

審査の結果の要旨

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 AT_1 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。本研究は Ang II の近位尿細管二相性作用 (低濃度 10^{-10} mol/L で刺激、高濃度 10^{-6} mol/L で抑制) における ERK および細胞内 PLA_2 の役割について明らかにするため、野生型および AT_{1A} 、 $cPLA_2\alpha$ 受容体欠損マウスから単離した尿細管を用いて Ang II の $Na^+-HCO_3^-$ 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、 AT_1 受容体亜型は RT-PCR 方法を用いて解析を行った。下記の結果を得ている。

1. 野生型では Ang II の刺激と減弱作用は AT_1 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。

2. AT_{1A} 受容体欠損マウスでは高濃度 Ang II (10^{-6} mol/L) による刺激作用のみを認め、この作用は AT_1 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。

3. 野生型では Ang II (10^{-6} mol/L) の抑制作用は PLA_2 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 $cPLA_2\alpha$ 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 AT_1 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 $cPLA_2\alpha$ の活性化が ERK 活性化を阻害することを確認した。

以上、本論文により、低濃度 Ang II による刺激作用には AT_1 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 AT_1 受容体を介した $cPLA_2$

α 活性化が関与する。また、この $cPLA_2\alpha$ 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 $cPLA_2\alpha$ 経路の活性化の度合いにより決定されることを明らかにした。本研究はこれまで詳細が不明であった Ang II の近位尿細管細胞内情報伝達機構を明らかにしたものであり、Ang II の腎臓作用の解明ならびに、高血圧と慢性腎炎の予防と治療など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。