

Title	Signal Transduction Mechanism of Vasoactive Intestinal Peptide
Author(s)	奥村, 宣明
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39337
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

氏 名	おのむら のぶあき 奥 村 宣 明
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 6 1 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 6 年 1 2 月 2 2 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	Signal Transduction Mechanism of Vasoactive Intestinal Peptide (Vasoactive Intestinal Peptide の細胞内情報伝達機構に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中 川 八 郎 (副査) 教 授 浅 野 朗 教 授 畠 中 寛

論 文 内 容 の 要 旨

VIP は glucagon/secretin ファミリーに属する神経ペプチドで、視床下部視交叉上核をはじめ、大脳皮質や交感神経系の一部などに存在し、cAMP を介して神経伝達や神経細胞の発生、分化を調節すると考えられる。

私は PC12 細胞を用いて VIP の作用機構に関する研究を行った。PC12 細胞は NGF に応答して神経細胞様に分化することから、NGF の作用などを研究するのによく用いられる。この細胞は NGF のみならず、forskolin や dbcAMP によって cAMP 系を活性化した場合にも分化することが知られているが、私は VIP が PC12h 細胞の神経突起の伸長を促進することを見いだした。NGF による PC12 細胞の分化には MAP キナーゼの活性化や種々の蛋白質のチロシンリン酸化が関与していると考えられることから、私は VIP が MAP キナーゼ、及びなんらかの非受容体型チロシンキナーゼを活性化すると予想した。そしてこれを解析することによって、新しいシグナル伝達の経路を明かにし、また VIP の機能の一端を明らかにすることを目的として実験を行い、以下のような実験成績を得た。

- 1) VIP は cAMP 系を介して MAP キナーゼを活性化した。
- 2) PC12h 細胞を VIP で刺激し、抗ホスホチロシン抗体により免疫沈降を行い、沈降物に 32P-ATP を加えてリン酸化反応を行わせると、分子量 120k, 140k の蛋白質をチロシンリン酸化する活性の上昇が認められた。
- 3) この免疫沈降物のチロシンキナーゼ活性の同様の変化は、VIP や forskolin, dbcAMP といった cAMP 系の活性化因子ばかりでなく、KCl による Ca²⁺ を介した系や、NGF, FGF, EGF などによる受容体型チロシンキナーゼを介した系によっても引き起こされた。
- 4) VIP による免疫沈降物の活性の上昇は、アクチンフィラメントの重合阻害剤であるサイトカラシン D をあらかじめ培地に加えておくことによってブロックされた。

以上の実験結果から、VIP の cAMP を介した作用に、MAP キナーゼ、及び、なんらかの非受容体型チロシンキナーゼが関与していることが示唆された。またそのチロシンキナーゼの基質になると考えられる 120k, 140k の蛋白質が、細胞骨格系に関与しており、cAMP 系のみならず、Ca²⁺ の系や、受容体型チロシンキナーゼの系でも作用していることが示唆された。現在これらの蛋白質を精製すると共に、活性化するキナーゼの同定を試みている。

論文審査の結果の要旨

神経細胞の発生, 分化にチロシンキナーゼを介する細胞内情報伝達系は重要な役割を果たしている。本研究ではVIPのcAMPを介する神経分化促進作用に, 非受容体型チロシンキナーゼの関わる新規の情報伝達経路が関与することを明らかにした。更にこの経路が, 他の種々の分化因子, 増殖因子によっても活性化することを示した。

従って本研究を博士(理学)の学位論文として十分価値のあるものと認める。