

ウログアニリンのネフローゼ症候群における
Na・水代謝調節因子としての重要性の検討

16590793

平成16年度～平成18年度科学研究費補助金
(基盤研究 (C)) 研究成果報告書

平成20年3月

研究代表者 藤元昭一

宮崎大学医学部准教授

<はしがき>

この小冊子は、平成16年～18年度にわたり、日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究 C）により行われた「ウログアニリンのネフローゼ症候群におけるNa・水代謝調節因子としての重要性の検討」に関する研究成果の報告書であります。ウログアニリンはグアニリンなどとともにより一つのペプチドファミリーを形成しており、腸管と腎とを結ぶ水・電解質の調節ペプチドであると考えられています。またこれまでの研究により、ウログアニリンが、腎不全、心不全、ネフローゼ症候群でその産生が増加しており、これらの病態においても重要な役割を持つ可能性が明らかになってきました。本研究は、なかでもネフローゼ症候群におけるウログアニリンの動態を解明して、Na、水代謝調節因子としての重要性を確立し、ウログアニリンの腎疾患治療への可能性を検討することを目的として行われました。この小冊子の発表論文に報告しましたように、ネフローゼ症候群における動態が明らかになり、腎疾患へのウログアニリンの臨床応用へ向けた研究を展開する上で重要な知見が得られました。これらの研究成果は本科学研究費補助金により得られたものであり、心より感謝申し上げます。

平成20年3月

宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野
准教授 藤元昭一

研究組織

研究代表者：藤元 昭一 (宮崎大学医学部准教授)

研究分担者：北 俊弘 (宮崎大学医学部助手)

本研究は、宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野の教職員をはじめ多くの方々との緊密な連携のもとに推進されました。ここに御氏名を記して感謝の意を表します (敬称は略させていただきます)。

研究協力者：

宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野

江藤胤尚、北村和雄、北俊弘、木下浩、深江裕子、菊池正雄、小松弘幸
馬場明子、野添恵子、工藤千絵、渡嘉敷真理子、久保典子、永田さやか

宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野

中里雅光

交付決定額 (配分額)

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計額
平成16年度	1,000	0	1,000
平成17年度	600	0	600
平成18年度	600	0	600
総計	2,200	0	2,200

研究発表

(1) 学会誌等

1. Masao Kikuchi, Shouichi Fujimoto, Hiroko Fukae, Hiroshi Kinoshita, Toshihiro Kita, Masamitsu Nakazato, and Tanenao Eto: Role of uroguanylin, a peptide with natriuretic activity, in rats with experimental nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 16: 392-397, 2005

(2) 口頭発表

1. 菊池正雄、藤元昭一、木下浩、北俊弘、江藤胤尚：PANラット実験腎炎における Uroguanylin の動態. 第46回日本腎臓学会学術総会. 2002-5 (大阪)
2. Akiko Baba, Shouichi F, Masao Kikuchi, Toshihiro Kita, Tanenao Eto: Uroguanylin ameliorates natriuresis during the phase of sodium retention in nephrotic rats. ASN 38th Annual Meeting and Scientific Exposition, 2005-11 (Philadelphia, USA)
3. 馬場明子、藤元昭一、北俊弘、北村和雄：ネフローゼ症候群における利尿ペプチド Uroguanylin の動態. 第50回日本腎臓学会学術総会. 2007-5 (浜松)
4. 馬場明子、藤元昭一、北俊弘、北村和雄：PANラット実験腎炎に対する Uroguanylin の利尿効果. 第50回日本腎臓学会学術総会. 2007-5 (浜松)

(3) 出版物

1. 藤元昭一、菊池正雄：ネフローゼ症候群と Uroguanylin の関与. *Annual Review 腎臓* 2006. 御手洗哲也, 他 (編), 中外医学社, 81-85 (2006)

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

なし

研究成果

1. 研究の目的

新しい水・ナトリウム利尿因子として注目されているウログアニリン(UGn)の役割を、腎疾患患者、特にネフローゼ患者を対象として経時的に調査し、疾患修飾因子としての重要性を明らかにする。また、実験腎炎（ネフローゼ症候群）ラットを作成し、UGnの動態を詳細に検討し、次に外因性UGn投与または抗UGn抗体投与による介入を行い、腎疾患経過への影響を検討する。さらに、UGn及び受容体、関連物質の遺伝子発現を検討し、UGnの作用機序および交絡因子の解析を行う。

2. 実験腎炎ラットにおけるUGnの動態

Puromycin aminonucleoside (PAN) をラットに投与し、微小変化型のネフローゼモデルを作成し、UGnの動態を検討した。ネフローゼ群ではNa貯留期に徐々に尿中UGn量は増加し、Na利尿期開始前後に尿中UGn量はピークに達した。ピーク時には尿中UGn排泄量はコントロール群の約8倍に増加していた。腎でのmRNAの発現量を比べると、ネフローゼ群のUGn mRNA発現量はNa貯留期に有意に増加し、Na利尿期には有意に低下していた。UGnの最大の産生部位である腸でのUGn mRNA発現量は、Na貯留期、利尿期ともに両群間に差を認めなかった。血漿UGn濃度はNa貯留期には約2倍、Na利尿期には約3倍上昇していた。なお、血漿ANP濃度は両群間で差はなかった。

全身性の因子を除外し腎局所の変化を観察するため左腎動脈に選択的にPANを投与する片腎ネフローゼモデルを作成し、検討した。患側腎のUGn mRNA量ならびに尿中排泄量は正常側と比べて著明に増加していた。

以上よりUGnはPANネフローゼモデルにおいて、Na貯留、排泄と深く関係していることが示唆された。また、腸でのmRNA発現量に差がなかったことより、腎局所におけるUGnの産生や活性化の違いが関与している可能性が考えられた。

3. 実験腎炎ラットにおけるUGn投与の効果

PAN投与によるネフローゼラットに、浸透圧ミニポンプを用いて、ネフローゼのNa貯留期に、腹腔内にUGnを3日間持続投与した。その結果、対照液を同様に腹腔内に投与したコントロール群(n=10)と比較して、UGn投与群(n=10)では有意に尿中Na排泄量が増加した。UGnの主なセカンドメッセンジャーと考えられているcGMPは、尿中、組織中ともUGn投与群で明らかな増加は認めなかった。また腸管における主なレセプターであるGC-Cは腎ではmRNAの発現が低く、比較することができなかった。同量のUGnを投与し

た正常ラットでは明らかな Na 排泄増加は認めなかった。以上より、UGn はネフローゼ症候群において、より Na 排泄作用を増加させ、Na 貯留を減少させる働きを持っていることが示唆された。しかしその活性化経路は GC-C、cGMP 非依存性である可能性があり、今後の検討が必要である。

4. ネフローゼ症候群患者における UGn の動態

当院に入院した微小変化群および巣状糸球体硬化症によるネフローゼ症候群患者 (n = 7) の尿中、血中 UGn 排泄量を RIA 法および ELISA 法により経時的に測定した。尿中 Na 排泄量により Na 貯留期、利尿期に分け、尿中 UGn 排泄量を比較検討したところ、Na 貯留期よりも利尿期で有意に高値であった。Na 貯留期と利尿期の血漿 UGn 濃度は明らかな有意差はなかった。ネフローゼ症候群患者の尿中 UGn 排泄量は Na 利尿期に一致して増加していたが、血漿 UGn 濃度は Na 貯留期と利尿期で有意な差はみられなかったことより、腎局所で産生された UGn が Na 利尿に関与している可能性が考えられた。

5. 結語

ネフローゼ症候群は、高度蛋白尿とともに、Na と水が貯留する病態を示すが、そこには様々な Na 調節関連ホルモンの分泌の変化が関与している可能性が考えられている。ウログアニリンもその変化する Na 調節ホルモンの一つであり、その分泌、作用が明らかとなり、病態との関連が解明されれば、新しい治療法の開発の可能性につながると考えられる。