

Title	イソプロテレノールによるマウス耳下腺の増殖におけるポリアミンの役割
Author(s)	加藤, 幸夫
Citation	
Issue Date	
Text Version	ETD
URL	http://hdl.handle.net/11094/31614
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

[5]

氏名・(本籍)	加 藤 幸 夫
学位の種類	歯 学 博 士
学位記番号	第 3 8 9 4 号
学位授与の日付	昭 和 52 年 3 月 25 日
学位授与の要件	歯学研究科 歯学基礎系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	イソプロテノールによるマウス耳下腺の増殖におけるポリアミンの役割
論文審査委員	(主査) 教 授 山本 巖 (副査) 教 授 常光 旭 助教授 鈴木不二男 講 師 谷岡 博昭

論 文 内 容 の 要 旨

プトレッシン、スベルミジン及びスベルミンなどのポリアミンは動物組織のみならず、微生物、植物など生物界に普遍的に分布する生体アミンである。近年、これらのポリアミンが蛋白及び核酸合成に関与しており、その代謝の変動は細胞増殖と密接な相関を示すことが明らかにされてきた。すなわち、ポリアミン特にプトレッシン及びスベルミジンの合成に関与するオルニチン脱炭酸酵素及びS-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素活性は種々の組織増殖の初期に著明に上昇し、かつプトレッシン及びスベルミジンの組織内濃度も著しく増加する。しかし、現在のところポリアミンの生理的役割は十分明らかではなく、またその代謝の変動と細胞増殖との関連も明確ではない。そこで著者はポリアミン合成の律速酵素としてもっとも重要なオルニチン脱炭酸酵素の特異的な阻害剤を開発し、これを用いてポリアミンの生理的役割を解明しようとした。

まず、種々のオルニチン誘導体について検討した結果、DL- α -ヒドラジノ- δ -アミノバレリアン酸 (DL-HAVA) がオルニチン脱炭酸酵素のもっとも強力かつ特異性の高い阻害剤であることをみいだした。その阻害様式はオルニチンに対して拮抗的で、 K_i は 1×10^{-5} Mのピリドキサルリン酸の存在下で 5.2×10^{-7} Mである。一方、他のオルニチン代謝酵素 (オルニチントランスアミナーゼ、オルニチントランスカルバミラーゼ)、B₆ 酵素 (GOT, GPT, ヒスチジン脱炭酸酵素) 及びS-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素に対するDL-HAVAの阻害は極めて弱いあるいはほとんどみられない。

またDL-HAVAは*in vitro*のみならず、*in vivo*でも強くオルニチン脱炭酸酵素活性を阻害し、イソプロテノールによるマウス耳下腺のオルニチンからのプトレッシンの合成及びプトレッシンの組織内レベルの上昇はDL-HAVAの投与によって著しく抑制される。

DL-HAVAを投与すると、イソプロテレノールによる耳下腺のDNA合成の高進、組織重量の増加及び細胞分裂はいずれも著しく抑制される。しかしプトレッシン投与して耳下腺中のプトレッシンレベルを上昇させるとDL-HAVAによって低下したDNA合成は著明に回復し、また耳下腺重量もほぼIPR単独投与群のレベルにまで増加する。このようなプトレッシンの効果は特異的であってプトレッシンの構造類似体である1,7-ジアミノヘプタンの投与では回復は認められない。したがって、DL-HAVAはプトレッシンレベルを低下することによって細胞増殖を抑制するものと考えられる。なお、DL-HAVAはイソプロテレノール投与後のマウス耳下腺における³H-ウリジンの全RNA画分への取りこみに対して、ほとんど影響を与えない。

以上の結果より、イソプロテレノールによるマウス耳下腺の増殖にはオルニチン脱炭酸酵素活性の高進、すなわちプトレッシンレベルの上昇が必要かつ不可欠であることが示された。また、DL-HAVAはプトレッシンよりのスペルミジンの合成及びスペルミジンの組織内濃度には、ほとんど影響を与えないことから、プトレッシンは単にスペルミジンの前駆体としてのみならず、より直接的に細胞増殖に関与している可能性が考えられる。

論文の審査結果の要旨

近年、ポリアミンが、たんぱく質および核酸の生合成に関与しており、生体内におけるポリアミンの代謝変動と細胞増殖との間に密接な関連があることが示唆されてきた。本研究は、ポリアミン生合成のもっとも重要な律速酵素とされているオルニチン脱炭酸酵素の強力、かつ、特異的な阻害剤としてDL- α -ヒドラジノ- δ -アミノバレリアン酸 (DL-HAVA) を開発し、これを用いて、イソプロテレノールによるマウス耳下腺の増殖には、オルニチン脱炭酸酵素活性の亢進、すなわち、プトレッシンレベルの上昇が必要かつ不可欠であることを初めて明らかにした独創的なものである。したがって、本研究は、唾液腺の増殖におけるオルニチン脱炭酸酵素の重要性を明確化するとともに、DL-HAVAが、今後のポリアミン研究に有力な研究手段となることを示した価値の高いものである。

よって、本研究者は、歯学博士の学位を得る資格があると認める。