

氏名(本籍)	お	だ	げん	さく	作(石川県)
学位の種類	理	学	博	士	
学位記番号	博	乙	第	60	号
学位授与年月日	昭	和	56	年	3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当				
審査研究科	生物科学研究科				
学位論文題目	Multiple Species of S-Adenosylmethionine Synthetase in Rat (ラットにおけるS-アデノシルメチオニン合成酵素の多様分子種について)				
主査	筑波大学教授	理学博士	渡	邊	良雄
副査	筑波大学教授	理学博士	鈴	木	恕
副査	筑波大学教授	理学博士	関	口	晃一
副査	筑波大学助教授	理学博士	平	林	民雄

論 文 の 要 旨

S-アデノシルメチオニン (SAM) はメチル基供与体として、生物学的に重要な役割を持つことが知られているが高等動物のSAM合成酵素に関する報告は少なく、酵素の性質も今までほとんど知られていなかった。

著者はラット肝でSAM合成酵素の活性調節機構を明らかにするための前提として、まず酵素の精製を試み三種の分子種の存在を明らかにし、それらの性質を解明した。さらに、肝の部分切除などの肝機能変化との相関、化学発癌剤で誘導した肝癌の発癌過程や肝癌細胞に於ける分子種の解析、さらにラットの出生前後の諸臓器に於ける分子種の解析を行い、その結果、ラットには三分子種のSAM合成酵素が存在すること、本酵素は癌胎児性イソ酵素の一つであることを明らかにした。以下に新知見を列挙する。

- (1) ラット肝より分子量 220,000 および 160,000 の α および β 分子種、肝以外の臓器(腎)より分子量 190,000 の γ 分子種の精製に成功した。
- (2) SAM合成酵素の α 、 β 、 γ 分子種はL-メチオニン、ATPなどの基質に対する K_m やSH阻害剤に対する抵抗性、蛋白親水基に及ぼす Me_2SO や反応中間体のトリポリリン酸や基質構造類似体のシクロロイシンに対する影響などから三分子種は明らかに区別された。
- (3) 種々の肝癌細胞では肝に特有な α 、 β 分子種が消失し γ 型の単一種におきかわっていることが判明した。また最少偏倚肝癌(Morris肝癌 7794 A)では γ 型分子種に加えて、正常肝の β の残存が

確認された。

- (4) 発癌実験で、癌化にともない α 、 β の消失と共に γ 型に偏倚する移行過程を示した。
- (5) 出生前後のSAM合成酵素の活性及び分子種を検討した結果、癌化とは逆に、胚肝には γ 型が存在し出生前後にそれが α および β 種に劇的に置き換えるという変化を見出した。
- (6) 癌化および出生前後にみられる分子種変化から、SAM合成酵素は癌胎児イソ酵素の一つであることを明らかにした。

審 査 の 要 旨

本論文は、機能的な重要性が注目されているわりに解析が十分なされていなかったSAM合成酵素について、分子種を精製によって明らかにし、それらの酵素の性質の差も正確な技術と工夫した実験から明らかにした。さらに癌化の過程や胚発生から出生の過程で、分子種が劇的に変化する現象を捕えたことは、生体内で起るこの酵素の活性特性調節の一方式を示すものとして重要であり、また酵素遺伝子群からの特異的転写の誘起を示唆したことも極めて興味深い。さらに本研究は、多様分子種の意義、各分子種間の分子構造と機能の関連などの解析に重要な手掛りを提供し、酵素の分子生物学の分野の発展に貢献するものと考えられる。本酵素で癌化に伴う幼若化偏倚が示されたことは癌の基礎研究の分野の発展にも役立つ極めて意義ある業績として高く評価される。

よって、著者は理学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。