

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	中 村 俊 文
主 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)				
(内容の要旨)				
<p>アルドステロンをリガンドとするミネラルコルチコイド受容体 (Mineralocorticoid receptor : MR) は、腎尿細管においてα-ENaC (上皮性Naチャンネル, epithelial sodium channel) 発現を介したNa再吸収に寄与しており、その病的活性化によりNaの過剰保持と高血圧をきたすことが臨床的にも知られている。さらに近年、大規模臨床試験でMRの心血管疾患への強い関与が示されたことで組織特異的MR欠損マウスを用いた機能解析が進められ、心筋・平滑筋・血管内皮などの様々な組織におけるMR機能が明らかにされつつある。しかし、MR発現臓器の一つとして知られ、生体で摂取塩分を第一に感知する器官である腸管上皮については、そのMR機能の重要性が腎MRと共に強く期待されるものの動物モデルを用いた解析は未だ報告されていない。本研究ではMR floxマウスとVillin-Creマウスを用いて腸管上皮特異的MR欠損マウス (KO) を新たに作成し、生体における腸管上皮MRのNa動態および血圧調節作用について解析した。</p> <p>作成したKOでは通常食下 (NaCl 0.5%含有) で便中Na排泄が増加し、腸管β,γ-ENaC発現が著明に低下していたことから、腸管上皮MRのENaCを介した腸管Na吸収作用が示された。一方で腎臓を含めた他臓器でのMR発現は保たれ、本研究で用いた5~13週齢マウスにおいて生存率・体重はControlマウス (Cont) と同等であった。塩分制限食 (NaCl 0.025%含有) を負荷することでKOは著明な体重減少と血圧低下をきたし、生体のNa動態調節に腸管上皮MRが不可欠であることが示された。さらに、MRアゴニストと高食塩 (1%NaCl水) の同時負荷によりMRの病的活性化を誘発すると、Cont, KO両群で腸管Na吸収増加と血圧上昇が見られたが、KOでは腸管β,γ-ENaC発現の増加を認めず腸管Na吸収と昇圧効果がContに比較し減弱していた。この群間差はMRアンタゴニストの追加投与により消失した。一方、他の腸管Naチャンネルとして知られるSodium hydrogen exchanger3 (NHE3) の発現は両群で同等であった。</p> <p>本研究により、腸管上皮MRは結腸でのβ,γ-ENaC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ており、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MRと同様に深く関与していることが明らかとなった。</p>				