



各種病態時における赤血球代謝に関する研究、とくに組織アノキシアに対する対応機構としての変動について

井野, 隆弘

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1979-11-28

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0665

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000665>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



Ⅲ 結 果

1. 貧血症と赤血球代謝

貧血患者の 2,3-DPG は健常者に比べ有意に高値を示した。また赤血球解糖系諸酵素活性はそれぞれ高値を示したが、貧血の程度よりも病態により活性値に差異がみられた。

一方実験的に体重 3 kg の成熟家兎を用い、初回 50 ml の経静脈的脱血による急性貧血をおこさせ、その後 2 週間、毎日 10 ml の脱血をつづけ慢性貧血状態を作成したが、初回脱血後 2,3-DPG 値は 2 ～ 3 日後に最高値を示し、その後は処置前値に比べ高値を維持した。この初回脱血 24 時間後、1 週間後、2 週間後、3 週間後の血漿を medium として、正常成熟家兎の洗浄赤血球を 37°C で 6 時間の incubation を行った。赤血球 2,3-DPG は正常家兎血漿を medium として incubation した control 群に比べ、24 時間後の血漿を medium としたものではやや増加傾向を示し、1 週、2 週および 3 週後の血漿を medium としたものでは著明な増加を示した。一方貧血家兎の 1 週、2 週、および 3 週後の洗浄赤血球を正常家兎の血漿で incubation したところ、正常赤血球を正常血漿で incubation した control との間に差はみられなかった。貧血家兎の赤血球酵素活性は 2 週後に各酵素活性の亢進がみられた。

2. 低血糖並びに高血糖状態における赤血球代謝

高度持続性低血糖症で赤血球 2,3-DPG は著明に減少し、glucose 補給で血糖の改善により 2,3-DPG も上昇すること、さらに糖尿病性ケトアシドーシスでは 2,3-DPG が有意に低下する事実が認められていることなどから、in vitro 実験として健常者赤血球を $2.7 \pm 0.1 \text{ mM}$ の低 glucose 濃度の medium 中で 37°C、6 時間の incubation を行った。glucose 濃度の経時的な低下とともに、2,3-DPG は 6 時間後に有意な低下を示した。さらに低濃度の $1.2 \pm 0.1 \text{ mM}$ glucose 濃度下での 10 時間の incubation では、4 時間目以後の glucose 濃度は 0.8 mM 前後で一定レベルを維持したが、2,3-DPG は経時的に 10 時間後まで有意に低下した。この incubation 開始 4 時間後に glucose を添加すると 2,3-DPG の低下が抑制された。一方 GAPDH を block する arsenate の添加で、2,3-DPG は無処置のものに比べ、より強い低下を示したが、enolase を block する NaF の添加では 2,3-DPG の変動がみられなかった。

一方 pH 7.45 の条件下で赤血球を高 glucose 濃度下で incubation した時の 2,3-DPG の変化を観察したが、著変はみられなかった。しかし pH 7.20 の条件下では glucose 濃度と関係なく 2,3-DPG の著明な低下を認めた。

3. 甲状腺機能異常症における赤血球代謝

甲状腺機能亢進症では 2,3-DPG の有意な増加を認めた。甲状腺機能低下症（粘液水腫）では健常者と差は認められなかったが、これらの殆んど症例で貧血が合併しているため、貧血の因子を除外する目的で、Torrance らの方法にもとづき Hb で補正してみると、2,3-DPG 値は有意の低下を示した。甲状腺機能亢進症の血清 T_4 および T_3 レベルと 2,3-DPG との間には相関関係はみられなかったが、甲状腺機能異常者の基礎代謝率と 2,3-DPG との間には有意の相関がみられた。

in vitro 実験で、甲状腺ホルモン添加による赤血球代謝への直接効果を検討したが、無処置群と

比較して差はみられなかった。また健康者赤血球を甲状腺機能亢進症血漿で incubation し、2,3-DPG の変動および糖利用を観察したが、著変はみられなかった。一方甲状腺機能亢進者赤血球を健康者血漿で incubation したものでは、2,3-DPG の軽度の増加および糖利用の亢進がみられた。

Ⅳ 考 按

種々の貧血において 2,3-DPG の増加をみたが、貧血の種類によって、その増加の程度には差がみられた。この要因の一つとして再生不良性貧血では pentose-phosphate pathway の代謝が、鉄欠乏性貧血では Rapoport-Luebering cycle の代謝がより一層亢進していることによるのではないかと考えられた。健康者赤血球と貧血血漿との incubation 実験の結果、貧血血漿中には赤血球に直接作用し、2,3-DPG を上昇させる作用が生じているものと考えられた。

次に正常赤血球の低 glucose 濃度での incubation 実験で、赤血球は低 glucose 濃度下では glucose に代り、赤血球の energy 源として 2,3-DPG を消費したものと考えられ、臨床的には高度の低血糖状態が長時間持続する遷延性低血糖では 2,3-DPG の低下が生じ、ひいては組織アノキシア、とくに脳アノキシアを来す可能性が示唆された。

一方重症糖尿病状態を仮定し、高 glucose 濃度下での incubation 実験で、正常 PH では 2,3-DPG に著変はみられず、PH 7.20 のアシドーシス条件下では glucose 濃度に関係なく 2,3-DPG の著明な低下をみたことから、PH の低下により解糖系酵素活性が抑制され、赤血球代謝が低下し、2,3-DPG の低下を来したものと考えられた。すなわち糖尿病性ケトアシドーシスでは 2,3-DPG の低下が存在し、組織アノキシア改善のためには PH を補正することが重要な要因の一つであると考えられた。

さて甲状腺機能亢進症で 2,3-DPG の増加が、甲状腺機能低下症で 2,3-DPG の低下がみられたが、in vitro 実験の結果、甲状腺ホルモンの赤血球への直接作用はみられず、また甲状腺機能亢進症患者血漿中にも 2,3-DPG を増加させる作用はみられなかった。一方 2,3-DPG と基礎代謝率との間に相関がみられたことから、甲状腺ホルモンの作用によって起った二次的な組織代謝の変動に応じ酸素消費量の増減が生じ、feed back 的に何らかの因子を介して間接的に 2,3-DPG が調節されているのではないかと考えられた。

以上のことから、次のような 2,3-DPG の増減に関する調節系が想定される。第 1 は赤血球数の増減そのものによる調節、第 2 は貧血、glucose 濃度、PH 等の血漿中に生じた因子を介する赤血球解糖系への直接作用、さらに第 3 は甲状腺機能異常症にみられるように、組織代謝の変動に応じ、間接的に作用する場合が想定された。すなわち赤血球は少なくともこの 3 つの調節系を介して、組織アノキシアに対応しているものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

1967 年 Benesch は 2,3-DPG がヘモグロビン (Hb) に親和性を有し、酸素と競合的に結合することによって、Hb の酸素解離能を高め組織への酸素供給を増加させるということを報告した。また、

Lenfant により 2,3-DPG が組織の P_{50} とも相関することが証明され、以来組織 アノキシアに対する赤血球の対応機構としての重要性が指摘されるようになった。

そこで本研究者はこの 2,3-DPG を中心とし、かつ赤血球内諸酵素活性をも加えて、それらの変動を観察し各種病態時の組織 アノキシア、とくに貧血、低血糖、甲状腺機能異常状態下における赤血球代謝の対応機構を検討することを目的とした。

結果と考按

組織 アノキシアに対して 2,3-DPG を中心として赤血球糖代謝がどのように対応するかを検討する目的で、組織 アノキシアを来す疾患の代表的なものとして、先づ貧血について観察した。鉄欠乏性貧血、並びに実験的急性脱血性貧血のすべてにおいて 2,3-DPG の増加をみたが、貧血の種類によって 2,3-DPG の増加の程度には若干の相異がみられた。すなわち、赤血球内酵素活性も全般に亢進がみられたが、PGK/PK、G6PG/PFK は正常範囲内であるにもかかわらず、PGK/PK が低値を示し、2,3-DPG が増加していることから、Rapoport-Luebering cycle の代謝が亢進しているのではないかと考えられた。

また再生不良性貧血と鉄欠乏性貧血との間に代謝上の差がみられたことは、根本的に両者の代謝パターンに違いがみられるとも考えられるが、一方では再生不良性貧血では老化赤血球が増加し、鉄欠乏性貧血では幼若赤血球が増加しているとも言われており、この cell population の差に起因しているのではないかと考えられる。そこで、このような 2,3-DPG の増加および解糖系酵素活性亢進の機序については家兎の脱血による貧血実験を行った。正常赤血球を貧血血漿で incubation した時に、2,3-DPG の有意の上昇をみたしたことから、貧血血漿中には赤血球に直接作用し、2,3-DPG を上昇させる作用が生じているものと考えられる。脱血 24 時間後の急性貧血期には、まだその作用はみられないが、経日的観察で 2,3-DPG が 2 日あるいは 3 日目で peak を示した。以上から急性脱血性貧血後 2,3-DPG の上昇には 2 ないし 3 日の対応期間を要し、血液疾患による貧血とは若干相違したことは注目される成績と考える。

次に低血糖状態における赤血球代謝を検討するため、正常赤血球の低 glucose 濃度での incubation 実験を施行した。数時間以上の低血糖状態では 2,3-DPG の低下が生じることが判明した。低 glucose 濃度下では medium の glucose 濃度は約 1.9mM まで直線的に減少してゆくようであった。この約 1.9mM の glucose 濃度から 2,3-DPG の低下が始まり、0.8mM 前後ではもはや glucose 消費はみられなかった。しかし、2,3-DPG が直線的に減少すること、さらに glucose の再添加により、2,3-DPG の低下が抑制されたこと、および glucose から 2,3-DPG に至る GAPDH の部分で解糖系の block 作用をもつ arsenate の添加で 2,3-DPG が低下し、enolase の block 剤である NaF 添加では 2,3-DPG の低下がみられないことは、低濃度 glucose 状態では glucose に代り、赤血球の energy 源として、2,3-DPG が消費されているものと考えられる。このことから臨床的に一過性短期間の低血糖は別として、高度の低血糖状態が長時間持続する遷延性低血糖では 2,3-DPG の低下が生じるものと考えられる。

一般に低血糖状態では脳の酸素消費量が低下しているといわれているが、以上のような事実から考えると、この原因として 2,3-DPG の低下による脳組織への酸素供給の減少が生じ、組織アノキシア、とくに脳アノキシアを来たしている可能性が示唆される。一方高血糖状態、すなわち重症糖尿病状態を仮定した高 glucose 濃度での incubation 実験では、正常 pH で 2,3-DPG に著明な変化はみられなかったが、pH 7.20 のアシドーシスの条件下では 2,3-DPG は著明に低下した。このような事実から、糖尿病性ケトアシドーシスでは血糖値のいかにかわらず 2,3-DPG の低下が存在すると考えられる。従って組織アノキシアの改善のためにも、pH 補正の重要性が指摘される。

次に、代謝性疾患の典型例として甲状腺機能異常症を対象としたが、とくに甲状腺機能亢進症では 2,3-DPG の増加が、機能低下症では 2,3-DPG の低下がみられた。一方、 T_3 、 T_4 、添加実験にて T_3 、 T_4 の赤血球への直接作用はみられなかった。さらに正常人赤血球を甲状腺機能亢進症患者血漿で incubation したが、2,3-DPG の増加はみられず、前述の貧血の場合と異なり、甲状腺機能亢進症患者血漿中には 2,3-DPG を増加させる作用は認められなかった。

一方、甲状腺機能低下症では貧血を、さらに組織アノキシアを来たすものと考えられる。著者の症例においても貧血を合併し、2,3-DPG は正常人より高値を示していたが、Hb 補正を行った結果、正常人に比較して有意に低値を示した。この事実は臨床的には 2,3-DPG の低下に意味があり、粘液水腫患者にみられる粘液水腫心の発生にも酸素供給障害、すなわち慢性的心筋アノキシアが関与しているのではないかと考えられる。以上より、甲状腺機能異常症における 2,3-DPG を中心とした赤血球代謝の調節は甲状腺ホルモン、あるいはその他の血漿中に生じた因子による赤血球への直接作用ではなく、甲状腺ホルモンの作用によって起こった二次的な組織代謝の亢進、あるいは低下による酸素消費量の増減に応じて、feed back 的に何らかの因子を介して間接的に 2,3-DPG が調節されているのではないかと考えられる。

以上、赤血球代謝に関与すると考えられる 2,3 の病態について、2,3-DPG の変動を中心に観察を行った研究成果であるが、これらの結果より、2,3-DPG の増減に関する調節系が想定される。第 1 は赤血球数の増減そのものによる調節が当然考えられる。第 2 は貧血、glucose 濃度、PH 等の血漿中に生じた因子を介する赤血球解糖系への直接作用、さらに第 3 は甲状腺機能異常症にみられるように、組織代謝の変動に応じて間接的に作用する場合が考えられる。すなわち、少なくとも赤血球はこの 3 つの調節系を介して、組織アノキシアに対応しているものと考えられる。従って臨床的には、とくに代謝異常疾患、老化機構など組織呼吸に関与する病態は比較的多くあると考えられ、治療面での赤血球代謝の重要性とその応用性が強く示唆されるわけであり、本研究の意義、学問上に貢献する所も多いと考えられる。よって本研究者は医学博士の学位をうる資格ありと判定した。