

氏 名	ふじ さわもりた ゆ か り 藤 澤(森田) 有 華 理
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2412 号
学位授与の日付	平 成 13 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Identification of xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase as a rat Paneth cell zinc-binding protein (ラットパネート細胞における亜鉛結合蛋白キサンチン脱水素酵素/キサンチン酸化酵素の同定)
論文調査委員	(主 査) 教 授 鍋 島 陽 一 教 授 今 村 正 之 教 授 千 葉 勉

論 文 内 容 の 要 旨

小腸腺窩底部に存在するパネート細胞は、その顆粒内に亜鉛を含有し、形態的にはその特徴は良く知られているが、消化管では、宿主免疫、細胞増殖、分化、アポトーシスに関与していると考えられているもののその機能の詳細は未だ不明である。

本研究で申請者らは、パネート細胞の機能を解明する目的で、その細胞が含有する蛋白の解析を試み、亜鉛結合蛋白として xanthine dehydrogenase (XD)/xanthine oxidase (XO) を初めて同定した。

ラットに亜鉛キレート剤 dithizone を経静脈的投与を行うと、パネート細胞が選択的に障害されるが、72時間後には再生した。パネート細胞が形態学的に消失する dithizone 静注 6 時間後に小腸から消失する分子量約 90kDa の亜鉛結合蛋白 (zinc-binding protein of Paneth cells; ZBPP-1) を精製し、最終的に HPLC の 2 つの分画から部分アミノ酸シーケンスを行った結果、ラット XD/XO であることが判明した。また、さらに抗 ZBPP-1 抗体は精製 XD/XO を認識し、一方抗 XD/XO 抗体は精製 ZBPP-1 蛋白を認識した。ウェスタンブロット法、ノザンブロット法を用いて、dithizone 静注後、ラット XD/XO の発現量がパネート細胞の再生と共に経時的に変化することも明らかになった。

XD/XO は hypoxanthine から xanthine, xanthine から uric acid への変換を行う酵素であり、XO は活性酸素を作成する主要物質としても知られている。XD/XO は小腸上皮内のマクロファージにも認められており、貪食作用に重要な役割を果たしていると考えられ、パネート細胞においても同様の働きを担っている可能性が示唆された。

以上の研究は、パネート細胞の役割、さらには小腸における消化管免疫、粘膜細胞の細胞回転の解明に貢献し、消化器病学の進展に寄与するところが多い。従って、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成13年8月8日実施の論文内容とそれに関した試問を受け、合格と認められたものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

小腸腺窩底部に存在するパネート細胞は、その顆粒内に亜鉛を含有し、形態的にはその特徴は良く知られているが、消化管では、宿主免疫、細胞増殖、分化、アポトーシスに関与していると考えられているもののその機能の詳細は未だ不明である。

本研究で申請者らは、パネート細胞の機能を解明する目的で、その細胞が含有する蛋白の解析を試み、亜鉛結合蛋白として xanthine dehydrogenase (XD)/xanthine oxidase (XO) を初めて同定した。

ラットに亜鉛キレート剤 dithizone を経静脈的投与を行うと、パネート細胞が選択的に障害されるが、72時間後には再生した。パネート細胞が形態学的に消失する dithizone 静注 6 時間後に小腸から消失する分子量約 90kDa の亜鉛結合蛋白 (zinc-binding protein of Paneth cells; ZBPP-1) を精製し、最終的に HPLC の 2 つの分画から部分アミノ酸シーケンスを行った結果、ラット XD/XO であることが判明した。また、さらに抗 ZBPP-1 抗体は精製 XO/XD を認識し、一方抗

XO/XD 抗体は精製 ZBPP-1 蛋白を認識した。ウェスタンブロット法, ノザンブロット法を用いて, dithizone 静注後, ラット XD/XO の発現量がパネート細胞の再生と共に経時的に変化することも明らかになった。

XD/XO は hypoxanthine から xanthine, xanthine から uric acid の変換を行う酵素であり, XO は活性酸素を作成する主要物質としても知られている。XD/XO は小腸上皮内のマクロファージにも認められており, 貪食作用に重要な役割を果たしていると考えられ, パネート細胞においても同様の働きを担っている可能性が示唆された。

以上の研究は, パネート細胞の役割, さらには小腸における消化管免疫, 粘膜細胞の細胞回転の解明に貢献し, 消化器病学の進展に寄与するところが大きい。従って, 本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお, 本学位授与申請者は, 平成13年8月8日実施の論文内容とそれに関する試問を受け, 合格と認められたものである。