



Title	Studies on Biological Functions of Novel Vascular Regulatory Peptides Such As C-type natriuretic peptide
Author(s)	占掛, 賀之
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40466">https://hdl.handle.net/11094/40466</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	しめ 占 かけ 掛 よし 賀 ゆき 之
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 7 1 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 10 月 4 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	Studies on Biological Functions of Novel Vascular Regulatory Peptides Such As C-type natriuretic peptide (C型ナトリウム利尿ペプチドなど新規循環調節ペプチドホルモンと、その受容体の生理機能の研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 永井 克也 (副査) 教 授 田嶋 正二 教 授 畠中 寛

## 論 文 内 容 の 要 旨

C型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) とアドレノメデュリン (AM) は最近発見された新規循環調節ペプチドホルモンである。本研究はこれら二つのペプチドとその受容体の生体内での機能を明らかにすることを目的とした。

CNP は脳下垂体前葉由来 GH3 細胞において、濃度依存的に成長ホルモン (GH) の分泌を促進した。この作用には、ANP-B 受容体を介する cGMP-cGMP 依存性プロテインキナーゼ経路の活性化が関与していると思われた。そして、この下流で何らかの特定のタンパクの合成が翻訳レベルで上昇し、これが直接もしくは間接的に分泌顆粒に貯蔵されている GH の放出を促進することによって活性が発現していると考えられた。GH の合成は転写レベル、翻訳レベルともに促進されなかった。さらにラット脳下垂体前葉の初代培養細胞においても、CNP は成長ホルモン放出ホルモン (GRF) と同等の活性を持ち、GRF とは別の経路で活性を発現していると思われたことから、生理的にも CNP は GRF と並び GH の放出を cGMP 依存性経路で制御していることが示唆された。

一方、GH3 細胞に発現している ANP-A, B 両受容体が、それぞれ別の機能を担っていることも明らかになった。ANP-B 受容体は GH 分泌促進活性に関与しているが、ANP-A 受容体はこのような機能は持っていなかった。さらに別の系におけるペプチドアナログを用いた構造活性相関の研究から、腎臓における ANP-A 受容体は、ナトリウム利尿活性に促進的に、ANP-B 受容体は逆に抑制的に作用することが示唆された。以上のことから、セカンドメッセンジャーが共通した別のサブタイプの ANP 受容体が、異なる機能を持ちうることを示唆された。

もう一つの新規循環調節ホルモンである AM は、ウシ大動脈由来血管内皮細胞において、calcitonin gene-related peptide の作用しない特異的受容体を介し、cAMP 依存性経路と  $\text{Ca}^{2+}$  の関与する経路の二つを情報伝達系を独立に活性化することが明らかとなった。両方ともにコレラ毒素感受性百日咳毒素非感受性の G タンパク質を介したものであった。後者の経路ではホスホリパーゼ C の活性化が関与し、これによりイノシトール三リン酸を生成してタプシガーゲン感受性サイトにはたらき、細胞内で  $\text{Ca}^{2+}$  を動員する一方、細胞外からも L 型 Ca チャンネル以外のイオンチャンネルを通して  $\text{Ca}^{2+}$  を流入させた。このようにして増加した  $\text{Ca}^{2+}$  によって内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) が活性化すると思われた。一方 AM は血管平滑筋細胞において細胞内 cAMP を上昇したが、 $\text{Ca}^{2+}$  濃度には影響しなかった。

つまり、AM は内皮細胞での一酸化窒素 (NO) 依存性経路と平滑筋細胞の cAMP 依存性経路の少なくとも二つの伝達経路で強力な降圧活性を発現していると思われた。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は新規循環調節ホルモン CNP が脳下垂体前葉細胞において、蛋白合成に影響を与えずに cGMP 依存性に成長ホルモン (GH) の分泌を促進することを明かにした。また、アドレノメデュリンが血管内皮細胞において cAMP 依存性経路と Ca 依存性経路を別々に活性化して降圧作用を発揮することも明かにした。よって、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。