



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

氏名・（本籍）	はやし 林	ふみ 文	お 夫
学位の種類	理	学	博 士
学位記番号	第	6 7 5 9	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 -ブング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 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+} ($>10^{-6}\text{M}$) 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する。

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 (6 pS) 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+} によって影響を受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より重要な意義がある。学位論文として十分価値あると判断した。