

氏 名	町 田 高 一 まち だ こう いち
学 位 の 種 類	理 学 博 士
学 位 記 番 号	論 理 博 第 706 号
学位授与の日付	昭 和 55 年 9 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	膜の曲率とリン脂質交換タンパク質の活性 —スピンラベル法による研究を中心に—

論文調査委員 (主 査) 教 授 大 西 俊 一 教 授 由 良 隆 教 授 大 井 龍 夫

論 文 内 容 の 要 旨

リン脂質交換タンパク質は、細胞内のオルガネラの膜間でリン脂質の交換を行なうタンパク質で、Zilversnit, Wirtz らにより発見された。本論文は、この交換タンパク質の作用機構を研究することにより、脂質—タンパク質相互作用、さらには生体膜の表面の性質を知ろうとしたものである。

申請者は、まず、交換タンパク質の活性測定のためにスピンラベルしたホスファチジルコリンを用いる方法を開発した。これは、ESR スペクトルの線幅減少を利用する方法で、ドナー・アクセプターの2種類の膜を分離する必要がなく、かつ迅速に測定できる方法で、きわめてユニークなものである。この測定法を用いて、まず、交換タンパク質とその基質であるホスファチジルコリン小胞の結合定数を求め、結合が非常に弱いことを示した。ついで、ホスファチジルセリンが阻害剤であること、ホスファチジルセリン小胞との結合は強いこと、この阻害がカルシウムイオンにより除かれることを示している。

得られた結果のうちもっとも重要なものは、膜の曲率と交換作用の関係を明らかにしたことである。すなわち、基質を超音波処理して得られる直径 25 nm 前後の小胞と、たんなる機械的振とうによって得られる直径 0.1~2 μ m のリポソームを比べると、曲率の大きい小胞の方がはるかに交換作用を受けやすいことを示した。また、阻害剤の阻害作用も曲率に依存し、直径 17 nm の小胞、直径 22 nm の小胞、大きいリポソームを比べると、その順に阻害作用が減少した。さらに、これらの知見を実際の生体膜に拡張するために、赤血球ゴーストを用いて研究を行ない、曲率の大きい突起をもつゴーストが、ふつうの滑らかなカップ状のゴーストよりも、交換作用を受けやすいことを示した。

これらの結果から、交換タンパク質は膜の曲率の大きい部分に作用しやすいことが結論されている。そして、その理由として、曲率の大きい所での脂質分子のパッキングの乱れを考えている。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者の開発した、スピンラベル法による交換タンパク質の活性測定法は、2つの膜系を分離せずに測定できる感度の高い方法であり、きわめてユニークかつ秀れた方法である。このことは、最近、本測定法

が内外の研究者により使われていることから明らかである。また、申請者の得た主要な結論は、リン脂質交換タンパク質の活性が膜の曲率に著しく依存することである。すなわち、基質膜の曲率が大きいほど交換活性は高く、阻害剤の膜の曲率が大きいほど阻害作用が大きい。この結果は、脂質－タンパク質の相互作用に膜の曲率の影響という新しい観点を加えるものであり、たんにリン脂質交換タンパク質にとどまらず、タンパク質と脂質の間の生化学反応、さらには生体膜における脂質－タンパク質相互作用に対して示唆するところが極めて大きい。

以上の審査結果から、本論文は、理学博士の学位を受けるのにふさわしいものと結論される。