

[別紙1]

論文の内容要旨

論文題目 Biphasic regulation of renal proximal bicarbonate absorption by luminal AT_{1A} receptor

和訳 腎近位尿細管管腔側アンジオテンシン II タイプ 1A 受容体による重炭酸再吸収の二相性調節

指導教官 藤田 敏郎教授

東京大学大学院医学系研究科

平成13年4月入学

医学博士課程

内科学 専攻

氏名 鄭 雅南

アンジオテンシン II (Ang II) は心・血管系ならびに腎臓に作用し、血圧および体液量の調節機構において極めて重要な役割を担っている。 Ang II は一般に腎臓からのナトリウム再吸収を促進する方向に作用すると考えられているが、近位尿細管においては二相性の作用を示すことが示されている。 すなわち低濃度 (10^{-10} mol/l 程度) の Ang II は促進的に働き、逆に高濃度 (10^{-6} mol/l 程度) の Ang II は抑制的に働くことが示されている。 従来からこれらの Ang II 作用を媒介する受容体の種類については異なる結果が報告され、議論が分かれていた。 この問題に関して最近我々は、Ang II を近位尿細管基底側から添加した際に生じる、Na-HCO₃ 共輸送体に対する二相性の調節反応が Ang II の 1A タイプ受容体 (AT_{1A}) を介していることを証明し、報告した。

しかし Ang II は近位尿細管管腔側からも二相性作用を有することが知られており、やはりその作用を媒介する受容体について明確な結論が出ていない。 本研究では Ang

II の管腔側作用を司る受容体の種類を同定することにした。

まずマウスから単離した近位尿細管を微小灌流し、Stop-flow microfluorometry 法にて重炭酸再吸収量 (J_{HCO_3}) を測定し、管腔側への AngII 添加の作用を検討した。野生型マウスにおいて J_{HCO_3} は 10^{-10} mol/l Ang II により 42% 増加したが、 10^{-8} mol/l Ang II により変化せず、 10^{-6} mol/l AngII により 32% 減少した。この Ang II の二相性作用は共に AT_1 受容体の選択的阻害剤である valsartan により完全に消失したが、 AT_2 受容体阻害剤である PD123,319 により全く影響を受けなかった。一方、 AT_{1A} 欠損マウスにおいて J_{HCO_3} は 10^{-10} 、 10^{-8} および 10^{-6} mol/l Ang II により影響を受けなかった。

次に Ang II の近位尿細管作用において重要と考えられている細胞内情報伝達経路を調べる目的で、PKC 活性化物質 (PMA) とアラキドン酸 (A.A.) に対する反応を検討した。その結果、野生型と AT_{1A} 欠損マウスにおいて PMA による J_{HCO_3} 増加作用に差は認めず、また A.A. による J_{HCO_3} 減少作用にも差を認めなかった。これらの結果は AT_{1A} 欠損マウスにおいて細胞内情報伝達物質に対する反応は正常に保たれていることを示唆している。

また次に管腔側 Ang II による細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) の変化を検討した。野生型マウスにおいて 10^{-6} mol/l Ang II はスパイク状の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇反応を生じ、この反応は valsartan によりほぼ完全に抑制されたが、PD123,319 により影響を受けなかった。一方、 AT_{1A} 欠損マウスにおいては Ang II による $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇反応を全く認めなかった。

以上より Ang II の近位尿細管管腔側からの重炭酸再吸収に対する二相性作用は AT_{1A} 受容体によることが示され、 AT_2 受容体の関与を支持する結果は得られなかった。