

氏 名	外 林 秀 紀 そと ばやし ひで のり
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 5 6 号
学位授与の日付	昭 和 36 年 12 月 19 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	Experimental studies on the metabolism of folic acid and citrovorum factor (葉酸および Citrovorum factor の代謝に関する実験的研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 脇 坂 行 一 教 授 三 宅 儀 教 授 前 川 孫 二 郎

論 文 内 容 の 要 旨

葉酸 (FA), ビタミン B₁₂ あるいはビタミン C の欠乏が巨赤芽球性貧血を惹起することは周知のことであるが, 巨赤芽球形成とこれらビタミンとの関係についてはなお不明の点が多い。著者は造血機能と FA および Citrovorum factor (CF) の関係を追究する目的で次のごと研究を行ない興味ある知見を得た。

まず FA, ビタミン B₁₂ および ビタミン C の各単独あるいは複合欠乏合成飼料を用いて幼若海狸を14日間飼育し屠殺後, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 淋巴腺および骨髓中の FA および CF 量を各 *Streptococcus faecalis* R., *Pediococcus cerevisiae* を用いて測定し次のごと結論を得た。

ビタミン C の欠乏は各臓器において CF のみならず FA の著明な減少を来し, ビタミン B₁₂ の欠乏に比して FA 代謝に重大な影響をおよぼすものと考えられる。

このことはビタミン C 欠乏時の巨赤芽球性貧血発生機序に対して重要な事実であると考えられる。一方肝臓は FA および CF の最大の貯蔵場所であり, 欠乏状態においてまず肝臓中の含有量が減少し, その程度は複合欠乏動物において高度である。骨髓中の FA, CF 殊に CF 量は他臓器の FA, CF 量の減少が高度になって初めて減少し, FA 欠乏症状の発現ことにその血液学的所見の発現に対して, 骨髓 CF の減少が重要な意義を有するものと考えられる。

次ぎに生体内における FA 代謝の様相を察知する目的で著者は以上の FA 代謝の静的な観察に基づいて, FA の静脈内負荷試験について種々検討を行なった。すなわち, 正常あるいはアミノプテリン投与, 四塩化炭素投与, 頻回瀉血あるいは X 線照射犬について FA を静脈注射し, 以後 3 時間の血液および尿中 FA, CF 量を経時的に測定し血管外 FA 摂取量を計算し次のごと結論を得た。

注射された FA は腎臓から排泄されると同時に血管外に流出し, 血液中の FA 濃度は急激に減少する。次いで血管外から FA の逆流があり, 血液中の FA 濃度はゆるやかに減少し, 注射前値に復帰するが, 負荷試験後半における FA の逆流の観察により体内 FA の増減を推定し得るものと考えられる。一方 1 回の静脈注射時に摂取される FA 量には一定の限界があり, 犬において FA 代謝の様相を観察するには体重 kg

当り 150 μ g が適当であると考えられる。

FA 連続注射によって体内 FA の増加とともに CF の増加があり、またビタミン C あるいはビタミン B₁₂ 連続注射により、体内 CF 増加のあることを示唆する所見が得られた。すなわちビタミン B₁₂ あるいはビタミン C には FA から CF への転換促進作用があることを負荷試験を通じて知り得たものと考えられる。

FA 拮抗物質であるアミノプテリン投与により FA 負荷後の FA 摂取および尿中 CF 排泄の減少があり、また四塩化炭素投与による肝障害によっても同様の結果が得られた。すなわち負荷された FA の処理は大部分肝臓で行なわれ、FA 負荷試験は主に肝臓の FA 摂取能力を通じて、間接的に体内 FA 代謝を推測するものであると考えられる。一方頻回瀉血あるいは X 線照射により FA 負荷後の尿中 CF 排泄は減少したが、FA 摂取量は著明な変化を示さなかった。このことは FA 負荷試験において直接的に骨髓に摂取せられる FA 量は比較的に少ないことを示唆するものと考えられる。

負荷試験に際して腎臓の占める因子は血液および尿中 FA の動的観察によりある程度除外し得るものと考えられる。なお、FA から CF への転換障害のために FA 負荷試験において尿中 CF 排泄の減少がみられるが、体内 CF 需要増加に際しても同様のことが観察される。この両者の鑑別には負荷 FA の動的観察が参考になると考えられる。以上造血機能と FA および CF の関係をビタミン欠乏動物実験および FA 静脈内負荷試験を通じて追究し興味ある知見を得たものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

葉酸 (FA), Citrovorum factor (CF), ビタミン B₁₂ (B₁₂), あるいはビタミン C (C) の欠乏により巨赤芽球性貧血がおこるが、造血機能とこれらのビタミン相互間の関係については、なお不明の点が多い。著者は造血機能とこれらビタミン相互間の関係を明らかにするために、動物において FA, B₁₂, C の欠乏実験および FA の負荷試験を行なっている。まず幼若海猿における FA, B₁₂, C の各単独あるいは複合欠乏実験の結果、C の欠乏は各臓器において CF のみならず FA の著明な減少をきたし、C 欠乏は B₁₂ 欠乏よりも FA 代謝に重大な影響をおよぼすこと、肝臓は FA および CF の最大貯蔵所であり、FA, CF の欠乏状態はまず肝臓中の FA, CF の含有量の減少として現われ、その程度は複合欠乏動物において一層高度であること、骨髓中の FA, CF ともに CF 量は他臓器の FA, CF 量の減少が高度になって始めて減少すること、FA 欠乏症の際の巨赤芽球症の発現には骨髓 CF の減少が重要な意義を有することを明らかにしている。ついで犬において、正常時、および B₁₂ あるいは C の連続注射、アミノプテリン投与、四塩化炭素投与、頻回瀉血、X 線照射時の FA 静脈内負荷後の血液および尿中 FA, CF 量を経時的に測定し、それらの推移から血管外 FA 摂取量を算出し、血管外 FA 摂取量から体内 FA の増減を推定しうること、B₁₂ あるいは C の連続注射は体内 CF 量を増加せしめることから、B₁₂, C には FA から CF への転換を促進する作用のあることが推定されること、負荷された FA の処理は大部分肝臓で行なわれ、FA 負荷試験は主に肝臓の FA 摂取能力を介して体内 FA 代謝を推測するものであること、FA 負荷試験において直接的に骨髓に摂取される FA 量は比較的に少ないこと、体内における FA から CF への転換障害による尿中排泄の減少と、CF 需要増加による尿中 CF 排泄の減少を負荷 FA の動態から鑑別しうることを明らかにしている。以上本論文は造血機能と FA, CF, B₁₂, C 代謝との関係を実験的に明らかにしたもので、临床上巨赤芽球性貧血の発現機序の究明にも有益な基礎的資料を提供するものであり、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。