

論文の内容の要旨

論文題目： Biphasic regulation of $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ Cotransporter by Angiotensin II Type 1A receptor.

和訳： アンジオテンシン II は基底側 $\text{AT}_{1\text{A}}$ 受容体を介して NBC1 活性を調節する

指導教官： 藤田 敏郎教授

東京大学大学院医学系研究科

2001年4月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名： 堀田 晶子

アンジオテンシン II (AngII) は心・血管系並びに腎臓において、血圧・体液量の調節において極めて重要な作用を及ぼしている。AngII 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二相性の作用を示すことが示されている。即ち、低濃度 (10^{-10} mol/l 程度) の AngII は促進的に働き、逆に高濃度 (10^{-6} mol/l 程度) の AngII は抑制的に働くことが示されている。AngII の作用する受容体には、 AT_1 受容体と AT_2 受容体が知られており、そのうち AT_1 受容体は $\text{AT}_{1\text{A}}$ 受容体と $\text{AT}_{1\text{B}}$ 受容体に分かれている。腎臓においては $\text{AT}_{1\text{A}}$ 受容体のほうがはるかに多く存在する。以前からこれらの AngII の二相性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ており、議論が分かれていた。特に高濃度 AngII による抑制作用については、 AT_1 受容体とする説と AT_2 受容体が介する説とが対立していた。この点を明確にするため、我々は以下に述べるような実験を行った。

まずマウスから単離した近位尿細管を微小灌流し、管腔側を collapse させた

状態にして蛍光色素を用いて細胞内 pH を測定することにより細胞内 NBC ($\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ cotransporter) 活性を測定し, 基底側への AngII 添加の作用を検討した。野生型マウスにおいて NBC 活性は 10^{-10} mol/l AngII 添加により 28% 増加したが, 10^{-8} mol/l AngII により変化せず, 10^{-6} mol/l AngII により 28% 減少した。この AngII 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は, 10^{-10} , 10^{-8} mol/l AngII による作用は完全に消失したが, 10^{-6} mol/l AngII により NBC 活性は 18% 増加した。valsartan により 10^{-6} mol/l AngII による NBC 活性化作用は完全に消失したが, PD123,319 はこの作用に全く影響を及ぼさなかった。

次に基底側 AngII 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^{-8} , 10^{-6} mol/l AngII 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 AngII による $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇反応を全く認めなかった。

また次に AngII 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, PKC1 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 NBC 作用の促進に差は認めず, また A.A. による NBC 抑制作用にも差を認めなかった。これらの結果は, AT_{1A} 欠損マウスの尿細管においては, PMA, A.A. に対する反応は野生型と同様に保たれていることを示している。

以上より AngII の近位尿細管基底側からの二相性作用は 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。