

氏 名	正 和 朗 しょう かず ろう
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 627 号
学位授与の日付	昭 和 50 年 11 月 25 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	実験的鉛中毒ラットの骨髄 δ -aminolevulinic acid 合成酵素に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 藤 原 元 典 教 授 村 地 孝 教 授 佐 野 晴 洋

論 文 内 容 の 要 旨

鉛中毒時におけるコプロポルフィリンⅢ尿の発現は古くから注目され、末梢血液中の好塩基斑点赤血球の出現とともに、鉛中毒の診断基準の一つとして重要視されてきた。近年ポルフィリン代謝についての生化学的研究が進み、鉛中毒においては尿中 δ -アミノレブリン酸 (ALA) がコプロポルフィリンの出現よりも早期に且つ的確に現われるので、 δ -ALA 尿が鉛中毒の診断の上に利用されている。鉛中毒時の δ -アミノレブリン酸の増加の原因については、当教室の以前の研究で明かにされている骨髄の ALA 脱水酵素の活性の鉛による阻害の実験結果からも説明が可能だが、一方ポルフィリンの代謝調節をあやつる第一の酵素である δ -アミノレブリン酸合成酵素の活性が鉛により促進されるのではないかということを研究することは極めて重要な課題である。

本実験は実験的鉛中毒ラットの骨髄 ALA 合成酵素活性が中毒の進展につれて、どの様に変化するかを調べるため種々の実験を行い、次の様な結果を得た。

1) 実験的鉛中毒ラットにおいて ALA, PBG, コプロポルフィリンの尿中排泄が明かに増加している時点で、そのラットの骨髄がミトコンドリア酵素標品を作成し、ALA 合成酵素活性を測定した所、試験管内において正常ラットの6.8倍の活性上昇が認められた。この活性上昇は尿中 ALA 排泄増加と平行していた。

2) 鉛投与による ALA 尿中排泄増加は、蛋白合成阻止剤であるマイトマイシンCを同時に投与することにより、抑制され、マイトマイシンC投与をやめると再び上昇した。 δ -ALA 合成酵素の誘導のかかることが明かとされている実験的肝性ポルフィリア (Diethyl-1, 4-dihydro-2, 4, 6-trimethylpyridine, -3-5-dicarboxylate 投与) を作成し、これにマイトマイシンCを投与した場合には δ -ALA 合成酵素の生成がとまり、従って尿中 δ -ALA の排泄が認められなくなり、この傾向は全く鉛中毒の場合と同じであった。

3) 以上の事実から ALA 合成酵素は鉛により、直接又は間接に誘導生成されることが明かとなり、鉛中毒の ALA 合成酵素の活性が ALA 脱水酵素の部分的な抑制を凌駕して、ALA の増加、コプロポルフ

ィリン尿の増加に連がるという仮説を実験的に証明した。

論文審査の結果の要旨

鉛中毒のポルフィリン代謝の最近の研究により δ -アミノレブリン酸 (ALA) が中毒に鋭敏に反応して尿中に多量排泄されることが明かとなっている。

鉛中毒では以前から骨髄の ALA 脱水酵素の障害があることが報告されているが、本研究は、ポルフィリン生合成の最初のステップの酵素であり、また生合成の律速酵素として知られる ALA 合成酵素の活性を鉛中毒ラットの骨髄細胞を用いて検討したものである。

実験的鉛中毒の進行につれ骨髄 ALA 合成酵素の活性の変化をしらべた所、鉛投与開始後 2～3 日後の骨髄において ALA 合成酵素の活性が正常の 6.8 倍と高く、また尿中 ALA 排泄量の増加と骨髄 ALA 合成酵素の活性の上昇は相伴って増加することが判明した。また鉛中毒ラットに蛋白合成阻止剤のマイトマイシン C を投与すると、ALA の尿中排泄が著明に抑制される。

以上の事実から ALA 合成酵素は鉛により直接又は間接に誘導生成されることが推論され、鉛中毒時の ALA 合成酵素の活性の上昇と ALA 脱水酵素の障害が相伴って ALA 尿を来すという事実を明かにした。以上の研究は鉛中毒のポルフィリン並びにその前駆物質の代謝過程の解明に貢献し、鉛中毒の診断に寄与するところが多い。

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。