

氏 名	中 村 真 知 子 なか むら ま ち こ
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	理 博 第 436 号
学位授与の日付	昭 和 52 年 3 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	理 学 研 究 科 化 学 専 攻
学位論文題目	補体系による赤血球膜流動性の変化

(主 査)
論文調査委員 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

生体に細菌などの異物が侵入すると、それに対する特異的な抗体が結合し、いろいろな免疫反応が起こる。その一つに、抗原抗体結合体が補体とよばれる血清タンパク質を活性化し、細菌などの溶菌や食細胞による捕食を促進する反応がある。補体は9種類のタンパク質よりなり、 $C_1, C_2, \dots, C_9$ と名づけられている。抗原抗体結合体には先づ C_1 が結合し、ついで $C_4, C_2, C_3, C_5, \dots, C_9$ の順に反応し、最後に溶菌をもたらすことが知られている。いままでの多くの研究から、これら補体のタンパク化学的な特性や反応の生化学的解析は、きわめて詳細になされてきたが、これらの反応が細胞膜上で起こるにもかかわらず、膜への影響を研究した例はきわめて少なかった。

申請者は、補体系をふくむ免疫反応が、細胞膜の物理的性質におよぼす影響を研究するために、スピラベル法を用いた。標的細胞としてはヒツジの赤血球を用い、その細胞膜をホスファチジルコリンスピラベルでラベルし、抗体および各種の補体の結合にともなう ESR スペクトルの変化を観察した。ESR スペクトルから測定されるパラメーターは最大分離間隔で、これは膜の流動性ないしはやわらかさの目安を与える。得られた結果の主なものは次のようであった。

赤血球膜の流動性は、抗体が結合し細胞が凝集しても変化しない。これに補体成分 C_1 から C_7 まで結合しても変化はない。これを EAC_{1-7} 細胞と略記する。 EAC_{1-7} に C_8 が結合してもほとんど変化しない。しかし、この EAC_{1-8} 細胞に C_9 を反応させると、流動性の高い部分が出現し、同時に溶血反応が始まる。溶血した残骸（ゴースト）の膜では、すべての部分がこの高い流動性をもっていた。同様な赤血球膜の流動性の増大は、低調溶血のさいにもみられた。しかしながら、低調溶血の場合には、溶媒中にマグネシウムイオンが存在すると流動性の変化が阻止された。つぎに、 EAC_{1-7} および EAC_{1-8} をマグネシウム存在下で低調溶血させて、膜流動性への影響を調べた。 EAC_{1-7} 細胞では変化がみられず、 EAC_{1-8} 細胞では流動性が増大した。 EAC_{1-7} のゴーストに C_8 と C_9 を加えると流動性の増大がみられた。 C_8 だけを加えても変化しない。いっぽう、赤血球膜から全脂質を抽出し、それで作成したリポゾーム膜に抗体や補

体を加えても、何の変化もみられなかった。

以上のような結果から、赤血球膜は、抗体および補体成分が C_1 から C_9 まで結合したときに始めて大きい影響をうけ、膜内に部分的に流動性が高くなった領域を生じる。その原因としては、補体系と膜タンパク質の相互作用が考えられる。流動性の高い領域がある程度増大すると、膜の機械的強度が減少し、滲透圧のアンバランスに耐えられなくなって溶血に至るものと考えられた。従来、免疫溶血に対して考えられていたモデルは、Mayer のドーナツモデルで、補体タンパク質が膜内に入ってドーナツ状の穴をあけるというものであったが、申請者の結果は、これに対抗する新しい考え方——流動性の高いパッチの形成——を提唱するものである。

参考論文 1 は酵母のスピンラベルの研究で、嫌気あるいは好気培養条件により、膜の流動性が変化することを見出したものである。参考論文 2 は、ウサギ筋細胞より採取した小胞体膜の ATP アーゼ活性と、膜中脂質二層膜領域の広さとの関係を明らかにしたものである。これらはいずれも生体膜の流動性と機能の関係をスピンラベル法で研究したものであり、主論文と一貫した趣旨の研究である。

論文審査の結果の要旨

申請者の研究は、補体系による免疫溶血反応を、細胞膜の物理的性質への影響という観点から研究したものである。免疫溶血反応は、生体の外敵に対する防禦機構の一つであり、きわめて大切な反応であるため、数多くの生化学的あるいは医学的研究がなされているが、生体膜への影響を調べたものは少ない。ここに申請者の着眼点のよさ、独創性が示されている。この問題を、スピンラベルという技術を用い、いろいろな側面からの実験を行い、きわめて複雑な系であるにもかかわらず再現性の高い結果を得ている。これは、申請者の優れた実験技術、研究の組み方を示したものだといえよう。そして、得られた結論は、抗体と補体タンパク質が赤血球膜に作用して、膜内に流動性の高い領域を形成すること、そしてそれが細胞膜の損傷につながることであった。これは、免疫反応のみならず、生体膜の関与するいろいろな生理現象の解明にも重要な寄与をなす結果といえる。

参考論文 2 篇は、いずれも生体膜の流動性と機能の間の重要な関係を示したものであり、主論文とともに生体膜の分子生理学に寄与するところが少なくない。また、これらの論文を通じ、申請者が豊富な学識と、優れた研究能力をもっていることが認められる。

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。