

審査の結果の要旨

本研究は、これまで下垂体の支持細胞と考えられてきた下垂体濾胞星状細胞（FS 細胞）の樹立細胞株であるマウス TtT/GF 細胞を用いて、FS 細胞のイオンチャネルを解析し、これらと細胞機能、特に細胞増殖との関連について検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. TtT/GF 細胞をその培養時の形態から、培養皿に強く付着して突起のある細胞と突起が無く付着の弱い円形の細胞とに区別し、さらにこれらの細胞が他の細胞と接触しているか否かに分類した。他の細胞と接触していない円形の細胞以外では、脱分極によって活性化される外向き電流が認められ、薬理的あるいは動力的特徴から遅延整流性カリウム電流であると結論された。孤立した円形の細胞ではこのチャネルは認められなかった。以上より TtT/GF 細胞には TEA や 4AP によって抑制される性質を有し、細胞の接触状態により変化する遅延整流カリウムチャネルが存在することが明らかになった。
2. TtT/GF 細胞以外に下垂体ホルモン分泌細胞で遅延整流性カリウムチャネルを有するラット GH₃ 細胞とマウス AtT-20 細胞を用い、MTT 法を用いて TEA・4AP による細胞増殖抑制について比較検討した。TEA では用量依存性に TtT/GF 細胞、AtT-20 細胞が増殖抑制され、4AP では AtT-20 細胞のみ増殖抑制が認められた。GH₃ 細胞では TEA や 4AP による増殖抑制は認められなかった。細胞周期の解析では、TEA により TtT/GF 細胞と AtT-20 細胞に G0/G1 期停止が起こることが明らかとなった。またアポトーシスについての検索では、TEA により AtT-20 細胞にアポトーシスが誘導されることが判明した。以上より TEA は TtT/GF と AtT-20 細胞に G0/G1 期停止やアポトーシスを起こして細胞増殖を抑制すると結論され、4-AP による AtT-20 細胞の増殖抑制はこれ以外の機序によると考えられた。
3. 各細胞における TEA 及び 4AP によるカリウム電流抑制は細胞増殖抑制とは十分一致しなかったため、各細胞のカリウムチャネルのサブタイプを RT-PCR 法により検索した。TtT/GF 細胞と AtT-20 細胞

では Kv1.2 が共通しており、これらの細胞の増殖には Kv1.2 が関与している可能性が示唆された。以上より TtT/GF 細胞では TEA によって細胞増殖が抑制され、その機序としては G0/G1 期停止を起こすことが明らかになった。カリウムチャネルのサブタイプとしては Kv1.2 が関係している可能性が示唆された。Kv1.2 はこれまでに細胞内情報伝達系との関連が示唆されており、TtT/GF 細胞の増殖調節においても同様の機序が考えられる。

以上、本論文はグリアと神経細胞の関係同様に、下垂体濾胞星状細胞と内分泌細胞との間にイオンチャネルによる調節が関与している可能性があり、イオンチャネルが従来からの「単なるイオンの通路」としてのみならず、細胞機能調節の上でも重要な役割を有することを指摘したものであり、間質系細胞におけるイオンチャネルの細胞調節機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。