



Insulin is involved in transcriptional regulation of NKCC and the CFTR Cl⁻ channel through PI3K activation and ERK inactivation in renal epithelial cells

京都府立医科大学大学院医学研究科細胞生理学

(現職：京都学園大学健康医療学部健康スポーツ学科)

新里 直美

(2014年度 細胞と分子生理/上皮膜研究
グループ JPS 優秀論文賞 受賞)

京都府立医科大学細胞生理学（現職：京都学園大学健康医療学部健康スポーツ学科）の新里直美と申します。この度、私たちの研究成果が「平成2014年度 細胞と分子生理/上皮膜研究グループ JPS 優秀論文賞」を頂くことができ、大変栄誉なことと深謝いたしております。また、本研究成果は共同筆頭著者である Hongxin Sun さんの学位論文として位置づけられる論文でもあり、研究者としてのスタートに際し、大いなる励みになるものと重ねて感謝いたしております。

近年、私たちは「細胞内 Cl⁻ が多様な生命現象のシグナル分子として機能している」という研究仮説に基づき、細胞内 Cl⁻ の新規生理機能を解明する研究を続けております。これまでに細胞生理学教室では、細胞内 Cl⁻ が、細胞増殖、細胞周期進行、神経細胞の突起伸長、上皮型 Na⁺ チャネル (ENaC) 遺伝子の発現制御など、多様な生命現象のシグナル分子として機能していることを多数報告してきました。細胞内 Cl⁻ 濃度 ([Cl⁻]_i) は、Cl⁻ トランスポーターや Cl⁻ チャネルの膜発現量・活性に応じて変化しますので、細胞増殖因子・細胞周期制御因子と Cl⁻ トランスポーター・Cl⁻ チャネルの発現・機能との関連性を追求してきました。一方で、皮質集合管主細胞のモデル細胞である A6 細胞は、増殖因子としても機能するインスリンの標的細胞でもあり、インスリンはリドル症候群の

原因遺伝子である ENaC の管腔側膜への挿入を介して Na⁺ 再吸収を亢進し、高血圧発症の一因となることがすでに知られていました。しかし、インスリンの Cl⁻ トランスポーター・Cl⁻ チャネルへの作用や Cl⁻ 分泌への影響については全く知られておりませんでした。そこで、本研究では、[Cl⁻]_i の制御に重要な役割を果たす Cl⁻ トランスポーターや Cl⁻ チャネルに対するインスリンの作用を検討し、新たなインスリンの生理作用とそのメカニズムを明らかにすることを目的として研究をスタートしました。

インスリンは A6 細胞の増殖を顕著に亢進し、その効果は Cl⁻ トランスポーターである Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ cotransporter (NKCC) の阻害剤で有意に抑制されました（未発表）。一方で、インスリンは、A6 細胞の経上皮 Cl⁻ 分泌には何ら影響しませんが、PI3K の活性化と ERK の不活性化を介して NKCC と CFTR Cl⁻ channel (CFTR) を mRNA レベルで発現亢進することを明らかにしました。また、インスリンは、forskolin (cAMP) により亢進する Cl⁻ 分泌をさらに増強すること、cAMP 依存的なシグナルが、インスリンにより発現亢進した NKCC と CFTR を形質膜へ移行させることがそのメカニズムであることを明らかにしました。以上の研究結果より、インスリンは PI3K の活性化と ERK の不活性化依存的に、NKCC と

CFTR の mRNA 発現量を亢進することができ、インスリン単独では主に NKCC の膜発現量が増大して増殖を促進しますが、CFTR を介する Cl^- の流出過程が律速となり、 Cl^- 分泌は亢進しないと考えられます。一方で、cAMP の刺激があると、NKCC と CFTR が膜へ挿入されて、その膜発現量が共に増大するために Cl^- 分泌も亢進するというメカニズムを明らかにすることができました。

このように、増殖因子としても機能するインスリンが、 $[\text{Cl}^-]_i$ を制御する NKCC や CFTR の遺伝子発現を制御していることは非常に興味深く、細胞増殖や細胞周期進行に NKCC や CFTR などの Cl^- チャネルの発現量や活性制御を介した「 $[\text{Cl}^-]_i$ の変化」が関与している可能性をより強く示唆する結果となり、今後も細胞内 Cl^- のシグナル分子としての役割やその標的分子、制御メカニズムを解明する研究を精力的に遂行していく所存です。

最後に、私事になりますが、本年 4 月より、現職の京都学園大学健康医療学部にも異動となり、新

たな教育・研究生生活をスタートいたしました。今後とも諸先生のご指導、ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

略歴

- 1984 年 東京理科大学工学部卒業
- 1986 年 東京理科大学大学院理学研究科修士課程修了
- 1994 年 トロント大学小児病院研究所研究員および博士研究員
- 2000 年 京都府立医科大学第一生理学助手
- 2002 年 京都府立医科大学第一生理学講師
- 2005 年 京都府立医科大学大学院生理機能制御学助教授
- 2007 年 京都府立医科大学大学院細胞生理学准教授
- 2015 年 京都学園大学健康医療学部健康スポーツ学科教授