

氏名(本籍)	すずき やすひろ	鈴 木 保 博 (東京都)
学位の種類	理 学 博 士	
学位記番号	博 甲 第 85 号	
学位授与年月日	昭和56年3月25日	
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当	
審査研究科	生物科学研究科	生物物理化学専攻
学位論文題目	Studies on a Calcium-Binding Protein, Calmodulin, from <i>Tetrahymena pyriformis</i> (テトラヒメナのカルシウム結合蛋白質カルモジュリンに関する研究)	
主査	筑波大学教授	理学博士 渡 邊 良 雄
副査	筑波大学教授	理学博士 柳 澤 嘉 一 郎
副査	筑波大学教授	理学博士 内 藤 豊
副査	筑波大学助教授	理学博士 平 林 民 雄

### 論 文 の 要 旨

カルシウムイオン ( $\text{Ca}^{2+}$ ) は種々の生命活動の重要な調節因子として役割を演じていることが知られており、その効果は特有な $\text{Ca}^{2+}$ 結合性蛋白質が仲介していることが判明し注目されるようになった。すなわち、Cheungは神経系の働きを検討中に脳のサイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼ (PDE) 活性が蛋白質因子によって $\text{Ca}^{2+}$ 依存的に顕著に活性化することを1970年に発見し、2年後その因子が $\text{Ca}^{2+}$ 結合蛋白質であることが証明された。その後同様な因子が様々な臓器や真核生物種から見つかり、その遍在性、分子構造の保守性が認識されると共にPDE以外の十数種の酵素活性の活性化や細胞運動系の活性調節を司るなどその多機能性が重大な関心をよび、1978年カルモジュリンと命名され集中的に研究される様になった。

著者はカルモジュリンの概念設立以前に、原生動物の繊毛虫テトラヒメナで $\text{Ca}^{2+}$ による調節の分子機構を解析する目的で $\text{Ca}^{2+}$ 結合蛋白質の単離に着手し、種々の条件検討後、原生動物で初めて単離に成功し、さらにこの蛋白質の物理化学的性質を調べた。その結果、(i)分子量約15,000、(ii)等電点4.0の酸性蛋白質、(iii)熱(90°C30分)およびアセトン処理に安定、(iv) $\pm\text{Ca}^{2+}$ の条件下でのアルカリ電気泳動で移動度が著しく変化する、(v) $^{45}\text{Ca}^{2+}$ との平衡透析実験でのスキャッチャードプロットから分子に2つの高 $\text{Ca}^{2+}$ 親和性部をもち、解離定数が $4.6 \times 10^{-6}\text{M}$ であった、(vi)アミノ酸組成が脳活性因子に酷似し、特殊なトリメチルリジン1分子を共有していた、(vii)脳活性因子と同様に筋トロポニンIと $\text{Ca}^{2+}$ 依存性複合体を形成する、などの性状を明らかにし、脳の因子と同

様なものが下等真核細胞に存在することを示した。さらに脳のPDE活性の活性化を証明し、このCa<sup>2+</sup>結合蛋白質がカルモジュリンであることを同定した。この蛋白質の機能としてグアニレートサイクラーゼの活性化を初めて見出した。さらに他の機能を知るために特異抗体を調整しカルモジュリンの細胞内局在性を検討した。その結果、口部装置、繊毛、基粒体、収縮胞孔などに主としてCa<sup>2+</sup>依存性複合体として局在し、細胞の栄養摂取機構、浸透圧調節機構、排泄機構、繊毛運動及び逆転機構などにカルモジュリンが重要な役割を果すことを新たに示唆した。この示唆はカルモジュリンの特異阻害剤であるトリフロペラジンの上記各機構への顕著な阻害効果から支持された。

## 審 査 の 要 旨

現代の分子生物学の中で最も注目を集めているものの一つであるカルモジュリンの研究分野で、著者は下等真核生物のテトラヒメナからCa<sup>2+</sup>結合蛋白質を単離し詳細に性状を検討しカルモジュリンであることを同定したが、このことはカルモジュリンの概念や全貌把握に大きな貢献をした。著者はさらにテトラヒメナカルモジュリンの機能としてグアニレートサイクラーゼ活性の活性化や特異抗体を用いた研究から細胞の栄養摂取、浸透圧調節、排泄、繊毛の運動及び逆転など生命現象の重要な諸機構にカルモジュリンが関与することを示した。最近他の下等生物からもカルモジュリンが単離されているが未だそれらの機能は殆んど明らかにされていない。その点、著者は優れた能力を発揮し新しい分野を次々に開拓した。著者の研究成果は世界的に高く評価されており、この分野の学問の発展に大いに貢献した業績である。

よって、著者は理学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。