The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	癌性腹水中に存在するオルニチン脱炭酸酵素上昇因子の作用機構に関する研究
Author(s)	佐々木, 一幸
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33262
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【3】

氏名・(本籍)	佐々木　一　幸（ささき　かずゆき）
学位の種類	理　学　博　士
学位記番号	第　5430　号
学位授与の日付	昭和56年9月30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	**癌性腹水中に存在するオルニチン脱炭酸酵素上昇因子の作用機構に関する研究**
論文審査委員	(主査)教授 萩原　文二 教授 田中　武彦　教授 堀尾　武一　助教授 山中　健生

論文内容の要旨

担癌宿主の正常組織において，細胞増殖及び細胞代謝の制御因子の1つと考えられているpolyamineの合成が盛んになることはよく知られており，これは癌細胞由来の物質によって誘起されることが示唆されている。癌と宿主の相互作用を理解する上で，癌が宿主に及ぼす影響，特に癌由来の液性因子による正常組織への影響を調べることは重要である。そこでpolyamine合成の律速酵素であるオルニチン脱炭酸酵素（ODC）を指標として，Ehrlich腹水癌の腹水中よりその様な液性因子を分離し，正常マウスに対する作用を以下の3点につき調べた。

(1) 肝臓におけるODC誘導機構：本因子投与20時間後にODC活性は最大になるが，この上昇はcyclo-heximideにより阻害された。16～18時間後にactinomycin D(act D)を与えると逆に活性が増加し，所謂superinductionが見られ，この作用は 2 μg/g B.W. の投与量でほぼプラトーに達した。また酵素活性が最大になる20時間目に act D を投与した場合は，さらに活性の上昇は見られなかったが，以後4時間以上にわたって高活性が維持された。一方14時間目に投与すると活性の上昇は全く認められなかった。この結果は，本因子によりODCのm-RNA合成が投与14～16時間後に起こり，酵素誘導にはde novo蛋白合成が必要なことを示唆する。またODC活性の半減期は act D 処理の有無により変らず，約80分であった。したがって act D による superinductionは酵素の安定化以外の機構によるものと考えられる。次に本因子によるpolyamine合成と増殖作用の関係を調べた。

(2) DNA合成の増加：本因子は投与36～42時間後にDNA合成を肝臓では約4倍，脾臓では約3倍に増加させた。diaminopropanolで肝ODC活性を阻害するとDNA合成も抑制された。またODC反応

の生成物であるputrescineを加えるとDNA合成は完全に復元した。この結果はODC活性とDNA合成との正の相関を示している。それでは，本因子はどの細胞に作用しているのか。

(3) 標的細胞の検索：本因子投与後に^{3}H-thymidineでpulse labelを行い肝灌流法で細胞を分離し，低速遠心により3つの分画に別けた。主に成熟肝細胞からなる重い分画はODC活性，DNA合成共にほとんど上昇しておらず，他方主に非肝細胞を含む軽い分画はODC活性が最も高く，DNA-polymerase，thymidine kinase活性の増加と共にDNA合成は12倍以上に上昇していた。次にautoradiography法を用いて^{3}H-thymidineの核への取り込みを組織学的に調べると，肝細胞，非肝細胞共に本因子により増加したが，後者に対する特異性が強く認められ，本因子の標的細胞は非肝細胞を含む小さな細胞であることを強く示唆している。

論文の審査結果の要旨

本研究は，癌性腹水中に存在するオルニチン脱炭酸酵素上昇因子に関するもので，まずこの因子を高度に精製し，その因子による肝臓におけるオルニチン脱炭酸酵素の誘導機構を明らかにした。更に本因子のDNA合成に対する影響を種々の角度より検討し，又肝臓内においてこの因子の特に強く作用する細胞の種類を明らかにした。この研究は癌の体液性因子の生化学的な影響を明らかにした数少ない研究の一つであって，理学博士の学位論文として十分価値あると認める。