

学位授与番号	甲第 1885 号		
学位授与年月日	平成 19 年 9 月 28 日		
氏 名	Azam Mohammed Ali		
学位論文題目	Ca <sup>2+</sup> -Independent, Inhibitory Effects of Cyclic Adenosine 5', 3' -Monophosphate on Ca <sup>2+</sup> Regulation of Phosphoinositide 3-Kinase C2 $\alpha$ , Rho, and Myosin Phosphatase in Vascular Smooth Muscle (Ca <sup>2+</sup> による PI3K-C2 $\alpha$ 、Rho およびミオシンフォスファターゼの制御に及ぼす、サイクリック AMP の Ca <sup>2+</sup> に対する効果とは独立した抑制作用)		
論文審査委員	主 査	教 授	山本 博
	副 査	教 授	村松 正道
			山岸 正和

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

平滑筋において、[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> の上昇はミオシン軽鎖キナーゼ(MLCK)を活性化することにより、20kD ミオシン軽鎖(MLC)のリン酸化をひきおこし収縮を惹起する。MLC リン酸化レベルは MLCK 活性の他に、MLC を脱リン酸化するミオシン軽鎖ホスファターゼ (MLCP) の影響下にもある。筆者らは低分子量 G タンパク Rho が MLCP を抑制することを初めて明らかにした。Rho はこれまで主として収縮性生理活性物質受容体により G<sub>12/13</sub> を介して活性化されると理解されてきた。筆者らは最近、Ca<sup>2+</sup> が Rho を活性化し MLCP を抑制する新しい MLCP の制御経路を発見した。この Ca<sup>2+</sup> による MLCP 抑制は、これまで高等動物における機能が不明であったホスホイノシチド 3-キナーゼクラス II アルファ酵素 (PI3K-C2 $\alpha$ ) に依存することを見いだしている。平滑筋弛緩を引き起こす細胞内二次メッセンジャーサイクリック AMP (cAMP) は、収縮刺激による[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 上昇抑制や Rho 活性抑制など複数の作用点を有する。しかし、Ca<sup>2+</sup>—PI3K-C2 $\alpha$ —Rho 経路に対する cAMP の作用は全く不明であった。

cAMP を増加させるホルスコリンは、血管平滑筋において KCl 脱分極による [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 上昇に影響を与えない条件下で、KCl による PI3K-C2 $\alpha$ 活性化及び PI3K 依存的な Rho 活性化をいずれも強く抑制した。また、KCl は Rho キナーゼ依存的に MLCP 制御蛋白 MYPT1 及び CPI-17 のリン酸化を促進することにより MLCP を抑制するが、ホルスコリンは KCl によるこれら蛋白のリン酸化を抑制した。さらに、ホルスコリンは KCl による MLC のリン酸化も抑制した。ホルスコリンの他に、受容体作動性の cAMP 増加因子であるイソプロテレノールや細胞膜透過性のジブチリル cAMP も同様の作用を及ぼした。以上の結果から、cAMP は Ca<sup>2+</sup>によりトリガーされる Rho 活性化及びその下流の MLCP 抑制の経路を[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 上昇を抑制することなく阻害し、結果として MLC リン酸化および収縮を抑制することが明らかとなった。cAMP は Rho 活性化因子である PI3K-C2 $\alpha$ を抑制したことから、cAMP による Rho 経路の抑制の機序には PI3K-C2 $\alpha$ の抑制が関与すると考えられる。

以上、本研究は新しい平滑筋収縮シグナル経路 Ca<sup>2+</sup>—PI3K-C2 $\alpha$ —Rho—MLCP に及ぼす二次メッセンジャーcAMP の抑制作用を解明した労作であり、学位に値すると評価された。