

氏 名（本籍）	さな 真	だ 田	さとる 覚
学位の種類	博 士（医 学）		
学位記番号	医 博 第 2 6 7 0 号		
学位授与年月日	平 成 21 年 3 月 25 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	副腎不全での腎臓における水再吸収障害機序解明 についての研究		

（主 査）

論文審査委員	教授 北 本 哲 之	教授 田 林 暁 一
	教授 根 東 義 明	

論文内容要旨

副腎不全では、腎臓における水再吸収障害が生じることが古くから知られているが、その詳細な分子メカニズムは未だ明らかになっていない。副腎不全モデル動物は塩分需要が増加しており、よって塩分を投与しないと生存できないことが知られている為、これまでの研究は塩分投与下で行われてきた経緯がある。しかし近年、塩分そのものが直接、腎臓における水再吸収に影響する可能性が示唆された。そこで、本研究では、副腎不全ラットに含有ナトリウム量の異なる食餌を与え（副腎摘+無塩分食群：Adx0, 副腎摘+ナトリウム3mEq/日群：Adx3, 副腎摘+ナトリウム10mEq/日群：Adx10）それぞれの条件において、腎臓における水再吸収を担う水チャネル（AQP2）を調べ、副腎不全における水再吸収障害の分子メカニズムを、ナトリウムの役割と共に明らかにした。

副腎不全ラットでは投与ナトリウム依存性に水の再吸収が亢進し、また AQP2 蛋白発現も増加しており、副腎不全における水再吸収機序にはナトリウムが深く関わっていることが示唆された。一方で、AQP2 発現を調節していることが知られているバソプレッシン（AVP）濃度を測定したところ、最も AVP 濃度が高い Adx0 の AQP2 蛋白発現が最も低く、Adx0 よりも AVP 濃度が低い Adx3、および Adx10 の AQP2 蛋白発現が逆に増加していた。これらのことから、今回の我々の研究において、AVP は副腎不全における AQP2 蛋白発現調節に関与していない可能性が考えられた。

近年、AVP 非依存性の AQP2 調節因子として Tonicity-enhancer binding Protein (TonEBP) が発見され、腎臓髄質において AVP と異なる経路で直接 AQP2 発現を調節していることが明らかにされた。従って、本研究の病態において TonEBP が関与している可能性が考えられた。腎臓における TonEBP は、組織張度が上昇に伴い自身の蛋白発現量が増加し、かつ細胞質から核内へ移動し、AQP2 や浸透圧物質である BGT-1 などの標的遺伝子の転写を促進することが知られている。免疫組織化学染色では、TonEBP 蛋白の分布はナトリウム依存性に細胞質から核へと移動した。しかし TonEBP 蛋白発現量は、Adx3 は Adx0 よりも増加したが、Adx10 は Adx3 よりも減少していた。標的遺伝子（BGT-1, AQP2）の転写産物も同様に Adx3 は Adx0 よりも増加したが、Adx10 は Adx3 よりも減少していた。これらの結果より、今回の実験において TonEBP はナトリウム依存性の AQP2 発現調節に部分的に関与している可能性が考えられたが、副腎不全での AQP2 発現は TonEBP のみで調節されていないことが示唆された。

以上の結果より、副腎不全モデルラットにみられるナトリウム依存性の AQP2 蛋白発現は、AVP、及び TonEBP のみでは説明することができず、未知の機序が関与している可能性が考えられた。

審査結果の要旨

副腎不全では、腎臓における水再吸収障害が生じることが古くから知られているが、その詳細な分子メカニズムは未だ明らかになっていない。副腎不全モデル動物は塩分需要が増加しており、よって塩分を投与しないと生存できないことが知られている為、これまでの研究は塩分投与下で行われてきた経緯がある。しかし近年、塩分そのものが直接、腎臓における水再吸収に影響する可能性が示唆された。

本研究では、副腎不全ラットでは投与ナトリウム依存性に水の再吸収が亢進し、また AQP2 蛋白発現も増加しており、副腎不全における水再吸収機序にはナトリウムが深く関わっていることが示唆された。一方で、AQP2 発現を調節していることが知られているバソプレッシン (AVP) 濃度を測定したところ、AQP2 蛋白発現との間に解離を認め、AVP が副腎不全における AQP2 蛋白発現調節に関与していない可能性が考えられた。

AVP 非依存性の AQP2 調節因子として Tonicity-enhancer binding protein (TonEBP) が発見され、腎臓髄質において AVP と異なる経路で直接 AQP2 発現を調節していることが、近年明らかにされた。従って、本研究の病態において TonEBP が関与している可能性が考えられた。免疫組織化学染色法、Western blot 法、及び Real-time PCR 法にて TonEBP 活性を調べた結果、今回の実験において TonEBP はナトリウム依存性の AQP2 発現調節に部分的に関与している可能性が考えられたが、副腎不全での AQP2 発現は TonEBP のみで調節されていないことが示唆された。

以上の結果より、副腎不全モデルラットにみられるナトリウム依存性の AQP2 蛋白発現は、AVP、及び TonEBP のみでは説明することができず、未知の機序が関与している可能性が考えられた。

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。

