

<特集「消化管機能の新たな展開」>

胃幽門腺粘液開口放出の PPAR α オートクリン調節

中張 隆司^{*1,2}, 田中 早織³, 島本 史夫³
松村 人志³, 丸中 良典^{1,2}

¹京都府立医科大学大学院医学研究科細胞生理学

²京都府立医科大学大学院医学研究科バイオイオノミクス

³大阪薬科大学薬物治療学研究室

Autocrine Regulation Via PPAR α of Mucin Exocytosis in Guinea-pig Antral Mucous Cells

Takashi Nakahari¹, Saori Tanaka², Chikao Shimamoto²
Hitoshi Matsumura² and Yoshinori Marunaka¹

¹Department of Molecular Cell Physiology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

²Department of Bio-Ionomics,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

³Laboratory of Pharmacotherapy, Osaka University of Pharmaceutical Sciences

抄 録

アセチルコリン (ACh) は胃幽門腺粘液細胞において、二相性の Ca²⁺ 調節性開口放出 (初期相と遅延相) を活性化し, PPAR α 刺激薬 (GW7647) は, 初期相を増強した. PPAR α 阻害薬 (GW6471) はこの初期相増強を消失させるが, 遅延相において一過性の増強を引き起こした. 一方で, PKG 阻害剤 (Rp8BrPETcGMPS) あるいは NOS1 阻害剤 (N-PLA) も遅延相の一過性の増強を引き起こした. GW7647 の効果はアラキドン酸 (AA) により再現された. ACh 及び GW7647 刺激は, 胃幽門粘膜における一酸化窒素 (NO) 産生及び cGMP 産生を増加させ, その増強は GW6471 あるいは N-PLA によって抑制された. また, 胃幽門腺粘液細胞には NOS1 と PPAR α が共局在していた. 胃幽門腺粘液細胞において, ACh による細胞内 Ca²⁺ 濃度上昇が粘液開口放出を活性化する. 同時に, Ca²⁺ 濃度上昇により PLA₂ を介し AA 産生し, AA/PPAR α オートクリンメカニズムを活性化により, NOS1 を介し NO/cGMP を集積, Ca²⁺ 調節性開口放出を増強していた.

キーワード : Gastric mucosa, Ca²⁺-regulated exocytosis, Acetylcholine, Arachidonic acid, NO.

Abstract

In antral mucous cells, acetylcholine (ACh, 1 μ M) activates Ca²⁺-regulated exocytosis, consisting

平成27年3月2日受付

*連絡先 中張隆司 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上の梶井町465番地
nakahari@koto.kpu-m.ac.jp

of a transient peak (initial phase) followed by a second slower decline (late phase) in the exocytotic events. GW7647 (a PPAR α agonist) enhanced the initial phase, and GW6471 (a PPAR α antagonist) abolished the GW7647-induced-enhancement, but it produced the delayed, but transient, increase in the late phase. Moreover, it also did with ACh alone. The effects of GW7647 were mimicked by arachidonic acid (a natural ligand of PPAR α). An inhibitor of the protein kinase G (PKG), Rp8BrPETcGMPS, or an inhibitor of nitric oxide synthase 1 (NOS1), N-PLA, also abolished the GW7647-induced-enhancement of the initial phase but produced the delayed increase in the late phase. GW7647 and ACh stimulated NO production and cGMP accumulation in antral mucosae. NOS1 and PPAR α co-localize in antral mucous cells. In conclusion, during ACh stimulation, PPAR α stimulation by AA, which accumulates NO via NOS1 leading to cGMP accumulation, modulates the Ca²⁺-regulated exocytosis in antral mucous cells.

Key Words: Gastric mucosa, Ca²⁺-regulated exocytosis, Acetylcholine, Arachidonic acid, NO.

はじめに

胃粘膜表面はムチンが層状にゲル層を形成し、酸による攻撃から粘膜を保護している。ムチン（分子量 4,500 万以上の高分子糖蛋白質）は、粘液細胞内で合成、細胞内顆粒に蓄えられ、刺激、特に副交感神経刺激、に反応して細胞外へ開口放出により分泌される¹⁾。

胃腺は、部位により噴門腺、胃底腺、幽門腺に区別される。胃底腺には、主細胞（ペプシノーゲン分泌）、壁細胞（酸分泌）、副細胞（粘液分泌）が存在し、胃消化に関わる胃液分泌を維持している一方で、噴門腺、幽門腺は、粘液分泌と重炭酸分泌が主体で、胃粘膜防御機構として重要である。特に幽門腺は大量の粘液を分泌している。幽門腺における粘液分泌は主に Ca²⁺ 調節性開口放出により維持されている¹⁻³⁾。

モルモット胃幽門腺粘液細胞では、光学顕微鏡下に開口放出を直接に観察することが可能である。この手法はビデオ顕微鏡法と呼ばれている。しかも画像をビデオレコーダーで記録することで 1/30 秒の時間分解能が得られる。我々は、このビデオ顕微鏡法を用い、モルモット胃幽門腺粘液細胞の開口放出の研究を進めてきた⁴⁻¹⁴⁾。モルモット幽門腺粘液細胞においては ACh 刺激（生体内では副交感（迷走神経）刺激に相当）は、細胞内 Ca²⁺ 濃度を上昇させ、Ca²⁺ 調節性開口放出を活性化する⁴⁾。この Ca²⁺ 調節性開口放出は、特徴的な二相性の活性化パターン（一過性の高い開口放出頻度を持った初期相

と緩やかに減少する遅延相）を示し、様々な物質（cAMP, cGMP, Cl⁻, アラキドン酸 (AA), プロスタグランジン (PG) 等）により修飾される⁴⁻¹⁴⁾。これらの物質中でも AA は、PG を介した経路 (PGE₂/EP4/cAMP pathway) の活性化だけでなく、直接に PPAR α を活性化するという二つの修飾経路に関わり、Ca²⁺ 調節性開口放出を増強している⁷⁻⁹⁾¹²⁾¹⁴⁾。本総説では、モルモット胃幽門腺粘液細胞において、Ca²⁺ 調節性粘液開口放出を増強している PPAR α を介したオートクリン機構について概説する。

胃幽門腺粘液細胞の Ca²⁺ 調節性開口放出：胃幽門腺粘液細胞の粘液分泌は 2 つの調節性開口放出 (Ca²⁺ 調節性開口放出と cAMP 調節性開口放出) により維持されている。胃幽門腺粘液細胞においては、Ca²⁺ 調節性開口放出が主たる開口放出であり (cAMP 調節性開口放出頻度は、Ca²⁺ 調節性開口放出頻度の約 10%⁴⁻⁶⁾)、その頻度は細胞内 Ca²⁺ 濃度 ([Ca²⁺]_i) に依存している⁴⁾。幽門腺粘液細胞において、Ca²⁺ を動員する代表的な刺激物質は ACh である。Ca²⁺ 調節性開口放出の分泌パターンは特徴的で、一過性の高い開口放出頻度を持つ初期相と、それに続くゆっくりと減少する遅延相から構成される (図 1)⁴⁻¹⁴⁾。Ca²⁺ 調節性開口放出反応は種々の蛋白質の連続した反応であることが知られている¹⁵⁾。細胞内で形成された顆粒は最終的に腺腔側膜直下まで輸送され、顆粒膜と腺腔側膜が融合する直前のドッキングと呼ばれる状態になる。続いて、顆粒膜と腺腔側膜に存在している開口放出

の一連の蛋白 (exocytotic machinery) に結合するプライミング (ATP 依存性), さらに, 顆粒の膜と腺腔側膜が開口放出の一連の蛋白を介して融合するフュージョン (Ca^{2+} 依存性) と連続した反応が起こり, 最終的に顆粒内容が細胞外へと放出される¹⁵⁾. Ca^{2+} 調節性開口放出の特徴的な二相性の反応については, 次のように説明できる. 初期相は, すでにプライミングしている開口放出可能な顆粒が, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇により, 一度にフュージョンする一過性高頻度の開口放出であり, 引き続き遅延相はプライミング, フュージョンが連続して起っている低頻度持続性開口放出である⁵⁾.

これまでの研究から幽門腺粘液細胞の Ca^{2+} 調節性開口放出の初期相は, cAMP, cGMP, $[\text{Cl}^-]_i$ 低下により増強されることが明らかとなっている⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾. cAMP は, プライミングとフュージョンの両ステップを促進する. すなわち, cAMP はプライミングによる開口放出可能な顆粒数を増加し, フュージョンの Ca^{2+} 感受性を増加させる. この2つの修飾効果により, Ca^{2+} 調節性開口放出頻度を数倍に増強している⁵⁾. cAMP の集積を刺激する物質としては, PGE_2 と β 刺激薬がある. cGMP と $[\text{Cl}^-]_i$ 減少は, プライミングのみを修飾する¹⁰⁾¹¹⁾. cGMP 集積を刺激する物質は, 一酸化窒素 (NO) である¹⁴⁾. $[\text{Cl}^-]_i$ は細胞容積と密接に関連し, 生理的条件下では, 細胞容積減少に伴って $[\text{Cl}^-]_i$ は減少する⁴⁾¹¹⁾. 胃幽門腺粘液細胞では, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇は, 細胞からの KCl 放出を増加, 細胞容積の減少を引き起こし, 結果的に $[\text{Cl}^-]_i$ は減少する⁴⁾¹¹⁾. 細胞容積減少が Ca^{2+} 調節性開口放出を増強することは既に報告しているが⁴⁾, この増強は, $[\text{Cl}^-]_i$ 減少によることが明らかにされている¹¹⁾.

一方, cAMP 調節性開口放出は $[\text{Ca}^{2+}]_i$ には依存しない⁵⁾. cAMP 調節性開口放出のパターンは Ca^{2+} 調節性開口放出と異なり, 初期相はなく低頻度持続性 (0.5~1 回/cell/30 秒) の遅延相のみである⁶⁾.

PPAR α による Ca^{2+} 調節性開口放出の増強: これまでの研究から, インドメタシン (IDM) とアスピリン (ASA) はシクロオキシゲナーゼ

(COX) を抑制, PGE_2 産生を抑制することで, Ca^{2+} 調節性開口放出を減少させることが明らかになっている. しかし IDM と ASA の抑制効果を比較すると, 一般に IDMの方が COX 抑制が強いにも関わらず, 開口放出抑制は ASAの方が大きかった. この原因は IDM と ASA は COX に対し, 異なる部位を抑制していることにある¹⁶⁾¹⁷⁾. COX はアラキドン酸 (AA) から PGG/H を合成すると同時に, 15R-HPETE も合成している. IDM はこの両物質の合成を阻害する. 一方, ASA は PGG/H 合成は阻害するが, 15R-HPETE の合成は抑制せず, むしろ活性化する. このことは, IDM は AA 蓄積を起こすが, ASA は起こさないことを示唆している. 実験的には, ASA に IDM を加えると ACh による Ca^{2+} 調節性開口放出は増加し, IDM 単独のレベルに達する⁷⁻⁹⁾. また, IDM による Ca^{2+} 調節性開口放出増加は AA により再現される⁹⁾. さらに ASA 存在下で観察された IDM による Ca^{2+} 調節性開口放出増強は PLA_2 の阻害薬を加えると消失した⁹⁾. また一方で, PKA のシグナルを阻害 (H-89 あるいは PKI で前処理) した上で IDM を加えても, Ca^{2+} 調節性開口放出は増加した⁷⁾⁹⁾¹²⁾. これらの結果は, AA が直接, Ca^{2+} 調節性開口放出を増強していることを示唆している.

AA を含む脂肪酸は, PPAR の天然リガンドであることが広く認められている. これらの実験結果をもとにして, PPAR α 刺激が胃幽門腺粘液細胞の Ca^{2+} 調節性開口放出を増強することが明らかとなった¹²⁾. PPAR α の選択的刺激薬である GW7647 は ACh 刺激による Ca^{2+} 調節性開口放出の初期相を増強する (Fig. 1A). この初期相の増強は, PPAR α の選択的阻害薬 GW6471 により消失するが, この GW6471 により抑制された初期相は, ACh 単独刺激による初期相より小さかった (Fig. 1B). さらに, 遅延相には, 一過性の開口放出の増加が認められた (Fig. 1B). 同じような遅延相の一過性の増加は, PKG 阻害薬 (Rp8BrPETcGMPS) により起こることが報告されている. これは, 幽門腺粘液細胞が, PDE2A (cGMP-dependent phosphodiesterase) を持っており, PKG 阻害は PDE2 活性を抑え cAMP 分解

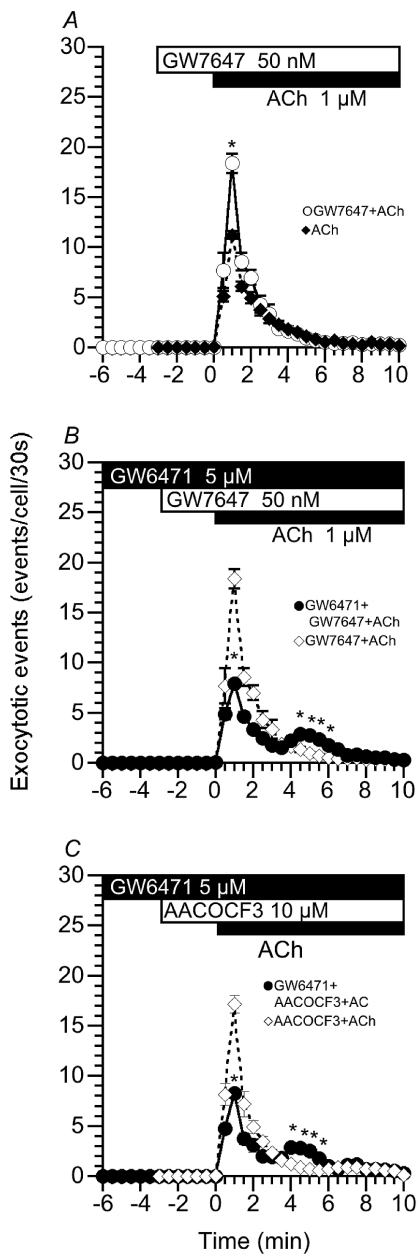


Fig. 1. Effects of PPAR α -agonist (GW7647) and -antagonist (GW6471) on the frequency of ACh-stimulated exocytotic events. ACh ($1\mu\text{M}$) increased the frequency of exocytotic events in antral mucous cells: an initial phase followed by a late phase. A: Effects of GW7647 on the ACh-stimulated exocytotic events. GW7647 (50 nM) enhanced the ACh-stimulated initial phase by 64% in antral mucous cells. B: Effects of GW6471 on the exocytotic events stimulated by GW7647 plus ACh. GW6471 ($5\mu\text{M}$) abolished the enhancement of initial phase of exocytotic events, and decreased the frequency to 43% of that enhanced by GW7647 plus ACh; rather, the frequency was reduced to 71% of that increased by ACh alone. However, the addition of GW6471 produced the delayed, but transient, increase in the exocytotic events stimulated by GW7647 plus ACh. C: Effects of AACOCF₃ ($1\mu\text{M}$). AACOCF₃ enhanced the ACh-stimulated initial phase, similarly to GW7647. GW6471 abolished the enhancement of initial phase and produced the delayed increase in the exocytotic events stimulated by AACOCF₃ plus ACh. *Significantly different from the corresponding values ($P < 0.05$).

を抑制, 最終的に cAMP が集積するためであることが明らかとなっている¹³⁾. この結果は, PPAR α の選択的刺激薬が, cGMP を集積して Ca²⁺ 調節性開口放出の初期相を増強していることを示唆している. また ACh 単独刺激時に GW6471 が初期相の減少, 遅延相の一過的增加を起こしていることから, ACh 刺激のみでも, PPAR α の活性化が起こっている可能性がある.

前述した様に AA も ACh 刺激による Ca²⁺ 調節性開口放出の初期相を増強するが, この初期相増強も, PPAR α の選択的阻害薬 GW6471 により消失した. この GW6471 により抑制された初期相は, ACh 単独刺激による初期相より小さく, さらに, 遅延相には一過性の開口放出の増加が認められた (Fig. 1C).

さらに, PKG 阻害薬 (Rp8BrPETcGMPS), NOS1 阻害薬 (N-PLA) あるいは非選択性 NOS 阻害薬 (L-NAME) は, PPAR α 刺激薬 α (GW6471) による Ca²⁺ 調節性開口放出の初期相の増強を消失させ, 遅延相における一過性の開口放出増加を引き起こした (Fig. 2). このように, PPAR α 阻害薬 (GW6471) の効果は, PKG 阻害薬 (Rp8BrPETcGMPS), あるいは NOS1 阻害薬 (N-PLA) により完全に再現された. これらの結果は, PPAR α の活性化が, NO 産生とそれに引き続く cGMP 集積を起こしていることを強く示唆する結果であった. PPAR α 阻害薬, NOS1 阻害薬の効果は, NO ドナー (NOC12) あるいは 8BrcGMP により回復した. また, 胃幽門腺粘液細胞における NOS の subtype についても検討した. PPAR α 刺激薬による Ca²⁺ 調節性開口放出の初期相増強に対して, NOS2, NOS3 の選択的阻害剤は全く効果がなかった¹⁴⁾. Western blot では, 幽門粘膜には PPAR α , NOS1 の存在が同定された (NOS2, NOS3 は同定できなかった). 更に免疫組織化学で, PPAR α , NOS1 が幽門腺粘液細胞内に共局在していることも確認された (Fig. 3).

幽門粘膜を用いて, NO の放出量と粘膜内の cGMP 含量を測定した. まず, NO ドナー (NOC12) を用いて幽門粘膜に NO を付加することにより, 幽門粘膜内 cGMP 含量は増加した. PPAR

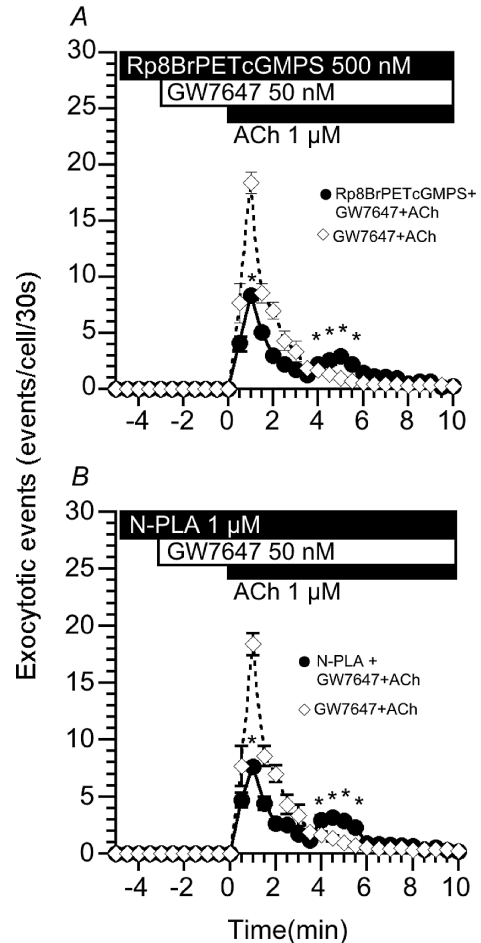


Fig. 2. Effects of a PKG inhibitor (Rp8BrPETcGMPS) and NOS1 inhibitor (N-PLA) on the frequency of ACh-stimulated exocytotic events enhanced by GW6471. A: Effects of Rp8BrPETcGMPS on the exocytotic events stimulated by GW6471 plus ACh. Rp8BrPETcGMPS (500 nM) abolished the enhancement of initial phase of exocytotic events (the frequency to 45% of that enhanced by GW6471 plus ACh), and produced the delayed increase in the exocytotic events stimulated by GW6471 plus ACh. B: Effects of N-PLA (1 μ M, a selective inhibitor of NOS1) on the exocytotic events stimulated by GW6471 plus ACh. N-PLA (1 μ M) abolished the enhancement of initial phase and produced the delayed increase in the exocytotic events stimulated by GW6471 plus ACh. *Significantly different from the corresponding values ($P < 0.05$).

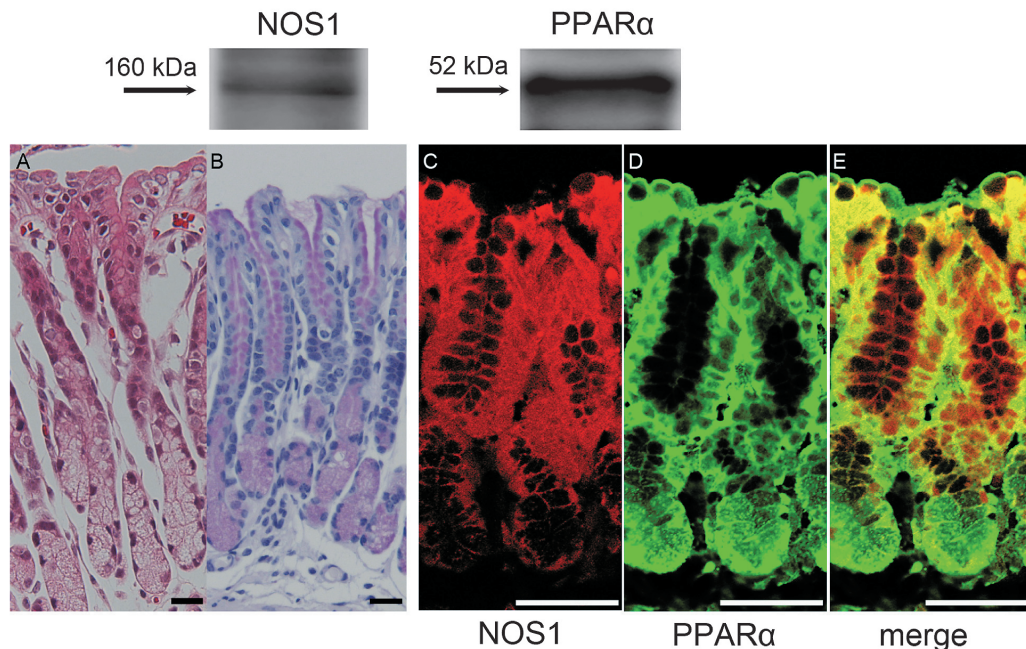


Fig. 3. Expression and localization of NOS1 or PPAR α in antral mucous cells: A&B: Western blot analysis for NOS1 (A) and PPAR α (B). The NOS1 band (160 kDa) and PPAR α band (52 kDa) were detected in the antral mucosa. C: H&E staining. D: PAS staining. E: Immunofluorescence for NOS1. The cytoplasm of the antral mucous cell was positively stained for NOS1. F: Immunofluorescence for PPAR α . The cytoplasm and the nucleus of the antral mucous cell were positively stained for PPAR α . G: Merged figure. NOS1 and PPAR α were colocalized in the cytoplasm of the antral mucous cell. Scale bars represent 50 μ M (A-E).

α 刺激薬, ACh, AACOCF3 により幽門粘膜の NO 産生, cGMP 含量は増加し, PPAR α 刺激薬と AACOCF3 による幽門粘膜の NO 産生, cGMP 含量増加は, ACh により増強された. また, これらの刺激による幽門粘膜の NO 産生, cGMP 含量増加は PPAR α 阻害薬 (GW6471) あるいは, NOS1 阻害薬 (N-PLA) 存在下では, 完全に消失した (Fig. 4).

PPAR α による修飾は, ACh 単独刺激時にも起こっており, 実際に ACh 単独刺激は cGMP の集積も起こしている. 考えられる経路は, ACh 刺激により上昇した $[Ca^{2+}]_i$ が, PLA2 を活性化し, 膜脂質から AA を切り出し, PPAR α を刺激することが考えられる. 前述した IDM と ASA の結果, PPAR α による開口放出の増強が PLA2 阻害剤により完全に消失するという結果も, ACh

による $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が AA の集積を刺激していることを支持している.

また, PPAR α 刺激は, $[Ca^{2+}]_i$ を変化させないことも確認されている¹⁴. このように, PPAR α 刺激は Ca^{2+} 調節性開口放出を直接修飾していることが明らかとなった.

PPAR α は核内レセプターとして知られており, 転写を介して様々な効果を表してくる. しかし今回の PPAR α による開口放出の増強反応は直ちに観察されており, 遺伝子の転写を介した反応とは考えられない. PPAR α の直接反応 (non-genomic action) と考えられる. PPAR の直接反応は, 様々な細胞, 組織において既に報告されている¹⁸. また, 血管内皮細胞, 血管平滑筋等でも, PPAR を介した NO 産生が報告されており¹⁹, $[Ca^{2+}]_i$ の上昇による NO 産生の普

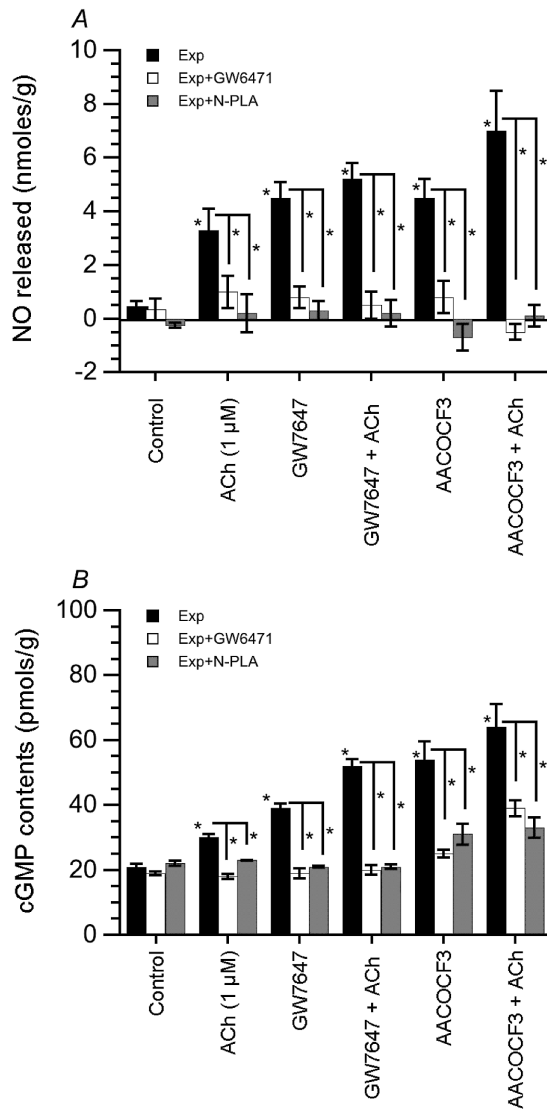


Fig. 4. The amounts of NO released from and cGMP content of the antral mucosae. A: The amounts of NO released from the antral mucosa. ACh, GW7647, and GW7647 plus ACh increased the amounts of NO released from stripped antral mucosa. GW6471 or N-PLA inhibited these increases in the amounts of NO released during 10 min-incubation with ACh, GW7647, and GW7647 plus ACh. AACOCF₃ or AACOCF₃ plus ACh increased the amounts of NO released from stripped antral mucosa in both samples (10 min). GW6471 or N-PLA inhibited these increases in the amounts of NO released during 10 min-incubation with AACOCF₃ or AACOCF₃ plus ACh. B: The cGMP contents of the antral mucosa. ACh increased the cGMP contents of stripped antral mucosa. GW7647 or GW7647 plus ACh also increased the cGMP contents of stripped antral mucosa. These increases were inhibited by GW6471 or N-PLA. AACOCF₃ or AACOCF₃ plus ACh increased the cGMP contents of stripped antral mucosa. These increases were inhibited by GW6471 or N-PLA. *Significantly different from the corresponding values ($P < 0.05$).

遍的な経路である可能性がある。

一方で、AAはPGs, LTX等、アラキドン酸カスケードの鍵となる基質である。これらAAから産生された物質の効果である可能性があるが、非代謝性のアラキドン酸(AACOCF3)によっても反応が再現されることから、PGs, LTX等のアラキドン酸カスケードの代謝産物の関与は除外できる。

胃幽門腺粘液細胞においては、AA/PPAR α 経路が重要な修飾経路であることを紹介した。一

方で、これまでの研究で、AA/PGE2経路も開口放出の修飾経路であることが報告されている。AA/PGE2経路が活性化されるためには、高濃度の $[Ca^{2+}]_i$ が必要であり、この2つの経路の役割は異なっていると考えている。生理的な条件で重要な経路はおそらくAA/PPAR α 経路であり、病的状態、例えば、潰瘍、炎症などでは $[Ca^{2+}]_i$ 非常に高いレベルに維持される可能性がある。こうした病的状態に粘膜が曝された時の防御機構として、AA/PGE2経路が働くと考え

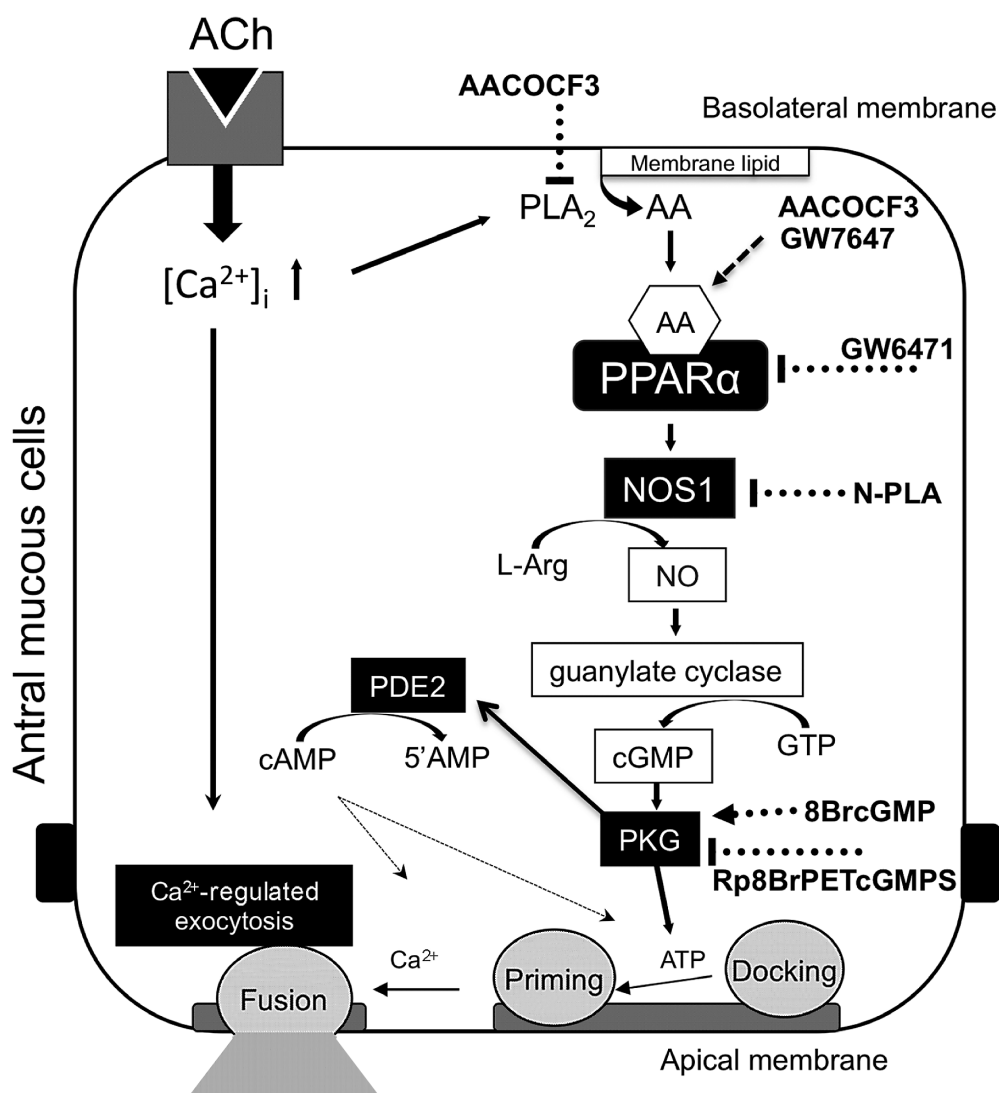


Fig. 5. PPAR α regulation of Ca²⁺-regulated exocytosis in guinea pig antral mucous cells.

えている。

今回の結果を Fig. 5 に示している。ACh 刺激は $[Ca^{2+}]_i$ を上昇させる。この $[Ca^{2+}]_i$ 上昇は直接 Ca^{2+} 調節性開口放出を活性化する。一方で、 $[Ca^{2+}]_i$ の上昇は細胞膜脂質から AA を遊離させ、PPAR α を活性化、引き続き NOS1/NO/cGMP と信号経路を活性化する。最終的に cGMP は PKG を活性化して、 Ca^{2+} 調節性開口放出のプライミングステップを促進、開口放出可能な顆粒数を

増やす。これが、開口放出初期相を増強する。同時に活性化された PKG は、PDE2 を刺激し、cAMP の分解を促進し、PKA 経路（強力な Ca^{2+} 調節性開口放出の活性化経路）を完全に抑制する。おそらく PKA による必要以上の Ca^{2+} 調節性開口放出の活性化を抑え、粘液細胞を保護していると考えている。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文

- 1) Forstner JF, Forstner GG. Gastrointestinal mucus. In: Physiology of the Gastrointestinal Tract vol. 2 (3rd ed.), edited by Johnson LR, Alpers DH, Christensen J, Jacobson ED, and Walsh JH, Raven Press, New York, 1994, pp.1255-1283.
- 2) Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterol* 2000; 119: 521-535.
- 3) Suzuki AG, Kaneyama J, Tsukamoto M, Kaneko K, Suzuki Y. Stimulation of Cl^- and HCO_3^- secretion by intramural cholinergic neurons in guinea pig antrum in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1993; 264: G118-G125.
- 4) Fujiwara S, Shimamoto C, Katsu K, Imai Y, Nakahari T. Isosmotic modulation of Ca^{2+} -regulated exocytosis in guinea-pig antral mucous cells: role of cell volume. *J Physiol* 1999; 516: 85-100.
- 5) Nakahari T, Fujiwara S, Shimamoto C, Kojima K, Katsu K, Imai Y. cAMP modulation of Ca^{2+} -regulated exocytosis in ACh-stimulated antral mucous cells of guinea pig. *Am J Physiol* 2002; 282: G844-G856.
- 6) Ohnishi A, Shimamoto C, Katsu K, Ito S, Imai Y, Nakahari T. EP1 and EP4 receptors mediate exocytosis evoked by prostaglandin E_2 in guinea-pig antral mucous cells. *Exp Physiol* 2001; 86: 451-460.
- 7) Shimamoto C, Fujiwara S, Kato M, Ito S, Katsu K, Mori H, Nakahari T. Inhibition of ACh-stimulated exocytosis by NSAIDs in guinea pig antral mucous cells: autocrine regulation of mucin secretion by PGE_2 . *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G39-G47.
- 8) Shimamoto C, Nakanishi Y, Katsu K, Nakano T, Kubota T, Mori H, Nakahari T. Prostaglandin E_2 release in gastric antral mucosa of guinea-pigs: basal PGE_2 release by cyclo-oxygenase 2 and ACh-

献

- stimulated PGE_2 release by cyclo-oxygenase 1. *Exp Physiol* 2006; 91: 1015-1024.
- 9) Fujiwara S, Shimamoto C, Nakanishi Y, Katsu K, Kato M, Nakahari T. Enhancement of Ca^{2+} -regulated exocytosis by endomethacin in guinea-pig antral mucous cells: arachidonic acid accumulation. *Exp Physiol* 2006; 91: 249-259.
- 10) Saad AH, Shimamoto C, Nakahari T, Fujiwara S, Katsu K, Marunaka Y. cGMP modulation of ACh-stimulated exocytosis in guinea pig antral mucous cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1138-G1148.
- 11) Shimamoto C, Umegaki E, Katsu K, Kato M, Fujiwara S, Kubota T, Nakahari T. $[Cl^-]_i$ modulation of Ca^{2+} -regulated exocytosis in ACh-stimulated antral mucous cells of guinea pig. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G824-G837.
- 12) Sawabe Y, Shimamoto C, Sakai A, Kuwabara H, Saad AH, Nakano T, Takitani K, Tamai H, Mori H, Marunaka Y, Nakahari T. Peroxisome proliferation activation receptor a modulation of Ca^{2+} -regulated exocytosis via arachidonic acid in guinea-pig antral mucous cells. *Exp Physiol* 2010; 95: 858-868.
- 13) Tanaka S, Tanaka R, Harada S, Kohda Y, Matsumura H, Shimamoto C, Sawabe Y, Marunaka Y, Kuwabara H, Takahashi Y, Ito S, Nakahari T. A PKG inhibitor increases Ca^{2+} -regulated exocytosis in guinea pig antral mucous cells: cAMP accumulation via PDE2A inhibition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G773-G780.
- 14) Tanaka S, Sugiyama N, Takahashi Y, Mantoku D, Sawabe Y, Kuwabara H, Nakano T, Shimamoto C, Matsumura H, Marunaka Y, Nakahari T. PPAR α autocrine regulation of Ca^{2+} -regulated exocytosis in

- guinea pig antral mucous cells: NO and cGMP accumulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G1169-G1179.
- 15) Südhof TC. The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions. *Nature* 1995; 375: 645-653.
- 16) Holtzman MJ, Turk J, and Shornick LP. Identification of a pharmacologically distinct prostaglandin H synthase in cultured epithelial cells. *J Biol Chem* 1992; 267: 21438-21445.
- 17) Claria J, Serhan CN. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9475-9479.
- 18) Ropero AB, Juan-Pico P, Fuentes E, Bermudes-Silva FJ, Roche E, Quesada I, De Fonseca FR, Nadal A. Rapid non-genomic regulation of Ca^{2+} signals and insulin secretion by PPAR α ligands in mouse pancreatic islet of Langerhans. *J Endocrinol* 2009; 200: 127-138.
- 19) Polikandriotis JA, Mazzella Lj, Rupnow HL, Hart MC. Peroxisome proliferation activated receptor α ligands stimulate endothelial nitric oxide production through distinct Peroxisome proliferation activated receptor α -dependent mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1810-1816.

著者プロフィール



中張 隆司 Takashi Nakahari

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科細胞生理学・特任教授

略 歴：1986年3月 大阪医科大学大学院（生理学）助手

1986年4月 大阪医科大学 生理学教室助手

1990年1月～1992年1月 Sydney 大学生理学 (Australia) Visiting scientist

1993年11月～1995年8月 Toronto 大学小児病院研究所 (Canada) Visiting Scientist

2007年4月 大阪医科大学 生理学 准教授

2014年6月～再生未来細胞培養センター主席主任研究員

2014年6月～京都府立医科大学大学院 医学研究科 細胞生理学 特任教授

専門分野：細胞生理学（上皮膜輸送，線毛運動）

最近興味のあること（脳室線毛の機能と水頭症）：

主な業績：1. Tanaka S, Sugiyama N, Takahashi Y, Mantoku D, Sawabe Y, Kuwabara H, Nakano T, Shimamoto C, Matsumura H, Marunaka Y, Nakahari T. PPAR α autocrine regulation of Ca^{2+} -regulated exocytosis in guinea pig antral mucous cells: NO and cGMP accumulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G1169-G1179.

2. Komatani-Tamiya N, Daikoku E, Takemura Y, Shimamoto C, Nakano T, Kohda Y, Matsumura H, Marunaka Y, Nakahari T. Procatenol-stimulated increases in ciliary bend amplitude and ciliary beat frequency in mouse bronchioles. *Cell Physiol Biochem* 2012; 29: 511-522.