

【195】

氏 名	清 水 達 夫 し みず たつ お
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 264 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 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	腫瘍性疾患における血清ロイシル・グリシル・グリシン 水解酵素に関する臨床的研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 宅 儀 教 授 脇 坂 行 一 教 授 高 安 正 夫

論 文 内 容 の 要 旨

ペプチダーゼは癌との関連において最近とくに注目されているが、著者は leucyl·glycyl·glycine 水解酵素について、これを臨床診断に応用すべく諸疾患における血中値の測定を行なうとともに、各種の活性促進物質および阻害物質に対する本酵素の態度に検討を加え、次のごと成績を得た。1) 各種の疾患136例について血清 leucyl·glycyl·glycine 水解酵素の測定を行なったが、癌患者では症例の70%において本酵素は高値を示し、特に原発性および転移性肝癌、胆道癌では全例に著明な活性上昇を認めた。また腫瘍の発育とともに血中本酵素値は漸次上昇する成績を得た。2) 良性腫瘍では全例正常値を示したが、非腫瘍性疾患の中には急性肝炎など、広範なる細胞破壊を来す疾患では高値を示すものがあった。3) 癌組織内leucyl·glycyl·glycine水解酵素は正常組織に比し活性が高く、また癌患者の肝における本酵素も増加していることから、癌患者における血中値上昇の機序としては、癌組織における酵素産生の増加および担癌条件に基く各臓器内の本酵素の増加が考えられる。また癌による周囲組織の破壊および癌細胞壊死による酵素逸脱、さらに肝、胆道癌では、胆汁流出障害とそれに伴う二次的な肝細胞破壊も関与しているものと思われる。4) 血清 leucyl·glycyl·glycine 水解酵素につき腫瘍特異性を求める目的で、本酵素の isozyme を検したが、癌に特異的なパターンは見出し得ず、また金属イオンなど無機物質に対する本酵素の態度をも検討したが、これらの方法では本酵素の癌特異性を見出し得なかった。5) 血清leucyl·glycyl·glycine 水解酵素測定に際し、有機物質を競合阻害剤として添加し、この際の本酵素の態度に検討を加え癌特異性を追求した。すなわち D-leucine, D-leucylglycine および D-leucyl·glycyl·glycine を用いて種々検討した結果、DL-leucyl·glycyl·glycine を基質として本酵素の測定を行なう時、この反応系に D-leucine を添加した場合に癌と非癌との差が最も著明であり、癌では活性の増大傾向、正常人および非癌では活性の低下傾向が認められた。6) 癌患者42例、非癌患者60例、正常人17例などを対象として、DL-leucyl·glycyl·glycine を基質として leucyl·glycyl·glycine 水解酵素の測定を行ない、この反応系に D-leucine を添加すると、正常人では全例活性の抑制が見られ、非癌患者では症例の81%に正常人と

同じく活性の抑制が見られた。しかし、癌患者では症例の 79.1% に D-leucine の添加による活性の増大が見られた。7) DL-leucyl·glycyl·glycine を基質として血清本酵素の測定を行なう際、癌と非癌との間に D-leucine 添加による態度に著明な差がある点に対し、その機序に関して若干の検討を行なったが、癌組織に由来する leucyl·glycyl·glycine 水解酵素、および担癌生体の各種臓器に由来する leucyl·glycyl·glycine 水解酵素の関与が考えられ、また血中の aminotripeptidase, leucine aminopeptidase 両酵素の比の相異が、或る程度の意義を有するとの知見を得た。

以上の成績より、血清 leucyl·glycyl·glycine 水解酵素の単独測定は、主として臓器特異性の面を反映し、肝、胆道癌の診断および癌の肝転移を知る指標の一つとして補助診断に用いることができ、また DL-leucyl·glycyl·glycine を基質として、これに D-leucine を添加すると癌と非癌との間に著明な差があり、これは比較的癌特異性を有することから、癌一般の診断に際し、補助的方法の一つとして用い得る可能性があるとの結論を得た。

論文審査の結果の要旨

ペプチダーゼは癌に関連して最近注目される酵素の一つであるが、著者はロイシル・グリシル・グリシン水解酵素に関して、癌を中心とした諸疾患について、血中値を測定するとともに、癌特異性を高める目的で、Isozyme の検討および活性促進物質および阻害物質に対する本酵素の態度に検討を加えた。本酵素の血中値測定は肝、胆道系の癌の診断および他臓器癌の肝転移を知る指標として補助的に用い得る。本酵素の Isozyme を検したところ、癌に特異的なパターンを見いだし得ず、金属イオンなど無機物質に対する本酵素の態度にも癌特異性を見いだし得なかった。しかしながら DL-ロイシル・グリシンを基質として血中本酵素の測定を行なう際、これに D-ロイシンを添加すると、癌疾患では活性の促進、非癌疾患では活性の抑制をきたし、これは比較的癌特異性を有することから癌の補助診断法として臨床的に応用し得る可能性があるとの結論を得た。癌の血清酵素学的診断法として本研究は血中値の測定に際し、新しく有機性の競合阻害剤を導入した点、酵素化学的診断の新しい一方向を示唆したものといえる。

以上本論文は学問的に有益であって医学博士の学位論文として価値あるものと認める。