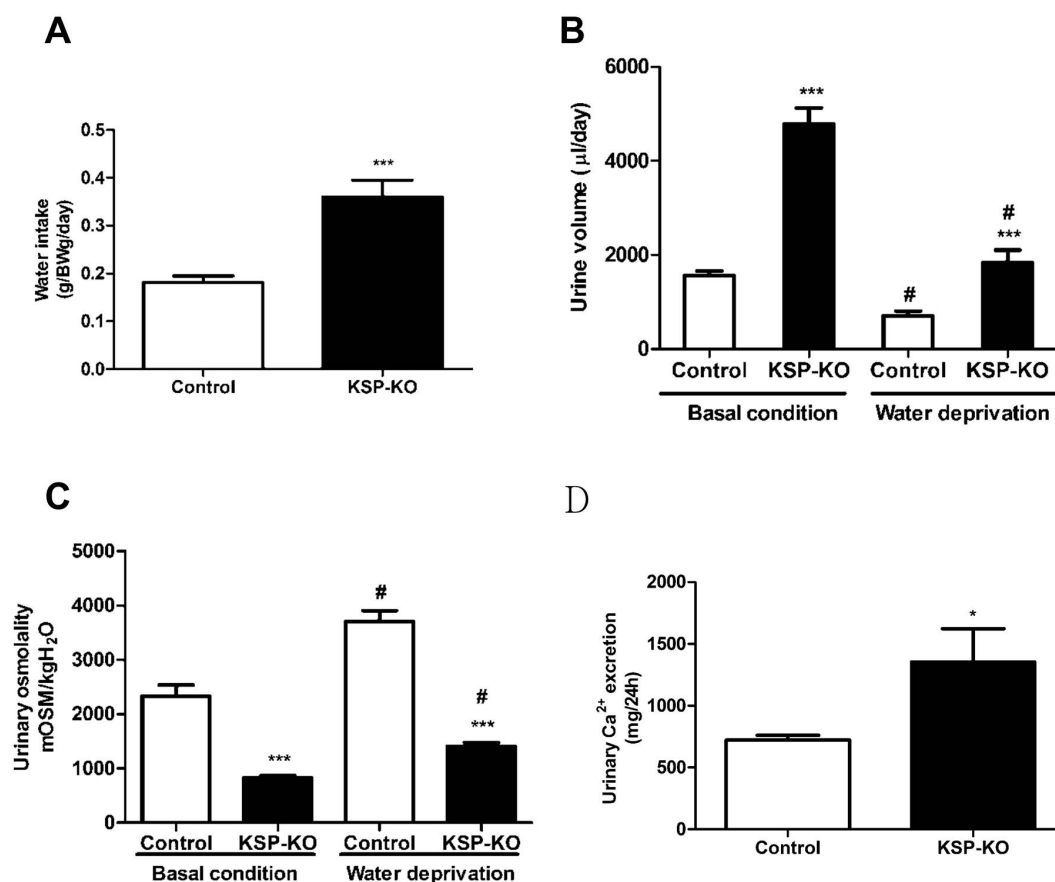


【目的】 PMCA1 は腎尿細管で高発現であるが、その病態生理学的意義についてはほとんど分かっていない。本研究では、腎障害モデル動物をもちいて腎 PMCA1 の発現調節を検討し、さらに、腎尿細管特異的 PMCA1 欠損マウスをもちいて、腎における PMCA1 の機能的意義を明らかにした。

【方法】 腎障害モデルマウスとして、慢性持続 Angiotensin II 投与マウス、5/6 腎臓摘出マウス、および片側尿管結紮マウスを作製し、腎機能低下や蛋白尿の増加、血圧上昇および腎線維化の進展に伴う、腎での PMCA1 発現調節を対照群 (Sham) と比較検討した。また、Cre-LoxP システムをもちいて遠位尿管～集合管特異的 PMCA1 欠損マウス (KSP-KO) を作製し、その表現型を正常マウスと比較検討した。

【結果】 5/6 腎摘出は糸球体濾過量の低下をもたらしたが、血圧および腎 PMCA1 発現には影響をあたえなかった。同様に、片側尿管結紮は腎線維化をもたらしたが、血圧および腎 PMCA1 発現には影響をあたえなかった。一方、慢性持続 Angiotensin II 投与により、血圧上昇およびアルブミン尿の増加とともに腎 PMCA1 発現量は増加した。KSP-KO では、野生型マウスと比較して、腎機能や血圧は同等であるものの、高 Ca 尿症、多尿および尿濃縮力障害を認めた。飲水制限下でも同様の所見を認め、さらに、KSP-KO ではパソプレッシンに対する反応性の低下、plasma membrane での AQP2 発現レベルが減少していた。

遠位尿管での PMCA1 欠損による尿濃縮力障害および高カルシウム尿症



\* $P < 0.05$  vs control, \*\*\* $P < 0.01$  vs control

# $P < 0.01$  vs basal condition