



Title	生体膜モデルとしての紫膜に対する麻酔薬の作用に関する研究
Author(s)	中川, 達央
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42182
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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	中 川 達 央
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 0 2 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 11 年 12 月 21 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科 物理系専攻
学 位 論 文 名	生体膜モデルとしての紫膜に対する麻酔薬の作用に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 葛西 道生 (副査) 教 授 柳田 敏雄 教 授 真下 節 教 授 倉橋 隆 助教授 若林 克三

論 文 内 容 の 要 旨

麻酔の分子的作用メカニズムを解明するために、構造や機能が詳しく研究されている高度好塩菌の紫膜を生体膜モデルとして用い、この紫膜および内在蛋白質バクテリオロドプシンに対する麻酔薬の作用を分光学的および構造学的手法を用いて調べた。

第 I 章では、低濃度の麻酔薬が作用しても紫膜が結晶性を保持していることを利用して、麻酔分子の紫膜に対する結合位置を、重元素をもつ麻酔薬 Diiodomethane を用いることにより調べた。X線回折プロファイルを解析することにより、麻酔薬は低濃度のときには水/膜界面の蛋白質/脂質境界領域に結合していることが明らかとなった。

第 II 章では、native な紫膜に対する麻酔作用と、デオキシコール酸 (DOC) 処理によって脂質分子を一部除去した紫膜に対する作用を、X線回折法によって構造学的に比較した。高濃度の麻酔薬が作用した際、この 2 種類の紫膜の結晶崩壊の過程には違いが見られたが、どちらの紫膜においてもバクテリオロドプシンは 3 量体構造を保っていた。

第 III 章では新たに導入したレーザフォトリシス装置を使い、麻酔薬濃度に依存したバクテリオロドプシンの異なる状態を分光学的に調べて定量的に解析した。各状態について M 中間体スペクトルを求めるとともに、溶液中の濃度が分光学的に知り得る麻酔薬 Trifluoroethyl iodide を使用し、M 中間体崩壊曲線の解析法を工夫することによって、各状態の存在比の麻酔薬濃度依存性を定量的にプロットした。その結果、低濃度の麻酔薬によって生じた状態が、高濃度領域でも高い比率で存在することが明らかとなった。

以上の結果は、麻酔薬がその濃度に依存して紫膜に異なる作用をすること、低濃度時にはまず膜表面付近で蛋白質/脂質の境界に結合すること、濃度が高くなると疎水的な脂質領域に入り込むこと、をはっきりと示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は構造や機能が詳しく研究されている高度好塩菌の紫膜をモデル膜として用い、分光学的および構造学的手

法によって、全身麻酔薬の分子的作用メカニズムの解明を試みたものである。

全身麻酔薬が中枢神経ニューロンの膜に作用して、その機能を変化させることによって麻酔状態を引き起こすという点に於いては研究者の間で一致が見られる。しかし、麻酔薬の作用部位が主に生体膜構成成分の脂質か蛋白質のどちらであるかについては議論のあるところである。紫膜は蛋白質として唯一バクテリオロドプシンを含む。また、このバクテリオロドプシンは3量体を単位とする2次元結晶構造を形成している。それ故、紫膜は分光学的測定およびX線回折法によって分子的レベルで麻酔薬の作用メカニズムを研究する上で都合の良いモデル膜であると考えられる。これまでの研究で、全身麻酔薬は紫膜に対してその濃度に依存して異なった作用をすることが知られている。

本研究では、まず低濃度で麻酔薬が作用した場合は紫膜の結晶性が保たれていることを利用して、重元素を持つ麻酔薬ヨウ化メチレン (diiodomethane) を用いることにより麻酔薬分子の結合位置の決定をX線回折法によって行った。この結果、麻酔薬分子はバクテリオロドプシン3量体に囲まれた領域の脂質/蛋白質境界部分の膜表面付近に結合することが明らかとなった。従来より、麻酔薬が中枢神経系のニューロン膜に作用して脂質・蛋白質相互作用に影響を与え、膜蛋白質であるイオンチャネルの機能を変化させるという仮説があるが、確証は得られていなかった。本研究でこの仮説を支持する証拠を得ることができた。つぎに、自作の色素レーザーを導入したレーザーフォトリシス装置を使って、バクテリオロドプシンの光反応サイクル中のM中間体の光吸収スペクトルを調べることで、麻酔薬の作用様式と濃度との関係を定量的に求めた。これから、麻酔薬はその濃度に応じて連続的にその作用を変えるのではなく、2つの異なる作用様式を持つことが明らかにされた。また、X線回折による結果と考え合わせると、高濃度で作用する時は麻酔薬分子は脂質の疎水的領域まで入り込むことが示された。このように、麻酔薬の作用は多様性を持ち得るという結果は、麻酔薬が膜の表面に作用するのかあるいは内部に入って作用するのかといった議論に重要な示唆を与えるものである。

以上のように、この論文は麻酔の分子的作用メカニズムの研究に重要な貢献をしたと認められ、博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。