

氏 名	赤 崎 盛 昭 あか さき もり あき
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 166 号
学位授与の日付	昭 和 53 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	薬 学 研 究 科 製 薬 化 学 専 攻
学位論文題目	複合糖質代謝異常症に関する生化学的研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 山 科 郁 男 教 授 富 田 謙 吉 教 授 高 木 博 司

論 文 内 容 の 要 旨

動物組織に広汎に分布する糖タンパク質、ムコ多糖等の複合糖質は、生体内で重要な生理的意義を持つと考えられている。とくに、細胞膜を構成する複合糖質の生理的、病理的变化は極めて注目されている問題である。

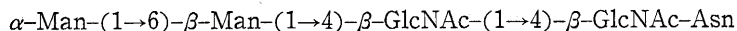
著者は、まず、ラット正常肝の原形質膜を単離してその複合糖質の性状を明らかにし、次いで、増殖状態、すなわち再生肝について同様な実験を行った。その結果、いずれの場合にも、原形質膜にはシアル酸を含む酸性の N-グリコシド型糖鎖を持つ糖タンパク質とムコ多糖としてヘパラン硫酸が含まれることがわかった。これらの結果は、ラット腹水肝癌細胞の原形質膜には、N-グリコシド型糖鎖を持つ糖タンパク質とヘパラン硫酸やコンドロイチン硫酸のほか、O-グリコシド型の糖鎖を持つタンパク質が存在することと対照的である。

以上の結果は、複合糖質が細胞膜成分として不可欠であることを示している。従って、これらの複合糖質の代謝異常は、当然重大な疾病の原因になると考えられる。

そこで、著者は次に、複合糖質代謝異常症であることが確立されている患者と、その疑いが強い患者について尿中の複合糖質異常代謝生成物を調べた。

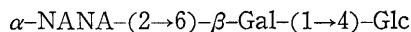
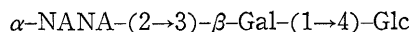
構造決定に先立って、糖質の構造決定には今や不可欠となったグリコシダーゼのひとつである β -ガラクトシダーゼを *Aspergillus oryzae* から精製した。 β -ガラクトシダーゼは、生物界に広く存在しながら、糖タンパク質糖鎖に作用しうるものは非常に限られているが、本酵素はイオン交換クロマトグラフィー、等電点分画によって容易に精製され、精製標品は、ディスク電気泳動において均一で、他のグリコシダーゼ、プロテアーゼをほとんど含まなかった。また安定性も極めてすぐれ、ラクトースおよびその誘導体、糖タンパク質糖鎖にも作用し、糖タンパク質の構造研究に非常に有用であることがわかった。

複合糖質代謝異常症のひとつであるアスパチルグリコシラミン尿症の患者の尿中からグリコアスパラギンを単離し、その構造を決定した。すなわち、グリコシダーゼを用いた逐次分解、メチル化分析により、



という構造を持つことを明らかにした。この構造は、細胞膜の糖タンパク質をはじめ多くの N-グリコソド型糖タンパク質に共通に見られるもので、本症において糖タンパク質の代謝異常が広範囲に起こっていることが明らかである。

次いで、複合糖質代謝異常症の疑いのある患者 2 名について、その尿中から酸性オリゴ糖を単離して、先に述べた β -ガラクトシダーゼ等を用いて、それらが、



というシアリルラクトースの 2 種の異性体であることを決定した。このうち 1 名は、ムコ多糖の尿中排泄像にも異常が認められ、プロナーゼ消化、ゲル濾過、セルロースアセテートブロック電気泳動によりムコ多糖を単離し、セルロースアセテート膜電気泳動、ペーパークロマトグラフィーによって低硫酸化コンドロイチン硫酸 A であると同定した。一般に、正常人尿では数種のムコ多糖が認められ、このように低硫酸化コンドロイチン硫酸 A のみが排泄される例は、今までに報告されていない。

以上、著者は、ラット肝細胞原形質膜および尿中の複合糖質に関する研究を行い、複合糖質が細胞膜成分をはじめとして広く生体内において重要な役割を持つことを明らかにした。また、*Aspergillus oryzae* から糖タンパク質糖鎖の構造研究に極めて有用な β -ガラクトシダーゼを精製し、その諸性質を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

糖タンパク質やムコ多糖のような複合糖質は生体内に広く分布し、とくに細胞膜の成分として必須である。従って、これらの複合糖質の代謝異常は重篤な疾病の原因となることが予想される。

本論文は先ず、ラット肝細胞について、正常肝、すなわち細胞増殖停止の状態と、再生肝、すなわち細胞増殖の盛んな状態について原形質膜の複合糖質を比較し、肝がんに見られる複合糖質の異常が細胞増殖によるものか否かを調べている。その結果、正常肝と再生肝の間に差は見られず、従って、肝がんに見られる異常な複合糖質はがん化と密接な関係をもつと結論された。

次いで、多数の中樞神経系変性症患者について尿中複合糖質の分析を行ない、シアル酸を多量に排泄する患者 2 名を見出している。そのうち 1 名については、遊離のシアル酸、シアリルラクトースの排泄量が正常に比して著しく増大していることを見出した。他の 1 名は Lowe 症候群の典型的な症状を示す患者であるが、この患者の尿においてはシアル酸の多量排泄のほか、ムコ多糖にも異常が見られ、低硫酸化コンドロイチン硫酸 A のみが排泄されていることが分った。従って、この患者においては硫酸化ムコ多糖の生合成に異常のあることが推定されるに至った。その後、このことは患者皮膚線維芽細胞を用いて確かめられた。発見以来長年の間不明であった Lowe 症候群の病因を明らかにするきつかけが得られたことは極めて意義深い。

以上、本論文は複合糖質の異常が種々の疾病に結びつくことを明らかにし、とくにムコ多糖の合成異常に基づくと思われる疾病を見出している点で有意義である。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。