

氏 名 三谷 俊史
学位記番号 医博甲第274号
学位授与年月日 平成18年12月6日
審査委員 主査 教授 土屋美加子
副査 教授 原田 守
副査 教授 森田 栄伸

論文審査の結果の要旨

炎症において inducible nitric oxide synthase (iNOS) が産生する nitric oxide (NO) は重要な役割を果たすが、過剰な NO は生体にとって有害に働くため、iNOS 発現は厳密にコントロールされる必要がある。transforming growth factor (TGF)- β 1 はマクロファージに作用し、iNOS 発現を抑制することが知られているが、詳細なメカニズムは不明である。申請者らはマウスマクロファージ様細胞株 RAW 264.7 を用いて、TGF- β 1 が、いかにして interferon (IFN)- γ により誘導される iNOS 発現を制御するのかを詳細に検討した。TGF- β 1 は、IFN- γ が誘導する iNOS mRNA レベルに影響することなく、iNOS タンパク質レベルを低下させた。この低下は、ユビキチン-プロテアソーム経路を介することが示唆されたが、TGF- β 1 はユビキチン化には影響せず、プロテアソームのトリプシン様活性を増加させることで、iNOS タンパク質の分解を促進していた。本論文で示された、ユビキチン-プロテアソーム経路を介するタンパク質の分解促進が TGF- β 1 の iNOS 抑制機序の一つである可能性は、NO 産生の調節メカニズムの解明に寄与するものである。