

審査の結果の要旨

氏名 国見 基瑩

本研究は水分、電解質濃度維持、全身の血圧調整や血流動態の重要な調節因子であるドーパミンについて、これの腎臓内での作用機序を明らかにする為に、ウサギ、正常血圧ラット（WKY）及び自然発生高血圧ラット（SHR）を用いて単離した腎臓の近位尿細管を微小環流させて、ドーパミンのイオン輸送チャンネルへの作用を解明し、さらにこのドーパミンとその受容体システム（DA1）の欠損が及ぼす影響について解析も試みたものであり、以下の結果を得ている。

- 1.これまでの実験では *intact* な尿細管をリンガー溶液にて還流しても *in vivo* と同様の条件を保持できずにいた。例えば細胞内ナトリウム濃度は高く、膜電位は低値を示した。また細胞膜でのイオン輸送チャンネルにおけるイオン分子の輸送比率は異なっていた。その為これまでは正当な実験を施行出来なかった。しかしこれに対し、ノルエピネフリン（NE）を加えた組織培養液を用いて尿細管を還流することで、生体内と同じ条件に近づけることが可能となり、ここにおいて初めて *intact* な尿細管を *in vitro* において還流実験が行えるようになった。
- 2.ドーパミンはこれまで腎臓近位尿細管において、ナトリウムポンプ（Na⁺, K⁺-ATPase）やナトリウム、プロトン交換輸送体（Na⁺/H⁺）の抑制を通じてナトリウムの再吸収を抑制していると考えられたが、今回の実験により、こ

れまで思われていたこととは異なり、ナトリウム重炭酸共輸送体（NBC）を抑制することによってナトリウムの再吸収を抑制していることを初めて明らかにした。

3. このドーパミンのNBC抑制作用はDA1拮抗作用薬により消失するがDA2拮抗作用薬では消失せず、さらにPKA抑制薬によっても消失した。またこの作用は、DA1のアゴニストやDA1の細胞内シグナル伝達系のより下流に存在するアデノシン3,5サイクリックモノフォスフェイト（CPTcAMP）により再現可能であった。以上からドーパミンはDA1受容体を介して細胞内cAMP濃度を増加させることによりNBC活性を抑制することが初めて示された。

4. ドーパミンによるNBC抑制作用はWKYではウサギと同様に認められたが、SHRにおいては認められなかった。しかしCPTcAMPによるNBC活性の抑制ではWKYとSHRで差を認めず、以上からSHRにおける異常はNBC自体では無く、より上流に位置するD1情報伝達系に存在することが考えられた。

以上、本論文はin vitroでintactな尿細管の作用をin vivoとほぼ同じ条件で実験する方法を開発し、その結果これまでの考えとは異なり、ウサギ、WKYにおいて腎近位尿細管でのドーパミンの作用はNBC活性の抑制作用を通じてナトリウムの再吸収を抑制することを発見した。この作用はD1受容体を介しており、SHRではこの部位に何らかの異常がある為にこの作用が欠如していることも明らかにした。そしてその結果生じるナトリウム貯留がSHRにおける高血圧発生に関与していることが強く示唆された。本研究は高血圧機序解明において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。