

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲第 967 号	氏名	五味志文
論文審査担当者	主査 田淵 克彦 副査 塩沢 丹里 ・ 川真田 樹人		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>細胞外の浸透圧が細胞内の浸透圧より高くなると、細胞は一旦縮むが、regulatory volume increase (RVI)機構によりもとの容積に戻る。RVI は生理的な状態で常に作動しており、RVI を障害すると細胞周期が止り、アポトーシスが生じる。したがって、RVI の分子機構の解明は、腫瘍に対してアポトーシス誘発的に作用する新たな薬物の開発につながる可能性がある。そこで本研究では、子宮頸がん細胞株 HeLa 細胞を用いて、RVI が生じる分子機構を明らかにすることを試みた。</p> <p>パッチクランプ法のホールセルモードで、高浸透圧の細胞外液で RVI を引き起こし、その時流れる非選択的陽イオンチャネル(I_{HO})電流を測定し、その生理的・薬理的特性と、transient receptor potential (TRPM) 4 チャネルに対するドミナントネガティブ体の効果の検討から、I_{HO} チャネルの分子実態を探った。</p> <p>その結果、以下の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. I_{HO} 電流は、Na^+透過性、Ca^{2+}非透過性の非選択的カチオン電流であり、膜電位依存性活性化を示す。2. I_{HO} 電流は、アミロライドやルテニウムレッドに非感受性で、フルフェナム酸やエコナゾールに感受性である。3. HeLa 細胞には、TRPC1, C6, M3, M4, M7, M8, V1, V2 が発現していたが、このうち I_{HO} チャネルの生理特性や薬理特性に一致するのは TRPM4 だけである。4. これと一致して、ドミナントネガティブ TRPM4 は、I_{HO} 電流を有意に抑制した。5. I_{HO} チャネルは、細胞内 Ca^{2+}により活性化されたが、この反応にはホスホリパーゼ C は関与していなかった。 <p>これらの結果より、HeLa 細胞では細胞外浸透圧が上昇すると、何らかの Ca^{2+}透過性チャネルが開口して細胞内 Ca^{2+}濃度が上昇し、TRPM4 チャネルが開口して I_{HO} 電流が生じ、RVI が生じると結論した。したがって、TRPM4 チャネルを抑制する FFA の子宮頸管内や腔内への投与は、新しい子宮頸がんの治療法となる可能性があると考えられた。</p> <p>よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			