ラット正常肝細胞と肝がん細胞の細胞膜生理 活性の差異：特に細胞増殖調節と関連して

山 上 圭 司・小 路 武 彦・寺 山 宏

東京大学理学部動物学教室 〒113 東京都文京区本郷7-3-1

Differences in physiological activities associated with plasma membranes between liver and hepatoma cells; with special reference to the control of cell proliferation

Keiji Yamagami, Takehiko Koji and Hiroshi Terayama

Zoological Institute, Faculty of Science, University of Tokyo, Tokyo 113

The cancerous changes of plasma membrane activities were reviewed with special reference to the controlling mechanisms of cell proliferation. The article includes the following chapters in addition to introduction and conclusion. Chapter I. Cancerous changes of enzyme systems forming cyclic nucleotides; (a) adenylate cyclase and (b) guanylate cyclase. Chapter II. Cancerous change of cAMP-dependent protein kinase in plasma membranes. Chapter III. Role of plasma membranes in controlling the intracellular Ca^{2+} concentration, and cancerous changes of the controlling systems. Chapter IV. Cancerous changes of Ca^{2+} -calmodulin-dependent regulatory systems in plasma membranes; (a) calmodulin, (b) cAMP phosphodiesterase and (c) Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPase. Chapter V. Cancerous changes of other marker enzymes in plasma membranes; (a) 5'-nucleotidase, (b) alkaline phosphatase, and (c) ATPase.

-
1. サイクリックヌクレオチド産生酵素とガン性変化
 2. 細胞膜 cAMP 依存性タンパクキナーゼのガン性変化
 3. 細胞内 Ca^{2+} 濃度調節における細胞膜の役割とそのガン性変化
 4. 細胞膜における Ca^{2+} カルモデュリン調節系のガン化による変化
 5. その他のガン化に伴う細胞膜標識酵素活性の変化
-

細胞膜は、細胞の最外層を構成するものとして、その生物学的重要性が近年大いに注目を浴びているところである。例えば、多細胞生物内の各組織においては、細胞

間の機能的な協調性が要求されるが、この際細胞間の接着や相互作用に細胞膜が重要な働きをしていることが明らかにされつつある。さらに、個体内で各組織の機能的な協調に必須とされる、ホルモンその他の生理活性調節因子を感受するのも細胞膜である。

こうしたことをふまえて、とりわけ多大の注目を集めてきたのは、細胞のガン性変化を意識した、細胞膜と細胞増殖制御との関係であった。一般に、個体内での正常細胞の増殖は、組織によりその増殖性に差異はあっても、いずれも個体内でその組織細胞の担うべき機能的役割に対応した一定の調節をうけていると考えられる。これに反し、ガン化した細胞は増殖することを第一義としているようで、個体内でのそれぞれの組織細胞増殖制御機構から逸脱し、いわゆる自律的増殖性を獲得している。このようなガン化した細胞の異常増殖性はどのように細胞膜の構造的・機能的変化に反映されているであろうか。

各種植物凝集素（レクチン）による細胞凝集性がガン細胞では正常細胞に比し一般にその感度が高いことが示されている。細胞凝集が起こるためには、第一にレクチンが細胞表面に結合すること（レセプターの存在）が必要であり、第二にレクチン・レセプター結合体が細胞表面で処々にある程度集合し、いわゆるクラスターを形成することが必要である。したがってこのことは、ガン細胞においては、細胞膜表層の化学構築になんらかの変化が起きていることを示唆するものであるが、一方、正常細胞でも穏和なプロテアーゼ処理によって、レクチンによる凝集性が高まることが示されている。このことは、組織培養系で密度依存性の増殖阻害をうけた正常細胞が穏和なプロテアーゼ処理によって増殖を誘起されることと、また、ガン細胞は一般に高いプロテアーゼ活性を保持し放出していることを考慮すると、細胞膜のプロテアーゼによる修飾すなわち変化が細胞膜の機能的変化をきたし、かつまた細胞の増殖に影響を与えることを示唆するものであろう。さらに最近の我々の研究室の知見によれば、正常肝細胞膜が *in vitro* で肝ガン細胞その他の細胞の増殖を阻害することが示され、細胞増殖の制御に直接的に細胞膜が関与する可能性が示唆されている^{1,2)}。

このような細胞膜と細胞増殖制御との密接な関連性を念頭におきながら、本総説において、ラットの正常肝細胞膜と各種の肝ガン細胞膜との間で種々の生理活性についての比較を行い、さらに肝ガン細胞と同じく増殖しつつある再生時の肝細胞膜についての知見を勘案しながら、肝ガン細胞膜の変化の意義づけを試みた。特にホルモンによる代謝調節と深い関係を持つ、いわゆる“second messenger”（cAMP, cGMP and Ca^{2+} , etc.）の動態に関与する細胞膜活性についてかなり力点を置くつもりである。なお、細胞膜の化学的構築の変異については、先の総説を参照していただきたい^{3,4)}。

1. サイクリックヌクレオチド産生酵素とガン性変化

現在なんらかの生理的機能を演じていると信じられているサイクリックヌクレオチドは、サイクリック AMP (cAMP), サイクリック GMP (cGMP), サイクリック CMP (cCMP) の三者である。しかもこれらはいずれも細胞増殖との関係でしばしば論じられている。以下これらを産生する酵素の活性と、そのガン性変化について述べていくが、cCMP についてはそのアッセイ方法などについて問題が生じているため、ここでは細胞増殖促進因子として働いているという可能性を指摘するにとどめておく⁵⁾。

1.1 アデニル酸シクラーゼ

もともと cAMP は ATP から細胞膜局在酵素であるアデニル酸シクラーゼによって作り出されるもので、ホルモンの second messenger（二次伝令）としてその重要性が強調されたものであるが、1968年に Bürk⁶⁾や Ryan and Heidrick⁷⁾ によって細胞増殖を抑制する物質としての新しい機能が発見された。以降漠大な研究がなされ、その結果培養繊維芽細胞を中心として、cAMP の増殖抑制効果が確認され、実際種々のガン化した細胞で細胞内 cAMP 量の低下も報告された。しかし、肝細胞に関しては事態は上述といささか趣を異にすることが分ってきた。

Thomas ら⁸⁾ は異なった増殖速度を示す Morris hepatoma について cAMP 含量を測定し、必ずしも増殖速度との相関関係は認められないが、いずれの肝ガン細胞も正常肝あるいは担ガンラット肝細胞に比べ 2～4 倍高い cAMP 含量を示すことを見出した。またエチオニン処理によってラット肝に生じた悪性結節の cAMP 含量は、肝の正常部分や良性結節部分に比して 2 倍以上増大していることも明らかにされた⁹⁾。さらに、Allen ら¹⁰⁾、Brown ら¹¹⁾によって種々の Morris hepatoma についてアデニル酸シクラーゼの基礎活性とグルカゴン、エピネフリンによる促進が正常肝と比較して調べられ、その結果、一般に増殖速度が大きくなるにつれ、これらホルモンによるシクラーゼの活性化が減少する傾向が指摘された。ただし Morris hepatoma の基礎活性は肝に比し同じかやや増大していた。Boyd ら¹²⁾ は、ラットに 3'-メチル-4-ジメチルアミノアゾベンゼンを投与して肝ガン過程を追ってアデニル酸シクラーゼ活性を調べたが、前ガン状態においては、基礎活性とイソプロテレノール依存性活性が顕著に増大するが、グルカゴンへの感受性を失っていくことを見出した。また発生した肝ガンの基礎活性は依然高いレベルを維持しながらも、イソプロテレノールやグルカゴンへの感受性を失ってしまうことが判明した。

このように肝ガン細胞一般に認められる cAMP に関連したガン性変化とは、まずその細胞内の量の増大とアデニル酸シクラーゼのホルモンに対する感受性の低下・消失と考えることができる。このアデニル酸シクラーゼのホルモンに対する感受性低下の分子機構は Okamura and Terayama¹³⁻¹⁵⁾によって腹水肝ガン細胞を用いて詳細に検討され、エピネフリンへの感受性の低下の原因には、ホルモン受容体とアデニル酸シクラーゼ分子には問題がなく、その両者を結びつける“coupling factor”に生じた異常によるということが示唆された。一方プロス

タグランジン E₁ に対するシクラーゼの非感受性は肝ガン細胞膜にその受容体が欠損していることによることが示されている。

細胞膜のアデニル酸シクラーゼ活性の増大、ひいては細胞内 cAMP 量の増大が肝細胞増殖の促進に関係があるらしいということは、部分的肝切除に伴う肝再生時にも¹⁶⁻¹⁸⁾、あるいは、ババインの腹腔内注射による肝細胞増殖誘起の際にも^{19,20)}認められたことであり、その他にも *in vivo*, *in vitro* で cAMP の肝細胞増殖誘起作用が報告されている^{21,22)}。このように増殖期にある肝細胞は高い細胞内 cAMP 量を示すが、肝ガン細胞と根本的に異なるのは、正常肝細胞の増殖の際には cAMP 量の上昇およびアデニル酸シクラーゼ活性の上昇が一過的であるのに対し、肝ガン細胞では変化が恒常的になってしまっている点にある。さらにホルモン感受性についても、例えば肝再生時の初期では一時的にエピネフリンへの感受性を失う¹⁷⁾が、肝ガン細胞のように恒久的に続くわけではない。肝ガン細胞膜に起った異常のために、外部からの調節情報であるホルモンによるシクラーゼ活性調節に対しいろいろな機構で非感受性になっており、ひたすら細胞増殖に専念していると解釈することも可能であろう。

1・2 グアニル酸シクラーゼ

cGMP は GTP を基質としてグアニル酸シクラーゼによって産生されるもので、その生理的意義はしばしば細胞増殖促進効果に関して論じられている。ただグアニル酸シクラーゼは、肝ホモジェネートにあるその全活性の約20%程度が細胞膜に局在しているにすぎず²³⁾、他は細胞質可溶性画分に見出される。そこで、細胞膜の生理活性の変化として見出されるグアニル酸シクラーゼ活性の変化が、細胞全体の cGMP 量にどの程度反映されるかは重要な問題である。

肝ガン細胞において、細胞内 cGMP 含量が増大していることは Thomas et al⁸⁾ によって示され、実際にグアニル酸シクラーゼ活性の増大も見出された²⁴⁾。ここで重要なのは、細胞質可溶性画分のグアニル酸シクラーゼ活性は50%の低下を示していて、細胞膜グアニル酸シクラーゼ活性の顕著な増大が細胞内 cGMP 量の増大に貢献していることが判明した点である。

部分的肝切除に伴う肝再生時にもグアニル酸シクラーゼ活性、特に細胞膜画分活性の増大が認められる^{24,25)}が、可溶性画分の活性については必ずしも一貫したデータが得られていない。また、細胞内 cGMP 量については肝再生時においては、手術後 10~20 分で一過的に cGMP

量が増大する²⁶⁾という報告以外には、cGMP の量の増減は見出されていない^{18,25,27)}。

肝ガン細胞においても増殖期にある肝細胞においても、細胞膜グアニル酸シクラーゼ活性の顕著な増大が見出されているが、この生理的意義付けは現時点では困難である。もともと細胞膜グアニル酸シクラーゼが細胞膜生理活性としてどのような位置にあるかが不明であり、insulin などのホルモンと反応する可能性や Ca²⁺ イオンとの関連性などについて研究が進められている。もっとも、細胞膜グアニル酸シクラーゼ活性はアデニル酸シクラーゼの基質特異性が細胞膜におけるある種の変化に従って、ATP から GTP に変化した結果である²⁸⁾とか、反対にグニアル酸シクラーゼが cAMP 産生も行う²⁹⁾といった報告もあるので、今後、細胞膜グアニル酸シクラーゼに対するさらに詳細な検討が要求される。

2. 細胞膜 cAMP 依存性タンパクキナーゼのガン性変化

細胞膜のホルモンレセプターにホルモンが結合することにより、アデニル酸シクラーゼ活性が高まり、生じた cAMP がタンパクキナーゼを促進し、その結果いろいろなタンパク（グリコーゲンホスホリラーゼ、グリコーゲン合成酵素、リボゾームタンパク、ヒストンなど）がリン酸化される。細胞膜にも固有のタンパクキナーゼが存在し、膜タンパク自身のリン酸化が起こる。膜タンパクのリン酸化は膜にゆるく結合したスペクトリン様タンパクに量的に最も多いが、このリン酸化は cAMP により促進されない。一方、量的には少ないが、膜中の別のタンパクのリン酸化が cAMP により促進されることが知られている。

cAMP はタンパクキナーゼの調節サブユニットに結合し、その結果触媒サブユニットが解離し活性化されるといわれている。肝細胞膜の cAMP の結合部位にはいくつかの親和性を異にするものがあるが、そのうち最も親和性の大きいもの ($K_d=5 \times 10^{-10}$ M) について調べたところ、腹水肝ガン細胞膜では著明に減少ないし消失していることが示された³⁰⁾。

このことは、最近 Scott, Dousa らによって BALB/c3T3 細胞膜においては、ガン化に伴って cAMP 依存性のタンパクキナーゼが消失するという報告によくあうように思われる³¹⁾。

なお cGMP 及び Ca²⁺ 等に依存性のタンパクキナーゼの存在が知られているが、それらのガン化による変化については、なお情報不足で今後の研究が期待される。

3. 細胞内 Ca^{2+} 濃度調節における細胞膜の役割とそのガン性変化

細胞内の Ca^{2+} は筋収縮, 細胞運動, 分泌, 受精, 細胞増殖等々数多くの生物学的機能に密接にかかわる。一般に細胞内 Ca^{2+} 濃度は $10^{-5} \sim 10^{-8} \text{ M}$ 程度に保たれ³²⁾, これは血中の Ca^{2+} 濃度が 10^{-3} M 付近であることを考えればはるかに小さい。

細胞膜には Ca^{2+} の流入に主に関係すると思われる Ca^{2+} -carrier (タンパク)³³⁾ と, 逆にエネルギー依存的に Ca^{2+} を細胞外に汲み出す Ca^{2+} ポンプ, すなわち Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP アーゼ^{34,35)} の存在が知られている。一方で, 細胞内にはミトコンドリア³⁶⁾ や Endoplasmic reticulum (ER)³⁷⁾ のように Ca^{2+} 貯蔵能をもつオルガネラが存在し, 細胞質中の Ca^{2+} をエネルギー依存的に取り込んでいる。このように, 細胞膜, ミトコンドリア, ER などが主となって細胞内の Ca^{2+} 濃度を定常的に調節していると考えられるが, この平衡関係は, 例えばレクチン³⁸⁾ やホルモン^{39,40)} が細胞膜上の特定部位 (レセプター) と結合したり, その結果, あるいは別の原因などにより細胞内サイクリックヌクレオチド濃度が変化することによっても微妙に影響される⁴¹⁾。

ガンの問題を考える上で特に重要と思われる細胞増殖に Ca^{2+} が関与していることには数多くの例が報告されている。例えば *in vivo* で血中 Ca^{2+} 濃度を制御するホルモン (カルシトニン, 副甲状腺ホルモン, $1-\alpha, 25(\text{OH})_2$ ビタミン D_3) がラットのある種の組織 (骨髄, 肝, 胸腺) の増殖活性に関与する⁴²⁾。また *in vitro* 系でも正常細胞の増殖は培地中の Ca^{2+} 濃度に依存するが, トランスホームしたガン細胞では培地中の Ca^{2+} 濃度にかかわらず増殖するといわれている⁴³⁾。レクチンによるリンパ球細胞の活性化に際しても培地中の Ca^{2+} が必要であり⁴⁴⁾, またレクチン添加後短時間で Ca^{2+} の細胞内流入が上昇することが知られている⁴⁵⁾。このようなレクチンによる刺激に際して同時に細胞膜中のホスファチジルイノシトールの代謝回転が高まり^{46,47)}, また細胞内の cAMP, cGMP 濃度も上昇^{46,47)} することが知られており, Ca^{2+} の流入 (Ca^{2+} チャンネル) と密接な関係があると考えられる。レクチンはリンパ球以外にも肝細胞や脂肪細胞で細胞膜に存在する Mg^{2+} -ATP アーゼ⁴⁸⁾, Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP アーゼ⁴⁹⁾, Na^+ , K^+ -ATP アーゼ⁴⁹⁾, 5'-ヌクレオチダーゼ⁵⁰⁾, cAMP ホスホジエステラーゼ⁵¹⁾, アデニル酸シクラーゼ⁵²⁾ 等の酵素活性に影響を及ぼす (レクチン濃度により影響が異なる) ことが知られている。

さて, 残念なことに, Ca^{2+} 濃度調節に関与すると思われる細胞膜における上記 Ca^{2+} -carrier, Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP アーゼ等の活性が癌化に際してどう変化しているかについての報告は現在まで余り出ていない。最近我々の研究室において, 肝及び腹水肝ガン細胞膜について $^{45}\text{Ca}^{2+}$ の結合部位を調べたところ, $K_d = 10^{-5} \text{ M}$ および 10^{-4} M の二種の結合部位が存在し, そのいずれもが肝ガン細胞膜で正常肝細胞膜に比し量的に増大していることを明らかにした。さらに面白いことに, Con A によりこれ等結合部位は K_d を変えることなく量的に 3~5 倍に増大した。Con A により肝ガン細胞の Ca^{2+} とりこみが増大することと考えあわせ, この $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 結合部位は Ca^{2+} -carrier である可能性が大いであろう⁵³⁾。その後リンパ球細胞系についても Con A による Ca^{2+} 結合部位の増大が報告されている⁵⁴⁾。

4. 細胞膜における Ca^{2+} -カルモデュリン調節系のガン化による変化

カルモデュリンはほとんどすべての生物細胞に存在し, 細胞内で Ca^{2+} と一緒になって, 多くの生物学的機能の調節に関与していることが近年明らかにされた。その主なるものを Table 1 にかかげておくと, これらの機能の中にはさきに述べたサイクリックヌクレオチド形成系などのように細胞増殖と密接な関係をもつものが含まれる。

4-1 カルモデュリン

従来カルモデュリンは細胞質可溶性画分に多く存在することが知られているが, 最近細胞膜にも見出された⁵⁵⁾。細胞質におけるカルモデュリン量は, ガン化に伴って増大していることが, 肝-肝ガン⁵⁶⁾ および培養細胞のトランスホメーション系⁵⁷⁾ について報告されている。このことはガン細胞にみられる種々の代謝異常や旺盛な細胞増殖性と関係があるかもしれない。特に微小管の重合・脱重合反応と関係して, 細胞分裂時カルモデュリンが分裂装置において, 分裂の前期から後期にかけては分裂極 (中心小体とその直接近傍は除く) と半紡錘に局在し, 後期以後はじめて中間帯の midbody の両側に出現するという興味ある挙動⁵⁸⁾ は, カルモデュリンと細胞分裂活性との間の深いかわかりを示すものと考えられる。

一方, カルモデュリンは細胞膜にも存在し, 細胞膜を加熱処理 (80°C , 5 分) することにより膜からはほぼ完全に遊離するので, それによって定量することができる⁵⁹⁾。細胞膜に存在するカルモデュリンは, そこで膜中の cAMP ホスホジエステラーゼ, Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP アーゼ, アデニル酸シクラーゼ等の酵素活性を調節し, 細胞内の

cAMP や Ca^{2+} の濃度調節に、また膜中のタンパクキナーゼ、ホスホリパーゼ A_2 などの酵素活性を調節していると考えられるが、これらの膜活性は前述のように外からのいろいろな（ホルモンその他）刺激によっても作動し、また相互間で微妙な制御関係にあるものであって、この複雑な調節系の全貌はなお不明な点が多い。

肝と腹水肝ガン細胞膜におけるカルモデュリンの量およびその挙動を調べた我々の研究室の最近の結果を簡単に紹介すると次のごとくである⁵⁹⁾。分離肝細胞膜のカルモデュリンの量はタンパクあたり 180 pmole であるが、腹水肝ガン (AH130, AH 7974) 細胞膜では約 1/2 に低下していた。また外から加えた精製カルモデュリンの細胞膜への結合を解析したところ、肝細胞膜にのみ特異的な結合部位 ($K_d=7.9 \times 10^{-8}$ M) が存在することがわかったが、肝ガン細胞膜では非特異的な結合しか見出されなかった。このカルモデュリンに対する特異的な結合部位の本体についてはなお不明であるが、一つにはそれが細胞膜中のカルモデュリンにより調節されるようななんらかの酵素である可能性と、第2には、細胞質中のフリーのカルモデュリンレベルの調節に関与している可能性も考えられよう。後者に関しては細胞質可溶性画分におけるカルモデュリンレベルのガン化に伴う増大が、このような調節装置がないからであるとも想像される。

4.2 cAMP ホスホジエステラーゼ

本酵素は cAMP の分解に関係するもので、形成に関与する既述のアデニル酸シクラーゼと共に cAMP の細胞内レベルの調節に関与すると思われるが、後者のごとく膜に固有のものではなく、むしろ細胞質可溶画分に一般に存在するが、近年細胞膜にも見出されている。細胞膜に存在する cAMP ホスホジエステラーゼについては、肝および肝ガン細胞膜いずれもカルモデュリン依存性と非依存性の2つのタイプが存在するように思われるが、これらの酵素活性は、腹水肝ガン細胞膜では正常肝細胞膜の約 1/3 であって、著明に減少していることが明らかにされている⁵⁹⁾。

また細胞質中のカルモデュリン依存性ホスホジエステラーゼと細胞膜との interaction を知る目的で、精製ホスホジエステラーゼの膜への結合実験を行ったところ、肝ガン細胞膜に比べて、肝細胞膜にかなり多く結合することがわかった。さらにまた新しく結合した酵素は、正常肝細胞膜では既存の endogenous カルモデュリンによって活性化されているらしく、外から加えたカルモデュリンによってはほとんど活性化されなかったが、肝ガンでは強い活性化が認められた⁵⁹⁾。

Table 1 Ca^{2+} -カルモデュリン調節系

Process	Reference
サイクリックヌクレオチド代謝	
● (cAMP, cGMP) ホスホジエステラーゼ	60
● アデニル酸シクラーゼ	61
● グアニル酸シクラーゼ	62
タンパクのリン酸化	
● 膜タンパクのリン酸化	63
● ミオシン L-鎖キナーゼ	64
● ホスホリラーゼ	65
その他のタンパクのリン酸化	66
微小管重合-脱重合	67
カルシウム輸送	
● Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP アーゼ	68
分泌	
● 腸におけるイオンの分泌	69
● 神経伝達物質の分泌	70
その他の酵素系	
● NAD^+ キナーゼ	71
● ホスホリパーゼ A_2	72
● トリプトファン 5-モノオキシゲナーゼ	73

以上の所見はガン化に伴って、 Ca^{2+} -カルモデュリン調節系が単に量的に変化するのみならず、とくに細胞質中の成分との相互作用において特徴的な変化をすることを示唆するものと考えられよう。

4.3 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP アーゼ

Ca^{2+} の細胞内レベルは上述したごとく一つには influx に関与する Ca^{2+} -carrier と efflux に関与する本酵素によって調節される。また本酵素自体が Ca^{2+} -カルモデュリン系で活性化されるものである。

肝と肝ガンの細胞膜で Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP アーゼ活性について従来報告がなされていないので、これの測定を試みたが、これらの細胞膜では赤血球膜などに比し非常に強い Mg^{2+} -ATP アーゼ活性が存在し、そのために Ca^{2+} 添加時の活性上昇が basal な Mg^{2+} -ATP アーゼ活性の変動内にとどまるため正確な値を求めることや両者の間での差を有意に見出すことが不可能であった。

5. その他のガン化に伴う細胞膜標識酵素活性の変化

5.1 5'-ヌクレオチダーゼ

一般に腹水肝ガン細胞を用いた実験から、正常肝細胞膜酵素活性に比べガン細胞の 5'-ヌクレオチダーゼ活性が 80~90% の減少を示すことが認められている^{74,75)}。しるかに肝再生時には部分肝切除後 24hr 位から徐々に 5'-

ヌクレオチダーゼ活性が増大していく傾向が見られ⁷⁶⁾, さらにパパインの腹腔内注射による肝細胞増殖誘起においては, パパイン注入後 5hr くらいからその活性の増大が認められた⁷⁷⁾. このように正常肝細胞膜においては, それが増殖期にある場合でも, 5'-ヌクレオチダーゼ活性の減少は認められず, むしろ増大する傾向があるのに対し, 肝ガン細胞膜においてはその活性のほとんどが消失してしまうことが特徴的である. 5'-ヌクレオチダーゼの細胞増殖における生理的意義は明白ではないが, 5'-AMP の分解産物であるアデノシンが肝のアデニル酸シクラーゼ活性を阻害するという知見を紹介することは意味がある⁷⁸⁾.

5.2 アルカリ性ホスファターゼ

腹水肝ガン細胞を用いての知見⁷⁵⁾によると, 肝ガン細胞膜では正常肝細胞での活性に比べ約30倍の活性増大が認められた. このようなアルカリ性ホスファターゼ活性の増大は肝再生時にも認められること^{75,79)}で肝ガン特有の変化ではない. さらにこの活性増大は DNA 合成の誘起には必要とされないということが示されていて⁸⁰⁾, その生理的意義は不明である.

5.3 ATP アーゼ

Na^+ , K^+ -ATP アーゼについては, 正常肝細胞と肝ガン細胞膜の比較において一貫した結果は得られていない. Mg^{2+} -ATP アーゼ活性については, 肝ガン細胞膜において若干の活性低下が認められ⁷⁴⁾ているが, その生理的意義についてはなお一層の検討を要する.

以上述べてきたように, 種々の細胞膜生理活性において, 肝ガン特有と思われるようないくつかの変化が認められたわけであるが, このような変化の生物学的な意味づけはさほど単純ではない. その理由の一つとして, 実際には各々の細胞膜生理活性が独立して働いているわけではなく, 様々な相互作用関係が存在することであり, そういった相互作用のガン性変化あるいは細胞増殖調節機作との関連についての知見が現在なおはなはだ乏しいということがある. さらに細胞膜活性はしばしば細胞質との相互作用のもとで調節されているという点も実験事実の解析を難しくしているわけである. 今後, こういった点についての更なる研究が期待される.

文 献

- 1) H. Kawakami, H. Terayama: *Biochim. Biophys. Acta*, **646**, 161-168 (1981)
- 2) 寺山宏, 小路武彦, 紺谷真理子, 奥本武城: 第34回日本細胞生物学会抄録 (1981)
- 3) 寺山宏: 膜, **1**, 27-32 (1976)
- 4) 寺山宏: 代謝, **14**, 1277-1284 (1977)
- 5) B. E. Murphy, J. E. Stone: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **163**, 302-304 (1980)
- 6) R. R. Bürk: *Nature*, **219**, 1272-1275 (1968)
- 7) W. L. Ryan, M. L. Heidrick: *Science*, **162**, 1484-1485 (1968)
- 8) E. W. Thomas, F. Murad, W. B. Looney, H. P. Morris, *Biochim. Biophys. Acta*, **297**, 564-567 (1973)
- 9) R. Chayoth, S. Epstein, J. B. Field: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **49**, 1663-1670 (1972)
- 10) D. O. Allen, J. Munshower, H. P. Morris, G. Weber: *Cancer Res.*, **31**, 557-560 (1971)
- 11) H. D. Brown, S. K. Chattopadhyay, H. P. Morris, S. N. Pennington: *Cancer Res.*, **30**, 123-126 (1970)
- 12) H. Boyd, C. J. Louis, T. J. Martin: *Cancer Res.*, **34**, 1720-1725 (1974)
- 13) N. Okamura, H. Terayama: *Biochim. Biophys. Acta*, **455**, 297-314 (1976)
- 14) N. Okamura, H. Terayama: *Biochim. Biophys. Acta*, **465**, 54-67 (1977)
- 15) N. Okamura, H. Terayama: *Biochim. Biophys. Acta*, **544**, 113-127 (1978)
- 16) J. P. MacManus, D. J. Frank, T. Youdale, B. M. Braceland: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **49**, 1201-1207 (1972)
- 17) S. Leoni, P. Luly, M. T. Mangiantini, S. Spagnuolo, A. Trentalance, R. Verna: *Biochim. Biophys. Acta*, **394**, 317-322 (1975)
- 18) N. Fausto, F. R. Butcher: *Biochim. Biophys. Acta*, **428**, 702-706 (1976)
- 19) K. Yamamoto, S. Omata, T. Ohnishi, H. Terayama: *Cancer Res.*, **33**, 567-572 (1973)
- 20) T. Koji, H. Terayama: *Biochim. Biophys. Acta*, **633**, 10-21 (1980)
- 21) J. Short, K. Tsukada, W. A. Rudert, I. Lieberman: *J. Biol. Chem.*, **250**, 3602-3606 (1975)
- 22) U. Armato, E. Draghi, P. G. Andreis, V. Meneghelli: *J. Cell Physiol.*, **89**, 157-170 (1976)
- 23) H. Kimura, F. Murad: *J. Biol. Chem.*, **250**, 4810-4817 (1975)
- 24) H. Kimura, F. Murad: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**, 1965-1969 (1975)
- 25) Y. Koide, H. S. Earp, S. -H. Ong, A. L. Steiner: *J. Biol. Chem.*, **253**, 4439-4445 (1978)
- 26) Y. Miura, H. Iwai, R. Sakata, H. Ohtsuka, E. Elhanan, K. Kubota, N. Fukui: *J. Biochem.*, **80**, 291-297 (1976)
- 27) J. F. Whitfield, J. P. MacManus, R. J. Rixon, A. -L. Boynton, T. Youdale, S. Sierenga: *In Vitro*, **12**, 1-18 (1976)
- 28) G. Illiano, G. P. E. Tell, M. E. Siegel, P. Cuatrecasas: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **70**, 2443-2447 (1973)
- 29) C. K. Mittal, J. M. Braughler, K. Ichihara, F.

- Murad: *Biochim. Biophys. Acta.*, **585**, 333-342 (1979)
- 30) Z. Nambu, H. Terayama: *J. Biochem.*, **80**, 845-852 (1976)
- 31) R. E. Scott, T. P. Dousa: *J. Cell Biol.*, **79**, 245a (1978)
- 32) H. Rasmussen: *Science*, **170**, 404-413 (1970)
- 33) R. B. Whitney, R. M. Sutherland: *J. Cell Physiol.*, **82**, 9-20 (1973)
- 34) H. J. Schuttmann: *Curr. Top. Membr. Transp.*, **6**, 126-161 (1975)
- 35) F. L. Larsen, F. F. Vincenti: *Science*, **204**, 306-309 (1979)
- 36) A. Cittadini, A. Scarpa, B. Chance: *Biochim. Biophys. Acta.*, **291**, 246-259 (1973)
- 37) L. Moore, C. R. Davenport, E. J. Landon: *J. Biol. Chem.*, **251**, 1197-1201 (1976)
- 38) M. H. Freedman, M. C. Raff, B. Gomperts: *Nature*, **255**, 378-383 (1975)
- 39) J. -L. Chen, D. F. Babcock, H. A. Lardy: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **75**, 2234-2238 (1978)
- 40) A. -M. A. Waltenbaugh, N. Friedmann: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **84**, 603-608 (1978)
- 41) R. Kaser-Glanzmann, M. Jakabova, J. N. Gesge, A. -M. A. Waltenbaugh, N. Friedmann: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **82**, 603-608 (1978)
- 41) R. Kaser-Glanzmann, M. Jakabová, J. N. George, E. F. Lüscher: *Biochim. Biophys. Acta.*, **446**, 429-440 (1977)
- 42) J. F. Whitfield, R. H. Rixon, J. P. MacManus, S. D. Balk: *In Vitro*, **8**, 257-278 (1973)
- 43) J. F. Whitfield, A. L. Boynton, J. P. MacManus, R. H. Rixon, M. Sikorska, B. Tsang, P. R. Walker, S. H. H. Swierenga: *Anal. N. Y. Acad. Sci.*, **339**, 216-240 (1980)
- 44) R. B. Whitney, R. M. Sutherland: *J. Cell Physiol.*, **80**, 329-338 (1972)
- 45) R. Whitney, R. M. Sutherland: *J. Cell Physiol.*, **82**, 9-20 (1973)
- 46) W. C. Greene, C. M. Parker, C. W. Parker: *Cellular Immunology*, **25**, 74-89 (1976)
- 47) Y. Takai: *Seikagaku*, **52**, 305-311 (1980)
- 48) A. Novogrodsky: *Biochim. Biophys. Acta.*, **266**, 343-349 (1972)
- 49) J. Dornand, J. C. Mani, M. Mousseron-Canet, B. Pau: *Biochimie*, **56**, 1425-1432 (1974)
- 50) M. Slavik, N. Kartmer, J. R. Riordan: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **82**, 685-692 (1978)
- 51) P. Luly, S. Scapin, E. Ferretti, V. Tomasi: *FEBS Lett.*, **64**, 209-213 (1976)
- 52) P. Cuatrecasas, G. P. E. Tell: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **70**, 485-489 (1973)
- 53) K. Yamagami, H. Terayama: *Biochim. Biophys. Acta.*, **558**, 199-213 (1979)
- 54) R. A. Averdunk, Th. Günther: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **97**, 1146-1153 (1980)
- 55) J. F. Harper, W. Y. Cheung, R. W. Wallace, H. -L. Huang, S. N. Levine, A. L. Steiner: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **77**, 366-370 (1980)
- 56) K. Uenishi, W. E. Criss, S. Kakiuchi: *J. Biochem.*, **87**, 601-607 (1980)
- 57) J. G. Chafouleas, R. L. Pardue, B. R. Brinkley, J. R. Dedman, A. R. Means: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **78**, 996-1000 (1981)
- 58) M. J. Welsh, J. R. Dedman, B. R. Brinkley, A. R. Means: *J. Cell Biol.*, **81**, 624-634 (1979)
- 59) K. Yamagami, H. Terayama: *Biochim. Biophys. Acta.*, **677**, in press (1981)
- 60) S. Kakiuchi, R. Yamazaki, Y. Teshima, K. Uenishi, E. Miyamoto: *Biochem. J.*, **146**, 109-120 (1975)
- 61) G. O. Bromstrom, Y. C. Huang, B. N. Breckenridge, D. J. Wolff: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**, 64-68 (1975)
- 62) S. Nagao, Y. Suzuki, Y. Watanabe, Y. Nozawa: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **90**, 261-268 (1979)
- 63) H. Schulman, P. Greengard: *Nature*, **271**, 478-479 (1978)
- 64) K. Yagi, M. Yazawa, S. Kakiuchi, M. Ohshima, K. Uenishi: *J. Biol. Chem.*, **253**, 1338-1340 (1978)
- 65) P. Cohen, A. Burchell, J. G. Foulkes, P. T. W. Cohen, T. C. Vanaman, A. C. Nairn: *FEBS Lett.*, **92**, 287-293 (1978)
- 66) T. Yamauchi, H. Fujisawa: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **90**, 1172-1178 (1979)
- 67) J. M. Marcum, J. R. Dedman, B. R. Brinkley, A. R. Means: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **75**, 3771-3775 (1978)
- 68) R. M. Gopinath, F. F. Vincenzi: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **77**, 1203-1209 (1977)
- 69) A. Ilundian, R. J. Naftalin: *Nature*, **279**, 466-468 (1979)
- 70) P. J. Grab, K. Berzins, R. S. Cohen, P. Siekevitz: *J. Biol. Chem.*, **254**, 8690-8696 (1979)
- 71) J. M. Anderson, M. J. Cormier: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **84**, 595-602 (1978)
- 72) P. Y. K. Wong, W. Y. Cheung: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **90**, 473-480 (1979)
- 73) T. Yamauchi, H. Fujisawa: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **90**, 28-35 (1979)
- 74) K. Koizumi, Y. Ito, K. Kojima, T. Fujii: *J. Biochem.*, **79**, 739-748 (1976)
- 75) Y. Ikehara, K. Takahashi, K. Mansho, S. Eto, K. Kato: *Biochim. Biophys. Acta.*, **470**, 202-211 (1977)
- 76) Y. Masuda, T. Nishimura, T. Nojiri, T. Murano: *Biochim. Biophys. Acta.*, **426**, 335-338 (1976)
- 77) T. Koji, H. Terayama: *J. Fac. Sci., Univ. Tokyo* (1981) in press
- 78) C. Londos, J. Wolff: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **74**, 5482-5486 (1977)
- 79) G. H. Wright: *Biochim. Biophys. Acta.*, **470**, 368-381 (1977)
- 80) J. M. Pekarthy, J. Short, A. I. Lansing, I. Lieberman: *J. Biol. Chem.*, **427**, 1767-1774 (1972)