

氏名	森 和 哉
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博乙第3158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	線溶系制御におけるTissue Plasminogen Activatorと α 2-Plasmin Inhibitor の糖鎖機能に関する研究
論文審査委員	教授 土屋 友房 教授 亀井 千晃 教授 大森 晋爾 教授 酒井 正樹 教授 金澤 浩

学位論文内容の要旨

線溶系制御機構における糖鎖の機能について研究を行い、以下の成果を得た。Tissue plasminogen activator (tPA) と plasminogen のそれぞれの糖鎖バリエントを用い、plasminogen 活性化過程に糖鎖が重要な機能を持つことを酵素学的に証明し、新規な高活性の tPA の二量体バリエントを見い出した。Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の specific activity の正確な測定系を開発し、tPA 糖鎖のシアル酸が PAI-1 との反応を制御することを示した。糖鎖プロセッシング阻害剤である N-methylmorpholine (NMM) を用い、抗血栓溶解因子である α 2-plasmin inhibitor (α 2PI) の分泌には糖鎖の正常なプロセッシングが重要であることを示した。NMM は α 2PI の分泌を阻害したが、抗凝固因子である anti-thrombin III (ATIII) の分泌には影響を与えなかった。この結果より、NMM が抗血栓作用を持つと考察し、ビーグル犬を用いて作製した新しい冠動脈内血栓モデルに NMM を投与し、その抗血栓作用を証明した。

論文審査結果の要旨

血管が種々の障害を受けると血小板の凝集あるいは血液凝固系の作動がおこり、障害部位に血栓を形成して血液の血管外への流出を防ぎ、また外部からの細菌、ウイルス、異物等の侵入を防ぐ。すなわち血栓は生体防衛上重要な役割を担っている。しかし、逆に血管内に血栓が過剰に形成されると、血液の供給が妨げられ、組織に障害を生ずることになる。生体には通常過剰な血栓ができるのを防ぐ機構、あるいは役割を果たした後の血栓を溶解する機構が備わっている。その中で極めて重要なのが線溶系である。

線溶系において fibrin のネットワークを分解するのが plasmin であるが、plasminogen から plasmin ができる際、tissue plasminogen activator (tPA) が plasmin 生成を促進し、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) が阻害する。また、 $\alpha 2$ -plasmin inhibitor ($\alpha 2$ PI) が plasmin 自身の作用を阻害する。このようにして fibrin の分解は様々に制御されている。

tPA は血栓溶解剤として使用されているが、tPA には糖鎖が異なるいくつかのバリエーションが存在する。また、上記の他の活性制御因子にも糖鎖が存在する。著者はこれらの糖鎖に注目し、tPA、plasminogen および $\alpha 2$ PI の機能における糖鎖の役割および線溶系の他の因子との相互関係について解析した。

その結果、tPA の糖鎖が反応速度に影響を与えること、Asn184 に結合している糖鎖のシアル酸が PAI-1 との反応を阻害すること等が明らかにされた。また、 $\alpha 2$ PI の分泌には糖鎖プロセッシングが重要であること、そしてこの糖鎖プロセッシングの阻害剤が抗血栓作用を示すこと等が明らかにされた。

以上のように、本論文により線溶系の制御にかかわる因子の糖鎖の重要性と役割が明らかにされると共に、新たな抗血栓剤の開発への道が拓かれた。この研究は学術上価値あるものであり、博士（薬学）の学位に値するものと判断する。