

| | | | | |
|---------|--|--------|---------|---------|
| 氏 名（本籍） | かざ 風 | ま 間 | いつ 逸 | ろう 郎 |
| 学位の種類 | 博 士（医 学） | | | |
| 学位記番号 | 医 博 第 2 3 0 2 号 | | | |
| 学位授与年月日 | 平 成 1 8 年 3 月 2 4 日 | | | |
| 学位授与の条件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 | | | |
| 研究科専攻 | 東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻 | | | |
| 学位論文題目 | SIADH（抗利尿ホルモン分泌不適切症候群）の 病態成立機序解明とその治療法についての研究 | | | |

（主 査）

| | | |
|--------|------------|----------|
| 論文審査委員 | 教授 西 條 康 夫 | 教授 佐々木 巖 |
| | 教授 加 藤 正 人 | |

論文内容要旨

SIADH（抗利尿ホルモン不適切分泌症候群）は vasopressin（AVP）過剰により水貯留がおこり、希釈性の低ナトリウム血症を呈する疾患であるが、その病態形成時に腎集合管の水チャネル（AQP2）蛋白の発現が増加することがラットのモデルで証明されている。一方で、腎臓における尿濃縮には、集合管の AQP2 を介した水の再吸収だけでなく、その前段階として、ヘンレの太い上行脚のナトリウムトランスポーター（BSC1）を介したナトリウムの再吸収も重要と考えられている。そこで研究1では、SIADH ラットモデルを作成し、SIADH の病態形成への BSC1 蛋白発現の関与について調べた。本研究では、水負荷とデスマプレシン（dDAVP）の持続皮下投与により SIADH モデルラットを作成し、詳細な生理データの解析とともに、病態形成時における rat BSC1（rBSC1）蛋白や AQP2 蛋白の経時的变化を western blot 法で調べた。その結果、SIADH ラットでは低ナトリウム血症形成時に AQP2 蛋白のみならず rBSC1 蛋白の発現増加がみられ、引き続き vasopressin escape 現象後に rBSC1 蛋白の発現減少がみられた。

以上の研究1の結果より、SIADH の病態には、AQP2 のみならず BSC1 蛋白の発現も深く関わっていることが示唆された。

SIADH に対する治療は現在でも水制限が主体である。また、これまでいくつかの薬物治療法が試されてきたが、作用が一定しないうえ、重篤な副作用を伴うことから、臨床的な有用性は低いとされてきた。そこで研究2では、研究1での結果に基づいて、SIADH モデルラットに対するいくつかの薬物治療法の可能性について検討した。

AVP V_2 受容体拮抗薬は、SIADH ラットにおける AQP2 の発現増加を抑え、水利尿を起こすことにより SIADH の治療に有効であるとされているが、その長期的な治療効果と至適用量については確認されていない。そこで実験1ではまず、 V_2 受容体拮抗薬の長期的な治療効果について調べた。本実験では、SIADH ラットに対して、経口で OPC-31260 を7日間投与したところ、 V_2 受容体拮抗薬は用量依存性に治療効果を示したが、高用量では毒性を示した。毒性のない低用量では、投与直後は rBSC1 や AQP2 蛋白発現の減少に伴う利尿が起こり、治療効果を示したが、長期投与に伴い rBSC1 や AQP2 の蛋白発現が反跳的に増加し、治療効果が減衰した。このことから、SIADH に対する V_2 受容体拮抗薬の単独での長期投与は難しいことが示唆された。

次に、 V_2 受容体拮抗薬により、反跳的に rBSC1 の発現が増加した状態に対し、BSC1 の機能的阻害剤であるループ利尿薬を併用することにより、 V_2 受容体拮抗薬の治療効果の減衰を補うことができるのではないか、と考えた。そこで実験2では SIADH ラットに対して、低用量 V_2 受容体拮抗薬にループ利尿薬を併用投与した場合の、長期的な治療効果について調べた。本実験では SIADH ラットに対して、経口で furosemide を単独、または OPC-31260 と併用して7日間

投与したところ、尿中へのナトリウムの過剰喪失は見られず、腎髄質中ナトリウムと尿素の減少と共に、持続的で相加的な治療効果が得られた。このことから、SIADH の治療において低用量 V_2 受容体拮抗薬にループ利尿薬を併用投与した場合、反跳的に発現の増加した BSC1 を介して尿濃縮機構が機能的に阻害され、相加的な治療効果が得られると考えられた。

躁鬱病の治療薬であるリチウムは Adenylate cyclase を阻害することにより AQP2 の発現を抑制することが知られている。従って実験 1 において、 V_2 受容体拮抗薬により反跳的に AQP2 の発現が増加した状態に対し、リチウムを併用することによっても、 V_2 受容体拮抗薬の治療効果の減衰を補うことができるのではないか、と考えた。そこで実験 3 では SIADH ラットに対して、低用量 V_2 受容体拮抗薬にリチウムを併用投与した場合の長期的な治療効果について調べた。本実験では、SIADH ラットに対して、経口で lithium chloride (LiCl) を単独、または OPC-31260 と併用して 7 日間投与したところ、治療的用量の LiCl により、AQP2 蛋白発現の減少と共に、副作用を生ずることなく、持続的で相加的な治療効果が得られた。

最後に実験 4 では、低用量 V_2 受容体拮抗薬にループ利尿薬、リチウムを同時併用した場合の治療効果について調べたが、相加的な治療効果は得られなかった。

以上の研究 2 の結果より、低用量 V_2 受容体拮抗薬とリチウムの併用療法は、SIADH に対して臨床的に最も有用である可能性が高いと考えられた。

審査結果の要旨

SIADHはバゾプレシン（AVP）の持続的な過剰分泌により、水排泄障害が起こり、希釈性の低Na血症を呈する疾患である。その原因は多岐にわたるが、特に悪性腫瘍、肺疾患の合併症や薬物の副作用によるSIADHは、臨床上、遭遇する頻度が高い。しかし多くの分野にまたがる疾患であるだけに、その病態や治療法に関しては、各分野において掘り下げて調べられることはなかった。

本論文の研究1では申請者は、腎臓疾患としての切り口から、SIADHの病態を明らかにした。体液量維持を目的とした水の体内保持はヒトを含む陸上動物の生命活動を支える基本機能であるが、これは腎臓において調節されている。生体が水を再吸収し尿を濃縮するためには、その前段階としてNaを再吸収して腎髄質の浸透圧勾配を形成することが必要であり、そのためには腎集合管の水チャンネル（AQP2）のみならず、ヘンレの太い上行脚の腎特異的ナトリウムトランスポーター（BSC1）の発現調節が必要であることが、申請者が共同研究者として主に動物実験に関わった研究により証明されている（参考論文）。本論文の研究1では、SIADHラットにおける低Na血症形成時に、これまでにすでに関与が証明されているAQP2のみならず、BSC1蛋白発現の増加も関わっていることを明らかにした。SIADHの病態について、腎臓疾患という観点から掘り下げ、BSC1の関与をも証明したことは、今後、SIADHの治療を考える上で重要な知見であると考えられる。

研究2では申請者は、研究1の結果にもとづいて、SIADHラットに対する薬物治療実験を試みた。実験1では、近年開発されたAVP V2受容体拮抗薬が、用量依存性に治療効果を示すが、高用量では毒性を示すことを証明した。毒性のない低用量では投与直後にBSC1やAQP2蛋白発現の減少に伴う利尿が起こり、治療効果を示すが、長期投与に伴いBSC1やAQP2の発現が反跳的に増加し、治療効果が減衰することも証明した。この結果により、SIADHに対するV2受容体拮抗薬の単独での長期投与は難しいことを示唆した。SIADHの患者に対するV2受容体拮抗薬の単独投与は臨床試験の段階に入っているだけに、その安全性に対する警鐘を鳴らしたという意味で重要な知見と考えられる。

さらに申請者は実験2,3で、低用量V2受容体拮抗薬にループ利尿薬またはリチウムを併用することを試みた。その結果、ループ利尿薬においては発現の増加したBSC1を機能的に阻害することにより、リチウムではAQP2の発現を抑制することにより、相加的で持続的な治療効果が得られることを示した。現在でも薬物療法が確立されず、古典的な水制限が治療法の主流となっているSIADHに対し、その病態において新たに関連が証明されたBSC1の発現状態に基づいて、作用機序の異なる薬物を併用することにより、安全で効果的な新しい治療法の可能性を示した、という意味で臨床的にも大変意義深い研究といえる。

これらの研究の成果のうち、研究1および、研究2の実験1,2については既に英文学術雑誌（*Kidney International*）に掲載されており（基礎論文）、研究2の実験3についても*Nephrology Dialysis Transplantation*に掲載予定となっている（博士論文）。

以上により、本論文は論文審査、最終審査において、博士論文としてふさわしいものとの審査結果を得た。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。