

30-0564 W36-3

ヒト上皮型 Na⁺チャネル δ サブユニットのアゴニスト探索

○山村 寿男¹, 鶴川 眞也¹, 植田 高史¹, 長尾 正崇¹, 島田 昌一¹(¹名市大院医)

【目的】アミロライド感受性上皮型 Na チャネル (ENaC) は、デジェネリンファミリーに属し、体内イオンの環境調節に重要な働きを有す Na 輸送系である。現在までに、ホ乳類 ENaC のサブユニットとして、4 種類 (α 、 β 、 γ 、 δ) が同定されている。しかしながら、ENaC に作用する薬物としては、その阻害薬であるアミロライド以外は、ほとんど知られていない。特に、主に脳に発現している ENaC δ に選択的なアゴニストは、現在まで報告されていない。そこで、本研究では、ENaC δ に選択的な活性化薬の探索を試みた。

【方法】アフリカツメガエル卵母細胞にヒト由来 ENaC のホモマー (ENaC δ ・ENaC α) を発現、もしくは、ヘテロマー (ENaC $\delta\beta\gamma$ ・ENaC $\alpha\beta\gamma$) を共発現させて、電気生理学的解析を行った。

【結果および考察】ENaC $\delta\beta\gamma$ 発現卵母細胞において、保持電位-60 mV で観察される内向き電流は、1 μ M 以上のカプサゼピン投与によって、濃度依存的に増大した。この増強効果の EC₅₀ 値は 8 μ M だった。カプサゼピン誘発性電流は、100 μ M アミロライドの添加によって、ほぼ完全に消失した。他のバニロイド化合物 (カプサイシン、レシニフェラトキシン、オルバニル) や構造類似化合物 (ドパミン) を投与しても内向き電流には、影響を及ぼさなかった。ENaC δ もカプサゼピンによって有意に活性化した。一方、ENaC α 電流に対して、カプサゼピンは、ほとんど影響を及ぼさなかったが、ENaC $\alpha\beta\gamma$ 電流は、カプサゼピンによって僅かに減少した。以上の結果は、カプサゼピンが、そのバニロイド骨格とは無関係に ENaC δ に選択的に結合し、アゴニストとして作用することを示している。