



Volume-sensitive outwardly rectifying Cl⁻ channels contribute to butyrate-triggered apoptosis of murine colonic epithelial MCE301 cells



富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）薬物生理学

清水 貴浩

（第9回 細胞と分子生理/
上皮膜研究グループ JPS 優秀論文賞 受賞）

この度は、細胞と分子生理/上皮膜研究グループ JPS 優秀論文賞を賜り、大変光栄に存じます。

これまでに炎症性腸疾患の一つである潰瘍性大腸炎の発症において、酪酸を産生する腸内細菌であるフソバクテリウムバリウムが原因となることが知られています。本研究では、大腸細胞の酪酸誘導性アポトーシス機構を明らかにすることを目的としました。これまでの研究で我々は、様々なアポトーシス誘導に容積感受性外向き整流性 (VSOR) Cl⁻チャンネル活性が重要であることを見出していることから、酪酸誘導性アポトーシスにおける VSOR Cl⁻チャンネルの寄与について検討しました。

まず、マウス結腸上皮 MCE301 細胞における VSOR Cl⁻チャンネルの機能的発現をパッチクランプホールセル記録法により確認しました。浸透圧性細胞膨張と共に増加した外向き整流性電流は、1) 脱分極電位において時間依存的な不活性化を示すこと、2) アニオン選択性が I⁻ > Br⁻ > Cl⁻ > F⁻ の順であること、3) VSOR Cl⁻チャンネル阻害剤である DCPIB に感受性を示すことから、MCE301 細胞が VSOR Cl⁻チャンネル活性を有していることが明らかとなりました。次に、酪酸が MCE301 細胞でアポトーシスを誘導するかどうか検討するた

め、annexin V と propidium iodide を用いたフローサイトメトリー解析を行いました。その結果、酪酸 (8 mM) を 2 日間処理した細胞において後期アポトーシスが観測されました。また酪酸を 16 時間処理した細胞でもアポトーシス性細胞縮小およびカスパーゼの活性化が生じました。これらのアポトーシス現象は DCPIB の同時投与により有意に抑制されたことから、酪酸誘導性アポトーシスに VSOR Cl⁻チャンネル活性が必要不可欠であることが示唆されました。本研究成果は、VSOR Cl⁻チャンネルが潰瘍性大腸炎の新たな創薬ターゲットになる可能性を示唆しています。

末筆ながら、本研究における共著者の先生方の多大なるご協力に深謝いたします。また日本生理学会の諸先生方には今後ともご指導、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

- 1995 年 富山医科薬科大学薬学部 卒業
- 2000 年 総合研究大学院大学生命科学研究科
博士課程 修了
- 2002 年 生理学研究所機能協同研究部門 助手
- 2009 年 富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）
薬物生理学研究室 准教授