



Title	血管平滑筋の細胞膜カルシウムポンプ
Author(s)	古川, 賢一
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35730
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	古川	賢一
学位の種類	理学	博士
学位記番号	第 8034	号
学位授与の日付	昭和 63 年 3 月 17 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	血管平滑筋の細胞膜カルシウムポンプ	
論文審査委員	(主査) 教授 中村 隆雄	
	(副査) 教授 原 富之 教授 永井 玲子	

論文内容の要旨

血管壁に存在する平滑筋は、自身が収縮あるいは弛緩することで心臓から送り出される血液の各組織への配分量と血圧の高さを決定するという重要な役割を果たしている。平滑筋の収縮弛緩が細胞内カルシウムイオン濃度 $[Ca^{2+}]_i$ によって決定されることが明らかにされ、 $[Ca^{2+}]_i$ の調節機構が重要なテーマとなってきた。それを知ることは生理現象の分子メカニズムが理解できるだけでなく、医学的に重要な高血圧の病因解明にもつながると期待される。 $[Ca^{2+}]_i$ の調節機構の 1 つである細胞膜の Ca ポンプは ATP の加水分解エネルギーを用いて、細胞内から外に Ca イオンを排出する。本論文は血管平滑筋の細胞膜 Ca ポンプの精製とその性質 (I)，及びその環状ヌクレオチドによる調節機構 (II, III)についてまとめたものである。

(1) ウシ大動脈平滑筋ミクロソームからカルモジュリン依存性の $(Ca^{2+}-Mg^{2+})ATPase$ を精製した。得られた標品は SDS ポリアクリルアミド電気泳動で分子量 135k のほぼ単一バンドを示した。リン脂質のリポソーム膜にこの $ATPase$ 蛋白を取り込ませると ATP 及びカルモジュリン依存的に Ca を取り込む活性が再構成できた。その活性が低濃度のバナジン酸で阻害を受けること、分子量の大きさ及びカルモジュリン依存性であることなどから、この蛋白は細胞膜の Ca ポンプであると考えられる。

(II) (I) の再構成リポソームを cGMP 及び cGMP 依存性リン酸化酵素の存在下で処理すると、 $ATPase$ に相当する蛋白がリン酸化を受けた。cGMP 依存性のリン酸化によって Ca ポンプの Ca に対する親和性と、Ca 輸送活性の最大値が共に増大した。また $ATPase$ 蛋白のリン酸化量と Ca 輸送活性増加量との間には良い相関が見られた。以上の結果は血管平滑筋細胞膜上の Ca 輸送 $ATPase$ が cGMP 依存性にリン酸化によって活性調節を受けることを示している。

(Ⅲ) ラット大動脈平滑筋由来の培養細胞のCa排出機構を調べた。細胞外へのCaの排出は細胞外Na依存性のものと非依存性のものとからなっていた。それらの活性の細胞内Caイオン濃度依存性や種々の薬剤の作用から、細胞外Na依存性のものは $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換により、非依存性のものは細胞膜Caポンプによることが示された。また生理的条件下では、常にCaポンプの活性の方が $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換の活性よりも高く、Caポンプが平滑筋細胞の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の調節に大きく貢献していると考えられる。またこのポンプの活性は細胞内cGMP濃度上昇によって高くなった。しかし、cAMPによっては影響を受けなかった。従って、血管平滑筋の細胞膜Caポンプはin vivoでもcGMPにより活性の調節を受けることが明らかになった。

論文の審査結果の要旨

生体内における血圧と各組織への血液配分は血管平滑筋の収縮・弛緩によって調節されている。本研究は血管平滑筋細胞の収縮を制御する細胞内カルシウムの調節の分子機構を明らかにしたもので、まず血管平滑筋細胞膜に存在するカルシウムポンプATPaseをカルモジュリン・アフィニティカラムを用いて単離精製する方法を開発し、その分子量を求め、カルシウム-カルモジュリンやcGMP依存性リン酸化など活性に関与する種々の因子の働きを明らかにした。さらに血管平滑筋の培養細胞を用いてcGMP依存性リン酸化による調節がin vivoでも機能していることを示すことができた。

以上の研究により血管平滑筋の収縮調節に関する基本的機構が分子レベルが明らかにされたことは血圧調節のメカニズムを解明する上で重要な意義をもつものである。

従って本研究は理学博士の学位論文として十分価値あるものと認められる。