Osaka University Knowledge Archive

Title	ラットの血清中に存在する細胞増殖阻害因子の研究 : 細胞増殖機構におけるその役割と性質について
Author(s)	山下, 信彦
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34605
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【24】

氏名・（本籍）	山下信彦（やました のぶひこ）
学位の種類	理学博士
学位記番号	第 6791 号
学位授与の日付	昭和60年3月25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	**ラットの血清中に存在する細胞増殖阻害因子の研究 —細胞増殖機構におけるその役割と性質について—**
論文審査委員	（主査） 教授 堀尾 武一 （副査） 教授 中川 八郎　教授 倉橋 潔　助教授 山下 仁平

論文内容の要旨

癌細胞のもつ異常な増殖能を研究するために，Coonによって樹立されたBuffaloラットの上皮様正常肝細胞株（ＢＲＬ）をRous肉腫ウィルスでトランスフォームした。得られたトランスフォーム細胞（ＲＳＶ—ＢＲＬ）から形態的に互いに異なる５つのクローンを分離した。これら５種類のクローン（ＲＳＶ—ＢＲＬ１～５）は形態的にＢＲＬと著しく異なることに加えて，Buffaloラットに注射したとき腫瘍を形成する，軟寒天培地中で浮遊コロニーを形成しながら増殖できるなどのＢＲＬには見られない特徴を有していた。また，ＳＤＳゲル電気泳動とオートラジオグラフィを用いて細胞表層蛋白質を分析すると，これらのＲＳＶ—ＢＲＬでは，細胞表層のフィブロネクチンがＢＲＬに比べ殆ど欠失していることが分かった。

ＢＲＬとＲＳＶ—ＢＲＬの増殖に対するラットの血清の影響を調べると，両細胞株とも培養液中の血清濃度が１％で最大の増殖度を示したが，それ以上の血清濃度ではＢＲＬの増殖は急速に阻害された。それに対して，ＲＳＶ—ＢＲＬの増殖は20％の血清濃度でもわずかしか阻害されなかった。５種のＲＳＶ—ＢＲＬ細胞の中でも，血清中の増殖阻害因子によって影響されにくい細胞ほどラットの体内で高い腫瘍形成能をしめした。また，ラットに形成された腫瘍組織からは増殖阻害因子に対して特に抵抗性の高い細胞が選択的に得られた。したがって，血清中の増殖阻害因子は生体内での正常細胞の増殖にも影響力をもつと考えられる。このようなＢＲＬに対する特異的な増殖阻害活性はマウスの血清でも認められたが，ウサギ，鶏，牛胎児，馬，ヒトの血清には殆ど認められなかった。

超遠心浮上法により血清中の低比重リポタンパク質（ＬＤＬ）及び高比重リポタンパク質（ＨＤＬ）を分離すると，ＬＤＬ画分は正常ＢＲＬとＲＳＶ—ＢＲＬの増殖を同程度に阻害した。一方，リポタン

パク質を除去した血清はＬＤＬよりも高く，しかも，正常ＢＲＬに選択的な増殖阻害活性を示した。さらに，この血清の硫安分画を行なうと，30—50％飽和硫安沈澱画分に正常ＢＲＬに対する増殖阻害活性の大部分が回収された。この画分を分子篩クロマトグラフィーおよび等電点電気泳動法で分画した結果，正常ＢＲＬに対する増殖阻害活性は分子量22万，pI 5.4 及び分子量１～３万，pI 5.9 の二つの分画に分離された。22万の分子量を持つ増殖阻害因子はＢＲＬのＤＮＡ合成を可逆的に阻害し，また，熱及びトリプシン処理でほぼ完全に増殖阻害活性が失われた。

論文の審査結果の要旨

細胞の癌化はいくつかの複雑な過程を経て進行する。最近，種々の癌遺伝子産物の構造と機能の解析によって，癌化の初期過程としての無限増殖性の獲得の機構が明らかにされつつある。一方，癌化の最終過程としての生体内での異常な増殖性の獲得の機構については，まだ，ほとんど明らかにされていない。

本研究において，山下信彦君は，無限増殖能をもつが，腫瘍形成能をもたないラットの上皮性培養肝細胞株ＢＲＬをラウス肉腫ウイルスでトランスフォームして，腫瘍形成能が異なる数種の癌細胞ＲＳＶ—ＢＲＬを得た。両細胞を用いて，生体内での腫瘍形成を決定する要因を検索した結果，ラットの血清中に，ＢＲＬに特異的な増殖阻害因子が存在すること，および，ＲＳＶ—ＢＲＬ細胞はその腫瘍形成能に応じて増殖阻害因子に対する感受性が低下していることを見出した。また，ラット血清中の増殖阻害因子を部分精製して，その性質を明らかにした。

血清中の増殖阻害因子に対する感受性の低下が生体内での腫瘍形成に重要であることを示した本研究の成果は，癌化の機構を解明する上で，独創的かつ重要な知見であり，したがって，理学博士の学位を授与するに，十分な価値があると認められる。