

Title	副腎白質ジストロフィー症例における炭化水素の蓄積
Author(s)	三木, 均
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33630
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について 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)	三 木 均
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 6098 号
学位授与の日付	昭 和 58 年 5 月 11 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	副腎白質ジストロフィー症例における炭化水素の蓄積
論文審査委員	(主査) 教 授 垂井清一郎 (副査) 教 授 阿部 裕 教 授 西 村 健

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

副腎白質ジストロフィー症 (Adrenoleukodystrophy; ALD) は、小児に発症する伴性劣性遺伝性疾患で、脳白質の進行性脱髄と原発性副腎不全を特徴とする。生化学的には両組織の cholesterol ester をはじめとする各脂質の脂肪酸に極長鎖のものが増加していることより、その本態は脂肪酸代謝の障害とされている。しかし、その詳細は未だ明らかでない。本研究はその病態を明らかにする目的で、当科で経験した ALD 症例の主要組織の脂質分析を行ない、その長鎖脂肪酸蓄積の機序について検討を行なうものである。

(方法ならびに成績)

用いた症例は運動障害、聴覚言語理解低下を初発症状とし、徐々に視力障害、除脳硬直を呈し、約 2 年の経過後死亡した 13 才男性である。また本症例の兄も同様の症状を呈し、若年で死亡している。本症例は病理組織学的に ALD と診断された。対照には当大学で法医解剖を行なった二例を用い、脂質分析を行なったのは脳白質、副腎、肝及び睪丸である。各組織は -80°C 凍結保存後、Folch の方法で脂質を抽出し、各脂質分析を行なった。

まず総脂質を microelectrobalance で測定した結果、脳白質においては対照で湿重量の 15.4% であるのに対し、本症例では 10.0% と脂質の減少を認めた。他の組織では対照と本症例の間に有意な差を認めなかった。つぎに磷脂質組成は 2 次元薄層クロマトグラフィー (TLC) (一次元: chloroform - methanol - aqueous ammonia, 130:70:10, 二次元: chloroform - acetone - methanol - acetic acid - water, 100:40:30:20:12) と Pi - molibdate 法の組合せで、また sphingolipids は TNBS

法により測定した結果、脳白質では本症例で phosphatidylethanolamine と sphingogalactolipids の減少を認めた。

cholesterol ester (CE) は総脂質を TLC (petroleum ether-ethyl ether, 86:14) で展開、抽出し、Zurkowski 法にて測定した。CE の構成脂肪酸の分析は、抽出した CE をアルカリ水解し、遊離した脂肪酸をメチルエステル化した後、gas chromatography (GC) に導入、3% SE 30 のカラム充てん剤を用い行なった。CE は対照の脳白質においてはほとんど認められないのに対し、本症例の脳白質では著増を示し、総脂質の 6.9% を占めた。他の組織の CE 含量は本症例と対照の間に差を認めなかった。CE の構成脂肪酸の分析では、 C_{22} より長鎖のもの全脂肪酸に占める割合は、対照では脳白質 5.5%、副腎 3.1%、肝 4.6%、睪丸 2.9% であるのに対し、本症例ではそれぞれ 27.3%、56.7%、9.2%、4.6% であり、特に脳白質、副腎で著明な増加を認めた。また本症例の脳白質の CE の極長鎖脂肪酸は $C_{25:0}$ を peak とするベル型に分布し、副腎においては、 $C_{24:0}$ が特に多く、これのみで全脂肪酸の 27% を占めた。

上記の TLC 分析中、本症例の脳白質からの抽出脂質中に、対照にはみられない不明の spot を CE の spot に隣接して認めた。本物質はアルカリ水解を受けず、CE とは全く別の物質であることを確かめた。同物質を薄層上より抽出し、脂肪酸メチルエステルと同条件で GC で分析したところ、一連の連続的な peak が認められた。各 peak の質量分析を行なった結果、それらは $C_{24} \sim C_{26}$ を中心に、炭素数 16~33 に分布する n-alkane であることが明らかとなった。次いで本物質の各組織における含量は squalane を内部標準とし、GC で測定した。本症例では脳白質で総脂質の 0.63%、副腎では 0.95% を占めるのに対し、対照ではそれぞれ 0.02%、0.15% であった。肝、睪丸では本症例と対照の間に n-alkane 含量の差を認めなかった。本物質は自然界にも多く存在するためその contamination を否定するために、分析に使用したすべての器具、試薬、有機溶媒を検討したが、そのいずれから本物質は検出できなかった。

(総括)

1. ALD 症例の組織の脂質分析を行ない、直鎖飽和炭化水素である n-alkane の蓄積を認めた。
2. n-alkane の蓄積は本症の障害臓器である脳白質、副腎に一致して認められた。
3. 蓄積した n-alkane は $C_{24} \sim C_{26}$ の鎖長のものが主であり、本疾患に特徴的な極長鎖脂肪酸の鎖長とはほぼ一致した。
4. 生体内で n-alkane と脂肪酸との間に代謝関連を有することが報告されており、n-alkane の蓄積と本疾患の発症との間に何らかの因果関係が存在することが推察された。
5. 今後生体内での n-alkane の代謝について検討することが必要である。

論文の審査結果の要旨

本研究は副腎白質ジストロフィー症の脳、副腎において従来認められている極長鎖脂肪酸の蓄積に加

えて、直鎖飽和炭化水素が蓄積することをはじめて見出し、その意義を考察したものである。現在まで炭化水素の生体内における蓄積の報告はなく、本物質と、従来副腎白質ジストロフィー症の本態とされていた極長鎖脂肪酸の代謝の関連している可能性が本研究によって明らかにされた。このことは本症の病態解明のみならず、炭化水素の生体内代謝の研究にも寄与するものと考えられる。