

氏名	小 渕 浩 嗣
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2906号
学位授与の日付	平成7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	Inhibition of Neutrophil Priming and Tyrosyl Phosphorylation by cepharanthine, a Nonsteroidal Antiinflammatory Drug (非ステロイド性抗炎症剤 セファランチンによる好中球のプライミングとチロシン酸化の阻害)
論文審査委員	教授 産賀 敏彦 教授 岡田 茂 教授 二宮 善文

学位論文内容の要旨

ヒト末梢血好中球 (HPPMN)の顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)によるプライミング機構の解析と、プロテインキナーゼC(PKC)阻害的作用を持つビスコクラウリン型アルカロイドであるセファランチンの薬理作用解明のために、G-CSFによりプライミングを受けた好中球のスーパーオキシド(O_2^-)生成、ルミノール化学発光 (LCL)、蛋白質チロシン残基のリン酸化に対してこの薬剤の効果を検討し次の結果を得た。

- 1)好中球は G-CSF処理によりプライミングされ、ホルミルメチオニルーロイシン-フェニルアラミン(FMLP)刺激に対する応答性(O_2^- 生成、LCL応答)が亢進するが、セファランチンはこれらの増大した活性酸素生成を濃度および時間依存的に阻害した。
- 2)セファランチンは、G-CSF処理により亢進する好中球の蛋白質チロシン残基のリン酸化(115kDaなど)を濃度および時間依存的に阻害した。この阻害は、FMLP刺激による O_2^- 生成、LCL応答に対する阻害と並行していた。
- 3)セファランチンは、ホルボールミリステートアセテート (PMA)刺激による、 O_2^- 生成、LCL応答に対しては時間依存的な効果を示さなかった。
- 4)セファランチンは EGF受容体/キナーゼによるアネキシンIのリン酸化を阻害しなかった。以上の結果より、セファランチンはチロシンキナーゼに対して直接作用しないが、シグナル伝達経路に介在すると考えられる115kDa等の蛋白質のチロシン残基リン酸化を抑えることで好中球の G-CSF誘導プライミングを阻害することが判明した。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

論文審査結果の要旨

本研究は、好中球による活性酸素生成に対する非ステロイド性抗炎症剤セファランチンの阻害機構に関する研究であるが、活性酸素生成におけるプライミング過程および好中球タンパク質チロシン残基リン酸化について重要な知見を得た価値ある研究であると認める。よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。