

Title	Ovariectomy enhances renal cortical expression and function of cyclooxygenase-2.
Sub Title	卵巣摘出は腎皮質シクロオキシゲナーゼ-2の発現および機能を増強する
Author	多田, 由布子
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.1 (2005. 3) ,p.30-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0030">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0030</a>

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.

# Ovariectomy enhances renal cortical expression and function of cyclooxygenase-2.

(卵巣摘出は腎皮質シクロオキシゲナーゼ-2の発現および機能を増強する)

多田 由布子

## 内容の要旨

【対象と方法】種々のホルモンがCOX-2発現に影響を及ぼす可能性が報告されているが、エストロゲンが腎臓COX-2の発現と機能に与える影響は検討されていない。本研究は、卵巣摘出雌ラットを用いて、エストロゲンや塩分制限が腎COX-2発現とCOX-2依存性腎血流調節に及ぼす影響を検討した。雌Sprague-Dawleyラットに両側卵巣摘出術またはSham手術を行い、正塩 (NaCl 0.4%) または減塩 (NaCl 0.02%) 食を与え、卵巣摘出-正塩食群 (Ox+NS)、卵巣摘出-減塩食群 (Ox+LS)、Sham-正塩食群 (Sh+NS)、Sham-減塩食群 (Sh+LS) の4群 (n=6ずつ) に分け14日間飼育した後、麻酔下でCOX-2阻害薬であるNS398 (1および10ng/g体重, i.v.) を投与し、腎クリアランス研究を施行した。また、COX-2抗体による腎の免疫組織染色とウエスタンブロット解析を施行し、エストロゲン補充療法の効果も検討した。

【結果と考察】COX-2は腎皮質において緻密斑近傍Henle係蹄上行脚細胞に存在した。卵巣摘出は腎皮質COX-2発現を摂取塩分と独立して増加させ、卵巣摘出により増加した腎皮質COX-2発現はエストロゲン補充により減少した。一方、Shamラットの腎髄質COX-2の発現は減塩により減少したが、卵巣摘出ラットの腎髄質COX-2発現は、正塩食下で減少し減塩食下で増加した。エストロゲン補充は、卵巣摘出ラットの腎髄質COX-2発現を正塩食下で増加し減塩食下で低下した。尿中PGE<sub>2</sub>排泄は減塩によって影響を受けず卵巣摘出により有意に増加したが、尿中6-keto PGF<sub>1α</sub>排泄は卵巣摘出、減塩のいずれによっても増加した。NS398の投与は血圧、イヌリンクリアランス、尿中ナトリウム排泄に影響を与えず、これら尿中プロスタグランジン排泄を有意に抑制した。また、NS398はSh+NSのパラアミノ馬尿酸クリアランス (CPAH) に影響しなかったが、Sh+LS、Ox+NS、Ox+LSはCPAHを低下させ、中でもOx+LSではその変化率が有意に高かった。腎皮質血流もCPAHと同様の傾向であった。腎髄質血流はNS398投与により、Sh+NSとOx+LSにおいて同程度に低下したが、Ox+NSとSh+LSは影響を受けなかった。卵巣摘出によって生じたこれらCOX-2依存性血流変化はエストロゲン補充療法によって抑制されたことより、腎COX-2発現とCOX-2依存性腎血流調節にエストロゲンが中心的役割を担うことが示唆された。

【結論】卵巣摘出により血中エストロゲン濃度が低下すると、腎緻密斑細胞近傍のHenle係蹄上行脚のCOX-2発現は摂取塩分量とは独立して増加し、増加したCOX-2が産生する血管拡張性プロスタグランジンを介して腎血流調節に影響を及ぼす可能性が示唆された。

## 論文審査の要旨

閉経女性で見られるように、エストロゲン低下時には腎血流に変化が生じ、ナトリウム排泄が減少する。このような変化にシクロオキシゲナーゼ (COX)-2の関与が示唆されていることから、本研究では、卵巣摘出した雌ラットを用いて、腎におけるCOX-2の発現の変化とCOX-2依存性腎血流動態の変化を観察した。

COX-2は免疫染色法により、腎ではヘンレ上行脚の太い部分に存在し、卵巣摘出や減塩時に腎緻密斑周辺にその発現が増強し、卵巣摘出+減塩ではその発現部位がさらに拡がり、皮質から髄質に向けてヘンレ上行脚に沿って発現の増加がみられ、この変化はエストロゲンの補充で抑制された。次にウエスタンブロット法による蛋白レベルでの検討では、腎皮質と髄質とでその発現に差があり、皮質では卵巣摘出あるいは減塩でCOX-2の発現が増強するのに反し、髄質では低下した。COX-2は腎で血管拡張に働くプロスタグランジン (PG) E<sub>2</sub>やI<sub>2</sub>を増加させて作用することから、尿中PGE<sub>2</sub>およびPGI<sub>2</sub>の代謝産物である6-keto PGF<sub>1α</sub>を測定し、卵巣摘出によりこれらがともに増加し、COX-2阻害薬NS398の投与で著明に低下することを確認した。COX-2の腎血流動態への変化はパラアミノ馬尿酸を用いて検討され、NS398の投与は正常ラットの腎血流に変化を与えなかったが、卵巣摘出ラットでは投与量の増加に伴って皮質および髄質血流が低下した。

以上の結果から、エストロゲン低下時には、COX-2が腎緻密斑を中心にヘンレ上行脚に発現が増強し、このCOX-2がPGE<sub>2</sub>やPGI<sub>2</sub>を増量させて腎血流調節に影響していると結論した。

このような論文において、まず免疫染色で観察したCOX-2の発現部位と腎皮質・髄質の蛋白レベルで検討したCOX-2の発現量との間に差異が生じていることが指摘された。COX-2の発現量は皮質と髄質で明らかに異なるが、免疫染色では切片の作製の仕方や写真のとり方が関係していた可能性があると考えた。

次にPGE<sub>2</sub>とPGI<sub>2</sub>の2種を測定した意義、さらにこれらのPGの変化と卵巣摘出によるCOX-2の発現分布の変化が議論された。PGの基礎値はPGE<sub>2</sub>の方がPGI<sub>2</sub>よりはるかに多く、しかし卵巣摘出によって両者とも著増するが、その増量はPGI<sub>2</sub>でとくに著明であり、このことがCOX-2の発現増強と一致しているのか、もう少し詳細な検討が必要であったと考えた。またこのようなPGの変化の腎血流動態の変化との関係についても議論があり、卵巣摘出によるCOX-2の発現増強およびPGE<sub>2</sub>やPGI<sub>2</sub>の変化に比し、腎血流動態の変化は少なく、COX-2の発現増強に基づくPGの変化が腎血流分布に果たす役割はそれほど大きくないのではないかと助言された。

以上のほか、本研究では腎のCOX-2のみの観察であったが、COX-1の観察と合わせれば、さらに臨床的意義が高かったと助言された。

研究の結果に対する考察に改良すべき点も指摘されたが、エストロゲンの低下時の腎COX-2の変化とその役割を明らかにした点で価値ある論文と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 猿田 享男  
産婦人科学 吉村 泰典 泌尿器科学 村井 勝  
医化学 末松 誠  
学力確認担当者: 北島 政樹、吉村 泰典  
審査委員長: 吉村 泰典

試問日: 平成17年 1月 7日