

Title	赤血球における2, 3-ジホスホグリセリン酸濃度とホスホフルクトキナーゼ活性の関連性 : 特に糖尿病性ケトアシドーシスと先天性赤血球ホスホフルクトキナーゼ部分欠損症についての検討
Author(s)	桑島, 正道
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/31947
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

[22]

氏名・(本籍)	窪 島 正 道
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4 1 5 0 号
学位授与の日付	昭和 53 年 2 月 22 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	赤血球における 2,3-ジホスホグリセリン酸濃度とホスホフルクトキナーゼ活性の関連性 ——特に糖尿病性ケトアシドーシスと先天性赤血球ホスホフルクトキナーゼ部分欠損症についての検討——
論文審査委員	(主査) 教授 西川 光夫 (副査) 教授 田中 武彦 教授 中馬 一郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

赤血球 2,3-ジホスホグリセリン酸(以下 2,3-DPG)は酸素運搬に不可欠な役割を果しており、種々の生理的条件や病態においてその濃度が著明に変動することが知られているが、この変動機構に関しては解明されていない点が多い。そこで、赤血球 2,3-DPG 濃度が著減することが知られている糖尿病性ケトアシドーシスと先天性赤血球ホスホフルクトキナーゼ(以下 PFK)部分欠損症を対象とし、患者流血中赤血球の全ての解糖系中間体(1,3-DPGを除く)とアデニンヌクレオチド濃度を測定し、2,3-DPG濃度の変動機構を明らかにしようとした。

〔方法ならびに成績〕

I 患者赤血球における解糖系中間体とアデニンヌクレオチドの分析

6例の糖尿病性ケトアシドーシス患者、3例のアシドーシスまで至っていない糖尿病性ケトアシドーシス患者、1例の先天性赤血球 PFK 部分欠損症を対象とした。まず採血量と等量の 6%過塩素酸(氷冷せず)を含む注射器で肘静脈より駆血帯を用いず採血し、採血後速かに振盪し器内で酸処理を施した。次に抽出液を中和し、解糖系中間体及びアデニンヌクレオチド濃度を酵素を用いる分析法によって測定し、流血中赤血球内濃度を算出した。

①治療前の糖尿病性ケトアシドーシス患者では、正常対照に比しフルクトース-6-リン酸は増加し、フルクトース-1,6-二リン酸、ジヒドロキシアセトンリン酸+グリセルアルデヒド-3-リン酸、2,3-DPG、3-ホスホグリセリン酸は減少していた。cross over pointは全例 PFK 段階にあり、フルクトース-1,6-二リン酸/フルクトース-6-リン酸と血漿 pH は強い相関々係を示した。

②糖尿病性ケトアシドーシスの治療後8～12時間経過群では、治療前に比しフルクトース-6-リン酸は減少、ジヒドロキシアセトンリン酸+グリセルアルデヒド-3-リン酸、2,3-DPGは増加していた。2,3-DPGは正常対照と比較すると、この時期においては依然低値であるが、4～5日後正常域に回復した。またアシドーシスまで至っていない糖尿病性ケトアシドーシス患者の赤血球2,3-DPGは、正常対照と有意差がなかった。

③先天性赤血球PFK部分欠損症では、正常対照に比しグルコース-6-リン酸、フルクトース-6-リン酸は増加、フルクトース-1,6-二リン酸、ジヒドロキシアセトンリン酸+グリセルアルデヒド-3-リン酸、2,3-DPGは減少していた。またADP、AMPは増加、ATPは減少していた。

II 正常ヒト赤血球を用いたin vitro実験

浮遊ヒト赤血球をpH 7.4, 7.3, 7.1のもとで37℃、2時間あるいは5時間孵置し水素イオンの解糖系に及ぼす影響を検討した。また浮遊ヒト赤血球に、 β -ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸、インスリンあるいは牛アルブミンに結合したパルミチン酸を添加し、37℃、2時間あるいは5時間孵置しこれら物質の解糖系に及ぼす影響を検討した。

①pHの低下に伴い乳酸産生は低下し、また解糖系中間体の濃度変動のパターンは、解糖障害の原因がPFK活性の阻害によることを示していた。更にこのパターンは時間の経過とともに糖尿病性ケトアシドーシス患者赤血球のそれをほとんど再現していた。

②メディウムに添加された β -ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸、インスリン、パルミチン酸は、乳酸産生と解糖系にほとんど影響を及ぼさなかった。

III 精製ヒト赤血球PFKを用いた実験

ヒト赤血球PFKをTaruiの方法(J. Biol. Chem. 247:1138, 1972)で精製し、その活性に及ぼす水素イオン、 β -ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸の影響を検討した。

①pH 6.5～8.8の間でPFK活性は水素イオン濃度の上昇に伴って低下し、この変化はpH 6.8～7.4の間で特に著しかった。

② β -ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸の添加効果はなかった。

[総括]

1. 先天性赤血球PFK部分欠損症と糖尿病性ケトアシドーシスの患者赤血球の解糖系中間体のパターンは極めて類似している。
2. 赤血球PFK活性は、2,3-DPG濃度を規定しており、糖尿病性ケトアシドーシスにおける2,3-DPG濃度の減少は、主としてPFK活性の阻害にもとづく。
3. 糖尿病性ケトアシドーシスにおける赤血球PFK活性の阻害は、血漿水素イオン濃度の上昇にもとづいている。PFK活性に対する β -ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸、インスリン、パルミチン酸の関与は否定的である。

論文の審査結果の要旨

糖尿病性ケトアシドーシスにおいて、赤血球2,3-ジホスホグリセリン酸濃度が低下することは、1939年 Guestらによって指摘され、本症の治療に際しても特に留意すべき点と見做されているが、その減少機構については解明されないまま今日に至っていた。本研究により、糖尿病性ケトアシドーシスにおいては、血液中の水素イオン濃度の上昇により赤血球の解糖律速酵素であるホスホフルクトキナーゼ活性が阻害され、その結果2,3-ジホスホグリセリン酸濃度の低下することが証明された。また、赤血球ホスホフルクトキナーゼ活性が2,3-ジホスホグリセリン酸濃度を規定することは、先天性赤血球ホスホフルクトキナーゼ部分欠損症の患者赤血球での分析によっても裏づけた。

糖尿病性ケトアシドーシスの病態の解明、赤血球2,3-ジホスホグリセリン酸濃度の調節機構の分析のいずれの面からみても、すぐれた意義を有する研究として評価される。