

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 鄭

雅南

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。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、下記の結果を得ている。

1. 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。
2. 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。

3. 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、AT₂ 受容体の関与を支持する結果は得られなかった。本研究は Ang II における腎臓への影響の機理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ものと考えられる。