

氏 名	紀 琳
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2707 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Down-regulation of rat organic cation transporter rOCT2 by 5/6 nephrectomy. (5/6腎摘出によるラット有機カチオントランスポータ rOCT2 の発現低下に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 小 川 修 教 授 千 葉 勉 教 授 乾 賢 一

論 文 内 容 の 要 旨

生体に投与された薬物の多くは、糸球体濾過並びに尿細管分泌を受け尿中に排泄される。尿細管分泌は、血管側側底膜と管腔側刷子縁膜を介する二段階の方向選択的な膜輸送過程により制御されている。近位尿細管の血管側側底膜に発現する有機イオントランスポータファミリーは、小分子イオン性薬物の腎移行過程を媒介しており、薬物や不溶老廃物の解毒機構として重要な役割を担っている。

腎機能低下時における腎排泄型薬物の使用は、その動態特性が変動するために予期せぬ血中濃度の上昇と毒性発現を来す場合があり、注意を要することが多い。5/6腎摘出 (5/6Nx) モデルラットは、糸球体硬化を来す腎不全モデルとして繁用されているが、5/6Nx と同時に進行する尿細管病変と薬物腎挙動の変動機構については未解明であった。本研究では、慢性腎不全の進展によるイオン性薬物の動態特性変化とその分子機構解明を目的として、5/6Nx ラットを用いて系統的な解析を行った。

腎有機アニオントランスポータ並びに有機カチオントランスポータの代表的な基質である p-aminohippuric acid (PAH), cimetidine を選択し、模擬処置 (Sham) ラット及び5/6Nx 2週間後のラットに定速静注したところ、両薬物の腎クリアランスと尿細管分泌クリアランスは顕著に低下することが認められた。また、両薬物と大腿静脈から瞬時投与3分後の腎組織中濃度を血漿中濃度と比較した結果、Sham群では43.7倍に濃縮される腎組織中の cimetidine 濃度が、5/6Nx ラットにおいて14.7倍にまで低下していた。一方、PAHの腎移行速度に有意な変化は観察されなかった。ラット腎粗膜画分を調整し、特異抗体を用いたウエスタンブロッティングの結果、腎有機アニオントランスポータ rOAT1, rOAT3 及び有機カチオントランスポータ rOCT1 の発現は5/6Nx による影響を受けなかったが、rOCT2 の発現が著しく低下することが判明した。同時に測定した5/6Nx ラットの血漿中テストステロン濃度が Sham ラットの約45%であったことから、5/6Nx 直後より生理レベルのテストステロンを負荷したところ、rOCT2 の発現レベル並びに cimetidine の腎クリアランスが Sham 群程度に回復することが見出された。従って、5/6Nx による rOCT2 発現低下とそれと対応する cimetidine の腎クリアランス低下は、腎不全の進展に伴うテストステロンの血漿中濃度低下に起因することが強く示唆された。

以上、著者は慢性腎不全時に伴う腎有機カチオントランスポータ rOCT2 の選択的な発現低下を明らかにした。さらに、生理レベルのテストステロンを負荷することで、rOCT2 はその発現だけでなく機能についても回復することを見出した。本研究成果は、病態時における薬物投与設計のための有用な基礎的情報を与えるものと考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近位尿細管の血管側の側底膜に発現する有機イオントランスポータファミリーは、イオン性薬物の腎移行過程を媒介し、薬物などの解毒機構として重要な役割を担っている。一方、これらの病態時における制御機構については未解明であった。申請者は、慢性腎不全の進展による薬物の動態特性変化とその分子機構の解明を目的として、慢性腎不全モデル動物として

5/6腎摘出 (Nx) ラットを選択し系統的な解析を行った。

有機アニオントランスポータ並びに有機カチオントランスポータの代表的な基質である *p*-aminohippuric acid (PAH), cimetidine (CIM) の腎クリアランスを調べた結果, 5/6Nxによって尿中排泄速度が何れも顕著に低下した。組織移行性の検討から, Sham群で43.7倍に濃縮される腎組織中のCIM濃度が, 5/6Nxラットでは14.7倍にまで低下したが, PAHの腎移行速度に有意な変化は観察されなかった。ラット腎粗膜画分における有機アニオントランスポータrOAT1, rOAT3及び有機カチオントランスポータrOCT1の発現は, 5/6Nxによる影響を受けなかったが, rOCT2の発現がほぼ消失することが判明した。また, 血漿中テストステロン濃度が5/6Nxによって約55%低下することから, 生理レベルのテストステロンを負荷したところ, rOCT2の発現量並びにCIM腎クリアランスがSham群程度に回復することが見出された。従って, 5/6NxによるrOCT2発現低下とそれに対応するCIMの腎クリアランス低下は, 腎不全の進展に伴うテストステロンの血漿中濃度低下に起因することが強く示唆された。

以上の研究は, 腎機能低下時の薬物腎排泄の変動機構解明に貢献し, 薬物動態学の発展に寄与するところが多い。

したがって, 本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお, 本学位授与申請者は, 平成16年1月26日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け, 合格と認められたものである。