

氏名(生年月日)	マツ 松	モト 本	ナオ 尚	コ 子
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第2262号			
学位授与の日付	平成16年5月28日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	近位尿細管における人工クロライドチャンネルの発現と容量およびイオン輸送への影響			
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第73巻 第9・10号 412-418頁 2003年			
論文審査委員	(主査) 教授 二瓶 宏 (副査) 教授 丸 義朗, 内山 竹彦			

論文内容の要旨

〔目的〕

近年、人工クロライド (Cl) チャンネルが人工膜および培養細胞で発現し、Cl チャンネルとして作用することが確認された。これはグリシン受容体の2回目膜貫通部位 (M2GlyR) のアミノ酸配列に基づいて作製され、N末端にリジン残基を付加することにより親水性を増した合成ペプチド (NK₄-M2GlyR) である。

今回我々は、このNK₄-M2GlyRを近位尿細管細胞に発現させ、Cl透過性の変化による容量輸送、ナトリウム (Na) 輸送およびカルシウム (Ca) 輸送の変化について検討した。

〔方法〕

ウサギの単離近位尿細管 (S2) を灌流し、NK₄-M2GlyRを管腔側に加えた。①その前後で膜電位 (V_t)、管腔側細胞内電位 (V_a) を計測し、灌流液のClおよびNa置換による変化を比較した。②イヌリンを用いて容量輸送 (J_v) の変化を計測し、Na輸送 (J_{Na}) およびCa輸送 (J_{Ca}) についても比較検討を行った。

〔結果〕

①灌流液のCl濃度変化によるV_a変化率はNK₄-M2GlyRの灌流前後で有意に増加し、Clコンダクタンスの変化を示した。②NK₄-M2GlyRの灌流前後でJ_vは有意 (p<0.05) に増加し、容量再吸収が増加したことを示した。J_{Na}、J_{Ca}とも有意に増加した。また、J_vは塩化水銀を管腔側に加えることにより再吸収が抑制された。

〔考察〕

近位尿細管細胞における人工Clチャンネルの発現をClコンダクタンスの変化より確認した。また、急激なCl透過性の増加によって容量、NaおよびCaの再吸収が増加することを確認した。容量再吸収が増加した機序として、管腔膜を介する経路と細胞間隙を介する経路の両者が考えられた。また、Clの濃度勾配あるいは容量再吸収による二次的な変化としてNaおよびCaの再吸収が増加したと考えられた。

〔結論〕

近位尿細管細胞におけるCl透過性の増加が、容量、NaおよびCaの再吸収を増加させることが明らかにされた。

論文審査の要旨

近年、グリシン受容体 2 回目膜貫通部位 (M2GlyR) のアミノ酸配列の N 末端に 4 個のリジン残基を付加して親水性を増したペプチド (NK₄-M2GlyR) が作製された。この合成ペプチドは人工膜や培養細胞で人工 Cl チャンネルとして機能することが確認されており、今回は、ウサギの単離近位尿細管細胞を灌流し、NK₄-M2GlyR の発現と Cl チャンネルとしての機能を検討した。

灌流液の Cl 濃度変化による管腔側細胞内電位の変化率は、NK₄-M2GlyR の灌流前後で有意に増加し、Cl コンダクタンスの変化を示した。また、容量輸送 (J_v) が NK₄-M2GlyR の灌流前後で有意に増加し、容量再吸収が亢進したことを示し、 J_v は管腔側に塩化水銀を加えると減少し、再吸収が抑制されたことを示した。

NK₄-M2GlyR の近位尿細管細胞での発現と Cl 透過性の増加が、容量、Na および Ca の再吸収を増加させることを明らかにした。嚢胞性線維症などの治療にも係わる学問的に価値ある論文である。