

論文の内容の要旨

論文題目 Roles of ERK and group IVA cytosolic PLA₂ in biphasic regulation of renal proximal transport by angiotensin II

和訳 アンジオテンシン II の近位尿細管二相性作用における ERK および細胞内 PLA₂ の役割

指導教員 藤田敏郎教授

東京大学大学院医学系研究科

平成16年4月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 李月紅

アンジオテンシン II (Ang II) は血圧、体液の調節機構にとって極めて重要なホルモンである。腎臓近位尿細管においては AT₁ 受容体を介した特徴的な二相性作用 (低濃度 10⁻¹⁰ mol/L で刺激、高濃度 10⁻⁶ mol/L で抑制) を有することが知られている。しかし Ang II の近位尿細管二相性作用を生じる細胞内情報伝達機構の詳細ははっきりしていない。例えばこの二相性作用における cPLA₂ および ERK 経路の役割をめぐって議論が二つある。ひとつは AT₁ 受容体を介して ERK 経路を刺激して尿細管の再吸収を亢進させるという説である。もうひとつは AT₂ 受容体を介して PLA₂/ERK 経路を刺激して尿細管の再吸収を抑制させるという説である。

Ang II の近位尿細管二相性作用における ERK および細胞内 PLA₂ の役割を明らかにするために、野生型および AT_{1A}、cPLA₂α 受容体欠損マウスから単離した尿細管を用いて Ang II の Na⁺-HCO₃⁻ 共輸送体 (NBC1) 活性に対する作用を検討し、ERK 活性化は腎皮質を用いた Western blot 法により、AT₁ 受容体亜型は RT-PCR 方法を用いて解析を行った。

野生型では Ang II の刺激と減弱作用は AT₁ アンタゴニストによって完全に

消失し、また刺激作用のみが MEK 阻害剤によって消失した。ERK 活性化は低濃度 Ang II による刺激作用には関与するが高濃度 Ang II による抑制作用には関与しないことが示された。

また AT_{1A} 受容体欠損マウスでは高濃度 Ang II (10⁻⁶mol/L) による刺激作用のみを認め、この作用は AT₁ アンタゴニストと MEK 阻害剤によって消失した。このことは AT_{1B} を介した Ang II の刺激作用にも ERK が関与することを示している。

一方、野生型では Ang II (10⁻⁶ mol/L) の抑制作用は PLA₂ 阻害剤および P450 阻害剤を加えると消失し、逆に刺激作用を示すようになった。さらに cPLA₂ α 受容体欠損マウスでは、全ての濃度の Ang II により NBC 活性は増加した。この刺激作用は AT₁ アンタゴニストおよび MEK 阻害剤によって消失することを確認した。さらに近位尿細管作用では cPLA₂ α の活性化が ERK 活性化を阻害することを確認した。

結論：低濃度 Ang II による刺激作用には AT₁ 受容体を介した ERK が関与する。高濃度 Ang II による抑制作用には AT₁ 受容体を介した cPLA₂ α 活性化が関与する。また、この cPLA₂ α 経路は Ang II の亢進作用を司る ERK 経路を抑制する。以上の結果より、Ang II の近位尿細管二相性作用は ERK と cPLA₂ α 経路の活性化の度合いにより決定されることが示された。

キーワード：アンジオテンシン I I (Ang II)、ERK、cPLA₂ α、腎臓近位尿細管、Na⁺-HCO₃⁻共輸送体 (NBC1)