



Title	低身長患者血清における成長因子（チミジン摂取促進因子）の測定
Author(s)	中澤, 貴子
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33288
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

氏 名・(本籍)	中 澤 貴 子
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 5 6 1 0 号
学位授与の日付	昭和 57 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医学研究科 内科系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	低身長患者血清における成長因子 (チミジン摂取促進因子) の測定
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 熊原 雄一 (副査) 教 授 垂井清一郎 教 授 田中 武彦

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

成長ホルモン (以下 GH) の仲介物質としての somatomedin (以下 Sm) は現在 SmA, SmC, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II および multiplication stimulating activity が知られており, その測定は従来軟骨を用いた生物学的測定法であったが最近は radioreceptorassay, radioimmunoassay の確立がなされつつある。しかし軟骨の硫酸化の促進や線維芽細胞の DNA 合成の促進という Sm の生物学的活性を知る為には生物学的測定法は有用である。この Sm の主な作用の一つである人線維芽細胞の DNA 合成によるチミジン摂取率を指標にした Sm の生物学的測定法の詳細な検討は未だ充分ではない。そこで著者は対象患者血清による培養人線維芽細胞へのチミジン摂取率の測定、更に培養家兔成長軟骨細胞へのチミジン摂取率の測定を行い両者の比較検討およびその血清中の GH 値との関係をみることによりチミジン摂取率の測定の意義を検討した。

〔方法ならびに成績〕

1) 細胞培養および測定方法。 線維芽細胞は正常人由来のものを 10% Fetal Calf Serum (以下 FCS) 添加 Minimum Essential Medium (以下 MEM) にて 37°C 5% CO₂ 気相下で継代培養し、継代数 6~14 のものを bioassay に使用した。細胞を 1 × 10⁵ 個 35mm 直径の plastic dish に inoculate し 24 時間後 MEM のみにて更に 48 時間培養した。次に 5% 患者血清添加 MEM にて 18 時間培養し、次に [³H] thymidine 1 μCi/ml 添加 MEM にて 1 時間のパルスラベルを行った。この間に細胞の DNA 合成の為細胞内にとりこまれた [³H] thymidine の量を液体シンチレーションカウンターにて測定した。成長軟骨細胞は New Zealand 系雄性兎 (400 ~ 700 g) の肋軟骨より無菌的に分離した。bioassay

には直径16mmの microwell plate に 5×10^4 個の細胞を inoculate し 10% FCS 添加 MEM にて sub-confluent になるまで培養し次に24時間 MEM のみにて培養した。患者血清添加およびパルスラベル以降の方法は線維芽細胞と同様に行った。パルスラベルの間に細胞内にとりこまれた $[^3\text{H}]$ thymidine の量 (dpm) を Thymidine Incorporation Activity (以下 TIA) とし、正常人プール血清によるとりこみ量を標準 (1 U/ml) として各血清の値を比較検討した。

2) 人線維芽細胞と兔成長軟骨細胞での TIA の比較。 22例の GH 欠損症患者血清の TIA を兩種の細胞を用いて測定したとき両値は有意の相関 ($r = 0.65$, $p < 0.001$) を認めた。

3) 低身長児の TIA。 18例の GH 欠損症で無治療の者の TIA は 0.63 ± 0.14 U/ml と、50例の GH 欠損で治療中の者の 0.98 ± 0.21 U/ml に比して有意 ($p > 0.001$) に低値をとった。体質的短軀者で思春期前の40例の TIA は 1.05 ± 0.28 U/ml, 10例の思春期例は 1.06 ± 0.18 U/ml であった。6例の GH 欠損児の GH 治療開始前より6ヶ月間の TIA の変化は前が 0.52 ± 0.09 U/ml であったのが、治療後2ヶ月で 1.04 ± 0.24 U/ml と上昇し ($p < 0.001$)、4ヶ月目に 1.14 ± 0.30 U/ml, 6ヶ月で 0.97 ± 0.13 U/ml であった。GH 治療中の47人の TIA とその年間身長増加量とは相関を認めた ($r = 0.54$, $p < 0.001$)。Turner's syndrome 12例では 0.87 ± 0.24 U/ml であった。

4) 末端肥大症の TIA。 末端肥大症患者の TIA は高値をとり、trans-sphenoidal hypophysectomy をうけた4例では術前 1.34 ± 0.15 U/ml が術後 0.95 ± 0.19 U/ml と低下した ($p < 0.05$)。

〔総括〕

人線維芽細胞を用いて測定した TIA は GH 欠損症では低値をとり GH 治療により正常化した。また末端肥大症では高値をとり治療により正常化した。GH が正常な体質的低身長児では TIA は正常域であった。GH 治療中の者の TIA とその年間身長増加量とは相関した。これらのことより人線維芽細胞を用いて測定した TIA は血中に存在する Sm の生物学的活性の総和を反映していると考えられた。

線維芽細胞を用いた TIA と成長軟骨細胞を用いた TIA が相関することより、TIA は血中の線維芽細胞の DNA 合成を刺激する因子のみならず成長軟骨細胞の DNA 合成を刺激する因子の生物学的活性の指標となることがあきらかになった。本法による TIA の測定は成長の機序の解明に有用であると考えられた。

論文の審査結果の要旨

本論文は、チミジン摂取率を指標にしたソマトメジンの生物学的測定法を、人線維芽細胞および兔成長軟骨細胞を用いて検討を加え、成長ホルモンと、チミジン摂取率の関係を明らかにして本測定法が成長障害の機序の解明に有用であることを示唆した点で価値あるものと思われる。