

内村 幸平氏の学位論文審査の要旨

論文題目

生体内でのアルドステロンによる上皮型 Na チャネル (ENaC) 活性化に対する
セリンプロテアーゼの関与

(In vivo contribution of serine proteases to the proteolytic activation of γ ENaC by aldosterone)

上皮型 Na チャネル (ENaC) は腎臓では主に皮質集合尿細管に存在し、Na の再吸収を行うことで体液量と血圧の維持に重要な役割を果たしている。ENaC は α 、 β 、 γ の各サブユニットが $1\alpha 1\beta 1\gamma$ のヘテロ 3 量体を形成し Na 再吸収を行い、生体内では主にアルドステロンにより発現増加と活性化の調節を受けている。近年、*in vitro* の実験系において γ サブユニットの細胞外ループの 1 か所をセリンプロテアーゼのフューリンが、もう 1 か所をプロスタシンが切断することで inhibitory peptide が切り出され、ENaC が活性化されることが報告された。本研究は、合成セリンプロテアーゼ阻害薬であるメシル酸カモスタットを用いて、*in vivo* における γ ENaC の切断・活性化に対するセリンプロテアーゼの関与を検討したものである。

正常血圧の SD ラットにアルドステロンを負荷すると、既報通り ENaC α サブユニットの発現増加と γ サブユニットの inhibitory peptide の切断、および ENaC 活性のサロゲートマーカーである尿中 Na/K 比の低下が認められた。一方、アルドステロンとメシル酸カモスタットを同時に投与した群では、アルドステロンによる ENaC α サブユニットの発現増加に変化はみられないものの、 γ サブユニットの inhibitory peptide の切断が部分的に抑制され、尿中 Na/K 比の低下も抑制された。このことは、メシル酸カモスタットはフューリンもよる切断には影響を与えず、プロスタシンによる切断のみを抑制し、ENaC の活性化を抑制したものと考えられた。また、アルドステロン投与によって増加した尿中プロスタシンは、メシル酸カモスタット投与によって著明に減少しており、さらにメシル酸カモスタットは腎臓組織においてプロスタシンの前駆体から活性型へのプロセッシングを抑制していた。

これらの結果より、メシル酸カモスタットは生体内においてプロスタシン前駆体から活性型へのプロセッシングの抑制を介し、 γ ENaC の切断・活性化を抑制することが明らかとなり、メシル酸カモスタットが新規降圧利尿薬となり得る可能性が示唆された。

審査の過程において、ENaC 各サブユニットの活性化過程における役割、ENaC 活性化に影響を及ぼすプロスタシン以外の因子、アルドステロンによる血圧変化や臓器障害の有無と ENaC 発現増強の分子機序、プロスタシンを活性化するアルドステロン以外の因子とプロセッシング酵素、mineralcorticoid 受容体阻害剤を用いた場合と CM 治療との相違点、CM の使用量と降圧薬としての有用性、などについて質疑応答がなされ、申請者からは適切な回答がなされた。

本研究は、メシル酸カモスタットが生体内においてプロスタシンによる ENaC 活性化を抑制することを蛋白レベルで明らかにし、新規降圧利尿薬となる可能性を示した点で評価された。

審査委員長 代謝内科学担当教授

荒木 栄一