

氏名(本籍)	あべい まさと 安部井 誠 人(東京都)				
学位の種類	医学博士				
学位記番号	博甲第673号				
学位授与年月日	平成元年3月25日				
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当				
審査研究科	医学研究科				
学位論文題目	ヒト肝の Glutathione S-Transferase (GST) アイザイムに関する基礎的・臨床的研究				
主査	筑波大学教授	医学博士	滝田	齊	
副査	筑波大学教授	医学博士	浜口	秀夫	
副査	筑波大学教授	医学博士	山下	亀次郎	
副査	筑波大学助教授	理学博士	坂内	四郎	
副査	筑波大学助教授	医学博士	深尾	立	

論文の要旨

《目的》

Glutathione S-transferase (GST) は、肝をはじめ生体内に広く分布し、一方では発癌生物質や突然変異誘発性物質のグルタチオン抱合を触媒する解毒酵素として、他方ではビリルビンやインドシアニングリーン (ICG) の肝細胞における取込みと輸送に関与するキャリア蛋白として重要な役割を演じている。本研究は、ヒト肝に存在する GST アイソザイムを精製し、これを薬理遺伝学的、生化学的ならびに組織学的に追究して肝における生体防御機構の一端を明らかにするとともに、その臨床的意義を検討することを目的とした。

《方法ならびに成績》

1. 薬理遺伝学的研究

非肝疾患剖検肝181例を対象として、GST アイソザイムをでんぷんゲル電気泳動法および等電点電気泳動法により解析した。その結果、ヒト肝 GST は、3群の遺伝子座位 (GST 1, GST 2, GST 3) より成り、GST 1 には活性欠損型を含む遺伝的多型の存在することが判明した。次に、各種肝疾患の GST 1 表現型を正常群と比較検討した結果、GST 1 欠損型の頻度は、肝疾患群で有意 ($P < 0.05$) に高かった。肝疾患群の中では、肝細胞癌、肝硬変、慢性活動性肝炎で高い傾向が認められた。

2. 生化学的性状の検討

GST 1 の表現型の異なるヒト肝および赤血球より上記 3 群の GST アイソザイムを精製し、これらに対する特異抗体を作製してアイソザイムの免疫生化学的性状を比較検討した。その結果、3 群の肝 GST アイソザイムは、分子量、基質特異性、抗原性が異なっていた。GST 1 アイソザイムの 1 型と 2 型の間には、これらの諸性状に差は認められなかった。また、GST 1 欠損型の活性欠損は、GST 1 の酵素蛋白自体の欠損に基づくことが判明した。

3. 肝組織局在の検討

正常肝ならびに各種肝疾患の肝組織における GST アイソザイムの局在を酵素抗体間接法ならびに ABC 法により免疫組織学的に検討した。正常肝では、GST 1 アイソザイムは、非欠損型において肝細胞の細胞質にはほぼ均一に分布していた。GST 2 アイソザイムは、肝細胞の細胞質にはほぼ均一に、核に密に分布していた。GST 3 アイソザイムは、胆管上皮細胞に局在がみとめられた。一方、良性肝疾患の肝組織では、GST 1（非欠損型）および GST 2 アイソザイムは、壊死部や線維化巣にはみられず、肝細胞とくに再生肝細胞に強く認められた。また、これらのアイソザイムは肝細胞癌組織では減少していた。GST 3 アイソザイムは、肝細胞癌組織で非癌部肝組織より強く認められ、本アイソザイムの腫瘍組織における特異的産生が示唆された。

4. 肝表面 ICG 着色像の成因に関する検討

ICG 大量静注による肝着色法は、肝疾患の腹腔鏡診断に利用されているが、肝疾患において着色が不均一になる原因は不明である。そこで拡大腹腔鏡による ICG 着色像を肝組織の GST 2 アイソザイム（リガンディン）の局在と対比してその相関をを検討した。その結果、局所肝表面の ICG 着色度は、肝の組織学的変化に伴う GST 2 アイソザイムの局在の変化に対応していた。

5. 体質性黄疸の成因に関する検討

原因不明の体質性黄疸（Gilbert 症候群 3 例、Dubin-Johnson 症候群 2 例、Rotor 症候群 4 例）の肝 GST 2 アイソザイムを免疫組織学的に検討した。その結果、GST 2 アイソザイムは全例に存在し、Gilbert 症候群および Dubin-Johnson 症候群では、正常肝と同様の局在と染色性を示した。しかし、Rotor 症候群では、その免疫組織学的染色度は著しく低下していた。

《総括》

1) ヒト肝には、遺伝子座位、免疫生化学的性状を異にする 3 群の GST アイソザイムが存在し、これら GST アイソザイムは、肝組織における局在を異にすることが明らかにされた。2) ICG 大量静注による肝表面着色像が GST 2 アイソザイムの局在に対応していた。3) Rotor 症候群の肝では、GST 2 アイソザイムが減少していることが示唆された。4) 肝細胞癌の細胞が GST 3 アイソザイムを産生することが示唆された。

審 査 の 要 旨

肝 GST は、解毒酵素及びキャリア蛋白として、肝傷害とくに黄疸の発生に密接に関与している。

本研究は、ヒト肝における GST アイソザイム性状を薬理遺伝学的、免疫生化学的に明らかにし、その組織内局在を免疫組織染色法で証明したばかりでなく、Rotor 症候群では GST 2 アイソザイムが低下しているという新事実を発見している。これらの成績は、今後の肝解毒作用ならびにビルビリ
ン代謝の研究に大きく貢献することが期待される。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。