



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 担癌状態における宿主肝の糖代謝の脱分化およびその発現機構について                                                                                                                |
| Author(s)    | 森村, 弘子                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 1968, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/29512">https://hdl.handle.net/11094/29512</a>                                                             |
| rights       |                                                                                                                                                 |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

|         |                                                  |
|---------|--------------------------------------------------|
| 氏名・(本籍) | 森 村 弘 子<br>もり むら ひろ こ                            |
| 学位の種類   | 医 学 博 士                                          |
| 学位記番号   | 第 1 3 9 9 号                                      |
| 学位授与の日付 | 昭 和 43 年 3 月 28 日                                |
| 学位授与の要件 | 医 学 研 究 科 生 理 系<br>学位規則第5条第1項該当                  |
| 学位論文名   | 担癌状態における宿主肝の糖代謝の脱分化およびその発現機構について                 |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教 授 須田 正巳<br>(副査)<br>教 授 田中 武彦 教 授 山村 雄一 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 要〕

肝臓は血糖を維持するための重要な器管である。それ故肝臓における糖代謝はホルモンおよび食餌性調節の支配下にある。glucose と Pyruvate との間には少くとも三つの不可逆反応があり、それらは Hexokinase, Phosphofructokinase, Pyruvate kinase である。これら key enzyme がホルモンおよび食餌性に変動することについては多くの報告がある。しかし担癌宿主肝では糖代謝が著しく解糖系に傾き、key enzyme が増量し、しかも、もはやホルモンによる調節外にあることを見出した。例えば肝臓には2種類（肝臓型＝L型、筋肉型＝M型）の Pyruvatekinase が存在しているが、正常ラット肝に反して、担癌状態では、regulatory enzyme であるL型のホルモンおよび食餌性に対する応答が消失し、nonregulatory enzyme であるM型が増加していた。このM型が増加するという現象は再生肝および胆児肝という幼若細胞でも見出された。担癌宿主肝にみられる二つの型の Pyruvate kinase のパターンの偏倚を私達は脱分化と呼んでいる。担癌生体における脱分化現象が、いかなる機構によって引き起こされるのか、また担癌ラット血清中にその現象を惹起する因子が存在することおよびその因子の精製ならびに性質を明らかにすべく以下の実験を行った。

#### 〔方法ならびに成績〕

動物は Sprague-Dawley 系雄ラットを用い、Walker 肉腫を大腿四頭筋内に移植した。

(1) 移植後10日で Pyruvate kinase Type M は正常の2倍、20日で3倍になった。同じ現象が副腎摘出ラットでもみられた。

(2) 正常ラットをアロキサン糖尿にすると Pyruvate kinase の活性は著しく低下する。これはL型の減少による。しかし担癌ラットをアロキサン糖尿にしても enzyme レベルは低下せず、かなり高いレベルが保たれているが、これはM型の増加に起因している。

(3) 移植後10日で2倍に増加した Pyruvate kinase Type M は、移植癌を手術的に切除することによって正常のレベルにもどった。

(4) 担癌ナットと正常ラットとの Parabiosis を行くと、transplanted partner とほぼ平行して intact partner の解糖系酵素とくに Pyruvate kinase Type M が増加していた。この事実は脱分化を惹起せしむる因子が担癌生体の血清中に存在することを意味する。

(5) ラット分離肝の灌流装置を用い、正常肝を担癌ラット血液で灌流すると、Pyruvate kinase Type M および Hexokinase は4時間で4～5倍に増加した。正常肝を正常ラット血球、担癌ラット血清を混合して灌流しても Pyruvate kinase Type M は4時間で3倍に増加した。担癌ラット血清を16時間リンゲル液に透析しても同じ現象がみられた。

(6) Pyruvate kinase M 型増加因子の活性の生物学的測定には、動物は Sprague-Dawley 系雄ラット、体重  $100 \pm 5$  g を用い、腹腔内に注射後3時間目の Pyruvate kinase M 型の活性を指標にした。Walker 肉腫を移植後2週間目の担癌ラット血清を集め、硫酸分画、(0～33%)、Sephadex G-100 Column chromatography, CM cellulose column chromatography, を用いてえられた分画は末精製血清では、血漿蛋白に換算して 320mg/ラットであったのに比し 20 $\mu$ g/ラットで有効であった。

(7) この活性因子は透析されないこと、熱変性をするこおよび中和がえられたことから蛋白質性高分子と考えられる。

(8) 精製因子を Freund's complete adjuvant とよく混合し、モルモットに注射することにより、活性因子の中和抗体を得た。この中和抗体を担癌ラットに注射することにより脱分化パターンの正常への快復を観察した。

#### 〔総括〕

(1) 担癌生体の肝臓の糖体謝は著しく解糖系へと傾いており、しかも解糖系 key enzyme の増量のパターンは肝臓型ではなく Pyruvate kinase にみられる如く筋肉型の上昇に起因していた。これを担癌生体における糖代謝の脱分化とよんでいる。

(2) Parabiosis, 及び分離肝の灌流実験により、担癌宿主肝の解糖系の脱分化を惹起する因子が担癌生体血清中に存在することを証明した。

(3) その活性因子を担癌血清中より分離、精製し、その性質について検討した。

(4) 活性因子の中和抗体を得た。

### 論文の審査結果の要旨

本論文は、担癌生体の肝臓に起る代謝的偏倚を肝機能上の中心をなす血糖維持作用という点から詳細に分析している。即ち担癌肝においては解糖系の律速酵素である hexokinase, phosphofructokinase, pyruvate kinase が異常に増加し、糖新生系の酵素活性は低下している。著者は、殊に pyruvate kinase のM型(胎児肝、再生肝、癌組織ではM型が大部分をなし、ホルモンに応答しがたいアイソザイム)の増量を marker として Parabiosis, 分離肝灌流法により、この特異な変化の要因が

担癌血清にあることを明らかにし、因子の部分的精製にまで至った。更に担癌肝におこる代謝的偏倚を正常肝臓機能から離脱と考えられる諸事実に基づき、この因子を脱分化因子と名づけている。以上本論文は発癌から担癌にいたる宿主側の代謝異常を理解しえる有力な手掛りを与えたものとして、ここに学位論文の価値を認めるものである。