

氏名	大橋 一郎
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4051 号
学位授与の日付	平成17年6月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Alcohols increase calmodulin affinity for Ca^{2+} and decrease target affinity for calmodulin (アルコールはカルモジュリンのカルシウムイオンに対する親和性を増大させ、カルモジュリンに対する標的タンパク質の親和性を低下させる)
論文審査委員	教授 西堀 正洋 教授 松井 秀樹 助教授 浅沼 幹人

学位論文内容の要旨

アルコールや全身麻酔薬が α ヘリックス構造のような容易に構造変化を来す形態を含むタンパク質を選択的に阻害して居るのではないかとされている。今回、カルシニューリン/カルモジュリン/ Ca^{2+} 酵素システムを用いて、大部分が α ヘリックス構造であるカルモジュリンに対するアルコールの影響を検討した。

エタノールを含む3種類の直鎖アルコールは全て濃度依存性に完全にカルシニューリン活性を阻害した。Flow dialysis法を用いたカルモジュリンと Ca^{2+} との結合の直接測定では、エタノールはカルモジュリンと Ca^{2+} との親和性をむしろ増大させた。また蛍光偏光 (fluorescence polarization) 法による形態変化の測定では、やはりエタノールはカルモジュリンと Ca^{2+} との親和性を増大させた。また高濃度 Ca^{2+} 下ではカルモジュリンとカルシニューリンの親和性を低下させた。

これらの結果からタンパク質中の α ヘリックス構造の存在は麻酔の作用発現の場としては重要ではないと考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は、アルコール特にエタノールの麻酔作用機序として、エタノールがタンパク質の α ヘリックス構造に影響するとの仮説を立て、その仮説をカルシウム依存性カルモデュリン-カルシニューリン系を用いて解析したものである。その結果、1) エタノールはカルシニューリン活性を抑制するが、そのエタノール感受性はカルモデュリンの共存によって高められること、2) エタノールは、カルモデュリンとカルシウムイオンとの親和性をむしろ増大させ、カルシウム飽和状態においてカルモデュリンとカルシニューリンの親和性を低下させること、3) タンパク質の α ヘリックス構造は、エタノールの作用点としては重要ではないことが明らかにされた。エタノールの麻酔作用機序をタンパク構造レベルで解析した研究は少なく、本研究で得られた知見は価値あると認める。

よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。