



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	神経系における硫化水素産生機序の解明〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	宮本, 亮
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第11741号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59317
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryo_Miyamoto_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名： 宮 本 亮

審査委員	主査	特任教授	伊 藤 茂 男
	副査	教授	葉 原 芳 昭
	副査	教授	木 村 和 弘
	副査	准教授	乙 黒 兼 一

学位論文題名

神経系における硫化水素産生機序の解明

硫化水素 (H_2S) は環境中に存在する有毒ガスとして知られ高濃度では細胞死を惹起するが、低濃度では抗酸化作用や抗炎症作用を示すことが明らかにされた。 H_2S は生体内で cystathionine γ -lyase (CSE)、cystathionine β -synthase (CBT) 及び cysteine aminotransferase (CAT) と mercaptopyruvate sulfurtransferase (MPST) による酵素反応で産生されるが、これら酵素の組織分布や活性調節機構はほとんど明らかにされていない。本研究では末梢神経系と中枢神経系の H_2S 産生機構を調べた。

脊髄後根神経節 (DRG) 及び PC12 細胞を用いて、末梢神経系の H_2S 産生に係る酵素発現を調べた結果、CAT と MPST は発現していたが、CBS 発現量は低く、CSE は発現していなかった。 H_2S は CAT 基質である α -ketoglutarate 存在下でのみ L-cysteine から産生され、MPST 反応を増強する還元物質により増加した。MPST の多くはミトコンドリアに存在し、ミトコンドリア pH (pH 8.0) で高い H_2S 産生活性を示した。以上の結果から、末梢神経系では主に CAT と MPST を介して H_2S が生じ、その反応は pH や還元物質の濃度で変化することを明らかにした。

中枢神経系では、アストロサイト CBS が主要な H_2S 産生酵素であると考えられていた。脊髄 CBS はアストロサイトに発現していたが、新生ラット脊髄培養アストロサイトの CBS による H_2S 産生活性は脊髄に比べて著しく低いことを見出した。新生ラット脊髄の分離細胞を培養するとアストロサイトは増加するが、CBS 発現量とニューロンは顕著に減少した。ラット胎児脊髄の CBS 発現量は低いが、これから分離したニューロンとアストロサイトは持続して共培養でき、長期間の培養により CBS 発現量と H_2S 産生活性が顕著に増加した。新生ラット培養アストロサイトにアストロサイト増殖抑制薬を処置した胎児脊髄の分離細胞を播種して共培養すると CBS 発現量が大きく増加した。また培養アストロサイトを膜透過性 cAMP で処置すると、CBS 発現量と H_2S 産生活性が大きく増加した。以上の結果より、中枢神経系では、アストロサイトの CBS 発現はニューロンにより調節されること、この発現調節にはアストロサイトの cAMP 上昇が関与することが示された。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者宮本 亮氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第6条の規定による本研究科の行う学位論文の審査等に合格と認めた。