

氏名(本籍) ^{あか}赤 ^ま間 ^{たか}高 ^お雄 (茨城県)

学位の種類 医学博士

学位記番号 博甲第571号

学位授与年月日 昭和63年3月25日

学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当

審査研究科 医学研究科

学位論文題目 ビトロネクチンの構造と機能に関する研究
(dissertation形式)

主査	筑波大学教授	医学博士	東	惠	彦
副査	筑波大学教授	医学博士	阿	部	帥
副査	筑波大学教授	医学博士	橋	本	達一郎
副査	筑波大学助教授	医学博士	中	野	秀樹
副査	筑波大学助教授	医学博士	中	村	了正

論文の要旨

1983年に同定されたばかりの新しい細胞接着性蛋白質であるビトロネクチンの構造と機能に関する研究を行い、得られたいくつかの新知見を報告した。

1) ビトロネクチンの精製

Bsrnesの方法(ガラスビーズ, コンカナバリンA, DEAE, ヘパリンの各カラムによるクロマトグラフィー)と, Podackの方法(ポリエチレングリコール分画と, DEAE, ブルーセファロース, ゲル濾過の各カラムを用いる)とによる精製を試み, それぞれの方法に改良を加えて, ビトロネクチンを精製した。

2) ビトロネクチン light chain の存在

精製ビトロネクチンのゲル濾過, および還元処理後のSDS-PAGE(ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動)像の解析により, ビトロネクチンには分子量約1万のポリペプチドがS-S結合していることを発見した。これはビトロネクチン分子中のC末端側の一部が切断されて形成されると考えられ, light chain と命名した。

3) ビトロネクチンのヘパリン結合性

精製ビトロネクチンに各種の変性処理を行うことによって, ヘパリン結合性が獲得されることを発見した。この実験結果に基づいて, ヘパリン結合部位が隠れている cryptic type から, 同部位が露出した open type への変換モデルを提唱した。血漿中のビトロネクチンの約12~20%がヘパリンカ

ラムに吸着され、残り80%以上がヘパリン非結合性であることからして、生体内でも両 type が共存しているものと考えられる。またビトロネクチンとヘパリンとの結合には、ヘパリンのカルボキシル基が重要な役割を果していることが判明した。ヘパリン以外のグリコサミノグリカン（コンドロイチン硫酸A, 同C, デルマトン硫酸）に対する結合性は、ヘパリンとの結合性より低かったが、これらグリコサミノグリカンはセファロースに固定化されるに当たってカルボキシル基が修飾されているのでなお検討が必要である。

4) 抗ビトロネクチン抗体との反応性

精製ビトロネクチンは未変性状態より変性状態の方がより多く抗体と反応する。上記(3)の実験事実と考え合せ、ビトロネクチンのヘパリン結合部位と反応する抗ビトロネクチン抗体が多いものと推定される。血漿中のビトロネクチンについても同様の知見が得られた。

5) ビトロネクチンの食作用促進効果

予め培養皿にビトロネクチンをまいておき、その上で培養した単球に感作赤血球を貧食させると、それが促進されることが明らかにされた。ビトロネクチンは細胞外マトリックスとして、単球が貧食作用を発揮するのに適した環境づくりをするものと解釈された。

審 査 の 要 旨

本研究はビトロネクチンの構造と機能に関していくつかの新知見を含んでおり、特に75Kのビトロネクチンの分子の一端が切断されて15Kと13Kの light chain が形成されるという発見と、このタンパク質の形状が cryptic type から open type へと変換するというモデルを提唱した点は注目に値する。これらの現象の機序と意義の解明に向けて本研究の今後の発展が望まれるが、本論文の内容から判断して、その期待は十分と言える。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。