

《会長講演》

血液疾患における核医学的研究*

“血球における脂肪酸合成の動態”

(第8回核医学会総会 会長講演)
日本核医学会総会会長 岡山大学教授

平 木 潔**

放射性同位元素の医学分野への導入にはめざましいものがあり、診断面あるいは治療面においても最も新しい手段の一つとして広範囲にわたって応用されつつある。

本日の講演は、血液疾患、特に再生不良性貧血並びに鉄欠乏性低色素性貧血における脂肪酸代謝の動態を *in vitro* で培養した骨髓ならびに末梢血中の血球につき、 ^{14}C -acetate により追跡した成績を中心として述べる。従来脂肪酸乃至脂質合成についての動的研究は主として肝臓を中心に行われており、血球についての研究は極めて少い。さて血液疾患における骨髓の脂質代謝はその造血能と関連して重要な意義をもつと考えられており、従来造血の旺んに行われる時期には脂肪のエネルギー化が行われて脂肪の減少がみられるが、逆に造血の低下する造血亢進状態⇒脂質エネルギー化⇒脂質減少

(本態性低色素性貧血など)

造血低下状態⇒脂質利用低下⇒脂質蓄積
(再生不良性貧血など) 脂肪髓化

Table 1. 骨髓脂質の動向

場合には脂肪の蓄積がみられると言われている。(Table 1)かかる観点から検索の対象として前者には本態性鉄欠乏性貧血の場合を、後者には再生不良性貧血の場合をとり、両者を比較すると共に、その他の血液疾患の場合とも比較検討した。

* Studies of Haematological Disorders by means of Nuclear Medicine

—Kinetics of Fatty Acid Synthesis in the Blood Corpuscles—

** Kiyoshi Hiraki, M. D., President, the 8th Annual meeting of the Jap. Soc. of Nuclear Medicine, Prof. of Medicine, Univ. of Okayama

実験材料には各種血液疾患々者より採取した骨髓穿刺液、或いは全血から得た血球を用い、これらが *in vitro* で培養された場合に ^{14}C -acetate から各脂肪酸を合成する過程を、更に合成された脂肪酸が主要な脂質の構成分子となる過程を観察した。

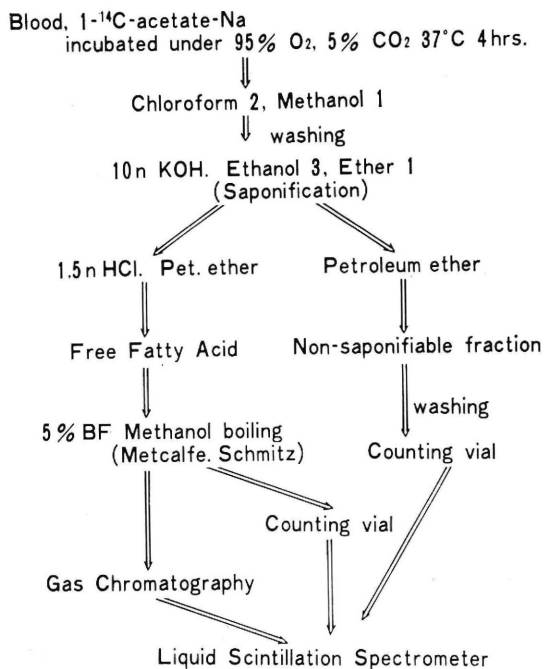


Table 2. Procedure for *in vitro* studies of isotope incorporation into Lipids by Blood Cells (M. Adams & K. Awai)

すなわちヘパリン加全血 5 ml, または骨髓穿刺液 1～2 ml に同患者血漿を加えて 5 ml とし、 $5\text{ }\mu\text{C}$ の $1\text{-}^{14}\text{C}$ -acetate-Na ($1\text{-}^{14}\text{C}$ -sodium acetate) を加えて 4 時間 37°C で振盪培養する。そして Folch らの方法で脂質を抽出し鹼化する。非水溶性非鹼化物(主としてコレステロール)及び総脂肪酸に分ち、各々の radioactivity を計測する。さらに脂肪酸は Metcalf の方法でメチル化

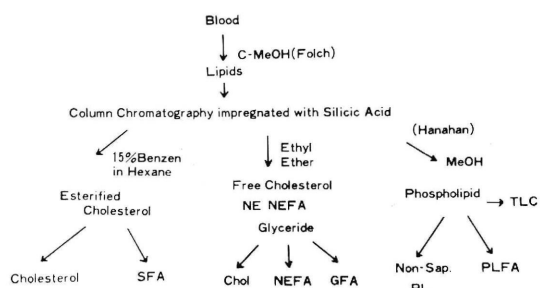
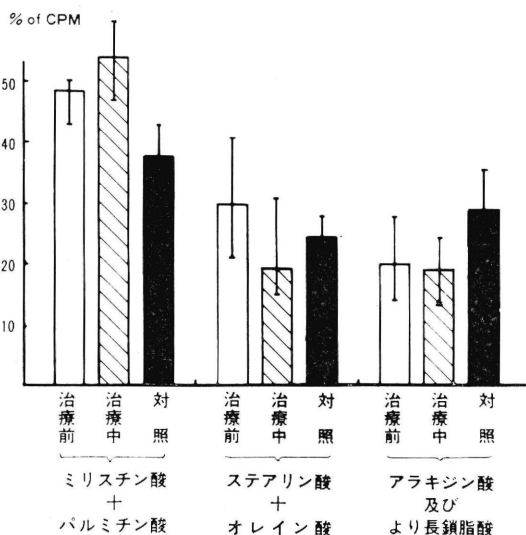


Table 3. Procedure of Fractionation of Lipids

し、ガスクロマトグラフィーの材料とした (Table 2) 又一部は脂質抽出後 Hanahan の方法により珪酸カラムで、または薄層クロマトグラフにより主要脂質に分離後、各脂質を構成している脂肪酸についても観察した。 (Table 3)

ガスクロマトグラフィーにより各脂肪酸に分ち、各々の radioactivity を計測する方法は近年ラジオガスクロマトグラフィーの進歩により容易に行える様になったが、未だ計数効率或いは最小検出量に制限がある。教室で行っている方法では回収率は95%以上で且つ最小検出量も 1×10^4 CPM レベルである。

私どもの方法はガスクロマトグラフィーのガス排出口 (vent) に装置した特殊加工のフィルターにより各脂肪酸を別々に分取するのでありこの際チャート上のピーク

Fig. 1. 再生不良性患者骨髓細胞による各種脂肪酸への ^{14}C 取り込み百分率 (in vitro)

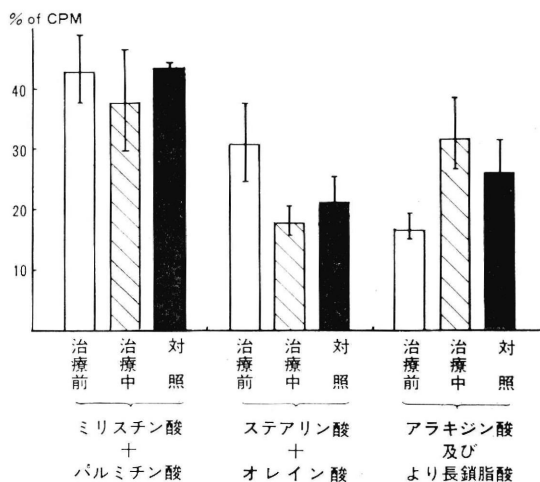
をみながらフィルターを素速く交換するが、その時ピークの谷間にチェックが入る。交換して取りはずしたフィルターはそのままトルエン -PPO-POPOP 系シンチレーターと共にカウンティングバイアルに入れ、液体シンチレーションカウンターで計測する。

成績について述べる。再生不良性貧血患者骨髓における脂肪酸生成の動態をみるに、先づ総脂肪酸への ^{14}C 取り込みを有核細胞数 10^6 コ当りで比較すると正常対照に比し低下している。次に各脂肪酸についてみるとミリスチン酸 (14:0) パルミチン酸 (16:0) そしてステアリン酸 (18:0) 及びオレイン酸 (18:1) への ^{14}C 取り込み百分率が高く、逆にアラキジン酸 (20:0) 以上の脂肪酸への取り込みが減少している (Fig. 1)。

全血細胞についての検索でも骨髓でみたと同様の傾向を認めた (Fig. 2)。これらの事から再生不良性貧血では細胞自体に何等かの脂質代謝異常が存在するものと考えられる。

脂肪酸合成において、Wakil らの言う所謂マロニール CoA 経路及びミトコンドリア内での鎖長延長経路が人間の血液細胞内にも存在するとすれば、炭素数20のアラキジン酸以上が少いということは、ミトコンドリア内での鎖長延長経路に障害があるためではないかと想像される。 (Table 4)

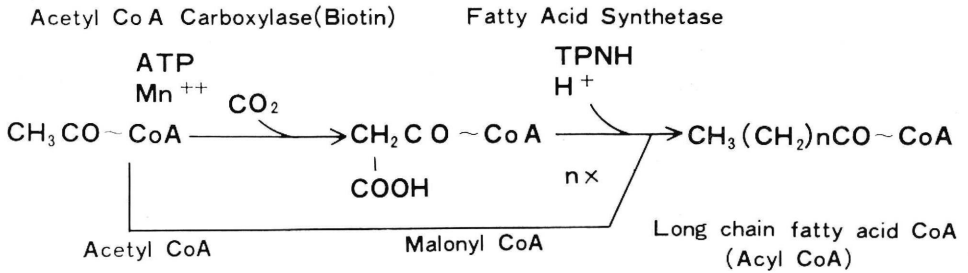
この点を明らかにする目的で振盪培養後の材料を Schneider の方法に基づき、核(N)、ミトコンドリア(M)、及び上清(S)の三分画に遠心分離して各分画での脂肪

Fig. 2. 再生不良性患者全血細胞による各種脂肪酸への ^{14}C 取り込み百分率 (in vitro)

Fatty Acids Synthesis

Wakil(1958,1960)

Extramitochondrial (Cytoplasmic) Pathway—Malonyl Co A Pathway



Mitochondrial Pathway—Chain lengthening pathway

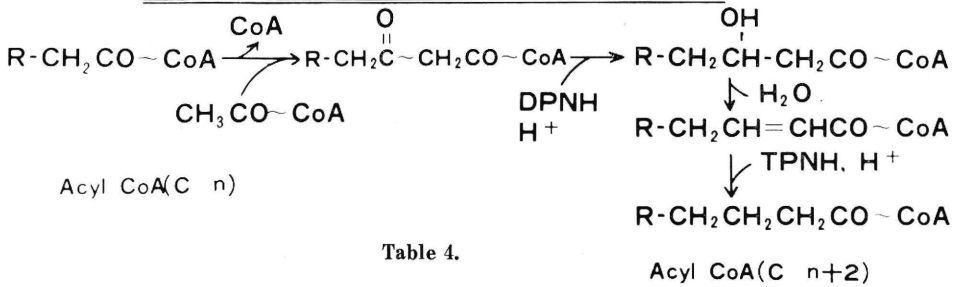


Table 4.

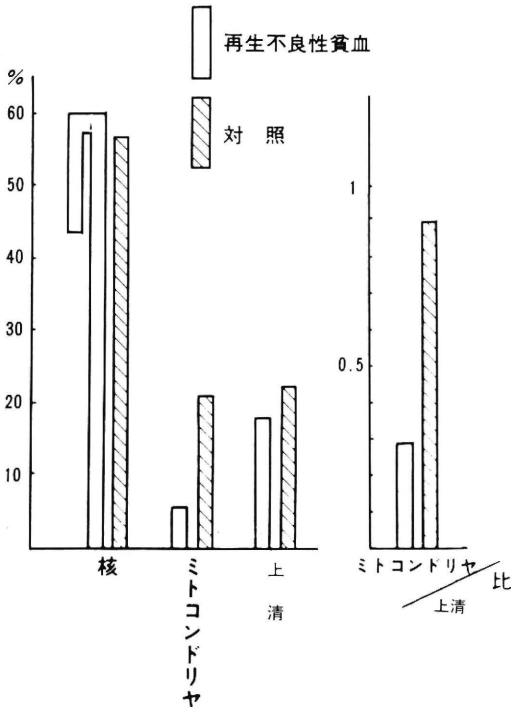


Fig. 3 骨髓細胞の核, ミトコンドリアおよび上清各分画脂肪酸へ取り込まれた ^{14}C 百分率 (分画法は Schneidr による)

酸への取り込みをみると, 再生不良性貧血では上清への取り込みに対するミトコンドリアへの取り込みの比率は低下している (Fig. 3). 又ミトコンドリア分画内でも再生不良性貧血では矢張りアラキジン酸以上が低下している (Fig. 4). これらの事は前述の推定を一層はっきりと裏付けるものと思われる. 尚この実験で, 合成脂肪酸が核分画へ可成り転入していることが知られたが, その意義については充分明らかではない. 又上清分画にミリスチン酸, パルミチン酸などのエネルギー化され易いものが多いことは興味深い点と考える.

さて, 副腎皮質ホルモンを中心とした治療を受けているものでは, その影響によるためかステアリン酸, オレイン酸は治療を受けていないものに比べて減少している (Fig. 1, Fig. 2). この点に興味を抱き, 振盪培養に際して副腎皮質ホルモン (プレドニゾロン) を添加してその影響を検討した. 材料は各種疾患から選んだが, プレドニゾロン 10^{-5} モル及び 10^{-3} モル濃度添加せるものを無添加の対照と比較すると, 総脂酸への ^{14}C 取り込みは 10^{-5} モルでは増減相半ばであるが, 10^{-3} モルでは対照と同程度乃至低下の傾向を認めた. 各脂肪酸への ^{14}C 取り込み百分率についての変動をみると, 10^{-5} モルではミリスチン酸, パルミチン酸は増加しステアリン酸が低下

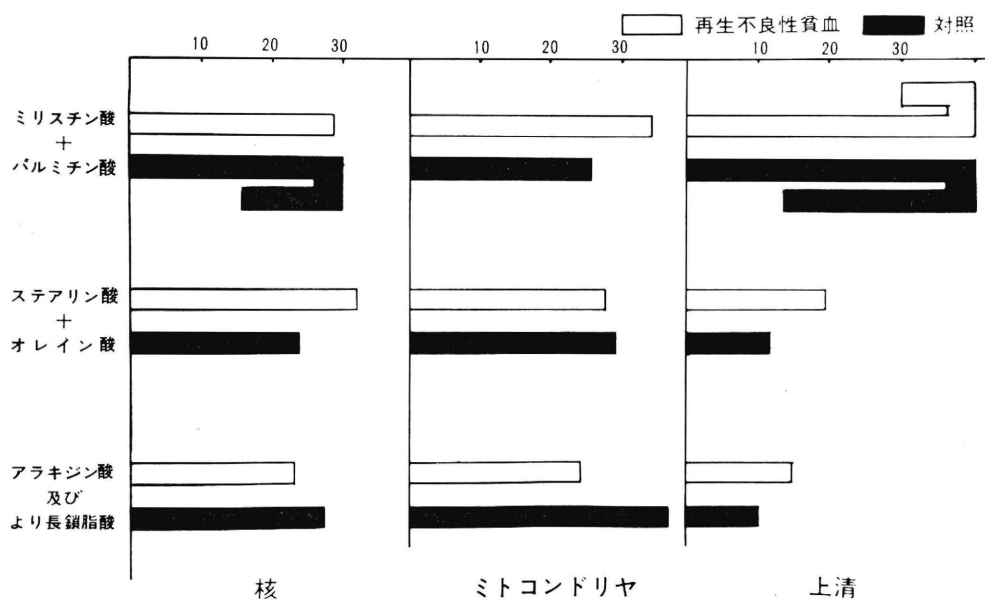


Fig. 4 骨髓細胞の核、ミトコンドリアおよび上清分画における各種脂肪酸へ取り込まれた ^{14}C 百分率

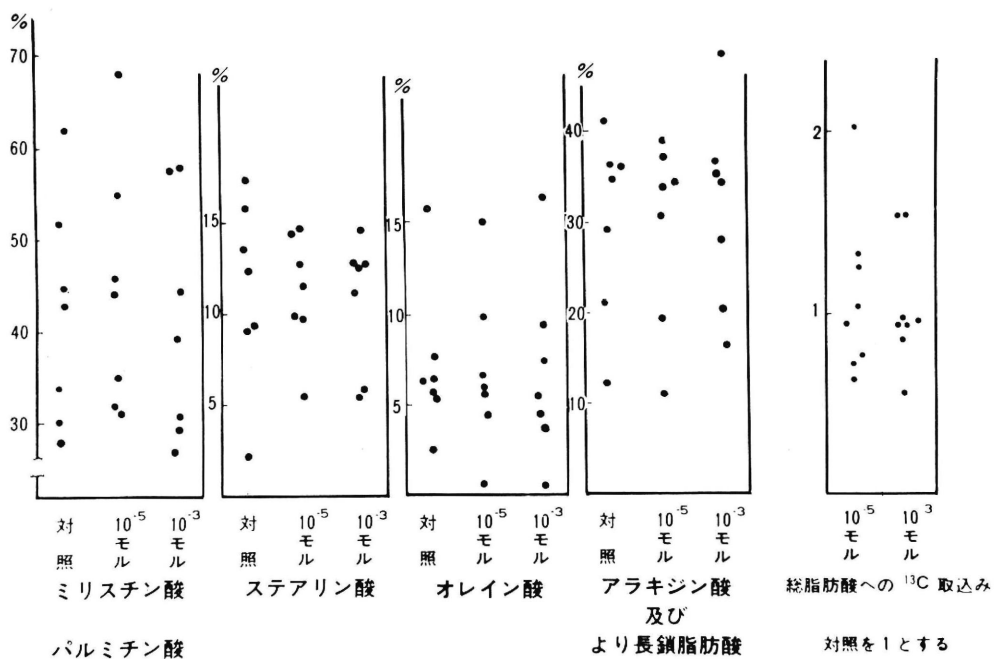


Fig. 5 プレドニゾン添加による各種脂肪酸への ^{14}C 取り込み百分率の変動 (全血細胞)

する傾向を認める。10⁻³モルではミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸が共に低下し、アラキジン酸及びより長鎖脂肪酸が増加する (Fig. 5)。10⁻⁵モル添加による変動は Fig. 1 の骨髓における変動と類似し、10⁻³モルのそれは Fig. 2 の全血のそれに類似しており、これらの変化が副腎皮質ホルモンによる治療の結果である

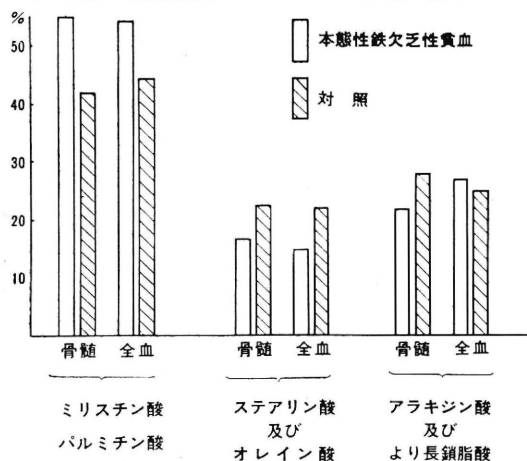


Fig. 6 本態性鉄欠乏性貧血患者骨髓および全血細胞による各種脂肪酸への¹⁴C 取り込み百分率

と考えられ興味深い。

次に本態性鉄欠乏による低色素性貧血の脂肪酸合成を検討した成績では、有核細胞数 10⁶ コ当りの総脂肪酸へ¹⁴C の取り込みは健康対照に比較して変化はないが、各脂肪酸の百分率においては、ミリスチン酸、パルミチン酸は高く、一方ステアリン酸、オレイン酸は再生不良性貧血の場合とは逆に低下する (Fig. 6)。すなわち造血能の旺んな低色素性貧血ではエネルギー需要の点からエネルギー化され易いミリスチン酸、パルミチン酸が強く要求され、ステアリン酸以上への変換が低下するのではないかと考えられる所の成績である。

再生不良性貧血の場合と比較して今一つ特徴的なことはステアリン酸に対するオレイン酸の生成比についての成績である。鉄欠乏性低色素性貧血では、ステアリン酸の低下に加えてオレイン酸の生成比は骨髓細胞 0.65、全血細胞 0.73 と再生不良性貧血の 0.82 および 0.91 とは対照的である。すなわちステアリン酸からモノ不飽和化して生ずるオレイン酸は鉄欠乏性低色素性貧血では低下し、逆に再生不良性貧血では増加する (Fig. 7)。

さて再生不良性貧血の全血細胞により合成された脂肪酸の主要脂質への入り方をみると Fig. 8 の如くで、各脂

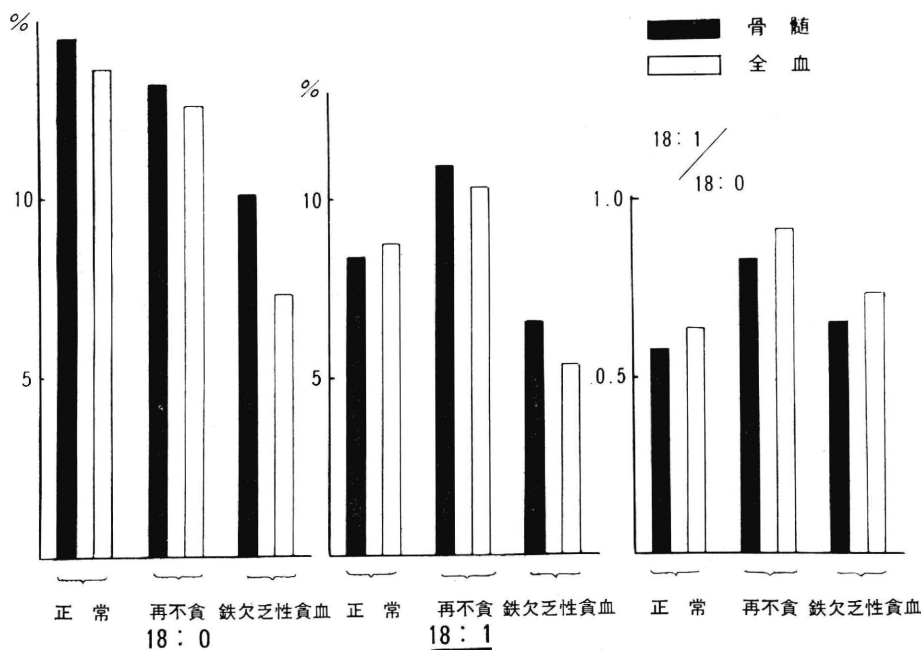


Fig. 7 再生不良性貧血および鉄欠乏性貧血のステアリン酸、オレイン酸への¹⁴C 取り込みの比較 (骨髓および全血)

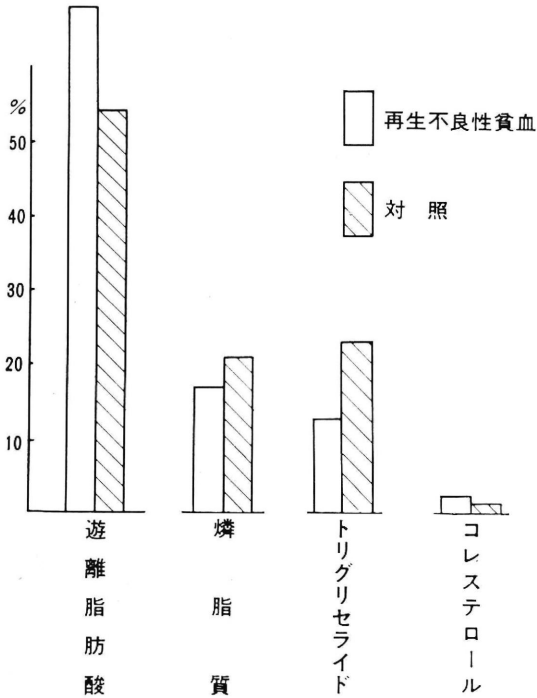


Fig. 8 遊離脂肪酸・磷脂質・トリグリセライドおよびコレステロール分画での総脂肪酸への ^{14}C 取り込み百分率 (in vitro 全血細胞による)

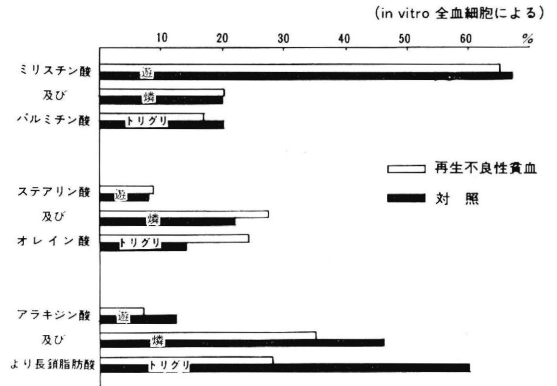


Fig. 9 遊離脂肪酸、磷脂質およびトリグリセライドにおける各種脂肪酸への ^{14}C 取り込み百分率

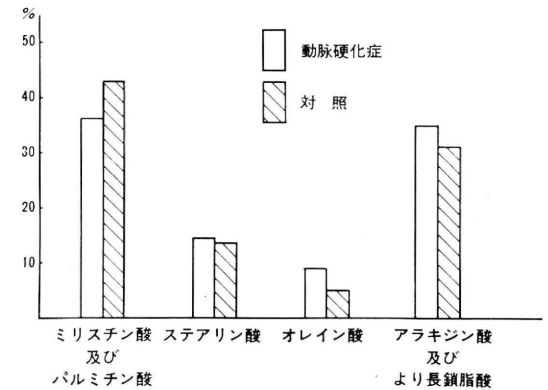


Fig. 10 動脈硬化症を伴った高脂血症患者全血細胞による各種脂肪酸への ^{14}C 取り込み百分率

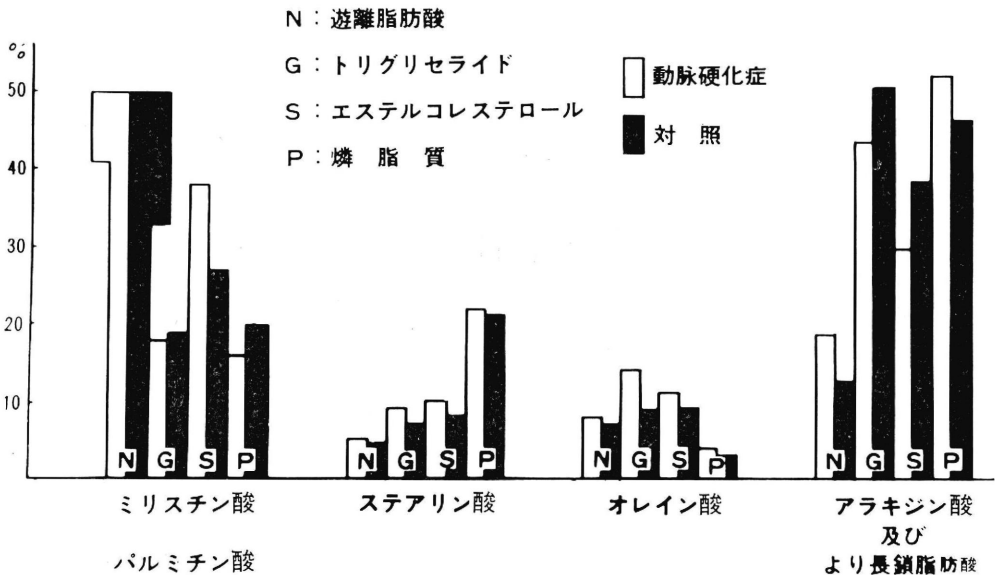


Fig. 11 動脈硬化症を伴った高脂血症患者全血細胞による主要脂質各種脂肪酸への ^{14}C 取り込み

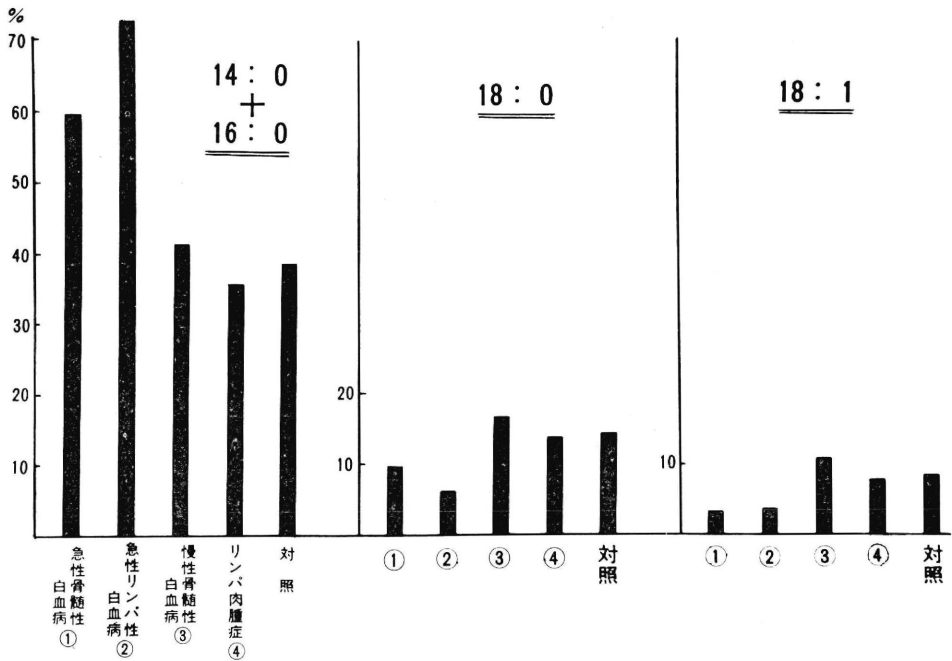


Fig. 12 白血病およびリンパ肉腫症の2～3脂肪酸における ^{14}C 取り込み百分率の比較 (骨髓および全血)

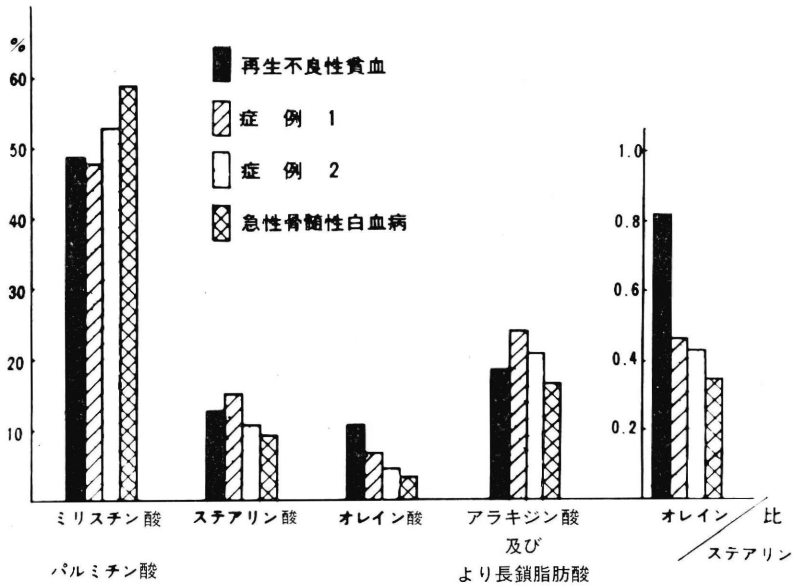


Fig. 13 再生不良性貧血様骨髓像から急性骨髄性白血病へ移行せる2症例の骨髓細胞による各種脂肪酸への ^{14}C 取り込み百分率 (in vitro)

疾 患 別	症例数	14：0+16：0	18：0	18：1	20：0≤
急性骨髓性白血病	4	↑↑	↓	↓↓↓	↓
慢性骨髓性白血病	3	→	↑	↑	↓
急性リンパ性白血病	1	↑↑	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
リンパ肉腫症	3	→	→	↓	→
再生不良性貧血	6	↑	→	↑	↓↓↓
鉄 欠 乏 貧 血	3	↑	↓	↓	→
本態性血小板減少性紫斑病	2	↑↑	→	↓↓↓	↓

Table. 5 各種血液疾患の骨髓細胞の脂肪酸合成百分率の比較

質分画での脂肪酸についてみるとトリグリセライド分画に於いて、再生不良性貧血にあっては Fig. 9 の如くステアリン酸、オレイン酸が高率であることがわかる。(Fig. 8, Fig. 9)

かかる点に関係深いと思われる実験結果として、脂質蓄積傾向の強い高脂血症を伴った動脈硬化症患者の全血細胞での成績を述べる。この場合もオレイン酸への ¹⁴C 取り込みが高く (Fig. 10) またその合成された脂肪酸の各脂質への取り込みをみると、トリグリセライドにおけるオレイン酸の取り込みは本症に於いても著じるしいことが判明した (Fig. 11)。

これらの事から、再生不良性貧血骨髓においてはオレイン酸の生成が比較的強く、かつエステル化してトリグリセライドとなる傾向が強いことが明らかで、またこの型のトリグリセライドは特に沈着し易く、したがって脂肪髄化を促進せしめるであろうと考えている。

さて、白血病症例について同様の検討を行った成績は Fig. 12 に示す如くで急性白血病ではミリスチン酸、パルミチン酸は著じるしく高率であるのに対し、ステアリン酸、オレイン酸は著減する。すなわち再生不良性貧血とは可成り明白な差がみられる。興味ある症例として再生不良性貧血様病像を呈した前白血病期の骨髓について

脂肪酸合成を検討した症例を図に示すと（後日急性白血病が明らかになった）ミリスチン酸、パルミチン酸が高くオレイン酸の低い急性白血病の様式が得られた (Fig. 13)。すなわち細胞形態学的なレベルでは前白血病期にありながら脂肪酸代謝の点からはすでに白血病期にあったものと考えられる所の極めて示唆に富む例である。

Table. 5 は各種血液疾患の骨髓細胞の脂肪酸合成百分率を対照と比較して示したものである。

以上の如く骨髓細胞の代謝異常の発現が組織環境に基因するか、あるいは代謝異常が存在するが故に骨髓の脂肪髄化を来すかについては尚明らかではないが、脂肪酸合成過程にみられる異常は再生不良性貧血における骨髓の脂肪髄化を促進させていることは否めない。また造血能の盛んな骨髓では脂肪酸の不飽和化、その結果として生ずる脂質の蓄積傾向は起こり難く、いわゆるパルミチン酸プールを形成してエネルギー化への方向が強いと考えられる。

以上主として血液疾患、主として再生不良性貧血を中心として、それに鉄欠乏性低色素性貧血、更に一部白血病の脂質代謝の動態観察を、これ迄余り研究の行われていない血球における合成動態を中心として行った研究の一端を報告した。

*

*

*

*

*

*

*

*

*

*