



Title	GM1-ガングリオシドーシスのHeterogeneityに関する臨床的ならびに生化学的研究
Author(s)	豊, 徹
Citation	大阪大学, 1978, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32395">https://hdl.handle.net/11094/32395</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">大阪大学の博士論文について</a>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

氏 名・(本籍)	豊 徹
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 4 4 4 4 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 12 月 20 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	GM <sub>1</sub> -ガングリオシドーシスの Heterogeneity に関する 臨床的ならびに生化学的研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 藪内 百治 (副査) 教 授 垂井清一郎 教 授 和田 博

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

GM<sub>1</sub>-ガングリオシドーシスは、遺伝性脳脂質蓄積症の一つであり、発育遅延、肝脾腫、骨変化を呈し早期に発病する Type 1 と発病が 1 才をすぎ、臨床症状も軽微な Type 2 および数種の亜型の存在が知られている。Type 1 と Type 2 の生化学的差異に関して、多くの研究者により検討されてきたが、その内容はかならずしも一致していない。著者は臨床症状からみて Type 1 および Type 2 と考えられる患者の剖検脳および肝の生化学的検索を実施し、両病型間の生化学的差を明らかにしようと試みた。

### 〔方法ならびに成績〕

症例 S. H. は、早期発症、異常顔貌、骨変化、肝脾腫、眼底変化などを示し、典型的な臨床症状からみて Type 1 と分類した。症例 Y. Y. は、遅発型で Type 2 の典型的症例と考えられ、Type 2B と分類した。症例 Y. K. は、両者の中間的な臨床症状を示したが、以下に述べる生化学的検索から、Type 2 と考えられ、Type 2A と分類した。

酵素活性の測定には、肝および脳組織を再蒸留水にて 15% ホモジネートにし、遠心後、その上清を酵素液として用いた。 $\beta$ -galactosidase 活性の測定には、4-methylumbelliferyl (以下 4 MU と略す) - $\beta$ -galactopyranoside、および [<sup>3</sup>H]-GM<sub>1</sub>-ganglioside を基質とした。 $\beta$ -glucosidase 活性の測定には、4 MU-glucopyranoside を用いた。Sephadex-G-200 (0.9×60cm) によるゲル濾過には、100 $\mu$ l の酵素液を使用し、0.01M, PH 7.5, phosphate 緩衝液で溶出させ、0.9ml ずつ分画した後、酵素活性を測定した。

脳における総ガングリオシド量は、対照脳に比して、3症例とも2.5—3.5倍増加し、そのうち、GM<sub>1</sub>-ガングリオシドの占める率は、正常脳では、20%であるのに対し、Type 1, 2Aおよび2Bでは、各々62.8%, 73.2%, 76.4%と増加をみた。肝の総ガングリオシド量は、Type 1, 2Aでは、対照肝の2—2.5倍と増加を示したが、Type 2Bでは増加をみなかった。しかしGM<sub>1</sub>-ガングリオシドの占める率は、正常肝では9.6%であるのに対し、Type 1, 2A, 2Bでは各々27.9%, 18.9%, 17.8%と相対的増加をみた。肝GM<sub>1</sub>-ganglioside- $\beta$ -galactosidase活性は、3症例ともに著明な活性低下を示し、Type 1では、その活性低下が著しかった。肝4 MU- $\beta$ -galactosidaseのPH曲線は、Type 1では酸性側、中性側ともにその活性を認めなかったが、Type 2A, 2Bでは、その至適pHは、5—6と中性側に移動した。脳4 MU- $\beta$ -galactosidaseの至適PHは、正常脳ではPH 4.5附近であるのに比し、Type 1ではPH 3.0で著明な活性の増大を認めた。Type 2A, 2Bも至適PHは、酸性側に移動したが、Type 1とは少し異なり、また活性も著しく低値であった。Sephadex-G-200によるゲル濾過では、正常肝ではP I, P II, P IIIの3分画が得られ、その至適PHの検討から、P IとP IIは酸性の条件で、P IIIは中性の条件で作用する分画と考えられる。Type 1肝では、P I分画は残存していたが、P IIとP IIIは完全に欠如していた。Type 2Aおよび2B肝ではP IとP II分画はわずかに残存し、P III分画は、相対的増加を示した。このようにType 1では中性 $\beta$ -galactosidaseと考えられるP III分画が欠如し、一方Type 2Aおよび2Bで増加していた事実は、肝 $\beta$ -galactosidaseの至適PHの移動を反映しているものと考えられ、P III分画に同時に溶出される4 MU- $\beta$ -glucosidase活性もType 1では欠如しており、Type 2A, 2Bではその活性をみた。したがってType 1とType 2の生化学的差異として、今後は中性 $\beta$ -galactosidaseの有無についてもあわせて考えることがよいと思われる。Type 2Aは臨床的にはType 1に類似し、肝GM<sub>1</sub>-ganglioside量も増加していたが、酵素学的にはType 2Bに類似点を有していたため、従来のType 1には属し得ず、また従来のType 2とも区別しうするため、Type 2の亜型と考え、Type 2を2つに分類した。脳 $\beta$ -galactosidaseのゲル濾過による検討では、Type 1とType 2の間に酵素学的な差異をみだし得なかった。

#### 〔総括〕

GM<sub>1</sub>-ガングリオシドーシス Type 1, 1例, Type 2, 2例の肝および脳 $\beta$ -galactosidaseの酵素学的検索をおこない、脳ではType 1とType 2の間に酵素学的差異をみだし得なかった。しかし肝ではType 1において、中性 $\beta$ -galactosidaseが完全に欠如しており、Type 2では逆に相対的増加の傾向をみとめ、この点がType 1とType 2の生化学的差異の1つと考えられた。この成績からType 1はType 2に比し、より広汎な酵素障害の存在を推測せしめ、中性 $\beta$ -galactosidaseの基質特異性などは、今後の病態の解釈に役立つと思われる。

### 論文の審査結果の要旨

GM<sub>1</sub>-ガングリオシドーシスは、臨床上、タイプ1とタイプ2の2型に分類されているが、その生

化学的差異は不明であった。本研究は、本症の病型分類を生化学的にアプローチしたもので、酵素学的に両者の差違を見いだしたほか、新しい病型をつけ加えた。さらに中性 $\beta$ -galactosidaseの意義を示唆したことは、病態把握にも重要であり、高く評価される。