

医学博士高原滋夫君の「無カタラーゼ血液症の発見とその研究」に対す

る授賞審査要旨

高原滋夫君は昭和二十一年、奇異な様相を呈する重篤な口腔壊疽の一少女に遭遇し、たまたま、罹患部を切除した後、消毒の目的で過酸化水素を創面に注加したところ、創腔の血液が直ちに黒褐色に変色し、その際、気泡の発生を見ないのを見て不審を抱き、研究を進め、遂に、この患者の血液中にはカタラーゼ酵素が欠除しており、それが主因となつてこの異様な症状の口腔壊疽が発来しているということを明らかにした。

このカタラーゼ酵素というのは、人体に於ては赤血球中に最も多量に存在し、又肝、腎、腸その他諸臓器の組織細胞中にも広く分布しているもので、之は人間の生存中、刻々と体内組織細胞中に産生される過酸化水素を、瞬時に水と酸素分子に分解して、人体に無害なものに転ずる重要な働きを持つており、この酵素の存在のものにはじめて人体組織の円滑な代謝が遂行されていると考えられて来たものである。従つて、このカタラーゼ酵素は、古くから莫然と人体の生存上絶対欠くべからざるものの如く思われて来た。

されば、高原君が昭和二十二年、初めてこの無カタラーゼ血液症の存在を指摘した当時は、その報告に多大の疑念と不審が抱かれたのであつたが、その後の彼の研究成果と自家追加例の報告は、漸く世人の注意を喚ぶに至り、本邦において諸所より追加例が現われ、現在までに日本において日本人二十六家系五十八例、朝鮮人一家系三例、計六十一例の本血液症例が報告されている。加えて昭和三十六年スイス国において白人二家系八症例の無カタラーゼ血液症が報告

されるに及び、一層本症存在の認識は深められ、現在、本症は広く内外の成書、文献中に引用採録されるに至つてゐる。この研究は前述のごとく、昭和二十二年無カタラーゼ血液症の発見に始まり今日迄一貫して継続されており、その業績を大きく分類すると、

一、過酸化水素を本症血液に加えた時の血液の変化に関する研究

二、本症血液中のカタラーゼ蛋白の存否に関する研究

三、本症に特有な口腔疾患（高原氏病と命名されている）の病因と臨床に関する研究

四、本症の遣伝、殊にその保因者たる低カタラーゼ血液症に関する研究

五、本症者の皮膚組織の純粹培養と培養細胞の生物学的研究

のごとく多方面にわたつてゐる。これらの各項目について、簡単に説明を加えると、

一、過酸化水素添加による血液の変化

本症血液に過酸化水素を添加した場合、その血液中にカタラーゼ酵素を欠くために、過酸化水素は分解されることなく、すなわち、その際気泡の発生を来たさず、そのままヘモグロビンに働きかけ、これをメトヘモグロビンに変え、その色が黒褐色を呈するのであるが、更に、余剰の過酸化水素がこのメトヘモグロビンに働き、これを酸化破壊し、そのために漸次脱色が起こり、遂に、ヘモグロビンの最終破壊産物であるプロベントデオベントにまで分解が進むものであることを、定性的に、又分光学的に追究証明してゐる。

なお、本症血液のオキシダーゼ反応は正常で、メトヘモグロビン量、ベルオキシダーゼ酵素のほか、諸種呼吸酵素

も正常に存在していることを明らかにしている。

二、カタラーゼ蛋白の存否の問題

最初高原君は、本症の血液中にカタラーゼ酵素の活性の認められないことを、過マンガン酸加里液による滴定法、ワルブルグ検圧法で証明したものであるが、このカタラーゼ活性の現われないのは、その血液中にカタラーゼ蛋白が欠除しているために起こるのか、あるいは、カタラーゼ蛋白は存在していてもその活性を阻止する物質の存在するために来るのか、また、カタラーゼ蛋白は生成されていてもその構造が畸型であるために、カタラーゼ酵素としての働きを営み得ないためなのであろうか、等の疑問が生ずる訳である。高原君はまず多量の人血中より純度の高いカタラーゼ酵素を抽出し、これを抗原として家兎にカタラーゼ抗体を作り、これを用いて免疫学的に無カタラーゼ血液との抗原抗体反応を行ない、また、電気泳動法的に、更に、分光学的に詳細に追究し、これらの成果より本症はカタラーゼ蛋白の生合成の障礙に起因するものであつて、本質的にカタラーゼ蛋白そのものを欠除しているものであり、カタラーゼ活性の阻害物質の存在によるものではないことを証明している。

なお、本症は血液中のみならず今迄に検査され得た組織、すなわち鼻、口腔、咽頭の組織、骨髓、皮膚、筋、虫垂突起にもカタラーゼ活性を欠除している。上代氏によれば、肝穿刺組織にもカタラーゼ活性が認められなかつたという。しかし、身体のあらゆる組織にカタラーゼ酵素が欠けているかどうかの点については、いまだ剖検例がないので明らかでない。

三、本症に特有な口腔疾患の病因と臨床

統計的に観察して本症者の約半数のものが、幼少年期に歯の根元から、または扁桃腺窩から端を發して壞疽を作り、

これが急速に進展して、重症例では軟部組織、あるいは顎骨組織を侵襲し、稀ならず生命をも脅かすに至る。この重症例の病状は、あたかも成書に記載されている水癌のそれに酷似し、ただ、その進展速度が少々緩慢だけである。動物実験と細菌学的な検索により、この特異な口腔疾患の発病は、特定の細菌の感染によるものに非ずして、その主たる原因は、血液中的カタラーゼ酵素の欠除によるものであることを確かめ、その発病様式ならびに療法についても考究を加えておる。高原君は、従来原因不明とされて来た水癌という概念の疾患の中には、このカタラーゼ欠除に由来するものかなり含まれているであろうと示唆して来たのであつたが、この推定の正当であることが、最近わが国の口腔外科臨床において既に実証されておる。

四、遺伝学的研究

本症者の家系を詳細に追跡調査し、本症の出現がほとんど近親結婚に由来しており、しかも同一家系内に多発している点より、本症は遺伝性の先天性体質異常症であり、不完全劣性単因子遺伝の様式をとるものであることを証明した。

更に、高原君はその家系者の血液中的カタラーゼ酵素の活性値を、生化学的に精密に定量することにより、正常者と無カタラーゼ血液症者の中間のカタラーゼ活性値を示すところの、すなわち、正常者血との間に数値上の重複がなく、劇然と区別されるところの一群の存在することを発見した。これは、低カタラーゼ血液症と命令されており、遺伝学上異型接合体(ヘテロ)で、無カタラーゼ血液症を発生さす遺伝子のキャリアー、すなわち保因者であることを種々なる角度から実証している。なお、この低カタラーゼ血は正常血の約半分のカタラーゼ蛋白を有しており、従つてそのカタラーゼ活性値も約半分に現われていることを定量的沈降反応、ゾーン電気泳動法から証明している。

従来、酵素の欠除による先天性代謝異常としては、白子、フェニルケトン尿症、チロジン尿症、アルカプトン尿症、ガラクト血症が挙げられているが、本症のごとく、直接そのキャリアーを生化学的の検査により的確に証明できるものは他に類をみないところであつて、この低カタラーゼ血症の発見は、近年異常な進歩を示しつつある遺伝生化学に対し、寄与するところが極めて大きいと信ずる。

なお、高原君はこの低カタラーゼ血症が、単に無カタラーゼ血症の家系中のみならず、日本人の一般家系にも、また、朝鮮人間にも広く分布していることを想定し、日本の特定の集団ならびに一般都市の住民について、その出現の頻度を調査し、無カタラーゼ血症の出現した特定地域では約一%、在日朝鮮人間では約一%、一般都市では約〇・一%に低カタラーゼ血症を検出している。これらの調査成績は、将来本血症の遺伝子の流れ、ひいては民族の流れを推測する上に貴重な資料を提供するものとして、人類遺伝学上注目すべき寄与であると考ええる。

五、本症者皮膚の組織培養と培養細胞の性状

高原君は、無カタラーゼ血症症者の皮膚組織の純粹培養に成功して、培養繊維芽細胞(フィブロブラステン)を得たが、その継代培養された細胞においても、なお、カタラーゼ酵素の活性が欠除していることを確めている。このカタラーゼを欠除する培養細胞は、人体組織細胞の代謝、遺伝機構の解明に向かつての将来の研究上種々貢献するところがあるものと考えられる。

以上のごとく、今や無カタラーゼ血症の存在に関しては疑いの余地が無いのであつて、その発見に端を発するこれらの研究成果は、それぞれ、血液学、遺伝生化学、人類遺伝学、あるいは更に細胞生理学の分野に対して貴重な新

知見を加えているのみならず、また、或種の口腔疾患がカタラーゼ酵素の欠除に由来して発生し得る臨床的事実をも教えており、その学問的貢献ははなはだ大きいと信ずるのである。しかし、この研究の全体を通じて最も興味と興奮を喚ぶ点は、これらの体質異常者が、その幼少年期に発来することのある口腔疾患の他には、なんら格別の障碍もなく健康に生活しているという事実である。たしかにこのことから、既に、高原君が指摘しているごとく、すくなくともカタラーゼ酵素は人体の生存上絶対不可欠のものではないということだけは云えるであろう。しからば、

一、生体の組織中に刻々過酸化水素が生産されるとなす従来の仮説は果たして正しいのであろうか、

二、もしその仮説に誤りがないとすれば、この無カタラーゼ血液症の者ではその過酸化水素は如何に処理されているであらうか、更に、

三、カタラーゼ酵素の眞の生理的役割は何であらうか……、

等の種々の疑問が生まれて来るのであつて、このように、本血液症の出現は、人体の酸化還元機構の解釈に対して極めて貴重な示唆を示すものと考ええる。また、この症の遺伝に関する研究は、遺伝子の機能、その民族集団中の分布等遺伝学の基本問題に関して、すこぶる有益な資料を与えるものである。

特に、この症が日本で発見され、ほとんど日本人と朝鮮人とに限られ、日本において深く研究されたことも、高原君の研究が海外において特に高く評価される理由である。これらの理由からしても、この無カタラーゼ血液症発見の意義は極めて高く、それに関連するこれら一連の研究業績は、医学・生物学・生物化学等の諸方面に極めて貴重な寄与をなすものといつてよい。

- 1) 家族的に見られたる歯性壞疽性顎骨炎の比例
昭和二二、七 日本耳鼻咽喉科学会第五六回中国地方会に於て講演
日 耳 鼻 五一卷五号 昭和二三、五
- 2) 血液「カタラーゼ」欠乏に因ると惟われる歯性進行性壞疽性顎炎の臨床的並に実験的研究について
耳鼻咽喉科 二二卷二号 昭和二四、二
- 3) 無カタラーゼ血液症並に夫に因つて来たと惟える新疾患の提唱
岡山医学会雜誌 六三卷一号 昭和二六、一
- 4) S. Takahara: Acatalasiaemia (lack of catalase in blood) and an oral progressive gangrene. Proc. Japan Acad., 27 (6) (1951).
- 5) ———: Acatalasiaemia. II. Contents of catalase in blood and tissues of men and animals. Proc. Japan Acad., 28 (7), (1952).
- 6) ———: Acatalasiaemia. III. On the heredity of acatalasiaemia. Proc. Japan Acad., 28 (10), (1952).
- 7) ———: Progressive oral gangrene probably due to lack of catalase in the blood. Lancet, Dec. 6, (1952).
- 8) ———: Progressive oral gangrene due to acatalasiaemia. (colored motion picture). Laryngoscope, 64, (8), (1954).
- 9) ———: Carrier state in human acatalasiaemia. Science, 130 (3371), (1959).
- 10) ———: Statistical study of acatalasiaemia. A review of thirty-eight cases appearing in the literature. Acta Med. Okayama, 13 (3), Oct. (1959).
- 11) ———: Hypocatalsasiaemia. A new genetic carrier State. Jour. Clinical Investigation, 39 (4), April

- (1960).
- 12) ———: Immunological evidence of catalase deficiency in human hereditary acatalasemia. *Laboratory Investigation*, **10**, (3) (1961).
 - 13) 無カタラーゼ血液症 人類遺伝学雑誌 七卷二号 四三三—四三六
 - 14) ———: Tissue culture of skin in acatalasemia and hypocatalsasemia. *Proc. Japan Acad.*, **38** (7), (1962).
 - 15) ———: Paper electrophoretic studies on the catalase protein in acatalasemic blood extract (stage 3 by Herbert-Pinsent). *Proc. Japan Acad.*, **38** (7), (1962).
 - 16) ———: The "catalase protein" of acatalasemic red blood cells. An electrophoretic and immunologic study. *Laboratory Investigation*, **11** (9), (1962).
 - 17) ———: Acatalasemia and hypocatalsasemia. Sonderdruck aus *Erbliche Stoffwechselkrankheiten* von F. Linneweh 1962, Urban & Schwarzenberg, München.
 - 18) ———: Spectrometric studies on the catalase in acatalasemic red blood cell extracts. Stages 2 and 3 by Herbert-Pinsent. *Proc. Japan Acad.*, **38** (10), (1962).
 - 19) ———: Quantitative precipitin studies on catalase protein in hemolysate and acetone extract from acatalasemia and hypocatalsasemia. *Proc. Japan Acad.*, **38** (10), (1962).