

Dissection of bradykinin-evoked responses by buffering intracellular Ca^{2+} in neuroblastoma × glioma hybrid NG108-15 cells

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15110

学位授与番号	医博甲第1099号
学位授与年月日	平成6年3月25日
氏名	木村 康宏
学位論文題目	Dissection of bradykinin-evoked responses by buffering intracellular Ca^{2+} in neuroblastoma x glioma hybrid NG108-15 cells (NG108-15細胞におけるカルシウムキレト剤導入後のブラジキニン反応の解析)
論文審査委員	主査 教授 福田 龍二 副査 教授 加藤 聖 教授 山本 長三郎

内容の要旨および審査の結果の要旨

神経伝達物質は、受容体を刺激し、イオンチャンネルを開閉することにより、イオンの透過性を変え、膜興奮性を制御すると共に、伝達物質の遊離を行なう。ここではGTP結合タンパク質-ホスホリパーゼCを活性化する受容体の反応に注目して、その受容体がどのようにして細胞内カルシウム(Ca)をセカンドメッセンジャーとして利用し、イオンチャンネルの開閉や神経伝達物質遊離を行なうか、単一細胞レベルで詳細に研究した。

本研究遂行のため、単一細胞レベルで研究するのに好都合な神経腫瘍細胞(NG108-15細胞)を用い、その細胞に内在する、ペプチド性伝達物質であるブラジキニン(BK)の受容体を刺激したときに起こる反応を、研究の対象とした。特に今回は、膜透過性を持つ優れた Ca キレト-であるBAPTA-AMで処理した細胞と、しない細胞での Ca 動態を中心に観察した。結果は以下のとおりである。

1. 細胞を $10\mu\text{M}$ BAPTA-AMで60分間処理し、BAPTAを細胞内に導入し、細胞内 Ca をキレトできる状態にした。
2. BK添加後生じるイノシト-ル1,4,5-三リン酸(IP_3)は、BAPTA-AM処理、非処理細胞で変わらず、ホスホリパーゼC活性は Ca 非依存的であった。
3. BK刺激後上昇する細胞内 Ca 濃度は、BAPTA処理細胞では著しく低下した。
4. BK刺激後生じる外向き電流は処理細胞で減少した。
5. Ca 濃度に無関係のM-チャンネル減少による内向き電流は、処理細胞でむしろ増大した。
6. 処理細胞では、NG108-15細胞からのアセチルコリンの遊離が著しく減少したが、非感受性の遊離成分も存在した。

以上の結果は、NG108-15細胞において、BK受容体刺激により生じるリン脂質代謝産物による細胞内 Ca 動員が、細胞内信号伝達の上で重要な役割を果たしていることを示している。さらに IP_3 依存的 Ca に非感受性の細胞反応も存在していることもわかった。後者の反応は、BKによるリン脂質代謝のもう一つの産物であるジアシルグリセロールが、セカンドメッセンジャーとしてそれに関与していると考えられる。

以上、本研究は、神経伝達物質受容体やホルモン受容体の細胞情報伝達機構のうち、 Ca の関与する反応を詳細に検討した価値ある労作と考えられた。