

Title	実験的表皮増殖におけるポリアミンの役割に関する研究
Author(s)	滝川, 正春
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/31621">https://hdl.handle.net/11094/31621</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	滝 川 正 春
学位の種類	歯 学 博 士
学位記番号	第 3 8 9 8 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	実験的表皮増殖におけるポリアミンの役割に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 八木 俊雄 (副査) 教授 宮崎 正 助教授 猪木 令三 講師 井上 秀夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

プトレッシン, スペルミジン, スペルミンなどのポリアミンは, 胚, 再生肝, 腫瘍組織などの増殖の盛んな組織で濃度が高く, その合成能が組織増殖の初期に例外なく著明に上昇することから, 細胞増殖に重要な役割を果たすものと考えられている。しかしながら, ポリアミンの生理的役割についてはなお不明な点が多く, 特にポリアミン合成の亢進が細胞増殖に不可欠であるか否かについては未だ明らかではない。

一方, マウス皮膚にテレピン油, ethylphenylpropiolate (EPP) あるいは phorbol esterなどを塗布すると, 一過性の表皮の増殖及びそれに伴う肥厚の見られることが知られている。

本研究では, EPPによるマウス表皮増殖時のポリアミン代謝について検討を加えるとともに, ポリアミン合成の律速酵素として最も重要なオルニチン脱炭酸酵素の強力かつ特異的阻害剤である DL- $\alpha$ -ヒドラジノ- $\delta$ -アミノバレリアン酸 (DL-HAVA) を用いて, 表皮増殖におけるオルニチン脱炭酸酵素さらにはポリアミンの役割を追求した。

マウス背部皮膚に EPP (15 $\mu$ mol/マウス) を塗布すると, 皮膚の DNA 合成は12時間後より増加しはじめ, 24時間で最大値を示す。また, 組織学的に検索すると, 24時間後にはすでに表皮の厚さならびに有核細胞層数, 及び基底細胞の分裂像の増加がみられ, このような増殖像は36時間後で最も著明である。

ポリアミン合成の律速酵素として最も重要とされているオルニチン脱炭酸酵素活性は, EPP塗布4時間後より上昇しはじめ, 8時間後に正常値の約30倍の最大値を示すが, 以後すみやかに低下する。また, ポリアミン合成のもう一つの律速酵素である S-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素の活性も上

昇するが、その上昇はオルニチン脱炭酸酵素に比して遅くかつ顕著ではない。一方、皮膚のプトレッシンレベルはオルニチン脱炭酸酵素活性と一致して著明な変動を示し、E P P塗布後8時間で正常値の約4倍の最大値を示す。これに対して、スペルミジンレベルはE P P塗布後4～6時間で有意の低下を示すが、これと一致してスペルミジンのプトレッシンへの分解も6時間後では正常の約3倍に亢進する。スペルミジンレベルはその後徐々に上昇して、28時間で正常値に比して約30%増加する。なお、スペルミンレベルはほとんど変動しない。

このように、表皮細胞の増殖時には、DNA合成の増加に先行してオルニチン脱炭酸酵素活性及びプトレッシンレベルの著明な上昇がみられる。そこでこのオルニチン脱炭酸酵素活性及びプトレッシンレベルの上昇が、表皮増殖に不可欠であるか否かをオルニチン脱炭酸酵素の特異的阻害剤であるDL-HAVAを用いて検討した。

E P P塗布4時間後すなわちオルニチン脱炭酸酵素活性が上昇しはじめる時期にDL-HAVA (0.4 mmol/kg体重)を投与したマウス(DL-HAVA処置マウス)では、皮膚のプトレッシンレベルの上昇は著しく抑制される。しかし、スペルミジンレベルはほとんど影響を受けない。また、DL-HAVA処置マウスでは、E P P塗布20時間後のDNA合成の上昇はほぼ完全に抑制され、E P P塗布36時間後に見られる表皮の厚さ、有核細胞層数及び基底細胞の分裂像の増加もほぼ完全に阻止される。しかし、DL-HAVA処置マウスにプトレッシン(0.5 mmol/kg体重を2回)を投与して皮膚のプトレッシンレベルを上昇させると、DNA合成、表皮の厚さ及び有核細胞数、ならびに基底細胞の分裂指数は、いずれもE P P処置群とほぼ同レベルにまで回復する。この回復効果はプトレッシンに特異的であって、プトレッシンの構造類似体であるカダベリンや1,7-ジアミノヘプタンでは全く効果が認められない。

以上の結果から、E P P塗布によるマウス表皮の増殖には、複製前期にみられるオルニチン脱炭酸酵素の誘導ならびにプトレッシンレベルの上昇が必須かつ不可欠であることが示された。

## 論文の審査結果の要旨

本研究はEthylphenylpropiolate塗布によるマウス表皮増殖におけるポリアミンの役割について検討を加えたものである。

本研究により、マウス表皮の増殖では、複製前期にみられるオルニチン脱炭酸酵素の誘導およびプトレッシンレベルの上昇が不可欠であることが明らかにされた。この結果は細胞増殖の機作を追求する上できわめて重要な知見で、価値ある業績であると認める。

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。