



Title	Mechanism of Serotonin Secretion from Electroporimeabilized Bovine Platelets
Author(s)	森本, 高子
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38029">https://hdl.handle.net/11094/38029</a>
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。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	森 本 高 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 1 0 1 3 1 号
学位授与年月日	平成 4 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科 生理学専攻
学位論文名	Mechanism of Serotonin Secretion from Electroporabilized Bovine Platelets (電場効果により膜透過性を高めた牛血小板に於けるセロトニン分泌機構)
論文審査委員	(主査) 教 授 中村 隆雄 (副査) 教 授 畠中 寛 教 授 永井 玲子 講 師 荻原 哲

## 論文内容の要旨

電場効果によって膜の透過性を高めたウシ血小板ではカルシウムと Mg-ATP を細胞外に加えることによりセロトニン分泌が引き起こされる。本論文では、セロトニン分泌の基本的なモデルを明かにし、セロトニン分泌におけるカルシウムと Mg-ATP の役割について考察した。本論文は次の三部から構成されている。

第一部では分泌刺激前後の細胞内微細構造を観察した。分泌刺激前の透過性を高めた血小板細胞の微細構造を観察するとセロトニンを含んだ濃染顆粒が、細胞膜のごく近傍（約10nm）に存在している像が多く認められた。濃染顆粒と細胞膜の間にはフィラメント様でない不定型構造物が存在していた。カルシウムで分泌刺激後、細胞膜近傍の濃染顆粒の割合だけが有意に減少していた。分泌刺激にともなって、濃染顆粒と細胞膜の間に存在していた不定型構造物は、両者をつなぐような橋状構造へと変化していた。濃染顆粒の周囲のマикроフィラメント構造には分泌刺激前後で変化は認められなかった。

第二部ではセロトニン分泌における細胞骨格系の関与を調べた。細胞膜の透過性を高めた血小板を35℃、1分間、100μMのカルシウムで前処理すると、カルシウム活性化プロテアーゼ（カルパイン）の活性化を介してセロトニン分泌が阻害された。同時にマクロフィラメント構造が著しく破壊されていた。カルパインの基質として240kDa スペクトリン、260kDa と88kDa アクチン結合タンパク質を同定した。

第三部ではセロトニン分泌における Mg-ATP の役割を調べた。分泌反応をATPに依存した過程とカルシウムに依存した過程とに分けることができ、ATPはカルシウムが働く前の過程に必要であることが示された。ATPの代わりにATPγSを用いると、タンパク質のチオリン酸化によって、ATPに依存した過程は安定化された。細胞内微細構造についても検討した結果、Mg-ATPはタンパク質の

リン酸化状態を保持し、カルシウム刺激によって起こる橋状構造の形成に関与している可能性が示された。

以上の結果から新しい分泌モデルを提唱した。すなわち、分泌される顆粒はカルシウム刺激以前に細胞膜に特定の蛋白質成分を介して局在している。Mg-ATP はおそらくこの蛋白質を構成的にリン酸化し、分泌をコンピテントな状態に保持するのに必要であると考えられる。カルシウムは受容蛋白質を介して、分泌顆粒と細胞膜の膜融合を可能な状態にし開口分泌が起こるというモデルである。

## 論文審査の結果の要旨

細胞外の刺激に応答しておこる調節性開口分泌は神経伝達物質の遊離やホルモン分泌など細胞間情報伝達で主要な役割を果たしているが、その機構モデルには今迄形態的知見による裏付けがなかった。森本君は膜透過性を高めたウシ血小板を用い  $\text{Ca}^{2+}$  刺激による細胞内微細構造と分泌過程の関連を研究し、分泌は細胞膜の近傍に不定形構造を介して存在している顆粒からおこること、その際顆粒と細胞膜の間の構造が特殊な橋状に変化することを見出し、調節性開口分泌の新しいモデルを提出した。この成果は将来開口分泌の一般的機構を解明する上で基本的に重要な発見である。従って本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。