg Pi/30min. per ml of serum であり、Michaelis 恒数は 0.5mMATP であった。至適温度は 48.5°C 附近であり、pH 活性度曲線より pH4.8~5.7 と pH9.5 附近に至適酸度を認めた。

ATP と同モル濃度の各基質を用いて、ATP の dephosphorylation と各基質のそれを pH 曲線で描き比較した。ATP と GP (β-glycerophosphate) 或いは AMP (adenosine monophosphate) の対比では、pH 5.15 では ATP の dephosphorylation に比し AMP 或いは GP のそれは無視し得るほど小であり、pH9.5 では逆に GP 或いは AMP のそれがより大であった。ATP と ADP (adenosine diphosphate) の対比では、pH5.15 で ADP の dephosphorylation は ATP のその 26~38% を占めたが、pH9.5 では ADP のそれがより大であった。ATP と ITP (inosine triphosphate) の対比では、両者はほぼ同じ態度を示し、ATP と UTP (uridine triphosphate)の対比では、pH5.15 で UTP の dephosphorylation は ATP のその 54%であった。これから、① 血清酸性 ATPase 活性度と酸性 phosphomonoesterase 活性度との間には一定した関連はみられない。② 血清酸性 ATPase 活性度は incubation 中 ATP から生じた ADP の dephosphorylation によって少し影響される。③ 血清アルカリ

ATPase 活性度は incubation 中 ATP から由来する ADP と AMP の dephosphorylation によって影響されると推論した。また臨床的にも acid phosphatase と血清酸性 ATPase との間に一定した関係がなく、alkaline phosphatase と血清アルカリ ATPase との間には順の相関 ($P < 0.01$) がみられた。これらはまた、Meister の “acid Adenylpyrophosphatase” 或いは “alkaline Adenosinepolyphosphatase” という考え方に類似している。

血清酸性 ATPase 活性度は正常者で $m \pm 2\sigma = 6.6 \pm 3.6(U)$ 、本態性高血圧症患者で $m \pm 2\sigma = 9.4 \pm 4.4$ であり、血清アルカリ ATPase 活性度は正常者で $m \pm 2\sigma = 6.8 \pm 5.0$ 、本態性高血圧症患者で $m \pm 2\sigma = 8.7 \pm 7.4$ であった。

本態性高血圧症患者44例と正常者38例の集団で、収縮期および拡張期血圧と血清酸性 ATPase 活性度との間で $r = 0.52$ および $r = 0.55$ の順相関を得た ($P < 0.01$)。さらに本態性高血圧症患者44例のみの場合では、拡張期血圧と血清酸性 ATPase 活性度との間で $r = 0.34$ の順相関を得た ($P < 0.05$)。一方、アルカリ ATPase 活性度では、本態性高血圧症患者43例と正常者36例の集団で $r = 0.27$ の順相関を得た ($P < 0.05$)。

本態性高血圧症患者で、PSP(phenolsulfonphthalein test) と血清酸性 ATPase 活性度の間では密接な関係は得られなかった。

以上の結果より、血清酸性 ATPase 活性度の上昇と本態性高血圧症の生化学的機構との間に密接な関連の存することを示唆された。前川は腎乏血の結果、腎より昇圧性 ATPase が血中に遊出するとしたが、Secchi 等は高血圧を伴わない腎疾患では血清 ATPase 活性度は上昇せず、高血圧の存在により上昇すること、また bronchial spasm のある患者血清でも上昇することから、arteriolar or bronchial smooth muscle contraction によって血清 ATPase 活性度上昇が起ると推論した。

ただし肝疾患および心不全患者でも血清 ATPase 活性度の上昇がみられ、この際特に前者では血清アルカリ ATPase 活性度の上昇が著明であった。血清 ATPase 活性度の上昇がいかなる代謝機構によるのか、或いはどの組織から由来するのか追求されねばならず、特に Isoenzyme 的な研究が必要である。

論文審査の結果の要旨

トリス・マレイン酸緩衝液を用いて、pH5.2 と pH9.3 で血清 ATPase 活性度を測定した。本態性高血圧症患者44例と正常者38例の集団で、収縮期血圧と血清酸性 ATPase 活性度との間で $r = 0.52$ ($P < 0.01$)、拡張期血圧と血清酸性 ATPase 活性度との間で $r = 0.55$ ($P < 0.01$) の順相関を得た。さらに、本態性高血圧症患者44例のみの場合では、拡張期血圧と血清酸性 ATPase 活性度との間で $r = 0.34$ ($P < 0.05$) の順相関を得た。血清アルカリ ATPase に関しては、本態性高血圧症患者43例と正常者36例の集団で、収縮期血圧と血清アルカリ ATPase 活性度との間で $r = 0.27$ ($P < 0.05$) の順相関を得た。pH 活性度曲線と臨床統計により、血清酸性 ATPase 活性度と血清酸性 monophosphatase 活性度との間には、一定の関係はみられなかったが、血清アルカリ ATPase 活性度と血清アルカリ monophosphatase 活性度との間では $r = 0.85$ ($P < 0.01$) の順相関を得た。以上本研究は学術的にもまた臨床医学的にも有益であり、医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。