

| | | | |
|---------|---|---------|---------|
| 氏名 | 萱 春 美 | | |
| 学位の種類 | 学 術 博 士 | | |
| 学位授与番号 | 博 乙 第 2184 号 | | |
| 学位授与の日付 | 平成 2 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 5 条第 2 項該当) | | |
| 学位論文題目 | 細胞膜と薬物の相互作用 (特にヒト赤血球膜とステロイド, 及びブタ血管内皮細胞とブラジキニンの関係について) | | |
| 論文審査委員 | 教授 大森晋爾 | 教授 田坂賢二 | 教授 土屋友房 |
| | 教授 河津一儀 | 教授 諸沢四朗 | |

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、細胞外部からの薬物の刺激に対し、細胞膜に起こる生化学的現象を解明することを目的とし、Ⅰ. 細胞膜にレセプターを持たないステロイドの細胞膜への作用、Ⅱ. 細胞膜上にレセプターを持つブラジキニン (BK) により誘導されるフォスファチジルイノシトール類 (PI) の代謝 (細胞のシグナル伝達機構) について検討したものである。

- Ⅰ. 赤血球細胞をモデルとし、特殊な溶血試験法を工夫し、細胞形態への影響を検討し、ステロイドが膜二重層の内側に作用すること、また、この作用は単にステロイドのもつ親油性にのみ起因しないことを明らかにした。
- Ⅱ. BK の刺激により誘導される PI 代謝をブタ血管内皮細胞において検討し、1) BK の刺激により、フォスホリパーゼ A₂ と C の活性化が同時に起こること、2) これらの酵素の活性化に既知の G-蛋白質 (Gi, Go, Gs) 以外の G-蛋白質が関与していること、3) BK の刺激により生じたイノシトール-1, 4, 5-三リン酸が 2 つの経路で代謝されることなどを明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

この学位論文は二種の細胞を用いた研究をまとめたものである。一つは赤血球についてステロイドの作用を調べたものであり、他の一つはブタ血管内皮細胞を用いて、ブラジキニンの刺激応答を調べたものである。前者は Japan J. Pharmacol. 等に記載され

たものであり、後者は J. Biol. Chem. に発表されたものであり、各々、論文提出者が主著である。前者の内容は各種ステロイドの細胞膜への作用を特殊な溶血試験法により検討したものである。ステロイドのうちプロゲステロンが最も溶血抑制効果が強かった。しかし、ステロイドの親油性と抑制効果との間には相関関係がなかった。また、ステロイドが膜二重層の内側に作用することを示して論じたものであった。後者の内容は、アイソトープラベルのイノシトールで標識したリン脂質を含む血管内皮細胞を、1) ブラジキニンで刺激するとフォスホリパーゼ A₂ と C との活性化が同時に起きること、2) GTP 類縁化合物による細胞の刺激は Lyso PI 及び IP₃ の生成を誘導し、フォスホリパーゼ A₂ 及び C の活性化にグアニンヌクレオチド結合蛋白質が関与していることがわかった。しかし、その蛋白質は新しいものであった。3) HPLC によりイノシトールリン酸類を分析した結果、細胞内カルシウムの移動に作用するイノシトール-1, 4, 5-三リン酸が二つの経路で代謝されることを明らかにした。

以上のように、これらの研究は新しく、学位論文に相応した内容であった。また論文提出者の学術研究歴も充分であり、本人に学術博士を与えて良いと判断した。