

クロマカリン(K[+]チャネルオープナー)のCa[2+]チャネルとK[+]チャネルに対する作用:
NG108-15細胞における電気生理学的検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-06 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/2297/14952

学位授与番号	医博甲第1030号
学位授与年月日	平成4年3月25日
氏名	伊藤裕二
学位論文題目	クロマカリン (K^+ チャネルオープナー) の Ca^{2+} チャネルと K^+ チャネルに対する作用: NG108-15細胞における電気生理学的検討
論文審査委員	主査 教授 竹田 亮 祐 副査 教授 東田 陽 博 教授 山本 長三郎

内容の要旨および審査の結果の要旨

クロマカリンは多くの平滑筋組織において筋弛緩作用を有する新しい種類の降圧薬である。クロマカリンの主な作用部位はATP-依存性 K^+ チャネルであると考えられているが、最近クロマカリンが内向き Ca^{2+} 電流に直接的に作用する可能性が報告された。ニューロブラストーマ×グリオーマ雑種NG108-15細胞は2種類の膜電位依存性 Ca^{2+} (T型およびL型) 電流を有しているが、この細胞において強い脱分極刺激で活性化される Ca^{2+} 電流の中に速く不活性化する成分(N型)が最近発見された。

そこで著者はクロマカリンがどの型の Ca^{2+} 電流に感受性を有するのかを明らかにすることを目的として3種類の膜電位依存性 Ca^{2+} 電流と K^+ 電流に及ぼすクロマカリンの作用をNG108-15細胞を用いることにより検討した。得られた成績は次の如く要約される。

1) 500 μ Mクロマカリンにより膜電位は過分極せず、NG108-15細胞にはクロマカリン感受性の K^+ チャネルは存在しないと考えられた。一方 Ca^{2+} の活動電位の最大振幅はクロマカリンによって $47 \pm 6\%$ ($n=8$) 減少し、その作用は可逆的であった。2) 500 μ Mクロマカリンによって3種類の膜電位依存性 Ca^{2+} 電流のうちT型電流は $42 \pm 5\%$ ($n=10$) 抑制され、L型電流は $55 \pm 4\%$ ($n=12$) 抑制されたが、N型電流はほとんど影響されなかった。T型とL型電流に対する IC_{50} は共に約100 μ Mで等しかった。上記の抑制作用は比較的速く現れ、また可逆的であった。3) 500 μ Mクロマカリンによって K^+ の外向きテールカレントの速い成分は可逆的に $45 \pm 6\%$ ($n=10$) 抑制された。以上により、NG108-15細胞においてクロマカリンはT型およびL型 Ca^{2+} 電流を抑制するが、N型 Ca^{2+} 電流を抑制しないことが判明した。この所見は、クロマカリンの作用が非特異的ではなく非常に選択的であることを意味しており、クロマカリンは異なる Ca^{2+} チャネル分子に直接的に作用すると考えられた。以上の成績から、クロマカリンの血管平滑筋弛緩作用の機序の1つにT型およびL型 Ca^{2+} チャネルを通る Ca^{2+} 流入の抑制がかかわっていることが示唆された。

本論文は、新しい K^+ チャネルオープナーとされるクロマカリンの血管平滑筋弛緩作用の機序を Ca^{2+} チャネル、 K^+ チャネルに対する電気生理学的作用面から究明し、この降圧薬の薬理作用に新しい情報をもたらした有益な労作と評価される。