

氏 名	田 代 眞 一
	た し ろ し ん い ち
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 588 号
学位授与の日付	昭 和 56 年 3 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	医 学 研 究 科 生 理 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Cellular retinoic acid-binding protein in virus-induced papillomas (Shope) of rabbit skin (ウサギ皮膚のウイルス誘発乳頭腫(ショープ)中の細胞内レチノ イン酸結合蛋白)

(主 査)
論文調査委員 教授 村 地 孝 教授 伊 藤 洋 平 教授 沼 正 作

論 文 内 容 の 要 旨

ビタミンAおよびその類縁体(レチノイド)は、上皮細胞の分化の調節に重要な役割を果たしている。また近年、上皮性の腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すことが明らかとなり、注目を集めている。しかしながら、これらのレチノイドの作用の機序は、未だ明らかとはなっていない。レチノイドの作用機序を考えるうえで、細胞内に存在し、レチノイドと特異的に結合する蛋白、即ち、細胞内レチノール結合蛋白、あるいは細胞内レチノイン酸結合蛋白(cRABP)の動態を明らかにすることが重要であると思われる。そこで、cRABPの新しい測定法を開発し、その方法を用いて、レチノイドのひとつでレチノイン酸の類縁体である Ro 10-9359 (ethyl all-trans-9-(4-methoxy-2, 3, 6-trimethylphenyl)-3, 7-dimethyl-2, 4, 6, 8-nonatetraenoate) に著明な感受性を示すことが明らかとなった、Shope パピローマウイルス (SPV) によって誘発されるウサギ皮膚の乳頭腫を用い、cRABPの動態を研究した。

今日まで cRABP の検索に用いられてきた蔗糖密度勾配遠心法に比べ、より簡便で多検体の処理に適したセファデックス G-100 を用いるゲル汙過法を開発した。本法で、ウサギ皮膚のウイルス誘発乳頭腫のホモジネート中に、レチノイン酸と特異的に結合する蛋白の存在を見出した。本蛋白への放射性レチノイン酸の結合は、モル比で 200 倍量の非放射性レチノイン酸で置換され、また、レチノール、Ro 10-9359 によって競合阻害を受けなかったことから、本蛋白は遊離酸型のレチノイン酸に特異的な結合蛋白であると考えられる。本蛋白はまた、ゲル汙過法でミオグロビン(分子量 17,200)とチトクロム C (分子量 12,300) との間に溶出し、また、蔗糖密度勾配遠心法で、ミオグロビン (2S) の位置に沈降した。これらの性質は、他の動物種中に見出される cRABP の性質と合致するものである。血清中には同様の蛋白の存在を認めなかったことから、本蛋白は血液の混入によるものではなく、腫瘍細胞由来のものと考えられる。

SPV 接種後の乳頭腫形成過程の各期で、組織中の cRABP 含量を測定したところ、乳頭腫中ではウサギ正常皮膚中に比べ有意に高く、腫瘍の成長にともない増加し、ウイルス接種後約 40 日で頂値に達した。

その際の本蛋白量は、正常皮膚中に比べ、約15倍に増加していた。一方、本腫瘍に由来する可移植性癌腫株でありながら、レチノイドに対する感受性をほとんど有しない VX2、および VX7 においては、ともに cRABP 含量は低く、正常ウサギ皮膚と同程度であった。レチノイドに著明な感受性を有する乳頭腫中で cRABP 含量が高く、感受性が低下してしまった乳頭腫由来癌細胞中でその含量が低かったことは、レチノイドが効果を発現するにあたって cRABP の存在が重要である可能性を示唆しているものと思われる。レチノイドへの感受性が著しく変化し、また、レチノイド結合蛋白量も同様大きな変化を示すことが明らかとなったウサギ皮膚の SPV 誘発乳頭腫および本乳頭腫由来の系は、レチノイドの作用機序を解明するうえで、貴重な研究系となるであろうと考えられる。

論文審査の結果の要旨

ビタミンAおよびその類縁体が上皮性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すことが近年明らかにされたが、その作用機序は未だ明確ではない。作用機序を明らかにする上で、ビタミンAと特異的に結合する蛋白、即ち、細胞内レチノイン酸結合蛋白(cRABP)の動態を研究することは重要である。そこで著者は、cRABPのゲル濾過による新しい測定法を開発し、ビタミンA酸誘導体に感受性を有するウサギ皮膚のウイルス誘発乳頭腫を用い、cRABPの動態を研究した。その結果、 Shope 乳頭腫中に cRABP が存在し、その量は腫瘍の成長にともない著しく増大し、ウイルス接種後40日で正常皮膚の約15倍にまで増加していることを見出した。一方、本乳頭腫に由来しながらビタミンAに対する感受性の失われた癌腫では、cRABP量は低く、正常皮膚と同程度であった。これらの結果は、ビタミンAが効果を発揮するには cRABP の存在が重要であること、Shope 乳頭腫-癌腫の系がビタミンAの抗腫瘍作用の機序を研究するよいモデルであることを示唆しており、今後、腫瘍学の発展に寄与するところが大きいので、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。