

Title	異常血清Cholinesteraseの遺伝生化学的研究
Author(s)	佐子山, 豈彦
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/31789">https://hdl.handle.net/11094/31789</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名・(本籍)	佐子山 豈彦
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 3825 号
学位授与の日付	昭和 52 年 2 月 28 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	異常血清 Cholinesterase の遺伝生化学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 大久保舜三 (副査) 教授 松原 謙一 教授 近藤 宗平

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

血清 Cholinesterase (血清 Ch. E) は acetylcholine のような cholinester を加水分解する酵素として血清中に存在するが、その生理的役割は明らかでない。近年、血清 Ch. E の酵素欠損又は変異酵素をもつ個体は麻酔時に筋弛緩剤として使用される suxamethonium (succinylcholine) に対して異常過敏症を示すことが発見された。Suxamethonium 過敏症は家族的に発現する劣性遺伝形質であることが報告され、薬理遺伝学的研究が進められてきた。

血清 Ch. E の遺伝的支配については  $E_1$  座位と  $E_2$  座位が常染色体上に考えられている。 $E_1$  座位には正常酵素を支配する遺伝子  $E_1^u$  (usual) とその対立遺伝子として酵素欠損や異常をもたらす  $E_1^s$  (silent),  $E_1^a$  (atypical),  $E_1^f$  (floride 耐性) の遺伝子が報告されている。 $E_1^s, E_1^a, E_1^f$  のホモ接合型、あるいは変異遺伝子間のヘテロ接合型の個体は Suxamethonium 過敏症を示す、

一方、 $E_2$  座位は電気泳動法によって明らかにされた血清 Ch. E isozyme に対応して考えられた遺伝子座位である。Harris らは正常血清 Ch. E を電気泳動法によって  $C_4$  主成分と  $C_1, C_2, C_3$  の微量成分に分類した。また家族的に  $C_4$  主成分の外に易動度の遅い  $C_5$  成分や  $C_6, C_{7a}, b, C_8$  等の異常成分の出現することを報告し、 $C_4$  主成分産生に関与する遺伝子として  $E_1$  座位を、 $C_5$  成分産生に関与する遺伝子として  $E_2$  座位を考えた。しかしながら、 $E_2$  座位の遺伝子の形質発現機構は明らかでない。

化学的には血清 Ch. E はシアロ糖蛋白質であり、neuraminidase (NAase) 処理によって、電気泳動法による易動度が減少する。この in vitro の結果から、血清 Ch. E の isozyme は蛋白質のアミノ酸配列の変化の外にシアル酸結合量の差によって出現する可能性が考えられる。

本論文では血清 Ch. E が全く検出されない silent 型と考えられた患者の血清 Ch. E 活性ならびに電気泳動パターンの経時的变化の遺伝生化学的研究, さらに胎盤性 Alkalinephosphatase (pl. ALP) の in vitro の NAase 処理による実験結果を加えて異常血清 Ch. E 成分の発現様式について考察する。

#### [方法ならびに成績]

血清 Ch. E は腹部に平滑筋腫をもち, 異常血清 Ch. E を示す患者の初検時から死亡時までの血清ならびに腫瘍組織, 肝臓, 腎臓, を試料として用いた。pl. ALP は胎盤組織より Sephadex G-200, DEAE-Cellulose chromatography によって精製した。esterase 活性は検圧法ならびに比色法を用いて測定した。シアル酸の測定は thiobarbituric acid 法を用いた。免疫学的性質は免疫電気泳動法ならびに交叉免疫電気泳動法によって調べた。polyacrylamide gel 電気泳動法による血清 Ch. E の正常成分ならびに異常成分の命名は慣例的に Harris の命名法にしたがった。得られた結果を以下に述べる。

#### A) 血清 Cholinesterase (血清 Ch. E)

- (1) 本患者は初検時には血清中に血清 Ch. E 活性を検出できず Suxamethonium 過敏症を示した。3ヶ月後の再検時には正常活性の約  $\frac{1}{3}$  の活性を示した。電気泳動的にも, 経時的検査で  $C_5, C_6, C_{7a, b}, C_8$  類似の異常成分や末期血清には正常  $C_4$  成分も検出されるようになった。
- (2) 正常  $C_4$  成分に血清 Ch. E 活性を示さない初検時血清を in vitro で反応させると易動度の遅い  $C_5, C_6, C_{7a, b}, C_8$  類似の異常成分が産生される。この結果は初検時血清中に  $C_4$  成分に働いて異常成分を産生する因子 (たとえば NAase) が存在することを示している。
- (3) 患者血清中のシアル酸量は正常血清に比較して高い。さらに, NAase の基質として  $C_4$  成分を患者血清と反応させると若干のシアル酸の増加がみられる。この結果から, 患者血清では正常血清に比較して NAase 活性が亢進していると考えられ, 初検時血清が最も高い。
- (4) Harris らが報告した家系と同じように本患者の家系では  $C_5$  成分類似の Ch. E を示し, その血清 Ch. E 活性は  $C_5$  類似成分をもっていない個体よりも高い。
- (5) 患者血清中の異常成分と  $C_4$  成分とは分子量や免疫学的な差異は認められなかった。また, 患者の異常成分はヒト抗 Ig. G, Ig. A., Ig. M で吸収できなかった。したがって, 本患者の異常成分は可溶性抗原抗体複合体によるものではない。

#### B) 胎盤性 Alkalinephosphatase (pl. ALP)

F 型と S 型 pl. ALP ならびにこれらを NAase 処理してシアル酸を除去し, 電気泳動上の易動度が減少した  $F^{NAase}, S^{NAase}$  の酵素化学的性質や免疫学的性質に差異はほとんど認められなかった。

#### [総括]

以上のべたように患者血清中の NAase 作用によって in vitro で血清 Ch. E 分子からシアル酸除去により易動度の遅い成分が産生される。一方, 本患者の末期血清では NAase 活性の低下と並行して  $C_4$  成分が出現する。これらの結果から, 患者血清にみられる Ch. E の異常成分は in vivo で正常  $C_4$  成分よりシアル酸含有量が減少し, 易動度の変化をもたらしたものと考える。

C<sub>3</sub> 成分産生に関与すると考えられている E<sub>2</sub> 座位の形質発現は複雑で生理的条件が関与することも示唆され、E<sub>2</sub> 座位を C<sub>3</sub> 成分の構造遺伝子とするには疑問があり、シアル酸の付加又は除去に関与する遺伝子とも考えることもできる。本家系では患者の同胞に易動度の遅い C<sub>3</sub> 類似成分が検出されること、患者の異常成分の発現に NAase 活性が関与するところから、血清 Ch. E のシアル酸付加又は除去異常が遺伝的に起こる家系と考えられ、E<sub>2</sub> 又は E<sub>2</sub>' と同じような機能をもった E<sub>2</sub>' 座位の変異をもつ家系であろう。本患者では生理的条件によって NAase 活性の増加をまねき、Ch. E 分子よりシアル酸の除去がおこったと考えられるが E<sub>2</sub> 又は E<sub>2</sub>' 遺伝子座位の作用との関係は不明である。

### 論文の審査結果の要旨

血清 Cholinesterase (ChE) の欠損または変異酵素をもつ個体は Suxamethonium 過敏症として薬理遺伝学の面から注目されている。血清 Ch. E の遺伝的支配については E<sub>1</sub> と E<sub>2</sub> 遺伝子が常染色体上に存在し、E<sub>1</sub> は正常血清 ChE 成分の構造遺伝子と考えられる。E<sub>2</sub> は電気泳動法によって明らかにされた血清 ChE isozyme に対応して考えられた遺伝子で異常成分の発現に関与している。

本論文では血清 ChE が全く検出されない silent 型と考えられた患者の血清 ChE 活性ならびに電気泳動パターンの経時的变化の研究および家系調査から異常血清 ChE 成分の発現様式について考察した。その結果は、(1). 本患者において、経時的検査によって血清 ChE 活性が再出現し、電気泳動法により異常成分ならびに正常成分をも検出された。(2). 検査当初、患者血清中の遊離のシアル酸量は正常人血清に比較して高く、一時的に患者血清中に Neuraminidase 活性が出現したと考えられる。(3). 本患者の家系調査より、同胞、子供に異常成分の出現が認められた。これらの知見より、本患者での一時的な血清 ChE 欠損、その後の異常成分の出現には Neuraminidase が関与することが示唆された。

本研究は興味ある現象を報告し、血清 ChE isozyme の発現様式に関する有意義な示唆を与えるものである。