



Title	Functional Studies of Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide (PACAP) in the Adrenal Medulla
Author(s)	渡辺, 卓也
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39471">https://hdl.handle.net/11094/39471</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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >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	わた なべ たく や 渡 辺 卓 也
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 5 6 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 8 年 3 月 25 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	Functional Studies of Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide (PACAP) in the Adrenal Medulla (副腎髄質における Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide (PACAP) の機能の研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 二井 将光  (副査) 教 授 倉光 成紀    教 授 永井 克也    教 授 畠中 寛

#### 論 文 内 容 の 要 旨

1989年、羊の視床下部より新規ペプチド、Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide (PACAP) が精製された。PACAP は38アミノ酸残基からなる PACAP 38と、PACAP 38のc末端側11アミノ酸残基の削れた PACAP 27の2つの分子種として存在する。PACAP の一次構造は脳腸管ペプチドの1つ Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) と非常に高い相同性を示し、特に PACAP 27では68%にも達する。本論文は、この新規視床下部ペプチド PACAP の副腎髄質での作用を調べるため、細胞株や初代培養細胞を用いた *in vitro* の実験から、麻酔下ラットに対する *in vivo* の実験までを行い、その結果をまとめたものであり、次のような内容を含んでいる。

1) ラット副腎髄質由来の細胞株、PC12の亜株である PC12h が PACAP に対して反応し、細胞内 cAMP の上昇が起こることを見出した。また、この PACAP の作用は VIP より約1000倍低濃度でおこった。<sup>125</sup>I-PACAP27を用いた結合実験から PC12h には PACAP と VIP を識別し、PACAP のみと結合する受容体の存在することが分かった。

2) PC12h の結果から PACAP が副腎髄質細胞に作用する可能性が示唆されたので、ラットの副腎髄質細胞の初代培養の PACAP に対する反応を検討した。PACAP は初代培養細胞の細胞内 cAMP を上昇させた。さらに副腎髄質細胞の生理的な機能であるカテコールアミンの分泌が PACAP によって亢進することを見出した。PACAP は、公知のカテコールアミン分泌の刺激物質であるアセチルコリンと同程度の強さを示し、さらにアセチルコリンには認められない刺激後2時間にわたる持続性のカテコールアミンの分泌亢進をも引き起こすことを見出した。

3) ラット副腎の凍結切片を用いたオートラジオグラフィーによって PACAP の結合部位が副腎髄質に存在することを確認し、また酵素免疫定量法 (E I A) によって、副腎髄質に内在性の PACAP が200pg/mg tissue と多量に存在することを見出した。

4) 上記の結果から、PACAP は生体内で副腎髄質からカテコールアミンを分泌させるアセチルコリン以外の分泌促進物質であることが強く示唆されたので、*in vivo* での作用を microdialysis を用いて検討した。麻酔下ラットの副腎に微量注入用のカニューレを含む microdialysis のプローブを挿入し、薬物を注入した際に副腎髄質から分泌されるカテコールアミンを直接定量できる系を開発した。この方法を用いて、PACAP が実際に生体内でカテコールアミンを分泌させ得ることを見出した。さらに、アセチルコリン阻害薬によって阻害されないことから、この作用はアセチルコリンを介さない PACAP の直接的な作用であることを見出した。以上の知見から、PACAP が副腎髄質からのカテコールアミン分泌のアセチルコリン以外の内在性の分泌促進物質であることを明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

渡辺卓也君は1989年に単離されたVIP／セクレチンファミリーに属するペプチドPACAPが、副腎髄質に対する内在性の非コリン性カテコールアミン分泌刺激物質であることを初めて明らかにした。また、微小透析法を用いた測定系を新たに開発し、PACAPの作用が生体内においてアセチルコリンよりも強い事を明らかにした。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。