

学 位 論 文 題 名

Mechanism of hemolysis of
canine erythrocytes induced by L-sorbose

（L-Sorbose によるイヌ赤血球の溶血機序）

学位論文内容の要旨

イヌ赤血球のL-ソルボースによる溶血機序を検討した。遺伝的に(Na^+ , K^+)-ATPaseおよびヘキソキナーゼ(Hx)が高活性を示し、細胞内カリウム濃度が高い赤血球をもつイヌ(HK犬)と正常イヌ(LK犬)にL-ソルボース(2 g/kg)を経口投与したところ、LK犬はヘモグロビン尿を伴った重度の溶血性貧血を呈し、赤血球内ATPの著しい減少がみられたのに対して、HK犬では臨床的および血液学的変化を示さなかった。また、試験管内においてLK犬赤血球(LK RBCs)はL-ソルボースによりATP量の減少と乳酸産生の低下を示して溶血したのに対し、HK犬赤血球(HK RBCs)ではソルボースによるそれらの変化は認められなかった。しかし、LK RBCsにおいてソルボースはグルコースからの乳酸産生を抑制したが、グルコース-6-リン酸からの糖代謝は抑制しなかった。この成績からソルボースはLK RBCsの解糖をHxレベルで

抑制していることが示唆された。つぎにHK RBCsとLK RBCsのソルボースによる溶血の違い、ならびに動物種による赤血球のソルボースに対する感受性の違いについてその原因を検討した。 [^{14}C] ソルボースを使用してヒトおよびイヌ赤血球内におけるソルボースの代謝を検討したところ、ソルボースはHKおよびLKイヌ赤血球内ではリン酸化を受けるが、ヒト赤血球内では代謝されないことが判明した。さらに、ソルボースの代謝産物であるソルボース-1-リン酸によってLK RBCsのHx活性は著しく阻害されたが、HK RBCsではそのような著しい阻害はみられなかった。これらの結果から、イヌにはヒト赤血球にはみられないソルボース代謝経路が存在すること、その結果LK RBCsではソルボース代謝によって生成されたソルボース-1-リン酸によりHxが強く抑制されるために赤血球の解糖系が阻害されて溶血にいたるが、HK RBCsではHx活性が遺伝的にLK RBCsよりも高い（約2倍）ために溶血に抵抗性を示すものと考えられた。

学位論文審査の要旨

主査	教授	前出吉光
副査	教授	斉藤昌之
副査	教授	藤田正一
副査	講師	稲葉睦

学位論文題名

Mechanism of hemolysis of canine erythrocytes induced by L-sorbose

(L-Sorbose によるイヌ赤血球の溶血機序)

L-ソルボースはイヌ赤血球を強く溶血させるが、ヒトやウシ、ウマなどの赤血球に対しては溶血作用がみられない。その原因は解明されていない。申請者は、イヌ赤血球のL-ソルボースによる溶血機序を検討した。

はじめに、遺伝的に赤血球の(Na^+, K^+)-ATPaseおよびヘキソキナーゼ(Hx)が高活性を示すイヌ(HKイヌ)と正常イヌ(LKイヌ)にL-ソルボース(2 g/kg)を経口投与したところ、LKイヌはヘモグロビン尿を伴った重度の溶血性貧血を呈し、赤血球ATPの著しい減少がみられた。しかし、HKイヌでは臨床的および血液学的変化を示さなかった。また、試験管内においてLKイヌ赤血球(LK RBCs)はL-ソルボースによりATP量の減少と乳酸産生の低下を示して溶血したのに対し、HKイヌ赤血球(HK RBCs)ではソルボースによるそれらの変化は認められなかった。しかし、LK RBCsにおいてソルボースはグルコースからの乳酸産生を抑制したが、グルコース-6-リン酸

からの糖代謝は抑制しなかった。この成績からソルボースはLK RBCsの解糖をHxレベルで抑制していることが示唆された。

次に $[^{14}\text{C}]$ ソルボースを使用してヒトおよびイヌ赤血球内におけるソルボースの代謝を検討したところ、ソルボースはHKおよびLK RBCs内ではリン酸化を受けるが、ヒト赤血球内では代謝されないことが判明した。さらに、ソルボースの代謝産物であるソルボース-1-リン酸によってLK RBCsのHx活性は著しく阻害されたが、HK RBCsではそのような著しい阻害はみられなかった。これらの結果から、イヌ赤血球にはヒト赤血球にはみられないソルボース代謝経路が存在すること、その結果LK RBCsではソルボース代謝によって生成されたソルボース-1-リン酸によりHxが強く抑制されるために赤血球の解糖系が阻害されて溶血にいたるが、HK RBCsではHx活性がLK RBCsよりも高い(約2倍)ために溶血に抵抗性を示すものと考えられた。

以上のように、申請者はこれまで不明であったL-ソルボースによるイヌ赤血球の溶血機序を解明した。また、イヌ赤血球内にL-ソルボースの代謝経路が存在することも明らかにした。この成果は、臨床獣医学に大きく貢献する。よって審査員一同は、後藤郁男氏が博士(獣医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認めた。