

氏 名	永 田 和 宏 なが た かず ひろ
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	論 理 博 第 636 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 1 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	骨 髄 性 白 血 病 細 胞 の 分 化 — 機 構 解 明 へ の 一 視 点

論文調査委員 (主 査) 教授 岡田節人 教授 竹内郁夫 教授 小関治男

### 論 文 内 容 の 要 旨

実験動物に発生する血液細胞の腫瘍を、試験管内に一定の条件下で培養すると、正常細胞へと分化が進行し、細胞レベルで脱腫瘍の起こることがいくらかの例で報告され、基礎医学としてのがん研究の面からも、基礎生物学における細胞分化研究の面からも強く注目されている。白血病マウスの骨髄白血球を培養して樹立され、株化された M1 細胞は、このような脱腫瘍の可能な例として代表的なものの一つである。申請者の研究は M1 細胞に分化を誘導させる誘因と、誘導後に起こる変化について研究したものであって、その要点は以下の3項目としてまとめることができる。

1) ヒトの羊水中にマウス M1 細胞をマクロファージへと分化の誘導をうながすような活性のあることを発見した。この活性因子は熱処理 (70℃, 30分) によって失活し、非透析性である。トリプシンによっても失活したタンパク質であると想像される。

2) 活性因子を加えても、M1細胞がその反応性を失なって分化の誘導が起こらなくなるような場合について研究した。このような分化誘導の阻害剤としてブロムデオキシウリジンの作用機構を詳しく調べている。M1細胞を培養した培地中に順次高濃度のブロムデオキシウリジンと一定濃度の分化誘導物質を加えて、細胞にどのような変化が起こるかをみる。すると、低い濃度のブロムデオキシウリジンの添加によっては、ある程度の分化誘導は起こる。つまり、Fc-受容体の生成や、運動性の獲得などはみられるのであるが、マクロファージ固有の貪食能力は出現しない。もう少し高濃度下では Fc-受容体の生成は認められる。さらに濃度を高くすると、もはや、どのような変化も誘導されない。一方、ブロムデオキシウリジンに全く反応性のない、ブロムデオキシウリジン耐性の M1 株を得ることに成功している。

これらの実験結果から、M1細胞が活性因子によってマクロファージへと分化誘導される過程は、じつは質的に異なっていくつかの段階があり、それぞれに対応した細胞の形質が表現されてくるのである、と結論している。

3) M1細胞がマクロファージへと分化誘導される段階で、とりわけて顕著な変化は細胞が著しい運動性を獲得することである。いうまでもなく、細胞の運動性はアクチンなどの収縮性の繊維タンパクの機能

によっている。それで、分化誘導の前後で細胞のアクチン含量に差があるか否かを測定したが、差を認めることができなかつた。

アクチンがミオシンと共同して機能するには、モノマー（Gアクチン）からポリマー（Fアクチン）へと重合しなければならない。これを、G→F転換という。それでは、分化の誘導の前後でアクチンG→F転換能力に変化が起こるのではないか否かを検討する必要がある。未処理のM1細胞と、分化誘導因子を添加して培養した後のM1細胞とから、それぞれアクチンを抽出・精製して、試験管内においてG→F転換能を測定した。その結果は、明らかに分化誘導後はこの能力が上昇していることを示した。

### 論文審査の結果の要旨

腫瘍細胞に分化を誘導させる研究は、一方では腫瘍の細胞治療という見地から、他方では細胞分化の機構の解明という見地から広く関心を集めている。申請者はマウス骨髄性白血病細胞から由来したM1細胞という、この研究に最も適した材料を選ぶことによっていくらかの重要な知見を得ることに成功した。ヒト羊水中に分化誘導因子の存在することを発見したことは、将来、この因子の単離・固定に大いに利するところがある。また、プロムデオキシウリジンの効果を詳細に調べることによって、分化の発現がいくつかの段階を経て起こることを示し得たのは、分化の機構の理解のための、重要な基礎的貢献となっている。

しかし、とりわけてこの研究において独創的な点は、分化の誘導の前後において細胞の運動性に著しい変化の起こることに注目して、その原因をなすであろうと推察される細胞内アクチンについて詳細な研究を行なったことである。申請者の得た、分化誘導の前後で細胞のアクチン含量に変化はないか、アクチンのG→F転換能に変化があるという結論は重要である。それが実際に運動性の獲得という現象と、どう関係するかの意味づける将来の問題としても、細胞の分化に伴なうG→F転換能の変化を指摘したことは高く評価される。

非筋肉細胞でアクチンの機能を研究することは技術的に必ずしも容易でない。ましてM1細胞のような培養細胞で研究を行なうには、材料を得ることからして困難であり、かなり微量の試料で生理化学的実験を行なうための特別な技術的な注意が必要である。申請者の研究は、この面においても充分秀れたものであり、結果は信頼するに足るものである。

以上の如く、本研究はがん研究と同時に、細胞分化の研究上重要なものであって、理学博士の学位論文として価値あるものと認める。