慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	心血管リスク管理における腸管ミネラルコルチコイド受容体の意義の解明
Sub Title	Role of intestinal mineralocorticoid receptor on cardiovascuar morbidity
Author	栗原, 勲(Kurihara, Isao)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	我々は、前年度の研究において、Villin-CreマウスとMR-floxマウスの交配により、腸管上皮特異的MR欠損マウス（腸管MRKO）を作出し、その表現型解析を通じて、大腸におけるMRの上皮性Naチャネル（ENaC）を介した血圧調整の機能を明らかにし、その成果を論文報告した（Nakamura et al. J AHA, 2018）。これらの検討では、DOCA/salt負荷および低塩分負荷モデルを用いて、腸管MRの機能を検討したが、今年度は、これらのマウスに高脂肪食負荷（HFD）および高脂肪高食塩負荷（HFSD）を行い、その表現型につき検討を行った。HFDでは、control群において体重の増加に伴い血圧の上昇が認められたが、腸管MRKO群ではcontrol群に比して体重に差はないものの、有意に血圧上昇が抑制されていた。HFSDでは、この血圧差がさらに拡大することを予想していたが、大変興味深いことに、HFSDでは、HFDに比して体重増加がcontrol群、腸管MRKO群ともに有意に抑制されており、血圧も両群に差を認めなかった。また、HFDによる腸内細菌の変化を直腸便検体を用いて評価したところ、control群では、バクテロイデス属・プレボテラ属が増加傾向、ラクトバチルス属が減少傾向を示し、腸管MRKOではこれらの変化が抑制されている傾向にあった。Ksp1-CreマウスとMR-floxマウスの交配により作出した腎尿細管特異的MR欠損マウス（腎MRKO）は、サンプルサイズの確保に難渋しており、サンプル数がそろい次第、上記検討をcontrol群、腸管MRKO、腎MRKOの3群比較で進めて行く予定である。 We previously generated intestinal epithelial cell-specific MR knockout mice (IEC-MRKO) through crossbreeding of Villin-Cre mice and MR-flox mice. We demonstrated that IEC-MR is involved in the Na-handling through colonic ENaC and blood pressure regulation by two models, which are DOCA/salt loading and low salt diet, and published this result (Nakamura et al. J AHA, 2018). In the present study we employed high fat diet (HFD) and high fat and high salt diet (HFSD) to compare the phenotype of control and IEC-MRKO. In HFD models, body weight (BW) chronologically increased in both control and IEC-MRKO. Blood pressure (BP) was elevated accordingly in control while BP elevation was significantly attenuated in IEC-MRKO. In HFSD models, BW increase was abolished in both control and IEC-MRKO and there was no difference of BP in two groups. We also analyzed the gut flora by using rectally-collected feces. Bacteroides and Prevotella species tended to be increased and Lactbacillus species tended to be decreased in control. These changes were attenuated in IEC-MRKO. We also generated renal tubule-specific MR knockout mice (kidney-MRKO) through crossbreeding of Ksp1-Cre mice and MR-flox mice. Now we will schedule comparison of 3 groups (control, IEC-MRKO, Kidney-MRKO) under HFD.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180004

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2019 年 4 月 6 日

2018 年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師	補助額	500 （特B）千円
	氏名	栗原 勲	氏名（英語）	ISAO KURIHARA		

研究課題（日本語）

心血管リスク管理における腸管ミネラルコルチコイド受容体の意義の解明

研究課題（英訳）

Role of intestinal mineralocorticoid receptor on cardiovascuar morbidity

１．研究成果実績の概要

我々は、前年度の研究において、Villin-Cre マウスと MR-flox マウスの交配により、腸管上皮特異的 MR 欠損マウス（腸管 MRKO）を作出し、その表現型解析を通じて、大腸における MR の上皮性 Na チャネル（ENaC）を介した血圧調整の機能を明らかにし、その成果を論文報告した（Nakamura et al. J AHA, 2018）。これらの検討では、DOCA/salt 負荷および低塩分負荷モデルを用いて、腸管 MR の機能を検討したが、今年度は、これらのマウスに高脂肪食負荷（HFD）および高脂肪高食塩負荷（HFSD）を行い、その表現型につき検討を行った。HFD では、control 群において体重の増加に伴い血圧の上昇が認められたが、腸管 MRKO 群では control 群に比して体重に差はないものの、有意に血圧上昇が抑制されていた。HFSD では、この血圧差がさらに拡大することを予想していたが、大変興味深いことに、HFSD では、HFD に比して体重増加が control 群、腸管 MRKO 群ともに有意に抑制されており、血圧も両群に差を認めなかった。また、HFD による腸内細菌の変化を直腸便検体を用いて評価したところ、control 群では、バクテロイデス属・プレボテラ属が増加傾向、ラクトバチルス属が減少傾向を示し、腸管 MRKO ではこれらの変化が抑制されている傾向にあった。Ksp1-Cre マウスと MR-flox マウスの交配により作出した腎尿細管特異的 MR 欠損マウス（腎 MRKO）は、サンプルサイズの確保に難渋しており、サンプル数がそろい次第、上記検討を control 群、腸管 MRKO、腎 MRKO の 3 群比較で進めて行く予定である。

２．研究成果実績の概要（英訳）

We previously generated intestinal epithelial cell-specific MR knockout mice (IEC-MRKO) through crossbreeding of Villin-Cre mice and MR-flox mice. We demonstrated that IEC-MR is involved in the Na-handling through colonic ENaC and blood pressure regulation by two models, which are DOCA/salt loading and low salt diet, and published this result (Nakamura et al. J AHA, 2018). In the present study we employed high fat diet (HFD) and high fat and high salt diet (HFSD) to compare the phenotype of control and IEC-MRKO. In HFD models, body weight (BW) chronologically increased in both control and IEC-MRKO. Blood pressure (BP) was elevated accordingly in control while BP elevation was significantly attenuated in IEC-MRKO. In HFSD models, BW increase was abolished in both control and IEC-MRKO and there was no difference of BP in two groups. We also analyzed the gut flora by using rectally-collected feces. Bacteroides and Prevotella species tended to be increased and Lactbacillus species tended to be decreased in control. These changes were attenuated in IEC-MRKO. We also generated renal tubule-specific MR knockout mice (kidney-MRKO) through crossbreeding of Ksp1-Cre mice and MR-flox mice. Now we will schedule comparison of 3 groups (control, IEC-MRKO, Kidney-MRKO) under HFD.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）
Nakamura T, Kurihara I, Kobayashi S, Yokota K, Murai-Takeda A, Mitsuishi Y,Morisaki M, Kohata N, Oshima Y, Minami Y, Shibata H, Itoh H.	Intestinal Mineralocorticoid Receptor Contributes to Epithelial Sodium Channel-Mediated Intestinal Sodium Absorption and Blood Pressure Regulation.	J Am Heart Assoc	2018 Jun