

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口	第 414 号	氏名	BRAGIEL ANETA MAGDALENA
	甲口保 乙口 乙口保 口・修			
審査委員	主査 野間 隆文 副査 石丸 直澄 副査 吉村 弘			

題目

Mechanisms Underlying Activation of  $\alpha_1$ -Adrenergic Receptor-Induced Trafficking of AQP5 in Rat Parotid Acinar Cells under Isotonic or Hypotonic Conditions  
(等張または低張条件下のラット耳下腺腺房細胞における $\alpha_1$ -アドレナリン受容体誘導性のAQP5細胞内移動機序)

要旨

耳下腺腺房細胞のムスカリン受容体や $\alpha_1$ -アドレナリン受容体(AR)が刺激を受容すると水チャネル・アクアポリン(AQP)5は細胞内移動して、唾液分泌を促進する。本研究では、耳下腺腺房細胞における $\alpha_1$ -AR刺激性AQP5の細胞内移動を可視化するとともに、その移動機序を2種の浸透圧条件下で明らかにすることを目的とした。

12週齢ラットに $\alpha_1$ -AR遮断薬の存在下でphenylephrineを投与し、経時的に耳下腺を摘出後、AQP5、GM1、E-cadherinを免疫染色して共焦点顕微鏡で解析した。phenylephrine投与6-10分後にAQP5とGM1は管腔膜と側膜へ移動し、この移動はphentolamine (非特異的 $\alpha_1$ -AR遮断薬)とsilodosin ( $\alpha_{1A}$ -AR遮断薬)で阻害された。耳下腺切片を種々の阻害薬の有無の下でphenylephrineと等張条件下にて反応後、MgCl<sub>2</sub>を用いて管腔膜を分画し、Western blot解析したところ、phenylephrineによるAQP5の管腔膜での増量はsilodosinで阻害されたが、L765314 ( $\alpha_{1B}$ -AR遮断薬)とBMY7378 ( $\alpha_{1D}$ -AR遮断薬)では阻害されなかった。これらの結果から $\alpha_{1A}$ -ARサブタイプ刺激がAQP5を脂質ラフトと共に管腔膜や側膜へ細胞内移動させると推察された。この移動はODQやKT5823により阻害されたことからnitric oxide (NO)/soluble guanylyl cyclase (GC)/cGMP-dependent protein kinase G (PKG) 細胞内シグナリング系の関与が示唆された。等張でも低張条件下でもphenylephrineによるAQPの管腔膜と側膜への移動の応答性は同じであった。この移動はLa<sup>3+</sup>により阻害されたことより、細胞内貯蔵部位からのCa<sup>2+</sup>遊離の関与が示唆された。

本研究は、耳下腺腺房細胞における $\alpha_1$ -AR刺激性AQP5の細胞内移動を可視化した最初の論文である。さらに、その移動には細胞内貯蔵部位から遊離されたCa<sup>2+</sup>により活性化されたNO/soluble GC/PKG細胞内シグナリング系が関与していることを明らかにした。