

氏 名 安 原 章 浩
授与した学位 博 士
専攻分野の名称 医 学
学位授与番号 博甲第 3782 号
学位授与の日付 平成 21 年 3 月 25 日
学位授与の要件 医学研究科内科系内科学 (三) 専攻
(学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 Collectrin Is Involved in the Development of Salt-Sensitive Hypertension by Facilitating the Membrane Trafficking of Apical Membrane Proteins via Interaction With Soluble N-Ethylmaleimide-Sensitive Factor Attachment Protein Receptor Complex
(コレクトリンはSNARE複合体との相互作用を介して管腔側膜蛋白の膜輸送を促進し食塩感受性高血圧の発症に関与している)

論文審査委員 教授 成瀬 恵治 教授 吉野 正 准教授 草野 研吾

学位論文内容の要旨

アンギオテンシン変換酵素 2 のホモログであるコレクトリンは、Hepatocyte nuclear factors-1 α -1 β の転写制御を受け、膵 β 細胞や腎の近位尿細管、集合管細胞に発現している。コレクトリンは SNARE 複合体と相互作用をするため、我々は、高血圧において、コレクトリンが管腔側膜蛋白の膜輸送を介してナトリウム調節に関与しているか否かを検討した。コレクトリンは mIMCD-3 細胞内で SNARE 複合体 (Snapin, Snap-23, Syntaxin-4, VAMP-2) と相互作用する。siRNA でコレクトリンをノックダウンすると、アクアポリン-2、 α -ENaC、H⁺-ATPase などの膜蛋白が減少した。また、7 週齢の Wistar-Kyoto ラットと自然発症高血圧ラットを、正常食塩食 (1%塩化ナトリウム)、高食塩食 (8%塩化ナトリウム) に分けて 10 週間飼育した。高食塩食負荷にて、両群とも血圧が有意に上昇し、塩化ナトリウム摂取量、排泄量、水分摂取量も有意に増加した。また、高食塩食負荷にて尿中アルドステロン排泄量は両群とも有意に抑制されたが、コレクトリンの発現は亢進しており、管腔側膜蛋白の膜上への保持に関与していた。mIMCD-3 細胞において、高塩化ナトリウム濃度 (175mM から 225mM) にて、コレクトリンプロモーターの活性化、mRNA、蛋白の発現亢進を認め、コレクトリンのユビキチン化は減少した。1 μ M のアルドステロン刺激ではいずれも変化しなかった。高食塩状態でのコレクトリンの発現亢進は、アルドステロンとは独立して、SNARE 複合体を介して管腔側膜蛋白の膜輸送を促進しており、コレクトリンが食塩感受性高血圧のナトリウム再吸収に関与している可能性を示唆している。

論文審査結果の要旨

アンギオテンシン変換酵素 2 のホモログであるコレクトリンは、Hepatocyte nuclear factors-1 α 、-1 β の転写制御を受け、膵 β 細胞や腎の近位尿細管、集合管細胞に発現している。コレクトリンは SNARE 複合体と相互作用をするため、高血圧において、コレクトリンが管腔側膜蛋白の膜輸送を介してナトリウム調節に関与しているか否かを検討した。siRNA でコレクトリンをノックダウンすると、アクアポリン-2、 α -ENaC、H⁺-ATPase などの膜蛋白が減少した。また、7 週齢の Wistar-Kyoto ラットと自然発症高血圧ラットを、正常食塩食 (1%塩化ナトリウム)、高食塩食 (8%塩化ナトリウム) に分けて 10 週間飼育した。高食塩食負荷にて、両群とも血圧が有意に上昇し、塩化ナトリウム摂取量、排泄量、水分摂取量も有意に増加した。また、高食塩食負荷にて尿中アルドステロン排泄量は両群とも有意に抑制されたが、コレクトリンの発現は亢進しており、管腔側膜蛋白の膜上への保持に関与していた。mIMCD-3 細胞において、高塩化ナトリウム濃度 (175mM から 225mM) にて、コレクトリンプロモーターの活性化、mRNA、蛋白の発現亢進を認め、コレクトリンのユビキチン化は減少した。1 μ M のアルドステロン刺激ではいずれも変化しなかった。高食塩状態でのコレクトリンの発現亢進は、アルドステロンとは独立して、SNARE 複合体を介して管腔側膜蛋白の膜輸送を促進しており、コレクトリンが食塩感受性高血圧のナトリウム再吸収に関与している可能性を示した価値ある業績である。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。