



Title	軟骨および骨が産生するソマトメジン様成長因子の生理的意義
Author(s)	渡邊, 林三
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33510
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）	渡邊林三
学位の種類	歯学博士
学位記番号	第 5874 号
学位授与の日付	昭和 58 年 1 月 21 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	軟骨および骨が産生するソマトメジン様成長因子の生理的意義
論文審査委員	(主査) 教授 作田 正義
	(副査) 教授 宮崎 正 教授 鈴木不二男 助教授 中川 皓文
	助教授 中田 光一

論文内容の要旨

骨格の成長には成長ホルモンが不可欠な役割を果たしている。しかし、成長ホルモンの軟骨、骨に及ぼす作用は直接の作用ではない。従来の研究では、成長ホルモンは肝臓に働きかけ、ここでソマトメジンと呼ばれる一群のポリペプチドがつくられて体内各部に運ばれ、特に軟骨細胞の増殖と細胞外基質の合成を促進し、最終的には骨の成長をもたらすと考えられてきた。ところが最近、肝臓以外の組織も胎生期にはソマトメジンあるいはソマトメジン類似物質をつくることが判明した。特に、成長ホルモンの標的臓器である骨および軟骨そのものがソマトメジン様成長因子を合成、分泌することは興味深い。本論文は、ウシ胎児軟骨由来因子(cartilage-derived factor: CDF) および骨由来成長因子(bone-derived growth factor: BDGF) の生物学的性質について検討し、これらのソマトメジン様成長因子が骨格形成にどのような生理的役割を果たしているかを追究した。また、CDF および BDGF に加えソマトメジンである multiplication-stimulating activity (MSA)、骨格以外の組織由来の成長因子である fibroblast growth factor (FGF) さらに腫瘍由来の成長因子である DNA synthesis factor (DSF) の以上 5 種類の成長因子についてウサギ軟骨培養細胞に及ぼす影響を比較検討した。

MSA は軟骨培養細胞の DNA 合成およびプロテオグリカン合成を著明に促進した。今回用いた MSA は分子量 10,000 で電気泳動的に均一な精製標品であるので単一分子の MSA が DNA 合成およびプロテオグリカン合成の両者を促進することが明らかとなった。

骨由来の成長因子である BDGF はソマトメジン (MSA) や軟骨由来の成長因子である CDF と同様に、軟骨培養細胞の DNA 合成およびプロテオグリカン合成を著明に促進した。 ^{35}S O_4^{2-} のみなら

ず³H-セリンや³H-グルコサミンの取り込みをも促進したことから MSA, CDF および BDGF はグリコサミノグリカンの硫酸化のみを促進するのではなくプロテオグリカン分子全体の合成を促進することが判明した。

一方、骨格以外の組織に由来する成長因子である FGF および DSF は、軟骨培養細胞の DNA 合成に対しては MSA, CDF および BDGF 以上に強力な促進効果を示したが、軟骨細胞の主要な機能であるプロテオグリカン合成に対してはほとんど影響を及ぼさなかった。また、FGF および DSF は DNA 合成において MSA と相加的効果を示した。これらの事実より、MSA の軟骨細胞に対する DNA 合成促進作用は FGF や DSF のそれとは異った機構によることが示唆される。

CDF は軟骨細胞が産生していると考えられるがこのことを明確にするため、ウサギ軟骨細胞の conditioned medium について検討した。ウサギ軟骨細胞培養系より採取した conditioned medium を透析後濃縮し、同じウサギ軟骨培養細胞に添加すると DNA 合成、RNA 合成およびプロテオグリカン合成は著しく亢進した。また、この conditioned medium を Toyopearl HW-55F でゲル濾過するとその溶出像は CDF のそれとよく似ており、活性の peak は分子量約 10,000~20,000 の画分に見られた。さらに、蛋白質合成阻害剤である cycloheximide を作用させて採取した conditioned medium には軟骨細胞のプロテオグリカン合成を促進する作用は認められなかった。これらの結果より、軟骨細胞自身が CDF を産生しているということが明確になった。

さて、BDGF は Raisz らにより発見され、骨細胞の DNA 合成およびコラーゲン合成を促進することが知られているが、本研究により軟骨細胞の DNA 合成およびプロテオグリカン合成に対しても著しい促進作用を有することが判明した。また、ウシ胎児軟骨由来の CDF は Raisz らとの協同研究により、骨細胞の DNA 合成およびコラーゲン合成を促進することが明らかとなった。すなわち、軟骨細胞が産生する CDF および骨細胞が産生する BDGF は、おのおのの組織の成長を促進するのみならず互いに隣接して存在する骨および軟骨の成長をも促進することが判明した。つまり、骨と軟骨の代謝や成長は CDF や BDGF のような局所で産生されるソマトメジン様成長因子を介して相互に関連しながら調節されている可能性が有る。

論文の審査結果の要旨

本研究は軟骨細胞および骨細胞が産生するソマトメジン様成長因子である cartilage-derived factor (CDF) と bone-derived growth factor (BDGF) の生理的役割を、ウサギ肋軟骨細胞培養系およびラット胎仔頭蓋冠器官培養系を用いて検討したものである。CDF および BDGF は軟骨細胞の DNA 合成とプロテオグリカン合成、また骨細胞の DNA 合成とコラーゲン合成を著明に促進することが明らかとなった。従って、CDF と BDGF は各々の組織の成長を促進するのみならず、骨と軟骨の成長・代謝に対しても、これらソマトメジン様成長因子を介して相互に関連しながら調節しあっていることが示唆された。

本研究の結果から、特に胎生期における骨格の形成・成長には成長ホルモンの役割よりもむしろ、局所で産生される CDF やBDGF のような成長因子が重要な作用を有していることが推測された。これらの知見は骨格の成長や代謝を考察する上できわめて有益な示唆を与えるものであり、本論文は歯学博士の学位請求に十分値するものと認める。