

氏 名	森 和 博 もり かず ひろ
学 位 の 種 類	理 学 博 士
学 位 記 番 号	論 理 博 第 300 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 45 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	Studies on the Deoxyribonucleic Acid Synthesis in the Mouse Liver

(マウス肝のデオキシリボ核酸合成に関する研究)

論文調査委員 (主 査) 教 授 加 藤 幹 太 教 授 岡 田 節 人 教 授 加 藤 勝

論 文 内 容 の 要 旨

主論文は二部から成り立っており、いずれもマウス肝ぞうのデオキシリボ核酸の合成を取扱ったもので、たがいに密接に関連した内容を有している。肝ぞうはその一部を切除したときに細胞の増殖がおこり、いわゆる再生肝として多くの研究が行なわれているが、また肝に対する何らかの機能的要求が増大したときにも、このような代償的な増殖が見られる。肝ぞうに対する機能的要求を与える変動因子として、申請者はマウスを飢餓状態におき、その後食餌を与えて回復する期間に注目した。動物を飢餓状態にしたときの肝に対する影響は、その生理的側面からも古くから興味をもって研究されているが、肝DNAの総量は飢餓およびそれ以後の回復期間において不変であるという結論が得られていたために細胞増殖やDNA合成には影響を与えないものとしてあまり注目されていなかった。しかし申請者はDNA総量だけでは不十分であり個々の肝細胞について検討すべきであるとの考えのもとに研究を行なった。

第一部は飢餓回復期のマウス肝における核酸合成を扱っている。先ず予備実験において ^3H を含むチミジンを用いた肝細胞のオートラジオグラフをしらべたところ、飢餓回復期に肝細胞のDNA合成は非常に亢進することを発見した。そこでこの時期における肝ぞうのDNA、RNAの総量および ^{32}P のとりこみ測定による合成速度をくわしく検討するとともに、非増殖性の組織である肝ぞうに対比すべき増殖性組織として、造血組織である脾臓、淋巴節、胸腺においても同じ項目についての測定を行なった。すなわち、平均26gの体重をもつ Db 系マウスを6日間絶食させ水だけを与えたのち、食餌を与えて回復させると体重は約10日で元に戻る。各個体に $2\mu\text{C}/\text{g}$ の割合で ^{32}P を注射して隔日ごとに10匹ずつを処理して、各組織を取出し、5%のTCAで処理して常法に従ってDNA、RNAの定量と比放射能測定とを行なう。その結果、もっとも顕著なことは、肝のDNA総量は飢餓およびその後の回復期を通じて全く有意の増減を示さず、従来の見解の正しいことを再確認したが、DNAの比放射能は回復期の始めに、とくに食餌を与えて1日後に著しい増大を示し、肝実質細胞におけるDNA合成の亢進することを裏付けた点である。また肝のRNA量は回復期に元の量へ戻り、その経過は大まかに言って体重回復の経過に近い。肝と異って、

脾ぞう、淋巴節、胸腺においては、DNAも、RNAも共にその全量と合成速度との間には平行関係が見られ、両者に食い違いはない。

第二部は飢餓回復期のマウス肝細胞への ^3H チミジンのとり込みに関する研究である。これは、肝実質細胞の核の中への ^3H チミジンの取り込みと、 ^3H でラベルされた核をもつ細胞がどれだけ長くラベルを保持するかを調べる目的で行なったもので、回復期の10日間に毎日二回 ^3H チミジンを投与して肝細胞のオートラジオグラフィーを実施している。その結果、実質細胞の核の約40%は多くの ^3H を含んでおり、最後の投与から1週間たった時点においてこの割合は最高値を示す。その後濃厚にラベルされた核の割合は30%に減少する。もしもラベルを幾分かでも含む核も計算すれば、実質細胞の核の内の80%が ^3H を含むことになる。この全体の比率は6週間にわたってしらべた範囲内で約60%という率で変化せずに保持される。また肝の littoral cells でも40%ほどがラベルされている。

これらの結果は、明らかに飢餓回復期の肝ぞう細胞においてDNA合成が行なわれることを示しており、一方ではDNA総量は不変であり、また細胞分裂も有意なほどには認められないということから、奇妙な現象とも言える。申請者はこれを説明するには三つの考え方があると指摘しているが、その内の第一の考えは、消耗した細胞または老化した細胞が肝から失われてゆくのと、新しい細胞が出現するのが回復期ではほぼ釣り合いがとれているために、細胞数およびDNA量が不変であるとするものである。第二は細胞はそのままDNAが更新する可能性、第三はDNAの複製は起こらずにいわゆる修復が起こる可能性である。これらの考えのいずれがこの現象の主役を演じているかは不明であって今後の研究にまたねばならないと論じている。

論文審査の結果の要旨

肝ぞうは細胞の増殖およびその制御機構を研究するのに適した組織として、とくに一部を切除したときの再生肝において多くの研究が行なわれてきた。動物を飢餓状態におき次いで回復させる過程においては、肝細胞の構成物質は一般的に先ず減少し次に回復に向うものであって、従来の蛋白質や糖質についてはその通りであるが、DNAはその総量が不変であり、また細胞の数も不変であるということが多くの研究者の一致した結果であった。

申請者は予備的に行なった実験において、 ^3H チミジンを用いたオートラジオグラフィーによって、飢餓からの回復期にある肝の個々の細胞をしらべた結果、この時期に肝細胞におけるDNA合成は非常に増大することを見出した。これを契機として、肝における飢餓回復期の核酸総量と合成速度の再検討、およびオートラジオグラフィーによる標識された核の定量とその恒常性についての検討を行なった。また非増殖性の肝に対比するために、増殖性の淋巴組織においても同様の研究を行なった。

その結果、飢餓回復期において肝DNA量は不変であるとする従来の知見は正しいが、回復初期には ^{32}P の比放射能は増加するし、 ^3H チミジンを多量に取り込む核の割合は40%に達するなどの新しい知見を得た。これによって回復期にDNA合成には影響がないとする定説は誤りであることが確認された。またDNA合成の増大がDNA総量の増加を伴わないというのは肝の特徴であって、淋巴組織のように明らかに細胞増殖を伴う組織ではこの合成増大と総量増加が平行していることを確かめた。

この肝における現象は一見奇妙なことに思えるが、申請者はこれに対する説明として三つの考え方があ
ると指摘している。第一は細胞の置換であり、第二はDNAの更新、第三はDNAの修復にもとづく考え
方であり、そのいずれが主役を演ずるかは目下不明であるが、現代の細胞生物学の根本問題に触れる問題
を提起している。

申請者の研究は信頼できる資料にもとづいており、得られた結果は、従来行なわれてきた組織全体につ
いての化学的方法のみによる研究に対して、個々の肝細胞における合成を問題にすることの重要性を指摘
し、細胞増殖の制御機構を解明するために前進的な一石を投じた点に意義が大きいと思われる。

参考論文は九篇から成り、申請者が放射線生物学、免疫生物学、衛生学の分野において行ってきた研
究であって、申請者の独創的な着眼を示している。

以上の審査結果により、本論文は理学博士の学位論文として価値があるものと認める。