

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 岡田 晋治

水は生命にとって不可欠なものであり、生体内の水の恒常性は巧妙に維持されている。哺乳類体内では、2つの器官、腎臓と小腸によって水の出納のほとんどが制御されているが、腎臓が担う水再吸収については、細胞内外の水分子の移動を制御する水チャネル、アクアポリン (AQP) が不可欠であることが知られている。一方、小腸の水吸収機構については、未だその詳細は不明である。吸収経路の候補として幾つかが提唱されているが、それらでは説明できない現象も観察されており、別の経路の存在が提唱されている。

本論文は、新しい水吸収経路の候補としてアクアポリンを介した transcellular pathway を想定し、この経路の存在を実証する第一段階として、組織化学的解析によって小腸におけるアクアポリンの発現様式を明らかにしたものである。また、明らかとなった発現様式から小腸各細胞種の細胞機能の発現にアクアポリンが関与する可能性を見出し、その関与について組織化学的および生化学的に解析を行ったものである。

序論では、水の輸送機構、小腸の水吸収経路、小腸の構造、アクアポリンに関する既知の知見及び本論文の研究目的について概説した。

第1章では、マウス及びヒト小腸に発現するアクアポリン分子種を RT-PCR によって調べ、マウス小腸には AQP1, 3, 4, 5, 7, 8, 9 の7種、ヒト小腸には AQP1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10 の9種のアクアポリンが発現することを明らかにした。

第2章では、マウス小腸におけるアクアポリンの発現様式を細胞レベルで解析し、既知のアクアポリン分子種について、その mRNA の発現様式を網羅的に示した。さらに、形態学的観察および各種マーカー遺伝子を利用した解析によって、小腸の各細胞種が発現するアクアポリン分子種の組み合わせを明らかにした。具体的には、小腸上皮の各細胞種について、吸収上皮細胞には AQP1, 3 が、杯細胞には、AQP3, 9 が、パネート細胞には、AQP1, 3, 4 が、それらの幹細胞には AQP1, 3, 4 が発現していることを示し、さらに、十二指腸の粘膜下組織に存在する十二指腸腺には AQP1, 3, 5, 7 が発現していることを示した。また、吸収上皮細胞の頂部膜に AQP1 が発現すること、その細胞における AQP1 の発現様式が水吸収の既知の知見に合致することを見出した。以上の結果から考察を行い、小腸における水吸収機構に吸収上皮細胞に発現する2つのアクアポリン、AQP1、AQP3 が総合的に関与する可能性を示した。また、小腸各細胞種の細胞機能の発現にアクアポリンが関与する可能性を見出した。

第3章では、小腸上皮細胞を構成する細胞種の1つ、杯細胞における AQP9 の生理機能について組織学的、生化学的に解析を行った。AQP9 が胃では発現せず、小腸及び大腸の杯細胞に発現することを示し、小腸および大腸の粘液分泌細胞種である杯細胞に特異的な機能を担っている可能性を示した。そして、小腸杯細胞における AQP9 の発現は、既知の杯細胞

発現遺伝子の発現および杯細胞中の粘液酸性度と相関しないことを示した。また、ホルモンによって杯細胞からの粘液分泌を促進した際に、AQP9 タンパク質の発現量が増大することから、粘液の生成もしくは分泌への AQP9 の関与する可能性を示した。

以上、本論文は、小腸におけるアクアポリンの発現様式の全容を詳細に明らかにし、小腸の水吸収機構として新たなモデルを提示するとともに、小腸各細胞種の細胞機能の発現においてアクアポリンが重要であることを示唆したものであり、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。