

氏名	竹 市 雅 俊 たけ いち まさ とし
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	論 理 博 第 425 号
学位授与の日付	昭 和 48 年 3 月 23 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	The studies on the cell-to-substrate adhesion <i>in vitro</i> (試験管内における細胞の基質に対する接着性の研究)
論文調査委員	(主 査) 教授 岡田節人 教授 丸山工作 教授 吉沢 透 教授 竹内郁夫

論 文 内 容 の 要 旨

申請者の論文は、多細胞生物の細胞のもつ強い接着性の本性を研究したものである。このような問題の実験的計画においては、結果の再現性が確実であるような条件を整備し、かつ結果を量的に表現できるような測定法を確立しておく必要がある。この目的のため申請者は、ニワトリ胚の結合組織をガラス器内で培養してえた極めて均一な細胞集団を材料として駆使し、一方細胞の接着をプラスチック面に対する反応として検出することにより、極めて再現性の高い、細胞レベルでの実験系をまず確立するのに成功した。

従来、細胞が接着するにはカルシウム・イオンの存在が不可欠とされていた。申請者は、この点を注意深く追試したところ、細胞がプラスチック面に接着する際においては、カルシウム、マグネシウムなどの2価陽イオンの存在を全く必要としないことが明らかになった。しかし、培養液中に血清タンパクが存在するときは、接着には2価陽イオンが必要なのである。この2つの場合では接着の様式そのものが異なっているらしく、後者の条件において起こる接着は、トリプシンのような酵素によってはなれるが、前者は酵素処理によっても、あるいは EDTA のようなキレート剤処理によってもはなれることはない。

細胞のこれら2つの接着の様式は移行する。細胞を血清タンパクも、2価陽イオンも含まない条件下で接着させ、そのまま 37°C で培養を続けると4時間後に、その接着様式は変化していて、トリプシン処理ではなれるようになる。このような変化は細胞を低温下で培養したのでは起こらない。

申請者は、細胞接着におけるこれら2つの様式の本性をさらに解析している。そのためにプラスチック表面を等電点の明らかにされている種々のタンパクで予めコートし、種々な pH のもとでの細胞の接着をみた。その結果は、細胞の接着はコートされたタンパク質の等電点より低い pH において起こることが判った。しかしながら生体内での条件を考慮してみると、細胞は中性 pH の条件下にあり、しかも細胞のまわりのタンパクの等電点は中性以下であることが普通である。実験的に、このような生体の条件にもっとも近い場合では、接着には2価陽イオンの存在が必須であり、2価陽イオンのなかでも、カルシウムよりマグネシウムがとくに重要な役割を果している、と結論した。

これらの実験結果から申請者は細胞の接着に関して、次のような仮説を立てる。細胞の接着には2つの様式がある。第1の様式は物理的な細胞と基質との引力によるもので、細胞と基質の負電荷が一定以下になるような条件で起こっている。この接着はキレート剤や、トリプシンではなれないし、また接着の起こるためには2価陽イオンの存在を必要としない。第2の様式は、2価陽イオン、とりわけてマグネシウムの存在を必要とする接着であって、この様式による接着はトリプシン処理ではなされる、この第2の接着の起こるためには細胞の代謝活動が必要である。申請者は第2の様式で接着の起こる際には、細胞表面の着しい変形・拡張のみられることを注目し、マグネシウムはこのような細胞表面の代謝活動に必要なものと想像しているのである。

種々なタイプの細胞のなかでも軟骨細胞は多少その性質を異にし、第2の様式で接着する場合でも、細胞表面の変形・拡張を伴っていないことが経験的に知られていたので、この差の起こる原因を追究している。その結果、軟骨細胞の分泌するコンドロイチン硫酸の存在によって、このような接着が起こるのであって、もし、軟骨細胞をコンドロチナーゼで処理すると、申請者の予想通りの結果が得られるのである。なお、この実験において、申請者は細胞培養を行なった培養液中に、細胞の表面の変形を促進する高分子物質の存在していることを見出している。

論文審査の結果の要旨

多細胞生物においては一個体を形成する細胞はお互にくっついていて、バラバラにはなれることはない。このような細胞の接着はどのような本性によるかは、現在細胞生物学上の重要な問題の一つであるが、2つの仮説が提出されている。一つは細胞の接着は純物理的な本性によるものであって、ファン・デル・ワールスの引力と、細胞表面の負電荷による斥力の平均した点で安定な接着状態が保たれる、とするものである。第2は細胞の接着は細胞の合成した高分子の細胞結合物質の存在による、とする考えである。これら二説は鋭く相対立していた。

申請者は、その研究において細胞の接着には少なくとも2つの異なった様式があり、どちらの様式をとるかは細胞のおかれた環境によることを明らかにした。これによって、従来の二つの仮説のいずれを否定することもなく、過去のいくらかの矛盾点が解決するのである。加えて、申請者は生体内における条件を吟味した場合、第3の本性、すなわち細胞表面の生理的活性の意義を導入することに成功している。細胞接着の問題は、非常に大きく、より一般的な解決のためにはさらに解析を重ねることが望まれるが、申請者のこの問題に関する成果はみるべきものが大である。

申請者は実験条件を注意深く吟味し、これによって、細胞レベルの研究の精密化によく成功しており、結果の再現性は高く、信頼性の高い実験結果を得ている。

よって、本論文は理学博士の学位論文として価値あるものと認める。