

氏名(本籍)	ふくはらしげとも (長野県) 福原茂朋		
学位の種類	博士(学術)		
学位記番号	博甲第1,653号		
学位授与年月日	平成9年3月24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	農学研究科		
学位論文題目	STUDY ON THE INTRACELLULAR SIGNAL TRANSDUCTION INDUCED BY NEUROKININ RECEPTORS (ニューロキニン群ペプチド受容体によって惹起される細胞内情報伝達機構の研究)		
主査	筑波大学教授	理学博士	宗像英輔
副査	筑波大学教授	農学博士	村上和雄
副査	筑波大学教授	薬学博士	後藤勝年
副査	筑波大学助教授	医学博士	中山和久

論文の内容の要旨

ニューロキニン群神経ペプチドは、C末端側にPha-X-Gly-Leu-Met-NH₂ (X; ValあるいはPha) という共通構造を有する哺乳動物由来の神経ペプチドで、サブスタンスP (SP), ニューロキニンA (NKA), ニューロキニンB (NKB) が単離、同定されている。これらペプチドはSP, NKA, NKBのそれぞれに最も高い親和性を持つ3つのタイプの受容体(NK₁, NK₂, NK₃受容体)を介して様々な生理作用を調節しているが、これらニューロキニン受容体を内在的に発現する細胞系がほとんど知られていないことから、生理的条件下においてそれぞれの受容体タイプに関連する情報伝達系については解析が遅れている。本研究では、ニューロキニンの生理作用発現に必要な細胞内情報伝達機構の解明を目的とし、ニューロキニン受容体を内在的に発現した細胞系の検索とそれら受容体に関連する細胞内情報伝達系の解析を行なった。

ニューロキニン受容体を内在的に発現する培養細胞を検索した結果、マウス神経芽細胞腫由来C1300細胞においてニューロキニンの刺激が細胞内Ca²⁺濃度の上昇を惹起することを見いだした。そこで、この細胞系に発現しているニューロキニン受容体のタイプ検討した結果、NK₂及びNK₃受容体の両方が発現しており、しかも選択的アゴニストあるいはアンタゴニストを用いることによってそれぞれを個別に活性化できることが示された。また、C1300細胞に発現しているNK₂受容体については、NK₂受容体アゴニストである[βAla⁸]NKA(4-10)により僅かに活性化されるのみであることより、従来とは異なるタイプである可能性が示唆された。一方、SPの刺激によってアミラーゼを分泌することが知られているラット膵腺房由来AR42J細胞についても同様に検討したところ、この細胞にはNK₁受容体のみが発現していることが示された。そこで、まずC1300細胞を用いて内在的に発現したNK₂及びNK₃受容体に関連する細胞内情報伝達系を解析した結果、これら受容体は、ホスホリパーゼC (PLC)を活性化し、それに伴って産出されたIP₃を介して細胞内Ca²⁺ストアーからのCa²⁺放出を惹起することが示された。また、NK₂及びNK₃受容体は、PLCを介して電位非依存性チャネルを活性化し、細胞外からのCa²⁺流入を惹起すること、さらにNK₂受容体がアデニル酸シクラーゼを抑制的に調節している可能性が示唆された。同様に、AR42J細胞を用いて内在的に発現したNK₁受容体に関連する情報伝達系を解析したところ、この受容体の活性化は、リン脂質代謝回転を促進するが、アデニル酸シクラーゼとは関連していないことが示された。また、このNK₁受容体はPLCの活性化によって産出されたIP₃を介して細胞内Ca²⁺ストアーからの

Ca²⁺ 放出を惹起するとともに、PLC 依存的に細胞外からの Ca²⁺ 流入を調節している可能性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

ニューロキニンは、薬理的に分類された3つの受容体タイプ (NK₁, NK₂, NK₃ 受容体) を介して様々な生理作用を調節している。著者はニューロキノンの生理作用の発現に必要な細胞内情報伝達系を解析するため、まずニューロキニン受容体を内在的に発現している培養細胞系を検索、その結果マウス神経芽細胞腫由来 C1300細胞にNK₂ 及びNK₃ 受容体の両方が発現していること、さらにラット膵腺房由来 AR42J 細胞にはNK₁ 受容体のみが発現していることを示した。加えて、これら培養細胞系を用いて内在的に発現しているNK₁, NK₂, NK₃ 受容体のそれぞれに関連する細胞内情報伝達機構を詳細に解析した。現在までニューロキニン受容体を内在的に発現している細胞系はほとんど知られておらず、生体内でニューロキニン受容体がどのような情報伝達系と関連しているか解明されていないという現状を考えると、本研究はニューロキニン生理作用発現機構の解明に大きく貢献するものと期待される。

よって、著者は博士 (学術) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。