



Title	先天性シスタチオニン尿症に関する研究
Author(s)	名迫, 行康
Citation	大阪大学, 1972, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30876
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

[9]

氏名・(本籍)	名 迫 行 康
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 2 6 1 0 号
学位授与の日付	昭 和 47 年 5 月 10 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	先天性シスタチオニン尿症に関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 西川 光夫
	(副査) 教 授 須田 正己 教 授 山野 俊雄

論 文 内 容 の 要 旨

1. 臨床的研究

〔目 的〕

甲状腺機能低下型侏儒の体型を呈し甲状腺腫を有する18才男子の症例を検討した所、種々の畸形、染色体異常、アミノ酸尿等を認めた。薄層クロマトグラフィーの結果、増量せるアミノ酸は1-Cystathionine (以下「シ」と略)と断定した。一方 Cystathioninuria (以下「シ尿症」と囲)、特に先天性のものは多彩な症状を持つが、各症例に共通する症状が少ない。他の報告例にも甲状腺機能低下の存在を想わせる記載があるので、これが「シ尿症」の共通症状ではないかと考え本症例にアミノ酸代謝、甲状腺、に関して詳しく検討した。

〔方法ならびに成績〕

- 1) 尿「シ」の同定—二次元薄層クロマトグラフィーで合成「シ」に Rf 及び色調が一致、沃化白金酸反応陽性、イサチンルチジン処理でも色調が一致、アミノ酸アナライザーでも一致、1-Methionine 負荷によりこのアミノ酸が著増。
- 2) 両親、姉にも尿「シ」が軽度増量—先天性。
- 3) Tryptophan 負荷試験陰性—Vitamine B₆ 不足による二次性「シ尿症」ではない。
- 4) KSCN 及び KClO₄ 放出試験、¹³¹I 摂取率曲線共に異常なし—甲状腺での有機化以後の段階に欠陥あり。
- 5) ¹³¹I 投与24時間後に生検した甲状腺組織抽出液には Monoiodotyrosine (MIT) や Diiodotyrosine (DIT) に比して Triiodothyronine (T₃) や Thyroxine (T₄) が極端に少ない。血清中に多量の MIT や DIT を証明した。同時に T₃T₄ もかなり存在した。—partial coupling defect。

〔小 括〕

本症例は先天性「シ尿症」の第5例（本邦第1例）で、有機ヨードの縮合障害を伴っている。

2. 実験的研究

〔目的〕

本症例に甲状腺機能低下の治療として甲未を投与した所、尿「シ」が著減した。他報告例も同様な現象を記載しており、先天性「シ尿症」と甲状腺の有機ヨード縮合障害との間に因果関係の存在を想定し動物実験で検討した。「シ」尿症の本態は Cystathionase (「C-ase」) の酵素蛋白異常であるが症状との関連は不明なので、「C-ase」の生体内での局在も検討した。

〔方法ならびに成績〕

1) 「シ」代謝に及ぼす甲状腺ホルモンの影響。

同一条件下で飼育したラット（体重200g）を三群に分けイ) T_3 25 μ g づつを殺す20時間前と4時間前に2回注射。ロ) 等量の生理的食塩水を注射したもの。ハ) 殺す9日前に無菌的に甲状腺を摘除したもの。とし、それぞれを断頭脱血して肝、脳を得て「シ」代謝に関係ある Serinedehydroxylase (「SDH」)、「C-ase」、Cystathionine Synthetase (「CTS」) 活性をそれぞれ検討した所、「C-ase」、「CTS」に関しては各群間に差を認めなかったが、Rat 肝「SDH」活性はイ) 群 4.75 ± 0.16 、ロ) 群 3.04 ± 0.43 、ハ) 群 1.84 ± 0.17 (μ moles/min/g.wet tissues) となり、甲状腺ホルモン投与群は有意に高く、甲状腺摘除群は有意に低い値を示した。Rat 脳「SDH」にも同様なパターンを認めた。

2) DIT 縮合に及ぼす「シ」の影響—牛甲状腺組織ミクロゾーム分画でのDIT縮合反応 (A. G. Fisher's method) に於いて、「シ」追加による反応阻害率を検討した。反応液の「シ」濃度 10^{-5} mM/ml では6.2%の阻害を認め、濃度上昇と共に阻害率も増加し 10^{-2} mM/ml では19%に達した。

3) ラット肝細胞内成分を Schneider の方法で分画した所、「C-ase」の分布は核と Microsome に多く Adenyl cyclase のパターンに一致し、Microsome を Lawford の方法で更に分画すると、Rough よりも Smooth endoplasmic reticulum に多い。又より Pure な核分画には「C-ase」活性が少ない事から、「C-ase」は Plasma membrane にあると考えられる。

4) ラット、マウス、人、それぞれの肝、腎、について細胞内成分を分画し「C-ase」の分布を検討すると、種、臓器により分布の pattern が異なっている。

〔小括〕

甲状腺組織での「シ」濃度が高いとDITから T_4 の合成が阻害され、そのために低下した甲状腺ホルモンは「SDH」活性を低下させ、Serine 濃度を上昇させる。従って「シ」合成の基質が増量し、「シ」も増量し悪循環となる。

ラット肝「C-ase」は Plasma membrane にある。

〔総括〕

- 1) 先天性「シ尿症」の第5例（本邦第1例）を経験し有機ヨードの縮合障害を認めた。
- 2) 先天性「シ」尿症では「シ」代謝と甲状腺ホルモン合成との間に悪循環が存在する。すなわち「C-ase」の酵素蛋白異常による組織「シ」の増加は、甲状腺ホルモン合成を阻害しそれが又「シ」増加を助長する。

3) 「C-ase」の細胞内局在に関し論じた。

論文の審査結果の要旨

先天性シスタチオニン尿症の各報告例に共通する症状が少ない。

著者は甲状腺腫を伴った本症例を経験してDITの縮合障害が甲状腺腫の原因である事を示した。

他報告例の記載を検討しても、甲状腺機能低下の存在が考えられる事に着目し、動物実験でこれを証明した。

又逆に甲状腺機能低下があれば尿シスタチオニンが増量する事も動物実験で示し、尿シスタチオニンと甲状腺機能低下の間の悪循環を提唱した。

又本疾患はCystathionaseの異常とされているが、この酵素の細胞膜での存在を示した。

これ等は新知見として本疾患の解明に寄与する所大である。