

学位授与番号：乙 3 1 9 9 号

氏 名：飯田 里菜子

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 9 月 13 日

学位論文名：

Detection of dihydropyridine- and voltage-sensitive intracellular Ca^{2+} signals in normal human parathyroid cells.

学位論文名（翻訳）：

（ヒト正常副甲状腺細胞におけるジヒドロピリジン感受性電位依存性 Ca チャネルの発見）

学位審査委員長：教授 大野岩男

学位審査委員：教授 南沢享 教授 東條克能

論文要旨

論文提出者名	飯田 里菜子	指導教授名	横尾 隆
--------	--------	-------	------

主論文

Detection of dihydropyridine- and voltage-sensitive intracellular Ca^{2+} signals in normal human parathyroid cells.

(ヒト正常副甲状腺細胞におけるジヒドロピリジン感受性電位依存性 Ca^{2+} チャネルの発見)

Rinako Iida, Keitaro Yokoyama, Ichiro Ohkido, Isao Tabei, Hiroshi Takeyama, Akifumi Suzuki, Toshiaki Shibasaki, Douchi Matsuba, Norio Suda, Tatsuo Hosoya.

The Journal of Physiological Sciences. 2013; 63; 235-240.

要旨

近年の先行研究において二次性副甲状腺機能亢進症患者から外科的に摘出された培養副甲状腺細胞より細胞膜の脱分極で活性化されるジヒドロピリジン感受性の Ca^{2+} 流入を検出した。同様の Ca^{2+} 流入経路が正常副甲状腺細胞に発現しているかどうか検討するため、ヒトの正常副甲状腺組織より外科的に摘出された培養副甲状腺細胞に Ca^{2+} 感受性蛍光色素である Fluo-3 を負荷して、細胞外からの Ca^{2+} 流入を細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇に伴う蛍光強度変化として検出することに挑戦した。細胞膜透過型の Fluo-3 AM を負荷した副甲状腺細胞に、150 mM K^{+} 溶液を 10 秒間投与して細胞膜を脱分極したところ、細胞外 Ca^{2+} 存在下に Fluo-3 蛍光強度の一過性の増加（カルシウムトランジェント）が観察された。カルシウムトランジェントは $1\ \mu\text{M}$ のジヒドロピリジン受容体アンタゴニストや 0.5 mM Cd^{2+} により著しく抑制され、L 型 Ca^{2+} チャネルのアゴニストである FPL-64176 で増強された。3 mM Ca^{2+} 溶液の投与で誘起された Ca^{2+} トランジェントも $1\ \mu\text{M}$ のジヒドロピリジン受容体アンタゴニストや 0.5 mM Cd^{2+} により著しく抑制された。これらの結果は、L 型 Ca^{2+} チャネルに類似の電位依存性 Ca^{2+} 流入経路がヒト正常副甲状腺細胞形質膜に発現している可能性を示唆し、生理的条件下における PTH 分泌の負帰還制御に関与しているものと推定される。

学位論文審査の結果の要旨

飯田氏の学位申請論文は主論文1編からなり、原題は「Detection of dihydropyridine- and voltage-sensitive intracellular Ca^{2+} signals in normal human parathyroid cells」、日本語題名は「ヒト正常副甲状腺細胞におけるジヒドロピリジン感受性電位依存性 Ca チャネルの発見」である。研究は腎臓・高血圧内科 横尾 隆教授の指導により実施され、J Physiol Sci 誌 2013; 63 巻 235-240 ページに掲載された。学位申請論文の内容については要旨とテーシスを参考されたい。以下審査委員会における審査結果を記載する。

平成 29 年 8 月 9 日、審査委員長 大野岩男および審査委員 南沢 享教授、東條克能教授の臨席のもとに公開学位審査会を実施し、飯田氏の研究概要の発表に続いて、口頭試験を実施した。口頭試験において以下のとおり質疑応答を行った。

- 1) 非興奮細胞である副甲状腺細胞が生理的に脱分極することがあるか？
- 2) もし、あるとすれば、その生理的意義は何か？
- 3) 副甲状腺細胞に存在するカルシウムチャネルの種類は？
- 4) 細胞内カルシウム上昇が PTH 分泌を抑制する機序についてどう考えるか？
- 5) 細胞内カルシウム上昇に伴う PTH 分泌抑制機序について、IP3 以外の機序、例えば PKC 活性を介する機序、ストア作動性 Ca^{2+} チャネルやリアノジン受容体などの関与はどうか？
- 6) 正常副甲状腺細胞における L 型 Ca^{2+} チャネルの $\alpha 1c$ サブユニット (CACNA1C) の発現量はどうか？
- 7) 対象症例 3 人から得られた副甲状腺細胞の反応性の違いはあるか？
- 8) 二次性副甲状腺機能亢進症患者の副甲状腺細胞と正常者の副甲状腺細胞の反応の違いはあるか？あるとすれば何か？

これらを含む多くの質問に対して、飯田氏は適切に回答するとともに、関連する知見について幅広く意見を述べ実りある討議がなされた。その後、審査委員会において慎重に審議した結果、飯田氏の研究は、L 型 Ca^{2+} チャネルに類似の電位依存性 Ca^{2+} 流入経路が、ヒト正常副甲状腺細胞形質膜に発現している可能性を示し、生理的条件下における PTH 分泌のネガティブフィードバックに関与している可能性を示唆した貴重な研究であるとの結論となった。

ここに我々審査委員は、飯田氏の研究内容を学位論文として十分に価値があるものと認定した次第である。