

氏名 白 立 岩

学位(専攻分野) 博 士(医 学)

学位授与番号 博 甲 第 1094 号

学位授与の日付 平成 5 年 3 月 28 日

学位授与の要件 医学研究科病理系腫瘍病理学専攻
(学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 **Immortalization of normal human fibroblasts by treatment with 4-nitro-quinoline 1-oxide**
(4-ニトロキノリン1-オキシド処理による正常ヒト線維芽細胞の不死化)

論文審査委員 教授 赤木 忠厚 教授 関 周司 教授 岡田 茂

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ヒト細胞の培養内発癌実験モデルは、ヒト細胞の発癌機構を解析するための大変有用な研究手段となる。ヒト細胞の癌化は多段階的で、まず正常細胞が不死化し、そして癌化すると推測されている。従って、ヒト細胞の発癌実験モデルを開発するにあたっては、最初に不死化細胞系を樹立しなければならない。本研究では、発癌物質の1つである4-ニトロキノリン 1-オキシド (4NQO) による正常ヒト線維芽細胞の不死化を試みた。6週令ヒト雌性胎児より樹立した正常ヒト線維芽細胞系 (OUMS-24) を継代培養し、亜飽和状態になった時点で、 1×10^{-6} M 4NQO で1時間処理した。4NQO 処理は初代培養から51 PDL (細胞倍加数) まで計59回行った。4NQO 処理後 54 PDL から、増殖は遅滞したが、57 PDL で母細胞集団とは形態的に異なる、つまり上皮様形態を示す細胞の出現が観察された。この細胞集団 (OUMS-24F) は、当初緩やかに増殖したが、その後増殖速度が速くなり、現在100PDL 以上に達し、不死化した。一方、対照 OUMS-24 細胞は62 PDL で完全に増殖を停止した。上記の如く、4NQO で繰り返し処理することにより正常ヒト細胞の不死化を達成した。この事実は、不死化そのものが多段階的に起こることを示唆している。不死化にともなって染色体が正常の二倍体から三倍体～四倍体に変化した。また、腫瘍遺伝子 c-myc の増幅とその発現量の増加が認められ、この遺伝子の変化が細胞の不死化に係わる可能性が示唆された。しかし、この不死化細胞系には造腫瘍性がなく、いわゆる前癌段階に位置すると考えられる。従って、本研究で樹立した不死化細胞系 OUMS-24F はヒト細胞の不死化および癌化機構の研究に有用であると思われる。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

論文審査の結果の要旨

本研究は4NQOによる正常ヒト線維芽細胞の不死化の過程を研究したものであるが、不死化が多段階的に起こること、不死化に伴って染色体異常が出現しc-myc腫瘍遺伝子の増幅と発現量の増加が認められることを明らかにしており価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。