

氏名	川上 司
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1271号
学位授与の日付	2021年3月14日
学位論文題名	Vasopressin escape and memory impairment in a model of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in mice 「慢性の抗利尿ホルモン不適切分泌症候群マウスモデルにおけるバソプレシンエスケープと記憶障害」 Endocrine Journal. 2021;68:31-43
指導教授	鈴木 敦 詞
論文審査委員	主査 教授 渡 辺 宏 久 副査 教授 高 橋 和 男 教授 長 崎 弘

論文内容の要旨

【緒言】

従来、慢性の低ナトリウム(Na)血症は、脳が低Na血症に適応するため無症状であると考えられてきた。しかし近年、比較的軽度な慢性低Na血症患者において認知機能障害、歩行時のバランス障害などの神経症状が認められ、Quality of lifeの低下及び生命予後が悪化することが報告されている。疾患の病態解明には、適切な動物モデルが不可欠であり、従来低Na血症の主な原因である抗利尿ホルモン不適切分泌症候群(SIADH)のラットモデルが一般的に使用されている。我々はその慢性SIADHラットを用いて慢性低Na血症により失調性歩行を呈すること、記憶障害が生じることを報告した。しかし基礎実験に有用であるマウスモデルの報告はほとんどない。

【目的】

我々は慢性低Na血症の病態のさらなる解析のため、SIADHによる慢性低Na血症モデルマウスの作製を試みた。さらに、このマウスモデルにおいて腎臓のアクアポリン2(AQP2)発現量を評価しSIADHの病態で認められるバソプレシンエスケープが生じるか、また、ラットと同様の行動異常を示すか検討を行った。

【方法】

8週齢の雄C57BL/6マウスに液体食投与とデスマプレシン酢酸塩水和物(dDAVP)の持続皮下注を行った。dDAVPの用量は0.03 ng/h(dDAVP0.03 + 液体食群)、0.3 ng/h(dDAVP0.3 + 液体食群)、0.5 ng/h(dDAVP0.5 + 液体食群)とした。また、比較として、生理食塩水持続皮下注と固形食を投与した群(生食 + 固形食群)、生理食塩水持続皮下注と液体食投与群(生食 + 液体食群)、dDAVP0.5 ng/h持続皮下注と固形食投与群

(dDAVP0.5 + 固形食群)を作製した。腎臓のAQP2発現量はWestern blotting法で評価した。また、dDAVP0.03 + 液体食群をコントロール群、dDAVP0.3 + 液体食群を低Na血症群として、恐怖条件付けテスト、T字型迷路による記憶の評価を行った。

【結果】

dDAVP投与3週間後、6群間で体重の有意差を認めなかった。血清Na値は生食 + 液体食群(153.3 ± 0.3 mEq/L)と比較して、dDAVP0.03 + 液体食群(140.5 ± 2.7 mEq/L)では有意に低下し、dDAVP0.3 + 液体食群(123.7 ± 2.4 mEq/L)、dDAVP0.5 + 液体食群(122.2 ± 0.5 mEq/L)ではさらに低下していた。また、血清尿酸値は、生食 + 液体食群と比較して、dDAVP0.3 + 液体食群、dDAVP0.5 + 液体食群で有意に低下していた。さらに、尿浸透圧は、生食 + 液体食群と比較して、dDAVP0.3 + 液体食群、dDAVP0.5 + 液体食群で有意に上昇していた。腎AQP2発現量は、dDAVP0.5 + 固形食群(血清Na値 153.9 ± 0.5 mEq/L)と比較してdDAVP0.5 + 液体食群で有意に低下していた。行動解析では、低Na血症群で記憶の低下を認め、慢性低Na血症を補正することにより、完全ではないものの、記憶の改善を認めた。

【考察】

本マウスモデルは、体重の変化なく、血清尿酸値の低下、尿浸透圧上昇を伴って血清Na値が低下しており、ヒトのSIADHの病態を模倣していると考えられる。また、SIADHによる慢性低Na血症の状態ではAQP2の発現量が低下しており、バソプレシンエスケープが生じていると考えられる。さらに、慢性低Na血症で記憶が低下すること、低Na血症を補正することにより、記憶が改善することが明らかとなり、臨床的にも低Na血症の治療は重要と考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究において申請者は、抗利尿ホルモン不適切分泌症候群(SIADH)慢性低ナトリウム血症マウスモデルを作製し、そのフェノタイプを検証した。マウスモデルはデスマプレシン酢酸塩水和物(dDAVP)の持続皮下注(3種類の用量設定)と液体食を組み合わせることで作製され、その体重は対照群と変わらず、血清Na値はdDAVP濃度依存性に有意に低下し、血清尿酸値の低下と尿浸透圧の上昇を認めるなど、ヒトのSIADHの病態を良く模倣していた。また、腎AQP2発現量は対照群に比して有意に低下しており、SIADHに特徴的なバソプレシンエスケープも生じている可能性が示された。さらに本マウスは、行動解析で記憶の低下を認め、Naの補正により部分的に記憶の改善を得たことから、ヒトでもNaの積極的な補正が認知機能の改善に繋がる可能性が示された。質疑では、超高齢社会で増加が予想される低Na血症と認知機能低下の病態解明や、その治療を考えていく上でこの本モデルの意義が指摘された。また、ラットで出来ないことをマウスで調べる理由、今後の展望、dDAVP用量設定の妥当性、dDAVPの緻密斑など他部位への影響、血圧への影響、本モデルを用いた今後の展望などについて議論が行われ、本研究の位置づけならびに今後の研究への課題が整理された。申請者はいずれの質問に対しても適切に回答し、学位に十分値する博識を有していると判断された。また、今回のSIADH慢性低ナトリウム血症マウスモデルは、確立した遺伝子操作を利用可能で、中枢や腎臓の分子レベル研究にも寄与すると期待され、博士論文として適切と判断された。