

Title	STUDY ON SEVERAL KINDS OF GROWTH INHIBITORS WITH DIFFERENT TRRGET CELL SPECIFICITY
Author(s)	真島, 恵介
Citation	
Issue Date	
Text Version	ETD
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/1144">http://hdl.handle.net/11094/1144</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	真 島 恵 介
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	第 7 6 3 1 号
学位授与の日付	昭 和 6 2 年 3 月 2 6 日
学位授与の要件	理学研究科生物化学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	細胞特異性の異なる種々の増殖阻害因子
論文審査委員	(主査) 教 授 堀 尾 武 一 (副査) 教 授 佐 藤 了 教 授 中 川 八 郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

癌細胞の大きな特徴として生体内における異常な増殖性があげられる。最近、正常細胞および癌細胞の増殖制御機構の内、増殖促進因子による正の制御機構に関する多くの知見が報告されているのに対して、負の制御機構に関する知見は非常に少ない。本研究では、負の制御機構に関与すると思われる種々の増殖阻害因子をラットの肝細胞由来の正常細胞 (BRL) とラウス肉腫ウイルス (RSV) で形質転換した細胞 (RSV-BRL) を用いて検討を行った。

兔血清中に存在する、BRL細胞に比べてRSV-BRL細胞に特異的な増殖阻害因子 (s-TGI) をSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動による分析で単一バンドを示すまでに精製することが出来た。s-TGIはマーカー色素のBPBより先に泳動するので正確な分子量を測定できなかったが、透析膜 (分画分子量約10k) を通過することができないことから分子量は10k以上であると思われる。精製したs-TGIは40ng/mlの濃度でRSV-BRL細胞の増殖を約50%阻害した。このs-TGIは、還元剤あるいは蛋白質分解酵素 (トリプシン) の処理によってその活性を失うが、酸 (pH2.5)、変性剤 (8M尿素) に対しては安定であった。s-TGIはRSV-BRL細胞の他にHSC-3 (ヒト癌細胞) とB-32 (ヒト形質転換細胞) の増殖を同様に阻害するが、BSC-1 (サル正常細胞)、LLC-RK1 (ウサギ正常細胞)、YH-1 (ヒト正常細胞) に対しては比較的低い活性を示した。

BRL細胞の培養液上清中には、自己の増殖を阻害する因子 (c-NGI) とRSV-BRL細胞の増殖を阻害する因子 (c-TGI) の、細胞特異性が異なる2種の増殖阻害因子が存在することを見出した。培養液上清中のc-NGIとc-TGIの精製を試みた結果、2種類のc-NGI (c-NGI-I, II) と2種類のc-TGI (c-TGI-I, II) を精製することができた。c-NGI-Iとc-

NGI-IIは、それぞれSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動で分子量53kと20kの位置に泳動された。精製したc-NGI-Iとc-NGI-IIはそれぞれ12ng/ml, 15ng/mlの濃度でBRL細胞の増殖を50%阻害した。c-NGI-IはBRL細胞の他にHSC-3細胞の増殖を阻害した。c-NGI-IIは更にLLC-RK1, B-32細胞の増殖を阻害した。c-TGI-Iとc-TGI-IIは、それぞれSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動で単一バンドを示したが、s-TGIと同様にBPBより先に泳動されるので正確な分子量は分からなかった。精製したc-TGI-Iとc-TGI-IIはそれぞれ6ng/ml, 1.7ng/mlの濃度でRSV-BRL細胞の増殖を50%阻害した。c-TGI-Iとc-TGI-IIはRSV-BRL細胞の他にHSC-3, LLC-RK1細胞の増殖を阻害した。c-NGIとc-TGIはs-TGIと同様に、それぞれ酸性(pH2.5)あるいは変性剤(8M尿素)に対して安定であるが、還元剤あるいはトリプシンに対しては不安定であった。

以上のように、ウサギ血清およびBRL細胞の培養液上清にはそれぞれ複数種の増殖阻害因子が存在し、それらのうち、s-TGIとc-TGIはほぼ同一の性質を示した。これらの結果から、増殖阻害因子は血液を介した遠隔調節と、自己増殖阻害因子の産生による自律調節の両者によって細胞増殖を制御していると考えられる。

#### 論文の審査結果の要旨

動物細胞の増殖は、増殖因子による正の調節と、増殖阻害因子による負の調節を受けていると考えられるけれども、前者に比べて、後者の調節機構については、まだ十分な証拠がえられていない。

真島恵介君は、本研究において、正常ラットの肝臓由来の上皮性細胞BRL, およびBRLをラウス肉腫ウイルスで形質転換してえられた腫瘍性細胞RSV-BRLを標的細胞として用いて、種々の動物の血清中および細胞培養液中の蛋白質性の増殖阻害因子を検索した。その結果、ラットの血清には、正常細胞(BRL)に特異的な増殖阻害因子、また、ウサギの血清には、癌細胞(RSV-BRL)に特異的な増殖阻害因子がそれぞれ多量に存在することを見出すとともに、BRL細胞自身がこれら両種の増殖阻害因子を合成・分泌することを明らかにした。さらに、ウサギ血清中の増殖阻害因子(s-TGI)およびBRL細胞が分泌する4種の増殖阻害因子(c-NGI-I, IIおよびc-TGI-I, II)をそれぞれほぼ単一に精製した。

これらの成果は細胞増殖の負の調節機構の解明に重要な手がかりを与えるものである。したがって、本論文を理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。