

【 17 】

氏名	伊藤忠直 いとうただなお
学位の種類	理学博士
学位記番号	理博第 395 号
学位授与の日付	昭和 51 年 5 月 24 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	理学研究科化学専攻
学位論文題目	脂質二層膜に対する二価カチオンの効果

論文調査委員 (主査) 教授 大西俊一 教授 香月裕彦 教授 波多野博行

論文内容の要旨

本論文は、生体膜の主要構成成分であるリン脂質に対する二価カチオンの効果を、スピラベルリン脂質を用いて研究したものである。生体膜には、ホスファチジルコリン (PC), ホスファチジルエタノールアミン (PE), ホスファチジルセリン (PS), ホスファチジン酸 (PA) などのリン脂質が存在し、それらが二層膜構造を形成して、生体膜の基本骨格を形づくっている。申請者は、まず、各種リン脂質を種々の生体膜試料より抽出精製した。ついで、リン脂質の 2 の位置の脂肪鎖を、12-ニトロキンドステアリン酸で置き換えたスピラベルリン脂質を合成した。PC, PS, PA ラベルなどであるが、このうち PS, PA ラベルの合成は世界で始めてのものである。とくに PS ラベルの合成には、大腸菌から抽出した PS 合成酵素が用いられており、きわめて独創的なものである。PS, PC, PA, およびそれらのラベルの混合脂質二層膜を、ミリポアフィルター上に作成し、その ESR スペクトルを測定する。そして、二価カチオンの効果を、ESR スペクトルの解析により研究している。得られた結論のうちもっとも主要なものは、 Ca^{2+} による脂質二層膜の相分離である。

- (1) PS-PC ラベル膜は、 Ca^{2+} により exchange broadening を起こす。これは膜内で PC ラベルがクラスタ状に集まることを示す。
- (2) PS-PS ラベル-PC 膜では、 Ca^{2+} により、側鎖の屈曲運動が著しく制限された ESR シグナルがあらわれる。これは膜内で PS が固相状態になることを示す。(1), (2)の結果から、PS-PC 二成分膜に Ca^{2+} を加えると、 Ca^{2+} によりキレートされた PS 凝集体 (固相) と、主として PC よりなる液晶相に相分離することが結論される。
- (3) PS-PC 二成分膜の Ca^{2+} 存在下の状態図が得られている。
- (4) Ca^{2+} による PS の固相化速度を測定し、PS の濃度とともに増大することを見出した。
- (5) 局所麻酔剤テトラカインは、PS 分子と相互作用することによって、 Ca^{2+} による相分離と拮抗する。

(6) 他の二価カチオンについても実験を行ない、著しいイオン選択性のあることを見出した。すなわち、 Ba^{2+} 、 Sr^{2+} は、程度は小さいが、相分離を誘起させる。これに反し、 Mg^{2+} は PS に結合するが、凝集体を形成せず、したがって相分離は起さない。

(7) PA-PC 二成分膜も Ca^{2+} により相分離を起す。 Ba^{2+} 、 Sr^{2+} も同程度に有効であり、 Mg^{2+} も程度は小さいが効果を示した。

(8) PS-PS ラベル、PA-PA ラベル膜を用いて、一成分膜に対する二価カチオンの効果を研究した。 Ca^{2+} が PS および PA 膜を固相化させることが明確に示された。

最後に、相分離の生因に対する熱力学的考察、イオン選択性に対する化学結合論的考察、さらに相分離と生体膜機能とくに興奮現象との関連が考察されている。

論文審査の結果の要旨

本論文に述べられている研究から、カルシウムによる脂質二層膜の相分離に対する根拠は、十分に得られているものと思われる。この現象は始めて発見されたもので独創的な結論である。現象そのものの興味はいうに及ばず、それがもつ生理学的示唆の深さからみても、生体膜機能の分子論的研究にとって極めて大きい貢献といえる。本論文および参考論文を通じて、申請者のもつ独創性、物理化学的素養、化学合成能力、生理学ないしは生化学的知識が十分に示されている。

よって、本論文は理学博士の学位論文として価値あるものと認める。