

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Comparative study of renal and intestinal NaCl transporters involved in water and electrolyte homeostasis
著者(和文)	リサン
Author(English)	Shanshan Li
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9238号, 授与年月日:2013年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:中村 信大
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9238号, Conferred date:2013/6/30, Degree Type:Course doctor, Examiner:Nobuhiro Nakamura
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名	李 杉珊	
論文審査 審査員		氏 名	職 名		氏 名	職 名
	主査	中村 信大	准教授	審査員	梶川 正樹	講師
	審査員	岩崎 博史	教授		広瀬 茂久	学外審査員
		駒田 雅之	准教授			
		田中 幹子	准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Comparative study of renal and intestinal NaCl transporters involved in water and electrolyte homeostasis」と題し、NaClの輸送、なかでもNa⁺の輸送に中心的役割を果たしていると推定されているNa⁺/H⁺ exchanger 3 (Nhe3)の局在部位と生理機能を特殊な浸透圧調節系を有する軟骨魚類（ドチザメ）を用いて明らかにしたものである。

序論では、本研究の背景、また本研究に至った経緯、目的と意義、研究の概略及び位置付けについて述べている。ドチザメのような軟骨魚類は体内に尿素を蓄えることにより浸透圧を高め、海水環境下でも脱水状態に陥らないような適応戦略をとっていること、このために軟骨魚類の腎臓には尿素を効率よく再吸収するための仕組みとして5本のセグメントから成る対向流様のBundle zoneが発達しているがその働きの詳細は不明であること、及び軟骨魚類のNhe3に関してはエラに存在するものしか解析が行なわれておらず、エラ同様に主要な局在部位である腎臓や腸におけるNhe3の解析が待たれている現状が紹介されている。

本論では、先ずドチザメのNhe3 cDNAをクローニングし、エラで発現するNhe3と腎臓・腸で発現するNhe3では、N末端のアミノ酸配列が異なるという興味深い事実を見出している。この違いはプロモーターの使い分けによって生じていると推定した上で、それぞれをNhe3g及びNhe3k/iと命名している。続いて、新しく発見した後者について抗体染色によって腎臓と腸における発現部位を詳細に解析している。

腎臓のSinus zoneでは、主として後方遠位尿細管（Late distal tubule, LDT）のNa⁺/K⁺-ATPaseが豊富なセグメントのアピカル側（管腔側）に存在し、Bundle zoneでは前方遠位尿細管（Early distal tubule, EDT）のアピカル膜に存在することを抗体染色により明らかにしている。Bundle zoneのEDTセグメントもNa⁺/K⁺-ATPaseが豊富であることが知られており、興味深い結果といえる。特にBundle zoneのEDTセグメントはDiluting segmentとも呼ばれ、NaClを吸収し、浸透圧を下げた上で、水分を効率よく吸収し、海水環境下での脱水を防いでいる重要な部位と考えられてきただけに、その機能を担う分子としてNhe3k/iを同定したことは意義深いといえる。

続いて、ドチザメの腸切片を用いて抗体染色を行い、腸上皮細胞のアピカル膜にNhe3k/iが発現していることを明らかにしている。腸においても、上記腎臓の場合と同様に、Nhe3k/iによってNa⁺を吸収し浸透圧を下げることによって、水分の吸収を助けていると推定している。吸収したNa⁺はエラの塩類細胞から外界に排泄されるので体液浸透圧の上昇にはつながらないことも説明されている。

最後に、以上の実験から明らかになったNhe3k/iの生理機能をより確かなものにするために、ドチザメの適応実験を行なっている。すなわちドチザメを塩濃度の異なる環境水中で飼育し、Nhe3k/i mRNAの発現量の変化を調べ、Na⁺濃度が高い環境（130%海水中）では、腎臓で発現量が増え、腸では逆に発現量が減少することを見出している。130%海水中では脱水の危険性がより高くなるので、飲水量を押さえると同時に、腸ではわずかに飲み込んだ海水中に含まれるNaClの吸収を極力押さえたために、Nhe3k/iの発現量を下げ、腎臓では水分の吸収効率を上げる

ために発現量が増すと説明している。逆に、60%海水中では水分が流入する傾向にあるために、腎臓での水分の再吸収を抑え、腸での Na^+ 吸収を促進する向きの変化が起きることを確認し、Nhe3k/i による調節は、理にかなった仕組みであることを強調している。

以上を要するに、本論文は軟骨魚類の海水適応に欠かせない Nhe3 にはエラ型と腎臓・腸型の2種類が存在することを明らかにした上で、これまで不明だった腎臓と腸における Nhe3 の働きを明らかにしたもので、理学上貢献するところが大きい。よって本論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。