

氏名	野 口 聡 一
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 3530 号
学位授与の日付	平成 12 年 12 月 31 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	Guanabenz-mediated Inactivation and Enhanced Proteolytic Degradation of Neuronal Nitric-oxide Synthase (Guanabenz による神経型一酸化窒素合成酵素の不活化と蛋 白分解の増強)
論文審査委員	教授 岡田 茂 教授 小川 紀雄 教授 竹居 孝二

学位論文内容の要旨

Guanabenz は神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) を不可逆的に不活化し、ラットへの投与では脳や陰茎の nNOS 蛋白量を減少させる。同様の蛋白量の減少は可逆的 NOS 阻害剤である N-nitro-L-arginin (NNA)では観察されない。この蛋白量の減少のメカニズムを調べるために HEK293 細胞 nNOS 恒常発現株 (293nNOS)を用いて、蛋白合成阻害剤 cycloheximide(CHX)による検討及び S-35 による pulse-chase にて検討した。293nNOS に不可逆的 NOS 阻害剤 guanabenz, N-methyl-L-arginin (NMA),可逆的 NOS 阻害剤 NNA を投与し、同時に CHX にて蛋白新生を阻害し 24 時間後の細胞内 nNOS 蛋白量を比較したところ不可逆的阻害剤投与にて明らかに減少していた。同様に pulse-chase にても不可逆的阻害剤で nNOS 蛋白半減期が約 1/2 に短縮し、それが proteasome 阻害剤で回復した。これらのことより guanabenz などにより不活化された nNOS は proteasome により分解され turnover を速めると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は降圧剤である guanabenz が nNOS の不活性化と分解を促進することを nNOS 恒常発現株である 293nNOS を用いて証明したものである。この結果は、guanabenz の副作用である勃起障害の機序を明らかにするとともに、蛋白分解の機構を明らかにするための重要な知見を得た価値ある業績と認める。よって、本研究は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。