

Title	唾液腺ホルモンの糖鎖配列順序と睾丸に対する作用
Author(s)	野村, 正和
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/33864
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名・(本籍)	野	むら	まさ	と
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	6436	号	
学位授与の日付	昭和59年3月24日			
学位授与の要件	薬学研究科 応用薬学専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	唾液腺ホルモンの糖鎖配列順序と鞏丸に対する作用			
論文審査委員	(主査)			
	教授	青沼	繁	
	(副査)			
	教授	近藤	雅臣	教授 鎌田 皎 教授 三浦 喜温

論 文 内 容 の 要 旨

緒方らにより提唱された唾液腺内分泌学説によると、三大唾液腺を構成する耳下腺・顎下腺及び舌下腺の内、耳下腺は顎下腺と協力して唾液腺の内分泌機能に関与し唾液腺ホルモン（Parotin）を内分泌するとされている。Parotinの主要な生理作用は骨及び歯等の硬組織や皮膚及び血管等の結合組織を始め広く間葉系組織の発育促進に関与し、他に性機能、特に下垂体・鞏丸系に促進的に作用することが認められている。Parotinは化学的には分子量132,000の糖蛋白質で、青沼らはラウリル硫酸の存在下に還元的に蛋白鎖を解離させ、唾液腺ホルモン活性を有する分子量45000のParotin-Subunitを得、このものをtrypsin処理することによりさらに低分子化し分子量9100の糖ペプチドAA-1を単離して、その全アミノ酸配列を明らかにしてきた。

著者はまずAA-1に含まれる糖蛋白質糖鎖の構造につき検討を加え、AA-1を徹底的にpronase消化した後Sephadex G-15及びDEAE-celluloseカラムを用いた直線的濃度勾配法により単一な完全糖鎖を得た。このものに対し各種エキソグリコシダーゼを用いた逐次酵素分解を行なった結果、糖鎖はAA-1の構成アミノ酸中Asn(33)に還元末端のGlcNAcがN-グリコシド結合した血清型糖鎖の一種で、還元末端のGlcNAcには1モルのManが β 結合し(Man β)さらに1モルのMan α へと続いている。Man α 及びMan β には合計3モルのGlcNAc β が結合した分枝構造を認め、非還元末端としてさらに3モルのGal α が結合し、またコア部分のGlcNAc及びManには1モルのFuc及びGlcNAc β が非還元末端として結合していることを認めた。

次にParotinの有する性機能への作用に着目し、Parotin-SubunitからAA-1へと低分子化を進めた場合に硬組織への作用と共に性機能への作用も残存するものか否かという点に付き検討を加えた。

即ち、検体を2週間連日投与したラットを用いてダブルアイソトープ法による睾丸testosterone生合成実験、睾丸中cyclicAMP濃度及び血清中testosterone濃度の測定、さらに副睾丸精子運動性に付き検討を加えた。その結果MP-Parotin及びParotin-Subunit投与群では睾丸testosterone生合成実験においてpregnenolone→17-hydroxypregnenolone→dehydroepiandrosterone→androstenedione→testosteroneへと至る経路が亢進し、睾丸中cyclicAMP及び血清中testosterone濃度さらに副睾丸精子運動性も増加することを認めたのに対し、さらに低分子化を進めたAA-1投与群ではこのような作用は認められなかった。このことより唾液腺ホルモンの低分子化を進めることにより、硬組織に対する作用と性機能に対する作用がParotin-SubunitからAA-1への段階において分離されることを明らかにした。

さらに唾液腺内分泌機能に対する上位支配に付き検討を加え、TRHが唾液腺ホルモン検定法においてParotinと同様の時間帯で家兎血清Ca低下作用を示し、耳下腺及び顎下腺の摘出によりこの作用が消失したことにより、TRH投与後の血清Ca量と血清中Parotin濃度の変動を測定した結果、Ca量の低下する1及び4時間目においてParotin濃度が上昇していることを認め、さらに培養顎下腺細胞に対しParotinの放出を促進させた。このことより唾液腺ホルモンの血清Ca低下作用の発現にTRHが直接関与していることがことを明らかにした。

またTRHとParotinが共に全身オートラジオグラフィにおいて歯髄及び消化器系に分布したことより消化器系を中心に両者の作用を比較すると共に、歯牙に対する作用に付き象牙質内体液輸送(DFT)の点から検討を加えた。その結果TRH及びParotinはラット胃排出機能を亢進させたが、ラット基底胃酸分泌やShay-ratにおける胃潰瘍モデルに作用を示さず、循環器系においてはラット摘出心臓機能に対し作用は示さなかったが、ラット総頸動脈血流量を増加させること等を認めた。歯牙に関しては、ラットの実験的齲歯発生に際し、DFTが閉鎖し、視床下部抽出物がDFT亢進作用を有しており、この作用がParotinの主要な産生臓器のひとつである耳下腺の摘出により消失し、さらに耳下腺抽出物中より単離された抗齲蝕因子の投与により回復することが認められている。そこでTRH及びParotinがDFT亢進作用を有するか否かにつき検討を加えた結果、TRH及びParotinはDFT亢進作用を示さず、また唾液腺ホルモン検定法において抗齲蝕因子は作用を示さないこと、さらにParotin抗血清との間に沈降線を形成しなかったことより、Parotinと抗齲蝕因子とは全く異なる物質であることを認めた。

論文の審査結果の要旨

唾液腺ホルモン活性フラグメント(AA-1)に含まれる糖鎖の糖結合順序を決定し、次に唾液腺ホルモンはtestosterone生合成系においてpregnenolone→17-hydrostenedione→dehydroepiandrosterone→androstenedione→testosteroneの経路を亢進させることを明らかにし、その間硬組織に対する作用と性機能に対する作用が分離されることを明らかにした。また唾液腺ホルモンは象牙質内体液輸送に作用を示さず耳下腺組織中より抽出された象牙質内体液輸送亢進物質とは作用面および化学的に全く

異なることを認めた。

以上の研究より本論文が薬学博士の価値あるものと認める。