

Title	グルココルチコイドホルモンのアイソレセプター： アイソレセプターの同定，生理的意義及び物理化学的 性質
Author(s)	広田，孝子
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/33285
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	ひろ 田 孝 子
学位の種類	第 5612 号
学位記番号	医学博士
学位授与の日付	昭和57年3月25日
学位授与の要件	医学研究科 生理系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	グルコルチコイドホルモンのアイソレセプター — アイソレセプターの同定, 生理的意義及び物理化学的性質 —
論文審査委員	(主査) 教授 田中 武彦 (副査) 教授 松本 圭史 教授 和田 博

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

近年グルコルチコイドホルモン・レセプターの研究は盛んで、ホルモン応答能をレセプターレベルで解明しようという研究も多い。しかしながら、それらの多くにみられるように、ホルモン応答能をレセプターの結合能のみでレセプターの生理的役割を推し測ろうとしても、明確な結論の得られない場合が多い。そこで我々は、この応答能を獲得しつつある発達過程に注目し、応答能獲得とレセプターの質的变化を追跡しながら検討した。その結果、従来多くの報告にあるレセプターとは異なる新しいレセプター蛋白質を見出し、それらを比較検討し、アイソレセプターと呼ばれるべきものであることを確認し、その機能及び諸性質について研究を試みた。

〔方法及び成績〕

発達過程時のラット肝 Tryptophan Oxygenase (TO) を始めとする一群の酵素は、Tyrosine Aminotransferase (TAT) とは異なり、生後2週令までは、その活性値がほとんど見出されず、グルコルチコイドによる誘導も極めて低い。我々は、この TO に代表される酵素群のホルモン応答能の低きに注目し、まずグルコルチコイド応答能を上昇させる条件を捜した。そして、応答能はそのホルモン自身により発現されるという結果を得た。即ち、長時間、作用を持続させる合成グルコルチコイドホルモンである Dexamethasone (Dex) の1日1回、2回前処置により、3日目に授乳期ラット肝の TO 活性を、ほぼ成熟ラットのレベルまで誘導させることが可能となった。この Dex 処理によりホルモン応答能を獲得したラット肝のグルコルチコイド・レセプターについて、その質的検討をおこなったところ、DEAE-cellulose クロマトグラフィーで Dex に特異的な新たな binding peak の出

現が観察された。ラット発達過程時のグルココルチコイド応答能は、この DEAE-cellulose クロマトの新しいピークの出現とほぼ並行して出現した。更にこのレセプターの動態を成熟ラットにおいて観察すると、成熟ラットでは、in vivo [^3H] Dex labeling において、 $20\mu\text{g}/100\text{g}$ 体重以上の Dex 投与量が新しいピークの出現に必要なのに対し、これまで報告のされているレセプターピークの in vivo label では、Dex の $2\sim 5\mu\text{g}/100\text{g}$ 体重の投与量で充分であった。また、ホルモン投与量と酵素誘導能との関係について検討したところ、 $20\mu\text{g}/100\text{g}$ 体重の投与量により TO が始めて最大に誘導されたのに対し、TAT の誘導は $2\mu\text{g}/100\text{g}$ 体重の少量投与で充分であった。この新しいピークの出現の時間経過も TO の誘導の時間経過とほぼ平行である。即ち、酵素の誘導能と、レセプターの動態とは、非常によく並行することが明らかとなった。これらのことから、従来のレセプターピークを Iso-receptor I、我々の見出したレセプターを Iso-receptor II と名付けることにした。この Iso-receptor I と II との諸性質を比較すると、II は I に比べ非常に不安定で、分子量に差は見られず、又、Dex の飽和曲線は、Iso-receptor II では S 字状を示し、Hill 係数は 3.1 であり、種々のステロイドとの特異性も Dex に特に高く、その他のグルココルチコイドにも拮抗するが、性ホルモン、ミネラルコルチコイド類とは全く拮抗しない。更に、レセプターの機能発現の場であると考えられている核への結合は Iso-receptor I は DNA、核、クロマチンのいずれにもよく結合するが、Iso-receptor II はクロマチンとのみ結合し、しかも飽和する。また、Iso-receptor I と II との免疫学的性質を調べたところ、I の抗体では II は交叉反応を全く示さないことがわかった。このことから、Iso-receptor I と II とは異なる蛋白質であることが明らかになった。

〔総括〕

以上述べたように、ホルモン投与条件により、検出されるグルココルチコイド・レセプター蛋白が異なり、一つは、低濃度で検出でき、TAT の誘導に関与すると思われる Iso-receptor I と、他は、ホルモンの比較的高濃度投与で現われる Iso-receptor II で、TO の誘導に関与すると考えられる。この両者の性質には色々な相違がみられるが、なかでも Iso-receptor II のクロマチンへの特異的結合、種々のステロイド中、グルココルチコイド類のみへの特異性から、Iso-receptor II は、生理学上、重要なレセプターであると言えよう。

論文の審査結果の要旨

ラット授乳期において、Tryptophan Oxygenase を十分に誘導できる条件を見出し、又、「アイソレセプター II」の出現が、この酵素の成長時における出現と密接な関係のあることを示した。成熟ラットにおいては、グルココルチコイドホルモンの濃度により、異なるアイソレセプターの出現、それぞれに対応して誘導される酵素を見出した。又、これらのアイソレセプターの物理化学的性質も検討し、アイソレセプターの存在を証明した。

以上のように、グルココルチコイドホルモンによる酵素誘導の機構を解明し、アイソレセプターの関与を示したことは、画期的であり、学位論文に値する。