

～ 砂田賞 ～



大谷 寛之

略 歴

昭和52年1月4日生
平成14年3月 岡山大学医学部卒業
平成19年6月 岡山大学大学院医歯学総合研究科修了
平成19年7月 岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科 研修登録医
平成19年10月 岡山大学病院 腎・免疫・内分泌代謝内科 医員
平成20年10月 岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科 研修登録医
現在に至る

研究論文内容要旨

これまでに我々は、Angiotensin II (Ang II) 刺激によるMitogen-activated protein kinase (MAPK) 経路: Extracellular signal-regulated kinase (ERK) の活性化を介した副腎皮質Aldosterone (Aldo) 産生機序について報告し、Bone Morphogenetic Protein (BMP) -6が Smad 1, 5, 8を介してERK活性化を増強してAldo産生を刺激することを明らかにした。アルドステロンブレイクスルー現象は、高血圧治療に使用されるAngiotensin-converting enzyme (ACE) 阻害薬・Ang II type 1 receptor blockers (ARB) の長期投与によって生じる血中Aldo濃度の再上昇現象として認識され、Aldoの再上昇による心・腎・血管障害が臨床的に問題となる。このブレイクスルー現象の機序の詳細については不明であるが、Ang II type 2 receptor (AT2R)・ACTH・電解質・エンドセリンなどの種々の因子の関与が想定されてきた。今回我々は、ヒト副腎皮質細胞H295Rを用いて、Ang II刺激下でのAldo産生に及ぼすARB (Candesartan: 以下CV) の長期的な影響について検討し、1) Aldo分泌抑制からのエスケープ現象の有無と、2) その発生機序におけるBMP-6の関与について検討した。まずAng II、ARB処理による24時間でのAldo産生への影響の検討では、Ang IIは濃度反応性にAldo産生を刺激し、ARBはこれを濃度反応性に抑制した。ARB長期処理下でのAldo蓄積量の経時的变化を見ると、Ang II刺激によるAldo産生を抑制するARBの作用は、培養13-15日で減弱し、副腎皮質細胞におけるアルドステロンブレイクスルー現象の可能性が示唆された。Ang II、ARB連日処理による24時間のAldo産生能を経時的に見ると、Ang II刺激によるAldo産生へのARBの抑制効果は培養7日目から減弱が認められ、またAng IIを前処理した副腎皮質細胞においても同様の反応が認められた。Ang IIによるERK活性化はARB存在下では抑制されたが、Ang IIおよびBMP-6によるERK活性化はARB存在下でも維持され、BMP-6がSmad1, 5, 8を介してERKを活性化するためと考えられた。BMP応答性のpromoterであるBREを用いたReporter assayでは、副腎皮質細胞に対する15日間のAng IIの慢性刺激によってBMPシグナルは抑制されたが、ARBの共存下では対照群と同レベルに維持されていた。Ang IIおよびARBの慢性的な処理でも、副腎皮質細胞におけるAng II type 1 receptor発現レベルには影響しなかった。Ang IIによるCYP11B2の発現上昇に対するARBの抑制効果は15日間の慢性的な処理によって減弱した。Ang IIの慢性刺激によりBMP-6およびその受容体であるActivin receptor-like kinase (ALK)-2・Activin type II receptor (ActRII) の発現レベルは減少したが、ARBの存在下ではこの抑制は解除された。BMP-6 type I receptorであるALK-2の細胞外ドメインおよびBMP-6の中和抗体で処理すると、ARBによるブレイクスルー現象は減弱した。以上の結果から、BMP-6は、Ang IIによるERK活性化を増強してAldo産生を促進するが、Ang IIの長期刺激により副腎皮質におけるBMP-6システムは抑制されると考えられた。これに対して、ARBの慢性投与では、副腎皮質細胞において本来抑制されるべき「Ang IIによるBMP-6システムの抑制」が解除されることにより、Aldo産生抑制が減弱する可能性が示唆された。