

【 99 】

氏 名	藤 井 正 博 ふじ い まさ ひろ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 153 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 39 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	Studies on the Heme Synthesis by Bone Marrow Cells in Vitro and in Vivo with 2-¹⁴C-Glycine (試験管内および生体内における骨髓細胞のヘム合成に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 脇 坂 行 一 教 授 前 川 孫 二 郎 教 授 三 宅 儀

論 文 内 容 の 要 旨

生体内における造血は細胞の分裂と成熟という二面を含んでおり、血色素合成は成熟にもっぱら関係していると考えられる。周知のごとく、造血因子、放射線、ビタミン B₁₂、葉酸および抗癌剤などは造血に深い関係を有するが、著者は骨髓細胞の血色素合成に及ぼすこれらの影響を、体外性に家兎骨髓細胞浮遊液を振盪培養し 2-¹⁴C-Glycine のヘムへの転入を測定する方法で観察した。この結果を第一部の三論文に報告した。

第一部：若干の方法論的吟味において、骨髓細胞浮遊液の血色素合成は血清の添加がない場合は著明な低下を来たすこと、同種血清の同一試料の鉄飽和度を変えた場合 Glycine の転入は等しいが、放射性鉄の転入は影響を受け鉄飽和度の高い場合は低くなり、異種血清の場合は逆に鉄飽和度の上昇により増加すること、また異種血清は著明な溶血とヘム合成能の低下を惹起することが認められた。したがって、血清内の造血因子のかかる方法による観察に際しては、2-¹⁴C-Glycine を用い、同種血清について行なうことが望ましい。フェニールヒドラジンによる貧血血清は正常血清との間に有意の差を与えず、また血清のヘム合成に及ぼす影響は出血の前後で変化を来たさなかった。Goldwasser 等より与えられた造血因子も 50 units/4.2ml にて影響を与えなかった。放射線の影響を観察した実験では、家兎に X 線 500r 全身照射後骨髓細胞の血色素合成は著明に低下した。また骨髓細胞浮遊液に直接 γ 線を照射した場合も、対照に比し 500r で 85%，5000r で 35% に低下を来たした。しかしながら網赤血球増多の血液に同様 γ 線照射を行なった場合は、3000r まで影響なく、5000r で約10%の低下を見るに過ぎない。この場合、細胞への鉄の転入は変化しない。したがって骨髓細胞浮遊液に直接放射線を照射した場合のヘム合成の低下は、ヘム合成を営む細胞の放射線に対する障害に基づくものと推定され、放射線はヘム合成の生化学的過程に対してはほとんど影響しないと考えられる。VB₁₂ および Coenzyme B₁₂ はヘム合成に対し促進効果を示さず、葉酸および Citrovorum factor は促進し(2.5mg/ml)、Aminopterin、Amethopterin は抑制した(0.25mg/ml)。したがって葉酸は骨髓細胞のヘム合成能に対して何等かの影響を及ぼすものと想像される。8 Azaguanine

は 5 mM にてヘム合成の著明な抑制を来たし、Nitrogen mustard N oxide は 10mM にて軽度の抑制を示したが、Mitomycin C は 72 μ g/ml にて無影響であった。上記の 3 物質は網赤血球のグロビン合成にも略々同様の結果を与えた。このことは細胞内のヘムとグロビンの合成における連関を支持するが、同時にかかる方法によって物質のヘムおよびグロビン合成への影響を観察するに際し、困難をも与えると考えられる。

第四報において、慢性骨髄性白血病患者 (Hb 7.5g/dl, Ret 4 % E/M69/100) に 50 μ C の 2-¹⁴C-Glycine を経口投与後、血清非蛋白部分の ¹⁴C 活性の測定によって吸収は 1 時間で略々終了し、遊離 Glycine の利用は 1.5 時間の Halftime を有することが知られた。末梢血中ヘミンの活性は 5 日でほとんど最大値に近づくが、これは原赤芽球から末梢赤血球に至る成熟時間と考えられ、正常との間に差がないことを示した。糞便中のステルコビリンの活性は、5~6 日を最高として急速な上昇と下降が見出された。この早期ビリルビンは London 等の方法で算定すると、赤血球寿命を 120 日と仮定しても 40% に達した。鉄欠乏性貧血 2 例においては赤血球寿命は正常であり、早期ビリルビンは 15.6% および 18~24% と算定された。(正常 15~20%)。早期ビリルビンは一部造血と関連があり、ことにその増大は赤芽球の骨髓内溶血によることが示唆されている。上記の結果は慢性骨髄性白血病に伴う貧血においてかかる無効造血の存在を強く暗示するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

著者は赤芽球における血色素合成能の生理および病理の一端を明らかにする目的で、体外で家兎骨髓細胞を培養し、¹⁴C-Glycine のヘムへの転入を測定する方法をもちいて血色素合成におよぼす諸因子の影響を観察した。その結果、フェニールヒドラジン貧血家兎、瀉血貧血家兎の血清、精製 Erythropoietin は体外培養赤芽球のヘム合成には影響をあたえないこと、骨髓細胞浮游液に直接放射線を照射した場合のヘム合成の低下はヘム合成を営む細胞の放射線による障害にもとづくもので、ヘム合成の生化学的過程に対しては放射線はほとんど影響をあたえないこと、ビタミン B₁₂、Coenzyme B₁₂ はヘム合成を促進しないが、葉酸、Citrovorum factor はこれを促進し、Aminopterin、Amethopterin、8-Azaguanine、Nitrogen mustard N oxide はこれを抑制することを明らかにした。また生体内に投与した ¹⁴C-Glycine の末梢血中ヘミンと糞便中ステルコビリンへの転入を経時的に比較観察した結果、慢性骨髄性白血病にともなう貧血において赤芽球の骨髓内溶血による無効造血の存在を示唆する成績を得たが、鉄欠乏性貧血ではかかる無効造血の存在を認め得なかった。

以上本論文は赤芽球のヘム合成能の生理および病理の一端を明らかにしたもので、貧血の発生機序の解明に有意義であり、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。