OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ON THE PHYSIOLOGttCAL SIGNIFICANCE OF POLYPHOSPHOINOSITIDES
Author(s)	Hayashi, Fumio
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/27762
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【30】

氏名・（本籍）	林（はやし）　文夫（ふみお）
学位の種類	理学博士
学位記番号	第6759号
学位授与の日付	昭和60年3月20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	**ポリホスホイノシチドの生理的意義**
論文審査委員	（主査）教授 岸本卯一郎 （副査）教授 原　富之　助教授 山本　泰望　助教授 鬼頭　勇次

論文内容の要旨

ポリホスホイノシチド（ＰＰＩ）は2個及び3個のリン酸基をもつイノシトールリン脂質の総称である。リン酸基の数に従ってジホスホイノシチド（ＤＰＩ）とトリホスホイノシチド（ＴＰＩ）の2種が知られている。ＰＰＩはCa^{2+}に対する高い親和性や特異な物理化学的性質から，膜のイオン透過性への関与や，膜酵素調節などの役割が示唆されてきた。さらに最近，細胞膜上のＴＰＩの加水分解が細胞内への情報伝達に重要な役割を果していることが実証され，生体膜におけるＰＰＩの役割の重要性が明らかにされつつある。本論文は，2つの異なる側面からＰＰＩ，特にＴＰＩの生理的意義について検討した研究成果である。

1. アセチルコリン受容膜上のイノシトールリン脂質リン酸化酵素の性質について検討した。膜標品としてはシビレエイ（*Narke japonica*）電気器官のアセチルコリン受容膜（2～3 nmole α－ブンガロトキシン結合サイト／mgタンパク質）を用いた。また，リン脂質リン酸化反応は〔γ－^{32}P〕ＡＴＰからのＰＰＩへの^{32}P転移で検討した。その結果，細胞膜上のＤＰＩのリン酸化がCa^{2+}（$>10^{-6}$M）とカルモジュリンによって活性化されることがわかった。このリン酸化反応は，各種カルモジュリン阻害剤で阻害された。このような細胞膜上のＤＰＩリン酸化のCa^{2+}依存性は，ホルモンなどの刺激受容に伴うＴＰＩ分解（細胞内Ca^{2+}濃度の上昇を伴う）によるＴＰＩ減少を補償するために重要な性質といえる。また，最近になって，細胞の癌化や細胞膜のCa^{2+}ポンプの調節などに関してイノシトールリン脂質リン酸化現象の重要性が強く示唆されているが，Ca^{2+}，カルモジュリン依存性のＤＰＩリン酸化酵素はそれら膜機能の発現や変化に重要な役割をもつものと考える。

2. 脂質平面2分子膜と呼ばれる人工膜上でのイノシトールリン脂質のイオノフォア作用を検討した。

この研究は，イノシトールリン脂質が細胞膜のイオン透過性に何らかの役割をもつのではないかという問題意識に根ざしたものである。その結果，ＰＰＩそのものはイオノフォアになり得ないが，２本の脂肪酸鎖の一方を切ったリゾ型のＰＰＩ（lyso PPI）はCa^{2+} 共存下に極く少量を水相に加えるだけで，脂質平面膜に組み込まれ，１価陽イオンチャンネルを形成することがわかった。また，１価陽イオンコンダクタンスは，Ca^{2+} によって阻害された。単一チャンネル電流を検討した結果，単一チャンネルコンダクタンス（６pS）はCa^{2+}によって影響をうけず，チャンネル開閉の遷移速度がCa^{2+}によって影響をうけることが明らかになった。このチャンネルが生体でも機能しているか否かは今後の検討を要するが，リン脂質のつくるイオンチャンネルは他に例がなく，チャンネルの分子機構を考える上で重要なモデル系となるであろう。

論文の審査結果の要旨

細胞膜に含まれている多くの脂質のうち，ＴＰＩ（そのリゾ化物）が膜上で一価陽イオンチャンネルを形成すること，Ca^{2+}濃度の増加によってこのチャンネルのコンダクタンスを変えることなくチャンネルの開いた状態の存在確率を減少させることによって一価陽イオンの透過を阻害することを明らかにした。また，シビレエイの電気器官のアセチルコリン受容膜上におけるイノシトールリン脂質の代謝経路を調べ，ＤＰＩ→ＴＰＩのリン酸化反応が，細胞内のCa^{2+}濃度増加に伴なってカルモジュリンを介して活性化され，刺激受容後のＴＰＩの減少を補なっていることを明らかにした。

これらの結果は，刺激受容に伴なって起る興奮性チャンネルの活性化と不活性化，能動輸送の活性化，細胞膜と細胞骨格との相互作用の変化などに密接に関連するＴＰＩの基本的な特徴を明らかにしたことに重要な意義がある。学位論文として十分価値あると判断した。