

氏名	羽 場 喬 一
学位の種類	医 学 博 士
学位授与番号	甲 第 2 2 号
学位授与の日付	昭和35年3月31日
学位授与の要件	医学研究科病理系病理学専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文題目	細胞の呼吸とミトコンドリアの形態との関係
論文審査委員	教授 妹尾左知丸 教授 浜崎幸雄 教授 村上 栄

学 位 論 文 内 容 要 旨

第一編 実験的四塩化炭素中毒肝に於ける光学顕微鏡的並びに電子顕微鏡的研究

本実験は CCl_4 中毒時に於ける細胞変性に際し細胞の微細構造がどのような形態学的な変化を起すかを明らかにするために行われたものである。ラッテに CCl_4 を経口的に投与した後時間的に肝組織を観察すると障害は既に 1.5 時間後から認められる。この時期には H. E. 染色では殆んどその障害を見出す事が出来ないが脂肪染色によってリポファネローゼの起っているのが認められる。5 時間経つと小葉の中間帯に空胞変性像を示す細胞が出現すると共に肝全体が脂肪肝の状態に陥る。この状態は急激に進行し 17—22 時間で完全な脂肪肝が成立する。このような光学的所見に基いて CCl_4 投与後 22 時間の間、時間的に肝細胞を電子顕微鏡に依り追跡した。その結果は 1.5 時間後のリポファネローゼの時期にはエンドプラスミックレチクルムが部分的に増生し、且巾が狭くなり線状排列をとるようになる。この時期にはミトコンドリアの形態には大した変化は見られない。5 時間後にはミトコンドリアは腫大、膨化しクリステはミトコンドリアの中心部で減少しその排列が乱れて来る。この傾向は時間と共に高度になるがクリステの二重膜構造は 22 時間後に於ても尚よく保たれている。エンドプラスミックレチクルムは 5 時間以後膨化崩壊の経過をたどる。その他変性の初期に Microbody の出現が認められ、之からミトコンドリアの新生、脂肪形成の過程が追跡されている。

第二編 実験的四塩化炭素中毒肝に於ける組織化学的研究

第一編に於ける細胞崩壊過程の初期に認められるミトコンドリアの変化が細胞変性の発展にどのような意義をも

つかを明らかにするため本編ではミトコンドリアに局在しミトコンドリアの機能と関係していると考えられるチトクロームC酸化酵素及び琥珀酸脱水素酵素の活性を組織化学的に検索している。cc_l₄投与ラット肝ではチトクロームC酸化酵素の活性は肝小葉中心部が強くおこされる傾向にあるが高度の障害は認められない。琥珀酸脱水素酵素活性も、同様の傾向を示すが前者に比して更に変化は軽度である。琥珀酸脱水素酵素活性を生化学的に比色法で定量した結果では1.5時間後に活性上昇がみられ後次第に低下し正常値又は僅に低い値を示す。これらの実験結果は予期に反するものであり cc_l₄ に依って 著しい膨化を起したミトコンドリアも その酵素活性の障害は極めて軽度である率を示している。著者は 酵酸活性はクリステの二重膜構造と密接な関係を有するものと考え中毒時長期間この構造が保持されている事が呼吸酵素の活性を細胞が保ち続ける原因であろうと考えている。

第三編 実験的四塩化炭素中毒肝における細胞呼吸の生化学的研究

著者は更に以上の観察結果を裏づけるために本編では cc_l₄ 中毒ラットの肝細胞の酸素消費量を測定している。その結果に依れば内部呼吸は乾燥量 1 mg に対する値に就て或いは又細胞 1ヶ当りの酸素消費量に換算してみると5—6時間の間軽度に減少し、後17時間まで略一定に保たれ、後再び軽度の低下を示す事を明らかにしている。しかしながら琥珀酸ソーダを基質とすると1.5時間後に可成りの呼吸の促進とそれ以後急激に低下して略正常値に保たれ17時間後より軽度の低下を示す事を示している。この傾向は第二編に於て化学的に測定した琥珀酸脱水素酵素活性の変化と全くその傾向に於て一致している。以上の所見から著者は cc_l₄ 中毒の場合に細胞の変性が著明に進行するのは呼吸系の障害に依るものではなく恐らく呼吸酵素系の反応がATP合成反応にリンクしないためのものであると考えている。

論文審査の結果の要旨

羽場喬一提出の「細胞呼吸とミトコンドリアの形態との関係」に関する学位論文に就き審査した結果の要旨は次の通りである。

著者はミトコンドリア (M) の形態変化を起す方法として cc_l₄ 中毒を選び、中毒初期の肝で形態学的、組織化学的、化学的観察を行なっている。

第一編では肝細胞の形態を光学顕微鏡及び電顕的に追及し、cc_l₄投与数時間後にはMに著明な膨化を認めている。著者は更にMの内部構造の変化を詳しく追及し、著明な膨化にも拘らずその二重膜構造は比較的長くよく保たれる事を示している。元来生細胞のMは周囲の細胞質に対して高滲透圧状態に保たれ、分子の保留水の能動的排泄を行なっていると考えられるが、Robinsonの観察はこのエネルギーは呼吸に依って与えられ呼吸が止るとMの膨化が起る事を示している。従って呼吸と膨化との関係は重要視されるべきものと思われる。著者は第二編で cc_l₄ 中毒肝の呼吸酵素活性をしらべているが実験結果は組織化学的にも、又化学的にも活性はあまり低下していない事を示している。著者は更に第三編で組織の呼吸量を実測しているがこの値も呼吸が殆んど低下していない事を示している。著者は之等の実験を通じてMの膨化は呼吸とは必しも密接な関係にない事を示し、Mの抗膨化に関するエネルギーは呼吸に依るエネルギーが更に高次のエネルギー供与系に連結してそこから与えられる事を示唆し、又M膨化が起っても二重膜構造に変化がなければ呼吸の低下は起らないものと考え、二重膜構造と呼吸酵素との関係に就て論じている。

以上の様に本論文は新しい知見に富み、学術上有益であり、著者は医学博士の学位を授与せられるべき学力を有するものと認める。