

論文内容の要旨

報告番号		氏名	浅井 修
<p>Decreased renal α-Klotho expression in early diabetic nephropathy in humans and mice and its possible role in urinary calcium excretion (和訳) 早期糖尿病性腎症での腎臓におけるα-Klotho発現の低下とその尿中カルシウム排泄に対する役割についての検討</p>			

論文内容の要旨

【背景】糖尿病性腎症(DN)では早期より高カルシウム(Ca)尿症を来すことが知られているが、その詳細な発症機序は不明である。 α -Klotho(KL)蛋白は、主に腎臓(遠位尿細管)で発現する膜蛋白で、近年Ca代謝に関与することが報告された。【目的】われわれは、DNにおける腎臓でのKL蛋白の高Ca尿症に対する役割について検討した。【対象・方法】DN例(74例)を対象に尿中Ca排泄について検討し、IgA腎症(IgAGN)例(90例)および無症候性蛋白尿・血尿(MCD)例(26例)と比較検討した。また、腎生検を施行しえたDN例(31例)、同程度の腎機能を有するIgAGN例(31例)、MCD例(7例)におけるヒト検体、およびストレプトゾトシン(STZ)をWildマウスやKL遺伝子欠損ヘテロマウス(KL^{+/+})に投与して作成したDNモデルマウスを用いて、腎臓でのKL発現と尿中Ca排泄との関連性について検討した。【結果】早期(推算糸球体濾過量(eGFR)が60 ml/分/1.73m²以上)では、DNは、IgAGNおよびMCD例に比し有意に尿中Ca排泄量が多く、腎臓でのKL発現量は有意に低下していた。また重回帰分析で尿中Ca排泄量は、腎臓でのKL発現量と有意な負の相関関係を示した。一方で、STZが投与されたWildマウスでは、DN発症後8週で、非DNマウスに比べて腎臓でのKL発現量は約半分に低下、尿中Ca排泄量は有意に増加した。また、KL^{+/+}マウスでは、STZ投与前ではWildマウスと比べて尿中Ca排泄量は同程度であったが、STZ投与後では、KLの更なる低下が惹起される前に尿中Ca排泄の増加量が有意に上昇していた。さらに、一過性受容体電位Ca²⁺イオンチャネル(TRPV5)は、腎臓(遠位尿細管)に発現し尿中Caの再吸収に関与すると考えられているが、TRPV5を発現させたHuman Embryo Kidney cell(HEK細胞)に様々な濃度でKL遺伝子を導入し、細胞内Caの取り込みを検討したところ、KL発現量に依存してTRPV5が活性化、同細胞内Caの取り込みが増加することを確認した。【結論】DNでは早期から腎臓でのKL発現は低下し、それが尿中Ca排泄の増加に関与する可能性が示唆された。