

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 土 田 知 宏

本研究は、アドレノメデュリンが膵ランゲルハンス島の PP 細胞に存在していることから“ラ氏島-腺房連関”説に基づき、アドレノメデュリンの膵腺房細胞に対する作用を明らかにする目的で、アドレノメデュリンの調節性膵外分泌に対する作用を検討し、さらにその分子機構の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. アドレノメデュリンの調節性膵外分泌に対する作用を検討した結果、アドレノメデュリンは膵腺房細胞の特異的受容体を介し、カルシウム感受性を低下させることにより調節性膵外分泌を抑制していることが明らかにされた。また、アドレノメデュリンの調節性膵外分泌抑制作用の情報伝達機構に、百日咳毒素感受性の三量体 G 蛋白が関与していることも示された。
2. カルシウム感受性の調節因子である GTP が結合する Rab3D 蛋白に注目し、アドレノメデュリンの Rab3D 蛋白の活性に対する作用を明らかにすることで、アドレノメデュリンの膵外分泌抑制作用の分子機構を検討した結果、アドレノメデュリンは、CCK によって増強された Rab3D 蛋白活性を低下させることで膵外分泌を抑制していることが示された。さらに、Rab 蛋白活性制御蛋白である GDI 蛋白は、膵外分泌の情報伝達経路に組み込まれており、CCK は GDI-1 蛋白のチロシンリン酸化を促進し、アドレノメデュリンは CCK により促進した GDI-1 蛋白のチロシンリン酸化を抑制していることも明らかにされた。
3. これらの結果より、CCK は GDI-1 蛋白のチロシンリン酸化を促進させ Rab3D 蛋白と GDI-1 蛋白の結合を増大させることにより、Rab3D 蛋白活性を亢進させ、その結果調節性膵外分泌を増強していると考えられた。一

方、アドレノメデュリンは CCK 刺激による GDI-1 蛋白のリン酸化を抑制することにより Rab3D 蛋白の活性を低下させ、調節性膵外分泌を抑制していると考えられた。

以上、本論文において、降圧作用を持つペプチドとして発見されたアドレノメデュリンが、調節性膵外分泌において抑制的に働いていることを明らかにし、さらにその分子機構について新しい知見が得られている。本研究は、調節性膵外分泌における情報伝達機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。