

氏 名 (本 籍) ナガキノリ美 鈴 木 範

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 博 第 3 8 7 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 4 1 年 3 月 2 5 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 門 課 程 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
(博 士 課 程) 外 科 学 専 攻

学 位 論 文 題 目 I On black pigment of gallstones with
special reference to difference from
melanins
(胆 石 中 の 黒 色 々 素 と メ ラ ニ ン と の 比 較 検 討)
II On black pigment of gallstones with
special reference to comparison with
bilirubin derivatives.
(胆 石 中 の 黒 色 々 素 と ビ リ ル ビ ン 誘 導 体 と の 比 較 検 討)
III 胆 石 中 の 黒 色 々 素 と ビ リ ル ビ ン 金 属 錯 化 合 物 と の 比 較
検 討

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 榎 哲 夫 教 授 菊 地 吾 郎

教 授 葛 西 森 夫

論 文 内 容 要 旨

I 研 究 目 的

胆石には、まれに外観および断面が黒色を呈するものがある。この黒色々素は生体内色素のメラニンと同一であるとの説もあるが、通常、メラニン色素が存在しない肝臓系に多量のメラニンが生成しうるかどうか疑問であり、その本態は明らかでない。そこで著者は、この種の胆石中から黒色々素を抽出し、まず各種メラニン色素と比較、さらにビリルビンおよびその化合物から人工的に生成した黒色々素と比較検討した。また、胆石中には種々の重金属が存在することから、黒色のビリルビン金属錯体の存在も推定し、その合成と検討を行なった。

II 実 験 材 料 と 方 法

黒色を呈する胆石試料としては、溶血性黄疸に合併せるものと、その他に見られたものの2種類を用い、所定の操作により黒色々素を分離した。対比検討のためのメラニン色素としては、ヒト黒色毛髪、イカ墨嚢、牛眼ブドウ膜およびヒト黒色腫から分離調整したものと、チロジン(L-tyrosine)およびドーパ(dl-3,4-dihydroxy phenylalanine)から合成したものとを用いた。また、ビリルビン由来の黒色々素は、市販標準ビリルビン、胆石より抽出した遊離ビリルビン、ビリルビン石灰石および合成ビリルビンカルシウムに一定の操作を加えて生成した。ビリルビン銅錯体は、市販標準ビリルビンと塩化第二銅から合成した。これらの各種黒色々素の比較検討は、外観、溶解性、脱色性、灰分、窒素分析、紫外スペクトルおよび赤外スペクトルによつた。

III 実 験 成 績

1) 胆石中の黒色々素の諸性質：外観は黒色細顆粒状で光沢あり、無機溶媒に難溶で有機溶媒に不溶。過酸化水素水による脱色は容易に起こり、窒素分析値は6~8%であつた。紫外スペクトルはなだらかで特有吸収なく、赤外スペクトルは明瞭な特有吸収は示さないが一定の共通傾向があり、詳細に観察すると若干の共通吸収帯も認められた。2) 胆石中の黒色々素とメラニンとの比較検討：メラニンは胆石内黒色々素に比し光沢が少なく、脱色性も小さいなどの相違はあつたが、溶解性、窒素分析値、紫外スペクトルには両者間に差異が認められなかつた。赤外スペクトルは両色素ともほぼ類似したスペクトルを示したが、以下の諸点において明らかな差を指摘し得た—(1)黒色々素には 2900cm^{-1} 附近にアルカン類と考えられる—CH—の伸縮振動が認められたのに対し、メラニンは 2850cm^{-1} 附近に肩または非常に弱い吸収を示す程度であつた。(2)黒色々素は 1670cm^{-1} と 1550cm^{-1} の間に大きな巾広い強い吸収を示し、メラニンは 1700

～1690 cm^{-1} と1625～1610 cm^{-1} の2ヶ所にやゝ広い強い吸収を示した。(3)メラニン は 1300～1200 cm^{-1} の間にやゝ強い吸収を示したが黑色々素の同領域は平坦であつた。(4)黑色色素にある1160 cm^{-1} , 1090 cm^{-1} , 960 cm^{-1} の吸収がメラニンに認められなかつた。したがつて、胆石中の黑色々素とメラニンとは構造上の相違を有するものと推定された。3) ビリルビン由来の黑色々素と胆石中の黑色々素との比較：試験管内で生成されたビリルビンに由来する黑色々素は、胆石中の黑色々素と外観、溶解性、脱色性ともに類似し、窒素分析値は近似的な値を示した。紫外スペクトルはともに特有吸収のないなだらかなスペクトルを示し、赤外スペクトルは吸収の強度の差は多少あるが、吸収の位置およびスペクトル全体の傾向は同一であつた。この事実から、両物質は構造上類似ないしは同一のものであると推定された。4) 分画による検討：同じ黑色を呈する胆石でも、その未処理試料の組成は一様ではなかつた。しかし、これらの試料に20%塩酸処理を加えた後の黑色物質は、各試料とも全く同一の赤外スペクトルを示した。この黑色物質につき、エタノール、クロロホルム、5%アンモニア水抽出処理を繰り返すと抽出残渣の赤外スペクトルは次第になだらかとなつたが、スペクトル全体の傾向はほぼ一定に保たれた。この際のエタノール抽出物は、抽出残渣とほとんど同一の赤外スペクトルを示した。そして、このエタノール抽出分画にさらに長時間塩酸加熱処理を加えると、エタノール不溶性黑色物質に変化し、本物質は紫外、赤外スペクトル上、先きのエタノール抽出残渣と全く同一物であつた。したがつて胆石中の黑色々素は、ほぼ同一の基本構造を有し、しかも重合度を異にする重合体の混合物であると解された。他方、ビリルビン石灰石や合成ビリルビンカルシウムを塩酸で長時間加熱処理すると、常温処理の場合とは異なり黑色物質が生成された。この黑色物質に胆石中の黑色々素の抽出操作と同一の処理を加えたところ胆石中の黑色々素を分画した場合の最終黑色物質と同一構造を示す黑色物質が得られた。このことから、ビリルビンは塩酸加熱処理により変性、重合するが、加熱処理の進むにつれて重合度を増し、ついには、無機・有機溶媒に不溶性の黑色物質に変化することが判明した。そしてこの現象は、胆石中の黑色々素がビリルビンから生成される過程を示唆するものと考えられた。5) 試験管内合成ビリルビン銅錯体は、645 $m\mu$ と 595 $m\mu$ に吸収極大を示す黑色々素であつた。

IV 結 語

胆石中の黑色々素の本態を究明する目的で著者は、まず本色素とメラニン色素とを比較検討したところ、とくに赤外スペクトル上、両者は異なる物質であることが推定された。そこで、普通の胆石の着色の主因であるビリルビンに注目し、ビリルビン由来の黑色々素を試験管内で生成して比較検討したところ、両者は性質および構造上からもまったく一致した物質であることが判明し、胆石の黑色々素はビリルビン由来のものであることを証明しえた。さらに胆石の黑色々素の分画実験、ならびにビリルビンより黑色物質の生成過程の検討から、胆石の黑色々素の構造について考察した。また、この種の胆石中には黑色を呈するビリルビン金属錯体の存在も推定され、実験の結果、黑色を呈するビリルビン銅錯体の合成に成功した。

審 査 結 果 の 要 旨

胆石のなかには、まれに外観および断面が黒色を呈するものがある。この黒色々素は生体内色素のメラニンと同一であるとの説もあるが、通常メラニン色素が存在しない肝胆道系に多量のメラニンが生成しうるかどうか疑問であり、その本態は明らかではない。そこで著者は、手術時に摘出した黒色を呈する胆石を材料とし、黒色々素の性状を種々の面から検討し、その本態をつきとめようと試みている。

著者の提出論文は 3 編より或るが、まず第 1 報においてはこの黒色々素をメラニンと対比検討した。その結果、胆石中の黒色々素はメラニンに類似した諸性質を有するが、赤外スペクトルでは明らかな差があり、両色素は構造の上で異なる物質であることが認められた。

第 2 報においては、ビリルビンおよびその化合物から黒色々素を人工的に生成し、これと胆石中の黒色々素とを比較検討した。この試験管内で生成したビリルビン由来の黒色々素は胆石中の黒色々素とよく類似した諸性質を示し、赤外スペクトルもほぼ一致した。したがって、両物質は構造上類似ないしは同一のものであると認めた。さらに、黒色々素の諸抽出分画の検討から、胆石中の黒色々素は、ほぼ同一の基本構造を有し、しかも重合度を異にするビリルビン誘導体重合物の混合物であることが確認された。

なお、胆石中には種々の重金属が存在することから、胆汁色素の金属錯化合物も胆石の黒色々調に関与する可能性がある。そこで第 3 報において、著者は、ビリルビン銅錯体の合成を試み、外観が濃青色ないし黒色を呈するビリルビン銅錯体の合成に成功し、その性質を明らかにした。

以上、著者は、胆石中の黒色々素はビリルビンの誘導体でメラニンとは異なる重合体であること、また、ビリルビン銅錯体などの金属錯体も関与する可能性があることなどを証明して、胆石の黒色々素はメラニンであるとする説を是正したものである。本研究は、胆汁色素の特殊な代謝機構ならびに肝胆道系における病態生理に関連して、胆石中の黒色々素の成因についてきわめて明瞭な解答を与えたもので、その意義は大きい。

よつて、本論文は学位を授与するに値するものと認める。