

氏名	南 山 幸 子
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 3465 号
学位授与の日付	平成 12 年 6 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	Isoforms of cytochrome P450 on organic nitrate-derived nitric oxide release in human heart vessels (ヒト心血管における有機硝酸製剤からの一酸化窒素遊離におけるチトクロームP450分子種の役割)
論文審査委員	教授 大江 透 教授 赤木 忠厚 教授 小川 紀雄

学位論文内容の要旨

ニトログリセリンや硝酸イソルビド (ISDN) などの有機ニトロ化合物は急性心不全や狭心症の治療薬として古くから用いられている。これらの化合物の効果はNOによる血管弛緩作用である。NO生成機構には諸説があるが、詳細は未だ不明であり一致した見解は得られていない。今回、ISDNからのNO産生にチトクロームP450 (P450)が関与し、多様な分子種の中のどれがその作用に関与しているかを解析した。また、実際ヒト心臓における局在を免疫組織学的に検討した。分子種の解析は、ヒト lymphoblast に P450 分子種を transfect したマイクロームを用い、ISDNからのNO産生量を検討した。剖検症例で P450 分子種の様々な抗体を用いて免疫染色し、その局在を検討した。さらに、抗体によるNO産生抑制実験をラット心マイクロームにおいて確認した。CYP3A4は他の分子種 (2A6, 2D6, 2C9, 2E1) に比して約3倍のNO生成活性を示した。CYP1A2と4A11はほとんど関与していないことが判明した。本NO産生はNADPH依存性であり、グルタチオン-S-トランスフェラーゼの阻害剤では抑制されず、CYP3A familyの阻害剤および抗体処理により用量依存性に抑制された。ヒト心臓では冠状動脈起始部より中動脈血管内皮および中膜、心内膜(濃染)および心筋(薄染)に局在が確認された。

審査結果の要旨

本研究は硝酸イソルビド (ISDN) からのNO産生におけるチトクロームP450の関与を検討したものであるが、従来十分確立されていなかったISDNからのNO産生機構に関して重要な知見を得たものとして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。