

Title	再生肝ミトコンドリアの核酸合成能に及ぼす3'-MeDAB 長期投与の効果
Author(s)	金, 熙雄
Citation	大阪大学, 1978, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32329
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 href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 を ご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

[35]

氏名・(本籍)	金 熙 雄
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4 4 4 3 号
学位授与の日付	昭和 53 年 12 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	再生肝ミトコンドリアの核酸合成能に及ぼす 3'-MeDAB 長期投与の効果
論文審査委員	(主査) 教授 神前 五郎 (副査) 教授 坂本 幸哉 教授 浜岡 利之

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

化学発癌の過程で、ミトコンドリアの核酸合成機構に生ずる変化を調べ、それが癌化にしめる位置を明らかにすることを目指す。

〔方法ならびに成績〕

Sprague-Dawley 系雄ラットに 3'-MeDAB (0.06%) を含む食餌を与えて 8~11 週間飼育した後、肝の約 2/3 を部分切除して、術後 10 日間に至る肝再生の過程で、ミトコンドリア形成とそれに伴う核酸合成能の変化を追跡した。これは 3'-MeDAB を投与したことによる初期の drastic な生化学的変化の時期を通過して、発癌に間近い状態になった所で、外部から増殖刺激を負荷した時に、組織が示す応答性と、3'-MeDAB の投与がこれに及ぼす効果をミトコンドリア形成を指標として検討することを意味する。

(1) 部分肝切除後の肝再生は、両群ラットで変わりなく進行することが、肝重量、蛋白含量の測定から確かめられた。しかしミトコンドリア蛋白は、これと平行して増加することはなく、最初一旦低下した後、上昇に転じた。3'-MeDAB 群では、正常群に比べ初期の増加と後期の増加抑制が顕著であった。

(2) 蔗糖密度勾配遠沈法によって分析すると、再生肝 (3 日目) のミトコンドリアは正常肝に比べて heterogeneity が増し、重い方への偏りがみられる。しかし 3'-MeDAB 食群動物肝ミトコンドリアはもともと正常肝と比べて重く heterogeneous であるが、肝再生時に更に heterogeneity が増加することはない。肝再生 5 日目、10 日目に至って両群間の差は消失し、heterogeneity も減少した。

(3) この様な3'-Me DABの効果をミトコンドリアDNA合成の面から検討した。単離したミトコンドリアの³H-thymidineのDNAへの取込みとミトコンドリアのthymidine kinase活性を調べた実験から、DNA合成を律速しているのは、DNA polymeraseと思われた。DNA polymeraseは、対照群では肝再生1日目を過ぎて低下する傾向を続けるのに対して、3'-Me DAB食群では初めから低い活性を示し、肝再生の過程で著しい変動をみせなかった。

(4) これに反してミトコンドリアのRNA polymerase活性は、DNA polymerase活性と全く異なったパターンを示した。正常群では肝再生につれて上昇の一途を辿る。実験群(3'-Me DAB食投与群)では初期には顕著な増加をみせず3日目以降になって上昇を示したが、肝再生後10日を経ても正常群の水準に達することがなかった。

(5) このミトコンドリアのRNA polymerase活性は、DNA polymerase活性と異なり、Ethidium Bromideによっては大きく阻害されることはなかったが、Actinomycin-D, Rifampicin, Rifamycin-SVによってかなりの阻害をうけ、ミトコンドリアRNA polymeraseの特徴を示した。3'-Me DABはin vitroでは酵素活性を阻害しなかった。

(6) ミトコンドリアの機能を代表する酵素であるCytochrome C oxidaseの比活性もまた、対照群と比べて実験群が術後10日目迄低く、RNA polymerase活性を反映している様に思われた。

(7) ミトコンドリアの蛋白当りのRNA含量は、正常群ではミトコンドリアの組織内含量の変化にも関わらず安定した値を保っていた。3'-Me DAB食投与は肝ミトコンドリアのRNA含量を顕著に低下させたが、肝再生に伴ってRNA含量は回復し、10日目まで同様に安定した値を示した。

〔総括〕

化学発癌剤3'-Me DABをラットに長期投与すると、肝ミトコンドリアPopulationに変化がみられるが、部分肝切除という増殖刺激(mitotic stimulus)に対する反応性にも変化がみられ、ミトコンドリアのDNA、RNA合成能が抑制されて(in vitroでの活性阻害はない)、ミトコンドリアの増殖過程の進行を特異的に遅延させていることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

本研究は3'-Me DAB発癌の機構を知る為、3'-Me DAB投与動物に部分肝切除術を行って、肝再生時の細胞増殖に及ぼす3'-Me DABの影響を検討している。3'-Me DABが細胞増殖時のミトコンドリア蛋白量を特異的に抑制する事、その機転の主たるものがミトコンドリアRNA polymeraseの増加抑制にある事を見出し3'-Me DAB発癌機構に関し、興味ある成績を提出しているものとする。