



Title	発癌感受性の異なる細胞変様株の解析：増殖誘導過程における相違
Author(s)	達家, 雅明
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36084
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【10】

氏名・(本籍)	たつ	か	まさ	あき
	達	家	雅	明
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8580	号	
学位授与の日付	平成元年	3月	24日	
学位授与の要件	医学研究科生理系専攻 学位規組第5条第1項該当			
学位論文題目	発癌感受性の異なる細胞変様株の解析 — 増殖誘導過程における相違 —			
論文審査委員	(主査)			
	教授	藤尾	啓	
	(副査)			
	教授	羽倉	明	教授 北村 幸彦

論文内容の要旨

〔目的〕

放射線や化学発癌剤による細胞癌化の感受性を変更している細胞内要因については、例えば化学物質の代謝能やDNA損傷の生成率、損傷の質及びその修復能が重要な役割を果たしていることが知られている。しかし、他の変更要因も存在することが予測される。我々はBalb/c 3T3細胞より、放射線や化学発癌剤による細胞癌化に対する感受性が大きく異なる細胞変様株を分離したが、これらの変様株間では、その感受性差異の原因がDNA損傷の生成過程や修復過程の差異によっては説明出来なかった。そこで我々は、これらの変様株間においては発癌剤処理によるDNA損傷の生成と癌形質発現のための遺伝情報としての損傷の固定ののち、細胞が癌としての形質を発現していく過程において、その形質発現の能力に差異を有するのではないかと考えた。癌形質の発現は発癌プロモーターと呼ばれる一群の化学物質によって促進されることが知られており、それらの物質は増殖も同時に誘導することが知られている。我々は細胞側にも同様の変更要因が存在するのではないかという作業仮説を立て、変様株間の増殖誘導過程における増殖因子要求性を比較することにより、高感受性株に癌形質の発現を促進する細胞内要因が存在する可能性を検討した。

〔方法〕

放射線や化学発癌剤に対する細胞の癌化に感受性を示すBalb/c 3T3 A31-1細胞より分離した感受性の異なる変様株（低感受性株：A31-1-1、高感受性株：A31-1-13）を用いた。播種して14日目の飽和密度に到達した静止期細胞を、24時間無血清培地で培養し、血清飢餓状態とし、種々の増殖因子を含む培地と交換して、トリチウム・チミジン標識法によりDNA合成の誘起能を測定した。

〔成績〕

1) 低感受性株である A31-I-1 細胞においては、血小板由来成長因子や線維芽細胞成長因子に代表される Competence 因子と呼ばれる一群の増殖因子、あるいは血小板由来成長因子を含まない血漿やや上皮成長因子、ソマトメジン C のような Progression 因子をそれぞれ単独で処理した場合、DNA 合成の誘導は観察されなかった。しかし、Competence 因子の前処理に続いて Progression 因子を処理することにより DNA 合成は誘導された。

2) これに対し、高感受性株である A31-I-13 細胞では、Progression 因子の単独処理により DNA 合成の誘導が起った。

3) 増殖因子の濃度依存性実験より、A31-I-13 細胞は A31-I-1 細胞にて 40 ng/ml の血小板由来成長因子が処理された時と同等の Competence 状態に自発的になっていることが示唆された。

4) A31-I-13 細胞の Competence 状態は無血清培地中で少なくとも 96 時間安定であった。

5) A31-I-1 細胞の培養上清中には何らの Competence 活性も見出し得なかった。また、Competence 状態の誘起と関連していることの知られている細胞性発癌遺伝子 (c-fos, c-myc, β -actin, c-N-ras, c-H-ras, c-K-ras, c-sis など) の転写レベルは変様株間で差がなかった。

〔総括〕

放射線および化学発癌剤に対する細胞癌化に高感受性を示す Balb/c 3T3 A31-I-13 細胞は自発的に Competence 状態となっていることが、増殖誘導過程における増殖因子要求性の検討より明らかとなった。すなわち、A31-I-13 細胞の発癌高感受性の原因は自己刺激的に Competence 状態を誘起している細胞内機構に基づく内因性の発癌プロモーター作用であると考えることが出来る。増殖調節機構の変化あるいは崩壊は、遺伝的に決定された発癌感受性の変更要因のひとつとして重要であると同時に、ヒトの癌においてもこういった発癌のプロモーション過程での遺伝的な変更要因の存在を示唆するものである。

論文の審査結果の要旨

本論文は、Balb/c 3T3 細胞から放射線や化学発癌剤による細胞がん化に対する感受性が著しく異なっている細胞変様株を分離し、それらの変様株間において、DNA 損傷の生成能および修復能には差異がなく、増殖誘導過程における増殖因子要求性に差異があり、特に発がん高感受性変様株では自発的に、Competence state を誘起していることを、種々の増殖因子の組み合わせによる無血清培養系を用いて証明した。以上の結果は、発がん過程の多段階説におけるプロモーション過程での発がん感受性機構というものの存在を示しており、博士論文に値するものとして判断する。