

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	中 村 俊 文
論文審査担当者	主 査 内科学 伊 藤 裕 内科学 金 井 隆 典 薬理学 安 井 正 人	伊 藤 裕 小児科学 長谷川 奉 延	審査委員長：金井 隆典 試問日：平成30年11月 5日
(論文審査の要旨)			
<p>論文題名：Intestinal Mineralocorticoid Receptor Contributes to Epithelial Sodium Channel-Mediated Intestinal Sodium Absorption and Blood Pressure Regulation (腸管上皮ミネラルコルチコイド受容体は上皮性Naチャンネルを介した腸管Na吸収と血圧調節に寄与する)</p> <p>本研究では、高血圧や心血管疾患に深く関与するMineralocorticoid receptor (MR) の腸管上皮における機能を明らかにするべく、腸管上皮特異的MR欠損 (intestinal epithelial cells-specific MR knockout: IEC-MR KO) マウスを用いて様々な条件下でナトリウム (Na) 動態や血圧変動が解析された。その結果、腸管上皮MRは結腸での<math>\beta</math>, <math>\gamma</math>-ENaC (上皮性ナトリウムチャンネル) 発現を介した腸管Na吸収によりNa動態および血圧調節に寄与し、MRの病的活性化状態におけるNa過剰保持および血圧上昇に腎臓MRと同様に関与していることが示された。</p> <p>審査ではまず、IEC-MR KOマウスの作成に用いられたVillin-Creマウスが腸管全域で遺伝子欠損させる上で妥当であったかを問われ、IEC-MR KOマウスにおいてMRとその標的遺伝子であるENaCの発現は小腸から結腸までの全域で著明に低下し、腎臓を含めた他臓器では発現が保たれていたことから本研究に適切であったと回答された。また、IEC-MR KOマウスの結腸で確認された<math>\beta</math>, <math>\gamma</math>-ENaC、NHE3の発現低下の合理性を問われ、MRの標的遺伝子が腎臓において<math>\alpha</math>-ENaCである一方で腸管においては<math>\beta</math>, <math>\gamma</math>-ENaCであること、NHE3発現は様々な因子で調節されその一因にMRリガンドが含まれることが報告されており、既報とも合致するものであったと回答された。</p> <p>解析された負荷条件の中で、低塩分食におけるIEC-MR KOマウスが体重の顕著な低下と血中アルドステロンの著増を示した機序と他臓器への影響を問われ、腸管Na吸収能が低下している代償として尿中Na濃度は高度に抑制・希釈されていたものの希釈限界があり、脱水に伴う飲水と尿量の著明な増加により尿中Na総量は増加し、過剰なNa喪失と体重減少・血圧低下をもたらしたと推察されると回答された。また、心血管組織を含む他臓器の障害については評価されなかったが検討すべき課題であると回答された。用いられた高塩分負荷は生理的な範囲を超越していたがその意義を問われ、超生理的な塩分負荷によっても昇圧効果を認めず血圧上昇にはMRの活性化を要することが示され、慢性腎障害や糖尿病などの臨床的にMRの病的活性化が示唆されるMR関連高血圧の病態において、血圧管理における塩分制限の必要性・有効性を支持するものとなると回答された。さらに、本研究から推定される腸管MRと腎臓MRのNa調節能への寄与度を問われ、直接的な比較法の検討を要するものの<math>\beta</math>, <math>\gamma</math>-ENaCは腎臓でより強く発現していたことからその調節能においても腎臓の優位性が示唆され、小腸・結腸間の比較も含めて今後検討されるべきと回答された。また、実臨床への応用として腸管MRを特異的に標的とする実現性を問われ、現在臨床で用いられている薬剤とは臓器選択性の異なるMR拮抗薬が研究段階で用いられており、分子構造・代謝性の調整により創薬も期待されうると回答された。</p> <p>以上、本研究では、今後さらに検討すべき課題は残されているものの、腸管MRのNa動態および血圧調節における意義を初めて明らかにしたものであり、有意義な研究であると評価された。</p>			