



Title	Effect of Tertiapin on Different Types of Recombinant Inwardly Rectifying Potassium Channels
Author(s)	間木野, 泰祥
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45234
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	間木野泰祥
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第18437号
学位授与年月日	平成16年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	Effect of Tertiapin on Different Types of Recombinant Inwardly Rectifying Potassium Channels (種々の内向き整流性カリウムチャネルに対するテルチアピンの作用)
論文審査委員	(主査) 教授 倉智嘉久 (副査) 教授 内山安男 教授 三木直正

論文内容の要旨

〔目的〕

テルチアピンは蜂毒から抽出された蛋白である。最近の研究からテルチアピンはある種の内向き整流性カリウムチャネル (Kir) を強力に抑制することが知られている。今回、幾つかの内向き整流性カリウムチャネルに対するテルチアピンの作用について検討した。

〔方法〕

アフリカツメガエルの卵母細胞やヒト胎児由来の細胞に、いくつかの内向き整流性カリウムチャネルを発現させた。アフリカツメガエルの卵母細胞には Kir 1.1、Kir 2.1、Kir 2.2、Kir 2.3、Kir 3.1/Kir 3.2、Kir 3.2、Kir 3.1/Kir 3.4、Kir 4.1、Kir 4.1/Kir 5.1 を、ヒト胎児由来の細胞には Kir 6.1/SUR2B、Kir 6.2/SUR2A、Kir 7.1 を発現させ、それぞれ二極電極法とパッチクランプ法を用いてテルチアピンによる電流の変化を観察した。さらにテルチアピンに抑制を受ける Kir 1.1 と抑制を受けない Kir 4.1 について、それぞれの pore region を入れ替えるキメラを作成し二極電極法を用いてテルチアピンの効果を観察した。

〔成績〕

従来の報告のようにテルチアピンは Kir 1.1、Kir 3.1+Kir 3.4 をブロックし、新たに Kir 3.2、Kir 3.1+Kir 3.2 についてもテルチアピンはチャネルを強力にブロックした。一方これまで Kir 2.1 に対しては抑制作用を認めなかつたが、Kir 2.2、Kir 2.3、Kir 4.1、Kir 4.1+Kir 5.1、Kir 6.1+2B、Kir 6.2+2A、Kir 7.1 に対しても同様にテルチアピンによる抑制作用を認めなかつた。さらにテルチアピンで抑制される Kir 1.1 と抑制されない Kir 4.1 のキメラを作成しテルチアピンの効果を測定した結果、pore region が Kir 1.1 の場合にはテルチアピンにてキメラは抑制されたが、pore region が Kir 4.1 の場合にはテルチアピンによる抑制は認められなかつた。

[総括]

これまでの報告の Kir 1.1、Kir 3.1+Kir 3.4 に加えて、新たに Kir 3.2、Kir 3.1+Kir 3.2 がテルチアピンにより強力にブロックされることがわかった。一方 Kir 2.1 と同様に Kir 2.2、Kir 2.3、Kir 4.1、Kir 4.1+Kir 5.1、Kir 6.1+2B、Kir 6.2+2A、Kir 7.1 については、テルチアピンによる抑制作用を認めなかった。テルピアピンで抑制される Kir 1.1 と抑制されない Kir 4.1 のキメラを作成しテルチアピンの効果を測定した結果、Kir 1.1 の pore region がテルチアピンの親和性に重要な役割を担っていることがわかった。よってテルチアピンは Kir 1.1 や Kir 3. x に対する強力な抑制作用を持つとともに、今後のチャネルの構造解析において有用な蛋白であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

蜂毒から抽出された蛋白であるテルチアピンを用いて内向き整流性カリウムチャネル (Kir) に対する作用について電流の変化を測定した。テルチアピンは Kir 1.1、Kir 3.2、Kir 3.1+Kir 3.2d、Kir 3.1+Kir 3.4 を抑制したが、Kir 2.1、Kir 2.2、Kir 2.3、Kir 4.1、Kir 4.1+Kir 5.1、Kir 6.1+SUR2B、Kir 6.2+SUR2A、Kir 7.1 に対しては抑制しなかった。さらにテルチアピンで抑制される Kir 1.1 と抑制されない Kir 4.1 のキメラを作成し、テルチアピンの効果を測定した結果、pore region が Kir 1.1 の場合にはキメラは抑制されたが、pore region が Kir 4.1 の場合には抑制は認められなかった。Kir 1.1 の pore region がテルチアピンの親和性に重要な役割を担っていることやテルチアピンは Kir 1.1 や Kir 3. x に対する強力な抑制作用を持ち、今後のチャネルの構造解析において有用な蛋白であることが示唆された点に置いて博士の学位授与に値する。