

|          |                         |         |         |         |
|----------|-------------------------|---------|---------|---------|
| 氏 名 (本籍) | た<br>田                  | むら<br>村 | つね<br>庸 | のぶ<br>信 |
| 学位の種類    | 医                       | 学       | 博       | 士       |
| 学位記番号    | 医                       | 第       | 799     | 号       |
| 学位授与年月日  | 昭和48年7月11日              |         |         |         |
| 学位授与の要件  | 学位規則第5条第2項該当            |         |         |         |
| 最終学歴     | 昭和39年3月5日<br>福島県立医科大学卒業 |         |         |         |
| 学位論文題目   | リポフラビン欠乏の葉酸代謝におよぼす影響    |         |         |         |

(主 査)

論文審査委員 教授 荒 川 雅 男 教授 立 木 蔚

教授 菊 地 吾 郎

## 論 文 内 容 要 旨

東北地方農村の小学校学童62人の血中リボフラビン値、血清葉酸値、および、ヒスチジン経口負荷後、3時間の尿中フォルムイミノグルタミン酸排泄量の測定を行ったところ、血中リボフラビン値の比較的低値の学童において、血中葉酸値が低いにもかかわらず、尿中フォルムイミノグルタミン酸の排泄が少ないという現象がみられた。

この現象は従来の報告、すなわち葉酸欠乏状態で尿中フォルムイミノグルタミン酸の排泄が増加するという定説に相反するものである。

血中リボフラビン値の比較的低い学童においてみられたこの現象の確認および、その原因の追求の目的で、ラットを実験的リボフラビン欠乏状態にして、そのラットにて、葉酸代謝の検索を行った。

学童においてみられたごとく、リボフラビン欠乏ラット群において、ヒスチジン負荷後の尿中フォルムイミノグルタミン酸の排泄が、コントロールラット群においての直と比較して、低下していることが証明された。一方、リボフラビン欠乏ラット肝内の葉酸値（微生物学的定量法によって測定）が、コントロール群のそれに比して、比較的低値を示すことも認められた。

これらの事実の原因の追求のため、さらに、ラット肝内の葉酸関与酵素の測定を行ったところ、リボフラビン欠乏ラットにおいて、コントロールラットに比し、特に、5-methylene-tetrahydrofolate reductase および 5-methyltetrahydrofolate transferase の2つの酵素の活性に著明な低下がみられた。

これらの酵素は、前者は、フラビンアデニンディニュクレオチドを特異的に必要とするフラボプロテインであり、又、後者は還元型フラビンアディニュクレオチドをその酵素反応に補酵素として必要とするもので、共にリボフラビン欠乏時に低下することは、説明されうるものである。

一方、これら両酵素の活性低下により、葉酸代謝に変化がおり、特に5-methyl-tetrahydrofolate の生成が低下し、それに反して、5-methyl-tetrahydrofolate 以外の還元型の葉酸の利用のされ方が増加し、それが、フォルムイミノグルタミン酸の処置を促進し、ヒスチジン負荷後の尿中フォルムイミノグルタミン酸の排泄量が減少するものと考えられる。

これは肝内葉酸値測定で、リボフラビン欠乏ラットにおいて、5-methyltetrahydrofolate がコントロールのそれに比し、少いことから説明されるものである。

なお、肝内アミノ酸の定量において、リボフラビン欠乏ラットにおいて、メチオニン、およびグリシンの値が、コントロールのそれに比し低値を示した。

## 審 査 結 果 の 要 旨

ビタミンB<sub>2</sub> (B<sub>2</sub>)欠乏の folate 代謝についての臨床的ならびに実験的研究であり、これまで知られていない新知見を得ている。

すなわちB<sub>2</sub> 欠乏小児においては血中のL.casei 値が低いにもかかわらず, histidine 負荷後の尿中 formiminoglutamic acid (FIGLU)の排泄の低下が存在することを見出した。この機構を説明するためにネズミのB<sub>2</sub> の欠乏状態の folate 代謝について検索し, 肝の N<sup>5,10</sup>-methylene-tetrahydrofolate reductase および N<sup>5</sup>-methyltetrahydrofolate homocysteine transmethylase の活性の低下があることを証明した。すなわちこれらの酵素活性の低下により, 肝の N<sup>5</sup>-methyl - tetrahydrofolate 以外の tetrahydrofolate compounds の比較的増加により FIGLU が formiminofransferase 反応を介して single carbon pool に, よりすみやかに導入されることが, 尿への FIGLU 排泄の減少を示すものと考えられる。