

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 in progression of cardiovascular disease.
Author	栗原, 勲(Kurihara, Isao)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2020
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>前年度より継続して、Villin-Cre マウスとMR-flox マウスの交配により得られた腸管MR欠損マウス（腸管MRKO）を用いて、5週齢より高脂肪食（HFD）負荷を行い、サンプル数を増やして再解析を行った。体重、血圧に加え、血液・尿・便の生化学的指標の評価も行った。Controlマウス（Control）および腸管MRKOとともに、体重の増加を認めたが、HFD負荷開始後20～25週において、腸管MRKOにおける体重抑制が認められた。血圧においても、腸管MRKOで抑制傾向が認められたが、有意差は認めなかった。便中Na排泄は、腸管MRKOにおいて有意に高値であり、代償的に、腸管MRKOでは尿中Na排泄の低下が認められた。尿中アルブミン排泄は、HFD負荷週数が進むにつれ、増加を認め、腸管MRKOでは尿中アルブミン上昇の抑制傾向がみられたが、controlとの群間に有意差は認めなかった。血中レニンおよびアルドステロン値には、群間で差を認めなかった。6時間空腹後の血糖の評価も行ったところ、腸管MRKOで低値傾向を示したが、群間で有意な差は認めなかった。HFD負荷で、両群間に体重の差が認められたため、続いて、カロリー制限食（CR）負荷を行った。CR負荷後4週において、Controlおよび腸管MRKOとともに体重減少が認められたが、両群間で有意差は認めなかった。腸管におけるMRの発現は、大腸のみならず、小腸にも広く発現を認める。これまでの検討から、Na吸収を担う上皮性Naチャネル（ENaC）の発現が、腸管MRKOにおいては有意に抑制されており、そのことがNa吸収および血圧調節に強く関与していることを明らかにしているが、小腸においては、ENaCβおよびENaCγは発現を認めず、小腸MRは別の遺伝子を介してその機能を担っている可能性が示唆される。現在、小腸および大腸それからmRNAを抽出し、Controlおよび腸管MRKOにおける遺伝子の発現比較を、マイクロアレイ解析を用いて行っている。</p> <p>As previously reported, we generated intestinal epithelial cell-specific MR knockout mice (IEC-MRKO) through crossbreeding of Villin-Cre mice and MR-flox mice and demonstrated that IEC-MR is involved in blood pressure regulation through colonic epithelial Na channel (ENaC). We extended the analysis of IEC-MRKO by increasing the sample size of mice loaded with high fat diet (HFD). The gain of body weight under HFD was suppressed in IEC-MRKO compared with control group. The blood pressure also tended to be lower in IEC-MRKO, but the difference in control and IEC-MRKO was not statistically significant. The fecal Na excretion was higher in IEC-MRKO and urinary Na excretion was compensatorily lower in this model. HFD-induced urinary albumin also tended to be lower in IEC-MRKO, but the difference in two groups was not statistically significant. The fast blood sugar tended to be lower in IEC-MRKO, too. Next, we employed the caloric restriction and compared two groups, but the body weight and blood pressure were not different, either. In our model, ENaCβ and γ were proved to be important effectors of IEC-MR, but they are exclusively expressed in the colon and not expressed in the jejunum and ileum. Now we are exploring the potential target genes of MR in the small intestine through microarray analysis for each portion of intestinal tract.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190004

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.

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 in progression of cardiovascular disease.

1. 研究成果実績の概要

前年度より継続して、Villin-Cre マウスと MR-flox マウスの交配により得られた腸管 MR 欠損マウス(腸管 MRKO)を用いて、5 週齢より高脂肪食(HFD)負荷を行い、サンプル数を増やして再解析を行った。体重、血圧に加え、血液・尿・便の生化学的指標の評価も行った。Control マウス(Control)および腸管 MRKO とともに、体重の増加を認めたが、HFD 負荷開始後 20~25 週において、腸管 MRKO における体重抑制が認められた。血圧においても、腸管 MRKO で抑制傾向が認められたが、有意差は認めなかった。便中 Na 排泄は、腸管 MRKO において有意に高値であり、代償的に、腸管 MRKO では尿中 Na 排泄の低下が認められた。尿中アルブミン排泄は、HFD 負荷週数が進むにつれ、増加を認め、腸管 MRKO では尿中アルブミン上昇の抑制傾向がみられたが、control との群間に有意差は認めなかった。血中レニンおよびアルドステロン値には、群間で差を認めなかった。6 時間空腹後の血糖の評価も行ったところ、腸管 MRKO で低値傾向を示したが、群間で有意な差は認めなかった。HFD 負荷で、両群間に体重の差が認められたため、続いて、カロリー制限食(CR)負荷を行った。CR 負荷後 4 週において、Control および腸管 MRKO ともに体重減少が認められたが、両群間で有意差は認めなかった。腸管における MR の発現は、大腸のみならず、小腸にも広く発現を認める。これまでの検討から、Na 吸収を担う上皮性 Na チャネル(ENaC)の発現が、腸管 MRKO においては有意に抑制されており、そのことが Na 吸収および血圧調節に強く関与していることを明らかにしているが、小腸においては、ENaC β および ENaC γ は発現を認めず、小腸 MR は別の遺伝子を介してその機能を担っている可能性が示唆される。現在、小腸および大腸それぞれから mRNA を抽出し、Control および腸管 MRKO における遺伝子の発現比較を、マイクロアレイ解析を用いて行っている。

2. 研究成果実績の概要(英訳)

As previously reported, we generated intestinal epithelial cell-specific MR knockout mice (IEC-MRKO) through crossbreeding of Villin-Cre mice and MR-flox mice and demonstrated that IEC-MR is involved in blood pressure regulation through colonic epithelial Na channel (ENaC). We extended the analysis of IEC-MRKO by increasing the sample size of mice loaded with high fat diet (HFD). The gain of body weight under HFD was suppressed in IEC-MRKO compared with control group. The blood pressure aldo tended to be lower in IEC-MRKO, but the difference in control and IEC-MRKO was not statistically significant. The fecal Na excretion was higher in IEC-MRKO and urinary Na excretion was compensatorily lower in this model. HFD-induced urinary albumin also tended to be lower in IEC-MRKO, but the differnce in two groups was not statistically significant. The fast blood sugar tended to be lower in IEC-MRKO, too. Next, we employed the caloric restriction and compared two groups, but the body weight and blood pressure were not different, either. In our model, ENaC β and γ were proved to be important effectors of IEC-MR, but they are exclusively expressed in the colon and not expressed in the jejunum and ileum. Now we are eploring the potential target genes of MR in the small intestine through microarray analysis for each portion of intestinal tract.

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)
栗原 勲, 伊藤 裕	原発性アルドステロン症・診断と治療の最前線 原発性アルドステロン症診療における 10 年の進歩	第 107 回日本泌尿器科学会総会	2019 年 4 月
栗原 勲	日常診療で役立つ副腎疾患の知識	岐阜県医師会医学雑誌 32 卷	2019 年 5 月
大野 洋一, 曽根 正勝, 稲垣 輝也, 山崎 俊成, 小川 修, 武田 仁勇, 栗原 勲, 伊藤 裕, 馬越 洋宜, 立木 美香, 一城 貴政, 方波見 卓行, 川村 孝, 成瀬 光栄, JPAS 研究	肥満は特発性アルドステロン症における重要な背景因子の一つである	第 42 回日本高血圧学会総会	2019 年 10 月