



## 教室の研究のながれ

藤井節郎\*

### はじめに

我々の仕事の内容をわかりやすいように紹介してほしいとの御依頼を受けた。最初は現在行っている研究をまとめて書けばよいと安易に考えていたが、さてまとめてみるとはじめて、これはそう簡単なことではないことに気付きはじめた。仕事の性質にも依ると思われるが、絶えず流動しているように思われる。ある目的のもとに仕事が行われているが、全くボーリングを行っている状況で、今の所暗中模索であるという研究もある。あるいはある程度目的を達しているが、これ以上進めるには新しい研究方法を開発しなければならないということで、技術の改良を行っている仕事もある。また時にはある物を大量に必要とする段階で物を集めることに努力していることもある。それから研究の内容は教室を構成している人達に無縁のものとは思われない。研究に従事している人達の経歴、知識、考えや得られた成績およびその判断にもとづく討論により絶えず仕事の内容が流動しているように思われるからである。

さらに教室は前蛋白質血液部門として鈴木友二先生のもとに発足した。以来10年間、蛇毒、カリクレイン-キニン系、血液蛋白系の研究に立派な業績をあげられてきた。この分野の仕事は岩永助教授を中心として現在でも続けられている。私が鈴木先生の後任となったのは約1年前である。その後本年5月部門名は蛋白質機能制御部門と代った。これは蛋白質研究所全体の新たなる構想として、この分野における研究の進展に即応するための部門が編成変えを行うことになり、現所長角戸先生および佐藤先生が中心となって検討が行われているが、その方針に従ったものである。さて、このような状態を背景として現在研究の内容を大まかに分けると、

DNA合成系酵素、脂質代謝、組織蛋白分解酵素および血液蛋白質の研究となる。

### 1. DNA合成系酵素の研究

癌は無限に成長する細胞であることは衆知のことである。細胞の分裂には必ずデオキシリボ核酸(DNA)の合成が必要である。また殆どどの制癌剤がDNA合成の阻害剤であることもまた癌の研究にDNA合成酵素の研究およびこれを制御することが重要であることを示している。

DNAはその構成物質として4つのヌクレオチドからなっている。DNA合成系はこのヌクレオチドを作る段階とヌクレオチドをDNA縮合酵素により重合させ高分子のDNAを作る過程に分けられる。これに関与している酵素について検討を加えてきたが代表的な成績を3つあげると、まずヌクレオチド合成系の酵素の内チミジンキナーゼという酵素がある。これは分裂していない細胞には殆どないが、分裂細胞では出現する。ところが癌では殆ど例外がなく2つのチミジンキナーゼが認められるが、癌でない分裂細胞例えば骨髄細胞あるいは再生肝などでは1つしかないことを見出した。これは極めて不思議なことであるが、すでに多くの国内、国外の追試により、どうも事実のようである。すなわち1つのチミジンキナーゼは癌に特有ということになる。もし特有であれば、すでに動物実験では血中に癌をもっている動物にこの酵素が証明されているので、ヒトに応用され、診断の一助にもなると思われる。目下本当に癌特有なのかどうかを解決し、また微量定量に役立つためにこの酵素を精製し、抗体を作る努力を行っている。

第二はすでに触れたようにヌクレオチドは最終段階では細胞の核内でDNAに合成される。ところが、この最終段階にDNA結合酵素以外の細胞質中の物質が必要なことが見出された。

\* 藤井節郎 (Setsuro HUIJI), 大阪大学, 蛋白質研究所, 教授, 理学博士

この物質がないとヌクレオゾームと呼ばれている部分のDNAの複製が行われない。この物質の精製および生物学的意義を検討している。勿論この物質は分裂していない細胞には認められない。

第三は癌を持った動物では正常動物に比較して代謝が変化してくる。この原因は中原先生の見出されたトキソホルモンによって説明されている。すなわち癌にある物質ができ、これが血中に流出し、各臓器に刺激を与えるということである。この担癌動物においてDNA合成が上昇することを我々は見出した。また最近このDNA合成を上昇さもる物質が癌に存在し、正常動物には殆んどないことを確かめたこの問題もDNA合成開始の機序を解明するに極めて重要であると思われるが、この物質の精製と作用機序について検討をすすめている。これら一連の研究は癌と正常組織のDNA合成系酵素およびその過程における因子を解明することであり、さらにこれらの研究を基にして合成阻害物質による制御の目的で、種々の合成阻害物質について研究を行っている。最近DNA分解系酵素の仕事をはじめたが、おどろくべきことにヌクレオチドを分解する酵素のうちある種の酵素が殆んど癌細胞にはなくなっていることを認めた。このことは癌の本質を知るのに極めて重要であると思われる。

## 2. 脂質代謝

肥満の原因が脂質の合成と分解のバランスの乱れにあることはいうまでもない。またこの脂質代謝はホルモンによって、調節されている。従ってホルモンの作用を知る上においても重要であると思われる。アドレナリン、および副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) によって脂肪組織中の脂肪がリパーゼという酵素によって分解され、蓄積脂肪がなくなることが知られている。この作用機序としてサイクリック AMP (cAMP) が関与しているといわれている。この他に膜に存在しているリパーゼはリン脂質によって作用がない型になっている。しかしアドレナリンによって、リン脂質の抑制作用がなくなり、リパーゼは脂肪を分解することを我々は報告した。また ACTH の作用には  $Ca^{++}$  が関与している

こともすでに示している。この問題をさらに明らかにするため、膜のリパーゼ、エステラーゼ、モノグリセリドリパーゼの精製、性質および膜における存在様式を調べている。ほぼ精製が終わったのでその存在様式とホルモンの関係および脂肪合成系酵素との関連について検討しようとしている。

## 3. 組織中の蛋白質分解酵素

組織中の蛋白質分解酵素はいわゆるカテプシン群酵素として知られている。その他ヒストンおよび中性蛋白質分解酵素が存在しているが、最近、発癌や炎症と重要な関係があると言われていたが実体は明らかでない。まず組織中の蛋白質分解酵素の実体を知るためカテプシン群の分離、同定を行っているが、従来の知られている以外にカゼインおよびヒストンを分解する酵素も存在しているようである。これらの酵素について発癌および炎症においてどのように変化するかを調べ生物学的意義を明らかにしようとしている。

## 4. 血液蛋白質

血液凝固系各成分について研究が行われているがその内でも最初と最後の因子であるハーゲマン因子 (第XII) とプロスロンビンの活性化機序について検討を行っている。特にプロスロンビンの活性化機構の大略は明らかになったので、活性化反応の増幅因子である第V因子とリン脂質の役割を追求することが行われている。これに伴ない発生学的な興味より下等動物—カプトガニと高等動物の止血機構の比較をしている。キニンは Vasoactive ペプチドの代表的な物質であるが、このペプチドはブラドキニノーゲンよりカリクレインによって遊離する。ブラドキニノーゲンの構造決定およびキニン以外の遊離ペプチドの生物学的活性についても多くの成績が得られている。血液には補体が存在し、免疫機序に重要な役割を果しているが、この内主として第一成分の抗原体反応による活性化機序について、血液中に存在する阻害物質  $C_1$  エステラーゼインヒビターが重要な意義を持っていることを明らかにしている。またこれら血液および組織中の蛋白質分解酵素の特有な合成基質および天然の阻害物質の構造決定あるいは合

## 生産と技術

成阻害剤の検討が行われ、一部は実用化されようとしている。

### おわりに

最初に述べたように研究内容は今後も流動的

であると思われるが、基本的には生命に対して重要な役割をしている蛋白質の機能の自動制御の機構および人為的な制御の機序を研究目的としている。