

氏名	吉 田 智 一
授与した学位 専攻分野の名称 学位授与番号 学位授与の日付 学位授与の要件	博 士 学 薬 学 博 甲 第 1369 号 平成 7 年 3 月 25 日 自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Substance P によるウシ副腎皮質細胞からの cortisol 分泌機序の解明
論文審査委員	教授 亀井 千晃, 教授 篠田 純男, 教授 山本 格 教授 萬成 勲, 教授 東出 英治

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

生体内防御機構のひとつである副腎皮質細胞からの steroid 分泌は、adrenocorticotropic hormone (ACTH) を初めとする種々な neuropeptide や neurotransmitter によって制御されている。しかし、アレルギー疾患や炎症反応の重要な因子とされている neurokinin が steroid 分泌制御にどのように関与するかについては全く知られていない。そこで副腎皮質細胞からの steroid 分泌におよぼす種々な neurokinins の影響を検討し、neurokinin による steroid 分泌機序の解明を行った。その結果、substance P は、生理的な濃度で ACTH に匹敵する cortisol 分泌を惹起した。その作用機序として、ACTH とは異なった細胞内情報伝達機構すなわち、substance P 刺激後、速やかな PI breakdown および細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が認められた。次いで、 Ca^{2+} /calmodulin, C kinase が活性化され、Gi protein がリン酸化されることによって持続的な steroid 分泌が惹起されることが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

副腎皮質細胞からの steroid 分泌が、adrenocorticotropic hormone (ACTH) 以外に種々な神経伝達物質によって促進される事は良く知られている。しかし、substance P による副腎皮質細胞からの cortisol 分泌の作用機序についてはほとんど知られていない。本研究は、cortisol 分泌におよぼす substance P の影響およびその作用機序を解明する目的で行われた。

ウシ副腎皮質細胞からの cortisol 分泌に対する substance P および拮抗薬の影響を検討した結果、substance P による cortisol 分泌は生理的な濃度で惹起され、neurokinin 1 receptor の拮抗薬で特異的に抑制されることを見出した。Substance P による cortisol 分泌は、細胞内外の Ca^{2+} の存在に強く依存され、calmodulin inhibitor および C kinase inhibitor により抑制された。また同時に、 IP_3 level の上昇が認められ、細胞内 Ca 濃度の上昇が認められることも見出した。一方、substance P による cortisol 分泌は Gi protein を ADP リボシル化して本来共役していた受容体からの情報を遮断する islet activating factor によって阻害されると共に、C kinase による Gi protein のリン酸化が認められる事も明らかにした。

以上の研究は、substance P により生ずる cortisol 分泌は、neurokinin 1 receptor を介して発現し、その作用機序として IP_3 産生の上昇、細胞内 Ca 濃度の上昇、その後 C-kinase および Ca^{2+} /Calmodulin が活性化され、Gi protein がリン酸化されることによって steroid 分泌が惹起されるという事を解明したという点で有意義な発見であり、博士（薬学）の学位論文に値すると判断した。