

Title	哺乳動物のチオールトランスフェラーゼに関する研究
Author(s)	畠山, 光弘
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34710
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【6】

氏名・(本籍)	はたけ 畠	やま 山	みつ 光	ひろ 弘
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	6849	号	
学位授与の日付	昭和60年3月25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	哺乳動物のチオールトランスフェラーゼに関する研究			
論文審査委員	(主査) 教授 近藤 雅臣 (副査) 教授 岩田平太郎 教授 青沼 繁 教授 三浦 喜温			

論文内容の要旨

本研究は、哺乳動物のチオールトランスフェラーゼ〔EC1.8.4.2〕に関する知見を得る事を目的としたものである。

チオールトランスフェラーゼは、低分子チオール化合物とタンパク質のジスルフィド結合との間の交換反応を触媒する酵素である。当初、インシュリンの分解を触媒する酵素として研究されてきたが、この酵素は基質特異性が広く、その上プロテイン：ジスルフィドイソメラーゼ活性〔EC5.3.4.1〕を有する事が報告されるに及んで、単一酵素が、いくつもの活性を示す点に議論が集中した。哺乳動物については、膜結合性の酵素に関する研究が多く、シトソール分画については、わずかに、ラット肝臓の酵素の知見があるのみである。しかも、特定の基質に限定できない事から、チオールトランスフェラーゼの生理的意義は未だ明確ではない。そこで、著者は、まず哺乳動物の肝臓シトソール分画のチオールトランスフェラーゼに注目し、本酵素の酵素化学的、ならびに物理化学的諸性質を明らかにしようと試みた。あらかじめ、ウシ及びウサギの肝臓細胞内における本酵素の局在性を確認し、つづいてシトソール分画の本酵素を単離精製し、諸性質を検討した。

一般に、タンパク質のジスルフィド結合は、タンパク質の構造維持や生理活性発現に関与しており、このジスルフィド結合の開裂は、重要な意味を有する。生体内濃度の還元型グルタチオンをもってしても、この結合は開裂しないが、タンパク質があらかじめ、プロテアーゼの作用を受けると、タンパク質にあったジスルフィド結合の開裂が容易になる。そこで例えば、炎症局所の初期過程におけるプロテアーゼの関与と相まって、炎症の場にチオールトランスフェラーゼが関係するのではないかという点に興味をもたれた。炎症の場で重要な機能を担っている白血球に、チオールトランスフェラーゼが存在するか否

か、まず検討し、白血球の異物貪食時あるいは、免疫複合体による刺激応答時におけるチオールトランスフェラーゼの挙動をあわせて検討した。

内在性チオールプロテアーゼインヒビターを中心とするインヒビターの研究が急速に進み、今日、多大の関心が寄せられている。著者は、チオールトランスフェラーゼとプロテアーゼインヒビターとの反応性の可能性を推定し、単離精製したチオールトランスフェラーゼを用いて、この点を若干検討した。

第一章において、ウシ及びウサギ各組織に広くチオールトランスフェラーゼが分布することを認めた。肝臓を用いて、本酵素の細胞内局在性を検討し、そのほとんどが、シトソール分画に局在していることを明らかにした。そして、ウシ及びウサギ肝臓シトソール分画のチオールトランスフェラーゼの単離精製に成功した。

第二章においては、ウシ及びウサギ肝臓シトソール分画のチオールトランスフェラーゼの酵素化学的及び物理化学的諸性質を明らかにした。

第三章では、ウサギ腹水浸出多形核白血球がチオールトランスフェラーゼを含有し、免疫複合体刺激により、本酵素を放出することを初めて明らかにした。しかし、オプソニン化ザイモザン貪食時に本酵素の放出はなく、この放出は、免疫複合体刺激に特異的な現象であることが示唆された。また、免疫複合体により放出された本酵素の諸性質を明らかにした。

第四章においては、チオールトランスフェラーゼとプロテアーゼの協同作用を検討し、チオールトランスフェラーゼが、ジスルフィド結合を有するタンパク質に作用してプロテアーゼの働きを助ける、混成ジスルフィドを形成して失活するチオールプロテアーゼに作用して活性を回復する、ジスルフィド結合を有するプロテアーゼインヒビターを不活性化する等の事実を明らかにした。これらのことより、チオールトランスフェラーゼが、直接的に、あるいは、間接的にプロテアーゼに働きかけ、両者が協同作用する可能性が推察された。

論文の審査結果の要旨

ウシおよびウサギの肝臓からチオールトランスフェラーゼを単離精製することに成功し、本酵素が可溶性分画に存在し、ジスルフィド結合を有するタンパク質に作用して、プロテアーゼの働きを助け、混成ジスルフィドを形成して失活するチオールプロテアーゼに作用して活性を回復することなどを明らかにした。また、ウサギ腹水浸出多核白血球は、チオールトランスフェラーゼを含有し、免疫複合体により本酵素を放出することを明らかにした。これらの成果は酵素化学的のみならず生理作用における一端を明らかにしたものとしてこの分野の研究に貢献するものと判断され、薬学博士を授与するに値するものと判定した。