

氏名	西 谷 友 重		
授与した学位	博	士	
専攻分野の名称	薬	学	
学位授与番号	博	甲	第 1372 号
学位授与の日付	平成 7 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	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	Oxygen derived free radical-induced cultured cardiac myocyte damages: evaluation of the mechanisms of the injuries and the cellular defense system (酸素関連ラジカル種による培養心筋細胞障害：障害のメカニズムならびに細胞内防御機構の解明)		
論文審査委員	教授 山本 格,	教授 蒔田 政見,	教授 亀井 千晃
	教授 中島 利勝,	教授 丹羽 皓二	

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

心臓をはじめ多細胞組織では、細胞間ギャップ結合を介し、細胞内物質の交流などの細胞間コミュニケーションを行っていると考えられているが、心筋酸化的ストレスに対するギャップ結合の役割についての報告はない。私は、培養ウズラ胚心筋細胞は、マウス胎児心筋細胞に比べ、 H_2O_2 に対する抵抗性が高く、その原因が細胞内グルタチオンレベル($[GSH]$)、ならびに GSH 合成酵素活性が高いことに基づくことを見出した。また、ウズラ、マウス心筋の1:1混合培養系では、 H_2O_2 に対する抵抗性、 $[GSH]$ いずれもウズラのレベルに上昇していることを見だし、次にそのメカニズムを検討した。ウズラ、マウス心筋細胞間にはギャップ結合が形成され、その微小孔を通してウズラ内 GSH がマウスに移動していることを放射性ラベルした GSH 前駆体を用いて明らかにした。さらに、培養マウス心筋細胞系では、単一分離細胞に比べ、それらの集合シートの方が H_2O_2 障害に対する抵抗性が高い。これらの観察は、多細胞系では酸化的ストレスなどの攻撃に対し、細胞間ギャップ結合を介した物質交流により互いに助け合うという細胞間相互作用が重要な役割を担っていることを示唆している。

論文審査結果の要旨

心筋細胞間にはギャップ結合が存在し、興奮伝達の間として働いていることはよく知られている。最近、このギャップ結合微小孔を通して分子量600以下の低分子化合物が細胞間交流していることも明らかになってきているが、生理的意義については今後の課題である。

申請者は、活性酸素種の心筋に対する障害性の検討過程において、培養ウズラ胚心筋細胞がマウス胎児心筋細胞に比べ、過酸化水素 (H_2O_2) に対する抵抗性が極めて高いことを偶然見出した。そして、そのメカニズムを追究し、酸化ストレスに対し防御機構としての機能が明らかにされている細胞内グルタチオン (GSH) 濃度並びにGSH合成酵素活性が高いことが、主な原因であることを明らかにした。次に、マウス、ウズラ心筋1:1の混合培養系を確立し、これらキメラ細胞系に対する H_2O_2 の抵抗性、並びにGSH含量を測定したところ、両者ともに、ウズラのそれと同一レベルになっていることを見出した。申請者は、この現象にギャップ結合の関与を想定し、放射ラベルしたGSH前駆体を取り込ませたウズラ胚心筋とマウス心筋のキメラ培養系で実験を行ったところ、GSHがギャップ結合を通り、ウズラからマウスへ移行している事実を見出した。

これらの知見は、多細胞系では酸化ストレスなどの攻撃に対し、細胞が互いに助けあうと言う細胞間相互作用があり、細胞間ギャップ結合が物質交流を介し、その役割を担っていることを具体的に示したものであり、その意義は大きい。よって、本論文は博士論文に値するものと認める。