

氏 名	上 田 正 道 うえ だ まさ みち
学 位 の 種 類	理 学 博 士
学 位 記 番 号	理 博 第 550 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 1 項 該 当
研究科・専攻	理 学 研 究 科 生 物 物 理 学 専 攻
学位論文題目	マクロファージによる食作用；細胞と粒子との接着の速度論

(主 査)
論文調査委員 教 授 岡 田 節 人 教 授 寺 本 英 教 授 大 西 俊 一

論 文 内 容 の 要 旨

多細胞生物の細胞のもつ性質のうちで、単細胞生物のそれと際立って異なっているのは、他の細胞や或は非細胞性の基質に対して、極めて高い接着性をもっていることである。そのうち細胞が非細胞性の基質に接着する反応の初速度を定量的に測定し、接着に影響するいくつかの物質の作用効果を明らかにしようと試みた。取扱う材料としては、とりわけて接着性の高い細胞であるマウスのマクロファージを選び、パラフィン粒子を基質とみなして、細胞と粒子間の接着を解析した。

マクロファージは粒子と高い接着性をもつと共に、表面に接着した粒子を取込み貪食する作用がある。それで申請者は接着したが、取込まれていない粒子数を測定する方法を確立し、これによってマクロファージに粒子の接着する初速度を定量することに成功した。

その結果、細胞への粒子の接着は、酵素と基質間の関係として知られる Michaelis-Menten 型に他ならず、接着の初速度は、粒子エマルジョンが無限大の濃度であるときの速度 V 、およびみかけ上のミカエリス定数 K_m によって変化する。

このモデルに基づいて、細胞の接着に影響をもつと予想される薬剤の効果を知り、それぞれの作用機構を明らかにしようという試みが行なわれた。駆べられた薬剤には次の3つのグループがある。

第1は呼吸阻害剤であって、 KCN 、 NaN_3 、 NaF などはいずれも接着の初速度を低下させる。これらの薬剤は V を低下させるが、 K_m の値は変えない。つまり、呼吸阻害剤は粒子と細胞との親和性の低下を来すことなく、粒子が細胞に固着する反応を抑えることによって接着を阻害すると考えられた。

第2は膜構造を乱す諸薬剤の効果である。その一つであるクロルプロマジン V を不変のまま、 K_m が大となる。つまり、この薬剤による接着の初速度の低下は、粒子と細胞との親和性を低下させることによって起こったと考えられる。

第3は SH 阻害剤であって、これは接着反応に殆んど影響を与えなかった。

細胞の接着は、一般に2価陽イオンによって促進されることがよく知られている。それで、この作用様式を上モデル系によって明らかにしようと試みた。7種類の2価陽イオンについて、それらがどの程度

接着の初速度を上昇させるかを比べた。その結果、そのイオン半径の小さな2価陽イオンほど、低濃度でも著しい促進効果を発揮することが明らかになった。

温度が接着速度にどのように影響するかについても、かなり詳細な研究が行なわれている。接着速度は温度の変化に対してかなり急速に応答する。この場合、 V は変化せず K_m のみが増加している。

いろいろな温度において測定された初速度のアレニウスプロットを求めて、接着過程で越えなければならないエネルギー障壁が算定できるとした。この値は37℃において 14.8 kcal/mol であるとしている。

論文審査の結果の要旨

そもそも、生物個体の多細胞性の成立するための最も基本的な条件は、多細胞生物の細胞では、細胞間、或は細胞と非細胞性基質との間に強い接着性のあることである。従って、このような強い接着性はどのような結合様式によるかを知ることは、疑いもなく多細胞生物の細胞研究においても、多細胞生物個体の形態形成を論ずる上でも、基本的な重要性をもっている。

従って細胞の接着性については、近年数多くの研究が発表されており、またいくつかの重要な仮説が提唱されている。しかし、これらの仮説の内容は全く異なった考えからなり、未だ定説はない。このような混乱した現状を生みだしている原因のうちの大きなものは、実験系の不備と、確とした接着性の測定方法がないからである。

申請者は、このような現状に着目し、最も簡単な、モデル的な実験系による再現度の高い測定法を確立することを試み、これによく成功し、極めてユニークな研究を行なっている。この目的のために、申請者は細胞と細胞との接着ではなく、細胞と非細胞性基質との接着を研究の対称とした。しかも非細胞性基質としては、パラフィン粒子エマルジョンを選ぶことによって、これら粒子と細胞との接着の速度を効率よく、しかも高い再現性をもって測定することに成功したのである。その結果、細胞と粒子の接着速度は、酵素と基質間におけると同じ Michaelis-Menten 型の反応として取扱って差支えないことを明らかにした。

これらの研究は、モデル的であり、ここで成功したモデルがより複雑な細胞間の接着反応の理解に、どのように適用されるかは将来の問題である。しかし、ややもすれば複雑なるが故に、定量的取扱いの困難であった細胞接着の研究に、新しい立場を導入したものとして、独創性は高く評価される。

じっさい申請者は、かねてから細胞の接着に影響を与えるとされてきた諸薬剤、諸2価陽イオン、温度などの効果を、この新しい系について研究することによって、それらの作用機構の解明に大いに貢献している。これらの成果は、申請者の提出したモデルがモデルとして止まることなく、広い適用性をもっていることをよく示すものとして評価できる。

以上の審査の結果、本研究は理学博士の学位論文として価値あるものと認める。