

Title	マウステラトカルシノーマの細胞分化に関する温度感受性変異株の解析
Author(s)	仁科, 行雄
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35315
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〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	仁 科 行 雄
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	第 7 6 2 6 号
学位授与の日付	昭 和 62 年 3 月 26 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	マウスセラトカルシノーマの細胞分化に関する温度感受性変異株の解析
論文審査委員	(主査) 教 授 松代 愛三 (副査) 教 授 御子柴克彦 教 授 小川 英行

論 文 内 容 の 要 旨

従来より、幹細胞の細胞増殖と分化は相反する関係と考えられている。そこで、この幹細胞の自己増殖から分化決定への制御機構を細胞遺伝学的に解明するために、幹細胞であるマウスセラトカルシノーマ細胞株F9より、細胞増殖に関する温度感受性(ts)変異株を分離した。分離された60株のts変異株のうち、非許容温度(高温)で分化形質の発現が認められるものが15株存在し、そのなかで表現型が比較的安定な7株について解析した。これらts変異株は、高温では2~3回分裂したのち、細胞増殖が低下した。さらに、プラスミノゲンアクチベーターの産出、アルカリフォスファターゼ活性の低下、SSEA-1抗原の消失など分化形質の経時的な発現が認められ、高温培養により分化が誘導されることが示された。次に細胞周期への影響を調べたところ、高温培養後12~24時間でまずDNA合成期(S期)での貯留がみられ、その後G₂-M期へ移行し、再び徐々に細胞周期が動き出した。分化形質の発現は、高温培養後2~3日目以後に誘導されることから、このS期での貯留が分化誘導の引き金になっているものと思われる。

次に、これらts変異株の表現形質に影響を与える遺伝子の関与について調べるため、細胞融合法による相補性テストを行なった。その結果、得られたts変異株は劣性変異であり、相補性群としては少なくとも6つあることが明らかになった。また、これらの変異が未分化・分化細胞の両者において必須な遺伝子における変異なのかどうかを調べるために、ts変異株をあらかじめ化学誘導剤で分化誘導しておいてから、この分化型細胞について高温培養の影響を調べた。その結果、いずれのts変異株においても、あらかじめ分化誘導された細胞では、高温培養におけるS期の貯留は見られなかった。また、その増殖性からみると2つのグループに分ける事ができ、ts性の消失するもの(4株)と、ts性がより著しく表

われるもの（2株）とが存在した。これらは互いに機能的に異なる2種の遺伝子群に起った変異と考えられる。

以上のように、テラトカルシノーマ細胞より分離されたts変異株は、高温での培養によってまず細胞周期のS期で貯留が起き、それが引き金となり、細胞分化が誘導されるものと考えられる。また、この過程には少なくとも6つの遺伝子群が関与し、そのうち少なくとも4つの遺伝子の作用は、細胞が未分化状態で増殖するためにのみ必要なものであらうと考えられる。しかも、これらのts変異は、幹細胞の増殖から分化への切り換えの制御機構を司る遺伝子とも密接に関連していることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

一般に、*in vitro*では幹細胞の分裂増殖を盛んに行なわせるような条件では分化せず、それが障害されたとき分化の方向へ動き出すように思われる。幹細胞を分化に向わせる薬剤もいくつか見つけられているが、化学薬剤処理などを施して分化誘導した場合、様々な細胞内外の要因が複雑に関与する可能性があり、以後の解析を困難にし、細胞増殖と分化にむかう変化をコントロールする機構についての理解は不十分である。本研究では、この幹細胞の自己増殖から分化決定への制御機構の解明を目的として、細胞遺伝学的手法による*in vitro*実験系を確立するため、テラトカルシノーマ細胞より細胞増殖に関する温度感受性変異株を分離した。その変異株のなかで、非許容温度（高温）で分化形質が誘導されるものを用いて、細胞増殖及び細胞周期と分化誘導との関係を解析した。

本研究の結果、テラトカルシノーマ細胞より分離されたts変異株は、高温での培養によってまず細胞周期のS期で貯留がおき、それが引き金となり細胞分化が誘導されることがわかった。また、この過程には少なくとも6つの遺伝子群が関与し、そのうち4つの遺伝子の作用としては、細胞が未分化状態で増殖する時にのみ必要なものであることが明らかとなった。しかも、このts変異は、幹細胞の増殖から分化への切り換えの制御機構を司る遺伝子とも密接に関連しているものと考えられ、幹細胞の増殖から分化への機構を解明する有効な手段となりうる。さらに、本研究によって得られたts変異株を用い、変異遺伝子を単離・解析すれば、この制御機構の一端が、分子レベルで解明されるものと期待される。したがって、本論文は理学博士の学位論文として十分価値のあるものと認める。