

氏 名	吉 野 俊 昭 よし の よし あき
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 308 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 42 年 7 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	The Clinical and Experimental Studies on the Metabolism of Folic Acid Using Tritiated Folic Acid (トリチウム標識葉酸による葉酸代謝の臨床的並びに実験的研究)
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

葉酸の吸収、代謝については今日なお不明の点が多い。近年トリチウム標識葉酸 (H^3 -FA) が利用し得るようになり、経口投与した葉酸 (FA) の吸収あるいは静注後の代謝を直接的に追求することが可能になったので、著者は H^3 -FA を用いて臨床的および実験的に FA の吸収および代謝を研究した。

第1報では、まず H^3 -FA を用いる FA の吸収測定法について基礎的吟味を加え、ついで正常者並びに各種消化器あるいは血液疾患患者において FA の吸収を H^3 -FA を用いて測定した。早朝空腹時に 15mg の FA を筋注し、30分後に体重 1kg 当り $40\mu g$ の H^3 -FA を経口投与し24時間尿中への H^3 -FA の排泄率を測定した。正常者11例中3例についてさらに糞便中への H^3 -FA の排泄率も同時に測定した。正常者11例では尿中排泄率は37.6~57.9%, 平均48.4% $\pm$ 7.4%であり、糞便中には4日間に1.5~7.5% 平均3.5% $\pm$ 3.5%が排泄せられた。各種消化器疾患23例では、胃部分切除者の一部、Blind loop syndrome の2例、Ileocolostomy をほどこした症例の一部に H^3 -FA の吸収障害を認めた。胃・回腸吻合の症例では、FA の吸収のみ悪くビタミン B_{12} (B_{12}) の吸収はほぼ正常であった。回腸に強い病変を認めた腸結核症例で B_{12} の吸収のみが障害せられたことは、FA の吸収には主に小腸上部が関与することを示すものと考えられる。

第2報では、白鼠を用いて胃腔内投与並びに空腸、回腸に作製した Blind loop に H^3 -FA を投与し、FA の吸収部位並びに吸収機転を検索した。体重 1kg 当り $40\mu g$ の H^3 -FA を胃内に投与した場合には、6時間で79.3%が吸収されるのを認めた。さらに空腸および回腸に作製した Blind loop へ直接 H^3 -FA を投与した場合の吸収をみるに、空腸は回腸の約2倍の吸収率を示し、6時間後に91.7%が吸収された。空腸に作製した Blind loop を用い以下の吸収機転に関する検索を行なった。体重 1kg 当り $400\mu g$ 並びに $4,000\mu g$ の H^3 -FA を投与したところ、吸収率は低下したが、吸収された絶対量はほぼ直線的に増加した。 H^3 -FA の吸収率は、体重 1kg 当り 1.5mg のアメトプテリンまたは FA を3日間筋注後においても低下せず、さらにアメトプテリンまたは Dinitrophenol の同時投与でも低下しなかった。また葉

酸欠乏動物においても吸収促進は認められなかった。これらの成績より、FA は主に小腸上部より吸収され、実験された濃度範囲においては Passive transport の吸収機転が予測される。

第3報では、生体内での FA の代謝を追求する目的で、体重 1kg 当り 20 μ g の H^3 -FA 静注後の血漿クリアランス並びに尿中排泄を正常者並びに各種血液または肝疾患患者において追求した。正常者6例の血漿1/当りの H^3 -FA 値は H^3 -FA 静注後5分、15分、30分、60分、90分、120分、6時間で、それぞれ投与量の平均、13.06%、7.05%、4.51%、3.08%、2.14%、1.59%、0.41%であった。また尿中へは投与後12時間までに平均25.5%が排泄された。各種血液疾患20症例の中で、尿中排泄率の低下を伴った急速な血漿クリアランスを示した症例は、悪性貧血の全例、再生不良性貧血の大部分、一部の急性白血病並びに慢性白血病の全例であった。肝疾患症例では、急性肝炎は病期により異った態度を示し、慢性肝炎並びに肝硬変例では血漿クリアランスの急速化および尿中排泄率の低下を示す症例が多かった。

著者は H^3 -FA の代謝をさらに追求するために白鼠を用い以下の検索を行なった。体重 1kg 当り50 μ g および 200 μ g の H^3 -FA 静注後の各臓器での放射能分布並びに尿中排泄を追求した。さらに、体重 1kg 当り 0.4ml の四塩化炭素を投与した白鼠における H^3 -FA の代謝を検索したところ、対照に比し四塩化炭素投与後早期には肝放射能は低下し、尿中排泄率が増加したが、後期では全く逆の結果を示し、急性肝炎症例における観察結果と一致した。また、アメトプテリンを投与した白鼠では肝放射能の低下および尿中排泄率の増加を示した。

以上、FA の吸収並びに代謝を H^3 -FA を用いて検索し、正常人、消化器疾患、血液疾患、肝疾患患者および正常白鼠、肝障害白鼠、アメトプテリン投与白鼠等における FA の吸収、クリアランス、体内分布等を明らかにし、さらに FA の吸収部位ならびに機構についても考察を加えた。

論文審査の結果の要旨

葉酸 (FA) の吸収および代謝については、なお不明の点が多い。著者は 3H -FA を用いて臨床的ならびに実験的に FA の吸収および代謝を研究した。まず 3H -FA による FA の吸収測定法について吟味し、正常例における FA の吸収率を定め、消化器疾患では胃部分切除者、Blind loop syndrome, Ileocolostomyの症例に 3H -FA の吸収障害を認めた。また白鼠を用いて、FA はおもに小腸上部より吸収されること、 3H -FA の投与量を増加すると 3H -FA の吸収率は低下するが、吸収された絶対量はほぼ直線的に増加すること、 3H -FA の吸収率は Amethopterin, FA による前処置, Amethopterin, Dinitrophenol の同時投与で低下しないこと、FA 欠乏動物でも増加しないことを認めた。また悪性貧血、再生不良性貧血および急性、慢性白血病の一部、慢性肝炎、肝硬変等で静注した 3H -FA の血漿クリアランスの促進および尿中排泄率の低下を認めた。また CCl_4 投与白鼠では CCl_4 投与後早期には肝放射能は低下し、 3H -FA の尿中排泄率が増加するが、後期では逆の結果を示し、急性肝炎症例における観察結果に一致する成績を得た。さらに上記の結果に基づいて、著者は葉酸の吸収部位、吸収機構についても考察を加えた。

本論文は 3H -FA を用いて FA の吸収、代謝に関する新しい知見を加えたもので、临床上にも有意義であり、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。