

氏名	西 内 敏 文
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 3136 号
学位授与の日付	平成9年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Inhibition of neutrophil superoxide generation by hypericin, an antiretroviral agent (抗レトロウイルス剤ヒペリシンによる好中球のスーパーオキシド生成阻害)
論文審査委員	教授 岡田 茂 教授 山田 雅夫 教授 原田 実根

### 学位論文内容の要旨

オトギリ草から抽出したaromatic polycyclic anthroneの一種ヒペリシンは、抗レトロウイルス活性をもち、好中球のスーパーオキシド ( $O_2^{\cdot -}$ ) 生成を阻害し、それがCキナーゼ阻害作用によると報告されてきた。しかし好中球の刺激応答性  $O_2^{\cdot -}$  生成反応にはCキナーゼに非感受性の反応も知られている。ここでは阻害機構のより詳細な解析によりヒペリシンのもつ生物作用の機構を研究し次に結果を得た。1) ヒペリシンは好中球の種々の刺激に応答した  $O_2^{\cdot -}$  生成を阻害し、その阻害は濃度と照射光の強さに依存した。2) この阻害作用には酸素を必要とし、Cキナーゼ活性の他に無細胞系でのNADPH oxidase や好中球のTNF- $\alpha$ による蛋白質チロシン残基のリン酸化をも光照射依存的に阻害した。3) しかし、 $p60^{src}$ チロシンキナーゼ活性は光照射の有無に関わらず阻害しなかった。4) また好中球懸濁液中に光照射に依存して  $O_2^{\cdot -}$ ,  $OH^{\cdot}$ ,  $O^{\cdot -}$ などの活性酸素を生成し、脂質過酸化反応を促進した。5) これらの結果から、ヒペリシンの光照射に依存した好中球刺激応答性反応の阻害は、チロシンキナーゼ、Cキナーゼ、NADPH oxidase などの酵素活性を一重項酸素などの活性酸素に依存したType II photosensitization 機構により阻害するものが主体であり、嫌気下でfree radical 中間体によるType I機構によるもの可能性は少ないことを示唆した。

以上の結果はヒペリシンは光照射依存的にかなり多くの酵素活性を阻害し、これらのことを考慮すればヘマトポルフィリン誘導体の光照射によるphotodynamic therapyと同時にその治療への応用の可能性が示唆される。

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。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、オトギリ草から抽出した aromatic polycyclic anthrone の一種ヒペリシンの好中球のスーパーオキシド ( $O_2^{\cdot -}$ ) 生成阻害について詳細に研究したものであるが、ヒペリシンの光照射に依存した好中球刺激応答反応性の阻害は、主としてチロシンキナーゼ、Cキナーゼ、NADPH oxidase などの酵素活性を一重項酸素などの活性酸素に依存した Type II photosensitization 機構により阻害するものであることを見出した。これは photodynamic therapy 研究において重要な知見を得たものである。

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。