

氏名	神野耕太郎 かみのこうたろう
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第453号
学位授与の日付	昭和49年1月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科生理系専攻
学位論文題目	Potassium ion-induced swelling of nerve-ending particles by light-scattering measurements (光散乱測定による神経終末粒子の K^+ による膨潤)
論文調査委員	(主査) 教授 荒木辰之助 教授 佐々木和夫 教授 井上 章

論文内容の要旨

シナプスでの〈神経終末の膜電位の変化〉→〈化学伝達物質の放出〉の過程で膜の構造変化あるいは物理化学的状態変化が要素的過程として共軛していることは充分予想されるが、未解決の問題として残されている。その緒口を得る目的もあって、分離した神経終末粒子 (NEPs.) の K^+ による膨潤について光散乱法で調べた。

1. NEPs の光散乱

生体から分離した粒子は不均一な系で、その光散乱の性状を理論的に explicit な形で取り扱うことは困難であるが、Raylei-Gans-Debye の理論を基礎にして、NEPs の光散乱について実験的検討を試みた。NEPs の光散乱はマイクロソーム (参考論文 2, 3, 4) よりもさらに複雑である。NEPs-suspension の光散乱の角度分布は最小値を 100° にもつ Mie 効果を示す。

(i) 45° 方向の散乱強度 (I_{45}) と NaCl-medium の浸透圧濃度 (C) との関係に、Boyle-van't Hoff の法則を適用して ΔI_{45} と NEPs の volume の変化の関係が得られる。

(ii) NEPs の非対称係数 [Z] は近似的に「殻つき球」モデルの値と等しい。理論的には [Z] は α ($=\pi D/\lambda'$, λ' ; medium 中での波長, D; 粒径) の関数で表されるが、NEPs では直接 α が求められないので、実験的に $[Z] \sim \frac{1}{\lambda'} \left(\frac{1}{C} + 22 \right)$ をプロットすると凹型の曲線が得られる。ここで $\frac{1}{C} + 22$ は πD に対応させ得る。また、この曲線の形状は [Z] の α についての多価性と対応させて理解できる。従って、 $[Z] \sim \frac{1}{\lambda'} \left(\frac{1}{C} + 22 \right)$ 関係は NEPs の [Z] $\sim \alpha$ 特性曲線と等価であり、 I_{45} あるいは [Z] の測定から NEPs の volume の変化を定量的に扱えるようになった。

2. K^+ による NEPs の膨潤

I_{45} 及び [Z] の測定から、NEPs の K^+ による膨潤について解析した。NEPs は KCl 濃度 $[K]_0$ が 40 mM 以下では変化しないが、それ以上になると膨潤する。NEP の平均 volume (v) と KCl 濃度との間には、実験式、

$$\pi(v-v_d)=k+\alpha(\log [K]_o-\beta)$$

が得られる。(ここで、 π ; medium の浸透圧, v_d ; osmotic dead space, k , α , β ; 定数。) この関係は ouabain など inhibitor で影響をうけないことから, active transport の関与は考えられない。RbCl, CsCl でも NEPs は膨潤し, LiCl では変化しない。それぞれの場合の α の大きさは, それぞれのイオンの興奮性膜に対する脱分極能の大きさの配列と同じである。種々のキレート剤 (GEDTA, EDTA, CyDTA, NTA) で α_K は大きくなるが, その効果はキレート剤の Ca^{2+} に対する結合定数の大きさと相関性をもつ。従って, 実験式で表された α は膜の構造変化あるいは物理化学的状態変化を表現する parameter であることが考えられ, それは膜に於ける Ca^{2+} の結合⇌離脱によって変化すると考えることができる。即ち, K^+ による膨潤は Ca^{2+} の離脱によって起ることが考えられるが, これは K^+ による NEPs の膜の Ca^{2+} 結合能 (結合定数, Hill 係数) の変化と consistent である (参考論文, 6)。一方, β は dimension から, NEP 内部のイオンの状況を表していると予想されるが, β を内部の K^+ の濃度と仮定すれば,

$$\log [K]_o-\beta=\log \{[K]_o/[K]_i\}, ([K]_i; \text{内部の } K^+ \text{ 濃度})$$

となり, これは膜電位に対応し, K^+ による abrupt depolarization と共軛した, 膜の構造変化, あるいは物理化学的状態変化を示唆している。

論文審査の結果の要旨

興奮過程に伴い神経膜の構造又は状態に変化を生ずることは予想されているが, まだ充分明かにされていない。分離した神経終末粒子 (NEP) を用いてこの問題解明の緒口を得ようと試みたのが本論文である。

生体から分離した不均一な粒子の光散乱の性状を理論に基いて取扱うことを参考論文において詳細に検討した申請者は, その知見を NEP に適用し, NEP が 40 mM 以上の高濃度 K^+ の存在下では van't Hoff 則に違背して膨潤することを示し, この効果をも含めた一般化された浸透圧に関する実験式を導いた。これを基礎として種々の chelater の効果から K^+ による膨潤が膜結合性 Ca^{++} 量に依存することを推論し, 更に NEP 膜と Ca^{++} の結合が 40 mM 以上の K^+ により Hill の cooperativity 係数の増大を伴う特異な抑制を受けることを明かにし, K^+ は膜の状態変化をひき起すものとしている。又, Rb^+ , Cs^+ も同様な効果を有するが, Li^+ , Na^+ にはみられず, この NEP 膜との相互作用の強さは $K^+ > Rb^+ > Cs^+ > Li^+ = Na^+ = 0$ の順で, 興奮性膜に対するこれ等イオンの脱分極能と同じであることから, 興奮による脱分極の際に神経膜の状態変化が起るものと論じている。

以上, 本論文はこの分野に重要な知見を加えるものとする。

よって, 本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。