

毛様体上皮細胞の浸透圧感受性Kチャンネルの同定とその房水産生調節機構の研究

| | |
|-------|---|
| 著者 | 高比良 雅之 |
| 著者別表示 | Takahira Masayuki |
| 雑誌名 | 平成18(2006)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書 |
| 巻 | 2004-2005 |
| ページ | 5p. |
| 発行年 | 2007-03 |
| URL | http://doi.org/10.24517/00050730 |



毛様体上皮細胞の浸透圧感受性Kチャンネルの
同定とその房水産生調節機構の研究

16591742

平成16年度～平成18年度科学研究費補助金
(基盤研究(C))研究成果報告書

平成19年3月

研究代表者 高比良雅之
金沢大学医学部附属病院 眼科 講師

金沢大学附属図書館



0800-04475-4

毛様体上皮細胞の浸透圧感受性Kチャンネルの同定とその房水産生調節機構の研究

16591742

平成16年度～平成18年度科学研究費補助金
(基盤研究(C))研究成果報告書

平成19年3月

研究代表者 高比良雅之
金沢大学医学部附属病院 眼科 講師

<はしがき>

毛様体上皮を介する水分泌に関わるイオンチャンネルの研究は、従来、主に Cl チャンネルに着目されてきた。一方、毛様体上皮における K チャンネルの研究は少なく、これまでに Ca 活性型 K チャンネルや膜電位開口型 K チャンネルの報告がみられるだけである。われわれは、新鮮単離したブタ毛様体上皮において、従来毛様体上皮細胞では報告のない新しいタイプの K チャンネルが発現していることを見出した。

以下にこのチャンネル特性の結果を列挙する。色素・無色素毛様体細胞対におけるホールセル電流は外向きの電流が優位をしめた。電圧・コンダクタンス関係からこのチャンネルの開口閾値はおよそ -80 mV 付近にあることがわかった。低浸透圧溶液 230 mOsm を負荷により、この K 電流は増大した。Ba により、この K 電流は阻害されたが、一方 TEA (テトラエチルアンモニウム) には感受性が低かった。KCNQ チャンネルの特異的阻害剤、linopirdine ($10\ \mu\text{M}$) はこの K 電流をほぼ完全に阻害した。この K 電流が KCNQ チャンネルに属することが示唆された。

毛様体色素上皮において優位に発現している K 電流の電気学的、薬理学的特性は、過去に報告された網膜色素上皮の M 様電流に極めて類似し、両者は相同の K チャンネルに由来することが示唆される。すなわち、1) 膜電位による不活性化がみられない、2) 開口閾値電位は -100 mV 付近にあり -20 mV 以上の電位でコンダクタンスは最大となる、3) 古典的 K 阻害剤の Ba により抑制されるが、TEA では阻害されない。この網膜色素上皮 M 様電流は、ウシ、サル、ヒトで発現が確認されている。

中枢神経などに広く分布する M 電流は、KCNQ チャンネルファミリーに属する。この毛様体色素上皮 K 電流が、その特異的阻害剤 linopirdine で阻害されたことは、これも KCNQ チャンネル由来である可能性がある。現在 KCNQ には 1~5 までのサブファミリーの存在が知られており、毛様体色素上皮 K 電流の薬理特性は、KCNQ5 に最も類似している。

毛様体上皮を介する水分泌に関わるイオンチャンネルの研究は、従来、主に Cl チャンネルに着目されてきた。一方、毛様体上皮における K チャンネルの研究は少なく、これまでに Ca 活性型 K チャンネルや膜電位開口型 K チャンネルの報告がみられるだけである。本研究でみられたようなタイプの K チャンネルは同定されていないが、その理由としては、対象となる細胞の問題であると考えられる。すなわちそれらは主に培養細胞であり、また新鮮細胞であっても分離方法によっては細胞のダメージが大きく、チャンネルの不活化が生ずると考えられる。

ある種の KCNQ チャンネルは、小腸上皮の分泌上皮に発現する細胞容量依存性 K チャンネルであり、イオン共輸送体を制御し水輸送にかかわっていることが知られている。毛様体上皮は 2 層の上皮が重なりイオン輸送はより複雑であるが、本研究で同定された K チャンネルは色素上皮において K イオンを緩衝する機構として、イオンの能動輸送に関わる可能性がある。

以上、ブタ新鮮毛様体上皮細胞には、定常電位で開口してる K チャンネルが存在し、それらの特性から、KCNQ チャンネルファミリーに属すると考えられる。このチャンネルは浸透圧依存性であり、イオンの能動輸送の制御を介して水輸送に関わる可能性がある。

研究組織

研究代表者：高比良雅之（金沢大学医学部附属病院・講師）

研究分担者：桜井真由美（金沢大学医学系研究科・助手）

交付決定額

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|------|-----------|
| 平成16年度 | 2,200,000 | 0 | 2,200,000 |
| 平成17年度 | 700,000 | 0 | 700,000 |
| 平成18年度 | 700,000 | 0 | 700,000 |
| 総計 | 3,600,000 | 0 | 3,600,000 |

研究発表

（1）学会誌等

Takahira M, Minato H, Takahashi M Sugiyama K. Cystic Structured Carcinoma ex Pleomorphic Adenoma of the Lacrimal Gland. Ophthal Plast Rec Surg. In press

M Takahira, H Okumura, H Minato, N Urushisaki1, M Sakurai, K Sugiyama. Primary Conjunctival Follicular Lymphoma Treated with the Anti-CD20 Antibody Rituximab and Low-Dose Involved-Field Radiotherapy. J J Ophthalmol 51, 146-155, 2007

Takahira M, Sakurai M, Sakurada N, Sugiyama K. Fenamates and diltiazem modulate lipid-sensitive mechano-gated 2P domain K⁺ channels. Pflugers Arch. (Eur J Physiol) 451:474-478, 2005.

Takahira M, Nakamura Y, Shimizu S, Minato H, Katori N, Kobayashi H, Nakatani Y, Sugiyama K. Carcinosarcoma of the lacrimal gland arising from a pleomorphic adenoma. Am J Ophthalmol. 140:337-340, 2005.

Higashide T, Takahira M, Okumura H, Torisaki M, Sakurai M, Shirao Y, Sugiyama K. Bilaterally identical monoclonality in a case of primary intraocular lymphoma. Am J Ophthalmol. 138:306-308, 2004.

（2）口頭発表

M. Takahira, M. Sakurai, N. Sakurada, and K. Sugiyama. Two-Pore Domain K⁺ Channel Expressed in the Human Corneal Epithelium Invest. Ophthalmol Vis Sci 47: E-Abstract 67, 2006. (国際眼視覚科学学会、2006年4月)

N. Urushisaki, M. Takahira, M. Sakurai, N. Sakurada, and K. Sugiyama. Swelling-Activated K⁺ Channel Expressed in Porcine Ciliary Pigmented Epithelial Cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: E-Abstract 225, 2006. (国際眼視覚科学学会、2006年4月)

(3) 出版物

高比良雅之、杉山和久. 房水産生と調整機序：眼科プラクティス〈11〉緑内障診療の進めかた. p388-391、2006

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

なし