

ハセーティ マイマイテイミン 氏の学位論文審査の要旨

論文題目 The interaction of vasopressin V1a and V2 receptor in renal tubules under the low pH conditions
(低 pH 下での腎尿細管内バソプレシン V1a と V2 受容体の相互作用の検討)

腎臓尿細管にはバソプレシン (AVP) の V1a 受容体 (V1aR) と V2 受容体 (V2R) が存在する。血中の AVP は集合尿細管血管側の V2R と結合後、アデニル酸シクラーゼが活性化し cAMP が増加する。cAMP はプロテインキナーゼ A を介して水チャネルであるアクアポリン-2 を管腔側に移行させ、水の透過性を亢進させることにより水の再吸収が行われる。一方、V1aR は遠位尿細管管腔側に発現し、AVP の刺激により bicarbonate の再吸収が促進されることが報告されている。またアンドーシスモデルラットの尿細管では V1aR の mRNA が増加し、V2R の mRNA が減少していることが報告されている。V1aR と V2R は酸塩基平衡の調節に関与していると考えられるが、実際どのように酸塩基平衡を調整しているのか解明されていない。本研究は、V1aR と V2R による酸塩基平衡調節の機序を明らかにすることを目的としたものである。結果：(1) V1aR、V2R 共発現ブタ尿細管細胞 (LLC-PK1 細胞) を用いて、各 pH 培養環境で V2R プロモーター活性について検討した。低 pH 下において V2R プロモーター活性は上昇し、V1aR 刺激により V2R プロモーター活性は抑制され、低 pH 下において抑制が更に増強することが示された。また低 pH 刺激により V2R の mRNA 及び蛋白発現も増加していることも確認された。(2) Sp1 結合部位の mutation による検討で、低 pH における V2R プロモーター活性制御においては Sp1 サイトが重要であると推測された。(3) 各種細胞内情報伝達阻害薬を用いた検討で、JNK が V2R プロモーター活性に重要であることが示唆された。(4) 低 pH と高浸透圧刺激における V2R 調節経路の検討で、それぞれの刺激による V2R プロモーターの活性化は、異なる経路を持つことが示唆された。これらの成績より低 pH と V1a 受容体刺激による相反する V2 受容体発現の調節は、複雑で厳密な体液量、酸塩基平衡の維持調節を可能にしていることが示唆された。

審査の過程において、(1) 培養液の pH の調整について、(2) 細胞外 pH の変化と細胞内 pH の変化の関連性、(3) 低 pH による Sp1 タンパク結合の変化の機序、(4) 低 pH による JNK 発現への影響、(5) 低 pH による V1aR の発現量変化、(6) V1aR の抑制と低 pH による V2R の相互作用、(7) プロトンセンシング機構、(8) 他の細胞における検討、(9) 生体における V1aR 及び V2R の阻害薬での検討、(10) 本実験系の臨床的意味などについて質疑応答がなされ、申請者から概ね適切な解答と考察が得られた。

本研究は、低 pH における腎尿細管内 V1aR 及び V2R の相互作用機序を明らかにし、また V1aR が酸塩基平衡や体液量の調節に重要な役割を演じていることを示した点で学位の授与に値すると評価した。

審査委員長

生体機能薬理学担当教授

光山勝慶

審査結果

学位申請者：ハセーティ マイマイテイミン

専攻分野：腎臓内科学

学位論文名：

The interaction of vasopressin V1a and V2 receptor in renal tubules under the low pH conditions
(低 pH 下での腎尿細管内バソプレシン V1a と V2 受容体の相互作用の検討)

指導： 富田 公夫 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文での再審査

可

不可

平成 21 年 11 月 20 日

審査委員長 生体機能薬理学担当教授

光山 勝慶

審査委員 代謝内科学担当教授

荒木 栄一

審査委員 細胞情報薬理学担当教授

中西 宏之

審査委員 微生物学担当教授

赤池 孝章